



**POTENCIÁLISAN FARMAKOLÓGIAILAG AKTÍV
O-HETEROCIKLUSOK SZINTÉZISE**

Doktori (Ph.D.) értekezés

GULÁCSI KATALIN

Debreceni Egyetem

Debrecen, 2004

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem TTK Kémia Doktori iskola „Természetes eredetű heterociklusos vegyületek” című K/6 programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem TTK doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2004.március.02.

Gulácsi Katalin
jelölt

Tanúsítom, hogy Gulácsi Katalin doktorjelölt 1996-2003 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/6 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen, 2004.március.02.

Dr. Antus Sándor
tszv. egyetemi tanár
témavezető

Köszönetemet szeretném kifejezni *Dr. Antus Sándor* tanszékvezető egyetemi tanárnak amiért megtisztelt bizalmával és lehetővé tette, hogy a szerves kémiai tanszéken dolgozhassak, valamint segítségéért és támogatásáért mindennapi munkámban és dolgozatom megírásában.

Köszönettel tartozom *Dr. Litkei György* nyugalmazott egyetemi tanárnak türelméért amellyel munkámat irányította és segítségéért dolgozatom megírásában.

Köszönet jár kollegámnak, *Dr. Juhász László* egyetemi tanársegédnek a szakmai és technikai segítségért.

A spektroszkópiai mérésekért megköszönöm *Dr. Szilágyi László*, *Dr. Kövér Katalin*, *Balla Sára*, *Dr. Dinya Zoltán* és *Tréfas Györgyné* segítségét.

Köszönetet mondok minden kedves kollegámnak aki közvetlen vagy közvetett módon segítségemre volt és támogatott munkámban: *Ferenczi Renáta*, *Kerti Gábor*, *Kenéz Ágnes*, *Magyar Lászlóné*, *Kurtán Tibor*, *Kónya Krisztina*, *Rimán Éva*.

Végül, de nem utolsó sorban, szeretném megköszönni családomnak a sok türelmet, amivel az utóbbi időben támogattak és segítettek munkám végzésében.

1. BEVEZETÉS	1
1.1. FLAVONOIDOK ÉS JELENTŐSÉGÜK	1
2. KÍSÉRLETI MUNKÁM IRODALMI ELŐZMÉNYEI	10
2.1. FLAVONOK SZINTÉZISE	10
2.2. PTEROKARPÁNOK SZINTÉZISE	21
3. SAJÁT KÍSÉRLETI MUNKÁM	29
3.1. 2'-HIDROXIKALKONOK OXIDATÍV GYŰRŰZÁRÁSA HIPERVALENS JÓD REAGENS SEGÍTSÉGÉVEL	29
3.2. PRENILEZETT 2'-HIDROXIKALKONOK GYŰRŰZÁRÁSA PIDA ALKALMAZÁSÁVAL ..	36
3.3. (-)-CABENEGRIN A-I TELJES SZINTÉZISE	42
3.4. (-)-CABENEGRIN A-I ANALOGONOK SZINTÉZISE	53
3.4.1. Rezorcín alapvázú analogonok szintézise	53
3.4.2. Kromán alapvázú analogonok szintézise	60
3.5. FARMAKOLÓGIAI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI	64
4. KÍSÉRLETI RÉSZ	66
5. ÖSSZEFOGLALÁS	93
SUMMARY	95
6. IRODALOM	101
7. FÜGGELÉK	111

1. Bevezetés

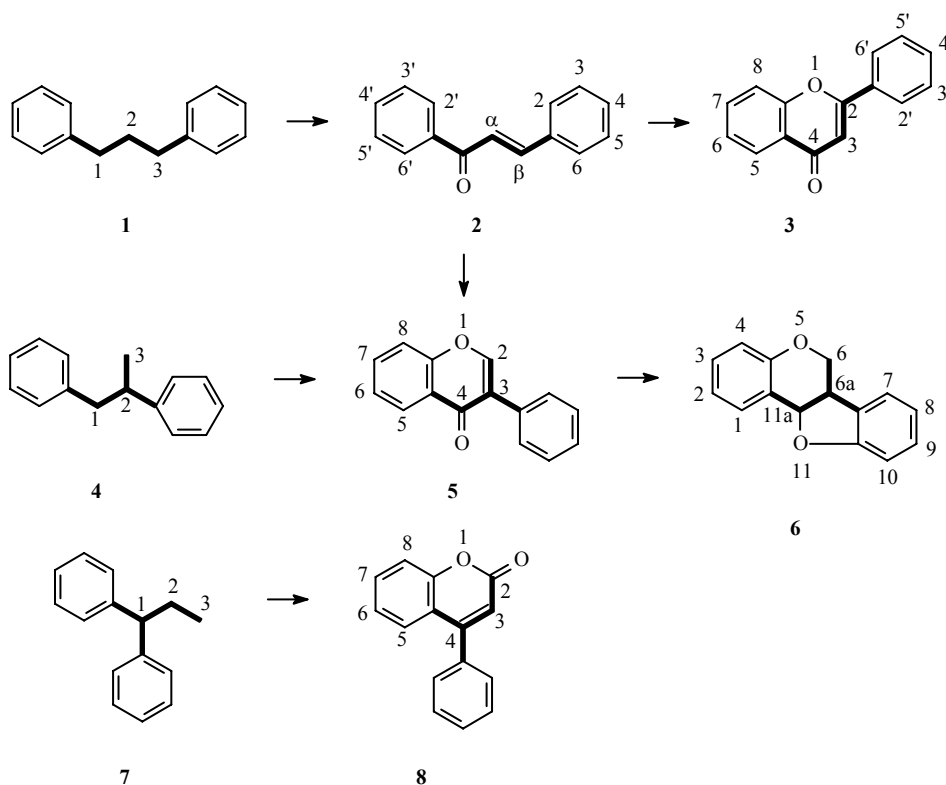
1.1. Flavonoidok és jelentőségük

A flavonoidok az *O*-heterociklusos természetes anyagok igen elterjedt csoportját alkotják és meghatározó szerepük van a növények csodálatos színvilágának kialakításában. Mindemellett a növényi eredetű táplálékainkkal szervezetünkbe kerülve sokrétű biológiai hatásuk révén fontos szerepet töltenek be az egészségünk megőrzésében.

Flavonoid névvel általában a C₆-C₃-C₆ szénvázú (difenilpropánváz) vegyületeket illetjük, melyek nagy számuk és változatos szerkezetük miatt, célszerűségi szempontból különböző módon csoportosíthatók.

Doktori munkám során természetes eredetű flavonok és pterokarpánok szintézisével foglalkoztam, ezért a továbbiakban röviden csak e vegyületcsaládok természetbeni előfordulásával, bioszintézisével és szintézisirodalmuk rövid áttekintésével foglalkozom.

A flavon (3) formálisan az 1,3-difenilpropán (1) oxidációs termékének tekinthető. E folyamat közbelső terméke a kalkon (2), melynek oxidatív átrendeződésével az 1,2-difenilpropánból (4) is levezethető izoflavon (5) keletkezik.



Az izoflavonnál alacsonyabb oxidációs állapotú vegyület a pterokarpán (6), melynek előállítására a megfelelő szubsztitúciójú kalkonból kiindulva a 2→5→6 szekvencia szerint megvalósítható. A neoflavonoidok (8) az 1,1-difenilpropán (7) származékai és oxidációs állapotukat tekintve a flavonokkal (3) és izoflavonokkal (5) sorolhatók egy csoportba.

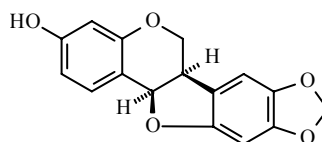
Mindhárom természetes anyagcsaládra jellemző a polihidroxiszubsztitúció; ugyanakkor jelentősek a prenil- (3,3-dimetilallil), valamint ezek gyűrűzáródása révén keletkező 2,2-dimetil-2*H*-piránszármazékok is.

A flavonoidok számos képviselője antifungális, antibakteriális, tumorellenes, antioxidáns valamint gyulladásgátló aktivitású és így a különféle enzimrendszerekre gyakorolt hatásuk révén fontos szerepet töltenek be az élővilág molekuláris szintű működésének szabályozásában.

A természet színpompája mint ismeretes nemcsak a szem gyönyörködtetésére szolgál, hanem kémiai jelzőrendszere révén fontos szerepet tölt be a rovarok, madarak és növényevő állatok életében, különös tekintettel a beporzásra ami a növények fennmaradásának feltétele.

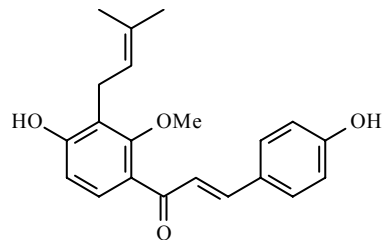
A növények és virágok színét elsősorban az antocianidinek és glikozidjaik, az antocianinok idézik elő, melyek szerkezetüket tekintve a flavonok (3) oxidált származékainak tekinthetők. Fiziológiai kísérletek azt is kimutatták, hogy a flavonoidok, beleértve az antocianinokat is, hatékony védelmet nyújtanak az UV-sugárzás sejtkárosító hatása ellen.¹⁻⁶

A flavonoidoknak és rokon vegyületeiknek, a polifenoloknak, megkérdőjelezhetetlen szerepük van a növények különböző mikroorganizmusokkal szembeni védelmében is. Egyértelműen bizonyított, hogy bioszintézisük a mikrobiális támadás érzékelésekor fokozódik, azaz a növény így védekezik a külső fertőzéssel szemben.⁷⁻⁸ Az ilyen típusú növényi anyagokat *fitoalexineknek* nevezzük, melyek egyik nagy csoportját a pterokarpánok képezik. A (+)-maackiain (9) e vegyületcsalád jellegzetes és hatékony gombaellenes képviselője, a hüvelyes fák gesztjében és zöldségfélékben (zöldborsó, csicseriborsó) található, valamint számos fitoalexin prekurzora.⁹

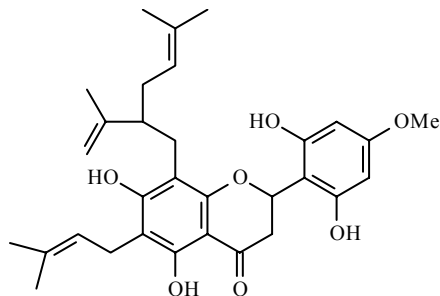


(+)-maackiain (9)

Egyre több közlemény számol be a flavonoidok antibakteriális és antivirális hatásáról. Így pl. a likokalkon-C (**10**) ellenhatásosnak bizonyult *Staphylococcus aureus* esetében,¹⁰ míg az 2',5,6',7,-tetrahydroxi-8-lavandulil-4'-metoxi-6-prenilflavanon (**11**) teljesen gátolja ennek a kifejlődését.¹¹

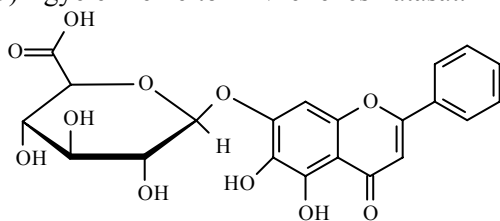


likokalkon-C (**10**)

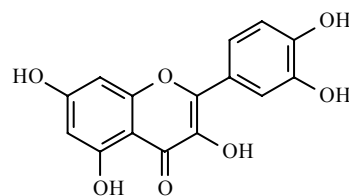


11

A flavonoidok antivirális hatását kismértékű toxicitásuk miatt legjobban talán korunk egyik rákfeneje, az AIDS ellen lehetne kiaknázni. Az eddigi kutatások bizonyítják számos képviselőjüknek, például a baikalinnek (**12**) és a kvercetinnek (**13**) figyelemreméltó HÍV-ellenes hatását.^{12,13}



baikalin (**12**)
(baikalein-7-β-D-glukuronid)

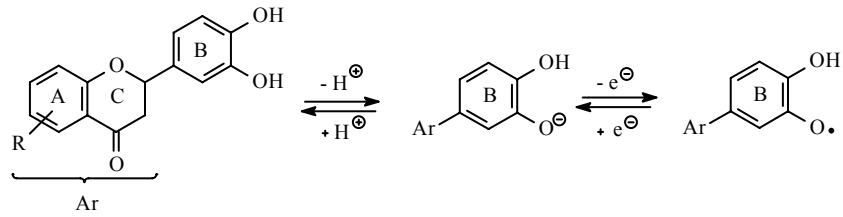


kvercetin (**13**)

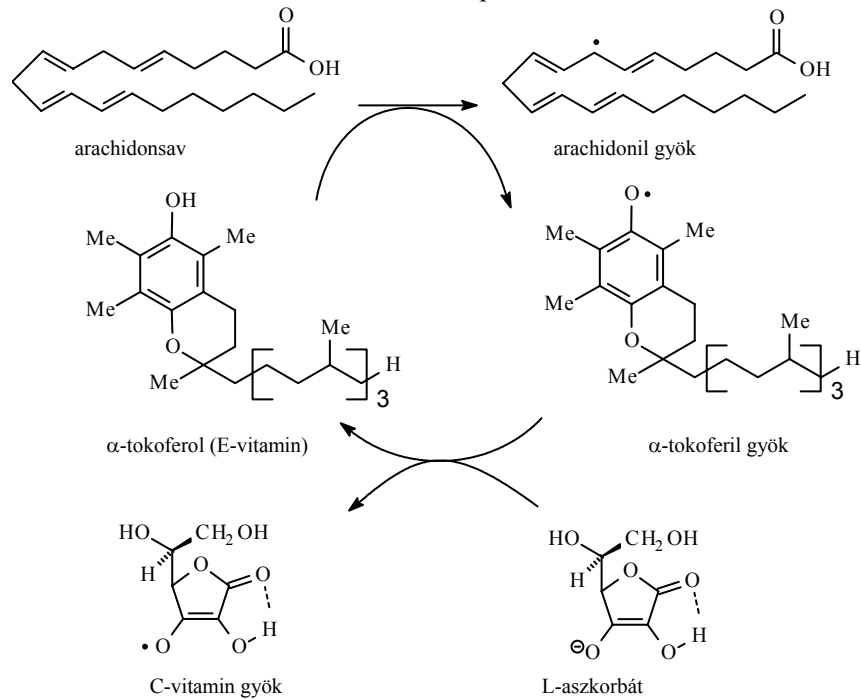
Még nem teljesen tisztázott, hogy a flavonoidok milyen szerkezeti elemei tehetők felelőssé a HÍV-ellenes aktivitásért, továbbá hatásmechanizmusok részletei sem ismertek. Az eddigi vizsgálatok alapján úgy tűnik a gátlás a vírus élelciklusának egyik korai szakaszában lép fel.¹⁴

Az elmúlt évtizedekben egyre több közlemény foglalkozik a flavonoidok antioxidáns, gyulladásgátló és tumorellenes hatásával. A táplálékkal felvett antioxidánsok szerepe a szervezetünkben a C-vitamin felfedezésével vált ismertté (Szent-Györgyi, 1933). Míg elődeink tudatlanul, de helyesen védekeztek a skorbut ellen, Szent-Györgyi és munkatársai bebizonyították hogy a C-vitamin mellett más növényi eredetű anyagok is szükségesek a hatás kifejtésében.¹⁵ Ezek a segédanyagok flavonoidoknak bizonyultak; a B-gyűrűjük *o*-hidroxicsoportjai tehetők elsősorban

felelőssé az antioxidáns hatásért ugyanis, elektrontranszfer készségük kiegészíti a C-vitaminét.



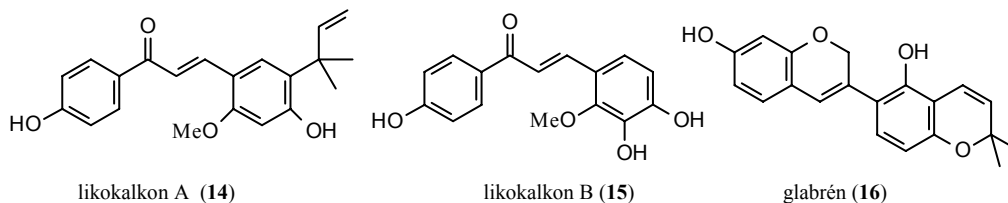
Ismeretes, hogy a fenolszármazékokat gyakran használják konzerválószerként, mert megakadályozzák a lipidek autoperoxidációját és növelik az élelmiszerek eltarthatóságát. A flavonoidok és a C-vitamin ezeknek regenerálódását segítik elő, ugyanis jelenlétükben a fenol koncentrációja nem változik. E-vitamin esetében például az alábbi antioxidációs mechanizmus képzelhető el:



Először az E-vitamin semlegesíti a lipid peroxidgyököt, majd az adalék antioxidáns (C-vitamin vagy flavonoid) az α -tokoferilgyök közömbösítésében játszik fontos szerepet.

Általánosan elfogadott, hogy a flavonoidok *in vivo* körülmények között is a szuperoxidion (O_2^{\ominus}), hidroxil- ($\text{HO}\cdot$) és hidroperoxil ($\text{HOO}\cdot$) gyökök valamint a szinglet oxigén (O_2^1) hatékony „elnyelői”. Kutatások bizonyítják, hogy az 1,3-

difenilpropanoidszármazékok körében a 4-oxo, a C-2 és C-3 közötti kettős kötés¹⁶ és az *o*-dihidroxycsoport jelenléte¹⁷ meghatározó szerepet játszik. Az édesgyökérből (*Glycyrrhiza glabra*) izolálható likokalkon-A (**14**) és -B (**15**) antioxidáns hatása az E-vitaminéhoz hasonló, míg a glabrén (**16**) háromszor aktívabb.¹⁸



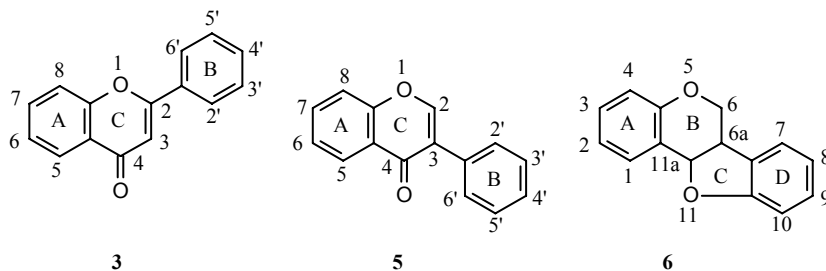
Antioxidáns flavonoidok fellelhetők a legtöbb növényi eredetű élelmiszerben. Megtalálhatók különféle gyümölcsökben, zöldségekben, teában, borban, stb. Jótékony hatásukra a “francia paradoxon” néven közismertté vált jelenség hívta fel a figyelmet. Franciaország egyes vidékein ugyanis a zsíros étrend ellenére, ritkább a szívkoszorúér-megbetegedés mint Európa más országaiban. Ezt az ellentmondást, tudományosan elvégzett statisztikai felmérések alapján, a lakosság rendszeres vörösbor fogyasztásával értelmezték.

Mivel az elmúlt negyed évszázadban ismertté vált hogy a flavonoidok meghatározó szerepet játszanak mind a növények életében, mint pedig az egészségünk megőrzésében, ezért e területen folyó kutatások újra reneszánszukat élik. Izolálásuk, azonosításuk és szintézisük mellett egyre inkább hangsúlyt kapott a hatás-szerkezet közötti kapcsolatok keresése is. Mindezeket alapul véve doktori munkám témája a potenciálisan aktív, prenilezett flavonok és pterokarpánok, valamint analogonjainak előállítására és hatás-szerkezet összefüggéseket is feltáró farmakológiai vizsgálatára irányult.

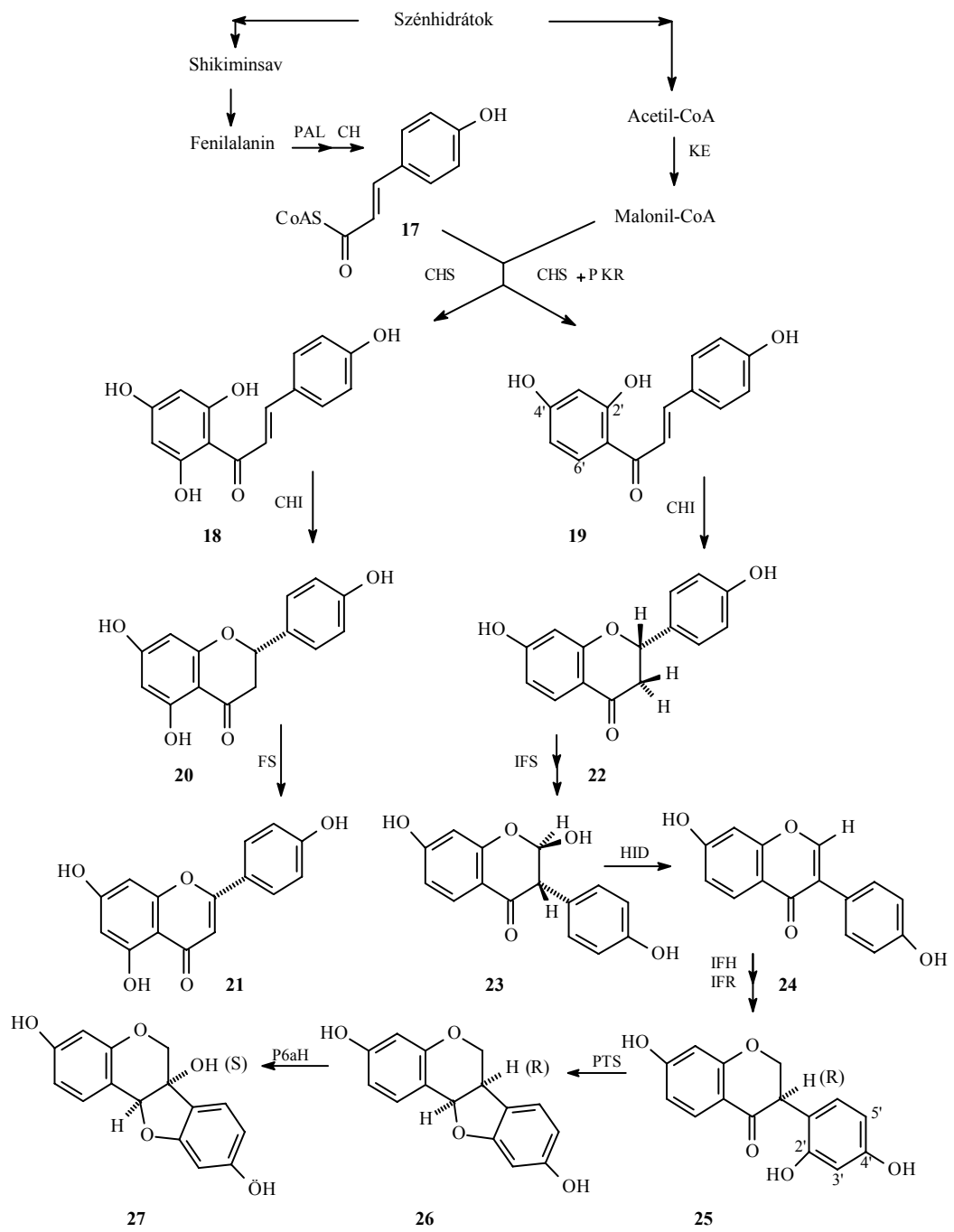
1.2. A flavonoidok bioszintézise

A flavonoidok bioszintézisének óriási irodalma van. Számos könyvet (Hahlbrook és Grisebach, 1975; Ebel és Hahlbrook, 1982; Heller és Forkman, 1988) és monográfiát (Halborne, 1988; Zaprometov, 1989; Stafford, 1990) közöltek e területen az elmúlt 30 évben.

Ebben a fejezetben, a teljesség igénye nélkül, a flavon-(**3**), izoflavon-(**5**) és pterokarpánszármazékok (**6**) bioszintézisének legfontosabb lépéseit ismertetem.



A flavonoidváz B-gyűrűje a megfelelő hidroxifahéjsav koenzim-A-észterből (4-kumaroil-Co-A, **17**), míg az A-gyűrű három acetátegységből malonil-koenzim-A-n keresztül épül fel^{19,20}(**1.ábra**).



1. ábra: Flavonoidok bioszintézise

PAL	fenilalanin-ammónia-liáz	FS	flavon-szintáz
CH	cinnamát-4-hidroxiláz	IF	izoflavon-szintáz
KE	karboxiláz	HID	dehidratáz
CHS	kalkon-4-szintáz	IFH	izoflavanon-2'-hidroxiláz
PKR	poliketid-reduktáz	IFR	izoflavanon-reduktáz
CHI	kalkon-izomeráz	PTS	pterokarpán-szintáz

A malonil-koenzim-A az acetyl-koenzim-A-ból és szén-dioxidból, acetyl-CoA-karboxiláz enzim (KE) katalitikus hatására képződik. A 4-kumaroil-CoA (**17**) kialakulása szénhidrátokból shikiminsavon keresztül játszódik le. A kulcsreakció az ebből keletkező fenilalanin dezaminálása fahéjsavvá, amit a fenilalanin-ammónia-liáz (PAL) enzim katalizál. Az így kialakuló fahéjsavat végül a cinnamát-4-hidroxiláz enzim (CH) hidroxilezi, 4-kumaroil-CoA-vá (**17**, C₆-C₃ egység).

A flavonoidalapváz (C₆-C₃-C₆) a kalkon-4-szintáz (CHS) enzim segítségével malonil-CoA-ból és 4-kumaroil-CoA-ból (**17**) keletkezik és a körülményektől függően ez lehet 2',4,4',6'-tetrahidroxikalkon (**18**) vagy a 6'-deoxiszármazéka (**19**). Ez a két kalkon tekinthető valamennyi flavonoidszármazék prekursorának. E kalkonok sztereospecifikus gyűrűzáródása a kalkon-izomeráz (CHI) enzim hatására következik be és a (2*S*)-flavanonszármazékok (**20,22**) keletkeznek, melyek megfelelő enzimkatalízissal flavonokká (**21**), izoflavanonokká (**25**), izoflavonokká (**24**) illetve pterokarpánokká (**26,27**) alakulnak tovább.

A flavon-szintáz (FS) enzimek katalizálják a flavanon (**20**)→flavon(**21**) átalakulást.²¹

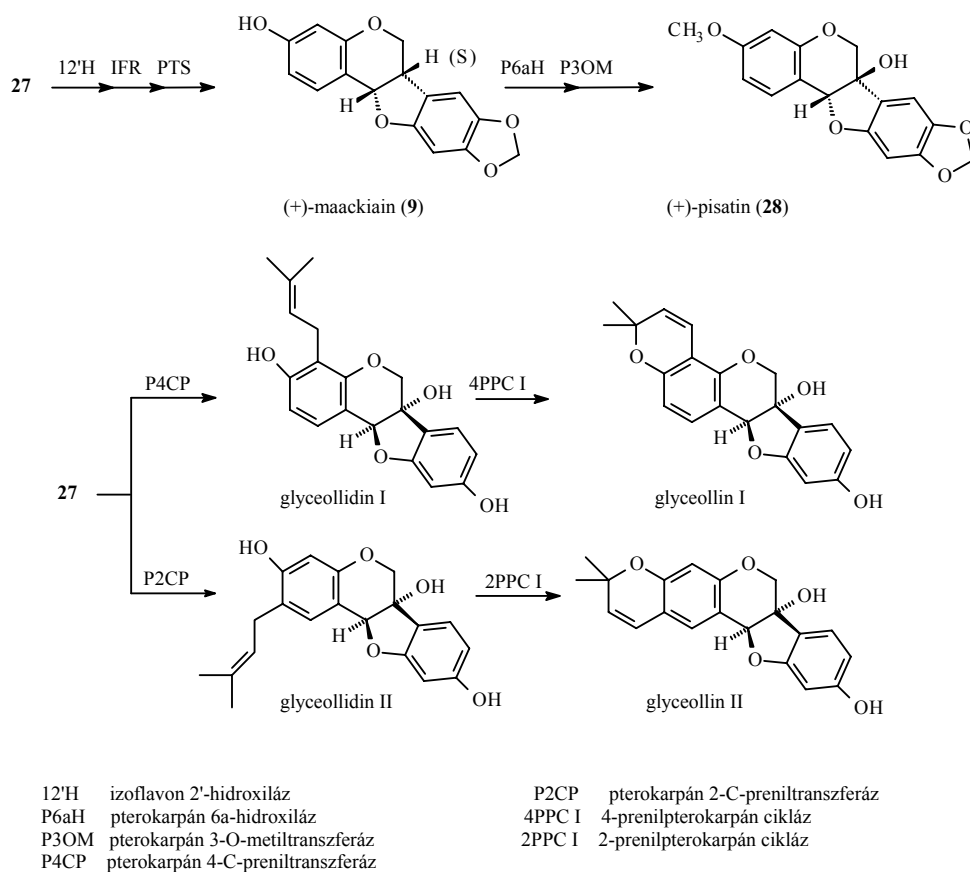
A 4',7-dihydroxiflavanonból (**22**) izoflavon-szintáz (IFS) enzim hatására arilvándorlást követő hidroxilezés után, 2-hidroxiizoflavanon (**23**) képződik, amelyet dehidratáz enzim (HID) a megfelelő izoflavonná (**24**) alakít át.^{22,23}

A pterokarpán szerkezet kialakulásának kulcslépése az izoflavon (**24**) B-gyűrűjének 2' helyzetbe való hidroxilezése.²⁴ Ezt az izoflavanon 2'-hidroxiláz (IFH) enzim katalizálja. A következő lépés az izoflavanon-reduktáz (IFR) enzim hatására lejátszódó sztereospecifikus redukció, melynek során a kialakuló kiralitás centrum abszolút konfigurációja egyben meghatározza a pterokarpán sztereokémiáját is.²⁵ Végül a pterokarpán-szintáz (PTS) enzim katalizálja az izoflavanon (**25**) átalakulását a 3,9-dihidroxipterokarpánná (**26**), ez pedig glicinollá (**27**) alakul pterokarpán 6a-hidroxiláz enzim (P6aH) hatására.

A flavonoidok változatos szubsztitúciós származékai (hidroxil, metil, prenil, glikozil, acil, stb.) másodlagos enzimatis folyamatokban alakul ki (**2. ábra**). A metilezés vagy prenilezés módosítja az izoflavonok és pterokarpánok lipofilicitását

és ezáltal a mikrobák ellen kifejett hatásukat. Ezek a részlépések a bioszintézis késői szakaszaiban játszódnak le.

A (+)-maackiain (9) több lépésben a glicinből (27) képződik, majd enzimatikus metilezés hatására a megfelelő metilszármazékká, (+)-pisatinná (28) alakul (2.ábra). A glicinol (27) a növények számára igen fontos fitoalexineknek (gliceollidin I, II; gliceollin I, II) is a prekuzora, melyek pterokarpán-preniltranszferáz illetve prenilpterokarpán-cikláz enzimek hatására képződnek.



2. ábra: Másodlagos folyamatok a pterokarpánok bioszintézisében

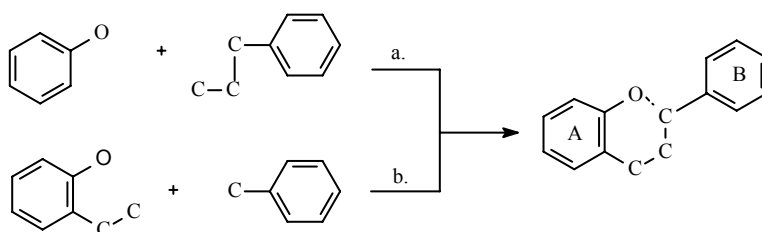
2. Kísérleti munkám irodalmi előzményei

2.1. Flavonok szintézise

Jóllehet egyszerű kiindulási anyagokból elméletileg számos lehetőség van a C₆-C₃-C₆ flavonoid váz kialakítására,²⁶ ezek közül leginkább kettő terjedt el a laboratóriumi gyakorlatban:

a.) A bioszintetikus útnak megfelelően fenolok (C₆ egység) acilezése fahéjsavszármazékokkal (C₆-C₃ egység)

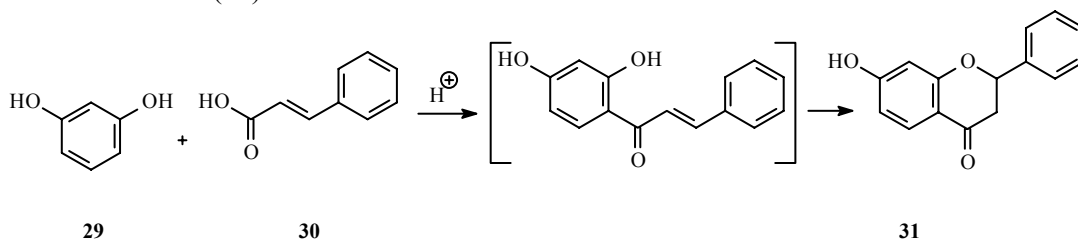
b.) A C₆-C₂ egység kondenzációja a C₆-C₁ egységgel



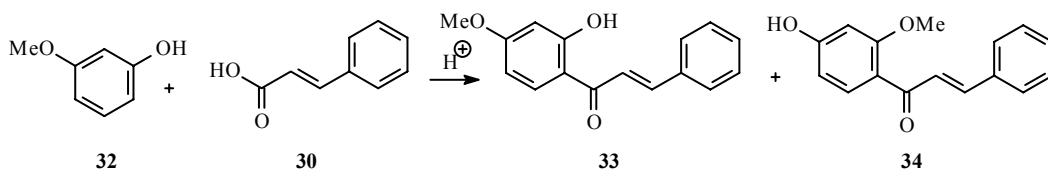
Mindkét esetben első lépésben nyílt láncú intermedierek képződnek, melyek megfelelő reagensek segítségével gyűrűzárással flavonokká alakíthatók.

Az a.) módszer kevésbé terjedt el a gyakorlatban., mivel a szubsztituált fenoloknak fahéjsavszármazékokkal végzett Friedel-Crafts reakciója általában alacsony hozammal vezet a kalkonokhoz, amelyekből a flavon, illetve a flavanonok nyerhetők.

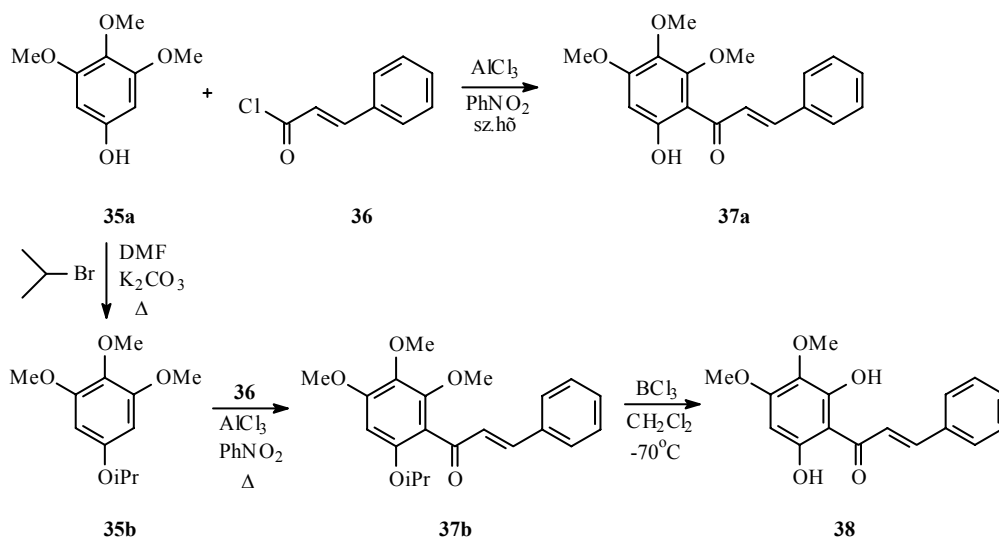
A rezorcín (**29**) és fahéjsav (**30**) reakciója polifoszforsav jelenlétében egyik legegyszerűbb példa az a.) módszerre. Talapatra és munkatársai²⁷ a reakciókörülmények optimalizálásával elfogadható hozammal (62%) állították elő 7-hidroxi-flavanont (**31**) ezen az úton.



Rezorcín-monometil-éterből (**32**) és fahéjsavból (**30**) azonban a 2'-hidroxi-4'-metoxikalkon (**33**) és 2'-metoxi-4'-hidroxikalkon (**34**) kromatográfiásan elválasztható keverékét kapták, igen alacsony hozammal (12%).

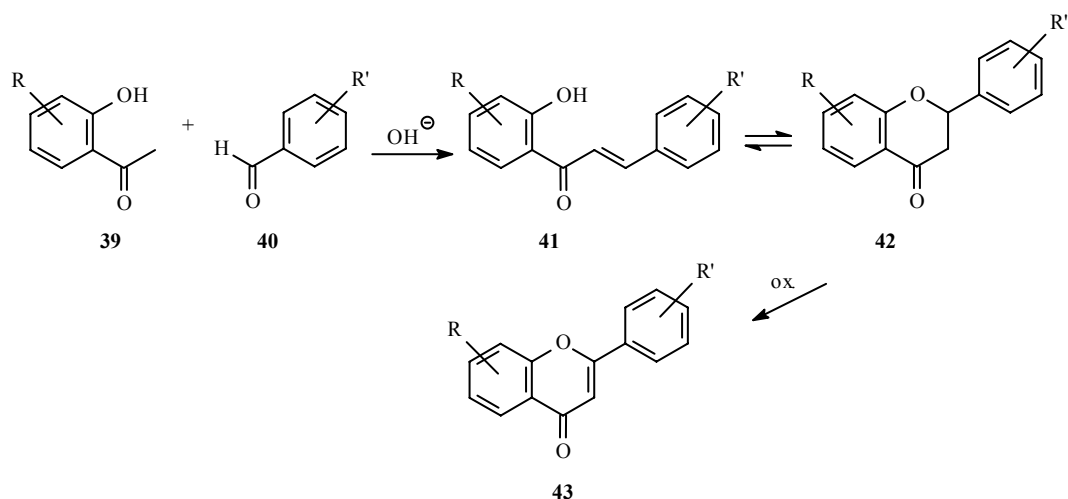


Ichino és munkatársai²⁸ természetes eredetű kalkonszármazékok (**37a**, **38**) alacsony hozamú szintézisét valósították meg ezzel a módszerrel alumínium-klorid jelenlétében. Gyűrűzáródást e reakciókörülmények között azonban nem tapasztaltak és 3,4,5-trimetoxifenolból (**35a**) és fahéjsav-kloridból (**36**), az alábbi séma szerint a helilandin B-t (**37a**) illetve fazanont (**38**) kapták meg.

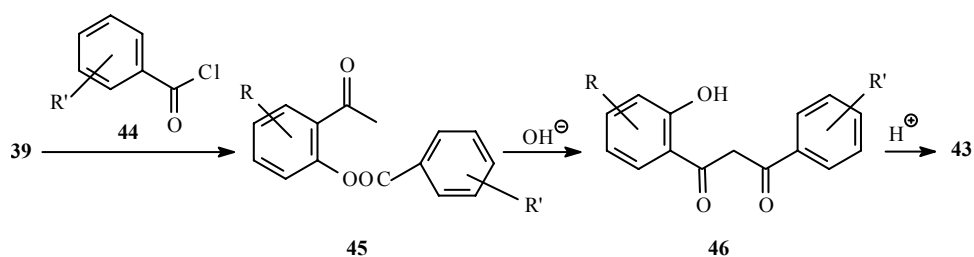


A b.) módszer bemutatására az alábbi eljárások szolgálnak:

1. 2-hidroxiacetofenonok (**39**) és aromás aldehidek (**40**) kondenzációja lúgos közegben 2'-hidroxikalkonok (**41**) képződéséhez vezet, amelyek a közeg pH-jától függően a megfelelő flavanonokkal (**42**) vannak egyensúlyban; flavonokká történő átalakításuk (**42**→**43**) oxidatív körülményeket igényel.

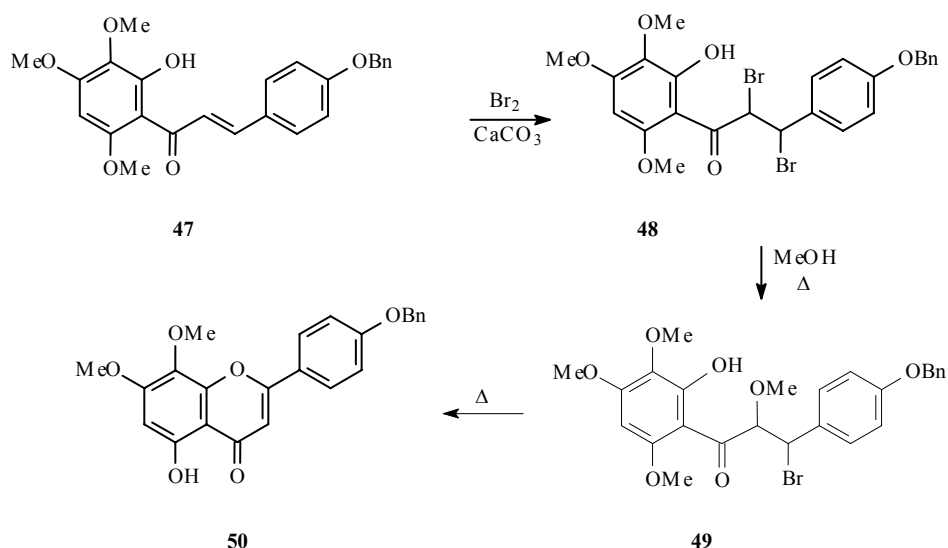


2. 2-hidroxiacetofenonok (39) *O*-acilezése aromás savkloridokkal (44) a megfelelő észterekhez (45) vezet, melyek lúgos közegben Baker-Venkatamaran átrendeződéssel 1,3-diketonokká (46), majd ezt követően savas gyűrűzáródással flavonokká (43) alakíthatók.

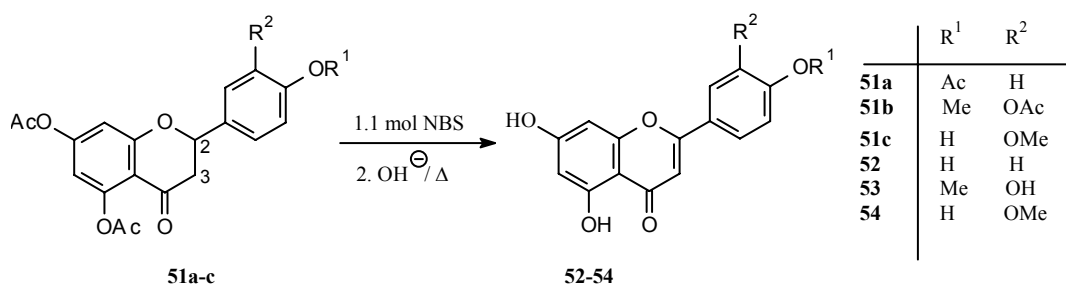


A flavonok előállítására a 2'-hidroxikalkonok oxidatív gyűrűzárásával illetve az intermedier flavanonok dehidrogénezésével valósítható meg. Erre számos módszer ismeretes az irodalomban.

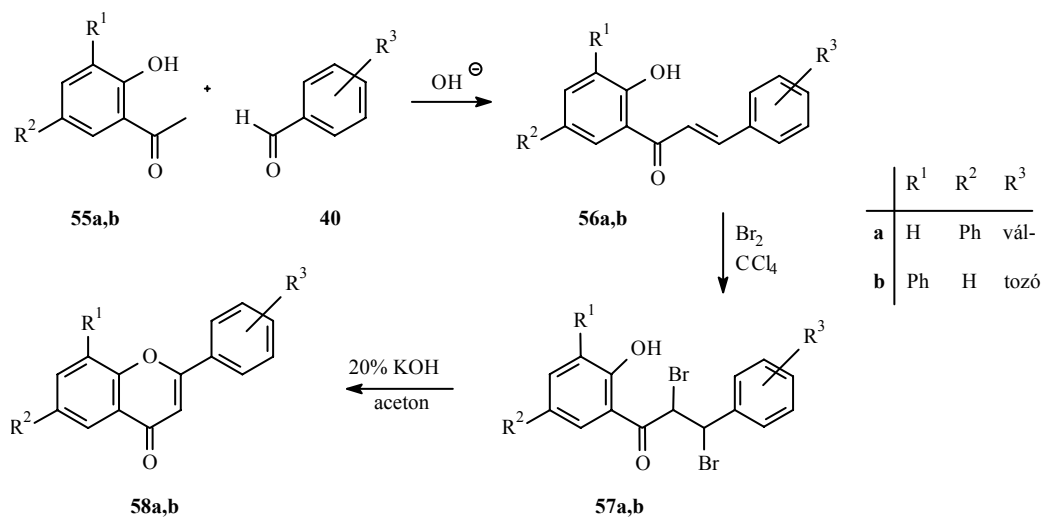
Farkas és munkatársai³⁰ a 47 2'-hidroxikalkonból kiindulva dibromkalkonon (49) keresztül metanolos forralással és termikus gyűrűzárással (48→49→50) jutottak a megfelelő flavonszármazékhoz (PhCH₂ = Bn).



