



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM  
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR  
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

# GYÓGYÁSZATILAG VÁRHATÓAN HATÉKONY ALKALOID-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA

Tézisfüzet

Szerző:

**Keglevich Péter János**

Témavezető:

**Dr. Hazai László**

Konzulens:

**Dr. Szántay Csaba**

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

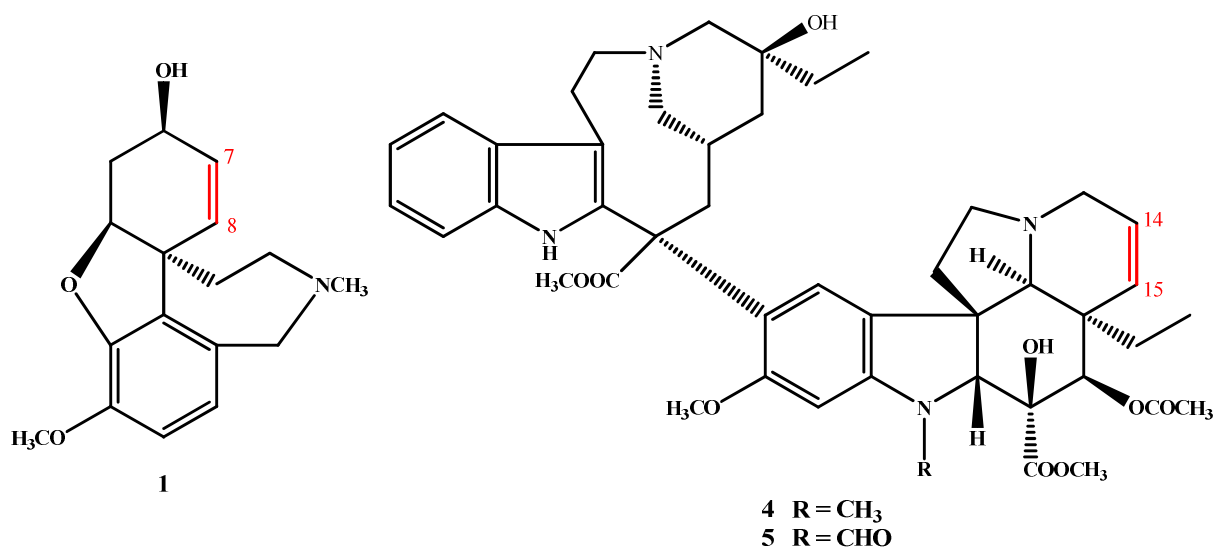
2014

---

## 1. BEVEZETÉS

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.

Kutatócsoportunkban két területen folyt munka, az egyik az Alzheimer-kor kezelésében használt galantaminnal (1), míg a másik a daganatellenes hatású vinblasztinnal (4) és vinkrisztinnel (5) kapcsolatos kutatások. Feladatomból az volt, hogy ezen természetes anyagok kémiai módosításával új, gyógyászatilag várhatóan hatékony származékokat állítsak elő.



Irodalmi adatok szerint a vinblasztin (4) 14,15-ös helyzetű kettőskötését katalitikus hidrogénezéssel telítve a biológiai hatás nagyjából két nagyságrenddel csökken<sup>1</sup>. Miután ez az apró módosítás ezen a hatalmas molekulán ilyen drasztikus változást okoz, ezért arra következtettünk, hogy ennek a telítetlenségnek kulcsszerepe van a biológiai hatásban. Mivel ezek a vegyületek alkalmasnak mutatkoztak a ciklopropanálásra, felmerült a kérdés, hogyan változik a biológiai hatás, ha ezt a kettőskötést ciklopropángyűrűvel helyettesítjük. Így munkám fő célja a 14,15-ös helyzetben ciklopropángyűrűt tartalmazó vindolin- és vinblasztinszármazékok előállítása, valamint a ciklopropanálás kiterjesztése galantaminra lett. Ezzel reményeink szerint hatékonyabb, szelektívebben kötődő, kevésbé mérgező származékokhoz juthatunk.

<sup>1</sup> Noble R. L., Beer M. D. C. T., McIntyre, R. W.; *Cancer*, **1967**, *20*, 885-890.

## 2. IRODALMI HÁTTÉR

A természetben a ciklopropánváz számos vegyületben megjelenik kondenzált és nem kondenzált formában is. Emellett sok természetes szerves anyag félszintetikus módosításával ciklopropángyűrűt tartalmazó, biológiailag hasznos származékokhoz jutottak<sup>2,3,4,5</sup>.

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, ebből kifolyólag a C-C kötések viszont nagyobb *p* karakterrel rendelkeznek. Kiszámolták, hogy ezek a C-C kötések 17% *s* karakterrel bírnak, ami  $sp^5$  hibridállapotnak felel meg<sup>6</sup>. Klasszikus vegyértékekkel tehát a ciklopropángyűrűt nem lehet hűen leírni. Kérdés, mindez hogy tükröződik a biológiai hatásban?

A galantamin (**1**) az *Amaryllidaceae* alkaloidok családjába tartozik, szelektív acetilkolinészteráz inhibitor. A galantamint (**1**) korábban a tölcséres nárciszból (*Narcissus pseudonarcissus*) és a kaukázusi hóvirág (*Galanthus woronowii*) hagymájából nyerték ki extrakcióval, de mára már több totálszintézist is kidolgoztak az előállítására. A gyógyászatban a legfontosabb szerepe az Alzheimer-kór kezelésében van. A galantamin (**1**) ciklopropanálására tett kísérleteim csak egy kisebb részét képezték a doktori munkámnak. A galantamin származékaival kapcsolatos témakört kiválóan összefoglalja a kutatócsoportunkban korábban született publikáció<sup>7</sup>.

A vindolin (**2**) és a katarantin (**3**) indolváz alkaloidok, amelyek összekapcsolódva alkotják a vinblasztint (**4**) és a vinkrisztint (**5**). A vinkrisztin (**5**) annyiban tér el a vinblasztintól (**4**), hogy a vindolin rész 1-es helyzetében metilcsoport helyett formilcsoportot tartalmaz. 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 tumorelles szerek, amelyek gyógyszerként is forgalomban vannak. A sejtosztódás során inhibitorként hatnak a sejtciklus metafázisában, amelyet a mikrotubulusokhoz kötődve a mitotikus orsó kialakulását gátolva érnek el. Tumorsejtekben

---

<sup>2</sup> Faust R.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2251-2253.

<sup>3</sup> Law J. H.; *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 199-203.

