



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR

Várhatóan daganatellenes hatású dimer alkaloidok szintézise

TDK dolgozat

Készítette: Pápai Réka I. éves MSc hallgató

Témavezető: Dr. Hazai László egyetemi magántanár

Konzulens: Dr. Keglevich Péter tanársegéd



2015

Tartalomjegyzék:

1. BEVEZETÉS	3
2. CÉLKITŰZÉS	6
3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	9
4. SAJÁT MUNKÁM	16
5. KÍSÉRLETI RÉSZ	25
6. ÖSSZEFOGLALÁS	38
7. IRODALOMJEGYZÉK	41
8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	44

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

Budapest, 2015

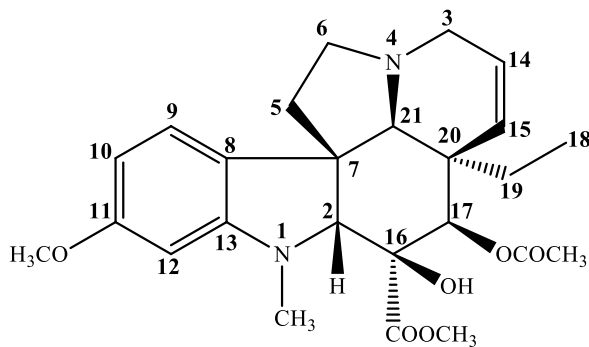
1. BEVEZETÉS

A Madagaszkáron őshonos *Catharantus roseus*-ből (*Rózsás meténg*) izolálták először az 1950-es években az indolvázás alkaloidok családjába tartozó vinca alkaloidokat. Ezek egyik jelentős képviselője a vindolin (1), ami a katarantinnal (2) együtt a már bizonyítottan citosztatikus hatású vinblasztin (3) és vinkrisztin (4) egyik komponense, amelyeket már kemoterápiás gyógyszerként is forgalmazznak [1].

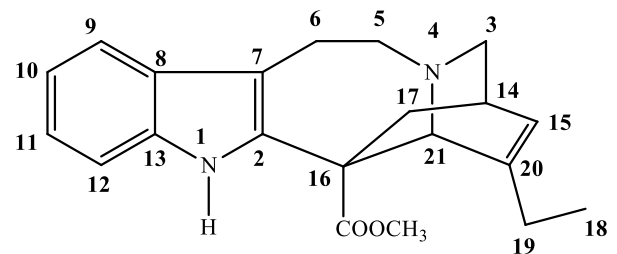


Catharantus roseus

A vinblasztin (3) és a vinkrisztin (4) dimer alkaloidok, melyek az alkaloidkémiai kutatások legjobban vizsgált vegyületei közé tartoznak. Ezekkel a vegyületekkel a természetes anyagok kémiája a következő fő területeken foglalkozik: félszintetikus eljárások kidolgozása vinblasztin (3) és vinkrisztin (4) előállítására két fő komponenséből a vindolinból (1) és a katarantinnal (2); bioszintetikus kutatások, melyek a hatásos molekulák nagy mennyiségű előállítására törekszenek; totál szintézisek kidolgozása a szerkezet-hatás összefüggések vizsgálata céljából; valamint a már meglévő szerkezet módosításával hatásosabb, de kevésbé toxikus származékok előállítása.

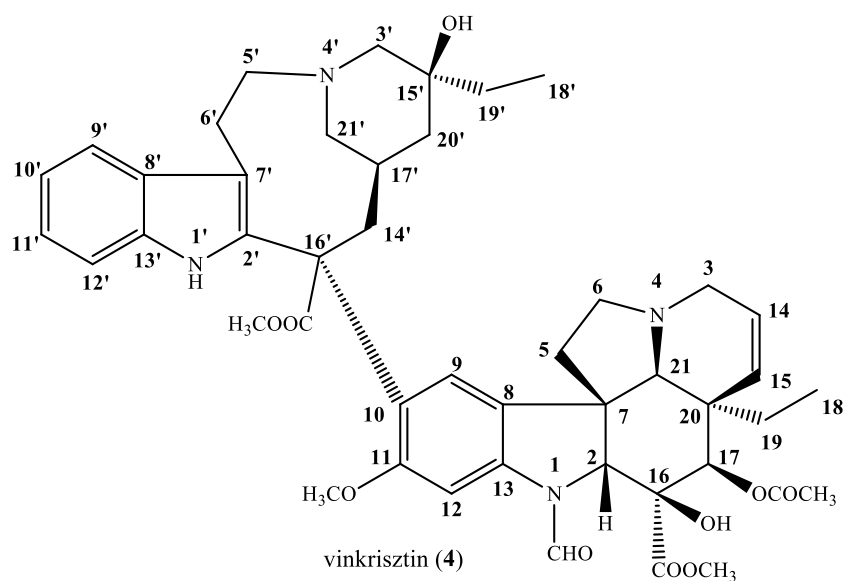
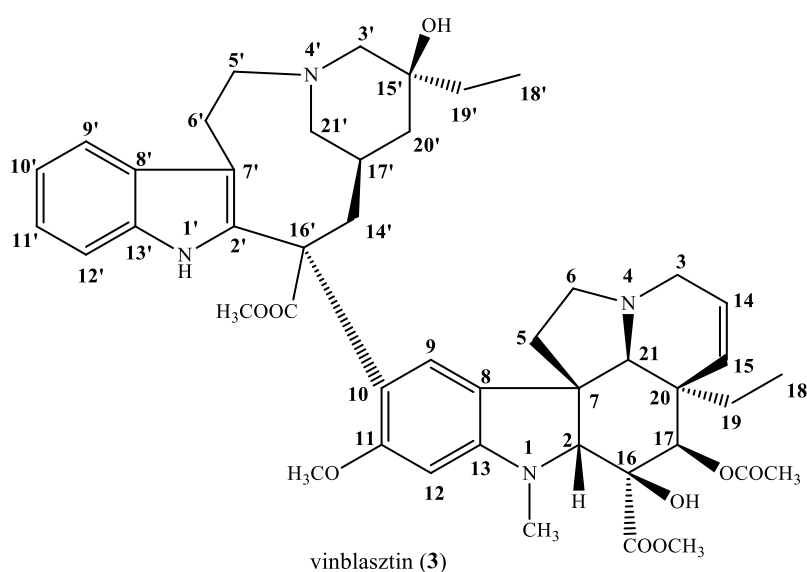


vindolin (1)



katarantin (2)

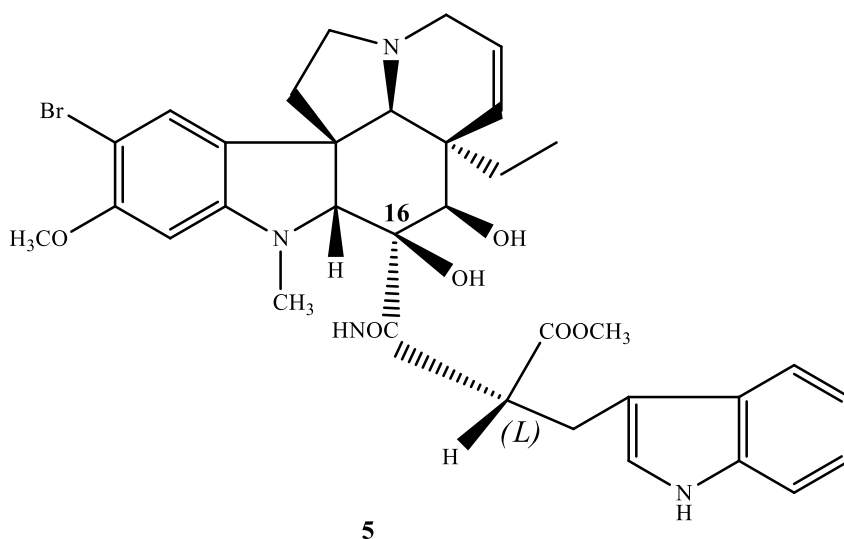
A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén Szántay Csaba akadémikus és kutatócsoportja jelentős eredményeket ért el ezen természetes anyagok kutatásában. Előállították a vinkrisztin (4) kevésbé mérgező 7'-nitro származékát [2], továbbá a vinblasztin (3) és vinkrisztin (4) 9', 11'- illetve 12-nitro származékait [3] és még számos eredményt publikáltak ebben a témakörben [4-14].



A vinblasztint (3) és a vinkrisztint (4) ma is eredményesen alkalmazzák a rákos megbetegedések elleni terápiában, ezek közül is elsősorban a leukémia, a Hodgkin limfóma, illetve a különböző nyirokcsomó daganatok ellen [15].

A kemoterápiában ezeken a természetben megtalálható molekulák származékain kívül szintetikus úton előállított vegyületeket egyaránt alkalmaznak. A világ minden táján irányulnak kísérletek a félszintetikus, illetve szintetikus vegyületek közül olyan származékok előállítására, melyek kevésbé mérgezőek [1], ám hatásuk megmarad.

Az irodalmi adatok szerint a vindolint (1) elsősorban dimer képzésre alkalmazzák. Bár a monomer alkaloid vindolint (1) eddig inaktívnak és hatástalannak találták, felmerült annak a lehetősége, hogy a molekula reakcióképes részeinek módosításával újabb, biológiailag hatásos vindolinszármazékokhoz jussunk. Kutatócsoportunkban eddig elsősorban a 16-os helyzetű észterfunkció módosításával állítottak elő új származékokat oly módon, hogy a vindolint (1) a 16-os karbonilcsoporton keresztül aminosavészterek aminocsoportjával kapcsolják össze [16]. Az előállított új vindolinszármazékok biológiai vizsgálatai során több esetén biztató citosztatikus hatást észleltek, ilyen vegyület például a 10-brómvindolin-17-dezacetil-16-(L)-triptofán-metilészter (5). További fontos módosítás, hogy a vinblasztin 14,15-ös helyzetű kettőskötését katalitikus hidrogénezéssel telítve a citosztatikus hatása csökkent [17], ezért kísérletek folynak annak reményében, hogy ennek a kettőskötésnek a ciklopropángyűrűre való cseréjével a hatás növelhető.



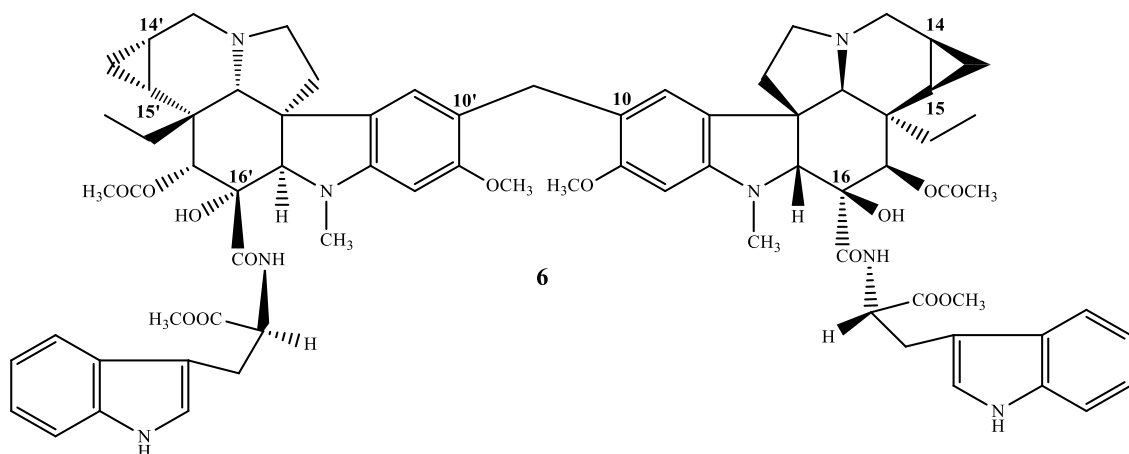
2. CÉLKITŰZÉS

A bevezetőben leírt eredmények alapján folytattuk a kísérleteket további hatásos vindolinszármazékok előállítására. Kutatócsoportunkban már hosszú évek óta folyik a kutatás az új daganatellenes hatású vegyületek előállítására, és olyan származékok kialakítására, amelyek kevésbé mérgezőek az egészséges sejtekre. Tudományos Diákköri dolgozatom kutatása során én is bekapcsolódhattam ebbe a rendkívül érdekes kutatómunkába.

Konkrét feladatom olyan új dimerek előállítása volt, amelyek várhatóan erős citosztatikus hatást mutatnak, és kevésbé toxikusak, mint elődjeik. A munkám négy fő részre osztható:

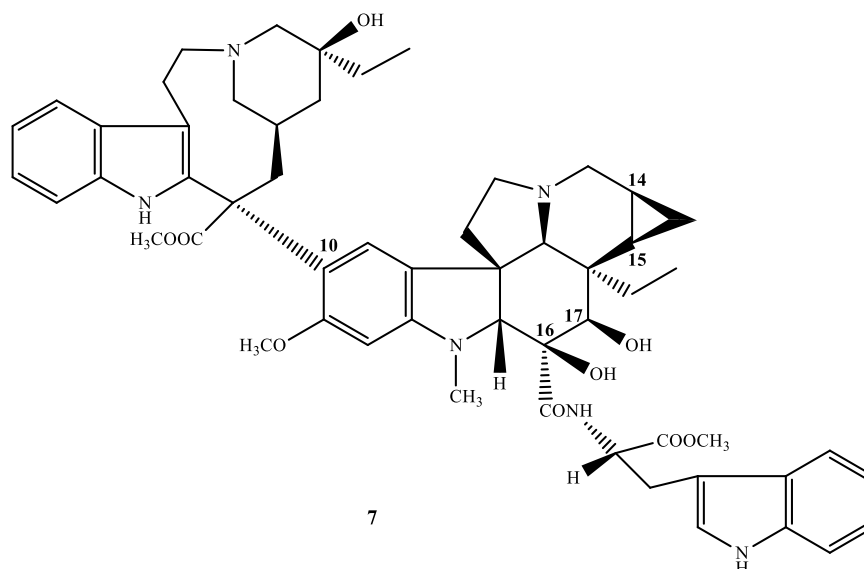
1.) Dimer vindolinszármazék előállítása

Munkám célja egy olyan 10-es helyzetben összekapcsolódott dimer vindolinszármazék (6) előállítása volt, amely a 14,15- és 14',15'-helyzetben ciklopropángyűrűt, míg a 16- és 16'-helyzetben (*L*)-triptofán-metilésztert tartalmaz. A szintézis 3 lépésből áll: vindolinból kiindulva Simmon-Smith-reakcióban keletkezik a ciklopropángyűrűt tartalmazó dimer származék, ezután következik a savhidrazid előállítása, amit pedig savazid származékon keresztül (*L*)-triptofán-metilészterrel való kapcsolás követ. Az aminosav észtercsoportjának karbonsavvá hidrolizálása után a molekulát hordozópeptidhez kötve reményeink szerint kevésbé káros mellékhatású gyógyszert kaphatunk.