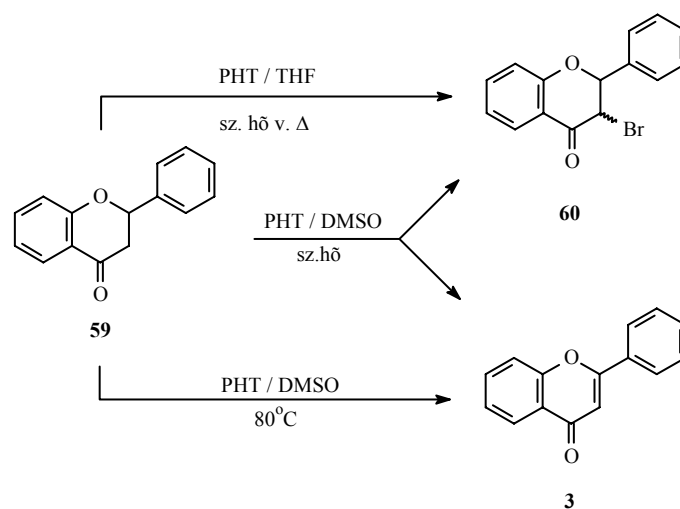
Amerikai kutatók³¹⁻³³ polihidroxi flavanonok peracetilszármazékaiból (**51a-c**) peroxidok jelenlétében végzett gyökös brómozását követő lúgos kezeléssel flavanonok előállítását oldották meg. A reakcióban a bróm a flavanon (**51a-c**) 3 helyzetű szénatomjára lép be, amelynek nemcsak eliminációja játszódik le lúg hatására, hanem az acetilvédőcsoportok is lehasadnak. Ezzel a módszerrel számos természetes eredetű flavont, mint pl. apigenint (**52**), diosmetint (**53**) és chrysoeriolt (**54**) állították elő.



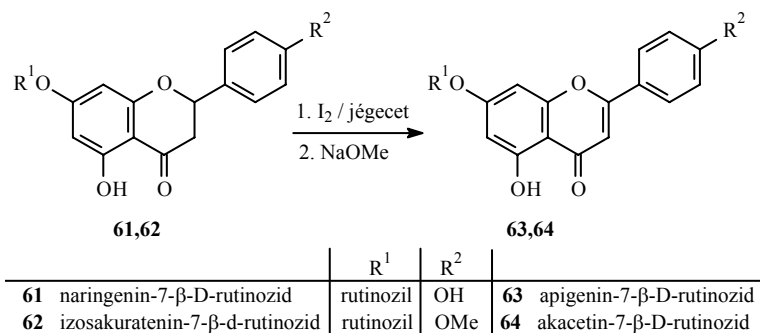
Japán kutatók,³⁴ jó hozammal az A-gyűrűben fenilcsoportot tartalmazó kalkonokat (**56a,b**) alakítottak flavonná (**58a,b**) az **57a,b** dibromvegyületeken keresztül, a klasszikus brómozási módszert (Br_2/CCl_4), majd lúgos-acetonos közegben végzett gyűrűzárást alkalmazva. A kalkonokat (**56a,b**) acilcsoportot tartalmazó hidroxibifenilekből (**55a,b**) és változatosan szubsztituált benzaldehidekből (**40**) állították elő a lúgos-kondenzációs módszerrel.



A "2-pirrolidon hidrottribromid" [2-pirrolidon hidrogén-bromid bróm komplex, (C₄H₇NO)₃·HBr·Br₂(PHT)] alkalmazásával japán kutatók³⁵ jó hozammal állítottak elő flavonokat. Flavanonból (**59**) kiindulva, különböző oldószerekben végezve a reakciót azt tapasztalták, hogy tetrahydrofuranban 3-bromflavanon (**60**) (*cis*- és *transz*-izomerek, arányuk hőmérséklet függő, szobahőmérsékleten a *transz*-, míg forraláskor a *cis*-izomer a főtermék), dimetilszulfidban pedig e vegyület (**60**) és flavon (**3**) keveréke képződött. A reakciót 80°C-on végezve kizárólag flavon (**3**) keletkezett.



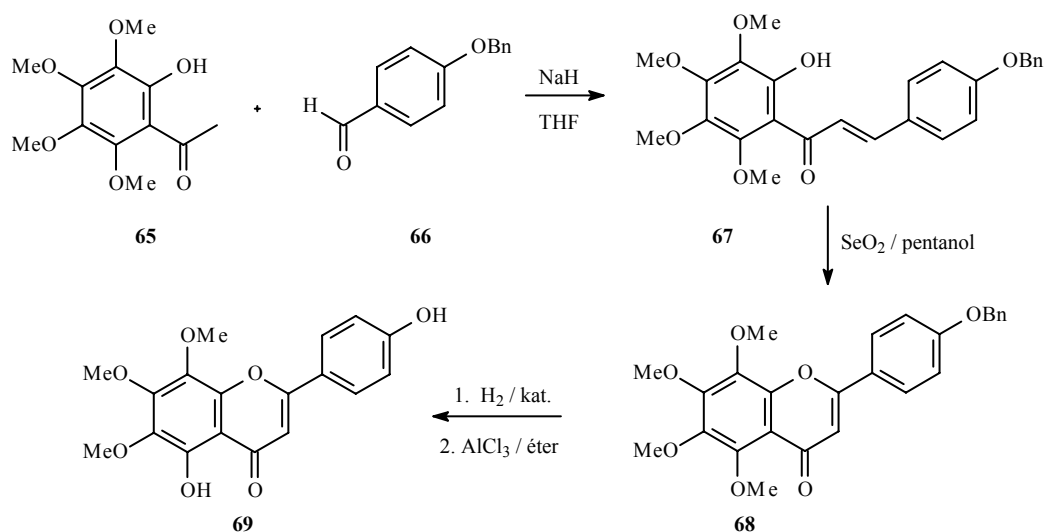
Wagner és munkatársai³⁶ számos természetes eredetű flavon-glikozid (**63,64**) szintézisének jódjéget reagenst használtak flavanonglikozidok (**61,62**) peracetylzarmazékainak dehidrogénezésére.



A 2'-hidroxikalkonok oxidatív gyűrűzárása különböző reagensekkel valósítható meg, így például szelén-dioxiddal pentán-1-olban, palládium-szénen vákuumban, jóddal dimetilszulfidban (DMSO) vagy jégecetben, 2,3-diklór-5,6-diciáno-1,4-benzokinonnal (DDQ) dioxánban, nátrium-perjodáttal (NaIO₄) DMSO-ban.

A szelén-dioxidos oxidációt főleg természetes eredetű flavonok szerkezetbizonyító-szintézisének a megfelelő metil-éterek előállítására használták, mint például a xanthomicrol (**69**) esetében.³⁷

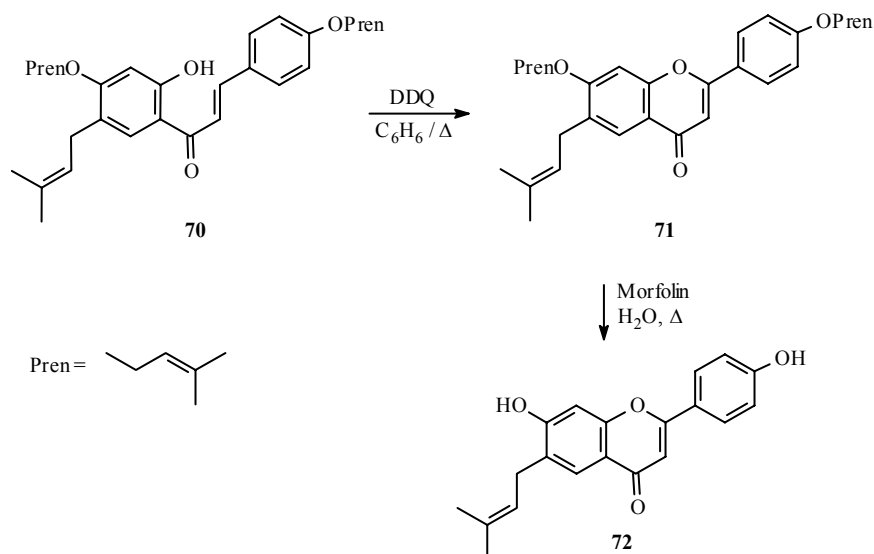
A p-benziloxibenzaldehid (**66**) és a megfelelő acetofenon (**65**) nátrium-hidrid és tetrahydrofuran jelenlétében az intermedier **67** kalkonná alakult, melyből szelén-dioxiddal, pentán-1-olban oxidálva a 4'-benziloxi-5,6,7,8-tetrametoxiflavont (**68**) kapták meg. Ennek debenzilezése és szelektív demetilezése, közepes hozammal a xanthomicrolt (**69**) szolgáltatva.



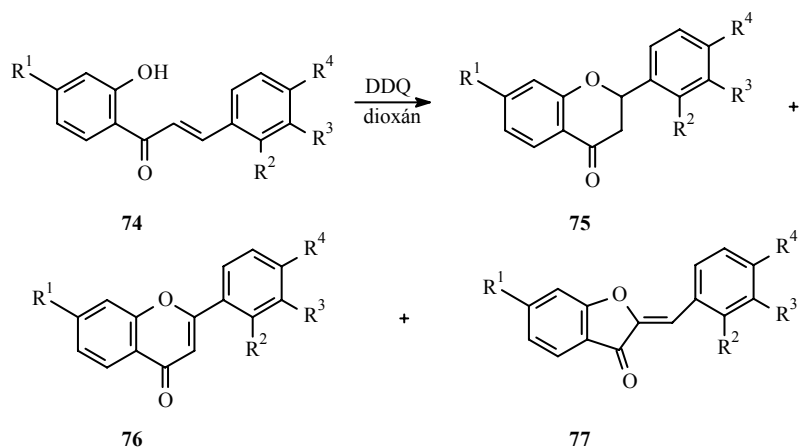
Meglehetősen sokoldalúan használható különböző vegyületek dehidrogénezéséhez a 2,3-diklór-5,6-diciáno-1,4-benzokinon (DDQ) is. Japán

kutatók³⁸⁻⁴¹ sikerrel alkalmazták ezt a reagenst flavanonok flavonokká történő oxidációjára is.

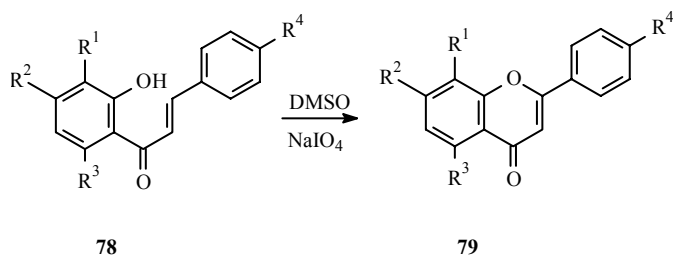
Jain és munkatársainak,⁴² a természetes eredetű likoflavon-A (**72**) szintézise kapcsán, sikerült a módszert preniloldallancot tartalmazó kalkonok (**70**) oxidatív gyűrűzárására is kiterjeszteni. A reakció (**70**→**71**) DDQ-val, benzolos oldatban, forralással, közepes hozammal játszódott le. Ezt követően az *O*-prenilsoportot vizes morfolinnal történő forralással távolították el. Említésre érdemes hogy e körülmények között a C-prenilsoport ciklizációja az *o*-hidroxilcsoporttal nem játszódott le.



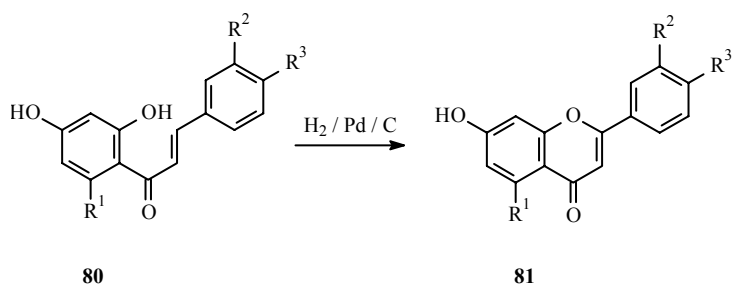
Imafuku és munkatársai⁴³ behatóan tanulmányozták különböző 2'-hidroxikalkonok oxidatív gyűrűzárását DDQ jelenlétében. Érdekes módon benzolban nem tapasztaltak átalakulást, ugyanakkor dioxánban szubsztitúciótól függő ciklizációt észleltek. A 4'-helyzetben szubsztituenst nem tartalmazó kalkonok (**74**, R¹ = H) oxidációjakor flavonok (**76**, 32-42%) és auronok (**77**, 9-17%) keveréke keletkezett, míg 4'-metoxikalkonok (**74**, R¹ = OMe) esetében flavanonok (**75**) és flavonok (**76**) képződtek és az auronokat (**77**) csak nyomokban (R², R³, R⁴-változó, H vagy OMe; R⁴ = Cl is) lehetett kimutatni. A B-gyűrű szubsztituensei csekély mértékben befolyásolták a gyűrűzáródást.



Indiai kutatók⁴⁴ tapasztalata szerint a NaIO₄/DMSO alkalmazása kiküszöböli a fenti módszerek hátrányait, azaz az alacsony hozamokat és a komplex keverékek képződését. A változatosan metoxicsoportokkal szubsztituált kalkonok (78) esetében 100-120°C-os hőmérsékleten, 50-60%-os hozammal a megfelelő flavonokat (79) kapták meg.

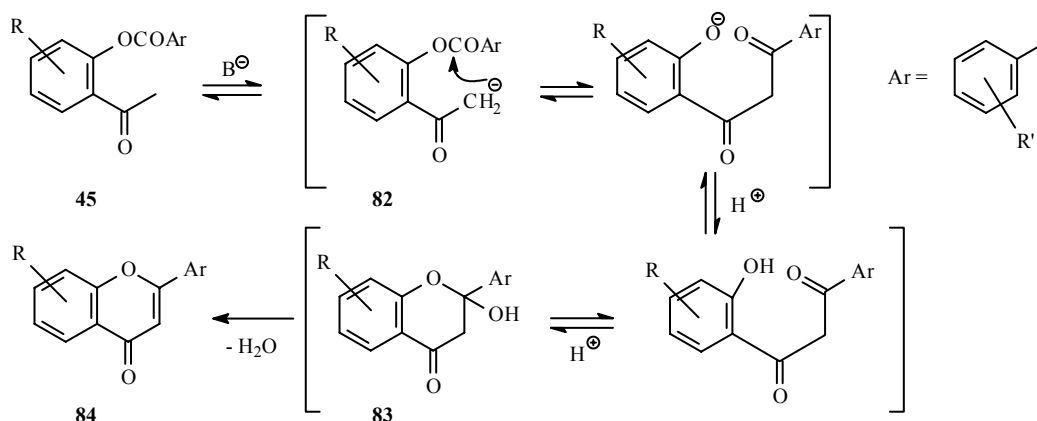


Bose és munkatársai⁴⁵ 2',4'-dihidroxikalkonok (80) palládium-szén jelenlétében, vákuumban, melegítéssel történő gyűrűzáródásáról és szimultán dehidrogénezéséről számoltak be (R¹ váltakozóan H, OH; R², R³ váltakozóan H, OH, OMe):

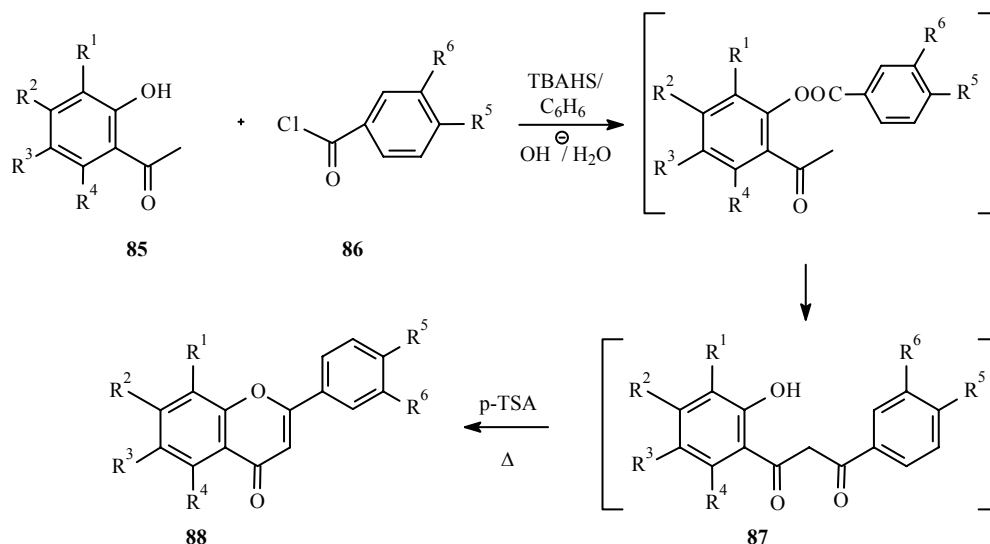


A Baker-Venkatamaran-féle átrendeződés^{46,47} széles körben alkalmazzák flavonok (84) előállítására. A reakció mechanizmusát már jó néhány évtizede

tisztázták.⁴⁸⁻⁵⁰ A reakció első lépésében a **45** típusú észter a bázis (pl. porított KOH) hatására bekövetkező deprotonálódást (**45**→**82**) követően, intramolekuláris O→C acilvándorlással a megfelelő 1,3-diketonná alakul, melyből a 2-hidroxi flavanon intermedieren (**83**) keresztül a kívánt flavonszármazék (**84**) keletkezik.

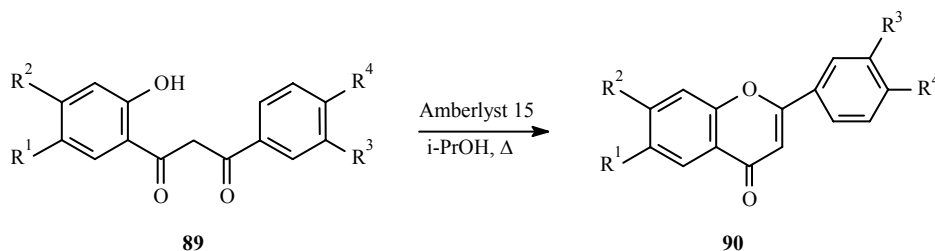


E módszer felhasználásával magyar⁵¹⁻⁵³ és japán kutatók⁵⁴⁻⁵⁶ szerkezetbizonyító módon számos természetes eredetű flavon szintézisét oldották meg. Újabban e módszer néhány figyelemreméltó módosítását is referálták⁵⁷⁻⁶⁰ az irodalomban. Jain és munkatársai⁵⁷ fázis-transzfer katalízist alkalmazva váltakozóan metil- és metoxisoportokat tartalmazó 2-hidroxiacetofenonokat (**85**) különböző, metoxisoportokkal szubsztituált aroilkloridokkal (**86**) reagáltatták benzolos oldatban n-tetrabutilammónium-hidrogén-szulfát (TBAHS) és vizes lúg jelenlétében. A képződött *o*-hidroxidibenzoilmetán-származékokat (**87**) izolálás nélkül, *p*-toluolszulfonsavval a megfelelő flavonokká (**88**) ciklizálták.



R¹ - R⁶ = váltakozóan H, Me, OMe

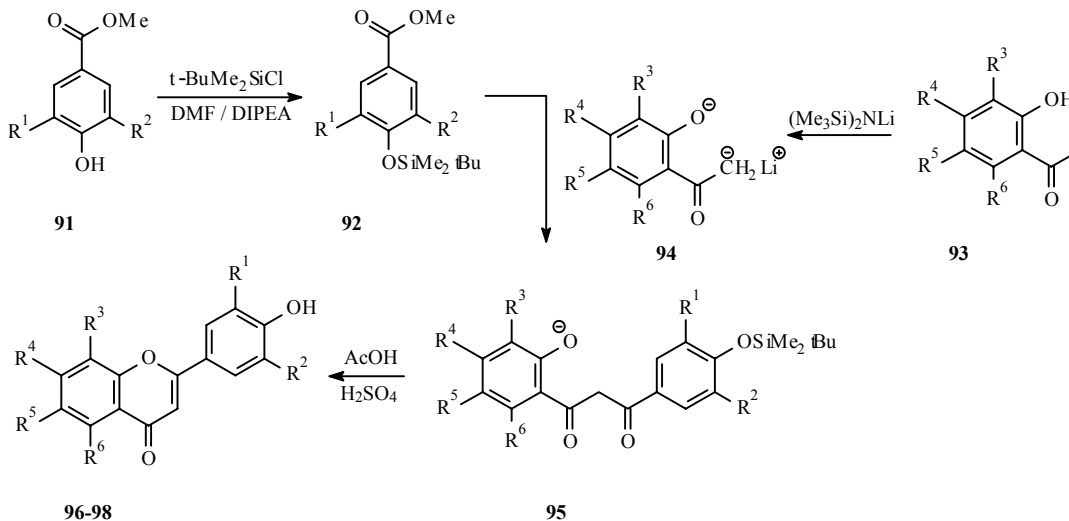
Japán kutatók⁵⁸ megfigyelése szerint a **89** típusú diketonok vízmentes kationcserélő gyantával (Amberlyst 15), különböző oldószerekben (benzol, kloroform, acetonitril, izopropanol), jó hozammal (67-90 %) a megfelelő flavonná (**90**) alakíthatók. A legjobb termelést izopropanolban érték el.



R¹ - R⁴ = váltakozóan H, Me, OMe

Polihidroxi flavonok előállításánál a hidroxilcsoportok védelme (pl. metil, benzil, prenil) majd a védőcsoport eltávolítása sokszor nehézségekbe ütközik. Ennek elkerülésére amerikai kutatók^{59,60} a fenolos hidroxilcsoportok átmeneti védelmére a t-butildimetilszilil-, ill. bisz(trimetil)szililamid-védőcsoport használatát javasolták. Többek között a természetes eredetű apigenin (**96**), luteolin (**97**) és tricín (**98**) szintézisét valósították meg magas hozammal a megfelelő észterekből (**91**) és acetofenonokból (**93**) kiindulva. Az észter (**91**) hidroxilcsoportjait t-butildimetilszilil-kloriddal diizopropil-etil-amin jelenlétében, míg az acetofenont (**93**) lítium bisz(trimetil)szililamiddal védték. Ez utóbbi elég erős bázisnak bizonyult

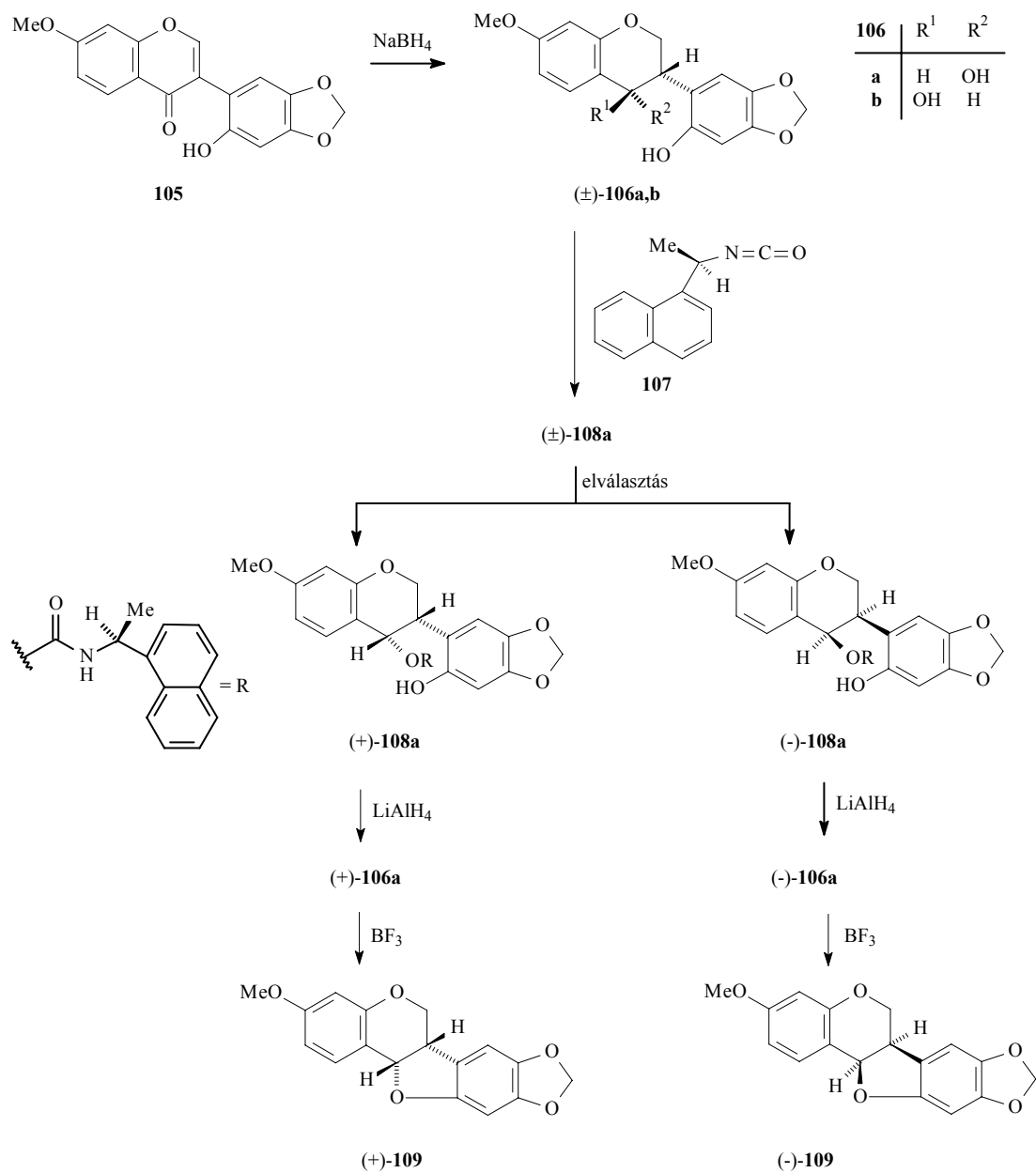
hogy az acetofenonból enolátot (**94**) képezzen, amely regioszelektíven reagált az észterrel (**92**) és a megfelelő diketonhoz (**95**) vezetett. Ez utóbbi ciklizációját flavonná (**96-98**) kénsavas ecetsavban valósították meg, miközben a védőcsoportok lehasadását is tapasztalták.



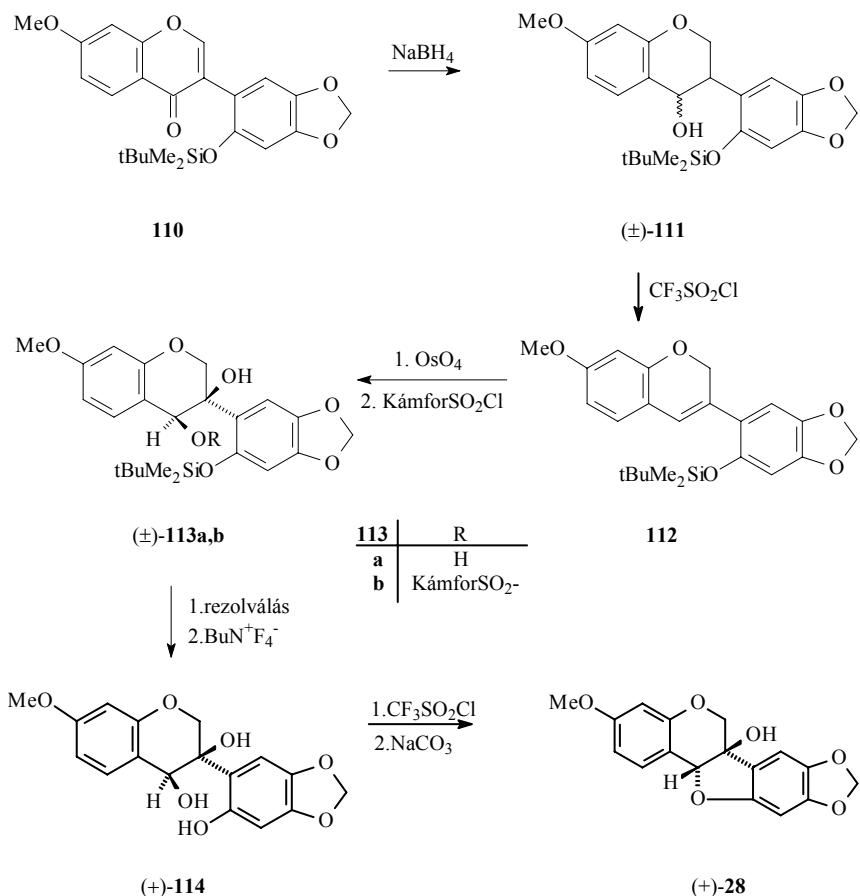
	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
96	H	H	H	OH	H	OH
97	OH	H	H	OH	H	OH
98	OMe	OMe	H	OH	H	OH

pterokarpánt eredményezi. Ez a módszer lehetőséget adott optikailag aktív pterokarpánok előállítására is.

Mori és Kishida⁶³ 1988-ban ezen az úton valósította meg a pterokarpin enantiomerjeinek [(+)-**109**/(-)-**109**] teljes szintézisét. A 2'-hidroxi-7-metoxi-4',5'-metiléndioxiiizoflavon (**105**) nátrium-tetrahidrido-borátos redukcióját követően a racém *cisz*- és *transz*-izoflaván-4-ol [(±)-**106a,b**] keverékéből a *cisz* izomert [(±)-**106a**] kromatográfiásan izolálták, majd az optikailag aktív (-)-(*R*)-1-naftiletil-izocianáttal (**107**) a megfelelő karbamáttá [(±)-**108a**] alakították. A diasztereomer keverék kromatográfiás elválasztása [(+)-**108a**, (-)-**108a**] és a királis segédvegyület lítium-tetrahidrido-aluminátos redukciója után, az izoflavanol (3*R*,4*S*) és (3*S*,4*R*) konfigurációjú optikailag tiszta enantiomerjeit [(+)-**106a**], (-)-**106a**] bór-fluoridos gyűrűzárással alakították a pterokarpin jobbra [(+)-6*aS*,11*aS*)-**109**] illetve balra [(-)-6*aR*,11*aR*)-**109**] forgató enantiomerjeivé.



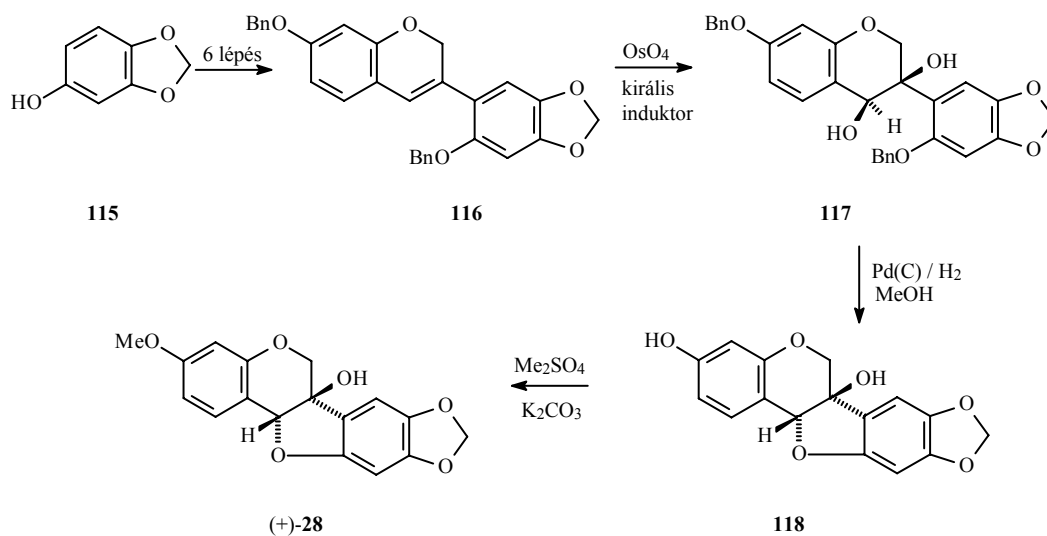
Egy évvel később, hasonló szintézis stratégiát alkalmazva, az előbbi szerzők⁶⁴ közölték a (+)-pisatin [(+)-**28**] előállítását is:



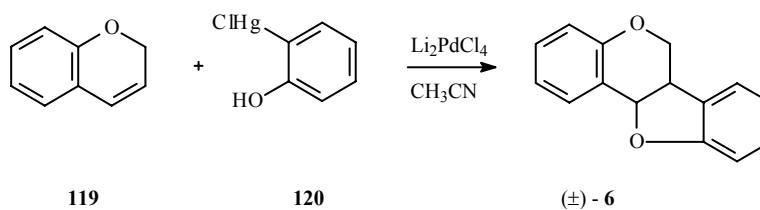
A 2'-hidroxi-7-metoxi-4',5'-metiléndioxiizoflavon t-butildimetilszilil-éterének (SiMe₂tBu-, **110**) nátrium-tetrahidrido-borátos redukciójával a racém *cis*- és *transz*-izoflaván-4-ol [(±)-**111**] keverékét állították elő, melynek trifluormetilszulfonil-kloriddal 4-(dimetilamino)piridin jelenlétében végzett dehidratációja során, az instabil izoflavénszármazék (**112**) keletkezett. E vegyületből ozmium-tetroxiddal végzett hidroxilezéssel a racém *cis*-diolt [(±)-**113a**] állították elő, melyből a (+)-kámforszulfonil-kloriddal nyert észtert (**113b**) kristályosítással rezolválták. A védőcsoport és a királis segédanyag eltávolítása után a jobbra forgató 3,4-dihidroxiizoflaván-származékot [(+)-**114**] kapták meg, melynek gyűrűzárásával az optikailag aktív tiszta pisatinhoz [(+)-**28**] jutottak.

A (+)-pisatin [(+)-**28**] enantioszelektív szintézisét Pinard és munkatársai⁶⁵ is megvalósították. A szintézis kulcslépése az izoflavénszármazék (**116**) volt, melyet a kereskedelemben könnyen hozzáférhető szezamolból (**115**) kiindulva hat lépésben állították elő. Ennek dihidrokinin-*p*-klórbenzoát jelenlétében ozmium-tetroxiddal végzett Sharpless-féle hidroxilezésével jutottak el az optikailag tiszta diolhoz (**117**),

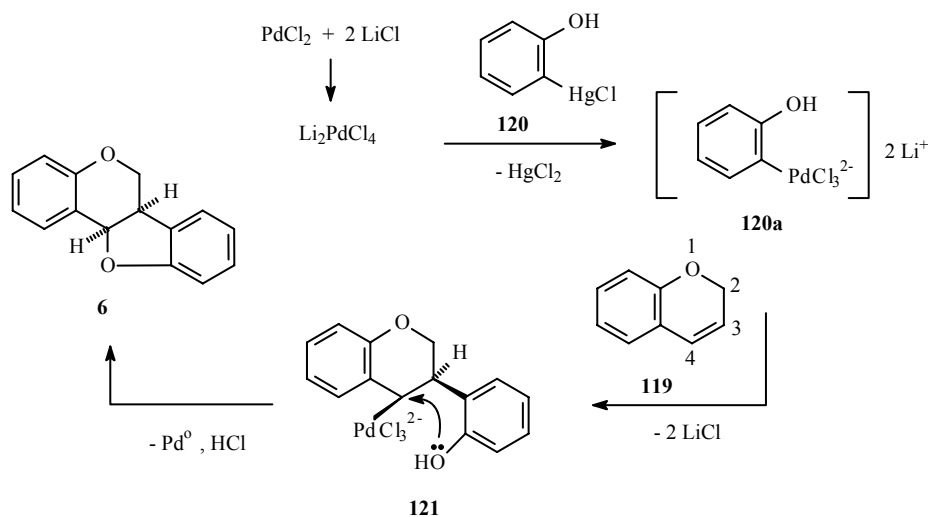
melynek katalitikus debenzilezésekor a 6a-hidroximaackiain keletkezett (**118**). Ezt dimetil-szulfáttal metilezve, a természetes eredetű (+)-pizatint [(+)-**28**] kapták meg.



A b.) utat alkalmazva 1976-ban Horino és Inoue⁶⁶ 2*H*-kromént (**119**) Heck-féle oxiarilezési reakcióval⁶⁷ 2-merkurifenollal (**120**) kapcsoltak, lítium-tetraklór-palladát jelenlétében. Ily módon a racém pterokarpánt kapták meg [(±)-**6**].

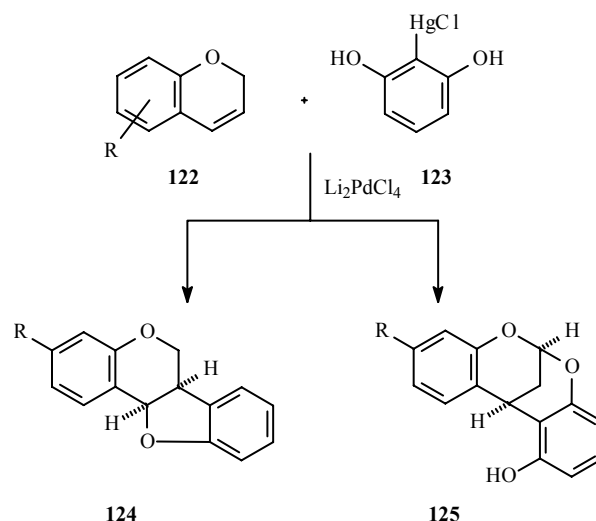


Ezt a módszert széles körben alkalmazták természetes eredetű pterokarpánok szintézisére, de a reakció mechanizmusáról csak néhány feltételezés van az irodalomban.⁶⁷ Az alábbi folyamatot javasolják:

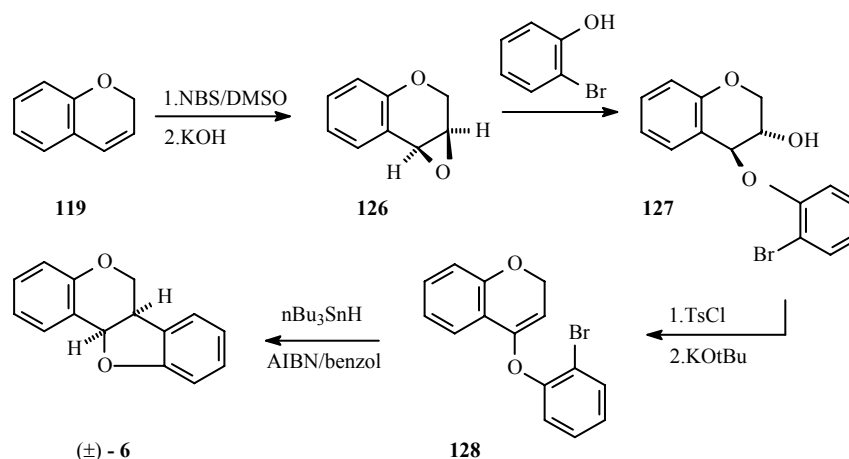


A lítium-kloridból és palládium-kloridból keletkező lítium-tetraklór-palladát első lépésben az *o*-merkurifenollal (**120**) reagál és a palládium a higanyt helyettesítve (**120a**) a szénatomhoz kapcsolódik. A kialakult intermedier a kromén (**119**) kettős kötésének C-3 szénatomjához *szin* addícióval kötődik. Mivel ebben az esetben, a klasszikus Heck-reakciótól eltérően nincs lehetőség a β -*szin* eliminációra (**121**), gyűrűzáródás játszódik le és pterokarpán [(±)-**6**], valamint fém palládium keletkezik. A palládium kiválása miatt a körfolyamat nem valósulhat meg.

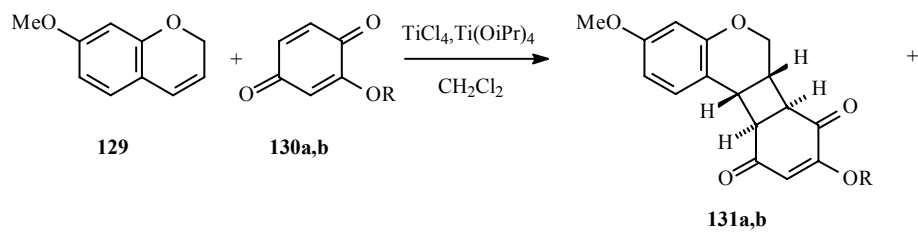
A reakció *szin* addíciós lépését illetően Roux és munkatársai⁶⁸ megfigyelték, hogy a regioszelektivitást mind az *o*-merkurifenolszármazék nukleofilitása, mint pedig a kroménszármazék Δ^3 -helyzetű kettőskötésének polaritás viszonyai befolyásolják. A fokozottan nukleofil 2-klórmerkurirezorcín (**123**) esetében ugyanis azt tapasztalták, hogy a 7-es helyzetben szubsztituált kroménszármazékokra (R = OMe, OBn, OAc, H) (**122**) történő *szin* addíció már nem regioszelektív és a pterokarpánok (**124**) mellett 6,12-metano-6*H*-dibenzo[d,g][1,3]dioxocinszármazékok (**125**) is keletkeznek. Ez utóbbi átalakulás jelentősen visszaszorult ha a kromén C-3 szénatom pozitív polározottságát elektronszívó-szubsztituens bevitelével fokozták (R = OAc).



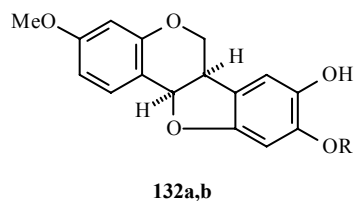
2*H*-Kroménből (**119**) kiindulva más úton is megvalósították a pterokarpánok szintézisét. Indiai kutatók⁶⁹ kromén-epoxidot (**126**) alkalmazva a **128** enol-étert állították elő a **126**→**127**→**128** reakciósor szerint, majd ennek tributil-ón-hidrid (nBu_3SnH) jelenlétében végzett gyökös ciklizációjával a racém pterokarpánt [(±) **6**] kapták meg.



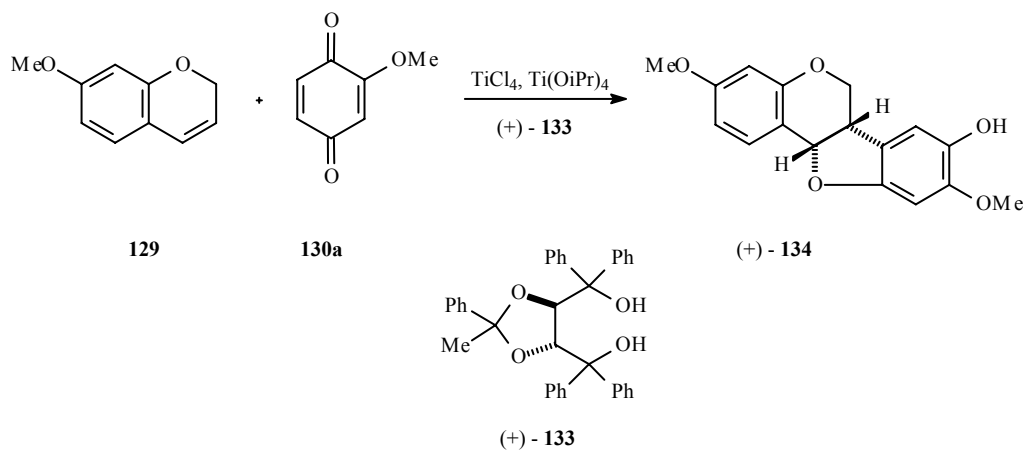
Egy másik módszer Engler és munkatársai⁷⁰⁻⁷² azon megfigyelésén alapszik, miszerint a 7-metoxikromén (**129**) benzokinonokkal (**130a,b**) titán-tetraklorid (TiCl_4) és titán-izopropilát [$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$] jelenlétében [2+2] cikloaddícióba vihető és egy ciklobutánszármazék mellett (**131a,b**), racém pterokarpán [(±) **132**] is keletkezik.



130-132	R
a	Me
b	Bn



Ez a módszer alkalmasnak bizonyult pterokarpánok enantioszelektív előállítására is. Engler és munkatársai,⁷³ királis induktorként TADDOL-t [(+)-**133**] alkalmazva, 7-metoxikromént (**129**) 2-metoxi-1,4-benzokinonnal (**130a**) kapcsoltak és a (+)-(6*aS*,11*aS*)-8-hidroximedecarpint (**134**) jó hozammal (77%) és 75%-os enantiomer felesleggel kapták meg.



