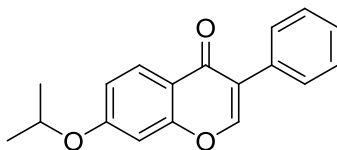


## Zárójelentés az OTKA K81701 számú pályázat keretében végzett munkáról

A kutatási pályázat munkatervében célkitűzéseinket négy pontban fogalmaztuk meg. A 2010.02.01.-2014.06.30. között végezett kutatásaink eredményét az alábbiakban e pontok szerint ismertetjük.

### 1) *Potenciálisan csontritkulás ellenes Ipriflavon származékok szintézise*

A 7-izopropiloxi-izoflavon, az Ipriflavon (**1**) előállítására 1970-ben a Chinoi Gyógyszergyárral folytatott együttműködés keretében nyertünk szabadalmi oltalmat [1].

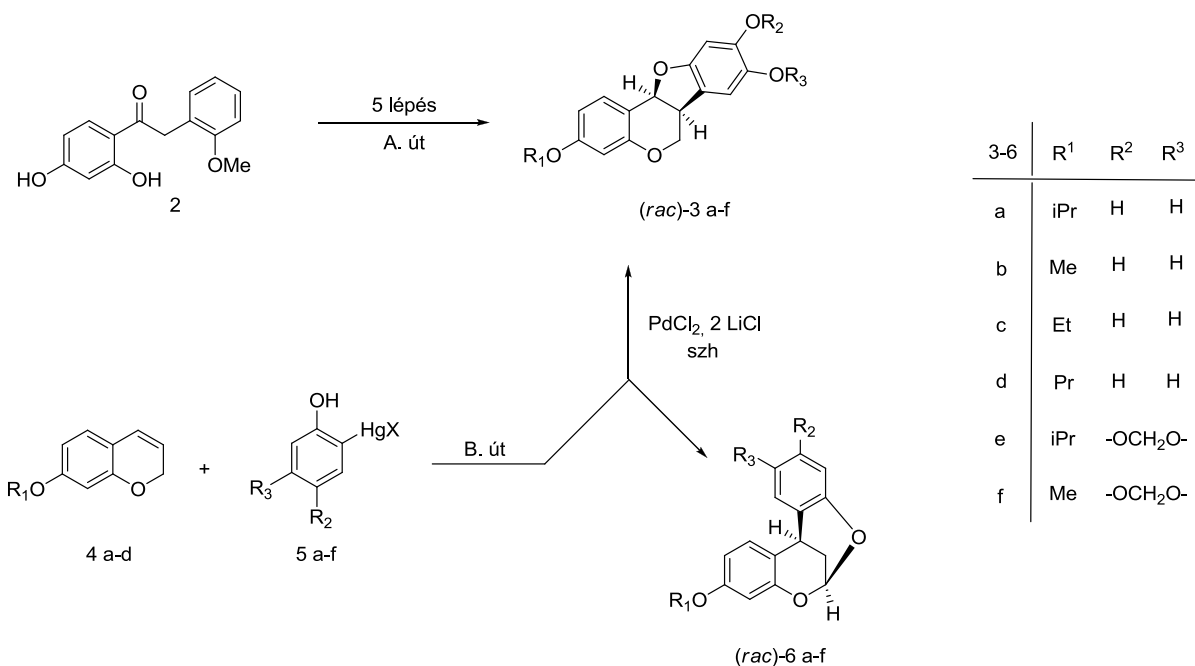


Ipriflavon (**1**)

E vegyület, mint az első szájon át is szedhető csontritkulás elleni szer *Osteochin*<sup>®</sup> néven került hazánkban a gyógyászatba és a gyár privatizációját követően az új tulajdonos, a Sanofi az időközben generikumká vált készítményt kivonta a piacról. A szer csontritkulás elleni hatása Yamazaki és Konoshita vizsgálatai szerint abban áll, hogy fokozza az ösztrogénstimulálta kalcitonin termelését a csontszövetben [2]. Jól ismert az is, hogy a szója, melynek fő komponensei az izoflavonoidok, fokozott fogyasztása is elősegíti a kalcium transzportját a csontszövetbe. Kézenfekvőnek látszott ezért megvizsgálni, hogy az izoflavonoidok családjába tartozó pterokarpánok az 7-izopropiloxi-izoflavonhoz (**1**) hasonlóan hatásos vegyületek-e?

#### a) *Pterokarpánszármazékok racem formában történő előállítása*

A rac.-3-izopropiloxi-pterokárpánt (**3a**) és a rokon vegyületeit (**3b-d**) két úton állítottuk elő. Egyrészt a 2,4-dihidroxifenil-2'-metoxibenzilketonból (**2**) (A-út), másrészt a 7-alkiloxi-2H-kroménból (**4a-d**) Heck-féle oxiarilezéssel (B-út). Ez utóbbi úton jutottunk 3-izopropiloxi- és a 3-metoxi-8.9-metiléndioxiptreokarpánokhoz (**3e,f**) is. E vegyületek csontritkulás elleni hatásának vizsgálata nemzetközi együttműködés keretében jelenleg folyamatban van [3]. Az eddigi eredmények reménykeltőek.

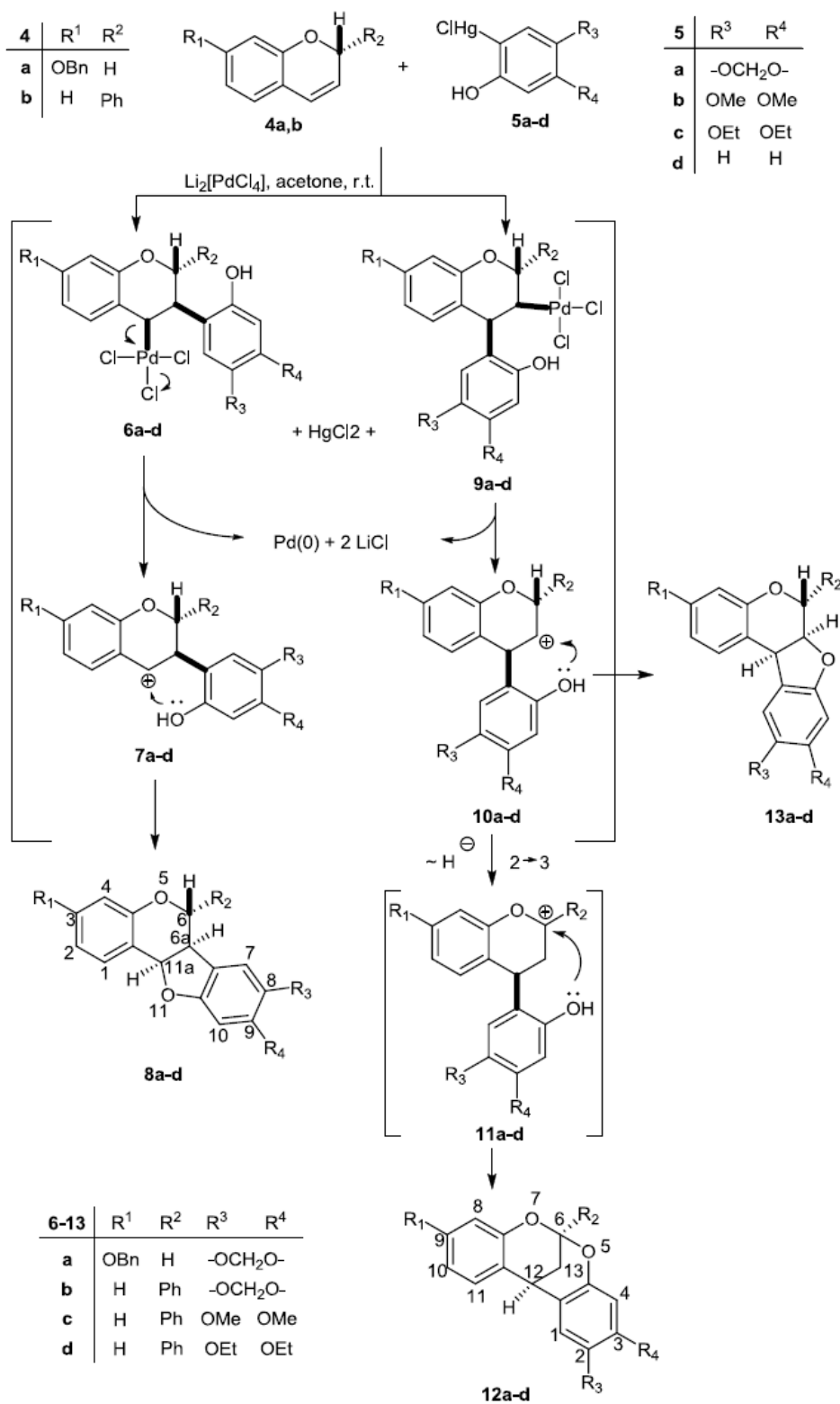


A Heck-féle szintézis alkalmazása során a reakció mechanizmusára vonatkozóan értékes megfigyeléseket tettünk. Azt találtuk ugyanis, hogy a 2*H*-kroménszármazékokra történő 2-klórmerkuri-fenolszármazékok *syn*-addíciója – ellentétben az irodalomban közöltekkel (4) – nem regioszelektív és a 2,3-dihidrofurángyűrű kialakulása (**4a,b** + **5a-d** → **8a-d**), valamint az áthidalt szerkezetű 1,3-dioxacinszármazékok (**4a,b** + **5a-d** → **12a-d**) keletkezése feltételezésünk szerint a 3. oldalon feltüntetett karbokation típusú intermediereken (**7a-d**, ill. **10a-d**) keresztül játszódnak le (lásd 3. oldal).

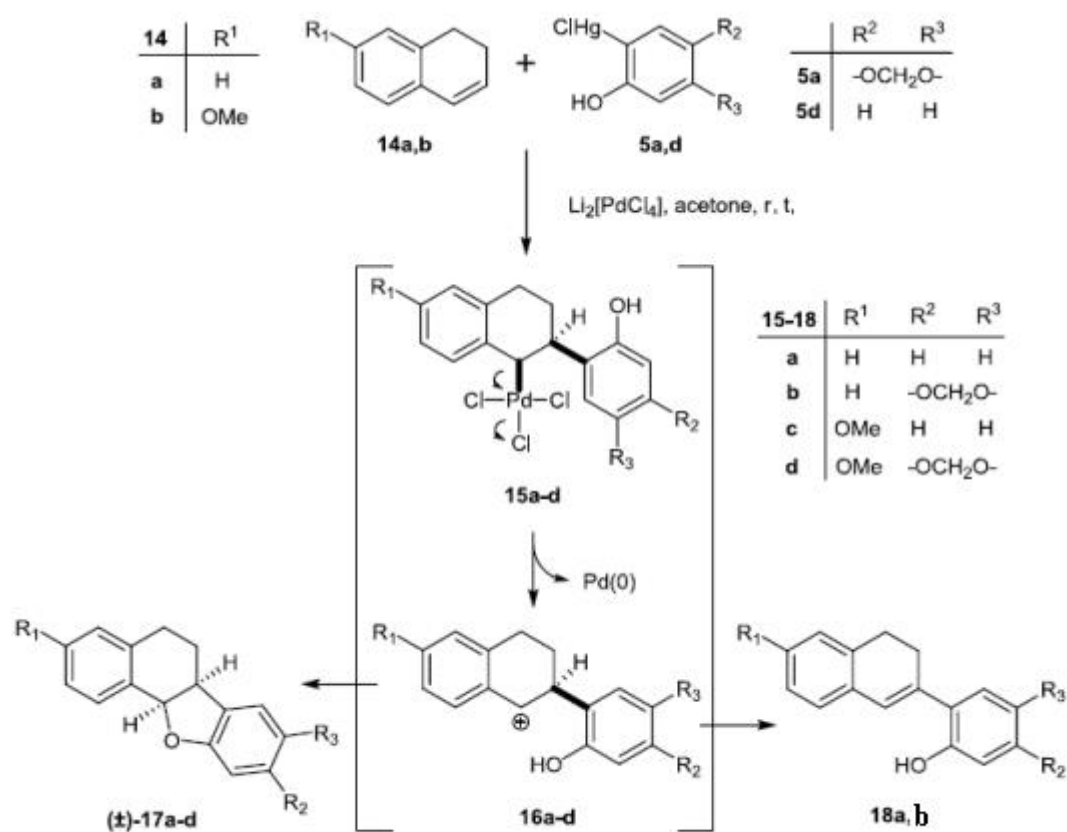
A karbokation intermedier keletkezését a *rac*-2-fenil-2*H*-kroménnek (**4b**) és a **5a-d** 2-klórmerkuri-fenol származékokkal történt Heck-féle oxiarilizési reakciója során kapott termékarány változása egyértelműen igazolta. A 7-benziloxi-2*H*-kroménből (**4a**) az **5a** 2-klórmerkuri-fenollal ekvimoláris Pd(II)klorid és két molekvivalens mennyiségű lítium-klorid jelenlétében acetonban szobahőmérsékleten 3 óra után **8a:12a** = 7:1 termékarány mellett 3%-os hozammal a regioizomer pterokárpászármazék (**13a**) is keletkezett.

Hasonló körülmények között a *rac*-2-fenil-2*H*-kroménnel (**4b**) végzett kapcsolások során a termékarány szignifikánsan változott (**8b:12b** = 4:1; **8c:12c** = 2.4:1; **8d:12d** = 1:1.1) jelezvén, hogy a **10b-d** karbokationok fél-életideje már olyan rövid volt, hogy a **13b-d** regioizomerek egyáltalán nem keletkeznek, hanem azok hidridvándorlással gyorsan a fenilcsoport (R<sup>1</sup>) által stabilizált megfelelő karbokationokká (**11b-d**) alakultak át, melyekből a fenolos hidroxilcsoport támadásával diasztereoselektív módon a megfelelő **12b-d** 1,3-dioxacinszármazékok keletkeztek. Az 1,3-dioxacinszármazékok keletkezését az is

elősegítette, hogy a 4,5-dialkoxi-2-kloromercuriofenolok (**5b,d**) hidroxilcsoportjának nukleofilitását az alkoxicsoportok, OMe < OEt sorrendben fokozták.



