



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZ ÉS BIOMÉRNÖKI KAR**

TDK-dolgozat

Sejtosztódásgátló hatású, foszfintartalmú vindolin- és krizinszármazékok előállítása

Készítette: **Halmi Mónika** MSc hallgató
Témavezető: **Dr. Keglevich Péter** egyetemi adjunktus
Konzulens: **Dr. Hazai László** egyetemi magántanár

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

Budapest, 2023

Tartalomjegyzék

1. Rövidítésjegyzék.....	5
2. Bevezetés	6
3. Célkitűzés.....	8
4. Irodalmi áttekintés	11
4.1. Hibridek.....	11
4.2. Vindolintartalmú hibridek	13
4.2.1. Vindolin-szteroid hibridek	13
4.2.2. Vindolin-piperazin és vindolin-morfolin hibridek	14
4.2.3. Vindolin-aminosav hibridek.....	15
4.2.4. Vindolin-triazol hibridek.....	17
4.3. Flavonoidtartalmú hibridek	17
4.3.1. Vindolin-krizin hibridek.....	17
4.3.2. Krizin-aromás acetamid konjugátumok	18
4.3.3. Krizin-aminosav hibridek.....	19
4.3.4. Krizin-kromén-spirooxindol hibridek	20
4.4. Trifenilfoszfin.....	20
4.4.1. TPP-triterpenoid hibridek.....	22
4.4.2. Vindolin-trifenilfoszfin hibridek	23
4.4.3. Krizin-trifenilfoszfin hibrid.....	23
5. Saját munka.....	25
5.1. 17-Dezacetilvindolin (19) előállítása.....	25
5.2. 17-Dezacetilvindolin (19) észteresítése 4-brómbutánsavval (14)	25
5.2.1. Kapcsolási reakció tri- <i>p</i> -tolilfoszfínnal (6)	26
5.2.2. Kapcsolási reakció trisz(4-metoxifenil)foszfínnal (7).....	26
5.2.3. Kapcsolási reakció trisz(4-fluorfenil)foszfínnal (8).....	26
5.2.4. Kapcsolási reakció triciklohexilfoszfínnal (9)	27
5.2.5. Kapcsolási reakció difenil(2-metoxifenil)foszfínnal (10)	27
5.2.6. Kapcsolási reakció trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfínnal (11).....	28
5.3. 17-Dezacetilvindolin (19) észteresítése 5-brómpentánsavval (15)	28
5.3.1. Kapcsolási reakció tri- <i>p</i> -tolilfoszfínnal (6)	29
5.3.2. Kapcsolási reakció trisz(4-metoxifenil)foszfínnal (7).....	29
5.3.3. Kapcsolási reakció trisz(4-fluorfenil)foszfínnal (8).....	30

5.3.4.	Kapcsolási reakció triciklohexilfoszfínnal (9)	30
5.4.	A 17-dezacetilvindolin (19) kapcsolása trifenilfoszfínnal (5) merevebb linkereken keresztül.....	31
5.4.1.	17-Dezacetilvindolin (19) észteresítése 4-brómmetilbenzoesavval (16)	31
5.4.2.	TPP alkilezése a 54 konjugátummal	32
5.4.3.	3-Brómpropiolsav (17) előállítása.....	32
5.4.4.	17-Dezacetilvindolin (19) észteresítése 3,3-dibrómakrilsavval (56)	33
5.4.5.	Kapcsolási reakció trifenilfoszfínnal (5)	33
5.5.	Krizin (4) mono-O-alkilezése 1,4-dibrómbutánnal (20).....	34
5.5.1.	Kapcsolási reakció tri- <i>p</i> -tolilfoszfínnal (6)	35
5.5.2.	Kapcsolási reakció trisz(4-metoxifenil)foszfínnal (7).....	35
5.5.3.	Kapcsolási reakció trisz(4-fluorfenil)foszfínnal (8).....	36
5.5.4.	Kapcsolási reakció triciklohexilfoszfínnal (9)	36
5.5.5.	Kapcsolási reakció difenil(2-metoxifenil)foszfínnal (10)	37
5.5.6.	Kapcsolási reakció trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfínnal (11).....	37
5.5.7.	Kapcsolási reakció tri-(<i>o</i> -tolil)foszfínnal (12).....	38
5.5.8.	Kapcsolási reakció difenil-2-piridilfoszfínnal (13)	38
5.6.	Biológiai eredmények.....	39
5.6.1.	Egy dózisú vizsgálatok eredményei	40
5.6.2.	Öt dózisú vizsgálatok eredményei.....	41
6.	Kísérleti rész	48
6.1.	17-Dezacetilvindolin (19) szintézise	48
6.2.	17-Dezacetilvindolin (9) észteresítése 4-brómbutánsavval (14)	49
6.3.	4-Brómbutánsavval észteresített vindolinszármazék (42) kapcsolása tri- <i>p</i> -tolilfoszfínnal (6)	49
6.4.	4-Brómbutánsavval észteresített vindolinszármazék (42) kapcsolása trisz(4-metoxifenil)foszfínnal (7).....	50
6.5.	4-Brómbutánsavval észteresített vindolinszármazék (42) kapcsolása trisz(4-fluorfenil)foszfínnal (8)	52
6.6.	4-Brómbutánsavval észteresített vindolinszármazék (42) kapcsolása triciklohexilfoszfínnal (9)	53
6.7.	4-Brómbutánsavval észteresített vindolinszármazék (42) kapcsolása difenil(2-metoxifenil)foszfínnal (10).....	54
6.8.	4-Brómbutánsavval észteresített vindolinszármazék(42) kapcsolása trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfínnal (11)	55
6.9.	17-Dezacetilvindolin (19) észteresítése 5-brómpentánsavval (15)	57

6.10.	5-Brómpentánsavval észterezett vindolinszármazék (35) kapcsolása tri- <i>p</i> -tolilfoszfínnal (5)	57
6.11.	5-Brómpentánsavval észterezett vindolinszármazék (35) kapcsolása trisz(4-metoxifenil)foszfínnal (6)	58
6.12.	5-Brómpentánsavval észterezett vindolinszármazék (49) kapcsolása trisz(4-fluorfenil)foszfínnal (8)	60
6.13.	5-Brómpentánsavval észterezett vindolinszármazék (49) kapcsolása triciklohexilfoszfínnal (9)	61
6.14.	17-Dezacetilvindolin (19) észterezése 4-brómmetilbenzoesavval (16)	62
6.15.	A 55 foszfóniumsó előállítása	63
6.16.	3,3-Dibrómakrilsav (56) előállítása	65
6.17.	17-Dezacetilvindolin (19) észterezése 3,3-dibrómakrilsavval (56)	65
6.18.	TPP (5) alkilezése a 57 konjugátummal	66
6.19.	Krizin (4) mono- <i>O</i> -alkilezése 1,4-dibrómbutánnal (20)	68
6.20.	7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása tri- <i>p</i> -tolilfoszfínnal (6)	68
6.21.	7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása trisz(4-metoxifenil)foszfínnal (7)	69
6.22.	7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása trisz(4-fluorfenil)foszfínnal (8)	70
6.23.	7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása triciklohexilfoszfínnal (9)	71
6.24.	7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása difenil-(2-metoxifenil)foszfínnal (10) ...	73
6.25.	7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfínnal (11)	73
6.26.	7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása tri-(<i>o</i> -tolil)foszfínnal (12)	74
6.27.	7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása difenil-2-piridilfoszfínnal (13)	75
7.	Összefoglalás	77
8.	Köszönetnyilvánítás	80
9.	Irodalomjegyzék	81

1. Rövidítésjegyzék

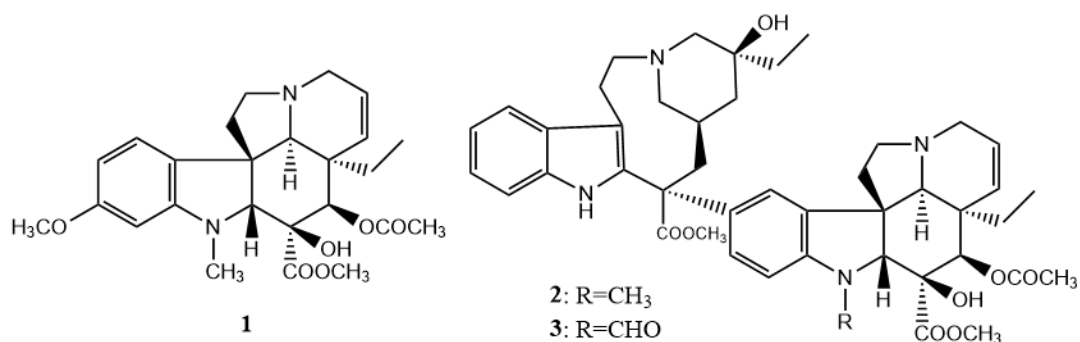
AgNO ₃	ezüst-nitrát
Ar	argon
CH ₃ CN	acetonitril
DCC	<i>N,N</i> -diciklohexilkarbodiimid
DKM	diklórmétán
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
ekv.	ekvivalens
<i>GI</i> ₅₀	50%-os sejtnövekedésgátláshoz tartozó korrigált koncentráció
GPR	growth percentage rate (növekedési százalék)
HRMS	nagyfelbontású tömegspektrometria
<i>IC</i> ₅₀	sejtnövekedést 50%-ban gátló koncentráció
IR	infravörös
KBr	kálium-bromid
<i>LC</i> ₅₀	50%-os sejthalálhoz tartozó koncentráció
MeOH	metanol
Na ₂ CO ₃	nátrium-karbonát
NBS	<i>N</i> -brómszukcinimid
NCI	National Cancer Institute
NEt ₃	trietyl-amin
NIH	National Institutes of Health
NMR	mágneses magrezonancia
<i>R</i> _f	retenciós faktor
SOCl ₂	tionil-klorid
TGI	teljes növekedésgátláshoz tartozó koncentráció
TPP	trifenilfoszfin
vízm.	vízmentes
VRK	vékonyréteg-kromatográfia

2. Bevezetés

Az utóbbi évtizedekben a daganatos megbetegedésekkel összefüggő halálozási arány csökkent, ennek ellenére így is a vezető halálokok közé tartozik világszerte. A rák elleni küzdelem nehézségét a biológiai összetettsége okozza [1].

A rák kezelésére többféle módszert is kifejlesztettek, ilyen a kemoterápia, sugárkezelés, valamint a sebészeti beavatkozás. A gyógyszeres kezelés esetén a vegyületek tumorokkal szembeni szelektivitásának hiányából fakadóan korlátozottak a hatékony terápiás eljárások. Az egyféle gyógyszert alkalmazó kezelések nem bizonyultak hatékonyak hosszútávon, ezért a vegyületek kombinációjával is próbálkoztak a kutatók. Napjainkban újra népszerű stratégia a hibrid gyógyszerek fejlesztése, melyek megoldást jelenthetnek a kombinációs terápiák hátrányaira [2].

A hibridek több aktív szerkezeti egységet tartalmaznak. Előnyük, hogy az egyes farmakofórok eltérő receptorokhoz képesek kapcsolódni, így egyszerre több helyen képesek kiváltani biológiai hatásukat. Ezen kívül alacsonyabb toxicitás jellemezheti őket, jobb farmakokinetikával rendelkezhetnek és könnyebben formulázhatóak. Ezeket a tulajdonságokat használják ki a gyógyszerkutatásban [3].



1. ábra: Vindolin (1), vinblasztin (2), vinkrisztin (3)

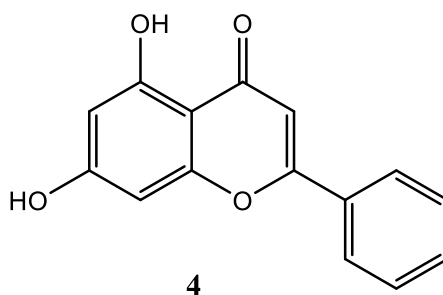
Bizonyos másodlagos növényi metabolitok, mint például az alkaloidok, hatékonyak bizonyultak a rákkutatás terén. Így egy potenciális hibrid molekula kiindulási alapja lehet a vindolin (1) (1. ábra), mely a *Vinca* alkaloidok csoportjába tartozik, viszont önmagában nem rendelkezik daganatellenes hatással. A *Vinca* alkaloidokat először az 1950-es években izolálták a Madagaszkáron őshonos rózsás meténgből (*Catharantus roseus*). Két képviselőjük a vinblasztin (2), valamint a vinkrisztin (3) (1. ábra), melyek bisindol vázzal rendelkeznek. Ezen

természetes molekulák egy vindolin (1), illetve egy katarantin monomerből épülnek fel, és a vindolin rész indol nitrogénatomjának szubsztituensében térnek el [3,4].

A vinblasztint (2) és vinkrisztint (3) a mai napig használják tumorellenes terápiák során. A vegyületek rákellenes hatását a tubulinnal való kölcsönhatása okozza, és így gátolják a mitózist a sejtosztódás metafázisban. A vinblasztint (2) és vinkrisztint (3) alkalmazzák Hodgkin-limfómák, leukémia, mellrák és hererák ellen. Sajnálatos módon több nemkívánatos mellékhatással is rendelkeznek (toxicitás, rezisztencia), valamint molekulatömegükből adódóan nehezen szívódnak fel. Általában szulfátsók formájában alkalmazzák [4,5].

A vindolin (1) jóval nagyobb mennyiségben van jelen a növényben, mint a korábban említett dimer vegyületek, viszont nem rendelkezik tumorellenes hatással. Ugyanakkor a vindolin (1) egy megfelelő természetes vagy szintetikus farmakofórral kapcsolva daganatellenes hatást mutat [6].

A flavonoidok a természetben sok helyen előforduló (gyümölcs, zöldség, virágok stb.) szintén növényi metabolitok, melyek polifenolos szerkezetűek. Ezen vegyületek széles spektrumú biológiai aktivitással rendelkeznek, köztük antibakteriális, gyulladáscsökkentő, antioxidáns és rákellenes hatással. Egyik képviselőjük a krizin (5,7-dihidroxi-flavon) (4) (2. ábra), mely megtalálható a kék golyóvirágban (*Passiflora caerulea*), a mézben, valamint a propoliszban is [7].

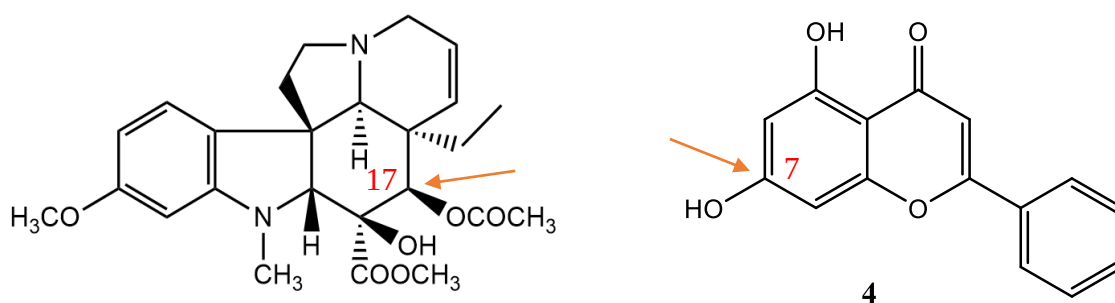


2. ábra: Krizin (4)

Vizsgálatok kimutatták, hogy a krizin (3) citotoxikus hatású azáltal, hogy stimulálja az apoptózist a sejtekben. Fontos szerepe van a tumornövekedés és a neoplaszticitás gátlásában is. Ezen előnyös tulajdonságoknak köszönhetően szintén alkalmas lehet antiproliferatív hibrid molekulák előállítására [7].

3. Célkitűzés

A kutatócsoportunk a korábbi évek során számos vindolin- és flavonoidszármazékot szintetizált sikeresen, melyek sejtosztódásgátló hatással rendelkeznek. Többek között két vindolin-trifenilfoszfin és egy krizin-trifenilfoszfin hibrid szintézisére is sor került, amelyek jelentős antiproliferatív hatást mutattak. Munkám során célom volt olyan új, foszfinszármazékokkal kapcsolt vindolin- és krizintartalmú hibridek előállítása, melyek daganatellenes hatásúak, és esetlegesen szelektívebbek vagy kevésbé mérgezőek elődeiknél.



3. ábra: A vindolin (1) 17-es és a krizin (4) 7-es helyzetű szénatomja

Első célom az volt, hogy a vindolin (1) 17-es helyzetében (3. ábra) linkert alakítsak ki. Ezért azt terveztem, hogy a 17-es pozícióban található észterfunkciót lúgos hidrolízisnek vetem alá, majd az így kapott 17-dezacetilvindolint különböző brómkarbonsavakkal acilezve kiépítem a linkert. Az így keletkező kulcsintermedierekhez trifenilfoszfin (5), szubsztituált trifenilfoszfin-származékokat és triciklohexilfoszfin (9) terveztem kapcsolni. Az általam használt foszfinszármazékok a következők voltak: tri-*p*-tolilfoszfin (6), trisz(4-metoxifenil)foszfin (7), trisz(4-fluorfenil)foszfin (8), triciklohexilfoszfin (9), difenil(2-metoxifenil)foszfin (10), trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfin (11), tri-(*o*-tolil)foszfin (12) és difenil-2-piridilfoszfin (13) (2. táblázat).

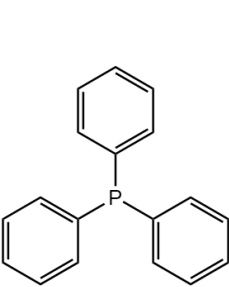
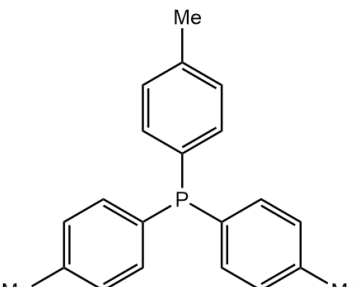
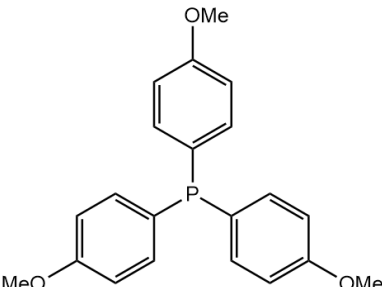
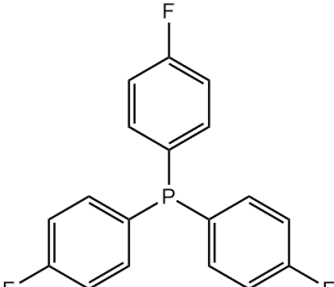
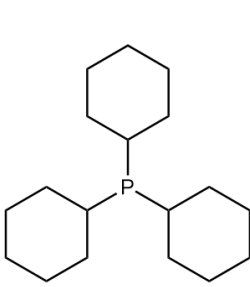
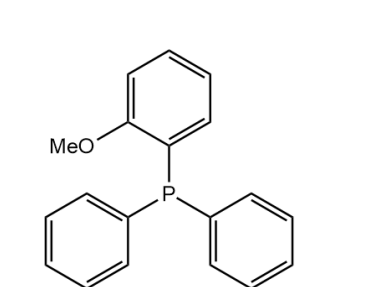
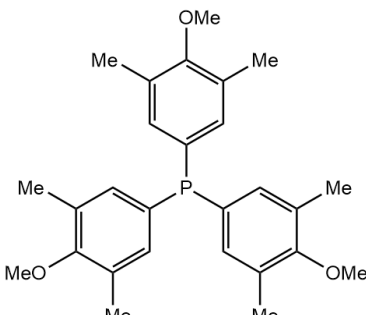
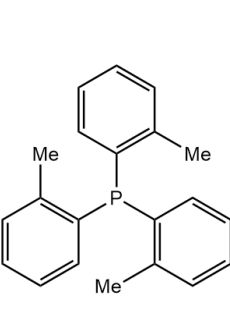
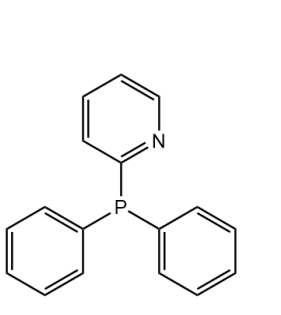
A linkerek kialakításához több különböző linkerképzőt (1. táblázat) terveztem alkalmazni. A 4-brómbutánsav (14) és az 5-brómpentánsav (15) esetén Steglich-észteressítéssel [8] kívántam kiépíteni a linkert, majd ezt követően kapcsolni a foszfinszármazékokkal. A 4-brómmetilbenzoesavat (16) savklorid intermediereken keresztül terveztem a vindolinhoz kapcsolni, ezt követően reagáltatni trifenilfoszfinnal (5). Végül 3-brómpropiolsavat (17) kívántam előállítani propiolsav (18) (4. ábra) brómozásával, majd 17-dezacetilvindolinnal (19) (4. ábra) történő Steglich-észteressítést követően az így kapott kulcsintermediert terveztem kapcsolni trifenilfoszfinnal (5).

Ezen kívül krizintartalmú hibrid molekulák előállítását is célul tűztem ki. A krizin (5,7-dihidroxi-flavon) (**4**) 7-es helyzetében (3.ábra) 1,4-dibrómbután (**20**) segítségével linkert kívántam kialakítani, majd a keletkezett intermedierhez a már korábban említett trifenilfoszfin-származékokat terveztem kapcsolni.

Az előállított foszfóniumsó végtermékek sejtosztódásgátló hatását az amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet (NCI) által terveztük vizsgálni.

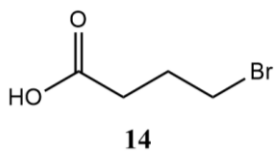
1. táblázat: Kapcsolni kívánt foszfinszármazékok

Kapcsolni kívánt foszfinszármazékok:

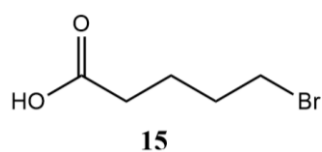
 5 trifenilfoszfin	 6 tri-<i>p</i>-tolilfoszfin	 7 trisz(4-metoxifenil)foszfin
 8 trisz(4-fluorfenil)foszfin	 9 triciklohexilfoszfin	 10 difenil(2-metoxifenil)foszfin
 11 trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfin	 12 tri-<i>o</i>-tolil)foszfin	 13 difenil-2-piridilfoszfin

2. táblázat: Tervezett linkerképzők

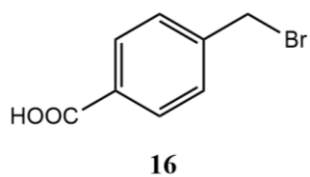
Tervezett linkerképzők vindolin esetén:



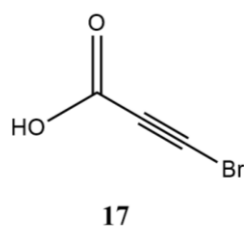
4-brómbutánsav



5-brómpentánsav

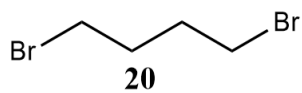


4-brómmetilbenzoesav

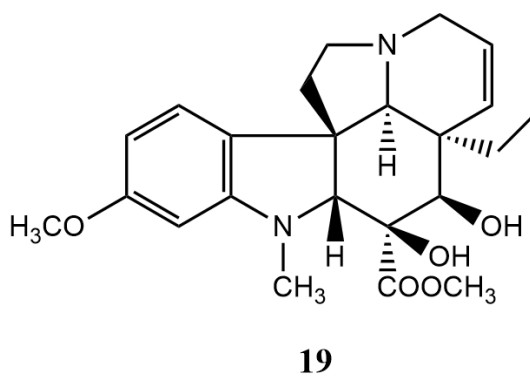
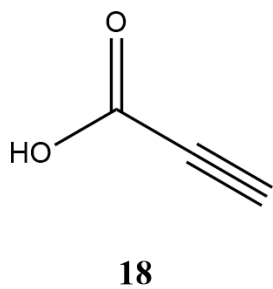


3-brómpropiolsav

Linkerképző krizin esetén:



1,4-dibrómbután



4. ábra: Propiolsav(**18**), 17-dezacetilvindolin(**19**)

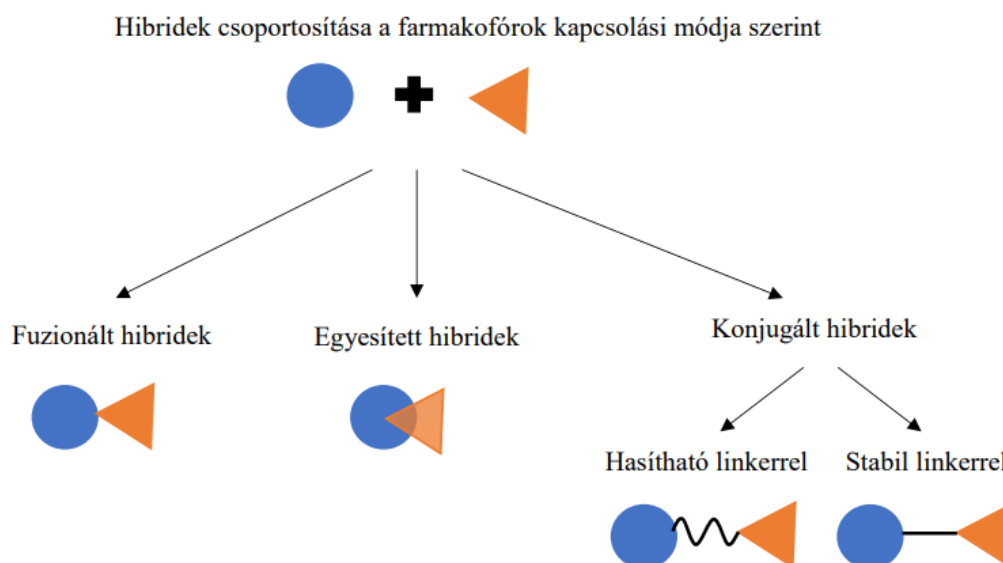
4. Irodalmi áttekintés

4.1. Hibridek

A gyógyszerkutatás nagy kihívást jelent az emberiség számára mind tudományos, mind gazdasági oldalról megközelítve. A fejlesztések több éven keresztül zajlanak, ezenkívül hatalmas beruházási költségeket vesz igénybe. A klinikai használatban lévő gyógyszerek közel fele természetes eredetű, vagyis a természetben megtalálható vegyületek előnyös tulajdonságait használják ki a gyógyszerfejlesztések során. Emellett számítógépes kombinatorikus módszerekkel javítják a gyógyszerek tulajdonságait [9].

A növényi kivonatok számos bioaktív komponensét már izolálták és azonosították. Ebből fakadóan a kutatók a jól ismert vegyületekre összpontosítanak, figyelve kölcsönhatásukat a szervezetben előforduló molekulákkal. Ezért az utóbbi időben ismét nagy figyelmet fordítanak a hibridizációs stratégiáknak. A molekuláris hibridizáció hatékony megközelítést jelenthet új, többfunkciós vegyületek kialakítására. A gyógyszertervezésben alkalmazott hibrid stratégia alternatívát jelenthet a két vagy több hatóanyag egy tablettába történő együttes formulálására, valamint a klasszikus „koktéltérápiára”, mely néhány hatóanyag keverékben történő beadásán alapul. Ezek mellett célja kedvezőbb biológiai hatékonyságú farmakológiai aktivitást létrehozni [10].

A hibridizációt racionális gyógyszertervezési stratégiának is nevezik, amely során biológiailag aktív vegyületeket vagy ezek alegységeit egyesítik egy molekulában. A többcélú hibridek tervezése során több szempontot kell figyelembe venni. Először is megfelelően kell kiválasztani a farmakofórokat összekötő linkert, ha van linker, és vizsgálni kell ezen linker biológiai aktivitását. Ezt követően meg kell tartania az egyes farmakofórok hatásmechanizmusát, célponthoz való affinitását, valamint el kell kerülni a más kötőhellyel való kölcsönhatást a mellékhatások elkerülése érdekében [11-13]. Ezek mellett pedig egyszerűbb farmakokinetikai profillal kell rendelkeznie, amely megkönnyíti a gyógyszerfejlesztés folyamatát. A farmakofórok kapcsolódása szerint 4 csoportra bonthatók a hibrid vegyületek: konjugált hibridek (hasítható és nem hasítható linkerrel); fuzionált hibridek és egyesített hibridek (5. ábra) [14].



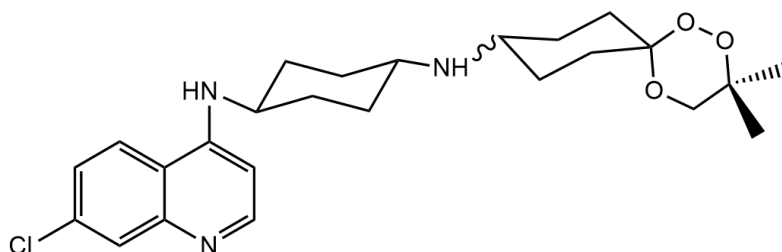
5. ábra: Hibridek csoportosítása

A farmakofórok kapcsolódhatnak stabil, nem hidrolizálható linkereken keresztül, valamint hasítható linkerekkel, mint például észter- vagy amidkötésen keresztül. Fuzionált hibridek esetén az alegységek az egyes molekulák egy-egy funkciós csoportján keresztül érintkeznek. Az egyesített hibridek a két gyógyszerfarmakofór átfedésével alakíthatók ki, melyeknek farmakológiai tulajdonsága megmarad, de eltérő kémiai szerkezettel rendelkeznek [14]. Csoportosíthatjuk még a hibrideket az elemek és a linkerek száma szerint, valamint a kapcsolódási mód szempontjából is [10]. Ezen kívül megkülönböztetjük a monomereket eredetük szerint, mégpedig lehetnek természetes, szintetikus vagy vegyes hibridek. Célterületük is változhat az egyes farmakofóroknak, lehetnek azonos területek vagy egymástól függetlenek [15].

A hibrid molekulák egyéb, gyógyszerekkel kapcsolatos problémákra is megoldást adtak. Javították a biológiai hozzáférhetőséget, a sejtmembránon keresztül történő szállítást, valamint megvédték a hatóanyagot az enzimatis leomlással szemben. Ezeken kívül minimalizálhatják a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokat, valamint csökkenthetik a gyógyszerrezisztencia kockázatát [15].

Sikeres és tipikus példának tekinthető egy maláriaellenes gyógyszer kifejlesztése. Ebben a hibrid molekulában egy 1,2,4-trioxán egység kapcsolódik egy 4-aminokinolin részhez linkeren keresztül, kovalens kötással. Mindkét farmakofór képes kölcsönhatásba lépni a hem célpontjával, így mint egy „kétélű kard” alkalmazható a terápiák során. Az egyik előállított

képviselő a trioxakin PA1103-SAR116242 (**21**) (6. ábra), amely preklinikai fejlesztés alatt áll a szövődménymentes malária kezelésére. A **21** trioxakint a *P. falciparum* különböző származékai elleni szűréseknek vetették alá, ahol azt kapták eredményül, hogy IC_{50} értéke 7 és 24 nM között van. A fejlesztést a Palumed, valamint az Sanofi végezte [16-19].



21

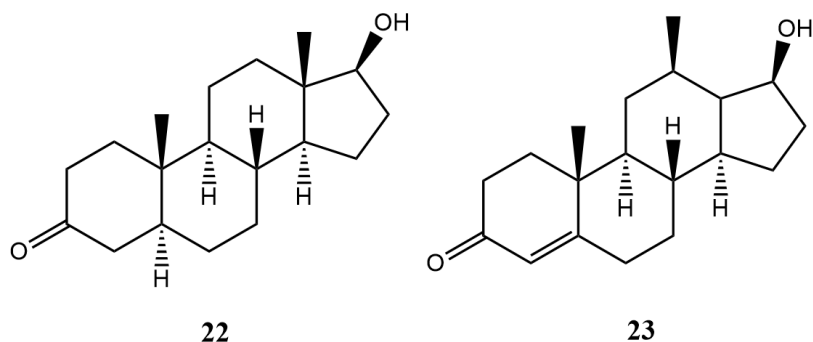
6. ábra: Trioxakin PA1103-SAR116242

4.2. Vindolintartalmú hibridek

A korábban említett vindolin (**1**) önmagában nem rendelkezik antiproliferatív tulajdonsággal, viszont megfelelő természetes vagy szintetikus farmakofórokkal kapcsolva sejtsztódásgátló hatású vegyületek alakíthatók ki. Kutatócsoportunk korábban sikeresen előállított vindolintartalmú hibrideket, melyek során a vindolint (**1**) többek között szteroidokkal, *N*-heterociklusokkal, aminosavakkal és trifenilfoszfínnal (**5**) kapcsolták [20].

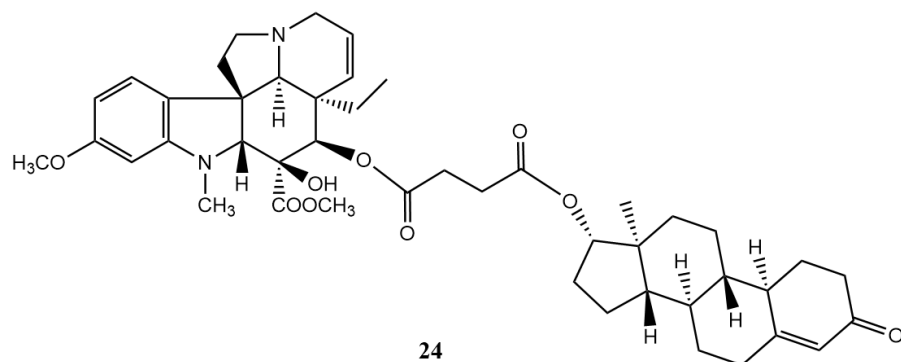
4.2.1. Vindolin-szteroid hibridek

Bizonyos szteroidok és származékaik rákellenes hatással bírnak, mint például a 5 α -dehidrotesztoszteron (**22**), valamint a 19-nortesztozsteron (**23**) (7. ábra), melyeket emlőrák ellen alkalmaztak. Kutatócsoportunk a két vegyületet felhasználva új vindolinszármazékokat állított elő, melyhez linkerképzőként borostyánkősav-anhidridet alkalmaztak. A szteroidokat a 17-dezacetilvindolinhoz (**19**), valamint a 10-aminovindolinhoz kapcsolták, ezzel 4 új hibrid molekulát eredményezve [6].



7. ábra: Szteroidok

Az összes előállított vegyület jelentős daganatellenes hatást mutatott. A **24** vegyület (8. ábra) a vizsgálatok során jelentős antiproliferatív hatást mutatott a vastagbélrák (COLO 205 sejtvonalon) és melanóma (SK-MEL-2 és SK-MEL-5) esetén, valamint mérsékelt hatással rendelkező leukémia (HL-60(TB)), központi idegrendszerre ható rák (SF-539), melanóma (UACC-62), petefészekrák (IGROV1) és emlőrák esetén (MDA-MB-231/ATCC és MDA-MB-468). A vizsgálatok kimutatták, hogy a 17-es pozícióban történő kapcsolás előnyösebb, mint a 10-es helyzetű, valamint a 19-nortesztozteron (**23**) esetén nagyobb daganatellenes hatás mutatkozott [6].



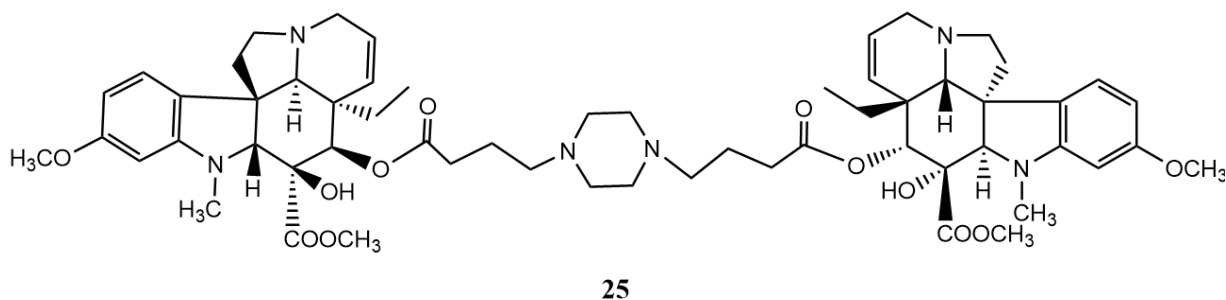
8. ábra: 19-Nortesztozteronnal kapcsolt vindolin hibrid

4.2.2. Vindolin-piperazin és vindolin-morfolin hibridek

A piperazinszármazékok számos biológiai aktivitással rendelkeznek, többek között maláriaellenes, antipszichotikus és antidepresszáns hatásuk is ismert. A morfolinszármazékok is előnyösek a gyógyszerkutatás területén, mivel gyulladáscsökkentő, fájdalomcsillapító és daganatellenes hatással bírhatnak [5].

