

Sztaricskai Ferenc

## Antibiotikum-kémiai kutatások a Debreceni Egyetemen\*

A debreceni antibiotikum kutatás gyökerei az 1952-ben a városba telepített penicillingerőmű — mai nevén Biogal Gyógyszergyár — alapításához nyúlnak vissza. Nem véletlen, hogy ez idő tájt a debreceni egyetemen Vályi-Nagy Tibor és Bog-nár Rezső professzorok figyelme is az antibiotikumok felé irányult. Miközben az új gyárban hősiesség küzdelem folyt a magyar *penicillin* termelésének kifejlesztéséért, a DOTE Gyógyszertani Intézetében izolálták az első magyar antibiotikumot, a *primicint*, melyet jelenleg *Ebrimicin* néven forgalmaz a Chinoin Gyógyszergyár.

Az antibiotikumokkal kapcsolatos kémiai kutatások Debreceni Egyetemen az alábbi négy témacsoportba sorolhatók: 1. antibiotikumok izolációja és tisztítása, 2. antibiotikumok kimutatása és mennyiségi meghatározása, 3. antibiotikumok szerkezetvizsgálata, 4. antibiotikumok és származékaik szerkezet-módosítása és szintézise.

Munkatársaink az 1–2. témacsoporton belül a debreceni Biogal Gyógyszer-gyárral és a DOTE Gyógyszertani Intézetének kutatóival közösen kapcsolódtak be az 1950-es években hazánkban elindított nagyarányú antibiotikumkutatási prog-ramba. Ennek során foglalkoztak új, magyar eredetű antibiotikumok (flavofungin, dezertomicin, primicin) és meghonosított (oxitetraciklin, 6-amino-penicillánsav) antibiotikumok kinyerésével és kémiai meghatározásával. Később, a 3. témakörön belül több irányú nemzetközi együttműködést alakítottak ki a korábbi Szovjetuni-óban (Leningrád, Moszkva), Angliában (London, Oxford), az Amerikai Egyesült Államokban (Nashville, Lafayette, Urbana, Washington D.C.) Franciaországban (Gif sur-Yvette) és Japánban (Tokió) működő egyetemi tanszékekkel és kutatóin-tézetekkel.

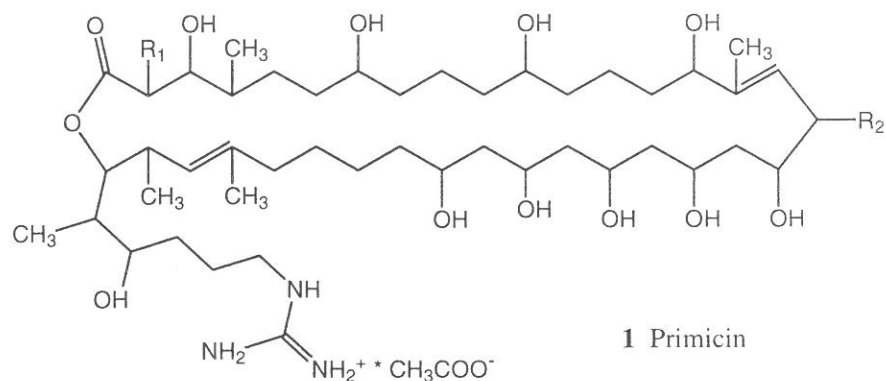
### 1. Antibiotikumok izolációja és tisztítása

Debreceni kutatók, Vályi-Nagy és munkatársai 1954-ben egy *Actinomyces* törzs tenyészfolyadékából izolálták a *primicin*nek elnevezett antituberkulotikus hatású új antibiotikumot (l. 1. ábra). Később a Biogal Gyógyszergyárral együttműködve jól alkalmazható módszereket dolgoztak ki az antibiotikum izolálására [1] és stan-

\* A debreceni Szerves Kémiai Tanszék megalapításának 50., és a

\*\* MTA Antibiotikum-kémiai Kutatócsoport megalapításának 36. évfordulója alkalmából 1997. december 2-án elhangzott előadás anyaga alapján összeállította Pelyvás F. István.

dard primicin preparátum [2] készítésére. Bizonyították [2], hogy a primicin cu-korkomponense a D-arabinóz. Később mások igazolták, hogy az antibiotikum több biológiailag aktív vegyület keverékéből áll.



Komponens	A	B	C
R <sub>2</sub> =	O-arabinóz	hidrogén	hidroxil
Index	1	2	3
R <sub>1</sub> =	butil	pentil	hexil

1. ábra. A primicin (1) komponensek szerkezete

A *flavofungin* debreceni kutatók izolálták 1958-ban egy, a Déri Múzeumba érkezett múmia mellett talált sivatagi homokból származó törzs, a *Streptomyces flavofungini* kultúrájából. Bár a flavofungin biológiailag hatásos különféle patogén gombák és élesztőfélékkel szemben, rendkívüli bomlékonysága miatt terápiás felhasználására nem kerülhetett sor.

A *Streptomyces flavofungini* micéliumából a flavofungin (3.1.1.) eltávolítását követően debreceni kutatók [3] izolálták a *dezertomicint* mint második antibiotikumot, és ipari eljárást fejlesztettek ki a dezertomicin tiszta állapotban való kinyerésére. A dezertomicin széles hatásspektrumú, erősen toxikus vegyület. Antibakteriális hatása mellett gátolja a saprophyta és phytopathogen gombák szaporodását, és ez a hatás alacsonyabb koncentrációkban érhető el, mint az emberfertőző gombák elleni aktivitása. E tulajdonsága folytán előnyösen alkalmazható a mikológiai differenciál-diagnosztikában. A dezertomicin szerkezet-felelderítésének fontosabb lépéseiről a 3.2.1. témacsoportban adunk áttekintést.

Extrakciós eljárást szabadalmaztattak az *oxitetraciklin Streptomyces rimosus* fermentlevéből való kinyerésére és átalakítására kristályos oxitetraciklin-dihidráttá [4].

## 2. Antibiotikumok kimutatása és mennyiségi meghatározása

Kalorimetriás eljárást dolgoztak ki a dezertomicint tartalmazó preparátumok hatóanyagtartalmának mennyiségi meghatározására [5] és az oxitetraciklin-gyártás során keletkező biológiailag inaktív bomlástermékeinek kimutatására és meghatározására [6]. Kémiai transzformációt követően biológiai értékmérésen alapuló meghatározási módszert [7] fejlesztettek ki fermentfolyadékok vagy más elegyek 6-amino-penicillánsav (amely a felszintetikus penicillinek előállításának nélkülözhetetlen kiindulási anyaga) tartalmának mérésére. HPLC módszert fejlesztettek ki [8] a glikopeptid típusú antibiotikumok kimutatására. Könyv-fejezetben [9] foglalták össze az antibiotikumok kimutatásához és szerkezetkutatásához használatos modern ultraibolya és látható tartományú spektroszkópai módszereket.

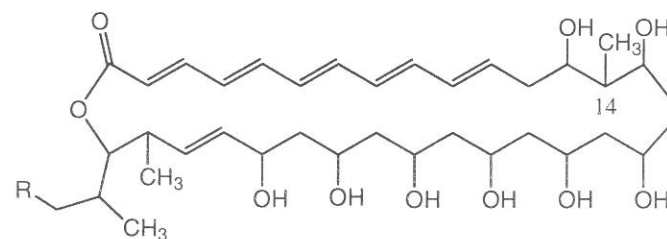
## 3. Antibiotikumok szerkezetvizsgálata

A szerkezetkutatás szépségét és egyben nehézségét az adta, hogy a vizsgált új antibiotikumok mindegyike eddig ismeretlen szerkezeti elv szerint épült fel. Először tehát ki kellett dolgozni a megfelelő szerkezetvizsgálati és lebontási módszereket. Mindez sürgetővé tette a modern nagyműszeres (NMR, tömeg) laboratóriumok létesítését a KLTE-en.

### 3.1. Polién makrolid antibiotikumok-oxo-pentaenek

#### 3.1.1. Flavofungin

A *flavofungin* szerkezetvizsgálatának kezdeti szakaszában az antibiotikum több, stabilabb származékát készítették el, majd kémiai lebontással és spektroszkópai vizsgálatokkal igazolták [10, 11] a molekula polihidroxi-pentaen-lakton jellegét.



2. ábra. Az A- és B-flavofungin (2a: R = H, 2b: R = CH<sub>3</sub>) szerkezete

A peracetyl-flavofungin és a per-trimetilszilil-flavofungin tömegspektrometriai vizsgálata a C<sub>36</sub>H<sub>58</sub>O<sub>10</sub> összegképletet adta. E vizsgálatok, továbbá a kémiai lebontási kísérletek és NMR-spektroszkópai vizsgálatok eredményei az egyes funkciócsoportok számára, a C-1 és C-13 közötti molekularészre, továbbá a C=C kötések, és a hidroxil-csoportok molekulán belüli elhelyezkedésére adott felvilágosítást. Igazolták, hogy a flavofunginban a C-27 atomhoz egy allil-helyzetű hidroxil-csoport kapcsolódik, és hogy a lakton-kötés a C-31 hidroxil-csoporton keresztül alakul ki. Végül megállapították [12, 13], hogy a flavofungin két variáns (A és B)

keverékéből áll, melyek az 2a és 2b szerkezeti képletekkel jellemezhetők (2. ábra). Eszerint a 2a,b a pentaén makrolidok egy új alcsoportjának, az oxopentaének (fordított laktonkötés) első reprezentánsai. Az A-flavofungint a későbbiekben az *A-mikoticing*nel azonosnak találták. A két antibiotikum között eltérés csak az A- és B-komponens arányában mutatkozott. A flavofungin teljes NMR-jel hozzárendelését egy- és kétdimenziós NMR-spektroszkópiai vizsgálatokkal [14] végezték el és felderítették a molekula konformációs tulajdonságait is.

