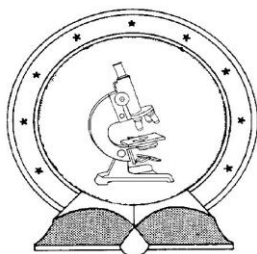


DE-TTK



1949

Potenciálisan biológiailag aktív pterokarpán származékok előállítása

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Németh István

Témavezető: Antus Sándor akadémikus

Konzulens: Dr. Kurtán Tibor egyetemi docens

DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi Doktori Tanács

Kémiai Doktori Iskola

Debrecen, 2012.

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori Tanács Kémiai Doktori Iskola *Természetes eredetű heterociklusok és analógjaik szintézise és szerkezetvizsgálata (K/6)* programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2012.11.21.

.....

Németh István

Tanúsítom, hogy Németh István doktorjelölt 2007-2012 között a fent megnevezett Doktori Iskola *Természetes eredetű heterociklusok és analógjaik szintézise és szerkezetvizsgálata (K/6)* programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen, 2012.11.21.

.....

Antus Sándor
akadémikus
témavezető

Potenciálisan biológiailag aktív pterokarpán származékok előállítás

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a kémia tudományágban

Írta: Németh István okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológiai Kar Kémiai
Doktori Iskolája K/6 programja (Természetes eredetű heterociklusok és analógjaik
szintézise és szerkezetvizsgálata) keretében

Témavezető: Antus Sándor akadémikus

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Dr. Patonay Tamás	
tagok:	Dr. Huszthy Péter	
	Dr. E. Kövér Katalin	

A doktori szigorlat időpontja: 2010. október. 26.

Az értekezés bírálói:

Dr.
Dr.

A bírálóbizottság:

elnök:	Dr.
tagok:	Dr.
	Dr.
	Dr.
	Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 2012.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Antus Sándor akadémikusnak, hogy munkámat irányította és értékes szakmai tanácsaival segítette. Köszönöm továbbá, hogy a dolgozatom összeállításában és megírásában is segítségemre volt.

Köszönetet mondok konzulensemnek, Dr. Kurtán Tibor egyetemi docensnek a szakmai és baráti tanácsaiért, amelyekkel mindennapi munkámat segítette.

Köszönettel tartozom Magyar Lászlónénak, Dr. Kertiné Dr. Ferenczi Renátának, Dr. Kerti Gábornak, Dr. Gulácsi Katalinnak, Dr. Kiss Attilának, Dr. Mándi Attilának, Dr. Herczeg Mihálynak, Dr. Kónya Bálintnak, Gyulai Barnabásnének és Girán Leventének a mindennapi munkám során nyújtott szakmai és baráti segítségükért.

Köszönetet mondok Prof. Dr. Szilágyi László emeritus professzornak, Prof. Dr. E. Kövér Katalin egyetemi tanárnak, Tóthné Dr. Illyés Tünde Zita tanársegédnek és Balla Sárának az NMR vizsgálatokhoz nyújtott segítségükért.

Továbbá köszönettel tartozom Prof. Dr. Zsuga Miklós emeritus professzornak, Prof. Dr. Kéki Sándor tanszékvezető egyetemi tanárnak, Dr. Nagy Lajos egyetemi adjunktusnak és az Alkalmazott Kémiai Tanszék dolgozóinak az MS mérésekhez nyújtott segítségükért.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Patonay Tamás tanszékvezető egyetemi tanárnak és a Szerves Kémiai Tanszék valamennyi dolgozójának segítségükért.

És végül szeretném megköszönni Kedvesemnek, Szüleimnek, Testvéremnek és Barátaimnak a végtelen türelmüket és támogatásukat.

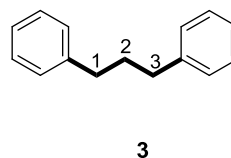
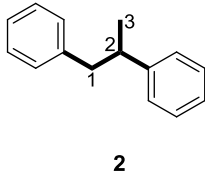
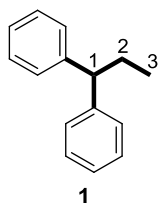
Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	1
2. Pterokarpánok természetbeni előfordulása és bioszintézise.....	7
3. Pterokarpánok szintézise	10
4. Saját kísérleti munkám	29
4.1. Potenciálisan csontritkulás ellenes hatású pterokarpánszármazékok előállítása	29
4.1.1. A racém pterokarpán [(±)-13], pterokarpin [(±)-41], 3-metoxipterokarpán [(±)-56c], 3-izopropiloxipterokarpán [(±)-136a] és 3-izopropiloxi-8,9-metiléndioxipterokarpán [(±)-136b] szintézise	30
4.1.2. A racém 3-hidroxi-9-metoxipterokarpán [(±)-136c], 3-izopropiloxi-9-metoxipterokarpán [(±)-136d], 3-etoxi-9-metoxipterokarpán [(±)-136e] és 3-propiloxi-9-metoxipterokarpán [(±)-136f] szintézise	32
4.1.3. Az 5-karba- [(±)-148a-d] és azapterokarpánok [(±)-159a,b] szintézise	35
4.1.4. Kísérletek pterokarpánok enantiomertiszta formában történő előállítására	39
4.2. A flavanon [(±)-6] gyűrűszűkülési reakciójának felülvizsgálata	46
4.2.1. A racém flavanon enol metil-éterének [(±)-189] gyűrűszűkítése	46
4.2.2. A flavanon enol acetát [(±)-205] gyűrűszűkítésének vizsgálata	55
5. Kísérleti rész	62
6. Összefoglalás	95
7. Summary	98
8. Irodalomjegyzék	102
9. Függelék	111
9.1. Publikációs lista	111

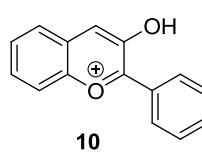
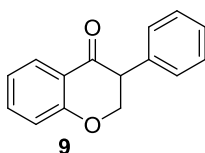
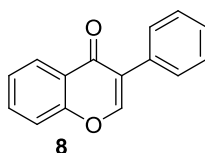
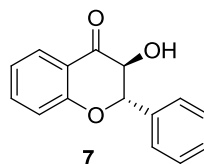
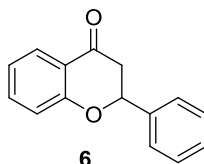
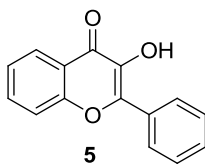
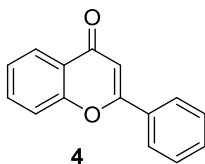
1. Bevezetés

A flavonoidok az *O*-heterociklusos természetes anyagok egyik legnagyobb és legfontosabb csoportját alkotják. Általánosságban flavonoid összefoglaló névvel a difenilpropán vázas ($C_6-C_3-C_6$) oxigéntartalmú heterociklusos vegyületeket és velük rokon szerkezetű nyíltláncú származékokat illetik. Szerkezetük felderítése Kostanecki és munkatársainak nevéhez fűződik,¹ hazánkban pedig Zemplén, Bognár, Farkas akadémikusok és munkatársaik munkássága révén születtek jelentős eredmények e területen.²⁻⁴

E vegyületek csoportosítása nagy számuk és változatos szerkezetük miatt többféle szempont szerint történhet. A benzolgyűrűk egymáshoz viszonyított helyzete alapján három fő csoportot különíthetünk el: a neoflavonoidokat (1,1-difenilpropánváz, **1**), az izoflavonoidokat (1,2-difenilpropánváz, **2**) és a flavonoidokat (1,3-difenilpropánváz, **3**).

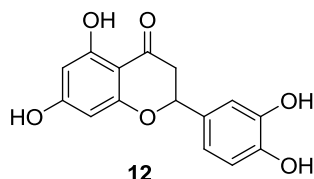
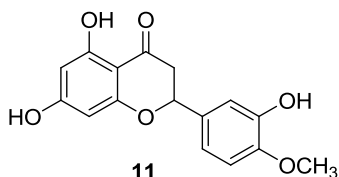


Freudenberg mutatott rá először, hogy ezekben a vegyületekben a propánváz különböző oxidációs állapotban fordul elő.⁵ Így a flavonoidok a következő alapvegyületek származékaiként vezethetők le: flavon (**4**), flavonol (**5**), flavanon (**6**), flavanonol (**7**), izoflavon (**8**), izoflavanon (**9**) és antocianidin (**10**).



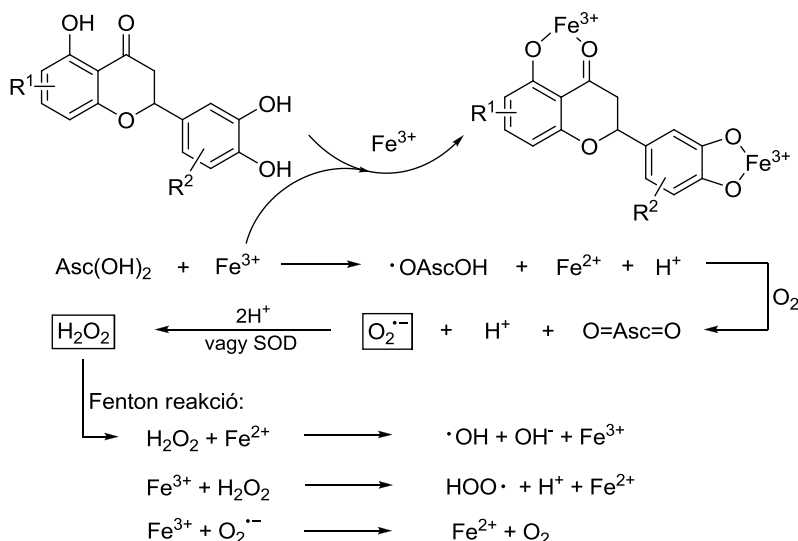
Szerkezetükből adódóan meghatározó szerepük van a növények változatos színvilágának kialakításában és a növényi sejtek molekuláris szintű működésének szabályozásában. Szinte minden növényi szervben megtalálhatóak. Nevük a latin *flavus* szóból ered, melynek jelentése sárga. Ez az elnevezés is utal a növényi eredetre, mivel a primulák levelén és szárán megtalálható sárga színű, lisztes állagú bevonatot flavonnak nevezték el. Megközelítőleg ötezerre tehető a természetből eddig izolált flavonoidok száma.

A növényekben betöltött jelentős szerepük révén nemcsak a botanikai, hanem Szent-Györgyi és Rusznyák vizsgálatai révén a farmakológiai kutatások középpontjába is kerültek.^{6,7} Elsőként figyelték meg, hogy az analitikailag tiszta C-vitamin nem szünteti meg a skorbutot, míg az ugyanannyi aszkorbinsavat tartalmazó citromlé megszünteti a vérzékenységet. A citromból a C-vitamin mellett a citrínként ismert flavonoidot izolálták, melyet e tulajdonsága alapján *permeabilitási* vitaminnak, azaz P-vitaminnak neveztek el. 1936-ban kiderült, hogy ez az anyag nem egységes, hanem két flavanonszármazék, a heszperidin (**11**) és az eriodiktíol (**12**) O-glikozidjainak keveréke.



Szent-Györgyi feltételezte, hogy a skorbutot a C- és a P-vitamin együttes hiánya okozza. Ezt további farmakológiai kutatások is igazolták, és megállapították, hogy a citrin hatásához legalább nyomnyi mennyiségű aszkorbinsav is szükséges, vagyis a C-vitamin teljes hiányakor a P-vitamin hatása nem érvényesül. Ennek magyarázata, hogy a C-4 karbonil- és a C-5 hidroxilcsoport és/vagy a B-gyűrű 3'- és 4'-helyzetű hidroxil csoportjai a Fe^{3+} ionokkal stabil komplexet képez, és ez megakadályozza a C-vitamin oxidációját $[\text{Asc}(\text{OH})_2 \rightarrow \text{O}=\text{Asc}=\text{O}]$, melynek során a sejtjeinkben lévő oxigén az ún. reaktív oxigén intermedierek (ROI) közé tartozó szuperoxid-gyökionná ($\text{O}_2^{\cdot-}$) alakul. Ebből ráadásul protonálódással vagy a szervezetünkben a szabad gyökök ártalmatlanítását végző enzim, a szuperoxid dizmutáz (SOD, $2 \text{ fehérje-SH} + \text{O}_2^{\cdot-} \rightarrow \text{fehérje-S-S-fehérje} + \text{H}_2\text{O}_2$) hatására hidrogén-peroxid

keletkezik. A hidrogén-peroxid ezután az ún. Fenton reakcióban a rendkívül agresszív hidroxil ($\text{HO}\cdot$)- és hidroperoxid ($\text{HOO}\cdot$) gyökökké alakul tovább (1. ábra).

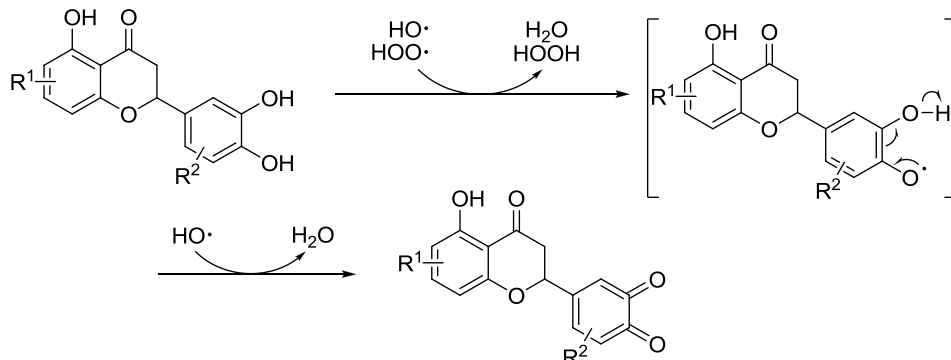


1. ábra: Flavonoidok komplexképzése

Az egészséges szervezetben a ROI-k ártalmatlanítását a már említett SOD enzim és a táplálékainkkal felvett flavonoidok (általában polifenolok) végzik. Az utóbbiak a „puhább” ariloxi gyök keletkezése közben a 2. ábrán vázolt módon készségesen reagálnak a $\text{HO}\cdot$ vagy $\text{HOO}\cdot$ gyökökkel. Ha *o*-helyzetben hidroxilcsoport is van, akkor ez a megfelelő *o*-kinonná alakul át, melynek során $\text{H}\cdot$ gyök keletkezik, és ez a $\text{HO}\cdot$ gyökökkel reagálva ártalmatlan vízzé alakul tovább. Ha szervezetünk védekezőképessége gyengül és a SOD enzim nem termelődik megfelelő mennyiségben, vagy csekély polifenol tartalmú táplálékot fogyasztunk, akkor a gyorsan felszabaduló ROI-k a DNS-t, a sejtmembránt alkotó lipideket és a fehérjéket nagymértékben károsítják és ez számos betegség, mint pl. Parkinson-kór, magas vérnyomás, trombocita aggregáció, szív- és érrendszeri elváltozások kialakulásához vezet. Ezeket a folyamatokat *oxidatív stressznek* is szokták nevezni, melynek kivédésében a már említett SOD enzim mellett a táplálkozásunkkal bevitt polifenoloknak, közöttük a flavonoidoknak is egészségmegőrző szerepe van.

A flavonoidok antioxidáns hatásával kapcsolatban végzett kutatásokból az is egyértelműen kiderült, hogy az 1,3-difenilpropanoid származékok esetében az

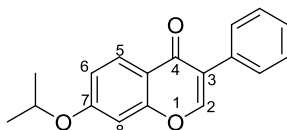
antioxidáns hatás nemcsak az *orto* helyzetű dihidroxilcsoportok és/vagy a 4-es pozícióban lévő oxo- és a C-5 helyzetű hidroxilcsoport jelenlétével függ össze, hanem a C-2 és C-3 helyzetben lévő kettős kötés jelenlétével is, azaz a flavonszármazékok antioxidáns hatása nagyobb a megfelelő flavanonszármazékokénál.⁸⁻¹²



2. ábra: Flavonoidok reakciója •OH-el

Az elmúlt évtizedekben végzett széles körű farmakológiai vizsgálatok azt is igazolták, hogy a flavonoidok fent említett antioxidáns hatása mellett, többek között antibakteriális,¹³⁻¹⁶ antivirális,^{17,18} antifungális,¹⁹⁻²² gyulladáscsökkentő,^{23,24} vizelethajtó,²⁵ tumorelles,²⁶ stb. hatásuk is van. Jóllehet számos (több mint 40 féle) hatásukat leírták már az irodalomban,^{27,28} a szélesebb körű gyógyászati felhasználásnak mégis gátat szabott (szab) az a körülmény, hogy a hatásuk nem elég specifikus. Ez magyarázza azt, hogy napjainkig csak néhány természetes eredetű, és – újabban – szintetikus flavonoidszármazék kapott csak helyet a közhasználatú gyógyszerek között. [Legalon (Madaus AG), Hepabene (Merck GmbH), Silegon (Biogal Rt.), Silymarin (Pharmasol), Venoruton-Gél / Kapszula (Novartis), Rutascorbin (ICN-Alkaloida), Osteochin (Chinoïn-Takeda) stb.].

Egyik ilyen szintetikus gyógyszert, az Osteochin[®] -t, mint az első szájon át is szedhető csonttritkulás elleni szert, a Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékének Flavonoidkémiailag Kutatócsoportjának munkájára²⁹ támaszkodva hazánkban a Chinoïn 1989-ben, Japánban pedig a Takeda Gyógyszergyár vezette be. Hatóanyaga a 7-izopropiloxiizoflavon (**8a**), melyet az irodalomban Ipriflavon néven említenek.³⁰



Ipriflavon, vagy
7-izopropiloxiizoflavon (**8a**)

Az osteoporózis (csonttritkulás) kérdése napjainkban vitathatatlanul az egyik legfontosabb kutatási terület lett. Ezzel a nem csak kizárólag időskori betegségnek az elterjedésével, diagnosztikájával és főként kezelésével, 20-30 évvel ezelőtt csak néhány kutatócsoport foglalkozott a világon, napjainkban viszont e betegség igen jelentős gazdasági hatásai miatt a gyógyszerkutatás középpontjába került. Számos e témával foglalkozó folyóiratot ismerünk (Bone, Bone and Mineral, Calcified Tissue International, Calcified Tissue Abstract, Journal of Bone and Mineral Research, Osteoporosis International, Metabolic Bone Disease and Related Research) és a legrangosabb orvosi folyóiratokban is találkozhatunk a betegséggel kapcsolatos új információkkal.

Osteoporózisnak azt a progresszív csontanyagcsere betegséget nevezzük, amelynek során a csontok csontszövet tartalma csökken, de a még megmaradt csontszövet sem szövettani, sem kémiai szempontból nem különbözik a normálistól. E betegségben a csont tömegében csökkenés áll be és már minimális túlterhelés is csonttöréshez vezethet.

Az osteoporózis megjelenési formáit az alábbiak szerint csoportosítják:

- Primer osteoporózisról beszélnek, ha a csontvesztés nem függ egyéb betegségtől, vagy gyógyszeres kezeléstől. Két típusa van: az I. típusú, vagy szenilis osteoporózis, amely az idős korral járó lassú és folyamatos csontvesztés. A II. típusú, vagy posztmenopauzás osteoporózis, amely a nőknél közvetlenül a menopauza után gyors csontvesztésként jelentkezik.
- A szekunder osteoporózis, melyek egyéb betegségek, vagy azok kezelésére használt gyógyszerek (pl. kortikoszteroidok) hatására alakul ki, nemtől függetlenül gyermekek és a felnőttek körében.

E betegségek kezelésére jelenleg alkalmazott gyógyszereket két csoportra oszthatjuk:

1. A progressziót gátló szerek, amelyek gátolják a csont leépülését, ezek lehetnek:

- 1.1 Hormonpótló készítmények: ivari hormonok (ösztrogének, progesztogének, androgének)
- 1.2 Csont metabolizmusra ható szerek (calcitonin, salcitonin, difoszfónátok, ipriflavon).
- 1.3 Kalcium tartalmú élelmiszer kiegészítők.

2. Csontképző szerek, amelyek serkentik a csontképződést, ezek lehetnek:

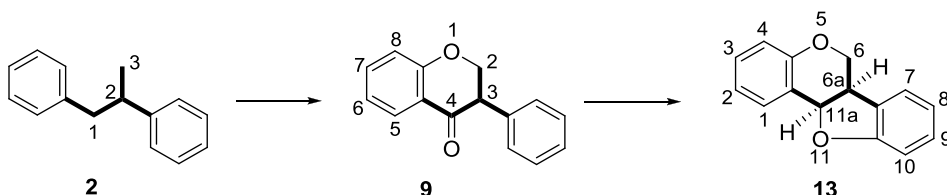
- 2.1 Anabolikumok (pl. nandrolon).
- 2.2 D3-vitamin származékok.
- 2.3 Fluor vegyületek.
- 2.4 Humán parathyroid hormon (PTH).

Az Ipriflavonról (**8a**) kimutatták,³¹ hogy megváltoztatja a sejtek mitokondriális oxidációs foszforilációját és így hatékonyan javítja a sejtek oxigén felhasználását. Ezáltal a csontszövet metabolizmusa során a csont leépülése lassul, de emellett fokozódik a csontsejtek kalcium visszatartása is, azaz a csontképzés javul. Azt is megállapították, hogy annak ellenére, hogy ösztrogén hatása nincs, mégis emeli az ösztrogének uterotróp aktivitását és serkenti az ösztrogén vezérelt calcitonin kiválasztást.³² További előnye, hogy – a flavonoidokra általában jellemző módon – e vegyület sem toxikus, és így hosszabb ideig is szedhető.

A doktori munkám során, a Tanszéken folyó flavonoidkémiai kutatásokba bekapcsolódva ismerkedtem meg e farmakológiai területhez kapcsolódó kutatásokkal és az Ipriflavonnal rokonszerkezetű pterokarpánok és analógjaik szintézisével foglalkoztam. A dolgozatom irodalmi részében, a továbbiakban ezért a teljesség igénye nélkül e vegyületcsalád természetbeni előfordulását, a biológiai hatásukat és előállításuk legfontosabb módszereit ismertetem röviden.

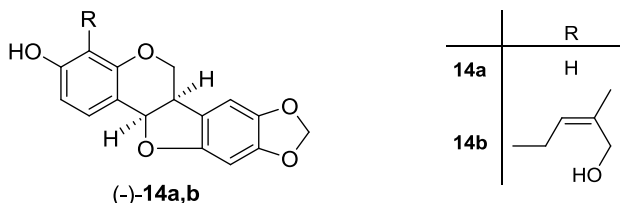
2. Pterokarpánok természetbeni előfordulása és bioszintézise

A pterokarpánok (**13**) az izoflavanonoknál (**9**) alacsonyabb oxidációs fokú 1,2-difenilpropán (**2**) származékai. Az alapvázukat - a *cisz*-2,3-dihidrobenzo[*b*]furánokromán gyűrűrendszert - *pterokarpán* névvel illetik az irodalomban.



