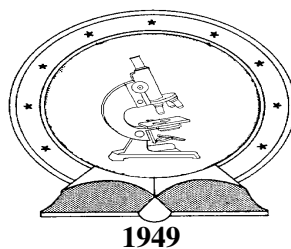


DE TTK



**Potenciálisan glikogén foszforiláz enzimgátló *O*-heterociklusok
szintézise és farmakológiai
vizsgálata**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Czakó Zoltán

Témavezető: Antus Sándor akadémikus, egyetemi tanár

DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi Doktori Tanács
Kémia Tudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2011.

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori Tanács Kémia Tudományok Doktori Iskola K/6 programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2011.április 4.

*Czakó Zoltán
jelölt*

Tanúsítom, hogy Czakó Zoltán doktorjelölt 2006 - 2011 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/6 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2011. április 4.

*Dr. Antus Sándor
akadémikus, egyetemi tanár
témavezető*

**POTENCIÁLISAN GLIKOGÉN FOSZFORILÁZ ENZIMGÁTLÓ
O-HETEROCIKLUSOK SZINTÉZISE ÉS FAEMAKOLÓGIAI
VIZSGÁLATA**

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a kémia tudományágban.

Írta: CZAKÓ ZOLTÁN
okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémia Tudományok Doktori Iskolája
(K/6 programja) keretében.

Témavezető: Dr. Antus Sándor

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr.

tagok: Dr.

Dr.

A doktori szigorlat időpontja: 20... ..

Az értekezés bírálói:

Dr.

Dr.

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.

tagok: Dr.

Dr.

Dr.

Dr.

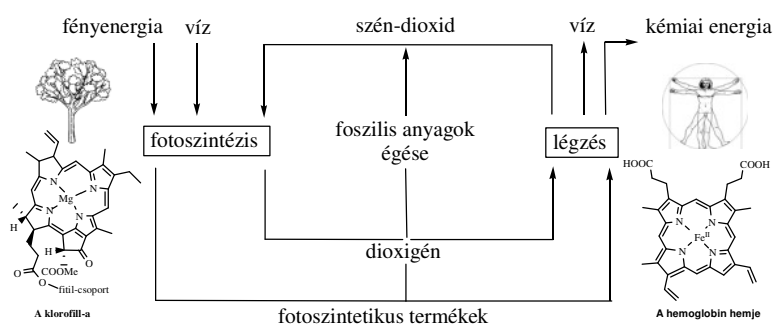
Az értekezés védésének időpontja: 20... ..

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1.
2. Irodalmi előzmények	2.
2.1. A flavonoidok és jelentőségük	2.
2.2. 1,4-benzodioxánok biológiai jelentősége	9.
2.3. 1,4-benzodioxánváz kialakítására alkalmas módszerek	12.
2.4. A glükóz és biológiai jelentősége	15.
2.5. Glükozidok előállítása	21.
2.5.1. <i>O</i> -glükozidok előállításának lehetőségei	21.
2.5.2. <i>N</i> -glükozidok előállításának lehetőségei	25.
3. Kísérleti munkám	27.
3.1. Célkitűzés	27.
3.2. Englitazon analogonok szintézise és glikogén foszforiláz enzim gátló hatásuk vizsgálata	30.
3.3. <i>N</i> -2-naftil- β - <i>D</i> -glükopiranozilamid <i>O</i> -heterociklusainak szintézise és farmakológiai vizsgálata	45.
3.4. <i>N</i> -2-naftoil- <i>N'</i> -(β - <i>D</i> -glükopiranozil)-karbamid analogonok szintézise és farmakológiai vizsgálata	52.
4. Kísérleti rész	54.
4.1. Englitazon analogonok előállítása	54.
4.2. <i>N</i> -2-naftil- β - <i>D</i> -glükopiranozilamid <i>O</i> -heterociklusainak előállítása	68.
5. Összefoglalás	76.
6. Summary	78.
7. Irodalomjegyzék	81.
8. Függelék	94.

1. Bevezetés

A földi élet kialakulása az oxigénnek (O_2) a légkörben 21%-os megjelenésével (800-540 millió évvel ezelőtt) kezdődött el.¹ Mint ismeretes, ezt az egyszerű kis molekulát lélegezzük be, és ez a tüdőnk alveolusaiban a hemoglobinhoz kötött szén-dioxidot kiszorítja [$K_i(CO_2) = 0,4 \text{ mM}$, $K_i(O_2) = 0,15 \text{ mM}$], majd a vérkeringéssel jut el a sejtjeinkbe, ahol az ún. biológiai oxidáció játszódik le.² Ennek során a szénhidrátok és lipidek, - a szervezetünk működéséhez szükséges energiát szolgáltatva – szén-dioxiddá és vízzé „égnek el” (1. ábra).



1. ábra: A fotoszintézis és a biológiai oxidáció összefüggése

Az így keletkezett CO_2 a hemoglobin közvetítésével a tüdőnkön keresztül a levegőbe kerül, majd a növények levelein és gyökerein át a sejtjeikbe, ahol a felvett vízzel kiindulási anyagként szolgál a fotoszintézishez, amelyet a növényi zöld, a klorofill révén hasznosuló, napból érkező fényenergia tart fent.

A növényekben lejátszódó fotoszintézis kiindulási anyagai a víz és a CO_2 . Kézenfekvő, hogy e folyamat során oxigéntartalmú vegyületek, közöttük O-heterociklusok is keletkeznek. Az oxigéntartalmú természetes anyagok két legismertebb csoportját a szénhidrátok és flavonoidok képezik.

Doktori munkám mindkét vegyületcsoporttal kapcsolódik, ezért értekezésem *Irodalmi előzmények* című fejezetében röviden ismertetem a természetben előfordulásukat, biológiai jelentőségüket és a szintetikus munkámat közvetlenül is érintő eddigi legfontosabb kémiai eredményeket.

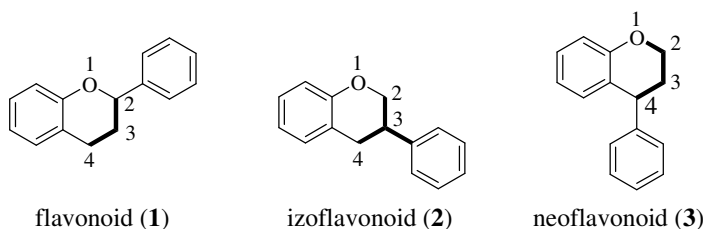
2. Irodalmi előzmények

2.1. A flavonoidok és jelentőségük

A növényvilágban szabad és glikozidjaik formájában széles körben elterjedt, többnyire hidroxil-, és metoxicsoportokat tartalmazó difenilpropán származékokat ($C_6+C_3+C_6$) *flavonoidoknak* nevezzük. E kiemelkedő jelentőségű vegyületek a növényvilág változatos színvilágának kialakításában vesznek részt és sokrétű biológiai aktivitásukkal nemcsak a növények fejlődését segítik elő, hanem növényi eredetű táplálékaink révén a szervezetünkre is jótékony hatással vannak.

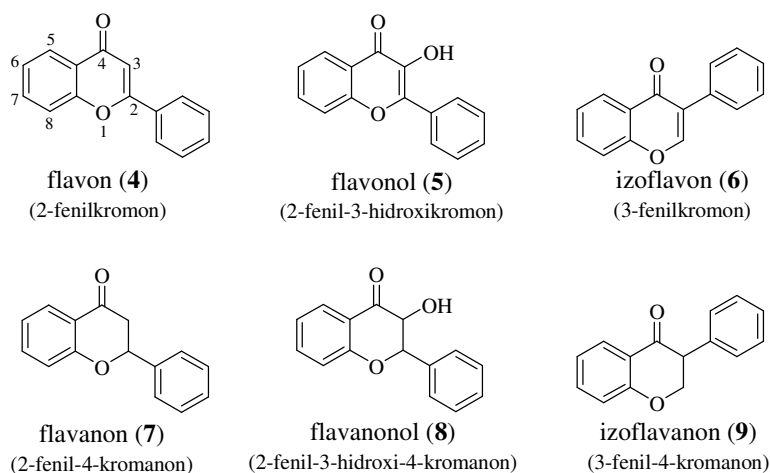
Elsősorban a gyümölcsök héjában, esetenként a színes hús szöveteiben, illetve a szárban, kocsányban és a magban fordulnak elő. Magas flavonoid tartalmúak pl.: a citrusfélék, a kék áfonya, az alma, a különböző szójatermékek, de a vörösborok is.

Többféle csoportosításuk található az irodalomban. Mint diarilpropán vázas vegyületek, a benzolgyűrűk elhelyezkedése alapján az alábbi három szerkezeti izomer alapvázat különböztethetjük meg (**2. ábra**):



2. ábra: A flavonoidok alapvázai

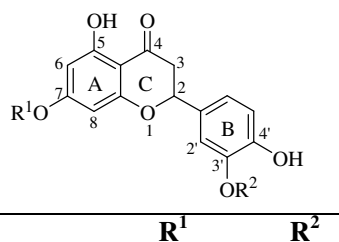
A flavonoidok és izoflavonoidok legfontosabb csoportjait a **3. ábrán** tüntettem fel.³



3. ábra: A flavonoidok és izoflavonoidok legfontosabb csoportjai

A flavonoidokról hosszú időken át azt gondolták, hogy fiziológiailag hatástalanok. A múlt század elején a kutatások azonban azt igazolták, hogy e vegyületek a növények életében igen fontos szerepet töltenek be, és a növények saját maguk védelmére állítják elő őket. Elsősorban a káros UV sugárzás elleni (fényvédő hatás), illetve egyéb növényi kórokozókkal szembeni védelmet (fitoalexin hatás) biztosítják a növényi sejteknek. Ma már tudományosan is igazolt, hogy ezek a vegyületek az emberi szervezetben is védelmi szerepet töltenek be. Rendszeres fogyasztásukkal segítjük az immunrendszerünket a szervezetünket ért káros hatásokkal szembeni küzdelemben.

1936-ban *Rusznay* és *Szent-Györgyi* flavonoidokkal kapcsolatos vizsgálatai e vegyületcsalád humánbiológiai jelentőségére hívták fel a figyelmet.^{4,5} Kimutatták, hogy az analitikailag tiszta C-vitamin nem, míg az ugyanannyi aszkorbinsavat (C-vitamin) tartalmazó citromlé megszüntette a skorbutos tengerimalacok vérzékenységét. A citromlében lévő ismeretlen anyagot *Szent-Györgyi* citrinnek (P-vitamin: a hajszálerek permeabilitását szabályozó vitamin) nevezte el, melyről később kiderült, hogy két flavanon származék, a heszperidin (10) és az eriodiktiol (11) keveréke.⁴

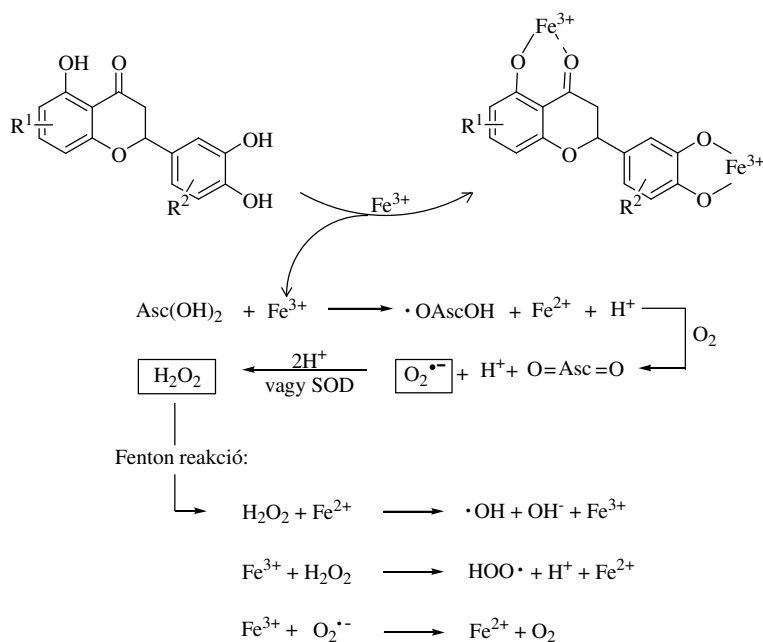


	R ¹	R ²
heszperidin (10)	β-D-rutinozil	OMe
eriodiktiol (11)	H	H

4. ábra: A heszperidin és az eriodiktiol szerkezete

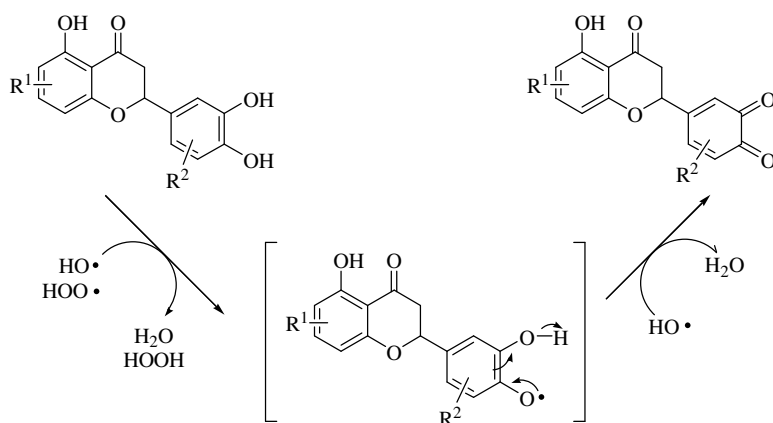
A farmakológiai vizsgálatok azt is igazolták, hogy ezek a flavonoidok egyedül nem, viszont kisebb mennyiségű C-vitaminnal együtt alkalmazva már hatékonyak a skorbut elleni terápiában.

Ennek magyarázata az, hogy (i) a C-4 karbonil- és a C-5 hidroxilcsoport vagy/és a B-gyűrű 3'- és 4'-helyzetű hidroxilcsoportjai a Fe³⁺ ionokkal stabil komplexet képeznek, és ezzel megakadályozzák a C-vitamin oxidációját [Asc(OH)₂ → O=Asc=O], melynek során a sejtjeinkben lévő oxigén az ún. reaktív oxigén intermedierek (ROI) közé tartozó szuperoxid-gyökaniónná (O₂^{•-}) alakul. (ii) Ebből ráadásul protonálódással, vagy a szervezetünkben a szabad gyökök ártalmatlanítását végző enzim, a szuperoxid dizmutáz (SOD, 2 fehérje-SH + O₂^{•-} → fehérje-S-S-fehérje + H₂O₂), hatására hidrogén-peroxid keletkezik. A hidrogén-peroxid ezután az ún. Fenton reakcióban a rendkívül agresszív hidroxil (HO•) – és hidrogénperoxil (HOO•) gyökökké alakul tovább (5. ábra).



5. ábra: Flavonoidok komplexképzése Fe³⁺ ionokkal

Az egészségesen működő szervezetben az ROI-k ártalmatlanítását a már említett SOD enzim és a táplálékainkkal felvett flavonoidok (általában polifenolok) végzik. Az utóbbiak a HO• vagy HOO• gyökkel a **6. ábrán** feltüntetett módon készségesen reagálnak, és a „puhább” ariloxil gyök keletkezik. Ha *orto*-helyzetben hidroxilcsoport is van, akkor ez a megfelelő *o*-kinonná alakul át, melynek során H• gyök keletkezik, és ez a HO• gyökkel reagálva az ártalmatlan vízzé alakul tovább.



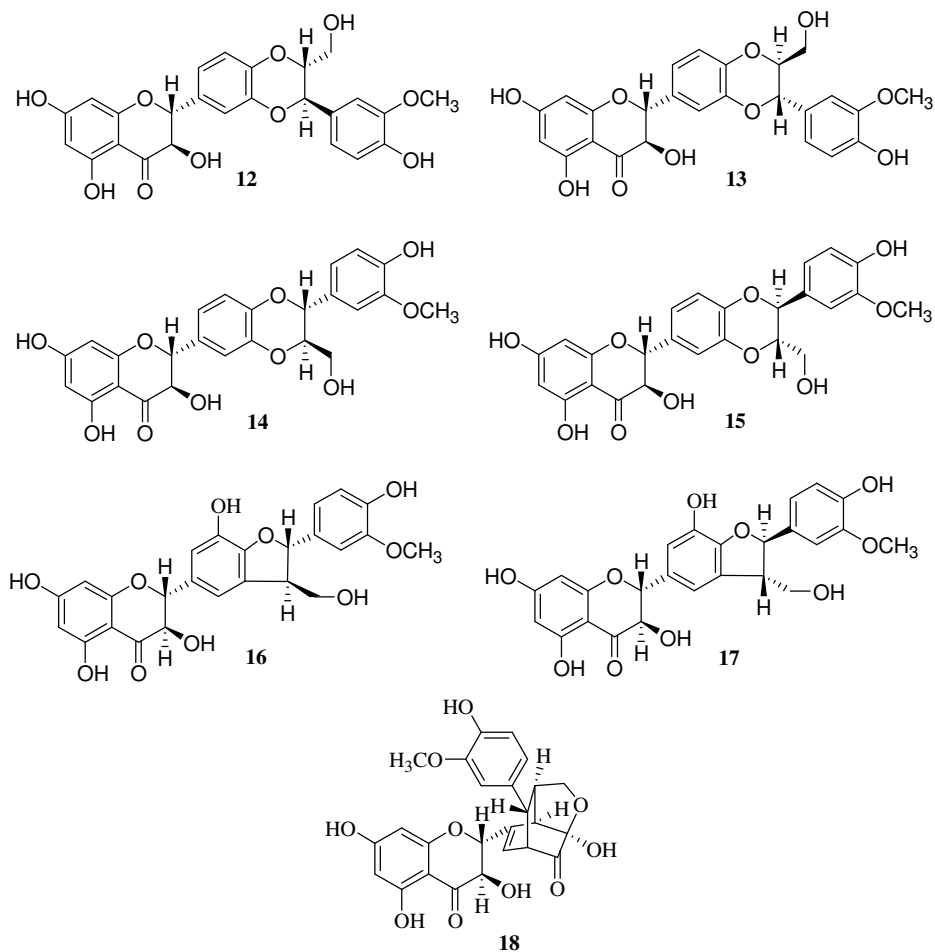
6. ábra: Flavonoidok reakciója a hidroxil gyökkel

Ha a szervezetünk védekezőképessége gyengül és a SOD enzim nem termelődik elegendő mennyiségben, vagy csak csekély polifenol tartalmú táplálékot fogyasztunk, akkor a gyorsan felszabaduló ROI-k a DNS-t, a sejtmembránt alkotó lipideket és fehérjéket nagy mértékben károsítják, és ez számos betegség, mint pl. a Parkinson-kór, magas vérnyomás, trombocita aggregáció, szív- és érrendszeri elváltozások és a diabetes mellitus kialakulásához vezet. Ezeket a folyamatokat oxidatív stressznek is szokás nevezni, melynek kivédésében a már említett SOD enzim mellett, a táplálkozásunkkal bevitt polifenoloknak - közöttük a flavonoidoknak is - egészségmegőrző szerepe (megelőzés!!!) van.

A flavonoidok antioxidáns hatásával kapcsolatban végzett kutatásokból az is egyértelműen kiderült, hogy az 1,3-difenilpropanoid származékok esetében az antioxidáns hatás nemcsak az orto helyzetű dihidroxilcsoportok vagy/és a 4-es pozícióban lévő oxo- és a C-5 helyzetű hidroxilcsoport jelenlétével függ össze, hanem a C-2 és C-3 helyzetben lévő kettős kötés jelenlétével is, azaz a megfelelő flavonszármazékok antioxidáns hatása nagyobb a flavanonszármazékokénál.⁶⁻¹⁰

A flavonoidok biológiai aktivitásuk miatt a gyógyszerkutatás figyelmének is a központjába kerültek. Tudományos vizsgálatok kimutatták rákellenes,^{11,12} antibakteriális,¹³⁻¹⁵ antifungális,^{16,17} gyulladásgátló,¹⁸ anti-HIV^{19,20} valamint enzimrendszerek működését befolyásoló hatásukat. A flavonoid

tartalmú gyógyszerek egyik legismertebb képviselője a Legalon[®] (Madaus AG, Köln), melynek a hatóanyaga a lilavirágú máriatövis (*Silybum marianum* L.) terméséből izolált, májvédő hatású flavanolignánok: (+)-silybin-A (**12**), (-)-silybin-B (**13**), (+)-isosilybin-A (**14**), (-)-isosilybin-B (**15**), (+)-silychristin-A (**16**), (-)-silychristin-B (**17**) és a silydianin (**18**) keveréke (**7. ábra**).

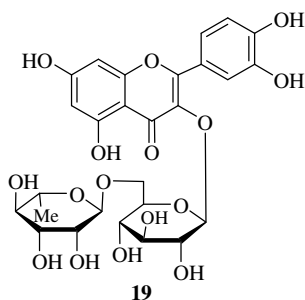


7. ábra: A lilavirágú máriatövis májvédő hatású flavanolignán komponensei

A (+)-silybin A/B-vel (**12**, **13**) végzett hatás-szerkezet összefüggés vizsgálatok egyértelműen azt mutatják, hogy az 1,4-benzodioxán gyűrűrendszernek meghatározó szerepe van a májvédő (antioxidáns) hatás szempontjából.²¹

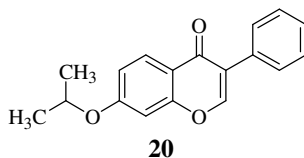
Ez a gyógyszer több mint 30 éve van forgalomban, nagyszámú közlemény jelent meg a biológiai hatásáról, közöttük azonban olyanok is, melyek megkérdőjelezik ezen anyagkeverék hatékonyságát. Ez feltételezhetően arra vezethető vissza, hogy az elmúlt évtizedben azt is kimutatták, hogy a különböző termőhelyről származó keverék összetétele jelentősen különbözik.

Említést érdemel az érfal permeabilitását szabályozó rutin (**19**) (kvercetin-3-O- β -rutinozid) és C-vitamin hatóanyag-tartalmú Rutascorbin[®] (Tiszavasvári Alkaloida Gyógyszergyár) is. A rutin antioxidáns hatása révén gátolja elsősorban az emésztőrendszerben a rák kialakulását, de erősíti a hajszálereket és csökkenti a vérzékenységet is. Utóbbi tulajdonsága miatt gyakran alkalmazott gyógyszer a fogászati kezeléseknél.



8. ábra: Rutin (kvercetin-3-O- β -rutinozid)

Megemlítendő még az első szájon át adható csontritkulás elleni szer az Osteochin[®] (Chinoin) is, melynek hatóanyaga az „ipriflavonként” ismert 7-izopropiloxiizoflavon (**20**) (**9. ábra**).²²



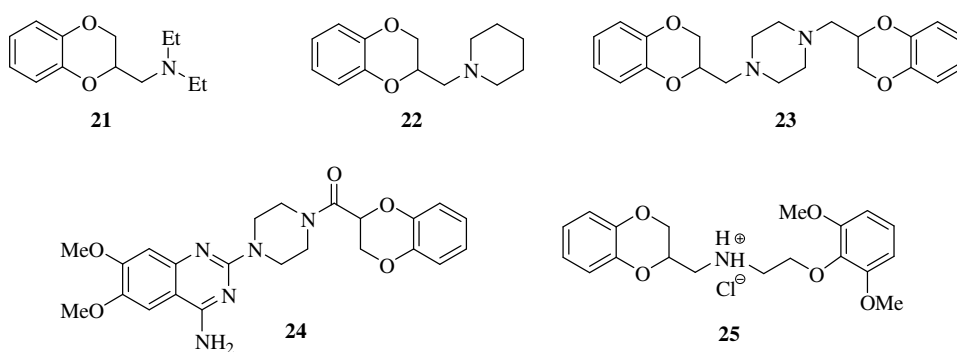
9. ábra: Ipriflavon

2.2. 1,4-Benzodioxánok biológiai jelentősége

Az 1,4-benzodioxán gyűrűrendszer számos forgalomban lévő vagy fejlesztés alatt álló farmakon értékes építőköve.

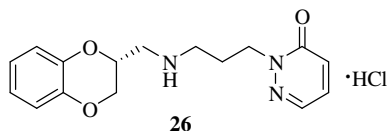
1933-ban *Fourneau* és munkatársai²³⁻²⁵ elsőként írták le, hogy a *racém* 2-aminometil-1,4-benzodioxán származékok, a prosympal (**21**), a piperoxan (**22**) és a dibozan (**23**), vérnyomáscsökkentő hatásúak. E származékokkal végzett farmakológiai vizsgálatokból egyértelműen kiderült, hogy vérnyomáscsökkentő hatásuk az α -adrenoreceptor antagonistáknak köszönhető, és ismert az is, hogy a balraforgató enantiomerek szignifikánsan hatásosabbak.

Adrenoreceptoroknak nevezzük sejtjeink azon receptorait, amelyek catecholamin jellegű adrenalinak és noradrenalinak megkötésével aktiválhatók. Feladatuk a catecholamin neurotranszmitterek vagy hormonok hatásainak közvetítése. Két fő típusuk ismert, az α és β . Mindkettőnek különböző altípusai is vannak. Az α_1 -adrenoreceptorok a simaizomnak az összehúzódását segítik, így érszűkületet és ezáltal vérnyomás növekedést okoznak. Az α_2 -adrenoreceptorok pedig az idegsejtből történő noradrenalin-felszabadulást gátolják, így csökkentik a szívfrekvenciát, a glükóz felszabadulását az energiaraktárakból és az izomtónust. Az α_1 -adrenoreceptor-antagonista, azaz vérnyomáscsökkentő hatású 1,4-benzodioxán-vázis vegyületek közé tartozik a doxazosin (**24**) és a WB4101 jelű (**25**) szintetikus származék is (**10. ábra**).²⁶⁻³⁰



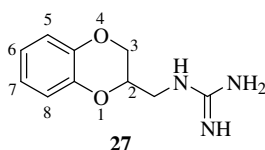
10. ábra: α -adrenoreceptor agonisták

Mátyus és munkatársai által szintetizált 1,4-benzodioxán vázat tartalmazó GYKI-16084 jelzésű molekula (**26**) szelektív α_1/α_2 -adrenoreceptor blokkoló tulajdonsága miatt a prosztatata jóindulatú megnagyobbodásának (benignus prosztatata hiperplázia, BPH) kezelésére alkalmas. A gyógyszerre történő fejlesztése jelenleg a klinikai vizsgálatok II. fázisában van (**11. ábra**).³¹



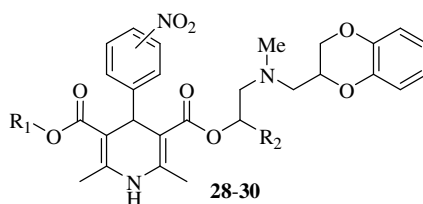
11. ábra: A GYKI-16084 jelzésű gyógyszerjelölt

A 2-guanidinometil-1,4-benzodioxán (**27**) származékok az ingerületátvitel gátlása révén fejtik ki vérnyomáscsökkentő hatásukat. A molekula szubsztitúciója különböző módon és mértékben befolyásolja az ingerületátvitelt. Az 1,4-benzodioxán gyűrű 8-as szénatomját metilcsoporttal szubsztituálva, aktív gátlás tapasztalható, míg a guanidin bármely nitrogénatomjának szubsztituálása a gátló hatás csökkenéséhez, vagy akár teljes megszűnéséhez is vezethet (**12. ábra**).³²



12. ábra: 2-guanidinometil-1,4-benzodioxán

Az **1. számú táblázatban** feltüntetett 1,4-benzodioxánvázis vegyületek (**28-30**) Ca-csatorna blokkoló hatásuk révén váltak ismertté, ezáltal értágító, azaz vérnyomáscsökkentő hatásúak.³³

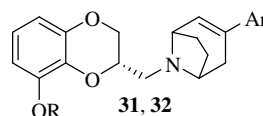


	NO ₂	R ¹	R ²
28	3-NO ₂	Me	H
29	2-NO ₂	Me	H
30	3-NO ₂	Me	Me

1. táblázat

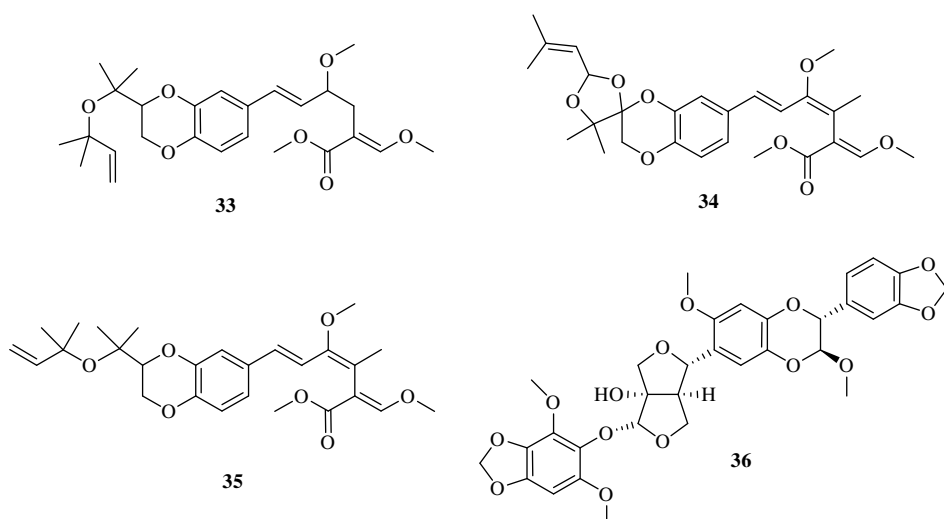
A **31** és **32** 1,4-benzodioxán származékok a serotonin-transzportra illetve a serotoninreceptorokra hatnak, így a depresszió elleni terápia potenciális farmakonjai. Érdeemes megjegyezni, hogy a molekulák 1,4-benzodioxán része a serotonin-transzport gátlásában, míg a bázikus nitrogént tartalmazó részük a serotoninreceptorok aktivitásának csökkentésében játszanak fontos szerepet (**13. ábra**).³⁴

31 R=Me, Ar=2-Naph
32 R=Et, Ar=3-CF₃-Ph



13. ábra: Serotonin receptor gátlók

A biológiailag aktív szintetikus 1,4-benzodioxánok mellett számos természetes eredetű származék is ismert. A közelmúltban a *Favolaschia pustulosa* tömlős gombából a figyelemre méltó antifungális, tumorellenes és rovarölő hatású oudemansin L-t (**33**) és 9-metoxistrobilurin E-t (**34**) és L-t (**35**) izolálták. A *Phryma leptostachia* növény gyökerének extraktumából izolált haedoxan-A (**36**) szintén rovar- és gombaölő aktivitást mutat (**14. ábra**).^{35,36}



14. ábra: Természetes eredetű biológiailag aktív 1,4-benzodioxán származékok

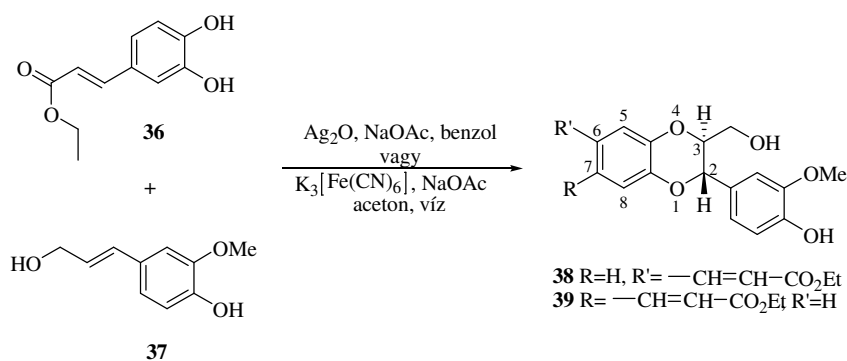
2.3. 1,4-Benzodioxánváz kialakítására alkalmas módszerek

Az 1,4-benzodioxán gyűrűrendszert tartalmazó vegyületek előállításakor alapvetően két szintetikus feladatot kell megoldani: vagy a gyűrűrendszer sp^2 , vagy az sp^3 hibridállapotú szénatomján(jain) alakítjuk ki a megfelelő szubsztitúciót.

