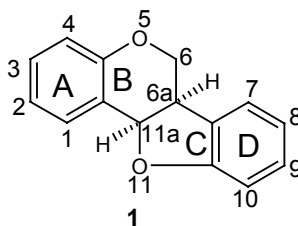


1. Bevezetés és célkitűzések

A természetben előforduló oxigén tartalmú heterociklusos vegyületek egyik értékes csoportját a pterokarpánok képezik. Ezek a *cis*-6a,11a-dihidro-6*H*-benzofuro[3,2-*c*][1]benzopirán vázas vegyületek (**1**) a természetes izoflavonoidok családjába sorolhatók és számos képviselőjüknek figyelemre méltó fungicid és antibakteriális hatása van. Megfigyelték ugyanis, hogy különféle növényekben gombafertőzés hatására fokozódik az úgynevezett fitoalexinek bioszintézise, azaz a növény fungicid hatású pterokarpánokkal is védekezik e fertőzésekkel szemben. A szintetikus pterokarpánok ezért potenciális környezetbarát fungicideknek is tekinthetők. A közelmúltban Nakanishi és munkatársai e vegyület család két képviselőjének a cabenegrin A-I-nek és cabenegrin A-II-nek *in vivo* kígyóméreg elleni hatását írták le, míg 1993-ban amerikai kutatók néhány szintetikus pterokarpán *in vitro* HIV ellenes hatásáról számoltak be. E fontos felismerések számottevően fokozták e vegyület család felé irányuló figyelmet.



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

Doktori munkám során a pterokarpánoknak a szintézisével foglalkoztam, azzal a célkitűzéssel, hogy előállításukra hatékony módszereket dolgozzak ki. E vegyületek esetében az optikai antipódok rezolválással történő előállítására már néhány sikeres próbálkozást közölt az irodalom, valamint enantioszelektív szintézisutak is ismertek, de még mindig nincs egy olyan általánosan alkalmazható szintézis módszer, amellyel enantioszelektív szintézisük gazdaságosan megvalósítható lenne.

Kutatómunkám, jóllehet elsősorban e vegyületek alapvázának a pterokarpánnak (**1**) és 3-benziloxiszármazékának (**4**) előállítására irányult, de a szintézisük során törekedtem olyan általánosan alkalmazható enantioszelektív módszer kidolgozására is, amely lehetőséget teremt a természetben előforduló pterokarpánok teljes szintézisére is.

2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

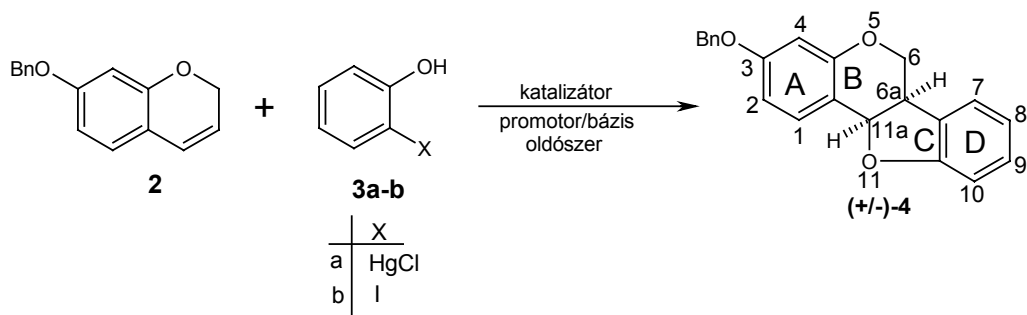
A kísérleti munkánk során a preparatív szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit egyaránt alkalmaztam. A reakciók követésére vékonyréteg kromatográfiát használtam, míg a nyerstelemek tisztítását, az izomerek elválasztását, a klasszikus kristályosításon kívül, preparatív réteg- és oszlopkromatográfia segítségével oldottam meg. Az előállított vegyületek szerkezetének meghatározására, karakterizálására a hagyományos analitikai eljárások (elemanalízis, olvadáspont és fajlagos forgatóképesség) mellett alkalmaztam a HPLC kromatográfiás, MS, ¹H- és ¹³C-NMR és CD spektroszkópiái, valamint röntgen diffrakciós módszereket is.

