



**Biológiailag aktív morfinánok és aporfinok szintézise Suzuki
keresztkapcsolással**

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Sipos Attila

(Témavezető: Dr. Berényi Sándor)

**Synthesis of Pharmacologically Active Morphinans and
Aporphines with Suzuki reaction**

theses of doctoral (Ph.D.) dissertation

Attila Sipos

(Supervisor: Dr. Sándor Berényi)

Debreceni Egyetem, Természettudományi Kar
Debrecen, 2008.

1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

Az utóbbi három évtized során a palládium-katalizált keresztkapcsolások a C-C kötés kiépítés területén kiemelkedő fontosságú eszközökké váltak. Ez a népszerűség részben a más jelenlévő funkciós csoportok tekintetében tapasztalható nagymértékű toleranciának köszönhető, mely igen komplex szerkezetű molekulák kiépítésében is lehetővé teszi alkalmazásukat. A palládium-katalizált kapcsolási reakciók közül is kiemelkedik a Suzuki-Miyaura reakció, ami alkalmazásának gyakoriságát és változatosságát illeti. Ez elsősorban a kiindulási borsavak könnyű hozzáférhetőségének, stabilitásának és kevésbé toxikus tulajdonságának tudható be.

Az alkaloidkémia területén jól elkülöníthető a Suzuki reakció szerepe: totálszintézisekben, az adott váz kiépítésében való alkalmazásánál, valamint a meglévő váz funkcionálisálásában történő felhasználása, különös tekintettel új farmakofőr csoportok bevitelére hatástanilag meghatározó pozíciókba.

A morfinán- és apomorfinkémiában is alkalmazták néhány esetben a Pd-katalizált keresztkapcsolást, de az minden esetben aril-aril típusú C-C kötés kiépítés volt és kizárólag triflátok valamint bróm-származékok felhasználásával történt.

Célul tűztük ki a Suzuki-Miyaura reakció teljesítőképességének (ún. csökkent reakciókészségű és térbelileg gátolt Suzuki partnerek, klór származékok, szulfonsavészterek) vizsgálatát. Kutatócsoportunk meglévő farmakológiai együttműködéseit kibővítvé tervbe vettük az előállított morfinánok és aporfinok legfontosabb képviselőinek hatástani vizsgálatát.

2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

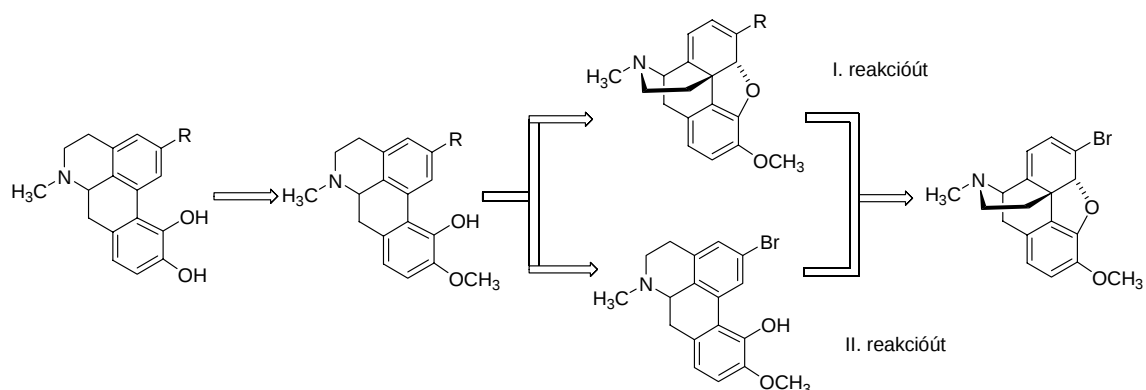
A szintetikus munkám során a modern preparatív szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit alkalmaztam, kiegészítve a mikrohullámú aktiválás extenzív alkalmazásával. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyrétegekromatográfiát, a termékek izolálására oszlop- és preparatív vastagrétegekromatográfiát használtam.

Az előállított vegyületek jellemzésére, azonosítására és szerkezetének igazolására olvadáspont- és fajlagos forgatóképesség meghatározást, egy- és kétdimenziós NMR spektroszkópiát, tömegspektrometriát, elemanalízist és/vagy nagyfelbontású tömegspektrometriai technikát alkalmaztunk.

3. Az értekezés új tudományos eredményei

3.1. Új szintézisút 2-alkil- és 2-arilapomorfinok előállítására

Két alternatív szintézisutat dolgoztunk ki a címben jelzett vegyületek előállítására Suzuki-Miyaura kapcsolási reakció felhasználásával, egyik esetben a vinil-halogenid típusú morfináندیéneken (I. reakcióút), másik esetben az aril-halogenid típusú apokodeíneken (II. reakcióút) végezve el azt az 1. ábrán feltüntetett retroszintetikus analízis alapján.