3. Saját kísérleti munkám

Kísérleti munkámat öt fejezetre osztva tárgyalom:

- 1.) 2'-Hidroxi-kalkonok oxidatív gyűrűzárása hipervalens jód reagens (feniljodozónium-diacetát/PIDA) segítségével
- 2.) Prenilezett 2'-hidroxi-kalkonok gyűrűzárása PIDA alkalmazásával
- 3.) (-)-Cabegrin A-I teljes szintézise.
- 4.) (-)-Cabegrin A-I analogonok szintézise
- 5.) Farmakológiai vizsgálatok eredményei

3.1. 2'-Hidroxi-kalkonok oxidatív gyűrűzárása hipervalens jód reagens segítségével

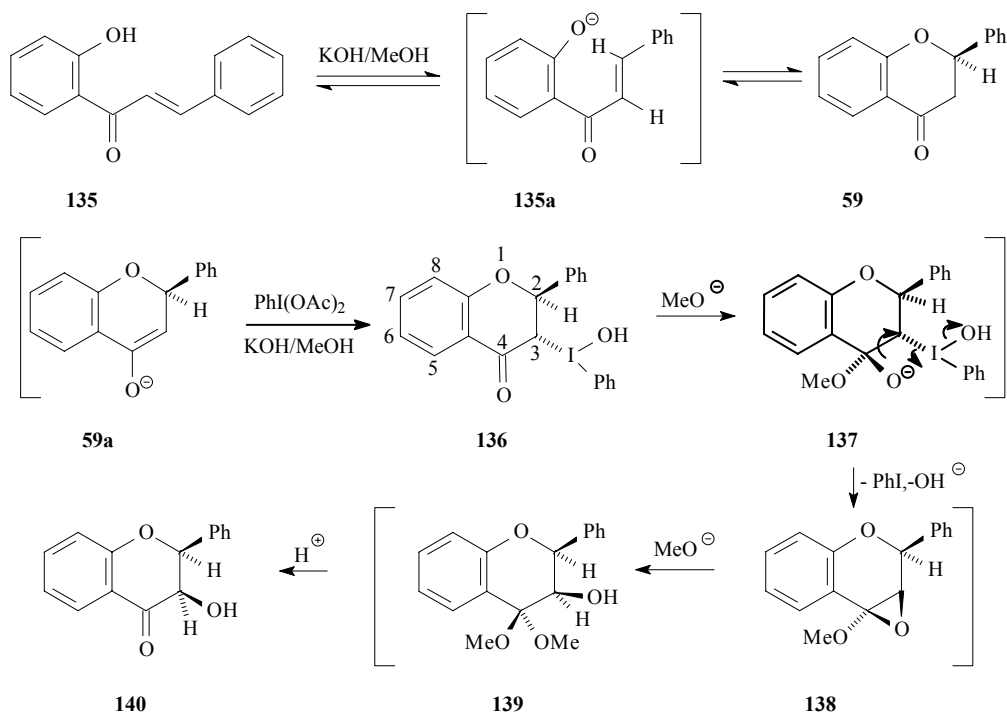
Az irodalomban flavonok előállítására 2'-hidroxi-kalkonok oxidatív gyűrűzárásával^{36-38,42-44} számos módszert leírtak. Áttekintve ezen eljárásokat általánosan megállapítható, hogy a hozamok a kiindulási vegyület szubsztituenseinek minőségétől meglehetősen függenek. Például, az A-gyűrűben floroglucin gyűrűt tartalmazó kalkonok esetében csak nagyon alacsony hozammal vagy egyáltalán nem képződnek 5,7-dihydroxi-flavon-származékok, illetve legtöbb esetben összetett reakcióelegy az eredmény.⁴³

Az utóbbi időben a hipervalens jódvegyületek a különböző oxidációs átalakulások kedvelt reagenseivé váltak. Felismerték ugyanis, hogy a jód(III)-származékok viselkedése rendkívül hasonlít a szerves kémiában széles körben alkalmazott higany(II), tallium(III), ólom(IV) vegyületeikére, ugyanakkor nem mérgezőek és a környezetet sem szennyezik nehézfém ionokkal. Az elmúlt évtizedben megjelent összefoglaló közlemények⁷⁴⁻⁷⁶ és a feniljodozónium-diacetát [PhI(OAc)₂/PIDA] kereskedelmi forgalmazása (Aldrich) egyaránt hozzájárult e terület gyors fejlődéséhez.

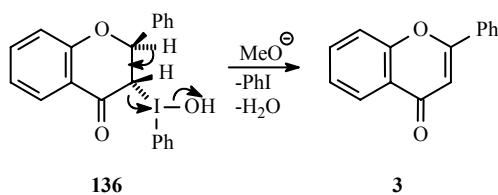
A jodozilbenzol (PhIO) sárgás, amorf, polimer szerkezetű vegyület,⁷⁷ mely metanollal vagy vízzel reagálva depolimerizálódik [PhIO→PhI(OH)₂] és így kitűnően oldódva, homogén fázisú oxidációs átalakulások elvégzését teszi lehetővé. E reagens lúgos közegben feniljodozónium-diacetátból [PIDA→PhI(OH)₂] is könnyen előállítható.

Moriarty és munkatársai⁷⁸ a *cisz*-3-hidroxi-flavanon (**140**) előállítása során használták ki ezt a lehetőséget. Vizsgálatuk szerint ugyanis 2'-hidroxi-kalkonból (**135**), vagy flavanonból (**59**) kiindulva feniljodozónium-diacetáttal, metanolban,

kálium-hidroxid jelenlétében végzett oxidációval 65% hozammal a *cisz*-3-hidroxi flavanon (**140**) keletkezett.



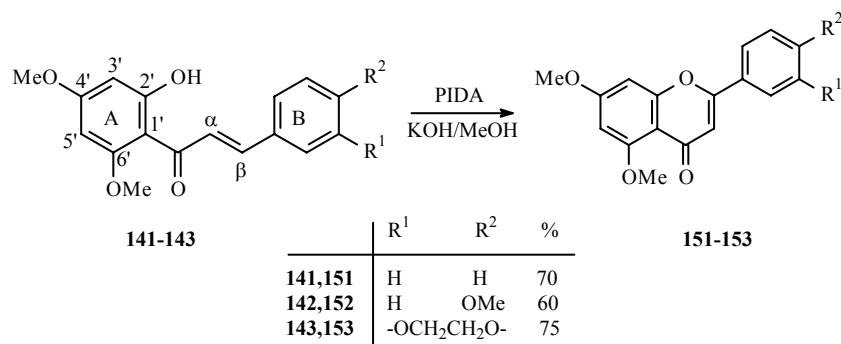
Feltételezésük szerint mindkét esetben az **59** flavanon enol formája (**59a**) a fenilcsoporthoz viszonyítva ellentétes oldalról reagál az *in situ* generált jodozilbenzollal (**59a**→**136**), majd a metoxidion a karbonilszénatomon történő támadását követően, intramolekuláris epoxidképződés (**136**→**137**→**138**) játszódik le. Az átalakulás utolsó lépésében az epoxid gyűrű felnyílik metoxidion hatására és a **139** dimetil-ketál keletkezik, amely a reakcióelegy enyhe savas feldolgozásakor a *cisz*-3-hidroxi flavanont (**140**) eredményezi. E többlépéses folyamat 3-jodozilflavanon típusú intermedierje (**136**), úgy gondoltuk, hogy elvben magában rejti a flavonná (**3**) történő átalakulás lehetőségét is.



Flavon (**3**) előállítására szempontjából lényeges, hogy a jódbenzol kilépését eliminációval érjük el, azaz a metoxidionnak a karbonilszénatomon történő

támadását (**136**→**137**) kell megfelelő szerkezeti változtatásokkal megakadályozni. Feltételeztük, hogy ha a karbonilcsoporttal *peri*-helyzetbe (C-5) nagy térkitöltésű elektronküldő szubsztituenszt viszünk be a molekulába, akkor számottevően megnöveljük a karbonilszénatom elektronsűrűségét és így a metoxidion nem itt, hanem a C-2 helyzetbe támad. A karbonil-szénatom pozitív polározottsága a 7-helyzetű szénatomra elektronküldő-csoport bevitelével is tovább csökkenthető.

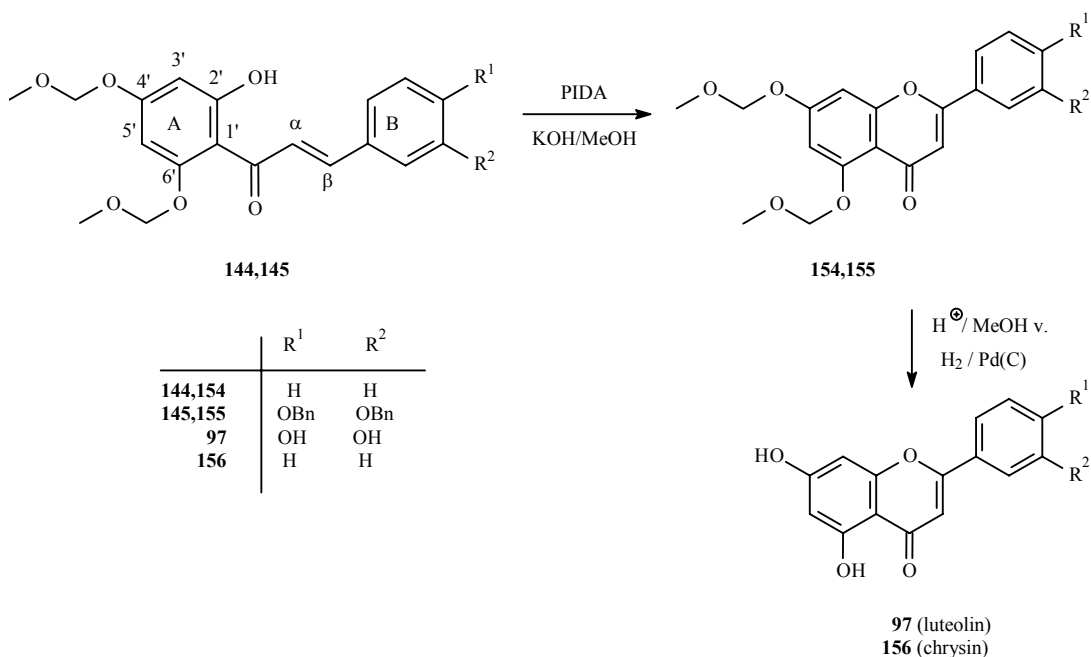
Elképzelésünk helyességét a **141-143** 2'-hidroxikalkonoknak a megfelelő szubsztitúciójú flavonokat (**151-153**) eredményező átalakulásával igazoltuk.



A **141-143** kalkonszármazékok sikeres oxidatív gyűrűzárása azt is megmutatta, hogy a B-gyűrűn levő elektronküldő-szubsztituenseknek nincs számottevő hatásuk az eliminációt lehetővé tevő C-2 helyzetű hidrogén savasságára.

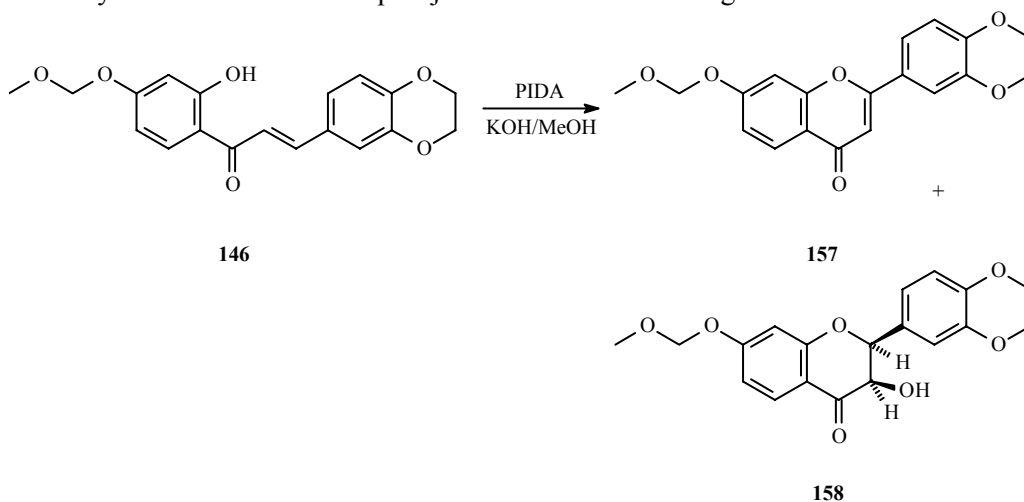
Míthogy a természetben előforduló flavonszármazékokban többnyire a hidroxilcsoport szabadon van jelen, így kézenfekvő volt azt is megvizsgálni, hogy az oxidatív gyűrűzárás elvégezhető-e bázisra stabil, ugyanakkor savval vagy katalitikus hidrogénezéssel könnyen eltávolítható védőcsoportok (benzil, metoximetil) jelenlétében is.

Várakozásunknak megfelelően a metoximetoxi-2'-hidroxikalkonszármazékok (**144,145**) is, a Moriarty és Prakash⁷⁸ által leírt reakciókörülmények között, jó hozammal (65-70%) szolgáltatották a megfelelő flavonokat (**154,155**) és így a védőcsoport eltávolítása után a természetes eredetű chrysin (**156**) és luteolin (**97**) új szintézisét valósítottuk meg ezzel a módszerrel.

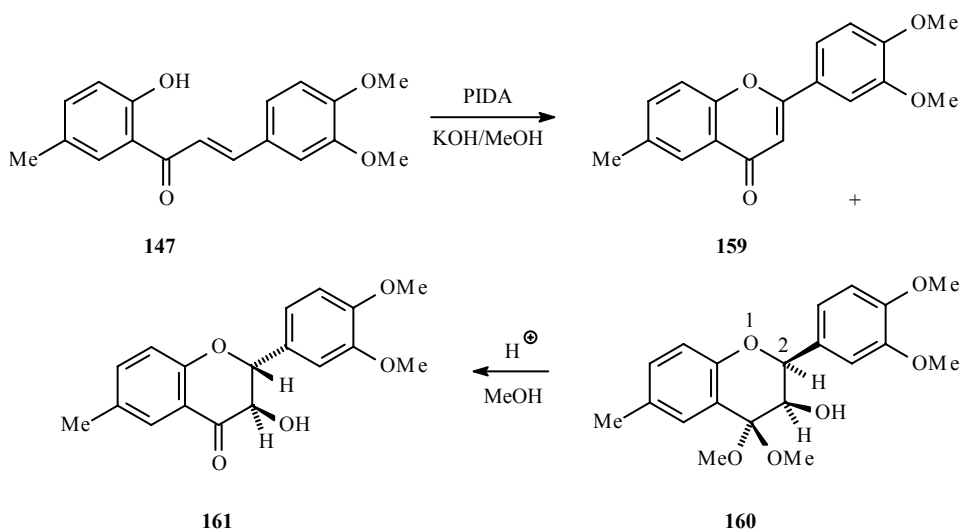


Továbbiakban a **146-150** 2'-hidroxikalkonszármazékok átalakítása során tanulmányoztuk a reakció érvényességi körét („scope and limitation”).

A **146** kalcion esetében, amely az A-gyűrűben a karbonilcsoporthoz csak *para*-helyzetben tartalmazott elektronküldő-csoportot, azt tapasztaltuk, hogy a kívánt flavon (**157**) mellett már a megfelelő *cis*-3-hidroxi-flavanonszármazék (**158**) is keletkezett körülbelül 6:1 arányban. Ez egyértelműen arra utalt, hogy a *peri*-helyzetű szubsztituens szterikus és elektronikus tulajdonsága jelentősen befolyásolja a reakció irányát, azaz a flavonná történő magas hozamú átalakuláshoz az A-gyűrűben a 6' helyzetű elektronküldő csoport jelenléte feltétlen szükséges.

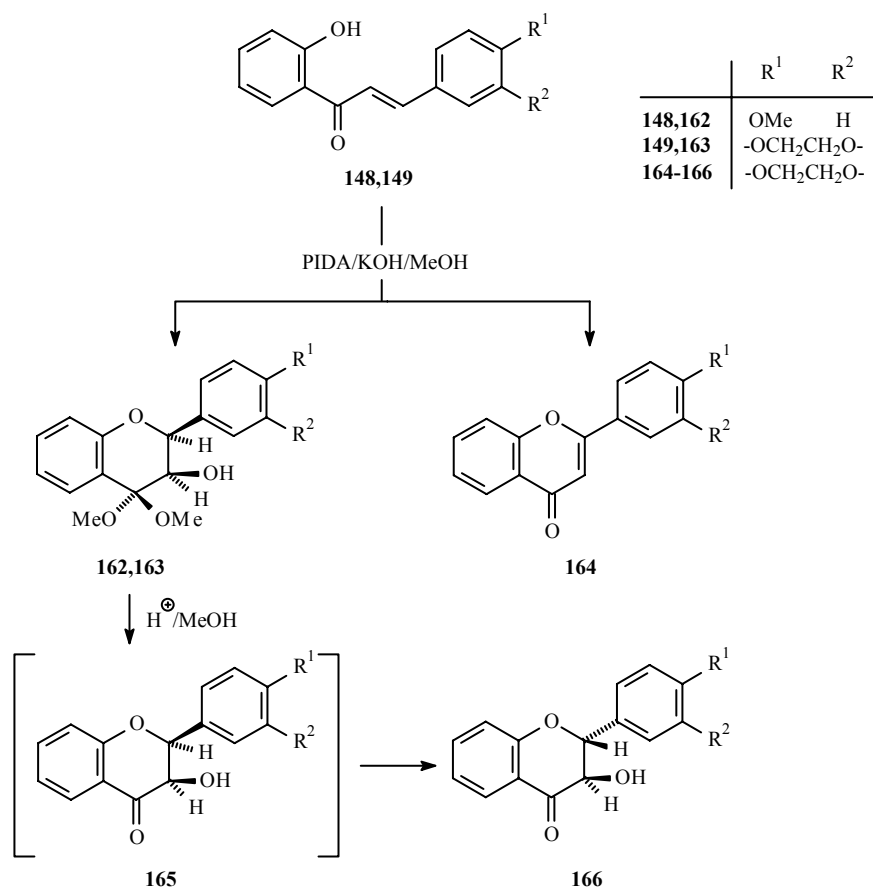


Ezt igazolta a **147** kalcionszármazék átalakítása is. A reakcióelegy kromatográfias feldolgozásakor ugyanis a **159** flavon mellett már jelentős mennyiségben a **161** *transz*-3-hidroxi-flavanonszármazékot is izoláltuk (**159:161** = 2:1).



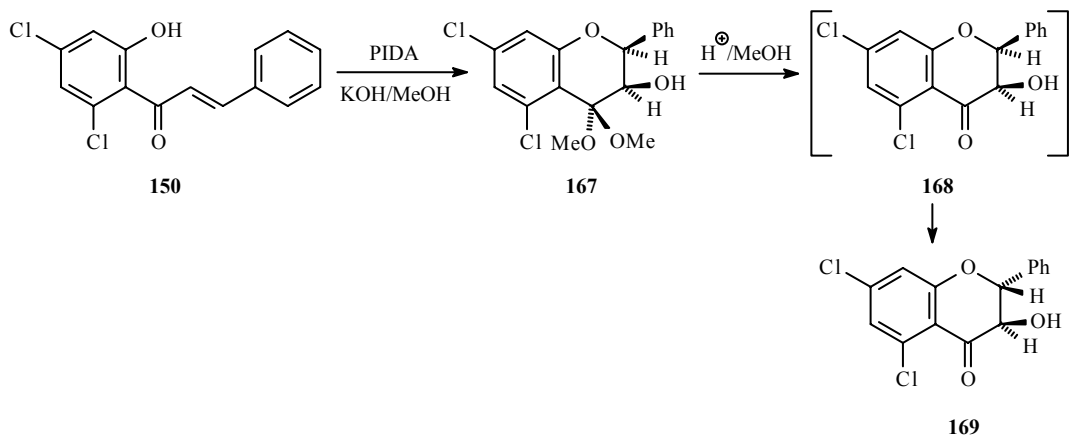
Ez utóbbi vegyület keletkezését úgy értelmeztük, hogy az oxidáció során a **160** ketálszármazék is keletkezik, amely a feldolgozás során a termodinamikailag stabilabb *transz*-3-hidroxi-flavanonszármazékká (**161**) alakul át.

További bizonyítékul szolgált az A-gyűrűben szubsztituenst nem tartalmazó 2'-hidroxikalkonok (**148,149**) oxidatív ciklizációja is.



Mindkét esetben a flavonképződés háttérbe szorult. Főtermékként a **148** kalcion esetében a **162** dimetil-ketált izoláltuk, míg a **149** kalcionból dimetil-ketálon (**163**) és *cisz*-3-hidroxi-flavon-származékon (**165**) keresztül a *transz*-3',4'-etiléndioxi-3-hidroxi-flavonhoz (**166**), valamint kis mennyiségű flavonhoz (**164**) jutottunk..

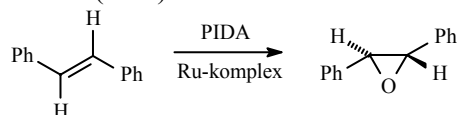
Végül elképzelésünk igazolására 2'-hidroxi-4',6'-diklór-kalcion (**150**) oxidatív gyűrűzárását is megvizsgáltuk. Teljes egyezésben fentebb tárgyalt kísérleteinkkel, az A-gyűrűben elektronszívó-csoportok (klór) jelenlétében jó hozammal (80%) kizárólag a *cisz*-3-hidroxi-flavon dimetil-ketálszármazék (**167**) keletkezett, melynek savas hidrolízise *cisz*-izomeren (**168**) keresztül a stabilabb *transz*-3-hidroxi-5,7-diklór-flavonhoz (**169**) vezetett.



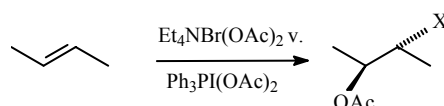
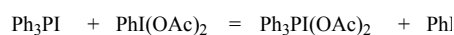
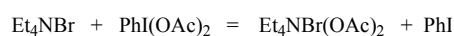
Ez az átalakítás egyben arra is rámutatott, hogy a metoxidion karbonilszénatomon történő támadását elsősorban a megfelelő helyzetű csoportok induktív effektusa, nem a *peri*-helyzetű szubsztituens szterikus gátlása akadályozza meg.

3.2. Prenilezett 2'-hidroxikalkonok gyűrűzárása PIDA alkalmazásával

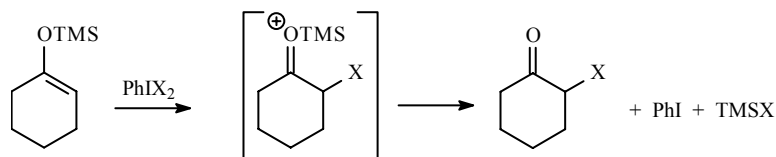
Az irodalomban alkéneknek hipervalens jód reagens segítségével történő átalakítása igen jól dokumentált.⁷⁴⁻⁷⁶ A feniljodozónium-diacetát epoxid képzésre is alkalmazható, például ruténium-komplexek jelenlétében *transz*-sztilbén-oxid állítható elő magas hozammal (92%).⁷⁹



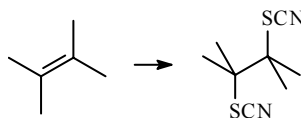
Ammónium- vagy foszfóniumcsoportok által stabilizált alkiljodozóniumszármazékok segítségével a kettős kötés haloacetilezhető.⁸⁰



A trimetilszilil-enol-éterek hipervalens jód vegyületekkel reagáltatva⁸¹ α -szubsztituált ketonokká alakulnak, ahol X a jódhoz kapcsolódó ligandum (TMS = trimetilszilil):

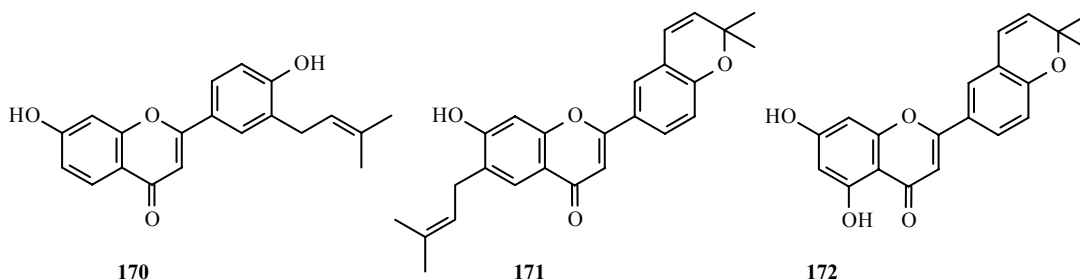


Feniljodozónium-diacetátból és trimetilszilil-izotiocianátokból keletkező reagensek⁸² alkénekhez addicionálódva 1,2-ditiocianátokhoz vezetnek, amelyek kéntartalmú funkcióscsoportokat és heterociklusos vegyületeket eredményezhetnek további folyamatok során:

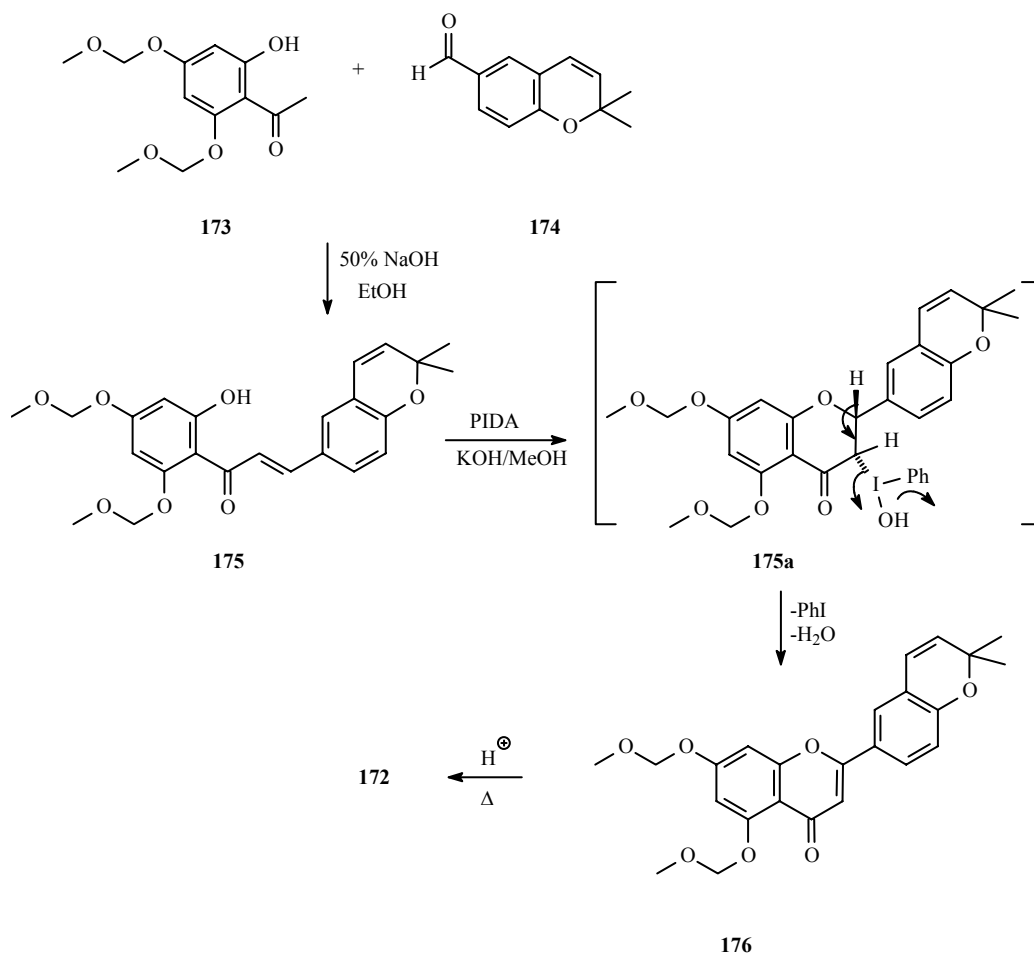


Ezen átalakítások ismeretében érdekesnek tűnt megvizsgálni, hogy az előző fejezetben tárgyalt oxidatív ciklodehidrogénezési módszerünk kiterjeszhető-e

telítetlen oldalláncot tartalmazó 2'-hidroxikalkonokra is. Választásunk prenil-(3,3-dimetilallil) és 2,2-dimetil-2*H*-piranilkalkonokra irányult, ugyanis az utóbbi időben számos ilyen csoportot tartalmazó flavont izoláltak a természetből.^{83,84} Célvegyületként a *Glycyrrhiza eurycarpa*-ból⁸⁵ izolált kanzonol-D (**170**) és –E-t (**171**), illetve a *Vancouveria hexandra*-ból⁸⁶ és *Epimedium sagittatum*-ból⁸⁷ kinyert, vélemezke aggregációt gátló hatású, yinyanghuo-C-t (**172**) választottuk, mivel úgy véltük, hogy e vegyületek szintézisének 2'-hidroxikalkon-prekurzorai jó lehetőséget adnak arra, hogy az addíciós lépés regioszelektivitását is tanulmányozzuk.

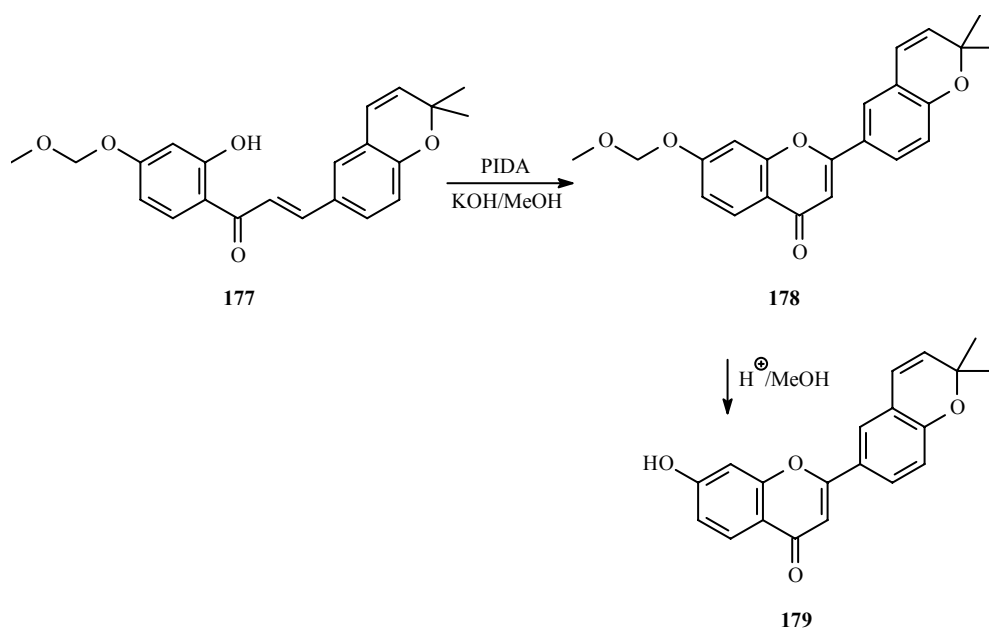


A yinyanghuo-C (**172**) szintézisének kiindulási anyaga a **175** 2'-hidroxikalkon volt, melyet 4,6-bisz(metoximetil)floracetofenonból⁸⁸ (**173**) és 2,2-dimetil-6-formil-2*H*-kroménből⁸⁹ (**174**) lúgos közegben, szobahőmérsékleten végzett kondenzációval állítottunk elő. E kalkon (**175**) oxidatív gyűrűzárását, az előző fejezetben ismertetett módon, feniljodozónium-diacetáttal végezve, 62%-os kitermeléssel, egységes terméket kaptunk, melyet ¹H NMR szinképe alapján a **176** flavonszármazékként azonosítottunk.

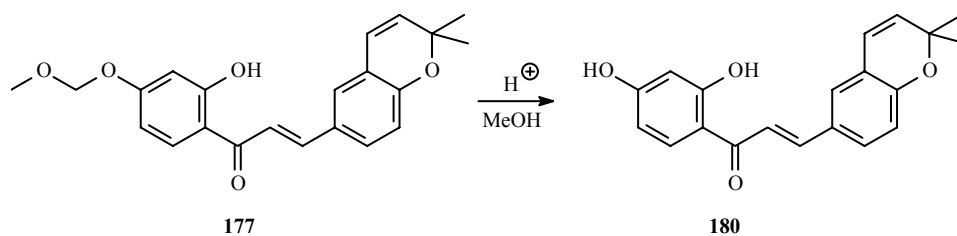


A reakció tehát regioselektíven zajlott le, azaz csak a karbonilcsoport melletti kettőskötés reagált az elektrofil reagenssel (PIDA), és a **175a** 3-feniljodóniumflavanon keletkezett, amely a jódbenzol és víz kilépésével a **176** flavonszármazékká alakult. A metoximetil-védőcsoportok híg sósavas eltávolítása után, a természetes anyaggal minden szempontból megegyező yinyanghuo-C-t (**172**) kaptuk meg.

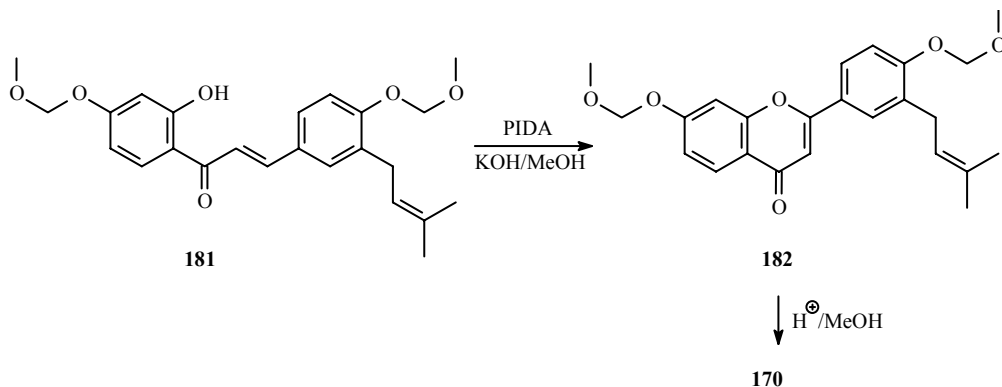
Említésre érdemes, hogy az egy metoximetoxicsoprotot tartalmazó kalkon (**177**) szintén jó hozammal (64%) alakult át a megfelelő flavonná (**178**), majd a védőcsoport eltávolítása után az 5-dezoxiyinyanghuo-C (**179**) keletkezett.



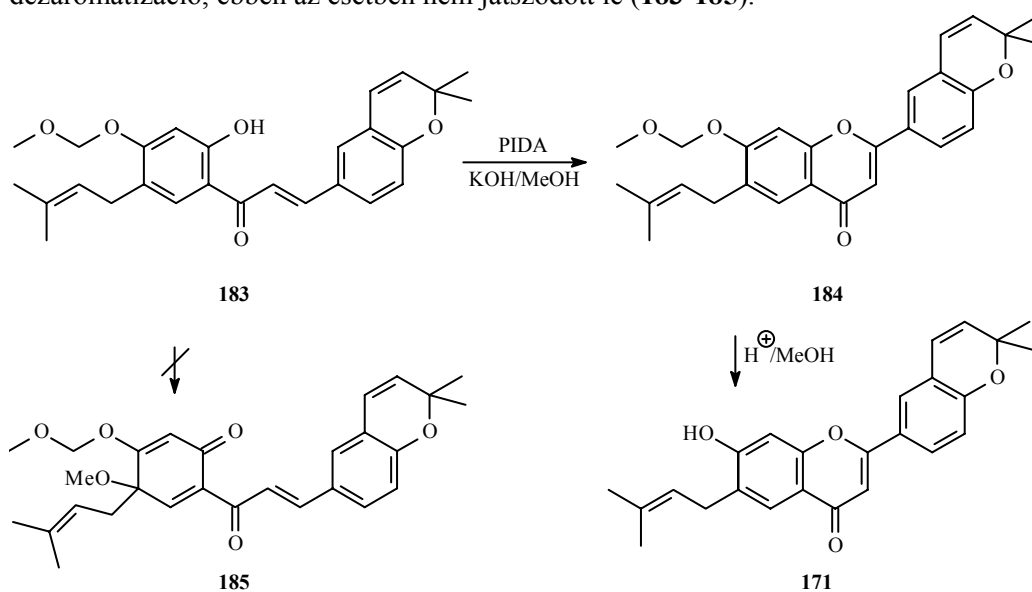
E szintézis kiindulási anyagként használt kalkon (**177**) sósavas hidrolízisével egy másik természetes eredetű vegyületet, a kanzonol-B-t (**180**) állítottuk elő. Ezt Fukai és munkatársai⁸⁵ izolálták a *Glycyrrhiza eurycarpa* gyökeréből és spektroszkópiai (¹H NMR, MS) vizsgálatok alapján tettek javaslatot szerkezetére. Minthogy az általunk kapott vegyület minden szempontból azonos volt e természetes anyaggal, így az is igazolást nyert, hogy az irodalomban igen jól dokumentált 2',4'-dihidroxicalkonok a megfelelő flavanonná történő gyűrűzáródása sav hatására,⁹⁰ nem következett be ebben az esetben .



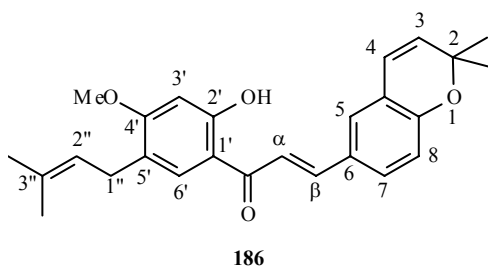
A kanzonol-D (**170**) és -E (**171**) szintézisét a **181**, illetve **183** kalkonokból kiindulva a már ismertetett standard körülmények között (PIDA/MeOH/KOH) két lépésben oldottuk meg, vagyis gyűrűzárással, majd ezt követően a védőcsoportok sósavas hidrolízisével.



A **183** kalkonszármazék a megfelelő flavonná (**171**) történő sikeres átalakítása arra is rávilágított, hogy az alkalmazott körülmények között a *para*-szubsztituált fenolok körében megfigyelt⁹¹⁻⁹³ ciklohexadienonok képződésével járó dezaromatizáció, ebben az esetben nem játszódott le (**183-185**).



E sikeres átalakulások egyértelműen arra utaltak, hogy a karbonilszénatom melletti kettőskötés fokozott reaktivitást mutat az elektrofil reagenssel (PIDA) szemben. E nagyfokú regioszelektivitás okára kvantumkémiai számításokkal próbáltunk magyarázatot találni. Ezeket a **186** kalkonszármazékon végeztük el, mivel e vegyületben az α,β -telítetlen ketonfunkció mellett mindkét olefin jellegű csoport (3,3-dimetilallil és 2,2-dimetil-2-*H*-piranil) megtalálható. A PM 3 szememipirikus számításokkal meghatározott Löwdin-féle ponttöltések nagysága (**1. Táblázat**) egyértelműen arra utalt, hogy a karbonilcsoport melletti α -szénatom legérzékenyebb elektrofil támadásra.



	$q_{\text{L\"owdin}}$	q_{EP}	c_{HOMO}
C-3	-.181	-.185	.178
C-4	-.061	-.153	.103
C- β	.030	.064	-.127
C- α	-.265	-.501	-.233
C-2''	-.169	-.128	-.094
C-3''	-.120	-.252	-.122

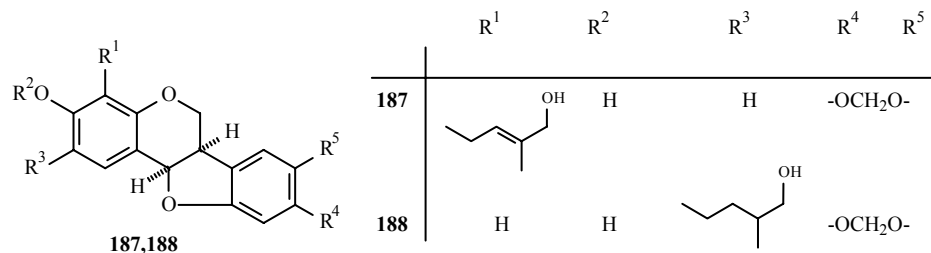
1. Táblázat. 186 kalcion kvantumkémiai adatai

Az elektrosztatikus potenciáltérképből számított töltéssűrűségek (q_{EP}) a szénatomok ugyanilyen reakciókészségét mutatták. Az elektrofil reagenssel szemben mutatott reakciókészség értelmezhető a határmolekulapályák (HOMO-LUMO) egyes atomokon megjelenő koeficienseinek nagyságával is. Az olefinkötésben levő szénatomok közül e számítás alapján is az α -szénatomra adódott a legnagyobb töltéssűrűség, ezért érthető hogy a feniljodozónium-diacetát ehhez a szénatomhoz kapcsolódva tette lehetővé a ciklodehidrogénezéssel járó átalakulást.

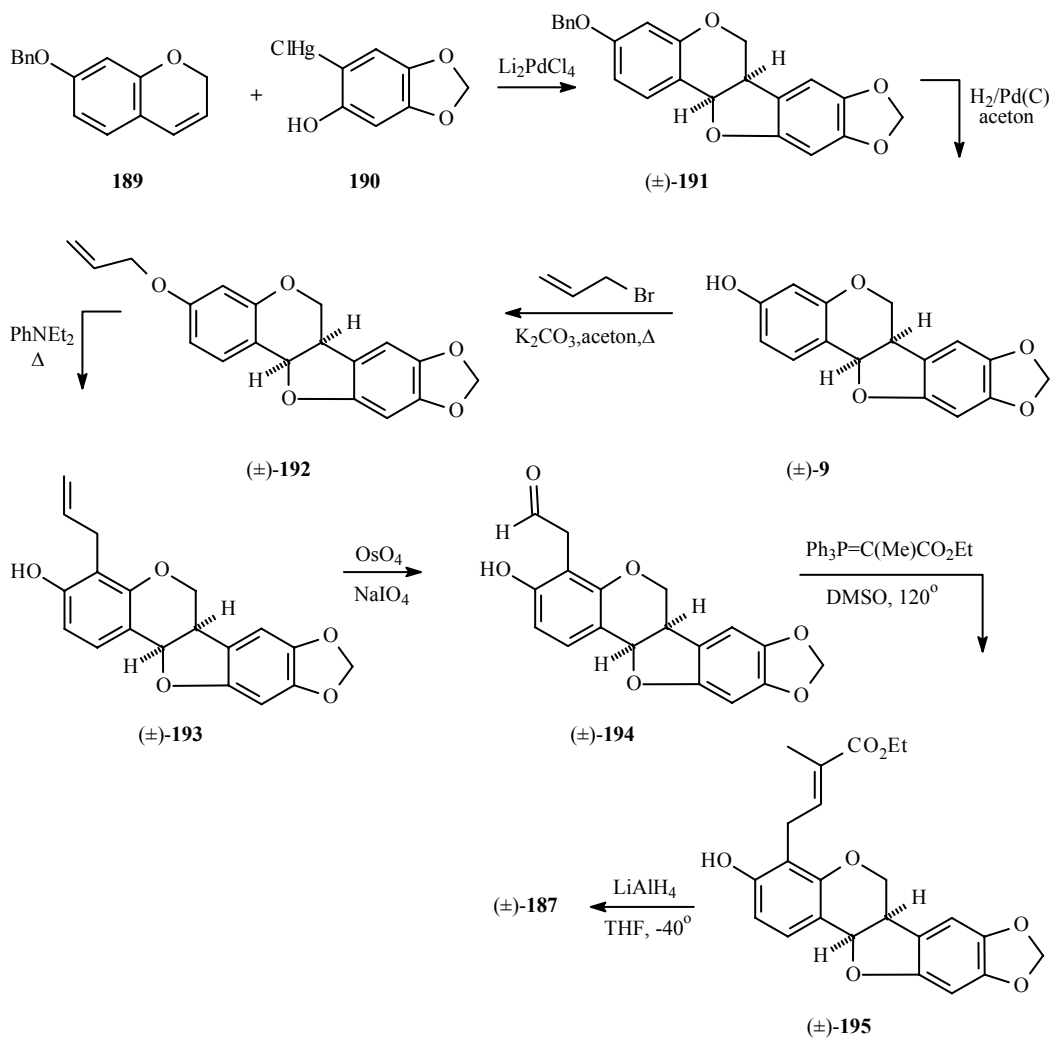
E fejezetben ismertetett oxidatív gyűrűzárások eredményei egyértelműen azt mutatják, hogy a feniljodozónium-diacetát megfelelő reagens polihidroxi- és preniloldalláncot tartalmazó flavonok és hasonló típusú természetes anyagok egyszerű, jó hozamú előállítására.

3.3. (-)-Cabenegrin A-I teljes szintézise

A dél-amerikai népgyógyászatban a *Cabeca de Negra*-nak nevezett alkoholos kivonatot széles körben használják kígyómarás és pókcsípés ellenszeréül. Ebből a kivonatból Nakanishi és munkatársai⁹⁴ két pterokarpánszármazékot különítettek el, a cabenegrin A-I-t (**187**) és A-II-t (**188**) és szerkezetükre spektroszkópiai (UV, ¹H- és ¹³C-NMR, CD, MS) vizsgálatok alapján tettek javaslatot. Említésre érdemes, hogy a növényt, amelynek gyökeréből az alkoholos kivonatot nyerték, nem sikerült eddig azonosítani.



