



Hazai László

■ BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Ciklopropángyűrűvel kondenzált Vinca alkaloidok

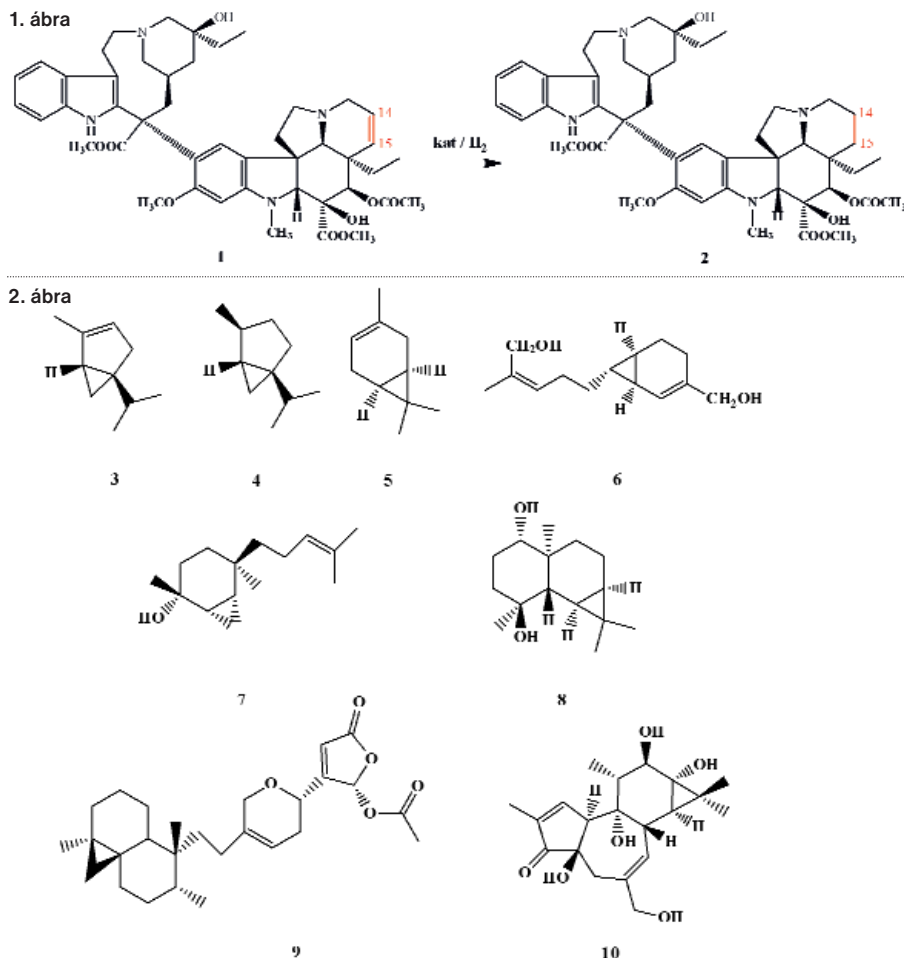
Oláh György-emlékülés

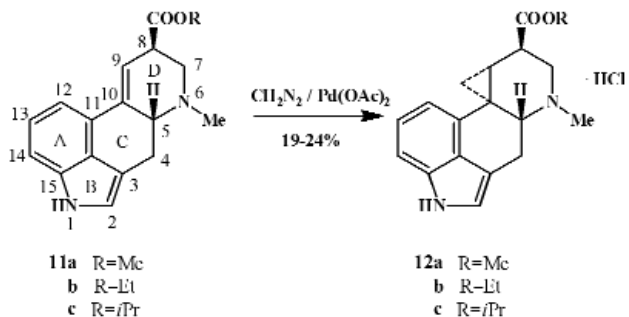
Oláh György Nobel-díjas professzor többször tett látogatást a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyész- és Biomérnöki Karának Ch épületében. Itt működött ugyanis barátja, Szántay Csaba akadémikus kutatócsoportja, melynek magam is tagja voltam. Látogatásai során kiderült, hogy Oláh professzor úr igen közvetlen ember, rendszeresen elbeszélgetett velünk az aktuális kémiai, elsősorban szerves kémiai kérdésekről, és tájékozódott kutatásainkról. Több ízben vezettem ankétot, melyen a Professzor úr ismertette a metanolgazdaságról alkotott elméletét, kiegészítve a gyakorlati eredményekkel. Megjegyzem, egyszer éppen arra a napra esett az előadás, amikor benzinár-emelkedés volt (2010 előtt természetesen). Történt, hogy kutatócsoportunk támogatás híján nehéz helyzetbe került. Ekkor felajánlotta, hogy támogat bennünket új terveink végrehajtásában, mégpedig azzal, hogy kettőnknek, Kalaus Györgynek és nekem fél évig biztosítja a fizetését. Ez nagy szó volt, hiszen már mindketten professzori állást töltöttünk be. Ebben a cikkben, mint az emlékére tartott előadásomban is, az általa támogatott kutatásunk eredményeiről kívánok beszámolni.

