



**Potenciálisan herbicid hatású heteroariloxi-fenoxipropionsav  
származékok szintézise és O-heterociklusos vegyületek dezoxigenálása**

**Doktori (Ph. D.) értekezés tézisei**

**Kövér József**

**Témavezető: Dr. Antus Sándor**  
tszv. egyetemi tanár

**Szerves Kémiai Tanszék, Debreceni Egyetem,  
Debrecen, 2003**

## Bevezetés és célkitűzések

Megbízható felmérések szerint a kártevők, mikroorganizmusok és gyomnövények a mezőgazdasági termelést évente 35 %-al csökkentik, amely nagyban hozzájárul a gyors ütemben növekvő népesség élelmezési gondjainak fokozódásához.

E termésveszteség csökkentése sajnos ma már nemcsak gazdasági probléma, hanem alapvető emberi létkérdés.

A rohamosan fokozódó iparosodás a mezőgazdaságban foglalkoztatottak számát jelentősen lecsökkentette, ezért elsősorban a nagyüzemi mezőgazdasági termelés során a gyomnövények elpusztítása csak növényvédőszer alkalmazásával lehetséges.

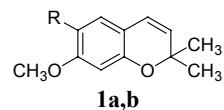
A nagyüzemi mezőgazdasági termelés fellendülése és ezzel párhuzamosan a folyamatos fenoxiecetsav és az egyre nagyobb mennyiségben alkalmazott triazin gyomirtó szer használata azonban azt eredményezte, hogy a hetvenes évektől kezdődően a gabona és kukorica kulturákban veszélyes mértékben elszaporodtak az egyszikű gyomnövények, mint a tarackbúza (*Agropyron repens*), csillagpázsit (*Cynodon dactylon*) és a fenyércirok (*Sorghum halepense*).

A környezetvédelmi követelmények szigorodása, a környezet herbicidterhelésének csökkentése, a talajok kímélésének igénye következtében egyre nagyobb mértékben merül fel hatékony, szelektív egynyári és évelő fűféle gyomnövények károsítására alkalmas növényvédő szerek iránti igény.

A rovarölő szerek rendszeres felhasználásának hátrányai és veszélyei már a hatvanas években jelentkeztek és az alaposabb vizsgálatok számos rovarölő szer jelentős toxicitását, karcinogén és mutagén hatását igazolták. Ezen okok, valamint a környezetvédelmi előírások szigorodása miatt a rovarölőszer kutatás alapelve gyökeresen átalakult: a kártevők kontrollja került ugyanis előtérbe a közvetlen elpusztításuk helyett.

A hetvenes évek közepén Bowers és munkatársai közölték, hogy a kék bojtocskából (*Ageratum houstonianum*) két „bioaktív frakciót” izoláltak, amelyek néhány rovarfajnál (egyes szárnyúak, poloskafélék, sáskák) fejlődési rendellenességet okoznak. Az extraktumok tisztítása és hatóanyaguk szerkezet-meghatározása során kiderült, hogy a rovarok lárváin

az idő előtti átalakulást (precocious metamorphosis) okozó hatásért a 2,2-dimetil-7-metoxi-2H-kromén (Prekocén-1, **1a**, P-1) és a 2,2-dimetil-6,7-dimetoxi-2H-kromén (Prekocén-2, **1b**, P-2) felelős.



**a**  
**b**

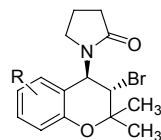
**1**

H  
CH<sub>3</sub>O

**R**

E felismerést követően a hatás-szerkezet összefüggések vizsgálata kapcsán a hatás fokozása érdekében számos Prekocén analóg szintézisét valósították meg.

Említésre érdemes, hogy a 2,2-dimetilkromén származékok (**1**) szolgáltak kiindulási anyagnak az Evans és munkatársai által 1983-ban felismert új hatásmechanizmusú (kálium csatorna aktivátor) vérnyomáscsökkentő benzopirán-származékok, így például a Cromakalim (**2**) [R = 6-CN] szintéziséhez is.



**2**

Doktori munkám során a (hetero)ariloxi-fenoxipropionát herbicidekhez tartozó 2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)fenoxi]-propionátok új amid analógjainak szintézisével foglalkoztam, azzal a célkitűzéssel, hogy potenciálisan herbicidhatású származékokat állítsak elő. Kutatómunkám során a Prekocén és Cromakalim analógok kiindulási anyagául szolgáló 2,2-dimetilkromán-4-on származékok szintézisével is foglalkoztam, azzal a célkitűzéssel, hogy előállításukra hatékony módszert dolgozzak ki.

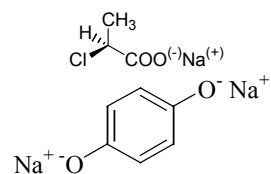
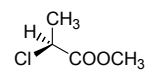
réteg- és oszlopkromatográfia segítségével oldottam meg. Az előállított vegyületek szerkezetének meghatározására, karakterizálására a hagyományos analitikai eljárások (olvadáspont, fajlagos forgatóképesség) mellett alkalmaztam a HPLC kromatográfiás, MS, <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR spektroszkópiai módszereket is.