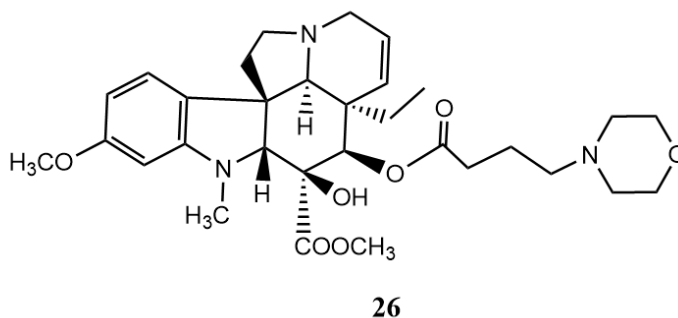
Kutatócsoportunknak sikerült előállítani több vindolin-piperazin hibrid molekulát. Ehhez a 17-dezacetilvindolint (**19**) O-acilezték 4-brómbutánsavval (**14**), majd az így kapott

intermediert reagáltatták piperazinnal. Ebben az esetben termékként egy dimert **(25)** (9. ábra) kaptak, mivel a piperazin mindkét nitrogénatomjához kapcsolódott egy-egy vindolin-egység. A szintetizált molekulát nőgyógyászati tumoros sejtvonalakon tesztelték (HeLa és SiHa (méhnyakrák), illetve MCF-7 és MDA-MB-231 (mellrák)). Az eredmények azt mutatták, hogy a vegyület antiproliferatív hatással rendelkezik, és ígéretesnek tekinthető a méhnyakrák és emlőrákbizonyos típusai ellen [5,21].



9. ábra: Vindolin-piperazin hibrid

A piperazinhoz hasonlóan morfolinnal is reagáltatták a 17-dezacetilvindolin **(19)** 4-brómbutánsavval **(14)** acilezett származékát (10. ábra). A kapott vegyületet **(26)** a korábban említett 4 nőgyógyászati rákos sejtvonalon tesztelték, viszont ezen molekula nem mutatott daganatellenes hatást [21].

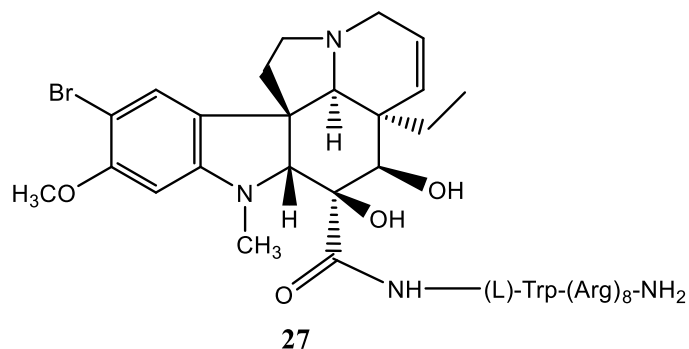


10. ábra: Vindolin-morfolin hibrid

4.2.3. Vindolin-aminosav hibridek

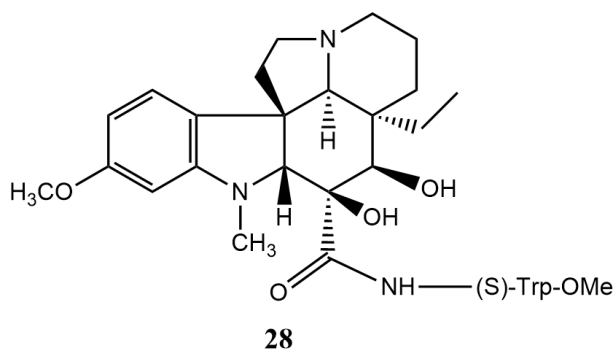
Az oligoarginin, hordozópeptidek képesek kovalensen kapcsolt vegyületeket közvetlenül bejuttatni a rákos sejtekbe, ezzel célzott terápiát lehetővé téve. Ezen tulajdonságát kihasználva Bánóczi és munkatársai a 10-brómvindolin (L)- és (D)-triptofán-metilészter származékait kapcsolták oligoargininhez (tetra-, hexa- és oktapeptidek) *N*-terminálisán keresztül. A kapott vegyületeket rákos sejteken tesztelték. Az eredmények azt mutatták, hogy az oligoargininnel való konjugálás növelte a vegyületek citotoxikus hatását. A legnagyobb

aktivitást az oktaargininnel való konjugáció (10-Br-17-dezacetilvindolin-(L)-Trp-Arg₈ (**27**) (11. ábra)) mutatta. A hibrid molekula *in vitro* daganatellenes hatást fejtett ki humán leukémia (HL-60) és mellrák (MDA-MB-231 és MCF-7) sejteken. Ezen kívül megnövekedett aktivitást mutatott P388 és C26 tumorsejtek esetén is. Azt is kimutatták, hogy egyes esetekben (P388 leukémia sejtek) csak az (L)-izomer fejtett ki aktív hatást [22].



11. ábra: 10-Bróm-17-dezacetilvindolin-(L)-triptofán-oktaarginin hibrid

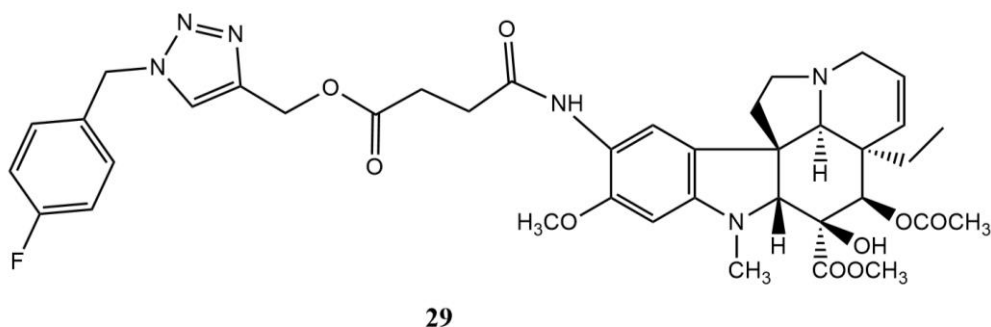
Kutatócsoportunk további vindolin-aminosav hibrideket is előállított. A vindolint (**1**), a 14,15-dihidrovindolint és a 14,15-ciklopropanovindolint (L)- és (D)-triptofán-metil-észterrel kapcsolták. A reakciók során a peptidkémiából ismert azidos kapcsolást alkalmazták a vindolin és az aminosav-észter összekapcsolásakor. Az előállított hibrdek HL-60 humán leukémiai sejtek *in vitro* citosztázisára gyakorolt hatását elemezték. A legnagyobb aktivitást a **28** vegyület (12. ábra) mutatta ($IC_{50}=27,5\pm1,5$). A vizsgálatokból megállapították, hogy a brómatom jelenléte csökkentette a citotoxikus aktivitást. A 14 és 15-ös szénatomok között egyszeres kötést tartalmazó származék hatásosabbnak bizonyult, mint a telítetlen, emellett a ciklopropángyűrű jelenléte is csökkentette az aktivitást. Az L- és D-Trp-metilészter párok citosztatikus aktivitását összehasonlítva nem mutatkozott jelentős különbség [23].



12. ábra: Vindolin-aminosav-észter hibrid

4.2.4. Vindolin-triazol hibridek

Az 1,2,3-triazolgyűrűt és származékait tartalmazó vegyületek több előnyös biológiai hatással rendelkeznek, ilyen például a rákellenes, gombaölő, antibakteriális, HIV-, tuberkolózis-, és maláriaellenes hatás. Ezen felül a vegyületeknek egyéb kedvező tulajdonságaik is vannak, többek között mérsékelt dipólus karakter, rigiditás, *in vivo* körülmények közötti stabilitás, illetve hidrogén kötések kialakítására való hajlam, mely előnyös lehet oldhatóság és biológiai megkötődés szempontjából is. Kutatócsoportunk a triazolgyűrűt click-reakcióval alakította ki a vindolin (**1**) 10-es helyzetében [24]. A biológiai vizsgálatokból megállapították, hogy az így nyert triazolszármazék (**29**) (13. ábra) nem javította a vindolin hatékonyságát a sejtosztódásgátlás terén.



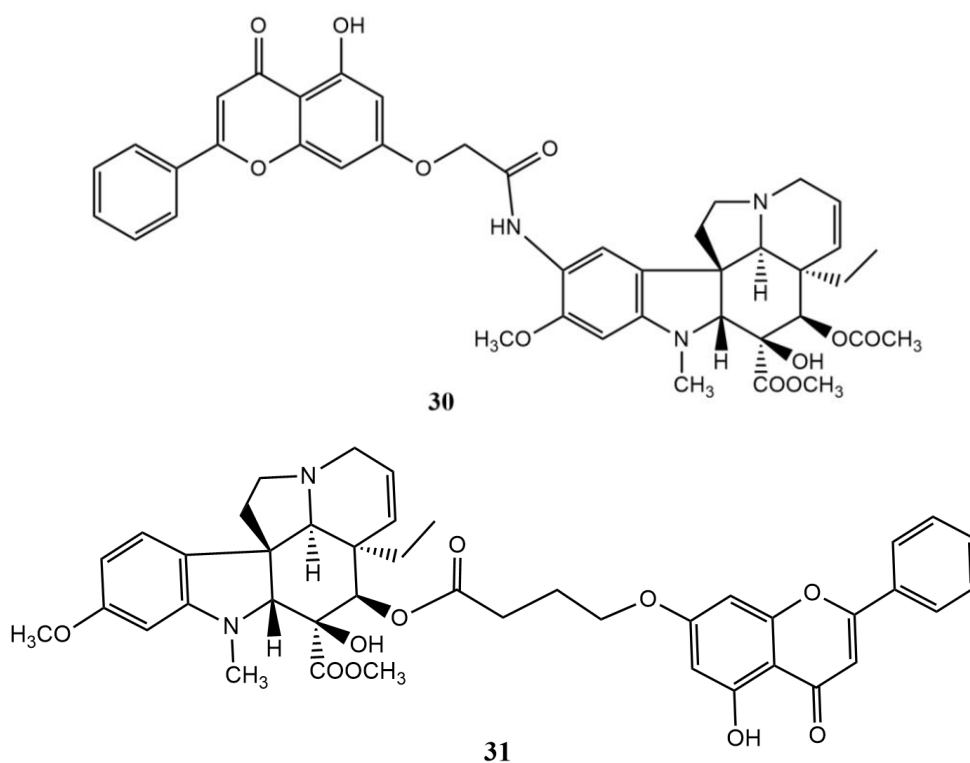
13. ábra: Vindolin-triazol hibrid

4.3. Flavonoidtartalmú hibridek

A flavonoidok a már korábban említett előnyös tulajdonságaiból adódóan alkalmasak lehetnek a rákterápiában való felhasználásra. Kutatócsoportunk ezen ismeretek alapján több krizintartalmú hibrid molekulát is sikeresen elő tudott állítani.

4.3.1. Vindolin-krizin hibridek

Kutatócsoportunk egy új vindolin-krizin hibrid molekula szintézisére tett kísérletet. Elsőként a vindolinból (**1**) 10-aminovindolint állítottak elő, majd ezt követően a krizint (**4**) etil-brómacetáttal *O*-alkilezték és végül elhidrolizálták az észtercsoportot. A két intermediert egymással reagáltatva megkapták a kívánt terméket (**30**) (14. ábra)



14. ábra: Vindolin-krizin hibridek

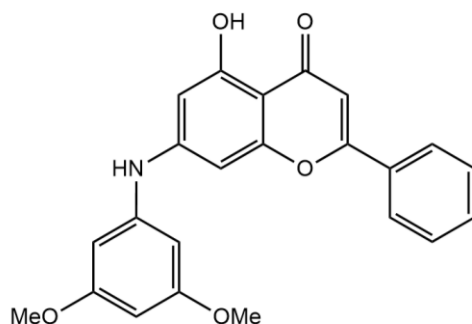
A vindolin 17-es helyzetében is kívánták kapcsolni a krizint. A 17-dezacetilvindolint (**19**) 4-brómbutánsavval (**14**) észterestették, majd az így kapott molekulát reagáltatták krizinnel (**4**), így a **31** hibridhez jutottak (14. ábra) [3].

A kapott vegyületeket 60 különböző rákos sejtvonalon tesztelték. Összességében elmondható, hogy az egydózisú vizsgálat során a **30** vegyület több sejtvonalon is kiugró sejthalált tudott okozni. A **30** hibrid rákellenes hatása nagymértékben korrelál az alkalmazott dózissal, ami szelektivitást okozhat a rosszindulatú daganatok és az egészséges sejtek között [3].

4.3.2. Krizin-aromás acetamid konjugátumok

A krizin (**4**) 7-es pozíciójának módosítását különböző aromás acetamidokkal is elvégezték, mely során Smiles-átrendeződéssel 7-amino-krizin származékokat szintetizáltak. A krizint (**4**) elsőként a 7-es pozíciójában *N*-fenil-klór-acetamidokkal kapcsolták. A reakciót magasabb hőmérsékleten is elvégezték, mely során Smiles-átrendeződés történt. Az elektronszívó szubsztituenseket tartalmazó vegyületek esetén a Smiles-átrendeződést egy második nukleofil aromás szubsztitúció követte. Összességében több vegyület is antiproliferatív hatást mutatott. Közülük a legjelentősebb a **32** vegyület (15. ábra) volt, mely

nanomoláris tumorelleses aktivitást mutatott az emlőrák MCF7 sejtvonalán ($GI_{50} = 30 \text{ nM}$) és a vastagbélrák HCT-15 sejtvonalán ($GI_{50} = 60 \text{ nM}$) [25].

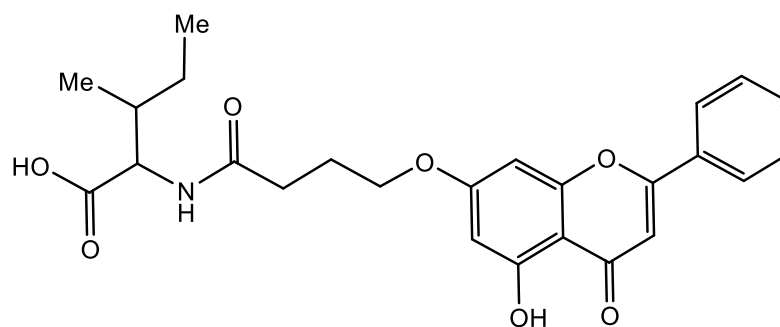


32

15. ábra: 7-Aminokrizin-származék

4.3.3. Krizin-aminosav hibridek

Song és társai krizin-aminosav hibridmolekulák előállításával foglalkoztak, melyeket gyomorrák ellen kívántak megvizsgálni. A krizinen (**4**) elsőként linkert alakítottak ki etil-brómacetát vagy etil-4-bróm-butirát alkalmazásával, ezt követően hidrolízist hajtottak végre. Az intermediereket 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloriddal (EDCI) és *N*-hidroxibenzotriazollal (HOBT) reagáltatták. Következő lépésben a kapott aktív észtereket aminosav-metil-észter-hidrokloriddal kezelték *N,N*-diizopropil-etil-amin jelenlétében, és így kapták meg a termékeket. Végül a kapott vegyületeket elszappanosítás után is vizsgálták. A vegyületek antiproliferatív hatását humán gyomorrák MGC-803 sejteken vizsgálták. Az eredmények azt mutatták, hogy több vegyület is mérsékelt fokú rákellenes aktivitást mutatott, így elmondható, hogy az aminosavak képesek voltak növelni a tumorelleses hatást. A vegyületek rákellenes hatásának molekuláris mechanizmusa a legtöbb esetben az apoptózisra volt visszavezethető. Az eredmények azt mutatták, hogy a **33** vegyület (16. ábra) 9,73-ról 52,12%-ra növelte az apoptotikus sejtek százalékos arányát, ami arra utalt, hogy a **33** hibrid dózisfüggő módon indukálhatja az MGC-803 sejtek apoptózist. Végül elmondható, hogy a **33** vegyület mutatta a legerősebb gátló hatást 3,78 $\mu\text{mol/l}$ IC_{50} értékkel [26-27].

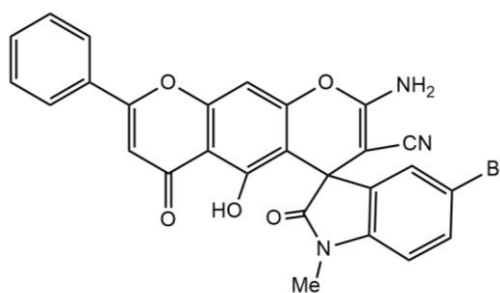


33

16. ábra: Krizin-aminosav hibrid

4.3.4. Krizin-kromén-spirooxindol hibridek

Zhang-nak és társainak sikerült új, szerkezetileg változatos krizinkromén-spirooxindol hibridek osztályát megtervezni és szintetizálni. Értékelték az újonnan előállított vegyületek *in vitro* rákellenes hatását, és néhány vegyület erősebb antiproliferatív aktivitást mutatott humán tüdőrák sejtvonal (A549, H1299), humán leukémia sejtvonal (K562) és humán prosztatatrák sejtvonal (PC-3) ellen, mint a pozitív kontroll krizin (4). A 34 vegyületnek (17. ábra) volt a legmagasabb citotoxicitása az A549 ($IC_{50} = 3.15 \pm 0.51 \mu M$) sejtekkel szemben. Az előzetes mechanizmusvizsgálatok kimutatták, hogy a 34 hibrid jelentősen gátolhatja az A549 kolónia kialakulását és megváltoztathatja a sejt morfológiáját úgy, hogy sejtapoptózist indukáljon [28].



34

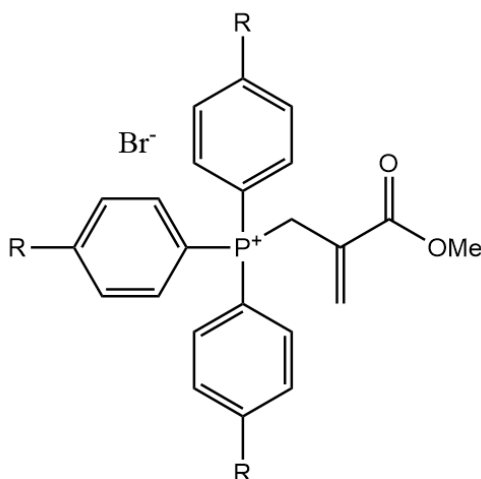
17. ábra: Krizin-kromén-spirooxindol hibrid

4.4. Trifenilfoszfin

A rákos sejtek megtámadására az egyik lehetőség a gyógyszerhatóanyag mitokondriumba való bejuttatása. Ehhez 4 fő stratégiát dolgoztak ki: lipofil kationok alkalmazása, sejtbehatoló peptidek alkalmazása, nanorészecskék felhasználása, valamint fizikai behatolás. Közülük a leggyakrabban alkalmazott módszer a lipofil kationok alkalmazása [29].

A trifenilfoszfónium (TPP^+) alapú kationok hidrofób felülettel rendelkeznek, és könnyen átdiffundálhatnak a belső membránon. Emellett kimutatták, hogy a TPP^+ -kationok képesek lokalizálódni a mitokondrium mátrixban, a citoplazmához képest 1000-szeres koncentrációban [30]. Mivel a rákos sejtek megnövekedett mitokondriális és plazmamembrán potenciállal rendelkeznek az egészséges sejtekhez képest, így a TPP^+ -kation alkalmas lehet szelektív sejthalált okozni [31]. Magáról a TPP^+ -kationról azt feltételezték, hogy nem mutat jelentősebb biológiai aktivitást, azonban a foszfolipidekhez való nagy affinitása megzavarhatja a membrán integritását. A TPP^+ -származékok negatív hatást gyakorolnak a légzési lánc komplexekre, a mitokondriális membránpotenciálra és az ATP-szintézisre, továbbá ezek a hatások a TPP^+ hidrofobicitásának növelésével fokozhatók [32].

A korábban említett kedvező tulajdonságok miatt Gardner és társai metil-2-(brómmetil)-akrilátból és aril-foszfínokból származó foszfóniumsókat szintetizáltak és vizsgáltak. A kapott foszfóniumsó-származékokat *in vitro* sejtproliferáció-gátló tulajdonságaik szempontjából több tumorsejtvonalon értékelték. Megállapították, hogy a trisz(4-metilfenil)-foszfóniumsó (**35**) és a trisz(4-metoxifenil)-foszfóniumsó (**36**) bizonyult a leghatásosabbnak (18. ábra). Arra következtettek, hogy a tolil- és metoxicsoport elektrondonor jellege miatt stabilizálja a kationt, ami fokozhatja a diffundálási képességét a mitokondriális mátrixba, ez pedig felhalmozódáshoz vezethet, növelve a hatékonyságot [30].



35 R=Me

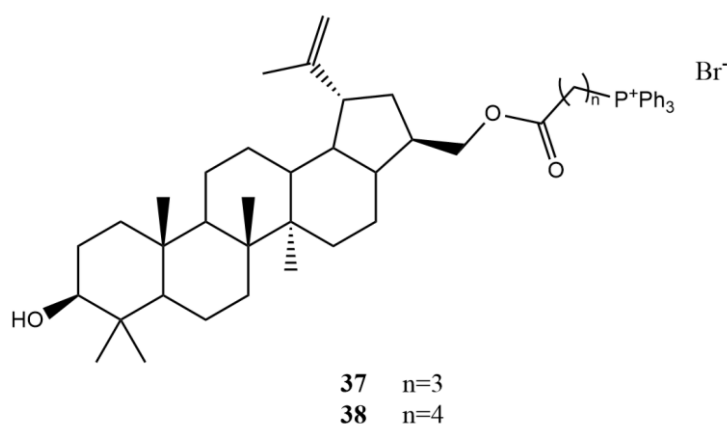
36 R=OMe

18. ábra: Foszfóniumsók

Jelenleg a szubsztituálatlan TPP-t (5) széles körben alkalmazzák. Kevés vizsgálatot végeztek a szubsztituensek TPP-re gyakorolt hatásáról. Például a metilcsoportot tartalmazó TPP-felhalmozódás mértéke megnőtt, valamint a többszörös töltés is növeli ezt az értéket az előrejelzések szerint [29].

4.4.1. TPP-triterpenoid hibridek

Tsepaeva és munkatársai TPP-triterpenoid hibrideket állítottak elő. Betulinhoz kapcsolták a trifenilfoszfint (5) eltérő lánchosszúságú brómkarbonsavak segítségével, majd vizsgálták a kapott vegyületek sejtosztódásgátló hatását. A TPP részt hordozócsoporthként alkalmazták, hogy ezzel elősegítsék a vegyület sejtes és mitokondriális felhalmozódását. Az előállított betulin hibridek vizsgálatát követően megállapították, hogy a TPP részt tartalmazva a citotoxicitásuk megnövekedett. Feltételezték, hogy az eredmények a TPP-rész bioaktivitásából vagy a konjugátum fokozott intracelluláris felvételéből adódott. Azt is megfigyelték, hogy az észtercsoportban lévő alkil linker hossza is befolyásolta az aktivitást, mégpedig a 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó linker (37, 38) (19. ábra) mutatta a legjobb értéket [31].



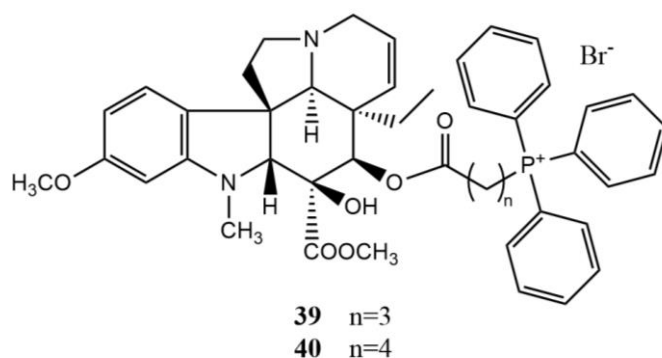
19. ábra: TPP-triterpenoid hibridek

Rui Wang és társai szintén triterpenoid-TPP hibrideket szintetizáltak. Ebben a munkában 1,2,3-triazolgyűrűt tartalmazó linkerrel keresztül kapcsolták a TPP-t (5) az allobetulinhoz. A kapott vegyületeket citotoxicitási vizsgálatoknak vetették alá. Az eredmények azt mutatták, hogy az 5 szénatomos linkert tartalmazó allobetulin-TPP hibrid egyenértékű antiproliferatív aktivitással rendelkezik, mint a kereskedelmi forgalomban kapható rákellenes gyógyszer, a doxorubicin. Hatásmechanizmusát vizsgálva azt is megállapították, hogy a

molekula indukálhatja a SGC-7901 (gyomorrák) sejtek apoptózisát a mitokondriális útvonalon keresztül, ami a sejtciklus leállításához vezethet [33].

4.4.2. Vindolin-trifenilfoszfin hibridek

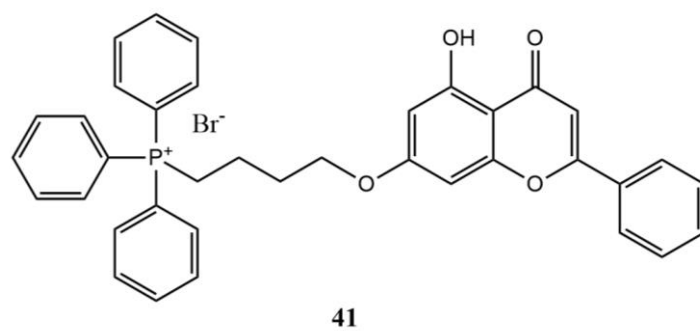
A trifenilfoszfin-vindolin hibrid a TPP tulajdonságai révén elősegítheti a sejtmembrán-permeabilitását, valamint a vindolin molekula akkumulációját a sejten belül. Kutatócsoportunk ezért trifenilfoszfint (5) kapcsolt a vindolin 17-es pozíciójába eltérő szénatomszámú brómalkil-karbonsavból kialakított linkerek segítségével [34]. A kapott vegyületek (**39**, **40**) (20. ábra) biológiai aktivitását 60 különböző tumorsejtvonalon vizsgálták, 9 ráktípus esetén, és a hibridek fokozott antiproliferatív hatást mutattak. Jelentős citotoxikus hatást fejtek ki vastagbélrák (COLO 205), melanoma (SK-MEL-2, ill. SK-MEL-5) és mellrák (MDA-MB-468) esetén. Ezen kívül több daganattípus esetén is jelentős volt a növekedésgátlás (HL-60(TB), HOP-92, NCI-H522, MALME-3M, UACC-62 és IGROV1). A 4 szénatomos linkert tartalmazó hibridek némileg jobb eredményeket mutattak az 5 szénatomos linkert tartalmazó analogonhoz képest, különösen a HOP-92 sejtvonal esetében [34,35].



20. ábra: 17-Dezacetilvindolin-TPP konjugátumok

4.4.3. Krizin-trifenilfoszfin hibrid

Kutatócsoportunk a trifenilfoszfint (5) krizinnel is sikeresen kapcsolni tudta. A hibrid szintéziséhez a TPP-t négy szénatomos linkerrel látták el, és ezt követően argon atmoszféra alatt O-alkilezték a krizint (**4**) a 7-es pozícióban. Az előállított hibridet (**41**) (21. ábra) szintén 9 gyakori ráktípus, 60 különböző sejtvonalán tesztelték. Az eredmények azt mutatták, hogy a hibrid molekula (**41**) több sejtvonalon is kiugró sejthalált okozott [36].

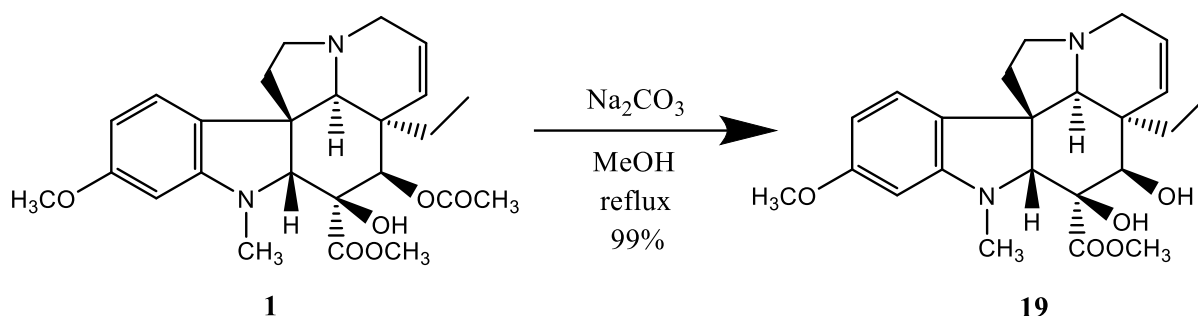


21. ábra: Krizin-trifenilfoszfin hibrid

5. Saját munka

5.1. 17-Dezacetilvindolin (19) előállítása

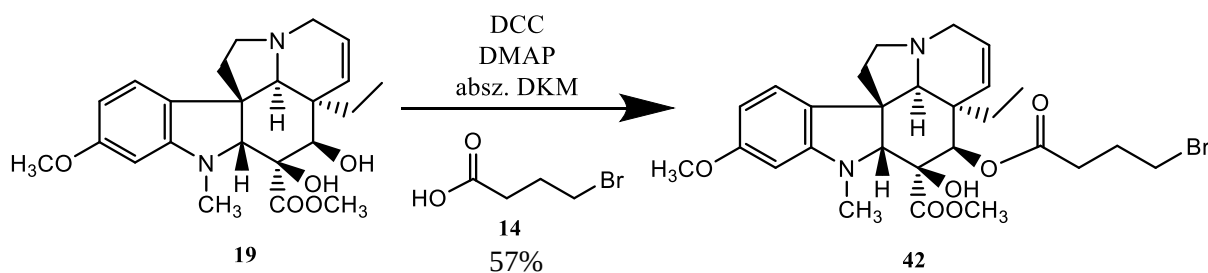
Ahhoz, hogy a vindolint (1) 17-es helyzetben kapcsolni tudjam foszfinszármazékokkal, linkert kellett kialakítanom ebben a pozícióban. Elsőként a 17-es szénatomhoz kapcsolódó észtercsoportot lúgos hidrolízisnek vetettem alá (22. ábra), mely szintézist a kutatócsoportunk már korábban elvégzett, így ahhoz hasonlóan jártam el. A vindolin (1) metanolos oldatát Na_2CO_3 jelenlétében forraltam 28 órán át. Feldolgozás után 99 %-os termeléssel kaptam meg a 17-dezacetilvindolint (19) [37].



22. ábra: A vindolin (1) lúgos hidrolízise

5.2. 17-Dezacetilvindolin (19) észteresítése 4-brómbutánsavval (14)

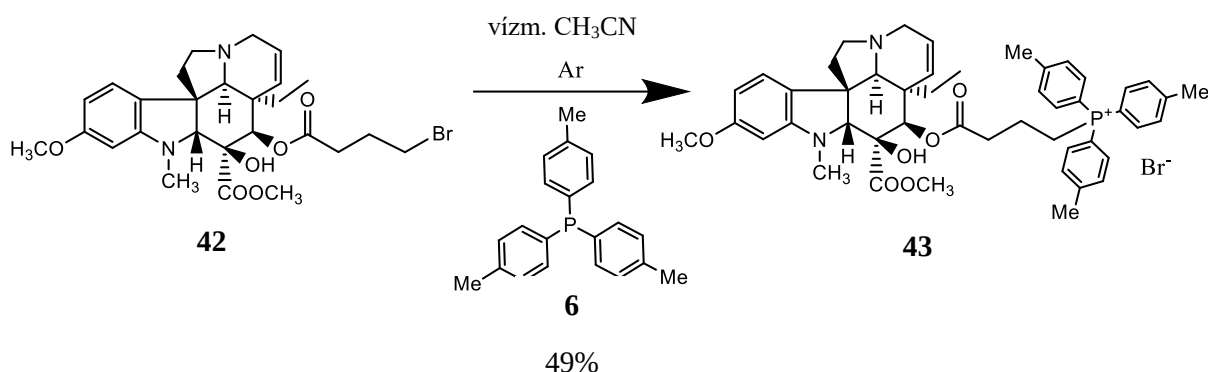
A hidrolízis után linkert alakítottam ki a vindolin 17-es helyzetében. A 17-dezacetilvindolint (19) 4-brómbutánsavval (14) észteresítettem. A reakciót Steglich-féle észteresítéssel hajtottam végre, melyet a kutatócsoportunkban szintén elvégeztek már. A 17-dezacetilvindolint (19) és a 4-brómbutánsavat (14) vízm. DKM-ban oldottam fel, majd DCC-t és DMAP-t adagoltam hozzá (23. ábra). A reakciót szobahőmérsékleten végeztem folyamatos kevertetés mellett 20 órán keresztül. Preparatív VRK-s tisztítást követően 57%-os termeléssel izoláltam a terméket (42) [35].



23. ábra: A 17-dezacetilvindolin (19) észteresítése 4-brómbutánsavval (14)

5.2.1. Kapcsolási reakció tri-*p*-tolilfoszfínnal (6)

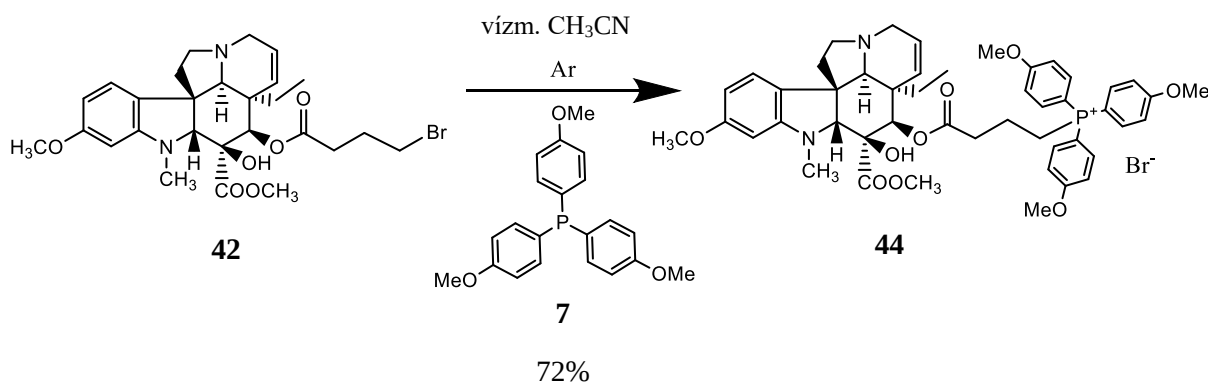
Utolsó lépésként a **42** konjugátumhoz már közvetlenül kapcsolni tudtam a kiválasztott foszfinszármazékokat. Elsőként a tri-*p*-tolilfoszfínt (**6**) reagáltattam a linkerrel ellátott vindolinszármazékkal (24. *ábra*). A **42** vegyületet, valamint a tri-*p*-tolilfoszfínt (**6**) vízm. CH₃CN-ben forraltam Ar atmoszféra alatt 23 órán át. Feldolgozás és preparatív VRK-s tisztítás után 49%-os termeléssel kaptam meg a **43** hibridet.



24. *ábra*: A **42** konjugátum kapcsolása tri-*p*-tolilfoszfínnal (**6**)

5.2.2. Kapcsolási reakció trisz(4-metoxifenil)foszfínnal (7)

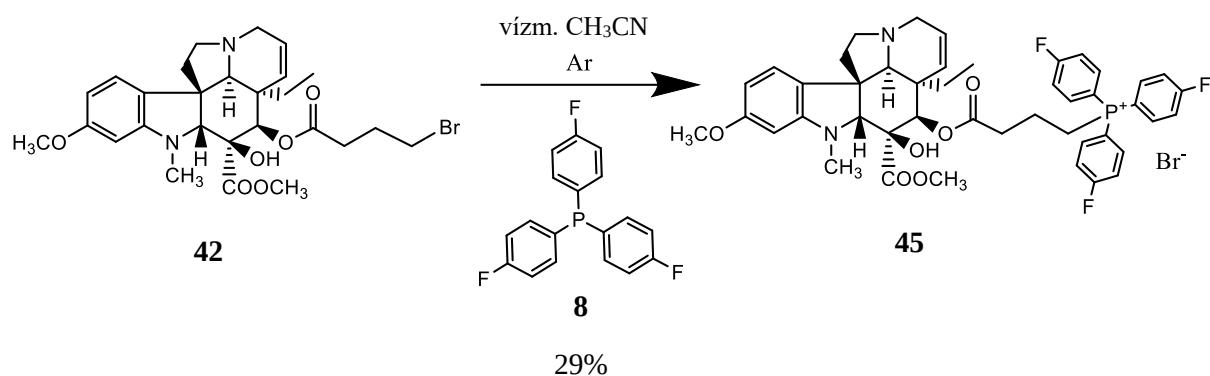
Másodikként a trisz(4-metoxifenil)foszfínnal (**7**) reagáltattam a **42** konjugátumot (25. *ábra*). A reagenseket szintén vízm. CH₃CN-ben oldottam fel, és az elegyet 10 órán keresztül forraltam Ar atmoszféra alatt. Feldolgozás után a nyersterméket preparatív VRK-san tisztítottam meg, végül 72%-os termeléssel nyertem a **44** hibridet.