Az első esetben leggyakrabban a közvetlenül a kereskedelemben is hozzáférhető 1,4-benzodioxánból indultak ki, melynek az aromás gyűrűjét S_E reakcióval szubsztituálva jutottak olyan intermedierhez, melyből már a kívánt származék nyerhető.

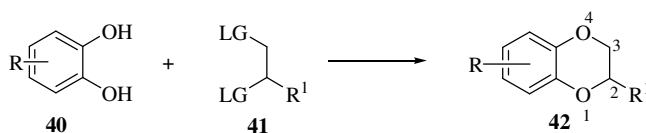
A másik esetben megfelelően szubsztituált pirokatechin származék a kiindulási anyag, melynek hidroxilcsoportjainak a szubsztitúciótól függő reaktivitása (nukleofilitása) révén jutottak a célvegyületekhez.

Ez utóbbi lehetőségre példa az 1,4-benzodioxánvázis flavanolignánok biomimetikus szintézise.^{37,38} Ennek során a vegyületek 1,4-benzodioxán gyűrűrendszerét a megfelelő fenolok (**36+37**→**38** vagy **39**) gyökös mechanizmusú oxidatív kapcsolásával alakították ki. A módszer hátránya, hogy a kapcsolási reakció hozama oxidálószerfüggő (Ag_2O : 54%, $K_3[Fe(CN)_6]$: 72%), és a keletkező regioizomerek elválasztása a mellékreakciók miatt mindkét esetben többszöri kromatográfiát igényel (**15. ábra**).³⁹



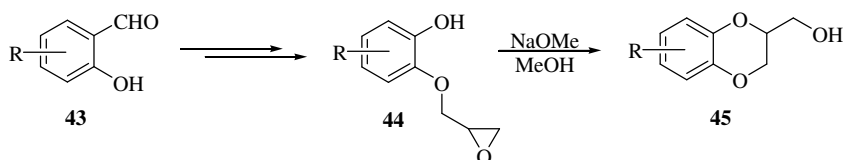
15. ábra: 1,4-Benzodioxánok szintézise I.

A C-2 szubsztituált 1,4-benzodioxánokat (**42**) eredményezi a pirokatechineknek (**40**) 1,2-dielektrofilekkel (**41**) való reakciója is. Ha $R \neq H$, akkor ez esetben is regioizomerek keletkeznek, melyek elválasztása esetenként komoly gondot jelenthet (**16. ábra**).^{40, 41}



16. ábra: 1,4-Benzodioxánok szintézise II.

E szintézismódszer egyik változatának tekinthető a 2-(2,3-epoxipropiloxi)-fenolok (**44**) báziskatalizált gyűrűzárása, melynek előállítása a leggazdaságosabban a megfelelően szubsztituált szalicilaldehidből (**43**) oldható meg (**17. ábra**).^{42,43}

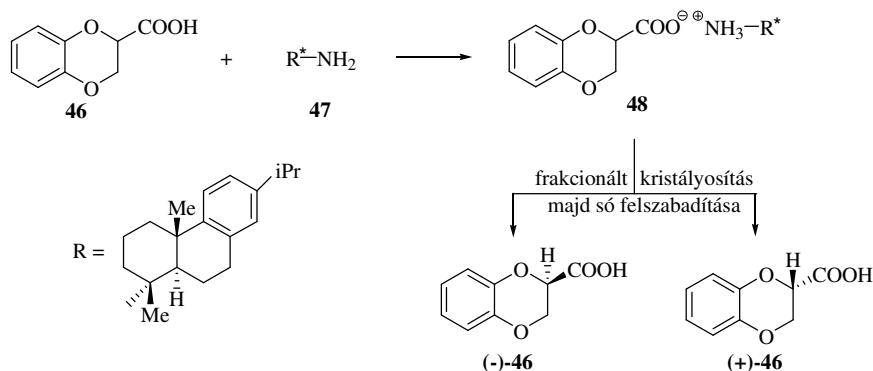


17. ábra: 1,4-Benzodioxánok szintézise III.

Az előző fejezetben bemutatott 1,4-benzodioxán származékok túlnyomó többsége királis vegyület és a biológiai hatásuk szempontjából a királis-centrum(ok) abszolút konfigurációjának meghatározó szerepe van. Enantiomertiszta formában történő előállításukat az alábbi módszerekkel oldották meg:

1. Optikailag aktív segédanyaggal végzett rezolválással

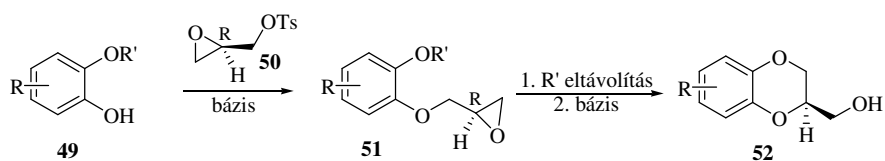
Megfelelően megválasztott optikailag aktív segédanyaggal elvben bármilyen savas vagy bázikus tulajdonságú 1,4-benzodioxán származék rezolválása megvalósítható. Valoti és munkatársai a **46** karbonsavszármazék rezolválását a (+)-dehidroabietil-aminnal (**47**) képzett só (**48**) frakcionált kristályosításával valósították meg (**18. ábra**).⁴⁴



18. ábra: 1,4-Benzodioxán-2-karbonsav rezolválása

2. Optikailag aktív reagens alkalmazásával

A már említett 2-(2,3-epoxipropiloxi)fenolok báziskatalizált gyűrűzárásán alapuló szintézis kulcsintermediere (**51**) a megfelelő fenolból (**49**) a kereskedelemben is kapható optikailag aktív glicidil-toziláttal (**50**) végzett nukleofil szubsztitúciós reakcióval enantiomertiszta formában állítható elő. Ebből a védőcsoport (R') eltávolítása után a végtermék (**52**) S_N2 típusú reakcióban enantiomertiszta formában keletkezik. A reakció léptéknövelését az enantiomertiszta (**50**) vegyület magas ára korlátozza (**19. ábra**).

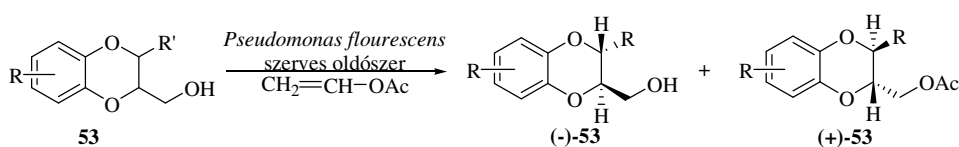


19. ábra: (2R)-Hidroximetil-1,4-benzodioxánok előállítása

3. Enzimkatalizált kinetikus rezolválással

Ez az eljárás az enantiomereknek az enzim aktív centrumával kialakított komplexének ($ES_R > ES_S$) eltérő stabilitásán alapul. Ha a racém vegyületet az enzim jelenlétében megfelelő reagenssel reagáltatjuk, akkor közel 50%-os konverzió után a visszamaradó kiindulási vegyület a lazábban illeszkedő enantiomerben dúsul fel.

A módszer hátránya, hogy az enzim szelektivitása, a reakció sebessége és a konverzió mértéke a gyűrűrendszer szubsztituenseitől (R, R') általában nagymértékben függ. A **20. ábrán** a 2-hidroximetil-1,4-benzodioxánok kinetikus rezolválását tüntettük fel.⁴⁵⁻⁴⁷



20. ábra: 2-Hidroximetil-1,4-benzodioxánok kinetikus rezolválása

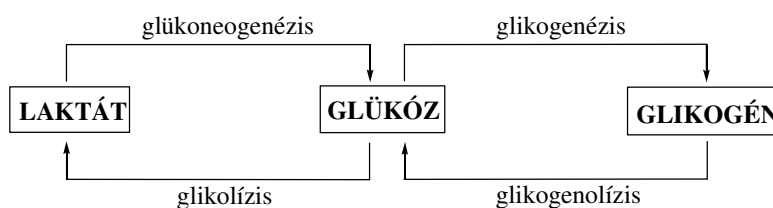
2.4. A glükóz és biológiai jelentősége

A szénhidrátok csoportja fontos biológiai szerepet betöltő növényi és állati eredetű szerves vegyületeket foglal magába. A kisebb molekulatömegűek (pl.: szőlő-, gyümölcs-, nád- vagy répacukor) tápanyagok szerepét töltik be. A nagyobb móltömegű szénhidrátok nem csak tápanyagként (keményítő, glikogén), hanem vázanyagként (cellulóz, kitin) is funkcionálhatnak.

A nagy molekulatömegű vegyületek csoportjába sorolható a - gyógyászatban trombózis megelőzésére szolgáló – heparin is, melynek savas lebontása a szénhidrátok mellett (2-amino-2-dezoxi-D-glükóz, D-glükoronsav) kénsavat is eredményez.

A szénhidrátok (mono-, oligo- és poliszacharidok) talán legismertebb képviselője maga a szőlőcukor, a glükóz. Különböző gyümölcsökben (pl.: szőlőben, innen van a neve is!) és a vérben található meg szabad állapotban. Kötött formában nagy mennyiségben fordul elő a belőle felépülő poliszacharidokban és különböző glikozidokban, valamint a belőle felépülő oligoszacharidok glikozidjainak alakjában is.

A glükóz fontos szerepet játszik szervezetünk energiaháztartásában. Koncentrációja a vérben normális körülmények között 4-5 mmol/L. Ezt az egyensúlyi értéket a hormonális szabályozás alatt álló glikolízis, glükoneogenezis, glikogenolízis és a glikogenezis összehangolt működése tartja fenn (21. ábra).⁴⁸



21. ábra: A glükóz átalakulása szervezetünkben

A glikolízis és a glükoneogenezis a közös intermedierek és enzimek okán, egymással szoros kapcsolatban lévő biokémiai folyamatok. Bármelyik folyamat stimulálása egyben a másik gátlását is jelenti. Hormonális szabályozásukban alapvetően két hormon, az inzulin és a glukagon játszik fontos szerepet. A 29 aminosavból álló glukagon a hasnyálmirigy (pancreas) Langerhans-szigeteiben lévő ún. α -sejtekben, az inzulin pedig a β -sejtekben keletkezik.

Az egészséges szervezetben a vércukorszint növekedésekor a β -sejtek glükózfelvétele fokozódik és ezáltal fokozott inzulinelválasztás történik. Ez serkenti a sejtek glükóz felvételével a glikogenezist, miközben csökken a glukagonelválasztás és így háttérbe szorul a glükoneogenezis és glikogenolízis.

Abban az esetben, ha az enzimeknek és/vagy hormonoknak az összehangolt működésében hiba lép fel, és a szervezet vércukorszintje tartósan megemelkedik, cukorbetegség (*diabetes mellitus*) alakul ki.

A cukorbetegség tehát a szénhidrát anyagcsere krónikus zavara, melynek jellemzője az abszolút vagy relatív inzulinhiány miatt fellépő magas vércukorszint (*krónikus hyperglycaemia*). Ez hosszú távon szövődményekkel jár és elsősorban idegrendszeri, szív- és érrendszeri, látászervi károsodások, illetve veseműködési zavarok lépnek fel, melyek a beteg halálát is okozhatják.⁴⁸⁻⁵⁰

A WHO adatai szerint, a regisztrált betegek száma jelenleg meghaladja a 171 milliót, és az előrejelzések szerint, 2030-ra akár 366 milliót is elérheti.

A Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján ez a nagymértékű növekedés Magyarországon is elkezdődött.⁵¹

A cukorbetegség megjelenési formáját tekintve két főcsoportra osztható:

Az 1. típusú vagy inzulinfüggő *diabetes mellitus* (IDDM, inzulindepens diabetes mellitus) esetében a β -sejtek működése, és ezáltal az inzulin termelése csökken, szélsőséges esetben teljesen hiányzik. Így csökken, vagy nem indul el a sejtek glükózfelvétele és a glikogénszintézis. Elsősorban fiatal életkorban alakul ki, de alkalmanként előfordulhat felnőtteknél is. A betegség általában csak egy ideig kezelhető.

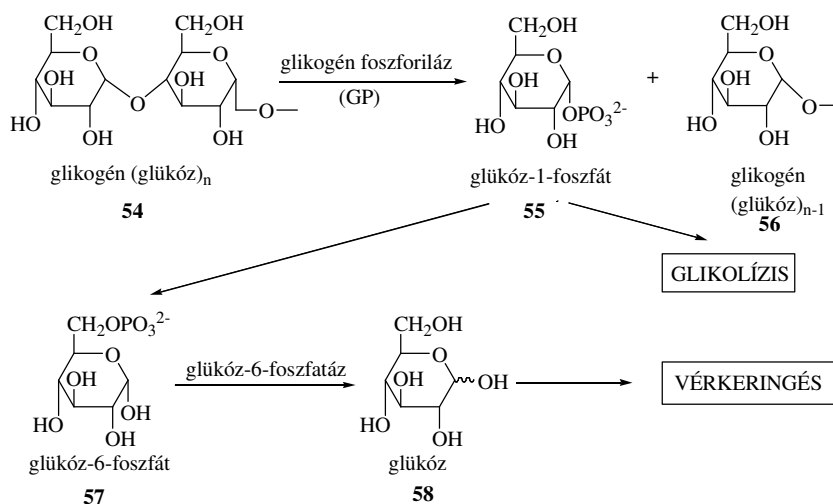
A cukorbetegség több mint 90%-a a 2. típusú vagy nem inzulinfüggő *diabetes mellitusban* (NIDDM, non-inzulindepens diabetes mellitus) szenved, melyben a β -sejtek működnek, de glükóz érzékenységük és az inzulin felszabadulás romlik, majd végül inzulinrezisztencia lép fel. Ez a betegség főként középkorúakra jellemző. Kialakulásának pontos biokémiai háttere jelenleg nem ismert, de az bizonyos, hogy igen jelentős szerepe van a genetikai, környezeti, fizikai és fiziológiai tényezőknek is. A szervezet szénhidrátegyensúlyát gondos diétával, rendszeres testmozgással és vércukorszintcsökkentő hatású gyógyszerek segítségével (antidiabetikumok) egyensúlyban lehet tartani.

Az antidiabetikumok alkalmazásának azonban számos káros mellékhatása is van és esetenként kialakulhat kóros vércukorszint csökkenés (*hypoglycemia*) is.

A 2. típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél kialakult *hyperglycemiaért* elsősorban a máj megnövekedett glükóztermelése a felelős, ami a glükoneogenezisre és a glikogenolízisre vezethető vissza. A glükoneogenezis során a piruvátból, illetve glikogén aminosavakból, glicerinből és a trikarbonsav-ciklus intermedierjeiből keletkező glükóz bekerül a glikogenolitikus körbe, mielőtt bejutna a májsejtekből a véráramba.^{48-50, 52}

A glikogenolízis során a glikogén foszforiláz enzim (1,4- α -D-glükán: ortofoszfát α -glükozil-transzferáz [GP]) hatására glikogénből (**54**) glükóz-1-foszfát (**55**) keletkezik, ami további enzimkatalizált reakcióban glükóz-6-foszfáttá (**57**) alakul át. A folyamat ezután két irányba mehet tovább; a glükóz-6-foszfát vagy

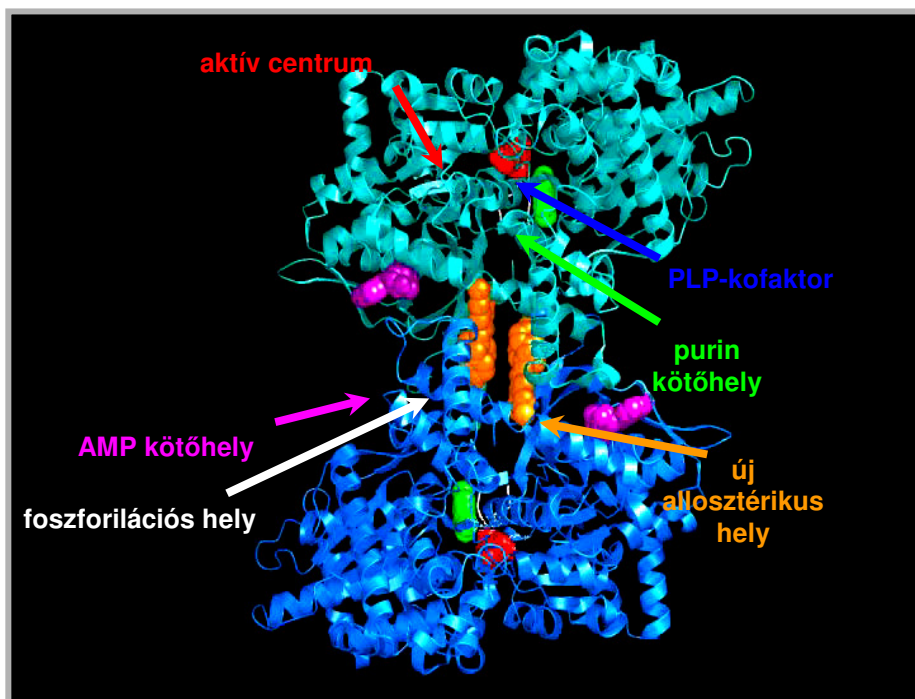
glükózzá (58) alakul és a keringésbe jut (megemelve a vércukorszintet), vagy a glikolízis során alakul tovább (22. ábra).⁵⁰



22. ábra: A glikogén átalakulása a májban

A glikogén foszforiláz enzimnek két formája ismert. Az inaktív alak, az ún. *foszforiláz-b* enzim (GP_b), melynek egyik szeril-oldalláncát foszforilálva az aktív formájú *foszforiláz-a* (GP_a) enzim keletkezik. Ez nemcsak a májsejtekben, hanem az izom- és agysejtekben is megtalálható. Mindhárom helyen található enzim homodimer szerkezetű és a sejtekben a raktározott szénhidrát mobilizációjában vesz részt. Az enzim molekulatömege hozzávetőleg 194 kDa.

A májban és az izomban lévő glikogén foszforiláz enzim aminosav-szekvenciája hozzávetőleg 80%-os egyezést mutat, a katalitikus hely felépítésében azonban teljesen azonosak.⁵³ Az inhibitor- vagy aktivátormolekulák enzimhez való kötődésének vizsgálataira leggyakrabban az ismert kristályszerkezetű nyúlizom glikogén foszforilázt (RMGP_a ill. RMGP_b) használják.



23. ábra: A glikogén foszforiláz enzim

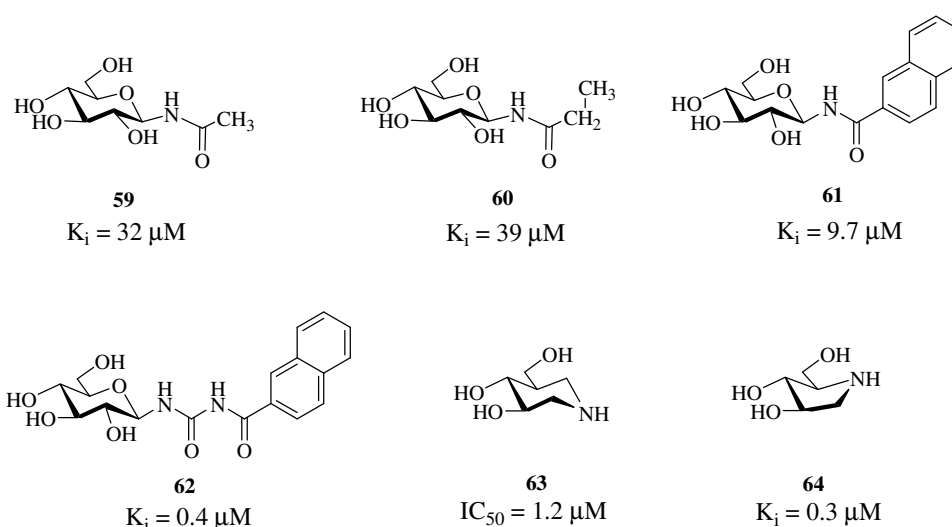
A nyúlizom glikogén foszforiláz enzim katalitikus helye (aktív centruma) a fehérjefelületről mintegy 1,5 nm távolságra elhelyezkedő az enzim működéséhez szükséges piridoxál-5'-foszfát kofaktor közelében lévő „mély üreg”.

A szubsztrátmolekulák (glükóz-1-foszfát, glikogén, glükóz) itt kötődnek meg. Az enzimműködésben résztvevő AMP, ATP, glükóz-6-foszfát pedig az allosztérikus helyhez kapcsolódva fejtik ki a hatásukat. Röntgenkristallográfiás vizsgálatok alapján a máj és izom glikogén foszforiláz enzim további két kötőhelyét is azonosították, melynek fiziológias szerepe azonban még nem teljesen tisztázott. Egyelőre az ismert, hogy ezek a helyek az inhibitor molekulák megkötésében játszanak fontos szerepet. Az egyik kötőhelyhez elsősorban a purinvázis inhibitor molekulák (pl.: koffein, nukleotidok, flavopiridol) kapcsolódnak. A nemrég felfedezett másik allosztérikus kötőhelyhez (indol-kötőhely) nem kapcsolódik fiziológias ligandum, de ez alkalmas kisebb molekulák (pl.: indolkarboxamid

származékok) befogadására. Mindkét kötőhely fontossága az enzim inaktív formájának stabilizálásában rejlik.⁵⁴

A fentiek alapján kézenfekvő, hogy a 2. típusú cukorbetegség kezelésének egyik módja lehet, ha a glikogén foszforiláz enzim aktivitását valamelyik kötőhelyhez kapcsolódó inhibitor molekulával csökkentjük. Az enzim aktivitásának gátlásával a glikogénlebontás visszaszorítható és ez a vércukorszint csökkenéséhez vezethet.

Az eddigi vizsgálatok szerint az anomer szénatomjukon különböző módon szubsztituált D-glükóz-, és iminocukorszármazékok bizonyultak a leghatásosabb inhibitoroknak (**24. ábra**).



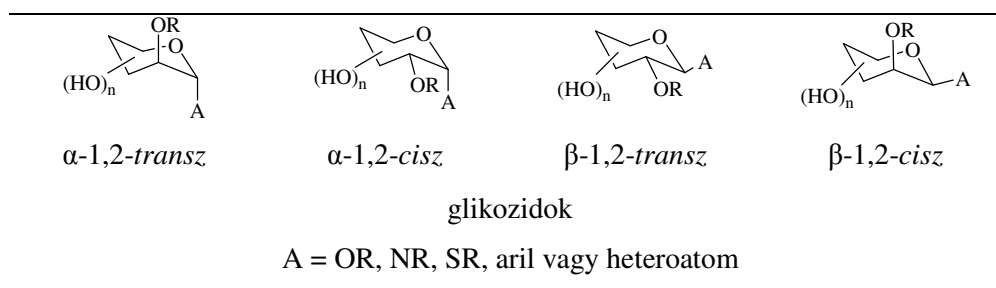
24. ábra: A glikogén foszforiláz enzim hatékony inhibitorai

Közel azonos aktivitású gátlószer az *N*-acetyl- (**59**), és az *N*-propionil-(β -D-glükopiranozil)-amid (**60**).⁵⁵ Nagyobb aktivitású inhibitor a *N*-2-naftil-(β -D-glükopiranozil)-amid (**61**) és egy nagyságrenddel hatásosabb az *N*-2-naftoil-*N'*-(β -D-glükopiranozil)-karbamid (**62**).⁵⁶ Közel hasonló aktivitást találtak a (3*R*,4*R*,5*R*)-3-hidroxi-1-piperidin-4,5-diol (izofagomin, **63**) és a (2*R*,3*R*,4*R*)-2-hidroxi-1-pirrolidin-3,4-diol (**64**) esetében is.^{57, 58}

2.5. Glikozidok előállítása

A doktori munkám β -D-glükopiranozilamid típusú O-heterociklusok szintéziséhez is kapcsolódik, ezért a továbbiakban röviden összefoglaljuk a glikozidos kötés kialakításának lehetőségeit.

A glikozidokat a glikozidos kötés és a szomszédos szénatomon (C-2) lévő szubsztituens relatív térállása alapján a **2. táblázatban** feltüntetett módon csoportosíthatjuk.

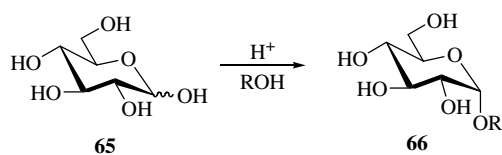


2. táblázat: 2-OR glikozidok sztereoizomerjei

Kutatómunkám során a β -1,2-*transz* típusú N-glikozidokat állítottam elő. Minthogy a glikozilezési módszereket elsősorban az O-glikozidok előállítása kapcsán dolgozták ki, ezért a teljesség igénye nélkül először ezek előállítási lehetőségeit foglalom össze.

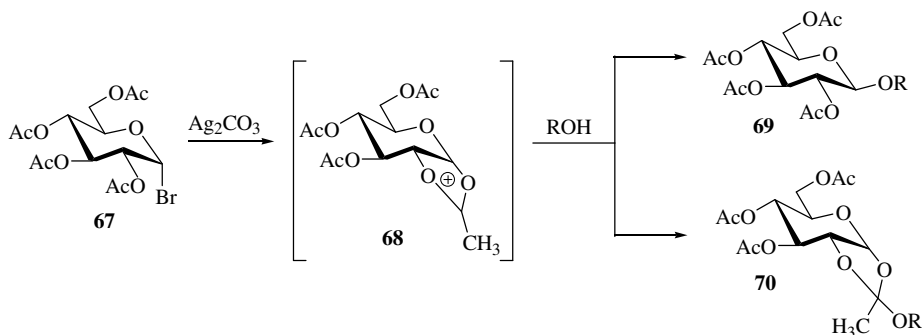
2.5.1. O-Glikozidok előállításának lehetőségei

A szabad cukrok (**65**) és alkoholok savkatalizált reakcióban glikozidokká (**66**) alakíthatók. Ez az ún. Fischer-féle glikozilezés egyensúlyi reakció, de a nagy savkoncentráció és hosszú reakcióidő alkalmazása a termodinamikailag stabilabb α -glikozid kialakulásának kedvez. A reakció sztereoselektivitása és hozama nem túl magas, mégis elterjedten alkalmazzák oligoszacharidok kiindulási anyagainak előállítására, mivel az adott anomertiszta glikozidokat a reakcióelegyből kristályosítással általában könnyen ki lehet nyerni (**25. ábra**).⁵⁹



25. ábra: Fischer-féle glikozilezés

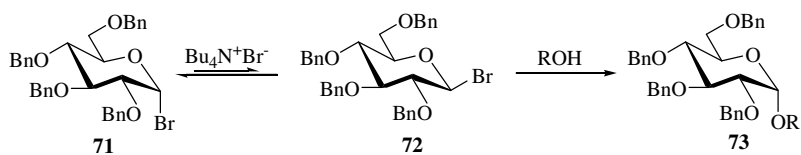
1901-ben Koenigs és Knorr⁶⁰ a peracetyl- α -D-glükózil-bromidból (**67**) és alkoholból kiindulva jutott a megfelelő glükozidhoz (**69**). A reakciót először Ag_2CO_3 , majd később Ag_2O promotor jelenlétében végezték el. A reakcióban víz is képződik, így a brómvegyület (**67**) gyors hidrolízise miatt a hozam alacsony. Ez a folyamat vízmentes CaSO_4 hozzáadásával számottevően visszaszorítható és a 2-es helyzetben lévő résztvevő csoport jelenléte miatt 1,2-*transz*-glükozid (**69**) keletkezik,⁶¹ amit a szomszédcsoport részvétel következtében keletkező aciloxónium ion (**68**) képződése tesz kedvezményezetté (26. ábra).⁶²



26. ábra: Koenigs-Knorr szintézis

Megjegyzendő, hogy a reakció részletesebb vizsgálata azt is megmutatta, hogy melléktermékként a **70** ortoészter származék is kimutatható a reakcióelegyen.

