



1949

**Bioaktív *O*- és *O,N*-heterociklusok előállítása és
szerkezetvizsgálata**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Szappanos Ádám

Témavezető: Prof. Dr. Kurtán Tibor

DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács
Kémia Tudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2021.

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori Tanács Kémiai Doktori Iskola *Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája (K/5)* programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Nyilatkozom arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.

Debrecen, 2021 november

.....
Szappanos Ádám

Tanúsítom, hogy **Szappanos Ádám** doktorjelölt 2013- 2017. között a fent megnevezett Doktori Iskola *Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája (K/5)* programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét. Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2021 november

.....
Prof. Dr. Kurtán Tibor

Bioaktív *O*- és *O,N*-heterociklusok előállítása és szerkezetvizsgálata

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

Írta: Szappanos Ádám okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Doktori Iskolája K/5 (Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája) programja keretében

Témavezető: Prof. Dr. Kurtán Tibor

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Dr. Herczegh Pál
tagok:	Dr. Mátyus Péter
	Dr. Kövér Katalin

A doktori szigorlat időpontja: 2016.12.14

Az értekezés bírálói:

Dr.
Dr.

A bírálóbizottság:

elnök:	Dr.
tagok:	Dr.
	Dr.
	Dr.
	Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 202...

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik a doktori munkám elkészítésében segítettek.

A kutatást az Európai Unió támogatta és az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozta a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 projekt keretében.

Köszönet illeti a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatalt a kutatás támogatásáért a K120181 és a K138672 projektek keretében.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, *Prof. Dr. Kurtán Tibornak* azért a végtelen türelemért, amivel munkámat kísérte. A kérdéseimmel mindig bizalommal fordulhattam hozzá, a tanácsaival, kritikáival mindig a javamat szolgálta.

Köszönettel tartozom korábbi témavezetőmnek *Dr. Gulácsi Katalinnak* azért, hogy segített elindítani a szerves preparatív kémia rögös útján.

Köszönettel tartozom az E-423a labor hallgatóinak és dolgozóinak köztük *Tóth Lászlónak, Király Sándornak* és *Nagy Nikolettnek* azért, hogy egy olyan légkört teremtettek, ahova érdemes volt nap, mint nap bejárni.

Nagy köszönettel tartozom *Dr. Mándi Attilának* a kvantummechanikai számításokban nyújtott segítségéért és baráti tanácsaiért.

Köszönettel tartozom *Prof. Dr. Antus Sándornak*, hogy szakmai tanácsaival segített doktori munkám megvalósításában.

Köszönettel tartozom a Szerves Kémiai Tanszék korábbi tanszékvezetőinek *Prof. Dr. Patonay Tamásnak* és *Prof. Dr. Somsák Lászlónak*.

Köszönettel tartozom a Debreceni Egyetem Immunológiai és Élettani Intézetén dolgozó *Dr. Lisztes Erikának*, *Dr. Tóth Balázs Istvánnak* és *Dr. Bíró Tamásnak* a sejtosztódásgátló vizsgálatban nyújtott segítségükért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönet illeti feleségemet, családomat és barátaimat, hogy a doktori éveim alatt mindenben támogattak.

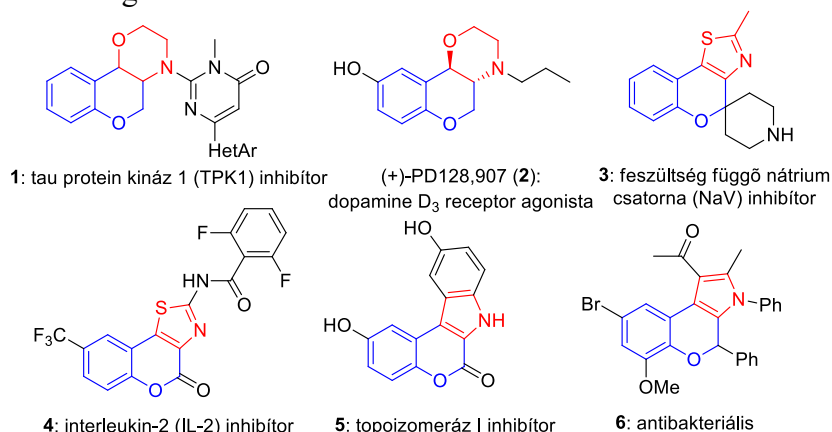
Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés	1
1.1.	Kondenzált <i>O</i> - és <i>O,N</i> -heterociklusok jelentősége	1
1.2.	Flavonoidok előfordulása, szerkezete és bioszintézise	4
1.3.	Izoflavonoidok előfordulása és jelentőségük	7
1.4.	Célkitűzés	8
2.	Kutatómunkám irodalmi előzményei	10
2.1.	Pterokarpánok szintézise	10
2.2.	Morfolin gyűrű szintézise	20
2.3.	Tiazol gyűrű szintézise	23
2.4.	Pirrol származékok szintézise	25
2.5.	A kiroptikai spektroszkópia alapjai	27
3.	Saját vizsgálatok	32
3.1.	Pterokarpánok szintézise és kiroptikai vizsgálata	32
3.1.1.	2H-kromének előállítása	32
3.1.2.	Heck-típusú oxiarilezési reakció vizsgálata	35
3.1.3.	Az előállított pterokarpán származékok sejtsztódásgátló hatásának vizsgálata	38
3.1.4.	Az előállított királis intermedierek és végtermékek kiroptikai vizsgálata királis HPLC-ECD mérésekkel és ECD számolásokkal	40
3.2.	Morfolin, tiazol és pirrol heterociklusok kialakítása kromán vázon és kiroptikai vizsgálata	48
3.2.1.	3-Aminoflavanonok szintézise Neber-átrendeződéssel	48
3.2.2.	Morfolin gyűrű szintézise laktám származékokon keresztül	51
3.2.3.	Tiazol származékok szintézise 3-aminoflavanonokon keresztül	53
3.2.4.	Pirrol gyűrű szintézise kromán vázon Knorr-reakcióval	55
3.2.5.	Az előállított morfolin, tiazol és pirrol származékok sejtsztódásgátló hatásának vizsgálata	55
3.2.6.	Tiazol, pirrol és laktám származékok királis HPLC-ECD vizsgálata	58
4.	Kísérleti rész	66
5.	Összefoglalás	104
6.	Summary	108
7.	Rövidítések jegyzéke	112
8.	Felhasznált irodalom	113
9.	Közlemények	132
9.1.	A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények	132
9.2.	Egyéb a dolgozat témájához nem kapcsolódó közlemények	132
9.3.	Előadások a témában	133
9.4.	Posztterek a témában	134
10	Függelék	135

1. Bevezetés

1.1. Kondenzált *O*- és *O,N*-heterociklusok jelentősége

A kromán vagy *2H*-kromén vázat tartalmazó kondenzált *O,N*-heterociklusok között számos olyan vegyületet találunk, melyek figyelemre méltó farmakológiai aktivitást mutatnak. Ezeket a vegyületeket gyakran úgy alakítják ki, hogy a flavonoid alapvázon hozzáadják a megfelelő funkciócsoportokat, és ezek gyűrűzárási reakcióival keletkezik a kondenzált heterociklusos egység. A kromán és *2H*-kromén gyűrűvel kondenzált, morfolin, pirrol és tiazol alegységet tartalmazó *O,N*-heterociklusos származékok változatos bioaktivitást mutatnak, melyek közül említésre érdemes az **1** tau fehérje kináz 1 (TPK1) inhibitor¹, a **2** dopamin D₃ receptor antagonist², a **3** ionszotona modulátor³, a **4** interleukin-2 (IL-2) gátló⁴, az **5** topoizomeráz I inhibitor⁵ és a **6** antibakteriális⁶ vegyület (1. ábra.). Az **5** származék a kagylókból, aszcidiákból és szivacsokból izolált lemallarinok egyszerűsített, szintetikus analógja, melyek citotoxikus vegyületek jelentős topoizomeráz I gátló hatással.^{7, 8}

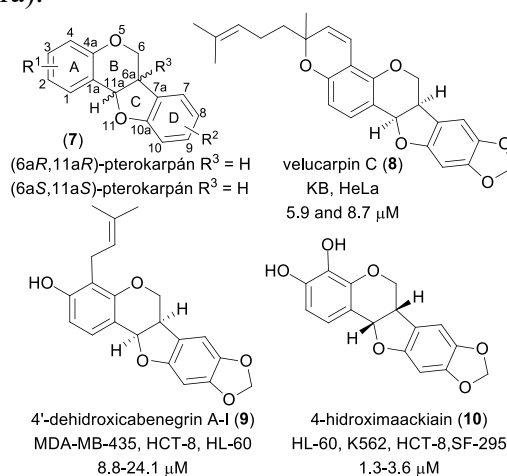


1. ábra A C-3–C-4 kötésen morfolin, tiazol és pirrol egységekkel kondenzált bioaktív kromán, *2H*-kromén és kumarin származékok szerkezete és aktivitása.

A flavonoidok egyik jelentős alcsoportját az izoflavonoidok alkotják. A természetben előforduló izoflavonoidok második legnagyobb csoportját az izoflavonok után a **7** pterokarpánok képviselik,⁹ melyek fitoalexinekként (növényvédő vegyület) ismertek¹⁰, amik a kórokozók elleni védelemben vesznek részt (2. ábra). A pterokarpánok igen változatos bioaktivitást mutatnak, mint például a gyulladásgátló¹¹ antimaláriás,¹² antibakteriális,¹³ gombaellenes,¹⁴ csonttrikulás gátló¹⁵ és kígyó ellenmérgek aktivitás.¹⁶ A szerkezetüket figyelembe véve minden ismert, természetben előforduló pterokarpán *cisz*-kondenzált benzofuranil-benzopirán gyűrűt (6a,11a-dihidro-6*H*-benzofuro[3,2-*c*]kromén) tartalmaz (6a*S*,11a*S*) vagy (6a*R*,11a*R*) abszolút konfigurációval. A *cisz*-anellált diasztereomer termodinamikailag

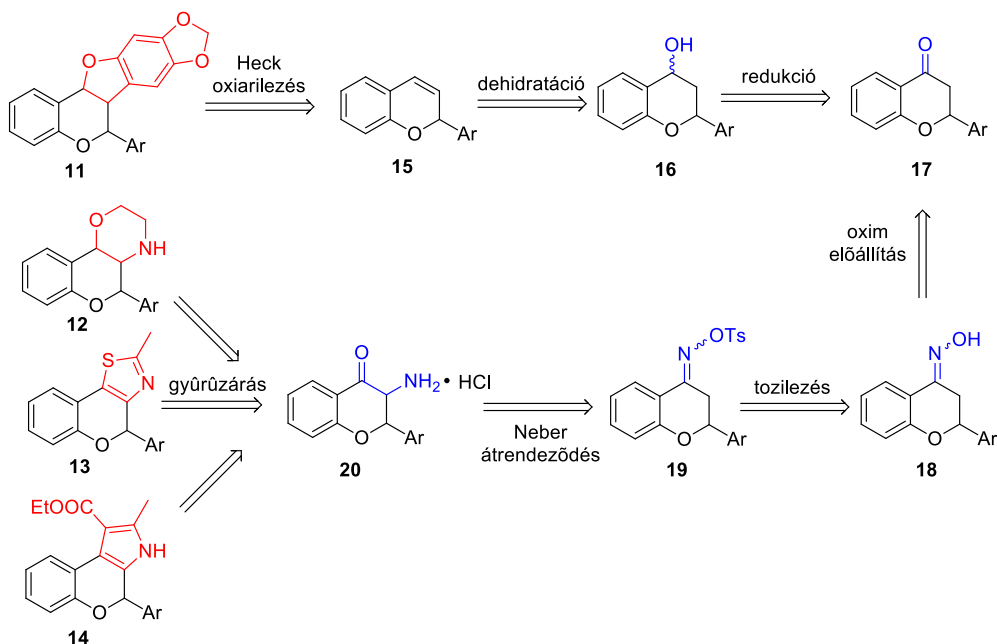
stabilabbnak bizonyult, mint a *transz*- származék, amit molekulamechanikai számításokkal is alátámasztották.¹⁷

Az utóbbi időben a pterokarpánok jelentős figyelmet kaptak a különböző rákos sejtvonalakon mutatott sejtosztódásgátló hatásuknak köszönhetően.¹⁸ A legtöbb pterokarpán oxigén tartalmú szubsztituenset tartalmaz az aromás gyűrűk C-3, C-8 és/vagy C-9-es pozícióiban.¹⁹ A 8,9-metiléndioxi szubsztituens nagyon gyakori a pterokarpánokban, és ezek közül néhány természetes vegyület szelektív citotoxikus hatást mutatott számos rákos sejtvonalon alacsony mikromólos IC₅₀ értékkel. A velucarpin C (**8**),²⁰ a 4'-dehidoxicabenegrin A-I (**9**),²¹ és a 4-hidroximaackiain (**10**)^{22, 23} jelentős citotoxikus aktivitást mutattak méhnyakrák, leukémia, vastagbélrák, agydaganat és melanoma sejtvonalakon 1,3-24,1 μM-os IC₅₀ érték tartományban (2. ábra).



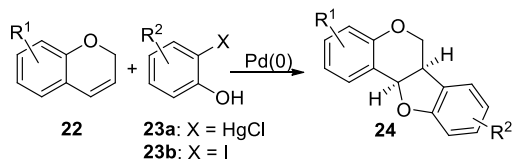
2. ábra A pterokarpán alapváz számozással és a természetben előforduló citotoxikus pterokarpánok 8,9-metiléndioxi szubsztituenssel.

A doktori munkám során a C-6 pozícióban naftil csoporttal szubsztituált **11** pterokarpánok, a **12** morfolin, a **13** tiazol és a **14** pirrol gyűrűvel kondenzált kromán és *2H*-kromén származékok szintézisét és sejtosztódásgátló hatásuk vizsgálatát terveztem megvalósítani (3. ábra). A **11-14** *O*- és *O,N*-heterociklusos célvegyületek szintézise a **17** flavanon intermedierre vezethető vissza (3. ábra), ami a közös flavonoid szálát jelenti a két szintézisútvonalon. A 3. ábra mutatja be a szubsztituált pterokarpánok és a kondenzált *O,N*-heterociklusos célvegyületek előállításának retroszintetikus sémáját a **17** flavanon származékokra visszavezetve. A C-6 szubsztituált **11** *cisz*-pterokarpánokat 2-aryl-*2H*-kromén származékokból kívántuk Heck-oxiarilezési reakcióval²⁴ előállítani, amik a terveink szerint két lépésben nyerhetők a megfelelő flavanon vegyületekből a **17**→**16**→**15** útvonalon.



3. ábra A doktori munka során előállítani kívánt **11-14** *O*- és *O,N*-heterociklusos célvegyületek retroszintetikus sémája a **17** flavanon származékokra visszavezetve.

A pterokarpánok szintézisére számos eljárás ismert az irodalomban, mint például a 2'-hidroxiizoflavanolokból történő biomimetikus megközelítés, a D gyűrű Michael-Claisen kondenzáció általi aromás annulációja, aril-allil-éterek Calisen átrendeződése, vagy 2*H*-kromének Heck oxiarilezési reakciója.^{25, 26} A 2*H*-kromének Heck-oxiarilezési reakcióját 2-klórmerkurifenolokkal ekvimoláris mennyiségű $\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$ katalizátort használva Horino és munkatársai vezették be (4. ábra).²⁷ Ezt az eljárást széles körben alkalmazták elektronban gazdag fenolok és 2*H*-kromének kapcsolása során pterokarpánok és azok karba, illetve aza analógjainak előállítására.²⁸⁻³⁰ A palládium-katalizált katalitikus verzióját is kifejlesztették elektronban szegény *o*-jódifenolokat használva (4. ábra).^{31, 32}



4. ábra 2*H*-kromének Heck-oxiarilezési reakciója

Több alkoxi vagy hidroxi szubsztituent tartalmazó *o*-jódifenolok katalitikus Heck-oxiarilezési reakciója sokszor sikertelen volt vagy alacsony hozamú,^{33, 34} ami indokolta a sokkal reaktívabb *o*-klórmerkurifenolok használatát.³⁵ A 2-klórmerkurifenolokkal végzett reakciók során megfigyelték az áthidalt 6,12-metanodibenzo[*d,g*][1,3]dioxocin származékok keletkezését is, ami a nem

regioszelektíven lejátszódó arilezési lépést követő C-2-es pozícióban történő gyűrűzárással magyarázható.^{30, 36}

Az irodalomban csak két példa található C-6-os pozícióban szubsztituált pterokarpánok szintézisére,^{36, 37} amiből az egyik a kutatócsoportunkhoz köthető, és ezeknek a pterokarpánoknak még nem vizsgálták a bioaktivitását.

A **20** 3-aminoflavanon származékok α -amino-ke-ton egységét hatékony építőelemnek tekintik kondenzált királis *O,N*-heterociklusok (**12-14**) előállítására (3. ábra.), melyek 2-arilkromán vagy 2-aril-2*H*-kromén szerkezeti egységet tartalmaznak és a C-3-C-4 kötés mentén azin vagy azol típusú heterociklusokhoz kapcsolódnak. A 3-aminoflavanon származékok a **19** oxim-tozilátok Neber-átrendeződésével³⁸ nyerhetők, melyek a **17** flavanon származékokból egyszerűen előállíthatók két lépésben. A Neber-átrendeződés során a ke-ton oxim-tozilátja reaktív 2*H*-azirin intermedierré alakul alkoxid bázis jelenlétében, melynek gyűrűfelynyílása α -amino-ke-ton eredményez.^{39, 40} A Neber reakció alkalmazásával már 1959-ben néhány flavanon oxim-tozilátját 3-aminoflavanonná alakították⁴¹ és publikálták *transz*-3-aminoflavanonok izolálását.^{42, 43} A 3-aminoflavanonokban rejlő szintetikus potenciál azonban nagyrészt kihasználatlan maradt kondenzált *O,N*-heterociklusok előállítására. Csak néhány oxazol és imidazol alegységgel kondenzált származék előállítását írták le a szakirodalomban.^{41, 44} A közelmúltban vizsgálták oxim-tozilátok organokatalitikus enantioszelektív Neber reakcióját, melyben a reakció körülményeit úgy módosították, hogy az átalakulás megállt a 2*H*-azirin intermediér szintjén.⁴⁵⁻⁴⁷

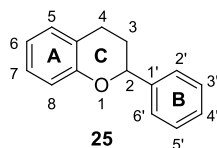
1.2. Flavonoidok előfordulása, szerkezete és bioszintézise

A flavonoidok családjába tartozó szubsztituált flavanon származékok mindkét tervezett szintézisút meghatározó prekursorai, melyeket biomimetikus szintézismódszerrel állítottam elő. A flavonoidok a főleg növényi eredetű természetes vegyületek egyik fontos osztályát képviselik, melyek nagy számban fordulnak elő a gyümölcsökben, zöldségekben, a teában, kávéban és a borban. Az élelmiszereinkben lévő flavonoidok a táplálkozásunk révén jutnak be a szervezetünkbe.⁴⁸ E vegyületcsalád számos képviselője antifungális,⁴⁹ antibakteriális,⁵⁰ tumorelles,⁵¹ antioxidáns,⁵² valamint gyulladásgátló⁵³ hatású, és így a különféle enzimrendszerekre gyakorolt hatásuk révén fontos szerepet töltenek be az élővilág molekuláris szintű működésének szabályozásában. Napjainkra a természetből izolált flavonoidok száma meghaladta az ötezret. Kutatók kimutatták, hogy szinte valamennyi növényi szervben megtalálhatók a képviselőik, és leginkább a fiatal növényi részekben fordulnak elő nagy mennyiségben, így a rügyekben, friss hajtásokban, virágokban, de a termésekben is. A flavonoidok jelentős szerepet töltenek be a növények életében, mivel hatékony segítséget nyújtanak sejtjeinek a szabad gyökök, a radioaktív és UV-sugárzás, valamint

a kórokozók (mikroorganizmusok, rovarok, gombák) káros hatásaival szemben.^{49, 54, 55} A vegyületcsalád elnevezése is növényi eredetű, ugyanis a primulák levelén és szárán fellelhető, élénksárga, finom lisztes (flavon) bevonatról (latinul sárga = flavus) kapták nevüket.⁵⁶

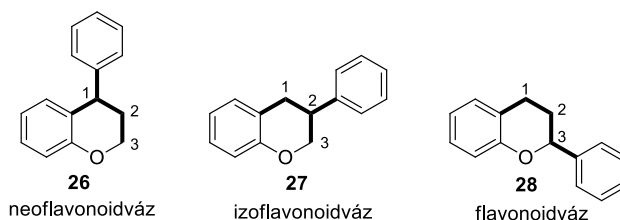
Az 1930-as években még azt feltételezték, hogy a flavonoidok is a vitaminok közé sorolható, a szerkezet számára esszenciális anyagok, és a P-vitamin névvel illették ezeket a vegyületeket. Később azonban kiderült, hogy fogyasztásuk nem elengedhetetlenül szükséges az egészség megőrzéséhez, így ma a flavonoidokat nem tekintik vitaminnak.^{57, 58} *Szent-Györgyi Albert* Nobel-díjas magyar kutató, a kutatótársaival, köztük *Rusznay István* belgyógyással megállapította, hogy a C-vitamin antioxidáns hatását fokozza a növényi eredetű flavonoidok jelenléte. A flavonoidok a természetben leginkább glikozidjaik formájában és ezek szabad aglikonjaiként fordulnak elő. A 2,3,5,7,3',4' és az 5' pozíciókban gyakran hidroxil csoportot, esetleg metoxi vagy acetoxi csoportot tartalmaznak. A glikozidos kötés általában a C-3-as és a C-7-es pozícióban alakul ki, és a szénhidrát egység lehet L-ramnóz, D-glükóz, D-galaktóz vagy D-arabinóz.⁵⁶

A szerkezetüket tekintve a 15 szénatomból álló vázuk két benzol gyűrűt tartalmaz (A és B gyűrű, 5. ábra), amik egy heterociklusos pirán gyűrűn (C-gyűrű, 5. ábra) keresztül kapcsolódnak össze.



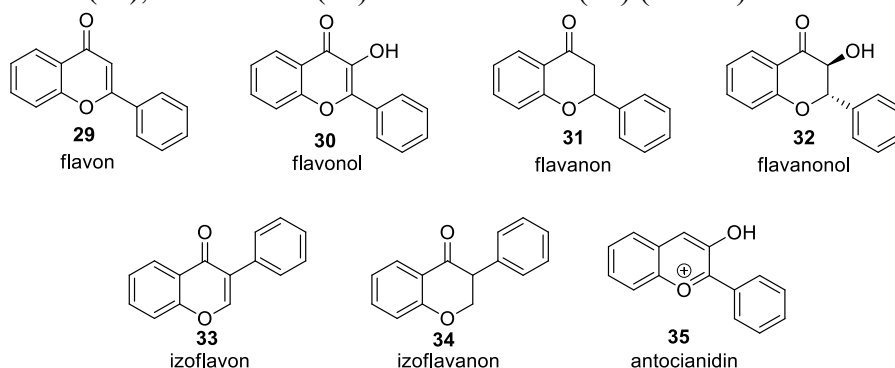
5. ábra Flavonoid alapváz.

Kezdetben a flavonoid névvel csak az ilyen alapvázat tartalmazó vegyületeket illették. Manapság a flavonoid névvel a $C_6-C_3-C_6$ szénvázú (difenilpropánváz) vegyületeket illetjük, melyek a változatos szerkezetük és célszerűségi szempontok alapján különböző módon csoportosíthatók. A két aril egység elhelyezkedése szerint három alapvázat különböztetünk meg: neoflavonoidokat, izoflavonoidokat, illetve flavonoidokat (6. ábra). A szerkezetük felderítése *Kostanecki* és munkatársai nevéhez fűződik,⁵⁹ hazánkban pedig *Zemplén*, *Bognár*, *Farkas* és *Antus* akadémikusoknak és munkatársainak köszönhetően születtek jelentős eredmények e területen. A DE Szerves Kémiai Tanszékének jelentős hagyományai vannak a vegyületcsalád szintetikus vizsgálatában.



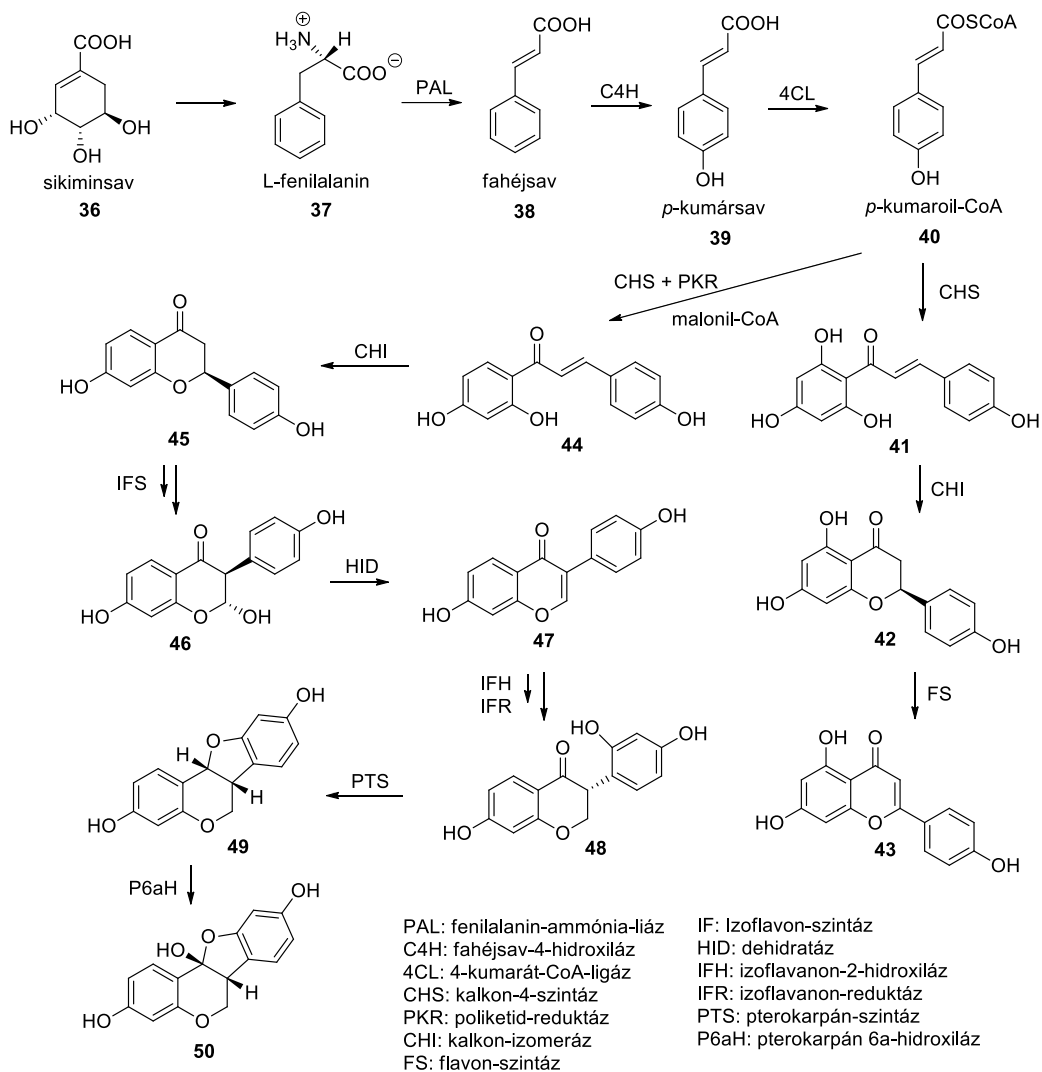
6. ábra 1,1-, 1,2-, 1,3-Difenilpropánvázú flavonoidok

Freudenberg állapította meg először, hogy ezekben a vegyületekben a C-gyűrű különböző oxidációs állapotban lehet jelen.⁶⁰ A megfigyelésének köszönhetően a flavonoidok az alábbi alapvegyületek származékaiként vezethetők le: flavon (**29**), flavonol (**30**), flavanon (**31**), flavanonol (**32**), izoflavon (**33**), izoflavanon (**34**) és antocianidin (**35**) (7. ábra).



7. ábra Flavonoidok alapvázai a C-gyűrű oxidációs állapota alapján.

A flavonoidok bioszintézise shikiminsavból (**36**) történik, ami az elsődleges anyagcsere-folyamatok során keletkező szénhidrátokból keletkezik (8. ábra). A shikiminsavból (**36**) L-(–)-fenilalanin (**37**) keletkezik, amely a fenilalanin-ammónia-liáz (PAL) enzim hatására *transz*-fahéjsavvá (**38**) alakul át. Ezt követően e vegyület C-4' helyzetben megvalósuló enzimatisz hidroxilálása a *p*-kumársavhoz (**39**) vezet, melynek karboxilcsoportja *p*-kumaroil-acetilCoA-vá (**40**) alakulva aktiválódik. A flavonoid alapváz (C₆-C₃-C₆) a kalkan-4-szintáz (CHS) enzim segítségével malonil-CoA-ból és 4-kumaroil-CoA-ból (**40**) keletkezik és a körülményektől függően ez lehet 2',4,4'-6'-tetrahydrokalkon (**41**) vagy a 6'-deoxiszármazéka (**44**). Ez a két kalkan tekinthető valamennyi flavonoidszármazék prekursorának. E kalkanok sztereoselektív gyűrűzárása a kalkan izomeráz (CHI) enzim hatására következik be és a **42,45** (2*S*)-flavanon származékok keletkeznek, melyek megfelelő enzimkatalízissel flavonokká (**43**), izoflavanonokká (**48**), izoflavonokká (**47**) illetve pterokarpánokká (**49,50**) alakulnak tovább (8. ábra).



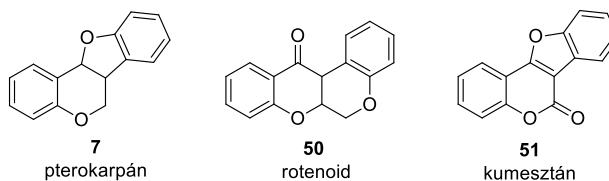
8. ábra Flavonoidok bioszintézise.

1.3. Izoflavonoidok előfordulása és jelentőségük

Az izoflavonoidok a flavonoidok egyik jelentős alosztályát jelentik, melyek a természetben kis számban fordulnak elő főleg a hüvelyes növényekben, de nem hüvelyesekben is megtalálhatóak, mint a bogyófélekben, szőlőben, gabonában és diófélekben. Jelentős csoportját alkotják az izoflavonok (33) (7. ábra), amik csak néhány növényi családban vannak jelen, mivel a legtöbb növényféléből hiányzik az enzim, ami a flavon prekuzort izoflavonná alakíthatná. A növényekben az izoflavon származékok főleg glikozidos formájukban vannak jelen, ezáltal legtöbbjük poláris, vízoldható származék. A glikozidos formájukban inaktívak, de az aglikonok már képesek felszívódni a bélrendszerben és kifejteni a biológiai

hatásukat. Az izoflavonok ismertek ösztrogén aktivitásukról,⁶¹ mivel képesek az ösztrogén receptorhoz kötődni, valamint jelentős figyelmet kaptak, mint potenciális molekulák kardiovaszkuláris,⁶² és hormonfüggő rákos megbetegedések kezelésében.^{63, 64}

A szerkezetüket tekintve csak abban különböznek a flavonoidoktól, hogy a B-gyűrű a C-3 szénatomhoz kapcsolódik a C-2 szénatom helyett. Az izoflavanonok és izoflavonok az egyszerű izoflavonoidok közé tartoznak, míg a pterokarpánok (**7**), a rotenoidok (**50**) és a kumesztánok (**51**) komplexebb szerkezettel rendelkeznek, ahol egy negyedik kondenzált heterociklusos gyűrű is kialakul (9. ábra).⁶³



9. ábra Komplex szerkezetű izoflavonoidok alapvázai.

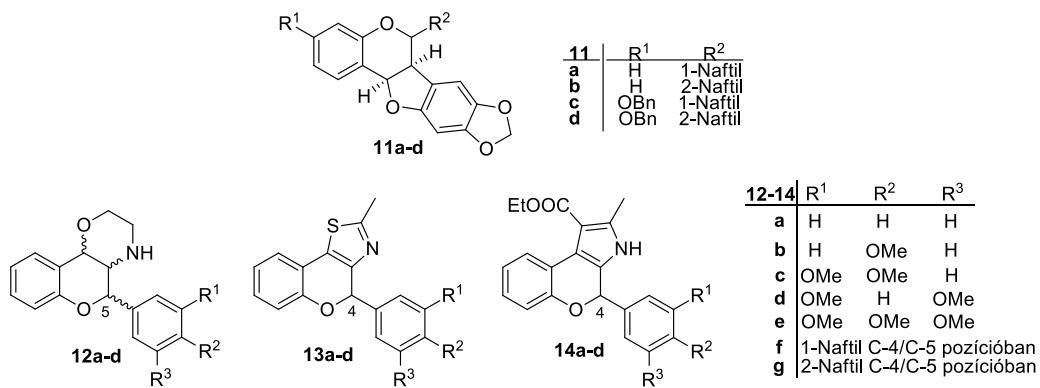
1.4. Célkitűzés

A kutatócsoportunkban korábban már vizsgálták pterokarpánok előállításának lehetőségeit *2H*-kromének és 2-klórmerkurifenol származékok Heck-típusú oxiarilezési reakcióival. Megfigyelték, hogy a reakció nem regioselektív, és egy áthidalt 6,12-metanodibenzo[*d,g*][1,3]dioxocin származék is képződik a várt pterokarpán mellett, melyet karbokationos intermedierek keletkezésével és gyűrűzárásával magyaráztak.^{32, 65-67} A doktori munkámban célul tűztük ki 2-aryl-*2H*-kromének előállítását és Heck-oxiarilezési reakciójának elvégzését 2-klórmerkuri-4,5-metiléndioxifenollal, ami a C-6 helyzetben szubsztituált pterokarpánok (**11a-d**) előállítását teszi lehetővé. A pterokarpán végtermékek sejtosztódásgátló hatását szándékoztam vizsgálni, és királis HPLC-ECD vizsgálatokat végezni az enantiomerek abszolút konfigurációjának hozzárendelésére.

Doktori munkám során vizsgálni kívántam a C-2 pozícióban különböző aril egységeket tartalmazó flavanonok Neber-reakciójának diasztereoselektivitását 3-aminoflavanon származékok előállítása során. Továbbá célul tűztem ki a C-2 helyzetben hét különböző aril-szubsztituenst és kondenzált morfolin, tiazol és pirrol egységet tartalmazó *O,N*-heterociklusok (**12-14**) előállítását 3-aminoflavanonokon keresztül.

A célvegyületeket azzal a céllal állítottuk elő, hogy sejtosztódásgátló hatás vizsgálatokat tudjunk végezni humán A2780 (méhnyakrák) és WM35 (bőrrák) sejtvonalakon MTT módszert alkalmazva. Az előállított királis racém vegyületek királis HPLC-ECD vizsgálatát is el akartuk végezni, hogy az elválasztott enantiomerek konfigurációjának hozzárendelésével

segíthessük a jövőbeni sztereoselektív szintéziseket és a sztereokémia-hatás összefüggések vizsgálatát.

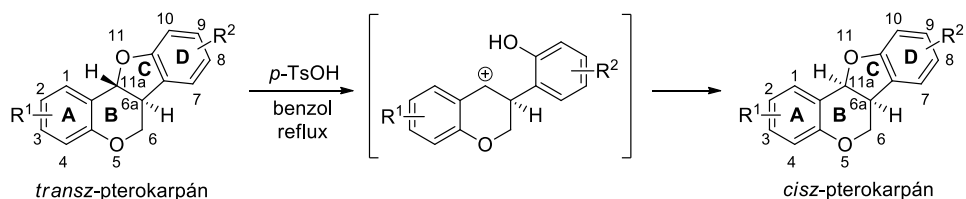


10. ábra Pterokarpán (**11a-d**) és kondenzált flaván (**12a-d**) és *2H*-kromén (**13a-d**, **14a-d**) vázas célvegyületek szerkezete.

2. Kutatómunkám irodalmi előzményei

2.1. Pterokarpánok szintézise

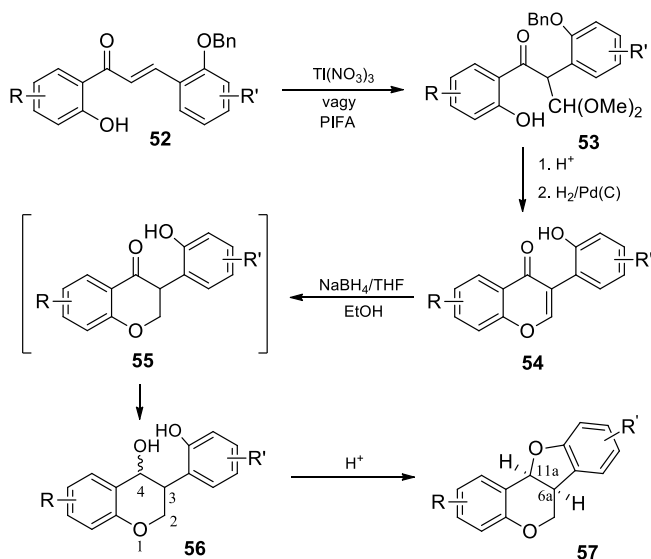
Minden ismert, természetben előforduló pterokarpán *cisz* relatív konfigurációjú kondenzált 6a,11a-dihidro-6*H*-benzofuro[3,2-*c*]kromén gyűrűrendszert tartalmaz (6a*S*,11a*S*) vagy (6a*R*,11a*R*) abszolút konfigurációval.^{19, 25, 68} Érdekes módon a *cisz* gyűrűanelláció termodinamikailag stabilabb, mint a *transz* származék, amit kvantumkémiai számításokkal és a szintetikus *transz*-pterokarpán *cisz* származékká történő sav-katalizált átalakításával is igazoltak (11. ábra).⁶⁹



11. ábra A *cisz*- és *transz*-pterokarpánok szerkezete, számozása és egymásba alakítása.

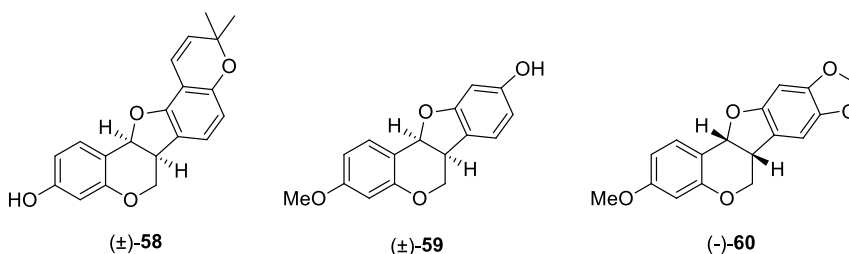
A pterokarpán származékok racém és optikailag aktív formában történő előállítása jelentős érdeklődést váltott ki a szintetikus szerves kémikusok körében,^{19, 25, 34, 70, 71} és számos eljárást dolgoztak ki, melyek közül csak a legfontosabbakat szeretném ismertetni.

(i) A legrégebben és a legszélesebb körben alkalmazott módszer a kalkonból kiinduló szintézisút, ami izoflavan-4-ol származékok gyűrűzárásával alakítja ki az utolsó lépésben a dihidrobenzo[*b*]furán egységet (12. ábra).^{72, 73}



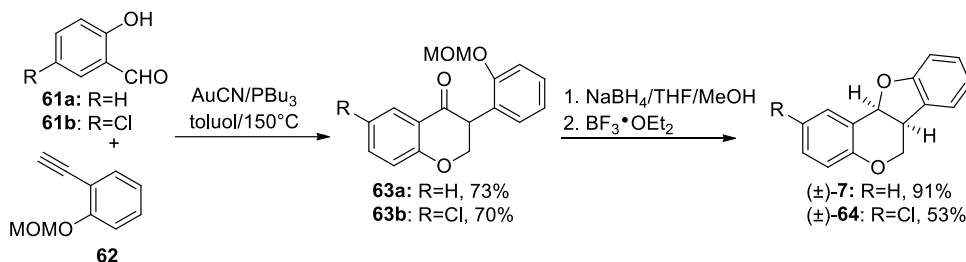
12. ábra *Cisz*-pterokarpán előállítása kalkonból izoflavanon keresztül.

A szintézis kiindulási anyaga a megfelelően szubsztituált 2'-hidroxikalkon származék (**52**), melyet tallium(III)-nitráttal ⁷⁴ vagy fenil-jód(III)-bisz(trifluoracetát)-tal ⁷⁵ oxidatív átrendeződési reakcióban β -ketoaldehyd-dimetil-acetál származékká (**53**) alakítanak át. A következő lépésben az **53** vegyület sav-katalizált gyűrűzárásával a 2'-hidroxiizoflavont (**54**) kapták, melynek redukciójával és diasztreoselektív gyűrűzárásával a *cis*-ptero-karpánhoz (**57**) jutottak. A módszert számos természetes pterokarpán előállítására alkalmazták racém formában, mint a phaseollin (**58**),⁷⁶ és az izomedikarpin (**59**) (13. ábra).⁷⁷ Az eljárás lehetőséget teremtett optikailag aktív származékok szintézisére is, ha az izoflavanol származékot a hidroxil csoport módosításával rezolválták. *Mori* és *Kishida* így valósította meg a pterokarpin (**60**) enantiomerjeinek szintézisét 1988-ban.⁷⁸



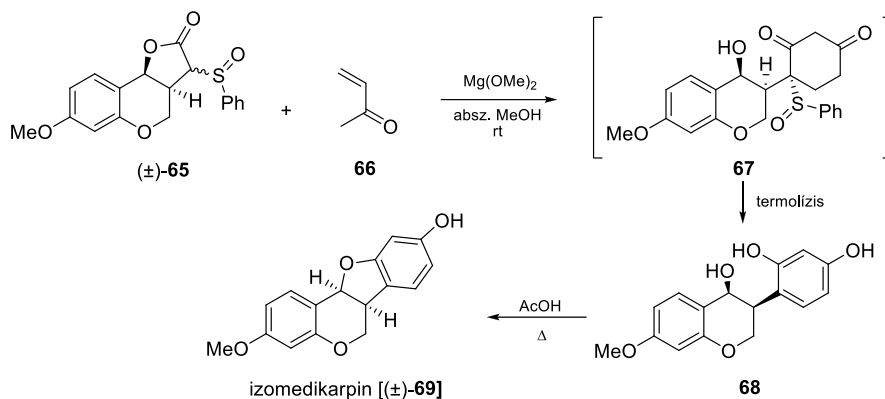
13. ábra Racém phaseollin [(±)-**58**], racém izomedikarpin [(±)-**59**] és pterokarpin [(-)-**60**] szerkezete.

Skouta és Li⁷⁹ a **61a,b** szalicilaldehid származékok és *orto*-metoximetoxifenil-acetilén (**62**) arany-cianid által katalizált reakciójával 2007-ben izoflavanonokat állítottak elő, melyek redukciójával, és sav-katalizált gyűrűzárásával pterokarpánokat (**7,64**) kaptak. Az eljárás előnye a fentebb említett példához képest, hogy rövidebb reakcióúton nyerhetünk izoflavanonokat drága és mérgező reagensek felhasználása nélkül (14. ábra).



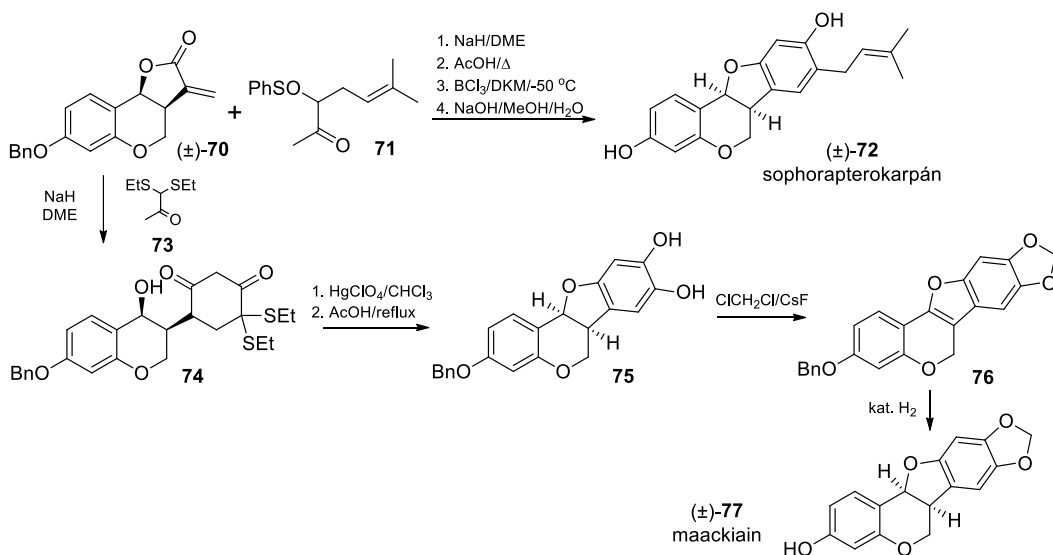
14. ábra Racém pterokarpánok előállítása szalicilaldehidek és arilacetilén származékok arany-katalizált reakciójával nyert izoflavanonokon keresztül.

(ii) Az izoflavan-4-ol származékon keresztül megvalósított pterokarpán szintézis egyik módosítása a *Michael-Claisen* anellációs módszeren alapuló eljárás, amit *Ozaki* és munkatársai fejlesztették ki 1987-ben (15. ábra).⁸⁰



15. ábra 1,3-Michael-Claisen anellációs módszerrel alapuló pterokarpán szintézis.

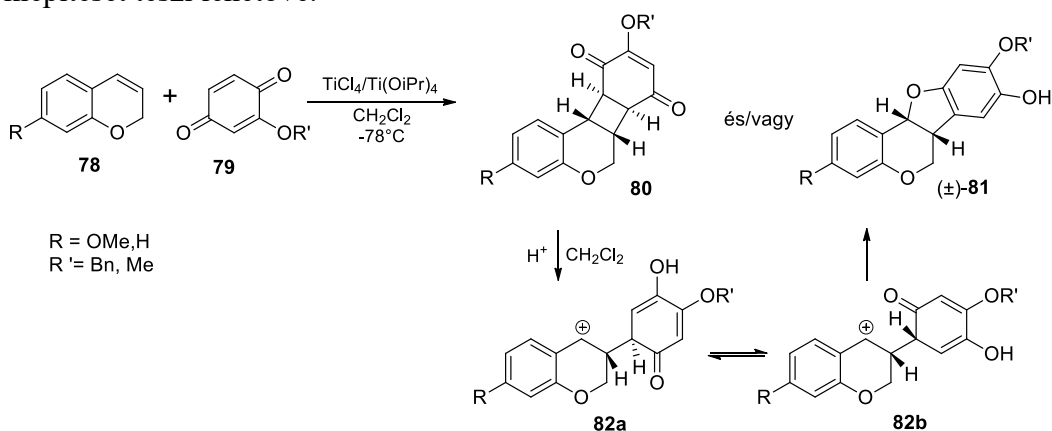
A reakció során kromán egységgel kondenzált szulfonil-lakton származékokat (**65**) reagáltattak a megfelelően szubsztituált α,β -telítetlen keton származékkal (**66**), melynek során domino Michael-Claisen szekvenciában egy reaktív 1,3-ciklohexándion gyűrű jött létre (**65** + **66** → **67**). A **67** vegyület termolízissel kiváltott oxidációjával alakították ki az izoflavan-4-ol származék benzol gyűrűjét, és az utolsó lépésben a gyűrűzárást sav-katalízissel hajtották végre. Ezzel a módszerrel sikeresen állították elő a természetben előforduló izomedikarpin racém formáját [(±)-**69**]. A szintézis hátránya, hogy rendkívül körülményes a kiindulási lakton származék előállítása (15. ábra). A módszert átalakítva Ozaki és munkatársai további két természetes pterokarpán szintézisét oldották meg (16. ábra).^{81, 82}



16. ábra Ozaki szintézismódszere a maackiain [(±)-**77**] és sophorapterokarpán [(±)-**72**] természetes pterokarpánok racém formájának előállítására.

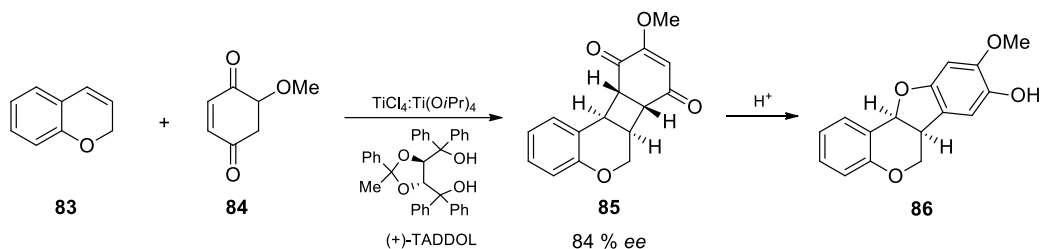
A módosított eljárás során az exociklusos kettős kötést tartalmazó, kondenzált α,β -telítetlen laktont (**70**) különböző szubsztituált metil ketonokkal (**71** és **73**) reagáltatva több lépésben állították elő a sophorapterokarpánt [(\pm)-**72**] és maackiaint [(\pm)-**77**] racém formában.

(iii) *2H*-kromének (**78**) Lewis-sav által katalizált [2+2] cikloaddíciós reakciója a **79** 1,4-benzokinon származékokkal kondenzált ciklobután intermediéren keresztül pterokarpán származékot (**80**) eredményez (17. ábra). A módszert Engler és munkatársai dolgozták ki 1989-ben.⁸³⁻⁸⁵ Az eljárás során Lewis-savként titán-tetraklorid és titán-tetra-izopropilát 1:1 arányú elegyét alacsony hőmérsékleten (-78 °C) alkalmazva egy kondenzált ciklobután addukt (**80**) keletkezik, ami savas kezelésre racém pterokarpán származékká alakítható át (17. ábra). A módszer során megfigyelték, hogy ha a Lewis-savas kezelést magasabb hőmérsékleten végzik és/vagy a titán-tetraklorid katalizátor arányát növelik, a ciklobután addukt (**80**) *in situ* átalakul a **81** pterokarpán származékká. A módszer előnye, hogy a C-3, C-8 és C-9-es helyzetben különböző oxigén tartalmú funkciós csoportok kiépítését teszi lehetővé.



17. ábra *2H*-kromén származékok [2+2] cikloaddíciós reakciója pterokarpánok szintézisére.

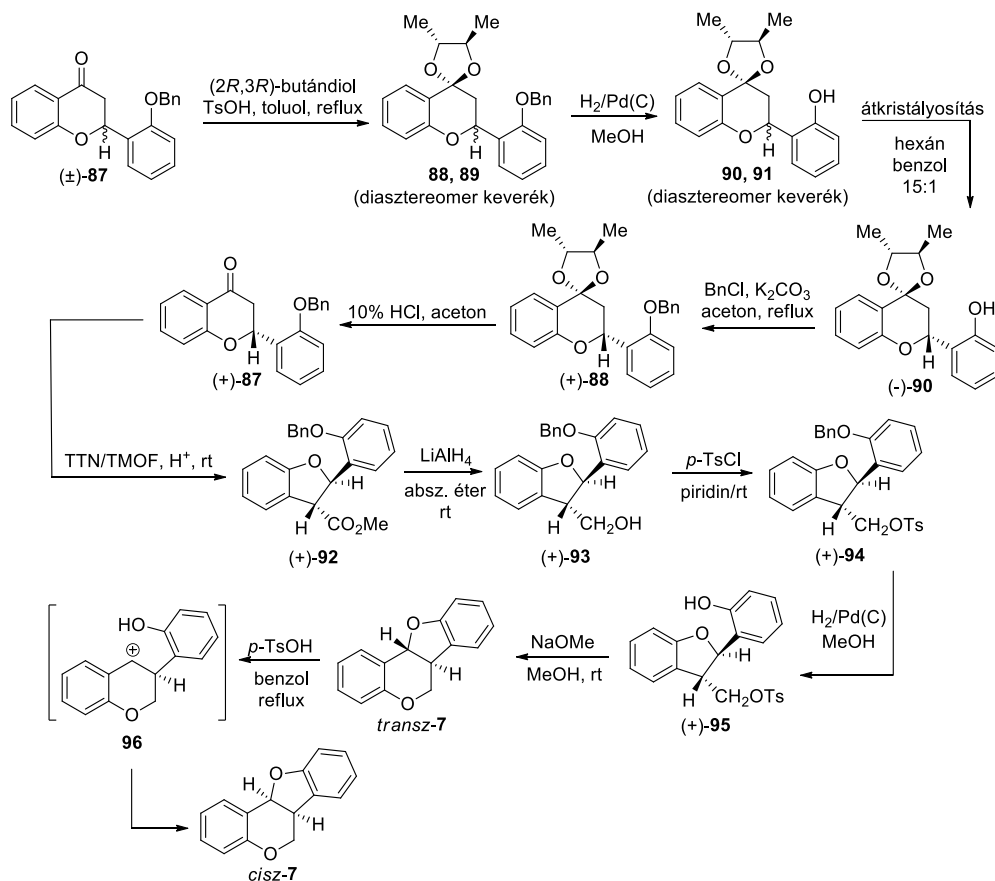
Muruges és munkatársai^{86, 87} vizsgálták más Lewis-savak alkalmazhatóságát is, és megállapították, hogy a szintézis első lépésében titán-tetraklorid helyett az olcsóbb és kevésbé vízérzékeny cink-klorid is jól használható. Vizsgálatuk hatására jelentősen bővült az Engler-féle szintézismódszer alkalmazhatósága, amit *Evangelista*,⁸⁸ *Chen, Wang* és *Shi*⁸⁹ publikációi is tükrözik. Engler és munkatársai⁹⁰ a [2+2] cikloaddíció enantioszelektív verzióját is kifejlesztették, ami lehetővé tette pterokarpánok optikailag aktív formájának előállítását. A korábbi Lewis-sav pár mellett optikailag aktív diolt (TADDOL) alkalmaztak ligandumként (18. ábra).



18. ábra Enantioszelektív [2+2] cikloaddíció kivitelezése optikailag aktív pterokerpánok előállítására.

A módszerrel 84 %-os enantiomerfelesleget értek el, amit a **85** ciklobután származék szintjén határozták meg, és ez az érték nem változott a sav-katalizált gyűrűzárás során sem.

(iv) Kiss és munkatársai⁶⁹ elsőként fejlesztettek ki új eljárást optikailag aktív *transz*-(6*aS*,11*aR*)-pterokarpán (*transz*-**7**) és *cisz*-(6*aS*,11*aS*)-pterokarpán (*cisz*-**7**) szintézisére (19. ábra).

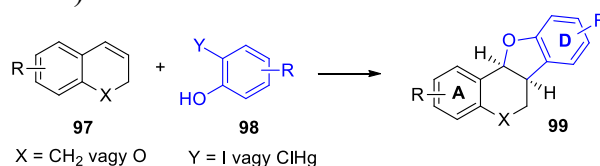


19. ábra Optikailag aktív *cisz*- és *transz*-pterokarpánok szintézise optikailag aktív 2,3-dihidro-benzo[b]furánokon keresztül.

A kiindulási 2'-benziloxiflavanonból [(±)-**87**] a ketál (**88a,b**) diasztereomer keverékét állították elő (2*R*,3*R*)-butándiolt használva reagensként. A benzil védőcsoport eltávolításával nyert **89a,b** származék frakcionált átkristályosításával a ketál enantiomertiszta formában [(-)-**90**] volt izolálható. Ennek a vegyületnek a benzilezése, majd a ketál eltávolítása adta az optikailag aktív (+)-**87** flavanon származékot, melynek tallium-trinitráttal kivitelezett átrendeződési reakciója a (+)-**92** gyűrűszűkült terméket eredményezte. A (+)-**92** vegyület redukciója, tozilezése, védőcsoport eltávolítása majd gyűrűzárása nyújtotta a *transz*-(6*aS*,11*aR*)-pterokarpán (*transz*-**7**), melyet savas kezeléssel a *cisz*-(6*aS*,11*aS*)-pterokarpánná (*cisz*-**7**) lehetett alakítani.

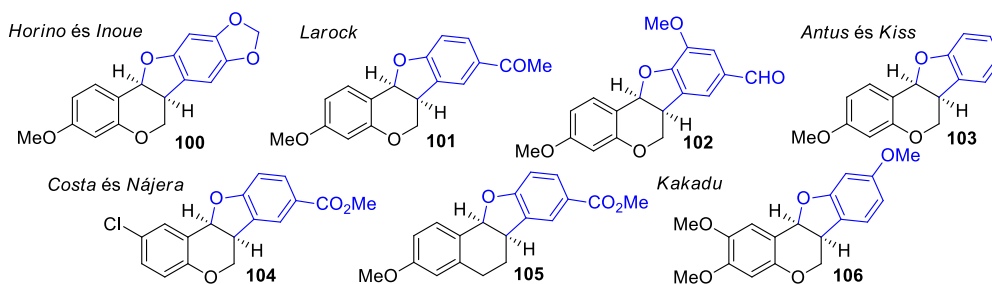
(v) Széles körben elterjedt a pterokarpán gyűrű kiépítésére a 2*H*-kromének palladium(0)-katalizált *Heck*-típusú oxiarilezési reakciója szubsztituált *o*-klórmerkurifenol származékokkal. A doktori munkám során ezt a módszert alkalmaztam sejtosztódásgátló hatású 6-naftilpterokarpánok szintézisére, ezért részletesebben ismertetem a módszer irodalmi hátterét.

1976-ban *Horino* és *Inoue* fejlesztette ki ezt a technikát, azzal a céllal, hogy kiküszöböljék az (i) módszerben bemutatott 2'-hidroxiizoflavanolok sav-katalizált gyűrűzárásának hátrányait.²⁷ A reakciót lítium-tetrakloropalladát (Li₂PdCl₄) jelenlétében hajtották végre acetonitrilben, szobahőmérsékleten, és igen magas, 85 %-os kitermeléssel kapták a várt termékeket (20. ábra).



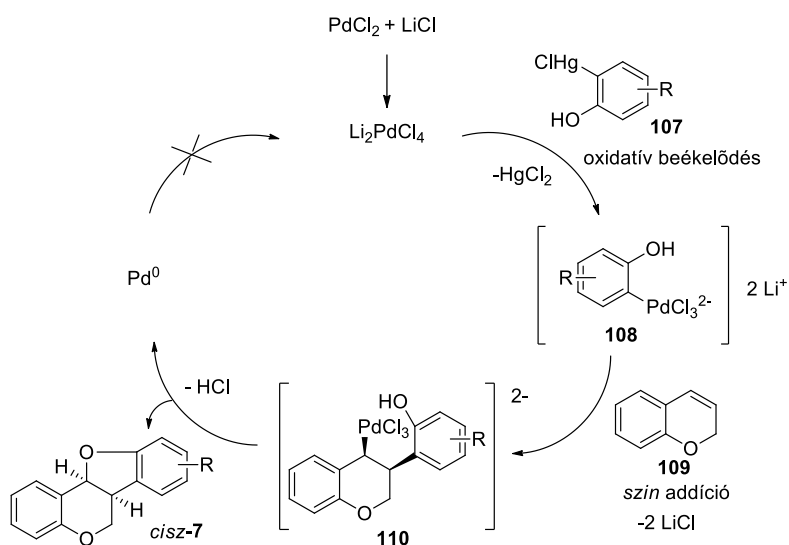
20. ábra 2*H*-kromének *Heck*-oxiarilezési reakciója pterokarpánok előállítására.

A *Heck*-oxiarilezési reakciót széles körben használják racém pterokarpánok szintézisére,⁹¹⁻⁹⁵ de a hagyományos *Heck* reakcióval⁹⁶ ellentétben mechanizmusa kevésbé ismert. A 21. ábrán néhány példa látható a módszer alkalmazásával előállított pterokarpán származékokra a kutatócsoportok feltüntetésével.^{27, 34, 37, 66, 97}



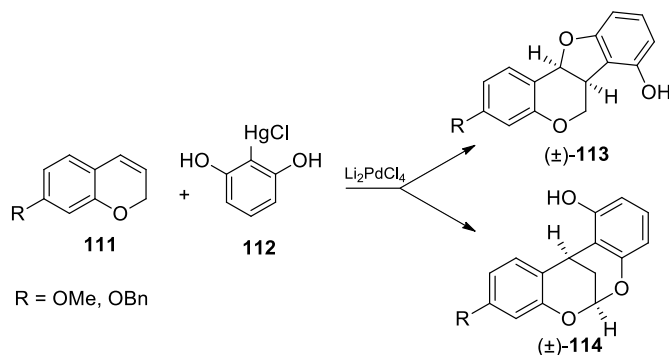
21. ábra Példák *Heck*-oxiarilezési reakcióval előállított pterokarpánokra.

A 22. ábra a feltételezett mechanizmust mutatja be. Eszerint a hagyományos *Heck*-reakcióhoz hasonlóan, az első lépésben a lítium-kloridból és palládium-kloridból keletkező lítium-tetrakloropalládát ($\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$) reagál az *o*-merkurifenollal (**107**), miközben a palládium a higanyt helyettesítve a szénatomhoz kapcsolódik (22. ábra). A **108** organopalládium reagens *szin* addícióval a 2*H*-kromén (**109**) C-3 szénatomjával alakít ki új szén-szén kötést. A klasszikus *Heck*-reakcióval szemben itt nincs lehetőség β -*szin* eliminációra, ezért gyűrűzárás játszódik le a fenolos hidroxil csoport részvételével és racém *cisz*-pterokarpán (*cisz*-**7**), valamint fém palládium keletkezik. A reakció hátránya, hogy a palládium kiválik az oldatból és így katalitikus körfolyamat megvalósulására nincs lehetőség, vagyis a drága palládium(II)-kloridot ekvivalensnyi mennyiségben kell a reakcióban alkalmaznunk.



22. ábra A Heck-oxidációs reakció feltételezett mechanizmusa.

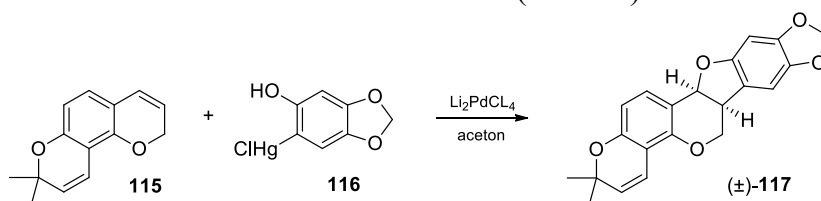
A reakció *szin* addíciós lépését illetően *Breytenbach* és munkatársai⁹⁸ megfigyelték, hogy az nem regioszelektíven játszódik le, és azt mind a **112** *o*-merkuriphenol származék reaktivitása, mint pedig a **111** kromén származék Δ^3 -helyzetű kettős kötésének elektronikus sajátosságai befolyásolják. Azt tapasztalták, hogy a fokozottan nukleofil 2-klórmerkurirezorcín (**112**) esetében a C-7-es helyzetben elektronküldő csoportot tartalmazó kroménszármazékokkal történő *szin* addíció már nem regioszelektív és a pterokarpán (**113**) mellett egy áthidalt **114** metano-dibenzo[1,3]dioxocin származék is keletkezett (23. ábra).



23. ábra *Breytenbach* regioszelektivitás vizsgálata 2-klórmerkurirezorcín (**112**) reagenssel.

Ha a *2H*-kromén egységben csökkentették a szubsztituens elektronküldő hatását, akkor a C-3 szénatom megnövekedett pozitív töltéssűrűsége révén, a pterokarpán izolálták főtermékként.

A racém leiokarpin (**117**) szintézise során *Narkhede* és munkatársai⁹⁹ azt tapasztalták, hogy az oxiarilezési reakció regioszelektíven ment végbe, mivel a C-2 pozícióban lévő geminális metil csoportok szterikususan gátolták a másik gyűrűben lévő kettős kötésre történő támadást (24. ábra).

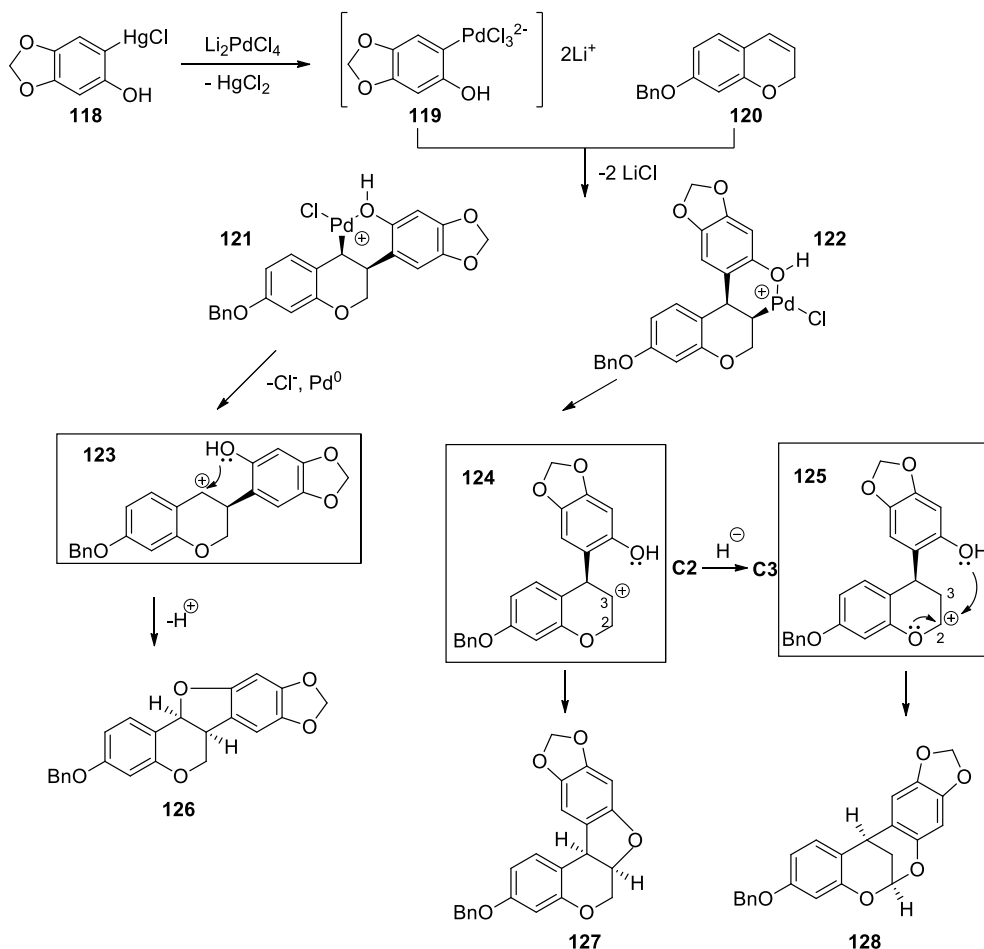


24. ábra Leiokarpin [(±)-**117**] kemoszelektív szintézise Heck-oxiarilezési reakcióval.

A 90-es évek végén *Antus* és munkatársai a 3-benziloximaackiainon (**126**) keresztül végezve a (–)-cabenegrin A-I szintézisét megfigyelték, hogy a kromén (**120**) és a higanyorganikus reagens (**118**) kapcsolásakor a várt racém 3-benziloximaackiain (**126**) főtermék mellett, kis mennyiségben keletkezett a vegyület regioizomere (**127**) és a dibenzo[1,3]dioxocin (**128**) származék is (25. ábra). A vegyületek keletkezésére csoportunk karbokationos mechanizmust javasolt.^{30, 65}

E tapasztalatok és *Breytenbach*⁹⁸ megfigyelései alapján elmondható, hogy a *2H*-kromének Heck-oxiarilezési reakciója nem regioszelektíven megy végbe. Feltehetően a *szin* addíció során két organo-palládium intermedier keletkezhet (**121**, **122**), melyek továbbalakulása ionos mechanizmusú. A **121** intermedierből a szén-palládium kötés heterolitikus hasadásával a **123** karbokation intermedier keletkezik, mely a fenolos hidroxil csoporttal reagálva alakítja ki a várt pterokarpán (**126**) vázat. Az **122** intermedier hasonló módon egyrészt a regioizomer **127** termékké alakul át, másrészt hidridvándorlással a stabilabb **125** karbokation is keletkezik, amely a fenolos hidroxil csoport részvételével az áthidalt **128** dioxocin alapvázú vegyülethez

vezet. Az oxiarilezés során keletkező termékek hozama rendszerint a **126**>**128**>>**127** sorrendben csökken.

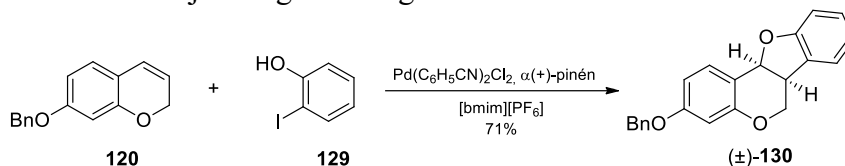


25. ábra A Heck-oxiarilezési reakció feltételezett karbokationos mechanizmusa.

A Heck-oxiarilezési reakció hátránya, hogy az alkalmazott higanyvegyületek erősen mérgezőek és a drága palládium katalizátort ekvimoláris mennyiségben szükséges alkalmazni. Erre megoldást jelentett a 2-jód- vagy 2-brómfenollokkal kivitelezett katalitikus Pd-katalizált oxiarilezési reakció bevezetése.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Antus és munkatársai a katalitikus Heck-oxiarilezéshez szükséges *ortho*-jódfenol származékok előállítását a klórmerkurifenol származékokból végezték el, és ennek köszönhetően a reakcióban használt palládium mennyisége 10 mol %-ra csökkent. Fontos megemlíteni, hogy ebben az esetben a dibenzo[1,3]dioxocin melléktermék nem keletkezett (26. ábra). A reakció átfogó vizsgálata során azt is megállapították, hogy *o*-brómfenollal nem, vagy csak nagyon alacsony hozammal ment végbe a kapcsolás.^{66, 67}

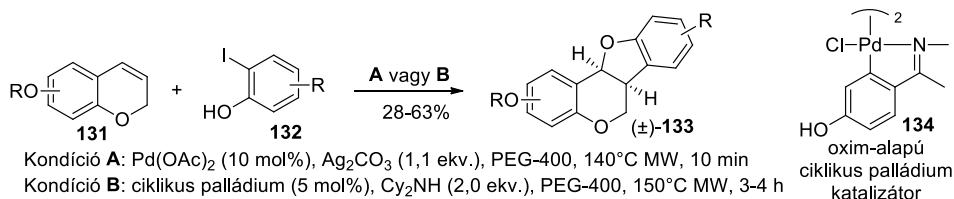
Megkísérelték optikailag aktív pterokarpánok előállítását is királis, nem racém foszfinligandumokat használva, de csak alacsony enantiomer felesleget (5-10 %) sikerült elérni.³² Az enantioszelektív katalitikus Heck-oxiarilezési reakció jelenleg sem megoldott.



26. ábra Pterokarpánok szintézise *ortho*-halofenol származékokkal katalitikus Pd-katalizált Heck-oxiarilezési reakcióban.

A mechanizmus további vizsgálata érdekében elvégezték az oxiarilezési reakciót a C-3 és C-4 helyzetben deutériumot tartalmazó 7-benzyloxi-2*H*-kroménnel¹⁰³ és egyértelműen kiderült, hogy a szén-oxigén kötés létrejöttét nem előzi meg a *Breytenbach* és munkatársai⁹⁸ által feltételezett β -elimináció. A katalitikus reakció teljesítőképességét vizsgálva *Buarque* és munkatársai^{33, 97} elektronban gazdag, valamint elektronban szegény szubsztituált 2*H*-kromén származékokkal végezték el az oxiarilezési reakciót, és megfigyelték, hogy az elektronüldő csoportokat tartalmazó 2*H*-kroménnel gyorsabban reagál az adott 2-jódfenol származék a kationos mechanizmust támogató körülmények között (Ag_2CO_3 , aceton, reflux). A reakció mechanizmusát elektropray ionizációs tömegspektrometriás mérésekkel (ESI-MS) vizsgálták, és bebizonyították, hogy az oxiarilezési reakciók e típusa nem karbokationon keresztül játszódik le.³³

2020-ban *Costa* és munkatársai¹⁰⁴ vizsgálták alkoxi-2*H*-kromének (**131**) oxiarilezési reakcióját elektronküldő (OMe) és elektronvonzó (CHO) csoporttal szubsztituált *ortho*-jódfenolokkal (**132**) a 27. ábrán feltüntetett körülményeket alkalmazva. Oldószerként nem acetont hanem PEG-400-at használtak, ami nem illékony és nem toxikus, valamint biztonságosan lehet vele dolgozni magas hőmérsékleten is, és számos alkalmazása ismert a gyógyszerkémiában.¹⁰⁵ A 27. ábrán feltüntetett módszerek alkalmazásával közepes és jó hozamban sikerült izolálni a várt pterokarpán származékokat [(±)**133**]. A kapott eredmények alapján elmondható, hogy a legmagasabb termelés akkor érhető el, ha a 2*H*-kromén elektronban gazdag, míg a jódfenol származék elektronban szegény.

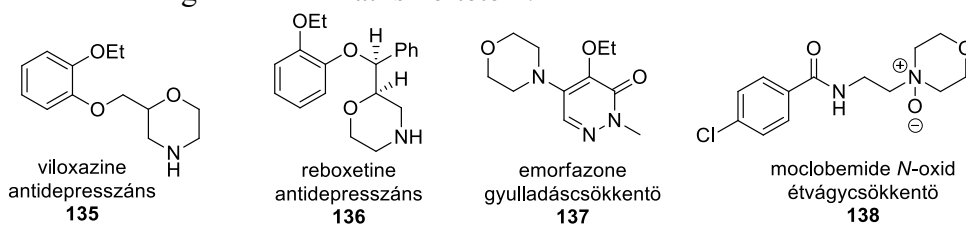


27. ábra Ligandum mentes Pd-katalizált Heck-oxiarilezési reakció pterokarpánok szintézisére *ortho*-halofenol származékokkal.

2.2. Morfolin gyűrű szintézise

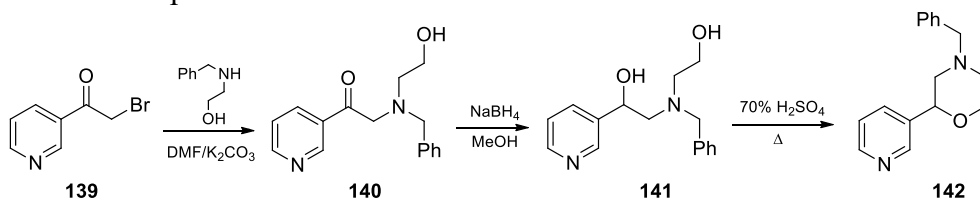
A doktori munkám során 3-amino-flavanon analógok α -aminoketon egységével kondenzált morfolin, tiazol és pirrol gyűrűket építettem ki, amik a C-3-C-4 kötés mentén kapcsolódtak a kromán vagy 2*H*-kromén alapvázhoz. Az alábbiakban ezért áttekintem a morfolin, tiazol és pirrol gyűrűk kialakításának lehetőségeit.

