



**Természetes eredetű, potenciálisan biológiailag aktív *O*- és *C*-
prenilezett flavanonok szintézise**

Doktori (PhD) értekezés

Kenéz Ágnes

Témavezető: Prof. Dr. Antus Sándor

Debreceni Egyetem
Természettudományi Doktori Tanács
Kémiai Tudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2007

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem TTK Kémia Doktori iskola „Természetes eredetű heterociklusos vegyületek” című K/6 programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem TTK doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2007. február 08.

Kenéz Ágnes
jelölt

Tanúsítom, hogy Kenéz Ágnes doktorjelölt 2002-2007 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/6 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2007. február 08.

Dr. Antus Sándor
tszv. egyetemi tanár, akadémikus
témavezető

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Antus Sándor akadémikus tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy munkámat irányította és értékes útmutatásaival segítette. Köszönettel tartozom a dolgozat összeállításában és megírásában nyújtott segítségéért is.

Köszönetet mondok Dr. Juhász Lászlónak és Dr. Kónya Krisztinának a szakmai és technikai tanácsaikért, amelyekkel mindennapi munkámat segítették.

Köszönettel tartozom Dr. Lenkey Bélának, hogy lehetőséget teremtett a farmakológiai vizsgálatokhoz, és megköszönöm Lestár Zsombornak ezen vizsgálatok kivitelezését.

Köszönöm Balla Sárának az NMR spektrumok felvételét és kiértékelésükben nyújtott segítségét.

Köszönetet mondok kedves kollégáimnak, hogy közvetlenül vagy közvetetten segítségemre voltak és támogatták munkámat (Dr. Gulácsi Katalinnak, Kertiné Ferenczi Renátának, Kerti Gábornak, Dr. Kurtán Tibornak, Czakó Zoltánnak, Magyar Lászlónénak, Varga Lajosnénak, Kupásné Fadgyas Katalinnak).

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családomnak és barátaimnak a sok türelmet és biztató szavakat, amellyel az elmúlt évek során támogattak munkám elvégzésében.

Tartalomjegyzék	
1. Bevezetés	1
1.1. Flavonoidok és jelentőségük	1
1.2. Flavonoidok bioszintézise	5
2. Irodalmi előzmények	7
2.1. Prenilezett flavanonok előfordulása és biológiai hatása	7
2.2. Prenilezett flavanonok bioszintézise	8
2.3. Flavanonok szintézise	11
2.3.1. Racém flavanonok szintézise	11
2.3.2. Optikailag aktív flavanonok szintézise	15
2.4. Gombás megbetegedések és antifungális szerek	19
2.5. Antifungális hatású flavonoidok	24
3. Kísérleti munkám	26
3.1. Célkitűzés	26
3.2. O-prenilezett flavanonok szintézise	27
3.2.1. Selinone szintézis I.	27
3.2.2. Selinone szintézis II.	30
3.2.3. Monotesone A szintézis I.	32
3.2.4. Monotesone A szintézis II.	34
3.2.5. Selinone és monotesone A analogonok szintézise	36
3.3. C-prenilezett flavanonok szintézise	40
3.3.1. Lonchocarpol A szintézise	40
3.3.2. Monotesone B szintézise	43
3.3.3. Lonchocarpol A és monotesone B analogonok szintézise	45
3.4. Kísérletek optikailag aktív flavanonok szintézisére	50
3.5. Farmakológiai vizsgálatok eredményei	53
4. Kísérleti rész	56
4.1. Alkilezések	56
4.1.1. Benzilezés	56

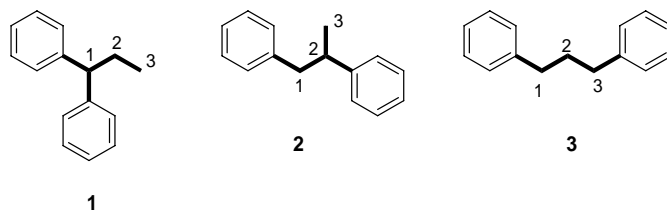
4.1.2. Metoximetilezés	58
4.1.3. C-prenilezés	61
4.1.4. O-prenilezés	62
4.1.5. Egyéb alkilezések	65
4.2. Kalkonok előállítása	67
4.3. Flavanonok előállítása	73
4.4. Észteresítés (acilezés, szulfonilezés)	79
4.5. Védőcsoport hasítások	81
4.5.1. Acetil (szulfonil) csoport(ok) eltávolítása	81
4.5.2. Benzil csoport(ok) eltávolítása	83
4.5.3. Metoximetil csoport(ok) eltávolítása	84
4.6. Oxidáció	88
5. Összefoglalás	89
6. Summary	93
7. Irodalomjegyzék	101
8. Függelék	114

1. Bevezetés

1.1. Flavonoidok és jelentőségük

A flavonoidok a növényvilág fenolos komponensei közé tartozó O-heterociklusos vegyületek igen elterjedt csoportját alkotják. Nemcsak a növények változatos színvilágának kialakításában vesznek részt, de sokrétű biológiai aktivitásuk révén az emberi szervezetre is jótékony hatást gyakorolnak. Általánosságban flavonoid összefoglaló névvel azokat az oxigéntartalmú heterociklusos vegyületeket és velük rokon szerkezetű nyítláncú származékokat illetik, amelyek difenilpropán vázat (C₆-C₃-C₆) tartalmaznak. Csoportosításuk nagy számuk és változatos szerkezetük miatt többféle szempont szerint történhet.

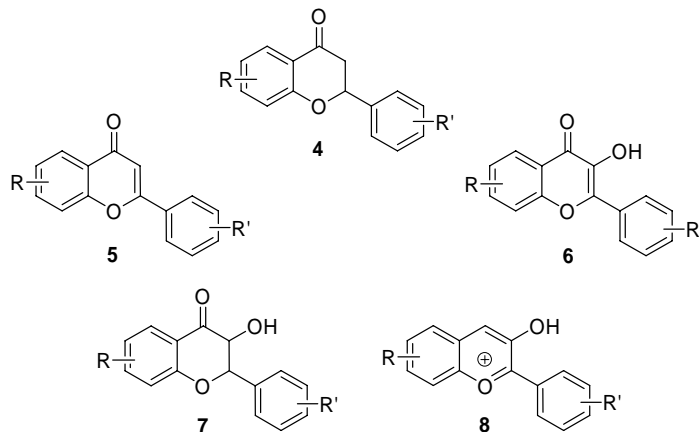
A benzolgyűrűk elhelyezkedése alapján három szerkezeti izomert különböztetnek meg: 1,1- (neoflavonoidok, **1**), 1,2- (izoflavonoidok, **2**) és 1,3-difenilpropánvázas (flavonoidok, **3**) vegyületeket (**1. ábra**).



1. ábra: Difenilpropán alapvázak

Freudenberg [1] mutatott rá először, hogy ezekben a vegyületekben a propánváz oxidációs állapota jelenti a különbséget. Mindhárom természetes vegyületsaládra jellemző a polihidroxisubsztitúció, valamint jelentősek az O- és C-alkil [metil-, prenil- (3,3-dimetilallil), geranil-, stb.] illetve a prenilcsoport gyűrűzáródása révén képződő 2,2-dimetil-2H-piránszármazékok is.

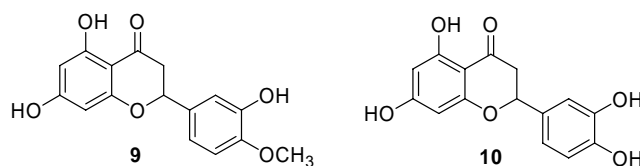
A flavonoidok (**3**) legjelentősebb képviselői közé a flavanonok (**4**), flavonok (**5**), flavonolok (**6**), flavanonolok (**7**) és antocianidinek (**8**) tartoznak (**2. ábra**).



2. ábra: Flavonoidok felosztása

Napjainkig több mint négyezer, különböző növényekből izolált flavonoid szerkezetét határozták meg, és számosnak a szerkezetigazoló szintézisét is kidolgozták. Manapság pedig, a biológiailag aktív származékok körében, egyre nagyobb hangsúlyt fektetnek a hatás-szerkezet összefüggések tisztázására is.

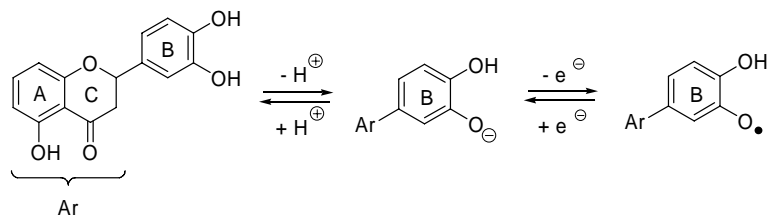
E vegyületcsalád biológiai jelentőségére magyar kutatók [2, 3] hívták fel a figyelmet, és az azóta eltelt évtizedekben a növénykémia egyik legintenzívebben vizsgált kutatási területévé vált a flavonoidkémia. A flavonoidok fontos élettani hatásaira először a C-vitamin felfedezése során (Szent-Györgyi, 1933) figyeltek fel. Szent-Györgyi és munkatársai rámutattak arra, hogy a hatás kifejtéséhez a C-vitamin mellett még más, növényi eredetű anyagok is szükségesek [2]. A szerkezetvizsgálatok során kiderült, hogy ezek az anyagok flavanon típusú vegyületek, a heszperetin (**9**) és az eriodiktiol (**10**) *O*-glikozidjai (**3. ábra**).



3. ábra: Heszperetin (**9**) és eriodiktiol (**10**)

Az elmúlt évtizedekben számos tanulmány [4-6] foglalkozott a flavonoidok antioxidáns hatásával. E vizsgálatokból egyértelműen kiderült, hogy az 1,3-difenilpropanoid származékok körében a 4-oxo, a C-2, C-3 helyzetű kettős

kötés [7] és az *o*-dihidroxicsoport jelenléte [8] a meghatározó az antioxidáns sajátságban. Elsősorban a B-gyűrű 3'- és 4'-helyzetű hidroxilcsoportjai tehetőek felelőssé az antioxidáns hatásért, mert nemcsak elektrontranszfer készségük révén egészítik ki a C-vitamin hatását, (**4. ábra**) hanem kelát gyűrűbe zárva megkötik a C-vitamin oxidációját gyorsító fémnyomokat, így segítik annak felszívódását és megakadályozzák a hidrogénperoxid Fenton-reakció révén történő bomlását.

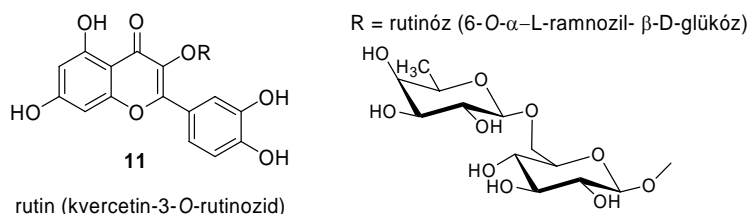


4. ábra: Flavonoidok antioxidáns hatása

A flavonoidok, antioxidáns hatásuknak köszönhetően, képesek a szervezetben lévő agresszív szabadgyököket semlegesíteni és ezzel gátolják a sejtmembránok károsodását okozó lipid autoperoxidációt.

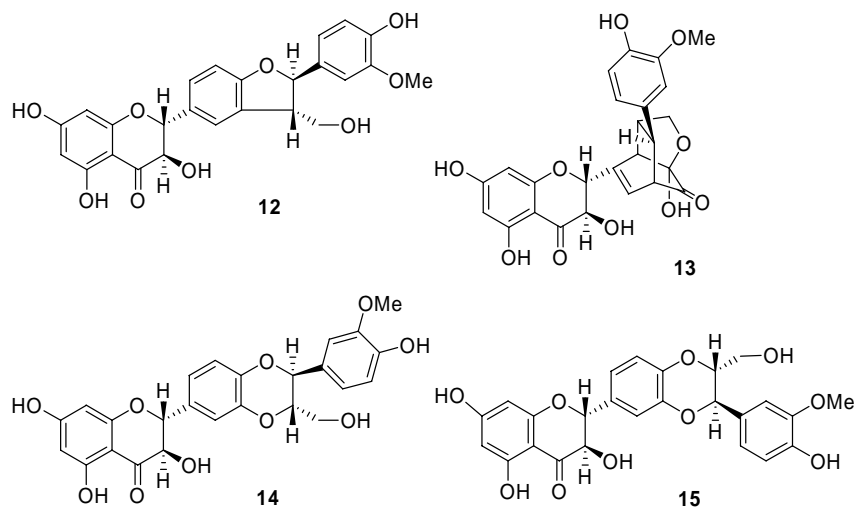
A tudományos vizsgálatok során kiderült, hogy a flavonoidok nem csak a növényi sejtek molekuláris szintű működésének szabályozásában játszanak fontos szerepet, de számos, a népi gyógyászatban régóta használt növény fő alkotói is. Sokrétű biológiai hatásuk miatt hamar a gyógyszeripar figyelmének központjába kerültek, lehetséges rákellenes [9,10], kardiovaszkuláris [11], antibakteriális [12-15], antifungális [16-19] és gyulladásgátló [20,21] hatásuk révén jelentős gyógyszerkomponensekké váltak. Emellett egyes flavonoidok igen figyelemreméltó anti-HIV hatást [22,23] mutatnak, másoknak potenciális csontritkulást gátló hatása van [24] és számos, enzimrendszerek működését befolyásoló [25,26] származék is ismeretes. A flavonoid hatóanyagú gyógyszerek közül a legismertebb készítmények a Legalon[®] (Madus) és a Rutascorbin[®] (ICN, korábban Alkaloida Gy.). Az utóbbi hatóanyaga az érfal permeabilitását szabályzó anyag a rutin, (kvercetin 3-*O*- β -rutinozid, **11**, **5. ábra**), az előbbie pedig a lilavirágú máriatövisből (*Silybum marianum*) Wagner és munkatársai által izolált, májvédő

hatású flavanolignánok, a (+)-silychristin (**12**), a (+)-silydianin (**13**), a (+)-isosilybin (**14**) és a (+)-silybin (**15**) [27] keveréke (**6. ábra**).



5. ábra: Rutin

A flavanolignánok májvédő hatása elsősorban antioxidáns és szabadgyökfogó, valamint a májsejtek proteinszintézisét stimuláló tulajdonságaikkal hozható összefüggésbe.



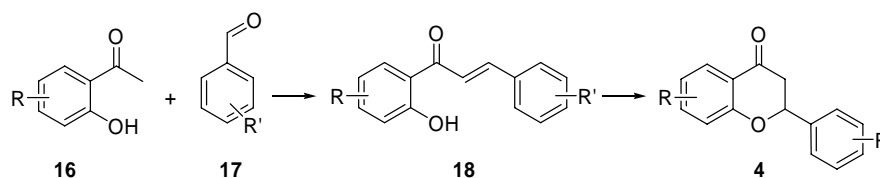
6. ábra: Flavanolignánok

1.2. Flavonoidok bioszintézise

Doktori munkám során természetes eredetű, potenciálisan biológiailag aktív flavanonok szintézisével és hatás-szerkezet összefüggés (SAR) vizsgálatával foglalkoztam, ezért a továbbiakban csak e vegyületsalád bioszintézisét és szintézis irodalmát (2.3. fejezet) ismertetem röviden.

A flavonoidok bioszintézisével foglalkozó tanulmányok (Hahlbrook és Grisebach, 1975; Ebel és Hahlbrook, 1982; Heller és Forkman, 1988; Halborne, 1988; Zaprometov, 1989; Stafford, 1990) általában megegyeznek abban, hogy kiindulási anyagként szénhidrátanyagcsere-termékeket feltételeznek. A flavonoidok biogenezisére a legvalószínűbbnek és általánosan elfogadottnak a 8. ábrán vázolt bioszintetikus út tekinthető [28-31].

A flavanon (4) formálisan az 1,3-difenilpropán (3) oxidációs termékének tekinthető, amely 2-hidroxiacetofenon (16) és benzaldehid származékok (17) Claisen-Schmidt kondenzációjában képződő 2'-hidroxikalkon (18) gyűrűzárásával keletkezik (7. ábra).

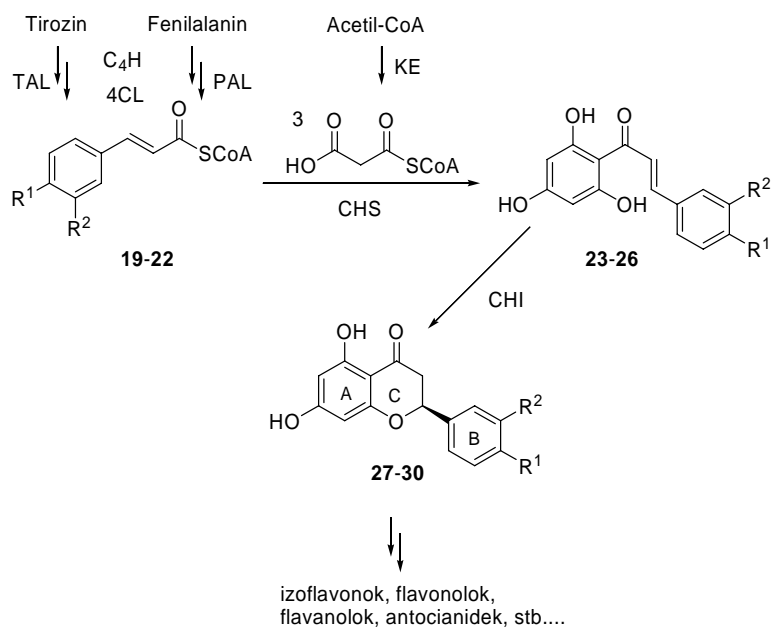


7. ábra: Flavanonváz kialakulása

A bioszintézis első lépéseiben a fenilalaninból, fenilalanin-ammonia-liáz (PAL) enzim által katalizált dezaminálással fahéjsav képződik, melynek hidroxilezését membránhoz kötött P450 monooxygenáz (fahéjsav-4-hidroziláz, C4H) végzi (ezt adja a tirozin ammonia-liáz enzim (TAL) katalizálta tirozin dezaminálása is). Az így kialakult *p*-hidroxikumarilsav aktiválását 4-kumaroil-Co-A-vá a 4-kumarátkoenzim A ligáz (4CL) végzi.

A növényekben a flavanonváz B-gyűrűje kalkon szintáz (CHS) segítségével 4-kumaroil-Co-A-ból, míg az A-gyűrű három, acetyl-CoA-ból és CO₂-

ból acetil-CoA-karboxiláz enzim (KE) hatására képződő malonil-Co-A egységekből épül fel (8. ábra).



Sorszám	Származékok	R ¹	R ²
19, 23, 27	cinnamoil-CoA/pinocembrin kalkon/pinocembrin	H	H
20, 24, 28	p-kumaroil CoA/naringenin kalkon/naringenin	OH	H
21, 25, 29	kaffeoil-CoA/eriodiktiol kalkon/eriodiktiol	OH	OH
22, 26, 30	feruloil-CoA/homoeriodiktiol kalkon/homoeriodiktiol	OH	OCH ₃

8. ábra: Flavonoid bioszintézis

A flavanon alapváz prekuzora a körülményektől függően 2',4,4',6'-tetrahidroxikalkon vagy annak 6'-dezoxiszármazéka lehet. E kalkonok sztereospecifikus gyűrűzáródása a kalkon-izomeráz (CHI) enzim hatására következik be, és (2S)-flavanonszármazékok keletkeznek, melyek megfelelő enzimkatalízissal további flavonoidokká és izoflavonoidokká alakulhatnak tovább.

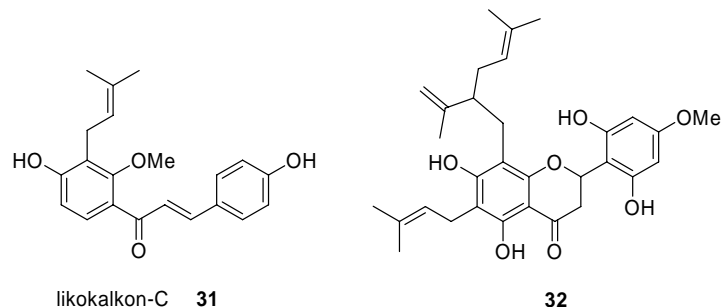
2. Irodalmi előzmények

2.1. Prenilezett flavanonok előfordulása és biológiai hatása

Tekintve, hogy doktori munkám középpontjában természetes eredetű, prenilezett flavanonok szintézise és hatás-szerkezet összefüggéseinek vizsgálata állt, a továbbiakban, a teljesség igénye nélkül ilyen típusú vegyületek természetbeni előfordulását és biológiai aktivitását ismertetem.

A természetben elterjedt flavanonok alkil oldalláncot, főként metil-, prenil- és geranil-egység(ek)et tartalmazó polihidroxi vegyületek. Általában a flavanonváz (4) A- és B-gyűrűjén hordozzák az alkil funkciót közvetlenül a gyűrűhöz (C-alkil) vagy hidroxil csoportokhoz (O-alkil) kapcsolva. Ezen csoportok változatos szubsztitúciója révén nagyszámú természetes flavanonszármazék létezik. Az izolált származékok szerkezetfelfedezése mellett számos esetben a szerkezetbizonyító szintézisüket is megoldották, valamint a biológiai aktivitással is rendelkező flavanonok körében hatás-szerkezet összefüggésekre irányuló vizsgálatok is készültek. A növényi extraktumokban a flavanonok mellett megjelennek a kalcon prekursorok valamint a prenilezett flavanonszármazékok esetében a prenil csoport gyűrűzáródásával kialakuló pirán struktúrával rendelkező vegyületek valamint ezek átalakulási termékei is.

A prenilcsoporttal és annak gyűrűzáródásával képződő, 2,2-dimetil-2H-pirán struktúrával rendelkező természetes flavanonok túlnyomó része C-prenilezett származék, melyek többsége sokrétű biológiai aktivitással is jellemezhető. Legtöbbjükre a flavonoidvázból eredő antioxidáns hatás jellemző [32], de több közleményben számolnak be antibakteriális [96] és antivirális hatású [33] C-prenilezett flavonoidokról is. Így pl. a likokalkon-C (31) hatásosnak bizonyult a *Staphylococcus aureus* ellen [34], míg a 2',5,6',7'-tetrahidroxil-8-lavandulil-4'-metoxil-6-prenilflavanon (32) teljesen gátolja e gomba kifejlődését [35] (9. ábra).

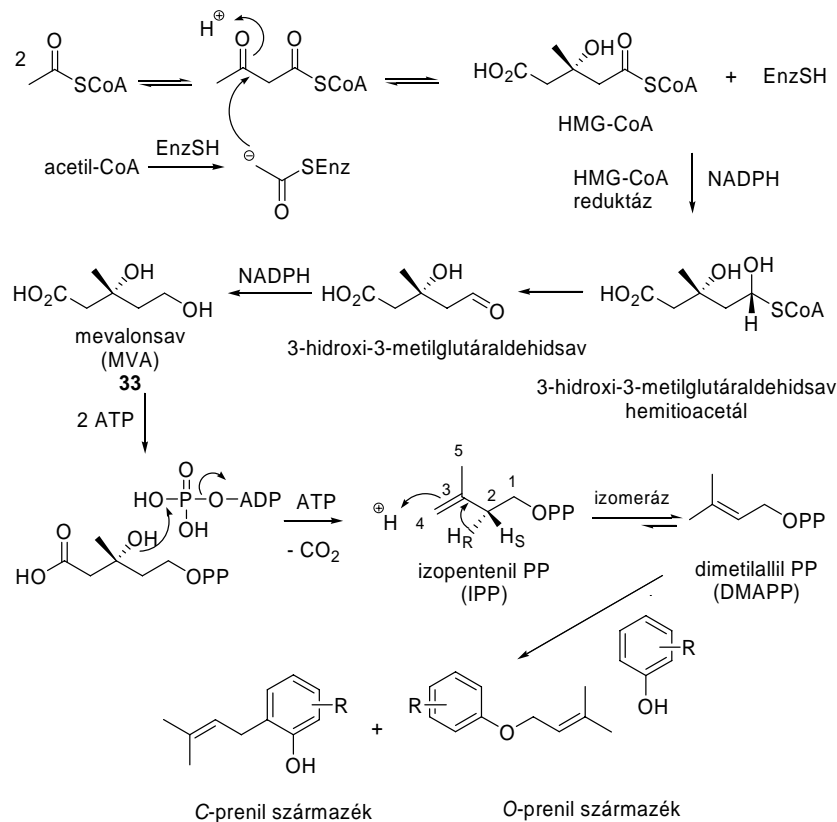


9. ábra

Az irodalomban számos példa található antibakteriális [16,36], tumorellenes [37], antifungális [16,19], sőt anti-HIV aktivitású [23] valamint enzimműködést befolyásoló [26] prenylezett származékra is.

2.2. Prenilezett flavanonok bioszintézise

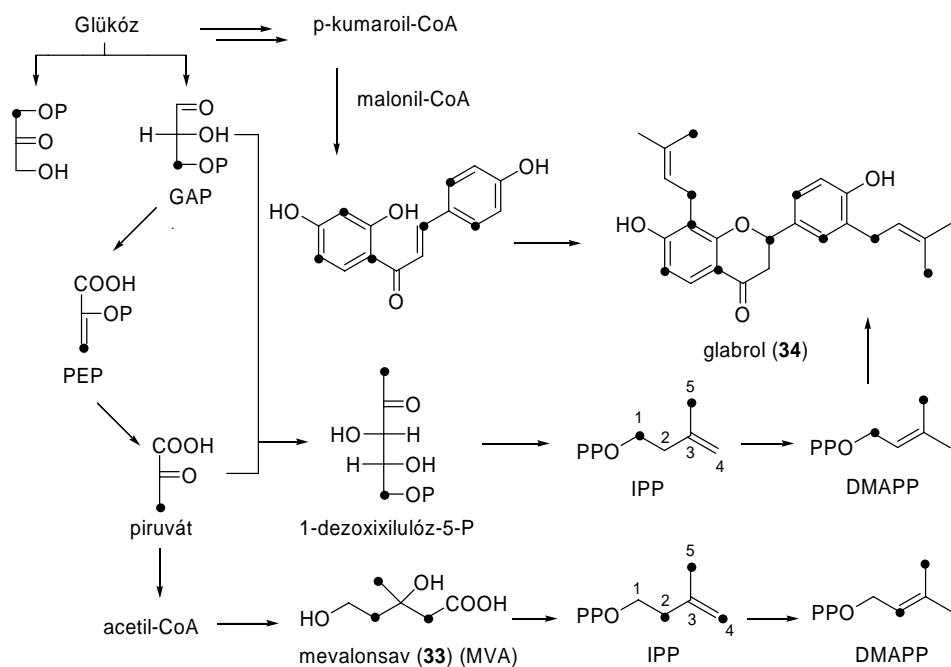
Korai felfogások a prenil-lánc (3,3-dimetilallil) prekursorának az izopentenil-difoszfátot (IPP) illetve a dimetilallil-difoszfátot (DMAPP) tartották. Akkoriban az egyetlen, általánosan elfogadott, IPP-hez vezető folyamat a 10. ábrán bemutatott mevalonát út [38] volt.



10. ábra: Mevalonát-út

A mevalonsavhoz (33) vezető út első lépésében két acetil-CoA molekula Claisen kondenzációjával acetoacetil-CoA keletkezik, amely egy harmadik acetil-CoA molekulával sztereospecifikus aldol reakcióban β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA-vá (HMG-CoA) alakul át. Ebből 2 lépéses redukcióban keletkezik a mevalonsav (MVA) (33), amelynek alkoholos hidroxilcsoportjait két különböző ATP-függő enzim foszforilezi, majd az így kialakult difoszfát enzimatis reakcióban széndioxidvesztést követő eliminációval izopentenil-difoszfáttá (IPP) alakul. Ennek izomerizációja szolgáltatja a dimetilallil-difoszfátot (DMAPP), amely a megfelelő fenolszármazékon (pl. polihidroxi-flavanon) O- és C-prenil oldalláncot alakíthat ki.

A közelmúltban azonban eubaktériumokban [39, 40] és zöldalgákban [41] felfedeztek egy mevalonát-független utat is. A két mód közötti különbség az IPP kialakulásában mutatkozik meg: a mevalonát út kiindulási anyaga acetil-Co-A, míg a mevalonát-független út során gliceraldehid foszfátból (GAP) képződő piruváton át vezet az út az IPP keletkezéséhez. Ezt az utat igazolja a 11. ábrán vázolt ^{13}C -izotópos vizsgálat is.



11. ábra: Mevalonát-független út

1998-ban Asada és munkatársai [42] az édesgyökérből (*Glycyrrhiza glabra*) egy prenilezett flavanonszármazékot, a glabrolt (**34**) izolálták, amelynek prenilcsoportjai a mevalonát-független úton alakulnak ki. Ezt a bioszintetikus út ^{13}C -izotópos nyomkövetésével igazolták, amelynek során egyértelműen kiderült, hogy a gabrol (**34**) dimetilallil része a gliceraldehid foszfát-piruvát úton keletkező DMAPP-ből származik. A két út közötti különbséget jól szemlélteti a 11. ábra, ahol a ^{13}C -izotópok eltérő helyzete egyértelműen jelzi az IPP (DMAPP) keletkezésének módját (a mevalonát-független úton keletkező DMAPP C-1 és C-5,

míg a mevalonát úton kialakuló DMAPP C-2, C-4 és C-5 helyzetben hordozza a fekete pontokkal jelölt ^{13}C -izotópokat).

2.3. Flavanonok szintézise

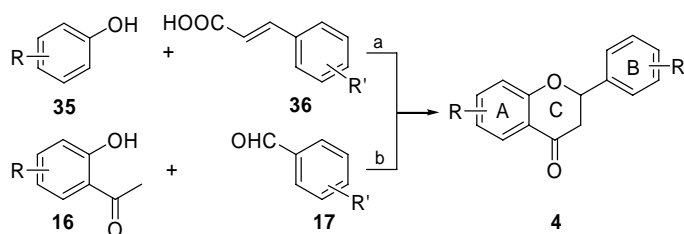
2.3.1. Racém flavanonok szintézise

A doktori munkám során flavanonszármazékokat állítottam elő, ezért ennek részletes tárgyalása előtt fontosnak tartom a flavanonváz kialakításának irodalmát röviden áttekinteni.

Jóllehet egyszerű kiindulási anyagokból elméletileg számos lehetőség van a $\text{C}_6\text{-C}_3\text{-C}_6$ flavanonváz (4) kialakítására, ezek közül leginkább kettő terjedt el a laboratóriumi gyakorlatban [43]:

a.) a bioszintetikus útnak megfelelően fenolok (35) (C_6 egység) acilezése fahéjsavszármazékokkal (36) ($\text{C}_6\text{-C}_3$ egység)

b.) valamint $\text{C}_6\text{-C}_2$ egység (2-hidroxiacetofenon 16) kondenzációja a $\text{C}_6\text{-C}_1$ (benzaldehyd 17) egységgel (12. ábra).

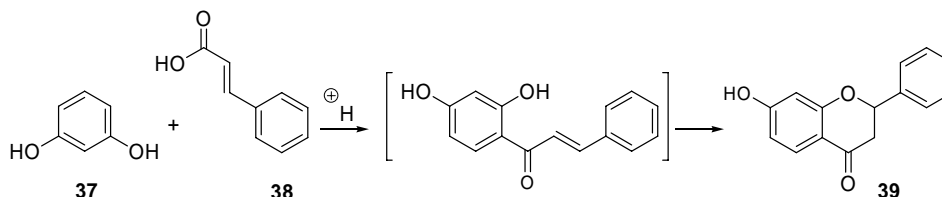


12. ábra: Flavanonváz kialakulása

Mindkét esetben első lépésben nyílt láncú intermedierek képződnek, melyek megfelelő reagensek segítségével gyűrűzárással flavanonokká alakíthatók.

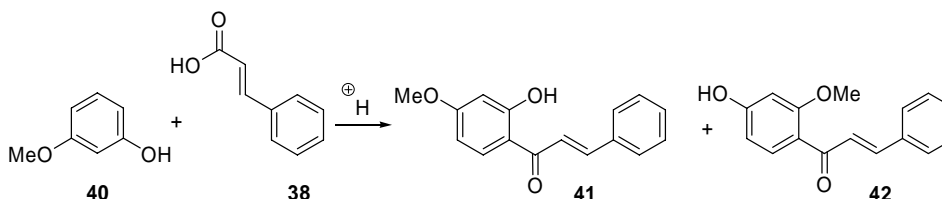
Az a.) módszer kevésbé terjedt el a gyakorlatban, mivel a szubsztituált fenoloknak fahéjsavszármazékokkal végzett Friedel-Crafts reakciója általában alacsony hozammal vezet kalkonokhoz, amelyekből a flavanonok nyerhetők.

A rezorcín (37) és a fahéjsav (38) reakciója polifoszforsav jelenlétében egyik legegyszerűbb példa az a.) módszerre. Talapatra és munkatársai [44] a reakciókörülmények optimalizálásával elfogadható hozammal (62%) állították elő a 7-hidroxiflavanont (39) ezen az úton (13. ábra).



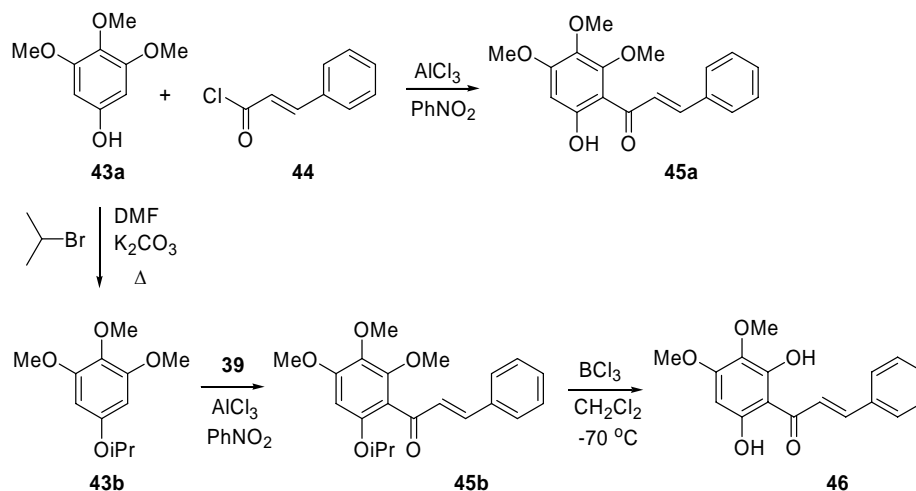
13. ábra

Rezorcín-monometil-éterből (40) és fahéjsavból (38) hasonló körülmények között azonban a 2'-hidroxi-4'-metoxikalkon (41) és 2'-metoxi-4'-hidroxikalkon (42) kromatográfiásan elválasztható keverékét igen alacsony hozammal (12%) kapták meg (14. ábra).



14. ábra

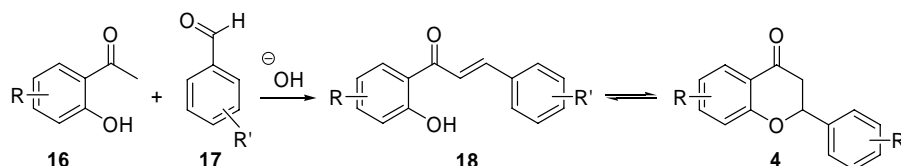
Ichino és munkatársai [45] természetes eredetű kalkonszármazékok (45a, 47) alacsony hozamú szintézisét valósították meg ezzel a módszerrel alumínium-klorid jelenlétében. Gyűrűzáródást e reakciókörülmények között azonban nem tapasztaltak, és így a 3,4,5-trimetoxifenolból (43a) és a fahéjsav-kloridból (44), a helilandin B-hez (45a) illetve a fazanonhoz (46) jutottak (15. ábra).



15. ábra

b.) módszer

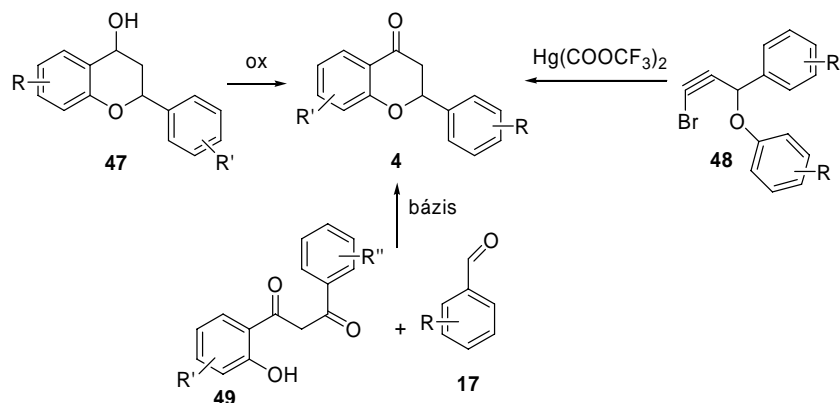
2-hidroxiacetofenonok (16) és aromás aldehidek (17) kondenzációja lúgos közegben 2'-hidroxikalkonok (18) képződéséhez vezet, amelyek a közeg pH-jától függően a megfelelő flavanonokkal (4) vannak egyensúlyban (16. ábra).