### 3. Az értekezés új tudományos eredményei

#### 3.1. Potenciálisan herbicid hatású optikailag aktív 2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid származékok szintézise

A hatás – szerkezet összefüggéseket feltáró vizsgálatok azt mutatták, hogy a (hetero)ariloxi-fenoxipropionátok gyomirtó hatását a kiralitáscentrum abszolút konfigurációja mellett alapvetően az észtercsoport alkoholkomponensének lánchosszúsága is befolyásolja. A szerlebontrási vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy az alkoholkomponens szerepe elsősorban abban van, hogy számottevően befolyásolja a herbicid növényi sejtekbe történő bejutását, valamint ezt követően az észterek savvá történő enzimkatalizált hidrolízisét. A (hetero)ariloxi-fenoxipropionátok hatásmechanizmus vizsgálata során ugyanis bebizonyosodott, hogy nem az észter, hanem a savforma felelős az acetyl-koenzim-A karboxiláz (ACC) aktivitásának csökkenéséért. Ezen eredmények ismeretében az etil-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionát (Fenoxaprop-etil) (**3b**) szabadalmi irodalmát áttekintve megállapítottuk, hogy a kereskedelmi forgalomban lévő herbicidnek [Whip® (gyártó: Hoechst-Roussel)] amid analógjai szabadalmilag védhető vegyületek. Előállításukra két racionális út is kínálkozott.

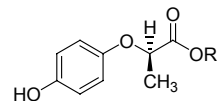
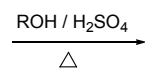
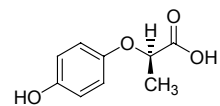
Az egyik megközelítés szerint a Fenoxaprop-etil szintézisét követve a könnyen hozzáférhető hidrokinnon-dinátrium sójából (**4**) és a metil-S(-)-2-klórpropionátról (**5**) indultunk ki.



N<sub>2</sub> / 40 °C

S-(-)-5

S-(-)-6  
4



R-(+)-7a

R-(+)-7

7  
b  
c

R  
CH<sub>3</sub>

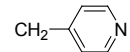
**8,9**  
**R**

**8,9**  
**R**

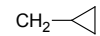
**a**



**f**



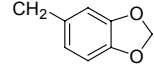
**b**



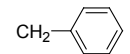
**g**



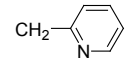
**c**



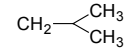
**h**



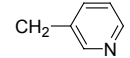
**d**



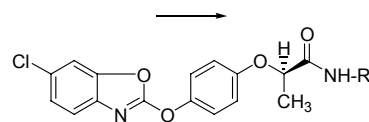
**i**



**e**



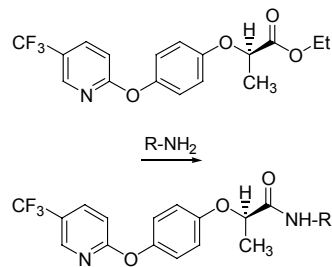
**:**



**R-(+)-11**

Az alkilezési reakcióból a szokásos feldolgozás után közvetlenül kristályosítással vagy oszlopkromatográfiás tisztítással jó termeléssel (65 – 88 %) izoláltuk a kívánt benzoxazoliloxi-fenoxipropionamid származékokat. E vegyületek szerkezetét és optikai tisztaságát (ee % > 98) hasonlóan a kiindulási **9** amidokhoz <sup>1</sup>H NMR vizsgálatokkal igazoltuk.

Másik megközelítés szerint a **11** amidokat megkíséreltük az etil-R-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionát (**R-(+)-3b**) (Fenoxaprop-P-etil) direkt amidálásával is megvalósítani. E vegyületet a 2,6-diklórbenzoxazolból (**10**) kiindulva kétlépéses szintézissel (**7a** → **7c** + **10** → **3b**) nyertük. Irodalomból ismert, hogy az etil-R-(+)-2-[4-(5-trifluorometilpiridiloxi)-fenoxi]-propionát (**12**) alifás primer aminok (**8**) feleslegében melegítve racemizáció nélkül a megfelelő R-(+)-2-[4-(5-trifluorometilpiridiloxi)-fenoxi]-propionamidokká (**13**) alakíthatók.