25. *ábra*: A **42** konjugátum kapcsolása trisz(4-metoxifenil)foszfínnal (**7**)

5.2.3. Kapcsolási reakció trisz(4-fluorfenil)foszfínnal (8)

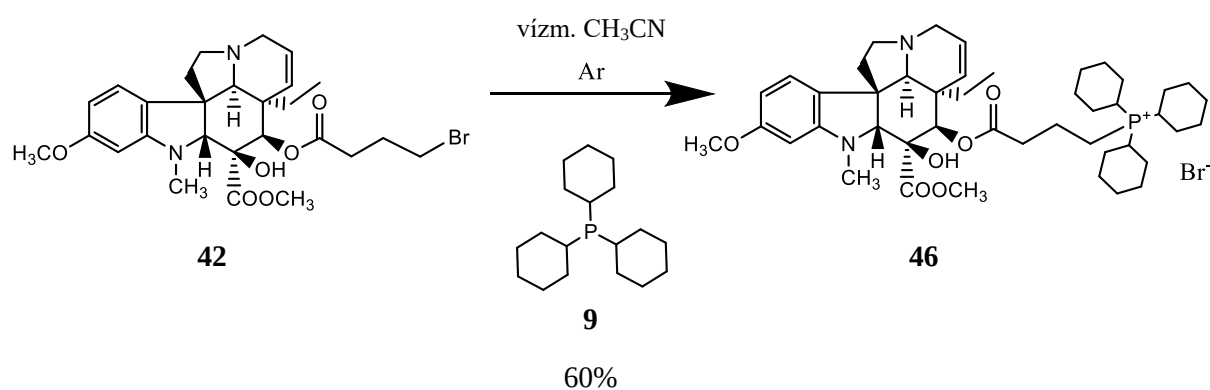
Ezután a **42** konjugátumot trisz(4-fluorfenil)foszfínnal (**8**) kapcsoltam (26. *ábra*). A reakciót ezúttal is vízm. CH₃CN-ben végeztem Ar atmoszféra alatt, 37 órán keresztül történő refluxáltatással. Feldolgozás után preparatív VRK-s tisztítást követően 29%-os termeléssel kaptam meg a várt végterméket (**45**).



26. ábra: A **42** konjugátum kapcsolása trisz(4-fluorfenil)foszfínnal (**8**)

5.2.4. Kapcsolási reakció triciklohexilfoszfínnal (**9**)

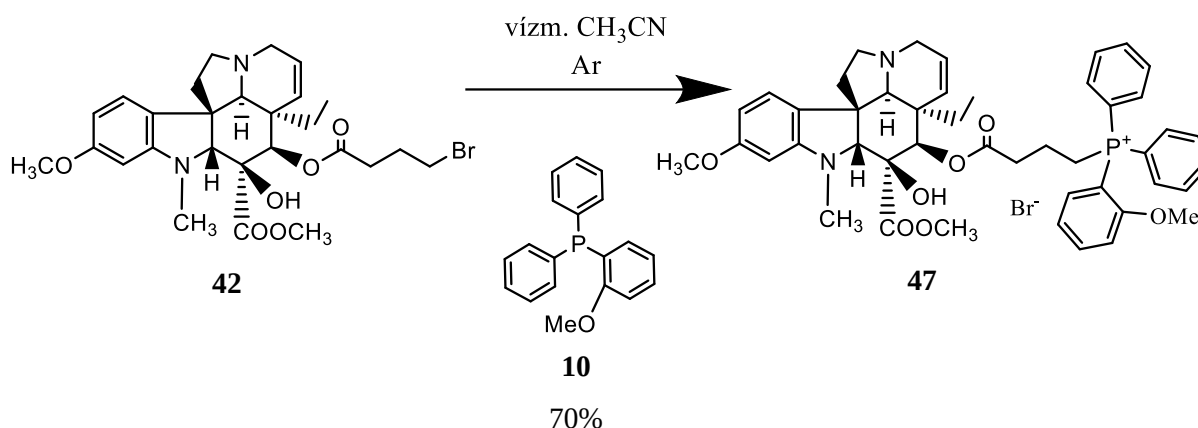
Végül a **42** konjugátumot triciklohexilfoszfínnal (**9**) reagáltattam CH₃CN oldószerben Ar atmoszféra alatt (27. ábra). 10 óra forralást követően feldolgoztam a reakcióelegyet, és tisztítás után 60%-os termeléssel jutottam a **46** hibridhez.



27. ábra: A **42** konjugátum kapcsolása triciklohexilfoszfínnal (**9**)

5.2.5. Kapcsolási reakció difenil(2-metoxifenil)foszfínnal (**10**)

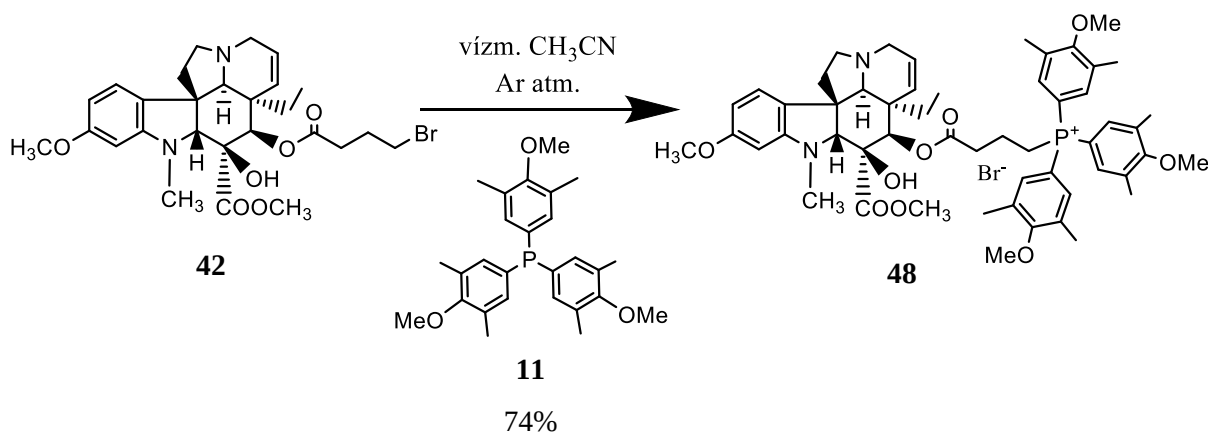
A linkerrel ellátott vindolint (**42**) kapcsolni kívántam egy monoszubsztituált TPP-származékkal is (28. ábra). Az intermediert, valamint a difenil(2-metoxifenil)foszfínt (**10**) vízm. CH₃CN-ben forraltam Ar atmoszféra alatt 24,5 órán át. Feldolgozás és preparatív VRK-s tisztítás után 70%-os termeléssel kaptam meg a hibrid molekulát (**47**).



28. ábra: A **42** konjugátum kapcsolása difenil(2-metoxifenil)foszfinnal (**10**)

5.2.6. Kapcsolási reakció trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfinnal (**11**)

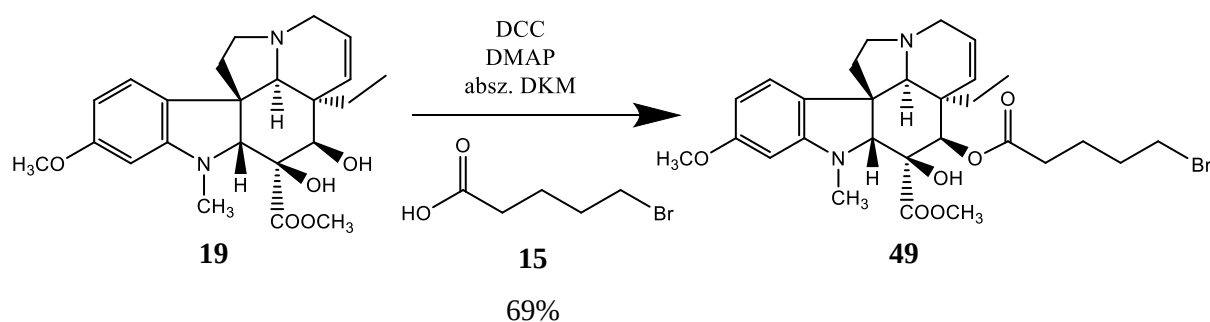
A **42** vindolinszármazékot és a trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfint (**11**) feloldottam víz. acetonitrilben (29. ábra). Az elegyet 115°C -os olajfürdőn bombacsőben 14 órán keresztül kevertetem Ar atmoszféra alatt. A reakció végeztét követően feldolgoztam a reakcióelegyet és megtisztítottam, így 74%-os termeléssel kaptam meg a kívánt vegyületet (**48**).



29. ábra: A **42** konjugátum kapcsolása trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfinnal (**11**)

5.3. 17-Dezacetilvindolin (**19**) észteresítése 5-brómpentánsavval (**15**)

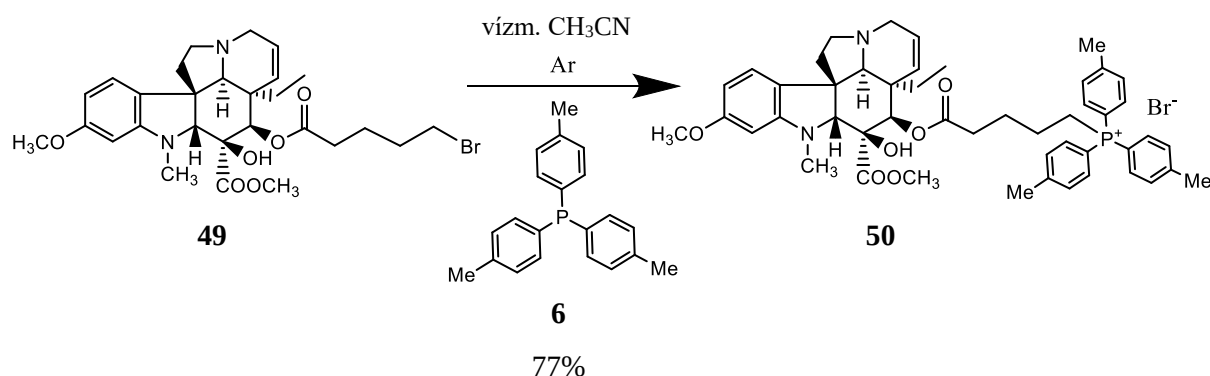
A 17-dezacetilvindolint (**19**) 5-brómpentánsavval (**15**) is reagáltattam a korábban említett Steglich-észteresítés körülményei között (30. ábra). A 17-dezacetilvindolint (**19**) és az 5-brómpentánsavat (**15**) feloldottam víz. DKM-ban, majd DCC és DMAP DKM-os oldatát adagoltam az elegyhez Ar atmoszféra alatt. 24 óra után feldolgoztam a reakcióelegyet. A nyersterméket preparatív VRK-san tisztítottam meg, így végül 69 %-os termeléssel kaptam meg a várt terméket (**49**) [35].



30. ábra: A 17-dezacetilvindolin (**19**) észteresítése 5-brómpentánsavval (**15**)

5.3.1. Kapcsolási reakció tri-*p*-tolilfoszfinnal (**6**)

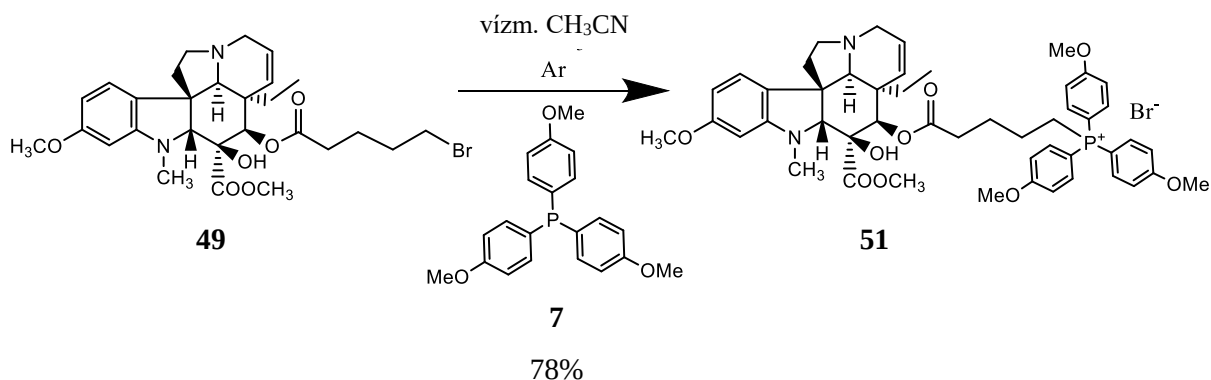
Az **49** konjugátumot a korábbiakhoz hasonlóan reagáltattam trifenilfoszfinszármazékokkal (31. ábra). Elsőként tri-*p*-tolilfoszfint (**6**) kapcsoltam a **49** kulcsintermedierhez. A **49** vindolinszármazékot és a tri-*p*-tolilfoszfint (**6**) feloldottam vízm. acetonitrilben. Az elegyet nyomásálló edényben 30 órán keresztül refluxáltattam Ar atmoszféra alatt. A feldolgozást követően a nyersterméket preparatív VRK segítségével megtisztítottam, és 77%-os termeléssel kaptam meg az **50** hibrid molekulát.



31. ábra: A **49** konjugátum kapcsolása tri-*p*-tolilfoszfinnal (**6**)

5.3.2. Kapcsolási reakció trisz(4-metoxifenil)foszfinnal (**7**)

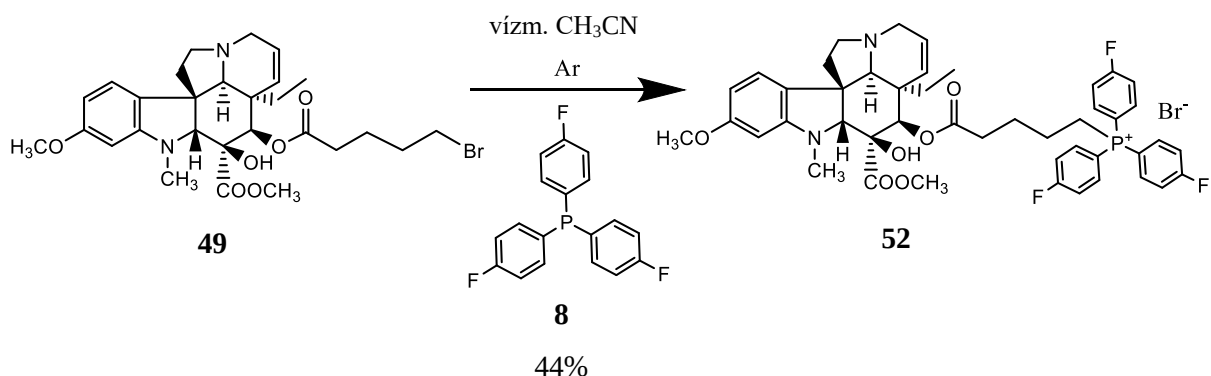
Másodikként a **49** konjugátumot trisz(4-metoxifenil)foszfinnal (**7**) kapcsoltam (32. ábra). Egy nyomásálló edényben vízm. acetonitrilben feloldottam a **49** vindolinszármazékot és a trisz(4-metoxifenil)foszfint (**7**). Ezt követően Ar atmoszféra alatt az oldószer forráspontján kevertettem. A reakciót VRK segítségével követtem, és 30 óra letelte után feldolgoztam a reakcióelegyet. A nyersterméket preparatív VRK-san megtisztítottam, és 78 %-os termeléssel izoláltam a kívánt **51** foszfóniumsót.



32. ábra: A **49** konjugátum kapcsolása trisz(4-metoxifenil)foszfinnal (**7**)

5.3.3. Kapcsolási reakció trisz(4-fluorfenil)foszfinnal (**8**)

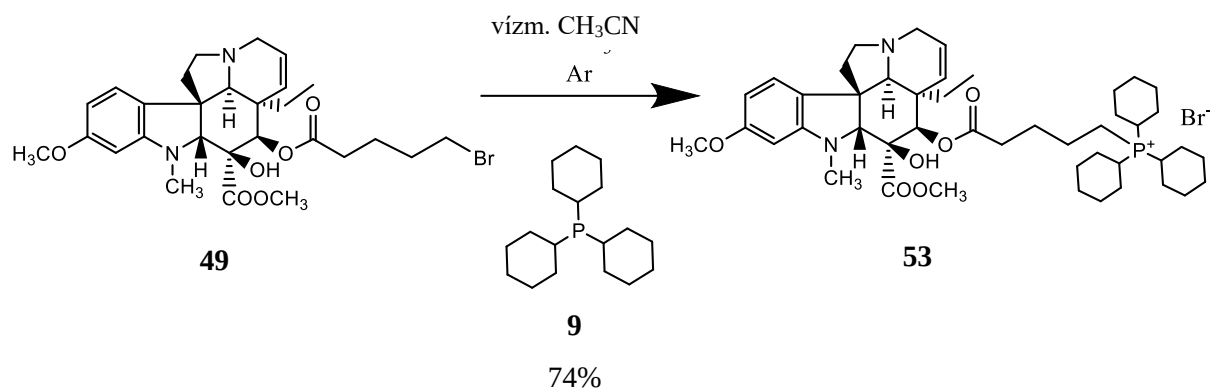
Harmadikként trisz(4-fluorfenil)foszfint (**8**) reagáltattam a **49** konjugátummal (33. ábra). Egy nyomásálló edényben vízm. acetonitrilben feloldottam a **49** vindolinszármazékot és a trisz(4-fluorfenil)foszfint (**8**). Az elegyet 47 órán keresztül refluxáltattam Ar atmoszféra alatt. Feldolgozást követően preparatív VRK segítségével megtisztítottam a nyersterméket, és 44%-os termeléssel kaptam meg a kívánt hibridet (**52**).



33. ábra: A **49** konjugátum kapcsolása trisz(4-fluorfenil)foszfinnal (**8**)

5.3.4. Kapcsolási reakció triciklohexilfoszfinnal (**9**)

Végül a triciklohexilfoszfint (**9**) és a **49** vindolinszármazékot kapcsoltam egymással (34. ábra). A két vegyületet vízm. acetonitrilben reagáltattam inert Ar atmoszféra alatt. Az elegyet 50 órán keresztül kevertettem 90°C-os olajfürdőn. Feldolgozást követően a nyersterméket preparatív VRK-san megtisztítottam, és 74%-os hozammal jutottam a **53** vindolinszármazékhoz.

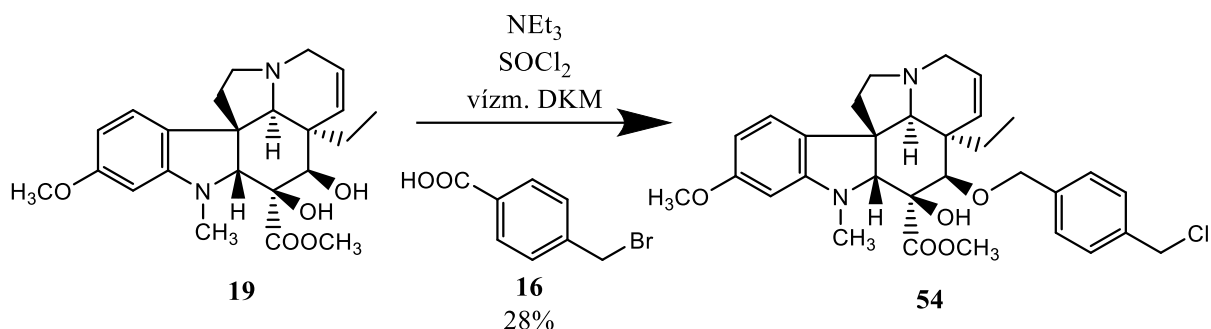


34. ábra: A **49** konjugátum kapcsolása triciklohexilfoszfínnal (**9**)

5.4. A 17-dezacetilvindolin (**19**) kapcsolása trifenilfoszfínnal (**5**) merevebb linkereken keresztül

5.4.1. 17-Dezacetilvindolin (**19**) észteresítése 4-brómmetilbenzoesavval (**16**)

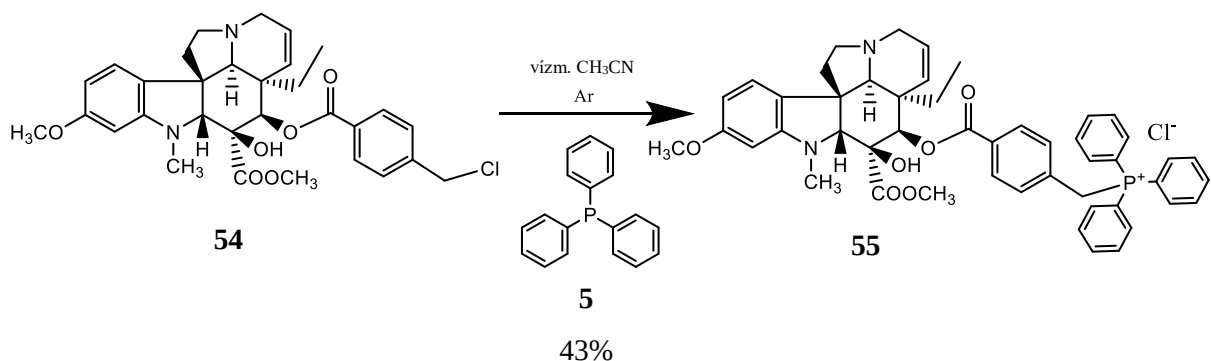
Harmadik linkerképzőként a 4-brómmetilbenzoesavat (**16**) használtam (35. ábra), hogy a szerkezet-hatás összefüggés kiterjesztéséhez egy merevebb, benzolgyűrűt tartalmazó linkert kiépítve is előállítsak egy hibridet. Miután a Steglich-féle észteresítés ezúttal nem vezetett eredményre, feloldottam a 4-brómmetilbenzoesavat (**16**) vízm. DKM-ban, majd tionil-kloridot és DMF-et adtam az elegyhez. A reakcióelegyet 5 órán keresztül refluxáltattam Ar atmoszféra alatt. Ezután bepároltam az elegyet, majd az így kapott savklorid-intermediert feloldottam DKM-ban. Eközben a 17-dezacetilvindolint (**19**) feloldottam vízm. DKM-ban és NEt_3 -t adtam hozzá. A korábban elkészített 4-brómmetilbenzoil-klorid oldatot 0°C -on becsepegtettem a vindolinszármazékot tartalmazó elegybe, és 2 órán keresztül kevertettem szobahőmérsékleten Ar atmoszféra alatt. Feldolgozás és preparatív VRK-s tisztítás után a kapott anyag NMR-vizsgálata kimutatta, hogy az acilezés lejátszódott, ugyanakkor a termékben a brómatom klóratomra cserélődött. A halogéncsere vélhetően a brómatom reaktív benzil-helyzetére és a tionil-klorid nagy feleslegére (8 ekvivalens) vezethető vissza, ám ez a mellékreakció nem hátráltatta a szintézis utolsó lépését. Így végül 28%-os termeléssel jutottam a klórtartalmú intermedierhez (**54**) [37].



35. ábra: 17-Dezacetilvindolin (**19**) észterezése 4-brómmetilbenzoesavval (**16**)

5.4.2. TPP alkilezése a **54** konjugátummal

Végül a kapott terméket (**54**) trifenilfoszfínnal (**5**) kapcsoltam (36. ábra). Ehhez a **54** vindolinszármazékot és a trifenilfoszfínt (**5**) feloldottam vzm. acetonitrilben Ar atmoszféra alatt. 11 óra forralás után feldolgoztam a reakcióelegyet, és a nyersterméket preparatív VRK-san megtisztítottam. Végül 43%-os termeléssel jutottam az **55** végtermékhez.

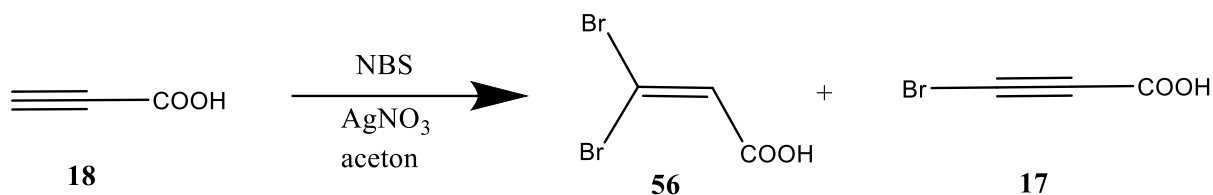


36. ábra: TPP alkilezése az **54** konjugátummal

5.4.3. 3-Brómpropiolsav (**17**) előállítása

Negyedik linkerképzőként a 3-brómpropiolsavat (**17**) terveztem használni. Ezzel az volt a célom, hogy egy olyan hibridet is előállítsak, amelyben a linker merevebbé válása egy telítetlenségnek ($\text{C}\equiv\text{C}$) köszönhető. Ehhez elsőként elő kívántam állítani a 3-brómpropiolsavat (**17**), amelyet egy irodalomban található gyökös brómozás reprodukálásával kíséreltem meg [38]. Acetonban feloldottam propiolsavat (**18**), és AgNO_3 -t, majd N -brómszukcinimidet adtam az elegyhez. Két nap szobahőmérsékleten történő kevertetést követően feldolgoztam a reakcióelegyet, és a nyersterméket oszlopkromatográfiásan megtisztítottam. A tisztítás nehézségekbe ütközött, végül egy olajos termékhez jutottam, ami NMR vizsgálat alapján a kívánt **17** termék mellett 3,3-dibrómakrilsavat (**56**) és szukcinimidet is tartalmazott (37. ábra) 1:2:3 molarányban. A szukcinimid a reakció mellékterméke, ugyanakkor a 3,3-dibrómakrilsav

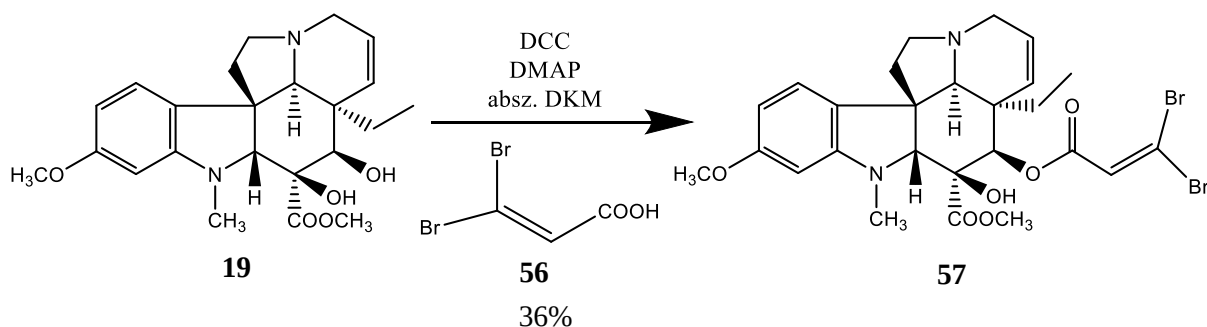
(56) keletkezése egyelőre magyarázatra szorul. Jövőbeli terveink között szerepel a reakció megismétlése és vizsgálata.



37. ábra: 3-Brómpropiolsav (17) és a 3,3-dibrómakrilsav szintézise (56)

5.4.4. 17-Dezacetilvindolin (19) észteresítése 3,3-dibrómakrilsavval (56)

A következő lépésben kipróbáltam, hogy hogyan reagál az imént említett keverék 17-dezacetilvindolinnal (19) a Steglich-észteresítés körülményei között. A keveréket és a 17-dezacetilvindolint (19) feloldottam vízm. DKM-ban, majd az elegyhez DCC és DMAP DKM-os oldatát csepegtettem. Két nap szobahőmérsékleten történő kevertetést követően feldolgoztam a reakcióelegyet, és a nyersterméket preparatív VRK-san tisztítottam. Az eredetileg előállítani kívánt termék a 3-brómpropiolsavval (17) észteresített vindolinszármazék lett volna. Ehelyett a 17-dezacetilvindolin (19) 3,3-dibrómakrilsavval (56) észteresített származékát (57) tudtam izolálni a reakcióelegyből 36%-os hozammal (38. ábra). Ez nem volt meglepő, mivel keverékben a 3,3-dibrómakrilsav (56) kétszeres mennyiségben volt jelen a 3-brómpropiolsavhoz (17) képest. Ugyanakkor ez nem jelentett problémát, mivel a kialakuló linker így is telítetlenséget tartalmazott.

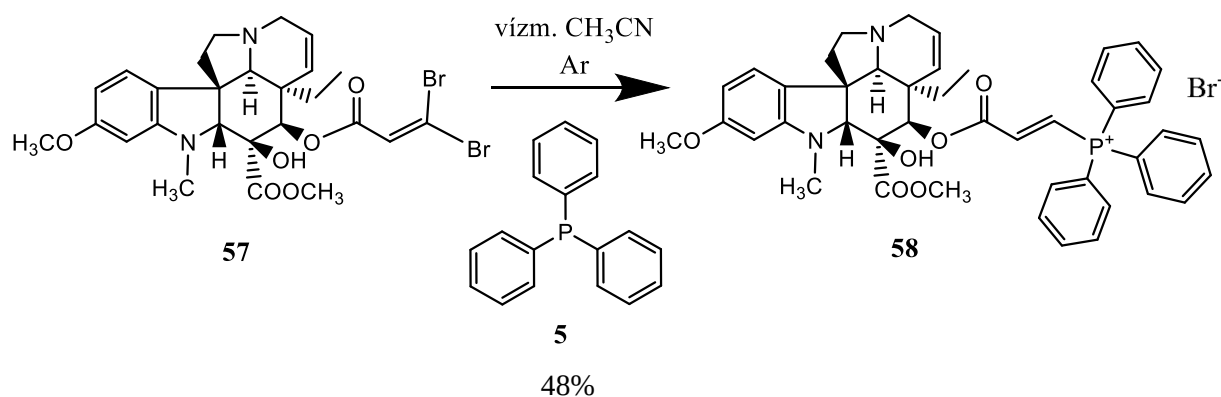


38. ábra: 17-Dezacetilvindolin (29) észteresítése 3,3-dibrómakrilsavval (43)

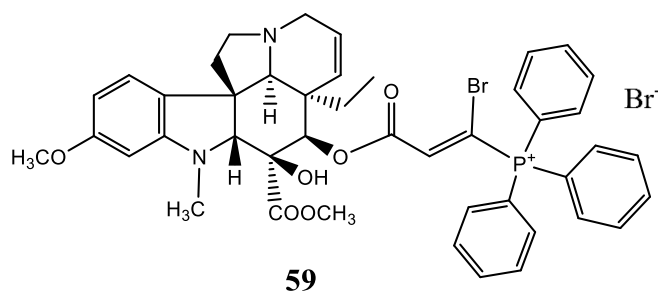
5.4.5. Kapcsolási reakció trifenilfoszfínnal (5)

Végül az 57 vindolinszármazékkal terveztem *P*-alkilezni a trifenilfoszfínt (5) (39. ábra). A vindolinszármazékot (57) és a TPP-t (5) feloldottam vízm. acetonitrilben, és az elegyet 4 órán keresztül refluxáltattam Ar atmoszféra alatt. Feldolgozás és preparatív VRK-s tisztítás után NMR vizsgálat alapján az 58 hibridhez jutottam 48%-os termeléssel, amely az eredetileg

előállítani kívánt **59** foszfóniumsóhoz (40. ábra) képest egy brómatommal kevesebbet tartalmazott a linkeren. A nem várt, debrómozódással járó reakciót a jövőben tervezzük vizsgálni, első körben a kapott hibrid karakterizálására és biológiai vizsgálatára koncentráltam.



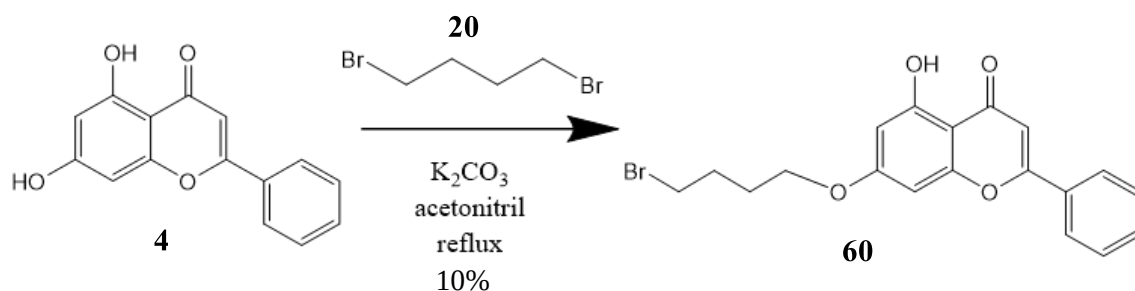
39. ábra: Kapcsolási reakció trifenilfoszfínnal (5)



40. ábra: Az előállítani tervezett foszfóniumsó

5.5. Krizin (4) mono-O-alkilezése 1,4-dibrómbutánnal (20)

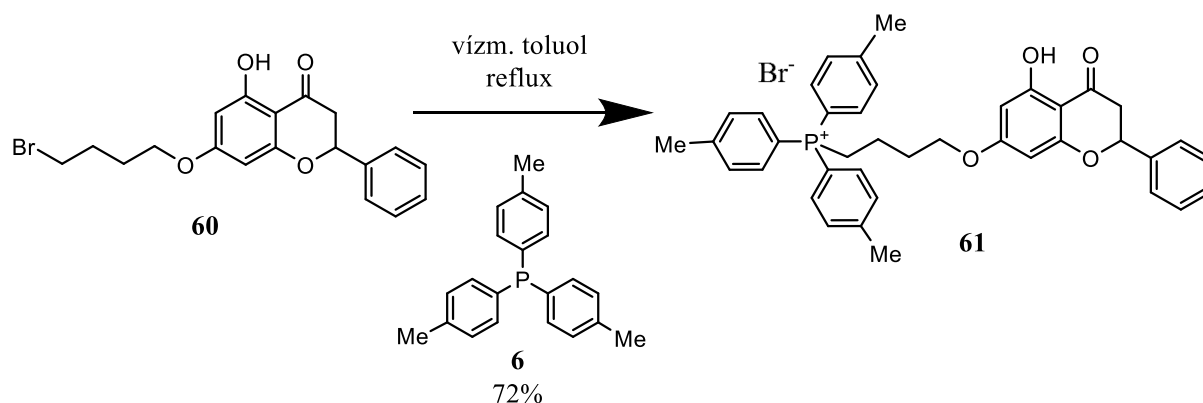
Ahhoz, hogy a krizint (4) 7-es helyzetben kapcsolni tudjam foszfinszármazékokkal linkert kellett kialakítanom ezen a szénatomon. Elsőként a krizint (4) 1,4-dibrómbutánnal (20) mono-O-alkileztem (41. ábra), mely reakciót a kutatócsoportunk már korábban elvégzett, így ahhoz hasonlóan jártam el. A regioszelektivitás oka az, hogy a krizin (4) másik, fenolos hidroxilcsoportja intramolekuláris hidrogénhíd-kötést alakít ki a szomszédos oxocsoporttal. A krizin (4) acetonitriles oldatához K_2CO_3 -ot és a linkerképzőként 1,4-dibrómbutánt (20) adtam, majd az elegyet Ar atmoszféra alatt 18 órán keresztül refluxáltattam. A feldolgozást és a tisztítást követően a várt termékhez (60) jutottam 10%-os termeléssel [36].



41. ábra: Krizin (**4**) mono-O-alkilezése 1,4-dibrómbutánnal (**20**)

5.5.1. Kapcsolási reakció tri-*p*-tolilfoszfínnal (**6**)

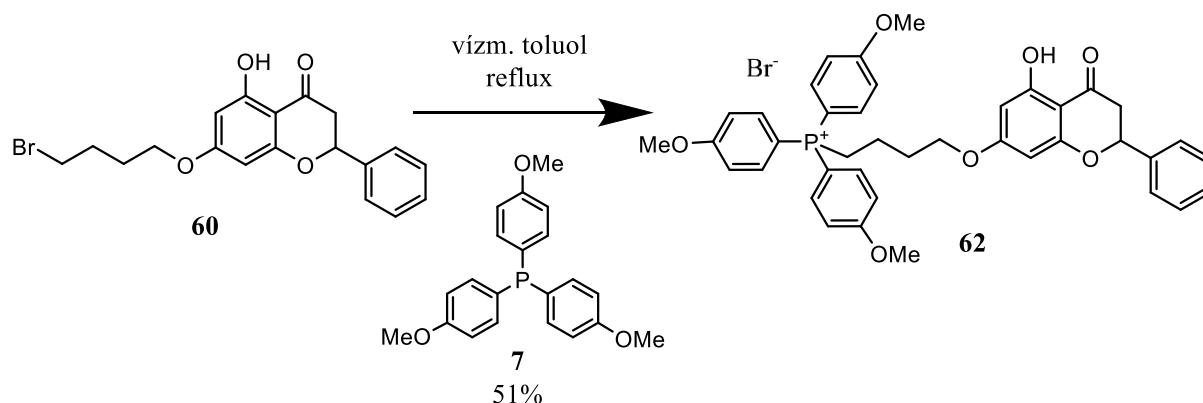
Elsőként az alkilezett krizinszármazékot (**60**) tri-*p*-tolilfoszfínnal (**6**) reagáltattam vízm. toluol oldószerben (42. ábra). Az oldatot forrponton, Ar atmoszféra alatt 41 órán keresztül kevertettem. A nyersterméket preparatív VRK segítségével tisztítottam meg, így 72%-os termeléssel kaptam meg a várt terméket (**61**).