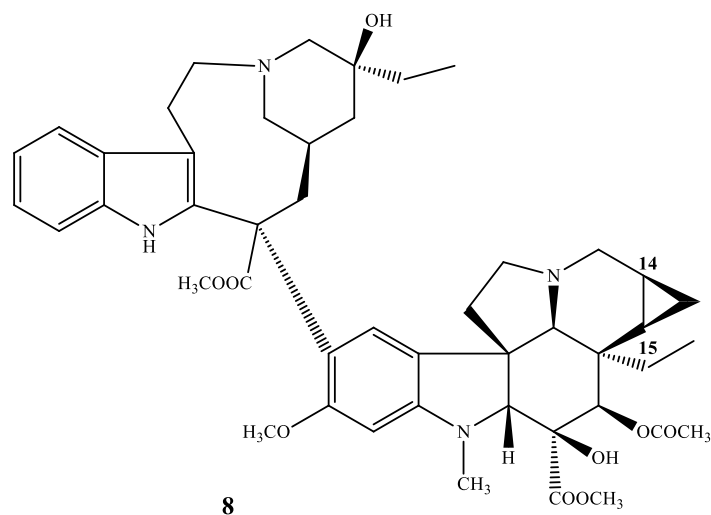
2.) L-triptofán-metilészterrel kapcsolt vinblasztinszármazék előállítása

Kutatócsoportunkban korábban már szintetizáltak a 16-os helyzetben L-triptofán-metilészterrel konjugált vinblasztinszármazékot, amely hordozópeptidhez kötve ígéretes daganatellenes hatással rendelkezett [18]. Célunk a ciklopropano-vinblasztin L-triptofán-metilészterrel kapcsolt származékának (7) előállítása volt:



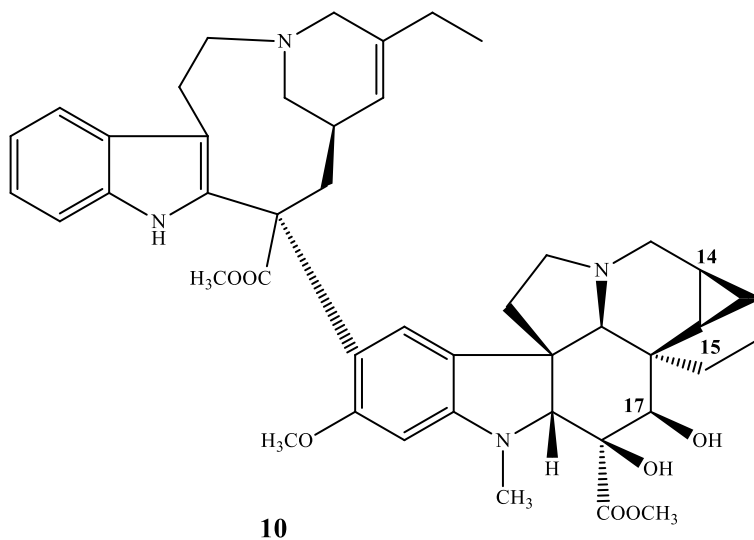
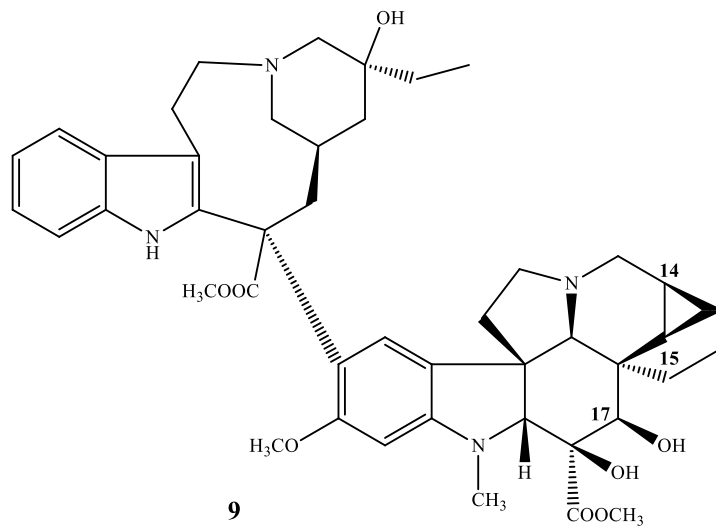
3.) A ciklopropano-vinblasztin szintézisének optimalizálása

A ciklopropano-vinblasztin (8) szintézisét eddig igen alacsony termeléssel sikerült csak véghezvinni, így feladatom a kapcsolási és az azt követő oxiádcíós-redukciós lépés optimalizálása volt a reakcióelegy térfogatának fokozatos csökkentésével, illetve a feldolgozás változtatásával.



4.) A ciklopropano-vinblasztin és a ciklopropano-anhidrovinblasztin acetoxisoportjának hidrolízise

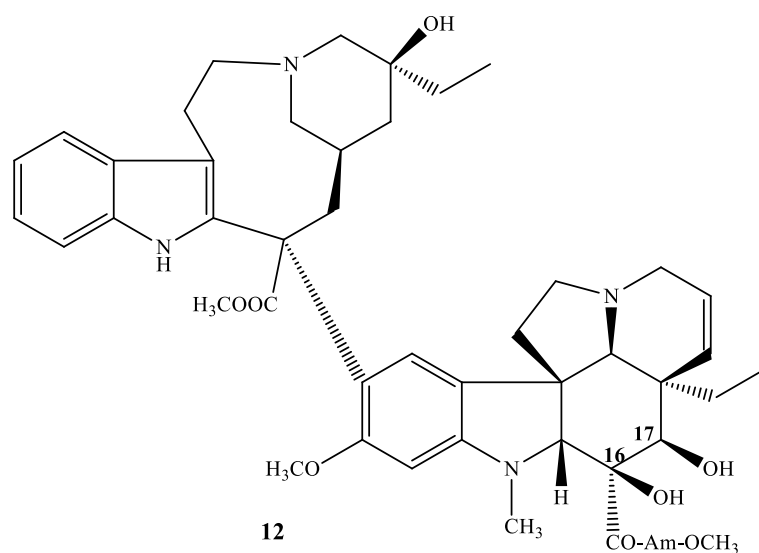
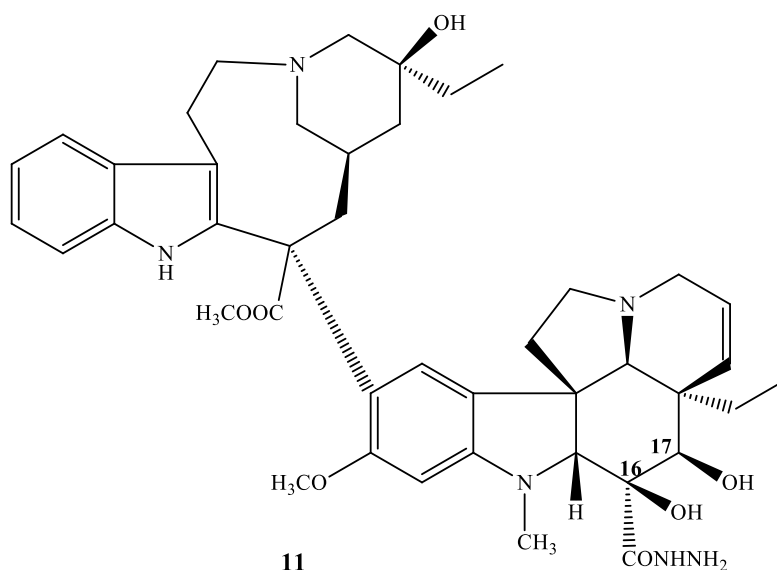
A 17-dezacetilvinblasztin a vinblasztin aktív metabolitjának tekinthető, ugyanis az aktivitása lényegesen nagyobb a prodrug vinblasztinénál. A szerkezet-hatás összefüggés vizsgálata okán célul tűztük ki, hogy előállítsuk a ciklopropano-anhidrovinblasztin és vinblasztin 17-dezacetil származékait.

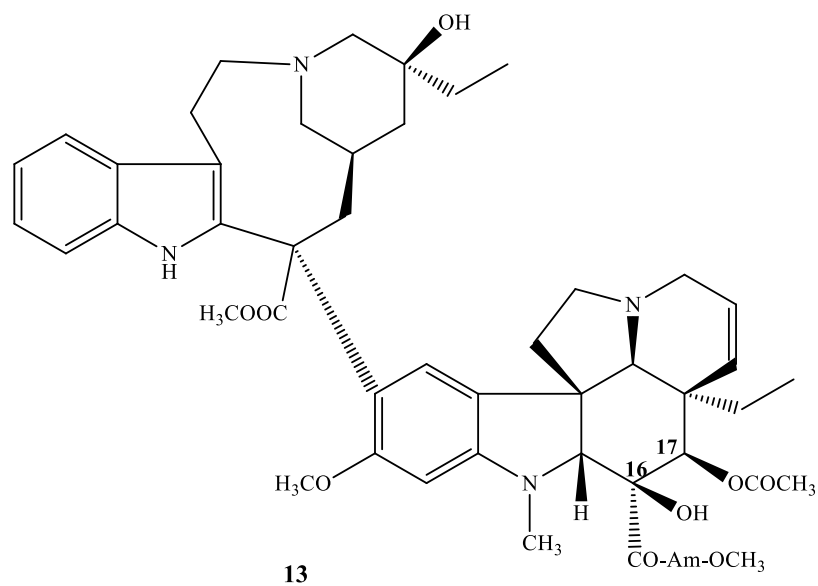


3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

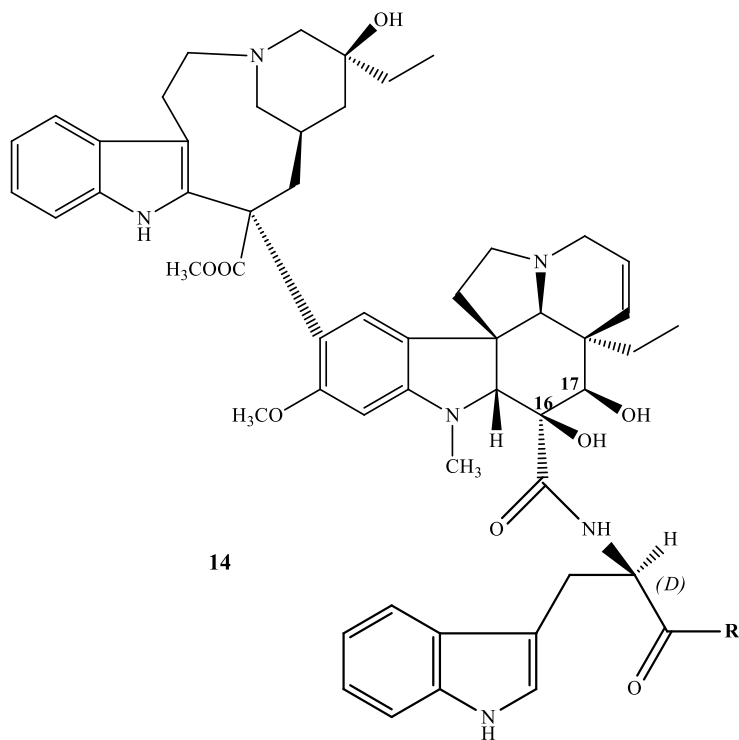
1. Aminosavakkal kapcsolt vindolin- és vinblasztinszármazékok

Rao és munkatársai 17-dezacetilvinblasztin-16-savhidrazid-származékon (**11**) keresztül aminocsoportjukkal különböző aminosavésztereket kötöttek a vinblasztinhoz (**12**). Végül a legtöbb esetben visszaacetilezték a 17-es helyzetű hidroxilcsoportot (**13**) [19]. Az így kapott vegyületek nagy része jelentős citosztatikus hatást mutatott leukémia, melanóma, mellrák és nem-kissejtes tüdőrák ellen [20].

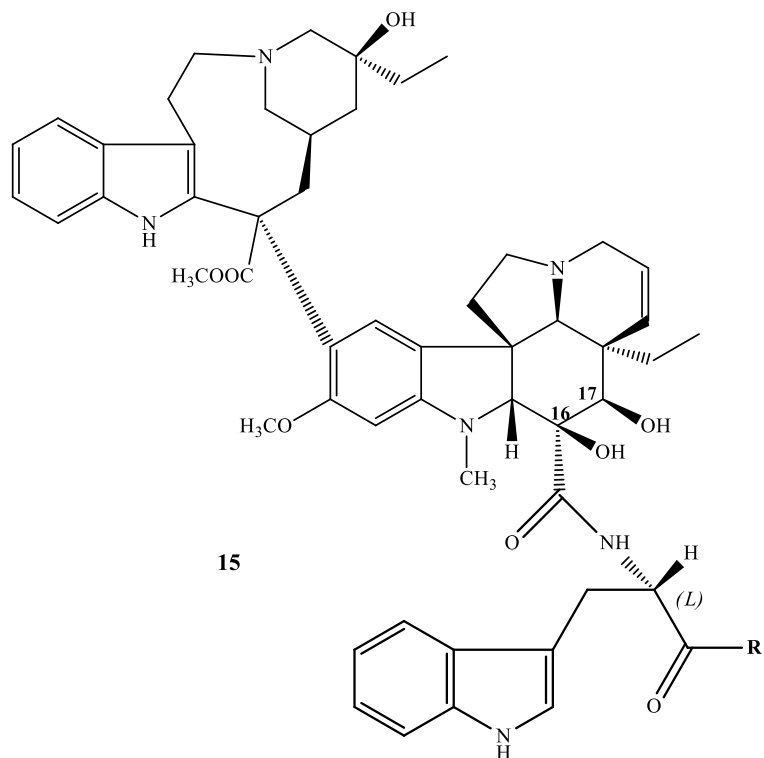




Bánóczy és munkatársai a 16-os helyzetben (*D*)- és (*L*)-triptofánt tartalmazó 17-dezacetilvinblasztin-származékokat a karboxilcsoportjukon keresztül oktaarginin hordozópeptidhez kötötték (**14** és **15**) [18]. Az előállított epimerek közül a (*D*)-triptofánt tartalmazó vegyület (**14**) szelektív daganatellenes hatással rendelkezett leukémiás sejtek esetén [21].

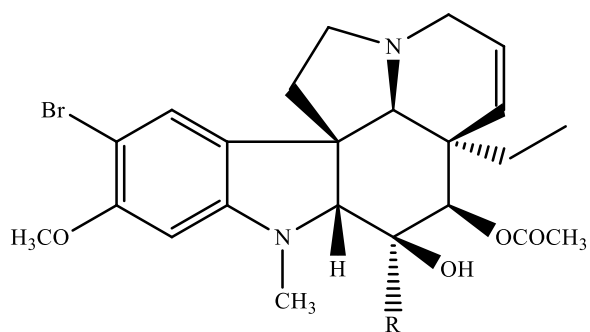


R = -NH-Arg-(Arg)₆-Arg-CONH₂



R = -NH-Arg-(Arg)₆-Arg-CONH₂

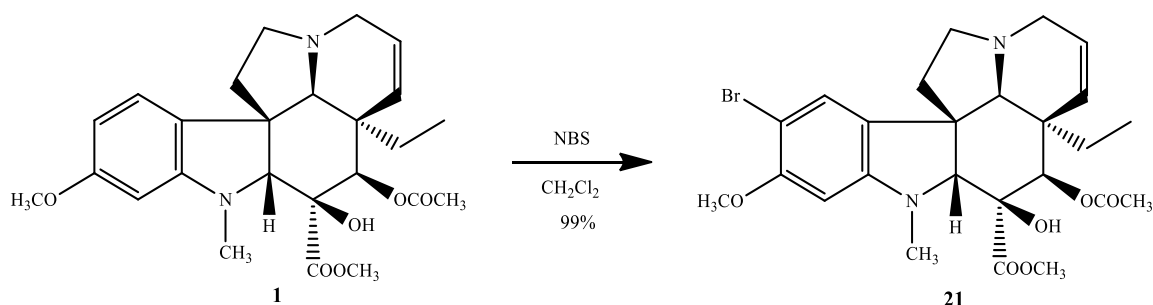
Kutatócsoportunkban korábban már előállítottak számos aminosavval kapcsolt vindolinszármazékot (16-20) 10-brómvindolinból savhidrazid-származékon keresztül, melyek közül több vegyület jelentős daganatellenes hatást mutatott. [16]



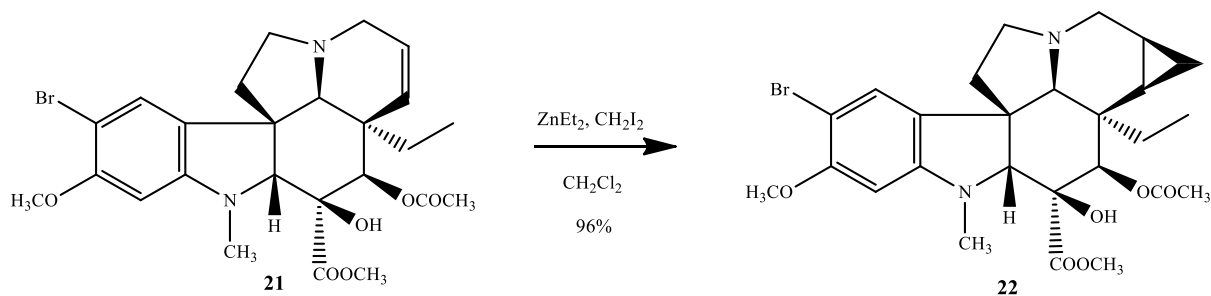
R: CO-(L)-Ile-OCH₃ 16
 CO-(L)-Tyr-OCH₃ 17
 CO-(L)-Trp-OH 18
 CO-(D)-Trp-OCH₃ 19
 CO-(L)-Trp-OCH₃ 20

2. Ciklopropano-vinblasztin előállítása

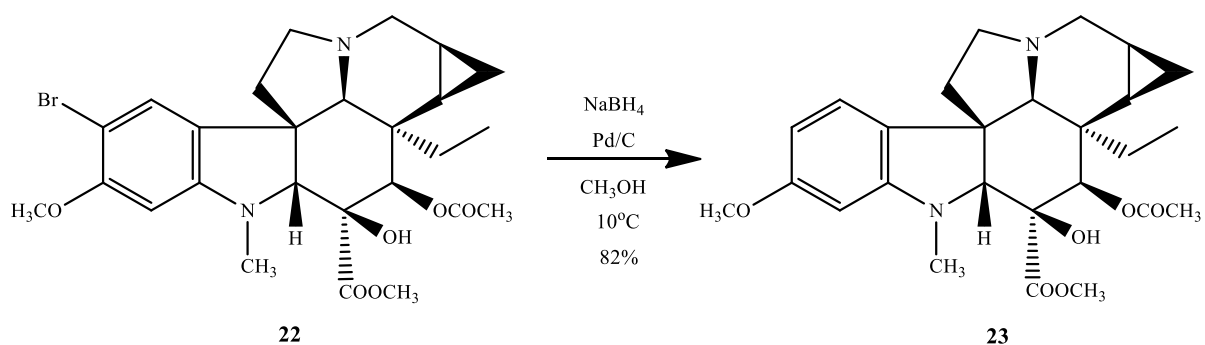
A vinblasztin (3) közvetlen ciklopropanálása nem megoldható a kézenfekvőnek látszó Simmon-Smith reakcióval [22], ezért kutatócsoportunk vindolinból (1) kiindulva oldotta meg a szintézist. Egy ötlépéses reakciósorral állították elő a 14,15-ciklopropano-vinblasztint (8). A vindolin (1) közvetlen ciklopropanálása Simmon-Smith reakcióval nem a várt terméket eredményezte, ugyanis egy dimer vindolin származék keletkezett, amelynek mindkét monomere tartalmazza a ciklopropángyűrűt a 14,15-ös helyzetben, és a 10-es helyzetű szénatomok kapcsolódtak össze egy metilénsoporton keresztül. Első lépésben tehát 10-bromvindolint (21) állították elő a 10-es helyzetű szénatom védelme miatt, *N*-bromszukcinimiddel [23], amelyet kiváló termeléssel kaptak, és a brómatom szükség esetén egyszerűen és szelektíven eltávolítható.