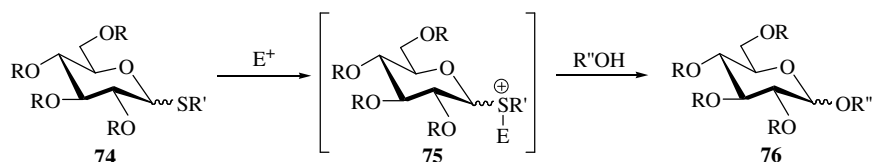
A α -1,2-*cisz*-glükozidok (**73**) *in situ* anomerizáción alapuló módszerrel nyerhetők ki. A benzilcsoporttal védett α -bromid (**71**) tetrabutil-ammónium-bromid jelenlétében a 2-es helyzetben résztvevő csoport hiányában β -glükózil-bromiddá (**72**) alakítható. Az anomer effektus miatt a β -glükózil-bromid egyensúlyi koncentrációja ugyan alacsony, de az alkohollal való reakciója azonban gyors és a nukleofil α -oldali támadásával az α -glükozid képződik (27. ábra).⁶³



27. ábra: 2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-glükopiranozil-bromid epimerizációja

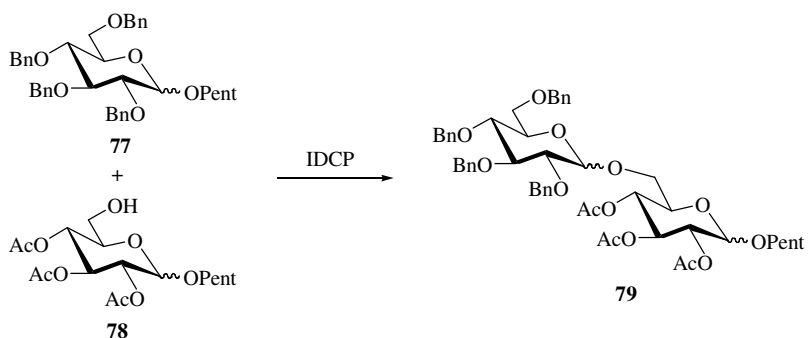
A Koenigs-Knorr módszernek hátránya, hogy a glikozil-bromidok termikus stabilitása alacsony és legalább ekvivalens mennyiségű promotort kell használni.

A stabil tioglikozidokból (74) alkoholokkal szintén glikozidokat (76) kapunk. A reakcióban kezdetben promotorként HgSO_4 -ot vagy PhHgOTf -ot, az utóbbi időben pedig a jobb hozam elérése végett a hatékonyabb metil-triflátot alkalmazzák (28. ábra).⁶⁴⁻⁶⁶



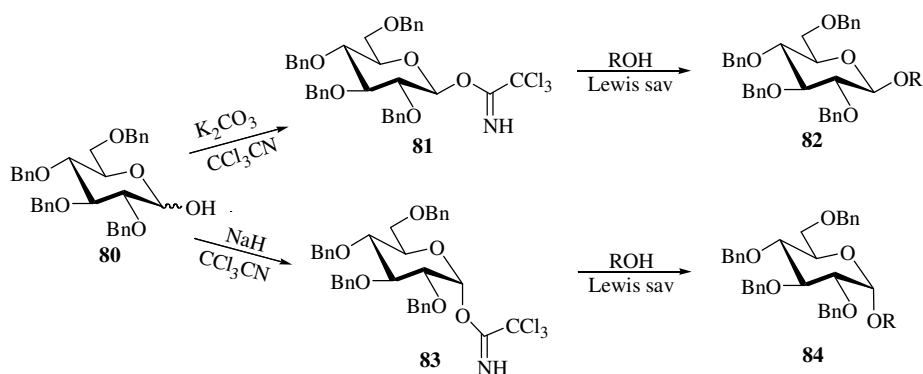
28. ábra: Glikozidok előállítása tioglikozidokból

Stabil glikozil donorok közé sorolhatóak a 4-pentenilglikozidok (77, 78) is. Ezek a származékok azonban nemcsak glikozil-donorok, hanem akceptorok is lehetnek. Ha a molekula aktiváló védőcsoportot (pl.: benzilcsoport) tartalmaz, akkor donorként, míg dezaktiváló védőcsoportok (pl.: acetyl csoport) esetén akceptorként viselkedik és összekapcsolásuk jodónium-dikollidin-perlorát (IDCP) jelenlétében jó hozammal megoldható (29. ábra).^{67, 68}



29. ábra: Diglikozidok szintézis

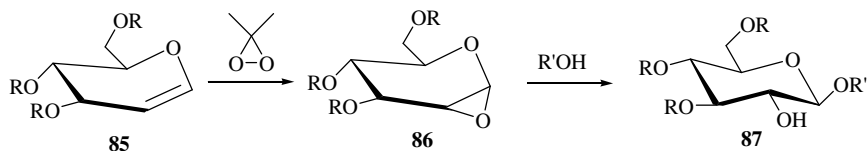
A Schmidt és munkatársai^{69, 70} által bevezetett triklóracetimidátok (**81**, **83**) igen hatékony glükózil donornak bizonyultak. Előállításuk hemiacetálokból (**80**) történik triklóracetonitrilrel báziskatalizált reakcióban. Kálium-karbonát jelenlétében a β -, nátrium-hidriddel pedig az α -triklóracetimidát keletkezik. Ezeket katalitikus mennyiségű Lewis-savakkal könnyen lehet aktiválni. A reakció sztereoselektivitása azonban nagymértékben függ a katalizátortól, az oldószertől és az imidát konfigurációjától. Kezdetben $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -t vagy TMSOTf -t alkalmaztak katalizátorként, de ma már különböző triflátokat (pl.: $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, LiOTf , AgOTf) is használnak (**30. ábra**).⁶⁹⁻⁷⁶



30. ábra: Schmidt-féle glikozilezés

Mivel a triklóracetimidátok jó glükózildonorok, így a kapcsolás magas hozamú és katalitikus mennyiségű Lewis-sav jelenlétében végzett reakcióikban számos lehetőség van sztereokontrollra is.

A glükálokat (**85**) Lemieux és munkatársai^{77, 78} alkalmazták először glükózildonorként. A glükálok könnyen epoxidálhatók (pl. dimetildioxiránnal) és a képződő 1,2-epoxidok (**86**) Lewis savak jelenlétében (pl.: ZnCl_2) alkoholokkal 1,2-*transz*-glükozidokat (**87**) adnak magas sztereoselektivitással (**31. ábra**).⁷⁵

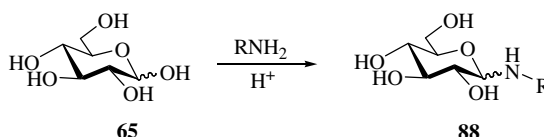


31. ábra: 2-hidroxiglikozidok előállítása

2.5.2. N-Glikozidok előállításának lehetőségei

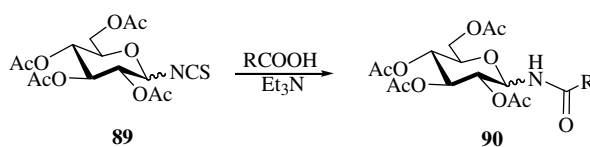
Az N-glikozidok szintézise területén a Tanszéken jelentős tudásanyag halmozódott fel. Erről a területről több összefoglaló közlemény megjelent, közöttük Bognár Rezső akadémikus (1913-1990) hatvanadik születésnapjára egy könyv is.⁷⁹

A glükóz (65) aminosavakkal savkatalizált reakcióban N-glikozid-származékokká (glükozilaminokká) (88) alakítható (32. ábra).



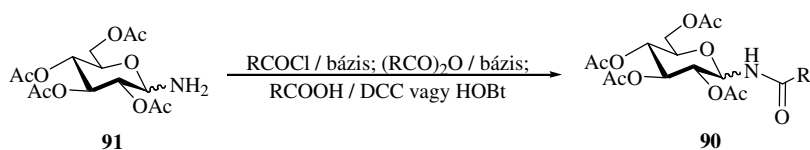
32. ábra: Glükózaminok előállítása

N-glikozidos kötés található a glükopiranozil-amidokban, melyek glükopiranozil-izotiocianátokból (89) a megfelelő karbonsavakkal közvetlenül előállíthatók. E módszer hátránya, hogy esetenként jelentős mennyiségben a várt amid (90) mellett az N,N'-bisz(glükozil)-karbamid és -tiokarbamid is keletkezik (33 ábra).⁸⁰



33. ábra: Glükózamidok előállítása I.

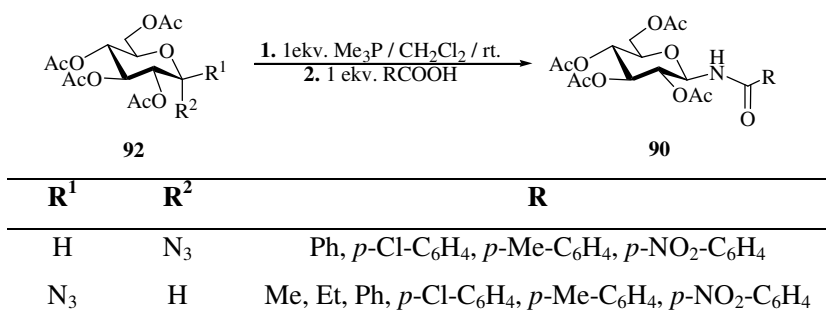
A peracetilglükopiranozil-amint (91) karbonsavval, vagy aktivált karbonsavszármazékkal (bázis vagy egyéb kapcsolószerek, mint pl. DDC, HOBt jelenlétében) acilezve a megfelelő peracetilglükopiranozil-amidot kapjuk meg. A módszer hátránya, hogy egyrészt a glükopiranozil-amin semleges vagy savas közegben könnyen hidrolizál, másrészt pedig anomerizáció következtében az esetek nagy részében α - és β -amidok keveréke keletkezik (34. ábra).⁸¹⁻⁸³



34. ábra: Glükózamidok előállítása II.

Talán a leggyakrabban alkalmazott módszer a 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-foszfinimin amidokká történő átalakítása. A glükozil-foszfiniminnek előállítása *Staudinger*-reakcióval történik.^{84, 85}

Györgydeák és munkatársai⁸⁶ peracetilezett D-glükopiranozil-azidokból (**103**) kiindulva különböző konfigurációjú foszfiniminek állítottak elő és megállapították, hogy stabilitásuk rendkívül csekély (1-2 nap). A D-glükopiranozil-foszfiniminnek acilezési reakcióit vizsgálva rámutattak arra, hogy a D-glükopiranozil-trimetilfoszfinimineknek a többi foszfiniminhez (trialkil-, triaril-foszfinimin) képest, igen kedvező tulajdonságai vannak (**35. ábra**).



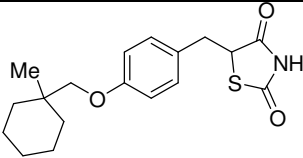
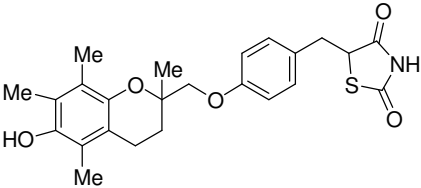
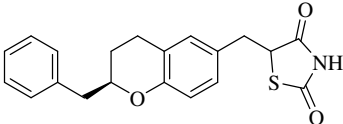
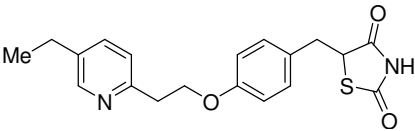
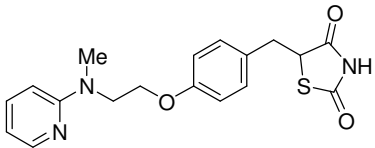
35. ábra: Glükózamidok szintézise a módosított *Staudinger*-reakcióval

Apoláris oldószerekben jól oldódnak és igen reaktívak. Az átalakulásuk során keletkező trimetilfoszfin-oxid pedig egyszerű vákuumbepárlással könnyen eltávolítható. Ezt a sajátosságukat kihasználva karbonsavakkal a megfelelő amidokat kristályos formában, 52-85%-os hozammal állították elő.^{87, 88}

3. Kísérleti munkám

3.1. Célkitűzés

A nyolcvanas évek második felében számos inzulinrezisztenciát csökkentő tiazolidin-2,4-dion típusú vegyület (glitazonok) vált ismerté.⁸⁹⁻⁹² Ezek jellemző szerkezeti egysége az 5-benziltiazolidin-2,4-dion gyűrűrendszer (**3. táblázat**).

Név	Szerkezet	Gyógyszergyár
Ciglitazon (93)		Takeda
Troglitazon (94)		Sankyo
Englitazon (95)		Pfizer
Pioglitazon (96)		Takeda
Rosiglitazon (97)		SmithKline-Beecham

3. táblázat

Fujiwara és munkatársai⁸⁹ 1988-ban írták le a troglitazont (**94**), melyet úgy terveztek meg, hogy az 5-benziltiazolidin-2,4-dion gyűrű inzulinrezisztenciát csökkentő hatása mellett, a molekula kromán része miatt, lipid peroxidácót csökkentő hatása is legyen. A diabeteses betegeknek ugyanis gyakran megfigyelték a lipid peroxidáció felgyorsulását.

A troglitazon (**94**) az Amerikai Egyesült Államokban és Japánban Rezulin[®] néven került forgalomba és a kezelt betegek 75%-nál jelentős javulást tapasztaltak.⁹¹

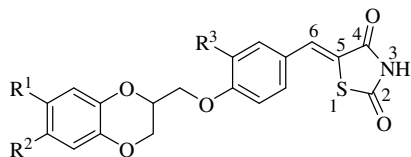
E molekula - a vizsgálatok szerint - úgy fejt ki hatását, hogy egy úgynevezett magreceptorhoz – a gamma *peroxysoma* *proliferator-aktivált* magreceptor (PPAR γ) – kötődve befolyásolja számos gén expresszióját, valamint az adipociták adipokin kiválasztását. Minthogy a PPAR γ receptorok aktiválódása gátolja a simaizomsejtek szaporodását és migrációját, ezáltal megakadályozzák az érszűkületet és az atherosclerosis kialakulását is.

Ezek a receptorok főleg a zsírsejtekben, de kisebb mértékben a máj- és a vázizmok szöveteiben fordulnak elő. Ezek blokkolása olyan gének aktiválódását idézi elő, melyek az inzulin-, a glükóz- és a lipidek metabolizmusának szabályozásában játszanak szerepet. Erősítik az inzulin hatását a zsír-, és vázizomszövetekben és így csökkentik az inzulinrezisztenciát.^{90, 93-95}

A Rezulin[®] Európában azonban mégsem került forgalomba, mivel megállapították, hogy a kezelés során a betegeknek májkárosodás léphet fel. 2000 márciusában az Egyesült Államokban is beszüntették a Rezulin[®] alkalmazását, mivel a kezelt betegek 2%-ánál súlyos májkárosodást figyeltek meg és ezzel 61 halálesetet és 7 májátültetést hoztak összefüggésbe.^{96, 97}

Az *Irodalmi előzmények* című fejezetben már utaltunk arra, hogy kutatócsoportunkban a májvédő hatású (+)-szilibinnel (**12**) kapcsolatos kutatások is folynak. Minthogy e vegyület májvédő hatásában az 1,4-benzodioxán gyűrűrendszeréhez kötődő antioxidáns tulajdonságának is szerepe van,²¹ ezért kutatócsoportunk megvizsgálta, hogy a troglitazon (**94**) kromán részét

1,4-benzodioxán gyűrűrendszerrel helyettesítve nyert 5-arilidéntiazolidin-2,4-dion származékok (**98**) mutatnak-e glikogén foszforiláz enzim (GP) gátló hatást, azaz tekinthetők-e potenciális antidiabetikumoknak.



$R^1, R^2 = \text{H, OMe, Br}$ vagy $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $R^3 = \text{H}$ vagy OMe

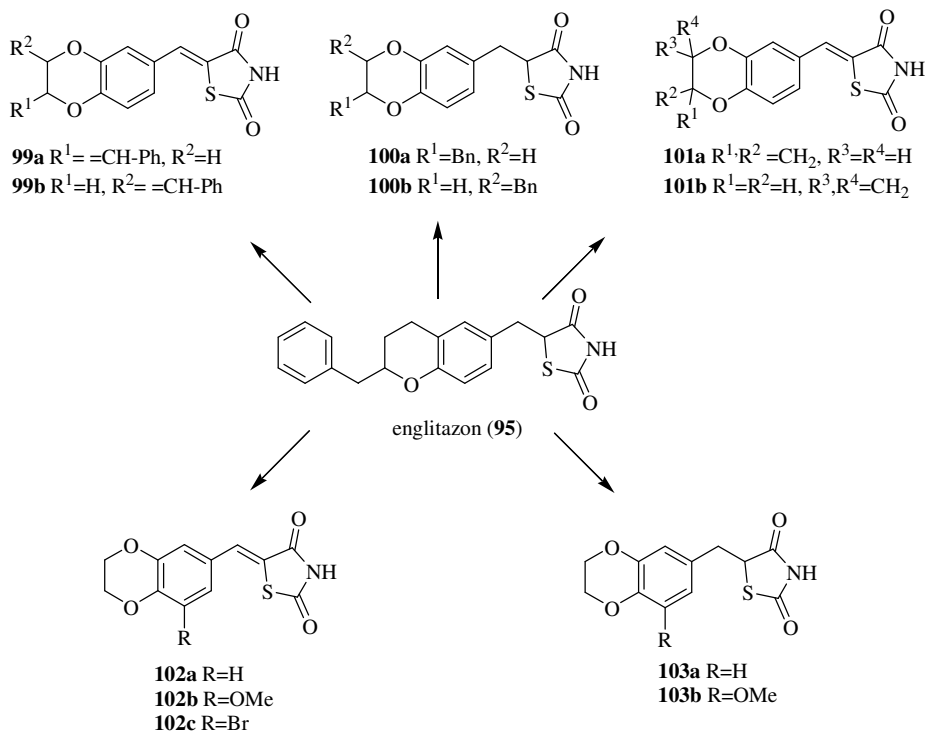
98

A **98** vegyületek 5,6-dihidroszármazékait is előállították, de ezek farmakológiai vizsgálataira oldhatósági okokból nem került sor.⁹⁸ A (\pm)-**98** származékok közül az $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^1 = R^2 = \text{Br}$, $R^3 = \text{H}$ és $R^1 = R^2 = \text{Br}$, $R^3 = \text{OMe}$ vegyületek inhibíciós állandói ($80\mu\text{M}$, $12\mu\text{M}$ és $30\mu\text{M}$) arról tanuskodtak, hogy az 1,4-benzodioxán gyűrűrendszer potenciális „építőkö” lehet egy új típusú antidiabetikus gyógyszer kifejlesztésében.

Doktori munkám során e feltételezést a Pfizer által bevezetett englitazon (**95**) 1,4-benzodioxán analogonjainak vizsgálatával kívántuk megerősíteni.

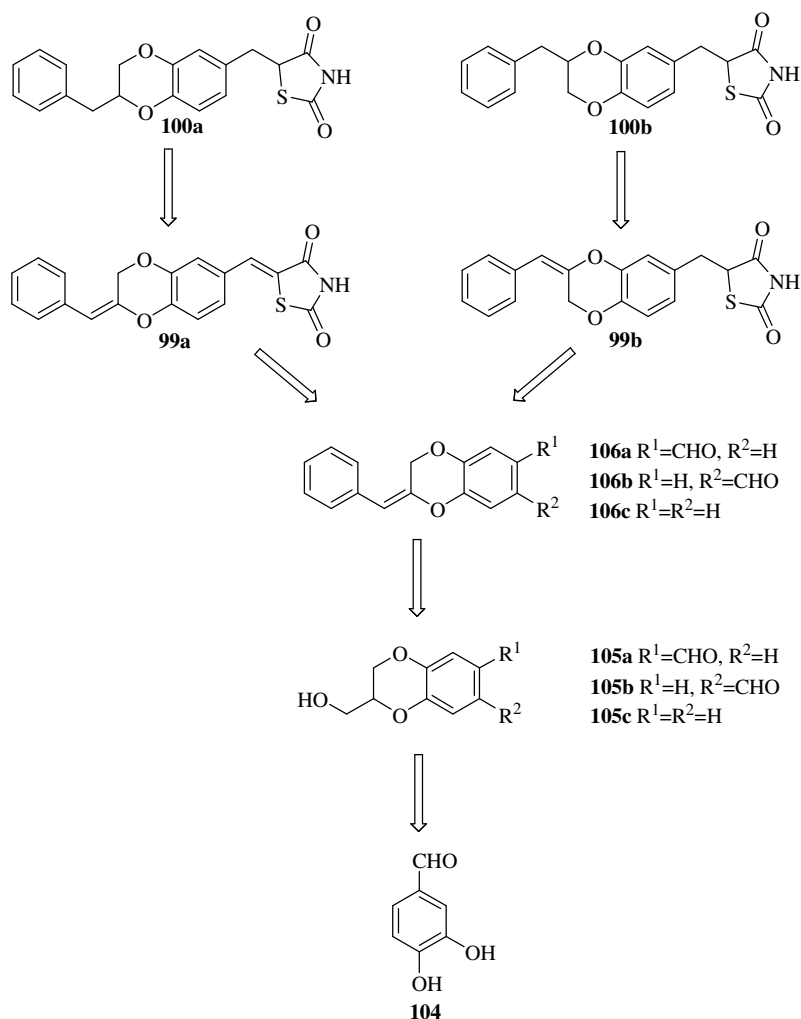
3.2. Englitzon analógok szintézise és glikogén foszforiláz enzim gátló hatásuk vizsgálata

A hatás-szerkezet összefüggések felderítéséhez a **36. ábrán** feltüntetett englitzon analógok szintézisét kívántuk megvalósítani.



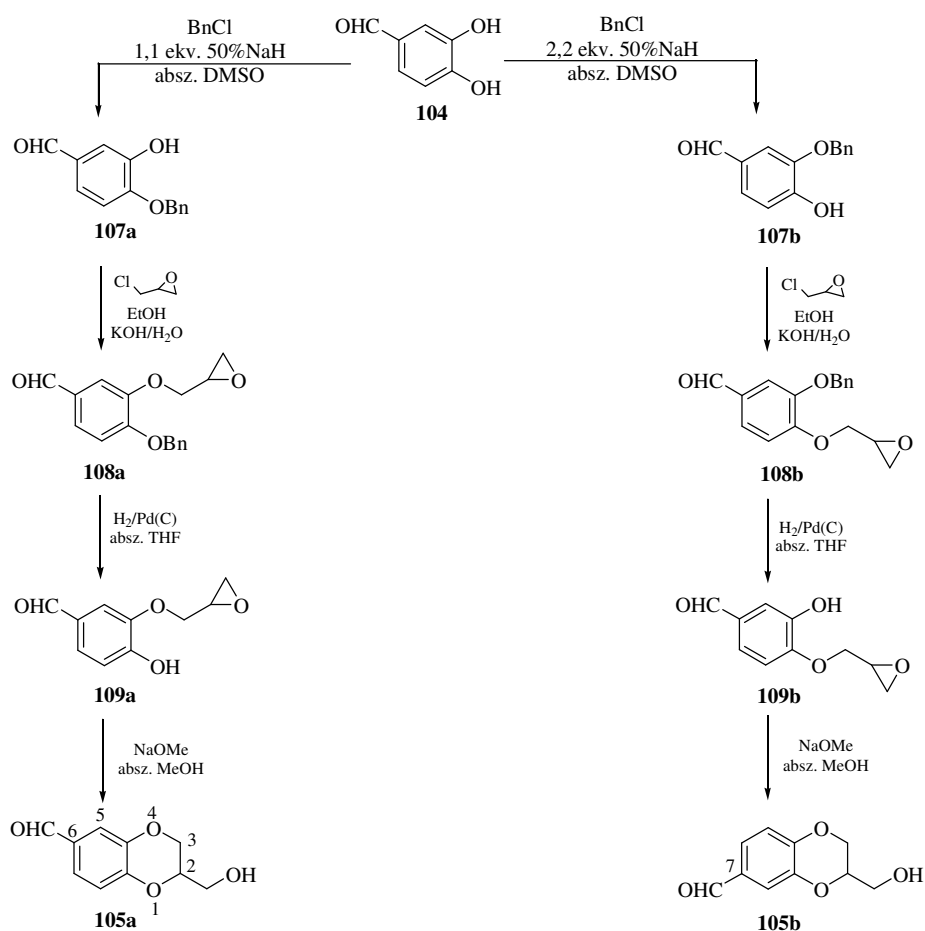
36. ábra: Englitzon és rokon vegyületeik szerkezete

A **99a, b** és **100a, b** származékok retroszintetikus analízisét a **37. ábrán** tüntettük fel.



37. ábra: Englitazon analogonok retroszintézise

Szintézisünk kiindulási anyaga a kereskedelmi forgalomban is kapható 3,4-dihidroxibenzaldehid (**104**) volt, melyből a kutatócsoportunk által leírt módon⁹⁹ 4 lépésben (**38. ábra**) a *racém*-2-hidroximetil-6-, és 7-formil-1,4-benzodioxánokat [(±)-**105a, b**] állítottuk elő.

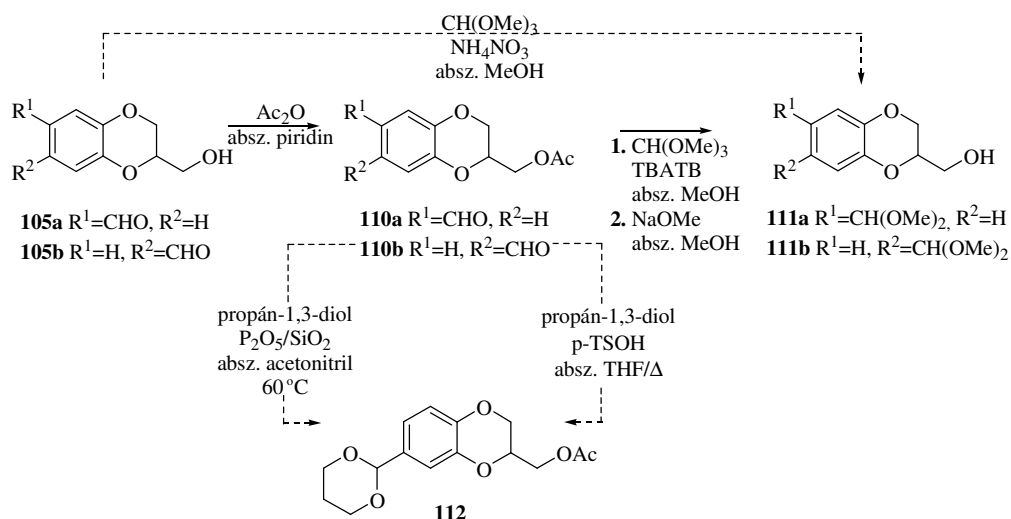


38. ábra: 6- és 7-Formil-2-hidroxi-1,4-benzodioxánok előállítása

Elképzelésünk az volt, hogy a **100a, b** englitazon analogonok szintézisének a **105a, b** 1,4-benzodioxánok hidroximetil csoportjának aktiválása után a fenilcsoportot Grignard reakcióval vezetjük be.

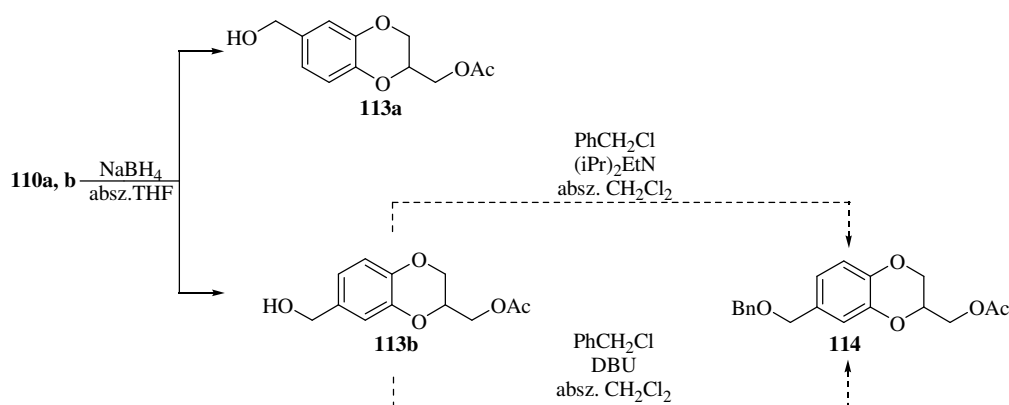
Mivel a fenil-magnézium-bromid reagál a formilcsoporttal is, így kézenfekvőnek látszott, hogy az átmeneti védelmét acetálképzéssel valósítsuk meg. A megfelelő dimetilacetál (**111a, b**) előállítását vízmentes metanolban trimetil-ortoformiáttal, ammónium-nitrát jelenlétében végezve azonban nem tudtuk megvalósítani (**39. ábra**).

Feltételeztük, hogy e vegyületek az izolálás során az alkoholos hidroxil csoport enyhén savas jellege miatt elbomlottak. Ezt a potenciális zavaró tényezőt acetilézéssel küszöböltük ki. Az acetát származékokat (**110a, b**) vízmentes piridinben ecetsav-anhidriddel állítottuk elő, majd az irodalomban ajánlott módon,¹⁰⁰ tetrabutil-ammonium-tribromid jelenlétében is megkíséreltük az acetáلكépzést. A reakció vékonyrétegekromatográfiás követése jöllehet az átalakulásról tanúskodott, a feldolgozás után kapott nyerstermék azonban állás közben visszaalakult a kiindulási vegyületté. Figyelembe véve a gyűrűs acetálok nagyobb stabilitását, a **110b** aldehidet propán-1,3-diollal P_2O_5/SiO_2 -dal illetve p-TsOH-val katalizált reakcióba vittük, de nem tapasztaltunk számottevő átalakulást (**39. ábra**).