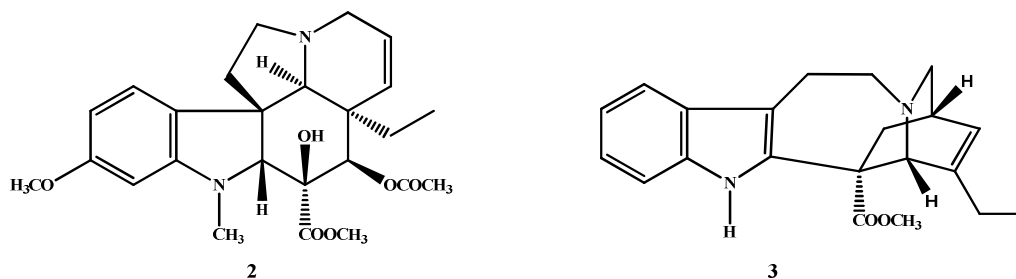
<sup>4</sup> Wessjohann L. A., Brandt W.; *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1625-1647.

<sup>5</sup> Taylor R. E., Engelhardt F. C., Schmitt M. J.; *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5623-5634.

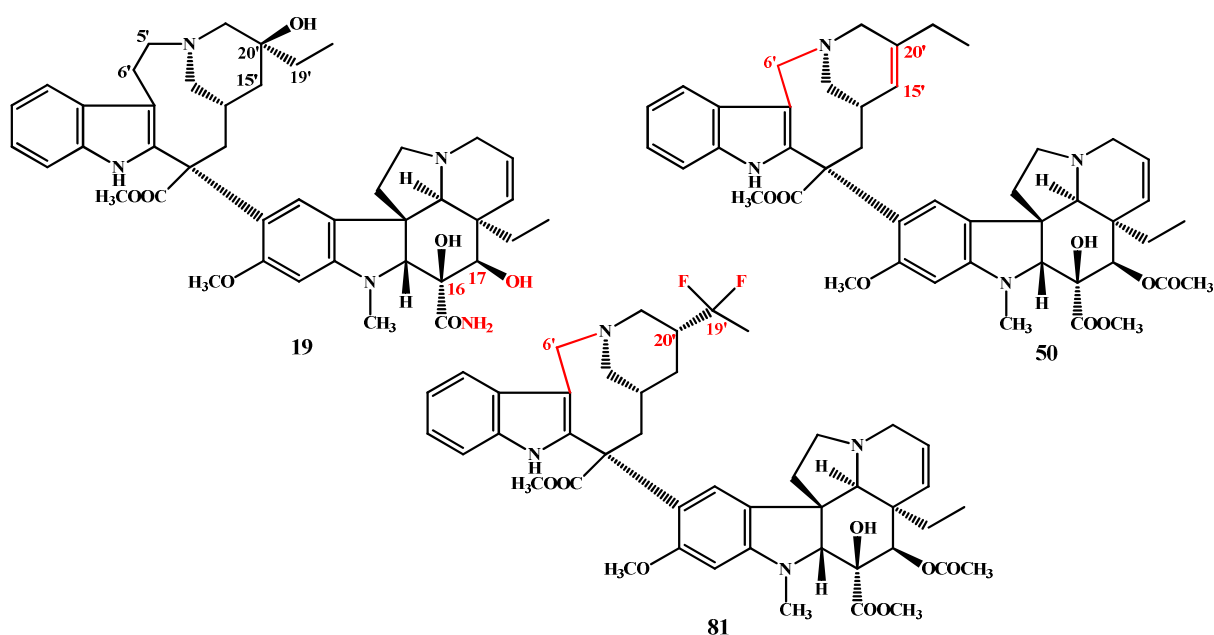
<sup>6</sup> Weigert F. J., Roberts J. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5962-5963.

<sup>7</sup> Herke K., Gorka-Kereskényi Á., Hazai L.; *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2010**, *116* (2), 72-76.

gátolják a DNS-javító mechanizmust, és a DNS-dependens RNS-polimeráz gátlása révén a RNS-szintézist. A rákterápiában leginkább leukémia és limfómák esetén használatosak.



Már számos publikáció született a vinblasztin (4) és a vinkrisztin (5) kémiai és biológiai tulajdonságairól<sup>8,9</sup>. Mivel a mi célunk új vinblasztin- és vinkrisztinszármazékok előállítása volt, ezért figyelmünk a vinblasztin és vinkrisztin alapvázon történt módosítások felé fordult. Az évek során sok kutatócsoport tett értékes erőfeszítéseket új vinblasztin- és vinkrisztinszármazékok előállítására. A katarantin- és a vindolinváz módosításával számos új daganatellenes hatású vegyülethez jutottak, amelyek szelektívebbek, vagy kevésbé mérgezőek voltak elődeiknél. A legfontosabb változtatások a katarantin (3) aromás gyűrűjét és 15',20'-helyzetű kettőskötését, illetve a vindolin (2) 16-os helyzetű észtercsoportját érintették. Ez idáig a természetes vinblasztin (4) és vinkrisztin (5), valamint a félszintetikus vindezin (19) és vinorelbin (50) került forgalomba. Rajtuk kívül jelentős még a vinflunin (81) is, amely jelenleg fázis III vizsgálatoknál tart.



<sup>8</sup> Brossi A., Suffness M.; *The Alkaloids*, Academic Press Inc., New York, USA, 1990, 37, 1-240.

<sup>9</sup> Bölcskei H., Szabó L., Szántay Cs.; *Frontiers Nat. Prod. Chem.*, 2005, 1, 43-49.

A vindezint (**19**) a vinblasztinból (**4**) állították elő ammóniás forralással, amelyet többek között melanóma esetén használnak a rákterápiában<sup>10</sup>.

A katarantin (**3**) és a vindolin (**2**) összekapcsolásával, majd a katarantin rész kilenctagú gyűrűjét egy metilénsoport kiléptetésével nyolctagúvá szűkítve a vinorelbinhez (**50**) jutottak, amelyet leginkább nem-kissejtes tüdőráknál alkalmaznak<sup>11</sup>.

A vinflunin (**81**) a vinorelbin (**50**) fluorozásával állítható elő szupersavas közegben. Ez a vegyület hólyagrák esetén mutat kiemelkedő hatást<sup>12</sup>.

Doktori munkám során mi is összeállítottunk egy összefoglaló cikket az irodalomban található vinblasztin-, illetve vinkrisztinszármazékokról [2].

### 3. KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

A szintetikus munka során preparatív szerves kémiai módszereket alkalmaztunk. A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Az anyagok tisztítására preparatív vékonyréteg-kromatográfiát alkalmaztunk. Az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát, olvadáspontmérést, illetve optikai forgatóképesség-mérést használtunk. Az előállított vegyületek szerkezetét <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR, IR, valamint tömegspektroszkópiai módszerekkel igazoltuk.

### 4. EREDMÉNYEK

Célul tűztük ki a 14,15-ös helyzetben ciklopropángyűrűt tartalmazó vindolin- és vinblasztinszármazékok előállítását, valamint a ciklopropanálás kiterjesztését galantaminra.