42. ábra: A **60** konjugátum kapcsolása tri-*p*-tolilfoszfínnal (**6**)

5.5.2. Kapcsolási reakció trisz(4-metoxifenil)foszfínnal (**7**)

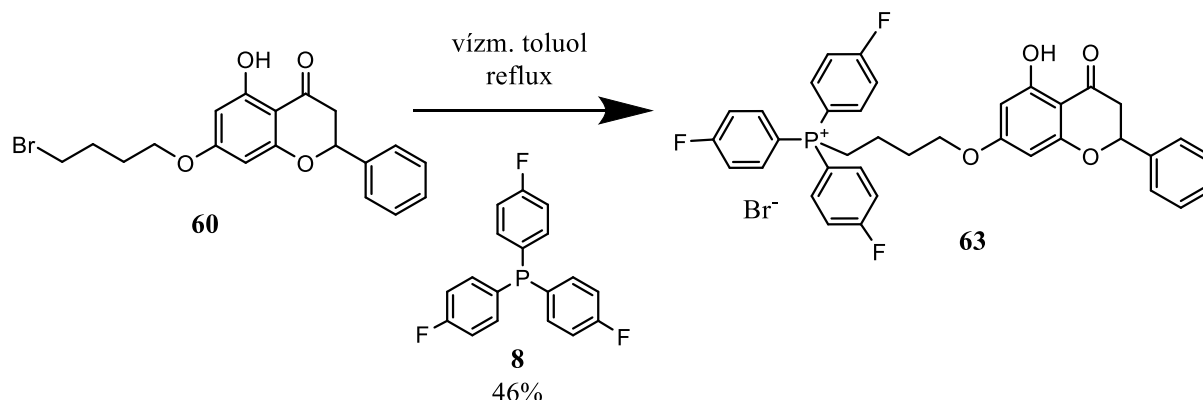
A második alkalmazott foszfinszármazék a trisz(4-metoxifenil)foszfin (**7**) volt, amit feloldottam vízm. toluolban, majd hozzáadtam a **60** krizinszármazékot (43. ábra) és pár csepp DMF-ot. A reakcióelegyet 20 órán keresztül refluxáltattam, Ar atmoszféra alatt. Feldolgozást követően preparatív VRK-san megtisztítottam az anyagot. Végül 51%-os termeléssel izoláltam a **62** hibrid molekulát.



43. ábra: A **60** konjugátum kapcsolása trisz(4-metoxifenil)foszfinnal (**7**)

5.5.3. Kapcsolási reakció trisz(4-fluorfenil)foszfinnal (**8**)

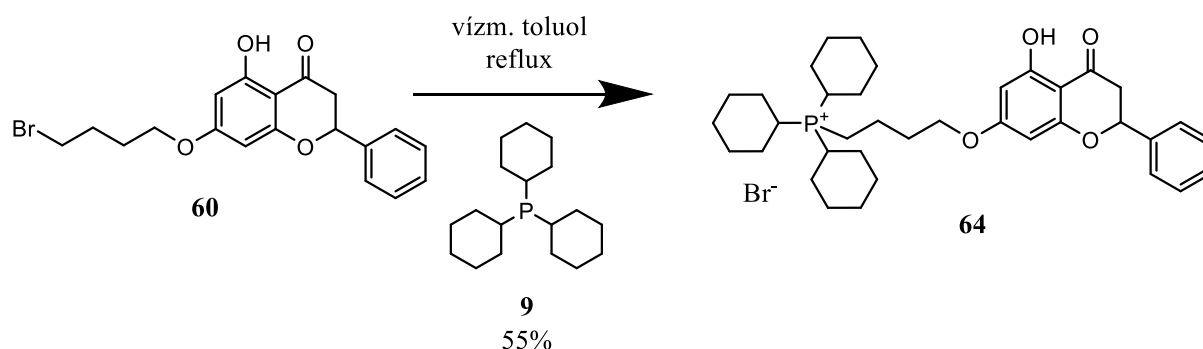
Harmadikként a 4-brómbutánnal alkilezett krizint (**60**) feloldottam vízm. toluolban, és ehhez adtam hozzá a trisz(4-fluorfenil)foszfint (**8**) (44. ábra). A reakcióelegyet 56 órán keresztül, Ar atmoszféra alatt kevertettem. A reakciót követően feldolgoztam az elegyet és preparatív VRK-san megtisztítottam. Végezetül 46%-os termeléssel jutottam a várt foszfóniumsóhoz (**63**).



44. ábra: A **60** konjugátum kapcsolása trisz(4-fluorfenil)foszfinnal (**8**)

5.5.4. Kapcsolási reakció triciklohexilfoszfinnal (**9**)

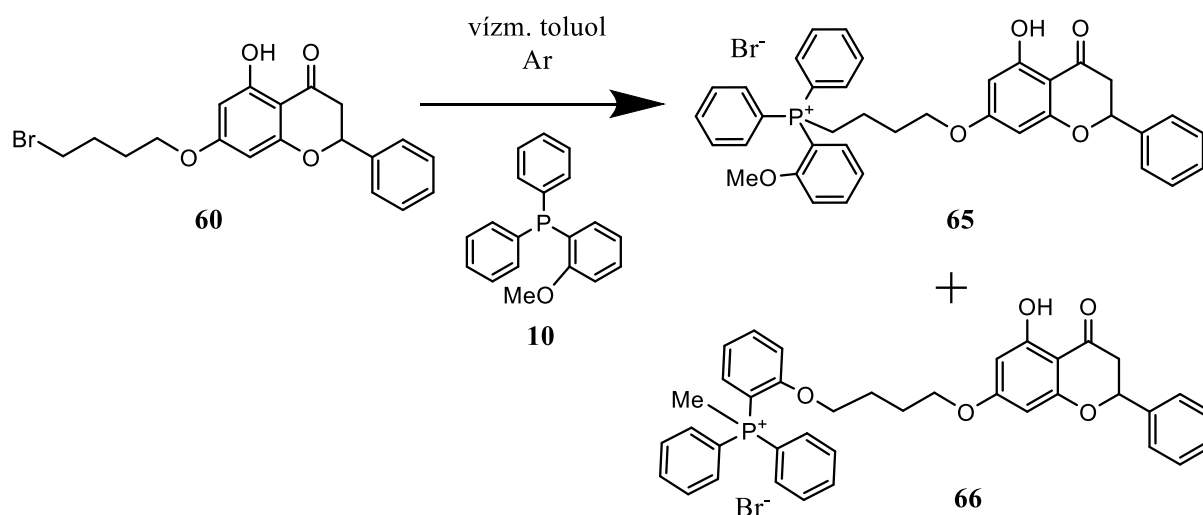
A negyedik alkalmazott foszfinszármazék a triciklohexilfoszfin (**9**) volt. Az alkilezett krizinszármazékot (**60**) és a **9** molekulát feloldottam vízm. toluolban (45. ábra). A kapott oldatot 72 órán keresztül kevertettem Ar atmoszféra alatt. Végül a nyersterméket megtisztítottam preparatív VRK-san, és így 55%-os termeléssel kaptam meg a kívánt molekulát (**64**).



45. ábra: A **60** konjugátum kapcsolása triciklohexilfoszfinnal (**9**)

5.5.5. Kapcsolási reakció difenil(2-metoxifenil)foszfinnal (**10**)

Ezután difenil(2-metoxifenil)foszfint (**10**) oldottam vízm. toluolban, majd hozzáadtam a **60** intermediert. A kapott oldatot 38 órán keresztül Ar atmoszféra alatt kevertettem. Feldolgozást követően preparatív VRK-s tisztítást végeztem, ám az NMR-vizsgálatok alapján egy keverékhez jutottam. A keverék 25 mól% arányban tartalmazta a célterméket (**65**) és 50 mól%-ban a nem várt **66** molekulát (46. ábra). Utóbbi vegyület feltételezhetően metilcsoport-vándorlással alakul ki, amelyhez hasonló átrendeződés az irodalomban is ismert [39]. A későbbiekben tervezzük a reakciót nagyobb mennyiségben megismételni és szétválasztani a két komponenst.

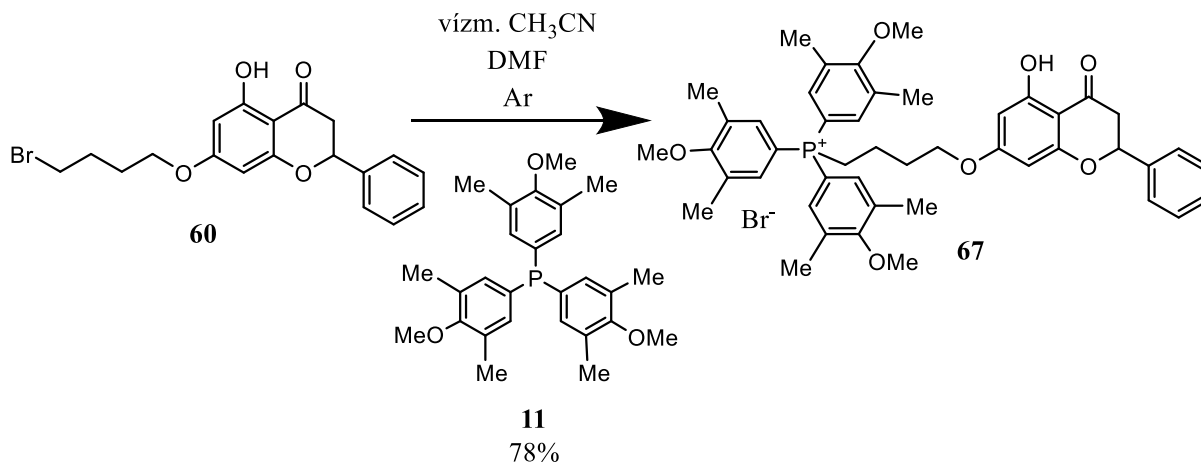


46. ábra: A **60** konjugátum reakciója difenil(2-metoxifenil)foszfinnal (**10**)

5.5.6. Kapcsolási reakció trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfinnal (**11**)

A **60** krizinszármazékot trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfinnal (**11**) reagáltattam vízm. acetonitrilben, pár csepp DMF jelenlétében, Ar atmoszféra alatt (47. ábra). A reakció 12

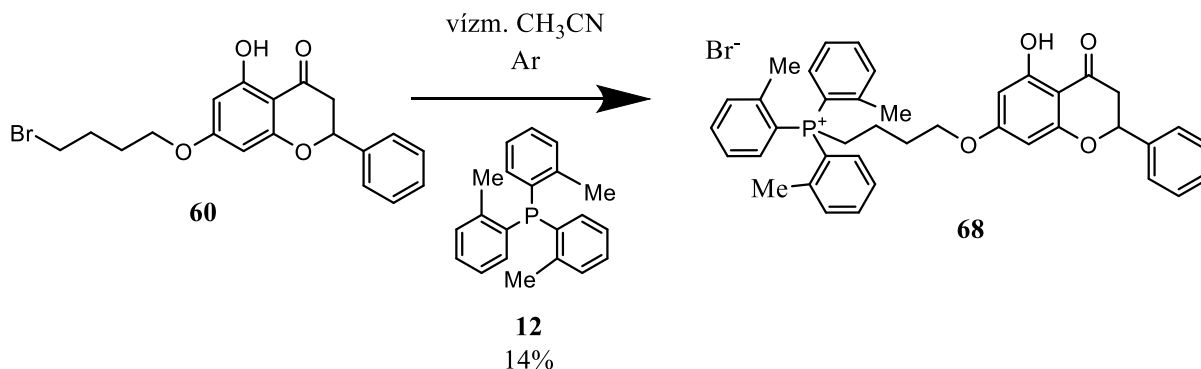
órát vett igénybe, ezt követte a feldolgozás és a tisztítás. Az eredmények alapján 78%-os termeléssel jutottam a várt vegyülethez (**67**).



47. ábra: A **60** konjugátum kapcsolása trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfinnal (**11**)

5.5.7. Kapcsolási reakció tri-(o-tolil)foszfinnal (**12**)

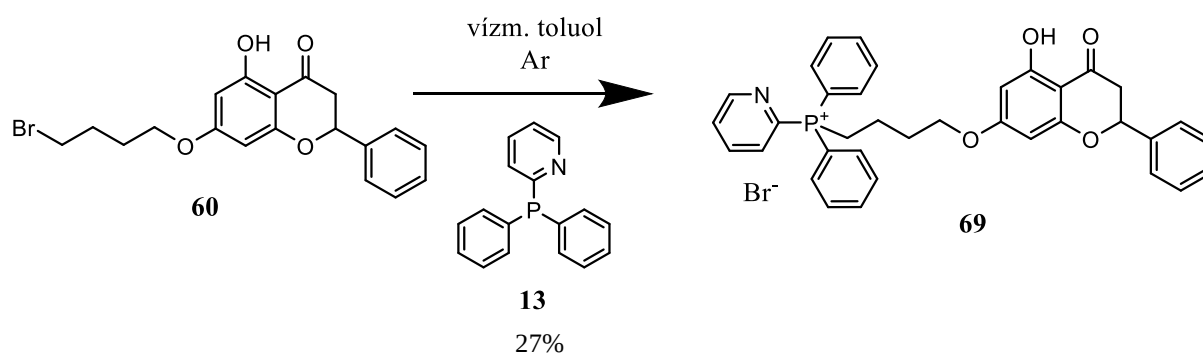
Az alkilezett krizinszármazékot (**60**) tri-(o-tolil)foszfinnal (**12**) is kívántam kapcsolni. Kezdetben vízm. toluolt alkalmaztam oldószerként, és Ar atmoszféra alatt refluxhőmérsékleten kevertettem az oldatot (48. ábra). 56 óra elteltével az oldószert vízm. acetonitrilre cseréltem, és nyomásálló edényben további 38 órán keresztül reagáltattam. Feldolgozást követően preparatív VRK-san tisztítottam az anyagot, végül 14%-os termeléssel kaptam meg a **68** hibrid molekulát.



48. ábra: A **60** konjugátum kapcsolása tri-(o-tolil)foszfinnal (**12**)

5.5.8. Kapcsolási reakció difenil-2-piridilfoszfinnal (**13**)

Utolsóként az 1,4-dibrómbutánnal alkilezett krizint (**60**) és a difenil-2-piridilfoszfint (**13**) feloldottam vízm. toluolban (49. ábra). Az elegyet 15 órán keresztül kevertettem Ar atmoszféra alatt, 115 °C-on. A feldolgozást és a tisztítást követően 27%-os termeléssel izoláltam a kívánt hibridet (**69**).



49. ábra: A **60** konjugátum kapcsolása difenil-2-piridilfoszfínnal (**13**)

5.6. Biológiai eredmények

Az előállított hibridek *in vitro* antiproliferatív hatását az amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet (NCI, NIH, USA) vizsgálta 9 gyakori rátípus 60 különböző sejtvonalán. A szintetizált vegyületek közül a **47**, **48** és **65-69** hibridek kivételével mindegyik vizsgálata elkezdődött már. Az **egy dózisú** vizsgálatok során 10 μM koncentrációt alkalmazva tesztelték a vegyületeket, és növekedési százalék (growth percentage rate, GPR) formájában kaptunk eredményt. Ez az érték azt adja meg, hogy a kezeletlen kontrollhoz képest a gyógyszerjelölttel kezelt sejtkultúra esetén mekkora növekedésgátló (0-100), vagy sejtpusztító (<0) hatás volt megfigyelhető. Tehát ha ez az érték 100, akkor nem tapasztalható sejtnövekedés-gátló hatás, ha 40, akkor 60%-os a növekedésgátlás, illetve ha 0, akkor nem volt nettó növekedés. Ha negatív számot kapunk, akkor a -40 arra utal, hogy a sejtek 40%-a, -100 esetén a sejtek 100%-a pusztult el. Ez azt jelenti, hogy a GPR minél kisebb pozitív szám, annál nagyobb mértékű a sejtnövekedés-gátló hatás, és minél nagyobb negatív érték, annál nagyobb sejtpusztító hatás lépett fel. Azok a vegyületek, amelyek az előre meghatározott aktivitási (gátlási) küszöbértékek alapján teljesítik a kritériumokat legalább néhány sejtvonalon, tovább kerülnek **öt dózisú** mérésekre is. Ezek során az egy dózissal azonos kísérleteket végeznek el öt pontot tartalmazó koncentrációintervallumban (10 nM, 100 nM, 1 μM , 10 μM és 100 μM). Az intervallum minden pontján meghatározzák a GPR értékét, majd ezen adatok segítségével interpolációt hajtanak végre három inhibíciós koeficiens meghatározásához. Az inhibíciós koeficiens az 50%-os sejtnövekedésgátláshoz (GI_{50}), a teljes növekedésgátláshoz (TGI) és az 50%-os sejthalálhoz (LC_{50}) tartozó koncentrációkat adják meg interpoláció útján. Dolgozatomban ezek közül a GPR és GI_{50} értékek bemutatásával foglalkozom részletesen.

5.6.1. Egydózisú vizsgálatok eredményei

A 3. táblázat részletesen bemutatja a négy szénatomos linkert tartalmazó hibridek (43-46), míg a 4. táblázat az öt szénatomos linkert tartalmazó foszfóniumsók (50-53) egydózisú *in vitro* vizsgálatainak eredményeit. Kontrollként a vindolin (3), és a megfelelő, korábban előállított, szubsztituátlan TPP-t tartalmazó hibridek (39, 40) szerepelnek. A 17-dezacetilvindolin (19) és a 17-dezacetil-17-((4-brómbutanoil)oxi)vindolin (42) a várakozásoknak megfelelően a vindolinhoz (1) hasonlóan hatástalannak bizonyult. A táblázatban kékkel jelöltem azokat az értékeket, melyek már a 10 μ M koncentrációban is -50%-ot, és pirossal a -90 %-ot meghaladó sejthalálozást okoznak. Az eredmények alapján a tri-*p*-tolilfoszfinnal (43, 50), a trisz(4-metoxifenil)foszfinnal (44, 51) és a triciklohexilfoszfinnal (46, 53) kapcsolt hibridek citotoxikusabbnak bizonyultak, mint a korábban előállított, szubsztituátlan TPP-t tartalmazó hibridek (39, 40). A trisz(4-fluorfenil)foszfint tartalmazó hibridek (45, 52) valamivel rosszabb eredményeket mutattak, mint az azonos linkert tartalmazó TPP-hibridek (39, 40). A linkerek hossza kismértékben befolyásolta a vegyületek sejtosztódásgátló és sejthalált okozó hatását. Az is megfigyelhető, hogy a triciklohexilfoszfinnal kapcsolt vegyületek (46, 53) igen szelektívek voltak melanómára, és némileg emlőrák esetén is. Összességében a tri-*p*-tolilfoszfinnal (43, 50), a trisz(4-metoxifenil)foszfinnal (44, 51) kapcsolt hibridek bizonyultak leginkább citotoxikusnak, ennek ellenére végül mind a 8 vegyületet tovább vitték ötdózisú vizsgálatokra.

A 5. táblázat tartalmazza a merevebb linkerrel ellátott vindolin-TPP hibrid molekulákat (55 és 58), ezen kívül a kutatócsoportunk által korábban előállított vegyületeket (39 és 40), melyek kontrollként szolgálnak. A táblázatban szintén kékkel jelöltem azokat az értékeket, melyek már a 10 μ M koncentrációban is -50%-ot, és pirossal a -90 %-ot meghaladó sejthalálozást okoznak. Az eredmények azt mutatták, hogy a linkerben benzolgyűrűt tartalmazó 55 vegyület esetén felerősödött az antiproliferatív hatás, míg a linkerben kettőskötést tartalmazó 58 hibrid gyengébb eredményt produkált, mint a kontrollok.

A 6. táblázat az újonnan előállított krizintartalmú molekulák (61-64) hatását foglalja össze, kontrollként a krizin (4) és a krizin-TPP (41) hibrid szerepel. A táblázatban szintén kékkel jelöltem azokat az értékeket, melyek már a 10 μ M koncentrációban is -50%-ot, és pirossal a -90 %-ot meghaladó sejthalálozást okoznak. Az eredményekből megfigyelhető, hogy a krizinhez molekulához képest citotoxikusabbnak bizonyultak az általam előállított molekulák. Ugyanakkor a TPP-nal kapcsolt hibridhez (41) képest nem változott jelentősen az antiproliferatív hatás. A 4 új molekula értékei is kis mértékben tértek el egymástól,

legkiemelkedőbb a triciklohexilfoszfínnal kapcsolt foszfóniumsó, ám érdemi szelektivitás nem figyelhető meg.

5.6.2. Ötdózisú vizsgálatok eredményei

Az ötdózisú vizsgálatok esetén a klasszikus IC_{50} értékek helyett az úgynevezett GI_{50} (growth inhibition) növekedés-gátlási értékeket vizsgáltam. Ez az érték igyekszik hangsúlyozni a sejtszámbeli változást a nulla időpillanathoz (T_0) képest, így ez gyakorlatilag egy „korrigált” IC_{50} -ként fogható fel. A GI_{50} érték az alábbi összefüggés alapján kerül kiszámításra:

$$GI_{50} = 100 * \frac{T_i - T_0}{C - T_0}$$

T_i : az 5 elemű hígítási sorban a tesztelt hatóanyag adott koncentrációjú oldatának optikaidenzitása (abszorbanciája) a 48 órás inkubálási idő leteltével;

T_0 : a zérus időpillanatban mért optikai denzitás;

C: a kontroll optikai denzitása

Az egydózisú vizsgálatokon mind a vindolin-, mind a krizintartalmú hibridek jól szerepeltek, így a linkerben kettőskötést tartalmazó **58** vegyület kivételével mindegyiket tovább vitték ötdózisú vizsgálatra is. Ezen tesztek közül 9 vindolintartalmú foszfóniumsónak érkezett meg eddig az eredménye. Pozitív kontrollként a kutatócsoportunk által korábban előállított vindolin-TPP hibrideket (**39** és **40**) alkalmaztam. A 7. táblázatban a vegyületek GI_{50} értékeinek foglaltam össze. A táblázatban kék háttérrel jelöltem a kontroll molekulákat. Az eredmények azt mutatták, hogy átlagértékben a **43** és **50** tri-*p*-tolilfoszfin-tartalmú foszfóniumsóknak sikerült felülmúlnia a korábban vizsgált vegyületeket (**39** és **40**). Az is megfigyelhető, hogy a 4 szénatomot tartalmazó linkerrel ellátott hibridek minden esetben jobb értékeket mutattak az 5 szénatomo analogonokhoz képest. A metilcsoportot tartalmazó molekulák (**43** és **50**) produkálták a legjobb értékeket, majd a metoxicsoportot (**44** és **51**) tartalmazó képviselők. Ezt követték a triciklohexilfoszfínnal (**46** és **53**), majd a trisz(4-fluorfenil)foszfínnal (**45** és **52**) kapcsolt vegyületek. A merevebb linkert tartalmazó hibrid (**55**) gyengébb átlag GI_{50} értékkel bírt, mint az egyenes szénláncú, flexibilis linkert tartalmazó kontrollok (**39** és **40**).

A 8. táblázatban a vizsgálatok legjobb GI_{50} értékeit mutatom be. Ebben az esetben is kék háttérrel jelöltem a kontroll molekulákat. A táblázatban piros számmal jelöltem az adott sejtvonalhoz tartozó legjobb értékeket és rózsaszín háttérrel az adott hibrid molekulához tartozó legjobb értékeket. Megfigyelhető, hogy a **43** molekula csak átlagban tudta felülmúlni a **39** kontrollt. Az általam előállított hibridek közül a **43** vegyület az RPMI-8226 (leukémia)

sejtvonalon, az **51** pedig az MCF7 (mellrák) sejtvonalon mutatott nagyobb aktivitást a kontrollhoz képest.

A közeljövőben tervezzük a hatásos vegyületek egészséges sejteken történő tesztelését is, hogy információt nyerjünk a szelektivitással kapcsolatban.

1. táblázat: 4 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-foszfin hibridek egy dózisú vizsgálatainak eredménye

	Sejtvonal	3	39	43	44	45	46
Leukémia	CCRF-CEM	96,54	11,15	-67,04	-71,17	20,01	-40,89
	HL-60(TB)	103,96	-53,10	-47,53	-39,65	-22,9	-37,12
	K-562	103,40	10,42	-13,1	-1,75	21,64	3,31
	MOLT-4	103,19	5,41	-45,1	-36,75	37,12	2,35
	RPMI-8226	100,94	-12,65	-56,31	-45,53	24,38	-43,45
	SR	-	9,57	5,74	14,97	42,57	29,14
Nem kisjeles tüdőrák	A549/ATCC	93,52	13,44	-90,26	-91,38	54,49	14,14
	EKVX	101,77	10,28	-94,72	-85,02	58,06	15,41
	HOP-62	92,23	2,56	-81,62	-81,55	64,04	4,26
	HOP-92	84,21	-40,05	-83,21	-82,89	-6,2	-43,78
	NCI-H226	104,40	13,97	-77,37	-80,3	46,94	-20,02
	NCI-H23	103,04	-8,66	-90,67	-92,48	35,51	-4,73
	NCI-H322M	97,79	35,62	-98,44	-97,68	65,15	24,47
	NCI-H460	104,23	6,11	-85,15	-85,23	30,91	4,64
Vastagbélrák	NCI-H522	88,55	-35,39	-86,32	-89,42	-17,67	-82,23
	COLO 205	-	-87,91	-50,22	-64,39	-18,95	-63,57
	HCC-2998	117,70	-22,48	-91,41	-89,71	22,44	-92,64
	HCT-116	104,47	8,72	-93,37	-68,79	32,19	0,16
	HCT-15	99,02	101,12	-91	-86,3	99,58	76,63
	HT29	98,55	2,42	-80,68	-84,29	15,68	-56,71
	KM12	102,15	-27,25	-76,07	-65,27	21,33	-63,36
	SW-620	103,73	17,42	-85,17	-82,38	45,29	3,91
Központi idegrendszeri daganat	SF-268	99,98	19,20	-46,26	-34,32	42,32	-54,07
	SF-295	99,51	23,30	-89,07	-93,7	84,98	-13,55
	SF-539	103,67	16,24	-96,61	-98,88	24,22	-86,51
	SNB-19	96,60	11,03	-97,32	-96,7	13,78	-60
	SNB-75	73,08	-4,39	-61,24	-34,02	39,92	-61,44
	U251	99,44	4,03	-91,24	-93,7	18,53	-82,47
Melanoma	LOX IMV1	99,36	8,81	-89,35	-96,37	31,05	-96
	MALME-3M	97,96	-12,44	-94,44	-97,8	-32,64	-96,13
	M14	103,84	17,70	-85,31	-88,41	21,45	-78,03
	MDA-MB-435	105,29	-21,61	-57,48	-76,9	6,69	-80,14
	SK-MEL-2	106,74	-65,31	-85,39	-90,56	-46,87	-84,88
	SK-MEL-28	105,79	20,90	-96,61	-96,29	-24,1	-85,89
	SK-MEL-5	102,00	-91,47	-99,44	-99,6	-38,26	-98,41
	UACC-257	98,69	-27,34	-92,68	-93,54	-34,31	-80,93
Petefészekrák	UACC-62	94,73	-59,27	-96,83	-97,13	-59,52	-97,32
	IGROV1	98,42	-0,06	-89,51	-92,12	-14,96	-85,95
	OVCAR-3	112,39	-2,49	-61,89	-73,6	21,1	-48,64
	OVCAR-4	98,82	-3,58	-73,54	-75,27	48,59	17,74
	OVCAR-5	91,21	2139	-95,94	-96,47	66,96	11,03
	OVCAR-8	99,84	3,13	-84,96	-86,23	28,03	1,19
Veserák	NCI/ADR-RES	110,49	100,23	18,08	79,92	104,37	99,97
	SK-OV-3	107,57	-21,03	-81	-85,14	54,67	-7,72
	786-0	104,33	20,65	-88,02	-89,5	80,94	-16,25
Prostata	A498	99,59	123,66	-88,56	-83,19	101,25	21,8
	ACHN	101,46	89,87	-97,78	-95,8	101,43	31,99
	CAKI-1	97,50	52,20	-95,32	-93,35	73,08	-8,49
	RXF 393	103,81	28,86	-82,84	-92,64	-10,4	-70,31
	SN12C	96,08	2,73	-88,1	-93,39	16,58	-40,49
	TK-10	92,13	22,30	-88,52	-90,65	63,94	-48,59
	UO-31	83,93	80,01	-97,38	-56,81	81,51	76,82
	PC-3	88,31	2,13	-83,31	-78,8	16,68	-11,98
Mellrák	DU-145	107,34	17,99	-78,5	-75,43	47,69	15,71
	MCF7	99,03	-3,34	-76,26	-83,04	7,7	-72,23
Mellrák	MDA-MB-231/ATCC	97,65	1,29	-94,85	-96,97	22	-90,79
	HS 578T	113,32	25,53	-60,26	-65,44	19,11	-33,03
	BT-549	114,27	11,04	-96,88	-96,61	-9,4	-97,37
	T-47D	95,68	1,08	-78,43	-61,39	10,44	-1,81
	MDA-MB-468	101,69	-75,59	-92,14	-92,11	-74,58	-79,6
Átlag		100,08	3,13	-78,57	-76,15	26,26	-32,71

3: vindolin

39: 4 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-TTP hibrid

43: 4 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-tri-p-tolilfoszfin hibrid

44: 4 szénatomos linkerrel ellátott vindolin- trisz(4-metoxifenil)foszfin hibrid

45: 4 szénatomos linkerrel ellátott vindolin- trisz(4-fluorfenil)foszfin hibrid

46: 4 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-triciklohexilfoszfin hibrid

2. táblázat: 5 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-foszfin hibridek egy dózisú vizsgálatainak eredménye

	Sejtvonal	3	40	50	51	52	53
Leukémia	CCRF-CEM	96,54	15,57	-72,4	-59,09	19,91	-60,23
	HL-60(TB)	103,96	-63,51	-42,19	-45,16	-32,16	-36,70
	K-562	103,40	21,66	0,80	1,01	17,11	7,48
	MOLT-4	103,19	5,66	-24,98	-26,23	29,14	-5,16
	RPMI-8226	100,94	15,42	-46,00	-68,85	4,14	-44,98
	SR	-	17,89	25,79	23,23	28,76	19,47
Nem kisesejtes tüdőrák	A549/ATCC	93,52	22,07	-92,2	-83,68	37,55	11,65
	EKVX	101,77	56,10	-93,84	-59,67	52,96	13,17
	HOP-62	92,23	26,42	-84,03	-80,79	50,95	9,52
	HOP-92	84,21	-30,04	-77,92	-74,51	-12,2	-44,50
	NCI-H226	104,40	15,10	-78,61	-63,57	38,05	-22,04
	NCI-H23	103,04	6,40	-92,39	-90,74	23,57	-9,66
	NCI-H322M	97,79	47,05	-97,58	-89,65	52,89	16,06
	NCI-H460	104,23	18,44	-86,62	-86,99	20,28	5,27
Vastagbélrák	NCI-H522	88,55	-5,50	-82,65	-81,92	-11,64	-71,81
	COLO 205	-	-93,73	-64,14	-64,93	-43,39	-76,57
	HCC-2998	117,70	15,90	-85,78	-88,44	19,44	-87,80
	HCT-116	104,47	8,03	-93,50	-94,93	23,42	4,69
	HCT-15	99,02	99,26	-90,08	-5,69	101,97	75,16
	HT29	98,55	2,65	-81,77	-63,14	15,94	-23,96
	KM12	102,15	3,15	-73,59	-68,76	16,03	-71,07
	SW-620	103,73	29,36	-88,15	-88,66	36,85	2,08
Központi idegrendszeri daganat	SF-268	99,98	26,23	-61,08	-38,08	28,06	-70,52
	SF-295	99,51	58,15	-91,82	-93,61	78,45	-19,65
	SF-539	103,67	19,02	-98,66	-97,45	16,02	-93,90
	SNB-19	96,60	12,74	-96,48	-95,70	6,61	-71,11
	SNB-75	73,08	-12,82	-87,64	-95,38	-5,30	-81,40
	U251	99,44	10,93	-93,59	-95,94	13,02	-87,89
Melanoma	LOX IMVI	99,36	18,51	-94,51	-96,37	25,00	-96,11
	MALME-3M	97,96	-35,81	-95,99	-97,16	-55,92	-95,92
	M14	103,84	29,40	-88,34	-89,84	19,73	-83,49
	MDA-MB-435	105,29	-19,67	-86,76	-88,53	-16,01	-90,50
	SK-MEL-2	106,74	-41,58	-87,25	-91,43	-54,02	-87,99
	SK-MEL-28	105,79	12,46	-97,80	-96,85	-54,87	-86,50
	SK-MEL-5	102,00	-72,86	-98,50	-97,04	-59,65	-96,15
	UACC-257	98,69	2,15	-95,01	-93,44	-50,70	-82,11
Petefészekrák	UACC-62	94,73	-6,54	-97,42	-95,2	-69,63	-96,90
	IGROV1	98,42	-36,41	-91,80	-92,04	-42,77	-84,72
	OVCAR-3	112,39	-0,29	-77,10	-71,77	12,56	-60,26
	OVCAR-4	98,82	5,22	-68,86	-37,70	33,09	12,45
	OVCAR-5	91,21	23,79	-96,02	-98,57	49,71	5,84
	OVCAR-8	99,84	18,59	-86,59	-90,20	19,99	-6,33
	NCI/ADR-RES	110,49	91,61	71,78	84,27	105,46	96,67
	SK-OV-3	107,57	-2,96	-82,26	-82,55	41,37	-22,25
Veserák	786-0	104,33	57,21	-90,97	-92,87	87,05	-36,02
	A498	99,59	52,19	-90,92	-54,72	99,22	-0,04
	ACHN	101,46	93,05	-99,27	-49,25	102,51	18,73
	CAKI-1	97,50	85,87	-95,23	-78,52	73,25	-24,15
	RXF 393	103,81	-13,31	-87,60	-90,41	-9,93	-73,75
	SN12C	96,08	4,56	-88,54	-95,29	10,61	-57,94
	TK-10	92,13	48,62	-91,25	-88,20	70,23	-64,11
	UO-31	83,93	81,87	-96,04	15,50	85,90	78,86
Prosztatarák	PC-3	88,31	-	-73,25	-37,25	15,74	3,69
	DU-145	107,34	14,71	-84,54	-58,22	36,42	9,57
Mellrák	MCF7	99,03	4,69	-81,19	-82,60	5,18	-64,15
	MDA-MB-231/ATCC	97,65	-2,41	-97,21	-97,40	2,85	-92,80
	HS 578T	113,32	9,79	-69,88	-67,45	-2,23	-34,95
	BT-549	114,27	-1,04	-97,04	-96,65	-23,54	-97,39
	T-47D	95,68	4,99	-64,53	-46,62	12,80	3,83
	MDA-MB-468	101,69	-63,92	-92,46	-92,71	-74,63	-78,98
	Átlag	100,08	11,87	-78,72	-70,41	17,02	-36,64

3: vindolin

40: 5 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-TPP hibrid

50: 5 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-tri-p-tolilfoszfin hibrid

51: 5 szénatomos linkerrel ellátott vindolin- trisz(4-metoxifenil)foszfin hibrid

52: 5 szénatomos linkerrel ellátott vindolin- trisz(4-fluorfenil)foszfin hibrid

53: 5 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-triciklohexilfoszfin hibrid

3. táblázat: Merevebb linkereket tartalmazó vindolin-foszfin hibridek egydózisú vizsgálatának eredménye

