



# Bruckner-termi előadás

Hazai László

■ BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

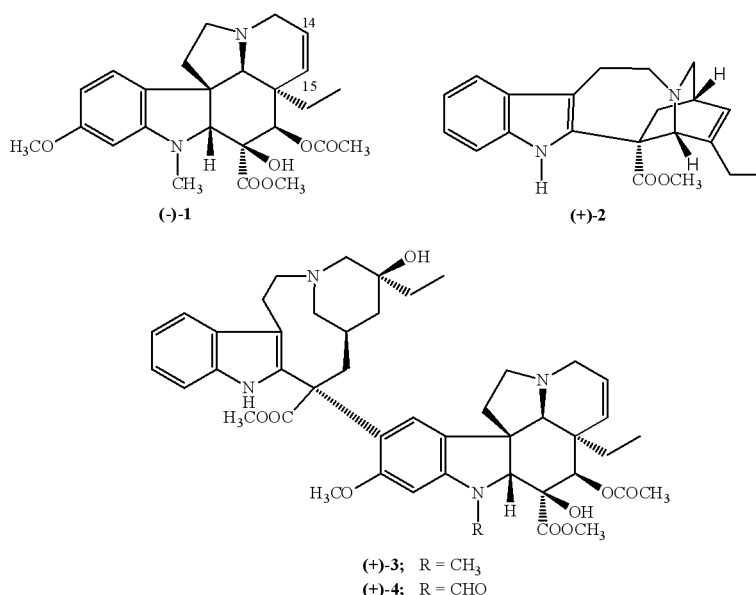
## Várt és nem várt reakciók a daganatellenes hatású *Vinca* alkaloidok körében

**A** A biológiailag aktív természetes anyagokkal foglalkozó kutatások három fő csoportra oszthatók. Az első a szerves anyag izolálása az adott növényből, a második a totálszintézis kidolgozása a határos szerkezet előállítására, a harmadik pedig a már meglévő struktúra módosításával hatékonyabb, szelektívebben kötődő, kevésbé mérgező származékok szintetizálása.

A (-)-vindolin (1) és a (+)-katarantin (2) indolváz alkaloidok, amelyek összekapcsolódva alkotják a (+)-vinblasztint (3) és a (+)-vinkrisztint (4). A vinkrisztin (4) abban tér el a vinblasztintól (3), hogy a vindolin rész 1-es helyzetében *N*-metilcsoport helyett *N*-formilcsoportot tartalmaz (1. ábra). Ezek a vegyületek, mint *Vinca* alkaloidok, a rákterápiában leginkább leukémia és limfómák esetén használatosak.

Már számos publikáció született a vinblasztin (3) és a vinkrisztin (4) kémiai és biológiai tulajdonságairól, valamint biológiailag határos származékaik szintéziséről. [1,2] Kutatómunkánk során új vinblasztin- és vinkrisztinszármazékok előállításán túlmenően célunk volt az őket felépítő monomerek, a vindolin (1) és katarantin (2) kémiajának tanulmányozása.