A morfolin ipari gyártását 1935-ben kezdték az USA-ban és ettől kezdve vált elterjedté a szerves kémiában, mint bázis vagy oldószer a szintézisek során.¹⁰⁶ Gyakran használják kiindulási anyagként α -aminosavak,^{107, 108} β -aminoalkoholok,¹⁰⁹ peptidek¹¹⁰ és más biológiailag aktív származékok előállítására. A morfolin heterociklus megtalálható antidepresszáns,¹¹¹ gyulladáscsökkentő,^{112, 113} antioxidáns¹¹⁴ és antibakteriális¹¹⁵ hatású vegyületekben (28. ábra). Továbbá fontos megemlíteni a morfolingyűrűs nukleozidanalógokat, azok közül is kettő vegyületet a *golodirsen-t*¹¹⁶ és az *eteplirsen-t*¹¹⁷, melyek már a hatóságok által elfogadott gyógyszerek a *Duchenne* féle izomdisztrófia terápiájában. A morfolin származékok szintézisére az irodalomban számos példa található, de ezek közül csak a legfontosabbakat ismertetem.



28. ábra Bioaktív morfolin származékok.

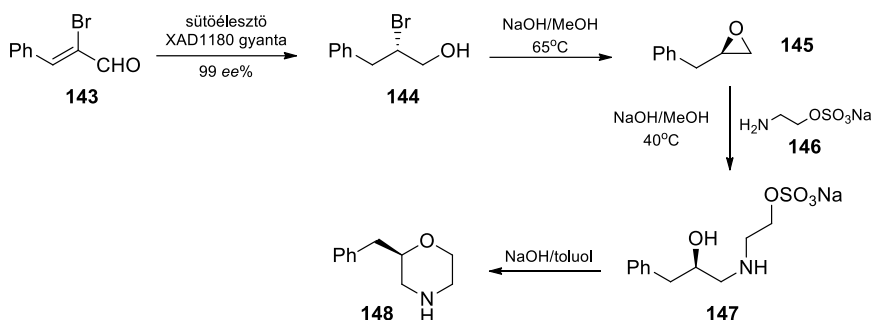
(i) Változatosan szubsztituált **142** morfolin származékokat állítottak elő *bisz*-(2-hidroxietyl)aminokból (**141**)¹¹⁸ dehidratációt követően (29. ábra). A reakciót magas forráspontú oldószerben (toluol, xilol, 70 % kénsav-oldat) vízelvonó jelenlétében (cc. H₂SO₄, polifoszforsav) hajtották végre és jó hozammal kapták a várt terméket.



29. ábra Példa *bisz*-(2-hidroxietyl)amin származékok előállítására és dehidratációjára.

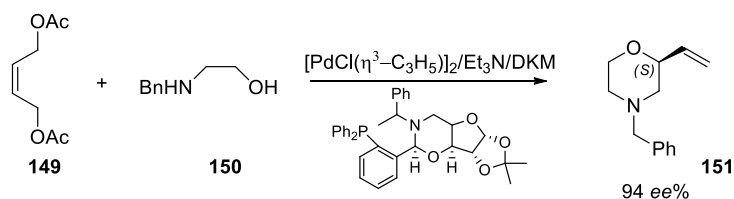
(ii) Szintén széles körben elterjedt módszer morfolin származékok szintézisére epoxidok gyűrűnyitása etanolamin-szulfonáttal, majd a kapott vegyület gyűrűzárása. Ezt az eljárást alkalmazták *D'Arrigo* és munkatársai¹¹⁹ az (*R*)-2-benzil-morfolin (**148**) szintézisére a **143** aldehidből kiindulva, ami

egy étvágycsökkentő hatású molekula (30. ábra). A kiindulási anyagot gyantán adszorbálták, majd bioredukcióját sütő élesztővel elvégezve a **144** brómalkohol származékot kapták 99 %-os enantiomerfelesleggel. Ezt bázis jelenlétében a **145** epoxiddá alakították, melynek etanolamin-szulfonáttal (**146**) történő gyűrűnyitását követő gyűrűzárási reakciójával a **148** morfolin származékot nyerték.



30. ábra Morfolin származékok előállítása epoxidokból.

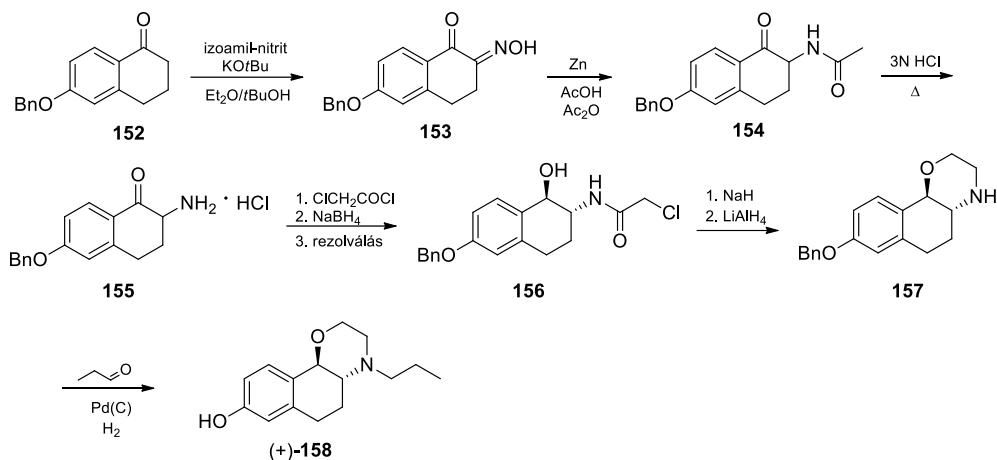
(iii) Az elmúlt évtizedekben egyre népszerűbbé vált a morfolin vázas vegyületek enantioszelektív előállítása fémorganikus reakciók révén.¹²⁰⁻¹²² A *Nakano* és csoportja¹²³ által optimalizált körülményekkel magas enantiomerfelesleggel sikerült a várt **151** morfolin származékokat előállítani (*Z*)-1,4-diacetoxibut-2-énből (**149**) és 2-(benzilamino)etanolból (**150**) kiindulva (31. ábra). A reakciót felhasználták több szabadalommal védett, bioaktív morfolin gyűrűt tartalmazó karbamid származék szintézisére is, melyek alkalmasnak bizonyultak különböző gyulladásos betegségek kezelésére.¹²⁴



31. ábra Fémorganikus reakció morfolin vázas vegyületek szintézisére.

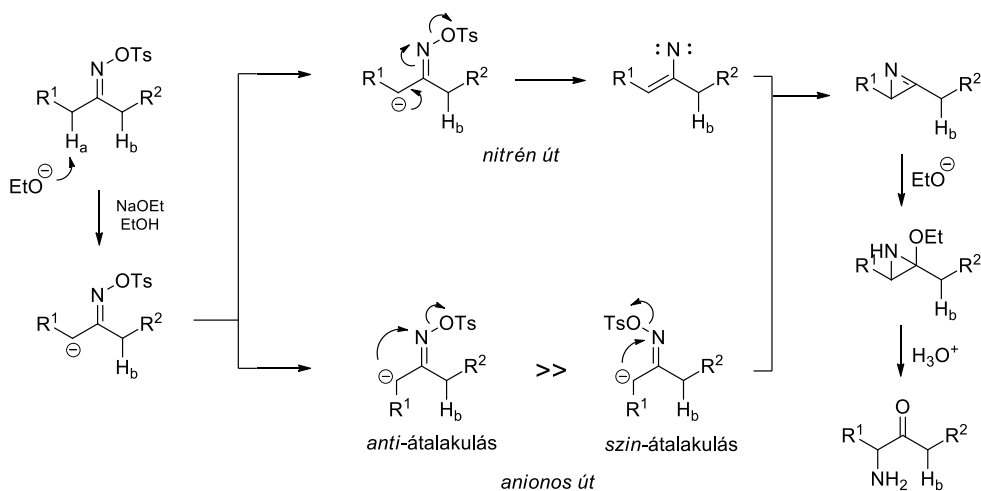
(iv) A sokrétű farmakológiai hatásuknak köszönhetően napjainkban előtérbe kerültek a kondenzált morfolin egységet tartalmazó többgyűrűs származékok.^{1,2} A szakirodalomban azonban csak kevés példa található ilyen vegyületek szintézisére, és mindegyikben közös vonulat, hogy a reakció kulcsintermediere az α -amino keton egység volt.^{1, 125, 126} A 80-as évek közepén *Jones* és munkatársai¹²⁶ anellált morfolin származékok szintézisére dolgoztak ki eljárást α -amino-ketonokon (**155**) keresztül (32. ábra). A reakció során sikerült előállítaniuk a napjainkban is fontos (+)-**158** dopamin D₂ receptor agonistát optikailag aktív formában. A **155** kulcsintermediert a **153**

oxim származékon keresztül kapták, amit a **152** tetralon származékból izoamil-nitrittel nyertek.



32. ábra Bioaktív morfolin vegyület szintézise

A kísérleti munkám során a morfolin gyűrű kialakítását én is α -amino-ke-ton szerkezeti egységen valósítottam meg flavanon származékokon, ezért röviden ismertetem e vegyületcsalád szintézisének lehetőségét. Az irodalmat áttekintve sok módszer található α -amino-ke-tonok előállítására,¹²⁷⁻¹³⁰ de a kitermelést figyelembe véve a *Neber*-átrendeződés ígérkezett a legjobb megoldásnak.^{131, 132} Az 1926-os felfedezése óta³⁸ az oxim-szulfonátok *Neber*-átrendeződését tartják a leghatékonyabb módszernek változatosan szubsztituált α -amino-ke-tonok előállítására.^{40, 133} A reakció mechanizmusára két lehetséges változatot javasolnak (33. ábra), melyek az azirin intermedier kialakulásában térnek el egymástól.

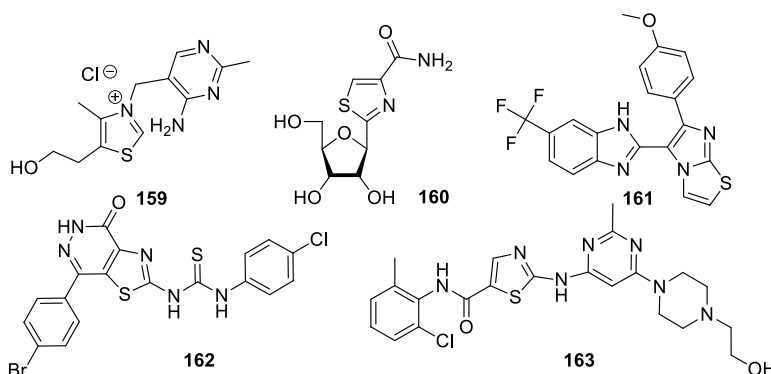


33. ábra Nitrénés és anionos mechanizmus javaslatok a *Neber*-átrendeződésre.

Mindkét javasolt mechanizmus azzal indul, hogy a bázis deprotonálja a savas jellegű α -protont. A nitrén mechanizmusban ezt követően a tozilát-csoport elvesztése egy α,β -telítetlen nitrén származékot eredményez, ami azirin gyűrűvé zár be (nitrén út). A másik mechanizmusjavaslat szerint az α -hidrogén deprotonálása után a keletkező szén nukleofil szinkron folyamatban helyettesíti a nitrogénen lévő *anti* helyzetű toziloxi csoportot (anionos út). A keletkező azirin gyűrű hidrolízisét követően kapjuk a várt α -amino-ketont.^{39, 40}

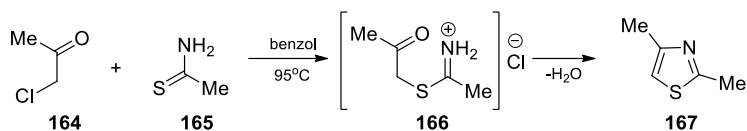
2.3. Tiazol gyűrű szintézise

Az irodalomban számos példát találunk tiazol egységet tartalmazó biológiailag aktív származékokra.^{3, 134-136} A B₁ vitamin vagy tiamin (**159**) tiazolium gyűrűt tartalmazó vegyület, és az *N*-szubsztituált tiazolium gyűrű felelős a nukleofil katalitikus hatásáért. Hiányában a piroszőlősav mennyisége megnövekedik a szervezetben, ami ideggyengeséget, súlyosabb esetben beri-beri betegséget okoz. A tiazol gyűrű szerkezeti egységként megtalálható rákellenes hatóanyagokban (**160-163**),^{137, 138} de kondenzált heterociklusként ritkán fordul elő.



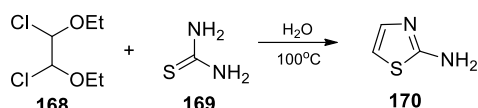
34. ábra Tiazol gyűrű előfordulása a **160-163** rákellenes származékokban és a tiaminban (**159**).

(i) *Hantzsch* reakció: A legegyszerűbb eljárás tiazolok szintézisére a *Hantzsch*-reakció, melynek során α -halokarbonil vegyületek és tioamid származékok ciklokondenzációját hajtják végre.^{139, 140} Ezzel a reakcióval állítottak elő 2,4-dimetiltiazolt (**167**) 1-klorpropán-2-ont (**164**) reagáltatva tioacetamiddal (**165**). A szintézis során az α -halogén nukleofil szubsztitúcióját követően *S*-alkilimínium só (**166**) keletkezik, melynek gyűrűzárását követő sav-katalizált vízelimináció vezet a várt termék képződéséhez (35. ábra).¹⁴¹



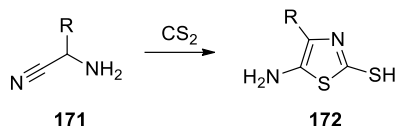
35. ábra Hantzsch-szintézis 2,4-dimetiltiazol szintézisére.

A Hantzsch-szintézis sokféle módosított verziója ismert a szakirodalomban.¹⁴²⁻¹⁴⁴ Ezzel a módszerrel állítottak elő 2-aminotiazolt (170) 1,2-diklór-1,2-dietoxietámból (168) kiindulva tiokarbamid (169) segítségével (36. ábra).¹⁴⁴



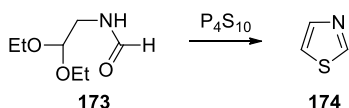
36. ábra Módosított Hantzsch-reakció 1,2-diklór-1,2-dietoxietánt alkalmazva 1,2-dielektrofil szubsztrátként.

(ii) *Cook-Heilbron-szintézis*: A 40-es évek végén *Cook* és *Sir Heilbron* új eljárást dolgozott ki 2,4-diszubsztituált 5-aminotiazolok előállítására. A módszer során α -amino-nitrileket reagáltatnak szén-diszulfiddal¹⁴⁵ vagy szén-oxisulfiddal,¹⁴⁶ ditiokarbonsavakkal,¹⁴⁷ izotiocianáttal¹⁴⁸ enyhe körülményt alkalmazva (37. ábra).



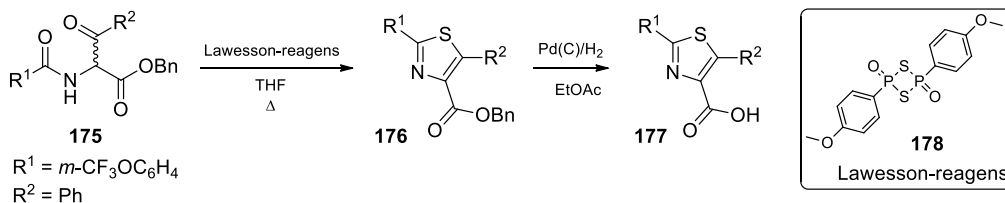
37. ábra *Cook-Heilbron* szintézis 2-amino-tiazolok előállítására.

(iii) *Gabriel-szintézis*: Ezt a reakciót először *Gabriel* figyelte meg 1910-ben, mikor acilamino-ketont melegített ekvimoláris mennyiségű foszfor-pentaszulfiddal (P_4S_{10}).¹⁴⁹ A szubsztituátlan tiazol (174) szintézisét a formilamino-acetálból (173) valósították meg (38. ábra).¹⁵⁰



38. ábra *Gabriel-szintézis* tiazol előállítására.

A reakcióban a foszfor-pentaszulfid helyett a *Lawesson-reagens* (178) is használható, melynek a nagy előnye, hogy alacsonyabb hőmérsékleten is végbemegy az átalakulás, így a hőérzékeny funkciós csoportot tartalmazó 1,3-tiazol származékok is könnyen előállíthatóak.¹⁵¹



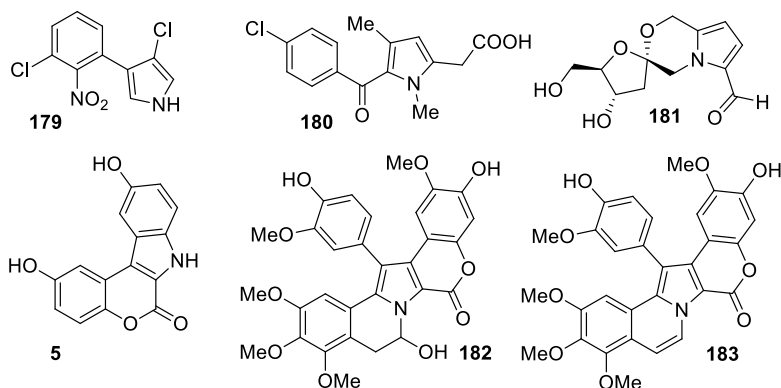
39. ábra Antibakteriális hatású tiazol származékok szintézise Lawesson-reagenssel.

A reakció hajtóereje a stabil foszfor-oxigén kettős kötés kialakulása. Napjainkban előszeretettel használják ezt a reagenst a foszfor-pentaszulfid helyett mind a peptid kémiában,¹⁵² mind pedig a klasszikus szerves kémiában. Segítségével egy spanyol kutatócsoport¹⁵³ sikeresen oldotta meg az antibakteriális hatású 2,4,5-triszubsztituált tiazol származékok (**177**) szintézisét (39. ábra).

A kutatómunkám során a Gabriel szintézist alkalmaztam α -acilamino-keton egységet tartalmazó flavanon származékokon kondenzált tiazol gyűrű kialakítására.

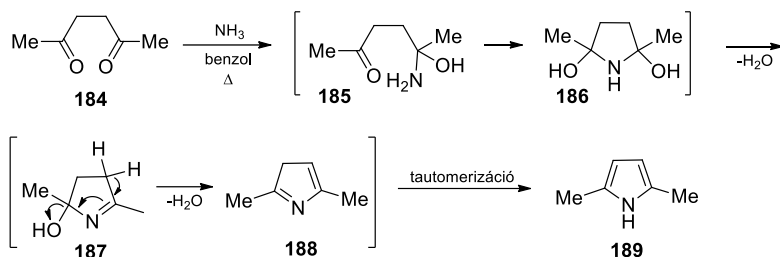
2.4. Pirrol származékok szintézise

A pirrol gyűrűt tartalmazó pirrolnitrin (**179**) antibakteriális hatású,¹⁵⁴ a zomepiráz (**180**) gyulladáscsökkentő,¹⁵⁵ az acortatarin A (**181**) antioxidáns¹⁵⁶ míg a kondenzált pirrol gyűrűt tartalmazó (**182**) vegyület citotoxikus hatású.⁵ Az **5** vegyület a citotoxikus hatású lamellarin tengeri eredetű pirrol alkaloidok (**182** és **183**: lamellarin A és B) egyszerűsített analógja (40. ábra).^{7, 8}



40. ábra Bioaktív pirrol származékok.

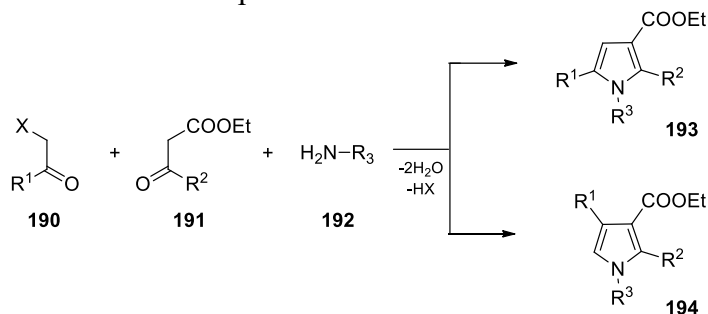
(i) *Paal-Knorr* szintézis: Pirrol gyűrűt állíthatunk elő a **184** 1,4-dikarbonil vegyületek és ammónia vagy primer amin reakciójából, melyet *Paal-Knorr* szintézisként ismerünk.¹⁵⁷ A módszer során az amin nitrogénjének nukleofil addíciója valósul meg mindkét karbonil szénatomra, majd a két hidroxil csoport dehidratációja vezet a várt vegyülethez (41. ábra).



41. ábra 2,5-Dimetilpirrol előállítása Paal-Knorr-szintézissel.

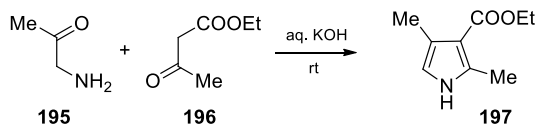
A reakció számos verziója ismert a reakció hatékonyságának növelésére. Mikrohullámú aktiválással például jelentősen lecsökkenthető a reakcióidő.¹⁵⁸

(ii) *Hantzsch* szintézis: α -Halokarbonil vegyületek (**190**) reakciója β -keto-észterekkel vagy β -diketonokkal (**191**) ammónia vagy primer amin (**192**) jelenlétében a **193** 1,2,3,5-tetraszubsztituált vagy a **194** 1,2,3,4-tetraszubsztituált pirrol származékokat eredményezi (42. ábra). A módszer regioszelektivitása függ a kiindulási anyagok szubsztituenseitől, de főleg a **193** 1,2,3,5-tetraszubsztituált pirrol a főtermék.^{159, 160}



42. ábra *Hantzsch*-szintézis pirrol gyűrű kiépítésére.

(iii) *Knorr* szintézis: Az egyik leginkább elterjedt módszer pirrol váz kialakítására¹⁶¹ a **195** α -amino-karbonil vegyületek és **196** β -keto-észterek vagy β -diketonok ciklokondenzációs reakciója (43. ábra).

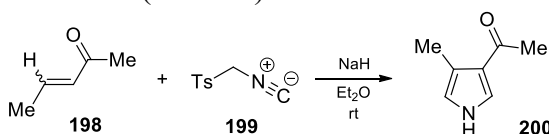


43. ábra Pirrol származékok előállítása *Knorr*-szintézissel.

A reakció akkor hatékony, ha a **196** vegyület metilén csoportjának növeljük a CH-savasságát a hozzá kapcsolódó szubsztituensek révén, vagyis elektronvonzó csoportokkal. Így elkerülhető a **195** származék önkondenzációja, ami versengő reakció. A szabad α -amino-ke-tonok nagyon könnyen dimerizálódnak dihidropirazint eredményezve, ezért általában valamilyen só formájában adják a reakcióhoz. Megoldást jelenthet, ha *in situ*

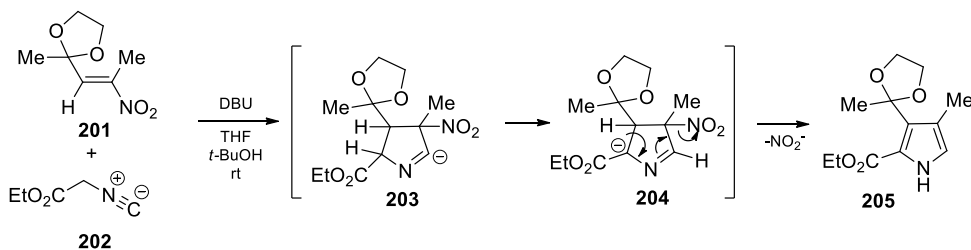
állítják elő őket a reakciópartnerük jelenlétében, például α -keto-oximok redukciójával.¹⁶² A doktori munkám során ezt a reakciót alkalmaztam a kondenzált pirrol gyűrű kialakítására.

(iv) A *van Leusen* és munkatársai¹⁶³ által kidolgozott tozimetil-izocianid (**199**) reakciója α,β -telítetlen-észterekkel, ketonokkal vagy szulfonokkal is alkalmas szubsztituált pirrolok szintézisére. A bázis hatására képződő stabil szén nukleofil Michael-addícióban reagál az α,β -telítetlen karbonil vegyület β -szénatomjával, majd az izocianid szén atomjára történő gyűrűzárás vezet a pirrol gyűrű kialakulásához (44. ábra).¹⁶⁴



44. ábra *van Leusen* szintézis.

(v) Hasonló elven működik a *Barton* és *Zard* által kifejlesztett módszer, melynél nitroalkének (**201**) és CH-savas izocianidok (**202**) ciklokondenzációja valósul meg (45. ábra).^{165, 166} A módszer előnye, hogy könnyen állíthatók elő a C-3 és C-4-es pozícióban változatosan szubsztituált pirrol-2-karboxilátok (**205**). Mechanizmusát tekintve szoros analógiát mutat, a *van Leusen*-szintézissel, de itt a *p*-toluolszulfonsav helyett salétromosav fog lehasadni a gyűrűzárás után.^{167, 168}



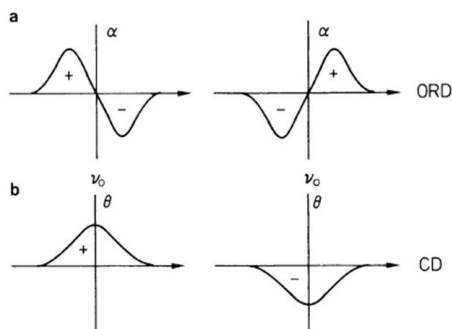
45. ábra *Barton-Zard* szintézis.

2.5. A kiroptikai spektroszkópia alapjai

A királis nem racém molekulák sztereokémiai vizsgálatához alkalmazott optikai mérésen alapuló vizsgálatokat kiroptikai módszereknek nevezzük, melyek közül az elektronikus cirkuláris dikroizmus (ECD), optikai rotációs diszperzió (ORD) és a vibrációs cirkuláris dikroizmus (VCD) a leggyakrabban alkalmazott. Ezen spektroszkópai eljárások a lineárisan polarizált fény cirkulárisan polarizált fénykomponensei és az optikailag aktív közeg közötti kölcsönhatáson alapulnak,¹⁶⁹ ami a molekula konformációjáról és abszolút konfigurációjáról ad felvilágosítást. A doktori munkám során előállított királis racém célvegyületek és prekursoraik enantiomereit királis állófázisú HPLC-en elválasztottam és lemértem az online HPLC-ECD

spektrumaikat. A HPLC-ECD spektrumokat TDDFT-ECD számolással megtámogatva az enantiomerek konfigurációjának meghatározására használtam fel. Az alábbiakban a kiroptikai módszerek és elsősorban az ECD módszer alapjait mutatom be röviden.¹⁷⁰

Az ECD mérésekhez a piezoelektronikus modulátor (PEM) a lineárisan polarizált fényt két cirkulárisan polarizált komponensre bontja, melyek a balra (bcp) és jobbra (jcp) cirkulárisan polarizált fénykomponensek. Ezek az optikailag aktív közegben eltérő sebességgel terjednek és abszorbeálódnak. A jobbra és balra cirkulárisan polarizált fénykomponensek eltérő lassulása a királis nem racém minta oldatában abban nyilvánul meg, hogy a közegből kilépő fény polarizációs síkja a belépőéhez képest elfordul, amit a *cirkuláris kettőtörés* jelenségének nevezünk. Ez eredményezi az optikai forgatást, és az abból származtatható fajlagos forgatóképességet. A jobbra és balra cirkulárisan polarizált fénykomponensek eltérő abszorpciójának hatására a lineárisan polarizált fény az optikailag aktív közegben való áthaladás során elliptikusan polarizálttá válik. Ez a jelenség a *cirkuláris dikroizmus*, ami az ECD és VCD vizsgálatok alapját adja. A cirkuláris kettőtörés és dikroizmus mértéke egyaránt változik a fény hullámhosszával. Ha az optikai forgatást vagy moláris forgatóképességet a hullámhossz függvényében ábrázoljuk az optikai rotációs diszperziós (ORD) spektrumot kapjuk. Az ORD spektrum monoton változik abban a tartományban, ahol a mintának nincs elnyelése, és előjelet válthat az abszorbeáló tartományban, amit Cotton-effektusnak (CE) nevezünk. A Cotton-effektus az ORD spektrumban egy sávpár formájában nyilvánul meg.¹⁷¹ A vizsgált optikailag aktív anyag a lineárisan polarizált fény bcp és jcp fénykomponenseit eltérő mértékben nyeli el; és ezáltal definiálhatjuk a komponensek abszorbancia különbségét $\Delta A = A_b - A_j = \Delta \epsilon \cdot c \cdot \ell$, ahol a koncentráció (c) egysége a mol L^{-1} , az ℓ a fényúthossz vagy cellavastagság cm-ben, és $\Delta \epsilon = \epsilon_b - \epsilon_j$ a bcpf-re és jcpf-re vonatkoztatott moláris abszorpciós koefficiensek (lásd Bauger-Lambert-Beer törvény) különbsége az adott hullámhosszon. A $\Delta \epsilon$ előjele megadja az elektronikus cirkuláris dikroizmus (ECD) spektrumban észlelt átmenet (Cotton effektus) előjelét. Egy adott hullámhosszon mind az ORD és az ECD a lineárisan polarizált fény kölcsönhatását jellemzi az optikailag aktív anyaggal, ezért megfeleltethetők egymással. Az ECD átmenet előjele megegyezik az adott hullámhosszon észlelt ORD Cotton-effektus előjével (46. ábra).



46. ábra a) Negatív és pozitív Cotton-effektust (CE) mutató ORD görbe. b) pozitív és negatív Cotton-effektus az ECD spektrumban

Az ECD mérések elektrongerjesztéseket vizsgálnak az UV-látható tartományban, míg a VCD mérések IR rezgési átmeneteken alapulnak az infravörös tartományban. A kiroptikai jelenségek kvantummechanikai értelmezése *Rosenfeld*¹⁷² nevéhez fűződik. Elmélete szerint az optikai aktivitás onnan ered, hogy a királis molekulában az elektromágneses sugárzás hatására lejátszódó gerjesztés során, a töltésmozdulás révén egymásra nem merőleges elektromos (μ) és mágneses (m) átmeneti momentum jön létre. E két vektor skaláris szorzata az úgynevezett rotátorerősség (R , abszolút értéke megegyezik a Cotton-effektus terület nagyságával), az adott elektronátmenet optikai aktivitására jellemző molekuláris paraméter:

$$R = \mu \cdot m = |\mu| \cdot |m| \cdot \cos\beta$$

ahol a β az átmeneti momentumvektorok által bezárt szög. Ha $|\mu|$ vagy $|m|$ nulla, R értéke nulla. Ha β hegyesszög ($0^\circ < \beta < 90^\circ$), a Cotton effektus pozitív, ha pedig tompaszög ($90^\circ < \beta < 180^\circ$) akkor negatív. Napjainkban a leginkább elterjedt és legalaposabban tanulmányozott kiroptikai módszer az elektronikus cirkurális dikroizmus (ECD), melyet több mint hatvan éve alkalmaznak abszolút konfiguráció meghatározására. A módszerrel mért spektrum a molekula abszolút konfigurációjától és konformációjától egyaránt függ, ezáltal a konformáció ismeretében az abszolút konfiguráció, míg az utóbbi ismeretében a konformáció határozható meg az alábbi módszerek segítségével:

(i) *Félempirikus szabályok alapján*: az abszolút konfiguráció vagy abszolút konformáció és a kiroptikai tulajdonságok (elsősorban az ECD-spektrumok karakterisztikus átmenetének előjele) között a szemiempirikus alapokon nyugvó szektor és helicitási szabályok teremtenek kapcsolatot. Akirális kromofórok esetében szektorszabályokról, míg királis kromoforoknál helicitási szabályokról beszélünk.^{173, 174} A szubsztituált kromán, flavanon és pterokarpán kromoforok helicitási szabályait doktori munkám során a szintetikus vegyületeim HPLC-ECD méréseivel és ECD

számításokkal vizsgáltam, melyeket később a saját vizsgálataimban fogok ismertetni.

(ii) *Exciton csatolt cirkuláris dikroizmus (ECCD) alkalmazásával*: két egymáshoz közeli, nagy átmeneti elektromos momentummal rendelkező független kromofór királis térbeli elrendeződése olyan kölcsönhatáshoz (dinamikus csatolás) vezet, melynek eredményeképpen egy ellentétes előjelű sáv pár (exciton csatolás) jelenik meg az ECD spektrumban. A sáv pár előjeléből következtetni lehet a kromofórok konfigurációjára, ha a relatív konfiguráció ismert. A módszer mára az abszolút konfiguráció meghatározásának egyik legmegbízhatóbb módszerévé vált, mely a *Bijvoet-féle*⁷¹ röntgenkrisztallográfiai eljárással hasonlítható össze, ugyanis pozitív sáv pár mindig pozitív kiralitású átmeneti elektromos momentumok csatolásától származik.

(iii) *Rotátorerősség és ECD spektrum számítása*: a kvantummechanika és számítástechnika rohamos fejlődése lehetővé tette királis molekulák elektronátmeneteihez kapcsolódó rotátorerősség és az ECD spektrum számítását. Ezeket a számításokat összevetve az oldat és/vagy szilárd fázisban mért kísérleti spektrumokkal viszonylag gyorsan és biztonsággal megadható a molekula abszolút konfigurációja. Napjainkban a legelterjedtebben használt kvantummechanikai módszer az *ab initio* TDDFT (Time-Dependent Density Functional Theory), mellyel közepes molekulatömegű molekulák ECD spektrumai nagy biztonsággal számíthatóak. A számítások során az egyes elektron átmenetekhez tartozó elektromos és mágneses átmeneti momentum vektorokat számoljuk, melyek megadják az elektronátmenet rotátorerősségét (*R*). A rotátorerősség előjele azonos az ECD sáv Cotton effektusának előjelével és értéke meghatározza az ECD sáv intenzitását. Az egyes elektronátmenetekhez tartozó rotátorerősség értékekre Gauss görbét illesztve, és azokat összesítve kapjuk a számolt ECD görbét. A TDDFT-ECD számítás alapuló abszolút konfiguráció meghatározás során az alábbi részfolyamatokat végezzük el:

- a) Relatív konfiguráció meghatározása több kiralitáselemet tartalmazó vegyületeknél (NMR, röntgendiffrakció).
- b) Konformáció analízis: oldatban jelen lévő konformerek és képződéshőjük meghatározása molekulamechanika és DFT módszerrel, konformerek geometriájának korrelációja a kísérletes NMR adatokkal.
- c) Alacsony energiájú konformerek (> 2-5% populáció) ECD spektrumainak számítása a kiválasztott sztereoizomerre.
- d) Konformerek ECD spektrumainak Boltzman súlyozása a képződéshőjük alapján.
- e) Súlyozott ECD spektrumok összevetése a kísérleti ECD spektrummal.

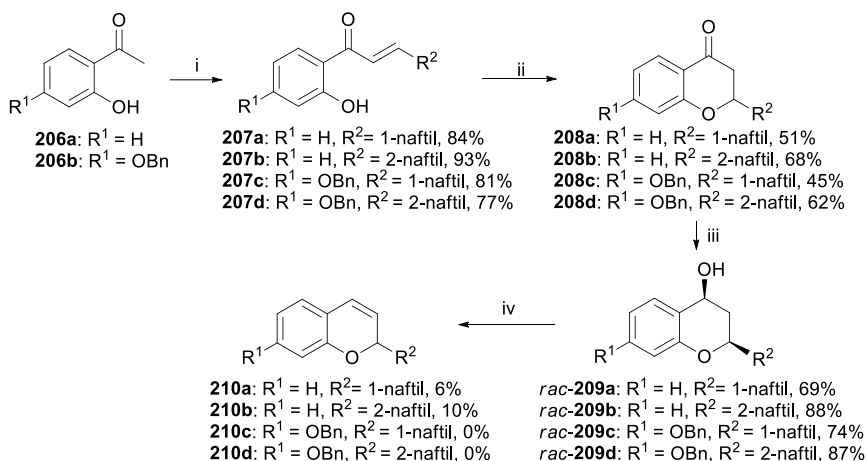
A TDDFT-ECD számításokkal támogatott királis HPLC-ECD vizsgálatok a DE Szerves Kémiai Tanszékén hatékony módszerek bizonyultak természetes eredetű vagy szintetikus sztereoizomer keverékek (racém elegy, enantiomerek nem racém keveréke, többkompenensű sztereoizomer elegyek) vizsgálatára és az elválasztott sztereoizomerek abszolút konfigurációjának meghatározására.¹⁷⁵⁻¹⁸²

3. Saját vizsgálatok

3.1. Pterokarpánok szintézise és kiroptikai vizsgálata

3.1.1. 2*H*-kromének előállítása

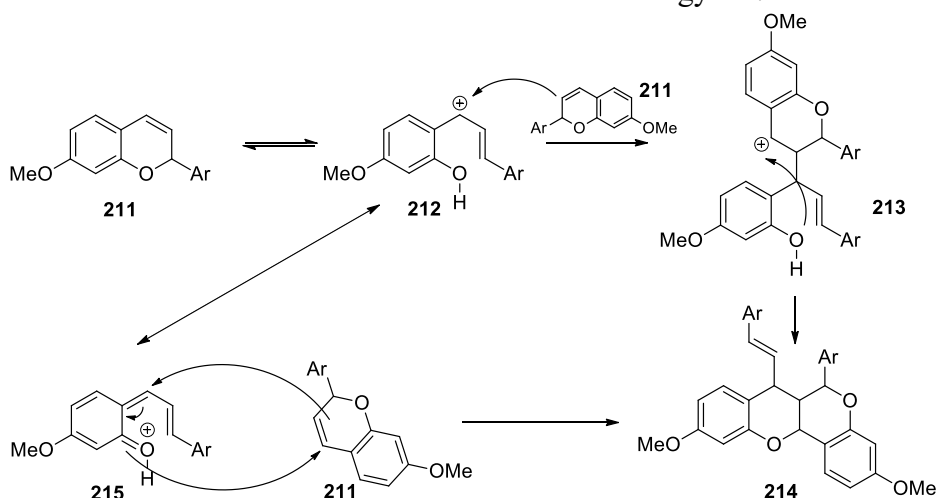
A Heck-oxiarilezési reakció kiindulási anyagát, a különböző szubsztitúciós mintázatú négy **210a-d** racém 2-naftil-2*H*-kromén származékokat két szintézisúton is előállítottuk (A és B módszer). A négy lépéses A módszerben (47. ábra) a 2'-hidroxiacetofenon (**206a**) vagy 4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenon (**206b**) kiindulási anyagokat először 1- vagy 2-naftil-karbaldehiddel reagáltattuk 50%-os KOH vizes oldatban. A Claisen-Schmidt kondenzáció magas kitermeléssel (77-93%) eredményezte a kalkonok naftil analógjait (**207a-d**). A reakcióelegyek feldolgozása egyszerű volt, mivel a keverék jégre öntését, majd 10 %-os sósav oldattal történő semlegesítését követően a kicsapódó termék szűrhetővé vált.



47. ábra 2*H*-kromén származékok előállítása a négy lépéses A módszer alapján: i: R²-CHO, 50% KOH, MeOH, rt (77-93%), ii: NaOAc, EtOH, Δ (45-68%), iii: NaBH₄, MeOH, rt (69-88%), iv: 1% HCl/acetone, Δ (0-10%).

A **208a-d** racém flavanon analógokat intramolekuláris oxa-*Michael* addícióval állítottuk elő a **207a-d** kalkon származékokat gyenge bázis jelenlétében etanolban forralva. A módszer közepes kitermeléssel (45-68 %) szolgáltatva a megfelelő származékokat, ami jónak mondható, ha figyelembe vesszük, hogy az egyensúlyi reakció révén az átalakulás nem volt teljes. A gyűrűzárást követően a **208a-d** racém flavanon analógok karbonil csoportjának redukciójára került sor, melyet metanolban végeztünk el szobahőmérsékleten és redukálószerként nátrium-tetrahidrido-borátot (NaBH₄) alkalmaztunk. A redukció diasztereoselektíven valósult meg, és a *rac*-**209a-d** *cis*-z-flaván-4-ol analógokat jó hozammal (69-88 %) sikerült izolálnunk.

A **209a-d** vegyületek előállítását követően dehidratációt kíséreltünk meg végrehajtani, melyről a későbbiek során kiderült, hogy ez a szintézisút kritikus lépése. Az irodalomban javasolt, különböző enyhe savas körülményeket alkalmazva (1 %-os HCl oldat/aceton/ Δ ; 10 %-os HCl oldat/aceton; vagy *i*-PrOH/ Δ , *p*-toluolszulfonsav/vízmentes toluol/ Δ) vagy csak nagyon alacsony hozammal ($\leq 10\%$) vagy egyáltalán nem sikerült izolálni a várt **210a-d** *2H*-kromén termékeket. A reakció alacsony hozamára magyarázatot adhat *Kumar* és munkatársai¹⁸³ által megfigyelt **211** 2-fenil-*2H*-kromén származék savkatalizált dimerizációja (48. ábra), ami a keletkező termékünket további reakcióba viszi a savas reakcióelegyben.

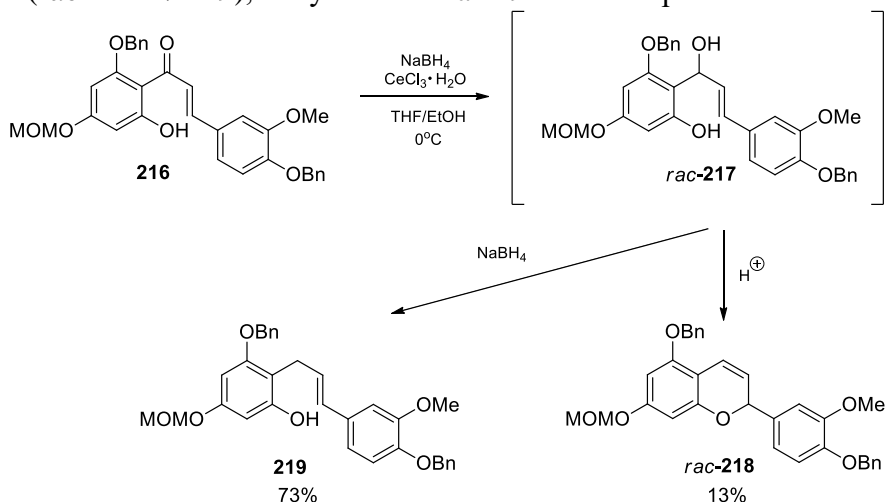


48. ábra *2H*-kromének savkatalizált dimerizációjának lehetséges mechanizmusa.

A megfigyelés szerint savas közegben a *2H*-kromén (**211**) oxigénjének protonálódását követő gyűrűfelyülés egy stabil benzil helyzetű karbokatión (**212**) eredményez, ami elektrofilként egy másik *2H*-kromén molekula (**211**) kettős kötésére addícionál egy újabb benzil helyzetű karbokatión (**214**) létrehozva. Ennek a gyűrűzárása a fenolos hidroxil csoporttal adja a **214** dimer származékot. Egy másik lehetséges mechanizmus szerint a reaktív **211** *2H*-kromén származék Claisen-típusú átrendeződésével a **215** *orto*-kinon metid származék keletkezik, melynek hetero Diels-Alder reakciója egy másik *2H*-kromén molekula kettős kötésével eredményezi a **214** dimer vegyületet.¹⁸³ Az újabb vizsgálatok az *o*-kinon metid származékon keresztül lejátszódó hetero Diels-Alder mechanizmust valószínűsítik,¹⁸⁴ és *in situ* generált *o*-kinon metideket elterjedten alkalmaznak heterodiénnként hasonló reakciókban.^{185, 186}

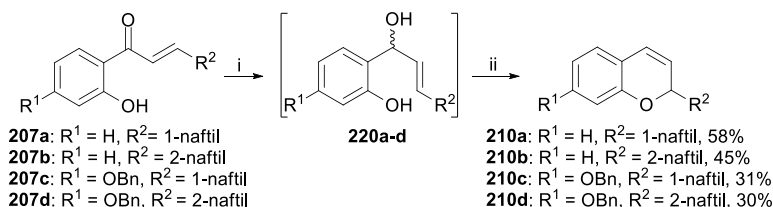
A flavan-4-ol származékaink dehidratációs lépésének alacsony hozamára a *Zhang* és munkatársai¹⁸⁷ által megfigyelt mellékreakció nyújtott megoldást. A kutatócsoportjuk (–)-epicatechin származékok előállítását oldották meg a **219** intermedieren keresztül. A **219** származék szintézisét a **216** kallon

származékból kiindulva valósították meg nátrium-tetrahidrido-borátos redukcióval cérium(III)-klorid jelenlétében (49. ábra). A reakció során megfigyelték, hogy ha a kalkon eltűnése után azonnal megbontják savval a reakcióelegyet, akkor sav-katalizált intramolekuláris gyűrűzárási reakcióval főtermékként a *2H*-kromén származék (*rac*-**218**) keletkezik. Ha hosszabb ideig hagyták lejátszódni a reakciót, akkor a **219** származékot nyerték nagyobb arányban. Ezt azzal magyarázták, hogy a karbonil-csoport redukciója két lépésben játszódik le. Az első gyors lépésben képződik egy allil-alkohol intermedier (*rac*-**217**), amit egy lassabb dezoxigenáló lépés követ (*rac*-**217** → **219**), melynek során a **219** termék képződik.



49. ábra Zhang eljárása kalkonok karbonil csoportjának redukciójára és a **218** származék előállítására.

Az eljárást alkalmazva a mi kalkon analóg molekuláinkon (**207a-d**) sikeresen állítottuk elő a **210a-d** *2H*-kromén származékokat egy lépésben és elfogadható hozammal (30-58 %). A reakciót vékonyrétegkromatográfiával követve, a kiindulási kalkon eltűnését követően a reakcióhoz 5%-os citromsav oldatot adtunk, hogy visszaszorítsuk a **219** redukált termék képződését (50. ábra).

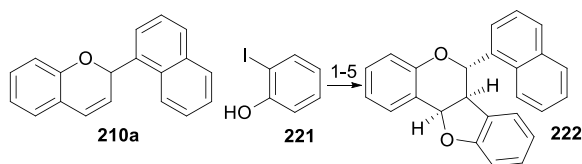


50. ábra *2H*-kromén származékok előállítása kalkon analógokból egy lépésben (B módszer)
 i: NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, THF/EtOH, 0°C ii: citromsav (30-58%).

A kalkon analógok egylombikos reakciójával (B módszer) sikerült a reakciólépések számát négyről (A módszer) kettőre (B módszer) csökkenteni, és a 2-naftil-2*H*-kromén származékok (**210a-d**) összesített kitermelését 2-6%-ról 23-49%-ra növelni. Fontos megjegyezni, hogy a reakció során mindegyik 2*H*-kromén esetében keletkezett a **219** redukált származék (<10%) is függetlenül a reakció idejétől.

3.1.2. Heck-típusú oxiarilezési reakció vizsgálata

A katalitikus palládium-katalizált Heck-oxiarilezési reakció lehetőségének vizsgálatára a **210a** 1-naftil-2*H*-kromén származékot *o*-jódfenollal (**221**) reagáltattuk az irodalomban leírt katalitikus körülményeket alkalmazva (51. ábra, 1. sor: 20% Pd(OAc)₂, PPh₃, Ag₂CO₃).^{31, 97} Ez a módszer 16%-os izolált hozammal diasztereoselektíven eredményezte a *rac*-(6*S**,6*aR**,11*aR**)-6-(1-naftil)pterokarpánt (**222**). A hozam javításának érdekében növeltük a katalizátor mennyiségét (2. sor), változtattuk a foszfin ligandumot (3. és 4. sor), valamint Pd(C)-et alkalmaztunk *N*-metil-2-pirrolidonban (NMP) (5. sor),^{188, 189} de a kitermelés növelése nem sikerült (51. ábra).



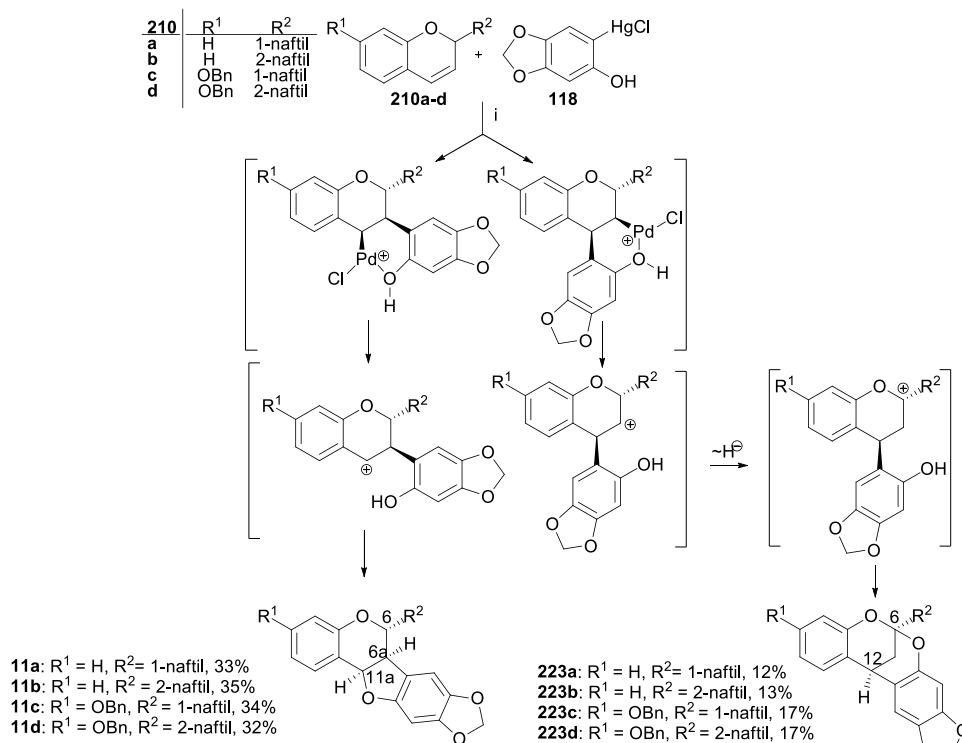
Sor	Reagens	Oldószer	Idő (h)	Hőmérséklet (°C)	Termelés (%)
1	PPh ₃ , Ag ₂ CO ₃ 20 mol% Pd(OAc) ₂	aceton	24	56	16
2	PPh ₃ , Ag ₂ CO ₃ 50 mol% Pd(OAc) ₂	aceton	48	56	16
3	10 mol% Xantphos 1.2 ekv. DEA 5 mol% Pd(OAc) ₂	DMF	48	160	-
4	20 mol% Xantphos 1.2 ekv. DEA 5 mol% Pd(OAc) ₂	DMF	48	160	-
5	10 mol%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

51. ábra A **210a** 2*H*-kromén származék katalitikus Heck-oxiarilezési reakciója *o*-jódfenollal (**221**) különböző reakciókörülményeket alkalmazva.

Az irodalomban számos példa található, hogy a katalitikus Heck-oxiarilezési reakció jó termeléssel történő végrehajtásához az *o*-jódfenol származéknak elektronvonzó csoportot kell tartalmazni, míg a 2*H*-kromén egységen elektronküldő csoportok jelenléte a kedvező.^{33, 34} Elektronküldő

csoportokban gazdag *o*-jódfenolokkal a reakciók gyakran sikertelenek vagy alacsony hozamúak.^{33, 34} Ezek az eredmények, valamint a saját kísérleteink is indokolták a sokkal reaktívabb *o*-klórmerkurifenolok alkalmazását az *o*-jódfenol származékok helyett.³⁵ A D gyűrűn metiléndioxi szubsztituenst tartalmazó C-6 szubsztituált pterokarpán célvegyületek előállítása volt a célunk, melyek szintézise a katalitikus Heck-oxiarilezési körülmények között az 51. ábra eredményei alapján nem hatékony.

Így a **210a-d** 2*H*-kromén származékok Heck-oxiarilezési reakcióját 2-klórmerkuri-4,5-metiléndioxifenollal (**118**) hajtottuk végre a *Horino* és *Inoue*²⁷ által kifejlesztett körülményeket alkalmazva (52. ábra).



52. ábra. 2-Naftil-2*H*-kromén származékok és 2-klórmerkuri-4,5-metiléndioxifenol Heck-oxiarilezési reakciójának mechanizmusa. i: $\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$, aceton, rt.

Ennek alapján palládium-kloridot és lítium-kloridot alkalmaztunk vízmentes aceton oldószerben. A reakcióhoz szükséges **118** klórmerkuri vegyület szesamolból állítottuk elő higany(II)-acetáttal $[\text{Hg}(\text{OAc})_2]$ és lítium-kloriddal (LiCl). A kapcsolási reakció nem regioselektíven játszódott le, ugyanis két konstitúciós izomert, a **11a-d** pterokarpán származékokat, mint főterméket (32-35%), illetve a **223a-d** dioxocin származékokat eredményezte (12-17%). A Heck-reakcióban a lítium-kloridból és palládium-kloridból keletkező lítium-tetraklór-palládát ($\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$) a klórmerkurifenollal transzmetallálás közben aril-organopalládium reagenst

eredményez, mely az aril csoportot a 2*H*-kromén kettős kötésének C-3 vagy C-4 szénatomjához kapcsolja nem regioszelektív *szin*-addícióval. A kapcsolási reakció során a belépő aril egység a C-2 naftil csoporttal ellentétes oldalról alakít ki kötést *transz* relatív konfigurációval (52. ábra). A keresztkapcsolási lépés ugyan nem regioszelektív, de az új kiralitáscentrumok diasztereoselektíven alakulnak ki, ami a keletkező **11a-d** és **223a-d** termékek ($6S^*$, $6aR^*$, $11aR^*$ és ($6R^*$, $12R^*$) relatív konfigurációját is meghatározza. A Heck-oxiarilezési reakció korábban feltételezett mechanizmusa szerint³⁰ a szén-palládium kötés heterolitikus hasadásával egy karbokation keletkezik, melynek gyűrűzárása a C-3 arilezett útvonalon a ($6S^*$, $6aR^*$, $11aR^*$) relatív konfigurációjú pterokarpánokat (**11a-d**) eredményezi. Ha az aril egység a C-4 szénatomra lép be, a palládium lehasadásával keletkező szekunder karbokation hidridvándorlással egy alacsonyabb energiájú benzil helyzetű terciér karbokationná alakul, amit a hozzá kapcsolódó oxigén atom is stabilizál. Ennek a gyűrűzárása a fenolos hidroxil csoporttal az áthidalt **223a-d** *cisz*-6-naftildioxocin származékokat eredményezi. A C-4 arilezett útvonalból származtatható dihidrobenzo[b]furán regioizomer keletkezését nem tapasztaltuk. Ebből arra tudunk következtetni, hogy e regioizomer kationos intermediérének élettartalma nagyon rövid a gyors 1,2-hidridvándorlás miatt bekövetkező átalakulásnak köszönhetően. A kitermeléseket és az izomerek arányát az 1. Táblázat foglalja össze.

Sor	Kromén + ArHgCl	Termék (kitermelés %)	Termékarány
1	210a + 118	11a (33), 233a (12)	11a:223a = 2.75:1
2	210b + 118	11b (35), 233b (13)	11b:223b = 2.69:1
3	210c + 118	11c (34), 233c (17)	11c:223c = 2:1
4	210d + 118	11d (32), 233d (17)	11d:223d = 1.88:1

1. Táblázat A Heck-oxiarilezési reakciókban keletkező termékek kitermelései és arányai.

A **11a-d** ($6S^*$, $6aR^*$, $11aR^*$) relatív konfigurációjának meghatározása a $^3J_{H,H}$ csatolási állandók alapján történt. A **11b** és **11d** 6-(2-naftil)pterokarpán származékok $^3J_{6a-H,11a-H}$ csatolási állandójának 6,8 Hz-es értéke megerősítette a *cisz* relatív konfigurációt a C-6a és C-11a annellációs pontoknál.⁶⁹ A $^3J_{6a-H,6-H}$ csatolási állandó 10,8 Hz és 11,2 Hz értékei a 6a-H és 6-H *transz*-*diaxiális* orientációját igazolták, és így a C-6 2-naftil csoportnak és a 6a-H-nek *cisz* a relatív konfigurációja. A **11a** és **11c** 6-(1-naftil)pterokarpán származékok esetén az 1-naftil csoport rotációja az NMR időskálán gyorsan egymásba alakuló rotamereket eredményezett, ami miatt a 6-H és 6a-H 1H -NMR jelei fel nem hasadt széles csúcsokként jelentek meg karakterisztikus $^3J_{6a-H,6-H}$ csatolási állandó nélkül. A csúcsok jelalakja és félértékisége a **11b** és **11d** vegyületekéhez hasonló volt, ami nagy $^3J_{6a-H,6-H}$ csatolási állandó értékre

és azonos relatív konfigurációra utalt. A **11a** és **11c** 11a-H protonjai éles dubletteket adtak 6,8 Hz és 6,4 Hz $^3J_{6a-H,11-H}$ csatolási állandóval, ami a pterokarpán váz *cisz* gyűrűanellációját erősíti meg. Ezt a *cisz* relatív konfigurációt NOESY kétdimenziós NMR mérésekkel és TDDFT-ECD számításokkal támogatott királis HPLC-ECD mérésekkel is alátámasztottuk.

A kutatócsoportunk korábbi eredményeiből arra következtettünk,^{30, 36} hogy a *2H*-kromén származékok C-2-es helyzetben lévő szubsztituense hatással van a keletkező konstitúciós izomerek arányára. Ha ebben a pozícióban nem található szubsztituens, akkor az áthidalt 6,12-methanodibenzo[d,g][1,3]dioxocin származék nagyon kis mennyiségben keletkezik. Ha C-2 fenilcsoportot tartalmazott a kiindulási *2H*-kromén származék, akkor a két izomer aránya 4:1 volt a pterokarpán javára.⁶⁵ A mi esetünkben, ahol a C-2 szubsztituens 1-naftil-, illetve 2-naftilcsoport volt, azt tapasztaltuk, hogy az izomerek aránya 2.75:1, illetve 2.69:1 értékre változott (1. és 2. sor, 1. táblázat), és az áthidalt származék keletkezése előtérbe került. Ha a *2H*-kromén származék az A-gyűrűn elektronküldő-csoportot tartalmazott, amit a **210c** és **210d** molekuláinknál a C-7-es helyzetben lévő benziloxi-csoportot jelentett, akkor a dioxocin termékek részaránya tovább növekedett. (3. és 4. sor, 1. táblázat).

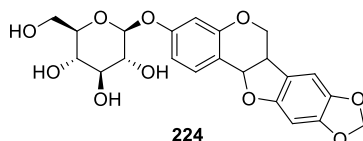
A keletkező izomerek arányából arra tudunk következtetni, hogy a *2H*-kromén származék C-2 szubsztituensének növekvő térkitöltésével a Heck-oxiarilezési reakcióban növekedett az áthidalt dioxocin melléktermék részaránya. A C-7-es elektronküldő benziloxi csoport az elektronikus hatása révén segítette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

3.1.3. Az előállított pterokarpán származékok sejtszétválasztó hatásának vizsgálata

A rákos megbetegedések kezelésére az egyik fő stratégia a kemoterápiás kezelés. Annak ellenére, hogy napjainkban számos rákellenes gyógyszerhatóanyagot alkalmaznak a gyógyászatban, a használatukat jelentősen korlátozzák a nemkívánatos mellékhatások. Az enyhe mellékhatásokat mutató, és új alapvázat tartalmazó molekulák felfedezése elengedhetetlen a rákos megbetegedések hatékony kezeléséhez.¹⁹⁰ A doktori munkám során előállított vegyületek sejtszétválasztó hatását a Debreceni Egyetem Élettani Intézetével és Immunológiai Intézetével együttműködve vizsgáltuk A2780 (méhnyakrák) és WM35 (bőrrák) humán rákos sejtvonalakon.

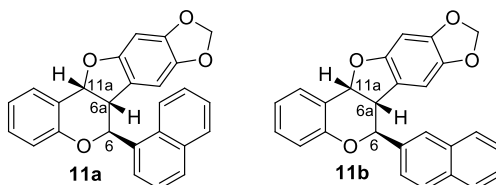
Az irodalomban számos példa található pterokarpánok sejtszétválasztó hatásának vizsgálatára különböző sejtvonalakon^{20, 191}, de az A2780 sejtvonalon csak egy pterokarpánt, a természetben előforduló trifolirhizint (**224**) vizsgálták.¹⁹² A trifolirhizin 8,9-metiléndioxi szubsztituenset tartalmaz

és mérsékelt aktivitást mutatott az említett sejtvonalon (100 μM -os koncentrációig 50%-os sejtnövekedés gátlás). A WM35 sejtvonalon egyáltalán nem végeztek sejtosztódásgátló hatás vizsgálatokat a pterokarpánok körében.



53. ábra Trifolirhizin (224) szerkezeti képlete.

A **11a-d** pterokarpánok sejtosztódásgátló hatását 50 μM -os koncentrációval monitorozva A2780 méhnyakrák és WM35 bőrrák sejtvonalakon azt tapasztaltuk, hogy a **11a** és **11b** pterokarpánok teljesen leállították a rákos sejtek proliferációját, míg a **222**, **11c** és **11d** származékoknak (F1. ábra) nem volt jelentős aktivitása. A **222** vegyületünk kis aktivitása arra engedett következtetni, hogy a 8,9-metiléndioxi szubsztituens jelentősen hozzájárul a pterokarpán származékok sejtosztódásgátló hatásához. A kondenzált „A” aromás gyűrű szubsztitúciója is jelentős hatással van a sejtosztódásgátló hatásra, mivel az aktivitást csökkentette a C-3 pozícióban lévő benziloxi-csoport (**11c,d** és **11a,b**).



Vegyület	Sejtvonal/IC ₅₀ (μM)	
	A2780	WM35
11a	0.80 \pm 0.41	3.51 \pm 1.84
11b	4.16 \pm 1.06	6.15 \pm 1.29
Doxorubicin ^a	0.07	0.14

^a pozitív kontroll

2. Táblázat A **11a** és **11b** pterokarpánok szerkezete és *in vitro* sejtosztódásgátló hatásuk A2780 és WM35 humán rákos sejtvonalakon MTT-tesztel meghatározva.

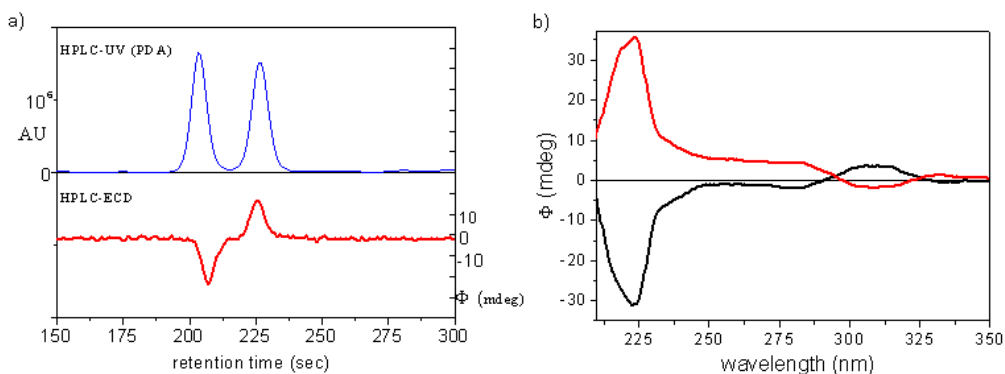
A **11a** és **11b** vegyületeink IC₅₀ értékét MTT tesztel határozták meg az együttműködő partnereink doxorubicin pozitív kontroll mellett, ami a **11a** esetében 0,80 és 3,51 μM értékeket adott A2780 és WM35 sejtvonalakon, míg a **11b** esetében 4,16 és 6,15 μM -os IC₅₀ értékeket azonosítottak. Az 1-naftil csoportot tartalmazó **11a** származék mutatta a legjobb sejtosztódásgátló hatást mindkét sejtvonalon, ami a pterokarpán származékok körében a legjobb aktivitásnak bizonyult (2. Táblázat).

3.1.4. Az előállított királis intermedierek és végtermékek kiroptikai vizsgálata királis HPLC-ECD mérésekkel és ECD számolásokkal

Az előállított királis racém **11a-d** pterokarpán származékok sejtosztódásgátló hatása arra ösztönzött minket, hogy elválasszuk a célvegyületek és prekursoraik enantiomerjeit HPLC segítségével királis állófázist alkalmazva, majd lemérjük az enantiomerek online HPLC-ECD spektrumait, és TDDFT-ECD számítások alapján meghatározzuk az abszolút konfigurációjukat. Ennek alapján vizsgálhattuk, hogy a HPLC elúciós sorrend hogyan változik a különböző származékokban, és karakterisztikus ECD átmeneteket rendelhetünk az optikailag aktív származékokhoz.

A természetes pterokarpánok királis, nem racém származékok *cisz*-(6*aR*,11*aR*) vagy *cisz*-(6*aS*,11*aS*) abszolút konfigurációval,⁹ amit gyakran ECD mérésekkel határoznak meg a karakterisztikus ¹L_b Cotton effektus (CE) előjele és az abszolút konfiguráció közötti szemiempirikus összefüggést alapul véve.^{69, 174} Az online HPLC-ECD megközelítés alkalmas módszer enantiomer keverékek, és racém természetes^{176, 193} vagy szintetikus származékok^{177, 179} enantiomereinek vizsgálatára. A kvantumkémiai számításokat *Dr. Mándi Attila* hajtotta végre.

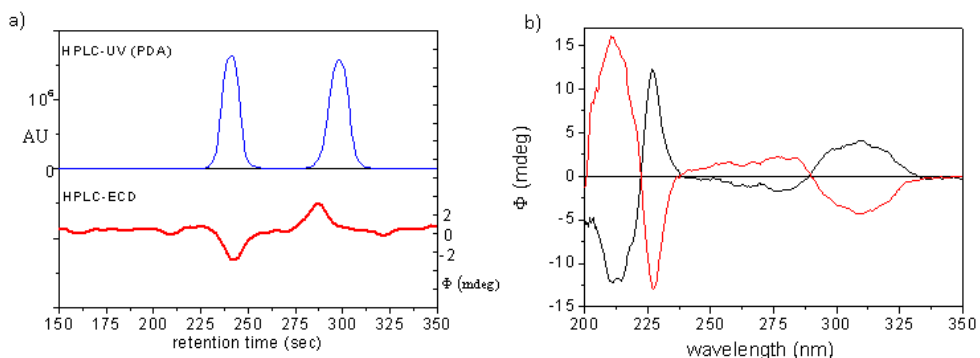
A **11a** és **11b** enantiomereire Chiralpak-IA oszlopon alapvonal elválasztást tudtuk elérni hexán/2-propanol 80:20 eluenssel, amit HPLC-UV és HPLC-ECD kromatogramokkal monitoroztunk (54a és 55a ábra). A szétválasztott enantiomerek online HPLC-ECD spektrumai szép tükörképi görbéket adtak (54b és 55b ábra).



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

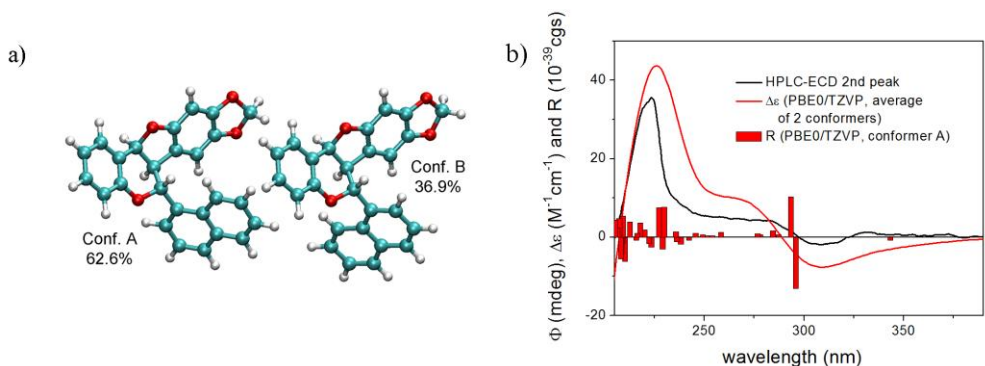
A **11a** 6-(1-naftil)pterokarpán és a **11b** 6-(2-naftil)pterokarpán először eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai markánsan különböztek, ami az 1- és 2-naftil kromofor domináns hozzájárulására utalt az ECD spektrumokban. Ennek alapján a pterokarpán ECD helicitási szabály vagy a

természetes pterokarpánok ECD spektrumaival való összehasonlítás nem alkalmazható e vegyületek abszolút konfigurációjának hozzárendelésére.



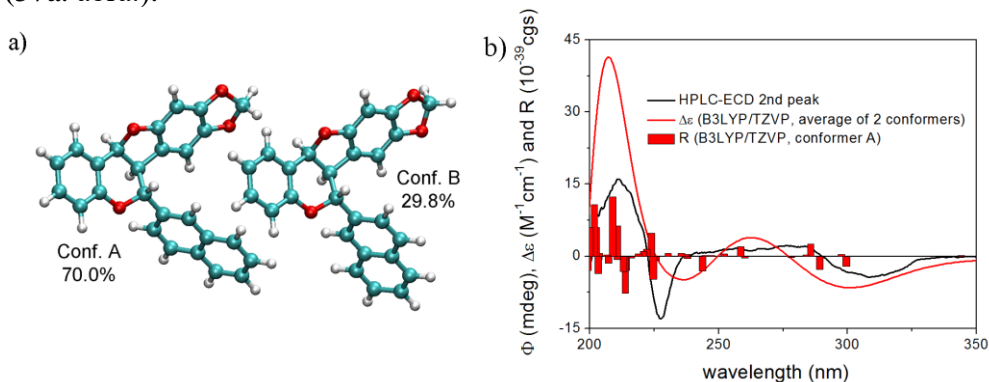
55. ábra (a) A **11b** pterokarpán származék HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluents használva és 250 nm-en monitorozva. (b) A **11b** pterokarpán elsőként [fekete, (6*S*,6*aR*,11*aR*)] és másodjára [piros, (6*R*,6*aS*,11*aS*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD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

A **11a** és **11b** származékok enantiomereinek abszolút konfigurációjának meghatározására az oldat TDDFT-ECD számítási protokollt¹⁹⁴ alkalmaztuk, amit a kutatócsoportban elterjedten használnak természetes és szintetikus származékok sztereokémiai vizsgálatára. A számítások az abszolút konfiguráció hozzárendelése mellett szintén megmutatták a naftil csoport preferált konformációját az oldatban. A számításokat a (6*R*,6*aS*,11*aS*)-**11a** enantiomeren végeztük, melynek a kezdeti MMFF konformációs keresése négy konformert eredményezett, aminek az újraoptimalizálása B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* és B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ szinteken két alacsony energiájú konformert adott 1%-os populáció fölött (56a. ábra.). A két konformer az 1-naftil csoport térállásában tért el egymástól. Az alacsonyabb energiájú konformerben (62,6% populáció) a naftil-csoport C-2' szénatomja és a 6-H hidrogén közel *anti-periplanáris* állásban volt 169°-os $\omega_{6-H,C-6,C-1',C2'}$ diéderes szög bezárva, míg a másik konformerben (36,9%) ez a szög -9,5° volt *szin-periplanáris* geometriára utalva. A két konformer különböző számolt ECD görbéket adott, de a 223 nm-es intenzív pozitív CE-t és a kis intenzitású 309 nm-es negatív CE-t mindkét konformer számolt ECD spektruma jól adta. A (6*R*,6*aS*,11*aS*)-**11a** származék különböző szinteken számolt, Boltzmann súlyozott ECD spektrumaik, jó egyezést mutattak a másodjára eluálódó enantiomer mért HPLC-ECD spektrumával (56b. ábra.). Ennek alapján a **11a** vegyület másodjára eluálódó enantiomerének az abszolút konfigurációját (6*R*,6*aS*,11*aS*)-ként határoztuk meg. A (6*R*,6*aS*,11*aS*)-**11a** intenzív pozitív CE-t mutatott 223 nm-en és a 200-280 nm-es tartományban az ECD görbe a pozitív tartományban futott, ami az 54a. ábrán bemutatott 250 nm-en detektált ECD kromatogrammon pozitív csúcsként jelent meg a másodjára eluálódó enantiomerre.



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

A 2-naftil csoportot tartalmazó **11b** vegyület $(6R,6aS,11aS)$ enantiomerére az MMFF konformációs analízis hét konformert adott, melyek DFT újraoptimalizálása a B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* és B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ szinteken két alacsony energiájú konformert eredményezett. (57a. ábra.).



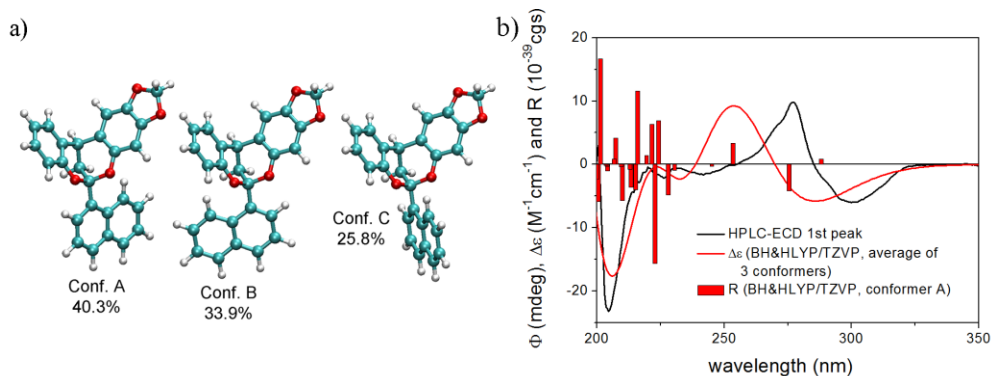
57. ábra. (a) A $(6R,6aS,11aS)$ -**11b** enantiomer B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ alacsony energiájú ($\geq 1\%$) konformereinek szerkezete és populációja (b) A **11b** vegyület másodjára eluálódó enantiomerének mért HPLC-ECD spektruma (fekete) összehasonlítva a $(6R,6aS,11aS)$ -**11b** Boltzmann súlyozott B3LYP/TZVP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

A két alacsony energiájú B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ konformer a 2-naftil-csoport térállásában különbözött, ami a $\omega_{6-H,C-6,C-1',C2'}$ diéderes szögek $-8,9^\circ$ és $168,4^\circ$ értékeiben nyilvánult meg. A gáz fázisú és oldószer modelles ECD számítások egyaránt jól reprodukálták a másodjára eluálódó enantiomer főbb átmeneteit a mért HPLC-ECD spektrumban, de az oldószer modelles számítások jobb egyezést mutattak a 227 nm-es negatív CE-re (57b. ábra.).

Az egyezés alapján a (6*R*,6*aS*,11*aS*) abszolút konfigurációt rendeltük hozzá a másodjára eluálódó enantiomerhez.

Felvettük a **11c** és **11d** 3-benzil analógok szétválasztott enantiomereinek HPLC-ECD spektrumait is, és a **11a** és **11b** származékokhoz hasonló ECD profiljuk alapján a másodjára eluálódó enantiomerekhez a (6*R*,6*aS*,11*aS*) abszolút konfigurációt rendeltük hozzá (F2-3. ábrák). Az enantiomerek elválasztása és konfigurációjuk hozzárendelése a vegyületeink enantioszelektív szintézisét és a sztereokémia-farmakológiai aktivitás vizsgálatait támogathatja a jövőben.

