Acta Pharmaceutica Hungarica 79 95-103, 2009

Biológiailag aktív vegyületek kutatása a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén 1992 – 2009 között I. rész[1]

ANTUS SÁNDOR

Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszék, 4010 Debrecen, Pf. 20
és MTA Szénhidrátkémiai Kutatócsoport, 4010 Debrecen, Pf 59

E közleménnyel Lempert Károly akadémikust 85. születésnapján köszönti a szerző

Summary

Antus, S.: ***Investigation of biologically active compounds at the Department of Organic Chemistry of University of Debrecen between 1992-2009 I.***

The author briefly reviews the history of the Department of Organic Chemistry of University of Debrecen and summarizes the most important synthetic and pharmacological results achieved in the field of poppy alkaloids in the institute between 1992-2008, part I

Összefoglalás

A szerző röviden ismerteti a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékének történetét és összefoglalja a mákalkaloidok kémiája területén 1992-2008 között elért legfontosabb szintetikus és farmakológiai eredményeket, I rész

1. Bevezetés

A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszék (korábban Szerves Kémiai Intézet; továbbiakban tanszék) megalapítása (1947) óta intenzív kutatómunka folyik a biológiailag aktív természetes anyagok kémiája területén. E kutatások a biológiai energiatermelés folyamataiban, elsősorban a glikolízisben kulcsszerepet játszó cukorfoszfátok szintézise kapcsán *Tankó Béla* professzor (1905-1974) irányításával kezdődtek meg.

1950-ben *Bognár Rezsőt* (1913-1990) a Magyar Tudományos Akadémia (MTA) levelező tagját bízták meg a tanszék vezetésével. Bognár akadémikus a Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén a világszerte ismert *Zemplén Géza* akadémikus (1883-1956) munkatársa volt és Debrecenbe kerülve az „alma mater"-ben megkezdett tudományos kutatómunkáját a szénhidrát- és flavonoidkémia területén nemcsak folytatta, hanem ezt a régió két nagy gyógyszergyárának, a Tiszavasvári Alkaloida Vegyészeti Gyárnak és a Debreceni Biogalnak (jelenleg TEVA) a fő profiljához illeszkedve az alkaloidok és az antibiotikumok területére is kiterjesztette. 1953-ban e területeken végzett nemzetközileg is elismert munkájának elismeréseként az MTA rendes tagjának választották, majd 1961-ben az MTA az antibiotikum kutatásainak a támogatására tanszéki kutatócsoportot is létrehozott, melyet 1987-ig rendkívüli tudományos igényességgel irányított. Ezt követően e kutatásokat 2005-ig *Sztaricskai Ferenc* professzor (1934-) vezette, majd azóta *Herczegh Pál* egyetemi tanár (1947-) vezetésével folyik a nemzetközileg is elismert kutatómunka.

Megemlítendő, hogy a kutatócsoport 2003-ban a Debreceni Egyetem (DE) Gyógyszerésztudományi Karán létesült Gyógyszerészi Kémiai Tanszékre került át, valamint a nemzetközileg elismert szénhidrátkémiai kutatások a magyar tudományegyetemek természettudományi karai között elsőként 1970-ben alapított Biokémiai Tanszéken *Nánási Pál* professzor (1923-) vezetésével is szélesedtek, majd 1988-1998 között *Lipták András* akadémikus (1935-) tanszékvezetése mellett folytatódtak. 1996-ban az MTA a Szénhidrátkémiai Kutatócsoport létesítésével is támogatta Lipták akadémikus kutatásait.

1979-ben a Szerves Kémiai Tanszék vezetését Bognár akadémikus az alkaloidkémia területén dolgozó legtapasztaltabb munkatársának *Makleit Sándor* professzornak (1930-) adta át, melyet eredményes alkaloidkémiai kutatásai mellett a tanszék tudományos profilját megőrizve sikeresen látott el.

Az 1960-as évek végén a műszeres szerkezetfelderítő módszerek (UV, IR, NMR, MS, ORD) közül az egyik leghatékonyabb eszközzé a magmágneses rezonancia spektroszkópia (NMR) vált

[1]A dolgozat II. része a flavonoidkémiai, a III. a szénhidrátkémiai, IV. pedig a szerkezetvizsgáló módszerek alkalmazásával elért kutatási eredményeket ismerteti

Bognár akadémikus felismerve e módszer szerves kémiai alkalmazásának óriási jelentőségét, a szénhidrátkémia területén eredményesen dolgozó fiatal munkatársát, *Szilágyi Lászlót* (1941-) a Nobeldíjas *Jean-Marie Lehn* (1939-) laboratóriumába (Strasbourg) küldte, hogy sajátítsa el e módszer alapjait. Bognár akadémikus eredményes tudománypolitikai munkájának köszönhetően 1971-ben hazánk első 100 MHz-es NMR készüléke (Jeol MH-100) így a tanszékére került, majd 1980-ban, elsőként itt helyezték üzembe szupravezető mágnessel működő készülékeket [Bruker WP 200 SY (200 MHz)], 1995-től pedig már 500 MHz-es Bruker Avance DRX 500-as készülék is segíti a szerves kémiai kutatásokat. *Szilágyi László* nemzetközi elismerést is kiváltó tudományos iskolát alakított ki, melyet 1997-2006 között egyetemi tanárként irányított, majd ezt követően professzor emeritus-ként jelenleg is vezet.

