

## **Szakmai zárójelentés a „Potenciálisan antihyperglükémiás hatású 1,4-benzodioxán típusú vegyületek szintézise – F47025” ifjúsági OTKA pályázathoz**

### **A projekt lebonyolítását befolyásoló tényezők.**

A kutatási projektben résztvevő kutatóként szerepelt Kónya Krisztina és Kenéz Ágnes, mint Ph.D. hallgatók, akiknek a témájuk nem kapcsolódott közvetlenül jelenlegi projekt kutatási célkitűzéseihöz, így részvételük sem minden esetben volt teljes értékű. Ez a kutatás utolsó évében doktorálásukkal – és alkalmazási nehézségükkel – sajnos még tovább romlott. A kieső kutatás szerencsére TDK és diplomamunkázó hallgatók segítségével részben pótolható volt. Tekintettel arra, hogy egy új hallgató betanítása időt igényel, így a projektnek vannak nem teljesen megvalósult kutatásai, melyek befejezése a jövőben mindenképpen megvalósítható.

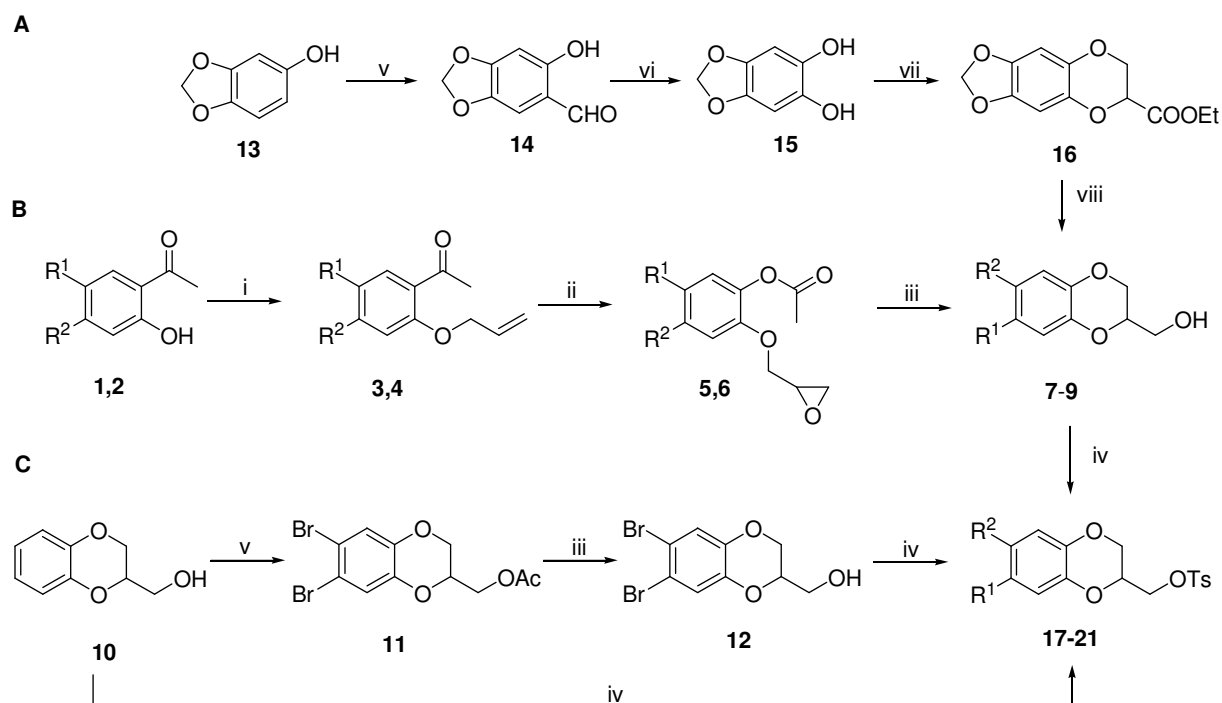
Az utóbbi években a felsőoktatásban történt létszámváltozások nagymértékben megnövelték az oktatók óraterhelését, így a kutatásra fordítandó időkeret is csökkent.

A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén az O-heterociklusos vegyületek körében folyó kutatásokhoz kapcsolódva a 2004 – 2007 között az OTKA támogatásával folytatott kutatás során célul tűztük ki 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin gyűrűrendszert tartalmazó glitazon analagon vegyületek szintézisét, biológiai vizsgálatát, és a hatás szerkezet összefüggés vizsgálat alapján optimális szerkezetű antihiperglikémiás hatású *lead* vegyület szintézisét.

A támogatás időszaka alatt végzett kutatásaim alatt elért kutatási eredményeimet a következőkben foglalhatom össze:

## 1. Troglitazon analagonok szintézise és vizsgálata I.

A troglitazon analagonok első sorozatának előállításához szükséges 2-toziloximetil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin származékok (**12-15**) előállítását könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból az 1. ábrán mutatott reakció utak (**A**; **B**; **C**) alapján valósítottuk meg [1].