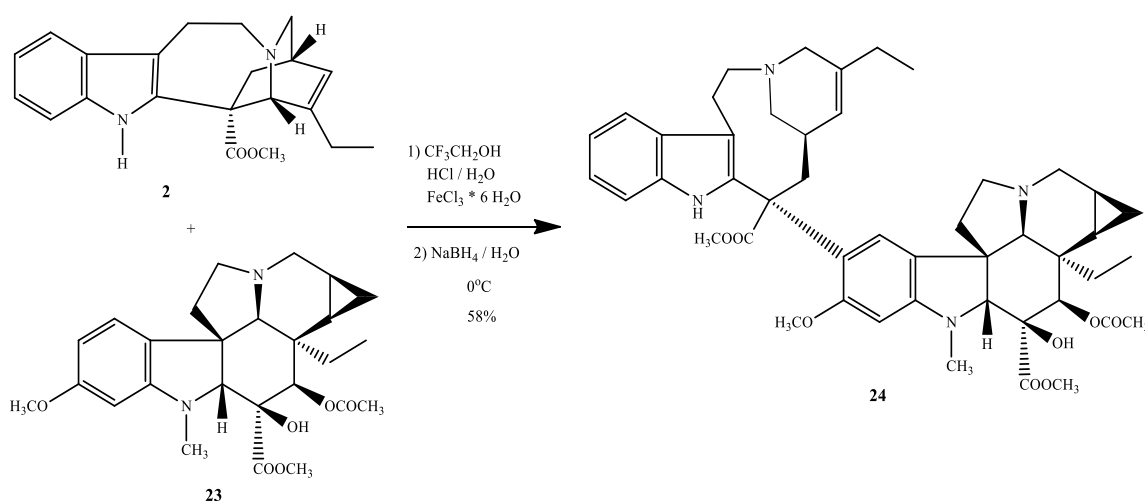
Ezután elvégezték a ciklopropanálási reakciót, és 96%-os termeléssel jutottak a várt 10-brom-14,15-ciklopropano-vindolinhoz (22).



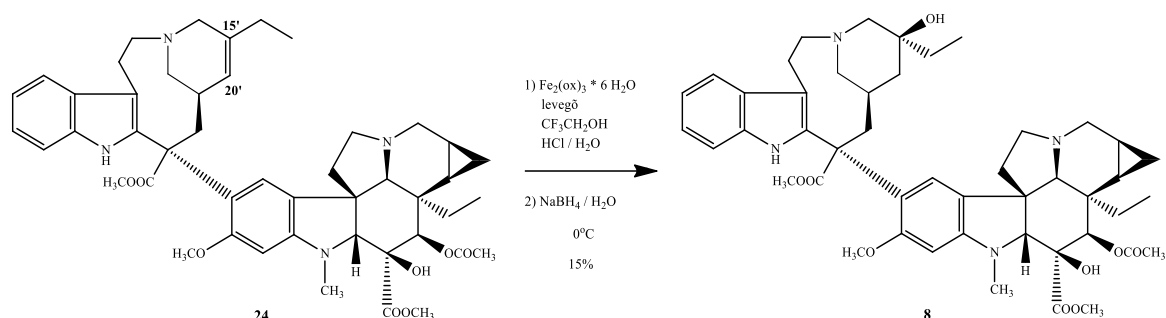
A harmadik lépés a brómatom eltávolítása a 10-es helyzetből, melyet nátriumborohidrid és aktívszenes palládium segítségével végeztek el, és 82%-os termeléssel kapták a (23) vegyületet.



A negyedik lépés a katarantinnal (2) való kapcsolás [24, 25]. Tisztítás után rögtön kénsavas sót képeztek a termékből, és így sikerült előállítani a 14,15-ciklopropanoanhidrovinblasztint (24) 58%-os termeléssel.



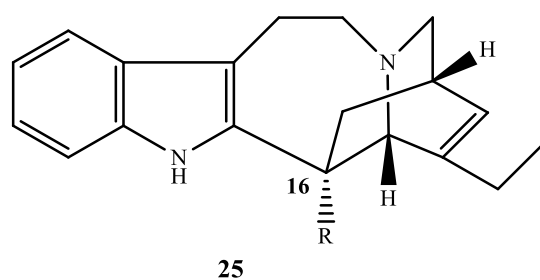
Az utolsó, ötödik lépés a 14,15-ciklopropano-anhidrovinblasztin (**24**) oxidációja és redukciója [24, 25]. A reakció során a katarantin rész 15',20'-helyzetű kettős kötésére egy epoxid-intermedieren keresztül egy mól víz addicionálódik. Közvetlenül a tisztítás után ebben az esetben is kénsavas sót képeztek, és így 15%-os hozammal kapták a végterméket, a 14,15-ciklopropanovinblasztint (**8**). A ciklopropanovinblasztin (**8**) leukémia, nem-kissejtes tüdőrák, vastagbélrák, melanóma és mellrák esetén kiemelkedő daganatellenes hatást mutatott [26].



3. Kapcsolási reakciók

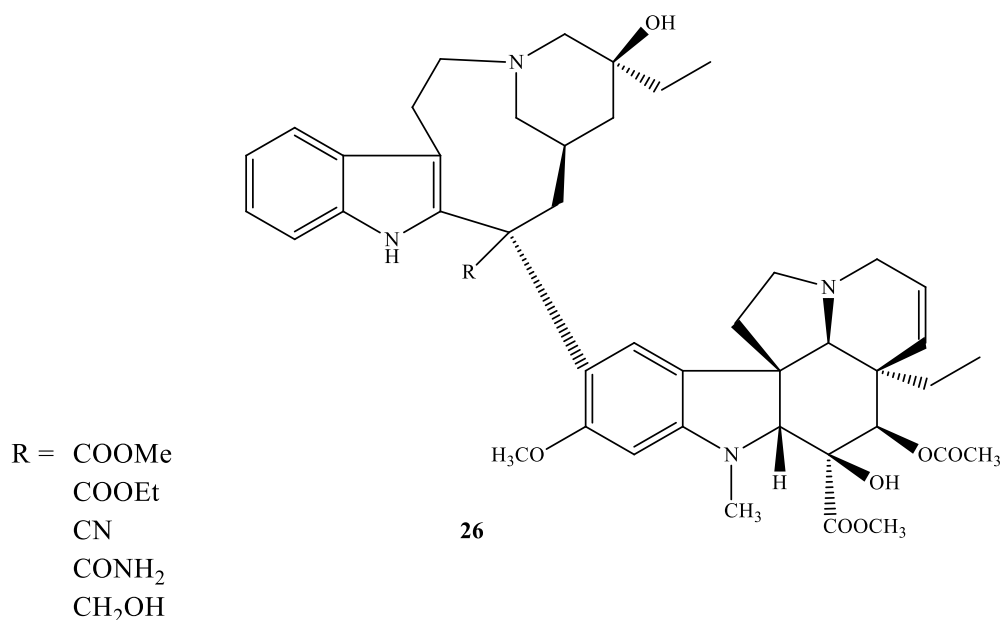
Az irodalom számos lehetőséget kínál a vindolin (**1**) és a katarantin (**2**) összekapcsolására.

Tam és munkatársai első lépésben összekapcsolták a vindolint (**1**) különböző 16-os helyzetben szubsztituált katarantinszármazékokkal (**25**).



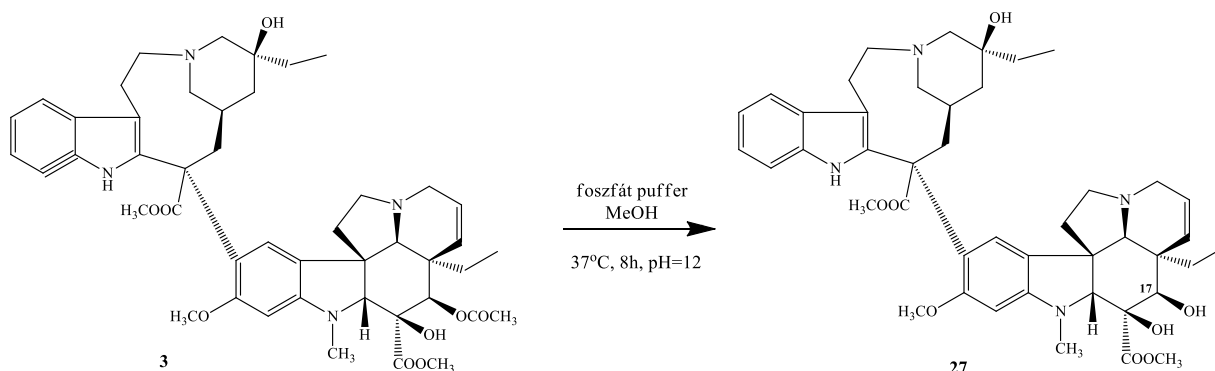
R = COOMe
COOEt
CN
CONH₂
CH₂OH

A reakció során a katarantinszármazék (25) 16-os helyzetű szénatomja kapcsolódik össze a vindolin (1) 10-es helyzetű szénatomjával. Az így kapott anhidrovinblasztin-származékokat a második lépésben hidratálva jutottak a kívánt 16-os helyzetben szubsztituált vinblasztinszármazékokhoz (26) [27].



4. 17-dezacetilvinblasztin előállítása

Thimmaiah kutatócsoportjának sikerült szelektíven hidrolizálnia a vinblasztin (3) 17-es helyzetű acetoxycsoportját foszfát puffer jelenlétében metanolban, és 95%-os termeléssel jutottak a 17-dezacetilvinblasztinhoz (27) [28]. A 27 vegyület a vinblasztin aktív metabolitjának tekinthető, ugyanis az aktivitása lényegesen nagyobb a prodrug vinblasztinénál [29] [30].

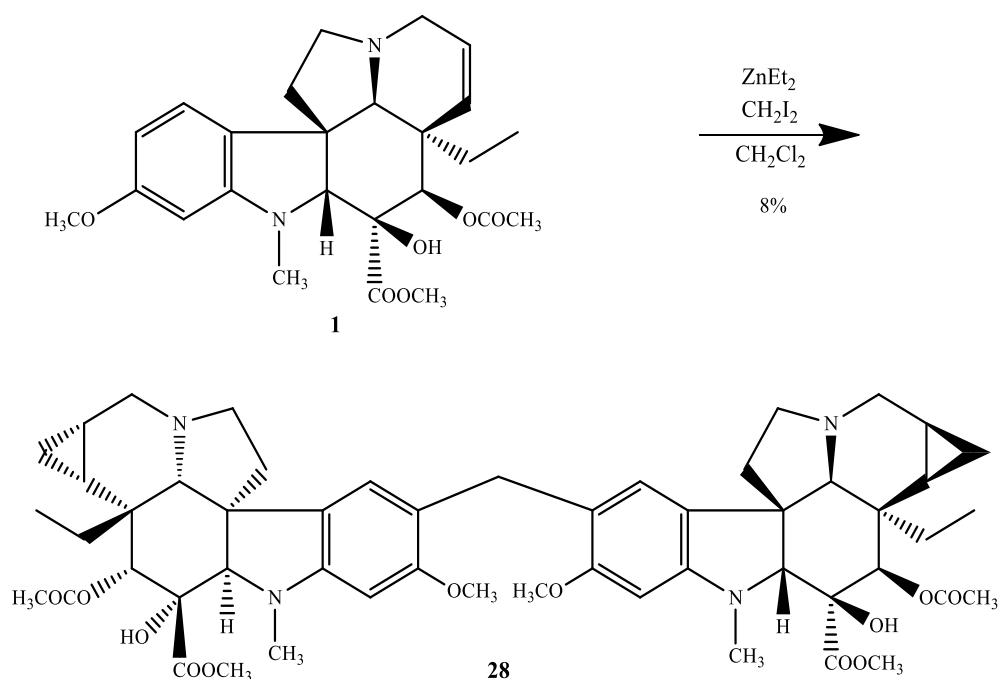


4. SAJÁT MUNKÁM

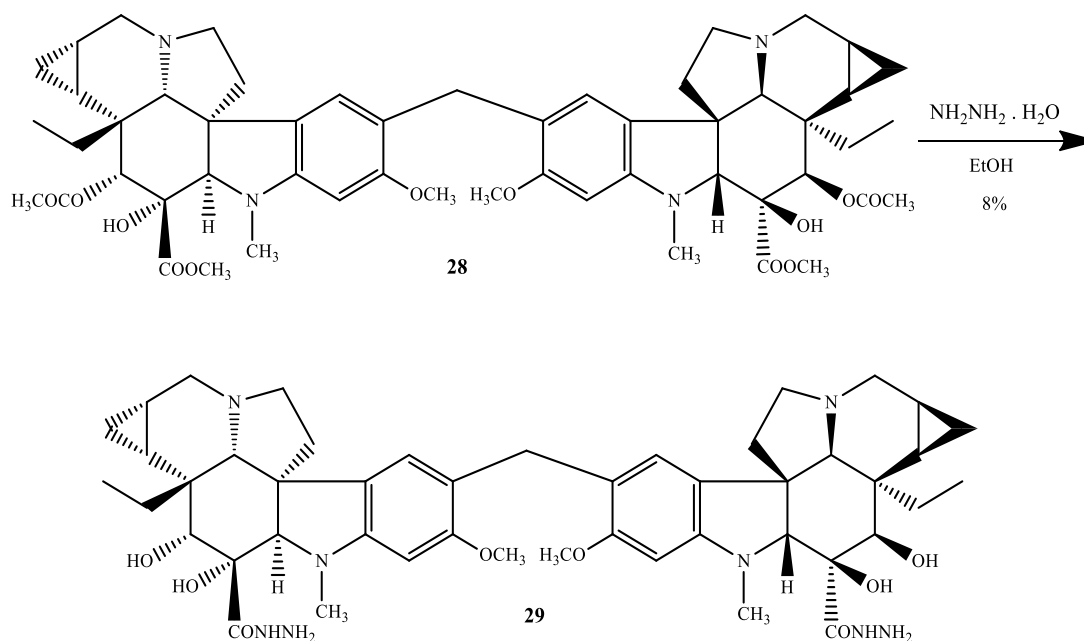
1.) Dimer vindolinszármazék előállítása

Munkám első részében egy olyan 10-es helyzetben összekapcsolódott dimer vindolinszármazék (6) előállítása volt a cél, amely a 14,15- és 14',15'-helyzetben ciklopropángyűrűt, míg a 16- és 16'-helyzetben (*L*)-triptofán-metilésztert tartalmaz. A szintézis három lépésből áll: vindolinból kiindulva Simmon-Smith reakcióban keletkezett a ciklopropángyűrűt tartalmazó dimer származék, ezután következett a savhidrazid előállítása, amit pedig az aminosavészterrel való kapcsolás követett.

Első lépésben a vindolint (1) feloldottuk absz. diklórmetánban, majd lehűtöttük az elegyet 0°C-ra argon atmoszféra alatt. Ezután következett a dietil-cink és a diiodometán beadagolása, majd fél óra kevertetés 0°C-on. 12 óra szobahőmérsékleten való kevertetés után újabb dietil-cink és diiodometán beadagolása következett, és további 12 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A dimer ciklopropano-vindolinszármazékhoz (28) feldolgozás és tisztítás után 8%-os termeléssel jutottunk.



Második lépésben a dimer 14,15-ciklopropano-vindolin származékot (**28**) absz. etanolban oldottuk fel szobahőfokon, és hidrazin-monohidrátot adagoltunk az oldathoz. Ezután az elegyet 60-65°C-on kevertettük 32,5 órán át. A dimer 14,15-ciklopropano-17-dezacetilvindolin-16-savhidrazid származékot (**29**) a feldolgozás és a tisztítás után 8%-os termeléssel nyertük ki.