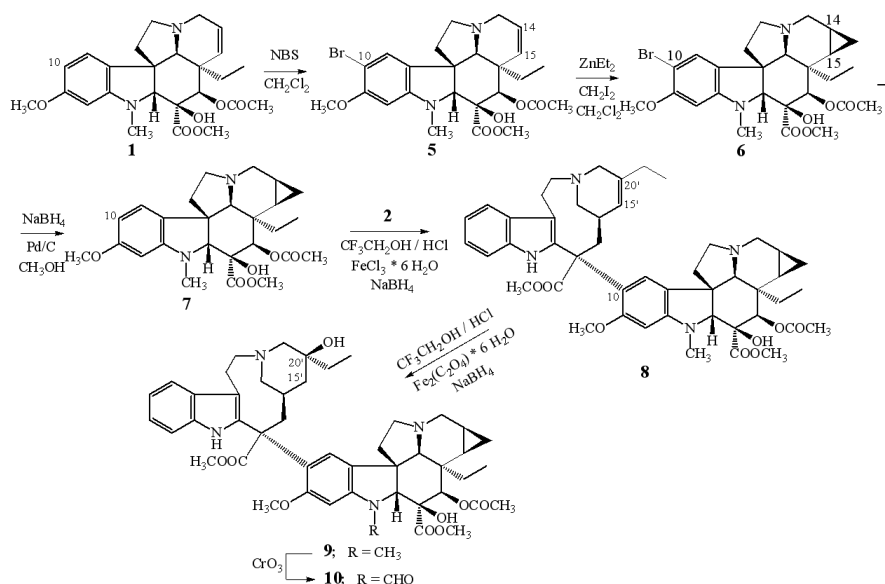
Korábban megfigyelték, hogy a vinblasztin (3) 14,15-ös helyzetű kettős kötését katalitikus hidrogénezéssel telítve a biológiai hatás nagyjából két nagyságrenddel csökken. [3] Mivel ez az apró módosítás ezen a hatalmas molekulán ilyen drasztikus változást okoz, arra következtettünk, hogy ennek a telítetlenségnek kulcsszerepe lehet a biológiai hatásban. Mivel ezek a vegyületek alkalmasnak látszanak ebben a pozícióban a ciklopropanálásra, felmerült a kérdés, hogyan változik a biológiai hatás, ha ezt a kettős kötetést az elektronikusan hasonló ciklopropángyűrűvel helyettesítjük. Ezért célul tűztük ki a 14,15-ös helyzetben ciklopropángyűrűt tartalmazó vindolin- és vinblasztinszármazékok előállítását.

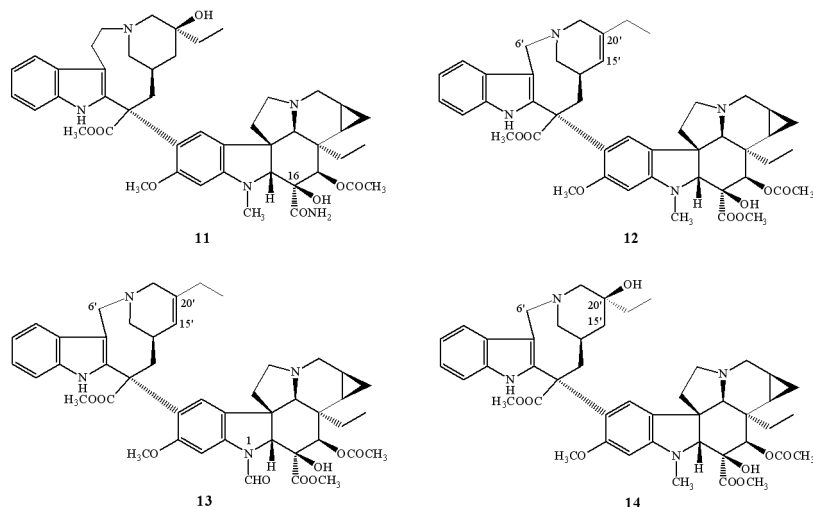


1. ábra. Monomer és dimer *Vinca* alkaloidok szerkezete

Először közvetlenül próbáltuk ciklopropanálni a vinblasztint (3), de ez nem sikerült az ismert módszerekkel. Ezután a monomer vindolint (1) reagáltattuk dietil-cinkkel és dijudmetánnal, melyet a 10-es helyzetben halogén helyettesítővel védünk a

2. ábra. Ciklopropanovinblasztin és ciklopropanovinkrisztin szintézise





3. ábra. Ciklopropángyűrűvel kondenzált daganatellenes hatású vinblasztinszármazékok

dijódmétánon keresztül történő dimerizálás elkerülésére. Így közvetett úton 5 lépéses szintézissel [4,5,6] jutottunk a kívánt 14,15-ciklopropanovinblasztinhoz (9).