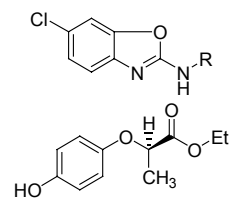
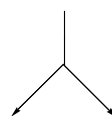
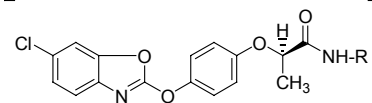
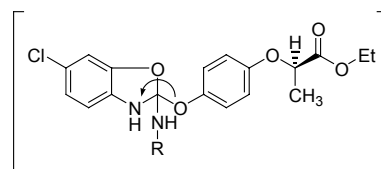
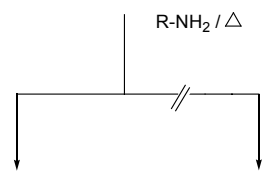
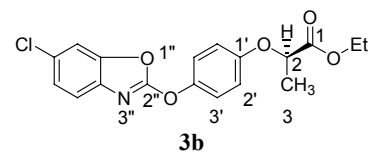


**12**

**8**

**13**

Azt reméltük, hogy a Fenoxaprop-P-etil [**R-(+)-3b**] és a Quizalofop-etil [**R-(+)-14**]



**7b**

Ezen értékek, mint azt az 1. táblázat adatai mutatják, arról tanúskodnak, hogy a molekula C-2” szénatomja a legérzékenyebb nukleofil támadásokkal szemben Ez a megfigyelés a 2-alkilamino-6-klórbenzoxazol származékok (15) egyszerű, új szintézisét tette lehetővé.

### Szénatom

### Nettó töltés

### Nukleofil superdelocalizability

2”

0,1888

1,37260

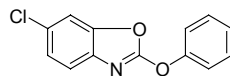
1

0,3641

1,09021

1.táblázat A 39b észter töltéeloszlás és határmolekulapálya értékei

2,6-Diklórbenzoxazolból (10) kiindulva fenollal (16) kálium-karbonát jelenlétében, acetonitrilben magas hozammal (86 %) a 2-fenoxi-6-klórbenzoxazol (17) nyerhető, amely megfelelő kiindulási anyagul szolgált az irodalomban eddig még le nem írt 2-alkilamino-6-klórbenzoxazol (15) származékok előállításához. Azt találtuk ugyanis, hogy 2-fenoxi-6-klórbenzoxazolból (17) számított, vagy egy – két molfeleslegben vett alifás primer aminnal (8) a megfelelő 2-alkilamino-6-klórbenzoxazol (15) származékok nemcsak poláris aprotikus (acetonitril), dipoláris aprotikus (N,N-dimetilformamid) és poláris protikus (etanol) oldószerben szobahőmérsékleten nyerhetők jó termeléssel (87 – 92 %), hanem a megfelelő amint oldószerként alkalmazva már szobahőmérsékleten végzett néhány perces ( 1 – 20 perc) átalakításban is - mint azt a 2. táblázat adatai mutatják - közel kvantitatív hozammal és igen nagy tisztaságban előállíthatók.



8

allil	7 92,9 97,5	<b>g</b>
benzil	2 91,0 99,1	<b>h</b>
izopropil	9 90,9 99,7	<b>i</b>
butil	2 91,2 99,4	<b>j</b>

## 2. táblázat 2-alkilamino-6-klórbenzoxazolonok (**15**) előállítása

A 2-alkilaminobenzoxazolonok (**15**) általunk felismert egyszerű előállításának jelentőségét az adja meg, hogy ilyen típusú heterociklusok igen széles spektrumú biológiai hatással (pl. fájdalomcsillapító, görcsoldó, gyulladáscsökkentő) rendelkeznek és előállításuk az irodalom alapján megfelelően szubsztituált 2-aminofenolból (**18**) kiindulva történhet.

E szintézisutak mellett, hogy igen toxikus reagenseket (pl. foszgén, tiofoszgén, bróncián, higany(II)-, vagy ólom(IV)oxid stb.) igényelnek, az alkalmazott primer amintól (R-NH<sub>2</sub>) (**8**) erősen függő nyeredékkal (20 – 80 %) szolgáltatják a **15** célvegyületeket.

A **14** észtert ciklopropil-metilaminban (**8b**) melegítettük és a reakció kromatográfiás követése 2 óra elteltével egy termék keletkezését mutatta, melyet feldolgozás és szerkezetének spektroszkópiás vizsgálata során **19b** anyagként azonosítottuk.

Az etil-2-[4-(6-klór-2-kinoxazoliloxi)-fenoxi]-propionát (**14**) amidálását hasonló

**Szénatom**  
**Nettó töltés**  
**Nukleofil superdelocalizability**

**2"**  
0,075  
1,16416

**1**  
0,360  
0,96026

Ezen értékek most arról tanúskodnak, hogy az R-(+)-**3b** molekula C-2"-es szénatom (0,1888) és az R-(+)-**14** molekula C-2"-es szénatom (0,075) töltéseloszlása között 1 nagyságrend különbség van. Így a **14** észter C-2"-es szénatomja kevésbé érzékeny nukleofil támadásra, a reakció a C-1-es szénatomon játszódhat le, melyet kísérleteink is megerősítettek.