Karbokation intermedier keletkezését igazolták az 1,2-dihidronaftalinszármazékokkal (**14a,b**) végzett kapcsolási kísérleteink is.

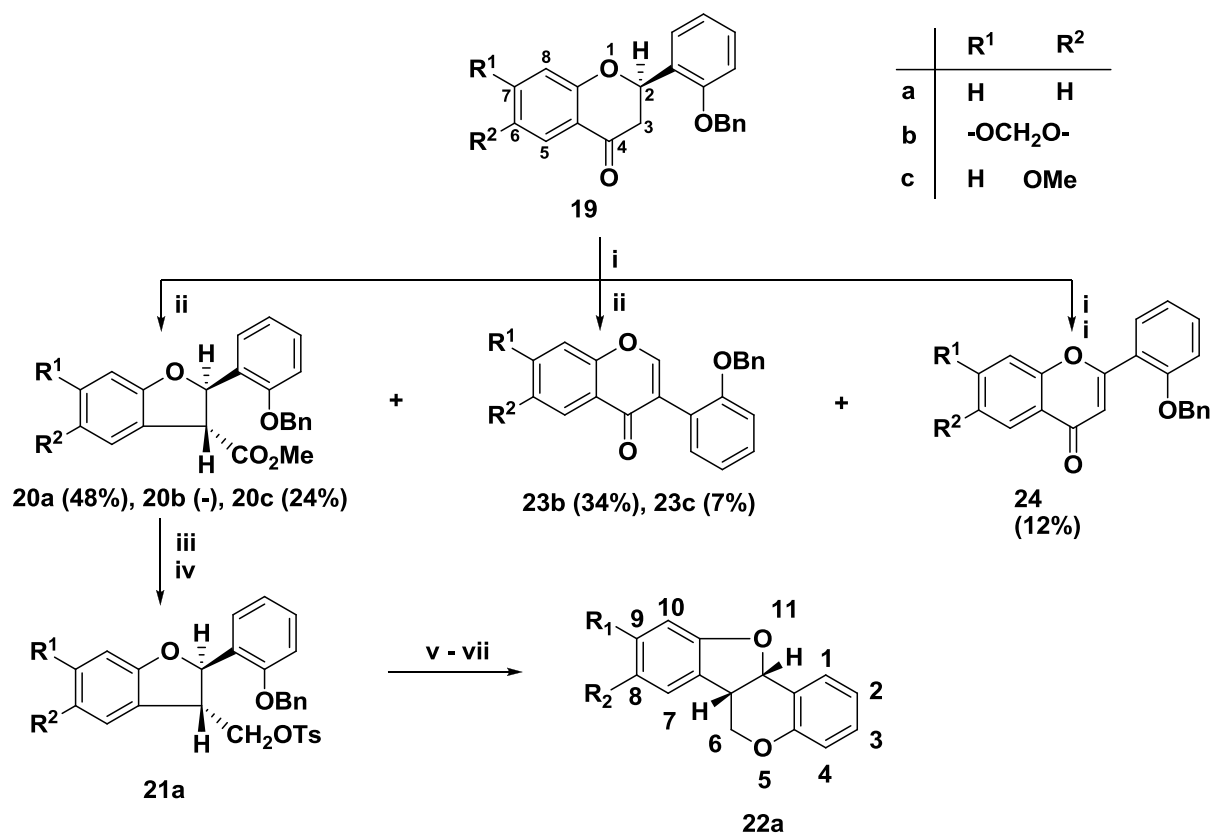


A **14a** 1,2-dihidronaftalinnak a 2-klóromerkurifenollal (**5d**) végzett reakciójában a rac.-**17a** 5-karbapterokarpán (O-5 = CH<sub>2</sub>, 14%) mellett kis mennyiségben (3%) β-eliminációval a 3-(2-hidroxifenil)-1,2-dihidronaftalin (**18a**) is keletkezett. Ha pedig az elektronban gazdagabb **5a** 2-klóromerkurifenolt használtuk az **5d** helyett, akkor a rac.-**17b** termelése jelentősen megnőtt (13% → 29%) és a **18c** mellékterméket már nem keletkezett. Hasonló átalakulás tapasztaltunk a **14b** 1,2-dihidronaftalinszármazék esetében is.

b) *Kísérletek a pterokarpánszármazékok optikailag tiszta formában történő előállítására*

2003-ban közöltük, hogy (+)-2*R*-2'-benziloxiflavanon [(+)-**19a**] tallium(III)nitráttal (TTN x 3H<sub>2</sub>O) trimetilortoformiátban (TMOF) katalitikus mennyiségű 70%-os perklórsav jelenétében 7-lépésben 48%-os termeléssel az alábbi ábrán vázolt úton a (+)-(6*aS*,11*aS*)-pterokarpánná [(+)-**22a**] alakítható át [5].

Meglepő módon az A-gyűrűben elektronküldő csoportot (R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup> = -OCH<sub>2</sub>O- vagy R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe) tartalmazó 2'-benziloxiflavanon származékokból (**19b,c**) hasonló körülmények között a **19b**-ből 34%-os termeléssel kizárólag a megfelelő izoflavont (**23b**), **19c**-ből pedig a gyűrűszűkülés mellett a flavont és az izoflavont [**19c** → **20c** (24%) + **24c** (12%) + **23c** (7%)] kaptuk meg.



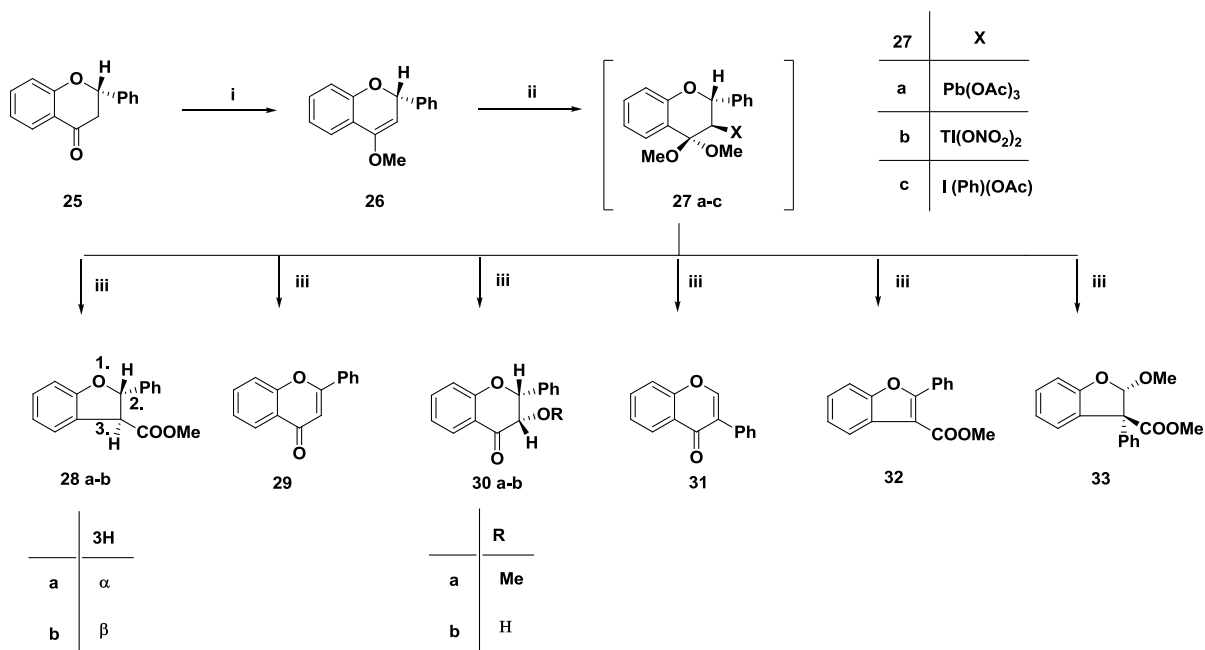
(i) TTN.3H<sub>2</sub>O, TMOF, HClO<sub>4</sub>, r.t.; (ii) H<sub>2</sub>O/H<sup>+</sup>; (iii) LAH, Et<sub>2</sub>O, r.t.; (iv) TsCl, py., r.t.; (v) H<sub>2</sub>/Pd, MeOH; (vi) NaOMe, MeOH; (vii) PTS, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>

E váratlan eredmények tisztázása érdekében megismételtük Kapoor és mtsai [6], Khanna [7], valamint Prakash és Tanwar [8] által leírt körülmények között a rac.-flavanon [(±)-**25**] A) TTN-al, B) ólom(IV)acetáttal (LTA) és C) feniljodozónium-diacetáttal (PIDA) kiváltott gyűrűszűkülési reakcióját és az átalakulásokat HPLC-vel követtük.

A reakciók feldolgozását követően az alapvonal elválasztású HPLC kromatogramokban az irodalomban már leírt anyagokat [rac.-**28a** és -**30a,b**, **29**, **31**] azonosítottuk és mellettük két új anyagot (**32**, rac.-**33**) is elkülönítettünk, melyek szerkezetét kémiai korrelációval és <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C spektroszkópiával igazoltuk, valamint a komponensek %-os részesedését pedig meghatároztuk.

Az így nyert adatok alapján megállapítottuk, hogy az alábbi séma szerinti átalakítás során:

a) a rac.-**25**-ből szobahőmérsékleten 15 perc alatt a **26** enoléter keletkezett, amely az oxidálószerrel (TTN, LTA, PIDA) függő gyorsággal csaknem teljes mértékben átalakult. Az A módszer esetén a termékeloszlás: **25** (2%), **28a** (76%), **28b** (-%), **29** (3%), **30a** (<1%), **30b** (1%), **31** (9%), **32** (3%), **33** (<1%) volt. Megjegyzendő, hogy 30 perc után a **28a** mennyisége jelentősen lecsökkent (45%), ami arra utalt, hogy **28a** észter oxidatív behatásra átalakult.



**A:** (i) TMOF, 70%-os HClO<sub>4</sub>, r.t. 15 perc; (ii) TTN.3H<sub>2</sub>O, 15 perc; (iii) H<sub>2</sub>O/H<sup>+</sup>;

**B:** (i) TMOF, kat. cc.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, r.t. 15 perc; (ii) LTA, 1 óra; (iii) H<sub>2</sub>O/H<sup>+</sup>;

**C:** (i) TMOF, 70%-os HClO<sub>4</sub>, r.t. 15 perc; (ii) PIDA, 2 óra; (iii) H<sub>2</sub>O/H<sup>+</sup>

**B:** Termékeloszlás az **A** módszernél megadott sorrendben: 1%, 33%, -, 11%, 1%, 18%, 23%, 1% és <1%.

**C:** Termékeloszlás: 4%, 66%, -, 10%, 1%, <1%, 2%, 2% és <1%.

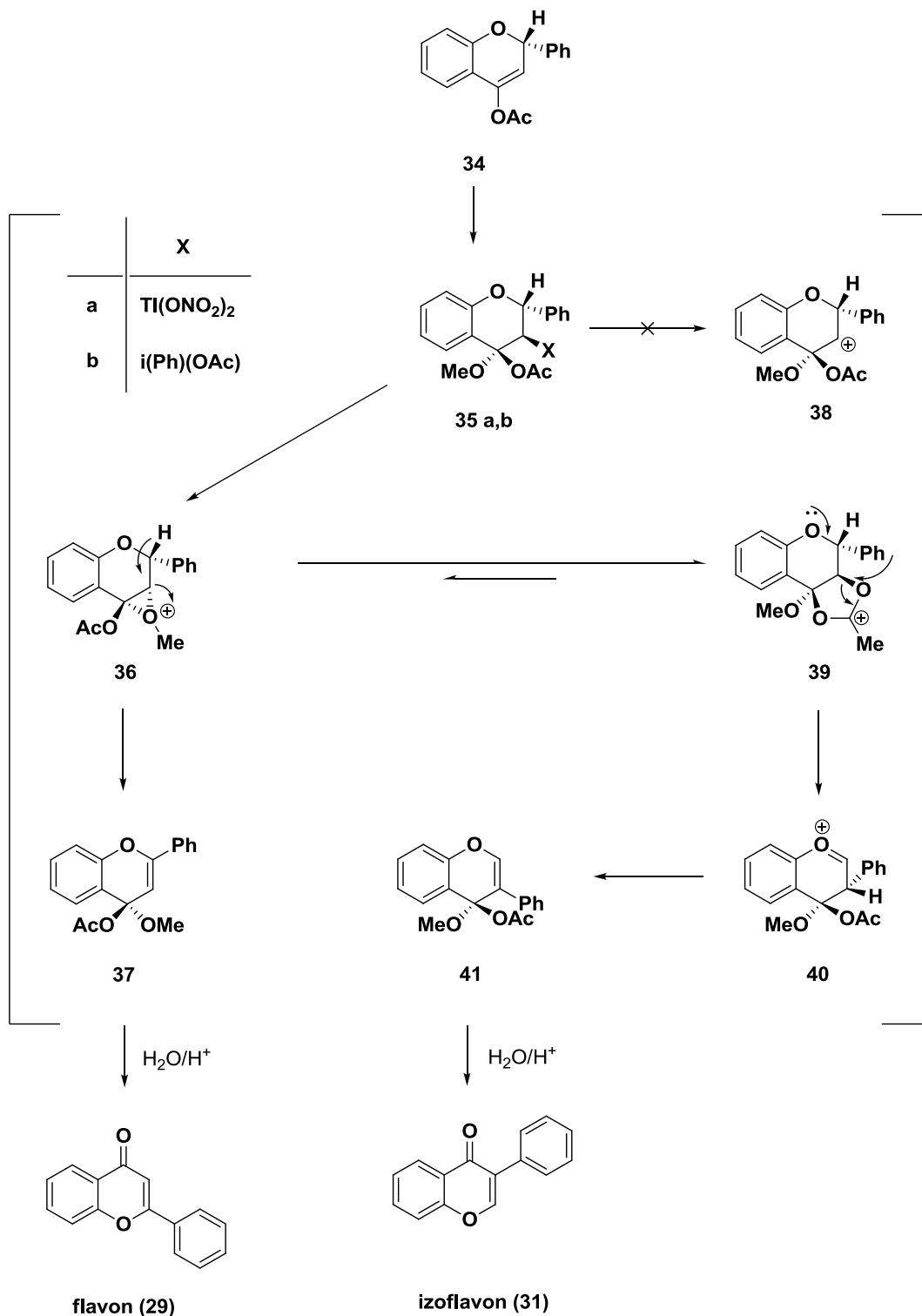
b) a gyűrűszükülés a körülményektől függően eltérő termeléssel (76-33%) játszódtott le, de mindig sztereospecifikus folyamat volt, azaz – Khaana állításával ellenkezőleg [6] – kizárólag a metil-2S\*,3S\*-2,3-dihidro-2-fenilbenzo[b]furan-3-karboxilát keletkezett.

c) a kívánt tereméket [(±)-**28a**] mind a három esetben számos, közel azonos polaritású melléktermékek (**29**, **30a,b**, **31**, **32**, **33**) szennyezték, melyek keletkezésének útját értelmeztük.

d) minthogy a rac.-**28a** tiszta formában történő izolálása többszöri oszlopkromatográfiás tisztítást igényelt és ez különösen nagy (kb. 20-30%) anyagvesztéssel járt, így e szintézis út figyelembe véve **19b,c** átalakítását is, alkalmatlannak bizonyult a fent említett pterokarpánok optikai antipódjainak farmakológiai vizsgálatok (min. 100mg mintánként) céljára történő előállítására.