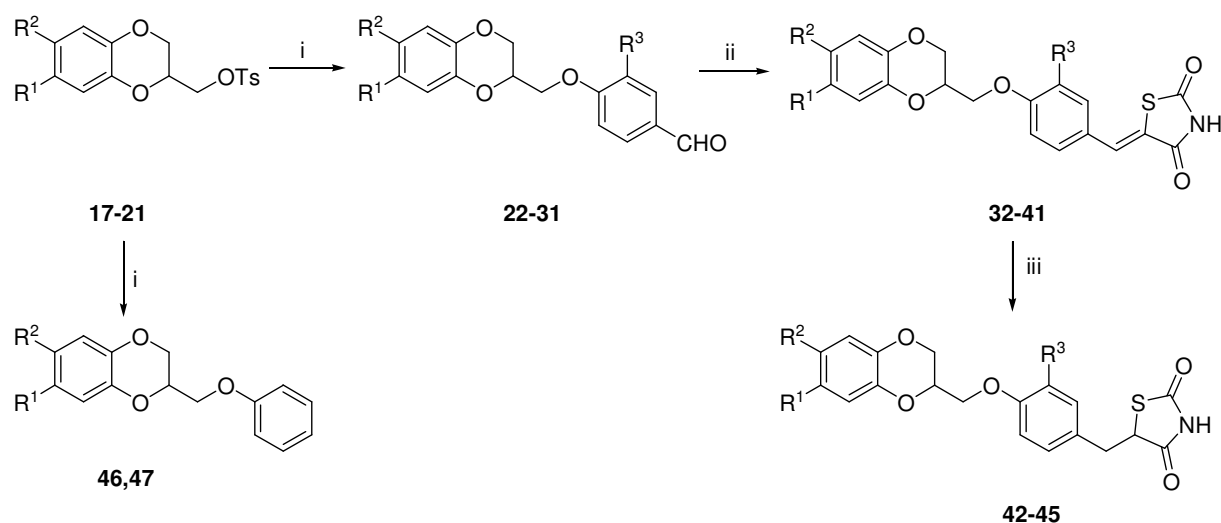
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>1, 3, 5, 7, 17</b>	Br	H
<b>2, 4, 6, 8, 18</b>	H	Br
<b>19</b>	Br	Br
<b>20</b>	H	H
<b>9, 21</b>	O-CH <sub>2</sub> -O	

**1. ábra:** 2-toziloximetil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin származékok előállítása: i. . allil-bromide /K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF, 80°C; ii, MCPBA/CHCl<sub>3</sub>, reflux; iii, NaOMe/MeOH, rt; iv, TsCl/piridin, rt.; v, Br<sub>2</sub>; AlCl<sub>3</sub>/AcOH; v, (CHO)<sub>n</sub>, MgCl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N, THF, reflux; vi, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N, 5°C; vii, etil 2,3-dibrómpropionát, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/aceton, reflux; vii, LiAlH<sub>4</sub>/éter

Mint azt a későbbiekben is látható vegyületek is mutatják, ilyen típusú származékok előállítására általánosan a **B** módszert alkalmaztuk, az **A** és **C** módszer egy – egy speciális származék előállítására tette szükségessé.

A **B** út során a szubsztituált (2-hidroxifenil)-metil-ke-tonokat (**1,2**) allil-bromiddal alkilezve jutottunk jó hozammal a **3,4** származékokhoz (87%, 90%), melyeket MCPBA-val *onepot* reakcióban alakítottunk át az **5,6** származékokká (80%; 71%; epoxidálás és Baeyer-Villiger oxidáció), mely származékokból a gyűrűzárás nem jelentet problémát (65-70%). A benzolgyűrűn metiléndioxi funkciós csoportot tartalmazó származék előállítását ezen az úton nem tudtuk megvalósítani, ugyanis a persavas oxidáció során a vegyületünk teljes elbomlását tapasztaltuk, így e helyett az **A** utat választottuk, melynek kulcslépése a Darkin oxidáció során alkalmazott bázis kiválasztása volt (triethylamin). A tozilezés egyik származék esetében sem jelentet problémát.

A glitazonokra jellemző tiazolidin-2,4-dion egység felvitelét az előzőekben előállított tozioloxi származékokból a 2. ábrán vázolt reakcióút alapján valósítottuk meg.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
<b>17, 22, 32</b>	Br	H	H
<b>27, 37</b>	Br	H	OCH <sub>3</sub>
<b>18, 23, 33</b>	H	Br	H
<b>28, 38</b>	H	Br	OCH <sub>3</sub>
<b>19, 24, 34, 47</b>	Br	Br	H
<b>29, 39</b>	Br	Br	OCH <sub>3</sub>
<b>20, 25, 35, 42, 46</b>	H	H	H
<b>30, 40, 44</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>
<b>21, 26, 36, 43</b>	O-CH <sub>2</sub> -O	H	
<b>31, 41, 45</b>	O-CH <sub>2</sub> -O	OCH <sub>3</sub>	

**2. ábra:** troglitazon analogonok előállítására: i. 4-hidroxibenzaldehid; vanilin vagy fenol/ K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF, 80°C; tiazolidin-2,4-dion/NaOAc, 140°C; H<sub>2</sub>/Pd-C, 12 atm

A fenti reakciók során a kívánt termékeket magas hozammal tudtuk előállítani. Problémát csak a halogén tartalmú származékok redukciója jelentett (**32, 37, 33, 38, 34, 39**), ugyanis ezen esetekben a katalitikus hidrogénezés nem volt alkalmazható, egyéb az irodalomban is említett módszerek (LiBH<sub>4</sub>) esetében azonban nem tapasztaltunk átalakulást.