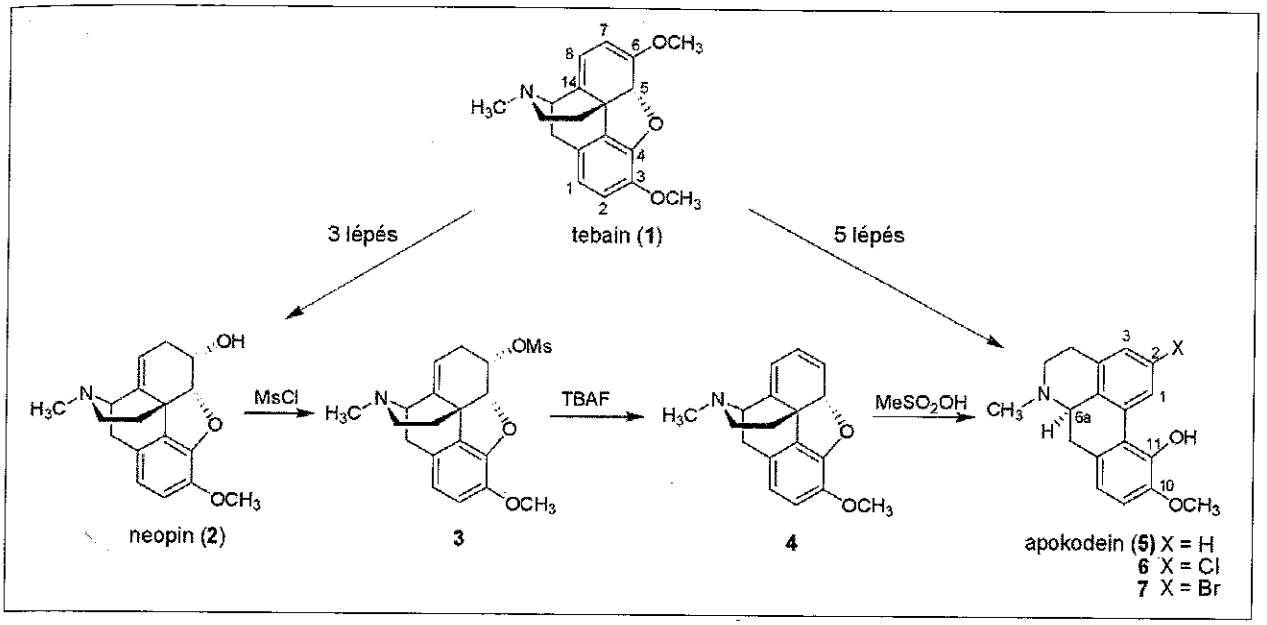
1992-ben a tanszék vezetését *Antus Sándor* (1944-) flavonoidkémikus vette át, aki korábban a Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén dolgozott és az *O*-heterociklusokkal kapcsolatos kutatatásait a Zemplén-tanítvány *Farkas Loránd* akadémikus (1914-1986) irányításával 1968-ban kezdte meg. Kinevezésével Debrecenben nemcsak a flavonoidkémiai kutatások kaptak újabb lendületet, hanem *Günther Snatzke* (1928-1992) és *Kajtár Márton* (1929-1991) professzorok munkásságának folytatójaként az optikailag aktív természetes anyagok szerkezetvizsgálatában nélkülözhetetlen kiroptikai spektroszkópia (CD) területén nemzetközi hírnevet is szerzett kutatások kezdődtek meg. 2002 óta *Lipták András* akadémikussal szorosan együttműködve szénhidrátkémiával is intenzívebben foglalkozik. 2005-ben Lipták akadémikus professzor emeritus-szá való kinevezését követően az MTA Szénhidrátkémiai Kutatócsoport vezetését nemcsak átvette, hanem a munkatársak tanszéki elhelyezését megoldva biztosította az oktatási munkában való intenzívebb részvételüket is. A szénhidrátkémiai kutatások így a tanszéken a legintenzívebben művelt kutatási területté váltak.

2008 szeptember 1. óta a tanszékvezetői feladatokat fiatalos lendülettel és nagy szakmai felkészültséggel Bognár akadémikus tanítványa, *Patonay Tamás* egyetemi tanár (1951-) látja el, aki kutató munkáját az *O*- és *N*-heterociklusok kémiája területén koncentrálja.

A tanszék nemzetközi kapcsolatai mindig igen kiterjedtek voltak. Ezek sikerességét egyértelműen a rangos nemzetközi folyóiratokban megjelent közös közlemények nagy száma is igazolja, valamint az a tény, hogy a tanszék munkatársai kivétel nélkül rövidebb (néhány hét), vagy hosszabb (több hónap/év) tanulmányutakon voltak európai és tengerentúli intézetekben. Neves külföldi szakemberek – közöttük sok igen jelentős nemzetközi tekintély is, mint pl. 1986-ban *prof. dr. Sir Derek Barton*, 2003-ban pedig *prof. dr. Oláh György* Nobeldíjas kémikusok – látogatták meg a tanszéket. Az egyetem a tanszék és a Szénhidrátkémiai Kutatócsoport javaslatára mellettük *G. Snatzke* (1982-ben), *H. Wagner* (1989-ben), *J. F. G. Vliegenhart* (1992-ben), *F. W. Lichtenthaler* (1992-ben), *J. P. Kamerling* (1997-ben) és *K. Krohn* (2007-ben) professzorokat is a díszdoktorainak sorába fogadta. Kimagasló tudományos munkásságuk elismeréseként *F. W. Lichtenthaler, G. Oláh, G. Snatzke* és *H. Wagner* professzorokat az MTA tiszteletbeli tagjai közé is választotta. A külföldi kollegák valamenynyien erős szakmai és meleg baráti szálakkal kötődnek/kötődtek a tanszéki kollektívához. A tanszék tudományos közleményei nemcsak a neves külföldi, hanem a hazai akadémiai, egyetemi és gyógyszeripari kutató helyekkel folytatott eredményes együttműködésről is tanúskodnak.

1996-ban a tanszék oktatási feladatai is jelentősen bővültek. A hagyományos vegyészképzés mellett megkezdődött ugyanis az Egyetem Gyógyszerésztudományi Intézetével közösen végzett gyógyszerészképzés, melyben a tanszék és az MTA Antibiotikumkémiai Kutatócsoport feladata lett a Szerves kémia, a Gyógyszerészi kémia és a Szerves kémiai analitika című tárgyak oktatása. A Szerves kémia és a Szerves kémiai és gyógyszeripari technológia tárgyak oktatásával ebben az évben indult el a főiskolai szintű vegyészmérnökképzés is, amely az ún. bolognai rendszerre való áttérést követően 2005 óta BSc vegyészmérnökképzésként folyik. A DE TTK Kémiai Intézete *Antus Sándor* akadémikus szakfelelőssége mellett a Magyar Akkreditációs Bizottságnál (MAB) ez évben kezdeményezte az MSc szintű vegyészmérnök képzés elindítását. 1997-óta a tanszék felelős az orvos-diagnosztikai laboratóriumi analitikusok és a környezettan és környezettudomány szakos hallgatók szerves kémiai oktatásáért is.

E szerteágazó oktató munka mellett a már fentebb említett kutatási területeken 1992-2009 között is intenzív kutatómunka folyt. Ezt jelzi, hogy 646 tudományos közlemény, 1 tankönyv (Szerves Kémia I-III), számos jegyzet és oktatási segédanyag, valamint 31 egyetemi doktori, illetve Ph.D. értekezés, 6 akadémiai doktori disszertáció született a



1. ábra: A tebain átalakítása neopinná és apokodeinné

tanszéken és a kutatócsoportban

Ennek a nagy és szerteágazó tudományos munkának a teljesség igényével történő bemutatására terjedelmi okok miatt a címben megadott leszűkítés ellenére sem vállalkozhatok, ezért csak azt kísérlem meg, hogy a már említett fő kutatási területenként röviden azokat az eredményeket ismertetem, melyek megítélésem szerint jelentősen hozzájárultak ahhoz, hogy az alapkutatások számára egyre elidegenedő környezetben is sikerült megőriznünk a tanszék elődök áldozatos munkájával megszerzett tudományos hírnevét.