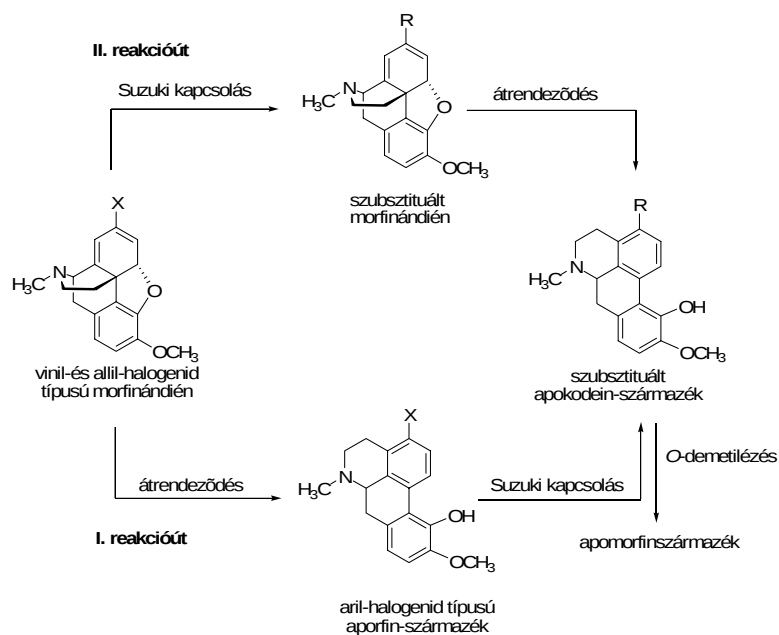


1. ábra: Retroszintetikus analízis 2-alkil- és 2-arilapomorfinok előállítására

Többlépéses optimalizálás után, tapasztalataim szerint mindkét út jó hozammal eredményezte a célvegyületeket (meghaladva az irodalomból ismert adatokat).

3.2. 3-Alkil- és 3-arilapomorfinok szintézise

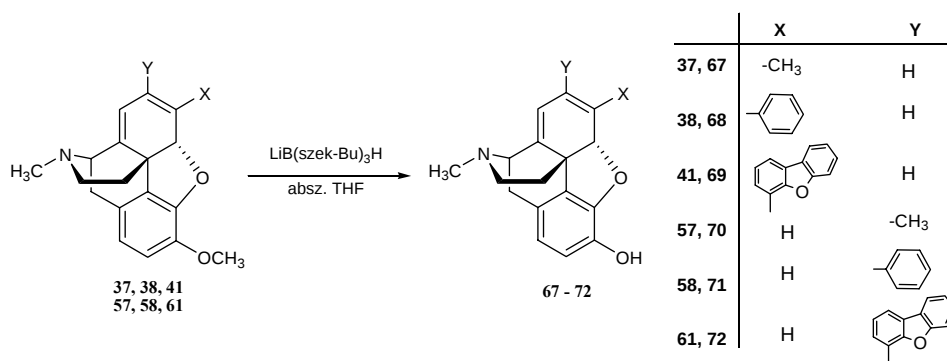
Az előző pontban vázolt stratégiát kiterjesztettük 3-alkil- és 3-arilapomorfinok előállítására (2. ábra). Mindkét szintézisút alkalmazásával jó hozammal sikerült előállítani ezeket az új vegyületsorokat. A 2-szubsztituált analógok előállításához képest a vinil- és allil-halogenid típusú morfináندیéneken esetén a fő eltérést a klór származék fokozott reaktivitása jelentette a keresztkapcsolási lépésben.



2. ábra: Kettős szintézisút 3-alkil- és 3-arilapomorfinok előállítására

3.3. Alkil- és arilmorfinándiének továbbalakítási lehetőségei

Elvégeztük a Suzuki reakciókban morfinándiénekből közvetlenül előállított **37**, **38**, **41** és **57**, **58**, **61*** alkil- és aril-származékok *O*-demetilizését (3. ábra) farmakológiailag ígéretesebb oripavinok **62-72** előállítására. L-Selectride-re alapozott módszerünk az irodalomból ismert eljárás általunk módosított változata.



3. ábra: Alkil- és arilmorfinándiének *O*-demetilizése

* A vegyületek számozása azonos az értekezésben alkalmazott számozással

3.4. Alkil- és arilapomorfinok *in vitro* és *in vivo* dopaminerg tulajdonságai

Az *in vitro* és *in vivo* farmakológiai vizsgálatokat a Richter Gedeon Gyógyszergyár Molekuláris Farmakológiai Kutatólaboratóriumában végezték. A kapott adatokat a gyógyszergyár munkatársaival közösen értelmeztük és állapítottuk meg az ezekből következő szerkezet-hatás összefüggéseket.

A 2-fenil- (**48**) és 2-(4-hidroxifenil)-apomorfin (**49**) D₂ és D₃ receptor-altípusokhoz való kötődése jelentősen felülmúlta az apomorfin (**31**) azonos módon nyert eredményeit, az irodalmi előzményekben leírtaknak megfelelően. A D₃/D₂ kötődési szelektivitás értékek **48** és **49** vegyületek hasonló nagyságrendűek, mint a referencia vegyület **31** esetén. Az újonnan előállított vegyületek közül a 2-metil-származék (**47**) mutatott figyelemreméltó *in vitro* és *in vivo* eredményeket.

