

Nýsmíði krabbameinsvirkra efnasambanda

Jón K. F. Geirsson

Raunvísindastofnun Háskólans

Vefútgáfa: 30. maí 2003

Ágrip – Í þessari grein er sagt frá rannsóknarverkefni í lífrænum efnasmíðum sem hófst sem rannsóknir í aðferðafræði og hélt áfram sem tilraunir til að auka virkni óvæntra myndefna gegn krabbameinsfrumum. Þegar α,β -ómettað imín er látið hvarfast við 1,3-díkarbónýlefi eins og metýl acetóacetat er stefna hvarfsins háð sethópnum sem er á nitri imínsins. Annað hvort myndast 1,4-díhydrópyridín afleiða eða cyclóhexenón afleiða. Þegar hins vegar 1,3,5-tríkarbónýlefið dímetýl acetóndíkarboxýlat var látið hvarfast við sömu imín reyndist hvarfferlið óháð byggingu imínsins. Eina myndefnið var bicycló[3.3.1]nónan-3-ón afleiða sem myndaðist í algerlega rúmvöndu (e. stereoselective) efnahvarfi með góðri nýtni. Krabbameinsstofnun Bandaríkjanna (NCI) mældi virkni nokkurra af þessum tví-hringlaga myndefnum og sýndu efnin talsverða virkni gegn krabbameinsfrumum. Í framhaldi af þeim niðurstöðum var efnasmíðin endurbætt og fjöldi nýrra efna smíðaður og sendur til mælinga. Reynt var að auka lífvirknina á tvo vegu. Annars vegar með því að tengja líffræðilega áhugaverðar hliðarkeðjur inn á bicycló eininguna og hins vegar með því að skipta á metýl hópi og arómatisks hring á tví-hringlaga grunnefninu. Í greininni eru bornar saman niðurstöður úr virknimælingum NCI.

1. Inngangur

Það hefur stundum verið sagt um lífrænar efnasmíðar að þær séu blanda af vísindum og list [1]. Hvað sem því líður, þá er vísindamanninum, þ.e. efnasmíðnum, nauðsynlegt að hafa góð tök á miklum fjölda efnahvarfa og þekkja takmarkanir þeirra. Á langri leið að lokamyndefninu má oft sjá snjallar lausnir á einstökum vandamálum, lausnir sem veita innsýn í þau lög-mál sem eru að verki þegar efnatengi myndast eða rofna. Lokamyndefni efnasmíðanna, oft náttúruæfni, getur með sérhæfðri byggingu, samhverfu eða öðrum eiginleikum falið í sér einstaka fegurð. Þessi fegurð birtist þó yfirleitt aðeins þeim sem bera kennsl á þær einföldu byggingareiningar sem mynda flókin efnasambönd. Ekki ósvipað því þegar ljóðskáld orðar flókna hugsun eða tilfinningu í hnitmiðuðum og auðskildum setningum.

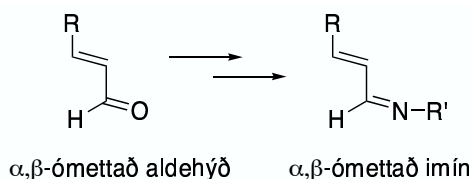
Lífrænar efnasmíðar er sá hluti lífrænnar efnafraði sem fæst við að búa til lífræn efnasambönd. Ástæður efnasmíðanna geta verið margvíslegar. Sem dæmi má nefna endurbætur á efnasmíði þekktra efnasambanda í þeim tilgangi að auka sérvirkni og nýtni viðkomandi hvarfferla, að gera hvarfaðstæður mild-

ari og umhverfisvænni, og síðast en ekki síst að fækka spilliefnum og minnka notkun lífrænna leysi-efna. Mikilvægur hluti fræðasviðsins notar þekktar eða nýjar aðferðir til að búa til ný og nýstárleg efnasambönd, með það að markmiði að finna efni sem hafa nýja eða betri eiginleika en áður hafa þekkt. Hér má nefna dæmi um nýsmíði efna með aukna líffræðilega virkni og minni hliðarverkanir.