3. Az értekezés új tudományos eredményei

3.1. Pterokarpánok szintézise Heck-féle oxiarilezési reakcióval

1976-ban Horino és Inoue által kidolgozott pterokarpán szintézis a megfelelő szubsztitúciójú kroménszármazékból indul ki. E vegyületet *orto*-merkurifenolszármazékkal (**3a**) lítium-tetrakloropalladát jelenlétében kapcsolva az úgynevezett Heck-féle oxiarilezési reakcióval egy lépésben a megfelelő racém pterokarpánná [(±)-**1**] alakították át. Jóllehet ezt az oxiarilezési módszert széles körben alkalmazták pterokarpánok előállítására a toxikus higanyvegyületek előállítása, a költséges palládium-klorid moláris mennyiségű használata meglehetősen korlátozza a reakció gazdaságos és kényelmes alkalmazását. Áttekintve a Heck-féle reakció irodalmát úgy gondoltam, hogy célszerű lenne az oxiarilezés azon változatát is megpróbálni, amikor higany vegyület helyett fenolszármazékok egyszerű jódozási vagy bromozási reakcióival könnyebben előállítható aromás halogenideket használjuk kapcsoló komponensként. Ettől a változattól azt is reméltem, hogy a palládium(II) vegyületet nem kell ekvimoláros mennyiségben alkalmazni, valamint azt is, hogy a palládium katalizátort optikailag aktív ligandumokkal aktiválva a szén-szén kötés kialakításakor enantioszelektivitást is sikerül elérnem. E lehetőséget a 7-benziloxi-2*H*-kroménnek (**2**) 2-jódfenollal (**3b**) végzett kapcsolási reakciója során

behatóan tanulmányoztam ($2+3b \rightarrow rac-4$, 1. ábra). Az 1. táblázat első sorában a Horino és Inoue által közölt módon végzett oxiarilezés adatait tüntettük fel.



1. ábra. A racém 3-benziloxipterokarpán szintézise Heck-féle oxiarilezési reakcióval

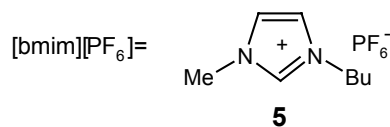
1. sz. táblázat

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

a) 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 molarányát értjük e szám a higany vegyülettel végzett kapcsolásnál rendkívül alacsony mivel a palládium sőt ekvimoláris mennyiségben kell használni (1. sor). Érdekes

módon, az *in situ* generált lítium-tetrakloropalladát jelenlétében a higanyvegyület (**3a**) helyett *o*-jódfenolt (**3b**) használva kapcsoló komponensként, 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 (**3a**) és az *o*-jódfenollal (**3b**) végzett Heck-féle oxiarilezési reakció mechanizmusa különböző. Az ezüst-karbonát esszenciális szerepét különféle bázisokkal végzett kísérleteink is igazolták. Az esetünkben az oxiarilezési reakció azonban csak az ezüst karbonát jelenlétében játszódott le. Várakozásainknak megfelelően a palládium vegyület mennyiségét tízedére csökkentve is sikeres reakciót hajthattam végre anélkül, hogy a termelés számottevően romlott volna (4. sor). Ugyanakkor, ha a palládium vegyület aktiválását trifenilfoszfínnal végeztem el a termelés számottevően javult, azaz a ciklusszám (TON) jelentősen megnőtt (5. sor). Ez azt mutatta, hogy a trifenilfoszfin a palládiummal való koordinálódásával keletkező aktív palládium(0) vegyület (PdL₂) hosszabb ideig marad az oldatban. Megvizsgáltam az úgynevezett kétfogú foszfin ligandumok alkalmazhatóságát is. A legalkalmasabbnak az 1,2-bisz(difenilfoszfino)etánt és az 1,3-bisz(difenilfoszfino)propánt találtam (6, 7. sor). A foszfintartalmú ligandumnak a szénláncát tovább növelve (dppb) azonban azt tapasztaltam, hogy a termelés számottevően csökken. Ezt valamelyest a reakció oldószerének megváltoztatásával tudtam mérsékelni (8. és 9. sor). Megjegyezendő, hogy az előre előállított bisz(trifenilfoszfino)dikloropalládiummal végzett kapcsolással sem kaptam jobb átalakulást, mint abban az esetben amikor az aktív palládium katalizátort a reakcióban *in situ* generáltam (10. sor). Jóllehet, mint azt az 1. sz. táblázat adatai is mutatják, a Horino és Inoue által közölt eljárásnál ugyan jobb módszer került a kezembe azonban a reakció termelését 50% fölé mégsem tudtam emelni. Ennek oka feltehetően az, hogy az aktív palládium néhány ciklus után elveszíti ligandumait és dezaktiválódik, majd kiesik az oldatból, és így a reakció befejeződik. Említésre érdemes, hogy az irodalomban közölt Heck reakciókban használt oldószernek közül esetünkben sem toluolban, sem benzolban, sem acetonitrilben sem pedig dimetilformamidban nem történt átalakulás. Kizárólag az aceton és némileg a tetrahidrofurán bizonyult megfelelő oldószernek. Minthogy a reakcióban az oldószernek meghatározó szerepe volt, ezért célszerűnek láttam ezt alaposabban is tanulmányozni. Az irodalomból ismert, hogy a Heck-féle reakciók megvalósíthatók úgynevezett szobahőmérsékleten ionos folyadékokban is. Az ionos folyadékok számos különleges tulajdonságait figyelembe véve kézenfekvő volt, hogy az oxiarilezési reakciót ilyen közegben is megkísérleljem megvalósítani. Kísérleteimben a könnyen előállítható 1-butil-3-metilimidazólium hexafluorofoszfátot használtam oldószerül ([bmim][PF₆]) (**5**) (2. táblázat).