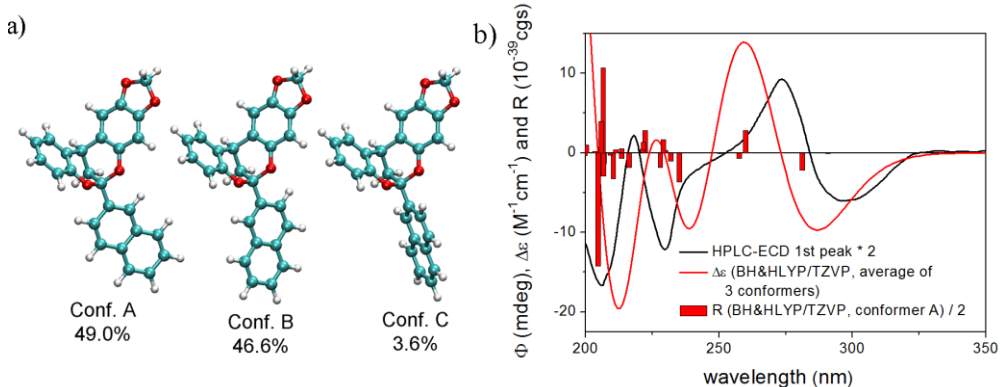
Elvégeztük a **223a-d** 6-naftildioxocin származékok HPLC-ECD vizsgálatait is (F4-7. ábrák) és a **223a** és **223b** molekulák TDDFT-ECD számításai lehetővé tették az elválasztott enantiomerek konfigurációjának hozzárendelését. A **223a-d** enantiomerjeit Chiralpak IA kolonnán választottuk el hexán/2-propanol 95:5 eluenst használva (F4-7. ábrák). A **223a** és **223b** származékok először eluálódó enantiomerjeinek hasonló negatív CE-a volt 300 nm-en és pozitív CE-a 277 nm-en (F4. és 5. ábrák), de 250 nm alatt eltérő ECD átmeneteiket mutattak. A (6*S*,12*S*)-**223a** vegyület három MMFF konformerének B3LYP/6-31G(d) újraoptimalizálása három alacsony energiájú konformert eredményezett, amik csak a naftil-csoport orientációjában tértek el egymástól (58a ábra.).



58. ábra. (a) A (6*S*,12*S*)-**223a** enantiomer B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* alacsony energiájú ($\geq 1\%$) konformereinek szerkezete és populációja (b) A **223a** származék először eluálódó enantiomerének mért HPLC-ECD spektruma (fekete) összehasonlítva a (6*S*,12*S*)-**223a** Boltzmann súlyozott BH&HLYP/TZVP ECD spektrumával (piros) a B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* konformerekre számolva. A piros oszlopok a legalacsonyabb energiájú konformer rotációs erősségének értékeit jelentik.

A különböző szinteken végzett TDDFT-ECD számítások jól reprodukálták a **223a** először eluálódó enantiomerjének a kísérleti HPLC-ECD spektrumát (58b ábra.), és így az először eluálódó enantiomer abszolút konfigurációját (6*S*,12*S*)-ként határozhattuk meg. A számolt ECD spektrumokban jelentős kékirányú eltolódással tudtuk reprodukálni a mért 227 nm-es pozitív, nagy intenzitású CE-t.

A 2-naftil csoportot tartalmazó (6*S*,12*S*)-**223b** vegyület MMFF konformereinek DFT újrAOptimalizálása szintén három alacsony energiájú konformert eredményezett, melyekben a naftil csoport térállása volt eltérő (59a. ábra.). A Boltzmann súlyozott számolt ECD spektrum jó egyezést mutatott a **223b** először eluálódó enantiomerének mért HPLC-ECD spektrumával (59b. ábra), melynek alapján (6*S*,12*S*)-ként határoztuk meg az abszolút konfigurációját.



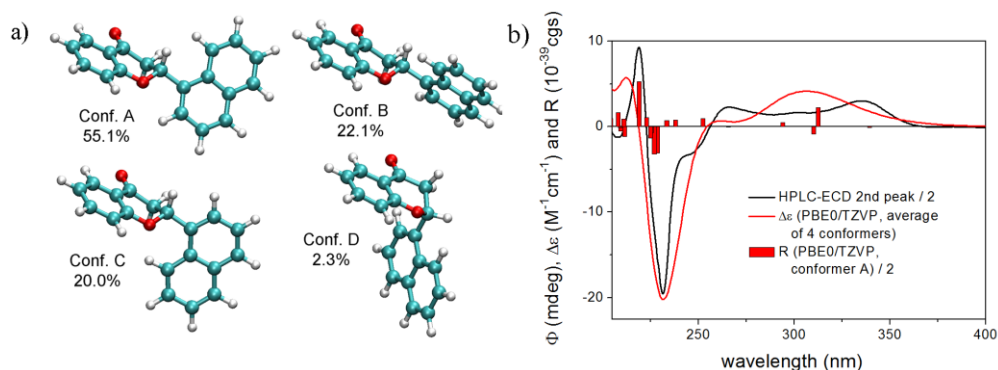
59. ábra. (a) A (6*S*,12*S*)-**223b** vegyület B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* alacsony energiájú ($\geq 1\%$) konformereinek szerkezete és populációja (b) A **223b** származék először eluálódó enantiomerének mért HPLC-ECD spektruma (fekete) összehasonlítva a (6*S*,12*S*)-**223b** Boltzmann súlyozott BH&HLYP/TZVP ECD spektrumával (piros) a B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* konformerekre számolva. A piros oszlopok a legalacsonyabb energiájú konformer rotációs erősségének értékeit jelentik.

A **223c** és **223d** 9-benziloxi analógok HPLC-ECD spektrumai hasonló mintázatúak voltak, mint a **223a** és **223b** származékok spektrumai (F6. és 7. ábrák), ami lehetővé tette a konfiguráció-hozzárendelést egyszerű összehasonlítás révén. Ennek alapján az először eluálódó enantiomerjeik abszolút konfigurációja (6*R*,12*R*), ami azt jelentette, hogy a 9-benziloxi csoport jelenléte megváltoztatta a **223c** és **223d** származékok enantiomerjeinek az elúciós sorrendjét a Chiralpak IA oszlopon.

A **208a-d** 3-naftilkromanon származékok flavanonok naftil analógjainak tekinthetők. A flavanonok abszolút konfigurációját egy ECD helicitási szabály alapján határozhatjuk meg, ami az $n \rightarrow \pi^*$ vagy 1L_b ECD átmenetek Cotton-effektusának előjeleit hozza összefüggésbe a kondenzált heterogyűrű helicitásával és abszolút konfigurációjával.¹⁹⁵ A naftil kormofor jelenlétében ez a helicitási szabály nem alkalmazható, ezért ECD számításokat végeztünk az elválasztott enantiomerek abszolút konfigurációjának meghatározására. A **208a-d** származékok enantiomerjeire alapvonal elválasztást értünk el Chiralpak IC oszlopon hexán/2-propanol 75:25 eluenst használva (F8-11. ábrák).

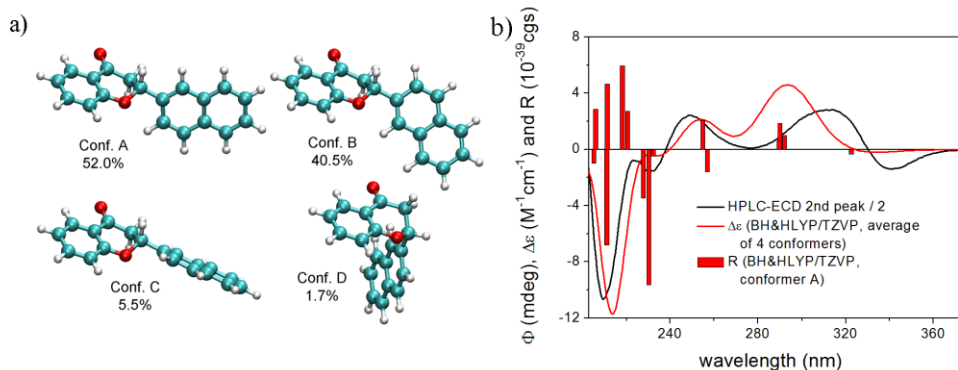
A **208a** 1-naftil csoportot tartalmazó vegyület enantiomereinek konfiguráció-hozzárendelésére ECD számításokat végeztünk, amit a mért

HPLC-ECD spektrumokkal vetettünk össze. A B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ szinten végzett konformációs analízis négy alacsony energiájú konformert eredményezett, melyek közül háromban a C-2 helyzetben lévő 1-naftil-csoport *ekvatoriális* térállású, míg a kondenzált heterogyűrű *M* helicitású volt. A 2.3%-os populációban azonosított negyedik konformerben a C-2 naftil szubsztituens *axiális* térállást vett fel, ami *P* helicitású heterogyűrűt eredményezett. A három alacsonyabb energiájú konformer a naftil szubsztituens rotációjában különbözött, ami az egyes konformerekre számolt lényegesen eltérő ECD spektrumokban is tükröződött. Ez arra utalt, hogy a naftil kromofor térállása meghatározó a mért ECD spektrum jellegének kialakításában. A TDDFT-ECD számítások alapján (60b. ábra) a **208a** vegyület másodjára eluálódó enantiomerének két pozitív CE-a 250 nm felett az (*R*) abszolút konfigurációjú enantiomerhez rendelhető hozzá.



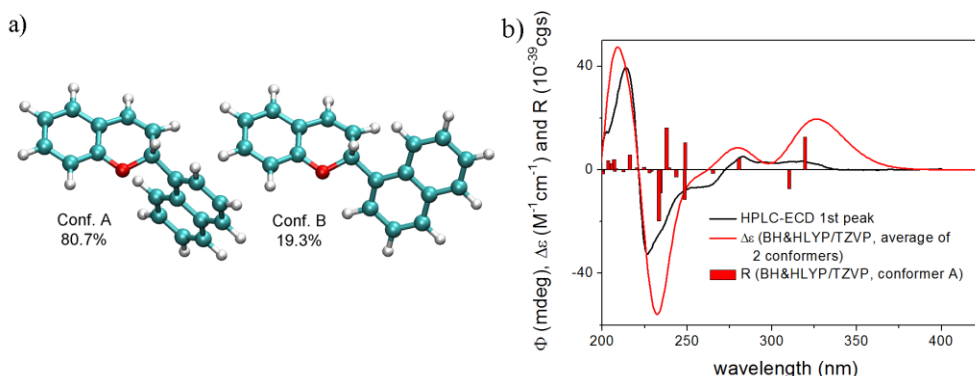
60. ábra. (a) Az (*R*)-**208a** vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ alacsony energiájú ($\geq 1\%$) konformereinek szerkezete és populációja (b) A **208a** származék másodjára eluálódó enantiomerének mért HPLC-ECD spektruma [fekete, (*R*)] összehasonlítva a (*R*)-**208a** Boltzmann súlyozott PBE0/TZVP PCM/CHCl₃ ECD spektrumával (piros) a B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ konformerekre számolva. A piros oszlopok a legalacsonyabb energiájú konformer rotációs erősségének értékeit jelentik.

A **208b** származék másodjára eluálódó enantiomerének HPLC-ECD spektrumában 340 nm-en negatív előjelű CE-t, míg 313 nm-en pozitívot mértünk, amihez (*R*) abszolút konfiguráció rendelhető az ECD számítások alapján (61b. ábra). A három legalacsonyabb energiájú konformerben a C-2 helyzetű 2-naftil-csoport *ekvatoriális* térállást vett fel *M* helicitású heterogyűrűvel (61a. ábra). A **208c** és **208d** 7-benziloxi származékok elválasztott enantiomerjei hasonló elúciós sorrendet mutattak, és így az abszolút konfigurációjuk hozzárendelhető volt a **208a** és **208b** származékok HPLC-ECD spektrumaival történő összehasonlítás révén (F10-11. ábrák). Optikailag aktív 2-naftilkromanon származékokat még nem állítottak elő, és így az általunk meghatározott abszolút konfiguráció és ECD spektrumok közötti összefüggés támogathatja a jövőbeni enantioszelektív szintézisüket.



61. ábra. (a) Az *(R)*-**208b** vegyület B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* alacsony energiájú ($\geq 1\%$) konformereinek szerkezete és populációja (b) A **208b** származék másodjára eluálódó enantiomerének mért HPLC-ECD spektruma [fekete, *(R)*] összehasonlítva a *(R)*-**208b** Boltzmann súlyozott BH&HLYP/TZVP ECD spektrumával (piros) a B3LYP/6-31G(d) konformerre számolva. A piros oszlopok a legalacsonyabb energiájú konformer rotációs erősségének értékeit jelentik.

A **210a** és **210d** királis *2H*-kromén származékok enantiomereinek elválasztását Chiralcel OD oszlopon érték el hexán/2-propanol 95:5 eluenst használva, míg a **210b** és **210c** esetében Chiralpak IA kolonnát alkalmaztunk a fenti eluenssel (F12-15. ábrák). A 2-(1-naftil)-*2H*-kromén (**210a**) először eluálódó enantiomerének HPLC-ECD spektruma két pozitív CE-t mutatott 270 nm felett (F12. ábra és 62b ábra.), míg a 2-naftil analógjának először eluálódó enantiomere két negatív CE-t adott 250 nm felett (F13. ábra.).

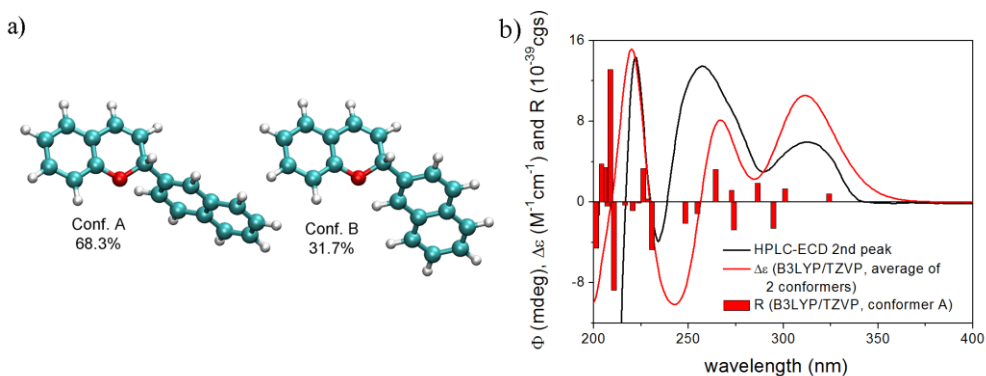


62. ábra. (a) Az *(R)*-**210a** vegyület B97D/TZVP PCM/CHCl₃ alacsony energiájú ($\geq 1\%$) konformereinek szerkezete és populációja (b) A **210a** származék először eluálódó enantiomerének mért HPLC-ECD spektruma [fekete, *(R)*] összehasonlítva a *(R)*-**210a** Boltzmann súlyozott BH&HLYP/TZVP ECD spektrumával (piros) a B97D/TZVP PCM/CHCl₃ konformerre számolva. A piros oszlopok a legalacsonyabb energiájú konformer rotációs erősségének értékeit jelentik.

Az *(R)*-**210a** vegyület két alacsony energiájú B97D/TZVP PCM/CHCl₃ konformerét azonosítottuk *ekvatoriális* orientációjú C-2 1-naftil-csoporttal (62a ábra.). Az *(R)* enantiomerre végzett TDDFT-ECD számítások jól

reprodukálták az először eluálódó enantiomer mért HPLC-ECD görbéjét, és így a 314 és 283 nm-en pozitív CE-t adó (először eluálódó) enantiomerhez (*R*) abszolút konfigurációt rendeltünk hozzá (62b ábra.).

Két alacsony energiájú B3LYP/6-31G(d) konformert azonosítottunk a **210b** vegyület (*R*) enantiomerére, melyekben a 2-naftil-csoport *ekvatoriális* térállású, a heterogyűrű pedig *M* helicitású volt (63a. ábra). A Boltzmann súlyozott ECD spektruma jó egyezést adott a másodjára eluálódó enantiomer mért HPLC-ECD spektrumával, ami 315 és 259 nm-en pozitív CE-t mutatott (63b. ábra). Ennek alapján a másodjára eluálódó enantiomer abszolút konfigurációját (*R*)-ként határoztuk meg.



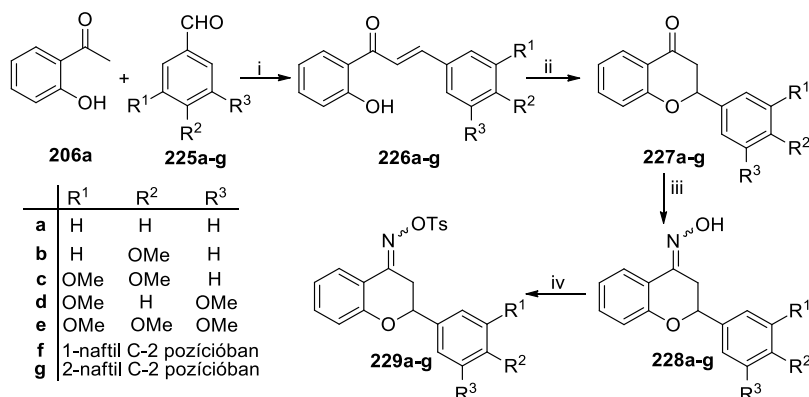
63. ábra. (a) Az (*R*)-**210b** vegyület B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* alacsony energiájú ($\geq 1\%$) konformereinek szerkezete és populációja (b) A **210b** származék másodjára eluálódó enantiomerének mért HPLC-ECD spektruma [fekete, (*R*)] összehasonlítva a (*R*)-**210b** Boltzmann súlyozott B3LYP/TZVP ECD spektrumával (piros) a B3LYP/6-31G(d) konformerekre számolva. A piros oszlopok a legalacsonyabb energiájú konformer rotációs erősségének értékeit jelentik.

A kapott ECD eredmények alapján látszik, hogy a **210a** 1-naftil és a **210b** 2-naftil származékok enantiomerjeinek eluciós sorrendje ellenkező a különböző királis oszlopokon (Chiralpak OD és IA). A **210c** és **210d** 7-benziloxi származékok elválasztott enantiomerjeinek is felvettük a HPLC-ECD spektrumait és az abszolút konfigurációjuk hozzárendelhetővé vált a **210a** és **210b** ECD spektrumaival történő összehasonlítás révén. A **210c** először eluálódó enantiomerére két negatív CE-t mértünk, amihez (*S*) abszolút konfiguráció rendelhető hozzá. Ez arra utalt, hogy a 7-benziloxi-csoport jelenléte megfordította az eluciós sorrendet Chiralpak IA oszlopon összehasonlítva a **210a** enantiomereinek Chiralpak OD kolonnán végzett elválasztásával. Ezzel ellentétben a **210d** másodjára eluálódó enantiomerének két pozitív CE-a volt 250 nm felett, és így (*R*) abszolút konfigurációt határoztunk meg. Ez megerősíti, hogy a **210b** és **210d** enantiomereinek azonos az eluciós sorrendje a Chiralpak IA és Chiralpak OD oszlopokon.

3.2. Morfolin, tiazol és pirrol heterociklusok kialakítása kromán vázon és kiroptikai vizsgálata

3.2.1. 3-Aminoflavanonok szintézise Neber-átrendeződéssel

A 3-aminoflavanonok (*rac*-**230a-g**) szintézisére alkalmazott Neber-átrendeződés tozil-oxim (**229a-g**) kiindulási anyagait 2'-hidroxiacetofenonból (**206a**) állítottuk elő négy lépésben hét különböző szubsztitúciós mintázattal a C-2 aril egységen (64. ábra).

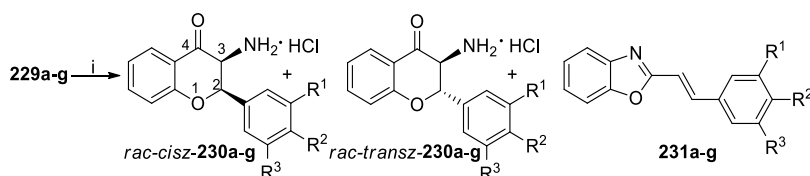


64. ábra Tozil-oxim származékok szintézise; i: NaOH, EtOH, rt, 1 nap (65-98%). ii: NaOAc, EtOH, reflux, 3 óra (54-75%). iii: NH₂OH·HCl, NaOH, EtOH, reflux, 6 óra (81-98%). iv: Ts-Cl, vízmentes DKM, Et₃N, reflux, 3 óra (80-93%).

Az első két lépést a **210a-d** 2*H*-kromének szintézise során ismertett biomimetikus módon hajtottuk végre, vagyis a 2'-hidroxiacetofenont (**206a**) hét különböző aril-karbaldehiddel reagáltatva Claisen-kondenzációs reakcióban a **226a-g** kalcion származékokat állítottuk elő jó kitermeléssel (65-98%). Ezeket enyhe bázikus közegben biomimetikus intramolekuláris oxa-Michael-addícióban a **227a-g** racém flavanon analógokká alakítottuk. A reakció elfogadható termeléssel szolgáltatta a várt termékeket (54-75%). A következő lépésben a **228a-g** oximok szintézisét valósítottuk meg hidroxilamin-hidroklorid segítségével bázikus közegben etanolban forralva, mely kiváló hozammal eredményezte (81-98%) a kívánt termékeket. Ezt követően az oxim hidroxil-csoportjának tozilezését végeztük el tozil-kloriddal (**228a-g** → **229a-g**). A szakirodalomban ezt a reakciót leggyakrabban tozil-kloriddal piridinben végzik, ami oldószer és bázis is egyben.^{3, 132} Ezt az eljárást alkalmazva azt tapasztaltuk, hogy alacsony hozammal keletkezett a várt **229a-g** tozil-oxim származék, valamint a piridin oldószer miatt a reakció feldolgozása is nehézkes volt. Ha azonban vízmentes diklórmentánban refluxáltatva végeztük a reakciót trietil-amin bázissal és tozil-klorid reagenssel, a reakció feldolgozása egyszerű volt, mivel a reakcióelegy vizes mosását, majd a szerves fázis beparlását követően a nyersterméket hideg

hexánnal eldörzsöltük, és így szűrhetővé vált a tiszta termék. A reakció jó termeléssel adta a **229a-g** tozil-oxim származékokat (80-93%).

A gyűrűs ketonok oxim-tozilátjait elterjedten használják a Neber-átrendeződés kiindulási anyagaként, melynek során általában NaOEt vagy KOEt bázist használnak vízmentes etanolban vagy benzolban, és a reakció során képződő *2H*-azirin savas hidrolízisével nyerik az α -aminoketonok hidroklorid sóját.⁴⁰ Az enantioszelektív organokatalitikus Neber-átrendeződési reakciókban az optikailag aktív *2H*-azirin származékokat izolálják, melyeket reaktív oxim-tozilátok és tiokarbamid⁴⁵⁻⁴⁷ vagy cinkona alkaloid típusú organokatalizátorok¹⁹⁶ reakciójában állítanak elő szerves bázis jelenlétében, amit nem követ savas hidrolízis. A kísérleteink során a **229a-g** oxim-tozilátokat NaOEt bázis jelenlétében vízmentes toluolban egy napig szobahőmérsékleten reagáltattuk, majd 3N-os HCl oldattal diklórmétánban két óra alatt elvégeztük a koncentrált szűrlet savas hidrolízisét. Az alkalmazott körülmények között a *cisz*- (*rac-cisz*-**230a-e,g**) és *transz*-3-aminoflavanon származékok (*rac-transz*-**230a-g**) egyaránt keletkeztek, melyek könnyedén elválaszthatók és izolálhatók voltak a feldolgozási eljárásunkkal (3. táblázat).



Sorszám	Szubsztrát	R ¹	R ²	R ³	Össztermelés 230 ^a (%)	Termelés 231 ^b (%)	dr ^c
1	229a	H	H	H	<i>cisz</i> - a + <i>transz</i> - a (60)	231a (15)	1:1
2	229b	H	OMe	H	<i>cisz</i> - b + <i>transz</i> - b (46)	231b (20)	1:2.3
3	229c	OMe	OMe	H	<i>cisz</i> - c + <i>transz</i> - c (62)	231c (16)	1:1.7
4	229d	OMe	H	OMe	<i>cisz</i> - d + <i>transz</i> - d (66)	231d (n.d) ^d	1:2.2
5	229e	OMe	OMe	OMe	<i>cisz</i> - e + <i>transz</i> - e (65)	231e (14)	1:2.8
6	229f		1-naftil		<i>transz</i> - f (64)	231f (10)	0:1
7	229g		2-naftil		<i>cisz</i> - g + <i>transz</i> - g (69)	231g (11)	1:2.2 ^e

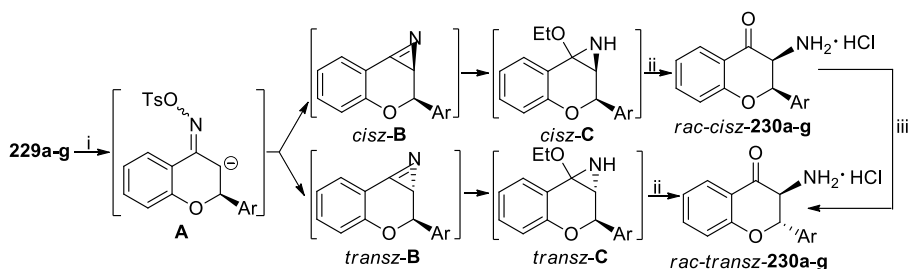
^aa *cisz*- és *transz*-**230a-g** diasztereomerek izolált össztermelése, ^ba **231a-g** benzoxazol melléktermék izolált termelése, ^c*cisz*- és *transz*-**230** diasztereomerek aránya az izolált kitermelésük alapján, ^dnem lehetett tisztán kinyerni oszlopkromatográfiás tisztítás során, ^eNMR alapján meghatározva.

3. Táblázat A **229a-g** Neber reakciója során keletkező termékek izolált hozama. i: 1) NaOEt, vízmentes toluol, rt, 1 nap. 2) DKM, 3N HCl, rt, 2 óra.

A savas hidrolízist követően a kapott narancssárga szuszpenziót szűrtük és a kiszűrt szilárd anyagot acetonnal mostuk. Így egységes formában, fehér porként kinyerhető volt a *rac-cisz*-**230a-e,g** hidroklorid só formájában. Ezt követően a szűrletet teljesen bepároltuk, majd a bepárlási maradékot

acetonnal eldörzsölve szűrhetővé vált a *rac-transz-230a-e,g* hidroklorid só piszkosfehér por formájában.

A *rac-cisz-230a-e,g* származékok esetében a $^3J_{2-H,3-H}$ csatolási állandó értékei 5,2-5,6 Hz tartományban voltak, míg a *rac-transz-230a-e,g* vegyületeknél ez 12,4-12,6 Hz között volt. A *transz* izomer kiszűrése után a szűrtet bepároltuk, majd oszlopkromatográfiás tisztítással kaptuk a 2-sztirolbenzoxazol melléktermékeket (**231a-g**) 10-20%-os kitermeléssel. Ez a melléktermék a γ -piron gyűrű felnyílásával keletkező fenolos hidroxil-csoport és a Beckmann-átrendeződés intermedierének intramolekuláris gyűrűzárása során képződik. A **231e** planáris szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós méréssel is megerősítettük (F16. ábra). Hasonló 2-sztirolbenzoxazol származékok keletkezését más kutatócsoportok is tapasztalták *transz*-kalkon-oximokon keresztül flavanonok Beckmann-átrendeződése során.¹⁹⁷ A *cisz-* (*rac-cisz-230a-e,g*) és *transz*-3-aminoflavanon származékokat (*rac-transz-230a-g*) 1:1 arányban sikerült izolálnunk, mikor a C-2 pozícióban fenil-csoport volt (**230a**), míg a többi aril szubsztituens esetében közel kétszeres mennyiségben kaptuk a *transz* izomert kivéve, ha a molekula 1-naftil csoportot tartalmazott (**230f**), ahol csak a *rac-transz-230f* diasztereomert tudtuk kinyerni (1. táblázat). A szakirodalomban a flavanonok Neber-átrendeződésekor a savas hidrolízis lépést hosszabb ideig végezték, és így csak a *transz*-3-aminoflavanon diasztereomert izolálták.^{40, 42} Mind a *cisz-* és *transz*-3-amino-2-metilkromán-4-on keletkezését megfigyelték 2-metilkromán-4-onok *o*-(*p*-toluolszulfonil)-oxim származékának Neber reakciójában,¹⁹⁸ valamint *cisz* diasztereoszelektivitást észleltek 2-aril-4-piperidon származékok Neber reakciója során.¹⁹⁹



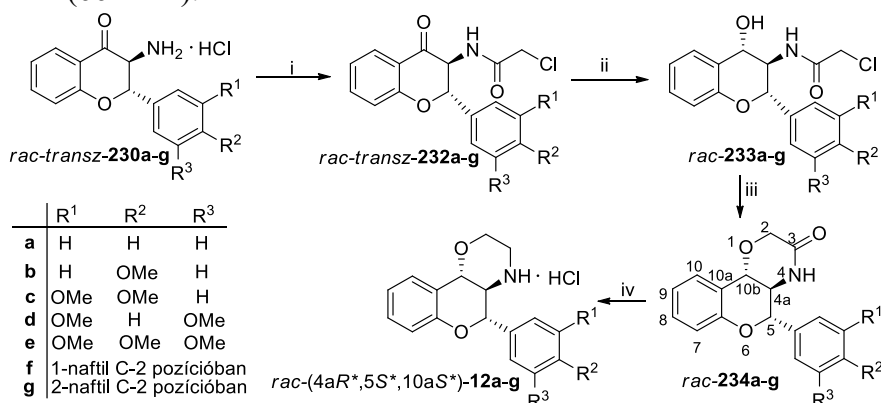
65. ábra A *rac-cisz-230a-g* és *rac-transz-230a-g* *cisz-* és *transz*-3-aminoflavanon származékok képződése és interkonverziója. i: NaOEt, vízmentes toluol, rt, 1 nap, ii: DKM, 3N HCl, rt, 2 óra, iii: sav-katalizált epimerizáció az enol formán keresztül.

Az eredményeink alapján arra tudunk következtetni, hogy a *cisz*-3-aminoflavanon származék a megfelelő *2H*-azirinen keresztül jön létre (**A** \rightarrow *cisz-B* \rightarrow *cisz-C*) vagy diasztereoszelektíven vagy a *transz*-izomerrel együtt (**A** \rightarrow *transz-B* \rightarrow *transz-C*), majd a savas hidrolízis hatására alakul át a *cisz* izomer a *transz* párjává az α -aminoketon enolizáció-indukált epimerizációja révén (65. ábra).

Ha a savas kezelést hosszabb ideig alkalmazzuk, akkor a *cisz*-3-aminoflavanonok enolizáció révén teljesen az alacsonyabb energiájú *transz* izomerré alakulnak át, miként ezt az irodalmi példákban is leírták.^{40, 42} A **230f** esetében, ami a C-2 pozícióban nagyméretű 1-naftil-csoportot hordozott, még az általunk kidolgozott eljárással is csak a *transz* terméket lehetett izolálni (3. táblázat).

3.2.2. Morfolin gyűrű szintézise laktám származékokon keresztül

A *rac-cisz*-**230a-g** és *rac-transz*-**230a-g** 3-aminoflavanon származékok egységes formában történő izolálásával lehetőségünk nyílt a kondenzált morfolin célmolekuláink különböző sztereoizomereinek szintézisére négy lépésben (66. ábra).

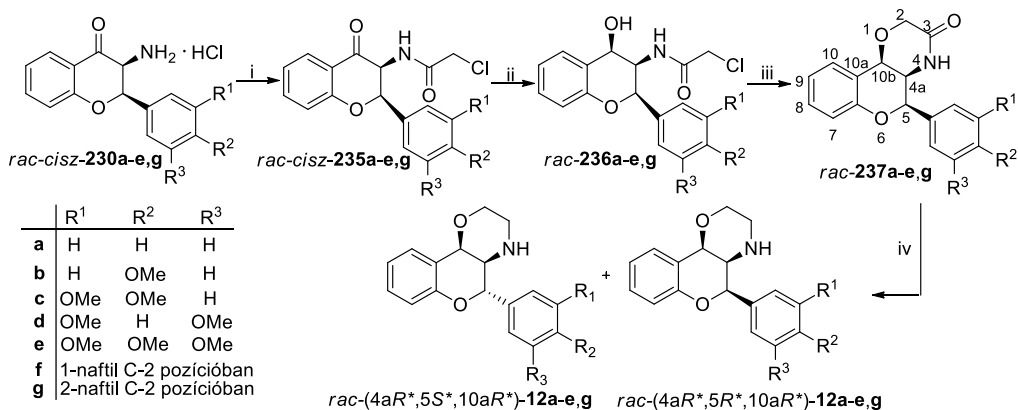


66. ábra A *rac-transz*-**230a-g** származékok átalakítása kondenzált a *rac*-(4aR*,5S*,10aS*)-**12a-g** morfolin származékokká. i: ClCH₂COCl, Et₃N, vízmentes DKM, rt, 15 perc (71-82%). ii: NaBH₄, MeOH, rt, 15 perc (88-98%). iii: NaH, vízmentes THF, rt, 15 perc (80-91%). iv: 1) LiAlH₄, vízmentes dioxán, reflux, 10 perc 2) 3N HCl, rt, 1 óra (46-84%).

A reakciósor első lépésében a *rac-transz*-**230a-g** *transz*- α -amino-ke-tonokat klór-acetil-kloriddal acileztük, mely jó termeléssel szolgáltatta a várt *rac*-**232a-g** acetamid termékeket (71-82%). Ezt követően elvégeztük a C-4 karbonil-csoport redukcióját nátrium-tetrahidroboráttal metanolos közegben kiváló termeléssel diasztereoselektíven nyerve (88-98%) a szekunder alkoholokat (*rac*-**233a-g**) *transz,transz* relatív konfigurációval. A *rac*-**233a-g** származékok *transz,transz* relatív konfigurációját a ³J_{2-H,3-H} és ³J_{3-H,4-H} csatolási állandók alapján határoztuk meg. A kapott értékek 9,2-10,4 Hz tartományban voltak, ami a 2-H/3-H és 3-H/4-H vicinális hidrogének *transz-diaxiális* állására utaltak. Az így nyert *rac*-**233a-g** alkohol származékok nátrium-hidrides gyűrűzárása jó hozammal (80-91%) a *rac*-**234a-g** laktám származékokat eredményezte. A laktám származékok három kiralitáscentrumának *transz,transz* relatív konfigurációját ³J_{10b-H,4a-H} és a ³J_{4a-H,5-H} csatolási állandók 10,0 Hz körüli értékei és az *axiális* térállású 5-H és 10b-H protonok közötti NOE korreláció igazolta. A szintézis utolsó

lépésében a laktám egység redukciójára került sor. Ezt kezdetben vízmentes tetrahidrofuranban végeztük lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)] (LiAlH_4) reagenssel szobahőmérsékleten, de az irodalmi kiváló hozamok ellenére a mi esetünkben nem sikerült a konverziót 20 % fölé emelni. Ezt követően a *rac*-**234a** vegyületen több eljárást is kipróbáltunk, és a legjobb eredményt vízmentes dioxánban értük el forralás mellett redukálószerként LiAlH_4 reagenst használva. A redukciót a többi származékon is elvégezve közepes, illetve jó termeléssel sikerült izolálnunk a redukált termékeket (46-84%). A *rac*-(4aR*,5S*,10aS*)-**12a-g** morfolin származékokat hidroklorid só formájában próbáltuk izolálni, de a *rac*-(4aR*,5S*,10aS*)-**12c,e,g** származékok esetében a képződő sók oldhatósága jónak bizonyult szerves oldószerekben, így ezeket a végtermékeket szabad amin formájában izoláltuk. A nátrium-hidrid-es gyűrűzárás (*rac*-**233a-g** \rightarrow *rac*-**234a-g**) során és az így kapott laktámok lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)] reagenssel végzett redukciójában a vegyületeink megőrizték a *transz,transz* relatív konfigurációjukat.

Ugyanezt a szintézisutat alkalmaztuk a sztereoizomer *rac*-(4aR*,5R*,10aR*)-**12a-e,g** célmolekulák előállítására a *rac*-*cisz*-**230a-e,g** α -amino-keton származékokból kiindulva (67. ábra).



67. ábra A *rac*-*cisz*-**230a-e,g** származékok átalakítása a *rac*-(4aR*,5R*,10aR*)- és *rac*-(4aR*,5S*,10aR*)-**12a-e,g** kondenzált morfolin származékokká. i: ClCH_2COCl , Et_3N , vízmentes DKM, 0°C, 5 perc. ii: NaBH_4 , MeOH, rt, 15 perc (54-70% össztermelés két lépésre). iii: NaH , vízmentes THF, rt, 15 perc (69-96%). iv: 1) LiAlH_4 , vízmentes dioxán, reflux, 10 perc [33-60% *rac*-(4aR*,5S*,10aR*)-**12a-e,g** és 5-20% *rac*-(4aR*,5R*,10aR*)-**12a-e,g**].

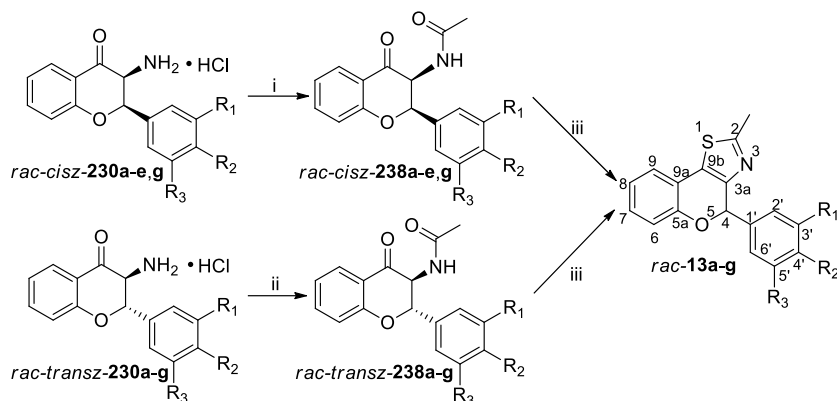
Ha az acilezési lépést (*rac*-*cisz*-**230a-e,g** \rightarrow *rac*-*cisz*-**235a-e,g**) szobahőmérsékleten végeztük részleges epimerizációt tapasztaltunk a C-3 pozícióban, ugyanis a várt *rac*-*cisz*-**235a-e,g** *cisz*-acilezett származékok mellett, a termodinamikailag stabilabb *rac*-*transz*-**232a-e,g** *transz*-acilezett vegyületek keletkeztek főtermékként. A termékek oszlopkromatográfiás elválasztása során a szilikagél savassága elegendő volt az epimerizáció

előidézéséhez, mivel a *cisz*-izomer teljes mennyisége átalakult a *transz*-izomerré az elválasztás alatt. Az epimerizáció visszaszorítására az acilezést 0 °C-on végeztük és a NaBH₄-os redukciót az acilezés nyerstermékével hajtottuk végre (*rac-cisz*-**235a-e,g** → *rac-cisz*-**236a-e,g**). A keton karbonil-csoportjának NaBH₄-tal történő redukciója diasztereoszелеktivén játszódott le (dr ≥ 95:5), ami a *rac*-**236a-e,g** alkoholok *cisz,cisz* sztereoizomerét eredményezte 54-70% össztermeléssel a két lépésre. A *cisz,cisz* relatív konfigurációt a ³J_{2-H,3-H} és ³J_{3-H,4-H} csatolási állandók alacsony értékéből, valamint 2-H/3-H, 2-H/4-H és 3-H/4-H hidrogének NOE korrelációjából állapítottunk meg. A *rac*-**236a** esetében a ³J_{3-H,4-H} csatolási állandó 5,2 Hz volt, míg ³J_{2-H,3-H} értéke olyan kicsi volt, hogy 2-H proton jele nem hasadt fel és így egy éles szinglettet adott az ¹H-NMR spektrumban. Az *rac*-**236a-e,g** alkoholok gyűrűzárása NaH-del jó termeléssel (69-96%) eredményezte a *rac*-**237a-e,g** laktám származékokat, melyek LiAlH₄-os redukciója meglepő módon a *rac*-(4aR*,5S*,10aR*)-**12a-e,g** származékokat eredményezte főtermékként (33-60%), és a *rac*-(4aR*,5R*,10aR*)-**12a-e,g** sztereoizomereket melléktermékként (5-20%). A *rac*-(4aR*,5S*,10aR*)-**12a-e,g** főtermékekben a benzil helyzetű C-5 kiralitáscentrum inverziója következett be, hogy csökkentse a *cisz*-szubsztituensek szterikus zsúfoltságát. A (4aR*,5S*,10aR*) relatív konfigurációt a 4a-H proton NOE korrelációja igazolta a 10b-H és 5-H hidrogénekkel. A ³J_{4a-H,10b-H} csatolási állandó 7,6 Hz értéke és a 5-H hidrogén éles szinglettje az ¹H-NMR spektrumban a C-5 aril- és a C-4a NH-csoport *axiális* és a C-10b oxigén *ekvatoriális* térállására utalt. Ezzel ellentétben a *cisz,cisz* relatív konfigurációjú *rac*-(4aR*,5R*,10aR*)-**12a-e,g** melléktermékek esetében 5-H/10b-H, 5-H/4a-H és 10b-H/4a-H NOE korrelációkat mértünk, és a 4,0 Hz-es ³J_{4a-H,10b-H} csatolási állandó, valamint 5-H hidrogén éles szinglett jele a C-5 aril-csoport és a C-10b oxigén *ekvatoriális* és a C-4a NH-csoport *axiális* térállásából származik.

A három kiralitáscentrumot tartalmazó, C-5 pozícióban szubsztituált **12a-g** kroméno[4,3-*b*][1,4]oxazinok szintézise során a lehetséges négy diasztereomerből hármát sikeresen előállítottunk, ami lehetővé teszi a sztereokémia és biológiai hatás közötti kapcsolat vizsgálatát.

3.2.3. Tiazol származékok szintézise 3-aminoflavanonokon keresztül

A tiazol gyűrű kialakításának kulcs intermedierei az α-amino-keton származékok, melyeket a fent említett Neber-átrendeződés során nyertünk (3. táblázat). Ezeket az aminokat acetil-kloriddal a megfelelő *rac-cisz*-**238a-e,g** és *rac-transz*-**238a-g** acetamidokká alakítottuk. A *rac-cisz*-**230a-e,g** acilezése során a morfolin gyűrű kialakításának acilezési lépésekor megfigyelt epimerizáció itt is bekövetkezett szobahőmérsékleten, ezért a reakciót a fent említett módon, alacsony hőmérsékleten rövid reakcióidővel hajtottuk végre, hogy megőrizzük a *cisz* relatív konfigurációt.



68. ábra A *rac-13a-g* kondenzált tiazol származékok előállítása a *rac-cisz-230a-e,g* és *rac-transz-230a-g* 3-aminoflavanonokból. i: acetil-klorid, Et₃N, vízmentes THF, 0 °C, 15 perc (64-75%, dr 95:5 a *cisz* javára). ii: acetil-klorid, Et₃N, vízmentes THF, rt, 1 óra, (71-82%). iii: Lawesson reagens, vízmentes toluol, 70 °C, 4 óra (55-82%).

A 3-aminoflavanonok Neber-átrendeződése során nyert két diasztereomer, a *rac-cisz-230a-e,g* és a *rac-transz-230a-g* lehetővé tette a *cisz*, illetve *transz* acilezett termék előállítását, és ezáltal vizsgálni tudtuk, hogy az adott diasztereomerek, milyen hatással vannak a gyűrűzárási reakció teljesítőképességére (68. ábra), annak ellenére, hogy a gyűrűzáras során elveszítjük a C-3 kiralitás centrumot.

Sorszám	Szubsztrát	R ¹	R ²	R ³	Termelés 1 ^b (%)	Termelés 2 ^c (%)
1	<i>rac-cisz-238a</i> vagy <i>rac-transz-238a</i>	H	H	H	<i>rac-13a</i> (76)	<i>rac-13a</i> (82)
2	<i>rac-cisz-238b</i> vagy <i>rac-transz-238b</i>	H	OMe	H	<i>rac-13b</i> (44)	<i>rac-13b</i> (52)
3	<i>rac-cisz-238c</i> vagy <i>rac-transz-238c</i>	OMe	OMe	H	<i>rac-13c</i> (34)	<i>rac-13c</i> (66)
4	<i>rac-cisz-238d</i> vagy <i>rac-transz-238d</i>	OMe	H	OMe	<i>rac-13d</i> (52)	<i>rac-13d</i> (70)
5	<i>rac-cisz-238e</i> vagy <i>rac-transz-238e</i>	OMe	OMe	OMe	<i>rac-13e</i> (66)	<i>rac-13e</i> (84)
6	<i>rac-transz-238f</i>		1-naftil		-	<i>rac-13f</i> (60)
7	<i>rac-transz-238g</i>		2-naftil		-	<i>rac-13g</i> (55)

^a Reakció körülmény: *rac-cisz-238a-e, g* vagy *rac-transz-238a-g* (0,355 mmol), Lawesson reagen (0,355 mmol), 5 mL toluol, 4 óra, 70 °C

^b Izolált kitermelés a *rac-cisz-238a-e, g* kiindulva

^c Izolált kitermelés a *rac-transz-238a-g* kiindulva

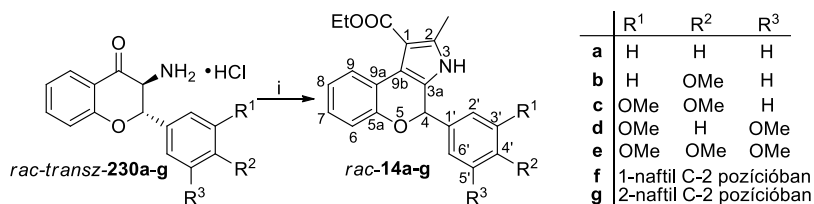
5. Táblázat Kitermelések a *rac-13a-g* kondenzált tiazol származékok előállítására *rac-cisz*- és *transz-238a-g*-ből kiindulva.

Az acetamidok sikeres szintézisét követően elvégeztük a tiazolok előállítását, melyet az irodalomból ismert módon vízmentes toluolban Lawesson-reagenssel melegítve értünk el. A módszer közepes és jó hozammal (55-82%)

szolgáltatta a *rac*-**13a-g** tiazol származékokat. A tiazol származékok szintézisét elvégezve az acilezett amin származékaink mindkét diasztereomerével azt tapasztaltuk a gyűrűzárás során, hogy a *transz*-acetamidból (*rac-transz*-**238a-g**) kiindulva magasabb kitermeléssel sikerült izolálni a várt termékeket, mint a *cisz*-izomeréből (*rac-cisz*-**238a-e,g**). A kapott eredményeket az 5. táblázat foglalja össze.

3.2.4. Pirrol gyűrű szintézise kromán vázon Knorr-reakcióval

A *Neber*-reakció során nyert α -amino-ke-ton származékok alkalmasnak bizonyultak kondenzált pirrol gyűrű kialakítására a *2H*-kromén egység C-3 – C-4 kötésén Knorr-reakcióval.¹⁶¹ A reakció során a *rac-transz*-**230a-g** α -amino-ke-ton származékokat reagáltattuk acetecetészterrel enyhe bázikus körülményt alkalmazva (69. ábra). A reakció közepes kitermeléssel (32-60%) eredményezte a várt *rac*-**14a-g** származékokat.



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

3.2.5. Az előállított morfolin, tiazol és pirrol származékok sejtosztódásgátló hatásának vizsgálata

Együttműködés keretében a kondenzált morfolin, tiazol és pirrol heterociklusokat tartalmazó *rac*-**12a-g**, *rac*-**13a-g**, *rac*-**14a-g** származékok és a *rac-transz*-**232a-g**, *rac*-**233a-g**, *rac*-**234a-g**, *rac*-**236a-e,g**, *rac*-**237a-e,g** és *rac*-**238a-g** prekursoraik sejtosztódásgátló hatását vizsgáltuk az A2780 méhnyakrák és a WM35 bőrrák sejt vonalakon 50 μ M-os koncentrációval monitorozva (F17. és 18. ábrák). A morfolin és pirrol gyűrűk gyakori építőelemek a természetes és szintetikus eredetű citotoxikus vegyületekben,²⁰⁰⁻²⁰⁴ de sokkal kevesebb példa található a szakirodalomban tiazol gyűrűt tartalmazó citotoxikus származékokra.^{137, 138} A *rac*-**233a-g** és *rac*-**236a-e,g** *N*-klóracetil-3-aminoflavan-4-ol származékok jó sejtosztódásgátló hatást mutattak mindkét sejt vonalon 50 μ M-os koncentrációban függetlenül a sztereokémiájuktól. A *rac-transz*-**238a-g** és *rac-cisz*-**238a-e,g** *N*-acetilezett rokon vegyületek sokkal gyengébb aktivitást mutattak, ami arra enged következtetni, hogy az *N*-klóracilezett származék alkilezőszerként viselkedik, és ez a csoport szükséges a sejtosztódásgátló hatáshoz. A *rac-transz*-**232a-g** *N*-klóracetil-3-aminoflavanon származékok szintén gyengébb aktivitást mutattak, mint a belőlük előállított flavan-4-ol

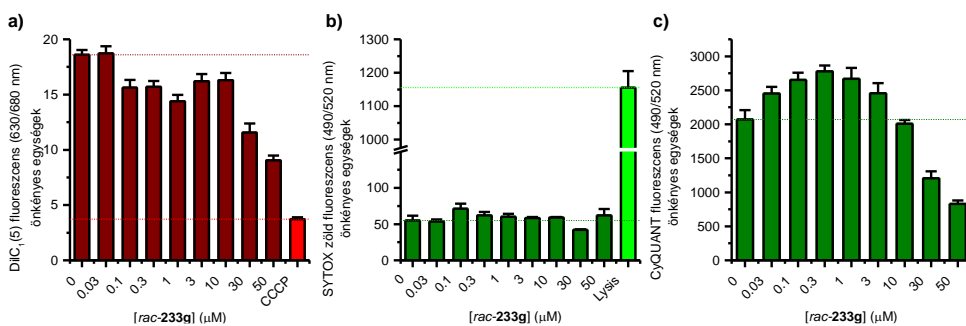
származékok, ami bizonyítja, hogy a C-4 karbonil csoport redukciója fokozza a sejtosztódásgátló hatást. A legaktívabb *rac*-**233g** *N*-klóracetil származék esetében 0,15 és 3,5 μM IC_{50} értékeket mértünk az A2780 és WM35 sejtvonalakon MTT tesztekkel (6. táblázat). A nem rákos HaCaT humán keratinocitákkal szemben 6,06 μM IC_{50} értéket mértünk, ami figyelemre méltó, ötvenszeres szelektivitást jelent az A2780 sejtvonalra nézve.

Vegyület	Sejtvonal/ IC_{50} (μM)		
	A2780	WM35	HaCaT
<i>rac</i> -(4aR*,5S*,10bS*)- 12b	10.40 \pm 2.71	33.66 \pm 4.42	17.13 \pm 7.95
<i>rac</i> -(4aR*,5S*,10bR*)- 12d	30.51 \pm 6.75	27.49 \pm 4.70	30.38 \pm 49.83
<i>rac</i> - 233g	0.15 \pm 0.14	3.50 \pm 1.94	6.06 \pm 3.30
<i>rac</i> - 13e	2.72 \pm 0.48	2.14 \pm 1.85	6.23 \pm 1.25
<i>rac</i> - 14b	4.84 \pm 1.38	5.83 \pm 1.78	9.57 \pm 8.77
<i>rac</i> - 14c	5.34 \pm 0.88	8.21 \pm 4.38	1.97 \pm 0.29
<i>rac</i> - 14g	2.95 \pm 1.37	9.37 \pm 3.82	11.52 \pm 3.37
doxorubicin ^a	0.07	0.14	0.03

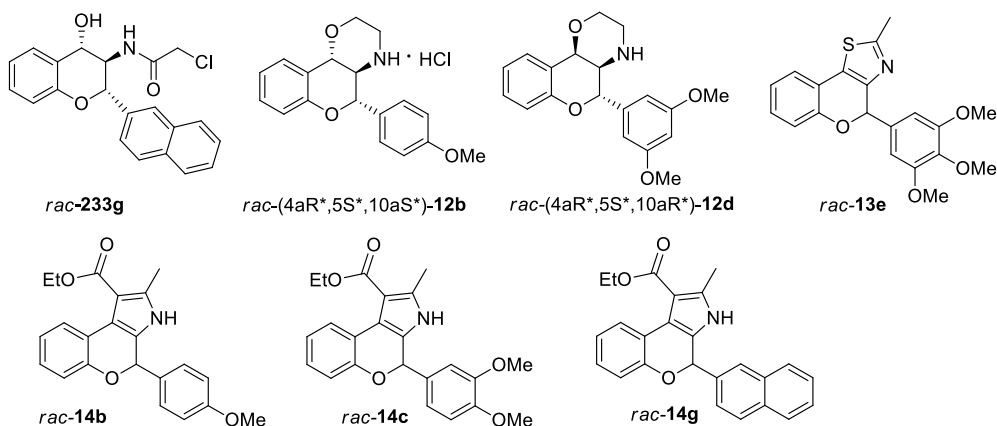
^a pozitív kontroll

6. Táblázat Kondenzált *O,N*-heterociklusok és a *rac*-**233g** prekursor *in vitro* sejtosztódásgátló hatása az A2780 és WM35 sejtvonalakon MTT-tesztel meghatározva.

A 24 órás inkubációt követően a *rac*-**233g** csökkentette a mitokondriális membrán potenciált [$\text{DiIc}_1(5)$ festés], és gátolta az A2780 rákos sejtek sejtosztódással összefüggő DNS szintézisét (2c. ábra.), ami az apoptózis korai jele (70a. ábra), és arra utalt, hogy a vegyület apoptózist indukált a sejtekben. A negatív SYTOX zöld festés teszt alapján a plazmamembrán integritása megmaradt, ami arra utalt, hogy a vegyület nem okoz számottevő nekrozist (70b. ábra.).

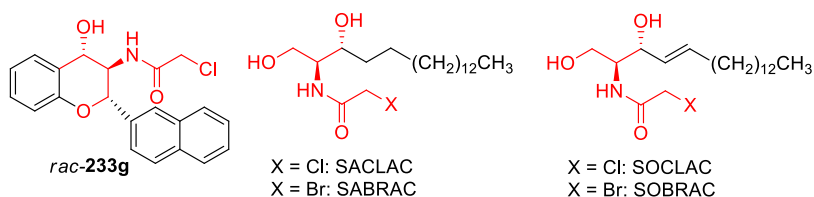


70. ábra A *rac*-**233g** hatása az A2780 méhnyakrákos sejtekben. A sejteket inkubáltuk a *rac*-**233g** jelzett koncentrációjával és vizsgáltuk (a) a mitokondriális membránpotenciált $\text{DiIc}_1(5)$ festéssel, (b) a plazmamembrán integritását SYTOX zöld jelzéssel és (c) a teljes DNS tartalmat CyQUANT próbával. Pozitív kontrollként CCCP-t és lízist használtunk a mitokondriális membrán potenciál és a plazmamembrán integritásának megszüntetésére.



71. ábra Jelentős sejtosztódásgátló hatású vegyületeink szerkezete.

A **rac-233g** flavanol származék az irreverzibilis sav-ceramidáz gátló hatású SACLAC és SOCLAC molekulák gyűrűs analógjának tekinthető, mert ugyanazt az 1,3-dioxi-2-(*N*-klóracetilamino)propán alegységet tartalmazza egy benzol-kondenzált heterogyűrűbe zárva.²⁰⁵

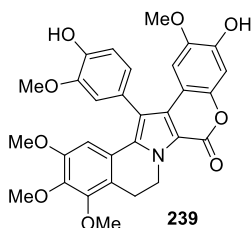


72. ábra A **rac-233g** (sejtosztódás gátló) és az irreverzibilis sav-ceramidáz gátló hatású származékok szerkezete.

Az irodalmi adatok alapján a SACLAC és SABRAC vegyületek hatékonyan gátolták a kemorezisztens prosztata rákos sejtek növekedését²⁰⁶ és csökkentették a krónikus myeloid leukémiás sejtek növekedését 30 humán sejtvonalon 3 μ M-os EC₅₀ értékkel.²⁰⁷

A kondenzált morfolin származékok közül a **rac-(4aR*,5S*,10aS*)-12b** és a **rac-(4aR*,5S*,10aR*)-12d** tűntek a legaktívabbnak az 50 μ M-os koncentrációban végzett előzetes vizsgálatok alapján, de az IC₅₀ értékük 10 μ M-nál nagyobbak adódott mind az A2780, mind a WM35 sejtvonalakon. A C-4 pozícióban 3,4,5-trimetoxifenil szubsztituenst tartalmazó **rac-13e** kondenzált tiazol származék mutatta a legjobb sejtosztódásgátló aktivitást (2,74 és 2,14 μ M IC₅₀) az előállított kondenzált *O,N*-heterociklusok közül. A C-4 aril szubsztituensnek jelentős hatása van a sejtosztódásgátló aktivitásra, mivel a **rac-13a,b,c,g** tiazol származékokok sokkal kisebb aktivitást mutattak 50 μ M-os koncentrációban (F17. és 18. ábrák). Az összes **rac-14a-g** kondenzált pirrol származékunknál jó sejtosztódásgátló hatást észleltünk 50 μ M-os koncentrációban, és az IC₅₀ értékek a **14b**, **14c** és **14g** vegyületek

esetében a 2,95-9,37 μM -os tartományba estek (6. Táblázat). A **14b**, **14c** és **14g** vegyületek a citotoxikus hatású lemallarinok egyszerűsített analógjainak tekinthetők. Egyik jellemző képviselőjük a lemallarin C (**239**),⁷ melynek szerkezetében a szubsztituált pirrol gyűrűvel kondenzált *2H*-kromén váz helyett pirrol gyűrűvel kondenzált kumarin heterociklus található (73. ábra). A kondenzált származékaink hatásosak voltak az A2780 és WM35 rákos sejtek életképességének csökkentésében, de nem mutattak jelentős szelektivitást a nem rákos HaCaT humán keratinocitákkal végzett vizsgálatok során.



73. ábra A citotoxikus hatású lemallarin C (**239**) természetes vegyület szerkezete.

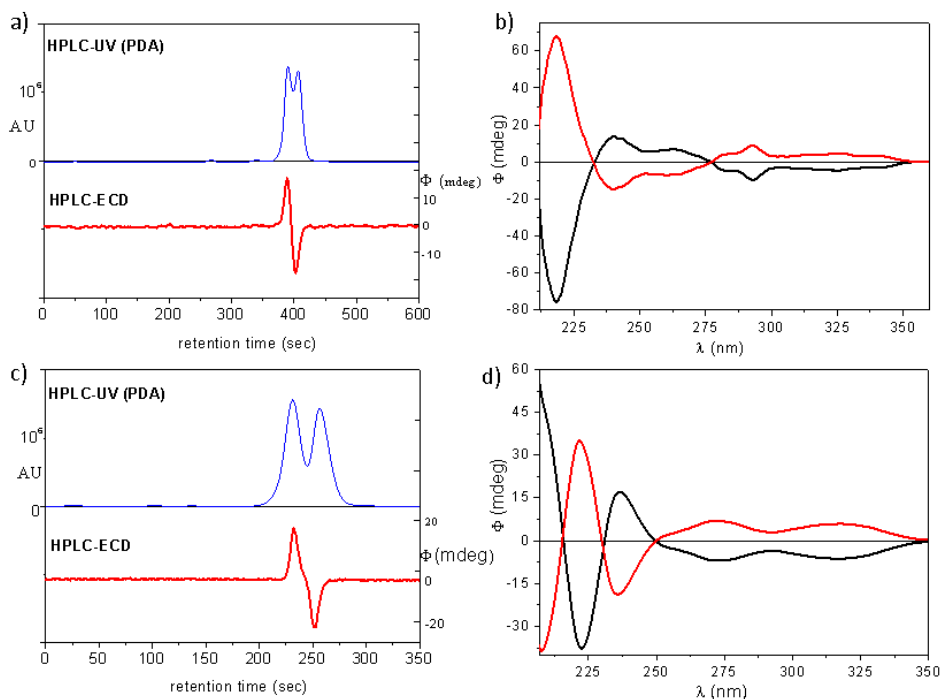
3.2.6. Tiazol, pirrol és laktám származékok királis HPLC-ECD vizsgálata

Az előállított királis, kondenzált *O,N*-heterociklusok sejtszótódásgátló hatása arra ösztönzött minket, hogy elválasszuk az enantiomerjeiket királis állófázisú HPLC kolonnákon, majd lemérjük az online HPLC-ECD spektrumaikat és TDDFT-ECD számítások alapján meghatározzuk az abszolút konfigurációjukat.

A *rac*-**13e** és *rac*-**14g** enantiomereit Chiralpak IA és IC oszlopon választottuk el hexán/2-propanol 80:20 eluenst használva. Az enantiomerek részleges HPLC szétválasztása is elegendőnek bizonyult a tükörképi online HPLC-ECD spektrumaik felvételére, ezért az elválasztás körülményeit nem optimalizáltuk tovább (74. ábra). Ugyanez a HPLC-s módszer alkalmasnak bizonyult a **13a-d, f, g** és **14a-d, f** molekulák enantiomereinek elválasztására is, kivéve a **14e** esetét, ahol Chiralpak IC oszlopon sikerült végrehajtani a elválasztást hexán/2-propanol 70:30 eluenst alkalmazva. Alapvonalis elválasztás sikerült elérnünk a **13a, b, d, f, g** és **14e, f** enantiomereinek esetében. Mindegyik esetben tükörképi HPLC-ECD spektrumokat mértünk, mely lehetővé tette az enantiomerek karakterizálását és az abszolút konfigurációjuk meghatározását. Az elválasztott enantiomerek abszolút konfigurációjának hozzárendelése a korábban bemutatott oldat TDDFT-ECD protokoll¹⁹⁴ szerint történt, mely a vizsgált molekulák alacsony energiájú konformereit is felfedte.

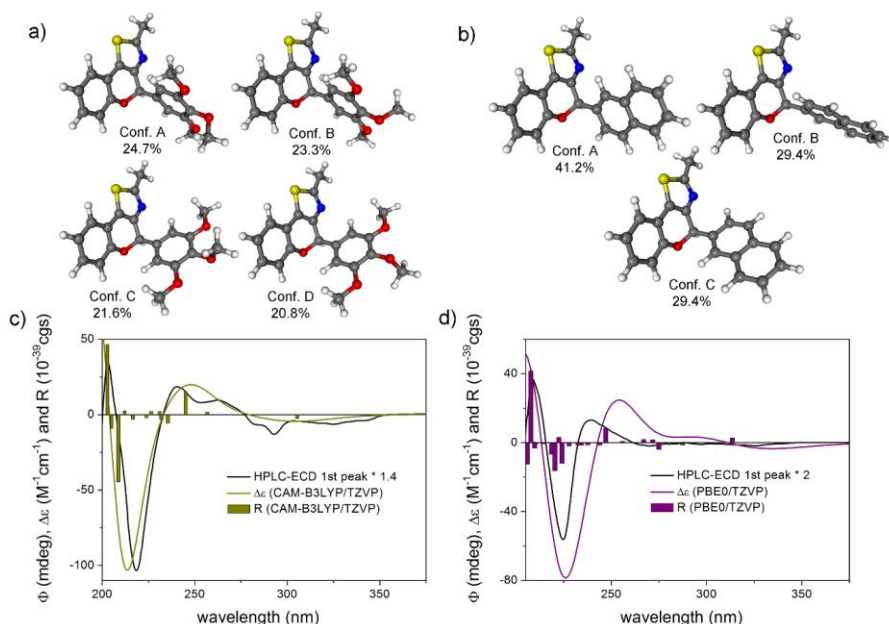
A kiválasztott (*R*)-**13e** és (*R*)-**13g** enantiomerek kezdeti MMFF konformációs izomereinek újraoptimalizálása B3LYP/6-31+G(d,p), CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ és ω B97X/TZVP PCM/CHCl₃ szinteken történt,

és az így kapott konformerek ECD spektrumainak számítása négy különböző szinten lett végrehajtva (75. ábra).



74. ábra A *rac*-**13e** (a) és *rac*-**14g** (c) HPLC-UV (kék) és -ECD (piros) kromatogramjai Chiralpak IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluensben 240 nm hullámhosszon monitorozva. A **13e** (b) és **14g** (d) először [(4*R*), fekete] és másodjára eluálódó [(4*S*), piros] enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai.

Az (*R*)-**13e** kezdeti harmincöt MMFF konformerének DFT optimalizálása nyolc, hat és kilenc alacsony energiájú konformert eredményezett 1%-os Boltzman populáció felett a B3LYP/6-31+G(d,p), CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ és ωB97X/TZVP PCM/CHCl₃ szinteken (F19. ábra). Az (*R*)-**13e** enantiomer négy legalacsonyabb energiájú ωB97X/TZVP PCM/CHCl₃ konformerében (75a ábra.) a C-4 aril-csoport *axiális* térállású és a 3,4,5-trimetoxifenil-csoport benzol gyűrűjének síkja vagy koplanáris ($\omega_{C-2',C-1',C-4,4-H} = -23,3^\circ$ az A konformerben) vagy merőleges ($\omega_{C-2',C-1',C-4,4-H} = -109,0^\circ$ a C konformerben) a 4-H, C-4 és C-1' atomok által meghatározott síkra. A négy konformer számolt ECD spektrumai csak kis eltérést mutattak egymástól és mindegyikük jól reprodukálta a **13e** először eluálódó enantiomerére mért HPLC-ECD spektrum negatív előjelű Cotton effektusait 326, 293 és 218 nm-en, valamint a pozitív átmeneteket 263 és 240 nm hullámhosszon. A **13e** Boltzmann súlyozott B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ ECD spektruma mutatta a legjobb egyezést (75c. ábra.) és így (*R*) abszolút konfigurációt határoztunk meg a **13e** először eluálódó enantiomerére.

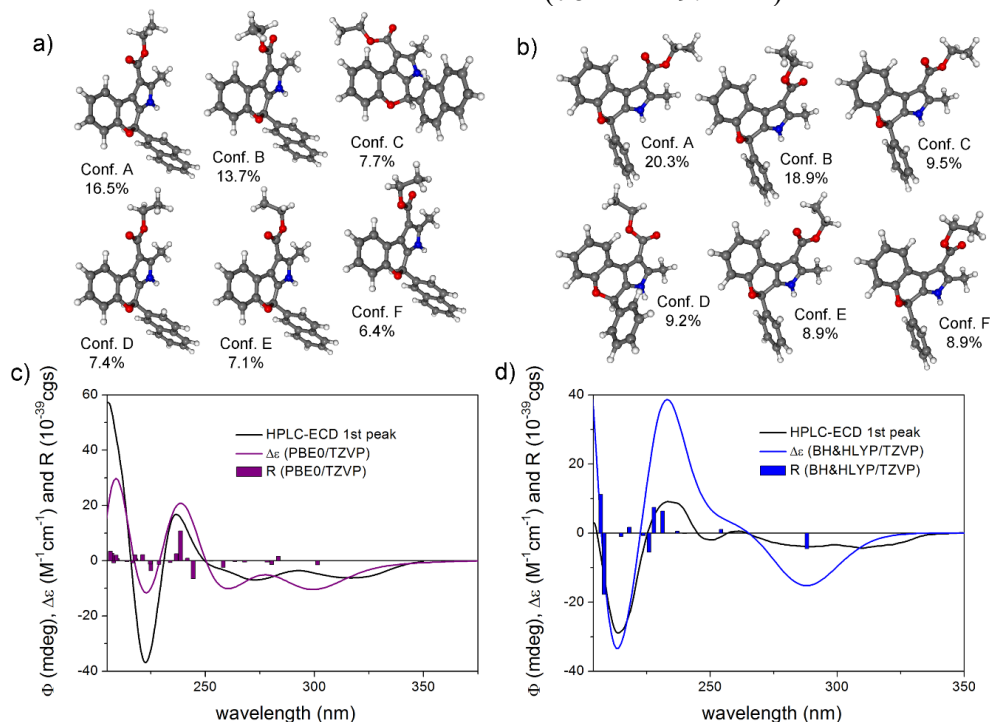


75. ábra a) Az *(R)*-**13e** vegyület négy alacsony energiájú ω B97X/TZVP PCM/CHCl₃ és b) az *(R)*-**13g** származék három alacsony energiájú ω B97X/TZVP PCM/CHCl₃ konformerének szerkezete és populációja. c) A **13e** először eluálódó enantiomerének HPLC-ECD spektruma (fekete) az *(R)*-**13e** CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ // ω B97X/TZVP PCM/CHCl₃ spektrumával (sötét sárga) összehasonlítva, d) a **13g** származék először eluálódó enantiomerének HPLC-ECD spektruma (fekete) az *(R)*-**13g** PBE0/TZVP PCM/CHCl₃ // ω B97X/TZVP PCM/CHCl₃ spektrumával (lila) összehasonlítva. Az oszlopok a legalacsonyabb energiájú oldat konformerek rotációs erősségének értékeit jelentik.

A **13a-d** analóg kondenzált tiazol származékok HPLC-ECD spektrumai hasonló lefutásúak voltak (F20-24. ábrák.) a **13e** spektrumához, melynek alapján az elválasztott enantiomerek abszolút konfigurációját hozzá tudtuk rendelni. A **13a** esetében a konfiguráció hozzárendelését TDDFT-ECD számításokkal is alátámasztottuk (F27. ábra.), mely szerint a **13a** először eluálódó enantiomerének abszolút konfigurációja *(R)*. Meglepő módon a C-4-es pozícióban 3,4-dimetoxifenil-csoportot tartalmazó **13c** enantiomereinek elúciós sorrendje megfordult azonos HPLC-s körülmények között. Az 1- és 2-naftil szubsztituenszt tartalmazó **13f** és **13g** enantiomereinek abszolút konfigurációjának meghatározására TDDFT-ECD számításokat végeztünk, mivel várható volt, hogy a naftil szubsztituensek hatással lesznek mind az ECD spektrumra és a királis elválasztásra. Az *(R)*-**13g** vegyület 2-naftil-csoportja *axiális* orientációjú volt mind a három alacsony energiájú ω B97X/TZVP PCM/CHCl₃ konformerben (75b. ábra.), és a számolt ECD spektrum jó egyezést mutatott az először eluálódó enantiomer mért HPLC-ECD spektrumával, amihez így *(R)* abszolút konfigurációt rendeltünk hozzá (75d. ábra.). A **13f** először eluálódó enantiomere átfedő negatív CE-okat és széles átmeneteket mutatott a 350-210 nm-es tartományban, ami teljesen

különböző volt a **13a-e,g** HPLC-ECD spektrumaitól (F25. ábra.). Az *(R)*-**13f** enantiomer ECD számításai nem mutattak ugyan tökéletes egyezést a mért spektrummal (F28. ábra.), de a számítás alapján az elsőként eluálódó enantiomer *(R)* abszolút konfigurációját hozzárendelhetjük.

Az *(R)*-**14g** harmincegy MMFF konformerének DFT optimalizálása tizennyolc ω B97X/TZVP PCM/CHCl₃ alacsony energiájú konformert adott 1%-os populáció felett, melyek a C-1 etoxikarbonil és a C-4 2-naftil szubsztituensek térállásában különböztek (76a és F29. ábra.).



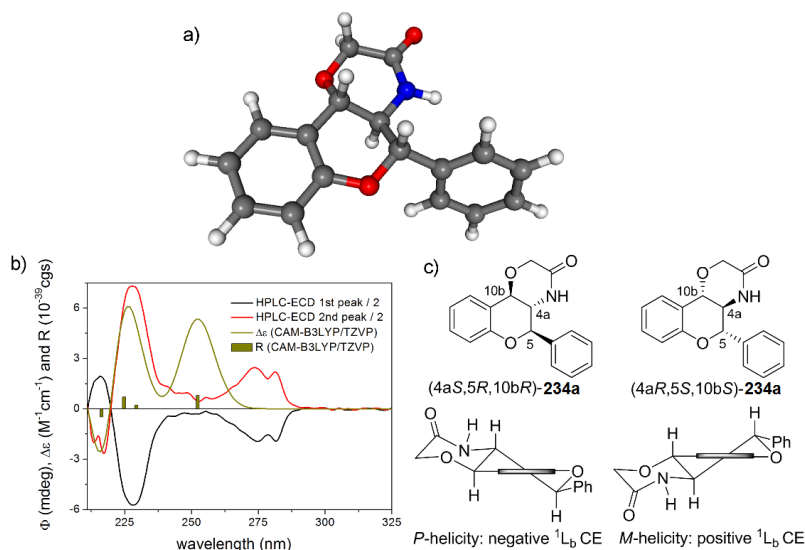
76. ábra a) Az *(R)*-**14g** vegyület hat alacsony energiájú ω B97X/TZVP PCM/CHCl₃ és b) az *(R)*-**14a** származék hat alacsony energiájú ω B97X/TZVP PCM/CHCl₃ konformerének szerkezete és populációja. c) A **14g** először eluálódó enantiomerének HPLC-ECD spektruma (fekete) az *(R)*-**14g** PBE0/TZVP PCM/CHCl₃ // ω B97X/TZVP PCM/CHCl₃ spektrumával (lila) összehasonlítva, d) A **14a** először eluálódó enantiomerének HPLC-ECD spektruma (fekete) az *(R)*-**14a** PBE0/TZVP PCM/CHCl₃ // ω B97X/TZVP PCM/CHCl₃ spektrumával (kék) összehasonlítva. Az oszlopok a legalacsonyabb energiájú oldat konformer rotációs erősségének értékeit jelentik.

A 2-naftil-csoport *ekvatoriális* orientációjú volt tizenhárom számolt konformerben 79,2%-os összpoplációval, és *axiális* csak öt konformerben 20,3%-os populációval (F29. ábra.). Az *ekvatoriális* és *axiális* konformerek számolt ECD spektrumai jelentősen különböztek, és az intenzív 222 nm-es negatív előjelű CE és a 207 nm-es pozitív az *axiális* konformerektől származott, mivel ebben a tartományban az *ekvatoriális* konformereknek eltérő előjelű átmenetei voltak. A *(R)*-**14g** vegyület Boltzmann súlyozott

ECD spektruma jól reprodukálta az először eluálódó enantiomer mért HPLC-ECD spektrumát, ami negatív CE-t mutatott 250 nm-en (76c. ábra.). Ennek alapján (*R*) abszolút konfigurációt rendeltünk hozzá az elsőként eluálódó enantiomerhez. Az ECD számításokkal szintén (*R*) abszolút konfigurációt állapítottunk meg az 1-naftil-csoportot tartalmazó **14f** először eluálódó enantiomerére, annak ellenére, hogy a 225 nm-en lévő negatív CE-t nem sikerült jól reprodukálnunk, ami valószínűleg az egyik alacsony populációjú ekvatoriális konformertől származik (f 30. ábra.). A **14a-e** először eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai nagyon hasonlóak voltak (F31-37. ábrák), és a **14a** molekulát használtuk referencia vegyületnek a különböző aril szubsztituenst hordozó elválasztott enantiomerek abszolút konfigurációjának meghatározására. Az (*R*)-**14a** alacsony energiájú ω B97X/TZVP PCM/CHCl₃ konformerei közül (76b. ábra.) az *ekvatoriális* konformerek voltak a dominánsak 83,2% összpopulációval (hét konformer), míg az *axiális* konformerek populációja 16,7% volt (három konformer). Az (*R*)-**14a** Boltzmann súlyozott ECD spektruma jó egyezést mutatott a 260 nm-en negatív CE-t adó, először eluálódó enantiomer mért spektrumával, és így ahhoz (*R*) abszolút konfigurációt tudtunk hozzárendelni (76d. ábra). A rokon szerkezetű **14b-e** vegyületek először eluálódó enantiomereinek hasonló lefutású HPLC-ECD spektrumai voltak (F32-35. ábrák), és ezért az (*R*) abszolút konfigurációkat rendelhettünk hozzájuk. Ez azt jelenti, hogy a különböző szubsztitúciós mintázatú **14a-g** enantiomereinek nem változott meg az elúciós sorrendje a királis HPLC elválasztások során.