Í þessari grein mun ég að gera grein fyrir rannsóknarverkefni í lífrænum efnasmíðum á Raunvísindastofnun Háskólans, sem tók óvænta stefnu nokkrum árum eftir að það hófst. Verkefnið hófst sem rannsóknir í aðferðafræði og hélt síðan áfram sem tilraunir til að auka virkni óvæntra myndefna gegn krabbameinsfrumum.

2. Bakgrunnur

Það er þekkt að svonefnd 1,3-díkarbónýl efnasambönd (t.d. metýl acetoacetat, sjá mynd 2) hvarfast við α,β -ómettuð aldehýð í návist basa. Hins vegar er efnahvarfið erfitt í framkvæmd vegna hvarfgirni aldehýðanna og leiðir oftast til blöndu af myndefnum sem erfitt er að hreinsa, þannig að einangrun ákveðins myndefnis verður seinvirkari en ella og nýtnin lélegri.

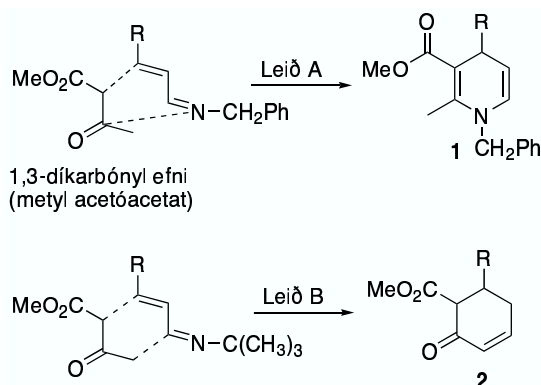


Mynd 1. Ómettuðu aldehyði breytt í ómettað imín.

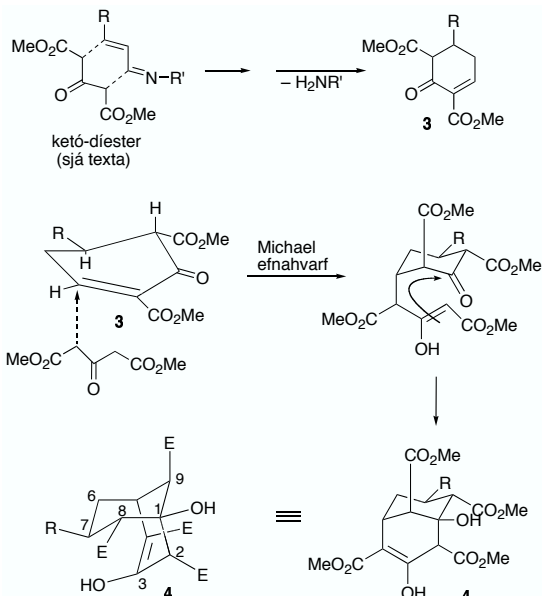
Sú rannsókn sem hér verður lýst hófst með könnun á því hvort hægt væri að minnka hvarfgirni nefndra aldehyða með því að skipta á súrefni og nitri, þ.e. breyta α,β -ómettuðu aldehyði í α,β -ómettað imín, eins og sýnt er á mynd 1.

Vonast var til að þessi breyting hefði tvo kosti í för með sér. Í fyrsta lagi að minni hvarfgirni imíns leiddi til aukinnar sérvirkni efnahvarfsins og í öðru lagi að á þennan hátt fengist nýr aðgangur að hringsamböndum með nitri, svonefndum heteróhringjum. Heteróhringir koma víða fyrir í náttúrunni og eru í flestum lífvirkum efnum, en efnasmíði þeirra er oft flókin og nýtni lítil.

