

Eredmények a természetes szerves anyagok kutatásában

Új, daganatellenes hatású *Vinca* alkaloid származékok előállítása és flavon alkaloidok szintézise

SEPSEY FÜR Csilla, KEGLEVICH Péter, BÖLCSKEI Hedvig, ILKEI Viktor, HAZAI László*

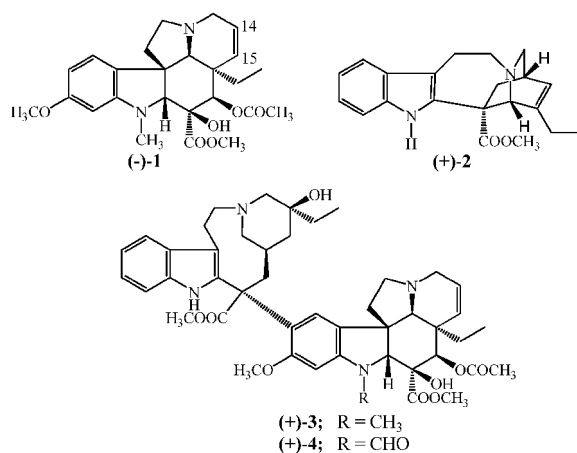
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
Szt. Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország

1. Kutatások a *Vinca* alkaloidok területén

1.1. Bevezetés, terápia és irodalmi előzmények

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 hatásos szerkezet előállítására, a harmadik pedig a már meglévő struktúra módosításával hatékonyabb, szelektívebben kötődő, kevésbé mérgező származékok szintetizálása.

A (-)-vindolin (1) és a (+)-katarantin (2) indolvázis 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 a *Vinca* alkaloidok sorába tartoznak, és először az 1950-es években izolálták őket a Madagaszkáron őshonos rózsás meténgből (*Catharantus roseus*). Ezek a dimer alkaloidok tumorellenes szerek, amelyek gyógyszerként is forgalomban vannak. A sejtosztódás során inhibitoroként hatnak a sejtciklus metafázisában, amelyet a mikrotubulusokhoz kötődve a mitotikus orsó kialakulását gátolva érnek el. Tumorsejtekben gátolják a DNS-javító mechanizmust, és a DNS-dependens RNS-polimeráz gátlása révén a RNS-szintézist. A rákterápiában leginkább leukémia és limfómák esetén használatosak.



1. ábra

Már számos publikáció született a vinblasztin (3) és a vinkrisztin (4) kémiai és biológiai tulajdonságairól, valamint biológiailag hatásos származékaik szintéziséről.^{1,2,3} Kutatómunkánk során új vinblasztin- és vinkrisztin származékok előállításán túlmenően célunk volt az őket felépítő monomerek, a vindolin (1) és katarantin (2) kémiájának alapos tanulmányozása. Kutatócsoportunk ezen a téren elért legfontosabb eredményeiről 2015-ben részletes összefoglaló cikk is megjelent.⁴

1.2. Háromtagú gyűrűvel kondenzált származékok

Korábban már megfigyelték, hogy a vinblasztin (3) 14,15-ös helyzetű kettőskötését katalitikus hidrogénezéssel telítve a biológiai hatás nagyjából két nagyságrenddel csökken.⁵ Tekintettel arra, hogy 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 a változik a biológiai hatás, ha ezt a kettőskötést az elektronikusan hasonló ciklopropángyűrűvel helyettesítjük. Ezért célul tűztük ki a 14,15-ös helyzetben ciklopropángyűrűt tartalmazó vindolin- és vinblasztin származékok előállítását.

A ciklopropánváz számos vegyületben, közöttük természetes anyagokban is megtalálható kondenzált és nem kondenzált formában is.⁶

Mindamellát a ciklopropángyűrű egyedi szerkezetének köszönhetően különleges tulajdonsággal rendelkezik. Különböző ciklopropán-származékok NMR spektrumaiból arra következtettek, hogy a ciklopropángyűrűben a C-H kötés nagyobb *s* karakterrel bír, mint más szénhidrogénekben, ezért viszont a C-C kötések nagyobb *p* karakterrel rendelkeznek. Kiszámolták, hogy ezek a C-C kötések 17% *s* karakterrel bírnak, ami *sp*⁵ hibridállapotnak felel meg. Ezt támasztják alá a mért C-C csatolási állandók a ciklopropán-származékok ¹³C-NMR spektrumaiban.⁷

Érdekesek egyes ciklopropán-származékok ¹H-NMR eltolódásai.^{8,9} Megfigyelhető, hogy ha van lehetőség konjugációra, akkor kicsit nagyobb lesz a kémiai eltolódás, míg ha kialakulhat aromás jelleg, akkor az eltolódás ugrásszerűen megnő. Pl. a ciklopentadién-spiro-ciklopropán esetén több mint négyszeresére változik a telített ciklopentán-spiro-ciklopropánhoz képest. Egy ciklopropán-