Megállapítottam, hogy az ionos folyadékban nemcsak a reakció idő csökkent le nagymértékben, hanem a palládium katalizátor mennyiségét is 1 mól%-ra lehet csökkenteni anélkül, hogy a termelés számottevően változott volna (1. és 2. sor). Érdekes tapasztalat volt, hogy nemcsak az ezüst-karbonát jelenléte nélkülözhetetlen a reakcióban, hanem annak mennyisége is. Ha ugyanis csak minimális feleslegben alkalmaztam, akkor nem játszódott le az átalakulás (3. sor).

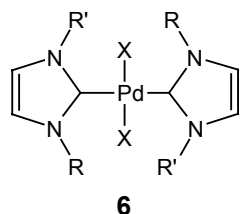
2. sz. táblázat

Ssz	Katalizátor (mol%Pd)	PPh ₃ (mol%)	Bázis (mol%)	Oldószer	Hőm (C°)	Reak. idő (h)	%	TON ^a
1	Pd(OAc) ₂ (10)	20	AgCO ₃ (300)	[bmim][PF ₆]	100	3	33	3.3
2	Pd(OAc) ₂ (1)	2	Ag ₂ CO ₃ (300)	[bmim][PF ₆]	100	2	32	32
3	Pd(OAc) ₂ (10)	20	Ag ₂ CO ₃ (125)	[bmim][PF ₆]	100	14	-	-
4	Pd(OAc) ₂ (10)	20	Ag ₂ CO ₃ (300)	[bmim][Cl]	100	24	-	-
5	Pd(C ₆ H ₅ CN) ₂ Cl ₂ (10)	20	Ag ₂ CO ₃ (300)	[bmim][PF ₆]	100	3	69	6.9
6	Pd(C ₆ H ₅ CN) ₂ Cl ₂ (1)	2	Ag ₂ CO ₃ (300)	[bmim][PF ₆]	100	4	45	45
7	Pd(OAc) ₂ (10)	20	Ag ₂ CO ₃ (300)	[bmim][PF ₆]	100	3	13	1.3
8	Pd(OAc) ₂ (10)	-	Ag ₂ CO ₃ (300)	[bmim][PF ₆]	100	4	31	3.1
9	PdCl ₂ (10)	-	Ag ₂ CO ₃ (300)	[bmim][PF ₆]	100	18	28	2.8

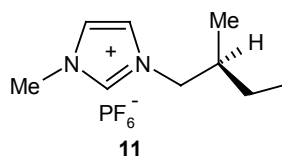
a) mmól termék/mmól Pd

Azt találtam, hogy az ionos folyadék anionjának is jelentős szerepe van. Az 1-butil-3-metilimidazolium-hexafluorofoszfát helyett, kloridot alkalmazva ugyanis nem észleltem átalakulást (4. 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 (5. sor) és a legnagyobb ciklusszámmal (TON) jellemezhető átalakulást sikerült így megvalósítanom (6. sor). Említésre érdemes, hogy a reakció feldolgozása után visszanyert ionos folyadék ugyan ismét

használható volt, de a reakció hozama már közel harmadára csökkent (7. 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

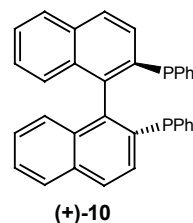
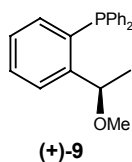
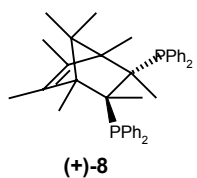
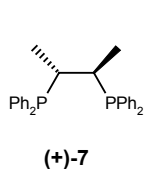