2. Eredményeink az alkaloidkémia területén

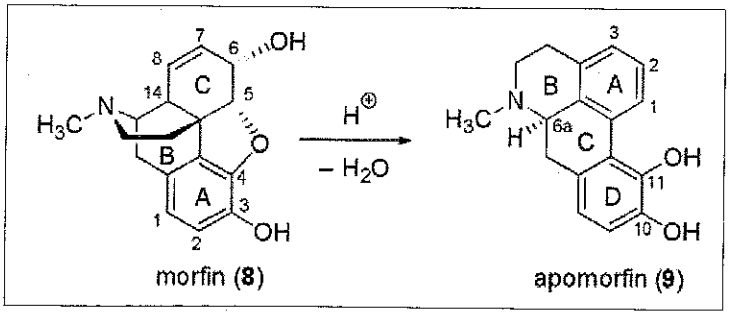
A mákalkaloidok kutatása hosszú éveken át szoros együttműködésben a Tiszavasvári Alkaloida Vegyészeti Gyárral zajlott. A Kabay-féle morfingyártás technológiájának a módosítását, a morfin fontosabb társalkaloidjainak (kodein, tebain és a narkotin) kinyerését és a morfin és a kodein szulfonsavészterek nukleofil szubsztitúciós reakcióinak behatóvizsgálatát sikerült megoldani, mely kiegészült a kiemelkedő opiát receptor aktivitással rendelkező „azidomorfinok" szintézisével [1].

A 70-es évek végétől kezdve a figyelem egyre inkább a tebain (1) felé fordult, jóllehet a vegyületnek hasznosítható biológiai hatása nincs, de szerkezeti adottságai miatt változatos módon átalakítható és ezzel napjainkra a gyógyszeripar egyik fontos alapanyagává vált [2].

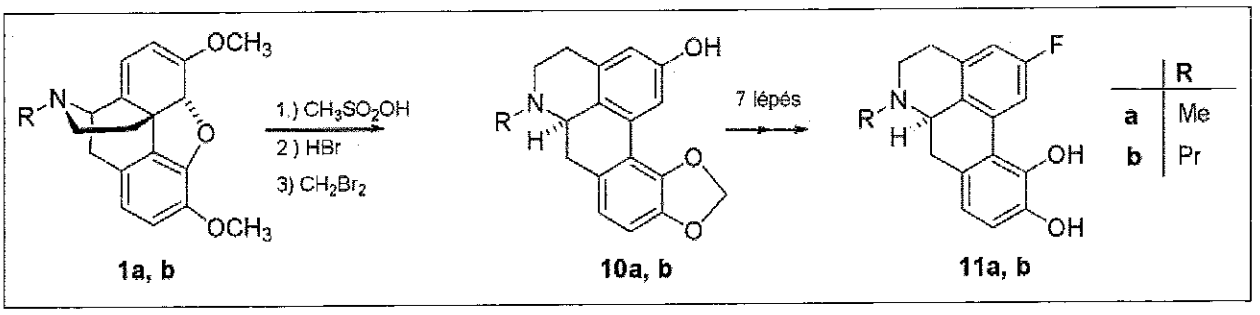
Így új úton jutottak tebainból (1) neopinhoz (2) [3], mezilátjából (3) pedig elsőként sikerült megvalósítani a 6-demetoxitebain (4) előállítását [4], melynek savkatalizált átrendeződési reakciója az apokodeint (5) szolgáltatta. A tebainból (1) a 6-halomorfinándiéneken keresztül a megfelelő 2-halogénszubsztituált apokodeinekhez (6 és 7) is könnyen el lehetett jutni (*1. ábra*). Ez a munka egyfelől kísérletileg alátámasztotta a morfin→apomorfin átrendeződés korábban feltételezett mechanizmusát [5], másrészt megalapozta a szubsztituált apomorfinszármazékok előállításának új és hatékony módszerét [6].

Az apomorfinnal kapcsolatos vizsgálatok a 80-as évektől kezdve már a tanszék alkaloidkémiai munkacsoportjának fő kutatási területévé váltak.

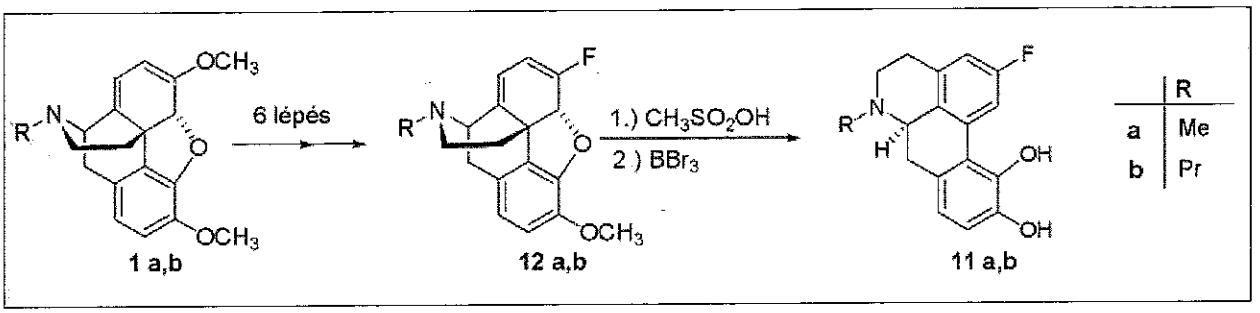
Az apomorfin (9) az egyik legrégebbi félszin-



2. ábra: A morfin átalakítása apomorfinná



3. ábra: A 2-fluorapomorfin előállítása, I



4. ábra: A 2-fluorapomorfin előállítása, II

tetikus gyógyszer, amit 140 évvel ezelőtt 1869-ben *Mathienssen* és *Wright* a morfin (**8**) tömény sósavas hevítésével [7] állította elő (2. *ábra*). Sósavas sójaként hazánkban két terápiás területen van gyógyszerkészítményként forgalomban: az *Apo Go* nevű készítményt bőr alá injekciózva Parkinson-kór kezelésére [8], az *Uprima* nevű nyelv alatt oldódó tablettát pedig az impotencia (erektilis diszfunkció) gyógyszeres terápiájában használják [9].

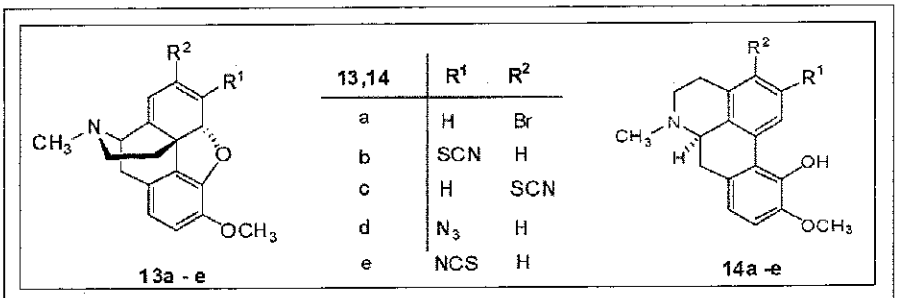
Az utóbbi években vált ismertté, hogy a Parkinson-kór kialakulásában fontos szerepet játszik az oxidatív stressz is [10] és ez az apomorfin (**9**) antioxidáns, neuroprotektív tulajdonságára irányította a kutatók figyelmét.

Az apomorfinnal kapcsolatos kutatások legújabb eredményeiről a közelmúltban számos összefoglaló cikk jelent meg [11].

