

# Indolvázás alkaloidok és rokon szerkezetű mesterséges vegyületek előállítása

Doktori értekezés

**Pollák Patrik**

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola  
Gyógyszertudományok és Egészségügyi Technológiák Tagozat



Témavezetők:

Dr. Volk Balázs, D.Sc

Dr. Milen Mátyás, Ph.D

Hivatalos bírálók:

Dr. Mátravölgyi Béla, Ph.D

Dr. Krajsovszky Gábor, Ph.D

Komplex vizsga bizottság elnöke: Dr. Zelkó Romána, D.Sc

Komplex vizsga bizottság tagjai: Dr. Órfi László, Ph.D

Dr. Gáti Tamás, Ph.D

Budapest

2026

## 1. BEVEZETÉS

Az indolvázias alkaloidok számos természetes eredetű biológiailag aktív vegyület alapját képezik, ezért kiemelt jelentőségűek a gyógyszerkutatásban. A heteroaromás gyűrűk, különösen az oxazol- és tiazol-szubsztituensek, kapcsolása az indolvázhoz jelentősen módosíthatja a biológiai hatást, így új, ígéretes hatóanyag-jelöltek előállítását teszi lehetővé.

A doktori munka célja új indolalapú vegyületek, valamint természetes alkaloidok, köztük a bacillamidok, ortoszkuticellinek és  $\beta$ -karbolinszármazékok szintézisének kidolgozása és szerkezetvizsgálata volt. A kutatás során szerkezet–hatás összefüggések feltárása, valamint enantioszelektív és zöldkémiai elveknek megfelelő szintetikus módszerek fejlesztése valósult meg.

A munka egyik fő eredménye az 1-szubsztituált  $\beta$ -karbolinok első folyamatos áramlásos kémiai szintézisének megvalósítása volt, amely gyors, reprodukálható és környezetbarát alternatívát kínál a hagyományos eljárásokhoz képest.

## 2. CÉLKITŰZÉS

A doktori kutatás célja az indolvázra épülő, biológiai aktivitással rendelkező heterociklusos vegyületek előállítási módszereinek fejlesztése és vizsgálata volt. Ennek keretében az alábbi fő célkitűzések kerültek megfogalmazásra:

- 1) Új oxazolil- és tiazolil-indol származékok előállítása, valamint szerkezet-hatás összefüggéseik vizsgálata.
- 2) Természetes eredetű alkaloidok (bacillamidok, ortoszcuticellinek, brevikarin, brevikollin) totálszintézisének kidolgozása és sztereokémiai azonosítása.
- 3) 1-Szubsztituált  $\beta$ -karbolinok szintézisének megvalósítása többkomponensű reakciókkal és folyamatos áramlásos kémiai rendszerekben.
- 4) A kulcsreakciók mechanizmusának elméleti vizsgálata kvantumkémiai (DFT) számításokkal.

## 3. MÓDSZEREK

A kutatás során klasszikus és modern szerves kémiai módszereket alkalmaztam új indolváz heterociklusos vegyületek előállítására. Az oxazolil- és tiazolilindol-származékok kondenzációs és gyűrűzárési reakciókkal, míg a természetes eredetű alkaloidok (bacillamidok,

ortoszkuticellinek, brevikarin, brevikollin) több lépésben, szükség esetén aszimmetrikus reakciók alkalmazásával készültek.

A vegyületek szerkezetét NMR-, MS-, IR-spektroszkópiával és röntgendiffrakcióval azonosítottam. Az 1-szubsztituált  $\beta$ -karbolinok előállítására többkomponensű és folyamatos áramlásos kémiai módszereket fejlesztettem, a reakciók optimalizálása a zöldkémiai elvek szerint történt. A kulcsreakciók mechanizmusát kvantumkémiai számításokkal vizsgáltam, amelyek a kísérleti eredmények értelmezését támogatták.

## **4. EREDMÉNYEK**

**4.1 Új oxazolil- és tiazolilindol-származékokat állítottam elő,** és meghatároztam azok szerkezet-hatás összefüggéseit humán leukémiás (HL-60) és glioma (C6) sejtvonalakon. Kimutattam, hogy a tiazol és karbotioamid szubsztituensek növelik az antiproliferatív aktivitást és szelektivitást, ami új irányt jelenthet az indolvázis heterociklusok biológiai optimalizálásában.