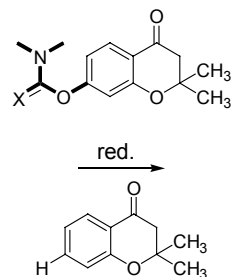
### 3.2. O-heterociklusos vegyületek dezoxigenálása

#### 3.2.1. 2,2-Dimetilkromán-4-on előállítása 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on hidroxil csoportjának eltávolításával.

A szubsztituált 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on származékok (**20**) fontos gyógyszeripari intermedierek. Az irodalmi adatokat feldolgozva a szubsztituált 2,2-dimetilkromán-4-onok előállítására a szubsztituált fenolok 3-metilbut-2-énsavval történő Friedel-Crafts típusú reakciója cink(II)-klorid / foszfor-triklorid oxid vagy alumínium(III)-klorid / foszfor-triklorid-oxid rendszerekben a legalkalmasabb. Mindkét rendszer preparatív szempontból csak akkor használható szubsztituált 2,2-dimetilkromán-4-on származékok előállítására, ha a kiindulási fenol rezorcin szerkezetű.

Ebben az esetben a végtermék minden esetben a szubsztituált 7-hidroxi-, illetve 7-alkoxi-2,2-dimetilkromán-4-on. A rezorcin szerkezettől eltérő kiindulási fenol származékok alkalmazása esetében bonyult összetételű termékelegyet kapunk, melyből a 2,2-

Doktori munkám másik célja az volt, hogy az O-heterociklusos vegyületek szélesebb körében alkalmazható módszert dolgozzak ki fenolos hidroxil csoport(ok) eltávolítására. A fenolos hidroxil csoport eltávolítási módszerek közös jellemzője ugyanis, hogy a katalitikus hidrogénezéssel a hasítandó szén – oxigén kötést az alábbi típusú erősen elektronszívó szerkezeti elem beépítésével aktiválták.



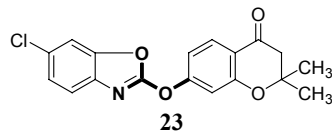
**22**

X = NH, S, O, N=N-

**21a**

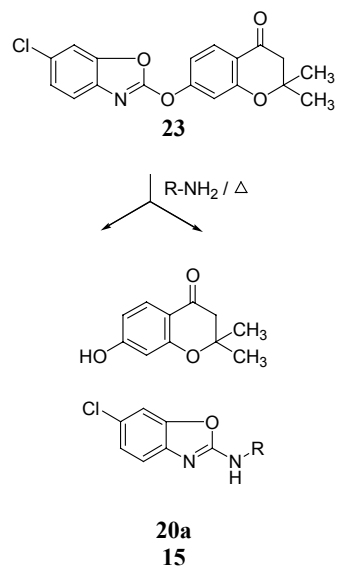
Míthogy a fentiekhez hasonló szerkezeti rész a 2,2-dimetil-7-(6'-klór-2-benzoxazoliloxi)-kromán-4-on (**23**) benzoxazol gyűrűjében is felismerhető, ezért először e vegyület katalitikus hidrogénezését próbáltuk meg abban a reményben, hogy a reakcióban a 6'-klór-2-benzoxazon (**24**) mellett 2,2-dimetilkromán-4-on (**21a**) keletkezik.

A katalitikus hidrogénezést vízmentes etanolban csontszenes palládiumot alkalmazva 5 bar nyomáson végezve azt találtuk, hogy a kívánt átalakulás a várt módon játszódott le és 38 %-os hozammal a 2,2-dimetilkromán-4-on (**21a**) keletkezett, de e mellett a kiindulási anyagunk (**23**) az oldószerként alkalmazott etanollal is reagált és a 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-onná (**20a**) (35 %), valamint 2-etoxi-6-klórbenzoxazolá (**25**) alakult.



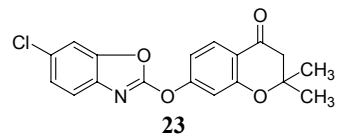
**23**

A **25** vegyület fenti reakcióban való keletkezése alapot szolgáltatott arra, hogy a **23** anyag reakcióját megvizsgáltuk alifás primer aminokkal (**8**) oldószer alkalmazása nélkül, az amin forráspontján kevertetve a reakcióelegyet.

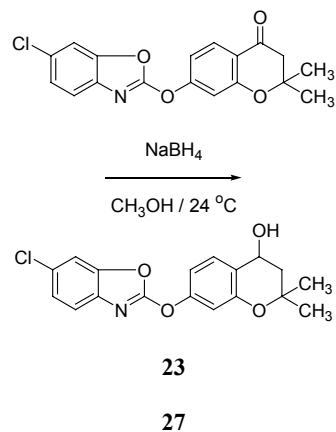


A reakció kivitelezése során azt tapasztaltuk, hogy a **23** anyag rövid idő alatt átalakult és két termék keletkezését detektáltuk, melyeket feldolgozás után spektroszkópiás módszerrel történő elemzés során 2-(N-szubsztituált)-amino-6-klórbenzoxazolként (**15**) és 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-onként (**20a**) azonosítottunk.