A flaván vázzal kondenzált morfolin-3-on heterociklust tartalmazó *rac*-**234a-g** és *rac*-**237a-e,g** származékok enantiomereit is elválasztottuk Chiralpak IA oszlopon hexán/2-propanol eluenst alkalmazva, ami a legtöbb molekula esetében alapvonal elválasztást eredményezett (F38-50. ábrák.). Az elválasztott enantiomerekre tükörképi HPLC-ECD spektrumokat mértünk. A flaván kromofor karakterisztikus ¹L_b átmenetét használhatjuk az abszolút konfiguráció meghatározására, és annak ellenőrzésére, hogy a kromán¹⁷⁴ vagy a flaván^{195, 208} helicitási szabályok hogyan alkalmazhatók a konformációsán rögzített, három kiralitáscentrumot tartalmazó, kondenzált flaván molekuláinkon. A flaván helicitási szabály értelmében az *M*-helicitású benzol-kondenzált heterogyűrű pozitív előjelű ¹L_b sáv CE-t ad, míg a *P*-helicitású gyűrű negatív előjelűt. A (4*aR*,5*S*,10*bS*)-**234a** származékot választottuk referencia vegyületnek a **234a-g** sorozat esetében, és ezen végeztük el az oldat TDDFT-ECD protokollt, hogy a helicitási szabálytól függetlenül meghatározzuk az abszolút konfigurációját. A (4*aR*,5*S*,10*bS*)-**234a** egyetlen MMFF konformerének CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ optimalizálása egy alacsony energiájú konformert eredményezett, amiben a 4*a*-H, 5-H és 10*b*-H protonok *axiális* térállást vettek fel, mely összhangban van a ³J_{4*a*-H,10*b*-H} és ³J_{4*a*-H,5-H} csatolási állandók 9,2 és 10,4 Hz-es értékével

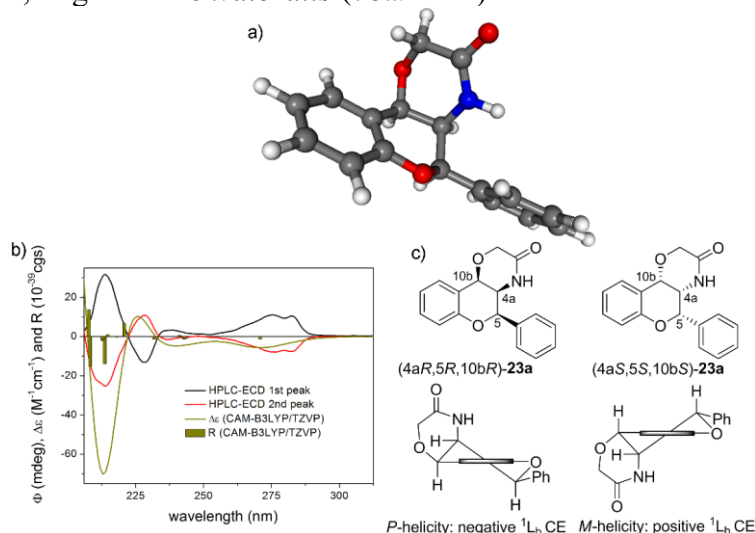
(77a. ábra.). A kondenzált *2H*-3,4-dihidropirán gyűrűnek felszék konformációja van *M*-helicitással, amit a $\omega_{C-6a,O-6,C-5,C-4a}$ torziós szög negatív értékével ($-41,0^\circ$) definiálunk. A (4*aR*,5*S*,10*bS*)-**234a** CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ ECD spektrumában a legnagyobb hullámhosszúságú ECD átmenetre pozitív CE-t számoltunk, ami a másodjára eluálódó enantiomer mért HPLC-ECD spektrumában lévő pozitív ¹L_b sávval [282sh (4,70), 274 (5,26)] mutatott jó egyezést (77b. ábra.).



77. ábra a) Az *M*-helicitású flaván kromofórt tartalmazó (4*aR*,5*S*,10*bS*)-**234a** vegyület alacsony energiájú CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ konformerének szerkezete. b) A **234a** először (fekete) és másodjára (piros) eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai a (4*aR*,5*S*,10*bS*)-**234a** enantiomer CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ // CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ számolt spektrumával (oliva) összehasonlítva. Az oszlopok a számolt rotációs erősség értékeit jelentik. c) A *rac*-**234a** elválasztott enantiomereinek helicitása és szerkezete. A vízszintes vastag vonal a kondenzált benzol gyűrű síkját ábrázolja.

A (4*aR*,5*S*,10*bS*)-**234a** enantiomer pozitív előjelű ¹L_b CE-a a kondenzált flaván kromofór *M*-helicitásától származik, ami összhangban van a flavánok szemiempirikus helicitási szabályával. A **234b-g** származékok konfigurációjának hozzárendelésére az ¹L_b sáv CE-ának előjelét vettük figyelembe, ugyanis erre a C-5 aril-csoport különböző szubsztitúciós mintázata nincs különösebb hatással, ami viszont nem érvényesül a benzol kromofór nagyobb energiájú ECD átmeneteire.²⁰⁸ A **234a,b,f** és **g** először eluálódó enantiomereinek negatív CE-ú ¹L_b átmenete van, ami alapján a (4*aS*,5*R*,10*bR*) abszolút konfigurációkat rendeltünk hozzájuk, míg a **234c-e** először eluálódó enantiomereinek pozitív CE-ú ¹L_b sávja a (4*aR*,5*S*,10*bS*) abszolút konfigurációtól származik (F38-44. ábrák). A C-3' metoxi-csoport, ami hiányzik a **234a,b** származékokból, megváltoztatta a **234c-e** enantiomereinek elúciós sorrendjét Chiralpak IA oszlopon.

A *rac*-**237a-g** elválasztott enantiomereinek *cisz,cisz* relatív konfigurációja van, és így csak a C-4a abszolút konfigurációjában különböznek a rokon **234a-g** származékaitól. A (4*aR*,5*R*,10*bR*)-**237a** vegyületet választottuk ki a TDDFT-ECD számításokhoz, melynek MMFF konformerének CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ optimalizálása csak egy alacsony energiájú konformert eredményezett, amiben az 5-H és 10*b*-H hidrogének *axiális* térállásúak, míg a 4*a*-H *ekvatorális* (78a. ábra.).



78. ábra a) Az *P*-helicitású flaván kromofórt tartalmazó (4*aR*,5*R*,10*bR*)-**237a** alacsony energiájú CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ konformerének szerkezete. b) A **237a** származék először (fekete) és másodjára (piros) eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai a (4*aR*,5*R*,10*bR*)-**237a** enantiomer CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ // CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ számolt spektrumával (oliva) összehasonlítva. Az oszlopok a számolt rotációs erősség értékeit jelentik. c) A *rac*-**237a** elválasztott enantiomereinek helicitása és szerkezete. A vízszintes vastag vonal a kondenzált benzol gyűrű síkját ábrázolja.

Ennek a konformernek a geometriája összhangban van a ³*J*_{4*a*-H,10*b*-H} csatolási állandó 5,6 Hz-es értékével ($\omega_{4a-H,C-4a,C-10b,10b-H} = 39,1^\circ$) és az 5-H hidrogén fel nem hasadt széles szinglettjével a ¹H NMR spektrumban ($\omega_{4a-H,C-4a,C-5,5-H} = 60,6^\circ$). A számolt konformerben a kondenzált 2*H*-3,4-dihidropirán gyűrű félszék konformációt vett fel *P*-helicitással, amit a $\omega_{C-6a,O-6,C-5,C-4a}$ torziós szög pozitív értékével (+49,0°) definiáltunk (78a,c ábra.). A (4*aR*,5*R*,10*bR*)-**237a** enantiomer CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ ECD spektruma negatív CE-t mutatott a 300 nm alatti ¹*L*_b átmenetre, mely jó egyezést adott a 283 és 276 nm-en negatív CE-ű **237a** másodjára eluálódó enantiomerével (78b. ábra.). Így a flaván helicitási szabály érvényesnek bizonyult a **237a** esetében is, mivel a *P*-helicitású heterogyűrű negatív CE-ű ¹*L*_b sávot eredményezett. A (4*aR*,5*R*,10*bR*)-**237a** volt a másodjára eluálódó enantiomer a Chiralpak IA kolonnán, míg a C-4*a* epimer, a (4*aS*,5*R*,10*bR*)-**234a** az először eluálódó azonos HPLC- körülmények között. Az ¹*L*_b átmenet CE-ának előjelét

alkalmaztuk a *rac*-**237b-g** elválasztott enantiomerek abszolút konfigurációjának meghatározására. Hasonlóan a **237a**-hoz a C-5 3,5-dimetoxifenil szubsztituenst tartalmazó **237d** először eluálódó enantiomerének is (4a*S*,5*S*,10b*S*) abszolút konfigurációja volt, míg a **237b,c** és **237e,g** először eluálódó enantiomereinek esetében (4a*R*,5*R*,10b*R*) abszolút konfigurációt határoztunk meg (F45-50. ábrák).

4. Kísérleti rész

Általános kísérleti eljárások

A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiásan követtük, és az izolálás során a termékek tisztaságát is így ellenőriztük. A vizsgálatokat Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) 0.25 mm rétegvastagságú vékonyrétegen végeztük, míg a félpreparatív rétegen történő elválasztásokat 0.50 mm rétegvastagságú vastagrétegen hajtottuk végre. Az oszlopkromatográfiás tisztításhoz 0.063-0.200 szemcseméretű szilikagélt (Merck) használtunk. Az olvadáspontokat Kofler készülékben határoztuk meg, és az értékek nem korrigáltak. Az NMR spektrumok felvétele Bruker Aspect 3000 (¹H: 360 MHz, ¹³C: 90 MHz), Bruker Avance II 400 (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100 MHz) spektrométeren készültek CDCl₃, CD₃OD, DMSO-d₆ vagy aceton-d₆ oldószerben TMS belső standard alkalmazásával. A kémiai eltolódásokat (δ) ppm-ben míg a ³J_{H,H} csatolási állandókat Hz-ben adtuk meg. Az IR spektrumokat JASCO FT/IR-4100 spektrométerrel vettük fel és az abszorpciós sávokat hullámhosszként cm⁻¹ mértékegységben adtuk meg. Az Elektrospray Quadrupole Time-of-Flight HRMS méréseket ESI forrással ellátott (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) MicrOTOF-Q típusú QqTOF MS vagy maXis II UHR ESI-QTOF MS készülékeken végeztük. A *rac*-**234a-g**, *rac*-**237a-g**, *rac*-**13a-g**, *rac*-**14a-g**, *rac*-**208a-d**, *rac*-**210a-d**, *rac*-**223a-d** és *rac*-**11a-d** vegyületek királis HPLC elválasztásai JASCO HPLC rendszeren történtek Chiralpak-IA (5 μm, 150 x 4,6 mm, hexán/2-propanol 80:20, 90:10, 95:5 eluensek, 1 mL/perc áramlási sebesség) vagy Chiralpak-IC (5 μm, 250 x 4,6 mm, hexán/2-propanol 70:30, 75:25, eluensek, 1 mL/perc áramlási sebesség) vagy Chiralcel-OD (5 μm, 250 x 4,6 mm, hexán/2-propanol 80:20, 90:10 eluensek, 1 mL/perc áramlási sebesség) kolonnákkal. A HPLC-ECD spektrumokat „stopped-flow” módszerrel mértük 10 mm-es HPLC átfolyó cellával felszerelt JASCO J-810 elektronikus cirkurális dikroizmus spektropolariméter készüléken. Az ECD (φ) ellipticitás értékek mdeg egységben lettek megadva és nem lettek korrigálva a koncentrációval. Egy HPLC-ECD spektrumhoz három egymást követő mérést végeztünk és 2 nm sávszélességgel átlagolva, 1s válasszal és standard érzékenységgel. A háttérnek használt oldószer HPLC-ECD spektrumát is hasonlóan vettük fel. Az injektált minta koncentrációját úgy állítottuk be, hogy a HT csatornában a HT érték ne haladjon meg az 500 V-ot 230 nm-ig.

Általános leírát kalcion származékok előállítására

2'-hidroxiacetofenont (**206a**) (1 g, 7.34 mmol) vagy 4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenont (**206b**)²⁰⁹ oldottunk fel kevertetés alatt 50 mL etanolban. Ehez az oldathoz NaOH-ot (0.88 g; 22.02 mmol, kevés vízben oldva) adtunk és 10 percig kevertettük, majd az aromás aldehidet (8.81 mmol) adtunk a reakcióhoz. A reakciót 1 napig kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódását VRK-val követtük. A reakció lejátszódását követően a reakcióelegyet jégre öntöttük és 10 %-os sósav oldattal semlegesítettük, melynek hatására szűrhetővé vált a termék. A kiszűrt terméket vízzel mostuk, majd szárítottuk, és ha szükséges volt etanoltól átkristályosítottuk.

(*E*)-1-(2-Hidroxifenil)-3-fenilprop-2-én-1-on (**226a**):²¹⁰ sárga kristály, 1,51 g (92 %): o.p. 87-88 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 6.93 (m, 1H, 5'-H), 7.02 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1H, 2.0 Hz, 3'-H), 7.38 (m, 3H, 2''-H, 4''-H, 6''-H), 7.48 (m, 1H, 4'-H), 7.60 (m, 3H, 3-H, 3''-H, 5''-H), 7.89 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.90 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, 2-H), 12.90 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ: 118.6 (C-3'), 118.8 (C-3), 120.0 (C-1'), 120.1 (C-5'), 128.6 (C-1''), 129.0 (C-6'), 129.6 (C-3''), C-5''), 130.9 (C-4''), 134.5 (C-2''), C-6''), 136.3 (C-4'), 145.4 (C-2), 163.5 (C-2'), 193.7 (C-1).

(*E*)-1-(2-Hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-én-1-on (**226b**):²¹¹ sárga kristály, 1,21 g (65 %): o.p. 90-92 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 3.85 (s, 3H, 4'-OCH₃), 6.89 (m, 3H, 5'-H, 3''-H, 5''-H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 3'-H), 7.47 (m, 1H, 4'-H), 7.53 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 3-H), 7.61 (d, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.88 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 2-H), 7.90 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 12.91 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ: 55.4 (C-OCH₃), 114.5 (C-3'', C-5''), 117.6 (C-3'), 118.6 (C-3), 118.7 (C-1'), 120.1 (C-5'), 127.4 (C-1''), 129.5 (C-2'', C-6''), 130.5 (C-6'), 136.1 (C-4'), 145.4 (C-2), 162.0 (C-4''), 163.5 (C-2'), 193.7 (C-1)

(*E*)-1-(2-Hidroxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-prop-2-én-1-on (**226c**):²¹² sárga kristály, 1,65 g (79 %): o.p. 120-122 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 3.94 (s, 3H, 3'-OCH₃), 3.96 (s, 3H, 4'-OCH₃), 6.90 (m, 2H, 5''-H, 5'-H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H, 6''-H), 7.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, 2''-H), 7.25 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, 3'-H), 7.45 (m, 1H, 4'-H), 7.50 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, 3-H), 7.86 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, 2-H), 7.92 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 12.95 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ: 56.1 (2xC-OCH₃), 110.4 (C-5''), 111.2 (C-2''), 117.8 (C-3'), 118.6 (C-6''), 118.8 (C-3), 120.2 (C-1'), 123.7 (C-5'), 127.7 (C-1''), 129.6 (C-6'), 136.2 (C-4'), 145.7 (C-2), 149.4 (C-3''), 151.9 (C-4''), 163.6 (C-2'), 193.6 (C-1)

(*E*)-1-(2-Hidroxifenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)-prop-2-én-1-on (**226d**):²¹³ sárga kristály, 1,77 g (85 %): o.p. 125-127 °C; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ: 3.83 (s, 6H, 2xOCH₃), 6.53 (t, *J* = 3.6 Hz, 4''-H), 6.77 (d, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.91 (m, 1H, 5'-H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, 3'-H), 7.47 (m, 1H, 4'-H), 7.56 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, 3-H), 7.79 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, 2-H), 7.88 (dd, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 1H, 6'-H), 12.80 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ: 55.3 (2xC-OCH₃), 102.9 (C-4''), 106.4 (C-2'', C-6''), 118.5 (C-3'), 118.7 (C-3), 119.8 (C-1'), 120.4 (C-5'), 129.5 (C-6'), 136.2 (C-1''), 145.3 (C-2), 160.9 (C-3'', C-5''), 163.4 (C-2'), 193.5 (C-1)

(*E*)-1-(2-Hidroxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-prop-2-én-1-on (**226e**):²¹⁴ sárga kristály, 1,89 g (82 %): o.p. 156-158 °C; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): 3.92 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.93 (s, 6H, 2xOCH₃), 6.88 (s, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.92 (m, 1H, 5'-H), 7.01 (dd, *J* = 10.8, 3.6 Hz, 1H, 3'-H), 7.47 (m, 1H, 4'-H), 7.51 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, 3-H), 7.81 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, 2-H), 7.92 (dd, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 1H, 6'-H), 12.87 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ: 56.1 (2xC-OCH₃), 60.9 (C-OCH₃), 105.8 (C-2'', C-6''), 118.4 (C-3'), 118.7 (C-3), 119.0 (C-5'), 119.8 (C-1'), 129.5 (C-6'), 129.9 (C-1'', C-4''), 136.2 (C-6'), 145.5 (C-2), 153.3 (C-3'', C-5''), 163.4 (C-2'), 193.3 (C-1)

(*E*)-1-(2-Hidroxifenil)-3-(1-naftil)-prop-2-én-1-on (**207a**):²⁰⁹ sárga kristály, 1,68 g (84 %): o.p. 107-109 °C; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): 6.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 3'-H), 7.55 (m, 4H, 4'-H, 3''-H, 6''-H, 7''-H), 7.72 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, 2-H), 7.93 (m, 4H, 2''-H, 4''-H, 5''-H, 8''-H), 8.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 6'-H), 8.76 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, 3-H), 12.87 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): 118.8 (C-3'), 119.0 (C-5'), 120.1 (C-1'), 122.8 (C-2), 123.5 (C-8''), 125.4 (C-2''), 125.5 (C-3''), 126.5 (C-6''), 127.2 (C-7''), 128.9 (C-6'), 129.8 (C-4''), 131.3 (C-5''), 131.9 (C-8a''), 132.1 (C-4a''), 133.8 (C-1''), 136.6 (C-4'), 142.4 (C-3), 163.8 (C-2'), 193.6 (C-1)

(*E*)-1-(2-Hidroxifenil)-3-(2-naftil)-prop-2-én-1-on (**207b**):²⁰⁹ sárga kristály, 1,86 g (93 %): o.p. 150-152 °C; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): 6.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 5'-H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 3'-H), 7.52 (m, 3H, H-3'', 6''-H, 7''-H), 7.75 (m, 2H, 3-H, 4'-H), 7.84 (m, 3H, 4''-H, 5''-H, 8''-H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 6'-H), 8.03 (m, 2H, 2-H, 1''-H), 12.88 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): 118.14 (C-3'), 118.36 (C-2), 119.57 (C-1'), 119.63 (C-5'), 123.13 (C-3''), 126.37 (C-6''), 127.12 (C-7''), 127.33 (C-5''), 128.24 (C-1''), 128.32 (C-8''), 129.17 (C-4''), 130.63 (C-6'), 131.56 (C-2''), 132.81 (C-4a''), 134.02 (C-8a''), 135.88 (C-4'), 145.01 (C-3), 163.12 (C-2'), 193.12 (C-1)

(*E*)-1-(4-(Benziloxi)-2-hidroxifenil)-3-(1-naftil)-prop-2-én-1-on (**207c**): sárga kristály, 2.26 g (81 %): o.p. 173-175 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.11 (s, 2H, 8'-H), 6.56 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.42 (m, 4H, Ar-H), 7.56 (m, 4H, 6''-H, 7''-H, 12'-H), 7.63 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, 3-H), 7.88 (m, 4H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 8''-H) 8.71 (d, $J = 15.2$, 1H, 2-H), 13.47 (s, 1H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 70.7 (C-8'), 102.6 (C-3'), 108.8 (C-5'), 114.7 (C-1'), 123.4 (C-2), 123.9 (C-8''), 125.6 (C-2''), 125.9 (C-3''), 126.8 (C-6''), 127.5 (C-7''), 128.0 (C-10', C-14'), 128.8 (C-12'), 129.2 (C-11', C-13'), 129.2 (C-4''), 131.4 (C-5''), 131.8 (C-6'), 132.2 (C-8a''), 132.7 (C-4a''), 134.2 (C-9'), 136.3 (C-1'), 141.8 (C-3), 165.8 (C-4'), 167.2 (C-2'), 192.1 (C-1)

(*E*)-1-(4-(Benziloxi)-2-hidroxifenil)-3-(2-naftil)-prop-2-én-1-on (**207d**): sárga kristály, 2.15 g (77 %): o.p. 165-166 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.11 (s, 2H, 8'-H), 6.56 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.42 (m, 5H, Ar-H), 7.53 (m, 2H, 6''-H, 7''-H), 7.65 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.87 (m, 5H, 6'-H, 1''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 8.03 (m, 2H, 2-H, 8''-H), 13.48 (s, 1H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 70.7 (C-8'), 102.6 (C-3'), 108.8 (C-5'), 114.8 (C-1'), 120.8 (C-2), 124.2 (C-1''), 127.3 (C-2''), 128.0 (C-6''), 128.1 (C-10', C-14'), 128.3 (C-7''), 128.8 (C-12'), 129.2 (C-11', C-13'), 129.2 (C-8''), 131.3 (C-4''), 131.8 (C-6'), 132.7 (C-2''), 133.8 (C-4a''), 134.9 (C-9'), 136.3 (C-8a''), 145.0 (C-3), 165.8 (C-4'), 167.1 (C-2'), 192.3 (C-1)

Általános leirat flavanon származékok előállítására

A kalkon származékok **207a** (1g, 3.62 mmol) etanolos oldatához (50 mL) kevertetés közben nátrium-acetát oldatot (4g oldva 10 mL vízben) csepegtettünk. A reakciót 5 órán keresztül forraltuk, majd hagytuk szobahőre lehűlni. Az etanolt ledesztilláltuk, majd többször etil-acetáttal extraháltuk a vizes szuszpenziót. A szerves fázist MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A nyersterméket hideg dietil-éterrel eldörzsölve szűrhetővé vált a tiszta termék.

(\pm)-(2*S*^{*})-2-fenil-kromanon (**227a**):²¹⁵ fehér kristály, 700 mg (70 %): o.p. 75-77 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ : 2.88 (dd, $J = 16.9, 2.9$ Hz, 1H, 3-H_a), 3.08 (dd, $J = 16.9, 13.3$ Hz, 1H, 3-H_b), 5.47 (dd, $J = 13.3, 2.9$ Hz, 1H, 2-H), 7.01 (m, 2H, 6-H, 8-H), 7.33 (m, 6H, 7-H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.93 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H, 5-H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ : 44.6 (C-3), 79.6 (C-2), 118.1 (C-8), 120.9 (C-4a), 121.6 (C-6), 126.1 (C-5), 127.0 (C-2', C-6'), 128.7 (C-4'), 128.8 (C-3', C-5'), 136.2 (C-7), 138.7 (C-1'), 161.5 (C-8a), 191.9 (C-4).

(\pm)-(2*S*^{*})-2-(4-metoxifenil)-kromanon (**227b**):²¹⁶ halvány sárga kristály, 750 mg (75 %): o.p. 86-88 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ : 2.85 (dd, $J = 16.8, 2.8$ Hz, 1H, 3-H_a), 3.10 (dd, $J = 13.3, 2.8$ Hz, 1H, 3-H_b), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 5.43 (dd, $J = 13.3, 2.8$ Hz, 1H, 2-H), 6.96 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.03 (m, 2H, 6-H, 8-H), 7.41 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.48 (m, 1H, 7-H), 7.92 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 5'-H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ : 44.4 (C-3), 55.3 (C- OCH_3), 79.3 (C-2), 114.2 (C-3', C-5'), 118.1 (C-8), 120.9 (C-4a), 121.4 (C-6), 127.0 (C-5), 127.7 (C-2', C-6'), 130.7 (C-7), 136.1 (C-1'), 159.9 (C-8a), 161.6 (C-4'), 192.2 (C-4).

(\pm)-(2*S*^{*})-2-(3,4-dimetoxifenil)-kromanon (**227c**):²¹⁷ halvány sárga kristály, 540 mg (54 %): o.p. 120-122 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ : 2.83 (dd, $J = 16.8, 2.8$ Hz, 1H, 3-H_a), 3.06 (dd, $J = 17.2, 13.6$ Hz, 1H, 3-H_b), 3.89 (d, 2H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5.39 (dd, $J = 13.2, 2.8$ Hz, 1H, 2-H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5'-H), 6.99 (m, 4H, 6-H, 8-H, 2'-H, 6'-H), 7.47 (m, 1H, 7-H), 7.90 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, 5-H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ : 44.5 (C-3), 55.9 ($2 \times \text{OCH}_3$), 79.5 (C-2), 109.4 (C-5'), 111.1 (C-2'), 118.1 (C-8), 118.8 (C-6'), 120.9 (C-4a), 121.6 (C-6), 127.0 (C-5), 131.2 (C-1'), 136.1 (C-7), 149.2 (C-4'), 149.4 (C-3'), 161.5 (C-8a), 192.0 (C-4)

(\pm)-(2*S*^{*})-2-(3,5-dimetoxifenil)-kromanon (**227d**):²¹⁸ halvány sárga kristály, 590 mg (59 %): o.p. 87-88 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ : 2.82 (dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, 1H, 3-H_a), 2.99 (dd,

$J = 16.0, 12.0$ Hz, 1H, 3-H_b), 3.79 (s, 6H, 2xOCH₃), 5.35 (dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, 1H, 2-H), 6.44 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, 4'-H), 6.61 (d, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.00 (m, 2H, 5-H, 7-H), 7.46 (m, 1H, 6-H), 7.89 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H, 8-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ: 44.5 (C-3), 55.2 (C-2xOCH₃), 79.3 (C-2), 100.2 (C-4'), 104.0 (C-2', C-6'), 118.0 (C-8), 120.7 (C-4a), 121.4 (C-6), 126.8 (C-5), 136.0 (C-7), 140.9 (C-1'), 160.9 (C-3', C-5'), 161.2 (C-8a), 191.6 (C-4)

(±)-(2S*)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-kromanon (**227e**):²¹⁸ halvány sárga kristály, 650 mg (65 %): o.p. 124-126 °C; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ: 2.86 (dd, $J = 14.4, 3.6$ Hz, 1H, 3-H_a), 3.06 (dd, $J = 18.0, 14.4$ Hz, 1H, 3-H_b), 3.87 (m, 9H, 3xOCH₃), 5.39 (dd, $J = 14.4, 3.6$ Hz, 1H, 2-H), 6.71 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.07 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.50 (m, 1H, 6-H), 7.93 (dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H, 8-H); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ: 44.8 (C-3), 56.2 (C-2xOCH₃), 60.8 (C-OCH₃), 79.8 (C-2), 103.3 (C-2', C-6'), 110.0 (C-4'), 118.1 (C-8), 120.9 (C-4a), 121.7 (C-6), 127.1 (C-5), 134.3 (C-3', C-5'), 136.2 (C-7), 153.6 (C-1'), 161.4 (C-8a), 191.9 (C-4)

(±)-(2S*)-2-(1-Naftil)-kromanon (**208a**):²⁰⁹ fehér kristály, 510 mg (51 %): o.p. 99-101 °C; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): 3.05 (dd, $J = 16.9, 2.8$ Hz, 1H, 3-H_a), 3.24 (m, 1H, 3-H_b), 6.19 (dd, $J = 13.3, 2.8$ Hz, 1H, 2-H), 7.08 (m, 2H, 6-H, 8-H), 7.53 (m, 4H, 7-H, 2'-H, 3'-H, 7'-H), 7.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 4'-H), 7.89 (m, 2H, 5'-H, 6'-H), 8.00 (m, 2H, 5-H, 8'-H); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): 43.9 (C-3), 76.8 (C-2), 118.2 (C-8), 121.1 (C-4a), 121.7 (C-6), 122.7 (C-8'), 123.8 (C-3'), 125.9 (C-7'), 126.6 (C-2), 127.1 (C-5), 129.0 (C-4'), 129.3 (C-5'), 130.1 (C-8a'), 133.8 (C-4a'), 134.1 (C-1), 136.2 (C-7), 161.7 (C-8a), 192.2 (C-4)

(S)-**208a**: $t_R = 5,93$ min Chiralpak IC kolonnán (hexán/2-propanol 75:25), HPLC-ECD λ [nm] (φ): 336 (-6,27), 267sh (-5,09), 247sh (6,67), 228 (84,87), 223 (-35,63), 218sh (-22,55).

(R)-**208a**: $t_R = 8,67$ min Chiralpak IC kolonnán (hexán/2-propanol 75:25), HPLC-ECD λ [nm] (φ): 336 (6,16), 267sh (4,48), 247sh (-6,74), 228 (-85,15), 223 (37,94), 218sh (26,31).

(±)-(2S*)-2-(2-Naftil)-kromanon (**208b**):²⁰⁹ fehér kristály, 680 mg (68 %): o.p. 108-110 °C; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): 2.90 (dd, $J = 16.5, 2.5$ Hz, 1H, 3-H_a), 3.09 (m, 1H, 3-H_b), 5.56 (dd, $J = 13.3, 2.2$ Hz, 1H, 2-H), 7.05 (m, 2H, 6-H, 8-H), 7.50 (m, 4H, 7-H, 6'-H, 7'-H, 8'-H), 7.88 (m, 5H, 5-H, 1'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): 44.5 (C-3), 79.6 (C-2), 118.1 (C-8), 120.9 (C-4a), 121.6 (C-6), 123.6 (C-3'), 125.3 (C-1'), 126.5 (C-4', C-6'), 127.0 (C-7'), 127.7 (C-5), 128.1 (C-5'), 128.7 (C-8a'), 133.0 (C-4a'), 136.0 (C-2'), 136.1 (C-7), 161.4 (C-8a), 191.8 (C-4)

(S)-**208b**: $t_R = 7,57$ min Chiralpak IC kolonnán (hexán/2-propanol 75:25), HPLC-ECD λ [nm] (φ): 340 (1,86), 313 (-3,81), 249 (-3,16), 231 (2,88), 210 (17,62).

(R)-**208b**: $t_R = 8,92$ min Chiralpak IC kolonnán (hexán/2-propanol 75:25), HPLC-ECD λ [nm] (φ): 340 (-1,50), 313 (2,74), 249 (2,66), 231 (-2,63), 210 (-14,60).

(±)-(2S*)-7-(Benziloxi)-2-(1-naftil)kromanon (**208c**): fehér kristály, 620 mg (45 %): o.p. 155-157 °C; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): 2.99 (dd, $J = 16.9, 2.8$ Hz, 1H, 3-H_a), 3.21 (m, 1H, 3-H_b), 5.08 (s, 1H, Ph-CH₂), 6.17 (dd, $J = 13.3, 2.5$ Hz, 1H, 2-H), 6.60 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 8-H), 6.71 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1H, 6-H), 7.40 (m, 5H, Ar-H), 7.53 (m, 3H, 2'-H, 3'-H, 6'-H), 7.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 5-H), 7.89 (m, 3H, 4'-H, 5'-H, 7'-H), 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 8'-H); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): 43.6 (C-3), 70.3 (C-Ph-CH₂), 77.2 (C-2), 102.0 (C-8), 110.9 (C-6), 122.8 (C-8'), 123.8 (C-3'), 125.3 (C-6'), 125.9 (C-7'), 126.6 (C-2'), 127.5 (C-2'', C-6''), 128.3 (C-4''), 128.7 (C-3'', C-5''), 128.9 (C-4'), 129.1 (C-5), 129.3 (C-5'), 133.8 (C-4a'), 134.1 (C-8a'), 141.5 (C-1'), 142.1 (C-1''), 165.2 (C-4a), 184.6 (C-7), 190.8 (C-8a), 196.4 (C-4)

(S)-**208c**: $t_R = 10,29$ min Chiralpak IC kolonnán (hexán/2-propanol 75:25), HPLC-ECD λ [nm] (φ): 329 (2,45), 304 (-5,95), 269 (3,45), 234 (-4,70), 222 (73,33), 210 (-28,22).

(*R*)-**208c**: $t_R = 11.56$ min Chiralpak IC kolonnán (hexán/2-propanol 75:25), HPLC-ECD λ [nm] (ϕ): 329 (-3,84), 304 (8,15), 269 (-4,10), 234 (6,49), 222 (-95,26), 210 (32,22).

(\pm)-(2*S**)-(7-(Benziloxi)-2-(2-naftil)kromanon (**208d**): fehér kristály, 854 mg (62 %): o.p. 152-154 °C; 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 2.89 (dd, $J = 16.9, 3.2$ Hz, 1H, 3- H_a), 3.14 (m, 1H, 3- H_b), 5.11 (s, 1H, Ph- CH_2), 5.62 (dd, $J = 12.9, 2.5$ Hz, 1H, 2-H), 6.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 8-H), 6.70 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, 6-H), 7.41 (m, 5H, Ar-H), 7.53 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 7.57 (dd, $J = 1.44, 8.6$ Hz, 1H, 5-H), 7.91 (m, 5H, 1'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 8'-H); ^{13}C NMR (90 MHz, $CDCl_3$): 44.2 (C-3), 70.2 (C-Ph- CH_2), 80.0 (C-8), 101.9 (C-6), 110.8 (C-4a), 115.0 (C-3'), 123.6 (C-1'), 125.3 (C-4', C-6'), 126.5 (C-2'', C-6''), 127.4 (C-7'), 127.7 (C-5'), 128.1 (C-4''), 128.2 (C-3'', C-5''), 128.6 (C-5), 128.8 (C-8'), 133.1 (C-8a'), 133.3 (C-4a') 135.8 (C-2'), 136.0 (C-1''), 163.4 (C-7), 165.2 (C-8a), 190.4 (C-4)

(*S*)-**208d**: $t_R = 13.19$ min Chiralpak IC kolonnán (hexán/2-propanol 75:25), HPLC-ECD λ [nm] (ϕ): 329 (1,57), 305 (-3,78), 270sh (-2,90), 234 (3,31), 225 (-8,24), 211 (11,48).

(*R*)-**208d**: $t_R = 16.25$ min Chiralpak IC kolonnán (hexán/2-propanol 75:25), HPLC-ECD λ [nm] (ϕ): 329 (-1,95), 305 (3,04), 270sh (2,39), 234 (-4,34), 225 (5,36), 211 (-14,39).

Általános leírás flaván-4-ol származékok előállítására

A *rac*-**208a** flavanon származékok (500 mg, 1,81 mmol) kevert etanolos (50 mL) oldatához, $NaBH_4$ -et (103 mg, 2,72 mmol) adtunk szobahőmérsékleten. A reakciót VRK-val követtük. A reakció lezajlását követően vizet (20 mL) adtunk az elegyhez, majd 10% HCl oldattal savanyítottuk a keveréket (pH 6). Etil-acetáttal többször extraháltunk, majd az egyesített szerves fázisokat vízmentes $MgSO_4$ -on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk hexán/etil-acetát 2:1-et használva eluensként.

(\pm)-2-(1-Naftil)kromán-4-ol (*rac*-**209a**):²¹⁹ fehér kristály, 345 mg (69 %): o.p. 117-119 °C; 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.21 (m, 2 H, 3- H_a , OH), 2.57 (dd, $J = 12.9, 6.1$ Hz, 1 H, 3- H_b), 5.10 (dd, $J = 9.7, 6.1$ Hz, 1 H, 4-H), 5.80 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 2-H), 6.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 8-H), 6.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 7-H), 7.49 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H, 6'-H, 7'-H), 7.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.82 (m, 2 H, 5-H, 4'-H), 7.98 (m, 1 H, 8'-H); ^{13}C NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 38.9 (C-3), 66.0 (C-4), 73.9 (C-2), 116.8 (C-8), 121.1 (C-6), 122.8 (C-6'), 123.5 (C-7'), 125.5 (C-8'), 125.7 (C-3'), 126.0 (C-4a), 126.4 (C-4'), 127.1 (C-2'), 128.7 (C-5), 129.0 (C-5'), 129.2 (C-7), 130.3 (C-8a'), 133.8 (C-4a'), 135.7 (C-1'), 154.6 (C-8a); HRMS (ESI) számolt $C_{19}H_{16}NaO_2$ $[M + Na]^+$: 299.1043, mért 299.1043.

(\pm)-2-(2-Naftil)kromán-4-ol (*rac*-**209b**): fehér kristály, 440 mg (88 %): o.p. 125-127 °C; 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.26 (m, 2 H, 3- H_a , OH), 2.57 (m, 1 H, 3- H_b), 5.14 (dd, $J = 10.1, 6.5$ Hz, 1 H, 4-H), 5.35 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H), 7.06 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 7-H), 7.59 (m, 4 H, 5-H, 6'-H, 7'-H, 8'-H), 7.93 (m, 4 H, 1'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); ^{13}C NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 39.9 (C-3), 65.7 (C-4), 76.9 (C-2), 116.7 (C-8), 121.0 (C-6), 123.8 (C-3'), 125.0 (C-6'), 125.7 (C-4a), 126.1 (C-7'), 126.2 (C-1'), 127.0 (C-5'), 127.6 (C-C-8'), 128.0 (C-5), 128.4 (C-7), 129.1 (C-4'), 133.2 (C-8a'), 137.8 (C-2', C-4a'), 154.4 (C-8a); HRMS (ESI) számolt $C_{19}H_{16}NaO_2$ $[M + Na]^+$: 299.1043, mért 299.1042.

(\pm)-7-(Benziloxi)-2-(1-naftil)kromán-4-ol (*rac*-**209c**): fehér kristály, 512 mg (74 %): o.p. 102-104 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.06 (dd, $J = 24.0, 11.6$ Hz, 1 H, 3- H_a), 2.30 (bs, 1 H, OH), 2.51 (m, 1 H, 1H, 3- H_b), 4.91 (s, 2 H, Ph- CH_2), 4.98 (dd, $J = 10.4, 6.0$ Hz, 1 H, 4-H), 5.72 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 2-H), 6.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 8-H), 6.58 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1 H, 6-H), 7.35 (m, 9 H, Ar-H), 7.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 2'-H), 7.76 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.94 (m, 1 H, 8'-H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 38.8 (C-3), 65.5 (C-4), 69.7 (C-Ph- CH_2), 74.0 (C-2), 102.1 (C-8), 108.7 (C-6), 118.5 (C-4a), 122.7 (C-8'), 123.3 (C-2'), 125.2 (C-6'), 125.5 (C-3'), 126.2 (C-7'), 127.2 (C-2'', C-6''), 127.7 (C-5), 127.8 (C-4''), 128.3 (C-

3'', C-5''), 128.5 (C-4'), 128.8 (C-4'), 130.1 (C-8a'), 133.6 (C-4a'), 135.5 (C-1''), 136.6 (C-1'), 155.5 (C-8a), 159.3 (C-7); *HRMS* (ESI) számolt C₂₆H₂₂NaO₃ [M + Na]⁺: 405.1461, mért 405.1461.

(±)-7-(Benziloxi)-2-(2-naftil)kromán-4-ol (*rac*-**209d**): fehér kristály, 602 mg (87 %): o.p. 121-122 °C; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ: 2.12 (m, 2 H, 3-H_a, OH), 2.44 (dd, *J* = 12.4, 5.6 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.98 (s, 2 H, Ph-CH₂), 5.21 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.54 (s, 1 H, 8-H), 6.62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, 6-H), 7.30 (m, 5 H, 5-H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 7.47 (m, 3 H, 6'-H, 7'-H, 4''-H), 7.81 (m, 5 H, 1'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 8'-H); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 39.8 (C-3), 65.2 (C-4), 69.7 (C-Ph-CH₂), 77.0 (C-2), 102.0 (C-8), 108.7 (C-6), 118.3 (C-4a), 123.7 (C-3'), 124.8 (C-6'), 126.0 (C-1'), 126.1 (C-1'), 127.2 (C-2'', C-6''), 127.5 (C-5'), 127.7 (C-8'), 127.8 (C-4''), 127.8 (C-5), 128.2 (C-4'), 128.3 (C-3'', C-5''), 132.9 (C-8a'), 133.0 (C-4a'), 136.6 (C-1''), 137.6 (C-2'), 155.2 (C-8a), 159.3 (C-7); *HRMS* (ESI) számolt C₂₆H₂₂NaO₃ [M + Na]⁺: 405.1461, mért 405.1462.

Általános leirat 2H-kromén származékok előállítására

Cérium-klorid-heptahidráttal (4.35 g, 11.68 mmol) kevertettünk etanolban (15 mL) szobahőmérsékleten argon atmoszféra alatt, míg tiszta oldatot nem kaptunk. Ezt követően hozzácsöpögtettük a *rac*-**209a** kalcion származék (1 g, 3.65 mmol) THF-es oldatát, majd a keveréket 0 °C-ra hűtöttük és részletekben adtuk hozzá a NaBH₄-et (2.49 g, 65.80 mmol). A kalcion eltűnését VRK-salán követve azonnal megbontottuk a reakciót 5 %-os citromsav oldattal és 20 percig forraltuk a keveréket. Utána etil-acetáttal extraháltuk, a szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, majd az oldatot bepároltuk. A nyerstelemeket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk hexán, etil-acetát 6:1 arányú elegyét használva.

(±)-(2*S**)-2-(1-Naftil)-2H-kromén (**210a**):²²⁰ színtelen olaj, 547 mg (58 %); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): 5.88 (dd, *J* = 9.7, 3.2 Hz, 1H, 3-H), 6.61 (m, 2H, 2-H, 4-H), 6.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 8-H), 6.88 (m, 1H, 6-H), 7.07 (m, 2H, 5-H, 7-H), 7.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 3'-H), 7.52 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 7.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, 2'-H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.86 (d, *J* = 9 Hz, 1H, 4'-H), 8.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 8'-H); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): 74.7 (C-2), 116.0 (C-8), 121.2 (C-6), 121.5 (C-4a), 123.9 (C-4), 124.7 (C-3), 124.8 (C-6'), 125.2 (C-8'), 125.6 (C-5'), 125.7 (C-3'), 126.2 (C-2'), 126.6 (C-7'), 128.7 (C-4'), 129.0 (C-5'), 129.3 (C-7), 130.8 (C-8a'), 134.0 (C-4a'), 135.3 (C-1'), 153.4 (C-8a)

(*R*)-**210a**: *t*_R = 10,67 min Chiralcel OD column (hexán/2-propanol 95:5), HPLC-ECD λ [nm] (φ): 314sh (3,11), 283 (5,14), 258sh (-6,69), 227 (32,55), 214 (39,27).

(*S*)-**210a**: *t*_R = 11,33 min Chiralcel OD kolonna (hexán/2-propanol 95:5), HPLC-ECD λ [nm] (φ): 314sh (-3,67), 283 (-5,49), 258sh (6,43), 227 (32,40), 214 (-44,47).

(±)-(2*S**)-2-(2-Naftil)-2H-kromén (**210b**):²²⁰ színtelen olaj, 424 mg (45 %); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): 5.82 (dd, *J* = 9.7, 3.2 Hz, 1H, 3-H), 6.06 (s, 1H, 2-H), 6.54 (dd, *J* = 9.7, 1.1 Hz, 1H, 4-H) 6.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 8-H), 6.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 6-H), 7.00 (dd, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.10 (m, 1H, 7-H), 7.46 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H, 4'-H), 7.82 (m, 4H, 5-H, 1'-H, 5'-H, 8'-H); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): 77.2 (C-2), 116.0 (C-8), 121.2 (C-6), 121.3 (C-4a), 124.2 (C-4), 124.4 (C-3), 124.9 (C-1'), 126.0 (C-5), 126.2 (C-6', C-7'), 126.6 (C-3'), 127.7 (C-8'), 128.2 (C-5'), 128.6 (C-4'), 129.5 (C-7), 133.2 (C-4a'), 133.3 (C-8a'), 153.2 (C-8a)

(*S*)-**210b**: *t*_R = 3,31 min Chiralpak IA kolonna (hexán/2-propanol 95:5), HPLC-ECD λ [nm] (φ): 315 (-11,60), 259 (-26,40), 235 (10,60), 220 (-21,50), 209 (64,35).

(*R*)-**210b**: *t*_R = 3,57 min Chiralpak IA kolonna (hexán/2-propanol 95:5), HPLC-ECD λ [nm] (φ): 315 (8,95), 259 (21,64), 235 (-9,41), 220 (20,21), 209 (-65,49).

(±)-(2*S**)-7-(Benziloxi)-2-(1-naftil)-2*H*-kromén (**210c**): színtelen olaj, 412 mg (31 %); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): 4.92 (s, 2H, Ph-CH₂), 5.71 (dd, *J* = 10.8, 3.6 Hz, 1H, 3-H), 6.42 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, 2-H), 6.48 (dd, *J* = 10.8, 3.6 Hz, 1H, 4-H), 6.54 (m, 2H, 6-H, 8-H), 6.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, 5-H), 7.32 (m, 5H, Ar-H), 7.40 (m, 1H, 3'-H), 7.49 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 7.59 (dd, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 2'-H), 7.83 (m, 2H, 4'-H, 5'-H) 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 8'-H); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): 69.6 (C-Ph-CH₂), 74.6 (C-2), 102.5 (C-8), 107.8 (C-6), 114.8 (C-4a), 121.6 (C-3), 123.7 (C-4), 124.1 (C-6'), 125.0 (C-8'), 125.4 (C-3'), 126.0 (C-2'), 127.07 (C-5, C-7'), 127.1 (C-2'', C-6''), 127.6 (C-4''), 128.5 (C-4'), 128.8 (C-5'), 130.6 (C-8a'), 133.8 (C-4a'), 135.1 (C-1'), 136.4 (C-1''), 154.4 (C-8a), 159.7 (C-7)

(*S*)-**210c**: *t*_R = 5,44 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 95:5) HPLC-ECD λ [nm] (φ): 310 (-5,23), 270sh (4,55), 236sh (18,81), 227 (19,13), 217 (-38,2).

(*R*)-**210c**: *t*_R = 5,68 min Chiralpak IA kolonna (hexán/2-propanol 95:5) HPLC-ECD λ [nm] (φ): 310 (3,90), 270sh (-3,17), 236sh (-13,64), 227 (-14,32), 217 (26,58).

(±)-(2*S*)-7-(Benziloxi)-2-(2-naftil)-2*H*-kromén (**210d**): színtelen olaj, 399 mg (30 %); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): 4.98 (s, 2H, Ph-CH₂), 5.70 (dd, *J* = 9.7, 3.2 Hz, 1H, 3-H), 6.02 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H, 2-H), 6.51 (m, 3H, 4-H, 6-H, 8-H), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 7.37 (m, 5H, Ar-H), 7.46 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H, 5'-H), 7.82 (m, 4H, 1'-H, 3'-H, 4'-H, 8'-H); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): 70.0 (C-Ph-CH₂), 77.3 (C-2), 102.7 (C-8), 107.9 (C-6), 114.9 (C-4a), 121.8 (C-3), 123.8 (C-4), 125.0 (C-2'), 126.0 (C-8'), 126.2 (C-4'', C-5''), 127.3 (C-5), 127.4 (C-2'', C-6''), 127.6 (C-3'), 127.9 (C-6'), 128.2 (C-4''), 128.5 (C-3'', C-5''), 128.5 (C-7'), 133.1 (C-8a), 133.2 (C-4a'), 136.8 (C-1''), 138.1 (C-2'), 154.3 (C-8a), 160.1 (C-7)

(*S*)-**210d**: *t*_R = 11,52 min Chiralcel OD kolonna (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD λ [nm] (φ): 310sh (-1,44), 265 (-1,09), 226 (-5,80), 212 (7,38),

(*R*)-**210d**: *t*_R = 13,21 min Chiralcel OD kolonna (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD λ [nm] (φ): 310sh (2,96), 265 (2,96), 226 (13,78), 212 (-20,54).

Általános leírás Heck-típusú oxiarilezés végrehajtására

Palládium-kloridot (69 mg, 0.39 mmol) és lítium-kloridot (33 mg, 0.78 mmol) kevertettünk vízmentes acetonban (5 mL) szobahőmérsékleten, majd 15 perc után hozzáadtuk a **210a** 2*H*-kromén (100 mg, 0.39 mmol) vízmentes acetonos (5 mL) oldatát és tovább kevertettük 15 percig. Ezt követően adtuk hozzá a **118** 2-klórmerkurifenol származékot (219 mg, 0.58 mmol) és kevertettük még egy órát. Utána kisóztuk a reakciót, majd celliten kiszűrtük a palládiumot. Etil-acetáttal extraháltuk a szűrletet, a szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk hexán, etil-acetát 9:1 elegyét használva.

(±)-(6*S**6*R**,12*R**)-6-(1-Naftil)-8,9-(metiléndioxi)-ptero-karpán (**11a**): fehér kristály, 51 mg (33 %): o.p. 190-192 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, 6a-H), 5.19 (bs, 1H, 6-H), 5.49 (s, 1H, 7-H), 5.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, 11a-H), 5.74 (m, 2H, OCH₂O), 6.48 (s, 1H, 10-H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 2-H), 7.36 (m, 2H, 3-H, 3'-H), 7.50 (m, 3H, 2'-H, 6'-H, 7'-H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 1-H), 7.90 (m, 3H, 4'-H, 5'-H, 8'-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 45.4 (C-6a), 79.5 (C-6, C-11a), 93.1 (C-10), 100.8 (C-OCH₂O), 106.2 (C-7), 117.5 (C-4), 117.6 (C-6b), 119.6 (C-11b, C-8a'), 121.7 (C-2), 124.7 (C-2'), 125.5 (C-6'), 125.9 (C-3', C-7'), 128.6 (C-8'), 129.3 (C-5'), 130.0 (C-3, C-4'), 130.5 (C-1'), 131.3 (C-4a'), 133.8 (C-1'), 141.0 (C-8), 147.7 (C-9), 154.0 (C-10a), 155.3 (C-4a); IR (KBr): 2961, 2917, 2850, 1731, 1637, 1468, 1261 cm⁻¹; HRMS (ESI) számolt C₂₆H₁₈NaO₄ [M + Na]⁺: 417.1097, mért 417.1098

(6*S*,6*aR*,11*aR*)-**11a**: *t*_R = 3,42 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20): HPLC-ECD λ [nm] (φ): 309 (3,44), 281 (-2,06), 236sh (-5,53), 223 (-31,08).

(6*R*,6*aS*,11*aS*)-**11a**: $t_R = 3,73$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20): HPLC-ECD, λ [nm] (ϕ): 309 (-1,93), 281 (4,14), 236sh (9,50), 223 (35,45).

(±)-(6*S**6*aR**,11*aR**)-6-(2-Naftil)-8,9-(metiléndioxi)-pterokarpán (**11b**): fehér kristály, 54 mg (35 %): o.p. 200-202 °C; 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 3.57 (dd, $J = 10.8, 6.8$ Hz, 1H, 6a-H), 4.62 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, 6-H), 5.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 11a-H), 5.67 (s, 1H, 10-H), 5.78 (m, 2H, OCH_2O), 6.48 (s, 1H, 7-H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 4-H), 7.11 (m, 1H, 2-H), 7.32 (m, 1H, 3-H), 7.52 (m, 3H, 1-H, 6'-H, 7'-H), 7.61 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H, 8'-H), 7.75 (s, 1H, 1'-H), 7.87 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); ^{13}C NMR (90 MHz, $CDCl_3$): 46.6 (C-6a), 79.3 (C-11a), 79.5 (C-6), 93.3 (C-10), 101.0 (C- OCH_2O), 106.2 (C-7), 117.6 (C-4), 119.6 (C-7a), 121.7 (C-2), 125.2 (C-1), 126.3 (C-3'), 126.3 (C-6'), 127.7 (C-7'), 127.8 (C-1'), 128.1 (C-8'), 128.3 (C-5'), 130.1 (C-3), 130.5 (C-4'), 132.9 (C-8a'), 133.4 (C-4a'), 134.9 (C-11b, C-2'), 141.1 (C-8), 148.0 (C-9), 154.2 (C-10a), 155.4 (C-4a); IR (KBr): 2959, 2917, 2850, 1730, 1610, 1460, 1261 cm^{-1} ; HRMS (ESI) számolt $C_{26}H_{18}NaO_4$ [M + Na]⁺: 417.1097, mért 417.1097.

(6*S*,6*aR*,11*aR*)-**11b**: $t_R = 4,03$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD λ [nm] (ϕ): 310 (4,04), 284 (-1,20), 227 (12,24), 211 (-12,20).

(6*R*,6*aS*,11*aS*)-**11b**: $t_R = 4,79$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD λ [nm] (ϕ): 310 (-4,29), 284 (2,02), 227 (-12,82), 211 (16,00).

(±)-(6*S**6*aR**,11*aR**)-3-(Benziloxi)-6-(1-naftil)-8,9-(metiléndioxi)-pterokarpán (**11c**): fehér kristály, 66 mg (34 %): o.p. 195-197 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3.84 (m, 1H, 6a-H), 5.05 (s, 2H, Ph- CH_2), 5.20 (bs, 1H, 6-H), 5.48 (s, 1H, 7-H), 5.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 11a-H), 5.76 (m, 2H, OCH_2O), 6.46 (s, 1H, 10-H), 6.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 4-H), 6.79 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H, 2-H), 7.40 (m, 6H, 3'-H, Ph-H), 7.53 (m, 4H, 1-H, 2'-H, 6'-H, 7'-H), 7.91 (m, 3H, 4'-H, 5'-H, 8'-H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 45.3 (C-6a), 69.8 (C-Ph- CH_2), 79.6 (C-6, C-11a), 93.1 (C-10), 100.8 (C- OCH_2O), 102.6 (C-7), 106.3 (C-4), 110.2 (C-2), 112.1 (C-11b), 117.7 (C-6b), 124.8 (C-6'), 125.6 (C-7'), 125.9 (C-8'), 127.2 (C-2'', C-6''), 127.8 (C-4''), 128.4 (C-3'', C-5''), 128.7 (C-5'), 129.4 (C-4'), 131.3 (C-1), 133.9 (C-8a'), 136.4 (C-4a, C-1''), 140.9 (C-1'), 147.8 (C-8), 154.2 (C-9), 156.5 (C-10a), 160.1 (C-3, C-4a); IR (KBr): 2960, 2917, 2850, 1732, 1619, 1471, 1262 cm^{-1} ; HRMS (ESI) számolt $C_{33}H_{24}NaO_5$ [M + Na]⁺: 523.1516, mért 523.1519.

(6*S*,6*aR*,11*aR*)-**11c**: $t_R = 4,74$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD λ [nm] (ϕ): 308 (1,68), 235sh (-5,10), 225 (-9,29), 205 (8,87).

(6*R*,6*aS*,11*aS*)-**11c**: $t_R = 6,07$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD, λ [nm] (ϕ): 308 (-1,87), 235sh (5,80), 225 (9,69), 205 (-8,14).

(±)-(6*S**6*R**,12*R**)-3-(Benziloxi)-6-(2-naftil)-8,9-(metiléndioxi)-pterokarpán (**11d**): fehér kristály, 62 mg (32 %): o.p. 130-132 °C; 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 3.52 (dd, $J = 11.2, 6.8$ Hz, 1H, 6a-H), 4.63 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, 11a-H), 5.04 (s, 2H, Ph- CH_2), 5.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 6-H), 5.67 (s, 1H, 10-H), 5.78 (m, 2H, OCH_2O), 6.47 (s, 1H, 7-H), 6.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 4-H), 6.76 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H, 2-H), 7.39 (m, 5H, Ph-H), 7.51 (m, 4H, 1-H, 3'-H, 4'-H, 7'-H), 7.73 (s, 1H, 1'-H), 7.87 (m, 3H, 5'-H, 6'-H, 8'-H); ^{13}C NMR (90 MHz, $CDCl_3$): 46.5 (C-6a), 70.0 (C-Ph- CH_2), 79.5 (C-11a), 79.7 (C-6), 93.4 (C-10), 101.1 (C- OCH_2O), 102.7 (C-4), 106.3 (C-7), 110.3 (C-2), 112.2 (C-11b), 117.7 (C-6b), 125.2 (C-6'), 126.4 (C-3'), 126.4 (C-7'), 127.3 (C-4', C-2'', C-6''), 127.7 (C-1'), 127.9 (C-8'), 128.2 (C-5'), 128.4 (C-4''), 128.6 (C-3'', C-5''), 131.4 (C-1), 133.0 (C-8a'), 133.5 (C-4a'), 135.0 (C-1''), 136.6 (C-2'), 141.1 (C-8), 148.0 (C-9), 154.4 (C-10a), 156.6 (C-3), 160.2 (C-4a); IR (KBr): 2960, 2917, 2850, 1730, 1619, 1471, 1262 cm^{-1} ; HRMS (ESI) számolt $C_{33}H_{24}NaO_5$ [M + Na]⁺: 523.1516, mért 523.1521

(6*S*,6*aR*,11*aR*)-**11d**: $t_R = 8,41$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD λ [nm] (ϕ): 310 (5,93), 278 (-0,91), 239 (-6,56), 225 (6,91), 214 (-18,11).

(6*R*,6*aS*,11*aS*)-**11d**: $t_R = 13,95$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD λ [nm] (ϕ): 310 (-3,16), 278 (1,61), 239 (5,27), 225 (-4,80), 214 (10,46).

(±)-(6*R**,12*R**)-6,11-Metano-2,3-metiléndioxi-6-(1-naftil)-6*H*,11*H*-dibenzo[*d,g*][1,3]dioxocin (**223a**): white crystals, 18 mg (12 %): m.p. 158-160 °C; ¹*H* NMR (360 MHz, CDCl₃): 2.68 (m, 2H, 13-CH₂), 4.04 (s, 1H, 12-H), 5.85 (d, 2H, OCH₂O), 6.58 (s, 1H, 1-H), 6.75 (s, 1H, 4-H), 6.96 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, 1H, 10-H), 7.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 8-H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 9-H), 7.49 (m, 4H, 11-H, 3'-H, 6'-H, 7'-H), 7.90 (m, 2H, 2'-H, 4'-H), 8.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 5'-H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 8'-H); ¹³*C* NMR (90 MHz, CDCl₃): 31.4 (C-13), 33.8 (C-12), 98.9 (C-4), 99.4 (C-6), 101.0 (C-OCH₂O), 106.2 (C-1), 116.7 (C-8), 118.3 (C-12a), 121.4 (C-10), 124.3 (C-11), 124.7 (C-2'), 125.3 (C-6'), 125.6 (C-7'), 126.0 (C-9), 126.8 (C-3'), 126.8 (C-11a), 128.0 (C-8'), 128.9 (C-4'), 130.1 (C-5'), 130.3 (C-1'), 134.5 (C-8a'), 135.9 (C-4a'), 142.0 (C-2), 146.0 (C-3), 147.0 (C-4a), 151.5 (C-7a); *IR* (KBr): 2957, 2918, 2850, 1730, 1637, 1468, 1180 cm⁻¹; *HRMS* (ESI) számolt C₂₆H₁₈NaO₄ [M + Na]⁺: 417.1097, mért 417.1099.

(6*S*,12*S*)-**223a**: $t_R = 9,57$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 95:5), HPLC-ECD λ [nm] (ϕ): 300 (-6,00), 277 (9,83), 242sh (-1,64), 226 (-2,14), 205 (-23,00).

(6*R*,12*R*)-**223a**: $t_R = 10,04$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 95:5), HPLC-ECD λ [nm] (ϕ): 300 (5,44), 277 (-7,19), 242sh (2,02), 226 (4,20), 205 (17,38).

(±)-(6*R**,12*R**)-6,11-Metano-2,3-metiléndioxi-6-(2-naftil)-6*H*,11*H*-dibenzo[*d,g*][1,3]dioxocin (**223b**): fehér kristály, 20 mg (13 %): o.p. 169-170 °C; ¹*H* NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.45 (d, 2H, 13-CH₂), 4.00 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, 12-H), 5.85 (m, 2H, OCH₂O), 6.63 (s, 1H, 4-H), 6.72 (s, 1H, 1-H), 6.94 (m, 1H, 10-H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 7.18 (m, 1H, 9-H), 7.24 (m, 1H, 11-H), 7.53 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 7.76 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.93 (m, 3H, 3'-H, 5'-H, 8'-H), 8.25 (s, 1H, 1'-H); ¹³*C* NMR (100 MHz, CDCl₃): 33.5 (C-13), 34.4 (C-12), 98.9 (C-4), 99.2 (C-6), 101.3 (C-OCH₂O), 106.5 (C-1), 116.9 (C-8), 118.3 (C-12a), 121.6 (C-10), 123.7 (C-11), 125.1 (C-6'), 126.4 (C-1'), 126.7 (C-7'), 126.9 (C-11a), 127.1 (C-9), 127.8 (C-3'), 128.2 (C-8'), 128.3 (C-5'), 128.7 (C-4'), 133.1 (C-2'), 133.5 (C-4a'), 138.8 (C-8a'), 142.2 (C-2), 146.8 (C-3), 147.3 (C-4a), 152.2 (C-7a); *IR* (KBr): 2956, 2916, 2858, 1730, 1628, 1469, 1180 cm⁻¹; *HRMS* (ESI) számolt C₂₆H₁₈NaO₄ [M + Na]⁺: 417.1097, mért 417.1099.

(6*S*,12*S*)-**223b**: $t_R = 7,47$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD λ [nm] (ϕ): 300 (-3,40), 277 (5,01), 235sh (-1,11), 227 (-10,97), 219 (5,97), 206 (-5,78)

(6*R*,12*R*)-**223b**: $t_R = 13,82$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD, λ [nm] (ϕ): 300 (1,71), 277 (-4,14), 235sh (1,08), 227 (8,07), 219 (-2,46), 206 (12,53).

(±)-(6*R**,12*R**)-9-Benziloxi-6,11-metano-2,3-metiléndioxi-6-(1-naftil)-6*H*,11*H*-dibenzo[*d,g*][1,3]dioxocin (**223c**): fehér kristály, 33 mg (17 %): o.p. 163-165 °C; ¹*H* NMR (360 MHz, CDCl₃): 2.67 (d, 2H, 13-CH₂), 3.99 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, 12-H), 5.01 (s, 2H, Ph-CH₂), 5.85 (m, 2H, OCH₂O), 6.58 (s, 1H, 4-H), 6.60 (dd, *J* = 7.6, 2.2 Hz, 1H, 10-H), 6.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 6.73 (s, 1H, 1-H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 11-H), 7.26 (s, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.41 (m, 4H, 3'-H, 2''-H, 4''-H, 6''-H), 7.53 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 7.90 (d, 2H, 2'-H, 4'-H), 8.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, 5'-H), 8.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 8'-H); ¹³*C* NMR (90 MHz, CDCl₃): 31.8 (C-13), 33.2 (C-12), 70.0 (C-Ph-CH₂), 99.0 (C-4), 99.5 (C-6), 101.0 (C-OCH₂O), 102.9 (C-8), 106.1 (C-10), 108.8 (C-1), 109.9 (C-12a), 118.8 (C-11a), 119.5 (C-8a'), 124.4 (C-2'), 124.7 (C-6'), 125.3 (C-7'), 125.6 (C-3'), 126.1 (C-8'), 127.4 (C-11, C-2'', C-6''), 127.8 (C-4''), 128.4 (C-3'', C-5''), 128.9 (C-4'), 130.2 (C-5'), 134.6 (C-4a'), 135.9 (C-1''), 136.7 (C-2''), 142.0 (C-1'), 145.9 (C-3), 147.0 (C-4a), 152.3 (C-7a), 158.8 (C-9); *IR* (KBr): 2958, 2918, 2850, 1737, 1629, 1468, 1179 cm⁻¹; *HRMS* (ESI) számolt C₃₃H₂₄NaO₅ [M + Na]⁺: 523.1516, mért 523.1517.

(6*R*,12*R*)-**223c**: $t_R = 6,91$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD λ [nm] (ϕ): 303 (3,55), 280sh (-1,71), 248 (-7,42), 227sh (10,72), 209 (19,89).

(6*S*,12*S*)-**223c**: $t_R = 12,99$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD λ [nm] (ϕ): 303 (-2,59), 280sh (0,77), 248 (5,04), 227sh (-7,43), 209 (-13,62).

(\pm)-(6*R**,12*R**)-9-Benziloxi-6,11-metano-2,3-metiléndioxi-6-(2-naftil)-6*H*,11*H*-dibenzo[*d,g*][1,3]dioxocin (**223d**): fehér kristály, 33 mg (17 %): o.p. 95-97 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.42 (s, 2H, 13- CH_2), 3.94 (s, 1H, 12-H), 5.01 (s, 2H, Ph- CH_2), 5.84 (d, 2H, OCH₂O), 6.58 (dd, $J = 10.4, 8.4$ Hz, 1H, 10-H), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.69 (s, 1H, 1-H), 6.73 (s, 1H, 8-H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 8'-H), 7.37 (m, 5H, Ph-H), 7.52 (m, 2H, 3'-H, 4'-H), 7.88 (m, 3H, 5'-H, 6'-H, 7'-H), 8.22 (s, 1H, 1'-H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 33.7 (C-12), 33.8 (C-13), 70.3 (C-Ph- CH_2), 98.9 (C-6), 99.2 (C-4), 101.2 (C-OCH₂O), 103.1 (C-8), 106.4 (C-10), 109.0 (C-1), 118.8 (C-12a), 119.5 (C-11a), 123.7 (C-11), 125.1 (C-6'), 126.4 (C-7'), 126.7 (C-1'), 127.5 (C-3'), 127.6 (C-2''), C-6''), 127.8 (C-8'), 128.1 (C-4''), 128.3 (C-5'), 128.7(C-3'', C-4'', C-5''), 133.1 (C-2'), 133.5 (C-4a'), 137.1 (C-8a'), 138.7 (C-1''), 142.2 (C-2), 146.6 (C-3), 147.2 (C-4a), 153.0 (C-7a), 159.0 (C-9); IR (KBr): 2957, 2917, 2850, 1731, 1628, 1468, 1180 cm^{-1} ; HRMS (ESI) számolt $C_{33}H_{24}NaO_5$ [M + Na]⁺: 523.1516, mért 523.1518.

(6*R*,12*R*)-**223d**: $t_R = 13,50$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD λ [nm] (ϕ): 300 (1.58), 269sh (-0.35), 231 (1.84), 222 (-3.96), 208 (14.77).

(6*S*,12*S*)-**223d**: $t_R = 22,37$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD, λ [nm] (ϕ): 300 (-1,30), 269sh (0,19), 231 (-1,89), 222 (3,04), 208 (-12,82).

Általános leírat Heck-oxiarilezési reakcióra jó-d-fenollal

A **210a** 2*H*-kromén származék (100 mg, 0,39 mmol) kevert acetone (8 mL) oldatához, 2-jódfenol (**221**) (128 mg, 0,58 mmol), ezüst-karbonát (320 mg, 1,16 mmol), PPh₃ (20,2 mg, 0,077 mmol, 20 mol%) és Pd(OAc)₂-ot adtunk. A reakciót 24 órán keresztül forraltuk. Ezt követően só oldatot adtunk a reakció elegyhez, majd celliten szűrtük és etil-acetáttal mostuk. Elválasztottuk a szerves fázist és magnézium-szulfáton szárítottuk. A szárítószer szűrtük és a szerves fázist vákuumban bepárooltuk. A nyerterméket oszlop kromatográfiásan tisztítottuk szilikagélén hexán:etil-acetát 9:1 eluent használva.

(\pm)-(6*S**,6*R**,12*R**)-6-(naft-1-il)-pterokarpán (**222**): fehér kristály, 22 mg (16 %): o.p. 163-165 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3.91 (dd, $J = 6.8$ and 10.0 Hz, 1 H, 6a-H), 5.11 (m, 1 H, 6-H), 5.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 11a-H), 5.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.38 (t, $J = 7.2$, 1 H, 9-H), 6.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 10-H), 6.98 (m, 3 H, 2-H, 3-H, 8-H), 7.25 (m, 2 H, 1-H, 3'-H), 7.39 (m, 3 H, 7-H, 6'-H, 7'-H), 7.61 (dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H, 2'-H), 7.82 (m, 3 H, 4'-H, 5'-H, 8'-H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 46.2 (C-6a), 79.4 (C-6, C-11a), 110.3 (C-10), 118.2 (C-2, C-8), 120.2 (C-6b, C-11b), 120.9 (C-4), 122.4 (C-1), 125.4 (C-6'), 126.2 (C-7), 126.5 (C-7'), 127.0 (C-8'), 127.2 (C-8a'), 129.2 (C-3'), 129.5 (C-9, C-2'), 129.9 (C-4'), 130.7 (C-5'), 131.3 (C-3), 132.0 (C-4a'), 134.4 (C-1'), 156.0 (C-4a), 159.7 (C-10a); HRMS (ESI) számolt $C_{25}H_{18}NaO_2$ [M + Na]⁺: 373.1199, mért 373.1199.

Általános leírat oxim származékok előállítására

A **rac-227a** flavanon származékot (3.5 g, 15.61 mmol) és hidroxil-amin hidroklorid sóját (1.63 g, 23.41 mmol) etanol-víz 5:2-es elegyében (40 mL) szuszpendáltuk, majd NaOH-ot (0.21 g, 5.20 mmol) adtunk hozzá jeges hűtés közben. A reakciót forraltuk és minden eltel 45 min után hidroxil-amin hidroklorid sót (1.08 g, 15.61 mmol) és NaOH-ot (0.21 g, 5.20 mmol) adtunk, amíg a kiindulási anyag el nem tűnt. Az elegyet lehűtöttük, majd tömény sósavval semlegesítettünk, ami fehér szuszpenziót eredményezett. A szuszpenziót szűrve és vízzel mosva a tiszta terméket kaptuk.

(*E*)-2-fenilkromán-4-on-oxim (**228a**): fehér kristály, 3.62 g (97 %): o.p. 160-162 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.74 (dd, *J* = 17.2, 12.8 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.57 (dd, *J* = 17.2, 2.8 Hz, 1 H, 3-H_b), 5.09 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.96 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.27 (m, 1 H, 7-H), 7.36 (m, 6 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, 5-H), 8.89 (bs, 1 H, OH); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 30.6 (C-3), 77.2 (C-2), 118.1 (C-4a), 118.2 (C-8), 121.8 (C-6), 124.0 (C-5), 126.3 (C-2', C-6'), 128.6 (C-4'), 128.8 (C-3', C-5'), 131.5 (C-7), 139.9 (C-1'), 150.4 (C-4), 156.9 (C-8a); HRMS (ESI) számolt C₁₅H₁₃NO₂ [M+H]⁺ 240.102; mért 239.09.

(*E*)-2-(4-metoxifenil)-kromán-4-on-oxim (**228b**): fehér kristály, 3.45 g (93 %): o.p. 171-173 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.75 (dd, *J* = 17.2, 12.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.52 (dd, *J* = 17.2, 2.8 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.83 (s, 3 H, OMe), 5.04 (dd, *J* = 12.4, 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.93 (m, 4 H, 6-H, 8-H, 3'-H, 5'-H), 7.27 (m, 1 H, 7-H), 7.40 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 8.64 (bs, 1 H, OH); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 30.6 (C-3), 55.8 (C-OMe), 77.3 (C-2), 114.5 (C-3', C-5'), 118.4 (C-4a), 118.5 (C-8), 122.0 (C-6), 124.3 (C-5), 128.1 (C-2', C-6'), 131.8 (C-7), 132.3 (C-1'), 150.9 (C-4), 157.2 (C-8a), 160.2 (C-4'); HRMS (ESI) számolt C₁₆H₁₅NO₃ [M+H]⁺ 270.113; mért 270.111.

(*E*)-2-(3,4-dimetoxifenil)-kromán-4-on-oxim (**228c**): fehér kristály, 3.13 g (85 %): o.p. 151-153 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.78 (dd, *J* = 17.2, 12.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.54 (dd, *J* = 17.2, 3.2 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.89 (d, 6 H, 2xOCH₃), 5.03 (dd, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 5'-H), 6.95 (m, 4 H, 6-H, 8-H, 2'-H, 6'-H), 7.27 (m, 1 H, 7-H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 9.32 (bs, 1 H, OH); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 30.4 (C-3), 56.0 (2xC-OCH₃), 77.1 (C-2), 109.5 (C-5'), 111.2 (C-2'), 118.0 (C-4a), 118.2 (C-8), 118.9 (C-6'), 121.7 (C-6), 123.9 (C-5), 131.4 (C-7), 132.3 (C-1'), 149.2 (C-4'), 150.4 (C-4, C-3'), 156.8 (C-8a); HRMS (ESI) számolt C₁₇H₁₇NaNO₄ [M+Na]⁺ 322.105; mért 322.105.

(*E*)-2-(3,5-dimetoxifenil)-kromán-4-on-oxim (**228d**): fehér kristály, 3.24 g (88 %): o.p. 130-132 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.73 (dd, *J* = 17.2, 12.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.55 (dd, *J* = 17.2, 2.8 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.81 (s, 6 H, 2xOCH₃), 5.02 (dd, *J* = 12.4, 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.45 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 4'-H), 6.64 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.97 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.27 (m, 1 H, 7-H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 8.97 (bs, 1 H, OH); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 30.6 (C-3), 55.5 (2xC-OCH₃), 77.2 (C-2), 100.4 (C-4'), 104.3 (C-2', C-6'), 118.1 (C-4a), 118.2 (C-8), 121.8 (C-6), 124.0 (C-5), 131.5 (C-7), 142.2 (C-1'), 150.3 (C-4), 156.7 (C-8a), 161.2 (C-3', C-5'); HRMS (ESI) számolt C₁₇H₁₇NaNO₄ [M+Na]⁺ 322.105; mért 322.105.

(*E*)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-kromán-4-on-oxim (**228e**): fehér kristály, 3.48 g (95 %): o.p. 165-167 °C; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 2.76 (dd, *J* = 17.3, 12.6 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.56 (dd, *J* = 17.3, 2.5 Hz, 1 H, 3-H_b), 5.02 (dd, *J* = 12.6, 2.5 Hz, 1 H, 2-H), 6.72 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.00 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 5-H), 9.32 (bs, 1 H, OH); ¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 30.7 (C-3), 56.2 (2xC-OCH₃), 61.0 (C-OCH₃), 77.4 (C-2), 103.4 (C-2', C-6'), 118.0 (C-4a), 118.2 (C-8), 121.8 (C-6), 123.9 (C-5), 131.5 (C-7), 135.4 (C-1'), 138.0 (C-4'), 150.1 (C-4), 153.5 (C-3', C-5'), 156.6 (C-8a); HRMS (ESI) számolt C₁₈H₁₉NO₅ [M+H]⁺ 330.134; mért 330.134.

(*E*)-2-(1-naftil)-kromán-4-on-oxim (**228f**): fehér kristály, 2.99 g (81 %): o.p. 219-221 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.85 (dd, *J* = 17.2, 12.0 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.51 (dd, *J* = 17.2, 3.2 Hz, 1 H, 3-H_b), 5.93 (dd, *J* = 11.6, 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.97 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.29 (m, 1 H, 7-H), 7.55 (m, 3 H, 2'-H, 3'-H, 7'-H), 7.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.94 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 8.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 8'-H), 11.4 (s, 1 H, OH); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 29.2 (C-3), 73.6 (C-2), 117.7 (C-8), 119.2 (C-4a), 121.5 (C-6), 123.4 (C-8'), 123.5 (C-5), 123.9 (C-2'), 125.4 (C-3'), 125.8 (C-7'), 126.5 (C-6'), 128.7

(C-4', C-5'), 130.1 (C-8a'), 130.5 (C-7), 133.4 (C-4a'), 135.4 (C-1'), 147.4 (C-4), 155.9 (C-8a); *HRMS (ESI)* számolt C₁₉H₁₅NO₂ [M+H]⁺ 290.118; mért 290.117.