Þessar hugmyndir gengu eftir þótt það tæki raunar talsverðan tíma að finna réttu hvarfskilyrðin og finnstilla þau. Við uppgötvuðum einnig fyrir tilviljun að niðurstaða hvarfsins er háð byggingu hvarfefnisins að því leyti að alkýl sethópurnin á nitri getur stýrt því hvaða stefnu hvarfið tekur. Þessu er lýst á mynd 2. Með því að tengja nitrið benzýl hópi mynduðust afleiður af heteróhringnum 1,4-dihýdrópyridíni **1** eins og við höfðum vonast til [2], en væri nitrið hins vegar tengt *tert*-bútýl hópi, tók hvarfið óvænta stefnu og nýtt efni var einangrað, cyclóhexenón afleiða **2** (leið B á mynd 2) [3]. Upphaflega var skipt um sethóp á nitri til að einfalda litrófsmælingar, nánar tiltekið svonefnd prótónuróf ($^1\text{H NMR}$). Óháð þeirri tilviljun, er óneit-



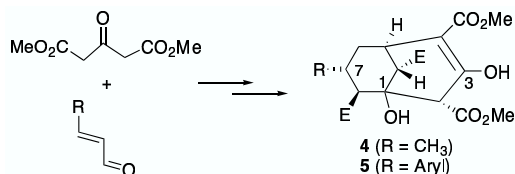
Mynd 2. Hvarf ómettaðs imíns er háð sethópnum á nitri.



Mynd 3. Hvarfgangur fyrir myndun bicycló[3.3.1]nónan-3-óna **4**.

anlega afar áhugavert að sjá hvernig lítil breyting á upphafsefninu getur haft afgerandi áhrif á hvarfferlið.

Reynt var að nota ýmis 1,3-dikarbónýl efni í hvarfinu en einungis acetylacetón og metýl acetóacetat gáfu góða raun. Tilraunir til að auka fjölbreytni myndefna fólust m.a. í því að nota dímetýl acetóndíkarboxýlat sem upphafsefni. Það er raunar 1,3,5-tríkarbónýlefnin og hér eftir nefnt ketó-díester (sjá mynd 3). Þessi ketó-díester hvarfaðist greiðlega við ómettað imínið og myndaði óþekkt myndefni sem reyndist vera óháð byggingu imínsins, þ.e. óháð sethópnum á nitri. Fallegir hvítir kristallar voru einangraðir með u.þ.b. 40% nýtni. Litrófsmælingar sýndu fljótlega að þetta nýja efni hafði fjóra esterhópa sem benti til þess að tvær ketó-díester sameindir hefðu hvarfast við eina imín sameind. Í framhaldi af því var imínið látið hvarfast við tvö jafngildi af ketó-díester og þá fékkst þetta sama nýja efni með 80% nýtni. Með umfangsmiklum litrófsgreiningum tókst að sannkenna (e. identify) þetta nýja myndefni. Einkum var stuðst við prótónukjarnaróf ($^1\text{H NMR}$) og kolefniskjarnaróf ($^{13}\text{C NMR}$). Efnið reyndist vera bicycló[3.3.1]nónan-3-ón afleiða **4** og myndun hennar [4] er lýst á mynd 3. Fyrst myndast cyclóhexenón afleiða **3** sem milliefni, sem hvarfast hratt áfram við aðra sameind af ketó-díester í svonefndu Michael



Mynd 4. Myndun efna 4 og 5 úr ómettuðu aldehyði.

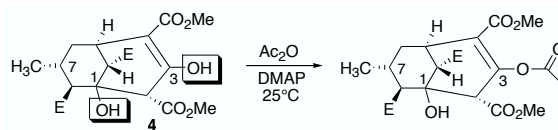
efnahvarfi og að lokum verður hringlokun í síðasta skrefi sem leiðir til myndunar á 4 . Raunar hefur ekki tekist að sannkenna milliefni 3 við hvarfskilyrðin og vísbendingar um tilvist þess eru óbeinar enn sem komið er [5].

3. Efnasmíði bicycló afleiðanna og tenging hliðarkeðja

Skömmu eftir að ofangreindar niðurstöður birtust í alþjóðlegu tímariti [6] fengum við fyrirspurn um þessi myndefni frá bandarísku krabbameinsstofnuninni (National Cancer Institute, NCI) og í framhaldi af því mældu þeir nokkur þeirra með tilliti til krabbameinsvirkni. Virkni efnanna reyndist vera umtalsverð. Svonefnd GI₅₀ gildi voru á bilinu 10–100 μ M, en það er sá styrkur efnis sem þarf til að ná fram 50% vaxtarhömlun frumanna.

