

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Bioaktív *O*- és *O,N*-heterociklusok előállítása és
szerkezet vizsgálata**

Szappanos Ádám

Témavezető: Prof. Dr. Kurtán Tibor



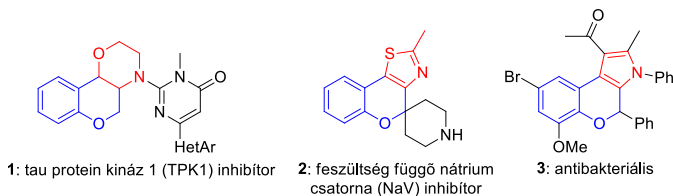
DEBRECENI EGYETEM

Kémia Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2021

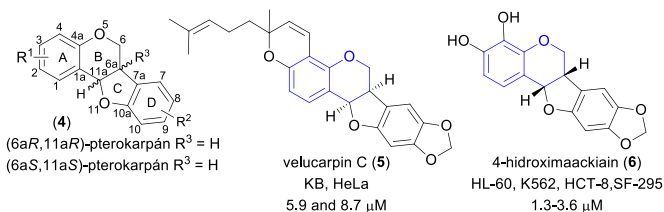
1. Az értekezés előzményei és célkitűzések

A kromán vagy *2H*-kromén vázat tartalmazó kondenzált *O*- és *O,N*-heterociklusok között számos olyan vegyületet találunk, melyek figyelemre méltó farmakológiai aktivitást mutatnak. Ezeket a vegyületeket gyakran úgy alakítják ki, hogy a flavonoid alapvázon hozzáik létre a megfelelő funkciós csoportokat, és ezek gyűrűzárási reakcióival keletkezik a kondenzált heterociklusos egység. A kromán és *2H*-kromén gyűrűvel kondenzált, morfolin, pirrol és tiazol alegységet tartalmazó *O,N*-heterociklusos származékok változatos bioaktivitást mutatnak, melyek közül említésre érdemes az **1** tau fehérje kináz 1 (TPK1) inhibitor, a **2** ionszatorna modulátor, és a **3** antibakteriális hatású vegyület (1. ábra).



1. ábra A C-3–C-4 kötésen morfolin, tiazol és pirrol egységekkel kondenzált bioaktív kromán és *2H*-kromén származékok szerkezete és aktivitása.

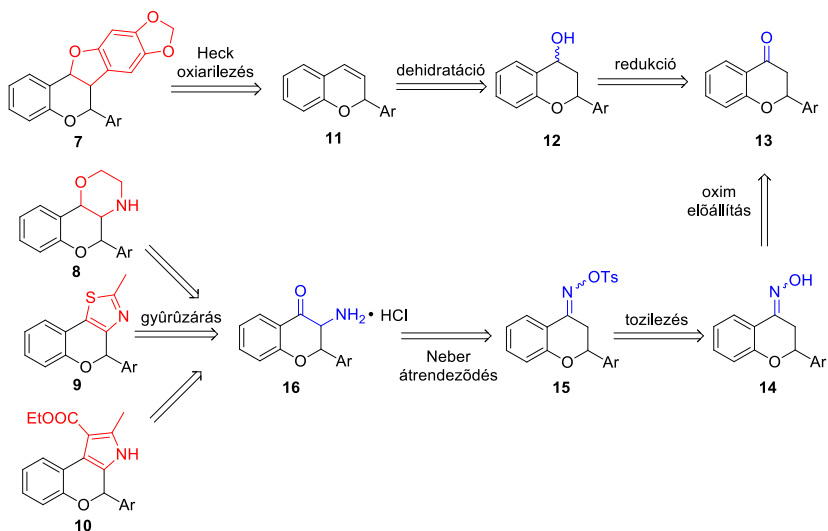
A flavonoidok egyik jelentős alcsoportját az izoflavonoidok alkotják. A természetben előforduló izoflavonoidok második legnagyobb csoportját az izoflavonok után a **4** pterokarpánok képviselik, melyek fitoalexinekként (növényvédő vegyület) ismertek, amik a kórokozók elleni védelemben vesznek részt (2. ábra).



2. ábra A pterokarpán alapváz számozással és a természetben előforduló citotoxikus pterokarpánok 8,9-metiléndioxi szubsztituenssel.

Az utóbbi időben a pterokarpánok jelentős figyelmet kaptak a különböző rákos sejtvonalakon alacsony mikromólos IC_{50} értékkel mutatott sejtosztódásgátló hatásuknak köszönhetően (2. ábra).

Az említett vegyületek figyelemre méltó bioaktivitása arra ösztönzött, hogy doktori munkám során célul tűzzük ki a C-6 pozícióban naftil csoporttal szubsztituált **7** pterokarpánok, **8** morfolin, **9** tiazol és a **10** pirrol gyűrűvel kondenzált kromán és *2H*-kromén származékok szintézisét, és vizsgáljuk ezen vegyületek sejtosztódásgátló hatását humán rákos sejtvonalakon (A2780 és WM35) (3. ábra). A **7-10** *O*- és *O,N*-heterociklusos célvegyületek szintézise a **13** flavanon intermedierre vezethető vissza (3. ábra), ami a közös flavonoid szálát jelenti a két szintézisútban. Továbbá terveztük az előállított királis racém vegyületek sztereoizomerjeinek elválasztását és az abszolút konfiguráció hozzárendelését királis HPLC-ECD vizsgálatok segítségével.



3. ábra A Doktori munka során előállítani kívánt *O*- és *O,N*-heterociklusok szerkezetének származtatása flavonoidokból.

2. Alkalmazott módszerek

A szintetikus munka során a modern preparatív szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit alkalmaztuk. A reakció követésére, az

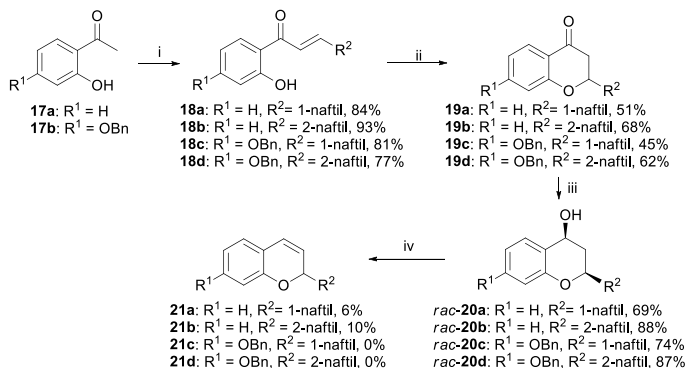
anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát, a reakció elegyek tisztítására kristályosítást, oszlopkromatográfiát és preparatív vékonyréteg-kromatográfiát használtunk. Az előállított vegyületek jellemzése, azonosítása és szerkezetük igazolása a klasszikus analitikai eljárásokkal (elemanalízis, olvadáspont), valamint tömegspektrometriával, ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópiás módszerekkel és egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatokkal történt. Az NMR vizsgálatok során a termékek teljes ^1H - és ^{13}C -NMR hozzárendelését kétdimenziós technikák alkalmazásával (^1H - ^1H COSY, NOESY és ^{13}C - ^1H HSQC, HMBC) végeztük, a relatív konfiguráció meghatározására homo- és heteronukleáris három kötések csatolási állandókat és NOE effektusokat használtunk. Az ECD spektrumokat oldatban online HPLC-ECD technikával mértük. A molekulák citotoxikus hatását A2780 (méhnyakrák) és WM35 (bőr rák) sejtvonalakon MTT-teszttel végeztük.

3. Az értekezés új tudományos eredményei

3.1. Négy különböző szubsztitúciós mintázatú 2-naftil-2*H*-kromén származékot állítottunk elő két szintézisúton kalcion származékokon keresztül a Heck-típusú oxarilezési reakcióhoz.