Első célunk az volt, hogy az Alzheimer-kór gyógyításában alkalmazott galantamin (**1**) 7,8-as helyzetű kettőskötésén ciklopropángyűrűt alakítsunk ki, és előállítsuk a 7,8-ciklopropanogalantamint (**6**). *N*-Nitrozo-*N*-metil-karbamidból felszabadított diazometánnal reagáltatva a galantamint (**1**) palládium(II)-acetát katalizátor jelenlétében, 0°C-on, diklórmetánban, egy nem várt termék keletkezett, a galantamin cikloheptatrién-származéka (**121**), amelyben a galantamin hattagú A-gyűrűje héttagúvá bővült.

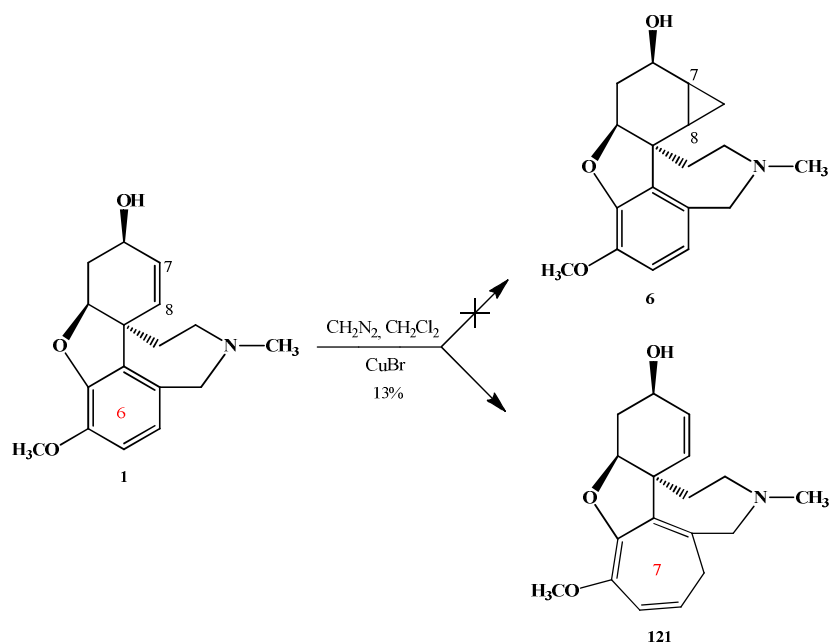
---

<sup>10</sup> Eli Lilly Company; DE Patent 22415980, 1974; [*Chem. Abstr.*, **1974**, *82*, 579967b].

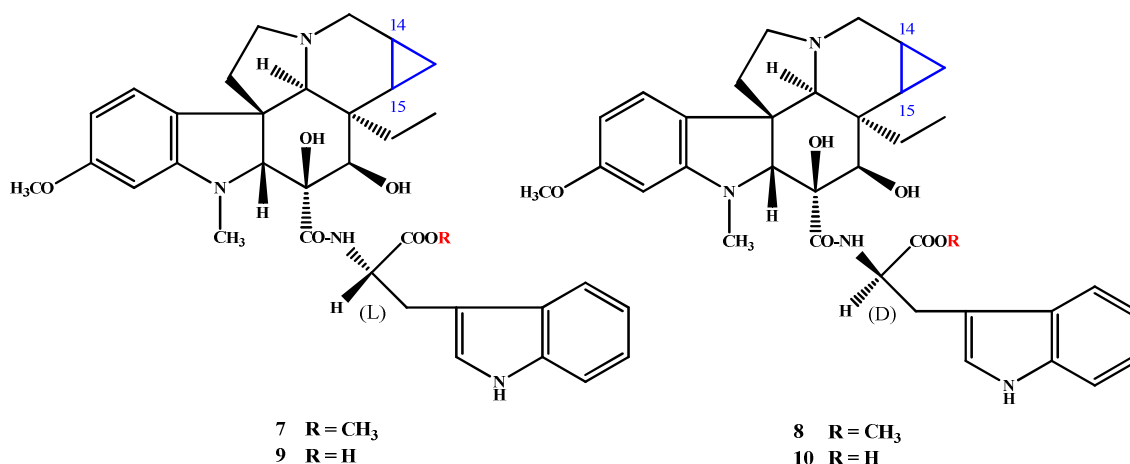
<sup>11</sup> Ngo Q. A., Roussi F., Cormier A., Thoret S., Knossow M., Guénard D., Guéritte F.; *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 134-142.

<sup>12</sup> Jacquesy J.-C., Berrier C., Jouannetaud M.-P., Zunino F., Fahy J., Duflos A., Ribet J.-P.; *J. of Fluorine Chem.*, **2002**, *114*, 139-142.

A gyenge termelés növelése érdekében optimalizáltuk a reakciót. A legjobb hozamot akkor értük el, amikor réz(I)-bromid töltötte be a katalizátor szerepét, kálium-hidroxid bázissal szabadítottuk fel a diazometánt, és szobahőmérsékleten végeztük a reakciót, ekkor egy nagyságrendet javítva 13%-os termelést sikerült elérnünk.