A tesztelt 3-arilapomorfinok **63**, **65**, **66** *in vitro* receptor-kötődési eredményeit tekintve megállapítható, hogy a D₃ altípus esetén minden esetben elmarad a 3-szubsztituált származékok aktivitása a megfelelő 2-szubsztituált származékától.

3.5. Alkil- és ariloripavinok *in vitro* opioid receptor kötődési tulajdonságai

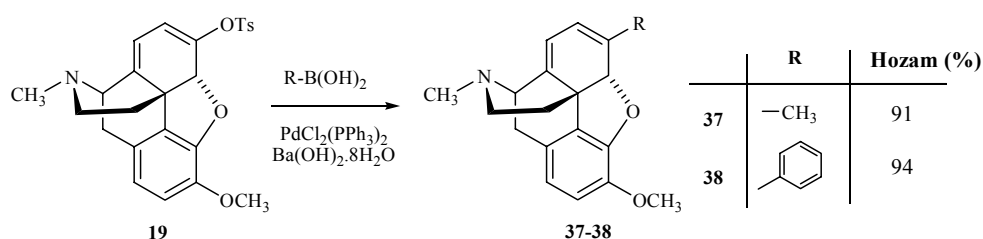
A 3.3. pontban említett szubsztituált oripavinok a farmakológiai vizsgálatát az Innsbrucki Egyetem Gyógyszerészeti Kémiai Intézetében működő opioid kutatócsoport tagjaként magam mérhettem, a kapott eredményeket a csoport vezető kutatóinak útmutatása szerint értékeltem.

A vizsgált vegyületek **67-72** két kivételtől eltekintve közepes és gyenge affinitást mutatnak az opioid receptor altípusokhoz és nincs közöttük számottevő szelektivitás összevetve a referencia vegyületek értékeivel. A 6-szubsztituált diének között a fenil-származék **68** mutatott kiemelésre méltó affinitást a μ - és κ -altípusokhoz, mely arra enged következtetni ezeknél a receptoroknál, hogy 6-os pozíciójú helyettesítés esetében a fenil-csoport mérete és lipofilitása jelentősen kedvezőbb a metil- és 4-dibenzofuranil-egységeknél. Általánosan igaz, hogy a 7-es pozícióban szubsztituált morfinándiének affinitásai elmaradnak a 6-szubsztituált megfelelőik adataitól. Az egyetlen számottevő affinitás értéket a 4-dibenzofuranil-szubsztituált származék **72** mutatja a μ -receptorhoz.

3.6. Suzuki-reakció kiterjesztése nem hagyományos morfinán partnerekre

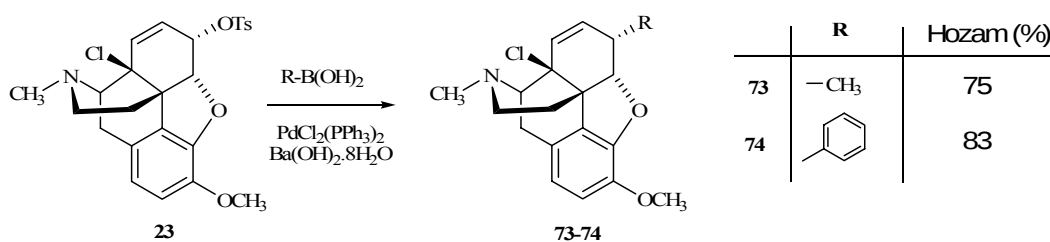
3.6.1. Szulfonsavészterek keresztkapcsolási reakciói

A 6-*O*-tozil-6-demetoxitebain (**19**) a halogenideknél könnyebben hozzáférhető és alkalmas volt a próbareakciók elvégzésére. Termikus körülmények között, a halogenidek keresztkapcsolásánál ismertetett protokoll alkalmazásával is kiváló hozammal sikerült a vinil-tozilát típusú kiindulási anyag kapcsolási reakcióit végrehajtani, nem igényelt a reakció további optimalizálást (4. ábra).



4. ábra: 6-*O*-tozil-6-demetoxitebain (**19**) Suzuki keresztkapcsolási reakciói

Új, hatékony módszert találtam a 6-alkil- és 6-arilmorfinándiének **37-41** szintézisére a tebainból (**1**) egyszerűen előállítható 14β-klórkodein tozilát (**23**) alkalmazásával. A vegyület Suzuki kapcsolást csak a 6-os pozícióban tapasztaltam, és a képződött 14β-klór-6-metil- és 14β-klór-6-fenil-6-dezoxi-kodeineket (**73**, **74**) jó hatásfokkal alakítottam a célul kitűzött dién-vázás vegyületekké **37-41** (5. ábra).