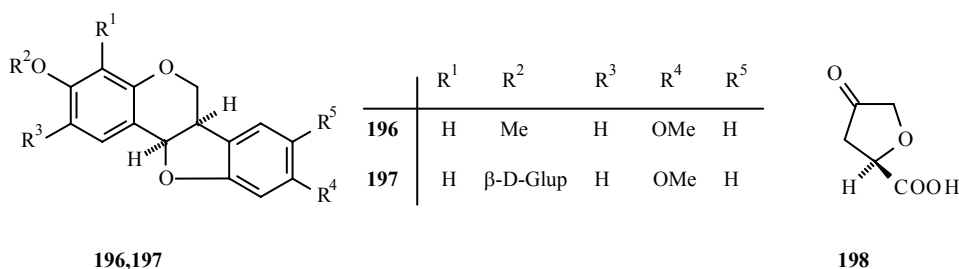
Hím beagle kutyákon végzett vizsgálatokkal azt is megállapították, hogy a népgyógyászatban megfigyelt hatásért valóban e két vegyület a felelős, mivel a cabenegrin A-I (**187**) 1 mg/kg dózisban hatékonyan bizonyult a *Bothrops atrox* (valódi lándzsakígyó) marása ellen. A szabadalommal⁹⁵ védett vegyületek előállítására Darkó László kutatási igazgató (Pharmacon Inc. Ridgefield, USA) megbízásából egy másik japán kutatócsoport⁹⁶ kidolgozta e vegyületek racemátjainak szintézisét és ezt a *Tetrahedron Letters* folyóiratban le is közölték. A cabenegrin A-I (**187**) szintézisének főbb lépéseit a következő ábrán foglaltuk össze.



Mint látható a Heck-féle⁶⁷ oxiarilezési módszert alkalmazták a pterokarpánváz felépítésére [(**189**+**190**)→**191**]; a benzilcsoport eltávolítása után a racém maackiainen [(±)-**9**] keresztül Claisen-féle allil-átrendeződéssel oldották meg a telítetlen oldallánc bevitelét, (**9**→**192**→**193**). Ennek hosszabbításával aldehiden (**194**) és észteren (**195**) keresztül jutottak az (*E*)-geometriájú hidroxiprenil célvegyülethez (**187**).

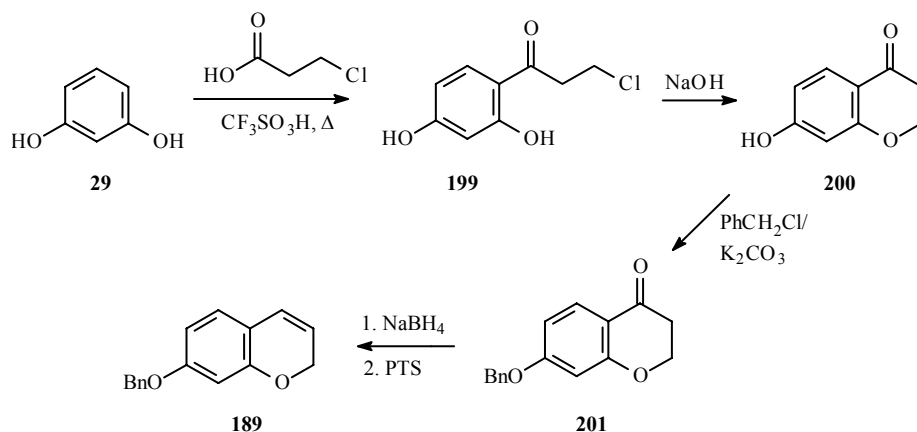
A cabenegrin A-I (**187**) abszolút konfigurációjára, (*6aR*,*11aR*), Nakanishi és munkatársai⁹⁴ kiroptikai vizsgálatok alapján tettek javaslatot. A 238 nm-nél észlelt intenzív negatív Cotton-effektus ($\Delta\epsilon=-9.84$) arra a következtetésre adott okot, hogy ez a vegyület homokirális a *Neorautanenia edulis* gyökeréből izolált⁹⁷ (-)-(*6aR*,*11aR*)-homopterocarpinnal (**196**) és a (-)-(*6aR*,*11aR*)-trifolirhizinnel (**197**). Az

utóbbi vegyület abszolút konfigurációját Shibata és Nishikawa⁹⁸ a (-) parakonsavval (**198**) való kémiai korreláció alapján határozták meg.



Feltételeztük, hogy a (-)-cabenegrin A-I (**187**) abszolút konfigurációja úgy tisztázható egyértelműen, ha teljes szintézisét Ishiguro és munkatársai⁹⁶ által leírt módon (**3.ábra**) a balra forgató maackiainon [(-)-**9**] keresztül valósítjuk meg. E vegyület abszolút konfigurációját ugyanis a (-)-(6a*R*,11a*R*)-trifolirhizinnel (**197**) való kémiai korrelációval már igazolták⁹⁹. Ez a megközelítés azért is előnyösnek tűnt, mert a racém maackiain [(±)-**9**] előállítása jól dokumentált az irodalomban^{66,100-102} és fenolos hidroxilcsoportja feltehetően lehetőséget nyújt diasztereomerszármazékok képzése révén a rezolválásra, azaz a balra forgató enantiomer [(-)-**9**] elválasztására.

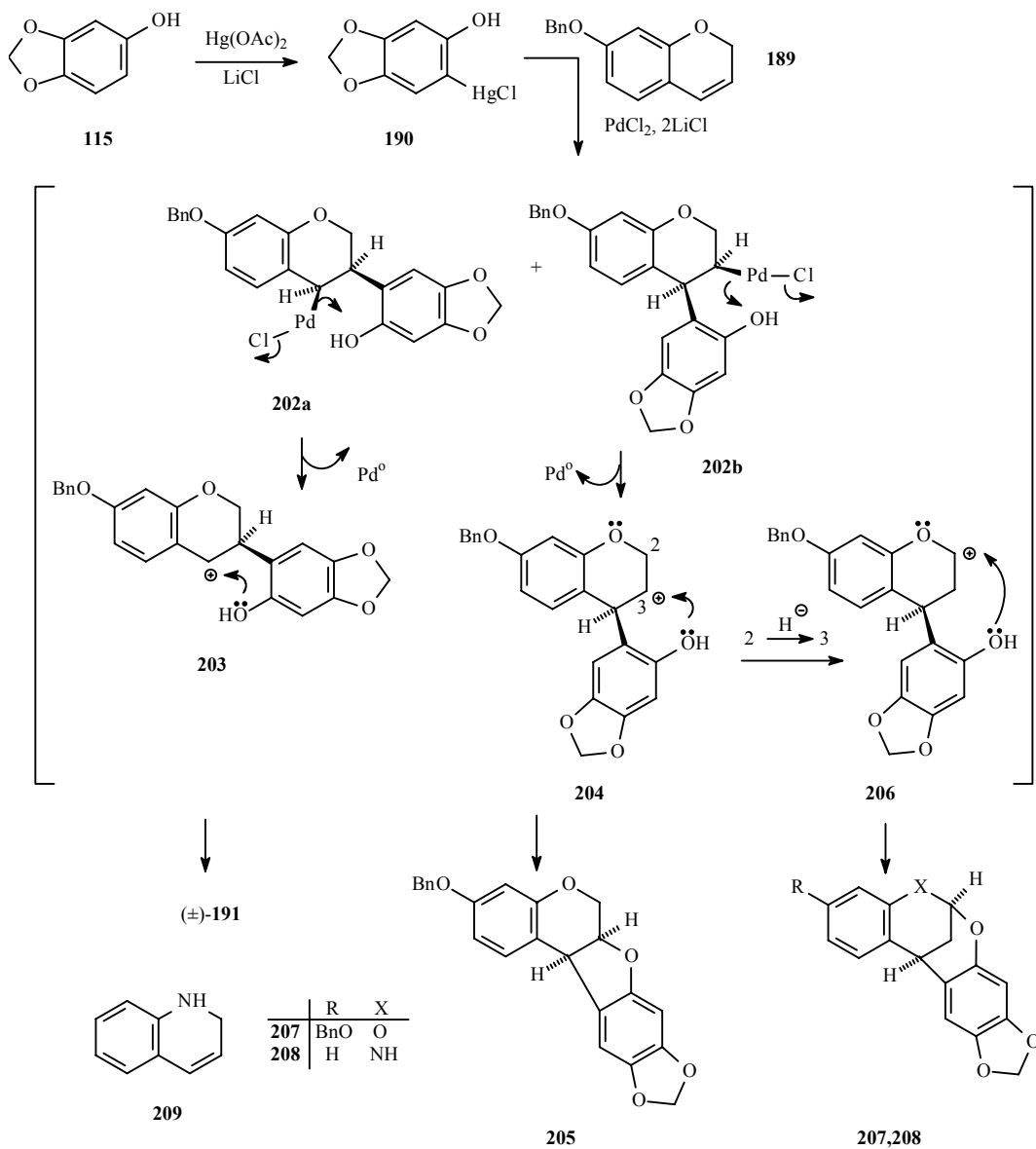
A racém maackiain [(±)-**9**] előállítását Heck-féle oxiarilezési⁶⁷ reakcióval, 7-benziloxi-2*H*-1-benzopirán- (**212**) és 2-klórmerkuri-3,4-metiléndioxifenolból (**208a**) kiindulva oldottuk meg, Breytenbach és Rall¹⁰⁰ által leírt módon. A 7-benziloxi-2*H*-1-benzopiránt (**189**) négylépéses reakcióban rezorcinnól (**29**) az alábbi séma szerint, (**29**→**199**→**200**→**201**→**189**), állítottuk elő.



Az oxiarilezési reakció másik komponensét, a 2-klórmerkuri-3,4-metiléndioxifenolt (**190**), szezamolból (**115**) higany(II)-acetáttal [Hg(OAc)₂] és lítium-kloriddal (LiCl) nyertük

Az oxiarilezési reakcióban [**3.ábra**, (**189+190**)→**191**], eltérően Breytenbach és Rall¹⁰⁰ által leírtaktól, nem 66%, hanem csak 53%-os termeléssel kaptuk meg a racém maackiain benzil-éterét (**191**), ugyanakkor azt tapasztaltuk, hogy termékünk olvadáspontja (143-144°C) jelentősen eltér az irodalomban közölttől (173-174°C). E nagy olvadáspont különbség arra utalt, hogy a Breytenbach és Rall¹⁰⁰ által izolált anyag egy magasabb olvadáspontú termékkel volt szennyezve. A reakció kromatográfiás vizsgálata valóban azt mutatta, hogy a kívánt termék mellett számos más vegyület is keletkezett. Ezek közül kettőt sikerült oszlopkromatográfiás tisztítást követő preparatív-rétegekromatográfiával elkülönítenünk és szerkezetüket spektroszkópiai módszerekkel (¹H NMR, MS) felderítenünk.

A (±)-*O*-benzilmaackiainnal (**191**) közel azonos polaritású kristályos vegyület (o.p. 199-200°C) ¹H NMR és MS adatait összehasonlítottuk a **208** oxazocinéval. Az utóbbi vegyületet kutatócsoportunk szintén Heck-reakcióval, 1,2-dihidrokinolinból (**209**) és 2-klórmerkuri-3,4-metiléndioxifenolból (**190**) állította elő.¹⁰³ Az ismeretlen anyagot így egyértelműen 6,12-metano-6*H*-dibenzo[d,g][1,3]dioxocinként (**207**) azonosítottuk.¹⁰³ A másik nem várt melléktermék (**205**) adataiból kitűnt hogy szintén a (±)-**191** izomere, de a 3,4-metiléndioxifenilcsoport ebben az esetben, mint azt a ¹H NMR értékek mutatták, a 7-benziloxikrománváz 4-helyzetű szénatomjához kapcsolódik.



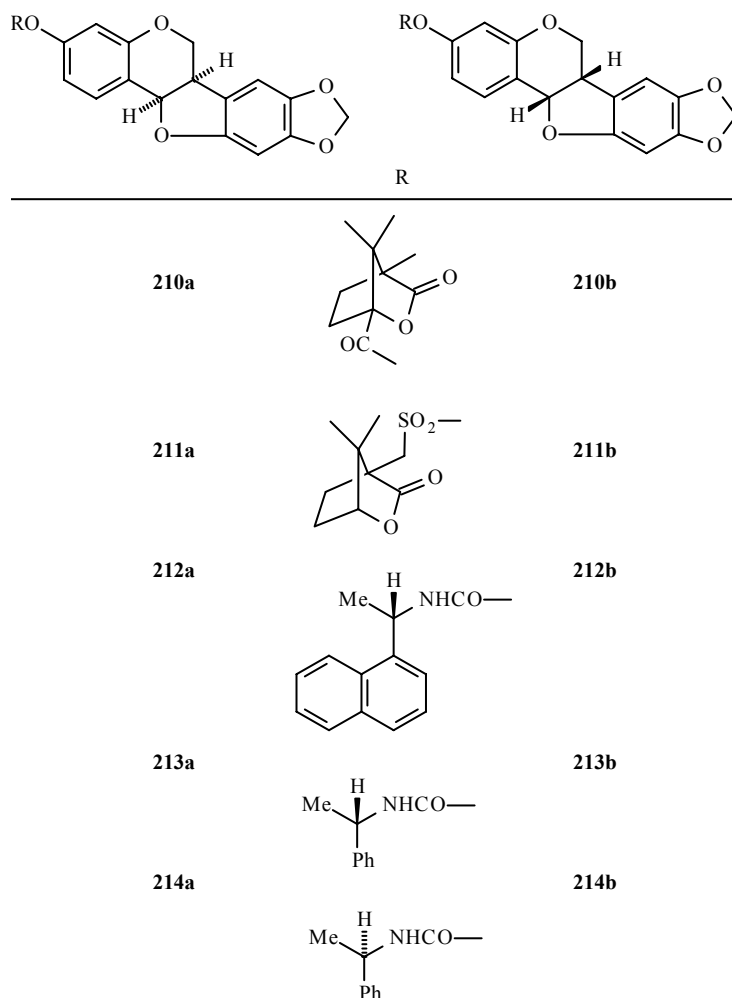
3. ábra

Ezeket a tapasztalatokat összehasonlítva előző megfigyeléseinkkel¹⁰³, valamint a Breytenbach⁶⁸ által közöltekkel, elmondható, hogy a 3-kromének Heck-féle oxiarilezési reakciója nem regioselektív folyamat [(189+190)→202a→203→191] és a reakció során feltehetően *szin* addícióval kétféle organo-palládium adduktum **202a** és **202b** képződik, amelyek továbbalakulása ionos mechanizmusú. A **202a** intermedierből a szén-palládium kötés heterolitikus hasadásával a **203** karbokation keletkezik, mely a fenolos oxigén nemkötő elektronpárja által stabilizálódva, a

kívánt pterokarpánvázat (**191**) szolgáltatja. A másik palládium intermedier, **202b**, hasonló módon stabilizálódva (**204**) egyrészt a **205** 2,3-benzofuranil izomeré alakul át, másrészt C2-ről C3-ra történő hidridanion vándorlással a stabilabb **206** karbokation is keletkezik, amely a fenolos hidroxilcsoport részvételével a dioxocinalapvázú vegyülethez (**207**) vezet.

A komplex reakcióelegyből a racém *O*-benzilmaackiain [(±)-**191**] izolálására egyszerű megoldást sikerült találnunk. A benzolos extrakcióval izolált nyerstermék kevés metanol hozzáadására ugyanis bekristályosodott, amely szűrést követő éteres eldörzsöléssel szolgáltatva 53%-os termeléssel a kívánt vegyületet. Ez utóbbi művelet során szabadultunk meg a már említett két mellékterméktől. A szintézis következő lépésében a benzilvédőcsoportokat katalitikus hidrogénezéssel, palládium-szénen távolítottuk el és a racém maackiain [(±)-**9**, 92%], kaptuk meg. Megjegyzendő hogy az irodalmi utalásoktól eltérően,¹⁰⁴ az alkalmazott körülmények között nem tapasztaltuk a C-11a–O kötés felnyílását.

A racém maackiain [(±)-**9**] rezolválását a kereskedelemben hozzáférhető királis segédanyagokkal próbáltuk megoldani. Először (1*S*)-(-)-kámforsav-kloriddal illetve D-(+)-kámforszulfonil-kloriddal acileztük a racém maackiain [(±)-**9**] hidroxilcsoportját¹⁰⁵ és az így jó hozammal nyert diasztereomer elegyet (**210a,b** és **211a,b**) annak ellenére, hogy a komponensei kristályos, stabil vegyületeknek bizonyultak, sem kromatográfiásan, sem fracionált kristályosítással különböző oldószerekből nem tudtuk elválasztani.



(*R*)-(-)-1-(1-Naftiletil)-izocianáttal képzett karbamátokon (**212a,b**) keresztül⁶³ sem jártunk sikerrel. Végül a racém maackiaint [(±)-**9**] (*R*)-(+)- α -metilbenzil-izocianáttal reagáltattuk vízmentes benzolban, 80°C-on, N,N-dimetiletanol-amin jelenlétében és a reakció kromatográfias követése azt mutatta, hogy hosszú reakcióidő (13 óra) után is nagy mennyiségű kiindulási vegyület volt az elegyben. Minthogy a rezolválószer lassan adagoltuk, így feltételezhető volt, hogy az egyik diasztereomer számottevően gyorsabban keletkezett mint a másik (kinetikai rezolválás¹⁰⁶). Ezért a reakcióelegyet hagytuk lassan lehűlni és a 22%-os kitermeléssel kapott kristályos anyag (op. 151-152°C) ¹H NMR adatai, 400 MHz-en, a minta diasztereoegységességére (**213a** vagy **213b**) utalt. A karbamoilcsoport eltávolítása^{107,108} után azonban a racém maackiaint [(±)-**9**] kaptuk vissza, azaz az említett kristályos anyag a **213a** és **213b** diasztereomerek 1:1 arányú elegye volt.

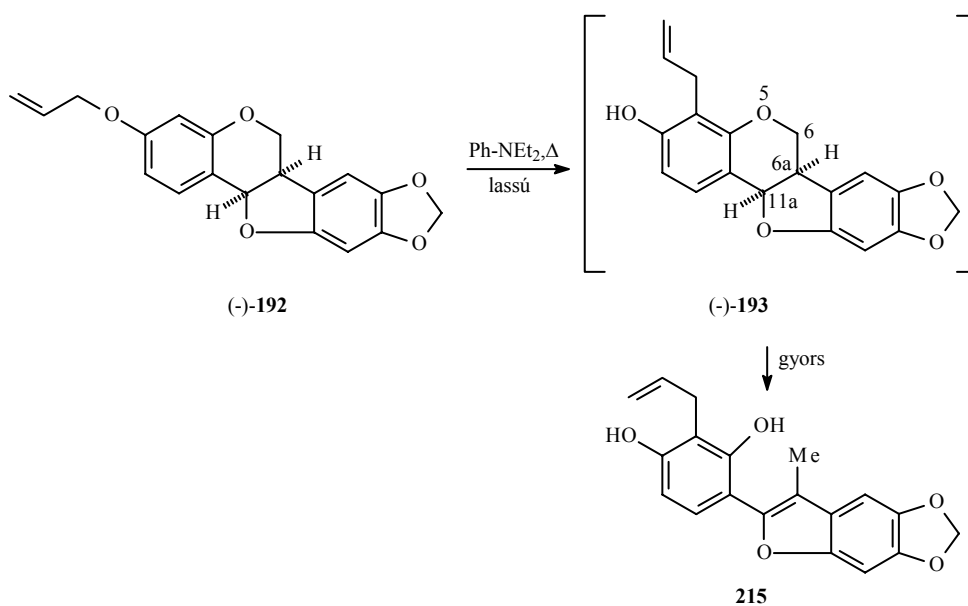
Szerencsére a keverék metanolból való többszöri átkristályosítása után, nemcsak 95.3%-os tisztasággal sikerült a (+)-**213b** diasztereomert (op.209-210°C) elkülönítenünk, hanem az egyesített anyalúgokból újabb átkristályosítások után a (-)-**213a** származékot is (op.199-200°C) izolálni tudtuk. E vegyületek diasztereoeegységességét HPLC vizsgálatokkal támasztottuk alá, valamint konfigurációjuk [(-)-**213a** és (+)-**213b**] hozzárendelését a maackiain enantiomerjeivel [(-)-**9** és (+)-**9**] való kémiai korrelációval állapítottuk meg, amelyeket a karbamoilcsoport eltávolításával nyertünk a megfelelő diasztereomerekből [(-)-**213a**→(-)-**9**, (+)-**213b**→(+)-**9**]. Minthogy az így nyert maackiain enantiomerek CD spektrumainak összehasonlítása azt mutatta, hogy a (-)-(6*aR*,11*aR*)-maackiain [(-)-**9**] homokirális a (-)-cabenegrin A-I-el [(-)-**187**] és karbamátja [(-)-**213a**] a (-)-**213a** és (+)-**213b** diasztereomer keverék anyalúgijából izolálható, kézenfekvő volt a rezolválást az (*S*)-(-)- α -metilbenzil-izocianát segítségével is elvégezni. Ez esetben ugyanis várható volt, hogy a diasztereomer elegy metanos kristályosításakor a kívánt diasztereomer válik ki először és így mind az elválasztás hatékonysága, mind a kapott diasztereomer tisztasága fokozható lesz.

A racém maackiain [(±)-**9**] reakciója ez utóbbi királis segédanyaggal 50%-os hozammal szolgáltatva a **214a,b** (op.147-149°C, $[\alpha]_D = -80$) karbamátok 1:1 arányú diasztereomer elegyét. Etanolból való frakcionált átkristályosítás során valóban a kívánt diasztereomer vált ki először az oldatból, de így is igen alacsony hozammal kaptuk meg a (-)-**214a** (5%) és (+)-**214b** (2%) diasztereomereket. Az elválasztás alacsony hozama arra utalt, hogy a diasztereomerek oldhatósági különbsége minimális. A ¹H NMR spektrumaikban a kémiai eltolódásokban is alig tapasztaltunk eltérést, vékonyréteg-kromatográfiával pedig egyáltalán nem voltak elválaszthatók. Ezek a megfigyelések mind arra utaltak, hogy a molekulák között nincsenek másodlagos kölcsönhatások, pl. hidrogénkötések, amelyek elősegíthetnék a kristályosítással történő hatékonyabb elválasztást.

A királis segédanyagot a (-)-**214a** karbamátból redukcióval, lítium-tetrahidrido-alumináttal, vízmentes benzolban és dietil-éterben távolítottuk el, majd kromatográfiás tisztítás után a magas enantiomertisztaságú (-)-(6*aR*,11*aR*)-maackiaint [(-)-**9**, ee = 99.5%, HPLC] nyertük. Megjegyzendő, hogy a karbamátcsoport eltávolítása az irodalomban leírt módon,^{107,108} triklórszilánnal (SiHCl₃), lényegesen kisebb hozammal sikerült.

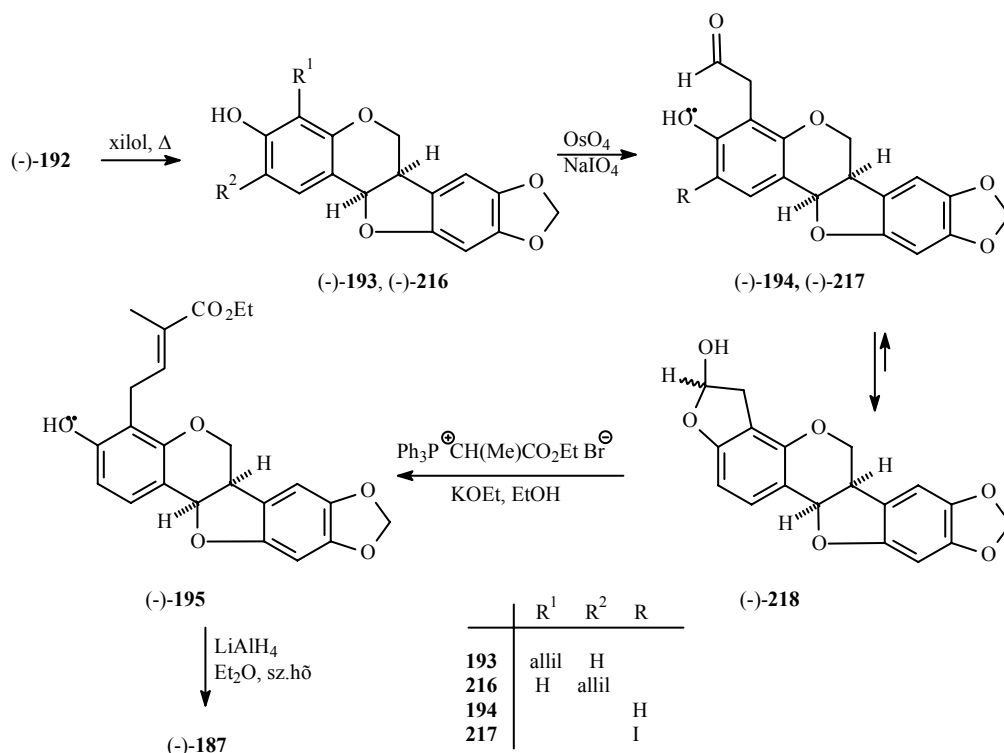
A 4-hidroxi-3-metilbut-2-én-1-il oldallánc kialakítását az enantiomertiszta maackiainból [(-)-**9**] kiindulva az Ishiguro és munkatársai⁹⁶ által leírt módszerrel

kívántuk megoldani. Első lépésben a (-)-maackiint [(-)-**9**] allil-bromiddal alkileztük kálium-karbonát jelenlétében. A képződött *O*-allilmaackiint [(-)-**192**], Claisen-átrendeződéssel, *N,N*-dietilanilinben, 208°C-on alakítottuk tovább. Az irodalomban leírtakkal⁹⁶ ellentétben a kívánt termék (**192**→**193**) egyáltalán nem képződött, mert feldolgozás után egy benzofuránvázat tartalmazó vegyületet (**215**) izoláltunk. Feltételezésünk szerint, egy lassú lépésben átmenetileg kialakult a kívánt termék (**193**), de valószínűleg a magas hőmérsékletnek köszönhetően, a benzopiránváz O5–C6 kötése elszakadt és hidrogénvesztéssel (a C-6a és C-11a-ról) gyors folyamatban a benzopirán típusú (**215**) vegyület képződött.



A reakció kromatográfias követése ezt az elméletet alátámasztotta, ugyanis a reakció kezdeti fázisában megjelent mindkét termék, de az idő előrehaladtával csak a gyűrűfelnyílt komponens mennyisége nőtt.

A mellékreakciót elkerülendő, bombacsőben, 192°C-on, xilolban (izomer keverék, f.p.=137-144°C) végeztük az átrendeződést.



Ezen a hőmérsékleten a reakció lassabban játszódott le (24 óra) és számottevő kiindulási anyag (20%) is maradt, valamint kis mennyiségben a 2-allilszármazék [(-)-**216**, 8%] is képződött, de mégis főtermékként a 4-allilmaackiaint [(-)-**193**] kromatográfiás izolálást követően, 68%-os kitermeléssel kaptuk meg.

Az oldallánc kettőskötésének oxidációját katalitikus mennyiségű ozmium-tetroxiddal (OsO₄), és nátrium-perjodáttal (NaIO₄) végeztük. Ebben a reakcióban a kívánt aldehid [(-)-**194**] mellett, a jódtartalmú származék [(-)-**217**] is képződött, ami nem tapasztalható racém 4-allilmaackiain [(±)-**193**] hasonló átalakítása során.⁹⁶ Ez a mellékreakció azzal magyarázható, hogy ellentétben a racém aldehiddel, a (-)-**194** aldehid oldatban marad, ezért a nátrium-perjodát bomlásából származó jodóniumion könnyebben megtámadhatja, míg a racém vegyület heterogén fázisban nem reagál. A két vegyület kromatográfiásan elválasztható volt. A ¹H NMR mérésekből az is kitént, hogy deuterált kloroformban a (-)-**194** aldehid, a gyors intramolekuláris gyűrűzárás miatt, félacetal [(-)-**218**] formában van jelen.

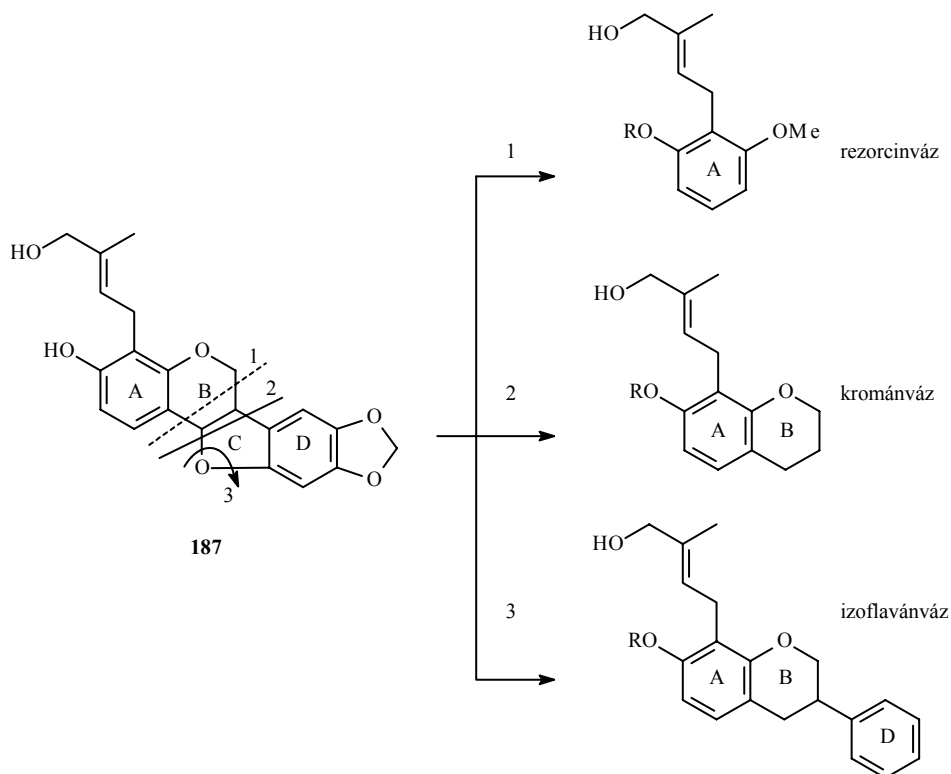
Ez az oldatban lejátszódó átalakulás az oldallánc Wittig reakcióval történő meghosszabbítását nem zavarta. Az aldehidet [(-)-**194**] trifenil-(1-etojikarbonil)etilfoszfónium-bromiddal,¹⁰⁹ etanolban és kálium-etilát jelenlétében reagáltatva, sztereoszelektíven az (*E*)-geometriájú (-)-**195** észtert kaptuk

meg. A vegyület optikai tisztaságát HPLC mérésel (Chiracel-OD oszlop, hexán:etanol 82:18 eluens) ellenőriztük. Ez nem csak arról tanúskodott, hogy a vegyületünk 99.1 %-os enantiomertisztaságú, hanem kutatócsoportunk által elvégzett mérési eredmények alapján¹¹⁰ a C6a, C11a királis centrumok (*R*) abszolút konfigurációját is igazolta. E vizsgálatok során ugyanis arra derült fény, hogy a (+)-poli(trifenilmetil-metakrilát) bázisú HPLC kolonnán a (6a*R*,11a*R*) konfigurációjú enantiomer kötődik a pterokarpánok esetében erősebben, azaz a relatív retenciós idők alapján a konfiguráció hozzárendelése elvégezhető.

A szintézis utolsó lépésében az (-)-**195** észtert lítium-tetrahidrido-alumínáttal, dietil-éterben, szobahőmérsékleten redukáltuk és a (-)-**187** terméket 31%-os hozammal nyertük. Minthogy a kapott vegyület UV, CD és NMR adatai teljes mértékben megegyeztek az irodalomban közöltekkel,⁹⁴ a Nakanishi és munkatársai⁹⁴ által feltételezett szerkezet és konfiguráció minden kétséget kizáróan igazolást nyert. Megjegyzendő még, hogy az Ishiguro⁹⁶ által leírt redukációs körülményeket (LiAlH₄, tetrahidrofurán, -40°C) alkalmazva az észter [(-)-**195**] és racemátja [(±)-**195**] esetében, nem tapasztaltunk semmilyen átalakulást. Minthogy a japán kutatók⁹⁶ által közöltektől a szintézis három lépésében is alapvető eltéréseket tapasztaltunk, talán joggal feltételezhető, hogy a *Tetrahedron Letters*-ben közölt előállítási módjuk inkább irodalmi analógiák invenciózus kombinációja és nem tényleges laboratóriumi kísérleteken alapult.

3.4. (-)-Cabenegrin A-I analagonok szintézise

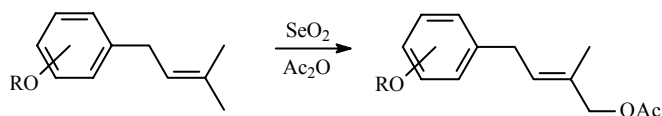
A cabenegrin A-I-el (**187**) végzett előzetes farmakológiai vizsgálatokból kitűnt hogy a 4-hidroxi-3-metilbut-2-én-1-íl oldalláncnak kitüntetett szerepe van a biológiai hatás szempontjából.⁹⁵ Hatás-szerkezet összefüggések tanulmányozásához ezért a molekulát az alábbi séma szerint, az 1, 2, illetve 3-as vonalak mentén fragmenseire bontva, rezorcín-, kromán- és izoflavánvázú analagonok szintézisét tűztük ki célul. Doktori értekezésemben ezek közül csak a rezorcín- és krománvázú vegyületek előállításával foglalkozom.



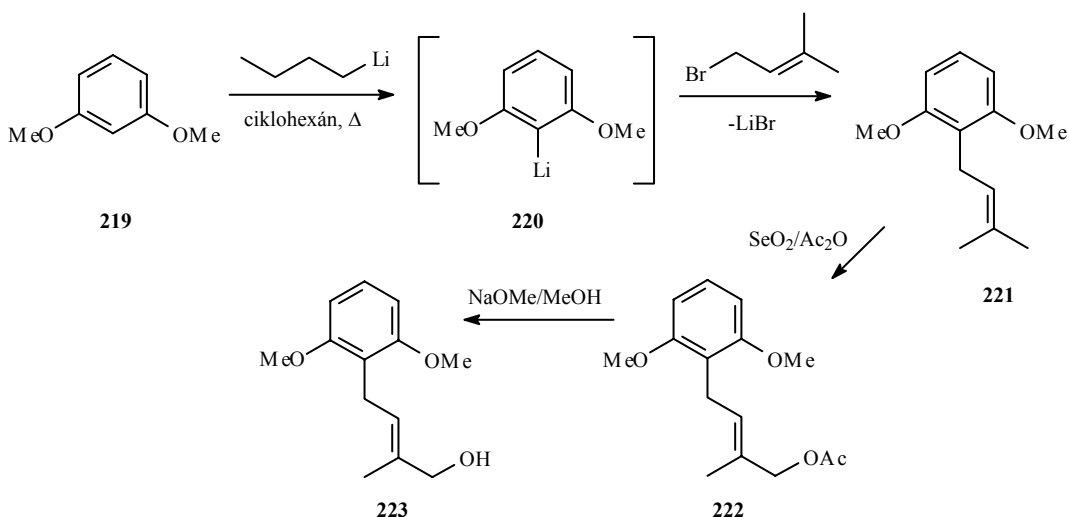
3.4.1. Rezorcín alapvázú analagonok szintézise

A C-prenilfenolszámazékok előállításának meglehetősen szerteágazó irodalma van. Ezt áttekintve, célszerűnek látszott Bohlmann és munkatársai¹¹¹⁻¹¹³ tapasztalataira támaszkodni. A német kutatók ugyanis megfigyelték, hogy a C-3,3-dimetilallilfenolok szelén-dioxiddal, ecetsav-anhidridben jó hozammal,

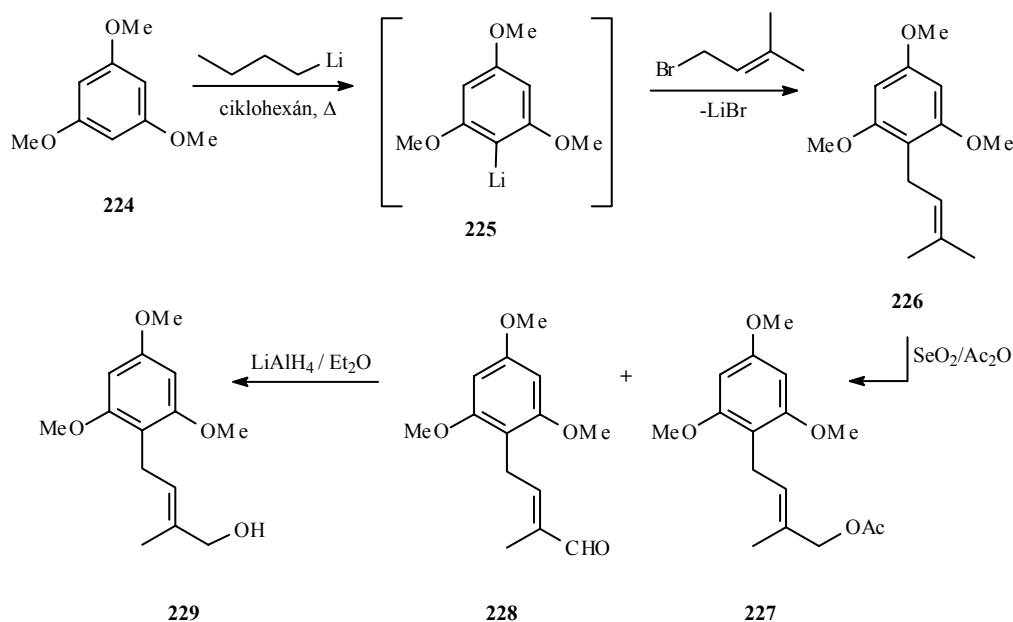
sztereoszелеktíven oxidálhatók a megfelelő (*E*)-1-acetoxi-4-aryl-2-metilbut-2-énszármazékokká.



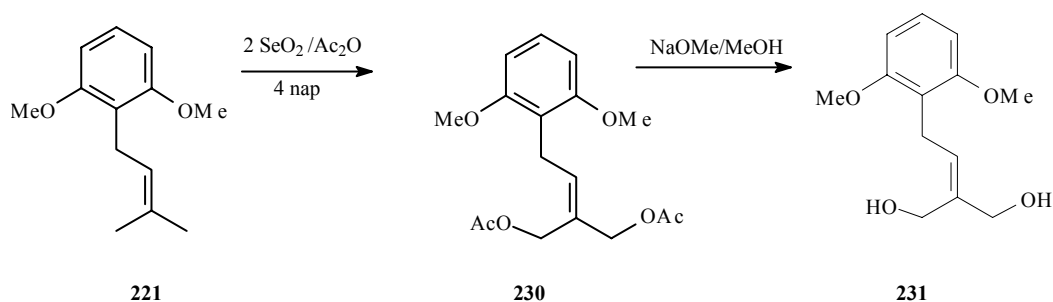
Rezorcín-dimetil-éterből (**219**) kiindulva *n*-butil-lítiummal, ciklohexános oldatban végzett reakcióban, először a **220** lítiumsót állítottuk elő, amelyet azonnal 3,3-dimetilallil-bromiddal reagáltattunk és közepes hozammal (51%) nyertük a telítetlen oldalláncot tartalmazó terméket (**221**). Ennek oxidációja sztöchiometrikus mennyiségű szelén-dioxiddal igazolta az irodalmi megfigyeléseket¹¹¹⁻¹¹³ és kielégítő kitermeléssel (38%) az (*E*) geometriájú acetoxiszármazékot (**222**) kaptuk meg, amelynek nátrium-metiláttal, szoba hőmérsékleten való elszappanosítása után, a **223** hidroxianalogot nyertük (35%).



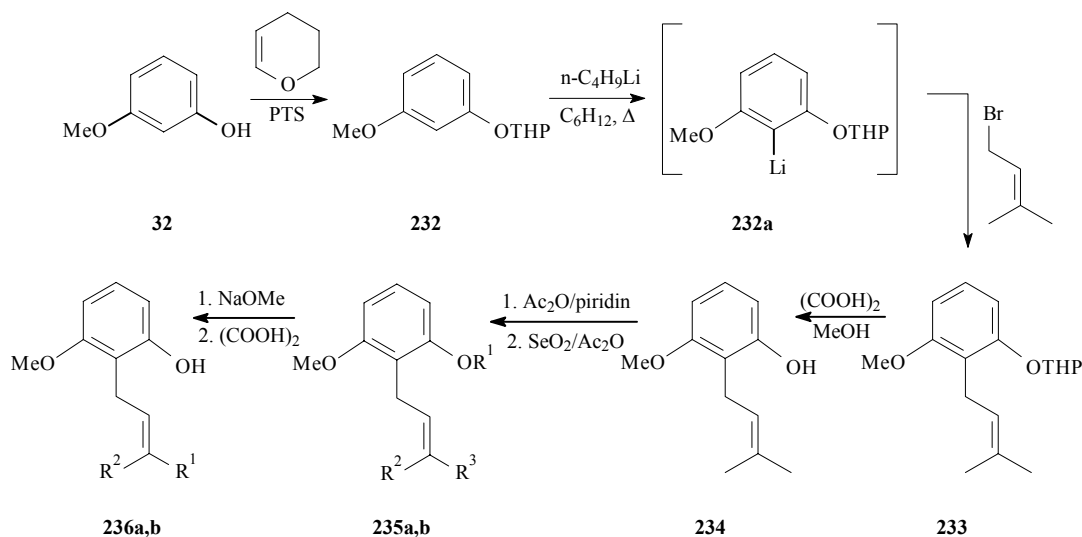
E szekvenciát használtuk 1,3,5-trimetoxibenzol (**224**) esetében is. A szelén-dioxidos oxidáció során, mint azt a nyerstermék ¹H NMR vizsgálata mutatta, jelentős mennyiségben a **228** aldehydszármazék is keletkezett (**227:228** ≅ 1:2). Minthogy a keverék elválasztását kromatográfias módszerrel nem sikerült megoldanunk, ezért ezt lítium-tetrahidrido-alumínáttal, vízmentes éterben redukáltuk. A redukció során nemcsak az észtercsoportot távolítottuk el (**227**→**229**), hanem a **228** aldehidet is a megfelelő allilalkohollá redukáltuk (**228**→**229**) és így végül jó hozammal (70%) az (*E*) geometriájú célvegyületet (**229**) kaptuk meg.



Az oxidálószer mennyiségének megkétszerezésével és a reakcióidő növelésével (4 nap), a 2-prenilrezorcín-dimetil-éterből (**221**) sikerült, ha alacsony termeléssel (14%) is, a **230** diacetoxiszármazékot előállítani, melynek elszappanosítása újabb analogont, a **231** dihidroxiszármazékot szolgáltatta.