X=Cl, Br, I, OAc



keletkezik (**6**) ami katalizálja a Heck reakciót. Az így keletkező imidazolin-2-ildén 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. A kísérleteink is igazolták, ilyen típusú komplex keletkezését. Ionos folyadékként [bmim][PF₆]-t használva foszfin tartalmú ligandumok nélkül is lejátszódott a reakció (8. sor). E kísérletek közül külön is kiemelendő a palládium-kloriddal végzett kapcsolás (9. sor), mivel katalitikus mennyiséggel is közepes nyeredékű átalakulást lehetett elérni. Tekintettel arra, hogy aril-halogenidek Heck-féle kapcsolási reakciójában lítium-klorid promotor jelenlétében is közel azonos termeléssel kaptuk a racém **4** pterokarpánt, így az ionos folyadékban végzett reakció sikeressége is egyértelműen jelzi a feltételezett karbén komplex kialakulását.

Az oxiarilezési reakció mechanizmusából kiindulva feltételeztem, hogy ha a reakcióban a palládium katalizátor mellett királis promotort használnánk, akkor a szén-szén kötés kialakítása enantioszelektív lehetne. Ezen kísérleteinkhez az irodalomban leírt enantioszelektív Heck reakciók ligandumai közül a 2*R*,3*R*(+)-difenilfoszfinobutánt (CHIRAPHOS) (**7**), a NORPHOS-t (*transz*-2*S*,3*S*-bisz(difenilfoszfino)biciklo[2.2.1]-hept-5-ene) (**8**), a TRIPHOS-t (*R*-1-[2'-difenilfoszfino]fenilmetoxietán) (**9**), és az *R*(+)-BINAP-ot (bisz-difenil-foszfinobinaftil) (**10**) használtam királis induktorként.



A 3. sz. táblázat adataiból megállapítható, hogy a királis kétfogú foszfin tartalmú ligandumok esetében a várt nagyfokú enantioszelektivitás elmaradt. Ha kis enantioszelektivitással is, de az (+)*R*-BINAP (**10**) a

6a*R*,11a*R* konfigurációjú enantiomer [(-)-**4**] keletkezésének kedvezett (1. sor), míg a NORPHOS (**8**) jelenlétében az enantioszelektivitás megfordult és a 6a*S*,11a*S* [(+)-**4**] konfigurációjú enantiomer keletkezett 10%-os enantiomer feleslegben (4. sor). Hasonló enantiomer preferenciát kaptunk a (+)2*R*,3*R*-bisz(difenilfoszfino)etán (**7**) és a TRIPHOS (**9**) esetében is (3. és 5. sor). Meglepő módon a kereskedelemben kapható aktivált optikailag aktív palládium komplexszel (Pd[(+)*R*-BINAP]Cl₂) végzett kapcsolás során a racém elegy keletkezett. Minthogy az oxiarilezési reakció elvégezhető foszfin tartalmú ligandum nélkül ionos folyadékokban is, mivel *in situ* imidazol-2-ilidén palládium komplex (**6**) keletkezik, ezért azt reméltem, hogy optikailag aktív ionos folyadékot használva oldószerül ez lehetőséget teremt a reakció enantioszelektívvá tételére is. Az *N*-metilimidazolból (+)-*S*-1-brómo-2-metil-propánnal alkilezve ezért előállítottam az (+)-**11** optikailag aktív ionos folyadékot ([bmim*][PF₆]).