Kutatómunkánk során célul tűztük ki, hogy a rákellenes terápiában használt vinblasztin és vinkrisztin új származékait állítjuk elő. Bár a két molekulát a gyógyászat sikerrel használja, jelentős mellékhatásaik lényegesen megnehezítik alkalmazásukat. Emiatt a dimer Vinca alkaloidszármazékok kutatása a mai napig fontos feladat [1].

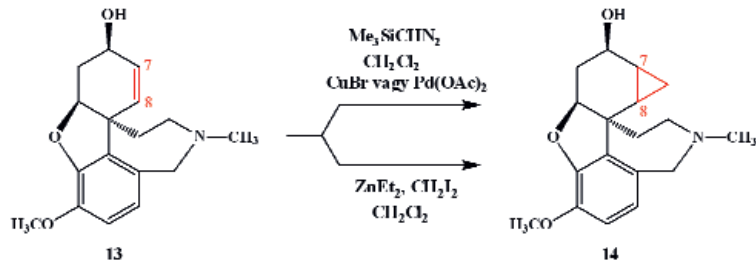
Noble és munkatársai [2] vizsgálták a vinblasztin (1) redukálási lehetőségeit. Katalitikusan hidrogénezve a vegyületet azt találták, hogy a vindolin-részen telített vinblasztin (2) hatása majdnem három nagyságrenddel csökkent (1. ábra). Kutatócsoportunkban célul tűztük ki e kettős kötés átalakítását úgy, hogy ne megszűnjön, hanem javuljon az aktivitás. Választásunk a szén-szén kettős kötésre kialakítható ciklopropángyűrűre esett. E gyűrű speciális és egyedülálló elektronos tulajdonságai révén mindezeket túl azt a kérdést tettük fel, vajon a ciklopropángyűrűvel kondenzált vinblasztin esetén hogyan változik a biológiai hatás.

Másfelől számos olyan természetes anyag ismert az irodalomban, melyek kondenzált ciklopropángyűrűt tartalmaznak (2. ábra), és amelyek valamilyen biológiai hatást mutatnak [3]. Ilyen például a tujén (3),