Líklegt þótti að þessi virkni benti til sérhæfðra víxlverkana og í framhaldi af því var reynt að auka virknina með því að smíða fleiri og fjölbreyttari afleiður. Fyrsta verkefnið var að leita leiða til einföldunar á efnasmíði bicycló afleiðanna. Okkur tókst að þróa aðferð sem gerði það að verkum að óparfi var að nota imín sem upphafsefni, þ.e. sleppa mátti því skrefi að breyta aldehyði í imín. Við höfðum nú yfir að ráða aðferð til að smíða bicycló efnin beint úr α,β -ómettuðum aldehyðum (sjá mynd 4). Þar með hafði tekist að smíða þessi miðlungsflóknu efni í algerlega rúmvöndu efnahvarfi með því að nota einföld og aðgengileg upphafsefni. Raunar er nýtni efnahvarfsins mjög háð hvarfskilyrðum og næm fyrir þeim, þ.e. basa, leysi og hitatigi.

Næsta skref var að kanna hvernig auka mætti hina líffræðilegu virkni þessara efna. Það er þekkt að hliðarkeðjur gegna oft mikilvægu hlutverki í tengslum við líffræðilega virkni efnasambanda. Þegar hliðarkeðja er fjarlægð minnkar virknin stundum verulega eða hverfur algerlega. Nýlegt dæmi um þetta er náttúru-efnið taxól sem í dag er í hópi þeirra efna sem mestar vonir eru bundnar við í baráttunni gegn krabbameini.

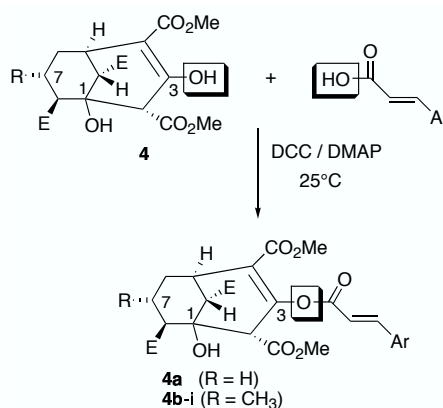


Mynd 5. Sérhæfð acýlun á efni 4 .

Hjá taxóli skiptir hliðarkeðja öllu máli fyrir lífvirknina [7,8].

Með hliðsjón af ofansögðu virtist því raunhæft að auka virkni bicycló afleiðanna 4 með því að tengja líffræðilega áhugaverðar hliðarkeðjur við sameindina. Aðgengilegir tengistaðir eru fyrst og fremst hydroxýl hóparnir á C-1 og C-3 eins og merkt er á mynd 5. Forathugun á þessum tengistöðum með ediksýruanhýdríði í návist dímetýlamínópyridíns (DMAP) leiddi einvörðungu til tengingar við enól hydroxýl hópinn á C-3.

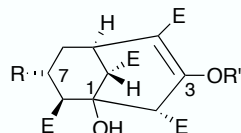
Þetta kom raunar dálítið á óvart og í fyrstu var talið að myndefnin væru ekki mjög stöðug, en sá ótti reyndist ástæðulaus. Í framhaldi af þessari tilraun var ákveðið að reyna að tengja afleiður af cinnamic sýru inn á þennan stað sameindarinnar. Cinnamoýl einingar koma víða fyrir í líffræðilega virkum efnum [9–11], m.a. hjá chymotrypsin hindrum [12–14] og hjá náttúru-efnum [15,16]. Skyld efni eru α -fenýlcinnamic sýrur, en afleiður þeirra eru virkar gagnvart sveppum og bakteríum [17,18]. Tekist hefur að tengja fjölbreytilegar afleiður af cinnamic sýru inn á hydroxýl hópinn í stöðu C-3. Notuð voru tiltölulega hefðbundin kúplunarhvörf sem láta þriggreinda hydroxýl hópinn á C-1 algerlega í friði. Þessu er nánar lýst á mynd 6. Hvarfefnunum er blandað saman í návist dícýclóhexýlkarbódímíðs (DCC) og DMAP.