A szén – oxigén kötés redukív hasítását nikkel(II)-kloriddal aktivált nátrium-tetrahidridoboráttal is megkíséreltük.

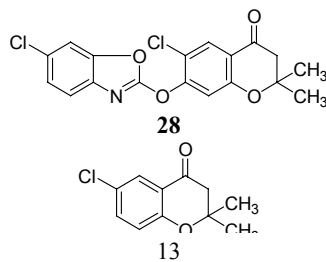


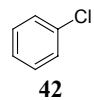
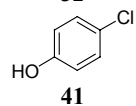
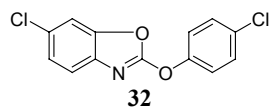
A reakció során ez esetben is többkomponensű reakcióelegyet kaptunk, melyből oszlopkromatográfiás elválasztás után a 6-klór-2-benzoxazon (24), 6-klór-2-metoxibenzoxazol (26) és a 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on (20a) mellett a kívánt vegyület (21a) csak 27 %-os hozammal kaptuk meg. Említésre érdemes, hogy a 2,2-dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-olt (27), melyet a 23 NaBH<sub>4</sub>-es redukciójával állítottunk elő a nikkell(II)-kloriddal aktivált NaBH<sub>4</sub>-es redukciója során nem tudtunk kimutatni, azaz a dezoxigenáláskor (23 → 21a) a karbonil csoport érintetlen maradt. Hasonló szelektivitást tapasztaltunk a (28) – (30) származékok esetében is.



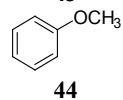
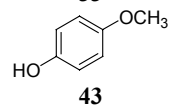
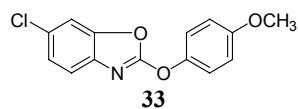
Kiindulási anyag  
Termékek

Termékarány  
(GC % szerint)





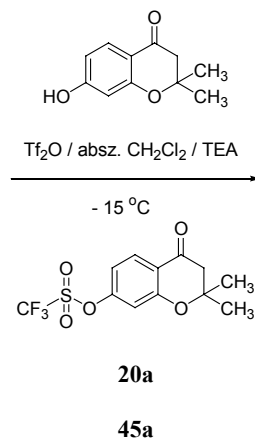
8:1



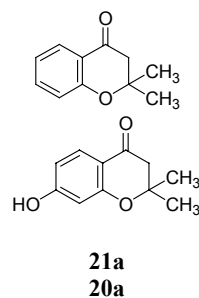
1:0

1. táblázat 2-Ariloxi-benzoxazoliloxi származékok dezoxigenálása  $\text{NaBH}_4 - \text{NiCl}_2$  reagenssel

Az 1. táblázat adatai nemcsak azt mutatják, hogy a benzoxazolil csoport aktivitása révén egyéb aromás karbonil vegyületek fenolos hidroxil csoportja szelektíven a karbonil csoport sérülése nélkül redukálható, hanem azt is jelzik, hogy a hasítandó szén – oxigén kötés aktiválásában a karbonil csoport elektronszívó tulajdonságának is jelentős szerepe van. A **31** krománszármazék esetében ugyanis a **29** és **30** keton származékokhoz viszonyítva már számottevő reaktivitás csökkenést tapasztaltunk, a **33** fenolszármazékból pedig már csak hidrolízis termék (**33** → **43**) keletkezett. Ezen eredmények egyértelműen arra utaltak, hogy a benzoxazolil csoport aktiváló hatása csekély és így fenolok hidroxil csoportjainak jó termelése

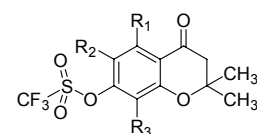


Ezt követően **45a**-t oldottuk vízmentes N,N-dimetilformamidban, trifenil foszfin, trietilamin és hangyasav jelenlétében argon atmoszféra alatt 60 °C-on 2 mol % palládium-acetáttal reagáltattuk. A reakció vékonyréteg kromatográfiás követése azt mutatta, hogy a kiindulási anyag 50 perc után teljesen átalakult és két termék keletkezett. E vegyületeket oszlopkromatográfiával izoláltuk és fizikai jellemzőik alapján (op. <sup>1</sup>H NMR adatok) azonosítottunk. A 93 %-os hozammal kapott főtermék a 2,2-dimetilkromán-4-on (**21a**) volt, amely mellett a hidrolízis termékét – a 7-hidroxi-2,2,-dimetilkromán-4-ont (**20a**) – 4 %-os hozammal kaptuk meg.