A Heck-oxarilezési reakcióhoz szükséges **21a-d** 2*H*-kromének előállítását a *rac*-**20a-d** flaván-4-ol származékokon keresztül terveztük megvalósítani. Az első lépésben a megfelelő acetofenon kiindulási anyagokat (**17a,b**) naftil-karbaldehiddekkkel reagáltattuk 50%-os KOH vizes oldatban. A *Claisen-Schmidt* kondenzáció a várt **18a-d** kalcion analógokat eredményezte magas kitermeléssel. A **19a-d** racém flavanon analógokat intramolekuláris oxa-*Michael* addícióval állítottuk elő a **18a-d** kalcion származékokat gyenge bázis jelenlétében etanolban forralva. A módszer közepes kitermeléssel (45-68 %) szolgáltatta a megfelelő származékokat, ami jónak mondható, ha figyelembe vesszük, hogy az egyensúlyi reakció révén az átalakulás nem volt teljes. A gyűrűzárást követően a **19a-d** racém flavanon analógok karbonil csoportjának redukciójára került sor, melyet metanolban végeztünk el szobahőmérsékleten és redukálószerként nátrium-tetrahidrido-borátot (NaBH_4) alkalmaztunk. A redukció diasztereoselektíven valósult meg, és a *rac*-**20a-d** *cis*-z-flaván-4-ol analógokat jó hozammal (69-88 %) sikerült izolálnunk. A *rac*-**20a-d** alkoholok sav-katalizált vízkilépési reakciója nyomnyi mennyiségben vagy egyáltalán nem eredményezte a várt **21a-d** 2*H*-kromén vegyületeket az irodalomban javasolt, különböző enyhe savas körülményeket alkalmazva (1

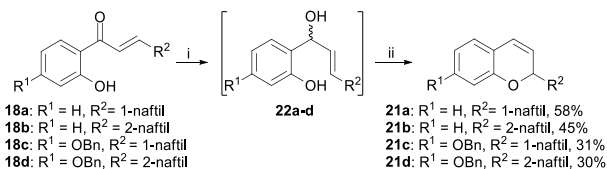
%-os HCl oldat/aceton/ Δ ; 10 %-os HCl oldat/aceton; vagy *i*-PrOH/ Δ , *p*-toluolszulfonsav/vízmentes toluol/ Δ) (4. ábra).



4. ábra 2*H*-kromének előállítása (A módszer): i: R²-CHO, 50% KOH, MeOH, rt (77-93%) ii: NaOAc, EtOH, reflux (45-68%) iii: NaBH₄, MeOH, rt (69-88%) iv: 1% HCl/aceton, reflux (0-10%).

A reakció alacsony hozamára magyarázatot adhat a 2-fenil-2*H*-kromén származék irodalomban leírt sav-katalizált dimerizációja, ami a keletkező termékünket további reakcióba viszi a savas reakcióelegyben.

A *rac*-**20a-d** flavan-4-ol származékaink dehidratációs lépésének alacsony hozamára megoldást jelentett egy a szakirodalomban leírt mellékreakció, amikor a kalcion származékot redukálták nátrium-tetrahidrido-boráttal cérium(III)-klorid jelenlétében, és savas kezelés után a 2*H*-kromén keletkezett.



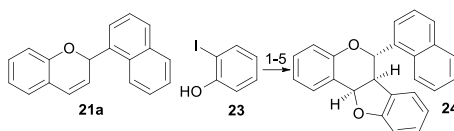
5. ábra 2*H*-kromén származékok előállítása kalcion analógokból egy lépésben i: NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, THF/EtOH, 0°C ii: citromsav (30-58%).

Ezt az „együst” reakciót alkalmazva a mi **18a-d** kalcion analóg molekuláinkon, sikeresen állítottuk elő a **21a-d** 2*H*-kromén származékokat egy lépésben és elfogadható hozammal (5. ábra). Az eljárás előnye rövidebb szintézisút; négy lépés helyett kettő, és az összesített kitermelés

acetofenonból kiindulva 2-6%-ról 23-49%-ra nőtt a dimerizáció háttérbe szorulásával.

3.2 Négy 6-naftil-8,9-metiléndioxi-pterokarpán származék szintézisét hajtottuk végre 2*H*-kromének és 2-klórmerkuri-4,5-metiléndioxifenol Heck-oxiarilezési reakciójával és vizsgáltuk a kapcsolás regioselektivitását.

A katalitikus Heck-oxiarilezés tesztelésének érdekében a **21a** 2-naftil-2*H*-kromén származékot **23** *o*-jódfenollal reagáltattuk az irodalomban leírt katalitikus körülményeket alkalmazva (1. sor: 20% Pd(OAc)₂, PPh₃, Ag₂CO₃), ami alacsony, 16%-os kitermeléssel eredményezte a **24** *cisz,cisz*-6-(1-naftil)pterokarpánt (1. Táblázat).



Sor	Reagens	Oldószer	Idő (h)	Hőmérséklet (°C)	Termelés (%)
1	PPh ₃ , Ag ₂ CO ₃ 20 mol% Pd(OAc) ₂	aceton	24	56	16
2	PPh ₃ , Ag ₂ CO ₃ 50 mol% Pd(OAc) ₂	aceton	48	56	16
3	10 mol% Xantphos 1.2 ekv. DEA	DMF	48	160	-
4	5 mol% Pd(OAc) ₂ 20 mol% Xantphos 1.2 ekv. DEA	DMF	48	160	-
5	10 mol% Pd(C) NaOAc	NMP	24	140	-

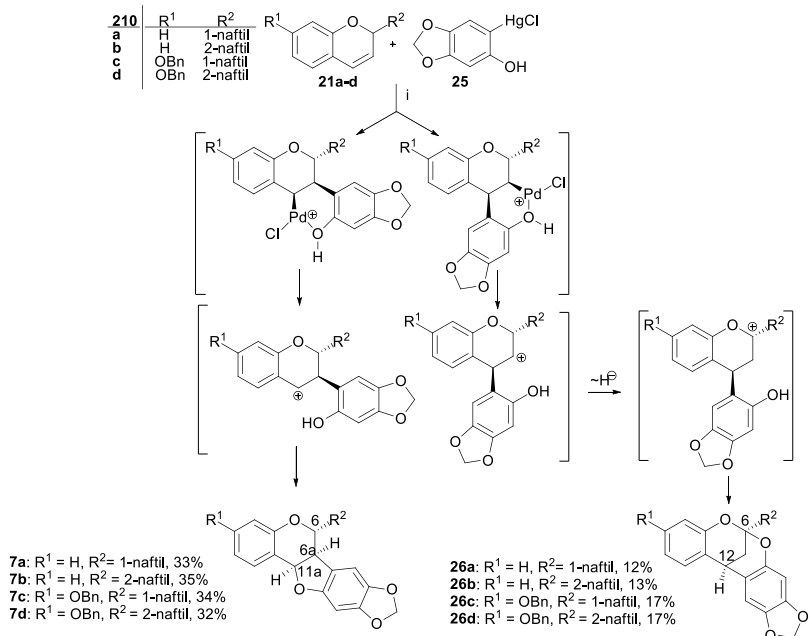
1. Táblázat A **21a** 2*H*-kromén származék katalitikus Heck-oxiarilezési reakciója *o*-jódfenollal (**23**) különböző reakciókörülményeket alkalmazva.

A hozam javításának érdekében növeltük a katalizátor mennyiségét (2. sor), változtattuk a foszfin ligandumot (3. és 4. sor), valamint Pd(C)-et alkalmaztunk *N*-metil-2-pirrolidonban (NMP) (5. sor), de a kitermelés növelése nem sikerült.

Az irodalomban számos példa található, hogy a katalitikus Heck-oxiarilezési reakciók gyakran sikertelenek vagy alacsony hozamúak elektronküldő csoportokban gazdag *o*-jódfenollokkal. Ezek az eredmények,

valamint a saját kísérleteink is indokolták a sokkal reaktívabb *o*-klórmerkurifenolok alkalmazását az *o*-jódfenol származékok helyett.

Így a **21a-d** *2H*-kromének Heck-típusú oxiarilezési reakcióját 2-klórmerkuri-3,4-metiléndioxifenollal (**25**) hajtottuk végre palládium-klorid, lítium-klorid vízmentes acetone rendszert alkalmazva.



6. ábra. 2-Naftil-*2H*-kromén származékok és 2-klórmerkuri-4,5-metiléndioxifenol Heck-oxiarilezési reakciójának mechanizmusa. *i*: $Li_2[PdCl]_4$, acetone, rt.