Az így előállított származékok (**32 – 47**) biológiai vizsgálatra a DE OEC Orvosi Vegytan Intézetébe kerültek, ahol vizsgálták a származékok glikogén foszforiláz

inhibitor aktivitását *in vitro* körülmények között, mely vizsgálatok eredményeit a 1. táblázatban foglalom össze.

	<b>33</b>	<b>34</b>	<b>37</b>	<b>39</b>	<b>43</b>	<b>46</b>	<b>47</b>
Ki (GPa)	–	10 $\mu$ M	–	9 $\mu$ M	–	–	–
Ki (GPb)	80 $\mu$ M	12 $\mu$ M	–	30 $\mu$ M	–	–	–
IC <sub>50</sub>	–	–	2 mM	–	7mM	>5mM	560 $\mu$ M

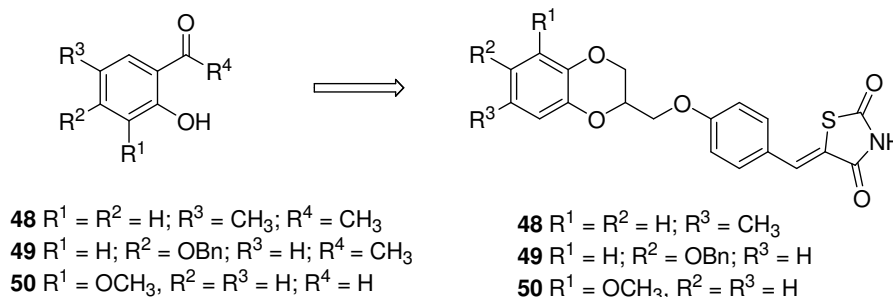
**1. Táblázat:** troglitazon analogonok glikogén foszforiláz inhibitor aktivitása

Mint az a táblázat adataiból is látható, három származék esetében tapasztaltunk inhibíciós aktivitást a glikogén foszforiláz enzimmel szemben. A többi esetben a vegyületek alacsony oldhatósága megakadályozta a mérések kivitelezését, ugyanis alacsony koncentrációban az oldószerként alkalmazott DMSO inhibíciós hatásától nem választható el a szubsztrát aktivitása.

A két legaktívabb vegyület pontos kötődésének megállapítása érdekében az enzim-szubsztrát komplex röntgendifrakciós vizsgálatát is célul tűztük ki, mely méréseket az athéni Szerves és Gyógyszerkémiai Intézetben (Institute of Organic and Pharmaceutical Chemistry, The National Hellenic Research Foundation) végzik Prof. Dr. Nikos G. Oikonomakos irányításával. A fenti röntgendifrakciós mérések sajnos a mai napig még nem készültek el, eredményeit így későbbiekben közöljük [2].

## 2. Troglitazon analogonok szintézise és vizsgálata II.

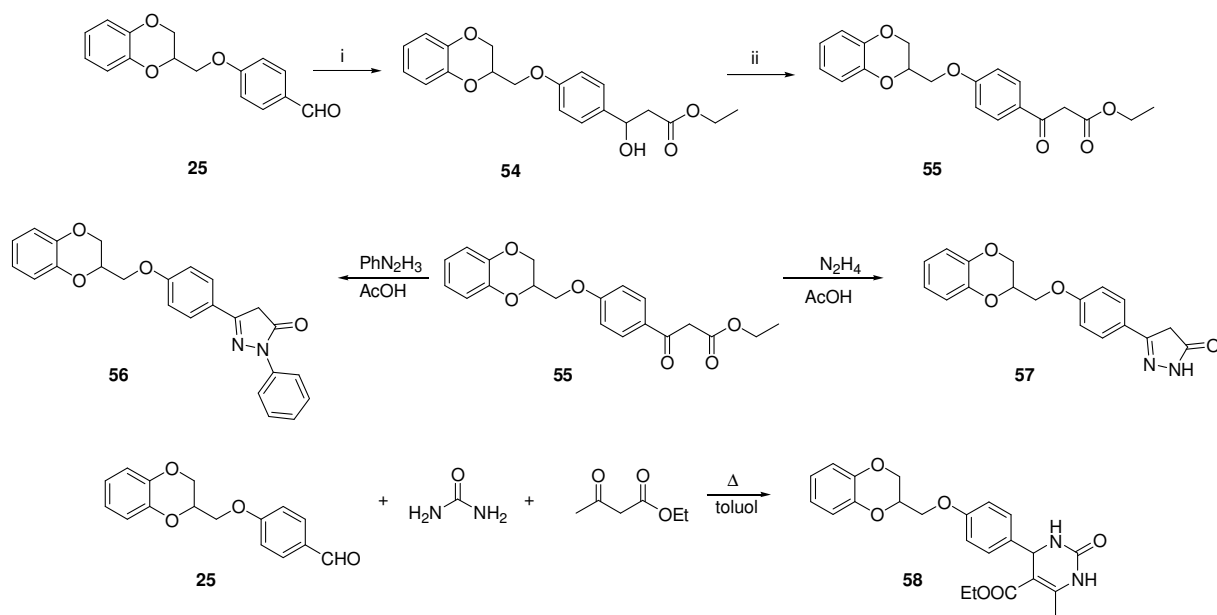
Az első fejezetben bemutatott kutatás folytatásaként újabb troglitazon analogonok (**48-50**) szintézisét valósítottuk meg az előzőekben ismertetett **B** reakcióút szerint (3. ábra). Továbbá kísérleteket végeztünk tiazolidin-2,4-dion gyűrűrendszert nem tartalmazó származékok előállítására.