Mynd 6. Tenging hliðarkeðja við efni 4 .

Tafla 1. Virknimælingar efna **4a-i**, **5a** og **6** gagnvart nokkrum tegundum krabbameins/frumulína. Staðsetning R og R' hópanna sést á mynd 7. Í fjórða til áttunda dálki eru GI₅₀ gildi (μM).

Efni	R	R' Ph = fenýl Ar = 4-klórófenýl	Hvítblæði K-562	Lungna- krabbamein NCI-H522	Húð- krabbamein M-14	Brjóstá- krabbamein MDA-MB-435	Brjóstá- krabbamein MDA-N
4a	H	H	25.4	10.6	22.6	18.2	18.4
4b	CH ₃	H	23.1	25.2	20.5	14.7	15.2
4c	CH ₃	-CO-Ph	-	13.2	28.3	25.3	21.4
4d	CH ₃	-CO-CH=CH-Ph	>100	5.6	25.5	15.6	19.7
4e	CH ₃	-CO-CH=CH-Ar	21.6	6.8	23.2	14.9	10.4
4f	CH ₃	-CO-CPh=CH-Ph	6.1	45.4	>100	>100	>100
4g	CH ₃	-CO-CAr=CH-Ph	2.4	>100	>100	>100	>100
4h	CH ₃	-CO-CPh=CH-Ar	>100	6.0	>100	>100	>100
4i	CH ₃	-CO-CAr=CH-Ar	12.7	10.8	>100	>100	>100
5a	Ph	H	5.6	6.7	10.8	7.7	5.0
6	Ph	-CO-Ph	3.3	-	1.9	2.5	1.9



Mynd 7. Efni **4a-i**, **5a** og **6**. E = CO₂Me. R og R' hópanir eru skráðir í töflu 1.

4. Lífvirgni bicycló[3.3.1]nónan-3-óna með hliðarkeðjum

Bandaríska krabbameinsstofnunin (NCI) hefur í áratugi haft mjög viðamikla áætlun um skimun eftir æxlishefjandi efnum [19]. Eftir breytingar á áætlunum sínum prófar stofnunin nú virkni efna gagnvart u.þ.b. 60 tegundum af mannaæxlisfrumum sem skipt er í níu tegundir krabbameins: *Hvítblæði*, *lungnakrabbamein*, *ristilkrabbamein*, *miðtaugakerfiskrabbamein*, *húðkrabbamein*, *eggjastokkrabbamein*, *nýrnakrabbamein*, *blöðruhálskirtilskrabbamein* og *brjóstakrabbamein*.

Í töflu 1 eru sýndar valdar niðurstöður úr þessum mælingum fyrir efni **4a-i**, þ.e. bicyclóafleiður með metýl sethóp í stöðu C-7 (undantekning er efni **4a** sem hefur engan sethóp á C-7). Til samanburðar eru einnig í töflunni mæliniðurstöður fyrir efni **5a** og **6**, þar sem skipt hefur verið á metýl hópi og fenýl hópi í stöðu C-7. Gefin eru upp svonefnd GI₅₀ gildi, en það er sá styrkur efnis sem þarf til að ná fram 50% vaxtarhömlun frumanna.