A kapcsolási reakció nem regioselektíven játszódott le, ugyanis két konstitúciós izomert, a **7a-d** pterokarpán származékokat, mint főterméket (32-35%), illetve a **26a-d** dioxocin származékokat eredményezte (12-17%). A keresztkapcsolási lépés ugyan nem regioselektív, de az új kiralitáscentrumok diasztereoselektíven alakulnak ki, ami a keletkező **7a-d** és **26a-d** termékek ($6S^*, 6aR^*, 11aR^*$) és ($6R^*, 12R^*$) relatív konfigurációját is meghatározza.

A kutatócsoportunk korábbi eredményeiből arra következtettünk, hogy a *2H*-kromén származékok C-2-es helyzetben lévő szubsztituense hatással van a keletkező konstitúciós izomerek arányára. Ha ebben a pozícióban nem

található szubsztituens, akkor az áthidalt 6,12-methanodibenzo[d,g][1,3]dioxocin származék nagyon kis mennyiségben keletkezik. Ha C-2 fenilcsoportot tartalmazott a kiindulási *2H*-kromén származék, akkor a két izomer aránya 4:1 volt a pterokarpán javára. A mi esetünkben, ahol a C-2 szubsztituens 1-naftil-, illetve 2-naftilcsoport volt, azt tapasztaltuk, hogy az izomerek aránya 2.75:1, illetve 2.69:1 értékre változott (1. és 2. sor, 1. táblázat), és az áthidalt származék keletkezése előtérbe került. Ha a *2H*-kromén származék az A-gyűrűn elektronküldő csoportot tartalmazott, amit a **21c** és **21d** molekuláinknál a C-7-es helyzetben lévő benziloxi-csoportot jelentett, akkor a dioxocin termékek részaránya tovább növekedett. (3. és 4. sor, 2. táblázat).

A keletkező izomerek arányából arra tudunk következtetni, hogy a *2H*-kromén származék C-2 szubsztituensének növekvő térkitöltésével a Heck-oxiarilezési reakcióban növekedett az áthidalt dioxocin melléktermék részaránya. A C-7-es elektronküldő benziloxi csoport az elektronikus hatása révén segítette elő az aril egység C-4-re történő bekapcsolódását, és ezáltal a dioxocin termék keletkezését.

Sorszám	Kromén + ArHgCl	Termék (kitermelés %)	Termékarány
1	21a + 25	7a (33), 26a (12)	7a:26a = 2,75:1
2	21b + 25	7b (35), 26b (13)	7b:26b = 2,69:1
3	21c + 25	7c (34), 26c (17)	7c:26c = 2,00:1
4	21d + 25	7d (32), 26d (17)	7d:26d = 1,88:1

2. Táblázat A Heck reakció eredményei

3.3. Vizsgáltuk a pterokarpán célvegyületeink sejtosztódásgátló hatását humán rákos sejtvonalakon (A2780 és WM35) és aktív molekulák alacsony mikromolós IC₅₀ értékei a pterokarpánok körében a legjobb aktivitást adták.

Együttműködés keretében, az Élettani Intézet munkatársai elvégezték az előállított **7a-d**, **24** pterokarpánok sejtosztódásgátló hatás vizsgálatait az A2780 méhnyakrák és a WM35 bőrrák sejtvonalakon, és azt tapasztaltuk, hogy a pterokarpánok sejtosztódásgátló hatását 50 µM-os koncentrációval monitorozva a **7a** és **7b** pterokarpánok a rákos sejtek proliferációját leállították, míg a **7c**, **7d** és **24** származékoknak nem volt jelentős aktivitása.

A legaktívabb vegyületeknek meghatároztuk az IC₅₀ értékeit, melyből kiderült, hogy az 1-naftil csoportot tartalmazó **7a** származék mutatta a

legjobb sejtosztódásgátló hatást mindkét sejtvonalon, ami a pterokarpán származékok körében a legjobb aktivitásnak bizonyult (3. táblázat). Az A2780 sejtvonalon csak egy pterokarpánt, a természetben előforduló trifolirhizint vizsgálták. A trifolirhizin 8,9-metiléndioxi szubsztituenst tartalmaz és mérsékelt aktivitást mutatott az említett sejtvonalon (100 μM -os koncentrációig 50%-os sejtnövekedés gátlás). A WM35 sejtvonalon egyáltalán nem végeztek sejtosztódásgátló hatás vizsgálatokat a pterokarpánok körében.

Vegyület	Sejtvonal/IC ₅₀ (μM)	
	A2780	WM35
7a	0.80 \pm 0.41	3.51 \pm 1.84
7b	4.16 \pm 1.06	6.15 \pm 1.29
Doxorubicin ^a	0.07	0.14

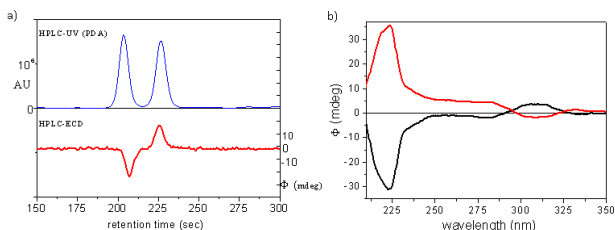
^a pozitív kontroll

3. Táblázat A **7a** és **7b** pterokarpánok szerkezete és *in vitro* sejtosztódásgátló hatások A2780 és WM35 humán rákos sejtvonalakon MTT-tesztel meghatározva.

A **24** vegyületünk kis aktivitása arra enged következtetni, hogy a 8,9-metiléndioxi szubsztituens jelentősen hozzájárul a pterokarpán származékok sejtosztódásgátló hatásához. A kondenzált „A” aromás gyűrű szubsztitúciója is jelentős hatással van a sejtosztódásgátló hatásra, mivel az aktivitást csökkentette a C-3 pozícióban lévő benziloxi-csoport.

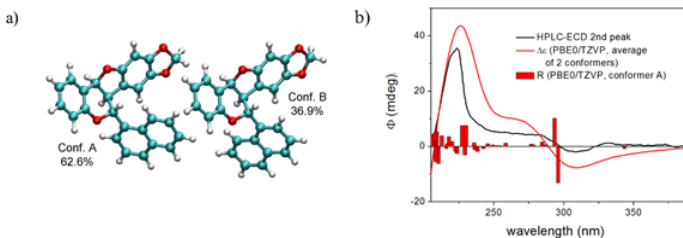
3.4. A királis racém pterokarpán és dioxocin származékok, valamint flavanon és 2H-kromén intermedierek enantiomereinek elválasztására királis HPLC módszert dolgoztunk ki, lemértük az elválasztott enantiomerek HPLC-ECD spektrumait, és TDDFT-ECD számítások által meghatároztuk az enantiomerek abszolút konfigurációját.

Az előállított királis racém pterokarpán származékok sejtosztódásgátló hatása arra ösztönzött minket, hogy elválasszuk a célvegyületek és prekursoraik enantiomerjeit HPLC segítségével királis állófázist alkalmazva, majd lemérjük az enantiomerek online HPLC-ECD spektrumait, és TDDFT-ECD számítások alapján meghatározzuk az abszolút konfigurációjukat.



7. ábra (a) A **7a** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluent használva és 250 nm-en monitorozva. (b) A **7a** pterokarpán elsőként [fekete, (6*S*,6*aS*,11*aR*)] és másodjára [piros, (6*R*,6*aS*,11*aS*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai.

A **7a** és a **7b** először eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai markánsan különböztek, ami az 1- és 2-naftil kromofor domináns hozzájárulására utalt az ECD spektrumokban. Ennek alapján a pterokarpán ECD helicitási szabály vagy a természetes pterokarpánok ECD spektrumaival való összehasonlítás nem alkalmazható e vegyületek abszolút konfigurációjának hozzárendelésére. Így a származékok enantiomereinek abszolút konfigurációjának meghatározására az oldat TDDFT-ECD számítási protokollt alkalmaztunk, mely két alacsony energiájú konformert eredményezett, amik csak a naftil csoport térállásában különböztek. A konformerek számolt spektruma jó egyezést mutatott a másodjára eluálódó enantiomer mért spektrumával, és ezáltal annak abszolút konfigurációja hozzárendelhetővé vált (8. ábra).