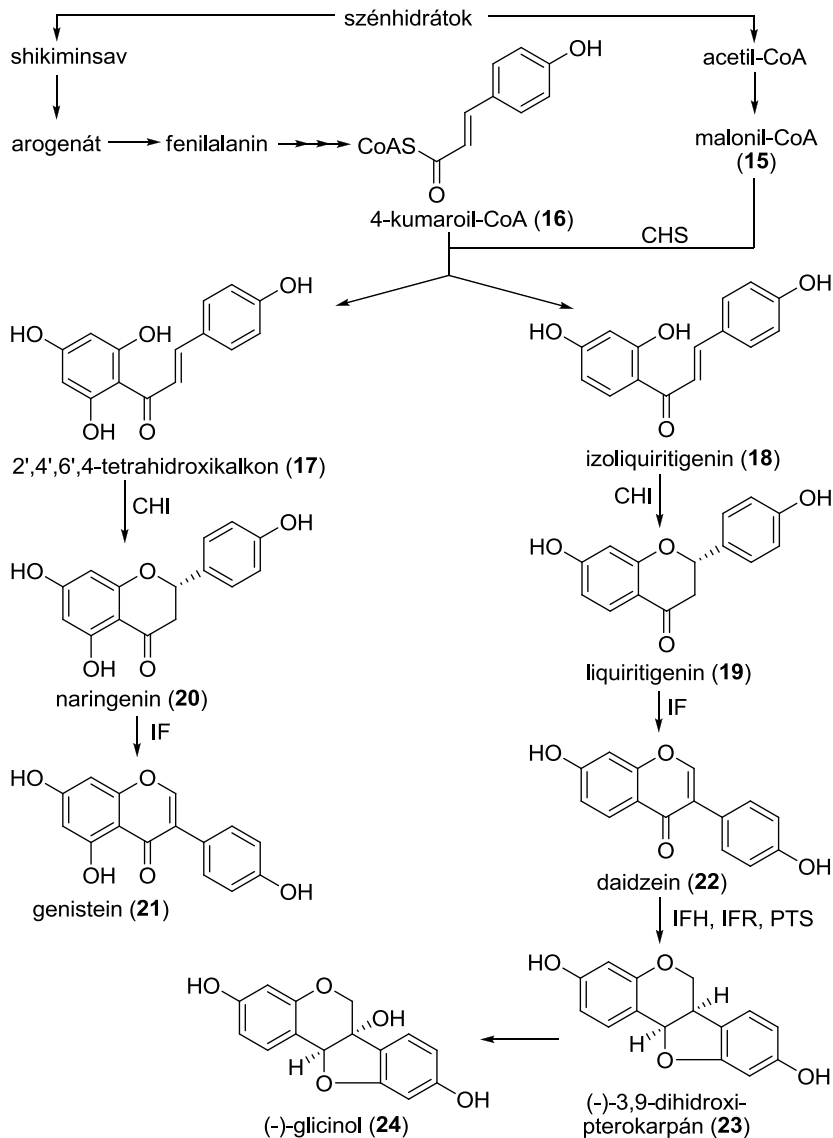
Botanikai szempontból e vegyületek a *fitoalexin*-ek közé sorolhatók, mivel a bioszintézisük külső fertőzés hatására fokozódik és így védekezik a növény a mikrobiális támadás ellen. Szerkezetükből adódóan a két gyűrűrendszer összekapcsolódása *cisz* és *transz* is lehet, de a természetben csak a *cisz*-gyűrűanellációjú származékaik (6*aR*,11*aR* vagy 6*aS*,11*aS*) fordulnak elő.³³ A *transz*-anellációjú gyűrűrendszer (6*aR*,11*aS* vagy 6*aS*,11*aR*) ugyanis, mint azt Schöning és munkatársainak kvantumkémiailag számításai³⁴ igazolták, termodinamikailag kevésbé stabil és sav katalízissel, mint azt a kutatócsoportunk kísérletileg is igazolta³⁵ a *cisz* izomerré alakítható át.

A természetben előforduló képviselőikben a C-3 és C-9 helyzetben kivétel nélkül hidroxi- vagy alkoxicsoport kapcsolódik, de igen gyakori a C-3 C-8, C-9 trioxi szubsztitúció is. A bioszintézisük során többnyire a balraforgató (6*aR*,11*aR*) enantiomerek keletkeznek, de van arra is példa, hogy mind a jobbraforgató, mind a racém forma előfordul. Ilyen vegyület pl. a maackiain (3-hidroxi-8,9-metiléndioxipterokarpán, **14a**), melynek balraforgató enantiomerjéből vezethető le a kigyóméreg ellen igen hatásos (-)-cabenegrin (**14b**) is.



A bioszintézisük a flavonoidok vázának kialakulása után a megfelelő

szubsztitúciójú izoflavonoidokon keresztül valósul meg. A 3. ábrán a 3,9-dihidroxipterokarpán és a (-)-glicinol (24) bioszintézisének legfontosabb lépései láthatóak.³⁶



3. ábra: Flavonoidok bioszintézise

IF: izoflavon-szintáz

IFH: izoflavanon-2'-hidroxiláz

CHI: kalkon-izomeráz

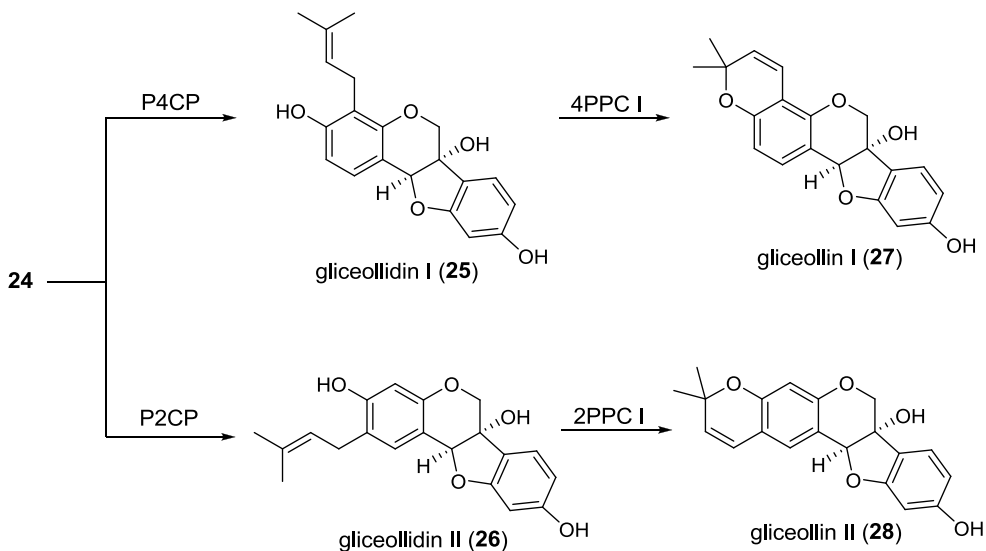
CHS: kalkon-4-szintáz

IFR: izoflavanon-reduktáz

PTS: pterokarpán-szintáz

A flavonoidok $C_6-C_3-C_6$ váza a kalkon-szintáz (CHS) enzim által katalizált kondenzációban malonil-CoA-ból (**15**) és a 4-kumaroil-CoA-ból (**16**) épül fel és így a 4,2',4',6'-tetrahidroxikalkon (**17**) vagy annak 6'-dezoxiszármazéka (**18**) keletkezik. Ezek a kalkon-izomeráz (CHI) enzim katalizálta sztereospecifikus gyűrűzárással a megfelelő (-)-(2S)-flavanonszármazékokká (**19**, **20**) alakulnak át.

A következő lépésben az izoflavon-szintetáz (IFS) enzim katalizálta reakcióban a megfelelő szubsztitúciójú izoflavonok (**21,22**) keletkeznek, melyek hidroxilezése vezet a 2'-hidroxi származékaikhoz. Ezekből NADH-val reagálva a (3R) vagy (3S) izoflavanonok keletkeznek és végül a pterokarpán-szintáz (PTS) enzim katalizálta kétlépéses reakcióban (redukció és kondenzáció) épül fel a pterokarpánok (**23**) cisz-gyűrűanellált 2,3-dihidrobenzo[b]furán gyűrűje. E vegyületsalád további szubsztitúciós származékai (hidroxi, metil, metoxi, prenil, preniloxi, glikozil, glikozioxi stb. stb.) az ún. másodlagos enzimatis folyamatokban keletkeznek. Így például a (-)-glicinolból (**24**) a (-)-gliceollin I (**27**) és a (-)-gliceollin II (**28**) képződik. A metilezés és a prenilezés általában fokozza a molekulák lipofilicitását és így az antimikrobiális hatásukat is.

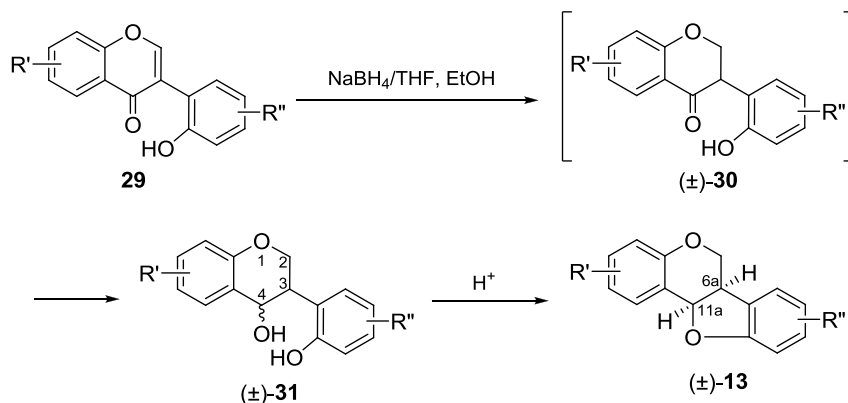


4. ábra: A gliceollin I (**27**) és gliceollin II (**28**) szintézise

3. Pterokarpánok szintézise

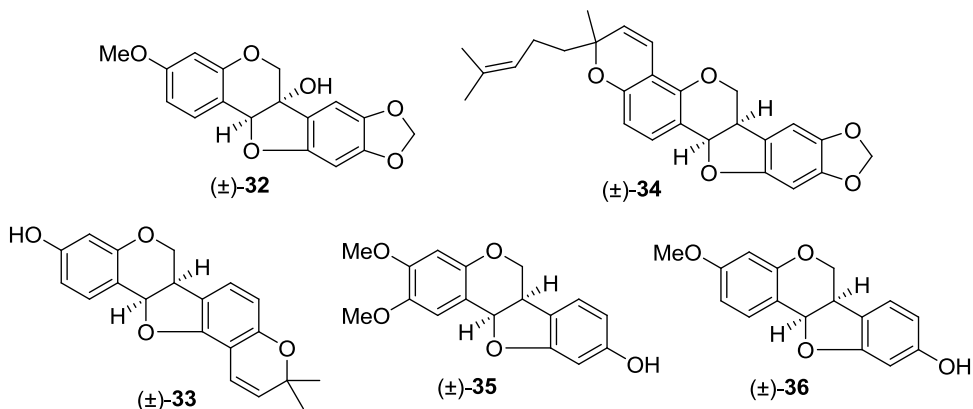
A pterokarpánok előállítására napjainkig számos módszert közöltek és ezek többségét az alábbiak szerint csoportosíthatjuk.

(i) A legrégebben és a legszélesebb körben alkalmazott módszer a megfelelő szubsztitúciójú 2'-hidroxiizoflavonok (**29**) redukciójával keletkező *cis*/*transz*-4,2'-dihidroxiizoflavánok sztereospecifikus ciklizációján [**29**→**30**→(3*R**,4*R**)- és (3*R**,4*S**)-**31**→(6*aR**,11*aR**)-**13**] alapul.³⁷



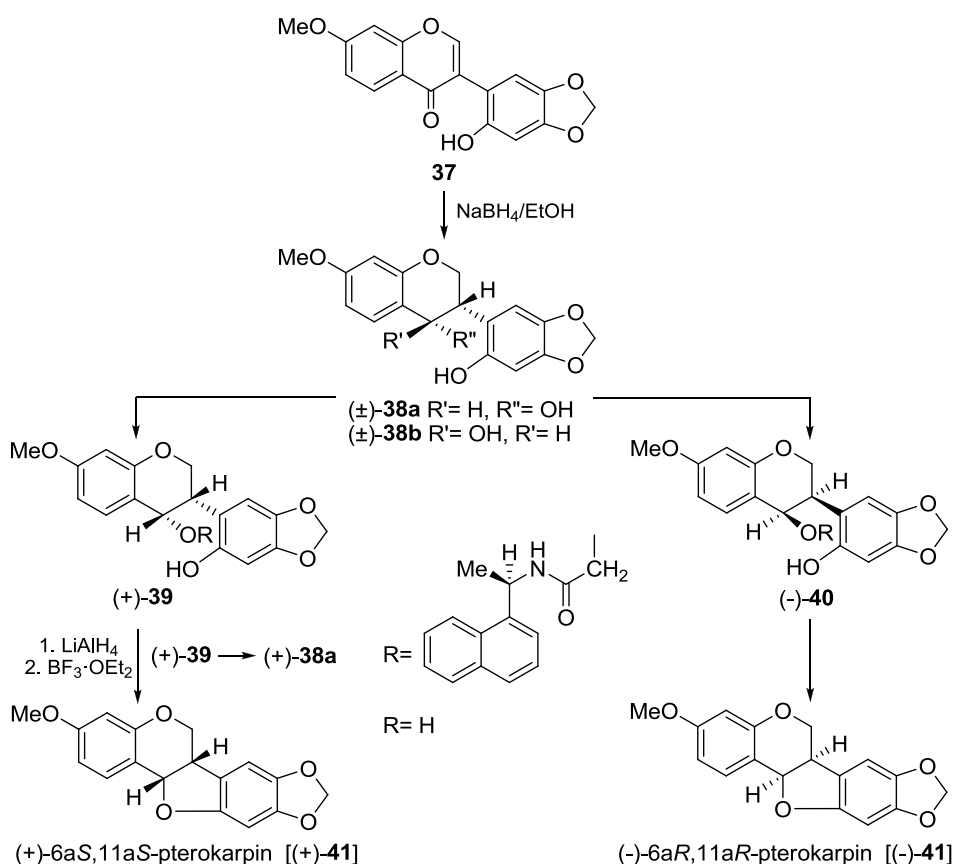
5. ábra: Pterokarpánok szintézise dihidroxiizoflavánok ciklizációjával

E módszerrel Bevan és munkatársai 1964-ben a racém pizatint (**32**) állították elő.³⁸ A 80-as években pedig különböző kutatócsoportok ezen az úton racém phaseollint (*rac*-**33**),³⁹ nitidukarpint (*rac*-**34**),⁴⁰ spartikarpint (*rac*-**35**)⁴¹ és izomedikarpint (*rac*-**36**)⁴² állították elő.



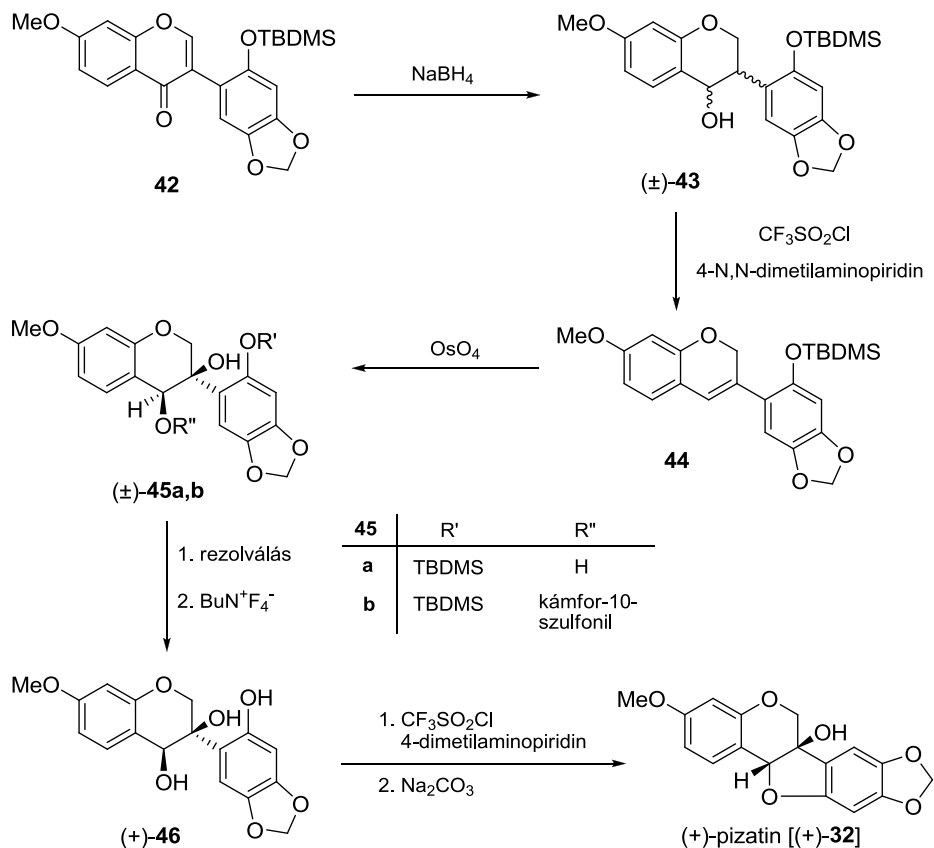
1988-ban Mori és Kisida⁴³ a jobbra- és a balraforgató pterokarpin [(+)-**41**/(-)-

41] szintézisét is ezen az úton oldották meg. A 2'-hidroxi-4',5'-metiléndioxi-7-metoxiizoflavon (**37**) nátrium-tetrahidro-borátos redukciójával kapott racém *cisz* és *transz* izoflaván-4-ol (**38a,b**) keverékéből a *cisz* izomert (**38a**) oszlopkromatográfiával izolálták, majd optikailag aktív (-)-(R)-1-naftiletilizocianáttal a megfelelő amiddá alakították át [**rac-38a**→(+)-**39** + (-)-**40**]. Az így nyert diasztereomerek elválasztása, valamint a királis rezolváló csoport lítium-tetrahidro-aluminátos redukcióval történő eltávolítása után az optikailag tiszta (3R,4S) és (3S,4R) konfigurációjú 4,2'-dihidroxiizoflavánokat [(+)-**38a**/(-)-**38a**] kaptak. Melyek bórtrifluoridos gyűrűzárásával jutottak a pterokarpin jobbra- [(+)- (6aS,11aS)-**41**] és balraforgató [(-)-(6aR,11aR)-**41**] enantiomerjeihez.



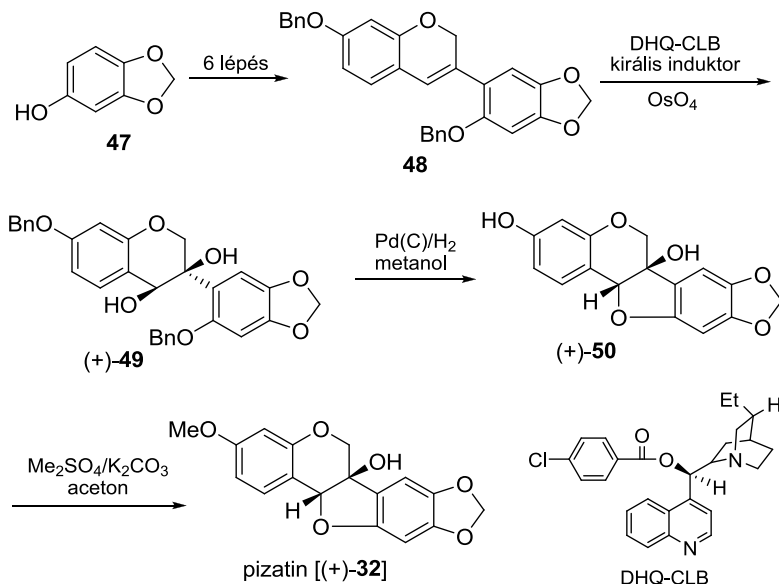
6. ábra: Jobbra és balra forgató pterokarpin [(±)-**41**] szintézise

Egy évvel később hasonló szintézis stratégiát alkalmaztak⁴⁴ a már említett pizatin enantiomerjeinek [(-)-**32**, (+)-**32**] szintézisének is.



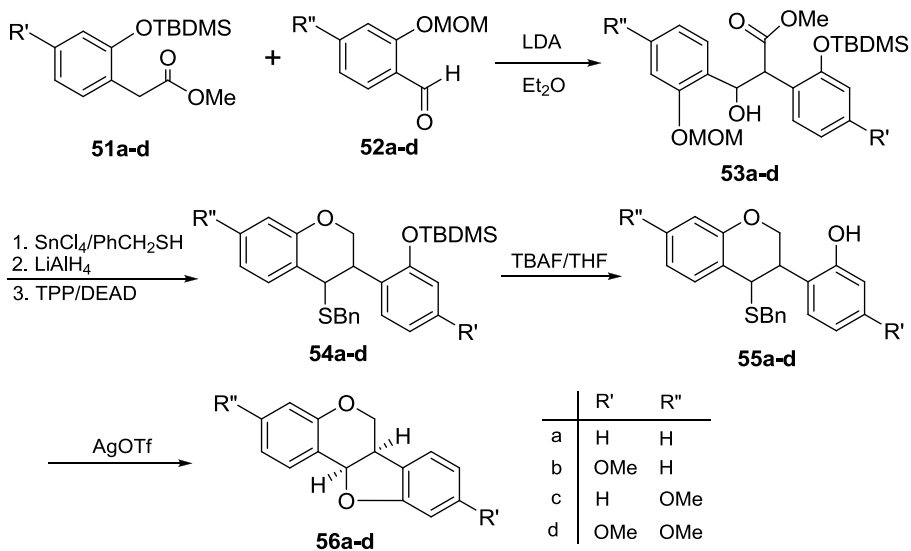
7. ábra: Jobbraforgató pizatin [(+)-32] szintézise I.

E vegyület szintézisét Pinard és munkatársai⁴⁵ a kereskedelembe könnyen hozzáférhető szesamolból (**47**) hat lépésben nyert **48** izoflavénszármazékból is megoldották. Dihidrokinin-*p*-klórbenzoát (DHQ-CLB) jelenlétében ozmium-tetroxiddal végzett Sharpless-féle hidroxilálásával ugyanis az optikailag tiszta diolhoz [(+)-**49**] jutottak, melynek metanolban végzett katalitikus debenzilezésekor a 6a-hidroximaackiainn [(+)-**50**] keletkezett. Végül ennek dimetil-szulfáttal végzett metilezése szolgáltatta a természetes eredetű jobbraforgató pizatint [(+)-**32**].



8. ábra: Jobbraforgató pizatin [(+)-32] szintézise II.

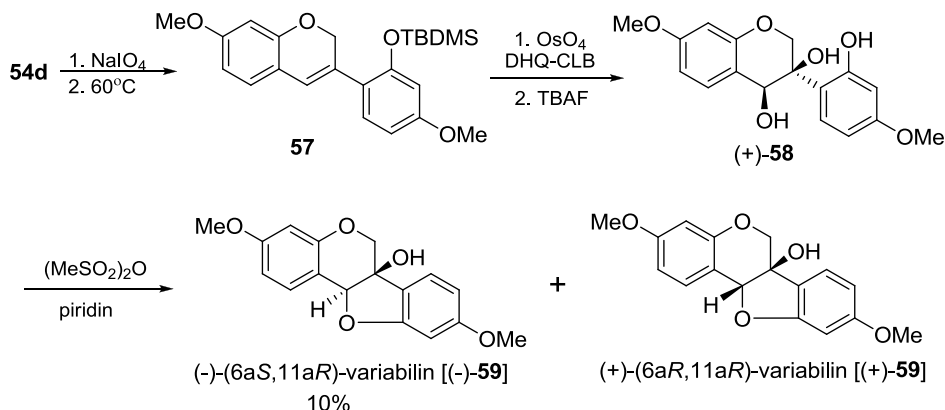
1999-ben Ferreira és munkatársai⁴⁶ **56a-d** pterokarpán származékok szintézisét a megfelelő **54** benzilszulfanil izoflavánszármazék gyűrűzárásával oldották meg, melyet a *t*-butildimetilszilil-éterrel védett, megfelelően szubsztituált fenilecetsav-metil-észterekből (**51a-d**) és metoximetil (MOM) csoporttal védett 2-hidroxibenzaldehidekből (**52a-d**) négylépéses szintézissel állítottak elő.



9. ábra: Ferreira-féle 4 lépéses pterokarpán szintézis

E vegyületek szilil védőcsoportját tetrabutilammónium-fluoriddal hasították le, majd az így nyert vegyületekből (**55a-d**) ezüst-triflát jelenlétében végzett gyűrűzárással jutottak a megfelelő szubsztitúciójú pterokarpánokhoz (**56a-d**).

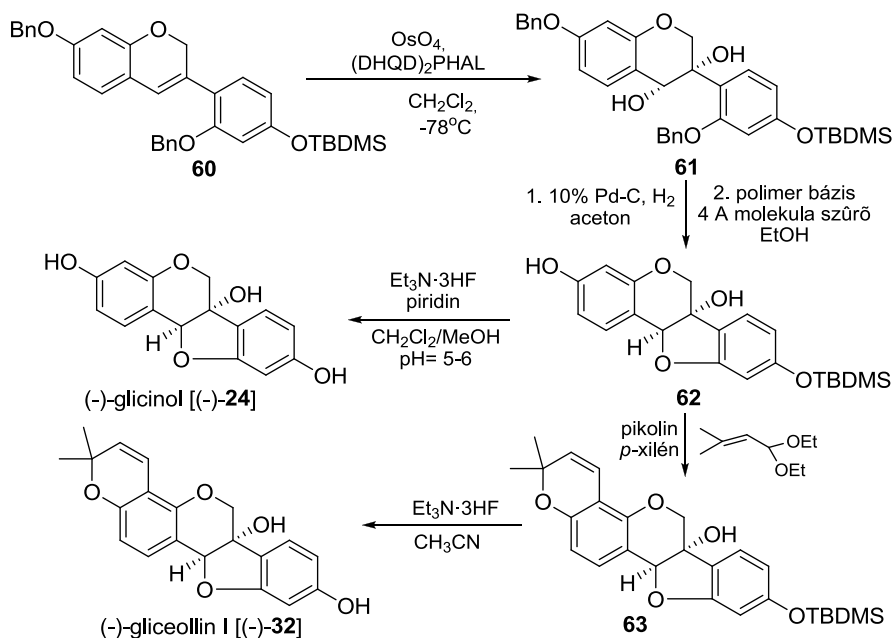
Két évvel később Ferreira és munkatársai⁴⁷ e szintézis stratégiát használták a (+)-variabilin [(+)-**59**] enantioszelektív előállítására is. Az **54d** benzilszulfanilizoflavánból ugyanis a nátrium-perjodátos oxidációt követő termikus kezeléssel az **57** izoflavént nyerték, melynek dihidrokinin-*p*-klórbenzoát (DHQ-CLB) jelenlétében végzett ozmium-tetroxidos oxidációja, majd a szilil védőcsoport eltávolítása nagy enantioszelektivitással (ee > 99%) a (+)-(3*R*,4*S*)-**58** diolt szolgáltatta. E vegyületből metánszulfonsav-anhidriddel piridinben végzett gyűrűzárással jutottak a variabilin [(+)-**59**] jobbraforgató enantiomerjéhez.