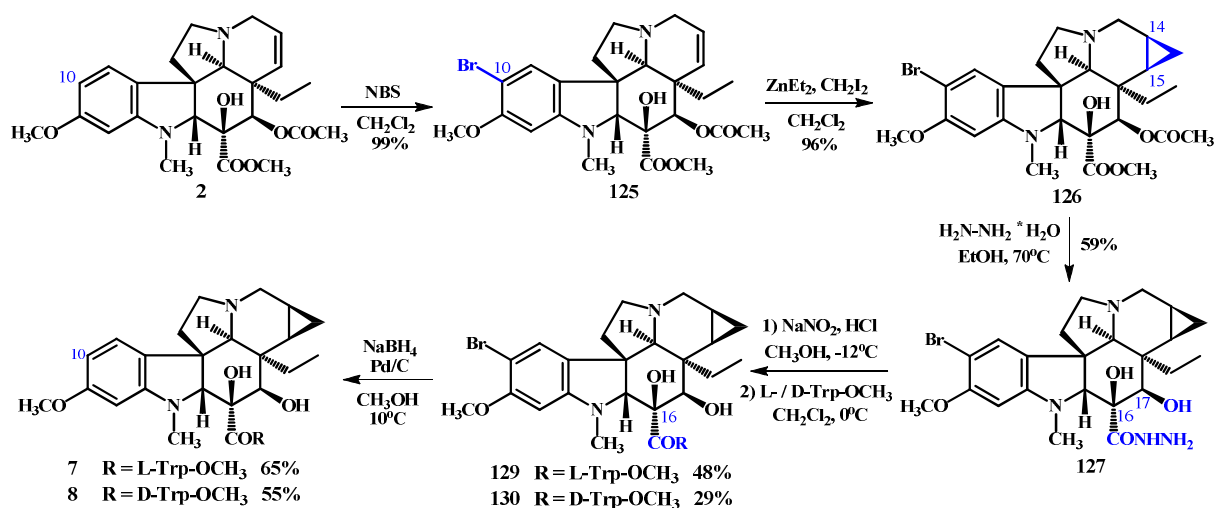


Kutatócsoportunkban korábban már számos L- és D-triptofán-metilészterrel kapcsolt vindolinszármazékot állítottak elő, amelyek ígéretes daganatellenes hatással bírtak, ezért terveink között szerepelt ezek 14,15-ös helyzetben ciklopropángyűrűt tartalmazó analogonjainak (**7** és **8**) szintetizálása a szerkezet-hatás összefüggés vizsgálata céljából. Az így kapott vegyületek metoxikarbonil-csoportjának hidrolízisével karbonsavszármazékokhoz (**9** és **10**) juthatunk, amelyek hordozó peptidekhez (oktaarginin) köthetőek, és így a daganatellenes molekula közvetlenül a sejtbe jutva tudja kifejteni a hatását, ezáltal is csökkentve a káros mellékhatásokat.

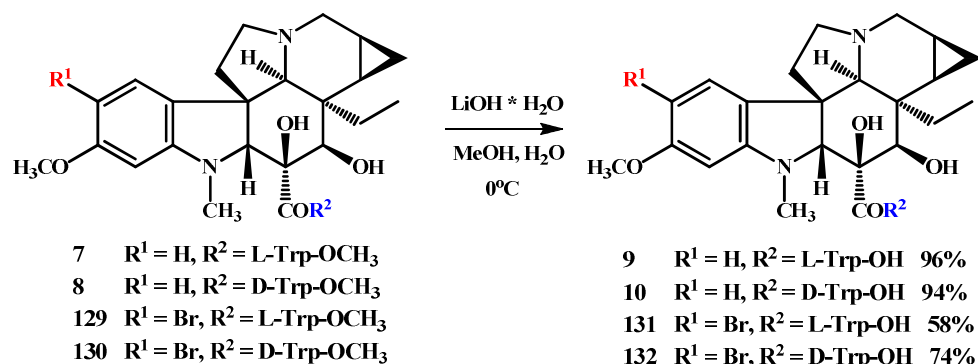


A célul kitűzött vegyületek szintetizálásához az első lépés az volt, hogy a vindolin (2) 14,15-ös helyzetű kettőskötésén ciklopropángyűrűt építsünk ki. A vindolint (2) klasszikus Simmons-Smith-reakcióba vittük dietil-cinkkel és diiodometánnal, és ekkor sikerült is kialakítani a 14,15-ös helyzetben a ciklopropángyűrűt, ám egy 10-es helyzetben összekapcsolódott dimer (124) keletkezett. A dimerképződés elkerülése érdekében a vindolin (2) 10-es helyzetébe brómatomot építettünk be *N*-brómszukcinimiddel, majd az így kapott 10-brómvindolinnal (125) is elvégeztük a ciklopropanálási reakciót, és sikeresen előállítottuk a kívánt 10-bróm-14,15-ciklopropanovindolint (126).

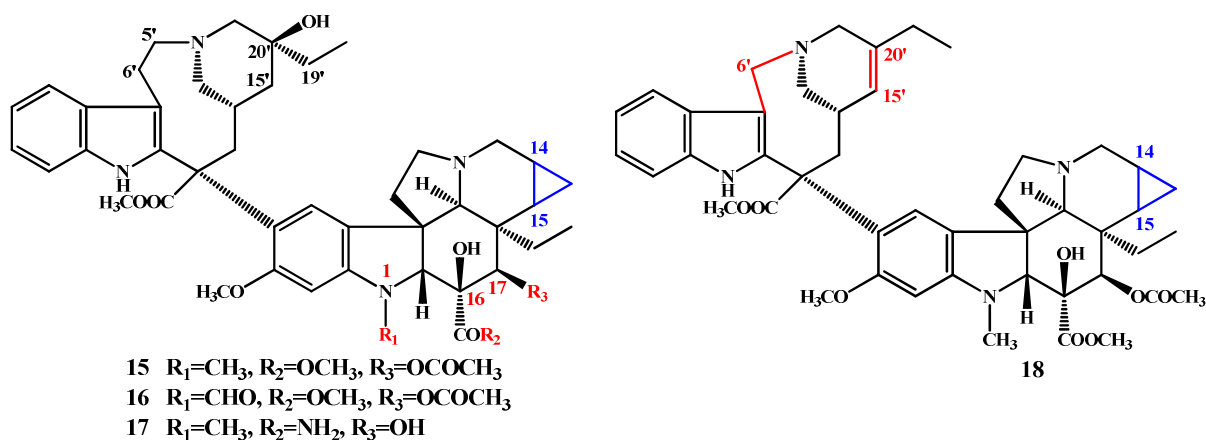
A triptofán-metilészter-egységet a kutatócsoportban korábban kidolgozott reakciósort követve kapcsoltuk a 126 vindolinszármazékhoz. Az első lépés a 127 savhidrazid előállítása hidrazin-monohidráttal. A második lépésben L- illetve D-triptofán-metilésztert kötöttünk a 127 vegyülethez az azidos kapcsolást alkalmazva. Az utolsó lépésben nátrium-borohidrid és csontszenes palládium segítségével elvégeztük a brómatom eltávolítását a 10-es helyzetből.