16. ábra

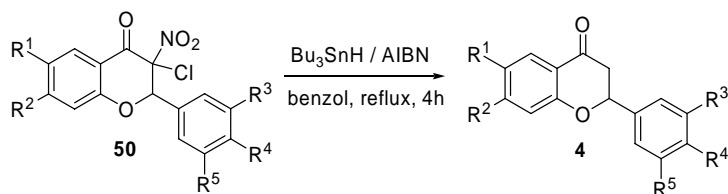
Az irodalomban számos, kalkonok flavanonná történő gyűrűzárására alkalmas módszer ismeretes. A legáltalánosabban elterjedt eljárások egyike a megfelelő kalkonszármazék alkoholos oldatának híg savas vagy lúgos kezelése [46], melynek során egyensúlyi folyamatban játszódik le a ciklizáció. Ez a gyűrűzárás alkoholos közegben kiváltható még cellit hordozóra felvitt KF-dal [47], cobalt (II)-Schiff bázis komplex-xel [48], nanokristályos MgO-dal [49], fényvel [50-53], hő hatására [54], elektrolízissel [55], szilikagéllal [56], $\text{NiCl}_2/\text{Zn}/\text{KI}$ -rendszerrel [57], zeolitokkal [58] is, de általában ezen reakciók hozama meglehetősen gyenge.

Direkt prekursor lehet még a flaván-4-ol (**47**), amelynek oxidációja [59-61] vezet flavanon típusú vegyülethez. 3-Bróm-1-fenilprop-2-inil-aril-éterek (**48**) higany (II)-trifluoracetát jelenlétében [62] ugyancsak flavanonná alakulnak át. Szubsztituált benzaldehyd származékok (**17**) 1-(2-hidroxifenil)-3-fenilpropán-1,3-dionokkal (**49**) lúgos közegben végzett kondenzációja [63] szintén flavanont (**4**) eredményez.



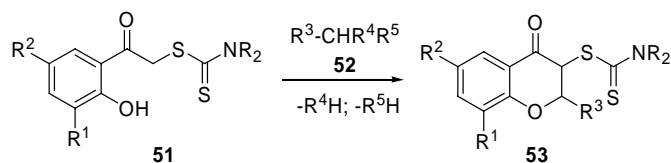
17. ábra

1997-ben Dauzonne és Monneret olyan flavanonszintézist közöltek [64], amelyben intermedierként 3-klór-2,3-dihidro-3-nitro-2-fenil-4*H*-1-benzopirán-4-on származékok (**50**) szolgáltak. Ezeket gyökös láncreakcióban 2,2'-azobiszizobutironitril (AIBN) iniciátor jelenlétében óntributilhidriddel (Bu_3SnH) jó hozammal flavanonná (**4**) tudták alakítani (**18. ábra**).



18. ábra

Szubsztituált *N,N*-dialkilditiokarbamátok (**51**) és benzaldehyd aminal típusú vegyületek (**52**) metanolos közegben enyhe körülmények között végzett kondenzációja is szubsztituált flavanonszármazékokhoz (**53**) vezet [65], melyek flavanonná (**4**) történő átalakítása könnyen megvalósítható (**19. ábra**).



19. ábra

A flavon (5) redukciója flavanonná (4) preparatív szempontból elhanyagolható.

A prenilcsoport flavanonvázra történő bevezetése általában kétféle módon történik. Az irodalomban leírt szintézisek egy részében a flavanonváz kialakítása után vezették be ezt a csoportot, míg más esetekben már a megfelelő szintonok hordozták a prenil funkciót. Érdeemes megjegyezni, hogy míg az első esetben keverék kialakulása nehezíti a szintézist, addig a második módszernél a flavanonváz felépítése a prenil csoport sérülését vonhatja maga után.

2.3.2. Optikailag aktív flavanonok szintézise

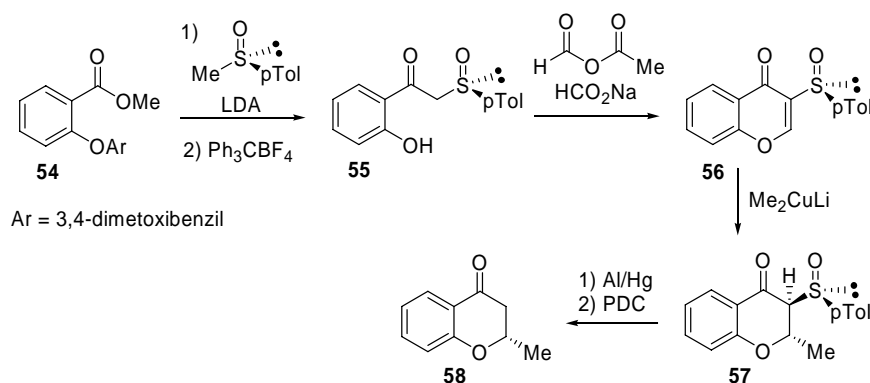
Bár célkitűzéseinkben jórészt racém prenilezett flavanon származékok szintézise szerepelt (lásd 3.1. fejezet), de a *Candida albicans*-sal szemben mutatott antifungális hatás részletesebb tanulmányozása érdekében kísérleteket tettünk optikailag aktív flavanonok előállítására is. Ennek tárgyalása előtt röviden összefoglalom az ilyen jellegű kutatások legfőbb eredményeit.

A flavanon optikailag aktív formában enzimatiszus úton, kinetikus rezolválással vagy enantioszelektív módszerekkel állítható elő. Az előbbi módszert alkalmazta Izumi [60] is, aki sütőélesztővel redukálva rezolválta a racém flavanont, illetve racém *cisz*-4-acetoxiflaván enantioszelektív hidrolízisét *Pseudomonas* (PS, Amano) lipázzal megvalósítva oxidációval jutott a kívánt enantiomerhez. 1997-ben racém 4-(aciloxi)imino flavanon származékok enantioszelektív, különböző lipáz enzimekkel történő rezolválását is leírták [66]. 2004-ben Ramadas és Krupadanam (\pm)-*cisz*-flavan-4-olok *Candida cylindracea* lipázzal történő enantioszelektív

acilezésével optikailag aktív flavan-4-ol származékokat (ee: 55-99%) nyert, melyek MnO₂-os oxidációja a flavanon (4) enantiomereket jó hozammal szolgáltatja [67].

Enantioszelektív szintézismódszerre is számos példát találunk az irodalomban. 1970-ben Bognár és mtsai [68] flavanon-oximból kiindulva racém 4-aminoflavánt állítottak elő, amelyből D-(+)-kámfor-10-szulfonát- és dibenzoil-D-(-)-tartarát-sókat képeztek, és így rezolválták a *cisz*-4-aminoflaván-hidroklorid enantiomerjeit. Ezek dezaminálásával képzett flavan-4-olok nátrium dikromátos oxidációjával a kívánt flavanon enantiomereket nyerték.

1986-ban Saengchantara és Wallace [69,70] (*S*)-2-metilkromanon (58) szintézisét lítium-dimetilkuprát (*S*)-3-(*p*-tolilszulfonil)kromonra (56) történő diasztereoselektív konjugált addíciójával oldották meg. Az (*S*)-3-(*p*-tolilszulfonil)kromont (56) a 20. ábrán látható reakcióséma szerint állították elő.

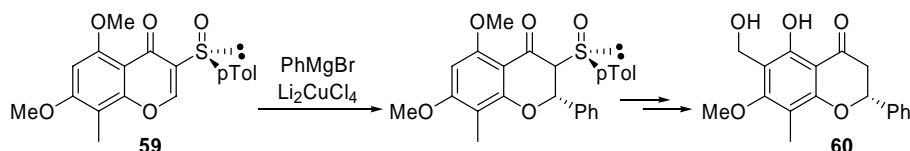


20. ábra

Metilszalicylátot (54) az (*R*)-(+)-metil-*p*-tolilszulfonid lítium származékával reagáltatva ketoszulfidot képeztek, melyből tritil fluoroborátos védőcsoport hasítás után a kromon prekuzorát (55) kapták. Ebből a már ismert ecetsav-hangyasav vegyes anhidrid-nátriumformiátos módszerrel alakították ki a kromonyűrűt (56). A lítium-dimetilkuprát diasztereoselektív konjugált addíciója után 24%-os hozammal izolálták a megfelelő 2-metilkromonszármazékot (57), amelyről a szulfonid részt alumínium amalgámos módszerrel távolították el. A karbonilcsoport részleges redukcióját piridínium dikromátos oxidációval küszöbölték ki, így

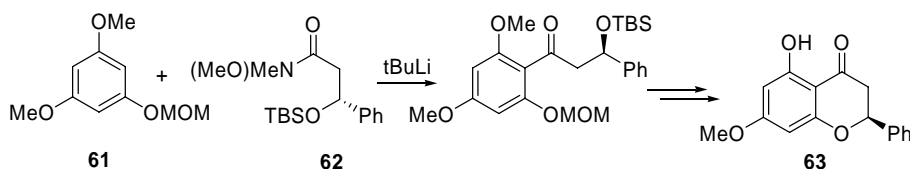
regenerálták a kívánt optikailag aktív 2-metilkromanont (**58**). Ez a módszer azonban nem volt alkalmas az (*R*)-5,7-dimetoxiflavanon szintézisére, ugyanis a 2-fenil-3-(*p*-tolilszulfonil)kromanon instabilitása miatt nem a megfelelő flavanon, hanem a flavon képződött [71].

Solladie csoportja a Wallace módszert továbbfejlesztve [72] állította elő a (+)-(*R*)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-7-metoxi-8-metilflavanont (**60**) (**21. ábra**). Az (*S*)-5,7-dimetoxi-8-metil-3-(*p*-tolilszulfonil)kromenonra (**59**) dilítium tetraklorkuprát katalizátor jelenlétében PhMgBr-dal vezették be a fenil csoportot, majd a szintézis további lépéseiben a szulfoxid részt alumíniumamalgámos redukciónal eltávolították. Az így kapott flavanon részleges demetilezése, majd ezt követő hidroximetilezése után izolálták a kívánt (+)-*R*-**60** származékot.



21. ábra

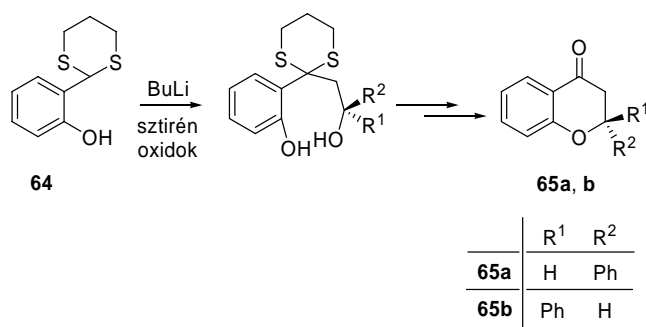
Hodgetts [73] az aromataz enzim működését gátló, természetes (-)-pinostrobin (**63**) szintézisét valósította meg, a könnyen hozzáférhető, metoximetil csoporttal védett 3,5-dimetoxifenolból (**61**) kiindulva. Ezt reagáltatta *tert*-butillítium jelenlétében a (*R*)-(+)-etil-3-hidroxi-3-fenilpropionáttól képzett Weinreb amiddal (**62**), majd az így kapott ketonból a védőcsoportok eltávolítása után intramolekuláris Mitsunobu reakcióval alakította ki a flavanon gyűrűt (**22. ábra**).



22. ábra

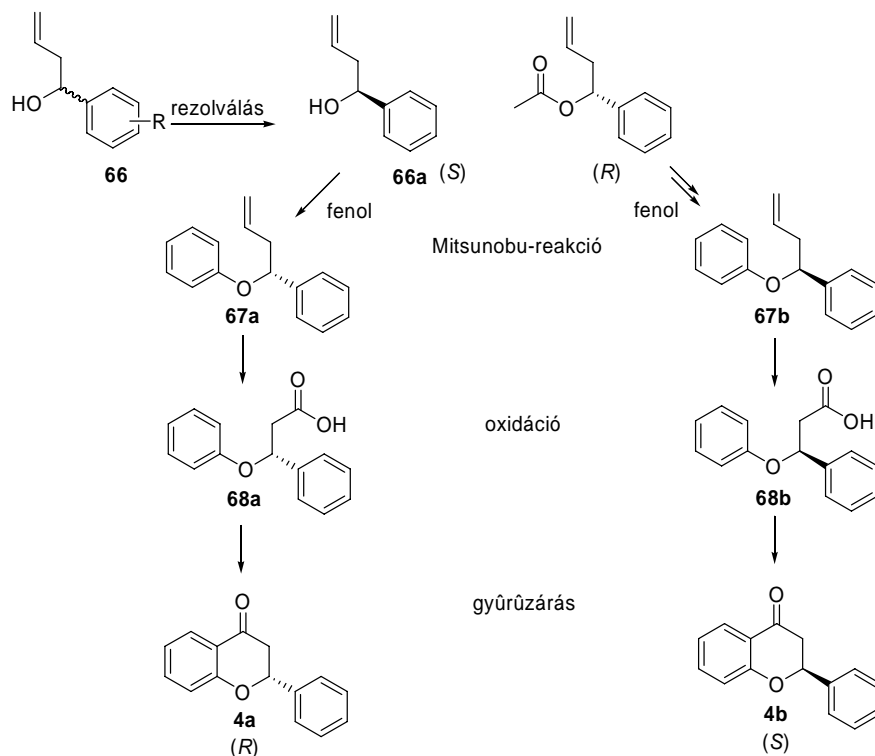
2002-ben Noda és Watanabe egy rendkívül hatékony, mindkét enantiomer előállítására alkalmas szintézismódszert közöltek [74]. A szintézis kulcs lépésében,

a C3, C4 helyzetű szén-szén kötés kiépítését a szalicilaldehidből képzett ditián származék (**64**) és az optikailag aktív sztirén oxid közötti reakcióval oldották meg, melynek során az epoxid gyűrű felnyílik. Az ezt követő intramolekuláris Mitsunobu reakció, majd hidrolízis után nagy enantiomertisztsággal és jó hozammal jutottak a megfelelő enantiomerekhez (**65a, b**) (**23. ábra**).



23. ábra

Munkánk során a Kawasaki és mtsai által leírt aszimmetrikus szintézisútra támaszkodtunk [75].



24. ábra

Japán kutatók a megfelelő királis prekurzorokat (**66a,b**) lipáz katalizált kinetikus rezolválással állították elő, majd ezeket fenollal Mitsunobu körülmények között reagáltatták. Az így nyert származékokat (**67a,b**) karbonsavvá (**68a,b**) oxidálták majd ezekből gyűrűzárással nyerték a balra és jobbra forgató flavanont (**4a,b**) (24. ábra).

2.4. Gombás megbetegedések és antifungális szerek

Doktori munkám során az *O*- és *C*-prenilezett flavanonszármazékok szintézise mellett a *Candida albicans*-sal szemben mutatott antifungális hatásuk *in vitro* vizsgálataival is foglalkoztam, és ezért röviden ismertetem a humán gombás megbetegedések és azon belül is főleg a kandidózisok típusait, valamint a jelenleg forgalomban lévő gombaellenes készítmények hatóanyagait [124].

A gombás fertőzések jelentős része a gazdaszervezet és a gomba szoros fizikai kapcsolata és egyéb tényezők együttes hatására alakul ki. Kandidózis gyűjtőnéven a sarjadzógombák osztályába tartozó, *Candida* nemzetség (1. táblázat) által okozott fertőzéseket foglalják össze.

1. Táblázat: A *Candida* nemzetség gyakoribb kórokozó fajai

Kórokozó	Gyakoriság (%)
<i>C. albicans</i>	70-80
<i>C. glabrata</i>	5-25
<i>C. parapsilosis</i>	5-25
<i>C. tropicalis</i>	5-15
<i>C. krusei</i>	3-10
<i>C. guilliermondii</i>	1-3
<i>C. kefyr</i>	1-3
<i>C. famata</i>	<1

A *Candida albicans* egy teljesen ártalmatlan emésztőgomba, amely a legtöbb ember bélrendszerében megtalálható. Jelenléte egészséges szervezetben kifejezetten hasznos, mivel fontos szerepet játszik az emésztési folyamatokban. A szervezetben lévő mikroorganizmusok (baktériumok, gombák) közötti egyensúlyi állapot bizonyos tényezők hatására esetenként felbomlik, és ez a *Candida albicans* elszaporodásához, és ezáltal *Candida*-betegség kialakulásához vezethet. Civilizációs népbetegségnek is nevezik, mivel kiváltó okai között elsősorban a felgyorsult életvitel miatt kialakuló helytelen táplálkozási szokásokat, a mozgásszegény életmódot és az állandó stresszt említik. A gyakran és feleslegesen alkalmazott antibiotikumok és különböző hormon- vagy szteroidkészítmények is kiválthatják az immunrendszer meggyengülését. Így a bélrendszerben elszaporodó gombák szétterjedhetnek a test más területeire is (nyelőcső-, vizeletkiválasztó-, légzőrendszer-, szem-, központi idegrendszer, szív- és érrendszeri kandidózis). Diagnózisukat sokszor a tünetek rendkívüli változatossága és együttes fellépése is nehezíti (2. táblázat).

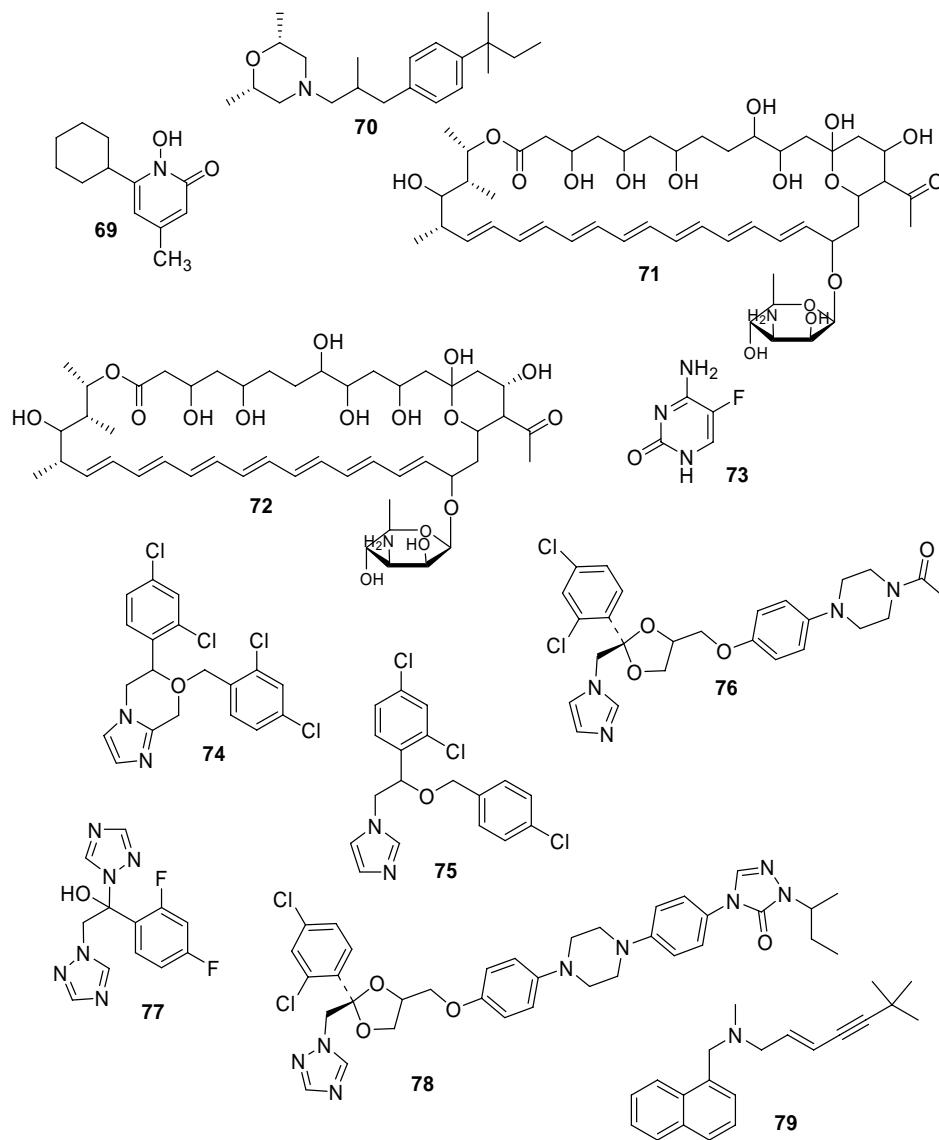
2. Táblázat: Kandidózisok - tünetek

Kandidózis helye	Tünetek
Bőr és nyálkahártya	bőrgyógyászati panaszok: csalánkiütés, hajhullás, hajzsírosodás, korpásodás, stb.
Gyomor-bélrendszer	gyomortáji panaszok: gyomorégés, haspuffadás, vastagbél-gyulladás
Nemi szervek	nőgyógyászati, urológiai panaszok: makacs petefészek-, prosztatagyulladás, stb.
Központi idegrendszer	idegrendszeri tünetek: fáradékonyság, depresszió, koncentrációképeség csökkenése, alvászavarok, stb
Légzőrendszer	hőrgyhurut, tüdőgyulladás
Szív- és érrendszer	szívizom- és perikardum fertőzés
Vizeletkiválasztó rendszer	hólyag-és vesegyulladás
Egyéb	asztma, élelmiszer-allergiák, stb., allergiás reakciók, látásromlás, ízületi bántalmak, hiperaktivitás, stb

A gombás megbetegedések (nemcsak a kandidózisok) kezelésére általában a következő típusú vegyületsaládokat használják (**3. táblázat** és **25. ábra**).

3. Táblázat: Gombaellenes hatóanyagok (példák)

Gombaellenes hatóanyagok	Példák
Festékek	Fukszin, brillantzöld
Halogénezett fenol- és benzolszármazékok	Pentaklórfenol, nátrium-paraklórbenzoát
Hidrokinolin származékok	Vioform (jódoxikinolin), klorozán
Kéntartalmú vegyületek	Cinkpiriton, tolnaftát
Alkoholok, aldehidek, savak	Etanol, formaldehid, bórax, ecetsav
Kvaterner ammóniumsók	Benzalkonium klorát, sterogenol
Piridonszármazékok	Ciklopiroxol amin (69)
Morfolinszármazékok	Amorolfin (70)
Antimikotikus antibiotikumok	Grizeofulvin
Polién antibiotikumok	Nystatin (71) , pimaricin, amfotericin B (72)
Antimetabolitok	5-fluorocitozin (flucitozin) (73)
Azolvegyületek	Klotrimazol, mikonazol (74) , ekonazol (75) , bifonazol, ketokonazol (76) , flukonazol (77) , itrakonazol (78)
Allil-aminszármazékok	Naftifin, terbinafin (79)
Egyéb készítmények	Kálium-jodid



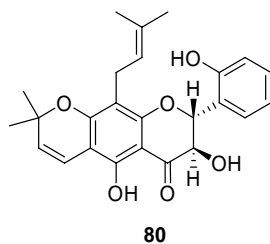
25. ábra: Gombaellenes hatóanyagok

2.5. Antifungális hatású flavonoidok

Az előző fejezetben ismertetett változatos szerkezetű, nagyrészt gyógyszer hatóanyagként már forgalomban lévő antifungális szerek mellett egyre inkább előtérbe kerülnek a flavonoidok, mint lehetséges gombaellenes anyagok. Mielőtt azonban részletesebben tárgyalnánk a flavonoidok antifungális aktivitását, különbséget kell tennünk fungicid (gombaölő) és fungisztatikus (gomba növekedését gátló) hatás között. Míg a forgalomban lévő gombaellenes szerek között számos gombaölő hatású található, addig a flavonoidok körében inkább a fungisztatikus hatás a jellemző [76].

Tsuchiya és munkatársai [77] szintetikus kalkonszármazékok *Candida* fajok elleni antifungális hatását tanulmányozva megállapították, hogy a biológiai hatásért maga a kalkonváz és a 2,2',4-helyzetű hidroxilcsoportok tehetők felelőssé. Kimutatták ugyanis, hogy a hidroxilcsoportok alkilezése valamint a kalkonok gyűrűzárása a fungisztatikus hatás megszűnését okozza.

Alavez-Solano és mtsai a *Lonchocarpus oaxacensis* trópusi fa gyökéréből izolált prenilezett 3-hidroxi-flavanon, a jayacanol (**80**) (26. ábra) esetében tapasztaltak szignifikáns fungisztatikus hatást [76].

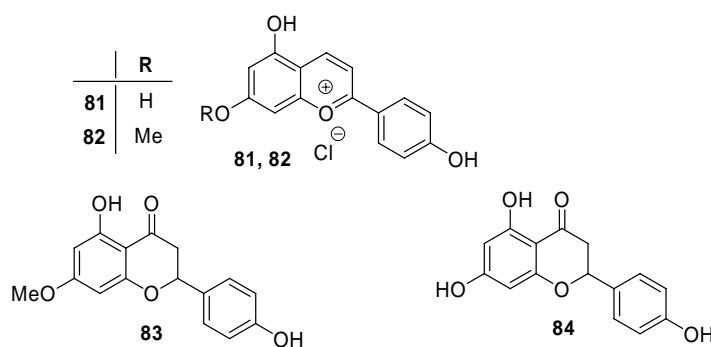


26. ábra: jayacanol

Meglehetősen sok tanulmány [78] foglalkozik a flavonoidok antifungális hatásának szerkezeti feltételeivel, ezidáig mégsem sikerült egyértelmű kapcsolatot találni az adott molekula szerkezete és gombaellenes hatása között. Az általánosítást nehezíti az a tény is, hogy egy vegyület gombaellenes hatása mindig fajspecifikus, azaz az antifungális hatás csak az adott fajjal együtt jellemzi a

molekulát. Weindenbömer [79] különböző gombákon végzett vizsgálatai során megállapította, hogy a szubsztituálatlan flavon és flavanon nagyobb antifungális hatást mutat, mint a hidroxilált flavon származékok. Később azt is megállapította [80], hogy a flavon szerkezet hatásosabb számos gomba ellen, mint a flavanonváz. Néhány gomba esetében meglepő módon nem találtak lineáris összefüggéseket a flavonkoncentráció és az antifungális hatás között.

Aida és mtsai [81] az ugyancsak antifungális aktivitással rendelkező apigeninidinből (**81**) 7-metoxi származékát (**82**) állították elő és azt találták, hogy az jóval nagyobb fungicid hatást mutat, mint az alkiláncot nem tartalmazó apigeninidin. Hasonlóan, a 7-metoxiapigeninidin (**82**) szintéziséhez használt sakuranetin (**83**) [82] is jobban gátolta a *Pyricularia oryzae* spóráinak csírázását, mint prekuzora, a naringenin (**84**) (27. ábra).



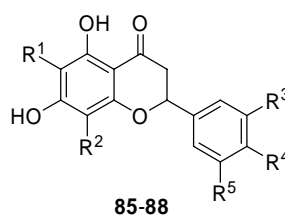
27. ábra: apigeninidin (**81**), 7-metoxiapigeninidin (**82**), sakuranetin (**83**), naringenin (**84**)

A legújabbban kvantumkémiai számításokkal is igyekeznek teljesebb képet adni a flavanonvázat tartalmazó antifungális hatású vegyületek hatásmechanizmusáról és a velük szemben támasztott szerkezeti követelményekről [83].

3. Kísérleti munkám

3.1. Célkitűzés

1998-ban Hostettmann és munkatársai, kutatócsoportunkkal együttműködve a Zimbabwe-ban honos, Dipterocarpacea-félék közé tartozó *Monotes engleri* növény diklórmetános extraktumából 4 prenilezett flavanont (**85-88**) izoláltak (**28. ábra**) és vizsgálták antifungális hatásukat [84]. Ezen flavonoidok a *Selinum vaginatum clarke*-ből már korábban izolált [85] *selinone* [(±)-**85**] valamint a már ismert *lonchocarpol A* racemátja [(±)-**87**] továbbá két új flavanonszármazék, a *monotesone A* balraforgató izomerje [(-)-**86**], és a racém *monotesone B* [(±)-**88**] voltak. A *Candida albicans*-on végzett vizsgálatok során csak az O-prenilezett vegyületek (**85,86**) mutattak figyelemreméltó fungisztikus hatást.



4. Táblázat: *Monotes engleri*-ből izolált flavanonok

	Név	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
85	Selinone	H	H	H	OPre	H
86	Monotesone A	H	H	OH	OPre	H
87	Lonchocarpol A	Pre	Pre	H	OH	H
88	Monotesone B	Pre	Pre	OH	H	OH

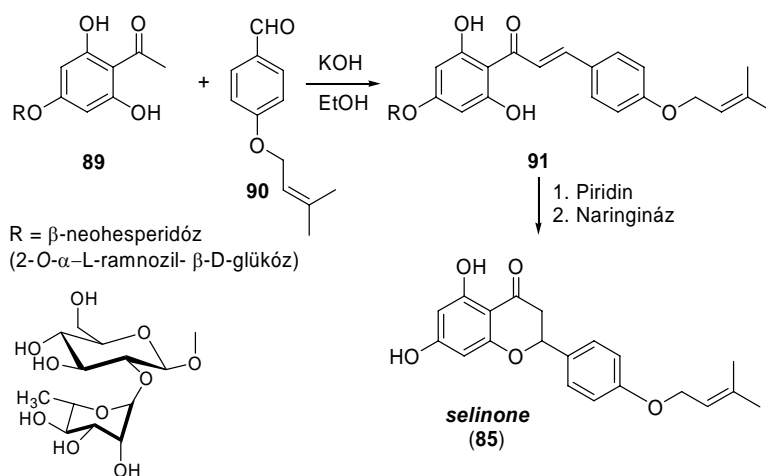
28. ábra

Doktori munkámban ezen flavanonszármazékok szintézisét, a hatás-szerkezet összefüggések vizsgálataihoz szükséges analogonok előállítását és antifungális hatásuk vizsgálatát tűztük ki célul.

3.2. O-prenilezett flavanonok szintézise

3.2.1. Selinone szintézis I.

Az optikailag aktív selinone-t [(-)-**85**] először a *Selinum vaginatum clarke*-ből Seshadri és munkatársai [85] izolálták, a racém anyag szintézisét pedig Wagner és mtsai [86,88] valósították meg. A nehezen hozzáférhető floracetofenon 4-O- β -neohesperidozidját (**89**) lúgos közegben (vízmentes etanol/KOH-oldat) 4'-(γ,γ -dimetilalliloxi)benzaldehiddel (**90**) kondenzáltatva a megfelelő kalkonszarmazékot (**91**) kapták, amelynek piridines közegben történő gyűrűzárásával az 5,7-dihidroxi-4'-(3,3-dimetilalliloxi)flavanon-7-O- β -(2-O- α -L-ramnopiranozil-D-glükopiranozid)-ot képezték. A cukorrészt savas hidrolízissel nem tudták a 3,3-dimetilalliloxi csoport károsodása nélkül eltávolítani, ezért ezt enzimátikus úton, naringinázzal hajtották végre (**29. ábra**).

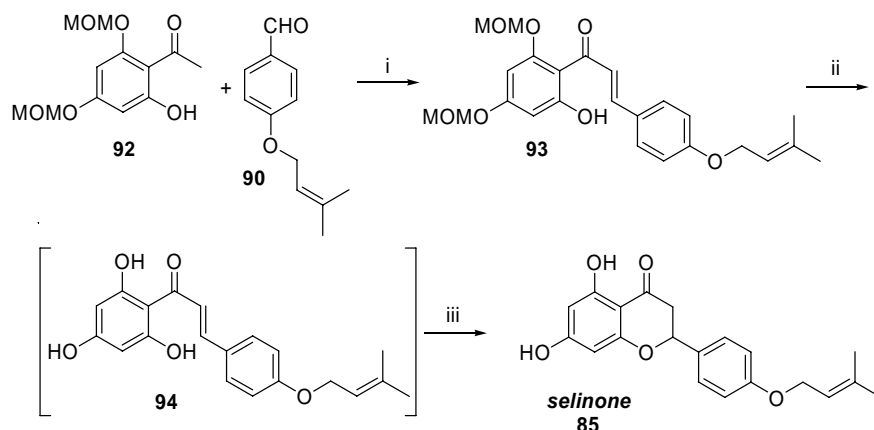


29. ábra

Mivel ez a módszer az acetofenonszarmazék (**89**) hozzáférhetősége és az egyes lépések során fellépő veszteségek miatt preparatív szempontból nem túl hatékony, megkíséreltünk új módszert kidolgozni a racém selinone [(\pm)-**85**] előállítására. Kiindulási anyagaink a kereskedelmi forgalomban kapható 2,4,6-

trihidroxiacetofenon (floracetofenon) és a 4-hidroxibenzaldehyd voltak, amelyekből a racém selinone [(±)-**85**] szintézisét két módon valósítottuk meg.

Az első szintézisúton, Wagner módszeréhez hasonlóan, a klasszikus kalkon-flavanon utat követve jutottunk el a racém selinone-hoz [(±)-**85**] (**30. ábra**).

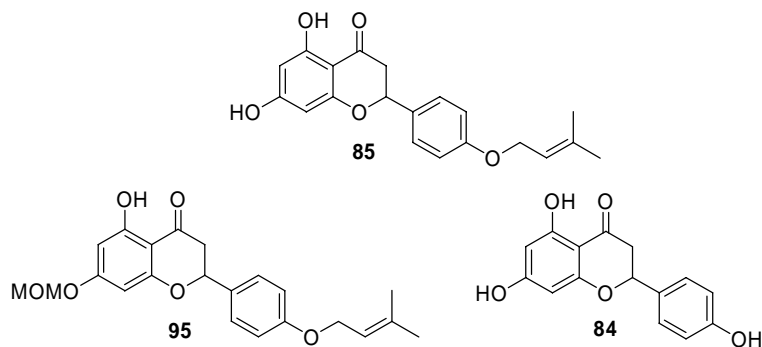


i: KOH, etanol/25°C, ii: 10%-os HCl, metanol; iii: NaOAc, metanol/ Δ

30. ábra: Selinone szintézis I.

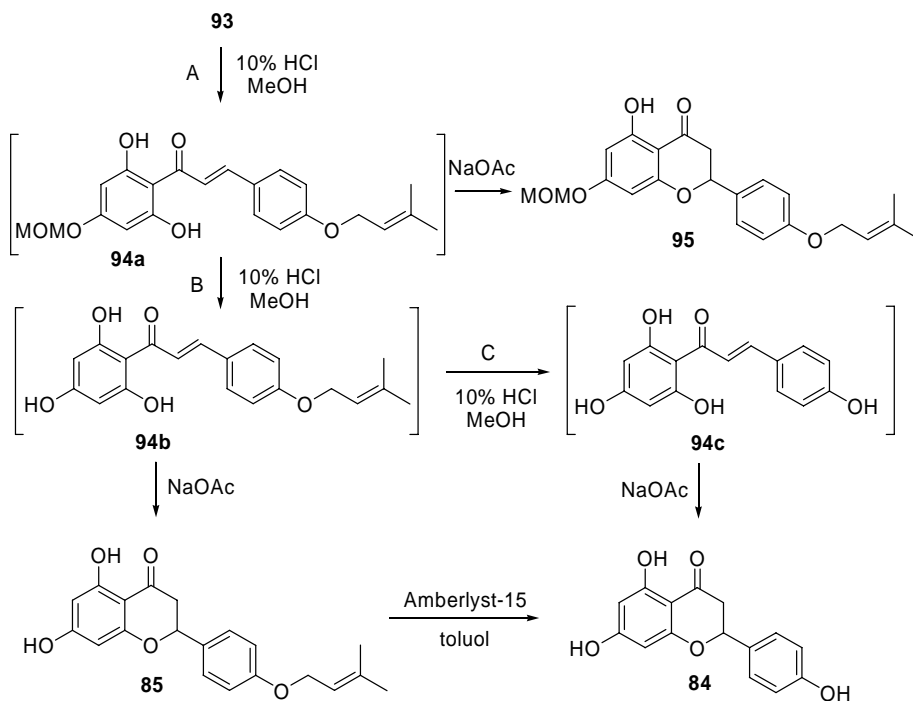
Tekintettel arra, hogy trihidroxiacetofenonok kalkon képződéséhez vezető Claisen-Schmidt kondenzációja védőcsoport alkalmazása nélkül egyáltalán nem vagy nehezen végezhető el, a floracetofenonból az irodalomban leírt szokásos alkilezési körülmények között (vízmentes aceton, izzított K_2CO_3 , metoximetilklorid) bisz(metoximetoxi)-származékot (**92**) állítottuk elő. Mivel a prenil csoport bevezetését a szintézis elejére terveztük, a 4-hidroxibenzaldehydből vízmentes acetonban, izzított K_2CO_3 jelenlétében prenil-bromiddal prenilezett származékot (**90**) képeztünk. Ezen származékok (**92+90**) lúgos közegben végzett Claisen-Schmidt kondenzációja (vízmentes etanol/KOH-oldat) a megfelelő kalkonszármazékot (**93**) közepes hozammal (46%) adta. A védőcsoportok eltávolítását és a gyűrűzárást úgynevezett „one-pot” reakcióban enyhe savas körülmények között szerettük volna megvalósítani. A reakcióból azonban három terméket izoláltunk. A kívánt racém selinone [(±)-**85**] (13%) mellett ugyanis annak

7-metoximetil-éterét (**95**) (23%) valamint deprenilezett származékát, a (±)-naringenint (**84**, 37%) is izoláltuk (**31. ábra**).