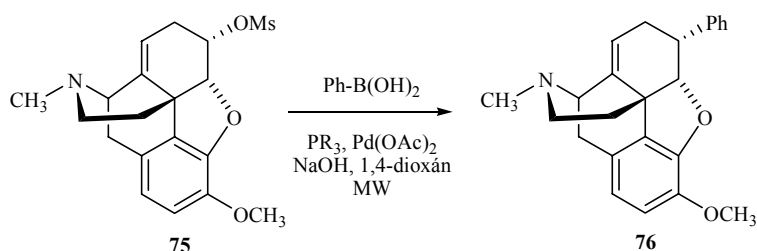


5. ábra: 14β-Klórkodein tozilát (**23**) Suzuki keresztkapcsolási reakciói

Ennek a reakciósornak az alkalmazásával sikerült megkétszerezni a kiindulási tebainból (**1**) nyerhető diének mennyiségét.

3.6.2 Mikrohullámmal aktivált Suzuki-Miyaura reakciók

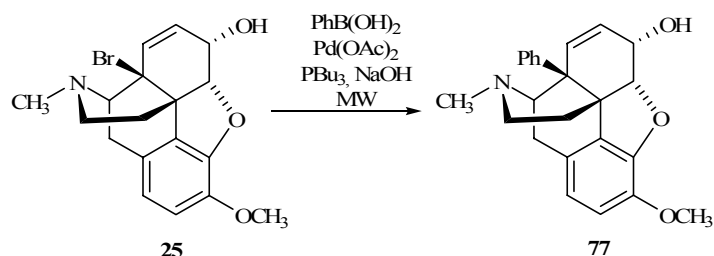
A vinil- és allil-halogenid/szulfonsavészter típusú morfinánokra meglévő tapasztalatok után figyelmem a C-gyűrűjében homoallil rendszerrel rendelkező neopin-mezilát (**75**) Suzuki-Miyaura reakciója felé fordult. Az addig sikeresen alkalmazott termikus aktiválás ebben az esetben széleskörű optimalizálás után sem eredményezte a várt terméket. A vonatkozó szakirodalom tanulmányozása után, aktívabb foszfán-Pd katalizátor-kombinációt és mikrohullámú (MH) aktiválást alkalmazva, közepes hozammal kaptam a 6-fenil származékot **76** (6. ábra).



6. ábra: A neopin-mezilát (**75**) Suzuki keresztkapcsolási reakciója

A 14β-helyzetű halogén szubsztituens keresztkapcsolásának megvalósításával tovább foglalkoztam a 14β-klórkodein tozilát (**23**) esetén tapasztalt, sikertelen termikus kísérletek után. Mivel a bróm általánosságban nagyobb reaktivitást mutat a Suzuki-Miyaura reakcióban és a térkitöltése is jelentősen meghaladja a klórét, így a könnyen hozzáférhető 14β-brómkodeint (**25**) választottam a MH-aktivált keresztkapcsolási reakció optimalizálásának tárgyául.

A 14β-fenilkodeint (**77**) 69%-os hozammal sikerült izolálnom (7. ábra) az ún. térbelileg gátolt Suzuki-partnerek aktiválását leíró irodalom tanulmányozása és a foszfán-Pd komplex további módosításával.



7. ábra: A 14β-brómkodein (**25**) Suzuki keresztkapcsolási reakciója

A 14-es helyzetben alkil- és aril-szubsztituenseket tartalmazó származékok előállítása farmakológiailag fontos terület, hiszen számos esetben igazolást nyert az az elfogadott szerkezet-hatás összefüggés morfinán vázas vegyületek esetén, hogy a 14-es helyzet alapvetően meghatározza a molekula opioid receptorokhoz való kötődését és emellett oldékonyságát is.

4. Eredmények értékelése, összefoglalás

A tézisekben bemutatott kutatómunka két területet ölel fel: egyrészt az alapvető preparatív szerves kémiai munkát, mellyel sikerült megvalósítanom számos új, bioaktív vegyület szintézisét a Suzuki reakció alkalmazásával; másrészt az előállított új vegyületekhez kapcsolódó farmakológiai méréseket, a neurofarmakológiai eredmények kiértékelését és szerkezet-hatás összefüggések megfogalmazását. A preparatív szerves kémiai rész az előzőeken túl magába foglalja a Suzuki reakció teljesítőképességének vizsgálatát a morfinán vázon, ami a mikrohullámú aktiválás és az új foszfán-Pd komplexek kombinációjának alkalmazásával új szintézis lehetőségeket kínál újabb biológiailag aktív vegyületek előállítására.

A feltárt figyelemreméltó farmakológiai eredmények, elsősorban a dopaminerg 2-arilapomorfinoakat tekintetbe véve, szilárd bázist jelentenek kutatócsoportunk számára a továbblépéshez, immár a számítástechnikai kémia lehetőségeit is hasznosítva.

5. Publikációk/Publications

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények/Papers underlying the Theses

1. Berényi, S.; **Sipos, A.**; Szabó, I.; Kálai, T.: Novel Route to 2-Arylapomorphines
Synth. Commun. **2007**, 37, 467-471.
2. **Sipos, A.**; Berényi, S.: Suzuki-Miyaura Cross-Coupling reaction in the Functionalization of the C ring of Morphinanes
Lett. Org. Chem. **2007**, 4, 145-150.
3. **Sipos, A.**; Debreceeni, Sz.; Szabó, R.; Gyulai, Zs.; Berényi, S.: Synthesis of 3-Alkyl and Arylapomorphines
Synth. Commun. **2007**, 37, 2549-2558.