Tekintettel arra, hogy a cabenegrin A-I (**187**) az A-gyűrűben szabad hidroxilcsoportot tartalmaz, ezért ennek megfelelő analogon előállítását is terveztük. Úgy gondoltuk, hogy tetrahidropiránil-védőcsoport alkalmazásával a rezorcín-monometil-éterből (**32**) a Bohlmann-féle¹¹¹⁻¹¹³ módszerrel ilyen vegyület (**236a**) szintézisét is megoldhatjuk. A tetrahidropiránil-csoport (THP) bevitelét az ismert módon végeztük, [3,4-dihidro-2H-pirán és p-toluolszulfonsav (PTS), **32**→**232**], majd a (**232**→**232a**→**233**→**234**→**235a,b**) szekvencia szerint alakítottuk ki az oldalláncot és ennek oxidációját.¹¹⁴

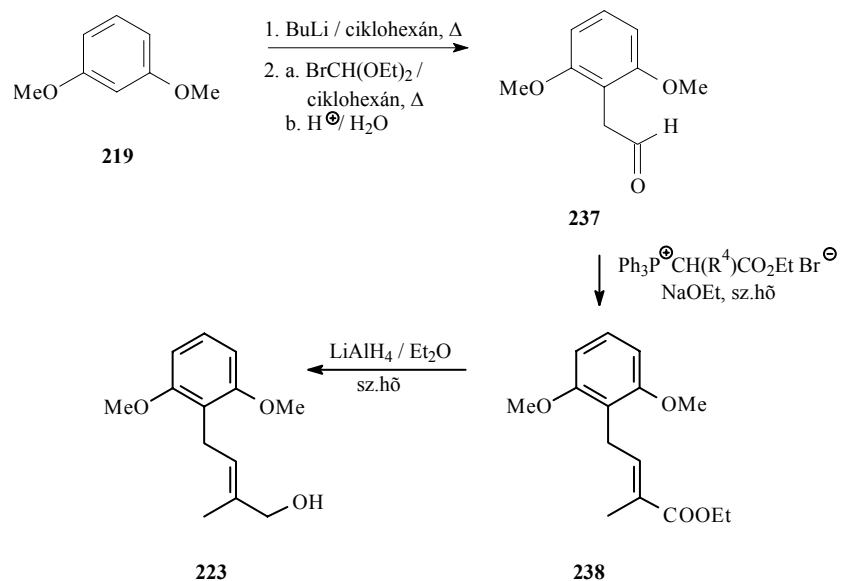


236	R ¹	R ²	235	R ¹	R ²	R ³
a	CH ₂ OH	Me	a	OAc	Me	CH ₂ OAc
b	Me	CH ₂ OH	b	OAc	CH ₂ OAc	Me

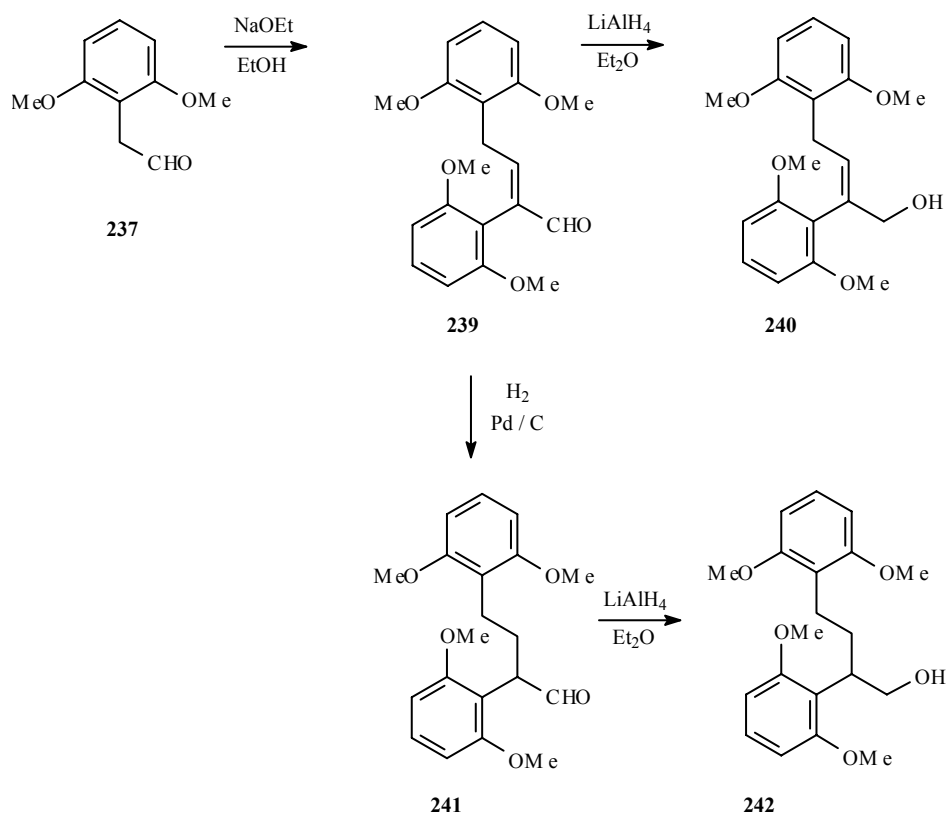
A szelén-dioxidos oxidáció során, mint azt a kapott termék NOE vizsgálata mutatta, nem a várt **235a** (*E*)-acetoxiszármazék, hanem meglepő módon a (*Z*)-acetoxiizomer (**235b**) keletkezett. Az acetyl- és tetrahydropiranyl csoport eltávolítása után így a (*Z*)-geometriájú analogonhoz (**236b**) jutottunk.

Mint ahogy az előzetes farmakológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a **223** származék, ha a cabenegrin A-I-el (**187**) nem is összemérhető, de mégis figyelemre méltó aktivitása van, célszerűnek látszott előállítására egy jobb hozamú eljárást kidolgozni. A fentebb ismertetett módszernek kritikus lépése a sztereoselektív szelén-dioxidos oxidáció. Ez, amellet hogy alacsony hozamú (14-35%), esetenként eltérő szelektivitású, ahogy a **234** dimetilallilszármazéknál tapasztaltuk. E problémák kiküszöbölése érdekében a kettőskötés kialakítását Wittig-reakcióval oldottuk meg. Ez a változat azt a lehetőséget is magába rejtette, hogy a **223** analogon metil oldalláncának változtatásával eltérő lipoldhatóságú származékokat állítsunk elő. A Wittig-reakción alapuló megközelítés során a rezorcin-dimetil-éterből (**219**) indultunk ki. Első lépésben a már ismertetett módon lítiumsót képeztünk (**220**), majd ezt bromacetaldehyd-dietil-acetállal alkileztük. Az acetál funkció savas hidrolízise után a megfelelő aldehidet (**237**) kaptuk, amit Wittig-reakcióban, trifenil-(1-etoxykarbonil)etilfoszfónium-bromiddal¹⁰⁹ reagáltatva, nátrium-etilát jelenlétében, az (*E*) geometriájú α,β -telítetlen észtert (**238**) nyertük. Ennek szoba hőmérsékleten,

dietil-éterben, lítium-tetrahidrido-alumináttal való redukciója a **223** allil-alkoholt szolgáltatta.

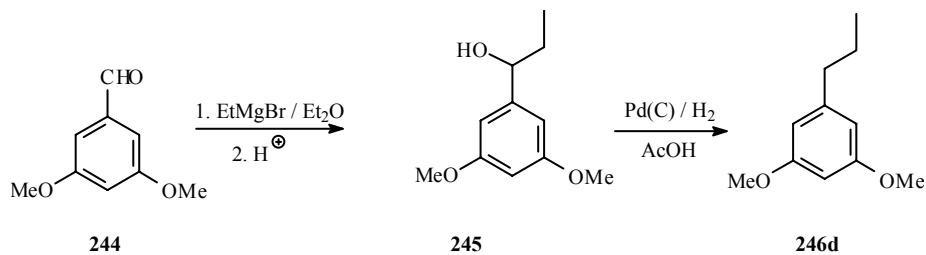


Az **238** észter előállítása során egy érdekes mellékreakciót is tapasztaltunk. A nátrium-etilát hatására, feltételezésünk szerint, az aldehid (**237**) önmagával aldol-kondenzációba lépett és az ennek megfelelő termék, az α,β -telítetlen aldehid (**239**) is keletkezett.

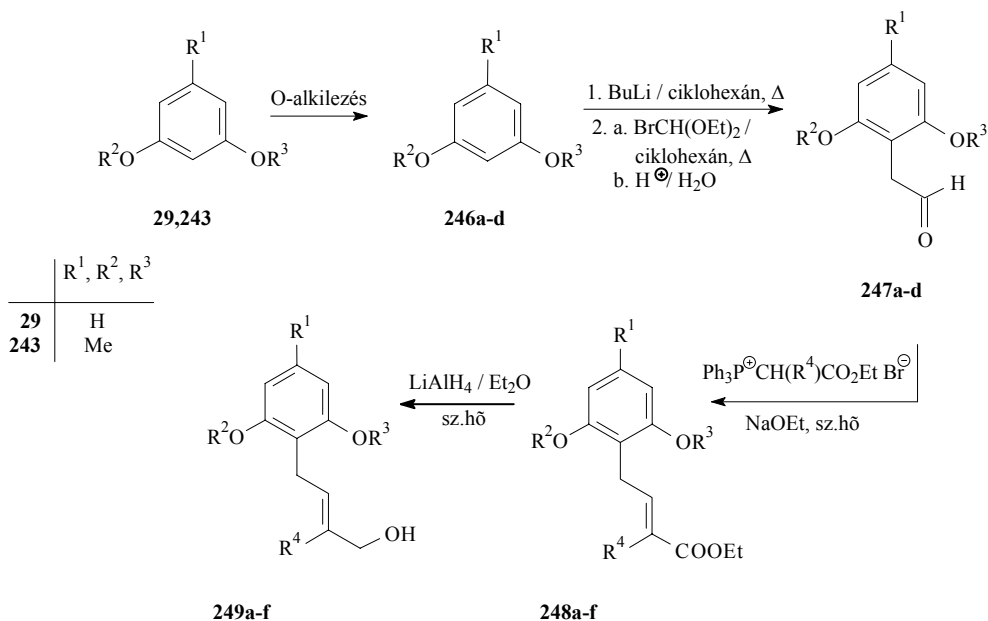


A feltételezésünk helyességét igazoltnak láttuk, amikor a **237** aldehidet csak nátrium-metiláttal reagáltatva ugyanazt a terméket (**239**) kaptuk meg jó hozammal (56%). Mint lehetséges analogont figyelembe véve, ezt lítium-tetrahidrido-alumináttal redukálva a **240** telítetlen alkoholt, valamint katalitikus hidrogénezéssel a **241** telített aldehidet állítottuk elő. Ez utóbbi LiAlH₄-os redukciója a várt telített alkoholt (**242**) szolgáltatta.

A különböző hosszúságú alkiloldalláncot tartalmazó **249a-f** analogonok előállítását kiindulási vegyületeként rezorcint (**29**), orcint (**243**) illetve 3,5-dimetoxibenzaldehidet (**244**) használva oldottuk meg. A rezorcint és orcint az irodalomból ismert módon¹¹⁵ *O*-alkileztük a megfelelő éterekké (**246a-c**), míg az 5-propilrezorcin-dimetil-étert (**246d**) 3,5-dimetoxibenzaldehidből (**244**) két lépésben állítottuk elő. Az első lépésben etil-magnézium-bromiddal reagáltatva a **244** aldehidet, a megfelelő benzil-alkoholt (**245**) kaptuk, melynek katalitikus hidrogénezésével jutottunk a **246d** éterhez.



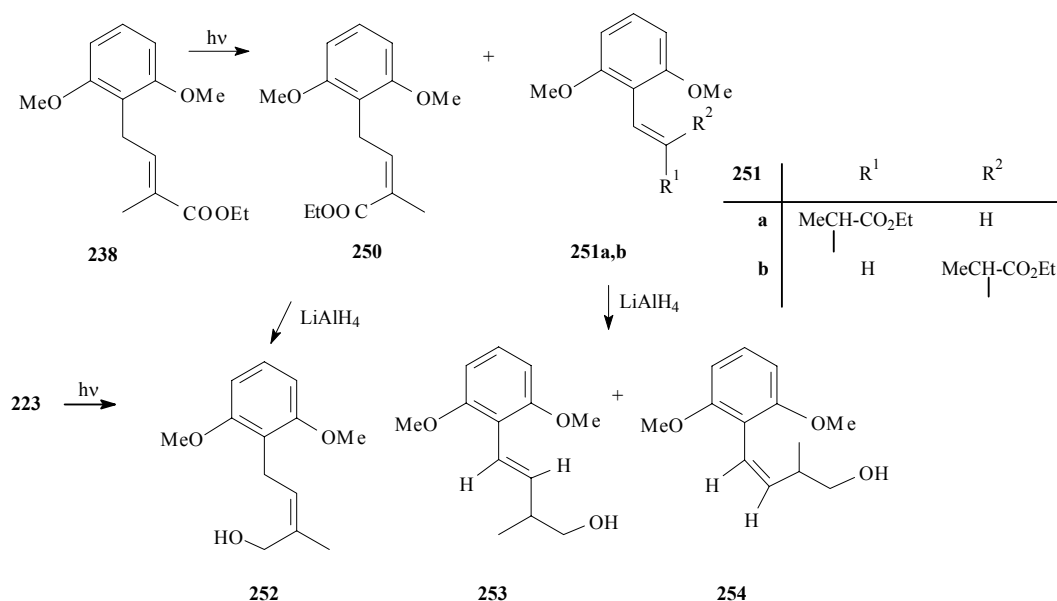
A fenti anyagokat a már ismertetett módon alakítottuk aldehidekké (**247a-d**), majd az oldallánc növelését a megfelelő foszfónium-sókkal¹⁰⁹ való Wittig-reakcióval oldottuk meg; a képződő észtereket (**248a-f**) végül lítium-tetrahidrido-alumíniummal redukáltuk a **249a-f** alkoholokká.



246,247	R ¹	R ²	R ³	248,249	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	H	Et	Et	a	H	Et	Et	Me
b	H	Me	Et	b	H	Me	Et	Me
c	Me	Me	Me	c	Me	Me	Me	Me
d	Pr	Me	Me	d	Pr	Me	Me	Me
				e	H	Me	Me	Et
				f	H	Me	Me	Pr

A hatás-szerkezet összefüggések feltárása érdekében, érdekesnek tűnt azt is megvizsgálni, hogy a **223** származék esetében a kettőskötés helyzete és sztereokémiája miként befolyásolja e vegyület biológiai viselkedését. E

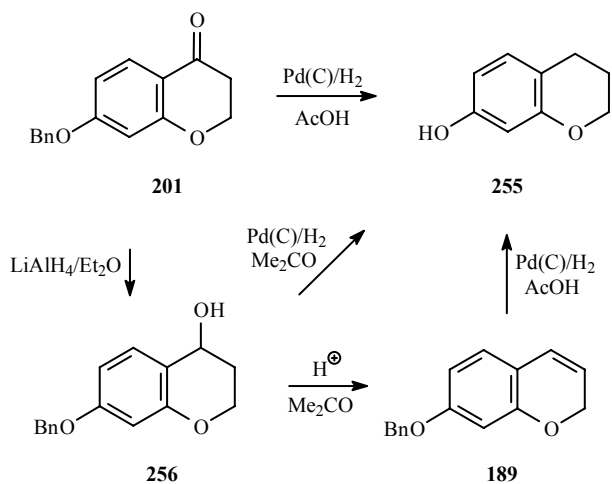
kísérletekhez a **252-254** analogonokat a **238** észterből kiindulva állítottuk elő, benzolos oldatban, szoba hőmérsékleten, fotoizomerizációval.



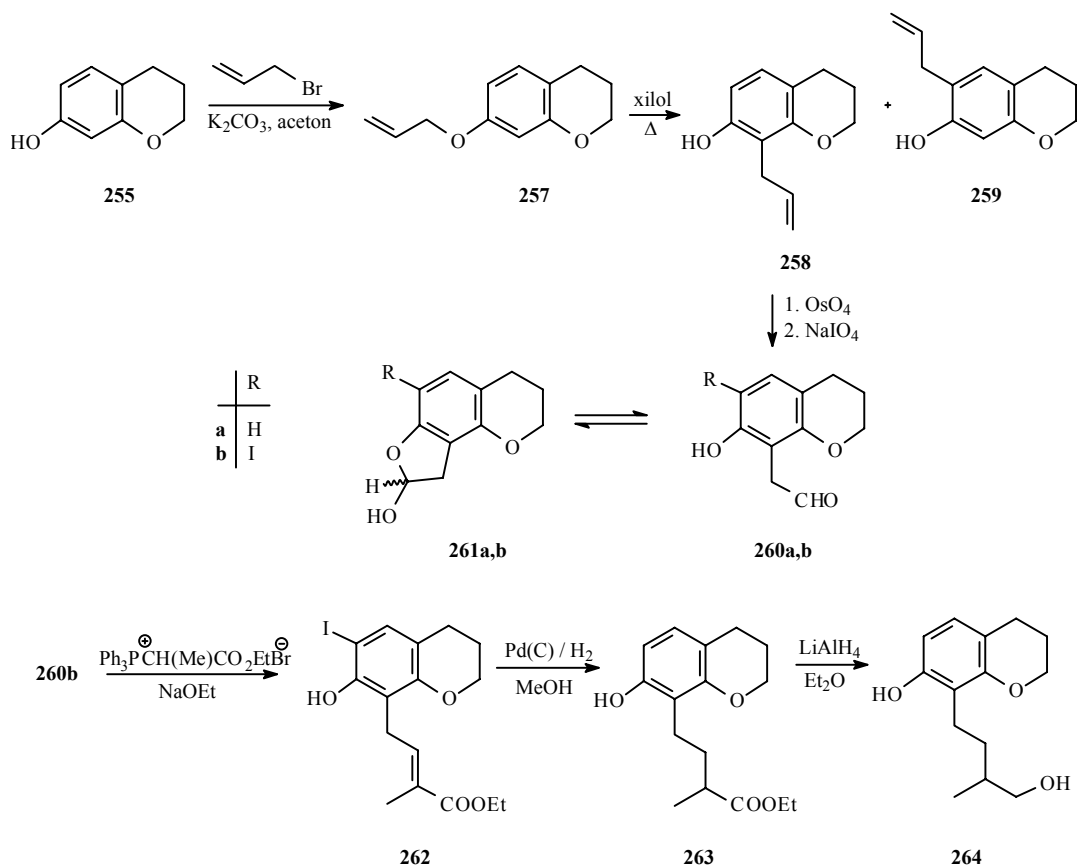
Három terméket sikerült izolálnunk, melyeket a ¹H NMR szinképük alapján a **250** (*Z*)-észterként, valamint a kettőskötés vándorlásával kialakult (*E*)-**251a** és (*Z*)-**251b** izomereként azonosítottunk. Az észterek redukcióját követően a megfelelő alkoholokat (**252-254**) kaptuk meg. Említésre érdemes, hogy a **223** alkohollal végezve el a fotoizomerizációt, egységes terméket (**252**) sikerült izolálnunk és kötésvándorlást nem tapasztaltunk ebben az esetben.

3.4.2. Kromán alapvázú analogonok szintézise

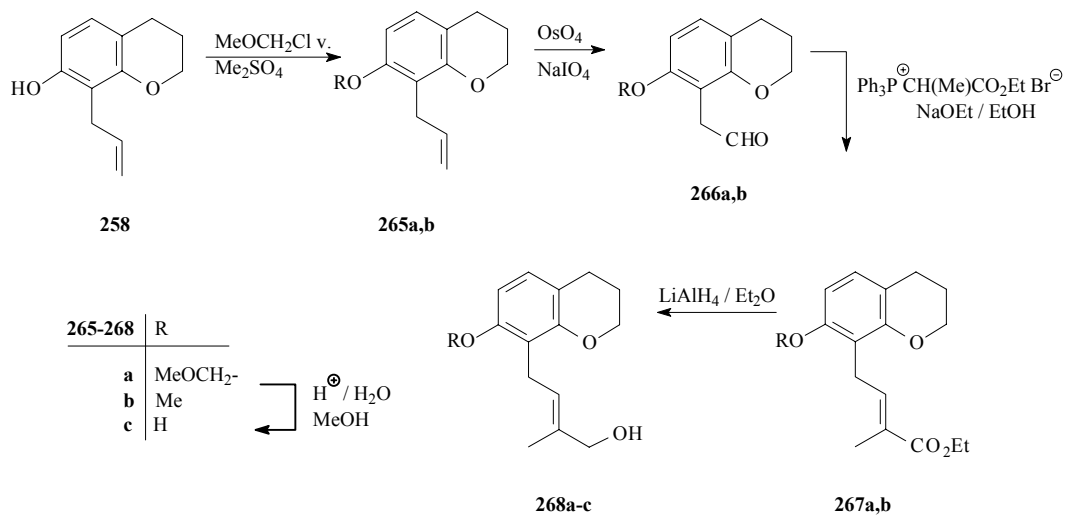
Kísérleteink kiindulási anyagát, a 7-hidroxikrománt (**255**), 7-benziloxikromanonból (**201**) több úton is előállítottuk, (**201**→**255**, **201**→**256**→**255**, **201**→**256**→**189**→**255**), és a leggazdaságosabbnak a közvetlen katalitikus hidrogénezést találtuk (**201**→**255**):



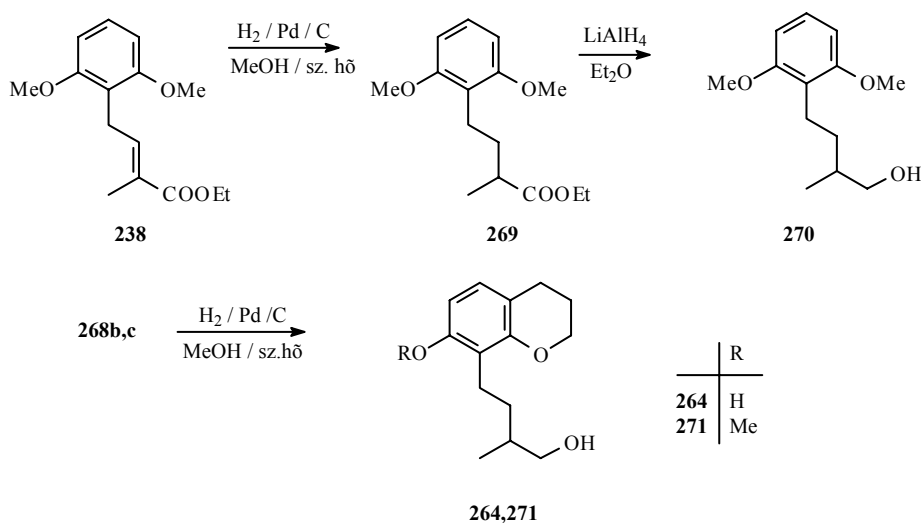
Ezt követően a kromán (**255**) 7-hidroxilcsoportjának alkilezését az előző fejezetben leírtak szerint végeztük el, majd az így nyert 3-alliloxikromán (**257**) Claisen-átrendeződését xilolban, bombacsőben kíséreltük meg. A reakcióban 8-allil-7-hidroxiokromán (**258**) mellett kisebb mennyiségben (6:1) a 6-allilizomer (**259**) is keletkezett, melytől célvegyületünk oszlopkromatográfiás elválasztása nem jelentett problémát. Az oldallánc oxidációját $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ -tal valósítottuk meg és akárcsak a cabenegrin (**187**) szintézisénel, itt is tapasztaltunk magban történő jódozást. A ^1H NMR adatokból kitűnt hogy ebben az esetben is, mindkét aldehid (**260a,b**) gyűrűs félacetál (**261a,b**) formában van jelen kloroformos oldatban. Minthogy a keverékből csak a jódtartalmú aldehidet (**260b**) tudtuk kromatográfiásan tiszta állapotban elkülöníteni, ezért trifenil-(1-etoxikarbonil)etilfoszfónium-bromiddal¹⁰⁹ a **262** észteré alakítottuk, abban a reményben, hogy katalitikus hidrogénezéssel sikerül, a kettős kötés megőrzése mellett, a jód szubsztituenst eltávolítani a molekulából. A palládium-szén jelenlétében végzett hidrogénezés során, mint azt a reakció kromatográfiás követése mutatta, a jód eltávolítása mellett az oldallánc telítődését is tapasztaltuk és így két mol ekvivalens hidrogén felvétele után egységes termékként a **263** észtert kaptuk meg. Végül az észter (**263**) lítium-tetrahidrido-aluminátos redukciójával a **264** alkoholt nyertük.



Tekintettel a fent említett jódzási mellékreakcióra, szükségét láttuk a 7-hidroxi csoport aktiváló hatásának megszüntetését. Ezt metoximetil- illetve metilvédő csoporttal értük el (**258**→**265a**, **258**→**265b**). E vegyületek oldalláncának oxidatív hasításával kizárólag a kívánt aldehidekhez (**266a,b**) jutottunk, melyeket már minden nehézség nélkül tudtunk, a következő séma szerint (**265a,b**→**267a,b**→**268a,b**) a célvegyületekké alakítani (**268a,b**). A **268a** vegyületből, a metoximetil csoport savas eltávolítása után, a **268c** 7-hidroxikrománszármazékot is előállítottuk.



Jóllehet a cabenegrin A-I-el (**187**) kapcsolatos farmakológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a telített oldalláncot tartalmazó analogonja (**188**) kevésbé hatásos ellenszer kígyóméreg ellen⁹⁵, mégis úgy gondoltuk nem lenne érdektelen ilyen típusú vegyületet is előállítani. Egyiknek (**264**) képződéséről már tettem említést az előbbieken. A **238** rezorcinvázú észterből hasonló módon, előbb palládium-szénen metanolban, majd lítium-tetrahidrido-aluminnal redukálva, a **269** észteren keresztül a **270** alkoholt nyertük. A **268b,c** alkoholok telítésével az előbbieken már bemutatott analogon (**264**), illetve ennek metilezett megfelelője (**271**) képződött.



3.5. Farmakológiai vizsgálatok eredményei

A farmakológiai vizsgálatokat a racém cabenegrin A-I-el [(±)-**187**], illetve ennek analogonjaival a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Kísérleti Orvosi Intézetében végezték el, ahol a tumor nekrozis faktor (TNF- α) szérumszintjének mérésén alapuló tesztet dolgoztak ki vegyületeink farmakológiai sajátosságainak jellemzésére. E fejezetben a vizsgálatok legfontosabb eredményeit foglaltam össze.

Ismeretes, hogy a kígyómarás esetén Gram-negatív baktérium által kiváltott fertőzésben a kórházi betegek körében gyakran lép fel szeptikus sokk. Az antibiotikus kezelés ellenére az elhalálozási ráta még mindig elég magas, főleg a 65 évnél idősebb páciensek körében. Az elmúlt években világossá vált, hogy a tumor nekrozis faktornak (TNF- α), amelynek eredetileg tumorelles hatást és citotoxikus ellenreakciót tulajdonítottak, kulcsszerepe van különböző gyulladási állapotok patofiziológiájában és egyéb betegségek, például az inzulin független cukorbetegség, leépülés (cachexia) és szeptikus sokk esetében.

A TNF- α semlegesítése a szeptikus sokk kezelésében általánosan elfogadott módszer a mai orvostudományban. Bizonyos vegyületek a plazmában lipopoliszacharid (LPS) által indukált TNF- α termelés szintjét befolyásolni tudják és így mérhetővé válik a szervezet immunválasza endotoxin hatására. Az általunk szintetizált analogonok farmakológiai vizsgálata azt mutatta, hogy hatékonyan befolyásolják a kísérleti állatok (egerek) TNF- α szintjét és így potenciális farmakonok lehetnek a szeptikus sokk kezelésében. A vizsgálatok eredményeit a **2. Táblázat** tartalmazza.

Vegyület	Dózis		TNF- α szint
	mg/kg	Mmol/kgx10 ⁻⁴	
187	5	1,4	53 \pm 10
187	10	2,7	42 \pm 8
187	20	5,4	18 \pm 3
223	40	18	10 \pm 7**
229	40	15,8	59 \pm 8*
234b	40	19,2	24 \pm 6*
249a	40	16	58 \pm 10*
249b	40	16,9	51 \pm 22
249c	40	16,9	57 \pm 20
249d	40	15,1	56 \pm 10*

249e	40	16,9	76±15
249f	40	16	79±18
252	40	18	68±14
253	40	18	62±20
240	40	11,6	37±11*
268b	40	16,1	6±2**
± standard hibahatár; * p>0.05; ** p>0.01			

2. Táblázat

A racém cabenegrin A-I [(±)-**187**], mint a táblázat adatai mutatják, dózistól függően gátolta a plazma TNF- α szintjének növekedését a kísérleti fehér egereken végzett vizsgálatokban. A hatásért valószínűleg e vegyület A- és B-gyűrűje tehető felelőssé, ugyanis a **268b** krománszármazék aktivitása a cabenegrin A-I-el összemérhetőnek bizonyult. A **223**, **249a**, **252** és **253** analogonok eredményei azt sugallják, hogy a telítetlen oldallánc jelenléte, (*E*)-geometriája, valamint a kettőskötés helyzete szintén meghatározó a gátló hatás szempontjából. Az oldallánc hosszának növelése (**249e,f**) a biológiai hatás csökkenését eredményezte, azaz a négy szénatom feltétlenül szükséges a hatás kiváltásához. Ugyanakkor figyelemre méltó, hogy a **240** származéknál, a 2,6-dimetoxifenilcsoport jelenléte az oldalláncban kevésbé befolyásolta az inhibíciós hatást. Az alkilelágazásokat tartalmazó analogonok (**229**, **234b**, **249b-d**) esetében, melyeknél e szerkezetek a lipofilicitást voltak hivatva növelni, a gátló hatás csökkenését tapasztalták a **223** rezorcinvázú vegyülettel összehasonlítva.

A cabenegrin A-I [(±)-**187**] hatásmechanizmusa még nem ismert. Néhány hasonló szerkezetű vegyület esetében kiderült, hogy az endotoxin által kiváltott TNF- α szint változás az ingerülettovábbítás különböző szakaszaiban lép fel. Az acetilszalicilsav és a 4-aril-5-piridilimidazolok,¹¹⁶ mint az arachidonsav metabolizmusának inhibitorai, valószínűleg a szignál átíró NF-kB faktorra vannak hatással. Egyes irodalmi adatok a foszfodieszteráz TNF- α termelés szintjének gátlásáról számolnak be,¹¹⁷ ami azt bizonyítja, hogy a szerkezetileg teljesen különböző anyagok is képesek hasonló hatást kifejteni.

Összefoglalva a farmakológiai vizsgálatok eredményeit, arra tudunk következtetni, hogy a biológiai hatásban jelentős szerepe van a krománváznak, valamint az (*E*)-geometriájú telítetlen oldalláncnak és az e területen folytatandó további kutatásainkhoz a kidolgozott teszt módszer alkalmazható lesz.

4. Kísérleti rész

Általános kísérleti eljárások: A vegyületek olvadáspontját Kofler készüléken mértük és korrekció nélkül adtuk meg. A $^1\text{H-NMR}$ spektrumokat Bruker WP 200 SY készüléken vettük fel, oldószerként CDCl_3 -ot, belső standardként TMS-t használtunk, a kémiai eltolódásokat (δ) ppm, a csatolási állandókat (J) Hz-ben adtuk meg. A tömegspektrumokat VG-7035 GC/MS/DS spektrométerrel, az elemanalízist Carlo Erba 1106 készülékkel készítettük. Az analitikai és preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztásokhoz Kieselgel 60 F254, 0.25 mm (Merck) vékonyréteget használtunk. A reakciók feldolgozása során a szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítottuk. Az optikai forgatási értékeket Perkin Elmer 341 típusú polariméteren mértük, a minták koncentrációját g/mL egységben adtuk meg. A feniljodozónium-diacetátot (PIDA), 2'-hidroxi-4',6'-diklóralkont (**150**), a rezolválószereket az *Aldrich* vegyszerforgalmazótól szereztük be.

Általános előirat 2'-hidroxikalkonok előállítására

Az acetofenon (5 mmol) és aldehid (5.10 mmol) etanos (20 ml) oldatát 50%-os vizes NaOH-dal (2 ml) kevertettük szobahőmérsékleten. Az elegyet 24 óra múlva CO_2 gáz bevezetésével megsavanyítottuk, majd vízre öntöttük. Diklórmetánnal vagy etil-acetáttal extraháltuk, szárítottuk, bepároltuk. A nyersterméket kristályosítottuk, vagy oszlopon kromatografáltuk, szilikagélen, a) n-hexán/etil-acetát (10:1), b) n-hexán/acetón (10:1), c) n-hexán/acetón (4:1) eluenssel.

3,4-Etiléndioxi-2'-hidroxi-4',6'-dimetoxikalkon (143). 2.9 g, 84%, sárga kristályok, op. 127-129°C. $^1\text{H NMR}$: δ : 3.80 és 3.90 (s, 6H, 4',6'-MeO), 4.35 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.0-7.80 (m, 5H, aromás H-ek), 6.90 (d, J = 10, 1H, =CHCO), 7.10 (d, J = 10, 1H, =CH-Ar), 14.20 (s, 1H, 2'-OH). Anal. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (342.3): számított C 66.66, H 5.30; kísérleti C 67.02, H 5.35.

3,4-Bisz(benziloxi)-2'-hidroxi-4',6'-dimetoximetoxikalkon (145). 2.6 g, 46%, sárga tűkristályok, op. 110-111°C. $^1\text{H NMR}$: δ : 3.50 (s, 6H, OMe), 5.05, 5.10 és 5.15 (s, 8H, benzil- CH_2 és OCH_2O), 6.25 (d, J = 2, 1H, H-3'), 6.35 (d, J = 2, 1H, H-5'), 7.20 (d, J = 12, 1H, =CHCO), 7.40 (d, J = 12, 1H, =CH-Ar), 6.35-7.42 (m, 13H, aromás H-ek), 13.85 (s, 1H, OH-2'). Anal. $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_8$ (556.6): számított C 71.21, H 5.79, kísérleti C 71.42, H 6.02.

(E)-1-[2-Hidroxi-4,6-(dimetoximetoxi)fenil]-3-(2,2-dimetil-2H-kromén-6-il)prop-2-én-1-on (175). 47%; op. 71-73°C (sárga tűkristályok n-hexánból); ¹H NMR: δ: 1.43 (s, 6H, 2,2-diMe), 3.45 és 3.55 (s, 6H, OMe), 5.18 és 5.28 (s, 4H, OCH₂O), 5.68 és 6.35 (d, *J* = 5, 2H, H-3, H-4), 6.24 (d, *J* = 1.5, 1H, H-5), 6.32 (d, *J* = 1.5, 1H, H-3'), 7.22 (d, *J* = 1.5, 1H, H-5), 7.40 (dd, *J* = 1.5 és 3.5, 1H, H-7), 7.70 (d, *J* = 10, 1H, α-H), 7.80 (d, *J* = 10, 1H, β-H); Anal. C₂₄H₂₆O₇ (426.4): számított C 67.59, H 6.14; kísérleti C 67.42, H 6.22.

(E)-1-(2-Hidroxi-4-metoximetoxifenil)-3-(2,2-dimetil-2H-kromén-6-il)prop-2-én-1-on (177). 42%; op. 128-129°C (sárga prizmák etanolból); ¹H NMR: δ: 1.45 (s, 6H, 2,2-diMe), 3.48 (s, 3H, OMe), 5.20 (s, 2H, OCH₂O), 5.68 és 6.35 (d, *J* = 5, 2H, 3-H,4-H), 6.62 (d, *J* = 1.5, 1H, H-3'), 6.58 (m, 1H, H-5'), 6.80 (d, *J* = 5, 1H, H-8), 7.28 (d, *J* = 1.5, 1H, H-5), 7.40 (m, 1H, H-7), 7.41 (d, *J* = 10, α-H), 7.80 (d, *J* = 10, 1H, β-H), 7.82 (d, *J* = 3, H-6'), 13.40 (s, 1H, 2'-OH); Anal. C₂₂H₂₂O₅ (366.4): számított C 72.12, H 6.05; kísérleti C 72.24, H 6.11.

(E)-1-(2',4'-Dihidroxifenil)-3-(2,2-dimetil-2H-kromén-6-il)prop-2-én-1-on (Kanzonol-B, 180). 177 (100 mg, 0.27 mmol) metanolos (5 ml) oldatát 10%-os sósavval (0.2 ml) 30 percig forraltuk majd vízzel hígítottuk. A kivált csapadékot szűrtük és preparatív lemezen tisztítottuk (b. eluens). 70 mg, 80%, op. 189-190°C, sárga prizmák. ¹H NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆): δ: 1.45 (s, 6H, 2,2-diMe), 5.70 és 6.30 (d, *J* = 5, 2H, H-3,H-4), 7.45 (d, *J* = 10, 1H, α-H), 7.78 (d, *J* = 10, 1H, β-H), 6.48-7.80 (m, 5H, aromás H-ek), 7.84 (d, *J* = 3, 1H, H-6'), 10.00 (sz. s, 1H, OH-4'), 13.60 (s, 1H, OH-2'); Anal. C₂₀H₁₈O₄ (322.4) számított: C 74.53, H 5.62; kísérleti C 74.44, H 5.62.

(E) 1-[2-Hidroxi-5-(3-metilbut-2-én-1-il)-4-metoximetoxifenil]-3-(2,2-dimetil-2H-kromén-6-il)prop-2-én-1-on (183). 50%; sárga olaj (a. eluens); ¹H NMR: δ: 1.45 (s, 6H, 2,2-diMe), 1.70 (s, 6H, allil-Me), 3.28 (d, *J* = 5, 2H, allil-CH₂), 3.44 (s, 3H, OMe), 5.22 (s, 2H, OCH₂O), 5.30 (t, *J* = 3, allil-CH), 5.70 és 6.35 (d, *J* = 5, 2H, H-3,H-4), 6.65 (s, 1H, H-3'), 6.85 (d, *J* = 3.5, 1H, H-8), 7.30 (d, *J* = 1.5, 1H, H-5), 7.40 (dd, *J* = 1.5 és 3, 1H, H-7), 7.45 (d, *J* = 10, α-H), 7.65 (s, 1H, H-6'), 7.85 (d, *J* = 10, 1H, β-H), 13.35 (s, 1H, 2'-OH); MS (EI): m/z 434 (M⁺, 20), 419 (30), 189 (100), 1783 (70); Anal. C₂₇H₃₀O₅ (434.5) számított: C 74.63, H 6.96; kísérleti C 74.61, H 6.89.

(E)-1-[(2-Hidroxi-4-metoximetoxifenil)-3-[4-metoximetoxi-3-(3-metilbut-2-én-1-il)fenil]prop-2-én-1-on (181). 78%; sárga olaj (c. eluens); ¹H NMR: δ: 1.75 és 1.80 (s, 6H, allil-Me), 3.35 (d, *J* = 5, 2H, allil-CH₂), 3.50 és 3.55 (s, 6H, OMe), 5.15 és 5.20 (s, 4H, OCH₂O), 5.30 (t, *J* = 2, 1H, allil-CH), 6.60-7.90 (m, 6H, aromás H-ek), 7.10 (d, *J* = 10, 1H, α-H), 7.70 (s, *J* = 10, 1H, β-H), 13.40 (s, 1H, 2'-OH); MS (EI): *m/z* 412 (M⁺, 40), 366 (60), 272 (40), 226 (60), 196 (100); Anal. C₂₄H₂₈O₈ (412.5) számított: C 69.88, H 6.84; kísérleti C 69.81, H 6.78.

Általános előirat 2'-hidroxikalkonok oxidatív gyűrűzárására

A 2'-hidroxikalkon (1.39 mmol) 30 ml vízmentes metanolban készült oldatához keverés közben hozzáadtunk 1.39 mmol KOH-ot 10 ml metanolban oldva, 0°C-on, kb. 10 perc alatt. Még 10 perces kevertetés után, 3.6 mmol PIDA-t adagoltunk hozzá három részletben, 30 perc alatt. Az elegyet utókevertettük szobahőmérsékleten (3-24 óra), közben VRK-val ellenőriztük a reakció lefutását. A metanol egy részét vákuumban eltávolítottuk, a maradékhoz vizet adtunk. A terméket szűrtük vagy diklórmetánnal extraháltuk, szárítottuk. A nyersterméket kristályosítottuk vagy oszlopon kromatografáltuk a) toluol/aceton (4:1); b) n-hexán/aceton (4:1) vagy c) n-hexán/etil-acetát (4:1) eluenst használva. A metoximetilcsoportok eltávolítását a **97**, **156**, **176**, **178** és **184** esetében a **180** vegyületnél leírtak szerint végeztük.

5,7-Dimetoxiflavon (151). 70%, fehér kristályok (hexán:etil-acetát 2:1), op. 149-151°C. ¹H NMR: δ: 3.90 és 3.95 (s, 6H, 5,7-OMe), 6.32 (d, *J* = 2, 1H, H-6), 6.52 (d, *J* = 2, 1H, H-8), 6.65 (s, 1H, H-3), 7.45-7.90 (m, 5H, aromás H-ek).

4',5,7-Trimetoxiflavon (152). 60%, fehér kristályok (metanol), op. 155-156°C. ¹H NMR: δ: 3.90, 3.92 és 4.05 (s, 9H, 4',5,7-OMe), 6.40 (d, *J* = 1.8, 1H, H-6), 6.62 (d, *J* = 1.8, H-8), 6.70 (s, 1H, H-3).

3',4'-Etiléndioxi-5,7-dimetoxiflavon (153). 75%, op.196-198°C (etanol). ¹H NMR: δ: 3.90 és 3.95 (s, 6H, 5,7-MeO), 4.40 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 6.35 (d, *J* = 2.3, 1H, H-6), 6.53 (d, *J* = 2.3, 1H, H-8), 6.55 (s, 1H, H-3), 6.95 (d, *J* = 7.5, H-6'), 7.40-7.45 (m, 2H, H-2',5'). Anal. C₁₉H₁₆O₆ (340.3): számított C 67.05, H 4.74; kísérleti C 67.25, H 4.78.

5,7-Dihidroxiflavon (chrysin, 156). 67%, op.287-290°C. ¹H NMR: δ: 6.45 (d, J = 1.7, 1H, H-6), 6.62 (d, J = 1.7, 1H, H-8), 6.78 (s, 1H, H-3), 6.9-7.32 (m, 5H, aromás H-ek), 7.42 (s, 1H, OH-7), 13.80 (s, 1H, H-5)

3',4'-Bisz(benziloxi)-5,7-dimetoximetoxiflavon (155). 65%, op. 117-118°C (n-hexán). ¹H NMR: δ: 3.55 és 3.60 (s, 6H, OMe), 5.30 (s, 4H, benzil-CH₂), 5.35 és 5.40 (s, 4H, OCH₂O), 6.50 (s, 1H, H-3), 6.75 (d, J = 2.4, H-6), 6.88 (d, J = 2.4, H-8), 7.08 (d, J = 8, 1H, H-6'), 7.32-7.65 (m, 12H, aromás H-ek). Anal. C₃₃H₃₀O₈: számított C 71.47, H 5.45, kísérleti C 71.65, H 5.52.

3',4'-Etiléndioxi-7-metoximetoxiflavon (157). 65%, op. 151-152°C (etanol:hexán 2:1). ¹H NMR: δ: 3.50 (s, 3H, OMe), 4.32 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 5.30 (s, 2H, OCH₂O), 6.65 (s, 1H, H-3), 6.95-8.15 (m, 6H, aromás H-ek). Anal. C₁₉H₁₆O₆: (340.3) számított C 67.05; H 4.74; kísérleti C 67.12; H 4.44.

cisz-3',4'-Etiléndioxi-3-hidroxi-7-metoximetoxiflavon (158). 10%, színtelen olaj. ¹H NMR: δ: 3.40 (sz. s, 1H, OH-3), 3.50 (s,3H, OMe), 4.20 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 5.20 (s, 2H, OCH₂O), 4.85 (d, J = 5, 1H, H-2), 5.65 (d, J = 5, 1H, H-3), 7.75-6.7 (m, 6H, aromás H-ek). Anal. C₁₉H₁₈O₇ (358.3): számított C 63.68, H 5.06; kísérleti C 63.54, H 5.12.

cisz-3-Hidroxi-4,4'-trimetoxiflavanon (162). 76%, 168-170°C (etil-acetát:hexán 1:1), ¹H NMR: δ: 1.80 (sz. s, 1H, OH), 3.20 és 3.45 (s, 6H, 3,3-diMeO), 3.80 (s, 3H, 4'-OMe), 4.10 (d, J = 2, 1H, H_{eq}-3), 5.40 (d, J = 2, 1H, H_{ax}-2), 6.95-7.60 (m, 8H, aromás H). Anal. C₁₈H₂₀O₅ (316.4): számított C 68.34, H 6.37; kísérleti C 68.42, H 6.28.

3',4'-Etiléndioxiflavon (164). 20%, op. 182-184°C (etanol:hexán 2:1), ¹H NMR: δ: 4.35 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 6.70 (s, 1H, H-3), 6.95 (d, J = 7.5, 1H, H-6'), 7.30 (sz. m, 5H, aromás H-ek), 8.20 (d, J = 6, 1H, H-5). Anal. C₁₇H₁₂O₄ (280.3): számított C 72.85, H 4.32; kísérleti C 72.68, H 4.46.

transz-3',4'-Etiléndioxi-3-hidroxiflavanon (166). 65%, op. 176-178°C (etanol), ¹H NMR: δ: 3.50 (s, 1H, OH-3), 4.25 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 4.60 (d J = 10, 1H, H_{ax}-3), 5.05 (d, J = 10, 1H, H_{ax}-2), 6.95-7.95 (sz. m, 7H, aromás H-ek). Anal. C₁₇H₁₂O₅ (298.3): számított C 68.45, H 4.73; kísérleti C 68.56, H 4.62.

6-Metil-3',4'-dimetoxiflavon (159). 50%, 186-188°C (hexán). ¹H NMR: δ: 2.50 (s, 3H, 6-Me), 3.95 és 4.00 (s, 6H, 3',4'-MeO), 6.70 (s, 1H, H-3), 6.96 (d, J = 7.5, 1H, H-6'), 7.30-7.70 (m, 4H, aromás H-ek), 8.05 (d, J = 2, 1H, H-5). Anal. C₁₈H₁₆O₄ (296.3): számított C 72.96, H 5.44; kísérleti C 72.64, H 5.30.

transz-3-Hidroxi-6-metil-3',4'-dimetoxiflavanon (161). ¹H NMR: δ: 2.35 (s, 3H, 6-Me), 3.60 (sz. s, 1H, OH-3), 3.85 és 3.90 (s, 6H, 3',4'-MeO), 4.60 (d, J = 10, 1H, H_{ax}-3), 5.05 (d, J = 10, 1H, H_{ax}-2), 6.8-7.40 (m, 5H, aromás H-ek), 7.82 (d, J = 2, 1H, H-5). Anal. C₁₈H₁₈O₄ (298.3): számított C 72.47, H 6.08; kísérleti C 72.62, H 5.90.

transz-3-Hidroxi-5,7-diklórfavanon (169). 70%, 142-144°C (etanol). ¹H NMR: δ: 3.62 (sz. s, 1H, OH-3), 4.60 (d, J = 10, 1H, H_{ax}-3), 5.20 (d, J = 10, 1H, H_{ax}-2), 7.40-7.70 (m, H-7, aromás H-k). Anal. C₁₅H₁₀Cl₂O₃ (309.1): számított C 58.28, H 3.26; kísérleti C 58.42, H 3.32.