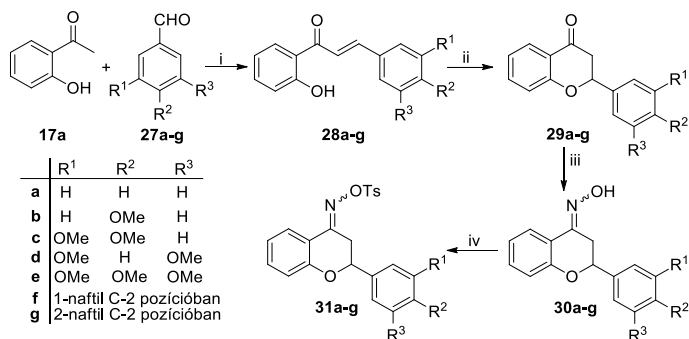


8. ábra (a) A (6*R*,6*aS*,11*aS*)-**7a** enantiomer B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ alacsony energiájú ($\geq 1\%$) konformereinek szerkezete és populációja (b) A **7a** származék másodjára eluálódó enantiomerének mért HPLC-ECD spektruma (fekete) összehasonlítja a (6*R*,6*aS*,11*aS*)-**7a** Boltzmann súlyozott PBE0/TZVP PCM/CHCl₃ ECD spektrumával (piros) a B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ konformerekre számolva. A piros oszlopok a legalacsonyabb energiájú konformer rotációs erősségének értékeit jelentik.

Ezt az eljárást alkalmazva a **19a-d**, **21a-d** és **26a-d** racém molekuláinkon, azt tapasztaltuk, hogy az elválasztott enantiomerek számolt ECD spektrumai minden esetben jól reprodukálták a mért spektrumokat, így az abszolút konfigurációjuk hozzárendelhetővé vált.

3.5. 2'-Hidroxi-acetofenonból kiindulva szintézisutat dolgoztunk ki 3-aminoflavanonok előállítására tozil-oxim származékok Neber-átrendeződésén keresztül.

A 3-aminoflavanonok (rac-**32a-g**) szintézisére alkalmazott *Neber*-átrendeződés tozil-oxim (**31a-g**) kiindulási anyagait 2'-hidroxiacetofenonból (**17a**) állítottuk elő négy lépésben hét különböző szubsztitúciós mintázattal a C-2 aril egységen (9. ábra).

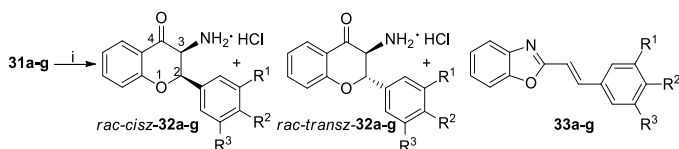


9. ábra Tozil-oxim származékok szintézise; i: NaOH, EtOH, rt, 1 nap (65-98%). ii: NaOAc, EtOH, reflux, 3 óra (54-75%). iii: NH₂OH·HCl, NaOH, EtOH, reflux, 6 óra (81-98%). iv: Ts-Cl, absz. DKM, Et₃N, reflux, 3 óra (80-93%).

Az első két lépést a **21a-d** 2*H*-kromének szintézise során ismertetett biomimetikus módon hajtottuk végre, vagyis a 2'-hidroxiacetofenont (**17a**) hét különböző aril-karbaldehiddel reagáltatva *Claisen-Schmidt* kondenzációs reakcióban a **28a-g** kalcion származékokat állítottuk elő jó kitermeléssel (65-98%). Ezeket enyhe bázikus közegben biomimetikus intramolekuláris oxa-Michael-addícióban a **29a-g** racém flavanon analógokká alakítottuk. A reakció elfogadható termeléssel szolgáltatta a várt termékeket (54-75%). A következő lépésben a **30a-g** oximok szintézisét valósítottuk meg hidroxil-amin-hidroklorid segítségével bázikus közegben etanolban forralva, mely kiváló hozammal eredményezte (81-98%) a kívánt termékeket. Ezt követően az oxim hidroxil-csoportjának tozilezését

végeztük el tozil-kloriddal vízmentes diklór-metánban trietil-amin bázis jelenlétében (**30a-g** → **31a-g**).

Az előállított **31a-g** oxim-tozilátok *Neber*-átrendeződését NaOEt bázis jelenlétében vízmentes toluolban egy napig szobahőmérsékleten kevertetve végeztük, majd 3N-os HCl oldattal diklórmetánban két óra alatt hajtottuk végre a koncentrált szűrlet savas hidrolízisét. Az alkalmazott körülmény között a *cisz*- (*rac-cisz*-**32a-e,g**) és *transz*-3-aminoflavanon származékok (*rac-transz*-**32a-g**) egyaránt keletkeztek, melyek könnyedén elválaszthatók és izolálhatók voltak egymástól a feldolgozási eljárásunkkal (4. táblázat). Ha a savas kezelést hosszabb ideig alkalmazzuk, akkor a *cisz*-3-aminoflavanonok enolizáció révén teljesen az alacsonyabb energiájú *transz* izomerré alakulnak át, miként ezt az irodalmi példákban is leírták.



Sorszám	Szubsztrát	R ¹	R ²	R ³	Össztermelés 32 ^a (%)	Termelés 33 ^b (%)	dr ^c
1	31a	H	H	H	<i>cisz</i> - 32a + <i>transz</i> - 32a (60)	33a (15)	1:1
2	31b	H	OMe	H	<i>cisz</i> - 32b + <i>transz</i> - 32b (46)	33b (20)	1:2.3
3	31c	OMe	OMe	H	<i>cisz</i> - 32c + <i>transz</i> - 32c (62)	33c (16)	1:1.7
4	31d	OMe	H	OMe	<i>cisz</i> - 32d + <i>transz</i> - 32d (66)	33d (n.d) ^d	1:2.2
5	31e	OMe	OMe	OMe	<i>cisz</i> - 32e + <i>transz</i> - 32e (65)	33e (14)	1:2.8
6	31f		1-naftil		<i>transz</i> - 32f (64)	33f (10)	0:1
7	31g		2-naftil		<i>cisz</i> - 32g + <i>transz</i> - 32g (69)	33g (11)	1:2.2 ^e

^a *cisz*- és *transz*-**32a-g** diasztereomerek izolált össztermelése, ^b benzoxazol melléktermék **33a-g** izolált termelése, ^c *cisz*- és *transz*-**26** diasztereomerek aránya az izolált kitermelésük alapján, ^d nem lehetett tisztán kinyerni oszlop kromatográfiás tisztítás során, ^e NMR alapján meghatározva.

4. Táblázat A **31a-g** *Neber* reakciója során izolált termékek termelése. i: 1) NaOEt, absz. toluol, rt, 1 nap. 2) DKM, 3N HCl, rt, 2 óra.

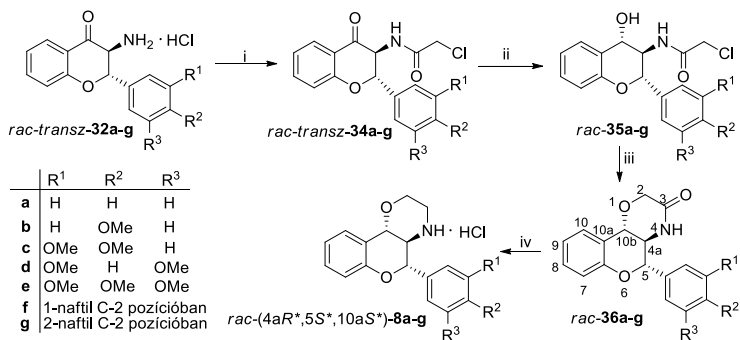
A *cisz*- (*rac-cisz*-**32a-e,g**) és *transz*-3-aminoflavanon származékokat (*rac-transz*-**32a-g**) 1:1 arányban sikerült izolálnunk, mikor a C-2 pozícióban fenil-csoport volt (**32a**), míg a többi aril szubsztituens esetében közel kétszeres mennyiségben kaptuk a *transz* izomert kivéve, ha a molekula 1-

naftil csoportot tartalmazott (**32f**), ahol csak a *rac-transz*-**32f** diasztereomert tudtuk kinyerni (4. táblázat). A *transz* izomer kiszűrése után a szűrletet bepároltuk, majd oszlopkromatográfiás tisztítással kaptuk a **32a-g** 2-sztirolbenzoxazol melléktermékeket 10-20%-os kitermeléssel. Ez a melléktermék a γ -piron gyűrű felnyílásával keletkező fenolos hidroxilcsoport és a Beckmann-átrendeződés intermedierének intramolekuláris gyűrűzárása során képződik.