Í töflunni kemur fram að í aðalatriðum hefur það lítil áhrif að tengja cinnamoýl hliðarkeðjur við

hydroxýl hópin á C-3, og ollu þessar niðurstöður óneitanlega talsverðum vonbrigðum. Sá styrkur sem þarf til að ná 50% vaxtarhömlun minnkar að vísu fyrir einstakar frumulínur en á heildina lítið eru áhrifin lítil. Hliðarkeðjur með tveimur arómatískum hringjum (efni **4f-i**) minnka virknina verulega þannig að í flestum tilfellum fer GI₅₀ gildið yfir 100 μM sem bendir til þess að áhrifin séu ekki lengur sérvirk. Að vísu var eitt þessara efna, **4f**, tekið til ýtarlegrar rannsókna hjá NCI en án frekari árangurs. Í töflunni eru einungis sýndar niðurstöður fyrir cinnamoýl hliðarkeðjur með arómatísku hringina fenýl og 4-klórófenýl. Þessar niðurstöður eru dæmigerðar og þótt smíðaðar væru talsvert fleiri afleiður með fjölbreyttari arómatískum hringjum breytti það litlu um virknina.

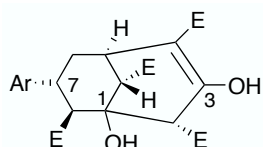
Virknimælingar á efnum **5a** og **6** er einnig að finna í töflu 1. Samanburður á þeim niðurstöðum og öðrum í töflunni bendir til þess að 50% vaxtarhömlun verði við allt að tífalt lægri styrk ef metýl hópnun á C-7 er skipt út fyrir arómatískan hring. Þetta bendir til að þessi staða á bicycló efnunum sé mikilvæg í tengslum við líffræðilega virkni og í framhaldi af þessari niðurstöðu var ákveðið að smíða röð efna með mismunandi arómatíska hringi í stöðu C-7 á hringnum.

5. Efnasmíði bicycló afleiða með arómatískan sethóp á C-7

Til að smíða bicyclo afleiður **5** með arómatískan hring í stöðu C-7 er nauðsynlegt að arómatíski hringurinn sé til staðar í því upphafsaldheyði sem látið er

Tafla 2. Virknimælingar efna **5a-j** gagnvart nokkrum tegundum krabbameins/frumulína. Staðsetning Ar hóps sést á mynd 8. Í þriðja til sjöunda dálki eru GI₅₀ gildi (μ M).

Efni	Ar	Hvítblæði K-562	Lungna- krabbamein NCI-H522	Húð- krabbamein M-14	Brjóst- krabbamein MDA-MB-435	Brjóst- krabbamein MDA-N
5a	Fenýl	5.6	6.7	10.8	7.7	5.0
5b	4-klórófenýl	4.3	–	4.7	3.7	3.8
5c	4-flúorófenýl	9.2	–	10.4	5.4	3.9
5d	4-tríflúorómetýlfenýl	2.6	–	3.8	3.4	3.3
5e	4-nítrofenýl	10.2	2.5	15.7	11.0	7.9
5f	4-metoxýfenýl	15.5	2.4	23.8	6.0	8.7
5g	3-metoxýfenýl	28.5	6.1	29.7	17.5	15.6
5h	2-metoxýfenýl	3.7	2.0	3.5	2.8	2.1
5i	2,4-díklórófenýl	3.5	–	6.2	4.1	2.7
5j	2,6-díklórófenýl	2.0	–	1.5	1.3	1.4



Mynd 8. Efni **5a-j**. E = CO₂Me. Ar hóparnir eru skráðir í töflu 2.

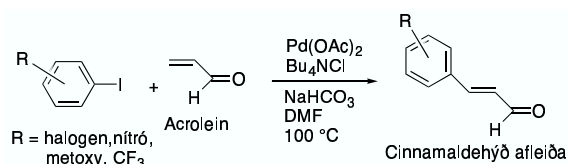
hvarfast við ketó-díesterinn (sjá mynd 4). Fljótlega kom í ljós að ekki voru mörg slík aldehyð á boðstólum efnafyrirtækja og ekki fundust í vísindaritum einfaldar leiðir til að smíða þau. Eftir nokkrar tilraunir tókst að tengja saman arýljóðíð og acrolein með hjálp palladíum málms sem hvata. Slíkt hvarf er nefnt Heck efnahvarf og eftir fínstillingu þess að okkar þörfum voru myndefnin einangruð með allt að 70% nýtni. Þessu hvarfi er nánar lýst á mynd 9.