31. ábra: (±)-selinone (**85**), (±)-7-MOM-selinone (**95**), (±)-naringenin (**84**)

Az átalakulás vékonyréteg kromatográfiás követése azt mutatta, hogy először a karbonilcsoport melletti metoximetil csoport lehasadása következik be, és az így kapott kalkonszármazékból (**94a**) (**32. ábra**) a **95** flavanont kaptuk meg. Megállapítottuk, hogy a selinone prekuzora könnyen deprenileződik (**94b**→**94c**), és így a nátrium-acetátos gyűrűzárás során a (±)-naringenin (**84**) keletkezik. A reakcióidő csökkentésével valamint enyhébb savas hidrolízissel (5%-os sósavoldat/25°C/napok) sikerült a prenilcsoport lehasadását visszaszorítanunk, azonban ekkor a **95** származék (60%) lett a reakció főterméke. E vegyületről szobahőmérsékleten történő savas hidrolízissel nem tudtuk a metoximetil csoportot lehasítani, melegítésre pedig a vegyület bomlását figyeltük meg. Toluolban 50 °C-on, Amberlyst-15 gyanta alkalmazásával a (±)-selinone [(±)-**85**] képződése mellett szintén jelentős mértékű deprenileződést is észleltünk (**85**→**84**). Az óntetrakloriddal (SnCl₄) vagy bórtrifluoriddal (BF₃) diklórometános közegben - 10°C-on végzett védőcsoport hasítási kísérleteink sem vezettek eredményre.

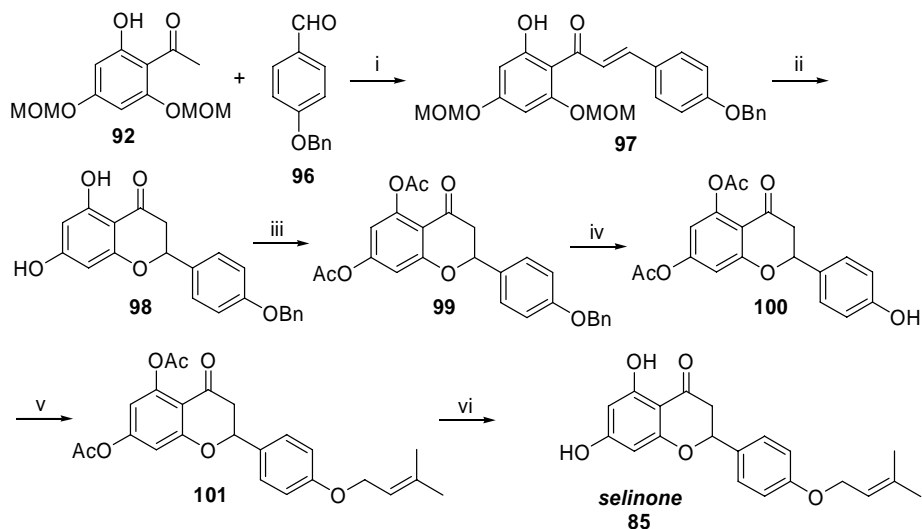


32. ábra

A prenilcsoport metoximetil csoporttal összevethető savérzékenysége miatt arra kényszerültünk, hogy másik szintézismódszert dolgozzunk ki a racém selinone [(±)-**85**] hatékony előállítására.

3.2.2. Selinone szintézis II.

A racém selinone [(±)-**85**] előállítására kidolgozott szintézis stratégiánkat, a metoximetil csoportok lehasítása során fellépő problémák miatt úgy módosítottuk, hogy a prenil funkciót a flavanonváz kiépítése után alakítottuk ki. Az új szintézisút egyes lépéseit a 33. ábrán vázoltuk.



i: KOH, etanol/25°C, ii: 1. 10%-os HCl, metanol/ Δ 2. NaOAc, metanol/ Δ ; iii: Ac₂O, vízm. piridin/25°C; iv: H₂-Pd/C, metanol/25°C; v: 3-metilbut-2-én-1-ol, Ph₃P, DIAD, vízm. THF/25°C; vi: NaOMe, vízm. metanol/25°C

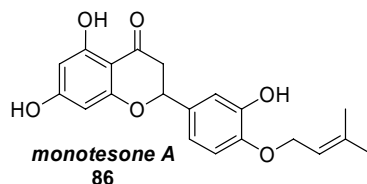
33. ábra: Selinone szintézis II.

Kiindulási anyagaink ez esetben is a floracetofenon és a 4-hidroxi-benzaldehyd voltak. Floracetofenonból a már előzőekben ismertetett módon, bis(metoximetoxi)-származékot (92) képeztük, melyet *p*-benziloxibenzaldehyddel (96) lúgos közegben (vízmentes etanol/KOH) kondenzáltatva 2'-hidroxikalkonszármazékot (97) kaptuk. A 97 kalkonszármazék metoximetil védőcsoportjait a négyes helyzetű benzil csoport sérülése nélkül, savas hidrolízissel (metanol, 10%-os HCl-oldat/ Δ) távolítottuk el. Az így képzett trihidroxikalkonszármazékot, izolálás nélkül, metanolos közegben nátrium-acetát jelenlétében a 98 flavanonná alakítottuk. Az így kapott 4'-*O*-benzil naringeninből (98) ecetsavanhidriddel, piridines közegben peracetát származékát (99) képeztük, melyről a benzil csoportot katalitikus hidrogénezéssel távolítottuk el (99→100). Az ily módon szabaddá vált hidroxilcsoportra a prenilcsoportot Mitsunobu körülmények között vezettük be (101). A szintézis utolsó lépésében a 101 származék acetil csoportjait Zemplén-féle elszappanosítással lehasítva jutottunk a

racém selinone-hoz [(±)-**85**] (95%), melynek minden spektrális adata megegyezett a *Monotes engleri*-ből izolált természetes anyagével.

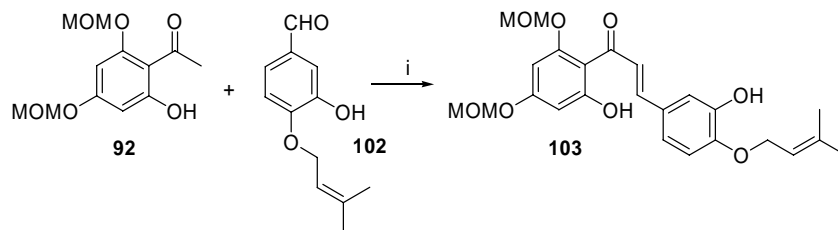
3.2.3. Monotesone A szintézis I.

A *Monotes engleri*-ből izolált másik O-prenilezett flavanonszármazék, a racém monotesone A [(±)-**86**] szintézisét a (±)-selinone [(±)-**85**] szintézisével párhuzamosan, mindkét módon megkíséreltük.



34. ábra: Monotesone A

Kiindulási anyagaink, a floracetofenon és a monotesone A szerkezetének megfelelően, a 3,4-dihidroxibenzaldehyd voltak. Elsőként a metoximetil csoportokkal részlegesen blokkolt **92** acetofenon származékot állítottuk elő, melynek Claisen-Schmidt reakciója a négyes helyzetben szelektíven O-prenilezett protokatechualdehyddel (**102**) a megfelelő kalkonszármazékot (**103**) (25%) adta (**35. ábra**).

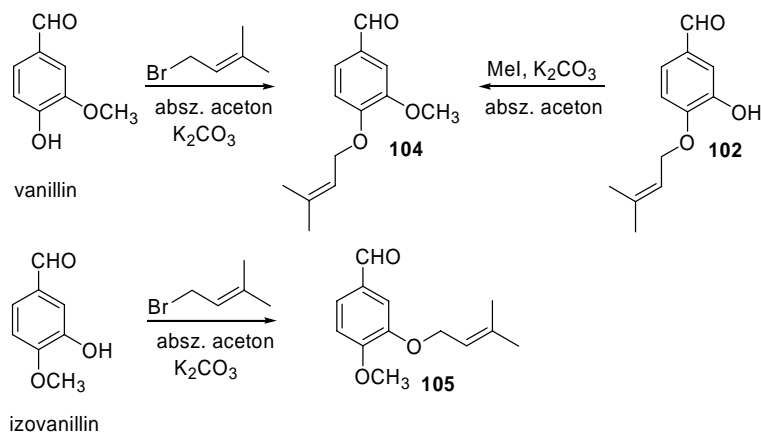


i: 50% KOH, etanol, 25°C

35. ábra: Monotesone A szintézis I. – kalkonképzés

A 3-hidroxi-4-preniloxibenzaldehydet (**102**) protokatechualdehydből vízmentes DMSO-ban számított mennyiségű NaH jelenlétében prenil-bromiddal végzett regioselektív alkilezéssel nyertük. Feltételezhető volt ugyanis, hogy a

protokatechualdehyd négyes helyzetű savanyú hidroxilcsoportja reagál a NaH-del, majd ezt követően a prenil-bromiddal és így a kívánt 4-preniloxiprotokatechualdehyd szelektíven képződik (35%). Míthogy e **102** vegyület ¹H-NMR spektruma nem szolgált kellően biztos információval a prenil csoport helyzetéről, ezért szerkezetét kémiai korrelációval is bizonyítottuk. A bizonyítékot a vanillinből és izovanillinből prenilézéssel (vanillin→**104**, izovanillin→**105**) illetve a **102** vegyület metilezésével nyert származékok (**102**→**104**) (**36. ábra**) olvadáspontjainak és NMR adatainak összehasonlítása szolgáltatta (**5. táblázat**).



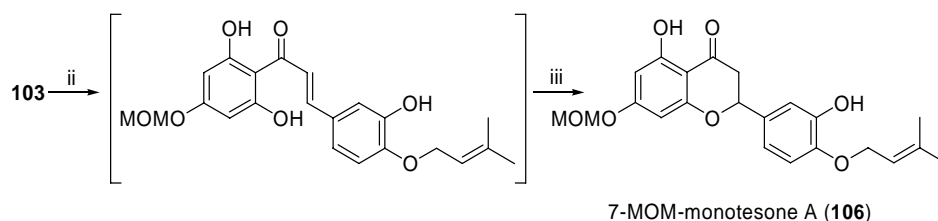
5. Táblázat

Vegyület	δ(ppm)								Op. (°C)
	CH ₃	OCH ₃	-CH ₂	CH	2-H	5-H	6-H	CHO	
v → 104	1,79 1,76	3,92	4,68	5,51	7,43	7,41	6,97	9,84	49,5- 50,5
102 → 104	1,79 1,76	3,92	4,68	5,51	7,43	7,41	6,97	9,84	47,5- 48,5
iv → 105	1,79 1,76	3,95	4,63	5,52	7,43	7,42	6,97	9,84	olaj

36. ábra: Prenilezett benzaldehyd származékok

A **103** kalkonszármazék savas hidrolízisekor, hasonlóan a racém selinone [(±)-**85**] szintézisének tapasztaltakhoz, a metoximetil csoportok eltérő lehasadási

késztsége és a prenilcsoport sérülése miatt csak a monotesone A 7-metoximetil éterét (**106**) tudtuk előállítani (55%) (**37. ábra**).



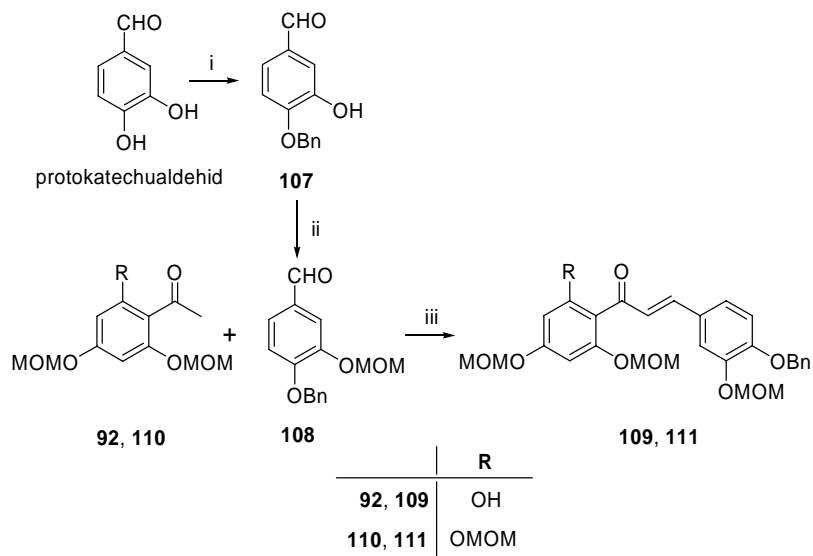
ii: HCl, metanol/ Δ iii: NaOAc, metanol/ Δ

37. ábra: Monotesone A szintézis I. – védőcsoport hasítás, gyűrűzárás

3.2.4. Monotesone A szintézis II.

A racém selinone [(±)-**85**] előállítására kidolgozott hatékonyabb módszerrel is megkíséreltük a (±)-monotesone A [(±)-**86**] szintézisét.

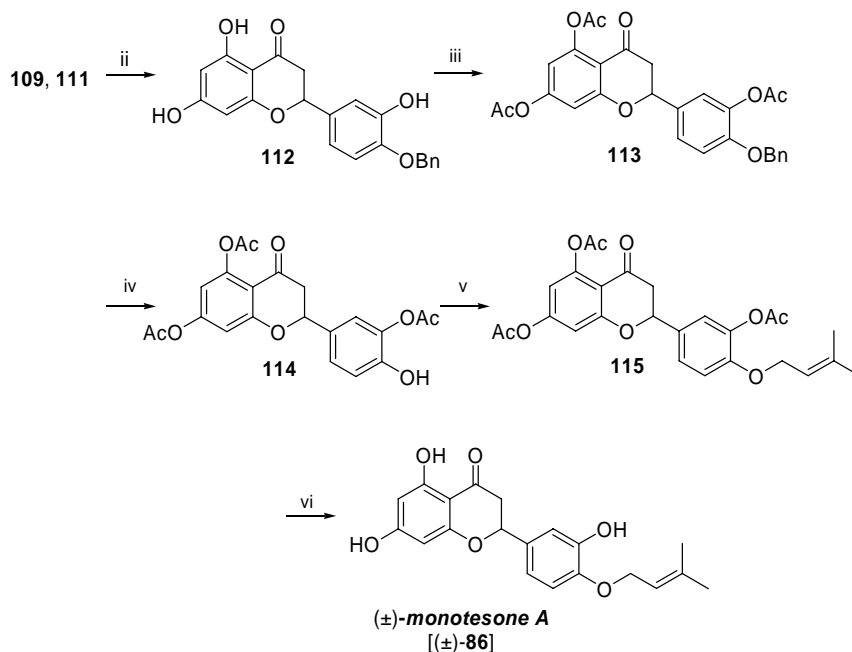
Meglepő módon a protokatechualdehydből képzett 4-(benziloxi)-3-(metoximetoxi)benzaldehyd (**108**) (protokatechualdehyd→**107**→**108**) a metoximetil csoportokkal részlegesen blokkolt **92** acetofenonnal etanolos közegben kálium-hidroxid jelenlétében lassan reagált (120 h) és alacsony hozammal (39%) szolgáltatva a megfelelő (*E*)-2'-hidroxikalkont (**109**). A teljesen blokkolt floracetofenon származékból (**110**) és a 4-(benziloxi)-3-(metoximetoxi)benzaldehydből (**108**) etanolos közegben, porított nátrium-hidroxiddal illetve porított kálium-hidroxiddal vízmentes dimetilformamidban azonban a **111** kalkonszármazék már jó hozammal (88%, 60%) képződött (**38. ábra**).



i: NaH, vízmentes DMSO, BnCl ii: MOMCl, K₂CO₃, vízmentes aceton iii: a: vízmentes etanol, 10%-os KOH-oldat, 5 nap, 39%; b: vízmentes etanol, NaOH (por), argon atmoszféra, 5h, 25 °C, 88% vagy vízmentes DMF, KOH (por), argon atmoszféra, 1h, 25 °C, 60%

38. ábra: Monotesone A szintézis II. – kalkonképzés

Mindkét kalkon (**109** és **111**) metoximetil védőcsoportjainak savas hidrolízissel történő eltávolítása és azt követő nátrium-acetátos gyűrűzárása a kívánt hidroxiflavanont (**112**) szolgáltatja. A racém selinone [(±)-**85**] szintéziséhez hasonló módon a **112** származék szabad hidroxilcsoportjait acetilezéssel blokkoltuk, majd az így nyert peracetát származék (**113**) benzilcsoportját katalitikus hidrogénezéssel távolítottuk el (**113**→**114**) (**39. ábra**).



ii: 1. HCl, metanol/ Δ 2. NaOAc, metanol/ Δ ; iii: Ac₂O, vízmentes piridin, 25°C; iv: H₂-Pd/C, metanol, 25°C; v: 3-metilbut-2-én-1-ol, Ph₃P, DIAD, vízmentes diklórometán, 25°C; vi: NaOMe, vízmentes metanol, 25°C

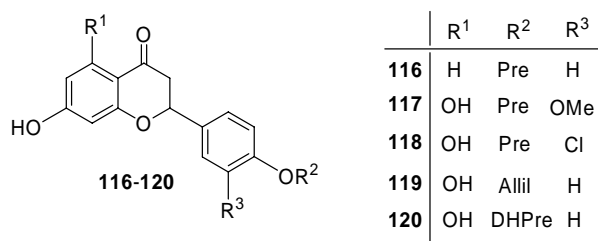
39. ábra: Monotesone A szintézis II – flavanonok

A szabad hidroxilcsoportra Mitsunobu körülmények között vezettük be a prenilcsoportot, ami jó termeléssel (46%) adta a racém peracetil-monotesone A-t (**115**). E **115** vegyület Zemplén-féle elszappanosítása után kapott racém monotesone A [(±)-**86**] valamennyi spektrális adata megegyezett a *Monotes engleri*-ből izolált (-)-monotesone A paramétereivel.

3.2.5. Selinone és monotesone A analogonok szintézise

A későbbiekben részletesen tárgyalt farmakológiai vizsgálatokhoz és a hatás-szerkezet összefüggések felderítése érdekében racém selinone [(±)-**85**] és monotesone A [(±)-**86**] különböző módon szubsztituált származékait is (**116-120**, **40. ábra**) előállítottunk az előzőekben ismertetett eljárások szerint. Így a racém

selinone [(±)-**85**] 5-dezoxi- (**116**), γ,γ -dezmetil- (**119**) és β,γ -dihidroszarmazékát (**120**), valamint a racém monotesone A [(±)-**86**] 3'-metil-éterét (**117**) és 3'-klór szarmazékát (**118**) állítottuk elő.

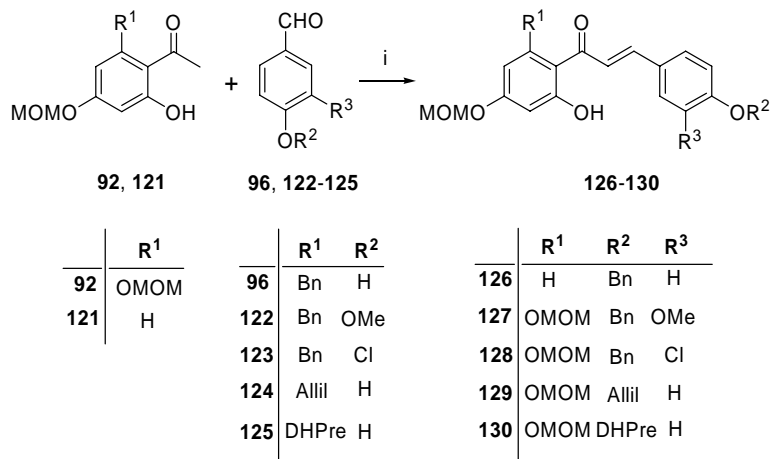


40. ábra: (±)-Selinone és (±)-monotesone A analogonok (DHPre = dihidroprenil)

A **116-118** szarmazékok szintézisére azt a módszert használtuk, melynél a szintézis utolsó előtti lépésében, a flavanonvázon történik a prenilcsoport bevezetése Mitsunobu körülmények között.

A racém dezalkil és dihidroprenil szubsztituált selinone analogonokat (**119**, **120**) a metoximetil csoportokkal részlegesen blokkolt acetofenon (**92**) és a megfelelően alkilezett benzaldehid szarmazékokból (**124**, **125**) kiindulva állítottuk elő. A **119** szarmazék előállításánál a „kalkon-gyűrűzárás-védőcsoport-hasítás” szekvencián alapuló eljárást követtük, míg a **120** vegyület esetében a védőcsoport-hasítás-gyűrűzárást „one-pot” reakcióban végeztük.

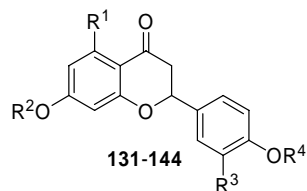
Valamennyi modellvegyület (**116-120**) kalkon prekursorát (**126-130**) a megszokott lúgos körülmények között (KOH/EtOH-H₂O), Claisen-Schmidt kondenzációval képeztük (**41. ábra**).



i: KOH, etanol-H₂O, r. t.

41. ábra: (±)-Selinone és (±)-monotesone A analogonok kalkon prekursorai

A **116-118** O-prenilezett modellvegyületek esetében a hatékonyabb második, módszerrel; a kalkon→védőcsoport-hasítás-gyűrűzárás→acilezés→debenzilezés→prenilezés→elszappanosítás szekvenciát követve jutottunk a kívánt racém vegyületekhez (**126-130**→**119,120,131,135,139**, →**132,136,140**→**133,137,141(142)**→**134,138,143**→**116-118**). A racém monotesone A [(±)-**86**] 3'-helyzetben klórt tartalmazó analogonjának (**118**) előállítását a klór katalitikus hidrogénezésre való érzékenysége nehezítette, mivel a benzilcsoport eltávolítása során a kívánt 4'-hidroxi-3'-klórszármazék (**141**) mellett a klór lehasadása révén a (±)-naringenin (**84**) 5,7-diacetátja (**142**) is keletkezett. Az **119** allilezett és **120** alkilezett vegyületek előállítása, a savas kezelésre kevésbé érzékeny allil és dehidroprenil csoportok miatt a rövidebb klasszikus „kalkon-flavanon” úton történt (**42. ábra**). Az allilezett analogont (**119**) fordított, gyűrűzárás-védőcsoport-hasítás szekvenciával is előállítottuk (**144**→**119**).



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
131	H	H	Bn	H
132	H	Ac	Bn	H
133	H	Ac	H	H
134	H	Ac	H	Pre
135	OH	H	OMe	Bn
136	OAc	Ac	OMe	Bn
137	OAc	Ac	OMe	H
138	OAc	Ac	OMe	Pre
139	OH	H	Cl	Bn
140	OAc	Ac	Cl	Bn
141	OAc	Ac	Cl	H
142	OAc	Ac	H	H
143	OAc	Ac	Cl	Pre
144	OMOM	MOM	H	Allil

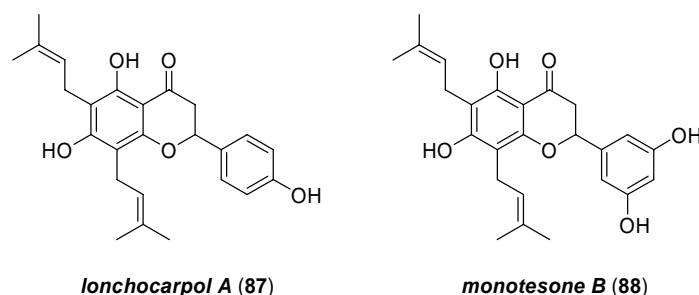
42. ábra: (±)-Selinone és (±)-monotesone A analogonok - flavanonok

Mint ahogy a **116-120** modellvegyületeket és azok intermediereit (**126-144**) az irodalomban eddig még nem írták le, ezért szerkezetüket spektroszkópiai vizsgálatokkal (NMR, IR) igazoltuk és fizikai állandókkal jellemeztük (lásd Kísérleti rész).

3.3. C-prenilezett flavanonok szintézise

3.3.1. Lonchocarpol A szintézise

Hostettmann és munkatársai az O-prenilezett flavanonok, a racém selinone [(±)-**85**] és (-)-monotesone A [(-)-**86**] mellett két C-prenilezett származékot, a (±)-lonchocarpol A-t [(±)-**87**] és a (±)-monotesone B-t [(±)-**88**] is izolálták a *Monotes engleri*-ből [84] (**43. ábra**).



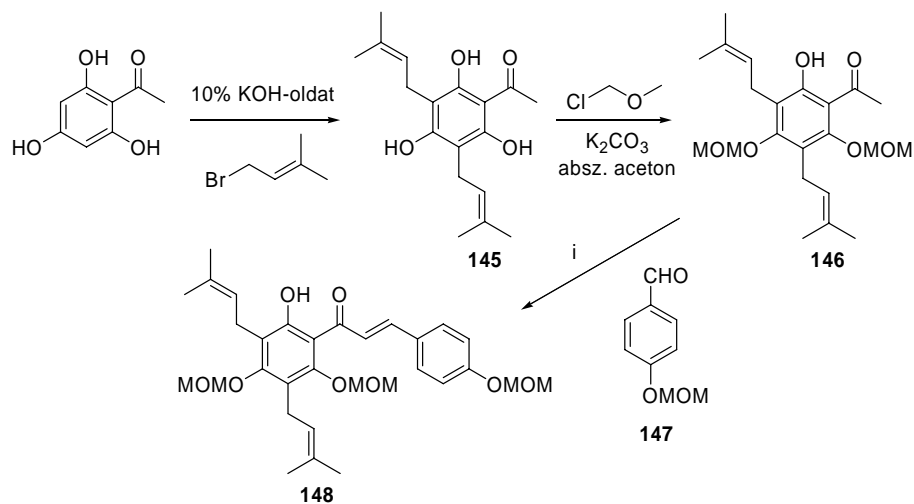
43. ábra

A lonchocarpol A balrafordító enantiomerjét először Fomum kutatócsoportja izolálta a Nigériában honos *Erythrina senegalensis* gyógynövényből és *senegalensein*-nek nevezték el [88]. Ugyanabban az évben Roussis és munkatársai is izolálták a *Lonchocarpus minimiflorus* leveléből a (-)-lonchocarpol A-t [89]. Azóta számos növényben kimutatták jelenlétét [90-92, 93,94] és vizsgálták biológiai hatását. Antioxidáns jellege révén jelentős LDL-oxidáció gátlást [95] mutatott, antibakteriális hatása [96] mellett pedig igen figyelemreméltó tumor [37,97]- és HIV-ellenes [98] hatásról is beszámolnak. Gombákon végzett vizsgálatokban [92] antifungális aktivitását is megfigyelték.

Érdekes módon, még a természetes forrásból történő izolálás előtt Nagar és munkatársai a naringeninből kiindulva, megoldották a racém lonchocarpol A (**87**) szintézisét [99, 100]. A naringenint 2-metilbut-3-én-2-ollal, vízmentes dioxánban, bórtrifluorid-éterát jelenlétében prenilizve komplex keveréket kaptak, melyből többszöri kromatográfias tisztítás után meglehetősen gyenge hozammal (3,6 %) izolálták a racém lonchocarpol A-t [(±)-**87**]. A könnyebb hozzáférhetőség

érdekében célszerűnek tűnt, hogy új módszert dolgozzunk ki e vegyület előállítására.

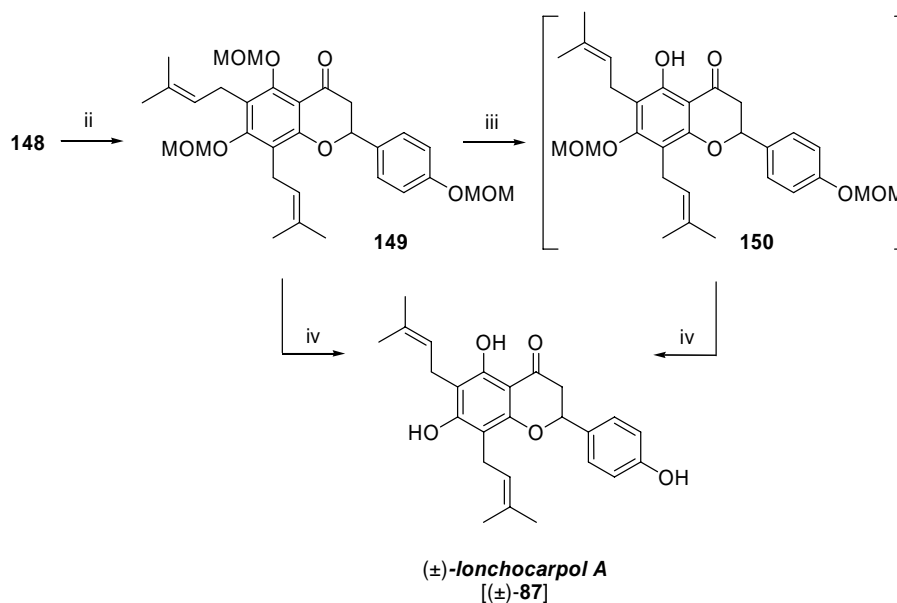
A C-prenilezett flavanonok irodalomban leírt szintéziseiben a prenilcsoportokat vagy a flavanonvázra vezették be, vagy a szintézis elején a megfelelő szintenhoz kapcsolták. Mivel az előbbi esetekben a keverékképződés miatt csak alacsony hozammal tudták izolálni a kívánt anyagokat, ezért mi az utóbbi módot választottuk célunk eléréséhez. Floracetofenonból az irodalomban leírt C-prenilezési módszerekkel [101-103] 3,5-diprenil származékát kíséreltünk meg előállítani. E módszerek közül a Xiao és csoportja által használt körülmények [103] (prenil-bromiddal 10%-os kálium-hidroxid oldatban 0 °C-on) bizonyultak a leghatékonyabbnak. Minthogy az így kapott diprenilszármazékot (**145**) (25%) lúgos közegben sem 4-hidroxibenzaldehiddel sem pedig a 4-(metoximetoxi)benzaldehiddel (**147**) nem sikerült a megfelelő kalkonná kondenzálni, ezért a 3,5-diprenilfloracetofenon hidroxilcsoportjait metoximetilezéssel részlegesen blokkoltuk (**145**→**146**). A **146** vegyület és a 4-(metoximetoxi)benzaldehyd (**147**) Claisen-Schmidt kondenzációja etanolban 50%-os kálium-hidroxid jelenlétében már megvalósítható volt, és így jó hozammal a **148** kalkonszármazékot (46%) izoláltuk (**44. ábra**).



i: 50%-os KOH-oligat, etanol, 0 °C

44. ábra: Lonchocarpol A szintézise – kalkonképzés

A racém selinone [(±)-**85**] és monotesone A [(±)-**86**] szintézisével (3.2. fejezet) ellentétben, ebben az esetben a prenilcsoportok savérzékenysége miatt először a gyűrűzárást (**148**→**149**) végeztük el enyhén lúgos körülmények között (NaOAc/etanol/víz/Δ) (68%). Az így kapott flavanon (**149**) metoximetil védőcsoportjait megpróbáltuk metanolos közegben 10%-os sósavoldat jelenlétében lehasítani. A reakció kromatográfias követése azt mutatta, hogy csak az 5-helyzetű hidroxilcsoport válik szabaddá (**148**→**150**), és a hosszan tartó savas kezelés alatt a prenilcsoport is sérül. Felhasználva kutatócsoportunk korábbi megfigyeléseit [104], bórtrifluorid-éterát és a jó nukleofil tulajdonságú dimetil-szulfid jelenlétében sikerült a metoximetil védőcsoportokat lehasítani, és így jó nyeredéssel mind a **150** származékból, mind pedig a permetoximetilezett flavanonból (**149**) a racém lonchocarpol A-t [(±)-**87**] kaptuk meg (52%). A szintetikus (±)-lonchocarpol A [(±)-**87**] valamennyi spektrális jellemzője megegyezett a *Monotes engleri*-ből izolált vegyület irodalomban megadott adataival.

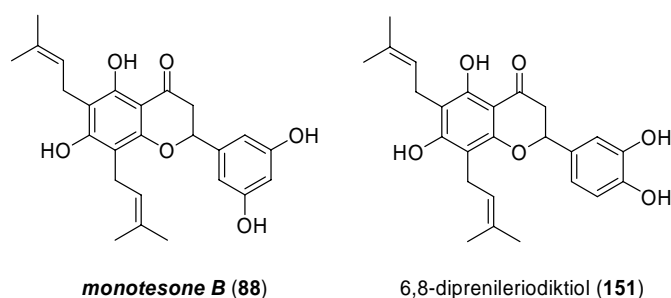


ii: NaOAc, etanol-víz/Δ; iii: 10%-os HCl-oldat, metanol/Δ; iv: BF₃•OEt₂, Me₂S, vízmentes CH₂Cl₂

45. ábra: Lonchocarpol A szintézise – flavanonszármazékok

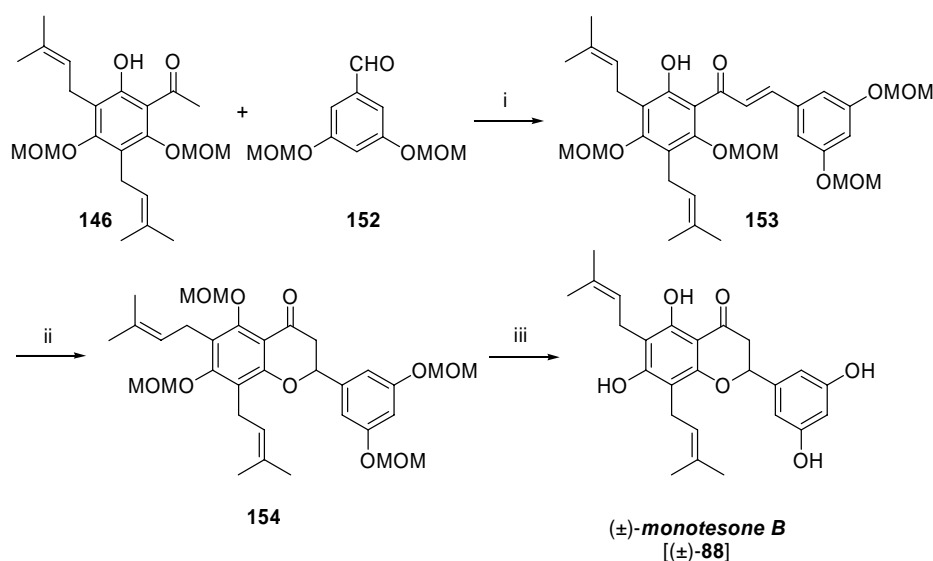
3.3.2. Monotesone B szintézise

A *Monotes engleri*-ből izolált másik C-prenilezett flavanon, a racém monotesone B [(±)-88] szerkezetileg a *Dorstenia mannii*-ből [105] és a *Monotes engleri*-ből [9] is izolált 6,8-diprenileriodiktiol (151) izomerjének tekinthető.



46. ábra

Bár a racém monotesone B [(±)-**88**] nem mutatott antifungális hatást a *Candida albicans*-sal szemben, de a citotoxikus [9] és antioxidáns hatással is rendelkező 6,8-diprenileriodiktiollal (**151**) való szerkezeti analógia miatt feltételezhető, hogy e vegyület is biológiailag aktív. Szerkezetigazoló szintézisét a racém lonchocarpol A [(±)-**87**] előállításával azonos módon, floracetofenonból és 3,5-dihidroxibenzaldehydből valósítottuk meg (**47. ábra**).



i: etanol, 50%-os KOH-oldat, 0 °C ii: NaOAc, etanol-víz/Δ; iii: BF₃•OEt₂, Me₂S, vízmentes CH₂Cl₂

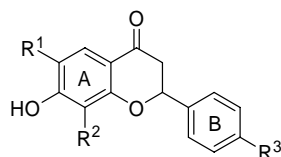
47. ábra: Monotesone B szintézise

A floracetofenonból a már ismertetett módon metoximetil csoportokkal részlegesen blokkolt 3,5-diprenil származékot (**146**) képeztünk, és a 3,5-(dimetoximetoxi)benzaldehyddel (**152**) lúgos közegben kalkonná (**153**) kondenzáltuk (44%). A **153** kalkon enyhe lúgos körülmények között végzett ciklizációjakor jó termeléssel a megfelelő flavanonszármazék (**154**) keletkezett (79%), melynek metoximetil védőcsoportjait a bórtrifluoridos módszerrel távolítottuk el (21%). Az így kapott racém monotesone B [(±)-**88**] minden spektroszkópiái és fizikai paramétere megegyezett a természetes anyagével.