3',4',5,7-Tetrahidroxiflavon (luteolin, 97). A benzilsoportokat katalitikus hidrogénezéssel, Pd/C-en, dimetilformamidban távolítottuk el. 80%.

2-(2,2-Dimetil-2H-kromén-6-il)-5,7-dimetoximetoxi-4H-kromén-4-on (176). 62%; halványsárga olaj (a. eluens); ¹H NMR: δ: 1.45 (s, 6H, 2',2'-diMe), 3.52 és 3.55 (s, 6H, OMe), 5.25 és 5.35 (s, 4H, OCH₂O), 5.70 és 6.40 (d, J = 5, H-3', H-4'), 6.54 (s, 1H, H-3), 6.73 (d, J = 1.5, 1H, H-6), 6.85 (d, J = 1.5, 1H, H-8), 7.49 (d, J = 1.5, 1H, H-5'), 7.64 (dd, J = 1.5 és 3, 1H, H-6'); MS (EI): m/z 424 (M⁺, 20), 409 (100), 393 (35), 380 (100), 364 (100); Anal. C₂₄H₂₄O₇ (424.4): számított C 67.92, H 5.70; kísérleti C 67.87, H 5.67.

2-(2,2-Dimetil-2H-kromén-6-il)-7-metoximetoxi-4H-kromén-4-on (178). 64%; halványsárga olaj (b. eluens); ¹H NMR: δ: 1.50 (s, 6H, 2',2'-diMe), 3.50 (s, 3H, OMe), 5.30 (s, 2H, OCH₂O), 5.70 és 6.40 (d, J = 5, H-3',H-4'), 6.65 (s, 1H, H-3), 6.90-8.20 (m, 6H, aromás H-ek); MS (EI): 364 (M⁺, 20), 349 (100), 305 (35), 189 (90); Anal. C₂₂H₂₀O₅ (364.4): számított C 72.51, H 5.53; kísérleti C 72.57, H 5.48.

6-(3-Metilbut-2-én-1-il)-2-(2,2-dimetil-2H-kromén-6-il)-7-metoximetoxi-4H-kromén-4-on (184). 40%; op. 124-126°C (sárga tűkristályok b. elegyből); ¹H NMR: δ: 1.50 (s, 6H, 2',2'-diMe), 1.75 (s, 6H, allil-Me), 3.40 (d, J = 5, 2H, aril-CH₂), 3.50 (s, 3H, OMe), 5.30 (t, J = 3, 1H, allil-CH), 5.35 (s, 2H, OCH₂O), 5.70 és

6.40 (d, $J = 7$, 2H, H-3', H-4'), 6.65 (s, 1H, H-3), 6.85 (d, $J = 3$, 1H, H-8'), 7.20 (s, 1H, H-8), 8.00 (s, 1H, H-5), 7.55 (d, $J = 1.5$, 1H, H-5'), 7.70 (dd, $J = 1.5$ és 3, 1H, H-7'); Anal. $C_{27}H_{28}O_5$ (432.5): számított C 74.98, H 6.52; kísérleti C 75.10, H 6.40.

5,7-Dihidroxi-2-(2,2-dimetil-2H-kromén-6-il)-4H-kromén-4-on

(**Yinyanghuo-C, 172**). 62%; op. 246-248°C (sárga tűkristályok, b.elegyből és metanolból); Irod⁸⁷. op. 228-230°C, amorf por⁸⁶. 1H NMR ($CDCl_3 + DMSO-d_6$): δ : 1.46 (s, 6H, 2',2'-diMe), 5.82 és 6.40 (d, $J = 5$, 2H, H-3', H-4'), 6.29 (d, $J = 1.5$, 1H, H-6), 6.49 (d, $J = 1.5$, 1H, H-8), 6.50 (s, 1H, H-3), 6.87 (d, $J = 3$, 1H, H-7'), 7.51 (d, $J = 1.5$, 1H, H-5'), 7.64 (dd, $J = 1.5$ és 3, 1H, H-7'), 10.1 (s, 1H, 7-OH), 12.80 (s, 1H, 5-OH); Irod⁸⁶. δ (DMSO- d_6) 1.48, 5.71, 6.38, 6.31, 6.45, 6.54, 6.87, 7.63, 10.2 és 13.00 ua. sorrend; Anal. $C_{20}H_{16}O_5$ (336.3): számított C 71.43, H 4.79; kísérleti C 71.35, H 4.69.

7-Hidroxi-2-(2,2-dimetil-2H-kromén-6-il)-4H-kromén-4-on (179). 37%;

op. 258-260°C (sárga prizmák, etanolból); 1H NMR ($CDCl_3 + DMSO-d_6$): δ : 1.50 (s, 6H, 2',2'-diMe), 5.72 és 6.42 (d, $J = 5$, 2H, H-3', H-4'), 6.62 (s, 1H, H-3), 6.87 (d, $J = 3$, 1H, H-8'), 6.94 (m, 1H, H-6), 6.95 (d, $J = 1.5$, 1H, H-8), 7.51 (d, $J = 1.5$, 1H, H-5'), 7.67 (dd, $J = 1.5$ és 3, 1H, H-7'), 8.05 (d, $J = 3$, 1H, H-5); Anal. $C_{20}H_{16}O_4$ (320.3): számított C 75.00, H 5.03; kísérleti C 75.10, H 5.12.

7-Hidroxi-6-(3-metilbut-2-én-1-il)-2-(2,2-dimetil-2H-kromén-6-il)-4H-

kromén-4-on (Kanzonol-E, 171). 75%; op. 247-248°C (sárga tűkristályok c. oldószerből és hexán:etil-acetát); Irod⁸⁵. op. 246-248°C; 1H NMR (DMSO- d_6): δ : 1.45 (s, 6H, 2',2'-diMe), 1.70 és 1.75 (s, 6H, allil-Me), 3.30 (d, $J = 5$, 2H, aril- CH_2), 5.35 (t, $J = 3$, 1H, allil-CH), 5.85 és 6.55 (d, $J = 10$, 2H, H-3', H-4'), 6.65 (s, 1H, H-3), 6.90 (d, $J = 3$, H-8'), 7.00 (s, 1H, H-8), 7.65 (s, 1H, H-5), 7.80 (d, $J = 1.5$, H-5'), 7.85 (dd, $J = 1.5$ és 3, 1H, H-7'), 10.9 (sz. s, 1H, 7-OH); Irod⁸⁵. δ (acetone- d_6) 1.46, 1.74, 1.76, 3.42, 5.40, 5.86, 6.54, 6.61, 7.06, 7.82, 7.74, 7.80, ua. sorrend; Irod⁸⁶ δ (DMSO- d_6): 1.48, 5.71, 6.38, 6.31, 6.45, 6.54, 6.87, 7.63, 10.2 és 13.00, ua. sorrend.; Anal. $C_{25}H_{24}O_4$ (388.4): számított C 77.30, H 6.23; kísérleti C 77.25, H 6.12

4',7-Dihidroxi-3'-(3-metilbut-2-én-1-il)flavon (Kanzonol-D, 170). 33%;

op. 229-231°C (sárga tűkristályok, b. oldószer és benzol/acetonból); Irod⁸⁵. op. 229-231°C; 1H NMR (DMSO- d_6): δ : 1.75 (s, 6H, 3'',3''-diMe), 3.25 (d, $J = 5$, 2H, 1''- CH_2), 5.35 (t, $J = 3$, 1H, 2''-H), 6.65 (s, 1H, H-3), 6.95-7.85 (sz. m, 6H, aromás H-

ek), 10.3 és 10.8 (s, 2H, 4',7-OH), Irod⁸⁵. (aceton-d₆) δ = 1.76, 1.77, 3.40, 5.41, 6.58, 6.96-7.96, ua. sorrend; Anal. C₂₀H₁₈O₄ (322.4): számított C 74.51, H 5.63; kísérleti C 74.12, H 5.74.

(±)-3-Benziloxi-8,9-metiléndioxiptero-karpán [(±)-191], (±)-6,12-metano-2,3-metiléndioxi-6H-dibenzo[d,g][1,3]dioxocin (207) és (±)-6a,12b-dihidro-6H-benzo[4,5]furo[2,3-c]kromén (205). Palládium-kloridot (17.1 g, 9.6 mmol) és lítium-kloridot (8.52 g, 20.2 mmol) vízmentes acetonban (300 ml) 15 percig kevertettünk, majd hozzáadtunk 22.85 g (9.6 mmol) 5-benziloxi-2H-1-benzopiránt (**189**), és még 15 percig utókevertettük. Vízmentes acetonnal (300 ml) hígítottuk és hozzáadtuk a 2-klórmerkuri-4,5-metiléndioxi-fenolt (38 g, 10.1 mmol). További 150 perc kevertetés után 1500 ml sóoldatra öntöttük, benzollal extraháltuk, szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A maradék vastag olaj (60g) kis mennyiségű metanol hozzáadásával megszilárdult. Szűrés után 200 ml etil-éterrel eldörzsöltük és a *rac*-**191** kaptuk meg. 19 g, 53%, op. 143-144°C. ν_{\max} (KBr): 1620, 1584, 1506, 1474, 1462, 1180, 1166, 1144, 1036 cm⁻¹. ¹H NMR: δ : 7.50-7.30 (m, 6H, aromás benzil és H-1), 6.72 (s, 1H, H-10), 6.70 (d, J = 2.5, H-2), 6.56 (d, J = 2.5, H-4), 6.42 (s, 1H, H-7), 5.90 (d, 1H, O-CH₂-O), 5.50 (d, J = 7.5, 1H, H-11a), 5.08 (s, 2H, benzil-CH₂), 4.23 (dd, J = 3 és 12, 1H, H-6_{eq}), 3.64 (t, J = 12, 1H, H-6_{ax}), 3.50 (m, 1H, H-6a); Anal. C₂₃H₁₈O₅ (374.39): számított C 73.78, H 4.84; kísérleti C 73.52, H 4.81. Az anyalúg bepárlásával 2.7 g vastag olajat kaptunk. Egy kis mennyiséget (100 mg) preparatív VRK-val, benzollal elválasztottunk, 10 mg **207**-et és 4 mg **205**-öt izoláltunk. **207** színtelen tűkristályok acetonból, op. 199-200°C; ν_{\max} (KBr): 1624, 1580, 1500, 1480, 1442, 1240, 1172, 1144, 1088 cm⁻¹. ¹H NMR: δ : 2.20 (t, J = 2, 2H, H-13), 3.68 (s, 1H, H-6), 4.99 (s, 2H, benzil-CH₂), 5.82 (d, 2H, O-CH₂-O), 6.05 (s, 1H, H-12), 6.42 (s, 1H, H-4), 6.55-6.49 (m, 2H, H-8,10), 6.60 (s, 1H, H-12), 7.03 (d, J = 8, 1H, H-11), 7.25-7.41 (m, 5H, aromás H-ek); Anal. C₂₃H₁₈O₅ (374.39): számított C 73.78, H 4.84; kísérleti C 73.49, H 4.90; **205**:színtelen olaj; ν_{\max} (KBr): 1620, 1580, 1502, 1482, 1460, 1198, 1180, 1146, 932 cm⁻¹. ¹H NMR: 4.10-4.25 (m, 2H, H-6), 4.28 (t, J = 3.5, 1H, H-6a), 5.01 (s, 2H, benzil-CH₂), 5.22 (d, J = 3.5, 1H, H-11a), 5.38 (s, 2H, O-CH₂-O), 5.82 (d, J = 3, 1H, H-4), 6.47 és 6.49 (s, 2H, H-8,11), 6.50-6.60 (m, 2H, H-2,4), 6.82 (d, J = 7.5, 1H, H-1), 7.32-7.50 (m, 5H, aromás H-ek); Anal. C₂₃H₁₈O₅ számított 374.1154, kísérleti m/z: 374.1147 (M⁺)

(±)-3-Hidroxi-8,9-metiléndioxiptero-karpán [*rac*-maackiain, (±)-9]. [(±)-191]-et (9.6 g, 26.2 mmol) feloldottuk aceton-tetrahidrofurán (3:1, 480 ml)

keverékében és 10%-os palládium-szén (2.5 g) jelenlétében hidrogénezük, 680 ml hidrogén felvételig. A katalizátort leszűrtük, acetonnal mostuk, majd ledesztilláltuk az oldószert. 6.8 g, 92%, fehér, amorf kristályok, op. 194-196°C. Irod⁹⁸. op. 195-196°C. Anal. C₁₆H₁₂O₅ (284.26): számított C 67.60, H 4.25; kísérleti C 67.50, H 4.49.

(-)-3-[(1S)-Kámforoil]maackiain (210a,b). [(±)-191]-et (500 mg, 1.75 mmol) feloldottuk vímentes piridinben (10 ml) és szobahőmérsékleten (1S)-(-)-kámforsav-kloridot (605 mg, 2.8 mmol) adtunk hozzá. 24 óra kevertetés után a reakcióelegyet jeges vízre öntöttük és a kivált csapadékot (625 mg, 77 %), szűrés és szárítás után metanolból kristályosítottuk. 527 mg, 50% **210a,b** diasztereomer keverék, op. 190-191°C, $[\alpha]_D^{24} = -5$ (c = 0.9 kloroformban). ν_{\max} (KBr): 1788, 1754, 1618, 1474, 1460, 1260, 1116, 1046, 992 cm⁻¹. ¹H NMR: δ : 1.09, 1.15 és 1.17 (s, 3x3H, H-4', H-8', H-9'), 1.77 és 1.99 (m, 2H, H-5'), 2.20 és 2.56 (m, 2H, H-6'), 3.53 (m, $J = 10.3$, 7.0 és 4.8, 1H, H-6a), 3.66 és 3.67 (2xt, $J = 10.3$, 1H, H_{ax}-6), 4.28 (d, $J = 10.3$ és 4.5, 1H, H_{eq}-6), 5.51 (d, $J = 7.0$, 1H, H-11a), 5.91 és 5.93 ($J = 1.5$, 2H, O-CH₂-O), 6.73 és 6.75 (2xd, $J = 2.2$, 1H, H-4), 6.83 (dd, $J = 8.1$ és 2.2, 1H, H-2), 7.54 (d, $J = 8.1$, 1H, H-1); Anal. C₂₆H₂₄O₈ (464.45): számított C 67.23, H 5.20; kísérleti C 67.21, H 5.27.

(+)-3-[(1S)-Kámfor-10-szulfonil]maackiain (211a,b). 500 mg (1.76 mmol) [(±)-9]-et, vímentes piridint (10 ml) és 700 mg (2.8 mmol) (1S)-(+)-10-kámforszulfonil-kloridot 24 órát szobahőmérsékleten kevertettünk. A reakcióelegyet jeges vízre öntöttük, a kivált csapadékot szűrtük, vízzel mostuk. 680 mg, 75 %, szintelen, szilárd anyag op. 136°C; metanolból kristályosítottuk, 400 mg, 44 % **211a,b** diasztereomer elegye, op. 142-143°C, $[\alpha]_D^{24} = +21$ (c = 1 acetonban). ν_{\max} (KBr): 1746, 1614, 1494, 1474, 1460, 1374, 1180, 1146, 1110 cm⁻¹. ¹H NMR: δ : 0.92 és 1.18 (s, 2x3H, H-8', H-9'), 1.47 és 1.72 (m, 2H, H-5'), 1.98 (d, $J = 18.3$, 1H, H_A-3'), 2.09 (m, $J = 18.3$, 4.3 és 3.5, 1H, H_B-3'), 2.14 (dd, $J = 4.5$ és 4.3, 1H, H-4'), 2.42 és 2.55 (m, 2H, H-6'), 3.53 és 3.54 (m, $J = 10.5$, 7.0 és 4.9, 1H, H-6a), 3.64 és 3.66 (2xt, $J = 10.5$, 1H, H_{ax}-6), 4.29 (dd, $J = 10.5$ és 4.9, 1H, H_{eq}-H), 5.50 (d $J = 7.0$, 1H, H-11a), 5.90 és 5.93 ($J = 1.4$, 2H, O-CH₂-O), 6.43 (s, 1H, H-10), 6.72 (s, 1H, H-7), 6.92 és 6.94 (2xd, $J = 2.2$, 1H, H-4), 7.03 (dd, $J = 8.2$ és 2.2, 1H, H-2), 7.55 (d, $J = 8.2$, 1H, H-1); Anal. C₂₆H₂₆O₈S (498.56): számított C 62.63, H 5.25, S 6.43; kísérleti C 62.75, H 5.10, S 6.35.

(+)-3-[(1S)-N-(1-Naftil)etilkarbamoil]maackiain (212a,b). [(±)-9] (100 mg, 0.35 mmol), (*R*)-(-)-1-(1-naftil)etil-izocianát (69 mg, 0.35 mmol), 20 ml vízmentes benzol és 1 csepp *N,N*-dimetiletanol-amin katalizátor elegyét 9.5 órát forraltuk. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk és a diasztereomer karbamátokat metanolból kristályosítottuk. 75 mg, 45 % színtelen, krstályos diasztereomer keverék, op. 152-153°C, $[\alpha]_D^{24} = +25$ (*c* = 0.8 acetonban); ν_{\max} (KBr): 1736, 1728, 1618, 1494, 1474, 1460, 1256, 1180, 1144 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$: δ : 1.73 (d, *J* = 7.2, 3H, CH₃), 3.48 és 3.50 (m, 1H, H-6a), 3.62 és 3.65 (2xt, *J* = 10.6, 1H, H_{ax}-6), 4.22 (dd, *J* = 10.6 és 5.0, 1H, H_{eq}-6), 5.33 (d, *J* = 8, 1H, NH), 5.48 (d, *J* = 7.0, 1H, H-11a), 5.73 (m, 1H, CH), 5.89 és 5.93 (*J* = 1.5, 2H, O-CH₂-O), 6.42 (s, 1H, H-10), 6.71 (s, 1H, H-7), 6.73 és 6.75 (2xd, *J* = 2.2, 1H, H-4), 6.84 és 6.88 (dd, *J* = 7.0 és 2.1, 1H, H-2), 7.40 és 7.60 (m, 5H, H-3', H-6', H-7', H-1, H-C2'), 7.82 és 7.88 (dd, *J* = 7.0 és 1.5, 2H, H-4', H-5'), 8.12 (dd, *J* = 7.4 és 1.3, 1H, H-8'); Anal. C₂₉H₂₃NO₆ (481.49): számított C 72.34, H 4.81; N 2.90; kísérleti C 72.51, H 4.79, N 2.89.

(-)-3-[(1R)-N-(1-Metil)benzilkarbamoil]-(6aR,11aR)-maackiain (213a) és (+)-3-[(1R)-N-(1-metil)benzilkarbamoil]-(6aS,11aS)-maackiain (213b). [(±)-9] (2.5 g, 8.75 mmol), (*R*)-(+)- α -metilbenzil-izocianát (1.4 g, 1.75 mmol), *N,N*-dimetiletanol-amin (3 csepp) és vízmentes benzol (225 ml) elegyét 80°C-on melegítettük 18 órát. Lehűlés után 875 mg (22 %) színtelen, kristályos terméket, a diasztereomer karbamátok 1:1 elegyét kaptuk, op. 151-152°C; $[\alpha]_D^{24} = +67$ (*c* = 1, kloroformban); $^1\text{H NMR}$: δ : 1.52 (d, *J* = 7.2, 3H, CH₃), 3.47 és 3.49 (m, 1H, H-6a), 3.64 és 3.66 (2xt, *J* = 10, 1H, H_{ax}-6), 4.22 (dd, *J* = 10.6 és 5.0, 1H, H_{eq}-6), 4.92 (m, 1H, CH), 5.28 (d, *J* = 7.8, 1H, NH), 5.48 (d, *J* = 7.0, 1H, H-11a), 5.88 és 5.93 (*J* = 1.4, 2H, O-CH₂-O), 6.43 (s, 1H, H-10), 6.71 (s, 1H, H-7), 6.72 és 6.73 (2xd, *J* = 2.1, 1H, H-4), 6.81 és 6.83 (2xdd, *J* = 7.8 és 2.1, 1H, H-2), 7.26 és 7.35 (m, 5H, H-2', H-6'), 7.44 (d, *J* = 7.8, 1H, H-1); MS (70 eV) *m/z* %: 431 [*M*⁺] (100), 413, 386, 368; HPLC (Chiracel-OD; eluens *n*-hexán:etanol=82:18): *R*_t = 16.54 és 21.30 perc. A diasztereomer karbamátokat metanolból átkristályosítottuk. (+)-**213b** (120 mg, 6%); op. 209-210°C, $[\alpha]_D^{24} = +243$ (*c* = 1 acetonban); HPLC: *R*_t = 16.52 min; ν_{\max} (KBr): 1708, 1618, 1546, 1530, 1496, 1460, 1454, 1180, 1146 cm^{-1} . Anal. C₂₅H₂₁NO₆ (431.42): számított C 69.60, H 4.90, N 3.24; kísérleti C 69.51, H 4.87, N 3.15. A fenti átkristályosítások egyesített anyalúgjait bepároltuk és a maradékot metanolból újra átkristályosítottuk. (-)-**213a** 45 mg, 3%, op. 199-200°C, $[\alpha]_D^{24} = -45$ (*c* = 1 acetonban); HPLC: *R*_t = 21.30 perc; ν_{\max} (KBr): 1702, 1618, 1562, 1530, 1498, 1474, 1456, 1160, 1146 cm^{-1} . Anal.

C₂₅H₂₁NO₆ (431.42): számított C 69.60, H 4.90; N 3.24; kísérleti C 69.15, H 4.88, N 3.40.

(-)-3-[(1S)-N-(1-Metil)benzilkarbamoil]-(6aR,11aR)-maackiain (214a) és (+)-3-[(1S)-N-(1-metil)benzilkarbamoil]-(6aS,11aS)-maackiain (214b). [(±)-9] (5 g, 17.5 mmol), *S*-(-)- α -metilbenzil-izocianát (5 ml, 34 mmol), vízmentes benzol (300 ml) és 5 csepp *N,N*-dimetiletanol-amin elegyét 15 órát forraltuk. Lehűlés után a csapadékot leszűrtük. Diasztereomer karbamátok 1:1 elegye **214a,b**, 3.8 g, 50 %, op. 147-149°C, $[\alpha]_D^{24} = -80$ (c = 0.9 acetonban); HPLC: $R_t = 16.88$ és 18.62 perc. A diasztereomer elegyet forralás közben etanolban (150 ml) oldottuk, majd lassan szobahőmérsékletre hűtöttük, így szintelen csapadékot kaptunk (840 mg), amit etanolból (100 ml) átkristályosítottunk és 420 mg terméket izoláltunk, $[\alpha]_D = -178$). Ennek kristályosítása etanolból a **(-)-214a**-t szolgáltatta, op. 209-210°C, 210 mg, $[\alpha]_D^{24} = -240$. Ismételt átkristályosítással etanolból a termék olvadáspontja 214-215°C-ra nőtt, 190 mg, 5%, $[\alpha]_D^{24} = -262$, (c = 1 acetonban). HPLC: $R_t = 18.62$ perc; v_{max} (KBr): 1708, 1618, 1592, 1528, 1496, 1474, 1456, 1232, 1146 cm⁻¹. Anal. C₂₅H₂₁NO₆ (431.45): számított C 69.62, H 4.92, N 3.24; kísérleti C 69.84, H 4.91, N 3.24.

A diasztereomer karbamátok első átkristályosításából származó maradékot, amit az anyalúgok bepárlásával nyertünk, (1.92 g, op. 147-149°C, $[\alpha]_D = -67$) etanolból frakcionáltan átkristályosítottuk és a **(+)-214b**-t nyertük, 75 mg, 2%, $[\alpha]_D^{24} = +79$ (c = 0.9 acetonban), op. 203-204°C. HPLC: $R_t = 16.88$ perc; v_{max} (KBr): 1706, 1618, 1592, 1526, 1494, 1474, 1454, 1158, 1144 cm⁻¹. Anal. C₂₅H₂₁NO₆ (431.45): számított C 69.62, H 4.92, N 3.24; kísérleti C 69.92, H 4.94; N 3.25.

(+)-(6aS,11aS)-Maackiain [(+)-9]. a) **213b** (43 mg, 0.1 mmol), 1 csepp trietilamin és 7 ml absz benzol keverékéhez 10 perc alatt 0.15 ml (0.12 mmol) SiHCl₃/5 ml vízmentes benzol elegyét adtuk. A reakcióelegyet 4 órát forraltuk argon atmoszférában. A diasztereomer karbamátok teljes elbomlása érdekében még 0.5 ml (0.4 mmol) SiHCl₃/5 ml vízmentes benzolt adtunk hozzá és 2 órát tovább forraltuk. A lehűlt elegyet, keverés közben, vizes, telített NH₄Cl-ra öntöttük. A szilíciumtartalmú szilárd csapadékot leszűrtük, benzollal mostuk. A szerves fázist vízzel mostuk, szárítottuk, bepároltuk. A maradékot preparatív vékonyrétegen tisztítottuk. **(-)-9** 10 mg, 35 %, op. 181-182°C, $[\alpha]_D^{24} = +179$ (c = 0.1 acetonban), enantiomer tisztasága 83.5 % (HPLC). b) **214b**-ből ($[\alpha]_D^{24} = +79$) kiindulva és lítium tetrahidrido-aluminnal redukálva a következő előírat szerint, **(+)-9** op. 179-181°C, $[\alpha]_D^{24} = +258$ (c = 0.1 acetonban). CD (CH₃CN) λ_{nm} ($\Delta\epsilon$): 211 (28.60), 237 (11.02), 313 (-2.23); ee = 99%

[HPLC: Chiralpak OT(+), metanol, $R_t = 9.43$ perc]). Anal. $C_{16}H_{12}O_5$ (284.26): számított C 67.60, H 4.25; kísérleti C 67.65, H 4.25.

(-)-(6a*R*,11a*R*)-Maackiain [(-)-9]. 214a (340 mg, 0.8 mmol, $[\alpha]_D = -262$) vízmentes éterben (100 ml) és vízmentes benzolban (100 ml) készített oldatához 150 mg (4 mmol) lítium tetrahidrido-aluminátot adtunk. 20 perc múlva a $LiAlH_4$ felesleget vízzel elbontottuk. A szerves fázist elválasztottuk és 2x50 ml vízzel mostuk. A vizes fázist 5 %-os HCl-val pH = 6-ra állítottuk és benzollal extraháltuk. Szárítás után az egyesített szerves fázisokat bepároltuk és a nyers (-)-9-et szilikagélen oszlopkromatografáltuk, toluol:acetone= 4:1-ben. 200 mg, 90 %, színtelen prizmák, op. 181-187°C, $[\alpha]_D^{24} = -267$ (c = 0.1 acetonban). CD (CH_3CN) λ_{nm} ($\Delta\epsilon$): 208 (-28.51), 238 (-10.06), 309 (+2.66), ee = 99.5 % [HPLC: Chiralpak OT(+), metanol, $R_t = 11.37$ min]. ν_{max} (KBr): 3428, 1620, 1598, 1510, 1476, 1312, 1286, 1180, 1146 cm^{-1} . 1H NMR: δ : 7.40 (d, $J = 10$, 1H, H-1), 6.70 (s, 1H, H-10), 6.55 (dd, $J = 10$, 4, 1H, H-2), 6.45 (s, 1H, H-7), 6.40 (d, $J = 4$, 1H, H-4), 5.90 (d, 2H, O-CH₂-O), 5.50 (d, $J = 10$, 1H, H-11a), 5.0 (sz..s, 1H, HO-3), 4.20 (dd, $J = 5$ és 10, 1H, H-6_{eq}), 3.60 (t, $J = 10$, 1H, H-6_a), 3.45 (m, 1H, H-6_{ax}); Anal. $C_{16}H_{12}O_5$ (284.26): számított C 67.60, H 4.25; kísérleti C 67.61, H 4.24. **214a-t** ($[\alpha]_D = -262$) $SiHCl_3$ -dal redukálva, (-)-9 csak 40%-os kitermeléssel képződött.

(-)-3-Alliloxi-8,9-metiléndioxipterokarpán [(-)-192]. (-)-9 (250 mg, 0.88 mmol), aceton (30 ml) és K_2CO_3 (500 mg) elegyéhez allil-bromidot (0.2 ml) adtunk és 50°C 10 órát kevertettük. A szerves fázist leszártuk, a maradékot bepároltuk, (261 mg) és n-hexánból átkristályosítottuk. (-)-192 193 mg, 77 % színtelen tűkristályok, op. 138-139°C, $[\alpha]_D^{24} = -224$ (c = 0.1 acetonban), CD (CH_3CN) λ_{nm} ($\Delta\epsilon$): 312 (3.35), 239 (-14.79), 212 (-32.53); ν_{max} (KBr): 1620, 1614, 1586, 1504, 1478, 1330, 1288, 1266, 1242 cm^{-1} . 1H NMR: δ : 3.40 (m, $J = 11.0$, 6.8 és 5.1, 1H, H-C6a), 3.57 (t, $J = 11.0$, 1H, H_{ax}-6), 4.15 (dd, $J = 11$ és 5.1, 1H, H_{eq}-6), 4.45 (m, $J = 5.2$, 1.3 és 1.3, 2H, H-1'), 5.20 (m, $J = 10.8$, 1.5, 1.3 és 1.3, 1H, H_A-3'), 5.32 (m, $J = 17.0$, 1.5, 1.3 és 1.3, 1H, H_B-3'), 5.40 (d, $J = 6.8$, 1H, H-11a), 5.82 és 5.84 ($J = 1.5$, 2H, O-CH₂-O), 5.96 (m, 1H, H-2'), 6.37 (s, 1H, H-10), 6.41 (d, $J = 2.5$, 1H, H-4), 6.57 (dd, $J = 8.5$ és 2.5, 1H, H-2), 6.63 (s, 1H, H-7), 7.33 (d, $J = 8.5$, 1H, H-1). Anal. $C_{19}H_{16}O_5$ (324.32): számított C 70.36, H 4.97; kísérleti C 70.43, H 5.01.

(-)-4-Allil-3-hidroxi-8,9-metiléndioxipterokarpán [(-)-193], (-)-2-allil-3-hidroxi-8,9-metiléndioxipterokarpán [(-)-216] és 2-(3'-allil-2',4'-dihidroxifenil)-3-metil-5,6-metiléndioxibenzo[b]furán (215). (-)-192-et (600 mg, 1.4 mmol) vízmentes

xilolban (10 ml) oldottuk és bombacsőben 192°C-on, 24 órát melegítettük. Lehűlés után, a xilolt ledesztilláltuk és a maradékot preparatív rétegen elválasztottuk. (-)-**192** 120 mg, 20%, visszanyert kiindulási anyag; (-)-**193**: 413 mg, 68%, színtelen prizmák, op. 122-123°C, $[\alpha]_D^{24} = -223$ (c = 0.17 acetonban); ν_{\max} (KBr): 3358, 1620, 1602, 1496, 1474, 1188, 1144, 1220, 1036 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$: δ : 3.38 (m, 2 H, H-1'), 3.41 (m, $J = 11.0, 6.6$ és 5, 1H, H-6a), 3.54 (t, $J = 11.0$, 1H, $H_{\text{ax}}-6$), 4.20 (dd, $J = 11$ és 5.0, 1H, $H_{\text{eq}}-H$), 5.02 (m, $J = 10.3, 1.6$ és 1.4, 1H, H_A-3'), 5.02 (s, 1H, OH), 5.04 (m, $J = 17.2, 1.8$ és 1.4, 1H, H_B-3'), 5.41 (d, $J = 6.6$, 1H, H-11a), 5.82 és 5.84 ($J = 1.4$, 2H, O-CH₂-O), 5.90 (m, 1H, H-2'), 6.37 (s, 1H, H-10), 6.48 (d, $J = 8.3$, 1H, H-2), 6.63 (s, 1H, H-7), 7.21 (d, $J = 8.3$, 1H, H-1); Anal. C₁₉H₁₆O₅ (324.32): számított C 70.36, H 4.97; kísérleti C 70.61, H 4.62; (-)-**216**: 20 mg, 3 %, színtelen prizmák, op. 174-175°C, $[\alpha]_D^{24} = -249$ (c = 0.2 acetonban); ν_{\max} (KBr): 3358, 1620, 1602, 1496, 1472, 1216, 1144, 1120, 936 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$: δ : 3.29 (m, $J = 5.9, 1.4$ és 1.5, 2 H, H-1'), 3.37 (m, $J = 10.9, 5.0$ és 7.0, 1H, H-6a), 3.53 (t, $J = 10.9$, 1H, $H_{\text{ax}}-6$), 4.12 (dd, $J = 10.9$ és 5.0, 1H, $H_{\text{eq}}-H$), 5.02 (s, 1H, OH), 5.08 (m, $J = 10.0, 1.4$ és 1.7, 1H, H_A-3'), 5.11 (m, $J = 17.1, 1.5$ és 1.7, 1H, H_B-3'), 5.38 (d, $J = 7.0$, 1H, H-11a), 5.80 és 5.82 ($J = 1.4$, 2H, O-CH₂-O), 5.93 (m, 1H, H-2'), 6.36 (s, 1H, H-10), 6.38 (s, 1H, H-4), 6.61 (s, 1H, H-7), 7.14 (s, 1H, H-1). **215**: 3 mg, 0.5 %, színtelen rombold prizmák, op. 90-92°C; ν_{\max} (KBr): 3434, 3346, 1626, 1606, 1496, 1462, 1376, 1310, 1170 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$: δ : 7.18 (d, $J = 7, H-6'$), 7.00 és 6.95 (s, 2H, H-4,7), 6.51 (d, $J = 7, H-4'$), 6.01 (s, 2H, OCH₂O), 6.10-5.90 (m, 1H, -CH=), 5.19 (m, 2H, =CH₂), 3.55 (d, $J = 5.5, 2H, 3'$ -allil-CH₂), 2.30 (s, 3H, 3-Me). Anal. C₁₉H₁₆O₅ (324.32): számított C 70.36, H 4.97; kísérleti C 70.10, H 4.81. Ez utóbbi vegyület volt az egyetlen termék (42%), ha az átrendeződést N,N-dietilanilinben végeztük, 208°C-on.

(-)-3-Hidroxi-8,9-metiléndioxi-4-(2-oxoetil)ptero-karpán [(-)-194] és 3-hidroxi-2-jód-8,9-metiléndioxi-4-(2-oxoetil)ptero-karpán [(-)-217]. (-)-**193** (305 mg, 0.94 mmol) dioxános (19.2 ml) oldatához OsO₄-ot (43 mg, 0.15 mmol) adtunk szobahőmérsékleten és 30 percet kevertettük. Ekkor nátrium-perjodát (450 mg) vízben (50 ml) készült oldatát csepegtettük hozzá és egy éjszakán át kevertettük. Vízrel hígítottuk, CHCl₃-mal extraháltuk, vizes NaHSO₃ oldattal mostuk, szárítottuk, bepároltuk. Az olajos maradékot preparatív rétegen, toluol:etil-acetát (4:1) eluensben elválasztottuk. (-)-**194**, 104 mg, 34 %, színtelen tűkristályok, op. 150-151°C, $[\alpha]_D^{24} = -175$ (c = 0.1 acetonban). $R_f = 0.54$; ν_{\max} (KBr): 3470, 1716, 1624, 1496, 1474, 1144, 1072, 1038, 1008 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$: δ : 2.93 (dd, $J = 16.6$ és 2.1, 1H, H_A-1'), 3.04 és 3.05 (2xd, $J = 6.0$ és 5.7, 1H, 2xOH), 3.23 (dd, $J = 16.6$ és 6.4, 1 H, H_B-1'), 3.39 és 3.41 (m,

1H, H-6a), 3.63 és 3.64 (2xt, $J = 10.8$, 1H, H_{ax}-6), 4.17 és 4.18 (2xdd, $J = 10.8$ és 5.0 , 1H, H_{eq}-6), 5.42 és 5.43 (2xd, $J = 6.9$, 1H, H-11a), 5.80 és 5.82 (d, $J = 1.4$, 2H, O-CH₂-O), 6.02 és 6.04 (m, 1H, H-2'), 6.37 (s, 1H, H-10), 6.52 (d, $J = 8.4$, 1H, H-2), 6.61 (s, 1H, H-7), 7.22 (d, $J = 8.4$, 1H, H-1). Anal. C₁₈H₁₄O₆ (326.30): számított C 66.25, H 4.32; kísérleti C 66.10, H 4.28; (-)-**217** 29 mg, 7 %; R_f = 0.85; op. 175°C, $[\alpha]_D^{24} = -180$ (c = 0.1 acetonban); ν_{\max} (KBr): 3428, 1722, 1642, 1618, 1474, 1460, 1254, 1234, 1200 cm⁻¹. ¹H NMR: δ : 2.90 (dd, $J = 16.6$ és 2.1 , 1H, H_A-1'), 3.06 és 3.07 (2xd, $J = 6.0$ és 5.7 , 1H, 2xOH), 3.25 (dd, $J = 16.6$, és 6.4 , 1 H, H_B-1'), 3.40 és 3.41 (m, 1H, H-6a), 3.63 és 3.65 (2xt, $J = 10.8$, 1H, H_{ax}-6), 4.17 és 4.18 (2xdd, $J = 10.8$ és 5.0 , 1H, H_{eq}-6), 5.42 és 5.44 (2xd, $J = 6.9$, 1H, H-11a), 5.80 és 5.82 (d, $J = 1.4$, 2H, O-CH₂-O), 6.02 és 6.04 (m, 1H, H-2'), 6.38 (s, 1H, H-10), 6.40 (s, 1H, H-4), 6.62 (s, 1H, H-7), 7.24 (s, 1H, H-1). Anal. C₁₈H₁₃IO₆ (452.19): számított C 47.81, H 2.89, I 28.06; kísérleti C 47.55, H, 2.79, I, 28.51.

(E)-(-)-4-(3-Etoxikarbonilbut-2-én-1-il)-3-hidroxi-8,9-

metiléndioxiptero karpán [(-)-195]. (-)-**194** (120 mg, 0.37 mmol) és trifenil-(1-etoxikarbonil)etilfoszfónium-bromid (200 mg, 0.45 mmol) vízmentes etanolban (5 ml) készült oldatához szobahőmérsékleten 0.91 ml 1N NaOC₂H₅-ot adtunk. 3 óra elteltével a reakcióelegyet részben bepároltuk, óvatosan megsavanyítottuk 10%-os HCl-val és vízzel hígítottuk.. A terméket diklórmetánnal extraháltuk, vízzel mostuk, szárítottuk, majd vákuumban bepároltuk és preparatív rétegen tisztítottuk, toluol:acetón = 20:1 eluenssel. (-) **195** 72 mg, 48 %, rombold prizmák, op. 175-176°C, $[\alpha]_D^{24} = -73$ (c = 0.1 kloroformban); ν_{\max} (KBr): 3386, 1704, 1640, 1614, 1474, 1292, 1260, 1144, 1074 cm⁻¹. ¹H NMR: δ : 1.17 (t, $J = 6.8$, 3H, CH₃), 1.91 (s, 3H, H-5'), 3.39 (m, $J = 11.0$, 7.0 és 5.0 , 1H, H-6a), 3.46 (d, $J = 7.4$, 2H, H-1'), 3.54 (d, $J = 11.0$, 1H, H_{ax}-6), 4.08 (q, $J = 8$, 2H, OCH₂), 4.21 (dd, $J = 11.0$ és 5.0 , 1H, H_{eq}-6), 5.08 (s, 1H, OH), 5.41 (d, $J = 7.0$, 1H, H-11a), 5.82 és 5.85 (d, $J = 1.5$, 2H, O-CH₂-O), 6.35 (s, 1H, H-10), 6.42 (d, $J = 8.3$, 1H, H-2), 6.62 (s, 1H, H-7), 6.68 (t, $J = 7.4$, 1H, H-2'), 7.14 (d, $J = 8.3$, 1H, H-1); HPLC (Chiracel-OD, n-hexán:etanol=82:18); R_t = 13.51, ee = 99.1%; Anal. C₂₃H₂₂O₇ (410.41): számított C 67.31, H 5.40; kísérleti C 67.17, H 5.52.

(E)-(-)-3-Hidroxi-4-(4-hidroxi-3-metilbut-2-én-1-il)-8,9-

metiléndioxiptero karpán, (-)-cabenegrin A-I [(-)-187]. 36 mg (0.99 mmol) (-)-**187**-et dietil-éterbe oldottunk, 0°C-ra hűtöttük, majd 20 mg LiAlH₄-ot adagoltunk hozzá négy részletben. 2 óra utókevertetés után NH₄Cl oldatra öntöttük, etil-acetáttal extraháltuk, szárítottuk, bepároltuk. A képződött amorf kristályokat (30 mg) preparatív rétegen tisztítottuk, toluol:etil-acetát=4:1 elegyében. (-)-**187** 11 mg, 31 %, szintelen prizmák,

op. 165-167°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -127$ (c=0.1 kloroformban); CD (EtOH) λ_{nm} ($\Delta\epsilon$): 214 (-30.53), 240 (-13.31), 309 (+3.54); ν_{max} (KBr): 3550, 1614, 1500, 1474, 1144, 1094, 1074, 1016, 940 cm^{-1} . ^1H NMR: δ : 1.22 (t, $J = 4.4$, 1H, OH), 1.76 (s, 3H, H-5'), 3.33 (d, $J = 7.3$, 2H, H-1'), 3.41 (m, $J = 11.0$, 6.5 és 5.0, 1H, H-6a), 3.55 (dd, $J = 11.0$ és 10.9, 1H, H_{ax}-6), 3.92 (d, $J = 4.4$, 2H, H-4'), 4.22 (dd, $J = 10.9$ és 5.0, 1H, H_{eq}-6), 5.41 (d, $J = 6.5$, 1H, H-11a), 4.95 (s, 1H, OH), 5.42 (t, $J = 7.3$, 1H, H-2'), 5.82 és 5.85 ($J = 1.4$, 2H, O-CH₂-O), 6.36 (s, 1H, H-10), 6.46 (d, $J = 8.4$, 1H, H-2), 6.64 (s, 1H, H-7), 7.17 (d, $J = 8.4$, 1H, H-1); ^{13}C NMR: 13.77 (C-5'), 21.84 (C-1'), 40.14 (C-6a), 66.71 (C-6), 68.68 (C-4'), 79.07 (C-11a), 93.78 (C-10), 101.26 (OCH₂O), 104.73 (C-7), 109.60 (C-2), 112.63 (C-4), 115.02 (C-1a), 118.03 (C-7a), 123.31 (C-2'), 129.15 (C-1), 136.09 (C-3'), 141.65 (C-8), 148.06 (C-9), 154.20 (C-4a,10a), 155.06 (C-3); MS (70eV) m/z , %: 368 [M^+] (100), 350 (80), 335 (95), 295 (18), 175 (27). Anal. C₂₁H₂₀O₆ (368.36): számított C 68.47, H 5.47; kísérleti C 68.27, H 5.31.

Általános előirat a 3,3-dimetilallil oldallánc bevitelére (221, 226 és 233 előállítás)

29.7 mmol rezorcinszármazék 100 ml vízmentes ciclohexánban készült oldatát 0°C-ra hűtöttük N₂ atmoszférában és 41 mmol n-butillítiumot (15%-os hexános oldat) adtunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig forraltuk. Ezután szobahőmérsékletre való lehűtés után, 43.3 mmol 3,3-dimetilallil-bromidot csepegtettünk hozzá, majd 2 órát forraltuk. Lehűtés után az elegyet telített NaHCO₃ oldatra öntöttük, etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk, szárítottuk. Bepárlás után szilikagélen oszlopkromatografáltuk.

2-Metil-4-(2,6-dimetoxifenil)but-2-én (221). Eluens: hexán; színtelen olaj; 70%. ^1H -NMR: δ : 1.65 és 1.75 (s, 6H, 2xMe), 3.4 (d, $J = 7.5$, 2H, CH₂Ar), 3.85 (s, 6H, 2xOMe), 5.2 (t, $J = 7.5$, 1H, =CH), 6.55 (d, $J = 10.0$, 2H, aromás H-3,5), 7.15 (t, $J = 10.0$, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₃H₁₈O₂.

2-Metil-4-(2,4,6-trimetoxifenil)but-2-én (226). Eluens: hexán-aceton 9:1; színtelen olaj, 94%. ^1H -NMR: δ : 1.6 és 1.75 (s, 6H, 2xMe), 3.25 (d, $J = 7.5$, 2H, CH₂Ar), 3.75 (s, 9H, 3xOMe), 5.15 (t, $J = 7.5$, 1H, =CH), 6.1 (s, 2H, aromás H-3,5). Anal. C₁₄H₂₀O₃.

2-Metil-4-[6-metoxifenil-2-(2-tetrahidropirani)loxi]but-2-én (233).