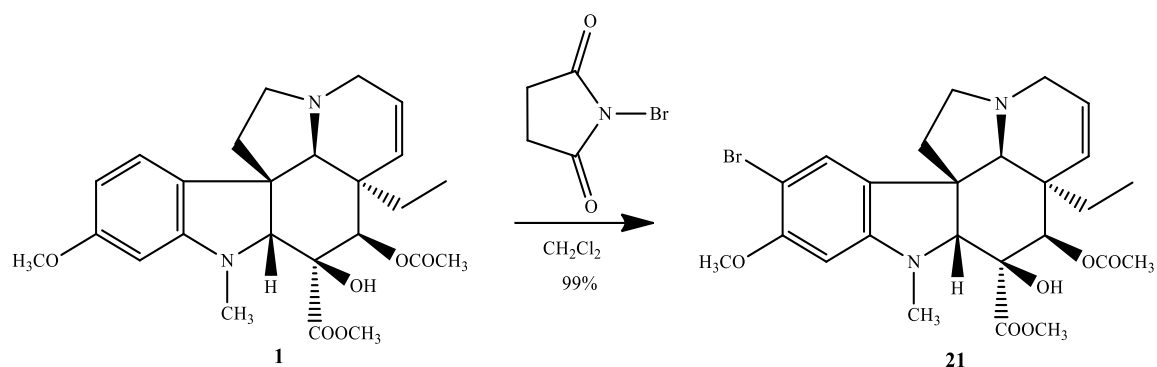


A reakciósort több alkalommal is megismételtük, ám a termelésen nem tudtunk javítani, és így egyelőre nem volt elegendő anyag az aminosavval való kapcsoláshoz, valamint az alacsony termelés miatt kérdésessé vált a kísérletek folytatása.

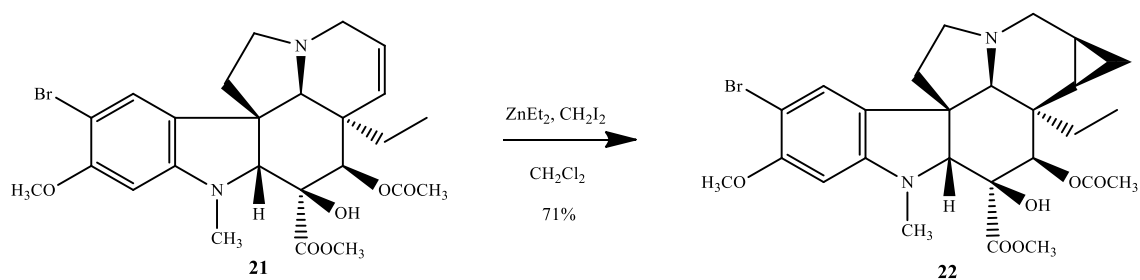
2.) (L)-triptofán-metilészterrel kapcsolt vinblasztinszármazék előállítása

Kutatócsoportunkban korábban már szintetizáltak a 16-os helyzetben L-triptofánnal konjugált vinblasztinszármazékot, amely hordozópeptidhez kötve ígéretes daganatellenes hatással rendelkezett [18]. Munkám célja a ciklopropano-vinblasztin L-triptofán-metilészterrel kapcsolt származékának (**7**) előállítása volt.

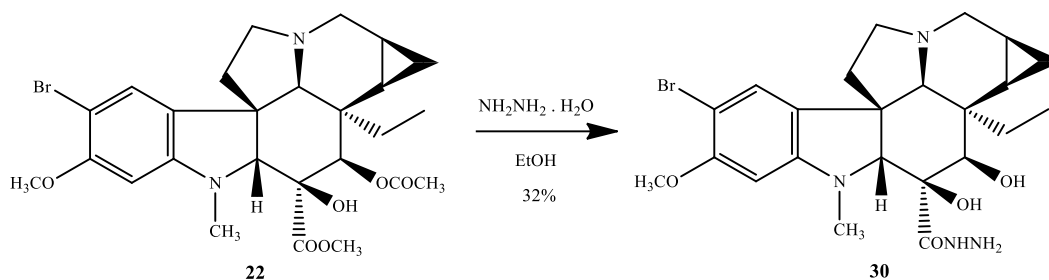
A szintézis első lépésében vindolinból (**1**) kiindulva *N*-brómszukcinimiddal diklórmetánban 45 perc kevertetéssel szobahőfokon 10-brómvindolint (**21**) állítottunk elő 99%-os termeléssel.



Második lépésben a 10-brómvindolin (**21**) diklórmetános oldatához 0°C-on argon atmoszféra alatt dietil-cinket és dijódiometánt adagoltunk, majd 30 percig kevertettük 0°C-on. Ezután 14 órás kevertetés következett szobahőmérsékleten. Feldolgozás után 71%-os termeléssel kaptuk a 10-bróm-14,15-ciklopropano-vindolint (**22**).



A harmadik lépés során 10-bróm-14,15-ciklopropano-vindolinból (**22**) kiindulva etanolban hidrazin-monohidráttal 60-65°C-on 24,5 óra kevertetés után 32%-os termeléssel jutottunk a 10-bróm-14,15-ciklopropano-vindolin-16-savhidrazid származékához (**30**).



A negyedik lépésben (*L*)-triptofán-metilészterrel kapcsoltuk a 10-bróm-14,15-ciklopropanovindolin-16-savhidrazid-származékot (**30**). Ez tulajdonképpen 3 lépésből áll:

1. (*L*)-triptofán-metilészter felszabadítása

Az (*L*)-triptofán-metilészter sósavas sóját megosztottuk diklórmetán és NaHCO₃ 10%-os vizes oldata között. A szerves fázist bepároltuk, majd ebből mértük ki a kellő mennyiségű észtert.

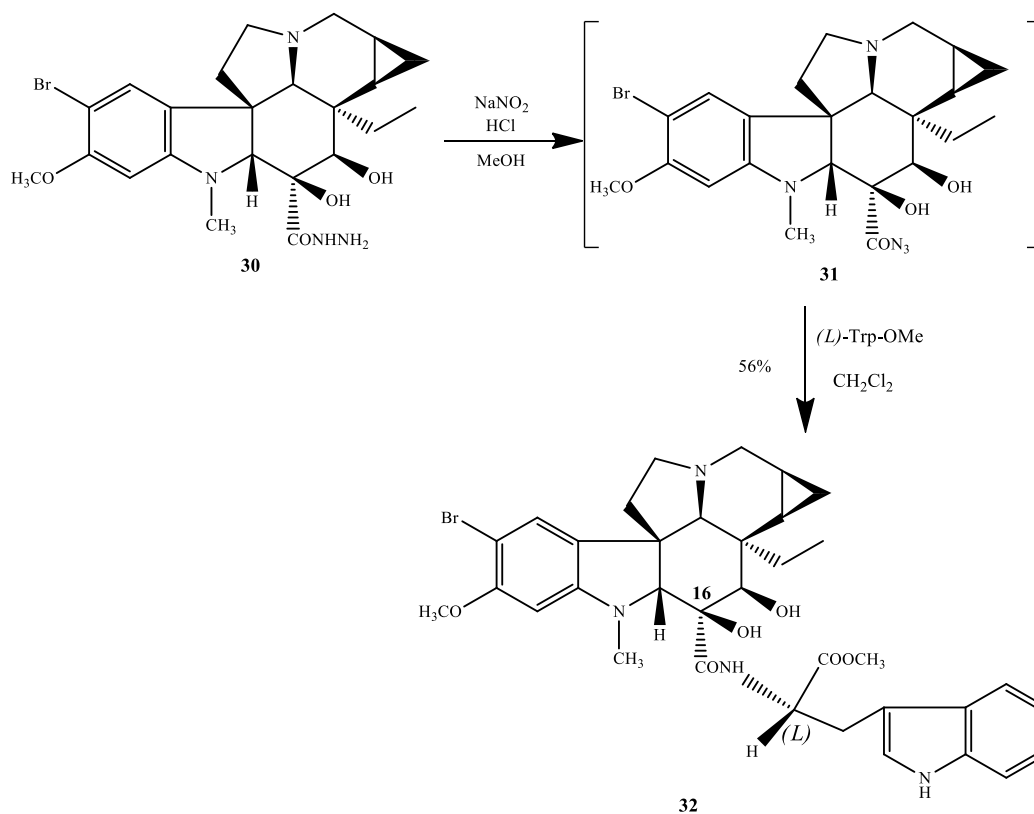
2. Savazid (**31**) elkészítése

A 10-bróm-14,15-ciklopropanovindolin-16-savhidrazid-származék (**30**) metanolos-sósavas oldatához -12°C-on nátrium-nitritet adagoltunk, majd 10 percig kevertettük ezen a hőmérsékleten. Ezután a pH-t 10%-os NaHCO₃ oldattal 8-9-re állítottuk, majd diklórmetánnal extraháltuk az elegyet, és a szerves fázist óvatos bepárlással 30 ml-re szűkítettük.

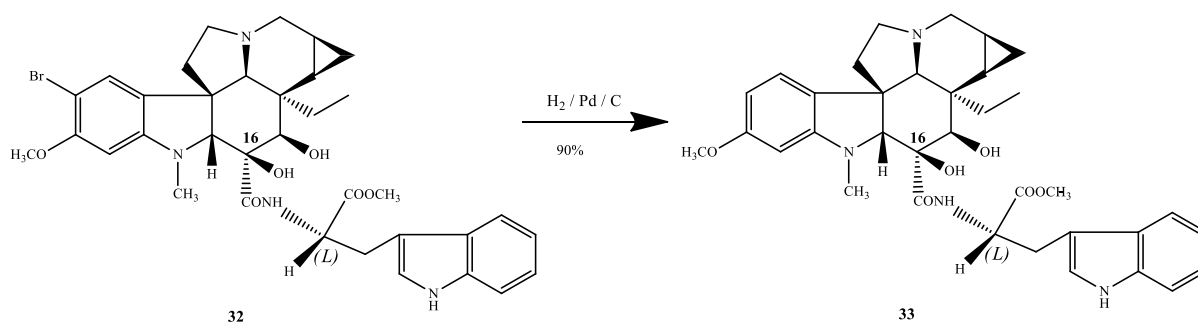
3. Kapcsolás

Az (*L*)-triptofán-metilészter diklórmetános oldatát hozzácsepegtettük a 10-bróm-14,15-ciklopropanovindolin-16-savazid származék (**31**) oldatához. Az elegyet egy hétig a hűtőben állni hagytuk.

Feldolgozás és tisztítás után 56%-os termeléssel kaptuk a 10-bróm-14,15-ciklopropano-17-dezacetilvindolin (*L*)-triptofán-metilészterrel kapcsolt savamid-származékát (**32**).



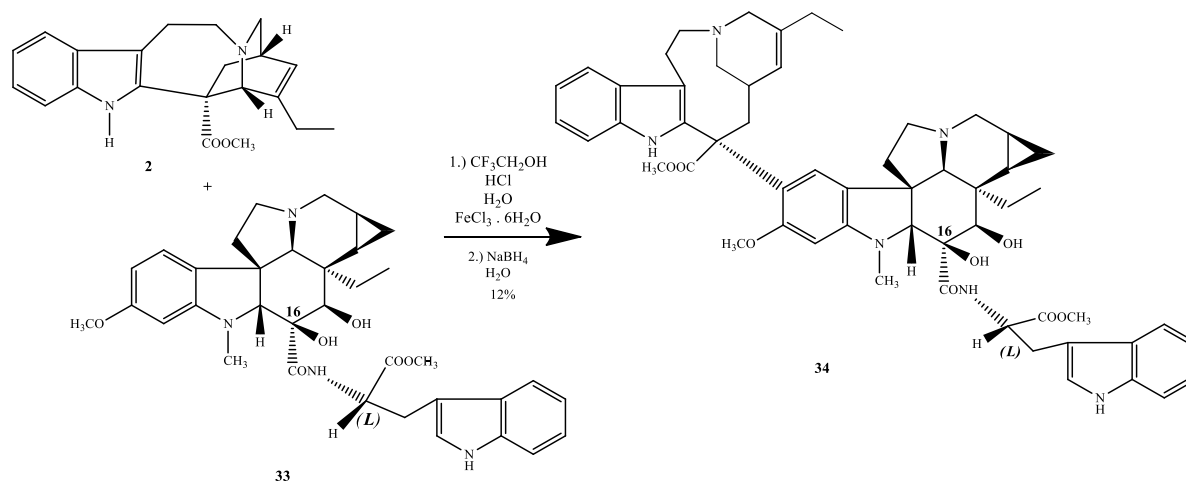
Az ötödik lépés a brómatom eltávolítása a 10-es helyzetből. Ezt a katalitikus hidrogénezést Dr. Hegedűs László autoklávban végezte aktívszenes palládium katalizátorral, 90%-os termeléssel.



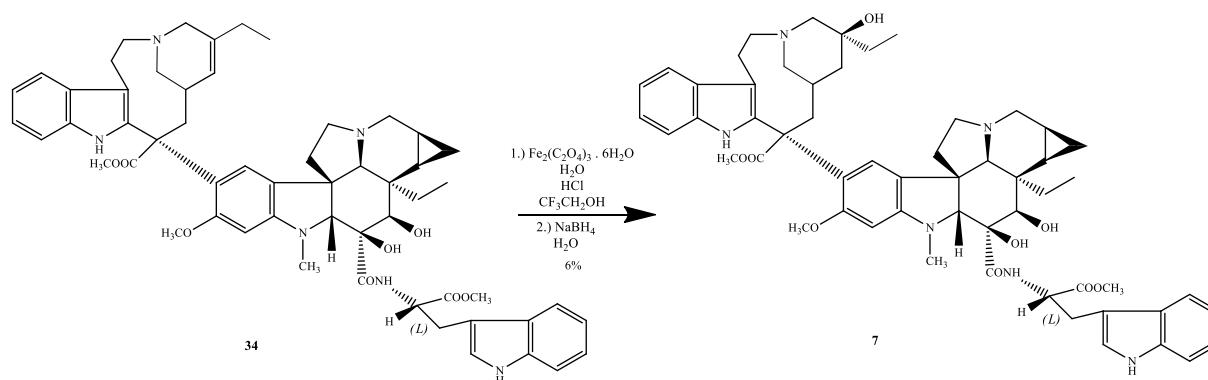
A hatodik lépés a szintézissorban a 14,15-ciklopropano-17-dezacetilvindolin (*L*)-triptofán-metilészterrel kapcsolt savamid származékának (33) katarantinnal (2) való kapcsolása.

A két reaktáns trifluoretanolos-sósavas oldatához szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt hozzáadagoltunk vas(III)-klorid-hexahidrátot, majd 2 órán át kevertettük. Ezután 0°C-on nátrium-borohidrid vizes oldatát csepegtettük az

elegyhez, és 30 percig kevertettük ezen a hőmérsékleten. Feldolgozás és tisztítás után 34%-os termeléssel nyertük a 14,15-ciklopropano-17-dezacetil-anhidrovinblasztin (*L*)-triptofán-metilészterrel kapcsolt származékát (**34**).



A hetedik lépésben a 14,15-ciklopropano-17-dezacetil-anhidrovinblasztin (*L*)-triptofán-metilészterrel kapcsolt származékát (**34**) oxidáltuk vas(III)-oxalát-hexahidrattal, majd redukáltuk nátrium-borohidriddel. A vas(III)-oxalát-hexahidrát vizes oldatához levegőátbuborékolás után 0°C-on beadagoltuk az anhidrovinblasztin-származék (**34**) trifluoretanolos-sósavas oldatát. Ezután becsepegtettük a nátrium-borohidrid vizes oldatát, majd 30 percig kevertettük az elegyet ezen a hőmérsékleten. Feldolgozás után 6%-os termeléssel kaptuk a 14,15-ciklopropano-17-dezacetil-vinblasztin (*L*)-triptofán-metilészterrel kapcsolt savamid-származékát (**7**), amelyből kénsavas sót képeztünk. Az NMR alapján a minta tartalmazza a várt (**7**) vegyületet, de további tisztításra szorul, mely folyamatban van.

