



# **PTEROKARPÁNOK ENANTIOSZELEKTÍV SZINTÉZISE**

**Doktori (Ph.D.) értekezés**

**Kiss Loránd**

**Szerves Kémiai Tanszék, Debreceni Egyetem  
Debrecen, 2002**

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi Kar, Kémia Doktori Iskola, "Természetes eredetű heterociklusok" nevű K/6-os programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem TTK doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2002. 08. 30.

Kiss Loránd  
jelölt

Tanúsítom, hogy Kiss Loránd doktorjelölt 1997-2002 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, 2002. 08. 30.

Dr. Antus Sándor  
tszv. egyetemi tanár  
témavezető

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek *Dr. Antus Sándor* tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy munkámat irányította és értékes útmutatásaival segítette. Megköszönöm továbbá, hogy a dolgozatom összeállításában és megírásában is segítségemre volt, valamint azt, hogy a három ösztöndíjas év után további kutatási lehetőséget biztosított számomra.

Köszönetet mondok *Dr. Szilágyi László* egyetemi tanárnak és munkatársainak az NMR vizsgálatokhoz nyújtott segítségükért, míg az analitikai mérésekért *Dr. Dinya Zoltán* egyetemi docens és *Tréfas Györgynét* illeti köszönet.

Köszönettel tartozom *Dr. Kurtán Tibornak* a CD, valamint *Kiss Attilának* a HPLC-s mérésekért.

Ezúton szeretnék köszönetet mondani kutatócsoportunkban jelenleg dolgozó és volt munkatársaimnak, *Dr. Juhász Lászlónak*, *Kónya Krisztinának*, *Gulácsi Katalinnak*, *Magyar Lászlónénak*, *Dr. Csorvási Andreának* és *Dr. Czompa Andreának* a szakmai és mindennapi baráti segítségükért.

Köszönettel tartozom a *Szerves Kémiai Tanszék* és az *MTA Antibiotikum Kémiai Kutatócsoport* minden munkatársának, akik szakmai és baráti segítségükkel közvetve vagy közvetlenül segítették munkámat.

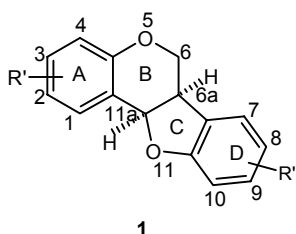
Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családom minden egyes tagjának a sok türelmet és biztató szavakat, amelyek az elmúlt évek során nagy segítségemre voltak.

## Tartalomjegyzék

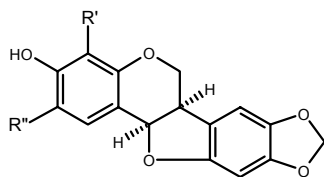
|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Bevezetés.....                                                                                          | 1  |
| 2. Kísérleti munkám irodalmi előzményei.....                                                               | 4  |
| 3. Kísérleti munkám.....                                                                                   | 19 |
| 3.1. Pterokarpánok előállítása <i>orto</i> -halogénfenolból Heck-féle oxiarilezési reakcióval.....         | 19 |
| 3.2. Pterokarpánok szintézise Heck-féle oxiarilezési reakcióval ionos folyadékokban.....                   | 24 |
| 3.3. Kísérletek pterokarpánok enantioszelektív szintézisére Heck-féle oxiarilezési reakcióval.....         | 28 |
| 3.4. Pterokarpánok szintézise 2'-benziloxiflavanon gyűrűszűküléses reakciójával.....                       | 33 |
| 3.5. Pterokarpánok enantioszelektív szintézise optikailag aktív flavanon gyűrűszűküléses reakciójával..... | 37 |
| 3.6. Pterokarpánok kiroptikai vizsgálata.....                                                              | 41 |
| 4. Kísérleti rész.....                                                                                     | 51 |
| 5. Összefoglalás.....                                                                                      | 61 |
| 6. Summary.....                                                                                            | 64 |
| 7. Irodalom.....                                                                                           | 68 |
| 8. Publikációs jegyzék.....                                                                                | 73 |

## 1. Bevezetés

A természetben előforduló oxigén tartalmú heterociklusos vegyületek egyik értékes csoportját a pterokarpánok **(1)** képezik. Ezek a 6a,11a-dihidro-6*H*-benzofuro[3,2-*c*][1]benzopirán vázas vegyületek a természetes izoflavonoidok családjába sorolhatók, azok második legnagyobb csoportját alkotják<sup>1</sup> és számos képviselőjének figyelemre méltó fungicid<sup>2</sup>, antibakteriális<sup>3</sup>, tumorelles<sup>4</sup> hatása van.



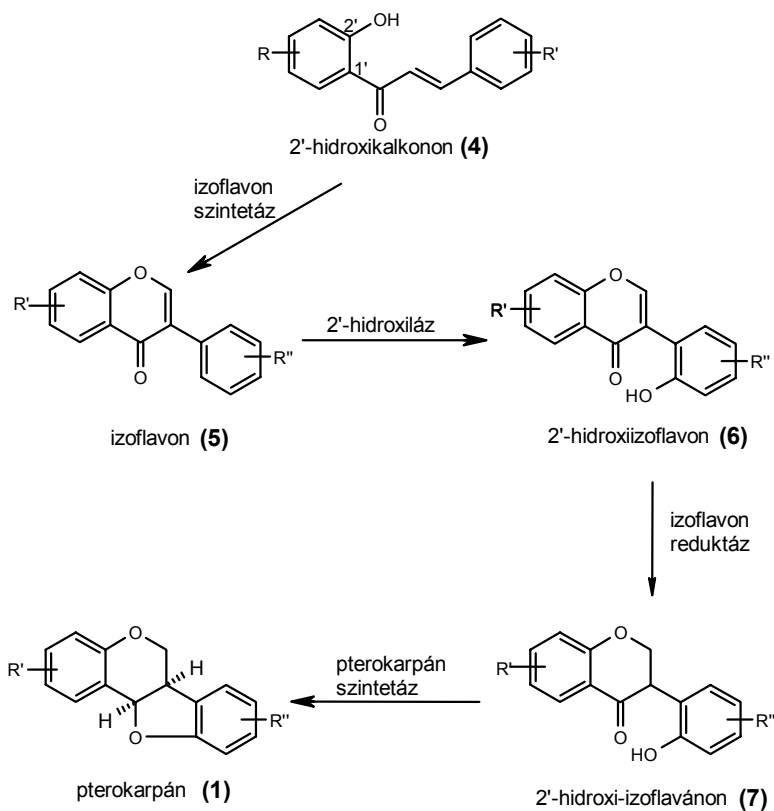
Megfigyelték továbbá, hogy különféle növényekben gombafertőzés hatására fokozódik e vegyületek bioszintézise, azaz a növény fungicid hatású pterokarpánokkal védekezik a fertőzésekkel szemben, és a szintetikus pterokarpánok ezért potenciális környezetbarát fungicideknek is tekinthetők. A közelmúltban Nakanishi és munkatársai<sup>5</sup> e vegyület család két képviselőjének a cabenegrin A-I-nek **(2)** és cabenegrin A-II-nek **(3)** *in vivo* kígyóméreg elleni hatását írták le.



|          | R' | R'' |
|----------|----|-----|
| <b>2</b> |    | H   |
| <b>3</b> | H  |     |

1993-ban Engler és munkatársai<sup>6,7</sup> néhány szintetikus pterokarpán *in vitro* HIV ellenes hatásáról számoltak be. A világon egyre elterjedő fertőző AIDS betegség megelőzése és kezelése érdekében folytatott kutatások számottevően fokozták e vegyület család felé irányuló figyelmet.

Bioszintézisüket tekintve a pterokarpánok (1) a megfelelő szubsztitúciójú izoflavonoidokon (5-7) keresztül a 2'-hidroxikalkonból (4) 1,2-aril vándorlással keletkeznek<sup>1</sup>. Az izoflavonoid váz kialakulása után a megfelelő pterokarpán bioszintézise több enzim, az izoflavon-2'-hidroxiláz, az izoflavon-reduktáz, és a pterokarpán-szintetáz részvételével valósul meg.



**1. ábra:** Pterokarpánok bioszintézise

Ezt másodlagos bioszintetikus reakciók (hidroxilezés, metilezés, prenilézés) követik melyeknek különböző enzimek mint a pterokarpán-6a-hidroxiláz, a pterokarpán-O-metiltranszferáz, a pterokarpán-preniltranszferáz stb. hatására természetes eredetű pterokarpánok (1) keletkeznek (1. ábra).

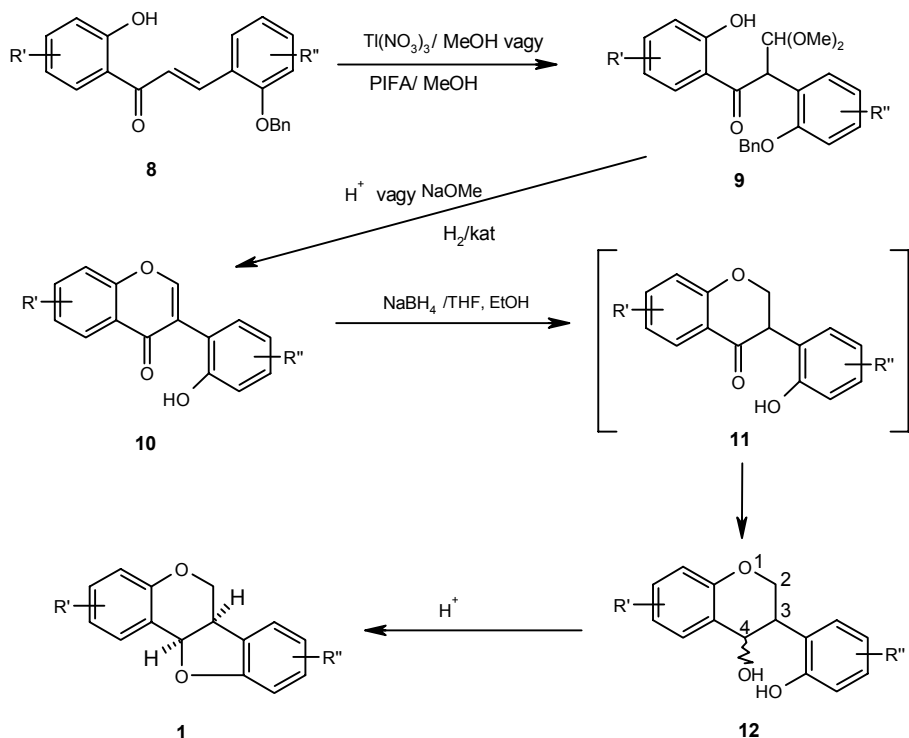
A pterokarpánok optikailag aktív és racém formában egyaránt előfordulnak a természetben, azonban nem érdektelen megjegyezni túlnyomó többségben a növények a 6a*R*,11a*R* abszolút konfigurációjú enantiomert szintetizálják.<sup>8</sup> Jóllehet a pterokarpánok két kiralitáscentrumot tartalmaznak sztereokémiai szempontból a *B* és *C* gyűrűk *cisz* anellációja miatt csak a 6a*R*,11a*R* és a 6a*S*,11a*S* konfigurációjú származékaik ismertek<sup>9</sup>. Schöning és munkatársai<sup>10</sup> kvantumkémiai számításai szerint a *transz* gyűrűanelláció (6a*R*,11a*S*; 6a*S*, 11a*R*) termodinamikailag kevésbé stabil és ezért a pterokarpán cikláz enzim hatására a növényekben kizárólag a *cisz* gyűrűanellált származékok keletkeznek. A *cisz* gyűrűanellált pterokarpán váz termodinamikai stabilitása – mint ezt az <sup>1</sup>H-NMR vizsgálatok is mutatták – a *B* gyűrű félszék, és a *C* gyűrű boríték konformációjával magyarázható.

A Contergan enantiomerjeinek eltérő farmakológiai viselkedésének felismerése óta a kutatók egyre nagyobb figyelmet szentelnek az enantioszelektív szintéziseknek és az ilyen szintetikus stratégiákon alapuló megoldásoknak. Pterokarpánok esetében az optikai antipódok rezolválással történő előállítására már néhány sikeres próbálkozást közölt az irodalom,<sup>11-12</sup> valamint enantioszelektív szintézisutak is ismertek,<sup>13-17</sup> de még mindig nincs egy olyan általánosan alkalmazható szintézis módszer, amellyel pterokarpánok enantioszelektív szintézise gazdaságosan megvalósítható lenne. Doktori munkám során ezért olyan szintézis módszereket próbáltam keresni, melyek segítségével e vegyületek enantioszelektív előállítása is megvalósítható.

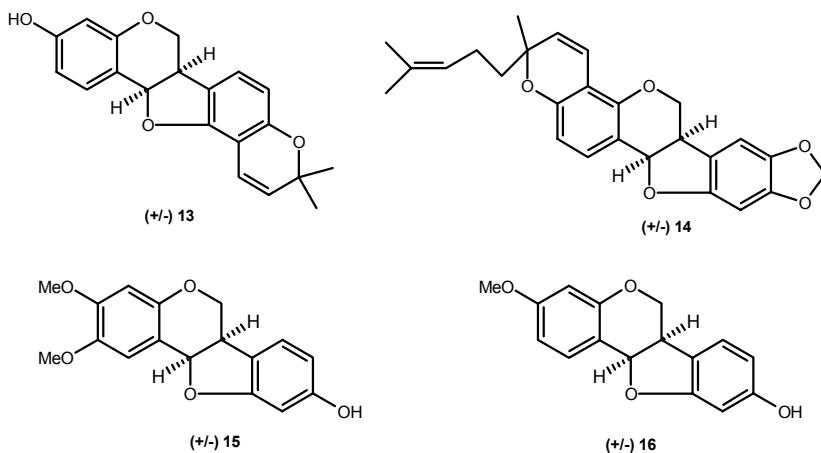
## 2. A kísérleti munkám irodalmi előzményei

A pterokarpánok előállítására az irodalomban alapvetően két szintézis módszert találunk. Az egyik és a legszélesebb körben alkalmazott megközelítés szerint a pterokarpán C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> egységekből álló vázát a megfelelő 2'-hidroxi-izoflavon (**10**) prekursorból a bioszintetikus úttal megegyező módon három lépésben (**10**→**11**→**12**→**1**) építhetjük ki.

A 2'-hidroxiizoflavonok (**10**) nátrium tetrahydroborátos redukciójakor a megfelelő 2'-hidroxiizoflavanononokon (**11**) keresztül a *cis/transz* 2',4-dihidroxi-izoflavánok (**12**) keveréket kapjuk meg, amelyek savas gyűrűzárással a kívánt pterokarpán származékokká alakíthatók.



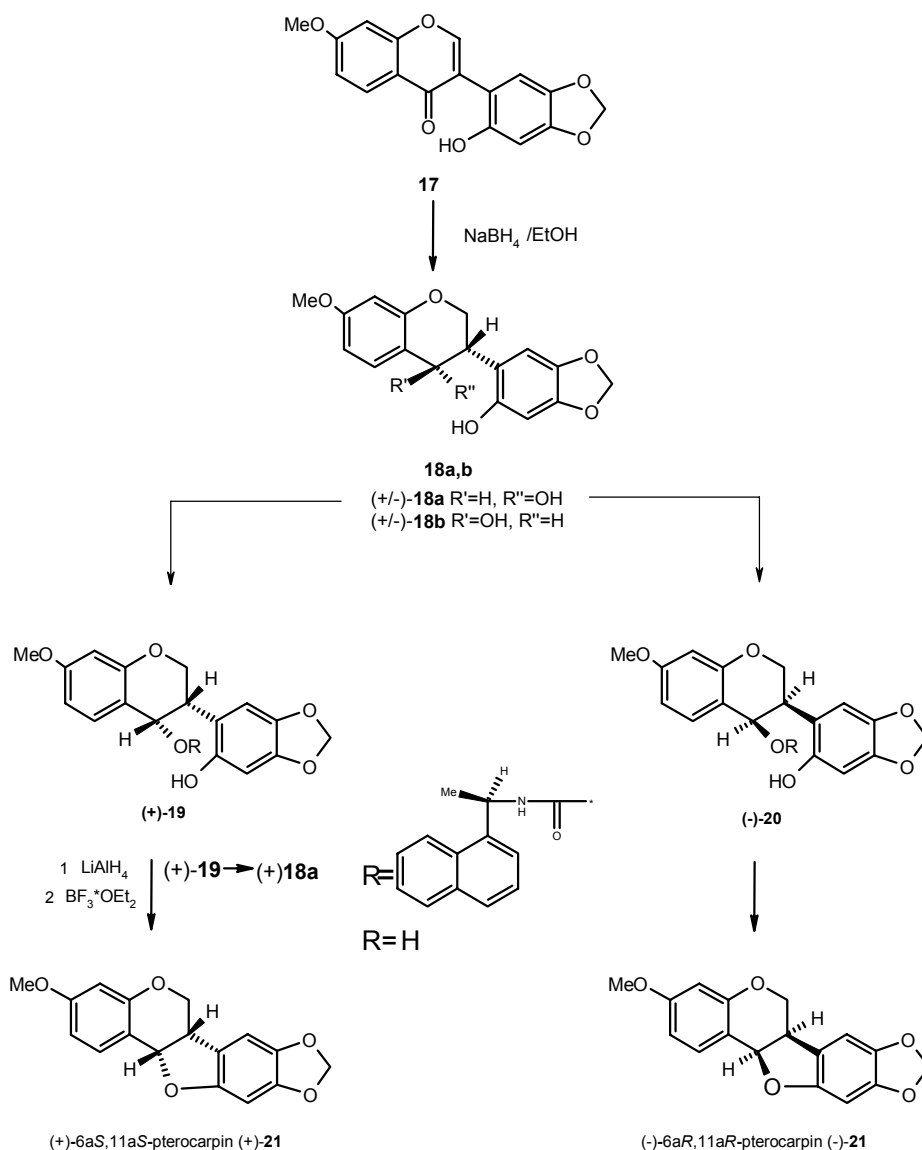
A szintézis utolsó lépésében sav hatására ugyanis a **12** diol C-4 hidroxil csoportjának protonálódását követően a megfelelő szubsztitúciójú termodinamikailag stabil benzil kation keletkezik, amely kizárólag a *cisz* gyűrűanellált pterokarpánná alakul tovább. Az izoflavonokat a megfelelő módon szubsztituált kalkonok tallium(III)-nitrát<sup>18</sup> vagy fenil-jódozónium(III)-bisz(trifluoracetát)<sup>19</sup>-os oxidatív átrendeződését követő gyűrűzárással állíthatjuk elő. Ezzel a módszerrel számos természetes eredetű pterokarpán származékot, mint például a phaseollint (*rac*-**13**)<sup>20</sup>, nitiducarpint (*rac*-**14**)<sup>21</sup>, spartocarpint (*rac*-**15**)<sup>22</sup> vagy az izomedicarpint (*rac*-**16**)<sup>23</sup> állították elő racém formában.



Ez a szintézis módszer lehetőséget adott optikailag aktív pterokarpánok előállítására is.

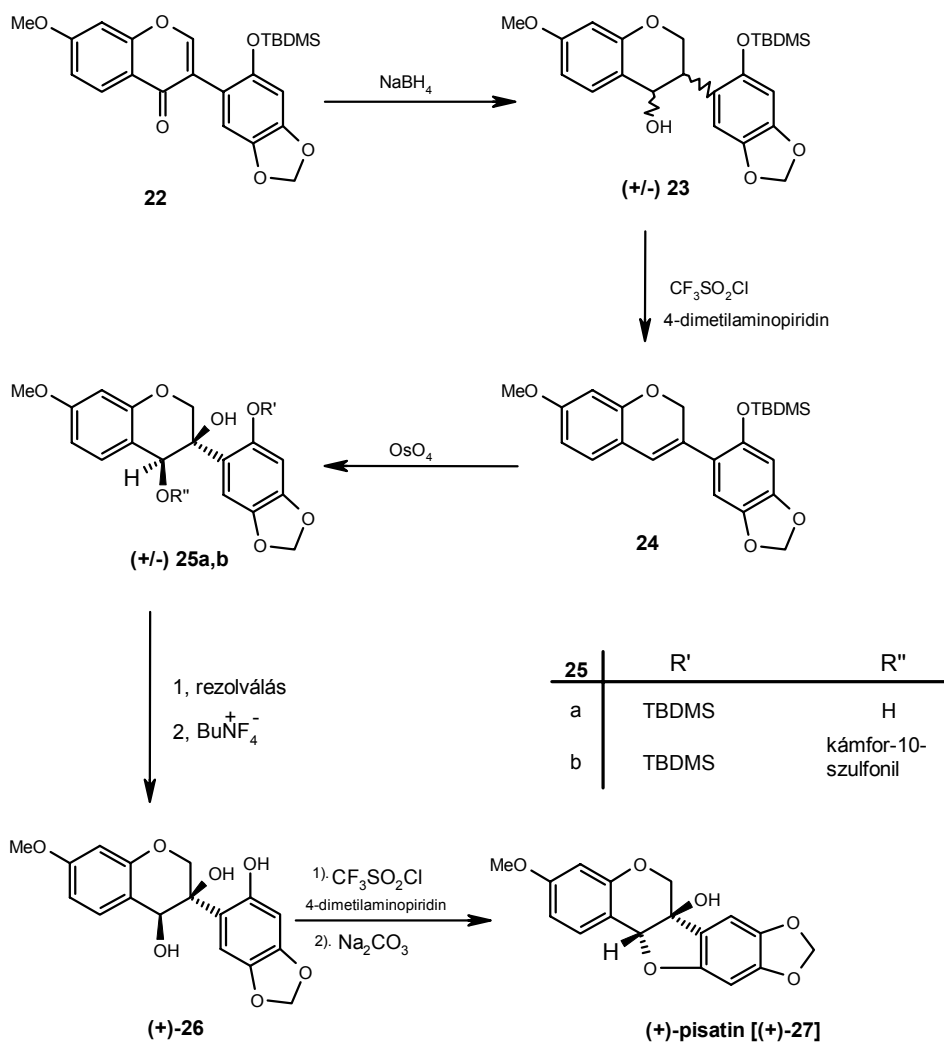
1988-ban Mori és Kisida<sup>13</sup> ezen az úton valósította meg a pterocarpin [(+)-**21**/(-)-**21**] enantiomerjeinek a teljes szintézisét. A 2'-hidroxi-7-metoxi-4',5'-metiléndioxizoflavon (**17**) NaBH<sub>4</sub>-es redukcióját követően a racém *cisz* és *transz* izoflavan-4-ol (**18a,b**) keverékből a *cisz* izomért (**18a**) kromatográfiásan izolálták majd az optikailag aktív (-)-(*R*)-1-naftiletilizocianáttal a megfelelő amiddá alakították át [*rac*-**18a**→(+)-**19**+(-)-**20**]. Az így nyert diasztereomerek elválasztása, valamint a királis segédvegyület LiAlH<sub>4</sub>-es redukcióval történő eltávolítása után izoflavanol 3*R*,4*S* és 3*S*,4*R* konfigurációjú optikailag tiszta enantiomerjeikből [(+)-**18a**/(-)-**18a**] BF<sub>3</sub>-os

gyűrűzárással kapták meg a pterokarpin jobbra **[(+)-6a*S*,11a*S*-21]**, és balra forgató **[(-)-6a*R*,11a*R*-21]** enantiomerjeit.



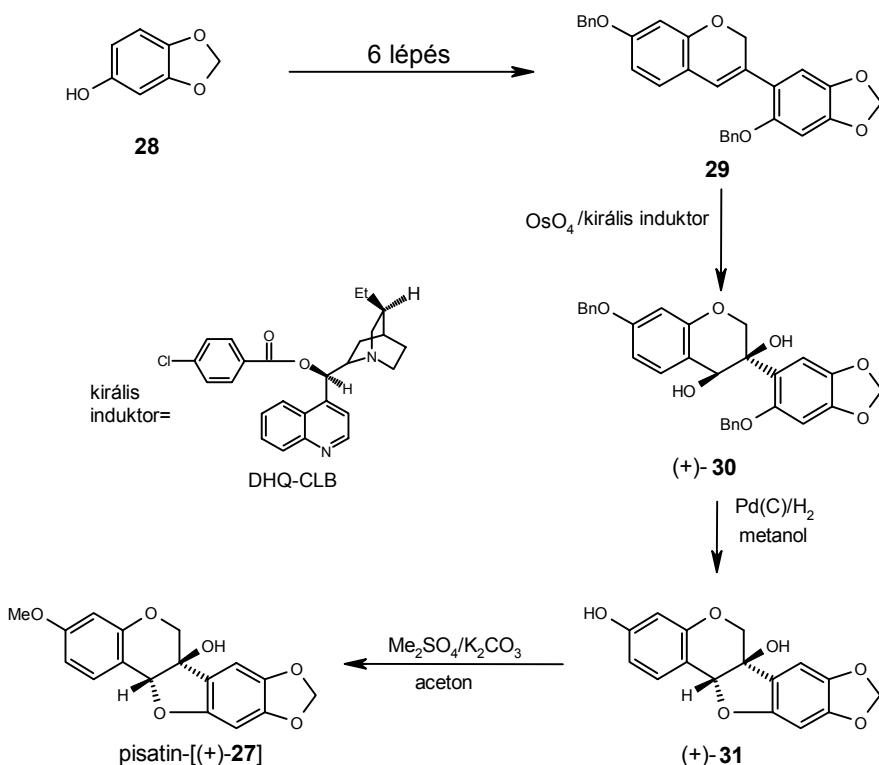
Egy évvel később hasonló szintézis stratégiát alkalmazva közzétették<sup>14</sup> a pisatin enantiomerjeinek **[(-)27, (+)27]** a szintézisét is. A 2'-hidroxi-7-metoxi-4',5'-

metiléndioxiziflavin *t*-butil-dimetilszilil (TBDMS) éterének (**22**) nátrium borohidrides redukciójával a racém *cisz* és a *transz*-izoflavan-4-ol (**23**) keverékét állították elő, melynek trifluorometilszulfonil-kloriddal végzett dehidratációja során dimetilaminopiridin jelenlétében az instabil **24** izoflaven származék keletkezett.