Eluens: hexán-etil-acetát 20:1; sárga olaj, 52%. ¹H-NMR: δ: 1.2, 1.55 és 1.8 (m, 6H, 3xCH₂), 1.6 és 1.8 (s, 6H, 2xMe), 3.3 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.55 és 3.85 (m, 2H, CH₂), 3.75 (s, 3H, OMe), 5.15 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 5.35 (t, 1H, OCHO), 6.5 és 6.7 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 7.0 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₇H₂₄O₃.

2-(3-Metilbut-2-én-1-il)-3-metoxifenol (234). 233 (4.85 g, 0.0175 mol),

250 ml metanol, oxálsav (3.7 g, 0.041 mol) és 20 ml víz elegyét szobahőmérsékleten kevertettük 1 órát. A metanolt ledesztilláltuk, a maradékot vízzel hígítottuk, diklórmetánnal extraháltuk, vízzel mostuk, szárítottuk.. Az oldószer eltávolítása után a maradék olaj elég tiszta volt további használatra. 98%. ¹H-NMR: δ: 1.85 (s, 3H, Me), 3.4 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 3H, OMe), 5.0 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 5.65 (s, 1H, Ar-OH), 6.4 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-4,6), 7.0 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-5). Anal. C₁₂H₁₆O₂.

Általános előírat a 3,3-dimetilallil oldallánc oxidációjára (222, 227, 235b, 230 előállítás)

0.028 mmol prenilszármazék, 70 ml ecetsav-anhidrid és 0.68 mol SeO₂ elegyét 30 percig forraltuk (4 napig **221** → **230** esetében). A reakcióelegyet hideg vízre öntöttük, etil-acetáttal extraháltuk, vízzel, NaHCO₃ oldattal, vízzel mostuk, szárítottuk. Az oldószer eltávolítása után, szilikagélen oszlopkromatografiával tisztítottuk.

(E)-1-Acetoxi-2-metil-4-(2,6-dimetoxifenil)but-2-én (222). Eluens: hexán; sárga olaj; 38%. ¹H-NMR: δ: 1.8 (s, 3H, Me), 2.0 (s, 3H, OAc), 3.3 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.85 (s, 6H, 2xOMe), 4.4 (s, 2H, CH₂O), 5.15 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 6.7 és 6.8 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 7.2 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₅H₂₀O₄.

(E)-1-Acetoxi-2-metil-4-(2,4,6-trimetoxifenil)but-2-én (227) és (E)-2-metil-4-(2,4,6-trimetoxifenil)but-2-én-1-al (228). Eluens: hexán:etil-acetát 5:2; színtelen olaj. **227:** ¹H-NMR: δ: 1.8 (s, 3H, Me), 1.9 (s, 3H, OAc), 3.35 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.85 (s, 9H, 3xOMe), 4.4 (s, 2H, CH₂O), 5.5 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 6.15 (s, 2H, aromás H-3,5). **228:** ¹H-NMR: δ: 1.8 (s, 3H, Me), 3.6 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.85 (s, 9H, 3xOMe), 6.1 (s, 2H, aromás H-3,5), 5.15 (t, J = 7.0, 1H, =CH), 9.35 (s, 1H, CHO).

(Z)-1-Acetoxi-4-(2-acetoxi-6-metoxifenil)-2-metilbut-2-én (235b). Eluens: hexán:etil-acetát 4:1; színtelen olaj, 30%. ¹H-NMR: δ: 1.75 (s, 3H, Me), 2.10 (s, 3H, OAc), 3.3 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.45 (s, 2H, CH₂OAc), 5.50 (t, J = 7.5, 1H, =CH-), 6.65-7.30 (m, 3H, Ar-H). Anal. C₁₆H₂₀O₅.

1-Acetoxi-2-acetoximetil-4-(2,6-dimetoxifenil)but-2-én (230). Eluens: hexán:etil-acetát 5:2; színtelen olaj; 14%. ¹H-NMR: δ: 2.05 és 2.1 (s, 6H, 2xOAc), 3.5 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.80 és 3.85 (s, 6H, 2xOMe), 4.55 és 4.9 (s, 4H, 2xOCH₂), 5.9 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 6.5 és 6.6 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 7.15 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₇H₂₂O₅.

Általános előírat az acetoxicsoport eltávolítására

Eltávolítás nátrium-metiláttal (223, 236b, 231 előállítása)

1.78 mmol acetoxiszármazék (222, 235b illetve 230), 10 ml vízmentes metanol és 4 ml 1N NaOCH₃ elegyét N₂ atmoszférában, szobahőmérsékleten 20 órát kevertettük. Az oldószert ledesztilláltuk, a maradékot vízzel hígítottuk, ecetsavval semlegesítettük, etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk, szárítottuk. Az oldószer eltávolítása után szilikagélen oszlopkromatografáltuk.

(E)-2-Metil-4-(2,6-dimetoxifenil)but-2-én-1-ol (223). Eluens: hexán-aceton 5:2; színtelen olaj, 35%. ¹H-NMR: δ: 1.85 (s, 3H, Me), 2.0 (sz. s, 1H, OH), 3.4 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 6H, 2xOMe), 3.95 (s, 2H, CH₂-O), 5.45 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 6.55 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 7.15 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₃H₁₈O₃.

(Z)-4-(2-Hidroxi-6-metoxifenil)-2-metilbut-2-én-1-ol (236b). Eluens: toluol:etil-acetát 4:1; színtelen olaj, 40%. ¹H-NMR: δ: 1.88 (s, 3H, Me), 3.41 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.05 (s, 2H, CH₂OH), 5.12 (s, 1H, OH), 5.55 (t, J = 7.5, 1H, =CH-), 6.48 (t, J = 8.0, 2H, H-3,5), 7.05 (t, J = 8.0, 1H, H-4). Anal. C₁₂H₁₆O₃.

2-Hidroximetil-4-(2,6-dimetoxifenil)but-2-én-1-ol (231). Eluens: hexán-aceton 2:1; amorf kristály, op. 71-73°C; 41%. ¹H-NMR: δ: 2.15 és 2.6 (sz. s, 2H, OH), 3.45 (d, J = 8.0, 2H, CH₂Ar), 3.85 (s, 6H, 2xOMe), 4.2 és 4.4 (s, 4H, 2xCH₂O),

5.65 (t, J = 8.0, 1H, =CH), 6.6 (d, J = 8.0, 2H, aromás H-3,5), 7.15 (t, J = 8.0, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₃H₁₈O₄.

2. Eltávolítás lítium tetrahidrido-alumináttal (229 előállítás)

Lítium tetrahidrido-aluminátot (2.8 g, 0.073 mol) 90 ml vízmentes etil-éterben szuszpendáltunk, N₂ atmoszférában, szobahőmérsékleten, majd **227,228** (4.77 g) keverékét vízmentes éterben oldva hozzácsepegtettünk kb. 1 óra alatt. A reakcióelegyet 10 percig szobahőmérsékleten tovább kevertettük, ezután etil-acetátot csepegtettünk hozzá a lítium tetrahidrido-aluminát felesleg elbontása végett. Telített NH₄Cl oldattal hígítottuk, etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk, szárítottuk.. Az oldószer eltávolítása után szilikagélen oszlopkromatografáltuk..

(E)-2-Metil-4-(2,4,6-trimetoxifenil)but-2-én-1-ol (229). Eluens: toluol-aceton 4:1; amorf kristályok, op. 51-53°C; 47%. ¹H-NMR: δ: 1.85 (s, 3H, Me), 3.45 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 9H, 3xOMe), 3.95 (s, 2H, CH₂OH), 5.45 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 6.2 (s, 2H, aromás H-3,5). Anal. C₁₄H₂₀O₄.

1-(3,5-Dimetoxifenil)propán-1-ol (245). Frissen készített etil-magnézium-bromidhoz (0.6 g magnézium, 2 ml etil-bromid, 20 ml vízmentes éter) 3,5-dimetoxibenzaldehid (**244**, 4.15 g, 21 mmol) vízmentes éteres (40 ml) oldatát csepegtettük 30 perc alatt, szobahőmérsékleten, keverés közben. Ezután a reakcióelegyet 2 órát forraltuk. Lehűlés után telített NH₄Cl oldatot adtunk hozzá és éterrel extraháltuk, vízzel mostuk, szárítottuk, bepároltuk. A nyers terméket flash kromatográfiával tisztítottuk, hexán:etil-acetát 5:1 elegyben. 4.35 g, 88%; ¹H-NMR: δ: 0.95 (t, J = 7.5, 3H, Me), 1.7 (m, 2H, CH₂), 2.2 (s, 1H, OH), 3.8 (s, 6H, 2xOMe), 4.5 (t, J = 7.5, 1H, CH), 6.35 (dd, J = 1.0 és 1.5, 1H, aromás H-4-), 6.5 (d, J = 2.0, 2H, aromás H-2,6).

3,5-Dimetoxipropilbenzol (246d) .A jégecetben (70 ml) oldott alkoholt (**245**, 4.2 g, 21.4 mmol) 10%-os Pd/C (3.5 g) katalizátoron hidrogénezünk, 30 óra hosszat (550 ml H₂ felvételig). A katalizátort leszűrtük, az oldószert eltávolítottuk, a maradékot pedig flash kromatografáltuk hexán:etil-acetát 5:2 eluensben. 2.6 g, 68%; ¹H-NMR: δ: 1.0 (t, J = 7.5, 3H, Me), 1.7 (m, 2H, CH₂), 2.55 (t, J = 8.0, CH₂Ar), 3.8 (s, 6H, 2xOMe), 6.3-6.4 (m, 3H, aromás H-2,4,6).

Általános előírat a 237, 247a-d aldehidek előállítására

A rezorcinszármazékot (0.05 mol) 200 ml vízmentes ciclohexánban oldottuk és 0°C-on, N₂ atmoszférában, keverés közben butil-lítiumot (0.1 mol, 42 ml 15%-os hexános oldat) csepegtettünk hozzá. Ezután 1.5 órát forraltuk a reakcióelegyet. Lehűtés után, 0.0625 mol brómactaldehid-dietil-acetált csepegtettünk hozzá és még 1.5 órát forraltuk. Lehűlés után, NaHCO₃ oldattal hígítottuk, diklórmetánnal extraháltuk, vízzel mostuk, szárítottuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot etanolban oldottuk és 10%-os HCl-val szobahőmérsékleten kevertettük. Az oldószer ledesztillálása után vizet adtunk hozzá, diklórmetánnal extraháltuk, vízzel mostuk, szárítottuk. Bepárlás után, szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk

2,6-Dimetoxifenilacetaldehid (237). Eluens: hexán:etil-acetát 5:1; op. 37-38°C; 33%. ¹H-NMR: δ: 3.7 (d, J = 1.5, 2H, CH₂Ar), 3.85 (s, 6H, 2xOMe), 6.6 (d, J = 6.5, 2H, aromás H-3,5), 7.25 (t, J = 8.0, 1H, aromás H-4), 9.5 (t, J = 1.5, 1H, CHO). Anal. C₁₀H₁₂O₃.

2,6-Dietoxifenilacetaldehid (247a). Eluens: hexán:etil-acetát 10:1; színtelen olaj, 50%. ¹H-NMR: δ: 1.4 (t, J = 7.5, 6H, 2xMe), 3.7 (d, J = 1.0, 2H, CH₂Ar), 4.0 (q, J = 7.5, 4H, 2xCH₂), 6.5 (d, J = 5.0, 2H, aromás H-3,5), 7.2 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4), 9.6 (t, J = 1.0, 1H, CHO). Anal. C₁₂H₁₆O₃.

(2-Etoxi-6-metoxifenil)acetaldehid (247b). Eluens: hexán:etil-acetát 10:1; színtelen olaj, 38%. ¹H-NMR: δ: 1.4 (t, J = 7.5, 3H, Me), 3.65 (d, J = 1.5, 2H, CH₂Ar), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.05 (q, J = 7.5, 2H, CH₂), 6.6 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 7.25 (t, J = 8.0, 1H, aromás H-4), 9.65 (t, J = 1.5, 1H, CHO). Anal. C₁₁H₁₄O₃.

(4-Metil-2,6-dimetoxifenil)acetaldehid (247c). Eluens: hexán:etil-acetát 10:1; színtelen olaj, 34%. ¹H-NMR: δ: 2.35 (s, 3H, Me), 3.65 (d, J = 1.0, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 6H, 2xOMe), 6.4 (s, 2H, aromás H-3,5), 9.5 (t, J = 1.0, 1H, CHO). Anal. C₁₁H₁₄O₃.

(2,6-Dimetoxi-4-propilfenil)acetaldehid (247d). Eluens: hexán:acetón 9:1; színtelen olaj, 20%. ¹H-NMR: δ: 1.0 (t, J = 7.5, 3H, Me), 1.7 (m, 2H, CH₂), 2.55 (m, 2H, CH₂), 3.65 (d, J = 1.0, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 6H, 2xOMe), 6.45 (s, 2H, aromás H-

3,5), 9.6 (t, J = 1.0, 1H, CHO). Anal. C₁₃H₁₈O₃.

Általános előirat a 238, 248a-f észterek előállítására

Az aldehidszármazék (0.05 mol), foszfónium só (0.075 mol) 100 ml vízmentes etanol és 0.1 mol 1N NaOC₂H₅ elegyét N₂ atmoszférában, 2 órát kevertettük. Az oldószert részben eltávolítottuk, vizet adtunk hozzá és etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk, szárítottuk. Az oldószer ledesztillálása után oszlop-kromatográfiával tisztítottuk, hexán:etil-acetát 10:1 eluenssel.

Etil-[2-metil-4-(2,6-dimetoxifenil)-krotonát] (238). Sárga olaj, 75%. ¹H-NMR: δ: 1.25 (t, J = 7.5, 3H, Me), 3.0 (s, 2H, Me), 3.5 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 6H, 2xOMe), 4.15 (q, J = 7.5, 2H, CH₂), 6.5 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 6.8 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 7.15 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₅H₂₀O₄.

Etil-[4-(2,6-dietoxifenil)-2-metil-krotonát] (248a). Sűrű olaj, 66%. ¹H-NMR: δ: 1.2 (t, J = 7.5, 3H, Me), 1.4 (t, J = 7.5, 6H, 2xMe), 2.0 (s, 3H, Me), 3.5 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 4.0 (q, J = 7.5, 4H, 2xCH₂), 4.1 (q, J = 7.5, 4H, CH₂), 6.5 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 6.8 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 7.15 (m, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₇H₂₄O₄.

Etil-[4-(2-etoxi-6-metoxifenil)-2-metil-krotonát] (248b). Színtelen olaj, 56%. ¹H-NMR: δ: 1.3 (t, J = 7.5, 3H, Me), 1.45 (t, J = 7.5, 3H, Me), 2.0 (s, 3H, Me), 3.55 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 3H, OMe), 4.0 és 4.15 (q, J = 7.5, 4H, 2xCH₂), 6.5 (d, J = 7.0, 2H, aromás H-3,5), 6.75 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 7.1 (m, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₆H₂₂O₄.

Etil-[2-metil-4-(4-metil-2,6-dimetoxifenil)-krotonát] (248c). Színtelen olaj, 62%. ¹H-NMR: δ: 1.25 (t, J = 7.5, 3H, Me), 2.0 (s, 3H, Me), 2.32 (s, 3H, Me), 3.5 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 6H, 2xOMe), 4.15 (q, J = 7.5, 2H, CH₂), 6.35 (s, 2H, aromás H-3,5), 6.75 (t, J = 7.5, 1H, =CH). Anal. C₁₆H₂₂O₄.

Etil-[2-metil-4-(2,6-dimetoxi-4-propilfenil)-krotonát] (248d). Eluens: diklórometán:benzol 3:1; színtelen olaj; 40%. ¹H-NMR: δ: 0.9 (t, J = 7.5, 3H, Me), 1.3 (s, 3H, Me), 1.7 (m, 2H, CH₂), 2.0 (s, 3H, Me), 2.6 (t, J = 6.0, 2H, CH₂), 3.5 (d, J = 6.0, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 6H, 2xOMe), 4.2 (q, J = 7.5, 2H, CH₂), 6.4 (s, 2H, aromás H-3,5), 6.8 (t, J = 6.0, 1H, =CH). Anal. C₁₈H₂₆O₄.

Etil-[2-etil-4-(2,6-dimetoxifenil)krotonát] (248e). Sűrű olaj, 18%. ¹H-NMR: δ: 1.1 és 1.25 (t, J = 7.5, 6H, 2xOMe), 2.5 (q, J = 7.5, 2H, CH₂), 3.55 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 6H, 2xOMe), 4.15 (q, J = 7.5, 2H, CH₂O), 6.55 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 6.7 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 7.2 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₆H₂₂O₄.

Etil-[4-(2,6-dimetoxifenil)-2-propilkrotonát] (248f). Sűrű olaj, 15%. ¹H-NMR: δ: 0.95 és 1.25 (t, J = 7.5, 6H, 2xOMe), 1.5 (m, 2H, CH₂), 2.5 (t, J = 7.5, 2H, CH₂), 3.55 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 6H, 2xOMe), 4.2 (q, J = 7.5, 2H, CH₂O), 6.0 (d, J = 3.5, 2H, aromás H-3,5), 6.8 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 7.2 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₇H₂₄O₄.

Általános előirat a 223, 249a-f alkoholok előállítására

Lítium tetrahydrido-aluminátot (1.0 g, 26 mmol) 100 ml vízmentes éterben szuszpendáltunk és 0°C-ra hűtöttük N₂ atmoszférában keverés közben. Hozzácepegettük az észter (3.7 mmol) vízmentes éterben készült oldatát és 2 órai szobahőmérsékleten végzett utókevertetés után, etil-acetáttal megbontottuk a LiAlH₄ felesleget. A reakcióelegyet telített NH₄Cl oldattal hígítottuk, etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk, szárítottuk, majd bepárlás után szilikagélen oszlopkromatografáltuk.

(E)-4-(2,6-Dietoxifenil)-2-metilbut-2-én-1-ol (249a). Eluens: hexán:etil-acetát 5:2; amorf kristályok, op. 74-76°C; 71%. ¹H-NMR: δ: 1.35 (t, J = 7.5, 6H, 2xMe), 1.5 (sz. s, 1H, OH), 1.85 (s, 3H, Me), 3.45 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 4.0 (q, J = 7.5, 4H, 2xCH₂), 4.05 (s, 2H, CH₂OH), 5.5 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 6.5 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 7.05 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₅H₂₂O₃.

(E)-4-(2-Etoxi-6-metoxifenil)-2-metilbut-2-én-1-ol (249b). Eluens: hexán:etil-acetát 5:2; sűrű olaj, 60%. ¹H-NMR: δ: 1.4 (t, J = 7.5, 3H, Me), 1.5 (sz. s, 1H, OH), 1.85 (s, 3H, Me), 3.4 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 3H, OMe), 4.0 (m, 4H, 2xCH₂), 5.5 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 6.5 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 7.05 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₄H₂₀O₃.

(E)-2-Metil-4-(4-metil-2,6-dimetoxifenil)but-2-én-1-ol (249c). Eluens: hexán:etil-acetát 5:2; sűrű olaj, 30%. ¹H-NMR: δ: 1.5 (s, 1H, OH), 1.8 (s, 1H, Me), 2.35 (s, 3H, Me), 3.4 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 6H, 2xOMe), 4.0 (s, 2H, CH₂OH), 5.45 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 6.4 (s, 2H, aromás H-3,5). Anal. C₁₄H₂₀O₃.

(E)-2-Metil-4-(2,6-dimetoxi-4-propilfenil)but-2-én-1-ol (249d). Eluens: hexán:acetón 4:1; színtelen olaj, 50%. ¹H-NMR: δ: 0.9 (t, J = 7.5, 3H, Me), 1.3 (sz. s, 1H, OH), 1.6 (m, 2H, CH₂), 1.8 (s, 3H, Me), 2.55 (t, J = 7.5, 2H, CH₂), 3.4 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.75 (s, 6H, 2xOMe), 3.95 (s, 2H, CH₂OH), 5.5 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 6.4 (s, 2H, aromás H-3,5). Anal. C₁₆H₂₄O₃.

(E)-2-Etil-4-(2,6-dimetoxifenil)but-2-én-1-ol (249e). Eluens: hexán:acetón 5:2; sűrű olaj, 46%. ¹H-NMR: δ: 1.05 (t, J = 7.5, 3H, Me), 1.6 (sz. s, 1H, OH), 2.3 (q, J = 7.5, 2H, CH₂), 3.4 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.75 (s, 6H, 2xOMe), 3.95 (s, 2H, CH₂OH), 5.45 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 6.55 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 4.15 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₄H₂₀O₃.

(E)-4-(2,6-Dimetoxifenil)-2-propilbut-2-én-1-ol (249f). Eluens: hexán:acetón 5:2; sűrű olaj, 75%. ¹H-NMR: δ: 0.95 (t, J = 7.5, 3H, Me), 1.4 (sz. s, 1H, OH), 2.2 (m, 2H, CH₂), 2.2 (t, J = 7.5, 2H, CH₂), 3.45 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 6H, 2xOMe), 3.95 (s, 2H, CH₂OH), 5.5 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 6.6 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 7.15 (t, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₅H₂₂O₃.

Általános előírat 238 és 223 fotoizomerizációjára

1.3 g vegyületet 280 ml vízmentes benzolban oldottunk és egy kvarc edényben 3 óra hosszat higanylámpával (450 W) besugároztuk. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, a maradékot ismételt oszlopkromatografálással elválasztottuk, hexán:etil-metil-keton 20:1 és toluol:etil-metil-keton 40:1 eluenssel.

Etil-[2-metil-4-(2,6-dimetoxifenil)izokrotonát] (250). Színtelen olaj, 13%. ¹H-NMR: δ: 1.35 (t, J = 7.5, 3H, Me), 1.9 (s, 3H, Me), 3.85 (s, 6H, 2xOMe), 3.9 (d, J = 7.0, 2H, CH₂Ar), 4.3 (q, J = 7.5, 2H, CH₂), 5.9 (t, J = 7.0, 1H, =CH), 6.6 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 7.15 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4).

(E)-2-Etoxikarbonil-2-metil-4-(2,6-dimetoxifenil)but-3-én (251a).

Szintelen olaj, 11%. ¹H-NMR: δ: 1.2 (t, J = 6.0, 3H, Me), 1.3 (d, J = 6.0, 3H, Me), 3.1 (m, 1H, CH), 3.75 (s, 6H, 2xOMe), 4.15 (q, J = 7.5, 2H, CH₂), 5.9 (t, 1H, J = 10.0, H-α), 6.3 (d, 1H, J = 10.0, H-β), 6.6 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 7.3 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4).

(Z)-2-Etoxikarbonil-2-metil-4-(2,6-dimetoxifenil)but-3-én (251b).

Szintelen olaj, 3.5%. ¹H-NMR: δ: 1.25 (t, J = 7.5, 3H, Me), 1.4 (d, 3H, Me), 3.25 (q, J = 7.5, 1H, CH), 3.85 (s, 6H, 2xOMe), 4.15 (q, J = 7.5, 2H, CH₂), 6.5 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 6.7 (d, 1H, J = 1.5, H-α), 6.75 (d, 1H, J = 1.5, H-β), 7.15 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4).

(Z)-2-Metil-4-(2,6-dimetoxifenil)but-2-én-1-ol (252). Előállítva **250**-ból a **229**-nél leírtak szerint. Eluens: hexán:aceton 5:1; szintelen olaj, 23%. ¹H-NMR: δ: 1.85 (s, 3H, Me), 1.95 (s, 1H, OH), 3.45 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.85 (s, 6H, 2xOMe), 4.25 (s, 2H, CH₂OH), 5.4 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 6.55 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 7.15 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4).

(E)-2-Metil-4-(2,6-dimetoxifenil)but-3-én-1-ol (253). Előállítva **251a**-ból a **229**-nél leírtak szerint. Eluens: hexán:aceton 5:2; szintelen olaj, 65%. ¹H-NMR: δ: 0.9 (d, J = 7.5, 3H, Me), 2.0 (sz. s, 1H, OH), 3.3 (d, J = 8.0, 2H, OCH₂), 3.4 (m, 1H, CH), 3.75 (s, 6H, 2xOMe), 5.5 (t, J = 10.0, 1H, H-β), 6.2 (d, J = 10.0, 1H, H-α), 6.5 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 7.15 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4).

2,4-[Bisz(2,6-Dimetoxifenil)]but-2-én-1-al (239). **237** (1.04 g, 5.7 mmol), vízmentes etanol (50 ml) és 1N NaOC₂H₅ (15 ml) elegyét 2 órát kevertettük szobahőmérsékleten. Az oldószert eltávolítottuk, a maradékot etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk, szárítottuk.. Bepárlás után, szilikagélen oszlopkromatografáltuk, hexán:etil-acetát 5:1 eluenssel. Szintelen prizmák, op. 133-134°C, 56%, 0.55 g. ¹H-NMR: δ: 3.5 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.7 és 3.8 (s, 12H, 4xOMe), 6.55 és 6.7 (d, J = 7.5, 4H, aromás H-3,5), 6.95 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 7.15 és 7.35 (t, J = 7.5, 2H, aromás H-4), 9.6 (s, 1H, CHO). MS (m/e): 342 (75), 313 (100), 151 (95), 91 (80). Anal. C₂₀H₂₂O₅.

2,4-[Bisz(2,6-Dimetoxifenil)]but-2-én-1-ol (240). Előállítva **239**-ből a **229**-nél leírtak szerint. Amorf kristályok, op. 138-140°C; 80%, 0.2 g. ¹H-NMR: δ: 2.0

(sz. s, 1H, OH), 3.15 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.65 és 3.75 (s, 12H, 4xOMe), 4.25 (s, 2H, CH₂O), 6.05 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 6.45 és 6.65 (d, J = 7.5, 4H, aromás H-3,5), 7.05 és 7.2 (t, J = 7.5, 2H, aromás H-4). MS (m/e): 344 (5), 327 (20), 313 (25), 151 (65), 91 (70). Anal. C₂₀H₂₄O₅.

2,4-[Bisz(2,6-Dimetoxifenil)]butanal (241). 239-et (0.3 g, 0.87 mmol) jégecetben (25 ml) 10% Pd/C katalizátor jelenlétében hidrogénezünk, 20 órát, 50 ml H₂ felvételig. A katalizátort szűrtük, a szűrletet bepároltuk és a maradékot szilikagélen oszlopkromatografáltuk, hexán:etil-acetát 5:1 eluenssel. Olaj, 67%, 0.23 g. ¹H-NMR: δ: 1.8 és 2.5 (m, 4H, 2xCH₂), 3.7 és 3.75 (s, 12H, 4xOMe), 4.05 (dd, J = 6.0 és 4.0, 1H, CH), 6.45 és 6.55 (d, J = 7.5, 4H, aromás H-3,5), 7.1 és 7.2 (t, J = 7.5, 2H, aromás H-4). Anal. C₂₀H₂₄O₅.

2,4-[Bisz(2,6-Dimetoxifenil)]butanol (242). Előállítva 241-ből a 229-nél leírtak szerint. Amorf kristályok, op. 96-97°C; 65%, 0.15 g. ¹H-NMR: δ: 1.8 és 2.5 (m, 4H, 2xCH₂), 2.0 (s, 1H, OH), 3.65 (d, J = 7.0, 2H, CH₂), 3.7 és 3.8 (s, 12H, 2xOMe), 3.95 (m, 1H, CH), 6.5 és 6.6 (d, J = 7.5, 4H, aromás H-3,5), 7.1 és 7.2 (t, J = 7.5, 2H, aromás H-4). Anal. C₂₀H₂₆O₅.

7-Alliloxikromán (257). 255 (10 g, 66.6 mmol) vízmentes dimetilformamid (130 ml) oldatához NaH-et (3.4 g) adtunk N₂ atmoszférában és 0°C-on. 15 perc múlva allil-bromidot (10.5 ml) vízmentes dimetilformamidban (15 ml) oldva csepegtettük hozzá, 30 perc alatt. A reakcióelegyet 0°C-on még 2 órát kevertettük, vízzel hígítottuk, etil-éterrel extraháltuk, 10%-os NaOH oldattal, vízzel mostuk, szárítottuk. Az oldószer eltávolítása után, a maradékot toluolban, oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Szintelen olaj, 12.2 g, 72%. ¹H-NMR: δ: 2.0 (m, 2H, 3-CH₂), 2.7 (t, J = 7.5, 2H, 4-CH₂), 4.1 (t, J = 7.0, 2H, 2-CH₂O), 4.5 (d, J = 6.0, 2H, CH₂-O), 5.35 (m, 2H, CH₂=), 6.0 (m, 1H, =CH), 6.4 (m, 2H, aromás H-6,8), 6.9 (d, J = 7.5, 1H, aromás H-5). Anal. C₁₂H₁₄O₂.

8-Allil-7-hidroxikromán (258). Előállítva (-)-193-nál leírtak szerint. Flash kromatográfiával tisztítva, toluolban. Szintelen olaj, 3.12 g, 50%. ¹H-NMR: δ: 1.95 (m, 2H, 3-CH₂), 2.7 (t, J = 7.5, 2H, 4-CH₂), 3.4 (d, J = 6.5, 2H, CH₂-Ar), 4.15 (t, J = 6.0, 2H, 2-CH₂), 5.1 (m, 2H, CH₂=), 6.0 (m, 1H, =CH), 6.45 és 6.8 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-5,6). Anal. C₁₂H₁₄O₂.

8-Allil-7-metoximetoxikromán (265a). 258 (1.66 g, 8.7 mmol) vízmentes dimetilformamidos (20 ml) oldatához NaH-et (0.8 g) adtunk N₂ atmoszférában és 0°C-on. 15 perc múlva klórmetyl-metyl-étert (2 ml) vízmentes dimetilformamidban (5 ml) oldva csepegtettünk hozzá és az elegyet másnapig szobahőmérsékleten kevertettük. Tovább a **257**-nél leírtak szerint jártunk el. Olaj, 1.95 g, 95%, tisztításra nem volt szükség. ¹H-NMR: δ: 1.95 (m, 2H, 3-CH₂), 2.75 (t, J = 7.0, 2H, 4-CH₂), 3.4 (d, J = 7.0, 2H, CH₂Ar), 3.5 (s, 3H, OMe), 4.2 (d, J = 6.0, 2H, 2-CH₂), 5.0 (m, 2H, CH₂=), 5.15 (s, 2H, OCH₂O), 6.0 (m, 1H, =CH), 6.6 és 6.85 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-5,6). - Anal. C₁₄H₁₈O₃.

8-Allil-7-metoxikromán (265b). 258 (1.9 g, 0.01 mol), víz (25 ml) és KOH (2.5 g, 0.044 mol) 15 percig, szobahőmérsékleten kevertetett elegyéhez dimetyl-sulfátot (3.5 ml, 0.037 mol) csepegtettünk. Az elegyet 10 órát szobahőmérsékleten kevertettük, diklometánnal extraháltuk, 10%-os KOH-dal, vízzel mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk. Olaj, 1.8 g, 90%, tisztításra nem volt szükség. ¹H-NMR: δ: 1.95 (m, 2H, 3-CH₂), 2.7 (t, J = 7.0, 2H, 4-CH₂), 3.4 (d, J = 7.5, 2H, CH₂=), 3.8 (s, 3H, OMe), 4.2 (t, J = 6.0, 2H, 2-CH₂), 5.0 (m, 2H, CH₂=), 5.95 (m, 1H, =CH), 6.5 és 6.9 (d, 2H, aromás H-5,6). Anal. C₁₃H₁₆O₂.

Általános előírat a 266a,b aldehidek előállítására

A (-)-**194**-nél leírtak szerint jártunk el, azzal a különbséggel, hogy a nyerstermékét ethyl-acetáttal extraháltuk és oszlopon kromatografáltuk, hexán:ethyl-acetát 9:1 eluensben.

(7-Metoximetoxikromán-8-il)acetaldehid (266a). Színtelen olaj, 85%. ¹H-NMR: δ: 2.0 (m, 2H, 3-CH₂), 2.75 (t, J = 7.0, 2H, 4-CH₂), 3.4 (s, 3H, OMe), 3.7 (d, J = 5.0, 2H, CH₂Ar), 4.2 (t, J = 6.0, 2H, 2-CH₂), 5.15 (s, 2H, OCH₂O), 6.7 (d, J = 7.5, 1H, aromás H-6), 6.95 (d, J = 7.5, 1H, aromás H-5), 9.65 (t, J = 1.0, 1H, CHO). Anal. C₁₃H₁₆O₄.

(7-Metoxikromán-8-il)acetaldehid (266b). Színtelen olaj, 90%. ¹H-NMR: δ: 2.0 (m, 2H, 3-CH₂), 2.75 (t, J = 7.0, 2H, 4-CH₂), 3.65 (d, J = 1.0, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 3H, OMe), 4.2 (t, J = 6.0, 2H, 2-CH₂), 6.5 (d, J = 7.5, 1H, aromás H-6), 7.0 (d, J = 7.5, 1H, aromás H-5), 9.65 (t, J = 1.0, 1H, CHO). Anal. C₁₂H₁₄O₃.

Általános előírat a 267a,b észterek előállítására

Ugyanazt a módszert alkalmaztuk mint 248a-f esetében.

Etil-[2-metil-4-(7-metoximetoxikromán-8-il)krotonát] (267a). Eluens: hexán:aceton 10:1; olaj; 70%. ¹H-NMR: δ: 1.3 (t, J = 7.5, 3H, Me), 1.95 (m, 2H, 3-CH₂), 2.0 (s, 3H, Me), 2.75 (t, J = 6.0, 2H, 4-CH₂), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.5 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 4.15 (m, 4H, 2-CH₂, OCH₂), 5.2 (s, 2H, OCH₂O), 6.6 (d, J = 7.5, 1H, aromás H-6), 6.75 (t, J = 7.5, 1H, CH=), 6.9 (d, 1H, aromás H-5). Anal. C₁₈H₂₄O₅.

Etil-[2-metil-4-(7-metoxikromán-8-il)krotonát] (267b). Eluens: hexán:aceton 10:1; olaj; 60%. ¹H-NMR: δ: 1.3 (t, J = 7.5, 3H, Me), 1.95 (m, 2H, 3-CH₂), 2.0 (s, 3H, Me), 2.75 (t, J = 6.0, 2H, 4-CH₂), 3.5 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.8 (s, 2H, OMe), 4.2 (m, 4H, 2-CH₂, OCH₂), 6.45 (d, J = 7.5, 1H, aromás H-6), 6.75 (t, J = 7.5, 1H, CH=), 6.9 (d, J = 7.5, 1H, aromás H-5). Anal. C₁₇H₂₂O₄.

Általános előírat a 268a,b alkoholok előállítására

Ugyanazt a módszert alkalmaztuk mint 229 esetében

(E)-2-Metil-4-(7-metoximetoxikromán-8-il)but-2-én-1-ol (268a). Eluens: toluol:etilacetát 4:1; olaj; 63%. ¹H-NMR: δ: 1.85 (s, 3H, Me), 2.0 (m, 2H, 3-CH₂), 2.75 (t, J = 6.0, 2H, 4-CH₂), 3.4 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.5 (s, 3H, OMe), 3.95 (s, 2H, CH₂-O), 4.2 (t, J = 6.0, 2H, 2-CH₂), 5.2 (s, 2H, OCH₂O), 5.5 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 6.6 (d, J = 7.5, 1H, aromás H-6), 6.85 (d, J = 7.5, 1H, aromás H-5). Anal. C₁₆H₂₂O₄.

(E)-2-Metil-4-(7-metoxikromán-8-il)but-2-én-1-ol (268b). Eluens: toluol:etilacetát 4:1; amorf kristályok, op. 56.5-57.5°C; 65%. ¹H-NMR: δ: 1.5 (t, 1H, OH, deuterálható), 1.85 (s, 3H, Me), 2.0 (m, 2H, 3-CH₂), 2.75 (t, J = 6.0, 2H, 4-CH₂), 3.35 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.95 (s, 2H, CH₂-O), 4.2 (t, J = 6.0, 2H, 2-CH₂), 5.5 (t, J = 7.5, 1H, CH=), 6.45 (d, J = 7.5, 1H, aromás H-6), 6.9 (d, J = 7.5, 1H, aromás H-5). Anal. C₁₅H₂₀O₃.

4-(7-Hidroxikromán-8-il)-2-metilbut-2-én-1-ol (268c). **268a** (0.7 g, 2.5 mmol) metanolban (20 ml) oldva és sósav.víz 1:1 elegyét (1 ml) szobahőmérsékleten 16 órát kevertettük.. A reakcióelegyet vízzel hígítottuk, etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk, szárítottuk. Szilikagélen oszlopkromatografáltuk, toluol:etil-acetát 4:1 eluenssel. 0.35 g, 60%, op. 84-86°C. ¹H-NMR: δ: 1.85 (s, 3H, Me), 2.0 (m, 2H, 3-CH₂), 2.75 (t, J = 6.0, 2H, 4-CH₂), 3.4 (d, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.95 (s, 2H, CH₂O), 4.2 (t, J = 6.0, 2H, 2-CH₂), 5.3 (sz. s, 1H, OH), 5.5 (t, J = 7.5, 1H, =CH), 6.3 (d, J = 7.5, 1H, aromás H-6), 6.75 (d, J = 7.5, 1H, aromás H-5). Anal. C₁₄H₁₈O₃.

Általános előírat 269, 270, 271 és 264 előállítására

238, illetve **268b,c** redukcióját a **269**, **271** illetve **264** vegyületekké a **241**-nél leírtak szerint végeztük, jégecetet használva metanol helyett. **269** esetében a **229**-nél alkalmazott módszer szerint redukáltuk a **270** alkohollá.

Etil-[2-metil-4-(2,6-dimetoxifenil)butanoát] (269). Eluens: hexán:aceton 5:2; színtelen olaj, 85%. ¹H-NMR: δ: 1.2 (t, J = 7.5, 3H, Me), 1.3 (d, J = 6.0, 3H, Me), 1.6, 1.9 és 2.4 (m, 3H, CH, CH₂), 2.7 (t, J = 7.5, 2H, CH₂Ar), 3.75 (s, 6H, 2xOMe), 4.1 (q, J = 7.5, 2H, CH₂), 6.5 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3,5), 7.15 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₅H₂₂O₄.

2-Metil-4-(2,6-dimetoxifenil)butanol (270). Eluens: hexán:aceton 5:2; színtelen olaj, 83%. ¹H-NMR: δ: 1.0 (d, J = 7.5, 3H, Me), 1.45, 1.65 és 2.75 (m, 5H, 1-CH₂, 2-CH, 3-CH₂), 1.9 (s, 1H, OH), 3.5 (m, 2H, CH₂Ar), 3.85 (s, 6H, 2xOMe), 6.5 (d, J = 7.5, 2H, aromás H-3-5), 7.1 (t, J = 7.5, 1H, aromás H-4). Anal. C₁₃H₂₀O₃.

2-Metil-4-(7-metoxikromán-8-il)butanol (271). Eluens: hexán:aceton 5:2; színtelen olaj, 72%. ¹H-NMR: δ: 0.98 (d, J = 5.0, 3H, Me), 1.39-2.10 (sz. m, 3H, CH₂-CH), 2.75 (m, 4H, 4-CH₂ és ArCH₂), 3.61 (t, J = 4.0, CH₂OH), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.18 (t, J = 5.0, 2H, 2-CH₂), 4.85 (s, 1H, OH), 6.45 (d, J = 6.0, 1H, aromás H-6), 6.87 (d, J = 6.0, 1H, aromás H-5). Anal. C₁₅H₂₂O₃.

8-(4-Hidroxi-3-metilbutil)kromán-7-ol (264). Eluens: toluol:aceton 3:1; színtelen olaj, 22%. ¹H-NMR: δ: 0.98 (d, J = 5.0, 3H, Me), 1.39-2.10 (sz. m, 3H, CH₂-CH), 2.75 (m, 4H, 4-CH₂ és ArCH₂), 3.61 (t, J = 4.0, CH₂OH), 4.18 (t, J = 5.0,

2H, 2-CH₂), 4.85 (s, 1H, OH), 6.45 (d, J = 6.0, 1H, aromás H-6), 6.87 (d, J = 6.0, 1H, aromás H-5). Anal. C₁₄H₂₀O₃.

A TNF- α szint meghatározása a plazmában

A kísérleti egereket (BALB/c hímek, 20-25g) a Charles River Laboratóriumból (Budapest) szerezték be és szoktatás végett hét napig külön ketrecben, légkondicionált helységben tartották (22-24°C). Az állatokat tetszőlegesen etették és itatták, a világítás 12 órás ciklusban váltakozott

A kísérlet napján az állatok hashártyája alá fecskendezték a vizsgálandó anyagot (0.1 ml/10 g testsúly), ugyankor a kontroll egyedek fiziológiai sóoldatot kaptak. 60 perc múlva 5 mg/kg lipopoliszacharidot (LPS, 055:B5 Sigma) adagoltak be és 90 perc elteltével az állatokat kíméletesen megölték, vérüket hűtött, heparint tartalmazó Eppendorf csövekbe gyűjtötték. Centrifugálás után a plazmát lehűtve tárolták a vizsgálat elvégzéséig.

A plazma TNF- α szintjét szilárd fázisú enzim immunpróba (solid-phase enzyme immunoassay, ELISA) alkalmazásával mérték, egerek számára kifejlesztett, kereskedelemben hozzáférhető felszerelés segítségével (Genzyme Cambridge MA). Az abszorbción Bio-Rad Microplate Reader Model 450-el mérték és Microplate Manager/PC Data Analysis Software segítségével számolták ki standard görbét használva (pg/ml).

5. Összefoglalás

Doktori munkám témája szorosan kapcsolódott a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén a természetes eredetű *O*-heterociklusos vegyületek körében folyó kutatásokhoz. Kutató munkám célja potenciálisan farmakológiailag aktív, természetes eredetű flavonszármazékok (**97**, **156**, **170-172**) új, illetve első, valamint a kígyóméreg ellen hatásos pterokarpánszármazék (-)-cabenegrin A-I [(-)-**187**] teljes szintézisének kidolgozása volt. Feladatomból továbbá, hogy a (-)-cabenegrin A-I [(-)-**187**] fontosabb szerkezeti elemeit tartalmazó 1-hidroxi-4-arilbutánszármazékok előállításával megteremtsem hatás-szerkezet összefüggéseket is feltáró farmakológiai vizsgálatok lehetőségét.

A kutatómunkám eredményei az alábbiakban összegezhetők:

1. Kimutattuk, hogy a floroglucin A-gyűrűt tartalmazó 2'-hidroxikalkonok feniljodozónium-diacetáttal (PIDA) jó hozammal a megfelelő 5,7-dioxisubsztituált flavonná ciklizálhatók.
2. Ezt az oxidatív gyűrűzárási reakciót behatóan tanulmányozva megállapítottuk, hogy az átalakítás benzil- és metoximetilvédőcsoportok jelenlétében is elvégezhető. Ezt kihasználva a figyelemreméltó anti-HÍV hatású chrysin (**156**) és luteolin (**97**) új szintézisét valósítottuk meg.
3. Megállapítottuk, hogy a 2'-hidroxikalkonok ciklodehidrogénezésén alapuló flavonszintézis alkalmas mind *O*-, mind *C*-prenilezett flavonok előállítására és így a *Glycyrrhiza eurycarpa*-ból izolált kanzonol-D (**170**) és kanzonol-E (**171**), valamint a *Vancouveria hexandra*-ból és *Epimedium sagittatum*-ból elkülönített vérlemezke aggregációt gátló hatású yinyanghuo-C (**172**) első szintézisét valósítottuk meg.
4. PM 3 típusú szemiempirikus kvantumkémiai számításokkal értelmeztük az elektrofil reagensnek (PIDA) a prenilezett 2'-hidroxikalkonok esetében tapasztalt nagyfokú regioszelektivitását.
5. Kereskedelmileg könnyen hozzáférhető anyagokból [rezorcin (**29**), szesamol (**115**)] kiindulva a (-)-6a*R*,11a*R*-cabenegrin A-I [(-)-**187**] tizenkét lépéses teljes szintézisét valósítottuk meg.
6. Az előbbieken említett teljes szintézis Heck-féle oxiarilezési lépésének [(**189**+**190**)→**191**+**205**+**207**] tanulmányozása során megállapítottuk, hogy ellentétben Breytenbach és mások¹⁰⁰ közléseivel, a reakció nem regioszelektív és így a *szin* addíciós lépést követő gyűrűzáródás során a főtermékként keletkező racém benzilmaackiain [(±)-**191**] mellett a **205,207** regioizomerek is

keletkeznek. Rámutattunk, hogy a dioxocinszármazék (**207**) keletkezése a gyűrűzárási lépés karbokationos mechanizmusát [(**189+190**)→**202b**→**204**→**206**→**207**] valószínűsíti.