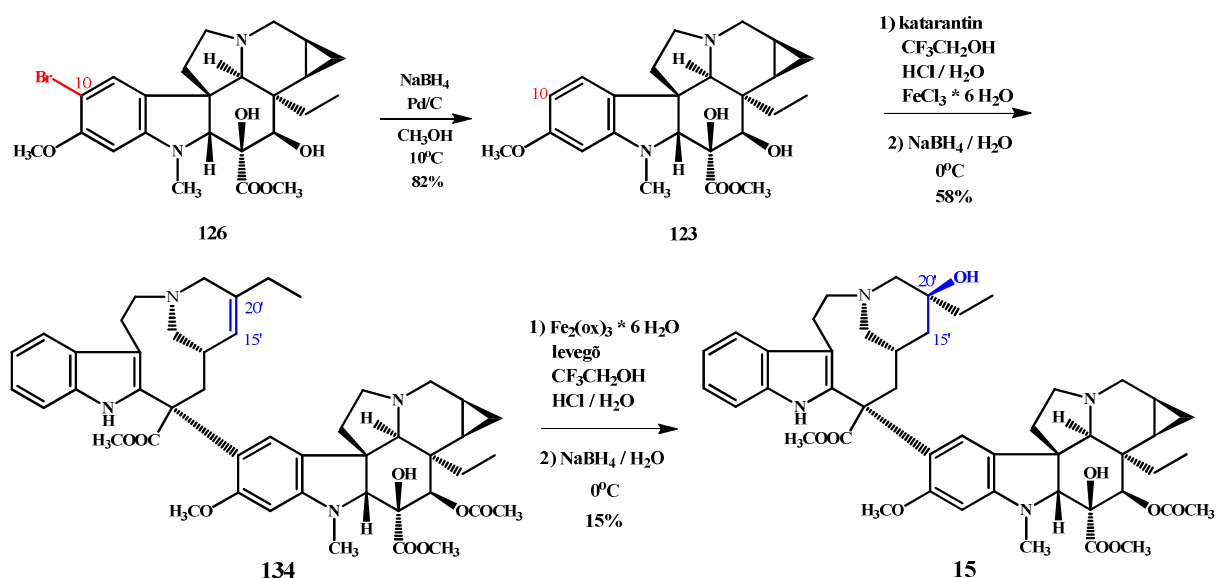
Következő célunk az volt, hogy a kapcsolt vegyületek triptofán részén található metoxikarbonil-csoport hidrolízisével karbonsavszármazékokhoz (9, 10, 131 és 132) jussunk. A reakciókat lítium-hidroxid-monohidráttal hajtottuk végre.



További céljaink között szerepelt a ciklopropanálás kiterjesztése a dimer *Vinca* alkaloidokra is, ezért célul tűztük ki a 14,15-ciklopropano-vinblasztin (**15**), -vinkrisztin (**16**), és származékaik, a 14,15-ciklopropano-vindezin (**17**) és -vinorelbin (**18**) előállítását.

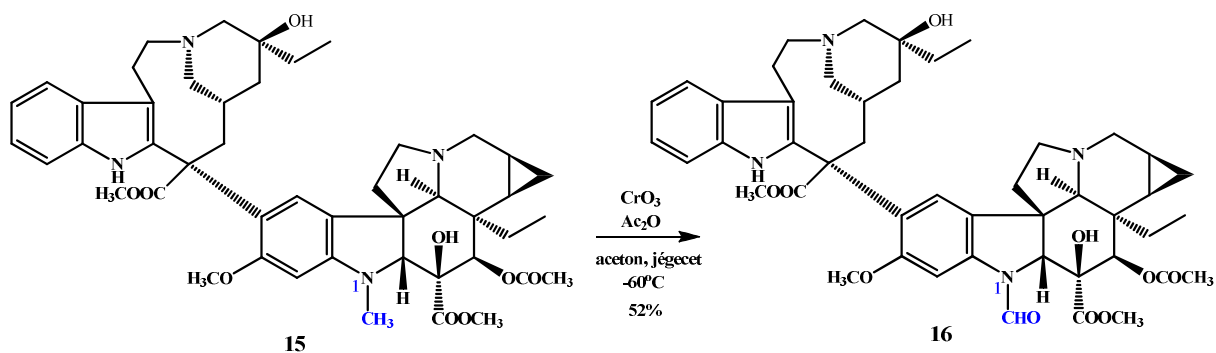


A vinblasztin ciklopropán-származékát (**15**) 10-brom-14,15-ciklopropanovindolinból (**126**) kiindulva állítottuk elő. Első lépésben nátrium-borohidrid és csontszénas palládium segítségével eltávolítottuk a 10-es helyzetből a brómatomot, majd a kapott 14,15-ciklopropanovindolint (**123**) katarantinnal (**3**) kapcsoltuk, és így jutottunk a 14,15-ciklopropano-anhidrovinblasztinhoz (**134**). Az utolsó lépés a ciklopropano-anhidrovinblasztin (**134**) oxidációja, amellyel sikeresen előállítottuk a célul kitűzött 14,15-ciklopropanovinblasztint (**15**).

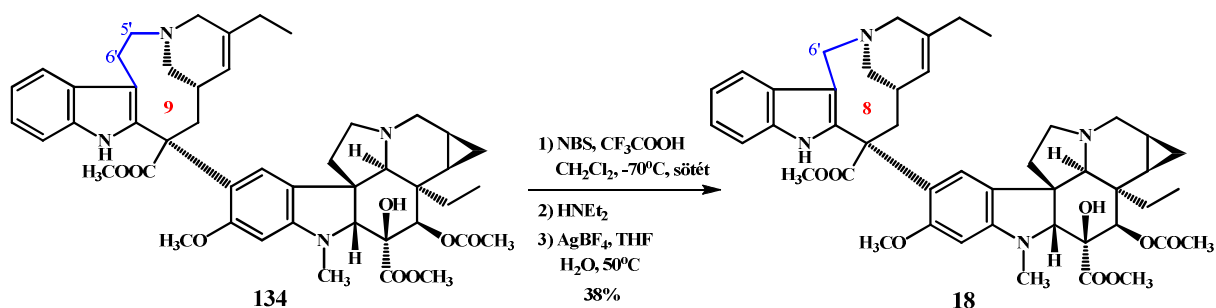


A vinkrisztin ciklopropán-származékát (**16**) a 14,15-ciklopropanovindolin (**15**) 1-es helyzetű nitrogénatomjához kötődő metilcsoport formilcsoporttá való oxidációjával állítottuk elő, a reakciót króm-trioxiddal hajtottuk végre.



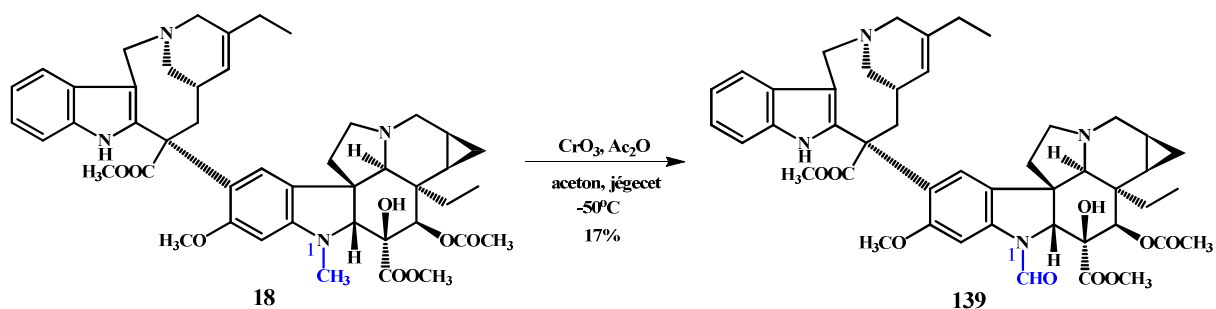


Következő célunk a vinorelbin ciklopropán-származékának (**18**) szintézise volt, amelyet a 14,15-ciklopropano-anhidrovinblasztinból (**134**) kiindulva állítottunk elő ezüst-tetrafluoroboráttal egy gyűrűszűkítési reakcióban.