E vegyületből ozmium-tetroxiddal végzett hidroxilálással a racém *cisz*-diolt (*rac*-**25a**) állították elő, melyből (+)-kámfor-10-szulfonil-kloriddal nyert **25b** észtert kristályosítással rezolválták. A védőcsoport és a királis segédanyag eltávolítása után a jobbraforgató 3,4-dihidroxiizoflavánszármazékot [(+)-**26**] kapták meg, melynek gyűrűzárásával jutottak az optikailag tiszta pisatinhoz [(+)-**27**].

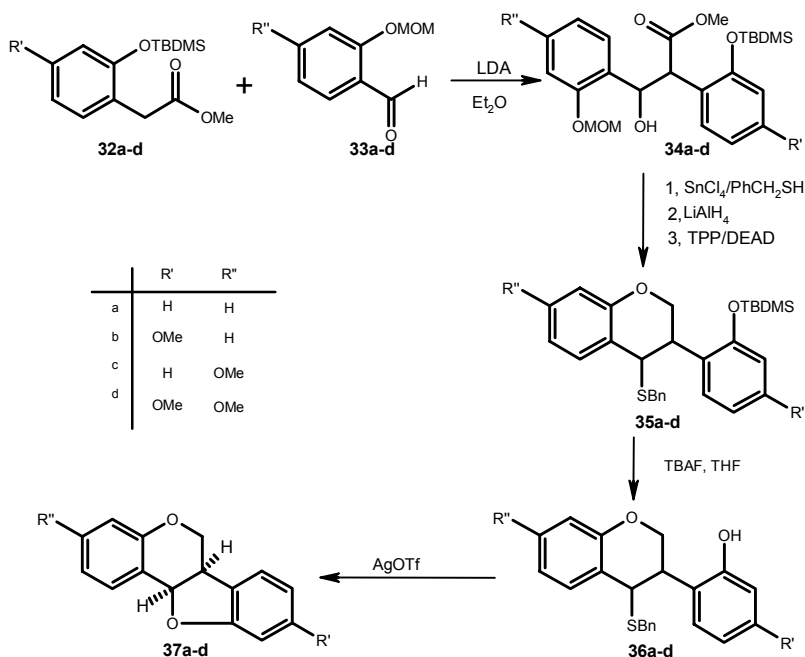
E vegyület szintézisét Pinard és munkatársai<sup>17</sup> is közzétették. A szintézisük kulcsvegyülete a **29** izoflavénszármazék volt, melyet a kereskedelembe könnyen hozzáférhető szezámolból (**28**) kiindulva hat lépésben állítottak elő.



Ennek dihidrokinin p-klorobenzoát (DHQ-CLB) jelenlétében  $\text{OsO}_4$ -al végzett Sharpless-féle hidroxilálásával jutottak az optikailag tiszta diolhoz [(+)-**30**], melynek metanolban végzett katalitikus debenzilezésekor a 6a-hidroximaackiain keletkezett

[(+)-**31**]. Végül dimetilszulfáttal metilezve a természetes eredetű pisatint [(+)-**27**] kapták meg.

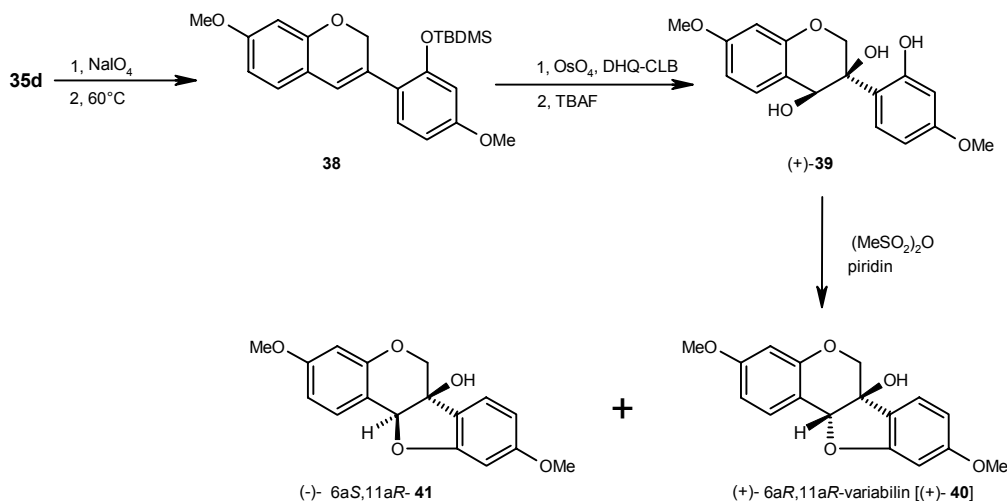
1999-ben Ferreira és munkatársai<sup>24</sup> pterokarpán származékok [**37a-d**] szintézisét a megfelelő **35** benzil-merkaptóizoflavánszármazék gyűrűzárásával oldották meg, melyet a *t*-butildimetilszilil-éterrel védett fenilacetát származékokból (**32a-d**) négy lépéses szintézissel állítottak elő. E vegyületekből ugyanis lítium diizopropilamiddal (LDA) karbanionokat nyertek, melyek benzaldehidekkel történő reakciója a **34a-d** intermediereket szolgáltatta.



A metoximetil védőcsoportot ón-tetrakloriddal távolították el benzilmerkaptán nukleofil jelenlétében és az így keletkező észter LiAlH<sub>4</sub>-es redukciója, majd azt követő Mitsunobu-féle gyűrűzárása vezetett a **35a-d** izoflavánszármazékokhoz. E vegyületek szilil védőcsoportját tetrabutilammónium fluoriddal hasították majd az így nyert

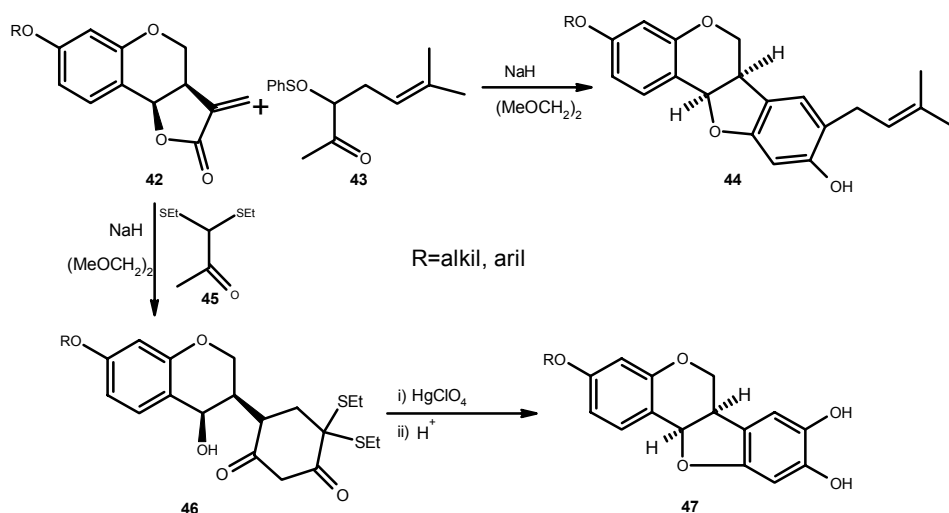
vegyületből ezüst-trifluorometánszulfonát jelenlétében végzett gyűrűzárással jutottak a megfelelő szubsztitúciójú pterokarpán vázas vegyületekhez (**37a-d**).

Ferreira és munkatársai<sup>25</sup> e szintézis stratégiát használták a *cisz* és *transz* 6a-hidroxipterokarpánok enantioszelektív előállítására is. A **35d** benzilszulfonilizoflavánból ugyanis nátrium perjodátos oxidációt követő termikus kezeléssel a **38** izoflavént nyerték melynek dihidrokinin-p-klórbenzoát (DHQ-CLB) jelenlétében végzett OsO<sub>4</sub>-os oxidációja, majd a szilil védőcsoport eltávolítása nagy enantioszelektivitással (ee>99%) a (+)-(3*R*,4*S*)-**39** diolt szolgáltatta. E vegyületből metánszulfonsavanhidriddel piridinben végzett gyűrűzárással jutottak a variabilin [(+)-**40**] jobbra forgató enantiomerjéhez.



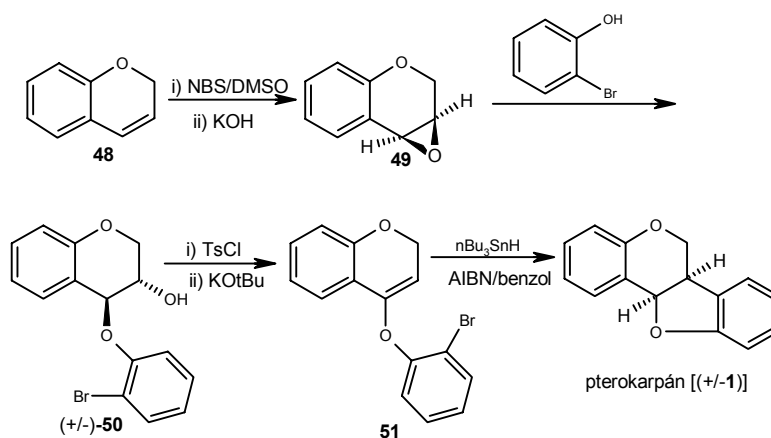
Említésre érdemes, hogy a gyűrűzárás során csekély hozammal (10%) a jobbra forgató variabilinnak [(+)-**40**] a természetben nem előforduló *transz* gyűrűanellált diasztereomerje [(-)-**41**] is keletkezett.

A másik megközelítés szerint a pterokarpán váz *C* és *D* gyűrűjét a C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> egységen alakítjuk ki. Ozaki és munkatársai<sup>26-28</sup> ezt úgy oldották meg, hogy megfelelően szubsztituált metilén-laktonnal kondenzált krománszármazékot (**42**) Michael-Claisen reakcióban a **43** ketonnal kondenzáltak és egy lépésben jutottak a **44** prenilezett pterokarpán származékhoz.

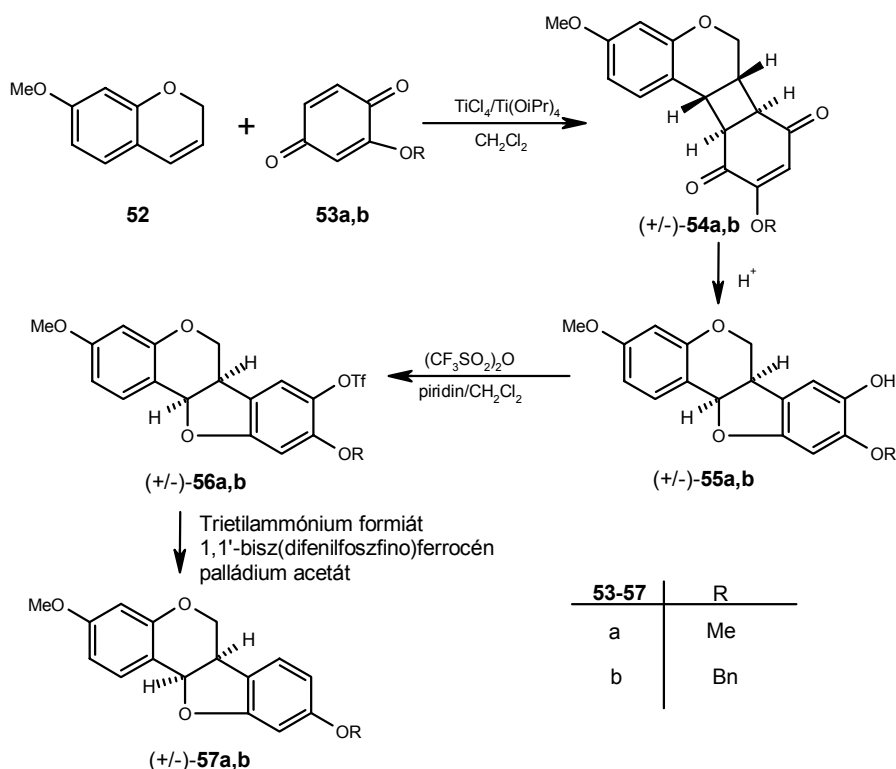


A **42** laktonból kiindulva bisz(etiltio)ketonnal (**45**) végzett kondenzációt követő higany perklorátos kezelés majd savas gyűrűzárás után a 8,9-dihidroipterokarpánt kapták meg (**46**→**47**).

A 3-kroménből (**48**) két lépésben könnyen nyerhető epoxid [(±)-**49**] is alkalmas kiindulási anyagnak bizonyult a pterokarpán váz kiépítésére. Gopalsamy és Balasubramanian<sup>29</sup> e vegyületet a **48**→(±)-**49**→(±)-**50**→**51** szekvencia szerint ugyanis az **51** enol-éterré alakították, melynek tributil-ónhidrid jelenlétében<sup>29</sup> végzett gyökös ciklizációja a racém pterokarpánt [(±)-**1**] szolgáltatta.

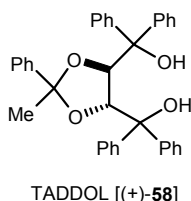
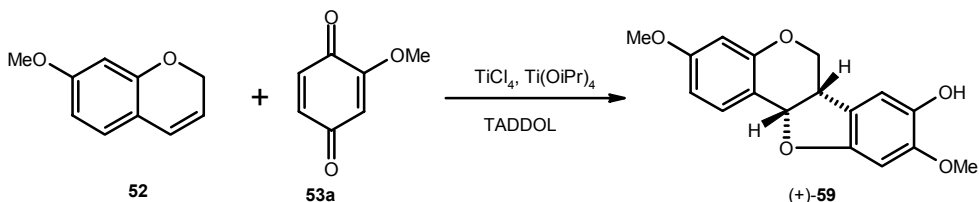


Engler és munkatársai<sup>30-32</sup> az **52** kroménszármazékot használták kiindulási anyagul az **57a,b** pterokarpánok szintéziséhez. Megfigyelték ugyanis, hogy e vegyület titán-tetraklorid és titán-izopropilát jelenlétében **53a,b** benzokinonokkal [2+2]-es cikloaddícióba vihető és az így keletkező **54a,b** adduktum a megfelelő racém pterokarpánná [(±)-**55**] rendeződik át.

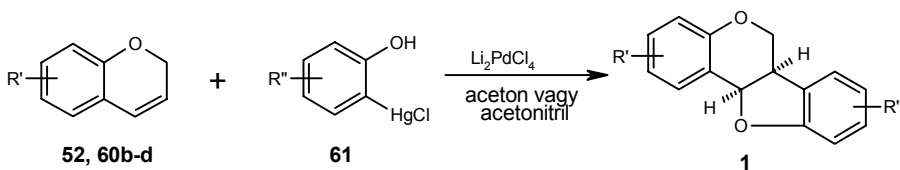


Mínt hogy a C-8 hidroxilcsoport a triflát észteren [(±)-**56a,b**] keresztül palládium katalizált trietilammónium formiátos redukcióval eltávolítható, így e módszer 3,9-diszubsztituált pterokarpán származékok [(±)-**57a,b**] előállítására is alkalmas. A szintézis első lépéséről a cikloaddíciós átalakulásról Muruges h és munkatársai<sup>33,34</sup> kimutatták, hogy Lewis savként  $\text{ZnCl}_2$  is alkalmazható. A titán vegyületek által katalizált változat esetében Engler és munkatársai<sup>16</sup> kísérleteket tettek pterokarpánok enantioszelektív előállítására is. Királis induktorként TADDOL-t [(+)-**58**] alkalmazva

az **52** és **53a** kapcsolásával a (+)-6a*S*,11a*S*-8-hidroxicarpint (**59**) jó hozammal és 75%-os enantiomer felesleggel kapták meg.

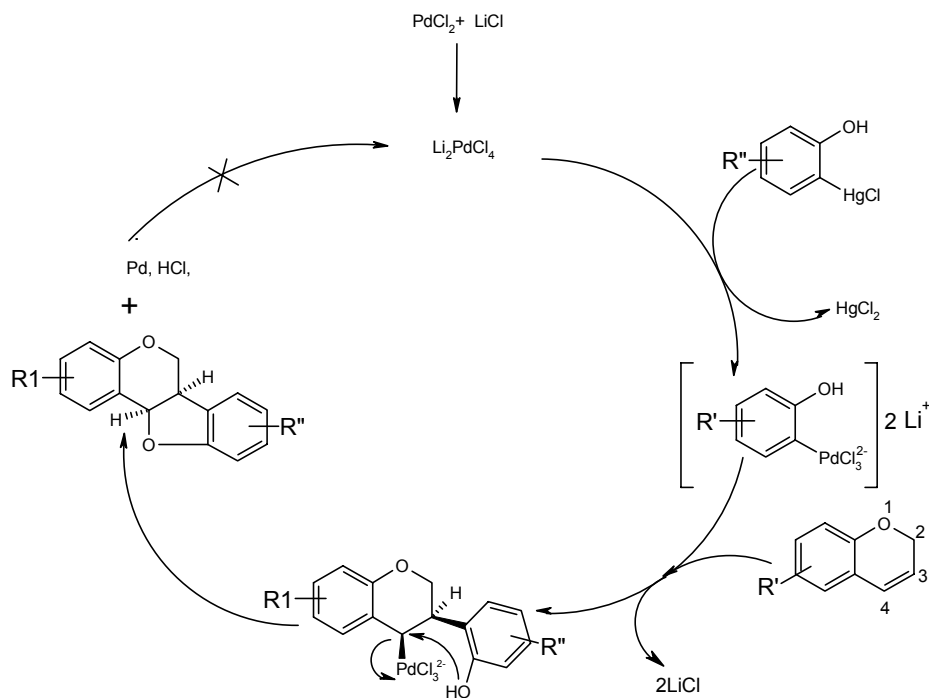


1976-ban Horino és Inoue<sup>35</sup> által kidolgozott pterokarpán szintézis szintén a megfelelő szubsztitúciójú kroménszármazékból (**60**) indul ki. E vegyületet *orto*-merkurifenolszármazékkal (**61**) lítium-tetrakloropalladát jelenlétében kapcsolva az úgynevezett Heck-féle oxiarilezési reakcióval egy lépésben a megfelelő racém pterokarpánná [(±)-**1**] meglehetősen magas nyeredékkel alakították (85%) át.

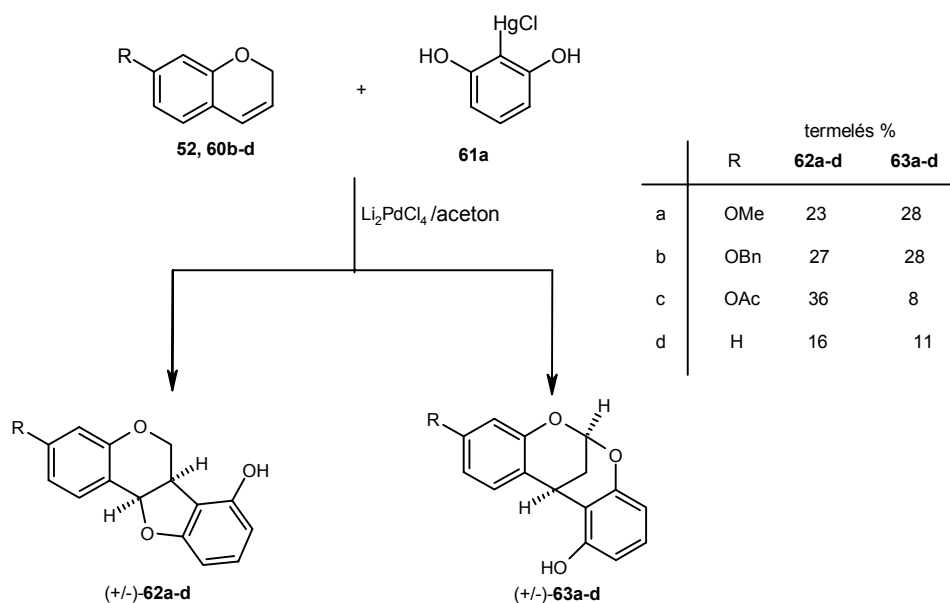


Jóllehet e módszert széles körben alkalmazták különböző természetes eredetű pterokarpánszármazékok szintézisére, a reakció mechanizmusáról az irodalomban azonban közlés nem található, ugyanakkor feltételezhető, hogy a Heck-reakció mechanizmusa<sup>36</sup> ez esetben is helytálló. Feltételezhető, hogy a lítium-kloridból és palládium-kloridból keletkező lítium-tetrakloropalladát az első lépésben az *o*-merkurifenollal reagál és a palládium a higanyt helyettesítve a szénatomhoz kapcsolódik. Az így keletkező intermedier a kroménszármazék kettős kötésének C-3 szénatomjához *szin* addícióval kapcsolódik. Minthogy ez esetben, eltérően a klasszikus

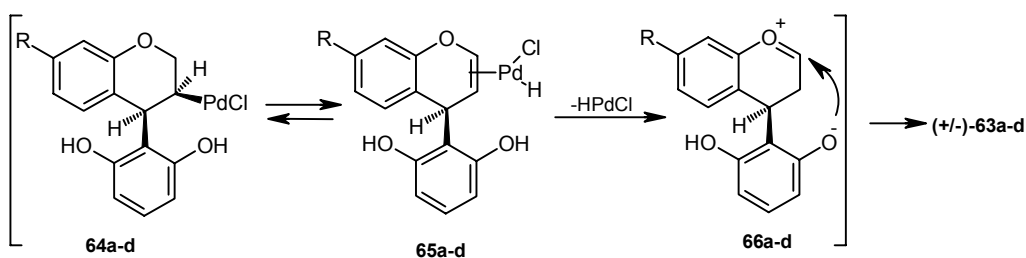
Heck-féle reakciótól nincs lehetőség a  $\beta$  szin eliminációra, ezért a gyűrűzáródás játszódik le és a megfelelő szubsztitúciójú pterokarpán, valamint a fém palládium keletkezik. Mivel a palládium kiválik az oldatból a körfolyamat megvalósulására nincs lehetőség.



A reakció *szin* addíciós lépését illetően Roux és munkatársai<sup>37</sup> megfigyelték, hogy a reakció regioszelektivitását, mind az *o*-merkurifenolszármazék nukleofilítása, mind pedig a kroménszármazék  $\Delta^3$ -helyzetű kettős kötésének polaritásviszonyai befolyásolják. A fokozottan nukleofil **61a** merkuri-vegyület esetében ugyanis azt tapasztalták, hogy a **52**, **60b-d** kroménszármazékokra történő *szin* addíció már nem regioszelektív és a pterokarpánszármazékok (**62a-d**) mellett a **63a-d** metanodibenzo[1,3]dioxacin származékok is keletkeznek. Ez utóbbi átalakulás szignifikánsan visszaszorult, ha a kroménszármazék C-3 szénatomjának pozitív polározottságát elektronszívó szubsztituens bevitelével fokozták (**60c**+**61a**→**62c**>>**63c**).



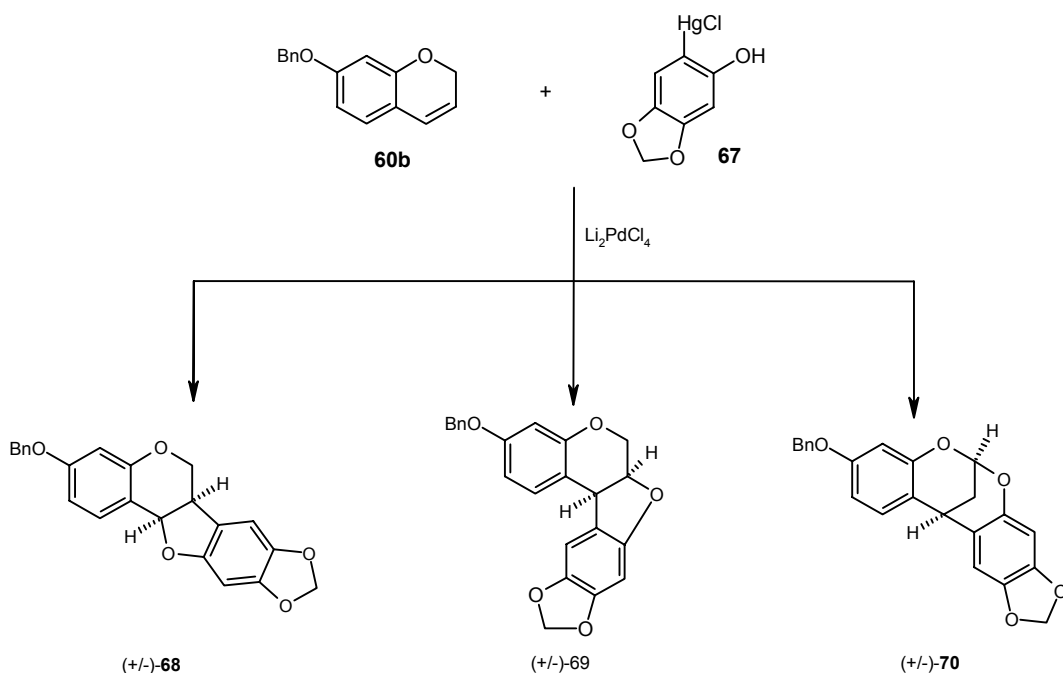
A **60a-d** → **(±)-63a-d** átalakulás mechanizmusát az alábbi módon képzelték el:



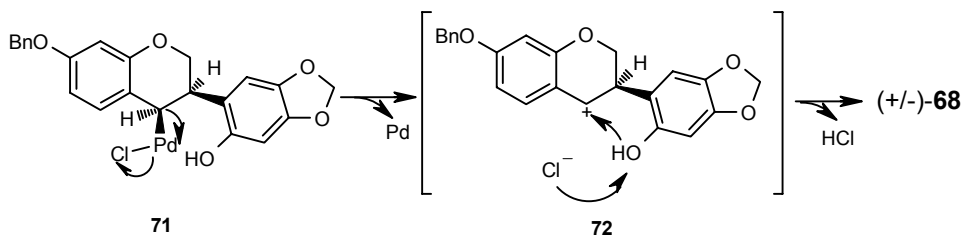
Az addíciós lépésben keletkező **64a-d** intermedierek a  $\text{CH}_2$  csoport *szin* helyzetű hidrogénjének részvételével lejátszódó  $\beta$  *szin* eliminációja a **65a-d**  $\pi$ -komplext eredményezi, amely a **66a-d** oxónium ionon keresztül a két hattagú termodinamikailag stabil gyűrűrendszert tartalmazó metano-dibenzo[1,3]dioxocinként (**63a-d**) stabilizálódik.