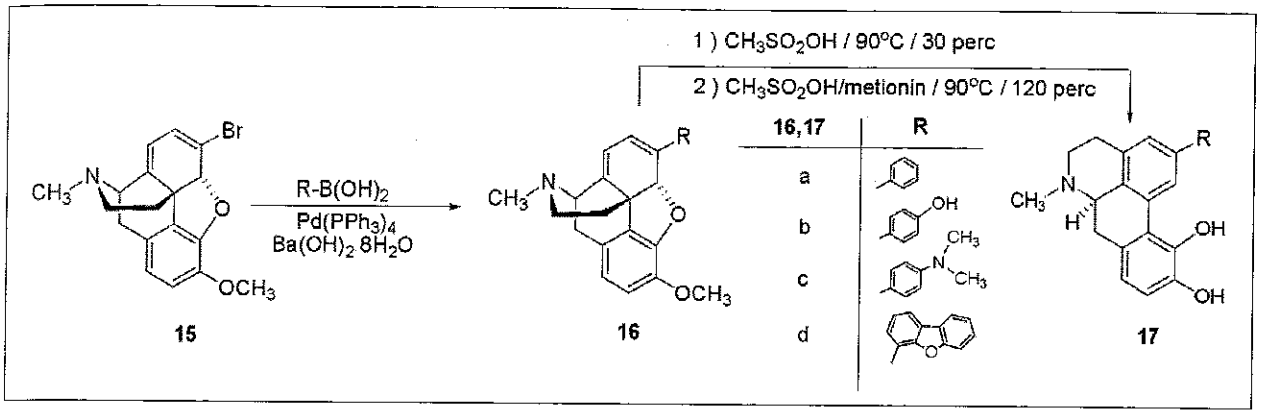
Az apomorfin gyenge orális biohasznosulása és a dopamin receptor altípusokkal szemben mutatott csekély szelektivitása arra ösztönözte a kutatókat, hogy hatékonyabb és szelektívebben kötődő származékokat állítsanak elő. A szerkezet-hatás összefüggések [structure-activity relationship (SAR)] adataiból megállapították, hogy elsősorban az apomorfin kiralitáscentruma (C-6a), valamint a nitrogénatom és az A-gyűrű 2-es és 3-as, valamint a D-gyűrű 10-es szénatomjainak szubsztituáltsága játszik döntő szerepet a hatékonyságban és a szelektivitásban.

A szelektív dopamin D_2 agonista tulajdonságú 2-fluorapomorfinok (**11a, b**) szintézisét tebainból (**1**), vagy *N*-propil-nortebainból (**1b**), kiindulva *Neumeyer* és mtsai a **10a, b** 2-hidroxiapomorfin származékon keresztül 10 lépésben oldották meg [12]. Az átalakítás tebainra számolt termelése 2-3% és a *N*-propil származék (**11b**) a hatékonyabb vegyület (3. *ábra*).

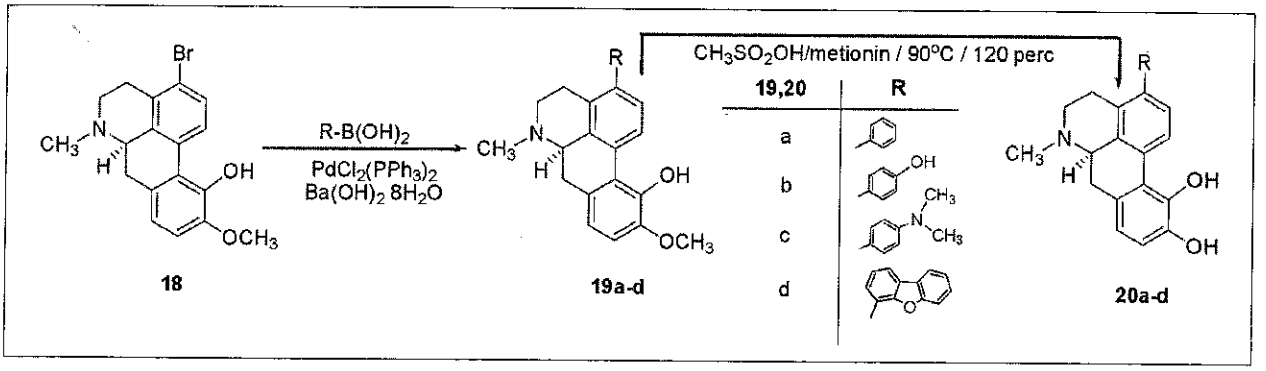
A debreceni csoport új szintézis stratégiát kidolgozva tette tebainból (**1**) könnyen hozzáférhetővé e vegyületeket. Először a megfelelően szubsztituált diént (**12a, b**) állítot-



5. ábra: Szubsztituált apokodeinek előállítása



6 ábra: A 2-arilapomorfinok előállítása



7 ábra: A 3-arilapomorfinok előállítása

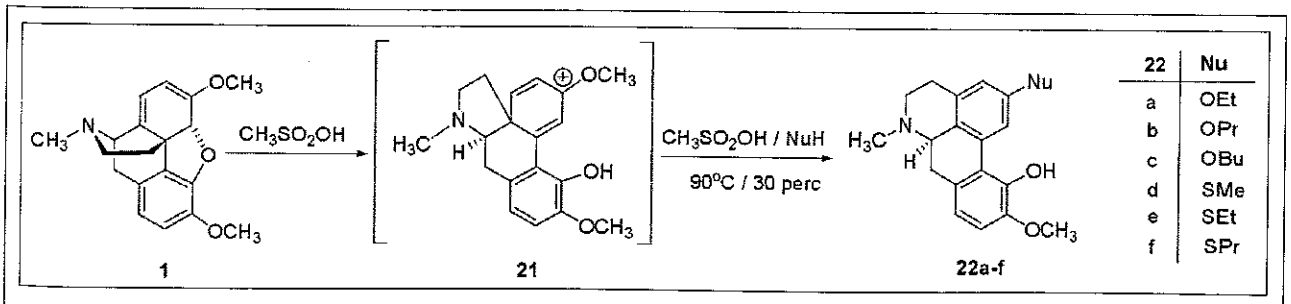
ták elő tebainból (**1**) vagy *N*-propil-nortebainból (**1b**), majd az aporfinváz kialakítása után és az O-demetilezéssel 25%-os hozammal nyerték a kívánt apomorfinokat (**11a, b**) [13] (*4. ábra*).

E módszer a megfelelő morfinándiénekből (**13a-e**) kiindulva tette lehetővé az A-gyűrű 2-es vagy 3-as helyzetű szénatomjain módosított apokodein származékok (**14a-e**) előállítását is [14] (*5 ábra*).