**3. ábra:** Új troglitazon analogonok

Ezen származékok előállítása során a tiazolidin-2,4-dionnal való kondenzációs reakció megvalósítására a korábban alkalmazott oldószermentes termikus reakció helyett módszert dolgoztunk ki oldószermentes, de mikrohullámú besugárzással történő kivitelezésére (110W; 10 perc; 100°C). Ezzel a módszerrel sikerült lecsökkentenünk a reakcióidőt (10 perc 90-120 perc helyett és az alkalmazott bázis mennyisége is drasztikusan csökkenthető volt). A módszer a termikus reakciókörülményekhez hasonlóan magas hozammal szolgáltatta a kívánt terméket.

A tiazolidin-2,4-diont nem tartalmazó származékok előállítása a 4.ábrán bemutatott reakciósor alapján történt.



**4. ábra:** i. etil-acetát, LDA, -78 °C; ii. MnO<sub>2</sub>/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt

A nem tiazolidin-2,4-dion heterogyűrűt tartalmazó vegyületek kiépítéséhez heterociklusok előállítása során leggyakrabban alkalmazott kétkomponensű szintézismódszer alkalmazása mellett döntöttünk, amikor is az új gyűrűrendszert egy dilektrofil és dinukleofil között lejátszódó gyűrűzárási reakcióban építjük ki.

A szükséges dielektrofil rendszert –  $\beta$ -dikarbonil származékot – a **25** vegyületből két lépésben állítottuk elő: a **25** aldehidet az etil-acetátból -78°C-on LDA-val generált C-nukleofillel reagáltattuk. Ebben az esetben magas hozammal kaptuk az **54** etil-( $\beta$ -hidroxipropionát) származékot, melynek a mangán dioxidos oxidációja diklórmetánban az **55** etil-( $\beta$ -ketopropionát) származékot szolgáltatta.

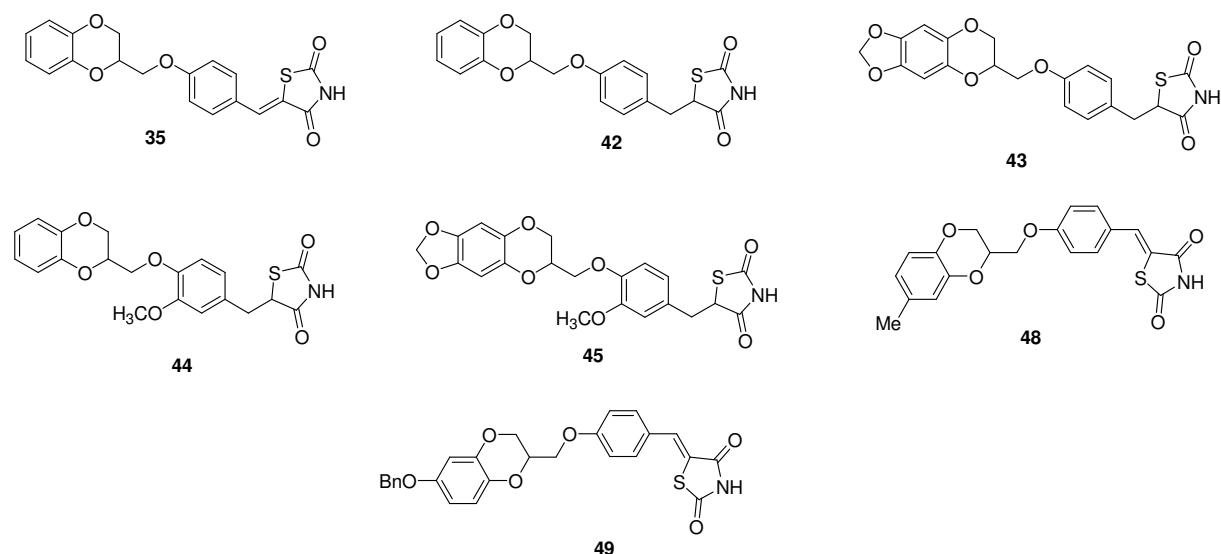
A pirazolin heterociklus kialakítását az **55** etil-( $\beta$ -ketopropionát) származékból jégecetben fenil-hidrazinnal, illetve hidrazinnal végzett átalakítással, míg a tetrahidropirimidin-2-on struktúra kialakítását Biginelli reakcióban végezve közepes hozammal kapunk a kívánt származékokat.

Az így nyer vegyületek biológiai vizsgálatát egyrészt a DE OEC Orvosi Vegytan intézetében (glikogén foszforiláz inhibitor aktivitás), másrészt a Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében történtek ahol a kiegészítve a korábban előállított troglitazon analogonokkal a vegyületek PPAR $\gamma$  receptorra kifejtett hatását vizsgálták.

Az glikogén foszforiláz inhibíciós vizsgálatok eredményei még nem ismertek, így azok diszkussziója egy későbbi közlemény részét képezik majd. [3]

A PPAR $\gamma$  agonista hatás vizsgálati eredmények kiértékelése, és a belőle készülő közlemény összeállítása jelenleg tart, így a vizsgálatok eredményeit röviden a következőkben foglalom össze.