10. ábra: Jobbraforgató variabilin [(+)-**59**] szintézise

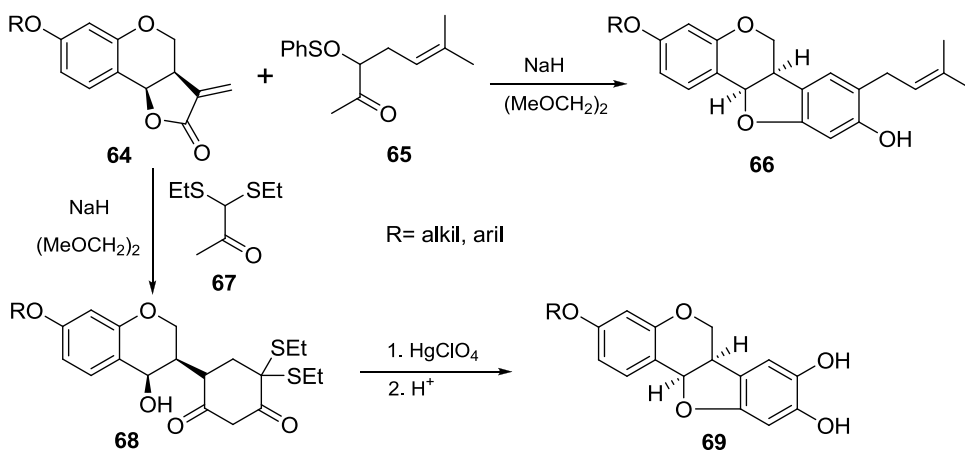
Említésre érdemes, hogy a gyűrűzárás során csekély hozammal (10%) a jobbraforgató variabilinnek [(+)-**59**] a természetben nem előforduló *transz* gyűrűanellált diasztereomerje [(-)-**59**] is keletkezett.

A racém gliceollin I (**27**) és glicinol (**24**) valamint a balraforgató enantiomerjeik teljes szintézisét^{48,49} szintén a megfelelően szubsztituált 3-izoflavén származékból (**60**) kiindulva oldották meg. Az ozmium-tetroxidos dihidroxilálását követően (**60**→**61**), gyűrűzárással (**61**→**62**) alakították ki a célvegyületek 2,3-dihidrobenzo[*b*]furán gyűrűrendszerét.



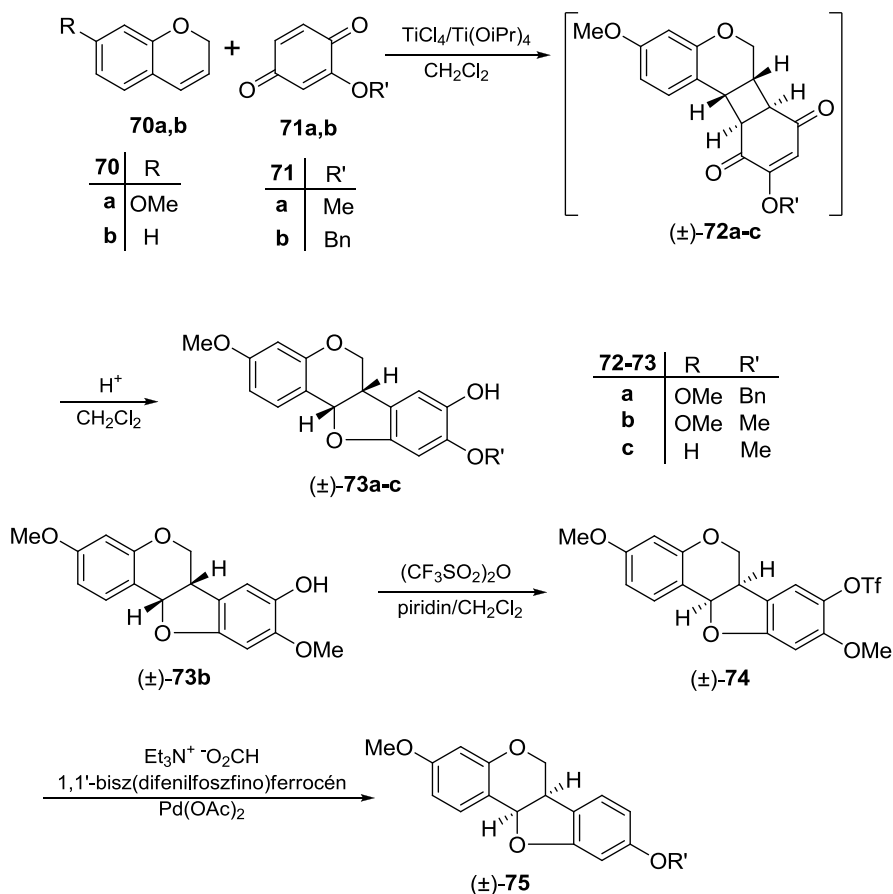
11. ábra: (-)-Gliceollin I [(-)-32] és (-)-glicinol [(-)-24] szintézise

(ii) Számottevően kisebb felhasználást nyert az ún. 1,3-Michael-Claisen annellációs módszeren alapuló szintézis. Ozaki és munkatársai⁵⁰⁻⁵² által kidolgozott eljárás a célvegyület A és B gyűrűjét ugyanis a szintetikusan meglehetősen nehezen hozzáférhető **64** laktonból építette fel. Ebből a **65** vagy a **67** metil-ketonnal reagáltatva az ún. Michael-Claisen reakcióban alakították ki a **66** illetve a **69** pterokarpán származék C és D gyűrűrendszerét.



12. ábra: Ozaki-féle 1,3-Michael-Claisen annelációs szintézis

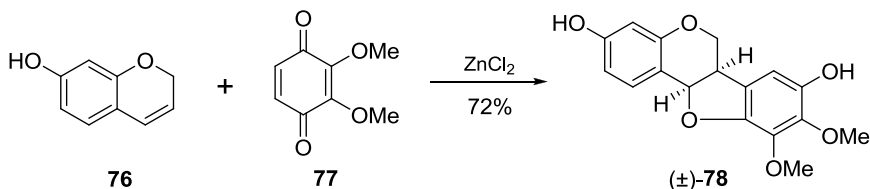
(iii) A 8,9-dihidroipterokarpánok hatékony előállítását Engler és munkatársai⁵³⁻⁵⁵ a könnyen hozzáférhető 2*H*-kroménszármazékból (**70a,b**) kiindulva oldották meg. Megfigyelték ugyanis, hogy e vegyület titán-tetraklorid és titán-izopropilát jelenlétében **71a,b** benzokinonokkal [2+2]-es cikloaddícióba vihetők és az így keletkező **72a-c** adduktok sav hatására a megfelelő racém pterokarpánná [(±)-**73a-c**] rendeződtek át.



13. ábra: Pterokarpánok Engler-féle szintézise

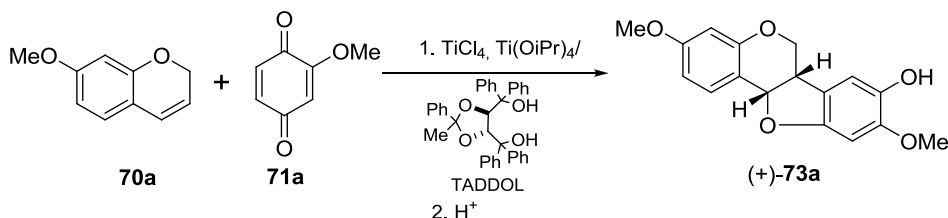
Minthogy a C-8 hidroxilcsoportot a triflát-észteren [(±)-**74**] keresztül palládium katalizált trietilammónium-formiátos redukcióval a C-11a–O kötés hasítása nélkül el tudták távolítani, így e módszerrel a 9-hidroxipterokarpán származékok [(±)-**75**] előállítását is előnyösen megoldották. Valamint különböző Lewis savakat ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{TiCl}_4 \cdot \text{Ti}(\text{OiPr})_4$, TiCl_4 , SnCl_4) is sikeresen alkalmaztak a kapcsolás kivitelezésére. Muruges h és munkatársai^{56,57} azt is kimutatták, hogy a szintézis első

lépésében Lewis savként a titán-tetraklorid helyett az olcsóbb és vízre kevésbé érzékeny cink-klorid (ZnCl_2) is használható és ez a módosítás, mint azt Evangelista és munkatársai⁵⁸ valamint Chen, Wang és Shi közleménye⁵⁹ is mutatja, jelentősen bővítette az ún. Engler-féle szintézis alkalmazhatóságát.



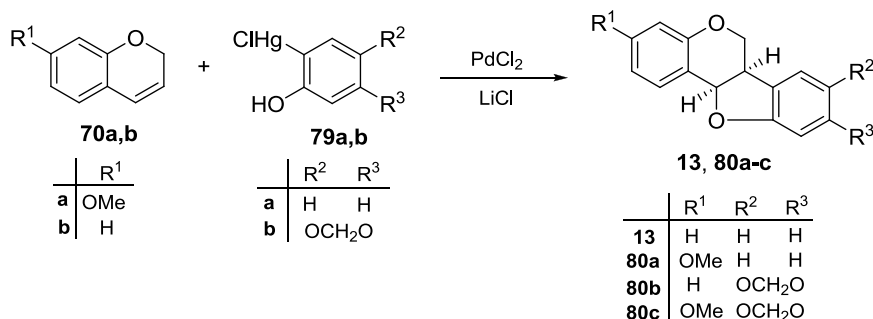
14. ábra: Módosított Engler-féle pterokarpán szintézis

Engler és munkatársainak⁶⁰ sikerült a titán-tetrakloridos módszerrel pterokarpánok enantioszelektív szintézisét is megvalósítani. Királis induktorként TADDOL-t alkalmazva ugyanis a 70a-t 71a-val kapcsolva a (+)-(6a*S*,11a*S*)-8-hidroxi-3,9-dimetoximedikarpánt (73a) jó hozammal (77%) és 75%-os enantiomer tisztasággal kapták meg.



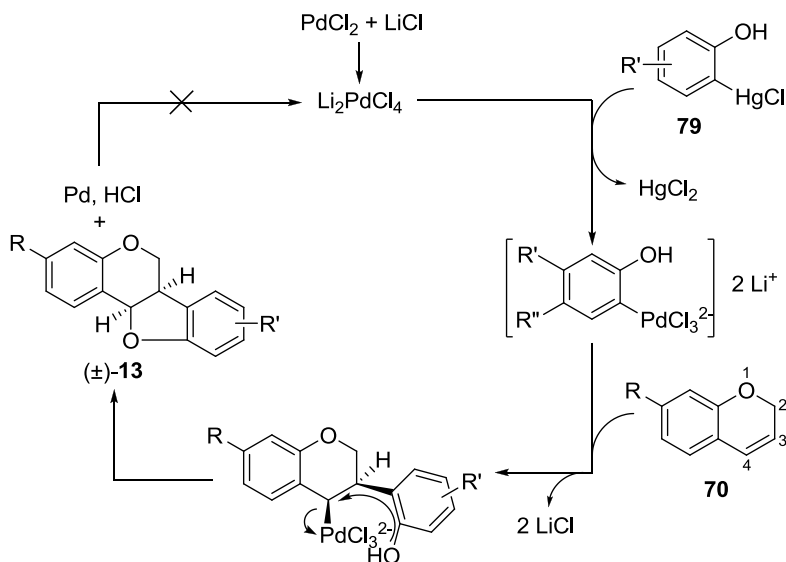
15. ábra: Engler-féle enantioszelektív szintézis

(iv) Széles körben alkalmazott módszer 2*H*-kromének palládium(0)-katalizált Heck-féle oxiarilezési reakciója is. 1976-ban Horino és Inoue⁶¹ figyelték meg, hogy kroménszármazékokat (70a,b) orto-klórmerkurifenolszármazékkal (79a,b) lítium-tetrakloropalladát jelenlétében az ún. Heck-féle oxiarilezési reakcióval egy lépésben jó termeléssel (~85%) a megfelelő racém pterokarpánná [(±)-13, (±)-80a-c] lehetett átalakítani.



16. ábra: Pterokarpánok előállítása Heck-féle oxiarilezési reakcióval

Jóllehet ezt a módszert széles körben alkalmazzák különböző természetes eredetű pterokarpánszármazékok szintézisére, a reakció pontos mechanizmusa azonban nem ismeretes.

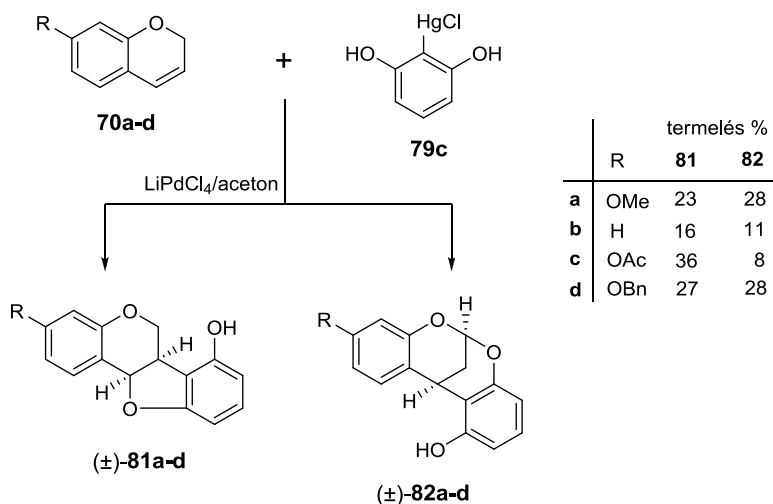


17. ábra: A Heck-féle oxiarilezési reakció feltételezett mechanizmusa

A Heck-reakció irodalomban jól dokumentált mechanizmusa⁶² alapján feltételezhető, hogy ez esetben is a lítium-kloridból és a palládium-kloridból keletkező lítium-tetrakloropalladát reagál az *o*-klórmerkurifenollal (**79a,b**) és a palládium a higanyt helyettesítve a hidroxilcsoporttal szomszédos szénatomhoz kapcsolódik. Az így keletkező arilpalladát ún. *szin* addícióval reagál a kroménszármazék (**70a,b**) C-3 szénatomján szén-szén kötés kialakulása közben. Minthogy a klasszikus Heck-féle reakciótól eltérően ez esetben nincs lehetőség a β -

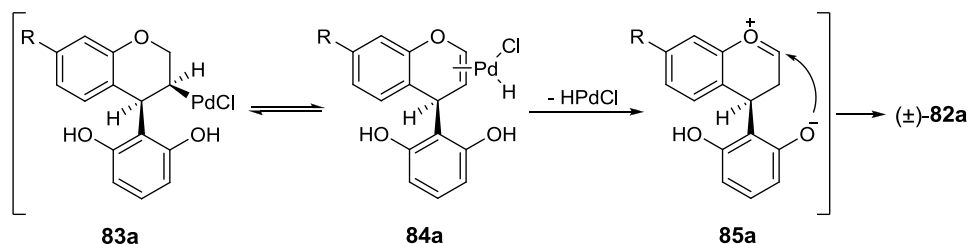
szin eliminációra, ezért gyűrűzáródás játszódik le és a megfelelő szubsztitúciójú termodinamikailag stabilabb *cisz*-pterokarpán, valamint fém palládium keletkezik. Az utóbbi azonban kiválik az oldatból és így a körfolyamat megvalósulására nincs lehetőség, azaz a meglehetősen drága palládium(II)-kloridot ekvivalensnyi mennyiségben kell használni.

1981-ben Roux és munkatársai⁶³ azt is megfigyelték, hogy a reakció *szin* addíciós lépése nem regioszelektív és azt, mind az *o*-klórmerkurifenolszármazék nukleofilitása, mind pedig a kroménszármazék Δ^3 -helyzetű kettős kötésének polaritásviszonya befolyásolja. A fokozottan nukleofil **79c** merkurivegyület esetében ugyanis azt tapasztalták, hogy az **70a** kroménszármazékból a **81a** pterokarpánszármazék mellett a **82a** metano-dibenzo[1,3]dioxocin származékok is keletkeztek. Ez utóbbi átalakulás azonban szignifikánsan visszaszorult, ha a kroménszármazék C-3 szénatomjának pozitív polározottságát a C-7 helyzetben bevitt elektronszívó szubsztituenssel növelték (**70c**+**79a**→**81c**>>**82c**).



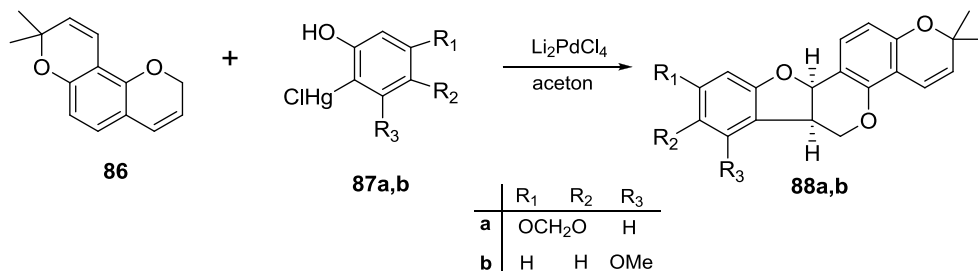
18. ábra: Pterokarpánok Roux-féle szintézise

A **83a**→(±)-**82a** átalakulást a 19. ábrán látható módon képelték el. Az addíciós lépésben keletkező **83a** intermedierből *szin* eliminációval **84a** palládium komplexé alakul át, amely a **85a** oxónium ionon keresztül a két termodinamikailag stabil két hattagú gyűrűrendszert tartalmazó metano-dibenzo[1,3]dioxocinként (**82a**) stabilizálódik.



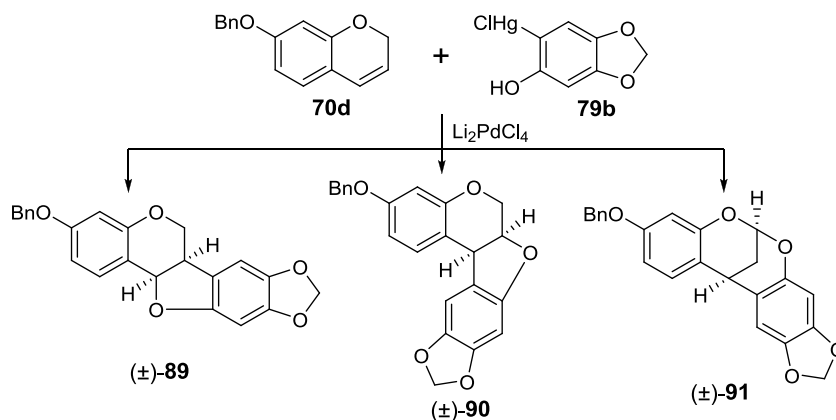
19. ábra: Feltételezett mechanizmus

Narkhede kutatócsoportja a (±)-leiokarpin (**88a**) és (±)-izohemileiokarpin (**88b**) szintézise kapcsán azt is kimutatták,⁶⁴ hogy a **86** piráno[2,3-f]kromén származék Heck-féle oxiarilezési reakciója regioszelektív, azaz csak a szterikusan kevésbé zsúfolt kettős kötés reagált a megfelelő 2-klórmerkurifenollal.



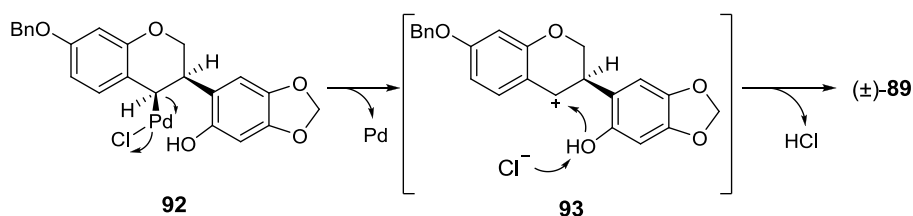
20. ábra: Pterokarpánok kemoselektív szintézise

A közelmúltban kutatócsoportunk figyelte meg⁶⁵ a (-)-cabenegrin A-I (**14b**) teljes szintézise kapcsán, hogy a **70d** kromén és a **79b** merkurivegyület kapcsolása során a racém 3-benziloximaackiain [(±)-**89**], mint főtermék (53%) mellett, ha kis mennyiségben is, de keletkezett e vegyület regioizomerje [(±)-**90**] (3%) és a dibenzo[1,3]dioxocin [(±)-**91**] (8%) származék is.



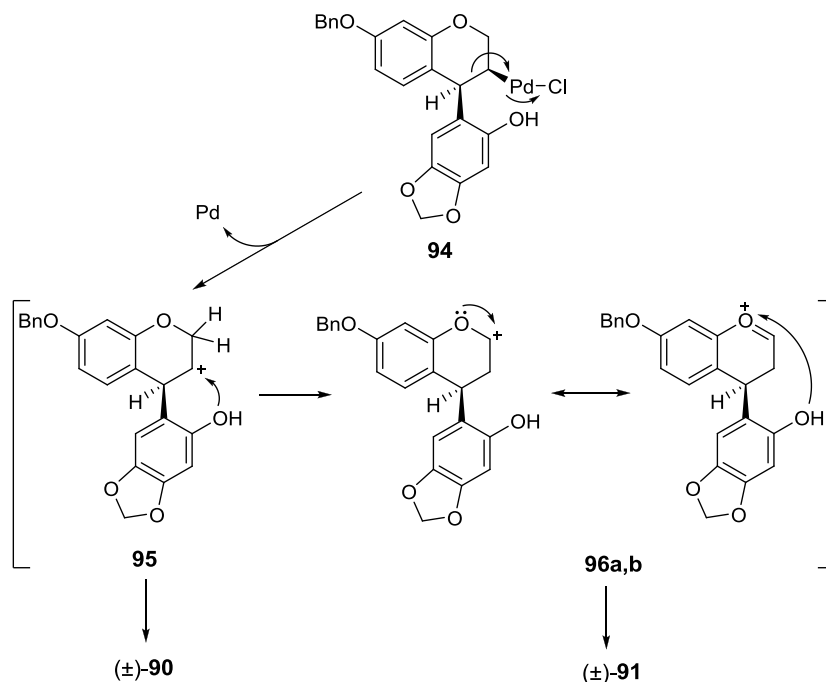
21. ábra: Racém benzilmaackiain [(±)-89] szintézise

E vegyületek keletkezése arra utalt, hogy a **(±)-89** pterokarpán *cisz* anellált gyűrűrendszere a **92** intermedier (az ún. *szin* addukt) a palládium-szén kötésének heterolitikus hasadását követően a **93** mezoméria stabilizált karbénium ion keletkezett, melyből termodinamikailag kontrollált módon a fenolos hidroxilcsoport β -oldali támadásával alakult ki a **(±)-89** pterokarpán O-11,C-11a oxigén-szén kötése.



22. ábra: A **(±)-89** pterokarpán kialakulása az ún. *szin* addukton keresztül

A **90** regioizomerje esetében az oxidatív lépésben ($\text{Pd}^{2+} \rightarrow \text{Pd}^0$) szintén karbénium ion (**95**) keletkezett, amely azonban nemcsak a fenolos hidroxilcsoport támadása révén (**95**→**90**) stabilizálódott, hanem hidridvándorlással a mezomér stabilizált szekunder karbénium ionná (**96a,b**) rendeződött át, melyből a **(±)-91** dibenzo[1,3]dioxocin keletkezett. Minthogy az utóbbi folyamat termodinamikailag kedvezményezett, így a Heck-féle oxiarilezés során keletkező termékek hozama **89**>**91**>>**90** sorrendben csökkent.