3.3.3. Lonchocarpol A és monotesone B analogonok szintézise

Annak ellenére, hogy a racém lonchocarpol A [(±)-**87**] és a monotesone B [(±)-**88**] nem mutattak *in vitro* gombaellenes aktivitást az általunk vizsgált *Candida* fajokon (lásd 3.5. fejezet), az irodalomban mégis található példát C-prenilezett flavanonok fungicid hatására. Tahara és munkatársai [92] például a különböző C-prenilezett flavanonok fungitoxikus hatásának vizsgálata során azt találták, hogy az nagymértékben függ a prenilcsoport számától és helyzetétől. Míg a racém lonchocarpol A [(±)-**87**] (6,8-diprenilnaringenin) inaktívnak bizonyult a *Cladosporium herbarum* ellen, addig a naringenin 8- illetve 3'-monoprenil származékai erős antifungális szernek bizonyultak [92]. Az antifungális hatás szerkezeti feltételeinek alaposabb megismerése érdekében farmakológiai vizsgálatainkhoz a racém lonchocarpol A [(±)-**87**] C-prenilezett analogonjait készítettük el.

Terveink között olyan analogonok előállítására szerepelt, amelyek C-5 helyzetű hidroxilcsoportot egyáltalán nem, az A-gyűrűn egy vagy kettő C-prenil csoportot hordoznak, valamint a flavanon B-gyűrűjén négyes helyzetű hidroxilcsoporttal rendelkeznek illetve olyanok, amelyek B-gyűrűje egyáltalán nem szubsztituált (**48. ábra**).



155-160

	Triviális név	R ¹	R ²	R ³
155	bavachin	Pre	H	OH
156	izobavachin	H	Pre	OH
157	-	Pre	Pre	OH
158	-	Pre	H	H
159	Ovaliflavanon B	H	Pre	H
160	Ovaliflavanon A	Pre	Pre	H

48. ábra: Lonchocarpol A és monotesone B analogonok

Az egyik ilyen modellvegyület a bavachin (**155**), amelynek balraforgató enantiomerjét először a *Psoralea coryfolia*-ból izolálták [106], a racém anyag szintézisét pedig Seshadri és munkatársai oldották meg [107] β -rezacetofenonból kiindulva, 0,5 %-os összhozammal. Biológiai hatását is vizsgáló tanulmányokban főleg antibakteriális [108] hatásról számoltak be, de Wang kutatócsoportja [24] potenciális csontritkulás elleni szerként is említi, mivel a *Psoralea corylifolia* csontnövekedést stimuláló extraktumában az egyik aktív komponens a bavachin volt.

Az izobavachin (**156**), amely csak a prenilcsoport helyzetében különbözik a bavachintól (**155**), a *Psoralea corylifolia* egyik legjelentősebb antioxidáns hatású komponense [109], de más növényben [110] is megtalálható ez a természetes anyag. Első szintézisét a bavachinnal egyidejűleg valósították meg [107].

A racém 4',7-dihidroxi-6,8-diprenilflavanont (**157**) elsőként kínai kutatók izolálták egy akácfaj, a *Sophora subprostrata* gyökeréből és szerkezetigazoló szintézisét is megoldották [111], de később e vegyület jelenlétét más növényben is kimutatták [112, 113]. Krishnamurti és Parthasarathi [114] a bavachinhoz (**155**) és izobavachinhoz (**156**) hasonlóan a flavanonváz direkt prenilizésével állította elő a racém **157** származékot.

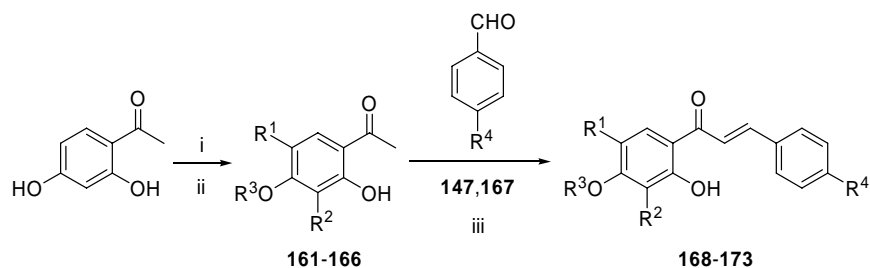
A B-gyűrűben hidroxilcsoportot nem tartalmazó, monoprenilezett származékok a 7-hidroxi-6-prenilflavanon (**158**) és a 7-hidroxi-8-prenilflavanon (**159**) közül a **158** származékot bangladeshi kutatók [115] a maximaflavanon A szintézise kapcsán melléktermékként már előállították. A **159** származék ovaliflavanon B néven már régóta ismert természetes anyag, melyet a *Milletia ovalifolia* magjából [116] és a *Tephrosia falciformis* gubójából [117] is izoláltak.

Az ovaliflavanon A néven is ismeretes diprenilezett származékot, a 7-hidroxi-6,8-diprenil flavanont (**160**) szintén a *Milletia ovalifolia* magjából [116] izolálták, és az ovaliflavanon B (**159**) szerkezetigazoló szintézisével egyidejűleg elő is állították C-prenilezett rezacetofenonból kiindulva a klasszikus kalkonflavanon úton. Később Gupta és Krishnamurti új módszert [118] dolgozott ki az

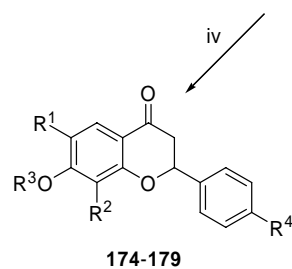
ovaliflavanon A és B szintézisére, amelynek során a 7-hidroxi-flavanont prenilézték 2-metil-but-3-én-2-ol-lal bórtrifluorid-éterát jelenlétében.

1999-ben Hossain és Salehuddin [119] a 2,4-bisz(metoximetoxi)rezacetofenonból képzett 3,5-diprenil származékot és ezt kondenzálta benzaldehiddel lúgos körülmények között. Az így nyert kalkon védőcsoportjainak lehasítása után nátrium-acetáttal gyűrűt zárva kapták az ovaliflavanon-A-t (**160**).

Ezen származékok szintézisét a racém lonchocarpol-A [(±)-**87**] előállításához kidolgozott úton végeztük, rezacetofenonból és 4-hidroxibenzaldehidből illetve benzaldehidből kiindulva (**49. ábra**). Rezacetofenonból Jain és munkatársai [108] szerint leírt módon 2-metil-but-3-én-2-ol-lal vízmentes dioxánban bórtrifluorid-éterát jelenlétében különböző helyzetben prenilezett származékokat (**161-163**) állítottunk elő (3-C-prenil, 5-C-prenil- és 3,5-di-C-prenilrezacetofenon), amelyek C-4 helyzetű hidroxil csoportját a kalkonkapcsolás előtt metoximetil csoporttal védtük (**164-166**).



	R ¹	R ²	R ³		R ⁴		R ¹	R ²	R ³	R ⁴
161	Pre	H	H	147	OMOM	168	Pre	H	MOM	OMOM
162	H	Pre	H	167	H	169	H	Pre	MOM	OMOM
163	Pre	Pre	H			170	Pre	Pre	MOM	OMOM
164	Pre	H	MOM			171	Pre	H	MOM	H
165	H	Pre	MOM			172	H	Pre	MOM	H
166	Pre	Pre	MOM			173	Pre	Pre	MOM	H



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
174	Pre	H	MOM	OMOM
175	H	Pre	MOM	OMOM
176	Pre	Pre	MOM	OMOM
177	Pre	H	MOM	H
178	H	Pre	MOM	H
179	Pre	Pre	MOM	H

i: 2-metil-but-3-én-2-ol, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, vízmentes dioxán; ii: MOMCl, K_2CO_3 , vízmentes aceton; iii: etanol, 50%-os KOH-oldat, r.t.; iv: NaOAc, etanol-víz/ Δ ;

49. ábra

A kalkonszármazékok (**168-173**) a racém lonchocarpol A [(±)-**87**] szintéziséhez hasonlóan, a megfelelő prenilezett rezacetofenon származékok (**164-166**) és 4-metoximetoxibenzaldehyd (**147**) illetve benzaldehyd (**167**) (etanol, 50%-os KOH-oldat, r.t.) Claisen-Schmidt kondenzációjában, közepes hozammal (20-50%) képződtek. A kalkonokból (**168-173**) a szokásos nátrium-acetátos

gyűrűzárást követően jutottunk a megfelelő flavanonszármazékokhoz (**174-179**), melyek metoximetil védőcsoportjait, a racém lonchocarpol A [(±)-**87**] és monotesone B [(±)-**88**] előállításával ellentétben, nem a bórtrifluoridos módszerrel, hanem enyhe savas hidrolízissel hasítottuk le (40-70%). Az így kapott racém C-prenilezett lonchocarpol A analogonok (**155-160**) szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel (NMR, IR) igazoltuk, illetve fizikai állandókkal jellemeztük, mely adatok jó egyezést mutattak az irodalmiakkal.

3.4. Kísérletek optikailag aktív flavanonok szintézisére

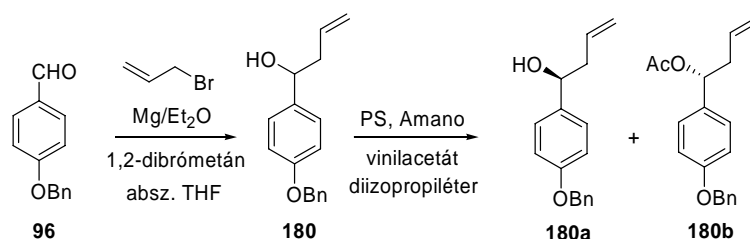
Hostettmann és mtsai a *Monotes engleri*-ből [84] csak a monotesone A-t izolálták optikailag aktív formában [(-)-2*S*-**86**] és *Candida albicans*-sal szembeni hatását (MIC: 20 µg/mL) a racém selinone-tól [(±)-**85**, MIC: 10 µg/mL] szignifikánsan eltérőnek találták. Minthogy a vizsgálataink során a megfelelő racémátok [(±)-**85**, **-86**] között csak csekély különbséget tapasztaltunk (3.5. fejezet), ezért felvetődött a kérdést, hogy vajon milyen szerepe lehet a kiralitás centrum abszolút konfigurációjának az antifungális hatásban. Ennek felderítése érdekében megkíséreltük a selinone (**85**) enantiomerjeit is előállítani.

Az optikailag aktív selinone-t [(-)-**85**] először a *Selinum vaginatum clarke*-ből Seshadri és munkatársai [86] izolálták. A racémátjának első szintézisét Wagner és mtsai [87,89] valósították meg (3.2.1. fejezet), racionális szintézisét pedig doktori munkám 3.2.2. fejezetében ismertetem.

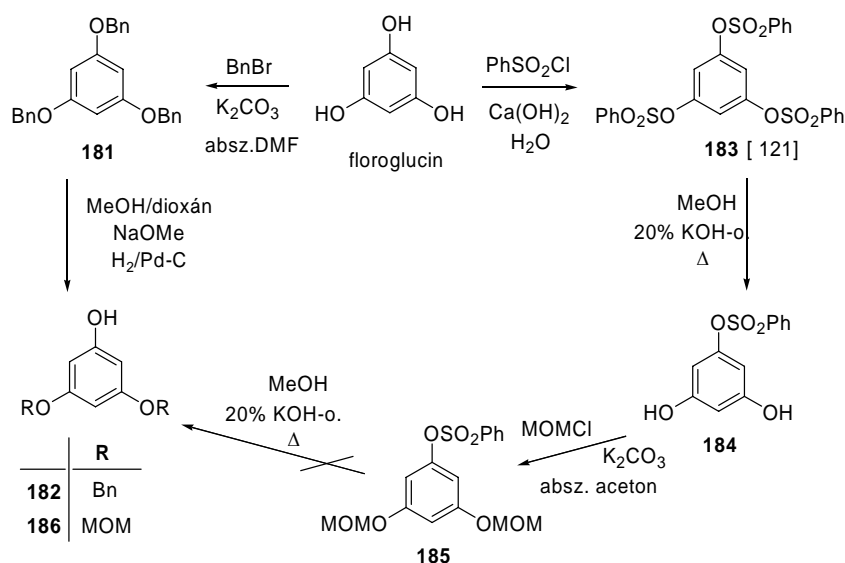
Kézenfekvőnek látszott az optikai antipódok előállítására is ezt a szintézis stratégiát használni, azaz az 5,7-diacetoxi-4-benziloxiflavanon jobbra- [(+)-2*R*-**99**] és balraforgató [(-)-2*S*-**99**] enantiomerjeinek előállítását kellett megoldanunk. E munka során a Kawasaki és mtsai által leírt aszimmetrikus szintézisútra támaszkodtunk [76] (**24. ábra**). Japán kutatók a megfelelő királis prekursorokat (**66a,b**) lipáz katalizált kinetikus rezolválással állították elő, majd ezeket fenollal Mitsunobu körülmények között reagáltatták. Az így nyert származékokat (**67a,b**) karbonsavvá (**68a,b**) oxidálták, majd ezekből gyűrűzárással nyerték a balra és jobbra forgató flavanont (**4a,b**) (2.3.2. fejezet).

A selinone enantiomerjeinek szintéziséhez szükséges **180** szekunder alkohol előállítása (**96**→**180**), valamint diizopropiléterben lipáz (*Pseudomonas cepacia*, Amano) enzim katalizálta kinetikus rezolválása [(±)-**180**→**180a** és **180b**] nem jelentett problémát (**50. ábra**). A kívánt alkoholokat 50%-os konverzió mellett ugyanis már meglehetősen magas optikai tisztasággal (ee% = >99% és >99%) tudtuk előállítani. Meglepetésünkre az így kapott balraforgató alkohol [(-)-**180a**]

kapcsolása floroglucinnal Mitsunobu körülmények között nem játszódott le. A megfelelő kapcsoló komponens kiválasztását ezért már a racém alkohol [(±)-**180**] felhasználásával próbáltuk megtalálni.



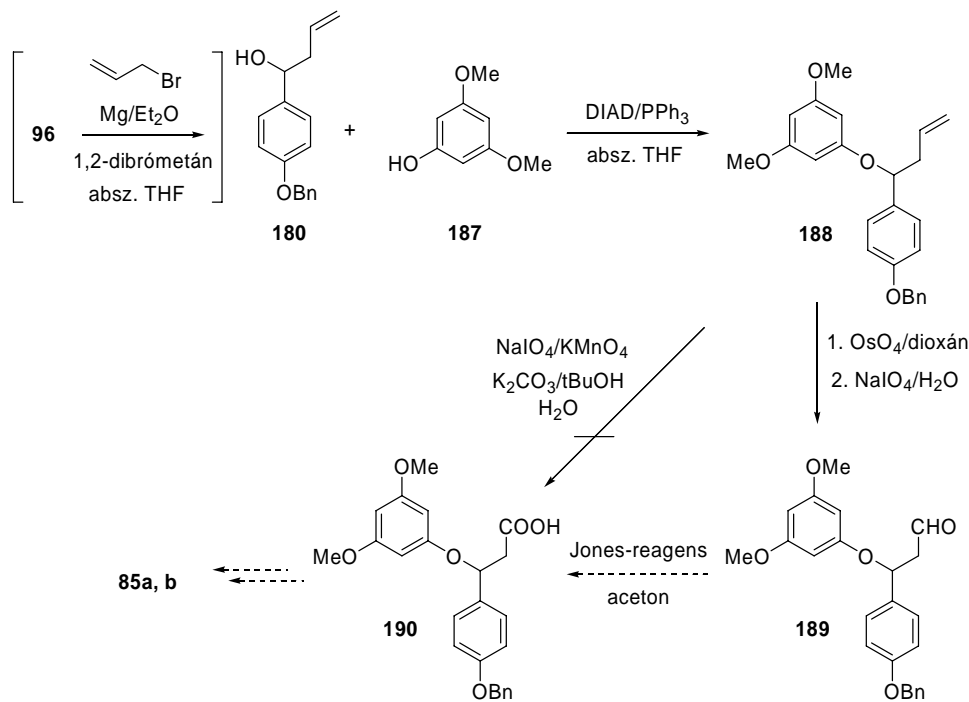
Azt reméltük, hogy a különböző védőcsoportokkal (például benzil, metoximetil) részlegesen blokkolt (**182**, **186**) (**51. ábra**) floroglucin származékok meghozzák a várt eredményt. Ezek előállítására tett erőfeszítéseink csak az irodalomban már leírt [120] dibenziloxi származék (**182**) esetében jártak sikerrel, amelynek kapcsolása a **180** alkohollal azonban a floroglucinhoz hasonlóan sikertelen volt.



51. ábra

Tovább keresve a megfelelő fenolszármazékot, a kereskedelmi forgalomban is kapható 5-metoxirezorcinnal kíséreltük meg az éterkötést kialakítani. Próbálkozásaink ebben az esetben sem jártak sikerrel. Végül, az ugyancsak

könnyen beszerezhető 3,5-dimetoxifenollal meglehetősen alacsony hozammal (16%) jutottunk a **188** alliléter származékhoz. Említésre érdemes, hogy a Kawasaki-féle szintézis további lépéseiben is nehézségek adódtak. A káliumpermanganátos oxidációval ugyanis közvetlenül nem jutottunk a megfelelő karbonsavszármazékhoz (**190**), és azt kerülő úton állítottuk elő. Először az irodalomból jól ismert „egy-lombikban” történő OsO₄-NaIO₄-os hasítással [122] után a megfelelő aldehidet (**189**) állítottuk elő, melyet igen alacsony kitermeléssel tudtuk izolálni. Minthogy a reakció hozamát Yu és csoportja által kidolgozott 2,6-lutidines módszerrel [123] sem sikerült megjavítanunk (**52. ábra**), ezért ezt a szintézis stratégiát fel kellett adnunk.



52. ábra

További kísérleteink a kitűzött cél elérésére folyamatban vannak.

3.5. Farmakológiai vizsgálatok eredményei

A gombák antimikotikum-érzékenységének meghatározása igen ellentmondásos területe a diagnosztikának. A tesztek alapvetően a bakteriológiában használatos módszerek alapján alakultak ki, azonban a gombák összetettebb genetikai-biokémiai-anatómiai felépítése valamint az antimikotikumok eltérő hatásmódja és támadási pontja ezek közvetlen adaptálását nem teszi lehetővé. A módszerek alapvetően három csoportba sorolhatók. Az *agardiffúziós* teszt során az antimikotikummal impregnált papírkorongból vagy a táptalajba vajt és gombaellenes hatóanyaggal feltöltött lyukból diffundál a hatóanyag a Petri-csészébe öntött, a vizsgálandó gomba szuszpenziójával beoltott táptalajba. *Folyadékkihígításos* (leveshígításos) módszerrel a hatóanyagból hígítási sort készítenek folyékony tápközegben, melyet utólag a vizsgálandó gombával oltanak be. Azt a legkisebb koncentrációt, amely a gomba növekedését gátolja, minimális gátló koncentrációnak (MIC) nevezik. A minimális fungicidkoncentráció (MFC) meghatározása úgy történik, hogy a MIC értéket mutató és az azt meghaladó hatóanyag-koncentrációkat tartalmazó, gombaszuszpenzióval beoltott kémcsövekből Petri-csészébe szélesztenek, és MFC-nak azt a határértéket tekintik, ahol a szubkultúrából telepkepződés nem indul meg. *Agarhígításos* módszer esetén a hatóanyag hígításait szilárd táptalajba keverik, és a lemez felszínét pontszerűen beoltják [124].

Az *in vitro* és *in vivo* rezisztencia sokszor jelentősen eltér egymástól, ezért a gombaellenes kezelés során gyakran csak tájékoztató adatokat szolgáltatnak e vizsgálatok.

Hostettmann kutatócsoportja a *Monotes engleri* diklórmétános extraktumából izolált [84] (±)-selinone [(±)-**85**], (-)-monotesone A [(-)-**86**], (±)-lonchocarpol A [(±)-**87**] és (±)-monotesone B [(±)-**88**] *Candida albicans* elleni antifungális hatását maltózkivonatos agar közegben, hígításos módszerrel vizsgálta. A különböző koncentrációkban (1, 10, 50 és 100 µg/mL) alkalmazott minták közül

a racém selinone [(±)-**85**], a (-)-monotesone A [(-)-**86**] és a racém monotesone B [(±)-**88**] mutattak antifungális hatást, melyek értéke (MIC-értékek: (±)-selinone [(±)-**85**]: 10 µg/mL, (-)-monotesone A [(-)-**86**]: 20 µg/mL és (±)-monotesone B [(±)-**88**]: 50 µg/mL) azonban a pozitív kontrollként alkalmazott mikonazollal (**74**) szemben (MIC-érték: 0,1 µg/mL) meglehetősen gyengének mondható. A racém lonchocarpol A [(±)-**87**] esetében nem figyeltek meg gombaellenes hatást.

E fungisztikus hatás behatóbb tanulmányozása érdekében előállítottuk ezen természetes O- és C-prenilezett flavanonszármazékok (selinone **85**, monotesone A **86**, lonchocarpol A **87** és monotesone B **88**) racemátjait valamint különböző módon szubsztituált racém selinone (**116-120**) és lonchocarpol A analogonokat (**155-160**).

A farmakológiai vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Mikrobiológiai és Biotechnológiai Tanszékén végezték, különböző *Candida* fajokon agardiffúziós módszerrel. A vizsgálat menete a következő volt. Az élesztősejteket Sabouraud-dextróz (SDB) tápoldatban 37 °C-on 18 óráig tenyésztették, majd az ily módon inkubált sejteket 1% agart tartalmazó SDA-ban (Sabouraud-dextróz-agar) szuszpenzálták (végső sejtkoncentráció: 3×10^6 sejt/mL) és szilárd agarlemezre öntötték. Ebben az élesztő-pázsitban fűrt lyukakba (d = 8 mm) mérték a vizsgálandó anyagok különböző koncentrációjú (c = 10, 25, 50 és 100 µg/mL) oldatait, az oldószer (70%-os etanol és 1,5% DMSO keveréke) vakmintájával és a kontrollként alkalmazott nystatin (**71**) illetve flukonazol (**77**) mintáival együtt. Az ily módon elkészített Petri-csészéket 37 °C-on 24-48 órán át termosztátban inkubálták.

Ezen vizsgálatok eredményeit a 6. táblázatban foglaltuk össze.

6. Táblázat: A nystatin, flukonazol, a (±)-selinone [(±)-**85**], a (±)-monotesone A [(±)-**86**] és analogonjaik (**116-120**) biológiai aktivitásának vizsgálata agardiffúziós módszerrel. (Gátlási zóna: mm, mintakoncentráció: 100 µg/mL)

Ca1 = *Candida albicans* (14053), Ca2 = *Candida albicans* (ATCC 10231),
 Ci = *Candida inconspicua*, Cd = *Candida dubliniensis* és Ck = *Candida krusei*.

Kód	Ca1	Ca2	Ci	Cd	Ck
nystatin	27	28	26	28	27
flukonazol	22	23	24	23	22
85	0	12	0	0	0
86	0	10	0	0	0
116	0	0	0	0	0
117	0	0	0	0	0
118	0	0	0	0	0
119	0	0	0	0	0
120	0	0	0	0	0

A 6. sz. táblázat adataiból egyértelműen kitűnik, hogy számottevő fungisztikus hatást a racém selinone [(±)-**85**] és a monotesone A [(±)-**86**] esetében tapasztaltunk, melyek szelektíven csak a *Candida albicans* (ATCC 10231) ellen bizonyultak hatásosnak és a többi *Candida* fajra nem mutattak antifungális hatást. A C-prenilezett természetes flavanonszármazékok, a racém lonchocarpol A [(±)-**87**] és a monotesone B [(±)-**88**] valamint analogonjaik racémátjai (**155-160**) esetében egyik fajnál sem tapasztaltunk gombaellenes aktivitást. A gombaellenes hatást mutató vegyületek, az O-prenilezett származékok, a (±)-selinone [(±)-**85**] és a (±)-monotesone A [(±)-**86**] analogonjainak tesztjei során egyértelműen kiderült, hogy a fungisztikus hatásért a racém selinone [(±)-**85**] szerkezete felelős. Ugyanis a 3'-helyzetben további hidroxilcsoportot tartalmazó racém monotesone-A [(±)-**86**] már jóval kisebb fungisztikus hatást mutatott a *Candida albicans*-sal (ATCC 10231) szemben. Megállapítottuk, hogy a preniloxi csoport módosítása (**119, 120**), az 5-hidroxi csoport hiánya (**116**) illetve a B-gyűrű szubsztituenseinek változtatása (**117, 118**) mind a fungisztikus hatás teljes megszűnését okozza.

4. Kísérleti rész

Általános kísérleti eljárások: A vegyületek olvadáspontját Kofler készüléken mértük és korrekció nélkül adtuk meg. Az oszlopkromatográfiához 0,063-0,200 szemcseméretű szilikagélt (Merck), az analitikai és preparatív réteg-kromatográfiás vizsgálatokhoz Kiesegel 60 F₂₅₄ 0,25 mm és 0,5 mm (Merck) vékony- és vastagréteget használtunk. A reakciók feldolgozása során a szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottuk. A ¹H-NMR spektrumokat Bruker WP 200 SY, WP-360 és DRX 500 készülékeken vettük fel, oldószerként CDCl₃-ot, egyes esetekben deuteroacetont, deuterált DMSO-t, belső standardként TMS-t használtunk. A kémiai eltolódásokat (δ) ppm-ben, a csatolási állandókat (J) Hz-ben adtuk meg. Az IR spektrumokat Perkin Elmer 16 PC FT IR készüléken vettük fel. A nagy felbontású ($R = 15000$ MHz) MS spektrumok VG-7035 spektrométeren (70 eV, emissziós áram 200 μ A, 150 °C, gyorsító feszültség 4 kV) “peak matching” technikával készültek, a méréseknél referencia vegyületként perfluorkerozint (PFK) használva. Az elemvizisést Carlo Erba 1106 készülékkel készítettük. Az optikai forgatási értékeket Perkin Elmer 341 típusú polariméteren mértük, a minták koncentrációját g/100mL egységben adtuk meg.

4.1 Alkilezések

4.1.1. Benzilezés

Általános leírát: Az adott vegyület (1 mmol) absz. DMF-es oldatához (5 mL) izzított K₂CO₃ (2 mmol) jelenlétében benzilkloridot (1 mmol/hidroxilcsoport) adtunk, és a reakcióelegyet 100°C-on tartottuk több órán át. Jeges vízre öntés után a kivált anyagot vákuumban kiszűrtük, metanolból kristályosítottuk. Az olajos anyagokat extrakcióval nyertük ki, szükség szerint oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

4-(Benziloxi)benzaldehyd (96)

1 óra, 7,15 g, 82%, fehér kristályos anyag, op.: 69,5-70,5 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) δ : 5,15 (2H, s, OCH_2Ph); 7,07 (2H, d, $J = 8,6$, Ar- $\text{H}_{3,5}$); 7,36-7,44 (5H, m, Ph); 7,83 (2H, d, $J = 8,8$, Ar- $\text{H}_{2,6}$); 9,88 (1H, s, CHO).

4-(Benziloxi)-3-hidroxibenzaldehyd (107)

50%-os NaH-et (3,2 g) hexánban (15 mL) olajmentesítettünk, majd absz. DMSO-ban felvettünk (15 mL) és 30 percig szobahőmérsékleten kevertettünk. Protokatechualdehyd (8,3 g) absz. DMSO-s oldatát (15 mL) adtunk hozzá és 1 óráig kevertettük. Ezt követően benzilkloridot (6,9 mL) adtunk a reakcióelegyhez és további 16 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Savas-jeges vízre öntés után a terméket etilacetáttal extraháltuk. A nyersteget (7,52 g) oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán-etilacetát = 3:1).

Termék: 3,89 g, 28%, fehér por, op.: 119-121 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) δ : 5,20 (2H, s, OCH_2Ph); 5,80 (1H, s, 3-OH); 7,04 (1H, d, $J = 8,2$, Ar- H_5); 7,41 (1H, d, $J = 8,0$, Ar- H_6); 7,46 (1H, d, $J = 2,0$, Ar- H_2); 9,84 (1H, s, CHO).

4-(Benziloxi)-3-metoxibenzaldehyd (122)

1 óra, 5,9 g, 74%, fehér kristályos anyag, op.: 58-59 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) δ : 3,95 (3H, s, OCH_3); 5,25 (2H, s, OCH_2); 7,01 (1H, d, $J = 8,2$, Ar- H_5); 7,32-7,43 (7H, m, Ph, Ar- $\text{H}_{2,6}$); 9,84 (1H, s, CHO).

4-(Benziloxi)-3-klórbenzaldehyd (123)

4 óra, 0,69 g, 87,7%, op.: 89-90 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) δ : 5,26 (2H, s, OCH_2); 7,07 (1H, d, $J = 8,2$, Ar- H_5); 7,40 (5H, m, Ph); 7,73 (1H, dd, $J = 8,4; 1,8$, Ar- H_6); 7,93 (1H, d, $J = 1,8$, Ar- H_2); 9,85 (1H, s, CHO).

1,3,5-Trisz(benziloxi)benzol (181)

1 nap, 1,76 g, 8%, kristályosítás: hexán-etanol elegyből, fehér kristályos anyag, op.: 83-85 °C (irod. op.: 92-94 °C [120]).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz) δ : 4,99 (6H, s, OCH_2); 6,28 (3H, s, Ar- $\text{H}_{2,4,6}$); 7,25-7,42 (15H, m, Ph).

4.1.2. Metoximetilezés

Általános leírát: Az adott vegyület (1 mmol) absz. acetonos oldatához (10 mL) izzított K_2CO_3 -ot (5 mmol) és MOMCl-ot (1,5-2 mmol/hidroxilcsoport) adtunk, majd a reakcióelegyet $0^\circ C$ -on és/vagy szobahőmérsékleten kevertettük vagy refluxáltattuk. A reakcióelegy feldolgozása A vagy B módon történt:

A. A K_2CO_3 kiszűrése után az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk, a maradékot vízzel hígítottuk. A terméket etilacetáttal vagy diklórmetánnal extraháltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával (hexán-etilacetát) vagy kristályosítással (metanol) tisztítottuk.

B. A reakcióelegyet közvetlenül vízre öntöttük, majd etilacetáttal vagy diklórmetánnal extraháltuk. A további lépések megegyeznek az A. pontban megadottakkal.

1-[2-Hidroxi -4,6-bisz(metoximetoxi)fenil]etanon (92)

1 óra/ $0^\circ C$, 5 óra/ $25^\circ C$, A feldolgozási mód, átkristályosítás metanolból; 1,04 g, 14%, fehér kristályos anyag, op.: $44-46^\circ C$.

1H -NMR (200 MHz) δ : 2,66 (3H, s, OCH_3); 3,47 (3H, s, OCH_3); 3,52 (3H, s, Ac); 5,17 (2H, s, OCH_2O); 5,24 (2H, s, OCH_2O); 6,24 (1H, d, $J = 2,3$, Ar-H); 6,27 (1H, d, $J = 2,3$, Ar-H); 13,71 (1H, s, 2-OH).

4-(Benziloxi)-3-(metoximetoxi)benzaldehyd (108)

5 óra reflux, B feldolgozási mód, eluens (3:1); 0,87 g, 67,7%, sárga olaj.

1H -NMR (200 MHz) δ : 3,52 (3H, s, OCH_3); 5,24 (2H, s, OCH_2O); 5,28 (2H, s, OCH_2Ph); 7,01 (1H, d, $J = 8,3$, Ar- H_5); 7,35-7,41 (5H, m, Ph); 7,47 (1H, dd, $J = 8,4$; 1,8, Ar- H_6); 7,66 (1H, d, $J = 1,9$, Ar- H_2); 9,83 (1H, s, CHO).

1-[2,4,6-Trisz(metoximetoxi)fenil]etanon (110)

2-hidroxi-4,6-bisz(metoximetoxi)acetofenon (13 g) és olajmentesített NaH (3,25 g) absz. THF-es oldatát (60 mL) 15 percig $0^\circ C$ -on kevertettünk, majd ehhez MOMCl (8 mL) absz THF-es oldatát (15 mL) csepegtettünk 30 perc alatt. A reakcióelegyet további 1 órán át kevertettük $0^\circ C$ -on. A maradék NaH-et vízzel óvatosan

megbontottuk, majd a terméket diklórmetánnal extraháltuk, a szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk. A nyersterméket metanolból kristályosítottuk.

Termék: 7 g, 46%, fehér kristályos anyag, op.: 38-39 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 2,49 (3H, s, CH₃); 3,46 (9H, s, 3 x CH₃); 5,14 (6H, s, 3 x OCH₂O); 6,51 (2H, s, Ar-H).

1-[2-Hidroxi-4-(metoximetoxi)fenil]etanon (121)

2,5 óra reflux, B feldolgozási mód, eluens (4:1); 3,18 g, 49%, színtelen olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 2,48 (3H, s, Ac); 3,40 (3H, s, OCH₃); 4,01 (1H, s, OH); 5,12 (2H, s, OCH₂O); 6,48 (1H, dd, *J* = 9,0; 2,5, Ar-H₅); 6,52 (1H, d, *J* = 2,5, Ar-H₃); 7,53 (1H, d, *J* = 9,0, Ar-H₆).

1-[2-Hidroxi-3,5-bisz(3-metilbut-2-enil)-4,6-bisz(metoximetoxi)fenil]etanon (146)

4 óra reflux, A feldolgozási mód, eluens (hexán-aceton = 19:1); 0,61 g, 30%, sárga olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 1,58 (6H, s, 2 x CH₃); 1,76 (6H, s, 2 x CH₃); 2,65 (3H, s, Ac); 3,36 (4H, d, *J* = 6,0, 2 x CH₂); 3,48 (3H, s, OCH₃); 3,57 (6H, s, 2 x OCH₃); 4,91 (2H, s, OCH₂O); 4,99 (2H, s, OCH₂O); 5,20 (2H, m, 2 x Pr-CH); 12,70 (1H, s, OH).

4-(Metoximetoxi)benzaldehyd (147)

3 óra reflux, B feldolgozási mód, 6,2 g, 91%, sárga olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 3,47 (3H, s, OCH₃); 5,25 (2H, s, OCH₂O); 7,16 (2H, dd, *J* = 6,9; 1,9, Ar-H_{2,6}); 7,82 (2H, dd, *J* = 6,9; 1,9, Ar-H_{3,5}); 9,89 (1H, s, CHO).

3,5-Bisz(metoximetoxi)benzaldehyd (152)

50%-os NaH-et (76,5 mg 1,6 mmol) hexánban szuszpendálva olajmentesítettünk, majd absz. THF-ben (5 mL) felvéve 0°C-on kevertettünk. 3,5-dihidroxibenzaldehyd (0,1 g, 0,7 mmol) absz. THF-es oldatát (3,5 mL) csepegtettük hozzá 15 perc alatt és további 30 percen át kevertettük a reakcióelegyet szobahőmérsékleten. Majd MOMCl (0,11 mL, 1,45 mmol) absz. THF-es oldatát (2 mL) hozzáadva a kevertetést 3 órán át folytattuk. A reakcióelegyet jeges vízre öntöttük és a terméket

etilacetáttal extraháltuk. A nyersteget (0,12 g) oszlopkromatográfiával (hexán-
etilacetát = 4:1) tisztítottuk.

Termék: 0,057 g, 34%, színtelen olaj

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) δ : 3,48 (6H, s, 2 x OCH_3); 5,20 (4H, s, 2 x OCH_2O); 6,98
(1H, s, Ar- H_4); 7,21 (2H, s, Ar- $\text{H}_{2,6}$); 9,91 (1H, s, CHO).

1-[2-Hidroxi-5-(3-metilbut-2-enil)-4-(metoximetoxi)fenil]etanon (164)

5 óra/RT, B feldolgozási mód, eluens (6:1); 2,88 g, 60%, sárga olaj.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) δ : 1,73 (3H, s, CH_3); 1,75 (3H, s, CH_3); 2,54 (3H, s, Ac); 3,25
(2H, d, $J = 7,3$, CH_2); 3,43 (3H, s, OCH_3); 5,26 (2H, s, OCH_2O); 5,29 (1H, m, Pr-
CH); 6,59 (1H, s, Ar-H); 7,41 (1H, s, Ar-H); 12,55 (1H, s, 2-OH).

1-[2-Hidroxi-3-(3-metilbut-2-enil)-4-(metoximetoxi)fenil]etanon (165)

4 óra reflux, A feldolgozási mód, eluens (6:1); 0,05 g, 41%, olaj.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) δ : 1,61 (3H, s, CH_3); 1,79 (3H, s, CH_3); 2,56 (3H, s, COCH_3);
3,38 (2H, d, $J = 7,1$, CH_2); 3,47 (3H, s, OCH_3); 5,18 (1H, m, Pr-CH); 5,23 (2H, s,
 OCH_2O); 6,64 (1H, d, $J = 9,0$, Ar-H); 7,57 (1H, d, $J = 8,9$, Ar-H); 12,78 (1H, s, 2-
OH).