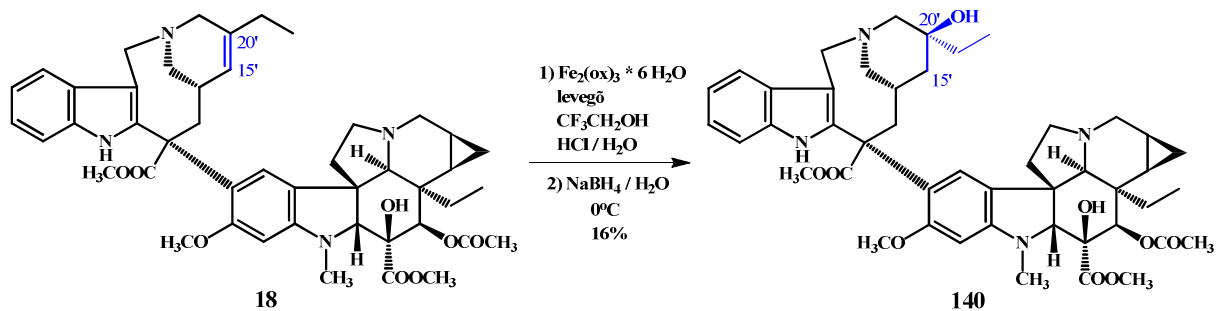


A 14,15-ciklopropanovinorelbin (**18**) előállítása lehetőséget nyújtott arra, hogy szintetizáljunk két másik ciklopropanovinorelbin-származékot, az 1-*N*-formil-14,15-ciklopropanovinorelbin (**139**) és az 5'-dezmetilén-vinblasztin ciklopropán-származékát (**140**).

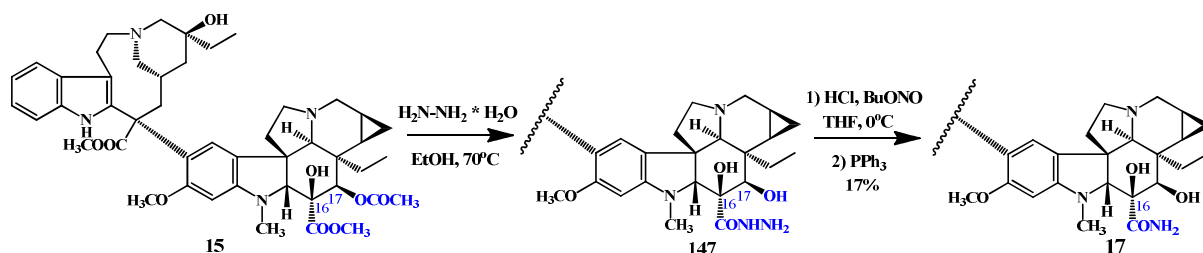
Az 1-*N*-formil-14,15-ciklopropanovinorelbin (**139**) króm-trioxiddal állítottuk elő ciklopropanovinorelbinből (**18**).



Az 5'-dezmetilén-14,15-ciklopropano-vinblasztint (**140**) a 15',20'-helyzetű kettőskötés oxidálásával szintetizáltuk a 14,15-ciklopropanovinorelbinből (**18**).

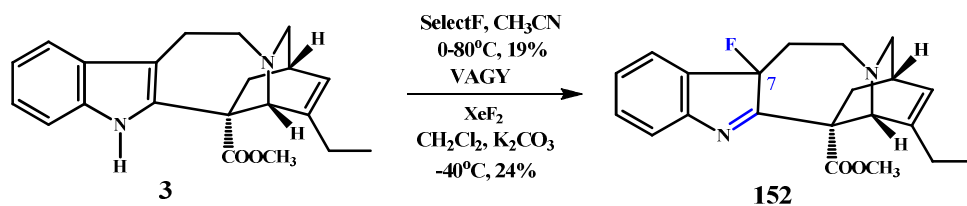


Ezután a vindezin ciklopropán-származékának (**17**) előállítására fektettünk hangsúlyt. 14,15-Ciklopropanovinblasztinból (**15**) indultunk ki, amelyet hidrazin-monohidráttal reagáltatva jutottunk a 14,15-ciklopropano-17-dezacetilvinblasztin 16-savhidrazid származékához (**147**). A következő lépés egy módosított Staudinger-reakció, amely során a **147** vegyületből a savazid-analagonon keresztül trifenilfoszfinnal előállítottuk a 14,15-ciklopropanovindezint (**17**). Ez egy friss eredmény, ezért a vindezin ciklopropán származékának (**17**) szintézisét még nem állt módunkban publikálni.

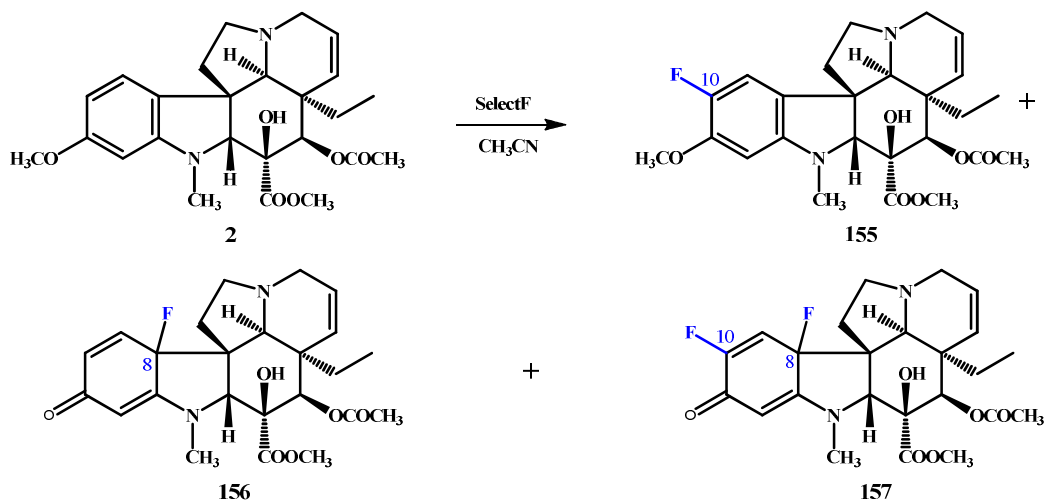


Következő célunk halogéntartalmú, ciklopropángyűrűt tartalmazó vindolin- és vinblasztinszármazékok előállítása volt. Elsősorban fluortartalmú analogonokat terveztünk szintetizálni, mivel a fluor hatására nő a molekula lipofilitása, amely biztosítja a jobb hatóanyagkötődést, valamint javítja a transzporttulajdonságokat. A következőekben leírtak még nincsenek publikálva.