4. **Sipos, A.**; Berényi, S.; Kiss, B.; Schmidt, É.; Greiner, I.: Synthesis and Neuropharmacological Evaluation of 2-Aryl- and Alkylapomorphines
Bioorg. Med. Chem. 2008, *16*, 3773-3779.
5. **Sipos, A.**; Berényi, S.; Kiss, B.; Schmidt, É.; Greiner, I.: Synthesis, Dopaminerg Affinity and Docking Model of 3-Aryl- and Alkylapomorphines
Bioorg. Med. Chem. Lett. Közlésre beküldve/Submitted

Egyéb közlemények/Other publications

6. Tóth, M.; Gyulai, Zs.; Berényi, S, **Sipos, A.**: Synthesis and Transformation of Thiazolomorphinandienes
Lett. Org. Chem. **2007**, *4*, 444-449.
7. Berényi, S.; Csutorás, Cs.; **Sipos, A.**; Gyulai, Zs.: New and Efficient Synthesis of 2-Alkoxyapomorphines
Lett. Org. Chem. **2007**, *4*, 32-34.
8. **Sipos, A.**; Girán, L.; Mittendorfer, H.; Schmidhammer H. and Berényi, S.: Synthesis of 1,4-Thiazino- and Benzo-1,4-Thiazinomorphinans , Their Acid-catalyzed Rearrangement and Study of the Formation of Unexpected Oxidation Products
Tetrahedron **2008**, *64*, 1023-1028.
9. **Sipos, A.**; Csutorás, Cs.; Berényi, S.; Uustare, A.; Rinken, A.: Synthesis and Neuropharmacological Characterization of 2-O-substituted Apomorphines
Bioorg. Med. Chem. 2008, *16*, 4563-4568.

Tudományos rendezvényeken bemutatott munkák/Presentations at Scientific Events

Előadások/Oral presentations

1. **Sipos A.**; Berényi S.; Kálai T.; Kiss B.; Schmidt É.: Synthesis and Pharmacology of Alkyl- and Arylapomorphines
Meeting of the Section of Alkaloid Chemists, Hungarian Academy of Science, 20-22/05/2006, Balatonfüred, Hungary

2. **Sipos A.:** Past, Present and Future of Alkaloid Research at Debrecen
Seminars of the Institute of Pharmaceutical Chemistry, University of Innsbruck,
21/04/2007, Innsbruck, Austria
3. **Sipos, A.;** Mueller, F. K. U.; Lehmann, J.; Berényi, S.: On road to Potent Dopamine
Agonist Apomorphines
'Tavaszi Szél' Conference 2008, 23-25/05/2008, Budapest, Hungary
4. **Sipos, A.;** Csutorás, Cs.; Uustare, A.; Rinken, A.; Berényi, S.: Synthesis and
Pharmacological Profile of Highly Potent, Novel, Dopamine Agonist Apomorphines
Chemistry Conference, Hungarian Chemical Society, 18-20/06/2008, Hajdúszoboszló,
Hungary

Poszterek/Posters

5. Berényi, S.; Tóth, M.; **Sipos, A.;** Gyulai, Zs. and Szilágyi L.: New heteroring system
formation by the acid-catalyzed rearrangement of thebaine in the presence of thiosalicylic
acid
XXth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry 18-21/08/2002, Stockholm,
Sweden
Abstract p. B:1/ 87
6. **Sipos, A.;** Szabó, I. and Berényi, S.: Novel synthesis of 2- and 3-aryl apomorphines
2nd German – Hungarian Workshop 04-08/04/2006, Debrecen, Hungary
Abstract p. P07
7. **Sipos, A.;** Berényi, S.; Kiss, B.; Schmidt, É.; Greiner, I.: Synthesis and
Neuropharmacological Evaluation of 2- and 3-Aryl- and Alkyl apomorphines
16th Camerino-Noordwijkerhout Symposium 09-13/09/2007, Camerino, Italy
Abstract p. P08 & P10

1. Background and aims

During the final quarter of the twentieth century, palladium catalysts emerged as extremely powerful tools for the construction of carbon - carbon, as well as carbon - heteroatom bonds. Their popularity stems partly from their tolerance of many functional groups, which allows them to be employed in the synthesis of highly complex molecules. Among palladium-catalyzed cross-coupling processes, the Suzuki reaction of aryl and vinyl halides/triflates with boronic acids is emerging as a favourite. This wide range of application is attributable to a variety of factors, such as the commercial availability of a large number of boronic acids, as well as their non-toxic nature and stability to heat, air, and moisture.

In the field of alkaloid chemistry we can clearly distinguish the two main directions of application of these cross-coupling reactions: one of them is their utilization in total syntheses, while the other is the versatile substitution of existing alkaloid backbones aiming the synthesis of a variety of pharmacologically interesting new derivatives.

It is also known that Pd-catalyzed cross-couplings have been used in morphinan and aporphine chemistry, however these reactions were exclusively aryl-aryl - type C-C bond formations starting from triflates and bromides of alkaloids.