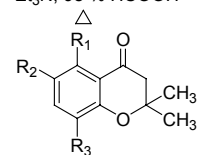
Megpróbáltuk a dezoxigenálási módszert a sztérikusan zsúfoltabb 7-hidroxi-6-klór-2,2,-dimetilkromán-4-onnal (**20b**, R = Cl) is megvalósítani. A megfelelő triflát (**45b**) előállítása nem

Feldolgozás és tisztítás után ugyanis 70 %-os hozammal a 6-klór-2,2,-dimetilchromán-4-ont (**21b**) kaptunk a 28 %-ban keletkező hidrolízis termék (**20b**) mellett. A hozamnövekedés egyértelműen azt mutatta, hogy a dppp alkalmazása során a redukció felgyorsul és a termelést csökkentő hidrolízis a háttérbe szorult. E dezoxigenálási módszer alkalmazhatóságát a további 2,2-dimetilchromán-4-on származékok triflátjainak (**45**) sikeres átalakításával igazoltuk.



Pd(OAc)<sub>2</sub>, dppp

Et<sub>3</sub>N, 98 % HCOOH



**45a-g**

**21a-g**

**20,21,45**

**R<sub>1</sub>**

**R<sub>2</sub>**

**R<sub>3</sub>**

**Reakció idő (perc)**

**Termelés (%)**

**a**

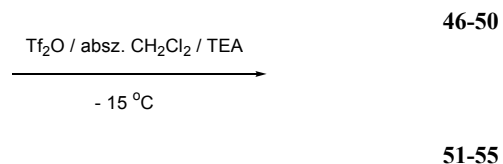
### 3.3. Ariltriflátok Pd(0)-katalizált dezoxigenálásának vizsgálata flavonoidok körében

A szubsztituált 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on származékok (20) körében tapasztalt sikeres dezoxigenálási reakció alkalmazhatósági körének (scope and limitations) meghatározása érdekében vizsgálatainkat kiterjesztettük a flavonoidok különféle csoportjaira is. A szubsztrátumok kiválasztása során elsősorban arra törekedtünk, hogy a természetes eredetű flavonoidoknak minél több csoportjáról kapjunk információt a reakció alkalmazhatóságát illetően.

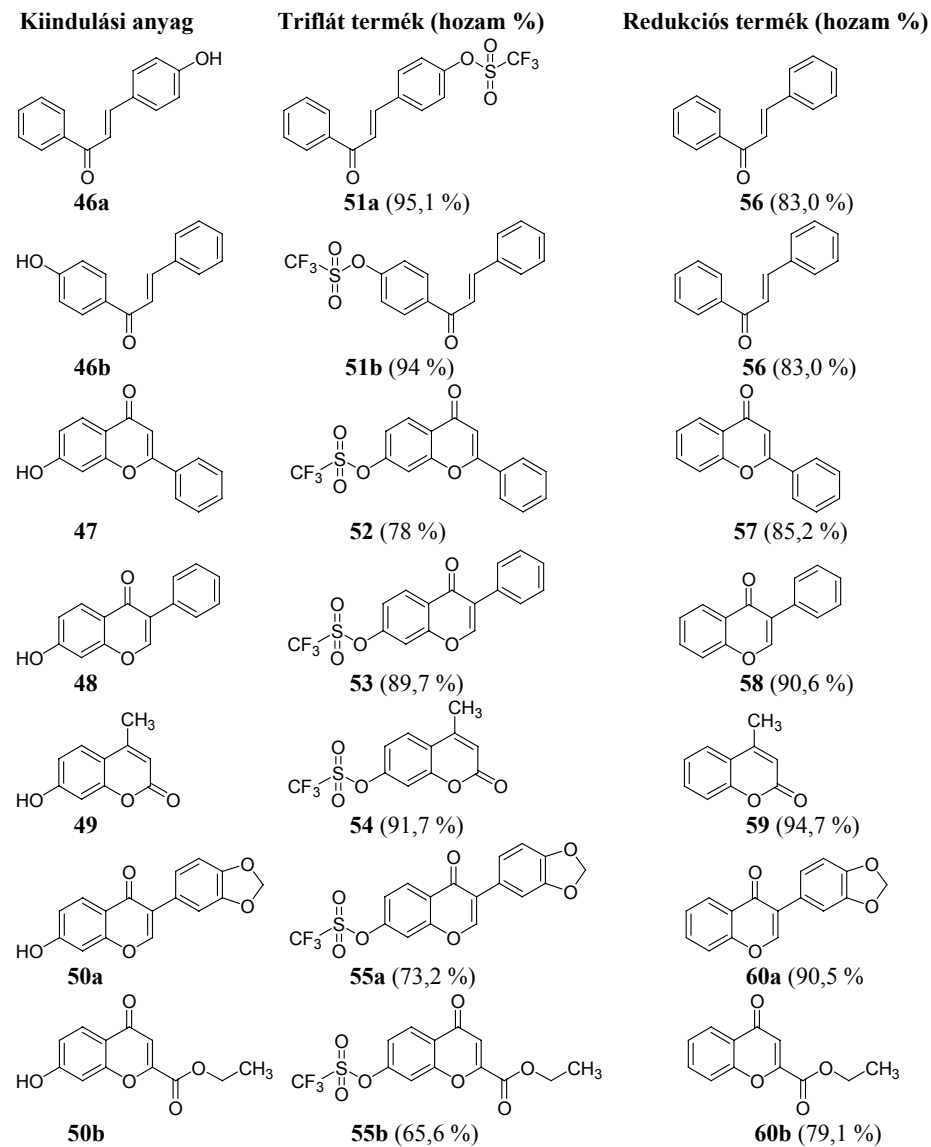
#### 3.3.1. Egy hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok vizsgálata