**4.2 Megvalósítottam a bacillamid B–D alkaloidok és analogonjaik első enantioszelektív totálszintézisét.** A vegyületek konfigurációját röntgendiffrakciós

szerkezetvizsgálattal egyértelműen meghatároztam. A munkám során először sikerült kristályszerkezeti adatot szolgáltatni a bacillamid D és enantiomerje esetében, ezáltal tisztázva a korábbi irodalmi ellentmondásokat az abszolút konfigurációkkal kapcsolatban.

**4.3 Új szintetikus útvonalakat dolgoztam ki ortoszcuticellinek, brevikarin és brevikollin alkaloidok előállítására,** amelyek rövidebbek és hatékonyabbak a korábbi irodalmi módszereknél. A reakciók során több környezetbarát, zöldkémiai szempontból előnyös módosítást vezettem be, csökkentve a veszélyes reagensek és oldószerek használatát.

**4.4 Többkomponensű reakción alapuló módszert dolgoztam ki 1-szubsztituált  $\beta$ -karbolinok előállítására,** amely lehetővé tette vegyületkönyvtárak gyors és hatékony szintézisét. Az eljárás révén sikerült új  $\beta$ -karbolinszármazékokat létrehozni, amelyek szerkezete és biológiai aktivitása eddig nem volt ismert.

**4.5 Elsőként dolgoztam ki folyamatos áramlásos kémiai eljárást 1-szubsztituált 3,4-dihidro- $\beta$ -karbolinok szintézisére.** A kétlépcsős reakciót egyetlen fűtött átfolyásos reaktorban valósítottam meg 200 °C-on és 20 bar nyomáson. A folyamat jelentősen lerövidítette a

reakcióidőt és egyszerű, általában kromatográfia nélküli feldolgozást tett lehetővé.

**4.6 Kvantumkémiail számításokkal vizsgáltam a Robinson–Gabriel- és Bischler–Napieralski-reakciók mechanizmusát,** amelyek rávilágítottak a reakciók közötti energetikai különbségekre és szerkezeti tényezőkre. Az elméleti eredmények magyarázatot adnak a kísérletileg megfigyelt reaktivitási trendekre és termékszelektivitásra.

## 5. KÖVETKEZTETÉSEK

A kutatás során kidolgozott szintetikus eljárások és módszertani fejlesztések hozzájárultak az indolvázis heterociklusos rendszerek kémiájának és reaktivitásának mélyebb megértéséhez. Az új oxazolil- és tiazolilindol-származékok előállítása és biológiai vizsgálata igazolta, hogy a heteroaromás szubsztituensek finom szerkezeti módosítása jelentősen befolyásolja az antiproliferatív aktivitást, ezáltal irányt mutathat további gyógyszerfejlesztési kutatásokhoz.

A természetes eredetű alkaloidok – különösen a bacillamidok és  $\beta$ -karbolinszármazékok – szintézise és sztereokémiai vizsgálata új kísérleti adatokat szolgáltatott e vegyületcsoportokról. A kidolgozott többkomponensű és

folyamatos áramlásos kémiai eljárások bizonyították, hogy a klasszikus szintetikus reakciók modernizálhatók, így rövidebb, reprodukálhatóbb és környezetkímélőbb folyamatok valósíthatók meg.

A  $\beta$ -karbolinok folyamatos áramlásos kémiai előállítása megmutatta, hogy nagy hőmérsékleten és nyomáson is biztonságosan működtethető, zárt rendszerben is hatékony gyűrűzárás valósítható meg.

A kvantumkémiai vizsgálatok kiegészítették a kísérleti eredményeket azáltal, hogy magyarázatot adtak a kulcsreakciók energetikai különbségeire.

Összességében a disszertáció eredményei nemcsak új vegyületeket és reakciókat ismertetnek, hanem olyan szintetikus szemléletet is képviselnek, amely a fenntarthatóság, a hatékonyság és a tudatos reakciótervezés elveit egyaránt ötvözi a modern gyógyszerkutatás igényeivel.