3. sz. táblázat

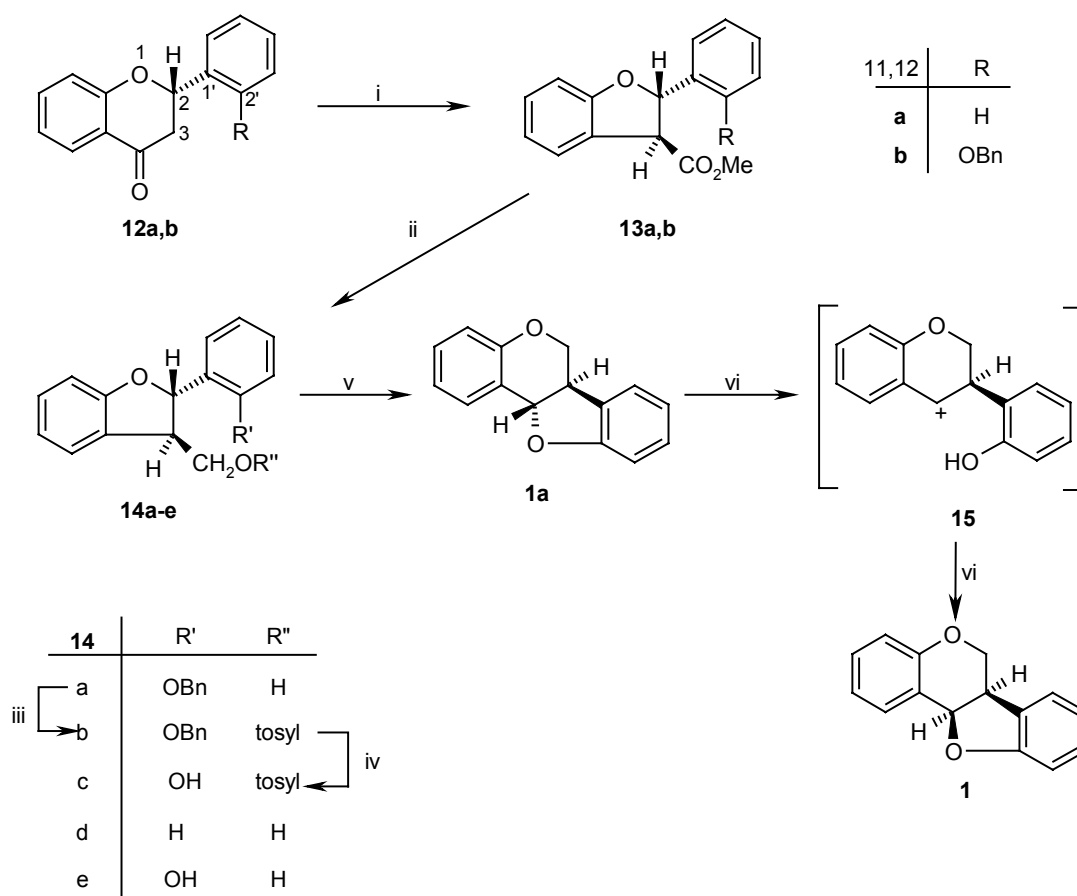
Ssz	Katalizátor	Ligandum	Oldó-szer ^a	Reak. idő (h)	Hőm. (°C)	ee%	Konf. 6a,11a
1	Pd(OAc) ₂	R(+)-BINAP	A	28	60	6	<i>R,R</i>
2	Pd[R(+)-BINAP]Cl ₂	-	A	46	60	-	-
3	Pd(C ₆ H ₅ CN) ₂ Cl ₂	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> (+)dppb	B	23	100	8	<i>S,S</i>
4	Pd(OAc) ₂	NORPHOS	B	3	100	10	<i>S,S</i>
5	Pd(OAc) ₂	TRIPHOS	B	3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

A=THF, B=[bmim][PF₆]; C=[bmim*][PF₆]

Az optikailag aktív ionos folyadékban (**11**) végzett kísérletben (6. sor) az enantioszelektivitás azonban változatlanul alacsony maradt. Érdekes megemlíteni, hogy ha az oxiarilezési reakcióban az (+)-α-pinén-t használva királis promotorként a racém **4** pterokarpánt magas nyeredékkal (71%) kaptam meg. A különféle királis induktorokkal végzett kísérleteink során tapasztalt kismértékű enantioszelektivitás arra utal, hogy az oxiarilezési reakció nem a klasszikus Heck-féle reakcióra elképzelt mechanizmus szerint játszódik le. A reakció pontosabb mechanizmusának felderítése további kutató munkát igényel. E kísérleteink folyamatban vannak.