A közelmúltban a (-)-cabenegrin A-I (**2**) teljes szintézise kapcsán kutatócsoportunk kimutatta<sup>12</sup>, hogy a **60b** kromén és a **67** merkuri-vegyület között lejátszódó kapcsolás során is a racém benzilmaackiain **[±)-68]** mint főtermék (53%)

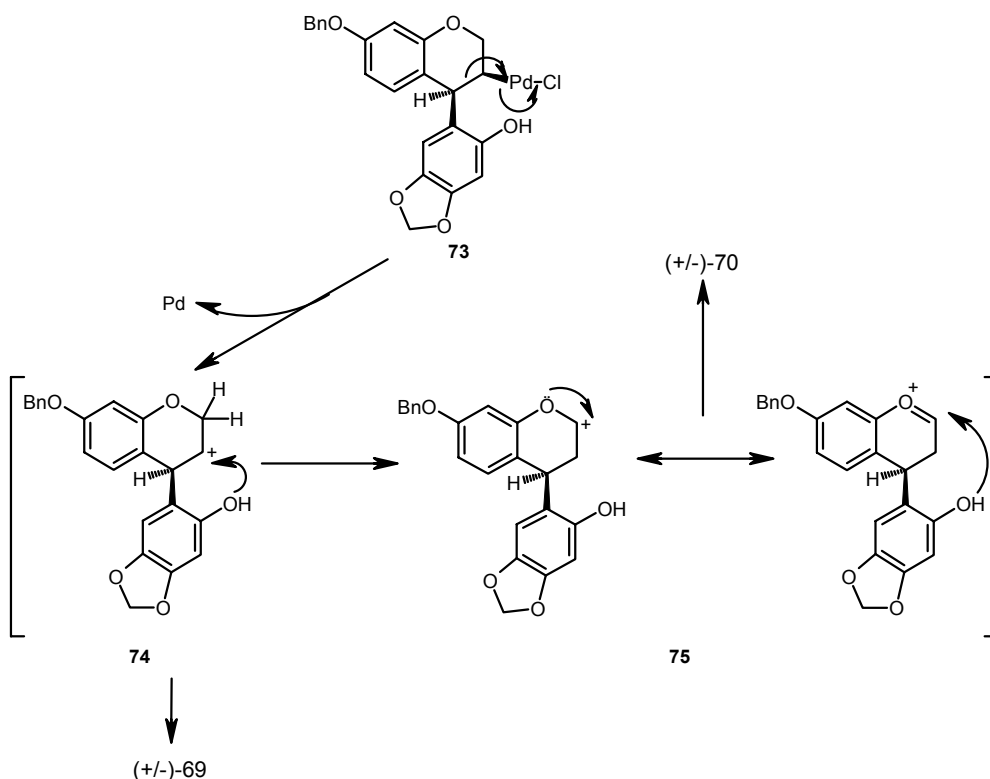
mellett, ha kis mennyiségben is de keletkezik a megfelelő áthidalt származék [(±)-**69**] és izomerje [(±)-**70**] is.



E vegyületek keletkezése arra utalt, hogy talán helyesebb a *szin* addícióban keletkező a kettős oxidációs állapotú palládiumot tartalmazó intermedierek (**71** és **73**) átalakulását ionos mechanizmusuként értelmezni. A fő reakcióúton a **71** intermedier a palládium-szén kötésének heterolitikus hasadásával a **72** mezóméria stabilizált karbénium ion keletkezik, melyből a termodinamikai kontroll révén a fenolos hidroxicsoport  $\beta$ -oldali támadásával alakul ki a **68** *cisz* anellációjú gyűrűrendszer.



A másik intermedier (**73**) esetén az oxidatív lépésben ( $\text{Pd}^{2+} \rightarrow \text{Pd}^0$ ) szintén karbénium ion (**74**) keletkezik, amely azonban nemcsak a fenolos hidroxicsoport támadása révén (**74**→**69**) stabilizálódhat, hanem hidridvándorlással a **75** mezomér stabilizált ionná rendeződik át, melyből a ( $\pm$ )-**70** áthidalt vegyület keletkezik.



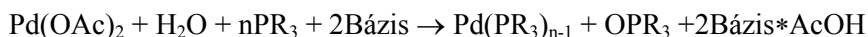
Jóllehet az oxiarilizrési módszert széles körben alkalmazták pterokarpánok előállítására<sup>38-41</sup> a toxikus higanyvegyületek előállítása, a költséges palládium-klorid moláris mennyiségű használata és az előbb említett regioszelektivitási probléma is meglehetősen korlátozza a reakció gazdaságos és kényelmes alkalmazását. Áttekintve a Heck-féle reakció irodalmát úgy gondoltuk, hogy célszerű lenne az oxiarilezés azon változatát is megpróbálni amikor higany vegyület helyett fenolszármazékok egyszerű jódozási vagy bromozási reakcióival<sup>42-44</sup> könnyebben előállítható aromás halogenideket használják kapcsoló komponensként. Ettől a változattól azt is reméltük, hogy a palládium(II) vegyületet nem kell ekvimoláros mennyiségben alkalmazni, valamint azt

is, hogy ha a palládium katalizátort optikailag aktív ligandumokkal aktiváljuk akkor a szén-szén kötés kialakításakor enantioszelektivitást is sikerül elérnünk.

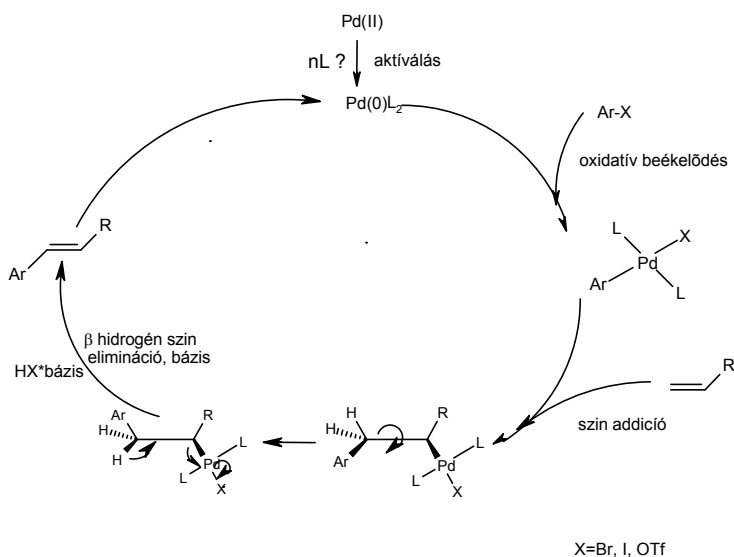
### 3. Kísérleti munkám

#### 3.1. Pterokarpánok előállítása *o*-halogénfenolból Heck-féle oxiarilezési reakcióval

A Heck reakció mechanizmusára az irodalomban több elképzelést is közöltek.<sup>36,45-50</sup> Legvalószínűbb, hogy a reakció első lépésében a különböző foszfinokból (L) és a palládium(II) vegyületből aktív palládium(0) komplex keletkezik. Erről az első lépésről az irodalomban nem találtunk egyértelmű leírást, de feltételezik, hogy például a palládium-acetátból és a trifenilfoszfinból a bisz(trifenilfoszfino)palládium úgy keletkezik, hogy közben víznyomok jelenlétében trifenilfoszfin-oxid, valamint az acetát ionból ecetsav keletkezik<sup>46</sup>.



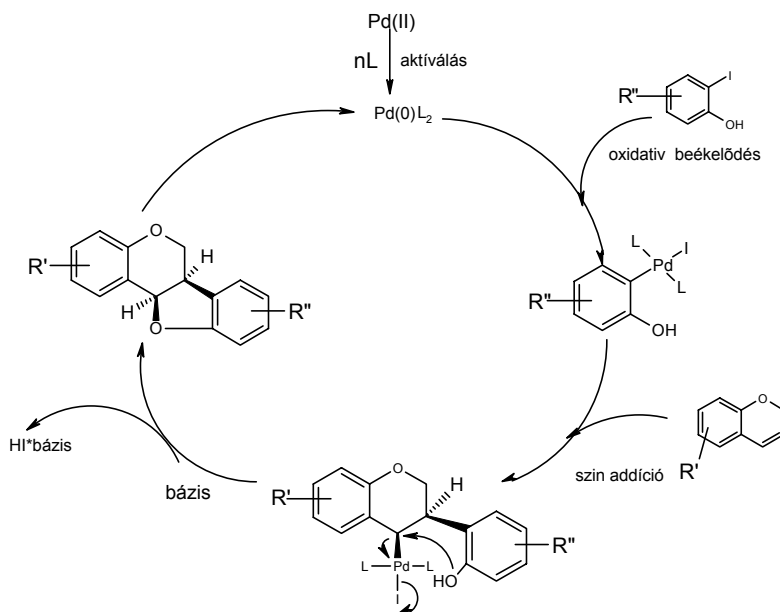
Ezt követően a palládium(0) vegyület oxidatív beékelődik az aril-halogenid szén-halogén kötése közé, és az így keletkező intermedier *szin* addícióval kapcsolódik az



2. ábra. Heck-féle reakció feltételezett mechanizmusa

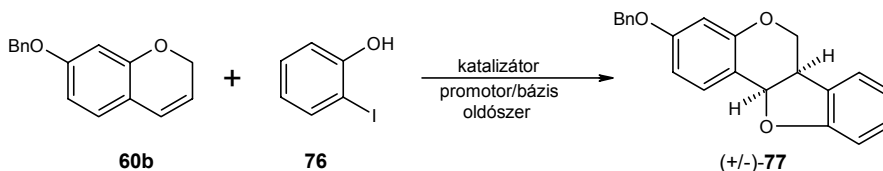
olefin kettős kötésére. A következő lépésben a  $\beta$ -hidrogén részvételével lejátszódó *szin* elimináció vezet a célvegyülethez valamint regenerálódik a palládium katalizátor aktív formában. E mechanizmus szerint protonmegkötés miatt a reakcióban bázisra is szükség van (2. ábra).

A *2H*-kroménszármazékok *o*-halogénfenollokkal történő oxiarilezésekor feltehetően némileg eltérő mechanizmussal kell számolnunk (3. ábra). Ha az addíció a kroménszármazék kettős kötésére szintén *szin* sztereokémiát követ a *szin* térállású  $\beta$ -hidrogén hiányában elimináció helyett a hidroxicsoprot támadása révén gyűrűzáródás játszódhat le úgy, hogy a katalitikus ciklust fenntartó aktív palládium újraképződik.



3. ábra Heck-féle oxiarilezési reakció feltételezett mechanizmusa

E lehetőséget a 7-benziloxi-*2H*-kroménnek (**60b**) 2-jódfenollal (**76**) végzett kapcsolási reakciója során behatóan tanulmányoztuk (**60b**+**76**→*rac*-**77**).



E kísérletek eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze. A táblázat első sorában a Horino és Inoue<sup>35</sup> által közölt módon végzett oxiarilezés adatait tüntettük fel.

**1. Táblázat**

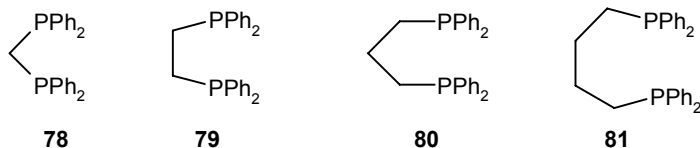
| Ssz. | X    | Katalizátor<br>(mol % Pd)                                  | Promotor <sup>a</sup><br>(mol %) | Bázis<br>(mol %)                                                       | Oldó-<br>szer <sup>b</sup> | Reak.<br>idő (h) | %  | TON <sup>c</sup> |
|------|------|------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------|----|------------------|
| 1    | HgCl | PdCl <sub>2</sub><br>(100)                                 | LiCl<br>(200)                    | –                                                                      | A                          | 14               | 36 | 0.36             |
| 2    | I    | PdCl <sub>2</sub><br>(100)                                 | LiCl<br>(200)                    | –                                                                      | A                          | 24               | –  | –                |
| 3    | I    | PdCl <sub>2</sub><br>(100)                                 | LiCl<br>(200)                    | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | A                          | 8                | 34 | 0.33             |
| 4    | I    | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                               | LiCl<br>(20)                     | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | A                          | 36               | 27 | 2.7              |
| 5    | I    | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                               | Ph <sub>3</sub> P<br>(20)        | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | A                          | 14               | 42 | 4.18             |
| 6    | Br   | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                               | Ph <sub>3</sub> P<br>(20)        | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | A                          | 24               | –  | –                |
| 7    | I    | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                               | Ph <sub>3</sub> P<br>(20)        | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)<br>CaCO <sub>3</sub><br>(600) | A                          | 48               | 51 | 5.07             |
| 8    | I    | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                               | dppm<br>(10)                     | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | A                          | 24               | –  | –                |
| 9    | I    | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                               | dppe<br>(10)                     | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | A                          | 22               | 49 | 4.87             |
| 10   | I    | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                               | dppe<br>(10)                     | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)<br>CaCO <sub>3</sub><br>(600) | A                          | 26               | 48 | 4.78             |
| 11   | I    | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                               | dppp<br>(10)                     | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | A                          | 20               | 44 | 4.38             |
| 12   | I    | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                               | dppb<br>(10)                     | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | A                          | 24               | 16 | 1.59             |
| 13   | I    | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                               | dppb<br>(10)                     | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | B                          | 24               | 24 | 2.39             |
| 14   | I    | Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>(10) | –                                | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)<br>CaCO <sub>3</sub><br>(600) | A                          | 26               | 33 | 3.28             |

a) 1,1-bisz(difenilfoszfino)metán (dppm), 1,2-bisz(difenilfoszfino)etán (dppe), 1,3-bisz(difenilfoszfino)propán (dppp), 1,4-bisz(difenilfoszfino)bután (dppb); b) acetón (A), THF (B); c) mmól termék/mmól Pd

A katalizátor aktivitása az úgynevezett ciklusszámmal (*turn over number*: TON) jellemezhető. Minthogy ezalatt a termék és palládium mólarányát értjük e szám a

higany vegyülettel végzett kapcsolásnál rendkívül alacsony mivel a palládium sót ekvimoláris mennyiségben kell használnunk (1. sor). Érdekes módon, ha az *in situ* generált lítium-tetrakloropalladát jelenlétében a higanyvegyület helyett aril-jodidot használtunk kapcsoló komponensként, akkor nem történt átalakulás (2. sor), ugyanakkor a bázisként alkalmazott ezüst-karbonát jelenlétében 34%-os hozammal (a megadott termelések a kristályos formában izolált termékekre vonatkoznak) keletkezett a 3-benziloxipterokarpán (3. sor). Ez egyértelműen arra utalt, hogy a 2-hidroxi-higanyvegyülettel és az *o*-jód-fenollal (**76**) végzett Heck-féle oxiarilezési reakció mechanizmusa különböző. Az ezüst-karbonát esszenciális szerepét különféle bázisokkal végzett kísérleteink is igazolták. Az irodalomból ismert ugyanis, hogy a Heck reakciókban bázisként trietilamin,<sup>51,52</sup> piperidin,<sup>53</sup> nátrium-karbonát,<sup>54,55</sup> nátrium-acetát,<sup>54,55</sup> kálium-acetát,<sup>56</sup> kálium-karbonát,<sup>57,58</sup> vagy piperidin<sup>59,60</sup> is használható. Az esetünkben az oxiarilezési reakció azonban csak az ezüst karbonát jelenlétében játszódott le. Említésre méltó az is, hogy az OPLC-s vizsgálataink szerint a merkurivegyülettel végzett kapcsolással ellentétben *o*-jód-fenol esetén nem keletkezett az úgynevezett áthidalt típusú termék. Várakozásainknak megfelelően a palládium vegyület mennyiségét tízedére csökkentve is sikeres reakciót hajthattunk végre anélkül, hogy a termelés számottevően romlott volna (4. sor). Ugyanakkor, ha a palládium vegyület aktiválását trifenilfoszfínnal végeztük el a termelés számottevően javult, azaz a ciklusszám (TON) jelentősen megnőtt (5. sor). Ez azt mutatta, hogy a trifenilfoszfín a palládiummal való koordinálódásával keletkező aktív palládium(0) vegyület (PdL<sub>2</sub>) hosszabb ideig marad az oldatban. Az irodalomból ismert Heck reakciókban kapcsoló komponensként aril-bromidok is használhatók.<sup>51-53</sup> Érdekes módon az *o*-bróm-fenollal végzett kapcsolás során nem tapasztaltunk átalakulást (6. sor). Ugyanakkor az *o*-jód-fenollal végzett reakció hozamát némileg fokozni tudtuk azáltal, hogy az ezüst-karbonát mellett bázisként kalcium-karbonátot is használtunk (7. sor). Megvizsgáltuk az úgynevezett kétfogú foszfín ligandumok alkalmazhatóságát is. Átalakításokat végeztünk az 1,1-bisz(difenilfoszfino)metánnal (dppm) (**78**), 1,2-bisz(difenilfoszfino)etánnal (dppe) (**79**), 1,3-bisz(difenilfoszfino)propánnal (dppp) (**80**) és 1,4-bisz(difenilfoszfino)butánnal (dppb) (**81**) (8-13. sor). Az 1,1-bisz(difenilfoszfino)metán (dppm) jelenlétében egyáltalán nem tapasztaltunk átalakulást (8. sor), míg a többi foszfínszármazék alkalmas promotornak bizonyult.

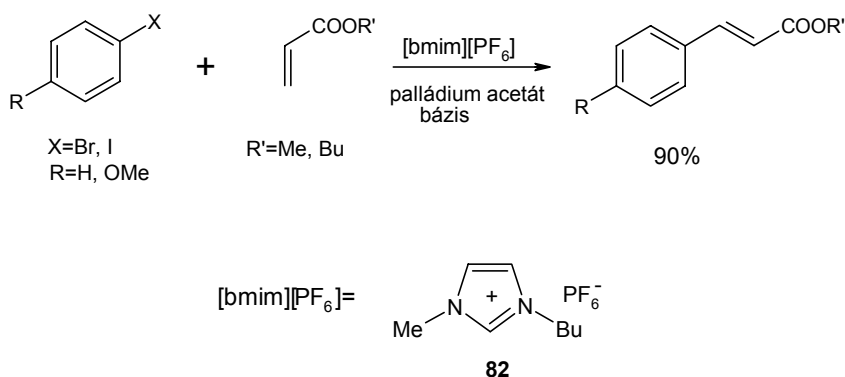
A legalkalmasabbnak az 1,2-bisz(difenilfoszfino)etánt és az 1,3-bisz(difenilfoszfino)propánt találtuk (9-11. sor). A foszfintartalmú ligandumnak a



szénláncát tovább növelve (dppb) azonban azt tapasztaltuk, hogy a termelés számottevően csökken. Ezt valamelyest a reakció oldószerének megváltoztatásával mérsékelni tudtuk (12. és 13. sor). Érdekes módon kalcium-karbonát jelenléte nem befolyásolta a reakció hozamát foszfintartalmú ligandumok esetében (6, 7. és 10. sor). Végül az előre előállított bisz(trifenilfoszfino)dikloropalládiummal végzett kapcsolással sem kaptunk jobb átalakulást mint abban az esetben amikor az aktív palládium katalizátort a reakcióban *in situ* generáltuk (14. sor). Jeffery és munkatársai<sup>61-62</sup> aromás halogenideket és triflátokat kapcsoltak különböző olefinekre fázistranszfer katalízis körülményei között, tetrabutilammónium-klorid jelenlétében. Esetünkben ilyen körülmények között azonban nem tapasztaltunk átalakulást. Jóllehet, mint azt az 1. táblázat adatai is mutatják, a Horino és Inoue által közölt<sup>35</sup> eljárásnál jobb módszer került a kezünkbe azonban a reakció termelését 50% fölé mégsem tudtuk emelni. Ennek oka feltehetően az, hogy az aktív palládium egy idő után elveszíti ligandumait és dezaktiválódik, majd kiesik az oldatból, és így a ciklus leáll. Említésre érdemes, hogy az irodalomban közölt Heck reakciókban használt oldószerek közül esetünkben sem toluolban, sem benzolban, sem acetonitrilben sem pedig dimetilformamidban nem történt átalakulás. Kizárólag az aceton és némileg a tetrahydrofuran bizonyult megfelelő oldószernek.

### 3.2. Pterokarpánok szintézise Heck-féle oxiarilezési reakcióval ionos folyadékokban

Az előbbi fejezetben utaltunk arra, hogy a Heck-féle oxiarilezési reakcióban az oldószernek meghatározó szerepe van, ezért célszerűnek tűnt tehát ezt alaposabban is tanulmányozni. Áttekintve a Heck-féle reakciók irodalmát azt találtuk, hogy a reakció megvalósítható szobahőmérsékleten ionos folyadékokban is.<sup>63-66</sup> K. Seddon és munkatársai<sup>65</sup> a közelmúltban az alábbi magas hozamú átalakulást írták le a könnyen előállítható 1-butil-3-metilimidazólium hexafluorofoszfátot ([bmim][PF<sub>6</sub>])<sup>67</sup> (**82**), mint ionos folyadékot használva a reakció oldószeréül.



Az ionos folyadékok, mint például az 1-butil-3-metilimidazólium hexafluorofoszfát is, széles hőmérsékleti skálán folyékony halmazállapotú anyagok, viszkozitásuk kicsi, magas hőmérsékleten is stabilak és jól oldják az átmeneti fémek komplexeit. Vízrel, aromás és alifás szénhidrogénekkel azonban nem elegyednek és ez lehetővé teszi a legkülönbözőbb szerves anyagok könnyű izolálását a reakcióelegytől.<sup>63-68</sup> Több közleményben beszámoltak<sup>67-78</sup> arról is, hogy a szobahőmérsékleten ionos folyadékok palládium katalizátorokra stabilizáló hatást fejtenek ki. Míg poláros oldószerekben végzett Heck reakcióknál a palládium egy idő után kiesik az oldatból és a ciklus leáll, addig ionos folyadékokban a fém palládium kiválás szinte alig észlelhető. Kézenfekvő volt ezért, hogy az előző fejezetben ismertetett Heck-féle oxiarilezési reakciót ionos

folyadékokban is megkíséreljük megvalósítani. A kísérletek eredményeit a 2. táblázatban foglaltuk össze.