(*E*)-2-(2-naftil)-kromán-4-on-oxim (**228g**): fehér kristály, 3.61 g (98 %): o.p. 203-205 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.80 (dd, *J* = 17.2, 12.0 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.44 (dd, *J* = 17.2, 3.2 Hz, 1 H, 3-H_b), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 3.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.99 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.71 (m, 1 H, 7-H), 7.29 (m, 2 H, 3'-H, 7'-H), 7.66 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.85 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 6'-H), 7.93 (m, 3 H, 4'-H, 5'-H, 8'-H), 8.03 (s, 1 H, 1'-H), 11.38 (s, 1 H, OH); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 29.8 (C-3), 76.4 (C-2), 117.7 (C-8), 119.0 (C-4a), 121.5 (C-6), 123.4 (C-5), 124.4 (C-1'), 125.2 (C-8'), 126.4 (C-3', C-7'), 127.6 (C-6'), 128.0 (C-5'), 128.2 (C-4'), 130.6 (C-7), 132.7 (C-8a'), 132.7 (C-4a'), 137.5 (C-2'), 147.3 (C-4), 155.7 (C-4); *HRMS (ESI)* számolt C₁₉H₁₅NO₂ [M+H]⁺ 290.118; mért 290.118.

Általános leirat tozil-oxim származékok előállítására

A **228a** oxim származékot (3.00 g, 12.54 mmol) és trietil-amint (2.11 mL, 15.04 mmol) vízmentes diklórmetánban (50 mL) inert atmoszféra alatt feloldottuk. Szobahőmérsékleten *p*-toluolszulfonsav-kloridot (2.87 g, 15.04 mmol) adtunk az oldathoz. Ezután az elegyet 3 órán keresztül forraltuk, majd szobahőmérsékletre visszahűlve az elegyet vízzel extraháltuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersteget hideg hexánnal eldörzsölve a tiszta terméket kaptuk.

N-[[*(4*-metilfenil)szulfonil]oxi]2-*fenil*-2,3-dihidro-4*H*-kromán-4-*imin* (**229a**): fehér kristály, 4.29 g (87 %): o.p. 142-143 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.43 (s, 3 H, CH₃), 2.75 (dd, *J* = 17.2, 12.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.44 (dd, *J* = 17.2, 2.8 Hz, 1 H, 3-H_b), 5.01 (dd, *J* = 12.4, 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.94 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.34 (m, 8 H, 7-H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, c-H, e-H) 7.81 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.92 (d, 2 H, b-H, f-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (C-CH₃), 31.9 (C-3), 76.8 (C-2), 115.6 (C-4a), 118.3 (C-8), 121.8 (C-6), 125.1 (C-5), 126.2 (C-2', C-6'), 128.9 (C-3', C-4', C-5'), 129.1 (C-c, C-e), 129.7 (C-b, C-f), 132.6 (C-a), 133.5 (C-7), 138.7 (C-1'), 145.3 (C-d), 157.2 (C-4), 157.9 (C-8a); *HRMS (ESI)* számolt C₂₂H₁₉NaNO₄S [M+Na]⁺ 416.093; mért 416.093.

N-[[*(4*-metilfenil)szulfonil]oxi]2-*(4*-metoxifenil)-2,3-dihidro-4*H*-kromán-4-*imin* (**229b**): piszkosfehér kristály, 4.39 g (93 %): o.p. 165-167 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.44 (s, 3 H, CH₃), 2.78 (dd, *J* = 17.6, 12.8 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.42 (dd, *J* = 17.6, 2.8 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.81 (s, 3 H, OMe), 4.97 (dd, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.91 (m, 4 H, 6-H, 8-H, 3'-H, 5'-H), 7.32 (m, 5 H, 7-H, 2'-H, 6'-H, c-H, e-H), 7.81 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.93 (d, 2 H, b-H, f-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (C-CH₃), 31.6 (C-3), 55.4 (C-OMe), 76.5 (C-2), 114.2 (C-3', C-5') 115.5 (C-4a), 118.3 (C-8), 121.7 (C-6), 125.1 (C-5), 127.7 (C-2', C-6'), 129.1 (C-c, C-e), 129.7 (C-b, C-f), 130.7 (C-1'), 132.6 (C-a), 133.5 (C-7), 145.3 (C-d), 157.5 (C-4), 158.0 (C-8a), 160.0 (C-4'); *HRMS (ESI)* számolt C₂₃H₂₁NaNO₅S [M+Na]⁺ 446.104; mért 446.105.

N-[[*(4*-metilfenil)szulfonil]oxi]2-*(3,4*-dimetoxifenil)-2,3-dihidro-4*H*-kromán-4-*imin* (**229c**): piszkosfehér kristály, 4.18 g (92 %): o.p. 148-150 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.44 (s, 3 H, CH₃), 2.82 (dd, *J* = 17.6, 12.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.43 (d, *J* = 17.6 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.89 (d, 6 H, 2xOCH₃), 4.99 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 8-H), 6.94 (m, 4 H, 6-H, 2'-H, 5'-H, 6'-H), 7.35 (m, 3 H, 7-H, c-H, e-H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 5-H), 7.93 (d, 2 H, b-H, f-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (C-CH₃), 31.7 (C-3), 56.0 (2xC-OCH₃), 76.7 (C-2), 109.4 (C-5'), 111.2 (C-2'), 115.5 (C-4a), 118.3 (C-8), 118.9 (C-6'), 121.8 (C-6), 125.0 (C-5), 129.0 (C-c, C-e), 129.7 (C-b, C-f), 131.1 (C-a), 132.5 (C-1'), 133.4 (C-7), 145.3 (C-d), 149.3 (C-4'), 149.5 (C-3'), 157.3 (C-4), 157.8 (C-8a); *HRMS (ESI)* számolt C₂₄H₂₃NaNO₆S [M+Na]⁺ 476.114; mért 476.113.

N-{[(4-metilfenil)szulfonil]oxi}2-(3,5-dimetoxifenil)-2,3-dihidro-4*H*-kromán-4-imin (**229d**): piszkosfehér kristály, 4.04 g (89 %): o.p. 142-144 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.44 (s, 3 H, CH₃), 2.76 (d, *J* = 17.6, 12.8 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.44 (dd, *J* = 17.6, 3.2 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.8 (s, 6 H, 2xOCH₃), 4.96 (dd, *J* = 12.8, 3.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.44 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 4'-H), 6.55 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.94 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.32 (7-H, c-H, e-H), 7.80 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.92 (d, 2 H, b-H, f-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (C-CH₃), 32.0 (C-3), 55.5 (2xC-OCH₃), 76.8 (C-2), 100.6 (C-4'), 104.2 (C-2', C-6'), 115.6 (C-4a), 118.4 (C-8), 121.9 (C-6), 125.1 (C-5), 129.1 (C-c, C-e), 129.7 (C-b, C-f), 132.6 (C-a), 133.5 (C-7), 141.1 (C-1'), 145.3 (C-d), 157.2 (C-4), 157.7 (C-8a), 161.2 (C-3', C-5'); *HRMS (ESI)* számolt C₂₄H₂₃NO₆S [M+H]⁺ 454.132; mért 454.131.

N-{[(4-metilfenil)szulfonil]oxi}2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3-dihidro-4*H*-kromán-4-imin (**229e**): piszkosfehér kristály, 3.70 g (84 %): o.p. 157-159 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.45 (s, 3 H, CH₃), 2.81 (dd, *J* = 17.6, 12.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.45 (dd, *J* = 17.6, 3.2 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.85 (m, 9 H, 3xOCH₃), 4.98 (dd, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.65 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.95 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.34 (m, 3 H, 7-H, c-H, e-H), 7.81 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.92 (d, 2 H, b-H, f-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (C-CH₃), 32.0 (C-3), 56.3 (C-OCH₃), 60.9 (C-OCH₃), 77.0 (C-2), 103.3 (C-2', C-6'), 115.6 (C-4a), 118.3 (C-8), 121.9 (C-6), 125.1 (C-5), 129.1 (C-c, C-e), 129.7 (C-b, C-f), 132.5 (C-a), 133.5 (C-7), 134.3 (C-1'), 138.3 (C-4'), 145.3 (C-d), 153.6 (C-3', C-5'), 157.1 (C-4), 157.7 (C-8a); *HRMS (ESI)* számolt C₂₅H₂₅NO₇S [M+H]⁺ 484.143; mért 484.141.

N-{[(4-metilfenil)szulfonil]oxi}2-(naft-1-il)-2,3-dihidro-4*H*-kromán-4-imin (**229f**): piszkosfehér kristály, 3.68 g (80 %): o.p. 136-138 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.40 (s, 3 H, CH₃), 2.93 (dd, *J* = 17.6, 12.8 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.61 (dd, *J* = 17.6, 3.2 Hz, 1 H, 3-H_b), 5.69 (dd, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.95 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.31 (m, 3 H, 7-H, c-H, e-H), 7.44 (m, 3 H, 2'-H, 3'-H, 7'-H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.82 (m, 5 H, 5-H, 4'-H, 5'-H, 8'-H, b-H, f-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (C-CH₃), 31.1 (C-3), 74.2 (C-2), 115.8 (C-4a), 118.4 (C-8), 122.0 (C-6), 122.9 (C-8'), 124.0 (C-5), 125.2 (C-2'), 125.4 (C-3'), 126.0 (C-7'), 126.8 (C-6'), 129.0 (C-c, C-e), 129.2 (C-5'), 129.5 (C-4'), 129.7 (C-b, C-f), 130.3 (C-8a'), 132.5 (C-a), 133.5 (C-7), 133.9 (C-4a'), 134.0 (C-2'), 145.3 (C-d), 157.5 (C-4), 158.1 (C-8a); *HRMS (ESI)* számolt C₂₆H₂₁NaNO₄S [M+Na]⁺ 466.109; mért 466.108.

N-{[(4-metilfenil)szulfonil]oxi}2-(naft-2-il)-2,3-dihidro-4*H*-kromán-4-imin (**229g**): off-white crystals, 3.81 g (83 %): m.p. 207-209 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.90 (dd, *J* = 17.6, 12.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.55 (dd, *J* = 17.6, 3.2 Hz, 1 H, 3-H_b), 5.22 (dd, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.96 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.35 (m, 3 H, 7-H, c-H, e-H), 7.50 (m, 3 H, 3'-H, 6'-H, 7'-H), 7.85 (m, 7 H, 5-H, 1'-H, 4'-H, 5'-H, 8'-H, b-H, f-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.9 (C-CH₃), 31.8 (C-3), 76.9 (C-2), 115.7 (C-4a), 118.4 (C-8), 121.9 (C-6), 123.7 (C-5), 125.2 (C-1'), 125.5 (C-8'), 126.7 (C-3', C-7'), 127.9 (C-6'), 128.3 (C-5'), 128.9 (C-4'), 129.2 (C-c, C-e), 129.8 (C-b, C-f), 132.6 (C-8a'), 133.3 (C-a), 133.5 (C-4a'), 133.6 (C-7), 136.1 (C-2'), 145.4 (C-d), 157.3 (C-4), 157.9 (C-8a); *HRMS (ESI)* számolt C₂₆H₂₁NaNO₄S [M+Na]⁺ 466.109; mért 466.108.

Általános leirat Neber-átrendeződs végrehajtására

A **229a** tozil-oxim származékot (3.5 g, 8.89 mmol) vízmentes toluolban (50 mL) feloldottuk inert atmoszféra alatt, majd frissen készített NaOEt (940 mg Na oldva 50 mL EtOH) oldatot csepegtettünk hozzá. A reakciót egy napig kevertettük szobahőmérsékleten, ami egy sárga szuszpenziót eredményezett. A szuszpenziót celliten átszűrtük és etanollal mostuk. A szűrletet bepároltuk, majd diklórmétánban feloldottuk és 3 N sósav-oldatot (3 mL) adtunk hozzá. A keveréket két órán keresztül kevertetve szobahőmérsékleten egy sárga szuszpenziót eredményezett. A szuszpenziót szűrve, majd acetonnal mosva kaptuk a *cisz* 3-aminoflavanon

származékot. Ezután a szűrletet bepároltuk, majd acetonnal eldörzsölve nyertük a *transz* 3-aminoflavanon származékot. A maradék szűrletet oszlopkromatográfiásan tisztítva eluensként toluol és etil-acetát 4:1 elegyét használva a benzoxazol származékokat kaptuk.

(±)-(2*R**,3*R**)-3-amino-2-fenil-2,3-dihydro-4*H*-kromán-4-on-hidroklorid (*rac-transz*-**230a**): piszkosfehér por, 0.73 g (30 %): o.p. 197-199 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.01 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.77 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, 2-H), 7.13 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, 8-H), 7.20 (m, 1 H, 6-H), 7.50 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.68 (m, 3 H, 7-H, 2'-H, 6'-H), 7.87 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 8.72 (bs, 3 H, NH₃); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 55.7 (C-3), 80.2 (C-2), 118.0 (C-8), 118.5 (C-4a), 122.5 (C-6), 126.9 (C-5), 128.6 (C-2', C-6'), 128.8 (C-3', C-5'), 129.9 (C-4'), 134.3 (C-1'), 137.6 (C-7), 160.8 (C-8a), 187.6 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₅H₁₃NO₂ [M+H]⁺ 240.102; mért 240.101.

(±)-(2*R**,3*R**)-3-amino-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihydro-4*H*-kromán-4-on-hidroklorid (*rac-transz*-**230b**): piszkosfehér por, 0.81 g (32 %): o.p. 206-209 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.80 (s, 3 H, OMe), 5.03 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.83 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, 2-H), 7.03 (d, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.64 (m, 3 H, 7-H, 2'-H, 6'-H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 8.83 (s, 3 H, NH₃); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 55.4 (C-OMe), 55.9 (C-3), 80.0 (C-2), 114.2 (C-3', C-5'), 118.0 (C-8), 118.6 (C-4a), 122.4 (C-6), 126.5 (C-1'), 126.9 (C-5), 130.2 (C-2', C-6'), 137.5 (C-7), 160.4 (C-4'), 160.9 (C-8a), 187.8 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₆H₁₅NO₃ [M+H]⁺ 270.113; mért 270.111.

(±)-(2*R**,3*R**)-3-amino-2-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-dihydro-4*H*-kromán-4-on-hidroklorid (*rac-transz*-**230c**): piszkosfehér por, 1.01 g (39 %): o.p. 187-189 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.80 (s, 6 H, 2xOCH₃), 5.08 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, 3-H), 5.71 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.12 (m, 3 H, 6-H, 5'-H, 6'-H), 7.38 (s, 1 H, 2'-H), 7.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 5-H), 8.71 (bs, 3 H, NH₃); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 55.6 (C-OCH₃), 55.9 (C-3), 80.3 (C-2), 111.7 (C-2'), 111.9 (C-5'), 118.0 (C-8), 118.5 (C-4a), 121.6 (C-6'), 122.3 (C-6), 126.5 (C-1'), 126.8 (C-5), 137.4 (C-7), 148.9 (C-4'), 150.0 (C-3'), 160.8 (C-8a), 187.7 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₇H₁₇NO₄ [M+H]⁺ 300.123; mért 300.122.

(±)-(2*R**,3*R**)-3-amino-2-(3,5-dimetoxifenil)-2,3-dihydro-4*H*-kromán-4-on-hidroklorid (*rac-transz*-**230d**): piszkosfehér por, 1.19 g (46 %): o.p. 187-189 °C; ¹H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.79 (s, 6 H, 2xOCH₃), 5.04 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, 3-H), 5.68 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.60 (t, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 4'-H), 6.88 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.69 (m, 1 H, 7-H), 7.87 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1 H, 5-H), 8.69 (bs, 3 H, NH₃); ¹³C-NMR (91 MHz, DMSO-d₆): δ = 55.8 (C-OCH₃), 56.2 (C-3), 80.7 (C-2), 102.0 (C-4'), 107.0 (C-2', C-6'), 118.5 (C-8), 118.9 (C-4a), 123.0 (C-6), 127.3 (C-5), 136.7 (C-1'), 138.1 (C-7), 161.2 (C-8a, C-3', C-5'), 188.1 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₇H₁₇NO₄ [M+H]⁺ 300.123; mért 300.124.

(±)-(2*R**,3*R**)-3-amino-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3-dihydro-4*H*-kromán-4-on-hidroklorid (*rac-transz*-**230e**): piszkosfehér por, 1.27 g (48 %): m.p. 188-190 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (s, 6 H, 2xOCH₃), 5.09 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.65 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, 2-H), 7.05 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.20 (m, 1 H, 6-H), 7.69 (m, 1 H, 7-H), 7.87 (d, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 8.63 (bs, 3 H, NH₃); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 55.9 (C-3), 56.0 (C-OCH₃), 60.0 (C-OCH₃), 80.5 (C-2), 106.1 (C-2', C-6'), 118.1 (C-8), 118.5 (C-4a), 122.5 (C-6), 126.9 (C-5), 129.6 (C-1'), 137.6 (C-7), 138.5 (C-4'), 153.1 (C-3', C-5'), 160.8 (C-8a), 187.8 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₈H₁₉NO₅ [M+H]⁺ 330.134; mért 330.133.

(±)-(2*R**,3*R**)-3-amino-2-naft-1-il-2,3-dihydro-4*H*-kromán-4-on-hidroklorid (*rac-transz*-**230f**): piszkosfehér por, 1.64 g (64 %): o.p. 212-215 °C; ¹H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.40 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, 3-H), 6.53 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.23 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.56 (m, 3 H, 2'-H, 3'-H, 7'-H), 7.68 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 7.94 (m, 2 H, 5-H, 6'-H), 8.04 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 8.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 8'-H), 8.79 (bs, 3 H, NH₃); ¹³C-NMR (91 MHz, DMSO-d₆): δ = 55.2 (C-3), 78.8 (C-2), 118.5 (C-8), 119.3 (C-4a), 123.0 (C-6), 124.6 (C-8'), 125.9 (C-2'), 126.5 (C-3'), 126.5 (C-5), 127.1 (C-7'), 127.5 (C-6'), 129.3 (C-5'), 130.1 (C-8a'), 131.1 (C-4'), 131.7 (C-1'), 134.4 (C-4a'), 137.9 (C-7), 161.3 (C-8a), 188.2 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₉H₁₅NO₂ [M+H]⁺ 290.118; mért 290.118.

(±)-(2*R**,3*R**)-3-amino-2-naft-2-il-2,3-dihydro-4*H*-kromán-4-on-hidroklorid (*rac-transz*-**230g**): piszkosfehér por, 1.23 g (48 %): o.p. 201-203 °C; ¹H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.16 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, 3-H), 5.96 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.22 (m, 1 H, 6-H), 7.60 (m, 2 H, 3'-H, 7'-H), 7.70 (m, 1 H, 7-H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 6'-H), 7.97 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 8'-H), 8.21 (s, 1 H, 1'-H), 8.74 (bs, 3 H, NH₃); ¹³C-NMR (91 MHz, DMSO-d₆): δ = 55.8 (C-3), 80.4 (C-2), 118.0 (C-6), 118.6 (C-4a), 122.5 (C-8), 125.1 (C-5), 126.5 (C-1'), 126.9 (C-8'), 127.7 (C-6', C-7'), 128.2 (C-3'), 128.7 (C-5'), 128.8 (C-4'), 131.8 (C-2'), 132.6 (C-8a'), 133.7 (C-4a'), 137.5 (C-7), 160.8 (C-8a), 187.4 (C-4)

(±)-(2*R**,3*S**)-3-amino-2-fenil-2,3-dihydro-4*H*-kromán-4-on-hidroklorid (*rac-cisz*-**230a**): fehér por, 0.73 g (30 %): o.p. 202-204 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 3-H), 6.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.15 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.38 (m, 5 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.68 (m, 1 H, 7-H), 7.82 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 9.09 (bs, 3 H, NH₃); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 54.8 (C-3), 78.6 (C-2), 118.4 (C-8), 119.6 (C-4a), 122.4 (C-6), 126.7 (C-5), 127.7 (C-2', C-6'), 129.2 (C-3', C-5'), 129.6 (C-4'), 133.7 (C-1'), 138.0 (C-7), 160.2 (C-8a), 187.2 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₅H₁₃NO₂ [M+H]⁺ 240.102; mért 240.101.

(±)-(2*R**,3*S**)-3-amino-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihydro-4*H*-kromán-4-on-hidroklorid (*rac-cisz*-**230b**): fehér kristály, 0.35 g (14 %): o.p. 186-188 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.72 (s, 3 H, OMe), 5.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.90 (d, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.28 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.65 (m, 1 H, 7-H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 9.08 (bs, 3 H, NH₃); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 54.5 (C-3), 55.0 (C-OMe), 78.0 (C-2), 114.1 (C-3', C-5'), 118.0 (C-8), 119.2 (C-4a), 121.8 (C-6), 125.1 (C-1'), 126.1 (C-5), 128.9 (C-2', C-6'), 137.5 (C-7), 159.6 (C-4'), 159.8 (C-8a), 187.1 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₆H₁₅NO₃ [M+H]⁺ 270.113; mért 270.111.

(±)-(2*R**,3*S**)-3-amino-2-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-dihydro-4*H*-kromán-4-on-hidroklorid (*rac-cisz*-**230c**): fehér por, 0.59 g (23 %): o.p. 191-195 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.70 (d, 6 H, 2xOCH₃), 5.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 3-H), 6.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.76 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 5'-H), 7.14 (m, 3 H, 6-H, 2'-H, 6'-H), 7.68 (m, 1 H, 7-H), 7.80 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 9.07 (bs, 3 H, NH₃); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 54.8 (C-3), 55.4 (C-OCH₃), 55.5 (C-OCH₃), 78.2 (C-2), 111.8 (C-2', C-5'), 118.1 (C-8), 119.2 (C-6'), 119.4 (C-4a), 122.1 (C-6), 125.5 (C-1'), 126.3 (C-5), 137.7 (C-7), 148.6 (C-4'), 149.4 (C-3'), 160.1 (C-8a), 187.2 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₇H₁₇NO₄ [M+H]⁺ 300.123; mért 300.122.

(±)-(2*R**,3*S**)-3-amino-2-(3,5-dimetoxifenil)-2,3-dihydro-4*H*-kromán-4-on-hidroklorid (*rac-cisz*-**230d**): fehér por, 0.52 g (20 %): o.p. 195-197 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.68 (s, 6 H, 2xOCH₃), 5.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 3-H), 6.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.49 (t,

$J = 2.4$ Hz, 1 H, 4'-H), 6.56 (d, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.16 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.68 (m, 1 H, 7-H), 7.79 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H, 5-H), 9.08 (bs, 3 H, NH₃); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 54.6$ (C-3), 55.3 (2xOCH₃), 78.2 (C-2), 100.5 (C-4'), 105.5 (C-2', C-6'), 118.1 (C-8), 119.4 (C-4a), 122.2 (C-6), 126.4 (C-5), 135.5 (C-1'), 137.8 (C-7), 160.1 (C-8a), 160.6 (C-3', C-5'), 186.8 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₇H₁₇NO₄ [M+H]⁺ 300.123; mért 300.124.

(±)-(2*R**,3*S**)-3-amino-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3-dihidro-4*H*-kromán-4-on-hidroklorid (rac-cisz-**230e**): fehér por, 0.45 g (17 %): o.p. 194-196 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.64$ (d, 9 H, 3xOCH₃), 5.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 3-H), 6.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 2-H), 6.75 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.17 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 7-H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 9.08 (bs, 3 H, NH₃); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 54.8$ (C-3), 55.8 (C-OCH₃), 59.9 (C-OCH₃), 78.4 (C-2), 104.8 (C-2', C-6'), 118.2 (C-8), 119.4 (C-4a), 122.3 (C-6), 126.4 (C-5), 128.8 (C-1'), 137.8 (C-7), 137.9 (C-4'), 153.0 (C-3', C-5'), 160.2 (C-8a), 187.0 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₈H₁₉NO₅ [M+H]⁺ 330.134; mért 330.133.

2-(*E*)-2-feniletetil-1,3-benzoxazol (**231a**): halványsárga kristály, 295 mg (15 %): o.p. 62-64 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.05$ (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H, β -H), 7.30 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 7.36 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.50 (m, 1 H, 5-H), 7.57 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.69 (m, 1 H, 6-H), 7.76 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H, α -H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 110.4$ (C- β), 114.0 (C-5), 119.9 (C-6), 124.6 (C-4), 125.3 (C-7), 127.6 (C-3', C-5'), 129.0 (C-2', C-6'), 129.9 (C-4'), 135.2 (C-1'), 139.6 (C- α), 142.2 (C-3a), 150.5 (C-7a), 162.9 (C-2); HRMS (ESI) számolt C₁₅H₁₁NO [M+H]⁺ 222.092; mért 222.089.

2-[(*E*)-2-(4-metoxifenil)etenil]-1,3-benzoxazol (**231b**): fehér kristály, 415 mg (20 %): o.p. 128-130 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.79$ (s, 3 H, OMe), 6.88 (m, 3 H, β -H, 3'-H, 5'-H), 7.27 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 7.46 (m, 3 H, 5-H, 2'-H, 6'-H), 7.67 (m, 2 H, α -H, 6-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 55.4$ (C-OMe), 110.2 (C-5), 111.5 (C- β), 114.4 (C-3', C-5'), 119.7 (C-6), 124.4 (C-4), 124.9 (C-7), 127.9 (C-1'), 129.1 (C-2', C-6'), 139.1 (C- β), 142.3 (C-3a), 150.4 (C-7a), 161.0 (C-4'), 163.2 (C-2); HRMS (ESI) számolt C₁₆H₁₃NO₂ [M+H]⁺ 252.102; mért 252.103.

2-[(*E*)-2-(3,4-dimetoxifenil)etenil]-1,3-benzoxazol (**231c**): halványsárga kristály, 347 mg (16 %): o.p. 119-120 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.90$ (d, 6 H, 2xOCH₃), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 5'-H), 6.91 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H, β -H), 7.11 (s, 1 H, 2'-H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.29 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 7.48 (m, 1 H, 5-H), 7.68 (m, 2 H, 6-H, α -H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 55.9$ (C-OCH₃), 56.0 (C-OCH₃), 109.3 (C-2'), 110.2 (C-5), 111.2 (C-5'), 111.8 (C- β), 119.7 (C-6), 121.9 (C-6'), 124.5 (C-4), 125.0 (C-7), 128.3 (C-1'), 139.3 (C- α), 142.3 (C-3a), 149.4 (C-4'), 150.4 (C-3'), 150.8 (C-7a), 163.2 (C-2); HRMS (ESI) számolt C₁₇H₁₅NO₃ [M+H]⁺ 282.113; mért 282.112.

2-[(*E*)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)etenil]-1,3-benzoxazol (**231e**): halványsárga kristály, 315 mg (14 %): o.p. 147-149 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.91$ (s, 9 H, 3xOCH₃), 6.82 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.96 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, β -H), 7.33 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 7.50 (m, 1 H, 5-H), 7.68 (m, 2 H, 6-H, α -H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 56.2$ (C-OCH₃), 61.1 (C-OCH₃), 104.7 (C-2', C-6'), 110.3 (C-5), 113.3 (C- β), 119.9 (C-6), 124.6 (C-4), 125.2 (C-7), 130.8 (C-1'), 139.4 (C- α), 139.8 (C-4'), 142.3 (C-3a), 150.5 (C-7a), 153.6 (C-3', C-5'), 162.8 (C-2); HRMS (ESI) számolt C₁₈H₁₇NO₄ [M+H]⁺ 312.123; mért 312.125.

2-[(*E*)-2-naft-1-iletetil]-1,3-benzoxazol (**231f**): halványsárga kristály, 214 mg (10 %): o.p. 124-126 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.15$ (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, β -H), 7.34 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 7.50 (m, 4 H, 5-H, 2'-H, 3'-H, 7'-H), 7.74 (m, 1 H, 6-H), 7.84 (m, 3 H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 8'-H), 8.59 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, α -H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 110.5$ (C-5), 116.5 (C- β), 120.1 (C-6), 123.5 (C-8'), 124.6 (C-4), 124.7 (C-

2'), 125.4 (C-7), 125.7 (C-3'), 126.3 (C-7'), 126.9 (C-6'), 128.9 (C-5'), 130.2 (C-4'), 131.4 (C-4a'), 132.6 (C-8a'), 133.9 (C-1'), 136.4 (C- α), 142.4 (C-3a), 150.6 (C-7a), 162.9 (C-2); *HRMS (ESI)* számolt C₁₉H₁₃NO [M+H]⁺ 272.107; mért 272.106.

2-[(*E*)-2-naft-2-iletetil]-1,3-benzoxazol (**231g**): fehér kristály, 235 mg (11 %): o.p. 129-131 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.11 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H, β -H), 7.28 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 7.45 (m, 3 H, 5-H, 3'-H, 7'-H), 7.68 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 7.77 (m, 3 H, 4'-H, 5'-H, 8'-H), 7.90 (m, 2 H, 1'-H, α -H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 110.4 (C-5), 114.1 (C- β), 120.0 (C-6), 123.2 (C-1'), 124.6 (C-4), 125.3 (C-7), 126.8 (C-8'), 127.1 (C-3'), 127.9 (C-7'), 128.5 (C-6'), 128.8 (C-5'), 129.2 (C-4'), 132.7 (C-4a'), 133.5 (C-8a'), 134.0 (C-2'), 139.5 (C- α), 142.3 (C-3a), 150.5 (C-7a), 162.9 (C-2); *HRMS (ESI)* számolt C₁₉H₁₃NO [M+H]⁺ 272.107; mért 272.107.

Általános leírás 2-klóracetamid származékok előállítására

A *rac-transz*-**230a** vagy *rac-cisz*-**230a** 3-aminoflavanon származék hidroklorid sóját (400 mg, 1.45 mmol) vízmentes tetrahidrofuranban szuszpendáltuk inert atmoszféra alatt. Trietilamin (510 μ L, 3.63 mmol) hozzáadását követően az elegyet öt percig kevertettük 0 °C-on, majd klóracetil-kloridot (139 μ L, 1.74 mmol) csepegtettünk a szuszpenzióhoz és tizenöt percig kevertettük az említett hőmérsékleten. A reakciót víz hozzáadásával megbontottuk és diklórmetánnal extraháltuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersteget hideg Et₂O-el eldörzsölve a tiszta terméket kaptuk.

(\pm)-2-klór-*N*-[(2*R**,3*R**)-2-fenil-4-oxokromán-3-il]acetamid (*rac-transz*-**232a**): fehér kristály, 350 mg (77 %): o.p. 214-216 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, CH₂-H_a), 3.95 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, CH₂-H_b), 5.08 (dd, *J* = 12.0, 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, NH), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.41 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.50 (m, 3 H, 7-H, 2'-H, 6'-H), 7.93 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, 5-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 42.4 (C-CH₂), 58.4 (C-3), 83.2 (C-2), 118.2 (C-8), 120.0 (C-4a), 122.4 (C-6), 127.7 (C-2', C-6'), 127.8 (C-5), 128.7 (C-3', C-5'), 129.6 (C-4'), 135.7 (C-1'), 136.9 (C-7), 161.4 (C-8a), 166.2 (amid karbonil), 189.9 (C-4); *HRMS (ESI)* számolt C₁₇H₁₄ClNaNO₃ [M+Na]⁺ 338.056; mért 338.056.

(\pm)-2-klór-*N*-[(2*R**,3*R**)-2-(4-metoxifenil)-4-oxokromán-3-il]acetamid (*rac-transz*-**232b**): fehér kristály, 321 mg (71 %): o.p. 179-180 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.99 (m, 2 H, CH₂), 5.00 (dd, *J* = 12.4, 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.57 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.95 (d, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.13 (m, 1 H, 6-H), 7.42 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.61 (m, 1 H, 7-H), 7.81 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 8.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, NH); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 25°C): δ = 42.3 (C-CH₂), 55.3 (C-OCH₃), 57.8 (C-3), 81.2 (C-2), 113.8 (C-3', C-5'), 118.2 (C-8), 120.1 (C-4a), 122.1 (C-6), 127.1 (C-5), 128.9 (C-1'), 129.4 (C-2', C-6'), 136.7 (C-7), 159.8 (C-4'), 161.1 (C-8a), 166.2 (amid karbonil), 190.0 (C-4); *HRMS (ESI)* számolt C₁₈H₁₆ClNaNO₄ [M+Na]⁺ 368.066; mért 368.067.

(\pm)-2-klór-*N*-[(2*R**,3*R**)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxokromán-3-il]acetamid (*rac-transz*-**232c**): fehér kristály, 358 mg (80 %): o.p. 183-185 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.77 (s, 6 H, 2xOCH₃), 3.96 (m, 2 H, CH₂), 5.03 (dd, *J* = 12.4, 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.56 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 5'-H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1 H, 6'-H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.12 (m, 2 H, 6-H, 2'-H), 7.60 (m, 1 H, 7-H), 7.82 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 8.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, NH); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 42.2 (C-CH₂), 55.5 (2xC-OCH₃), 57.6 (C-3), 81.2 (C-2), 109.5 (C-2'), 111.2 (C-5'), 118.0 (C-8), 119.9 (C-4a), 120.7 (C-6'), 121.9 (C-6), 126.9 (C-5), 129.0 (C-1'), 136.4 (C-7), 148.4

(C-4'), 149.2 (C-3'), 160.8 (C-8a), 166.0 (amid karbonil), 189.8 (C-4); *HRMS (ESI)* számolt $C_{19}H_{18}ClNaNO_5$ $[M+Na]^+$ 398.077; mért 398.078.

(±)-2-klór-*N*-[*(2R*,3R*)*-2-(3,5-dimetoxifenil)-4-oxokromán-3-il]acetamid (*rac-transz-232d*): fehér kristály, 358 mg (80 %): o.p. 206-208 °C; 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.74 (s, 6 H, 2xOCH₃), 4.01 (s, 2 H, CH₂), 4.96 (dd, J = 12.0, 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.57 (d, J = 12.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.49 (t, J = 2.4 Hz, 1 H, 4'-H), 6.68 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.61 (m, 1 H, 7-H), 7.80 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 5-H), 8.67 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, NH); ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 42.1 (C-CH₂), 55.3 (2xC-OCH₃), 57.6 (C-3), 81.0 (C-2), 100.7 (C-4'), 105.8 (C-2', C-6'), 118.0 (C-8), 119.8 (C-4a), 122.0 (C-6), 126.9 (C-5), 136.5 (C-7), 138.8 (C-1'), 160.2 (C-3', C-5'), 160.7 (C-8a), 166.1 (amid karbonil), 189.5 (C-4); *HRMS (ESI)* számolt $C_{19}H_{18}ClNaNO_5$ $[M+Na]^+$ 398.077; mért 398.077.

(±)-2-klór-*N*-[*(2R*,3R*)*-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-oxokromán-3-il]acetamid (*rac-transz-232e*): fehér kristály, 335 mg (74 %): o.p. 140-142 °C; 1H -NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.83 (m, 9 H, 3xOCH₃), 3.84 (m, 2 H, CH₂), 5.03 (dd, J = 12.4, 8.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.41 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.74 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.99 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, NH), 7.47 (m, 1 H, 7-H), 7.80 (d, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, 5-H); ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 41.9 (C-CH₂), 55.8 (2xC-OCH₃), 57.8 (C-3), 60.4 (C-OCH₃), 82.2 (C-2), 104.4 (C-2', C-6'), 117.7 (C-8), 119.5 (C-4a), 121.8 (C-6), 127.1 (C-5), 131.0 (C-1'), 136.2 (C-7), 138.1 (C-4'), 152.8 (C-3', C-5'), 160.7 (C-8a), 166.3 (amid karbonil), 189.5 (C-4); *HRMS (ESI)* számolt $C_{20}H_{20}ClNaNO_6$ $[M+Na]^+$ 428.088; mért 428.089.

(±)-2-klór-*N*-[*(2R*,3R*)*-naft-1-il-4-oxokromán-3-il]acetamid (*rac-transz-232f*): fehér kristály, 357 mg (79 %): o.p. 252-254 °C; 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.80 (q, 2 H, CH₂), 5.33 (t, J = 10.8 Hz, 1 H, 3-H), 6.48 (d, J = 12.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.55 (m, 4 H, 7-H, 2'-H, 3'-H, 7'-H), 7.82 (s, 1 H, 6'-H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.98 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 8.29 (s, 1 H, 8'-H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, NH); ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 42.0 (C-CH₂), 57.3 (C-3), 78.1 (C-2), 118.0 (C-8), 120.1 (C-4a), 122.1 (C-6), 125.2 (C-5), 125.8 (C-2', C-3'), 126.5 (C-7'), 127.0 (C-6'), 128.7 (C-4'), 129.5 (C-5'), 131.2 (C-4a'), 132.4 (C-8a'), 133.3 (C-1'), 136.5 (C-7), 160.9 (C-8a), 166.1 (amid karbonil), 189.6 (C-4); *HRMS (ESI)* számolt $C_{21}H_{16}ClNaNO_3$ $[M+Na]^+$ 388.072; mért 388.073.

(±)-2-klór-*N*-[*(2R*,3R*)*-naft-2-il-4-oxokromán-3-il]acetamid (*rac-transz-232g*): fehér kristály, 371 mg (82 %): o.p. 226-228 °C; 1H -NMR (360 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.91 (q, 2 H, CH₂), 5.11 (dd, J = 12.2, 8.3 Hz, 1 H, 3-H), 5.82 (d, J = 12.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.12 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.54 (m, 2 H, 3'-H, 7'-H), 7.62 (m, 1 H, 7-H), 7.69 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1 H, 5-H), 7.85 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1 H, 6'-H), 7.94 (m, 4 H, 1'-H, 4'-H, 5'-H, 8'-H), 8.59 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, NH); ^{13}C -NMR (91 MHz, DMSO- d_6): δ = 42.0 (C-CH₂), 57.7 (C-3), 81.3 (C-2), 118.0 (C-8), 120.0 (C-4a), 122.0 (C-6), 124.9 (C-5), 126.3 (C-1'), 126.5 (C-8'), 126.9 (C-3'), 127.2 (C-7'), 127.5 (C-6'), 127.8 (C-5'), 128.0 (C-4'), 132.4 (C-8a'), 133.1 (C-4a'), 134.2 (C-2'), 136.4 (C-7), 160.7 (C-8a), 166.0 (amid karbonil), 189.4 (C-4); *HRMS (ESI)* számolt $C_{21}H_{16}ClNaNO_3$ $[M+Na]^+$ 388.072; mért 388.073.

Általános leirat 2-klóracetamid származékok NaBH₄-al történő redukciójára

A *rac-transz-232a* 2-klóracetamid származék (300 mg, 0.96 mmol) metanolos (10 mL) oldatához NaBH₄-ot (43 mg, 1.15 mmol) adtunk. A reakciót 10 percen keresztül kevertettük szobahőmérsékleten, majd 10 %-os sósav oldattal a pH-t semlegesre állítottuk ezt követően

EtOAc-al és vízzel extraháltuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, tiszta CHCl₃-ot használtunk eluensként.

(±)-2-klór-*N*-[*(2R**,*3S**,*4R**)-4-hidroxi-2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-*il*]acetamid (*rac*-**233a**): fehér kristály, 272 mg (90 %): o.p. 157-159 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 3.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H, CH₂-H_a), 3.86 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H, CH₂-H_b), 4.31 (q, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H, OH), 5.11 (dd, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 1 H, 4-H), 5.22 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.80 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1 H, 8-H), 6.96 (m, 1 H, 6-H), 7.17 (m, 1 H, 7-H), 7.32 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.47 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, NH); ¹³*C*-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 43.2 (C-CH₂), 56.6 (C-3), 69.6 (C-4), 80.5 (C-2), 116.7 (C-8), 121.7 (C-6), 126.6 (C-4a), 128.7 (C-2', C-6'), 128.8 (C-3', C-5'), 128.9 (C-4'), 129.1 (C-5), 129.5 (C-7), 138.8 (C-1'), 154.9 (C-8a), 166.6 (amid karbonil); *HRMS* (*ESI*) számolt C₁₇H₁₆ClNaNO₃ [M+Na]⁺ 340.071; mért 340.073.

(±)-2-klór-*N*-[*(2R**,*3S**,*4R**)-4-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-*il*]acetamid (*rac*-**233b**): fehér kristály, 278 mg (92 %): o.p. 163-164 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.74 (bs, 1 H, OH), 3.81 (m, 4 H, CH₂-H_a, OCH₃), 3.99 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, CH₂-H_b), 4.27 (m, 1 H, 3-H), 4.99 (d, 2 H, 2-H, 4-H), 6.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H, NH), 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 8-H), 6.92 (d, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.02 (m, 1 H, 6-H), 7.21 (m, 1 H, 7-H), 7.35 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 5-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 42.9 (C-CH₂), 55.8 (C-OCH₃), 57.5 (C-3), 70.8 (C-4), 79.4 (C-2), 114.8 (C-3', C-5'), 116.9 (C-8), 122.3 (C-6), 124.4 (C-4a), 128.6 (C-1'), 128.7 (C-5), 129.3 (C-2', C-6'), 129.9 (C-7), 154.0 (C-8a), 160.8 (C-4'), 167.5 (amid karbonil); *HRMS* (*ESI*) számolt C₁₈H₁₈NaNO₄ [M+Na]⁺ 370.109; mért 370.110.

(±)-2-klór-*N*-[*(2R**,*3S**,*4R**)-4-hidroxi-2-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-*il*]acetamid (*rac*-**233c**): fehér kristály, 296 mg (98 %): o.p. 156-158 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (d, *J* = 15.2 Hz, 1 H, CH₂-H_a), 3.87 (d, 6 H, 2xOCH₃), 3.92 (m, 2 H, CH₂-H_b, OH), 4.26 (q, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.96 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 6.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, NH), 6.85 (m, 2 H, 2'-H, 5'-H), 6.95 (m, 3 H, 8-H, 2'-H, 6'-H), 7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 5-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 42.6 (C-CH₂), 56.0 (C-OCH₃), 56.1 (C-OCH₃), 56.9 (C-3), 70.3 (C-4), 79.3 (C-2), 110.1 (C-5'), 111.1 (C-2'), 116.6 (C-6'), 120.5 (C-8), 121.9 (C-6), 124.2 (C-4a), 128.3 (C-5), 128.7 (C-1'), 129.5 (C-7), 149.5 (C-4'), 149.9 (C-3'), 153.6 (C-8a), 167.2 (amid karbonil); *HRMS* (*ESI*) számolt C₁₉H₂₀ClNaNO₅ [M+Na]⁺ 400.092; mért 400.094.

(±)-2-klór-*N*-[*(2R**,*3S**,*4R**)-4-hidroxi-2-(3,5-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-*il*]acetamid (*rac*-**233d**): fehér kristály, 283 mg (94 %): o.p. 160-162 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 3.78 (d, 6 H, 2xOCH₃), 3.83 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H, CH₂-H_a), 3.92 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H, CH₂-H_b), 4.31 (q, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, OH), 5.11 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.17 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.44 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 4'-H), 6.69 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 6.96 (m, 1 H, 6-H), 7.17 (m, 1 H, 7-H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, NH); ¹³*C*-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 42.2 (C-CH₂), 56.6 (2xOCH₃), 57.4 (C-3), 70.6 (C-4), 81.4 (C-2), 102.2 (C-4'), 107.5 (C-2', C-6'), 117.7 (C-8), 122.7 (C-6), 127.5 (C-4a), 129.8 (C-5), 130.4 (C-7), 141.9 (C-1'), 155.8 (C-8a), 162.4 (C-3', C-5'), 167.7 (amid karbonil); *HRMS* (*ESI*) számolt C₁₉H₁₉NaNO₅ [M+Na]⁺ 364.116; mért 364.118.

(±)-2-klór-*N*-[*(2R**,*3S**,*4R**)-4-hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-*il*]acetamid (*rac*-**233e**): fehér kristály, 277 mg (92 %): o.p. 155-157 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.79 (m, 10 H, CH₂-H_a, 3xOCH₃), 3.92 (d, *J* = 15.2 Hz, 1 H, CH₂-H_b), 4.06 (bs, 1 H, OH), 4.23 (q, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 3-H), 4.96 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 6.64 (m, 3 H, NH, 2'-H, 6'-H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H,

7-H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 5-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 42.2$ (C- CH_2), 55.9 (2x C-O CH_3), 56.6 (C-3), 60.5 (C-O CH_3), 69.6 (C-4), 79.2 (C-2), 104.2 (C-2', C-6'), 116.1 (C-8), 121.6 (C-6), 123.8 (C-4a), 127.8 (C-5), 129.1 (C-7), 131.5 (C-1'), 138.2 (C-4'), 153.1 (C-8a), 153.2 (C-3', C-5'), 166.8 (amid karbonil); *HRMS (ESI)* számolt $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNaNO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 430.103; mért 430.104.

(±)-2-klór-*N*-[(2*R**,3*S**,4*R**)-4-hidroxi-2-naft-1-il-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac*-**233f**): fehér kristály, 265 mg (88 %): o.p. 247-249 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.64$ (m, 2 H, CH_2), 4.49 (q, $J = 9.6$ Hz, 1 H, 3-H), 5.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 4-H), 5.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, OH), 5.89 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 8-H), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H), 7.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 7-H), 7.48 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H, 6'-H, 7'-H), 7.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.90 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 8.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, NH), 8.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 8'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 42.4$ (C- CH_2), 53.8 (C-3), 67.9 (C-4), 76.2 (C-2), 115.7 (C-8), 120.9 (C-6), 124.0 (C-8'), 125.1 (C-2', C-3'), 125.5 (C-5), 126.0 (C-7'), 126.2 (C-4a), 128.1 (C-6'), 128.5 (C-7, C-5'), 128.8 (C-4'), 131.4 (C-1'), 133.2 (C-4a'), 133.3 (C-8a'), 153.5 (C-8a), 165.3 (amid karbonil); *HRMS (ESI)* számolt $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNaNO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 390.087; mért 390.088.

(±)-2-klór-*N*-[(2*R**,3*S**,4*R**)-4-hidroxi-2-naft-2-il-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac*-**233g**): fehér kristály, 268 mg (89 %): o.p. 210-212 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 3.69$ (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{-H}_a$), 3.83 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{-H}_b$), 4.41 (q, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 3-H), 4.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H, OH), 5.20 (dd, $J = 9.2, 6.8$ Hz, 1 H, 4-H), 5.43 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 8-H), 6.99 (m, 1 H, 6-H), 7.20 (m, 1 H, 7-H), 7.50 (m, 2 H, 3'-H, 7'-H), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 5-H), 7.64 (m, 2 H, 6'-H, NH), 7.88 (m, 3 H, 4'-H, 5'-H, 8'-H), 7.98 (s, 1 H, 1'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 43.2$ (C- CH_2), 56.7 (C-3), 69.6 (C-4), 80.6 (C-2), 116.8 (C-8), 121.8 (C-6), 126.1 (C-8'), 126.7 (C-4a), 126.9 (C-1'), 127.0 (C-3'), 128.2 (C-5), 128.5 (C-7'), 128.6 (C-6'), 128.9 (C-4', C-5'), 129.5 (C-7), 133.9 (C-4a'), 134.4 (C-8a'), 136.4 (C-2'), 154.9 (C-8a), 166.6 (amid karbonil); *HRMS (ESI)* számolt $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNaNO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 390.087; mért 390.087.

(±)-2-klór-*N*-[(2*R**,3*R**,4*R**)-4-hidroxi-2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac*-**236a**): fehér kristály, 284 mg (94 %): o.p. 142-144 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.70$ (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{-H}_a$), 3.84 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{-H}_b$), 3.90 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, OH), 4.72 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1 H, 3-H), 5.27 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 4-H), 5.34 (s, 1 H, 2-H), 6.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, NH), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 8-H), 7.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 7-H), 7.32 (m, 5 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 42.6$ (C- CH_2), 51.8 (C-3), 67.4 (C-4), 77.3 (C-2), 116.6 (C-8), 122.4 (C-6), 122.9 (C-4a), 125.8 (C-2', C-6'), 128.3 (C-5), 128.4 (C-4'), 128.6 (C-3', C-5'), 129.5 (C-7), 136.9 (C-1'), 153.2 (C-8a), 168.1 (amid karbonil); *HRMS (ESI)* számolt $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNaNO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 340.071; mért 340.073.

(±)-2-klór-*N*-[(2*R**,3*R**,4*R**)-4-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac*-**236b**): fehér kristály, 274 mg (91 %): o.p. 179-181 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.18$ (bs, 1 H, OH), 3.82 (s, 3 H, O CH_3), 3.83 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{-H}_a$), 3.95 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{-H}_b$), 4.72 (m, 1 H, 3-H), 5.31 (bs, 1 H, 4-H), 5.34 (s, 1 H, 2-H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, NH), 6.91 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.98 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1 H, 8-H), 7.05 (m, 1 H, 6-H), 7.26 (m, 1 H, 7-H), 7.36 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 5-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 42.6$ (C- CH_2), 52.1 (C-3), 55.4 (C-O CH_3), 68.0 (C-4), 76.9 (C-2), 144.2 (C-3', C-5'), 116.7 (C-8), 122.5 (C-6), 123.0 (C-4a), 127.1 (C-2', C-6'), 128.4 (C-5), 128.8 (C-1'), 129.6 (C-7), 153.3 (C-8a), 159.7 (C-4'), 168.4 (amid karbonil); *HRMS (ESI)* számolt $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NaNO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 370.109; mért 370.110.

(±)-2-klór-*N*-[(2*R**,3*R**,4*R**)-4-hidroxi-2-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-*il*]acetamid (*rac*-**236c**): fehér kristály, 268 mg (89 %): o.p. 124-126 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H, OH), 3.81 (d, *J* = 15.2 Hz, 1 H, CH₂-H_a), 3.88 (d, 6 H, 2xOCH₃), 3.94 (d, *J* = 15.2 Hz, 1 H, CH₂-H_b), 4.71 (m, 1 H, 3-H), 5.29 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 6.86 (m, 2 H, NH, 5'-H), 6.98 (m, 3 H, 8-H, 2'-H, 6'-H), 7.05 (m, 1 H, 6-H), 7.24 (m, 1 H, 7-H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 5-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 42.7 (C-CH₂), 52.0 (C-3), 56.0 (C-OCH₃), 56.1 (C-OCH₃), 67.7 (C-4), 77.0 (C-2), 108.9 (C-5'), 111.2 (C-2'), 116.7 (C-6'), 118.2 (C-8), 122.5 (C-6), 123.0 (C-4a), 128.3 (C-5), 129.3 (C-1'), 129.5 (C-7), 149.0 (C-4'), 149.1 (C-3'), 153.2 (C-8a), 168.1 (amid karbonil); HRMS (*ESI*) számolt C₁₉H₂₀ClNaNO₅ [M+Na]⁺ 400.092; mért 400.094.

(±)-2-klór-*N*-[(2*R**,3*R**,4*R**)-4-hidroxi-2-(3,5-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-*il*]acetamid (*rac*-**236d**): fehér kristály, 265 mg (88 %): o.p. 156-158 °C; ¹*H*-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 3.61 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, OH), 3.78 (m, 8 H, CH₂, 2xOCH₃), 4.72 (dd, *J* = 7.9, 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.30 (s, 2 H, 2-H, 4-H), 6.42 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 4'-H), 6.60 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, NH), 6.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.24 (m, 1 H, 7-H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 5-H); ¹³*C*-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 42.7 (C-CH₂), 52.2 (C-3), 55.5 (C-OCH₃), 67.9 (C-4), 77.1 (C-2), 100.4 (C-4'), 103.9 (C-2', C-6'), 116.6 (C-8), 122.5 (C-6), 123.1 (C-4a), 128.4 (C-5), 129.5 (C-7), 139.2 (C-1'), 153.1 (C-8a), 161.2 (C-3', C-5'), 168.3 (amid karbonil); HRMS (*ESI*) számolt C₁₉H₂₀ClNaNO₅ [M+Na]⁺ 400.092; mért 400.094.

(±)-2-klór-*N*-[(2*R**,3*R**,4*R**)-4-hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-*il*]acetamid (*rac*-**236e**): fehér kristály, 292 mg (97 %): o.p. 76-78 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.77 (m, 12 H, CH₂, OH, 3xOCH₃), 4.70 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.27 (s, 2 H, 2-H, 4-H), 6.66 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, NH), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 7-H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 5-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 42.5 (C-CH₂), 51.6 (C-3), 56.1 (C-OCH₃), 60.7 (C-OCH₃), 67.3 (C-4), 77.1 (C-2), 102.8 (C-2', C-6'), 116.4 (C-8), 122.3 (C-6), 122.8 (C-4a), 128.1 (C-5), 129.3 (C-7), 132.2 (C-1'), 137.7 (C-4'), 152.9 (C-8a), 153.2 (C-3', C-5'), 167.9 (amid karbonil); HRMS (*ESI*) számolt C₂₀H₂₂ClNaNO₆ [M+Na]⁺ 430.103; mért 430.104.

(±)-2-klór-*N*-[(2*R**,3*R**,4*R**)-4-hidroxi-2-naft-2-*il*-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-*il*]acetamid (*rac*-**236g**): fehér kristály, 265 mg (88 %): o.p. 69-71 °C; ¹*H*-NMR (360 MHz, Aceton-d₆): δ = 3.82 (q, 2 H, CH₂), 4.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, OH), 4.94 (m, 1 H, 3-H), 5.40 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 4-H), 5.71 (s, 1 H, 2-H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.01 (m, 1 H, 6-H), 7.21 (m, 2 H, 7-H, NH), 7.48 (m, 2 H, 6'-H, 7'-H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.69 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1 H, 3'-H), 7.9 (m, 3 H, 4'-H, 5'-H, 8'-H), 8.09 (s, 1 H, 1'-H); ¹³*C*-NMR (91 MHz, Aceton-d₆): δ = 43.3 (C-CH₂), 52.0 (C-3), 67.3 (C-4), 78.8 (C-2), 117.0 (C-8), 122.3 (C-6), 125.2 (C-8'), 125.3 (C-4a), 126.0 (C-1'), 126.8 (C-3'), 126.9 (C-5), 128.5 (C-6', C-7'), 128.9 (C-4'), 129.1 (C-5'), 129.6 (C-7), 134.0 (C-4a', C-8a'), 136.6 (C-2'), 154.6 (C-8a), 167.4 (amid karbonil); HRMS (*ESI*) számolt C₂₁H₁₈ClNaNO₅ [M+Na]⁺ 390.087; mért 390.087.

Általános leirat laktám származékok előállítására

A *rac*-**233a** vagy *rac*-**236a** alkohol származékot (200 mg, 0.63 mmol) vízmentes THF-ben (10 mL) oldottuk inert atmoszféra alatt. A szobahőmérsékleten kevertett oldathoz 60 %-os NaH diszperziót (30 mg, 0.75 mmol) adtunk. A reakciót víz óvatos hozzáadásával megbontottuk, 10 % sósav oldattal savanyítottuk, majd diklórmetánnal extraháltuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, eluensként tiszta CHCl₃-ot használtunk.

(±)-(4*aS**,5*R**,10*bR**)-5-*fenil*-4,4*a*,5,10*b*-tetrahidrokromeno[4,3-*b*][1,4] oxazin-3(2*H*)-on (*rac*-**234a**): fehér kristály, 156 mg (88 %): o.p. 255-257 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.84 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 4*a*-H), 4.40 (q, 2 H, 2-H), 4.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 10*b*-H), 4.98 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.45 (bs, 1 H, NH), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.44 (m, 6 H, 10-H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 55.6 (C-4*a*), 68.4 (C-2), 73.8 (C-10*b*), 79.4 (C-5), 116.5 (C-7), 120.1 (C-10*a*), 121.6 (C-9), 125.6 (C-10), 127.7 (C-2', C-6'), 129.6 (C-3', C-5'), 130.0 (C-8), 130.2 (C-4'), 134.7 (C-1'), 153.3 (C-6*a*), 168.9 (C-3); *HRMS* (*ESI*) számolt C₁₇H₁₅NO₃ [M+H]⁺ 282.113; mért 282.115.

(4*aS*,5*R*,10*bR*)-**234a**: *t*_R = 4,52 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 282sh (-3,79), 274 (-3,54), 228 (-11,27), 217 (4,28).

(4*aR*,5*S*,10*bS*)-**234a**: *t*_R = 5,30 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 282sh (4,70), 274 (5,26), 228 (14,69), 217 (-5,67).

(±)-(4*aS**,5*R**,10*bR**)-5-(4-*metoxifenil*)-4,4*a*,5,10*b*-tetrahidrokromeno[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(2*H*)-on (*rac*-**234b**): fehér kristály, 159 mg (89 %): o.p. 224-226 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 3.90 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.33 (s, 2 H, 2-H), 4.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 10*b*-H), 5.11 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 6.98 (m, 4 H, 9-H, 3'-H, 5'-H, NH), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.41 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 53.9 (C-OCH₃), 55.2 (C-4*a*), 67.8 (C-2), 72.7 (C-10*b*), 78.6 (C-5), 114.2 (C-3', C-5'), 115.7 (C-7), 120.7 (C-9), 120.9 (C-10*a*), 125.2 (C-10), 127.3 (C-1'), 129.3 (C-8), 130.0 (C-2', C-6'), 153.2 (C-6*a*), 160.1 (C-4'), 168.3 (C-3); *HRMS* (*ESI*) számolt C₁₈H₁₇NO₄ [M+H]⁺ 312.123; mért 312.124.

(4*aS*,5*R*,10*bR*)-**234b**: *t*_R = 5,82 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 273 (-3,94), 233 (7,54), 215 (-1,82).

(4*aR*,5*S*,10*bS*)-**234b**: *t*_R = 6,85 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 273 (3,70), 233 (-9,20), 215 (2,98).

(±)-(4*aS**,5*R**,10*bR**)-5-(3,4-*dimetoxifenil*)-4,4*a*,5,10*b*-tetrahidrokromeno[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(2*H*)-on (*rac*-**234c**): fehér kristály, 162 mg (90 %): o.p. 255-257 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.78 (d, 6 H, 2xOCH₃), 3.97 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H, 4*a*-H), 4.33 (s, 2 H, 2-H_a, 2-H_b), 4.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 10*b*-H), 5.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, 5-H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 6.97 (m, 4 H, 9-H, 2'-H, 5'-H, 6'-H), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 53.8 (C-4*a*), 55.5 (2xC-OCH₃), 67.7 (C-2), 72.6 (C-10*b*), 78.9 (C-5), 111.8 (C-5'), 111.8 (C-2'), 115.7 (C-6'), 120.5 (C-7), 120.9 (C-10*a*), 121.3 (C-9), 125.1 (C-10), 127.4 (C-1'), 129.2 (C-8), 149.1 (C-4'), 150.2 (C-3'), 153.2 (C-6*a*), 168.1 (C-3); *HRMS* (*ESI*) számolt C₁₉H₁₉NaNO₅ [M+Na]⁺ 364.116; mért 364.113.

(4*aR*,5*S*,10*bS*)-**234c**: *t*_R = 7,86 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 287 (-0,89), 282sh (1,66), 274 (1,92), 235 (6,17), 224sh (4,71).

(4*aS*,5*R*,10*bR*)-**234c**: *t*_R = 9,50 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 287 (0,35), 282sh (-1,61), 274 (-1,93), 235 (-6,62), 224sh (-5,44).

(±)-(4*aS**,5*R**,10*bR**)-5-(3,5-*dimetoxifenil*)-4,4*a*,5,10*b*-tetrahidrokromeno[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(2*H*)-on (*rac*-**234d**): fehér kristály, 144 mg (80 %): o.p. 189-190 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.77 (m, 7 H, 4*a*-H, 2xOCH₃), 4.38 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H, 2-H_a), 4.45 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 10*b*-H), 4.88 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.59 (s, 1 H, NH), 6.50 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 4'-H), 6.56 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 7.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.23 (m, 1 H, 8-H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H), ¹³*C*-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 55.1 (C-4*a*), 55.2 (2xC-OCH₃), 67.9 (C-2), 73.3 (C-10*b*), 79.0 (C-5), 101.2 (C-4'), 105.1 (C-2', C-6'), 116.1 (C-7), 119.8 (C-10*a*), 121.2 (C-9),

125.3 (C-10), 129.6 (C-8), 136.5 (C-1'), 152.9 (C-6a), 161.3 (C-3', C-5'), 168.5 (C-3); *HRMS* (*ESI*) számolt $C_{19}H_{19}NaNO_5$ $[M+Na]^+$ 364.116; mért 364.113.

(4*aR*,5*S*,10*bS*)-**234d**: $t_R = 6,72$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 283 (4,08), 240sh (-1,16), 233 (-3,03), 222 (1,82), 213 (-10,39).

(4*aS*,5*R*,10*bR*)-**234d**: $t_R = 7,07$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 283 (-4,52), 240sh (1,28), 233 (2,95), 222 (-3,55), 213 (6,44).

(±)-(4*aS**,5*R**,10*bR**)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,4*a*,5,10*b*-tetrahidrokromeno[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(2*H*)-on (*rac*-**234e**): fehér kristály, 151 mg (83 %): o.p. 146-148 °C; ¹*H-NMR* (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.84$ (m, 10 H, 4*a*-H, 3xOCH₃), 4.41 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H, 2-H_a), 4.48 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H, 2-H_b), 4.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 10*b*-H), 4.91 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, 5-H), 5.63 (s, 1 H, NH), 6.65 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 7-H), 7.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 9-H), 7.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 8-H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 10-H); ¹³*C-NMR* (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 55.2$ (C-4*a*), 56.0 (2xC-OCH₃), 60.6 (C-OCH₃), 68.0 (C-2), 73.4 (C-10*b*), 79.3 (C-5), 104.2 (C-2', C-6'), 116.2 (C-7), 119.8 (C-10*a*), 121.3 (C-9), 125.3 (C-10), 129.6 (C-1'), 129.6 (C-8), 138.9 (C-4'), 152.9 (C-6*a*), 153.8 (C-3', C-5'), 168.7 (C-3); *HRMS* (*ESI*) számolt $C_{20}H_{21}NaNO_6$ $[M+Na]^+$ 394.126; mért 394.124.

(4*aR*,5*S*,10*bS*)-**234e**: $t_R = 10,18$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 282 (1,51), 275sh (1,37), 245 (-1,52), 233sh (1,49), 225 (2,54), 216 (-0,36).

(4*aS*,5*R*,10*bR*)-**234e**: $t_R = 15,71$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 282 (-1,44), 275sh (-1,31), 245 (0,65), 233sh (-1,82), 225 (-2,09), 216 (0,52).

(±)-(4*aS**,5*R**,10*bR**)-5-(naft-1-*il*)-4,4*a*,5,10*b*-tetrahidrokromeno[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(2*H*)-on (*rac*-**234f**): fehér kristály, 149 mg (83 %): o.p. 254-255 °C; ¹*H-NMR* (360 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 4.20$ (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 4*a*-H), 4.37 (s, 2 H, 2-H), 5.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 10*b*-H), 6.12 (bs, 1 H, 5-H), 6.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 7-H), 7.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 9-H), 7.24 (m, 2 H, 8-H, NH), 7.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 10-H), 7.59 (m, 3 H, 2'-H, 3'-H, 7'-H), 7.77 (m, 1 H, 6'-H), 8.01 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 8.28 (m, 1 H, 8'-H); ¹³*C-NMR* (91 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 53.8$ (C-4*a*), 67.8 (C-2), 72.7 (C-10*b*), 82.4 (C-5), 115.7 (C-7), 120.7 (C-9), 121.2 (C-10*a*), 123.3 (C-8'), 125.2 (C-10), 125.7 (C-2', C-3'), 126.3 (C-6', C-7'), 128.8 (C-5'), 129.3 (C-4'), 129.6 (C-8), 131.0 (C-4*a*'), 131.9 (C-8*a*'), 133.7 (C-1'), 153.2 (C-6*a*), 168.3 (C-3); *HRMS* (*ESI*) számolt $C_{21}H_{17}NaNO_3$ $[M+Na]^+$ 354.110; mért 354.112.

(4*aS*,5*R*,10*bR*)-**20f**: $t_R = 5,71$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 293 (-1,64), 280 (-1,36), 270 (-1,79), 225 (34,72), 211 (-8,76).

(4*aR*,5*S*,10*bS*)-**20f**: $t_R = 7,06$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 293 (1,13), 280 (1,01), 270 (0,98), 225 (-34,55), 211 (13,28).

(±)-(4*aS**,5*R**,10*bR**)-5-(naft-2-*il*)-4,4*a*,5,10*b*-tetrahidrokromeno[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(2*H*)-on (*rac*-**234g**): fehér kristály, 164 mg (91 %): m.p. 273-275 °C; ¹*H-NMR* (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 4.04$ (t, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 4*a*-H), 4.31 (m, 2 H, 2-H), 5.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H, 10*b*-H), 5.35 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, 5-H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 7-H), 6.99 (m, 1 H, 9-H), 7.23 (m, 1 H, 8-H), 7.37 (s, 1 H, NH), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 10-H), 7.56 (m, 2 H, 6'-H, 7'-H), 7.62 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.96 (m, 3 H, 4'-H, 5'-H, 8'-H), 8.04 (s, 1 H, 1'-H); ¹³*C-NMR* (101 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 54.0$ (C-4*a*), 67.8 (C-2), 72.6 (C-10*b*), 79.3 (C-5), 115.7 (C-7), 120.8 (C-8), 121.0 (C-10*a*), 125.2 (C-1', C-8'), 126.2 (C-3'), 126.5 (C-7'), 127.6 (C-9), 128.2 (C-6'), 128.6 (C-5'), 128.8 (C-4'), 129.3 (C-10), 132.9 (C-4*a*', C-8*a*'), 133.5 (C-2'), 153.2 (C-6*a*), 168.3 (C-3); *HRMS* (*ESI*) számolt $C_{21}H_{17}NaNO_3$ $[M+Na]^+$ 354.110; mért 354.111.

(4a*S*,5*R*,10*bR*)-**234g**: $t_R = 21,46$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 90:10), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 283 (-1,06), 240sh (1,27), 228 (9,56), 216 (-3,76).

(4a*R*,5*S*,10*bS*)-**234g**: $t_R = 22,63$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 90:10), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 283 (1,35), 240sh (-0,81), 228 (-10,02), 216 (3,61).

(\pm)-(4a*R**,5*R**,10*bR**)-5-(*fenil*-4,4a,5,10*b*-tetrahidrokromenof[4,3-*b*][1,4] oxazin-3(2*H*)-on (*rac*-**237a**): fehér kristály, 165 mg (93 %): o.p. 151-153 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.83$ (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H, 2- H_a), 4.02 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H, 2- H_b), 4.20 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 4a-H), 5.29 (s, 1 H, 5-H), 5.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 10b-H), 5.70 (bs, 1 H, NH), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 7-H), 7.06 (m, 1 H, 9-H), 7.28 (m, 1 H, 8-H), 7.40 (m, 1 H, 4'-H), 7.45 (m, 5 H, 5-H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 52.4$ (C-4a), 61.9 (C-2), 67.7 (C-10b), 76.4 (C-5), 117.5 (C-10a), 117.8 (C-7), 122.8 (C-9), 126.0 (C-2', C-6'), 128.2 (C-5), 129.3 (C-4'), 129.7 (C-3', C-5'), 130.5 (C-8), 135.8 (C-1'), 155.4 (C-6a), 169.1 (C-3); *HRMS* (*ESI*) számolt $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282.113; mért 282.115.

(4a*S*,5*S*,10*bS*)-**237a**: $t_R = 6,38$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 283sh (10,79), 276 (11,06), 237 (3,05), 229 (-13,14), 214 (32,68).

(4a*R*,5*R*,10*bR*)-**237a**: $t_R = 7,92$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 283sh (-7,27), 276 (-7,62), 237 (-1,40), 229 (11,40), 214 (-25,80).

(\pm)-(4a*R**,5*R**,10*bR**)-5-(4-*metoxifenil*)-4,4a,5,10*b*-tetrahidrokromenof[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(2*H*)-on (*rac*-**237b**): fehér kristály, 132 mg (74 %): o.p. 167-169 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.79$ (m, 4 H, OCH_3 , 2- H_a), 3.98 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H, 2- H_b), 4.12 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 4a-H), 5.20 (s, 1 H, 10b-H), 5.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 5-H), 5.81 (s, 1 H, NH), 6.92 (d, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 7-H), 7.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 9-H), 7.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 8-H), 7.38 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 10-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 51.9$ (C-4a), 55.4 (C- OCH_3), 61.5 (C-2), 67.2 (C-10b), 75.7 (C-5), 114.6 (C-3', C-5'), 117.1 (C-10a), 117.3 (C-7), 122.3 (C-9), 126.8 (C-2', C-6'), 127.2 (C-1'), 127.9 (C-10), 130.0 (C-8), 155.1 (C-6a), 159.8 (C-4'), 168.6 (C-3); *HRMS* (*ESI*) számolt $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.123; mért 312.124.

(4a*R*,5*R*,10*bR*)-**237b**: $t_R = 8,78$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 283 (-7,85), 275 (-7,80), 231sh (-18,86), 225 (-19,61).

(4a*S*,5*S*,10*bS*)-**237b**: $t_R = 9,75$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 283 (8,34), 275 (7,98), 231sh (18,54), 225 (19,96).

(\pm)-(4a*R**,5*R**,10*bR**)-5-(3,4-*dimetoxifenil*)-4,4a,5,10*b*-tetrahidrokromenof[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(2*H*)-on (*rac*-**237c**): fehér kristály, 125 mg (69 %): o.p. 139-140 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.83$ (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, 2- H_a), 3.92 (d, 6 H, 2x OCH_3), 4.04 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, 2- H_b), 4.18 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 4a-H), 5.24 (s, 1 H, 10b-H), 5.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 5-H), 5.73 (s, 1 H, NH), 6.94 (m, 3 H, 7-H, 2'-H, 5'-H), 7.05 (m, 2 H, 9-H, 6'-H), 7.27 (m, 1 H, 8-H), 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 10-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 52.2$ (C-4a), 56.2 (C- OCH_3), 61.6 (C-2), 67.3 (C-10b), 75.9 (C-5), 108.6 (C-5'), 111.8 (C-2'), 117.2 (C-10a), 117.5 (C-6'), 117.9 (C-7), 122.5 (C-9), 127.8 (C-1'), 127.9 (C-10), 130.2 (C-8), 149.4 (C-4'), 149.8 (C-3'), 155.1 (C-6a), 168.7 (C-3); *HRMS* (*ESI*) számolt $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NaNO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 364.116; mért 364.113.

(4a*R*,5*R*,10*bR*)-**237c**: $t_R = 12,43$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 283 (-10,06), 276sh (-9,22), 235 (-10,58), 224sh (-2,55), 211 (-18,11).

(4a*S*,5*S*,10*bS*)-**237c**: $t_R = 15,97$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 283 (10,17), 276sh (9,61), 235 (11,92), 224sh (4,81), 211 (11,93).

(±)-(4aR*,5R*,10bR*)-5-(3,5-dimetoxifenil)-4,4a,5,10b-tetrahidrokromeno[4,3-b][1,4]oxazin-3(2H)-on (*rac*-**237d**): fehér kristály, 173 mg (96 %): o.p. 136-138 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.83 (m, 7 H, 2-H_a, 2xOCH₃), 4.02 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.18 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 4a-H), 5.20 (s, 1 H, 10b-H), 5.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.73 (s, 1 H, NH), 6.47 (s, 1 H, 4'-H), 6.64 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 52.2 (C-4a), 55.6 (C-OCH₃), 61.6 (C-2), 67.3 (C-10b), 76.0 (C-5), 100.4 (C-4'), 103.7 (C-2', C-6'), 117.2 (C-10a), 117.5 (C-7), 122.5 (C-8), 127.9 (C-9), 130.2 (C-10), 137.8 (C-1'), 154.9 (C-6a), 161.7 (C-3', C-5'), 168.6 (C-3); HRMS (ESI) számolt C₁₉H₁₉NaNO₅ [M+Na]⁺ 364.116; mért 364.113.

(4aS,5S,10bS)-**237d**: *t*_R = 10,35 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 283 (2,62), 276sh (2,71), 241 (0,83), 231 (-3,03), 222sh (4,32), 210 (15,46).

(4aR,5R,10bR)-**237d**: *t*_R = 11,98 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 283 (-3,52), 276sh (-3,47), 241 (-1,00), 231 (2,81), 222sh (-7,12), 210 (-27,95).

(±)-(4aR*,5R*,10bR*)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,4a,5,10b-tetrahidrokromeno[4,3-b][1,4]oxazin-3(2H)-on (*rac*-**237e**): fehér kristály, 162 mg (89 %): o.p. 148-150 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.83 (m, 10 H, 2-H_a, 3xOCH₃), 4.04 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.19 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 4a-H), 5.22 (s, 1 H, 10b-H), 5.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.73 (s, 1 H, NH), 6.71 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 52.1 (C-4a), 56.2 (C-OCH₃), 60.8 (C-OCH₃), 61.4 (C-2), 67.1 (C-10b), 75.8 (C-5), 102.3 (C-2', C-6'), 117.0 (C-10a), 117.3 (C-7), 122.4 (C-9), 127.7 (C-10), 130.0 (C-8), 130.8 (C-1'), 138.0 (C-4'), 153.8 (C-3', C-5'), 154.7 (C-6a), 168.5 (C-3); HRMS (ESI) számolt C₂₀H₂₁NaNO₆ [M+Na]⁺ 394.126; mért 394.124.

(4aR,5R,10bR)-**237e**: *t*_R = 12,23 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 283 (-4,07), 276sh (-4,33), 240 (-6,43), 228 (1,76), 212 (-21,15).

(4aS,5S,10bS)-**237e**: *t*_R = 16,85 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 283 (3,63), 276sh (3,23), 240 (5,25), 228 (-0,84), 212 (11,85).

(±)-(4aR*,5R*,10bR*)-5-(naft-2-il)-4,4a,5,10b-tetrahidrokromeno[4,3-b][1,4]oxazin-3(2H)-on (*rac*-**237g**): fehér kristály, 142 mg (79 %): o.p. 193-195 °C; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 3.83 (d, *J* = 16.9 Hz, 1 H, 2-H_a), 4.01 (d, *J* = 16.9 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.27 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 4a-H), 5.41 (s, 1 H, 5-H), 5.49 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 10b-H), 5.69 (s, 1 H, NH), 7.05 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 7.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.44 (m, 4 H, 3'-H, 6'-H, 7'-H, 10-H), 7.86 (m, 3 H, 4'-H, 5'-H, 8'-H), 8.08 (s, 1 H, 1'-H); ¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 51.8 (C-4a), 61.1 (C-2), 67.4 (C-10b), 76.2 (C-5), 117.2 (C-10a), 117.5 (C-7), 122.5 (C-8), 122.8 (C-1'), 125.2 (C-8'), 126.9 (C-3'), 127.0 (C-7'), 127.9 (C-9), 128.0 (C-6'), 128.3 (C-5'), 129.3 (C-4'), 130.2 (C-10), 132.6 (C-4a'), 133.2 (C-8a'), 133.3 (C-2'), 155.1 (C-6a), 168.6 (C-3); HRMS (ESI) számolt C₂₁H₁₇NaNO₃ [M+Na]⁺ 354.110; mért 354.111.