	Sejtvonal	39	40	55	58
Leukémia	CCRF-CEM	11,15	15,57	-46,43	70,54
	HL-60(TB)	-53,10	-63,51	-69,05	56,55
	K-562	10,42	21,66	-54,90	64,67
	MOLT-4	5,41	5,66	-53,05	75,44
	RPMI-8226	-12,65	15,42	-50,80	75,36
	SR	9,57	17,89	-58,32	81,96
Nemkissejtes tüdőrák	A549/ATCC	13,44	22,07	30,99	92,39
	EKVX	10,28	56,10	28,74	90,43
	HOP-62	2,56	26,42	-32,70	103,30
	HOP-92	-40,05	-30,04	-73,39	-
	NCI-H226	13,97	15,10	-23,12	104,95
	NCI-H23	-8,66	6,40	0,48	97,04
	NCI-H322M	35,62	47,05	19,95	105,42
	NCI-H460	6,11	18,44	-62,82	89,87
Vastagbélrák	NCI-H522	-35,39	-5,50	-17,40	53,15
	COLO 205	-87,91	-93,73	-87,23	100,66
	HCC-2998	-22,48	15,90	-74,56	107,74
	HCT-116	8,72	8,03	-62,77	86,01
	HCT-15	101,12	99,26	90,07	93,29
	HT29	2,42	2,65	-39,40	83,79
	KM12	-27,25	3,15	-65,80	99,56
Központi idegrendszeri daganat	SW-620	17,42	29,36	-65,97	90,70
	SF-268	19,20	26,23	-26,12	97,08
	SF-295	23,30	58,15	5,90	92,86
	SF-539	16,24	19,02	-90,56	109,99
	SNB-19	11,03	12,74	-72,21	87,46
	SNB-75	-4,39	-12,82	-61,72	82,19
Melanoma	U251	4,030	10,93	-72,61	80,15
	LOX IMVI	8,81	18,51	-39,75	88,47
	MALME-3M	-12,44	-35,81	-95,48	68,43
	M14	17,70	29,40	-73,88	80,75
	MDA-MB-435	-21,61	-19,67	-88,78	99,97
	SK-MEL-2	-65,31	-41,58	-77,77	90,98
	SK-MEL-28	20,90	12,46	-92,36	90,77
	SK-MEL-5	-91,47	-72,86	-98,50	101,80
	UACC-257	-27,34	2,15	-67,57	88,09
Petefészekrák	UACC-62	-59,27	-6,54	-86,94	88,96
	IGROV1	-0,06	-36,41	-69,61	100,47
	OVCAR-3	-2,49	-0,29	-63,37	102,69
	OVCAR-4	-3,58	5,22	7,65	94,92
	OVCAR-5	2139	23,79	2,52	90,31
	OVCAR-8	3,13	18,59	-18,47	96,91
	NCI/ADR-RES	100,23	91,61	-	99,68
Veserák	SK-OV-3	-21,03	-2,96	-13,15	105,24
	786-0	20,65	57,21	-47,81	101,47
	A498	123,66	52,19	70,23	93,89
	ACHN	89,87	93,05	73,72	104,69
	CAKI-1	52,20	85,87	-7,04	92,96
	RXF 393	28,86	-13,31	-61,83	114,91
	SN12C	2,73	4,56	-46,47	88,34
	TK-10	22,30	48,62	21,40	95,82
Prosztatarák	UO-31	80,01	81,87	88,30	86,38
	PC-3	2,13	-	-21,85	-
Mellrák	DU-145	17,99	14,71	16,90	100,03
	MCF7	-3,34	4,69	-52,8	83,93
	MDA-MB-231/ATCC	1,29	-2,41	-91,52	93,64
	HS 578T	25,53	9,79	-36,57	108,79
	BT-549	11,04	-1,04	-89,11	116,48
	T-47D	1,08	4,99	7,10	72,68
	MDA-MB-468	-75,59	-63,92	-49,163	78,83
	Átlag	3,13	11,87	-37,12	91,27

39: 4 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-TPP hibrid

40: 5 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-TPP hibrid

55: linkerben **benzolgyűrűt** tartalmazó vindolin-TPP hibrid

58: linkerben **kettőskötést** tartalmazó vindolin-TPP hibrid

4. táblázat: Krizin-foszfin hibridek egy dózisú vizsgálatainak eredménye

	Sejtvonal	4	41	61	62	63	64
Leukémia	CCRF-CEM	102,24	-75,89	-70,45	-71,68	-55,86	-66,74
	HL-60(TB)	116,20	-51,48	-60,44	-31,16	-46,93	-20,64
	K-562	96,80	-24,12	-4,21	-39,75	-17,57	3,17
	MOLT-4	105,93	-41,74	-43,39	-51,58	-24,30	-60,61
	RPMI-8226	101,04	-66,65	-55,76	-67,50	-30,06	-62,59
	SR	77,87	-39,83	-36,14	-	-36,14	-
Nemkissejtes tüdőrák	A549/ATCC	98,46	-56,00	-49,46	-91,17	-41,14	-95,33
	EKVX	89,35	-97,60	-88,30	-70,86	-83,91	-83,52
	HOP-62	113,09	-63,56	-61,95	-81,09	-70,75	-82,57
	HOP-92	77,93	-	-	-79,86	-	-75,86
	NCI-H226	86,84	-29,00	-50,16	-67,61	-56,94	-56,69
	NCI-H23	92,57	-93,04	-90,93	-77,05	-93,04	-88,52
	NCI-H322M	98,30	-100,00	-79,50	-45,10	-88,26	-85,23
	NCI-H460	98,34	-75,82	-47,76	2,18	-47,38	-66,03
Vastagbélrák	NCI-H522	88,95	-81,94	-74,44	-84,90	-74,44	-87,96
	COLO 205	104,94	-56,27	-64,54	-68,30	-68,44	-70,25
	HCC-2998	102,88	-93,06	-88,67	-72,87	-88,99	-84,68
	HCT-116	82,69	-58,14	1,29	-95,49	-66,56	-62,02
	HCT-15	80,99	-94,23	-88,01	-64,23	-48,58	-88,85
	HT29	102,89	-64,96	-60,66	-82,78	-69,75	-84,91
	KM12	92,93	-85,22	-75,51	-86,20	-81,63	-92,05
	SW-620	101,60	-81,69	-68,54	-34,84	-67,49	-76,43
Központi idegrendszeri daganat	SF-268	101,55	-58,96	-61,27	-38,32	-71,57	-67,46
	SF-295	99,86	-96,05	-91,31	-73,77	-73,97	-87,04
	SF-539	92,17	-95,73	-80,55	-66,86	-89,58	87,07
	SNB-19	86,04	-44,47	-96,12	-78,93	-97,41	-87,60
	SNB-75	88,98	-80,72	-78,39	-51,13	-78,02	-80,53
	U251	80,67	-57,37	-49,95	-92,63	-40,68	-95,45
Melanoma	LOX IMVI	85,08	-90,07	-91,23	-78,83	-93,71	-90,52
	MALME-3M	101,76	-88,05	-57,87	-45,01	-82,37	-76,92
	M14	106,78	-70,11	-75,22	-1,24	-75,46	-82,15
	MDA-MB-435	99,53	-67,47	-88,23	-89,63	-90,81	-93,62
	SK-MEL-2	109,9	-94,08	-76,88	-88,56	-77,26	-91,86
	SK-MEL-28	101,7	-98,45	-85,28	-44,48	-92,00	-41,35
	SK-MEL-5	92,85	-98,40	-96,48	-93,91	-99,15	-100,00
	UACC-257	118,94	-91,03	-72,15	-94,74	-82,13	-92,15
Petefészekrák	UACC-62	82,24	-59,51	-88,32	-	-96,92	-
	IGROV1	95,22	-75,73	-46,94	-6,99	-64,01	-59,44
	OVCAR-3	97,6	-93,95	-88,23	-68,07	-71,99	-81,93
	OVCAR-4	112,07	-69,14	-73,12	-74,27	-48,14	-64,45
	OVCAR-5	99,07	-97,68	-80,28	-59,27	-89,87	-60,46
	OVCAR-8	95,19	-61,09	-30,10	-90,58	-45,64	-86,43
	NCI/ADR-RES	92,84	-68,29	-65,69	-13,25	64,96	-20,84
	SK-OV-3	128,15	-83,40	-75,29	-77,68	-88,20	-82,42
Veserák	786-0	99,2	-69,49	-69,80	-65,30	-56,53	-80,09
	A498	86,62	-83,28	-81,52	-83,03	-87,56	-87,64
	ACHN	85,03	-100,00	-92,79	-63,47	-85,38	-72,49
	CAKI-1	83,56	-97,07	-90,39	-75,47	-93,64	-90,81
	RXF 393	91,19	-	-74,82	-74,44	-83,98	-80,02
	SN12C	85,77	-49,55	-84,43	-58,96	-82,12	-57,04
	TK-10	107,21	-81,80	-79,34	-87,07	-84,81	-91,34
	UO-31	89,42	-97,08	-82,52	-89,89	-86,94	-92,53
Prosztatarák	PC-3	93,17	-87,34	-	-82,70	-	-70,81
	DU-145	92	-94,82	-85,93	-90,69	-79,20	-96,10
Mellrák	MCF7	103,05	-79,07	-74,84	-56,76	-84,78	-77,03
	MDA-MB-231/ATCC	82,64	-32,25	-90,69	-72,06	-94,98	-81,62
	HS 578T	92,51	-35,23	-52,21	-62,66	-54,51	-62,09
	BT-549	91,01	-83,01	-19,04	-82,58	-75,95	-89,91
	T-47D	101,44	-62,52	-52,52	-	-53,27	-
	MDA-MB-468	91,09	-84,94	-87,04	-77,39	-85,72	-83,55
	Átlag	96,1	-74,27	-69,9	-68,29	-69,51	-75,98

4: krizin

41: krizin-TPP hibrid

61: krizin-tri-*p*-tolilfoszfin hibrid

62: krizin- trisz(4-metoxifenil)foszfin hibrid

63: krizin-trisz(4-fluorfenil)foszfin hibrid

64: krizin-triciklohexilfoszfin hibrid

5. táblázat: Az ötdózisú vizsgálatok GI_{50} átlag értékei

Hibrid	GI_{50} átlag (μM)
39	0,676
43	0,398
44	0,851
45	12,6
46	2,24
40	0,891
50	0,813
51	1,02
52	17,7
53	2,29
55	1,38

6. táblázat: Az ötdózisú vizsgálatok legjobb értékei

	39	43	44	45	46	40	50	51	52	53	54
Sejtvonalak	GI ₅₀ értékek (μM) – sejtnövekedést 50%-ban gátló koncentrációk										
Leukémia											
HL-60(TB)	0,124	0,162	0,256	1,77	0,322	-	0,221	0,234	2,11	0,293	0,297
RPMI-8226	0,219	0,186	0,275	-	0,383	0,497	0,283	0,299	2,97	0,412	1,47
Nemkissejtes tüdőrák											
HOP-92	0,0655	0,187	0,344	5,44	1,01	0,268	0,490	0,520	6,32	1,02	0,404
EKVX	0,470	0,534	1,06	19,4	3,09	0,586	1,05	0,185	21,0	3,13	2,03
Vastagbélrák											
COLO-205	0,161	0,176	0,194	4,98	0,430	0,242	0,200	0,214	4,63	0,377	0,313
Melanóma											
UACC-257	0,240	0,272	0,646	4,67	1,26	0,403	0,817	0,792	11,3	1,57	0,918
Mellrák											
MDA-MB-468	0,126	0,165	0,241	1,50	0,313	0,170	0,264	0,264	2,61	0,378	0,186
MCF7	0,306	0,281	0,383	8,26	1,19	0,322	0,325	0,105	11,5	1,05	0,868

39: 4 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-TPP hibrid

43: 4 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-tri-p-tolilfoszfin hibrid

44: 4 szénatomos linkerrel ellátott vindolin- trisz(4-metoxifenil)foszfin hibrid

45: 4 szénatomos linkerrel ellátott vindolin- trisz(4-fluorfenil)foszfin hibrid

46: 4 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-triciklohexilfoszfin hibrid

40: 5 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-TPP hibrid

50: 5 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-tri-p-tolilfoszfin hibrid

51: 5 szénatomos linkerrel ellátott vindolin- trisz(4-metoxifenil)foszfin hibrid

52: 5 szénatomos linkerrel ellátott vindolin- trisz(4-fluorfenil)foszfin hibrid

53: 5 szénatomos linkerrel ellátott vindolin-triciklohexilfoszfin hibrid

55: linkerben benzolgyűrűt tartalmazó vindolin-TPP hibrid

6. Kísérleti rész

Az olvadáspont mérés VEB Analytik Dresden PHMK-77/1328 készüléken történt. Az olvadáspontokat nem korrigáltuk. Az IR színeképek Zeiss IR 75 és 80 készülékeken készültek.

Az NMR mérések (egydimenziós ^1H , ^{13}C , kétdimenziós ^1H - ^1H COSY, TOCSY, NOESY, ROESY; ^1H - ^{13}C HSQC, valamint ^1H - ^{13}C HMBC) Prodigy mérőfejjel felszerelt Bruker Avance III HDX 400 MHz, illetve hűtött mérőfejjel felszerelt Bruker Avance III HDX 500 MHz és Bruker Avance III HDX 800 MHz spektrométereken készültek. A kémiai eltolódás (δ) skála referenciavegyülete ^1H és ^{13}C atommagokra tetrametilszilán.

A nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) mérések Thermo Velos Pro Orbitrap Elite (Thermo Fischer Scientific, Bréma, Németország) tömegspektrométeren (electrospray ionizációval (ESI), a nagyfelbontású tömegspektrumok felvétele full-MS és MS-MS módban történt), illetve Thermo Q Exactive GC Orbitrap tömegspektrométeren (elektronionizációval (EI), a nagyfelbontású tömegspektrumok felvétele full-MS módban történt) készültek. Az NMR és tömegspektrumok (MS) felvétele a Richter Gedeon Nyrt. szerkezetkutatási osztályán történt, az értékelésüket Szigetvári Áron (NMR) és Weber Márton (NMR), illetve Dr. Dékány Miklós (MS) végezték.

A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokat DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) lapokon végeztem, az előhívás UV fénnel, illetve jódgőz alkalmazásával történt. A preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztásokhoz 1 mm rétegvastagságú 20*20 cm-es üveglapokat (Merck) alkalmaztam, az adszorbens Kieselgel 60 PF₂₅₄₊₃₆₀ (Merck) volt. Az oszlopkromatográfiás tisztításhoz 0,040-0,063 mm szemcseméretű Kieselgel 60 (Merck) típusú szilikagélt használtam. Az előhívás UV fénnel történt. Az eluáló oldószereket az egyes reakcióknál adom meg.

6.1. 17-Dezacetilvindolin (19) szintézise

2000 mg (4,38 mmol) vindolint (**1**) feloldottam 40 ml vízm. metanolban, majd 1393 mg (13,1 mmol = 3ekv.) vízmentes nátrium-karbonátot adtam az oldathoz. Az elegyet 28 órán keresztül kevertettem refluxhőmérsékleten, a reakciót VRK segítségével követtem. A metanol lepárlása után a nyersterméket feloldottam 40 ml DKM-ban, majd üvegszűrő segítségével kiszűrtem a maradék szilárd szennyezőket. A szűrletet bepároltam, majd oszlopkromatográfia segítségével megtisztítottam (eluens: DKM:MeOH = 15:1→10:1). Végül 1794 mg (99%) 17-dezacetilvindolint (**19**) kaptam.

$R_f=0,58$ (DKM:MeOH = 20:1)

A termék fizikai tulajdonságai azonosak voltak a kutatócsoportban korábban előállított vegyületével.

6.2. 17-Dezacetilvindolin (9) észteresítése 4-brómbutánsavval (14)

800 mg (1,93 mmol) 17-dezacetilvindolint (**19**) és 339 mg (2,03 mmol = 1,05 ekv.) 4-brómbutánsavat (**14**) kimértem egy gömblombikba, majd feloldottam 16 ml vízm. DKM-ban és lezártam CaCl_2 -os csővel. Ezt követően 438 mg (2,12 mmol = 1,1 ekv.) DCC-t és 19 mg (0,154 mmol = 0,08 ekv.) DMAP-t oldottam fel 16 ml vízm. DKM-ban, majd ezt adagoltam a korábban elkészített oldathoz. A reakcióelegyet 5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem. A reakció lejátszódását követően az elegyet üvegszűrő segítségével leszűrtem, majd a szűrletet szárazra pároltam rotadeszten. A kapott nyertermékeket preparatív VRK-san megtisztítottam (eluens: DKM:MeOH = 30:1), így végül 623 mg (57%) acilezett vindolinhoz (**42**) jutottam.

$R_f=0,88$ (DKM:MeOH = 20:1)

A termék fizikai tulajdonságai azonosak voltak a kutatócsoportban korábban előállított vegyületével.

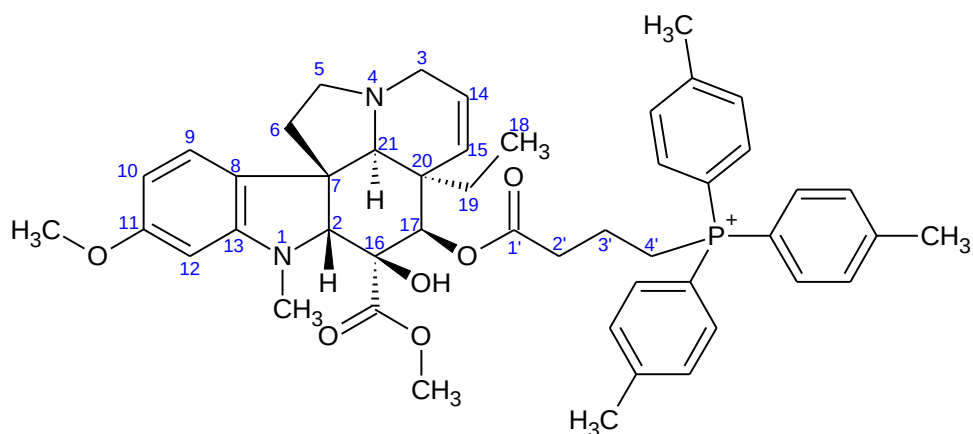
6.3. 4-Brómbutánsavval észteresített vindolinszármazék (42) kapcsolása tri-*p*-tolilfoszfinnal (6)

Kimértem 50 mg (0,089 mmol) 4-brómbutánsavval észteresített vindolinszármazékot (**30**), valamint 54 mg (0,178 mmol = 2 ekv.) tri-*p*-tolilfoszfint (**6**) egy gömblombikba, és feloldottam 3 ml vízm. acetonitrilben. Az elegyet refluxhőmérsékleten kevertettem Ar atmoszféra alatt, a reakció lefutását VRK-san követtem. Egy nap letelte után újabb 54 mg (0,178 mmol = 2 ekv.) tri-*p*-tolilfoszfint (**6**) adtam az elegyhez. 23 óra kevertetés után az elegyet rotadeszten bepároltam. Végül a nyerterméket preparatív VRK-san tisztítottam meg (eluens: DKM:MeOH = 10:1). Tisztítás után 38 mg (49%) **43** terméket izoláltam.

Olvadáspont: 151-153 °C

$R_f=0,32$ (DKM:MeOH = 10:1)

IR (KBr): 2874, 1735, 1731, 1597, 1500, 1223, 1168, 1110, 805 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (499,9 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0,41 (3H; t; $J = 7,3$ Hz; $\text{H}_3\text{-18}$); 0,94 (1H; dq; $J = 14,3, 7,3$ Hz; $\text{H}_x\text{-19}$); 1,45 (1H; dq; $J = 14,3, 7,3$ Hz; $\text{H}_y\text{-19}$); 1,64-1,76 (2H; m; $\text{H}_2\text{-3'}$); 2,18-2,24 (2H; m; $\text{H}_2\text{-6}$); 2,41-2,53 (11H; m; $\text{H}_2\text{-2'}$, $3\times\text{P-Ph-CH}_3$); 2,52-2,61 (4H; m; N(1)-CH_3 , $\text{H}_x\text{-5}$); 2,66 (1H; s; H-21); 2,80 (1H; br d; $J = 16,4$ Hz; $\text{H}_x\text{-3}$); 3,25-3,37 (2H; m; $\text{H}_y\text{-3}$, $\text{H}_y\text{-5}$); 3,38-3,49 (2H; m; $\text{H}_2\text{-4'}$); 3,56 (3H; s; C(16)-COOCH_3); 3,57 (1H; s; H-2); 3,70 (3H; s; C(11)-OCH_3); 5,07 (1H; br d; $J = 10,2$ Hz; H-15); 5,20 (1H; s; H-17); 5,71 (1H; ddd; $J = 10,1, 4,9, 1,4$ Hz; H-14); 6,19 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-12); 6,29 (1H; dd; $J = 8,2, 2,2$ Hz; H-10); 7,06 (1H; d; $J = 8,2$ Hz; H-9); 7,56-7,60 (6H; m; $6\times\text{P-Ph: H}_{\text{meta}}$); 7,61-7,68 (6H; m; $6\times\text{P-Ph: H}_{\text{orto}}$); 8,89 (1H; s; C(16)-OH).

^{13}C NMR (125,7 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,5 (C-18); 17,7 (C-3'); 20,1 (d; $J = 52,0$ Hz; C-4'); 21,1 ($3\times\text{P-Ph-CH}_3$); 30,4 (C-19); 33,6 (d; $J = 18,3$ Hz; C-2'); 38,0 (N(1)-CH_3); 42,3 (C-20); 43,5 (C-6); 50,3 (C-3); 51,0 (C-5); 51,6 (C(16)-COOCH_3); 52,0 (C-7); 55,0 (C(11)-OCH_3); 66,0 (C-21); 76,2 (C-17); 78,7 (C-16); 82,6 (C-2); 95,5 (C-12); 104,5 (C-10); 115,0 (d; $J = 88,3$ Hz; $3\times\text{P-Ph: C}_{\text{ipso}}$); 123,1 (C-9); 124,4 (C-14); 125,2 (C-8); 129,8 (C-15); 130,8 (d; $J = 12,8$ Hz; $6\times\text{P-Ph: C}_{\text{meta}}$); 133,3 (d; $J = 10,6$ Hz; $6\times\text{P-Ph: C}_{\text{orto}}$); 145,7 (d; $J = 2,4$ Hz; $3\times\text{P-Ph: C}_{\text{para}}$); 153,3 (C-13); 160,5 (C-11); 171,2 (C-1'); 171,6 (C(16)-COOCH_3).

HRMS: $\text{M}^+ = 787,38248$ ($\delta = -5,8$ ppm; $\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{N}_2\text{P}$). HR-ESI-MS-MS (CID=40%; rel. int. %): 391(100); 373(5).

6.4. 4-Brómbutánsavval észterezett vindolinszármazék (42) kapcsolása trisz(4-metoxifenil)foszfinnal (7)

Nyomásálló edénybe kimértem 50 mg (0,089 mmol) 4-brómbutánsavval észterezett vindolinszármazékot (42), valamint 189 mg (0,534 mmol = 6 ekv.) trisz(4-metoxifenil)foszfint (7) és feloldottam 3 ml vízm. acetonitrilben. Az elegyet 10 órán keresztül kevertettem refluxhőmérsékleten Ar atmoszféra alatt, majd rotációsztelen bepároltam. A nyersterméket *terc*-

HRMS: $M^+ = 835,36778$ ($\delta = -4,8$ ppm; $C_{48}H_{56}O_9N_2P$). HR-ESI-MS-MS (CID=40%; rel. int. %): 439(100); 421(5).

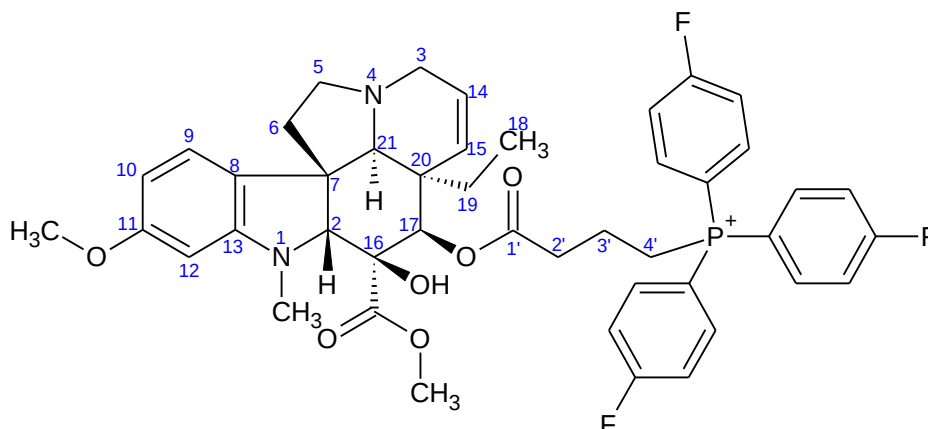
6.5. 4-Brómbutánsavval észterezett vindolinszármazék (42) kapcsolása trisz(4-fluorfenil)foszfinnal (8)

50 mg (0,089 mmol) 4-brómbutánsavval észterezett vindolinszármazékot (42) és 168 mg (0,534 mmol = 6 ekv.) trisz(4-fluorfenil)foszfint (8) feloldottam 3 ml vízm. acetonitrilben. A reakcióelegyet Ar atmoszféra alatt refluxhőmérsékleten kevertettem. A reakciót VRK segítségével követtem. A reakció nem ment végbe teljes konverzióval, végül 37 óra elteltével feldolgoztam a reakcióelegyet. Bepárlás után átmostam *tert*-butil-metil-éterrel, majd preparatív VRK-san megtisztítottam (eluens: DKM:MeOH = 15:1). Tisztítás után 23 mg (29%) 45 célterméket kaptam.

Olvadáspont: 132-134 °C

$R_f = 0,34$ (DKM:MeOH = 10:1)

IR (KBr) = 2966, 2784, 1732, 1589, 1499, 1240, 1164, 1111, 1020, 829 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (499,9 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 0,42 (3H; t; $J = 7,2$ Hz; $\text{H}_3\text{-18}$); 0,94 (1H; dq; $J = 14,3, 7,2$ Hz; $\text{H}_x\text{-19}$); 1,46 (1H; dq; $J = 14,3, 7,3$ Hz; $\text{H}_y\text{-19}$); 1,65-1,78 (2H; m; $\text{H}_2\text{-3'}$); 2,17-2,25 (2H; m; $\text{H}_2\text{-6}$); 2,41-2,62 (6H; m; N(1)-CH_3 , $\text{H}_x\text{-5}$, $\text{H}_2\text{-2'}$); 2,67 (1H; s; H-21); 2,80 (1H; br d; $J = 16,2$ Hz; $\text{H}_x\text{-3}$); 3,25-3,39 (2H; m; $\text{H}_y\text{-3}$, $\text{H}_y\text{-5}$); 3,51-3,61 (6H; m; H-2 , C(16)-COOCH_3 , $\text{H}_2\text{-4'}$); 3,70 (3H; s; C(11)-OCH_3); 5,08 (1H; br d; $J = 10,2$ Hz; H-15); 5,20 (1H; s; H-17); 5,73 (1H; br dd; $J = 10,1, 4,8$ Hz; H-14); 6,19 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-12); 6,29 (1H; dd; $J = 8,3, 2,2$ Hz; H-10); 7,06 (1H; d; $J = 8,3$ Hz; H-9); 7,63-7,70 (6H; m; $6 \times \text{P-Ph: H}_{\text{meta}}$); 7,83-7,95 (6H; m; $6 \times \text{P-Ph: H}_{\text{orto}}$); 8,92 (1H; s; C(16)-OH).

^{13}C NMR (125,7 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 7,5 (C-18); 17,5 (d; $J = 2,7$ Hz; C-3') 20,2 (d; $J = 51,7$ Hz; C-4'); 30,4 (C-19); 33,5 (d; $J = 18,6$ Hz; C-2'); 38,0 (N(1)- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 42,3 (C-20); 43,5 (C-6); 50,3 (C-3); 51,0 (C-5); 51,7 (C(16)- $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 52,0 (C-7); 55,0 (C(11)- $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 65,9 (C-21); 76,2 (C-17); 78,7 (C-16); 82,6 (C-2); 95,5 (C-12); 104,5 (C-10); 114,2 (dd; $J = 90,6, 3,2$ Hz; $3\times\text{P-Ph}$: C_{ipso}); 117,9 (dd; $J = 22,3, 14,0$ Hz; $6\times\text{P-Ph}$: C_{meta}); 123,1 (C-9); 124,4 (C-14); 125,2 (C-8); 129,8 (C-15); 136,9 (dd; $J = 12,1, 10,0$ Hz; $6\times\text{P-Ph}$: C_{orto}); 153,3 (C-13); 160,5 (C-11); 166,0 (dd; $J = 256,0, 2,4$ Hz; $3\times\text{P-Ph}$: C_{para}); 171,1 (C-1'); 171,6 (C(16)- $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$).

HRMS: $\text{M}^+ = 799,30908$ ($\delta = -3,5$ ppm; $\text{C}_{45}\text{H}_{47}\text{O}_6\text{N}_2\text{F}_3\text{P}$). HR-ESI-MS-MS (CID=40%; rel. int. %): 403(100); 385(6).

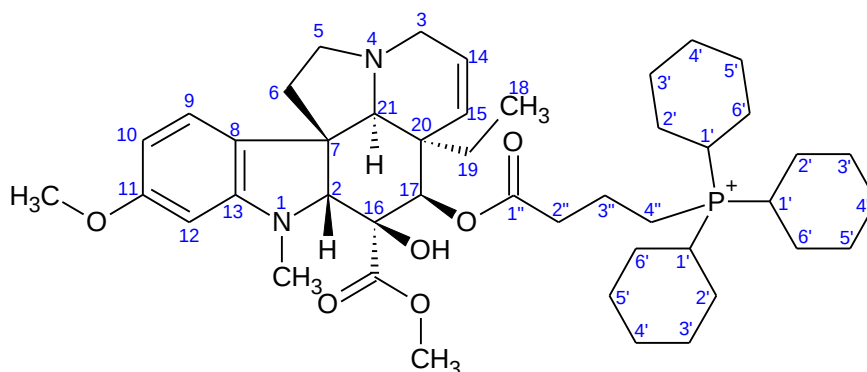
6.6. 4-Brómbutánsavval észtereszített vindolinszármazék (42) kapcsolása triciklohexilfoszfínnal (9)

Egy nyomásálló edényben 3 ml vízm. acetonitrilben feloldottam 50 mg (0,089 mmol) 4-brómbutánsavval észtereszített vindolinszármazékot (42) és 150 mg (0,534 mmol = 6 ekv.) triciklohexilfoszfínt (9). Az elegyet 10 órán keresztül kevertetem refluxhőmérsékleten Ar atmoszféra alatt. Ezt követően a reakcióelegyet bepároltam rotadeszten, valamint átmostam *tert*-butil-metil-éterrel. A nyersterméket preparatív VRK segítségével tisztítottam (eluens: DKM:MeOH = 20:1), végül 45 mg (60%) 46 termékhez jutottam.

Olvadáspont: 106-107 °C

$R_f = 0,31$ (DKM:MeOH = 15:1)

IR (KBr): 2929, 2864, 2040, 1733, 1598, 1500, 1447, 1242, 1223, 1027 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (399,8 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 0,50 (3H; t; $J = 7,3$ Hz; H_3 -18); 1,14 (1H; dq; $J = 14,4, 7,3$ Hz; H_x -19); 1,23-1,38 (3H; m; $3\times\text{H}_x$ -4'); 1,40-1,65 (13H; m; H_y -19, $3\times\text{H}_x$ -2', $3\times\text{H}_x$ -3', $3\times\text{H}_x$ -5', $3\times\text{H}_x$ -6'); 1,71-2,13 (17H; m; $3\times\text{H}_y$ -2', $3\times\text{H}_y$ -3', $3\times\text{H}_y$ -4', $3\times\text{H}_y$ -5', $3\times\text{H}_y$ -6');

5', 3×H_y-6', H₂-3''); 2,27-2,39 (2H; m; H₂-6); 2,47-2,77 (12H; m; N(1)-CH₃, H_x-5, H-21, 3×H-1', H₂-2'', H₂-4''); 2,84 (1H; br d; *J* = 16,0 Hz; H_x-3); 3,37-3,54 (2H; m; H_y-3, H_y-5); 3,75 (H-2); 3,79 (3H; s; C(11)-OCH₃); 3,80 (3H; s; C(16)-COOCH₃); 5,22 (1H; br d; *J* = 10,0 Hz; H-15); 5,45 (1H; s; H-17); 5,90 (1H; ddd; *J* = 10,0, 4,7, 1,4 Hz; H-14); 6,08 (1H; d; *J* = 2,2 Hz; H-12); 6,31 (1H; dd; *J* = 8,2, 2,2 Hz; H-10); 6,91 (1H; d; *J* = 8,2 Hz; H-9); 9,51 (1H; br s; C(16)-OH).

¹³C NMR (100,5 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 7,7 (C-18); 15,4 (d; *J* = 43,9 Hz; C-4''); 18,3 (d; *J* = 4,4 Hz; C-3''); 25,5 (d; *J* = 0,9 Hz; 3×C-4'); 26,5 (d; *J* = 12,0 Hz; 3×C-3', 3×C-5'); 27,2 (d; *J* = 4,2 Hz; 3×C-2', 3×C-6'); 30,0 (d; *J* = 40,4 Hz; 3×C-1'); 31,0 (C-19); 34,2 (d; *J* = 14,9 Hz; C-2''); 38,3 (N(1)-CH₃); 42,9 (C-20); 44,0 (C-6); 51,1 (C-3); 52,0 (C-5); 52,3 (C(16)-COOCH₃); 52,8 (C-7); 55,4 (C(11)-OCH₃); 67,1 (C-21); 76,7 (C-17); 79,5 (C-16); 83,4 (C-2); 96,0 (C-12); 104,5 (C-10); 122,8 (C-9); 124,5 (C-14); 125,2 (C-8); 130,2 (C-15); 153,7 (C-13); 161,2 (C-11); 172,1 (C(16)-COOCH₃); 172,4 (C-1').

HRMS: M⁺=763,47982 (delta= -1,5 ppm; C₄₅H₆₈O₆N₂P). HR-ESI-MS-MS (CID=40%; rel. int. %): 367(100); 349(7); 285(4).

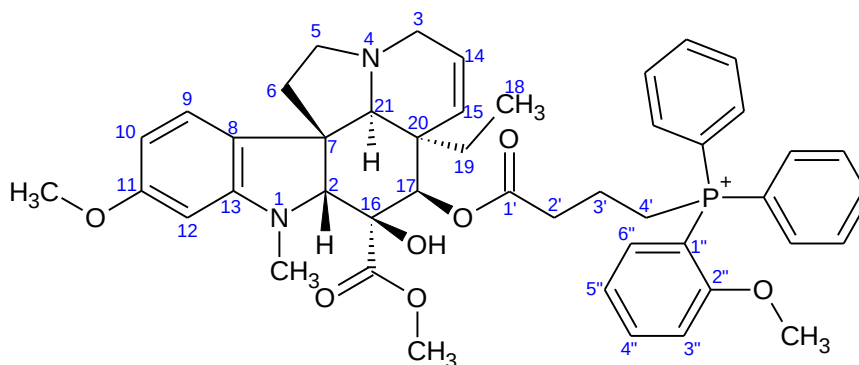
6.7. 4-Brómbutánsavval észtereszített vindolinszármazék (42) kapcsolása difenil(2-metoxifenil)foszfínnal (10)

Kimértem 80 mg (0,142 mmol) 4-brómbutánsavval észtereszített vindolinszármazékot (42), valamint 125 mg (0,426mmol = 3 ekv.) difenil(2-metoxifenil)foszfínt (10) egy nyomásálló edénybe, és feloldottam 5 ml vízm. acetonitrilben. A reakciót Ar atmoszféra alatt végeztem és 24,5 órán keresztül 90 °C-on kevertettem. A reakció végeztével az elegyet bepároltam, majd preparatív VRK-san megtisztítottam (eluens: DKM:MeOH = 12:1). Tisztítást követően 86 mg (70%) terméket (47) izoláltam.

Olvadáspont: 130-132 °C

R_f = 0,59 (DKM:MeOH = 12:1)

IR (KBr): 3411, 2915, 2875, 2854, 1735, 1590, 1437, 1252, 1225, 1085 cm⁻¹



NMR: ^1H NMR (599,8 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0,41 (3H; t; $J = 7,3$ Hz; $\text{H}_3\text{-18}$); 0,94 (1H; dq; $J = 14,2, 7,2$ Hz; $\text{H}_x\text{-19}$); 1,45 (1H; dq; $J = 14,2, 7,4$ Hz; $\text{H}_y\text{-19}$); 1,62-1,75 (2H; m; $\text{H}_2\text{-3'}$); 2,17-2,24 (2H; m; $\text{H}_2\text{-6}$); 2,43-2,61 (6H; m; N(1)-CH_3 , $\text{H}_x\text{-5}$, $\text{H}_2\text{-2'}$); 2,66 (1H; s; H-21); 2,80 (1H; br d; $J = 16,5$ Hz; $\text{H}_x\text{-3}$); 3,28 (1H; dt; $J = 9,6, 6,3$ Hz; $\text{H}_y\text{-5}$); 3,31-3,39 (1H; m; $\text{H}_y\text{-3}$); 3,40-3,48 (2H; m; $\text{H}_2\text{-4'}$); 3,55 (3H; s; C(16)-COOCH_3); 3,56 (1H; s; H-2); 3,70 (3H; s; C(2'')-OCH_3); 3,70 (3H; s; C(11)-OCH_3); 5,06 (1H; br d; $J = 10,0$ Hz; H-15); 5,20 (1H; s; H-17); 5,72 (1H; ddd; $J = 10,0, 4,8, 1,3$ Hz; H-14); 6,19 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-12); 6,29 (1H; dd; $J = 8,2, 2,3$ Hz; H-10); 7,06 (1H; d; $J = 8,2$ Hz; H-9); 7,33 (1H; tdd; $J = 7,6, 2,9, 0,8$ Hz; H-5''); 7,38-7,44 (2H; m; H-3'' , H-6''); 7,70-7,78 (8H; m; $4\times\text{P-Ph: H}_{\text{orto}}$, $4\times\text{P-Ph: H}_{\text{meta}}$); 7,83-7,90 (2H; m; $2\times\text{P-Ph: H}_{\text{para}}$); 7,92 (1H; ~tt; $J = 7,9, 1,2$ Hz; H-4''); 8,87 (1H; s; C(16)-OH).