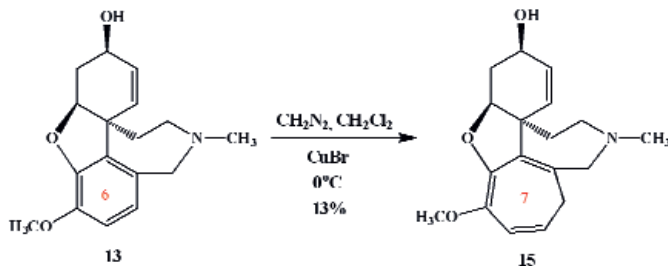




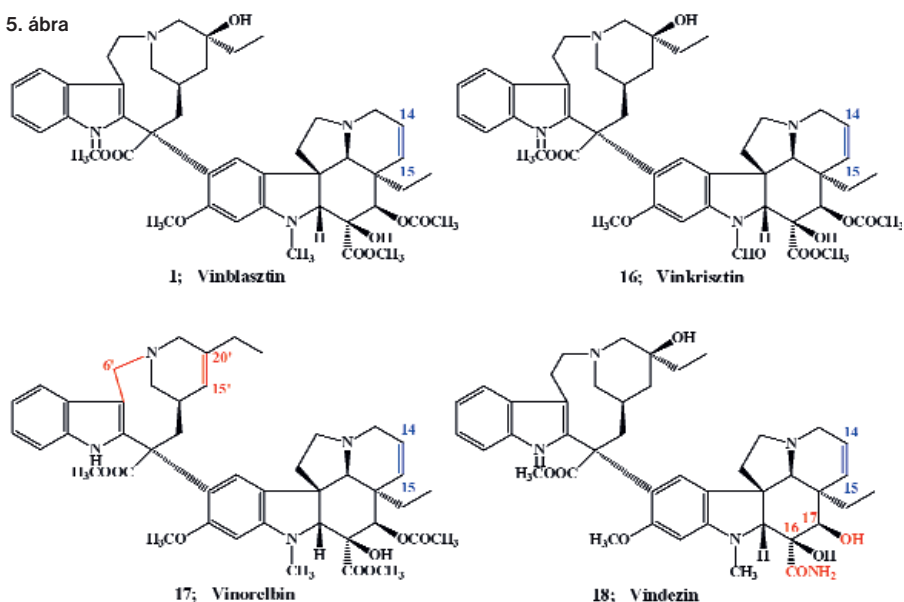
3. ábra



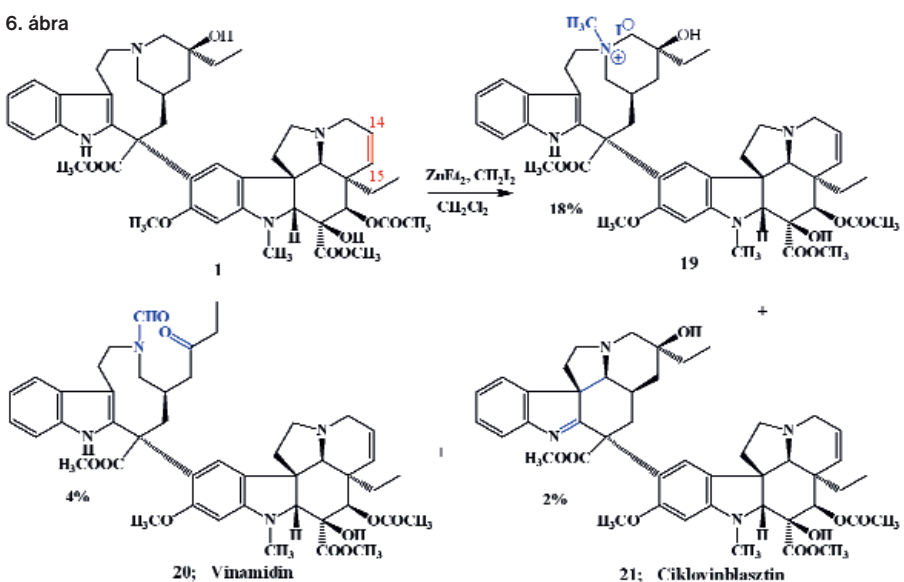
4. ábra



5. ábra



6. ábra



kospongionolidot (9) és a forbolt (10), melynek egyik diésztere proteinkináz-aktiváló hatásos tumor-promoter, és jelentős szerepet játszik a karcinogenezis modellezésében és megértésében.