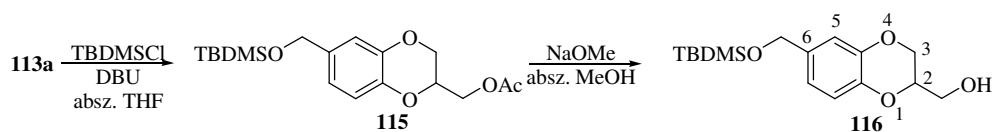
39. ábra Acetáلكépzési kísérletek

E nehézséget úgy próbáltuk leküzdeni, hogy a formilcsoportot óvatosan NaBH₄-del redukáltuk (**40. ábra**), majd a keletkező hidroxilcsoportot benzilcsoporttal kívántunk megvédeni. A hidroxivegyületünk (**113b**) benzilezése vízmentes CH₂Cl₂-ban benzil-kloriddal DBU illetve diizopropil-etil-amin bázisok alkalmazása mellett sem vezetett eredményre.



40. ábra: 6-és 7-Formil-1,4-benzodioxánok átalakítása

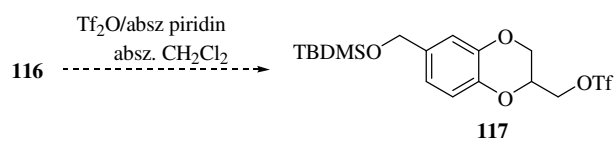
E sikertelen próbálkozás után a benzilcsoport helyett vízmentes THF-ban DBU jelenlétében *tert*-butil-dimetil-szilil-kloriddal (TBDMSCl) az irodalomban leírt módon¹⁰¹ a szililcsoportot vezettük be és az így nyert szililezett származékból (115) Zemlén-féle elszappanosítással jó hozammal (72 %) a kívánt 116 alkoholt kaptuk meg (41. ábra).



41. ábra 6-és 7-Hidroximetil-1,4-benzodioxánok szililezése

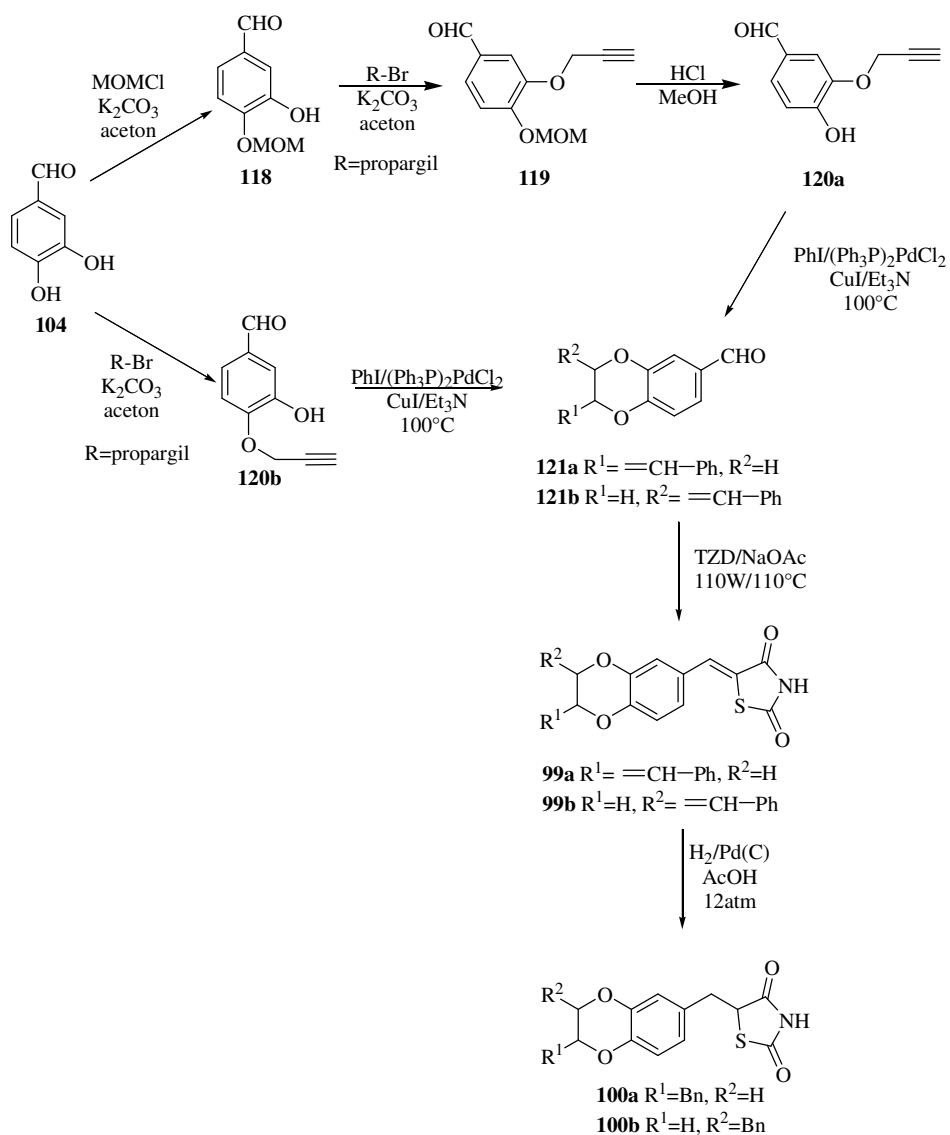
A szintézis következő lépésében a hidroxilcsoport tozilátként történő aktiválása a Grignard-reagenssel szemben nem volt elegendő, ezért az erősebben elektronszívó triflátcsoporttal próbálkoztunk.

Jóllehet a trifluorecetsav-anhidriddel (Tf₂O) végzett reakció vékonyrétegekromatográfiás követése egyértelműen jelezte a megfelelő triflát származék (117) keletkezését, azonban nagymértékű bomlékonysága miatt ezt izolálni nem tudtuk és így a Grignard-reagenssel való reakciójára már nem került sor (42. ábra).



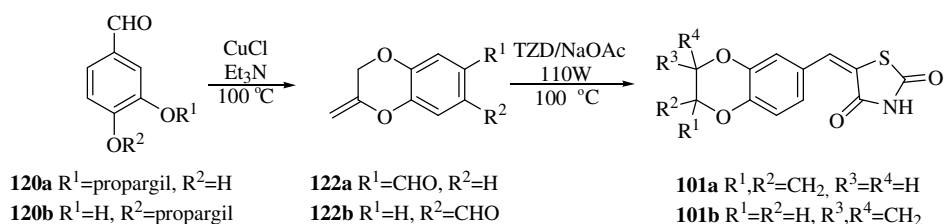
42. ábra: Hidroximetilcsoport aktiválása

Ezek a nehézségek után protokatechualdehidből (**104**) kiindulva a **120a, b** propargilezett származékokat az irodalomban leírt módszerrel^{102, 103} jó hozammal állítottuk elő és ezekből jódbenzollal végzett Sonogoshira-reakcióval¹⁰⁴ a várt 1,4-benzodioxán származékokhoz (**121a, b**) jutottunk. Ezt követően a tiazolidin-2,4-dion egységnek az 1,4-benzodioxán vázhoz történő kapcsolása az irodalomban leírt módon⁹⁸ NaOAc jelenlétében mikrohullámú körülmények között már nem jelentett problémát. Az így kapott származékainknak (**99a, b**) nyomás alatti (12 atm.) katalitikus hidrogénezése (Pd(C) katalizátor) a kívánt englitazon analagonok diasztereomer racemátjait [(±)-**100a, b**] eredményezte (**43. ábra**).



43. ábra: Englitazon rokon vegyületeinek előállítása I.

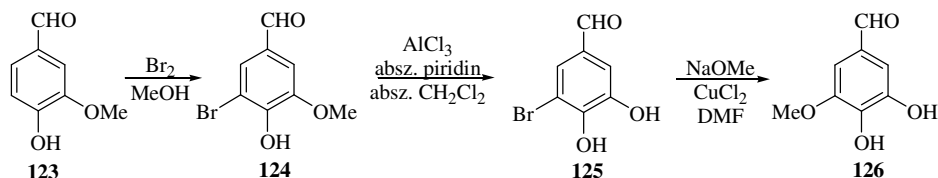
120a, b propargil származékokból Et₃N-al CuCl jelenlétében a 122a, b 1,4-benzodioxán származékokat is előállítottuk, melyeket tiazolidin-2,4-dionnal mikrohullámú körülmények között kondenzálva, a várt 101a, b englitazon analogonokat (44. ábra) kaptuk meg.



44. ábra Englitazon rokon vegyületeinek előállítása II.

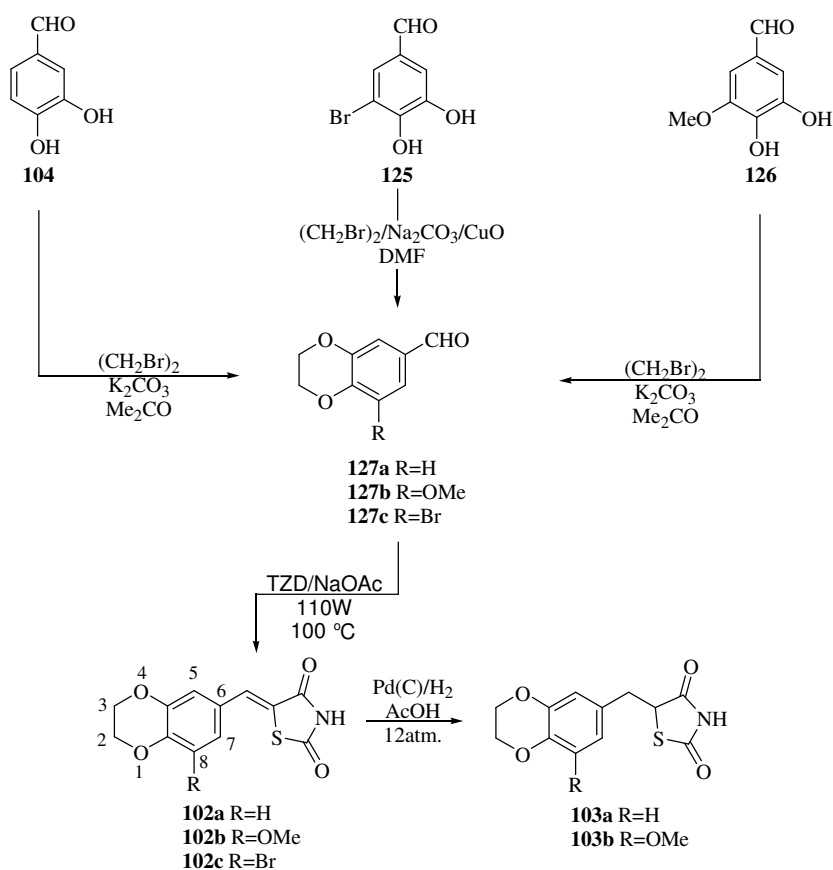
A hatás-szerkezet összefüggések mélyebb megismeréséhez a **102a-c** és **103a, b** tiazolidin-2,4-dion származékokat is előállítottuk (**46. ábra**).

A vanillin (**123**) brómozását az irodalomban leírt módon végeztük¹⁰⁵ és így nyert 5-brómvanillin (**124**) metoxicsoportját AlCl₃-dal hasítottuk¹⁰⁶ (**124** → **125**). Ezt követően bróm - metoxi cserével¹⁰⁷ jó hozammal a **126** aldehid származékhoz jutottunk (**45. ábra**).



45. ábra: 5-Metoxiprotokatechualdehyd előállítása

Protokatechualdehydből (**104**) és származékaiból (**125**, **126**) vízmentes acetonban 60°C-on izz. K₂CO₃ jelenlétében 1,2-dibrómetánnal kívántuk a megfelelő 1,4-benzodioxán származékokat előállítani.¹⁰⁸ A **127a** és **b** 1,4-benzodioxánokat jó hozammal kaptuk meg. A **125** brómszármazék esetében azonban nem tapasztaltunk számottevő átalakulást (**46. ábra**).



46. ábra: Tiazolidin-2,4-dion származékok szintézise

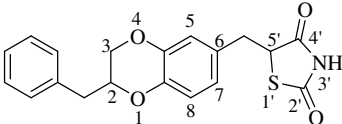
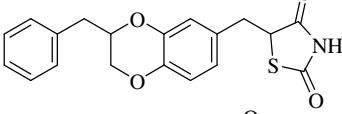
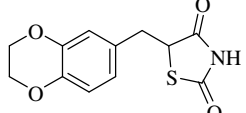
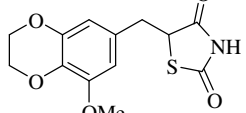
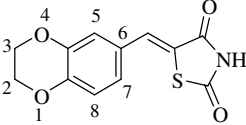
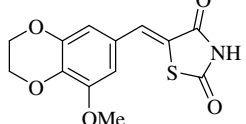
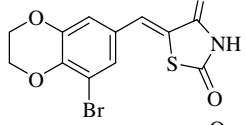
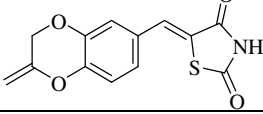
Feltételezhető, hogy az alkilezés első lépése - az aldehidcsoportokhoz *para* helyzetű hidroxilcsoport reakciója - a bróm dezaktiváló és sztérikus hatása miatt nem játszódik le.

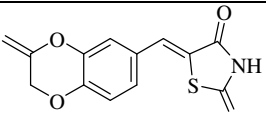
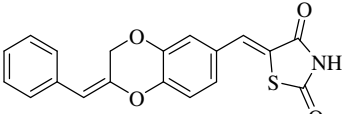
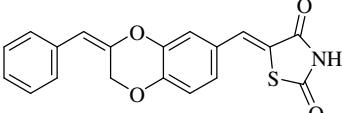
Erélyesebb körülményeket alkalmazva (1,2-dibrómetán, vízmentes DMF, CuO katalizátor) már jó hozammal jutottunk a **127c** származékhoz.¹⁰⁹

Ezt követően a tiazolidin-2,4-dion egység **127a-c** aldehidekhez történő kapcsolása, majd a **102a, b** vegyületek nyomás alatti katalitikus hidrogénezése a várt analogonokat (**103a, b**) eredményezte (46. ábra).

A vegyületeink farmakológiai vizsgálatát a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Orvosi Vegytani Intézetében végezték el.

A GP enzim inhibícióját 30°C-on 50mM trietilamin/HCl pufferben (pH=6,8) 1% glikogénnel 4mM α -D-glükóz-1-foszfát és 1mM AMP jelenlétében mérték. Az eredményeket az **5. táblázatban** tüntették fel.

Sor	Molekulaszám	Szerkezet	K _i (μM)
1	100a		217
2	100b		217
3	103a		200
4	103b		257
5	102a		233
6	102b		243
7	102c		283
8	101a		nincs gátlás (625)

Sor	Molekulaszám	Szerkezet	K _i (μM)
9	101b		nincs gátlás (625)
10	99a		100
11	99b		25

5. táblázat

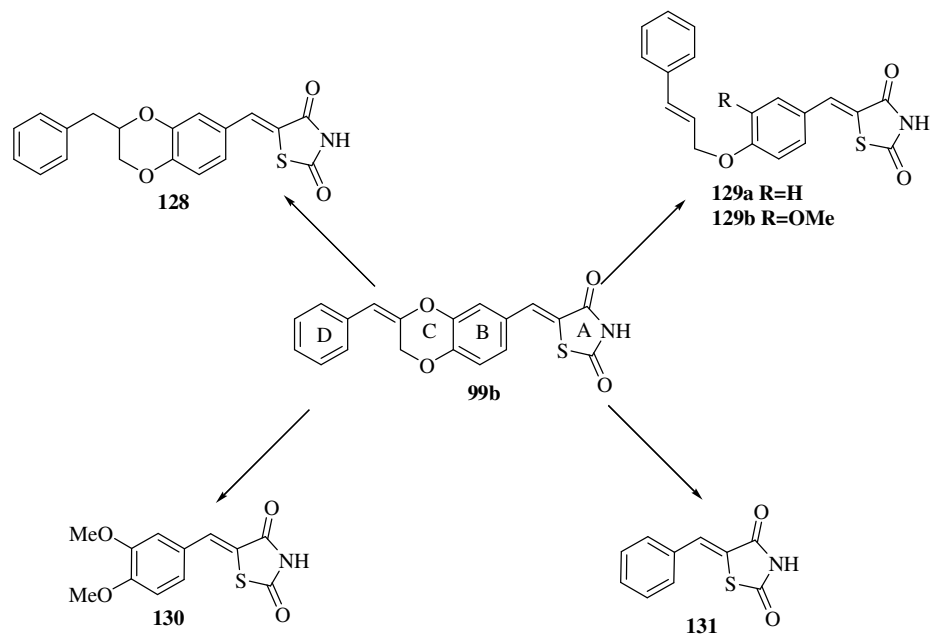
Az **5. táblázatban** megadott enzimkinetikai adatokból [K_i (μM)] megállapítható, hogy az englitazon (**95**) 1,4-benzodioxángyűrűs analógja [(±)-**100a**] mikromólos koncentráció tartományban hatásos GP inhibitor (**1. sor**) és meglepő módon a hatás szempontjából a C-2 szénatomhoz kapcsolódó benzilcsoportjának nincs számottevő szerepe. Ennek áthelyezése (**2. sor**) vagy elhagyása (**3. sor**) ugyanis nem okozott jelentős aktivitás változást, azaz a *racém*-**100a**, **b** és **103a** származékok közel azonos mértékben csökkentették a GP enzim aktivitását. Az enzim aktív centrumához való illeszkedésre kedvezőtlen hatást gyakorolt – mint azt a *racém*-**103b** és a **102c** származékainak inhibíciós állandói mutatták (**4. és 5. sor**) – a C-8 metoxicsoport vagy tiazolidin-2,4-dion gyűrű C-5 szénatomján a kettős kötés bevezetése. Ez utóbbi vegyület (**102a**) esetében is C-8 szénatomon metoxicsoport vagy bróm bevezetése (**6. és 7. sor**) egyértelmű hatásvesztéssel járt.

Meglepő módon a C-2 vagy C-3 szénatomon metilencsoportot tartalmazó vegyületek (**101a**, **b**) nem mutattak már gátló hatást (**8. és 9. sor**), ugyanakkor ez utóbbiak fenilszármazékai (**99a**, **b**) a *racém*-**100a**-nál is számottevően hatékonyabb inhibitoroknak bizonyultak és az izomerek között 4-szeres hatáskülönbség figyelhető meg (**10. és 11. sor**).

E meglepő farmakológiai eredmény az alábbi kérdéseket vetette fel:

- 1.) A hatás milyen mértékben kötődik az A+B+C gyűrűrendszerhez?
- 2.) Van-e meghatározó szerepe az A+B molekularésznek?

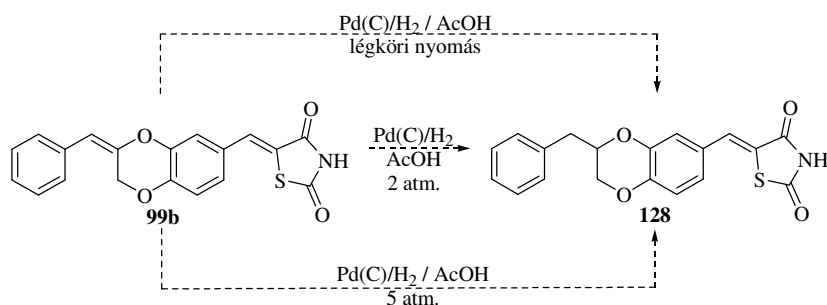
Kérdéseink megválaszolására a **47. ábrán** feltüntetett származékokat állítottuk elő.



47.ábra: A hatás-szerkezet összefüggés vizsgálatának modell vegyületei

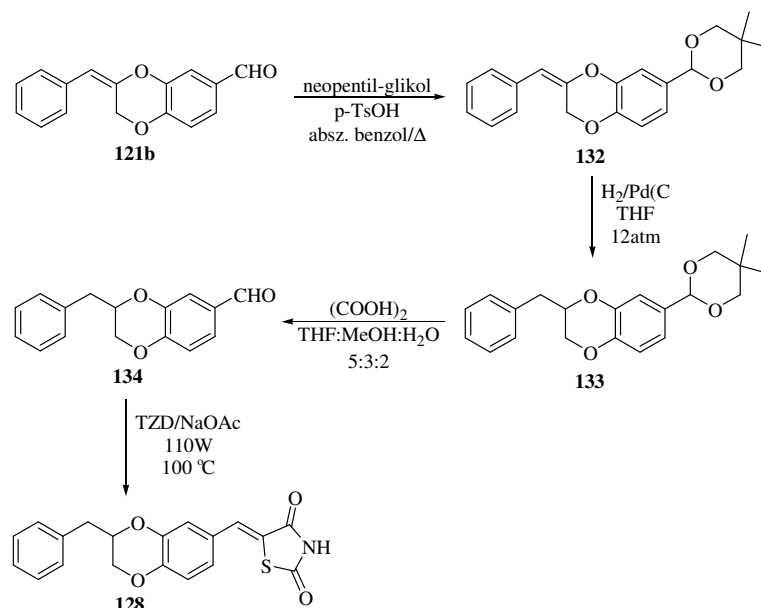
Úgy gondoltuk, hogy a **128** és **129a, b** tiazolidin-2,4-dion származékok GP inhibitor hatásának ismeretében választ adhatunk az első kérdésünkre.

A *racém*-**128** előállítását a már kezünkben lévő **99b** vegyület 2 és 5 atmoszférán végzett szelektív katalitikus hidrogénezésével próbáltuk megvalósítani. A ¹H-NMR vizsgálatok azonban azt mutatták, hogy nem történt átalakulás (**48. ábra**), ezért **128** előállítását hosszabb úton a **121b** 1,4-benzodioxán származékból kiindulva a **49. ábrán** bemutatott úton valósítottuk meg.



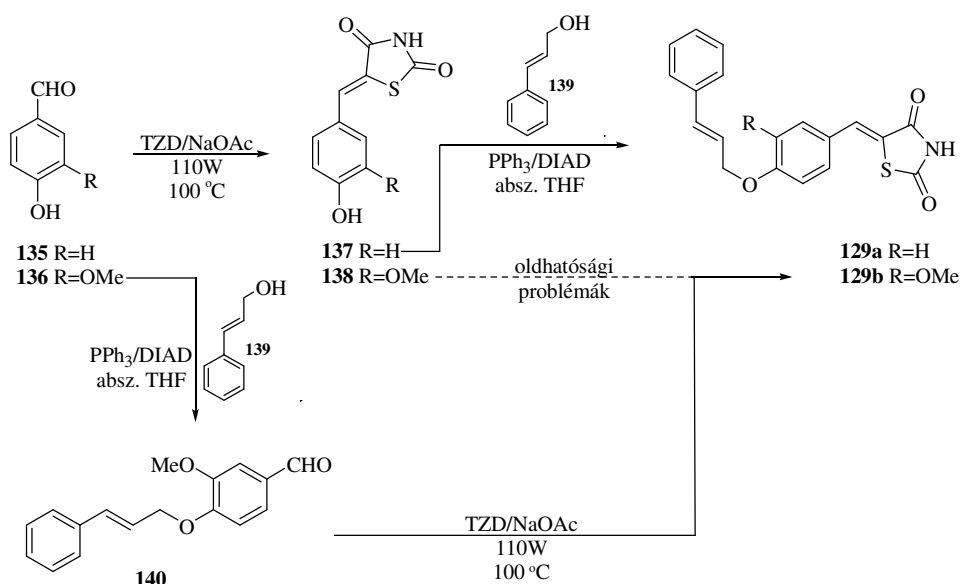
48. ábra: Szelektív hidrogénezési kísérletek

A redukcióra érzékeny formilcsoport átmeneti védését acetál formában biztosítottuk. A korábban már említett acetáلكépzési nehézségek miatt újabb irodalmazás alapján választásunk a reaktívabbnak tartott 2,2-dimetilpropán-1,3-diolra (neopentil-glikol) esett.¹¹⁰ Elképzelésünk be is igazolódott, ugyanis vízmentes benzolban p-TsOH katalizátor mellett a **132** acetált jó hozammal kaptuk meg. A benzilidén csoport katalitikus redukciója és a védőcsoport oxálsavas eltávolítása,¹¹¹ majd a tiazolidin-2,4-dion egység kapcsolása (**132**→**133**→**134**→**128**) nem jelentett problémát (49. ábra).



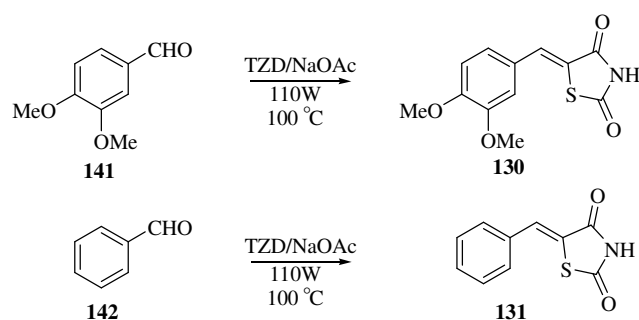
49. ábra: Englitazon rokon vegyületeinek előállítása III.

A 4-hidroxi-benzaldehydből (**135**) képzett tiazolidin-2,4-dion származék (**137**) fahéj-alkohollal (**139**) történő *O*-alkilezését Mitsunobu-reakcióval (PPh₃, DIAD/THF) megvalósítva jó hozammal izoláltuk a **129a** származékot. A **138** tiazolidin-2,4-dion származék esetében azonban oldhatósági problémák léptek fel. Ezt úgy küszöböltük ki, hogy első lépésben az izovanillin (**136**) *O*-alkilezést végeztük el Mitsunobu-körülmények között (**136**→**140**), és ezután kapcsoltuk a tiazolidin-2,4-dionnal (**50. ábra**).



50. ábra: Englitazon rokon vegyületeinek előállítása IV.

Szintetikus munkánk következő lépésében a **130**, **131** származékok előállítását 3,4-dimetoxibenzaldehydből (**141**) és benzaldehydből (**142**) kiindulva az **51. ábrán** feltüntetett séma szerint valósítottuk meg.

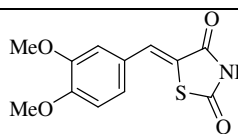
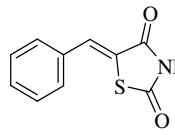
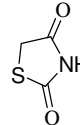


51. ábra: 5-Arilidéntiazolidin-2,4-dionok előállítása

A *racém*-**128**, **129a**, **b**, **130**, **131** thiazolidin-2,4-dion származékok farmakológiai vizsgálatának eredményeit a **6. táblázatban** tüntettük fel.

Meglepő módon, e vegyületek 625 μM -os koncentrációban sem csökkentették (**1-6 sor**) a GP enzim aktivitását. Ez egyértelműen arról tanúskodik, hogy a **99** származék az enzim aktív centrumához való kötődésében az 1,4-benzodioxán gyűrű és a benzilidencsoport együttes jelenléte meghatározó szerepet játszik. Ez alapján feltételezhető, hogy az **5. táblázatban** feltüntetett vegyületek gátló hatásáért elsősorban az 1,4-benzodioxán gyűrűrendszer a felelős.

Sor	Molekulaszám	Szerkezet	K_i (μM)
1	128		nincs gátlás (625)
2	129a		nincs gátlás (625)
3	129b		nincs gátlás (625)

Sor	Molekulaszám	Szerkezet	K _i (μM)
4	130		nincs gátlás (625)
5	131		nincs gátlás (625)
6	143		nincs gátlás (625)

6. táblázat

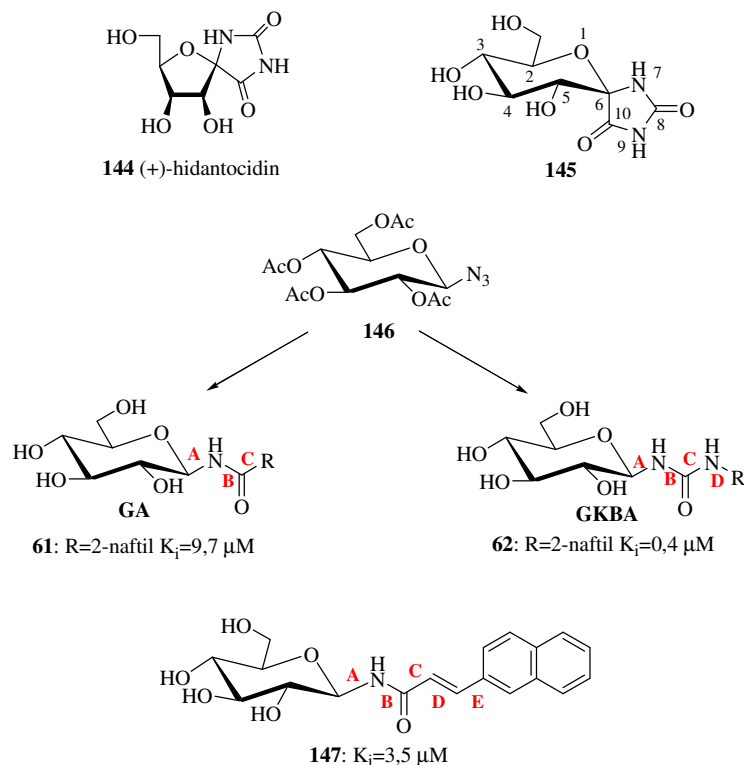
A 2-benzilidén-1,4-benzodioxán (**106c**) előállítására és GP enzimgátló hatásának vizsgálata folyamatban van.