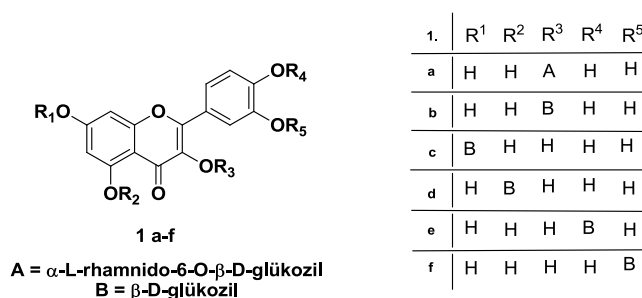
e) a fentiek alapján kézenfekvőnek látszott, hogy a rac.-flavanonból [(±)-**25**] könnyen nyerhető enolacetátjának [(±)-**34**] viselkedését is TTN vagy PIDA TMOF-ben, illetve jégcetben végzett oxidáció során megvizsgáljuk. A szobahőmérsékleten TMOF-ben kat. mennyiségű HClO<sub>4</sub> jelenlétében végzett átalakításokat HPLC-vel követve, megállapítottuk, hogy a rac.-flavanon (**25**) enol-metilétere (**26**) esetében tapasztalt gyűrűszükülés teljes mértékben visszaszorult és mindkét reagenssel jó termeléssel izoflavon (**31**) (TTN: 79%,

PIDA: 81%) keletkezett. Jégecetben pedig a flavon (**29**) (TTN: 82%, PIDA: 79%) volt a főtermék. Kvantum kémiai számításokkal (HF és DFT) alátámasztottuk a feltételezett szomszédcsoport részvétellel lelátásdó reakció az alábbi ábrán vázolt mechanizmusát.

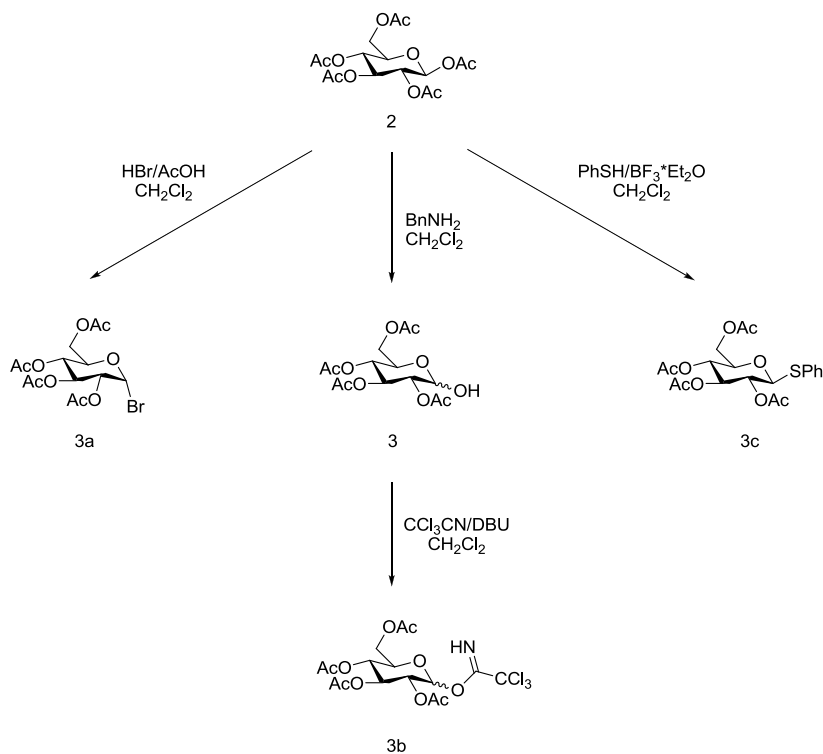


## 2) Potenciálisan antioxidáns hatású rutinszármazékok szintézise

A *Rutascorbin*<sup>®</sup> hatóanyaga, mint ismertes a rutin (**1a**) nevű flavanolglikozid. E molekula cukorrészét a C-3 helyzetű hidroxilcsoporthoz kapcsolódó diszharid,  $\beta$ -D-rutinozid ( $\alpha$ -L-rhamnózidó-6-O- $\beta$ -D-glükóz) képezi. Rusznák és a Nobel-díjas Szent-Györgyi ismerték fel [9], hogy e vegyület szabad gyökkfogó tulajdonságnak köszönhetően jelentősen csökkenti a hajszálerek törékenységet. E vegyület hatás-szerkezet összefüggésének vizsgálata során először arra voltunk kíváncsiak, hogy a rutin cukorrészéből az  $\alpha$ -L-rhamnózt elhagyva, a visszamaradó kvercetin-3-O- $\beta$ -D-glükózid (**1b**) és regioizomer C-7-, C-5-, C-3' és C-4'-O-kvercetinglükozidok (**1c-f**) megőrzik-e a rutin (**1a**) antioxidáns tulajdonságát.

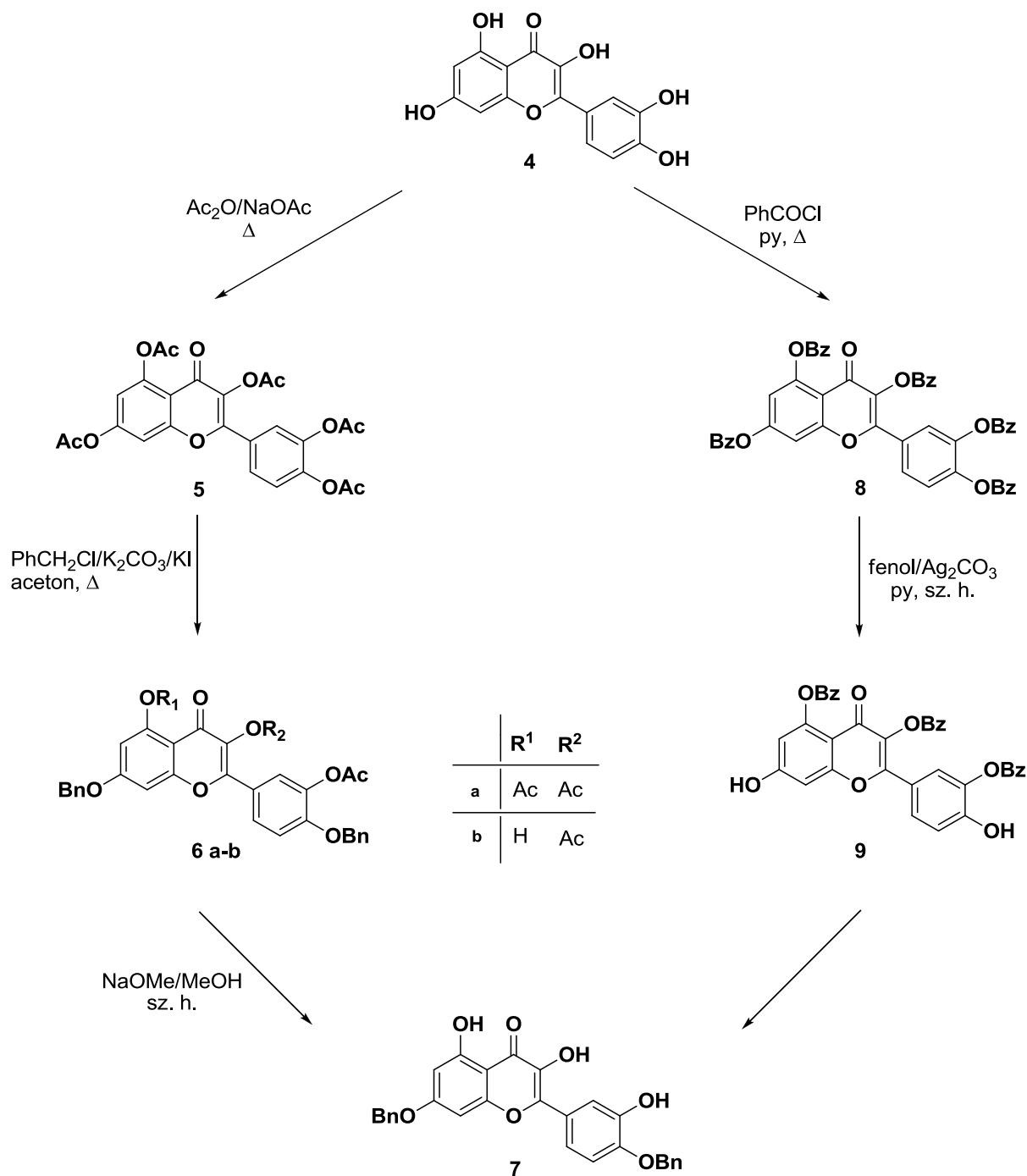


E vegyületeket a megfelelően védett kvercetin glükozilezésével állítottuk elő. Glükózil donorokat; a tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-glükopiranozil-bromidot (**3a**) a tetra-O-acetil- $\alpha/\beta$ -D-glükopiranozil-triklóracetimidátot (**3b**) és a tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil-tiofenolt (**3c**) a pentacetil- $\beta$ -D-glükózból (**2**) az irodalomban leírt úton [10] állítottuk elő.

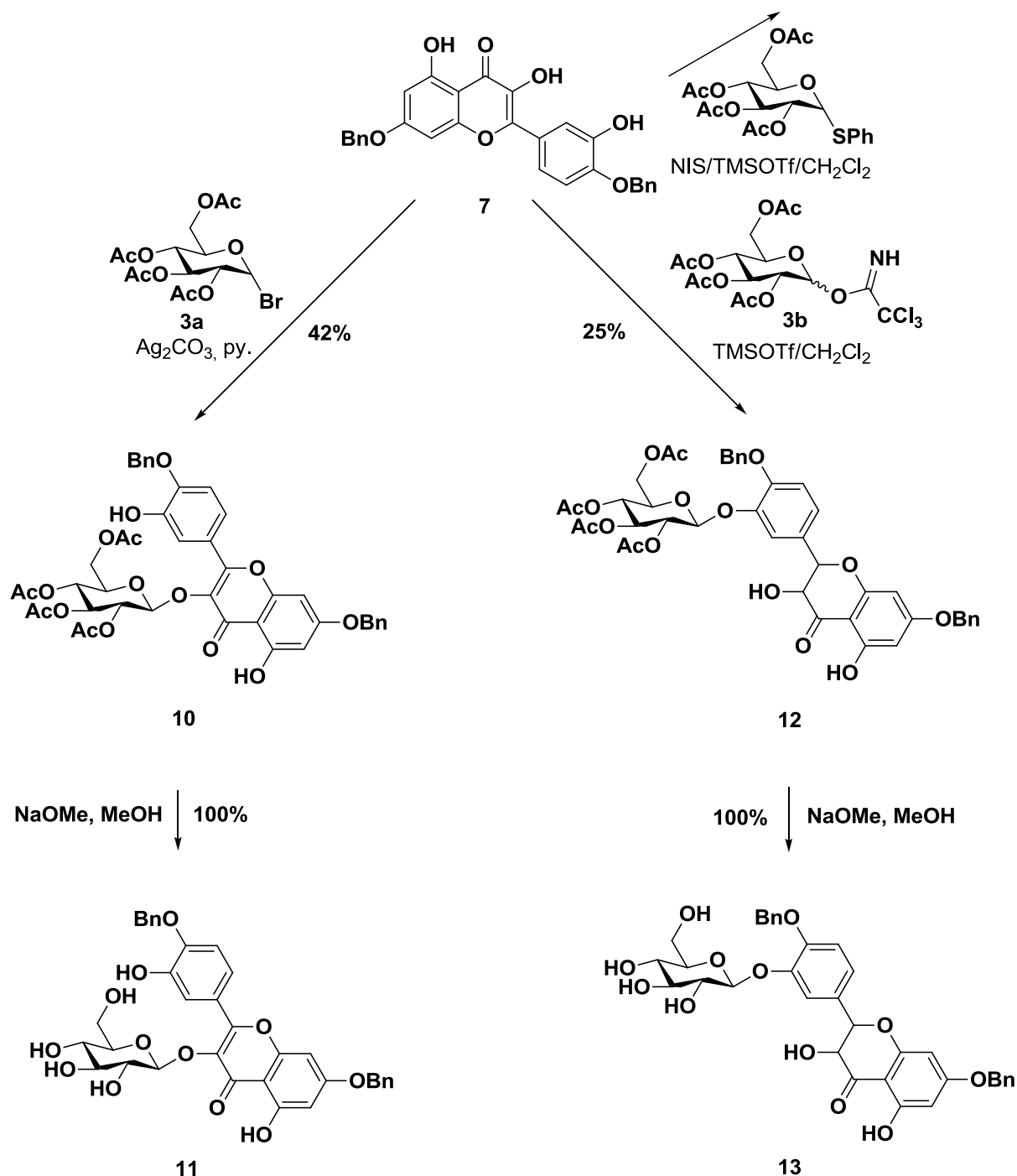




A megfelelő glükozil aceptor is az irodalomban leírt módomból kvercetinből (**4**) két úton is előállítottuk. A kvercetinből (**4**) egyszerű acetilezéssel kapott peracetátjának (**5**) Jurd szerinti [11] benzilezésével fő termékként a 7,4'-dibenzil-3,3',5-triacetil-kvercint (**6a**) (39%), a 7,4'-dibenzil-3-acetil-kvercetin (**6b**) (<5%) mellett kaptuk meg. A **6a** Zeplén-féle elszappanosítása a 7,4'-dibenzil-kvercint (**7**) szolgáltatta. Ezt a vegyületet a kvercetin perbenzoátjából (**8**) Nógrádi és mtsai [12] által közölt transzacetilzest követő benzilezéssel (**8** → **9** → **7**) is előállítottuk.