^{13}C NMR (150,8 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,6 (C-18); 18,4 (br s; C-3'); 20,9 (d; $J = 52,0$ Hz; C-4'); 30,5 (C-19); 33,8 (d; $J = 18,6$ Hz; C-2'); 38,1 (N(1)-CH_3); 42,4 (C-20); 43,6 (C-6); 50,4 (C-3); 51,1 (C-5); 51,7 (C(16)-COOCH_3); 52,1 (C-7); 55,1 (C(11)-OCH_3); 56,3 (C(2'')-OCH_3); 66,1 (C-21); 76,3 (C-17); 78,8 (C-16); 82,7 (C-2); 95,6 (C-12); 104,6 (C-10); 105,3 (d; $J = 89,0$ Hz; C-1''); 113,5 (d; $J = 6,9$ Hz; C-3''); 118,5 ($2\times\text{d; } J = 87,9$ Hz; $2\times\text{P-Ph: C}_{\text{ipszo}}$); 122,3 (d; $J = 12,7$ Hz; C-5''); 123,2 (C-9); 124,5 (C-14); 125,3 (C-8); 129,9 (C-15); 130,0 (d; $J = 12,7$; $4\times\text{P-Ph: C}_{\text{meta}}$); 133,0 ($2\times\text{d; } J = 10,4$ Hz; $4\times\text{P-Ph: C}_{\text{orto}}$); 134,5 (C-6''); 134,9 (d; $J = 8,1$ Hz; $2\times\text{P-Ph: C}_{\text{para}}$); 138,0 (C-4''); 153,4 (C-13); 160,6 (C-11); 161,8 (C-2''); 171,4 (C-1'); 171,7 (C(16)-COOCH_3).

HRMS: $\text{M}+\text{H}=775,35000$ ($\delta=-0,9$ ppm; $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{N}_2\text{P}$). HR-ESI-MS-MS (CID=45%; rel. int. %): 379(100); 361(5); 277(2).

6.8. 4-Brómbutánsavval észtereszített vindolinszármazék(42) kapcsolása trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfinnal (11)

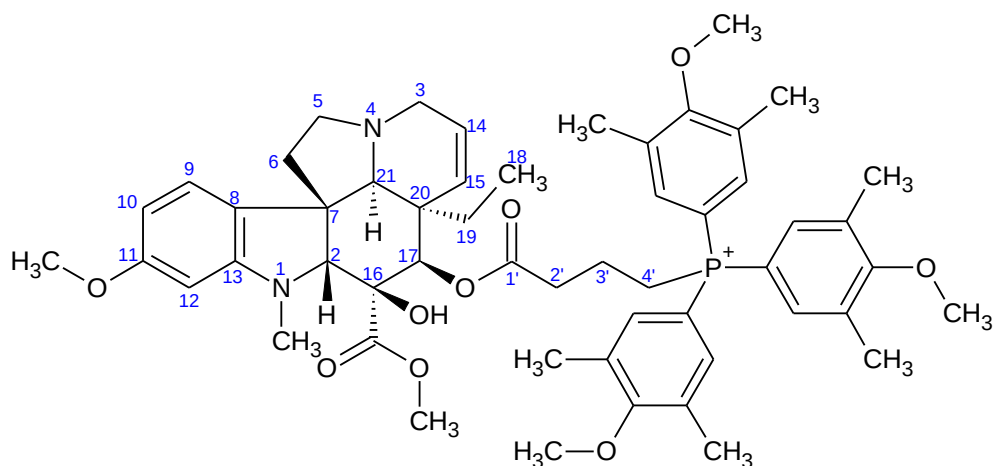
Kimértem 60 mg (0,106 mmol) 42 vindolinszármazékot és 140 mg (0,319 mmol = 3 ekv.) trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfint (11) egy nyomásálló edénybe, majd feloldottam 5

ml vízm. acetonitrilben. Az elegyet 14 órán keresztül kevertetem Ar atmoszféra alatt, 115 °C-on, majd leszűrtem. Az oldatot bepároltam, majd a nyersterméket preparatív VRK-san megtisztítottam (eluens: DKM:MeOH = 15:1), így végül 78 mg (74%) várt terméket (**48**) sikerült izolálnom.

Olvadáspont: 114-116 °C

R_f = 0,48 (DKM:MeOH = 15:1)

IR (KBr): 3412, 2946, 2875, 1736, 1617, 1482, 1282, 1226, 1118, 1002 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (599,8 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0,42 (3H; t; J = 7,4 Hz; $\text{H}_3\text{-18}$); 0,95 (1H; dq; J = 14,2, 7,3 Hz; $\text{H}_x\text{-19}$); 1,48 (1H; dq; J = 14,2, 7,4 Hz; $\text{H}_y\text{-19}$); 1,57-1,74 (2H; m; $\text{H}_2\text{-3'}$); 2,17-2,24 (2H; m; $\text{H}_2\text{-6}$); 2,30 (18H; s; $6 \times \text{P-Ar: CH}_3$); 2,38-2,48 (1H; m; $\text{H}_x\text{-2'}$); 2,48-2,62 (5H; m; N(1)-CH_3 , $\text{H}_x\text{-5}$, $\text{H}_y\text{-2'}$); 2,67 (1H; s; H-21); 2,80 (1H; br d; J = 16,5 Hz; $\text{H}_x\text{-3}$); 3,24-3,44 (4H; m; $\text{H}_y\text{-3}$, $\text{H}_y\text{-5}$, $\text{H}_2\text{-4'}$); 3,54 (3H; s; C(16)-COOCH_3); 3,56 (1H; s; H-2); 3,70 (3H; s; C(11)-OCH_3); 3,77 (9H; s; $3 \times \text{P-Ar: OCH}_3$); 5,08 (1H; br d; J = 10,1 Hz; H-15); 5,21 (1H; s; H-17); 5,72 (1H; ddd; J = 10,1, 4,8, 1,3 Hz; H-14); 6,18 (1H; d; J = 2,2 Hz; H-12); 6,29 (1H; dd; J = 8,3, 2,2 Hz; H-10); 7,06 (1H; d; J = 8,2 Hz; H-9); 7,49 (6H; d; J = 12,6 Hz; $6 \times \text{P-Ar: H}_{\text{orto}}$); 8,84 (1H; s; C(16)-OH).

^{13}C NMR (150,8 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,5 (C-18); 15,9 ($6 \times \text{P-Ar: CH}_3$); 17,7 (C-3'); 20,8 (d; J = 53,7 Hz; C-4'); 30,3 (C-19); 33,5 (d; J = 18,0 Hz; C-2'); 38,0 (N(1)-CH_3); 42,3 (C-20); 43,5 (C-6); 50,3 (C-3); 51,0 (C-5); 51,5 (C(16)-COOCH_3); 52,0 (C-7); 55,0 (C(11)-OCH_3); 59,5 ($3 \times \text{P-Ar: OCH}_3$); 66,0 (C-21); 76,2 (C-17); 78,7 (C-16); 82,6 (C-2); 95,5 (C-12); 104,5 (C-10); 113,0 (d; J = 89,0 Hz; $3 \times \text{P-Ar: C}_{\text{ipso}}$); 123,1 (C-9); 124,4 (C-14); 125,2 (C-8); 129,8 (C-15); 133,1 (d; J = 13,8 Hz; $6 \times \text{P-Ar: C}_{\text{meta}}$); 133,7 (d; J = 11,3 Hz; $6 \times \text{P-Ar: C}_{\text{orto}}$);

153,3 (C-13); 160,5 (C-11); 161,7 (d; $J = 3,4$ Hz; $3\times\text{P-Ar}$: C_{para}); 171,6 (C-1'); 171,7 (C(16)- COOCH_3).

HRMS: $M^+ = 919,46619$ ($\delta = 0,5$ ppm; $\text{C}_{54}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_9\text{P}$). HR-ESI-MS-MS (CID=45%; rel. int. %): 523(100); 508(8); 505(5).

6.9. 17-Dezacetilvindolin (19) észterese 5-brómpentánsavval (15)

Egy kétnyakú lombikba kimértem 800 mg (1,93 mmol) 17-dezacetilvindolint (19), valamint 339 mg (3,28 mmol = 1,7 ekv.) 5-brómpentánsavat (15), majd 16 ml vízm. DKM-ban feloldottam, és lezártam a lombikot CaCl_2 -os csővel. Ezt követően 16 ml vízm. DKM-ban 438 mg (2,12 mmol = 1,1 ekv.) DCC-t és 19 mg (0,154 mmol = 0,08 ekv.) DMAP-t oldottam fel. Az elkészített oldatot 20 percen keresztül becepegettem a reakcióelegybe. Az elegyet 24 órán át kevertetem, a reakciót VRK-san követtem. A reakció végeztével az elegyet üvegszűrőn leszűrtem, és átmostam DKM-nal. A szűrletet rotadeszten bepároltam. A nyers termék tisztítását preparatív VRK (eluens: DKM:MeOH = 15:1) segítségével végeztem el. Tisztítás után 769 mg (69%) 49 termékhez jutottam.

$R_f = 0,45$ (DKM:MeOH = 20:1)

A termék fizikai tulajdonságai azonosak voltak a kutatócsoportban korábban előállított vegyületével.

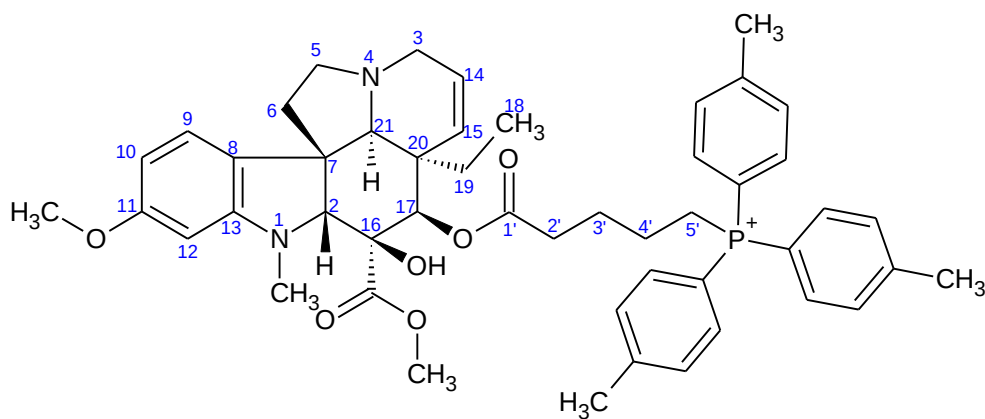
6.10. 5-Brómpentánsavval észterezett vindolinszármazék (35) kapcsolása tri-*p*-tolilfoszfínnal (5)

Egy nyomásálló edényben 3 ml vízm. acetonitrilben feloldottam 51 mg (0,089 mmol) 5-brómpentánsavval észterezett vindolinszármazékot (49) és 162 mg (0,534 mmol = 6 ekv.) tri-*p*-tolilfoszfínt (6). Az elegyet 30 órán keresztül 90 °C-on kevertetem Ar atmoszféra alatt. Ezt követően bepároltam a reakcióelegyet rotadeszten, majd többször átmostam *tert*-butil-metil-éterrel, és leszűrtem üvegszűrőn. A nyers termék tisztítása preparatív VRK-san (eluens: DKM:MeOH = 12:1) történt, és végül 60 mg (77%) 50 hibrid molekulát izoláltam.

Olvadáspont: 117-119 °C

$R_f = 0,37$ (DKM:MeOH = 10:1)

IR (KBr): 2866, 2237, 2024, 1735, 1597, 1224, 1110, 1018, 805 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (499,9 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 0,39 (3H; t; $J = 7,3$ Hz; H₃-18); 0,94 (1H; dq; $J = 14,2, 7,3$ Hz; H_x-19); 1,37-1,61 (3H; m; H_y-19, H₂-4'); 1,68 (2H; qui; $J = 7,3$ Hz; H₂-3'); 2,16-2,38 (4H; m; H₂-6, H₂-2'); 2,44 (9H; s; 3×P-Ph-CH₃); 2,53-2,61 (4H; m; N(1)-CH₃, H_x-5); 2,64 (1H; s; H-21); 2,79 (1H; br d; $J = 16,3$ Hz; H_x-3); 3,23-3,42 (2H; m; H_y-3, H_y-5); 3,43-3,52 (2H; m; H₂-5'); 3,54 (1H; s; H-2); 3,57 (3H; s; C(16)-COOCH₃); 3,71 (3H; s; C(11)-OCH₃); 4,97 (1H; br d; $J = 10,2$ Hz; H-15); 5,17 (1H; s; H-17); 5,75 (1H; ddd; $J = 10,0, 4,8, 1,4$ Hz; H-14); 6,20 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-12); 6,29 (1H; dd; $J = 8,2, 2,2$ Hz; H-10); 7,06 (1H; d; $J = 8,2$ Hz; H-9); 7,53-7,59 (6H; m; 6×P-Ph: H_{meta}); 7,60-7,67 (6H; m; 6×P-Ph: H_{orto}); 8,76 (1H; s; C(16)-OH).

^{13}C NMR (125,7 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 7,5 (C-18); 20,2 (d; $J = 51,8$ Hz; C-5'); 21,1 (d; $J = 1,4$ Hz; 3×P-Ph-CH₃); 21,2 (d; $J = 3,5$ Hz; C-4'); 25,1 (d; $J = 17,9$ Hz; C-3'); 30,4 (C-19); 32,6 (C-2'); 37,9 (N(1)-CH₃); 42,3 (C-20); 43,6 (C-6); 50,4 (C-3); 51,1 (C-5); 51,6 (C(16)-COOCH₃); 52,0 (C-7); 55,0 (C(11)-OCH₃); 66,1 (C-21); 75,8 (C-17); 78,6 (C-16); 82,7 (C-2); 95,5 (C-12); 104,5 (C-10); 115,3 (d; $J = 88,2$ Hz; 3×P-Ph: C_{ipso}); 123,1 (C-9); 124,4 (C-14); 125,3 (C-8); 129,7 (C-15); 130,7 (d; $J = 12,8$ Hz; 6×P-Ph: C_{meta}); 133,3 (d; $J = 10,5$ Hz; 6×P-Ph: C_{orto}); 145,5 (d; $J = 3,0$ Hz; 3×P-Ph: C_{para}); 153,3 (C-13); 160,5 (C-11); 171,6 (C(16)-COOCH₃); 172,2 (C-1').

HRMS: $M^+ = 801,40043$ ($\delta = -2,8$ ppm; C₄₉H₅₈O₆N₂P). HR-ESI-MS-MS (CID=40%; rel. int. %): 405 (100); 387(7).

6.11. 5-Brómpentánsavval észtereszített vindolinszármazék (35) kapcsolása trisz(4-metoxifenil)foszfinnal (6)

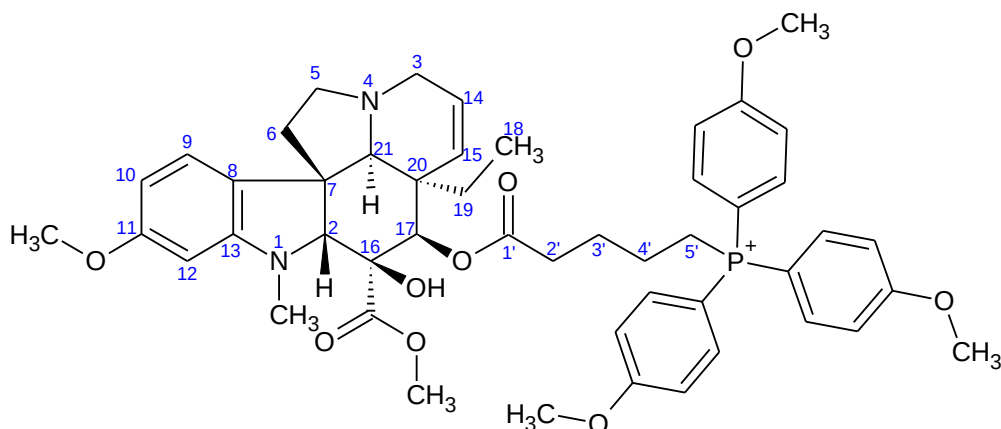
Egy nyomásálló edénybe bemértem 51 mg (0,089 mmol) 5-brómpentánsavval észtereszített vindolinszármazékot (49) és 189 mg (0,534 mmol = 6 ekv.) trisz(4-metoxifenil)foszfint (7), majd 3 ml vízm. acetonitrilben feloldottam. Az elegyet 30 órán keresztül refluxáltattam Ar atmoszféra alatt. A reakciót követően az oldatot rotadeszten

bepároltam. A nyerste­méket átmostam *terc*-butil-metil-éterrel és leszűrtem üvegszűrőn. Végül preparatív VRK-san (eluens: DKM:MeOH = 12:1) megtisztítottam, és 64 mg (78%) **51** terméket izoláltam.

Ol­va­dás­pont: 115-117 °C

R_f = 0,35 (DKM:MeOH = 10:1)

IR (KBr): 2840, 1733, 1593, 1503, 1262, 1112, 1019, 831 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (799,7 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 0,39 (3H; t; J = 7,3 Hz; H₃-18); 0,94 (1H; dq; J = 14,2, 7,3 Hz; H_x-19); 1,42 (1H; dq; J = 14,2, 7,3 Hz; H_y-19); 1,46-1,58 (2H; m; H₂-4'); 1,67 (2H; qui; J = 7,4 Hz; H₂-3'); 2,20 (2H; dd; J = 8,9, 6,4 Hz; H₂-6); 2,24-2,34 (2H; m; H₂-2'); 2,54-2,59 (4H; m; N(1)-CH₃, H_x-5); 2,64 (1H; s; H-21); 2,79 (1H; br d; J = 16,7 Hz; H_x-3); 3,25-3,29 (1H; m; H_y-5); 3,35-3,44 (3H; m; H_y-3, H₂-5'); 3,55 (1H; s; H-2); 3,58 (3H; s; C(16)-COOCH₃); 3,71 (3H; s; C(11)-OCH₃); 3,88 (9H; s; 3×P-Ph-OCH₃); 4,96 (1H; dt; J = 10,0, 2,0 Hz; H-15); 5,17 (1H; s; H-17); 5,76 (1H; ddd; J = 10,0, 4,9, 1,7 Hz; H-14); 6,19 (1H; d; J = 2,3 Hz; H-12); 6,29 (1H; dd; J = 8,2, 2,3 Hz; H-10); 7,06 (1H; d; J = 8,2 Hz; H-9); 7,26-7,30 (6H; m; 6×P-Ph: H_{meta}); 7,63-7,68 (6H; m; 6×P-Ph: H_{orto}); 8,77 (1H; s; C(16)-OH).

^{13}C NMR (201,1MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 7,4 (C-18); 20,8 (d; J = 53,2 Hz; C-5'); 21,2 (d; J = 3,7 Hz; C-4'); 25,1 (d; J = 17,9 Hz; C-3'); 30,4 (C-19); 32,7 (C-2'); 37,9 (N(1)-CH₃); 42,3 (C-20); 43,6 (C-6); 50,4 (C-3); 51,1 (C-5); 51,6 (C(16)-COOCH₃); 52,0 (C-7); 55,0 (C(11)-OCH₃); 55,8 (3×P-Ph-OCH₃); 66,1 (C-21); 75,8 (C-17); 78,7 (C-16); 82,7 (C-2); 95,5 (C-12); 104,5 (C-10); 109,4 (d; J = 93,4 Hz; 3×P-Ph: C_{ipso}); 115,8 (d; J = 13,5 Hz; 6×P-Ph: C_{meta}); 123,1 (C-9); 124,4 (C-14); 125,3 (C-8); 129,7 (C-15); 135,3 (d; J = 11,7 Hz; 6×P-Ph: C_{orto}); 153,4 (C-13); 160,4 (C-11); 163,8 (d; J = 2,9 Hz; 3×P-Ph: C_{para}); 171,6 (C(16)-COOCH₃); 172,2 (C-1').

HRMS: $M^+ = 849,38440$ ($\delta = -3,6$ ppm; $C_{49}H_{58}O_9N_2P$). HR-ESI-MS-MS (CID=40%; rel. int. %): 453(100); 435(7).

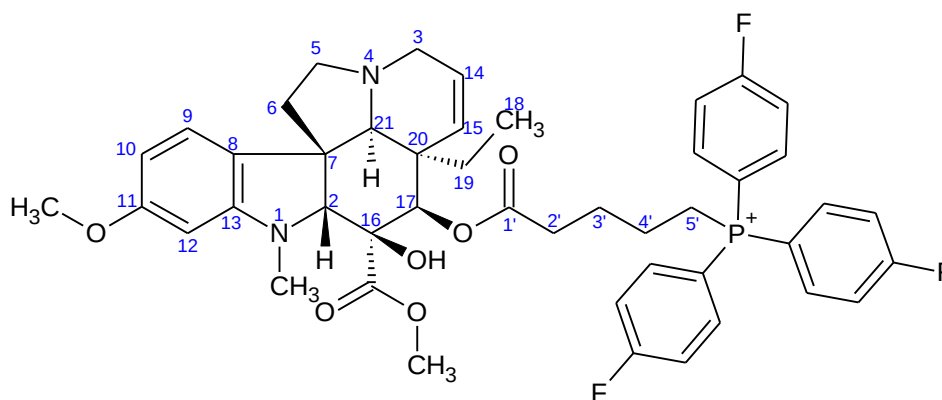
6.12. 5-Brómpentánsavval észterestített vindolinszármazék (49) kapcsolása trisz(4-fluorfenil)foszfinnal (8)

51 mg (0,089 mmol) 5-brómpentánsavval észterestített vindolinszármazékot (49) és 168 mg (0,534 mmol = 6 ekv.) trisz(4-fluorfenil)foszfint (8) feloldottam 3 ml vízm. acetonitrilben egy nyomásálló edényben. Az elegyet Ar atmoszféra alatt refluxhőmérsékleten kevertettem. 23 óra elteltével hozzáadtam 56 mg (0,178 mmol = 2 ekv.) trisz(4-fluorfenil)foszfint (7), majd 40 óra elteltével újabb 56 mg-ot (0,178 mmol = 2 ekv.). Végül összesen 47 óra kevertetés után feldolgoztam a reakcióelegyet. Először bepároltam, majd átmostam *tert*-butil-metil-éterrel. A kiszűrt kristályokat végül preparatív VRK-san (eluens: DKM:MeOH = 12:1) tisztítottam meg. Tisztítást követően 35 mg (44%) várt terméket (52) kaptam.

Olvadáspont: 141-143 °C

$R_f = 0,38$ (DKM:MeOH = 10:1)

IR (KBr): 2359, 1977, 1733, 1590, 1500, 1241, 1164, 1111, 830 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (499,9 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0,39 (3H; t; $J = 7,2$ Hz; $\text{H}_3\text{-18}$); 0,94 (1H; dq; $J = 14,2, 7,2$ Hz; $\text{H}_x\text{-19}$); 1,42 (1H; dq; $J = 14,2, 7,3$ Hz; $\text{H}_y\text{-19}$); 1,48-1,60 (2H; m; $\text{H}_2\text{-4'}$); 1,68 (2H; qui; $J = 7,4$ Hz; $\text{H}_2\text{-3'}$); 2,17-2,23 (2H; m; $\text{H}_2\text{-6}$); 2,24-2,37 (2H; m; $\text{H}_2\text{-2'}$); 2,52-2,62 (4H; m; N(1)-CH_3 , $\text{H}_x\text{-5}$); 2,64 (1H; s; H-21); 2,79 (1H; br d; $J = 16,2$ Hz; $\text{H}_x\text{-3}$); 3,23-3,43 (2H; m; $\text{H}_y\text{-3}$, $\text{H}_y\text{-5}$); 3,52-3,65 (6H; m; H-2 , C(16)-COOCH_3 , $\text{H}_2\text{-5'}$); 3,71 (3H; s; C(11)-OCH_3); 4,96 (1H; br d; $J = 10,0$ Hz; H-15); 5,17 (1H; s; H-17); 5,76 (1H; ddd; $J = 10,0, 4,7, 1,2$ Hz; H-14); 6,19 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-12); 6,29 (1H; dd; $J = 8,2, 2,2$ Hz; H-10); 7,06 (1H; d; $J = 8,2$ Hz; H-9); 7,61-7,68 (6H; m; $6 \times \text{P-Ph: H}_{\text{meta}}$); 7,85-7,94 (6H; m; $6 \times \text{P-Ph: H}_{\text{orto}}$); 8,76 (1H; s; C(16)-OH).

^{13}C NMR (125,7 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 7,4 (C-18); 20,2 (d; $J = 50,3$ Hz; C-5'); 21,0 (d; $J = 4,0$ Hz; C-4') 25,1 (d; $J = 18,4$ Hz; C-3'); 30,4 (C-19); 32,6 (C-2'); 37,9 (N(1)- CH_3); 42,3 (C-20); 43,6 (C-6); 50,4 (C-3); 51,1 (C-5); 51,6 (C(16)- $\text{COO}\text{C}\text{H}_3$); 52,0 (C-7); 55,0 (C(11)- $\text{O}\text{C}\text{H}_3$); 66,1 (C-21); 75,8 (C-17); 78,6 (C-16); 82,7 (C-2); 95,5 (C-12); 104,5 (C-10); 114,5 (dd; $J = 90,2, 3,0$ Hz; $3\times\text{P-Ph}$: C_{ipso}); 117,8 (dd; $J = 22,0, 13,8$ Hz; $6\times\text{P-Ph}$: C_{meta}); 123,1 (C-9); 124,4 (C-14); 125,3 (C-8); 129,7 (C-15); 136,9 (dd; $J = 12,0, 9,9$ Hz; $6\times\text{P-Ph}$: C_{orto}); 153,4 (C-13); 160,5 (C-11); 165,9 (dd; $J = 255,8, 3,4$ Hz; $3\times\text{P-Ph}$: C_{para}); 171,6 (C(16)- $\text{COO}\text{C}\text{H}_3$); 172,2 (C-1').

HRMS: $\text{M}^+ = 813,32385$ ($\delta = -4,5$ ppm; $\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{O}_6\text{N}_2\text{F}_3\text{P}$). HR-ESI-MS-MS (CID=40%; rel. int. %): 417(100); 399(8).

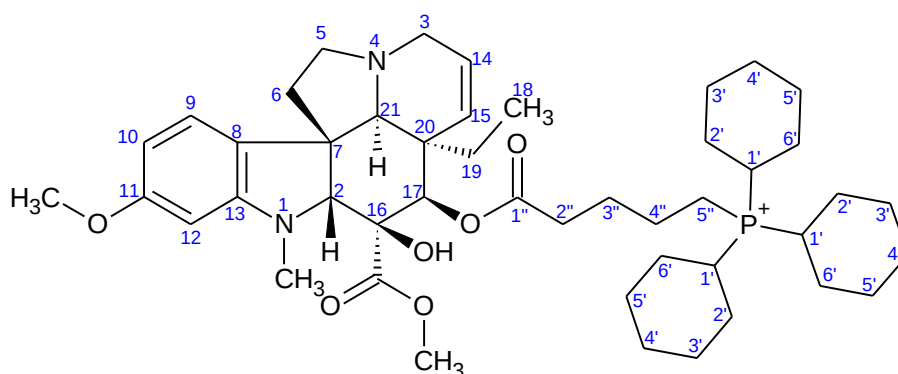
6.13. 5-Brómpentánsavval észtereszített vindolinszármazék (49) kapcsolása triciklohexilfoszfínnal (9)

Nyomásálló edényben 3 ml vízm. acetonitrilben feloldottam 51 mg (0,089 mmol) 5-brómpentánsavval észtereszített vindolinszármazékot (49) és 150 mg (0,534 mmol = 6 ekv.) triciklohexilfoszfínt (9). A reakcióelegyet 50 órán keresztül refluxáltattam Ar atmoszféra alatt. Ezt követően rotadeszten bepároltam, és a nyersterméket átmostam *tert*-butil-metil-éterrel. Végül kiszűrtem a nyersterméket, amit preparatív VRK-san (eluens: DKM:MeOH = 15:1) megtisztítva 56 mg (74%) 53 hibridhez jutottam.

Olvadáspont: 126-128 °C

$R_f = 0,31$ (DKM:MeOH = 15:1)

IR (KBr): 3370, 2930, 2854, 1732, 1500, 1447, 1242, 1223, 1024 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (799,7 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 0,42 (3H; t; $J = 7,3$ Hz; H_3 -18); 0,98 (1H; dq; $J = 14,3, 7,3$ Hz; H_x -19); 1,25-1,40 (9H; m; $3\times\text{H}_x$ -3', $3\times\text{H}_x$ -4', $3\times\text{H}_x$ -5'); 1,43-1,52 (7H; m; H_y -19, $3\times\text{H}_x$ -2', $3\times\text{H}_x$ -6'); 1,53-1,93 (19H; m; $3\times\text{H}_y$ -2', $3\times\text{H}_y$ -3', $3\times\text{H}_y$ -4', $3\times\text{H}_y$ -5',

$3\times H_y-6'$, H_2-3'' , H_2-4''); 2,19-2,23 (2H; m; H_2-6); 2,23-2,33 (3H; m; H_x-2'' , H_2-5''); 2,33-2,40 (1H; m; H_y-2''); 2,46-2,54 (3H; m; $3\times H-1'$); 2,55-2,60 (4H; m; $N(1)-CH_3$, H_x-5); 2,67 (1H; s; $H-21$); 2,81 (1H; br d; $J = 16,5$ Hz; H_x-3); 3,25-3,30 (1H; m; H_y-5); 3,42 (1H; br dd; $J = 16,3$, 5,0 Hz; H_y-3); 3,57 (H-2); 3,66 (3H; s; $C(16)-COOCH_3$); 3,71 (3H; s; $C(11)-OCH_3$); 5,06 (1H; br d; $J = 10,2$ Hz; $H-15$); 5,21 (1H; s; $H-17$); 5,83 (1H; ddd; $J = 10,2$, 4,9, 1,6 Hz; $H-14$); 6,18 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; $H-12$); 6,29 (1H; dd; $J = 8,2$, 2,2 Hz; $H-10$); 7,06 (1H; d; $J = 8,2$ Hz; $H-9$); 8,78 (1H; br s; $C(16)-OH$).

^{13}C NMR (201,1 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 7,5 (C-18); 13,9 (d; $J = 43,0$ Hz; C-5''); 20,9 (d; $J = 4,5$ Hz; C-4''); 24,8 ($3\times C-4'$); 25,7-25,9 ($3\times C-2'$, $3\times C-3'$, $3\times C-5'$, $3\times C-6'$, C-3''); 28,4 (d; $J = 41,2$ Hz; $3\times C-1'$); 30,4 (C-19); 32,5 (C-2''); 37,9 ($N(1)-CH_3$); 42,4 (C-20); 43,6 (C-6); 50,4 (C-3); 51,1 (C-5); 51,7 ($C(16)-COOCH_3$); 52,0 (C-7); 55,0 ($C(11)-OCH_3$); 66,0 (C-21); 75,8 (C-17); 78,6 (C-16); 82,7 (C-2); 95,4 (C-12); 104,4 (C-10); 123,1 (C-9); 124,5 (C-14); 125,3 (C-8); 129,8 (C-15); 153,4 (C-13); 160,4 (C-11); 171,6 ($C(16)-COOCH_3$); 172,3 (C-1').

HRMS: $M^+ = 777,49393$ ($\delta = -3,4$ ppm; $C_{46}H_{70}O_6N_2P$). HR-ESI-MS-MS (CID=40%; rel. int. %): 381(100); 363(8); 299(3).

6.14. 17-Dezacetilvindolin (19) észteresítése 4-brómmetilbenzoessavval (16)

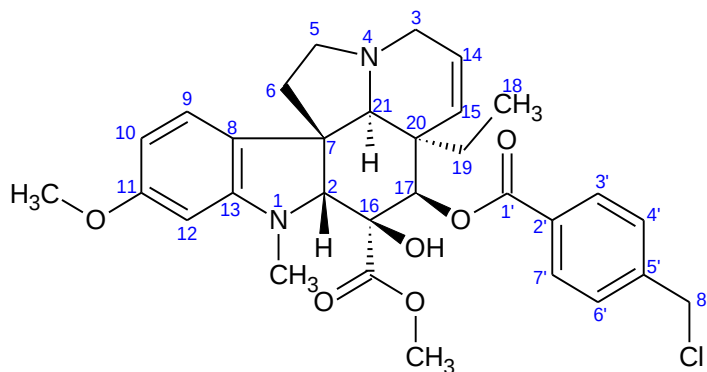
Első lépésként kimértem 184 mg (0,854 mmol = 1,2 ekv.) 4-brómmetilbenzoessavat (16) és feloldottam 5 ml vízm. DKM-ban. Ezt követően 0,25 ml (3,42 mmol = 4 ekv.) tionil-kloridot és 4 csepp DMF-ot adtam az oldathoz. Az elegyet 50 °C-on kevertettem Ar atmoszféra alatt 3 órán keresztül, majd újabb 0,25 ml (3,42 mmol = 4 ekv.) tionil-kloridot adtam hozzá, és 60 °C-ra emeltem a hőmérsékletet. Végül összesen 5 óra kevertetés után szárazra pároltam a reakcióelegyet, majd feloldottam 2 ml vízm. DKM-ban (B oldat). Ezt követően 295 mg (0,712 mmol) 17-dezacetilvindolint (19) oldottam fel 5 ml vízm. DKM-ban, és hozzáadtam 0,24 ml (1,71 mmol = 2,4 ekv.) NEt_3 -t (A oldat). Az A oldatot lehűtöttem 0 °C-ra jeges-vizes fürdő segítségével, és hozzácsepegtettem a korábban elkészített B oldatot. Ezt követően az elegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem. A reakció lefutását VRK-san követtem. A reakció lejátszódását követően 5 ml deszt. vizet adtam az elegyhez, majd fázisszeeparációt követően 3x15 ml DKM-nal extraháltam. Ezek után egyesítettem a szerves fázisokat, és $MgSO_4$ -on megszárítottam, majd leszűrtem, a szárítószert átmostam DKM-nal, és bepároltam. Végül a nyersterméket preparatív VRK-san (eluens: DKM:MeOH = 15:1) tisztítottam meg. Az NMR-vizsgálatok kimutatták, hogy a Br-atom helyett Cl-atomot tartalmazott a vegyület, ám ez

nem okozott problémát a későbbi felhasználás szempontjából. Végül 114 mg (28%) **54** terméket izoláltam.

Olvadáspont: 110-112 °C

$R_f = 0,85$ (DKM:MeOH = 15:1)

IR (KBr): 2933, 2837, 1735, 1596, 1500, 1434, 1223, 1166, 1023, 819 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (499,9 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 0,43 (3H; t; $J = 7,3$ Hz; $\text{H}_3\text{-18}$); 1,07 (1H; dq; $J = 14,2, 7,3$ Hz; $\text{H}_x\text{-19}$); 1,61 (1H; dq; $J = 14,2, 7,3$ Hz; $\text{H}_y\text{-19}$); 2,24-2,30 (2H; m; $\text{H}_2\text{-6}$); 2,56-2,64 (4H; N(1)- CH_3 , $\text{H}_x\text{-5}$); 2,69 (1H; s; H-21); 2,82 (1H; br d; $J = 16,4$ Hz; $\text{H}_x\text{-3}$); 3,26-3,31 (1H; m; $\text{H}_y\text{-5}$); 3,48 (1H; br dd; $J = 16,4, 4,7$ Hz; $\text{H}_y\text{-3}$); 3,57 (3H; s; C(16)- COOCH_3); 3,64 (1H; s; H-2); 3,72 (3H; s; C(11)- OCH_3); 4,82 (2H; s; $\text{H}_2\text{-8'}$); 5,06 (1H; br d; $J = 10,1$ Hz; H-15); 5,44 (1H; s; H-17); 5,81 (1H; ddd; $J = 10,1, 4,7, 1,2$ Hz; H-14); 6,24 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-12); 6,32 (1H; dd; $J = 8,2, 2,2$ Hz; H-10); 7,09 (1H; d; $J = 8,2$ Hz; H-9); 7,56-7,60 (2H; m; H-4' , H-6'); 7,85-7,90 (2H; m; H-3' , H-7'); 8,95 (1H; s; C(16)- OH).

^{13}C NMR (125,7 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 7,5 (C-18); 30,6 (C-19); 38,0 (N(1)- CH_3); 42,7 (C-20); 43,5 (C-6); 45,1 (C-8'); 50,5 (C-3); 51,3 (C-5); 51,7 (C(16)- COOCH_3); 52,0 (C-7); 55,0 (C(11)- OCH_3); 66,3 (C-21); 76,7 (C-17); 78,7 (C-16); 82,7 (C-2); 95,6 (C-12); 104,6 (C-10); 123,1 (C-9); 124,7 (C-14); 125,4 (C-8); 129,0 (C-4', C-6'); 129,4 (C-3', C-7'); 129,5 (C-15); 129,6 (C-2'); 142,7 (C-5'); 153,5 (C-13); 160,5 (C-11); 165,0 (C-1'); 171,6 (C(16)- COOCH_3).