* e-mail: hazai@mailbme.hu; tel.: +36-1-463-2208; fax: +36-1-463-3297

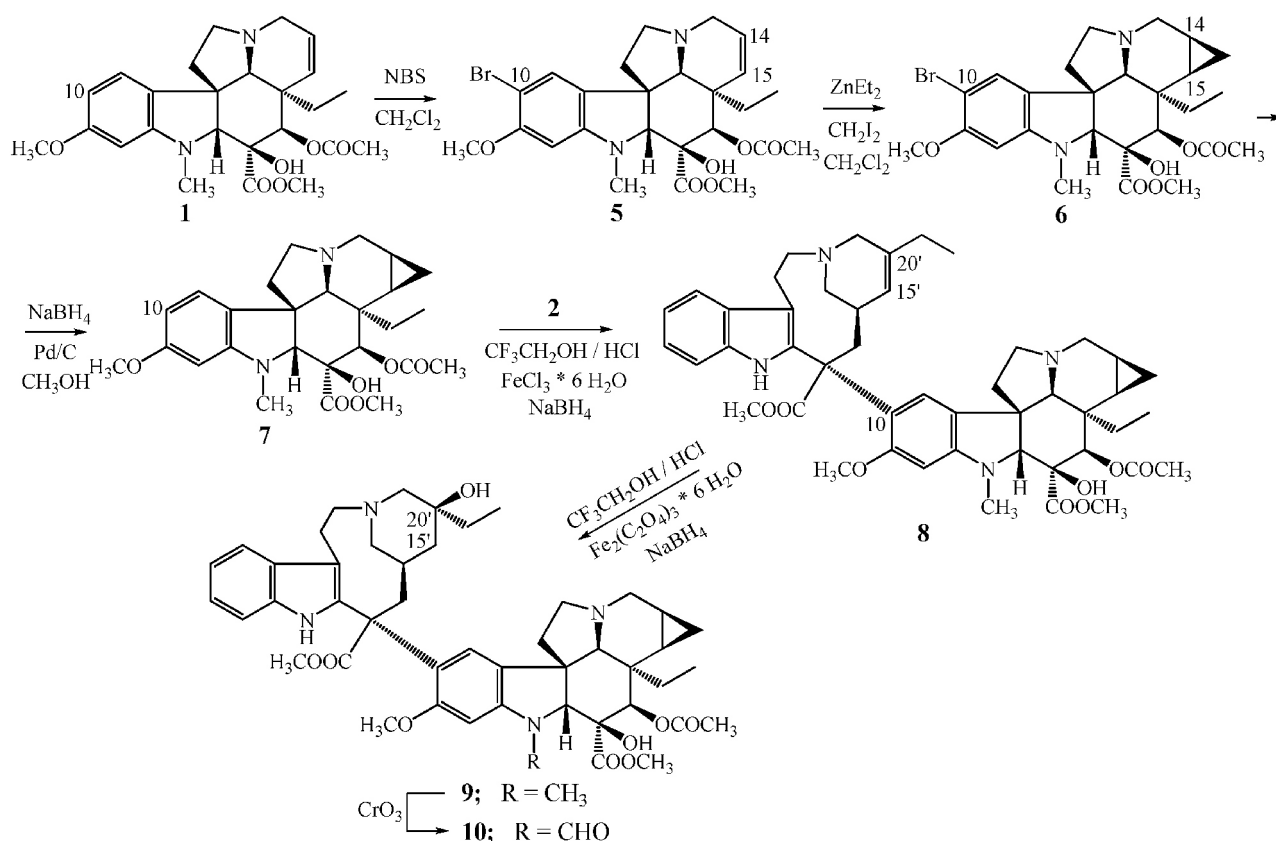
gyűrű tehát két elektront képes szolgáltatni az aromás delokalizált π -elektronsexzett kialakításához.

A röntgenkristallográfiás vizsgálatok kimutatták, hogy a ciklopropánban a C-C kötések rövidebbek a szokásosnál és egy kissé el vannak hajolva a gyűrű nagyfokú feszítettsége miatt.¹⁰ A klasszikus vegyértékelméletek tehát a ciklopropán esetén alig használhatóak. És vajon hogyan változik a biológiai hatás?

Ciklopropán-származékok előállítására igen sok módszer kínálkozik. Ezek közül kiemelkedik a klasszikus

Simmons-Smith-reakció, melyben a karbén-egységet a dietil-cink szolgáltatja.¹¹

Először közvetlenül próbáltuk ciklopropanálni a vinblasztint (3), de ez nem sikerült az ismert módszerekkel. Ezután a monomer vindolint (1) reagáltattuk dietil-cinkkel és dijódmétánnal, melyet a 10-es helyzetben halogén helyettesítővel védünk a dijódmétánon keresztül történő dimerizálás elkerülésére. Így közvetett úton 5 lépéses szintézissel^{12,13,14,4} jutottunk a kívánt 14,15-ciklopropano-vinblasztinhoz (9).