23. ábra: Karbénium ionok kialakulásának mechanizmusa

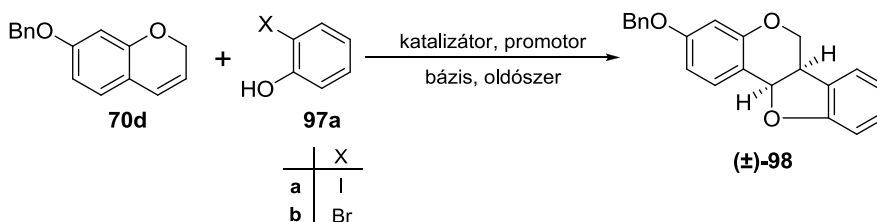
Noha ezt az oxiarilezési módszert az elmúlt 30 évben széles körben alkalmazták pterokarpánok előállítására,^{64,66-68} a toxikus higanyvegyületek előállítása, a költséges palládium-klorid moláris mennyiségű használata és a regioszelektivitás hiánya okozta termelés csökkenés is meglehetősen korlátozta e reakció szélesebb körben való alkalmazását. A közelmúltban a kutatócsoportunk kimutatta,⁶⁹ hogy az *orto*-hidroxi-higanyvegyület (**79**) a 23. ábrán és a 1. táblázatban feltüntetett körülmények között a megfelelő jódszármazékkal (**97**) helyettesíthető, és így a palládium(II) vegyület mennyiségét 10 mol%-ra tudta csökkenteni (lásd 1. táblázat 1. sor). Említésre érdemes, hogy ez esetben a dibenzo[1,3]dioxocin származék sem keletkezett, de az átalakulás izolált pterokarpánra vonatkozó hozama mégsem haladta meg az 51%-ot. E reakció beható tanulmányozása során arra is fény derült, hogy az átalakítás a fenti körülmények között *o*-brómfenollal nem játszódott le, míg környezetbarát ionos folyadékokban (1-butil-3-metilimidazolium hexafluorofoszfát = [bmim][PF₆]) a reakció gyorsabban végbement és némi termelésnövekedéssel (18%) is járt.⁷⁰ A nem racém királis foszfinligandumokkal sem lehetett a C-6a,C-7 szén-szén kötés kialakításánál aszimmetrikus indukciót kiváltani.⁷¹ A C-3 és C-4

helyzetben deutériumot tartalmazó 7-benziloxi-2*H*-kroménnel végzett oxiarilezési kísérletekből⁷² az is egyértelműen kiderült, hogy a szén-oxigén kötés létrejöttét sem előzi meg a Roux és munkatársai⁶³ által feltételezett β -elimináció, azaz az oxiarilezés során a megfelelő palládium(II)- π komplex sem keletkezik és így ez az átalakulás nem szolgálhat magyarázatul a királis indukció elmaradására.

Sor	X	Katalizátor (mol%)	Promotor (mol%)	Bázis (mol%)	Oldószer	T (°C)	Reakcióidő (h)	Termelés (%)	TON (ee%)
1	I	Pd(OAc) ₂ (10)	Ph ₃ P (20)	Ag ₂ CO ₃ (300) CaCO ₃ (600)	A	56	48	51	5.07
2	Br	Pd(OAc) ₂ (10)	Ph ₃ P (20)	Ag ₂ CO ₃ (300)	A	56	24	-	-
3	I	[PdCl ₂ (PhCN) ₂] (10)	Ph ₃ P (20)	Ag ₂ CO ₃ (300)	B	100	3	69	6.90
4	I	[PdCl ₂ (PhCN) ₂] (10)	α -(+)-pinén	Ag ₂ CO ₃ (300)	A	56	24	40	-
					B	100	2	71	-

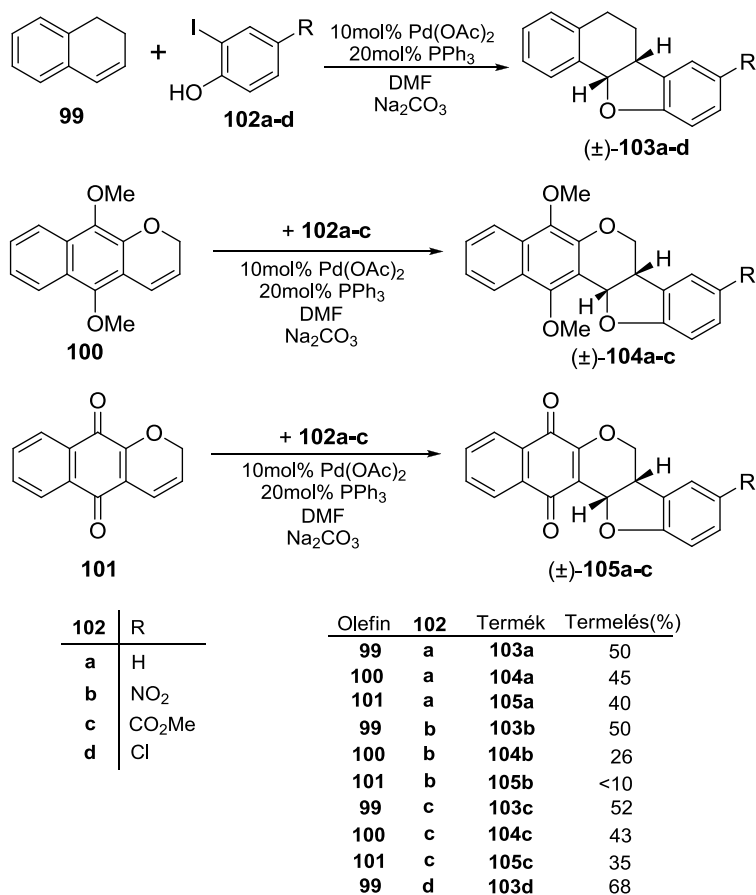
A: aceton, B: [bmim][PF₆], TON: mmol termék/mmol Pd

1. táblázat.



24. ábra: Heck-féle oxiarilezés *orto*-halogénfenol származékokkal

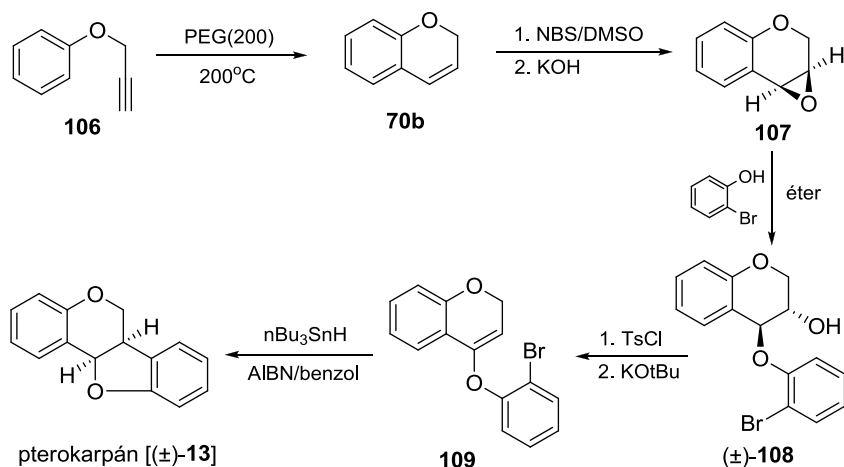
A közelmúltban Buarque és munkatársai is^{73,74} tanulmányozták a palládium-acetát katalizált reakcióban *orto*-jódfenolokkal végzett Heck-oxiarilezést. Az elektronban gazdag (**99** és **100**) és elektronban szegény (**101**) olefinekkel trifenilfoszfin jelenlétében és annak hiányában, valamint mikrohullámú körülmények között végzett reakciók vizsgálata során azt találták, hogy a megfelelő pterokarpán származékok (**103-105**) közepes (30-70%) hozammal keletkeztek és a mikrohullámú hőátadással pedig jelentősen csökkenteni tudták a reakció időt, de a termelési adatok számottevően nem változtak.



25. ábra: Palládium-acetát katalizált Heck-oxirilezések *orto*-jódfenollokkal

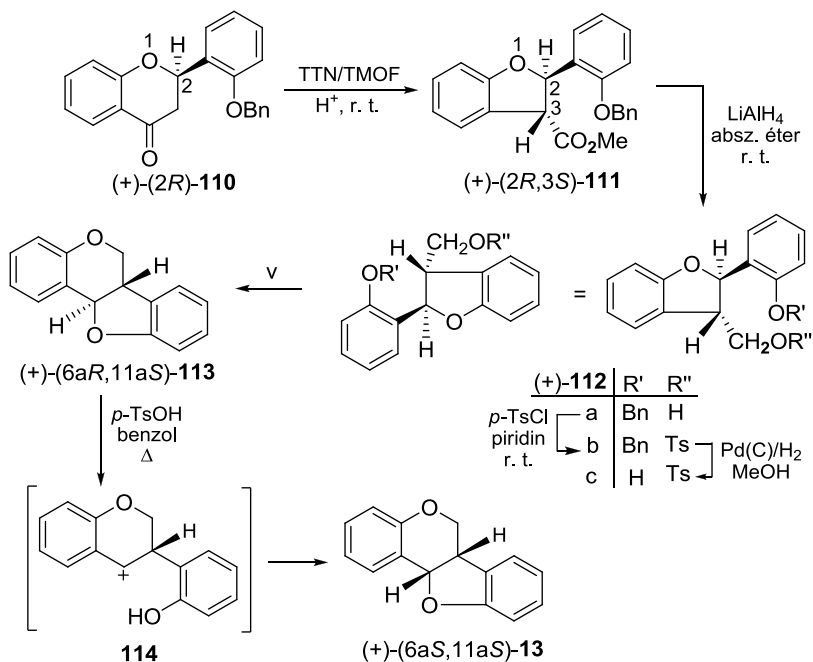
(v.) Egyéb módszerek: A fent említett, szélesebb körben alkalmazott módszerek mellett számos egyéb szintézis is található az irodalomban, melyek közül az általunk legérdekesebbnek ítélt négyet ismertetem az alábbiakban.

Az egyik ilyen módszer az ún. gyökös ciklizációs reakció.⁷⁵ A szintézis aril-propinil-éterből (**106**) indul ki, melyet négy lépésben [**106**→**70b**→(±)-**107**→(±)-**108**] a racém **108** *o*-brómfenil-éter származékká alakítottak. Ebből két lépésben a **109** enol-étert nyerték, melyből tributil-ónhidrid jelenlétében végzett gyökös ciklizációval jutottak a racém pterokarpánhoz [(+)-**13**].



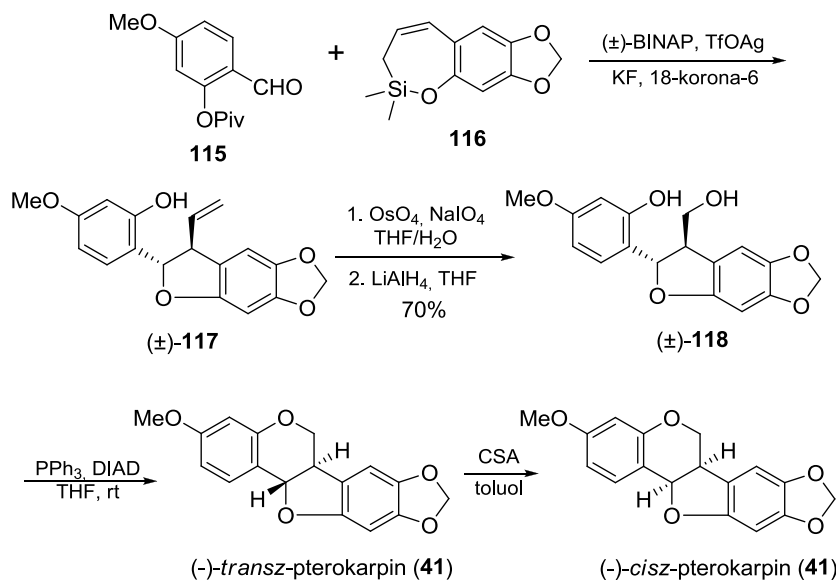
26. ábra: Pterokarpánok előállítása gyökös ciklizációval

E vegyületnek a könnyen hozzáférhető 2'-benziloxiflavanonból (**110**) kiinduló, 6 lépéses előállítását 2003-ban a kutatócsoportunk is közölte⁷⁶ és kimutatta, hogy ezen az úton a 2'-benziloxiflavanon abszolút konfigurációját megfelelően megválasztva a pterokarpán enantioszelektív szintézise (2*R*)→(6*aS*,11*aS*), (2*S*)→(6*aR*,11*aR*) is megvalósítható.



27. ábra: Pterokarpánok előállítása 2'-benziloxiflavanonból

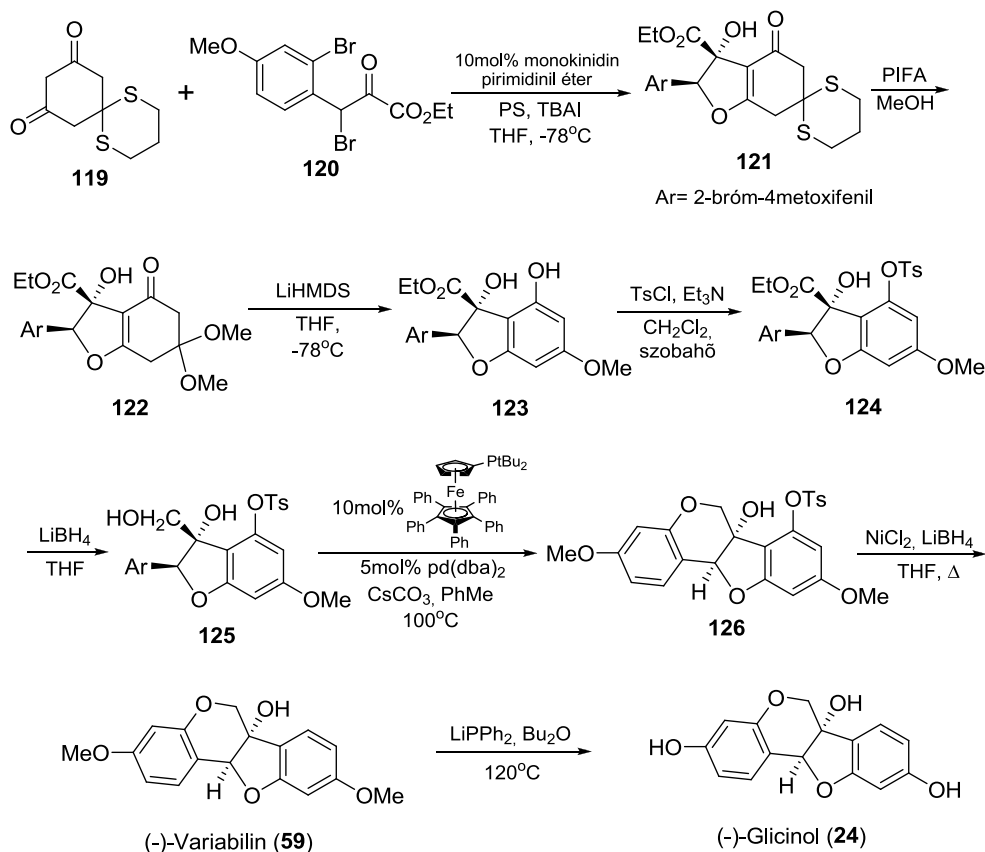
A Rodríguez és munkatársai^{77,78} által kidolgozott, 2,3-dihidrobenzo[b]furánok előállításán alapuló enantioszelektív szintézis a kutatócsoportunk által felismert (+)-**112** 2,3-dihidrobenzo[b]furánok és pterokarpán [(+)-**13**] közötti kémiai korrelációt használta fel. Megfelelően szubsztituált aromás aldehidekből (**115**) és benzoxaszilipinekből (**116**) az ún. Sakurai-Hosomi féle reakcióval⁷⁹ nyerhető (+)-**117** 2,3-dihidrobenzo[b]furán származék vinil oldalláncából alakították ki a gyűrűzáráshoz szükséges hidroximetil csoportot (**117**→**118**). E vegyület Mitsunobu-féle ciklizációja a racém *transz*-pterokarpint [(±)-**41**] szolgáltatta, melynek savkatalizált izomerizációjával jutottak a termodinamikailag stabilabb *cisz*-pterokarpin [(±)-**41**] racemátjához. Beszámoltak arról is, hogy e módszerrel (+)-TolBINAP-t, KF-t és 18-korona-6) étert és AgOTf-t használva -80°C-on 75%-os nyeredékkal a jobbraforgató **118** dihidrobenzo[b]furán származékot állították elő, 84%-os enantiomer felesleggel, melynek átalakításával pedig a (-)-(6aR,11aR)-pterokarpin [(-)-**41**] első enantioszelektív szintézisét valósították meg.



28. ábra: (-)-pterokarpin [(-)-**41**] szintézise

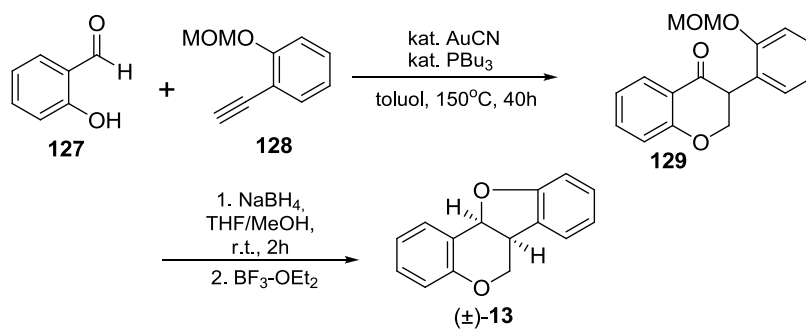
Calter és Li⁸⁰ szintén 2,3-dihidrobenzo[b]furán prekursoron keresztül építették fel a pterokarpán vázat. A **119** ditián származékból indultak ki, melyet a **120** piruvát származékkal reagáltatva a **121** furánszármazékon keresztül jutottak a jobbraforgató

124 benzo[b]furán származékhoz. Ebből a hidroximetil csoport kialakítása után Mitsunobu-féle gyűrűzárással a **126** toziloxipterokarpán származékot állították elő, melyből LiBH₄-os *in situ* generált Ni(0) jelenlétében végzett redukciójával jutottak a (-)-variabilinhez (**59**). Ezen az úton a (-)-glicinol (**24**) is sikeresen előállították.



29. ábra: (-)-variabilin [(–)-59] szintézise

Végül a kanadai kutatók által a ($\pm$)-**13** pterokarpánnak 2007-ben közölt szintézisét mutatom még be.⁸¹ E módszer a Trost által felismert, aromás aldehidek és alkinek annulációján alapul.⁸² A szalicilaldehdből (**127**) és az 1-etinil-2-(metoximetoxi)benzoliből (**128**), melyet jódbenzoliből Sonogashira kapcsolással⁸³⁻⁸⁵ állították elő, arany(I)-katalizált átalakítással 73%-os hozammal a racém izoflavanonhoz (**129**) jutottak, melyből a 11. oldalon már ismertetett módon a pterokarpánt [($\pm$)-**13**] kapták meg 91%-os termeléssel.

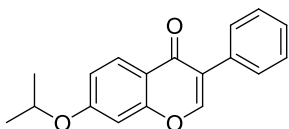


30. ábra: Pterokarpánok előállítása „rapid” szintézissel

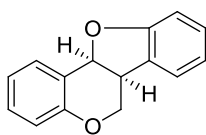
4. Saját kísérleti munkám

4.1. Potenciálisan csonttritkulás ellenes hatású pterokarpánszármazékok előállítása

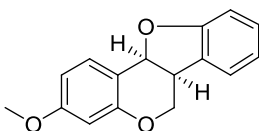
Az Ipriflavin (7-izopropiloxiizoflavin) (**8a**) hatás-szerkezet összefüggés vizsgálata³⁰ során szerzett tapasztalataink alapján a feltételezésünket igazoló farmakológiai vizsgálatokhoz (Prof. Dr. Hermecz István, Chinoin-Sanofi-Aventis) a racém **13**, **41**, **56c**, **136a-f** pterokarpán származékokat állítottuk elő. A (±)-**13**, **41**, **56c**, **136a,b** előállítását a 17. oldalon ismertetett Heck féle oxiarilezési módszerrel oldottuk meg.



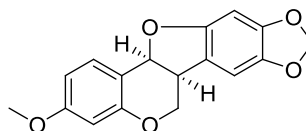
Ipriflavin, vagy
7-izopropiloxiizoflavin (**8a**)



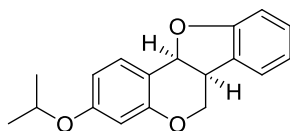
(±)-**13**



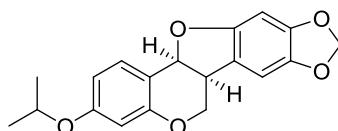
(±)-**56c**



(±)-**41**

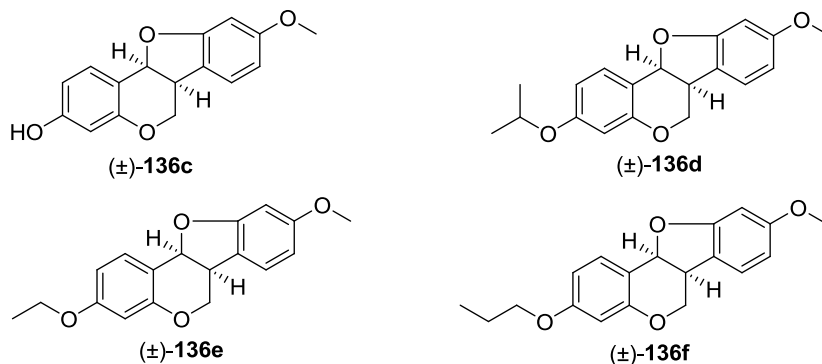


(±)-**136a**



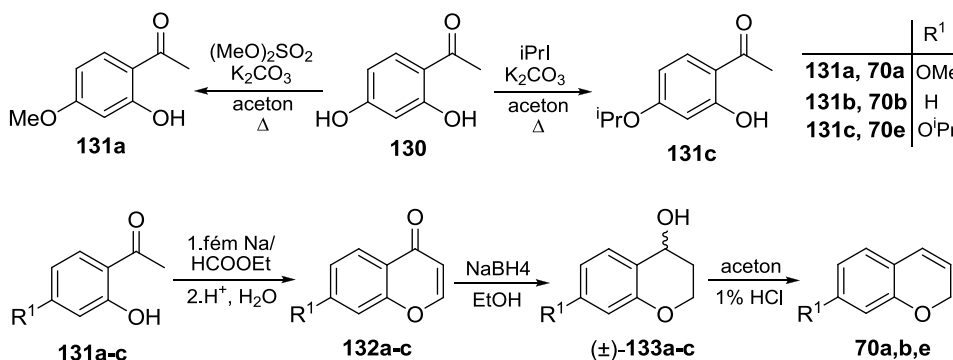
(±)-**136b**

A (±)-**136c-f** származékok szintézisét pedig a természetben előforduló, biológiailag aktív izoflavanonok szerkezetigazolása kapcsán a kutatócsoportunk által korábban szintetizált 2,4-dihidroxifenil-2',4'-dimetoxibenzil-etonból (**138**) kiindulva valósítottuk meg.



4.1.1. A racém pterokarpán [(±)-**13**], pterokarpin [(±)-**41**], 3-metoxipterokarpán [(±)-**56c**], 3-izopropiloxipterokarpán [(±)-**136a**] és 3-izopropiloxi-8,9-metiléndioxipterokarpán [(±)-**136b**] szintézise.

A Heck-féle oxiarilezési módszer megvalósításához a megfelelő 2*H*-kromén és *o*-klórmerkurifenol származékokat az irodalomban leírt módon állítottuk elő.