### 3.2. Óriás makrociklusos laktonok

#### 3.2.1. A dezertomicin antibiotikum-család

A *dezertomicin*t a flavofungin mellett második antibiotikumként izolálták (ld. [3]) debreceni kutatók. A vegyület enyhe savas hidrolízise *dezertomicin*-aglikont és D-mannózt eredményezett [15], eszerint a *dezertomicin* az első olyan makrolid típusú antibiotikum, amely szénhidrát-komponensként csak egyszerű neutrális szénhidrátot (D-mannopiranoz) tartalmaz. A *dezertomicin*-komplex HPLC segítségével elválasztott fő komponensének (*A-dezertomicin* 3a, 3. ábra), illetve ozonolízissel nyert lebontási termékeinek vizsgálata során arra a következtetésre jutottak [16–18], hogy az antibiotikum egy 42 tagú makrolakton-gyűrűt tartalmaz, és így egyike a legmagasabb gyűrűtagszámú nem-polién makrolidoknak. Az aglikonhoz a D-mannóz egység a C-22 atomon  $\alpha$ -glikozidos kötéssel kapcsolódik, és a C-41 atomon egy 5-amino-2-hidroxi-1-metilpentil oldallánc kötődik. FAB-tömegspektrometriai vizsgálatok [19] alapján azonosították a B antibiotikum-komponens szerkezetét (3b), amelyben a C-46 atomhoz az A komponens amino-csoportja helyett egy guanidino egység kapcsolódik.

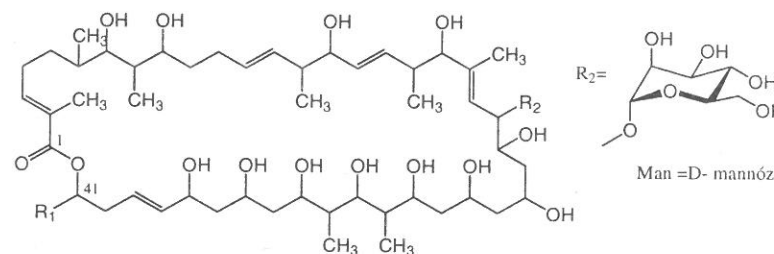
A legújabban elvégzett elektropray- és „matrix-assisted” lézer-deszorpciós és ionizációs tömegspektrometriai (LC/ES-MS, MALDI-TOF) vizsgálatok [20] kimutatták, hogy a *dezertomicin* komplex több újabb komponenst (C, D, E) is tartalmaz (3c-i), amelyek többnyire csak a C-41 szénatomhoz kapcsolódó oldallánc összetételében különböznek. Érdekes, hogy az E-komponens (3e) egy 2 molekula mannózból álló diszacharid egységet hordoz, és így ez az elsőként megismert olyan makrolid, amelyben a lakton-gyűrűhöz egy neutrális cukrokból felépülő diszacharid oldallánc kapcsolódik.

#### 3.1.1. Oligomicinek (A-Oligomicin)

Egy- és kétdimenziós NMR-spektroszkópiai módszerek segítségével tanulmányozták [21] a 26-os gyűrűtagszámú makrociklusos laktonból felépülő *A-oligomicin* antibiotikum két parciálisan acetilezett származékának szerkezetét.

### 3.3. Glikopeptid antibiotikumok

Az elmúlt több mint három és fél évtized során a Kutatócsoport egyik úttörő kutatási területe a szénhidrát-tartalmú, glikopeptid antibiotikumok szerkezetvizsgálata. Orosz és amerikai kutatókkal kooperálva részletesen tanulmányozták a vankomicin típusú glikopeptid antibiotikumok — A és B-aktinoidin, A és B-risztocetin (risztomicin), eremomicin, avoparcin — kémiai szerkezetét [22–25], továbbá az új



Név		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
A-Dezertomicin aglikon	1029		H
3a A-Dezertomicin	1191		Man
3b B-Dezertomicin	1233		Man
3c C-Dezertomicin	1261		Man
3d D-Dezertomicin	1190		Man
3e E-Dezertomicin	1353		Man-Man

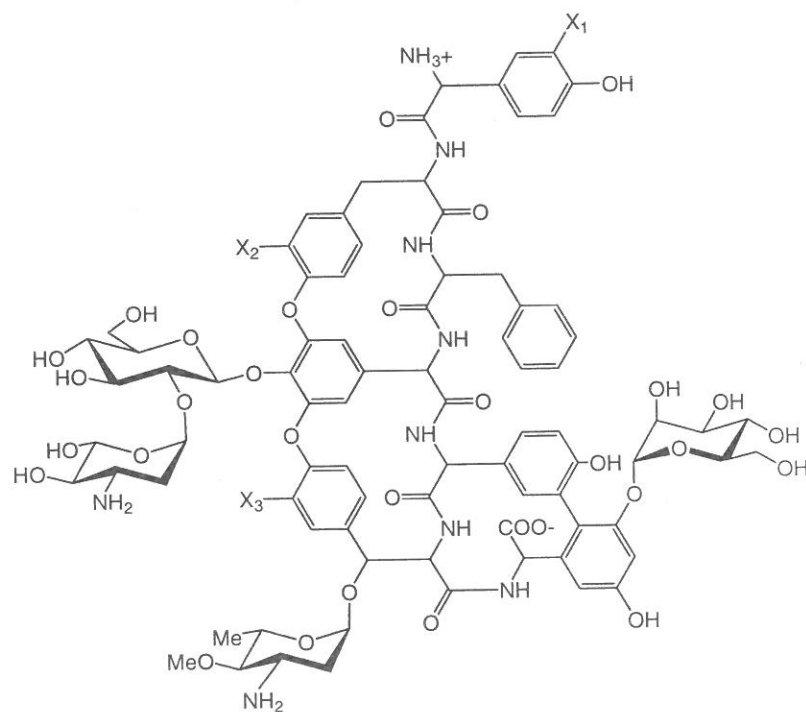
3. ábra. Dezertomicin komponensek szerkezete

amino-dezoxi és neutrális szénhidrátokból felépülő oligoszacharidok szerkezetét, szekvenciáját, az aglikonhoz való kapcsolódásuk módját és szintézisét [26, 27]. Az alábbiakban rövid áttekintést adunk az egyes antibiotikumok szerkezet-kutatásának legfontosabb lépéseiről.

#### 3.3.1. Aktinoidin (A- és B-aktinoidin)

Az *A-* és *B-aktinoidin* enyhe savas hidrolízise [28, 29] az aglikonokat, továbbá a szénhidrát-komponenseket (D-mannóz, D-glükóz, L-akózamin, L-aktinózamin) eredményezte. Az aglikonok további vizsgálata során megállapították [30], hogy míg az *A-aktinoidin*-aglikon felépítésében az D- $\alpha$ -amino-4-hidroxi-fenilecetsav szerepel — amely később a Beecham cég fejlesztő tevékenysége alapján az Amoxicillin (Augmentin<sup>®</sup>) fontos komponensként nyert felhasználást —, addig a *B*-variánsban ez az építőelem még egy C-3 helyzetű klór atomot is tartalmaz. A vankomicin típusú antibiotikumokra jellemző közös szerkezeti vonásokat — a

heptapeptid aglikon központi, triciklusos gyűrűjéhez (aktinoidinsav, vankomicin-sav, illetve monodeklór-vankomicin-sav) kapcsolódó aminodezoxi-diszacharid — is figyelembe véve, továbbá a glikozidos kötések konfigurációjának NMR-spektroszkópiai módszerekkel történt meghatározása [31] után az A- és B-aktinoidinra a 4a és 4b szerkezetet adták meg (4. ábra).



4a A-Aktinoidin -  $X_1 = X_2 = \text{H}$ ,  $X_3 = \text{Cl}$

4b B-Aktinoidin -  $X_1 = X_3 = \text{Cl}$ ,  $X_2 = \text{H}$

4. ábra. Az aktinoidinek szerkezete

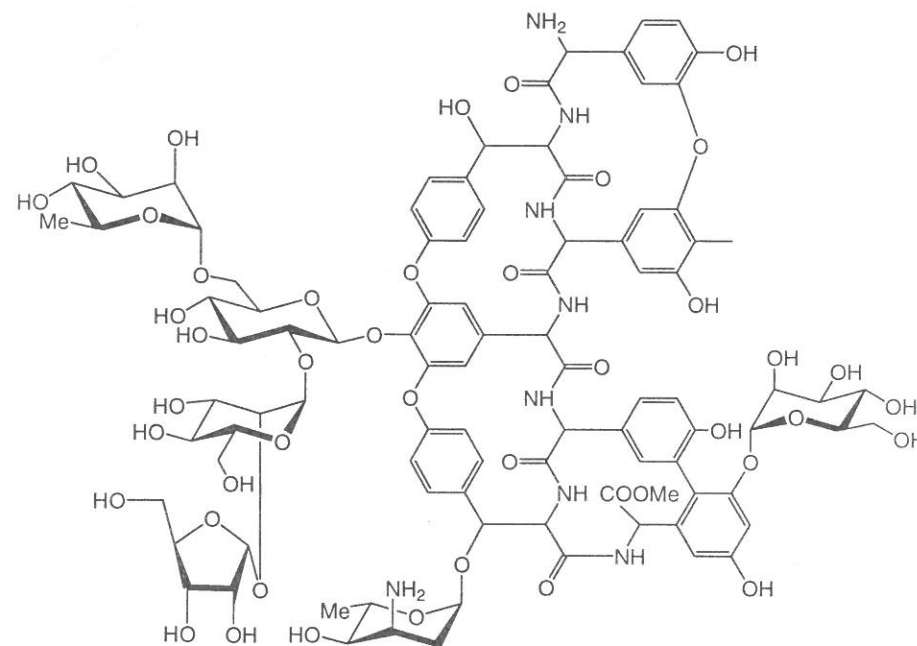
Klasszikus szénhidrátkémiai és spektroszkópiai vizsgálatokkal igazolták [32] a trideoxi-amino-hexóz-komponensek (L-akózamin és L-aktinózamin) és az aminodezoxi-diszacharid (akobióz) szerkezetét. Az akobióz — 2-O-(3-amino-2,3,6-trideoxi- $\alpha$ -L-arabino-hexopiranozil)- $\beta$ -D-glükopiranozid — szerkezetét szintézissel is bizonyították [33, 34] és egyszerű, preparatív eljárást dolgoztak ki [35, 36] a dezoxiamino-hexóz komponens, az L-akózamin előállítására.