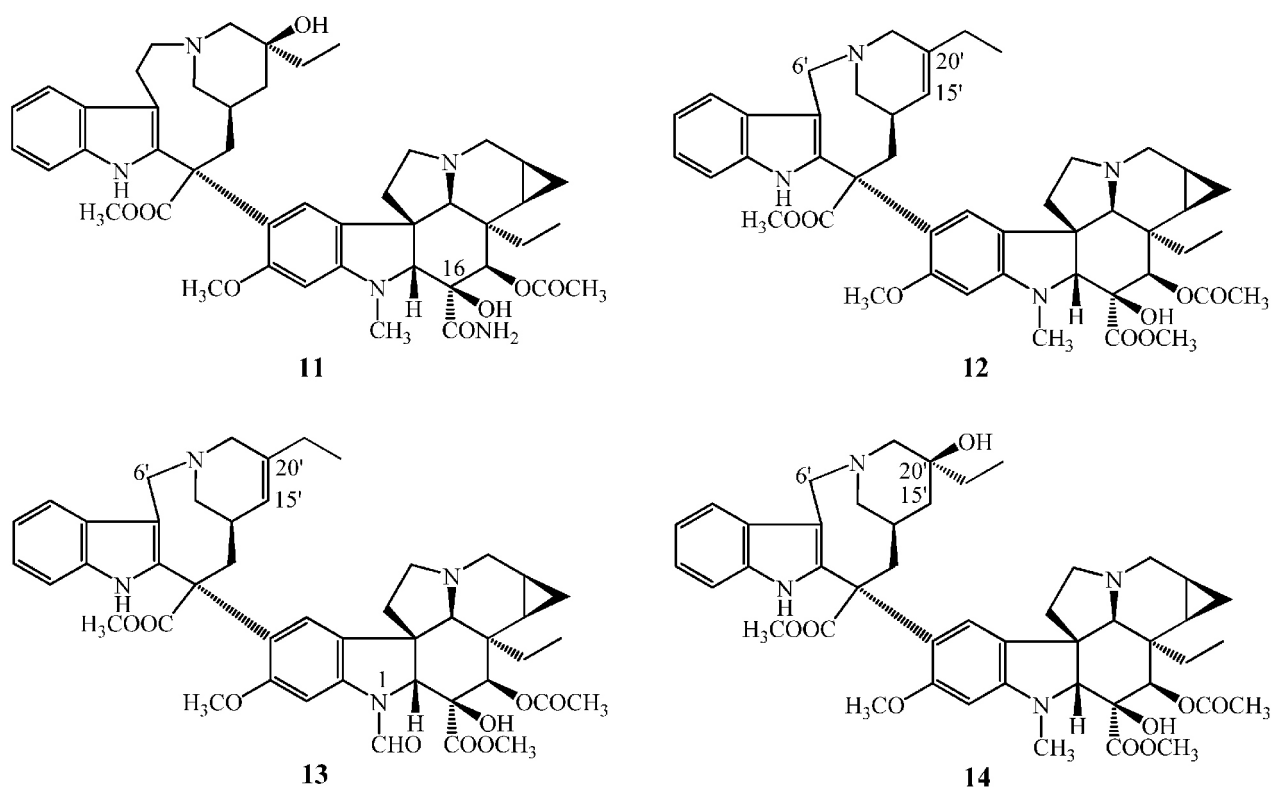


2. ábra

Első lépésben a vindolin (1) 10-es helyzetébe brómatomot építettünk be *N*-brómszukcinimiddel (2. ábra), majd a második lépésben kialakítottuk a ciklopropángyűrűt a 14,15-ös helyzetben. Ezt követően nátrium-borohidrid és csontszeszes palládium katalizátor segítségével eltávolítottuk a brómatomot a 10-es helyzetből, majd a kapott 14,15-ciklopropano-vindolint (7) katarantinnal (2) kapcsolva a 14,15-ciklopropano-anhidrovinblasztinhoz (8) jutottunk.^{12,15} Az utolsó lépés a 15',20'-helyzetű kettőskötés hidratálása, amelyet végrehajtva előállítottuk a 14,15-ciklopropano-vinblasztint (9).

A 14,15-ciklopropanovinkrisztint (10) a vinblasztin ciklopropán-származékából (6) állítottuk elő króm-trioxiddal történő oxidációval.^{12,16}

Az eredményeink alapján sikerült további ciklopropángyűrűvel kondenzált dimer alkaloidokat előállítani.¹³ A 14,15-ciklopropanovindezint (11) a 14,15-ciklopropanovinblasztinból (9) szintetizáltuk ismert módszer analógiáját alkalmazva (3. ábra). A vinorelbin ciklopropano-származékát (12) a 14,15-ciklopropano-anhidrovinblasztin (8) gyűrűszükülékes reakciója eredményezte.



3. ábra

A 14,15-ciklopropanovinorelbin (12) előállítására lehetőség nyújtott arra, hogy szintetizáljunk két másik ciklopropanovinorelbin-származékot, az 1-*N*-formil-14,15-ciklopropanovinorelbin (13) és az 5'-dezmilén-vinblasztin ciklopropán-származékát (14). A (13) *N*-formil-származékot króm-trioxiddal állítottuk elő ciklopropanovinorelbinből (12), az 5'-dezmilén-14,15-ciklopropanovinorelbin (14) pedig a 15',20'-helyzetű kettőskötés hidratálásával szintetizáltuk a 14,15-ciklopropanovinorelbinből (12).

Az általunk szintetizált dimer ciklopropan-származékokat az amerikai National Institutes of Health (NIH) vizsgálta. A teszteket 9 gyakori tumor típus 60 különböző sejtvonalán végezték el.