Az így nyert glükózil aceptor (7) tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-glükopiranozil-bromiddal (3a) vízmentes piridinben  $\text{AgCO}_3$  jelenétében reagáltattuk. Ilyen körülmények között a kvercetin legsavasabb OH csoportja ( $\text{pK}_{\text{C-3}} = 9.60 > \text{pK}_{\text{C-3'}} = 9.12$ ) reagál a piridinnel és a keletkező anion  $\text{S}_{\text{N}}2$  reakcióban kapcsolódik a glükózil donorból (3a) az  $\text{Ag}^+$ -ion hatására keletkező a C-2 acetoxicsoport által stabilizált karbenium-ionhoz.



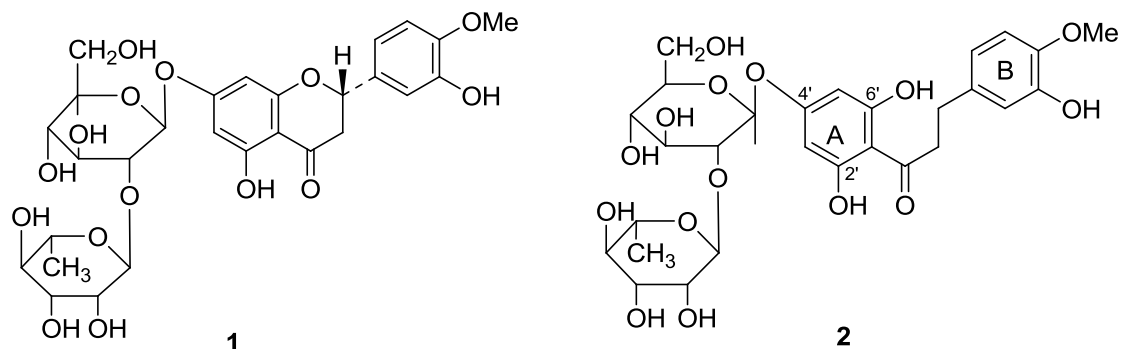
A  $\beta$ -glükózidos kötés kialakulását a kapott vegyület (**10**) NMR szinképe ( $^3J_{1',2''} = 7.65 \text{ Hz}$ ) igazolta. E vegyület Zemplén-féle dezacetilezése a 3- $\beta$ -D-O-glükózil-7,4'-dibenzilkvercetinhez (**11**) vezetett, melyből katalitikus hidrogénezéssel a benzil

védőcsoportok eltávolítása után a 3- $\beta$ -D-O-glükozilkvercetint (**1b**) kaptuk meg. A 7,4'-dibenzil-kvercetinnak (**7**) **3b** trikloracetimidáttal, TMSOTf promóter jelenlétében vízmentes diklórmetánban -20°C végzett glükozilezése a megfelelő 3'-O- $\beta$ -D-glükozid tetraacetátot (**13**) adta, melyből a Zemplén-féle elszappanosítást követő debenzilezéssel (**12**  $\rightarrow$  **13**  $\rightarrow$  **1f**) 3'- $\beta$ -D-glükozilkvercetint kaptuk meg. Meg kell említeni, hogy a tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil-tiofenollal (**3c**) NIS/TMSOTf promóter jelenlétében végzett glükozilezés (**7** + **3c**  $\rightarrow$  komplex reakcióelegy) sikertelen volt.

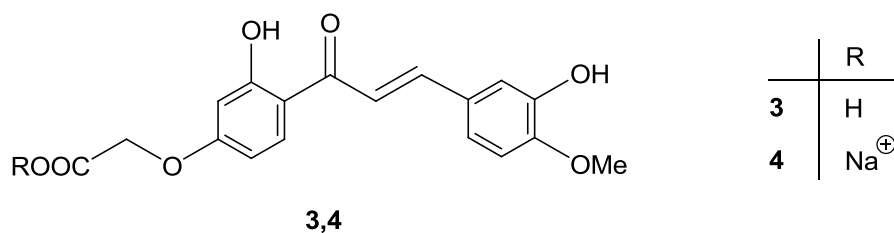
Az **1c-e** regioizomerek előállítására munkaerő hiányában már nem került sor. Magyar né Jeszenszki Erzsébet vegyésztechnikus alkalmazását 2013.06.30-án a kormányrendelet alapján ugyanis meg kellett szüntetnünk.

### 3) Kalóriamentes mesterséges édesítőszer előállítása

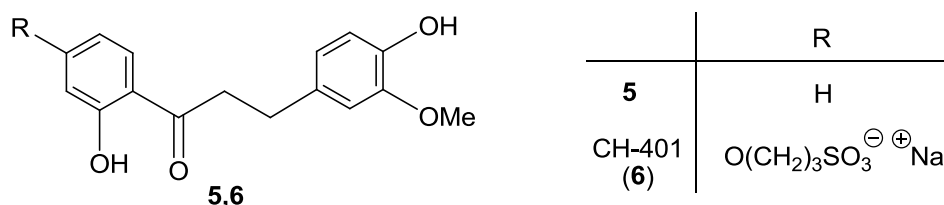
Különböző citrus növények (narancs, grapefruit) héjában található neoheszperidinből (**1**) két lépésben nyerhető a neoheszperidin-dihidrokalkon származék [NDHC, (**2**)] számottevően édesebb, mint a szacharóz és egyáltalán nem toxikus, csekély utóíze és kisfokú ún. hűtő hatása van [13].



A NDHC (**2**) szerkezet-hatás összefüggés (structure-activity relationship, **SAR**) vizsgálata kapcsán az 1960-as évek végén a Budapesti Műszaki Egyetem (BME) Szerves Kémia Tanszékén is intenzív kutató munka kezdődött meg e területen. Farkas és mtsai elsőként ismerték fel, hogy a NDHC (**2**) édes ízét, sem a vízoldhatóságát biztosító  $\beta$ -D-neoheszperidozil csoportnak karboximetillel történt helyettesítése, sem pedig az A-gyűrűn a C-6' helyzetű hidroxil csoportjának elhagyása számottevően nem változtatta meg [14]. Ugyanakkor az így nyert dihidrokalkon származék (**3**) nátriumsójának (**4**) a termikus és – vizes oldatban széles pH tartományban – stabilabbnak bizonyult.

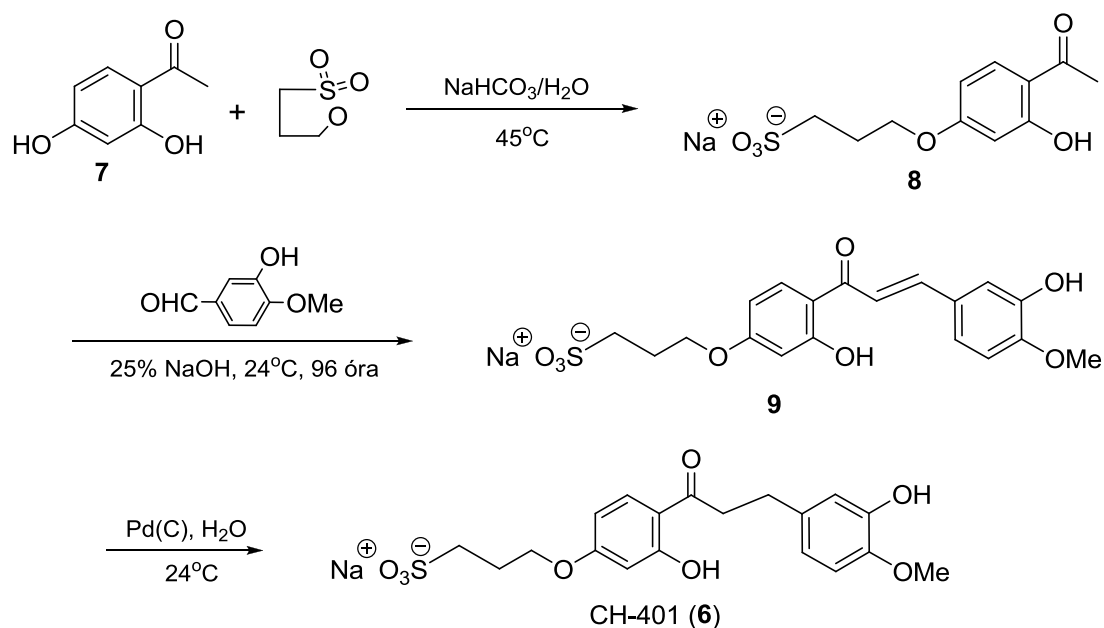


A **4** szerkezetű molekula édes ízeért a 2'-hidroxidihidrochalkon része (**5**) a felelős és e szerkezeti elemet tartalmazó vegyületek (kb. 150 db) közül a kedvező szenzorikus és toxicitási tulajdonságai alapján végül a CH-401 jelű molekula (**6**) került kiválasztásra.



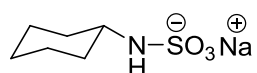
Szintézisét szabadalommal védett úton a kereskedelemben könnyen hozzáférhető rezacetofenonból (**7**) kiindulva oldottuk meg, melyet a Chinoiban fél-üzemi léptékben is optimalizáltuk [15].

A szintézis első lépésben rezacetofenonból (**7**) a Shell által forgalmazott propánszultonnal (propánszultonsav- $\delta$ -lakton) lúgos vizes oldatban végzett regioszelektív alkilezéssel 72%-os nyeredéssel a **8** acetofenonszármazékot állítottunk elő, melyet izovanillinnel kondenzálva a megfelelő *transz*-chalkont (**9**) kaptuk meg. Ebből 10%-os Pd(C) jelenlétében enyhén lúgos vizes oldatban hidrogénezve 60%-os hozammal a CH-401 (**6**) keletkezett.



CH-401 (6) vízben jól oldódik (1,66 g/100 ml desztillált vízben) és 1%-os szacharóz oldatnál 1500 ( $\pm$ -300)-szor édesebb [15], de a koncentráció növelésére az édes íze már nem fokozódik. Az élelmiszerek széles körében végzett vizsgálatok – a kávé kivételével – előnyös alkalmazhatóságáról tanúskodtak. Az édes íz kialakulása – akárcsak a NDHC (2) esetében lassabb, mint a szacharóznál, ugyanakkor kissé tapadós, azaz nem tűnik el azonnal, valamint néhány készítményben halvány ún. mentolos utóíz is tapasztaltak. A CH-401 és NDHC édesítő hatását összehasonlítva a szacharózzal édesített tea, citromlé, gyümölcsbor, valamint narancs ital ízével, megállapítható, hogy a szacharózzal édesített italok kivétel nélkül nagyobb közkedveltségnek örvendnek. Ennek oka feltehetően az, hogy az utóbbiak „természetes ízét” már megszoktuk, de az sem zárható ki, hogy a CH-401 és a szacharóz nyelvünk nem azonos íz receptorához kötődik, és így nem ugyanazt az érzetet kelti, mint amit már évezredek alatt megszokhattunk. A CH-401 szenzorikus tulajdonsága a szacharózzal különböző koncentrációkban együttes alkalmazva számottevően javult és így jó minőségű csökkentett kalóriájú élelmiszerek készítésére nyílt lehetőség.

A CH-401 kiváló toxikológiai tulajdonságai ( $LD_{50} > 1\text{g}/\text{testsúly kg}$ ) mellett nem mutatott hatást a központi idegrendszerre, szív-és keringési rendszerre és a vércukorszintre. Jóllehet a molekula szabadalmi oltalmat kapott számos országban, így USA-ban, Angliában, Franciaországban, Szovjetunióban stb. is, a bevezetésére azonban már nem került sor. A ciklamáttal (10) kapcsolatos alaposabb vizsgálatok kiderítették, hogy a rákkeltő tulajdonságról közöltek hamisak, ezért a nemzetközi édesítő piac érdeklődése a CH-401 molekula iránt is megszűnt.