(4aR,5R,10bR)-**237g**: *t*_R = 18,43 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 283 (-4,33), 234sh (-2,97), 219 (-30,92), 203 (21,46).

(4aS,5S,10bS)-**237g**: *t*_R = 19,30 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 283 (3,93), 234sh (2,35), 219 (28,64), 203 (-21,27).

Általános leírát morfolin származékok előállítására

Inert atmoszféra alatt a *rac*-**234a** vagy *rac*-**237a** laktám származékokat (100 mg, 0.36 mmol) vízmentes dioxánban oldottuk (5 mL), majd az oldatot 90 °C-ra melegítettük és 2 M LiAlH₄ THF-es oldatát (216 μL) adtuk hozzá. A reakciót etil-acetát óvatos hozzáadásával

megbontottuk 15 perc elteltével, ezt követően vízzel extraháltuk. A szerves fázist MgSO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. Ezután a következő módszerek egyikével izoláltuk a termék(ek)-et: a) A tiszta terméket hidroklorid sóként izoláltuk két órányi kevertetést követően EtOAc (5 mL) és 3 N sósav oldat (124 μL) keverékében szobahőmérsékleten.

b) A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk tiszta CHCl_3 -ot használva eluensként.

(±)-(4*aR**,5*S**,10*bS**)-5-fenil-2,3,4,4*a*,5,10*b*-hexahidro-kromeno[4,3-*b*][1,4]oxazin hidroklorid [*rac*-(4*aR**,5*S**,10*aS**)-12*a*]: fehér por, 78 mg (72 %), o.p. 300 °C <; ¹*H*-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.15 (bs, 1 H, 3-*H*_a), 3.23 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, 3-*H*_b), 3.84 (m, 1 H, 4*a*-H), 4.17 (d, 2 H, 2-H), 5.30 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H, 10*b*-H), 5.51 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.49 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.63 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.38 (bs, 1 H, NH₂-*H*_a), 11.29 (bs, 1 H, NH₂-*H*_b); ¹³*C*-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 43.9 (C-3), 55.5 (C-4*a*), 71.9 (C-10*b*), 76.4 (C-5), 116.0 (C-7), 120.4 (C-10*a*), 121.2 (C-9), 125.6 (C-10), 128.5 (C-2', C-6'), 128.9 (C-3', C-5'), 129.6 (C-8), 129.7 (C-4'), 134.2 (C-1'), 152.7 (C-6*a*); HRMS (ESI) számolt C₁₇H₁₇NO₂ [M+H]⁺ 268.1332; mért 268.1137.

(±)-(4*aR**,5*S**,10*bR**)-5-fenil-2,3,4,4*a*,5,10*b*-hexahidro-kromeno[4,3-*b*][1,4] oxazin [*rac*-(4*aR**,5*S**,10*aR**)-12*a*]: színtelen olaj, 58 mg (60 %); ¹*H*-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.26 (s, 1 H, NH), 2.90 (m, 3 H, 2-*H*_a, 3-H), 3.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, 2-*H*_b), 4.36 (s, 1 H, 5-H), 4.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 4*a*-H), 5.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10*b*-H), 6.92 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 7.26 (m, 5 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 8-H, 10-H), 7.48 (d, 2'-H, 6'-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 50.5 (C-3), 61.2 (C-5), 68.3 (C-2), 78.9 (C-10*b*), 90.1 (C-4*a*), 110.4 (C-7), 121.4 (C-9), 124.8 (C-10*a*), 126.4 (C-4'), 126.9 (C-2', C-6'), 127.1 (C-10), 128.5 (C-3', C-5'), 130.9 (C-8), 143.4 (C-1'), 160.1 (C-10*a*); HRMS (ESI) számolt C₁₇H₁₇NO₂ [M+H]⁺ 268.1332; mért 268.1132.

(±)-(4*aR**,5*R**,10*bR**)-5-fenil-2,3,4,4*a*,5,10*b*-hexahidro-kromeno[4,3-*b*][1,4] oxazin [*rac*-(4*aR**,5*R**,10*aR**)-12*a*]: fehér kristály, 19 mg (20 %), o.p. 134-136 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ = 2.64 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, 3-*H*_a), 2.75 (m, 1 H, 3-*H*_b), 3.36 (4 H, 2-H, 4*a*-H, NH), 5.13 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, 10*b*-H), 5.29 (s, 1 H, 5-H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1 H, 7-H), 6.97 (m, 1 H, 9-H), 7.19 (m, 1 H, 8-H), 7.23 (m, 1 H, 4'-H), 7.39 (m, 3 H, 3'-H, 5'-H, 10-H), 7.55 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, acetone-*d*₆): δ = 46.3 (C-3), 54.7 (C-4*a*), 61.2 (C-2), 70.5 (C-10*b*), 79.2 (C-5), 117.0 (C-7), 121.8 (C-9), 122.4 (C-10*a*), 127.1 (C-2', C-6'), 128.3 (C-10), 128.5 (C-4'), 129.0 (C-3', C-5'), 129.2 (C-8), 139.4 (C-1'), 156.2 (C-6*a*); HRMS (ESI) számolt C₁₇H₁₇NO₂ [M+H]⁺ 268.1332; mért 268.1137.

(±)-(4*aR**,5*S**,10*bS**)-5-(4-metoxifenil)-2,3,4,4*a*,5,10*b*-hexahidro-kromeno[4,3-*b*][1,4]oxazin hidroklorid [*rac*-(4*aR**,5*S**,10*aS**)-12*b*]: fehér kristály, 75 mg (70 %): o.p. 245-247 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.15 (bs, 1 H, 3-*H*_a), 3.22 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H, 3-*H*_b), 3.81 (m, 4 H, 4*a*-H, OCH₃), 4.16 (d, 2 H, 2-H), 5.28 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 10*b*-H), 5.45 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, 5-H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.00 (m, 3 H, 3'-H, 5'-H, 9-H), 7.24 (m, 1 H, 8-H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.54 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.33 (bs, 1 H, NH₂-*H*_a), 11.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, NH₂-*H*_b); ¹³*C*-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 43.9 (C-3), 55.3 (C-OCH₃), 55.6 (C-4*a*), 63.4 (C-2), 72.0 (C-10*b*), 76.0 (C-5), 114.3 (C-3', C-5'), 116.0 (C-7), 120.4 (C-10*a*), 121.1 (C-9), 125.6 (C-10), 126.1 (C-1'), 129.5 (C-8), 130.0 (C-2', C-6'), 152.8 (C-6*a*), 160.3 (C-4'); HRMS (ESI) számolt C₁₈H₁₉NO₃ [M+H]⁺ 298.1438; mért 298.1439.

(±)-(4*aR**,5*S**,10*bR**)-5-(4-metoxifenil)-2,3,4,4*a*,5,10*b*-hexahidro-kromeno[4,3-*b*][1,4]oxazin [*rac*-(4*aR**,5*S**,10*aR**)-12*b*]: színtelen olaj, 39 mg (41 %); ¹*H*-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.90 (m, 4 H, 2-*H*_a, 3-H, NH), 3.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, 2-*H*_b), 3.80 (s, 3

H, OCH₃), 4.34 (s, 1 H, 5-H), 4.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 4a-H), 5.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10b-H), 6.90 (d, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 6.97 (m, 1 H, 9-H), 7.28 (m, 1 H, 8-H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 10-H), 7.43 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 50.6 (C-3), 55.4 (C-OCH₃), 60.9 (C-5), 68.1 (C-2), 79.0 (C-10b), 90.2 (C-4a), 110.6 (C-7), 114.1 (C-3', C-5'), 121.5 (C-9), 124.9 (C-10a), 126.5 (C-10), 128.2 (C-2', C-6'), 131.1 (C-8), 135.5 (C-1'), 158.8 (C-4'), 160.3 (C-6a); HRMS (ESI) számolt C₁₈H₁₉NO₃ [M+H]⁺ 298.1438; mért 298.1440.

(±)-(4aR*,5R*,10bR*)-5-(4-metoxifenil)-2,3,4,4a,5,10b-hexahidrokromen[4,3-b][1,4]oxazin [rac-(4aR*,5R*,10aR*)-12b]: fehér kristály, 12 mg (13 %): o.p. 153-155 °C; ¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 2.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.76 (m, 1 H, 3-H_b), 3.33 (m, 4 H, 2-H, 4a-H, NH), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 5.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 10b-H), 5.23 (s, 1 H, 5-H), 6.86 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1 H, 7-H), 6.96 (m, 3 H, 3'-H, 5'-H, 9-H), 7.18 (m, 1 H, 8-H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.46 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H); ¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 46.3 (C-3), 54.8 (C-4a), 55.5 (C-OCH₃), 61.2 (C-2), 70.5 (C-10b), 78.9 (C-5), 114.4 (C-3', C-5'), 116.9 (C-7), 121.6 (C-9), 122.4 (C-10a), 128.3 (C-2', C-6'), 129.2 (C-8), 131.3 (C-1'), 156.4 (C-6a), 160.2 (C-4'); HRMS (ESI) számolt C₁₈H₁₉NO₃ [M+H]⁺ 298.1438; mért 298.1439.

(±)-(4aR*,5S*,10bS*)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,3,4,4a,5,10b-hexahidrokromen[4,3-b][1,4]oxazin [rac-(4aR*,5S*,10aS*)-12c]: fehér kristály, 53 mg (55 %): o.p. 178-180 °C; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.71 (bs, 1 H, NH), 2.89 (m, 2 H, 3-H, 4a-H), 3.86 (m, 7 H, 2-H_a, 2xOCH₃), 4.04 (dd, *J* = 11.2, 2.2 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, 10b-H), 4.90 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.87 (m, 2 H, 2'-H, 5'-H), 6.97 (m, 3 H, 6'-H, 7-H, 9-H), 7.21 (m, 1 H, 8-H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 10-H); ¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 46.4 (C-3), 56.1 (2xC-OCH₃), 59.1 (C-4a), 67.5 (C-2), 76.1 (C-10b), 80.3 (C-5), 110.0 (C-5'), 111.3 (C-2'), 116.2 (C-6'), 120.2 (C-7), 121.0 (C-9), 122.3 (C-10a), 125.5 (C-10), 129.0 (C-8), 129.2 (C-1'), 149.5 (C-3'), 149.7 (C-4'), 153.6 (C-6a); HRMS (ESI) számolt C₁₉H₂₁NO₄ [M+H]⁺ 328.1543; mért 328.1543.

(±)-(4aR*,5S*,10bR*)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,3,4,4a,5,10b-hexahidrokromen[4,3-b][1,4]oxazin [rac-(4aR*,5S*,10aR*)-12c]: fehér kristály, 33 mg (34 %): o.p. 124-126 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (bs, 1 H, NH), 2.90 (m, 3 H, 2-H_a, 3-H), 3.57 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, 2-H_b), 3.87 (s, 3 H, OCH₃), 3.93 (s, 3 H, OCH₃), 4.32 (s, 1 H, 5-H), 4.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 4a-H), 5.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10b-H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 5'-H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 6.98 (m, 1 H, 9-H), 7.03 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H, 6'-H), 7.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H, 2'-H), 7.28 (m, 1 H, 8-H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 50.6 (C-3), 56.0 (C-OCH₃), 61.2 (C-5), 68.1 (C-2), 79.0 (C-10b), 90.3 (C-4a), 110.5 (C-7), 110.6 (C-5'), 111.3 (C-2'), 119.1 (C-6'), 121.5 (C-9), 124.9 (C-10a), 126.5 (C-10), 131.0 (C-8), 136.2 (C-1'), 148.2 (C-4'), 149.1 (C-3'), 160.2 (C-6a); HRMS (ESI) számolt C₁₉H₂₁NO₄ [M+H]⁺ 328.1543; mért 328.1544.

(±)-(4aR*,5R*,10bR*)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,3,4,4a,5,10b-hexahidrokromen[4,3-b][1,4]oxazin [rac-(4aR*,5R*,10aR*)-12c]: fehér kristály, 15 mg (16 %): o.p. 139-140 °C; ¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 2.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.77 (m, 1 H, 3-H_b), 3.35 (m, 4 H, 2-H, 4a-H, NH), 3.82 (d, 6 H, 2xOCH₃), 5.10 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, 10b-H), 5.23 (s, 1 H, 5-H), 6.86 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1 H, 7-H), 6.96 (m, 2 H, 6'-H, 9-H), 7.06 (m, 1 H, 5'-H), 7.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 2'-H), 7.18 (m, 1 H, 8-H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H); ¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-d₆): δ = 45.5 (C-3), 54.1 (C-OCH₃), 55.2 (C-4a), 55.3 (C-OCH₃), 60.3 (C-2), 69.7 (C-10b), 78.1 (C-5), 110.3 (C-5'), 111.7 (C-2'), 116.1 (C-6'), 118.4 (C-7), 120.7 (C-9), 121.5 (C-10a), 127.3 (C-10), 128.3 (C-8), 130.9 (C-1'), 149.0 (C-4'), 149.3 (C-3') 155.4 (C-6a); HRMS (ESI) számolt C₁₉H₂₁NO₄ [M+H]⁺ 328.1543; mért 328.1543.

(±)-(4aR*,5S*,10bS*)-5-(3,5-dimetoxifenil)-2,3,4,4a,5,10b-hexahidrokrómen[4,3-b][1,4]oxazin hidroklorid [*rac*-(4aR*,5S*,10aS*)-**12d**]: fehér kristály, 89 mg (84 %): o.p. 238-241 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.12 (m, 1 H, 3-H_a), 3.24 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.75 (m, 7 H, 4a-H, 2xOCH₃), 4.08 (m, 1 H, 2-H_a), 4.17 (dd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1 H, 2-H_b), 5.20 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H, 10b-H), 5.38 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, 5-H), 6.58 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 4'-H), 6.60 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.01 (m, 1 H, 9-H), 7.26 (m, 1 H, 8-H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H), 8.33 (bs, 1 H, NH₂-H_a), 10.93 (bs, 1 H, NH₂-H_b); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 43.9 (C-3), 55.3 (2xC-OCH₃), 55.6 (C-4a), 63.4 (C-2), 71.9 (C-10b), 76.2 (C-5), 101.3 (C-4'), 106.2 (C-2', C-6'), 116.1 (C-7), 120.5 (C-10a), 121.3 (C-9), 125.6 (C-10), 129.6 (C-8), 136.3 (C-1'), 152.6 (C-6a), 160.7 (C-3', C-5'); HRMS (ESI) számolt C₁₉H₂₁NO₄ [M+H]⁺ 328.1543; mért 328.1544.

(±)-(4aR*,5S*,10bR*)-5-(3,5-dimetoxifenil)-2,3,4,4a,5,10b-hexahidrokrómen[4,3-b][1,4]oxazin [*rac*-(4aR*,5S*,10aR*)-**12d**]: színtelen olaj, 46 mg (48 %); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.80 (m, 4 H, 2-H_a, 3-H, NH), 3.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, 2-H_b), 3.71 (s, 6 H, 2xOCH₃), 4.19 (s, 1 H, 5-H), 4.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 4a-H), 5.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10b-H), 6.27 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 4'-H), 6.57 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 6.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.18 (m, 1 H, 8-H), 7.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 10-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 50.5 (C-3), 55.5 (2xC-OCH₃), 61.5 (C-5), 68.2 (C-2), 79.0 (C-10b), 90.2 (C-4a), 99.2 (C-4'), 105.2 (C-2', C-6'), 110.6 (C-7), 121.5 (C-9), 124.8 (C-10a), 126.5 (C-10), 131.1 (C-8), 145.7 (C-1'), 160.2 (C-6a), 161.0 (C-3', C-5'); HRMS (ESI) számolt C₁₉H₂₁NO₄ [M+H]⁺ 328.1543; mért 328.1543.

(±)-(4aR*,5R*,10bR*)-5-(3,5-dimetoxifenil)-2,3,4,4a,5,10b-hexahidrokrómen[4,3-b][1,4]oxazin [*rac*-(4aR*,5R*,10aR*)-**12d**]: fehér kristály, 5 mg (5 %): m.p. 145-147 °C; ¹H-NMR (400 MHz, Acetone-d₆): δ = 2.68 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.79 (m, 2 H, 3-H_b, NH), 3.38 (m, 3 H, 2-H_a, 2-H_b, 4a-H), 3.81 (s, 6 H, 2xOCH₃), 5.13 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, 10b-H), 5.25 (s, 1 H, 5-H), 6.45 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 4'-H), 6.74 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 6.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.19 (m, 1 H, 8-H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H); ¹³C-NMR (101 MHz, Acetone-d₆): δ = 46.3 (C-3), 54.9 (C-4a), 55.6 (2xC-OCH₃), 61.1 (C-2), 70.4 (C-10b), 79.0 (C-5), 100.2 (C-4'), 105.0 (C-2', C-6'), 117.0 (C-7), 121.7 (C-9), 122.3 (C-10a), 128.2 (C-10), 129.3 (C-8), 141.7 (C-1'), 156.1 (C-6'), 161.9 (C-3', C-5'); HRMS (ESI) számolt C₁₉H₂₁NO₄ [M+H]⁺ 328.1543; mért 328.1543.

(±)-(4aR*,5S*,10bS*)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3,4,4a,5,10b-hexahidrokrómen[4,3-b][1,4]oxazin [*rac*-(4aR*,5S*,10aS*)-**12e**]: színtelen olaj, 44 mg (46 %); ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.72 (bs, 1 H, NH), 2.91 (m, 2 H, 3-H, 4a-H), 3.87 (m, 10 H, 2-H_a, 3xOCH₃), 4.06 (dd, *J* = 11.2, 1.8 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.56 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, 10b-H), 4.88 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, 5-H), 6.70 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.89 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1 H, 7-H), 6.98 (m, 1 H, 9-H), 7.20 (m, 1 H, 8-H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H); ¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 46.4 (C-3), 56.3 (C-OCH₃), 59.2 (C-4a), 60.9 (C-OCH₃), 67.5 (C-2), 76.1 (C-10b), 80.6 (C-5), 104.2 (C-2', C-6'), 116.2 (C-7), 121.1 (C-9), 122.2 (C-10a), 125.5 (C-10), 129.1 (C-8), 132.5 (C-1'), 138.4 (C-4'), 153.5 (C-6a), 153.7 (C-3', C-5'); HRMS (ESI) számolt C₂₀H₂₃NO₅ [M+H]⁺ 358.1649; mért 358.1648.

(±)-(4aR*,5S*,10bR*)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3,4,4a,5,10b-hexahidrokrómen[4,3-b][1,4]oxazin [*rac*-(4aR*,5S*,10aR*)-**12e**]: színtelen olaj, 32 mg (33 %); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.13 (bs, 1 H, NH), 2.91 (m, 3 H, 2-H_a, 3-H_a, 3-H_b), 3.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, 2-H_b), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 3.91 (s, 6 H, 2xOCH₃), 4.30 (s, 1 H, 5-H), 4.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 4a-H), 5.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10b-H), 6.75 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 6.99 (t, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.23 (t, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 50.5 (C-3), 56.3 (C-OCH₃), 60.9

(C-OCH₃), 61.7 (C-5), 68.2 (C-2), 79.0 (C-10b), 90.2 (C-4a), 104.2 (C-2', C-6'), 110.6 (C-7), 121.6 (C-9), 124.8 (C-10a), 126.5 (C-10), 131.1 (C-8), 137.2 (C-4'), 139.3 (C-1'), 153.4 (C-3', C-5'), 160.2 (C-6a); *HRMS (ESI)* számolt C₂₀H₂₃NO₅ [M+H]⁺ 358.1649; mért 358.1649.

(±)-(4*aR**,5*R**,10*bR**)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3,4,4*a*,5,10*b*-hexahidro-kromeno[4,3-*b*][1,4]oxazin [*rac*-(4*aR**,5*R**,10*aR**)-**12e**]: fehér kristály, 7 mg (7 %): o.p. 164-166 °C; ¹*H-NMR* (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ = 2.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.77 (m, 1 H, 3-H_b), 3.37 (m, 4 H, 2-H_a, 2-H_b, 4*a*-H, NH), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 3.85 (s, 6 H, 2xOCH₃), 5.10 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, 10*b*-H), 5.22 (s, 1 H, 5-H), 6.87 (s, 3 H, 2'-H, 6'-H, 7-H), 6.96 (m, 1 H, 9-H), 7.18 (m, 1 H, 8-H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H); ¹³*C-NMR* (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ = 46.4 (C-3), 55.0 (C-4*a*), 56.4 (C-OCH₃), 60.5 (C-OCH₃), 61.2 (C-2), 70.6 (C-10*b*), 79.2 (C-5), 104.5 (C-2', C-6'), 117.0 (C-7), 121.7 (C-9), 122.5 (C-10*a*), 128.2 (C-10), 129.2 (C-8), 134.9 (C-1'), 154.3 (C-3', C-5'), 156.2 (C-6*a*); *HRMS (ESI)* számolt C₂₀H₂₃NO₅ [M+H]⁺ 358.1649; mért 358.1648.

(±)-(4*aR**,5*S**,10*bS**)-5-naft-1-*il*-2,3,4,4*a*,5,10*b*-hexahidro-kromeno[4,3-*b*][1,4]oxazin hidroklorid [*rac*-(4*aR**,5*S**,10*aS**)-**12f**]: fehér kristály, 56 mg (53 %): o.p. 241-244 °C; ¹*H-NMR* (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.22 (s, 2 H, 3-H_a, 3-H_b), 4.19 (m, 3 H, 2-H_a, 2-H_b, 4*a*-H), 5.52 (s, 1 H, 10*b*-H), 6.43 (bs, 1 H, 5-H), 6.87 (s, 1 H, 7-H), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.27 (s, 1 H, 8-H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.60 (s, 3 H, 2'-H, 3'-H, 7'-H), 7.94 (s, 1 H, 6'-H), 8.04 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 8.53 (s, 2 H, 8'-H, NH₂-H_a), 11.06 (bs, 1 H, NH₂-H_b); ¹³*C-NMR* (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 44.0 (C-3), 55.6 (C-4*a*), 63.4 (C-2), 70.8 (C-5), 71.9 (C-10*b*), 116.0 (C-7), 120.6 (C-10*a*), 121.3 (C-9), 124.2 (C-8'), 125.5 (C-10), 126.0 (C-2', C-3', C-7'), 126.7 (C-6'), 128.8 (C-5'), 129.6 (C-8), 130.7 (C-4'); *HRMS (ESI)* számolt C₂₁H₁₉NO₂ [M+H]⁺ 318.1489; mért 318.1486.

(±)-(4*aR**,5*S**,10*bS**)-5-naft-2-*il*-2,3,4,4*a*,5,10*b*-hexahidro-kromeno[4,3-*b*][1,4]oxazin [*rac*-(4*aR**,5*S**,10*aS**)-**12g**]: fehér kristály, 49 mg (51 %): o.p. 102-104 °C; ¹*H-NMR* (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (bs, 1 H, NH), 2.82 (m, 2 H, 3-H_a, 3-H_b), 3.02 (t, *J* = 9.7, 9.4 Hz, 1 H, 4*a*-H), 3.86 (m, 1 H, 2-H_a), 4.03 (dd, *J* = 11.5, 2.2 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.62 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, 10*b*-H), 5.11 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 7-H), 6.98 (m, 1 H, 9-H), 7.15 (m, 1 H, 8-H), 7.46 (m, 3 H, 10-H, 6'-H, 7'-H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1 H, 3'-H), 7.85 (m, 4 H, 1'-H, 4'-H, 5'-H, 8'-H); ¹³*C-NMR* (91 MHz, CDCl₃): δ = 46.3 (C-3), 59.0 (C-4*a*), 67.5 (C-2), 76.1 (C-10*b*), 80.6 (C-5), 116.2 (C-7), 121.1 (C-8), 122.3 (C-10*a*), 124.3 (C-1'), 125.5 (C-8'), 126.6 (C-3'), 126.7 (C-7'), 127.4 (C-9), 127.9 (C-6'), 128.2 (C-5'), 129.1 (C-10, C-4'), 133.2 (C-4*a*'), 133.8 (C-8*a*'), 134.3 (C-2'), 153.6 (C-6*a*); *HRMS (ESI)* számolt C₂₁H₁₉NO₂ [M+H]⁺ 318.1489; mért 318.1486.

(±)-(4*aR**,5*S**,10*bR**)-5-naft-2-*il*-2,3,4,4*a*,5,10*b*-hexahidro-kromeno[4,3-*b*][1,4]oxazin [*rac*-(4*aR**,5*S**,10*aR**)-**12g**]: fehér kristály, 42 mg (44 %): o.p. 154-156 °C; ¹*H-NMR* (360 MHz, CDCl₃): δ = 2.26 (bs, 1 H, NH), 3.05 (m, 3 H, 2-H_a, 3-H), 3.70 (m, 1 H, 2-H_b), 4.64 (s, 1 H, 5-H), 5.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 4*a*-H), 5.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 10*b*-H), 7.04 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 7.39 (m, 1 H, 8-H), 7.51 (m, 3 H, 6'-H, 7'-H, 10-H), 7.70 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1 H, 3'-H), 7.90 (m, 3 H, 4'-H, 5'-H, 8'-H), 8.06 (s, 1 H, 1'-H); ¹³*C-NMR* (91 MHz, CDCl₃): δ = 50.7 (C-3), 61.4 (C-5), 68.5 (C-2), 79.1 (C-10*b*), 90.2 (C-4*a*), 110.6 (C-7), 121.5 (C-8), 124.9 (C-10*a*), 125.5 (C-1'), 125.6 (C-8'), 125.8 (C-3'), 126.2 (C-7'), 126.6 (C-9), 127.7 (C-6'), 128.2 (C-5'), 128.4 (C-4'), 131.1 (C-10), 132.7 (C-4*a*'), 133.5 (C-8*a*'), 140.8 (C-2'), 160.3 (C-6*a*); *HRMS (ESI)* számolt C₂₁H₁₉NO₂ [M+H]⁺ 318.1489; mért 318.1488.

(±)-(4*aR**,5*R**,10*bR**)-5-naft-2-*il*-2,3,4,4*a*,5,10*b*-hexahidro-kromeno[4,3-*b*][1,4]oxazin [*rac*-(4*aR**,5*R**,10*aR**)-**12g**]: fehér kristály, 10 mg (11 %): o.p. 117-119 °C; ¹*H-NMR* (360 MHz, Acetone-*d*₆): δ = 2.63 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.75 (m, 2 H, 3-H_b, NH), 3.38 (m, 2 H, 2-

H_a, 2-H_b), 3.52 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H, 4a-H), 5.19 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, 10b-H), 5.48 (s, 1 H, 5-H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 7-H), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 9-H), 7.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 8-H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 10-H), 7.52 (m, 2 H, 6'-H, 7'-H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.94 (m, 3 H, 4'-H, 5'-H, 8'-H), 8.09 (s, 1 H, 1'-H); ¹³C-NMR (91 MHz, Acetone-d₆): $\delta = 45.4$ (C-3), 53.9 (C-4a), 60.3 (C-2), 69.6 (C-10b), 78.3 (C-5), 116.1 (C-7), 120.9 (C-8), 121.6 (C-10a), 124.2 (C-1'), 125.0 (C-8'), 125.9 (C-3'), 126.1 (C-7'), 127.4 (C-9), 127.6 (C-6'), 127.8 (C-5'), 128.0 (C-4'), 128.4 (C-10), 133.1 (C-4a'), 133.2 (C-8a'), 136.1 (C-2'), 155.3 (C-6a); HRMS (ESI) számolt C₂₁H₁₉NO₂ [M+H]⁺ 318.1489; mért 318.1488.

Általános leírát acetamid származékok előállítására

A *rac-transz-230a* vagy *rac-cisz-230a* 3-aminoflavanon származék hidroklorid sóját (180 mg, 0,655 mmol) vízmentes tetrahidrofuranban (5 mL) szuszpendáltuk inert atmoszféra alatt. Trietil-amin (230 μ L, 1,64 mmol) hozzáadását követően az elegyet öt percig kevertettük 0 °C-on, majd acetyl-kloridot (56 μ L, 0,786 mmol) cseppgettünk a szuszpenzióhoz és tíz percig kevertettük az említett hőmérsékleten. A reakciót víz hozzáadásával megbontottuk és etil-acetáttal extraháltunk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, majd bepárooltuk. A maradékot hideg hexánnal eldörzsölve nyertük a tiszta terméket vagy a *rac-transz* származékok esetében, ha az eldörzsölésre nem vált ki a termék akkor oszlop kromatográfiásan tisztítottuk hexán/etil-acetát 1:1 eluent használva.

(±)-*N*-[(2*S**,3*R**)-4-oxo-2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac-cisz-238a*): fehér kristály, 141 mg (69 %): o.p. 169-171 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.02$ (s, 3 H, CH₃), 5.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H, 3-H), 6.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, NH), 7.03 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.13 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.25 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 7.54 (m, 1 H, 7-H), 7.82 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H, 5-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.2$ (CH₃), 56.5 (C-3), 79.7 (C-2), 118.1 (C-8), 120.1 (C-4a), 121.6 (C-6), 126.9 (C-5), 127.2 (C-2', C-6'), 128.7 (C-3', C-5'), 128.9 (C-4'), 135.1 (C-1'), 137.2 (C-7), 160.5 (C-8a), 170.5 (amid karbonil), 189.4 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₇H₁₅NaNO₃ [M+Na]⁺ 304.095; mért 304.096

(±)-*N*-[(2*S**,3*R**)-4-oxo-2-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac-cisz-238b*): fehér kristály, 147 mg (72 %): o.p. 147-149 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.02$ (s, 3 H, CH₃), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 5.40 (t, $J = 6.4$ Hz, 1 H, 3-H), 6.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H, 2-H), 6.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, NH), 6.75 (d, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.99 (m, 4 H, 6-H, 8-H, 2'-H, 6'-H), 7.50 (m, 1 H, 7-H), 7.82 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H, 5-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.5$ (C-CH₃), 55.6 (C-OCH₃), 56.9 (C-3), 79.9 (C-2), 114.4 (C-3', C-5'), 118.5 (C-8), 120.4 (C-4a), 121.8 (C-6), 127.2 (C-5), 127.4 (C-1'), 129.0 (C-2', C-6'), 137.4 (C-4), 160.3 (C-4'), 160.7 (C-8a), 170.7 (amid karbonil), 190.0 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₈H₁₇NaNO₄ [M+Na]⁺ 334.105; mért 334.107.

(±)-*N*-[(2*S**,3*R**)-4-oxo-2-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac-cisz-238c*): fehér kristály, 152 mg (75 %): o.p. 183-185 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.03$ (s, 3 H, CH₃), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 5.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 1 H, 3-H), 6.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H, 2-H), 6.30 (bs, 1 H, NH), 6.68 (m, 3 H, 2'-H, 5'-H, 6'-H), 7.01 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.51 (m, 1 H, 7-H), 7.83 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H, 5-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.1$ (C-CH₃), 55.7 (C-OCH₃), 55.8 (C-OCH₃), 56.5 (C-3), 79.7 (C-2), 110.8 (C-5'), 111.0 (C-2'), 118.1 (C-8), 119.4 (C-6'), 120.0 (C-4a), 121.5 (C-6), 126.7 (C-5), 127.3 (C-1'), 137.1 (C-7), 148.9 (C-4'), 149.4 (C-3'), 160.2 (C-8a), 170.4 (amid karbonil), 189.5 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₉H₁₉NaNO₅ [M+Na]⁺ 364.116; mért 364.118.

(±)-*N*-[(2*S**,3*R**)-4-oxo-2-(3,5-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac-cisz-238d*): fehér kristály, 136 mg (67 %): o.p. 144-147 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta =$

2.03 (s, 3 H, CH₃), 3.65 (s, 6 H, 2xOCH₃), 5.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H, 3-H), 6.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.30 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 4'-H), 6.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, NH), 7.01 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.50 (m, 1 H, 7-H), 7.80 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 5-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 23.1 (C-CH₃), 55.3 (2xO-CH₃), 56.3 (C-3), 79.6 (C-2), 100.4 (C-4'), 105.4 (C-2', C-6'), 118.0 (C-8), 120.1 (C-4a), 121.6 (C-6), 126.8 (C-5), 137.0 (C-1'), 137.2 (C-7), 160.3 (C-8a), 160.8 (C-3', C-5'), 170.4 (amid karbonil), 189.2 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₉H₁₉NO₅ [M+H]⁺ 342.134; mért 342.134.

(±)-*N*-[(2*S**,3*R**)-4-oxo-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac-cisz*-**238e**): fehér kristály, 130 mg (64 %): o.p. 170-172 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.04 (s, 3 H, CH₃), 3.67 (s, 6 H, 2xOCH₃), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 5.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.38 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, NH), 7.04 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.53 (m, 1 H, 7-H), 7.83 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H, 5-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 23.1 (C-CH₃), 56.0 (C-OCH₃), 56.4 (C-3), 60.8 (C-OCH₃), 79.9 (C-2), 104.4 (C-2', C-6'), 118.0 (C-8), 120.0 (C-4a), 121.6 (C-6), 126.7 (C-5), 130.4 (C-1', C-4'), 137.1 (C-7), 153.2 (C-3', C-5'), 160.3 (C-8a), 170.4 (amid karbonil), 189.3 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₂₀H₂₁NaNO₆ [M+Na]⁺ 394.126; mért 394.128.

(±)-*N*-[(2*S**,3*S**)-4-oxo-2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac-transz*-**238a**): fehér kristály, 153 mg (75 %): o.p. 192-194 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.86 (s, 3 H, CH₃), 5.02 (dd, *J* = 12.0, 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.38 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, NH), 7.02 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.39 (m, 3 H, 3'-H, 5'-H, 7-H), 7.49 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 7.88 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1 H, 5-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.9 (C-CH₃), 58.3 (C-3), 83.2 (C-2), 118.1 (C-8), 120.2 (C-4a), 122.1 (C-6), 127.7 (C-5), 127.8 (C-2', C-6'), 128.6 (C-3', C-5'), 129.4 (C-4'), 136.2 (C-1'), 136.6 (C-7), 161.4 (C-8a), 170.3 (amid karbonil), 191.0 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₇H₁₅NaNO₃ [M+Na]⁺ 304.095; mért 304.096.

(±)-*N*-[(2*S**,3*S**)-4-oxo-2-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac-transz*-**238b**): fehér kristály, 144 mg (71 %): o.p. 189-191 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.88 (s, 3 H, CH₃), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 5.08 (dd, *J* = 12.4, 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.31 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, NH), 6.92 (d, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.42 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.49 (m, 1 H, 7-H), 7.88 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1 H, 5-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 23.0 (C-CH₃), 55.4 (C-OCH₃), 58.0 (C-3), 83.1 (C-2), 114.0 (C-3', C-5'), 118.1 (C-8), 120.2 (C-4a), 122.0 (C-6), 127.6 (C-5), 128.2 (C-1'), 129.3 (C-2', C-6'), 136.6 (C-7), 160.4 (C-4'), 161.4 (C-8a), 170.2 (amid karbonil), 191.3 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₈H₁₇NaNO₄ [M+Na]⁺ 334.105; mért 334.107.

(±)-*N*-[(2*S**,3*S**)-4-oxo-2-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac-transz*-**238c**): fehér kristály, 167 mg (82 %): o.p. 180-181 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.72 (s, 3 H, CH₃), 3.76 (d, 6 H, 2xOCH₃), 4.92 (dd, *J* = 12.4, 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.49 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.94 (m, 2 H, 2'-H, 5'-H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.11 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 7.58 (m, 1 H, 7-H), 7.79 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, NH); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 22.3 (C-CH₃), 55.4 (C-OCH₃), 55.5 (C-OCH₃), 57.4 (C-3), 81.5 (C-2), 111.1 (C-5'), 111.2 (C-2'), 118.0 (C-8), 120.0 (C-4a), 120.7 (C-6'), 121.8 (C-6), 126.9 (C-5), 129.3 (C-1'), 136.3 (C-7), 148.4 (C-4'), 149.2 (C-3'), 160.8 (C-8a), 169.1 (amid karbonil), 190.5 (C-4); HRMS (ESI) számolt C₁₉H₁₉NaNO₅ [M+Na]⁺ 364.116; mért 364.118.

(±)-*N*-[(2*S**,3*S**)-4-oxo-2-(3,5-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac-transz*-**238d**): fehér kristály, 146 mg (72 %): o.p. 192-193 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.74 (s, 3 H, CH₃), 3.75 (s, 6 H, 2xOCH₃), 4.85 (dd, *J* = 12.0, 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.51

(d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, 2-H), 6.51 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 4'-H), 6.66 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 8-H), 7.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H), 7.59 (m, 1 H, 7-H), 7.79 (dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 22.3$ (C-CH₃), 55.3 (2xC-OCH₃), 57.5 (C-3), 81.3 (C-2), 100.4 (C-4'), 105.8 (C-2', C-6'), 118.0 (C-8), 120.0 (C-4a), 121.9 (C-6), 126.9 (C-5), 136.3 (C-7), 139.2 (C-1'), 160.2 (C-3', C-5'), 160.7 (C-8a), 169.2 (amid karbonil), 190.2 (C-4); *HRMS (ESI)* számolt C₁₉H₁₉NO₅ [M+H]⁺ 342.134; mért 342.134.

(±)-*N*-[(2*S**,3*S**)-4-oxo-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac-transz*-**238e**): fehér kristály, 150 mg (74 %): o.p. 147-149 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.89$ (s, 3 H, CH₃), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 3.87 (s, 6 H, 2xOCH₃), 5.04 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, 3-H), 5.42 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, 2-H), 6.84 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 8-H), 7.13 (m, 1 H, 6-H), 7.58 (m, 1 H, 7-H), 7.89 (dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz, 1 H, 5-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD₃OD): $\delta = 22.3$ (C-CH₃), 56.7 (2xC-OCH₃), 59.3 (C-3), 61.1 (C-OCH₃), 83.9 (C-2), 106.3 (C-2', C-6'), 119.1 (C-8), 121.3 (C-4a), 123.1 (C-6), 128.3 (C-5), 133.8 (C-1'), 137.7 (C-7), 139.6 (C-4') 154.4 (C-3', C-5'), 162.7 (C-8a), 173.2 (amid karbonil), 192.1 (C-4); *HRMS (ESI)* számolt C₂₀H₂₁NaNO₆ [M+Na]⁺ 394.126; mért 394.128.

(±)-*N*-[(2*S**,3*S**)-4-oxo-2-naft-1-il-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac-transz*-**238f**): fehér kristály, 165 mg (81 %): o.p. 248-250 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.58$ (s, 3 H, CH₃), 5.12 (t, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 3-H), 6.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, 2-H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 8-H), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 6-H), 7.21 (m, 4 H, 7-H, 2'-H, 3'-H, 7'-H), 7.81 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.87 (dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.98 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 8.20 (m, 2 H, 8'-H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 22.1$ (C-CH₃), 57.5 (C-3), 78.3 (C-2), 118.0 (C-6), 120.3 (C-4a), 122.1 (C-8), 123.5 (C-8'), 125.2 (C-5), 125.8 (C-2', C-3'), 126.4 (C-7'), 127.0 (C-6'), 128.7 (C-5'), 129.4 (C-4'), 131.3 (C-1'), 132.8 (C-4a'), 133.3 (C-8a'), 136.4 (C-7), 160.9 (C-8a), 169.4 (amid karbonil), 190.2 (C-4); *HRMS (ESI)* számolt C₂₁H₁₇NaNO₃ [M+Na]⁺ 354.110; mért 354.113.

(±)-*N*-[(2*S**,3*S**)-4-oxo-2-naft-2-il-3,4-dihidro-2*H*-kromán-3-il]acetamid (*rac-transz*-**238g**): fehér kristály, 148 mg (73 %): o.p. 200-202 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.68$ (s, 3 H, CH₃), 5.00 (dd, $J = 12.4$, 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.76 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, 2-H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 8-H), 7.15 (m, 1 H, 6-H), 7.55 (m, 2 H, 3'-H, 7'-H), 7.61 (m, 1 H, 7-H), 7.68 (dd, $J = 8.4$, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.84 (dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz, 1 H, 6'-H), 7.95 (m, 3 H, 4'-H, 5'-H, 8'), 8.02 (s, 1 H, 1'-H), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 22.2$ (C-CH₃), 57.7 (C-3), 81.7 (C-2), 118.0 (C-8), 120.1 (C-4a), 122.0 (C-6), 125.1 (C-5), 126.4 (C-1'), 126.5 (C-8'), 126.9 (C-3'), 127.2 (C-7'), 127.6 (C-6'), 127.8 (C-5'), 128.0 (C-4'), 132.4 (C-1'), 133.1 (C-4a'), 134.5 (C-8a'), 136.4 (C-7), 160.8 (C-8a), 169.2 (amid karbonil), 190.2 (C-4); *HRMS (ESI)* számolt C₂₁H₁₇NO₃ [M+H]⁺ 332.128; mért 332.128.

Általános leirat tiazol származékok előállítására

A *rac-cisz*-**238a** vagy *rac-transz*-**238a** acetamid származékot (100 mg, 0.35 mmol) és a Lawesson-reagenst (**178**) vízmentes toluolban feloldottuk inert atmoszféra alatt, majd a keveréket négy órán keresztül melegítettük 70 °C-on. Az elegyet lehűlés után bepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk hexán, etil-acetát vagy toluol, etil-acetát 8:1-es elegyét használva eluensként.

(±)-2-metil-4-fenil-4*H*-kromeno[3,4-*d*][1,3]tiazol (*rac*-**13a**): fehér kristály, 81 mg (82 %): o.p. 101-103 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.67$ (s, 3 H, CH₃), 6.54 (s, 1 H, 4-H), 6.89 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.12 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 7.28 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 7.37 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.6$ (CH₃), 78.7 (C-4), 117.0 (C-6), 118.2 (C-5a), 121.9 (C-8), 124.3 (C-9), 126.2 (C-9b), 127.3 (C-3', C-5'), 128.6 (C-4'), 128.7 (C-2',

C-6'), 129.3 (C-7), 139.8 (C-1'), 147.4 (C-3a), 151.2 (C-9a), 165.2 (C-2); *HRMS (ESI)* számolt $C_{17}H_{13}NaNO_3$ $[M+Na]^+$ 362.061; mért 362.067.

(4*R*)-**13a**: $t_R = 3,20$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 326sh (-3,68), 293 (-9,35), 280sh (-8,29), 243 (40,45), 218 (-169,42).

(4*S*)-**13a**: $t_R = 3,78$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 326sh (4,65), 293 (10,30), 280 (9,23), 243 (-43,81), 218 (173,68).

(±)-2-metil-4-(4-metoxifenil)-4*H*-kromeno[3,4-*d*][1,3]tiazol (*rac*-**13b**): fehér kristály, 52 mg (52 %): o.p. 108-109 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.69$ (s, 3 H, CH₃), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 6.49 (s, 1 H, 4-H), 6.82 (d, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.89 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.09 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 7.26 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.6$ (C-CH₃), 55.3 (C-OCH₃), 78.5 (C-4), 114.1 (C-3', C-5'), 117.1 (C-6), 118.3 (C-5a), 121.8 (C-8), 124.3 (C-9), 126.3 (C-9b), 128.9 (C-2', C-6'), 129.2 (C-7), 131.9 (C-1'), 147.7 (C-4'), 151.2 (C-3a), 159.9 (C-9a), 165.2 (C-2); *HRMS (ESI)* számolt $C_{18}H_{15}NaNO_2S$ $[M+Na]^+$ 332.072; mért 332.070.

(4*R*)-**13b**: $t_R = 4.36$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 326sh (-1,96), 292 (-11,31), 280sh (-9,34), 257 (32,56), 223 (-86,35).

(4*S*)-**13b**: $t_R = 5,02$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 326sh (1,87), 292 (7,45), 280sh (5,86), 257 (-17,30), 223 (50,79).

(±)-2-metil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4*H*-kromeno[3,4-*d*][1,3]tiazol (*rac*-**13c**): fehér kristály, 66 mg (66 %): o.p. 119-121 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.71$ (s, 3 H, CH₃), 3.81 (d, 6 H, 2xOCH₃), 6.48 (s, 1 H, 4-H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 6-H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 8-H), 6.92 (m, 3 H, 2'-H, 5'-H, 6'-H), 7.11 (m, 2 H, 7-H, 9-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.6$ (C-CH₃), 55.9 (2xC-OCH₃), 78.8 (C-4), 110.7 (C-5'), 111.1 (C-2'), 117.1 (C-6), 118.3 (C-5a), 120.0 (C-6'), 121.9 (C-8), 124.3 (C-9), 126.3 (C-9b), 129.3 (C-7), 132.2 (C-1'), 147.7 (C-3a), 149.1 (C-4'), 149.4 (C-3'), 151.2 (C-9a), 165.2 (C-2); *HRMS (ESI)* számolt $C_{19}H_{17}NaNO_3S$ $[M+Na]^+$ 362.082; mért 362.080.

(4*S*)-**13c**: $t_R = 7,25$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 326sh (5,55), 294 (15,61), 263sh (-8,66), 241 (-22,57), 217 (103,93).

(4*R*)-**13c**: $t_R = 7,58$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 326sh (-4,29), 294 (-14,08), 263sh (10,85), 241 (25,19), 217 (-98,22).

(±)-2-metil-4-(3,5-dimetoxifenil)-4*H*-kromeno[3,4-*d*][1,3]tiazol (*rac*-**13d**): fehér kristály, 70 mg (70 %): o.p. 75-76 °C; ¹*H*-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.70$ (s, 3 H, CH₃), 3.71 (s, 6 H, 2xOCH₃), 6.37 (s, 1 H, 4'-H), 6.47 (s, 1 H, 4-H), 6.53 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.89 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.11 (m, 2 H, 7-H, 9-H); ¹³*C*-NMR (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.5$ (C-CH₃), 55.3 (2xC-OCH₃), 78.4 (C-4), 100.2 (C-4'), 105.3 (C-2', C-6'), 116.9 (C-6), 118.1 (C-5a), 121.9 (C-8), 124.3 (C-9), 126.2 (C-9b), 129.2 (C-7), 141.9 (C-1'), 147.1 (C-3a), 151.1 (C-9a), 160.8 (C-3', C-5'), 165.2 (C-2); *HRMS (ESI)* számolt $C_{19}H_{17}NaNO_3S$ $[M+Na]^+$ 362.082; mért 362.081.

(4*R*)-**13d**: $t_R = 4,80$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 326sh (-6,17), 294 (-10,80), 283sh (-3,78), 244 (29,05), 218 (-143,69).

(4*S*)-**13d**: $t_R = 5,78$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 326sh (5,29), 294 (8,26), 283sh (2,36), 244 (-24,94), 218 (114,38).

(±)-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-4*H*-kromeno[3,4-*d*][1,3]tiazol (*rac*-**13e**): fehér kristály, 84 mg (84 %): o.p. 113-115 °C; ¹*H*-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.72$ (s, 3 H, CH₃), 3.77 (m, 9 H, 3xOCH₃), 6.46 (s, 1 H, 4-H), 6.62 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.93 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.16 (m, 2 H, 7-H, 9-H); ¹³*C*-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.0$ (C-CH₃), 56.5 (2xC-OCH₃), 61.2 (C-OCH₃), 79.4 (C-4), 104.9 (C-2', C-6'), 117.3 (C-6), 118.5 (C-5a), 122.4 (C-8), 124.7

(C-9), 126.7 (C-9b), 129.7 (C-7), 135.5 (C-1', C-4'), 147.8 (C-3a), 151.6 (C-9a), 153.7 (C-3', C-5'), 165.6 (C-2); *HRMS (ESI)* számolt $C_{20}H_{19}NaNO_4S$ $[M+Na]^+$ 392.093; mért 392.095.

(4*R*)-**13e**: $t_R = 6,51$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ) $\}$: 326sh (-4,54), 293 (-9,61), 285sh (-4,80), 263sh (7,01), 240 (13,85), 218 (-75,26).

(4*S*)-**13e**: $t_R = 6,67$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ) $\}$: 326sh (4,66), 293 (8,98), 285sh (4,36), 263sh (-6,88), 240 (-14,89), 218 (67,60).

(\pm)-2-metil-4-(naft-1-il)-4*H*-kromenol[3,4-*d*][1,3]tiazol (*rac*-**13f**): fehér kristály, 60 mg (60 %): o.p. 173-175 °C; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.69$ (s, 3 H, CH_3), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 6-H), 6.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 8-H), 7.04 (s, 2 H, 4-H, 7-H), 7.20 (m, 3 H, 9-H, 2'-H, 3'-H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 5'-H), 8.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 8'-H); ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 19.7$ (C- CH_3), 76.2 (C-4), 117.3 (C-6), 118.5 (C-5a), 122.0 (C-8), 124.4 (C-9), 124.5 (C-8'), 125.1 (C-3'), 125.9 (C-6'), 126.6 (C-2'), 126.8 (C-7'), 127.4 (C-9b), 128.7 (C-5'), 129.2 (C-4'), 129.8 (C-7), 131.7 (C-8a'), 134.1 (C-1'), 134.3 (C-4a'), 147.1 (C-3a), 151.1 (C-9a), 165.2 (C-2); *HRMS (ESI)* számolt $C_{21}H_{15}NaNOS$ $[M+Na]^+$ 352.077; mért 352.076.

(4*R*)-**13f**: $t_R = 4,10$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ) $\}$: 316 (-1,29), 274sh (-5,17), 239sh (-6,11), 223 (-8,99), 216 (9,89).

(4*S*)-**13f**: $t_R = 5,62$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ) $\}$: 316 (0,40), 274sh (3,19), 239sh (2,89), 223 (4,81), 216 (-6,90).

(\pm)-2-metil-4-(naft-2-il)-4*H*-kromenol[3,4-*d*][1,3]tiazol (*rac*-**13g**): fehér kristály, 55 mg (55 %): o.p. 129-130 °C; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.67$ (s, 3 H, CH_3), 6.70 (s, 1 H, 4-H), 6.89 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 7.10 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.40 (m, 2 H, 6'-H, 7'-H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.74 (m, 4 H, 1'-H, 4'-H, 5'-H, 8'-H); ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 19.6$ (C- CH_3), 79.0 (C-4), 117.0 (C-6), 118.2 (C-5a), 122.0 (C-8), 124.4 (C-9), 125.0 (C-8'), 126.2 (C-3'), 126.4 (C-6'), 126.4 (C-9b), 126.5 (C-1'), 127.7 (C-7'), 128.4 (C-5'), 128.6 (C-4'), 129.3 (C-7), 133.2 (C-4a'), 133.5 (C-8a'), 137.1 (C-2'), 147.4 (C-3a), 151.3 (C-9a), 165.3 (C-2); *HRMS (ESI)* számolt $C_{21}H_{15}NaNOS$ $[M+Na]^+$ 352.077; mért 352.077.

(4*R*)-**13g**: $t_R = 3,79$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ) $\}$: 239 (6,99), 225 (-28,42), 214 (7,25).

(4*S*)-**13g**: $t_R = 4,52$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ) $\}$: 239 (-5,03), 225 (12,80), 214 (-1,62).

Általános leírás Knorr-reakció végrehajtásához

A *rac*-transz-**230a** transz-3-aminoflavanont (100 mg, 0.36 mmol) EtOH (4 mL) és víz (2 mL) elegyében feloldottuk, majd kevertetés közben acetecetésztert (55 μ L, 0.44 mmol) és NaOAc x 3 H₂O (300 mg, 2,18 mmol) adtunk az oldathoz. A reakciót három órán keresztül forraltuk. Ezt követően vizet adtunk a keverékhez, melynek hatására kivált a termék, szűrtük és hideg Et₂O-el mostuk.

(\pm)-etil-2-metil-4-fenil-3,4-dihidrokromenol[3,4-*b*]pirrol-1-karboxilát (*rac*-**14a**): piszkosfehér kristály, 64 mg (53 %): o.p. 133-136 °C; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.37$ (t, 3 H, CH_3), 2.42 (s, 3 H, 2- CH_3), 4.31 (m, 2 H, CH_2), 6.10 (s, 1 H, 4-H), 6.91 (dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 6.97 (m, 1 H, 8-H), 7.04 (m, 1 H, 7-H), 7.40 (m, 5 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.73 (bs, 1 H, NH), 8.27 (dd, $J = 8.0$, 2.0 Hz, 1 H, 9-H); ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.5$ (2x CH_3), 60.0 (C- CH_2), 75.8 (C-4), 109.0 (C-5), 114.9 (C-9b), 116.8 (C-6), 121.6 (C-9a), 122.0 (C-8), 125.7 (C-3a), 126.1 (C-9), 126.9 (C-4), 128.0 (C-2', C-6'), 129.1

(C-3', C-5'), 129.4 (C-7), 136.7 (C-2), 138.2 (C-1'), 152.0 (C-5a), 165.9 (észter karbonil); *HRMS (ESI)* számolt $C_{21}H_{19}NO_3$ $[M+H]^+$ 334.1438; mért 334.1438.

(4*R*)-**14a**: $t_R = 3,20$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 300 (-3,47), 250 (-1,88), 235 (8,76), 214 (-28,73).

(4*S*)-**14a**: $t_R = 3,43$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 300 (3,06), 250 (2,22), 235 (-10,08), 214 (30,02).

(±)-*etil-2-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidrokromenol[3,4-b]pirrol-1-karboxilát* (*rac*-**14b**): fehér kristály, 38 mg (32 %): o.p. 169-171 °C; ¹*H-NMR* (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.36$ (t, 3 H, CH₃), 2.40 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 4.26 (m, 2 H, CH₂), 6.01 (s, 1 H, 4-H), 6.86 (m, 3 H, 6-H, 3'-H, 5'-H), 6.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 7-H), 7.01 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 8-H), 7.30 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.86 (bs 1 H, NH), 8.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 9-H); ¹³*C-NMR* (101 MHz, CDCl₃, 25°C): $\delta = 14.4$ (C-CH₃), 14.5 (C-CH₃), 55.4 (C-OCH₃), 60.0 (C-CH₂), 75.4 (C-4), 108.9 (C-1), 114.4 (C-3', C-5'), 114.9 (C-9b), 116.8 (C-6), 121.6 (C-9a), 121.9 (C-8), 125.9 (C-3a), 126.0 (C-9), 126.8 (C-7), 129.5 (C-2', C-6'), 130.2 (C-1'), 136.7 (C-2), 152.0 (C-5a), 160.4 (C-4'), 165.9 (észter karbonil); *HRMS (ESI)* számolt $C_{22}H_{21}NaNO_4$ $[M+Na]^+$ 364.1543; mért 364.1546.

(4*R*)-**14b**: $t_R = 7,13$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 90:10), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 310sh (-4,28), 277 (-5,65), 237 (33,61), 219 (-31,69), 203 (25,66).

(4*S*)-**14b**: $t_R = 7,68$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 90:10), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 310 (3,55), 277 (4,50), 237 (-27,21), 219 (23,67), 203 (-26,07).

(±)-*etil-2-metil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidrokromenol[3,4-b]pirrol-1-karboxilát* (*rac*-**14c**): fehér kristály, 56 mg (48 %): o.p. 214-216 °C; ¹*H-NMR* (400 MHz, CDCl₃, 25°C): $\delta = 1.40$ (t, 3 H, CH₃), 2.45 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.78 (m, 6 H, 2xOCH₃), 4.35 (m, 2 H, CH₂), 6.02 (s, 1 H, 4-H), 6.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 5'-H), 6.93 (m, 5 H, 6-H, 7-H, 8-H 2'-H, 6'-H), 8.04 (bs, 1 H, NH), 8.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 9-H); ¹³*C-NMR* (101 MHz, CDCl₃, 25°C): $\delta = 14.4$ (C-CH₃), 14.5 (C-CH₃), 55.9 (2xC-OCH₃), 60.2 (C-CH₂), 75.9 (C-4), 109.0 (C-1), 110.8 (C-2'), 111.0 (C-5'), 115.0 (C-9b), 116.8 (C-6'), 120.8 (C-6), 121.7 (C-9a), 122.0 (C-8), 126.0 (C-3a), 126.1 (C-9), 126.8 (C-7), 130.5 (C-1'), 136.8 (C-2), 149.4 (C-4'), 149.8 (C-3'), 152.2 (C-5a), 165.9 (észter karbonil); *HRMS (ESI)* számolt $C_{23}H_{23}NaNO_5$ $[M+Na]^+$ 416.1468; mért 416.1466.

(4*R*)-**14c**: $t_R = 9,60$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 90:10), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 308 (-2,89), 238 (10,00), 215 (-15,99), 206 (-9,40).

(4*S*)-**14c**: $t_R = 9,96$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 90:10), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 308 (2,20), 238 (-8,41), 215 (10,48), 206 (-12,66).

(±)-*etil-2-metil-4-(3,5-dimetoxifenil)-3,4-dihidrokromenol[3,4-b]pirrol-1-karboxilát* (*rac*-**14d**): fehér kristály, 41 mg (35 %): o.p. 156-158 °C; ¹*H-NMR* (400 MHz, CDCl₃, 25°C): $\delta = 1.38$ (t, 3 H, CH₃), 2.45 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.79 (s, 6 H, 2xOCH₃), 4.30 (m, 2 H, CH₂), 6.04 (s, 1 H, 4-H), 6.49 (s, 1 H, 4'-H), 6.63 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.96 (m, 3 H, 6-H, 7-H, 8-H), 7.60 (bs, 1 H, NH), 8.27 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H, 9-H); ¹³*C-NMR* (101 MHz, CDCl₃, 25°C): $\delta = 14.6$ (C-CH₃), 55.6 (2xC-OCH₃), 60.1 (C-CH₂), 75.8 (C-4), 101.3 (C-4'), 105.6 (C-2', C-6'), 109.2 (C-1), 114.9 (C-9a), 116.9 (C-6), 121.6 (C-9a), 122.2 (C-8), 125.6 (C-3a), 126.2 (C-9), 126.9 (C-7), 136.6 (C-2), 140.4 (C-1'), 152.2 (C-5a), 161.5 (C-3', C-5'), 165.8 (észter karbonil); *HRMS (ESI)* számolt $C_{23}H_{23}NaNO_5$ $[M+Na]^+$ 416.1468; mért 416.1464.

(4*R*)-**14d**: $t_R = 4,53$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 310 (-4,70), 254 (-2,22), 237 (10,34), 216 (-20,58), 205 (27,90).

(4*S*)-**14d**: $t_R = 4,80$ min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD $\{\lambda$ [nm] (ϕ): 310 (4,06), 254 (2,07), 237 (-9,85), 216 (19,44), 205 (-21,99).

(±)-etil-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidrokromeno[3,4-*b*]pirrol-1-karboxilát (*rac*-**14e**): halványsárga kristály, 64 mg (55 %): o.p. 199-201 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 1.40 (t, 3 H, CH₃), 2.51 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.77 (m, 9 H, 3xOCH₃), 4.31 (m, 2 H, CH₂), 6.02 (s, 1 H, 4-H), 6.66 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 7-H), 7.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 8-H), 8.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 9-H), 8.44 (bs, 1 H, NH); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 14.4 (C-CH₃), 14.6 (C-CH₃), 56.1 (2xC-OCH₃), 60.0 (C-CH₂), 60.7 (C-OCH₃), 76.6 (C-4), 105.1 (C-2', C-6'), 108.9 (C-1), 115.0 (C-9b), 116.7 (C-6), 121.7 (C-9a), 122.1 (C-8), 125.8 (C-3a), 126.1 (C-9), 126.8 (C-7), 134.0 (C-1'), 136.8 (C-2), 138.1 (C-4'), 152.2 (C-5a), 153.4 (C-3', C-5'), 166.0 (észter karbonil); HRMS (ESI) számolt C₂₄H₂₅NaNO₆ [M+Na]⁺ 446.1574; mért 446.1571.

(4R)-**14e**: *t*_R = 11,57 min Chiralpak IC kolonnán (hexán/2-propanol 70:30), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 311 (-6,94), 291sh (-6,42), 240 (21,81), 217 (-36,71).

(4S)-**14e**: *t*_R = 16,28 min Chiralpak IC kolonnán (hexán/2-propanol 70:30), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 311 (9,81), 291sh (9,30), 240 (-30,91), 217 (51,74).

(±)-etil-2-metil-4-(naft-1-il)-3,4-dihidrokromeno[3,4-*b*]pirrol-1-karboxilát (*rac*-**14f**): fehér kristály, 60 mg (51 %): o.p. 204-207 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25°C): δ = 1.37 (t, 3 H, CH₃), 2.50 (s, 3 H, 2-CH₃), 4.32 (q, 2 H, CH₂), 6.68 (m, 1 H, 6-H), 6.94 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 7.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, 2'-H), 7.15 (s, 1 H, 4-H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 3'-H), 7.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 6'-H), 7.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 7'-H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 4'-H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 5'-H), 8.38 (m, 1 H, 9-H), 8.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 8'-H), 11.50 (bs, 1 H, NH); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 25°C): δ = 14.07 (C-CH₃), 14.4 (C-CH₃), 59.3 (C-CH₂), 72.0 (C-4), 107.5 (C-1), 114.0 (C-9b), 116.6 (C-6), 121.4 (C-8), 121.7 (C-9a), 124.4 (C-8'), 125.2 (C-3'), 125.2 (C-3a), 125.6 (C-9), 126.0 (C-6'), 126.2 (C-7), 126.6 (C-2'), 126.8 (C-7'), 128.6 (C-5'), 129.6 (C-2), 131.2 (C-4a'), 133.7 (C-8a'), 133.8 (C-1'), 137.2 (C-4), 150.6 (C-5a), 165.2 (észter karbonil); HRMS (ESI) számolt C₂₅H₂₁NaNO₃ [M+Na]⁺ 406.1414; mért 406.1411.

(4R)-**14f**: *t*_R = 3,66 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 323 (0,91), 271 (-6,26), 238sh (-10,92), 225 (-73,35), 212 (47,44).

(4S)-**14f**: *t*_R = 4,38 min Chiralpak IA (hexane/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 323 (-1,22), 271 (7,61), 238sh (12,80), 225 (78,13), 212 (-57,70).

(±)-etil-2-metil-4-(naft-2-il)-3,4-dihidrokromeno[3,4-*b*]pirrol-1-karboxilát (*rac*-**14g**): fehér kristály, 70 mg (60 %): o.p. 149-151 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 1.35 (s, 3 H, CH₃), 2.34 (s, 3 H, 2-CH₃), 4.29 (s, 2 H, CH₂), 6.21 (s, 1 H, 4-H), 6.93 (m, 3 H, 6-H, 8-H, 3'-H), 7.48 (m, 3 H, 7-H, 6'-H, 7'-H), 7.80 (m, 5 H, 9-H, 4'-H, 5'-H, 8'-H, NH), 8.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 1'-H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 14.4 (C-CH₃), 14.5 (C-CH₃), 60.0 (C-CH₂), 75.9 (C-4), 109.0 (C-1), 114.9 (C-9b), 116.8 (C-6), 121.6 (C-9a), 122.2 (C-8), 125.2 (C-8'), 125.6 (C-3a), 126.1 (C-3'), 126.6 (C-9), 126.8 (C-6'), 126.9 (C-7), 127.4 (C-1'), 127.9 (C-7'), 128.3 (C-5'), 129.2 (C-4'), 133.2 (C-4a'), 133.8 (C-8a'), 135.5 (C-2'), 136.9 (C-2), 152.0 (C-5a), 165.9 (észter karbonil); HRMS (ESI) számolt C₂₅H₂₁NaNO₃ [M+Na]⁺ 406.1414; mért 406.1414.

(4R)-**14g**: *t*_R = 3,86 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 317 (-6,27), 273 (-6,98), 236 (17,06), 222 (-37,60), 207 (55,29).

(4S)-**14g**: *t*_R = 4,20 min Chiralpak IA kolonnán (hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD {λ [nm] (φ)}: 317 (5,90), 273 (6,95), 236 (-18,81), 222 (35,02), 207 (-37,51).

Röntgen diffrakció (XRD) eljárás

A **231e** egykristályt a kloroformos oldatának lassú bepárlásával nyertük. Az adatok gyűjtését pont detektorral felszerelt Bruker-Nonius MACH3 diffraktométerrel 298 K-en végeztük Mo-Kα sugárzással (λ = 0,71073 Å). A szerkezetet SIR-92 programmal²²¹ oldottuk meg és az F²

értékeket finomítottuk teljes mátrix legkisebb négyzetek módszerrel SHELX programot²²² használva. A nem hidrogén atomokat anizotrópikusan finomítottuk, a hidrogén atomokat geometriai pozícióba helyeztük és a metil protonokat fixáltuk a „riding” modellt alkalmazva. A kristallográfiai számításokhoz WINGX-suite²²³ és pubCIF²²⁴ szoftvereket használtunk.

Sejtenyésztési eljárás

A WM35 és A2780 sejteket RPMI1640 közegben tenyésztettük (ThermoFisher, Waltham, MA, USA) 10%-os szarvasmarha magzati szérummal (FBS, ThermoFisher) és antibiotikumokkal (penicillin és streptomycin) kiegészítve.

MTT életképességi teszt

Az életképes sejtek indirekt módon történő meghatározását a mitokondriális dehidrogenáz enzim hatására bekövetkező tetrazólium só MTT [3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólum-bromid, Sigma Aldrich] formazánná való átalakulásának mérésével végeztük. A sejteket 96 kamrájú steril tenyésztőlemezre helyeztük, ami kamránként 10⁴ sejtet tartalmazott. A sejteket 72 órán keresztül inkubáltuk, és naponta a megfelelő vegyületekkel kezeltük. A negatív kontroll csoporthoz azonos mennyiségű hordozó oldószert (DMSO) adtunk, míg a pozitív kontroll csoportot 1 µg/mL doxorubicinnel kezeltük. Ezt követően a sejteket 5 mg/mL MTT-vel 3 órán keresztül inkubáltuk, a kivált formazán kristályokat savas izopropanolban (10 % 1M HCl izopropanolban 10 % Triton X 100-al kiegészítve) oldottuk. A formazán koncentrációját spektrofotometriás méréssel határoztuk meg 565 nm abszorbancián.

IC₅₀ érték meghatározása

A logisztikai dózis-válasz görbék illesztve lettek az $y = A_2 + (A_1 - A_2) / (1 + (x/x_0)^p)$ egyenletet használva, ahol a paraméterek az alábbiak voltak: A₁: kezdeti érték (y_{min}), A₂: végső érték (y_{max}), x₀: center (EC/IC₅₀), és a p a számolt erő. Az illesztéseket és a paraméterek számítását az Origin 8.6 szoftverrel történt (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA).

MitoProbe™ DilC₁(5) eljárás és SYTOX zöld festés

A mitokondriális membránpotenciálban történő csökkenés az apoptózis korai jele és a plazma membrán integritásának romlása a sejtnekrózis jellegzetessége. Ezek a jelenségek párhuzamosan lettek vizsgálva MitoProbe™ DilC₁(5) teszt készletet és SYTOX zöld festést alkalmazva. DilC₁(5) (1,1',3,3',3'-hexametilindikarbocianin-jodid) egy fluoreszcens cianin festék, ami érintetlenül hagyja a membránt és áthatol a citoplazmán és elsődlegesen a mitokondriumban halmozódik fel a mitokondriális membrán potenciáltól függően. Mivel a mitokondriális membrán potenciálban történő csökkenés az apoptózis korai jele, a DilC₁(5) festés intenzitása tipikusan csökken az apoptotikus sejtekben. A SYTOX zöld egy nukleinsav alapú festék, amely nem hatol át az ép membránnal rendelkező sejteken, de a nekrosis érintett membránon igen. A halott sejtek élénk zöld fluoreszcens nukleáris festést eredményeznek. A sejteket 96 lyukú lemezre szélesztettük (10,000 sejt/lyuk koncentráció) és 24 órán keresztül inkubáltuk őket a *rac*-**233g** különböző koncentrációival, ezt négyszer megismételve. A negatív kontroll csoport egyenlő mennyiségű hordozó oldószert (DMSO) volt kezelve és a pozitív kontroll csoport rövid ideig 50 µM-os karbonilcianid-*m*-klór-fenilhidrazonnal (CCCP) vagy lízis pufferrel (20 mM Tris HCl, 5 mM EDTA vízben) volt kezelve, hogy a mitokondriális membrán potenciált megzavarjuk vagy a sejtmembrán integritást roncsoljuk. A felülúszót eltávolítottuk és a sejteket DilC₁(5)-vel és SYTOX zölddel kezeltük a gyártó instrukcióját követve. Végül, a felesleges festéket eltávolítottuk, a sejteket óvatosan PBS-vel mostuk és a DilC₁(5) és SYTOX fluoreszcenciáját mértük 630/680

nm-en és 490/520 nm (gerjesztés/emisszió) FlexStation 3 multimodel mikrolemes olvasót használva.

CyQUANT® sejtosztódás teszt

A CyQUANT teszt indirekt módon állapítja meg a sejtosztódás mértékét, mely során a sejtek DNS tartalmát határozzuk meg közvetlenül. A CyQUANT egy fluoreszcens festék, mely a sejtek DNS-éhez kötődik, így a mért fluoreszcencia mértéke egyenesen arányos a proliferáció mértékével. Ezáltal a módszer alkalmas a sejtosztódással összefüggésben lévő DNS szintézis értékelésére. A sejteket 96 lyukú lemezekre szélesztettük (10,000 sejt/lyuk koncentráció) és 24 órán keresztül inkubáltuk őket a *rac*-**233g** különböző koncentrációival, és ezt négyszer ismételtük. A gyártó instrukcióját követve, a felülűsöt óvatosan eltávolítottuk, majd a lemezeket pillanatok alatt lefagyasztottuk és $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. Ezt követően a lemezeket kiolvastottuk és elvégeztük a sejtek lízisét és inkubálását CyQUANT festékkel. A festék feleslegét eltávolítottuk és mértük a fluoreszcenciát 490/520 nm hullámhosszon (gerjesztés/emisszió) FlexStation 3 multimodel mikrolemes olvasót használva.

Molekulamechanikai számítási módszerek

A kevert torziós/alacsony-frekvencia konformációs keresés a MacroModel 10.8.011 szoftverrel történt a Merck Molecular Force Field-et (MMFF) alkalmazva kloroformoldószer modellel.²²⁵ A geometriák újraoptimalizálása B3LYP/6-31+G(d,p) *in vacuo*, B3LYP/TZVP, B97D/TZVP,^{226, 227} CAM-B3LYP/TZVP²²⁸ és ω B97X/TZVP²²⁹ szinteken végeztük kloroform PCM oldószer modellel. A TDDFT-ECD számítások különböző funkcionálokkal (B3LYP, BH&HLYP, CAM-B3LYP, PBE0) és TZVP bázissal lettek futtatva a Gaussian 09-es csomagjában.²³⁰ Az ECD spektrumokat a félmagasságnál $1500\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ szélességű Gauss-függvények összegeként generáltuk, dipól-sebesség alapján számolt rotátorerősség értékeket használva.²³¹ A konformerek pálcika ábráit a Molekel szoftvert alkalmazva készítettük.²³²

5. Összefoglalás

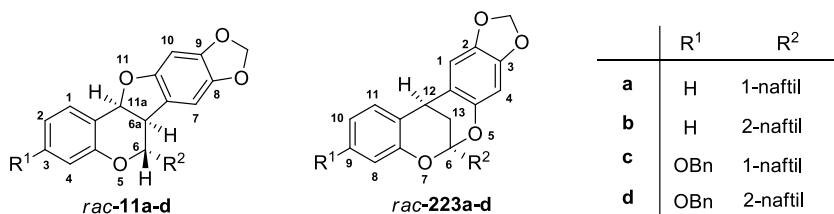
A doktori munkám során célul tűztük ki sejtszótódásgátló hatású C-6 naftil szubsztituált 8,9-metiléndioxi-pterokarpán származékok szintézisét Heck-oxiarilezési reakcióval, valamint a kromán és 2*H*-kromén váz C-3-C-4 kötése mentén morfolin, tiazol és pirrol gyűrűvel kondenzált heterociklusok előállítását 4-amino-flavanon analógokon keresztül. Az előállított királis racém heterociklusok enantiomereinek királis HPLC-én történő elválasztását, HPLC-ECD méréseket és TDDFT-ECD számításokat terveztem az elválasztott enantiomerek karakterizálására és az abszolút konfiguráció hozzárendelésére. Az új tudományos eredményeket az alábbi pontokban foglaltam össze:

*I. Négy különböző szubsztitúciós mintázatú 2-naftil-2*H*-kromén származékot állítottunk elő két szintézisúton kalkon származékokon keresztül a Heck-típusú oxiarilezési reakcióhoz.*

A flaván-4-ol analógokon keresztül végrehajtott négylépéses szintézis csak 2-6%-os összhozammal eredményezte a 2*H*-kromén célvegyületeket, mert az utolsó sav-katalizált dehidratációs lépés mellékreakciókat adott. A 2*H*-kromén származékok hatékony szintézisét a kalkon analógokból sikerült megoldani két lépésben 23-49% összhozammal.

*II. Négy 6-naftil-8,9-metiléndioxi-pterokarpán származék (rac-11a-d) szintézisét hajtottuk végre 2*H*-kromének és 2-klórmerkuri-4,5-metiléndioxifenol Heck-féle oxiarilezési reakciójával és vizsgáltuk a kapcsolat regioszelektivitását.*

A 2*H*-kromének Heck-oxiarilezési reakcióit 2-klórmerkuri-4,5-metiléndioxifenollal elvégezve azt tapasztaltuk, hogy a kapcsolat nem regioszelektíven játszódott le, ugyanis két konstitúciós izomert, a rac-**11a-d** pterokarpán származékokat, mint főterméket (32-35%), illetve a rac-**223a-d** dioxocin származékokat eredményezte (12-17%).



79. ábra Az előállított pterokarpán és dioxocin származékok szerkezete

A keresztkapcsolási reakció ugyan nem regioszelektív, de az új kiralitáscentrumok diasztereoselektíven alakulnak ki, ami a keletkező rac-**11a-d** és rac-**223a-d** termékek (6*S**,6*aR**,11*aR**)- és (6*R**,12*R**)-relatív konfigurációját is meghatározta. A keletkező izomerek arányából arra

tudtunk következtetni, hogy a *2H*-kromén származék C-2 szubsztituensének növekvő térkitöltésével a Heck-oxiarilezési reakcióban növekedett az áthidalt dioxocin melléktermék részaránya.

III. A pterokarpán célvegyületeink kiváló sejtosztódásgátló aktivitását mutattak az A2780 (méhnyakrák) és WM35 (bőrrák) humán rákos sejtvonalakon alacsony μM -os IC_{50} értékekkel.

A *rac-11a-d* pterokarpánok és a *rac-223a-d* sejtosztódásgátló hatását 50 μM -os koncentrációban vizsgáltuk A2780 (méhnyakrák) és WM35 (bőrrák) rákos sejtvonalakon, és MTT teszttel meghatároztuk az aktív vegyületek IC_{50} értékeit. A *rac-11a* 0,80 és 3,51 μM értékeket adott A2780 és WM35 sejtvonalakon, míg a *rac-11b* esetében 4,16 és 6,15 μM -os IC_{50} értékeket azonosítottunk. Az 1-naftil csoportot tartalmazó *rac-11a* származék mutatta a legjobb sejtosztódásgátló hatást mindkét sejtvonalon, ami a pterokarpán származékok körében a legjobb aktivitásnak bizonyult.

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

A Heck-oxiarilezési reakció *rac-11a-d*, *rac-223a-d* termékeinek és királis prekursorainak enantiomerjeit királis HPLC kolonnán (Chiralpak IA, IC és Chiralcel OD oszlopon) elválasztottuk, majd az enantiomerek abszolút konfigurációját és alacsony energiájú oldat konformereit meghatároztuk a mért HPLC-ECD spektrumok és a számolt TDDFT-ECD spektrumok összehasonlításával. A karakterisztikus ECD átmeneteket korrelációba hoztuk az abszolút konfigurációval, ami segítheti a jövőbeni enantioszelektív szintéziseket és a sztereokémia-biológiai aktivitás tanulmányokat.