We aimed to study the limit of the performance of Suzuki-Miyaura reaction in the case of decreased reactivity and spatially hindered Suzuki partners, chloro and sulfonic ester derivatives. The second major goal of this work was to perform the pharmacological study of the most interesting members of the newly synthesized morphinans and aporphines via the extension of our existing pharmacological co-operations.

2. Applied methods

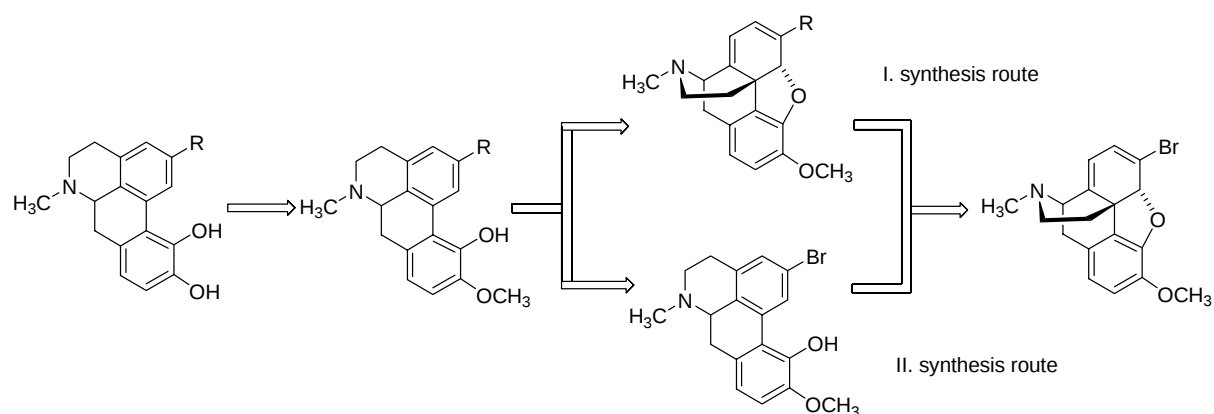
The macro, semi-micro and micro methods of modern preparative organic chemistry were applied in the course of synthetic work integrated with extensive use of microwave activation. Reactions were followed and the purity of starting materials was checked by thin layer chromatography; the isolation of products was performed using column and preparative thick layer chromatographies.

For the identification and characterization of the synthesized compounds the determination of melting points, optical rotation values and the analyses of 1D and 2D NMR and MS spectra, elemental analyses and/or HRMS techniques were applied.

3. Results

3.1. Novel synthesis route for 2-alkyl- and 2-arylalomorphines

Two alternative synthesis routes have been established for the preparation of the title compounds applying Suzuki-Miyaura cross-coupling either at vinyl halide-type morphinandienes (Route I.) or aryl halide-type apocodeines (Route II.) as it was concluded in the retrosynthetic analysis of Scheme 1.

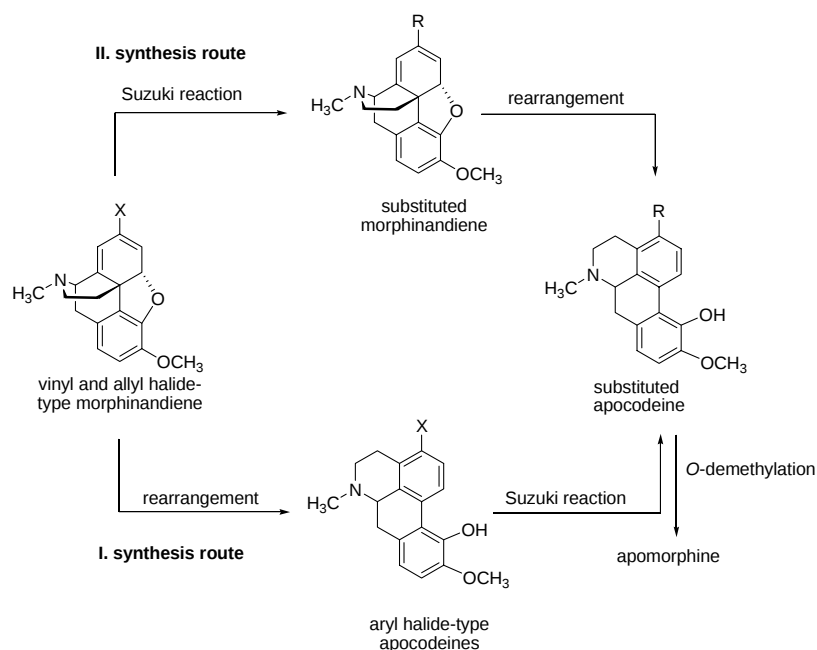


Scheme 1. Retrosynthetic analysis of the routes to 2-alkyl- and 2-arylalomorphines

After multi-step reaction optimization both synthesis routes provided the target compounds in good yields (total yields exceeded in both cases the literature data for significantly different synthesis).