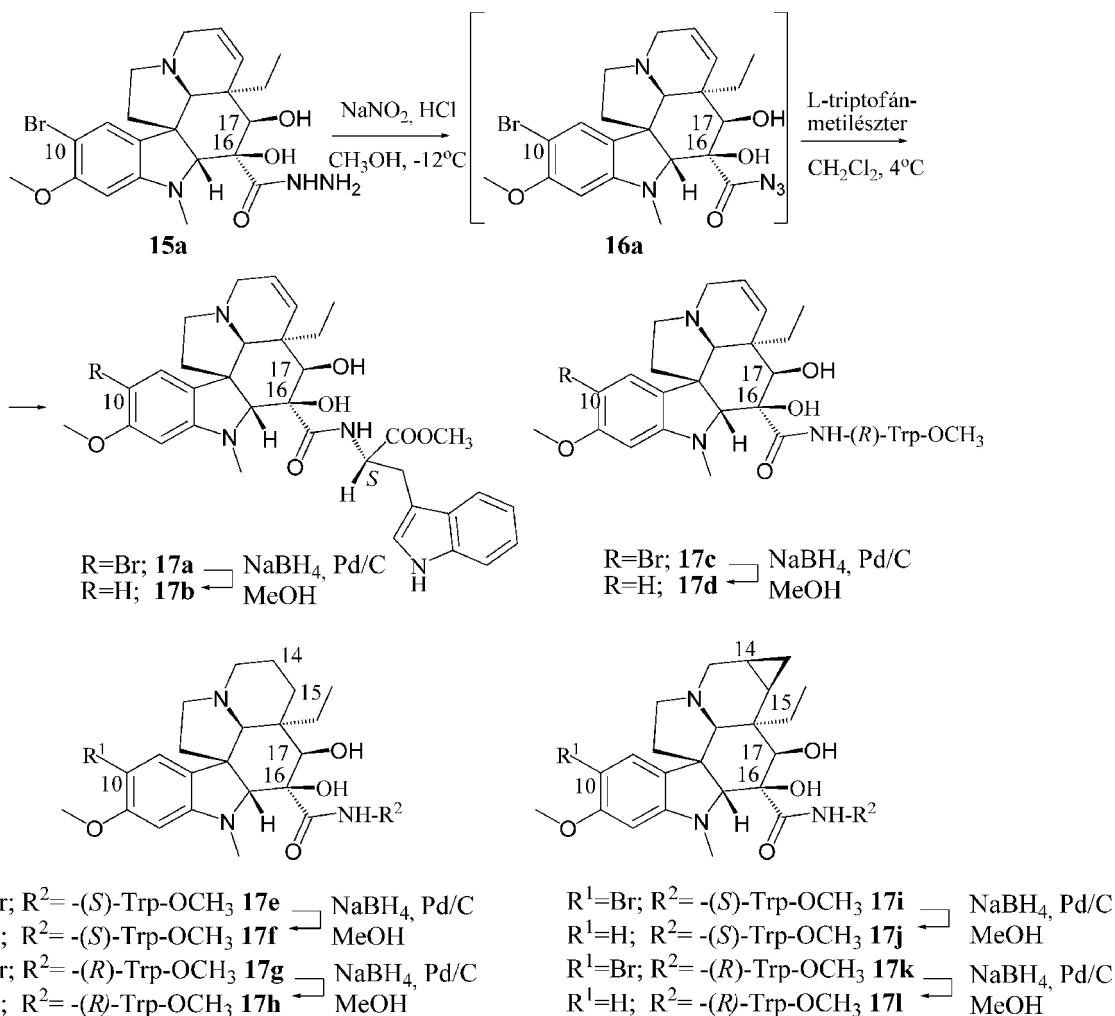
A 14,15-ciklopropanovinorelbin (9) és -vinkrisztin (10) citosztatikus hatása kissé eltér a gyógyszerként forgalomban lévő vinblasztin (3) és vinkrisztin (4) hatásától, a vizsgált sejtvonalak többségén a ciklopropán gyűrűt tartalmazó analogonok jobban gátolják a sejtosztódást, illetve pusztítják el a daganatos sejteket. A 14,15-ciklopropanovinorelbin (9) leukémia, nem-kissejtes tüdőrák, vastagbélrák, melanóma és mellrák, míg a 14,15-ciklopropanovinkrisztin (10) vastagbélrák, melanóma, petefészekrák és prosztaták esetén mutat kiemelkedő daganatellenes hatást. A vinorelbinszármazékok 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.⁴

1.3. Hibrid molekulák aminosavészterekkel

Az utóbbi években nagy érdeklődés mutatkozott a hibrid molekulák iránt. Különösen a citosztatikus hatású vegyületek között található olyan szerkezetek, amelyekben egy daganatellenes molekularész egy másik farmakoforral kapcsolódik össze. Vegyületeink közül elsőként a vindolint (1) kötöttük össze aminosavészterekkel.¹⁷

A 10-brómvindolint (5) hidrazinoliszist vetettük alá és a kapott 15a hidrazinszármazékot a peptidkémiai módszerekkel ismert azidos módszerrel (*L*- illetve (*D*)-triptofán-metilészterekkel) kapcsoltuk (4. ábra). Különböző vindolinszármazékokat alkalmaztunk, így dihidro-, ciklopropano- és a 10-es helyen hidrogént tartalmazó származékokat is előállítottunk. A vegyületek (17a-1) citosztatikus hatását HL-60 leukémia sejteken vizsgálták, és megállapították, hogy a legjelentősebb aktivitást a 17f 10-es helyen hidrogént és 16-os helyen pedig (*L*)-triptofánt tartalmazó vegyület eredményezte. Lényegesen nagyobb aktivitást mutattak azok a származékok, amelyekben vinorelbinhez kapcsolunk a vindolinrészen keresztül (*L*)-triptofán-metilészterrel, és az észter hidrolízise után kapott karbonsavat oktaarginin hordozó peptiddel konjugáltuk.¹