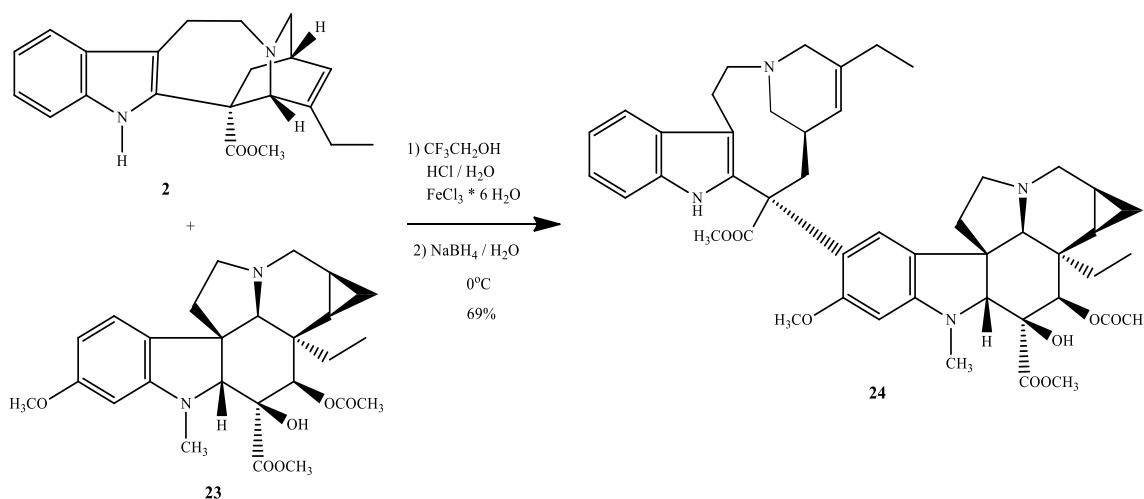


3.) A ciklopropano-vinblasztin szintézisének optimalizálása

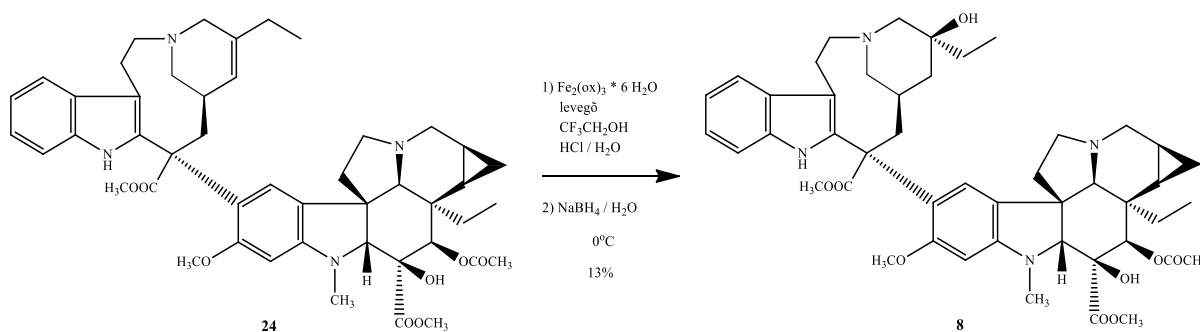
Kutatócsoportunkban ezelőtt már előállítottuk a ciklopropano-vinblasztint (8), de a szintézis utolsó két lépésének termelése nem volt kielégítő. Ez a két reakció a ciklopropano-vindolin (23) és a katarantin (2) összekapcsolása, valamint a ciklopropano-anhidrovinblasztin (24) oxidációja ciklopropano-vinblasztinná (8).

A katarantin bázist (2) felszabadítottuk kénsavas sójából úgy, hogy a sót megosztottuk desztillált víz és diklórmetán között. A pH-t 9-10-re állítottuk be 25%-os ammónium-hidroxid oldattal. A szerves fázist óvatosan bepárooltuk, és ebből mértük ki a megfelelő mennyiségű bázist.

Első lépésben a felszabadított katarantin bázist (2) és a ciklopropano-vindolint (23) feloldottuk trifluoetanolos sósav oldatban argon atmoszféra alatt, majd vas(III)-klorid-hexahidrátot adtunk az elegyhez, és két órán át kevertettük szobahőmérsékleten, végül 0°C-on nátrium-borohidrid vizes oldatát csepegtettük az elegyhez, és további 30 percig kevertettük. A reakció leállításához csak 8-9-es pH-ig adagoltunk ammónium-hidroxidot. Preparatív vékonyréteg-kromatográfiás tisztítás után 69%-os termeléssel jutottunk a ciklopropano-anhidrovinblasztinhoz (24), így sikerült javítani az eddig legjobbnak számító 58%-os termelésen.



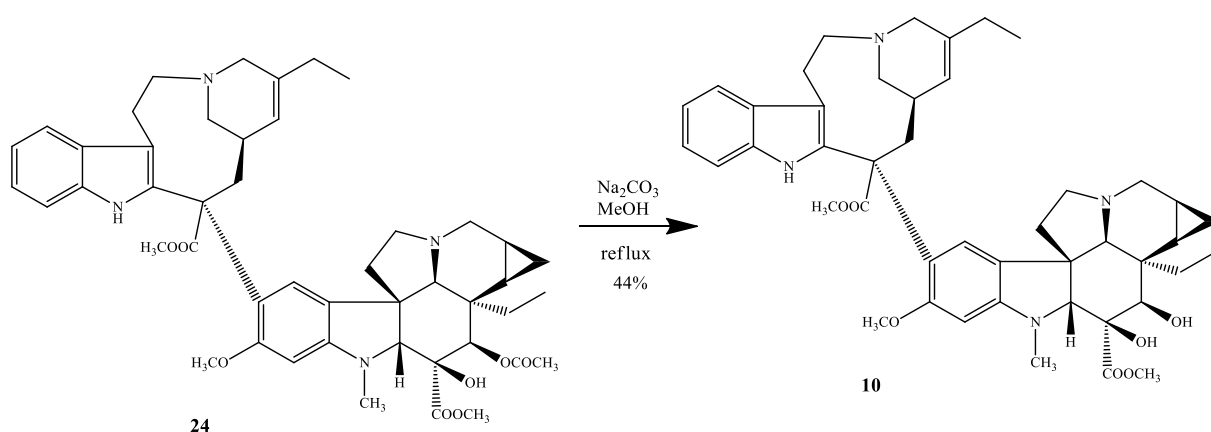
Második lépésben előállítottuk a ciklopropano-vinblasztint (8). Vas(III)-oxalát-hexahidrátot feloldottunk desztillált vízben, 0°C-ra hűtöttük, és 15 percig levegőt buborékolattunk át az oldaton. Ezután a ciklopropano-anhidrovinblasztin (24) trifluoretanolos-sósavas oldatát csepegtettük az elegyhez, majd nátrium-borohidrid vizes oldatát adagoltuk be, és 30 percig kevertettük a reakcióelegyet 0°C-on. Feldolgozás után 13%-os termeléssel nyertük a célterméket, amiből a bomlás elkerülése érdekében kénsavas sót képeztünk. Ennél a lépésnél a reakcióelegy térfogatát csökkentettük a felére, majd a negyedére, és a reakció leállításához csak 9-es pH-ig adagoltuk az ammónium-hidroxidot és a feldolgozást másképp csináltuk, mint eddig. Az átlagos 7%-ról 13%-ra sikerült javítani a termelést a térfogat felére való csökkentésével.



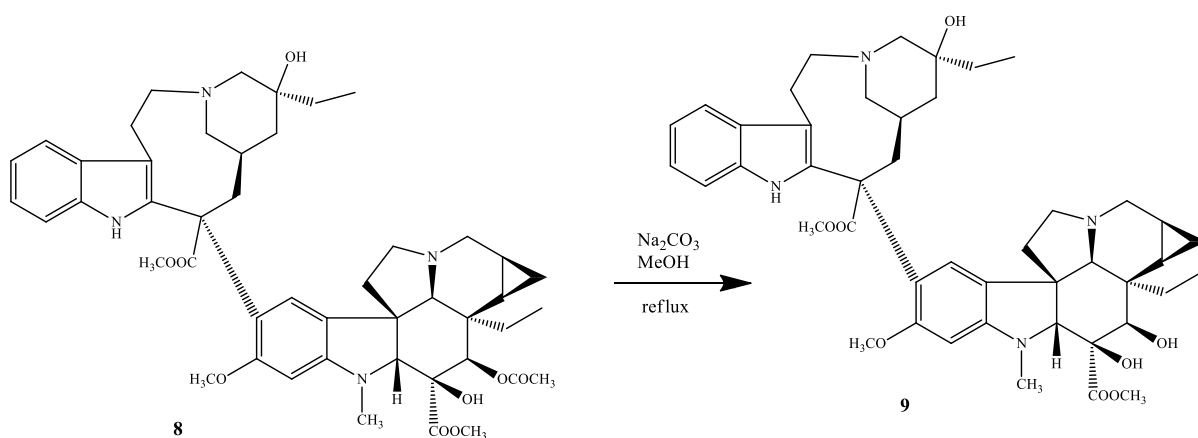
4.) A ciklopropano-vinblasztin és a ciklopropano-anhidrovinblasztin acetoxicsoportjának hidrolízise

Eddig számunkra még ismeretlen hatással rendelkezik a ciklopropano-vinblasztin (8) és a ciklopropano-anhidrovinblasztin (24) 17-es helyzetben hidroxilcsoportot tartalmazó származéka. Azt már tudjuk, hogy a 17-dezacetilvinblasztin (27) lényegesen erősebb citosztatikus hatással rendelkezik, mint a vinblasztin (3), ezért kísérleteket végeztünk a ciklopropán-származékok dezacetilezésére.

A kísérletet először ciklopropano-anhidrovinblasztinnal (**24**) végeztük el. A reakciót metanolban végeztük nátrium-karbonát jelenlétében [31]. 27 órán át tartó forralás után a reakcióelegyet feldolgoztuk, és tisztítás után 44%-os termeléssel kaptuk meg a 14,15-ciklopropano-17-dezacetil-anhidrovinblasztint (**10**). A termék egy részéből kénsavas sót képeztünk, ám a bázis forma tisztábbnak bizonyult az NMR felvételek alapján.



A kísérletet megismételtük ciklopropano-vinblasztinból (**8**) kiindulva is. 19 óra forralás után a reakcióelegyet feldolgoztuk, és megtisztítottuk a terméket, melynek NMR spektroszkópiás vizsgálatai még folyamatban vannak.



5. KÍSÉRLETI RÉSZ

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

A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokat Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck) lapokon végeztük, az előhívás UV fényel, illetve jódgőz alkalmazásával történt.

A preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztásokhoz 1 mm rétegvastagságú 20x20 cm-es üveglapokat (Merck) használtunk, az adszorbens Kieselgel 60 PF₂₅₄₊₃₆₀ (Merck) volt. Az előhívás UV fényel történt. Az eluáló oldószereket az egyes reakcióknál adom meg.

Az NMR és tömegspektrumok (MS) felvétele a Richter Gedeon Nyrt. Szerkezetkutató Laboratóriumában történt, és az értékelésüket ifj. Dr. Szántay Csaba, a kémiai tudomány doktora és munkatársai végezték.

Vindolin dimer ciklopropánszármazéka (28)

Egy mágneses keverővel ellátott kétnyakú gömblombikba bemértünk 1500 mg (3,286 mmol) vindolint (**1**), amit feloldottunk 60 ml absz. diklórmetánban argon áram alatt. Az elegyet 0°C-ra hűtöttük, majd 8,38 ml (2,55 ekvivalens) dietil-cinket és 0,53 ml (2 ekvivalens) dijódmetánt pipettáztunk az oldathoz. 0°C-on kevertettük az elegyet 30 percig, majd szobahőfokon 12 órán át. Másnap újra adagoltunk 8,38 ml dietil-cinket (2,55 ekvivalens) és 0,53 ml (2 ekvivalens) dijódmetánt 0°C-on, majd újabb 12 órát kevertettük szobahőfokon. Az elegyet üvegszűrőn szűrtük, majd 50 ml desztillált vízzel extraháltuk. A vizes fázist négyszer 30 ml diklórmetánnal mostuk, majd az egyesített szerves fázist 50 ml desztillált vízzel mostuk. A szerves fázist MgSO₄ felett szárítottuk, majd üvegszűrőn szűrtük, és bepároltuk. A nyersterméket preparatív

vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk (eluens: DKM:MeOH=19:1), így 120 mg (8%) terméket kaptunk.

o.p. 119-121 °C. VRK (DKM : MeOH = 10 : 1), $R_f = 0,40$

IR (KBr) 3445, 2996, 1743, 1615, 1372, 1249, 1011 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 0.27 (m, 1H, H-15); 0.43 (t br, $J=7.3$ Hz, 3H, H₃-18); 0.60 (m, 1H, H_x-22); 0.73 (m, 1H, H_x-19); 0.77 (m, 1H, H_y-22); 1.12 (m, 1H, H-14); 1.61 (m, 1H, H_y-19); 1.96 (s, 3H, C(17)OCOCH₃); 2.11 (m, 2H, H \square -6); 2.12 (s, 1H, H-21); 2.23 (m, 1H, H \square -3); 2.29 (m, 1H, H \square -5); 2.52 (s, 3H, N(1)CH₃); 3.17 (m, 1H, H \square -5); 3.24 (m, 1H, H \square -3); 3.32 (s, 1H, H-2); 3.60 (s, 2H, C(10)CH₂); 3.66 (s, 3H, C(16)COOCH₃); 3.76 (s, 3H, C(11)OCH₃); 5.24 (s, 1H, H-17); 6.26 (s, 1H, H-12); 6.86 (s, 1H, H-9). $^{13}\text{C-NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 7.9 (C-18); 8.6 (C-22); 15.0 (C-14); 15.8 (C-15); 21.0 (C(17)OCOCH₃); 29.1 (C(10)CH₂); 34.0 (C-19); 39.4 (C-1); 40.3 (C-20); 44.3 (C-6); 53.1 (C-5); 53.3 (C-3); 51.8 (C-7); 51.8 (C(16)COOCH₃); 55.2 (C(11)OCH₃); 70.0 (C-21); 76.5 (C-17); 78.1 (C-16); 83.3 (C-2); 93.7 (C-12); 120.7 (C-10); 124.9 (C-8); 123.6 (C-9); 151.4 (C-13); 157.7 (C-11); 169.9 (C(17)OCOCH₃); 171.7 (C(16)COOCH₃). HRMS: 953.48953 (C₅₃H₆₉O₁₂N₄; calc. 953.49065). ESI-MS-MS (rel. int. %): 893(100); 833(23); 670(46); 610(26); 483(7); 447(14); 423(16); 389(5).

14,15-ciklopropano-17-dezacetilvindolin-16-savhidrazid dimer származéka (29)

Mágneses keverővel, visszafolyó hűtővel és kalcium-kloridos csővel ellátott gömblombikba bemértünk 108 mg (0,113 mmol) dimert (**28**), 5 ml etanolt és 1,44 ml (168 ekvivalens) 64%-os hidrazin-monohidrátot. Az elegyet 60-65°C-on 32,5 órán át kevertettük. Az elegyet átöntöttük egy választótölcsérbe, 20 ml desztillált vízzel hígítottuk, majd 20 ml diklórmetánnal extraháltuk. Üvegszűrőn szűrtük, mert a szerves és a vizes fázis nem vált el. Egy éjszaka alatt vált el az elegy, majd másnap háromszor diklórmetánnal mostuk a vizes fázist (a középső fázist újra szűrtük üvegszűrőn). Az egyesített szerves fázist 15 ml desztillált vízzel mostuk, majd 15 ml telített NaCl oldattal, végül a vizes fázist is mostuk 10 ml diklórmetánnal. Az egyesített szerves fázist MgSO₄ felett szárítottuk, üvegszűrőn szűrtük és bepároltuk.

A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk (eluens: DKM:MeOH=9:1), és 8 mg (8%) terméket kaptunk.

VRK (DKM : MeOH = 10 : 1), $R_f = 0,26$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.70 (4H, H-15, H_x-22); 0.74 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, H₃-18); 0.91 (2H, H_x-19); 0.97 (2H, H_y-22); 1.21 (2H, H-14); 1.36 (2H, H_y-19); 2.04 (2H, H_x-6); 2.13 (2H, H_y-6); 2.16 (s, 2H, H-21); 2.28 (2H, H_x-5); 2.35(2H, H_x-3); 2.72 (s, 6H, N(1)CH₃); 2.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 17-OH); 3.19 (td, $J=9.4, 3.5$ Hz, 2H, H_y-5); 3.25 (s, 2H, H-2); 3.29 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H, H_y-3); 3.71 (s, 2H, -CH₂-); 3.9 (vbr, 4H, NH₂); 3.79 (s, 6H, C(11)OCH₃); 4.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-17); 6.07 (s, 2H, H-12); 6.71 (s, 2H, H-9); 8.14 (vbr, 2H, NH); 8.19 (s, 2H, 16-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , HSQC, HMBC alapján) δ ppm 7.9 (C-22); 8.0 (C-18); 11.6 (C-14); 15.2 (C-15); 29.5 (-CH₂-); 36.0 (C-19); 40.0 (N(1)CH₃); 40.4 (C-20); 45.5 (C-6); 52.8 (C-7); 53.2 (C-5); 53.4 (C-3); 55.4 (C(11)OCH₃); 72.4 (C-21); 73.9 (C-17); 80.0 (C-16); 85.1 (C-2); 93.4 (C-12); 120.9 (C-10); 123.8 (C-9); 124.5 (C-8); 151.8 (C-13); 158.2 (C-11); 173.8 (C(16)CON).