3.3. N-2-Naftil-β-D-glükopiranozilamid O-heterociklusainak szintézise és farmakológiai vizsgálata

A tanszékünkön Somsák professzor irányításával már több mint tíz éve intenzív kutatások folynak a glikogén foszforiláz glükóz analóg gátlószereinek (potenciális antidiabetikumok) a szintézisére és biológiai vizsgálatára.

A (+)-hidantocidin (**144**) kapcsán elindult kutatások során annak D-glükopiranozilidén analógját (**145**) D-glükózból kiindulva állították elő, melyről a farmakológiai vizsgálatok során kiderült, hogy humán máj GP enzimének hatékony inhibitora (K_i=16,5 μM).¹¹² Ha a „vezérmolekula” hidantoingyűrűjét a C-8, N-9 vagy C-6, C-10 kötések mentén felnyitjuk és az anomer centrum bifunkcionalitását megszüntetjük, akkor N-acil-β-D-glükopiranozilamid (**GA**) illetve N-szubsztituált-N'-(β-D-glükopiranozil)karbamid származékokat (**GKBA**) kapunk. A könnyen hozzáférhető peracetilezett 1,2-transz-β-D-glükozil-azidból (**146**) jó hozammal számos ilyen származékot állítottak elő és e vegyületek közül a **61** és **147** amid származékok, valamint a **62** karbamid származék mutatott erős gátlást.

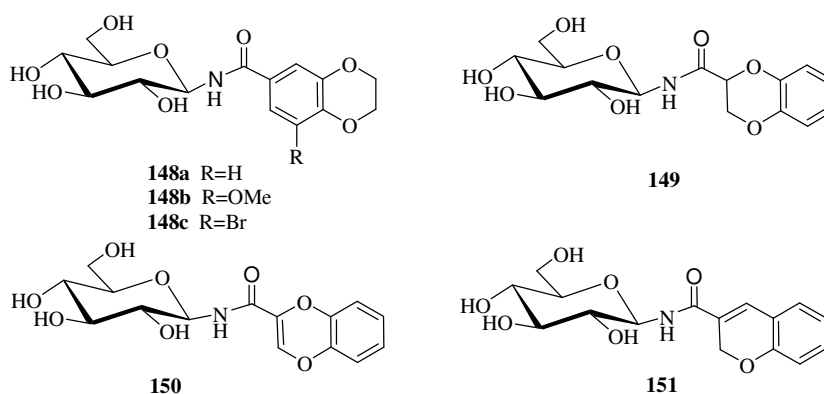
Mint ahogy a vegyületek mindegyikében megtalálható a hidrofób 2-naftilcsoport, ez a 10 π elektronos aromás gyűrűrendszer különleges szerepére irányította a figyelmet^{86, 113} (**52. ábra**).



52. ábra: A glikogén foszforiláz glükóz analóg gátlószerei

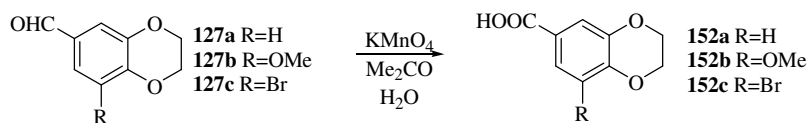
A szerkezetük összehasonlításából az is kirajzolódott, hogy a D-glükózhoz β -D-glikozidos kötéssel három (**61**: A, B, C), négy (**62**: A, B, C, D) vagy öt (**147**: A, B, C, D, E) kötéson keresztül kapcsolódik ez a „nagy méretű” homoaromás hidrofób szubsztituens (**52. ábra**).

Ezen eredmények és az előző fejezetben leírtak alapján érdekesnek tűnt a hatás-szerkezet összefüggések mélyebb megismeréséhez az *N*-2-naftil- β -D-glükopiranozilamid (**61**) *O*-heterociklusos analogonjait (**148a-c**, **149-151**) is előállítani (**53. ábra**).



53. ábra: O-Heterociklusos N-β-D-glükózilamidok szerkezete

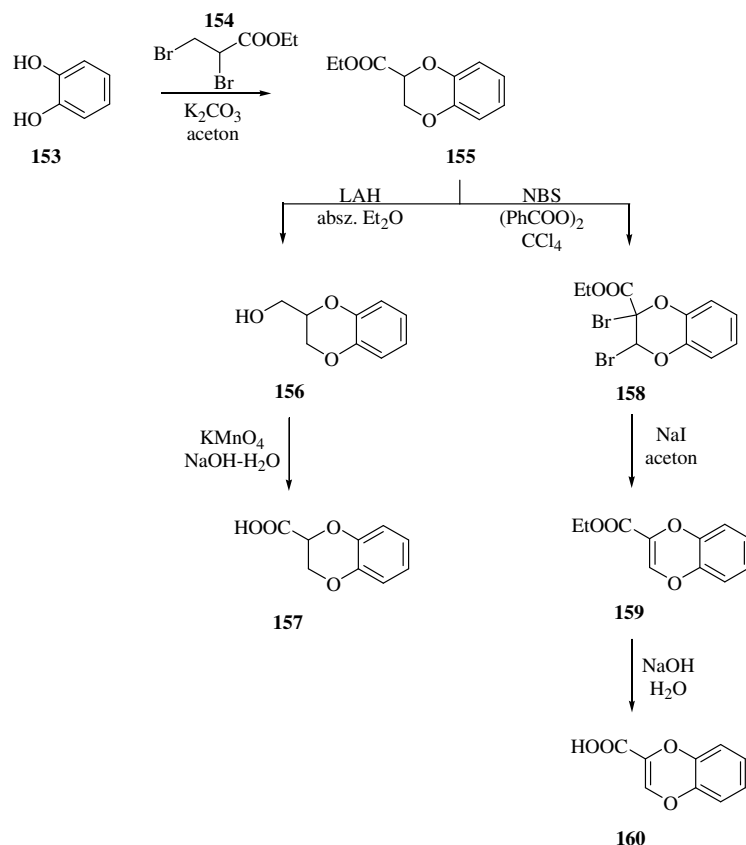
E vegyületeknek a peracetilezett-1,2-*transz*-β-D-glükózil-azidból történő előállításához a megfelelő szubsztitúciójú 1,4-benzodioxán karbonsavak (**152a-c**) előállítását kellett megoldanunk. Ez különösebb problémát nem jelentett, mivel a korábban (lásd 2.2 fejezet) előállított **127a-c** aldehidek aceton/víz elegyében végzett KMnO_4 -os oxidációja jó hozammal (60-70%) a megfelelő karbonsavakhoz (**152a-c**) vezetett (**54. ábra**).



54. ábra 6-Karboxi-1,4-benzodioxánok előállítása

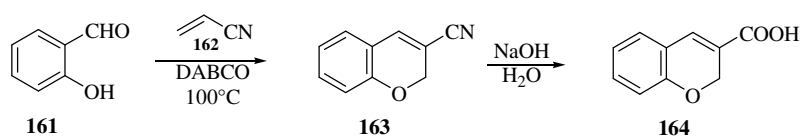
Az 1,4-benzodioxán-2-karbonsav (**157**) és a 2,3-dihidroszarmazékának (**160**) előállítását az irodalomban leírt módon pirokatechinből (**153**) valósítottuk meg.¹¹⁴⁻¹¹⁵ A pirokatechint (**153**) vízmentes acetonban izz. K_2CO_3 jelenlétében 1,2-dibrómpropionsav-etil-észterrel (**154**) kapcsolva a **155** 1,4-benzodioxán szarmazékhoz jutottunk, melyből LAH-es redukcióval a **156** alkoholt sikeresen előállítottuk. E szarmazéknak (**156**) KMnO_4 -os oxidációja a várt karbonsavat (**157**) eredményezte.

Szintetikus munkánk következő lépéseiben a **155** származékból NBS-del a megfelelő dibrómszármazékot (**158**) állítottuk elő,¹¹⁶ melyből a bróm eliminációt¹¹⁷ követő elszappanosítás¹¹⁸ a kívánt karbonsavhoz vezetett (**158**→**159**→**160**) (**55. ábra**).



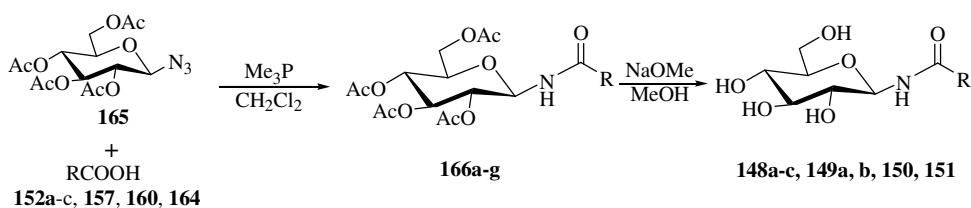
55. ábra: 1,4-benzodioxán- és 1,4-benzodioxin-2-karbonsavak szintézise

A **164** kroménkarbonsavat az irodalomban leírt módon¹¹² szalicilaldehidből (**161**) akrilnitrillel (**162**) DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktán) jelenlétében 2H-3-ciano-3-kroménből (**163**) állítottuk elő, melynek lúgos hidrolízisével jó hozammal jutottunk a **164** származékhoz (**56. ábra**).



56. ábra: 2H-Kromén-3-karbonsav előállítása

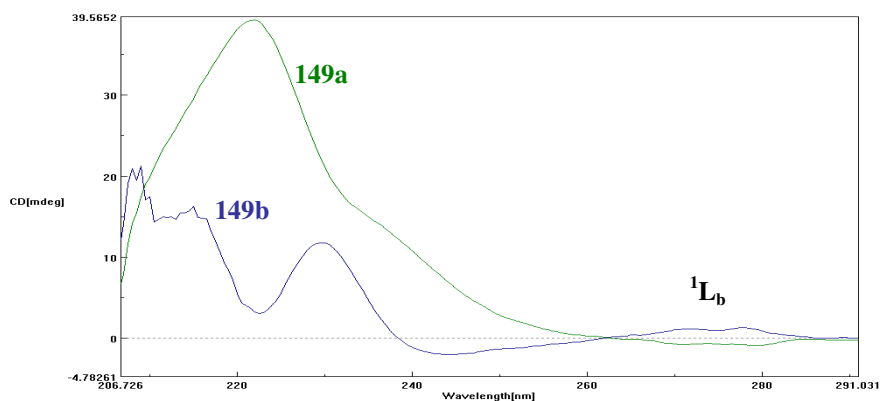
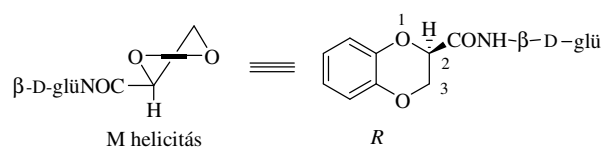
A tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-azid (165) előállítását peracetylglükózból a kereskedelemben könnyen hozzáférhető trimetilszilil-aziddal Györgydeák és munkatársai⁸⁷ által leírt módon valósítottuk meg, majd ezt a 152a-c, 157, 160 és a 164 karbonsavakkal a módosított Staudinger-reakció körülményei között kapcsoltuk és magas hozammal a kívánt β-D-glükopiranozilamidokat kaptuk meg (166a-g). A 157 *racém*-karbonsav esetében diasztereomerek (166d, e) keletkeztek, melyek elválasztását oszlopkromatográfiával sikerült megoldanunk. Az acetyl védőcsoportok Zemplén-féle elszappanosítása a célul kitűzött glükozidokat (167a-g) eredményezte (57. ábra).



Vegyület	R	Vegyület	R
166a, 148a		166d, 149a	
166b, 148b		166e, 149b	
166c, 148c		166f, 150	
		166g, 151	

57. ábra Staudinger reakciót követő Zemplén-féle elszappanosítás

A **149a**, **b** vegyületek 1,4-benzodioxánvázában lévő kiralitáscentrum abszolút konfigurációját kiroptikai spektroszkópiával határoztuk meg. E vegyületek CD-spektruma az **58. ábrán** látható. A **149a** vegyület CD-színképében (zöld görbe) a Cotton-effektus az 1L_b tartományban negatív, és ez a kutatócsoportunk által megfogalmazott helicitási szabály alapján¹¹⁸ a gyűrű *M*-helicitásáról tanuskodott, melyből a C-2 kiralitás centrum *R* abszolút konfigurációjára következtethettünk. A **149b** vegyület CD-görbéje (fekete görbe) az 1L_b tartományban pozitív, a heterogyűrű helicitása *P*, melyhez *S* abszolút konfiguráció rendelhető (**58. ábra**).



58. ábra: A helicitási szabály és a **149a**, **b** vegyületek CD-spektrumai acetonitrilben

Vegyületeink farmakológiai vizsgálatának eredményeit a **7. táblázatban** foglaltuk össze.

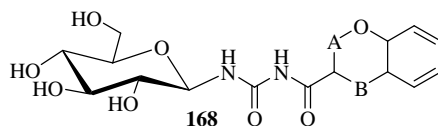
Sor	Molekulaszám	Szerkezet	K _i (μM)
1	167		144 ⁵⁵
2	148a		252
3	148b		232
4	148c		268
5	149a		128
6	149b		120
7	150		85
8	151		23

7. táblázat

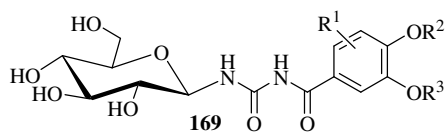
Az 1,4-benzodioxánok körében mért inhibíciós állandókat (K_i) az *N*-benzoil- β -D-glükózamidéval (**167**) (1. sor) összevetve megállapítható, hogy a fenilcsoport szubsztitúciója számottevően csökkentette a molekula illeszkedését az enzim aktív centrumához, és így e vegyületek (**148a-c**) a D-glükóznál ($K_i = 1700 \mu\text{M}$) nyolcszor erősebb inhibitorok. Az aromás és a szénhidrát farmakofor öt kötéson keresztül történő összekapcsolása (A, B, C, D, E lásd **149a** és **b** 5. és 6. sor) - függetlenül a kiralitáscentrum abszolút konfigurációjától - hatásvéget okozott (K_i : **148a** > **149a** \approx **149b**). További szignifikáns hatásvégetekkel járt e nagy hidrofób csoport π -donor képességének növelése (**149a** vagy **149b** \rightarrow **150**) is (7. sor). Különösen fokozódott ez, ha a molekula π -donor képességét még a konjugációval (**151**) fokoztuk (7. és 8. sor).

3.4. *N*-2-Naftoil-*N'*-(β -D-glükopiranozil)karbamid analogonok szintézise és farmakológiai vizsgálata

Mivel az *N*-2-naftoil-*N'*-(β -D-glükopiranozil)karbamid (**62**) már nanomólos koncentrációban is inhibitora a glikogén foszforiláz enzimnek ($K_i = 0,4 \mu\text{M}$), így doktori munkám során Somsák professzor kutatócsoportjával együttműködve megkezdtük e vegyület **168** és **169** típusú *O*-heterociklosos analogonjainak szintéziseit és glikogén foszforiláz enzimgátló hatásainak vizsgálatát is (**59. ábra**).



ahol: A = CH, CH₂ és B = CH, O



ahol: R¹ = H, halogén, alkil vagy O-alkil

R² = R³ = alkil vagy -(CH₂)_n-

59. ábra *N*-2-naftoil-*N'*-(β -D-glükopiranozil)karbamid (**62**) *O*-heterociklosos analogonjai

A hatás-szerkezet összefüggések vizsgálata során megállapítottuk, hogy e vegyületek (**168, 169**) között hatékonyabb, *szabadalomképes vegyület* ($K_i = 0,37 \mu\text{M}$) is van.

Szabadalmi okok miatt e vegyületek pontos szerkezetét és előállításuk részleteit doktori disszertációmban nem ismertetjük.

4. Kísérleti rész

Általános kísérleti eljárások: A vegyületek olvadáspontját Kofler-féle fűthető tárgyasztalú mikroszkóppal mértük és korrekció nélkül adtuk meg. Az analitikai és a preparatív rétegekromatográfiás vizsgálatokhoz Kieselgel 60 F₂₅₄ 0,25 mm és 0,5 mm (Merck) vékony- és vastagréteget, az oszlopkromatográfiához 0,063-0,200 szemcseméretű szilikagél állófázist (Merck) használtunk. Munkánk során az oldószereket a szokásos eljárásokkal tisztítottuk, valamint at. és alt. minőségű vegyszereket alkalmaztunk. A reakciók feldolgozása során a szerves fázisokat izzított MgSO₄-on szárítottuk meg. Az optikai forgatóképességek meghatározása 20 °C-on Perkin-Elmer 241 típusú polariméterrel történt, a minták koncentrációját g/100mL egységben adtuk meg. A ¹H-NMR méréseket Bruker WP 200 SY, WP-360 és DRX 500 készülékeken végeztük, oldószerként CDCl₃-ot vagy deuterált DMSO-t (*-gal jelöltük), belső standardként pedig TMS-t használtunk. A kémiai eltolódásokat (δ) ppm-ben, a csatolási állandókat (J) Hz-ben adtuk meg. A CD-színképeket Jasco-810 spektropolariméterrel acetonitrilben vettük fel.

4.1. Englitazon analogonok előállítása

4-Benziloxi-3-hidroxibenzaldehid (107a)

1,91 g (80 mmol) olajmentesített NaH vízmentes DMSO-s (15 ml) szuszpenzióját 30 percig szobahőmérsékleten kevertettük, majd 10,0 g (72 mmol) 3,4-dihidroxibenzaldehid vízmentes DMSO-ban (30 ml) készült oldatát csepegtettük hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd 8,4 ml (7,6 g; 60 mmol) benzil-kloridot csepegtettünk hozzá. Másnap a reakcióelegyet savas-jeges vízre öntöttük és a kivált barna kristályos nyersterméket (13,8 g; 83 %) oszlopkromatográfiával tisztítottunk meg.

A tiszta termék fehér, kristályos anyag (8,76 g; 53 %).

Op.: 116 - 119 °C, Irodalmi Op.: 120 - 121 °C¹²⁰

¹H-NMR: δ = 5,18 (2H, s, CH₂), 6,21 (1H, s, OH), 7,69 (1H, d, J=8,06, H-5), 7,40-7,48 (6H, m, H-6, Ph), 7,51 (1H, d, J = 1,74, H-2), 9,83 (1H, s, CHO).

3-Benziloxi-4-hidroxibenzaldehyd (107b)

1,6 g (67 mmol) olajmentesített NaH vízmentes DMSO-s (15 ml) szuszpenzióját 30 percig szobahőmérsékleten kevertettük, majd 4,14 g (30 mmol) 3,4-dihidroxibenzaldehyd vízmentes DMSO-ban (10 ml) készült oldatát csepegtettük hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd 3,45 ml (3,12 g; 24,65 mmol) benzil-kloridot csepegtettünk hozzá. Másnap savas-jeges vízre öntöttük és a kivált barna kristályos nyersterméket (6,31 g; 96 %) oszlopkromatográfiával tisztítottunk meg.

A tiszta termék fehér, kristályos anyag (4,81 g; 70 %).

Op.: 109 - 113 °C, Irodalmi Op.: 112 - 113 °C¹²¹

¹H-NMR: δ = 5,21 (2H, s, CH₂), 5,77 (1H, s, OH), 7,04 (1H, d, J = 8,2, H-5), 7,39-7,44 (6H, m, H-6, Ph), 7,46 (1H, d, J = 1,92, H-2), 9,85 (1H, s, CHO).

4(3)-Benziloxi-3(4)-[2,3-epoxipropiloxi]benzaldehyd (108a, b)

2 g (8,77 mmol) aldehid (107a/107b) etanolos oldatához (8,2 ml) forralás és kevertetés közben 2,13 ml epiklórhidrint, majd ezután 0,6 g (15,4 mmol) KOH 0,8 ml vízzel és 3,8 ml etanollal készült oldatát csepegtettük. 1 óra múlva az etanolt bepároltuk, majd a maradékot vízre öntöttük és CH₂Cl₂-nal extraháltuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

108a: fehér, kristályos anyag, 1,87 g, 75 %,

Op.: 96 - 99 °C, Irodalmi Op.: 93 - 96 °C¹²²

¹H-NMR: δ = 2,8 (1H, dd, J = 2,5 és 5,0, H_A-3), 2,92 (1H, t, J = 5, H_B-3), 3,37-3,49 (1H, m, H-2), 4,05 (1H, dd, J = 5,5 és 11,5, H_A-1), 4,39 (1H, dd, J = 3,0 és 11,0, H_B-1), 5,24 (2H, s, OCH₂Ph), 7,02 (1H, d, J = 8, H-3), 7,25-7,50 (7H, m, H-4, H-6, OCH₂Ph), 9,83 (1H, s, CHO).

108b: fehér, kristályos anyag, 1,51 g, 61 %, Op.: 56-59 °C

¹H-NMR: δ = 2,80 (1H, dd, J = 2,5 és 5,0 H_A-3), 2,91 (1H, t, J = 5,0, H_B-3), 3,37-3,47 (1H, m, H-2), 4,09 (1H, dd, J = 5,5 és 11,5, H_A-1), 4,40 (1H, dd, J = 3,0 és 11,5, H_B-1), 5,19 (2H, s, OCH₂Ph), 7,03 (1H, d, J = 8, H-6), 7,23-7,51 (7H, m, H-3, H-5, OCH₂Ph), 9,81 (1H, s, CHO).

2-Hidroxiometil-1,4-benzodioxán-6(7)-karbaldehid (105a, b)

600 mg (5,6 mmol) 10 %-os Pd(C) vízmentes THF-nal (10 ml) készült szuszpenziójához előhidralás után hozzáadtunk 1,5 g (5,28 mmol) epoxid (**108a/108b**) 18 ml vízmentes THF-nal készült oldatát. A számított H₂ felvétele és a katalizátor Celliten való kiszűrése után az oldószeret bepároltuk, majd a nyersterméket (**109a/109b**) 10 ml vízmentes MeOH-ban feloldottuk és 5,2 ml (5,2 mmol) 1 M-os NaOMe jelenlétében szobahőmérsékleten további 1-2 órát kevertettük. Az oldószeret bepároltuk, a maradékot savas vízre öntöttük és CH₂Cl₂-nal extraháltuk. A kapott nyersterméket (**105a/105b**) oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

105a: fehér, kristályos anyag, 0,62 g, 60 %, Op.: 59 - 64 °C, Irodalmi Op.: 59 - 61 °C¹²²

¹H-NMR: δ = 1,65 (1H, s, OH), 3,82-4,03 (2H, m, CH₂OH), 4,15 (1H, dd, J = 4,0 és 12,0, H-2), 4,29-4,42 (2H, m, H-3), 7,03 (1H, d, J = 9, H-8), 7,38-7,48 (2H, m, H-5, H-7), 9,83 (1H, s, CHO).

105b: szürkés-fehér olaj, 0,49 g, 48 %

¹H-NMR: δ = 1,61 (1H, s, OH), 3,8-4,05 (2H, m, CH₂OH), 4,21 (1H, dd, J = 4 és 10,5, H-2), 4,25-4,35 (1H, m, H_A-3), 4,41 (1H, dd, J = 1,5 és 10,0, H_B-3) 7,01 (1H, dd, J = 1,5 és 7,5, H-5), 7,43 (2H, dd, J = 2,0 és 7,5, H-6, H-8), 9,83 (1H, s, CHO).

[6(7)-Formil-1,4-benzodioxán-2-il]metil-acetát (110a, b)

1,0 g (5,15 mmol) aldehidet (**105a/105b**) 10 ml (105 mmol) Ac₂O és 10 ml vízmentes piridin elegyében 24 órán át szobahőmérsékleten állni hagytuk. Másnap a reakcióelegy pH-ját vízre való öntést követően semlegesre állítottuk, a terméket CH₂Cl₂-nal extraháltuk, majd szárítás után az oldószeret bepároltuk és tisztítás nélkül használtuk tovább.

110a: sárgás-barna olaj, 1,09 g; 89 %

¹H-NMR: δ = 2,05 (3H, s, Me), 4,02 (2H, dd, J = 7,0 és 11,5, CH₂OAc), 4,15-4,35 (2H, m, H-3), 4,35-4,48 (1H, m, H-2), 6,96 (1H, d, J = 9,0 H-5), 7,31-7,41 (2H, m, H-7, H-8), 9,76 (1H, s, CHO).

110b: sárga olaj, 1,03 g, 85 %

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2,13$ (3H, s, Me), 4,08-4,42 (5H, m, H-2, H-3, $\underline{\text{CH}_2\text{OAc}}$), 7,00 (1H, d, $J = 8,36$, H-5), 7,40-7,50 (2H, m, H-6, H-8).

[6(7)-Hidroximetil-1,4-benzodioxán-2-il]metil-acetát (113a, b)

500 mg (2,12 mmol) aldehid (**110a/110b**) vízmentes THF-os oldatához (27 ml) szobahőmérsékleten állandó kevertetés közben 0,7 ekvivalens NaBH_4 -et (1,48 mmol; 56,3 mg) adtunk. Másnap a reakcióelegyet savas vízre öntöttük és a terméket CH_2Cl_2 -nal extraháltuk. Szárítás és bepárlás után a nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

113a: fehér olaj, 420 mg, 83 %

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2,11$ (3H, s, Me), 4,45 (1H, dd, $J = 6,85$ és $11,33$, $\text{CH}_{2\text{A}}$), 4,26-4,38 (4H, m, H-2, H-3, $\text{CH}_{2\text{B}}$), 4,56 (2H, s, CH_2), 6,84-6,89 (3H, m, H-5, H-7, H-8).

113b: színtelen olaj, 211 mg, 42 %

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2,10$ (3H, s, Me), 4,04 (1H, dd, $J = 6,71$ és $11,6$, $\text{CH}_{2\text{A}}$), 4,23-4,39 (4H, m, $\text{CH}_{2\text{B}}$, H-2, H-3), 4,55 (2H, s, CH_2), 6,84-6,91 (3H, m, H-5, H-6, H-8).

(6-*tert*-Butildimetilsziloximetil-1,4-benzodioxán-2-il)metil-acetát (115)

140 mg (0,59 mmol) **113a** vízmentes THF-os oldatához (3 ml) inert atmoszféra alatt $50\text{ }^\circ\text{C}$ -on 1,5 ekvivalens (0,88 mmol; 0,13 ml) DBU-t, majd néhány perc múlva 1,2 ekvivalens (0,706 mmol; 106,4 mg) *tert*-butildimetilszilil-kloridot adtunk. A reakcióelegyet 2 óra múlva vízre öntöttük és a pH-t 5 %-os sósavval semlegesre állítottuk. A terméket éterrel extraháltuk, majd szárítást és bepárlást követően a nyersteget (199 mg, 96 %) oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

A tiszta termék színtelen olaj (161 mg, 77 %).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0,09$ (6H, s, $(\text{Me})_2$), 0,93 (9H, s, $(\text{Me})_3\text{C}$), 2,11 (3H, s, OAc), 4,05 (1H, dd, $J = 6,68$ és $11,31$, $\text{CH}_{2\text{A}}$), 4,20-4,46 (4H, m, H-2, H-3, $\text{CH}_{2\text{B}}$), 4,63 (2H, s, CH_2), 6,74-6,88 (3H, m, H-5, H-7, H-8).

2-Hidroximetil-6-*terc*-butildimetilszilioximetil-1,4-benzodioxán (116)

260 mg (0,738 mmol) **115** 6 ml vízmentes metanollal készült oldatához szobahőmérsékleten állandó kevertetés közben 0,5 ekvivalens (0,37 mmol; 0,37 ml) 1 M-os NaOMe-ot adtunk. 1,5 óra múlva a reakcióelegyet vízre öntöttük, pH-ját 5 %-os sósavval semlegesre állítottuk, majd a terméket éterrel extraháltuk. Szárítást és bepárlást követően 205 mg (90 %) nyersterméket kaptunk, melyet oszlopkromatográfiával tisztítottunk.

A tiszta termék fehér, kristályos anyag (180 mg, 78 %). Op.: 61-63 °C.

¹H-NMR: $\delta = 0,90$ (6H, s, (Me)₂), 0,93 (9H, s, (Me)₃C), 3,73-4,37 (5H, m, H-2, H-3, OCH₂), 4,63 (2H, s, CH₂), 6,74-6,88 (3H, m, H-5, H-7, H-8).

3-Hidroxi-4-metoximetoxibenzaldehid (118)

Argon atmoszféra alatt 5,52 g (40 mmol) 3,4-dihidroxibenzaldehid (**104**) 100 ml vízmentes acetonos oldatához állandó kevertetés mellett, 6,2 g (45 mmol) izzított K₂CO₃-ot adtunk. 20 perc múlva a reakcióelegyhez 3,1 ml (40,8 mmol) klórmetil-metil-étert csepegtettünk, majd ezt követően forraltuk. A dimetoximetil származék megjelenését követően a reakcióelegyet szűrtük, a szűrletet bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

A tiszta termék szintelen sűrű olaj (2,68 g, 37 %).

¹H-NMR: $\delta = 3,53$ (1H, s, Me), 5,32 (2H, s, CH₂), 6,22 (1H, s, OH), 7,22 (1H, d, J = 8,3, H-5), 7,41 (1H, dd, J = 1,8 és 8,3, H-6), 7,46 (1H, d, J = 8, H-2), 9,85 (1H, s, CHO).

4-Metoximetoxi-3-propargiloxibenzaldehid (119)

2,68 g (14,7 mmol) 3-hidroxi-4-metoximetoxi-benzaldehid (**104**) vízmentes acetonos (74 ml) oldatához argon alatt 2,28 g (16,5 mmol) izzított K₂CO₃-ot és 1,84 ml (20,6 mmol) propargil-bromidot adtunk. A reakcióelegyet állandó kevertetés közben forraltuk. A kiindulási anyag elfogyása után a reakcióelegyet leszűrtük, a szűrletet bepároltuk.