Á þennan hátt tókst að smíða röð cinnamaldehyða sem voru eins og áður segir látin hvarfast við ketó-díester og mynda nýjar bicycloafleiður **5a-j** sem hafa arómatískan hring í stöðu C-7 (sjá mynd 4 og töflu 2).

6. Lífvirkni bicycló[3.3.1]nónan-3-óna með arómatískan hring á C-7

Smíðaðar voru fjölmargar bicycló[3.3.1]nónan-3-ón afleiður með arómatískan hring í stöðu C-7. Þessar afleiður voru sendar til NCI til virknimælinga og niðurstöður þeirra mælinga fyrir valin efni er að finna í töflu 2. Sýndar eru niðurstöður fyrir sömu frumulínur og í töflu 1 til að hægt sé að bera saman gildi úr þessum tveimur töflum.

Með því að bera saman gildin í töflum 1 og 2 sést að almennt hefur það umtalsverð áhrif að tengja arómatískan hring við C-7 í stað metýl hóps áður. Tafla 2 sýnir einnig að mismunandi arómatískir hringir hafa mismikil áhrif, eins og við var að búast. Það er tæplega raunhæft að ákvarða þann einstaka sethóp sem hefur mest áhrif, en þó má sjá að arómat með tríflúorómetýl sethóp (efni **5d**) hefur umtalsverð áhrif á allar frumulínurnar. Einnig sést að arómatar með klóró sethóp (efni **5b**, **5i** og **5j**) hafa sömuleiðis mikil áhrif á allar frumulínurnar, sennilega sýnir efni **5j** mesta virkniaukningu miðað við efni **4b**. Virknin er einnig næm fyrir stöðu sethópsins á arómatíska hringnum, eins og kemur í ljós við samanburð á efnunum **5f-h**. Efni **5h** sem hefur metoxy sethóp í stöðu 2 er virkast þessara þriggja efna, mun virkara en efni **5g** og **5f** sem hafa sama hóp í stöðum 3 og 4. Sama stöðusérvirgni kemur einnig í ljós þegar borin eru saman efni **5b**, **5i** og **5j** sem öll hafa klóró sethópa: Efni **5i** og **5j** eru tvöfalt til þrefalt virkari en efni **5b** og fyrrnefndu efnin tvö hafa klóró sethópin einmitt í stöðu 2. Efni **5j** hefur raunar tvo klóró sethópa í stöðum 2 og 6 sem



Mynd 9. Efnasmíði cinnamaldehyða með palladíum hvata.

eru jafngildar stöður á hringnum, og þetta efni sýnist vera virkasta efnið af þeim sem voru mæld.

Til að draga niðurstöður mælinganna saman í lokin má segja að þessar fyrstu tilraunir sýni að hægt er að auka líffræðilega virkni bícycló sameindanna **4** og **5** með því að breyta sethópum sem tengjast tvíhringja grindinni sjálfri. Mælingarnar benda eindregið til þess að mikilvægara sé að breyta sameindinni nálægt C-7 frekar en nálægt C-3. Skipti á metýl hópi og arómatískum hring jók virknina allt að tífalt fyrir flestar frumulínurnar. Einnig kom í ljós að það hefur mest áhrif að setja sethóp í stöðu 2 á arómatíska hringnum í **5**, og raunar hefur efni **5j** með klóratóm í stöðum 2 og 6 nokkra sérstöðu hvað varðar virkni.

7. Lokaorð

Eitt mikilvægasta verkefni lífrænna efnasmíða er að koma sífelld fram með nýjar og hagkvæmar aðferðir til að smíða flóknar sameindir úr einföldum forverum. Sérstaklega áhugaverðar í því tilliti eru aðferðir sem leyfa myndun margra efnatengja í sömu aðgerð. Sú vinna sem hér hefur verið lýst tók að hluta mið af slíkum vangaveltum. Sagt hefur verið frá rannsóknarverkefni sem byrjaði sem aðferðafræðirannsókn, m.a. í þeim tilgangi að þróa nýja aðferð til efnasmíði heteróhringja, og hélt síðan áfram sem tilraun til að smíða efni sem eru líffræðilega virk gegn krabbameinsfrumum. Ekki sér ennþá fyrir endann á þeim rannsóknum.