A vegyületeinket három tesztrendszeren vizsgáltuk, hogy megállapítsuk, hogy szunsztrátja-e valamelyik molekula a PPAR $\gamma$  receptornak. Az első a luciferase assay, aminek a lényege, hogy a vizsgálandó sejtekbe Galfúziós-PPAR $\gamma$  ligand kötő fehérjét és luciferáz enzimet kódoló DNS-t juttatnak, mely luciferáz enzim így csak PPAR $\gamma$  ligandumok jelenlétében termelődik. A ligandum hatására luciferáz enzim oxidálja a luciferint, és a mért fluoreszcencia arányos lesz a ligandum aktivitásával. Ezzel az assay-vel megvizsgáltuk a vegyületeinket, és azt tapasztaltuk, öt származék rendelkezik jelentős PPAR $\gamma$  aginista aktivitással (5. ábra)

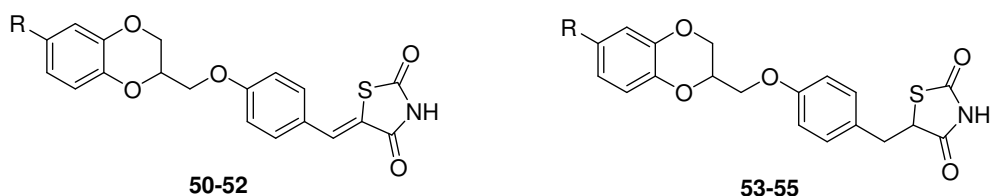


**5. ábra:** PPAR $\gamma$  agonista vegyületek

A luciferase assay mellett vizsgáltuk vegyületeinket lantha screen assay-vel is, mely szintén a PPAR $\gamma$  agonista vegyületek meghatározására alkalmazható módszer, azonban itt a receptor sejtből izoláltan található, így aktivitás csak a külsőleg bevitt ligandum hatására tapasztalható. Ennek a módszernek az eredményei jó egyezést mutattak a luciferase assay adataival. A vegyületek toxicitását MTT assay-vel határoztuk meg, és jóllehet számos vegyület mutatkozott toxikusnak, az aktív vegyületek közül a több aktív komponens mutatott csak kismértékű toxicitást. Ezen vizsgálatok eredményéből a közlemény összeállítása jelenleg folyamatban van [4].

Vizsgáltuk vegyületeink antioxidáns aktivitását is és származékaink közül több molekula is hatékony xantin oxidáz inhibitornak bizonyult.

Mivel az egyik legaktívabb vegyület a **49** származék volt, ezért előállítottuk a 6. ábrán látható analogonjait, melyek biológiai vizsgálata a jelenleg is tart. [5].

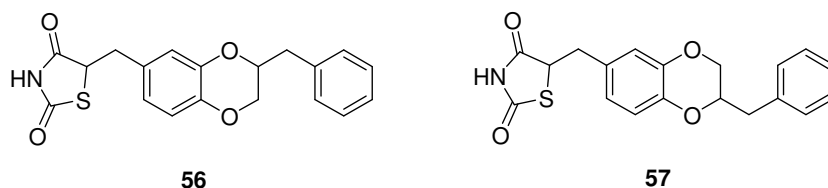


	<b>R</b>
<b>50,53</b>	
<b>51, 54</b>	
<b>52, 55</b>	<b>OH</b>

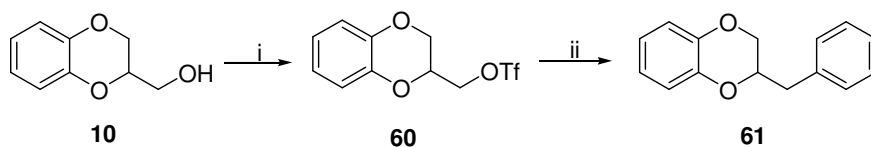
**6. ábra:** Troglitazon analogonok

### 3. Englitzon analogonok szintézise és biológiai vizsgálata

A troglitazon analogonok szintézise mellet célunk volt englitzon nalogonok szintézisét is megvalósítani (**56**, **57**).

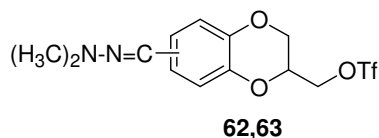


E vegyületek szintézisét az irodalomban ismert és könnyen hozzáférhető 6- illetve 7-formil-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin (**58**, **59**) származékból kívántuk megvalósítani, mely reakcióhoz kísérletet végeztünk a 2-benzil-2,3-dihydrobezo[1,4]dioxin előállítására a **10** származékból kiindulva (7. ábra).