## 6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### Disszertációhoz kapcsolódó publikációk:

1.

Pollák, P., Garádi, Z., Volk, B., Dancsó, A., Simig, G., & Milen, M. (2025). Studies on the total syntheses of  $\beta$ -carboline alkaloids orthoscuticellines A and B. *Natural Product Research*, 39(13), 3677-3685.

<https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2306600>

**IF: 2.2; Q2**

2.

Pollák, P., Szele, B., Varga, M., Paszternák, A., Varga, K., Dancsó, A., Simig, G., Volk, B., Tábi, T., & Milen, M. (2025). Synthesis and Structure–Activity Relationship Studies of Novel Oxazolyl- and Thiazolyl-Indoles and their Intermediates as Selective Antiproliferative Agents Against HL-60 Leukemia and C6 Glioma Cell Lines. *ChemMedChem*, 20(15), e202500030.

<https://doi.org/10.1002/cmdc.202500030>

**IF: 3.4; Q1**

3.

Pollák, P., Milen, M., Volk, B., & Ábrányi-Balogh, P. (2025). Comparative Computational Study on the

Robinson–Gabriel Synthesis and Bischler–Napieralski Reaction: Density Functional Theory Investigation of T3P-Mediated Ring Closure. *European Journal of Organic Chemistry*, 28(21), e202400679.

<https://doi.org/10.1002/ejoc.202400679>

**IF: 2.7; Q2**

4.

Batizi, B., Pollák, P., Dancsó, A., Keglevich, P., Simig, G., Volk, B., & Milen, M. (2025). Studies on the syntheses of  $\beta$ -carboline alkaloids brevicarine and brevicolline. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 21(1), 955-963.

<https://doi.org/10.3762/bjoc.21.79>

**IF: 2.2; Q2**

5.

Batizi, B., Pollák, P., Horváth, S., Karaghiosoff, K., Simig, G., Németh, G., Volk, B., & Milen, M. (2025). Synthesis of Bacillamide B–D and Neobacillamide A Alkaloids, and Their Antipodes: Unambiguous Assignment of Absolute Configurations and Direction of Optical Rotations. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 14(12), e70255.

<https://doi.org/10.1002/ajoc.70255>

**IF: 2.7; Q2**

**Disszertációhoz nem kapcsolódó, egyéb publikációk:**

6.

Gábor, D., Pollák, P., Volk, B., Dancsó, A., Simig, G., & Milen, M. (2023). Catalyst-and Solvent-Free Room Temperature Synthesis of  $\alpha$ -Aminophosphonates: Green Accomplishment of the Kabachnik–Fields Reaction. *ChemistrySelect*, 8(26), e202301460.

<https://doi.org/10.1002/slct.202301460>

**IF: 2.1; Q2**

7.

Milen, M., John, T. M., Pollák, P., & Keglevich, G. (2025). The Direct use of Metallic Ore Minerals as Catalysts in Organic Syntheses. *Current Organic Chemistry*, 29(2), 97-107.

<https://doi.org/10.2174/011385272832724624082106153>

5

**IF: 2.1; Q3**

8.

Milen, M., & Pollák, P. (2025, in press) A Biginelli-reakció és reprodukálhatóságának vizsgálata. *Magyar Kémiai Folyóirat*.

9.

Pollák, P., Barótfi, S., Csóka, I., & Budai-Szűcs, M. (2025). A mesterséges intelligencia szerepe a korai fázisú onkológiai klinikai vizsgálatok tervezésében és megvalósíthatóságában [The role of artificial intelligence in the design and feasibility of early-phase oncology clinical trials]. *Orvosi Hetilap*, 166(47), 1857-1868.

<https://doi.org/10.1556/650.2025.33420>

**IF: 0.9; Q4**

10.

Milen, M., Pollák, P., & Volk, B. (2026) Propylphosphonic Anhydride (T3P<sup>®</sup>)-Mediated Multicomponent Reactions. *Tetrahedron*, 194, 135157.

<https://doi.org/10.1016/j.tet.2026.135157>

**IF: 2.2; Q3**