Elsőként a katarantin (**3**) és a vinblasztin (**4**) fluorozását vizsgáltuk. A katarantin (**3**) xenon-difluoriddal vagy Selectfluorral való fluorozásakor a **152** keletkezését tapasztaltuk, amelyben a fluoratom a 7-es helyzetű hídfő szénatomhoz kapcsolódott. A vinblasztin (**4**) fluorozásakor nem kaptunk izolálható terméket.



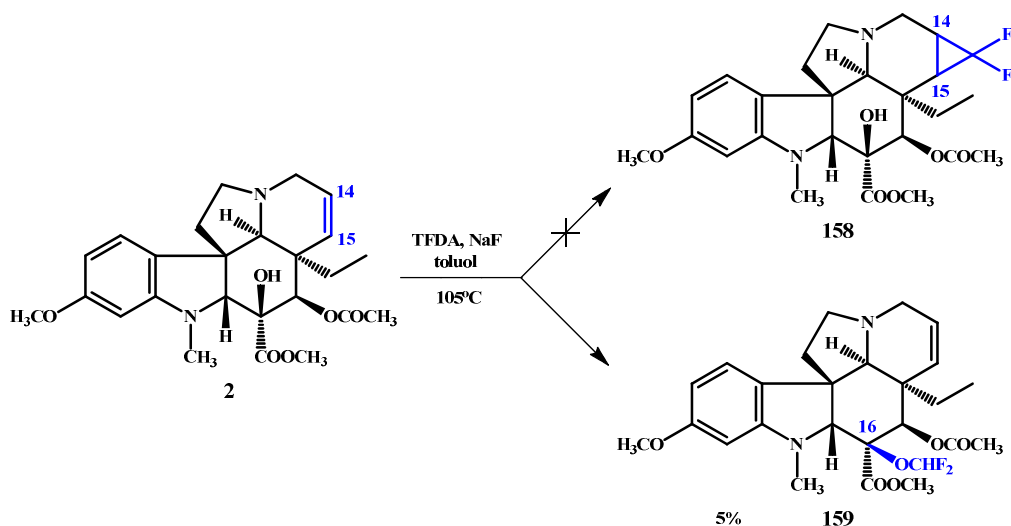
Ezután a vindolin (2) fluorozására fektettünk hangsúlyt. A Selectfluorral végrehajtott reakcióban három fluortartalmú termék (155, 156 és 157) keverékét kaptuk.



A fluorozást xenon-difluoriddal végrehajtva a 156 kinoidális szerkezetű vegyületet kaptuk, amelyben a fluoratom a 8-as helyzetű hídfő szénatomhoz kapcsolódott.

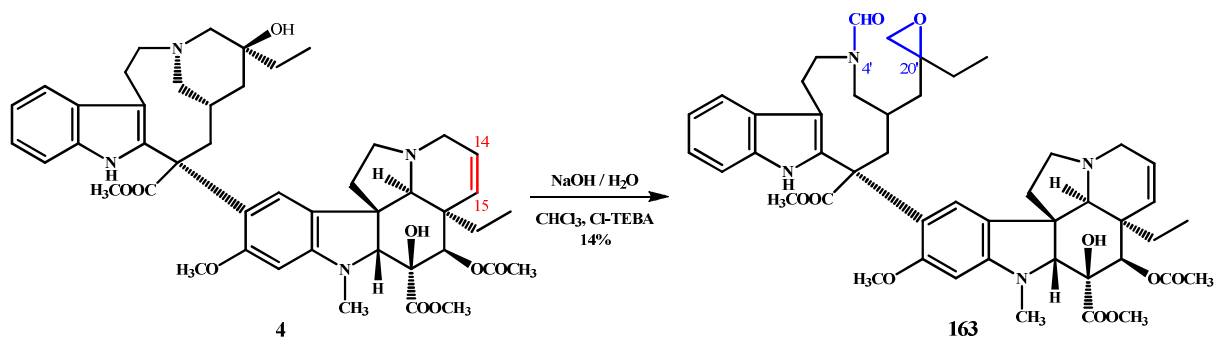
Végül felmerült a kérdés, hogyan változna a biológiai hatás, ha a vindolin 14,15-ös helyzetében ciklopropángyűrű helyett difluor (158)- és diklór-ciklopropángyűrűt (160) alakítanánk ki, ezért célul tűztük ki ezen két vegyület előállítását.

A difluor-ciklopropángyűrűt TFDA-val próbáltuk kialakítani, amely egy hatékony difluorkarbénező reagens, ám a várt termék (158) helyett egy 16-os helyzetben difluormetil-éter-csoportot tartalmazó vindolinszármazék (159) keletkezett.



Ezután a diklór-ciklopropángyűrű kiépítését vizsgáltuk. A klasszikus diklórkarbénezési reakciót (kloroform, nátrium-hidroxid, CITEBA) vindolinnal (2) elvégezve az irodalomban ismert 10-formilvindolin (161) keletkezett. A reakciót vinblasztinnal (4) végrehajtva sem

kaptunk diklór-ciklopropángyűrűt tartalmazó terméket, ehelyett a **163** vegyületet tudtuk izolálni, amelyben felnyílt a katarantin rész piperidingyűrűje, és egy oxirángyűrű alakult ki.



## 5. TÉZISEK

1. A galantamin diazometánnal palládium(II)-acetát jelenlétében történő reakciója nem a várt 7,8-ciklopropanogalantamint eredményezte, hanem a reakcióban az aromás gyűrűbe metilénsoport beékelődés történt, a termék a galantamin cikloheptatrién származéka lett. [1]
2. Dietil-cinkkel és dijódmétánnal Simmons-Smith-reakcióban ciklopropángyűrűt alakítottunk ki a 10-brómvindolin 14,15-ös helyzetű kettőskötésén, majd a 10-es helyzetű brómatom hidrogenolitikus reakcióban való eltávolításával szintetizáltuk a 14,15-ciklopropanovindolint, és a savhidrazid-származékon keresztül, az azidos kapcsolást alkalmazva előállítottuk L- és D-triptofánnal konjugált származékait. [3, 4, 5]
3. 14,15-Ciklopropanovindolin és katarantin kapcsolásával előállítottuk az anhidrovinblasztin 14,15-ciklopropán származékát, amelynek oxidációja a 14,15-ciklopropanovinblasztint eredményezte. [3, 5]
4. A 14,15-ciklopropanovinblasztin króm-trioxiddal végrehajtott oxidációjával szintetizáltuk a vinkrisztin 14,15-ciklopropán származékát. [3, 5]
5. A 14,15-ciklopropanoanhidrovinblasztin gyűrűszükülési reakciója a vinorelbin 14,15-ciklopropán származékához vezetett. [3, 6]
6. A vinorelbin 14,15-ciklopropán származékát króm-trioxiddal oxidálva előállítottuk az 1-*N*-formil-14,15-ciklopropanovinorelbint, amely egy vinkrisztinszármazék, és hidratálva pedig a nor-5'-14,15-ciklopropanovinblasztint, amely egy vinblasztinszármazék. [3, 6]
7. A vinblasztin 14,15-ciklopropán származékából hidrazin-monohidráttal savhidrazid-származékot szintetizáltunk, amelyből a savazid-analagonon keresztül, módosított Staudinger-reakcióban, trifenilfoszfínnal előállítottuk a 14,15-ciklopropanovindezint. [3]