1-[2-Hidroxi-3,5-bisz(3-metilbut-2-enil)-4-(metoximetoxi)fenil]etanon (166)

5 óra reflux, B feldolgozási mód, 1,24 g, 90%, halványsárga kristályos anyag, op.:
56-60 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) δ : 1,69 (6H, s, 2 x CH_3); 1,77 (6H, s, 2 x CH_3); 2,55 (3H, s,
Ac); 3,36 (4H, d, $J = 7,9$, 2 x CH_2); 3,59 (3H, s, OCH_3); 4,99 (2H, s, OCH_2O); 5,24
(2H, m, 2 x Pr-CH); 7,40 (1H, s, Ar-H); 12,60 (1H, s, 2-OH).

[3,5-(Dimetoximetoxi)fenil]benzolszulfonát (185)

2 óra RT, B feldolgozási mód, 35 mg, 52%, sárga olaj.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) δ : 3,41 (6H, s, OCH_3); 5,03 (4H, s, OCH_2); 6,34 (2H, d, $J =$
2,2, Ar- $\text{H}_{2,6}$); 6,60 (1H, dd, $J = 2,2$, Ar- H_4); 7,50-7,89 (5H, m, Ph).

4.1.3. C-prenilezés

1-[2,4,6-Trihidroxi-3,5-bisz(3-metilbut-2-enil)fenil]etanon (145)

Floracetofenon (1 g, 6 mmol) 10%-os KOH-oldatban készített oldatához (7 mL) prenilbromidot (1,37 mL, 11,9 mmol) csepegtettünk 0°C-on, majd a reakcióelegyet 25 percig kevertettük szobahőmérsékleten. A kevertetés során barna ragacs vált ki (ami csak kiindulási anyagot tartalmazott), melyről a reakcióelegyet dekantálva jeges vízre öntöttük, majd 10%-os sósavoldattal pH-2-ig savanyítottuk és a terméket etilacetáttal extraháltuk. A nyersterméket (1,55 g) oszlopkromatográfiával (hexán-éter = 9:1) tisztítottuk.

Termék: 0,45 g, 25%, fehér kristályos anyag, op.: 77-79 °C (irodalmi op.: 78-79 °C, [103]).

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,79 (6H, s, 2 x CH₃); 1,84 (6H, s, 2 x CH₃); 2,66 (3H, s, Ac); 3,38 (4H, d, $J = 7,1$, 2 x CH₂); 5,23 (2H, m, 2 x Pr-CH); 6,31 (1H, s, OH); 10,48 (1H, s, OH); 14,19 (1H, s, OH).

1-[2,4-Dihidroxi-5-(3-metilbut-2-enil)fenil]etanon (161), 1-[2,4-Dihidroxi-3-(3-metilbut-2-enil)fenil]etanon (162) és 1-[2,4-Dihidroxi-3,5-bisz(3-metilbut-2-enil)fenil]etanon (163)

Rezacetofenon (22 g, 0,15 mol) absz dioxános oldatához (200 mL) félóra alatt szobahőmérsékleten egyidejűleg 2-metilbut-3-én-2-ol (18,2 mL) absz. dioxános oldatát (50 mL) és BF₃•Et₂O-ot (9 mL) csepegtettünk. A reakcióelegyet 3 órán át kevertettük, majd 500 mL vízhez öntöttük és éterrel (3 x 150 mL) extraháltuk. Az éteres fázist 1%-os Na₂CO₃-oldattal és vízzel mostuk. Az oldószer lepárlása után a maradékot eldörzsöltük hexánnal. A kivált fehér kristályt (főleg 5-prenilrezacetofenon) kiszűrtük, az anyalúgot újra bepároltuk és újra hexánnal eldörzsöltük. A kivált fehér kristályos anyagot (3,5-diprenilrezacetofenon) kiszűrtük. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán-etilacetát = 6:1).

1-[2,4-Dihidroxi-5-(3-metilbut-2-enil)fenil]etanon (161)

3,96 g, 12,4%, op.: 126-138 °C (irodalmi op: 144-145 °C).

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,77 (6H, s, 2 x CH₃); 2,55 (3H, s, Ac); 3,29 (2H, d, J = 6,8, CH₂); 5,29 (1H, m, Pr-CH); 5,82 (1H, s, 4-OH); 6,36 (1H, s, Ar-H₃); 7,43 (1H, s, Ar-H₆); 12,52 (1H, s, 2-OH).

1-[2,4-Dihidroxi-3-(3-metilbut-2-enil)fenil]etanon (162)

3,87 g, 12,1%, op.: 148-157 °C (irodalmi op: 155-156 °C).

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,75 (3H, s, CH₃); 1,82 (3H, s, CH₃); 2,61 (3H, s, Ac); 3,43 (2H, d, J = 7,2, CH₂); 5,26 (1H, m, Pr-CH); 6,39 (1H, d, J = 8,8, Ar-H₃); 6,46 (1H, s, 4-OH); 7,52 (1H, s, Ar-H₆); 13,06 (1H, s, 2-OH).

1-[3,5-Bisz(3-metilbut-2-enil) 2,4-(dihidroxi)fenil]etanon (163)

1,27 g, 3,05%, op.: 107-110 °C (irodalmi op: 109-110 °C).

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,76 (6H, s, 2 x CH₃); 1,78 (3H, s, CH₃); 1,83 (3H, s, CH₃); 2,54 (3H, s, Ac); 3,28 (2H, d, J = 7,2, CH₂); 3,42 (2H, d, J = 7,2, CH₂); 5,26 (2H, m, 2 x Pr-CH); 6,19 (1H, s, 4-OH); 7,34 (1H, s, Ar-H₆); 12,93 (1H, s, 2-OH).

4.1.4. O-prenilezés

Általános leírát: Az adott fenolszármazék (1 mmol) absz. acetonos oldatához (25 mL) izzított K₂CO₃ (1,1 mmol) jelenlétében kevertetés mellett prenilbromidot (1,1 mmol) csepegtettünk. A reakcióelegyet 1-3 napon át szobahőmérsékleten kevertettük, vízre öntés után a terméket etilacetáttal vagy diklórmetánnal extraháltuk. A szerves fázist telített NaHCO₃-oldattal, majd vízzel mostuk, MgSO₄-on szárítottuk. A végterméket szükség esetén oszlopkromatográfiával (eluens: hexán-etilacetát) tisztítottuk.

4-[(3-Metilbut-2-enil)oxi]benzaldehyd (90)

1 nap, EtOAc, 5,03 g (88%) sárga olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,76 (3H, s, CH₃); 1,81 (3H, s, CH₃); 4,6 (2H, d, J = 6,7, CH₂); 5,49 (1H, m, Pr-CH); 7,0 (2H, d, J = 4,9, H_{2,6}); 7,83 (2H, d, J = 4,8, Ar-H_{3,5}); 9,88 (1H, s, CHO).

4-[(3-Metilbut-2-enil)oxi]-3-metoxibenzaldehyd (104)

3 nap, CH₂Cl₂, 128,4 mg (89%) halványsárga kristályos anyag, op.: 47,5-48,5 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,76 (3H, s, CH₃); 1,79 (3H, s, CH₃); 3,93 (3H, s, OCH₃); 4,68 (2H, d, $J = 6,7$, CH₂); 5,51 (1H, m, Pr-CH); 6,97 (1H, d, $J = 7,9$, Ar-H₅); 7,41 (2H, dd, $J = 9,8$; 2,0, Ar-H_{2,6}); 9,85 (1H, s, CHO).

3-[(3-Metilbut-2-enil)oxi]-4-metoxibenzaldehid (105)

3 nap, CH₂Cl₂, 137,5 mg (95%) színtelen olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,76 (3H, s, CH₃); 1,79 (3H, s, CH₃); 3,95 (3H, s, OCH₃); 4,64 (2H, d, $J = 6,7$, CH₂); 5,52 (1H, m, Pr-CH); 6,97 (1H, d, $J = 3,7$, Ar-H₅); 7,42 (2H, d, $J = 9,8$; 1,5, Ar- H_{2,6}); 9,84 (1H, s, CHO).

3-Hidroxi-4-[(3-metilbut-2-enil)oxi]benzaldehyd (102)

50%-os NaH-et (2,26 g, 45 mmol) hexánban szuszpendálva (15 mL) olajmentesítettünk, majd absz. DMSO-t (7 mL) adtunk hozzá és 30 percig szobahőmérsékleten kevertettünk. Kevertetés közben 3,4-dihidroxi-benzaldehid (6,22 g, 45 mmol) (25) absz. DMSO-s oldatát, majd 1 óra múlva prenilbromidot (6,7 g, 5,2 mL, 45 mmol) csepegtettünk hozzá. 1 napos szobahőmérsékleten való kevertetés után a reakcióelegyet savas-jeges vízre öntöttük, és a kivált olajos anyagot hexánnal eldörzsölve 3,27 g (35%) fehér kristályos anyagot kaptunk. Op: 69-72 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,76 (3H, s, CH₃); 1,81 (3H, s, CH₃); 4,67 (2H, d, $J = 6,9$, CH₂); 5,48 (1H, m, Pr-CH); 5,98 (1H, s, OH); 6,97 (1H, d, $J = 7,9$, H₅); 7,39 (2H, dd, $J = 7,9$; 2,0, H_{2,6}); 9,83 (1H, s, CHO).

Általános leirat prenil csoport bevitelére Mitsunobu körülmények között:

A megfelelő fenolszármazék (1 mmol), PPh₃ (2,4 mmol) és 3-metilbut-2-en-1-ol (3 mmol) absz. diklórmétános oldatához (50 mL) 0°C-on, argon atmoszféra alatt diizopropilazodikarboxilát (DIAD) (3,2 mmol) absz. diklórmétános oldatát (20 mL) csepegtettünk. A DIAD becsepegtetése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 1-2 órán át. A reakcióelegyet vízzel mostuk, a szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán-etilacetát = 3:1).

(±)-5,7-Diacetoxi-2-{4-[(3-metilbut-2-enil)oxi]fenil}kromán-4-on (101)

A megfelelő diacetát származék (1 mmol), PPh₃ (1,2 mmol) és 3-metilbut-2-én-1-ol (1,5 mmol) absz. THF-es oldatához (30 mL) DIAD (1,6 mmol) absz THF-es oldatát (10 mL) csepegtettünk 0°C-on, argon atmoszféra alatt 30 perc alatt. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Az oldószer eltávolítása után a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán-etilacetát = 2:1).

Termék: 86 mg, 60%, fehér kristályos anyag, op.: 71,5-72 °C.

¹H-NMR: δ: 1,76 (3H, s, CH₃); 1,81 (3H, s, CH₃); 2,30 (3H, s, Ac); 2,39 (3H, s, Ac); 2,74 (1H, dd, *J* = 16,4; 2,6, 3-H_{eq}); 3,09 (1H, dd, *J* = 16,4; 13,2, 3-H_{ax}); 4,54 (2H, d, *J* = 6,6, CH₂); 5,44 (1H, dd, *J* = 13,2; 2,6, 2-H); 5,50 (1H, m, Pr-CH); 6,53 (1H, d, *J* = 2,2, 5-H); 6,77 (1H, d, *J* = 2,2, 6-H); 6,97 (2H, d, *J* = 11,3, H_{2',6'}); 7,37 (2H, d, *J* = 11,3, H_{3',5'}).

HRMS *m/z* 424,1524 (számított C₂₄H₂₄O₇, 424,1522).

(±)-5,7-Diacetoxi-2-{3-acetoxi-4-[(3-metilbut-2-enil)oxi]fenil}kromán-4-on (115)

2 óra, 0,16 g, 45,7%, halványsárga kristályos anyag, op.: 85-92 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 1,73 (3H, s, CH₃); 1,77 (3H, s, CH₃); 2,36 (9H, s, 3 x Ac); 2,69 (1H, dd, *J* = 17,5; 2,5, 3-H_{eq}); 2,97 (1H, dd, *J* = 17,5; 12,5, 3-H_{ax}); 4,56 (2H, d, *J* = 6,3, CH₂); 5,38 (1H, dd, *J* = 12,5; 2,5, 2-H); 5,42 (1H, m, Pr-CH); 6,23 (1H, d, *J* = 2,5, Ar-H); 6,33 (1H, d, *J* = 2,3, Ar-H); 6,98 (1H, d, *J* = 8,3, Ar-H₅); 7,05 (1H, s, Ar-H₂); 7,17 (1H, dd, *J* = 7,7, Ar-H₆).

(±)-7-Acetoxi-2-{4-[(3-metilbut-2-enil)oxi]fenil}kromán-4-on (134)

1 óra, 30 mg, 53,6%, sárga olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 1,75 (3H, s, CH₃); 1,80 (3H, s, CH₃); 2,31 (3H, s, Ac); 2,85 (1H, dd, *J* = 16,8; 3,2, 3-H_{eq}); 3,10 (1H, dd, *J* = 16,8; 13,0, 3-H_{ax}); 4,53 (2H, d, *J* = 6,8, CH₂); 5,43 (1H, dd, *J* = 12,8; 3,1, 2-H); 5,49 (1H, m, Pr-CH); 6,76 (1H, dd, *J* = 8,2; 2,2, Ar-H₆); 6,98 (1H, s, Ar-H₈); 6,96 (2H, d, *J* = 8,6, Ar-H_A); 7,38 (2H, d, *J* = 8,6, Ar-H_B); 7,95 (1H, d, *J* = 9,2, Ar-H₅).

(±)-5,7-Diacetoxi-2-{4-[(3-metilbut-2-enil)oxi]-3-metoxifenil}kromán-4-on

(138)

35 perc, 43 mg, 20%, fehér por, op.: 97-100 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 1,74 (3H, s, CH₃); 1,78 (3H, s, CH₃); 2,30 (3H, s, Ac); 2,39 (3H, s, Ac); 2,76 (1H, dd, *J* = 16,8; 2,8, 3-H_{eq}); 3,09 (1H, dd, *J* = 16,8; 13,4, 3-H_{ax}); 3,90 (3H, s, OCH₃); 4,41 (2H, d, *J* = 6,6, CH₂); 5,43 (1H, dd, *J* = 13,6; 2,8, 2-H); 5,52 (1H, m, Pr-CH); 6,52 (1H, d, *J* = 2,2, Ar-H₈); 6,78 (1H, d, *J* = 2,2, Ar-H₆); 6,92 (1H, d, *J* = 2,0, Ar-H₂); 6,94 (2H, d, *J* = 9,6, Ar-H_{5,6}).

(±)-5,7-Diacetoxi-2-{3-klór- 4-[(3-metilbut-2-enil)oxi]fenil}kromán-4-on (143)

1 óra, 9 mg, 42,8%, színtelen olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 1,76 (3H, s, CH₃); 1,80 (3H, s, CH₃); 2,30 (3H, s, Ac); 2,39 (3H, s, Ac); 2,75 (1H, dd, *J* = 16,6; 2,8, 3-H_{eq}); 3,03 (1H, dd, *J* = 16,8; 13,4, 3-H_{ax}); 4,62 (2H, d, *J* = 6,6, CH₂); 5,40 (1H, dd, *J* = 13,2; 2,8, 2-H); 5,50 (1H, m, Pr-CH); 6,54 (1H, d, *J* = 2,2, Ar-H₈); 6,78 (1H, d, *J* = 2,2, Ar-H₆); 6,96 (1H, d, *J* = 8,6, Ar-H₆); 7,23 (1H, d, *J* = 2,2, Ar-H₅); 7,47 (1H, d, *J* = 2,0, Ar-H₂).

4.1.5. Egyéb alkilezések

4-[(3-Metilbut-2-enil)oxi]-3-metoxibenzaldehid (104)

3-hidroxi-4-(3-metilbut-2-eniloxi)benzaldehyd (100 mg, 0,5 mmol) (**29**) absz. DMF-os oldatához (8 mL) vízmentes K₂CO₃ (0,1 g, 0,7 mmol) jelenlétében kevertetés közben MeI-t (0,1 mL, 0,228 g, 1,6 mmol) adtunk. A reakcióelegyet 8 órán át 40°C-n kevertettük. Sós vízre öntés után a terméket éterrel extraháltuk. A szerves fázist mostuk vízzel, szárítottuk Na₂SO₄-on.

Termék: 96,4 mg (90%) halványsárga kristályos anyag op: 49,5-50,5 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 1,76 (3H, s, CH₃); 1,79 (3H, s, CH₃); 3,93 (3H, s, OCH₃); 4,68 (2H, d, *J* = 6,7, CH₂); 5,51 (1H, m, CH); 6,97 (1H, d, *J* = 7,9, Ar-H₅); 7,41 (2H, dd, *J* = 9,8; 2,0, Ar-H_{2,6}); 9,85 (1H, s, CHO).

4-(Alliloxi)benzaldehyd (124)

4-hidroxi-benzaldehyd (3 g, 24,6 mM) absz. DMF-es oldatához (30 ml) izzított K_2CO_3 (10,2 g, 74 mM) jelenlétében allilbromidot (2,55 ml, 29,5 mM) adtunk. A reakcióelegyet 3 és fél órán át $100^\circ C$ -on tartottuk, majd jeges vízre öntés után a terméket éterrel extraháltuk. A nyers-terméket (3,56 g, 89%, sárga olaj) nem tisztítottuk.

1H -NMR (200 MHz) δ : 4,59 (2H, d, $J = 5,2$, OCH_2); 5,31 (1H, dd, $J = 10,4$; 1,2, CH_{2A}); 5,42 (1H, dd, $J = 17,2$; 1,4, CH_{2B}); 6,03 (1H, m, CH); 6,99 (2H, d, $J = 8,6$, Ar- $H_{3,5}$); 7,80 (2H, d, $J = 9,0$, Ar- $H_{2,6}$); 9,85 (1H, s, CHO).

4-[3-Metil(butiloxi)]benzaldehyd (125)

4-hidroxi-benzaldehyd (2 g, 16,4 mmol) absz. DMF-es oldatához (20 mL) izzított K_2CO_3 (6,8 g, 49,3 mmol) jelenlétében 1-brom-3-metilbutánt (2,95 mL, 24,6 mmol) csepegtettünk, és a reakcióelegyet $80^\circ C$ -on kevertettük másfél órán át. Jeges vízre öntés után a terméket éterrel extraháltuk, az éteres fázist $NaHCO_3$ -oldattal, Na_2CO_3 -oldattal és vízzel mostuk. A nyers-terméket (2,81 g, 89%, sárga olaj) nem tisztítottuk.

1H -NMR (200 MHz) δ : 0,96 (6H, d, $J = 6,4$, $2 \times CH_3$); 1,72 (2H, m, CH_2); 1,81 (1H, m, CH); 4,06 (2H, t, OCH_2); 7,05 (2H, d, $J = 8,6$, Ar- $H_{3,5}$); 7,82 (2H, d, $J = 8,8$, Ar- $H_{2,6}$); 9,87 (1H, s, CHO).

1-[(4-Benziloxi)fenil]but-3-én-1-ol (180)

Grignard-reagens elkészítése: Mg-forgácsot (3 mmol) absz. éterben (25 mL) pár csepp 1,2-dibrometán jelenlétében kevertettünk, majd hűtés közben allilbromid (3 mmol) absz. éteres oldatát (10 mL) csepegtettünk hozzá (a Mg-forgács majdnem teljesen beoldódott, szürkés színű oldat).

A hűtött Grignard-reagenshez 4-benziloxibenzaldehyd (**96**, 1 mmol) absz THF-es oldatát (10 mL) csepegtettük, és a reakcióelegyet tovább kevertettük szobahőmérsékleten a reakció teljessé válásáig, majd híg NH_4Cl -oldatra öntöttük. A terméket etilacetáttal extraháltuk, vízzel mostuk, $MgSO_4$ -on szárítottuk. Termék: 90-93%, fehér kristályos anyag, op.: $63-65^\circ C$.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 2,50 (2H, t, H₂); 4,68 (2H, t, H₁); 5,06 (2H, s, OCH₂); 5,16 (2H, dd, $J = 10,2; 7,0$, H₄); 5,80 (1H, m, H₃); 6,96 (2H, d, $J = 8,6$, Ar-H); 7,28 (2H, d, $J = 8,6$, Ar-H); 7,33-7,45 (5H, m, Ph).

(-)-1-[(4-Benziloxi)fenil]but-3-én-1-ol (180a)

$[\alpha]_D^{20} = -38,6$ ($c = 0,52$ g/100 mL, CHCl₃)

(+)-1-[(4-Benziloxi)fenil]but-3-enil-acetát (180b)

$[\alpha]_D^{20} = 69,7$ ($c = 0,50$ g/100 mL, CHCl₃)

1-{1-[(4-benziloxi)fenil]but-3-eniloxi}-3,5-dimetoxibenzol (188)

1-[(4-Benziloxi)fenil]but-3-én-1-ol (**180**, 15 mmol), 3,5-dimetoxifenol (16,5 mmol, **187**) és PPh₃ (16,5 mmol) absz. THF-es oldatához (25 mL) 0 °C-on, Ar-atmoszféra alatt DIAD (15,7 mmol) absz THF-es oldatát (5 mL) csepegtettük. A reakcióelegyet 1 napon át szobahőmérsékleten kevertettük, majd hexán-éter (1:1, 100 mL) elegyre öntöttük. A kivált olajos fázist oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán-etilacetát 10:1). Termék: 0,94 g, 16 %, színtelen, viszkózus anyag (hűtőben kristályosodott, fehér anyag, op: 63-66 °C).

¹H-NMR (360 MHz) δ : 2,54 (1H, m, OCHCH_{2A}); 2,73 (1H, m, OCHCH_{2B}); 3,67 (6H, s, OCH₃); 5,00 (2H, s, OCH₂); 4,97-5,11 (3H, m, OCH, CHCH₂); 5,82 (1H, m, CH); 6,00 (1H, d, $J = 2,2$, Ar-H₄); 6,04 (1H, d, $J = 2,2$, Ar-H_{2,6}); 6,92 (2H, d, $J = 8,64$, Ar-H); 7,20 (2H, d, $J = 8,64$, Ar-H); 7,22-7,42 (5H, m, Ph).

4.2. Kalkonok előállítása

Általános leirat:

A. Az acetofenon (1 mmol) és benzaldehid (1 mmol) származékok etanolos oldatához (5 mL) 10-50%-os KOH-oldatot (2,5 mL) adtunk, majd a reakcióelegyet több órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Az oldószer eltávolítása után a maradékot vízzel hígítottuk, 10%-os sósavoldattal pH-2-ig savanyítottuk és etilacetáttal extraháltuk. A szerves fázist vízzel mostuk, MgSO₄-on szárítottuk. A nyerstelem tisztítása kristályosítással (metanol) vagy oszlopkromatográfiával (hexán-etilacetát) történt.

B. A C-prenilezett acetofenon (1 mmol) és a megfelelő benzaldehid származékok (1,5 mmol) hűtött etanolos oldatához (5 mL) 0°C-on argon atmoszféra alatt hűtött 50%-os KOH-oldatot (5 mL) adtunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük több órán át. A feldolgozás során a jeges vízre öntött reakcióelegyet 10%-os sósavoldattal pH-2-ig savanyítottuk és diklórmetánnal extraháltuk. A szerves fázist vízzel mostuk, MgSO₄-n szárítottuk. A nyerste termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt (hexán-etilacetát).

1-[4,6-Bisz(metoximetoxi)-2-hidroxiifenil]-3-{4-[(3-metilbut-2-enil)oxi]fenil}prop-2-én-1-on (93)

A. leirat, 50%-os KOH-oldat, 8 óra, kristályosítás, 3,18 g, 46%, narancsszínű kristályos anyag, op.: 72-75°C.

¹H-NMR (200 MHz): 1,76 (3H, s, CH₃); 1,81 (3H, s, CH₃); 3,48 (3H, s, OCH₃); 3,54 (3H, s, OCH₃); 4,55 (2H, d, *J* = 6,7, CH₂); 5,19 (2H, s, OCH₂O); 5,29 (2H, s, OCH₂O); 5,52 (1H, m, Pr-CH); 6,25 (1H, d, *J* = 2,34, 3'-H); 6,31 (1H, d, *J* = 2,34, 5'-H); 6,93 (2H, d, *J* = 8,74, H_{3'',5''}); 7,55 (2H, d, *J* = 8,74, H_{2'',6''}); 7,81 (2H, s, 2-H, 3-H); 13,95 (1H, s, 2'-OH).

HRMS *m/z*: 428,1837 (számított C₂₄H₂₈O₇, 428,1835).

3-[4-(Benziloxi)fenil]-1-[4,6-bisz(metoximetoxi)-2-hidroxiifenil]-prop-2-én-1-on (97)

A. leirat, 5 nap/40 °C, 50%-os KOH-oldat, eluens (3:1); 1,74 g, 54%, narancsszínű kristályos anyag, op.: 115-117 °C.

¹H-NMR (200 MHz): 3,48 (3H, s, OCH₃); 3,53 (3H, s, OCH₃); 5,11 (2H, s, OCH₂O); 5,19 (2H, s, OCH₂O); 5,29 (2H, s, CH₂Ph); 6,24 (1H, d, *J* = 2,28, 3'-H); 6,31 (1H, d, *J* = 2,28, 5'-H); 7,0 (2H, d, *J* = 8,72, H_{2'',6''}); 7,39 (5H, m, Ph); 7,56 (2H, d, *J* = 8,74, H_{3'',5''}); 7,75 (1H, d, *J* = 16,85, 3-H); 7,85 (1H, d, *J* = 16,85, 2-H); 13,92 (1H, s, 2'-OH).

HRMS *m/z* 450,1676 (számított C₂₆H₂₆O₇, 450,1679).

1-[4,6-Bisz(metoximetoxi)-2-hidroxiifenil]-3-{3-hidroxi-4-[(3-metilbut-2-enil)oxi]fenil}prop-2-én-1-on (103)

A. leirat, 50%-os KOH-oldat, 1 nap/25 °C, eluens (3:1); 0,27 g, 24% narancsvörös színű kristályos anyag, op: 103-105 °C.

¹H-NMR (200 MHz): 1,76 (3H, s, CH₃); 1,81 (3H, s, CH₃); 3,48 (3H, s, OCH₃); 3,55 (3H, s, OCH₃); 4,62 (2H, d, *J* = 6,8, CH₂); 5,19 (2H, s, OCH₂O); 5,3 (2H, s, OCH₂O); 5,49 (1H, m; Pr-CH); 5,75 (1H, s, 3''-OH); 6,26 (1H, d, *J* = 2,4, Ar-H); 6,32 (1H, d, *J* = 2,4, Ar-H); 6,87 (1H, d, *J* = 8,3, Ar-H); 7,08 (1H, dd, *J* = 8,3; 2,04, Ar-H); 7,23 (1H, d, *J* = 2,04, Ar-H); 7,73 (1H, d, *J* = 15,7, CH); 7,82 (1H, d, *J* = 15,7, CH); 13,93 (1H, s, 2'-OH).

3-[4-(Benziloxi)-3-(metoximetoxi)fenil]-1-[4,6-bisz(metoximetoxi)-2-hidroxi-fenil]prop-2-én-1-on (109)

A. leirat, 10%-os KOH-oldat, 5 nap, eluens (3:1); 20 mg, 39%, sárga kristályos anyag, op.: 120-138 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 3,48 (3H, s, OCH₃); 3,54 (6H, s, 2 x OCH₃); 5,17 (2H, s, OCH₂O); 5,19 (2H, s, OCH₂O); 5,27 (2H, s, OCH₂O); 5,30 (2H, s, OCH₂Ph); 6,26 (1H, d, *J* = 2,3, Ar-H₃); 6,31 (1H, d, *J* = 2,3, Ar-H₅); 6,91 (1H, d, *J* = 8,4, Ar-H₅); 7,17 (1H, dd, *J* = 9,4; 2,3, Ar-H₆); 7,34-7,47 (5H, m, Ph); 7,51 (1H, d, *J* = 2,04, Ar-H₂); 7,72 (1H, d, *J* = 15,5, CH); 7,85 (1H, d, *J* = 15,5, CH); 13,96 (1H, s, 2'-OH).

3-[4-(Benziloxi)-3-(metoximetoxi)fenil]-1-[2,4,6-trisz(metoximetoxi)fenil]prop-2-én-1-on (111)

a. etanol, NaOH (por), argon atmoszféra, 5h/25 °C, a kivált kalkont kiszűrtük: 5,19 g, 88%, sárga kristályos, op.: 91-93 °C.

b. absz. DMF (15 mL), KOH (por), Ar-atmoszféra, 1h/RT, vízre öntés, extrakció diklórmetánnal, eluens (2:1); 0,33 g, 60%, sárga kristályos, op.: 86-88 °C

¹H-NMR (200 MHz) δ: 3,39 (6H, s, 2 x OCH₃); 3,51 (6H, s, 2 x OCH₃); 5,11 (4H, s, 2 x OCH₂O); 5,19 (4H, s, 2 x OCH₂O); 5,23 (2H, s, OCH₂Ph); 6,56 (2H, s, Ar-H); 6,84 (1H, d, *J* = 16,0; CH); 6,89 (1H, d, *J* = 8,4; Ar-H₅); 7,12 (1H, dd, *J* = 8,4; 1,6, Ar-H₆); 7,26 (1H, d, *J* = 16,2, CH); 7,30-7,40 (6H, m, Ph, Ar-H₂).

3-[4-(Benziloxi)fenil]-1-[4-(metoximetoxi)-2-hidroxifenil]prop-2-én-1-on (126)

B. leirat, 24 óra, 5,8 g, 92%, sárga kristályos anyag, op.: 95-98 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 3,49 (3H, s, OCH₃); 5,13 (2H, s, OCH₂O); 5,23 (2H, s, OCH₂Ph); 7,02 (d, $J = 8,8$, Ar-H_{3,5}); 7,43 (2H, 2d, 2 x CH, $J = 15,2$); 7,62 (2H, d, $J = 8,8$, Ar-H_{2,6}); 7,82 (1H, d, $J = 2,4$, Ar-H₃); 7,89 (1H, d, $J = 9,0$, Ar-H₅), 8,05 (1H, d, $J = 8,8$, Ar-H₆); 13,36 (1H, s, 2'-OH).

3-[4-(Benziloxi)-3-metoxifenil]-1-[4,6-bisz(metoximetoxi)-2-hidroxfenil]prop-2-én-1-on (127)

B. leirat, 3 óra, eluens (2:1); 1,05 g, 65%, élénksárga kristályos anyag op.: 100-107 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 3,48 (3H, s, OCH₃); 3,53 (3H, s, OCH₃); 3,93 (3H, s, OCH₃); 5,19 (2H, s, OCH₂); 5,21 (2H, s, OCH₂); 5,28 (2H, s, OCH₂); 6,22 (1H, d, $J = 2,4$, Ar-H₃); 6,31 (1H, d, $J = 2,4$, Ar-H₅); 6,86 (1H, d, $J = 7,8$, Ar-H₆); 6,94 (1H, d, $J = 8,0$, Ar-H₅); 7,16 (1H, s, Ar-H₂); 7,31-7,46 (6H, m, Ph, Ar-H); 7,78 (2H, d, $J = 15,2$, 2 x CH); 13,62 (1H, s, 2'-OH).

3-[4-(Benziloxi)-3-klórifenil]-1-[4,6-bisz(metoximetoxi)-2-hidroxfenil]prop-2-én-1-on (128)

A. leirat, 19 óra, eluens (3:1); 0,48 g, 41%, citromsárga kristályos anyag op.: 90-96 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 3,49 (3H, s, OCH₃); 3,56 (3H, s, OCH₃); 5,19 (2H, s, OCH₂O); 5,21 (2H, s, OCH₂O); 5,29 (2H, s, OCH₂Ph); 6,23 (2H, d, $J = 2,4$, Ar-H₃); 6,31 (1H, d, $J = 2,4$, Ar-H₅); 6,98 (1H, d, $J = 8,6$, Ar-H₅); 7,39-7,50 (6H, m, Ph, Ar-H₆); 7,67 (1H, d, $J = 2,2$, Ar-H₂); 7,71 (1H, d, $J = 15,6$, CH); 7,83 (1H, d, $J = 15,4$, CH); 13,84 (1H, s, 2'-OH).

3-[4-(Alliloxi)fenil]-1-[4,6-bisz(metoximetoxi)-2-hidroxfenil]prop-2-én-1-on (129)

A. leirat, 50%-os KOH-oldat, 3 óra, eluens (3:1); 1,47 g, 75%, sárga kristályos anyag op.: 59-66 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 3,48 (3H, s, OCH₃); 3,54 (3H, s, OCH₃); 4,58 (2H, d, $J = 5,2$, OCH₂); 5,19 (2H, s, OCH₂O); 5,29 (2H, s, OCH₂O); 5,36 (1H, dd, $J = 17,2$;

1,6, CH_{2A}); 5,47 (1H, dd, $J = 17,2$; 1,4, CH_{2B}); 6,09 (1H, m, CH); 6,26 (2H, d, $J = 14,8$; 2 x CH); 6,94 (2H, d, $J = 8,8$; Ar-H_{3',5'}); 7,55 (2H, d, $J = 8,8$, Ar-H_{2',6'}); 7,80 (2H, d, $J = 1,6$, Ar-H_{3,5}); 13,92 (1H, s, 2'-OH).

1-[4,6-Bisz(metoximetoxi)-2-hidroxiifenil]-3-[4-(3-metilbutoxi)fenil]prop-2-én-1-on (130)

B. leirat, 24 óra, eluens (5:1); 1,92 g, 76%, sárga kristályos anyag op.: 61-65 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 0,95 (6H, d, $J = 6,0$, 2 x CH₃); 1,67 (2H, m, CH₂); 1,85 (1H, m, CH); 3,47 (3H, s, OCH₃); 3,53 (3H, s, OCH₃); 4,05 (2H, t, OCH₂); 5,17 (2H, s, OCH₂O); 5,28 (2H, s, OCH₂O); 6,27 (2H, d, $J = 14,0$, 2 x CH); 6,90 (2H, d, $J = 8,8$, Ar-H_{3',5'}); 7,53 (2H, d, $J = 8,6$, Ar-H_{2',6'}); 7,80 (2H, d, $J = 2,0$, Ar-H_{3,5}); 13,95 (1H, s, 2'-OH).

1-[3,5-Bisz(3-metilbut-2-enil)-4,6-bisz(metoximetoxi)-2-hidroxiifenil]-3-[4-(metoximetoxi)fenil]prop-2-én-1-on (148)

B. leirat, 20 óra, eluens (6:1); 0,14 g, 46%, vörössárga olaj.

IR (KBr): 3430, 1628, 1602 cm⁻¹.

¹H-NMR (360 MHz) δ : 1,75 (6H, s, CH₃); 1,77 (6H, s, CH₃); 3,39 (2H, d, $J = 6,6$, CH₂); 3,41 (2H, d, $J = 6,2$, CH₂); 3,43 (3H, s, OCH₃); 3,49 (3H, s, OCH₃); 3,58 (3H, s, OCH₃); 4,84 (2H, s, OCH₂O); 4,98 (2H, s, OCH₂O); 5,21 (2H, s, OCH₂O); 5,22 (2H, m, 2 x Pr-CH); 7,06 (2H, d, $J = 8,4$, Ar-H); 7,59 (2H, d, $J = 8,8$, Ar-H); 7,66 (1H, d, $J = 15,6$, CH); 7,83 (1H, d, $J = 15,6$, CH); 12,58 (1H, s, 2'-OH).

HRMS: m/z [M⁺] számított C₃₁H₄₀O₈: 540,6429; mért: 540,6431.

1-[3,5-Bisz(3-metilbut-2-enil)-4,6-bisz(metoximetoxi)-2-hidroxiifenil]-3-[3,5-bisz(metoximetoxi)fenil]-prop-2-én-1-on (153)

B. leirat, 6 óra, eluens (4:1); 25,5 mg, 43,8%, sötétsárga olaj.

IR (KBr): 3628, 1634, 1594 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz) δ : 1,72 (6H, s, 2 x CH₃); 1,77 (6H, s, 2 x CH₃); 3,37 (2H, d, $J = 5,9$, CH₂); 3,41 (2H, d, $J = 6,3$, CH₂); 3,44 (3H, s, OCH₃); 3,49 (6H, s, OCH₃); 3,57 (3H, s, OCH₃); 4,84 (2H, s, OCH₂O); 4,99 (2H, s, OCH₂O); 5,19 (4H, s, 2 x

OCH₂O); 5,23 (2H, t, Pr-CH); 6,80 (1H, s, H_{4'}); 6,98 (2H, d, $J = 2,0$, Ar-H_{2',6'}); 7,71 (1H, d, $J = 15,7$, CH); 7,75 (1H, d, $J = 15,7$, CH); 12,52 (1H, s, 2'-OH)

HRMS: m/z [M⁺] számított C₃₃H₄₄O₁₀: 600,6947; mért: 600,6944.

1-[2-Hidroxi-5-(3-metilbut-2-enil)-4-(metoximetoxi)fenil]-3-[4-(metoximetoxi)fenil]prop-2-én-1-on (168)

B. leirat, 40 óra, eluens (6:1); 1,6 g, 50%, sárga kristályos anyag, op.: 56-60 °C.

IR (KBr): 3446, 1636, 1570 cm⁻¹.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,71 (3H, s, CH₃); 1,77 (3H, s, CH₃); 3,3 (2H, d, $J = 7,1$, CH₂); 3,46 (3H, s, OCH₃); 3,48 (3H, s, OCH₃); 5,23 (2H, s, OCH₂O); 5,25 (2H, s, OCH₂O); 5,29 (1H, m, Pr-CH); 6,65 (1H, s, Ar-H₃); 7,11 (2H, d, $J = 8,7$, Ar-H_{3',5'}); 7,45 (1H, d, $J = 15,4$, CH); 7,57 (1H, s, Ar-H₆); 7,61 (2H, d, $J = 8,4$, Ar-H_{2',6'}); 7,87 (1H, d, $J = 15,4$, CH); 13,31 (1H, s, 2'-OH).