3.2. Pterokarpánok szintézise 2'-benziloxiflavanon gyűrűszűkülési reakciójával

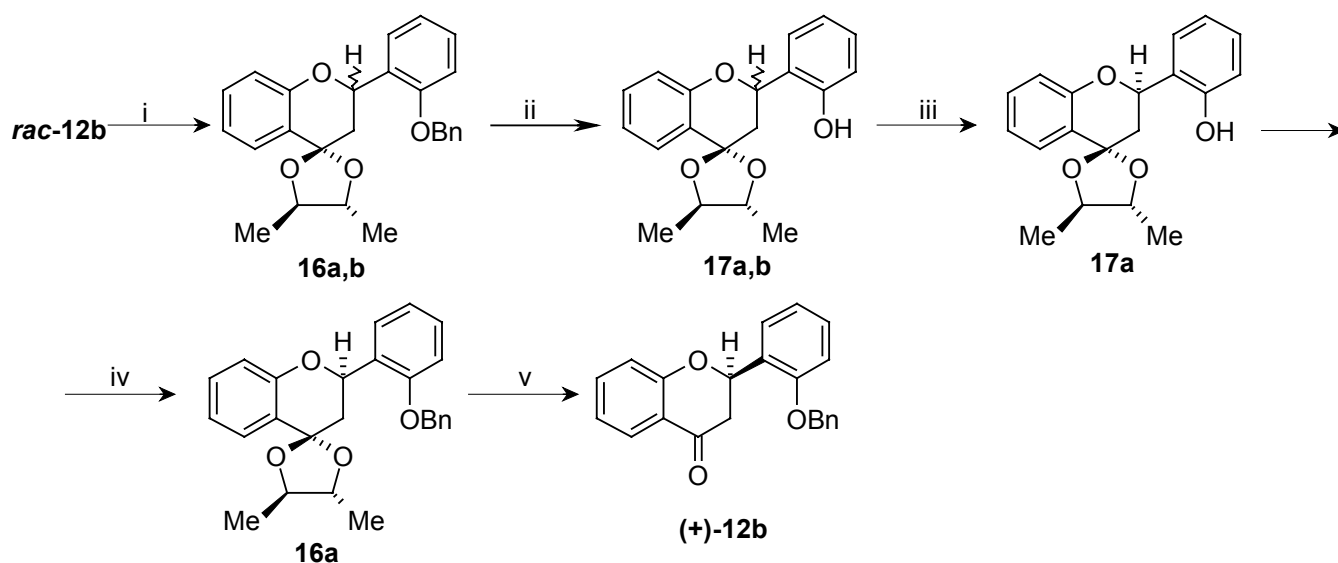
A közelmúltban kutatócsoportunk közölte, hogy a (-)-2*S*-flavanonból (**12a**) fenil-jodozóniumdiacetáttal, trimetilortoformiátban, katalitikus mennyiségű kénsav jelenlétében sztereoszelektív gyűrűszűkülési reakcióban a (+)-2*S*,3*S*-2-fenil-3-karbometoxi-2,3-dihidrobenczo[b]furán (**13a**) keletkezett, amely a konfiguráció megőrzése mellett lítium-alumíniumhidrides redukcióval jó hozammal a (+)-2*S*,3*S*-2-fenil-3-hidroximetil-2,3-dihidrobenczo[b]furán származékká (**12a**→**14d**) lehetett alakítani (2. ábra). Kézenfekvőnek látszott, hogy a megfelelően védett 2'-hidroxiflavanonból (**12a**) ezen az úton vízkilépéssel a *transz* B/C gyűrűanellált pterokarpánhoz juthatunk. Minthogy a természetben a termodinamikailag stabilabb *cisz* származékok fordulnak elő, ezért feltételeztük, 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 (**12b**) a pterokarpán váz (**1**) enantioszelektív szintézise is megvalósítható.



2. ábra. i) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ vagy $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3/\text{HC}(\text{OMe})_3$, H^+ , 20°C; ii) LiAlH_4 /absz. éter, 20°C; iii) pTsCl /piridin, 20°C; iv) $\text{Pd}(\text{C})/\text{H}_2$, MeOH; v) NaOMe /MeOH, 20°C; vi) pTosOH /benzol, Δ

Elképzelésünk helyességét a racém 2'-benziloxiflavanonból (**12b**) kiindulva igazoltam, amelyet a kereskedelemben könnyen hozzáférhető szalicilaldehidből és 2-hidroxiacetofenonból állítottam elő. A **12b** flavanonból hat lépésben a racém pterokarpán [(±)-**1**] sztereokontrollált új szintézisét valósítottam meg. Összhangban kutatócsoportunk korábbi eredményeivel a *rac*-**12b** flavanonszármazék tallium(III)-nitrátos gyűrűszűküléses reakciójában a racém *transz* 2-aryl-3-karbometoxi-2,3-dihydrobenzo[b]furán származék [(±)-**13b**] keletkezett, melynek sztereokontrollált átalakítása a *transz* anellált racém pterokarpánt [(±)-**1a**] eredményezte melynek szerkezetét az NMR adatok alapján bizonyítottam. A kvantumkémiai számításokkal összhangban e vegyületet protonkatalízissel feltehetően karbokation intermedieren (**15**) keresztül könnyen a *cisz* racém pterokarpánná [(±)-**1**] tudtam izomerizálni (2. ábra).