10-Bróm-14,15-ciklopropano-vindolin (22)

2000 mg 10-brómvindolint (21) feloldottunk 68 ml absz. diklórmetánban egy kétnyakú, mágneses keverővel ellátott gömblombikban argon atmoszféra alatt. Az elegyet 0°C-ra hűtöttük jeges vízzel, majd 9,53 ml (2,55 ekvivalens) dietil-cinket és 0,60 ml (2 ekvivalens) dijódmetánt pipettáztunk az oldathoz. Az elegyet 30 percig kevertettük 0°C-on, majd szobahőmérsékleten 14 órán át. Másnap újra adagoltunk 9,53 ml (2,55 ekvivalens) dietil-cinket és 0,60 ml (2 ekvivalens) dijódmetánt 0°C-on, majd további 12 óra szobahőfokon való kevertetés után az elegyet üvegszűrőn szűrtük. A szűrletet kiegészítettük 100 ml-re diklórmetánnal, majd választótölcsérben extraháltuk 100 ml desztillált vízzel. A vizes fázist háromszor 50 ml diklórmetánnal mostuk, majd az egyesített szerves fázist 100 ml desztillált vízzel is mostuk, végül MgSO_4 -on szárítottuk, és bepároltuk. A terméket nem kellett tisztítani, mert a VRK szerint kevés a szennyezőanyag mellette. 1,456 g (71%) terméket kaptunk.

o.p.: 226-228 °C. VRK (DKM : MeOH = 20 : 1), $R_f = 0,50$. $[\alpha]^{22}_D -50.9$ (c 1, CHCl₃).

IR (KBr): 3436, 2970, 1748, 1728, 1253, 1188, 960 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.29 (m, 1H, H α -15); 0.60 (m, 1H, H x -22); 0.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H β -18); 0.78 (ABq, $J = 14.1$, $J = 7.0$ Hz, 1H, H x -19); 0.81 (m, 1H, H y -22); 1.14 (m, 1H, H α -14); 1.71 (ABq, $J = 14.1$, $J = 7.0$ Hz, 1H, H y -19); 1.97 (s, 3H, H β -C(17)OCOCH₃); 2.40 (dd, $J = 10.8$, $J = 3.6$ Hz, 1H, H α -3); 2.10 (m, 1H, H α -6); 2.19 (ddd, $J = 13.5$, $J = 10.0$, $J = 3.3$ Hz, 1H, H β -6); 2.36 (s, 1H, H-21); 2.40 (dd, $J = 10.8$, $J = 3.6$ Hz, 1H, H α -3); 2.46 (td, $J = 10.0$, $J = 9.1$ Hz, 1H, H α -5); 2.58 (s, 3H, H β -N(1)CH₃); 3.11 (td, $J = 9.1$, $J = 3.3$ Hz, 1H, H β -5); 3.19 (d br, $J = 10.8$ Hz, 1H, H β -3); 3.46 (s, 1H, H-2); 3.67 (s, 3H, H β -C(16)COOCH₃); 3.81 (s, 3H, H β -C(11)OCH₃); 5.21 (s, 1H, H-17); 6.42 (s, 1H, H-12); 7.36 (s, 1H, H-9); 7.86 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.9 (C-18); 8.6 (C-22); 11.4 (C-14); 15.8 (C-15); 32.8 (C-19); 20.8 (C-C(17)OCOCH₃); 38.4 (C-1); 40.4 (C-20); 44.4 (C-6); 51.7 (C-7); 51.8 (C-C(16)COOCH₃); 52.3 (C-5); 52.5 (C-3); 56.2 (C-C(11)OCH₃); 69.0 (C-21); 76.4 (C-17); 77.9 (C-16); 83.1 (C-2); 94.9 (C-12); 99.0 (C-10); 126.4 (C-9); 127.4 (C-8); 152.9 (C-13); 155.9 (C-11); 169.9 (C-C(17)OCOCH₃); 171.6 (C-C(16)COOCH₃).

HRMS: 549.15945

10-Br-14,15-ciklopropano-17-dezacetil-vindolin-16-savhidrazid származéka (30)

Egy mágneses keverővel, visszafolyóhűtővel és CaCl₂-os csővel ellátott kétnyakú gömblombikba bemértünk 4,466 g (8,128 mmol) (22) anyagot, amihez 50 ml absz. etanolt és 50 ml (81,3 ekvivalens) 64%-os hidrazin-monohidrátot pipettáztunk. Az elegyet 60-65°C-on kevertettük 24,5 órán át. Ezután az etanolt lepároltuk az elegyről, majd 200 ml desztillált vízzel hígítottuk. Az oldatot négyszer 100 ml diklórmetánnal extraháltuk (az első extrakció után üvegszűrőn szűrtük, hogy elváljon a két fázis). Az egyesített szerves fázist 150 ml desztillált vízzel mostuk, majd 150 ml telített NaCl oldattal is, végül MgSO₄ felett szárítottuk, üvegszűrőn szűrtük és bepároltuk. A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk (eluens: DKM:MeOH=9:1), a termék tömege 1,435 g (32%-os termelés).

VRK (DKM : MeOH = 10 : 1), $R_f = 0,58$

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.52 (m, 2H, H_α-15, H_x-22); 0.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₃-18); 0.84 (ABq, *J* = 13.4, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_x-19); 0.92 (m, 1H, H_y-22); 1.12 (m, 1H, H_α-14); 1.28 (ABq, *J* = 13.4, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_y-19); 2.01 (m, 1H, H_α-6); 2.08 (ddd, *J* = 13.9, *J* = 10.3, *J* = 3.9 Hz, 1H, H_β-6); 2.28 (s, 1H, H-21); 2.42 (m, 2H, H_α-3, H_α-5); 2.65 (s, 3H, H₃-N(1)CH₃); 3.06 (td, *J* = 9.2, *J* = 3.9 Hz, 1H, H_β-5); 3.18 (m, 1H, H_β-3); 3.29 (s, 1H, H-2); 3.56 (d, 1H, C(17)OH) 3.79 (s, 3H, H₃-C(11)OCH₃); 3.95 (d, 1H, H-17); 4.27 (s br, 2H, NH₂); 6.30 (s, 1H, H-12); 7.23 (s, 1H, H-9); 7.81 (s, 1H, C(16)OH); 8.91 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.9 (C-18); 8.2 (C-22); 11.0 (C-14); 15.0 (C-15); 35.9 (C-19); 38.3 (C-1); 40.1 (C-20); 45.2 (C-6); 51.7 (C-7); 52.0 (C-5); 52.5 (C-3); 56.1 (C-C(11)OCH₃); 70.8 (C-21); 73.0 (C-17); 78.7 (C-16); 84.2 (C-2); 94.0 (C-12); 97.7 (C-10); 126.1 (C-9); 127.5 (C-8); 153.0 (C-13); 155.8 (C-11); 171.2 (C-C(16)CONHNH₂).

HRMS: 507.16017 (C₂₃H₃₂O₄N₄Br; calc. 507.16014).

ESI-MS-MS (rel. int. %): 489(45); 472(4); 457(19); 447(50); 417(4); 389(100); 266(29); 240(2).

(L)-triptofán-metilészter felszabadítása

1092 mg (4,28 mmol) (L)-triptofán-metilészter*HCl söt portölcsérrel bemértünk egy választótölcsérbe, és megosztottuk 50 ml diklórmetán és 40 ml hideg 10%-os NaHCO₃ között. A vizes fázist 25 ml diklórmetánnal mostuk, majd a szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, üvegszűrőn szűrtük és bepároltuk. Ebből mértük ki a szükséges mennyiséget a kapcsolási reakcióhoz.

Savazid-származék (31) elkészítése

Egy mágneses keverővel ellátott kétnyakú gömblombikba 1435 mg (2,828 mmol) 30 savhidrazid-származékot mértünk be, majd 45 ml metanolt és 161 ml 1N sósavat adtunk a reaktánshoz. Az oldatot szárazjéggel és acetonnal hűtöttük le -12°C-ra, majd ezen a hőmérsékleten 449 mg (2,3 ekvivalens) nátrium-nitritet adtunk az elegyhez, és 10 percig kevertettük ezen a hőmérsékleten. A pH-t 8-9-re állítottuk 180

ml NaHCO₃-tal. Az elegyet ezután egy választótölcsérbe öntöttük, és négyszer 100 ml diklórmetánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist 100 ml telített NaCl oldattal mostuk, majd MgSO₄-on szárítottuk és végül óvatosan betöményítettük kb. 30 ml-re (az azidok robbanásveszélyesek!)

10-bróm-14,15-ciklopropano-17-dezacetilvindolin (*L*)-triptofán-metilészter származéka (32)

648 mg (1,05 ekvivalens) (*L*)-triptofán-metilésztert feloldottam 7 ml diklórmetánban, majd a savazid (31) diklórmetános oldatához pipettáztam. Ezt az elegyet egy hétre a hűtőbe tettük, amíg a reakció lejátszódott. Egy hét eltelte után az elegyet választótölcsérbe öntve 50 ml desztillált vízzel extraháltuk, majd a vizes fázist 30 ml diklórmetánnal mostuk. Az egyesített szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, üvegszűrőn szűrtük, majd bepároltuk. A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk (eluens: DKM:MeOH=19:1), és 1,106 g (56%) terméket kaptunk.

o.p.: 148-150 °C. VRK (DKM : MeOH = 20 : 1), $R_f = 0,41$. $[\alpha]_D^{29} +20.2$ (c 1; DKM).

IR (KBr): 3406, 1742, 1669, 1603, 1497, 1458, 1230, 1042, 743 cm⁻¹.

¹H NMR (800 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.53 (m, 1H, H α -15); 0.64 (m, 1H, H α -22); 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H β -18); 0.87 (ABq, $J = 13.4$, $J = 7.3$ Hz, 1H, H α -19); 0.98 (q, 1H, $J = 5.3$ Hz, H α -22); 1.16 (m, 1H, H α -14); 1.29 (ABq, $J = 13.4$, $J = 7.3$ Hz, 1H, H α -19); 1.99 (dt, $J = 13.4$, $J = 8.2$ Hz, 1H, H α -6); 2.07 (ddd, $J = 13.4$, $J = 10.5$, $J = 4.3$ Hz, 1H, H β -6); 2.34 (s, 1H, H-21); 2.43 (m, 1H, H α -5); 2.45 (dd, $J = 10.7$, $J = 3.6$ Hz, 1H, H α -3); 2.64 (s, 3H, H β -N(1)CH₃); 3.06 (td, $J = 9.2$, $J = 4.3$ Hz, 1H, H β -5); 3.18 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H β -3); 3.20 and 3.25 (ABd, $J = 14.8$, $J = 5.8$ Hz, 2H, H α -1''); 3.26 (s, 1H, H-2); 3.56 (s, 3H, H β -C(3'')OOCH₃); 3.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, C(17)OH); 3.79 (s, 3H, H β -C(11)OCH₃); 3.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-17); 4.66 (dt, 1H, $J = 7.6$, $J = 5.8$ Hz, H-2''); 6.28 (s, 1H, H-12); 6.99 (ddd, $J = 7.9$, $J = 7.0$, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-5'); 7.07 (ddd, $J = 8.1$, $J = 7.0$, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-6'); 7.24 (s, 1H, H-9); 7.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-2'); 7.34 (dt, $J = 8.1$, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-7'); 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-6'); 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4''); 8.26 (s, 1H, C(16)OH); 10.93 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-1').

^{13}C NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.8 (C-18); 8.2 (C-22); 11.1 (C-14); 15.0 (C-15); 27.1 (C-1''); 35.7 (C-19); 38.8 (C-1); 40.0 (C-20); 45.0 (C-6); 51.7 (C-5); 51.8 (C-C(3'')OOCH₃); 51.9 (C-7); 52.4 (C-3, C-2''); 56.1 (C-C(11)OCH₃); 70.6 (C-21); 73.1 (C-17); 79.0 (C-16); 83.9 (C-2); 94.0 (C-12); 97.7 (C-10); 108.5 (C-3'); 111.3 (C-7'); 118.3 (C-4'); 118.4 (C-5'); 120.9 (C-6'); 124.2 (C-2'); 126.1 (C-9); 127.2 (C-8); 127.3 (C-3a'); 136.0 (C-7a'); 153.2 (C-13); 155.8 (C-11); 171.8 (C-3''); 172.0 (C-C(16)CONH).

HRMS: 693.22832 (C₃₅H₄₂O₆N₄Br; calc. 693.22822).

ESI-MS-MS (rel. int. %): 675(100); 633(3); 475(4); 457(9); 447(28); 419(4); 389(28); 266(9).

Katarantin bázis (2) felszabadítása

300 mg katarantin-szulfátot portölcserrel választótölcserbe szórtunk, majd 30 ml desztillált víz és 30 ml diklórmetán között osztottuk meg. Az elegy pH-ját 9-10-re állítottuk 15 csepp 25%-os NH₄OH oldattal. A vizes fázis 30 ml diklórmetánnal mostuk, majd az egyesített szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, üvegszűrőn szűrtük, végül bepároltuk, és ebből mértük ki a kapcsolási reakcióhoz szükséges mennyiséget.

14,15-ciklopropano-17-dezacetil-anhidrovinblasztin-16-(L)-triptofán-metilészter származéka (33)

Egy mágneses keverővel ellátott kétnyakú gömblombikba bemértünk 410 mg (0,667 mmol) 14,15-ciklopropano-17-dezacetilvindolin-16-(L)-triptofán-metilészter származékot (32) és 225 mg (1 ekv) katarantin bázist (2), majd hozzápipettáztuk 4,8 ml trifluoretanol, 2,5 ml 1N sósav és 22,1 ml desztillált víz elegyét argon atmoszféra alatt. Ezután az elegyhez adtunk 902 mg (5 ekv) vas(III)-klorid-hexahidrátot. A reakcióelegyet 2 órán át kevertettük szobahőmérsékleten, majd 0°C-ra hűtöttük. Ekkor bepipettáztuk 25 mg (1 ekv) nátrium-borohidrid 2,7 ml desztillált vízzel készült oldatát, majd 30 percig ezen a hőmérsékleten kevertettük az elegyet. 10 ml 25%-os ammónium-hidroxid oldattal leállítottuk a reakciót, majd az elegyet egy választótölcserbe öntöttük át. Háromszor 70 ml diklórmetánnal extraháltuk az elegyet (az első után üvegszűrőn szűrtük), majd az egyesített szerves fázist 150 ml desztillált vízzel mostuk. Ezután a szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, üvegszűrőn szűrtük és bepároltuk. A terméket 34%-os termeléssel kaptuk (215 mg).

o.p.: 226-228°C. VRK (DKM : MeOH = 10 : 1), $R_f = 0,48$.

IR (KBr) 3417, 1735, 1617, 1460, 1230, 1118 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$) δ (ppm) 0.78 (1H, H-15); 0.86 (1H, H_x-22); 0.92 (1H, H_y-22); 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H₃-18); 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H₃-18'); 1.09 (1H, H_x-19); 1.35 (1H, H-14); 1.70 (1H, H_y-19); 1.80 (1H, H-14'); 2.04 (2H, H₂-19'); 2.07 (1H, H_a-6); 2.28 (1H, H_b-6); 2.50 (s, 3H, N(1)CH₃); 2.72 (1H, H_x-17'); 2.86 (1H, H_y-17'); 2.89 (1H, H_x-3); 2.92 (1H, H_x-5); 2.96 (1H, H_x-3'); 3.00 (d, 1H, H-21); 3.37 (dd, 1H, H_x-1''); 3.41 (dd, 1H, H_y-1''); 3.52 (1H, H_x-21'); 3.57 (1H, H_x-6'); 3.62 (s, 1H, H-2); 3.62 (1H, H_y-3); 3.68 (3H, H_y-5, H_y-6', H_x-5'); 3.73 (s, 3H, C(16')COOCH₃); 3.75 (s, 3H, C(3'')COOCH₃); 3.84 (s, 3H, C(11)OCH₃); 3.87 (1H, H_y-5'); 3.91 (s, 1H, H-17); 3.92 (1H, H_y-21'); 4.07 (1H, H_y-3'); 4.90 (1H, H-2''); 5.64 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-15'); 6.15 (s, 1H, H-12); 6.55 (s, 1H, H-9); 7.07 (t, H-5''); 7.15 (2H, H-12', H-10'); 7.18 (s, 1H, H-2''); 7.19 (t, 1H, H-6''); 7.24 (t, 1H, H-11'); 7.38 (d, 1H, H-7''); 7.48 (d, 1H, H-9'); 7.55 (d, 1H, H-4''); 7.74 (NH-4''); 8.01 (1H, N(4)H); 9.23 (1H, N(4')H).