Vizsgálataink a kalkonok (46), flavonok (47), izoflavonok (48), kumarinok (49) és a kromonok (50) csoportjára terjedt ki. A megfelelő triflátokat (51-55) trifluormetánszulfonsav-anhidriddel vízmentes diklórmetánban, savmegkötőként trietil-amint használva mínusz 15 °C-on állítottuk elő.

A reakciók minden esetben gyorsan lezajlottak, feldolgozás és tisztítás után jó hozammal nyertük az 51-55 észter származékokat (3. táblázat).



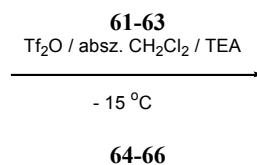
E trifluormetánszulfoniloxi származékok (51-55) redukcióját az előző fejezetben ismertetett módszerrel elvégezve minden esetben magas hozammal (79,1 – 94,7 %) kaptuk meg a megfelelő dezoxigenált vegyületeket (56-60, 3.táblázat), azaz a dezoxigenálás e vegyületcsaládok körében kemoszelektívnek bizonyult.



3.táblázat Egy hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok dezoxigenálása

### 3.3.2. Két hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok vizsgálata

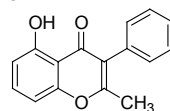
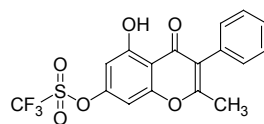
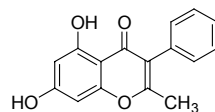
E csoportban az izoflavonoidok (**61**), kromanonok (**62**) és kumarinok (**63**) egy – egy képviselőjének a reakcióját vizsgáltuk. A megfelelő triflátokat a szokásos módon ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , TEA,  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ ) állítottuk elő. Említésre érdemes, hogy a **61** izoflavon esetében a két hidroxil csoport reaktivitása között jelentős szelektivitást tapasztaltunk. Az acilezés során ugyanis fő termékként a 7-trifluormetánszulfoniloxi (**64**) származékot (67,9 %) kaptuk meg az 5,7-ditriflát származék (25 %) mellett, azaz a C-7 helyzetű hidroxil csoport fokozott aciditása miatt gyorsabban reagált a trifluormetánszulfonsav anhidriddel, mint a karbonil csoporttal hidrogénhíd kötésben lévő C-5 helyzetű hidroxil csoport.



**Kiindulási anyag**

**Triflát termék (hozam %)**

**Redukciós termék (hozam %)**

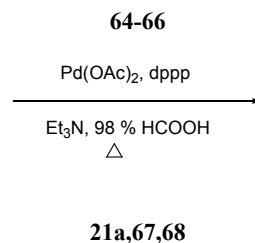


**61**

19

Említésre érdemes a másik két modell vegyület (**62,63**) esetében nem észleltük a szelektivitás különbséget és így a megfelelő ditriflátok (**65,66**) keletkeztek (4. táblázat).

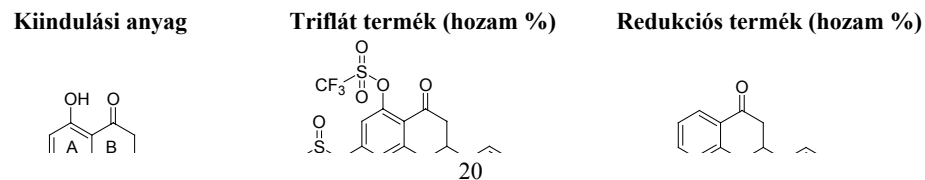
Az előállított trifluormetánszulfoniloxi származékok (**64-66**) redukcióját a standard körülmények között végeztük el.