7. Kimutattunk, hogy a racém maackiain [(±)-**9**], ha alacsony hozammal is, de (*S*)-(-)- α -metilbenzil-izocianát segítségével egyszerű, etanolból történő frakcionált kristályosítással rezolválható.
8. A jobbra és balra forgató maackiain [(+)-**9**, (-)-**9**] kiroptikai vizsgálatával egyértelműen igazoltuk, hogy a (-)-cabenegrin A-I [(-)-**187**] abszolút konfigurációja (6*aR*,11*aR*).
9. Vizsgálataink egyértelműen igazolták, hogy Ishiguro és munkatársai⁹⁶ által közölt módszer nem alkalmas a (-)-cabenegrin A-I [(-)-**187**] hidroxiprenil oldalláncának kiépítésére. A **192** allil-éter N,N-dimetilanilinben végzett Claisen-féle átrendeződése során ugyanis a kívánt átalakulás (**192**→**193**) mellett a pterokarpán gyűrűrendszer fragmentálódása is bekövetkezett (**215**).
10. Hatás-szerkezet összefüggések tanulmányozására számos rezorcin- és krománvázú analogon előállítását valósítottuk meg, melyek farmakológiai vizsgálata azt mutatta, hogy a cabenegrin A-I (**187**) kígyóméreg elleni hatásáért elsősorban e vegyület kromán része tehető felelőssé.

Summary

Polyhydroxyflavones and pterocarpanes, represent two important subgroups of naturally occurring *O*-heterocyclic compounds, possessing wide range of biological activities. For example, 5,7-dihydroxyflavones, such as baicalein (**12**), luteolin (**97**), chrysin (**156**) and related compounds, have been found to be non-toxic potent inhibitors of reverse transcriptase from Rauscher murine leukemia (RLV) and the human immunodeficiency virus (HIV). Among pterocarpanes however, cabenegrin A-I (**187**) and A-II (**188**), isolated from the roots of a South-America plant and whose alcoholic extract is called *Cabeça de negra*, have been found to be active against the venom of *Bothrops atrox*.

In order to establish the possibility of the detailed study of the biological properties of these natural products we set our sights on the development of efficient synthetic methods for their preparation. Among the synthetic methods known for flavone derivatives the cyclodehydrogenation of 2'-hydroxychalcone and dehydrogenation of flavanones are the most popular. Although these procedures have undergone many modifications in the last three decades, the methods for preparation of flavones possessing phloroglucinol oxygenation pattern in ring A suffer from limitations. In 1985 hypervalent iodine reagents such as iodosobenzene diacetate, in methanol in the presence of potassium hydroxide, have been found suitable for the transformation of flavanone (**59**) or 2'-hydroxychalcone (**135**) to *cis*-3-hydroxyflavanone (**140**) via its dimethyl acetal derivative **139**. The key step of the proposed mechanism of this transformation is the addition of methoxide ion to the carbonyl group of intermediate **136**. It seems obvious to assume that this intermediate (**136**) offers also a good chance for the intramolecular reductive elimination of iodobenzene and simultaneous loss of hydrogen at C-2 to give the flavone **3**, if the nucleophilic attack of methoxide ion at the carbonyl group of **136** is prevented by steric hindrance of carbonyl group and considerable decrease of its electrophilicity.

In the case of 2'-hydroxychalcones **141-145**, carrying methoxy- or methoxymethyl groups in *ortho* and *para* position to the carbonyl group, cyclodehydrogenation took place very smoothly to form the flavone derivatives **151-155** in good yield. After the removal of the protecting groups of flavones **154** and **155**, chrysin (**156**) and luteolin (**97**) could be obtained, respectively, therefore this route enabled a convenient synthesis of these naturally occurring flavones.

In order to study the influence of substituents on the above elimination process and to determine the scope and limitation of this transformation, the 2'-hydroxychalcones **146-150** were also oxidized. In the case of **146**, carrying only a single electron-donating group in the ring A in *para*-position to the carbonyl group, the reaction furnished a mixture of flavone (**157**) and *cis*-3-hydroxyflavanone (**158**) in 6:1 ratio, while the transformation of chalcone **147** gave a 2:1 mixture of **159** and **161**. These results suggested that the lack of electron-donating substituent in the *peri* position to C-4 of type of **136** supported the attack of methoxide ion at the carbonyl group instead of C-2. The reaction of chalcones **148** and **149** resulted in the formation of *cis*-3-hydroxyflavanone dimethyl acetals **162** and **163** respectively. It is noteworthy that the acetal **162** has been found to be stable, but its analogue **163** transformed rapidly into the thermodynamically more stable *trans*-3-hydroxyflavanone **166** by the acid catalysed hydrolysis of the acetal function.

The electron-withdrawing substituents in the chalcone **150** promoted the formation of *cis*-3-hydroxyflavanone derivative **167** under the same conditions, which was transformed with dilute hydrochloric acid *via cis*-5,7-dichloro-3-hydroxyflavanone to the more stable *trans*-isomer **169**. This result also demonstrated that the direction of the attack of the methoxide ion is strongly controlled by the resonance and inductive effect of the substituent in *para* position (C-7) to the carbonyl group of intermediate **136**. The steric hindrance of the substituent in the *peri* position (C-5) does not considerably influence the direction of the transformation (substitution or elimination).

This approach could also be successfully applied to the cyclodehydrogenation of chalcones containing 3,3-dimethylallyl and 2,2-dimethyl-2*H*-pyran moiety, such as **175**, **177**, **181**, **183**, to obtain further naturally occurring flavones, as yinyanghuo-C (**172**), flavone **179**, kanzonol-D (**170**) and -E (**171**), respectively. These successful transformations clearly showed that the attack of the electrophilic reagent (PIDA) took place regioselectively at the olefinic carbon neighbouring the carbonyl group which possesses the highest electron density among the olefinic carbons of the studied molecules. The regioselectivity of the electrophilic attack of the hypervalent iodine reagent (PIDA) could be explained by QM calculations as well. On the basis of successful transformation of 2'-hydroxychalcones of different substitution pattern, we can conclude that iodosobenzene diacetate is a very useful reagent for the synthesis of flavones containing phloroglucinol pattern in ring A and also for its prenylated derivatives.

The strategy of the total synthesis of (-)-cabenegrin A-I [(-)-**187**] was based on the well documented synthetic availability of *rac*-maackiain [(±)-**9**], whose free phenolic hydroxyl group at C-3 offers a good chance to prepare separable diastereomers with a suitable chiral auxiliary. Among the known synthesis of *rac*-**9**, the one reported by Breytenbach and Rall¹⁰⁰ was chosen to prepare *rac*-**9** on a multigram scale from the commercially available starting materials such as resorcinol (**29**) and sesamol (**115**). Although the required 3-benzylmaackiain (*rac*-**191**) could be indeed obtained in the Heck oxyarylation⁶⁷ of **189** and **190**, prepared from resorcinol (**29**) and sesamol (**115**) in four and one step respectively, but in contrast to the reports of Breytenbach and others¹⁰⁰ additional coupled products could also be detected by TLC examination of this transformation. Two of these could be isolated and their structures were elucidated by spectroscopic methods. Since they were found to be regioisomers of **9**, it could be suggested that:

- a) the Heck-type oxyarylation of **189** did not take place with complete regioselectivity [(**189+190**)→**202a**→**203**→**191**]
- b) the ring closure of the corresponding organo-palladium intermediates (**202a**, **202b**), leading to the products **191**, **205** and **207** probably took place *via* carbocation intermediates **203**, **204** and **204**→**206**, respectively

Removal of the benzyl protecting group of **191** afforded *rac*-maackiain [(±)-**9**], whose resolution was achieved using (S)-(-)- α -methylbenzyl isocyanate as a suitable chiral auxiliary.

The regioselective introduction of the hydroxyisoprene unit at C-4 of (-)-**9** was performed by the method of Ishiguro et al.⁹⁶ modified by us. In the first step (-)-**9** was alkylated with allyl bromide, to give (-)-**192**, whose thermal Claisen rearrangement in xylene gave a 10:1 mixture of (-)-**193** and (-)-**216**, from which (-)-**193** could be isolated in 68% yield. In the next step of the synthesis (-)-**193** was treated with sodium metaperiodate in dioxane, in the presence of catalytic amount of osmium tetroxide at room temperature, to result a mixture of aldehyde [(-)-**194**] and an iodine containing component [(-)-**217**]. The (*E*)-olefinic side chain was stereoselectively introduced by Wittig-reaction of (-)-**194** with α -ethoxycarbonylethyltriphenylphosphonium bromide to give the ester (-)-**195** whose enantiomeric purity (ee=99%) was determined by HPLC on a Chiracel-OD column. In the final step of the synthesis, the ester (-)-**195** was reduced with lithium aluminum hydride to afford (-)-**187**. The UV, NMR and CD data of this levorotatory enantiomer were identical with those reported for cabenegrin A-I⁹⁴ and therefore this

confirmed the structure and proposed (6a*R*,11a*R*) configuration of cabenegrin A-I [(-)-**187**].

In order to establish the pharmacophore of this molecule, we synthesized a series of phenylbutene and butanol derivatives (**223**, **229**, **231**, **236b**, **240**, **242**, **249a-f**, **268a-c**, **270**, **271**) for a structure-activity relationship study, with the fact in mind that the A-ring of cabenegrin A-I [(-)-**187**] carrying a hydroxyisoprenyl side chain with (*E*)-geometry seems to play an essential role in its biological activity⁹⁴.

Our approach was based on the method described by Bohlmann *et al.*¹¹¹⁻¹¹³ who recognised that 3,3-dimethylallylphenols could be stereoselectively transformed by oxidation with selenium dioxide in acetic anhydride into the corresponding (*E*)-1-acetoxy-2-methylprop-2-en-1-yl derivatives in good yield. Accordingly, resorcinol dimethyl ether (**219**) was regioselectively lithiated with *n*-butyllithium in cyclohexane, followed by trapping of the lithium intermediate **220** by addition of 3,3-dimethylallyl bromide to result **221** in a moderate yield (51%). In a good agreement with Bohlmann's observations,¹¹¹⁻¹¹³ oxidation of **221** took place regioselectively in the presence of stoichiometric amount of selenium dioxide to furnish the (*E*)-acetoxy derivative **222**, whose saponification with sodium methoxide in methanol afforded **223** in 37% yield.

In the case of the dimethylallyl phenol derivative **236**, prepared from **32** in seven steps (**32**→**232**→**232a**→**233**→**234**→**235b**→**236b**), according to the literature,¹¹⁴ oxidation with selenium dioxide provided an astonishing result. Thus, introduction of the acetoxy group into the dimethylallyl side chain took place with opposite regioselectivity (*Z*) to that found in the case of **221** and **226**. The (*Z*)-geometry of the double bond of **235b** and **236b** could be unequivocally determined by NOE experiments.

The intermediate **221** was found to be an appropriate starting material also for the synthesis of **231**. Thus, oxidation of **221** with two molar equivalents of selenium dioxide for a fourfold prolonged period than used in the case of the transformation of **221** and **226**, resulted in the diacetate **230**, whose saponification with sodium methoxide in methanol at room temperature gave **231** in a moderate yield (41%).

Because of the moderate yields obtained in the above mentioned oxidation reactions, we prepared some analogues by the Wittig methodology, which had been previously used for the synthesis of racemic and optically active cabenegrin A-I (**187**). In the first step, the lithium salt (**220**) of **219** was alkylated with the commercially available bromoacetaldehyde diethyl acetal and the resulting acetal was hydrolyzed under mild acidic conditions to the aldehyde **237**. According to the

earlier procedures,⁹⁶ the Wittig reaction of the aldehyde **237** with α -ethoxycarbonyl ethyltriphenylphosphonium bromide in the presence of sodium ethoxide in ethanol at room temperature furnished the respective α,β -unsaturated ester **238**. Finally, reduction of **238**, with lithium aluminum hydride in ether at room temperature resulted in the allyl alcohol derivative **223** in a moderate yield (37%). In order to influence the lipophilicity of **223** and therefore to modify its pharmacological profile, its substituted derivatives **249a-f** were also synthesized by the Wittig methodology starting from phenol derivatives **246a-d**.

In the course of the preparation of ester **238**, an aldol dimerization side reaction was also observed and the unsaturated aldehyde **239** could be isolated. This could be obtained as a sole product, in 56% yield, if aldehyde **237** was treated with sodium ethoxide in ethanol. Its reduction with lithium aluminum hydride afforded the unsaturated alcohol **240**, but its hydrogenation on palladium charcoal gave the saturated aldehyde **241**, whose reduction with LiAlH_4 resulted in **242** as well.

It seemed also to be interesting to find out the influence of the position of the double bond and the stereochemistry of the side-chain of **223** on the biological activity. Therefore, we prepared the structural analogues **252** and **253** from the ester **238**. Interconversion of the (*E*)-but-2-ene side chain of **238** by photoisomerization in benzene at room temperature resulted in a mixture of butene derivatives **250**, **251a,b** whose separation could be achieved by column chromatography on silica gel. Reduction of these esters, **250** and **251a**, gave the corresponding primary alcohols **252** and **253** respectively. The allyl alcohol **252** was also formed in a moderate yield (23%) when **223** was irradiated in benzene at room temperature.

In the course of our detailed study on the structure-biological activity relationship, the chromane derivatives **268a-c** were also prepared. In the first step, 7-hydroxychromane (**255**) was *O*-alkylated with allyl bromide, the allyl ether **257** was subjected to Claisen rearrangement to give 8-allyl-7-hydroxychromane **258**. The hydroxy function was protected with methyl or methoxymethyl groups and the side chain was oxidized with osmium tetroxide to give aldehydes **266a,b**. The elongation of the side chain was performed by Wittig reaction, followed by the reduction of esters **267a,b** to alcohols **268a,b**. The hydrolysis of methoxymethyl group in **268b** gave **268c**.

In spite of the fact that cabenegrin A-II (**188**) possessed a reduced antidote activity against the venom of *Bothrops atrox*, it was interesting to prepare some of its analogues. Compounds **269**, **270**, **264**, **271** possessing the same saturated side-

chain were also synthesized by reduction, using palladium on charcoal or lithium aluminum hydride of the corresponding unsaturated compounds, respectively.

The products were tested for inhibitory activity on the lipopolysaccharide (LPS)-induced tumour necrosis factor (TNF- α) production in plasma. Thus, it is well known that several infections, particularly with Gram-negative bacteria, lead to septic shock. Since TNF- α neutralisation in the treatment of the septic shock is now well accepted, therefore measuring of the immune response *via* modulating the endotoxin induced TNF- α production seemed to be an appropriate model for the characterization of the pharmacological profile of the phenylbutene derivatives **223**, **229**, **236b**, **249a-f**, **252**, **253**, **240**, **268b** in comparison with that of *rac.*-cabeneigrin A-I (**187**).

Cabeneigrin A-I (**187**) inhibited significantly and dose-dependently the increase of the plasma TNF- α level, and its activity seemed to be strongly connected with its A and B rings, since chromane derivative **268b** has been found to possess the same order of inhibitory activity. The inhibitory values of **223**, **249a**, **252** and **253** indicated that both the presence of the unsaturated side chain on ring A and its (*E*)-geometry, as well as the position of the double bond was essential for the inhibitory effect. Since elongation of the side chain (**249e,f**) resulted in a significant loss of the inhibitory action of the molecule, it is presumable that the four carbon atom length is also important in the biological activity. On the other hand, the introduction of the 2,6-dimethoxyphenyl group instead of the methyl group at the side-chain of **223** (**223**→**240**) gave rise to a remarkably smaller influence on the inhibition. Moreover, it is noteworthy that further analogues of **223** (**229**, **236b**, **249b-d**) possessing higher lipophilicity were found to be less active than **223** itself.

6. Irodalom

1. D.P. Ormrod, L.G. Landry, P.L. Conklin, "Short-term UV-B radiation and ozone exposure effects on aromatic secondary metabolite accumulation and shoot growth of flavonoid-deficient *Arabidopsis mutans*", *Physiologia Plantarum*, **93**, 602-610, (1995)
2. L.C. Olsson, M. Veit, G. Weissenböck, J.F. Bornman, "Differential Flavonoid Response to Enhanced UV-B Radiation in *Brassica napus*", *Phytochemistry*, **49**, 1021-1028, (1998)
3. K.R. Markham, K.G. Ryan, S.J. Bloor, K.A. Mitchell, "An Increase in the Luteolin: Apigenin Ratio in *Marchantia Polymorpha* on UV-B Enhancement", *Phytochemistry*, **48**, 791-794, (1998)
4. K.R. Markham, G.J. Tanner, M. Caasi-Lit, M.I. Whitecross, M. Nayudu, K.A. Mitchell, "Possible Protective Role for 3',4'-Dihydroxyflavones Induced by Enhanced UV-B in a UV-Tolerant Rice Cultivar", *Phytochemistry*, **49**, 1913-1919, (1998)
5. G. Buchholz, B. Ehmann, E. Wellmann, "Ultraviolet light inhibition of phytochrome-induced flavonoid biosynthesis and DNA photolase formation in mustard cotyledons (*Sinapsis alba L.*)", *Plant Physiology*, **108**, 227-234, (1995)
6. A.E. Stapleton, V. Walbot, "Flavonoids can protect maize DNA from the induction of ultraviolet radiation damage", *Plant Physiology*, **105**, 881-889, (1994)
7. R.J. Grayer, J.B. Harborne, "A Survey of Antifungal Compounds from Higher Plants", *Phytochemistry*, **37**, 19-42, (1994)
8. J.B. Harborne, "The Comparative Biochemistry of Phytoalexin Induction in Plants", *Biochemical Systematics and Ecology*, **27**, 335-368, (1999)
9. P.C. Stevenson, M.P. Haware, "Maackiain in *Cicer bijugum* Rech.f. Associated with Resistance to Botrytis grey mould", *Biochemical Systematics and Ecology*, **27**, 761-767, (1999)
10. H. Haraguchi, K. Tanimoto, Y. Tamura, K. Mizutani, T. Kinoshita, "Mode of Antibacterial Action of Retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*", *Phytochemistry*, **48**, 125-129, (1998)
11. M. Iinuma, H. Tsuchiya, M. Sato, J. Yokoyama, M. Ohyama, Y. Ohkawa, T. Tanaka, S. Fujiwara, T. Fujii, "Flavanones with potent antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*", *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **46**, 892-895, (1994)

12. K. Ono, H. Nakone, M. Fukushima, J.-C. Cherman, F. Barré-Sinoussi, "Inhibition of reverse transcriptase activity by a flavonoid compound, 5,6,7-trihydroxyflavone", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **160**, 982, (1989)
13. W. Kreis, M. H. Kaplan, J. Freeman, D. K. Sun, P. S. Sarin, "Inhibition of HIV replication by *Hyssop officinalis* extracts", *Antiviral Research*, **14**, 323, (1990)
14. B. Malhotra, J.C. Onyilagha, B.A. Bohm, G.H.N. Towers, D. James, J.B. Harborne, C.J. French, "Inhibition of Tomato Ringspot Virus by Flavonoids", *Phytochemistry*, **43**, 1271-1276, (1996)
15. I. Rusznyák, A. Szentgyörgyi, "Vitamin P: flavanols as vitamins", *Nature* (London), **138**, 27, (1936)
16. N.P. Das, T.A. Pereira, "Effects of flavonoids on thermal autoxidation of palm oil; structure-activity relationship", *Journal of American Oil Chemists Society*, **67**, 255-258, (1990)
17. S.Z. Dziedzic, B.J.F. Hudson, "Hydroxyisoflavons as antioxidants for edible oils", *Food Chemistry*, **11**, 161-166, (1983)
18. K. Okada, Y. Tamura, M. Yamamoto, Y. Inoue, R. Takagaki, K. Takahashi et al., "Identification of Antimicrobial and Antioxidant Constituents from Licorice of Russian and Xinjiang Origin", *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2528-2530, (1989)
19. H. Grisebach, "The biogenesis of cyanidin. III. The source of the B-ring", *Z. Naturforsch.* **13b**, 335, (1958)
20. P. Comte, A. Wille, G. Zwingestein, J. Favre-Bonvin, C. Mentzer, "Biosynthesis of catechol", *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **42**, 1079, (1960)
21. W. Heller, G. Forkman, *Biosynthesis of Flavonoids, in The Flavonoids. Advances in Research since 1986. (edited by J.B. Harborne), Chapman & Hall, London, 1994, p. 510-511*
22. W. Heller, G. Forkman, *Biosynthesis of Flavonoids, in The Flavonoids. Advances in Research since 1980. (edited by J.B. Harborne), Chapman & Hall, London, 1988, p. 399-425*
23. M.F. Hashim, T. Hakamatsuka, Y. Ebizuka, U. Sankawa, "Reaction Mechanism of Oxidative Rearrangement of Flavanone in Isoflavone Biosynthesis", *FEBS Lett*, **271**, 219, (1990)
24. G. Kochs, H. Grisebach, "Enzymatic synthesis of isoflavones", *Eur. J. Biochem.*, **155**, 311, (1986)
25. D. Schlieper, K. Tiemann, W. Bartz, "Stereospecificity of Hydrogen Transfer by Fungal and Plant NADPH: Isoflavone Oxireductases", *Phytochemistry*, **29**, 1519, (1990)

26. J. Gripenberg, *Flavons*, in *The Chemistry of Flavonoid Compounds*, edited by T.A. Geissman, Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris, 1962, p. 409
27. B. Talapatra, T. Deb, S. Talapatra, "Condensation of phenols and cinnamic acids in presence of polyphosphoric acid: a novel biogenetic-type oxidative self-cyclization of *p*-methoxycinnamic acid to 7-methoxycoumarin", *Indian J. Chem.*, **25B**, 1122, (1986)
28. K. Ichino, h. Tanaka, K. Ito, "Synthesis of Helilandin B, Phasanone, and Their Isomers", *J. Nat. Prod.*, **51**, 906-914, (1985)
29. G. Zemplén, L. Farkas, R. Rakusa, "Struktur und Synthese des Isocarthamidins", *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **14**, 471, (1958)
30. L. Farkas, J. Strelisky, Á. Major, "Ring Isomerization of Flavons", *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **53**, 211, (1967)
31. H. Aft, "Chemistry of Dihydroquercetin.II. Reaction of Partially Acetylated Polyhydroxyflavanones with N-Bromosuccinimide", *J. Org. Chem.* **30**, 897, (1965)
32. N. B. Lorette, T.B. Gage, S.H. Wender, "The Use of N-Bromosuccinimide and Pyridinium Bromide Perbromide in the Conversion of Flavanones into Flavones", *J. Org. Chem.*, **16**, 930, (1951)
33. J. H. Looker, M. J. Holm, "A New Procedure for the Dehydrogenation of Flavanones with N-Bromosuccinimide", *J. Org. Chem.*, **24**, 567, (1959)
34. H. Matsumura, T. Tsuchiya, T. Takeda, K. Imafuku, "Synthesis of 6- and 8-Phenyl-substituted Flavonoids", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 2037-2043, (1983)
35. N. Takeno, T. Fukushima, S. Takeda, K. Kishimoto, "Utilization of "2-Pyrrolidone Hydrotribromide" in the Synthesis of Flavones", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 1599-1600, (1985)
36. H. Wagner, G. Aurnhammer, L. Hörhammer, L. Farkas, M. Nógrádi, "Endgültige Konstitutionsaufklärung und Synthese von Narirutin, Didymmin, Rhoifolin, Poncirin und Fortunellin", *Tetrahedron Lett.*, **13**, 1635, (1968)
37. G. H. Stout, V. F. Stout, "The Structure and Synthesis of Xanthomicrol", *Tetrahedron*, **14**, 296, (1961)
38. S. Matsuura, M. Inuma, K. Ishikawa, K. Kagei, "Synthetic Studies of the Flavone Derivatives.V. The Use of DDQ in the Dehydrogenation of Flavanones", *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 305-306, 1978

39. M. Iinuma, T. Tanaka, S. Matsuura, "Synthetic Studies of the Flavone Derivatives.VIII. Synthesis of Kanzakiflavones and Their Isomers", *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1006-1010, 1984
40. M. Iinuma, T. Tanaka, S. Matsuura, "Synthetic Studies of the Flavone Derivatives.XII. Synthesis of 2',3',5'- and 3',4',5'-Trioxxygenated Flavones", *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2296-2300, 1984
41. M. Iinuma, T. Tanaka, S. Matsuura, "Synthetic Studies of the Flavone Derivatives.XIII. Synthesis of Flavones with Tetramethoxyl Groups in the Ring B", *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3354-3360, 1984
42. A.C. Jain, R.C. Gupta, R. Kazanchi, "Synthesis of Licoflavone-A and 6'',6''-Dimethylpyrano(2'',3'':7,8)Flavone", *Tetrahedron*, **35**, 413-415, (1979)
43. K. Imafuku, M. Honda, J.F.W. McOmie, "Cyclodehydrogenation of 2'-Hydroxychalcones with DDQ: A Simple Route for Flavones and Aurones", *Synthesis*, 199, (1987)
44. Naresh Hans, S.K. Grover, "An Efficient Conversion of 2'-Hydroxychalcones to Flavones", *Synth. Commun.*, **23**, 1021-1023, (1993)
45. P.K. Bose, P. Chakrabarti, A.K. Sanyal, " Direct conversion of chalcones to flavones", *J. Indian Chem. Soc.*, **48**, (12), 1163-1164, (1971)
46. W. Baker, "Molecular Rearrangement of Some o-Acyloxyacetophenones and the Mechanism of the Production of 3-Acylchromones", *J. Chem. Soc.*, 1381, (1933)
47. H.S. Mahal, K. Venkatamaran, "Synthetical Experiments in the Chromone Group.Part XIV. The Action of Sodamide on 1-Acyloxy-2-acetonaphtones", *Current Sci (India)*, **2**, 214, (1933); *J. Chem. Soc.*, 1767, (1934)
48. B.G. Doyle, F. Gogan, J.E. Gowan, J. Keane, T.S. Wheeler, "The mechanism of the transformation of o-aryloxyacetarones into o-hydroxydiaroylmethanes, and the synthesis of flavones", *Sci. Prod. Roy. Dublin Soc.*, **24**, 291-305, (1948)
49. J.E. Gowan, T.S. Wheeler, "Further Experiments on the Mechanism of the Baker-Venkatamaran Transformation", *J. Chem. Soc.*, 1925, (1950)
50. H. Schmid, K. Banholzer, "Nachweis der intramolekularen Natur der Baker-Venkatamaran Umlagerung", *Helv. Chim. Acta*, **37**, 1706 (1954)
51. L. Farkas, J. Strelisky, B. Vermes, "Die Synthese des Eupatorins, eines Flavons aus *Eupatorium semiserratum* DC", *Chem. Ber.*, **102**, 112, (1969)
52. L. Farkas, M. Nógrádi, "Synthese einiger in 2'-Stellung substituierter Flavonoide", *Chem. Ber.*, **98**, 164, (1965)

53. L. Farkas, M. Nógrádi, V. Sudarsaman, W. Herz, "Constituents of Iva Species.V. Isolation, Structure, and Synthesis of Nevadensin, a New flavone from *Iva Nevadensis* M.E.Jones and *Iva Acerosa* (Nutt.) Jackson", *J. Org. Chem.*, **31**, 3228, (1996)
54. K. Fukui, M. Nakayama, T. Horie, "Synthetic Studies of the Flavone Derivatives.XVII. "Synthesis of 5,7-Dihydroxy-6-methoxyflavone derivatives", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 1524-1529, (1970)
55. M. Iinuma, S. Matsuura, K. Kuroguchi, T. Tanaka, "Studies on the Constituents of Useful Plants.V. Multisubstituted Flavones in the Fruit Peel of *Citrus reticulata* and Their Examination by Gas-liquid Chromatography", *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 717-722, (1980)
56. M. Iinuma, T. Tanaka, M. Mizuno, Z.D. Min, "Flavonoids Synthesis.III. Synthesis of Flavones Isolated from *Scutellaria rehderiana* ", *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3982-3985, (1985)
57. P. K. Jain, J.K Makrandi, S.K. Grover, "A Facile Baker-Venkatamaram Synthesis of Flavones using Phase Transfer Catalysis", *Synthesis*, 221, (1982)
58. Y. Hoshino, N. Takeno, "A Facile Preparation of Flavones Using Nonaqueous Cation-Exchange Resin", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 1919-1920, (1987)
59. M. Cushman, D. Nagarathnam, "A Method for the Facile Synthesis of Ring-A Hydroxylated Flavones", *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6497, (1990)
60. D. Nagarathnam, M. Cushman, "A Short and Facile Synthetic Route to Hydroxylated Flavones. New Synthesis of Apigenin, Tricin, and Luteolin", *J. Org. Chem.*, **56**, 4884-4887, (1991)
61. D.M.X. Donnelly, J.P. Finet, B.A. Rattigan,"Organolead-mediated Arylation of Allyl β -Keto Esters: Selective Synthesis of 2'-Hydroxyisoflavones", *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1679, (1995)
62. Y. Miki, R. Fujita, K. Matsushita, "Synthesis of (\pm)-Isomedicarpin, (\pm)-Homopterocarpin and Tuberostan: A Novel Entry of 'Hydrogenative Cyclization' into Pterocarpan", *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **39**, 2523-2536, (1995)
63. K. Mori, H. Kisida, "Synthesis of Both the Enantiomers of Pterocarpin", *Liebigs. Ann. Chem.*, 721-723, (1988)
64. K. Mori, H. Kisida, "Synthesis of Both the Enantiomers of Pisatin", *Liebigs. Ann. Chem.*, 35-39, (1989)

65. T.E. Pinard, M Gaudry, F. Hénot, A. Thellend, "Asymmetric Total Synthesis of (+)-Pisatin, A Phytoalexin From Garden Peas (*Pisum sativum* L.)", *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2739-2742, (1998)
66. H. Horino, N. Inoue, "A New Route to Chromanocoumarans. Synthesis of (±)-Pterocarpin", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 500-501, (1976)
67. F. Heck, "Arylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII Metal Derivatives", *J. Amer. Chem. Soc.*, 5518-5542, (1968)
68. J.C. Breytenbach, G.J.H. Rall, D.G. Roux, "A Direct Synthesis of Methanodibenzo[1,3]dioxocins", *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 2604-2607, (1981)
69. A. Gopalsamy, K.K. Balasubramanian, "Radical Cyclisation of 4-(o-Bromophenoxy)-2H-1-Benzopyrans; an Efficient Synthesis of Pterocarpan", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 28-29, (1988)
70. T. A. Engler, K.D. Combrink, J.P. Reddy, "A New Regioselective Synthesis of Pterocarpan", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 454-455, (1989)
71. T.A. Engler, J.P. Reddy, K.D. Combrink, D.V. Vedde, "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.*, **55**, 1248-1254, (1990)
72. T.A. Engler, K.O. Lynch, Jr. W. Chai, S.P. Meduna, "Cycloaddition Reactions of 1,4-Benzoquinone Mono- and Bisimides with Styrenyl Systems: New Syntheses of Nitrogen Substituted Azapterocarpan, Pterocarpan, 2-Aryl-2,3-dihydroindols and -dihydrobenzofurans", *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2713-2716, (1995)
73. A. Engler, M.A. Letavic, R. Iyengar, K.O. La Tessa, J.P. Reddy, "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 Pterocarpan", *J. Org. Chem.*, **64**, 2391 (1999)
74. P.J. Stang, V.V. Zhdankin, "Organic Polyvalent Iodine Compounds", *Chem. Rev.* **96**, 1123, (1996)
75. A. Varvoglis, "Chemical transformation induced by hypervalent iodine reagents", *Tetrahedron*, **53**, 1190-1192, (1997)
76. T. Wirth, U.H. Hirt, "Hypervalent Iodine Compounds: Recent Advances in Synthetic Applications", *Synthesis*, **8**, 1271, (1999)

77. C.J. Carmalt, J.G. Crossley, J.G. Knight, P. Lightfoot, A. Martin, M.P. Muldowney, N.C. Norman, A.G. Orpen, "An Examination of the Structures of Iodosylbenzene (PHIO) and the Related Imido Compound, PhINSO₂-4-Me-C₆H₄, by X-Ray Powder Diffraction and EXAFS (Extended X-Ray Absorption Fine Structure) Spectroscopy", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 2367-2368, (1994)
78. R.M. Moriarty, O.P. Prakash, "Hypervalent Iodine Oxidation of Flavanone. Synthesis of *cis*- and *trans*-3-Hydroxyflavanones", *J. Org. Chem.*, **50**, 151-153 (1985)
79. H. Nishiyama, T. Shimada, H. Itoh, H. Sugiyama, Y. Motoyama, "Novel ruthenium-pyridinedicarboxylate complexes of terpyridine and chiral bis(oxazolynil)pyridine: a new catalytic system for alkene epoxidation with [bis(acetoxy)iodo]benzene as an oxygen donor", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1863-1864, (1997)
80. A. Kirschning, C. Plumeier, L. Rose, "Phosphonium salts of diacetoxyiodine(I) anions, new reagents for the iodoacetoxylation of alkenes", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 33-34, (1997)
81. P. Magnus, J. Lacour, P.A. Evans, M.B. Roe, C. Hulme, "Hypervalent Iodine Chemistry: New Oxidation Reactions Using the Iodosylbenzene-Trimethylsilyl Azide Reagent Combination. Direct α - and β -Azido Functionalization of Triisopropylsilyl Enol Ethers", *J. Amer. Chem. Soc.*, **118**, 3406-3418, (1996)
82. M. Bruno, R. Margarita, L. Parlanti, G. Piancatelli, M. Trifoni, "Hypervalent Iodine Chemistry: Novel and Direct Thiocyanation of Alkenes Using [Bis(acetoxy)iodo]benzene/ Trimethylsilyl Isothiocyanate Reagent Combination. Synthesis of 1,2-Dithiocyanates", *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3847-3848, (1998)
83. E. Wollenweber in *The Flavonoids: Advances in Research* (edited by J.B. Harborne, T.J. Mabry), Chapman & Hall, New-York, 1982, p. 189-260
84. E. Wollenweber, in *The Flavonoids. Advances in Research since 1986.* (edited by J.B. Harborne), Chapman & Hall, London, 1994, p.259-330
85. T. Fukai, J. Nishizawa, J. Nomura, "Five Isoprenoid-substituted Flavonoids from *Glycyrrhiza eurycarpa*", *Phytochemistry*, **35**, 515-519, (1994)
86. M. Iinuma, Y. Kanie, T. Tanaka, M. Mizuno, F.A. Lang, "Five phenolic compounds in the underground parts of *Vancouveria hexandra*", *Heterocycles*, **35**, 407-413, (1993)

87. Ch.Ch. Chen, Y.L. Huang, Ch.M. Sun, Ch.Ch. Shen, F. N. Ko, C. M. Teng, "New prenylflavones from the leaves of *Epimedium sagittatum*", *J. Nat. Prod.*, **59**, 412-414, (1996)
88. V.D.N. Sastri, T.R.Seshadri, "Synthesis of 5,6,7-trihydroxyflavones and their derivatives", *Proc. Indian Acad. Sci.* **23A**, 262-272, (1946)
89. K. Kyogoku, K. Hatayama, S. Yokomori, T. Seki, I. Tanaka, "Synthesis of the isoprenylchalcone sophoradine, isolated from *Sophora subprostrata*", *Agric. Biol. Chem.*, **39**, 133-138, (1975)
90. T. Patonay, Gy. Litkei, M. Zsuga, A. Kiss, "A Simple Procedure for the Cyclization of 2'-Hydroxychalcones into Flavanones", *Org. Prep. Proc.*, **16**, 315-319, (1984)
91. A. Pelter, S.M.A. Elgandy, "Phenolic Oxidations with Phenyliodonium Diacetate", *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.*, 1891-1896, (1993)
92. A.S. Mitchell, R.A. Russell, "Oxidation of Substituted Phenols to the Phtalide Annulation Route to Anthraquinones", *Tetrahedron Lett.*, **34**, 545-548, (1993)
93. A.S. Mitchell, R.A. Russell, "Annulation reactions with stabilized phtalide anions", *Tetrahedron*, **51**, 5207-5236, (1995)
94. M. Nakagawa, K. Nakanishi, L.L.Darko, J.A. Vick, "Structures of Cabenegrins A-I and A-II, Potent Anti-snake Venoms", *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3855-3858, (1982)
95. L.L.Darko, K. Nakanishi, M. Nakagawa, "Physiologically active pterocarpan compounds, their isolation and therapeutically active compositions containing them", *Eur. Pat. Appl. D.E.P.89229, 1983, Chem. Abstr.*, **100**, 39587, (1984)
96. M. Ishiguro, T. Tatsuoka, N. Nakatsuka, "Synthesis of (\pm)-Cabenegrins A-I and A-II", *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3859-3862, (1982)
97. G.J.H. Rall, J.P. Engelbrecht, A.J. Brink, "Neorautanenia Pterocarpan. The Isolation, Structure and Absolute Configuration of (-) 2-Hydroxypterocarpin, a New Pterocarpan from *Neorautanenia edulis*", *Tetrahedron*, **26**, 5007-5012, (1970)
98. S. Shibata, Y. Nishikawa, "Constituents of Japanese and Chinese crude drugs. VII. Constituents of the roots of *Sophora subprostrata* and *S. japonica*", *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 167-169, (1963)
99. S. Ito, Y. Fujise, A. Mori, "Absolute Configuration of Pterocarpinoids", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 595-596, (1965)

100. J.C. Breytenbach, G.J.H. Rall, "Structure and Synthesis of Isoflavonoid Analogues from *Neorautanenia amboensis*", *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.*, 1804-1809, (1980)
101. M. Cornia, L. Merlini, "A Possible Chemical Analogy for Pterocarpan Biosynthesis", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 428-429, (1975)
102. Y. Ozaki, K. Mochida, S.W. Kim, "Total Synthesis of Sophorapterocarpan A, Maackiain, and Anhydropisatin: Application of a 1,3-Michael-Claisen Annulation to Aromatic Synthesis", *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.*, 1219-1224, (1989)
103. A.L. Tökés, S. Antus, "The First Synthesis of Azapterocarpan and Azaisoflavans: A Convenient Route to 3-Aryl-1,2,3,4-Tetrahydroquinolines", *Liebigs Ann. Chem.*, 911-915, (1994)
104. H. Suginome, "Maackiain, a new naturally occurring chromanocoumaran", *Experientia*, **18**, 161-163, (1962)
105. D. Lampe, S.J. Mills, D.V.L. Potter, "Total Synthesis of the Second Messenger Analogue D-*myo*-Inositol 1-Phosphorothioate 4,5-Bisphosphate: Optical Resolution DL-1-*O*-Allyl-2,3,6-tri-*O*-Benzyl-*myo*-inositol and Fluorescent Labelling of *myo*-Inositol 1,4,5-Trisphosphate", *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.*, 2899-2906, (1992)
106. A. Horeau, "Application du dédoublement partiel en phase homogène IV. Détermination expérimentale de la valeur du pouvoir rotatoire des constituants d'un racémique ou d'un composé partiellement dédoublé du pureté optique inconnue", *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2673-2676, (1964)
107. C.O. Messe, "(*S*)-(-)- und (*R*)-(+)-1-(Pentafluorphenyl)ethanol", *Liebigs Ann. Chem.*, 2004-2007, (1986)
108. W.H. Pirkle, P.E. Adams, "Broad-Spectrum Synthesis of Enantiomerically Pure Lactons. Synthesis of Sex Pheromones of the Carpenter Bee, Rove Beetle, Japanese Beetle, Black-Tailed Deer, and Oriental Hornet", *J. Org. Chem.*, **44**, 2169-2175, (1979)
109. O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser, P. Zeller, "139. Synthesen in der Carotinoid Reihe. Anwendung der Wittig-Reaktion zur Synthese von Estern des *Bixins* und *Crocetins*", *Helv. Chim. Acta*, **40**, 1242, (1957)
110. S. Antus, T. Kurtán, L. Juhász, L. Kiss, M. Hollósi, Zs. Majer, "Chiroptical Properties of 2,3-Dihydrobenzo[b]furan and Chromane Chromophores in Naturally Occurring *O*-Heterocycles", *Chirality*, **13**, 493-506, (2001)

111. F. Bohlmann, H. Franke, "Synthesis of racemic lomatin, columbianetin, anganomalin and samidin", *Chem. Ber.*, **104**, 3229-3233, (1971)
112. F. Bohlmann, U. Bühmann, "Synthese von natürlich vorkommenden Hydroxyacetophenon-Derivaten", *Chem. Ber.*, **105**, 863-873, (1972)
113. F. Bohlmann, F.M. Stör, "Synthese von natürlich vorkommenden p-Hydroxyacetophenon-Derivate, III", *Liebigs Ann. Chem.*, 185-191, (1980)
114. A.L. Coelho, M.L.L.A. Vasconcellos, A.B.C. Simas, J.A. Rabi, P.R.R. Costa, "A Convenient Synthesis of (\pm)-4-Prenylpterocarpin", *Synthesis*, 914-916, (1992)
115. A. Robertson, R. Robinson, J. Sugiura, "A Synthesis of Pyrylium Salts of Anthocyanidin Type. Part XVI. The Synthesis of Pelargonidin Chloride by Means of O-Benzoylphloroglucinaldehyde", *J. Chem. Soc.*, 1533-1537, (1928)
116. J. C. Boehm, J. M. Smietana, M. E. Sorenson, R. S. Garigipati et al., "1-Substituted 4-Aryl-5-pyridinylimidazoles: A New Class of Cytokine Suppressive Drugs with Low 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibitory Potency", *J. Med. Chem.*, **39**, 3929-3937, (1996)
117. J. Blake Marriott, M. Westby, A. G. Dalglish, "Therapeutic potential of TNF- α inhibitors old and new", *Drug Discovery Today*, **2**, 273-282, (1997)

7. Függelék

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények:

1. Gy. Litkei, **K. Gulácsi**, S. Antus, G. Blaskó, „Cyclodehydrogenation of 2'-Hydroxychalcones with Hypervalent Iodine Reagent: A New Synthesis of Flavones”, *Liebigs Ann.*, 1711-1715, (1995)
2. Gy. Litkei, **K. Gulácsi**, S. Antus, G. Blaskó, „An Efficient Conversion of 2'-Hydroxychalcones to Flavones by a Hypervalent Iodine Reagent”, in *Flavonoids and Bioflavonoids 1995* (Ed. S. Antus, M. Gábor, K. Vetschera). Akadémia Kiadó, Budapest, **1996**, p. 335-337.
3. **K. Gulácsi**, Gy. Litkei, S. Antus, T. E. Gunda, „A Short and Facile Synthetic Route to Prenylated Flavones. Cyclodehydrogenation of Prenylated 2'-Hydroxychalcones by a Hypervalent Iodine Reagent”, *Tetrahedron*, **54**, 13867-13876, (1998)
4. A. L. Tőkés, Gy. Litkei, **K. Gulácsi**, S. Antus, E. Baitz-Gács, Cs. Szántay, L. L. Darkó, „Absolute Configuration and Total Synthesis of (-)-Cabeneigrin A-I”, *Tetrahedron*, **55**, 9283-9296, (1999)
5. **K. Gulácsi**, Gy. Litkei, S. Antus, Cs. Szántay, L. L. Darkó, J. Szelényi, Gy. Haskó and Sz. E. Vizi, „Synthesis and Biological Activity of the Structural Analogues of (-)-Cabeneigrin A-I”, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **334**, 53-61 (2001)
6. S. Antus, K. Gulácsi, L. Juhász, L. Kiss, T. Kurtán, „Synthesis of Naturally Occurring O-Heterocyclic Compounds of Biological Activity”, *Pure and Applied Chem.*, in press

Az értekezés témájához nem kapcsolódó közlemény:

1. Gy. Litkei, **K. Gulácsi**, S. Antus, Z. Dinya, „Reaction of Chalcones with NBS, a Simple One-pot Synthesis of 2-Aroylbenzo[b]furanones”, *Synth. Commun.*, **26** (16), 3061-3074 (1996)

Előadások és poszterek:

1. Gy. Litkei, **K. Gulácsi**, S. Antus, G. Blaskó, „An Efficient Conversion of 2'-Hydroxychalcones to Flavones by a Hypervalent Iodine Reagent”, International Bioflavonoid Symposium, Vienna, July 16-19, **1995**.

2. Litkei Gy., **Gulácsi K.**, Antus S., Blaskó G., „5,7-Diszubsztituált flavonok új szintézise”, MKE Vegyészkonferencia, Debrecen, **1995**. Augusztus 29-31.
3. **Gulácsi K.**, L. Tőkés A., Litkei Gy., Antus S., „Problémák a Cabenegrin A-I és analogonjainak szintézisénel”, MTA Flavonoidkémiai Munkabizottsága 1996. évi ülése, **1996**, nov. 21.
4. **Gulácsi K.**, Litkei Gy., Gunda T., Antus S., „Természetben előforduló polihidroxiflavonszármazékok szintézise”, MTA Flavonoidkémiai és DAB Gyógyszerkémiai és Vegyipari Munkabizottság tudományos előadóülése, Debrecen, **1998**. Nov. 2-3.
5. **Gulácsi K.**, Antus S., Szántay Cs., Szelényi J., Vízi E. Sz., „Dioxacin vázas cabenegrin A-I analogon szintézise és farmakológiai vizsgálata”, MTA Flavonoidkémiai Munkabizottság tudományos előadó ülése, Budakalász, **2000**. Dec. 11.