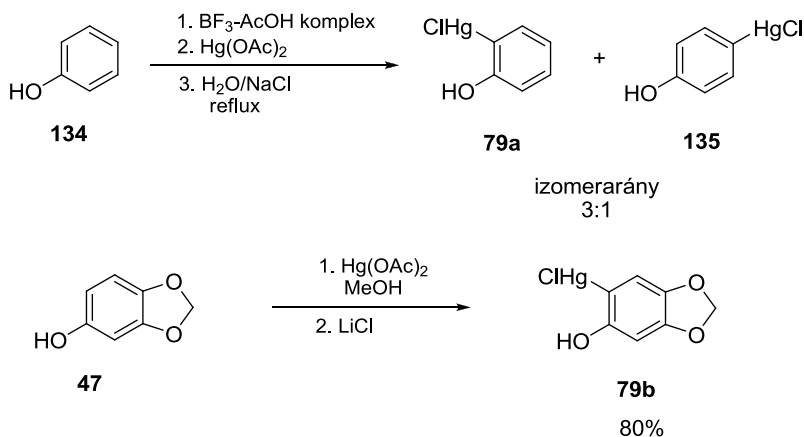
31. ábra: 2*H*-kromén származékok (**70a,b,e**) előállítása

A kereskedelembe könnyen hozzáférhető 2-hidroxiacetofenonból (**131b**) és rezacetofenonból (**130**) indultunk ki. A **131a** és **131c** acetofenon származékokat rezacetofenonból (**130**) dimetil-szulfáttal, illetve izopropil-jodiddal végzett alkilezéssel kaptuk meg. Ezt követően a **131a-c** acetofenon származékokból fém nátrium jelenlétében, etil-formiáttal végzett gyűrűzárással a megfelelő kromon származékokat (**132a-c**) kaptuk meg. Ezek nátrium-tetrahidro-boráttal végzett redukciója magas hozammal a megfelelő racém 4-hidroxikromán származékokat

[(±)-**133a-c**] eredményezte, melyekből sav katalizált vízkilépéssel a kívánt **70a,b,e** 2H-kromén származékokhoz jutottunk jó termeléssel (70-80%).

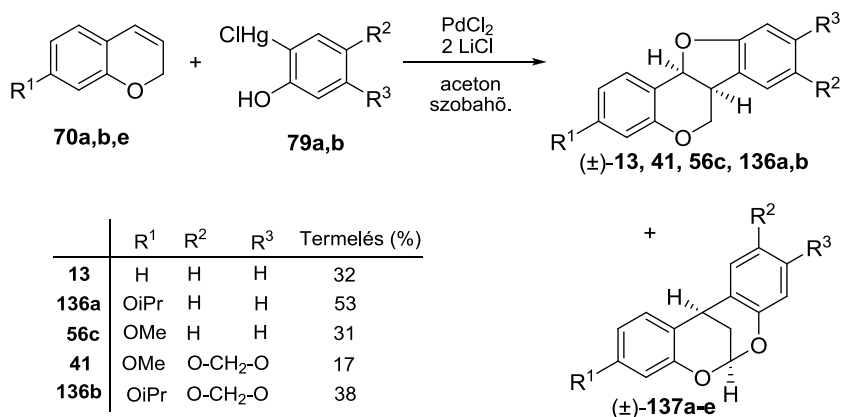
Nem érdektelen megjegyezni, hogy a 2H-kromén származékok (**70a,b,e**) bomlékony vegyületek, különösen sav nyomokra érzékenyek (polimerizáció) és tárolásuk ugyan alacsony hőmérsékleten lehetséges, de célszerű ezeket az előállításukat követően mielőbb felhasználni.

Az o-klórmerkurifenolt (**79a**) fenolból (**134**), a 2-klórmerkuri-4,5-metiléndioxifenolt (**79b**) a kereskedelmiileg hozzáférhető szesamolból (**47**) kiindulva higany(II)-acetáttal az irodalomban leírt módon állítottuk elő.⁸⁶ A fenol esetén *orto* és *para* izomerek (**79a** és **135**) keletkeztek, melyeket az irodalomban megadottak szerint kristályosítással választottuk el egymástól.



32. ábra: o-Klórmerkurifenol származékok (**79a,b**) előállítása

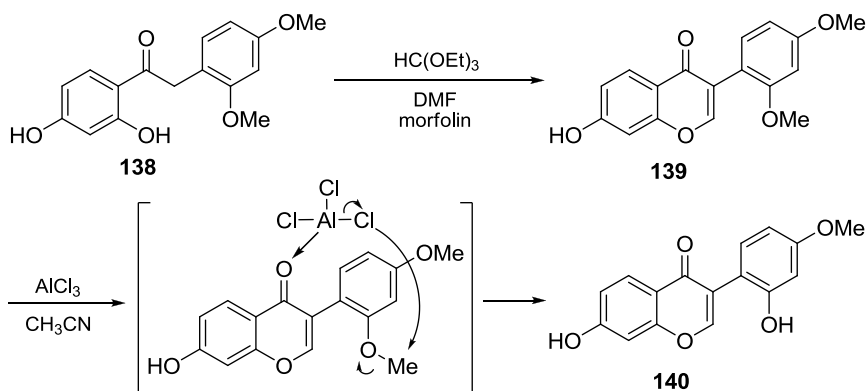
Ezt követően a Horino és Inoue által leírt oxiarilezési módszerrel⁶¹ végzett kapcsolás nyertermékéből oszlopkromatográfiás tisztítással jutottunk a megfelelő pterokarpán származékok [(±)-**13**, **41**, **56c**, **136a**, **136b**] racemátjaihoz alacsony és közepes hozammal. Meg kell jegyezni, hogy a kapcsolás során – a kutatócsoportunk korábbi tapasztalataival megegyezően – az áthidalt O-heterociklusok (**137a-e**) keletkezését is megfigyeltük, azaz a kapcsolás ez esetekben sem volt regioszelektív és az O-11–C-11a kötés kialakulás (gyűrűzárás) minden bizonnyal kationos mechanizmusú.



33. ábra: Pterokarpán származékok [(±)-13, 41, 56c, 136a,b] előállítása

4.1.2. A racém 3-hidroxi-9-metoxipterokarpán (**136c**), 3-izopropiloxi-9-metoxipterokarpán (**136d**), 3-etoxi-9-metoxipterokarpán (**136e**) és 3-propiloxi-9-metoxipterokarpán (**136f**) szintézise.

A tervezett farmakológiai vizsgálatokhoz a (±)-**136c-f** származékok 100mg-os mintáit a 7,2'-dihidroxiizoflavonon (**140**) keresztül állítottuk elő, melyhez jó nyeredékkal a kutatócsoportunk által az előzőekben már említett kutatások során előállított 2,4-dihydroxifenil-2,4-dimetoxibenzil-ke-tonból (**138**) négy lépésben jutottunk.



34. ábra: A **140** izoflavon származék előállítása

Az első lépésben a ke-tonból trietil-ortoformiáttal vízmentes dimetilformamidban, morfolin jelenlétében, 160°C-on 2,5 óra forralás, majd savas vízre öntés után szilárd,

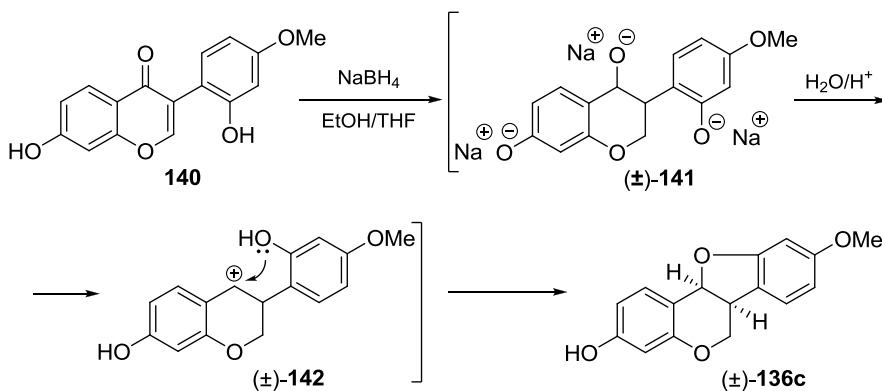
kromatográfiásan egységes termékként a **139** izoflavont kaptuk meg, melyet megfelelő szárítás után további tisztítás nélkül többnyire közvetlenül használtunk fel a szintézis következő lépésében. Megjegyzendő azonban, hogy a **138** keton tisztasága jelentősen befolyásolja a gyűrűzárás termelését.

A szintézis kritikus lépése a 2'-helyzetű metoxicsoport alumínium-kloriddal történő szelektív demetilezése (**139**→**140**) volt. Jóllehet az irodalomból számos példa^{87,88} ismeretes, hogy izoflavonok 2'-helyzetű metoxicsoportjának éterkötése acetonitrilben alumínium-kloriddal kielégítő termeléssel hasítható, de az első kísérleteink a **139** izoflavon esetében sikertelenek voltak. Az acetonitril forrponjtján végzett reakció kromatográfiás követése azt mutatta, hogy 30-50 órás reakcióidő alatt sem történt átalakulás és az alumínium-klorid molarányának növelése sem segített.

Ezt követően alaposan megvizsgáltuk a reagenseink minőségét, és az acetonitrilt, melyet a szokásos módon vízmentesítettünk és más, de szintén vízmentes körülményeket igénylő szintézisnél sikeresen alkalmaztunk, foszfor-pentoxidról újra ledesztilláltuk. Ezzel az oldószerrel, gondosan kiszárított edényzetben most már beindult a demetilezés és 90-100 óra után mintegy teljessé volt tehető. A hibát ezek szerint azzal követtük el, hogy az oldószerként alkalmazott acetonitril mennyiségénél fogva a szokásos „abszolútizálása” után tartalmazott még annyi vizet, amennyi a reakció kívánt irányú lefutásához szükséges a C-4 karbonil csoport és az alumínium-triklorid által képzett komplex hidrolíziséhez szükséges. E komplexnek az alumínium–oxigén közötti gyenge datív kötése rögzíti ugyanis az alumínium-trikloridot a 2'-helyzetű metoxicsoport metilcsoportjának közelében. A reakció lejártszódása után az acetonitril nagy részét vákuumdesztillációval visszanyertük, majd izzított kalcium-klorid fölött tároltuk és így az ismételten használható volt.

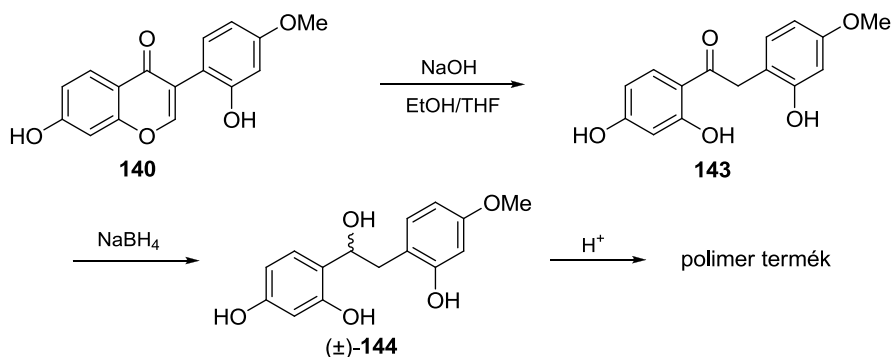
A szintézis következő lépésében a **140** izoflavont nátrium-tetrahidro-boráttal etanol-tetrahidrofurán keverékében, szobahőmérsékleten a **141** trihidroxiiizoflaván nátrium-sójává redukáltuk, majd savas kezeléssel a *cisz* anellált 2,3-dihidrobenzo[b] gyűrűt (**141**→**136c**) alakítottuk ki. Ezt az ún. egylombik reakcióban végeztük el. A nátrium-tetrahidro-borátos redukció után az oldószert vákuumdesztillálva etanol

mentesítettük és így **141** nátrium-sójához jutunk. Ennek vizes oldatát, mely erősen lúgos kémhatású, sósavval lassan átsavanyítva a **142** karbokation keletkezett, amelyből 2'-helyzetű hidroxilcsoport támadásával alakult ki a pterokarpán *cisz* gyűrűanellált benzofuro-benzopirán gyűrűrendszere. A *rac*-3-hidroxi-9-metoxipterokarpán [(±)-**136c**] többnyire kristályos formában kiesett az oldatból. Az így nyert kristályos termék (op.:175-185°C, irodalmi op.: 194-195°C⁸⁹) tisztítását legkisebb veszteséggel kromatográfiás szűréssel valósítottuk meg.



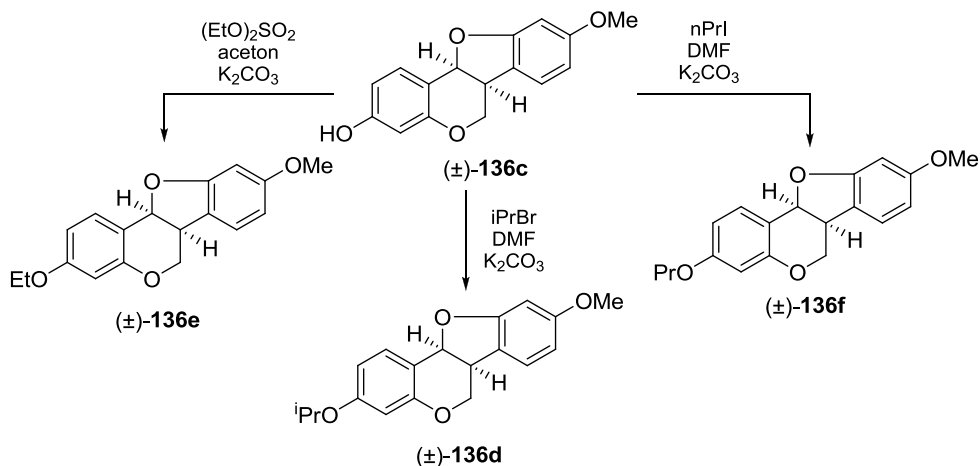
35. ábra: A (±)-**136c** pterokarpán származék előállítása

A nátrium-tetrahidro-boráttal végzett redukció sikere a hidrid reagens minőségétől függött. Ha ugyanis az már (pl. a levegő nedvességtartalma miatt) kevés nátrium-hidroxidot tartalmazott, akkor a **140** izoflavon redukcióját [**140**→(±)-**141**] a **143** ketonra történő lebomlása, majd az utóbbinak a (±)-**144** alkohollá való redukciója kísérte. Ez esetben viszont a savas kezelés során a (±)-**144** alkoholból nagymennyiségű polimer termék keletkezett, melyből a pterokarpánt ugyan könnyen el tudtuk választani, de ez a mellékreakció a nátrium-tetrahidro-borát nátrium-hidroxid tartalmától függő mértékben a (±)-**136c** pterokarpán termelését jelentősen csökkentette. Nem érdektelen azt is megjegyezni, hogy a redukció teljessé tételéhez a számítottnál sokkal több nátrium-tetrahidro-borátra volt szükség, melynek okát ez idáig nem sikerült kiderítenünk.



36. ábra: A (±)-144 alkohol polimerizációja

A (±)-136c pterokarpánból acetonban, kálium-karbonát jelenlétében dietil-szulfáttal alkilezve a (±)-136e etil-származékot, dimetilformaidban és *n*-propil-jodiddal a (±)-136f *n*-propil, míg izopropil-bromiddal a (±)-136d izopropil származékot állítottuk elő.

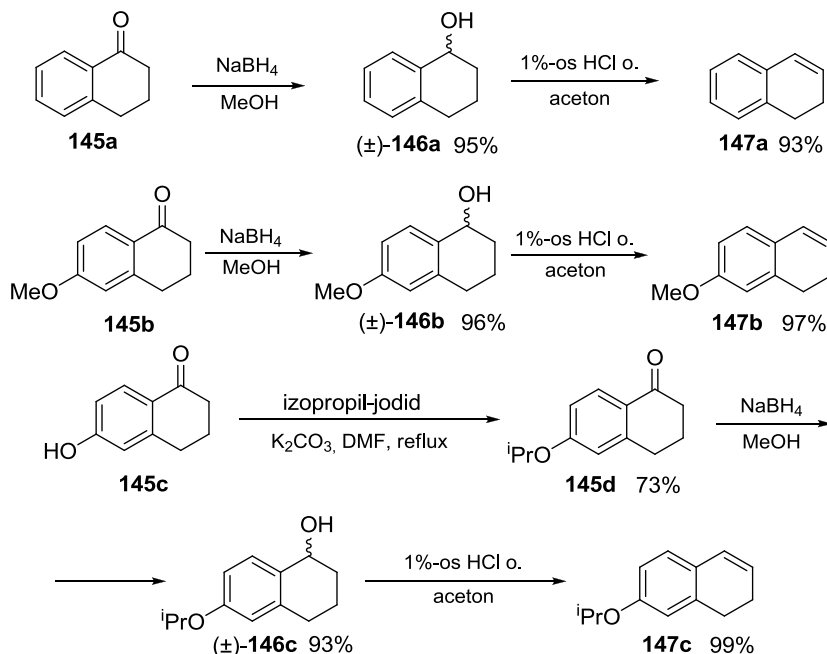


37. ábra: A (±)-136d-f pterokarpán származékok előállítása

4.1.3. Az 5-karba- [(±)-148a-d] és azapterokarpánok [(±)-159a,b] szintézise.

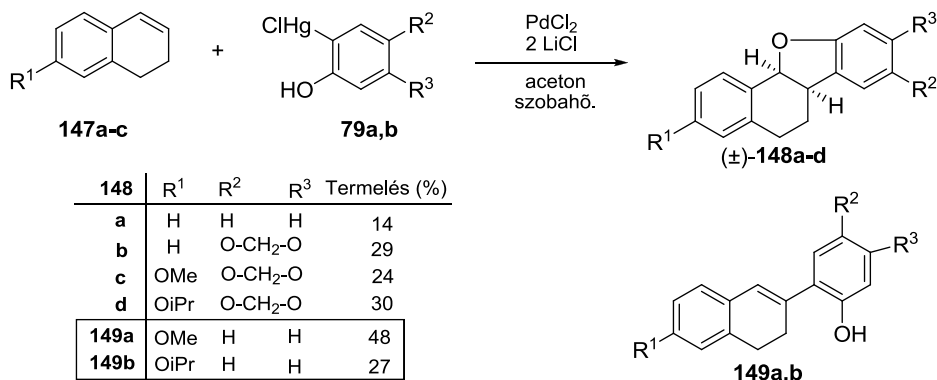
Úgy gondoltuk, ha a pterokarpánok 5-ös helyzetű oxigén atomját szénatomra cseréljük, akkor az így nyert molekulák nagyobb hasonlóságot mutatnak az ösztrogén receptorok természetes ligandumaival. E vegyületeket a megfelelően szubsztituált 1,2-dihidronaftalin származékokból (147a-c) Heck-féle oxiarilezési reakcióval állítottuk elő. A kereskedelembe kapható tetralonból (145a), illetve ennek a 6-metoxi- (145b) és a 6-hidroxiszármazékából (145c) indultunk ki. Az

utóbbiból izopropil-joddal dimetilformamidban, K_2CO_3 jelenlétében alkilezve a 6-izopropiloxitetralont (**145d**) kaptuk meg jó termeléssel (73%). Ezt követően a tetralon származékokból (**145a,b,d**) a 38. ábrán látható módon, a nátrium-tetrahidroborátos redukciót követő sav katalizált vízeliminációval (**145**→(**±**)-**146**→**147**) a kívánt **147a-c** 1,2-dihidronaftalin származékokat kitűnő hozammal kaptuk meg.



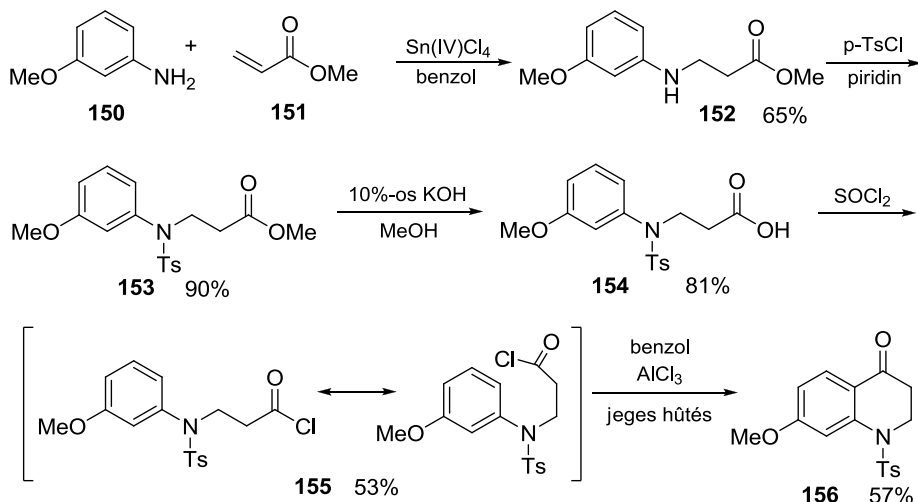
38. ábra: Az 1,2-dihidronaftalin származékok (**147a-c**) előállítása

A várakozásunknak megfelelően a **79a** és **79b** o-klórmerkurifenol származékokkal végzett oxiarilezési reakcióban a kívánt 5-karbapterokarpánok [(**±**)-**148a-d**] keletkeztek. Érdekes módon, a **147b,c** naftalin származékok esetében a kapcsolást követő gyűrűzárás mellett β -eliminációt is észleltünk (**147b,c** + **79a** → **149a,b**), azaz a palládium adduktából keletkező karbokation nemcsak a 2'-helyzetű hidroxilcsoport támadása révén gyűrűzárással, hanem a szomszédos hidrogén protonként történő lehasadásával a kettős kötés kialakulása révén is stabilizálódott. Megjegyzendő továbbá az is, hogy ez esetben a megfelelő áthidalt vegyületek nem keletkeztek, ami arra utalt, hogy eltérően a kromán származékok körében tapasztaltaktól, az arilpalládium-klorid addíciója a kettős kötésre regioszelektív módon történt.



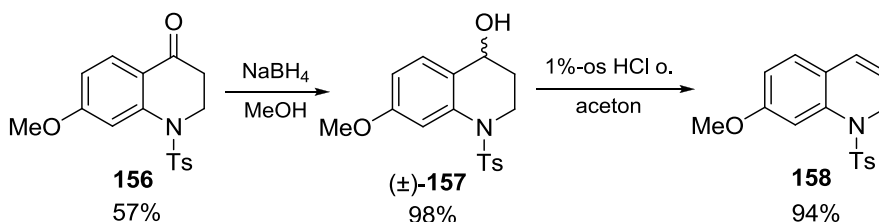
39. ábra: A (±)-148a-d karba származékok előállítása

Az 5-aza analogonok [(±)-159a,b] szintézisét is ezen az úton kívántuk megvalósítani. A kereskedelembe kapható *m*-anizidinből (**150**) és metil-akrilátból (**151**) kiindulva a megfelelő **158** 1,2-dihidrokinolin származékhoz a 40. ábrán vázolt módon jutottunk. A kapcsolást követően (**150+151**→**152**) az NH csoportot tozilcsoporttal védtük (**152**→**153**), az így nyert **153** észter származékot előbb a **154** karbonsavvá, majd **155** savkloriddá alakítottuk és végül Friedel-Crafts gyűrűzárással jutottunk a kívánt tetrahidrokinolin származékhoz (**156**).



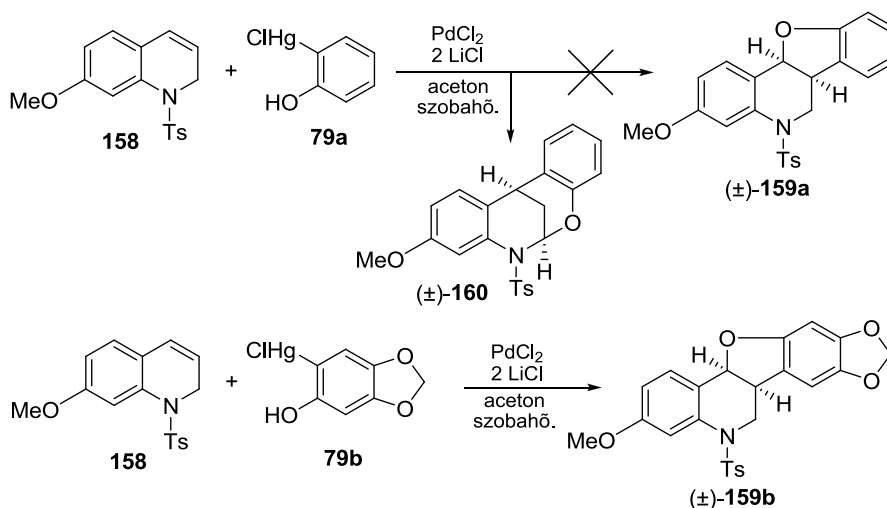
40. ábra: A **156** tetrahidrokinolin származék előállítása

Ennek redukciója [**156**→(±)-**157**], majd az azt követő savkatalizált vízelimináció [(±)-**157**→**158**] vezetett a védett **158** 1,2-dihidrokinolin származékokhoz.



41. ábra: A **158** 1,2-dihidrokinolin származék előállítása

Ezt a **79a** o-klórmekurifenollal kapcsolva azt tapasztaltuk, hogy jelentős mennyiségű 1,2-dihidrokinolin (**158**) maradt reagálatlanul és a kívánt azapterokarpán származék [(±)-**159a**] pedig egyáltalán nem, vagy csak nyomokban keletkezett. Ugyanakkor a **160** áthidalt gyűrűs vegyületet 26%-os termeléssel különítettük el.