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

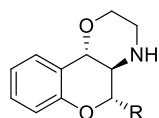
A 3-aminoflavanon származékok szintézisére alkalmazott Neber-átrendeződés **229a-g** tozil-oxim kiindulási anyagait 2'-hidroxiacetofenonból (**206a**) állítottuk elő négy lépésben hét különböző szubsztitúciós mintázattal a C-2 aril egységen 23-67% összesített termeléssel. Az átrendeződés a 3-aminoflavanon két diasztereomerét a *rac-cisz-230a-e,g*, illetve *rac-transz-230a-g*, mint főterméket eredményezte. A reakcióelegyből feldolgozási eljárásunkkal mindkét diasztereomer tiszta formában kinyerhető volt 46-69%-os kitermeléssel.

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

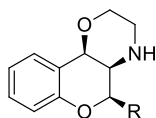
A *rac-cisz*-**230a-e,g** és *rac-transz*-**230a-g** származékokból kiindulva *N*-klóracetil származékokon keresztül négy lépésben sikeresen végeztük el a három kiralitáscentrumot tartalmazó *rac*-(4a*S**,5*R**,10b*R**)-**12a-g**, *rac*-(4a*R**,5*R**,10b*R**)-**12a-e,g** és *rac*-(4a*R**,5*S**,10b*R**)-**12a-e,g** morfolin egységgel kondenzált 2-arilkromán származékok három diasztereomerének a szintézisét.

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

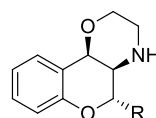
A C-4 pozícióban hét különböző szubsztituenst tartalmazó *rac*-**13a-g** tiazol kondenzált származékok szintézisét oldottuk meg az *N*-acetil származékok Lawesson-reagenssel történő gyűrűzárásával (39-66% összesített termelés). A szintézist elvégezve mind a *rac-cisz*-**238a-e,g** és mind a *rac-transz*-**238a-g** acetamid származékkal azt tapasztaltuk, hogy a *transz* vegyületekből kiindulva magasabb termelés érhető el. A C-4 pozícióban eltérő szubsztitúciójú *rac*-**14a-g** pirrol-kondenzált heterociklusok előállítását is sikeresen megvalósítottuk a *rac-transz*-**230a-g** 3-aminoflavanon származékok és acetecetészter Knorr-reakcióján keresztül 32-60%-os kitermeléssel.



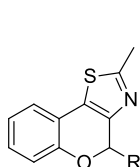
rac-(4a*R**,5*S**,10b*S**)-**12a-g**



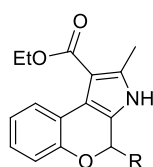
rac-(4a*R**,5*R**,10b*R**)-**12a-e,g**



rac-(4a*R**,5*S**,10b*R**)-**12a-e,g**



rac-**13a-g**



rac-**14a-g**

	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	H
b	H	OMe	H
c	OMe	OMe	H
d	OMe	H	OMe
e	OMe	OMe	OMe
f	1-naftil C-2 pozícióban		
g	2-naftil C-2 pozícióban		

61. ábra Az előállított kondenzált morfolin, tiazol és pirrol végtermékek szerkezete

VIII. A morfolin, tiazol, pirrol gyűrűvel kondenzált származékok és prekurzorainak jó sejtosztódásgátló aktivitását mutattak az A2780 (méhnyakrák) és WM35 (bőrrák) humán rákos sejtvonalakon.

Vizsgáltuk a *rac*-(4a*R**,5*S**,10b*S**)-**12a-g**, *rac*-(4a*R**,5*S**,10b*R**)-**12a-e,g**, *rac*-**13a-g** és *rac*-**14a-g** kondenzált heterociklusok, és prekurzoraik sejtosztódásgátló hatását 50 μM-os koncentrációban A2780 (méhnyakrák) és

WM35 (bőr rák) rákos sejtvonalakon, és MTT teszttel meghatároztuk a legjobb aktivitást mutató vegyületek IC₅₀ értékeit. A legaktívabb *rac*-**233g** *N*-klóracetil származék esetében 0,15 és 3,5 μM IC₅₀ értékeket mértünk az A2780 és WM35 sejtvonalakon, és a nem rákos HaCaT humán keratinocitákkal szemben 6,06 μM IC₅₀ értéket mutatott, ami figyelemre méltó, ötvenszeres szelektivitást jelent az A2780 sejtvonalra nézve. A C-4 pozícióban 3,4,5-trimetoxifenil szubsztituenst tartalmazó *rac*-**13e** kondenzált tiazol származék mutatta a legjobb sejtosztódásgátló aktivitást (2,74 és 2,14 μM IC₅₀) az előállított kondenzált *O,N*-heterociklusok közül. Az összes *rac*-**14a-g** kondenzált pirrol származékunknál jó sejtosztódásgátló hatást észleltünk 50 μM-os koncentrációban, és az IC₅₀ értékek a **14b**, **14c** és **14g** vegyületek esetében a 2,95–9,37 μM-os tartományba estek.

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

Elválasztottuk a királis racém *rac*-**13a-g**, *rac*-**14a-g** tiazol és pirrol kondenzált származékok, valamint a morfolin kondenzált vegyületek *rac*-**234a-g** és *rac*-**237a-e,g** laktám prekurzorainak enantiomerjeit királis HPLC kolonnán (Chiralpak IA és IC). Az elválasztott enantiomerekhez helicitási-szabályok és TDDFT-ECD számítások segítségével hozzá tudtuk rendelni az abszolút konfigurációt. A konfiguráció hozzárendelése segítheti a jövőbeni sztereoszelektív szintéziseket és a sztereokémia-biológiai aktivitás tanulmányokat.

6. Summary

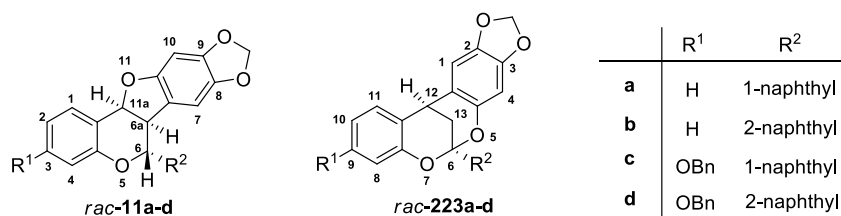
During my PhD work, we aimed to synthesize antiproliferative 8,9-methylenedioxypterocarpan derivatives with naphthyl substituent at C-6 by Heck-oxyarylation and to prepare heterocycles condensed with morpholine, thiazole, pyrrole moieties at the C-3-C-4 bond of chroman and 2*H*-chromene subunits *via* 4-aminoflavanone analogues. Furthermore, we planned to separate the enantiomers of the obtained racemic chiral heterocycles by chiral-HPLC, carry out HPLC-ECD measurements and TDDFT-ECD calculations for the characterization of the separated enantiomers in order to assign their absolute configurations. The new scientific results are summarized in the following points:

I. Four 2-naphthyl-2H-chromene derivatives with different substitution patterns were prepared by two synthetic routes via chalcone derivatives for the Heck-type oxyarylation reaction.

The four-step synthesis *via* flavan-4-ol analogues yielded the 2*H*-chromene target compounds in only 2-6% overall yield because the last acid-catalyzed dehydration step resulted in side-reactions. Efficient synthesis of 2*H*-chromene derivatives was accomplished from chalcone analogues in two steps with 23-49% overall yield.

II. The synthesis of four 6-naphthyl-8,9-methylenedioxypterocarpan derivatives (rac-11a-d) was performed by the Heck-oxyarylation reaction of 2H-chromenes and 2-chloromercury-4,5-methylenedioxyphenol and the regioselectivity of the coupling was investigated.

Heck-oxyarylation of 2*H*-chromenes with 2-chloromercury-4,5-methylenedioxyphenol revealed that the coupling was not regioselective, as two constitutional isomers *rac*-11a-d pterocarpan derivatives as the major product (32-35%) and *rac*-223a-d dioxocin derivatives (12-17%) were formed. Although the cross-coupling reaction is not regioselective, the new chirality centers are formed diastereoselectively, which determined the (6*S**,6*aR**,11*aR**)- and (6*R**,12*R**)-relative configurations of the resulting *rac*-11a-d and *rac*-223a-d products.



Scheme 62. Structures of synthesized pterocarpan and dioxocine derivatives

From the ratio of the isomers formed, it could be concluded that the proportion of the bridged dioxocine by-product in the Heck reaction increased with the growing steric bulk of the C-2 substituent of the 2*H*-chromene derivative.

III. Our pterocarpan target compounds showed excellent antiproliferative activity on human cancer cell lines A2780 (cervical cancer) and WM35 (skin cancer) with low micromolar IC₅₀ values.

The antiproliferative activities of pterocarpan *rac*-**11a-d** were evaluated against A2780 ovarian carcinoma and WM35 melanoma cell lines at 50 μM concentration and the IC₅₀ values were determined for the most active derivatives by MTT assay. 0.80 and 3.51 μM IC₅₀ values were determined for *rac*-**11a** and 4.16 and 6.15 μM for *rac*-**11b** against A2780 and WM35 cell lines, respectively. The 1-naphthyl derivative *rac*-**11a** showed the best antiproliferative activity on both cell lines, which represents the best reported activities of pterocarpan derivatives.

IV. For the separation of enantiomers of chiral racemic pterocarpan and dioxocine derivatives and their flavanone and 2H-chromene intermediates, we developed chiral HPLC methods, recorded the HPLC-ECD spectra of the separated enantiomers and the absolute configuration of the enantiomers was determined by TDDFT-ECD calculations.

The enantiomers of the products of Heck-oxyarylation reaction *rac*-**11a-d**, *rac*-**223a-d** and their chiral precursors *rac*-**208a-d**, *rac*-**210a-d** were separated on chiral HPLC columns (Chiralpak IA, IC and Chiralcel OD column) and then absolute configuration of enantiomers and low-energy solution conformers were determined by comparing the measured HPLC-ECD spectra with the calculated TDDFT-ECD spectra. Characteristic ECD transitions were correlated with the absolute configuration, which can assist future enantioselective synthesis and the study of stereochemistry-biological activity.

V. From 2'-hydroxyacetophenone, we developed a synthetic route for the preparation of 3-aminoflavanone via Neber rearrangement of tosyloxime derivatives.

The tosyloxime **229a-g** starting materials of the Neber rearrangement for the synthesis of 3-aminoflavanone derivatives were synthesized from 2'-hydroxyacetophenone (**206a**) in four steps with seven different substitution patterns at the C-2 aryl unit with 23-67% overall yield. The rearrangement resulted in two diastereomers of 3-aminoflavanone, *rac*-*cis*-**230a-e,g** and *rac*-*trans*-**230a-g**, as major products. From the reaction mixture, both

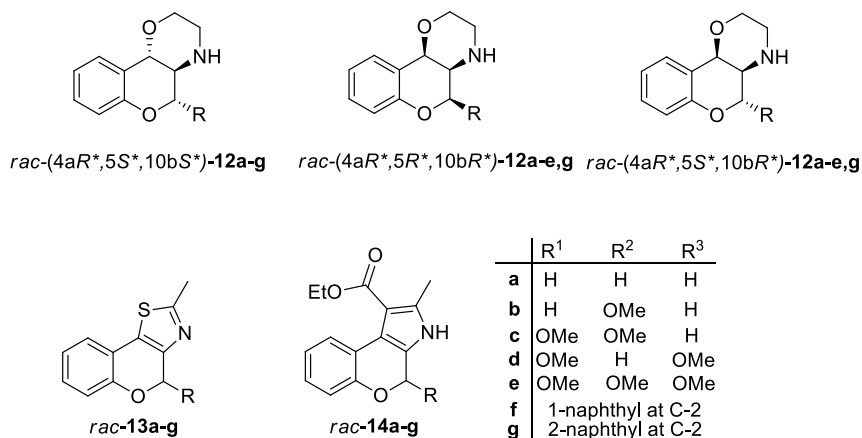
diastereomers could be isolated in pure form with our work-up procedure with 46-69% yield.

VI. Via 3-aminoflavanone, we carried out the synthesis of nineteen 2-arylchroman derivatives condensed with morpholine ring bearing various substitution pattern at the C-2 position.

Starting from *rac-cis*-**230a-e,g** and *rac-trans*-**230a-g** derivatives, three diastereomers of 2-arylchromans condensed with a morpholine unit, *rac*-(4a*S**,5*R**,10b*R**)-**12a-g**, *rac*-(4a*R**,5*R**,10b*R**)-**12a-e,g** and *rac*-(4a*R**,5*S**,10b*R**)-**12a-e,g** containing three chirality centers, were successfully prepared through *N*-chloroacetyl derivatives *rac-cis*-**235a-e,g** and *rac-trans*-**232a-g** in four steps.

VII. Fourteen thiazole and pyrrole condensed 2-aryl-2*H*-chromene compounds were prepared via 3-aminoflavanone derivatives.

Seven thiazole-condensed derivatives *rac*-**13a-g** with different C-4 substituents were produced by cyclization of the *N*-acetyl derivatives *rac-cis*-**238a-e,g** and *rac-trans*-**238a-g** with Lawesson's reagent, overall yield 39-66%. The cyclization of the *trans-N*-acetyl derivatives *rac-trans*-**238a-g** provided consistently higher yields than those of the corresponding *rac-cis*-**238a-e,g**. The preparation of pyrrole condensed heterocycles *rac*-**14a-g** containing seven different substituents at C-4 was successfully accomplished by the Knorr reaction of 3-aminoflavanone derivatives *rac-trans*-**230a-g** with ethyl acetoacetate with 32-60% yield.



Scheme 63. Structures of the target copounds.

VIII. The condensed morpholine, thiazole, pyrrole derivatives and their precursors showed good antiproliferative activity on human cancer cell lines A2780 (cervical cancer) and WM35 (skin cancer).

Antiproliferative activities of condensed heterocycles *rac*-(4a*R**,5*S**,10b*S**)-**12a-g**, *rac*-(4a*R**,5*S**,10a*R**)-**12a-e,g**, *rac*-**13a-g** and *rac*-**14a-g** and their precursors *rac*-**232a-g**, *rac*-**233a-g**, *rac*-**234a-g**, *rac*-**236a-e,g** and *rac*-**237a-e,g** were evaluated against A2780 and WM35 cancer cell lines at 50 μ M concentrations and IC₅₀ values were determined for the best ones with MTT assay. The IC₅₀ values were determined for the most active *N*-chloroacetyl derivative *rac*-**233g**, which was found 0.15 and 3.5 μ M against A2780 and WM35 cancer cell lines. It showed 6.06 μ M IC₅₀ against non-cancerous HaCaT human keratinocytes, which implies a remarkable fifty-fold selectivity regarding the A2780 cell line. From the morpholine-condensed derivatives, the *rac*-(4a*R**,5*S**,10a*S**)-**12b** and *rac*-(4a*R**,5*S**,10a*R**)-**12d** seemed to be the most active at 50 μ M concentration but their IC₅₀ values were found larger than 10 μ M against both A2780 and WM35 cell lines. The thiazole-condensed derivative *rac*-**13e** containing a C-4 3,4,5-trimethoxyphenyl substituent had the best activities (2.74 and 2.14 μ M IC₅₀). All the pyrrole-condensed derivatives *rac*-**14a-g** had distinct antiproliferative activity at 50 μ M concentration and low micromolar IC₅₀ values were measured for **14b**, **14c** and **14g** in the range of 2.95–9.37 μ M.

IX. We developed chiral HPLC method for the separation of enantiomers of racemic condensed morpholine, thiazole, pyrrole and their precursors, and the absolute configuration of the separated enantiomers was determined by chiral HPLC-ECD measurements and TDDFT-ECD calculations.

The enantiomers of the chiral racemic thiazole- and pyrrole-condensed derivatives *rac*-**13a-g**, *rac*-**14a-g**, and the racemic lactam precursor of the morpholine condensed compounds *rac*-**234a-g** and *rac*-**237a-e,g** were separated on chiral HPLC column (Chiralpak IA, IC column). The absolute configuration of enantiomers could be unambiguously assigned by helicity rules and TDDFT-ECD calculations. The configurational assignment may aid future stereoselective synthesis and exploration of stereochemistry-biological activity relationships.

7. Rövidítések jegyzéke

AcN: acetonitril

AIBN: azobiszizobutironitril

Bn: benzil-csoport

CCCP: karbonilcianid-*m*-klór-fenil-hidrazon

ECD: elektronikus cirkuláris dikroizmus

CE: Cotton-effektus

DKM: diklór-metán

DME: 1,2-dimetoxietán

DMF: dimetil-formamid

DMSO: dimetil-szulfoxid

ECD: elektromos cirkuláris dikroizmus

EDC: 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilkarbodiimid

HPLC: High Performance Liquid Chromatography (nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia)

MTT: 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólium-bromid

MMFF: Merck Molecular Force Field

NMR: Nuclear Magnetic Resonance (mágneses rezonancia)

NOE: Nuclear Overhauser-effect

NOESY: Nuclear Overhauser-effect spectroscopy

ORD: optikai rotációs diszperzió

PCM: Polarizable continuum model

Ph: fenil-csoport

TDDFT: time-dependent density functional theory

TEA: trietil-amin

THF: tetrahydrofurán

TMS: trimetil-szilán

Ts: tozil-csoport

Ts-Cl: *p*-toluolszulfonsav-klorid

UV: ultraibolya

VRK: vékonyréteggkromatográfia

8. Felhasznált irodalom

1. Fukunaga, K.; Kouara, T.; Watanabe, K.; Usui, Y.; Uehara, F.; Yokoshima, S.; Sakai, D.; Kusaka, S.; Nakayama, K. 2-(Cyclic amino)-pyrimidone derivatives as TPK1 inhibitors. WO2007119463 (A1), **2007**
2. DeWald, H. A.; Heffner, T. G.; Jaen, J. C.; Lustgarten, D. M.; McPhail, A. T.; Meltzer, L. T.; Pugsley, T. A.; Wise, L. D., Synthesis and Dopamine Agonist properties of (+/-)-*trans*-3,4,4a,10b-Tetrahydro-4-propyl-2*H*,5*H*-[1]benzopyrano-[4,3-*b*]-1,4-oxazin-9-ol and Its Enantiomers. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 445-450.
3. Hadida-Ruah, S. S.; Kallel, E. A.; Miller, M. T.; Pontillo, J.; Corey, A.; Numa, M.; Frieman, B. A.; Bear, B. R.; Arumugam, V.; Hilgraf, N.; McCartney, J.; Grootenhuis, P. D. J.; Johnson, J. P. Heterocyclic chromene-spirocyclic piperidine amides as modulators of ion channels. WO2011140425 (A1), **2011**
4. Che, Q.; Vo, N. H.; Chen, S. Preparation of fused ring compounds as IL-2 inhibitors for the treatment of inflammation and immune-related diseases. US 8779154 (B2), **2014**
5. Neagoie, C.; Vedrenne, E.; Buron, F.; Mérour, J.-Y.; Rosca, S.; Bourg, S.; Lozach, O.; Meijer, L.; Baldeyrou, B.; Lansiaux, A.; Routier, S., Synthesis of chromeno[3,4-*b*]indoles as Lamellarin D analogues : A novel DYRK1A inhibitor class. *Eur. J. Med.Chem.* **2012**, *49*, 379-396.
6. Baral, N.; Mishra, D. R.; Mishra, N. P.; Mohapatra, S.; Raiguru, B. P.; Panda, P.; Nayak, S.; Nayak, M.; Kumar, P. S., Microwave-assisted rapid and efficient synthesis of chromene-fused pyrrole derivatives through multicomponent reaction and evaluation of antibacterial activity with molecular docking investigation. *J. Het. Chem.* **2020**, *57*, 575-589.
7. Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J. F., Lamellarins and related pyrrole-derived alkaloids from marine organisms. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264-287.
8. Marco, E.; Laine, W.; Tardy, C.; Lansiaux, A.; Iwao, M.; Ishibashi, F.; Bailly, C.; Gago, F., Molecular determinants of topoisomerase I poisoning by lamellarins: Comparison with camptothecin and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3796-3807.
9. Al-Maharik, N., Isolation of naturally occurring novel isoflavonoids: an update. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36*, 1156-1195.
10. Dixon, R. A.; Harrison, M. J.; Paiva, N. L., The Isoflavonoid phytoalexin pathway-from enzymes to genes to transcription factors. *Physiol. Plant.* **1995**, *93*, 385-392.
11. Weng, J. R.; Tsao, L. T.; Yen, M. H.; Wang, J. P.; Lin, C. N., Anti-inflammatory constituents and new pterocarpanoid of *Crotalaria pallida*. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 404-407.

12. Vieira, N. C.; Espíndola, L. S.; Santana, J. M.; Veras, M. L.; Pessoa, O. D. L.; Pinheiro, S. M.; de Araújo, R. M.; Lima, M. A. S.; Silveira, E. R., Trypanocidal activity of a new pterocarpan and other secondary metabolites of plants from Northeastern Brazil flora. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1676-1682.
13. Nguyen, P. H.; Nguyen, T. N. A.; Kang, K. W.; Ndinteh, D. T.; Mbafor, J. T.; Kim, Y. R.; Oh, W. K., Prenylated pterocarpanes as bacterial neuraminidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3335-3344.
14. Meragelman, T. L.; Tucker, K. D.; McCloud, T. G.; Cardellina, J. H.; Shoemaker, R. H., Antifungal flavonoids from *Hildegardia barteri*. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1790-1792.
15. Goel, A.; Kumar, A.; Hemberger, Y.; Raghuvanshi, A.; Jeet, R.; Tiwari, G.; Knauer, M.; Kureel, J.; Singh, A. K.; Gautam, A.; Trivedi, R.; Singh, D.; Bringmann, G., Synthesis, optical resolution, absolute configuration, and osteogenic activity of cis-pterocarpanes. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9583-9592.
16. Nakagawa, M.; Nakanishi, K.; Darko, L. L.; Vick, J. A., Structures of cabenegrin-A-I and cabenegrin-A-II, potent anti-snake venoms. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3855-3858.
17. Schöning, A.; Friedrichsen, W., Zur Stereochemie von Pterocarpanoiden-eine theoretische Studie / On the Stereochemistry of Pterocarpanoids-a Theoretical Study. *Z. Naturforschung B.* **1989**, *44*, 975-982.
18. Selvam, C.; Jordan, B. C.; Prakash, S.; Mutisya, D.; Thilagavathi, R., Pterocarpan scaffold: A natural lead molecule with diverse pharmacological properties. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *128*, 219-236.
19. Jiménez-González, L.; Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I., Pterocarpanes: interesting natural products with antifungal activity and other biological properties. *Phytochem. Rev.* **2008**, *7*, 125-154.
20. Kaennakam, S.; Siripong, P.; Tip-pyang, S., Velucarpins A-C, three new pterocarpanes and their cytotoxicity from the roots of *Dalbergia velutina*. *Fitoterapia* **2015**, *105*, 165-168.
21. Militao, G. C. G.; Pinheiro, S. M.; Dantas, I. N. F.; Pessoa, C.; de Moraes, M. O.; Costa-Lotufo, L. V.; Lima, M. A. S.; Silveira, E. R., Bioassay-guided fractionation of pterocarpanes from roots of *Harpalyce brasiliensis* Benth. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6687-6691.
22. Chaudhuri, S. K.; Huang, L.; Fullas, F.; Brown, D. M.; Wani, M. C.; Wall, M. E.; Tucker, J. C.; Beecher, C. W. W.; Kinghorn, A. D., Isolation and structure identification of an active DNA strand scission agent, (+)-3,4-dihydroxy-8,9-methylenedioxypterocarpan. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1966-1969.

23. Netto, C. D.; Santos, E. S. J.; Castro, C. P.; da Silva, A. J. M.; Rumjanek, V. M.; Costa, P. R. R., (+/-)-3,4-Dihydroxy-8,9-methylenedioxypterocarpan and derivatives: Cytotoxic effect on human leukemia cell lines. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 920-925.
24. Szappanos, A.; Mándi, A.; Gulácsi, K.; Lisztes, E.; Tóth, B. I.; Bíró, T.; Antus, S.; Kurtán, T., Synthesis and antiproliferative activity of 6-naphthylpterocarpan. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2148-2162.
25. Goel, A.; Kumar, A.; Raghuvanshi, A., Synthesis, Stereochemistry, Structural Classification, and Chemical Reactivity of Natural Pterocarpan. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1614-1640.
26. Jimenez-Gonzalez, L.; Hernandez-Cervantes, C.; Alvarez-Corral, M.; Munoz-Dorado, M.; Rodriguez-Garcia, I., Synthesis of Pterocarpan. *Nat. Prod. Commun.* **2011**, *6*, 537-554.
27. Horino, H.; Inoue, N., A new route to chromanocoumarans. Synthesis of (±)-pterocarpan. *J. Chem. Soc. Chem.* **1976**, 500-501.
28. Antus, S.; Gulácsi, K.; Juhász, L.; Kiss, L.; Kurtán, T., Synthesis of naturally occurring o-heterocyclic compounds of biological activity. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1025-1032.
29. Buarque, C. D.; Domingos, J. L. O.; Netto, C. D.; Costa, P. R. R., Palladium-Catalyzed Oxyarylation, Azaarylation and alpha-Arylation Reactions in the Synthesis of Bioactive Isoflavonoid Analogues. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 772-794.
30. Tőkés, A. L.; Litkei, G.; Gulácsi, K.; Antus, S.; Baitz-Gács, E.; Szántay, C.; Darkó, L., Absolute configuration and total synthesis of (-)-cabenegrin A-I. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9283-9296.
31. Buarque, C. D.; Militao, G. C. G.; Lima, D. J. B.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C.; de Moraes, M. O.; Cunha, E. F.; Torres-Santos, E. C.; Netto, C. D.; Costa, P. R. R., Pterocarpanquinones, aza-pterocarpanquinone and derivatives: Synthesis, antineoplastic activity on human malignant cell lines and antileishmanial activity on *Leishmania amazonensis*. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6885-6891.
32. Kiss, L.; Kurtán, T.; Antus, S.; Brunner, H., Further insight into the mechanism of Heck oxyarylation in the presence of chiral ligands. *Arkivoc* **2003**, *69*, 76.
33. Buarque, C. D.; Pinho, V. D.; Vaz, B. G.; Eberlin, M. N.; da Silva, A. J. M.; Costa, P. R. R., Palladium-catalyzed oxyarylation of olefins using silver carbonate as the base. Probing the mechanism by electrospray ionization mass spectrometry. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 2062-2067.
34. Kakuda, S.; Ninomiya, M.; Tanaka, K.; Koketsu, M., Synthesis of Pterocarpan Derivatives and their Inhibitory Effects against Microbial Growth and Biofilms. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 4203-4208.

35. Netto, C. D.; da Silva, A. J. M.; Salustiano, E. J. S.; Bacelar, T. S.; Riça, I. G.; Cavalcante, M. C. M.; Rumjanek, V. M.; Costa, P. R. R., New pterocarpanquinones: Synthesis, antineoplastic activity on cultured human malignant cell lines and TNF- α modulation in human PBMC cells. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1610-1616.
36. Gulácsi, K.; Németh, I.; Szappanos, Á.; Csillag, K.; Illyés, T. Z.; Kurtán, T.; Antus, S., Heck-oxyarylation of 2-phenyl-2H-chromenes and 1,2-dihydronaphthalenes. *Croat. Chem. Acta* **2013**, *86*, 137-141.
37. Larock, R. C., Synthesis of substituted pterocarpan. US Patent 5721371, **1998**
38. Neber, P. W.; Friedolsheim, A. V., Über eine neue Art der Umlagerung von Oximen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, *449*, 109-134.
39. House, H. O.; Berkowitz, W. F., The Stereochemistry of the Neber Rearrangement. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2271-2276.
40. O'Brien, C., The Rearrangement of Ketoxime O-Sulfonates to Amino Ketones (The Neber Rearrangement). *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 81-89.
41. Kasahara, A., *J. Chem. Soc. Japan. (Nippon Kagaku Zasshi)* **1959**, *80*, 416-419.
42. Bognár, R.; Clark-Lewis, J. W.; Liptákné-Tőkés, A.; Rákosi, M., Resolution of 4-aminoflavan into its optical isomers; nuclear magnetic resonance spectra of 4-aminoflavan and 3-aminoflavanone derivatives. *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 2015-2025.
43. O'Brien, C.; Philbin, E. M.; Ushioda, S.; Wheeler, T. S., The synthesis of 3-aminoflavanones. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 373-377.
44. Finizio, M. Antiinflammatory and/or analgesic 3,4-dihydro-(or 1,4-dihydro)-4-aryl-2-((substituted)thio)-(1)-benzopyrano(3,4-d)imidazoles and their corresponding sulfoxides and sulfones. US4371541A, **1983**
45. Alves, C.; Grosso, C.; Barrulas, P.; Paixao, J. A.; Cardoso, A. L.; Burke, A. J.; Lemos, A.; Melo, T., Asymmetric Neber Reaction in the Synthesis of Chiral 2-(Tetrazol-5-yl)-2H-Azirines. *Synlett* **2020**, *31*, 553-558.
46. Sakamoto, S.; Inokuma, T.; Takemoto, Y., Organocatalytic Asymmetric Neber Reaction for the Synthesis of 2H-Azidine Carboxylic Esters. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6374-6377.
47. Zhao, J. Q.; Yue, D. F.; Zhang, X. M.; Xu, X. Y.; Yuan, W. C., The organocatalytic asymmetric Neber reaction for the enantioselective synthesis of spirooxindole 2H-azirines. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10946-10952.
48. Panche, A. N.; Diwan, A. D.; Chandra, S. R., Flavonoids: an overview. *J. Nutr. Sci.* **2016**, *5*, e47.
49. Grayer, R. J.; Harborne, J. B., A survey of antifungal compounds from higher plants, 1982–1993. *Phytochem.* **1994**, *37*, 19-42.

50. Xie, Y.; Yang, W.; Tang, F.; Chen, X.; Ren, L., Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism. *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22*, 132-49.
51. Fotsis, T.; Pepper, M. S.; Aktas, E.; Breit, S.; Rasku, S.; Adlercreutz, H.; Wähälä, K.; Montesano, R.; Schweigerer, L., Flavonoids, dietary-derived inhibitors of cell proliferation and in vitro angiogenesis. *Cancer Res.* **1997**, *57*, 2916-21.
52. Hollman, P. C. H.; van Trijp, J. M. P.; Buysman, M. N. C. P.; v.d. Gaag, M. S.; Mengelers, M. J. B.; de Vries, J. H. M.; Katan, M. B., Relative bioavailability of the antioxidant flavonoid quercetin from various foods in man. *FEBS Letters* **1997**, *418*, 152-156.
53. Ferrándiz, M. L.; Alcaraz, M. J., Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids. *Agents and actions* **1991**, *32*, 283-8.
54. Harborne, J. B., The comparative biochemistry of phytoalexin induction in plants. *Biochem. Syst. Ecol.* **1999**, *27*, 335-367.
55. Stapleton, A. E.; Walbot, V., Flavonoids Can Protect Maize DNA from the Induction of Ultraviolet Radiation Damage. *Plant Physiol.* **1994**, *105*, 881-889.
56. Kumar, S.; Pandey, A. K., Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *Sci. World J.* **2013**, *2013*, 162750.
57. Freudenberg, K.; Weinges, K., Systematik und nomenklatur der flavonoide. *Tetrahedron* **1960**, *8*, 336-349.
58. Ruzsnyák, S. T.; Szent-Györgyi, A., Vitamin P: Flavonols as Vitamins. *Nature* **1936**, *138*, 27-27.
59. v. Kostanecki, S.; Tambor, J., Ueber α -Cumaryl-Phenylketon. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 237-239.
60. Freudenberg, K.; Weinges, K., Systematik und nomenklatur der flavonoide. *Tetrahedron* **1960**, *8*, 336-349.
61. Lund, T. D.; Blake, C.; Bu, L.; Hamaker, A. N.; Lephart, E. D., Equol an isoflavonoid: potential for improved prostate health, in vitro and in vivo evidence. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **2011**, *9*, 4.
62. Tikkanen, M. J.; Adlercreutz, H., Dietary soy-derived isoflavone phytoestrogens: Could they have a role in coronary heart disease prevention? *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *60*, 1-5.
63. Sharma, V.; Ramawat, K. G., Isoflavonoids. In *Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*, Ramawat, K. G.; Mérillon, J.-M., Eds. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2013; pp 1849-1865.
64. Watanabe, S.; Uesugi, S.; Kikuchi, Y., Isoflavones for prevention of cancer, cardiovascular diseases, gynecological problems and possible immune potentiation. *Biomed. Pharmacother.* **2002**, *56*, 302-312.

65. Gulácsi, K.; Németh, I.; Szappanos, Á.; Csillag, K.; Illyés, T. Z.; Kurtán, T.; Antus, S., Heck-oxyarylation of 2-phenyl-2H-chromenes and 1,2-dihydronaphthalenes. *Croat. Chem. Act.* **2013**, *86*, 137-141.
66. Kiss, L.; Antus, S., A Convenient synthesis of pterocarpan. *Heterocycl. Comm.* **2000**, *6*, 309.
67. Kiss, L.; Papp, G.; Joó, F.; Antus, S., Efficient synthesis of pterocarpan by Heck-oxyarylation in ionic Liquids. *Heterocycl. Comm.* **2001**, *7*, 417.
68. Dixon, R. A., 1.28 - Isoflavonoids: Biochemistry, Molecular Biology, and Biological Functions. In *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Barton, S. D.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O., Eds. Pergamon: Oxford, 1999; Vol. 1, pp 773-823.
69. Kiss, L.; Kurtán, T.; Antus, S.; Bényei, A., Chiroptical properties and synthesis of enantiopure cis and trans pterocarpan skeleton. *Chirality* **2003**, *15*, 558-563.
70. Ciesielski, P.; Metz, P., Asymmetric one-pot transformation of isoflavones to pterocarpan and its application in phytoalexin synthesis. *Nature Communications* **2020**, *11*, 3091.
71. Bijvoet, J. M.; Peerdeman, A. F.; van Bommel, A. J., Determination of the Absolute Configuration of Optically Active Compounds by Means of X-Rays. *Nature* **1951**, *168*, 271-272.
72. Farkas, L.; Gottsegen, Á.; Nógrádi, M.; Antus, S., Synthesis of sophorol, violanone, lonchocarpan, claussequinone, philenopteran, leiocalycin, and some other natural isoflavonoids by the oxidative rearrangement of chalcones with thallium(III) nitrate. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 305-312.
73. Suginome, H.; Iwadare, T., The Synthesis of d, l-Homopterocarpan. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 1535-1541.
74. Donnelly, D. M. X.; Finet, J.-P.; Rattigan, B. A., Organolead-mediated arylation of allyl β -keto esters: selective synthesis of 2'-hydroxyisoflavones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1679-1683.
75. Prasad, A. V. K.; Kapil, R. S.; Popli, S. P., Synthesis of (\pm)-isomedicarpin, (\pm)-homopterocarpan and tuberostan: a novel entry of 'hydrogenative cyclisation' into pterocarpan. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1561-1563.
76. Mohamed, S. E. N.; Thomas, P.; Whiting, D. A., Synthesis of the phytoalexin (\pm)-phaseollin: 3-phenylthiochromans as masked 2H-chromenes and o-prenyl phenols. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 431-437.
77. Miki, Y.; Fujita, R.; Matsushita, K., Oxidative rearrangement of pentaalkoxychalcones with phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA): synthesis of (\pm)-10-bromopterocarpan and (\pm)-pterocarpan. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2533-2536.

78. Mori, K.; Kisida, H., Syntheses of pterocarans, I. Synthesis of both the enantiomers of pterocarpin. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 1988, 721-723.
79. Skouta, R.; Li, C.-J., Rapid syntheses of (\pm)-pterocarpan and isoflavones via the gold-catalyzed annulation of aldehydes and alkynes. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8343-8346.
80. Ozaki, Y.; Mochida, K.; Kim, S.-W., Aromatic Annulation with α -Phenylsulfinyl- γ -butyrolactones. A Novel Route to 4-(2-Hydroxyalkyl)-1,3-benzenediols. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1790-1795.
81. Ozaki, Y.; Mochida, K.; Kim, S.-W., Aromatic ring formation by the 1,3-Michael-Claisen annulation: total synthesis of sophorapterocarpan A, maackiain, and anhydropisatin. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 374-375.
82. Ozaki, Y.; Mochida, K.; Kim, S.-W., Total synthesis of sophorapterocarpan A, maackiain, and anhydropisatin: application of a 1,3-Michael-Claisen annulation to aromatic synthesis. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1219-1224.
83. Engler, T. A.; Combrink, K. D.; Reddy, J. P., A new regioselective synthesis of pterocarpan. *J. Chem. Soc. Chem.* **1989**, 454-455.
84. Engler, T. A.; Lynch, K. O.; Chai, W.; Meduna, S. P., Cycloaddition reactions of 1,4-benzoquinone mono- and bisimides with styrenyl systems: New syntheses of nitrogen substituted azapterocarpan, pterocarpan, 2-aryl-2,3-dihydroindoles and -dihydrobenzofurans. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2713-2716.
85. Engler, T. A.; Reddy, J. P.; Combrink, K. D.; Vander Velde, D., Formal 2 + 2 and 3 + 2 cycloaddition reactions of 2H-chromenes with 2-alkoxy-1,4-benzoquinones: regioselective synthesis of substituted pterocarpan. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1248-1254.
86. Murugesu, M. G.; Subburaj, K.; Trivedi, G. K., Regioselective synthesis of substituted pterocarpan and pterocarpenes. Lewis acid Ti (IV) promoted formal (3+2) cycloaddition reactions. *Tetrahedron* **1996**, 52, 2217-2228.
87. Subburaj, K.; Murugesu, M. G.; Trivedi, G. K., Regioselective total synthesis of edulane and its angular analogue. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1875-1878.
88. Evangelista, E. A.; Couri, M. R. C.; Raslan, D. S.; Alves, R. B., Synthesis of new pterocarpan and rapid O-alkylation under microwave irradiation. *Heteroat. Chem.* **2006**, 17, 239-244.
89. Chen, W.-H.; Wang, R.; Shi, Y.-P., Flavonoids in the Poisonous Plant *Oxytropis falcata*. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 1398-1403.
90. Engler, T. A.; Letavic, M. A.; Iyengar, R.; LaTessa, K. O.; Reddy, J. P., Asymmetric Reactions of 2-Methoxy-1,4-benzoquinones with Styrenyl Systems: Enantioselective Syntheses of 8-Aryl-3-methoxybicyclo[4.2.0]oct-

3-en-2,5-diones, 7-Aryl-3-hydroxybicyclo[3.2.1]oct-3-en-2,8-diones, 2-Aryl-6-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-ols, and Pterocarpanes. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2391-2405.

91. da Silva, A. J. M.; Buarque, C. D.; Brito, F. V.; Aurelian, L.; Macedo, L. F.; Malkas, L. H.; Hickey, R. J.; Lopes, D. V. S.; Noël, F.; Murakami, Y. L. B.; Silva, N. M. V.; Melo, P. A.; Caruso, R. R. B.; Castro, N. G.; Costa, P. R. R., Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of new (\pm) 1,4-naphthoquinones structurally related to lapachol. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2731-2738.

92. da Silva, A. J. M.; Melo, P. A.; Silva, N. M. V.; Brito, F. V.; Buarque, C. D.; de Souza, D. V.; Rodrigues, V. P.; Poças, E. S. C.; Noël, F.; Albuquerque, E. X.; Costa, P. R. R., Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of coumestans with different patterns of oxygenation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 283-286.

93. da Silva, A. J. M.; Netto, C. D.; Pacienza-Lima, W.; Torres-Santos, E. C.; Rossi-Bergmann, B.; Maurel, S.; Valentin, A.; Costa, P. R. R., Antitumoral, antileishmanial and antimalarial activity of pentacyclic 1,4-naphthoquinone derivatives. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 176-182.

94. Neumann, K. T.; Lindhardt, A. T.; Bang-Andersen, B.; Skrydstrup, T., Access to 2-(Het)aryl and 2-Styryl Benzoxazoles via Palladium-Catalyzed Aminocarbonylation of Aryl and Vinyl Bromides. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2094-2097.

95. Pôças, E. S. C.; Lopes, D. V. S.; da Silva, A. J. M.; Pimenta, P. H. C.; Leitão, F. B.; Netto, C. D.; Buarque, C. D.; Brito, F. V.; Costa, P. R. R.; Noël, F., Structure-activity relationship of wedelolactone analogues: Structural requirements for inhibition of Na⁺,K⁺-ATPase and binding to the central benzodiazepine receptor. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7962-7966.

96. Heck, R. F., Acylation, methylation, and carboxyalkylation of olefins by Group VIII metal derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526.

97. Leao, R. A. C.; Pinho, V. D.; Coelho, A. S.; Buarque, C. D.; Moraes, P. F.; Alonso, D. A.; Najera, C.; Costa, P. R. R., Microwave-Promoted Palladium-Catalysed Oxyarylation of Dihydronaphthalene and Chromenes by *o*-Iodophenols and Its Acetates. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3313-3316.

98. Breytenbach, J. C.; Rall, G. J. H.; Roux, D. G., A direct synthesis of methanodibenzo[1,3]dioxocins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2604-2607.

99. Narkhede, D. D.; Iyer, P. R.; Iyer, C. S. R., Total synthesis of (+) - leiocarpin and (\pm) isohemileiocarpin. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2031-2034.

100. Ishiguro, M.; Tatsuoka, T.; Nakatsuka, N., Synthesis of (\pm)-cabenegrins A-I and A-II. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3859-3862.

101. Lichtenfels, R. A.; Coelho, A. L.; Costa, P. R. R., Total synthesis of pterocarpan: (\pm)-neorautenane. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 949-951.

102. Subburaj, K.; Katoch, R.; Muruges, M. G.; Trivedi, G. K., Regioselective total synthesis of (\pm) Neorautane, (\pm) Neorautanin and their analogs. Microwave mediated synthesis of 2H-chromenes from propargyl phenyl ethers. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12621-12628.
103. Kerti, G.; Kurtán, T.; Antus, S., Study on the reaction mechanism of Heck-oxyarylation of 2H-chromenes. *Arkivoc* **2009**, *6*, 103-110.
104. Gaspar, F. V.; Barcellos, J. C. F.; Cívicos, J. F.; Merino, P.; Nájera, C.; Costa, P. R. R., Synthesis of pterocarpan through palladium-catalyzed oxyarylation of alkoxy-2H-chromenes with *o*-iodophenols. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131638.
105. de Moraes, P.; Gaspar, F. V.; Borges, R. H. F.; Netto, C. D.; Leão, R. A. C.; Nájera, C.; Costa, P. R. R., Ligand-Free Palladium-Catalyzed Oxyarylation of Dihydronaphthalenes and Chromenequinone with *o*-Iodophenols and 3-Iodolawsone in PEG-400: An Efficient Synthesis of 5-Carbapterocarpan and Pterocarpanquinones. *Synthesis* **2015**, *47*, 3505-3512.
106. Wijtmans, R.; Vink, M. K. S.; Schoemaker, H. E.; van Delft, F. L.; Blaauw, R. H.; Rutjes, F. P. J. T., Biological Relevance and Synthesis of C-Substituted Morpholine Derivatives. *Synthesis* **2004**, *2004*, 641-662.
107. Abellán, T.; Chinchilla, R.; Galindo, N.; Nájera, C.; Sansano, J. M., New oxazinone and pyrazinone derivatives as chiral reagents for the asymmetric synthesis of α -amino acids. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 467-479.
108. Bera, S.; Panda, G., I₂-Mediated Diversity Oriented Diastereoselective Synthesis of Amino Acid Derived trans-2,5-Disubstituted Morpholines, Piperazines, and Thiomorpholines. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 1-4.
109. Segat-Dioury, F.; Lingibé, O.; Graffe, B.; Sacquet, M.-C.; Lhommet, G., A General Synthesis of Enantiopure 1,2-Aminoalcohols via Chiral Morpholinones. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 233-248.
110. Trabocchi, A.; Krachmalnicoff, A.; Menchi, G.; Guarna, A., Synthesis and conformational studies of a hybrid β -alanine–morpholine tetramer. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9701-9705.
111. Melloni, P.; Della Torre, A.; Lazzari, E.; Mazzini, G.; Meroni, M., Configurational studies on 2-[α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl] morpholine fce 20124. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1393-1399.
112. Hanlon, S. P.; Camattari, A.; Abad, S.; Glieder, A.; Kittelmann, M.; Lütz, S.; Wirz, B.; Winkler, M., Expression of recombinant human flavin monooxygenase and moclobemide-N-oxide synthesis on multi-mg scale. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6001-6003.
113. Pinder, R. M.; Brogden, R. N.; Speight, T. M.; Avery, G. S., Viloxazine: A Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Depressive Illness. *Drugs* **1977**, *13*, 401-421.

114. Guillonau, C.; Charton, Y.; Ginot, Y.-M.; Fouquier-d'Hérouël, M.-V.; Bertrand, M.; Lockhart, B.; Lestage, P.; Goldstein, S., Synthesis and pharmacological evaluation of new 1,2-dithiolane based antioxidants. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 1-11.
115. Araki, K.; Kuroda, T.; Uemori, S.; Moriguchi, A.; Ikeda, Y.; Hirayama, F.; Yokoyama, Y.; Iwao, E.; Yakushiji, T., Quinolone antimicrobial agents substituted with morpholines at the 7-position. Syntheses and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1356-1363.
116. Aartsma-Rus, A.; Corey, D. R., The 10th Oligonucleotide Therapy Approved: Golodirsen for Duchenne Muscular Dystrophy. *Nucleic Acid Ther.* **2020**, *30*, 67-70.
117. Charleston, J. S.; Schnell, F. J.; Dworzak, J.; Donoghue, C.; Lewis, S.; Chen, L.; Young, G. D.; Milici, A. J.; Voss, J.; DeAlwis, U.; Wentworth, B.; Rodino-Klapac, L. R.; Sahenk, Z.; Frank, D.; Mendell, J. R., Eteplirsen treatment for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* **2018**, *90*, e2146-e2154.
118. Sunil Kumar, Y. C.; Sadashiva, M. P.; Rangappa, K. S., An efficient synthesis of 2-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)morpholine: a potent M1 selective muscarinic agonist. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4565-4568.
119. D'Arrigo, P.; Lattanzio, M.; Pedrocchi Fantoni, G.; Servi, S., Chemo-enzymatic synthesis of the active enantiomer of the anorressant 2-benzylmorpholine. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4021-4026.
120. Ito, K.; Imahayashi, Y.; Kuroda, T.; Eno, S.; Saito, B.; Katsuki, T., Palladium-catalyzed asymmetric tandem allylic substitution using chiral 2-(phosphinophenyl)pyridine ligand. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7277-7281.
121. Trost, B. M., Pd Asymmetric Allylic Alkylation (AAA). A Powerful Synthetic Tool. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1-14.
122. Wilkinson, M. C., Asymmetric synthesis of an aminomethyl morpholine via double allylic substitution. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4773-4775.
123. Nakano, H.; Yokoyama, J.; Fujita, R.; Hongo, H., Novel chiral xylofuranose-based phosphinoxathiane and phosphinoxazinane ligands for palladium-catalyzed asymmetric tandem allylic allylation. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7761-7764.
124. Ancliff, R. A.; Cook, C. M.; Eldred, C. D.; Gore, P. M. Morpholinyl-urea derivatives for use of the treatment of inflammatory diseases. EP1487828 (A2), 2009.
125. Anderson, P. S.; Baldwin, J. J.; McClure, D. E.; Lundell, G. F.; Jones, J. H., A new class of D-heteroergolines: total synthesis and resolution of a 9-oxaergoline, 4,6,6a,8,9,10a-hexahydro-7-ethyl-7H-indolo[3,4-gh][1,4]benzoxazine. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2184-2187.

126. Jones, J. H.; Anderson, P. S.; Baldwin, J. J.; Clineschmidt, B. V.; McClure, D. E.; Lundell, G. F.; Randall, W. C.; Martin, G. E.; Williams, M., Synthesis of 4-substituted 2H-naphth[1,2-b]-1,4-oxazines, a new class of dopamine agonists. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1607-1613.
127. Allen, L. A. T.; Raclea, R.-C.; Natho, P.; Parsons, P. J., Recent advances in the synthesis of α -amino ketones. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 498-513.
128. Scarpino Schietroma, D. M.; Monaco, M. R.; Bucalossi, V.; Walter, P. E.; Gentili, P.; Bella, M., The Rabe amination after a century: direct addition of N-heterocycles to carbonyl compounds. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4692-4695.
129. Guha, S.; Rajeshkumar, V.; Kotha, S. S.; Sekar, G., A Versatile and One-Pot Strategy to Synthesize α -amino ketones from benzylic secondary alcohols using N-bromosuccinimide. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 406-409.
130. Kawasaki, T.; Ishida, N.; Murakami, M., Dehydrogenative Coupling of benzylic and aldehydic C–H bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3366-3370.
131. Garg, N. K.; Caspi, D. D.; Stoltz, B. M., The Total Synthesis of (+)-Dracmacidin F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9552-9553.
132. Shoup, T. M.; McCauley, J. P.; Lee, D. F.; Chen, R.; Normandin, M. D.; Bonab, A. A.; El Fakhri, G.; Vasdev, N., Synthesis of the dopamine D2/D3 receptor agonist (+)-PHNO via supercritical fluid chromatography: preliminary PET imaging study with [3-11C]-(+)-PHNO. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 682-685.
133. Berkowitz, W. F., The Neber Rearrangement. *Organic Reactions*, **2012**; 321-410.
134. Bhat, S.; Shim, J. S.; Liu, J. O., Tricyclic thiazoles are a new class of angiogenesis inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2733-2737.
135. Majumdar, K. C.; De, N.; Ghosh, D.; Ponra, S.; Roy, B., Copper(II) Triflate Promoted One-Pot Synthesis of Coumarin-, Quinolone-, and Naphthalene-Annulated 2-Aminothiazoles under Ligand-Free Conditions. *Synthesis* **2012**, *44*, 87-92.
136. Ohkubo, M.; Kuno, A.; Nakanishi, I.; Takasuci, H., Studies on Cerebral Protective Agents. VIII. Synthesis of 2-Aminothiazoles and 2-Thiazolecarboxamides with Anti-anoxic Activity. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1497-1504.
137. Gursoy, E.; Guzeldemirci, N. U., Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-b]thiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* Mar, 2007, 320-326.
138. Sharma, P. C.; Bansal, K. K.; Sharma, A.; Sharma, D.; Deep, A., Thiazole-containing compounds as therapeutic targets for cancer therapy. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *188*, 112016.

139. Hantzsch, A., Ueber die »Diazothiazole« und ihre Umsetzungen. *Ber. Dtsch Chem. Ges.* **1890**, 23, 1476-1478.
140. Hantzsch, A.; Weber, J. H., Ueber Verbindungen des Thiazols (Pyridins der Thiophenreihe). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 3118-3132.
141. Schwarz, G., 2,4-DIMETHYLTHIAZOLE. *Org. Synth.* **1945**, 25, 35.
142. Brandsma, L.; De Jong, R. L. P.; Verkuijsse, H. D., An Efficient Synthesis of 1,3-Thiazole. *Synthesis* **1985**, 1985, 948-949.
143. Buchman, E. R.; Reims, A. O.; Sargent, H., Mercaptothioazoles: Oxidation and alkylation studies. *J. Org. Chem.* **1941**, 06, 764-773.
144. Flaig, R.; Hartmann, H., Synthesis of N-substituted 2, 4-diaminothiazoles and their salts. *Heterocycles* **1997**, 5, 875-888.
145. Cook, A. H.; Heilbron, I.; Macdonald, S. F.; Mahadevan, A. P., 226. Studies in the azole series. Part XII. Some thiazolopyrimidines. *J. Chem. Soc.* **1949**, 1064-1068.
146. Takahashi, T.; Nishigaki, S., Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen. LXXXV 2-Mercapto-5-aminothiazole Derivatives. (4). *J. Pharm. Soc. Jap.* **1953**, 73, 1071-1075.
147. Cook, A. H.; Downer, J. D.; Heilbron, I., 411. Studies in the azole series. Part IX. The interaction of α -amino-nitriles and alkyl isothiocyanates. *J. Chem. Soc.* **1948**, 2028-2031.
148. Cook, A. H.; Heilbron, I.; Levy, A. L., 319. Studies in the azole series. Part II. The interaction of α -amino-nitriles and carbon disulphide. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1598-1609.
149. Gabriel, S., Eine Synthese von Oxazolen und Thiazolen. I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 134-138.
150. Bachstsz, M., Über einige Thiazole und Oxazole. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, 47, 3163-3169.
151. Scheibye, S.; Pedersen, B. S.; Lawesson, S.-O., Studies on organophosphorus compounds XXI. the dimer of p-methoxyphenylthionophosphine sulfide as thiation reagent. a new route to thiocarboxamides. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 229-238.
152. Stankova, I. G.; Videnov, G. I.; Golovinsky, E. V.; Jung, G., Synthesis of thiazole, imidazole and oxazole containing amino acids for peptide backbone modification. *J. Pept. Sci.* **1999**, 5, 392-398.
153. Sanz-Cervera, J. F.; Blasco, R.; Piera, J.; Cynamon, M.; Ibáñez, I.; Murguía, M.; Fustero, S., Solution versus Fluorous versus Solid-Phase Synthesis of 2,5-Disubstituted 1,3-Azoles. Preliminary Antibacterial Activity Studies. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8988-8996.
154. Gordee, R. S.; Matthews, T. R., Systemic Antifungal Activity of Pyrrolnitrin. *Appl. Microbiol.* **1969**, 17, 690-694.

155. Grillo, M. P.; Hua, F., Identification of zomepirac-S-acyl-glutathione in vitro in incubations with rat hepatocytes and in vivo in rat bile. *Drug Metab. Dispos.* **2003**, *31*, 1429-1436.
156. Faisal, M.; Shahzad, D.; Larik, F. A.; Dar, P., Synthetic approaches to access acortatarins, shensongines and pollenopyrroside; potent antioxidative spiro-alkaloids with a naturally rare morpholine moiety. *Fitoterapia* **2018**, *129*, 366-382.
157. Paal, C., Ueber die Derivate des Acetophenonacetessigesters und des Acetylacetessigesters. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2756-2767.
158. Danks, T. N., Microwave assisted synthesis of pyrroles. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3957-3960.
159. Feist, F., Studien in der Furan- und Pyrrol-Gruppe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 1537-1544.
160. Hantzsch, A., Neue Bildungsweise von Pyrrolderivaten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474-1476.
161. Knorr, L., Synthese von Pyrrolderivaten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635-1642.
162. Treibs, A.; Schmidt, R.; Zinsmeister, R., Über die Knorr'sche Pyrrolsynthese. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 79-84.
163. Leusen, D. V.; Leusen, A. M. V., Synthetic Uses of Tosylmethyl Isocyanide (TosMIC). In *Organic Reactions*; pp 417-666.
164. Pavri, N. P.; Trudell, M. L., An Efficient Method for the Synthesis of 3-Arylpyrroles. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2649-2651.
165. H.R. Barton, D.; Kervagoret, J.; Zard, S. Z., A useful synthesis of pyrroles from nitroolefins. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7587-7598.
166. Ono, N., Barton-Zard Pyrrol Synthesis and Its Application to Synthesis of Porphyrines, Polypyrroles and Dipyrromethene Dyes. *Heterocycles* **2008**, *75*, 243-284.
167. Boëlle, J.; Schneider, R.; Gérardin, P.; Loubinoux, B., A New Preparation of Functionalized 3-Alkanoylpyrroles and 7-Oxoisoindoles. *Synthesis* **1997**, *1997*, 1451-1456.
168. Lash, T. D.; Bellettini, J. R.; Bastian, J. A.; Couch, K. B., Synthesis of Pyrroles from Benzyl Isocyanacetate. *Synthesis* **1994**, *1994*, 170-172.
169. Snatzke, G., Circular dichroismus und absolute Konformation: Anwendung der qualitativen MO-Theorie auf die chiroptischen Phänomene. *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 380-393.
170. Hollósi, M.; Laczkó, I.; Májer, Z., *A Sztereokémia és Kiroptikai Spektroszkópia Alapjai*. Nemzeti Tankönyvkiadó: Budapest, **2004**; 283.
171. Snatzke, G., *Circular Dichroism: An Introduction in Circular Dichroism: Principles and Application*. Wiley-VCH: New York, 1995; 35.
172. Rosenfeld, L., Quantenmechanische Theorie der natürlichen optischen Aktivität von Flüssigkeiten und Gasen. *Z. Phys.* **1929**, *52*, 161-174.

173. Antus, S.; Baitz-Gács, E.; Kajtár, J.; Snatzke, G.; Tőkés, A. L., Circular dichroism and absolute configuration of Aza- and Thiaflavanones. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *1994*, 497-502.
174. Antus, S.; Kurtán, T.; Juhász, L.; Kiss, L.; Hollósi, M.; Májer, Z., Chiroptical properties of 2,3-dihydrobenzo[b]furan and chromane chromophores in naturally occurring O-heterocycles. *Chirality* **2001**, *13*, 493-506.
175. Gao, H.; Liu, W.; Zhu, T.; Mo, X.; Mándi, A.; Kurtán, T.; Li, J.; Ai, J.; Gu, Q.; Li, D., Diketopiperazine alkaloids from a mangrove rhizosphere soil derived fungus *Aspergillus effusus* H1-1. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9501-9506.
176. Tóth, B.; Liktó-Busa, E.; Kúsz, N.; Szappanos, Á.; Mándi, A.; Kurtán, T.; Urbán, E.; Hohmann, J.; Chang, F. R.; Vasas, A., Phenanthrenes from *Juncus inflexus* with Antimicrobial Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2814-2823.
177. Tóth, L.; Kiss-Szikszai, A.; Vasvári, G.; Fenyvesi, F.; Vecsernyés, M.; Mátyus, P.; Antus, S.; Mándi, A.; Kurtán, T., 1,2-Dihydrochromeno 2,3-c pyrrol-3-one Derivatives: Synthesis and HPLC-ECD Analysis. *Synlett* **2019**, *30*, 799-802.
178. Szalóki Vargáné, D.; Tóth, L.; Buglyó, B.; Kiss-Szikszai, A.; Mándi, A.; Mátyus, P.; Antus, S.; Chen, Y.; Li, D.; Tao, L.; Zhang, H.; Kurtán, T., [1,5]-Hydride Shift-Cyclization versus C(sp²)-H Functionalization in the Knoevenagel-Cyclization Domino Reactions of 1,4- and 1,5-Benzoxazepines. *Molecules* **2020**, *25*, 1265.
179. Ilkei, V.; Spaitz, A.; Prechl, A.; Szigetvári, A.; Béni, Z.; Dékány, M.; Szántay, C.; Müller, J.; Konczol, Á.; Szappanos, Á.; Mándi, A.; Antus, S.; Martins, A.; Hunyadi, A.; Balogh, G. T.; Kalas, G.; Böleskei, H.; Hazai, L.; Kurtán, T., Biomimetic synthesis and HPLC-ECD analysis of the isomers of dracocephins A and B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2523-2534.
180. Tóth, B.; Chang, F.-R.; Hwang, T.-L.; Szappanos, Á.; Mándi, A.; Hunyadi, A.; Kurtán, T.; Jakab, G.; Hohmann, J.; Vasas, A., Screening of *Luzula* species native to the Carpathian Basin for anti-inflammatory activity and bioactivity-guided isolation of compounds from *Luzula luzuloides* (Lam.) Dandy & Wilmott. *Fitoterapia* **2017**, *116*, 131-138.
181. Ebrahim, W.; Aly, A. H.; Mándi, A.; Wray, V.; Essassi, E. M.; Ouchbani, T.; Bouhfid, R.; Lin, W.; Proksch, P.; Kurtán, T.; Debbab, A., O-Heterocyclic Embeurekols from *Embellisia eureka*, an Endophyte of *Cladanthus arabicus*. *Chirality* **2013**, *25*, 250-256.
182. Yang, S.-Q.; Mándi, A.; Li, X.-M.; Liu, H.; Li, X.; Balázs Király, S.; Kurtán, T.; Wang, B.-G., Separation and configurational assignment of stereoisomeric phenalenones from the marine mangrove-derived fungus *Penicillium herquei* MA-370. *Bioorg. Chem.* **2021**, *106*, 104477.

183. Devakaram, R.; Black, D. S.; Andrews, K. T.; Fisher, G. M.; Davis, R. A.; Kumar, N., Synthesis and antimalarial evaluation of novel benzopyrano[4,3-b]benzopyran derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5199-5206.
184. Du, X.; Li, X.; Tang, H.; Wang, W.; Ramella, D.; Luan, Y., A facile 2H-chromene dimerization through an ortho-quinone methide intermediate catalyzed by a sulfonyl derived MIL-101 MOF. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 12722-12728.
185. Chauncey, M. A.; Grundon, M. F.; Rutherford, M. J., Generation of heterocyclic quinone methides from ortho-hydroxy methyl derivatives and a study of their cycloaddition reactions. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 527-529.
186. Yang, G.-H.; Zhao, Q.; Zhang, Z.-P.; Zheng, H.-L.; Chen, L.; Li, X., Asymmetric Cycloaddition of ortho-Hydroxyphenyl-Substituted para-Quinone Methides and Enamides Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7883-7893.
187. Zhang, M.; Jagdmann, G. E.; Van Zandt, M.; Beckett, P.; Schroeter, H., Enantioselective synthesis of orthogonally protected (2R,3R)-(-)-epicatechin derivatives, key intermediates in the de novo chemical synthesis of (-)-epicatechin glucuronides and sulfates. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 362-373.
188. Glasnov, T. N.; Findenig, S.; Kappe, C. O., Heterogeneous Versus Homogeneous Palladium Catalysts for Ligandless Mizoroki-Heck Reactions: A Comparison of Batch/Microwave and Continuous-Flow Processing. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1001-1010.
189. Kunfi, A.; Mastalir, A.; Bucsi, I.; London, G., Heck arylation of alkenes with aryl bromides by using supported Pd catalysts: a comparative study. *React. Kinet. Mech. Cat.* **2016**, *119*, 165-178.
190. Doan, P.; Karjalainen, A.; Chandraseelan, J. G.; Sandberg, O.; Yli-Harja, O.; Rosholm, T.; Franzen, R.; Candeias, N. R.; Kandhavelu, M., Synthesis and biological screening for cytotoxic activity of N-substituted indolines and morpholines. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 296-303.
191. Li, F.; Awale, S.; Tezuka, Y.; Kadota, S., Cytotoxic constituents from Brazilian red propolis and their structure-activity relationship. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5434-5440.
192. Zhou, H. P.; Lutterodt, H.; Cheng, Z. H.; Yu, L., Anti-Inflammatory and Antiproliferative Activities of Trifolirhizin, a Flavonoid from *Sophora flavescens* Roots. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 4580-4585.
193. Gao, H. Q.; Liu, W. Z.; Zhu, T. J.; Mo, X. M.; Mandi, A.; Kurtan, T.; Li, J.; Ai, J.; Gu, Q. Q.; Li, D. H., Diketopiperazine alkaloids from a mangrove rhizosphere soil derived fungus *Aspergillus effusus* H1-1. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9501-9506.

194. Mandi, A.; Kurtan, T., Applications of OR/ECD/VCD to the structure elucidation of natural products. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36*, 889-918.
195. Slade, D.; Ferreira, D.; Marais, J. P. J., Circular dichroism, a powerful tool for the assessment of absolute configuration of flavonoids. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 2177-2215.
196. Verstappen, M. M. H.; Ariaans, G. J. A.; Zwanenburg, B., Asymmetric synthesis of 2*H*-azirine carboxylic esters by an alkaloid-mediated Neber reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8491-8492.
197. Witczak, Z.; Krolikowska, M., Chalcone oximes. Part IV. Studies on the Beckmann rearrangement. A new synthesis of 2-styrylbenzoxazoles *Polish J. Chem.* **1979**, *53*, 1033-1047.
198. Huckle, D.; Lockhart, I. M.; Wright, M., 3-Amino-4-chromanone hydrochlorides and inhibition of gastric secretion. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 277-279.
199. Diez, A.; Voldoire, A.; Lopez, I.; Rubiralta, M.; Segarra, V.; Pages, L.; Palacios, J. M., Synthetic Applications of 2-Aryl-4-piperidones. 10. Synthesis of 3-Aminopiperidines, Potential Substance P Antagonists. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5143-5156.
200. Caruso, M.; Valsasina, B.; Ballinari, D.; Bertrand, J.; Brasca, M. G.; Caldarelli, M.; Cappella, P.; Fiorentini, F.; Gianellini, L. M.; Scolaro, A.; Beria, I., 5-(2-Amino-pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrrole and 2-(2-amino-pyrimidin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro- pyrrolo 3,2-*c* pyridin-4-one derivatives as new classes of selective and orally available Polo-like kinase 1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 96-101.
201. Gnanasekaran, K. K.; Benbrook, D. M.; Nammalwar, B.; Thavathiru, E.; Bunce, R. A.; Berlin, K. D., Synthesis and evaluation of second generation Flex-Het scaffolds against the human ovarian cancer A2780 cell line. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *96*, 209-217.
202. Jarrahpour, A.; Shirvani, P.; Sharghi, H.; Aberi, M.; Sinou, V.; Latour, C.; Brunel, J. M., Synthesis of novel mono- and bis-Schiff bases of morpholine derivatives and the investigation of their antimalarial and antiproliferative activities. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 4105-4112.
203. Li, Q.; Deng, A. J.; Li, L.; Wu, L. Q.; Ji, M.; Zhang, H. J.; Li, Z. H.; Ma, L.; Zhang, Z. H.; Chen, X. G.; Qin, H. L., Azacyclo-indoles and Phenolics from the Flowers of *Juglans regia*. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2189-2198.
204. Vlachou, M.; Tsotinis, A.; Kelland, L. R.; Thurston, D. E., An expeditious synthesis of cytotoxic pyrroloisoquinoline derivatives. Structure-activity comparative studies with isomeric pyrroloquinolines. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2002**, *17*, 139-143.
205. Ordonez, Y. F.; Abad, J. L.; Aseeri, M.; Casas, J.; Garcia, V.; Casasampere, M.; Schuchman, E. H.; Levade, T.; Delgado, A.; Triola, G.;

- Fabrias, G., Activity-Based Imaging of Acid Ceramidase in Living Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7736-7742.
206. Camacho, L.; Meca-Cortes, O.; Abad, J. L.; Garcia, S.; Rubio, N.; Diaz, A.; Celia-Terrassa, T.; Cingolani, F.; Bermudo, R.; Fernandez, P. L.; Blanco, J.; Delgado, A.; Casas, J.; Fabrias, G.; Thomson, T. M., Acid ceramidase as a therapeutic target in metastatic prostate cancer. *J. Lipid Res.* **2013**, *54*, 1207-1220.
207. Pearson, J. M.; Tan, S. F.; Sharma, A.; Annageldiyev, C.; Fox, T. E.; Abad, J. L.; Fabrias, G.; Desai, D.; Amin, S.; Wang, H. G.; Cabot, M. C.; Claxton, D. F.; Kester, M.; Feith, D. J.; Loughran, T. P., Ceramide Analogue SACLAC Modulates Sphingolipid Levels and MCL-1 Splicing to Induce Apoptosis in Acute Myeloid Leukemia. *Mol. Cancer Res.* **2020**, *18*, 352-363.
208. Kurtán, T.; Antus, S.; Pescitelli, G., Electronic CD of Benzene and other Aromatic Chromophores for Determination of Absolute Configuration. In *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy: Applications in Stereochemical Analysis of Synthetic Compounds, Natural Products, and Biomolecules*, Berova, N.; Polavarapu, P. L.; Nakanishi, K.; Woody, R. W., Eds. John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2012; Vol. 2, pp 73-114.
209. Muller, B. M.; Litberg, T. J.; Yocum, R. A.; Pniewski, C. A.; Adler, M. J., Extended Aromatic and Heteroaromatic Ring Systems in the Chalcone-Flavanone Molecular Switch Scaffold. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5775-5781.
210. Krohn, K.; Ahmed, I.; John, M., Enantioselective Synthesis of Flavan-3-ols Using a Mitsunobu Cyclization. *Synthesis* **2009**, *2009*, 779-786.
211. Jagadeesh, M.; Lavanya, M.; Hari Babu, B.; Hong, K.; Ma, R.; Kim, J.; Kim, T. K., Synthesis and detailed spectroscopic characterization of various hydroxy-functionalized fluorescent chalcones: A combined experimental and theoretical study. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015**, *150*, 557-64.
212. Li, X.; Chen, G.; Zhang, X.; Zhang, Q.; Zheng, S.; Wang, G.; Chen, Q.-H., A new class of flavonol-based anti-prostate cancer agents: Design, synthesis, and evaluation in cell models. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4241-4245.
213. Britton, R. G.; Horner-Glister, E.; Pomenya, O. A.; Smith, E. E.; Denton, R.; Jenkins, P. R.; Steward, W. P.; Brown, K.; Gescher, A.; Sale, S., Synthesis and biological evaluation of novel flavonols as potential anti-prostate cancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 952-8.
214. Dias, T. A.; Duarte, C. L.; Lima, C. F.; Proença, M. F.; Pereira-Wilson, C., Superior anticancer activity of halogenated chalcones and flavonols over the natural flavonol quercetin. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 500-10.
215. Safavi, M.; Esmati, N.; Ardestani, S. K.; Emami, S.; Ajdari, S.; Davoodi, J.; Shafiee, A.; Foroumadi, A., Halogenated flavanones as potential

- apoptosis-inducing agents: synthesis and biological activity evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *58*, 573-80.
216. Chimenti, F.; Fioravanti, R.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Secci, D.; Rossi, F.; Yáñez, M.; Orallo, F.; Ortuso, F.; Alcaro, S.; Cirilli, R.; Ferretti, R.; Sanna, M. L., A new series of flavones, thioflavones, and flavanones as selective monoamine oxidase-B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1273-1279.
217. Cabrera, M.; Simoens, M.; Falchi, G.; Lavaggi, M. L.; Piro, O. E.; Castellano, E. E.; Vidal, A.; Azqueta, A.; Monge, A.; de Ceráin, A. L.; Sagraera, G.; Seoane, G.; Cerecetto, H.; González, M., Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure–activity relationships. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3356-3367.
218. Kondhare, D. D.; Gyananath, G.; Tamboli, Y.; Kumbhar, S. S.; Choudhari, P. B.; Bhatia, M. S.; Zubaidha, P. K., An efficient synthesis of flavanones and their docking studies with aldose reductase. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 987-998.
219. Zhao, D. B.; Beiring, B.; Glorius, F., Ruthenium-NHC-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Flavones and Chromones: General Access to Enantiomerically Enriched Flavanones, Flavanols, Chromanones, and Chromanols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8454-8458.
220. Graham, T. J. A.; Doyle, A. G., Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Chromene Acetals and Boronic Acids. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1616-1619.
221. Altomare, A.; Casciarano, G.; Giacovazzo, G.; Guagliardi, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Camalli, M., SIR92 - a program for automatic solution of crystal structures by direct methods. *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435-435.
222. Sheldrick, G. M., Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. C Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3-8.
223. Farrugia, L. J., WinGX and ORTEP for Windows: an update. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849-854.
224. Westrip, S. P., publCIF: software for editing, validating and formatting crystallographic information files. *J. Appl. Crystallogr.* **2010**, *43*, 920-925.
225. MacroModel; Schrödinger, L., 2015, <http://www.schrodinger.com/MacroModel>.
226. Grimme, S., Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787-1799.
227. Sun, P.; Xu, D. X.; Mándi, A.; Kurtán, T.; Li, T. J.; Schulz, B.; Zhang, W., Structure, Absolute Configuration, and Conformational Study of 12-Membered Macrolides from the Fungus *Dendrodochium* sp Associated with the Sea Cucumber *Holothuria nobilis* Selenka. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7030-7047.

228. Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C., A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51-57.
229. Chai, J. D.; Head-Gordon, M., Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 15.
230. M. J. Frisch; G. W. Trucks; H. B. Schlegel; G. E. Scuseria; M. A. Robb; J. R. Cheeseman; G. Scalmani; V. Barone; B. Mennucci; G. A. Petersson; H. Nakatsuji, M. C.; X. Li; H. P. Hratchian; A. F. Izmaylov; J. Bloino, G. Z.; J. L. Sonnenberg; Hada, M.; M. Ehara; K. Toyota; R. Fukuda; J. Hasegawa; M. Ishida; T. Nakajima; Y. Honda; O. Kitao; H. Nakai; T. Vreven; J. A. Jr. Montgomery; J. E. Peralta; F. Ogliaro; M. Bearpark; J. J. Heyd; E. Brothers; K. N. Kudin; V. N. Staroverov; R. Kobayashi; J. Normand; K. Raghavachari; A. Rendell; J. C. Burant; S. S. Iyengar; J. Tomasi; M. Cossi; N. Rega; J. M. Millam; M. Klene; J. E. Knox; J. B. Cross; V. Bakken; C. Adamo; J. Jaramillo; R. Gomperts; R. E. Stratmann; O. Yazyev, A.; J. Austin; R. Cammi; C. Pomelli; J. W. Ochterski; R. L. Martin; K. Morokuma; V. G. Zakrzewski; G. A. Voth; P. Salvador; J. J. Dannenberg; S. Dapprich; A. D. Daniels; Ö. Farkas; J. B. Foresman; J. V. Ortiz; J. Cioslowski; Fox, D. J., **Gaussian 09, revision B.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2010.**
231. Stephens, P. J.; Harada, N., ECD Cotton Effect Approximated by the Gaussian Curve and Other Methods. *Chirality* **2010**, *22*, 229-233.
232. Varetto, U. MOLEKEL 5.4, Swiss National Supercomputing Centre, Manno, Switzerland, 2009.

9. Közlemények

9.1. A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények

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

9.2. Egyéb a dolgozat témájához nem kapcsolódó közlemények

1. K. Gulácsi, I. Németh, **Á. Szappanos**, K. Csillag, T-Z. Illyés, T. Kurtán, S. Antus: Heck-oxyarylation of 2-phenyl-2H-chromenes and 1,2-dihydronaphthalenes, *Croat. Chem. Acta*, **2013**, *86*, 137-141. IF: 0,556.
2. E. Turcsi, E. Murillo, T. Kurtán, **Á. Szappanos**, T-Z. Illyés, G. Gulyás-Fekete, A. Agócs, P. Avar, J. Deli: Isolation of β -Cryptoxanthin-epoxides, Precursors of Cryptocapsin and 3'-Deoxycapsanthin, from Red Mamey (*Pouteria sapota*), *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 6059–6065. IF: 2,857.
3. V. Ilkei, A. Spaits, L. Hazai, H. Böleskei, Gy. Kalas, **Á. Szappanos**, A. Mándi, S. Antus, T. Kurtán, Gy.-T. Balogh, A. Prechl, Á. Szigetvári, Z. Béni, M. Dékány, Cs. Szántay Jr., J. Müller, Á. Könczöl, A. Hunyadi, A. Martins: Biomimetic synthesis and HPLC-ECD analysis of the isomers of dracocephins A and B, *Belstein J. Org. Chem*, **2016**, *12*, 2523-2534. IF: 2,337.
4. B. Tóth, E. Liktör-Busa, N. Kúsz, **Á. Szappanos**, A. Mándi, T. Kurtán, E. Urbán, J. Hohmann, F-R. Chang, A. Vasas: Phenanthrenes from *Juncus inflexus* with Antimicrobial Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, *J. Nat. Prod.*, **2016**, *79*, 2814-2823. IF: 3,281.
5. B. Tóth, F-R. Chang, T-L. Hwang, **Á. Szappanos**, A. Mándi, A. Hunyadi, T. Kurtán, G. Jakab, J. Hohmann, A. Vasas: Screening of *Luzula* species native to the Carpathian Basin for anti-inflammatory activity and bioactivity-guided isolation of compounds from *Luzula luzuloides*, *Fitoterapia*, **2017**, *116*, 131-138. IF: 2,698.
6. A. Agócs, E. Murillo, E. Turcsi, Sz. Béni, A. Dercsi, **Á. Szappanos**, T. Kurtán, J. Deli: Isolation of Allene carotenoids from Mamey, *J. Food Compos. Anal.*, **2018**, *65*, 1-5 IF: 2,994.