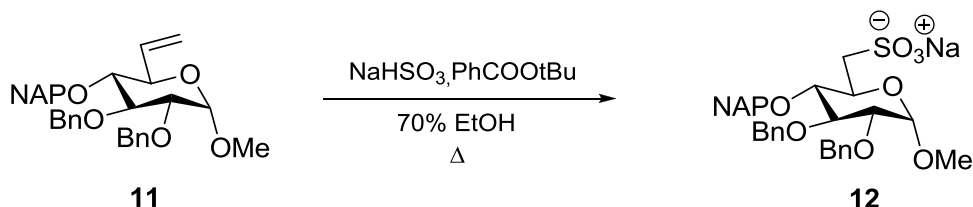


10

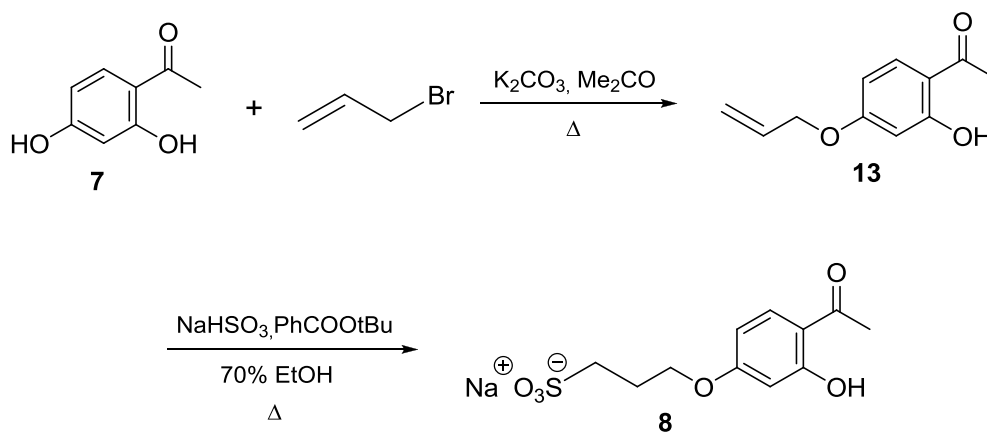
A CH-401 bevezetését a fentiek mellett jelentősen hátráltatta még az is, hogy a Shell a propán-szulton ipari gyártását a karcinogén hatása (erős alkilező szer O-, S- és N-nukleofilekre) miatt éppen ebben az időben meglehetősen nagy „reklám” mellett szüntette meg.

Ezen előzmények alapján kutatási munkánk célja az volt, hogy (i) a propán-szulton helyettesítésére új, lehetőleg szabadalommal is védhető szintézist dolgozzunk ki, (ii) a Pd(C) jelenlétében végzett hidrogénezést, kevésbé tűz- és balesetveszélyes módon oldjuk meg, (iii) újabb CH-401 analógok előállításával kedvezőbb szenzorikus tulajdonságú vegyületekhez jussunk, melyek további információt adnak az izovanillinek édes ízének molekuláris hátteréről.

(i): A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén működő MTA Szénhidrátkémiai Kutatócsoportjában a véralvadás gátló heparinszármazékok szintézise kapcsán Lipták András akadémikussal együttműködve a közelmúltban metilénszulfonsav csoportot tartalmazó szénhidrátszármazékok előállításával behatóan foglalkoztunk [16].



Ezt a funkciós csoportot Yoshikawa és mtsai által közölt módon [17] 70%-os vizes etanolban, t-butilbenzoilperoxid jelenlétében vinil csoporton nátrium-biszulfittal végzett gyökös addícióval alakítottuk ki (**11** → **12**). A reakció feltételezett mechanizmusa alapján kézenfekvőnek látszott, hogy e módszer fenolok allil-éterére is kiterjeszhető. Valóban így a fenil-allil-éteréből regioszelektív addícióban főtermékként a kívánt 3-szulfopropil-aril éter nátrium sója keletkezett. Ezt követően rezacetofenonból (**7**) vízmentes acetonban izzított kálium-karbonát jelenlétében allil-bromiddal a **13** allil éterét állítottuk elő, melynek NaHSO<sub>3</sub>-al t-butilbenzoilperoxid jelenlétében végzett reakciója jó hozammal (58%) a már kezünkben lévő 2-hidroxi-4-szulfopropiloxiacetofenon nátrium sójával (**8**) minden tekintetben megegyező vegyületet adta.

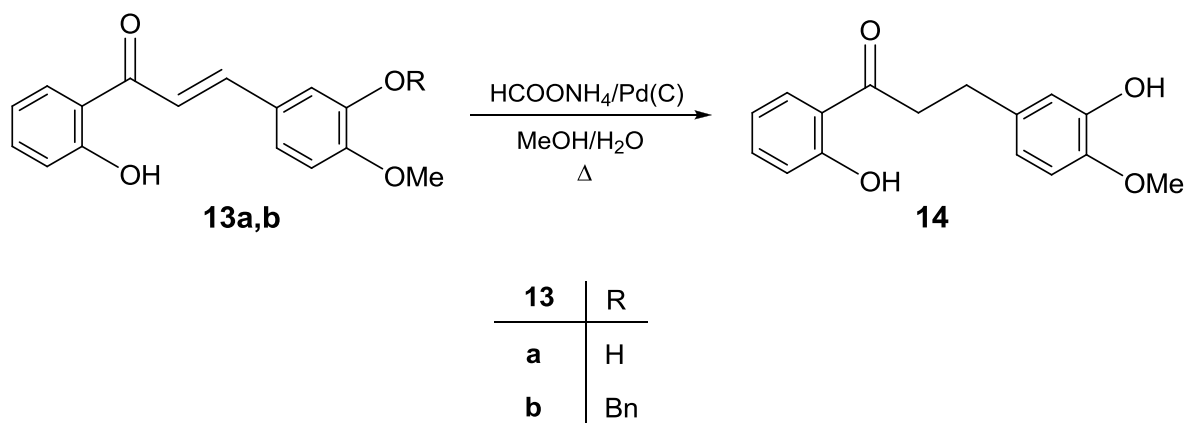


Mínt hogy az irodalomkutatásunk szerint e vegyületet ezen az úton még nem állították elő, így munkánk első célját sikerült elérni.

(ii): A CH-401 (**4**) szintézisének záró lépése a **9** *transz*-kalkonszármazék 10%-os Pd(C) jelenlétében, 1 atmoszféra nyomáson és szobahőmérsékleten végzett kemoszelektív hidrogénezése, melynek ipari körülmények közötti megvalósításakor a hidrogénnel végzett munkálatokra vonatkozó tűz- és balesetvédelmi előírásokat kell betartani. Ez meglehetősen költséges (ilyen művelet csak erre a célra létesített üzemben végezhető el!). Az 1970-es évek

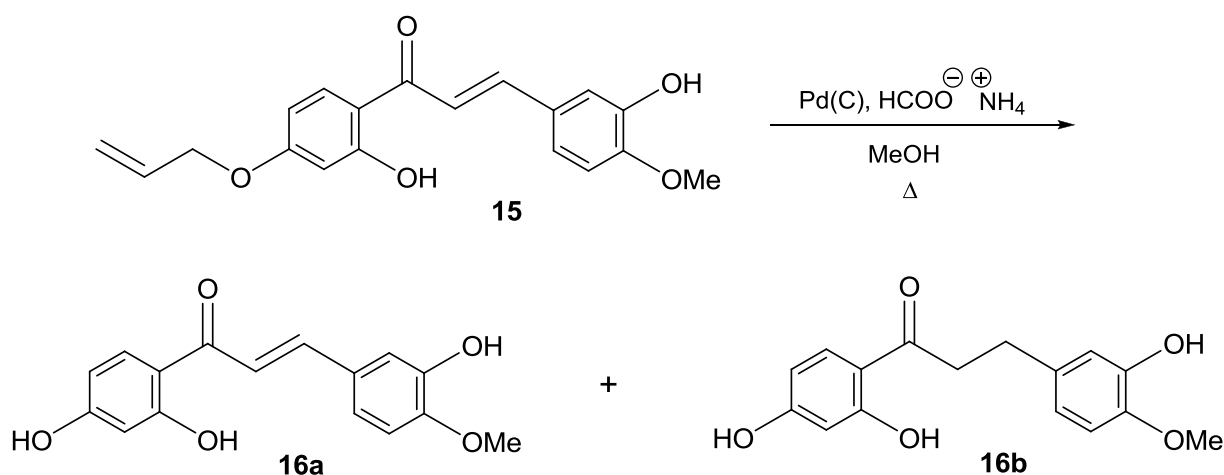
elején már számos közlemény jelent meg az ún. katalitikus transzfer hidrogénezésről, melynek során pl. a Pd(C) katalizátor jelenlétében pl. ciklohexénről vagy izopropil-alkoholról jó termeléssel hidrogén transzfert valósítottak meg [18]. A hangyasav ammónium [19] és trietilammónium sójának [20] hidrogéntranszfer tulajdonságát vizsgálva azt is megfigyelték, hogy Pd(C) jelenlétében az  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonil csoportot tartalmazó vegyületek redukációjakor nagy szelektivitással csak a szén–szén kettős kötés redukálódik. Így pl. izoflavonokat jó termeléssel a megfelelő izoflavanonokká tudták redukálták [21].

Úgy gondoltuk, hogy érdemes lenne ezt a módszert a 2'-hidroxi-kalkonok esetében is kipróbálni. A 2',3-dihidroxi-4-metoxikalkon (**13a**) redukciója 10%-os Pd(C) és 4 mólekvivalens ammónium-formiát jelenlétében a metanol forráspontján gyorsan (90 min.) lejátszódott, és mint azt a TLC vizsgálatok mutatták egy termék keletkezett. Ezt kristályos formában (op.: 104°C) 25%-os termeléssel izoláltuk. E vegyület  $^1\text{H-NMR}$  vizsgálata egyértelműen azt mutatta, hogy a kívánt **14** dihidrokalkon került a kezünkbe. Hasonló körülmények között a **13b** *transz*-kalkonból azonban két termék kaptunk, melyeket oszlopkromatográfiás elválasztásuk után,  $^1\text{H-NMR}$  színeképük alapján **13a** *transz*-2'-hidroxi-kalkonként (31%) és a **14** 2',3-dihidroxi-kalkonként (21%) azonosítottuk.



Ez arra utalt, hogy az ammónium-formiát, mint hidrogén transzfer ugyan nagy szelektivitással redukálta az  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonil csoport szén–szén kettőskötését, de nem mutatott szelektivitást a közismerten hidrogenolitikusan könnyen hasítható benzil csoporttal szemben, azaz ez gyorsabban hasadt le, mint ahogy az  $\alpha,\beta$ -helyzetű kettőskötés telítődött. Talán nem érdektelen megjegyezni, hogy az ammónium-formiátot nátrium-formiáttal helyettesítve hasonló körülmények között a **13a** *transz*-kalkon esetében nem tapasztaltunk semminemű átalakulást. Figyelembe véve, hogy a CH-401 (**4**) C-4' helyzetű 3-szulfopropiloxi csoportját a fent említett módon alliloxi csoportból kívántuk kialakítani, ezért megvizsgáltuk, hogy e csoport szén–szén kettőskötése mutat-e szelektivitást a hidrogéntranszfer reakció körülményei között.

E vizsgálatokhoz az (*E*)-2',3-dihidroxi-4'-alliloxi-4-metoxikalkont (**15**) rezacetofenon-4-alliléterből (**13**) izovanillinnel végzett lúgos kondenzációval állítottuk elő. E vegyületet a fenti körülmények között redukálva igen érdekes eredményt kaptunk. A 71% hozammal kapott főterméket <sup>1</sup>H-NMR színképe alapján a **16a** *transz*-kalkonként azonosítottuk. A 27% hozammal kapott másik vegyület pedig a **16b** dihidrokalkon származék volt. Ez azt mutatta, hogy a *transz*-kalkon α,β-helyzetű kettőskötés kötés a várákozásunknak megfelelően ugyan, de csak csekély mértékben redukálódott, ugyanakkor a C-4' helyzetű alliloxi csoport, C-4' hidroxi csoportot hátrahagyva eltűnt a molekulából. Ez igen meglepő eredmény volt, mert pl. az allil-feniléterből ilyen körülmények között kizárólag a megfelelő propil-feniléter keletkezett.

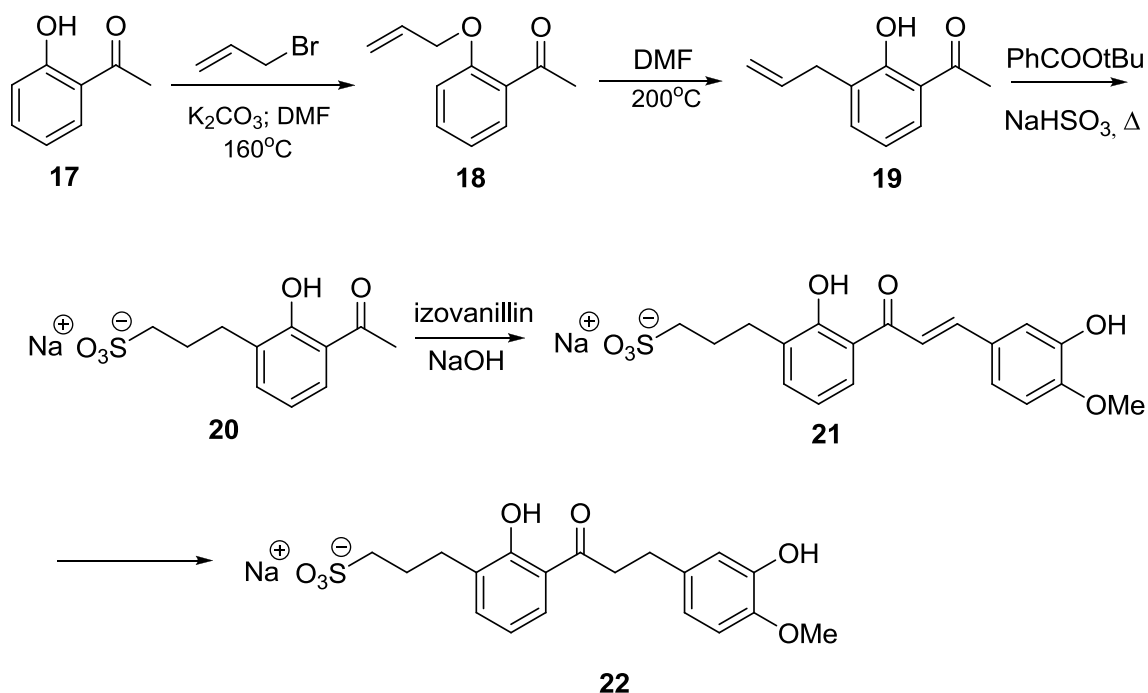


A meglepő átalakítás okának felderítésére megvizsgáltuk, hogy a rezacetofenon-4-allilétere (**13**) ilyen körülmények között hogyan viselkedik. A redukciója során, mint azt a reakció vékonyrétegkromatográfias követése is mutatta, az allil csoport lehasadt és a rezacetofenon (**7**) keletkezett. Ennek az oka feltehetően az, hogy az alkalmazott kereskedelemben kapható Pd(C)-ben, ha kis mennyiségben is, de Pd(II)-ionok is voltak(lehetnek) és ezek hatására az irodalomból már jól ismert ún. Pd-katalizált allil- → vinil-éter izomerizáció játszódott le [21], majd az utóbbi a víz nyomok hatására már könnyen lehasad. A fenti eredmények egyértelműen azt mutatják, hogy az α,β-helyzetű kettőskötés redukcióját 3-szulfopropiloxi csoport jelenlétében (**9** → **6**) kell megoldani. A reakció optimalizálására irányuló kísérleteink folyamatban vannak.