**2. Táblázat**

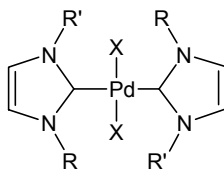
| Ssz | Katalizátor<br>(mol%Pd)                                                   | PPh <sub>3</sub><br>(mol%) | Bázis<br>(mol%)                                                        | Oldószer                                     | Hőm<br>(C°) | Reak.<br>idő<br>(h) | %  | TON <sup>a</sup> |
|-----|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------|---------------------|----|------------------|
| 1   | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                                              | 20                         | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)<br>CaCO <sub>3</sub><br>(300) | aceton                                       | 56          | 48                  | 51 | 5.07             |
| 2   | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                                              | 20                         | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | [bmim][PF <sub>6</sub> ]                     | 60          | 17                  | 20 | 2                |
| 3   | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                                              | 20                         | AgCO <sub>3</sub><br>(300)                                             | [bmim][PF <sub>6</sub> ]                     | 100         | 3                   | 33 | 3.3              |
| 4   | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                                              | 20                         | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | [bmim][PF <sub>6</sub> ]                     | 120         | 0.5                 | 14 | 1.4              |
| 5   | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(1)                                               | 2                          | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | [bmim][PF <sub>6</sub> ]                     | 100         | 2                   | 32 | 32               |
| 6   | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                                              | 20                         | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                                | [bmim][PF <sub>6</sub> ]<br>H <sub>2</sub> O | 100         | 7                   | -  | -                |
| 7   | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                                              | 20                         | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | [bmim][PF <sub>6</sub> ]<br>benzol           | 100         | 24                  | -  | -                |
| 8   | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                                              | 20                         | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(125)                               | [bmim][PF <sub>6</sub> ]                     | 100         | 14                  | -  | -                |
| 9   | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                                              | 20                         | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | [bmim][PF <sub>6</sub> ]<br>KI               | 100         | 4                   | -  | -                |
| 10  | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                                              | 20                         | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | [bmim][Cl]                                   | 100         | 24                  | -  | -                |
| 11  | Pd(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>(10) | 20                         | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | [bmim][PF <sub>6</sub> ]                     | 100         | 3                   | 69 | 6.9              |
| 12  | Pd(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>(1)  | 2                          | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | [bmim][PF <sub>6</sub> ]                     | 100         | 4                   | 45 | 45               |
| 13  | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                                              | 20                         | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300)                               | [bmim][PF <sub>6</sub> ]                     | 100         | 3                   | 13 | 1.3              |

a) mmól termék/mmól Pd

A táblázat első sorában az egyszerűbb összehasonlíthatóság érdekében az acetonban végzett kapcsolás eredményét is feltüntettük (lásd 1. táblázat, 7. sor). Az 1-butil-3-metilimidazólium ionos folyadékban ([bmim][PF<sub>6</sub>]) a különböző hőmérsékleten (60°C-120°C) végzett átalakítások során azt találtuk, hogy a legjobb termelést 100°C-on lehet elérni (3. sor). Ezen körülmények között nemcsak a reakció idő csökkent le nagymértékben, hanem a palládium katalizátor mennyiségét is 1 mól%-ra tudtuk

csökkenteni anélkül, hogy a termelés számottevően változott volna, (TON=32, 5. sor). Ha azonban ionos folyadékkal nem keveredő oldószert (víz, benzol) adtunk a reakcióelegyhez nem történt átalakulás (6. és 7. sor). Kálium-karbonát jelenlétében szintén nem keletkezett a kívánt termék (6. sor). Érdekes tapasztalat volt az is, hogy nemcsak az ezüst karbonát jelenléte esszenciális a reakcióban hanem annak mennyisége is. Ha ugyanis csak minimális fölöslegben alkalmaztuk, akkor nem játszódott le a reakció (8. sor). Azt találtuk, hogy az ionos folyadék anionjának is jelentős szerepe van. Az 1-butil-3-metilimidazólium-hexafluorofoszfát helyett, kloridot vagy jodidot alkalmazva ugyanis nem észleltünk átalakulást (9. és 10. sor). A kapcsolási reakció sikertelenségét valószínűleg az okozta, hogy a halogenid ionok a reakcióban nélkülözhetetlen ezüst-karbonátot közömbösítették. Érdekes módon ugyanakkor a halogéntartalmú bisz(benzonitril)-dikloro-palládium katalizátor jelenlétében a reakció termelése jelentősen megnőtt (11. sor) és a legnagyobb ciklusszámmal (TON) jellemezhető átalakulást sikerült így megvalósítanunk (12. sor). Említésre érdemes, hogy a reakció feldolgozása után visszanyert ionos folyadékkal egy újabb kapcsolást lehetett megvalósítani. Ebben az esetben azonban a reakció hozama már közel harmadára csökkent (13. sor).

Az irodalomból az is ismert, hogy az imidazólium típusú ionos folyadékok reagálnak palládium vegyületekkel az imidazol váz C-2 szén atomjának deprotonálódása révén aktív N-heterociklusos karbén-palládium komplex keletkezik (**83**) ami katalizálja a Heck reakciót.<sup>69-78</sup> Az így keletkező imidazolin-2-ilidén komplex vegyületekben az erős palládium-szén kötés rendkívül stabil, nem disszociál, a komplex ellentétben a foszfin tartalmú palládium vegyületekkel hőre és vízre nem érzékeny és könnyű előállítani.



**83**

X=Cl, Br, I, OAc

A kísérleteink is igazolták, ilyen típusú komplex keletkezését. Ionos folyadékként [bmim][PF<sub>6</sub>]-t használva foszfin tartalmú ligandumok nélkül is lejátszódik a reakció (3. táblázat).

### 3. Táblázat

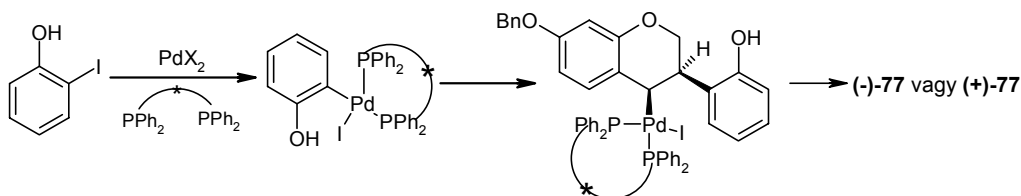
| Ssz | Katalizátor<br>(mol%Pd)                                                   | Bázis<br>(mol%)                          | Oldószer                 | Hőm.<br>(°C ) | Reak.<br>idő (h) | (%) | TON <sup>a</sup> |
|-----|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|---------------|------------------|-----|------------------|
| 1   | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)                                              | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300) | [bmim][PF <sub>6</sub> ] | 100           | 4                | 31  | 3.1              |
| 2   | Pd(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>(10) | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300) | [bmim][PF <sub>6</sub> ] | 100           | 6                | 28  | 2.8              |
| 3   | PdCl <sub>2</sub><br>(10)                                                 | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300) | [bmim][PF <sub>6</sub> ] | 100           | 18               | 28  | 2.8              |
| 4   | PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub><br>(10)                | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(300) | [bmim][PF <sub>6</sub> ] | 100           | 2                | 33  | 3.3              |

a) mmól termék/mmól palládium

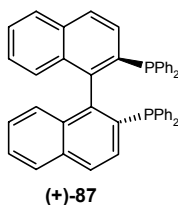
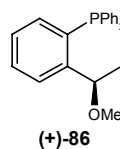
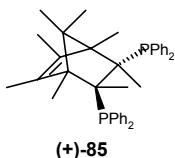
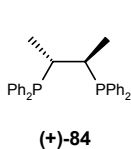
E kísérletek közül külön is kiemelendő a palládium-kloriddal végzett kapcsolás (3. sor), mivel katalitikus mennyiséggel is közepes nyeredékű átalakulást lehetett elérni (lásd 1. táblázat, 2. sor). Tekintettel arra, hogy aril-halogenidek Heck-féle kapcsolási reakciójában lítium-klorid promotor jelenlétében is közel azonos termeléssel kaptuk a racém **77** pterokarpánt (lásd 1. táblázat, 3. sor), így az ionos folyadékban végzett reakció sikeressége is egyértelműen jelzi a feltételezett karbén komplex kialakulását.

### 3.3. Kísérletek pterokarpánok enantioszelektív szintézisére Heck-féle oxiarilezési reakcióval

Az aszimmetrikus Heck-féle arilezési reakcióra az irodalomban számos példa található.<sup>48,49,59,60,79,80</sup> Ezt többnyire úgy valósították meg, hogy a reakció katalizátorát a Pd(0) komplexet optikailag tiszta foszfinszármazékkal általában *in situ* királis környezetben állították elő és így a szén-szén kötés kialakításánál igen magas szelektivitást értek el (ee>90%). Ezen adatok alapján feltételeztük, hogy ha a 3.1. fejezetben tárgyalt oxiarilezési reakció során a palládium katalizátor mellett promotorként királis ligandumot használnánk, akkor a szén-szén kötés kialakításakor az alábbi séma szerint, enantioszelektivitást érhetnénk el.



Ezen elképzelésünket az 1. táblázatban (7., 9-13. sor) megadott kísérleteinkre alapoztuk és a kísérleteinkhez az irodalomban leírt enantioszelektív Heck reakciók ligandumai közül a 2*R*,3*R*(+)-difenilfoszfinobutánt<sup>81</sup> (CHIRAPHOS) (**84**), a NORPHOS-t (*transz*-2*S*,3*S*-bisz(difenilfoszfino)biciklo[2.2.1]-hept-5-ene)<sup>82</sup> (**85**), a TRIPHOS-t (*R*-1-[2'-difenilfoszfino]fenil-metoxietán)<sup>83</sup> (**86**), és az *R*(+)-BINAP-ot (bisz-difenil-foszfinobinaftil)<sup>84</sup> (**87**) használtuk királis induktorként.



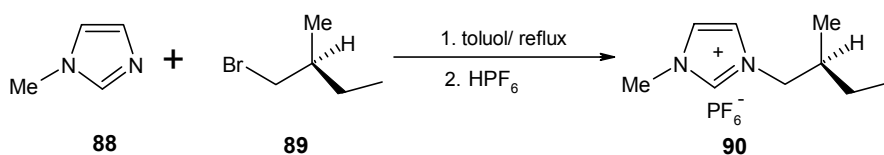
A termék (**77**) optikai tisztaságát a kutatócsoportunk korábbi eredményeire támaszkodva<sup>11</sup> királis HPLC-vel határoztuk meg. Az eredményeket pedig a 4. táblázatba foglaltuk össze.

**4. Táblázat**

| Ssz | Katalizátor                                                       | Ligandum                        | Oldó-szer <sup>a</sup> | Reak. idő (h) | Hőm. (°C) | % | ee% | Konf. 6a,11a |
|-----|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------|-----------|---|-----|--------------|
| 1   | Pd(OAc) <sub>2</sub>                                              | R(+)-BINAP                      | A                      | 28            | 60        | 7 | 6   | <i>R,R</i>   |
| 2   | Pd[R(+)-BINAP]Cl <sub>2</sub>                                     | -                               | A                      | 46            | 60        | 9 | -   | -            |
| 3   | Pd(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> (+)-dppb | B                      | 23            | 100       | 5 | 8   | <i>S,S</i>   |
| 4   | Pd(OAc) <sub>2</sub>                                              | NORPHOS                         | B                      | 3             | 100       | 5 | 10  | <i>S,S</i>   |
| 5   | Pd(OAc) <sub>2</sub>                                              | TRIPHOS                         | B                      | 3             | 100       | 7 | 5   | <i>S,S</i>   |

A=THF, B=[bmim][PF<sub>6</sub>]

A táblázat adataiból megállapítható, hogy a királis kétfogú foszfintartalmú ligandumok estében nemcsak az oxiarilezési reakció termelése csökkent le számottevő mértékben, hanem a várt nagyfokú enantioszelektivitás is elmaradt. Ha kis enantioszelektivitással is, de az (+)-*R*-BINAP a 6*aR*,11*aR* konfigurációjú enantiomer [(-)-**77**] keletkezésének kedvezett (1. sor), míg a NORPHOS jelenlétében az enantioszelektivitás megfordult és a 6*aS*,11*aS* [(+)-**77**] konfigurációjú enantiomer keletkezett 10%-os enantiomer feleslegben (4. sor). Hasonló enantiomer preferenciát kaptunk a (+)-2*R*,3*R*-bisz(difenilfoszfino)etán (**84**) és a TRIPHOS (**86**) esetében is (3. és 5. sor). Meglepő módon a kereskedelembe kapható aktivált optikailag aktív palládium komplexszel (Pd[(+)-*R*-BINAP]Cl<sub>2</sub>) végzett kapcsolás során a racém elegy keletkezett. Az előző fejezetben ismertettük, hogy az oxiarilezési reakció elvégezhető foszfin tartalmú ligandum nélkül ionos folyadékokban is, mivel *in situ* imidazol-2-ilidén palládium komplex (**83**) keletkezik. Azt reméltük, hogy ez lehetőséget teremt a reakció enantioszelektívra tételére is, ha optikailag aktív ionos folyadékot használnánk a reakció oldószeréül. Az *N*-metilimidazolból (**88**) (+)-*S*-1-brómo-2-metil-propánnal (**89**) alkilezve ezért előállítottuk az (+)-**90** optikailag aktív ionos folyadékot ([bmim\*][PF<sub>6</sub>]), melyben az 5. táblázatban megadott kísérleteket végeztük el.



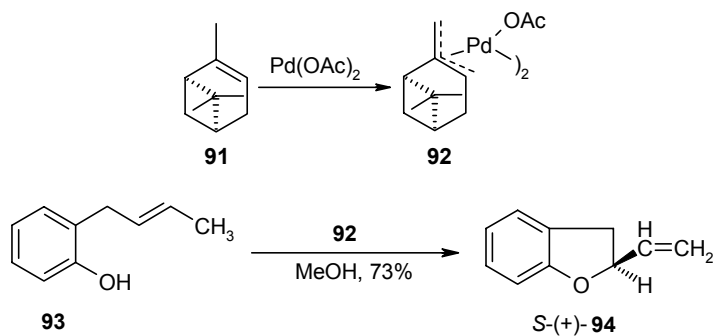
## 5. Táblázat

| Ssz | Katalizátor          | Ligandum         | Oldó-<br>szer <sup>a</sup> | Reak.<br>idő (h) | Hőm.<br>(°C) | %  | ee% | Konf.<br>6a,11a |
|-----|----------------------|------------------|----------------------------|------------------|--------------|----|-----|-----------------|
| 1   | Pd(OAc) <sub>2</sub> | -                | C                          | 4                | 100          | 13 | 5   | <i>R,R</i>      |
| 2   | PdCl <sub>2</sub>    | -                | C                          | 18               | 100          | 28 | 4   | <i>R,R</i>      |
| 3   | Pd(OAc) <sub>2</sub> | PPh <sub>3</sub> | C                          | 2                | 100          | 45 | -   | -               |

C=[bmim\*][PF<sub>6</sub>] (**90**)

Jóllehet az átalakulás nyeredéke (1., 2. sor) némileg magasabb volt a 4. táblázatban megadottnaknál, de az enantioszelektivitás változatlanul alacsony maradt. Talán nem érdektelen azt is megjegyezni, hogy trifenilfoszfin hozzáadásával a termelés szignifikánsan megnőtt és a királis indukció pedig gyakorlatilag elveszett (3. sor). Ez egyértelműen arra utalt, hogy az aktív palládium környezetében a trifenilfoszfin teljesen kicserélte a királis ligandumokat és a királis oldószer solvatációjának pedig nincs optikai aktiválást indukáló hatása.

1981-ben japán kutatók<sup>85</sup> a **93** fenolszármazék enantioszelektív gyűrűzárását írták le Heck-féle reakció körülmények között. Királis induktorként (-)- $\alpha$ -pinénből [(-)-**91**] és palládium acetátból nyert bis[acetoxi(3,2,10- $\eta$ -pinén)palládium(II)]-t (**92**) használták.



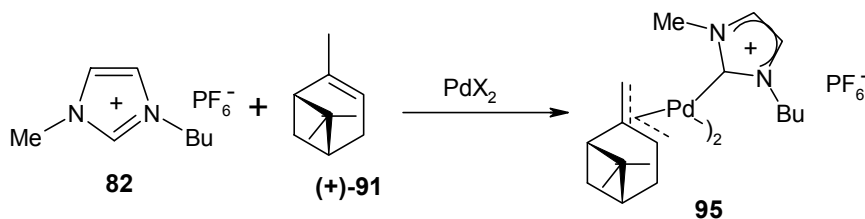
A fentiek alapján úgy gondoltuk nem lenne érdektelen a könnyen hozzáférhető (+)- $\alpha$ -pinént [(+)-**91**] királis induktorként az esetünkben is kipróbálni. Ezért acetonban és ionos folyadékban [bmim][PF<sub>6</sub>] is végeztünk kísérleteket (6.Táblázat).

**6. Táblázat**

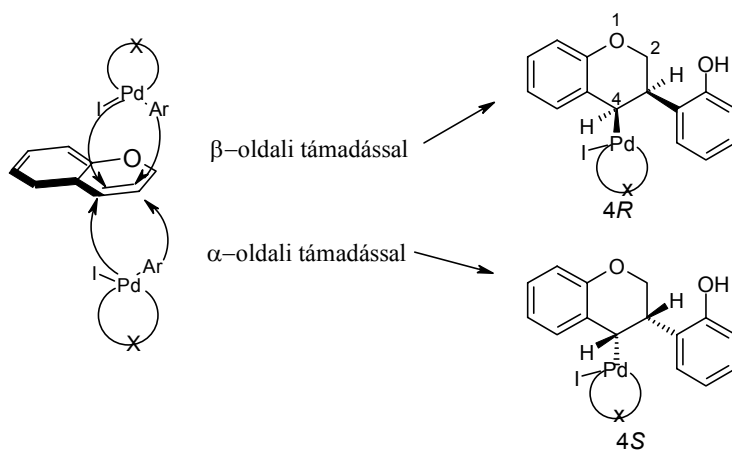
| Ssz | Katalizátor                                                       | Ligandum          | Oldó-szer <sup>a</sup> | Reak. idő (h) | Hőm. (°C) | %  | ee% | Konf. 6a,11a |
|-----|-------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------|---------------|-----------|----|-----|--------------|
| 1   | Pd(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | $\alpha$ (+)pinén | A                      | 2             | 100       | 71 | -   | -            |
| 2   | Pd(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | $\alpha$ (+)pinén | B                      | 24            | 56        | 40 | -   | -            |

A=[bmim][PF<sub>6</sub>], B=aceton

Jóllehet a várt enantioszelektivitás mind acetonban mind pedig ionos folyadékban végzett átalakítások során elmaradt, de az eddig vizsgált oxiarilezési körülmények közül mégis e promotor jelenlétében kaptuk a legjobb termelést (1. sor). Feltehetően az ionos folyadékból és az (+)- $\alpha$ -pinénből a **95**  $\pi$ -allil palládium komplex keletkezett, melynek igen kedvezőek az oldhatósági és a stabilitási tulajdonságai, és ez tette lehetővé a magas ciklusszám elérését.



A különféle királis induktorokkal végzett kísérleteink során tapasztalt kismértékű enantioszelektivitás arra utal, hogy az oxiarilezési reakció úgynevezett *szin* addíciós lépésében feltehetően nem a 4. ábrán bemutatott szinkron folyamatban alakul ki az adduktum szén-szén kötése. Ebben az esetben ugyanis az  $\alpha$  és a  $\beta$ -oldali támadás átmeneti állapotainak különbözősége miatt a különféle királis induktorok szignifikánsan eltérő enantioszelektivitást okoztak volna (4. ábra). A

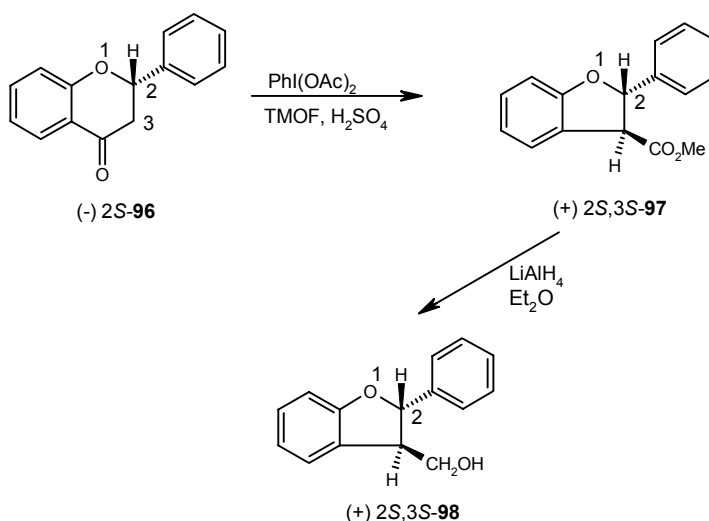


**4. ábra.** A koncertikus *szin* addíció sztereokémiája.

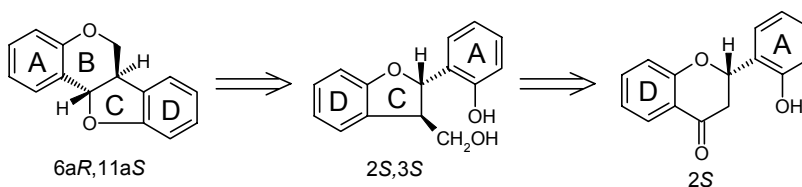
reakció pontosabb mechanizmusának felderítése további kutató munkát igényel. E kísérleteink folyamatban vannak.

### 3.4. Pterokarpánok szintézise 2'-benziloxiflavanon gyűrűszűküléses reakciójával

A közelmúltban kutatócsoportunk közölte,<sup>86</sup> hogy a (-)-2*S*-flavanonból (**96**) fenil-jodozóniumdiacetáttal, trimetilortoformiátban, katalitikus mennyiségű kénsav jelenlétében sztereoszelektív gyűrűszűkülési reakció során a (+)-2*S*,3*S*-2-fenil-3-karbometoxi-2,3-dihidrobzeno[*b*]furán (**97**) keletkezett, amely a konfiguráció megőrzése mellett lítium-alumíniumhidrides redukcióval jó hozammal tudták a (+)-2*S*,3*S*-2-fenil-3-hidroximetil-2,3-dihidrobzeno[*b*]furán származékká alakítani (**96**→**98**).

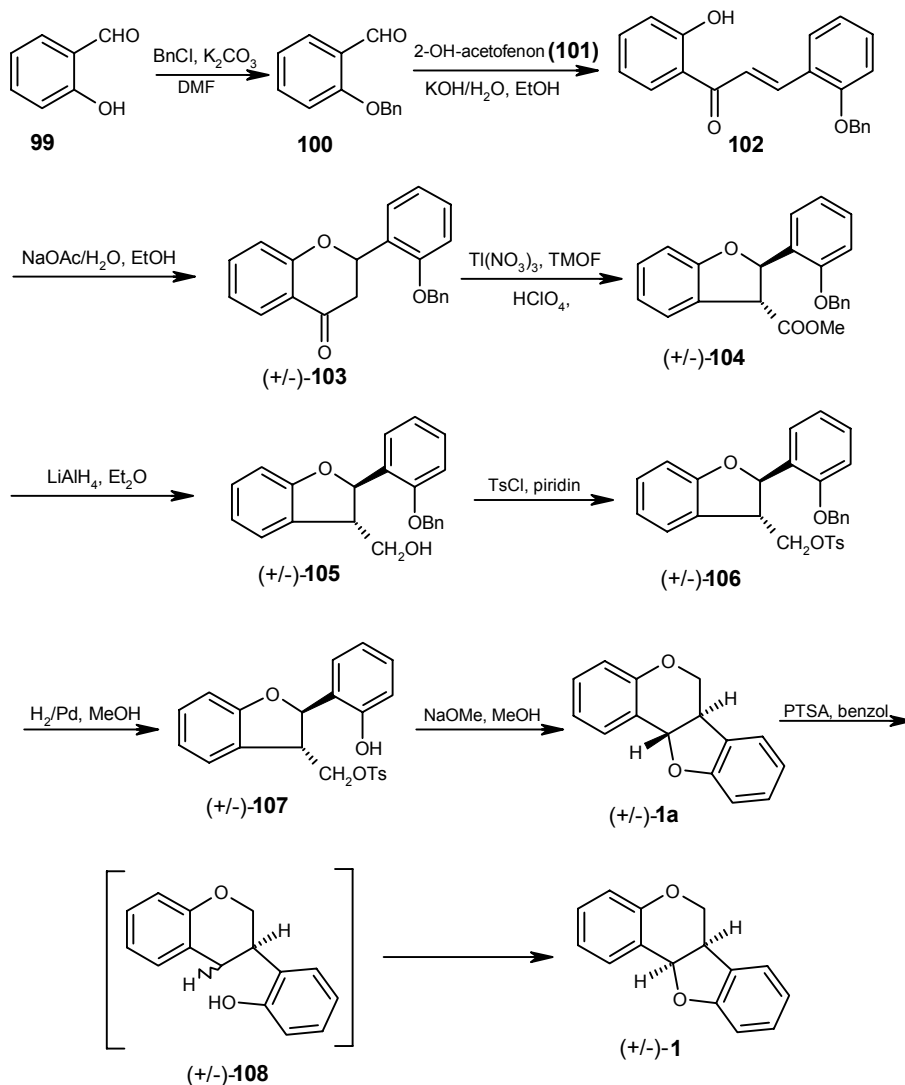


Kézenfekvőnek látszott e vegyületet az 5. ábrán feltüntetett retroszintetikus séma alapján a 2' helyzetben hidroxicsoporttal történő funkcionizálást követően vízkilépéssel a *transz* B/C gyűrűannellált pterokarpánra visszavezetni.



**5. ábra.** 6a*R*,11a*S*-pterokarpán retroszintézise

Mint ahogy a természetben a termodinamikailag stabilabb *cisz* származékok fordulnak elő, ezért feltételezhető, hogy a 11a kiralitás centrum konfigurációja az oxigén-szén kötés hasítását követően invertálható (6a*R*,11a*S*-**1a**→6a*S*,11a*S*-**1**), azaz a megfelelő konfigurációjú 2'-benziloxiflavanonból a pterokarpán váz enantioszelektív szintézise megvalósítható.