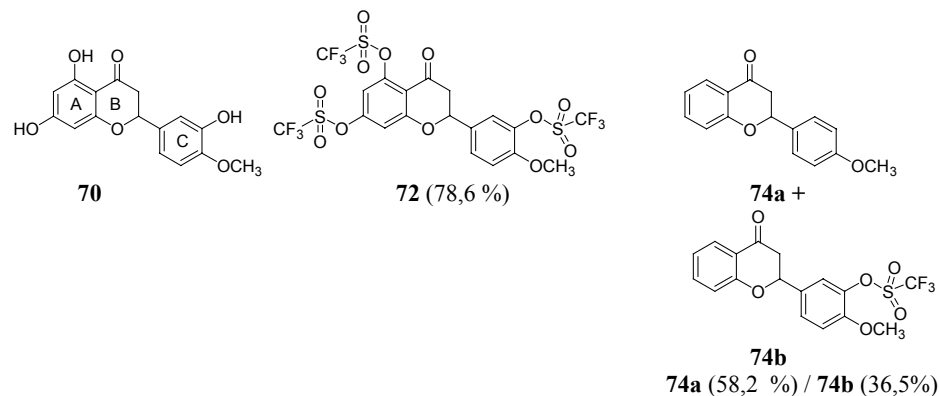


A dezoxigenálás e modell vegyületek esetében is sikeres volt és magas hozammal (75 – 93 %) a megfelelő redukciós terméket kaptuk meg (4. táblázat).

### 3.3.3. Három hidroxil csoportot tartalmazó flavanoid származékok vizsgálata

E vegyület családban természetes eredetű flavanon származék a 4',5,7-trihidroxi-flavanon (naringenin) (**69**) és a 3',5,7-trihidroxi-4'-metoxiflavanon (hesperetin) (**70**) dezoxigenálását vizsgáltuk meg. A megfelelő tritriflátok előállítása trifluormetánszulfonsav-anhidriddel vízmentes diklórmetánban, savmegkötőként trietil-amint használva mínusz 15 °C-on történt. Mint azt a reakciók kromatográfiás követése mutatta mindkét esetben a kiindulási anyag 2 óra után teljesen átalakult és a reakcióelegyek oszlopkromatográfiás feldolgozása után a megfelelő tritriflát (**71,72**) származékokat izoláltuk (5. táblázat). E vegyületek redukcióját is a standard körülmények között végeztük el. A reakció kromatográfiás követése azt mutatta, hogy a kiindulási anyagok átalakulása hosszabb (2 – 4 óra) időt igényelt.





5. táblázat: Három hidroxil csoportot tartalmazó flavanoid származékok dezoxigenálása

A **71** származék esetében 2 óra után 67 %-os hozammal kapott termék  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR szinképe arról tanúskodott, hogy a három trifluormetánszulfoniloxi csoport közül a C-5 és C-7 helyzetben lévők hasadtak le, míg a C-4' helyzetű érintetlen maradt.

A **72** flavanon származék esetében 4 óra elteltével két termék keletkezését tudtuk vékonyrétegekromatográfiásan detektálni. E vegyületeket oszlopkromatográfiás izolálást követően  $^1\text{H}$  NMR szinképük alapján a 4'-metoxiflavanonként (**74a**, 58,2 %) és a 3'-trifluormetánszulfoniloxi-4'-metoxiflavanonként (**74b**, 36,5 %) azonosítottuk.

Mind a naringenin, mind pedig a heszperetin triflátjainak (**71,72**) átalakítása azt mutatta, hogy a karbonil csoporttal aktivált A-gyűrűben lévő triflát csoportok sokkal reakcióképesebbek és így a dezoxigenálás trifluormetánszulfoniloxi származékon keresztül az általunk alkalmazott körülmények között a heteroaromás részen könnyebben megvalósítható, mint a 2-helyzetű fenil (C) gyűrűn.

### Tudományos közlemények

- 1) **J. Kövér**, T. Tímár, J. Tompa, Novel and efficient synthesis of 6-chloro-2-(substituted amino)benzoxazoles, *Synthesis*, **1994**, *11*, 1124 – 1126
- 2) **J. Kövér**, T. Tímár, S. Antus, A novel method for deoxygenation of hydroxybenzopyranoids *via* their 2-benzoxazolyloxy derivatives, *Flavonoids and Bioflavonoids* **1995**, Akadémiai Kiadó, Budapest, 317 – 321, 1996
- 3) **J. Kövér**, L. Szilágyi, S. Antus, J. Tompa, T. Gunda, Synthesis of optically active 2-[4-(6-chloro-2-benzoxazolyloxy)phenoxy]propionamide derivatives of potential herbicide activity, *J. Heterocyclic. Commun.*, **2002**, *Vol. 8. No. 3*, 237 -242

### Előadások, poszterek

- 1) **J. Kövér**, T. Tímár, S. Antus, A novel method for deoxygenation of hydroxybenzopyranoids *via* their 2-benzoxazolyloxy derivatives, International Bioflavonoid Symposium, Bécs, 1995 (P)
- 2) **J. Kövér**, S. Antus, 2,2-Dimetil-4-kromanonok hidroxil csoportjának eltávolítása trifluormetánszulfonát származékon keresztül, 10. Magyar Gyógynövény Konferencia – „Gyógynövények kutatása és felhasználása”, Kecskemét, 2002 (E)