14,15-ciklopropano-17-dezacetil-vinblasztin-16-(L)-triptofán-metilészter származéka (7)

Egy mágneses keverővel ellátott háromnyakú gömblombikba bemértünk 3280 mg (30 ekvivalens) vas(III)-oxalát-hexahidrátot és 725 ml desztillált vizet. Az oldatot 0°C-ra hűtöttük, majd 15 percig levegőt buborékolattunk át rajta. Ezután 215 mg (0,226 mmol) (33) anhidrovinblasztin származékot oldottunk fel 12,3 ml desztillált víz, 0,7 ml 1N sósav és 1,5 ml trifluoretanol elegyében, majd az oldatot bepipettáztuk a reakcióelegybe. Öt perc 0°C-on való kevertetés után 11 ml desztillált vízben feloldott 171 mg (20 ekvivalens) nátrium-borohidridet csepegtettünk az elegyhez. Ezután 30 percig kevertettük, majd a reakciót 6 ml 25%-os ammónium-hidroxiddal leállítottuk. Az elegyet egy választótölcsérbe öntöttük, és először 100 ml diklórmetánnal extraháltuk, majd háromszor 100 ml DKM:MeOH=9:1-gyel mostuk a vizes fázist. Az egyesített szerves fázist 100 ml desztillált vízzel mostuk, majd MgSO₄-on szárítottuk. Az extrakció során kialakult egy sötétbarna színű, kocsonyás fázis, amitől se szűréssel, se kisózással nem tudtunk megszabadulni. 200 ml-es részletekben

extraháltam az elegyet 100-100 ml diklórmétánnal illetve DKM:MeOH=9:1-gyel, így kis mértékben csökkent a kocsonyás fázis mennyisége. Valószínűleg sok terméket tartalmazott ez a fázis, mert az elválasztott tiszta szerves fázisból csekély mennyiségű nyersterméket tudtunk kinyerni (98 mg). Preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk a terméket (eluens: DKM:MeOH=9:1), majd kénsavas sót képeztünk belőle 0,2 ml diklórmétán, 0,1 ml etanol és 0,05 ml kénsavas etanol elegyével, így kaptunk 8 mg szulfát sót (6%-os termelés). A minta só formájában is igen bomlékony, ezért az asszignáció nehéz.

VRK (DKM : MeOH = 10 : 1), $R_f = 0,39$

14,15-ciklopropano-anhidrovinblasztin (24)

184 mg (0,555 mmol) katarantin-bázist (2) és 280 mg (1,1 ekvivalens) ciklopropano-vindolint (23) feloldottunk 3,3 ml trifluoretanol, 1,6 ml 1 N sósav és 32 ml deszt. víz elegyében, argon atmoszféra alatt, mágneses keverővel ellátott kétnyakú gömblombikban. Ezután 802 mg (5,4 ekvivalens) vas(III)-klorid-hexahidrátot adtunk az elegyhez portölcséren keresztül, 2 órán át kevertettük az elegyet, majd 0°C-ra hűtöttük. Közben feloldottunk 24 mg (1 ekvivalens) NaBH₄-et 1,9 ml desztillált vízben, és 0°C-on az elegyhez csepegtettük. 30 percig 0°C-on kevertettük az elegyet argon atmoszféra alatt, majd 25%-os NH₄OH oldatot csepegtettünk az elegyhez 8-9-es pH-ig. A reakcióelegyet választótölcsérbe öntöttük, majd háromszor extraháltuk 60 ml diklórmétánnal. Az egyesített szerves fázist mostuk 100 ml desztillált vízzel, majd MgSO₄-on szárítottuk, üvegszűrőn szűrtük, végül bepároltuk. A kapott nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk (eluens: DKM:MeOH=9:1), és 310 mg (69%) terméket kaptunk.

o.p. (szulfát só): 242-244 °C. VRK (DKM : MeOH = 10:1), $R_f = 0,45$.

IR (szulfát só) (KBr) 3416, 3088, 2963, 1736, 1614, 1503, 1434, 1373 cm⁻¹.

¹H-NMR (800 MHz, DMSO-*d*₆+TFA) δ (ppm) 0.56 (br, 1H, H _{α} -15); 0.73 (br, 1H, H _{α} -22); 0.86 (br, 1H, H _{γ} -22); 0.97 (t br, 3H, H₃-18); 1.00 (t br, 3H, H₃-18'); 1.37 (br, 1H, H _{α} -19); 1.38 (m, 1H, H _{α} -14); 1.87 (br, 1H, H _{γ} -19); 1.95 (br, 1H, H _{α} -6); 2.05 (s, 3H,

C(17)OCOCH₃); 2.05 (br, 1H, H₂-19'); 2.10 (br, 1H, H_α-17'); 2.25 (br, 1H, H_β-6); 2.67 (s, 3H, N(1)CH₃); 2.75 (br, 1H, H_α-3'); 2.99 (br, 1H, H_β-17'); 3.21 (br, 2H, H_α-3, H_α-5); 3.36 (br, 1H, H_α-6'); 3.45 (br, 1H, H-21); 3.46 (br, 1H, H_x-5'); 3.52 (br, 1H, H_y-5'); 3.53 (br, 1H, H_β-5); 3.59 (s, 3H, C(16')COOCH₃); 3.61 (s, 1H, H-2); 3.67 (br, 1H, H_β-3); 3.69 (br, 1H, H_β-6'); 3.70 (br, 1H, H_α-21'); 3.79 (s, 3H, C(16)COOCH₃); 3.80 (s, 3H, C(11)OCH₃); 4.00 (br, 1H, H_y-21'); 4.10 (d, J=12.7 Hz, 1H, H_β-3'); 5.23 (s, 1H, H-17); 5.75 (br, 1H, H-15'); 6.50 (s br, 1H, H-12); 7.04 (s br, 1H, H-9); 7.03 (br, 1H, H-10'); 7.11 (br, 1H, H-11'); 7.32 (br, 1H, H-12'); 7.57 (br, 1H, H-9'); 8.23 (br, 1H, H-4); 11.22 (br, 1H, H-4').

¹³C-NMR (200 MHz, D₂O+CD₃CN 1:1) δ (ppm) 6.9 (C-22); 7.8 (C-18); 10.2 (C-14); 11.5 (C-18'); 15.4 (C-15); 19.0 (C-6'); 20.7 (C(17)OCOCH₃); 27.4 (C-19'); 29.7 (C-14'); 34.3 br (C-17'); 35.9 (C-19); 38.2 (C-1); 40.0 (C-20); 44.4 (C-6); 45.3 (C-3'); 47.9 (C-21'); 50.4 (C-3); 50.6 (C-5); 51.5 (C-7); 52.4 (C(16')COOCH₃); 52.8 (C(16)COOCH₃); 55.0 br (C-16'); 56.3 (C(11)OCH₃); 53.6 (C-5'); 66.5 (C-21); 74.7 (C-17); 78.1 (C-16); 80.4 (C-2); 94.7 (C-12); 111.9 (C-7'); 112.1 (C-12'); 117.9 (C-9'); 118.8 (C-10'); 120.8 br (C-10); 121.9 (C-11'); 122.2 (C-8); 124.5 (C-15'); 124.9 (C-9); 128.6 (C-8'); 131.9 (C-2'); 135.8 (C-20'); 135.9 (C-13'); 152.5 (C-13); 157.9 (C-11); 169.9 (C(17)OCOCH₃); 171.6 (C(16)COOCH₃); 173.5 (C(16')COOCH₃).

HRMS: 807.43268 (C₄₇H₅₉O₈N₄ /Mbase+H/; calc. 807.43274). ESI-MS-MS (CID=55 %) (rel. int. %): 747(100); 577(49); 559(16); 522(45); 490(19); 379(8); 352(29); 337(10); 238(9).

14,15-ciklopropanovinblasztin (8)

4383 mg (30 ekvivalens) vas(III)-oxalát-hexahidrátot feloldottunk 400 ml desztillált vízben, egy háromnyakú, mágneses keverővel ellátott gömblombikban, majd 0°C-ra hűtöttük, és 15 percig levegőt buborékolattuk át az elegyen. Közben 244 mg (0,302 mmol) 14,15-ciklopropano-anhidrovinblasztint (**24**) feloldottunk 13,9 ml desztillált víz, 0,73 ml 1N sósav és 1,5 ml trifluoretanol elegyében, majd az oldatot 0°C-on a lombikba pipettáztuk. Ezután 229 mg (20 ekvivalens) nátrium-borohidridet feloldottunk 15 ml desztillált vízben, és ezt is a reakcióelegyhez pipettáztuk 0°C-on. Az elegyet 3 órán át kevertettük, majd 5 ml 25%-os ammónium-hidroxid oldat hozzásepegtetésével leállítottuk a reakciót. Az elegyet egy rázótlöcsérbe öntöttük,

hígítottuk 200 ml deszt. vízzel és 100 ml diklórmetánnal, majd először 100 ml diklórmetánnal, utána háromszor 100 ml DKM:MeOH=9:1-gyel extraháltuk. Az egyesített szerves fázist 150 ml deszt. vízzel mostuk, majd $MgSO_4$ felett szárítottuk, üvegszűrőn szűrtük, és bepároltuk a szerves fázist. Preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk a nyersteget (eluens: DKM:MeOH=9:1), és 33 mg tiszta terméket kaptunk, amiből 0,4 ml diklórmetánnal, 0,2 ml etanollal és 0,25 ml kénsavas etanollal kénsavas sót képeztünk, amit dietil-éterben való szuszpendálás és szűrés után 36 mg (13%) sót kaptunk.

o.p. (szulfát só): $>280\text{ }^\circ\text{C}$. VRK (DKM : MeOH = 10 : 1) $R_f = 0,39$.

IR (szulfát só) (KBr) 3672, 3432, 2951, 1736, 1649, 1614, 1460, 1337 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, $\text{D}_2\text{O}+\text{CD}_3\text{CN}$ 1:1) δ (ppm) 0.67 (m, 1H, $\text{H}_\alpha\text{-15}$); 0.90 (m, 1H, $\text{H}_2\text{-22}$); 0.91 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H, $\text{H}_3\text{-18}'$); 1.03 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H, $\text{H}_3\text{-18}$); 1.21 (ABq, $J=14.3\text{ Hz}$, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_x\text{-19}$); 1.39 (m, 1H, $\text{H-14}'$); 1.41 (m, 1H, $\text{H}_\alpha\text{-14}$); 1.50 (m, 1H, $\text{H}_2\text{-19}'$); 1.60 (dd, $J=14.6\text{ Hz}$, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_\alpha\text{-15}'$); 1.65 (d, $J=14.6\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_\beta\text{-15}'$); 1.95 (ABq, $J=14.0\text{ Hz}$, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_y\text{-19}$); 2.08 (s, 3H, C(17)OCOCH_3); 2.04 (ddd, $J=14.4\text{ Hz}$, $J=10.6\text{ Hz}$, $J=4.3\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_\alpha\text{-6}$); 2.26 (dt, $J=14.4\text{ Hz}$, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_\beta\text{-6}$); 2.32 (dd, $J=15.7\text{ Hz}$, $J=4.4\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_\alpha\text{-17}'$); 2.65 (s, 3H, N(1)CH_3); 2.85 (dd, $J=14.5\text{ Hz}$, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_\alpha\text{-3}'$); 2.98 (dd, $J=11.9\text{ Hz}$, $J=3.3\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_\alpha\text{-3}$); 3.12 (td, $J=11.2\text{ Hz}$, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_\alpha\text{-5}$); 3.16 (s, 1H, H-21); 3.18 (m, 2H, $\text{H}_2\text{-21}'$); 3.35 (dd, $J=16.9\text{ Hz}$, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_\alpha\text{-6}'$); 3.55 (s, 1H, H-2); 3.60 (m, 1H, $\text{H}_\beta\text{-5}'$); 3.62 (m, 1H, $\text{H}_\alpha\text{-5}'$); 3.64 (s, 3H, C(16')COOCH_3); 3.64 (m, 1H, $\text{H}_\beta\text{-5}$); 3.67 (d br, $J=11.9\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_\beta\text{-3}$); 3.80 (dd, $J=15.7\text{ Hz}$, $J=14.2\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_\beta\text{-17}'$); 3.82 (s, 3H, C(11)OCH_3); 3.83 (s, 3H, C(16)COOCH_3); 3.92 (d, $J=14.5\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_\beta\text{-3}'$); 4.42 (dd, $J=16.9\text{ Hz}$, $J=11.3\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_\beta\text{-6}'$); 5.27 (s, 1H, H-17); 6.40 (s, 1H, H-12); 6.76 (s, 1H, H-9); 7.16 (m, 1H, $\text{H-10}'$); 7.23 (m, 1H, $\text{H-11}'$); 7.31 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H, $\text{H-12}'$); 7.61 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H, $\text{H-9}'$); 8.75 (s, 1H, $\text{H-1}'$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_2\text{O}+\text{CD}_3\text{CN}$ 1:1) δ (ppm) 6.1 ($\text{C-18}'$); 7.0 (C-22); 7.8 (C-18); 10.4 (C-14); 15.3 (C-15); 20.2 (C(17)OCOCH_3); 20.5 ($\text{C-6}'$); 26.3 ($\text{C-14}'$); 34.0 ($\text{C-19}'$); 35.3 ($\text{C-17}'$); 35.4 (C-19); 36.1 ($\text{C-15}'$); 38.5 (C-1); 40.3 (C-20); 44.0 (C-6); 44.8 ($\text{C-3}'$); 51.1 (C-3); 51.5 (C-5); 51.7 (C-7); 52.8 (C(16')COOCH_3); 53.4 (C(16)COOCH_3); 55.2 br ($\text{C-16}'$); 56.1 (C(11)OCH_3); 56.6 ($\text{C-5}'$); 60.6 ($\text{C-21}'$); 67.8 ($\text{C-20}'$); 68.5 (C-21); 75.2 (C-17); 78.5 (C-16); 80.9 (C-2); 94.8 (C-12); 111.3 ($\text{C-12}'$); 113.8 ($\text{C-7}'$); 118.2 ($\text{C-9}'$); 119.8 ($\text{C-10}'$); 121.1 br (C-

10); 122.3 (C-8); 123.2 (C-11'); 123.5 (C-9); 128.7 (C-8'); 131.0 (C-2'); 135.7 (C-13'); 153.0 (C-13); 158.7 (C-11); 171.9 (C(17)OC(=O)CH₃); 172.3 (C(16)C(=O)OCH₃); 175.5 (C(16')C(=O)OCH₃).

HRMS: 825.43996 (C₄₇H₆₁O₉N₄ /Mbase+H/; calc. 825.44331). ESI-MS-MS (CID=25 %) (rel. int. %): 807(6); 765(100); 747(30); 715(5); 540(7); 522(9).

14,15-ciklopropano-17-dezacetil-anhidrovinblasztin (10)

281 mg (0,348 mmol) 14,15-ciklopropano-anhidrovinblasztint (**24**) feloldottunk 15 ml metanolban egy gömblombikban. 187 mg (5 ekvivalens) nátrium-karbonátot adtunk az oldathoz portölcséren keresztül. Az elegyet 27 órán át forraltuk. A reakció előrehaladását VRK-val követtük, 15 óra eltelte után még 74 mg (2 ekvivalens) nátrium-karbonátot és 2 ml metanolt adtunk a reakcióelegyhez. A 27 óra eltelte után az elegyet bepároltuk (lehajtottuk a metanolt), felvettük 30 ml diklórmetánban, majd rázótlcsérben 20 ml desztillált vízzel extraháltuk. A vizes fázist 20 ml diklórmetánnal mostuk, majd az egyesített szerves fázist összeráztuk 20 ml desztillált vízzel, és ezt a vizes fázist is mostuk 10 ml diklórmetánnal. MgSO₄-on szárítottuk a szerves fázist, majd szűrtük és bepároltuk az oldatot. A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk (eluens: DKM:MeOH=9:1), és 99 mg (37%) terméket kaptunk, amiből 8 mg-ot elküldtünk bázisként NMR vizsgálatra, és a maradék 91 mg-ból kénsavas sót képeztünk 0,4 ml diklórmetánnal, 0,2 ml etanollal és 0,64 ml kénsavas etanollal, és ebből is elküldtünk 20 mg-ot NMR vizsgálatra. A spektroszkópiai vizsgálat szerint a bázis forma a tisztább. A szulfát sót átcsapós módszerrel próbáltuk tisztítani, de a vékonyréteg kromatográfia alapján nem lett tisztább a termék.

VRK (DKM : MeOH = 10 : 1) $R_f = 0,53$.