Szántay és munkatársai [4] sikerrel ciklopropanálták a 11a-c lizerginsav-származékokat, így ciklopropángyűrűvel kondenzált ergot alkaloidokhoz (12a-c) jutottak (3. ábra). A reakciót diazometánnal végezték palládium(II)-acetát katalizátor jelenlétében.

Az Alzheimer-kór kezelésében alkalmazott galantamint (13) is megkíséreltük hasonlóan ciklopropángyűrűvel kondenzálni, de sem a diazometán szililszármazékával, sem a Simmons–Smith-reakció alkalmazásával nem sikerült a várt 14 terméket előállítanunk. Diazometánt használva réz(I)-bromid jelenlétében azonban a ciklopropángyűrű kialakulása helyett metilencsoport ékelődött az aromás gyűrűbe, és a megfelelő cikloheptatrién-származékot (15) sikerült izolálni (4. ábra).

Mindezek alapján az 5. ábrán látható dimer alkaloidok ciklopropánnal kondenzált származékait terveztük előállítani, így a forgalomban lévő vinblasztin (1), vinkrisztin (16), vinorelbin (17) és a vindezin (18) vindolin komponensének 14,15-ös helyzetű szén-szén kettős kötésére kiépítve.

Elsőként vinblasztint (1) reagáltattunk dijud-metánnal a Simmons–Smith-reakció körülményei között [6], ekkor azonban több terméket izoláltunk (6. ábra); a 19 kvaterner só, az ismert vinamidint (20) és ciklovinblasztint (21). A várt ciklopropanoszármazékot a reakcióelegyből még kimutatni sem sikerült.

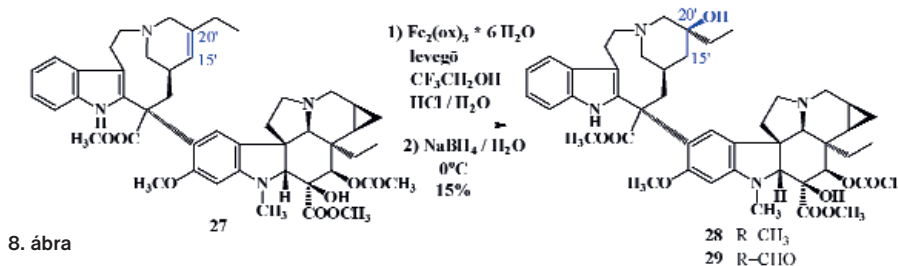
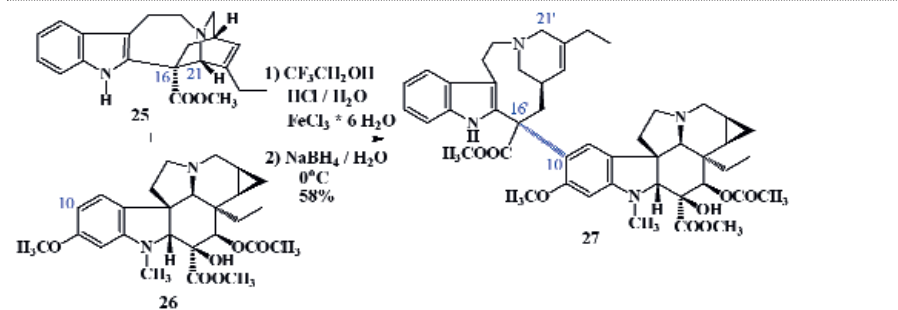
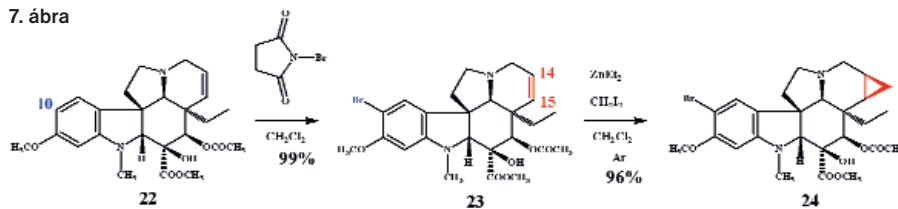
Ezután a vindolint (22) próbáltuk ciklopropanálni (7. ábra). Dietil-cink jelen-