Elképzelésünk helyességét a racém 2'-benziloxiflavanonból<sup>87</sup> (**103**) kiindulva igazoltuk, melyet a könnyen hozzáférhető szalicilaldehidből (**99**) és 2-

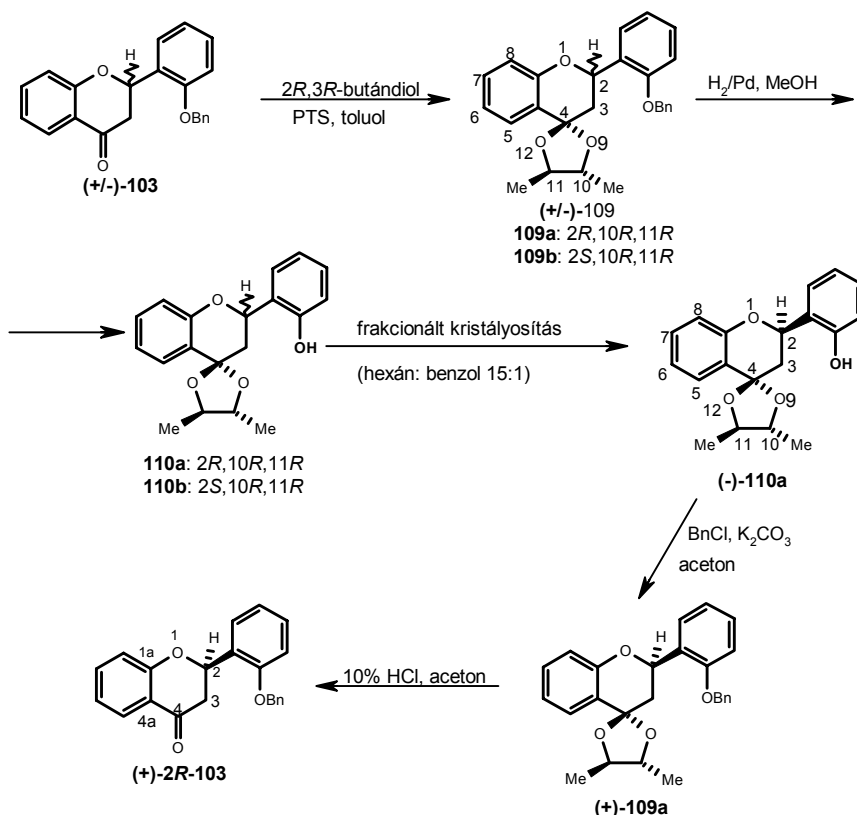
hidroxiacetofenonból (**101**) állítottuk elő. A szalicilaldehid hidroxicsoportját benzil csoporttal védtük, majd a 2-hidroxiacetofenonnal kondenzálva a megfelelő **102** kalkon származékot kaptuk meg. A **102** 2'-hidroxikalkonból gyűrűzárással nátrium-acetátos közegben a racém 2'-benziloxiflavanont [(±)-**103**] állítottuk elő.

A szintézis következő lépése a (±)-**103** flavanonszármazék gyűrűszükítési reakciója volt. Kutatócsoportunk a (-)-2*S* flavanon (**96**) esetében ezt jó hozammal a fenil-jodozóniumdiacetáttal valósította meg.<sup>86</sup> Az irodalomból az is ismert volt, hogy e reakció tallium(III)-nitráttal (TTN) is elvégezhető.<sup>88</sup> Mindkét reagenssel elvégezve az átalakítást azt találtuk, hogy esetünkben a tallium(III)-nitrátos oxidáció jobb hozammal szolgáltatva a kívánt *transz*-dihidrobenzo[b]furánvázas vegyületet (**104**) mint a fenil-jodozóniumdiacetáttal végzett átalakítás. A **104**-es vegyület észter csoportját lítium alumíniumhidriddel redukáltuk és az így keletkező alkoholt (**105**) a szokásos módon toziláttá (**106**) alakítottuk át. A tozil származékot (**106**) katalitikus hidrogénezéssel debenzileztük, majd a megfelelő fenol származékból (**107**) nátrium metiláttal fenolátot képezve metanolban S<sub>N</sub>2 típusú reakcióval gyűrűzárást sikerült megvalósítani, melynek során jó hozammal a *transz* pterokarpán (**1a**) keletkezett. Az NMR vizsgálatok egyértelműen igazolták e vegyület szerkezetét. Az oxiarilezési módszerrel előállított *cisz* izomer (**1**) NMR adataival összehasonlítva azt találtuk ugyanis, hogy a 6a és 11a helyzetű protonok csatolási állandója jóval nagyobb ( $J_{6a/11a} = 13.4\text{Hz}$ ) mint a *cisz* izomer esetében ( $J_{6a/11a} = 7.1\text{Hz}$ ). Ez egyértelműen azt mutatta, hogy a 6a és 11a hidrogének relatív konfigurációja *transz*. Ezenkívül a hatos helyzetű *axiális* és *ekvatoriális* protonok kémiai eltolódása is ezt igazolta. A *cisz* izomer esetében a *D* gyűrű térállása miatt a gyűrűáram révén e hidrogének kémiai eltolódása ( $\delta_{cisz} = 3.68\text{ ppm}$ ,  $4.3\text{ ppm}$ ,  $\delta_{transz} = 4.55\text{ ppm}$ ,  $4.92\text{ ppm}$ ) karakterisztikusan alacsonyabb. A közelmúltban Ferreira és munkatársai<sup>25</sup> a *transz* pterokarpánt (**1a**) Mitsunobu-féle gyűrűzáródási reakcióval a **105a** diolból (39. old.) állították elő, melyet metoximetil csoporttal védett szalicilaldehiddől és metil-2'-hidroxi-fenilacetátból három lépésben nyertek. Minthogy az általuk leírt vegyület olvadáspontja (89°C) számottevően eltért a kezünkben levőtől (o.p. = 131-132°C), ugyanakkor az <sup>1</sup>H-NMR adatok jó egyetértést mutattak, így feltételeztük, hogy e vegyület csak meglehetősen szennyezett formába került a kezükbe. Már korábban utaltunk arra, hogy Schöning és munkatársa<sup>10</sup> kvantumkémiai számításai szerint alapján is a *cisz* *B/C* gyűrű anellált vegyület termodinamikailag sokkal stabilabb mint a *transz* izomér ( $\Delta\Delta H = -10.02\text{ Kcal/mol}$ ). Ezért feltételezhető volt, hogy az **1a** pterokarpán savkatalizissal a **108** karbokation intermedieren keresztül könnyen átalakítható a stabilabb *cisz* izomerré (**1**). Valóban, az

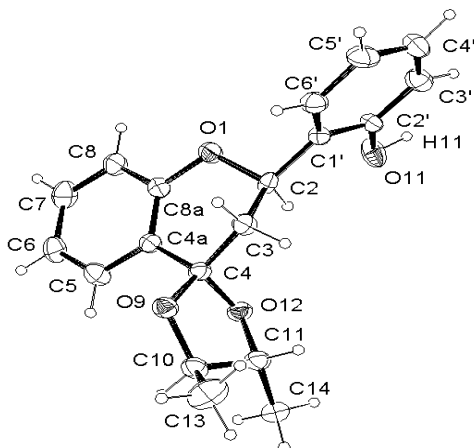
**1a** *transz* származékából, katalitikus mennyiségű p-toluolszulfonsav jelenlétében benzolban forralva, a termodinamikailag stabilabb *cisz* izomert kaptuk meg (**1a**→**1**). Az izomerizáció során, a HPLC-s vizsgálatok szerint a *cisz/transz* izomerek 8.5:1 arányú keveréke keletkezett, melyből a kívánt *cisz* vegyületet egyszerű kristályosítással tudtuk elkülöníteni.

### 3.5. Pterokarpánok enantioszelektív szintézise optikailag aktív flavanon gyűrűszüküléses reakciójával

Az előbbi fejezetben ismertetett hat lépéses átalakítás során  $[(\pm)\text{-103} \rightarrow (\pm)\text{-1}]$  a kiralitáscentrumok relatív konfigurációja nem változott meg, ezért úgy gondoltuk, hogy az optikailag aktív flavanonból kiindulva ezen az úton a pterokarpánt optikailag aktív formában is előállíthatjuk. A racém flavanon rezolválását a könnyen hozzáférhető optikailag aktív  $2R,3R$ -butándiollal oldottuk meg. A racém **103**-ból toluolban p-toluolszulfonsav jelenlétében e diollal a diaszereomer ketálok (**109a,b**) 1:1 arányú keverékét állítottuk elő, melyek elválsztására irányuló kísérleteink (TLC, kristályosítás) sikertelenek voltak. Szerencsésebbek voltunk azonban a katalitikus debenzilezéssel nyert **110a** és **110b** hidroxiszármazékok esetében.

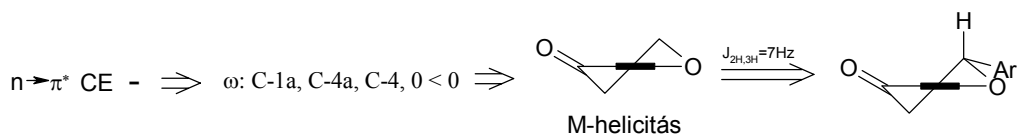


A hexán-benzol 15:1 oldószerkelegyből történt frakcionált kristályosításuk során ugyanis a **110a** diasztereomert tudtuk egységes formában izolálni. E vegyület szerkezetét a  $^1\text{H}$  NMR szinképe mellett a röntgenszinképével is igazoltuk (6. ábra). Ez utóbbi vizsgálat, — lévén hogy a C-10 és C-11-es kiralitáscentrumának abszolút



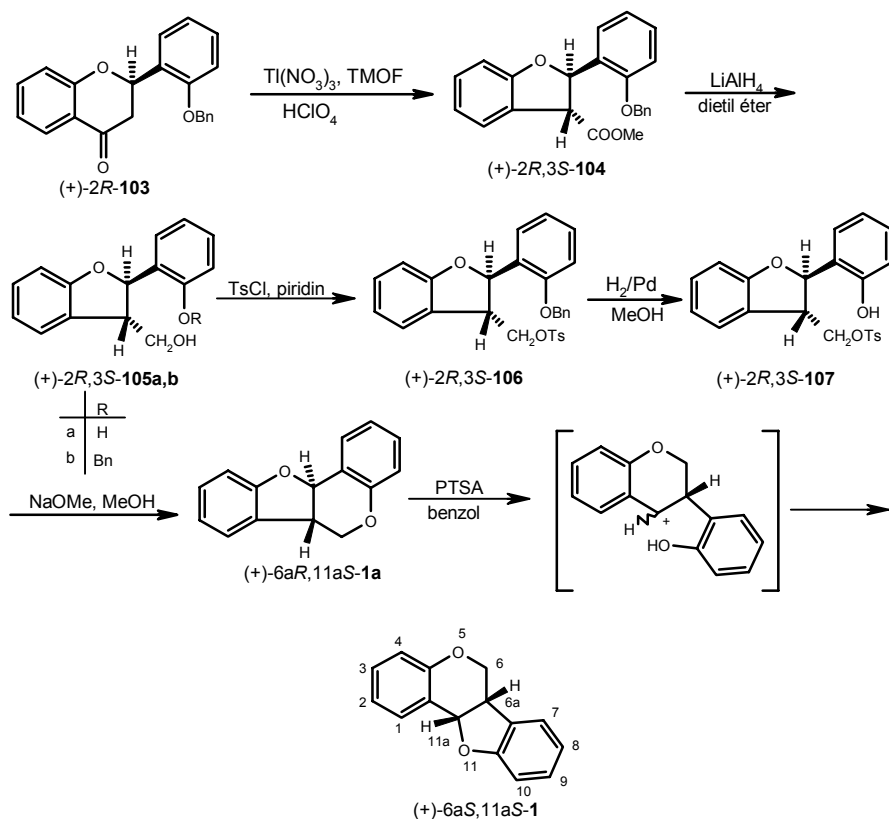
6. ábra. A **110a** vegyület röntgen szerkezete

konfigurációját már ismertük — lehetőséget adott a C-2 kiralitáscentrum abszolút konfigurációjának (*R*) meghatározására is. Az így nyert vegyület benzilezését (**110a**→**109a**) követő ketál hasítással a jobbraforgató 2'-benziloxiflavanont [(+)-**103**] kaptuk meg, melynek optikai tisztaságát (ee=77%) HPLC-vel (Chiralcel OD kolonna, hexán-izopropanol 9:1) határoztuk meg. E vegyület CD szinképében a 341 nm-nél jelentkező negatív Cotton effektus pedig azt mutatta, hogy a kiralitáscentrum abszolút konfigurációja a benzilezés és a savas hasítás során változatlan maradt (2*R*). A Sznatzke-féle helicitási szabály<sup>89</sup> alapján ugyanis a karbonilcsoport  $n\rightarrow\pi^*$  átmenetéhez ( $\lambda=314\text{nm}$ ) rendelhető negatív Cotton effektus a heterogyűrű *M*-helicitású abszolút konformációjáról tanúskodott.



**7. ábra.** Királis acetofenonokra vonatkozó Sztatzke-féle helicitási szabály

Minthogy a 2-benziloxifenilcsoport az  $^1\text{H-NMR}$  szinkép alapján ( $J_{2\text{H},3\text{H}} = 7\text{Hz}$ ) *ekvatoriális* helyzetben kapcsolódik a C-2 szénatomhoz így a kiralitáscentrum abszolút konfigurációja *R*. E vegyületből [(+)-**103**] tallium(III)-nitrát jelenlétében elvégzett gyűrűszűkülési reakcióval a 2*R*,3*S*-2-aryl-3-karbometoxi-2,3-dihidrobzeno[*b*]furán-t kaptuk meg [(+)-**104**], melyből az előző fejezetben már bemutatott módon [(+)-**105**→(+)-**106**→(+)-**107**] jutottunk a 6*aS*,11*aR* abszolút konfigurációjú pterokarpánhoz jutottunk [(+)-**1a**].

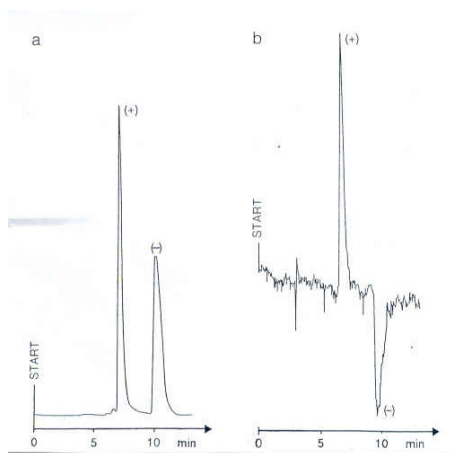


E vegyület a racém származékhoz hasonlóan könnyen epimerizálható volt és a jobbraforgató 6a*S*,11a*S* konfigurációjú pterokarpánná alakul át [(+)-**1a**→(+)-**1**]. A pterokarpánok konfigurációjának hozzárendelésének helyességét a CD színeképekkel is bizonyítottuk, optikai tisztaságukat pedig HPLC-s vizsgálatokkal (Chiralcel OD kolonna, hexán-izopropanol 9:1) határoztuk meg. E vizsgálatok egyértelműen azt mutatták, hogy a flavanon optikai tisztasága (77%) veszteség nélkül íródott át a pterokarpánba, azaz a hat lépéses szintézis minden egyes lépése sztereoszpecifikus volt.

Tekintettel arra, hogy a flavanonok könnyen hozzáférhető vegyületek és rezolválásuk sem jelent különösebb problémát, ezért e fejezetben ismertetett sztereokontrollált módszer új utat nyitott meg a pterokarpánok optikailag aktív formában történő egyszerű előállítására.

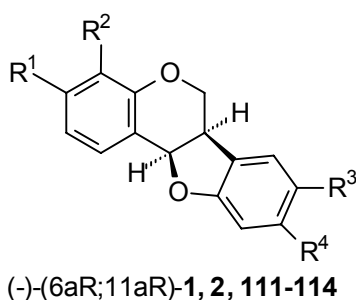
### 3. 6. Pterokarpánok kiroptikai vizsgálata

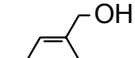
Egy hatékony és kis anyagmennyiségekkel is egyszerűen elvégezhető rezolválási módszer alkalmazásának igénye mind kiroptikai, mind pedig a potenciálisan farmakológiailag aktív O-heterociklusok szintézisével kapcsolatos kutatásaink során felmerült. Úgy véltük, ez legegyszerűbben királis stacioner fázisú nagyteljesítményű folyadékkromatográfiával (HPLC) valósítható meg. Kutatócsoportunkban ugyanis sikeresen oldották meg a racém pterokarpánok rezolválását királis stacionáris fázisú HPLC segítségével.<sup>11</sup> Stacioner fázisként szilikagél hordozóra felvitt (+)-poli(trifenilmetil-metakrilát) töltetű oszlopot (Chiralpack OT (+); Daicel)<sup>11</sup> használták. A poliakrilát-lánc nemcsak hogy helikális szerkezetű, de a tritilcsoportok a hélix külső oldalán balcsavarodású propeller konformációban rögzülnek a polimerizáció során. Minthogy e stacioner fázis elsősorban  $\pi$  elektronrendszert tartalmazó vegyületek rezolválására alkalmas, ezért a különböző módon szubsztituált pterokarpánok kromatográfiás jellemzői igen kedvezőek voltak és a legtöbb esetben az enantiomerek teljes elválasztását érték el. A legnagyobb szelektivitást a szubsztituátlan vegyületre (**1**) kapták ( $R_s=4.00$ ) mivel a merev vázú pterokarpán aromás gyűrűi és a stacioner fázis tritilcsoportjai közötti szoros illeszkedés révén erős  $\pi$ - $\pi$  típusú kölcsönhatás lépett fel.



9. ábra. A ( $\pm$ )-**1** pterokarpán rezolválása Chiralpack OT(+) oszlopon

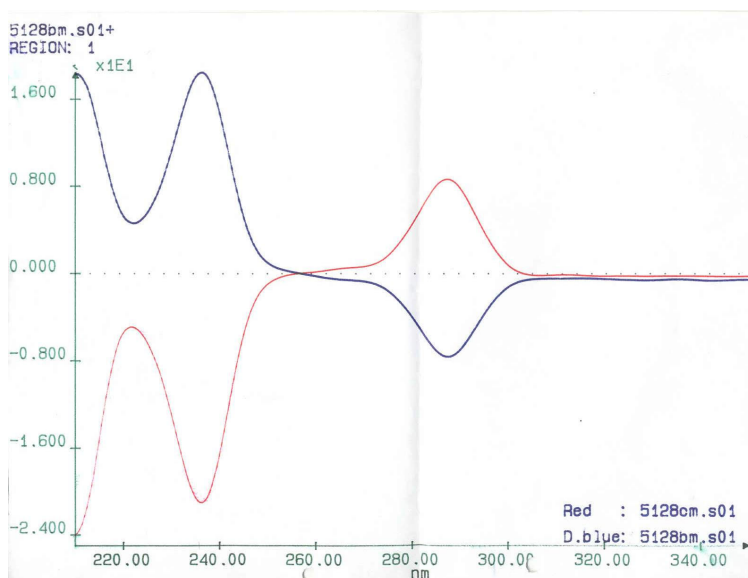
A vizsgálatok szerint a kölcsönhatás mértékét legfőképpen a pterokarpán váz helicitása befolyásolta, azaz kivétel nélkül mindig a balra forgató enantiomer kötődött meg jobban a királis oszlopon (9. ábra). E vizsgálatok alapján kézenfekvőnek látszott, hogy a HPLC rendszert a CD készülékkel összekötve a szintetikusan könnyen hozzáférhető racém pterokarpánok rezolválását követően a kiroptikai sajátságait tanulmányozzuk. Kiroptikai szempontból a pterokarpánok kromoforrendszere (1) a 2,3-dihidrobenzo[b]furán és a kromán kromoforból épül fel, melyek közötti úgynevezett exciton kölcsönhatás fellépésével is számolnunk kellett. A változatosan szubsztituált pterokarpánszármazékok (1, 2, 111-114) CD és UV színekének elemzése azonban azt mutatta, hogy e kromoforok  $^1L_a$  sávjai



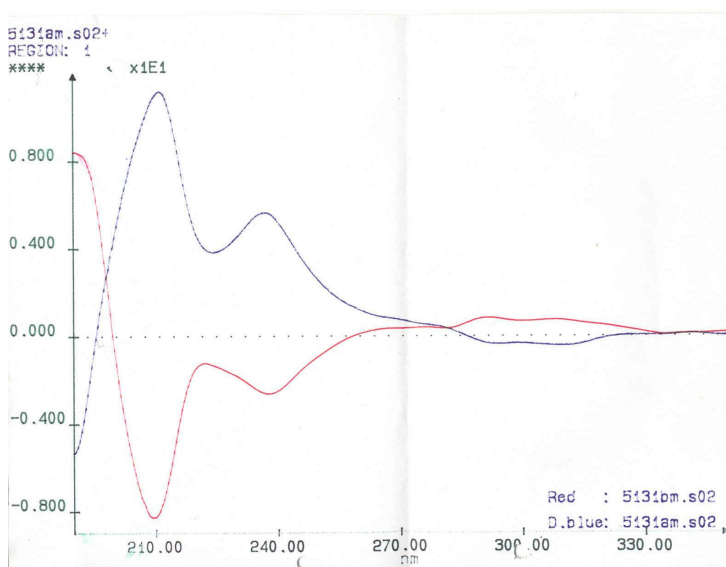
| Vegyület | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                                                                      | R <sup>3</sup>       | R <sup>4</sup> | $^1L_b$ -sáv CD          | $^1L_a$ -sáv CD |
|----------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|--------------------------|-----------------|
| (-)-1    | H              | H                                                                                   | H                    | H              | 287 (+4.8)<br>269 (-1.1) | 229 (-5.9)      |
| (-)-2    | OH             |  | -OCH <sub>2</sub> O- |                | 302 (+3.1)<br>293 (+2.3) | 238 (-9.8)      |
| (-)-111  | OMe            | H                                                                                   | H                    | OMe            | 287 (+5.4)               | 236 (-11.9)     |
| (-)-112  | OH             | H                                                                                   | H                    | OMe            | 287 (+5.3)               | 236 (-13.2)     |
| (-)-113  | OMe            | H                                                                                   | H                    | OH             | 287 (+9.8)               | 236 (-23.1)     |
| (-)-114  | OH             | H                                                                                   | -OCH <sub>2</sub> O- |                | 310 (+0.8)<br>290 (+0.9) | 237 (-2.9)      |

10. ábra. A balra forgató pterokarpánok kiroptikai adatai

között (229-238 nm) e kölcsönhatás nem lép fel, azaz a kromoforok izolált kromoforként viselkednek (10-12. ábra).



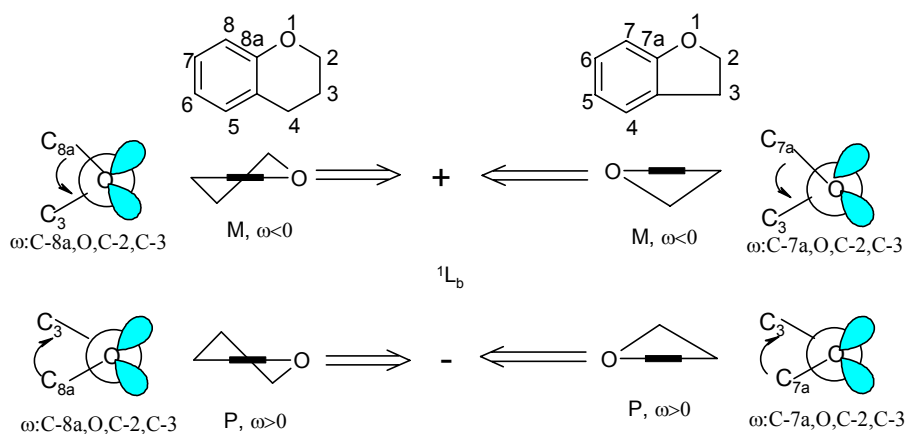
11. ábra. A 113 vegyület jobbra (kék) és balraforgató (piros) enantiomerjének CD spektruma



12. ábra. A 114 vegyület jobbra (kék) és balraforgató (piros) enantiomerjének CD spektruma

Minthogy e kromoforok a Snatzke-féle osztályozás szerint<sup>90</sup> a királis második szférájú benzol kromoforok családjába tartoznak, ezért a heterogyűrű helicitása és a benzol  $^1L_b$  átmenetéhez kapcsolódó Cotton-effektus előjele közötti összefüggés az úgynevezett helicitási szabályokkal adható meg.

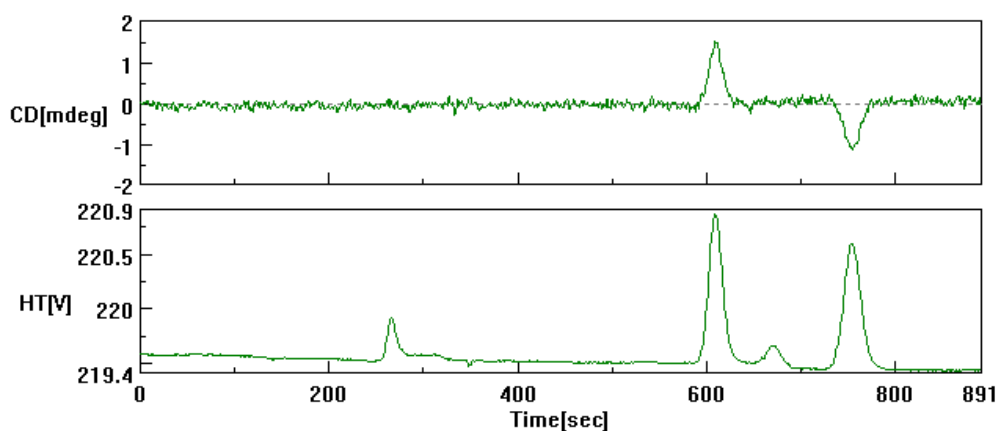
Kutatócsoportunk vizsgálatai szerint mind a kromán<sup>91-92</sup> mind pedig a dihidrobenzo[b]furán<sup>86,93-94</sup> kromoforra a Snatzke és Ho által a királis tetralinszármazékokra megfogalmazott helicitási szabály<sup>95</sup> inverze érvényes (13. ábra). E szerint mindkét esetben a *P* helicitású heterogyűrű negatív Cotton-effektust ad a benzol  $^1L_b$ -sávjánál, míg a heterogyűrű tükörképi abszolút konformációja (*M* helicitás) pozitív Cotton-effektust eredményez a CD színeképen.