Az eredményeink alapján arra tudunk következtetni, hogy a *cisz*-3-aminoflavanon származék a megfelelő *2H*-azirinen keresztül jön létre vagy diasztereoselektíven vagy a *transz*-izomerrel együtt, majd a savas hidrolízis hatására alakul át a *cisz* izomer a *transz* párjává az α -aminoketon enolizáció-indukált epimerizációja révén.

3.6. Tizenkilenc C-2 pozícióban változatosan szubsztituált, morfolin gyűrűvel kondenzált 2-arilkromán származék előállítását hajtottuk végre 3-aminoflavanon intermediereken keresztül.

A *cisz*- és *transz*-3-aminoflavanon származékok (*rac-cisz*-**32a-g** és *rac-transz*-**32a-g**) egységes formában történő izolálásával lehetőségünk nyílt a kondenzált morfolin célmolekuláink különböző sztereoizomereinek szintézisére az alábbi szintézisút alapján négy lépésben (10. és 11. ábra).

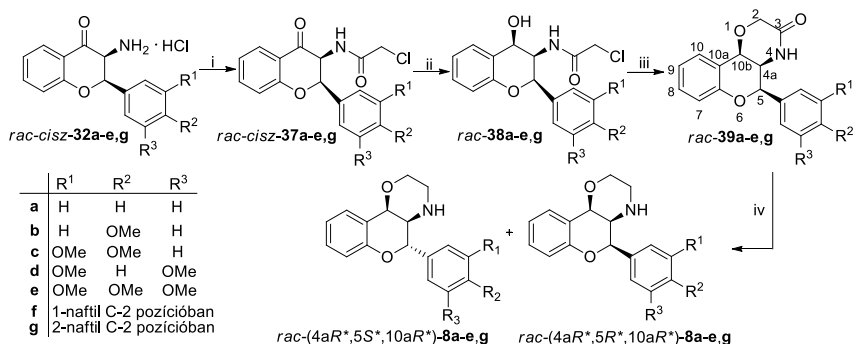


10. ábra A *rac-transz*-**32a-g** átalakítása kondenzált morfolin származékokká *rac*-(4aR*,5S*,10aS*)-**8a-g**: i: ClCH₂COCl, Et₃N, absz. DKM, rt, 15 perc (71-82%). ii: NaBH₄, MeOH, rt, 15 perc (88-98%). iii: NaH, absz. THF, rt, 15 perc (80-91%). iv: 1) LiAlH₄, absz. dioxán, reflux, 10 perc 2) 3N HCl, rt, 1 óra (46-84%).

A reakciósor első lépésében a *rac-transz*-**32a-g** *transz*- α -aminoketonokat klór-acetil-kloriddal acileztük, mely jó termeléssel szolgáltatva a várt *rac*-**34a-g** acetamid termékeket (71-82%). Ezt követően elvégeztük a

C-4 karbonil-csoport redukcióját nátrium-tetrahidroboráttal metanolos közegben kiváló termeléssel, diasztereoselektíven nyerve (88-98%) a szekunder alkoholokat (*rac*-**35a-g**) *transz,transz* relatív konfigurációval. Az így nyert *rac*-**35a-g** alkohol származékok nátrium-hidrides gyűrűzárása jó hozammal (80-91%) a *rac*-**36a-g** laktám származékokat eredményezte. Az utolsó lépésben a laktám gyűrű LiAlH₄-es redukciójának optimalizálását elvégezve közepes, illetve jó termeléssel sikerült izolálnunk a várt *rac*-(4*aR**,5*S**,10*aS**)-**8a-g** morfolin végterméket (46-84%). A nátrium-hidrides gyűrűzárás (*rac*-**35a-g** → *rac*-**36a-g**) során és a laktámok lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)] reagenssel végzett redukciójában a vegyületeink megőrizték a *transz,transz* relatív konfigurációjukat (10. ábra).

Ugyanezt a szintézisutat alkalmaztuk a sztereoisomer *rac*-(4*aR**,5*R**,10*aR**)-**8a-e,g** célmolekulák előállítására a *rac*-*cisz*-**32a-e,g** α-amino-keton származékokból kiindulva (11. ábra).



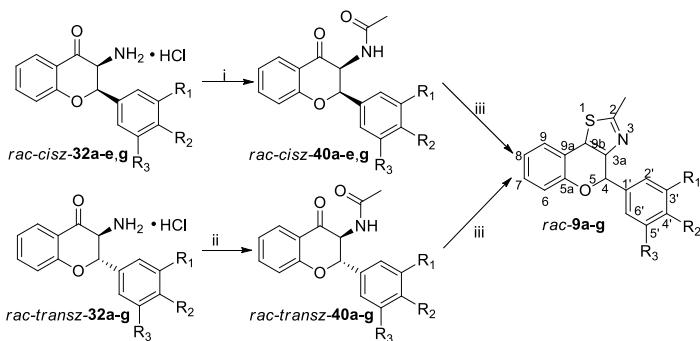
11. ábra A *rac*-*cisz*-**32a-e,g** átalakítása kondenzált morfolin származékokká *rac*-(4*aR**,5*R**,10*aR**)- és *rac*-(4*aR**,5*S**,10*aR**)-**8a-e,g**. i: ClCH₂COCl, Et₃N, absz. DKM, 0°C, 5 perc. ii: NaBH₄, MeOH, rt, 15 perc (54-70% össztermelés két lépésre). iii: NaH, absz. THF, rt, 15 perc (69-96%). iv: 1) LiAlH₄, absz. dioxán, reflux, 10 perc [33-60% *rac*-(4*aR**,5*S**,10*aR**)-**8a-e,g** és 5-20% *rac*-(4*aR**,5*S**,10*aR**)-**8a-e,g**].

Ha az acilezési lépést (*rac*-*cisz*-**32a-e,g** → *rac*-*cisz*-**37a-e,g**) szobahőmérsékleten végeztük részleges epimerizációt tapasztaltunk a C-3 pozícióban, ugyanis a várt *rac*-*cisz*-**37a-e,g** *cisz*-acilezett származékok mellett, a termodinamikailag stabilabb *rac*-*transz*-**34a-e,g** *transz*-acilezett vegyületek keletkeztek főtermékként. Az epimerizáció visszaszorítására az acilezést 0 °C-on végeztük és a NaBH₄-os redukciót az acilezés nyerstermékével hajtottuk végre (*rac*-*cisz*-**37a-e,g** → *rac*-*cisz*-**38a-e,g**). A keton karbonil-csoportjának NaBH₄-tal történő redukciója

diasztereoselektíven játszódott le ($dr \geq 95:5$), ami a *rac*-**38a-e,g** alkoholok *cisz,cisz* sztereoizomerét eredményezte 54-70% össztermeléssel a két lépésre. A *rac*-**38a-e,g** alkoholok gyűrűzárása NaH-del jó termeléssel (69-96%) eredményezte a *rac*-**39a-e,g** laktám származékokat, melyek LiAlH₄-os redukciója meglepő módon a *rac*-(4a*R**,5*S**,10a*R**)-**8a-e,g** származékokat adta főtermékként (33-60%), és a *rac*-(4a*R**,5*R**,10a*R**)-**8a-e,g** sztereoizomereket melléktermékként (5-20%). A *rac*-(4a*R**,5*S**,10a*R**)-**8a-e,g** főtermékekben a benzil helyzetű C-5 kiralitáscentrum inverziója következett be, hogy csökkentse a *cisz*-szubsztituensek szterikus zsúfoltságát. A három kiralitáscentrumot tartalmazó, C-5 pozícióban szubsztituált **8a-g** kroméno[4,3-*b*][1,4]oxazinok szintézise során a lehetséges négy diasztereomerből hármát sikeresen előállítottunk, ami lehetővé teszi a sztereo kémia és biológiai hatás közötti kapcsolat vizsgálatát.