A reakciót a 2. ábrán foglaltuk össze. A 14,15-ciklopropanovinkrisztint (10) a vinblasztin ciklopropán-származékából (6) állítottuk elő króm-trioxiddal történő oxidációval.

Az eredményeink alapján sikerült további, ciklopropángyűrűvel kondenzált dimer alkaloidokat előállítani (3. ábra). [7]

Az általunk szintetizált dimer ciklopropano-származékokat az amerikai National Institutes of Health (NIH) vizsgálta. A teszteket 9 gyakori tumor típus 60 különböző sejtvonalán végezték el. A 14,15-ciklopropano-vinblasztin (9) leukémia, nem-kissejtes tüdőrák, vastagbélrák, melanóma és mellrák, míg a 14,15-ciklopropanovinkrisztin (10) vastagbélrák, melanóma, petefészekrák és prosztatatarák esetén mutat kiemelkedő daganatellenes hatást. A vinorel-

binszármazékok közül a 14,15-ciklopropanovinorelbin (12) rendelkezik a legjelentősebb hatással, nem-kissejtes tüdőrák, vastagbélrák, központi idegrendszeri daganatok, melanóma és mellrák esetén szignifikáns sejtpusztulást okoz. Az 1-N-formil-14,15-ciklopropanovinorelbin (13) a COLO-205 vastagbélrák sejtvonalon jelentős aktivitást és igen nagyfokú szelektivitást mutat. [7]

Az utóbbi években nagy érdeklődés mutatkozott a hibrid molekulák iránt. Különösen a daganatellenes hatású vegyületek között található olyan szerkezetek, melyekben egy daganatellenes molekularészt egy másik farmakoforral kapcsoltak össze. Vegyületeink közül elsőként a vindolint (1) kötöttük össze aminosavészterekkel. [8]

A 10-bróm-vindolint hidrazinolízissel vetettük alá, és a kapott 16-karbonsavhidrazidot a peptidkémiai ismert azidos módszerrel (L)- illetve (D)-triptofán-metilészterekkel kapcsoltuk az N-terminális ke-

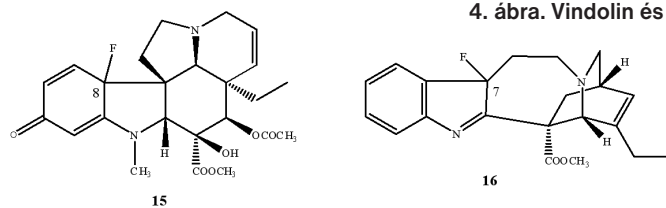
resztül. Számos vindolinszármazékokat alkalmaztunk, melyek citosztatikus hatását HL-60 leukémia sejteken vizsgálták, és megállapították, hogy a legjelentősebb aktivitást a 10-es helyen hidrogént és 16-os helyen pedig (L)-triptofánt tartalmazó vegyület eredményezte. Lényegesen nagyobb aktivitást mutattak azok a származékok, melyekben vinblasztint kapcsoltunk a vindolinrészben keresztül (L)-triptofán-metilészterrel, és az észter hidrolízise után kapott karbonsavon keresztül a vegyületet oktaarginin hordozó peptiddel konjugáltuk. [9]

Tanulmányoztuk a monomer indol alkaloidok, a vindolin (1) és a katarantin (2) halogénezési reakcióit, elsősorban a fluor bevetését vizsgáltuk. A reakciók mindkét esetben egy-egy nem várt szerkezetű anyagot eredményeztek. Vindolin (1) esetén a 15 fluortartalmú kinon-származékot, katarantin (2) esetén pedig a 16 fluor-szubsztituált indolenint (4. ábra) sikerült izolálni. [10]