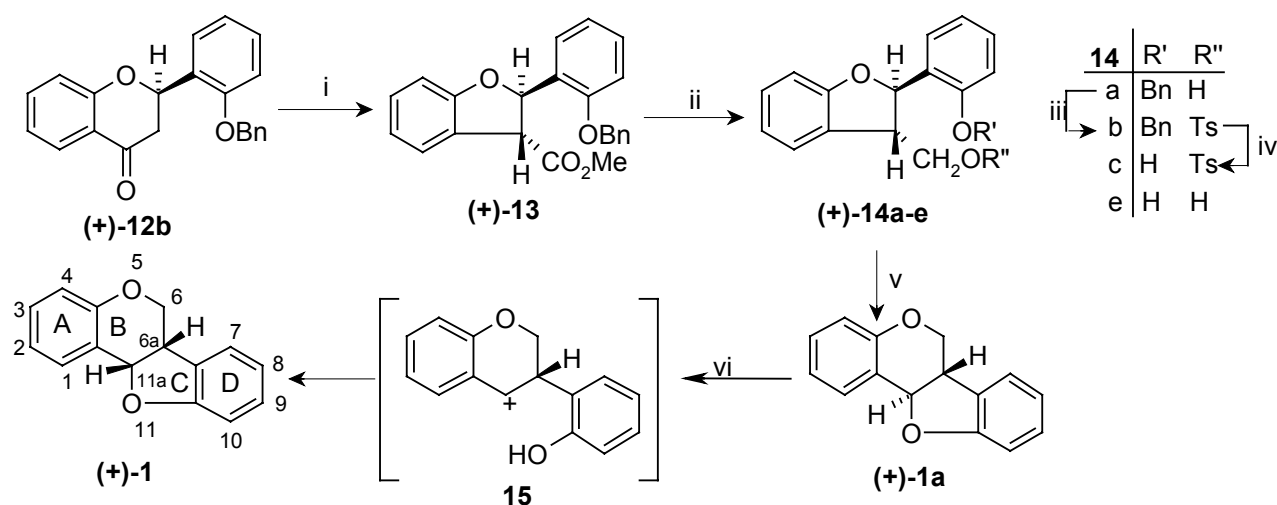
A fent ismertetett szintézisutat felhasználva valósítottam meg a természetes eredetű pterokarpánok alapvázának a *cisz*-pterokarpánnak (**1**) első enantioszelektív szintézisét is. A racém 2'-benziloxiflavanont az optikailag aktív 2*R*,3*R*-butándiollal rezolváltam [(±)-**12b** → **17a**+**17b**]. A racém **12b**-ből e diollal a diasztereomer ketálok (**16a,b**) 1:1 arányú keverékét állítottam elő, melyek elválasztására irányuló kísérleteim (TLC, kristályosítás) sikertelenek voltak. Az elválasztásukat a katalitikus debenzilezéssel nyert **17a** és **17b** hidroxiszármazékok esetében hexán-benzol (15:1) oldószerkeleget végzett frakcionált kristályosítással sikerült megoldani. A közel diasztereomer egységes **17a** ketált izoláltam, melyből a 2'-



3. ábra. (i) 2*R*,3*R*-butándiol, pTosOH, toluol, reflux; (ii) H₂ / Pd, MeOH, (iii) átkristályosítás hexán:benzol 15:1 elegyből (iv) BnCl, K₂CO₃, acetone, reflux; (v) 10% HCl, acetone.

benziloxiflavanon jobbraforgató enantiomerjét [(+)-2*R*-**12b**] nyertük 77%-os optikai tisztaságban (2. sz. ábra). A szintézis kulcsintermedierjeinek [(+)-2*R*,10*R*,11*R*-**17a** és (+)-2*R*-**12b**] abszolút konfigurációját röntgen illetve CD színeképükkel igazoltam.

A 4. ábrán ismertetett sztereokontrollált átalakítás vezetett a jobbraforgató *transz* 6*aS*,11*aR*-pterokarpánon [(+)-**1a**] keresztül a 6*aS*,11*aS*-pterokarpánhoz [(+)-**1**].