3.7. Tizennégy tiazol és pirrol gyűrűvel kondenzált 2-aryl-2*H*-kromén származékot állítottunk elő 3-aminoflavanon származékokon keresztül.

A tiazol gyűrű kialakításának kulcs intermedierei az α -amino-keton származékok, melyeket a fent említett *Neber*-átrendeződés során nyertünk (4. táblázat).

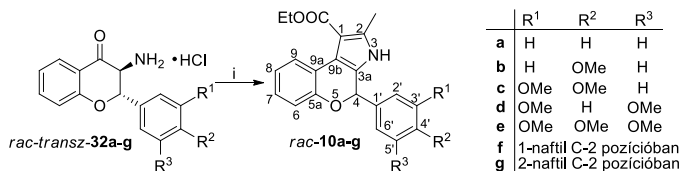


12. ábra Kondenzált tiazol származékok *rac*-**8a-g** előállítása 3-aminoflavanonokból *rac*-*cisz*-**32a-e,g** és *rac*-*transz*-**32a-g**: i: acetyl-klorid, Et₃N, absz THF, 0°C, 15 perc (64-75%, *dr* 95:5 a *cisz* javára). ii: acetyl-klorid, Et₃N, absz THF, rt, 1 óra, (71-82%). iii: Lawesson reagens, absz toluol, 70°C, 4 óra (55-82%).

Ezeket az aminokat acetyl-kloriddal a megfelelő *rac*-*cisz*-**32a-e,g** és *rac*-*transz*-**32a-g** acetamidokká alakítottuk. A *rac*-*cisz*-**32a-e,g** acilezése során a morfolin gyűrű kialakításának acilezési lépésekor megfigyelt epimerizáció

itt is bekövetkezett szobahőmérsékleten, ezért a reakciót a fent említett módon, alacsony hőmérsékleten rövid reakcióidővel hajtottuk végre, hogy megőrizzük a *cisz* relatív konfigurációt. Az acetamidok sikeres szintézisét követően elvégeztük a tiazolok előállítását, melyet az irodalomból ismert módon vízmentes toluolban Lawesson-reagenssel melegítve értünk el. A módszer közepes és jó hozammal (55-82%) szolgáltatja a *rac*-**9a-g** tiazol származékokat (12. ábra). A tiazol származékok szintézisét elvégezve az acilezett amin származékaink mindkét diasztereomerével azt tapasztaltuk a gyűrűzárás során, hogy a *transz*-acetamidból (*rac-transz*-**40a-g**) kiindulva magasabb kitermeléssel sikerült izolálni a várt termékeket, mint a *cisz*-izomeréből (*rac-cisz*-**40a-e,g**).

A kondenzált *rac*-**10a-g** pirrol származékok szintézisét a 3-aminoflavanonok *Knorr*-reakciójával hajtottuk végre. A reakció során a *rac-transz*-**32a-g** α -amino-ke-ton származékokat reagáltattuk acetecetészterrel enyhe bázikus körülményt alkalmazva (13. ábra). A reakció közepes kitermeléssel (32-60%) eredményezte a várt *rac*-**14a-g** származékokat.



13. ábra Kondenzált pirrol származékok szintézise 3-aminoflavanonokból. i: acetecetészter, NaOAc, EtOH/H₂O, reflux, 3 óra (32-60%).

3.8. Vizsgáltuk a morfolin, tiazol, pirrol gyűrűvel kondenzált végtermékek és prekursorainak sejtszétoldásgátló aktivitását humán rákos sejtvonalakon (A2780 és WM35), és több vegyületre alacsony μM -os IC₅₀ értékeket kaptunk.

Együttműködés keretében a kondenzált morfolin, tiazol és pirrol heterociklusokat tartalmazó *rac*-**8a-g**, *rac*-**9a-g**, *rac*-**10a-g** származékok és a *rac-transz*-**34a-g**, *rac*-**35a-g**, *rac*-**36a-g**, *rac*-**38a-e,g**, *rac*-**39a-e,g** és *rac*-**40a-g** prekursoraik sejtszétoldásgátló hatását vizsgáltuk az A2780 méhnyakrák és a WM35 bőrrák sejtvonalakon, és meghatároztuk a legaktívabb származékok IC₅₀ értékeit (5. táblázat).

A legjobb értékeket a *rac*-**35g** alkohol és a *rac*-**9e** tiazol származékok esetében mértünk mindkét sejtvonalon. A *rac-transz*-**40a-g** és *rac-cisz*-**40a-**

e,g *N*-acetilezett rokon vegyületek sokkal gyengébb aktivitást mutattak, ami arra enged következtetni, hogy az *N*-klóracilezett származék alkilezőszerként viselkedik, és ez a csoport szükséges a sejtosztódásgátló hatáshoz. A *rac-transz*-**34a-g** *N*-klóracetil-3-aminoflavanon származékok szintén gyengébb aktivitást mutattak, mint a belőlük előállított flavan-4-ol származékok, ami bizonyítja, hogy a C-4 karbonil csoport redukciója fokozza a sejtosztódásgátló hatást.

Vegyület	Sejtvonal/IC ₅₀ (μM)		
	A2780	WM35	HaCaT
<i>rac</i> -(4aS*,5R*,10bR*)- 8b	10.40 ± 2.71	33.66 ± 4.42	17.13 ± 7.95
<i>rac</i> -(4aS*,5R*,10bS*)- 8d	30.51 ± 6.75	27.49 ± 4.70	30.38 ± 49.83
<i>rac</i> - 35g	0.15 ± 0.14	3.50 ± 1.94	6.06 ± 3.30
<i>rac</i> - 9e	2.72 ± 0.48	2.14 ± 1.85	6.23 ± 1.25
<i>rac</i> - 10b	4.84 ± 1.38	5.83 ± 1.78	9.57 ± 8.77
<i>rac</i> - 10c	5.34 ± 0.88	8.21 ± 4.38	1.97 ± 0.29
<i>rac</i> - 10g	2.95 ± 1.37	9.37 ± 3.82	11.52 ± 3.37
Doxorubicin ^a	0.07	0.14	0.03

^a Pozitív kontroll

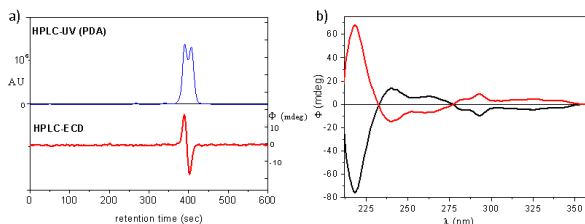
5. Táblázat Kondenzált *O,N*-heterociklusok és **35g** prekursor *in vitro* sejtosztódás gátló hatása A2780 és WM35 sejtvonalakon MTT-tesztel meghatározva.

A nem rákos HaCaT humán keratinocitákkal szemben 6,06 μM IC₅₀ értéket mértünk, ami figyelemre méltó, ötvenszeres szelektivitást jelent az A2780 sejtvonalra nézve a *rac*-**35g** alkohol esetében, míg a *rac*-**16e** tiazol estében ez csak kétszeres volt. Az összes *rac*-**10a-g** kondenzált pirrol származékunknál jó sejtosztódásgátló hatást észleltünk 50 μM-os koncentrációban, és az IC₅₀ értékek a **10b**, **10c** és **10g** vegyületek esetében a 2,95-9,37 μM-os tartományba estek.

3.9. Királis HPLC elválasztást dolgoztunk ki a racém, kondenzált morfolin, tiazol és pirrol származékok és prekursoraik enantiomereire, és az elválasztott enantiomerek abszolút konfigurációját királis HPLC-ECD mérések és TDDFT-ECD számítások segítségével határoztuk meg.