### 3.3.2. Risztocetin [A- és B-risztocetin (A- és B-risztomicin)]

A néhány év különbséggel izolált amerikai *risztocetin* és orosz *risztomicin* azonosságának gyanúja már a kutatás kezdeti szakaszában [37–39] is felmerült. A különböző körülmények és savkoncentrációk mellett végzett savas hidrolízis termé-

kei között az aktinoidinsavat, risztomicinsavat [40], két redukáló diszacharidot (rutinóz és risztobióz), két triszacharidot (risztotrióz, risztrióz) és egy új aminodezoxi-hexózt, az L-risztóزامint [41, 42] izolálták.

Az antibiotikum-aglikon további vizsgálatát amerikai kutatókkal együttműködve végezték el. Ezek során tisztázták a risztomicinsav [40], valamint az aglikon [43] és az L-risztóزامin [44, 45] (3-amino-2,3,6-trideoxi-L-ribo-hexopiranoz) szerkezetét. Ez utóbbi amino-dezoxi cukor ez ideig a természetben nem volt ismert, viszont a későbbiekben, a debreceni kutatók munkájának eredményeként nagy preparatív jelentőségre tett szert. Elsőként végezték el az L-risztóزامin szerkezetbizonyító szintézisét, és jó hozamú, preparatív módszereket dolgoztak ki [47–51] e cukor, C-4 epimerje, illetve D-enantiomerjének (D-risztóزامin) [52, 53] előállítására. Az új oligoszacharid-komponensek (risztobióz, risztotrióz, risztrióz) és a hetero-tetraszacharid oldallánc (risztotetróz) szerkezetét kémiai és spektroszkópiai módszerekkel [54, 55] állapították meg, és megoldották valamennyi oligoszacharid építőelem [56, 57] és a teljes tetraszacharid-szerkezet [58, 59] kémiai szintézisét.



5. ábra. A-Risztocetin (risztomicin) (5)

Végül, a szénhidrát-aglikon-kötések konfigurációjának NMR-spektroszkópiai módszerekkel végzett meghatározásával [60, 61] az A-risztocetin (A-risztomicin) szerkezetére a 5a képletet (5. ábra) adták meg.



glucittal készített amid a streptonigrinnél lényegesen kevésbé toxikus, és közel azonos hatású a Rausher leukemia vírus ellen, mint az eredeti antibiotikum.

#### 4.4. Aminoglikozid antibiotikumok és enzimgátló hatású ciklitek szintézise

Az aminoglikozid antibiotikumok kutatásának egyik fő iránya az, hogy a korábban megismert és a terápiában is eredményesen alkalmazott, összetett szerkezetű pszeudo-tetra-szacharid és pszeudotriszacharid típusú vegyületek (sztreptomycin, illetve neomicin, kanamicin, stb.) helyett a jóval egyszerűbb — és így kémiai szintézissel könnyebben hozzáférhető — pszeudodiszacharidokat (pl. fortimicin-, sannamicin-analogonokat, stb.) állítsanak elő.

Pszeudodiszacharid típusú aminoglikozid antibiotikum modellek szintézise céljából D-glükózból és D-glükózaminból kiindulva több lépésben azido, illetve védett aminocsoportokat hordozó szubsztituált hex-5-enopiranozidokat állítottak elő, amelyek Ferrier-karbociklusos gyűrűtranszformációjával új típusú azido- és aminodezoxi-inozidokat szintetizáltak [83–85]. Ezeket mint pszeudodiszacharid antibiotikum aglikonokat a természetben előforduló szénhidrátokból (D-glükóz, D-glükózamin, D-arabinóz, D-ribóz, L-risztózin, L-akózin) készített glikozil donorokkal glikozilezték és így új, furanóz és piranóz gyűrűs cukrokat tartalmazó pszeudodiszacharid típusú antibiotikum modelleket szintetizáltak [86–88]. Hasonló szerkezetű antibiotikum analógok előállítása céljából a Ferrier-reakciót sikeresen kiterjesztették [87, 88] a 2'-dezoxi-diszacharidok redukáló cukoregységének gyűrűtranszformációjára is.

A D-risztózin szintézise során előállított intermediereket királis, szubsztituált (azido)dezoxi-inozidokká alakították Ferrier-karbociklusos gyűrűtranszformáció [83–85, 89] segítségével. E vegyületek, és a D(-)-kinasavból készített hasonló származékok további átalakításaival új anhidro- illetve elágazó lánccú (azido)ciklitek szintetizáltak [90] és tanulmányozták ezek biológiai hatását [91] az intra- és extra-celluláris  $Ca^{2+}$  iontranszportban szerepet játszó enzimekre. Az előállított, funkcionizált inozid vegyületek közül több figyelemre méltónak bizonyult a különféle enzimek működésére gyakorolt hatásával. Például, az egyik azido-dezoxi-inozid megnövelte a *mio*-inozid-1-foszfát szintetáz enzim mennyiségét a *Neurospora crassa*-ban és ugyanakkor 100 µg/ml koncentrációban gátolta a *mio*-inozid-monofoszfát enzim működését. A vegyület előbbi hatása az intracelluláris inozid-koncentráció csökkentésével értelmezhető [91], ami a  $Li^{+}$  ionokkal történő kezeléskor is bekövetkezik.

#### 4.5. Linkomicin- és klindamicin-származékok szintézise

Japán kutatókkal kooperációban a gyógyászatban alkalmazott antibakteriális hatású linkomicin és klindamicin antibiotikumok szerkezet-módosításával több félszintetikus analógot [92, 93] készítettek. A linkomicin C-7 helyzetű hidroxilcsoportját azido- vagy imidazol-2-il-tio-csoporttal helyettesítve a kiindulási antibiotikummal egyező, antibakteriális szintű terméket kaptak, amely azonban kevésbé volt hatásos mint a klindamicin. Előállították és műszeres vizsgálatokkal bizonyították a linkomicin fermentációja során képződő, eddig ismeretlen, két

szulfoxid-glikozid szerkezetét, megoldották kémiai transzformációját szulfonná és meghatározták a biológiai aktivitásukat [94].

#### 4.6. Konagenin-származékok előállítása

Napjaink antibiotikum-kutatása az antibakteriális, antifungális, antivirális és daganatellenes szereken kívül különös figyelmet szentel az immunrendszert befolyásoló vegyületek kutatásának. D-Xilózból kiindulva megvalósították a konagenin immunomoduláns antibiotikum néhány C-3 diasztereoizomerjének szintézisét [95, 96]. Az egyik új izomer a természetes vegyületnél *in vitro* nagyobb biológiai aktivitást mutatott. Ezeknek a kutatásoknak az ad aktualitást, hogy a konagenin daganatellenes hatású szerekkel (pl. antraciklin glikozidok) kombinálva növeli azok aktivitását és csökkenti a nemkívánatos mellékhatásokat.

#### 4.7. Antibiotikumok dezoxi-cukor komponenseinek szintézise

Tartraldehid-merkaptálok mint új szintetikus építőelemek [97] felhasználásával több antibiotikumból izolált dezoxi- és aminodezoxi cukrot állítottak elő, többek között a D- és L-diginózt és szármentózt [98], a D- és L-rodinózt [99], valamint a D- és L-daunózin [100], risztózin és akózin *N*-acil-származékait (ld. szintén 3.3.1. és 3.3.2.).

#### 4.8. Heterociklusos antibiotikumok szerkezet-módosítása és szintézise

##### 4.8.1. Flavanoid típusú antibiotikumok

Néhány, a flavonoidkémiaiban jól ismert lépést magában foglaló szintézissel előállították a japán kutatók által izolált antifungális hatású klórflavonin antibiotikumot [101] és annak mono-metil éterét, a metil-klórflavonint [102]. Továbbá szintén vizsgálták az antifungális *novobiocin* antibiotikum analógjainak tekinthető 4-hidroxikumarin-származékok szintézisét és biológiai hatását [103]. Az előállított vegyületek között Gram-pozitív baktériumok-ellenes hatású anyagokat találtak.

##### 4.8.1. Hidroxilezett indolizidinek

Az elmúlt évtizedben a természetes vegyületek kémiajának egyik legjelentősebb eredménye a polihidroxi-indolizidin vázas szvainszonin és kasztanoszpermin megismerése.