(iii): Az eddigi tapasztalataink alapján kezdtük meg a CH-401 (**6**) rokon vegyületeinek előállítását. A további hatás-szerkezet összefüggések feltárásához úgy gondoltuk, érdemes megvizsgálni, hogy miként változik a CH-401 (**6**) molekula szenzorikus tulajdonsága, ha a vízdoldhatóságért felelős 3-szulfopropiloxicsoport helyzetét és (vagy) az aromás gyűrűhöz való kapcsolatát is megváltoztatjuk.

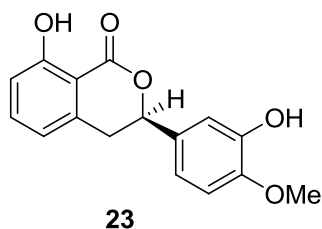


A 2-hidroxi-acetofenonból (**17**) indultunk ki, melyet az irodalomban leírt módon a 2-hidroxi-3-allil-acetofenonná (**17** → **18** → **19**) alakítottuk át és így az oxigént „elhagyva” rövidítettük az oldalláncot (S-C-C-C-O- → S-C-C-C-). Ebből az acetofenon származékából is nátrium-biszulfittal, t-butilbenzoiilperoxid jelenlétében végzett reakcióban jó nyeredékkal a kívánt 2-hidroxi-3(3-szulfopropil)acetofenon-nátriumsóját (**20**) kaptuk meg. A szintézis következő lépésében a **20** acetofenont lúgos közegben izovanillinnel kondenzálva a *trasz*-**21** kalkonszármazékot kaptuk meg, melynek 10% Pd(C) jelenlétében hidrogénnel végzett reduk-



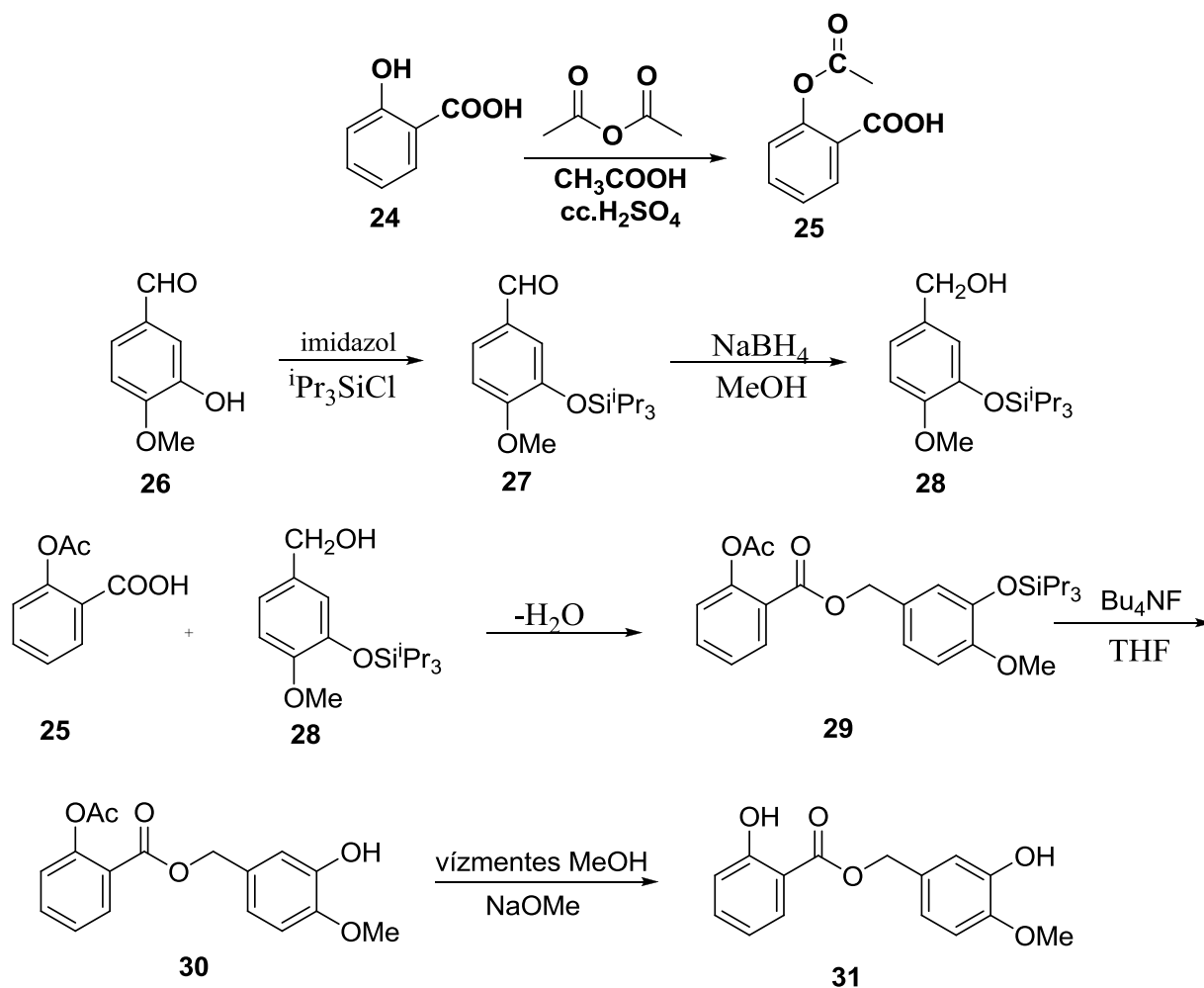
ciója a kívánt **22** dihidrokalkonszármazékhoz vezetett, amely azonban meglepő módon íztelen vegyület volt.

Megkezdtuk a CH-401 (**6**) molekula karbonil csoportjához  $\alpha$ -helyzetben lévő  $CH_2$  csoportjának oxigénre való cseréjére irányuló kísérleteinket is. E változtatás háttérében az áll, hogy a *Hydrangea acrophylla*-ból izolált [22] (+)-3(R)-fillodulcin (**23**) mintegy ezerszer édesebb a szacharóznál.



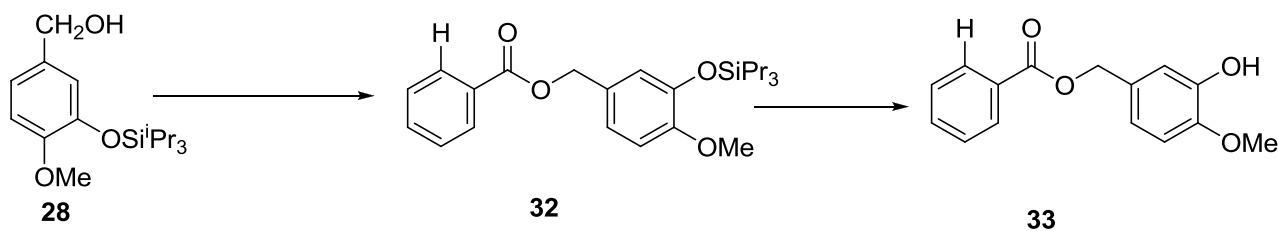
A CD vizsgálataink alapján e vegyületről azt is tudjuk, hogy az heterogyűrűjének abszolút konformációja (*P-helicitású*) meghatározó szerepet tölt be az édes ízének kialakulása szempontjából, hiszen az enantiomerje [(-)-3(S)-**23**] íztelen molekula [23]. Ezen adatok

ismeretében szalicilsavból (**24**) és izovanillinből (**26**) kiindulva hatlépéses szintézissel a CH-401 (**6**) édes ízét okozó dihidrokalkon (**14**) **31** rokon szerkezetű vegyületét az alábbi séma szerint állítottuk elő.



Első lépésben a szalicilsavból (**24**) ecetsavanhidriddel acetilszalicilsavat (**24**  $\rightarrow$  **25**) állítottunk elő, majd ezt a izovanillinből (**26**) két lépésen nyert 3-tri(izopropil)zililoxi-4-metoxibenzil-alkohollal (**28**) a Mitsunobu reakció [24] körülményei között kapcsoltuk és 50% hozammal jutottunk a **29** észterhez. A védőcsoportok eltávolítása után a reakciókörülmények optimalizálását követően a kívánt **31** szalicilsav-észter származékot kaptuk meg.

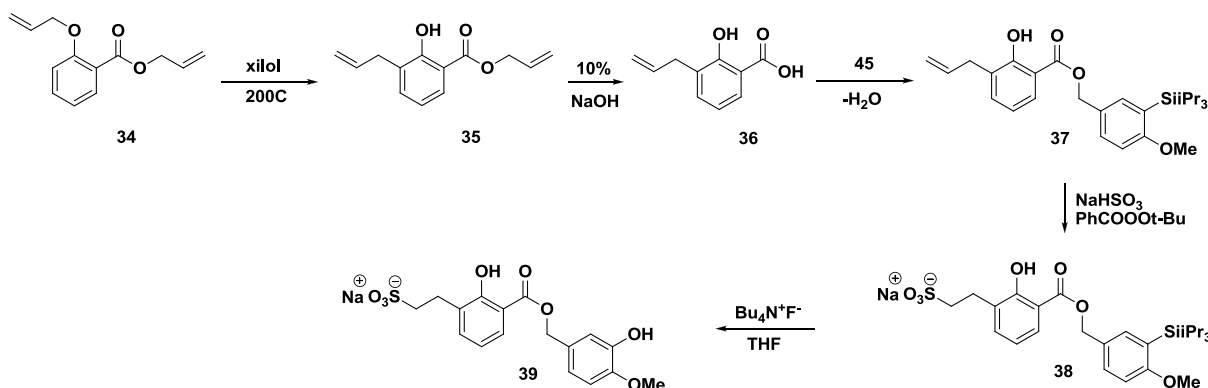
A másik származékhoz, a (4-metoxi-3-hidroxi) benzilalkohol benzoáthoz (**33**) pedig a 4-metoxi-3-[tri(*i*-propil)zililoxi] benzil-alkohol (**28**) benzoilezését követő deszililezéssel (**28**  $\rightarrow$  **32**  $\rightarrow$  **33**) jutottunk.



Egyik vegyület (**31**, **33**) sem oldódott vízben, ezért e molekulák 5mg-os mintáit 0.5ml 96%-os alkoholban oldottuk, majd desztillált vízzel opálosodásig hígítottuk (4ml) és így végeztük el az ízelelési próbát.

Meglepő módon a **31** szerkezetű CH-401 analogont íztelennek, míg a **33**-t enyhén édes ízűnek találtuk. Az utóbbi esetben azonban egyértelműen nem zárható ki, hogy az enyhe édes íz az etil-alkohol jelenlétével kapcsolatos. E meglepő eredményt azonban úgy is értelmezhetjük, hogy **31** esetében – eltérően a CH-401 (**6**)-tól – a *peri*-helyzetű fenolos hidroxil csoport nem az észter karbonil csoportjával, hanem az összekötő elemként szolgáló oxigénjével alakítja ki a hattagú kelát gyűrűt, és ez akadályozza meg az édes íz receptorhoz való kötődését. Ennek hiányában már lehetőség van az ún. három pontos érintkezésre, és így a **33** benzoészter származék, ha enyhén is, de már édes ízű vegyület.