Summary Readily available 1-aza-1,3-butadienes (enamines) reacted with metýl acetoacetate and acetylacetone to form in high yields unsymmetrically substituted 1,4-dihydropyridines or cyclohexenones. The reaction pathway depended on the structure of the enamine used. This divergence was not observed when the enamines were reacted with dimetýl 1,3-acetonedicarboxýlate to provide bícycló[3.3.1]nonan-3-one derivatives in excellent yields in a remarkably stereoselective reaction. These compounds were tested at The National Cancer Institute (NCI) in Bethesda, USA, and they exhibited considerable antitumor activity. In order to enhance the antitumor activity of the bicyclo compounds, various side chains of biological importance were introduced to the molecule, using an enolic oxygen atom as a linkage. Furthermore, a metýl group on the bicyclic skeleton was replaced by an aromatic ring and the resulting compounds tested at the NCI. Results of the biological tests are presented and discussed.

Heimildir

- [1] Nicolaou, K.C. and Sorensen, E.J., *Classics in total synthesis*, VCH, Weinheim, 1996.
- [2] Geirsson, J.K.F. and Gudmundsdóttir, A.D., *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 618.
- [3] Geirsson, J.K.F. and Gudmundsdóttir, A.D., *Synthesis* **1990**, 993.
- [4] Geirsson, J.K.F. and Johannesdóttir, J.F., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7320.
- [5] Aoyagi, K.; Nakamura, H. and Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4148.
- [6] Geirsson, J.K.F.; Johannesdóttir, J.F. and Jonsdóttir, S., *Synlett* **1993**, 133.
- [7] Nicolaou, K.C.; Dai, W.-M. and Guy, R.K., *Angewandte Chemie* **1994**, *33*, 15.
- [8] Wang, Z.-M.; Kolb, H.C. and Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5104.
- [9] Fuji, K.; Tanaka, K.; Li, B.; Shingu, T.; Yokoi, T.; Sun, H. and Taga, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10175.
- [10] Wang, X.-x.; Shigemori, H. and Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12159.
- [11] Meydan, N.; Grunberger, T.; Dadi, H.; Shahar, M.; Arpaia, E.; Lapidot, Z.; Leeder, J.S.; Freedman, M.; Cohen, A.; Gazit, A.; Levitzki, A. and Roifman, C.M. *Nature* **1996**, *379*, 645.
- [12] Bender, M.L. and Zerner, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2550.
- [13] Stoddard, B.L.; Bruhnke, J.; Porter, N.; Ringe, D. and Petsko, G.A. *Biochemistry* **1990**, *29*, 4871.
- [14] Occhiato, E. and Jones, J.B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4199.
- [15] Takeda, Y.; Morimoto, Y.; Matsumoto, T.; Ogimi, C.; Hirata, E.; Takushi, A. and Otsuka, H. *Photochemistry* **1995**, *39*, 829.
- [16] Harraz, F.M.; Pedersen, A.T.; Anderson, Ø.M.; Verotta, L. and Tatò, M. *Photochemistry* **1996**, *43*, 521.
- [17] Gutsche, K.; Kohlmann, F.W. and Scharwächter, P. (Nordmark Werke G.m.b.H.) Ger. Offen., 1977, 25 49 798; *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 102327a.
- [18] Geirsson, J.K.F.; Gudmundsson, B.O.; Johannesdóttir, J.F.; Njardarson, J.T. and Skulason, V.G. *Acta Chem. Scand.* **1995**, *49*, 423.
- [19] Grever, M.R.; Schepartz, S.P.; Chabner, b.A. *Seminars in Oncology* **1992**, *19*, 622.

Um höfundinn: Jón K. F. Geirsson er prófessor í lífrænni efnafræði við Háskóla Íslands.

Raunvísindastofnun Háskólans
Dunhaga 3, IS-107 Reykjavík
jkfg@raunvis.hi.is

Móttekin: 25. apríl 2003