a tuján (4) és a karén (5), a kemotaktikus hormon szirenin (6), a kenopodanol (7) és a pumilazid B (8). Utóbbi a kínai medici-

na használja rákellenes és gyulladásgátló anyagként. Meg kell említeni még az anti-tumor hatású, tengeri szivacsból izolált ka-

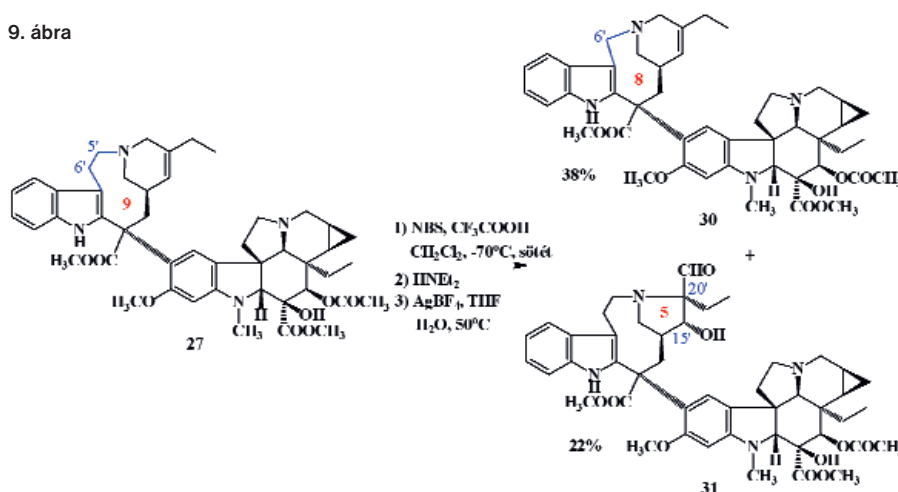


7. ábra

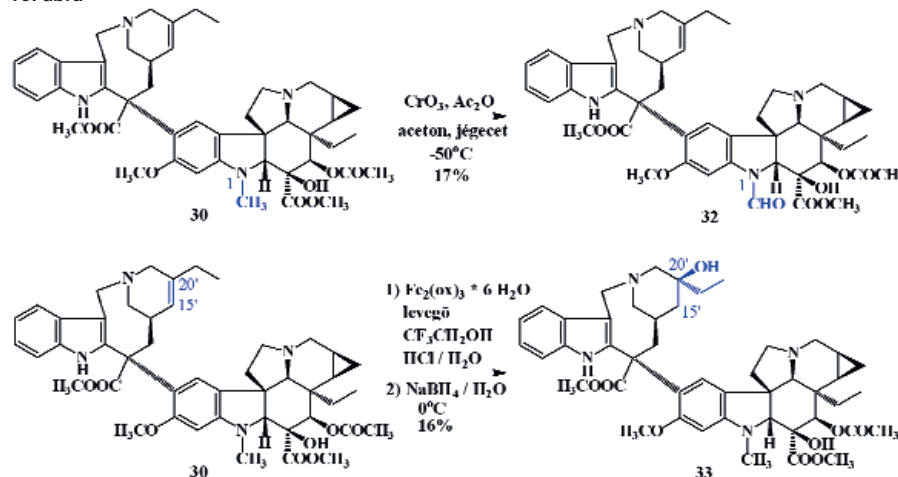


8. ábra

9. ábra



10. ábra



létében dijó-d-metánnal reagáltatva azonban nem várt dimer termék keletkezett a 10-helyhez kötve, ezért először brómozással a 10-es helyzetet megvédve a kapott 10-bromvindolinon (23) elvégzett Simmons-Smith-reakció (7. ábra) már sikerrel eredményezte a 10-brom-ciklopropano-vindolint (24) [7].