## 6. ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉG

Az általunk előállított és biológiai vizsgálatra küldött vegyületek közül a ciklopropángyűrűvel kondenzált és triptofánmetilészterrel összekapcsolt vindolinszármazékok leukémia sejteken mutattak biztató daganatellenes aktivitást. A ciklopropángyűrűt tartalmazó dimer alkaloidok esetén a 14,15-ciklopropano-vinblasztin és –vinrisztin citosztatikus hatása kissé eltér a gyógyszerként forgalomban lévő vinblasztin és vinkrisztin hatásától, a vizsgált sejtvonalak többségén a ciklopropángyűrűt tartalmazó analogonok jobban gátolják a sejtosztódást, illetve pusztítják el a daganatos sejteket. A 14,15-ciklopropanovinblasztin leukémia, nem-kissejtes tüdőrák, vastagbélrák, melanóma és mellrák, míg a 14,15-ciklopropanovinkrisztin vastagbélrák, melanóma, petefészekrák és prosztatarák esetén mutat kiemelkedő daganatellenes hatást. A vinorelbinszármazékok közül a 14,15-ciklopropanovinorelbin rendelkezik a legjelentősebb hatással, nem-kissejtes tüdőrák, vastagbélrák, központi idegrendszeri rák, melanóma és mellrák esetén szignifikáns sejtpusztulást okoz. Az 1-*N*-formil-vinorelbin az egyik vastagbélrák sejtvonalon igen nagyfokú szelektivitást mutat. Miután ezen vegyületek szabadalmaztatásra kerültek, szerepük lehet egy későbbi gyógyszerre válás folyamatában, és a terápiás alkalmazásban.

## 7. KÖZLEMÉNYEK

### 7.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Keglevich P.**, Kovács P., Hazai L., Sánta Zs., Dubrovay Zs., Háda V., Szántay Cs. Jr., Kalaus Gy., Szántay Cs.: A new derivate of galanthamine: methylene insertion into the aromatic ring in place of cyclopropanation. *Heterocycles*, **2012**, *84* (2), 1171–1178. [IF: 1,077; I: 1 (1 független)]
2. **Keglevich P.**, Hazai L., Kalaus Gy., Szántay Cs.: Modifications on the Basic Skeletons of Vinblastine and Vincristine. *Molecules*, **2012**, *17*, 5893-5914. [IF: 2,428; I: 4 (3 független)]
3. Szántay Cs., Hazai L., Kalaus Gy., **Keglevich P.**: New bis-indole alkaloids as anticancer drugs. **2013** (magyar szabadalmi bejelentés, P1300349)

4. **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.: Synthesis and in vitro antitumor effect of new vindoline derivatives coupled with amino acid esters. *Heterocycles*, **2013**, 87 (11), 2299–2317. [IF: 1,077]
5. **Keglevich P.**, Hazai L., Dubrovay Zs., Dékány M., Ifj. Szántay Cs., Kalaus Gy., Szántay Cs.: Bisindole Alkaloids Condensed with a Cyclopropane Ring, Part 1. 14,15-Cyclopropano-vinblastine and -vincristine. *Heterocycles*, **2014**, 89 (3), 653-668. [IF: 1,077]
6. **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. Cyclopropano-vinorelbine and its derivatives. *Heterocycles*, **2014**, 90 (1), DOI: 10.3987/COM-14-S(K)20 (közlésre elfogadva) [IF: 1,077]

## 7.2. Egyéb közlemények

1. Makó A., Bakó P., Szöllősy Á., Bakó T., Peltz Cs., **Keglevich P.**: Synthesis of chiral pyridino-15-crown-5 type ligands containing  $\alpha$ -D-hexapyranoside unit and their application in asymmetric synthesis. *ARKIVOC*, **2009**, vii, 165-179. [IF: 1,057; I: 5 (4 független)]
2. Nyitrai G., Kékesi O., Pál I., **Keglevich P.**, Csíki Zs., Fügedi P., Simon Á., Fitos I., Németh K., Visy J., Tárkányi G., Kardos J.: Assessing toxicity of polyamidoamine dendrimers by neuronal signaling functions. *NANOTOXICOLOGY*, **2012**, 6 (6), 576-586. [IF: 7,844; I: 4 (2 független)]

## 7.3. Előadások

1. **Keglevich P.**, Hazai L., Kalaus Gy., Dubrovay Zs., Háda V., ifj. Szántay Cs., Szántay Cs.: Új vindolinszármazékok szintézise. MTA Alkaloidkémiai munkabizottság ülése, 2011. május 16-17., Balatonalmádi
2. **Keglevich P.**, Hazai L., Kalaus Gy., Dubrovay Zs., Háda V., ifj. Szántay Cs., Szántay Cs.: Új, ciklopropángyűrűt tartalmazó, vegyületek szintézise. MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai munkabizottság ülése, 2012. május 14-15., Balatonalmádi

3. **Keglevich P.**, Hazai L., Kalas Gy., Dubrovay Zs., Háda V., ifj. Szántay Cs., Szántay Cs.: Új, daganatellenes hatású, ciklopropángyűrűt tartalmazó vindolin- és vinblasztinszármazékok előállítására. Oláh György Doktori Iskola X. Konferenciája, 2013. február 7., Budapest
4. **Keglevich P.**, Hazai L., Kalas Gy., Dubrovay Zs., Háda V., ifj. Szántay Cs., Szántay Cs.: Új, daganatellenes hatású, ciklopropángyűrűt tartalmazó vindolin- és vinblasztinszármazékok előállítására. MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai munkabizottság ülése, 2013. május 13-14., Balatonalmádi
5. **Keglevich P.**, Hazai L., Kalas Gy., Dubrovay Zs., Dékány M., ifj. Szántay Cs., Szántay Cs.: Ciklopropángyűrűvel kondenzált daganatellenes hatású dimer alkaloidok szintézise. MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai munkabizottság ülése, 2014. május 12-13., Balatonalmádi