42. ábra: A (±)-**159a,b** a származékok előállítása

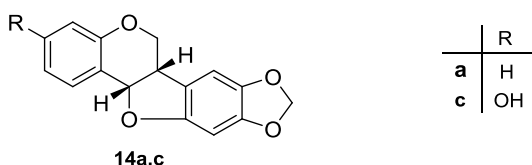
A **79b** merkurifenollal végzett kapcsolás során alacsony hozammal (20%) ugyan, de a kívánt [(±)-**159b**] azapterokarpán származék keletkezett, viszont a megfelelő áthidalt vegyületet nem kaptuk meg.

A vegyületeink farmakológiai vizsgálatára azonban eddig még nem került sor. Sajnos az elmúlt évben Hermecz István akadémikus tragikus hirtelenséggel elhunyt és így a Sanofi megfelelő kutatási részlegével általa tartott kapcsolat már nem áll rendelkezésünkre. Új, megfelelő együttműködő partner keresése folyamatban van.

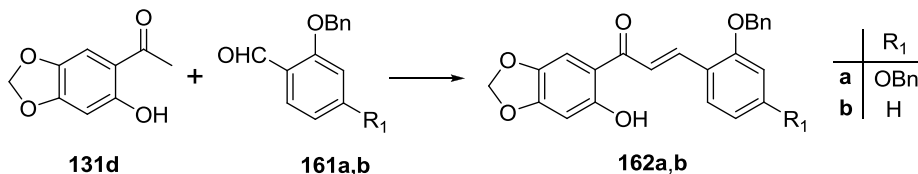
4.1.4. Kísérletek pterokarpánok enantiomertiszta formában történő előállítására.

Kutatócsoportunk a közelmúltban (+)-2(R)-2'-benziloxiflavanonból (**110**) kiindulva a (+)-(6aS,11aS)-pterokarpán [(-)-**13**] enantioszelektív szintézisét a 25. oldalon ismertetett úton valósította meg. Kézenfekvőnek látszott, hogy a farmakológiai vizsgálatokhoz a fentebb ismertetett pterokarpán származékok enantiomerjeit is ezen az úton állítsuk elő.

Ezt a lehetőséget a *Maackia amurensis*-ből izolált (+)-(6aS,11aS)-maackiain (**14c**) és 3-dezoxiszármazékának (**14a**) szintézise⁹⁰ kapcsán próbáltuk először kihasználni.



E célvegyületeknek megfelelő 2'-benziloxiflavanonok előállításánál a könnyen hozzáférhető **131d** 2'-hidroxiacetofenonból és a **161a,b** szalicilaldehid származékokból indultunk ki. A kalkonná történő kondenzációjukat metanolban, 50%-os nátrium-hidroxid jelenlétében, szobahőmérsékleten kíséreltük meg.



Alkalmazott körülmények:

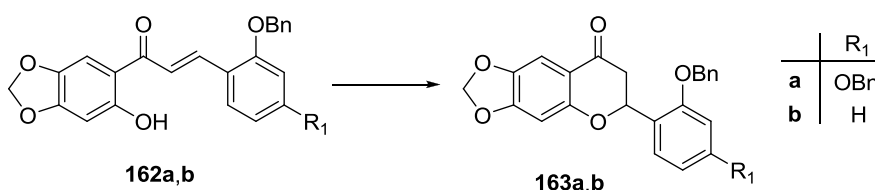
- a. 50%-os NaOH/metanol/szobahő.
- b. 50%-os KOH/metanol/szobahő.
- c. piperidin, 60°C
- d. 10%-os NaOH/metanol/szobahő.
- e. piperidin/metanol/forralás

43. ábra: A **162a,b** kalkonok előállítása

Legnagyobb meglepetésünkre a **162b** kalkonszármazék, mint azt a reakció vékonyréteg kromatográfiás követése is mutatta, csak nyomokban keletkezett, de a **162a** kalkonhoz is csak igen csekély hozammal (12%) jutottunk. Ezt követően b-d. pontokban megadott körülmények között próbáltuk a kondenzációt megvalósítani,

de fáradozásainkat nem koronázta siker. Végül piperidinnel, metanolban forralva (e. módszer) a **162a** kalkont 40%-os hozammal kaptuk meg. A **162b** kalkon esetében viszont e körülmények között a kondenzációt követően részben a **163b** flavanonná történő gyűrűzárás is lejátszódott és így az $^1\text{H-NMR}$ színekép alapján e két vegyület (**162b**:**163b**) 4:1 arányú keverékeként került a kezünkbe, melyből a **163b** racém flavanont többszöri gondos oszlopkromatográfiás tisztítás után kaptuk meg.

A következő lépésnél, azaz a **162a,b** kalkonoknak a megfelelő flavanonokká (**163a,b**) történő gyűrűzárása során is nehézségeink adódtak. Számos próbálkozás után végül piperidinnel, metanolos közegben csak a **162b** kalkon esetében tudtuk a gyűrűzárást igen szerény hozammal (15%) kikényszeríteni.

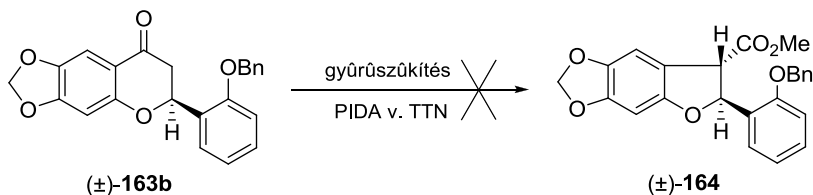


Alkalmazott körülmények:

- a. 10%-os NaOAc/etanol/forralás
- b. 30%-os NaOAc/etanol/forralás
- c. 50%-os NaOAc/etanol/forralás
- d. LiOH/metanol/forralás
- e. 10%-os HCl/metanol/szobahő.
- f. 10%-os H₂SO₄/metanol/szobahő.
- h. szilárd NaOH/metanol/szobahő.
- h. 99%-os H₃PO₄/HO-CH₂CH₂-OCH₃/forralás
- i. **piperidin/metanol/forralás**

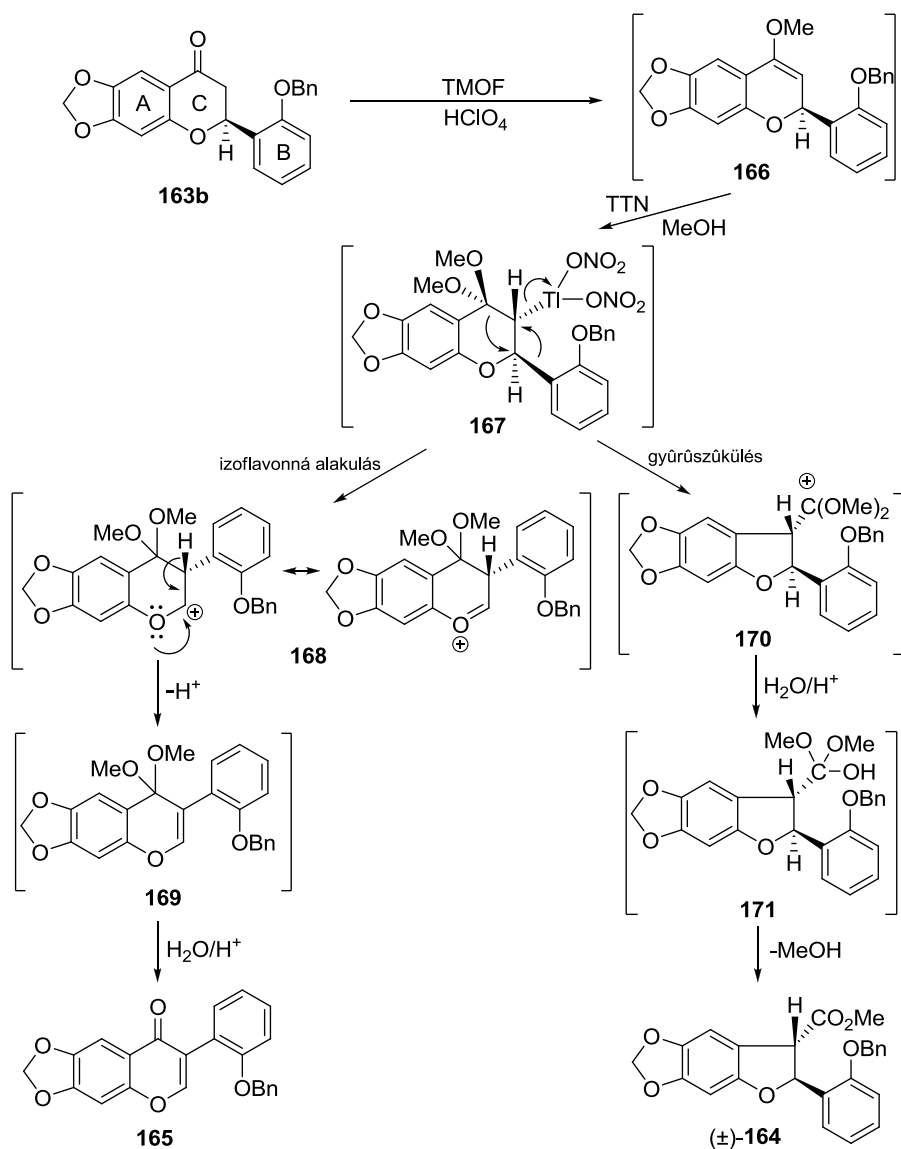
44. ábra: A **162a,b** kalkonok gyűrűzárása

E sikertelen kísérleteink egyértelműen arra utaltak, hogy az elektronküldő C-4', C-5' helyzetű metiléndioxi csoport és/vagy a C-4 helyzetű benziloxi csoport együttes jelenléte oly mértékben módosította e kalkonok α,β -telítetlen karbonil csoportjának töltéseloszlását, hogy az intramolekuláris oxa-Michael-féle gyűrűzárás a **162b** 2'-hidroxikalkon esetében is csak csekély hozammal játszódott le. Az így kezünkbe került racém **163b** flavanonszármazék tallium(III)-nitráttal (TTN), valamint feniljodozónium-diacetáttal (PIDA) kiváltott gyűrűszűkülési reakciója (**163b**→**164**) azonban további kellemetlen meglepetéseket tartogatott a számunkra.



45. ábra: A $(\pm)\text{-163b}$ flavanon származék gyűrűszűkítése

Azt vártuk ugyanis, hogy a Kapoor és munkatársai⁹¹ által alkalmazott körülmények között (TTN/TMOF/ HClO_4 rendszerben szobahőmérsékleten) – hasonlóan a $(+)\text{-110}$ flavanonhoz (lásd 25. old) – gyűrűszűkülési reakció $[(\pm)\text{-163b} \rightarrow (\pm)\text{-164}]$ játszódik le. Továbbá azt is reméltük, hogy e flavanon A-gyűrűjén lévő elektronküldő metiléndioxi csoport a 2-oxifenil csoport vándorló készségét bizonyára jelentősen fokozza és így a kívánt 2,3-dihidrobenezó[b]furán észtert $[(\pm)\text{-164}]$ magas termeléssel kapjuk meg. A reakció vékonyréteg kromatográfiás (VRK) követése is mutatta, hogy nem ez a helyzet és a reakció nyerstermékének $^1\text{H-NMR}$ vizsgálata legnagyobb meglepetésünkre azt mutatta, hogy a kívánt vegyület még nyomokban sem keletkezett.

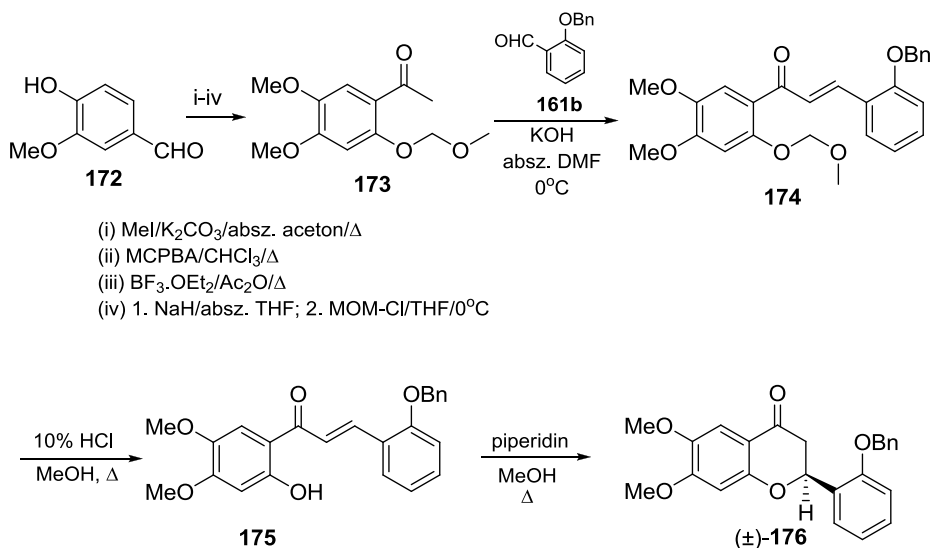


46. ábra: A gyűrűszűkítési reakció feltételezett mechanizmusa

A reakció többszöri oszlopkromatográfiás tisztítása után kristályos formában 27%-os termeléssel kapott „főterméket” pedig az UV és ¹H-NMR szinképe alapján egyértelműen a 2'-benziloxi-6,7-metiléndioxiizoflavonként (**165**) azonosítottuk. Az alkalmazott körülmények között tehát a racém **163b** flavanonból *in situ* keletkező **166** racém enol metil-éter a tallium(III)-nitráttal a Kapoor és munkatársai által feltételezett módon⁹¹ reagált és a **167**-es tallium(III) organikus vegyületet kaptuk meg. Ebből azonban az oxidatív gyűrűszűküléssel [C-4→C-3→Tl(III)→Tl(I)] nem a

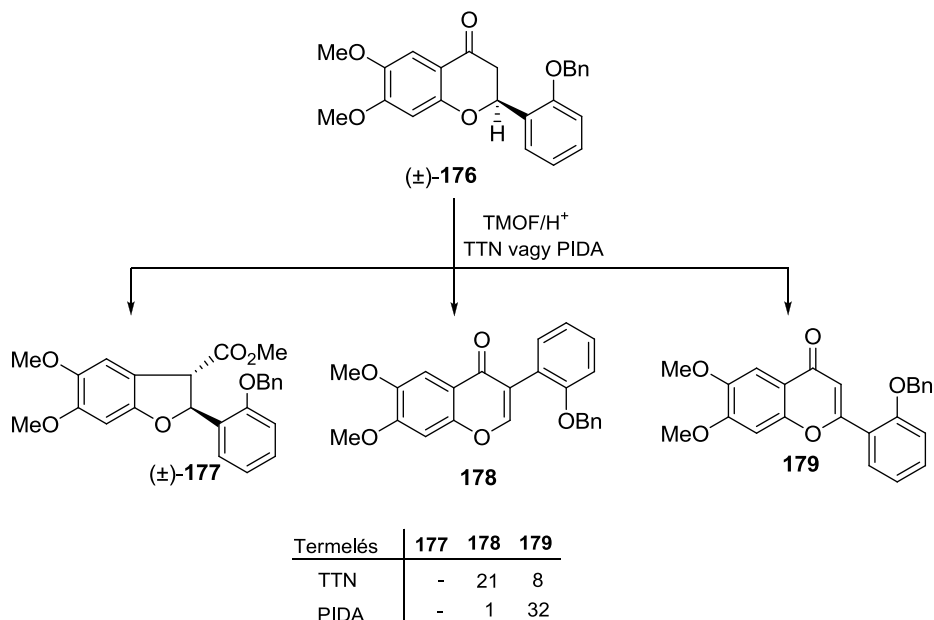
170 karbénium ion, hanem a 2-(2'-benziloxi)fenil csoport vándorlása révén a mezoméria stabilizált **168** karbénium ion keletkezett, amely protonvesztéssel a **169** dimetilketáltként stabilizálódott. Ez a reakcióelegy feldolgozása során pedig a 2'-benziloxi-6,7-metiléndioxiiizoflavonná (**165**) hidrolizált el. Oxidálószerként PIDA-t használva is hasonló átalakítást tapasztaltunk.

E meglepő átalakulás okának felderítésére a racém 2'-benziloxi-6,7-dimetoxiflavanont [(±)-**176**] állítottuk elő. Ehhez a könnyen hozzáférhető vanillinból (**172**) négy lépésben nyert **173** védett acetofenonszármazék és 2-benziloxibenzaldehidből (**161b**) kapcsolással (**173**+**161b**→**174**), a védőcsoport eltávolításával (**174**→**175**), majd az azt követő gyűrűzárás révén [**175**→(±)-**176**] jutottunk.



47. ábra: A (±)-**176** flavanon származék előállítása

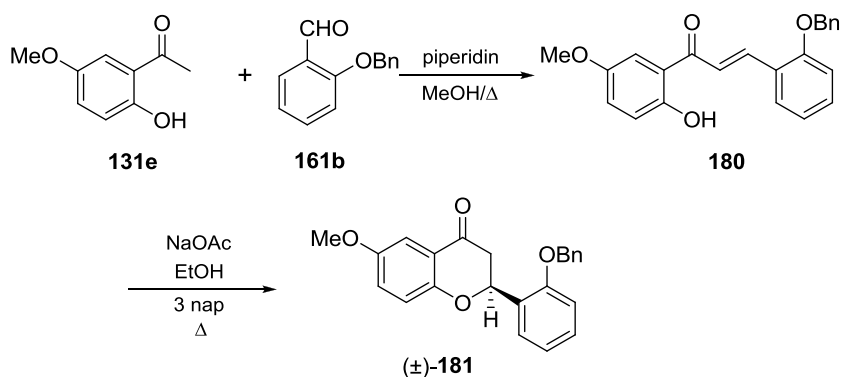
A racém 2'-benziloxi-6,7-dimetoxiflavanon [(±)-**176**] is mind TTN-tal, mind pedig PIDA-val végzett oxidáció körülményei között szintén „rendhagyó módon” viselkedett. A gyűrűszűküléssel keletkező (±)-**177** észtert ugyanis egyik oxidálószerrel sem kaptuk meg, hanem mindkét esetben a 2'-benziloxi-6,7-dimetoxiiizoflavon (**178**) és a 2'-benziloxi-6,7-dimetoxiflavon (**179**) keveréke keletkezett. A TTN-os oxidáció során 21:8, a PIDA esetében pedig 1:32 arányban.



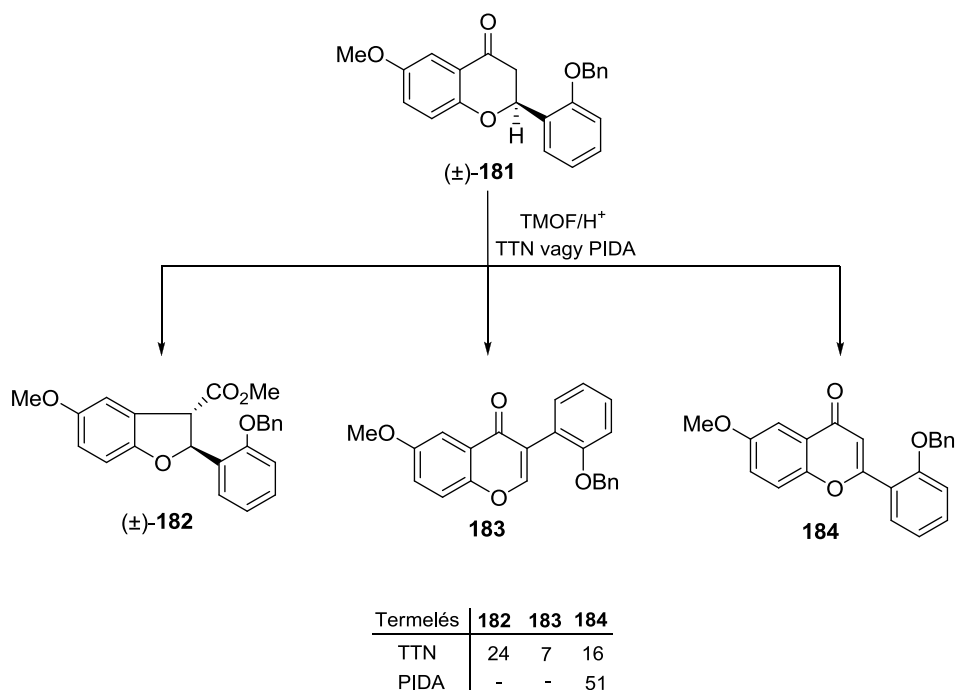
48. ábra: A (±)-176 flavanon gyűrűszükítési reakciója

A táblázatban feltüntetett termelési adatok az izolált anyagmennyiségre vonatkoznak. Mint azt a vékonyréteg kromatográfiás vizsgálatok mutatták, e vegyületek mellett számos más termék is keletkezett, de ezek mennyisége minden esetben 1% alatt volt és így a szerkezetük meghatározására nem került sor.

További meglepetéssel szolgáltak a 2'-benziloxi-6-metoxiflavanonnnal [(±)-181] és 2'-benziloxi-6-nitroflavanonnal [(±)-187] végzett vizsgálataink is. E vegyületeket a 49. és 51. ábrákon feltüntetett úton állítottuk elő.

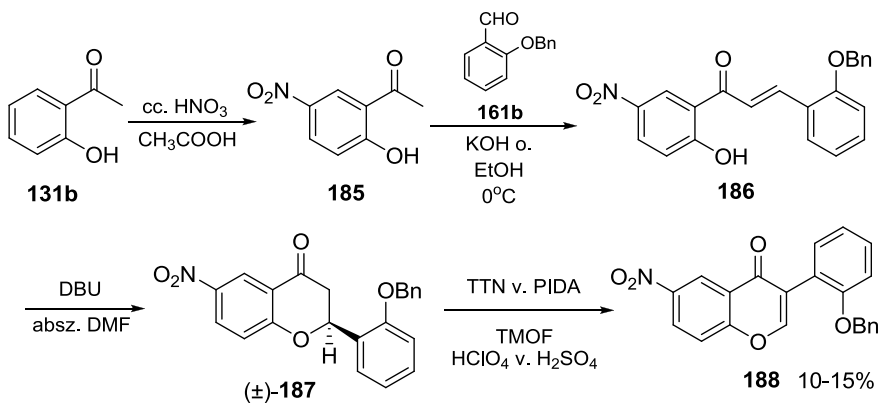


49. ábra: A (±)-181 flavanon származék előállítása



50. ábra: A (±)-181 flavanon származék gyűrűszűkítése

A 2'-benziloxy-6-metoxiflavanon [(±)-181] esetében ugyanis a TTN-el végzett átalakítás során a megfelelő izoflavan (183) és flavon (184) származékok mellett „főtermékként” gyűrűszűküléssel a (±)-182 2,3-dihidrobenzo[b]furán észter keletkezett, melyet azonban a PIDA-val végzett reakció termékei között kimutatni sem lehetett. A reakció főterméke ez esetben viszont a 2'-benziloxy-6-metoxiflavan (184) volt.



51. ábra: A (±)-187 flavanon származék előállítása és gyűrűszűkítése

A 2'-benziloxi-6-nitroflavanon [(±)-**187**] oxidációja mindkét reagenssel meglehetősen komplex keverékhez vezetett, melyekből 10-15%-os hozammal izolált vegyületet 2'-benziloxi-6-nitroizoflavonként (**188**) azonosítottuk.

Ezen eredmények egyértelműen azt mutatták, hogy a flavanonok gyűrűszűkítési reakciója erősen szubsztitúció függő és így ez a módszer a természetben előforduló 8,9-helyzetben hidroxil, vagy metoxil, valamint metiléndioxil csoportot viselő pterokarpánok szintézisére sajnos alkalmatlan.

E váratlan viselkedés okainak felderítése érdekében célszerűnek láttuk ezért, a szubsztituátlan flavanonnak (**6**) TTN-el és PIDA-val kiváltott gyűrűszűkítési reakcióját HPLC-vel követve megismételni. Azt reméltük ugyanis, hogy így az átalakulás pontosabb termék összetételét ismerhetjük meg, valamint az átalakulás olyan részletei is ismertté válnak, melyek alapján az előzőekben említett vegyületeknek nemcsak a rendhagyó viselkedését magyarázhatjuk meg, hanem a körülményeket megfelelően megválasztva az eredeti elképzelésünk megvalósítására is lehetőség lesz.