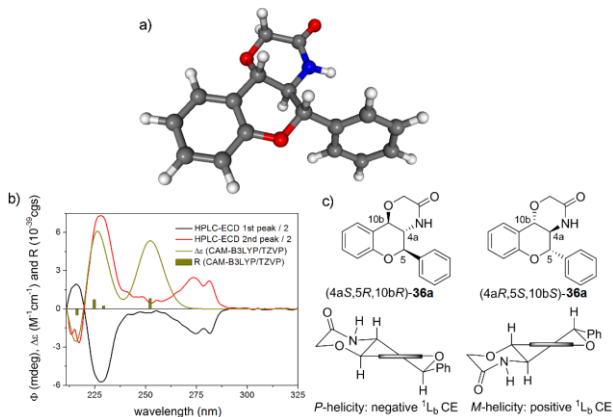
Az előállított királis, kondenzált *O,N*-heterociklusok sejtosztódásgátló hatása ismét arra ösztönzött minket, hogy elválasszuk a *rac*-**9a-g** tiazol, *rac*-**10a-g** pirrol, *rac*-**36a-g** és *rac*-**39a-e,g** laktám származékok enantiomereit királis állófázisú HPLC kolonnákon, majd lemérjük az online HPLC-ECD

spektrumaikat és TDDFT-ECD számítások alapján meghatározzuk az abszolút konfigurációjukat.



14. ábra A *rac*-**9e** (a) HPLC-UV (kék) és -ECD (piros) kromatogramjai Chiralpak IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluensben 240 nm hullámhosszon monitorozva. A **9e** (b) először [(4*R*), fekete] és másodjára eluálódó [(4*S*), piros] enantiomereinek HPLC-ECD spektrumaik.

A legtöbb esetben sikerült alapvonal elválasztást elérnünk, de ahol nem, ott az enantiomerek részleges szétválasztása is elegendőnek bizonyult a tükörképi online HPLC-ECD spektrumaik felvételére (14a és 14b. ábra).



15. ábra a) Az *M*-helicitású flavan kromofórt tartalmazó (4*aR*,5*S*,10*bS*)-**36a** egyetlen alacsony energiájú CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ konformének szerkezete. b) A **36a** először (fekete) és másodjára (piros) eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumaik a (4*aR*,5*S*,10*bS*)-**36a** enantiomer CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ // CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ számolt spektrumával (sötét sárga) összehasonlítva. Az oszlopok a legalacsonyabb energiájú oldat konformerek rotációs erősségének értékeit jelentik. c) A *rac*-**36a** elválasztott enantiomereinek helicitása és szerkezete. A vízszintes vastag vonal a kondenzált benzol gyűrű síkját ábrázolja.

Az elválasztott enantiomerek abszolút konfigurációjának hozzárendelése oldat TDDFT-ECD protokoll szerint történt, mely a vizsgált molekulák alacsony energiájú konformereit is felfedte. A konformerek számolt és mért ECD spektrumai minden esetben jó egyezést mutattak, és ezáltal az abszolút konfiguráció hozzárendelhetővé vált.

A *rac*-**36a-g** és *rac*-**39a-e,g** laktám származékok esetében megállapítottuk, hogy a konformációsan merev, három kiralitáscentrumot tartalmazó, kondenzált flaván molekuláinkon alkalmazható a flavánok szemiempirikus helicitási szabálya az enantiomerek abszolút konfigurációjának hozzárendelésére (15c. ábra). A flaván helicitási szabály értelmében az *M*-helicitású benzol-kondenzált heterogyűrű pozitív előjelű 1L_b sávot ad, míg a *P*-helicitású gyűrű negatív előjelűt.

4. Az eredmények alkalmazási lehetőségei

Kutatómunkám során szubsztituált pterokarpánok, valamint szubsztituált morfolin, tiazol és pirrol gyűrűvel kondenzált kromán és *2H*-kromén származékok szintézisére dolgoztam ki eljárást. Az előállított végtermékek és prekursoraik közül számos sejtosztódásgátló hatást mutatott alacsony μM -os IC_{50} értékekkel A2780 (méhnyakrák) és WM35 (bőrrák) humán rákos sejtvonalakon, ezen eredmények hasznosak lehetnek egy még aktívabb célmolekula megtalálásában a jövőben az említett sejtvonalakon, továbbá kutatásokat ösztönözhet molekuláink vagy azokhoz hasonló szerkezetű vegyületek tesztelésére más rákos sejtvonalakon. A *rac*-**35g** *N*-klóracetil csoportot tartalmazó flavanol származékunk sav-keramidáz gátló hatású, nyílt láncú vegyületekkel (SACLAC) mutat szerkezeti analógiát és valószínűleg alkilezőszerként fejt ki sejtosztódásgátló hatását. A mért jó aktivitása és sejtvonal szelektivitása a kutatócsoportban egy új témát indukált sav-keramidáz gátló analógok előállítására.

A királis racém célvegyületeink és intermediereik HPLC-ECD vizsgálatait során az enantiomerek elválasztása és konfigurációjuk hozzárendelése TDDFT-ECD számításokkal a vegyületeink enantioszelektív szintézisét és a sztereokémia-farmakológiai aktivitás vizsgálatokat támogathatja a jövőben.



Nyilvántartási szám: DEENK/480/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szappanos Ádám
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10038101

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

1. **Szappanos, Á.**, Mándi, A., Gulácsi, K., Lisztes, E., Tóth, I. B., Bíró, T., Antus, S., Kurtán, T.:
Synthesis and antiproliferative activity of 6-naphthylpterocarpanes.
Org. Biomol. Chem. 18 (11), 2148-2162, 2020. ISSN: 1477-0520.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D0OB00110D>
IF: 3.876
2. **Szappanos, Á.**, Mándi, A., Gulácsi, K., Lisztes, E., Tóth, I. B., Bíró, T., Ábrahám, A., Kiss-Szikszai, A., Bényei, A., Antus, S., Kurtán, T.: Synthesis and HPLC-ECD Study of Cytostatic Condensed O,N-Heterocycles Obtained from 3-Aminoflavanones.
Biomolecules. 10 (10), 1-43, 2020. EISSN: 2218-273X.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom10101462>
IF: 4.879

További közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (6)

3. Agócs, A., Murillo, E., Turcsi, E., Béni, S., Darcsi, A., **Szappanos, Á.**, Kurtán, T., Deli, J.: Isolation of allene carotenoids from mamey.
J. Food Compos. Anal. 65, 1-5, 2018. ISSN: 0889-1575.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfca.2017.04.004>
IF: 2.994
4. Tóth, B., Chang, F. R., Hwang, T. L., **Szappanos, Á.**, Mándi, A., Hunyadi, A., Kurtán, T., Jakab, G., Hohmann, J., Vasas, A.: Screening of *Luzula* species native to the Carpathian Basin for anti-inflammatory activity and bioactivity-guided isolation of compounds from *Luzula luzuloides* (Lam.) Dandy & Wilmott.
Fitoterapia. 116, 131-138, 2017. ISSN: 0367-326X.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2016.12.004>
IF: 2.642





5. Ilkei, V., Spaits, A., Prechl, A., Szigetvári, Á., Béni, Z., Dékány, M., Szántay, C., Müller, J., Kőnczöl, Á., **Szappanos, Á.**, Mándi, A., Antus, S., Martins, A., Hunyadi, A., Balogh, G. T., Kalas, G., Bölcskei, H., Hazai, L., Kurtán, T.: Biomimetic synthesis and HPLC-ECD analysis of the isomers of dracocephins A and B.
Beilstein J. Org. Chem. 12, 2523-2534, 2016. EISSN: 1860-5397.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3762/bjoc.12.247>
IF: 2.337
6. Tóth, B., Liktör-Busa, E., Kúsz, N., **Szappanos, Á.**, Mándi, A., Kurtán, T., Urbán, E., Hohmann, J., Chang, F. R., Vasas, A.: Phenanthrenes from *Juncus inflexus* with Antimicrobial Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*.
J. Nat. Prod. 79 (11), 2814-2823, 2016. ISSN: 0163-3864.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00581>
IF: 3.281
7. Turcsi, E., Murillo, E., Kurtán, T., **Szappanos, Á.**, Illyés, T. Z., Gulyás-Fekete, G., Agócs, A., Avar, P., Deli, J.: Isolation of β -Cryptoxanthin-epoxides, Precursors of Cryptocapsin and 3-Deoxycapsanthin, from Red Mamey (*Pouteria sapota*).
J. Agric. Food Chem. 63 (26), 6059-6065, 2015. ISSN: 0021-8561.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.5b01936>
IF: 2.857
8. Gulácsi, K., Németh, I., **Szappanos, Á.**, Csillag, K., Illyés, T. Z., Kurtán, T., Antus, S.: Heck-oxyarylation of 2-phenyl-2H-chromenes and 1,2-dihydronaphthalenes.
Croat. Chem. Acta. 86 (2), 137-141, 2013. ISSN: 0011-1643.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5562/cca2103>
IF: 0.556

A közlő folyóiratok összesített impact faktora: 23,422

A közlő folyóiratok összesített impact faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 8,755

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.10.27.