HRMS: $\text{M}+\text{H}=567,22529$ ($\delta = -0,6$ ppm; $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{N}_2\text{Cl}$). HR-ESI-MS-MS (CID=40%; rel. int. %): 549(10); 507(12); 397(100); 188(21).

6.15. A 55 foszfóniumsó előállítása

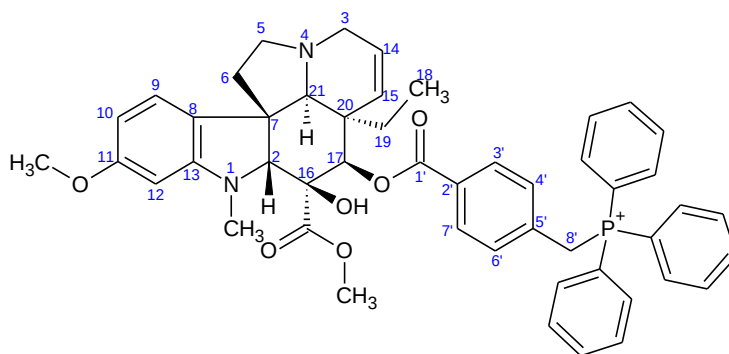
Kimértem 75 mg (0,132 mmol) **54** vindolinszármazékot, valamint 172 mg (0,656 mmol = 5 ekv.) trifenilfoszfint (**5**), majd 4,5 ml vízm. acetonitrilben feloldottam. Ezt követően a

reakcióelegyet 11 órán keresztül refluxáltattam Ar atmoszféra alatt, és VRK-san követtem a reakciót. Az oldószer fogyása miatt újabb 2 ml vízm. acetonitrilt adtam az oldathoz. Miután lezajlott a reakció, az elegyet rotadeszten bepároltam. Végül preparatív VRK-san (eluens: DKM:MeOH = 8:1) megtisztítva 47 mg (43%) 55 hibrid molekulát kaptam.

Olvadáspont: 196-198 °C

R_f = 0,33 (DKM:MeOH = 8:1)

IR (KBr): 3358, 2874, 1716, 1610, 1500, 1437, 1245, 1111 cm⁻¹



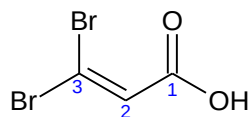
NMR: ¹H NMR (499,9 MHz; DMSO-*d*₆): δ (ppm) 0,43 (3H; t; *J* = 7,3 Hz; H₃-18); 1,04 (1H; dq; *J* = 14,1, 7,3 Hz; H_x-19); 1,57 (1H; dq; *J* = 14,1, 7,3 Hz; H_y-19); 2,21-2,29 (2H; m; H₂-6); 2,55-2,64 (4H; N(1)-CH₃, H_x-5); 2,69 (1H; s; H-21); 2,82 (1H; br d; *J* = 16,8 Hz; H_x-3); 3,27-3,37 (1H; m; H_y-5); 3,45 (1H; br dd; *J* = 16,2, 4,3 Hz; H_y-3); 3,53 (3H; s; C(16)-COOCH₃); 3,62 (1H; s; H-2); 3,72 (3H; s; C(11)-OCH₃); 5,03 (1H; br d; *J* = 10,1 Hz; H-15); 5,29 (2H; d; *J* = 16,0 Hz; H₂-8'); 5,39 (1H; s; H-17); 5,80 (1H; br dd; *J* = 10,3, 4,4 Hz; H-14); 6,22 (1H; d; *J* = 2,1 Hz; H-12); 6,31 (1H; dd; *J* = 8,2, 2,1 Hz; H-10); 7,06-7,15 (3H; m; H-9, H-4', H-6'); 7,65-7,78 (14H; m; H-3', H-7', 6×P-Ph: H_{orto}, 6×P-Ph: H_{meta}); 7,89-7,95 (3H; m; 3×P-Ph: H_{para}); 8,93 (1H; s; C(16)-OH).

¹³C NMR (125,7 MHz; DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,5 (C-18); 28,0 (d; *J* = 46,7 Hz; C-8'); 30,5 (C-19); 38,0 (N(1)-CH₃); 42,6 (C-20); 43,5 (C-6); 50,4 (C-3); 51,2 (C-5); 51,7 (C(16)-COOCH₃); 52,0 (C-7); 55,0 (C(11)-OCH₃); 66,2 (C-21); 77,0 (C-17); 78,7 (C-16); 82,6 (C-2); 95,6 (C-12); 104,6 (C-10); 117,5 (d; *J* = 85,7 Hz; 3×P-Ph: C_{ipszo}); 123,1 (C-9); 124,7 (C-14); 125,3 (C-8); 129,4 (C-3', C-7'); 129,5 (C-15); 129,6 (d; *J* = 3,4 Hz; C-2'); 130,1 (d; *J* = 12,5 Hz; 6×P-Ph: C_{meta}); 131,1 (d; *J* = 5,2 Hz; C-4', C-6'); 133,6 (d; *J* = 8,5 Hz; C-5'); 133,9 (d; *J* = 9,9 Hz; 6×P-Ph: C_{orto}); 135,1 (3×P-Ph: C_{para}); 153,4 (C-13); 160,5 (C-11); 164,9 (C-1'); 171,6 (C(16)-COOCH₃).

HRMS: M+H=793,34007 (delta= -0,04 ppm; C₄₉H₅₀O₆N₂P). HR-ESI-MS-MS (CID=40%; rel. int. %): 397(100).

6.16. 3,3-Dibrómakrilsav (56) előállítása

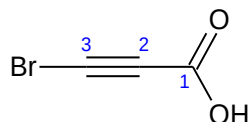
Egy gömblombikba bemértem 1000 mg (14,3 mmol) propiolsavat (**18**), majd feloldottam 30 ml acetonban. Ezt követően 243 mg (1,43 mmol = 0,1 ekv.) ezüst-nitrátot adtam az elegyhez, majd 5 perc kevertetést követően 3051 mg (17,1 mmol = 1,2 ekv.) *N*-brómszukcinimidet adtam hozzá. Két nap szobahőmérsékleten való kevertetés után feldolgoztam a reakcióelegyet, elsőként etil-acetáttal mostam át, majd leszűrtem üvegszűrőn. A szűrletet rotadeszten bepároltam, majd átmostam heptánnal. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan (eluens: DKM:MeOH = 20:1 → 10:1 → DKM:MeOH:ecetsav = 10:1:0,1) tisztítottam meg. Végül egy olajos termékhez jutottam, ami NMR-vizsgálat alapján 3,3-dibrómakrilsavat (**56**), 3-brómpropiolsavat (**17**) és szukcinimidet tartalmazott 2:1:3 molarányban. A következő lépésben ezt a keveréket használtam fel szétválasztás nélkül.



NMR: ¹H NMR (499.9 MHz; DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,20 (1H; s; H-2).

¹³C NMR (125.7 MHz; DMSO-*d*₆): δ (ppm) 103,9 (C-3); 129,7 (C-2); 164,0 (C-1).

HRMS: M+=227,84178 (delta= 0,8 ppm; C₃H₂O₂Br₂)



NMR: ¹³C NMR (125.7 MHz; DMSO-*d*₆): δ (ppm) 54,1 (C-3); 73,4 (C-2); 152,9 (C-1).

HRMS: M+=147,91556 (delta= 0,8 ppm; C₃HO₂Br)

6.17. 17-Dezacetilvindolin (19) észteresítése 3,3-dibrómakrilsavval (56)

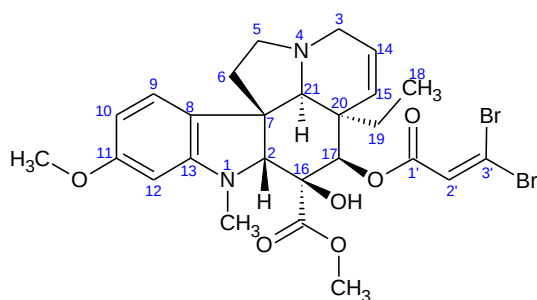
Egy gömblombikba bemértem 295 mg (0,712 mmol) 17-dezacetilvindolint (**19**), valamint 224 mg 3,3-dibrómakrilsavat (**56**) tartalmazó keveréket. Ezt követően feloldottam 6 ml vízm. DKM-ban, és CaCl₂-os csővel lezártam a lombikot. Ezután 162 mg (0,783 mmol = 1,1 ekv.) DCC-t és 7 mg (0,057 mmol = 0,08 ekv.) DMAP-t feloldottam 6 ml vízm. DKM-ban, és 5 percen keresztül hozzácepegtettem a reakcióelegyhez. Az elegyet 2 napon keresztül kevertettem szobahőmérsékleten. A reakció lefutását VRK segítségével ellenőriztem. A

szintézist követően leszűrtem az elegyet, majd alaposan átmostam DKM-nal a szűrőn maradt csapadékot. A szűrletet bepároltam, majd *terc*-butil-metil-éterrel átmostam. Végül az oldatot újra bepároltam, és oszlopkromatográfiásan (eluens DKM:MeOH = 50:1 → 25:1) megtisztítottam. Az utolsó frakciót külön preparatív VRK-san (eluens: DKM:MeOH = 20:1) is megtisztítottam. Végül összesen 161 mg (36%) **57** termékhez jutottam.

Olvadáspont: 101-103 °C

$R_f = 0,88$ (DKM:MeOH = 20:1)

IR (KBr): 2933, 1735, 1596, 1500, 1243, 1223, 1166, 1023, 819 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (499,9 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm) 0,43 (3H; t; $J = 7,3$ Hz; H₃-18); 0,99 (1H; dq; $J = 14,0, 7,3$ Hz; H_x-19); 1,47 (1H; dq; $J = 14,0, 7,3$ Hz; H_y-19); 2,18-2,25 (2H; m; H₂-6); 2,56-2,60 (4H; N(1)-CH₃, H_x-5); 2,68 (1H; s; H-21); 2,77-2,85 (1H; m; H_x-3); 3,26-3,31 (1H; m; H_y-5); 3,42 (1H; br dd; $J = 16,0, 4,8$ Hz; H_y-3); 3,57 (1H; s; H-2); 3,65 (3H; s; C(16)-COOCH₃); 3,71 (3H; s; C(11)-OCH₃); 5,06-5,11 (1H; m; H-15); 5,28 (1H; s; H-17); 5,85 (1H; ddd; $J = 10,2, 4,9, 1,4$ Hz; H-14); 6,22 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-12); 6,30 (1H; dd; $J = 8,2, 2,2$ Hz; H-10); 7,07 (1H; d; $J = 8,2$ Hz; H-9); 7,21 (1H; s; H-2'); 8,84 (1H; s; C(16)-OH).

^{13}C NMR (125,7 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm) 7,5 (C-18); 30,5 (C-19); 38,0 (N(1)-CH₃); 42,4 (C-20); 43,5 (C-6); 50,3 (C-3); 51,1 (C-5); 51,8 (C(16)-COOCH₃); 52,0 (C-7); 55,0 (C(11)-OCH₃); 66,1 (C-21); 76,9 (C-17); 78,6 (C-16); 82,7 (C-2); 95,5 (C-12); 104,6 (C-10); 106,1 (C-3'); 123,1 (C-9); 124,8 (C-14); 125,2 (C-8); 128,1 (C-2'); 129,4 (C-15); 153,4 (C-13); 160,5 (C-11); 162,5 (C-1'); 171,5 (C(16)-COOCH₃).

HRMS: M+H=625,05487 (delta= 0,9 ppm; C₂₆H₃₁O₆N₂Br₂). HR-ESI-MS-MS (CID=40%; rel. int. %): 529(17); 487(28); 397(100); 188(31).

6.18. TPP (5) alkilezése a 57 konjugátummal

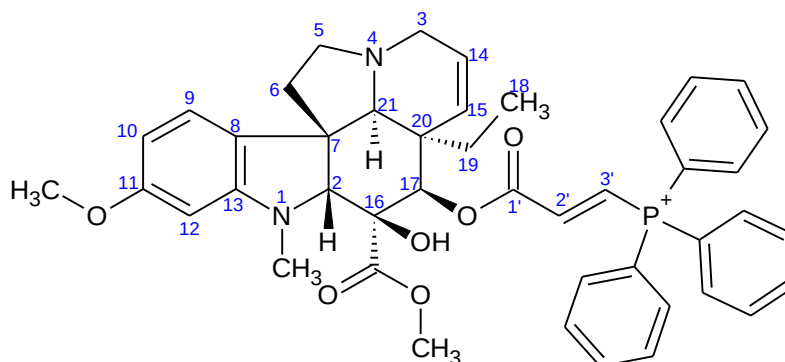
Egy gömblombikban 8 ml vízm. acetonitrilben feloldottam 125 mg (0,200 mmol) vindolinszármazékot (**57**) és 210 mg (0,801 mmol = 4 ekv.) trifetilfoszfint (**5**). Az elegyet Ar

atmoszféra alatt 4 órán keresztül keverttem refluxhőmérsékleten. A reakció lejátszódását követően az elegyet bepároltam, majd átmostam *terc*-butil-metil-éterrel. A nyersterméket végül preparatív VRK (eluens: DKM:MeOH = 10:1) segítségével megtisztítottam. Tisztítást követően 77 mg (48%) **58** terméket izoláltam.

Olvadáspont: 154-156 °C

R_f = 0,44 (DKM:MeOH = 10:1)

IR (KBr): 3371, 2931, 1731, 1613, 1437, 1240, 1110, 725 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (499,9 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm) 0,48 (3H; t; J = 7,3 Hz; H₃-18); 1,01 (1H; dq; J = 14,1, 7,3 Hz; H_x-19); 1,48 (1H; dq; J = 14,1, 7,3 Hz; H_y-19); 2,17-2,24 (2H; m; H₂-6); 2,54-2,65 (4H; N(1)-CH₃, H_x-5); 2,75 (1H; s; H-21); 2,82 (1H; br d; J = 16,2 Hz; H_x-3); 3,22-3,36 (1H; m; H_y-5); 3,39 (1H; br dd; J = 16,2, 4,5 Hz; H_y-3); 3,60 (1H; s; H-2); 3,63 (3H; s; C(16)-COOCH₃); 3,71 (3H; s; C(11)-OCH₃); 5,22 (1H; br d; J = 10,2 Hz; H-15); 5,34 (1H; s; H-17); 5,83 (1H; ddd; J = 10,2, 4,8, 1,2 Hz; H-14); 6,21 (1H; d; J = 2,2 Hz; H-12); 6,30 (1H; dd; J = 8,2, 2,2 Hz; H-10); 6,60 (1H; dd; J = 20,4, 16,8 Hz; H-2'); 7,08 (1H; d; J = 8,2 Hz; H-9); 7,72-7,85 (12H; m; 6×P-Ph: H_{orto}, 6×P-Ph: H_{meta}); 7,93-8,00 (3H; m; 3×P-Ph: H_{para}); 8,32 (1H; dd; J = 19,1, 16,9 Hz; H-3'); 8,97 (1H; s; C(16)-OH).

^{13}C NMR (125,7 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm) 7,4 (C-18); 30,6 (C-19); 38,0 (N(1)-CH₃); 42,5 (C-20); 43,5 (C-6); 50,2 (C-3); 50,7 (C-5); 51,8 (C(16)-COOCH₃); 52,1 (C-7); 55,0 (C(11)-OCH₃); 65,7 (C-21); 78,2 (C-17); 78,7 (C-16); 82,6 (C-2); 95,5 (C-12); 104,6 (C-10); 116,6 (d; J = 91,1 Hz; 3×P-Ph: C_{ipso}); 123,1 (C-9); 124,8 (C-14); 124,8 (d; J = 82,3 Hz; C-3'); 124,9 (C-8); 129,5 (C-15); 130,4 (d; J = 13,0 Hz; 6×P-Ph: C_{meta}); 134,2 (d; J = 11,0 Hz; 6×P-Ph: C_{orto}); 135,5 (d; J = 2,6 Hz; 3×P-Ph: C_{para}); 144,2 (d; J = 5,3 Hz; C-2'); 153,3 (C-13); 160,5 (C-11); 162,6 (d; J = 25,4 Hz; C-1'); 171,3 (C(16)-COOCH₃).

HRMS: $M^+ = 729,30794$ ($\delta = -1,2$ ppm; $C_{44}H_{46}O_6N_2P$). HR-ESI-MS-MS (CID=40%; rel. int. %): 467(4); 395(1); 333(100); 287(3).

6.19. Krizin (4) mono-*O*-alkilezése 1,4-dibrómbutánnal (20)

Egy 50 ml-es gömblombikba bemértem 500 mg (1,97 mmol) krizint (4), 286 mg (2,07 mmol = 1,05 ekv.) vízm. K_2CO_3 -ot és 10 ml vízm. acetonitrilt. Ezt követően 0,26 ml (2,17 mmol = 1,1 ekv.) 1,4-dibrómbutánt (20) csepegtettem az oldathoz, és 18 órán keresztül 95 °C-on refluxáltattam Ar atmoszféra alatt. A reakciót követően bepároltam az oldatot, majd a maradékot 50 ml etil-acetátban feloldottam, végül leszűrtem. A szűrlethez 40 ml vizet adtam, majd 3*20 ml DKM-nal extraháltam. A szerves fázist $MgSO_4$ -tal megszáritottam, majd leszűrtem és bepároltam. A tisztítást oszlopkromatográfiásan végeztem, végül 76 mg (10%) kívánt termékhez (60) jutottam.

$R_f = 0,65$ (DKM:MeOH = 50:1)

A termék fizikai tulajdonságai azonosak voltak a kutatócsoportban korábban előállított vegyületével.

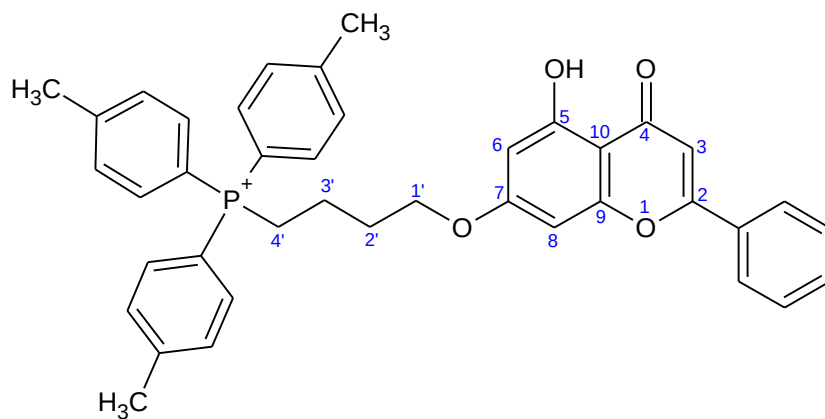
6.20. 7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása tri-*p*-tolilfoszfínnal (6)

Egy gömblombikba kimértem 100 mg (0,257 mmol) 1,4-dibrómbutánnal alkilezett krizint (60) és 118 mg (0,389 mmol = 1,5 ekv.) tri-*p*-tolilfoszfint (6). A keveréket feloldottam 5 ml. vízm. toluolban, és Ar atmoszféra alatt refluxáltattam. 12 óra elteltével további 80 mg (0,262 = 1ekv.) 6 foszfinszármazékot adtam az elegyhez. 41 órát követően az oldatot rotadeszten bepároltam és *tert*-butil-metil-éterrel átmostam, majd üvegszűrő segítségével leszűrtem. A nyersterméket preparatív VRK-san (eluens: DKM:MeOH=10:1) megtisztítottam, végül 128 mg (72%) hibrid molekulához (61) jutottam.

Olvadáspont: 88-90 °C

$R_f = 0,37$ (DKM:MeOH = 10:1)

IR (KBr): 3397, 3267, 1653, 1598, 1502, 1449, 1347, 1164, 1111, 804 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (499,9 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) 1,63-1,75 (2H; m; H₂-3'); 1,94 (2H; qui; J = 6,6 Hz; H₂-2'); 2,44 (9H; s; 3×P-Ph-CH₃); 3,50-3,60 (2H; m; H₂-4'); 4,18 (2H; t; J = 6,2 Hz; H₂-1'); 6,34 (1H; d; J = 2,2 Hz; H-6); 6,77 (1H; d; J = 2,2 Hz; H-8); 7,06 (1H; s; H-3); 7,53-7,69 (15H; m; 2×C(2)-Ph: H_{meta}, C(2)-Ph: H_{para}, 6×P-Ph: H_{orto}, 6×P-Ph: H_{meta}); 8,08-8,13 (2H; m; 2×C(2)-Ph: H_{orto}); 12,81 (1H; s; C(5)-OH).

^{13}C NMR (125,7 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) 18,1 (d; J = 3,4 Hz; C-3'); 19,8 (d; J = 52,2 Hz; C-4'); 21,1 (d; J = 1,1 Hz; 3×P-Ph-CH₃); 28,7 (d; J = 16,9 Hz; C-2'); 66,9 (C-1'); 93,3 (C-8); 98,4 (C-6); 104,8 (C-10); 105,3 (C-3); 115,3 (d; J = 88,3 Hz; 3×P-Ph: C_{ipszo}); 126,3 (2×C(2)-Ph: C_{orto}); 129,1 (2×C(2)-Ph: C_{meta}); 130,5 (C(2)-Ph: C_{ipszo}); 130,7 (d; J = 12,9 Hz; 6×P-Ph: C_{meta}); 132,1 (C(2)-Ph: C_{para}); 133,3 (d; J = 10,5 Hz; 6×P-Ph: C_{orto}); 145,5 (d; J = 2,9 Hz; 3×P-Ph: C_{para}); 157,2 (C-9); 161,1 (C-5); 163,4 (C-2); 164,6 (C-7); 182,0 (C-4).

HRMS: M⁺=613,24894 (delta= -2,1 ppm; C₄₀H₃₈O₄P). HR-ESI-MS-MS (CID=40%; rel. int. %): 359(100); 331(58); 317(14); 304(28); 267(6); 227(4).

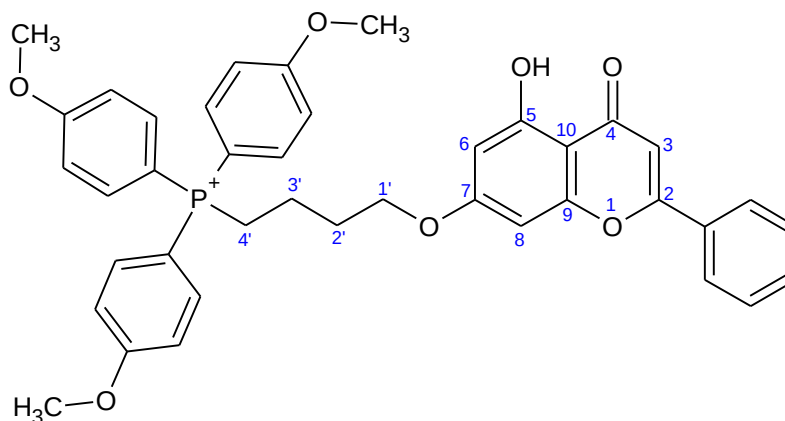
6.21. 7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása trisz(4-metoxifenil)foszfinnal (7)

5 ml vízm. toluolban feloldottam 100 mg (0,255 mmol) **60** krizinszármazékot, valamint 137 mg (0,389 = 1,5 ekv.) trisz(4-metoxifenil)foszfint (**7**). Az oldatot Ar atmoszféra alatt refluxáltattam. 10 óra elteltével újabb 91 mg (0,257 mmol = 1 ekv.) foszfint (**7**) és 4,5 ml DMF-et adtam az oldathoz. Összességében 20 órát kevertettem, majd bepároltam rotadeszt segítségével. A nyersterméket *tert*-butil-metil-éterrel eldörzsölve kristályosítottam, majd a kivált kristályokat üvegszűrő segítségével leszűrtem. Végül a kristályokat preparatív VRK-san (eluens: DKM:MeOH=10:1) tisztítottam meg, így 96 mg termékhez (**62**) jutottam. Az NMR-vizsgálatok alapján újabb tisztításra volt szükség, amit ismét preparatív VRK-san (eluens: DKM:MeOH=5:1) hajtottam végre. Végül 55 mg (29%) tiszta terméket (**62**) nyertem.

Olvadáspont: 102-104 °C

$R_f=0,71$ (DKM:MeOH = 5:1)

IR (KBr): 3372, 2930, 1654, 1591, 1502, 1298, 1262, 1165, 1112, 1016 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (499,9 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1,63-1,75 (2H; m; $\text{H}_2\text{-3}'$); 1,94 (2H; qui; $J = 6,5$ Hz; $\text{H}_2\text{-2}'$); 3,44-3,53 (2H; m; $\text{H}_2\text{-4}'$); 3,88 (9H; s; $3 \times \text{P-Ph-OCH}_3$); 4,19 (2H; t; $J = 6,1$ Hz; $\text{H}_2\text{-1}'$); 6,37 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-6); 6,78 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-8); 7,06 (1H; s; H-3); 7,25-7,30 (6H; m; $6 \times \text{P-Ph: H}_{\text{meta}}$); 7,58-7,71 (9H; m; $2 \times \text{C(2)-Ph: H}_{\text{meta}}$, $\text{C(2)-Ph: H}_{\text{para}}$, $6 \times \text{P-Ph: H}_{\text{orto}}$); 8,07-8,13 (2H; m; $2 \times \text{C(2)-Ph: H}_{\text{orto}}$); 12,81 (1H; s; C(5)-OH).

^{13}C NMR (125,7 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 18,2 (d; $J = 3,4$ Hz; C-3'); 20,5 (d; $J = 53,3$ Hz; C-4'); 28,7 (d; $J = 17,1$ Hz; C-2'); 55,8 ($3 \times \text{P-Ph-OCH}_3$); 66,9 (C-1'); 93,3 (C-8); 98,4 (C-6); 104,8 (C-10); 105,3 (C-3); 109,3 (d; $J = 93,5$ Hz; $3 \times \text{P-Ph: C}_{\text{ipszo}}$); 115,8 (d; $J = 13,6$ Hz; $6 \times \text{P-Ph: C}_{\text{meta}}$); 126,3 ($2 \times \text{C(2)-Ph: C}_{\text{orto}}$); 129,1 ($2 \times \text{C(2)-Ph: C}_{\text{meta}}$); 130,5 (C(2)-Ph: C_{ipszo}); 132,1 (C(2)-Ph: C_{para}); 135,4 (d; $J = 11,5$ Hz; $6 \times \text{P-Ph: C}_{\text{orto}}$); 157,2 (C-9); 161,1 (C-5); 163,4 (C-2); 163,9 (d; $J = 2,8$ Hz; $3 \times \text{P-Ph: C}_{\text{para}}$); 164,4 (C-7); 182,0 (C-4).

HRMS: $\text{M}^+=661,23387$ ($\delta = -1,7$ ppm; $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{P}$). HR-ESI-MS-MS (CID=60%; rel. int. %): 407(100); 379(56); 365(10); 352(29); 267(2); 245(4).

6.22. 7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása trisz(4-fluorfenil)foszfínnal (8)

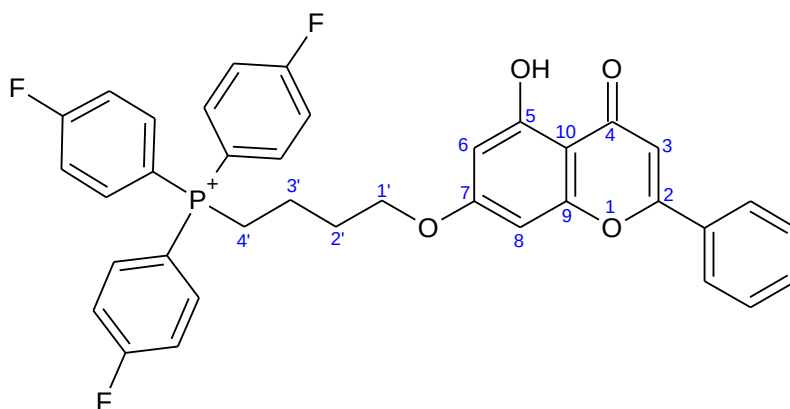
Egy lombikba 100 mg (0,257 mmol) linkerrel ellátott **60** krizinszármazékot és 123 mg (0,389 mmol = 1,5 ekv.) trisz(4-fluorfenil)foszfínt (**8**) mértem, majd feloldottam 5 ml vízm. toluolban. Pár óra elteltével 205 mg (0,648 mmol = 2,5 ekv.), majd további 492 mg (1,56 mmol = 6ekv.) foszfinszármazékot (**8**) adtam az elegyhez. Emellett 2 ml vízm. toluol és 0,5 ml DMF is került az oldatba a csapadékképződés elkerülése érdekében. 55,5 óra Ar atmoszféra alatti refluxátatást követően az elegyet bepároltam. A kapott nyersteget *tert*-butil-metil-éterrel átmostam. A kristályokat szűrést követően preparatív VRK (eluens: DKM:MeOH=10:1)

segítségével tisztítottam tovább. Összességében 84 mg (46%) **63** foszfóniumsót sikerült izolálni.

Olvadáspont: 64-66 °C

$R_f=0,47$ (DKM:MeOH = 10:1)

IR (KBr): 3422, 1659, 1589, 1501, 1450, 1349, 1241, 1165, 1036, 831 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (499,9 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1,65-1,78 (2H; m; $\text{H}_2\text{-3}'$); 1,94 (2H; qui; $J = 6,6$ Hz; $\text{H}_2\text{-2}'$); 3,64-3,75 (2H; m; $\text{H}_2\text{-4}'$); 4,18 (2H; t; $J = 6,2$ Hz; $\text{H}_2\text{-1}'$); 6,36 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-6); 6,76 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-8); 7,06 (1H; s; H-3); 7,57-7,70 (9H; m; $2 \times \text{C}(2)\text{-Ph: H}_{\text{meta}}$, $\text{C}(2)\text{-Ph: H}_{\text{para}}$, $6 \times \text{P-PhF: H}_{\text{meta}}$); 7,88-7,98 (6H; m; $6 \times \text{P-PhF: H}_{\text{orto}}$); 8,08-8,13 (2H; m; $2 \times \text{C}(2)\text{-Ph: H}_{\text{orto}}$); 12,82 (1H; s; $\text{C}(5)\text{-OH}$).

^{13}C NMR (125,7 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 18,0 (d; $J = 3,5$ Hz; C-3'); 20,0 (d; $J = 50,8$ Hz; C-4'); 28,7 (d; $J = 17,4$ Hz; C-2'); 66,9 (C-1'); 93,3 (C-8); 98,4 (C-6); 104,8 (C-10); 105,3 (C-3); 114,5 (dd; $J = 90,4, 3,0$ Hz; $3 \times \text{P-PhF: C}_{\text{ipszo}}$); 117,8 (dd; $J = 22,3, 14,0$ Hz; $6 \times \text{P-PhF: C}_{\text{meta}}$); 126,3 ($2 \times \text{C}(2)\text{-Ph: C}_{\text{orto}}$); 129,1 ($2 \times \text{C}(2)\text{-Ph: C}_{\text{meta}}$); 130,5 (C(2)-Ph: C_{ipszo}); 132,1 (C(2)-Ph: C_{para}); 136,9 (dd; $J = 11,9, 10,0$ Hz; $6 \times \text{P-Ph: C}_{\text{orto}}$); 157,2 (C-9); 161,1 (C-5); 163,4 (C-2); 164,6 (C-7); 165,9 (dd; $J = 255,9, 3,3$ Hz; $3 \times \text{P-PhF: C}_{\text{para}}$); 182,0 (C-4).

HRMS: $\text{M}^+=625,17496$ (delta= -0,1 ppm; $\text{C}_{37}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{F}_3\text{P}$). HR-ESI-MS-MS (CID=45%; rel. int. %): 371(100); 343(62); 329(11); 316(25); 309(9); 281(4); 267(30); 255(9); 235(5).

6.23. 7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása triciklohexilfoszfínnal (9)

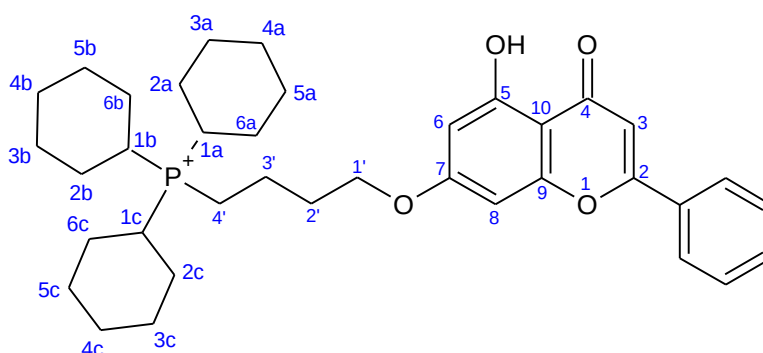
Egy nyomásálló edénybe 5 ml vízm. toluolt mértem ki, majd feloldottam benne 100 mg (0,257 mmol) **60** krizinszármazékot és 187 mg (0,667 mmol = 2,6 ekv.) triciklohexilfoszfínt (**9**). A hőmérsékletet kezdetben 115 °C-ra állítottam be, későbbiekben ezt az értéket 140 °C-ra emeltem fel. A reakcióelegyet 72 órán keresztül kevertettem Ar atmoszféra alatt. A reakciót

követően az elegyet bepároltam, és a nyersterméket *tert*-butil-metil-éterrel eldörzsölve kristályosítottam. A kristályokat végül preparatív VRK-san (eluens: DKM:MeOH=10:1) tisztítottam meg, így 95 mg (55%) terméket (**64**) izoláltam. Az NMR eredmények azt mutatták, hogy további tisztításra van szükség, így preparatív VRK (eluens: DKM:MeOH=10:1) segítségével újra megtisztítottam a terméket, és végül 72 mg (42%) hibrid molekulát (**64**) kaptam.

Olvadáspont: 76-78 °C

$R_f=0,40$ (DKM:MeOH = 10:1)

IR (KBr): 3387, 2929, 2854, 1658, 1612, 1503, 1449, 1348, 1166, 1034 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (499,9 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) 1,16-1,42 (9H; m; $\text{H}_x\text{-3a}$, $\text{H}_x\text{-3b}$, $\text{H}_x\text{-3c}$, $\text{H}_x\text{-4a}$, $\text{H}_x\text{-4b}$, $\text{H}_x\text{-4c}$, $\text{H}_x\text{-5a}$, $\text{H}_x\text{-5b}$, $\text{H}_x\text{-5c}$); 1,43-1,56 (6H; m; $\text{H}_x\text{-2a}$, $\text{H}_x\text{-2b}$, $\text{H}_x\text{-2c}$, $\text{H}_x\text{-6a}$, $\text{H}_x\text{-6b}$, $\text{H}_x\text{-6c}$); 1,59-1,84 (11H; m; $\text{H}_2\text{-3'}$, $\text{H}_y\text{-3a}$, $\text{H}_y\text{-3b}$, $\text{H}_y\text{-3c}$, $\text{H}_y\text{-4a}$, $\text{H}_y\text{-4b}$, $\text{H}_y\text{-4c}$, $\text{H}_y\text{-5a}$, $\text{H}_y\text{-5b}$, $\text{H}_y\text{-5c}$); 1,83-2,01 (8H; m; $\text{H}_2\text{-2'}$, $\text{H}_y\text{-2a}$, $\text{H}_y\text{-2b}$, $\text{H}_y\text{-2c}$, $\text{H}_y\text{-6a}$, $\text{H}_y\text{-6b}$, $\text{H}_y\text{-6c}$); 2,29-2,41 (2H; m; H-4'); 2,50-2,60 (3H; m; H-1a , H-1b , H-1c); 4,23 (2H; t; $J = 6,0$ Hz; $\text{H}_2\text{-1'}$); 6,42 (1H; s; H-6); 6,84 (1H; s; H-8); 7,06 (1H; s; H-3); 7,57-7,68 (3H; m; $2\times\text{C(2)-Ph}$: H_{meta} , C(2)-Ph : H_{para}); 8,08-8,13 (2H; m; $2\times\text{C(2)-Ph}$: H_{orto}); 12,82 (1H; br s; C(5)-OH).

^{13}C NMR (125,7 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) 13,5 (d; $J = 43,3$ Hz; C-4'); 18,0 (d; $J = 4,5$ Hz; C-3'); 25,7 (d; $J = 3,9$ Hz; C-4a , C-4b , C-4c); 25,8 (d; $J = 12,1$ Hz; C-3a , C-3b , C-3c , C-5a , C-5b , C-5c); 25,9 (d; $J = 3,4$ Hz; C-2a , C-2b , C-2c , C-6a , C-6b , C-6c); 28,4 (d; $J = 41,2$ Hz; C-1a , C-1b , C-1c); 29,1 (d; $J = 14,7$ Hz; C-2'); 66,8 (C-1'); 93,2 (C-8); 98,5 (C-6); 104,9 (C-10); 105,3 (C-3); 126,3 ($2\times\text{C(2)-Ph}$: C_{orto}); 129,1 ($2\times\text{C(2)-Ph}$: C_{meta}); 130,5 (C(2)-Ph : C_{ipso}); 132,1 (C(2)-Ph : C_{para}); 157,3 (C-9); 161,1 (C-5); 163,4 (C-2); 164,4 (C-7); 181,9 (C-4).