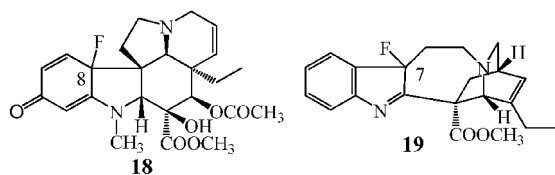


4. ábra

1.4. *Vinca* alkaloidok reakciói

Vizsgáltuk az 1.2. pontban bemutatott ciklopropanálási reakció mechanizmusát, és megállapításokat tettünk a vinblasztin (**3**) ciklopropán-származékot nem eredményező Simmons-Smith-reakciója során keletkező vinblasztin *N*-metil kvaterner só keletkezésének okaira.¹⁹

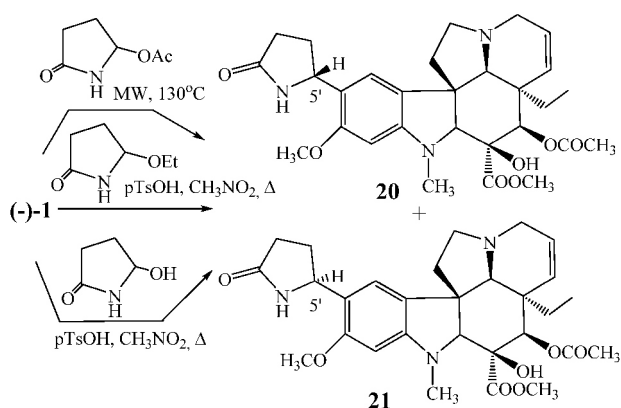
Részletesen tanulmányoztuk a monomer indol alkaloidok, a vindolin (**1**) és a katarantin (**2**) halogénezési reakcióit, elsősorban a fluor bevitelét vizsgáltuk. A reakciók mindkét esetben egy-egy nem várt szerkezetű anyagot eredményeztek. Vindolin (**1**) esetén a **18** fluortartalmú kinonszármazékot, katarantin (**2**) esetén pedig a **19** fluorsubsztituált indolenint (5. ábra) sikerült izolálni.²⁰



5. ábra

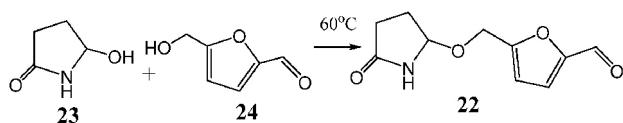
2. Flavon alkaloidok szintézise

A kutatócsoport másik erőssége az aszpidospermánvázas alkaloidok és származékaik szintézise volt. Néhai Kalaus György professzor kutatócsoportjának ezen a téren elért eredményeiről 2008-ban részletes összefoglaló cikk jelent meg.²¹ Azóta publikálták a bannucin (**20**) és az 5²-epibannucin (**21**) első szintézisét.²² Az alkaloidot Atta-ur-Rahman és munkatársai izolálták először a *Catharanthus roseus* leveléből 1986-ban.²³ A bannucin (**20**) az előző fejezetben már többször említett vindolinnak (**1**) olyan származéka, amely a 10-es pozícióban 2-pirrolidon gyűrűt tartalmaz. Az eljárás²² kulcslépése a természetes (-)-vindolinnak (**1**) egy ciklikus *N*-aciliminium intermedierrel végzett reakciója volt, amelynek során a (-)-bannucin (**20**) mellett annak (-)-5²-epimerje is képződött, ezeket szétválasztották, szerkezetüket röntgendiffrakciós vizsgálattal is azonosították. A tiszta epimereteket 57 különböző tumor sejtvonalon vizsgálták, de nem tapasztaltak jelentős antitumor hatást.²²



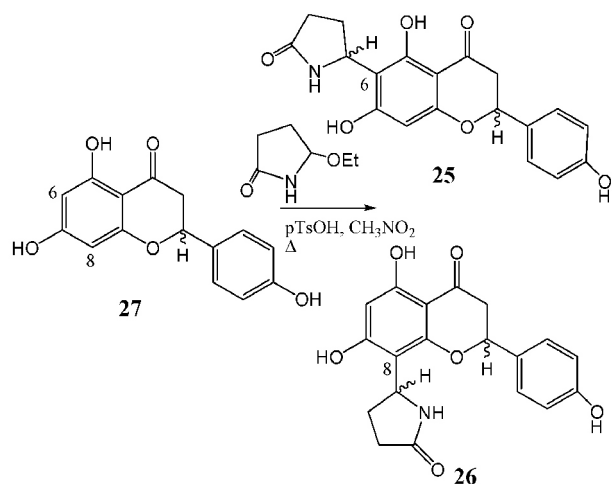
6. ábra

Ugyancsak az acilaminokarbinolok kémiájában szerzett tapasztalatokat alkalmazták a szesszilin (**22**) első szintézise során.²⁴ A szesszilin alkaloidot a *Acanthopanax sessiliflorus* gyümölcséből izolálták 2002-ben.²⁵ A molekula két 5 tagú heterociklusból áll, amelyek egy acilaminokarbinol-éter típusú kötéssel kapcsolódnak. Retroszintetikus analízist követően 5-hidroxipirrolidin-2-ont (**23**) és 5-hidroximetil-furfurált (**24**) 60°C-on reagáltatva Kalaus és munkatársai 54%-os termeléssel jutottak a szesszilinhez.²⁴