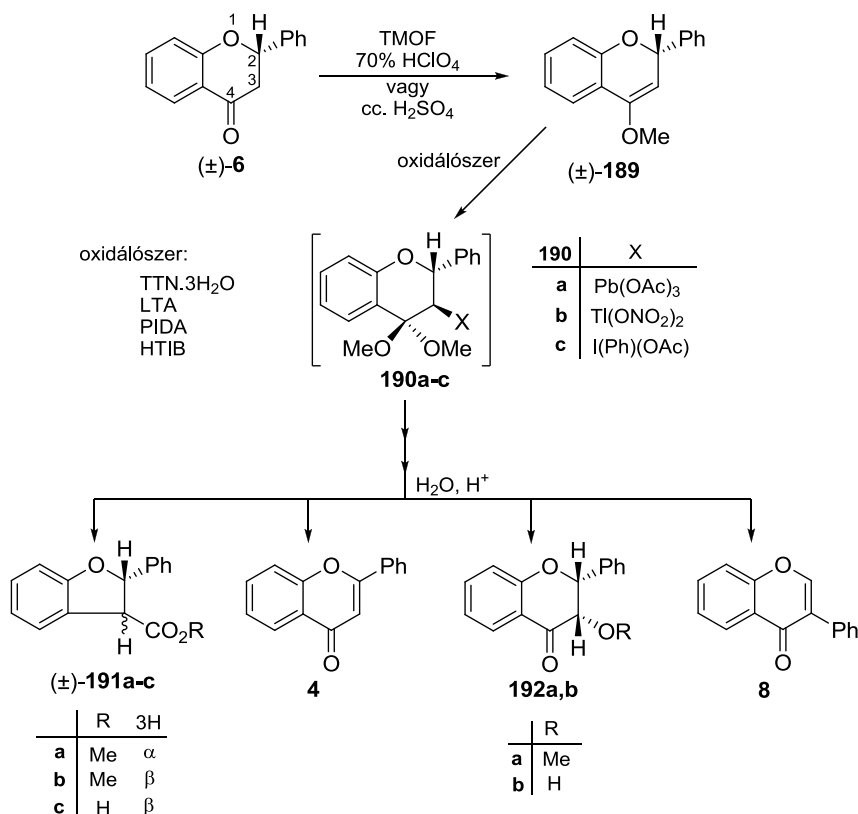
4.2. A flavanon [(±)-6**] gyűrűszűkülési reakciójának felülvizsgálata**

4.2.1. A racém flavanon enol metil-éterének [(±)-189**] gyűrűszűkítése**

A racém flavanon (**6**) metil-(2,3-dihidro-2-fenilbenzo[b]furán-3-karboxilátta) [(±)-**191a**] történő átalakítását Kapoor és munkatársai közzölték 1993-ban.⁹¹ Azt találták, hogy tallium(III)-trinitráttal (TTN) trimetil-ortoformiátban, katalitikus mennyiségű 70%-os perklórsav jelenlétében, szobahőmérsékleten 30 perc után a flavanonból (**6**) 75%-os hozammal a metil-(2,3-dihidrobzeno[b]furán-2-fenil-3-karboxilát) [(±)-**191a** vagy (±)-**191b**] és 15%-os hozammal a flavon (**4**) keletkezett. Közleményükben nem foglalkoztak azonban az aril vándolás sztereokémiájával és így a 2,3-dihidrobzeno[b]furán váz kiralitáscentrumainak relatív konfigurációját illetően (2*R**,3*S**/transz:2*R**,3*R**/cisz) sem döntöttek.

Egy évvel később Khanna arról számolt be,⁹² hogy a racém flavanonból (**6**) ólom-tetraacetáttal (LTA), trimetil-ortoformiátban és 70%-os perklórsav

jelenlétében, szobahőmérsékleten 85%-os hozammal a *cisz* metil-(2,3-dihidrobenczo[b]furán-2-fenil-3-karboxilát) [(±)-**191b**] keletkezett. A termék *cisz* sztereokémiáját a lúgos hidrolízisével kapott (±)-**191c** karbonsav származék ¹H-NMR adatai alapján ($\delta = 6.05$, d, 1H, C-2H, $J = 8.5$ Hz) állapították meg.



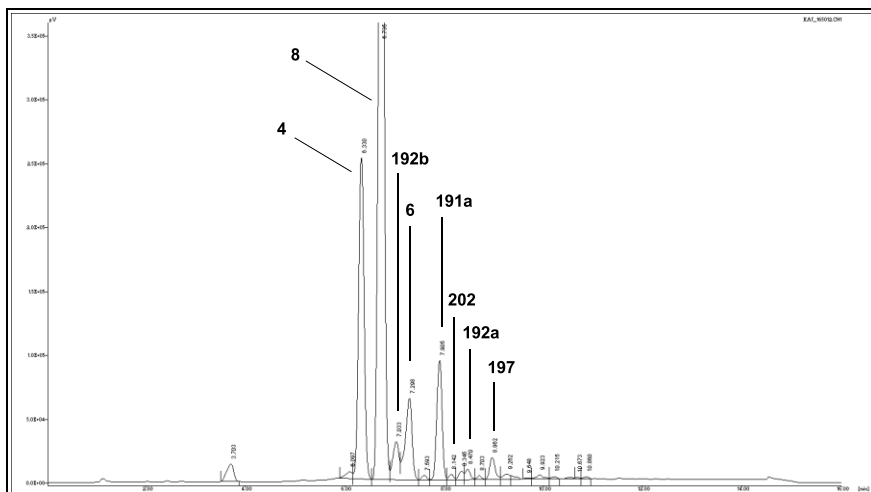
52. ábra: A (±)-**6** flavanon gyűrűszűkítési reakciója

Az átalakulás kézenfekvő mechanizmusára tett javaslatból látható, hogy a kulcs intermedier a C-3 helyzetben ólom(IV) atomot tartalmazó **190a**, amely a (±)-**189** enol éteren keresztül a racém flavanonból [(±)-**6**] alakult ki. Ebből az aril csoport C-4 → C-3 helyzetű vándorlásával egyidejűleg a gyenge C-Pb kötés hasadt és a *cisz*-**191b** metil-(2,3-dihidrobenczo[b]furán-3-karboxilát) keletkezett. Kapoor és munkatársai megfigyelései alapján, hasonló típusú intermedier [**190b**, X= Tl(ONO₂)₂] keletkezett a TTN-nel végzett oxidáció során is, és így a 2-H veszítést követő gyenge C-Tl kötés redukív hasítása a flavon (**4**) melléktermék kialakulására ad magyarázatot [(±)-**6** → (±)-**191a** + **4**] a fenti átalakítás esetén.

1995-ben Prakash és Tanwar azt is megfigyelték,⁹³ hogy a racém flavanon (**6**) átalakítása feniljodozónium-diacetáttal (PIDA), trimetil-ortoformiátban, katalitikus mennyiségű kénsav jelenlétében, szobahőmérsékleten az 50%-os hozammal kapott gyűrűszűkült termék [(±)-**191a** vagy (±)-**191b**] mellett nem csak 15%-os hozammal a flavon (**4**), hanem 35%-os termeléssel a *cisz*-3-metoxiflavanon (**192b**) is keletkezett. Érdekes módon a főtermék [(±)-**191a** vagy (±)-**191b**] sztereokémiáját nem határozták meg, bár azt állították, hogy a hipervalens jód intermedier (**190c**, X=I(Ph)(OAc)] kialakulása esetén a PIDA elektrofil addíciója az enol-éter C-3 szénatomjára *anti* helyzetben valósul meg a C-2 szénatom fenil csoportjához képest. Emellett felismerték, hogy abban az esetben, ha a flavanon [(±)-**6**] *para* helyzetben metoxi szubsztituenszt tartalmaz a 2-fenil gyűrűben, a megfelelő izoflavon (**8**, fenil helyett *p*-metoxifenil) kialakulása is megfigyelhető volt a megfelelő flavon (**4**, fenil helyett *p*-metoxifenil) mellett.

A közelmúltban – mint azt már említettük – kutatócsoportunk NMR, ECD és királis HPLC vizsgálatokkal mutatta ki, hogy (–)-(2*S*)-flavanonból [(–)-**6**] a Prakash és Tanwar által alkalmazott körülmények között,⁹³ a C-2 helyzetű fenil csoport konfigurációja által kontrollálva, a (+)-(2*S*,3*S*)-**191a** mérsékelt (25%) hozammal nyerhető.⁹⁴ A (+)-(2*R*)-2'-benziloxiflavanon (**110**) gyűrűszűkítése esetében ugyanezen körülmények mellett 48%-os termeléssel a (+)-(2*R*,3*R*)-**111** 2,3-dihidrobenczo[*b*]furán származékhoz lehetett jutni, amelyből 4 lépésben a természetes eredetű pterokarpánok alapvázát, a *cisz* B/C-gyűrű anellációjú pterokarpánt kapták meg [(+)-(2*R*)-**110**→(+)-(6*aS*,11*aS*)-**13**].⁷⁶

A racém flavanon [(±)-**6**] 1.1 mol ekvivalens TTN-al TMOF-ben, katalitikus mennyiségű 70%-os perklórsav mellett, szobahőmérsékleten végzett átalakításának HPLC-s követése egyértelműen jelezte, hogy 30 perc után az (±)-**6** konverziója elérte a 98%-ot és komplex reakcióelegy keletkezett (53. ábra).



53. ábra: A flavanon [(±)-6] TTN-el végzett átalakításának nyertermékéről készült HPLC kromatogram

Ezen keverék számos komponensének alapvonal HPLC elválasztását sikerült megoldanunk és így a *rac*-flavanon [(±)-6, (2%)] mellett a *rac*-metil-(2-fenil-2,3-dihidrobenzo[b]furán-3-karboxilátot) [(±)-191a (76%)], a flavont [4 (3%)] és az izoflavont [8 (9%)] egyértelműen azonosítottuk (2. táblázat 1. sor) összehasonlító minták alkalmazásával.

	Reag.	Módsz.	6 (7.26)	191a (7.90)	191b (7.20)	4 (6.30)	192a (8.47)	192b (7.03)	8 (6.70)	197 (8.95)	202 (8.14)
1	TTN	A	2	76	-	3	<1	1	9	3	<1
2	TTN	B	15	40	-	28	-	1	2	9	<1
3	TTN	C	<1	45	-	3	3	<1	3	3	-
4	LTA	D	1	33	-	11	1	18	23	1	-
5	PIDA	E	4	66	-	10	<1	-	2	2	-
6	HTIB	E	3	49	-	6	2	-	1	5	-

A módszer: Szobahőmérsékleten feloldottuk (±)-6-ot TMOF-ben, hozzáadtuk a 70%-os HClO₄-et, majd 5 perc múlva a TTN-t és szobahőmérsékleten kevertettük 30 percet.

B módszer: -10°C-on feloldottuk (±)-6-ot TMOF-ben, hozzáadtuk a 70%-os HClO₄-et, majd 5 perc múlva a TTN-t és -10°C-on kevertettük 30 percet.

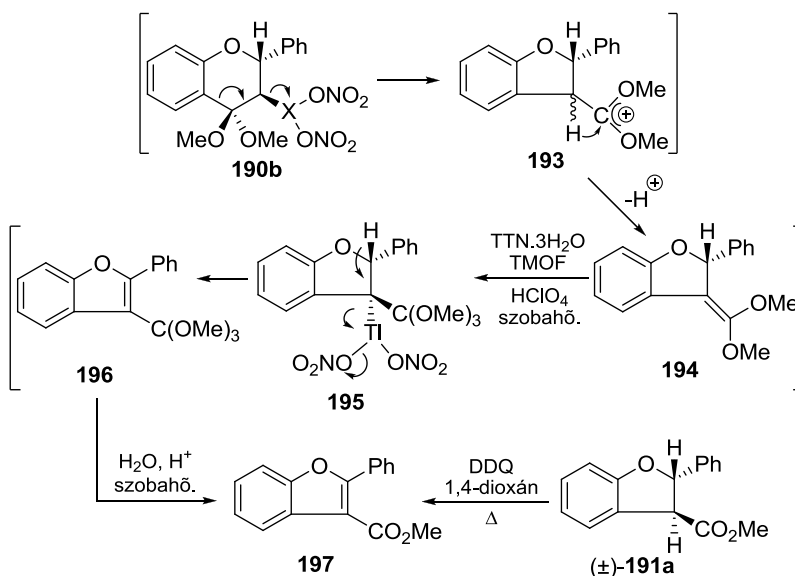
C módszer: Szobahőmérsékleten feloldottuk (±)-6-ot TMOF-ben, hozzáadtuk a 70%-os HClO₄-et, majd 30 perc múlva a TTN-t és szobahőmérsékleten kevertettük 30 percet.

D módszer: Szobahőmérsékleten feloldottuk ($\pm$)-6-ot TMOF-ben, hozzáadtuk a katalitikus mennyiségű cc. H_2SO_4 -et, majd 5 perc múlva a LTA-t és szobahőmérsékleten kevertettük 2 órát.

E módszer: Szobahőmérsékleten feloldottuk ($\pm$)-6-ot TMOF-ben, hozzáadtuk a katalitikus mennyiségű cc. H_2SO_4 -et, majd 5 perc múlva a PIDA-át vagy HTIB-ét és szobahőmérsékleten kevertettük 2 órát.

2. táblázat: A ($\pm$)-6 flavanon átalakítása során keletkező vegyületek termelése (%) és a retenciós idők (t_R = perc)

Emellett a 8.95 perces retenciós idejű vegyületet preparatív vastagrétegen sikerült izolálni, melyet az MS és NMR adatai alapján metil-(2-fenilbenzo[b]furán-3-karboxilátként) (**197**) azonosítottunk. Szerkezetét a ($\pm$)-**191a** származék 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinonnal (DDQ), vízmentes dioxán forrás pontján végzett kémiai korrelációval is igazoltuk. E vegyület feltehetően az alábbi ábrán vázolt úton keletkezett.

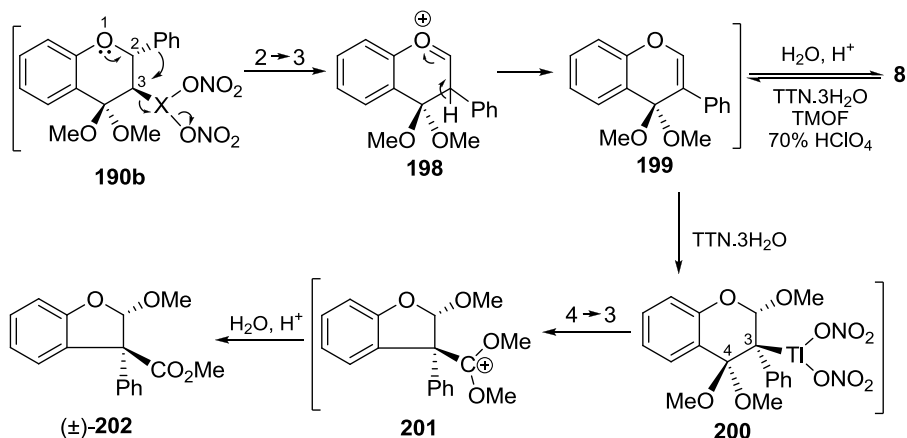


54. ábra: A **197** származék keletkezésének mechanizmusa

A flavanonból [$\pm$]-6] keletkező **190b** származék sztereokontrollált gyűrűszűkülése során a **193** 3-(dimetoximetil)-2,3-dihidro-2-fenilbenzo[b]furán karbénium ion alakult ki, melynek stabilizációjakor deprotonálódással a **194** 2-fenil-3-(dimetoximetilén)benzo[b]furán keletkezett. E vegyület az ún. "termék kifejlődési kontroll"⁹⁵ szerint TTN-el reagálva a nagy térkitöltésű fenil és trimetoximetil csoportokat *anti* állásban tartalmazó **195** tallium vegyületté alakult át, melyből

oxidatív eliminációval a 2-fenil-3-(trimetoximetil)benzo[b]furánt (**196**) kaptuk meg és a reakcióelegy feldolgozása során ennek hidrolízisével jutottunk a metil-(2-fenilbenzo[b]furán-3-karboxiláthoz) (**197**).

Figyelemre méltó, hogy ha a $(\pm)$ -**6** reakcióját -10°C -on végeztük, akkor a várakozásunknak megfelelően a kiindulási anyagnak a $(\pm)$ -**189** enol-éterre történő átalakulása lényegesen lassabban játszódott le és 30 perc alatt csak 85%-os konverziót értünk el és ez a termékek arányát is jelentősen megváltoztatta (2. táblázat 2. sor). Minthogy a racém flavanon $[(\pm)\text{-}6]$ az enol formáján keresztül, Varma és Varma által leírt módon,⁹⁶ flavon (**4**) keletkezése közben közvetlenül is reagált a TTN-el, így a termelése is a várt módon jelentősen növekedett ($3 \rightarrow 28\%$). A **4** flavon (28%) és a **197** benzo[b]furán (9%) termelésének összege viszont jó egyezést mutatott $(\pm)\text{-}6 \rightarrow (\pm)\text{-}191\text{a}$ gyűrűszűkülés hozamának csökkenésével (40%). Emellett az izoflavon (**8**) termelésében is jelentős csökkenést figyeltünk meg. Az azonosítatlan komponensek közül 8.14 perces retenciós idejű, 0.8%-os hozammal keletkezett mellékterméket is sikerült preparatív rétegen izolálni. Szerkezetét NMR (^1H , ^{13}C , NOESY, COSY, HSQC, HMBC) és MS mérések alapján a (2S*,3S*)-metil-(2,3-dihidro-2-metoxi-3-fenilbenzo[b]furán-3-karboxilátként) $[(\pm)\text{-}202]$ határoztuk meg. Ez arra utalt, hogy e vegyületet a **190b**-tallium intermedierből az izoflavonná (**8**) történő átalakulása során keletkező **199** prekursorból (**190b** $\rightarrow$ **198** $\rightarrow$ **199**) az 55. ábrán vázolt módon kaptuk meg.



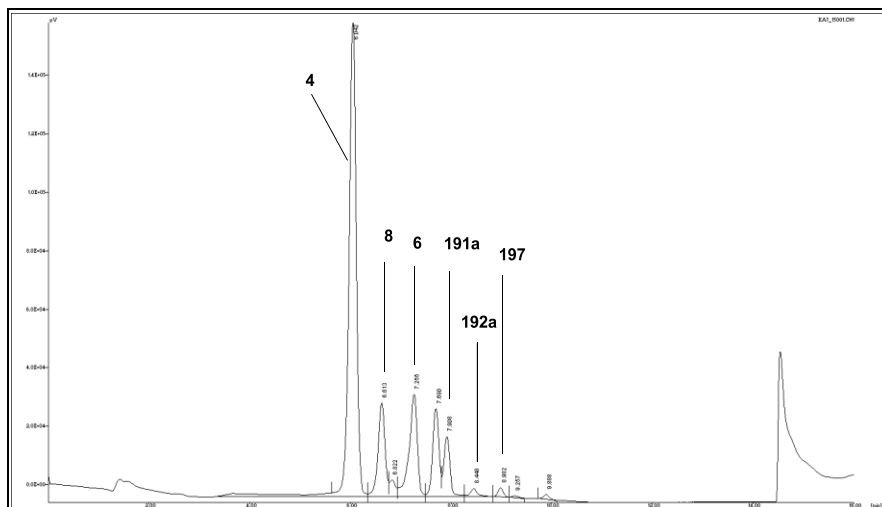
55. ábra: A $(\pm)\text{-}202$ származék előállításának mechanizmusa

A 2-fenil-4,4-dimetoxi-4*H*-kromén (**199**) enol-éter csoportja a jól ismert polaritásának megfelelően a C-3 szénatomján reagált az elektrofil reagenssel a TTN-al és a **200** tallium intermedier keletkezett. Ebből gyűrűszűküléssel a C-4 aril csoport vándorlása révén a **201** 2,3-dihidrobenzo[b]furán vázú dimetoximetil karbénium iont kaptuk meg, melyből a reakcióelegy feldolgozása után a racém metil-(2-metoxi-3-fenil-2,3-dihidrobenzo[b]furán -3-karboxilát) [(2*S**,3*S**)-**202**] keletkezett.

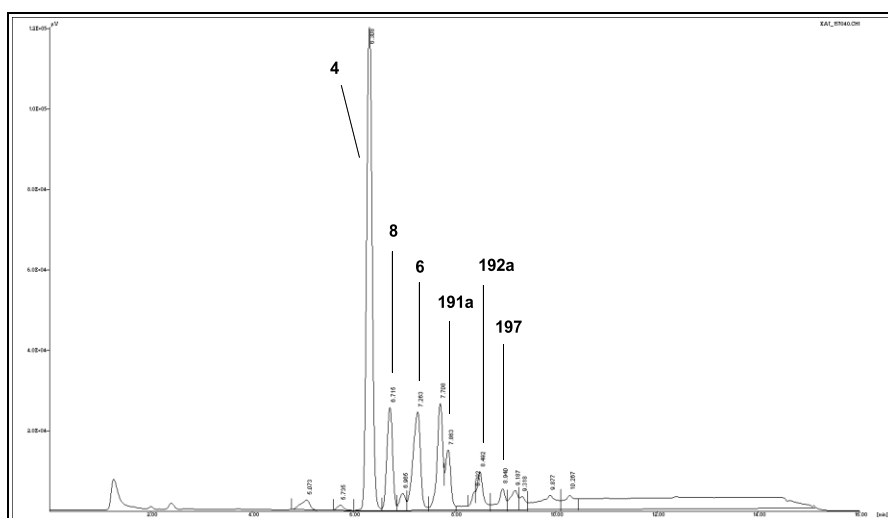
Az izoflavon (**8**) termelésének csökkenése valóban összemérhető a **202** hozamával (2. táblázat 3. sor) és elvégezve **8** reakcióját TTN-el, trimetil-ortoformiátban, katalitikus mennyiségű 70%-os perklórsav jelenlétében, szobahőmérsékleten, akkor a 30 perc után keletkező keverékben a (2*S**,3*S**)-**202**-t nemcsak kimutattuk, hanem preparatív vékonyréteg kromatográfiával izolálni is sikerült. Érdekes módon, a (±)-**189** enol képződési idejét meghosszabítva is változott a (±)-**191a** hozama (2. táblázat 2. és 3. sor), de csak 5%-kal növekedett. Ez egyértelműen arra utalt, hogy a várt módon (±)-**189** enol-éter polimerizációja is lejátszódik a 70%-os perklórsav jelenlétében.

Az (±)-**6** átalakítását LTA-val a Khanne⁹² által alkalmazott körülmények között végezve, mind a vékonyrétegekromatográfiás, mind pedig a HPLC-s vizsgálataink egyértelműen azt mutatták, hogy az (±)-**6** konverziója 2 óra után eléri el a 99%-ot és (±)-**191a** (33%), **4** (11%), **192a** (1%), **192b** (18%), **8** (23%) és **197** (1%) keletkezését tudtuk detektálni (2. táblázat 4. sor). Ellentétben Khanne megfigyelésével, a *cisz* relatív konfigurációjú (±)-**191b** egyáltalán nem keletkezett.

Az (±)-**6** átalakítását PIDA-val vagy HTIB-vel (hidroxi-toziloxi-jódbenzol), trimetil-ortoformiátban, kénsav jelenlétében és szobahőmérsékleten végzett oxidációját is követtük HPLC-vel. Mindkét esetben az átalakulás lassabb volt, mint a TTN esetén. A termékösszetétel, mint azt a HPLC kromatogrammok mutatják (56. és 57. ábra) meglehetősen azonos volt a PIDA-val és HTIB-vel végzett reakció során, de jelentősen különbözött a TTN esetében észlelttől (53. ábra).



56. ábra: A flavanon [(±)-6] PIDA-val szobahőmérsékleten végzett átalakításának nyertermékéről készült HPLC

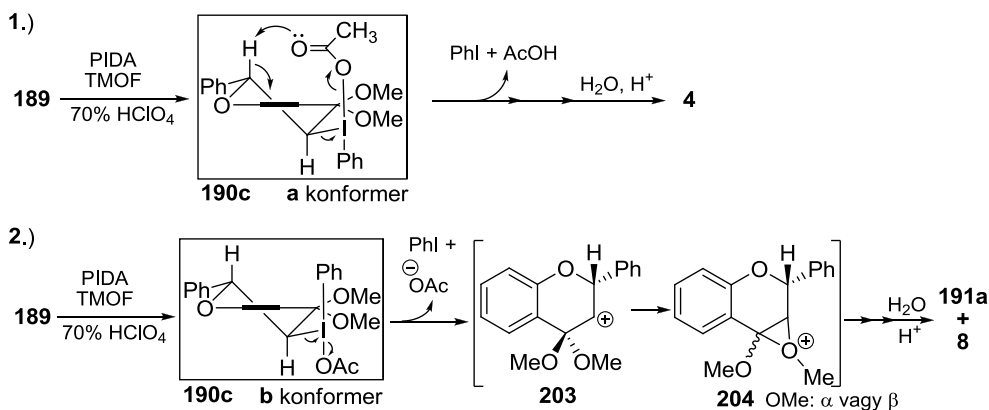


57. ábra: A flavanon [(±)-6] HTIB-vel szobahőmérsékleten végzett átalakításának nyertermékéről készült HPLC

Jó egyezésben Prakash és Tanwar által közölttel,⁹³ a (±)-6 PIDA-val kiváltott gyűrűszűkítésének a főterméke a (±)-191a volt (66%), valamint a melléktermékek közül a flavon (4) keletkezése volt a kedvezményezett (2. táblázat 5. sor).