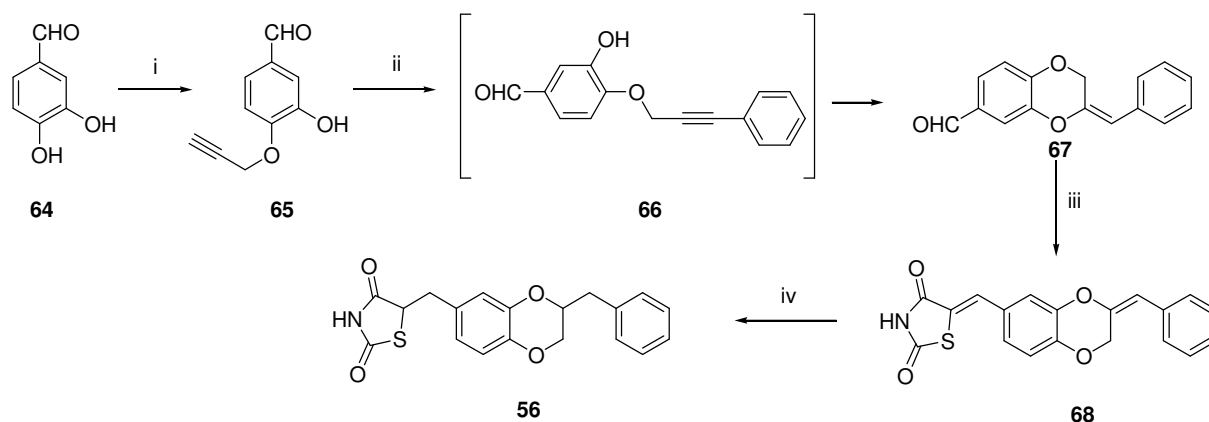


**7. ábra:** i.  $\text{Tf}_2\text{O}/\text{Py}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; iii)  $\text{PhMgBr}/(\text{CH}_3)_2\text{S}\text{-Cu(I)}/\text{THF}$

A fenti ábrán látható szekvencia szerint jó hozammal sikerült előállítani a modellvegyületünket. Az **58** és **59** származékok előállításához szükséges triflát származékot (**62**, **63**) nem sikerült előállítanunk annak rendkívüli bomlékonysága miatt, így más módszerrel állítottuk elő ezeket az analogonokat. (8. ábra)



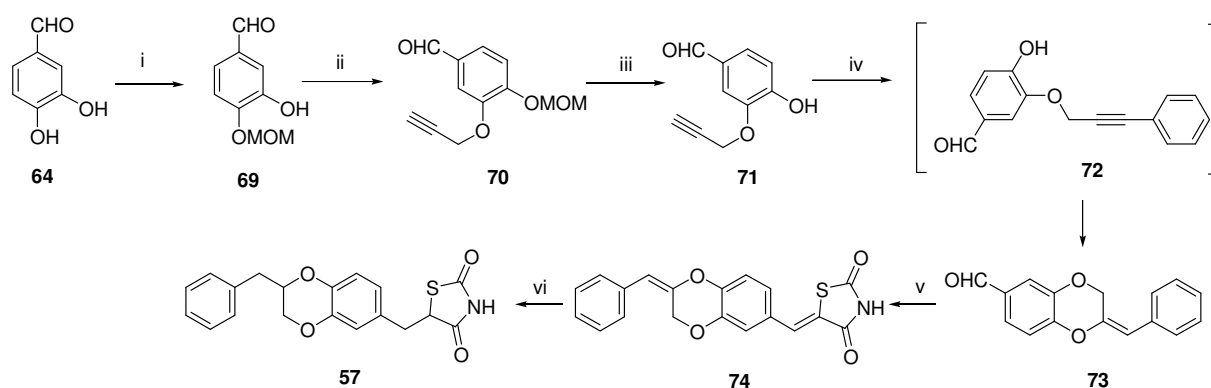
A szintézis kiindulási anyaga a könnyen hozzáférhető 3,4-dihydroxibenzaldehid (**64**) amely vegyület közepes hozammal alakítható át a **65** 4-O-propargil származékká.



**8. ábra:** i. propargil-bromid, aceton, reflux,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; ii.  $\text{PhBr}$ ,  $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PCl}_2]$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $100^\circ\text{C}$ ; iii. thiazolidin-2,4-dion,  $\text{NaOAc}$ , MW,  $100\text{W}$ ,  $100^\circ\text{C}$ .; iv.  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd-C}$ ,  $\text{ACOH}$

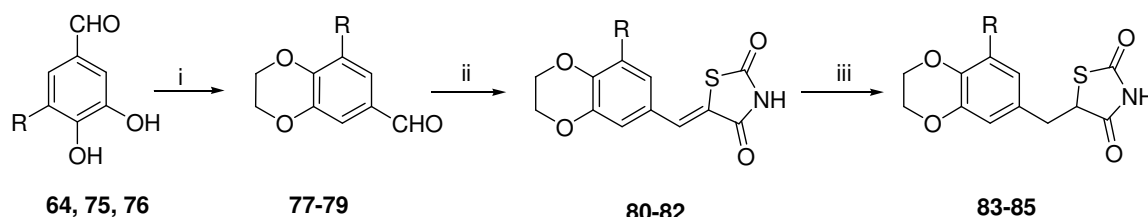
Az így kapott **65** származékot brómbenzollal Sonogashira kapcsolással a **66** acetilén származékká alakítottuk, mely vegyület a reakció körülményei között a **67** benzo[1,4]dioxin származékká ciklizált. A korábban már ismertetett módon mikrohullámú körülmények közöttelvégeztük a kondenzációs reakciót (**67** → **68**), majd az így nyert terméket nagynyomáson hidrogénezve a kívánt terméket kaptuk (**56**).

A **57** regioizomer előállítása az **56** származékkal analóg módon történ, azonban ebben az esetben a **64** aldehyd C-4 helyzetű hidroxilcsoportját előbb szelektíven védtük, és csak ezután történt a propargilezés. A védőcsoport hasítása után a reakció szekvencia meggyezett az **56** származék esetében alkalmazottal (9. ábra).



**9. ábra:** i. MOMCl, aceton,  $K_2CO_3$ , reflux; ii. propargil-bromid, aceton,  $K_2CO_3$ , reflux; iii. 10% HCl, MeOH; iv. PhBr,  $[(Ph_3P)_2PCl_2]$ , CuI,  $Et_3N$ ,  $100^\circ C$ ; v. tiazolidin-2,4-dion, NaOAc, MW, 100W,  $100^\circ C$ .; vi.  $H_2$ , Pd-C, ACOH, 12 atm.