Elemanalízis: C₂₄H₂₈O₆: számított: C: 69,89, H: 6,84; mért C: 69,85, H: 6,81.

1-[2-Hidroxi-3-(3-metilbut-2-enil)-4-(metoximetoxi)fenil]-3-[4-(metoximetoxi)fenil]prop-2-én-1-on (169)

B. leirat, 18 óra, eluens (3:1); 73 mg, 46,8%, sárga kristályos anyag, op.: 67-73 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,68 (3H, s, CH₃); 1,81 (3H, s, CH₃); 3,42 (2H, d, $J = 7,2$, CH₂); 5,22 (2H, s, OCH₂O); 5,25 (1H, t, Pr-CH); 5,28 (2H, s, OCH₂O); 6,68 (1H, d, $J = 9,0$, Ar-H₅); 7,07 (2H, d, $J = 8,6$, Ar-H_{3',5'}); 7,47 (1H, d, $J = 15,0$, CH); 7,59 (1H, d, $J = 8,7$, Ar-H_{2',6'}); 7,75 (1H, d, $J = 9,0$, Ar-H₆); 7,85 (1H, d, $J = 15,0$, CH); 13,49 (1H, s, 2'-OH).

1-[3,5-Bisz(3-metilbut-2-enil)-2-hidroxi-4-(metoximetoxi)fenil]-3-[4-(metoximetoxi)fenil]-prop-2-én-1-on (170)

B. leirat, 24 óra, eluens (6:1); 0,82 g, 32,8%, narancssárga olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,73 (6H, s, 2 x CH₃); 1,79 (6H, s, 2 x CH₃); 3,41 (4H, d, $J = 8,3$, 2 x CH₂); 3,50 (3H, s, OCH₃); 3,61 (3H, s, OCH₃); 5,02 (2H, s, OCH₂O); 5,23 (2H, s, OCH₂O); 5,28 (2H, t, 2 x Pr-CH); 7,09 (2H, d, $J = 8,7$, 2 x CH); 7,59 (4H, d, $J = 8,6$, Ar-H_{2',3',5',6'}); 7,82 (1H, s, Ar-H₆); 13,29 (1H, s, 2'-OH).

1-[2-Hidroxi-5-(3-metilbut-2-enil)-4-(metoximetoxi)fenil]-3-fenilprop-2-én-1-on (171)

B. leirat, 24 óra, eluens (6:1); 0,28 g, 21%, sárga olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,72 (3H, s, CH₃); 1,75 (3H, s, CH₃); 3,27 (2H, d, $J = 8,3$, CH₂); 3,48 (3H, s, OCH₃); 5,23 (2H, s, OCH₂O); 5,28 (1H, t, Pr-CH); 6,63 (2H, d, $J = 11,2$, 2 x CH); 7,26-7,92 (7H, m, Ar-H); 12,55 (1H, s, 2'-OH).

1-[2-Hidroxi-3-(3-metilbut-2-enil)-4-(metoximetoxi)fenil]-3-fenilprop-2-én-1-on (172)

B. leirat, 21 óra, eluens (5:1); 0,24 g, 34%, sárga olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,68 (3H, s, CH₃); 1,81 (3H, s, CH₃); 3,42 (2H, d, $J = 7,4$; CH₂); 3,49 (3H, s, OCH₃); 5,23 (1H, m, Pr-CH); 5,29 (2H, s, OCH₂O); 6,69 (1H, d, $J = 9,2$; Ar-H₅), 7,42 (5H, m, Ph); 7,59 (1H, d, $J = 15,4$; CH); 7,77 (1H, d, $J = 9,2$; Ar-H₆); 7,88 (1H, d, $J = 15,6$; CH); 13,40 (1H, s, 2'-OH).

1-[3,5-Bisz(3-metilbut-2-enil)-2-hidroxi-4-(metoximetoxi)fenil]-3-fenilprop-2-én-1-on (173)

B. leirat, 3 óra, eluens (3:1); 0,64 g, 51%, narancssárga olaj.

¹H-NMR (360 MHz) δ : 1,75 (3H, s, CH₃); 1,77 (3H, s, CH₃); 1,79 (6H, s, CH₃); 3,38 (2H, d, $J = 6,48$; CH₂); 3,43 (2H, d, $J = 6,48$; CH₂); 3,61 (3H, s, OCH₃); 5,03 (2H, s, OCH₂O); 5,24 (1H, m, Pr-CH); 5,32 (1H, m, Pr-CH); 7,44 (3H, Ar-H), 7,58 (1H, d, $J = 14,76$; CH); 7,60 (1H, s, Ar-H); 7,64 (2H, Ar-H); 7,88 (1H, d, $J = 15,12$; CH); 13,21 (1H, s, 2'-OH).

4.3. Flavanonok előállítása

Általános leirat:

A: A megfelelő O-metoximetilezett kalkonszármazékok (1 mmol) metanolos oldatához (10-100 mL) 10%-os HCl-oldatot (1-10 mL) adtunk és a reakcióelegyet a védőcsoport(ok) lehasadásáig (VRK-val követve) refluxáltattuk. Ezt követően feleslegben nátrium-acetátot adtunk a reakcióelegyhez és kalkon-flavanon egyensúly beállításáig folytattuk a melegítést. Ezt követően a reakcióelegyet vízzel

hígítottuk, a terméket etilacetáttal extraháltuk, a szerves fázist MgSO_4 -on szárítottuk. A nyerstermékek tisztítása oszlopkromatográfiával történt (hexán-etilacetát).

B: A megfelelő kalkonszármazékok (1 mmol) etanolos vagy metanolos oldatát (10-15 mL) NaOAc (10 mmol) és néhány csepp víz jelenlétében gyűrűzárásig refluxáltattuk. Jeges vízre öntés után a nyersterméket etilacetáttal extraháltuk, oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán-etilacetát).

(±)-5,7-Dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)kromán-4-on (*rac*-naringenin) [(±)-84]

A. leirat, eluens (3:1); 55 mg, 37%, élénksárga por, op.: 244-246 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 200 MHz): 2,66 (1H, dd, $J = 17,14$; 2,6, 3- H_{eq}); 3,26 (1H, dd, $J = 17,14$; 12,8, 3- H_{ax}); 5,43 (1H, dd, $J = 12,8$; 2,6, 2-H); 5,87 (2H, s, $\text{H}_{6,8}$); 6,81 (2H, d, $J = 8,5$, $\text{H}_{2',6'}$); 7,33 (2H, d, $J = 8,5$, $\text{H}_{3',5'}$); 9,60 (1H, s, 4'-OH); 10,8 (1H, s, 7-OH); 12,15 (1H, s, 5-OH).

HRMS m/z 272,0689 (számított $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_5$: 272,0685).

(±)-5,7-Dihidroxi-2-{4-[(3-metilbut-2-enil)oxi]fenil}kromán-4-on (*rac*-selinone) [(±)-85]

A. leirat, eluens (3:1); 24 mg, 13%, halványsárga kristályos anyag, op.: 143-145 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 200 MHz) δ : 1,71 (3H, s, CH_3); 1,74 (3H, s, CH_3); 2,71 (1H, dd, $J = 17,01$; 3,04, 3- H_{eq}); 3,09 (1H, dd, $J = 17,01$; 12,6, 3- H_{ax}); 4,54 (2H, d, $J = 6,64$, CH_2); 5,23 (1H, dd, $J = 12,6$; 3,04, 2-H); 5,43 (1H, m, CH); 5,88 (2H, s, $\text{H}_{6,8}$); 6,79 (1H, d, $J = 8,5$, $\text{H}_{6'}$); 6,96 (1H, d, $J = 8,7$, $\text{H}_{2'}$); 7,32 (1H, d, $J = 8,6$, $\text{H}_{5'}$); 7,42 (1H, d, $J = 8,7$, $\text{H}_{3'}$); 10,83 (1H, s, 7-OH); 12,15 (1H, s, 5-OH).

HRMS m/z 340,1309 (számított $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$, 340:1311).

(±)-5-Hidroxi-2-{4-[(3-metilbut-2-enil)oxi]fenil}-7-(metoximetoxi)kromán-4-on (95)

A. leirat, eluens (3:1); 50 mg, 23%, fehér kristályos anyag, op.: 91-93 °C.

¹H-NMR : 1,75 (3H, s, CH₃); 1,80 (3H, s, CH₃); 2,78 (1H, dd, *J* = 17,18; 3,16, 3-H_{eq}); 3,11 (1H, dd, *J* = 17,18; 13,0, 3-H_{ax}); 3,46 (3H, s, OCH₃); 4,53 (2H, d, *J* = 6,7; CH₂); 5,16 (2H, s, OCH₂O); 5,36 (1H, dd, *J* = 13,0; 3,2, 2-H); 5,48 (1H, m; CH); 6,17 (1H, d, *J* = 2,3; H₆); 6,20 (1H, d, *J* = 2,3; H₈); 6,98 (2H, d, *J* = 8,8; H_{2,6}); 7,39 (2H, d, *J* = 8,8, H_{3,5}); 11,96 (1H, s, 5-OH).

HRMS *m/z* 384,1574 (számított C₂₂H₂₄O₆: 384,1573).

(±)-2-[4-(Benziloxi)fenil]-5,7-dihidroxikromán-4-on (98)

A. leirat, eluens (3:1); 0,60 g, 43,9%, sárga kristályos anyag, op.: 219-222 °C.

¹H-NMR (MeOD) δ: 2,71 (1H, dd, *J* = 17,0; 3,0, 3-H_{eq}); 3,25 (1H, dd, *J* = 12,4; 4,5, 3-H_{ax}); 5,17 (2H, s, OCH₂); 5,5 (1H, dd, *J* = 12,4; 2,6, 2-H); 7,03 (1H, s, H₆); 7,08 (1H, s, H₈) 7,28-7,46 (9H, m, Ar-H); 10,84 (1H, s, 7-OH); 12,14 (1H, s, 5-OH).

HRMS *m/z* 362,1158 (számított C₂₂H₁₈O₅: 362,1154).

(±)-5-Hidroxi-2-{3-hidroxi-4-[(3-metilbut-2-enil)oxi]fenil}-7-(metoximetoxi)kromán-4-on (107)

A. leirat, eluens (4:1); 50 mg, 54%, fehér kristályos anyag, op.: 129-132 °C.

¹H-NMR : 1,75 (3H, s, CH₃); 1,80 (3H, s, CH₃); 2,78 (1H, dd, *J* = 17,14; 3,14, 3-H_{eq}); 3,11 (1H, dd, *J* = 17,18; 12,36, 3-H_{ax}); 3,46 (3H, s, OCH₃); 4,59 (2H, d, *J* = 6,8, CH₂); 5,16 (2H, s, OCH₂O); 5,33 (1H, dd, *J* = 12,84; 3,14, 2-H); 5,49 (1H, m; CH); 5,77 (1H, s, 3'-OH); 6,18 (1H, d, *J* = 2,2, H₆); 6,20 (1H, d, *J* = 2,2, H₈); 6,87 (2H, d, *J* = 7,76; H_{5,6}); 7,04 (1H, s, H₂); 11,95 (1H, s, 5-OH).

HRMS *m/z* 384,1574 (számított C₂₂H₂₄O₆: 384,1573).

(±)-2-[4-(Benziloxi)-3-hidroxifenil]-5,7-dihidroxikromán-4-on (112)

A. leirat, eluens (2:1); 1,07 g, 93%, halványbarna por, op.: 192-193 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 2,78 (1H, dd, *J* = 17,2; 3,2, 3-H_{eq}); 3,08 (1H, dd, *J* = 17,2; 12,8, 3-H_{ax}); 5,14 (2H, s, OCH₂); 5,32 (1H, dd, *J* = 12,8; 3,3, 2-H); 5,54 (1H, s, 7-OH); 5,75 (1H, s, 3-OH); 5,97 (1H, d, *J* = 2,4, Ar-H₈); 5,99 (1H, d, *J* = 2,3, Ar-H₆); 6,87 (1H, d, *J* = 8,3, Ar-H₅); 6,92 (1H, dd, *J* = 8,3; 1,8, Ar-H₆); 7,06 (1H, d, *J* = 1,8, Ar-H₂); 7,43 (5H, m, Bn); 12,05 (1H, s, 5-OH).

(±)-5,7-Dihidroxi-2-[4-(3-metilbutoxi)fenil]kromán-4-on (120)

1. leirat, eluens (4:1); 0,62 g, 52%, sárga kristályos anyag, op.: 145-147 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 0,96 (6H, d, $J = 6,4$, $2 \times \text{CH}_3$); 1,69 (2H, m, CH₂); 1,84 (1H, m, CH); 2,77 (1H, dd, $J = 17,0$; 3,0, 3-H_{eq}); 3,12 (1H, dd, $J = 17,2$; 13,0, 3-H_{ax}); 4,04 (2H, t, OCH₂); 5,37 (1H, dd, $J = 12,8$; 3,0, 2-H); 6,00 (2H, d, $J = 2,2$, Ar-H_{6,8}); 6,15 (1H, s, 7-OH); 6,94 (2H, d, $J = 8,6$, Ar-H_{3',5'}); 7,35 (2H, d, $J = 8,6$, Ar-H_{2',6'}); 12,05 (1H, s, 5-OH).

(±)-2-[4-(Benziloxi)fenil]-7-hidroxi-kromán-4-on (131)

A. leirat, eluens (5:1); 0,2 g, 34%, sárga kristályos anyag, op.: 198-204 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 2,23 (1H, s, 7-OH); 2,80 (1H, dd, $J = 16,8$; 3,2, 3-H_{eq}); 3,06 (1H, dd, $J = 16,6$; 12,8, 3-H_{ax}); 5,10 (2H, s, OCH₂Ph); 5,41 (1H, dd, $J = 12,6$; 3,0, 2-H); 6,43 (1H, d, $J = 2,4$, Ar-H₈); 6,53 (1H, dd, $J = 8,4$; 2,2, Ar-H₆); 7,02 (2H, d, $J = 7,2$, Ar-H_{3',5'}); 7,38 (2H, d, $J = 7,2$, Ar-H_{2',6'}); 7,42 (5H, m, Ph); 7,82 (1H, d, $J = 8,8$, Ar-H₅).

(±)-2-[4-(Benziloxi)-3-metoxifenil]-5,7-dihidroxi-kromán-4-on (135)

A. leirat, eluens (2:1); 0,62 g, 73%, halványbarna kristályos anyag, op.: 195-199 °C.

¹H-NMR (200, deuteroaceton) δ: 2,77 (1H, dd, $J = 17,2$; 3,0, 3-H_{eq}); 3,23 (1H, dd, $J = 17,2$; 12,8, 3-H_{ax}); 3,88 (3H, s, OCH₃); 5,16 (2H, s, OCH₂); 5,49 (1H, dd, $J = 12,8$; 3,2, 2-H); 5,97 (1H, d, $J = 2,2$, Ar-H₈); 5,98 (1H, d, $J = 2,0$, Ar-H₆); 7,06 (2H, s, Ar-H_{5',6'}); 7,24 (1H, s, Ar-H_{2'}); 7,36-7,54 (5H, m, Ph); 9,62 (1H, s, 7-OH); 12,19 (1H, s, 5-OH).

(±)-2-[4-(Benziloxi)-3-klórfenil]-5,7-dihidroxi-kromán-4-on (139)

A. leirat, eluens (2:1); 0,24 g, 62,3%, sárga kristályos anyag, op.: 188-190 °C.

¹H-NMR (200, deuteroaceton) δ: 2,66 (1H, dd, $J = 17,2$; 3,2, 3-H_{eq}); 3,1 (1H, dd, $J = 17,2$; 12,8, 3-H_{ax}); 5,15 (2H, s, OCH₂Ph); 5,39 (1H, dd, $J = 12,8$; 3,2, 2-H); 5,94 (2H, d, $J = 2,2$, Ar-H_{6,8}); 7,23 (1H, d, $J = 8,6$, Ar-H_{5'}); 7,30-7,50 (6H, m, Ph, Ar-H_{6'}); 7,51 (1H, d, $J = 2,2$, Ar-H_{2'}); 9,82 (1H, s, 7-OH); 12,01 (1H, s, 5-OH).

(±)-2-[4-(Alliloxi)fenil]-5,7-bisz(metoximetoxi)kromán-4-on (144)

B. leirat, oldószer: metanol, 3 óra, eluens: (2:1); 0,69 g, 47,6 % halványsárga kristályos anyag op.: 62-64 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 2,74 (1H, dd, $J = 16,6; 3,0$, 3-H_{eq}); 3,03 (1H, dd, $J = 16,6; 13,2$, 3-H_{ax}); 3,47 (3H, s, OCH₃) 3,53 (3H, s, OCH₃); 4,55 (2H, d, $J = 5,2$, OCH₂); 5,16 (2H, s, OCH₂O); 5,27 (2H, s, OCH₂O); 5,38 (2H, dd, $J = 12,6$, CH₂); 6,04 (1H, m, CH); 6,38 (1H, d, $J = 2,0$, Ar-H₈); 6,43 (1H, d, $J = 2,2$, Ar-H₆); 6,95 (2H, d, $J = 8,6$, Ar-H_{3',5'}); 7,37 (2H, d, $J = 8,6$, Ar-H_{2',6'}).

(±)-6,8-Bisz(3-metilbut-2-enil)-5,7-bisz(metoximetoxi)-2-[4-(metoximetoxi)fenil]kromán-4-on (149)

B. leirat, 5 óra, eluens (6:1); 0,11 g 68,75 %, halványsárga olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,71 (6H, s, 2 x CH₃); 1,77 (6H, s, 2 x CH₃); 2,96 (1H, dd, $J = 16,4; 2,4$, 3-H_{eq}); 3,01 (1H, dd, $J = 16,8; 13,2$, 3-H_{ax}); 3,37 (2H, d, CH₂); 3,4 (2H, d, CH₂); 3,49 (3H, s, OCH₃); 3,57 (3H, s, OCH₃); 3,58 (3H, s, OCH₃); 4,97 (2H, s, OCH₂O); 5,03 (2H, s, OCH₂O); 5,2 (2H, s, OCH₂O); 5,25 (2H, m, Pr-CH); 5,36 (1H, dd, $J = 12,8; 2,4$, 2-H); 7,07 (2H, d, $J = 8,8$, Ar-H_{3',5'}); 7,36 (2H, d, $J = 8,8$, Ar-H_{2',6'}).

HRMS: m/z [M⁺] számított C₃₁H₄₀O₈: 540,6429; mért: 540,6426.

(±)-6,8-Bisz(3-metilbut-2-enil)-5,7-bisz(metoximetoxi)-2-[3,5-bisz(metoximetoxi)fenil]-kromán-4-on (154)

B. leirat, 3 óra, eluens (6:1); 0,116 g, 78,9%, halványsárga olaj.

¹H-NMR (500 MHz) δ : 1,63 (3H, s, CH₃); 1,67 (6H, s, 2 x CH₃); 1,75 (3H, s, CH₃); 2,8 (1H, dd, $J = 16,7; 2,9$, 3-H_{eq}); 2,96 (1H, dd, $J = 16,7; 13,2$, 3-H_{ax}); 3,35 (2H, d, $J = 6,4$, CH₂); 3,41 (2H, d, $J = 7,0$, CH₂); 3,48 (6H, s, 2 x OCH₃); 3,58 (6H, s, 2 x OCH₃); 4,97 (2H, s, OCH₂O); 5,01 (2H, s, OCH₂O); 5,16 (4H, s, 2 x OCH₂O); 5,25 (2H, m, Pr-CH) 5,34 (1H, dd, $J = 13,1; 2,6$, 2-H); 6,73 (1H, s, Ar-H_{4'}); 6,79 (2H, s, Ar-H_{2',6'}).

HRMS: m/z [M⁺] számított C₃₃H₄₄O₁₀: 600,6947; mért: 600,6942.

(±)-6-(3-Metilbut-2-enil)-7-metoximetoxi-2-[4-(metoximetoxi)fenil]kromán-4-on (174)

B. leirat, 5 óra, eluens (6:1); 0,046 g, 46%, narancssárga kristályos anyag, op.: 53-59 °C.

¹H-NMR (500 MHz) δ : 1,72 (3H, s, CH₃); 1,74 (3H, s, CH₃); 2,78 (1H, dd, $J = 17,0$; 3,0, 3-H_{eq}); 3,02 (1H, dd, $J = 17,0$; 13,5, 3-H_{ax}); 3,28 (2H, d, $J = 7,5$, CH₂); 3,47 (3H, s, OCH₃); 3,49 (3H, s, OCH₃); 5,20 (2H, s, OCH₂O); 5,25 (2H, s, OCH₂O); 5,28 (1H, m, Pr-CH); 5,39 (1H, dd, $J = 13,5$; 2,5, 2-H); 6,7 (1H, s, Ar-H₈); 7,09 (2H, d, $J = 8,5$, Ar-H_{3',5'}); 7,4 (2H, d, $J = 8,5$, Ar-H_{2',6'}); 7,71 (1H, s, Ar-H₆).

Elemenálízis: számított C₂₄H₂₈O₆: C: 69,89; H: 6,84; mért C: 69,88, H: 6,89.

(±)-8-(3-Metilbut-2-enil)-7-metoximetoxi-2-[4-(metoximetoxi)fenil]kromán-4-on (175)

B. leirat, 5 óra reflux/19 óra 25°C, eluens (6:1); 0,235 g 25,3 % sárga kristályos anyag op.: 46-50/47-54 °C.

¹H-NMR (360 MHz) δ : 1,66 (6H, s, 2 x CH₃); 2,83 (1H, dd, $J = 16,9$; 3,2, 3-H_{eq}); 3,03 (1H, dd, $J = 16,9$; 13,0, 3-H_{ax}); 3,37 (2H, d, $J = 7,2$, CH₂); 3,47 (3H, s, OCH₃); 3,49 (3H, s, OCH₃); 5,20 (3H, s, OCH₂O, CH); 5,26 (2H, s, OCH₂O); 5,43 (1H, dd, $J = 13,0$; 2,9, 2-H); 6,80 (1H, d, $J = 8,6$, Ar-H₆); 7,08 (2H, d, $J = 8,6$, Ar-H_{2',6'}); 7,39 (2H, d, $J = 8,6$, Ar-H_{3',5'}); 7,79 (1H, d, $J = 9,0$, Ar-H₅).

(±)-6,8-Bisz(3-metilbut-2-enil)-7-(metoximetoxi)-2-[4-(metoximetoxi)fenil]kromán-4-on (176)

B. leirat, 6 óra reflux/16 óra 25°C, eluens (6:1); 0,16 g, 37% sárga olaj.

¹H-NMR (360 MHz) δ : 1,62 (3H, s, CH₃); 1,67 (3H, s, CH₃); 1,71 (3H, s, CH₃); 1,75 (3H, s, CH₃); 2,83 (1H, dd, $J = 16,9$; 2,9, 3-H_{eq}); 3,02 (1H, dd, $J = 16,9$; 13,3, 3-H_{ax}); 3,34 (4H, d, $J = 6,8$, 2 x CH₂); 3,50 (3H, s, OCH₃); 3,60 (3H, s, OCH₃); 4,99 (2H, s, OCH₂O); 5,20 (3H, s, OCH₂O, CH); 5,30 (1H, t, CH); 5,39 (1H, dd, $J = 13,0$; 2,9, 2-H); 7,08 (2H, d, $J = 8,6$, Ar-H_{2',6'}); 7,38 (2H, d, $J = 8,6$, Ar-H_{3',5'}); 7,64 (1H, s, Ar-H₅).

(±)-2-Fenil-6-(3-metilbut-2-enil)-7-(metoximetoxi)kromán-4-on (177)

B. leirat, 5 óra reflux, eluens (6:1); 0,09 g, 32% citromsárga kristályos anyag op.: 75-80 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,72 (3H, s, CH₃); 1,74 (3H, s, CH₃); 2,81 (1H, dd, $J = 16,9$; 3,2, 3-H_{eq}); 3,03 (1H, dd, $J = 16,8$; 13,1, 3-H_{ax}); 3,28 (2H, d, $J = 7,2$, CH₂); 3,47 (3H, s, OCH₃); 5,27 (2H, s, OCH₂O); 5,29 (1H, t, CH); 5,45 (1H, dd, $J = 13,1$; 3,2, 2-H); 6,71 (1H, s, Ar-H₈); 7,39-7,46 (5H, m, Ph); 7,71 (1H, s, Ar-H₅).

(±)-2-Fenil-8-(3-metilbut-2-enil)-7-(metoximetoxi)kromán-4-on (178)

B. leirat, 4 óra reflux, eluens (5:1); 0,064 g, 26,7% citromsárga kristályos anyag op.: 60-65 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,74 (6H, s, 2 x CH₃); 2,85 (1H, dd, $J = 16,8$; 3,6, 3-H_{eq}); 3,02 (1H, dd, $J = 16,9$; 12,4, 3-H_{ax}); 3,39 (2H, d, $J = 7,3$, CH₂); 3,48 (3H, s, OCH₃); 5,20 (1H, t, CH); 5,27 (2H, s, OCH₂O); 5,47 (1H, dd, $J = 12,4$; 3,6, 2-H); 6,82 (1H, d, $J = 8,9$, Ar-H₆); 7,39-7,50 (5H, m, Ph); 7,80 (1H, d, $J = 8,9$, Ar-H₅).

(±)-6,8-Bisz(3-metilbut-2-enil)-2-fenil-7-(metoximetoxi)kromán-4-on (179)

B. leirat, 4 óra reflux, eluens (5:1); 0,16 g, 25% sárga olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,67 (3H, s, CH₃); 1,71 (3H, s, CH₃); 1,74 (3H, s, CH₃); 1,83 (3H, s, CH₃); 2,85 (1H, dd, $J = 16,9$; 3,7, 3-H_{eq}); 3,01 (1H, dd, $J = 16,8$; 12,5, 3-H_{ax}); 3,35 (2H, d, $J = 7,6$, CH₂); 3,40 (2H, d, $J = 5,2$, CH₂); 5,01 (2H, s, OCH₂O); 5,25 (1H, t, CH); 5,29 (1H, t, CH); 5,44 (1H, dd, $J = 12,5$; 3,7, 2-H); 7,36-7,45 (5H, m, Ph); 7,65 (1H, s, Ar-H₅).

4.4. Észterezés (acilezés, szulfonilezés)

Általános leirat: A megfelelő hidroxivegyületek (1 mmol) absz. piridines oldatát (20 mL) ecetsavanhidrid (5 mL) jelenlétében 1-3 napig kevertettük szobahőmérsékleten. Savas-jeges vízre öntés után a terméket etilacetáttal extraháltuk, a szerves fázist mostuk vízzel, szárítottuk MgSO₄-on. Az oldószer eltávolítása után a kapott nyersterméket kristályosítással (metanol és/vagy hexán) vagy oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán-etilacetát).

(±)-5,7-Diacetoxi-2-[4-(benziloxi)fenil]kromán-4-on (99)

2 nap, kristályosítás metanolból; 300 mg; 50%, sárga kristályos anyag, op.: 97-101 °C.

¹H-NMR (MeOD): 2,28 (3H, s, Ac); 2,38 (3H, s, Ac); 2,73 (1H, dd, $J = 16,6$; 2,8, 3-H_{eq}); 3,06 (1H, dd, $J = 16,7$; 13,4, 3-H_{ax}); 5,08 (2H, s, OCH₂); 5,42 (1H, dd, $J = 13,4$; 2,7, 2-H); 6,52 (1H, d, $J = 2,05$, H₆); 6,76 (1H, d, $J = 1,6$, H₈); 7,02 (2H, d, $J = 11,3$, Ar-H); 7,39 (7H, m, Ar-H).

HRMS m/z 446,1368 (számított C₂₆H₂₂O₇: 446,1366).

(±)-5,7-Diacetoxi-2-[3-acetoxi-4-(benziloxi)fenil]kromán-4-on (113)

1 nap, kristályosítás metanol-hexán elegyből; 0,46 g, 87%, fehér por, op.: 106-110 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 2,31 (6H, s, 2 × Ac); 2,38 (3H, s, Ac); 2,71 (1H, dd, $J = 16,7$; 3,0, 3-H_{eq}); 3,02 (1H, dd, $J = 16,7$; 13,3, 3-H_{ax}); 5,12 (2H, s, OCH₂); 5,37 (1H, dd, $J = 13,3$; 2,9, 2-H); 6,52 (1H, d, $J = 2,1$, Ar-H₈); 6,76 (1H, d, $J = 2,2$, Ar-H₆); 7,17 (1H, d, $J = 8,3$, Ar-H_{5'}); 7,2 (1H, dd, $J = 4,6$; 2,4, Ar-H_{6'}); 7,25 (1H, d, $J = 2,1$, Ar-H_{2'}); 7,39 (5H, m, Ph).

(±)-7-Acetoxi-2-[4-(benziloxi)fenil]kromán-4-on (132)

1 nap, kristályosítás hexánból; 0,58 g, 58%, halványsárgás-fehér, kristályos anyag op.: 110-112 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 2,31 (3H, s, Ac); 2,88 (1H, dd, $J = 16,8$; 3,0, 3-H_{eq}); 3,11 (1H, dd, $J = 16,8$; 13,0, 3-H_{ax}); 5,10 (2H, s, OCH₂O); 5,45 (1H, dd, $J = 13,0$; 3,0, 2-H); 6,78 (1H, d, $J = 2,2$, Ar-H₈); 6,80 (2H, d, $J = 9,6$, Ar-H₆); 7,03 (2H, d, $J = 8,8$, Ar-H_{3',5'}); 7,33-7,46 (5H, m, Ph); 7,35 (2H, d, $J = 8,6$, Ar-H_{2',6'}); 7,95 (1H, d, $J = 9,2$, Ar-H₅).

(±)-5,7-Diacetoxi-2-[4-(benziloxi)-3-metoxifenil]kromán-4-on (136)

2 nap, eldörzsöltük éterrel; 0,54 g, 74%, fehér por, op.: 93-96 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 2,29 (3H, s, Ac); 2,37 (3H, s, Ac); 2,75 (1H, dd, $J = 16,6$; 2,6, 3-H_{eq}); 3,07 (1H, dd, $J = 16,6$; 13,4, 3-H_{ax}); 3,91 (3H, s, OCH₃); 5,41 (1H, dd, $J = 13,2$; 2,6, 2-H); 6,52 (1H, d, $J = 2,6$, Ar-H); 6,77 (1H, d, $J = 2,2$, Ar-H); 6,89 (2H, s, Ar-H_{5',6'}); 6,99 (1H, s, Ar-H_{2'}); 7,43 (5H, m, Ph).

(±)-5,7-Diacetoxi-2-[4-(benziloxi)-3-klórfenil]kromán-4-on (140)

3 nap, eluens (4:1); 0,19 g, 65,5%, fehér por, op.: 106-108 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 2,30 (3H, s, Ac); 2,38 (3H, s, Ac); 2,75 (1H, dd, *J* = 16,6; 2,8, 3-H_{eq}); 3,01 (1H, dd, *J* = 16,6; 13,4, 3-H_{ax}); 5,19 (2H, s, OCH₂Ph); 5,41 (1H, dd, *J* = 13,2; 2,8, 2-H); 5,78 (1H, s, 4'-OH); 6,54 (1H, d, *J* = 2,4, Ar-H₈); 6,78 (1H, d, *J* = 2,0, Ar-H₆); 7,01 (1H, d, *J* = 8,4, Ar-H₅); 7,21 (1H, dd, *J* = 8,6; 2,2, Ar-H₆); 7,33-7,42 (5H, m, Ph) 7,44 (1H, d, *J* = 2,2, Ar-H₂).

1,3,5-Trisz(fenilszulfoniloxi)benzol (183)

Floroglucin (16 g, 0,1 mol) vizes oldatához (150 mL) benzolszulfonil-kloridot (40 mL, 0,3 mol) adtunk, majd ehhez az elegyhez Ca(OH)₂ port adagoltunk, amíg az oldat lúgos nem lett. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A kivált ragacsról az oldószert dekantáltuk, és a maradékot diklórmetánban felvettük. Vizes mosás után az oldószert lepároltuk, a maradékot metanolban eldörzsöltük, majd újra átkristályosítottuk metanolból. Termék: 12,98 g, 24%, fehér kristályos anyag, op: 120-122 °C (irod. op.: 122 °C [121]).

¹H-NMR (200 MHz) δ: 6,63 (3H, s, Ar-H); 7,26-7,77 (15H, m, Ph).

4.5. Védőcsoport hasítások

4.5.1. Acetil (szulfonil) csoport(ok) eltávolítása

Általános leirat:

Az acetilezett flavanonszármazékok (0,1 mmol) absz. metanolos oldatához (1 mL) néhány csepp 1N NaOMe-ot adtunk, és a reakcióelegyet másfél órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Vízre öntés után a terméket etilacetáttal extraháltuk, majd preparatív rétegen tisztítottuk (hexán/toluol-etilacetát).

**(±)-5,7-Dihidroxi-2-{3-hidroxi-4-[(3-metilbut-2-enil)oxi]fenil}kromán-4-on
(*rac*-monotesone A) [(±)-86]**

eluens: toluol-etilacetát (3:1); 7 mg, 10%, halványsárga, viszkózus olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,75 (3H, s, CH₃); 1,80 (3H, s, CH₃); 2,78 (1H, dd, J = 17,2; 3,1, 3-H_{eq}); 3,10 (1H, dd, J = 16,7; 12,8, 3-H_{ax}); 4,12 (2H, d, J = 7,1, CH₂); 5,29 (1H, dd, J = 12,9; 3,0, 2-H); 5,36 (1H, t, CH); 5,81 (1H, s, Ar-H₈); 5,97 (1H, s, OH); 6,0 (1H, d, J = 2,2, Ar-H₆); 6,35 (1H, s, OH); 6,90 (1H, dd, J = 9,3, Ar-H₅); 6,97 (1H, dd, J = 10,2; 1,6, Ar-H₆); 7,03 (1H, s, Ar-H₂); 12,05 (1H, s, 5-OH).

(±)-7-Hidroxi-2-{4-[(3-metilbut-2-enil)oxi]fenil}kromán-4-on (116)

eluens: hexán-etilacetát (1:1); 13 mg, 50%, halványsárga, kristályos anyag op.: 144-146 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,75 (3H, s, CH₃); 1,80 (3H, s, CH₃); 2,80 (1H, dd, J = 16,8; 3,0, 3-H_{eq}); 3,07 (1H, dd, J = 16,8; 13,0, 3-H_{ax}); 4,53 (2H, d, J = 6,8, CH₂); 5,41 (1H, dd, J = 13,0; 3,0, 2-H); 5,51 (1H, t, CH); 6,35 (1H, s, 7-OH); 6,45 (1H, d, J = 2,4, Ar-H₈); 6,55 (1H, dd, J = 8,8; 2,4, Ar-H₆); 6,96 (2H, d, J = 8,6, Ar-H_{3,5}); 7,38 (2H, d, J = 8,8, Ar-H_{2,6}); 7,85 (1H, d, J = 8,6, Ar-H₅).

(±)-5,7-Dihidroxi-2-{4-[(3-metilbut-2-enil)oxi-3-metoxi]fenil}kromán-4-on

(117)

eluens: toluol-etilacetát (3:1); 3,5 mg, 11%, fehér, kristályos anyag op.: 161-164°C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,74 (3H, s, CH₃); 1,78 (3H, s, CH₃); 2,78 (1H, dd, J = 17,2; 3,2, 3-H_{eq}); 3,10 (1H, dd, J = 17,2; 13,0, 3-H_{ax}); 3,90 (3H, s, OCH₃); 4,60 (2H, d, J = 6,8, CH₂); 5,35 (1H, dd, J = 13,0; 3,0, 2-H); 5,52 (1H, t, CH); 6,02 (2H, d, J = 1,8, Ar-H_{6,8}); 6,30 (1H, s, 7-OH); 6,93 (1H, s, Ar-H₂); 6,96 (1H, d, J = 9,4, Ar-H_{5,6}); 12,05 (1H, s, 5-OH).

(±)-5,7-Dihidroxi-2-{3-klór-4-[(3-metilbut-2-enil)oxi]fenil}kromán-4-on (118)

eluens: hexán-etilacetát (2:1); 4,1 mg, 53%, sárga olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,74 (3H, s, CH₃); 1,79 (3H, s, CH₃); 2,80 (1H, dd, J = 17,2; 3,2, 3-H_{eq}); 3,06 (1H, dd, J = 17,0; 12,8, 3-H_{ax}); 4,61 (2H, d, J = 6,6, CH₂); 5,29 (1H, dd, J = 12,8; 3,2, 2-H); 5,49 (1H, t, CH); 5,78 (1H, s, 7-OH); 5,97 (1H, s, Ar-H₆); 5,99 (1H, s, Ar-H₈); 6,94 (1H, d, J = 8,6, Ar-H₅); 7,25 (1H, d, J = 8,4, Ar-H₆); 7,46 (1H, d, J = 2,2, Ar-H₂); 12,00 (1H, s, 5-OH).