14, 15-ciklopropano-17-dezacetilvinblasztin (9)

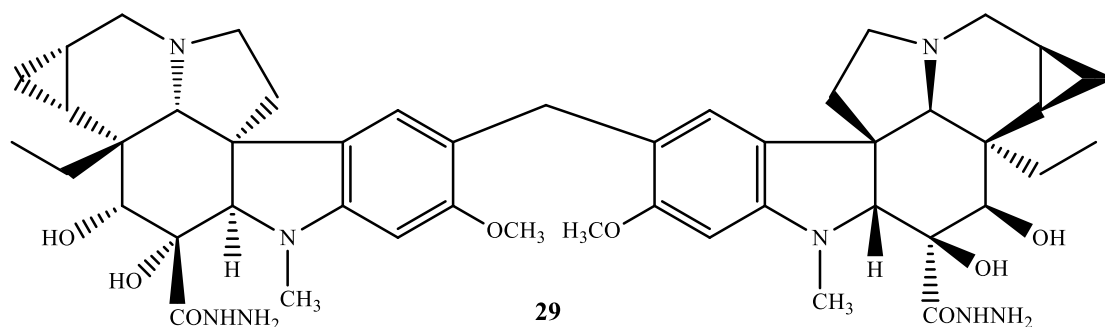
50 mg (0,061 mmol) ciklopropano-vinblasztint (**8**) feloldottunk 3 ml metanolban, egy gömblombikban, és 33 mg (5 ekvivalens) nátrium-karbonátot adtunk az oldathoz

portölcséren keresztül. A reakcióelegyet 19 órán át forraltuk. 14 óra után beadagoltunk 33 mg (5 ekvivalens) nátrium karbonátot és 3 ml metanolt. A reakció lefutását VRK-val követtük. A reakció végén a metanolt lepároltuk az elegyről, majd a nyersterméket felvettük 5 ml diklórmétánban. A nátrium-karbonátot kiszűrtük, és mostuk diklórmétánnal, majd az oldatot bepároltuk. A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk (eluens: DKM:MeOH=9:1), és kénsavas söt képeztünk belőle 0,2 ml diklórmétán, 0,1 ml etanol és 0,05 ml kénsavas etanol hozzáadásával, így 5 mg anyagot kaptunk, amelynek NMR spektroszkópiás vizsgálata folyamatban van.

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

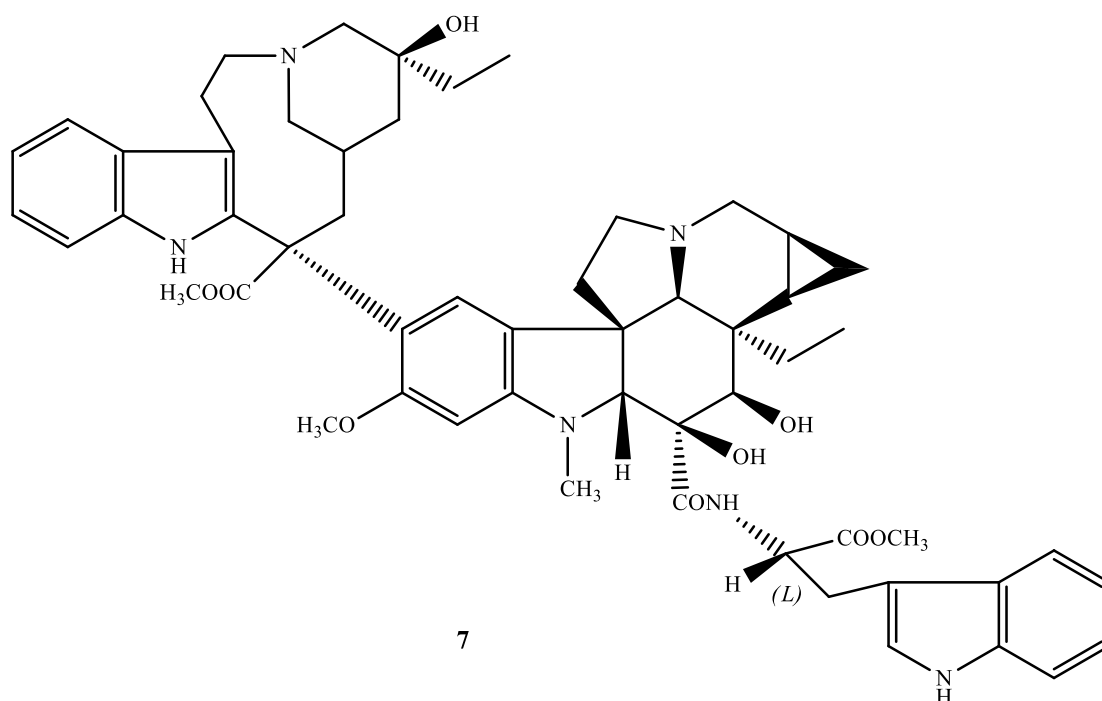
6. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkám kezdetén a feladatomban annak a dimernek a szintetizálása és továbbalakítása volt, amely a vindolin (1) Simmon-Smith-reakcióban történő ciklopropanálásakor keletkezett nem várt termékként. Első lépésben a vindolint (1) dietil-cinkkel és dijódmétánnal reagáltattuk diklórmetánban, ekkor keletkezett a **28** dimer, amelyből savhidrazid-származékot állítottunk elő hidrazin-monohidráttal etanolban. A termék a **29** dimer savhidrazid volt, melyet igen alacsony termeléssel kaptunk meg. Így egyelőre nem tudtunk további reakciókat végezni.



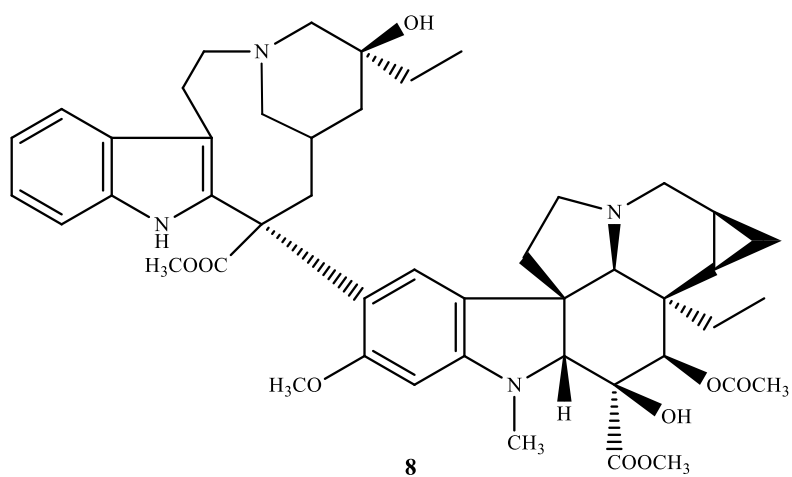
Munkám második részében (*L*)-triptofán-metilészterrel kapcsolt vinblasztinszármazékot (7) állítottam elő. Mivel azt már tudjuk, hogy a ciklopropano-vinblasztin kiemelkedő citosztatikus hatást mutat, és azt is, hogy a triptofánnal kapcsolt vindolinszármazékok is jelentős daganatellenes hatásúak, kutatócsoportunk arra tett kísérleteket, hogy ezt a két dolgot összevonva még jobb tumorellenes hatást érjen el. Vindolinból (1) kiindulva egy hétlépéses szintézissort dolgoztunk ki a 14,15-ciklopropano-17-dezacetil-vinblasztin (*L*)-triptofán-metilészterrel kapcsolt származékának (7) előállítására. Első lépésként 10-brómvindolint (21) állítottunk elő *N*-brómszukcinimiddel, ezután Simmon-Smith-reakcióban szintetizáltuk a 10-brom-14,15-ciklopropano-vindolint (22). Harmadik lépésben hidrazin-monohidráttal állítottuk elő a **30** savhidrazid-származékot. Ezután következett az (*L*)-triptofán-metilészterrel való kapcsolás a **31** azidszármazékon

keresztül, így kaptuk a **32** vegyületet. Ötödik lépésben a 10-es helyzetű brómatomot távolítottuk el hidrogénezéssel, autoklávban aktívszenes palládium katalizátorral, a termék 14,15-ciklopropano-17-dezacetilvindolin (*L*)-triptofán-metilészterrel kapcsolt származéka (**33**). Hatodik lépésben a **33** vegyületet összekapcsoltuk katarantinnal (**2**) trifluoretanol és sósav elegyében, vas(III)-klorid-hexahidrát és nátrium-borohidrid jelenlétében. Utolsó lépésben pedig a **34** vegyületet hidratáltuk és megkaptuk a 14,15-ciklopropano-17-dezacetil-vinblasztin (*L*)-triptofán-metilészterrel kapcsolt származékát (**7**).

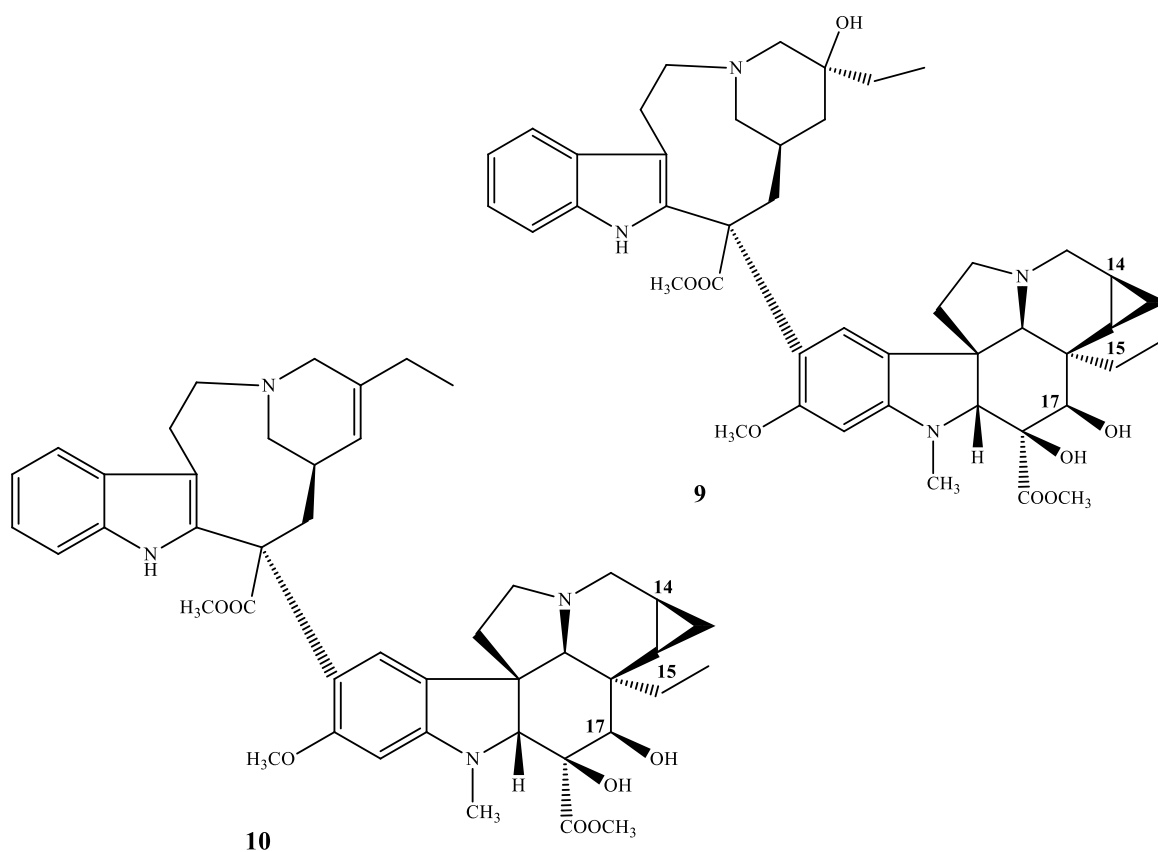


Munkám harmadik részében a ciklopropano-vinblasztin (**8**) szintézisének utolsó két lépését próbáltam optimalizálni. A reakcióelegy térfogatának csökkentésével és a feldolgozás változtatásával sikerült jobb termeléseket elérni mindkét lépés esetén. Első lépésben a ciklopropano-vindolin (**23**) a 10-es helyzetű szénatomján keresztül kapcsolódik hozzá a katarantin (**2**) 16-os helyzetű szénatomjához, így keletkezik a ciklopropano-anhidrovinblasztin (**24**), amit a következő lépésben oxidálni és redukálni kell vas(III)-oxalát-hexahidrát és nátrium-borohidrid jelenlétében, hogy megkapjuk a ciklopropano-vinblasztint (**8**).

A kapcsolási reakció termelését az eddig elért 58%-ról 69%-ra, míg az oxidációs-redukciós lépés az eddigi átlagos 7%-ról 13%-ra sikerült javítani.



Munkám negyedik részében a ciklopropano-vinblasztin (**9**) és a ciklopropano-anhidrovinblasztin (**10**) 17-es helyzetben található acetoxicsoportját hidrolizáltuk nátrium-karbonát jelenlétében metanolban. A kapott vegyületek még ismeretlen biológiai hatással rendelkeznek, de a 17-dezacetilvinblasztin már bizonyítottan erősebb citosztatikus hatást mutat, mint a vinblasztin.



7. IRODALOMJEGYZÉK

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

- [16] Keglevich P., Hazai L., Gorka-Kereskényi Á., Péter L., Gyenese J., Lengyel Zs., Kalaus Gy., Dubrovay Zs., Dékány M., Orbán E., Bánóczy Z., Ifj. Szántay Cs., Szántay Cs.: *Heterocycles*, **2013**, 87 (11), 2299–2317
- [17] Noble R. L., Beer M. D. C. T., McIntyre, R. W.: *Cancer*, **1967**, 20, 885-890
- [18] Bánóczy Z., Gorka-Kereskényi Á., Reményi J., Orbán E., Hazai L., Tókési N., Oláh J., Ovádi J., Béni Z., Háda V., Szántay Cs. Jr., Hudecz F., Kalaus Gy., Szántay Cs.: *Bioconjugate Chemistry*, **2010**, 21 (11), 1948-1955
- [19] Rao K. S. P. B., Collard M.-P. M., Dejonghe J. P. C., Atassi G., Hannart J. A., Trouet A.: *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1079-1088
- [20] Hendriks H. R., Langdon S., Berger D. P., Breistol K., Fiebig H. H., Fodstad O., Schwartzmann G.: *Eu. J. Cancer*, **1992**, 28, 767-773
- [21] Keglevich P., Hazai L., Kalaus Gy., Szántay Cs.: *Molecules*, **2012**, 17, 5893-5914
- [22] Honty K., Demeter Á., Szántay Cs. Jr., Hollósi M., Kolonits P., Szántay Cs.: *Heterocycles*, **1999**, 50, 169-194
- [23] Gorka-Kereskényi Á., Szabó L., Hazai L., Lengyel M., Szántay Cs. Jr., Sánta Zs., Kalaus Gy., Szántay Cs.: *Heterocycles*, **2007**, 71, 1553-1563
- [24] Ishikawa H., Colby D. A., Seto S., Va P., Tam A., Kakei H., Rayl T. J., Hwang I., Boger D. L.: *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 4904-4916
- [25] Boger D. L.: WO Patent 2011/10300,7, 2011; *Chem. Abstr.*, **2011**, 155, 328440
- [26] Keglevich P., Hazai L., Dubrovay Zs., Dékány M., Ifj. Szántay Cs., Kalaus Gy., Szántay Cs.: *Heterocycles*, **2014**, 89 (3), 653-668
- [27] Tam A., Gotoh H., Robertson W. M., Boger D. L.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 6408-6410
- [28] Thimmaiah K. N., Lloyd W. D., Sethi V. S.; *Ind. J. Chem., Sect B: Org. Chem. Med. Chem.*, **1990**, 29, 678-680.

[29] Brady S. F., Pawluczyk J. M., Lumma P. K., Feng D.-M., Wai J. M., Jones R., DeFeo-Jones D., Wong B. K., Miller-Stein C., Lin J. H., Oliff A., Freidinger R. M., Garsky V. M.; *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 4706-4715.

[30] Dr. Keglevich Péter János: Ph. D. értekezés, **2014**

[31] Passarella D., Giardini A., Peretto B., Fontana G., Sacchetti A., Silvani A., Ronchi C., Cappelletti G., Cartelli D., Borlak J., Danieli B.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 6269-6285.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani a kutatócsoport minden tagjának, elsősorban témavezetőmnek, Dr. Hazai László Tanár úrnak és Dr. Szántay Csaba Professzor úrnak, akik tanácsaikkal, tapasztalataikkal, iránymutatásukkal tanítottak, segítettek a reakciók kivitelezésében.

Hálás vagyok Dr. Hegedűs Lászlónak, aki a hidrogénezési reakciókat kiváló termeléssel és olyan rövid időn belül megcsinálta nekem.

Köszönettel tartozom Dr. Keglevich Péternek a mindennapos biztatásáért és segítségéért, aki munkám során végig hasznos tanácsokkal látott el, Hegedűs Katalinnak és Tóhelyi Krisztinának, akik szintén segítettek mindenben, amikor szükségem volt rá. Megköszönöm továbbá és ifj. Dr. Szántay Csabának és csoportjának az NMR spektrumok felvételét és értékelését.