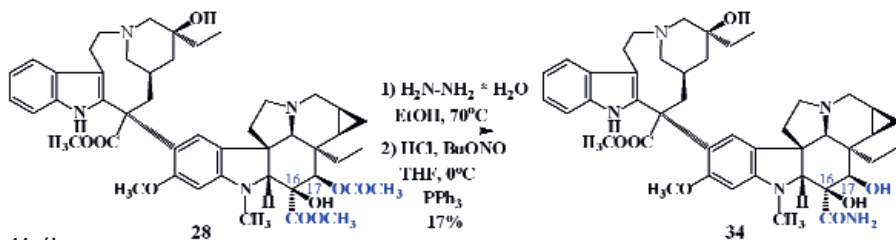
Ahhoz azonban, hogy a ciklopropano-vindolint kapcsolhassuk katarantinnal, el kellett távolítanunk a halogén védőcsoportot a 10-es helyzetből. Hidrogenolízissel előállítottuk a 26 10-es helyzetben már szabad ciklopropano-vindolint, és ezt kapcsoltuk a klasszikus módszer szerint a megfelelő dimer alkaloiddá (8. ábra), majd a kapott 27 ciklopropano-anhidrovinblasztint az ismert eljárással a várt 14,15-ciklopropano-vinblasztinná (28) alakítottuk. Ez utóbbi króm-trioxidos oxidációja, mely már szintén a klasszikus vinkrisztin-előállítások közé sorolható, a ciklopropano-vinkrisztint (29) eredményezte [6].

A ciklopropano-anhidrovinblasztint (27) az ismert oxidációs gyűrűszűküléses reakcióban (9. ábra) a megfelelő ciklopropángyűrűvel kondenzált vinorelbiné alakítottuk (30). A reakció során egy más helyzetben oxidált és gyűrűkontrakcióval keletkezett mellékterméket (31) is izoláltunk [8].

A ciklopropano-vinorelbin (30) *N*-metilcsoportjának szokásos oxidációja a megfelelő formilszármazékot, vagyis az *N*-formil-14,15-ciklopropano-vinorelbin (32) eredményezte, mely tulajdonképpen a vinorelbin gyűrűrendszerének megfelelő vinkrisztinszármazékknak tekinthető. A 30 vegyület anhidrogyűrűjének vinblasztinhoz hasonló átalakítása pedig a 33 nor-5'-14,15-ciklopropano-vinblasztinhoz vezetett, amely pedig valójában egy gyűrűszűkült vinblasztin-analagon (10. ábra).

Ezután a vindezin ciklopropánnal kondenzált származékát (34) szintetizáltuk (11. ábra). A ciklopropano-vinblasztinból (28) kiindulva a 16-os helyzetű savamidcsoportot a megfelelő karbonsavhidrazid intermedieren keresztül állítottuk elő standard irodalmi módszerek alkalmazásával.

Így sikerült szintetizálnunk a rákellenes terápiában forgalomban lévő négy dimer alkaloid, a vinblasztin, a vinkrisztin, a vinorelbin és a vindezin ciklopropángyűrűvel kondenzált származékát. A biológiai hatásokat az idézett közleményeinkben mutatjuk be [6–8]. Vegyületeinket a National Institute of Health vizsgálta mintegy 9 rákfajtán és legalább 60 sejtvonalon. Számos vegyület jelentős daganatellenes hatást mutatott, többen hatásosabbnak bizonyultak a ciklopropángyűrűt nem tartalmazó



11. ábra



vegyületnél, némelyek lényegesen szelektívebbek voltak [9]. Mindez azt mutatja, hogy ez a kutatási irányzat továbbra is a *Vinca* alkaloidok kémiaiájának egyik fontos területe tekinthető.