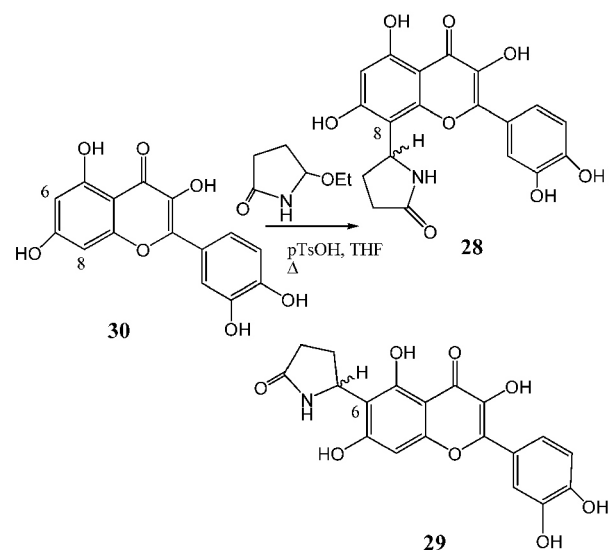
7. ábra

Korábban a Tanszéken komoly flavonoidkémiai kutatások folytak, amelyet olyan nevek fémjeleztek, mint Farkas Loránd, Nógrádi Mihály, Antus Sándor professzorok. Minden bizonnyal ez is közrejátszhatott, hogy Kalaus prof. figyelme a flavonoid alkaloidok felé fordult. A drakocefín A-t (**25**) és B regioizomerjét (**26**), mint a 4 sztereoizomer keverékét a Kínában honos *Dracocephalum rupestre* növényből izolálták Ren és munkatársai 2008-ban.²⁶ A Kalaus-féle kutatócsoport (+)-naringeninből (**27**) kiindulva egy lépésben állította elő a drakocefín A (**25**) és B (**26**) keverékét.²⁷ Először az *N*-acilaminokarbinol reagenst állították elő racém 5-etoxipirrolidin-2-on formájában, a szukcinimid parciális redukciójával a bannucin szintézisének leírt módszerrel²², majd racém naringeninrel reagáltatták 101°C-on, *p*-toluolszulfonsav jelenlétében nitrometán közegben. A regioizomerek szétválasztását preparatív HPLC-vel végezték. Az egyes természetes anyagoknak a 4 sztereoizomerjét pedig analitikai királis HPLC-n választották szét, és az abszolút konfigurációt HPLC-ECD mérésekkel, ill. TDDFT-ECD számításokkal állapították meg. A vegyületek fiziko-kémiai paramétereit és biológiai aktivitását is vizsgálták.

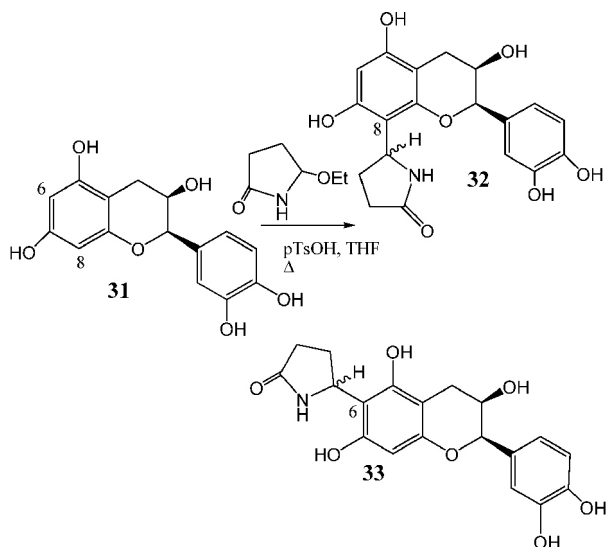


8. ábra

További három flavonoid alkaloid, a 8-(2''-pirrolidinon-5''-il)kvercetin (**28**), 8-(2''-pirrolidinon-5''-il)-(-)-epikatechin (**32**) és a 6-(2''-pirrolidinon-5''-il)-(-)-epikatechin (**33**) szintéziséről számolt be a kutatócsoport ebben az évben.²⁸ Kvercetinből (**30**) kiindulva **28**-hoz és annak C (6) izomerjéhez jutottak. Hasonló eljárással epikatechinből (**31**) kiindulva **32**-t és minor komponensként **33**-t izolálták. Mind a három vegyület ismert természetes anyag, amelyeket a szerzők most savkatalizálta regio szelektív Mannich reakcióval állítottak elő, amelynek során az *N*-aciliminium ion elektrofil támadást indított a megfelelő flavonoid prekursorok aromás A gyűrűjére.