A termék világosbarna olajos anyag (3,1 g, 95 %), melyet tisztítás nélkül használtunk tovább.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2,62$ (1H, s, $\equiv\text{CH}$), 3,51 (3H, s, Me), 4,85 (2H, s, $\text{CH}_2(\text{propargil})$), 5,29 (2H, s, $\text{CH}_2(\text{MOM})$), 7,12 (1H, d, $J = 8,2$, H-5), 7,45 (1H, dd, $J = 1,9$ és $8,2$, H-6), 7,48 (1H, s, H-2), 9,87 (1H, s, CHO).

4-Hidroxi-3-propargiloxibenzaldehid (120a)

3,1 g (14 mmol) 4-metoximetoxi-3-propargiloxi-benzaldehid (**119**) 100 ml metanolos oldatához 40°C -on állandó kevertetés közben 5 ml 10 %-os sósavoldatot adtunk. A kiindulási anyag elfogyása után a reakcióelegyet bepároltuk. A maradékot EtOAc-ban oldottuk és 10 %-os NaHCO_3 -oldattal, majd vízzel mostuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítottuk, majd bepároltuk. Bepárlás után 2,37 g (95 %) fehér kristályos anyagot kaptunk, melyet tisztítás nélkül használtunk tovább. Op.: $88 - 93^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2,60$ (1H, s, $\equiv\text{CH}$), 4,84 (2H, s, OCH_2), 5,85 (1H, s, OH), 7,11 (1H, d, $J = 8,2$, H-5), 7,44 (1H, dd, $J = 1,9$ és $8,2$, H-6), 7,47 (1H, s, H-2) 9,85 (1H, s, CHO).

3-Hidroxi-4-propargiloxibenzaldehid (120b)

2,76 g (20 mmol) 3,4-dihidroxi-benzaldehid (**104**) vízmentes acetonos (100 ml) oldatához argon alatt 3,1 g (22,5 mmol) izzított K_2CO_3 -ot és 2,5 ml propargil-bromidot adtunk. Állandó keverés mellett forraltuk a reakcióelegyet. A kiindulási anyag elfogyását követően a reakcióelegyet leszűrtük, majd bepároltuk. Az olajos nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

A tiszta termék fehér kristályos anyag (2,85 g, 81 %).

Op.: $72 - 74^\circ\text{C}$, Irodalmi Op.: $77 - 78^\circ\text{C}$ ¹⁰³

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2,61$ (1H, s, $\equiv\text{CH}$), 4,85 (2H, s, OCH_2), 5,87 (1H, s, OH), 7,09 (1H, d, $J = 8,2$, H-5), 7,43 (1H, d, $J = 8,2$, H-6), 7,46 (1H, s, H-2) 9,85 (1H, s, CHO).

2(3)-Benzilidén-1,4-benzodioxán-6-karbaldehid (121a,b)

1 g (4,9 mmol) jódbenzol vízmentes Et_3N -os oldatához (50 ml) 100 mg (0,23 mmol) $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})\text{Cl}_2$ katalizátort és 80 mg (0,42 mmol) CuI -ot adtunk, majd a reakcióelegyet

szobahőmérsékleten argon atmoszféra alatt 30 percig kevertettük. Fél óra elteltével 1 g (6,8 mmol) **120a/120b** származék 50 ml vízmentes Et₃N-ban és 10 ml vízmentes THF-ban készült oldatát 15 perc alatt a reakcióelegyhez csepegtettük és további 1 órán át szobahőmérsékleten, majd 16 órán keresztül 100 °C-on kevertettük. Bepárlás után a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

121a: világosbarna, kristályos anyag, 42 %, Op.: 84 - 85 °C

¹H-NMR: δ = 4,63 (2H, s, H-2), 5,67 (1H, s, =CH), 7,21-7,68 (8H, m, Ar-H), 9,85 (1H, s, CHO).

121b: világosbarna, kristályos anyag, 35 %, Op.: 88 - 91 °C

¹H-NMR: δ = 4,83 (2H, s, H-2), 5,97 (1H, s, =CH), 7,31-7,72 (8H, m, Ar-H), 9,88 (1H, s, CHO).

2-Metilidén-1,4-benzodioxán-6(7)-karbaldehid (122a, b)

Argon atmoszféra alatt 2,3 mmol propargilezett származék (**120a/120b**) 10 ml Et₃N-os oldatához 0,23 mmol Cu(I)Cl-ot adtunk, majd a reakcióelegyet 24 órán át 100 °C-on kevertettük. Feldolgozás során a reakcióelegyet bepároltuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

122a: vajszerű, kristályos anyag, 92 %, Op.: 58 - 61 °C, Irodalmi Op.: 62 - 63 °C¹²²

¹H-NMR: δ = 4,54 (1H, d, J=1,8, CH_{2A}), 4,61 (2H, s, H-3), 4,92 (1H, d, J = 1,8, CH_{2B}), 7,14 (1H, d, J = 8,3, H-8), 7,50-7,55 (2H, m, H-5, H-7), 9,91 (1H, s, CHO).

122b: vajszerű, kristályos anyag, 85 %, Op.: 37 - 41 °C

¹H-NMR: δ = 4,52 (1H, d, J = 1,8, CH_{2A}), 4,64 (2H, s, H-2), 4,91 (1H, d, J=1,8, CH_{2B}), 7,09 (1H, d, J=8,3, H-5), 7,50-7,55 (2H, m, H-6, H-8), 9,91 (1H, s, CHO).

Általános előírat tiazolidin-2,4-dion származékok előállítására:

Egy mikrohullámú reaktorcsőbe bemértünk 0,5 mmol aldehidszármazékot, 2 mmol tiazolidin-2,4-diont és 0,2 mmol izzított NaOAc-ot, majd homogenizáltuk. A reaktánsokat CEM-Discover MW reaktorban 110W-on, 110 °C-on, 10 percig

sugároztuk. A reakció lejártszódása után a reakcióelegyet vízre öntöttük, a kivált kristályokat szűrtük.

2-Benzilidén-6-(tiazolidin-2,4-dion-5-metilidén)-1,4-benzodioxán (99a)

sárga, kristályos anyag, 90 %, Op.: 216 - 221 °C

¹H-NMR*: $\delta = 4,83$ (2H, s, H-3), 5,95 (1H, s, CHPh), 7,29-7,44 (6H, m, H-5, H-7, H-8, H-3(Ph), H-4(Ph), H-5(Ph)), 7,57 (1H, s, =CH), 7,74 (2H, d, $J = 8,1$, H-2(Ph), H-6(Ph)).

3-Benzilidén-6-(tiazolidin-2,4-dion-5-metilidén)-1,4-benzodioxán (99b)

sárga, kristályos anyag, 89 %, Op.: 207 - 212 °C

¹H-NMR*: $\delta = 4,18$ (1H, s, =CHPh), 4,86 (2H, s, H-2), 5,96 (1H, s, NH), 7,18 (1H, d, $J = 9,2$, H-8), 7,25 (1H, d, $J = 9,2$, H-7), 7,31 (1H, t, $J = 8,4$, H-4(Ph)), 7,44 (2H, t, $J = 8,4$, H-3(Ph), H-5(Ph)), 7,52 (1H, s, =CH), 7,70 (1H, s, H-5), 7,74 (2H, d, $J = 8,4$, H-2(Ph), H-6(Ph)).

2-Metilidén-6-(tiazolidin-2,4-dion-5-metilidén)-1,4-benzodioxán (101a)

sárga, kristályos anyag, 88 %, Op.: 250 °C felett

¹H-NMR*: $\delta = 4,63$ (1H, s, CH_{2A}), 4,68 (2H, s, H-3), 4,82 (1H, s, CH_{2B}), 7,14-7,20 (3H, m, Ar-H), 7,58 (1H, s, =CH).

3-Metilidén-6-(tiazolidin-2,4-dion-5-metilidén)-1,4-benzodioxán (101b)

sárga, kristályos anyag, 83 %, Op.: 250 °C felett

¹H-NMR*: $\delta = 4,61$ (1H, s, CH_{2A}), 4,69 (2H, s, H-2), 4,82 (1H, s, CH_{2B}), 7,06-7,22 (3H, m, Ar-H), 7,48 (1H, s, =CH).

6-(Tiazolidin-2,4-dion-5-metilidén)-1,4-benzodioxán (102a)

sárga, kristályos anyag, 88 %, O.p.: 250 °C felett

¹H-NMR*: $\delta = 4,28$ (4H, s, H-2, H-3), 6,97 (1H, s, H-5), 7,02 (1H, d, $J = 8,1$, H-8), 7,07-7,1 (1H, m, H-7), 7,67 (1H, s, =CH).

5-Metoxi-7-(tiazolidin-2,4-dion-5-metilidén)-1,4-benzodioxán (102b)

sárga, kristályos anyag, 91 %, Op.: 192 - 198 °C

¹H-NMR*: $\delta = 3,77$ (3H, s, OMe), 4,25 (4H, s, H-2, H-3), 6,69 (1H, s, H-6), 6,79 (1H, s, H-8), 7,63 (1H, s, =CH).

5-Bróm-7-(tiazolidin-2,4-dion-5-metilidén)-1,4-benzodioxán (102c)

sárga, kristályos anyag, 92 %, O.p.: 250 °C felett

¹H-NMR*: $\delta = 4,25$ -4,37 (2H, m, H-2), 4,39-4,43 (2H, m, H-3), 7,19 (1H, d, $J = 2,1$, H-6), 7,41 (1H, d, $J = 2,1$, H-8), 7,63 (1H, s, =CH).

3-Benzil-6-(tiazolidin-2,4-dion-5-metilidén)-1,4-benzodioxán (128)

sárga, kristályos anyag, 92 %, Op.: 159 - 164 °C

¹H-NMR*: $\delta = 2,88$ -2,94 (1H, m, CH_{2A}), 3,11-3,17 (1H, m, CH_{2B}), 3,94-3,99 (1H, m, H_A-2), 4,23-4,26 (1H, m, H_B-2), 4,38-4,42 (1H, m, H-3), 6,94-7,37 (8H, m, Ar-H), 7,76 (1H, s, =CH).

5-[3-Metoxi-4-(3-fenilprop-2-én-1-iloxi)benzilidén]tiazolidin-2,4-dion (129b)

sárga, kristályos anyag, 93 %, Op.: 188 - 191 °C

¹H-NMR*: $\delta = 3,85$ (3H, s, OMe), 4,92 (1H, d, $J = 17,0$, CH=CHPh), 5,09 (1H, d, $J = 7$, OCH_{2A}), 5,20 (1H, d, $J = 10,5$, OCH_{2B}), 6,29-6,36 (1H, m, CH=CHPh), 6,97-7,31 (8H, m, Ar-H), 7,70 (1H, s, =CH), 9,59 (1H, s, NH).

5-(3,4-Dimetoxibenzilidén)tiazolidin-2,4-dion (130)

barnássárga, kristályos anyag, 89 %, Op.: 197 - 201 °C

¹H-NMR*: $\delta = 3,70$ (3H, s, MeO-3), 3,81 (3H, s, MeO-4), 7,07-7,15 (3H, m, Ar-H), 7,71 (1H, s, =CH).

5-Benzilidéntiazolidin-2,4-dion (131)

sárga, kristályos anyag, 95 %, Op.: 244 - 249 °C

¹H-NMR*: $\delta = 7,53$ -7,58 (5H, m, Ar-H), 7,78 (1H, s, =CH).

5-(4-Hidroxibenzilidén)thiazolidin-2,4-dion (137)

sárga, kristályos anyag, 84 %, Op.: 250 °C felett

$^1\text{H-NMR}^*$: $\delta = 6,91$ (2H, d, $J = 8,4$, H-2, H-6), $7,45$ (2H, d, $J = 8,4$, H-3, H-5), $7,70$ (1H, s, =CH).

5-(4-Hidroxi-3-metoxibenzilidén)thiazolidin-2,4-dion (138)

sárga, kristályos anyag, 81 %, Op.: 250 °C felett

$^1\text{H-NMR}^*$: $\delta = 3,81$ (3H, s, OMe), $6,88$ (1H, d, $J = 8,0$, H-6), $7,01$ (1H, d, $J = 8,0$, H-5), $7,13$ (1H, s, H-2), $7,43$ (1H, s, =CH).

Általános előírat thiazolidin-2,4-dion származékok katalitikus hidrogénezésére

0,6 mmol thiazolidin-2,4-dion származék 30 ml ecetsavas oldatához hozzáadtunk 240 mg Pd(C) katalizátort és állandó, intenzív kevertetés közben 21 atm. nyomáson 24 órán át hidrogéneztek. A katalizátort Celliten szűrtük, a szűrletet bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

2-Benzil-6-(thiazolidin-2,4-dion-5-il)metil-1,4-benzodioxán (100a)

világosbarna, kristályos anyag, 39 %, Op.: 231 - 239 °C

$^1\text{H-NMR}^*$: $\delta = 2,80$ (1H, dd, $J = 9,9$ és $14,0$, $\text{CH}_{2\text{A}}$), $2,96$ (2H, dd, $J = 1,5$ és $7,5$, CH_2Ph), $3,31$ (1H, dd, $J = 3,6$ és $14,0$, $\text{CH}_{2\text{B}}$), $3,89$ - $3,94$ (1H, m, H-2), $4,14$ - $4,27$ (2H, m, H-3), $6,69$ - $6,77$ (3H, m, H-5, H-7, H-8), $7,26$ - $7,38$ (5H, m, Ph).

3-Benzil-6-(thiazolidin-2,4-dion-5-il)metil-1,4-benzodioxán (100b)

világosbarna, kristályos anyag, 35 %, Op.: 217 - 226 °C

$^1\text{H-NMR}^*$: $\delta = 2,78$ - $2,94$ (3H, m, $\text{CH}_{2\text{A}}$, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), $3,17$ - $3,29$ (1H, m, $\text{CH}_{2\text{B}}$), $3,83$ - $3,92$ (1H, m, H-3), $4,19$ - $4,39$ (2H, m, H-2), $4,57$ - $4,61$ (1H, m, CH), $6,65$ - $6,82$ (3H, m, H-5, H-7, H-8), $7,21$ - $7,39$ (5H, m, Ph).

6-(Tiazolidin-2,4-dion-5-il)metil-1,4-benzodioxán (103a)

világosbarna, kristályos anyag, 88 %, Op.: 158 - 161 °C

¹H-NMR*: $\delta = 2,91$ (1H, dd, $J = 10,0$ és $14,4$, CH_{2A}), $3,29$ (1H, dd, $J = 4,0$ és $14,4$, CH_{2B}), $4,18$ (4H, s, H-2, H-3), $4,74$ (1H, dd, $J = 4,0$ és $10,0$, CH).

5-Metoxi-7-(tiazolidin-2,4-dion-5-il)metil-1,4-benzodioxán (103b)

világosbarna, kristályos anyag, 79 %, Op.: 129 - 131 °C

¹H-NMR*: $\delta = 2,86$ (1H, dd, $J = 9,8$ és $14,0$, CH_{2A}), $3,27$ (1H, dd, $J = 4,0$ és $14,0$, CH_{2B}), $3,71$ (1H, s, OMe), $4,18$ (2H, s, H-2, H-3), $4,76$ (1H, dd, $J = 4,0$ és $9,8$, CH), $6,36$ (1H, d, $J = 1,6$, H-6), $6,46$ (1H, d, $J = 1,6$, H-8).

3-Bróm-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehyd (124)

10 g (65,7 mmol) vanillint (**123**) 50 ml vízmentes metanolos oldatához hozzácepegtettünk 0 °C-on 3,7 ml (72,2 mol) brómot, majd szobahőmérsékleten 4 órán át kevertettük. Feldolgozás során a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtöttük és 40 ml 0°C-os vizet adtunk hozzá. A kivált kristályokat szűrtük, hideg vízzel és metanollal mostuk.

A tiszta termék vajszerű kristályos anyag (14,71 g, 97 %).

Op.: 164 - 165 °C, Irodalmi Op.: 163 - 164 °C¹⁰⁵

¹H-NMR: $\delta = 3,95$ (3H, s, OMe), $6,51$ (1H, s, OH), $7,38$ (1H, s, H-2), $7,62$ (1H, s, H-6), $9,79$ (1H, s, CHO).

5-Bróm-3,4-dihidroxibenzaldehyd (125)

15 g (65 mmol) 5-brómvanillin (**124**) 300 ml vízmentes kloroformos oldatához argon atmoszféra alatt 12,4 g (93 mmol) vízmentes AlCl₃-ot adtunk, majd 23 ml (284 mmol) vízmentes piridint csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet 3 napon át forraltuk. Feldolgozás során a reakcióelegyet vízre öntöttük, EtOAc-tal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítottuk, bepárooltuk. A nyersterméket kloroform-aceton-metanol (30 : 10 : 1,5) elegyéből átkristályosítottuk.

A tiszta termék (10,3 g, 72,6 %) halvány sárgászöld kristályok.

Op.: 229 - 234 °C, Irodalmi Op.: 230 - 232 °C¹⁰⁹

¹H-NMR*: $\delta = 7,25$ (1H, d, $J = 2,0$, H-2), $7,57$ (1H, d, $J = 2,0$, H-6), $9,71$ (1H, s, CHO).

3,4-Dihidroxi-5-metoxibenzaldehid (126)

Argon atmoszféra alatt, intenzív keverés közben 50 ml vízmentes metanolhoz 2,3 g (10 mmol) nátriumot adtunk. Miután a nátrium elreagált, a keletkezett NaOMe-oldatot desztillációval 1/3-ra töményítettük. Az így kapott oldathoz 1,25 g (9,3 mmol) vízmentes CuCl₂-ot és 5 g (23 mmol) 5-bróm-3,4-dihidroxi-benzaldehid (125) 30 ml vízmentes DMF-os oldatát adtuk, majd a reakcióelegyet 1 órán át 110 °C-on, ezt követően pedig egy éjszakán keresztül 100 °C-on kevertettük. Feldolgozás során a reakcióelegyet vízre öntöttük, EtOAc-tal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

A tiszta termék vajszínű kristályos anyag (3,71 g, 96 %).

Op.: 132 - 134 °C, Irodalmi Op.: 131 - 134 °C¹²³

¹H-NMR*: $\delta = 3,82$ (3H, s, OMe), $6,98$ (1H, d, $J = 1,8$, H-2), $7,21$ (1H, d, $J = 1,8$, H-6), $9,68$ (1H, s, CHO).

1,4-benzodioxán-6-karbaldehid (127a)

Argon atmoszféra alatt 5 g (36,2 mmol) 3,4-dihidroxi-benzaldehid (104) 130 ml vízmentes acetonos oldatához állandó kevertetés közben 12,42 g (90 mmol) izzított K₂CO₃-ot adtunk. 10 perc múlva hozzácsepegtettünk 5 ml (58 mmol) 1,2-dibrómetánt és másnapig forraltuk. Feldolgozás során a reakcióelegyet szűrtük, a szűrletet bepároltuk. A maradékot EtOAc-ban oldottuk és 2 %-os NaOH-oldattal mostuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítottuk, majd bepároltuk.

A tiszta termék fehér kristályos anyag (2,84 g, 47,8 %)

Op.: 48 - 49 °C, Irodalmi Op.: 50 - 51 °C¹²⁴

¹H-NMR: $\delta = 4,30-4,35$ (4H, m, H-2, H-3), $6,98$ (1H, d, $J = 8,8$, H-8), $7,38-7,43$ (2H, m, H-5, H-7), $9,82$ (1H, s, CHO).

8-Metoxi-1,4-benzodioxán-6-karbaldehid (127b)

Argon atmoszféra alatt 1,2 g (7,14 mmol) 3,4-dihidroxi-5-metoxibenzaldehyd (**129**) 60 ml vízmentes acetonos oldatához 3,3 g (24 mmol) izzított K₂CO₃-ot adtunk. 10 perc múlva 1,5 ml (17,4 mmol) 1,2-dibrómetánt csepegtettünk hozzá. 3 napig forraltuk. Feldolgozás során a reakcióelegyet szűrtük, a szűrletet bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

A tiszta termék fehér kristályos anyag. (1,12 g, 81 %). Op.: 69 - 72 °C

¹H-NMR: δ = 3,94 (3H, s, OMe), 4,28-4,43 (4H, m, OCH₂CH₂O), 7,15 (2H, s, Ar-H), 9,78 (1H, s, CHO).

8-Bróm-1,4-benzodioxán-6-karbaldehid (127c)

Argon atmoszféra alatt 1,1 g (4,8 mmol) 5-bróm-3,4-dihidroxibenzaldehyd (**128**) 15 ml vízmentes DMF-os oldatához állandó kevertetés közben 2,3 g (21,8 mmol) izzított Na₂CO₃-ot és 0,15 g (1,8 mmol) izzított CuI-ot adtunk. Ezután 0,64 ml (7,4 mmol) 1,2-dibrómetánt csepegtettünk hozzá és 1 éjszakán át 110 °C-on kevertettük. Másnap a reakcióelegyet savas-vízre öntöttük, CH₂Cl₂-nal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

A tiszta termék fehér kristályos anyag. (770 mg, 63 %).

Op: 89 - 92 °C, Irodalmi Op.: 77 - 79 °C¹⁰⁹

¹H-NMR: δ = 4,28-4,44 (4H, m, OCH₂CH₂O), 7,35 (1H, d, J = 2,0, H-7), 7,65 (1H, d, J = 2,0, H-5), 9,76 (1H, s, CHO).

2-Benzilidén-7-(5,5-dimetil-1,3-dioxán-2-il)-1,4-benzodioxán (132)

Argon atmoszféra alatt 470 mg (1,87 mmol) **121b** aldehyd 20 ml vízmentes benzolos oldatához 2 ekv. (390 mg, 3,74 mmol) 2,2-dimetil-1,3-propándiol és 0,1 ekv. (32 mg, 0,18 mmol) p-TsOH-at adtunk és reflux hőmérsékleten kevertettük. 5 óra múlva a reakcióelegyet 10 %-os NaOH oldattal, majd vízzel mostuk. Szárítást követően a szerves fázist bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

A tiszta termék színtelen sűrű olaj.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0,80$ (3H, s, Me), 1,31 (3H, s, Me), 3,64 (2H, d, $J = 10,4$, OCH_2 -acetál), 3,77 (2H, d, $J = 10,4$, OCH_2 -acetál), 4,58 (2H, s, H-2), 5,35 (1H, s, CH-acetál), 5,56 (1H, s, =CH), 6,93-7,71 (8H, m, Ar-H).

2-Benzil-7-(5,5-dimetil-1,3-dioxán-2-il)-1,4-benzodioxán (133)

250 mg (0,74 mmol) **134** származék 10 ml vízmentes THF-os oldatához 175 mg Pd(C) katalizátort adtunk. A reakcióelegyet intenzív kevertetés közben 12 atm. nyomáson 6 órán át hidrogéneztek. Feldolgozás során a katalizátort Celliten kiszűrtük, a szűrletet bepároltuk. A tiszta termék színtelen olaj (98 mg, 96%).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0,76$ (3H, s, Me), 1,42 (3H, s, Me), 2,85 (1H, dd, $J = 7,0$ és 14,0, $\text{CH}_{2\text{A}}$), 3,04 (1H, dd, $J = 7,0$ és 14,0, $\text{CH}_{2\text{B}}$), 3,58 (2H, d, $J = 10,8$, OCH_2 -acetál), 3,72 (2H, d, $J = 10,8$, OCH_2 -acetál), 3,85 (1H, dd, $J = 7,0$ és 11,2, $\text{H}_\text{A-2}$), 4,13 (1H, dd, $J=2,2$ és 11,2, $\text{H}_\text{B-2}$), 4,29-4,37 (1H, m, H-3), 5,27 (1H, s, CH-acetál), 6,81-7,30 (8H, m, Ar-H).

2-Benzil- -1,4-benzodioxán-7-karbaldehid (134)

250 mg (0,73 mmol) **135** származék 10 ml THF : MeOH : $\text{H}_2\text{O} = 5 : 3 : 2$ elegyében feloldottuk. Az oldathoz 1 ekv. oxálsavat (65 mg, 0,73 mmol) adtunk, majd szobahőmérsékleten 3 napig kevertettük. Feldolgozás során a reakcióelegyet bepároltuk, a maradékot EtOAc-ban oldottuk. A szerves fázist 10 %-os NaHCO_3 oldattal, majd vízzel mostuk. Szárítást követően bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

A tiszta termék halványsárga sűrű olaj (160 mg, 87 %).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2,88$ (1H, dd, $J = 7,2$ és 14,0, $\text{CH}_{2\text{A}}$), 3,09 (1H, dd, $J = 6,5$ és 14,0, $\text{CH}_{2\text{B}}$), 3,94 (1H, dd, $J = 7,2$ és 11,5, H-3), 4,2-4,26 (1H, m, $\text{H}_\text{A-2}$), 4,33-4,38 (1H, m, $\text{H}_\text{B-2}$), 6,96 (1H, d, $J = 8,3$, H-8), 7,24-7,40 (7H, m, H-5, H-7, Ph), 9,80 (1H, s, CHO).

Általános előirat 3-fenilprop-2-én-1-il csoport bevitelére Mitsunobu körülmények között

Argon atmoszféra alatt 3 mmol fenolszármazék, 3,6 mmol PPh₃ és 4,5 mmol fahéjalkohol 10 ml vízmentes THF-nal készült oldatához 4,8 mmol (0,93 ml) DIAD absz THF-os oldatát (5 ml) csepegtettük 0 °C-on 5 perc alatt. A reakcióelegyet 1 napig szobahőmérsékleten kevertettük. Az oldószer bepárlása után a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

5-[4-(3-Fenilalliloxi)benzilidén]tiazolidin-2,4-dion (129a)

sárga, kristályos anyag, 74 %, Op.: 242 - 247 °C

¹H-NMR*: δ = 4,41 (2H, d, J = 5,0, CH₂), 6,25-6,31 (1H, m, CH=CHPh), 6,57 (1H, d, J = 15,8, CH=CHPh), 6,93 (2H, d, J = 7,9, H-8, H-10), 7,30-7,52 (7H, m, H-7, H-11, Ph), 7,86 (1H, s, =CH), 10,37 (1H, s, NH).

3-Metoxi-4-(3-fenilalliloxi)benzaldehyd (140)

fehér, kristályos anyag, 56 %, Op.: 102-105 °C

¹H-NMR: δ = 3,96 (3H, s, OMe), 4,75 (2H, dd, J = 1,0 és 5,8, OCH₂), 6,37-6,51 (1H, m, CH=CHPh), 6,72-6,80 (1H, m, CH=CHPh), 7,06-7,47 (8H, m, Ar-H), 9,86 (1H, s, CHO).

4.2. N-2-Naftil- β -D-glükopiranozilamid O-heterociklusainak előállítása

Általános előirat a 152a-c karbonsavak előállítására

1 mmol aldehid 5 ml acetonos oldatához állandó kevertetés közben 80 °C-on 2 ekv. (2 mmol, 316 mg) KMnO₄ 3,5 ml vizes oldatát csepegtettük. 1 óra múlva a reakcióelegyet szilikagélen szűrtük, a szűrletet az acetontól bepároltuk. A maradékot 10 %-os HCl oldattal savanyítottuk, majd EtOAc-tal extraháltuk. A szerves fázist szárítást követően bepároltuk. A nyersterméket EtOAc-ban feloldottuk, majd 10 %-os NaHCO₃ oldattal extraháltuk. A vizes fázist 10 %-os HCl oldattal visszasavanyítottuk, a kivált kristályokat szűrtük, vízzel mostuk.

1,4-Benzodioxán-6-karbonsav (152a)

fehér, kristályos anyag, 77 %, Op.: 136 - 138 °C, Irodalmi Op.: 134 - 136 °C¹²⁵

¹H-NMR: $\delta = 4,24-4,31$ (4H, m, H-2, H-3), 6,89 (1H, d, $J = 8,2$, H-8), 7,37 (1H, dd, $J = 3,1$ és $8,2$, H-7), 7,39 (1H, d, $J = 3,1$, H-5).

5-Metoxi-1,4-benzodioxán-7-karbonsav (152b)

fehér, kristályos anyag, 67 %, Op.: 208 - 210 °C

¹H-NMR: $\delta = 3,79$ (3H, s, OMe), 4,22-4,29 (4H, m, H-2, H-3), 7,06 (1H, d, $J = 1,9$, H-6), 7,10 (1H, d, $J = 1,9$, H-8).

5-Bróm-1,4-benzodioxán-7-karbonsav (152c)

fehér, kristályos anyag, 73 %, Op.: 262 - 264 °C

¹H-NMR: $\delta = 4,28-4,32$ (2H, m, H-2), 4,39-4,43 (2H, m, H-3), 7,36 (1H, d, $J = 1,9$, H-6), 7,63 (1H, d, $J = 1,9$, H-8).

Etil-(1,4-benzodioxán-2-karboxilát) (155)

Argon atmoszféra alatt 2 g (18 mmol) pirokatechol (**153**) 40 ml vízmentes acetonos oldatához állandó kevertetés közben 5,4 g (39 mmol) izzított K₂CO₃-ot adtunk. Fél óra múlva 2,6 ml etil-2,3-dibrómpropionátot csepegtettünk hozzá és másnapig refluxáltattuk az elegyet. Feldolgozás során a reakcióelegyet szűrtük, a szűrletet bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

A tiszta termék színtelen olaj (2,28 g, 60 %).

¹H-NMR: $\delta = 1,31$ (3H, t, CH₃), 4,26-4,32 (2H, q, CH₂), 4,61 (1H, dd, $J = 4,0$ és $12,1$, H-2), 4,71-4,79 (2H, m, H-3), 7,11 (1H, d, $J = 9,0$, H-8), 7,42-7,53 (2H, m, H-5, H-7).

2-Hidroximetil-1,4-benzodioxán (156)

Argon atmoszféra alatt 0 °C-on 2 g (9,6 mmol) **155** észter 5 ml vízmentes THF-os oldatához állandó kevertetés közben 0,7 g LiAlH₄-et adtunk. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyhez 2 ml EtOAc-ot, majd 2 ml metanolt adtunk és szűrtük. A szűrletet bepároltuk.