5. Publikációs jegyzék

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények/Publications in the subject of the thesis

1. Á. Szappanos, A. Mándi, K. Gulácsi, E. Lisztes, B-I. Tóth, T. Bíró, S. Antus, T. Kurtán: Synthesis and antiproliferative activity of 6-naphthylpterocarpanes, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2020**, *18*, 2148-2162. IF: 3,876.
2. Á. Szappanos, A. Mándi, K. Gulácsi, E. Lisztes, B-I. Tóth, T. Bíró, A. Kónya-Ábrahám, A. Kiss-Szikszai, A. Bényei, S. Antus, T. Kurtán: Synthesis and HPLC-ECD Study of Cytostatic Condensed O,N-Heterocycles Obtained from 3-Aminoflavanones, *Biomolecules*, **2020**, *10*, 1462. IF: 4,879.

Közlemények egyéb témakörben/Publications in other subjects

1. K. Gulácsi, I. Németh, Á. Szappanos, K. Csillag, T-Z. Illyés, T. Kurtán, S. Antus: Heck-oxyarylation of 2-phenyl-2H-chromenes and 1,2-dihydronaphthalenes, *Croat. Chem. Acta*, **2013**, *86*, 137-141. IF: 0,556.
2. E. Turcsi, E. Murillo, T. Kurtán, Á. Szappanos, T-Z. Illyés, G. Gulyás-Fekete, A. Agócs, P. Avar, J. Deli: Isolation of β -Cryptoxanthin-epoxides, Precursors of Cryptocapsin and 3'-Deoxycapsanthin, from Red Mamey (*Pouteria sapota*), *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 6059–6065. IF: 2,857.
3. V. Ilkei, A. Spaits, L. Hazai, H. Bölcskei, Gy. Kalas, Á. Szappanos, A. Mándi, S. Antus, T. Kurtán, Gy.-T. Balogh, A. Prechl, Á. Szigetvári, Z. Béni, M. Dékány, Cs. Szántay Jr., J. Müller, Á. Könczöl, A. Hunyadi, A. Martins: Biomimetic synthesis and HPLC-ECD analysis of the isomers of dracocephins A and B, *Belstein J. Org. Chem.*, **2016**, *12*, 2523-2534. IF: 2,337.
4. B. Tóth, E. Liktör-Busa, N. Kúsz, Á. Szappanos, A. Mándi, T. Kurtán, E. Urbán, J. Hohmann, F-R. Chang, A. Vasas: Phenanthrenes from *Juncus inflexus* with Antimicrobial Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, *J. Nat. Prod.*, **2016**, *79*, 2814-2823. IF: 3,281.
5. B. Tóth, F-R. Chang, T-L. Hwang, Á. Szappanos, A. Mándi, A. Hunyadi, T. Kurtán, G. Jakab, J. Hohmann, A. Vasas: Screening of *Luzula* species native to the Carpathian Basin for anti-inflammatory activity and

bioactivity-guided isolation of compounds from *Luzula luzuloides*, *Fitoterapia*, **2017**, *116*, 131-138. IF: 2,698.

6. A. Agócs, E. Murillo, E. Turcsi, Sz. Béni, A. Dercsi, Á. Szappanos, T. Kurtán, J. Deli: Isolation of Allene carotenoids from Mamey, *J. Food Compos. Anal.*, **2018**, *65*, 1-5 IF: 2,994.

Előadások a témában/Lectures in the subject

1. Gulácsi K., Szappanos Á., Kurtán T., Mándi A., Papp T., Tóth E.: Synthesis of 6-substituted pterocarpanes and their hplc-cd studies, *Temesvári Akadémiai napok*, Temesvár 2011 május 26-27

2. Szappanos Á., Gulácsi K., Kurtán T., Papp T., Antus S.: Szubsztituált 3-nitroflavanonok és 2H-kromének előállítása, *XXXIV Kémiai Előadói Napok*, Szeged 2011 november 2-4

3. Szappanos Á., Papp T., Mándi A., Kurtán T., Antus S., Gulácsi K.: 3-Nitroflavanonok és 2H-kromének előállítása, *MTA Alkaloid és Flavanoidkémiai Munkabizottsági Ülés*, Balatonalmádi 2012 május 14-15

4. Szappanos Á., Mándi A., Papp T., Kurtán T., Antus S., Gulácsi K.: 6-Naftil pterokarpánok és 3-nitroflavanonok előállítása, *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése*, Balatonszemes 2012 június 6-8

5. Szappanos Á., Mándi A., Gulácsi K., Antus S., Kurtán T.: Naftilpterokarpánok és nitroflavanonok előállítása, *MTA Alkaloid és Flavanoidkémiai Munkabizottsági Ülés*, Balatonalmádi 2013 május 13-14

6. Szappanos Á., Mándi A., Gulácsi K., Kurtán T., Antus S.: Aminoflavanonok és 2H-kromének reakciói, *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése*, Balatonszemes 2013 június 5-7

7. Szappanos Á., Gulácsi K., Kurtán T., Mándi A., Antus S.: Aminoflavanonok és 2H-kromének reakciói, *XXXVI Kémiai Előadói Napok*, Szeged 2013 október 28-30

8. Szappanos Á., Mándi A., Czenke Z., Antus S., Kurtán T.: 2-Aril és 2-heteroaryl krománok és kromonok szintézise és további átalakításaik, *MTA Alkaloidkémiai és Flavanoidkémiai Munkabizottsági Ülés*, Balatonalmádi 2014 május 12-13

9. Szappanos Á., Mándi A., Czenke Z., Antus S., Kurtán T.: 2-Aril és 2-heteroaril krománok és kromonok szintézise és további átalakításaik, *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés*, Balatonszemes 2014 május 21-23
10. Szappanos Á., Gulácsi K., Antus S., Kurtán T.: 3-Aminokromán-4-on származékok előállítása Neber-reakcióval és alakítási lehetőségeik, *MTA Alkaloidkémiai és Flavanoidkémiai Munkabizottsági Ülés*, Balatonalmádi 2015 május 18-19
11. Szappanos Á., Gulácsi K., Antus S., Kurtán T.: 3-Aminokromán-4-on származékok előállítása Neber-reakcióval és alakítási lehetőségeik, *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés*, Balatonszemes 2015 május 27-29
12. Szappanos Á., Balla V., Auksz F., Gulácsi K., Antus S., Kurtán T.: 3-Aminokromán-4-on származékok átalakítási lehetőségei, *MTA Alkaloidkémiai és Flavanoidkémiai Munkabizottsági Ülés*, Mátrafüred 2016 április 14-15
13. Szappanos Á., Balla V., Auksz F., Gulácsi K., Antus S., Kurtán T.: 3-Aminokromán-4-on származékok átalakítási lehetőségei, *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés*, Balatonszemes 2016 május 18-20

Poszterek a témában/Posters in the subject

1. Gulácsi K., Szappanos Á., Antus S.: Szubsztituált 2H-kromének előállítása, *MKE I. Nemzeti Konferencia*, Sopron 2011 május 22-25
2. T. Kurtán, Á. Szappanos, T. Papp, K. Gulácsi, I. Szepesi, N. Rashid, S. Antus: Catalysis in Organic Synthesis, *ICCOs*, Moszkva 2012 szeptember 15-20
3. Á. Szappanos, A. Mándi, Z. Czenke, Zs. Fogarasi, H. Y. Zhang, S. Antus, T. Kurtán: Optically active flavanone and isochroman derivatives, *Chirality*, Prága 2014 július 27-30