4.5.2. Benzil csoport(ok) eltávolítása

Általános leirat:

A megfelelő benzilezett vegyületeket (1 mmol) absz. metanolos oldatban (oldhatóságtól függő mennyiség) 20% Pd/C jelenlétében szobahőmérsékleten, normál nyomáson hidrogéneztek. A Pd/C kiszűrése és az oldószer eltávolítása után a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával vagy preparatív rétegen tisztítottuk (hexán-etilacetát).

(±)-5,7-Diacetoxi-2-(4-hidroxifenil)kromán-4-on (100)

152 mg, 76%, sárga kristályos anyag, op.: 118-121°C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 2,28 (3H, s, Ac); 2,37 (3H, s, Ac); 2,67 (1H, dd, $J = 16,4$; 2,6, 3-H_{eq}); 3,02 (1H, dd, $J = 16,4$; 13,5, 3-H_{ax}); 5,31 (1H, dd, $J = 13,5$; 2,6, 2-H); 6,53 (1H, d, $J = 2,2$, H₆); 6,74 (1H, d, $J = 2,2$, H₈); 6,82 (2H, d, $J = 8,4$, H_{2',6'}); 7,23 (2H, d, $J = 8,4$, H_{3',5'}).

HRMS m/z 356,0891 (számított C₁₉H₁₆O₇: 356,0896).

(±)-5,7-Diacetoxi-2-(3-acetoxi-4-hidroxifenil)kromán-4-on (114)

eluens: toluol-etilacetát (3:1); 0,39 g, 79,6%, olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 2,30 (3H, s, Ac); 2,34 (3H, s, Ac); 2,38 (3H, s, Ac); 2,75 (1H, dd, $J = 16,8$; 2,3, 3-H_{eq}); 2,97 (1H, dd, $J = 16,6$; 13,0, 3-H_{ax}); 5,37 (1H, dd, $J = 13,6$; 2,7, 2-H); 6,13 (1H, s, 4'-OH); 6,52 (1H, d, $J = 1,3$, Ar-H₈); 6,76 (1H, d, $J = 1,8$, Ar-H₆); 6,95-7,20 (3H, m, Ar-H_{5',6',2'}).

(±)-7-Acetoxi-2-(4-hidroxifenil)kromán-4-on (133)

eluens (1:1); 0,1 g, 33%, szoszsféher, kristályos anyag op.: 165-169 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 2,31 (3H, s, Ac); 2,85 (1H, dd, $J = 17,0$; 3,2, 3-H_{eq}); 3,11 (1H, dd, $J = 17,0$; 13,2, 3-H_{ax}); 5,03 (1H, s, 4'-OH); 5,43 (1H, dd, $J = 13,0$; 3,0, 2-H); 6,82 (1H, s, Ar-H₈); 6,84 (2H, d, $J = 6,0$, Ar-H_{A'}); 6,89 (2H, d, $J = 6,2$, Ar-H_{B'}); 7,35 (1H, d, $J = 8,4$, Ar-H₅); 7,95 (1H, dd, $J = 9,2$; 1,4, Ar-H₆)

(±)-5,7-Diacetoxi-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)kromán-4-on (137)

eluens (2:1); 0,22 g, 92%, sárga, viszkózus olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 2,29 (3H, s, Ac); 2,38 (3H, s, Ac); 2,74 (1H, dd, $J = 16,8$; 3,0, 3-H_{eq}); 3,06 (1H, dd, $J = 16,6$; 13,2, 3-H_{ax}); 3,91 (3H, s, OCH₃); 5,41 (1H, dd, $J = 13,2$; 2,8, 2-H); 5,87 (1H, s, 4'-OH); 6,52 (1H, d, $J = 2,2$, Ar-H₆); 6,78 (1H, d, $J = 2,4$, Ar-H₈); 6,94 (3H, Ar-H_{2',5',6'}).

(±)-5,7-Diacetoxi-2-(4-hidroxi-3-klórphenil)kromán-4-on (140)

eluens: (2:1); 18 mg, 45%, olaj.

¹H-NMR (200 MHz) δ : 2,30 (3H, s, Ac); 2,38 (3H, s, Ac); 2,78 (1H, dd, $J = 16,8$; 3,0, 3-H_{eq}); 3,01 (1H, dd, $J = 16,8$; 13,4, 3-H_{ax}); 5,38 (1H, dd, $J = 13,2$; 2,8, 2-H); 5,78 (1H, s, 4'-OH); 6,54 (1H, d, $J = 2,2$, Ar-H₈); 6,78 (1H, d, $J = 2,2$, Ar-H₆); 7,03 (1H, d, $J = 8,4$, Ar-H₅); 7,25 (1H, dd, $J = 8,6$; 2,2, Ar-H₆); 7,42 (1H, d, $J = 2,2$, Ar-H₂).

3,5-Bisz(benziloxi)fenol (182)

1,3,5-Trisz(benziloxi)benzolt (**181**, 3 mmol) metanol-dioxán elegyben (100:30 mL) feloldottunk, és 1N NaOMe (5 mL) valamint Pd-C (10%) katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten hidrogénezünk. Egy ekvivalens H₂-fogyás után a reakciót leállítottuk, a Pd-C katalizátort celliten kiszűrtük. A tisztítás oszlopkromatográfiával történt (hexán-etilacetát 4:1). Termék: 0,49 g, 49%, halványrózsaszín kristályos anyag, op.: 79-82 °C (irod. op.: 92-94 °C [120]).

¹H-NMR (200 MHz) δ : 4,88 (4H, s, OCH₂); 6,12 (2H, d, $J = 2$, Ar-H_{2,6}); 6,21 (1H, d, $J = 2$, Ar-H₄); 6,80 (1H, s, OH); 7,25-7,36 (10H, m, Ph).

4.5.3. Metoximetil csoport(ok) eltávolítása

Általános leirat:

A megfelelő vegyület (1 mmol) metanos oldatát (10-100 mL) 10%-os HCl-oldat (1-10 mL) jelenlétében refluxáltattuk. Jeges vízre öntés után a terméket diklórmetánnal extraháltuk, a szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk. A kapott nyersteleméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán-etilacetát).

**(±)-5,7-Dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6,8-bisz(3-metilbut-2-enil)kromán-4-on
(rac-lonchocarpol A) [(±)-87]**

A flavanon (0,14 g 0.3 mmol) absz. diklórmétános oldatához (2,5 mL) Me₂S-ot (0,14 mL) és BF₃•Et₂O (0,14 mL) adtunk. A reakcióelegyet másfél órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd vízzel mostuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk. A kapott nyersterméket (0,12 g) vastagrétegen tisztítottuk (hexán-etilacetát 2:1).

Termék: 0,06 g 52% sárga viszkózus olaj.

¹H-NMR (500 MHz) δ: 1,74 (6H, s, 2 x CH₃); 1,79 (6H, s, 2 x CH₃); 2,77 (1H, dd, *J* = 17,0; 2,9, 3-H_{eq}); 3,02 (1H, dd, *J* = 17,0; 12,8, 3-H_{ax}); 3,29 (2H, d, *J* = 7,0, CH₂); 3,34 (2H, d, *J* = 6,7, CH₂); 4,92 (1H, s, OH); 5,18 (2H, m, Pr-CH); 5,33 (1H, dd, *J* = 12,8; 2,8, 2-H); 6,35 (1H, s, 7-OH); 6,87 (2H, d, *J* = 8,5, Ar-H_{3', 5'}); 7,32 (2H, d, *J* = 8,3, Ar-H_{2', 6'}); 12,32 (1H, s, 5-OH).

(±)-2-(3,5-Dihydroxifenil)-5,7-dihidroxi-6,8-bisz(3-metilbut-2-enil)kromán-4-on (175) (*rac*-monotesone B [(±)-88])

A flavanon (0,11 g, 0,2 mmol) absz. diklórmétános oldatához (1,5 mL) Me₂S-ot (0,1 mL) és BF₃•Et₂O-ot (0,1 mL) adtunk. A reakcióelegyet 20 percig kevertettük szobahőmérsékleten, majd vízzel mostuk. A szokásos feldolgozás után a nyersterméket (0,07 g) preparatív rétegen (hexán-etilacetát 2:1) tisztítottuk.

Termék: 16 mg, 21% sárga kristályos anyag, megolvadás előtt bomlik.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 1,74 (9H, s, 3 x CH₃); 1,81 (3H, s, CH₃); 2,83 (1H, dd, *J* = 16,7; 2,7, 3-H_{eq}); 2,98 (1H, dd, *J* = 17,1; 12,4, 3-H_{ax}); 3,03 (1H, s, OH); 3,32 (4H, d, *J* = 7,6, 2 x CH₂); 3,48 (1H, s, OH); 5,20-5,35 (4H, m, 2-H, 2 x Pr-CH, OH); 6,33 (1H, s, Ar-H); 6,41 (1H, s, Ar-H); 6,47 (1H, s, Ar-H); 12,27 (1H, s, OH).

HRMS: *m/z* [M⁺] számított C₂₅H₂₈O₆: 424,4851; mért: 424,4853.

(±)-2-[4-(Alliloxi)fenil]-5,7-dihidroxikromán-4-on (119)

40 perc, átkristályosítás metanolból; 0,35 g, 89,7 %, halványsárga kristályos anyag
op: 151-158 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 1,69 (1H, s, 7-OH); 2,78 (1H, dd, *J* = 17,2; 3,0, 3-H_{eq}); 3,10 (1H, dd, *J* = 17,2; 12,8, 3-H_{ax}); 4,56 (2H, d, *J* = 5,2, OCH₂); 5,28-5,47 (3H, 2 dd, 2-H, CH₂); 5,97 (2H, d, *J* = 2,2, Ar-H₈); 6,00 (1H, d, *J* = 2,2, Ar-H₆); 6,11 (1H,

m, CH); 6,97 (2H, d, $J = 8,8$, Ar-H_{3',5'}); 7,36 (2H, d, $J = 8,6$, Ar-H_{2',6'}); 12,05 (1H, s, 5-OH).

(±)-5-Hidroxi-6,8-bisz(3-metilbut-2-enil)-7-(metoximetoxi)-2-[4-(metoximetoxi)fenil]kromán-4-on (150)

1 óra, 0,124 g, 89,8%, színtelen olaj.

¹H-NMR (500 MHz) δ : 1,59 (3H, s, CH₃); 1,65 (3H, s, CH₃); 1,69 (3H, s, CH₃); 1,77 (3H, s, CH₃); 2,81 (1H, dd, $J = 17,2$; 3,1, 3-H_{eq}); 3,03 (1H, dd, $J = 16,9$; 12,6, 3-H_{ax}); 3,32 (4H, 2d, $J = 7,1$, 2 x CH₂); 3,50 (3H, s, OCH₃); 3,57 (3H, s, OCH₃); 4,99 (2H, m, Pr-CH); 5,17 (4H, 2s, 2 x OCH₂O); 5,35 (1H, dd, $J = 12,9$, 2,8, 2-H); 7,07 (2H, d, $J = 8,7$, Ar-H_{2',6'}); 7,36 (2H, d, $J = 8,7$, Ar-H_{3',5'}); 12,06 (1H, s, 5-OH).

HRMS: m/z [M⁺] számított C₂₉H₃₆O₇: 496,5905; mért: 496,5907.

(±)-7-Hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-(3-metilbut-2-enil)kromán-4-on (155)

2,5 óra, eluens (3:1); 0,043 g, 18,7%, sárga kristályos anyag op.: 179-185 °C.

[lit.¹⁰⁷: 183-184 °C, lit.¹⁰⁶: 189 °C]

¹H-NMR (200 MHz) δ : 1,73 (3H, s, CH₃); 1,77 (3H, s, CH₃); 2,8 (1H, dd, $J = 16,9$; 3,1, 3-H_{eq}); 3,02 (1H, dd, $J = 16,9$; 13,1, 3-H_{ax}); 3,33 (2H, d, $J = 7,2$, CH₂); 5,07 (1H, s, OH); 5,29 (1H, m, Pr-CH); 5,38 (1H, dd, $J = 13,1$; 3,0, 2-H); 5,94 (1H, s, OH); 6,43 (1H, s, Ar-H); 6,84 (2H, d, $J = 8,5$, Ar-H); 7,34 (2H, d, $J = 8,5$, Ar-H); 7,69 (1H, s, Ar-H).

Elemanalízis: számított C₂₀H₂₀O₄: C: 74,04, H: 6,23; mért C: 74,10, H: 6,25.

(±)-7-Dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-8-(3-metilbut-2-enil)kromán-4-on (156)

50 perc, eluens (2:1); 0,038 g, 48,7 %, sárga kristályos anyag, op: 173-181 °C.

¹H-NMR (deuteroaceton, 200 MHz) δ : 1,57 (6H, s, 2 x CH₃); 2,62 (1H, dd, $J = 16,8$; 3,0, 3-H_{eq}); 2,89 (1H, dd, $J = 16,8$; 12,9, 3-H_{ax}); 3,25 (2H, d, $J = 7,3$, CH₂); 5,17 (1H, t, CH); 5,38 (1H, dd, $J = 12,7$; 3,12, 2-H); 6,59 (1H, d, $J = 8,7$, Ar-H₆); 6,86 (2H, d, $J = 6,6$, Ar-H_{2',6'}); 7,36 (2H, d, $J = 8,5$, Ar-H_{3',5'}); 7,53 (1H, d, $J = 8,6$, Ar-H₅); 8,92 (1H, s, 4'-OH); 9,82 (1H, s, 7-OH).

(±)-7-Hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6,8-bisz(3-metilbut-2-enil)kromán-4-on (157)

20 perc, eluens (3:1); 0,05 g, 68,5 %, sárga kristályos anyag op: 140-160 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 1,73 (6H, s, 2 x CH₃); 1,76 (6H, s, 2 x CH₃); 2,80 (1H, dd, *J* = 16,7; 3,3, 3-H_{eq}); 2,99 (1H, dd, *J* = 16,8; 12,6, 3-H_{ax}); 3,30 (2H, d, *J* = 7,1, CH₂); 3,40 (2H, d, *J* = 7,0, CH₂); 5,25 (2H, t, 2 x CH); 5,39 (1H, dd, *J* = 12,7; 3,2, 2-H) 5,43 (1H, s, OH); 6,16 (1H, s, OH); 6,89 (2H, d, *J* = 8,5, Ar-H_{2,6'}); 7,33 (2H, d, *J* = 8,4, Ar-H_{3,5'}); 7,6 (1H, s, Ar-H₅).

(±)-2-Fenil-7-hidroxi-6-(3-metilbut-2-enil)kromán-4-on (158)

20 perc, preparatív réteg eluens (3:1); 0,03 g, 38 %, sárga kristályos anyag op: 180-185 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 1,77 (3H, s, CH₃); 1,81 (3H, s, CH₃); 2,81 (1H, dd, *J* = 16,9; 3,3, 3-H_{eq}); 3,04 (1H, dd, *J* = 16,9; 12,8, 3-H_{ax}); 3,33 (2H, d, *J* = 7,0, CH₂); 5,30 (1H, t, CH); 5,44 (1H, dd, *J* = 12,8; 3,2, 2-H); 6,19 (1H, s, 7-OH); 6,46 (1H, s, Ar-H₅); 7,39-7,45 (5H, m, Ph); 7,70 (1H, s, Ar-H₈).

(±)-2-Fenil-7-hidroxi-8-(3-metilbut-2-enil)kromán-4-on (159)

20 perc, eluens (2:1); 0,023 g, 46 %, világossárga kristályos anyag op: 65-68 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 1,73 (6H, s, 2 x CH₃); 2,86 (1H, dd, *J* = 17,0; 3,6, 3-H_{eq}); 3,04 (1H, dd, *J* = 16,8; 12,4, 3-H_{ax}); 3,43 (2H, d, *J* = 7,2, CH₂); 5,26 (1H, t, CH); 5,47 (1H, dd, *J* = 12,4; 3,6, 2-H); 6,58 (1H, d, *J* = 8,6, Ar-H₆); 6,73 (1H, s, 7-OH); 7,39-7,46 (5H, m, Ph); 7,76 (1H, d, *J* = 8,6, Ar-H₅).

(±)-2-Fenil-7-hidroxi-6,8-bisz(3-metilbut-2-enil)kromán-4-on (160)

20 perc, eluens (2:1); 0,057 g, 40 %, halványsárga kristályos anyag op: 116-126 °C.

¹H-NMR (200 MHz) δ: 1,74 (6H, s, 2 x CH₃); 1,77 (6H, s, 2 x CH₃); 2,83 (1H, dd, *J* = 16,8; 3,6, 3-H_{eq}); 2,99 (1H, dd, *J* = 17,2; 12,4, 3-H_{ax}); 3,31 (2H, d, *J* = 7,2, CH₂); 3,42 (2H, d, *J* = 7,4, CH₂); 5,21 (1H, t, CH); 5,30 (1H, t, CH); 5,44 (1H, dd, *J* = 12,6; 3,6, 2-H); 6,16 (1H, s, 7-OH); 7,39-7,45 (5H, m, Ph); 7,61 (1H, s, Ar-H₅).

1-(Fenilszulfoniloxi)-3,5-dihidroxibenzol (184)

1,3,5-trisz(fenilszulfoniloxi)benzolt (183, 1,8 mmol) metanolban (10 mL) feloldottunk, és KOH-oldattal (0,6 g, 10,7 mmol, 6 mL víz) pár órán át

refluxáltattunk. A reakcióelegy vízre öntöttük, 10%-os sósavoldattal savanyítottuk, nátrium-tioszulfát oldatot adtunk hozzá, a terméket pedig etilacetáttal extraháltuk. A nyerste termék tisztítása oszlopkromatográfiásan (hexán-etilacetát 2:1) történt. Termék: 0,16 g, 33 %, fehér kristályos anyag, op: 70-74 °C (irod. op.: 75 °C [121]).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) δ : 5,16 (1H, s, OH); 6,09 (1H, s, Ar-H); 6,13 (1H, s, Ar-H); 6,28 (1H, s, Ar-H₄); 7,50-7,89 (5H, m, Ph).

4.6. Oxidáció

3-(4-benziloxifenil)-3-(3,5-dimetoxifenoxi)propanal (189)

1-[1-(4-benziloxifenil)but-3-eniloxi]-3,5-dimetoxibenzol (**188**, 0,2 g, 0,5 mmol) absz. dioxános oldatához (15 mL) OsO₄ dioxános oldatot (0,12 mmol, 0,3 mL) adtunk, majd 1 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően NaIO₄ (0,26 g, 1,1 mmol) vizes oldatát (5 mL) csepegtettük a reakcióelegyhez, és további 2 óráig kevertettük. A terméket diklómétánnal extraháltuk, híg Na₂S₂O₃-oldattal, majd vízzel mostuk, MgSO₄-on szárítottuk. Termék: 34 mg, 17 %, barna olaj.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz) δ : 2,85 (1H, ddd, $J = 16,92; 8,28; 2,52$, CH_{2A}CHO); 2,90 (1H, ddd, $J = 18,72; 4,68; 1,44$, CH_{2B}CHO); 3,75 (3H, s, OCH₃); 3,80 (3H, s, OCH₃); 5,11 (2H, s, OCH₂); 5,67 (1H, dd, $J = 8,28; 4,32$, OCHCH₂); 6,99 (2H, d, $J = 8,64$, Ar-H_{2,6}); 7,07 (1H, d, $J = 8,64$, Ar-H₄); 7,31-7,50 (9H, m, Ar-H, Ph); 9,64 (1H, s, CHO).

5. Összefoglalás

A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén évtizedek óta folyó, természetes eredetű O-heterociklusos vegyületek körében végzett kutatásokba bekapcsolódva, doktori munkám során potenciálisan biológiailag aktív O- és C-prenilezett flavanonszármazékok szintézisére dolgoztunk ki módszereket könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból. Hatás-szerkezet összefüggések felderítése érdekében, farmakológiai vizsgálatokkal tanulmányoztuk az ily módon előállított természetes anyagokkal azonos racém flavanonszármazékok és modellvegyületeik különböző *Candida* fajok elleni antifungális hatását.

Kutatómunkám legfőbb eredményei az alábbiakban foglalhatók össze:

1. Selinone szintézise

A Hostettmann és mtsai által [84], a *Monotes engleri*-ből izolált és *Candida albicans*-sal szemben figyelemreméltó antifungális hatást mutató racém selinone [(±)-**85**] szintézisét könnyen hozzáférhető anyagokból, floracetofenonból és 4-hidroxibenzaldehidből kiindulva, két módon valósítottuk meg.

Az első módszerben a 4-hidroxibenzaldehidet a szokásos alkilezési körülmények között preniléztük (**90**), és ezt a metoximetil csoportokkal részlegesen blokkolt floracetofenonnal (**92**) lúgos közegben kalkonná (**93**) kondenzáltuk. Az így képzett **93** kalkonszármazékból, a védőcsoportok savas hidrolízissel történő lehasítása után, „egy-lombik” reakcióban, nátrium-acetátos gyűrűzárással kaptuk a racém selinone-t [(±)-**85**]. A prenilcsoport savérzékenysége miatt fellépő veszteségek kiküszöbölése végett új szintézisstratégiát dolgoztunk ki, amelyben a prenil funkciót a már kialakított flavanonvázra vezettük be.

A második szintézisút kiindulási anyagai is a floracetofenon és a 4-hidroxibenzaldehid voltak, de ebben az esetben a benzaldehid négyes helyzetű hidroxilcsoportját benzil védőcsoporttal védtük (**96**). Várakozásunknak megfelelően, ez stabil maradt a szokásos „kalkon-védőcsoport-hasítás-gyűrűzárás” során, és az így kialakított hidroxiflavanon (**98**) acilezése (**98**→**99**) után

szelektíven, hidrogénezéssel történő debenzilezéssel tettük szabaddá a négyes helyzetű hidroxilcsoportot (**99**→**100**). Erre a prenil funkciót Mitsunobu körülmények között vezettük be, majd az így képzett **101** származék Zemplén-féle elszappanosítása után izoláltuk a racém selinone-t [(±)-**85**].

1. Monotesone A szintézise

Az ugyancsak a *Monotes engleri*-ből izolált [84], O-prenilezett flavanonszármazék, a (-)-monotesone A [(-)-**86**] racemátjának szintézisét is megvalósítottuk a racém selinone [(±)-**85**] szintézisének analógiájára. Mindkét esetben kiindulási anyagaink a floracetofenon és a monotesone A szerkezetének megfelelő, szubsztituált (1. módszer) vagy védett (2. módszer) protokatechualdehid voltak.

Az első szintézismódszernél, a metoximetil csoportok eltérő lehasadási készsége illetve a prenil csoport savas hidrolíziskor fellépő sérülése miatt, csak a racém monotesone A [(±)-**86**] 7-metoximetil éterét (**106**) sikerült izolálnunk. E probléma elkerülésére, a racém monotesone A [(±)-**86**] előállítását a selinone szintézisére kidolgozott, hatékonyabb második módszerrel is megkíséreltük. Hasonlóan a selinone szintézisénel részletezett úton, a Mitsunobu körülmények között végzett prenilézéssel képzett származék (**113**→**114**) elszappanosítása után sikeresen eljutottunk a racém monotesone A-hoz [(±)-**86**].

2. Lonchocarpol A szintézise

Hostettmann kutatócsoportja az O-prenilezett flavanonszármazékok, a racém selinone [(±)-**85**] és a (-)-monotesone A [(-)-**86**] mellett két C-prenilezett flavanont, a (±)-lonchocarpol A-t [(±)-**87**] és a (±)-monotesone B-t [(±)-**88**] is izolálta a *Monotes engleri*-ből. Mivel minden izolált származék *Candida albicans* elleni antifungális hatását vizsgálták, célszerűnek láttuk a C-prenilezett vegyületek szintézisét is megvalósítani a későbbiekben tervezett farmakológiai vizsgálatokhoz.

Kiindulási anyagaink itt is a floracetofenon és a 4-hidroxibenzaldehid voltak. A floracetofenon C-prenilezését az irodalomban leírt módszer szerint [103], lúgos körülmények között, prenilbromiddal végeztük és az így nyert **145** vegyület

hidroxilcsoportjait részlegesen metoximetil csoportokkal blokkolva a **146** acetofenonszármazékot állítottuk elő. Ezt 4-(metoximetoxi)benzaldehyddel (**147**) a szokásos körülmények között kondenzáltuk a megfelelő kalkonná (**148**). Ennek gyűrűzárása a megfelelő flavanon származékot (**148**→**149**) adta, melyből a metoximetil csoportok lehasítása után jó hozammal izoláltuk a racém lonchocarpol A-t [(±)-**87**].

3. Monotesone B szintézise

A monotesone B szintézisét a lonchocarpol A szintéziséhez hasonlóan valósítottuk meg. Kiindulási anyagaink itt is a floracetofenon illetve a monotesone B szerkezetének megfelelően, a 3,5-dihidroxibenzaldehyd voltak. A floracetofenonból képzett, metoximetil csoportokkal részlegesen blokkolt 3,5-diprenilszármazék (**146**) és a 3,5-bisz(metoximetoxi)benzaldehyd (**152**) Claisen-Schmidt kondenzációjával a megfelelő kalkonszármazékot (**153**) képeztük. Ennek gyűrűzárása a **154** flavanont szolgáltatva, melynek védőcsoport hasítása után jutottunk a racém monotesone B-hez [(±)-**88**].

4. Selinone, monotesone A, lonchocarpol A analogonok szintézise

A *Candida albicans*-sal szemben tapasztalt antifungális hatás szerkezeti feltételeinek behatóbb tanulmányozásához a fentebb részletesen ismertetett módszerekkel a racém selinone, monotesone A és lonchocarpol A változatos módon szubsztituált analogonjait (**116-120**, **155-160**) állítottuk elő.

5. Farmakológiai vizsgálatok

A Debreceni Egyetem Mikrobiológiai és Biotechnológiai Tanszéken végzett farmakológiai vizsgálatok során a természetes anyagokkal azonos szintetikus racém vegyületek és azok analogonjainak antifungális hatását különböző *Candida* fajokon vizsgáltuk. E vizsgálatok során számottevő fungisztikus hatást csak az O-prenilezett flavanonok, a racém selinone [(±)-**85**] és a monotesone A [(±)-**86**] esetében, kizárólag a *Candida albicans*-sal (ATCC 10231) szemben tapasztaltunk. A modellvegyületek farmakológiai tesztjeiből egyértelműen kiderült, hogy a

biológiai aktivitásért a selinone [(±)-**85**] teljes szerkezete tehető felelőssé, és a legcsekélyebb módosítás az antifungális hatás megszűnését okozza.

6. Summary

In 1998, four prenylated flavanone derivatives, namely (±)-selinone [(±)-**85**], (-)-monotesone A [(-)-**86**], (±)-lonchocarpol A [(±)-**87**] and (±)-monotesone B [(±)-**88**], were isolated from *Monotes engleri* by Hostettmann and coworkers [84] (Table 5) and the antifungal activities of these compounds were also tested against *Candida albicans*. The *O*-prenylated flavanone, (±)-selinone [(±)-**85**], was found the most active from them. As far the other *O*-prenylated derivatives, (-)-monotesone A showed considerable antifungal activity while from the *C*-prenylated compounds, (±)-lonchocarpol A [(±)-**87**] and (±)-monotesone B [(±)-**88**], only the latter showed some activity.

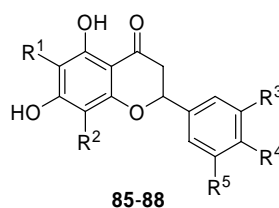


Figure 4: Flavanones isolated from *Monotes engleri*

	Name	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
85	Selinone	H	H	H	OPre	H
86	Monotesone A	H	H	OH	OPre	H
87	Lonchocarpol A	Pre	Pre	H	OH	H
88	Monotesone B	Pre	Pre	OH	H	OH

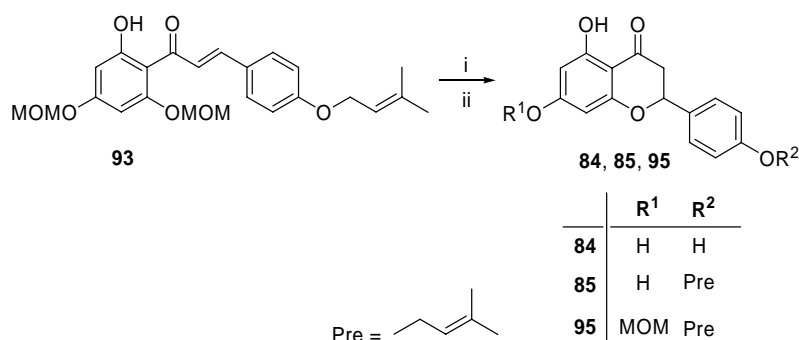
In the course of our ongoing study of naturally occurring biologically active *O*-heterocycles, we aimed the synthesis of the above mentioned *O*- and *C*-prenylated flavanones starting from readily available phenol derivatives. In order to get more information about the structure-activity relationship of this type of compounds, their structural analogues were synthesized and tested against different *Candida* species.

The main results of our work are the followings:

1. Synthesis of Selinone

The first synthesis of racemic selinone [(±)-**85**] isolated also from *Selinum vaginatum clarke* [85] was accomplished by Wagner and coworkers [86, 87] starting from phloracetophenone 4-*O*-β-neohesperidoside (**89**) and 4'-(γ,γ-dimethylallyloxy)benzaldehyde (**90**). Due to the difficulties arising from the preparation of the starting material **89** and the cleavage of the sugar residue, we decided to develop a more efficient synthetic method allowing a detailed pharmacological study.

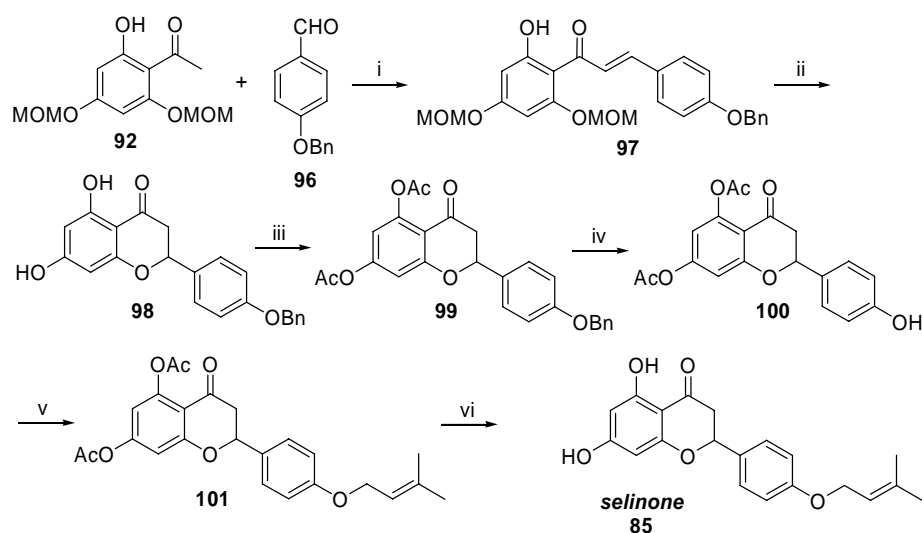
First, the chalcone derivative **93** was synthesized from the partially protected phloracetophenone derivative **92** and 4-prenyloxybenzaldehyde **90** under alkaline conditions. After the cleavage of methoxymethyl protecting groups of **93**, resulting in **94b** under acidic conditions, its ring-closure was carried out with NaOAc in a “one-pot” reaction. Surprisingly, besides (±)-selinone [(±)-**85**], its 7-methoxymethyl ether (**95**) and naringenin (**84**) could be also isolated. The TLC monitoring of the reaction has clearly shown that not only the hydroxychalcone derivative **94b** was formed but also its 7-methoxymethyl ether and naringenin (**94a** and **94c**, respectively) due to the different reactivity of methoxymethyl groups and the sensitivity of the prenyl group during the long reflux in acidic solution (**Figure 53**).



i: 10% HCl-sol., methanol; ii: NaOAc, methanol/Δ

Figure 53

In order to avoid these side-reactions we modified our strategy and the introduction of the prenyl group to the flavanone moiety was performed under Mitsunobu conditions at the end of the synthesis.



i: KOH, ethanol/25°C, ii: 1. 10% HCl-sol., methanol/ Δ 2. NaOAc, methanol/ Δ ; iii: Ac₂O, dry py/25°C; iv: H₂-Pd/C, methanol/25°C; v: 3-methylbut-2-en-1-ol, Ph₃P, DIAD, dry THF/25°C; vi: NaOMe, dry methanol/25°C

Figure 54

According to this approach (**Figure 54**), we started from the above mentioned phloracetophenone derivative **92** and the 4-benzyloxybenzaldehyde (**96**), whose transformations to the corresponding chalcone **97** and flavanone derivative **98** were carried out in a similar manner as discussed above. After the acetylation of the hydroxyflavanone **98**, the benzyl protective group was removed selectively by catalytic hydrogenation in methanol (**99**→**100**). In the next step of the synthesis the free hydroxyl group of **100** was prenylated under Mitsunobu condition to result in racemic selinone peracetate **101**. Its saponification by Zemplen's method gave the racemic selinone [(±)-**85**] in pure form and good yield. All the spectroscopic data of the synthetic (±)-selinone [(±)-**85**] has been found to be identical with those of the natural one.

2. Synthesis of Monotesone A

The synthesis of the other *O*-prenylated flavanone, (-)-monotesone-A [(-)-**86**] isolated also from *Monotes engleri* [84], could be also achieved by both routes that had been used previously for the synthesis of racemic selinone [(±)-**85**].

In accordance with the structure of monotesone A, phloracetophenone and 3,4-dihydroxybenzaldehyde were chosen as starting materials for its syntheses. In the course of the first approach, the selectively prenylated benzaldehyde derivative **102** was prepared from protocatechualdehyde with prenyl bromide in dry DMSO in the presence of one equivalent NaH. Its reaction with the partially MOM-protected phloracetophenon derivative **92** under basic conditions afforded the corresponding chalcone derivative **103**, whose deprotection followed by ring-closure gave only the 7-methoxymethyl ether of monotesone A (**106**) due to the high stability of the methoxymethyl groups at C-7.

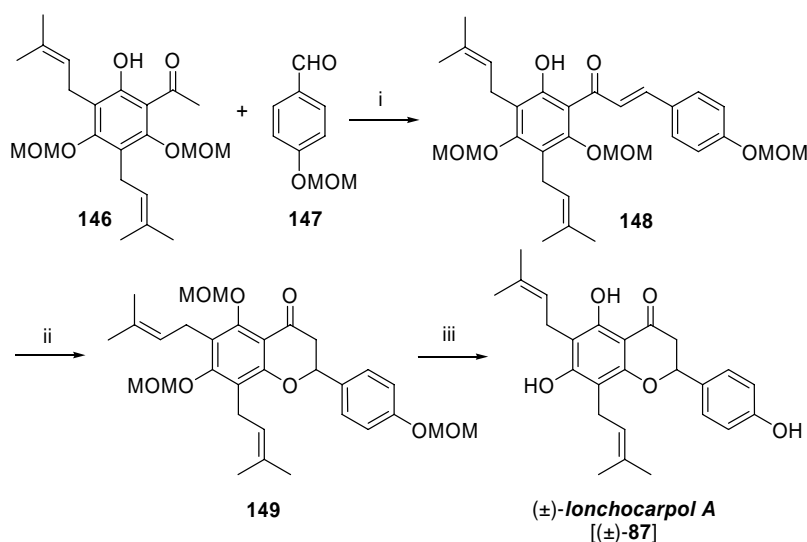
A more efficient alternative synthesis of racemic monotesone A has also achieved starting from 4-*O*-benzyl-protocatechualdehyde in a similar manner as discussed above for the synthesis of racemic selinone. The spectroscopic data of the synthetic monotesone A [(±)-**86**] was identical with those of the natural one isolated from *Monotes engleri*.

3. Synthesis of Lonchocarpol A

In order to study the structural requirements of the antifungal activity observed for (±)-selinone [(±)-**85**] against *Candida albicans*, its *C*-prenylated analogue, racemic lonchocarpol A [(±)-**87**] and monotesone B [(±)-**88**] were also synthesized.