**13. ábra.** Az  $^1L_b$ -sávhoz tartozó Cotton-effektus előjele és a heterogyűrű abszolút konformációja közötti összefüggés

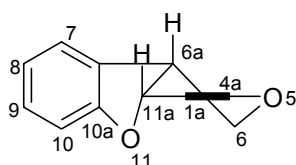
Megemlítendő, hogy a tetralin kromoforhoz<sup>95</sup> hasonlóan e kromoforok esetében is szubsztituálatlan származékokra érvényes összefüggéseket a benzil helyzetű *axiális* (vagy *pseudoaxiális*) szubsztituensek vagy a benzolgyűrűhöz kapcsolódó nagy spektroszkópiai momentumú akirális szubsztituensek is befolyásolják. Ezek hatását sok esetben ismert konfigurációjú származékok szintézisével és kirotikai vizsgálatával igazolták. A kromán kromofor esetében például a  $C_4$ -es *axiális* szubsztituens megváltoztatja az  $^1L_b$  sáv előjelét,<sup>96</sup> míg a  $C-7$  pozícióban levő hidroxi vagy alkoxi csoport eltérően a tetralin kromofortól nem eredményez előjelváltást.<sup>97</sup>

A jobbra-(előbb eluálódó) és balrafordító (később eluálódó) enantiomerek CD színeképeinek összehasonlítása azt mutatta, hogy az eluciós sorrend független a váz szubsztituáltságától, azaz a balrafordító vegyületek CD spektruma *pozitív-negatív-negatív* előjelű sávokat mutatott, míg a jobbrafordítóé — ennek a tükörképét — *negatív-positív-positív* előjelű sávokat tartalmazott. A CD spektrumban a 229-238 nm közötti sávot a benzolgyűrű  $^1L_a$ , míg a 269-310 nm közötti sávot az  $^1L_b$  átmenetként azonosítottuk. A karakterisztikus  $^1L_b$  és  $^1L_a$  azonos előjelű átmenetei alapján megállapítható volt, hogy mind a korábban, mind pedig a később eluálódó enantiomerek homokirálisak, vagyis az abszolút konfigurációjuk azonos. A CD készüléket az  $^1L_a$ -sáv hullámhosszára álltva tehát a jobbrafordító enantiomerek esetén a Cotton-effektus előjele mindig pozitív a balrafordítóé pedig negatív volt.



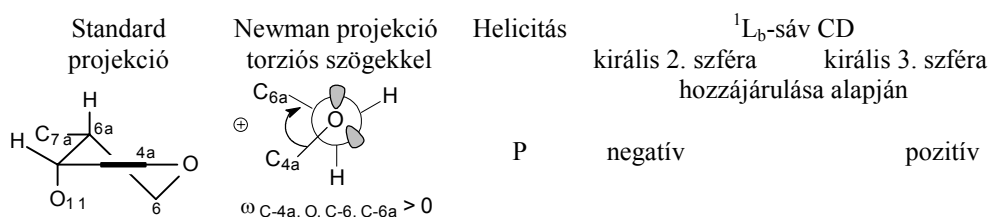
**14. ábra.** A racém-*cis*-pterokarpán [(±)-**1**]on-line HPLC-CD-je 231 nm-en mérve. A felső csatorna mutatja a 231 nm-en mért  $\Delta\epsilon$ , míg az alsó csatorna az  $\epsilon$ -nal arányos fotoelektron-sokszorozó előfeszítésének változását az idő függvényében

A konfiguráció hozzárendelését a már említett helicitási szabályok segítségével, a relatív konfigurációt tükröző  $^1H$ -NMR adatokra támaszkodva végeztük el. A *cis* pterokarpánokban az NMR adatok és kvantumkémiai számítások szerint a kromán váz — a pterokarpánokban domináns kromofor — félszék konformációjú, valamint a dihidrobenzo[*b*]furán gyűrű oxigén atomja a kromán vázon az 1-H atommal fellépő szterikus taszító kölcsönhatás csökkentése miatt *pseudoaxiális* térállású (15. ábra).



**15. ábra.** A (-)-6aR,11aR-pterokarpán heterogyűrűinek abszolút konformációja

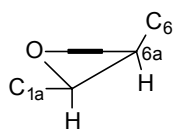
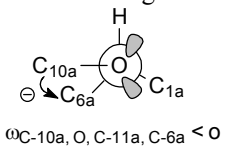
Dorhege és Snatzke<sup>98</sup> a királisan perturbált akirális kromoforokban megkülönböztette a királis második és a harmadik szféra hozzájárulást és a C-4 szubsztituált flavánok esetében kimutatták,<sup>96</sup> hogy a benzil helyzetű *axiális* vagy *pseudoaxiális* szubsztituens mind az <sup>1</sup>L<sub>b</sub> mind pedig az <sup>1</sup>L<sub>a</sub> sáv előjelváltását okozza.



**16. ábra.** A kromán kromofor kiroptikai hozzájárulása

A balraforgató (később eluálódó) pterokarpán esetében a kromán kromofor <sup>1</sup>L<sub>b</sub>-sávjára a 16. ábrán bemutatott összegzés alapján pozitív Cotton-effektust kell kapnunk. Kísérletileg valóban ezt tapasztaltuk [(-)-**1**: 287 nm, Δε = +4.8].

A 2,3-dihidrobenzo[b]furán kromofor hozzájárulását illetően a kiroptikai szabályunk alapján a heterogyűrű *M*-helicitása (királis 2. szféra) révén pozitív Cotton-effektussal tükröződnék vissza, de ez esetben is a benzilhelyzetű *pseudoaxiális* helyzetű szén-szén kötés (C-6a-C-6) e Cotton-effektus előjelének megváltozását okozza [(-)-**1**: 269 nm, Δε = -1.1] (17. ábra).

| Standard<br>projekció                                                             | Newman projekció<br>torziós szögekkel                                                                                       | Helicitás | <sup>1</sup> L <sub>b</sub> -sáv CD<br>királis 2. szféra<br>hozzájárulása alapján |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|
|  | <br>ω <sub>C-10a, O, C-11a, C-6a</sub> < 0 | M         | pozitív                                                                           | negatív |

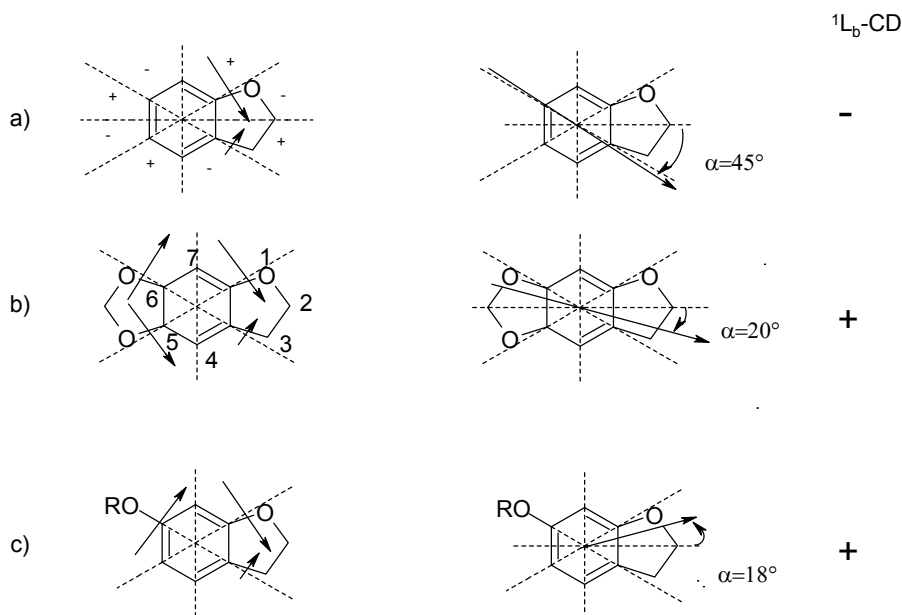
17. ábra. A 2,3-dihidrobenzo[b]furan kromofor kiroptikai hozzájárulása

A szubsztituált pterokarpánok [(-)-2, (-)-111-(-)-114] CD színeképei azt mutatták, hogy az aromás gyűrű szubsztituensei a kromán kromofor <sup>1</sup>L<sub>b</sub>-sávjának előjelére nem gyakorolnak hatást. Ezzel ellentétben a 2,3-dihidrobenzo[b]furan kromofor <sup>1</sup>L<sub>b</sub>-sávjának előjele változik az aromás gyűrű szubsztituenseinek hatására.

A (-)-2 és (-)-114 pterokarpánok esetében a 293 nm-nél (Δε = +2.3) illetve 290 nm-nél (Δε = +0.9) jelentkező pozitív Cotton-effektus a 2,3-dihidrobenzo[b]furan kromofor <sup>1</sup>L<sub>b</sub>-sávjához tartozik és az előjelváltás mindkét esetben a metiléndioxi csoport úgynevezett Platt-féle spektroszkópai momentumának az indukált dipólus momentum (μ) irányára gyakorolt hatásával értelmezhető. A Cotton-effektus előjele ugyanis a gerjesztés során létrejövő indukált dipólus (μ) és mágneses (m) momentum irányától függ. Platt és Petruska szerint<sup>99,100</sup> az indukált dipólus momentum iránya (töltés elmozdulás iránya) az aromás kromofor esetében a kromoforhoz kapcsolódó szubsztituensek úgynevezett spektroszkópai momentumainak (q<sub>i</sub>) összegzése alapján becsülhető meg.

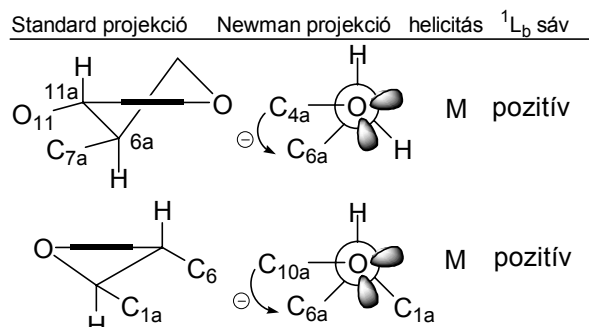
$$\vec{\mu} \approx \vec{Q} = \sum q_i$$

Mint azt a Platt féle polarizációs diagramm mutatja a benzolgyűrűhöz kapcsolódó szubsztituensek spektroszkópai momentumainak (q<sub>i</sub>) eredője (Q = Σq<sub>i</sub> ≈ μ) a szubsztituálatlan kromofor esetében is eltér a kromofor *pseudo* C<sub>2</sub> tengelyének az irányától, mivel az alkoxi gyűrűrészlet spektroszkópai momentuma (q<sub>OMe</sub> = 21) jelentősen eltér az alkilétől (q<sub>Et</sub> = 7) (a). A tetralin származékokra megfogalmazott Sznatzke szabály<sup>98</sup> (P-helicitású heterogyűrű pozitív Cotton-effektust ad az <sup>1</sup>L<sub>b</sub>-sávnál) e kromoforra — mint ezt a rögzített konformációjú modellel is igazolták<sup>93</sup> — az inverz formában érvényes (P-helicitású heterogyűrű negatív Cotton-effektust ad az <sup>1</sup>L<sub>b</sub>-sávnál). Az 5,6-helyzetű (ez a pterokarpán vázon a 8,9-helyzetet jelenti)



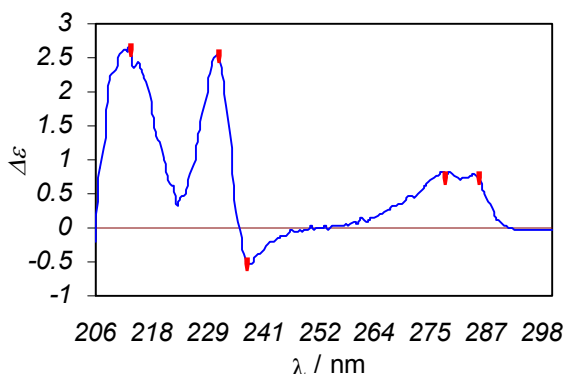
**18. ábra.** Platt-féle szektordiagramm és az eredő spektroszkópai momentum iránya

metiléndioxicsoport hatására az eredő indukált dipólus momentum vektor iránya azonban ismét megváltozik (b) és mint azt a balraforgató maackiain  $[(-)-114]$  CD színeképe is mutatja ez a 2,3-dihidrobenzo[b]furan kromofor  $^1L_b$ -sávhoz tartozó Cotton-effektus előjelváltását eredményezte ( $\Delta\epsilon = +0.9$ ). Hasonlóan előjelváltást tapasztaltunk a C-9 helyzetű hidroxi vagy metoxicsoport hatására is  $[(-)-111-(-)-113]$ . E vegyületek esetében a 2,3-dihidrobenzo[b]furan kromofor  $^1L_b$ -sávjának előjelváltását a két izolált kromofor azonos előjelű  $^1L_b$ -sávjának átfedése miatt közvetlenül nem észleltük azonban az  $^1L_b$ -sáv intenzitás növekedése a két azonos előjelű CD átmenet jelenlétét egyértelműen igazolta. A kiroptikai színeképek értékelésének helyességét az ismert abszolút konfigurációjú *transz*-6a*S*,11a*R*-pterokarpán (**1a**) és a *cisz*-6a*S*,11a*S*-pterokarpán CD színeképek kísérletileg is igazolták (19. és 20. ábra). A *transz* vegyület esetében a 6a és 11a helyzetű protonok ugyanis *diaxiális* térállásúak ( $J = 13.4\text{Hz}$ ), így a *cisz*-pterokarpánnal (**1**) ellentétben e vegyületben nincs *axiális* térállású szubsztituens a benzil helyzetben. Az *axiális* benzil helyzetű szubsztituens hiányában mind a kromán kromofor mind pedig a 2,3-dihidrobenzo[b]furan kromoforok  $^1L_b$ -sávja mindkét heterogyűrű *M* helicitása miatt pozitív lesz (19. ábra).



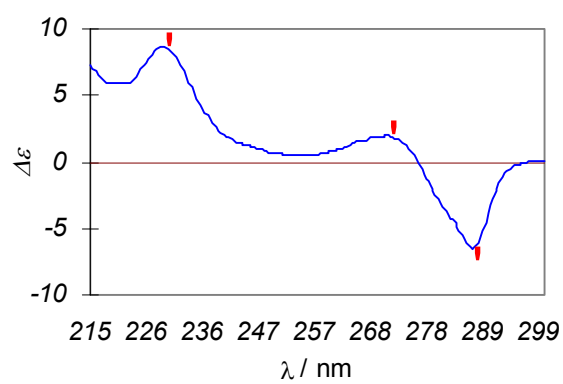
**19. ábra.** Az öt illetve hattagú heterogyűrűk helicitása és az  $^1L_b$  sávok előjelei közötti összefüggések a transz-6a*S*,11a*R*-pterokarpán esetében

A kiroptikai szabályunk alapján a heterogyűrű *M* helicitása a CD spektrumban ugyanis pozitív  $^1L_b$ -sávot eredményez ( $\lambda_{nm}$ : 248, 278.5 és  $\Delta\epsilon$ : 0.79, 0.82) (20. ábra).



**20. ábra.** A (+)-6a*S*,11a*R*-pterokarpán [(+)-1a] CD spektruma

A C-11a kiralitáscentrum konfigurációjának megváltoztatásával nyert (+)-6a*S*,11a*S*-pterokarpán [(+)-1] CD színeke (21. ábra) pedig teljes egyezést mutatott a racém pterokarpán [(±)-1] HPLC-CD vizsgálata során az előbb eluálódó enantiomer CD adataival.



**21. ábra.** A (+)-6a*S*,11a*S*- pterokarpán [(+)-**1**] CD spektruma

## 4. Kísérleti rész

**Általános kísérleti eljárások:** A vegyületek olvadáspontját Kofler készüléken mértük és korrekció nélkül adtuk meg. Az analitikai és preparatív vékonyrétegekromatográfiás elválasztásokhoz Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) vákonyréteget használtunk. A reagenseket a Sigma-Aldrich-től rendeltük. A reakciók feldolgozása során a szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítottuk. A <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR spektrumokat Bruker WP-200 és Bruker Avance DRX 500 készülékeken vettük fel, oldószerként CDCl<sub>3</sub>-t, belső standardként TMS-t használtunk. A kémiai eltolódásokat (δ) ppm, míg a csatolási állandókat (J) Hertz-ben adtuk meg. Az elemanalízist Carlo Erba 1106 készülékkel mértük. A HRMS felvételeket EI módban 70eV-on VG 7035 típusú tömegspektrométerrel készültek. A vegyületek forgatásait Perkin Elmer 341 típusú polariméteren mértük, és a minták koncentrációit g/100mL egységben adtuk meg. A HPLC elválasztások körülményeit az adott vegyületnél ismertettük. A vegyületek kiroptikai tulajdonságait J-810 CD spektrométerrel vizsgáltuk. A **2** és **114** vegyületeket a Heck-féle oxiarilezési reakcióval (12. Irodalom), míg a **111**, **112** és **113** pterokarpán származékokat a megfelelő 2'-hidroxikalkonokból tallium(III)-nitrátos módszerrel állítottuk elő (102. Irodalom).

### 3-Klór-1-(2,4-dihidroxi-fenil)-propán-1-on:

2 g (18 mmól) rezorcint és 2 g (18.1 mmól) 3-klór-propionsavat 6 mL trifluorometánszulfonsavban kevertettünk 80°C-on. Fél óra után a reakcióelegyet lehűtöttük, vizet adtunk hozzá majd etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vizes nátrium-kloridos oldattal mostuk, vízmentes magnézium szulfáton szárítottuk, majd vákuumban párolva 3.4 g (93%) narancssárga olajos anyagot kaptunk.

### 7-Hidroxikromán-4-on:

2 g (1 mmól) 3-klór-1-(2,4-dihidroxi-fenil)-propánon-hoz jeges hűtés közben 83 mL 2M-os nátrium hidroxidos adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertettük két órát. Hozzáadtunk 10%-os sósavat 0°C-on amíg a pH semleges lesz. Etil-acetáttal extraháltuk, utána a szerves fázist vízzel mostuk, vízmentes magnézium szulfáton szárítottuk, majd vákuumban párolva 1.4 g (86%) fehér kristályos anyagot kaptunk, o.p = 138-140°C; (irod.<sup>37</sup> o.p. = 142-143°C).

### **7-Benziloxikromán-4-on:**

2.4 g (14.6 mmól) 7-hidroxi-kromanont 40 mL acetonban feloldottunk és hozzáadtunk 2.2 g kálium-jodidot, 3 g kálium-karbonátot és 2 mL (17 mmól) benzil-kloridot. Az elegyet refluxon kevertettük 10 órát, utána kiszűrtük a szilárd anyagot és a szűrletet vákuumban bepároltuk. A nyers termék metanolból kristályosítva 3.2 g (86%) fehér színű szilárd anyagot kaptunk, o.p. = 97-100°C; (irod.<sup>37</sup> o.p. = 99-101°C).

### **7-Benziloxikromán-4-ol:**

2g (7.87mmól) 7-benziloxi-kromanont 30mL etanolban oldunk és 1g nátrium-borohidridet adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet 70°C-on kevertettük 1 órát. A lehűtött reakcióelegyet etil-acetáttal meghígítottuk és vízzel mostuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton megszáritottuk, majd vákuumban bepárolva 1.15g (72%) szintelen kristályos terméket kaptunk, o.p.=92-94°C; (irod<sup>37</sup> o.p.=93-96°C).

### **7-Benziloxi-2H-kromén (60b):**

2.7 g (10.54 mmól) 7-benziloxikroman-4-ol-t 70 mL acetonban oldottunk és 1 mL 10%-os sósav jelenlétében forraltuk. A reakcióelegyet lehűtés után trietilaminnal semlegesítettük, majd vákuumban bepároltuk. Az így nyert nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával (hexán:diklórmetán = 2:1) tisztítottuk és 2 g (80%) fehér kristályos anyagot kaptunk, o.p. = 58-60°C; (irod.<sup>37</sup> o.p. = 59-61°C).

### **3-Benziloxipterokarpán [(±)-77]:**

**a)** 114 mg (0.62 mmól) palládium kloridot és 112 mg (1.28 mmól) lítium kloridot 15 percig kevertettünk vízmentes acetonban. Ezután 145 mg (0.62 mmól) 7-benziloxi-2H-kromént (**60b**) adtunk hozzá és tovább 15 percet kevertettük, majd 203 mg (0.62 mmól) orto-kloromerkurifenol (**61**, R' = H) 15 mL vízmentes acetonos szuszpenzióját adtuk a reakcióelegyhez. 14 óra kevertetés után a reakcióelegyet nátrium kloridos vízre öntöttük, diklórmetánnal extraháltuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritottuk és vákuumban pároltuk. Az így kapott nyers terméket preparatív rétegen (diklórmetán:hexán = 1:1) tisztítva 73 mg (36%) fehér kristályos anyagot kaptunk. O.p. = 146-148°C (MeOH).

**b)** 100 mg (0.42 mmól) 7-benziloxikromént (**60b**) és 98 mg (0.42 mmól) 2-jódfenolt (**76**) 6 mL acetonban vagy tetrahidrofuranban feloldottunk és hozzáadunk 350 mg (1.26 mmól) ezüst karbonátot, palládium katatalizátort és a megfelelő promotort (lásd az 1. táblázatot). A reakcióelegyet a táblázatban megadott ideig az oldószer

forráspontján kevertettük, majd a szilárd anyagot kiszűrtük és a szűrletet bepároltuk. Az így kapott nyersteget preparatív rétegen tisztítottuk (diklórmetán:hexán = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm}) = 3.61\text{--}3.66(\text{m}, 1\text{H}, \text{C}_6\text{-H}_{\text{ax}})$ ,  $3.7(\text{t}, J = 10.5\text{Hz}, 1\text{H}, \text{C}_{6\text{a}}\text{-H})$ ,  $4.31(\text{dd}, J = 4.5\text{Hz és } 10\text{Hz}, 1\text{H}, \text{C}_6\text{-H}_{\text{eq}})$ ,  $5.08(\text{s}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{Ph})$ ,  $5.52(\text{d}, J = 6.5\text{Hz}, 1\text{H}, \text{C}_{11\text{a}}\text{-H})$ ,  $6.58(\text{d}, J = 2.5\text{Hz}, 1\text{H}, \text{C}_4\text{-H})$ .  $6.74(\text{dd}, J = 2.5\text{Hz és } 8\text{Hz}, 1\text{H}, \text{C}_2\text{-H})$ ,  $6.84\text{--}6.98(\text{m}, 2\text{H}, \text{C}_7 \text{ és } \text{C}_{10}\text{-H})$ ,  $7.17\text{--}7.5(\text{m}, 8\text{H}, \text{C}_1, \text{C}_8, \text{C}_9\text{-H és } \text{Ph-H})$ . — Számított  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_3(330.38)$ : C 78.98, H 5.49; talált C, 79.78, H 5.50.

### **1-Butil-3-metilimidazólium hexafluorofoszfát (82):**

2 g (24.4 mmól) N-metil-imidazolt (**88**) és 2.37 g (25.6 mmól) n-butil-kloridot 15 mL vízmentes toluolban forráspontján kevertettünk 20 órán át miközben két fázis képződött. A felső fázist eltávolítottuk majd az alsó réteget 10 mL toluollal négyszer mostuk. Az így keletkezett fehér kristályos anyagot (1-butil-3-metilimidazólium klorid) 20 mL vízben oldottuk fel, majd 4.27 g (29.3 mmól) hexafluorofoszforsavat adtunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertetve 15 óra után a **82** ionos folyadék különült el. Ezt elválasztva tízszer 10 mL vízzel mostuk, majd megszárítottuk és így 3.12 g (45%) szintelen, szobahőmérsékleten folyékony anyagot kaptunk.  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm}) = 0.85\text{--}0.95(\text{t}, 3\text{H}, \text{-CH}_3)$ ,  $1.2\text{--}1.45(\text{m}, 2\text{H}, \text{-CH}_2)$ ,  $1.65\text{--}1.95(\text{m}, 2\text{H}, \text{-CH}_2)$ ,  $3.85(\text{s}, 3\text{H}, \text{N-CH}_3)$ ,  $4.05\text{--}4.15(\text{t}, 2\text{H}, \text{N-CH}_2)$ ,  $7.25\text{--}7.35(\text{m}, 3\text{H}, \text{N-CH})$ ; (67. irodalom).

### **(+)-1-(2'-Metil)-butil-3-metilimidazólium hexafluorofoszfát [(+)-90]:**

2 g (24.4 mmól) N-metil-imidazolt (**88**) és 3.86 g (25.6 mmól) S(+)-1-brómo-2-metil-butánt (**89**) 15 mL vízmentes toluolban kevertettünk 20 órán át mialatt két fázis képződött. Az alsó fázist négyszer 10 mL toluollal mostuk, majd 20 mL vízben feloldottuk és 4.27 g (29.3 mmól) hexafluorofoszforsavat adtunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 15 órán át kevertettük miközben a (+)-**90** ionos folyadék különült el. A kivált anyagot tízszer 10mL vízzel mostukmajd megszárítva 3.56 g (49%) szintelen, szobahőmérsékleten folyékony anyagot kaptunk.  $\alpha_D = +1.32$  ( $c = 0.63$ ,  $\text{CHCl}_3$ )  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm}) = 0.7\text{--}0.85(\text{t}, 3\text{H}, \text{-CH}_3)$ ,  $0.85\text{--}0.95(\text{d}, 3\text{H}, 2'\text{-CH}_3)$ ,  $0.95\text{--}1.35(\text{m}, 2\text{H}, \text{-CH}_2)$ ,  $1.7\text{--}1.9(\text{m}, 1\text{H}, \text{-CH})$ ,  $3.7\text{--}3.8(\text{s}, 3\text{H}, \text{N-CH}_3)$ ,  $3.8\text{--}4(\text{m}, 2\text{H}, \text{N-CH}_2)$ ,  $7.15\text{--}7.25(\text{m}, 3\text{H}, \text{-N-CH})$ .