Az AIDS-kutatások, és a tumor metasztázis-gátlás szempontjából is fontosnak ítélt enzim-inhibitor tulajdonságú polihidroxi-indolizidin alkaloid antibiotikumok és szerkezeti analógjaik (kinolizidinek) szintézisére két új módszert dolgoztak ki. Az egyik módszerrel, az ún. Danishefsky-dién és szacharidokból nyert hidroxialdehid-azometinek diasztereoselektív hetero-Diels–Alder reakciójával királis polihidroxi-alkil dihidropiridin-4-onokat állítottak elő, melyek további szintetikus átalakítása indolizidin- [104–106], illetve kinolizidin-származékokhoz [107] vezetett. E vegyületek közül kettő jó  $\beta$ -glükozidáz és  $\beta$ -mannozidáz enzim-inhibitornak bizonyult. A másik módszerrel, amely szintén szacharidokból előállítható telítetlen polihidroxi-alkil aldehidek megfelelő királis, gyűrűs nitronná alakításán és ezek nagymértékben diasztereoselektív 1,3-dipoláris cikloaddícióján alapul, pi-

peridino-izoxazolidin-származékokat kaptak, melyeket a kívánt indolizidinekké alakítottak [106–108].

A szvainszonin, kasztanoszpermin és szlaframin analógok szintetikus kutatását angol nyelvű kismonográfiában [109] tekintették át.

#### 4.9. Béta-laktám antibiotikumok kutatása

Az 1960-as évektől kezdve foglalkoznak a terápiailag igen jelentős béta-laktám antibiotikumok (penicillinek és kefalosporinok) kémiájával. A korábbi időszakban a 6-amino-penicillánsav [7] klasszikus acilezésével [110, 111] vagy az általuk kifejlesztett új módszerrel, aktív észterek alkalmazásával [112, 113] főleg félszintetikus penicillin- és kefalosporin-származékokat készítettek. Új, szénhidrát tartalmú [114, 115], valamint izoxazolil oldalláncú [116] kefalosporinokat is előállítottak.

A 70-es évek első felében egy továbbfejlesztett Morin–Jackson-féle gyűrűbővítési reakció segítségével penicillin-szulfoxid észterekből [117] jó hozammal kapták a megfelelő kefalosporinokat [118]. A Biogal Gyógyszergyár által nagyiparilag is gyártott G-penicillin-acetoximetil észterből (a Maripenből) kiindulva pedig a 7-amino-3-dezacetoxi-kefalosporán-savat (7-ADCA) állították elő három lépésben [119, 120]. Továbbá, a klóracetamido-penicillánsav gyűrűbővítése után heterociklusos tiolokkal új, biológiailag aktív 7-heteroaril-tio-acetamido-kefalosporinokat készítettek [112, 113, 121]. Az előállított 7-ADCA-származékokból a C-3 helyzetben történő szelektív halogénezéssel kapott 3-brómmetil vegyületeket tovább alakították mind acetoximetil-, mind heteroaril-tiometil-származékokká [122–124].

Behatóan tanulmányozták a különböző kefalosporin-származékok cikloaddíciós és Diels–Alder reakcióit. Megállapították, hogy a kefalosporinok  $\Delta^3$  kettőskötése pirazolin-származék képződése közben igen lassan reagál diazometánnal, a reakció azonban egyaránt regio- és sztereospecifikus [125–127] különböző szulfoxid- és szulfon-származékoknál. Az anyagok szerkezetét  $^{13}\text{C}$ -NMR [128] és röntgenkristallográfiás [129] módszerekkel bizonyították. Kefalosporin szulfoxidokból és szulfonokból a  $\Delta^3$  telítetlen vegyületeknél reaktívabb 2-exometilén-származékokat készítettek korábbi [130] és új módszerrel [131–133], amelyekből diazoalkánokkal ciklopropán- és/vagy pirazolin-származékokat állítottak elő [134–140].

3-Vinyl-származékokból pirazolin-ciklopropán-származékokat készítettek [141–143], és ezeket szilit-nitronátokkal 3-izoxalil-származékokká alakították [144, 145]. 2,3-Exometilén kefalosporinokból [146, 147] Diels–Alder reakciókkal új triciklikus származékokat szintetizáltak [148]. Más típusú kondenzációs reakcióban ugyancsak új triciklikus származékokat állítottak elő kefem-3-foszfóránok és ketoaldehidek kondenzációjával [149–151] és a vegyületek szerkezetével kapcsolatban elméleti számításokat végeztek [152, 153].

A  $\beta$ -laktamáz-gátló halogén (jód és bróm) és pszeudohalogén (rodanid) penicillánsav-származékokat készítettek és vizsgáltak [154–157]. A humán leukocita elasztáz (HLE) enzimgátlás céljából pedig 7 $\alpha$ -alkoxi-kefalosporin-szulfon-

származékokat [158, 159] állítottak elő [160]. 2-Szubsztituált kefalosporin szulfoxidok és szulfonok szintézisére egy új halogénezési módszert fejlesztettek ki brómcian felhasználásával [161].

A monociklusos  $\beta$ -laktám antibiotikumok (monobaktámok) területén azetidinszármazékokkal végeztek átalakításokat [162–164]. A monobaktámok alapanyagául szolgáló azetidinet királis Staudinger reakcióval készítették el, amihez reakciópartnerként a 2-amino-1,3-propán-diolt alkalmazták [165–167].

A  $\beta$ -laktám antibiotikumok körében három könyvfejezetet [168–170] és egy összefoglaló közleményt publikáltak [171].

#### Irodalom

1. Soltész J., Sztaricskai F.: Tapasztalatok a primicinről. II. A primicin fermentlevének feldolgozása és a nyerstelem tisztítása, *Acta Pharm. Hung.* **31**, 140 (1961).
2. Sztaricskai F., Soltész J.: Tapasztalatok a primicinről. IV. A primicin néhány kémiai tulajdonsága, *Acta Pharm. Hung.* **31**, 186 (1961).
3. J. Uri, R. Bognár, I. Békési, B. Varga: Desertomycin, a new crystalline antibiotic with antibacterial and cytostatic action, *Nature*, **182**, 401 (1958).
4. Varga B., Soltész J., Zsupán K., Sztaricskai F., Sebessi, L.: Eljárás kristályos oxitetra-ciklin-dihidrát előállításra, 146.880. sz. *Magyar Szabadalom* (1960. dec. 8.).
5. a) F. Sztaricskai, J. Uri: Über die charakteristischen Reaktionen des Desertomycins *Mikrochimica Acta* **3**, 431 (1963); b) Sztaricskai F., Uri J.: A desertomycin jellemző kémiai reakciói, *Magy. Kém. Folyóirat* **69**, 384 (1963).
6. Sztaricskai F.: Oxitetra-ciklin mennyiségi meghatározása savanyú bomlástermékek jelenlétében papírkromatográfiás módszerrel, *Acta Pharm. Hung.* **32**, 63 (1962).
7. a) J. Uri, F. Sztaricskai: Simple, quick methods for detection of 6-amino-penicillanic acid, *Nature* **191**, 4794 (1961); b) Uri J., Sztaricskai F.: A 6-aminopenicillánsav egyszerű, gyors kimutatása, *Kísérletes Orvostudomány* **14**, 327 (1962).
8. F. Sztaricskai, J. Borda, M.M. Puskás, R. Bognár: High performance liquid chromatography (HPLC) of Antibiotics of vancomycin type. Comparative studies, *J. Antibiotics* **36**, 1961 (1983).
9. Z. Dinya, F. Sztaricskai: Ultraviolet and Light Absorption Spectrometry, in *Modern Analysis of Antibiotics* (Ed. by A Aszalós) *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Vol. 27. Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, pp. 20–96, (1986).
10. R. Bognár R.: Chemistry of the flavofungin, in *Antibiotics* (Ed. by M. Herold and Z. Gabriel), Czechoslovak Medical Press, pp. 438, 1966.
11. R. Bognár, I. Farkas, S. Makleit, M. Rákosi, J. Soltész, L. Somogyi, K. Zsupán: Himija flavofungina, *Antibiotiki*, **10**, 1059 (1965).
12. R. Bognár, B.O. Brown, W.J.S. Lockley, S. Makleit, T.P. Toube, B.C.L. Weedon, K. Zsupán: The structure of flavofungin, *Tetrahedron Lett.* 471 (1970).
13. R. Bognár, S. Makleit, K. Zsupán, B.O. Brown, W.J.S. Lockley, T.P. Toube, B.C.L. Weedon: Flavofungin: A mixture of 13,15,17,19,21,23,25,27-octahydroxy-31-isopropyl-14-methyl-and 13,15,17,19,21,23,25,27-octahydroxy-14-methyl-31-s-butyl-hentriaconta-2,4,6,8,10,28-hexaen-31-olide, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **14**, 1848 (1972).
14. L. Szilágyi, P. Sándor: Complete assignments of the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of the macrolide antibiotic flavofungin; intramolecular hydrogen bonding and conformation, *Magn. Reson. Chem.* **28**, 963 (1990).