The levorotatory enantiomer of lonchocarpol A named *senegalensein* [88] was first isolated from *Erythrina senegalensis*. Pharmacological studies reported its remarkable antioxidant [95], antibacterial [96], cytotoxic [37,97], antifungal [92] anti-HIV [98] activity. Furthermore it was prepared by Nagar and coworkers [99,100] in racemic form by prenylation of naringenin with 2-methylbut-3-ene-2-ol in dry dioxane in a very modest yield due to the formation of several side products. In order to eliminate this problem, we tried to introduce the prenyl function at the

beginning of the synthesis. For this purpose, *C*-alkylation of the phloracetofenone was performed as described by Xiao et al [103] to give the corresponding 3,5-diprenylated derivative **145**. Since Claisen-Schmidt condensation of **145** with 4-(methoxymethoxy)benzaldehyde **147** did not take place due to the presence of free hydroxyl groups at *C*-2 and *C*-4, they had to be protected first with methoxymethyl groups (**145**→**146**). Thus the desired chalcone derivative **148** could be prepared in ethanol in the presence of 50% KOH with a good yield. In contrast to the synthesis of *O*-prenylated flavanones such as racemic selinone [(±)-**85**] and monotesone A [(±)-**86**], the ring-closure (**148**→**149**) was performed without the removal of the protecting groups. Surprisingly, only the *C*-5 methoxymethyl group of the flavanone derivative **149** could be removed in methanol by 10% HCl without destroying the prenyl group. Its total deprotection was fulfilled in the conditions (BF₃•OEt₂, Me₂S, dry CH₂Cl₂) developed by us [104] to result in the racemic lonchocarpol A [(±)-**87**] in pure form (**Figure 55**), whose spectroscopic data were identical with those of the natural product.



i: 50% KOH-sol., ethanol, 0 °C; ii: NaOAc, ethanol-water/Δ; iii: BF₃•OEt₂, Me₂S, dry CH₂Cl₂

Figure 55: Synthesis of lonchocarpol A

4. Synthesis of Monotesone B

The first synthesis of the racemic monotesone B [(±)-**88**], isolated from *Monotes engleri*, could be accomplished from the commercially available phloracetophenone and the 3,5-dihydroxybenzaldehyde. The condensation of the MOM-protected derivative of the 3,5-dihydroxybenzaldehyde **152** with phloracetophenone derivative **146** under basic condition resulted in the corresponding chalcone derivative **153**. Its ring-closure and deprotection carried out by the procedure developed by us [104] afforded racemic monotesone B [(±)-**88**] in pure form.

5. Synthesis of racemic selinone, monotesone A and lonchocarpol A analogues

In order to get more information about the structure-activity relationship of the antifungal activity of prenylated flavanones [84], the syntheses of analogues of racemic selinone, monotesone A (**116-120**) and lonchocarpol A (**155-160**) were carried out by the above mentioned methods.

For the synthesis of these model compounds (**Figure 56**), phloracetophenone, resacetophenone and the 4-hydroxy-, 3-chloro-4-hydroxy- and 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde were used as starting materials. In the cases of prenylated derivatives **116**, **117** and **118**, the efficient Mitsunobu methodology was applied. The analogues of selinone, **119** and **120**, were synthesized by a classical „chalcone-flavanone” sequence.

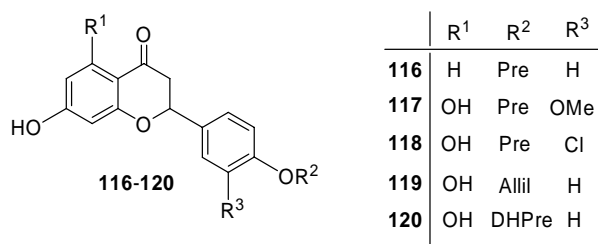
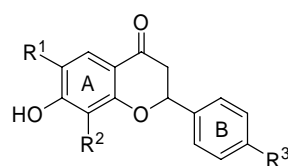


Figure 56: Analogues of (±)-selinone és (±)-monotesone A (DHPre = dihydroprenyl)

Although lonchocarpol A itself has no antifungal activity against *Candida albicans*, there are several publications dealing with the antifungal activity of *C*-prenylated flavanones. For instance, Tahara and coworkers [92] published that the antifungal effect of *C*-prenylated flavanones mostly depends on the number and the position of prenyl groups in case of different *Candida* species. Since lonchocarpol A was reported in pharmacological studies as a potential antifungal agent, it seemed noteworthy to synthesize its structural analogues. Among these analogues (**155-160**), there are many well-known natural products isolated from different plants. The syntheses of the model compounds **155-160** (**Figure 57**) was carried out in the same way as detailed in the preparation of racemic lonchocarpol A [(±)-**87**] except for the deprotection step (protecting groups were cleaved by acidic hydrolysis instead of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ method).



155-160

	Name	R ¹	R ²	R ³
155	bavachin	Pre	H	OH
156	isobavachin	H	Pre	OH
157	-	Pre	Pre	OH
158	-	Pre	H	H
159	Ovaliflavanone B	H	Pre	H
160	Ovaliflavanone A	Pre	Pre	H

Figure 57: Analogues of lonchocarpol A and monotesone B

6. Pharmacological study

In vitro pharmacological examinations were performed on different *Candida* strains by agar diffusion method. During testing our synthetic *O*- and *C*-prenylated flavanone derivatives against different *Candida* species, we found that only the *O*-prenylated flavanones, racemic selinone [(±)-**85**] and monotesone A [(±)-**86**] were active against *Candida albicans* (ATCC 10231) species (**Table 6**). ((±)-Monotesone A showed slightly lower activity than (±)-selinone.) The tests of

model compounds (**116-120**) unambiguously revealed that the structure of selinone was responsible for the observed fungistatic activity and the performed modification of this structure led to the total loss of fungistatic activity.

Table 6: Study of the biological activity of nystatine, fluconazole, and analogues (**116-120**) of (±)-selinone [(±)-**85**], (±)-monotesone A [(±)-**86**] by agar diffusion method. (Inhibition zone: mm, concentration: 100 µg/mL)

Ca1 = *Candida albicans* (14053), Ca2 = *Candida albicans* (ATCC 10231), Ci = *Candida inconspicua*, Cd = *Candida dubliniensis* and Ck = *Candida krusei*.

Code	Ca1	Ca2	Ci	Cd	Ck
nystatine	27	28	26	28	27
fluconazole	22	23	24	23	22
85	0	12	0	0	0
86	0	10	0	0	0
116	0	0	0	0	0
117	0	0	0	0	0
118	0	0	0	0	0
119	0	0	0	0	0
120	0	0	0	0	0

7. Irodalomjegyzék

- [1] Freudenberg, K., Weinges K. "Systematik und nomenklatur der flavonoide" *Tetrahedron* **8**, (3-4) 336-349 (1960)
- [2] Ruzsnyák, St., Szent-Györgyi A.: *Nature (London)* **138**, 27 (1936)
- [3] Szent-Györgyi A.: *Z. Physiol, Chemic* **255**, 126 (1938)
- [4] Cao G., Sofic E., Prior R.L. "Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationship" *Free Radical Biology & Medicine* **22**, (5) 749-760 (1997)
- [5] Gordon M.H., An J. "Antioxidant activity of flavonoids isolated from *Licorice*" *J. of Agric. Food Chem.* **43**, 1784-1788 (1995)
- [6] Harborne J.B., Williams C.A. "Advances in flavonoid research since 1992" *Phytochemistry* **55**, 481-504 (2000)
- [7] Das N.P., Pereira T.A. "Effects of flavonoids on thermal autoxidation of palm oil: structure activity relationship" *J. of American Oil Chemists Society* **67**, 255-258 (1990)
- [8] Dziedzic S.Z., Hudson B.J.F. "Hydroxyisoflavones as antioxidants for edible oils" *Food Chemistry* **11**, 161-166 (1983)
- [9] Seo E.-K., Silva G.L., Chai H.-B., Changwedera T.E., Farnsworth N.R., Cordell G.A., Pezzuto J.M., Kinghorn A.D. "Cytotoxic prenylated flavanones from *Monotes engleri*" *Phytochemistry* **45**, (3) 509-515 (1997)
- [10] Makino M., Fujimoto Y. "Flavanones from *Baeckea frutescens*" *Phytochemistry* **50**, 273-277 (1999)
- [11] Hollman P.C.H., Katan M.B. „Dietary Flavonoids: Intake, Health Effects and Bioavailability" *Food and Chemical Toxicology* **37**, (9-10) 937-942 (1999)
- [12] Basile A., Giordano S., López-Sáez J.A., Cobianchi R.C. "Antibacterial activity of pure flavonoids isolated mosses" *Phytochemistry* **52**, 1479-1482 (1999)
- [13] Sato Y., Suzaki S., Nishikawa T., Kihara M., Shibata H., Higuti T. "Phytochemical flavones isolated from *Scutellaria barbata* and antibacterial

- activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*” *J. of Ethnopharmacology* **72**, 483-488 (2000)
- [14] Basile A., Sorbo S., Giordano S., Ricciardi L., Ferrara S., Montesano D., Cobianchi R.C., Vuotto M.L., Ferrara L. “Antibacterial and allelopathic activity of extract from *Castanea sativa* leaves” *Fitoterapia* **71**, S110-116 (2000)
- [15] Cushnie T.P.T., Lamb A.J. “Antimicrobial activity of flavonoids” *International J. of Antimicrobial Agents* **26**, 343-356 (2005)
- [16] Wächter G.A., Hoffmann J.J., Furbacher T., Blake M.E., Timmermann B.N. “Antibacterial and antifungal flavanones from *Eysenhardtia texana*” *Phytochemistry* **52**, 1469-1471 (1999)
- [17] Picman A.K., Schneider E.F., Picman J. “Effect of Flavonoids on Mycelial growth of *Verticillium albo-atrum*” *Biochemical Systematics and Ecology* **23**, (7/8) 683-693 (1995)
- [18] Garo E., Maillard M., Antus S., Mavi S., Hostettmann K. “Five flavans from *Mariscus pilostachys*” *Phytochemistry* **43**, (6) 1265-1269 (1996)
- [19] Danelutte A.P., Lago J.H., Young M.C.M., Kato M.J. “Antifungal flavanones and prenylated hydroquinones from *Piper crassinervium* Kunth” *Phytochemistry* **64**, 555-559 (2003)
- [20] Williams C.A., Houlst J.R.S., Harborne J.B., Greenham J., Eagles J. “A biologically active lipophilic flavonol from *Tanacetum parthenium*” *Phytochemistry* **38**, (1) 267-270 (1995)
- [21] Williams C.A., Harborne J.B., Geiger H., Robin J., Houlst S. “The flavonoids of *Tanacetum parthenium* and *T. vulgare* and their anti-inflammatory properties” *Phytochemistry* **51**, 417-423 (1999)
- [22] Kitamura K., Honda M., Yoshizaki H., Yamamoto S., Nakane H., Fukushima M., Ono K., Tokunaga T. „Baicalin, an inhibitor of HIV-1 production in vitro” *Antiviral Research* **37**, 131-140 (1998)

- [23] Meragelman K.M., McKee T.C., Boyd M.R. „Anti-HIV Prenylated Flavonoids from *Monotes africanus*.” *J. of Natural Products* **64**, (4) 546-548 (2001)
- [24] Wang D., Li F., Jiang Z. “Osteoblast proliferation-stimulating activity of *Psoralea corylifolia* extracts and two of its flavonoids.” *Planta Medica* **67**, (8) 748-749 (2001)
- [25] Lee M-K., Moon S-S., Lee S-E., Bok S-H., Jeong T-S., Park Y.B., Choi M-S. “Naringenin 7-O-cetyl ether as inhibitor of HMG-CoA reductase and modulator of plasma and hepatic lipids in high cholesterol-fed rats” *Bioorg. & Med. Chem.* **11**, 393-398 (2003)
- [26] Nikaido T., Ohmoto T., Kinoshita T., Sankawa U., Monache F.D., Botta B., Tomimori T., Miyaichi Y., Shirataki Y., Yokoe I., Komatsu M. “Inhibition of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase by flavonoids. III¹⁾” *Chem. Pharm. Bull.* **37**, (5) 1392-1395 (1989)
- [27] Wagner H., Seligmann O., Hörhammer L., Sonnenbichler M. Seitz M. „Zur struktur von silychristin, einem zweiten silymarin-isomeren aus silybum marianum” *Tetrahedron Letters* **12**, (22) 1895-1899 (1971)
- [28] Dixon R.A., Steele C.L.: „Flavonoids and isoflavonoids – a gold mine for metabolic engineering” *Trends in plant science (reviews)* **4**, (10) 394-400 (1999)
- [29] Kaneko M., Hwang E.I., Ohnishi Y., Horinouchi S.: „Heterologous production of flavanones in *Escherichia coli*: potential for combinatorial biosynthesis of flavonoids in bacteria” *J. Ind. Microbiol. Biotechn.* **30**, 456-461 (2003)
- [30] Yan Y., Kohli A., Koffas M.A.G.: „Biosynthesis of Natural Flavanones in *Saccharomyces cerevisiae*” *Applied and Environmental Microbiology* **71**, (9) 5610-5613 (2005)
- [31] Shirley B.W.: „Flavonoids in seeds and grains: physiological function, agronomic importance and the genetics of biosynthesis” *Seed Science Research* **8**, 415-422 (1998)

- [32] Miranda C.L., Stevens J.F., Ivanov V., McCall M., Frei B., Deinzer M.L., Buhler D.R. "Antioxidant and prooxidant actions of prenylated and nonprenylated chalcones and flavanones in vitro" *J. Agric. Food Chem.* **48**, 3876-3884 (2000)
- [33] Woo E.-R., Kwak J.H., Kim H.J., Park H. „A New Prenylated Flavonol from the Roots of *Sophora flavescens*.” *J. of Natural Products* **61**, (12) 1552-1554 (1998)
- [34] Haraguchi H., Tanimoto K., Tamura Y., Mizutani K., Kinoshita T. „Mode of Antibacterial Action of Retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*” *Phytochemistry* **48**, (1) 125-129 (1998)
- [35] Iinuma M., Tsuchiya H., Sato M., Yokoyama J., Ohyama M., Ohkawa Y., Tanaka T., Fujiwara S., Fujii T. „Flavanones with potent antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*” *J. of Pharmacy and Pharmacology* **46**, 892-895 (1994)
- [36] Yin S., Fan C-Q., Wang Y., Dong L., Yue J-M. „Antibacterial prenylflavone derivatives from *Psoralea corylifolia*, and their structure–activity relationship study” *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **12**, (16) 4387-4392 (2004)
- [37] Itoigawa M., Ito C., Ju-ichi M., Nobukuni T., Ichiishi E., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H. “Cancer chemopreventive activity of flavanones on Epstein–Barr virus activation and two-stage mouse skin carcinogenesis” *Cancer Letters* **176**, (1) 25-29 (2002)
- [38] Dewick P.M.: *Medicinal Natural Products (A Biosynthetic Approach)* Second Edition (John Wiley & Sons, LTD), 167-172 p. (2002)
- [39] Rohmer M., Knani M., Simonin P., Sutter B., Sahn H.: „Isoprenoid biosynthesis in bacteria: a novel pathway for the early steps leading to isopentenyl diphosphate.” *Biochemical Journal* **295**, 517-524 (1993)
- [40] Rohmer M., Seemann M., Horbach S., Bringer-Meyer S., Sahn H.: „Glyceraldehyde 3-phosphate and pyruvate as precursors of isoprenic units in an alternative non-mevalonate pathway for terpenoid biosynthesis.” *J. of the Am. Chem. Soc.* **118**, 2564-2566 (1996)

- [41] Schwender J., Seemann M., Lichtenthaler H.K., Rohmer M.: „Biosynthesis of isoprenoids (carotenoids, sterols, prenyl side-chains of chlorophylls and plastoquinone) via a novel pyruvate/glyceraldehyde 3-phosphate non-mevalonate pathway in the green alga *Scenedesmus obliquus*” *Biochemical Journal* **316**, 73-80 (1996)
- [42] Asada Y., Li W., Yoshikawa T.: „Biosynthesis of the dimethylallyl moiety of glabrol in *Glycyrrhiza glabra* hairy root cultures via a non-mevalonate pathway” *Phytochemistry* **55**, 323-326 (2000)
- [43] Geissman, T. A. (ed), Chemistry of the Flavonoid Compounds, Pergamon Press, Oxford, 409 p. (1962)
- [44] Talapatra B., Deb T., Talapatra S. „Condensation of phenols and cinnamic acids in presence of poliphosphoric acid: a novel biogenetic-type oxidative self-cyclization of *p*-methoxycinnamic acid to 7-methoxycoumarin” *Indian J. Chem.* **25B**, 1122 (1986)
- [45] Ichino K., Tanaka H., Ito K. “Synthesis of Helilandin B, Phasanone and Their Isomers” *J. of Natural Products* **51**, 906-914 (1985)
- [46] Takahashi H., Kubota Y., Iguchi M., Fang L., Onda M. „Heterocycles. VIII.¹ Synthesis of the racemates of naturally-occurring flavonoids” *Heterocycles* **24**, (2) 369-377 (1986)
- [47] Harwood L.M., Loftus G.C., Oxford A., Thomson C. “An Improved Procedure for Cyclisation of Chalcones to Flavanones using Celite Supported Potassium Fluoride in Methanol: Total Synthesis of Bavachinin.” *Synthetic Com.* **20**, (5) 649-657 (1990)
- [48] Maruyama K., Kimihiro Tamanaka K., Nishinaga A., Inada A., Nakanishi T. “Conversion of 2'-hydroxychalcones to flavanones catalyzed by cobalt Schiff base complex” *Tetrahedron Letters* **30**, (31) 4145-4148 (1989)
- [49] Choudary B.M., Ranganath K.V.S., Yadav J., Kantam M. L. “Synthesis of flavanones using nanocrystalline MgO” *Tetrahedron Letters* **46**, (8) 1369-1371 (2005)

- [50] Stermitz F.R., Adamovics J.A., Geigert J. "Synthesis and photoreactions of sorbophenones: A photochemical synthesis of flavone" *Tetrahedron* **31**, (13-14) 1593-1595 (1975)
- [51] Matsushima R., Kageyama H. "Photochemical Cyclization of 2'-Hydroxychalcones" *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*. 743-748 (1985)
- [52] Pandey G., Krishna A., Kumaraswamy G. „Photosensitized (set) conversion of 2'-hydroxychalcones to flavonoids a probable biogenetic pathway" *Tetrahedron Letters* **28**, (39) 4615-4616 (1987)
- [53] Maki Y., Shimada K., Sako M., Hirota K.: "Photo-oxidative cyclisation of 2'-hydroxychalcones leading to flavones induced by heterocycle *n*-oxides: high efficiency of pyrimido[54-*g*]pteridine *n*-oxide for the photochemical dehydrogenation" *Tetrahedron* **44**, (11) 3187-3194 (1988)
- [54] Harris T.M., Carney R.L. "Synthesis of 3,5,7-Triketo Acids and Esters and Their Cyclizations to Resorcinol and Phloroglucinol Derivatives. Models of Biosynthesis of Phenolic Compounds" *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6734-6741 (1967)
- [55] Sanicanin Z., Tabakovic I. "Electrochemical transformations of 2'-hydroxychalcones into flavanoids" *Tetrahedron Letters* **27**, (3) 407-408 (1986)
- [56] Bagade M.B., Thool A.W., Lokhande P.D., Ghiya B.J. "Simple technics for isomerisation of 2'-hydroxychalcones to flavanones: Use of silica gel, ethylenediamine and hydroxylamine hydrochloride" *Indian J. Chem.* **30B**, 973 (1991)
- [57] Ali S.M., Iqbal J., Ilyas M. "NiCl₂-Zn-KI-Catalysed Transformation of Chalcones. Part 1. Synthesis of 5-Hydroxyflavanones" *J. Chem. Research (S)* 236 - 237 (1984)
- [58] Climent M.J., Corma A., Iborra S., Primo J. "Base Catalysis for Fine Chemicals Production: Claisen-Schmidt Condensation on Zeolites and Hydrotalcites for the Production of Chalcones and Flavanones of Pharmaceutical Interest" *J. of Catalysis* **151**, 60-66 (1995)

- [59] Bhatia V.K., Krishnamurty H.G., Madhav R., Seshadri T.R.. "Oxidation of flavan derivatives" *Tetrahedron Letters* **9**, (35) 3859-3862 (1968)
- [60] Izumi T., Hino T., Kasahara A. "Enzymatic Kinetic Resolution of Flavanone and *cis*-4-Acetoxyflavan" *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* 1265-1267 (1992)
- [61] Singh O.V. "A Convenient Method for the Synthesis of Flavanones by the Selective Oxidation of Flavan-4-ols with Hypervalent Iodine" *Org. Prep. Proced., Int.* **25**, (6) 693-695 (1993)
- [62] Subramanian R.S., Balasubramanian K. K. "Mercury(II) Trifluoroacetate-mediated Transformation of 3-Bromo-1-phenylprop-2-ynyl Aryl Ethers; a Novel Synthesis of Flavanones" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1469-1471 (1990)
- [63] Joglekar S. J., Samant S. D. „Abnormal base catalysed reaction of formaldehyde and benzaldehydes with 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,3-propanedione" *Tetrahedron Letters* **29**, (2) 241-244 (1988)
- [64] Dauzonne D., Monneret C. „A New Synthesis of Flavanones" *Synthesis* 1305-1308 (1997)
- [65] Birsa M.L. „Synthesis of some new substituted flavanones and related 4-chromanones by a novel synthetic method" *Synt. Comm.* **32**, (1) 115-118 (2002)
- [66] Izumi T., Suenaga K. "Enzymatic Resolution of Flavanone Oximes" *J. Heterocyclic Chem.* **34**, 1535-1538 (1997)
- [67] Ramadas S., Krupadanam G.L.D. "Enantioselective acylation of (\pm)-*cis*-flavan-4-ols catalyzed by lipase from *Candida cylindracea* (CCL) and the synthesis of enantiopure flavan-4-ones" *Tetrahedron: Asymmetry* **15**, 3381-3391 (2004)
- [68] Rákosi M., Tökés A.L., Bognár R. "SYNTHESIS OF THE ENANTIOMERS OF FLAVAN-4- α -OL AND FLAVANONE" *Tetrahedron Letters* **26**, 2305-2308 (1970)
- [69] Saengchantara S.T., Wallace T.W. "Diastereoselective Conjugate Addition to 3-(*p*-Tolylsulphonyl)chromone: a Route to Chiral 2-Substituted Chroman-4-ones" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1592-1595 (1986)
- [70] Saengchantara S.T., Wallace T.W. "CONJUGATE ADDITION TO 3-(*P*-TOLYLSULPHINYL)CHROMONE: A ROUTE TO 2-SUBSTITUTED CHROMONES AND

CHIRAL 2-SUBSTITUTED CHROMAN-4-ONES” *Tetrahedron* **46**, (18) 6553-6564 (1990)

[71] Hodgetts K.J., Maragkou K.I., Wallace T.W., Wootton R.C.R. “Conjugate addition to 3-arylsulfinylchromones as a synthetic route to homochiral 2-substituted chromanones: scope and limitations” *Tetrahedron* **57**, 6793-6804 (2001)

[72] Solladié G., Gehrold N., Maignan J. “Synthesis of (+)-(R)-5-hydroxy-6-hydroxymethyl-7-methoxy-8-methylflavanone” *Tetrahedron: Asymmetry* **10**, 2739-2747 (1999)

[73] Hodgetts K.J. “Approaches to 2-substituted chroman-4-ones: synthesis of (-)-pinostrobin” *Tetrahedron Letters* **42**, 3763-3766 (2001)

[74] Noda Y., Watanabe M. “Synthesis of Both Enantiomers of Flavanone and 2-Methylchromanone” *Helvetica Chimica Acta* **85**, 3473-3477 (2002)

[75] Kawasaki M., Kakuda H., Goto M., Kawabata S., Kometani T. “Asymmetric synthesis of 2-substituted chroman-4-ones using lipase-catalyzed kinetic resolutions” *Tetrahedron: Asymmetry* **14**, 1529-1534 (2003)

[76] Alavez-Solano D., Reyes-Chilpa R., Jiménez-Estrada M., Gómez-Garibay F., Chavez-Urbe I., Sousa-Sánchez M. „Flavanones and 3-hydroxyflavanones from *Lonchocarpus oxacensis*” *Phytochemistry* **55**, 953-957 (2000)

[77] H. Tsuchiya, M. Sato, M. Akagiri, N. Takagi, T. Tanaka, M. Iinuma: „Anticandida activity of synthetic hydroxychalcones” *Pharmazie* **49**, 756 (1994)

[78] Svetaz L., Tapia A., López S.N., Furlán R.L.E., Petenatti E., Pioli R., Schmeda-Hirschmann G., Zacchino S.A. „Antifungal Chalcones and New Caffeic Acid Esters from *Zuccagnia punctata* Acting against Soybean Infecting Fungi” *J. Agric. Food Chem.* **52**, (11) 3297-3000 (2004)

[79] Weidenbömer M. “Antifungal Activity of Flavonoids and their Mixtures Against Different Fungi Occuring on Grain” *Pesticide Science* **38**, 347-351 (1993)

[80] Weidenbömer M., Jha H.C. “Antifungal spectrum of flavone and flavanone tested against 34 different fungi” *Mycological Research* **101**, (6) 733-736 (1997)

- [81] Aida Y., Tamogami S., Kodama O., Tsukiboshi T. "Synthesis of 7-Methoxyapigeninidin and Its Fungicidal Activity against *Gloeocercospora sorghi*" *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* **60**, (9) 1495-1496 (1996)
- [82] Kodama O., Miyakawa J., Akatsuka T., Kiyosawa S. „Sakuranetin, a flavanone phytoalexin from ultraviolet-irradiated rice leaves” *Phytochemistry* **31**, (11) 3807-3809 (1992)
- [83] Wei D-G., Yang G-F., Wan J., Zhan C-G. "Binding Model Construction of Antifungal 2-Aryl-4-chromanones Using CoMFA, CoMSIA, and QSAR Analyses” *J. Agric. Food Chem.* **53**, (5) 1604-1611 (2005)
- [84] Garo E., Wolfender J-L., Hostettmann K., Hiller W., Antus S., Mavi S. "Prenylated Flavanones from *Monotes engleri*: On-line Structure Elucidation by LC/UV/NMR” *Helvetica Chimica Acta* **81**, 754-763 (1998)
- [85] Seshadri T. R., Sood M. S. „Constitution of Selinone, a new flavanone from *selinum vaginatum clarke*” *Tetrahedron Letters* (9) 853-855 (1967)
- [86] Chari V. M., Aurnhammer G., Wagner H. „Synthese von (\pm) 4'- γ , γ -dimethylallyl-naringenin (selinon)” *Tetrahedron Letters* **35**, 3079-3082 (1970)
- [87] Aurnhammer G., Chari Y. M., Wagner H. „Synthese der natürlich vorkommenden 4'- γ . γ -Dimethyl-allyläther von 5.7.4'-Trihydroxy-flavanon (Selinon) und 5.4'-Dihydroxy-7.3'-dimethoxy-flavanon” *Chem. Ber.* **105**, 3511-3517 (1972)
- [88] Fomum Z. T., Ayafor J. F., Wandji J. „Senegalensein, a novel prenylated flavanone from *Erythrina senegalensis*” *J. of Natural Products* **50**, (5) 921-922 (1987 szept.-okt.)
- [89] Roussis V., Ampofo S.A., Wiemer D.F. "Flavanones from *Lonchocarpus minimiflorus*.” *Phytochemistry* **26**, 2371-2375 (1987 dec.)
- [90] Wu T-S. „Flavonoids from root bark of *Citrus sinensis* and *C. nobilis*” *Phytochemistry* **28**, (12) 3558-3560 (1989)
- [91] Rahman Md. M., Gray A. I. „Antimicrobial constituents from the stem bark of *Feronia limonia*” *Phytochemistry* **59**, 73-77 (2002)

- [92] Tahara S., Katagiri Y., Ingham J. L., Mizutani J. „Prenylated flavonoids in the roots of yellow lupin” *Phytochemistry* **36**, (5) 1261-1271 (1994)
- [93] Inuma M., Ohyama M., Kawasaki Y., Tanaka T. “Flavonoid compounds in roots of *Sophora tetraptera*” *Phytochemistry* **39**, (3) 667-672 (1995)
- [94] Chang S-H. “Flavonoids, coumarins and acridone alkaloids from the root bark of *Citrus limonia*” *Phytochemistry* **29**, (1) 351-353 (1990)
- [95] Miranda C. L., Stevens J. F., Ivanov V., McCall M., Frei B., Deinzer M. L., Buhler D. R. “Antioxidant and Prooxidant Actions of Prenylated and Nonprenylated Chalcones and Flavanones in Vitro” *J. Agric. Food Chem.* **48**, (9) 3876-3884 (2000)
- [96] Salvatore M. J., King A. B., Graham A. C., Onishi H. R., Bartizal K. F., Abruzzo G. K., Gill C. J., Ramjit H. G., Pitzenberger S. M., Witherup K. M. „Antibacterial Activity of Lonchocarpol A” *J. of Natural Products* **61**, (5) 640-642 (1998)
- [97] Jang D. S., Cuendet M., Hawthorne M. E., Kardono L. B.S., Kawanishi K., Fong H. H. S., Mehta R. G., Pezzuto J. M., Kinghorn A. D. „Prenylated flavonoids of the leaves of *Macaranga conifera* with inhibitory activity against cyclooxygenase-2” *Phytochemistry* **61**, 867-872 (2002)
- [98] Meragelman K. M., McKee T. C., Boyd M. R. “Anti-HIV Prenylated Flavonoids from *Monotes africanus*” *J. of Natural Products* **64**, 546-548 (2001)
- [99] Jain A.C., Gupta R.C., Sarpal P.D. “Synthesis of (±)-lupinifolin, di-O-methylxanthohumol and isoxanthohumol and related compounds.” *Tetrahedron* **34**, 3563-3567 (1978)
- [100] Nagar A., Gujral V. K., Gupta S. R. „Synthesis of lupinifolin” *Tetrahedron Letters* **23**, 2031-3034 (1978)
- [101] Collins E., Shannon P. V. R. „Dimethylallylation Products of Phloroacetophenone; a Convenient One-stage Synthesis of Deoxyhumulones” *J. C. S. Perkin I.* 419-424 (1973)

- [102] Riedl W., Hübner H. “Über Hopfenbitterstoffe, XII¹⁾ ZUR KENNTNIS DES 4-DESOXY-HUMULONS²⁾” Hochschule München 90 2870-2876 (1957)
- [103] Xiao L., Tan W., Li Y. „First total synthesis of (±)-kenusanone B” *Synt. Comm.* **28**, (15) 2861-2869 (1998)
- [104] Antus S., Gulácsi K., Juhász L., Kiss L., Kurtán T. “Synthesis of naturally occurring *o*-heterocyclic compounds of biological activity” *Pure Applied Chemistry* **76**, (5) 1025-1032 (2004)
- [105] Ngadjui B.T., Abegaz B. M., Dongo E., Tamboue H., Fogue K. “Geranylated and prenylated flavonoids from the twigg of *Dorstenia mannii*” *Phytochemistry* **48**, (2) 349-354 (1998)
- [106] Bhalla V.K., Ramdas Nayak U., Dev S., (1968) Some new flavonoids from *Psoralea corylifolia*; *Tetrahedron Letters* **20**, 2401-2406
- [107] Jain A.C., Lal P., Seshadri T.R. “A study of nuclear prenylation of β-resacetophenone-II: synthesis of bavachalcone, 4'-O-methylbavachalcone and bavachin” *Tetrahedron* **26**, (11) 2631-2635 (1970)
- [108] Yin S., Fan C-Q., Wang Y., Dong L., Yue J-M. „Antibacterial prenylflavon derivatives from *Psoralea corylifolia*, and their structure-activity relationship study“ *Bioorg. & Med. Chem.* **12**, (16) 4387-4392 (2004)
- [109] Haraguchi H., Inoue J., Tamura Y., Mizutani K. “Antioxidative components of *Psoralea corylifolia* (leguminosae).” *Phytotherapy Research* **16**, (6) 539-544 (2002)
- [110] Butayarov A.V., Batirov É.Kh., Tadzibaev M.M., Malikov V.M. “Flavonoids of *Pseudosophora alopecuroides*” *Chem. of Natural Compounds* **34**, (1) 102-103 (1998)
- [111] Kyogoku K., Hatayama K., Suzuki K., Yokomori S., Maejima K., Komatsu M. “Constituents of Guang-Dou-Gen (roots of *Sophora subprostrata*). 6. Isolation of two new flavanones.” *Chem. & Pharm. Bull.* **21**, (8) 1777-1782
- [112] Kajiyama K., Hiraga Y., Takahashi K., Hirata S., Kobayashi S., Sankawa U., Kinoshita T. “Flavonoids and isoflavonoids of chemotaxonomic significance from

Glycyrrhiza pallidiflora (Leguminosae)” *Biochemical systematics and Ecology* **21**, (8) 785-793 (1993)

[113] Fukai T., Wang Q-H., Inami R., Nomura T. “Phenolic constituents of *Glycyrrhiza* species. Part 5. Structures of prenylated dihydrochalcone, gancaonin J and homoisoflavanone, gancaonin K from *Glycyrrhiza pallidiflora*” *Heterocycles* **31**, (4) 643-650 (1990)

[114] Krishnamurti M., Parthasarathi J. “New syntheses of 4',7-dihydroxy-6,8-di-C-prenylflavanone, bavachin, isobavachin and related compounds.” *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **20B**, (3) 593-595 (1981)

[115] Alam S., Islam A., Chandra D. N. “Synthesis of maximaflavanone-A and its derivative.” *Journal of Bangladesh Academy of Sciences* **28**, (2) 117-120 (2004)

[116] Gupta R. K., Krishnamurti M. “Prenylated flavanones from *Milletia ovalifolia* seeds” *Phytochemistry* **15**, (5) 832-833 (1976)

[117] Khan H. A., Chandraseksharan I., Ghanim A. “Falciformin, a flavanone from pods of *Tephrosia falciformis*.” *Phytochemistry* **25**, (3) 767-768 (1986)

[118] Azizul I., Gupta R. K., Krishnamurti M. “New syntheses of ovaliflavanone-A, ovaliflavanone-B and ovalichromene-B” *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **20B**, (1) 21-22 (1981)

[119] Hossain M. A., Salehuddin S. M. “Synthesis of 7-hydroxy-6,8-di-C-prenylflavanone” *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **38B**, (5) 593-595 (1999)

[120] Curtis D., Stoddart J.F., Jones G.H. “1,6,13,18,25,30-Hexaoxa[6.6.6](1,3,5)cyclophane. Attempted Synthesis of a [4]Cryptand” *J.C.S. Perkin I.* 785-788 (1977)

[121] Kampouris E.M. “The Partial Hydrolysis of Benzenesulphonic Esters of Polyhydric Phenols” *J. of the Chem. Soc.* 2651-2654 (1965)

[122] Pappo R., Allen D.S., Lemieux R.U., Johnson W.S. "Osmium Tetroxide-Catalyzed Periodate Oxidation of Olefinic Bonds" *J. Org. Chem.* **21**, 478-479 (1956)

[123] Yu W., Mei Y., Kang Y., Hua Z., Jin Z. "Improved Procedure for the Oxidative Cleavage of Olefins by OsO₄-NaIO₄" *Organic Letters* **6**, (19) 3217-3219 (2004)

[124] Jakucs E., Vajna L. Mikológia (szerk.) Agroinform Kiadó Budapest, 7. fejezet, 307-326 (2003)

8. Függelék

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények:

1. Kenéz Á., Juhász L., Antus S.: „A simple synthesis of selinone, an antifungal component of *Monotes engleri*” *Heterocyclic Communications*, **8**, (6) 543-548 (2002)
2. Kenéz Á., Antus S.: „First Synthesis of (±)-Monotesone B and New Syntheses of (±)-Lonchocarpol A and (±)-Bavachin” *Natural Product Communications* **1**, (1) 51-55 (2006)
3. Á. Kenéz, Zs. Lestár, B. Lenkey, S. Antus: „Synthesis and structure-activity relationship study of monotesone-A, an antifungal component of *Monotes engleri*” (közlésre elfogadva) *Natural Product Research* (2007)

Előadások:

1. Kenéz Ágnes, Juhász László, Antus Sándor: *Monotes engleri*ből izolált, antifungális hatású, O-prenilezett flavonoidok szintézise (Gyógynövények kutatása és felhasználása 2002; Kecskemét, 2002. november 13-15.)
2. Kenéz Ágnes, Juhász László, Antus Sándor: *Monotes engleri*ből izolált, antifungális hatású, prenilézett flavonoidok szintézise (MTA Flavonoidkémiai Munkabizottság Tudományos Előadóülése, Budapest, KKKI, 2003. december 3.)

Posztterek:

1. Á. Kenéz, L. Juhász, S. Antus: Simple Synthesis of *Selinone*, an Antifungal Component of *Monotes Engleri* (9th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry; Tatranská Lomnica / Slovak Republic 2002.)
2. Kenéz Á., Juhász L., Antus Sándor: Antifungális hatású *monotesone-A* szintézise (Vegyészkonferencia 2003, Hajdúszoboszló, 2003. június 26-28.)

-
3. Kenéz Á., Lestár Zs., Lenkey B., Antus S.: Prenilezett flavanon származékok szintézise és gombaellenes hatásuk vizsgálata (*Vegyészkonferencia 2005*, Hajdúszoboszló, 2005, június 28-30.)
 4. Á. Kenéz, Zs. Lestár, B. Lenkey, S. Antus: Synthesis of prenylated flavanone derivatives and study of their antifungal activity (11th *Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*, Brno/Czech Republic 2005. aug.28-szept.1.)