A tiszta termék fehér kristályos anyag (1,6 g, 94 %).

Op.: 72 - 75 °C, Irodalmi Op.: 69 - 70 °C¹²⁶

¹H-NMR: δ = 3,78-4,02 (2H, m, CH₂OH), 4,19 (1H, dd, J = 4,1 és 12,2, H-2), 4,31-4,45 (2H, m, H-3), 7,08 (1H, d, J = 9,1, H-8), 7,42-7,53 (2H, m, H-5, H-7).

1,4-Benzodioxán-2-karbonsav (157)

Állandó kevertetés közben 80 mg (2 mmol) NaOH 10 ml-es vizes oldatához 200 mg (1,2 mmol) 156 alkoholt és 260 mg (1,6 mmol) KMnO₄-ot adtunk és 4 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Feldolgozás során a reakcióelegyet szűrtük, a szűrletet 10 %-os HCl oldattal savanyítottuk, majd kloroformmal extraháltuk. Szárítást és bepárlást követően a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

A tiszta termék fehér kristályos anyag (87 mg, 40 %).

Op.: 110 - 114 °C, Irodalmi Op.: 96 - 99 °C¹²⁵

Etil-(2-bróm-1,4-benzodioxán-2-karboxilát) (158)

Argon atmoszféra alatt 1 g (4,8 mmol) észter (155) 25 ml széntetrakloridos oldatához állandó kevertetés közben 12 mmol NBS-ot és katalitikus mennyiségű mCPBA-at adtunk és megvilágítás közben 3 órán át forraltuk. Feldolgozás során a reakcióelegyet szűrtük és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. A tiszta termék szintelen olajos anyag (0,98 g, 71 %).

Etil-(1,4-benzodioxin-2-karboxilát) (159)

500 mg (1,74 mmol) 158 származék 10 ml acetonos oldatához 30 mmol NaI-ot adtunk és másnapig szobahőmérsékleten kevertettük. Feldolgozás során a reakcióelegyet bepároltuk. A maradékot EtOAc-ban oldottuk, az oldatot 1M-os nátrium-tioszulfát oldattal mostuk. Szárítást és bepárlást követően a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

A tiszta termék fehér kristályos anyag (227 mg, 63 %).

O.p.: 40 - 43 °C, Irodalmi Op.: 39 - 40 °C¹²⁷

1,4-Benzodioxin-2-karbonsav (160)

207 mg (1 mmol) **159** észter 5 ml etanolos oldatához 1,5 ml 10 %-os NaOH oldatot adtunk és 1 napig szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció lejátszódása után az elegyet bepároltuk, a maradékot 10 ml vízben oldottuk és 10 %-os sósavoldattal savanyítottuk. CH₂Cl₂-os extrakciót követően a szerves fázist szárítottuk, bepároltuk.

A tiszta termék fehér kristályos anyag (154 mg, 86 %).

Op.: 175 - 178 °C, Irodalmi Op.: 176 °C¹²⁷

2H-Kromén-3-karbonitril (163)

Egy visszafolyó hűtővel ellátott gömblombikban 5,5 ml (50 mmol) szalicilaldehidet (**161**), 16,5 ml (250 mmol) akrilnitrilt (**162**) és 2,24 g (20 mmol) DABCO-t 100 °C-on 30 órán át kevertettünk. Feldolgozás során a reakcióelegyhez 10 %-os NaOH oldatot adtunk és éterrel extraháltuk. A szerves fázist vízzel mostuk, szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk. A tiszta termék halványsárga kristályos anyag (5,86 g, 75 %).

O.p.: 44 - 46 °C, Irodalmi Op.: 48 - 49 °C¹²⁸

2H-Kromén-3-karbonsav (164)

4,71 g (30 mmol) 2H-Kromén-3-karbonitrilt (**163**) 60 ml 10 %-os NaOH oldatban 5 órán át forraltuk. A reakcióelegyet lehűtés után 10 %-os HCl oldattal megsavanyítottuk, a kivált kristályokat szűrtük, vízzel mostuk.

A tiszta termék vajszerű kristályos anyag (4,9 g, 88 %).

Op.: 189 - 190 °C, Irodalmi Op.: 185 °C¹²⁹

Általános előirat tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozilamidok előállítására

Argon atmoszféra alatt 0,2 g (0,536 mmol) tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozilazid 5 ml vízmentes CH₂Cl₂-os oldatához 1,1 ekv. (0,508 ml) Me₃P (1 M toluolban) oldatot adtunk. A nitrogénfejlődés megszűnése után hozzáadtunk 1 ekv. karbonsavszármazékot és 4 napig szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció

lejátszódása után az elegyet bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

***N*-(tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-3,4-ethylendioxybenzamide (166a)**

fehér, kristályos anyag, 69 %, Op.: 203 - 204 °C, $[\alpha]_D = -28,4$ (c: 0,12, CHCl₃)

¹H-NMR: $\delta = 2,08$ (4x3H, s, OAc), 4,12-4,37 (7H, m, H-1', H-2', H-3', H-4', H-5', H-6_A', H-6_B'), 5,04-5,17 (2H, m, H-2), 5,38-5,46 (2H, m, H-3), 6,92 (1H, d, $J = 8,4$, H-8), 7,27 (1H, d, $J = 8,4$, H-7), 7,37 (1H, s, H-5).

***N*-(tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-3,4-ethylendioxy-5-methoxybenzamide (166b)**

fehér, kristályos anyag, 56 %, Op.: 189 - 194 °C, $[\alpha]_D = -13,5$ (c: 0,22, MeOH)

¹H-NMR: $\delta = 2,09$ (4x3H, s, OAc), 4,12-4,38 (7H, m, H-1', H-2', H-3', H-4', H-5', H-6_A', H-6_B'), 3,96 (3H, s OMe), 5,06-5,16 (2H, m, H-2), 5,39-5,46 (2H, m, H-3), 6,96 (1H, s, H-6), 7,04 (1H, s, H-8).

***N*-(tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-bromo-3,4-ethylendioxybenzamide (166c)**

fehér, kristályos anyag, 89 %, Op.: 195 - 197 °C, $[\alpha]_D = -20,8$ (c: 0,11, CHCl₃)

¹H-NMR: $\delta = 2,05$ (4x3H, s, OAc), 3,88-4,11 (6H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6_A', H-6_B'), 5,01-5,12 (2H, m, H-2), 5,34-5,38 (2H, t, H-3), 6,86 (1H, d, $J = 4,6$, H-1'), 7,23 (1H, s, H-6), 7,55 (1H, s, H-8).

***2S*-(*N*-(tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1,4-benzodioxan-2-carboxamide (166d)**

fehér, kristályos anyag, 26 %, Op.: 121 - 125 °C, $[\alpha]_D = 16,0$ (c: 0,23, CHCl₃)

¹H-NMR: $\delta = 2,06$ (2), 2,07 (2) (2x6H, s, OAc), 3,82-3,87 (1H, m, H-5'), 4,06-4,11 (2H, m, CH, H-6_A'), 4,32 (1H, dd, $J = 4,0$ és $11,9$, H-6_B'), 4,60 (2H, dd, $J = 6,6$ és $11,9$, CH₂), 5,02-5,33 (4H, m, H-1', H-2', H-3', H-4'), 6,91-7,00 (4H, m, ArH), 7,43 (1H, d, $J = 7,9$, NH).

2R-N-(tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-1,4-benzodioxán-2-karboxamid (166e)

fehér, kristályos anyag, 24 %, Op.: 185 - 186 °C, $[\alpha]_D = -38,3$ (c: 0,28, CHCl₃)

¹H-NMR: $\delta = 1,73, 1,98, 2,02, 2,09$ (4x3H, s, OAc), 3,81-3,87 (1H, m, H-5'), 4,10 (1H, dd, $J = 2,1$ és $11,9$, H-6_A'), 4,31-4,40 (3H, m, CH₂, H-6_B'), 4,90-4,93 (1H, m, CH), 4,94-5,25 (4H, m, H-1', H-2', H-3', H-4'), 6,78-7,00 (4H, m, ArH), 7,27 (1H, d, $J = 7,9$, NH).

N-(tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-1,4-benzodioxin-2-karboxamid (166f)

fehér, kristályos anyag, 68 %, Op.: 144 - 145 °C, $[\alpha]_D = -135,0$ (c: 0,19, CHCl₃)

¹H-NMR: $\delta = 1,98$ (2), 2,06, 2,11 (4x3H, s, OAc), 3,82-3,89 (1H, m, H-5'), 4,10 (1H, dd, $J = 1,3$ és $11,9$, H-6_A'), 4,35 (1H, dd, $J = 4,0$ és $11,9$, H-6_B'), 5,06-5,35 (4H, m, H-1', H-2', H-3', H-4'), 6,87 (1H, s, CH), 6,69-6,95 (4H, m, ArH), 7,01 (1H, d, $J = 9,2$, NH).

N-(tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-2H-kromén-3-karboxamid (166g)

fehér, kristályos anyag, 78 %, Op.: 139 - 143 °C, $[\alpha]_D = -53,4$ (c: 0,46, CHCl₃)

¹H-NMR: $\delta = 2,04$ (2), 2,06, 2,08 (4x3H, s, OAc), 3,86-3,89 (1H, m, H-5'), 4,08-4,15 (3H, m, CH₂ és H-6_A'), 4,31-4,35 (1H, dd, $J = 4,2$ és $12,5$, H-6_B'), 4,90-5,11 (4H, m, H-1', H-2', H-3', H-4'), 6,83 (1H, d, $J = 8,0$, ArH-5), 6,89-6,95 (2H, m, ArH-6 és ArH-7), 6,99 (1H, s, CH), 7,13 (1H, d, $J = 8,0$, ArH-8).

Általános előírat tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozilamidok Zemplén-féle elszappanosítására

0,25 mmol tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozilamid 5 ml vízmentes MeOH / 3 ml vízmentes CHCl₃-os oldatához annyi 1 M NaOMe oldatot adtunk, míg a pH = 9 lett. A reakcióelegyet 1 - 2 órán keresztül állni hagytuk. Feldolgozás során az elegy pH-ját Amberlyst 15 kationcserélő gyantával semlegesre állítottuk, szűrtük és bepároltuk.

***N*-(β-D-glükopiranozil)-3,4-etiléndioxibenzamid (148a)**

világosbarna, kristályos anyag, 95 %, Op.: 191 - 194 °C, $[\alpha]_D = -3,6$ (c: 0,24, MeOH)
 $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3,11-3,68$ (7H, m, H-1', H-2', H-3', H-4', H-5', H-6_A', H-6_B'),
4,27 (4H, s, H-2, H-3), 6,91 (1H, d, $J = 8,1$, H-8), 7,43-7,48 (2H, m, H-7 és H-5).

***N*-(β-D-glükopiranozil)-3,4-etiléndioxi-5-metoxibenzamid (148b)**

világosbarna, kristályos anyag, 96 %, Op.: 143 - 145 °C, $[\alpha]_D = -1,4$ (c: 0,25, MeOH)
 $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3,12-3,50$ (6H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6_A', H-6_B'), 3,84 (3H, s, OMe), 4,96 (1H, t, H-1'), 7,16 (1H, s, H-6), 7,19 (1H, s, H-8).

***N*-(β-D-glükopiranozil)-3,4-etiléndioxi-5-brómbenzamid (148c)**

világosbarna, kristályos anyag, 94 %, Op.: 159 - 162 °C, $[\alpha]_D = -0,2$ (c: 0,44, MeOH)
 $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3,14-3,38$ (6H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6_A', H-6_B'), 4,31-4,41 (4H, m, -OCH₂CH₂O-), 4,51 (1H, t, H-1'), 4,89-5,02 (4x1H, m, OH), 7,47 (1H, d, $J = 1,8$, H-6), 7,76 (1H, d, $J=1,8$, H-8).

2*S*-(*N*-(β-D-glükopiranozil)-1,4-benzodioxán-2-karboxamid (149a)

világosbarna, kristályos anyag, 75 %, Op.: 221 - 225 °C, $[\alpha]_D = 27,2$ (c: 0,22, MeOH), CD (MeCN); λ_{nm} : 279 (-0.09), 271 (-0.08), 237 váll (1.46), 222 (4.26)
 $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3,41-3,59$ (4H, m, H-2', H-3', H-4', H-5'), 3,70 (1H, dd, $J = 2,1$ és 11,9, H-6_A'), 3,85 (1H, dd, $J = 4,0$ és 11,9, H-6_B'), 4,40-4,46 (2H, m, CH₂), 4,96-4,99 (m, 1H, CH), 5,05 (1H, d, $J = 9,2$, H-1'), 6,99-7,09 (4H, m, ArH).

2*R*-(*N*-(β-D-glükopiranozil)-1,4-benzodioxán-2-karboxamid (149b)

világosbarna, kristályos anyag, 98 %, Op.: 188 - 192 °C, $[\alpha]_D = -57,0$ (c: 0,10, MeOH)
CD (MeCN); λ_{nm} : 278 (0.04), 272 (0.04), 2242 (-0.18), 230 (0.77)
 $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3,39-3,55$ (4H, m, H-2', H-3', H-4', H-5'), 3,72 (1H, dd, $J = 5,3$ és 11,9, H-6_A'), 3,88 (1H, dd, $J=2,1$ és 11,9, H-6_B'), 4,39-4,47 (2H, m, CH₂), 4,96-4,99 (m, 1H, CH), 5,01 (1H, d, $J=9,2$, H-1'), 6,98-7,09 (4H, m, ArH).

(*N*-(β-D-glükopiranozil)-1,4-benzodioxin-2-karboxamid (150)

világosbarna, kristályos anyag, 91 %, Op.: 263-264 °C, $[\alpha]_D = -57,0$ (c: 0,17, DMSO)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3,06-3,22$ (3H, m, H-3, H-4, H-5), 3,28-3,42 (2H, m, H-2, H-6'), 3,65 (1H, dd, $J = 2,1$ és $10,6$, H-6), 4,51-4,54 (1H, m, CH), 4,93-4,99 (4H, m, OH), 5, 01 (1H, d, $J = 9,2$, H-1), 6,83-7,05 (4H, m, ArH), 8,34 (1H, d, $J = 9,2$, NH).

***N*-(β-D-glükopiranozil)-2*H*-kromén-3-karboxamid (151)**

világosbarna, kristályos anyag, 63 %, Op.: 193 - 196 °C, $[\alpha]_D = -12,63$ (c: 0,26, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3,09-3,67$ (6H, m, H-2', H-3', H-4', H-6_A', H-6_B'), 3,96-4,05 (2H, m, CH_2), 5,54-5,59 (1H, m, H-5'), 7,04-7,10 (1H, m, ArH), 7,28-7,41 (3H, m, ArH), 7,53 (1H, s, CH),

5. Összefoglalás

A nyolcvanas években számos inzulinrezisztenciát csökkentő tiazolidin-2,4-dion típusú vegyületet [troglitazon (**94**), englitazon (**95**), pioglitazon (**96**)] írtak le. Ezek közül a troglitazon (**94**), amely Rezulin[®] néven került forgalomba, de 2000 márciusában azonban a Rezulin[®]-t visszavonták, mivel a kezelt betegek 2 %-ánál súlyos májkárosodást figyeltek meg.

Míthogy a májvédő hatású Legalon[®] (Madus AG., Köln) hatóanyagát képező, lilavirágú máriatövisből (*Silybum marianum*) izolált, (+)-szilibinnel (**12**), kapcsolatos hatás-szerkezet összefüggés vizsgálatok szerint e hatás szempontjából a molekula 1,4-benzodioxán vázának döntő szerepe van, ezért kutatócsoportunk a troglitazon (**94**) kromán részét 1,4-benzodioxán gyűrűrendszerrel helyettesítve a **98** rokon szerkezetű tiazolidin-2,4-dion származékait állította elő. Ezek figyelemre méltó glikogén foszforiláz enzim (GP) gátló hatása arra utalt, hogy az 1,4-benzodioxán gyűrűrendszer potenciális „építő kő” lehet egy új típusú antidiabetikus gyógyszer kifejlesztésében.

E feltételezés igazolására a doktori munkám során a gyógyászatban jelenleg is alkalmazott englitazon (**95**) 1,4-benzodioxán analógjait (**99a, b** – **103a, b**) a kereskedelmi forgalomban is kapható protokatechualdehydből (**104**) vagy vanillinből (**123**) kiindulva lineáris szintézisekkel állítottuk elő és behatóan tanulmányoztuk a GP enzim gátló hatásukat.

E vizsgálatok azt mutatták, hogy az englitazon (**95**) 1,4-benzodioxán gyűrűs analógja [(±)-**100a**: $K_i = 217 \mu\text{M}$,] a GP enzim természetes inhibitoránál, a β -D-glükóznál ($K_i = 1700 \mu\text{M}$) mintegy nyolcszor hatékonyabb és az 1,4-benzodioxán gyűrűrendszeréhez kapcsolódó benzilcsoport helyzetének (C-2 vagy C-3) nincs meghatározó szerepe [(±)-**100b**: $K_i = 217 \mu\text{M}$] sőt e csoport elhagyása némi hatásvövedést is okoz [(±)-**103a**: $K_i = 200 \mu\text{M}$]. E vegyületnek az enzim aktív centrumához való illeszkedését a C-8 helyzetű hidrogénjének metoxicsoporttal [(±)-**103b**: $K_i = 257 \mu\text{M}$] való helyettesítése, vagy a tiazolidin-2,4-dion gyűrű C-5 szénatomján a kettős kötés bevezetése (**102a**: $K_i = 233 \mu\text{M}$) számottevően rontotta.

Ez utóbbi vegyület esetében is a C-8 helyzetű metoxycsoport (**102b**: $K_i = 243 \mu\text{M}$), vagy a bróm (**102c**: $K_i = 283 \mu\text{M}$) bevezetése jelentős hatásvesztést eredményezett. A C-2 vagy C-3 helyzetű metilencsoport jelenléte pedig a gátló hatásának teljes megszűnéséhez vezetett (**101a** és **101b**: $K_i > 625 \mu\text{M}$). Meglepő módon ez utóbbi vegyületek fenilszármazékai (**99a**: $K_i = 100 \mu\text{M}$, **99b**: $K_i = 25 \mu\text{M}$) **100a**-nál is számottevően hatékonyabb gátló hatást mutattak.

A **128-131** tiazolidin-2,4-dion származékok GP enzim aktivitásának vizsgálatával azt is valószínűsítettük, hogy a **99b** tiazolidin-2,4-dion származék enzim gátló hatása független a tiazolidin-2,4-dion gyűrűtől.

A tanszékünkön Somsák professzor irányításával intenzív kutatások folynak a szénhidrát vázas glikogén foszforiláz gátlószerkezetek (potenciális antidiabetikumok) szintézise területén.

A fentebb vázolt munkánk folytatásaként a hatás-szerkezet összefüggések mélyebb megismeréséhez Somsák professzor és munkatársai által előállított *N*-acil- β -D-glükopiranozilamid (**61**: $K_i = 9,7 \mu\text{M}$), illetve *N*-szubsztituált-*N'*-(β -D-glükopiranozil)-karbamid (**62**: $K_i = 9,7 \mu\text{M}$, **147**: $K_i = 3,5 \mu\text{M}$) származékok *O*-heterociklusos rokon vegyületeit (**148a-c**, **149-151**, **168**, **169**) is előállítottuk.

A **148a-c**, **149-151** vegyületek inhibíciós állandóit az *N*-benzoil- β -D-glükózamidéval (**167**: $K_i = 144 \mu\text{M}$) összevetve megállapítottuk, hogy a fenilcsoport szubsztitúciója (**148a**: $K_i = 252 \mu\text{M}$, **148b**: $K_i = 232 \mu\text{M}$, **148c**: $K_i = 268 \mu\text{M}$) jelentős mértékben csökkentette az enzim aktív centrumához való kötődést. Az aromás és a β -D-glükozil farmakofor öt kötésen keresztül történt összekapcsolása (**149a**: $K_i = 128 \mu\text{M}$, **149b**: $K_i = 120 \mu\text{M}$), viszont számottevő hatásvövedést okozott, amely e hidrofób csoport π -donor képességének növelésével jelentősen fokozódott (**150**: $K_i = 85 \mu\text{M}$, **151**: $K_i = 23 \mu\text{M}$).

A hatás-szerkezet összefüggések vizsgálata során azt is megállapítottuk, hogy a szintén öt kötőelemet tartalmazó *N*-2-naftoil-*N'*-(β -D-glükopiranozil)-karbamid (**62**) **168** és **169** típusú *O*-heterociklusos analogonjai között hatékonyabb, szabadalomképes vegyület ($K_i = 0,37 \mu\text{M}$) van. Szabadalmi okok miatt ezen vegyületek előállításának részleteit doktori disszertációmban nem ismertettük.

6. Summary

In the eighties, numerous thiazolidin-2,4-dione-type compounds such as troglitazone (**94**), englitazone (**95**), pioglitazone (**96**) were described that reduce insulin resistance. From these, troglitazone (**94**) was released under the trade name Rezulin[®] in 1997 in the USA but in March 2000, its marketing was withdrawn since severe liver injury was observed at 2 % of the treated patients.

Since according to SAR studies of (+)-silybin (**12**), the active ingredient of the hepatoprotective Legalon[®] (Madaus AG, Köln) isolated from the purple-flowered variant of milkthistle (*Silybum marianum* L.), the 1,4-benzodioxane skeleton of the molecule plays a decisive role in the hepatoprotective effect, recently our research group has published the preparation of troglitazone (**94**) analogues, in which the chroman moiety of the drug was replaced by 1,4-benzodioxane ring system. The glycogen phosphorylase (GP) inhibitory activity of these compounds suggested that the 1,4-benzodioxane ring system could be a potential "building block" in the development of a new type of anti-diabetic drug.

In order to justify this assumption, substituted 1,4-benzodioxane analogues of englitazone (**95**) were synthesized from the commercially available protocatechualdehyde (**104**) and vanilline (**123**) during my Ph.D. research work and their glycogen phosphorylase inhibitory activities were investigated thoroughly.

It was concluded from the enzyme kinetic data that the activity of the racemic englitazone (**95**) analog [(±)-**100a**: $K_i = 217 \mu\text{M}$] is eight times higher than that of β -D-glucose ($K_i = 1700 \mu\text{M}$), the natural inhibitor of the GP enzyme and the position (C-2 or C-3) of the benzyl group connecting to the 1,4-benzodioxane moiety [(±)-**100b**: $K_i = 217 \mu\text{M}$,] has no significant role. Surprisingly, the removal of this group caused even some increase in the activity [(±)-**103a**: $K_i = 200 \mu\text{M}$].

The introduction of a C-8 methoxy group [(±)-**103b**: $K_i = 257 \mu\text{M}$] or the formation of a double bond on the C-5 carbon atom (**102a**: $K_i = 233 \mu\text{M}$) of the thiazolidin-2,4-dione ring significantly decreased the binding to the active centre of the enzyme.

The substitution of the 1,4-benzodioxane ring of compound **102a** by a C-8 methoxy group (**102b**: $K_i = 243 \mu\text{M}$) or a bromine (**102c**: $K_i = 283 \mu\text{M}$) led to a further decrease in the inhibitory activity. The introduction of a C-2 or C-3 methylene group (**101a** and **101b**: $K_i > 625 \mu\text{M}$) resulted in the total loss of inhibitory activity. Interestingly, the (*E*)-phenyl derivatives of the latter derivatives (**99a**: $K_i = 100 \mu\text{M}$, **99b**: $K_i = 25 \mu\text{M}$) showed remarkably stronger inhibitory activity than the **100a** tiazolidine-2,4-dion derivative.

On the basis of the GP inhibitory activity study of the tiazolidine-2,4-dion derivatives **128-131**, it can be suggested that the 1,4-benzodioxane moiety connected with the benzylidene group plays the dominant role in the inhibitory activity of the **99b** tiazolidine-2,4-dion derivative, while the role of the tiazolidine-2,4-dion ring is negligible.

Under the supervision of Prof. Somsák, intense research activity is pursued at our department in the field of the synthesis of glycogen phosphorylase inhibitors (potential antidiabetic agents) containing a carbohydrate skeleton. A great number of carbohydrate derivatives (mostly β -D-glucose derivatives) were synthesized and *N*-2-naphthoyl-*N*- β -D-glucopyranosylamine (**62**: $K_i = 9.7 \mu\text{M}$) and *N*'-(β -D-glucopyranosyl) urea ($K_i = 3.5 \mu\text{M}$) were found the most efficient inhibitors. For a deeper understanding of their structure-activity relationships, *O*-heterocyclic derivatives of these glycosides (**148a-c**, **149-151**, **168**, **169**) were synthesized.

By comparing the inhibitory activities of **148a-c**, **149-151** to that of *N*-benzoyl- β -D-glucoseamine (**167**: $K_i = 144 \mu\text{M}$), we concluded that the substitution of the phenyl group significantly decreased the inhibitory activity (**148a**: $K_i = 252 \mu\text{M}$, **148b**: $K_i = 232 \mu\text{M}$, **148c**: $K_i = 268 \mu\text{M}$). The connection of the hydrophobic aromatic moiety and the β -D-glucose pharmacophore by five bonds induced significant increase in the activity (**149a**: $K_i = 128 \mu\text{M}$, **149b**: $K_i = 120 \mu\text{M}$), which was enhanced further by increasing the π -donor ability of the hydrophobic group (**150**: $K_i = 85 \mu\text{M}$, **151**: $K_i = 23 \mu\text{M}$).

During the SAR studies of *N*-2-naphthoyl-*N*- β -D-glucopyranosylamine (**62**) derivatives containing also a five-bond spacer, highly efficient compounds were found among the *O*-heterocyclic analogues of **168** and **169** derivatives ($K_i = 0.37 \mu\text{M}$), which can be patented. For this reason, synthetic details for the preparation of these compounds were not disclosed in the dissertation.