15. R. Bognár, F. Sztaricskai, L. Somogyi, M. Puskás, S. Makleit: Investigation of the hydrolysis products of desertomycin, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **56**, 53 (1968).
16. A. Bax, A. Aszalos, Z. Dinya, K. Sudo: Structure elucidation of the antibiotic desertomycin through the use of new two-dimensional NMR techniques, *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 8056 (1986).
17. G. Horváth, Gy. Batta, R. Bognár, F. Sztaricskai: Structural studies on the major component of the desertomycin complex, II. Independent chemical and NMR evidence for the structure of desertomycin A, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **125**, 767 (1988).
18. R. Bognár, Gy. Batta, Z. Dinya, G. Horváth, I. Pelyvás, F. Sztaricskai: Structural studies on the major component of the desertomycin complex, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **125**, 845 (1988).
19. Z. Dinya, F. Sztaricskai, G. Horváth: Structure determination of the antibiotic desertomycin B by fast-atom bombardment mass spectrometric techniques, *Rapid Comm. Mass Spectr.* **5**, 534 (1991).
20. Z. Dinya, F. Sztaricskai, E. Horváth, J.B. Schaág, K. Varró: Studies of the components of crude desertomycin complex by means of electrospray and matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometric techniques, *Rapid Comm. Mass Spectr.* **10**, 1439 (1996).
21. L. Szilágyi, J. Samu, I. Harsányi: Structure elucidation of two acetylated derivatives of oligomycin A, *Spectroscopy Lett.* **28**, 699 (1995).
22. Brazsnyikova, M.G., Lomakina, N.N., Sztaricskai, F., Puskás, M., Makleit, S., Bognár, R.: A vankomicin típusú antibiotikumokról, *Kémiai Közlemények* **27**, 143 (1967).
23. Lomakina, N.N., Bognár, R., Brazsnyikova, M.G., Sztaricskai, F., Muravjova, L.I.: On the structure of Ristomycin A, *7th International Symposium on the Chemistry of Natural Products, Abstract.* 624 (Riga) (1970).
24. F. Sztaricskai, R. Bognár: The Chemistry of vancomycin group of antibiotics *Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds*, (Ed. by Cs. Szántay) Akadémiai Kiadó, Budapest, Vol. 10, pp. 90–209 (1984).
25. Bognár R., Sztaricskai F.: Fontosabb antibiotikumok kémiája, *Tankönyvkiadó*, Budapest, 1970.
26. I.F. Pelyvás, C. Monneret, P. Herczegh: *Synthetic Aspects of Aminodeoxy Sugars of Antibiotics*, Springer-Verlag, Heidelberg, 1988, ISBN 3-540-18877-0.
27. F. Sztaricskai, I.F. Pelyvás: *Chemistry of Carbohydrate Components in Glycopeptide Antibiotics*, (Ed. R. Nagarajan) *Drugs and The Pharmaceutical Sciences*, Vol. 63. Marcel Dekker Inc., New York, 105–193 (1994).
28. Bognár, R., Makleit, S., Sztaricskai, F., Lomakina, N.N., Jurina, M.Sz.: Szintéz aminokiszlot gidrolizata aktinoidina, *Antibiotika* **9**, 875 (1964).
29. Sztaricskai, F., Lomakina, N.N., Szpiridonova, I.A., Jurina, M.Sz., Puskás M.: Kalicesztvennoe opregyelenie uglevodov v aktinoidinah A i B, *Antibiotiki* **12**, 126 (1967).
30. F. Sztaricskai, C.M. Harris, T.M. Harris: Structural investigation of the antibiotic actinoidin: Identification of the tris (amino acid), *Tetrahedron Lett.* 2860 (1979).
31. Gy. Batta, F. Sztaricskai, J. Csanádi, I. Komáromi, R. Bognár: <sup>13</sup>C NMR study of Actinoidins: carbohydrate moieties and their glycosidic linkages, *J. Antibiotics* **39**, 910 (1986).
32. Szpiridonova, I.A., Jurina, M.Sz, Lomakina, N.N., Sztaricskai, F., Bognár, R.: Sztoenyie uglevodnoj csasztyi aktinoidinov A i B, *Antibiotiki* **21**, 304 (1976).
33. Sztaricskai F., Batta Gy., Dinya Z., Bognár R., Csanádi J.: Eljárás a vankomicin típusú antibiotikumok diszacharid komponenseinek előállítására. Fenil-β-akobiozid és N,N-dietil-származéka, *Magy. Kém. Folyóirat* **91**, 487 (1985).
34. J. Csanádi, F. Sztaricskai, Gy. Batta, Z. Dinya, R. Bognár: Synthesis of phenyl β-acobioside, a derivative of the disaccharide component of actinoidins, *Carbohydr. Res.* **147**, 211 (1986).
35. I.F. Pelyvás, R.L. Whistler: Synthesis of L-acosamine and 1-thio-L-acosamine derivatives by the stereoselective reduction of O-acetyloximes with borane, *Carbohydr. Res.* **84**, C5 (1980).
36. I.F. Pelyvás, A. Hasegawa, R. L. Whistler: Synthesis of N-trifluoroacetyl-L-acosamine, N-trifluoroacetyl-L-daunosamine and their 1-thio analogues, *Carbohydr. Res.* **146**, 193 (1986).
37. Lomakina, N.N., Zenkova, V.A., Bognár, R., Sztaricskai, F., Sejnker Ju.N., Turcsin, K.F.: Sztruktura aminokiszlot iz antibiotika risztomicina. Aminokiszlota-A, *Antibiotiki* **13**, 675 (1968).
38. Lomakina, N.N., Muravjova, L.L, Mezencev, A.Sz., Jurina, M.Sz., Sztaricskai, F.: Szloznoefirnaja guppirovka v molekulah risztomicinov A i B, *Antibiotiki* **14**, 594 (1969).
39. Bognár R., Sztaricskai F., Brazsnyikova M.G., Lomakina N.N., Zenkova V.A.: Az A-risztomicin-aglikon vizsgálata, *Magy. Kém. Folyóirat* **80**, 503 (1974).
40. T.M. Harris, C.M. Harris, J.R. Fehlner, R. Bognár, F. Sztaricskai: Reinvestigation of the structure of ristomycinic acid, a bis(aminoacid) obtained from ristomycin, *J. Org. Chem.* **44**, 1009 (1979).
41. Lomakina, N.N., Szpiridonova, I.A., Bognár, R., Puskás, M., Sztaricskai, F.: O-vügyelenie i szvojsztvah dezoxiaminoszahara iz risztomicina, *Antibiotiki* **13**, 975 (1968).
42. Szpiridonova, I.A., Lomakina, N.N., Sztaricskai, F., Bognár, R.: Sztruktura risztoszamina-aminoszahara iz antibiotika risztomicina, *Antibiotiki* **19**, 400 (1974).
43. F. Sztaricskai, C.M. Harris, T.M. Harris: Structural investigation of the antibiotic ristomycin A. The amino acid constituents, *J. Antibiotics* **32**, 446 (1979).
44. R. Bognár, F. Sztaricskai, M.E. Munk, J. Tamás: Structure and stereochemistry of ristosamine, *J. Org. Chem.* **39**, 2971 (1974).
45. Bognár R., Sztaricskai F., Munk M.E., Tamás J.: A risztózamin szerkezete és sztereokémiája, *Magy. Kém. Folyóirat* **80**, 385 (1974).
46. F. Sztaricskai, I. Pelyvás, R. Bognár: The synthesis of N-benzoylristosamine, *Tetrahedron Lett.* 1111 (1975).
47. F. Sztaricskai, I. Pelyvás, L. Szilágyi, R. Bognár, J. Tamás, A. Neszmélyi: Synthesis of L-ristosamine and its C-4 epimer, *Carbohydr. Res.* **65**, 193 (1978).
48. Sztaricskai F., Pelyvás I., Szilágyi L., Bognár R., Tamás J., Neszmélyi A.: Az L-ristóztarttin és C-4 epimerjének szintézise, *Magy. Kém. Folyóirat* **84** 320 (1978).
49. I. Pelyvás, F. Sztaricskai, R. Bognár: A convenient new route to methyl N,O-diacetyl-α-L-ristosaminide, *Carbohydr. Res.* **76**, 257 (1979).
50. F. Sztaricskai, I. Pelyvás, R. Bognár, J. Tamás: Synthesis of novel L-ristosamine derivatives, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **112**, 275 (1983).
51. I. Kovács, P. Herczegh, F. Sztaricskai: Tartaldehydes III. Synthesis of N-benzoyl-L-Ristosamine and -L-Acosamine, *Tetrahedron Lett.* **47**, 7837 (1991).