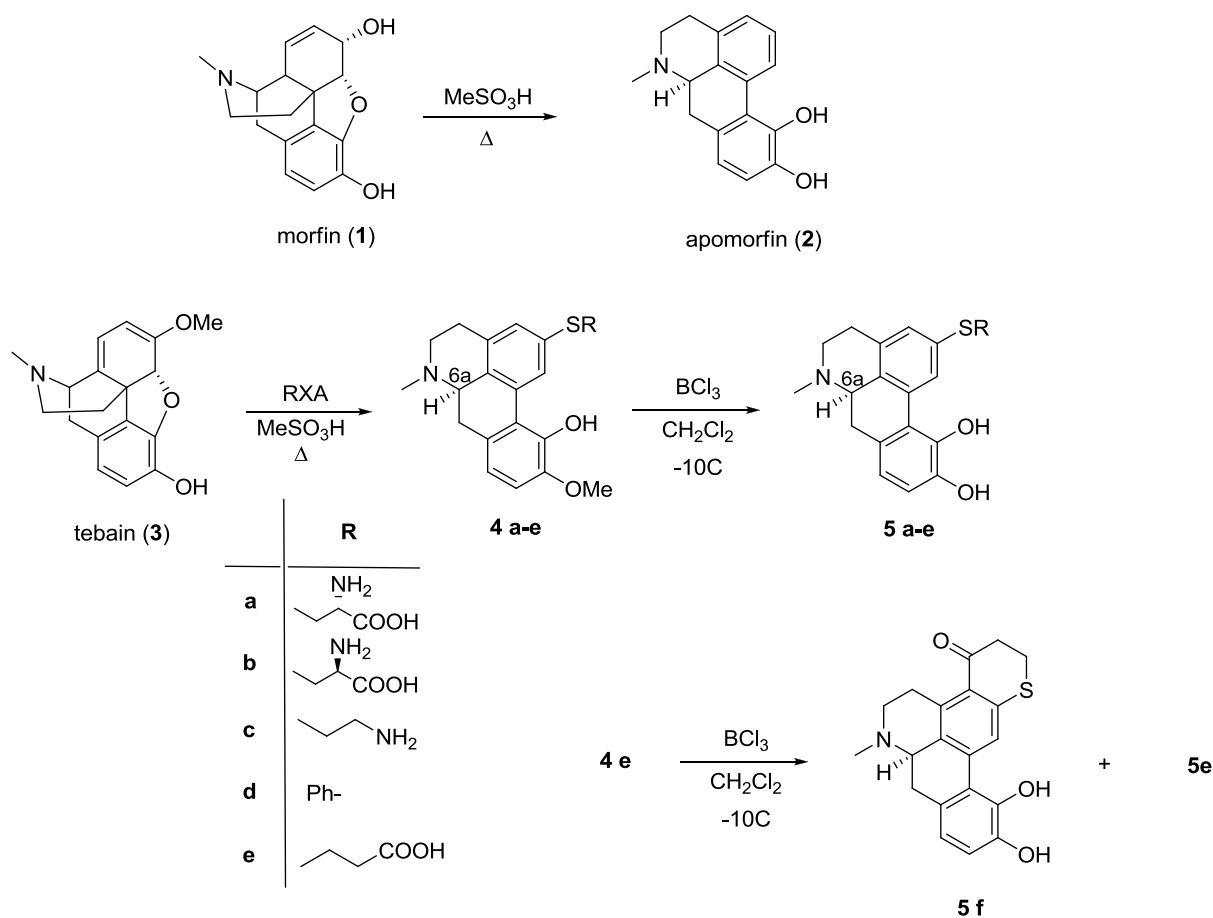
Ennek tisztázása érdekében előállítottuk a **31** víz oldható származékát (**39**).



A szalicilsav allil-észterének allil-éterét (**34**) szalicilsavból (**24**) jó termeléssel nyertük, majd xilolban 200°C-on melegítve Claisen átrendeződéssel a **35** C-allil származékká alakítottuk át, melynek lúgos hidrolízisével a 3-allilszalicylsavat (**36**) kaptuk meg. Ezt követően **36** savból Mitsunobu reakcióval 3-tri(izopropil)sziloxi-4-metoxibenzil-alkohollal (**28**) képzett a észterét (**37**) állítottuk el, melynek allil oldalláncából alakítottuk ki (**37**  $\rightarrow$  **38**) a víz oldhatóságot biztosító 3-szulfopropil csoportot. A szintézis utolsó lépésében a szilil védőcsoport eltávolítása után az intenzíven édes CH-401 (**6**) szintén édes **39** rokon vegyületét kaptuk meg.

#### 4) Potenciálisan biológiailag aktív O- és N-hetrociklusok szintézise

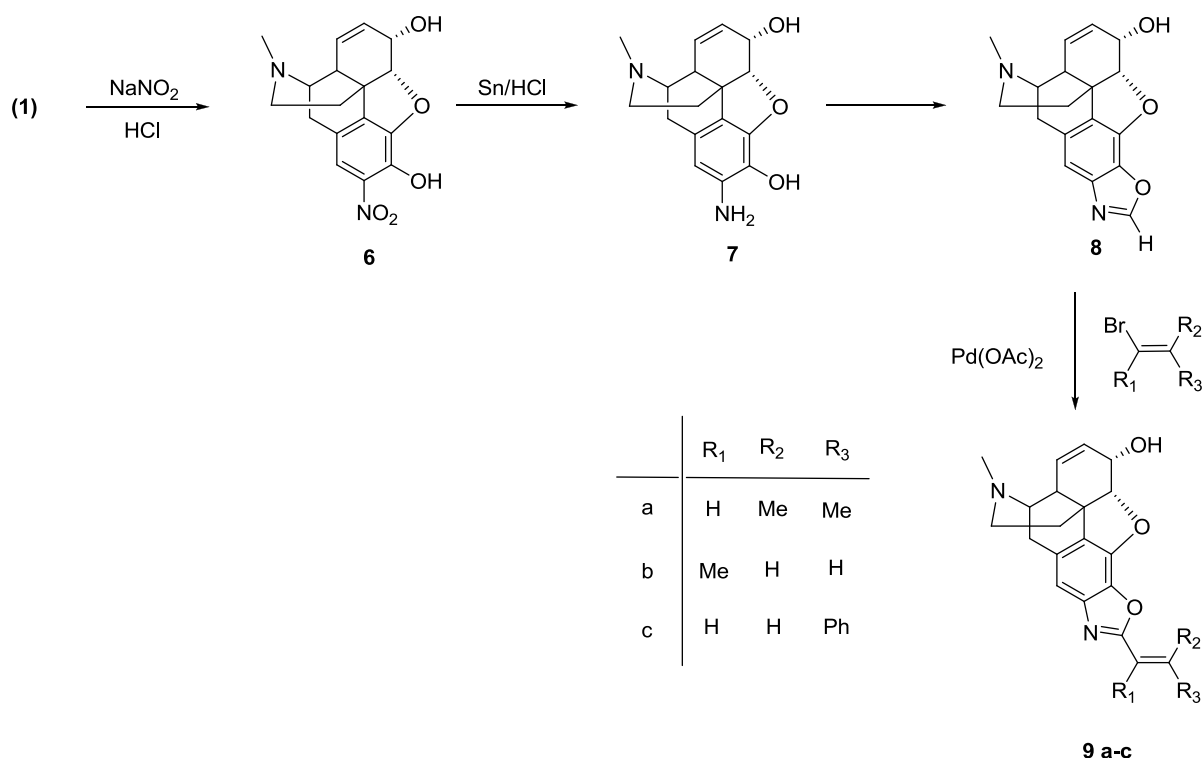
a) Közelmúltban vált ismertté, hogy a morfin (1) metánszulfonsavban melegítve dopamin agonista hatású apomorfinná (2) alakul át, melyet sikerrel használták a Parkinson-kór [25] és az impotencia [26] kezelésére. A tebain (3) a máknövény egyik olyan alkaloidja, amelynek nincs semmilyen hasznosítható biológiai hatása, ugyanakkor szerkezeti adottságai révén, elsősorban a C-gyűrűjének dién és enoléter jellege miatt Berényi és mtsai [27] alkalmasnak találták dopaminerg morfinán származékoknak az előállítására. E kutatásokba bekapcsolódva tebainból (3) kiindulva két lépésben új szubsztituált tioétert tartalmazó apomorfin származékokat (5a-g) állítottunk elő L-, D-cisztein, ciszteamin, tiofenol, 3-merkaptopropionsav, mint S-nukleofil jelenlétében.



A 3-merkaptopropionsavval végzett átalakítás során a kapott 4e apotebeinszármazék demetilézése során az 5e karbonsav mellett az 5f gyűrűzárt termék is keletkezett. E vegyületek figyelemreméltó dopaminerg hatást mutattak.

Neumeyer és mtsai [28] figyelték meg, hogy a morfin (1) tioazollal és oxazollal kondenzált morfinszármazékok nagy affinitást és szelektivitást mutatnak az ún. kappa receptorokon és ezáltal kedvezően módosítják a morfin farmakológiai tulajdonságát. Egy

egyszerű új szintézis utat dolgoztunk ki oxazol gyűrűvel kondenzált morfinszármazékok előállítására.

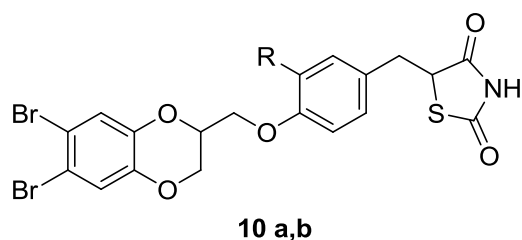


Az irodalomban leírt módon [29,30] morfínból két lépésben (**1** → **6** → **7**) 2-aminomorfint állítottuk elő, melyet trimetiortoforáttal melegítve a szubsztituátlan oxazolomorfint (**8**) kaptuk meg. Ebből Suzuki kereszt kapcsolással a **9a-c** származékokat jó termeléssel (50-60%) állítottuk elő. A vegyületek farmakológiai vizsgálata folyamatban van.

- b) A cukorbetegséget (*diabetes mellitus*) korunk egyik legsúlyosabb betegségeként tartják számon. A cukorbetegséget krónikusan megemelkedett vércukorszint jellemzi és a nyugati társadalmak népességének mintegy 6%-át érinti. Gyors terjedése miatt a 2010-es évek elejére becslések szerint a 220 millió főt is meghaladja. A betegség két fő típusra osztható: az egyes típusú cukorbetegség, az ún. inzulinfüggő *diabetes mellitus*, amit a teljes inzulinhiány jellemez és csak külső inzulin bevitellel kezelhető. A kettes típusú, vagy nem inzulinfüggő *diabetes* (NIDDM) cukorbetegség jellemzője az abnormális inzulin-kiválasztás, amely diétával, testmozgással és hipoglikémiás szerekkel tartható rendben. A cukorbetegség 90%-a NIDDM-ben szenved, így világszerte intenzív kutatások folynak újabb és hatékonyabb gyógyszerek kifejlesztésére. Ennek egyik legígéretesebb irányzata a májban lévő a glikogén lebontását katalizáló enzim a glikogén foszforiláz (GP) enzim szelektív gátlásán alapul.

A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén Somsák László professzor irányításával folyó kutatásokba bekapcsolódva a közelmúltban számos 5-benzil-tiazolidin-

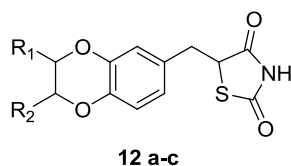
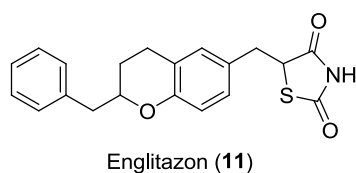
2,4-dion származék előállítását közöltük [31], melyek közül rac.-**10a** és -**10b** 1,4-benzodioxánszármazékok bizonyultak a leghatékonyabb GP inhibitoroknak.



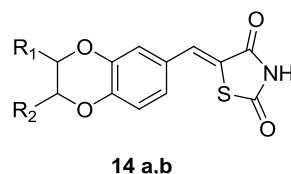
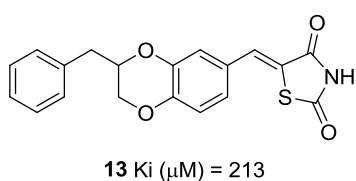
	R	Ki (μM)
a	H	12
b	OMe	80

A hatás-szerkezet összefüggések vizsgálatát folytatva, a Pfizer által jelenleg is forgalmazott antidiabetikum, az Enlitazon (**11**) nagyszámú akirális és királis analógját állítottuk elő. Az utóbbiakat racém formában és a sztereoizomerjeik elválasztásával nem foglalkoztunk.

A racémátok farmakológiai vizsgálata azt mutatta, hogy **12a** és **12b** 1,4-benzodioxán analógok közel azonos, de gyenge hatáserősségű GP inhibitorok. Az 1,4-benzodioxán gyűrűjükhöz kapcsolódó benzilcsoport elhagyása (**12a,b** → **12c**) aktivitás csekély növekedéséhez vezetett. Meglepő módon a **12b** kiralitásának részleges megszüntetése (**12a** → **13**) csekély hatás csökkenéssel járt, ugyanakkor **12a,b** kiralitásának teljes elvesztése – különösen a **12b** esetében – számottevő hatáserőnövekedést (**12b** → **14b**) okozott.



12	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ki(μM)
a	H	Bn	217
b	Bn	H	217
c	H	H	200

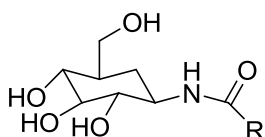


14	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ki(μM)
a	H	Ph-CH=	100
b	Ph-CH=	H	25

Mint ahogy sem a (*E*)-5-benzilidén-2,4-tioazolindion, sem a 2,4-tioazolindion 625 μM-os koncentrációban nem gátolta a GP enzim működését, ezért igen valószínű, hogy a **14a,b** molekulák az 1,4-benzodioxán részükkel nem a PG enzim aktív centrumához, hanem az ún. purin kötőhelyéhez kapcsolódva akadályozták meg a glikogén D-glukóz-1-foszfátta történő átalakulását.

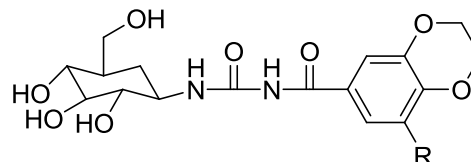
Ez alapján úgy gondoltuk, hogy nem lenne érdektelen e „farmakofór”-nak az enzim aktív centrumához, azaz a cukor kötőhelyhez való kötődését is megvizsgálni. Ezt e farmakofórnak  $\beta$ -D-glükózhoz, mint a GP enzim természetes inhibitorákhöz való kapcsolás tette lehetővé

Somsák professzor úr kutatócsoportjával együttműködve az *N*-2-naftoil- $\beta$ -D-glükopiranozilamin (**15a**) [32] 1,4-benzodioxán analógjait állítottuk elő és azt találtuk, hogy közülük a leghatásosabb (**15b**) is a **15a**-nál egy nagyságrenddel gyengébb inhibitor.