9.3. Előadások a témában

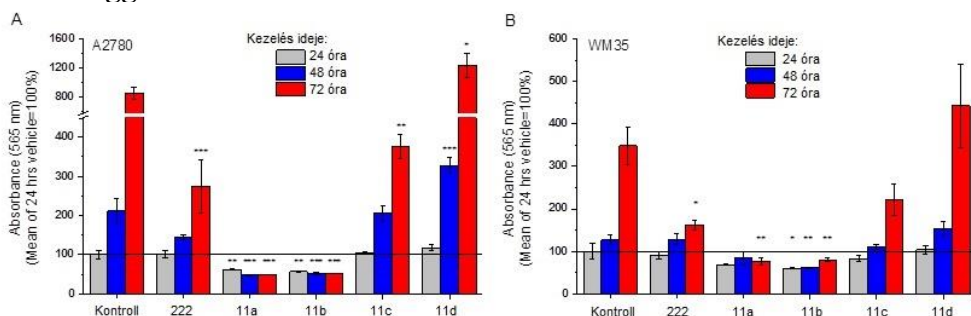
1. Gulácsi K., **Szappanos Á.**, Kurtán T., Mándi A., Papp T., Tóth E.: Synthesis of 6-substituted pterocarpanes and their hplc-cd studies, *Temesvári Akadémiai napok*, Temesvár 2011 május 26-27
2. **Szappanos Á.**, Gulácsi K., Kurtán T., Papp T., Antus S.: Szubsztituált 3-nitroflavanonok és 2H-kromének előállítása, *XXXIV Kémiai Előadói Napok*, Szeged 2011 november 2-4
3. **Szappanos Á.**, Papp T., Mándi A., Kurtán T., Antus S., Gulácsi K.: 3-Nitroflavanonok és 2H-kromének előállítása, *MTA Alkaloid és Flavanoidkémiai Munkabizottsági Ülés*, Balatonalmádi 2012 május 14-15
4. **Szappanos Á.**, Mándi A., Papp T., Kurtán T., Antus S., Gulácsi K.: 6-Naftil pterokarpánok és 3-nitroflavanonok előállítása, *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése*, Balatonszemes 2012 június 6-8
5. **Szappanos Á.**, Mándi A., Gulácsi K., Antus S., Kurtán T.: Naftilpterokarpánok és nitroflavanonok előállítása, *MTA Alkaloid és Flavanoidkémiai Munkabizottsági Ülés*, Balatonalmádi 2013 május 13-14
6. **Szappanos Á.**, Mándi A., Gulácsi K., Kurtán T., Antus S.: Aminoflavanonok és 2Hkromének reakciói, *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése*, Balatonszemes 2013 június 5-7
7. **Szappanos Á.**, Gulácsi K., Kurtán T., Mándi A., Antus S.: Aminoflavanonok és 2H-kromének reakciói, *XXXVI Kémiai Előadói Napok*, Szeged 2013 október 28-30
8. **Szappanos Á.**, Mándi A., Czenke Z., Antus S., Kurtán T.: 2-Aril és 2-heteroaril krománok és kromonok szintézise és további átalakításaik, *MTA Alkaloidkémiai és Flavanoidkémiai Munkabizottsági Ülés*, Balatonalmádi 2014 május 12-13
9. **Szappanos Á.**, Mándi A., Czenke Z., Antus S., Kurtán T.: 2-Aril és 2-heteroaril krománok és kromonok szintézise és további átalakításaik, *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés*, Balatonszemes 2014 május 21-23
10. **Szappanos Á.**, Gulácsi K., Antus S., Kurtán T.: 3-Aminokromán-4-on származékok előállítása Neber-reakcióval és alakítási lehetőségeik, *MTA Alkaloidkémiai és Flavanoidkémiai Munkabizottsági Ülés*, Balatonalmádi 2015 május 18-19

11. **Szappanos Á.**, Gulácsi K., Antus S., Kurtán T.: 3-Aminokromán-4-on származékok előállítása Neber-reakcióval és alakítási lehetőségeik, *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés*, Balatonszemes 2015 május 27-29
12. **Szappanos Á.**, Balla V., Auksz F., Gulácsi K., Antus S., Kurtán T.: 3-Aminokromán-4-on származékok átalakítási lehetőségei, *MTA Alkaloidkémiai és Flavanoidkémiai Munkabizottsági Ülés*, Mátrafüred 2016 április 14-15
13. **Szappanos Á.**, Balla V., Auksz F., Gulácsi K., Antus S., Kurtán T.: 3-Aminokromán-4-on származékok átalakítási lehetőségei, *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés*, Balatonszemes 2016 május 18-20

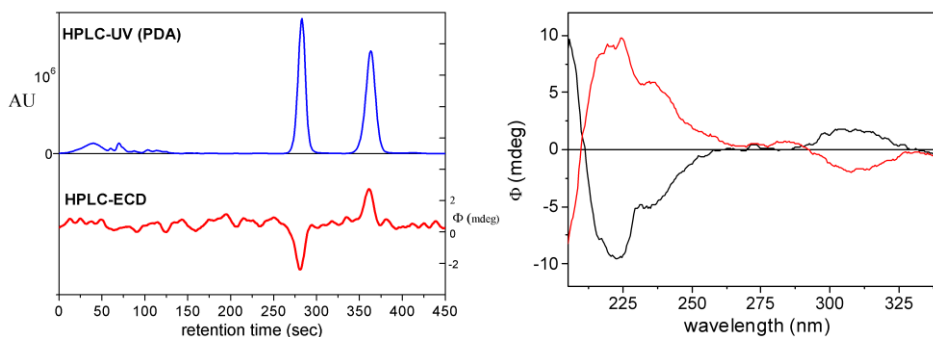
9.4. Poszterek a témában

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

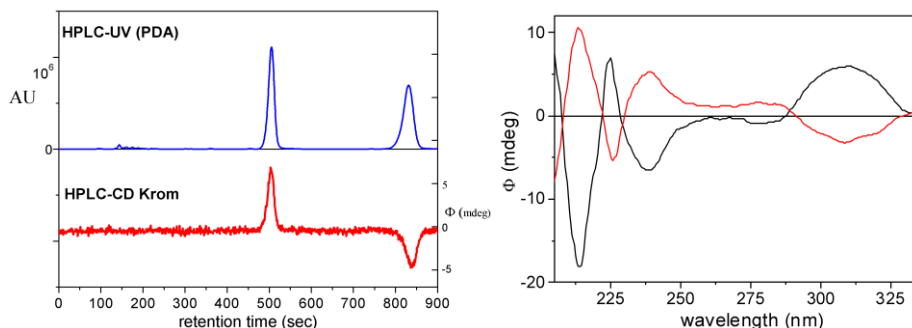
10 Függelék



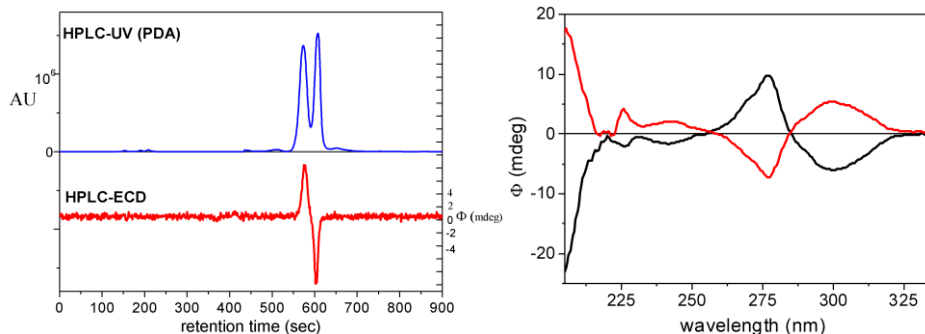
F1. ábra. A **11a-d** és **222** pterokarpán származékok hatása A2780 méhnyakrákos (**A**) és WM35 bőrrákos (**B**) sejtvonalak életképességére és sejtosztódására. Mindegyik vegyület 50 μM -os oldatát vizsgáltuk naponta három napon keresztül. A kontroll sejteket azonos mennyiségű hordozó oldószerrel (DMSO) kezeltük. Az adatokat mindegyik ponton, mint Mean \pm SEM, N = 4 fejeztük ki. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0,001$ értékek a kontrollhoz lettek hasonlítva ugyanazon a napon ANOVA és Dunnet post-hoc tesztet alkalmazva.



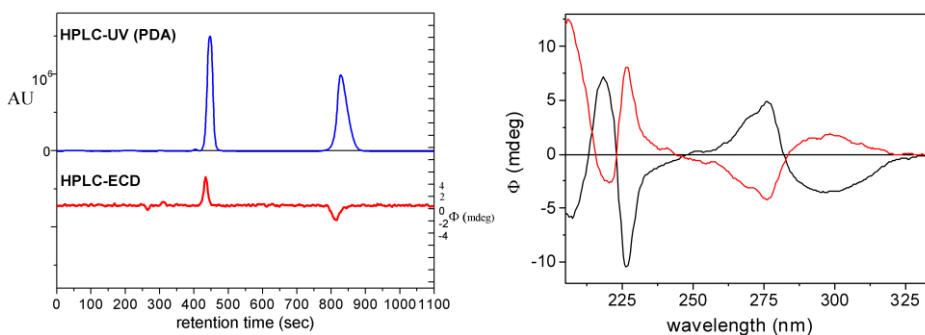
F2. ábra. A **11c** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluent használva és 250 nm-en monitorozva (bal). A **11c** pterokarpán elsőként [fekete, (6*S*,6*R*,11*aR*)] és másodjára [piros, (6*R*,6*S*,11*aS*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



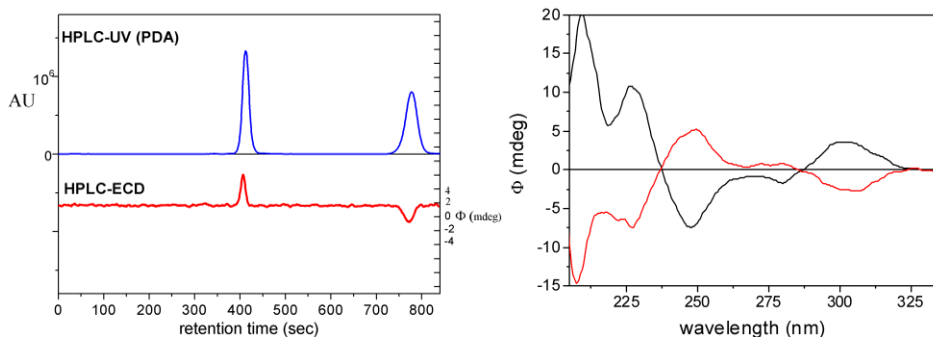
F3. ábra. A **11d** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluent használva és 310 nm-en monitorozva (bal). A **11d** pterokarpán elsőként [fekete, (6*S*,6*aR*,11*aR*)] és másodjára [piros, (6*R*,6*aS*,11*aS*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



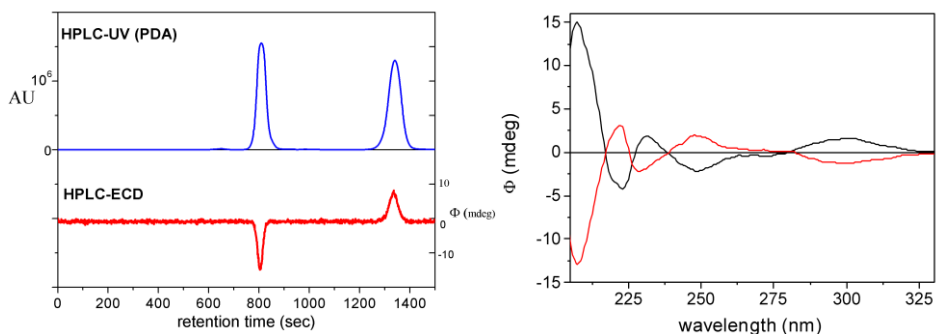
F4. ábra. A **223a** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 95:5 eluents használva és 270 nm-en monitorozva (bal). A **223a** dioxocin elsőként [fekete, (6*S*,12*S*)] és másodjára [piros, (6*R*,12*R*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



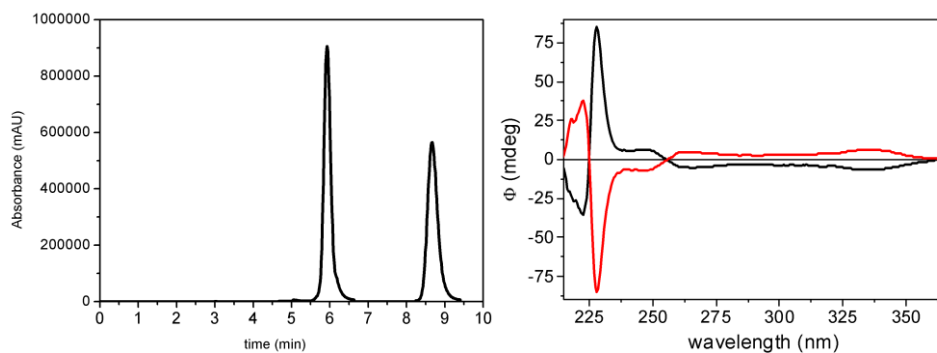
F5. ábra. A **223b** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluents használva és 270 nm-en monitorozva (bal). A **223b** dioxocin elsőként [fekete, (6*S*,12*S*)] és másodjára [piros, (6*R*,12*R*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



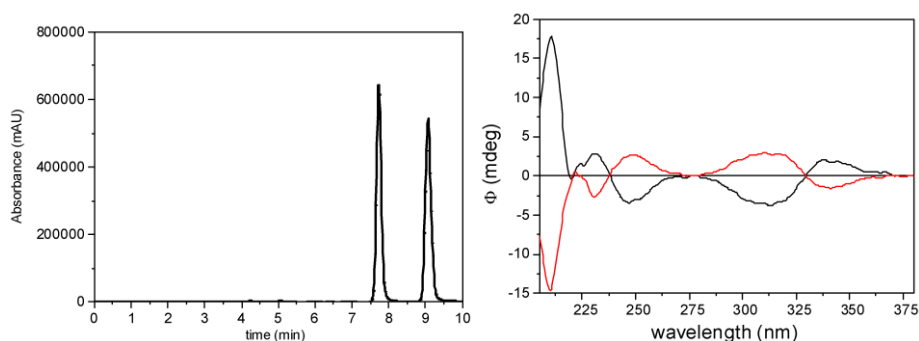
F6. ábra. A **223c** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluents használva és 310 nm-en monitorozva (bal). A **223c** dioxocin elsőként [fekete, (6*R*,12*R*)] és másodjára [piros, (6*S*,12*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



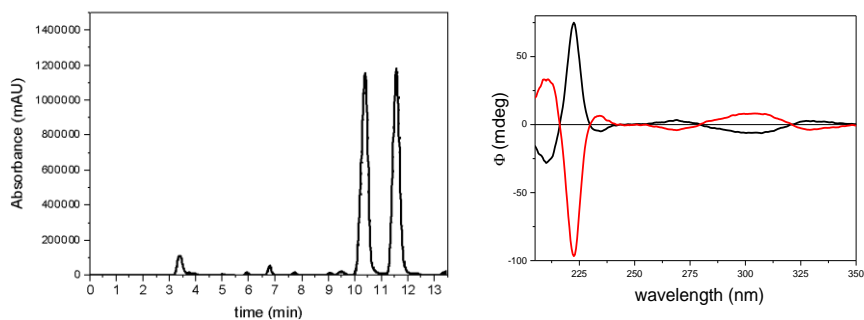
F7. ábra. A **223d** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluents használva és 250 nm-en monitorozva (bal). A **223b** dioxocin elsőként [fekete, (6*R*,12*R*)] és másodjára [piros, (6*S*,12*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



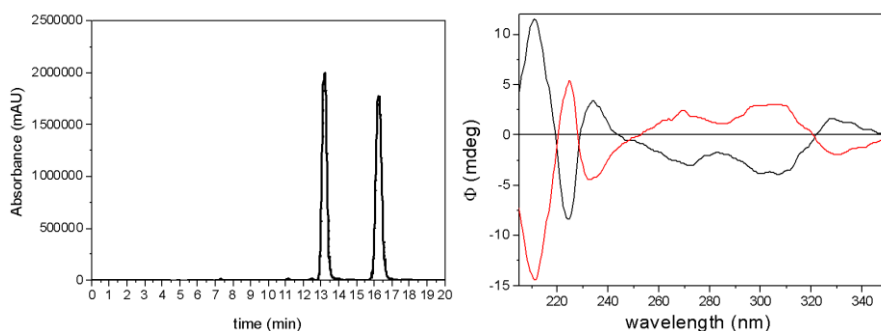
F8. ábra. A **208a** HPLC-UV kromatogramja Chiralpak-IC kolonnán hexán/2-propanol 75:25 eluents használva (bal). A **208a** flavanon elsőként [fekete, (2*S*)] és másodjára [piros, (2*R*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



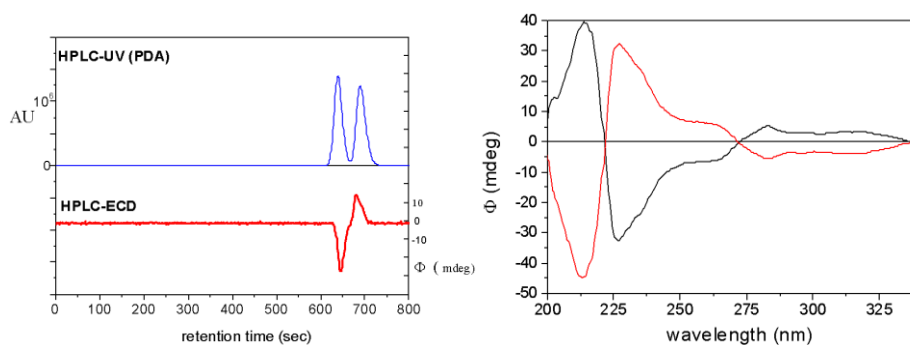
F9. ábra. A **208b** HPLC-UV kromatogramja Chiralpak-IC kolonnán hexán/2-propanol 75:25 eluents használva (bal). A **208b** flavanon elsőként [fekete, (2*S*)] és másodjára [piros, (2*R*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



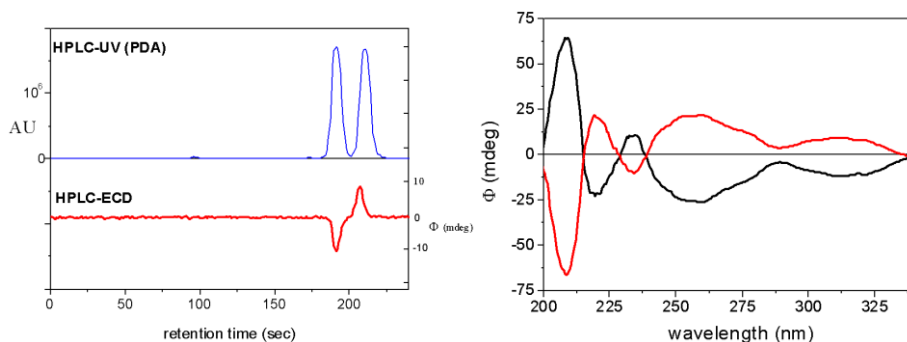
F10. ábra. A **208c** HPLC-UV kromatogramja Chiralpak-IC kolonnán hexán/2-propanol 75:25 eluenst használva (bal). A **208c** flavanon elsőként [fekete, (2*S*)] és másodjára [piros, (2*R*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



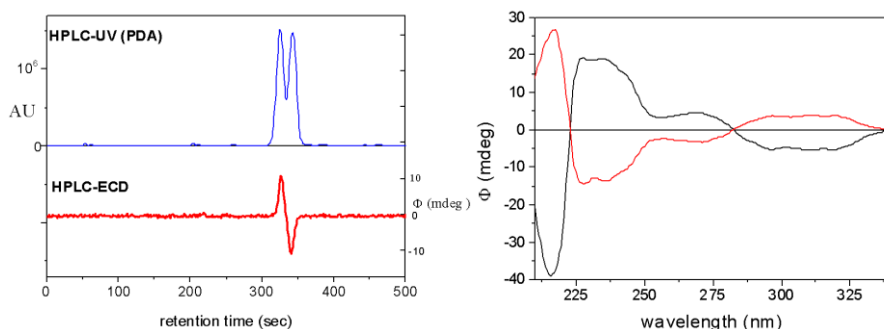
F11. ábra. A **208d** HPLC-UV kromatogramja Chiralpak-IC kolonnán hexán/2-propanol 75:25 eluenst használva (bal). A **208d** flavanon elsőként [fekete, (2*S*)] és másodjára [piros, (2*R*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



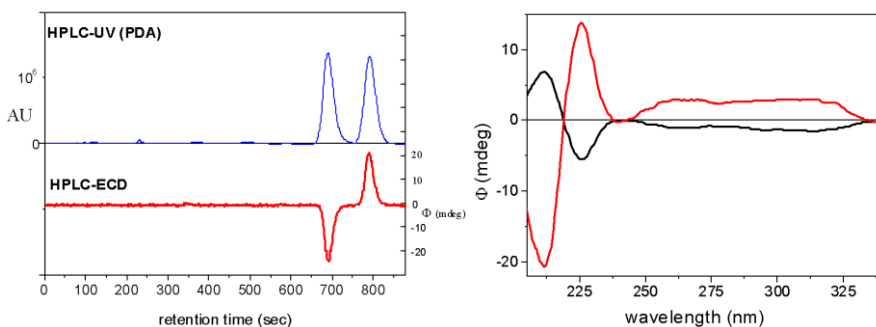
F12. ábra. A **210a** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralcel-OD kolonnán hexán/2-propanol 95:5 eluenst használva és 260 nm-en monitorozva (bal). A **210a** 2*H*-kromén elsőként [fekete, (2*R*)] és másodjára [piros, (2*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



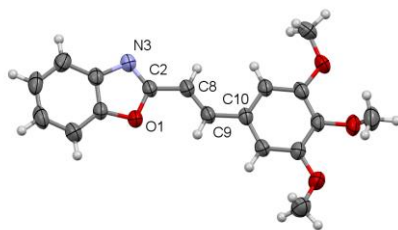
F13. ábra. A **210b** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 95:5 eluents használva és 280 nm-en monitorozva (bal). A **210b** 2*H*-kromén elsőként [fekete, (2*S*)] és másodjára [piros, (2*R*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



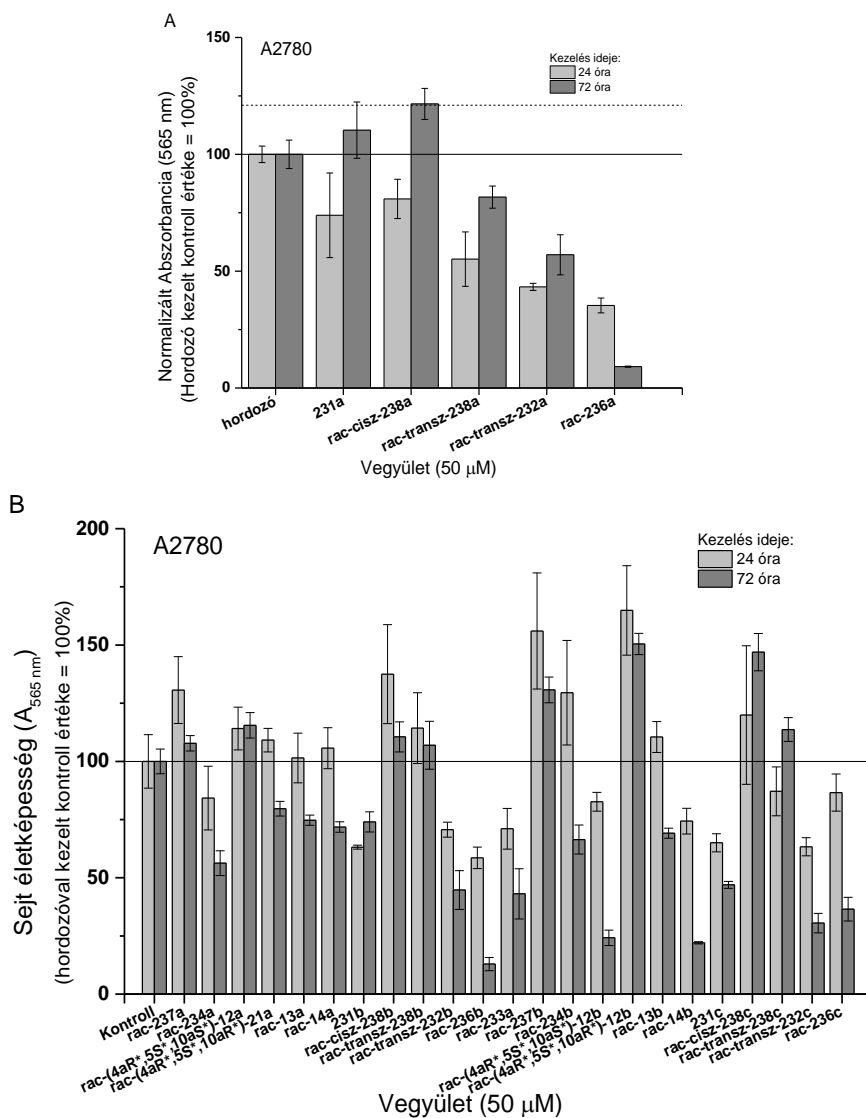
F14. ábra. A **210c** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 95:5 eluents használva és 270 nm-en monitorozva (bal). A **210c** 2*H*-kromén elsőként [fekete, (2*S*)] és másodjára [piros, (2*R*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).

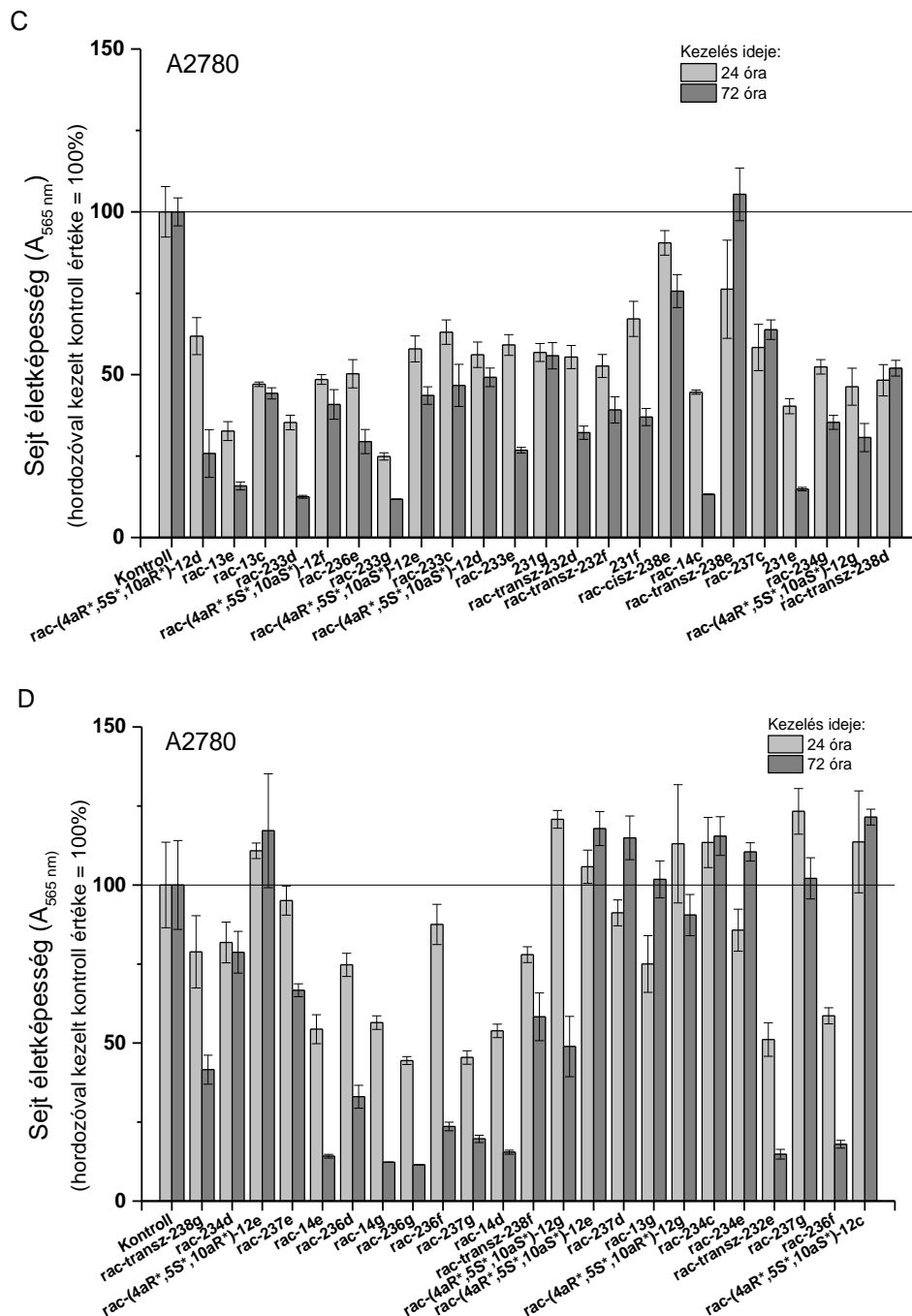


F15. ábra. A **210d** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralcel-OD kolonnán hexán/2-propanol 95:5 eluents használva és 225 nm-en monitorozva (bal). A **210d** 2*H*-kromén elsőként [fekete, (2*R*)] és másodjára [piros, (2*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).

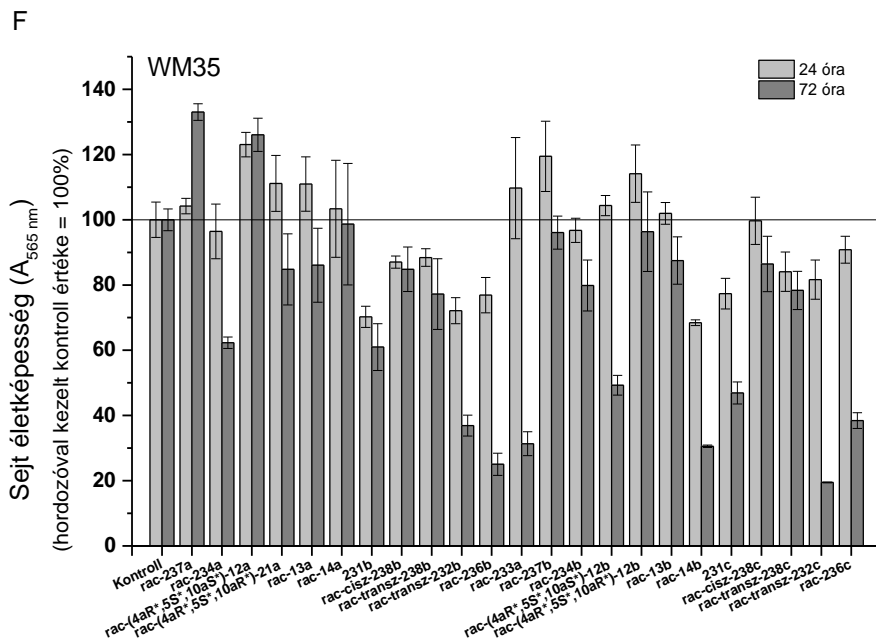
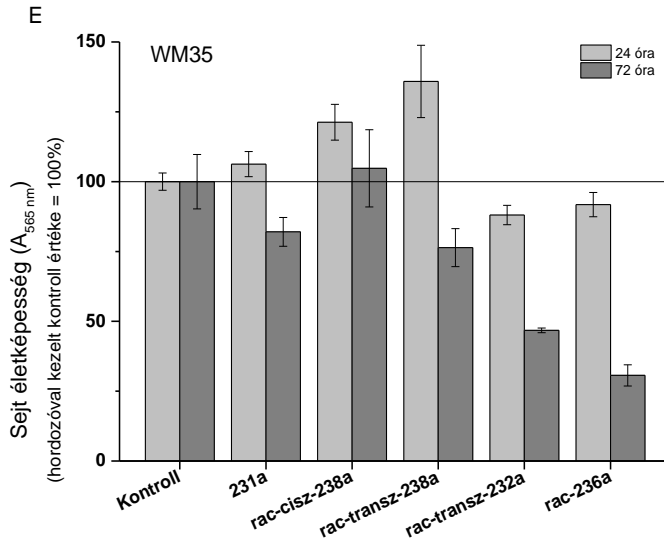


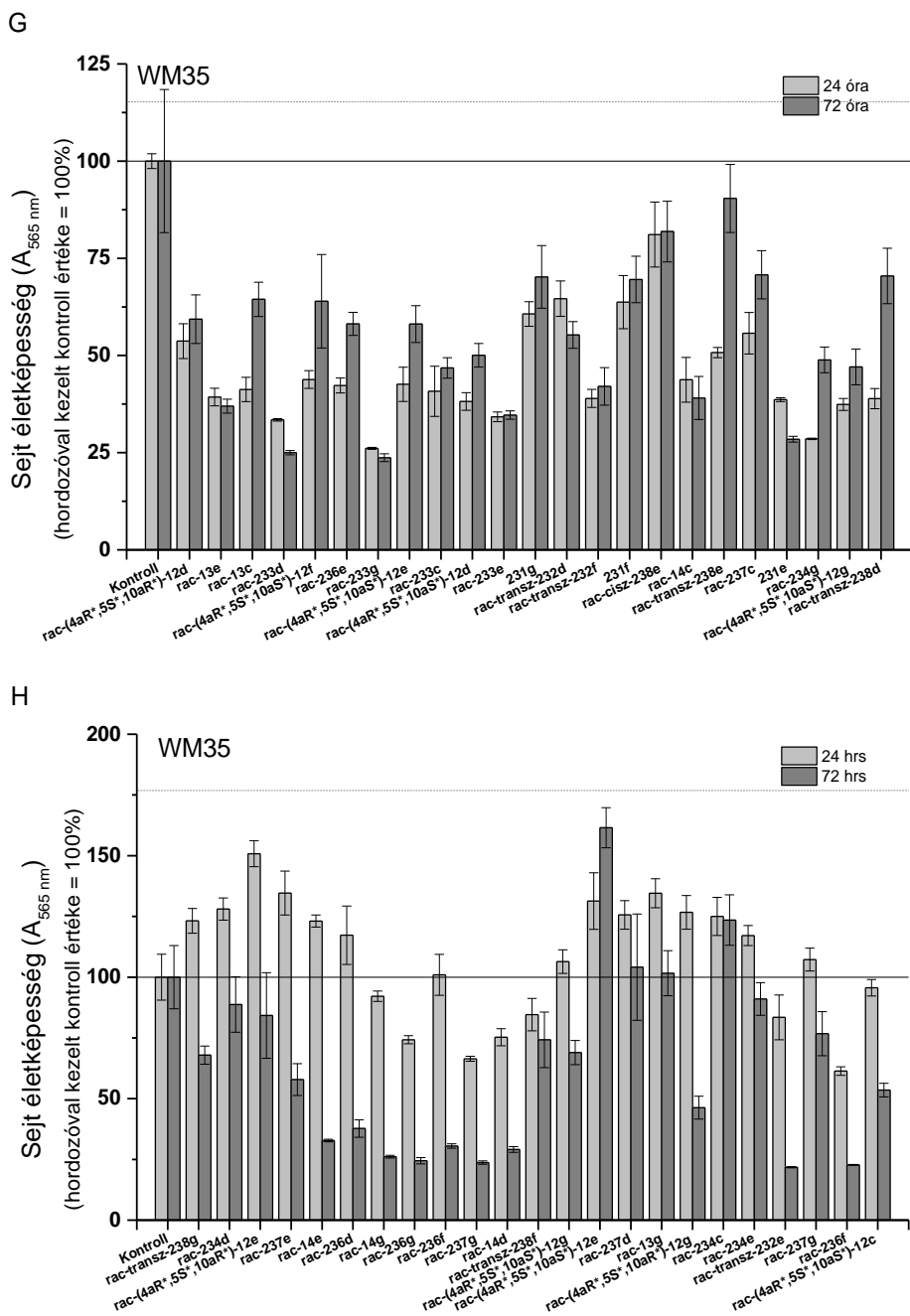
F16. ábra. A **231g** ORTEP képe 50%-os valószínűségi szinten részleges számozással. A kiválasztott kötéshosszak (Å) és szögek (°): N3–C2 1.290(3), O1–C2 1.368(3), C8–C9 1.323(4), C2–C8 1.442(4), N3–C2–O1 115.6(2), O1–C2–C8 116.9(2), C2–C8–C9 7124.2(3).



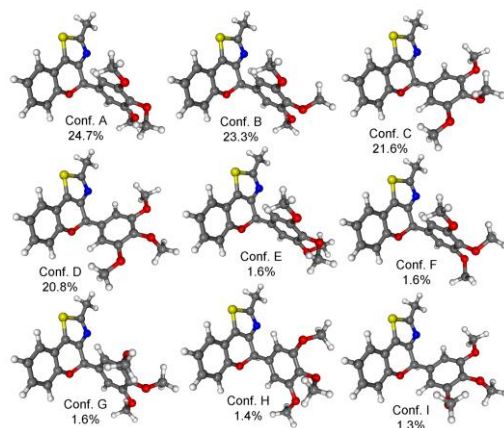


F17. ábra. Az előállított *O,N*-heterociklusok és prekursoraik hatása A2780 méhnyakrákos (A-D) sejtvonal életképességére és sejtosztódására. Mindegyik vegyület 50 μM -os oldatát vizsgáltuk naponta három napon keresztül. A kontroll sejteket azonos mennyiségű hordozó oldószerral (DMSO) kezeltük. Az adatokat mindegyik ponton, mint Mean \pm SEM, N = 4 fejeztük ki.

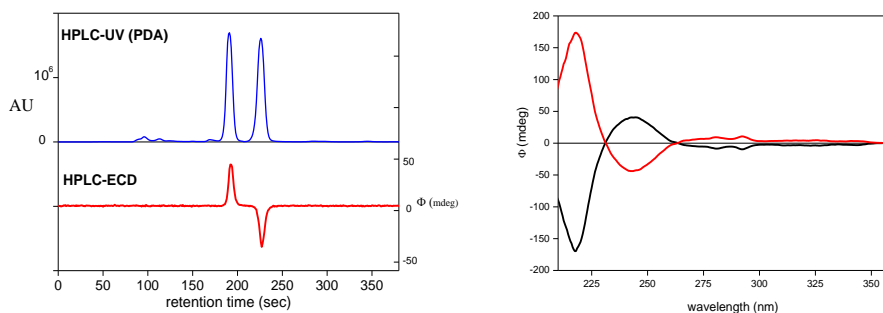




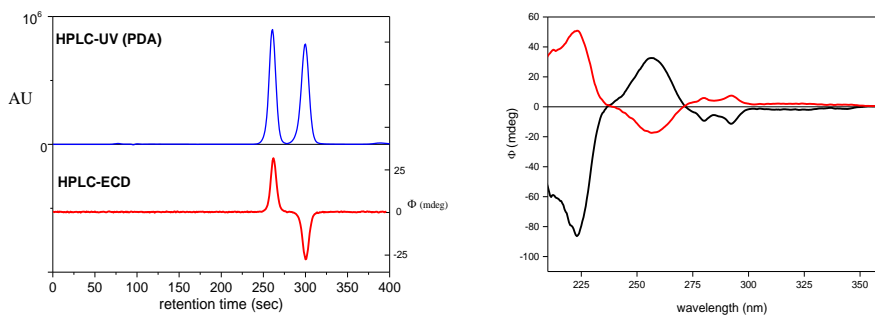
F18. ábra. Az előállított *O,N*-heterociklusok és prekursoraik hatása WM35 méhnyakrákos (E-H) sejtvonal életképességére és sejtosztódására. Mindegyik vegyület 50 μM -os oldatát vizsgáltuk naponta három napon keresztül. A kontroll sejteket azonos mennyiségű hordozó oldószerezrel (DMSO) kezeltük. Az adatokat mindegyik ponton, mint Mean \pm SEM, N = 4 fejeztük ki.



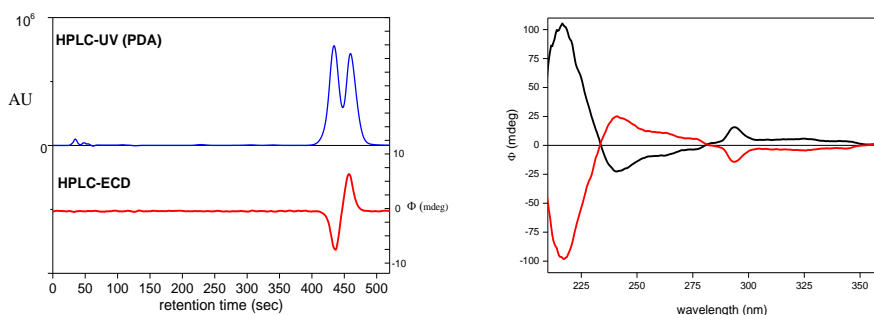
F19. ábra Az *(R)*-**13e** alacsony energiájú ω B97X/TZVP PCM/CHCl₃ konformereinek szerkezet és populációja.



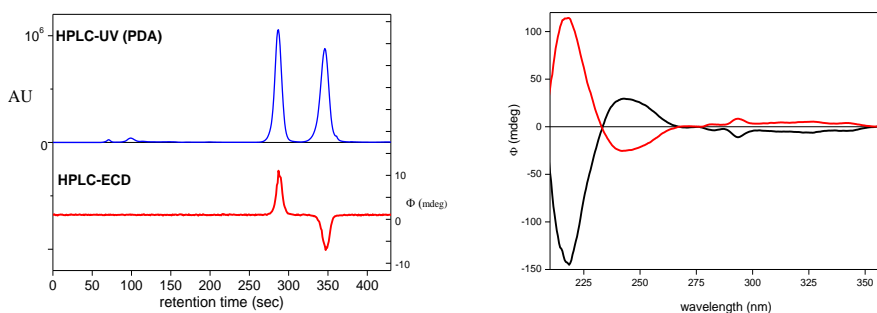
F20. ábra. A *rac*-**13a** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluent használva és 240 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**13a** tiazol elsőként [fekete, (4*R*)] és másodjára [piros, (4*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



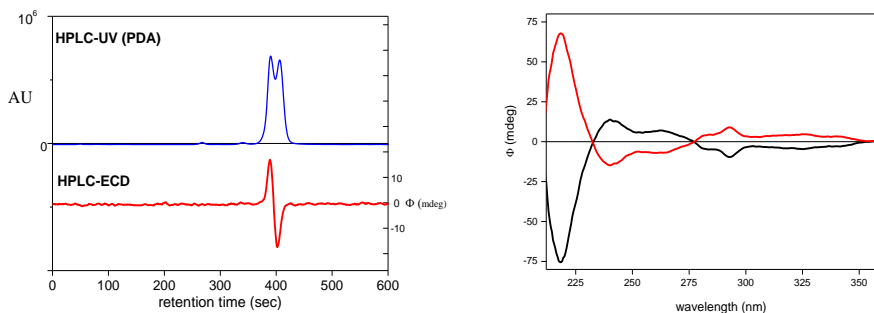
F21. ábra. A *rac*-**13b** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluent használva és 250 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**13b** tiazol elsőként [fekete, (4*R*)] és másodjára [piros, (4*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



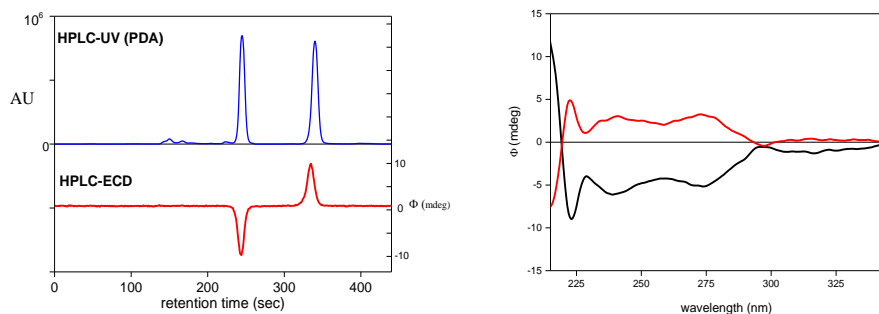
F22. ábra. A *rac*-**13c** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluenst használva és 240 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**13c** tiazol elsőként [fekete, (4*S*)] és másodjára [piros, (4*R*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



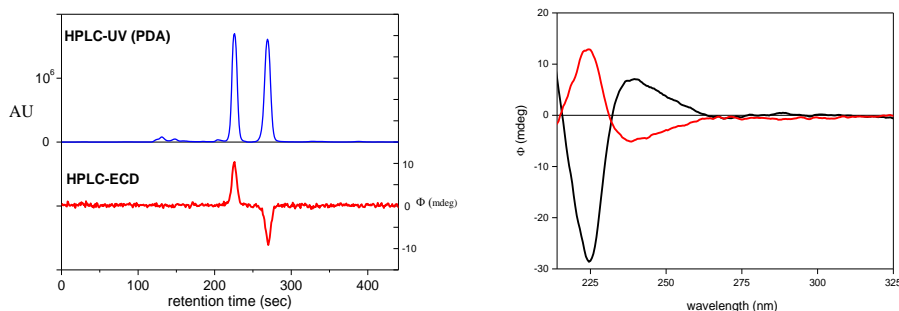
F23. ábra. A *rac*-**13d** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluenst használva és 240 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**13d** tiazol elsőként [fekete, (4*R*)] és másodjára [piros, (4*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



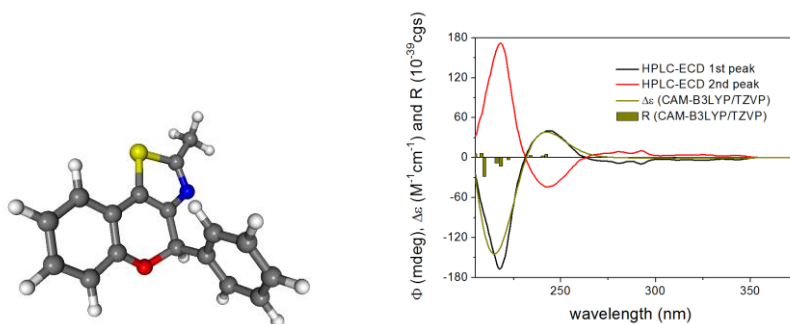
F24. ábra. A *rac*-**13e** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluenst használva és 240 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**13e** tiazol elsőként [fekete, (4*R*)] és másodjára [piros, (4*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



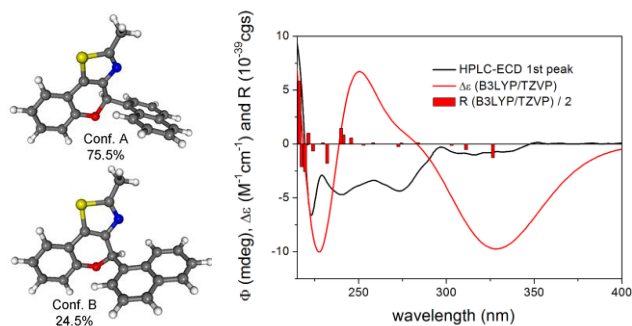
F25. ábra. A *rac*-**13f** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluent használva és 240 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**13f** tiazol elsőként [fekete, (4*R*)] és másodjára [piros, (4*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



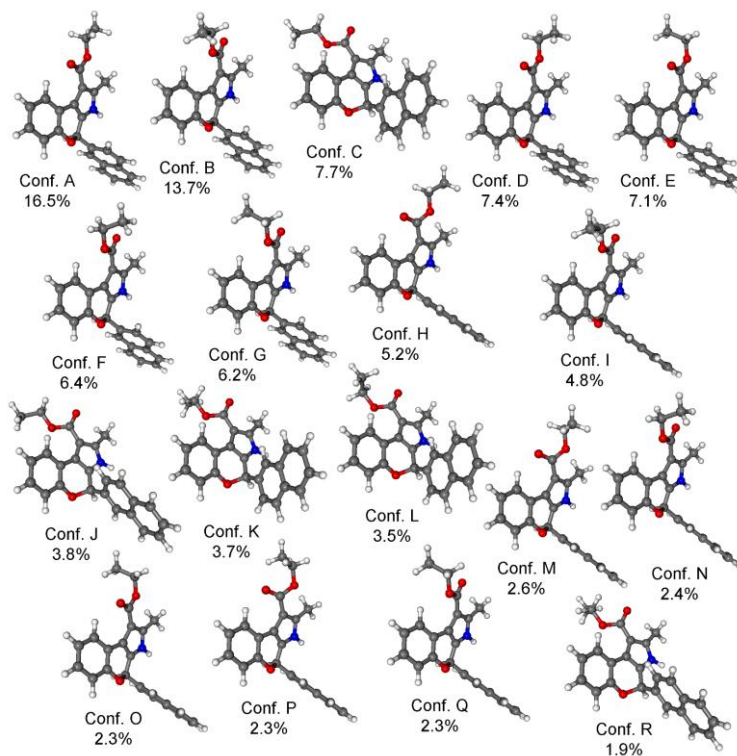
F26. ábra. A *rac*-**13g** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluent használva és 240 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**13g** tiazol elsőként [fekete, (4*R*)] és másodjára [piros, (4*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



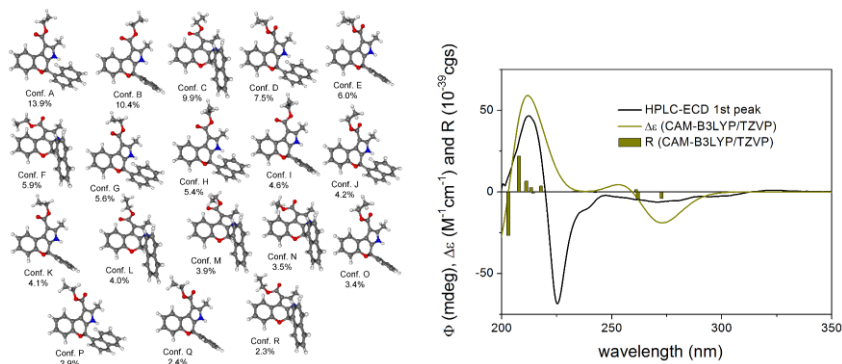
F27. ábra. Az (*R*)-**13a** vegyület egyetlen alacsony energiájú CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ konformerének szerkezete és populációja (bal). A **13a** először eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektruma (fekete) az (*R*)-**13a** CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ // CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ spektrumával (sötét sárga) összehasonlítva. Az oszlopok a legalacsonyabb energiájú oldat konformer rotációs erősségének értékeit jelentik.



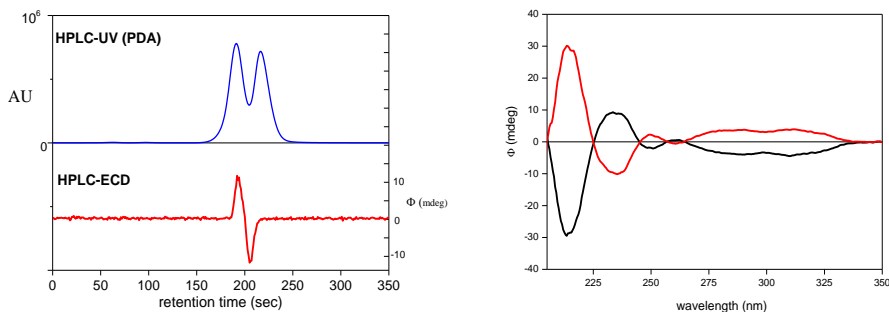
F28. ábra. Az *(R)*-**13f** vegyület két alacsony energiájú ω B97X/TZVP PCM/ CHCl_3 konformerének szerkezete és populációja (bal). A **13f** először eluálódó enantiomerének HPLC-ECD spektruma (fekete) az *(R)*-**13f** B3LYP/TZVP PCM/ CHCl_3 // ω B97X/TZVP PCM/ CHCl_3 spektrumával (piros) összehasonlítva. Az oszlopok a legalacsonyabb energiájú oldat konformer rotációs erősségének értékeit jelentik.



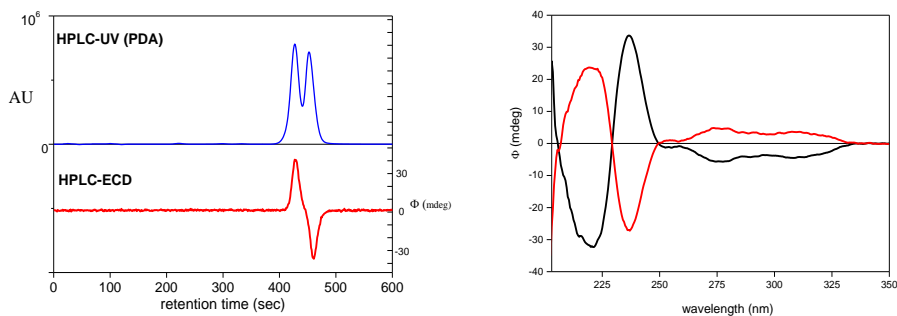
F29. ábra. Az *(R)*-**14g** alacsony energiájú ω B97X/TZVP PCM/ CHCl_3 konformereinek szerkezet és populációja.



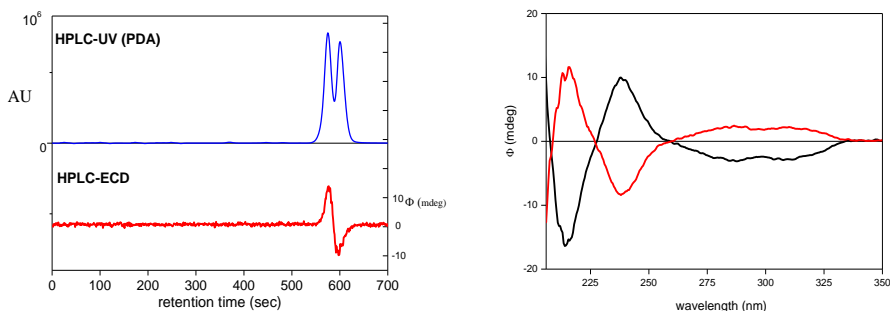
F30. ábra. Az (*R*)-**14f** vegyület két alacsony energiájú CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ konformerének szerkezete és populációja (bal). A **14f** először eluáló enantiomerének HPLC-ECD spektruma (fekete) az (*R*)-**14f** CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ // CAM-B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ spektrumával (piros) összehasonlítva. Az oszlopok a legalacsonyabb energiájú oldat konformer rotációs erősségének értékeit jelentik.



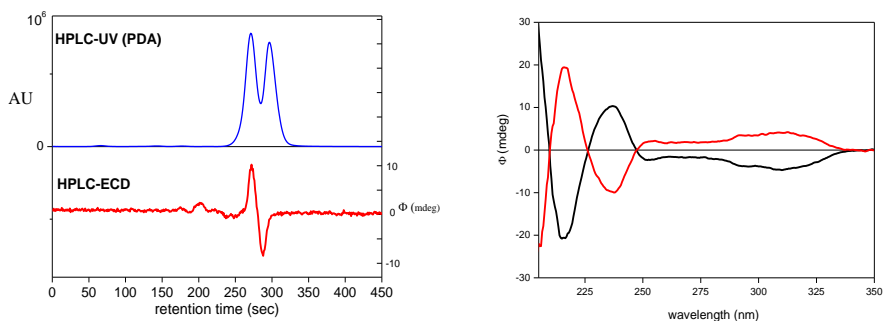
F31. ábra. A *rac*-**14a** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluents használva és 230 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**14a** pirrol elsőként [fekete, (4*R*)] és másodjára [piros, (4*S*)] eluáló enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



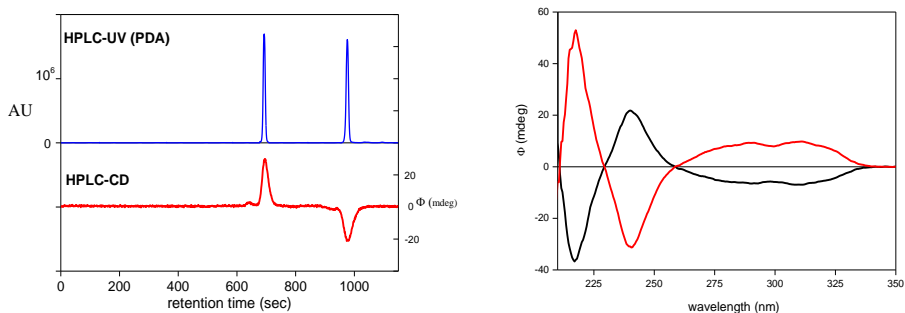
F32. ábra. A *rac*-**14b** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 90:10 eluents használva és 235 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**14b** pirrol elsőként [fekete, (4*R*)] és másodjára [piros, (4*S*)] eluáló enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



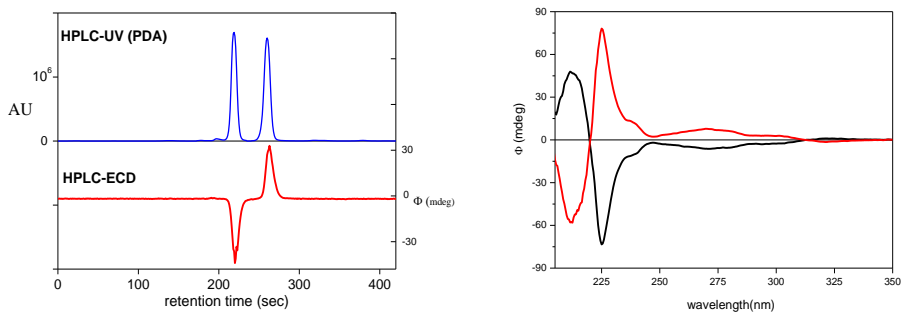
F33. ábra. A *rac*-**14c** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 90:10 eluenst használva és 235 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**14c** pirrol elsőként [fekete, (4*R*)] és másodjára [piros, (4*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



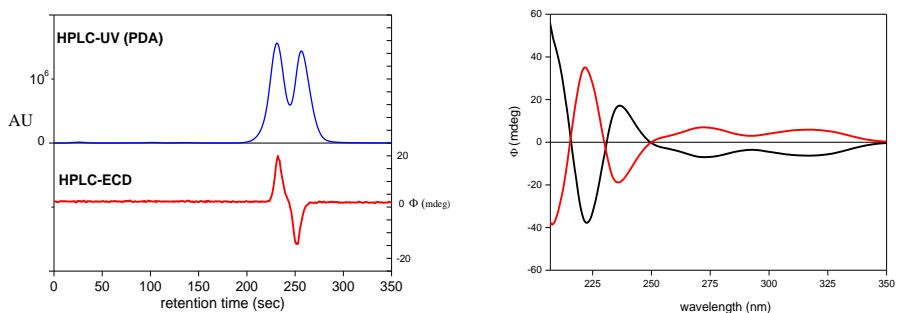
F34. ábra. A *rac*-**14d** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluenst használva és 235 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**14d** pirrol elsőként [fekete, (4*R*)] és másodjára [piros, (4*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



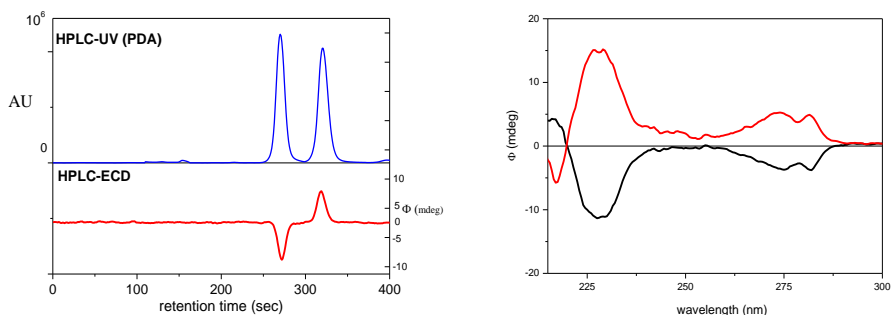
F35. ábra. A *rac*-**14e** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IC kolonnán hexán/2-propanol 70:30 eluenst használva és 240 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**14e** pirrol elsőként [fekete, (4*R*)] és másodjára [piros, (4*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



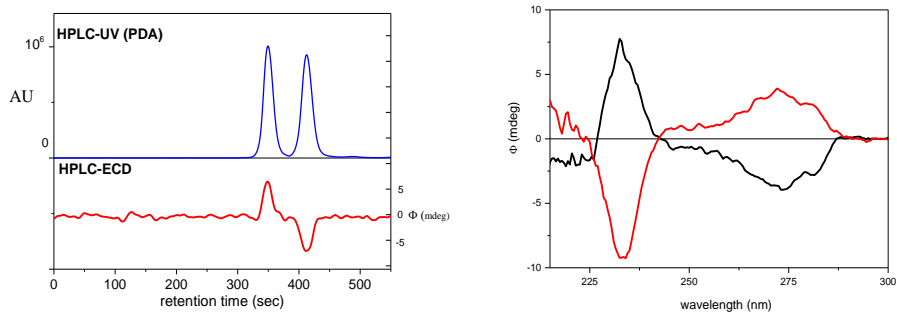
F36. ábra. A *rac*-**14f** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluent használva és 230 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**14f** pirrol elsőként [fekete, (4*R*)] és másodjára [piros, (4*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



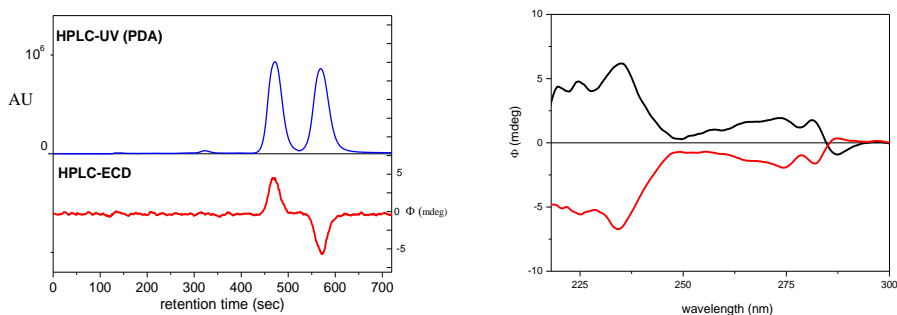
F37. ábra. A *rac*-**14g** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluent használva és 230 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**14g** pirrol elsőként [fekete, (4*R*)] és másodjára [piros, (4*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



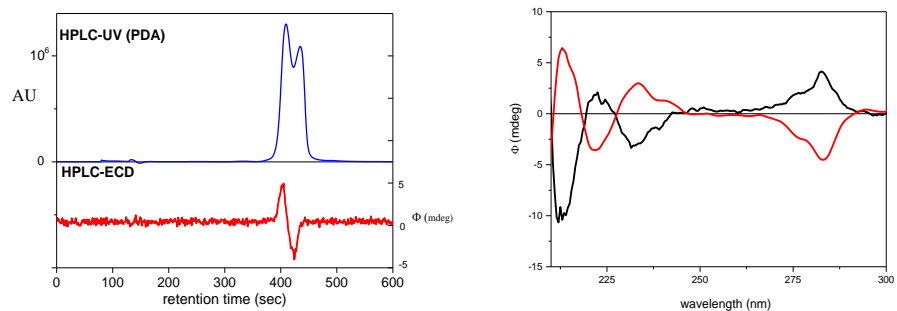
F38. ábra. A *rac*-**234a** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluent használva és 230 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**234a** laktám elsőként [fekete, (4*aS*,5*R*,10*bR*)] és másodjára [piros, (4*aR*,5*S*,10*bS*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



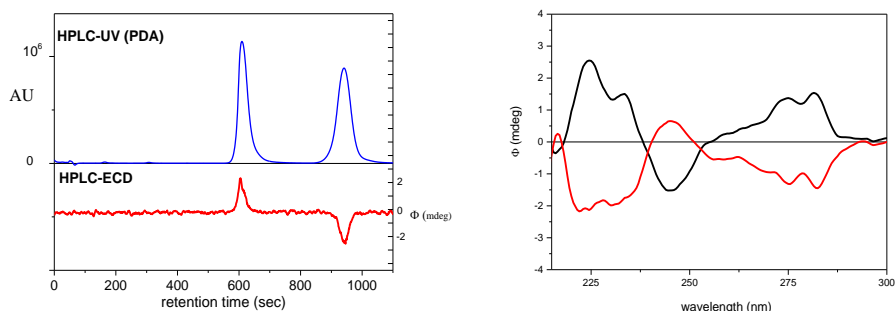
F39. ábra. A *rac*-**234b** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluent használva és 230 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**234b** laktám elsőként [fekete, (4*aS*,5*R*,10*bR*)] és másodjára [piros, (4*aR*,5*S*,10*bS*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



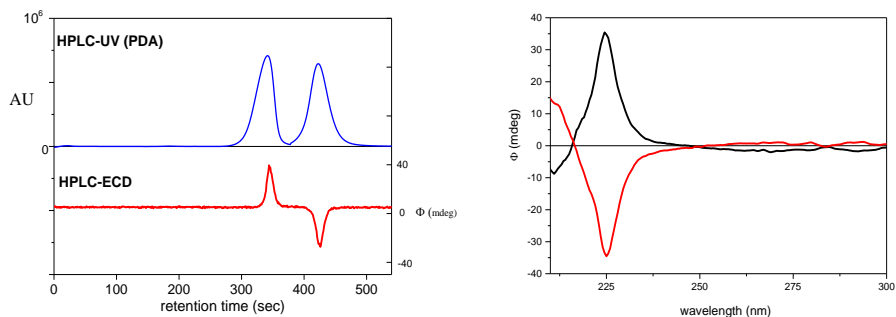
F40. ábra. A *rac*-**234c** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluent használva és 230 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**234c** laktám elsőként [fekete, (4*aR*,5*S*,10*bS*)] és másodjára [piros, (4*aS*,5*R*,10*bR*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



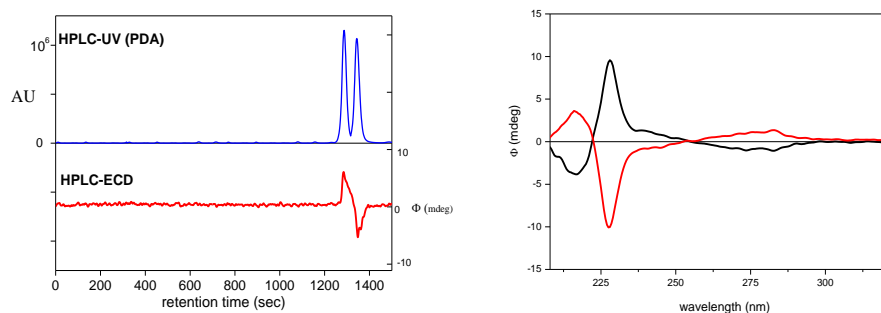
F41. ábra. A *rac*-**234d** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluent használva és 280 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**234d** laktám elsőként [fekete, (4*aR*,5*S*,10*bS*)] és másodjára [piros, (4*aS*,5*R*,10*bR*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



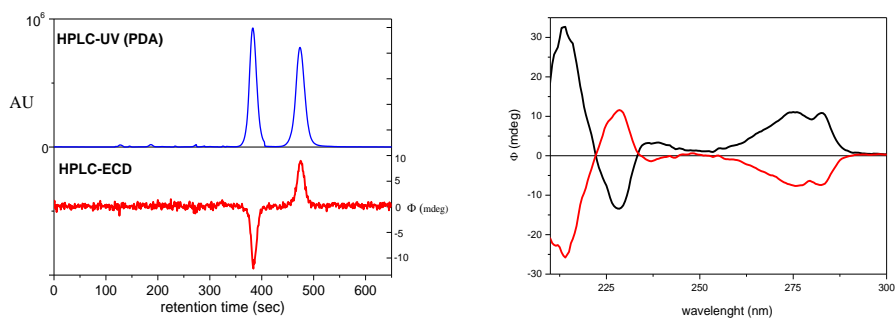
F42. ábra. A *rac*-234e HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluenst használva és 280 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-234e laktám elsőként [fekete, (4a*R*,5*S*,10b*S*)] és másodjára [piros, (4a*S*,5*R*,10b*R*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



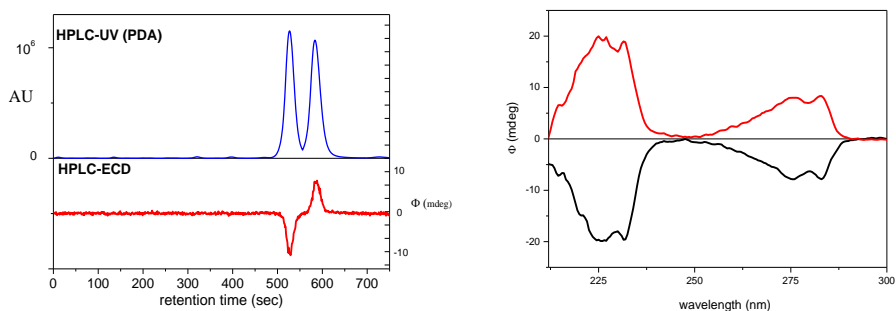
F43. ábra. A *rac*-234f HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluenst használva és 225 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-234f laktám elsőként [fekete, (4a*S*,5*R*,10b*R*)] és másodjára [piros, (4a*R*,5*S*,10b*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



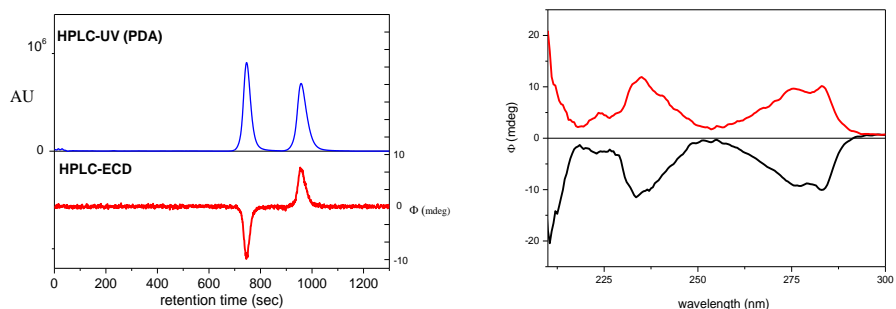
F44. ábra. A *rac*-234g HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 90:10 eluenst használva és 225 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-234g laktám elsőként [fekete, (4a*S*,5*R*,10b*R*)] és másodjára [piros, (4a*R*,5*S*,10b*S*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



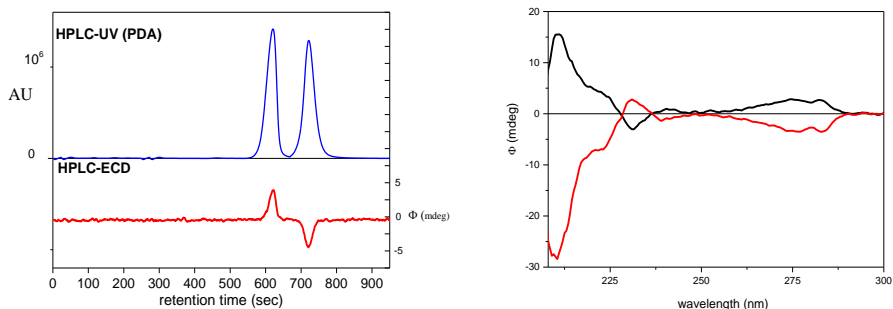
F45. ábra. A *rac*-**237a** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluenst használva és 230 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**237a** laktám elsőként [fekete, (4*aS*,5*S*,10*bS*)] és másodjára [piros, (4*aR*,5*R*,10*bR*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



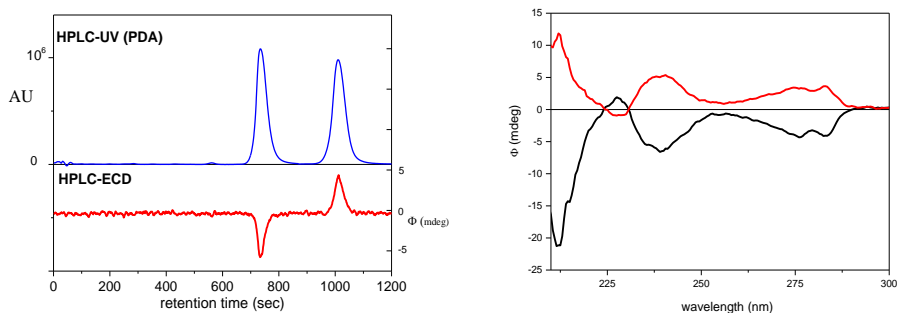
F46. ábra. A *rac*-**237b** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluenst használva és 270 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**237b** laktám elsőként [fekete, (4*aR*,5*R*,10*bR*)] és másodjára [piros, (4*aS*,5*S*,10*bS*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



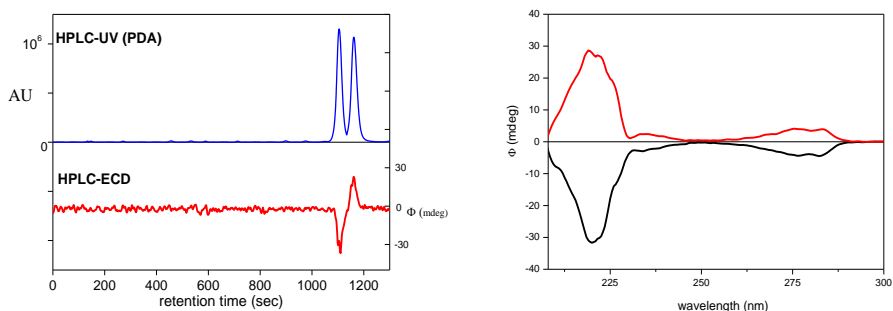
F47. ábra. A *rac*-**237c** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluenst használva és 270 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**237c** laktám elsőként [fekete, (4*aR*,5*R*,10*bR*)] és másodjára [piros, (4*aS*,5*S*,10*bS*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



F48. ábra. A *rac*-**237d** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluenst használva és 270 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**237d** laktám elsőként [fekete, (4*aS*,5*S*,10*bS*)] és másodjára [piros, (4*aR*,5*R*,10*bR*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



F49. ábra. A *rac*-**237e** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluenst használva és 280 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**237e** laktám elsőként [fekete, (4*aR*,5*R*,10*bR*)] és másodjára [piros, (4*aS*,5*S*,10*bS*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).



F50. ábra. A *rac*-**237g** HPLC-UV és -ECD kromatogramjai Chiralpak-IA kolonnán hexán/2-propanol 80:20 eluenst használva és 230 nm-en monitorozva (bal). A *rac*-**237g** laktám elsőként [fekete, (4*aR*,5*R*,10*bR*)] és másodjára [piros, (4*aS*,5*S*,10*bS*)] eluálódó enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (jobb).