IRODALOM

[1] Bölskei, H.; Szabó, L.; Szántay, Cs.: *Frontiers Nat. Prod. Chem.* (2005) 1, 43–49.  
 [2] Keglevich, P.; Hazai, L.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs.: *Molecules* (2012) 17, 5893–5914.  
 [3] Noble, R. L.; Beer, M. D. C. T.; McIntyre, R. W.: *Cancer* (1967) 20, 885–890.  
 [4] Keglevich, P.; Hazai, L.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs.: *Periodica Polytechnica Chem. Eng.* (2015) 59, 3–15.  
 [5] Keglevich, P.; Hazai, L.; Dubrovay, Zs.; Dékány, M.; Szántay, Cs., Jr.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs.: *Heterocycles* (2014) 89, 653–668.  
 [6] Keglevich, P.; Hazai, L.; Dubrovay, Zs.; Sánta, Zs.; Dékány, M.; Szántay, Cs., Jr.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs.: *Heterocycles* (2015) 90, 316–326.  
 [7] Szántay Cs., Hazai L., Kalaus Gy., Keglevich P.: *New bis-indol alkaloids as anticancer drugs*. 2014 (szabdalom, WO 2014/191964 A1).  
 [8] Keglevich, P.; Hazai, L.; Gorka-Kereskényi, Á.; Péter, L.; Gyenese, J.; Lengyel, Zs.; Kalaus, Gy.; Dubrovay, Zs.; Dékány, M.; Orbán, E.; Szabó, I.; Bánóczy, Z.; Szántay, Cs., Jr.; Szántay, Cs.: *Heterocycles* (2013) 87, 2299–2317.  
 [9] Bánóczy, Z.; Gorka-Kereskényi, Á.; Reményi, J.; Orbán, E.; Hazai, L.; Tókesi, N.; Oláh, J.; Óvádi, J.; Béni, Z.; Háda, V.; Szántay, Cs., Jr.; Hudecz, F.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs.: *Bioconjugate Chem.* (2010) 21, 1948–1955.  
 [10] Keglevich, A.; Hegedűs, L.; Péter, L.; Gyenese, J.; Szántay, Cs., Jr.; Dubrovay, Zs.; Dékány, M.; Szigetvári, Á.; Martins, A.; Molnár, J.; Hunyadi, A.; Keglevich, P.; Hazai, L.: *Curr. Org. Chem.* (2016) 20, 2639–2646.

4. ábra. Vindolin és katarantin fluorozása



Magas hőmérsékletű hőszigetelő alumínium-oxidból

Az NKFI Hivatal „Vállalatok K+F+I tevékenységének támogatása” című pályázatán a H-ION Kft. 367,6 millió Ft összegű visszatérítési kötelezettség nélküli támogatást nyert. A pályázat címe: Nagy hőállóságú alumínium-oxid szálanyag kutatás-fejlesztés.

Cégünk különböző formában és együttműködések keretében 2011 óta foglalkozik az alumínium és az alumínium-oxid speciális felhasználási területeinek kutatásával. A világon jelenleg ismert technológiákkal és anyagokból előállított magas hőmérsékletű hőszigetelő anyagok előállítási költsége 1300 °C felett exponenciálisan emelkedik, mivel a gyártásukhoz szintén nagyon magas hőmérséklet szükséges.

Korábbi saját, valamint partnereink alap- és alkalmazott kutatásaira alapozva az a kiindulási hipotézisünk, hogy lehetséges 100% alumínium-oxidból akár 1800–1900 °C-on történő alkalmazást lehetővé tevő szálal hőszigetelő alapanyagot készíteni alacsony előállítási hőmérsékleten. Az eddigi eredmények alapján ez az anyag a legtöbb tulajdonságában jobb a jelenleg ismerteknél, az előállítási költsége pedig alacsonyabb.

Jelen projekt célja a gyártástechnológia és a szálak hőmérsékletfüggési paramétereinek kutatása, vizsgálata, valamint egy felkalkázást lehetővé tevő TRL-6 szintű felülemi szálalásító berendezés prototípusának kifejlesztése és tesztelése. A projekt tervezett befejezési dátuma: 2019. 06. 30.