3.2. Synthesis of 3-alkyl- and 3-arylalomorphines

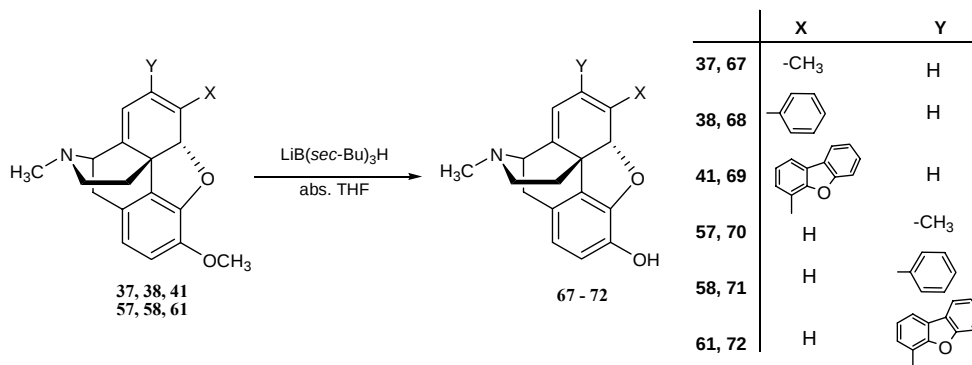
The previously presented strategies were successfully adopted for the preparation of 3-alkyl- and 3-arylalomorphines (Scheme 2). Both synthesis routes provided the aimed derivatives in good yields. As the main difference between the efficacies of the routes in the syntheses of 2- and 3-substituted analogues it was observed that the corresponding chloromorphinandiene were also found to be excellent Suzuki partner.



Scheme 2. Double synthetic strategies to 3-alkyl- and 3-aryl apomorphines

3.3. Transformation of alkyl- and arylmorphinandienes

Compounds **37**, **38**, **41** and **57**, **58**, **61***, directly derived with Suzuki reaction from morphinandienes, were *O*-demethylated to form pharmacologically more potent substituted oripavines **62-72** (Scheme 3). We applied a modified version of the L-Selectride-mediated procedure published for the deprotection of thebaine (**1**).



Scheme 3. *O*-Demethylation of alkyl- and arylmorphinandienes

* Numbering is adopted from the dissertation

3.4. *In vitro* and *in vivo* neuropharmacological profile of alkyl- and arylapomorphines

In vitro and *in vivo* pharmacological studies were performed at the Molecular Pharmacology Laboratory of the Richter Gedeon Pharmaceutical Works. The test results were interpreted and the fundamental structure-activity relationships were concluded in close co-operation with the experts of the Pharmaceutical Company.

In vitro and *in vivo* data for 2-phenyl- (**48**) and 2-(4-hydroxyphenyl)-apomorphines (**49**) exceeded at both D₂ and D₃ subtypes the activity of apomorphine (**31**) measured under same conditions. The D₃/D₂ selectivities for compounds **48** and **49** were at the same level as for reference compound **31**. Regarding the neuropharmacological profile of novel derivatives, 2-methyl **47** congener was found to be most significant.

In connection with all tested 3-aryl apomorphines **63**, **65** and **66** it could be highlighted that the binding properties were fallen behind the same data of corresponding 2-congeners.

3.5. *In vitro* opioid receptor binding activities of novel oripavines

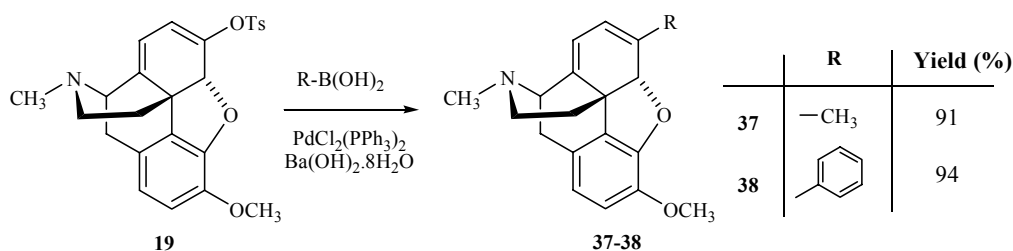
I had the chance to perform the *in vitro* pharmacological characterization of substituted oripavines (described in 3.3) as a member of the Opioid Research Group of the Institute of Pharmaceutical Chemistry at the University of Innsbruck. The interpretation of the studies and the conclusion of structure-activity relationships were carried out according to the guidance of the leading researchers of the group.

Studied derivatives **67-72** showed weak to average affinities to the three opioid receptor subtypes with the exception of two compounds. 6-Phenylmorphinandiene **68** exhibited significant activity at μ - and κ -subtypes. It was concluded that the spatial size and lipophilicity of the phenyl moiety were favourable in the case of substitution at position 6. In general, 7-substituted morphinandienes were found to be less active. The only remarkable result was the μ -activity of 4-dibenzofuranyl congener **72**.