7. Irodalomjegyzék

1. Timothy L., Chris R.: Chromium isotopes track oxigens rise. *Nature* **461**, 250-253 (2009)
2. Elődi P.: *Biokémia*, 4.kiadás, 126-127 (1989)
3. Bruckner Gy.: *Szerves kémia III/1 kötet*, 369-370 (1991)
4. Rusznyák St., Szent-Györgyi A.: Vitamin P: flavonols as vitamins. *Nature (London)* **138**, 27 (1936)
5. Szent-Györgyi A.: Methoden zur Herstellung von Citrin. *Z. Physiol, Chemic* **255**, 126 (1938)
6. Das N.P., Pereira T.A.: Effects of flavonoids on thermal autoxidation of palm oil: structure activity relationship. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **67**, 255-258 (1990)
7. Dziedzic S.Z., Hudson B.J.F.: Hydroxyisoflavones as antioxidants for edible oils. *Food Chem.* **11**, 161-166 (1983)
8. Cao G., Sofic E., Prior R.L.: Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationship. *Free Radical Bio. Med.* **22**, (5) 749-760 (1997)
9. Gordon M.H., An J.: Antioxidant activity of flavonoids isolated from Licorice. *J. Agr. Food Chem.* **43**, 1784-1788 (1995)
10. Harborne J.B., Williams C.A.: Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* **55**, 481-504 (2000)
11. Seo E.-K., Silva G.L., Chai H.-B., Changwedera T.E., Fransworth N.R., Cordell G.A., Pezzuto J.M., Kinghorn A.D.: Cytotoxic prenylated flavanones from *Monotes Engleri*. *Phytochemistry* **45**, 509-515 (1997)
12. Makino M., Fujimoto Y.: Flavanones from *Baekkea Frutescens*. *Phytochemistry* **50**, 273-277 (1999)
13. Basile A., Giordano S., López-Sáez J.A., Cobianchi R.C.: Antibacterial activity of pure flavonoids isolated mosses. *Phytochemistry* **52**, 1479-1482 (1999)

14. Sato Y., Suzaki S., Nishikawa T., Kihara ., Shibata H., Higuti T.: Phytochemical flavones isolated from *Scutellaria Barbata* and antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus*. *J. Ethnopharmacol.* **72**, 483-488 (2000)
15. Basile A., Sorbo S., Giordano S., Ricciardi L., Ferrara S., Montesano D., Cobianchi R.C., Vuotto M.L., Ferrara L.: Antibacterial and allelopathic activity of extract from *Castanea Sativa* leaves. *Fitoterapia* **71**, 110-116 (2000)
16. Wächter G.A., Hoffmann J.J., Furbacher T., Blake M.E., Timmermann B.N.: Antibacterial and antifungal flavanones from *Eysenhardtia Texana* *Phytochemistry* **52**, 1469-1471 (1999)
17. Picman A.K., Schneider E.F., Picman J.: Effect of flavonoids on mycelial growth of *Verticillium albo-atrum*. *Biochem. Syst. Ecol.* **23**, 683-693 (1995)
18. Williams C.A., Hoult J.R.S., Harborne J.B., Greenham J., Eagles J.: A biologically active lipophilic flavonol from *Tanacetum Parthenium*. *Phytochemistry* **38**, 267-270 (1995)
19. Kitamura K., Honda M., Yoshizaki H., Yamamoto S., Nakane H., Fukushima M., Ono K., Tokunaga T.: Baicalin, an inhibitor of HIV-1 production in vitro. *Antivir. Res.* **37**, 131-140 (1998)
20. Meragelman K.M., McKee T.C., Boyd M.R.: Anti-HIV prenylated flavonoids from *Monotes Africanus*. *J. Nat. Prod.* **64**, 546-548 (2001)
21. Varga Zs., Nagy E., Katko M., Jeney V., Ujhelyi L., Seres I., Paragh Gy., Balla J., Antus S.: Relationship of Structure and Antioxidant Activity of Synthetic Silybin- and Isosilybin Derived Molecules: Identification of Molecular Structure Responsible for Antioxidant Activity Employing Various Models for Inducing Oxidative Stress. In: *New Developments in Antioxidant Research* (edited by H.V. Panglossi) *NOVA Science Publishers*, 113-151 (2006)

22. Feuer L., Nógrádi M., Gottsegen Á., Vermes B., Strelisky J., Wolfner A., Farkas L., Antus S., Kovács A.-né: Eljárás izoflavon származékok előállítására. *Magy. Szab.* 162.377 (1970); *CA*.76, 72407 (1972)
23. Fourneau E., Bovet D., Maderni P.: Bases hétérocycliques provenant des coumaranes et du phényldioxane. *J. Pharm. Chem.* **18**, 185-191 (1933)
24. Fourneau E., Bovet D.: Recherches sur l'action sympatholytique de nouveaux dérivés du dioxane. *Compt. Rend. Soc. Biol.* **113**, 388-390 (1933)
25. Fourneau E., Bovet D.: Recherches sur l'action sympatholytique d'un nouveau dérivé du dioxane. *Arch. Intern. Pharmacodyn.* **46**, 178-191 (1933)
26. Bovet D., Simon A.: Physiological investigation of the optical isomers of diethylaminomethylbenzodioxan. *Bull. Sci. Pharmacol.* **42**, 466 (1935) *CA*. **30**, 769 (1936)
27. Swain A.P.: U.S. *Patent* **294** 2695 (1954), *CA*. **49**, 14039 (1955)
28. Rapela C.E., Green H.D.: Adrenergic blockade by dibozane. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **132**, 29-41 (1961)
29. Campbell S.F., Davey M.J., Hardstone J.D., Lewis N.B., Palmer M.J. 2,4-Diamino-6,7-dimethoxyquinazolines 1,2-[4-(1,4-benzodioxan-2-ylcarbonyl) piperazin-1-yl] derivatives as alpha 1-adrenoreceptor antagonists and antihypertensive agents. *J. Med. Chem.* **30**, 49-57 (1987)
30. Mellchiorre C., Giardina C., Galluci P., Brasili L.: Structural requirements for competitive α -adrenoreceptor occupancy by cyclic and opened analogues of WB4101. *J. Pharm. Pharmacol.* **34**, 683-684 (1982)
31. Mátyus P.: GYKI-16084. *Drug. Future* **24**, 1072-1077 (1999)
32. Augstein J., Green S.M., Monro A.M., Potter G.W.H., Worthing C.R.: Adrenergic neurone blocking agents derived from 1,4-benzodioxan. *J. Med. Chem.* **8**, 446-456 (1965)
33. Marciniak G., Delgado A., Leclerc G., Velly J., Decker N., Schwartz J.: New 1,4-dihydropyridine derivatives combining calcium antagonism and alpha-adrenolytic properties. *J. Med. Chem.*, **32**, 1402-1407 (1989)

34. Gilbert A.M., Stack G.P., Nilakantan R., Kodah J.: Modulation of selective serotonin reuptake inhibitor and 5-HT_{1A} antagonist activity in 8-azabicyclo[3.2.1]octane derivatives of 2,3-dihydro-1,4-benzodioxane. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 515-518 (2004)
35. Ishibashi F., Taniguchi E.: Synthesis and absolute configuration of the insecticidal sesquiterpene (+)-haedoxan-A. *Phytochemistry* **49**, 613-622 (1998)
36. Wood K.A., Kau D.A., Wrigley S.K., Beneyto R., Renno D. V., Ainsworth A.M., Penn J., Hill D., Killackey J., Depledge P.: Novel β -methoxyacrylates of the 9-methoxystrobilurin and oudemansin classes produced by the basidiomycete *Favolaschia Pustulosa*. *J. Nat. Prod.* **59**, 646-649 (1996)
37. Antus S., Gottsegen Á., Kolonits P., Wagner H.: Total synthesis of two naturally occurring neolignans of potential biological activity. *Liebigs Ann. Chem.* 593-594 (1989)
38. Antus S., Baitz-Gács E., Gottsegen Á., Seligmann O., Wagner H.: Total synthesis of *rac*-silyhermin and its 2-diastereomers of potential antihepatotoxic activity. *Liebigs Ann. Chem.* 503-506 (1993)
39. Antus S., Baitz-Gács E., Bauer R., Gottsegen Á., Seligmann O., Wagner H.: Regioselective Synthesis of 2- and 3-aryl-1,4-benzodioxanes. *Liebigs Ann. Chem.* 1147-1151 (1989)
40. Tomiyama T., Wakabayashi S., Yokota M.: Synthesis and biological activity of novel carbacyclins having bicyclic substituents on the omega-chain. *J. Med. Chem.* **32**, 1988-1996 (1989)
41. Eynde J.J.V., Mailleux J.: Quaternary ammonium salt-assisted organic reactions in water: alkylation of phenols. *Synthetic Commun.* **31**, 1-7 (2001)
42. Henning R., Lattrell R., Gerhards H.J., Leven M.: Synthesis and neuroleptic activity of a series of 1-[1-(benzo-1,4-dioxan-2-ylmethyl)-4-piperidinyl]benzimidazolone derivatives. *J. Med. Chem.* **30**, 814-819 (1987)

43. Birch A.M., Gradley P.A., Gill J.C., Kerrigan F., Needham P.L.: N-substituted (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methylamine derivatives as D₂ antagonists/5-HT_{1A} partial agonists with potential antipsychotic agents. *J. Med. Chem.* **42**, 3342-3355 (1999)
44. Bolchi C., Fumagalli L., Moroni B., Pallavicini M., Valoti E.: A short entry to enantiopure 2-substituted 1,4-benzodioxanes by efficient resolution methods. *Tetrahedron Asymmetr.* **14**, 3779-3785 (2003)
45. Antus S., Baitz-Gács E., Gottsegen Á., Seligmann O., Wagner H.: Total Synthesis of *rac*-Silyhermin and Its 2-Diastereomers of Potential Antihepatotoxic Activity. *Liebigs Ann. Chem.* 503-506 (1993)
46. Czompa A., Kovács T., Antus S.: Lipase-catalyzed kinetic resolution of hydroxymethylchromanes. *J. Heterocyclic Chem.* **37**, 991 (2000)
47. Kónya K., Ferenczi R., Czompa A., Szikszai-Kiss A., Kurtán T., Antus S.: Kinetic Resolution of 2-Hydroxymethyl-1,4-benzodioxanes by *Pseudomonas fluorescens*. *Arkivoc* **III**, 200-210 (2008)
48. *Belgyógyászat*, szerkesztette: Petrányi Gyula, 4. kiadás, 339-343 (1999)
49. *Gyógyszertan I.*, szerkesztette: Knoll József, 8. kiadás, 117-122 (1993)
50. Ádám V., Dux L., Faragó A., Fésüs L., Machovich R., Mandl J., Sümegi B.: *Orvosi Biokémia*, szerkesztette: Ádám Veronika, 3. kiadás, 133-136 (2006)
51. www.who.org
52. Staehr P., Hother-Nielsen O., Beck-Nielsen H.: Hepatic glucose production: Therapeutic target in Type 2 Diabetes? *Diabetes Obes. Metab.* **4**, 215-223 (2002)
53. Board M., Hadwen M., Johnson L.M.: Effects of novel analogs of *D*-glucose on glycogen-phosphorylase activities in Crude Extracts of Liver and Skeletal-Muscle. *Eur. J. Biochem.* **228**, 753-761 (1995)
54. Tsitsanou K.E., Oikonomakos N.G., Zographos S.E., Skamnaki V.T., Gregoriou M., Watson K.A., Johnson L.N., Fleet G.W.J.: Effects of commonly used cryoprotectants on glycogen phosphorilase activity and structure. *Protein Sci.* **8**, 741-749 (1999)

55. Watson K.A., Mitchell E.P., Johnson L.N., Cruciani G., Son J.C., Bichard C.J.F., Fleet G.W.J., Oikonomakos N.G., Kontou M., Zographos S.E.: Glucose analogue inhibitors of glycogen phosphorylase: from crystallographic analysis to drug prediction using GRID force-field and GOLPE variable selection. *Acta Crystallogr.* **51**, 458-472 (1995)
56. Somsák L., Nagy V., Hadady Zs., Docsa T., Gergely P.: Glucose analog inhibitors of glycogen phosphorylase as potential antidiabetic agents: recent developments. *Curr. Pharm. Design.* **9**, 1177-1189 (2003)
57. Jakobsen P., Lundbeck J.M., Kristiansen M., Breinholt J., Demuth H., Pawlas J., Torres Candela M.P., Andersen B., Westergaard N., Lundgren K., Asano N.: Iminosugars: potential inhibitors of liver glycogen phosphorylase. *Bioorg. Med. Chem.* **9**, 733-744 (2001)
58. Fosgerau K., Westergaard N., Quistroff B., Grunnet N., Kristiansen M., Lundgren K.: Kinetic and functional characterization of 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol: a potent inhibitor of glycogen phosphorylase with anti-hyperglycemic effect in ob/ob mice. *Arch. Biochem. Biophys.* **380**, 274-284 (2000)
59. Fischer E.: Über die Glucoside der Alkohole. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **26**, 2400-2412 (1893)
60. Koenigs W., Knorr E.: Über einige derivate des Traubenzuckers und der Galactose. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **34**, 957-981 (1901)
61. Reynolds D.D., Evans W.L.: The preparation of α - and β -gentiobiose octaacetates. *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 2559-2561 (1938)
62. Helferich B., Ost W.: Synthese einiger β -D-Xylopyranoside. *Chem. Ber.* **95**, 2612-2615 (1962)
63. Lemieux R.U., Hendriks K.B., Stick R.V., James K.: Halide ion catalyzed glycosidation reactions. Syntheses of α -linked disaccharides. *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 4056-4062 (1975)
64. Ferrier R.J., Hay R.W., Vethaviasar N.: A potentially versatile synthesis of glycosides. *Carbohydr. Res.* **27**, 55-61 (1973)

65. Garegg P.J., Henrichson C., Norberg T.: A reinvestigation of glycosidation reactions using 1-thioglycosides as glycosyl donors and thiophilic cations as promoters. *Carbohydr. Res.* **116**, 162-165 (1983)
66. Kahne D., Walker S., Cheng Y., Engen D.: Glycosylation of unreactive substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 6881-6882 (1989)
67. Fraser-Reid B., Konradsson P., Mootoo D.R., Udodong U.: Direct elaboration of pent-4-enyl glycosides into disaccharides. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **12**, 823-825 (1988)
68. Mootoo D.R., Konradsson P., Udodong U., Fraser-Reid B.: Armed and disarmed n-pentenyl glycosides in saccharide couplings leading to oligosaccharides. *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 5583-5584 (1988)
69. Schmidt R.R., Michel J.: Facile synthesis of α - and β -O-glycosyl imidates; Preparation of glycosides and disaccharides. *Angew Chem. Int. Ed.* **19**, 731-732 (1980)
70. Schmidt R.R., Michel J., Roos M.: Glycosylimidate, 12 direkte Synthese von O- α - und O- β -Glycosylimidaten. *Liebigs Ann. Chem.* **7**, 1343-1357 (1984)
71. Castro-Palomino J.C., Schmidt R.R.: N-tetrachlorophthaloyl-protected trichloroacetimidate of glucosamine as glycosyl donor in oligosaccharide synthesis. *Tetrahedron Lett.* **36**, 5343-5346 (1995)
72. Lubineau A., Drouillat B.J.: Lithium triflate as a new promoter of glycosylation under neutral conditions. *J. Carbohydr. Chem.* **16**, 1179-1186 (1997)
73. Douglas S.P., Whitfield D.M., Krepinsky J.J.: Silver trifluoromethanesulfate (triflate) activation of trichloroacetimidates in glycosylation reactions. *J. Carbohydr. Chem.* **12**, 131-136 (1993)
74. Martin T.J., Schmidt R.R.: Efficient sialylation with phosphite as leaving group. *Tetrahedron Lett.* **33**, 6123-6126 (1992)
75. Müller T., Schneider R., Schmidt R.R.: Utility of glycosyl phosphites as glycosyl donors fructofuranosyl and 2-deoxyhexopyranosyl phosphites in glycoside bond formation. *Tetrahedron Lett.* **35**, 4763-4766 (1994)

76. Müller T., Hummel G., Schmidt R.R.: Glycosyl phosphites as glycosyl donors a comparative study. *Liebig Ann. Chem.* 324 (1994)
77. Lemieux R.U., Shyluk W.P.: A new synthesis of β -glucopyranosides. *Can. J. Chem.* **31**, 528-535 (1953)
78. Lemieux R.U., Levine S.: Synthesis of alkyl 2-deoxy- α -D-glycopyranosides and their 2-deuterio derivatives. *Can. J. Chem.* **42**, 1473-1480 (1964)
79. Bognár Rezső: *Kutatási eredmények 1950-1973*. Jubileumi kötet Bognár Rezső 60. születésnapjára, szerkesztette: Gaál György, Alföldi Nyomda, Debrecen 1973.
80. Khorlin A.Y., Zurabyan S.E., Macharadze R.G.: Synthesis of glycosylamides and 4-N-glycosyl-L-asparagine derivatives. *Carbohydr. Res.* **85**, 201-208 (1980)
81. Walker-Nasir E., Jeanloz R.W.: Synthese von Oligosaccharid-L-Asparagin Verbindungen, VII; Derivate des 2-Acetamido-3-O-(2-acetamido-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-N-(1-benzyloxy-L-aspartoyl)-2-desoxy- β -D-glucopyranosylamins. *Just. Liebig Ann. Chem.* 1262-1275 (1976)
82. Lavielle S., Ling N.C., Guillemin R.C.: Solid-phase synthesis of two glycopeptides containing the amino acid sequence 5 to 9 of somatostatin. *Carbohydr. Res.* **89**, 221-228 (1981)
83. Kallin E., Lönn H., Norberg T., Elofsson M.: Derivatization procedures for reducing oligosaccharides, Part 3. preparation of oligosaccharide glycosylamine, and their conversion into oligosaccharide-acrylamide copolymers. *J. Carbohydr. Chem.* **8**, 597-611 (1989)
84. Staudinger H., Meyer J.: Über neue organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylderivate und Phosphinimine. *Helv. Chim. Acta* **2**, 635-646 (1919)
85. Shalev D.E., Chiacchiera S.M., Radkowsky A.E., Kosower E.M.: Sequence of reactant combination alters the course of the Staudinger reaction of azides with acyl derivatives. *J. Org. Chem.* **61**, 1689-1701 (1996)

86. Györgydeák Z., Hadady Zs., Felföldi N., Krakomperger A., Nagy V., Tóth M., Brunyánszki A., Docsa T., Gergely P., Somsák L.: Synthesis of *N*-(β -D-glucopyranosyl)- and *N*-(2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)amides as inhibitors of glycogen phosphorylase. *Bioorg. Med. Chem.* **12**, 4861-4870 (2004)
87. Kovács L., Ósz E., Domokos V., Holzer W., Györgydeák Z.: An easy access to anomeric glycosyl amides and imines (Schiff bases) via transformation of glycopyranosyl trimethylphosphinimides. *Tetrahedron* **57**, 4609-4621 (2001)
88. Kovács L.Z.: Nitrogéntartalmú glikomimetikumok szintézise. Doktori (Ph.D.) értekezés, Debreceni Egyetem, Debrecen (2004)
89. Fujiwara T., Yoshioka S., Yoshioka Y., Ushiyama I. Horikoshi H.: Characterization of new oral antidiabetic agent CS-045. Studies in KK and ob/ob mice and Zucker fatty rats. *Diabetes*, **37**, 1549–1558 (1988)
90. Clark D. A., Goldstein S. W., Volkmann R. A., Egger J. F., Holland G. F., Hulin B., Stevenson R. W., Kreutter D. K., Gibbs E. M., Krupp M. N., Merrigan P., Kelbaugh P. L., Andrews E. G., Tickner D. L., Suleske R. T., Lamphere C. H., Rajeckas F. J., Kappeler W. H., McDermott R. E., Hutson N. J., Johnson M. R.: Substituted dihydrobenzopyran and dihydrobenzofuran thiazolidine-2,4-diones as hypoglycemic agents. *J. Med.Chem.* **34**, 319-325 (1991)
91. Parker J. C.: Troglitazone: the discovery and development of a novel therapy for the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Adv. Drug Deliver. Rev.* **54**, 1173-1197 (2002)
92. Baranyi É., Békefi D., Fövényi J., Kautzky L., Takács J.: *Tények és adatok*, 1-3 (1998)
93. Korszerű Orvosi Diagnosztika és Terápia, szerkesztette: Lawrence M. T., Stephen J. M., Maxine A. P., 1152-1171 (2003)
94. Tanis S.P., Parker T.T., Colca J.R., Fisher R.M., Kletzein R.F.: Synthesis and Biological Activity of Metabolites of the Antidiabetic, Antihyperglycemic Agent Pioglitazone. *J. Med. Chem.* **39**, 5053-5063 (1996)

95. Bradley C.: The glitazones: a new treatment for type 2 diabetes mellitus. *Intens. Crit. Care Nurs.* **18**, 189-191 (2002)
96. Cantello B.C.C., Cawthorne M.A., Cottam G.P., Duff P.T., Haigh D., Hindley R.M., Lister C.A., Smith S.A., Thurlby P.L.: [[ω -(Heterocyclilamino)alkoxy]benzyl]-2,4-thiazolidinediones as potent antihyperglycemic agents. *J. Med. Chem.* **37**, 3977-3985 (1994)
97. KBV Wirkstoff Aktuell, Thiazolidindione („Glitazone”) 2001.01.
98. Juhász L., Docsa T., Brunyászi A., Gergely P., Antus S.: Synthesis and glycogen phosphorylase inhibitor activity of 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 4048-4056 (2007)
99. Czompa A., Dinya Z., Antus S., Varga Zs.: Synthesis and Antioxidant Activity of Flavanoid Derivatives Containing a 1,4-Benzodioxane Moiety. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **333**, 175-180 (2000)
100. Gopinath R., Haque S. J., Patel B. K.: Tetrabutylammonium-tribromide (TBATB) as an efficient generator of HBr for an efficient chemoselective reagent for acetalization of carbonyl compounds. *J. Org. Chem.* **67**, 5842-5845 (2002)
101. Li Y., Hu Y., Xie Z., Chen X.: Enantioselective total synthesis of chiricanine B. *Tetrahedron Asymmetr.* **14**, 2355-2360 (2003)
102. Wei Q., Seward G.K., Hill A., Pattom B., Dimitrov I.E., Kuzma N.N., Dmochowski I.J.: Designing ^{129}Xe NMR biosensors for matrix metalloproteinase detection. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 13274-13283 (2006)
103. Plourde G.L., Spaetzel R.R.: Regioselective protection of the 4-hydroxyl of 3,4-dihydroxy-benzaldehyde. *Molecules* **7**, 697-705 (2002)
104. Chowdhury C., Chaudhuri G., Guha S., Mukherjee A., Kundu N.G.: Palladium-catalyzed heteroannulation leading to heterocyclic structures with two heteroatoms: a highly convenient and facile method for a totally regio- and stereoselective synthesis of (Z)-2,3-dihydro-2-(ylidene)-1,4-benzo- and naphtho[2,3-*b*]dioxins. *J. Org. Chem.* **63**, 1863-1871 (1998)

105. Manchand P.S., Belica P.S., Wong H.S.: Synthesis of 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde. *Synthetic Commun.* **20**, 2659-2666 (1990)
106. Anhoury M.L., Crooy P., Neys R., Eliaers J.: A simple and mild method for reducing cyanohydrins to amino-alcohols. *Chem. Soc. Perkin Trans I.* 1015-1017 (1974)
107. Rao D.V., Stuber F.A.: An efficient synthesis of 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde „from vanillin. *Synthesis* **4**, 308 (1983)
108. Kashima C., Tomotake A., Omote Y.: Photolysis of the ozonide derived from 1,4-benzodioxins. Synthesis of labile o-benzoquinones. *J. Org. Chem.* **52**, 5616–5621 (1987)
109. Vallejos G., Fierro A., Rozende M.C., Sepulveda-Boza S., Reyes-Parada M.: Heteroarylisopropylamines as MAO inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 4450-4457 (2005)
110. Blanchette M.A., Malamas M.S., Nantz M.H., Roberts J.C., Somfai P., Whritenour D.C., Masamune S.: Synthesis of Bryostatins 1. Construction of the C(1)-C(16) fragment. *J. Org. Chem.* **54**, 2817-2825 (1989)
111. Roblin J.-Ph., Duran H., Banuls V., Gorrichon L.: New recurrent synthetic method for the synthesis of functionalized oligomeric β -O-4 lignin model compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **6**, 2355-2358 (1996)
112. Somsák L., Nagy V., Docsa T., Tóth B., Gergely P.: Gram-scale synthesis of a glucopyranosylidene-hepatic glycogen metabolism studied in vitro and in vivo. *Tetrahedron Asymmetr.* **11**, 405-408 (2000)
113. Chrysina E.D., Bokor É., Alexacou K.-M., Charavgi M.-D., Oikonamagos G.N., Zographos S.E., Leonidas D.D., Oikonamagos N.G., Somsák L.: L. amide-1,2,3-triazole bioisosterism: the glycogen phosphorylase case. *Tetrahedron Asymmetr.* **20**, 733-740 (2009)

114. Fang Q. K., Grover P., Han Z., McConville F. X., Rossi R. F., Olsson D. J., Kessler D. W., Wald S. A., Senanayake C. H.: Practical chemical and enzymatic technologies for (S)-1,4-benzodioxan-2-carboxypiperazine intermediate in the synthesis of (S)-doxazosin mesylate. *Tetrahedron Asymmetr.* **12**, 2169-2174 (2001)
115. Sanchez I., Pujol M. D., Guillaument G., Massingham R., Monteil A., Dureng G., Winslow E.: Design and synthesis of substituted compounds containing the 1,4-benzodioxin subunit. New potential calcium antagonists. *Eur. J. Med. Chem.* **35**, 663-676 (2000)
116. Stillings M. R., England C. D., Welbourn A. P., Smith C. F. C.: Effect of methoxy substitution on the adrenergic activity of three structurally related .alpha.2-adrenoreceptor antagonists. *J. Med. Chem.* **29**, 1780-1783 (1986)
117. Clavier S., Khouili M., Bouyssou P., Coudert G.: Synthesis of naphtho[2,3-b][1,4]-dioxin, 2-substituted naphtho[2,3-b][1,4]-dioxins and 2,3-substituted naphtho[2,3-b][1,4]-dioxins. *Tetrahedron* **58**, 1533-1540 (2002)
118. Antus S., Baitz-Gács E., Snatzke G., Tóth T.: Synthesis and Circular Dichroism of Steroids with 1,4-Benzodioxane Chromophore: On the Absolute Configuration of (-)-Silandrin. *Liebigs Ann. Chem.* 633-641 (1991)
119. Thiéry V., Coudert G., Bizot-Espiard J.-G., Pfeiffer B., Renard P., Lindenbaum A., Guillaumet G.: A Novel of 2,6,7-Substituted 2,3-Dihydro-1,4-Benzodioxin and 2,6,7-Substituted 1,4-Benzodioxin Derivatives as Lipid Peroxidation Inhibitors. Structure-Activity Relationships for High Inhibition of Human Low-Density Lipoprotein Peroxidation. *J. Med. Chem.* **44**, 3904-3914 (2001)
120. Hegedüs B.: Synthesen von Schwefelsäureestern des Dopamins und verwandten Verbindungen. *Helv. Chim. Acta* **46**, 2604-2612 (1963)
121. Santangelo F., Casagrande C.: A convenient synthesis of phosphate esters of dopamine and epinine. *Synthetic Commun.* **26**, 2863-2873 (1996)

122. Taniguchi E., Yamauchi S., Nagata S., Ohnishi T.: Syntheses of 2-substituted 6/7-methoxy-1,4-benzodioxan-7/6-carbaldehydes. *Bioschi. Biotech. Bioch.* **56**, 630-635 (1992)
123. Aldrich finomvegyszer kézikönyv, 1070 oldal, (2009-2010)
124. Matos M., Agostinha R.: Experimental and computational thermochemistry of 1,4-benzodioxan and its 6-*R* derivatives. *J. Phys. Chem.* **112**, 7961-7968 (2008)
125. Aldrich finomvegyszer kézikönyv, 235 oldal, (2009-2010)
126. Funke A., Paulsen A.: Synthesis of 7-substituted-2-aminomethyl-1,4-benzodioxans. *Gazz. Chim. Ital.* **91**, 1268-1281 (1961)
127. Lalloz L., Loppient V., Coudert G., Guillaumet G, Loubinoux B., Labrid C., Beaughard M., Dureng G., Lamar J. C.: 2-Benzodioxinylaminoethanol: a new class of beta.-adrenergic blocking and antihypertensive agents. *J. Med. Chem.* **24**, 994-998 (1981)
128. Bachman G. B., Levine H. A.: Synthesis of chromans from phenols and ortho-hydroxy aromatic aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 599-601 (1948)
129. Mouysset G., Payard M., Grassy G., Tronche P., Dabire H., Mouille P., Schmitt H.: Pharmacomodulation d'adrénolytiques *aa* en série benzopyrannique. *Eur. J. Med. Chem.* **22**, 539-544 (1987)

8. Függelék

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények:

1. **Z. Czakó**, L. Juhász, Á. Kenéz, K. Czifrák, L. Somsák, T. Docsa, P. Gergely, S. Antus: Synthesis and Glycogen Phosphorylase Inhibitory Activity of N-(β -D-glucopyranosyl)amides Possessing 1,4-Benzodioxane Moiety, *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, 17, 6738-6741.
2. **Z. Czakó**, T. Docsa, P. Gergely, L. Juhász, S. Antus: Synthesis and phosphorylase inhibitor activity of functionalized 1,4-benzodioxanes, *Pharmazie*, 2009, 65, 1-4

Az értekezés témájához kapcsolódó előadások:

1. **Z. Czakó**, J. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, S. Antus: Synthesis and SAR Study of 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxine-type Analogues of Englitazone. *3rd German-Hungarian Workshop* Paderborn, Germany, 15-17. May 2008.
2. **Czakó Z.**, Juhász J., Docsa T., Gergely P., Antus S.: Biológiaiilag aktív 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin vázas vegyületek előállítására *Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Előadóiülés*, Balatonszemes, 2008. május 21-23.
3. **Czakó Z.**, Juhász J., Docsa T., Gergely P., Antus S.: Biológiaiilag aktív 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin vázas vegyületek előállítására *MTA Flavonoid Kémiai Munkabizottság Tudományos Előadóiülés* Debrecen, 2008. október 20.
4. **Czakó Z.**, Varga G., Juhász L., Szatmári I., Docsa T., Varga Zs., Nagy L., Gergely P., Antus S.: Biológiaiilag aktív 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin vázas englitazon analogonok szintézise *Kisfaludy Lajos Alapítvány Előadóiülés*, Richter Gedeon Rt., Budapest, 2009. március 9.
5. **Czakó Z.**, Juhász L., Docsa T., Gergely P., Antus S.: Biológiaiilag aktív 1,4-benzodioxán vázas vegyületek szintézise *Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Előadóiülés* Balatonszemes, 2009. május 20-22.

6. **Czakó Z.**, Juhász L., Docsa T., Gergely P., Antus S.: Potenciálisan glikogén foszforiláz enzimgátló O-heterociklusok szintézise és farmakológiai vizsgálata *MTA Flavonoid Kémiai Munkabizottság Tudományos Előadói ülése* Budapest, 2009. december 7.

Az értekezés témájához kapcsolódó poszterek:

1. J. Juhász, **Z. Czakó**, T. Docsa, A. Brunyánszki, P. Gergely, S. Antus: Synthesis and Glycogen Phosphorylase Inhibitor Activity of 1,4-benzodioxane derivatives. *2nd German-Hungarian Workshop* Debrecen-Eger, Hungary, 2006
2. J. Juhász, **Z. Czakó**, T. Docsa, A. Brunyánszki, P. Gergely, S. Antus: Synthesis and Glycogen Phosphorylase Inhibitor Activity of 1,4-benzodioxane derivatives. *13th FEChem Conference Heterocycles in Bioorganic Chemistry*, Sopron, Hungary, 2007
3. **Z. Czakó**, J. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, S. Antus: Synthesis and SAR Study of 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxine-type Analogues of Englitazone. *3rd German-Hungarian Workshop Paderborn*, Germany, 15-17. May 2008.
4. **Czakó Z.**, Juhász J., Docsa T., Gergely P., Antus S.: 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin vázas englitazon analagonok és glikogén foszforiláz inhibitorok szintézise. *MKE Vegyészkonferencia Hajdúszoboszló*, 2008. június 19-21.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Antus Sándor akadémikus, egyetemi tanárnak, hogy értékes útmutatásaival és hasznos tanácsaival irányította és segítette munkámat. Köszönet illeti a dolgozatom összeállításában nyújtott segítségéért is.

Köszönetet mondok Dr. Juhász László, Dr. Kurtán Tibor és Dr. Gulácsi Katalin egyetemi adjunktusoknak valamint Dr. Kenéz Ágnes tudományos munkatársnak, hogy nagy szakmai tapasztalatukkal segítették mindennapi munkámat.

Megköszönöm Dr. Gergely Pál akadémikusnak és Docsa Tibor tudományos munkatársnak, hogy segítették munkánkat a farmakológiai vizsgálatok kivitelezésével.

Köszönettel tartozom munkatársaimnak, akiknek a közvetlen vagy közvetett segítsége nagyban hozzájárult a munkám sikeres végzéséhez (Kerti Gábor, Kertiné Ferenczi Renáta, Németh István, Papp Tamás, Deák Edina, Magyar Lászlóné, Balla Sára).

Végül, de nem utolsó sorban, szeretném megköszönni feleségemnek, szüleimnek és barátaimnak azt a sok türelmet és biztató szavakat, amelyekkel az elmúlt években támogattak.