9. ábra



10. ábra

3. Összefoglalás

Sikeresen előállítottuk a vinblasztin 14,15-ciklopropán-származékát (9) vindolinból (1) kiindulva egy ötlépéses szintézissel. A 14,15-ciklopropano-vinblasztin (9) 1-*N*-metil csoportját króm-trioxid segítségével 1-*N*-formil csoporttá oxidáltuk, így jutottunk a vinkrisztin 14,15-ciklopropán-

származékához (10). A 14,15-ciklopropano-vinblasztin (9) 16-os helyzetű metoxikarbonil-csoportjának reakciójával előállítottuk a 14,15-ciklopropanovindeztint (11). Az anhidrovinblasztin ciklopropán-származékából (8) egy gyűrűszükülési reakcióban előállítottuk a 14,15-ciklopropanovinorelbint (12), majd utóbbi vegyületből szintetizáltuk az 1-*N*-formilvinorelbint (13) és az 5'-dezmetilén-vinblasztin (14) 14,15-ciklopropán-származékait. Vindolin (1) és triptofán-metilészter kapcsolásával számos (17a-l) hibrid molekulát szintetizáltunk. A szintézis kulcs lépésében a peptidkémiai ismert azidos kapcsolás módszerét alkalmaztuk. A hasonló vinblasztin-triptofánészterek hidrolízisével kapott karbonsavakat oktaarginin hordozópeptidekkel konjugáltuk. A vindolin (1) és a katarantin (2) halogénezési reakciói vizsgálata során előállítottuk a 18 és 19 fluorszármazékokat. Számos általunk előállított új származék többféle tumortípus különböző sejtvonalain jelentős daganatellenes hatást mutatott.

A kutatócsoport ciklikus *N*-aciliminium intermediereket alkalmazva több természetes anyag, mint például a bannucin (20), a szesszilin (22) alkaloidok, ill. a drakocefín A (25) és B (26), valamint további három flavonoid alkaloid, nevezetesen a 8-(2''-pirrolidinon-5''-il)kvercetin (28), a 6-(2''-pirrolidinon-5''-il)-(-)-epikatechin (32) és a 8-(2''-pirrolidinon-5''-il)-(-)-epikatechin (33) szintézisét is megvalósította.

Hivatkozások

- Brossi, A.; Suffness, M. *The Alkaloids*, Academic Press Inc., New York, USA, **1990**, *37*, 1-240.
- Bölcskei, H.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *Frontiers Nat. Prod. Chem.* **2005**, *1*, 43-49. <https://doi.org/10.2174/1574089054583849>
- Keglevich, P.; Hazai, L.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Molecules* **2012**, *17*, 5893-5914. <https://doi.org/10.3390/molecules17055893>
- Keglevich, P.; Hazai, L.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Magy. Kém. Folyóirat* **2015**, *121*, 136-141. <https://doi.org/10.3311/PPCh.7257>
- Noble, R. L.; Beer, M. D. C. T.; McIntyre, R. W. *Cancer* **1967**, *20*, 885-890. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1967\)20:5<885::AID-CNCR2820200549>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1967)20:5<885::AID-CNCR2820200549>3.0.CO;2-V)
- Keglevich, P.; Keglevich, A.; Hazai, L.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 2037-2042. <https://doi.org/10.2174/1385272819666140721190257>
- Weigert, F. J.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5962-5963. <https://doi.org/10.1021/ja00999a046>
- <https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/nmr/h-data/hdata.htm>
- Clark, E. A.; Fiato, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4736-4738. <https://doi.org/10.1021/ja00718a047>
- Wiberg, K. B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 229-234. <https://doi.org/10.1021/ar950207a>
- Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324. <https://doi.org/10.1021/ja01552a080>
- Keglevich, P.; Hazai, L.; Dubrovay, Zs.; Dékány, M.; Szántay, Cs., Jr.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2014**, *89*, 653-668. <https://doi.org/10.3987/COM-13-12918>
- Keglevich, P.; Hazai, L.; Dubrovay, Zs.; Sánta, Zs.; Dékány, M.; Szántay, Cs., Jr.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2015**, *90*, 316-326. [https://doi.org/10.3987/COM-14-S\(K\)20](https://doi.org/10.3987/COM-14-S(K)20)
- Keglevich, P.; Hazai, L.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Periodica Politechnica Chem. Eng.* **2015**, *59*, 3-15. <https://doi.org/10.3311/PPCh.7257>
- Vukovic, J.; Goodbody, A. E.; Kutney, J. P.; Misawa, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 325-331. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)85824-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)85824-5)
- Jovanovic, K.; Szász, K.; Fekete, Gy.; Bittner, E.; Dezséri, E.; Éles, J.; US Patent 3899493, 1975; [*Chem. Abstr.*, **1975**, *83*, 179360].
- 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. <https://doi.org/10.3987/COM-13-12827>
- Bánóczy, Z.; Gorka-Kereskényi, Á.; Reményi, J.; Orbán, E.; Hazai, L.; Tőkési, N.; Oláh, J.; Ovádi, J.; Béni, Z.; Háda, V.; Szántay, Cs., Jr.; Hudecz, F.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 1948-1955. <https://doi.org/10.1021/bc100028z>
- Keglevich, P.; Ábrányi-Balogh, P.; Szigetvári, Á.; Szántay, Cs., Jr.; Szántay, Cs.; Hazai, L. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1672-1677. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.03.004>
- 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. <https://doi.org/10.2174/1385272820666160617080202>
- Novák, L.; Tóth, F.; Kalaus Gy. *Magy. Kém. Folyóirat* **2008**, *114*, 88-94.