*

Végezetül rendhagyó köszönetnyilvánítással zárnam az összefoglalást; Szántay professzor úr kedvenc képével adóznék a három halhatatlannak, Szántay Csabának (középen), Szabó Lajosnak (jobbra), Kalaus Györgynek.

Köszönetemet szeretném kifejezni Oláh György professzor úrnak, a fényképen felüntetett kollégáknak, valamint minden hallgatónak, aki ebben a munkában részt vett. Maradandó eredményeikkel hozzájárultak a daganatellenes kutatásokhoz.

„A Nobel-díj minden tudós számára a legnagyobb kitüntetés, de úgy érzem, ez összes régi és mai diákom és munkatársam (akiknek száma közel 200 már) elismerése is, akik a hosszú évek során odaadó, szorgalmas munkájukkal hozzájárultak közös erőfeszítéseinkhez. A díj elismeri a szerte a világon élő sok kolléga és barát alapvető hozzájárulását a kémia egy olyan ágához, mely nem gyakran kerül az elismerés reflektorfényébe.”

Oláh György



IRODALOM

- [1] Keglevich, P., Hazai, L., Kalaus, Gy., Szántay, Cs.: Modifications on the Skeletons of Vinblastine and Vincristine. *Molecules* (2012) 17, 5893–5914.
- [2] Noble, R. L., Beer, M. D. C. T., McIntyre, R. W.: Biological effects of dihydrovinblastine. *Cancer* (1967) 20, 885–890.
- [3] Keglevich, P., Keglevich, A., Hazai, L., Kalaus, Gy., Szántay, Cs.: Natural compounds containing a condensed cyclopropane ring. Natural and synthetic aspects. *Current Organic Chemistry* (2014) 18, 2037–2042.
- [4] Incze, M., Dörnyei, G., Kovács, P., Egyed, O., Hajós, Gy., Szántay, Cs.: Cyclopropanation of carbon-carbon double bonds in ring d of ergot alkaloids. *Heterocycles* (2013) 87, 1553–1559.
- [5] Keglevich, P., Kovács P., Hazai L., Sánta Zs., Dubrovay Zs., Háda V, Ifj. Szántay Cs., Kalaus Gy., Szántay Cs.: A New Derivative of Galanthamine: Methylene Insertion into the Aromatic Ring in Place of Cyclopropanation. *Heterocycles* (2012) 84, 1171–1178.
- [6] Keglevich, P., Hazai, L., Dubrovay, Zs., Dékány, M., ifj. Szántay, Cs., Kalaus, Gy., Szántay, Cs.: Bisindole alkaloids condensed with a cyclopropane ring. Part 1. 4,15-Cyclopropanovinblastine and -vincristine. *Heterocycles* (2014) 89, 653–668.
- [7] 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.: Synthesis and in vitro Antitumor Effect of New Vindoline Derivatives Coupled with Amino Acid Esters. *Heterocycles* (2013) 87, 2299–2317.
- [8] Keglevich, P., Hazai, L., Dubrovay, Zs., Sánta, Zs., Dékány, M., ifj. Szántay, Cs., Kalaus, Gy., Szántay, Cs.: Bisindole alkaloids condensed with a cyclopropane ring. Part 2. Cyclo-propano-vinorelbine and its derivatives. *Heterocycles* (2015) 90, 316–326.
- [9] Szántay, Cs., Hazai, L., Kalaus, Gy., Keglevich, P.: New bis-indole alkaloids as anticancer drugs. 2014 (szabdalom, WO 2014/191964 A1)



Keglevich Péter



Keglevich András



Gyenese Judit



Pápai Réka



Dányi Leonetta



Lengyel Miklós



Mayer Szabolcs



Zsiros Vivian



Péter Lilla



Lengyel Zsófia

ifj. Szántay Csaba és munkatársai, Richter Hudecz Ferenc kutatócsoportja, ELTE National Institute of Health, USA



Rieder Alexandra