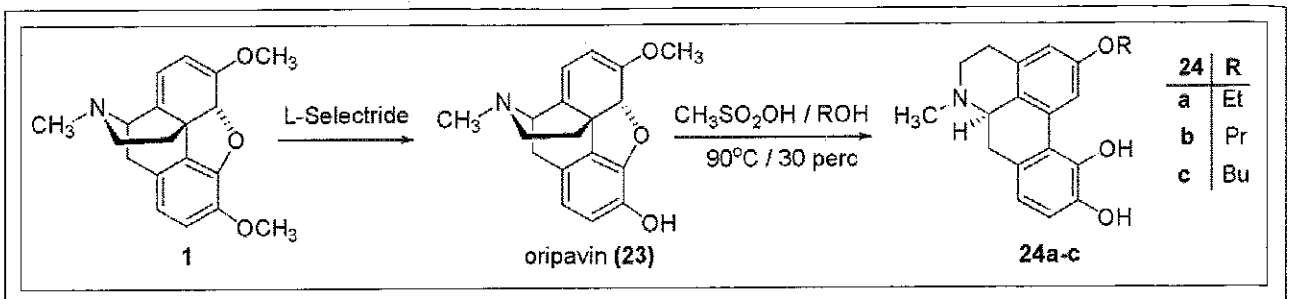
A 6-brómmorfinándiénből (**15**) Suzuki-Miyaura kapcsolást követő savkatalizált átrendezés utáni demetilezés jó hozammal (~35-42%) 2-arilapomorfinokhoz (**17a-d**) vezetett (*6 ábra*), melyek közül a 2-(4-hidroxifenil)-apomorfin (**17b**) különösen hatékonynak bizonyult [15].

Sikerült ezt az eljárást 3-arilapomorfinok (**20a-d**) szintézisére is kiterjeszteni. A 3-brómapokodeinből (**18**) ugyanis a kapcsolási reakciót (**18→19a-d**) követő *O*-demetilezéssel a kívánt apomorfin-származékok (**20a-d**) keletkeztek [16].

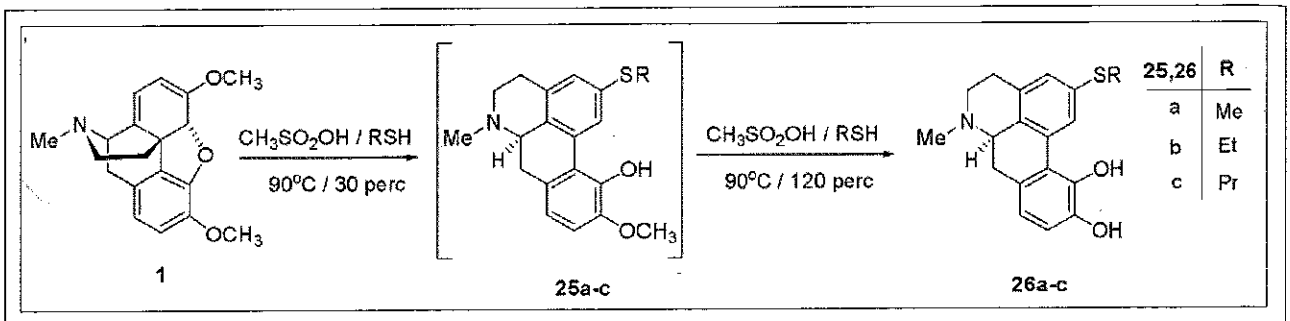
Külön is említésre érdemes, hogy a dopamin receptor D_2 és D_3 altípusára fókuszáló *in vitro* és *in vivo* farmakológiai vizsgálatok (Richter Gedeon Rt Neurofarmakológiai Labor) a **17b** apomorfinszármazék kimagasló D_2 aktivitásáról (K_i=4,14



8 ábra: A tebain savkatalizált átrendezése nukleofilek jelenlétében



9. ábra: A tebain átalakítása oripravinná és alkoxiapomorfinokká



10. ábra: A tebain átalakítása 2-alkiltioapomorfinokká

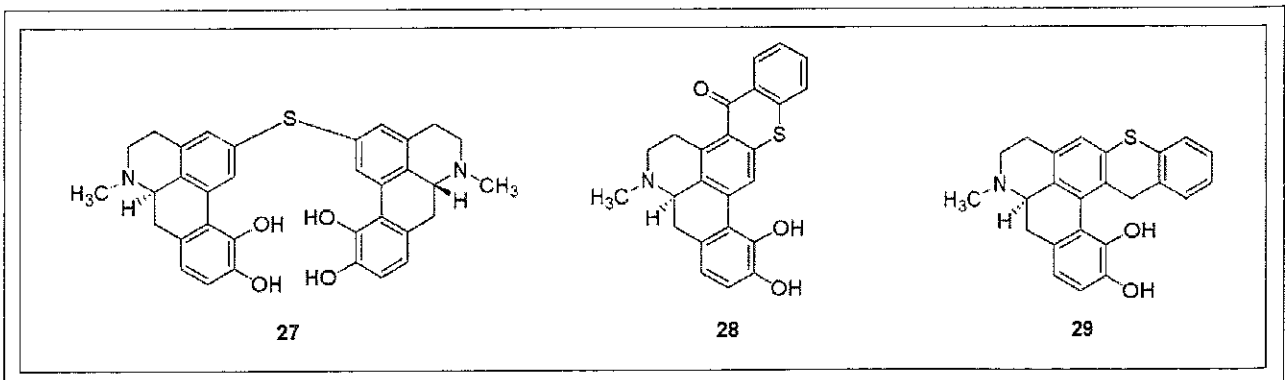
nM) tanúskodtak, ugyanakkor számottevő D_2/D_3 szelektivitást csak a **17d** származék esetében (D_2: K_i=1627 nM; D_3: K_i=22,3 nM) figyeltek meg [15b].

A tebain (**1**) savkatalizált átrendeződési reakcióinak részletes vizsgálat a is érdekes megfigyelésekhez vezetett. Azt tapasztalták ugyanis, hogy alkoholok és tiolok jelenlétében a tebain metánszulfonsavas vázátrendeződése során – feltehetően a **21** rezonanciastabilizást karbokationon keresztül – 2-alkoxiapokodeinek (**22a-c**), illetve 2-alkiltioapokodeinek (**22d-f**) képződtek [17] (*8. ábra*).

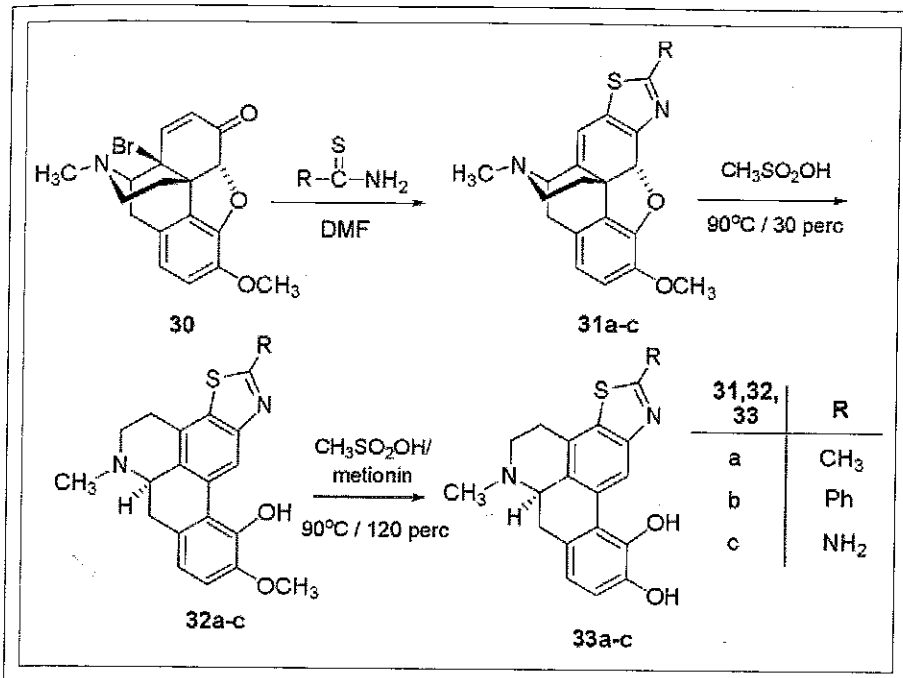
Mivel az alkoxiapokodeinek (**22a-c**) szelektív *O*-demetilezése nehézségekbe ütközött, így az apomorfin-származékok (**24a-c**) előállítását végül a tebain (**1**) szelektív *O*-demetilezésével kapott oripavinból (**23**) oldották meg [18] (*9. ábra*).