Az előzőekben előállított származékok mellett még további analógokat szintetizáltunk, melyek előállítását a 10. ábra mutatja.



R	
64, 77, 80, 83	H
75, 78, 81, 84	Br
76, 79, 82, 85	$OCH_3$

**10. ábra:** i. 1,2-dibrómetán,  $K_2CO_3$ , aceton, reflux; ii. tiazolidin-2,4-dion, NaOAc, MW,  $100^\circ C$ , 100W;  $H_2$ , Pd-C, ACOH, 12 atm

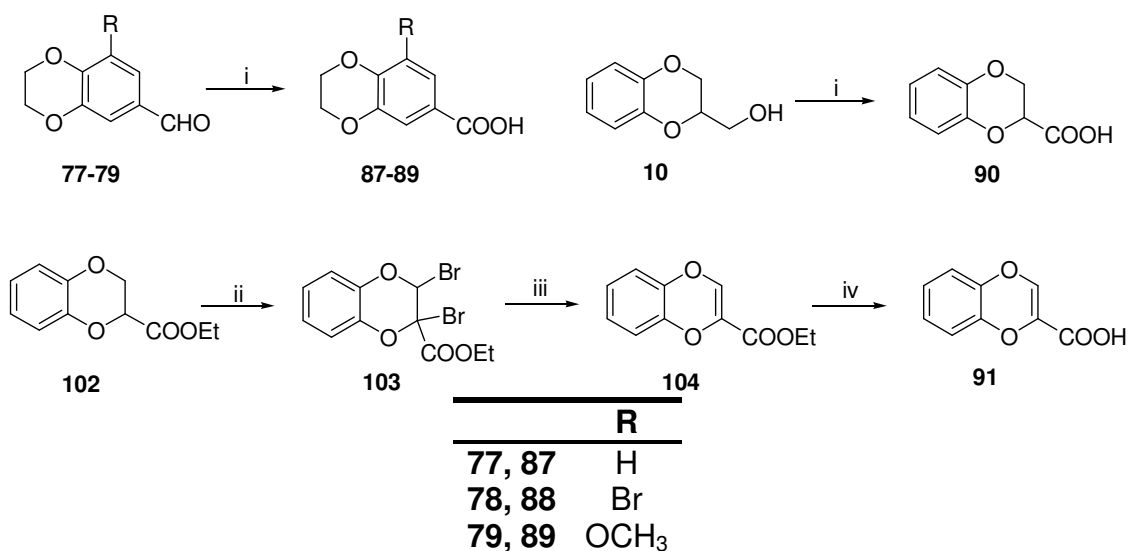
Ezen származékok biológiai vizsgálata jelenleg is tart, így a kutatás ezen eredményei későbbiekben kerülnek közlésre [6].



#### 4. Benzo[1,4]dioxin gyűrűrendszert tartalmazó glükóz analóg glikogén foszforiláz inhibitorok szintézise.

A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén Prof. Dr. Somsák László kutatócsoportja már évek óta foglalkozik glikogén foszforiláz inhibitorok előállításával. Számos, heterociklust is tartalmazó glükóz analóg inhibitorot állítottak már elő, azonban benzo[1,4]dioxin gyűrűrendszert tartalmazó származékokat ez ideig még nem.

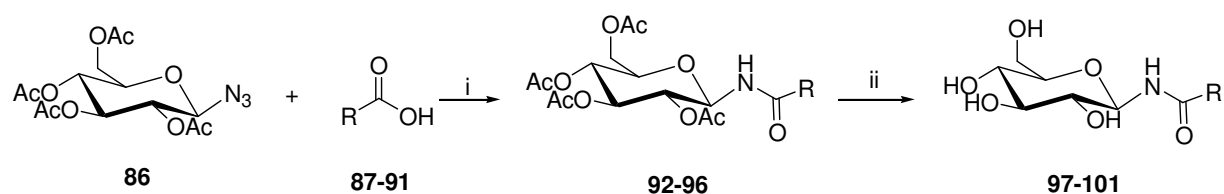
A szintézishez szükséges karbonsavakat (**87 - 90**) oxidációval állítottuk elő a megfelelő alkohol (**10**) és aldehid származékokból (**77 - 79**) kiindulva, kivéve a **91** származékot, melyet a **102** észter származékból nyertünk jó hozammal (11 ábra).



**11 ábra:** i. KMnO<sub>4</sub>, aceton; ii, NBS, (PhCO)<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub>; iii. NaI, aceton, reflux; iv. 8% KOH, MeOH

A benzodioxán gyűrűrendszert tartalmazó inhibitorok előállítását a 12. ábrán ismertetem.

A karbonsavak kapcsolása a tetra-O-acetil-β-glükopiranozil-aziddal (**86**) jó hozammal szolgáltatta a kívánt amid származékokat, melyek elszappanosítása metanolban nátrium-metilát jelenlétében a védetlen származékokat eredményezte. Jóllehet a **90** vegyület racém formában állt rendelkezésünkre azonban a reakció feldolgozása során a két sztereoizomert (**100a** és **100b**) tisztán tudtuk izolálni és szerkezetüket NMR spektroszkópiával igazolni.