**15 a,b**

	R	Ki( $\mu$ M)
<b>a</b>		9,7
<b>b</b>		85



**16 a-e**

	R	Ki( $\mu$ M)
<b>a</b>	H	0,71
<b>b</b>	OMe	2,40
<b>c</b>	Br	0,37
<b>d</b>	I	0,94
<b>e</b>	Me	0,50

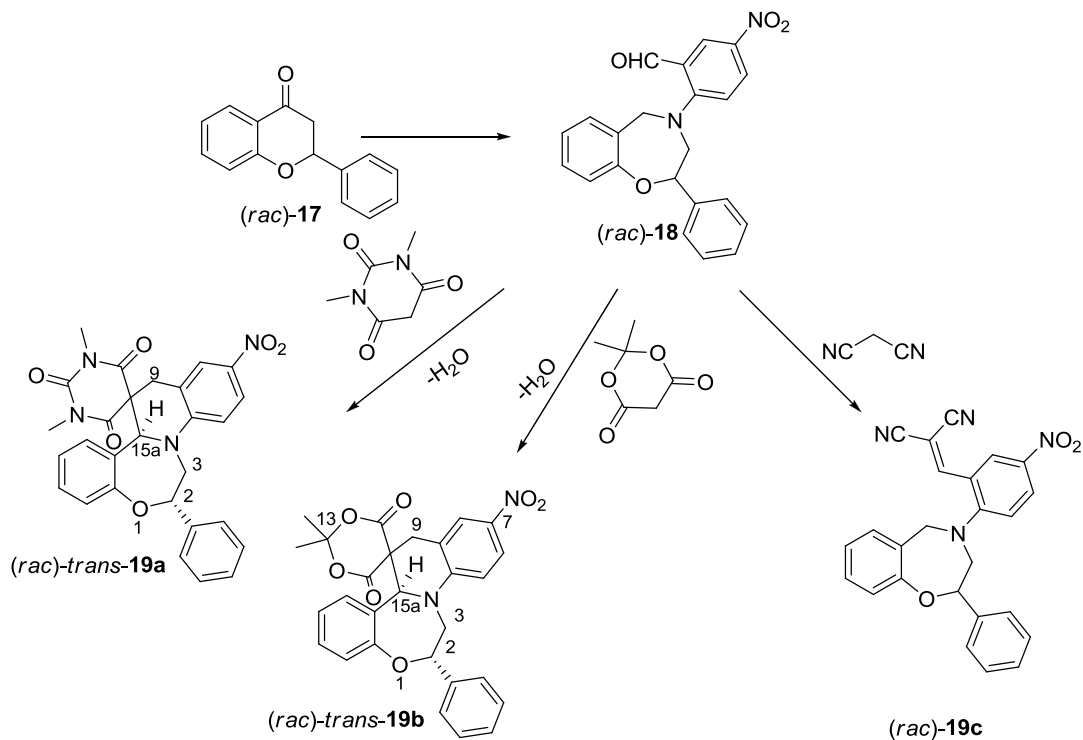
A karbamoil sorban már sokkal jobban áll a helyzet, mivel a *N*-2-naftoil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamidnál (**16a**) [33] hatékonyabb molekulát [**16c** ( $K_i=0.37\mu$ M)] találtunk. E vegyület szabadalmazhatóságáról csak a toxikológiai vizsgálatok lezárása után lehet, és érdemes beszélni, de az már ma is bizonyos, hogy e vegyület építőkövei (D-glükóz, 1,4-benzodioxán) a természet által is jól ismert *O*-heterociklusok, ezért a csekély toxicitása nem lenne igazán nagy meglepetés.

Szabadalmi okok miatt a fent említett karbamoilszármazékok előállítását és farmakológiai vizsgálatát eddig nem közölhettük.

- c) Neuroprotektív hatású 1,4-benzoxepinszármazékok (*rac-transz*-**19a,b** és *rac*-**19c**) regio- és diasztereoselektív szintézisét racém flavanonból (**17**) kiindulva 4 lépéses szintézissel valósítottuk meg.

E szintézis kulcslépése az ún. dominó Knoevenagel-[1,5]-hidridvándorlással lejátszódó gyűrűzárás (**18**  $\rightarrow$  **19a,b**) volt. Ezt a regio- és diasztereoselektív átalakulást az ún. intramolekuláris *tert-amino effektus* [34] tette lehetővé. A kapott termékek relatív

konfigurációját  $^3J_{\text{H,H}}$  csatolási állandók és a DFT kvantum kémiai számításon nyugvó konformáció analízis alapján határoztuk meg. Az enantiomerek HPLC elválasztását követő CD vizsgálatuk eredményeit összevetve a TDDFT-ECD bázison számítottal pedig lehetővé tette, hogy az enantiomerek abszolút konfigurációjának a meghatározását is.

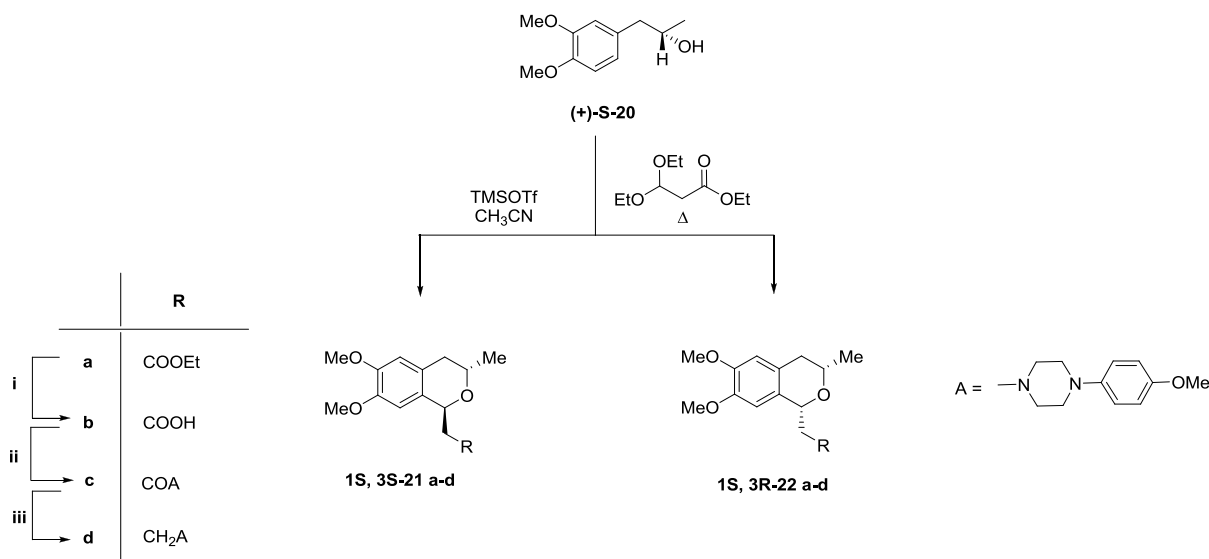


A kínai kollegák által végzett farmakológiai vizsgálatok szerint a *rac-transz-19b* a humán neuroblastoma SH-SY5Y sejteken hidrogén-peroxiddal kiváltott sejtkárosodást, 10 $\mu$ M-os koncentrációban akadályozta meg.

- d) Optikailag tiszta (+)-*S*-metil-(3,4-dimetoxi)benzil-alkoholból [(+)-**20**] etil-3,3-dietoxipropionáttal trimetilszil-triflát jelenlétében végzett az ún. oxa-Pictet-Spengler reakció segítségével a potenciálisan 5-HT<sub>1D</sub> agonista hatású (1*S*,3*S*)-**21a** és (1*R*,3*S*)-**22a** izokrománszármazékokat állítottuk elő, melyek elválasztását követő 3 lépésben a kívánt potenciálisan dopaminerg 1,3-izokrománszármazékokká (**21d** és **22d**) alakítottuk át. Minthogy a **22d** származék jégszekrényben tárolva is meglehetősen bomlékony volt, így a Richter Gyógyszergyár farmakológiájának csak **21a-d** vegyületeket adtuk át. Közülük a **21d** szignifikáns dopamin D<sub>4</sub> antagonistá hatást mutatott. 10 $\mu$ M-os koncentrációnál ugyanis 66%-os inhibíciót mutatott a D<sub>4,2</sub> receptoron.

A **21a-d** és a **22a-d** vegyületek jó alkalmat adtak arra, hogy az izokromán kromofor esetében a benzil-helyzetű szubsztituenseknek a kiroptikai viselkedése gyakorolt hatását tanulmányozzuk.





Megállapítottuk, hogy ellentétben a tetralin kromoforral [35] a benzil helyzetű *axiális* szubsztituens sem változtatja meg <sup>1</sup>L<sub>b</sub>-sávhoz tartozó Cotton-effektus előjelét, így az izokromán kromoforra az általunk korábban felismert helicitási szabály az ilyen típusú vegyületek körében is érvényes.

- e) Nemzetközi együttműködés [Prof. Dr. Yue-Wei Guo (Shanghai), Prof. Dr. K. Krohn (Paderborn)] keretében számos bonyolult szerkezetű tengeri eredetű biológiailag és optikailag aktív *O*-hereociklusos vegyület szerkezetét derítettük fel a modern spektroszkópai módszerek kombinált alkalmazásával, melyek abszolút konfigurációjának hozzárendelését oldat és szilárd fázisú ECD mérések és TDDFT kvantumkémiai számítások alapján végeztük el.

### Irodalom

1. L. Feuer, M. Nógrádi, Á. Gottsegen, B. Vermes, J. Strelisky, A. Wofner, L. Farkas, S. Antus, Á-né Kovács: *Magy. Szab.* 162.377 (1970); *C.A.* 76, 72407 (1972)
2. I. Yamazaki, M. Kinoshita: *Chem. Pharm. Bull. Life Sci.* **36**, 1536-1541 (1986)
3. A **3a-f** vegyületek 100 mg-os mintáit C.V. Albanese professzor asszonynak (Department of Internal Medicine of Catholic University, Rome/Italy) *in vivo* és *in vitro* vizsgálatokra adtuk át.
4. H. Horino, N. Inoue: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 500 (1976)
5. L. Kiss, L. Szilágyi, S. Antus: *Z. Naturforschung*, **57b**, 1165-1168 (2002)
6. M.S. Khanna, O.V. Singh, C.H.P. Garg, R.P. Kapoor: *Synth. Commun.* **3**, 585-590 (1993)
7. S. Khanna: *O.P.I. Briefs* **26**, 125-127 (1995)
8. O. Prakash, M.P. Tanwar: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **68**, 1168-1171 (1995)
9. Rusznyák, A. Szent-Györgyi: *Nature (London)* **138**,
10. R.R. Schmidt, W. Kinczy: *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **50**, 21-123 (1994)
11. L. Jurd: *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5531-5536 (1958)
12. I. Nógrádi, L. Farkas, H. Wagner, L. Hörmammer: *Chem. Ber.* **100**, 2783-2790 (1967)

13. a) Horowitz, R.M., Gentili, B.: U.S. Patent 3 087 821 (1963); *Chem. Abstr.* 59, 11650c (1963); b) Horowitz, R.M. Gentili, B., *J. Agric. Food Chem.* **17**, 696 (1969)
14. a) Farkas, L., Nógrádi, M.: *Hung. Pat.* 161,612 (2. Dec. 1970); C.A. P60321e (1972); b) Antus, S., Farkas, L., Gottsegen, Á., Nógrádi, M., Pfliegel, T.: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **98**, 225 (1978)
15. a) Farkas, L., Nógrádi, M., Gottsegen, Á., Antus, S.: *Hung. Pat.* 163.394 (1971); b) Farkas, L., Nógrádi, M., Pfliegel, T., Gottsegen, Á., Antus, S.: *Hung. Pat.* 168.495 *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **98**, 231 (1978)
16. Herczeg, M., Lázár, L., Borbás, A., Antus, S., Lipták, A.: *Org. Lett.* **11**, 2619 (2009)
17. Yoshikawa, M., Yamaguchi, Sh., Matsud, H., Tanaka, N., Yamahara, J., Murakami, N.: *Chem. Pharm. Bull.* **42**, 430 (1994)
18. Brieger, G., Nestruck, T.J.: *Chem. Reviews*, **11**, 567 (1974)
19. a) Tsui, J., Yamakowa, T.: *Tetrahedron Lett.* 613 (1979); b) Bieg, T., Szejal, W.: *Synthesis*, 76 (1985)
20. Cortese, N.A., Heck, R.F.: *J. Org. Chem.* **42**, 3491 (1977)
21. Krishnamurty, H.G., Sathyamarayana, S.: *Synth. Commun.* **16**, 1567 (1986)
22. Yamato, M., Hashigaki, K., Mito, K., Koyama, T.: *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 2321 (1978)
23. Zehnter, R., Gerlach, H.: *Tetrahedron: Assym.* **6**, 2779-2786 (1995)
24. Mitsubou O.: *Synthesis-Stuttgart*, **1**, 1-28 (1981)
25. W.Poewe, G.K. Wenning: *Mov. Disord.* **15**, 789-790 (2000)
26. R. Martinez, A. Puigvert, J.M. Pomerol, R. Rodriguez-Villaba: *J. Urol.* **170**, 2352-2354 (2000)
27. S. Berényi, S. Hosztafi, S. Makleit: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 2693-2694 (1992)
28. X. Peng, B. I. Knapp, J.M. Bidlack, J.L. Neumeyer: *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 4106-4119 (2007)
29. R. Bognár, D.G. Gaál: *Magy. Kém. Foly.* **69**, 17-19 (1963)
30. L. Girán, S. Berényi, A. Sipos: *Tetrahedron*, **64**, 10388-10390 (2008)
31. L. Juhász, T. Docsa, A. Brunyászki, P. Gergely, S. Antus: *Bioorg. Med. Chem.* **15**(12), 4048-4056 (2007)
32. Z. Györgydeák, Zs. Hadady, N. Felföldi, A. Krakoperger, V. Nagy, M. Tóth, A. Brunyánszky, T. Docsa, P. Gergely, L.Somsák: *Biorg. Med. Chem.* **12**, 4861-4870 (2004)
33. N.G. Oikonomakos, M. Kosmopoulou, S.E. Zographos, D.D. Leonidas, E.D.Ch., L. Somsák, V. Nagy, J-P. Praly, T. Docsa, B. Tóth, P. Gergely: *Eur. J. Biochem.* **269**(6), 1684-1696 (2002)
34. O. Meth-Cohn: *Adv. Herocycl. Chem.* **65**, 1-37 (1996)
35. G. Snatzke, P.C. Ho: *Tetrahedron*, **27**, 3645-3653 (1971)