Az így nyert *O*-alkilapomorfin-származékok (**24a-c**) jelentős D_2 szelektivitást mutattak *in vitro* [K_i (nM) D_1/D_2 **24a:** 2900±900/44±3; **24b:** 3500±900/75±4; **24c:** 2100±900/60±4], és az aktivitási értékek alapján a 2-etoxi-szubsztituens térkitöltése látszik optimálisnak [18b].

Érdekes módon a tebain (**1**) átrendeződése tioalkoholok jelenlétében nem állt meg a megfelelő apokodein származéknál (**25a-c**), hanem a feleslegben lévő tiol, mint erős metil-akceptor hatására már a metánszulfonsav is hasította a fenolétert. Ily módon egy lombik módszerrel sikerült alkiltioapomorfin-származékokhoz (**26a-c**) jutni [19] (*10. ábra*).



11. ábra: A tebainból nyerhető biszapomorfin és tiokroménszármazékok



12. ábra: Tiazoloapomorfinok előállítása

E vegyületek közül a **26a** származék D_2 aktivitása [K_i (nM)=54,7±2,3] az *N*-metil csoportját propilra cserélve [K_i (nM)=3,73±0,44] jelentősen fokozódott [19b].

Ezt a szintézis-módszert alkalmazva tebainból (**1**) kénhidrogén jelenlétében diaril-szulfid típusú biszapomorfin **27**, tioszalicilsav jelenlétében, pedig tiokromén gyűrűvel anellált apomorfinok (**28, 29**) keletkeztek [20] (*11. ábra*).

Az utóbbi években előnyös farmakológiai hatásuk miatt a tiazol- és oxazolgyűrűvel anellált D_2 agonista vegyületek (pl. pramiprexol, taliprexol) a figyelem középpontjába kerültek.

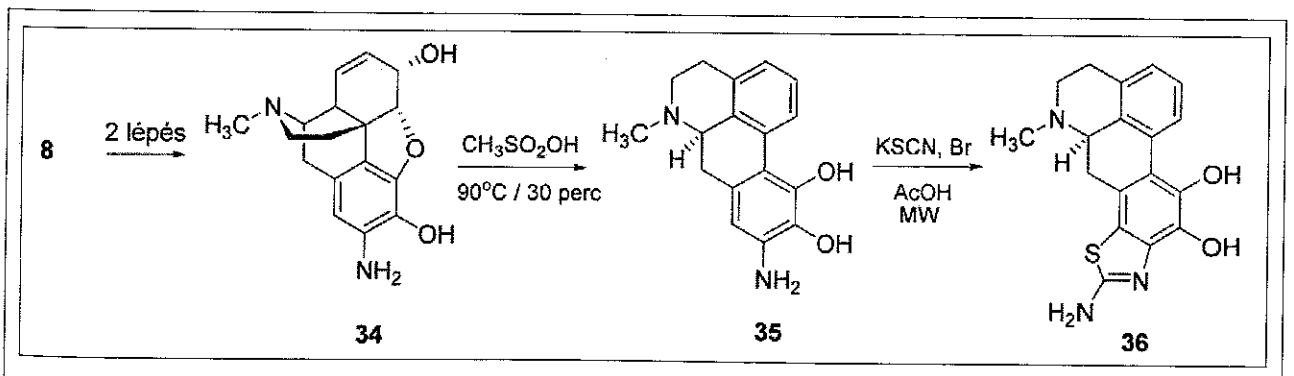
Tanszékünkön a 14β-brómkodeinon (**30**) tiosavamidokkal végrehajtott ciklokondenzációs reakciójával jutottak először heterogyűrűvel anellált morfinándiénekhez (**31a-c**), melyek savkatalizált átrendezését (**31a-c→32a-c**) követő *O*-demetilezése tiazoloapomorfinokhoz (**33a-c**) vezetett [21] (*12. ábra*). A savkatalizált átrendezési reakcióban kapott apomorfin-származékok (**33a-c**) említésre érdemes dopaminerg aktivitást azonban nem mutattak [22] (*12. ábra*).

A morfinból (**8**) könnyen hozzáférhető (**8→34→35**) 9-aminoapomorfint (**35**) az aromás aminok Kaufman-féle ciklizációjával mikrohullámú aktiválás körülményei között jó termeléssel (72%) új aminotiazol gyűrűvel anellált apomorfinná (**36**) lehetett átalakítani [23] (*13. ábra*).

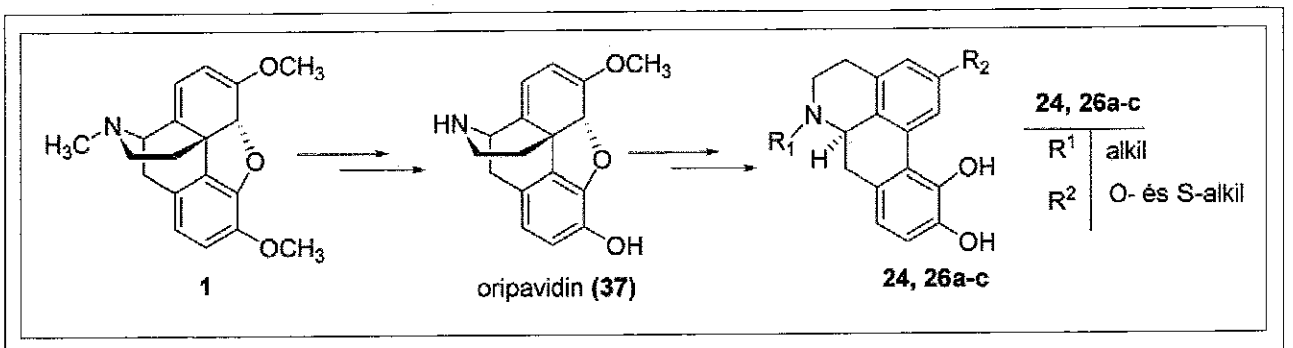
A fentebb bemutatott, hatékony és szelektív D_2 agonista 2-*O*-és 2-*S*-szubsztituált apomorfinokhoz (**24, 26a-c**) a természetes forrásból már ismert oripavidin (**37**) első szintézisén keresztül, az előzőeknél rövidebb és hatékonyabb új úton is eljutottak [24] (*14. ábra*).