### **Heck-féle oxiarilezési reakció ionos folyadékban:**

**a):**  $4.2 \times 10^{-2}$  ( $4.2 \times 10^{-3}$ ) mmól palládium katalizátort és  $8.4 \times 10^{-2}$  ( $8.4 \times 10^{-3}$ ) mmól trifenilfoszfint 1 g ionos folyadékban kevertettünk öt percig 80°C-on, majd 100 mg (0.42 mmól) 7-benziloxi-2*H*-kromént (**60b**), 93 mg (0.42 mmól) 2-jódfenolt (**76**) és 348 mg (1.26 mmól) ezüst karbonátot adtunk hozzá. A reakcióelegyet 100°C-on a 2. táblázatban feltüntetett ideig kevertettük, majd lehűtöttük, toluollal extraháltuk és a toluolos oldatot vákuumban bepároltuk. A kapott nyersterméket preparatív rétegen tisztítva (hexán:diklórmétán = 1:1) a *rac*-3-benziloxipterokarpánt [(±)-**77**] nyertük.

**b):**  $4.2 \times 10^{-2}$  ( $4.2 \times 10^{-3}$ ) mmól palládium katalizátort 1 g ionos folyadékban 80°C-on kevertettünk két órán át, majd az a) pontban megjelölt mennyiségű 7-benziloxikromént (**60b**), 2-jódfenolt (**76**) és ezüst karbonátot adtunk a reakcióelegyhez és a kevertetést 100°C-on folytatjuk a táblázatban megjelölt ideig. A reakcióelegyet az előbbi módszer szerint dolgozzuk fel.

### **2-Benziloxibenzaldehyd (100):**

5 g (41 mmól) szalicilaldehydet (**99**), 7 mL (1.5 ekvivalens) benzil-kloridot és 11 g  $K_2CO_3$ -ot 100 mL vízmentes dimetilformamidban 100°C-on kevertettünk. 1 óra után a reakcióelegyet hagytuk lehűlni, vízre öntöttük, dietil-éterrel extraháltuk és utána vízzel mostuk. A szerves fázist  $CaCl_2$ -on megszáritottuk, szűrtük és vákuumban bepárolva 9.2 g (97%) fehér kristályos anyagot kaptunk. O.p. = 46-48°C; (irod.<sup>101</sup> o.p. = 48-50°C).

### **2-Hidroxi-2'-benziloxikalkon (102):**

7.5 g (35.4 mmól) 2-benziloxibenzaldehydet (**100**) és 4.8 g (1 ekvivalens) 2-hidroxi-acetofenont (**101**) 50 mL etanolban oldottunk, majd 100 mL 50%-os KOH oldat hozzáadása után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 13 órát. A reakcióelegyet megsavanyítva (pH = 2) sárga színű csapadék vált ki, melyet leszívás után etanalból kristályosítva 10.5 g (90%) kalkont kaptunk. O.p. = 112-114°C, (irod.<sup>87</sup> o.p. = 113-115°C).

### **2'-Benziloxiflavanon [(±)-103]:**

4.5 g (13.6 mmól) kalkont (**102**) 270 mL etanolban oldunk, majd 21 g (256 mmól) NaOAc-ot 47 mL vizes oldatát adtuk hozzá. Az elegyet forráspontján kevertettük 28 órát, majd vízre öntöttük és a terméket diklórmétánnal extraháltuk. A szerves fázist  $MgSO_4$ -on szárítottuk majd vákuumban bepároltuk. Az így kapott nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítva (hexán: diklórmétán = 7:3) 3 g sárga színű kristályos

anyagot kaptunk (67%). O.p. = 68-69°C; <sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm) = 2.85-3(m, 2H, 3-H<sub>ax</sub>, H<sub>eq</sub>), 5.05(d, J = 6Hz, 2H, benzil-CH<sub>2</sub>), 5.82-5.92(dd, 1H, 2-H, J = 7Hz, J = 3Hz), 6.85-7.95(m, 13H. Ar-H).

**(+)-2*R*-2'-Benziloxiflavanon [(+)-103]:**

2.62 g (6.5 mmól) ketált [(+)-**109a**] 60 mL acetonban 1 mL 10%-os sósav jelenlétében egy órát refluxon kevertettük. A lehűtött reakcióelegyet trietilaminnal semlegesítettük majd vákuumban bepároltuk. A maradékot etil-acetátban feloldottuk, vízzel mostuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítottuk majd bepárolva 1.91 g (89%) terméket kaptunk. O.p. = 68-69°C; α<sub>D</sub> = +82.58 (c = 1.6, CHCl<sub>3</sub>) — CD (acetontril) λ<sub>nm</sub> (Δε): 341.0 (-3.33), 310.5 (6.04), 274.5 (-0.95), 248 (3.69), 220.5 (3.69).

**2-(2'-Benziloxifenil)-3-karbometoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán [(±)-104]:**

2 g (6 mmól) *rac*-flavanont (**103**) és 4 g (9 mmól) tallium(III)-nitrátot 20 mL trimetilortoformiátban oldottunk és 1.7 g 70%-os perklórsavat csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet 2 órát szobahőmérsékleten kevertettük, majd etil-acetáttal meghígítottuk és telített nátrium-hidrogénkarbonát vizes oldatával kiráztuk. Magnézium-szulfáton megszáritottuk, szűrtük és vákuumban bepároltuk. Az így kapott nyers terméket szilikagél oszlopon tisztítva (hexán:toluol = 3:7). 1 g (48%) szintelen olajos anyagot nyertünk. <sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm) = 3.41(s, 1H, -CH<sub>3</sub>), 4.15(d, 1H, 3-H, J = 6Hz), 4.98(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-Ar), 6.32(d, 1H, 2-H, J = 6Hz), 6.71-7.5(m, 13H, Ar-H). — HRMS: *m/z* = 360.1364 (számított C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: 360.1362).

**(+)-2*R*,3*R*-2-(2'-Benziloxifenil)-3-karbometoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán [(+)-104]:**

A fenti előírás szerint (+)-**103**-ből (+)-**104**-et 40%-os termeléssel nyertük, α<sub>D</sub> = +41.7 (c = 0.75, CHCl<sub>3</sub>).

**2-(2'-Benziloxifenil)-3-hidroximetilén-2,3-dihidrobenzo[b]furán [(±)-105]:**

600 mg (1.67 mmól) *rac*-észtert (**104**) 4 mL vízmentes dietiléterben oldva 0°C-on 300 mg (7.9 mmól) LiAlH<sub>4</sub> vízmentes dietiléteres szuszpenziójához csepegtettünk, majd szobahőmérsékleten 1 órát kevertettük. A redukálószer felesleget telített ammónium klorid vizes oldatával bontottuk meg, majd a terméket etil-acetáttal extraháltuk. Az etil-acetátos fázist vízmentes magnézium-szulfáton megszáritottuk, szűrtük és vákuumban bepárolva 520 mg ( 97%) szintelen olajos terméket kaptunk. <sup>1</sup>H-NMR:

$\delta(\text{ppm}) = 3.35(\text{d}, 1\text{H}, 3\text{-H}, J = 5\text{Hz}), 3.55\text{-}3.7(\text{m}, 2\text{H}, \text{-CH}_2\text{-OH}), 4.95(\text{d}, 2\text{H}, \text{-CH}_2\text{-Ar}), 5.75(\text{d}, 1\text{H}, 2\text{-H}, J = 5\text{Hz}), 6.65\text{-}7.35(\text{m}, 13\text{H}, \text{Ar-H})$ . — HRMS:  $m/z = 332.1410$  (számított  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : 332.1412).

**(+)-2*R*,3*S*-2-(2'-Benziloxifenil)-3-hidroximetilén-2,3-dihidrobenzo[b]furán [(+)-105]:**

A fenti előírás szerint (+)-**104**-ből a (+)-**105**-t 91%-os termeléssel nyertük,  $\alpha_D = +98.4$  ( $c=0.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**2-(2'-Benziloxifenil)-3-toziloximetilén-2,3-dihidrobenzo[b]furán [(±)-106]:**

500 mg (1.55 mmól) *rac*-hidroxivegyületet (**105**) és 888 mg (4.65 mmól) tozil-kloridot 8 mL vízmentes piridinben kevertettünk szobahőmérsékleten 13 órát, majd a reakcióelegyet 1:1-es hígítású sósavval megsavanyítottuk és a terméket etil-acetáttal extraháltuk, nátrium-hidrogénkarbonát vízes oldatával mostuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton megszáritottuk, szűrtük és bepároltuk, így 582 mg (79%) szintelen olajos anyagot kaptunk.  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm}) = 2.3(\text{s}, 3\text{H}, \text{-CH}_3), 3.6(\text{d}, 1\text{H}, 3\text{-H}, J = 4.8\text{Hz}), 4\text{-}4.27(\text{m}, 2\text{H}, \text{-CH}_2\text{-O-}), 4.98(\text{d}, 2\text{H}, \text{-CH}_2\text{-Ar}), 5.12(\text{d}, 1\text{H}, 2\text{-H}, J = 4.8\text{Hz}), 6.7\text{-}7.55(\text{m}, 17\text{H}, \text{Ar-H})$  — HRMS:  $m/z = 486.1502$  (számított  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{SO}_4$ : 486.1501).

**(+)-2*R*,3*S*-2-(2'-Benziloxifenil)-3-toziloximetilén-2,3-dihidrobenzo[b]furán [(+)-106]:**

A fenti előírat szerint (+)-**105**-ből a (+)-**106**-at 82%-os termeléssel nyertük,  $\alpha_D = +18$  ( $c=1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**2-(2'-Hidroxifenil)-3-toziloximetilén-2,3-dihidrobenzo[b]furán [(±)-107]:**

920 mg (1.93 mmól) *rac*-tozilátot (**106**) 700 mg Pd/C 20 mL metanolos oldatában katalitikusan hidrogéneztünk. A számított mennyiségű hidrogén fogyasztása után a katalizátort kiszűrtük és a szűrletet bepárolva 830 mg terméket kaptunk, melyet tisztítás nélkül közvetlen használtunk fel a gyűrűzárási reakcióban.

**(+)-2*R*,3*S*-2-(2'-Hidroxifenil)-3-toziloximetilén-2,3-dihidrobenzo[b]furán [(+)-107]:**

A fenti előírat szerint (+)-**106**-ból a (+)-**107**-et 96%-os termeléssel nyertük,  $\alpha_D = +21$  ( $c=0.75$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

***transz*-Pterokarpán [(±)-1a]:**

A 830 mg [(±)-**107**]-t 20mL vízmentes metanolban feloldottunk és 3.5 mL 1N NaOMe jelenlétében szobahőmérsékleten 3 órát kevertettük. A reakcióelegyet ecetsavval semlegesítettük, majd és bepároltuk. A maradékot etil-acetátban feloldottuk, vízzel mostuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton megszáritottuk. Szűrés után az oldatot bepároltuk és a nyers terméket szilikagél oszlopon tisztítva (hexán: diklórmétán = 7:3). 200 mg (46%) terméket kaptunk. O.p. = 131-132°C. <sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm) = 3.45-3.65(ddd, 1H, C<sub>6a</sub>-H, J = 14Hz, J = 5Hz, J = 14Hz), 4.38-4.51(dd, 1H, C<sub>6ax</sub>-H, J = 14Hz, J = 10Hz), 4.8-4.9(dd, 1H, C<sub>6eq</sub>-H, J = 10Hz, J = 5Hz), 5.07-5.18(d, 1H, J = 14Hz), 6.77-7.05(m, 4H, Ar-H), 7.06-7.22(m, 3H, Ar-H), 7.37(d, 1H, Ar-H) — <sup>13</sup>C NMR (500.14 MHz): δ = 44.96 (C-6a), 68.58 (C-6), 83.51 (C-11a), 110.91 (C-10), 116.01 (C-4), 120.02 (C-3), 121.3 (C-9), 122.86 (C-2), 122.97 (C-8), 124.23 (C-6b), 127.1 (C-11b), 128.49 (C-1), 128.75 (C-7), 153.52 (C-4a), 161.21 C-10a). — Számított C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (224.08): C, 80.40; H, 5.76; talált C, 80.15; H, 5.59

***(+)*-6aS,11aR-Pterokarpán [(+)-1a]:**

A fenti előírat szerint a (+)-**107**-ből a (+)-**1a**-t 44%-os termeléssel nyertük, α<sub>D</sub> = +53.6 (c=0.7, CHCl<sub>3</sub>); HPLC: (chiralcel OD, hexane:isopropanol = 90:10) ee = 77%. — CD (acetonitril) λnm (Δε): 284.0 (0.79), 278.5 (0.82), 237.5 (-0.52), 231.0 (2.55), 213.0 (2.67).

***cisz*-Pterokarpán [(±)-1]:**

30 mg *transz*-pterokarpánt [(±)-**1a**] 6mL benzolban oldottunk és 10 mg p-toluolszulfonsav jelenlétében 6 órát kevertetés közben forraltuk. A lehűtött reakcióelegyet nátrium-hidrogénkarbonát vizes oldatával kirázzuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton megszáritottuk, szűrtük és bepároltuk. A nyers terméket preparatív rétegen tisztítva (hexán:diklórmétán = 7:3). 22 mg *cisz*-pterokarpánt kaptunk. O.p. = 129-130°C, (irod.<sup>29</sup> o.p. = 125-126°C) <sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm) = 3.12-3.21(m, 2H, C<sub>6a</sub>-H, C<sub>6ax</sub>-H), 4.28-4.33(dd, 1H, C<sub>6eq</sub>-H, J = 5Hz, J = 10Hz), 5.55(d, 1H, C<sub>11a</sub>-H, J = 6Hz), 6.75-7.55(m, 8H, Ar-H) — <sup>13</sup>C NMR (500.14 MHz): δ = 40.36 (C-6a), 66.34 (C-6), 77.61 (C-11a), 110.21 (C-10), 117.43 (C-4), 120.02 (C-7a), 120.95 (C-2), 121.74 (C-8), 124.72 (C-7), 127.05 (C-11b), 129.23 (C-9), 130.06 (C-3), 131.11 (C-1), 155.48 C-4a), 159.3 (C-10a). — Számított C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (224.08): C, 80.40; H, 5.76; talált C, 80.30; H, 5.58.

**(+)-6aS,11aS-Pterokarpán [(+)-1]:**

A fenti előírás szerint a (+)-**1a**-ból a (+)-**1**-t 95%-os termeléssel nyertük, O.p. = 128-130°C,  $\alpha_D = +151.3$  ( $c=1.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC: (chiralcel OD, hexane:isopropanol = 90:10) ee = 77%. — CD (acetonitril, metanol)  $\lambda_{\text{nm}}$  ( $\Delta\epsilon$ ): 286.5 (-6.46), 270.5 (1.96), 229.0 (0.47).

**2'-Benziloxiflavanonnak [(±)-103] a D(-)-2,3-butándiollal képzett ketáljai (109a és 109b):**

13 g (39.4 mmól) 2'-benziloxiflavanont [(±)-**103**], 7.5 g (83 mmól) D(-)-2,3-butándiolt és 50 mg p-toluolszulfonsavat 150 mL toluolban kevertetés közben vízleválasztó feltét mellett 17 órát forraltuk. A lehűtött reakcióelegyhez etil-acetátot adtunk majd telített nátrium-hidrogénkarbonát vizes oldatával mostuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és utána bepároltuk. A nyers terméket szilikagél oszlopon tisztítva (hexán:toluol = 3:7). 15 g (95%) színtelen olajos anyagot kaptunk.  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta(\text{ppm}) = 1.05(\text{d}, 3\text{H}, -\text{CH}_3, J = 6\text{Hz}), 1.22-1.28(\text{d}, 6\text{H}, -\text{CH}_3, J = 6\text{Hz}), 1.3(\text{d}, 3\text{H}, -\text{CH}_3, J = 6\text{Hz}), 2.0-2.35(\text{m}, 2\text{H}, \text{C}_{3\text{ax}}\text{-H}), 2.35-2.42(\text{m}, 2\text{H}, \text{C}_{3\text{eq}}\text{-H}), 3.4-3.5(\text{m}, 1\text{H}, \text{O-CH}), 3.65-3.85(\text{m}, 3\text{H}, \text{O-CH}), 4.9-5.05(\text{m}, 4\text{H}, -\text{CH}_2\text{-Ar}), 5.7(\text{dd}, 1\text{H}, \text{C}_2\text{-H}, J = 2\text{Hz}, J = 14\text{Hz}), 5.85(\text{dd}, 1\text{H}, \text{C}_2\text{-H}, J = 2\text{Hz}, J = 14\text{Hz}), 6.95-7.65(\text{m}, 24\text{H}, \text{Ar-H}), 7.75-7.9(\text{m}, 2\text{H}, \text{Ar-H})$ .

**2'-Hidroxi-flavanonnak a D(-)-2,3-butándiollal képzett ketáljai (110a és 110b):**

15 g (37.3 mmól) **109a** és **109b** keverékét 130 mL metanolban oldottunk és 3 g Pd/C jelenlétében hidrogénezünk. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrtük és a szűrletet bepároltuk. A nyers terméket szilikagél oszlopon (hexán:diklórmétán = 3:7) tisztítva 10.4 g (90%) fehér kristályos anyagot kaptunk. O.p. = 128-130°C;  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta(\text{ppm}) = 1.35-1.4(\text{m}, 6\text{H}, -\text{CH}_3), 1.45(\text{d}, 3\text{H}, -\text{CH}_3, J = 6\text{Hz}), 1.55(\text{d}, 3\text{H}, -\text{CH}_3, J = 6\text{Hz}), 2.4(\text{dd}, 1\text{H}, \text{C}_{3\text{eq}}\text{-H}, J = 2\text{Hz}, J = 14\text{Hz}), 2.48(\text{dd}, 1\text{H}, \text{C}_{3\text{eq}}\text{-H}, J = 2\text{Hz}, J = 14\text{Hz}), 2.6-2.7(\text{m}, 2\text{H}, \text{C}_{3\text{ax}}\text{-H}), 3.9-4.05(\text{m}, 3\text{H}, \text{O-CH}), 4.06-4.14(\text{m}, 1\text{H}, \text{O-CH}), 5.6(\text{dd}, 1\text{H}, \text{C}_2\text{-H}, J = 2\text{Hz}, J = 14\text{Hz}), 5.7(\text{dd}, 1\text{H}, \text{C}_2\text{-H}, J = 2\text{Hz}, J = 14\text{Hz}), 6.78(\text{s}, 2\text{H}, -\text{OH}), 6.95-7.4(\text{m}, 14\text{H}, \text{Ar-H}), 7.58(\text{dd}, 1\text{H}, \text{Ar-H}, J = 2\text{Hz}, J = 8\text{Hz}), 7.62(\text{dd}, 1\text{H}, \text{Ar-H}, J = 2\text{Hz}, J = 14\text{Hz})$ .

**2'-Hidroxi-flavanon D(-)-2,3-butándiollal képzett ketáljainak (110a és 110b) szétválasztása:**

100 mg diasztereomer keveréket (**110a** és **110b**) 8 mL hexán és 0.5 mL benzol elegyből kristályosítottunk. A szobahőmérsékleten kivált anyagot (70 mg, o.p. = 138-142°C) hasonló módon újra kristályosítottuk és így 44 mg anyagot nyertünk (o.p. = 162-164°C), melynek ismételt átkristályosításakor az olvadáspontja 165-166°C-ra emelkedett (35 mg). E vegyület szerkezetét a röntgenszínképe alapján (-)-**110a**-val azonosítottuk.  $\alpha_D = -15.45$  ( $c=0.55$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm}) = 1.4(\text{d}, 3\text{H}, -\text{CH}_3, J = 6\text{Hz})$ ,  $1.45(\text{d}, 3\text{H}, -\text{CH}_3, J = 6\text{Hz})$ ,  $2.38(\text{dd}, 1\text{H}, \text{C}_{3\text{eq}}\text{-H}, J = 2\text{Hz}, J = 14\text{Hz})$ ,  $2.65(\text{m}, 1\text{H}, \text{C}_{3\text{ax}}\text{-H})$ ,  $3.92\text{-}3.97(\text{m}, 1\text{H}, \text{O-CH})$ ,  $4.08\text{-}4.12(\text{m}, 1\text{H}, \text{O-CH})$ ,  $5.6(\text{dd}, 1\text{H}, \text{C}_2\text{-H}, J = 2\text{Hz}, J = 14\text{Hz})$ ,  $6.78(\text{s}, 1\text{H}, -\text{OH})$ ,  $6.95\text{-}7.38(\text{m}, 7\text{H}, \text{Ar-H})$ ,  $7.58(\text{dd}, 1\text{H}, \text{Ar-H}, J = 2\text{Hz}, J = 8\text{Hz})$ .

Röntgen mérési adatok: A röntgendiffrakciós mérésekhez szintelen blokk kristályokat (0.57 x 0.45 x 0.39 mm) ragasztottunk üvegkapilárisra epokitt ragasztóval. Összegképlet  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$ ,  $M = 312.35$ , rombos kristályosztály, az elemi cella dimenziói :  $a = 8.8453(10) \text{ \AA}$ ,  $b = 8.8605(10) \text{ \AA}$ ,  $c = 20.013(2) \text{ \AA}$ ,  $V = 1568.5(3) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ , tércsoport:  $\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$ ,  $\rho_{\text{számított}} = 1.323 \text{ g cm}^{-3}$ . Az adatokat 293(1) K hőmérsékleten, Enraf Nonius MACH3 diffraktométer segítségével gyűjtöttük,  $\text{Mo K}\alpha$  sugárzással,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\omega$ - $2\theta$  módszerrel,  $\theta_{\text{max}} = 20.9^\circ$ , 2176 mért reflexiót gyűjtöttünk amelyek közül 1820 volt unikális és nagy intenzitású ( $I > 2\sigma(I)$ ), bomlás: 2%. A szerkezetet a SIR-92 software segítségével oldottuk meg és az  $F^2$  értékek felhasználásával a SHELX-97 program segítségével finomítottuk. Az ábrákat a WINGX-97 programcsomaggal készítettük,  $R(F) = 0.0835$  és  $wR(F^2) = 0.2199$ , 2176 reflexió, 212 paraméter. A maradó csúcsok az elektronsűrűség térképen elhanyagolhatóak voltak :  $0.356\text{-}0.385 \text{ e/\AA}$ . A hydrogen atomokat geometriai pozícióba tettük és a koordinátaikat nem finomítottuk kivéve H11-et (OH hidrogén ami H-hid kötésben van egy másik molekula O1B atomjával) amit csúcsként megtaláltunk a különbségi elektronsűrűség térképen. A szerkezetet nem sikerült megoldani tetragonális tércsoportokban. Az abszolút konfigurációt ( $\text{C2 } R$ ,  $\text{C10 } R$ ,  $\text{C11 } R$ ) a diolra vonatkoztatva tudtuk meghatározni.

### **(+)-2*R*-Benziloxiflavanon D(-)-2,3-butándiollal képzett ketálja [(+)-109]**

2.2 g (7 mmól) [(+)-**110a**]-t, 0.9 g (7 mmól) benzil kloridot és 15 g vízmentes kálium-karbonátot 150 mL acetonban kevertetés közben 16 órát forraltuk. A lehűtött reakcióelegyet kiszűrtük, majd a szűrletet bepároltuk és a maradékot szilikagél oszlopon tisztítva (hexán:dikórmétán = 3:2), 2.62 g (92%) szintelen olajos anyagot kaptunk.  $\alpha_D = +51.7$  ( $c = 3.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm}) = 1.29\text{-}1.31(\text{d}, 3\text{H}, -\text{CH}_3, J =$

6Hz), 1.32-1.34(d, 3H, -CH<sub>3</sub>, J = 6Hz), 2.2(m, 1H, C<sub>3ax</sub>-H), 2.52(dd, 1H, C<sub>3eq</sub>-H, J = 2Hz, J = 14Hz), 3.58-3.66(m, 1H, O-CH), 3.96-4.02(m, 1H, O-CH), 5.18(d, 2H, J = 5Hz, -CH<sub>2</sub>-Ar), 5.88(dd, 1H, C<sub>2</sub>-H, J = 2Hz, J = 14Hz), 6.95-7.6(m, 12H, Ar-H), 7.77(dd, 1H, Ar-H, J = 2Hz, J = 8Hz).

## 5. Összefoglalás

Doktori munkám során — a természetes eredetű oxigéntartalmú heterociklusos vegyületek egyik fontos családjának — a pterokarpánoknak a szintézisével foglalkoztunk, azzal a célkitűzéssel, hogy előállításukra hatékony módszereket dolgozzunk ki. Kutatómunkám, jóllehet elsősorban e vegyületek alapvázának a pterokarpánnak (**1**) és 3-benziloxiszármazékának (**77**) előállítására irányult, de a szintézisük során törekedtünk olyan általánosan alkalmazható enantioszelektív módszer kidolgozására is, amely lehetőséget teremt a természetben előforduló pterokarpánok teljes szintézisére is.