52. I. Pelyvás, F. Sztaricskai, R. Bognár, Gy. Bujtás: A new synthesis of D-ristosamine derivatives, *Carbohydrate Res.* **53**, C17 (1977).
53. I. Pelyvás, F. Sztaricskai, L. Szilágyi, R. Bognár, J. Tamás: Synthesis of D-ristosamine and its derivatives, *Carbohydr. Res.* **68**, 321 (1979).
54. F. Sztaricskai, R. Bognár, M.M. Puskás: Structural investigation of the antibiotic ristomycin A. Chemical structure of the oligosaccharide part of ristomycin A, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **84**, 75 (1975).
55. A. Neszmélyi, F. Sztaricskai, A. Lipták, R. Bognár: Structural investigation of the antibiotic ristomycin A. <sup>13</sup>C-NMR spectral analysis of the interglycosidic linkages of the heterotetrasaccharide side-chain, *J. Antibiotics* **31**, 974 (1978).
56. F. Sztaricskai, A. Lipták, I.F. Pelyvás, R. Bognár: Structural investigation of the Antibiotic Ristomycin A. Synthesis of Ristobiose and Ristotriose, *J. Antibiotics* **29**, 626 (1976).
57. D. Medakovic, Gy. Batta, I.F. Pelyvás, F. Sztaricskai: Synthesis of ristriose *J. Carbohydr. Chem.* **9**, 631 (1990).
58. F. Sztaricskai, Gy. Batta, J. Harangi, D. Medaković: A risztotetróz szerkezetigazolása szintézissel. n-Propil- $\alpha$ -risztotetrozid előállítása, *Magy. Kém. Folyóirat* **95**, 382 (1989).
59. D. Medakovic, Gy. Batta, F. Sztaricskai, J. Harangi: Proof of the structure of ristotetraose: synthesis of propyl- $\alpha$ -ristotetraoside, *Carbohydr. Res.* **195**, 15 (1990).
60. F. Sztaricskai, A. Neszmélyi, R. Bognár: Structural investigation of the antibiotic ristomycin A. The <sup>13</sup>C-NMR evidence on the carbohydrate moieties and their linkages to the aglycone, *Tetrahedron Lett.* **21**, 2983 (1980).
61. F. Sztaricskai, C.M. Harris, A. Neszmélyi, T.M. Harris: Structural studies of ristocetin A (ristomycin A). Carbohydrate-aglycone linkages, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7093 (1980).
62. Boda Z., Sztaricskai F., Rák K.: Ristomycin új thrombocita aggregáló anyag. A ristocetin és ristomycin összehasonlító vizsgálata, *Orvosi Hetilap* **119**, 259 (1978).
63. Rák, K., Boda, Z., Sztaricskai, F.: Szposzobnosztyi antibiotikov gruppü vankomicina inducirovaty ili ingibirovaty agglutinaciju trombocitov, *Antibiotiki* **25**, 595 (1980).
64. Boda Z., Sztaricskai F., Rák K.: A ristomycin és a ristocetin thrombocita-agglutinációt keltő hatásának összehasonlító vizsgálata, *Kísérletes Orvostudomány* **31**, 648 (1979).
65. Boda Z., Sztaricskai F., Rák K.: Az actinoidin a vancomycin és a ristomycin származékok thrombocita-agglutinációt keltő és gátló hatásának vizsgálata, *Kísérletes Orvostudomány* **31**, 653 (1979).
66. Z. Boda, N.O. Solum, F. Sztaricskai, K. Rák: Study of platelet agglutination induced by the antibiotics of the vancomycin group: ristocetin, ristomycin, actinoidin and vancomycin, *Thrombos. Haemostas.* **42**, 1164 (1979).
67. Z. Boda, N.O. Solum, F. Sztaricskai, K. Rák: Actinoidin: a new inhibitor of ristocetin- and ristomycin-induced platelet agglutination, *Thrombosis Res.* **17**, 603 (1980).
68. Sztaricskai F., Bognár R., Boda Z., Rák K., Zajka G., Daróczy I.: Eljárás nagytisztaságú A-ristomycin és/vagy risztomycin származék előállítására és ezt tartalmazó reagens thrombocita aggregációs vizsgálatokhoz, *186 121. sz. Magyar Szabadalom* (1984. június 28.)
69. I. Komáromi, Á. Somogyi, Z. Dinya, R. Bognár, F. Sztaricskai: The role of the carboxylate binding pocket of the vancomycin group of antibiotics in the antibacterial effect, *J. Molecular Struct. (Theochem.)* **21**, 351 (1989).
70. Gy. Batta, K.E. Kövér, Z. Székely, F. Sztaricskai: Glycopeptide binding site spied through transferred heteronuclear NOE: [1-<sup>13</sup>C] Ac-D-Ala-D-Ala Bonded to vancomycin and ristocetin A, *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 2757 (1992).
71. Gy. Batta, F. Sztaricskai, K.E. Kövér, Ch. Rüdél, T.F. Berdnikova: An NMR study of eremomycin and its derivatives. Full <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C assignment, motional behaviour, dimerization and complexation with Ac-D-ALA-D-ALA, *J. Antibiotics* **44**, 1208 (1991).
72. X. Dong, F. Tillequin, C. Monneret, G. Horváth, F. Sztaricskai: Synthesis of a phenyl  $\beta$ -avobioside derivative of the disaccharide component of avoparcins, *Carbohydr. Res.* **232**, 107 (1992).
73. M. Homayák, I.F. Pelyvás, F.J. Sztaricskai: Definitive synthesis of methyl  $\alpha$ -kedarosaminide, a sugar component of the antitumor antibiotic kedarcidin, *Tetrahedron Lett.* **34**, 4087 (1993).
74. L. Szilágyi: Assignments of the <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR spectra of tobramycin at low and high pH, *Carbohydr. Res.* **170**, 1 (1987).
75. L. Szilágyi, Z. Pusztahelyi: Apramycin: Complete <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR assignments and study of the solution conformation by ROESY measurements, *Magn. Reson. Chem.* **30**, 107 (1992).
76. L. Szilágyi, Z. Pusztahelyi, S. Jakab, I. Kovács: Microscopic protonation constants in tobramycin. An NMR and pH study with the aid of partially N-acetylated derivatives *Carbohydr. Res.* **247**, 99 (1993).
77. Sztaricskai F., Bognár R.: Kutatási irányzatok az aminoglikozid antibiotikumok kémiaiájában, *A Kémia Újabb Eredményei* (Szerk.: Csákvári B.) **62**, 167 (1985/86).
78. a) F. Sztaricskai, M. Menyhárt, R. Bognár, A. Neszmélyi: 7-O-(3-Azido-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ - and - $\beta$ -L-ribo-hexopyranosyl)carminomycinone: novel analogues of anthracycline antibiotics, *Carbohydr. Res.* **100**, C14 (1982);  
b) F. Sztaricskai, M. Menyhárt, J. Borda, R. Bognár: Novel thio-glycoside and azido-analogues of anthracycline antibiotics, *Studia Biophysica* **104**, 103 (1984).
79. a) M. Menyhárt, K. Kövér, F. Sztaricskai: New heterocyclic analogues of anthracycline antibiotics, *J. Carbohydr. Chem.* **9**, 253 (1990); b) Cs. Pető, Gy. Batta, Z. Györgydeák, F. Sztaricskai: Glycoside synthesis with anomeric 1-N-glycobiosyl-1,2,3-triazoles, *J. Carbohydr. Chem.* **15**, 465 (1996).
80. a) F. Sztaricskai, M. Hornyák, I. Komáromi, Gy. Batta, I.F. Pelyvás: Synthesis of non-reducing disaccharides. New analogues of trehalosamine constructed from acosamine and ristosamine, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **3**, 235 (1993); b) Gy. Batta, K.E. Kövér, J. Gervay, M. Hornyák, G.M. Roberts: Temperature dependence of molecular conformation, dynamics and chemical shift anisotropy of  $\alpha$ , $\alpha$ -trehalose in D<sub>2</sub>O by NMR relaxation, *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 1336 (1997).
81. a) Sztaricskai F., Gergely L., Facht J., Szegedi Gy., Jancsó S., Csernus L., Marossy K.: Eljárás új timin származékok és azokat tartalmazó gyógyszer-készítmények előállítására, *205 089. sz. Magyar Szabadalom* (Biogal, 1989. 10.); b) F. Sztaricskai, Z. Dinya, Gy. Batta, L. Gergely, B. Szabó: Synthesis and anti-HIV activity of a new hexopyranoside analogue of AZT, *Nucleos. & Nucleot.* **11**, 11 (1992).
82. V.V. Tolstikov, N.V. Holpne Kozlova, T.D. Oreshkina, T.V. Osipova, M.N. Preobrazhenskaya, F. Sztaricskai, J. Balzarini, E. DeClercq: Amides of antibiotic streptonigrin and amino dicarboxylic acids or aminosugars. Synthesis and biological evaluation, *J. Antibiotics* **45**, 1020 (1992).