A 2'-aminotiazolo-morfinándién (**31c**) domináns diénkarakterét kihasználva metil-vinil-ketonnal végzett Diels-Alder reakcióban β-oldali támadással nemcsak a 6,14-endoetenomorfinán váz (**38a**) épült ki, hanem a 2'-aminocsoport két ekvivalens metil-vinil-ketonnal is reagált (**38a→38b**) [25] (*15. ábra*).

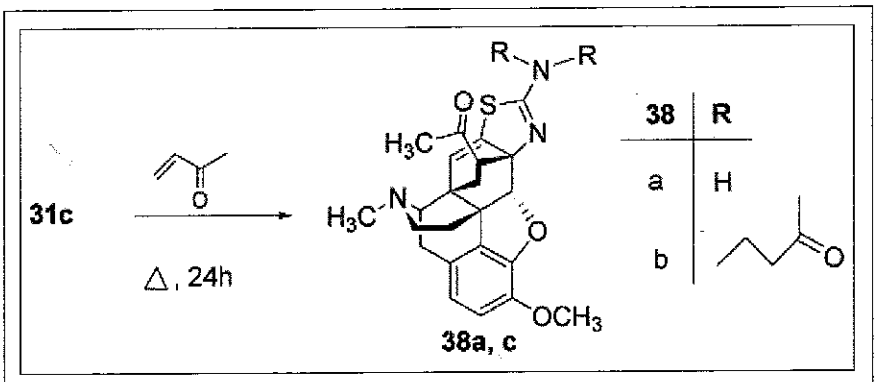
Az apomorfin származékok szintézise és biológiai hatásának vizsgálata során elért eddigi eredmények – úgy gondolom – minden kétséget kizáróan nemcsak igazolják, hogy érdemes volt a kutatásokat e területen koncentrálni, hanem indokolják, hogy a munkánkat folytatni kell



13. ábra: Aminotiazol gyűrűvel anellált apomorfin előállítása



14. ábra: A 2-alkoxi és 2-alkiltioapomorfinok előállítása oripavidinen keresztül



15. ábra: A 2'-aminotiazolo-morfinándién reakciója metil-vinil-ketonnal

Minthogy tudományosan is igazolt, hogy a Parkinson-kór kialakulásában az oxidatív stressznek is meghatározó szerepe van, így az apomorfin (**9**) antioxidáns potenciáljának növelése a farmakológiai hatását is kedvezően módosíthatja. A 3-(4-hidroxifenil)-apomorfin (**17b**) kimagasló dopamin receptor D_2 altípusára mutatott aktivitása (K_i = 4,14 nM) pedig arról tanúskodik, hogy az apomorfin (**9**) „polifenol" karakterét érdemes fokozni. E mellett a tanszéken folyó kiroptikai (CD) kutatások (e közlemény IV. részében kerülnek ismertetésre) szélesítésére is jó lehetőséget kínál ez a terület. A nagyszámú A- vagy D-gyűrűjén akirális szubsztituenssel módosított rögzített konformációjú bifenilkromofort tartalmazó homokirális apomorfin származék áll már rendelkezésünkre, melyek kiroptikai adatainak tudományos igénnyel elvégzett kritikai értékelése e kromoforrendszerrel kapcsolatban is új törvényszerűségek megállapítását alapozhatja meg.

3. Köszönetnyílvánítás

E helyütt is köszönetemet fejezem ki a tanszék alkaloidkémiai munkáját bemutató közlemények szerzőinek azért is, hogy értékes munkájukkal a tanszék tudományos hírnevét öregbítették. Külön is szeretném megköszönni *dr. Makleit Sándor* professzor emeritus-nak, *dr. Berényi Sándor* egyetemi docensnek és *Gyulai Zsuzsanna* vegyésztechnikusnak hogy az elmúlt 17 évben nemcsak tudásuk legjavát adva dolgoztak e területen, hanem azt számos hallgatóval megosztva jelentősen hozzájárultak ahhoz, hogy a tanszéken sokszínű eredményes oktató munka folyjon. Megköszönöm továbbá *Szabó Edit* tanszéki adminisztrátornak sokirányú és lelkiismeretes munkáját, mellyel oktató-kutató munkánkat nap mint nap hatékonyan segítette. Köszönöm *dr. Sipos Attila* tudományos munkatársnak az OTKA iskola pályázat keretében végzett eredményes munkáját és a kézirat elkészítéséhez nyújtott segítségét.

E kutatásokat az OTKA támogatta [I/3-1722 (1991 – 1994), T013991 (1994 – 1997), T017159 (1995 – 1998), T029941 (1999 – 2002), T049436 (2005-2009), NI61336 (2006-2010)], melyért e helyütt is őszinte köszönetünket fejezzük ki.

IRODALOM

1 a.) *Makleit, S.*: Darstellung von Tosyloxy-, bzw. Mesyloxy-derivativen in der Morphin-reihe und deren Umwandlungsreaktionen. Acta Univ. Debr. 265-288; (*1972-1973*), b.) *Makleit, S., Berényi, S., Hosztafi, S., Simon, Cs.*: Halogéntartlamú morfin-származékok előállítása és néhány átalakítási reakciójuk. Magy. Kém. Lapja 52, 282-289. (*1997*).

2 a.) *Berényi, S.*: A debreceni tebainkémia (múlt-jelen-jövő). Magy. Kém. Lapja. *64*, 128-129 (*2009*), b.) *Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Sipos, A.*: Recent developments in the chemistry of thebaine and its transformation products as pharmacological targets. Curr. Med. Chem. *16*, 3215-3242. (*2009*).