22. Ilkei, V.; Bana, P.; Tóth, F.; Palló, A.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Sánta Zs.; Dékány, M.; Szigetvári, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.; Kalaus, Gy. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9579-9586
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.10.020>
23. Atta-ur-Rahman; Ali, I.; Chaudhary, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 923-926.
<https://doi.org/10.1039/p19860000923>
24. Ilkei, V.; Faragó, K.; Sánta, Zs.; Dékány, M.; Hazai, L.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.; Kalaus, Gy. *International Journal of Organic Chemistry* **2014**, *4*, 309-313.
<https://doi.org/10.4236/ijoc.2014.45033>
25. Lee, S.; Ji, J.; Shin, K. H.; Kim, B-K. *Planta Medica* **2002**, *68*, 939-941. <https://doi.org/10.1055/s-2002-34925>
26. Ren, D.-M.; Guo, H.-F.; Yu, W.-T.; Wang, S.-Q.; Ji, M.; Lou, H.-X. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1425-1433.
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.01.013>
27. Ilkei, V.; Spaitz, A.; Prechl, A.; Szigetvári, Á.; Béni, Z.; Dékány, M.; Szántay, Cs. Jr.; Müller, J.; Könczöl, Á.; Szappanos, Á.; Mándi, A.; Antus, S.; Martins, A.; Balogh, Gy. T.; Kalaus, Gy.; Bölskei, H.; Hazai, L.; Kurtán, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2523-2534.
<https://doi.org/10.3762/bjoc.12.247>
28. Ilkei, V.; Spaitz, A.; Prechl, A.; Müller, J.; Könczöl, Á.; Lévai, S.; Riethmüller, E.; Szigetvári, Á.; Béni, Z.; Dékány, M.; Martins, A.; Hunyadi, A.; Antus, S.; Szántay, Cs. Jr.; Balogh, Gy. T.; Kalaus, Gy.; Bölskei, H.; Hazai, L.; *Tetrahedron* **2017**, *73*, 1503-1510.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.01.068>

Results in the research of natural products

Preparation of new *Vinca* alkaloid derivatives and synthesis of flavonoid alkaloids

The antitumor indole-indoline alkaloids of the evergreen *Catharanthus roseus*, namely vinblastine (**3**) and vincristine (**4**) (Scheme 1) are widely used in the chemotherapy of cancer. Many efforts were made to synthesise more efficient derivatives with less side-effect.^{1,2,3}

The 14,15-cyclopropane derivative of vinblastine (**9**) was synthesised successfully by a 5 steps procedure starting from vindoline (**1**) (Scheme 2).^{12,13,14,4} The *N*-Methyl group of 14,15-cyclopropano-vinblastine was oxidized by chromium(VI) oxide to an *N*-formyl group resulting in the 14,15-cyclopropane derivative of vincristine (**10**). 14,15-Cyclopropano-vindesine (**11**) was prepared by the reaction of the C(16)-methoxycarbonyl group of 14,15-cyclopropano-vinblastine. In a ring contraction reaction the 14,15-cyclopropano-vinorelbine (**12**) was obtained from the cyclopropane derivative of anhydrovinblastine (**8**). Starting from **12** the 14,15-cyclopropane derivatives of 1-*N*-formylvinorelbine (**13**) and 5'-desmethylene-vinblastine (**14**) were synthesised (Scheme 3).

Various hybrid molecules were prepared by the coupling reaction of vindoline (**1**) and methyl ester of tryptophan. The azide coupling method, which is well-known in the peptide chemistry, was applied in the key step of the synthesis. The carboxylic acids, obtained in the hydrolysis of the similar tryptophan esters of vinblastine, were conjugated by carrier peptides of octaarginine (Scheme 4). Studying the

halogenation reactions of vindoline (**1**) and catharanthine (**2**) the fluorine derivatives (**18**) and (**19**) were obtained (Scheme 5). Many of our new derivatives showed promising antitumor activity on various tumor types.

A detailed review was published on the results of our group in the synthesis of *Aspidospermane* alkaloids and derivatives in 2008.²¹ Since then the first synthesis of the *Aspidospermane* alkaloid bannucine (**20**) and 5'-epibannucine (**21**) has been published (Scheme 6).²² The key step of our synthesis was the coupling reaction of an *N*-acyliminium intermediate with natural (-)-vindoline (**1**). The same intermediate, 5-hydroxypyrrolidin-2-one was applied in the first synthesis of sessiline (**22**) (Scheme 7).²⁴ Reacting *N*-acyliminium intermediates with the starting material (+)-naringenine the research group have synthesised of flavonoid alkaloids: dracocephins A (**25**) and B (**26**) (Scheme 8).²⁷ The regioisomers were separated by preparative HPLC, while the obtained four stereoisomers of each natural product were studied by analytical chiral HPLC, the stereochemistry was established by HPLC-ECD measurements and TDDFT-ECD calculations. Further three flavonoid alkaloids, namely 8-(2''-pyrrolidinon-5''-yl)quercetin (**28**) (Scheme 9), 6-(2''-pyrrolidinon-5''-yl)-(-)-epicatechin (**32**) and 8-(2''-pyrrolidinon-5''-yl)-(-)-epicatechin (**33**) (Scheme 10) have been prepared by acid catalyzed regioselective Mannich reaction starting from the corresponding flavonoid precursor: quercetin (**30**) or (-)-epicatechin (**31**).²⁸