HRMS: $\text{M}^+=589,34368$ ($\delta = -0,8$ ppm; $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{P}$). HR-ESI-MS-MS (CID=45%; rel. int. %): 507(36); 335(17); 253(100); 171(3).

6.24. 7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása difenil-(2-metoxifenil)foszfinnal (10)

100 mg (0,257 mmol) **60** krizinszármazékot és 229 mg (0,771 mmol=3 ekv.) difenil-(2-metoxifenil)foszfint (**10**) feloldottam 5 ml vízm. toluolban, egy nyomásálló edényben. Az oldatot 38 órán keresztül kevertettem Ar atmoszféra alatt. A reakció során egy olajos terméket kaptam, melyet először elválasztottam az oldattól. Ezt követően a terméket *tert*-butil-metil-éterrel eldörzsölve egy kristályos termékhez jutottam. Utolsó lépésként preparatív VRK (eluens: DKM:MeOH=10:1) segítségével megtisztítottam a nyersterméket, így végül 100 mg (NMR-vizsgálatok alapján) keverékhez (**65** és **66**) jutottam, melyet a későbbiekben tervezek tovább tisztítani.

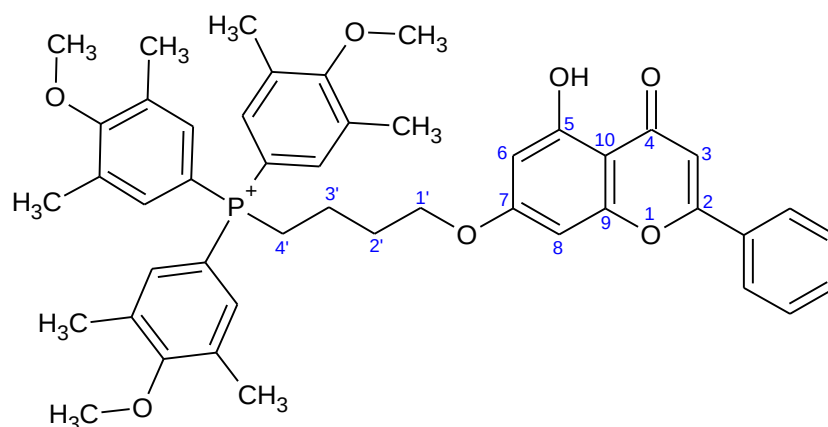
6.25. 7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfinnal (11)

Egy nyomásálló edényben 60 mg (0,154 mmol) krizinszármazékot (**60**) és 202 mg (0,462 mmol = 3 ekv.) trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfint (**11**) oldottam fel 5 ml vízm. acetonitrilben, pár csepp DMF kíséretében. A reakcióelegyet 12 órán keresztül reagáltattam 115 °C-on, Ar atmoszféra alatt. Végül a kivált kristályokat kiszűrtem és az oldatot bepároltam. A tisztást preparatív VRK segítségével oldottam meg (eluens: DKM:MeOH = 10:1), amellyel 99 mg (78%) várt terméket (**67**) izoláltam.

Olvadáspont: 93-95 °C

R_f =0,52 (DKM:MeOH = 10:1)

IR (KBr): 2924, 2856, 1658, 1613, 1450, 1282, 1166, 1118, 1001, 767 cm⁻¹



NMR: ¹H NMR (599,8 MHz; DMSO-*d*₆) δ (ppm) 1,58-1,71 (2H; m; H₂-3'); 1,93 (2H; qui; J = 6,1 Hz; H₂-2'); 2,28 (18H; s; 6×P-Ar: CH₃); 3,42-3,51 (2H; m; H₂-4'); 3,76 (9H; s; 3×P-Ar: OCH₃); 4,20 (2H; t; J = 5,8 Hz; H₂-1'); 6,34 (1H; d; J = 1,1 Hz; H-6); 6,75 (1H; d; J = 1,1 Hz; H-8); 7,06 (1H; s; H-3); 7,50 (6H; d; J = 12,5 Hz; 6× P-Ar: H_{orto}); 7,57-7,68 (3H; m;

2×C(2)-Ph: H_{meta}, C(2)-Ph: H_{para}); 8,10 (2H; br d; $J = 7,5$ Hz; 2×C(2)-Ph: H_{orto}); 12,81 (1H; s; C(5)-OH).

¹³C NMR (150,8 MHz; DMSO-*d*₆) δ (ppm) 16,0 (6×P-Ar: $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 18,1 (d; $J = 3,4$ Hz; C-3'); 20,0 (d; $J = 53,3$ Hz; C-4'); 28,7 (d; $J = 17,1$ Hz; C-2'); 59,6 (3×P-Ar: $\underline{\text{O}}\text{CH}_3$); 66,9 (C-1'); 93,3 (C-8); 98,4 (C-6); 104,9 (C-10); 105,4 (C-3); 113,4 (d; $J = 88,0$ Hz; 3×P-Ar: C_{ipszo}); 126,4 (2×C(2)-Ph: C_{orto}); 129,2 (2×C(2)-Ph: C_{meta}); 130,6 (C(2)-Ph: C_{ipszo}); 132,2 (C(2)-Ph: C_{para}); 133,1 (d; $J = 14,8$ Hz; 6×P-Ar: C_{meta}); 133,8 (d; $J = 10,6$ Hz; 6×P-Ar: C_{orto}); 157,3 (C-9); 161,2 (C-5); 161,7 (d; $J = 3,5$ Hz; 3×P-Ar: C_{para}); 163,5 (C-2); 164,5 (C-7); 182,0 (C-4).

HRMS: M⁺=745,32812 (δ =-1,0 ppm; C₄₆H₅₀O₇P). HR-ESI-MS-MS (CID=45%; rel. int. %): 730(100); 715(22); 701(24); 491(52); 475(13); 463(27); 447(48); 436(14); 420(23); 301(10).

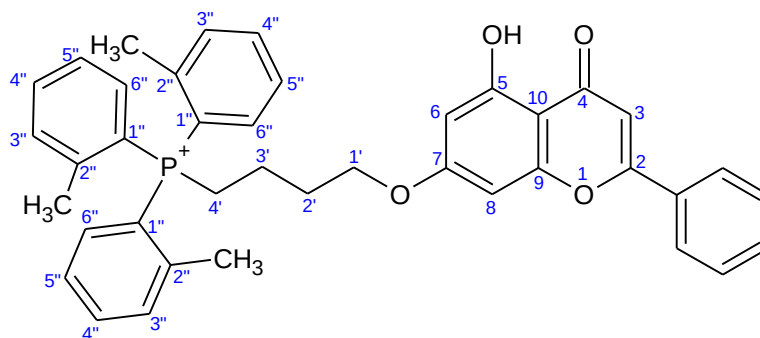
6.26. 7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása tri-(*o*-tolil)foszfínnal (12)

Egy gömblombikba 5 ml vízm. toluolt mértem ki, majd feloldottam benne 100 mg (0,257 mmol) alkilezett krizinszármazékot (**60**) és 156 mg (0,514 mmol = 2ekv.) tri-(*o*-tolil)foszfint (**12**). Az elegyet refluxhőmérsékleten kevertettem Ar atmoszféra alatt. 16 óra elteltével további 39 mg (0,129 mmol = 0,5 ekv.) foszfint (**12**) adtam az elegyhez. 8 órát követően újabb 78 mg (0,257 mmol = 1 ekv.) foszfint (**12**) és 3 ml vízm. toluolt adtam hozzá. 12 órát követően még 117 mg (0,386 mmol = 1,5 ekv.) tri-(*o*-tolil)foszfin (**12**) került az oldatba. Összességében 56 órát követően bepároltam a reakcióelegyet. A visszamaradt anyagot egy nyomásálló edényben feloldottam vízm. acetonitrilben, és további 78 mg (0,257 mmol = 1 ekv.) foszfint (**12**) adtam hozzá. Az oldódást segítve pár csepp DMF is került az oldatba. Az új oldószerben további 38 órán keresztül kevertettem az elegyet. A termékfelt megjelenését követően rotadeszt segítségével bepároltam az oldatot. A kivált kristályokat *terc*-butil-metil-éterrel átmostam. A nyerste-terméket végül preparatív VRK (eluens: DKM:MeOH = 10:1) segítségével megtisztítottam, így 25 mg (14%) **68** foszfóniumsót sikerült izolálni.

Olvadáspont: 79-81°C

R_f =0,38 (DKM:MeOH = 10:1)

IR (KBr): 1655, 1608, 1585, 1448, 1347, 1285, 1163, 1080, 1033, 756 cm⁻¹



NMR: ^1H NMR (599,8 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1,50 (2H; br s; $\text{H}_2\text{-3}'$); 2,05 (2H; qui; $J = 6,4$ Hz; $\text{H}_2\text{-2}'$); 2,18 (9H; s; $3\times\text{C}(2'')\text{-CH}_3$); 3,67 (2H; ~td; $J = 10,3, 6,0$ Hz; $\text{H}_2\text{-4}'$); 4,19 (2H; t; $J = 5,9$ Hz; $\text{H}_2\text{-1}'$); 6,36 (1H; d; $J = 1,2$ Hz; H-6); 6,78 (1H; d; $J = 1,2$ Hz; H-8); 7,06 (1H; s; H-3); 7,50-7,68 (12H; m; $2\times\text{C}(2)\text{-Ph}$: H_{meta} , C(2)-Ph: H_{para} , $3\times\text{H-3}''$, $3\times\text{H-5}''$, $3\times\text{H-6}''$); 7,82 (3H; br t; $J = 6,8$ Hz; $3\times\text{H-4}''$); 8,10 (2H; br d; $J = 7,5$ Hz; $2\times\text{C}(2)\text{-Ph}$: H_{orto}); 12,81 (1H; s; C(5)-OH).

^{13}C NMR (150,8 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 21,2 (d; $J = 3,4$ Hz; C-3'); 21,9 (d; $J = 52,2$ Hz; C-4'); 22,5 (d; $J = 4,2$ Hz; $3\times\text{C}(2'')\text{-CH}_3$); 28,9 (d; $J = 16,9$ Hz; C-2'); 67,3 (C-1'); 93,8 (C-8); 98,9 (C-6); 105,5 (C-10); 105,9 (C-3); 116,7 (d; $J = 88,3$ Hz; $3\times\text{C-1}''$); 126,9 ($2\times\text{C}(2)\text{-Ph}$: C_{orto}); 128,2 (d; $J = 12,7$; $3\times\text{C-5}''$); 129,6 ($2\times\text{C}(2)\text{-Ph}$: C_{meta}); 131,0 (C(2)-Ph: C_{ipso}); 132,7 (C(2)-Ph: C_{para}); 134,0 (d; $J = 11,6$ Hz; $3\times\text{C-3}''$); 135,0 (d; $J = 11,7$ Hz; $3\times\text{C-6}''$); 135,6 (br s; $3\times\text{C-4}''$); 143,7 (d; $J = 8,5$ Hz; $3\times\text{C-2}''$); 157,8 (C-9); 161,6 (C-5); 163,4 (C-2); 164,9 (C-7); 182,5 (C-4).

HRMS: $\text{M}^+=613,25021$ ($\delta=-0,02$ ppm; $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{P}$). HR-ESI-MS-MS (CID=45%; rel. int. %): 359(100); 345(47); 309(23); 303(18); 289(71); 267(63); 255(26); 237(10)

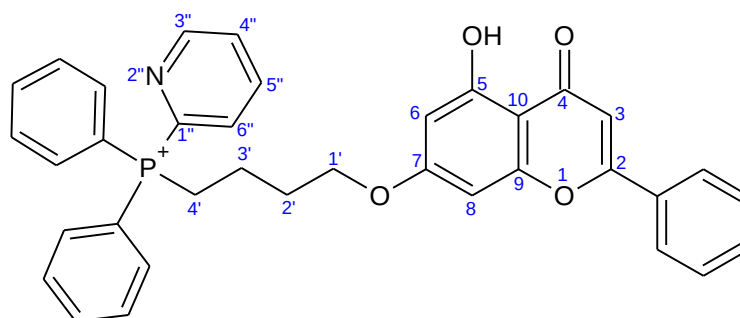
6.27. 7-(4-brómbutoxi)krizin (60) kapcsolása difenil-2-piridilfoszfínnal (13)

Kimértem 100 mg (0,257 mmol) **60** krizinszármazékot és 203 mg (0,771 mmol = 3 ekv.) difenil-2-piridilfoszfint (**13**) egy nyomásálló edénybe, és feloldottam 5 ml vízm. toluolban. Az elegyet 115 °C-on kevertettem, majd további 68 mg (1 ekv.) foszfint (**13**) adtam hozzá. 15 órát követően, egy melléktermék egyre növekvő mennyisége miatt feldolgoztam az elegyet. A kivált kristályokat leszűrtem, majd preparatív VRK-san megtisztítottam (eluens: DKM:MeOH = 15:1). Végül 85 mg terméket (**69**) kaptam, melyet a megfelelő tisztaság elérése érdekében tovább tisztítottam szintén preparatív VRK segítségével (eluens: DKM:MeOH = 15:1), így 45 mg (27%) tiszta terméket izoláltam.

Olvadáspont: 82-84 °C

$R_f=0,38$ (DKM:MeOH = 12:1)

IR (KBr): 3420, 1658, 1612, 1503, 1438, 1349, 1166, 1113, 768, 690 cm^{-1}



NMR: ^1H NMR (599,8 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1,73-1,83 (2H; m; $\text{H}_2\text{-3}'$); 1,96 (2H; qui; $J = 7,0$ Hz; $\text{H}_2\text{-2}'$); 3,64-3,74 (2H; m; $\text{H}_2\text{-4}'$); 4,17 (2H; t; $J = 6,5$ Hz; $\text{H}_2\text{-1}'$); 6,34 (1H; d; $J = 2,4$ Hz; H-6); 6,77 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-8); 7,05 (1H; s; H-3); 7,56-7,66 (3H; m; $2\times\text{C}(2)\text{-Ph: H}_{\text{meta}}$, $\text{C}(2)\text{-Ph: H}_{\text{para}}$); 7,73-7,79 (4H; m; $4\times\text{P-Ph: H}_{\text{meta}}$); 7,82-7,92 (7H; m; $\text{H-4}''$, $4\times\text{P-Ph: H}_{\text{orto}}$, $2\times\text{P-Ph: H}_{\text{para}}$); 7,96-8,00 (1H; m; $\text{H-6}''$); 8,08-8,12 (2H; m; $2\times\text{C}(2)\text{-Ph: H}_{\text{orto}}$); 8,19 (1H; tdd; $J = 7,81, 5,2, 1,7$ Hz; $\text{H-5}''$); 9,00 (1H; br d; $J = 4,7$ Hz; $\text{H-3}''$); 12,80 (1H; s; $\text{C}(5)\text{-OH}$).

^{13}C NMR (150,8 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 18,4 (d; $J = 4,5$ Hz; $\text{C-3}'$); 19,4 (d; $J = 50,2$ Hz; $\text{C-4}'$); 28,9 (d; $J = 16,7$ Hz; $\text{C-2}'$); 67,2 ($\text{C-1}'$); 93,3 (C-8); 98,5 (C-6); 104,9 (C-10); 105,4 (C-3); 117,7 (d; $J = 85,8$ Hz; $2\times\text{P-Ph: C}_{\text{ipszo}}$); 126,4 ($2\times\text{C}(2)\text{-Ph: C}_{\text{orto}}$); 128,4 ($\text{C-4}''$); 129,2 ($2\times\text{C}(2)\text{-Ph: C}_{\text{meta}}$); 130,1 (d; $J = 12,5$ Hz; $4\times\text{P-Ph: C}_{\text{meta}}$); 130,6 ($\text{C}(2)\text{-Ph: C}_{\text{ipszo}}$); 131,3 (d; $J = 23,3$ Hz; $\text{C-6}''$); 132,2 ($\text{C}(2)\text{-Ph: C}_{\text{para}}$); 133,8 (d; $J = 10,6$ Hz; $4\times\text{P-Ph: C}_{\text{orto}}$); 135,0 (d; $J = 2,9$ Hz; $2\times\text{P-Ph: C}_{\text{para}}$); 138,3 (d; $J = 10,1$ Hz; $\text{C-5}''$); 144,4 (d; $J = 116,0$ Hz; $\text{C-1}''$); 152,1 (d; $J = 19,1$ Hz; $\text{C-3}''$); 157,3 (C-9); 161,1 (C-5); 163,5 (C-2); 164,5 (C-7); 182,0 (C-4).

HRMS: $\text{M}+\text{H}=572,19641$ ($\delta=-3,7$ ppm; $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{NP}$). HR-ESI-MS-MS (CID=45%; rel. int. %): 318(100); 309(13); 290(41); 267(34); 262(20); 255(13); 186(10).

7. Összefoglalás

Munkám során az önmagában tumorelles hatással nem rendelkező vindolint (1), valamint a széles spektrumú biológiai aktivitással rendelkező krizint (4) kívántam kapcsolni foszfinszármazékokkal. Az így előállított hibridek várhatóan daganatellenes hatással rendelkeznek.

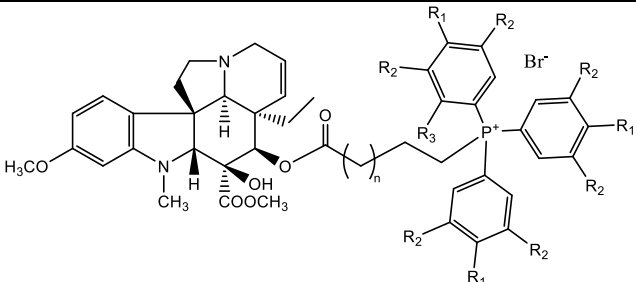
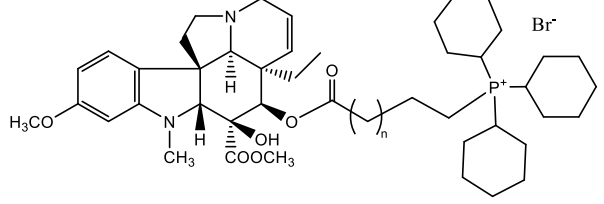
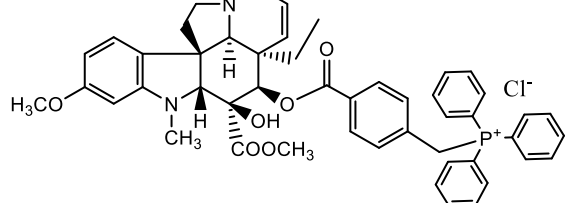
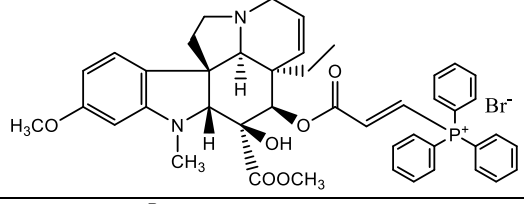
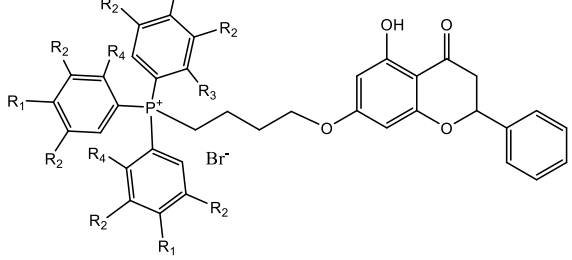
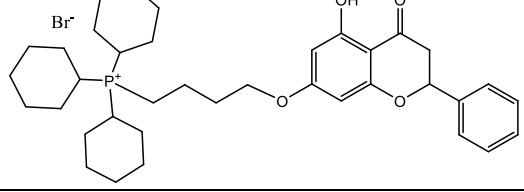
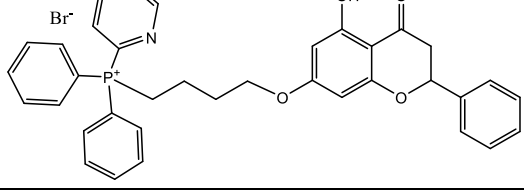
A farmakofórokat a vindolin 17-es helyzetébe terveztem kapcsolni linkerek segítségével, így elsőként az ott lévő észtercsoportot távolítottam el hidrolízissel. Ezt követően a 17-dezacetilvindolint (19) acileztem brómkarbonsavakkal a linker kialakítása érdekében. Linkerképzőként kezdetben 4-brómbutánsavat (14) és 5-brómpentánsavat (15) alkalmaztam, melyeket Steglich-észteresítéssel kapcsoltam a 17-dezacetilvindolinhoz (29). Az így kialakított intermediereket végül 6 foszfinszármazékkal (tri-*p*-tolilfoszfin (6), trisz(4-metoxifenil)foszfin (7), trisz(4-fluorfenil)foszfin (8), triciklohexilfoszfin (9), difenil(2-metoxifenil)foszfin (10) és trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfin (11)) kapcsolva megkaptam a célul kitűzött hibrid molekulákat.

A szerkezet-hatás összefüggés vizsgálata érdekében két merevebb linker kialakítását is célul tűztem ki. Elsőként a 4-brómmetilbenzoesavat (16) savklorid intermediereken keresztül kapcsoltam a 17-dezacetilvindolinhoz (19). Az NMR-vizsgálatok alapján a reakció lezajlott, ugyanakkor a brómatom klóratomra cserélődött. Végül az így kapott vegyületet trifenilfoszfinnal (5) reagáltatva megkaptam az 55 hibrid molekulát. Másik linkerképzőként a 3-brómpropiolsavat (17) terveztem alkalmazni. A linkerképzőt propiolsav (18) gyökös brómozásával kívántam előállítani, ám a reakciót követően egy keveréket kaptam, mely a 3-brómpropiolsav (17) mellett nagyobb mennyiségben 3,3-dibrómakrilsavat (56) tartalmazott. Ezután a kapott keveréket reagáltattam a 17-dezacetilvindolinnal (19), és végül a 3,3-dibrómakrilsavval észteresített származékot (57) izoláltam. Végül az 57 vegyületet trifenilfoszfinnal (5) kapcsoltam, és így az NMR eredmények alapján az 58 hibridhez jutottam.

A farmakofórokat a krizin (4) 7-es helyzetébe is kívántam kapcsolni. A krizint (4) elsőként 1,4-dibrómbutánnal mono-*O*-alkileztem a linker kialakítása érdekében. A keletkezett intermediert tri-*p*-tolilfoszfinnal (6), trisz(4-metoxifenil)foszfinnal (7), trisz(4-fluorfenil)foszfinnal (8), triciklohexilfoszfinnal (9), difenil(2-metoxifenil)foszfinnal (10), trisz(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)foszfinnal (11), tri-(*o*-tolil)foszfinnal (12) és difenil-2-piridilfoszfinnal (13) reagáltattam. A reakciókat és a tisztítást követően sikerült 8 db új hibrid molekulát izolálnom.

Össességében sikerült 19 új vindolin- és krizintartalmú hibridet (9. táblázat) előállítanom. Az szintetizált vegyületek *in vitro* antiproliferatív hatását az amerikai Nemzeti Rákkutató Intézetben (NCI, NIH, USA) vizsgálják. A **43, 44, 45, 46, 50, 51, 52, 53, 55, 58, 61, 62, 63, 64** hibrideken végzett egy dózisú vizsgálatok már lezajlottak, és a kapott eredmények azt mutatják, hogy az előállított hibridek több sejtvonalon is kiugró sejthalált váltottak ki. Egyes esetekben szelektivitás is megfigyelhető volt. Az adatok megerősítik, hogy a vindolin megfelelő foszfinszármazékokkal kapcsolva alkalmas lehet a rákterápiában való felhasználásra. Ugyanakkor vizsgálatra szorul még, hogy az egészséges sejtekkel szemben mutatkozik-e szelektivitás, azaz annak felderítése, hogy a hibridek csupán citotoxikusak, vagy citosztatikusak mondhatóak-e. A **47, 48, 67, 68, 69** vegyületek vizsgálata még folyamatban van. Eredményeim felhasználásával egy tudományos közlemény is született [40].

7. táblázat: Az előállított hibridek

		n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
	43	1	Me	H	H	-
	44	1	OMe	H	H	-
	45	1	F	H	H	-
	47	1	H	H	OMe	-
	48	1	OMe	Me	H	-
	50	2	Me	H	H	-
	51	2	OMe	H	H	-
	52	2	F	H	H	-
	46	1	-	-	-	-
	53	2	-	-	-	-
	55	-	-	-	-	-
	58	-	-	-	-	-
	61	-	Me	H	H	H
	62	-	OMe	H	H	H
	63	-	F	H	H	H
	65	-	H	H	OMe	H
	67	-	OMe	Me	H	H
	68	-	H	H	Me	Me
	64	-	-	-	-	-
	69	-	-	-	-	-

8. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani a kutatócsoport tagjainak, hogy segítséget nyújtottak a preparatív munkában és a szakdolgozat elkészítésében, valamint azt, hogy biztosították számomra az alapanyagokat és a berendezéseket. Elsősorban szeretném megköszönni a témavezetőmnek, Dr. Keglevich Péternek, hogy a munkám során mindig segítőkészen és türelmesen látott el tanácsokkal, elősegítette fejlődésemet, valamint tapasztalatai és tudása által hozzájárult a reakciók kivitelezéséhez. Köszönöm Dr. Hazai László Tanár Úrnak, a kutatócsoport vezetőjének, hogy lehetőséget adott a TDK-munka elvégzésére, és tanácsaival támogatott. Hálával tartozom Donkóné Tóth Viktória tanszéki mérnöknek és Mayer Szabolcs PhD hallgatónak, akik végig segítségemre voltak a preparatív munka során, és mindig fordulhattam hozzájuk kérdéseimmel. Továbbá köszönöm Weber Mártonnak, Szigetvári Áronnak, ifj. Dr. Szántay Csabának és Dr. Dékány Miklósnak az NMR és MS spektrumok felvételét és kiértékelését. Végezetül hálás vagyok Tóth-Német Editnek és Molnárné Bernáth Ritának az IR spektrumok felvételéért.

9. Irodalomjegyzék

- [1] Zhao, Q.; Huang, G. 7-Anticancer Hybrids A2. In *Design of Hybrid Molecules for Drug Development*; Julius Maximilian University of Würzburg: Würzburg, Germany, **2017**; pp 193–218.
- [2] Shalini; Kumar, V. Have molecular hybrids delivered effective anti-cancer treatments and what should future drug discovery focus on?, *Expert Opin. Drug Discov.*, **2021**, *16*, 335–363.
- [3] Mayer, S.; Nagy, N.; Keglevich, P.; Szigetvári, Á.; Dékány, M.; Szántay, C. Jr.; Hazai, L. Synthesis of Novel Vindoline-Chrysin Hybrids, *Chem. Biodivers.*, **2022**, *19*, e202100725.
- [4] Praveen, D.; Cristina, Q.; Eshita, S.; Amit, B.; Priyanka, S.; Dharam, C.A.; Agnieszka, Sz.; Javad S.-R.; Anca, O. D.; Ileana, M.; Daniela, C.; William, C. C. Anticancer potential of alkaloids: a key emphasis to colchicine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine and vincamine, *Cancer Cell Int.*, **2022**, *22*, 206.
- [5] Keglevich, A.; Dányi, L.; Rieder, A.; Horváth, D.; Szigetvári, Á.; Dékány, M.; Szántay C. Jr.; Dhafir, L.; A., Hunyadi, A.; Zupkó, I.; Keglevich, P.; Hazai, L. Synthesis and Cytotoxic Activity of New Vindoline Derivatives Coupled to Natural and Synthetic Pharmacophores. *Molecules*, **2020**, *25*, 1010.
- [6] Keglevich, A.; Zsiros, V.; Keglevich, P.; Szigetvári, Á.; Dékány, M.; Szántay, C. Jr.; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Hazai, L. Synthesis and In Vitro Antitumor Effect of New Vindoline-Steroid Hybrids. *Curr. Org. Chem.*, **2019**, *23*, 959–967.
- [7] Mayer, S.; Herr, D. M.; Nagy, N.; Donkó-Tóth, V.; Keglevich, P.; Weber, M.; Dékány, M.; Hazai, L. Synthesis and In Vitro Anticancer Evaluation of Chrysin Containing Hybrids and Other Chrysin Derivatives, *Period. Polytechni. Chem. Eng.*, **2023**, *67*, 316–336.
- [8] Neises, B.; Steglich, W. The Steglich Esterification, *Chem., Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 522–524.
- [9] Meunier, B. Hybrid Molecules with a Dual Mode of Action: Dream or Reality? *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 69–77.
- [10] Pawełczyk, A.; Sowa-Kasprzak, K.; Olender, D.; Zaprutko, L. Molecular Consortia—Various Structural and Synthetic Concepts for More Effective Therapeutics Synthesis, *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 1104.

- [11] Nepali, K.; Sharma, S.; Sharma, M.; Bedi, P. M. S.; Dhar, K. L. Rational Approaches, Design Strategies, Structure Activity Relationship and Mechanistic Insights for Anticancer Hybrids. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 77, 422–487.
- [12] Zheng, W.; Zhao, Y.; Luo, Q.; Zhang, Y.; Wu, K.; Wang, F. Multi-Targeted Anticancer Agents, *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, 17, 3084-3098.
- [13] Singh, A.K.; Kumar, A.; Singh, H.; Sonawane, P.; Paliwal, H.; Thareja, S.; Pathak, P.; Grishina, M.; Jaremko, M.; Emwas, A.H.; Yadav, J.P.; Verma, A.; Khalilullah, H.; Kumar, P.; Concept of Hybrid Drugs and Recent Advancements in Anticancer Hybrids, *Pharmaceuticals*, **2022**, 15, 1071.
- [14] Szumilak; Wiktorowska-Owczarek, A.; Stanczak, A. Hybrid Drugs—A Strategy for Overcoming Anticancer Drug Resistance?, *Molecules*, **2021**, 26, 2601.
- [15] Choudhary, S.; Singh, P.K.; Verma, H.; Singh, H.; Silakari, O. Success stories of natural product-based hybrid molecules for multi-factorial diseases, *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 151, 62-97.
- [16] Dechy-Cabaret, O.; Benoit-Vical, F.; Robert, A.; Meunier, B. Preparation and antimalarial activities of “trioxaquines”, new modular molecules with a trioxane skeleton linked to a 4-aminoquinoline, *Chembiochem*, **2000**, 1, 281-283.
- [17] Soltan, O. M.; Shoman, M. E.; Abdel-Aziz, S. A.; Narumi, A.; Konno, H.; Abdel-Aziz, M. Molecular hybrids: A five-year survey on structures of multiple targeted hybrids of protein kinase inhibitors for cancer therapy, *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, 225, 113768.
- [18] Walsh, J.; Bell, A. Hybrid Drugs for Malaria, *Curr. Pharm. Des.*, **2009**, 15, 2970–2985.
- [19] Woodley, C. M.; Amado, P. S. M.; Cristiano, M. L. S.; O'Neill, P. M. Artemisinin inspired synthetic endoperoxide drug candidates: Design, synthesis, and mechanism of action studies, *Med. Res. Rev.*, **2021**, 41, 1-34.
- [20] Keglevich András, BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Disszertáció, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, **2020**.
- [21] Horváth Dorottya, BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szakdolgozat, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, **2020**.

- [22] Bánóczy, Z.; Keglevich, A.; Szabó, I.; Randelović, I.; Hegedüs, Z.; Regenbach, F. L.; Keglevich, P.; Lengyel, Zs.; Gorka-Kereskényi, Á.; Dubrovay, Zs.; Háda, V.; Szigetvári, Á.; Szántay, C. Jr.; Hazai L.; Tóvári J., Hudecz F. The effect of conjugation on antitumor activity of vindoline derivatives with octaarginine, a cell-penetrating peptide, *J .Pep. Sci.*, **2018**, *24*, e3118.
- [23] Keglevich, P.; Hazai, L.; Gorka-Kereskényi, Á.; Péter, L.; Gyenese, J.; Lengyel, Zs.; Kalas, Gy.; Dubrovay, Z.; Dékány, M.; Orbán, E.; Szabó, I.; Bánóczy, Z.; Szántay, C. Jr.; Szántay, C. Synthesis and in vitro antitumor effect of new vindoline derivatives coupled with amino acid esters, *Heterocycles*, **2013**, *87*, 2299-2317.
- [24] Rieder Alexandra, BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szakdolgozat, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, **2017**.
- [25] Mayer, Sz.; Nagy, N.; Keglevich, P.; Ábrányi-Balogh, P.; Hazai, L. Sejtsztódásgátló hatású vindolin- és flavonoidszármazékok előállítása, *Magy. Kém. Foly.*, **2022**, *128*, 137-142.
- [26] Song, X., Liu, Y., Ma, J., He, J., Zheng, X., Lei, X., Jiang, G., Zhang, L. Synthesis of novel amino acid derivatives containing chrysin as anti-tumor agents against human gastric carcinoma MGC-803 cells, *Medicinal Chemistry Research*, **2015**, *24*(5), 1789–1798
- [27] Pajtás, D.; Kónya, K.; Kiss-Szikszai, A.; Džubák, P.; Pethő, Z.; Varga, Z.; Panyi, G.; Patonay, T. Optimization of the Synthesis of Flavone–Amino Acid and Flavone–Dipeptide Hybrids via Buchwald–Hartwig Reaction, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 4578–4587.
- [28] Zhang, W.-H.; Chen, S.; Liu, X.-L.; Feng, T.-T.; Yang, W.-D.; Zhou, Y. Design, synthesis and evaluation of structurally diverse chrysin-chromene-spirooxindole hybrids as anticancer agents, *Bioorg. Med. Chem.*, **2019**, *27*, 115109.
- [29] Wang, J.; Li, J.; Xiao, Y., Fu, B.; Qin, Z. TPP-based mitocans: a potent strategy for anticancer drug design, *RSC Med. Chem.*, **2020**, *11*, 858-875.
- [30] Gardner, Z. S.; Schumacher, T. J.; Ronayne, C. T., Kumpati, G. P.; Williams, M. J.; Yoshimura, A.; Mereddy, V. R. Synthesis and biological evaluation of novel 2-alkoxycarbonylallylester phosphonium derivatives as potential anticancer agents., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2021**, *45*, 128136.
- [31] Tsepäeva, O. V.; Nemtarev, A. V.; Abdullin, T. I.; Grigor'eva, L.; R., Kuznetsova, E. V.; Akhmadishina, R.; A., Mironov, V. F. Design, Synthesis, and Cancer Cell Growth Inhibitory

Activity of Triphenylphosphonium Derivatives of the Triterpenoid Betulin. *J. Nat. Prod.*, **2017**, *80*, 2232–2239.

[32] Trnka, J.; Elkalaf, M.; Anděl, M. Lipophilic Triphenylphosphonium Cations Inhibit Mitochondrial Electron Transport Chain and Induce Mitochondrial Proton Leak., *PLoS One.*, **2015**, *10*, e0121837.

[33] Wang, R.; Krasniqi, B.; Li, Y.; Dehaen, W. Triphenylphosphonium-linked derivative of allobetulin: preparation, anticancer properties and their mechanism of inhibiting SGC-7901 cells proliferation, *Bioorg. Chem.*, **2022**, *126*, 105853.

[34] Keglevich, A.; Szigetvári, Á.; Dékány, M.; Szántay, C. Jr.; Keglevich, P.; Hazai, L. Synthesis of Vinca Alkaloid–Triphenylphosphine Derivatives Having Potential Antitumor Effect. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2019**, *194*, 606–609.

[35] Keglevich, A.; Szigetvári, Á.; Dékány, M.; Szántay Jr. C.; Keglevich, P.; Hazai, L. Synthesis and in vitro Antitumor Effect of New Vindoline Derivatives Coupled with Triphenylphosphine. *Curr. Org. Chem.*, **2019**, *23*, 852–858.

[36] Mayer Szabolcs, BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar Disszertáció, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, **2022**

[37] Wang, C.-G.; Zhang, Y.; Wang, S.; Chen, B.; Li, Y.; Ni, H.-L.; Cao, P. Nickel-Catalyzed Carboalkenylation of 1,3-Dienes with Aldehydes and Alkenylzirconium Reagents: Access to Skipped Dienes, *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 535–541.

[38] Luo, T.; Dai, M.; Zheng, S.-L.; Schreiber, S. L. Syntheses of α -Pyrones Using Gold-Catalyzed Coupling Reactions, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2834–2836.

[39] Hsu, S. C. N.; Hu, S.-C.; Wu, Z.-S.; Chiang, M. Y.; Hung, M.-Y. Methyl–oxygen bond cleavage in hemilabile phosphine–ether ligand of ruthenium(II) complexes *J. Org. Chem.*, **2009**, *694*, 1912–1917

[40] Weber, M.; Szigetvári, Á.; Halmai, M.; Keglevich, P.; Szántay, C. Jr. On the role of "mental leaps" in small-molecule structure elucidation by NMR spectroscopy *Arkivoc* **2022**, *part iii*, 240–255.