3 *Makleit, S, Berényi, S, Bognár, R*: A new and efficient method for the preparation of neopine Acta Chim. (Budapest) *94*, 165-168 (*1977*)
4. *Berényi, S, Makleit, S., Bognár, R, Tegdes, A*: Conversions of tosyl and mesyl derivatives of the morphine group, XXII Some nucleophilic substitution reactions of 6-O-mesylneopine Acta Chim Acad Sci. Hung *103*, 365-369 (*1980*)
5 *Berényi, S, Hosztafi, S, Makleit, S., Molnár, I*: Preparation of demetoxyoripavine and its conversion into N-substituted N-demethylapomorphine derivatives. Acta Chim. Acad. Sci Hung *113*, 51-60 (*1983*)
6 *Berényi, S., Makleit, S, Rantal, F.*: Synthesis of new N-substituted N-demethyl-apomorphine derivatives Acta Chim Hung *120*, 201-205 (*1985*)
7. *Mathienssen, A, Wright, C R A*: Research into the chemical constitution of narcotine and of its products of decomposition Proc R. Soc. Ser B *17*, 455-462 (*1869*).
8 *Ernst, A M.*: Relation between the action of dopamine and apomorphine and their 0-methylated derivatives upon the CNS Psychopharmacologia *7*, 391-399 (*1965*)
9 *Altwein, J E, Keuler, F.U.*: Oral treatment of erectile dysfunction with apomorphine SL. Urol Int. *67*, 257-263 (*2001*)
10. *Fahn, S., Cohen, G*: The oxidant stress hypotesis in Parkinson's disease: evidence supporting it. Ann Neurol. *32*, 804-812 (*1992*).
11. a) *Sit, S Y.*: Dopamine agonists int he treatment of Parkinson's disease-past, present and future. Curr Pharm Designe *6*, 1211-1248 (*2000*), b) *Foley, P.B*: Beans, roots, and leaves: A history of the chemical therapy of Parkinsonism Tectum Verlag DE, (*2003*), c.) *Zhang, A, Zhang, Y., Branfman, A R, Baldessarini, R.J, Neumeyer, J L*: Advances in development of dopaminergic aporphinoids. J Med Chem. *50*, 171-181 (*2007*), d) *Takács, M, Takácsné Novák, K.*: A Parkinson-kor gyógyszereinek kémiája Gyógyszerészet *50*, 147-154 (*2006*)
12 *Neumeyer, J L, Gao, Y., Kula, N,S., Baldessarini,R,J*: Synthesis and dopamine receptor affinity of (*R*)-(-)-2-fluoro-N-propylnorapomorphine: A highly potent and selective dopamine D_2 agonist J. Med Chem *33*, 3122-3124 (*1990*).
13 a) *Berényi, S, Hosztafi, S, Makleit, S.*: A new efficient method for the preparation of 2-fluoro-N-propylnorapomorphine J. Chem Soc. Perkin Trans *1*, 2693-2694 (*1992*), b) *Simon, Cs, Hosztafi, S, Makleit, S, Berényi, S*: Synthesis of C-3 halogene substituted apocodeines and apomorphines Synth Commun *21*, 2309-2316 (*1991*)
14 a.) *Berényi, S, Sepsi, Á, Gyulai, Zs, Szilágyi, L*: Synthesis of sulfur-containing morphinane dienes Synth Commun. *25*, 3307-3314 (*1995*), b) *Csutorás, Cs, Berényi, S, Czakó, B, Makleit, S.*: Synthesis and transformations of novel nitrogen and sulfur containing morphinanedienes. Monatsh. Chem. *128*, 1267-1273 (*1997*)
15. a) *Berényi, S., Sipos, A, Szabó, I., Kálai, T.*: A novel route to 2-arylapomorphines. Synth Commun *37*, 467-471 (*2007*), b) *Sipos, A, Kiss, B, Schmidt, É, Greiner, I., Berényi, S*: Synthesis and neuropharmacological evaluation of 2-aryl- and alkylapomorphines. Bioorg Med Chem. *16*, 3773-3779 (*2008*).
16. *Sipos, A., Debreceni, Sz., Szabó, R, Gyulai, Zs, Berényi, S.*: Synthesis of 3-alkyl and arylapomorphines. Synth. Commun. *37*, 2549-2558 (*2007*).
17 a) *Berényi, S., Czirják, M, Makleit, S.*: Rearrangement of morphinandienes in methane-sulfonic acid. J Chem. Soc Perkin Trans. *1*, 2137-2139 (*1993*), b.) *Berényi, S.; Csutorás, Cs; Gyulai, S; Makleit, S*: A simple, one-pot procedure for the preparation of dopaminergic alkylthioapomorphines Org. Prep Proced Int *30*, 100-103 (*1998*)
18 a) *Berényi, S., Csutorás, C., Sipos, A, Gyulai, Zs*: New and efficient synthesis of 2- alkoxyapomorphines. Lett Org. Chem. *4*, 32-34 (*2007*), b) *Sipos, A, Csutorás, Cs, Berényi, S, Uustare, A, Rinken, A*: Synthesis and neuropharmacological characterization of 2-O-substituted apomorphines. Bioorg. Med Chem *16*, 4563–4568. (*2008*)
19. a) *Berényi, S., Csutorás, Cs, Makleit, S, Auth, F., Laszlovszky, I, Kiss, B, Kárpáti, E, Lőw, M*: Synthesis and neuropharmacological evaluation of new (*R*)-(-) and (*S*)-(+)-2-(alkylthio)aporphine derivatives Med. Chem. Res. *7*, 509-518 (*1997*), b) *Tóth, M, Berényi, S, Csutorás, Cs., Kula, N S, Zhang, K, Baldessarini, R J., Neumeyer, J L*: Synthesis and dopamine receptor binding of sulfur-containing aporphines. Bioorg. Med. Chem *14*, 1918-1923 (*2006*)
20. a) *Tóth, M, Csutorás, Cs, Gyulai, Zs, Berényi, S*: Synthesis of sulfide- and disulfide-type bisaporphines from thebaine ARKIVOC *7*, 60-67 (*2004*), b.) *Berényi, S., Tóth, M, Gyulai, S., Szilágyi, L*: Formation of a new polycyclic heteroring system by the acid-catalyzed rearrangement of thebaine in the presence of thiosalicylic acid. Heterocycles *57*, 135-142 (*2002*), c.) *Sipos, A.; Tóth, M.; Mueller, F. K.; Lehmann, J and Berényi, S.*: Synthesis and dopamine receptor binding affinity of 4H-thiochromenoapomorphines Monatsh Chem *140*, 473-478 (2009).
21 a.) *Tóth, M, Gyulai, Zs, Berényi, S, Sipos, A*: Synthesis and transformation of thiazolomorphinanedienes Lett. Org. Chem. *4*, 539-543 (*2007*), b.) *Sipos, A, Girán, L, Mittendorfer, H, Schmidhammer, H, Berényi, S*: Synthesis of 1,4-Thiazino- and Benzo-1,4-Thiazinomorphinans: their Acid-catalyzed Rearrangement and Study of the Formation of Unexpected Oxidation Products. Tetrahedron *64*, 1023-1028 (*2008*), c) *Sipos, A. and Berényi S*: Formation of novel 1,3-thiazole- and 1,2-thiazole-fused aporphines and study on the simultaneously occurring benzothiazole–benzisothiazole-type isomerization Monatsh. Chem. *140*, 387-396 (*2009*)
22 *Sipos, A; Mueller, F. K U, Lehmann, J, Berényi S, Antus, S*: Synthesis and pharmacological evaluation of thiazole and isothiazole derived apomorphines Arch Pharma *342*, 557-568 (*2009*).
23 *Girán, L, Berényi, S, Sipos, A*: Formation of novel thiazolomorphinanes and thiazoloaporphines Tetrahedron *64*, 10388-10394 (*2008*)
24 *Sipos, A.; Berényi, S.; Antus, S*: First synthesis and utilization of oripavidine - concise and efficient route to important morphinans and apomorphines Helv. Chim Acta *92*, 1359-1365 (*2009*)
25. *Sipos, A; Skaliczki, T.; Berényi, S; Antus, S*: Thiazole constrained analogues of the thevinones: synthesis and structure. Mag. Reson Chem. *47*, 801-807 (*2009*).

[Érkezett: 2009. július 29.]