3.6. Suzuki reaction of non-conventional morphinan partners

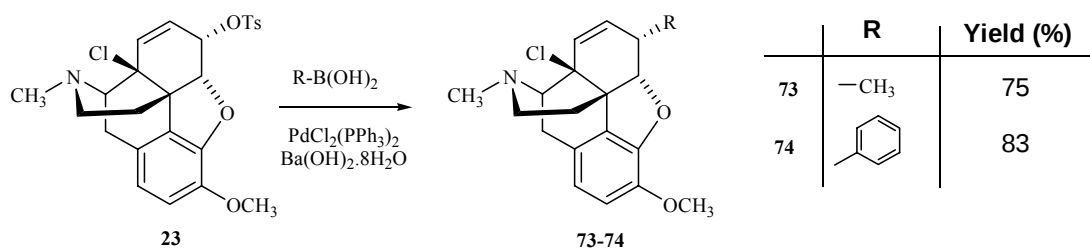
3.6.1. Cross-coupling of sulfonic esters

Optimization was achieved with 6-*O*-tosyl-6-demethoxythebaine (**19**), a morphinandiene having easier availability in comparison with its halo-congeners. The cross-coupling of the vinyl tosylate-type derivative **19** was performed with the original methodology elaborated for bromomorphinandienes and was found to be very potent in terms of observed yields (Scheme 4).



Scheme 4. Suzuki reactions of 6-*O*-tosyl-6-demethoxythebaine (**19**)

A novel and efficient procedure for the synthesis of 6-alkyl- and 6-arylmorphinandienes **37-41** was based on the readily available 14 β -chlorocodeine tosylate (**23**). The cross-coupling of this compound was taken place only at position 6 (Scheme 5). 14 β -Chloro-6-methyl- and 14 β -chloro-6-phenyl-6-deoxycodines (**73**, **74**) were transformed into morphinandienes **37-41** in high yields.

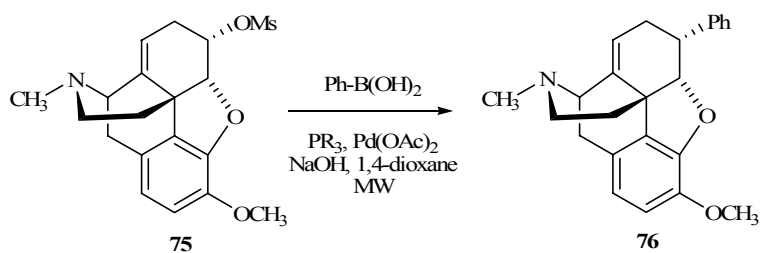


Scheme 5. Suzuki reactions of 14 β -chlorocodeine tosylate (**23**)

The application of this methodology doubled the overall yields for **37** and **38**.

3.6.2 Microwave-induced Suzuki-Miyaura reactions

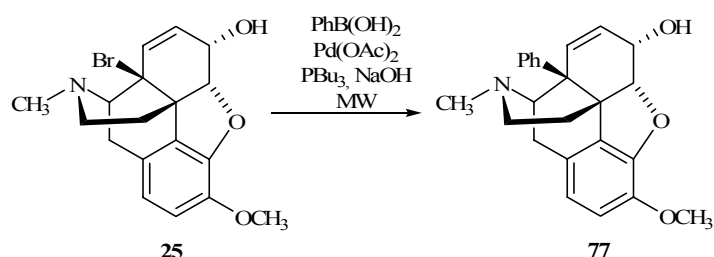
Our attention turned to the Suzuki-Miyaura reaction of neopine mesylate (**75**), a homoallyl sulfonic ester, after successful runs with vinyl and allyl halides/sulfonic esters. The conventional thermal activation was found to be inappropriate after a wide variety of optimization steps. After reviewing the literature the utilization of highly active phosphane/Pd catalyst combinations and microwave (MW) activation were identified as promising alternatives. 6-Phenyl derivative **76** was obtained in average yield after realizing these modifications (Scheme. 6),



Scheme 6. Suzuki cross-coupling of neopine mesylate (**75**)

After unsuccessful attempts for the cross-coupling of 14 β -halo moiety in the case of 14 β -chlorocodeine tosylate (**23**), it was decided to replace thermal activation with MW promotion. Optimization was carried out with 14 β -bromocodeine (**25**), a readily available allyl bromide-type morphinan.

14 β -Phenylcodeine (**77**) was obtained in 69% (Scheme 7) after specific modifications of the phosphane-Pd complex based on some general observation for the cross-coupling of spatially hindered Suzuki partners.



Scheme 7. Suzuki cross-coupling of 14 β -bromocodeine (**25**)

The introduction of alkyl and aryl functions to position 14 is a pharmacologically important field as it is generally accepted that 14-substitution has remarkable impact on the opioid activity and the solubility of the morphinan.

4. Conclusion and further perspectives

The scientific work described above includes two main research fields: one of them is the preparative organic synthesis of a variety of biologically active compounds applying Suzuki reactions; and the second one is the pharmacological characterization of novel derivatives and formulation of new structure-activity relationships. The preparative organic part involves a thematic study on the limit of the performance of Suzuki-Miyaura reaction on morphinan backbone. The findings regarding the utilization of MW-activation and highly

active phosphane-Pd complexes provide the opportunity of the synthesis of further biologically active derivatives.

Neuropharmacology studies revealed some remarkable results, with special respect to dopaminerg 2-aryl pomorphines, which could form a solid base for future research directions of our research group, especially with the exploitation of the potency of computational chemistry.

For publications see pp. 7-9