**11. ábra:** I P(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; NaOMe, MeOH

	R
<b>90, 95a, 100a</b>	
<b>90, 95b, 100b</b>	
<b>91, 96, 101</b>	
<b>87, 92, 97</b>	
<b>88, 93, 98</b>	
<b>89, 94, 99</b>	

Ezen származékok glikogén foszforiláz inhibitor aktivitásának meghatározása jelenleg is folyamatban van. Jelenlegi adataink szerint a **101** származék esetében a 35 μM értéket kaptak a vegyület inhibíciós állandójára. A további mérések folyamatban vannak, így ezen eredmények közzlése később várható. [7]

## 5. 2-hidroximetil-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin származékok előállítása hidrolitikus kinetikus rezolválás segítségével.

Az optikailag aktív származékok szintézisére hidrolitikus kinetikus rezolválás (HKR) alkalmazásával kívántuk megoldani. A szintéziseink intermedierei minden esetben az aromás gyűrűn szubsztituált 2-(2,3-epoxipropenil)-fenil-acetát (pl.: **5**, **6**) típusú vegyület, mely vegyületek terminális epoxid gyűrűje irodalmi adatok alapján jó enantioszelektivitással nyitható a kereskedelemben kapható Jackobsen típusú Cobalt(III)salen katalizátor jelenlétében nukleofilekkel. A reakciók során mindhárom esetben jó hozammal és magas enantioszelektivitással (ee: 75-80%) tudtuk izolálni az optikailag aktív epoxidokat és a megfelelő diolokat. A módszer optimalítása szubsztituált származékokra folyamatban van [8].

## Irodalom jegyzék

### Megjelen és előkészítés alatt álló publikációk:

1. L. Juhász, T. Docsa, A. Brunyánszki, P. Gergely, S. Antus; Synthesis and glycogen phosphorylase inhibitor activity of 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin derivatives.  
*Bioorganic & Medicinal Chemistry* 15 (2007) 4048–4056
2. Későbbiekben publikálandó eredmények, adatok.
3. Későbbiekben publikálandó eredmények, adatok.
4. Nem publikált adatok, közlemény összeállítása folyamatban.
5. Későbbiekben publikálandó eredmények, adatok.
6. Későbbiekben publikálandó eredmények, adatok.
7. Későbbiekben publikálandó eredmények, adatok.
8. Későbbiekben publikálandó eredmények, adatok.

### A project anyagából tartott előadások és bemutatott poszterek listája:

#### Poszterek:

- 1) **László Juhász** Zoltán Czakó, Tibor Docsa, Attila Brunyánszki, Pál Gergely, Sándor Antus: Synthesis and Glycogene Phosphorylase Inhibitor Activity of 1,4-Benzodioxane Derivatives; 2th German – Hungarian Workshop Debrecen – Eger, Hungary, April 04. – 07. 2006 (poszter)
- 2) **László Juhász**, Zoltán Czakó, Tibor Docsa, Attila Brunyánszki, Pál Gergely, Sándor Antus: Synthesis and Glycogene Phosphorylase Inhibitor Activity of 1,4-Benzodioxane Derivatives; 13th FEChem Conference Heterocycles in Bioorganic Chemistry, May 28-31, 2006 - Sopron, Hungary (poszter)
- 3) **L. Juhász**, T. Docsa, A. Brunyánszki, P. Gergely, L. Pieters, S. Antus: Synthesis and Biological Activity of O-Heterocyclic Compounds; XXII ECHC, Bari, Olaszország, 2006. szeptember 02.-06. (poszter)

#### Előadások:

- 1) **László Juhász**, Sándor Antus; Synthesis of 1,4-benzodioxane-type compounds with antihyperglycemic activity  
1st German - Hungarian Workshop; Hannover, July 04-06, 2004.
- 2) Tibor Kurtán, Krisztina Kónya, **László Juhász**, Sándor Antus; Lipase-catalysed Kinetic Resolution of Hydroxymethyl-1,4-benzodioxanes and dihydrobenzo[b]furans.  
XXI European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Sopron / Hungary  
Abstract 123: WO-02. (2004)
9. **Juhász László**, Kónya Krisztina, Kurtán Tibor, Antus Sándor; Kinetikus rezolválás az O-heterociklusok körében.  
MTA Elméleti Szerveskémiai Munkabizottsági Ülés; Budapest, 2005. január 27.

9. **Juhász László:** 1,4-Benzodioxán vázas glikogén foszforiláz inhibitorok szintézise MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság előadóülése; Balatonszemes, 2006. június 07-09. (előadás)

**Egyéb:** A project időtartama alatt 3 hallgató diplomamunkája a project részterületeiből készült, míg egy Ph.D. hallgató doktori munkája jelenleg is aktív része a projectnek.

1. Kolozsvári Anita: Kísérletek optikailag aktív 1,4-benzodioxánok előállítására. Debreceni Egyetem, 2006; Témavezető: Dr. Juhász László
2. Czakó Zoltán: 1,4-benzodioxánvázas Englitazon analogonok szintézise. Debreceni Egyetem, 2006; Témavezető: Dr. Juhász László
3. Varga Gergely: 2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin vázas troglitazon analogonok szintézise és biológiai vizsgálata. Debreceni Egyetem, 2007; Témavezető: Dr. Juhász László
4. Czakó Zoltán: Biológiailag aktív 1,4-benzodioxánvázas vegyületek szintézise. Ph.D. értekezés (készítése folyamatban).