83. I. Pelyvás, F. Sztaricskai, R. Bognár: A novel approach to aminocyclitol analogues from azidotriideoxy-hex-5-enopyranosides, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 104 (1984).
84. Pelyvás I., Sztaricskai F., Bognár R., Neszmélyi A.: Azido-dezoxi-hex-5-enopiranozidok átalakítása karbociklusos vegyületekké, *Magy. Kém. Folyóirat* **91**, 522 (1985).
85. M.M. Puskás, I.F. Pelyvás, R. Bognár: Carbocyclic ring closure of an aminodeoxy-hex-5-enopyranoside, *J. Carbohydr. Chem.* **4**, 323 (1985).
86. I.F. Pelyvás, M. Mádi-Puskás, Z.G. Tóth, Zs. Varga, Gy. Batta, F. Sztaricskai: Novel aminocyclitol antibiotics derived from natural carbohydrates, *Carbohydr. Res.* **272**, C5 (1995).
87. I.F. Pelyvás, M. Mádi-Puskás, Z.G. Tóth, Zs. Varga, M. Hornyák, Gy. Batta, F. Sztaricskai: Synthesis of new pseudodisaccharide aminoglycoside antibiotics from carbohydrates, *J. Antibiotics* **48**, 683 (1995).
88. László P., M. Puskás M., Tóth Z.G., Varga Zs., Hornyák M., Batta Gy., Pelyvás F.I., Sztaricskai F.: Antibiotikumok szintézise szénhidrátokból, *Magy. Kém. Folyóirat* **103**, 147 (1997).
89. P. László, I. Pelyvás, F. Sztaricskai, L. Szilágyi, Á. Somogyi: Novel aspects of the Ferrier carbocyclic ring-transformation reaction, *Carbohydr. Res.* **175**, 227 (1988).
90. Z.G. Tóth, I.F. Pelyvás, Cs. Szegedi., P. Benke, E. Magyar, T. Miklovicz, Gy. Batta, F. Sztaricskai: Synthesis of new anhydro and branched-chain cyclitols, *Carbohydrate Res.* **300**, 183 (1997).
91. G. Szabó, M. Schablik, Á. Kiss, Cs. Koncz, R. Bognár, I. Pelyvás, F. Sztaricskai: A new cycitol derivative influence inositol metabolism in *Neurospora crassa* *FEMS Microbiology Letters* **82**, 15 (1991).
92. F. Sztaricskai, Z. Dinya, M.M. Puskás, Gy. Batta, R. Masuma, S. Omura: Semisynthetic modification of antibiotic lincomycin, *J. Antibiotics* **49**, 941 (1996).
93. Sztaricskai F., Dinya Z., Batta Gy., M. Rokuro, S. Omura: A linkomicin antibiotikum kémiai módosítása, *Magy. Kém. Folyóirat* **103**, 866–873 (1997).
94. F. Sztaricskai, Z. Dinya, Gy. Batta, A. Mocsári, M. Hollósi, Zs. Majer, R. Masuma, S. Omura: Chemical synthesis and structural study of lincomycin sulfoxides and a Sulfone, *J. Antibiotics* **50**, 866 (1997).
95. Á. Kovács-Kulyassa, P. Herczegh, F.J. Sztaricskai: First synthesis of conagenin diastereo-isomers, *Tetrahedron Lett.* **37**, 2499 (1996).
96. Á. Kovács-Kulyassa, P. Herczegh, F. Sztaricskai: Synthesis of conagenin analogs modified at 3'-carbon atom, *Tetrahedron* **53**, 13883 (1997).
97. Kovács I., Herczegh P., Zsély M., Batta Gy., László A., Sztaricskai F.: Tartaldehyd merkaptálok: Új szintetikus építőkövek. *Magy. Kém. Folyóirat* **98**, 115 (1992).
98. P. Herczegh, I. Kovács, F.J. Sztaricskai: Tartraldehides II. Synthesis of D- and L-diginose and D- and L-sarmentose, *Tetrahedron Lett.* **47**, 1541 (1991).
99. P. Herczegh, I. Kovács, A. László, Z. Dinya, F. Sztaricskai: Tartraldehides, 4. Synthesis of D- and L-rhodinose, *Liebigs Ann. Chem.* 599 (1991).
100. P. Herczegh, M. Zsély, I. Kovács, Gy. Batta, F. Sztaricskai: Tartaldehydes I. Synthesis of N-acetyl-D- and L-daunosamine and their xylo isomers, *Tetrahedron Lett.* **31**, 1195 (1990).
101. A.L. Tőkés, R. Bognár: Synthesis of chloroflavonin, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **107**, 365 (1981).
102. A.L. Tőkés, R. Bognár, E.K. Cserenyák: Synthesis of methylchloroflavonin, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **99**, 337 (1979).
103. T. Patonay, Gy. Litkei, R. Bognár, J. Erdei, C. Miszti: Synthesis, antibacterial and antifungal activity of 4-hydroxycoumarin derivatives, analogues of novobiocin, *Pharmazie* **39**, 86 (1984).
104. P. Herczegh, I. Kovács, L. Szilágyi, M. Zsély, F. Sztaricskai, A. Berecibar, A. Olesker, G. Lukács: Cycloaddition reaction of carbohydrate derivatives. Part III. A new route to swainsonine analogues, *Tetrahedron Lett.* **33**, 3133 (1992).
105. P. Herczegh, I. Kovács, L. Szilágyi, F. Sztaricskai, A. Berecibar, C. Riche, A. Chiaroni, A. Olesker, G. Lukács: Cycloaddition reaction of carbohydrate derivatives. Part V. A hetero Diels–Alder approach to swainsonine analogs, *Tetrahedron* **50**, 13671 (1994).
106. P. Herczegh, I. Kovács, Gy. Erdősi, T. Varga, A. Agócs, L. Szilágyi, F. Sztaricskai, A. Berecibar, G. Lukács, A. Olesker: Stereoselective cycloaddition reactions of carbohydrate derivatives, *Pure Appl. Chem.* **69**, 519 (1997).
107. P. Herczegh, I. Kovács, L. Szilágyi, F. Sztaricskai, A. Berecibar, C. Riche, A. Chiaroni, A. Olesker, G. Lukács: Cycloaddition reaction of carbohydrate derivatives. Part VI. Quinolizidine analogs of castanospermine, *Tetrahedron* **51**, 2969 (1995).
108. P. Herczegh, I. Kovács, L. Szilágyi, T. Varga, Z. Dinya, F. Sztaricskai: Cycloaddition reactions of carbohydrate derivatives. Part IV. Synthesis of a tetrahydroindolizidine through a cyclic nitrone prepared from D-xylose, *Tetrahedron Lett.* **34**, 1211 (1993).
109. P. Herczegh, I. Kovács, F. Sztaricskai: Chemistry of Biologically Important Hydroxylated Indolizidines: Synthesis of swainsonine, castanospermine and slaframine In: *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products*. Vol. 2. (Ed.: Gabor Lukács) Springer Verlag, Berlin, pp. 751–828 (1993).
110. L.A. Zozsim, F. Sztaricskai, R. Bognár: Semisynthetic penicillins with substituted neopentyl side-chains, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **78**, 431 (1973).
111. Zozsim, L.A., Sztaricskai, F., Bognár, R.: Poluszinteticeszkie penicillinü sz zamesennoj neopentilovoj bokovoj cepju, *Antibiotika* **19**, 749 (1974).
112. F. Sztaricskai, I. Miskolczi, E.R. Farkas, R. Bognár: Application of 8-hydroxyquinoline in the synthesis of semisynthetic beta-lactam antibiotics and their esters, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **94**, 169 (1977).
113. P. LeNgoc, I. Miskolczi, F. Sztaricskai, R. Bognár: Synthesis of 7-[heteroaryl-thio/acetamido]-3-deacetoxycephalosporanic acid derivatives II, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **103**, 415 (1980).
114. I. Miskolczi, F. Sztaricskai, P. Herczegh, R. Bognár, I. Koczka: Cephalosporins containing carbohydrates, *J. Antibiotics* **38**, 1273 (1985).
115. Sztaricskai F., Herczegh P., Bognár R., Miskolczi I., Koczka I.: Tioglikozil kefalosporinok szintézise, *Magy. Kém. Folyóirat* **92**, 454 (1986).
116. F.J. Sztaricskai, P. Herczegh, I. Koczka: Synthesis of new cephalosporins carrying isoxazolyl side-chain, I. 3,5-Dimethylisoxazol-4-yl-acetamido derivatives, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **129**, 87 (1992).
117. Farkas E.R., Gunda T., Jászberényi J.Cs., Bognár R.: Penicillin-sulfoxidok és észterek előállítására, *Magyar Kém. Foly.* **84**, 257 (1978).
118. Gunda T., Farkas E.R., Jászberényi J.Cs.: Penicillinek gyűrűbővítése cefalosporinokká, *Magyar Kémiai Folyóirat* **84**, 208 (1978).
119. Sztaricskai F., Miskolczi I., Bognár R., R. Farkas E.: Eljárás cef-3-em-4-karbonsav származékok előállítására, *177.577 sz. Magyar Szabadalom* (1981. 08. 28.)

120. Gunda, T., Jászberényi, J.Cs., Farkas, E.R., Bognár, R.: Simple preparation of 7-amino-3-desacetoxi-cephalosporanic acid from acetoxymethyl benzylpenicillanate, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **112**, 414 (1983).
121. F. Sztaricskai, I. Miskolczi, R. Bognár: Synthesis of 7-(heteroaryl-thio)acet-amido-3-dezacetoxi-cephalosporanic acid derivatives I, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **100**, 365 (1979).
122. I. Miskolczi, F. Sztaricskai, R. Bognár: New selective synthesis of 3-bromo-methyl-3-cephem esters, *Org. Prep. Proc. Int.* **13**, 315 (1981).
123. Bognár R., Farkas E.R., Gunda E.T., Jászberényi J.Cs., Sztaricskai F., Petrikovics I.: Eljárás 7-acilamido-cef-3-em-4-karbonsavészterek előállítására, *178.200. sz. Magyar Szabadalom* (1981. 12. 2.)
124. I. Miskolczi, F. Sztaricskai, R. Bognár: Transformation of a bromomethyl-cephem into 3-acetoxymethyl-cephem derivatives, *Org. Prep. Proc. Int.* **14**, 223 (1982).
125. E.R. Farkas, E.T. Gunda, J.Cs. Jászberényi: Cycloaddition reactions of cephalosporin compounds I., *Tetrahedron Lett.* 5127 (1973).
126. E.T. Gunda, J.Cs. Jászberényi, E.R. Farkas: Cycloaddition reactions of cephalosporin compounds II., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **83**, 205 (1974).
127. J.Cs. Jászberényi, E.R. Farkas, E.T. Gunda, J. Tamás, M. Mák, S. Hosztafi, L. Szilágyi, R. Bognár: Cycloaddition reactions of cephalosporin compounds III., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **98**, 103 (1978).
128. T.E. Gunda, H. Hákli, J.Cs. Jászberényi: A  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  NMR Study of 1-pyrazolino-[4.3-c]cephalosporins and their oxidized derivatives, *Acta Chem. Scand.* **37B**, 31 (1983).
129. K. Simon, Gy. Argay, J.Cs. Jászberényi, T.E. Gunda, R. Bognár: X-Ray structure study of a pyrazolino-cephem (VPNB)  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ , *Journal of Molecular Structure* **99**, 9 (1983).
130. J.Cs. Jászberényi, I. Petrikovits, T.E. Gunda, S. Hosztafi: The Mannich reaction of cephalosporin sulfoxides and sulfones, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **110**, 81 (1982).
131. T.E. Gunda: An improved preparation of 2-methylene- and 2,3-dimethylene-cephalosporins, *Liebigs Ann. Chem.* 311 (1990).
132. Gunda T.: Cefalosporin-szulfoxidok és szulfonok Mannich reakciója imonium sókkal. Kísérletek 2,2-dimetilén cefalosporinok előállítására. *Magy. Kém. Folyóirat* **98**, 256 (1992).
133. T.E. Gunda: Mannich reactions of cephalosporin sulphoxides and sulphones with immonium salts. An improved synthesis of 2-methylene-cephalosporins, *Synth. Commun.* **22**, 2979 (1992).
134. K. Erdődiné-Kövé, J.Cs. Jászberényi: Conformation changes induced in 2-spiro-substituted cephalosporin sulphoxides by the configuration of the spiro bond: a combined  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR study, *Org. Magn. Res.* **22**, 552 (1984).
135. J.Cs. Jászberényi, J. Pitlik, Gy. Batta, K.E. Kövér, K. Kollár: Cycloaddition reactions of cephalosporin compounds IX.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Stereochemical Study of the 1,3-Dipolar Cycloadditions of Diazoalkanes to 2-Methylenecephem Derivatives. *Magn. Reson. Chem.* **26**, 658 (1988).
136. J.Cs. Jászberényi, J. Pitlik, K. Kollár, I. Petrikovics, K. Erdődi-Kövé, Gy. Batta: Synthesis and 1,2-dipolar cycloadditions of 2-methylenecephalosporins *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **126**, 81 (1989).
137. J. Pitlik, J.Cs. Jászberényi: Cycloaddition reactions of cephalosporin compounds X. Synthesis and stereochemistry of benzhydryl 7 $\beta$ -(2-thienyl)acetamido-2-spiro-cyclo-