Kutató munkám eredményei az alábbiakban összegezhetők:

1) A racém 3-benziloxipterokarpán ( $\pm$ -**77**) előállítása kapcsán behatóan tanulmányoztuk a Heck-féle oxiarilezési reakción alapuló pterokarpán szintézist. Kimutattuk, hogy a toxikus 2-kloromerkurifenol (**61**, R" = H) helyett a könnyen hozzáférhető 2-jódifenol (**76**) is használható, ha a reakciót ezüst karbonát jelenlétében végezzük. E vegyület kulcsszerepét kísérletileg igazoltuk. A vizsgálataink azt is megmutatták, hogy egyrészt a költséges palládium(II)-sók mennyisége megfelelő promotorok jelenlétében az ekvimoláris mennyiségről 10mól%-ra csökkenthető, másrészt promotorként legelőnyösebben az 1,2-bisz(difenilfoszfino)etán — mint úgynevezett kétfogú foszfin ligandum — használható.

2) A Heck-féle oxiarilezési reakció (**60b**+**76**→( $\pm$ )-**77**) oldószerfüggését tanulmányozva megállapítottuk, hogy a reakció ionos folyadékban [1-butil-3-metilimidazólium hexafluorofoszfát (**82**)] is elvégezhető. Ilyen körülmények között nemcsak a reakció termelését sikerült számottevően megjavítanunk, hanem a palládium katalizátor mennyiségét is 1mól%-ra tudtuk csökkenteni.

Kimutattuk továbbá azt is, hogy a reakció promotor nélkül is elvégeztető. Ezt az tette lehetővé, hogy a palládium(II)-sók készségesen reagáltak az ionos folyadékkal ([bmim][PF<sub>6</sub>]) és így a **83** szerkezetű palládium-karbén komplex keletkezett, amely alkalmas katalizátornak bizonyult az oxidatív ciklus fenntartására.

Megállapítottuk, hogy az ionos folyadék újr felhasználható és ez a reakció környezetbarátabb megvalósítására is lehetőséget teremtett.

3) Kísérleteket végeztünk optikailag aktív királis foszfinokkal (**84**, **85**, **86**, **87**), valamint királis ionos folyadékkal (**90**) azt remélve, hogy a Heck-féle oxiarilezési reakcióban jelentős enantioszelektivitást érhetünk el. Várakozásunkkal ellentétben sem a királis promotorok jelenlétében sem pedig a királis oldószerben számottevő

enantioszelektivitást nem tapasztaltunk. Ugyanakkor az (+) $\alpha$ -pinént [(+)-**91**] használva promotorként butil-metilimidazólium hexafluorofoszfátban (**82**) magas hozamú (71%) átalakulást sikerült elérnünk. A reakció ciklusszámának (TON) növekedését a **95** szerkezetű palládium komplex keletkezésével értelmeztük.

4) A kereskedelembe könnyen hozzáférhető szalicilaldehidből és 2-hidroxiacetofenonból kiindulva a 2'-benziloxiflavanonon [( $\pm$ )-**103**] keresztül kilenc lépésben a racém pterokarpán [( $\pm$ )-**1**] új szintézisét valósítottuk meg. Kutatócsoportunk korábbi eredményeivel összhangban a *rac*-**103** flavanonszármazék tallium(III)-nitrátos gyűrűszűküléses reakciójában a racém *transz* 2-aril-3-karbometoxi-2,3-dihidrobzeno[b]furán származék [( $\pm$ )-**104**] keletkezett, melynek sztereokontrollált átalakítása a *transz* anellált racém pterokarpánt [( $\pm$ )-**1a**] eredményezte. A kvantumkémiiai számításokkal összhangban e vegyületet protonkatalízissel feltehetően karbokation intermedieren keresztül könnyen a *cisz* racém pterokarpánná [( $\pm$ )-**1**] tudtuk izomerizálni.

5) A 4. pontban ismertetett szintézist felhasználva valósítottuk meg a természetes eredetű pterokarpánok alapvázának a *cisz*-pterokarpánnak (**1**) első enantioszelektív szintézisét. A racém 2'-benziloxiflavanont az optikailag aktív 2*R*,3*R*-butándiollal rezolváltuk [( $\pm$ )-**103**  $\rightarrow$  **110a**+**110b**], majd a közel diasztereomer egységes ketálból (**110a**) a 2'-benziloxiflavanon jobbraforgató enantiomerjét [(+)-2*R*-**103**] nyertük 77%-os optikai tisztaságban. A fentebb ismertetett sztereokontrollált átalakítás vezetett a jobbraforgató *transz* 6*aS*,11*aR*-pterokarpánhoz [(+)-**1a**] keresztül a 6*aS*,11*aS*-pterokarpánhoz [(+)-**1**]. A szintézis kulcsintermedierjeinek [(+)-2*R*,10*R*,11*R*-**110a** és (+)-2*R*-**103**] abszolút konfigurációját röntgen illetve CD színeképükkel igazoltuk.

6) A HPLC-CD on-line technika felhasználásával behatóan tanulmányoztuk a pterokarpánok kiroptikai sajátságait. Megállapítottuk, hogy a pterokarpánok gyűrűrendszerét felépítő kromán és 2,3-dihidrobzeno[b]furán kromoforok izolált kromoforként viselkednek. Felhasználva a kutatócsoportunk e kromoforok kiroptikai viselkedésével kapcsolatos eredményeit a pterokarpán kromoforra kiroptikai összefüggést fogalmaztunk meg a heterogyűrűk abszolút konformációja és az aromás gyűrűk <sup>1</sup>L<sub>b</sub>-sávjához tartozó Cotton-effektus előjele között. A kiroptikai szabályunk helyességét az ismert konfigurációjú 6*aS*,11*aR*-és 6*aS*,11*aS*-pterokarpánok [(+)-**1a**, (+)-**1**] CD színeképével kísérletileg is igazoltuk.

## 6. Summary

Pterocarpan are naturally occurring plant products carrying a *cis*-fused benzofuranyl-benzopyran ring system, which constitute the second largest group of natural isoflavonoids. This group of compounds is of great interest due to their wide range of biological activities.

My research program was directed toward the synthesis of the basic skeleton and natural pterocarpan as well. The aim of our work was to develop synthetic methods which permit not only the efficient synthesis of these pterocarpan in racemic form but also an enantioselective access to this class of compounds.

Our results can be summarized in the following points:

1) The Heck-reaction of 7-benzyloxy-2*H*-chromene (**60b**) with 2-iodophenol (**76**) resulting in *rac*-3-benzyloxypterocarpan [(±)-**77**] has been systematically studied in the presence of various catalyst systems formed by palladium(II) salts (with or without tertiary phosphine ligands) in combination with inorganic bases and different solvents. The Heck-oxyarylation reaction presented earlier by Horino and Inoue<sup>35</sup> suffers from limitations such as the preparation of the toxic 2-chloro-mercuryphenol derivatives upon mercuration of the corresponding phenols, and the need of a stoichiometric quantity of the expensive palladium compound. During our experiments we have found that the mercuric compound could be replaced by the most available 2-iodophenols prepared by simple iodination of the corresponding phenols. We also demonstrated that the inorganic base have had an essential role in this type of reaction. Only the silver-carbonate proved to be a suitable base when the reaction resulted in pterocarpan [(±)-**77**]. The palladium(II) salt could be decreased from the equimolar amount to 10 mol% which has a significant influence on the reaction rate, its turn-over number (TON) has valuably increased. In order to study the role of phosphine ligand, the oxyarylation was performed with different phosphine derivatives. In the presence of the bidentate bis(diphenylphosphino)ethane (dppe) (**79**) the reaction resulted in pterocarpan [(±)-**77**] in the highest yield.

2) Since the Heck-coupling reactions of aryl-halides with different alkenes were described in recent publications<sup>64-69</sup> with excellent yields in room temperature ionic liquids, it seemed reasonable for us to examine the above mentioned Heck-oxyarylation in this type of solvents as well. We have found that the ionic liquid butyl-methylimidazolium hexafluorophosphate [bmim][PF<sub>6</sub>] (**82**) proved to be a suitable alternative solvent. Not only the reaction time could be drastically shortened, but also

the amount of the palladium catalyst could be decreased to 1 mol% without decreasing of the yield of the transformation resulting in a significant increase of the TON. We have also demonstrated that the Heck-oxyarylation could be accomplished without the addition of phosphine ligands. According to the literature data<sup>70-78</sup> the imidazolium based ionic liquids can react with palladium(II)-salts to form an N-heterocyclic carbene complex (**83**) *via* deprotonation at C-2 of the imidazolium skeleton. In our case the generated carbene complex proved to be an active catalyst for the oxyarylation of the chromene (**60b**) giving the pterocarpan [(±)-**77**] in good yield. We have also found that the ionic liquid [bmim][PF<sub>6</sub>] could be used as a recyclable solvent so it seems an alternative "green" medium for this type of reaction.

3) Since the phosphine compound with the palladium(II) salt generates the palladium(0) catalyst, we supposed that by using chiral, optically active phosphine ligands, the palladium(0) compound generated *in situ* can lead to optically active pterocarpan through oxyarylation reaction. Several optically active chiral phosphine ligands (**84**, **85**, **86**, **87**) were used and unfortunately, small selectivities have been obtained in these transformations. According to our previous experiences when the ionic liquid participated in the formation of the carbene complex as an active catalyst, we expected an enantioselective access to pterocarpan if the oxyarylation reaction would be carried out in an optically active ionic liquid. The transformation was performed in optically active ionic liquid (**90**) and contrary to our expectations, we have found no selectivity in this case. Interestingly, when the optically active α-(+)-pinene [(+)-**91**] was used in the oxyarylation the *rac*-(**77**) in the highest yield (71%) has been obtained.

4) A nine step new synthetic route starting from the commercially available salicylaldehyde (**99**) and 2-hydroxyacetophenone (**101**) *via* 2'-benzyloxyflavanone [(±)-**103**] has been developed for the synthesis of *rac*-pterocarpan (**1**). In accordance with our previously reported<sup>86</sup> results the transformation of flavanone (±)-**105** to the *trans*-2-aryl-3-carbomethoxybenzo[b]furan (±)-**104** could be achieved by tellurium(IV)-nitrate in the presence of 70% perchloric acid in trimethylorthoformate. Subsequent reduction of (±)-**104** gave the alcohol (±)-**105** which was then converted to the tosylate (±)-**106**. Debenzoylation of (±)-**106** afforded the phenolic derivative (±)-**107** which was then cyclized to the *trans*-pterocarpan (**1a**). During the transformations the 2-aryl-3-carbomethoxybenzo[b]furan (±)-**104** could be converted in a stereocontrolled manner to the *trans* annulated pterocarpan **1a**. Since the quantum-chemical calculations indicated that the *cis*-fused B/C ring of the pterocarpan skeleton is much favorable than

the *trans*-fused one, therefore we could performed the isomerization of **1a** into the *cis* isomer **1** by proton catalysed ring-opening reaction *via* the carbocation intermediate (**108**).

5) Our method presented in 4) offers a new approach for the enantioselective synthesis of pterocarpan. Since the 2'-benzyloxyflavanone [(±)-**103**] could be transformed into the benzo[b]furan derivative (±)-**104** in a stereocontrolled manner and it has also been reported by our group that (-)-2*S*-flavanone (**96**) could be transformed into optically active **98** in good yield without changing the stereochemistry at C-2, it seemed reasonable to accomplish the synthesis of **1** in optically pure form *via* the corresponding enantiopure 2'-benzyloxyflavanone. For this reason, the 2'-benzyloxyflavanone [(±)-**103**] has been resolved using the readily available chiral resolving agent 2*R*,3*R*-butanediol. The diastereomeric ketals (**109a**, **109b**) were prepared by acid catalysis but they could not been separated by either chromatography or crystallisation. After removal of the benzyl protective groups the diastereomeric mixture of ketals (**110a**, **110b**) was crystallized from hexane/benzene 15:1 giving the pure diastereomer from which after removal of the chiral auxiliary the optically active 2*R*-flavanone (+)-**103** was obtained in 77% pure form. Starting from this optically active flavanone derivative the synthesis of *cis*-6*aS*,11*aS*-pterocarpan [(+)-**1**] could be performed *via trans*-6*aS*,11*aR*-pterocarpan [(+)-**1a**] following the synthetic route presented in 4).

5) Using the HPLC-CD on-line technique the chiroptical properties of pterocarpan have been studied. From CD point of view the chromophore system of pterocarpan can be considered the sum of a chromane and a 2,3-dihydrobenzo[b]furan chromophore, since exciton coupled interaction between these two chromophores can not be observed in pterocarpan. According to the previously reported results concerning the chiroptical properties of these chromophores a new relationship has been accomplished between the absolute conformation of the heterorings and the sign of the <sup>1</sup>L<sub>b</sub> bands of the pterocarpan chromophores. Our chiroptical rule has also been demonstrated using the CD data of the 6*aS*,11*aR*- and 6*aS*,11*aS*-pterocarpan [(+)-**1a**, (+)-**1**] with previously known configurations.

## 7. Irodalom

1. J. B. Harborne, *The Flavonoids. Advances in research since 1986*; Chapman and Hall, London, **1994**, 166
2. D. R. Perrin and I. A. M. Cruickshank, *Phytochemistry*, **1969**, 8, 971
3. D. M. X. Donnelly and G. M. Bland, *Nat. Prod. Rep.*, **1995**, 321
4. R. Kojima, S. Fukushima, A. Neno, Y. Saiki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1970**, 18, 2955
5. M. Nakagawa, K. Nakanishi, L. L. Darko, J. A. Vick, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 3855
6. T. A. Engler, O. K. Lynch, J. P. Reddy, G. S. Gregory, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 1129
7. T. A. Engler, O. K. Lynch, J. P. Reddy, R. Iyengar, W. Chain, K. Agrios, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 4, 1755
8. S. Ito, Y. Fujise, A. Mori, *J. C. S. Chem. Commun.*, **1955**, 595
9. K. G. R. Pachler, W. G. E. Underwood, *Tetrahedron*, **1967**, 23, 1817
10. A. Schoning, W. Friedrichsen, *Z. Naturforsch.*, **1989**, 44b, 975
11. S. Antus, R. Bauer, A. Gottsegen, H. Wagner, *J. Chromatogr.*, **1990**, 508, 212
12. A. Tökés, Gy. Litkei, K. Gulácsi, S. Antus, E. Baitz-Gács, Cs. Szántay, L. L. Darkó, *Tetrahedron*, **1997**, 55, 9283
13. K. Mori, H. Kisida, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1988**, 721
14. K. Mori, H. Kisida, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1989**, 135
15. T. A. Engler, M. A. Letavic, J. P. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5068
16. T. A. Engler, M. A. Letavic, R. I. Kenneth, J. P. Reddy, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2391
17. E. Pinard, M. Gaudry, F. Henot, A. Thelland, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2739
18. D. M. X. Donnelly, J. P. Finet, B. A. Rattigan, *J. C. S. Perkin Trans. I*, **1995**, 1679
19. Y. Miki, R. Fujita, K. Matsushita, *J. C. S. Perkin Trans I*, **1998**, 2523
20. S. E. N. Mohamed, P. Thomas, D. A. Whiting, *J. C. S. Perkin Trans. I*, **1987**, 431
21. F. R. Heerden, E. V. Brandt, D. G. Roux, *J. C. S. Perkin Trans. I*, **1980**, 2463
22. J. L. Ingham, P. M. Dewick, *Z. Naturforsch.*, **1980**, 35c, 197
23. A. V. L. Prasad, R. S. Kapil, S. P. Popli, *J. C. S. Perkin Trans. I*, **1986**, 1561
24. T. A. Aardt, H. Rensburg, D. Ferreira, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11773
25. T. Aardt, H. Rensburg, D. Ferreira, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7113
26. Y. Ozaki, S. Kim, *Chem. Lett.*, **1987**, 1199
27. Y. Ozaki, K. Mochida, S. Kim, *Chem. Pharm. Bull.*, **1989**, 37, 304

28. Y. Ozaki, K. Mochida, S. Kim:, *J. C. S. Perkin Trans. I*, **1989**, 1219
29. A. Gopalsamy, K. K. Balasubramanian, *J. C. S. Chem. Commun.*, **1988**, 28
30. T. A. Engler, K. D. Combrink, J. P. Reddy, *J. C. S. Chem. Commun.*, **1989**, 454
31. T. A. Engler, J. P. Reddy, K. D. Combrink, D. V. Vedde, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1248
32. T. A. Engler, K. O. Lynch, Jr. W. Chai, S. P. Meduna, *Tetrahedron. Lett.*, **1995**, 36, 2713
33. M. G. Muruges, K. Subburaj, G. K. Trivedi, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 2217
34. K. Subburaj, M. G. Muruges, G. K. Trivedi, *J. C. S. Perkin Trans. I*, **1997**, 1875
35. H. Horino, N. Inoue, *J. C. S. Chem. Commun.*, **1976**, 500
36. R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 5518
37. J. C. Breytenbach, G. J. H. Rall, D. G. Roux, *J. C. S. Perkin Trans. I*, **1981**, 1804
38. M. Ishiguno, T. Tatsuoka, N. Nakatsuka, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 3859
39. D.D. Narkhede, P. R. Iyer, C. S. R. Iyer, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 2031
40. R. A. Lichtenfels, A. L. Coelho, P. R. Costa, *J. C. S. Perkin Trans I*, **1995**, 949
41. K. Subburaj, R. Katach, M. G. Muruges, G. K. Trivedi, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 12621
42. R. C. Cambie, D. S. Larsen, P. S. Rutledge, P. D. Woodgate, *Aust. J. Chem.*, **1997**, 50, 767
43. N. Ishikawa, A. Sehiga, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1974**, 47, 1680
44. D. E. Pearson, R. D. Wyson, C. Bredec, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 2358
45. G. Poli, G. Giambastiani, A. Heumann, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 5959
46. C. Amatore, A. Jutland, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 314
47. I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Reviews*, **2000**, 100, 3009
48. W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 2
49. M. Shibasaki, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 7371
50. N. J. Whitcombe, K. K. Hu, S. E. Gibson, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7449
51. W. C. Frank, Y. C. Kim, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2947
52. C. B. Ziegler, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2949
53. C. K. Narula, K. T. Mark, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2792
54. R. C. Larock, S. Babu, *Tetrahedron Letters*, **1987**, 28, 5291
55. R. C. Larock, D. E. Stinn, *Tetrahedron Letters*, **1988**, 29, 4687
56. P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, S. S. Rossi, *Tetrahdron*, **1991**, 47, 6449
57. R. Grigg, V. Sridharam, M. Ink, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4139
58. T. Jeffery, *Tetrahedron Letters*, **1985**, 26, 2667

59. F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1417
60. F. Ozawa, T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.*, **1992**, *428*, 267
61. T. Jeffery, *J. C. S. Chem. Commun.*, **1984**, 1287
62. T. Jeffery, M. David, *Tetrahedron Letters*, **1998**, *39*, 5751
63. D. E. Kaufmann, M. Nouroozian, H. Henze, *Synlett*, **1996**, 1091
64. W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *572*, 141
65. A. J. Carmichael, M. J. Earle, J. D. Holbrey, P. B. McCormac, K. R. Seddon, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 997
66. L. Xu, W. Chen, J. Xiao, *Organometallics*, **2000**, *19*, 1123
67. J. G. Huddleston, H. D. Willauer, R. P. Swatloski, A. E. Visser, R. D. Rogers, *J. C. S. Chem. Comm.*, **1998**, 1765
68. P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3772
69. E. Peris, J. A. Loch, H. Mata, R. H. Crabtree, *J. C. S. Chem. Commun.*, **2001**, 201
70. W. A. Herrmann, C. P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, *557*, 93
71. M. G. Gardiner, W. A. Herrmann, C. P. Reisinger, J. Schwartz, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *572*, 239
72. C. Zhang, M. L. Trudell, *Tetrahedron. Letters*, **2000**, *41*, 595
73. W. A. Herrmann, J. Fischer, K. Öfele, G. R. J. Artus, *J. Organomet. Chem.*, **1997**, *530*, 259
74. D. S. McGuinness, M. J. Green, K. J. Cavell, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, *565*, 165
75. W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 2371
76. L. Xu, W. Chen, J. F. Bickley, A. Steiner, J. Xiao, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *598*, 409
77. T. Weskamp, V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *585*, 348
78. W. A. Herrmann, J. Schwartz, M. G. Gardiner, M. Spigler, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *575*, 80
79. M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3809
80. O. Loiseleur, M. Hayashi, N. Schmees, A. Pfaltz, *Synthesis*, **1997**, 1338
81. M. Yamaguchi, T. Shin, T. Yamagishi, M. Hida, *Tetrahedron Assymetry*, **1991**, *2*, 663
82. H. Brunner, W. Pieronczyk, *Angewandte Chem.*, **1979**, *91*, 655

83. A. Terfort, H. Brunner, *J. C. S. Perkin I*, **1996**, 1467
84. Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4738
85. T. Hosokawa, T. Uno, S. Inui, S. Murakoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2318
86. L. Juhász, L. Szilágyi, S. Antus, J. Visy, F. Zsila, M. Simonyi, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4261
87. I. Munekazu, M. Shin, T. Toshiyuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 1472
88. H. M. C. Ferraz et al., *Synthesis*, **1999**, 12, 2001
89. G. Snatzke, P. C. Ho, *Tetrahedron*, **1971**, 27, 3645
90. G. Snatzke, M. Kajtár, F. Snatzke, *Fundamental Aspects and Recent Development in ORD and CD*, ed F. Ciardelli and P. Salvadori, Heyden, London, **1973**, 148
91. S. Antus, E. Baitz-Gács, I. Kajtár, G. Snatzke, A. L. Tökés, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1994**, 497
92. T. Kurtán, E. Baitz-Gács, Zs. Májer, A. Bényei, S. Antus, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **2002**, 888
93. T. Kurtán, E. Baitz-Gács, Zs. Májer, S. Antus, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **2000**, 453
94. L. Juhász, J. Visy, M. Simonyi, K. Krohn, S. Antus, *Tetrahedron Assymetry*, **2002**, 13, 1219
95. G. Snatzke, P. C. Ho, *Tetrahedron*, **1971**, 27, 3645
96. G. Snatzke, F. Snatzke, A. Tökés, M. Rákosi, R. Bognár, *Tetrahedron*, **1973**, 29, 909
97. T. Kurtán, S. Antus, nem közölt eredmény
98. E. Dorhege, G. Snatzke, *Tetrahedron*, **1970**, 26, 3059
99. J.R. Platt, *J. Chem. Phys.*, **1951**, 19, 263
100. A. Petruska, *J. Chem. Phys.*, **1961**, 34, 1120
101. C. Selassie, G. Wei, L. Kallander, T. Klein, *J. Med. Chem.*, **1998**, 22, 426
102. L. Farkas, Á. Gottsegen, M. Nógrádi, S. Antus, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1972**, 305

## 8. Publikációs jegyzék

### Előadások, poszterek:

1) **L. Kiss**, G. Papp, F. Joó, S. Antus, *Efficient Synthesis of Pterocarpanes by Heck Oxyarylation in Ionic Liquids*

Hungarian COST Chemistry Day, Budapest, 2000, October (P)

2) **L. Kiss**, S. Antus, *Pterokarpánok szintézise Heck-féle oxiarilezési reakcióval*

Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, Budakalász, 2000, december (E)

3) **L. Kiss**, S. Antus, *Enantioselective Synthesis of Pterocarpanes of Potential Biological Activity*

Hungarian, German, Italian, Polish Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Budapest, 2001, September (P)

4) **L. Kiss**, S. Antus, *Pterokarpánok enantioszelektív szintézise*

Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, Budapest, 2001, december (E)

### Közlemények:

1) **L. Kiss**, S. Antus, *A Convenient Synthesis of Pterocarpanes*

*Heterocyclic Communications*, **2000**, 6, 309-314

2) Sz. Szarvas, Gy. Szókán, M. Hollósi, **L. Kiss**, S. Antus, *Determination of the Absolute Configuration of Synthetic Pterocarpanes by Chiral HPLC Using On-Line CD Detection*

*Enantiomer*, **2001**, 5, 535-543

3) S. Antus, T. Kurtán, L. Juhász, **L. Kiss**, M. Hollósi, Zs. Májer, *Chiroptical Properties of 2,3-Dihydrobenzo[b]furan and Chromane Chromophores in Naturally O-Heterocycles*

*Chirality*, **2001**, 8, 493-506

- 4) **L. Kiss**, G. Papp, F. Joó, S. Antus, *Efficient Synthesis of Pterocarpanes by Heck Oxyarylation in Ionic Liquids*  
*Heterocyclic Communications*, **2001**, 7, 417-420
- 5) **L. Kiss**, L. Szilágyi, S. Antus, *A Simple Conversion of 2'-Benzyloxyflavanone to Pterocarpan*  
*Zeitschrift für Naturforschung*, közlésre elfogadva
- 6) **L. Kiss**, T. Kurtán, S. Antus, A. Bényei, *The First Enantioselective Synthesis of (+)-6aS,11aS-Pterocarpan*  
*Tetrahedron Letters*, közlésre beküldve

# PTEROKARPÁNOK ENANTIOSZELEKTÍV SZINTÉZISE

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében  
a kémia tudományágban

Írta: KISS LORÁND  
okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem kémia doktori iskolája  
(természetes eredetű heterociklusok és analógjainak szintézise és szerkezetvizsgálata  
programja) keretében

Témavezető: Dr. Antus Sándor

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr. Makleit Sándor.....  
tagok: Dr. Vermes Borbála.....  
Dr. Kövér Katalin.....

A doktori szigorlat időpontja: 2002 március 12

Az értekezés bírálói:

Dr. ....  
Dr. ....  
Dr. ....

A bírálóbizottság:

elnök: Dr. ....  
tagok: Dr. ....  
Dr. ....  
Dr. ....  
Dr. ....

Az értekezés védésének időpontja: 2002 . . . . .