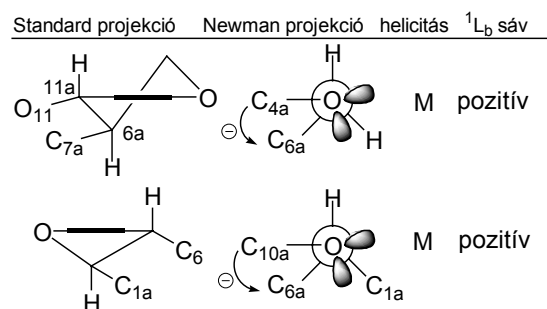


4. ábra. (i) TTN/TMOF, H⁺, 20°C; (ii) LiAlH₄ / absz. éter, 20°C; (iii) p-TosCl / piridin, 20°C; (iv) Pd(C) / H₂, MeOH; (v) NaOMe / MeOH, 20°C; (vi) p-TsOH / benzol, reflux.

Tekintettel arra, hogy a flavanonok könnyen hozzáférhető vegyületek és rezolválásuk nem okoz különösebb problémát, ezért a fentebb ismertetett sztereokontrollált módszer új utat nyitott meg a különböző természetes eredetű pterokarpánok optikailag aktív formában történő előállítására.

3. 3. Pterokarpánok kiroptikai sajátosságai

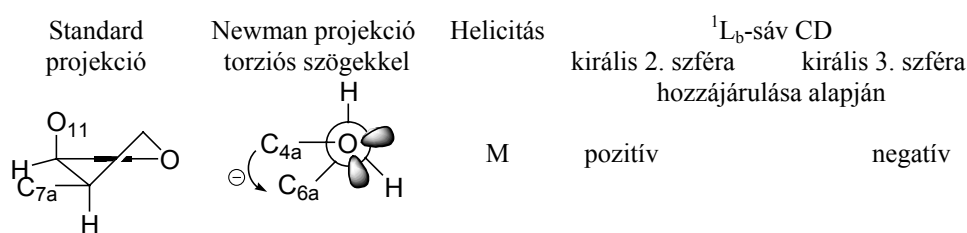
A HPLC-CD on-line technika felhasználásával behatóan tanulmányoztam a pterokarpánok kiroptikai sajátosságait. Megállapítottam, hogy a pterokarpánok gyűrűrendszerét felépítő kromán és 2,3-dihidrobenzo[b]furan kromoforok izolált kromoforként viselkednek, azaz a heterogyűrű abszolút konformációja és az ¹L_b sávhoz tartozó Cotton-effektus előjele közötti összefüggés az 5. ábrán feltüntetett módon érvényes.



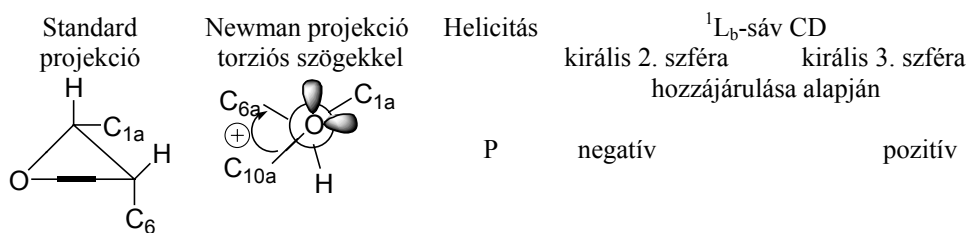
5. ábra. Az öt illetve hattagú heterogyűrűk helicitása és az 1L_b sávok előjelei közötti összefüggések a *transz-6aS,11aR*-pterokarpán esetében

A (+)-6a*S*,11a*R*-pterokarpán [(+)-**1b**] CD szinképe egyértelműen igazolta a fenti összefüggés helyességét.

A természetes eredetű pterokarpánokban eltérően a (+)-**1b** izomertől a heterogyűrűk anellációja nem *transz*, hanem *cisz*, azaz mind a C-6, C-6a szén-szén kötés, mind pedig a C-11a, O-11 szén-oxigén kötés *pseudoaxiális* helyzetben van.



6. ábra. A kromán kromofor kiroptikai hozzájárulása a *cisz-6aS,11aS*-pterokarpán esetében



7. ábra. A 2,3-dihidrobenzo[b]furan kromofor kiroptikai hozzájárulása a *cisz-6aS,11aS*-pterokarpán esetében

Mint ezt a (+)-6a*S*,11a*S*-pterokarpán [(+)-**1**] CD szinképe is igazolta, a 3. királis szféra hozzájárulása révén (6. és 7. ábra) ez az 1L_b -sávhoz tartozó Cotton-effektus előjelváltását okozta.

Tudományos 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 B, közlésre elfogadva
- 6) **L. Kiss**, T. Kurtán, S. Antus, A. Bényei, *The First Enantioselective Synthesis of (+)-6aS,11aS-Pterocarpan*
Tetrahedron Letters, közlésre beküldve

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)