- propyl-(2,2'-diphenyl)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate 1S( $\beta$ )-oxide, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **126**, 847 (1989).
138. J. Pitlik, J.Cs. Jászberényi: Cycloaddition reactions of cephalosporin compounds XI. 1,2-Dipolar cycloaddition reaction of an exo-2-methylenecephem with diphenyl-diazomethane, *J. Heterocyclic Chem.* **26**, 461 (1989).
139. J. Pitlik, J.Cs. Jászberényi, I. Komáromi: Substituent effects in the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of 2-methylenecephalosporins with diazoalkanes *Liebigs Ann. Chem.* 699 (1991).
140. Pitlik J., Jászberényi Cs., Batta Gy., Sztaricskai F., E. Kövér K.: 2-Metilén-cefalosporinok szintézise és 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciói diazo-alkánokkal, *Magy. Kém. Folyóirat* **97**, 796 (1991).
141. J. Pitlik, I. Miskolczi, K. Kövér, Cs.J. Jászberényi, F. Sztaricskai: Cycloadditions reactions of vinylcephalosporins with diazoalkanes, *Tetrahedron Lett.* **30**, 2005 (1989).
142. J. Pitlik, T.E. Gunda, I. Miskolczi: 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of vinylcephalosporins with diazoalkanes, *J. Het. Chem.* **27**, 1281 (1990).
143. Pitlik J., Batta Gy., Sztaricskai F., Kövér E.K.: 3-Vinil-cefalosporinok szintézise és 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciói diazo-alkánokkal, *Magy. Kém. Folyóirat* **97**, 493 (1991).
144. J. Pitlik, Gy. Batta, F. Sztaricskai: Studies on the synthesis of 3-vinyl-cephalosporins. *Liebigs Ann. Chem.* 895 (1992).
145. J. Pitlik: Asymmetric Synthesis of 3-(Isoxazolin-5-yl) cephalosporins *Synth. Commun.* **24**, 243 (1994).
146. T.E. Gunda: An improved preparation of 2-methylene- and 2,3-dimethylene-cephalosporins, *Liebigs Ann. Chem.* 311 (1990).
147. Gunda T.: Cefalosporin-szulfoxidok és szulfonok Mannich reakciója imonium sókkal. Kísérletek 2,2-dimetilén cefalosporinok előállítására. *Magy. Kém. Folyóirat* **98**, 256 (1992).
148. T.E. Gunda, K.E. Kövér: Diels-Alder Reactions of 2,3-Dimethylenecephalosporins *Liebigs Ann. Chem.* 1349 (1991).
149. J. Pitlik, T.E. Gunda, Gy. Batta, J. Jekő: Stereoselective formation of tricyclic cephalosporins in reactions of cephems with phosphorus ylides and ketoaldehydes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **3**, 2451 (1993).
150. J. Pitlik, T.E. Gunda, Gy. Batta, J. Jekő: Synthesis and Transformations of 3-vinyl-cephalosporins. Part 6. Reactions of cephalosporin phosphoranes with bifunctional carbonyl compounds, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 3043 (1994).
151. Pitlik J., Gunda T., Batta Gy., Jekő J.: Újabb eredmények a 3-vinil-cefalosporinok kémiájában, *Magy. Kém. Folyóirat* **101**, 321 (1995).
152. Gunda T.: Modern molekulamechanikai és grafikai módszerek felhasználása béta-laktám antibiotikum származékok cikloaddíciós reakcióinak vizsgálatában, *Acta Biologica Debrecina Suppl.* 296 (1992).
153. Gunda T., Pitlik J.: Molekulamechanikai módszerek szerveskémiai alkalmazása I. Kefalosporinok cikloaddíciós reakcióinak vizsgálata, *Magy. Kém. Folyóirat* **98**, 482 (1992).
154. T.E. Gunda, M. Punyiczki:  $\beta$ -Lactamase inhibition by 6 $\beta$ -thiocyanato penicillanic acids *J. Antibiotics* **35**, 367 (1982).
155. K. Simon, J.Cs. Jászberényi, L. Párkányi: Crystal and molecular structure of methyl 6-bromo-6-iodo-penicillanate-1-oxid, *J. Mol. Struct.* **127**, 369 (1985).

156. F. Hernádi, J.Cs. Jászberényi, I. Petrikovics: Complex biological analytical methods for study of beta-lactamase inhibitors, *Am. Biotechnol. Lab.* **3**, 10 (1985).
157. I. Petrikovics, J.Cs. Jászberényi, F. Hernádi, F. Sztaricskai, R. Bognár, Gy. Batta, L. Benesch: Synthesis and bioactivity of  $\beta$ -lactamase inhibitory iodopenicillanic acid derivatives. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **128**, 41 (1991).
158. J. Pitlik, F. Sztaricskai: A new and convenient reduction of cephalosporin sulphoxides. *Synth. Commun.* **21**, 1769 (1991).
159. T.E. Gunda, L. Tamás, Sz. Sályi, Cs. Nemes, F. Sztaricskai: A very mild and quantitative oxidation of cephalosporins with dimethyldioxirane, *Tetrahedron Lett.* **36**, 7111 (1995).
160. Sz. Sályi, L. Tamás, T.E. Gunda, F. Sztaricskai: An improved stereospecific preparation of 7- $\alpha$ -alkoxycephalosporins, *Synth. Commun.* **26**, 445 (1996).
161. T.E. Gunda, G.N. Szőke: Regiospecific bromination of cephalosporin sulfones at C-2 with cyanogen bromide, *Synth. Commun.* **27**, 3395 (1997).
162. E.T. Gunda, J.Cs. Jászberényi, R. Bognár: Base-induced transformations of azetidin-2-4-disulphides, *Tetrahedron Lett.* 2911 (1976).
163. Gunda T., Jászberényi J.Cs., Farkas E.R., Bognár R.: Azetidin-2-on származékok átalakításainak vizsgálata, *MagyarKém. Foly.* **85**, 284 (1979).
164. T.E. Gunda, I. Lakatos, E.R. Farkas, J.Cs. Jászberényi, J. Tamás, M. Mák: On the preparation of 4-mercapto-azetidinones, *Tetrahedron Lett.* 2929 (1979).
165. E.T. Gunda, S. Vieth, E.K. Kövér, F. Sztaricskai: Enantiospecific synthesis and absolute configuration of  $\beta$ -lactam intermediates from 2-amino-1-phenyl-1,3-propanediols, *Tetrahedron Lett.* **31**, 6707 (1990).
166. T.E. Gunda, F. Sztaricskai: Asymmetric synthesis of *cis* 3-phthalimido-4-styryl-2-azetidinones. Application of new chiral N-protecting group in monobactam chemistry, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **3**, 2379 (1993).
167. T.E. Gunda, F. Sztaricskai: 2-Amino-1-phenyl-propan-1,3-diol as chiral auxiliary. Application in the synthesis of *cis* 3-phthalimido-4-styryl-2-azetidinones, *Tetrahedron* **53**, 7985 (1997).
168. J.Cs. Jászberényi, E.T. Gunda: Functional modifications and nuclear analogues of  $\beta$ -lactam antibiotics, Part I. in: *Progress in Medicinal Chemistry*, Vol. 12, pp. 395–477, (G.P. Ellis and G.B. West, eds.). Elsevier – North Holland Publ. Co., Amsterdam, 1975.
169. E.T. Gunda, J.Cs. Jászberényi: Functional modifications and nuclear analogues of  $\beta$ -lactam antibiotics, Part II. in: *Progress in Medicinal Chemistry*, Vol. 14, pp. 181–248. (G.P. Ellis and G.B. West, eds.). Elsevier – North Holland Publ. Co., Amsterdam, 1977.
170. Sztaricskai, F.: Béta-laktám antibiotikumok. Gyógyszerkémia II. (Szerk.: Tőke L., Szeghy L.), *Tankönyvkiadó*, Budapest, 986 (1992), ISBN 963 184355 6.
171. Jászberényi Cs., R. Farkas E., Gunda T., Bognár R.: Új irányzatok a  $\beta$ -laktám antibiotikumok kémijában. In: *Antibiotikumkutatás napjainkban* (Sztaricskai F. és Hernádi F., szerk.), pp. 57–71, Debreceni Akadémiai Bizottság Kiadványa, Debrecen, 1979.