A flavon (4) keletkezésének előtérbe kerülését kvantumkémiai számításokra támaszkodva értelmeztük. Az átalakulás feltételezett mechanizmusa szerint a (±)-191a és 4 termékek az 58. ábrán feltüntetett módon a (±)-190c jodozónium

intermedieren keresztül keletkeztek, így e közbelső termék konformációja meghatározó szerepet játszik a reakcióutak versengésében. A kvantumkémiai számítások alapján a kedvezőbb félszék konformációjú kondenzált *O*-heterogyűrűhöz a PIDA az irodalomban jól dokumentált módon⁹⁷ T-alakú geometriával kapcsolódik, és így az alábbi két konformáció (**a** és **b**) valósulhatott meg.



58. ábra: A ($\pm$)-**189** éterszármazék átalakulásának feltételezett mechanizmusa

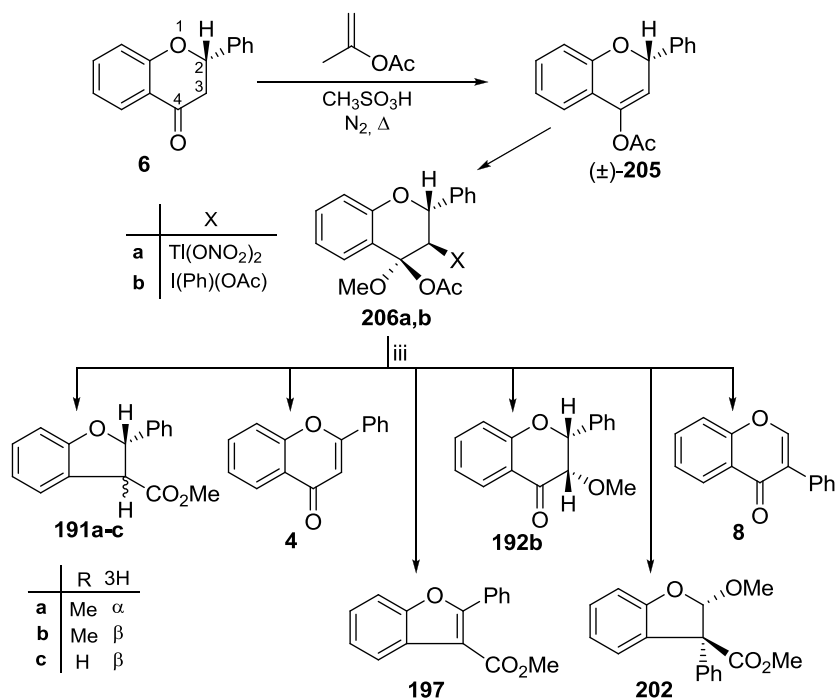
A számítások azt mutatták, hogy a C-3-I és a I-OAc kötés hasadása egyidejűleg ment végbe és így az **a** konformer esetében, ahol az acetoxi csoport a 2-H közvetlen közelében van, a távozó acetoxi csoport elősegíti az *axiális* helyzetű C-2H lehasadását, azaz "katalizálja" a flavon (**4**) képződését. Valóban ez jól tükröződött a flavon képződésének magasabb hozamában (10%) a TTN esetében kapottal (3%) összevetve. A számításaink szerint az átalakítás aktiválási energiája ~45 kJ/mol, melynek nagysága egyértelműen arra utalt, hogy a **190c**-nek flavonná (**4**) történő oxidatív eliminációja a kedvezményezett jó egyezésben a kísérleti tapasztalatunkkal. A másik esetben (**b** konformer), a **203** karbénium ion vagy a szomszédos metoxi csoport által stabilizált **204** oxonium ion képződhetett és ezek átalakulása vezetett a ($\pm$)-**191a** (66%) és **8** (2%) vegyületek keverékéhez. A karbénium ion (**203**) képződését már a korábbi vizsgálataink során is megkérdőjeleztük.⁹⁴ Ez esetben ugyanis a termodinamikai kontroll által szabályozott arányban a ($\pm$)-**191a** *transz* és a ($\pm$)-**191b** *cisz* észterek keveréke keletkezett volna. Mint azt a 2. táblázat adatai is mutatják, ez az általunk vizsgált körülmények között nem valósult meg és kizárólag

csak a $(\pm)$ -**191a** *transz* észter keletkezett, azaz a **190c** intermedierek nemcsak a keletkezése, hanem a továbbalakulásai is szinkron folyamat, melyben a C-4 helyzetű metoxi csoportok az un. szomszédcsoporthoz részvételükkel kapnak "karmesteri pálcát".

4.2.2. A flavanon enol acetát $[(\pm)$ -**205**] gyűrűszűkítésének vizsgálata

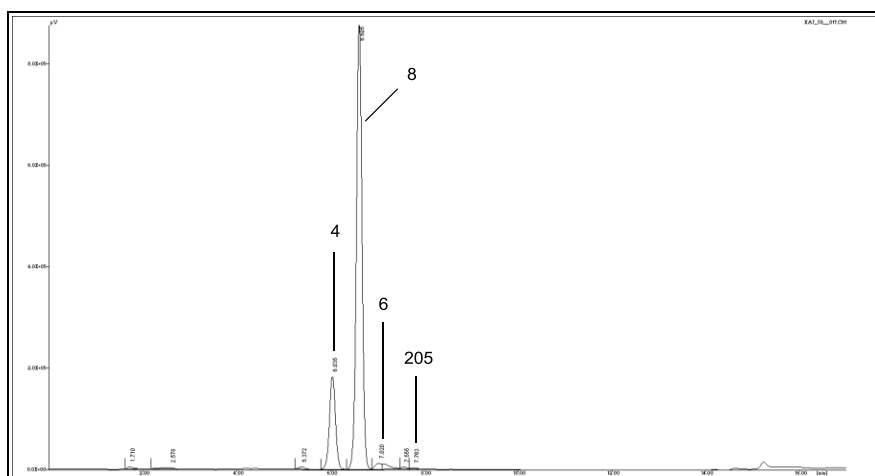
Az előzőekben ismertetett vizsgálataink azt mutatták, hogy a racém flavanon $(\pm)$ -**6** TTN-el, LTA-al, PIDA-val és a HTIB-vel TMOF-ben katalitikus mennyiségű kénsav vagy 70%-os perklórsav jelenlétében szobahőmérsékleten végzett oxidációja sztereoszelektív módon főtermékként mérsékelt és jó hozammal, a *transz*- $(\pm)$ -**191a** benzo[b]furánhoz vezetett, de az átalakulások összességét jellemző termékprofilok meglehetősen eltérőek voltak. Feltételezésünk szerint, az átalakulás első lépésében a flavanon enol formában reagált és a metil enol-étere $[(\pm)$ -**189**] keletkezett, melyből a TTN, LTA, PIDA vagy a HTIB sztereo-kontrolált addíciójával a **190a-c** intermedierek keletkeztek. A termékprofilt meghatározó továbbalakulásában a C-4 dimetil-ketál csoport hatásának volt jelentős szerepe. E hatás alaposabb feltárása érdekében a figyelmünket a flavanon $[(\pm)$ -**6**] enol acetátjának $[(\pm)$ -**205**] oxidációja felé fordítottuk és a TTN-el, valamint PIDA-val végzett átalakításukat HPLC követve tanulmányoztuk. A vizsgálatainkhoz a racém flavanon enol-acetátját $[(\pm)$ -**205**] az irodalomban leírt módon⁹⁸ állítottuk elő.

A **205** flavanon enol-acetátjának oxidációját TTN·3H₂O-val, vízmentes TMOF-ben, katalitikus mennyiségű 70%-os perklórsav jelenlétében, szobahőmérsékleten végeztük. A reakció mechanizmusa alapján az 59. ábrán látható termékek keletkezését vártuk.



59. ábra: A $(\pm)\text{-6}$ flavanon származék átalakítása az enol-acetátján $(\pm)\text{-205}$ keresztül

Az átalakulást HPLC-vel követtük, mely egyértelműen mutatta, hogy a $(\pm)\text{-205}$ konverziója két órán belül elérte a 99%-ot és az 60. ábrán látható termékelegyhez jutottunk.



60. ábra: A $(\pm)\text{-205}$ átalakítása TTN-el, trimetil-ortoformiátban

E keverék komponenseit alapvonal HPLC elválasztással sikerült elkülöníteni, a komponenseket azonosítottuk és mennyiségüket tudományos igényességgel

határoztuk meg. A *rac*-flavanon (**6**) (2%) és enol-acetátja [(±)-**205**] (1%) mellett az izoflavont (**8**) (77%) és a flavont (**4**) (18%) kaptuk meg. Meglepő módon sem a *transz*-metil-(2,3-dihidro-2-fenilbenzo[b]furán-3-karboxilát) [(±)-**191a**], sem a *cisz*-3-metoxiflavanon (**192b**) sem pedig a **197**, **202** fenilbenzo[b]furán származékok nem keletkeztek. (3. táblázat 1. sor).

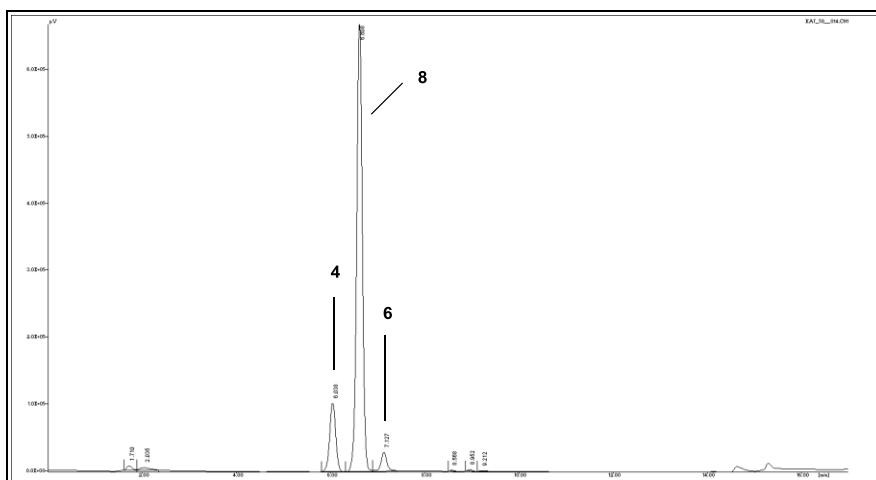
	Reag.	Módsz.	6 (7.20)	4 (6.10)	8 (6.65)	205 (7.76)
1	TTN	A	2	18	77	1
2	PIDA	B	7	13	78	-
3	PIDA	C	4	65	1	15

A módszer: Szobahőmérsékleten feloldottuk (±)-**205**-öt TMOF-ben, hozzáadtuk a 70%-os HClO₄-et, majd 5 perc múlva a TTN-t és szobahőmérsékleten kevertettük 30 percet.

B módszer: Szobahőmérsékleten feloldottuk (±)-**205**-öt TMOF-ben, hozzáadtuk a katalitikus mennyiségű cc. H₂SO₄-et, majd 5 perc múlva a PIDA-át és szobahőmérsékleten kevertettük 2 órát.

C módszer: Szobahőmérsékleten feloldottuk (±)-**205**-öt jégcetben, majd 5 perc múlva hozzáadtuk a PIDA-át és szobahőmérsékleten kevertettük 2 órát.

3. táblázat: A (±)-**205** enol-acetát átalakítása során keletkező vegyületek termelése (%) és a retenciós idők (t_R= perc)



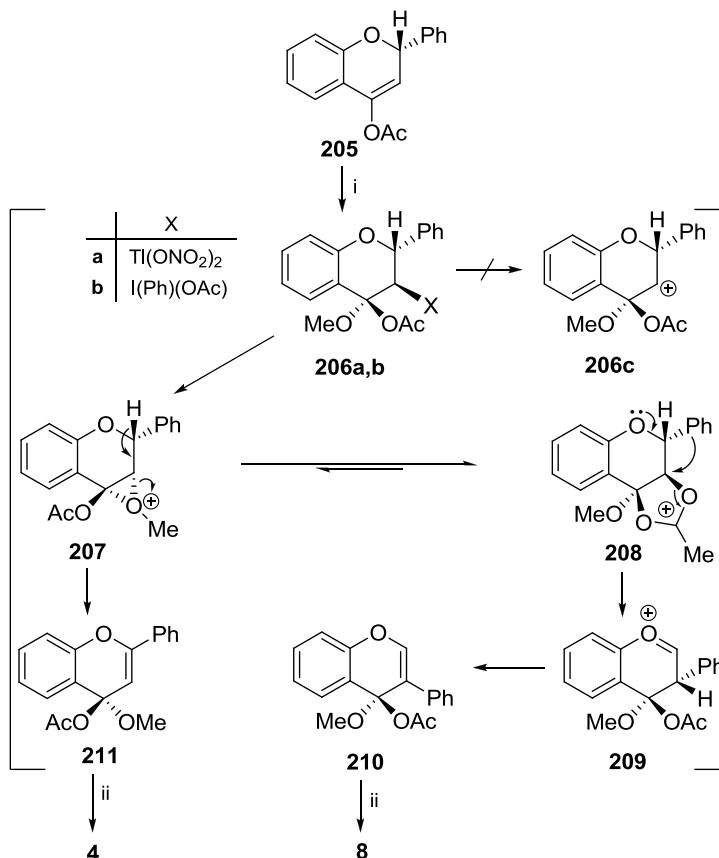
61. ábra: A (±)-**205** átalakítása PIDA-val, trimetil-ortoformiátban

Nagyon hasonló termékprofilt kaptunk a PIDA-val végzett oxidációban is, mint az látható a 61. ábrán. Ebben az esetben is az izoflavon (**8**) volt a főtermék, mellette *rac*-flavanont (**6**) és flavont (**4**) tudtunk azonosítani (3. táblázat 2. sora).

Ezek az eredmények egyértelműen azt mutatták, hogy a flavanon [(±)-**6**] enol-éterében a metilcsoportnak acetilre történt cseréje a felelős nemcsak a gyűrűszűkítés elmaradásáért, hanem az izoflavon (**8**) kedvezményezett képződéséért is. Kézenfekvőnek látszott az a feltételezés, hogy a flavanon enol-acetátból [(±)-**205**] az oxidálószer sztereo-kontrollált addíciójával keletkező (±)-**206a,b** intermedierek C-4 szénatomjához kapcsolódó acetoxicsoporthoz úgy vesz részt az intermedierek tovább alakulásában, hogy megakadályozza a gyűrűszűkülést és egyben kedvezményezteté teszi az izoflavon (**8**) képződését.

Az átalakulás első lépésben a (±)-**205** enol-acetát a C-2 fenilcsoportja által kontrollált módon reagált az elektrofil reagenssel a TTN-el vagy a PIDA-val és az elektrofil addíció során nemcsak a C-3 szén- tallium (III) vagy a szén- I(III) kötés a termodinamikailag kedvező *anti* geometriával alakult ki, hanem ezt követte a TMOF-ből az oxidálószer hatására *in situ* képződött metoxid anion *anti* addíciója a C-4 helyzetbe (62. ábra). Az így keletkezett **206a** és **206b** intermedierek átalakulásának hajtóereje a szén –Tl(III), vagy a szén –I(III) heteronukleáris kötés polarizációjával járó $Tl(III) \rightarrow Tl(I) + 2e^-$ / $I(III) \rightarrow I(I) + 2e^-$ elektronátmenet, de ez az esetünkben nem vezetett a **206c** karbénium ion keletkezéséhez. Ez esetben a gyűrűszűkülés is [(±)-**205** → (±)-**191a** vagy/és **191b**] lejátszódhatott volna. Ugyanakkor a C-3–X és a C-4–OMe kötések kedvező térállása (*anti*) miatt a kötéspolarizációval egyidejűleg ún. szomszédcsoporthoz részvétellel töltéssztabilizációval a **207** metilepoxónium ion keletkezett. Ezt követően a **207** epoxónium ion a termodinamikailag stabilabb **208** 1,3-dioxolánium ionná alakult át, melyben a töltéssztabilizáció már csak a két oxigénatom jelenléte miatt is hatékonyabb, mint az előző esetben (a kvantumkémiai számításaink ennek igazolására folyamatban vannak). A termodinamikailag stabilabb **208** karbénium ion nagyobb koncentrációban van jelen és ebben az intermedierekben adottak a 2 → 3 fenil-vándorlás sztereokémiai feltételei, így a fenilcsoport vándorolását követően a **209** oxónium ion keletkezett, amely deprotonálódással stabilizálódva a 3-fenil-4-acetoxi-

4-metil-4*H*-kroménné (**210**) alakult át. Végül ebből a feldolgozás során vízzel reagálva az izoflavon (**8**) 77% (TTN) illetve 78%-os (PIDA) hozammal, mint főtermék keletkezett.

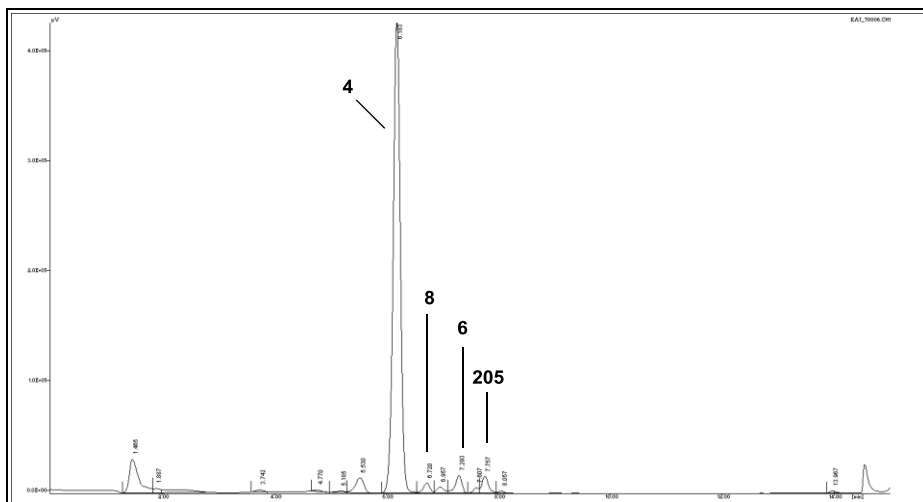


62. ábra: A (±)-**205** enol-acetát származék átalakulásának feltételezett mechanizmusa

Meg kell jegyezni, hogy a **207** metilepoxónium ion stabilizációja egy másik úton is lejátszódott. A C-2 helyzetű hidrogénjének protonként történt lehasadását követően ugyanis az *O*-metilepoxónium gyűrű felnyílásával a **211** 4*H*-kromén származék keletkezett. A reakcióelegy feldolgozása során ennek hidrolízissel 18% illetve 13% hozammal a flavont (**4**), mint mellékterméket kaptuk meg (3. táblázat 1. és 2. sor).

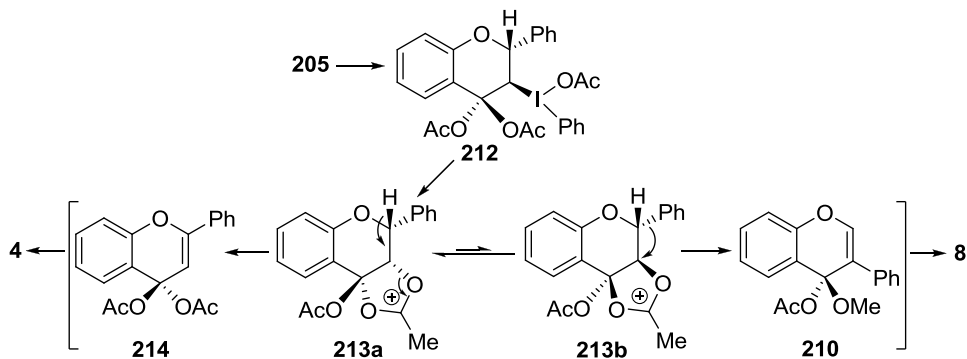
A (±)-**205** jégecetben, szobahőmérsékleten, PIDA-val végzett átalakításának HPLC-s követése is érdekes információt adott a reakció lefolyásáról. Az átalakulás konverziója két óra után érte el a 85%-ot és a flavont (**4**), mint főtermék keletkezését

65%-os termeléssel figyeltük meg (3. táblázat 3. sor). Emellett nyomokban izoflavont (**8**) (1%), flavanont [(±)-**6**] (4%) és az enol-acetátját (±)-**205** (15%) tudtunk kimutatni a reakció nyertermékében.



63. ábra: A (±)-**205** átalakítása PIDA-val, jégcetben

Mint ahogy ezek között a körülmények között a reakció elegyben metanol nem volt, így az elektrofil reagens (PIDA) a (±)-**205**-re történő sztereo-kontrollált addíciója szükségszerűen a (±)-**212** triacetoxi jodozónium intermedierhez vezetett (64. ábra), melyből a C-4-en lévő *alfa* konfigurációjú acetoxicsoportjának a részvételével a **213a** 1,3-dioxolán típusú karbénium ion keletkezett. Ebből protonvesztással a 2-fenil-4,4-diacetoxi-4*H*-kromén (**214**), majd a reakció elegy feldolgozása során hidrolízissel a flavon (**4**), mint főtermék (65%) keletkezett.



64. ábra: A (±)-**205** enol-acetát átalakítása PIDA-val, jégcetben

Mínthogy a **213a** karbénium ion izomerizációját követően a termodinamikailag kevésbé stabil **213b**-vel egyensúlyban van, melyben az izoflavon (**8**) keletkezésének sztereokémiai feltételei adottak, így e vegyület melléktermékként keletkezett. Valóban ezt figyeltük meg.

Az irodalomban racém flavanonból ($\pm$)-**6** kiindulva a flavon (**4**) és az izoflavon (**8**) előállítására néhány hatékony eljárást már korábban is közöltek. Az ($\pm$)-**6** oxidációja TTN-el, metanolban szobahőmérsékleten,⁹⁶ vagy tallium(III)-acetáttal (TTA), metanolban vagy jégcetben, forralás mellett⁹⁹ 70%, 96%-os hozammal flavont (**4**) eredményezett. HTIB-vel acetonitrilben 100°C-on,¹⁰⁰ vagy TTA, *p*-toluolszulfonsav jelenlétében propionitrilben, szobahőmérsékleten¹⁰¹ pedig az izoflavont (**8**) kapták meg 75% és 94%-os hozammal. Az általunk felismert eljárás mind elméleti, mind pedig gyakorlati szempontból hasznosan kiegészíti ezeket az ismereteket.

5. Kísérleti rész

Általános kísérleti eljárások

A vegyületek olvadáspontját Kofler típusú készüléken mértük és korrekció nélkül adtuk meg. A preparatív rétegekromatográfiás elválasztásokat Kieselgel 60 F₂₅₄ 0.25 mm és 0.5 mm vastagságú (Merck) vékony- és vastagrétegen végeztük. Az oszlopkromatográfiás tisztításokhoz Kieselgel 60 (0.063-0.200mm szemcseméretű) szilikagélt (Merck) használtunk. A reagenseket a Sigma-Aldrich vegyszerforgalmazótól rendeltük. A reakciók feldolgozása során a szerves fázisokat izzított magnézium-szulfáton szárítottuk és bepárlásukat Büchi rotációs bepárlón végeztük.

Az előállított vegyületek szerkezetét NMR vizsgálatokkal támasztottuk alá. Az NMR spektrumok felvétele Bruker AC-200 (¹H 200.13 MHz, ¹³C 50.32 MHz), Bruker DRX-360 (¹H 360.13 MHz, ¹³C 90.56 MHz), és Bruker DRX-500 (¹H 500.13 MHz, ¹³C 125.76 MHz) spektrométeren készültek, oldószerként deuterált kloroformot, belső standardként tetrametil-szilánt (TMS) használtunk (SiMe₄: 0.00 ppm ¹H; CDCl₃: 77.00 ppm ¹³C). A kémiai eltolódásokat (δ) ppm-ben, a csatolási állandókat (*J*) Hz-ben adtuk meg.

Az IR spektrumokat Perkin-Elmer 16 PC FTIR készüléken vettük fel és az abszorpciós sávokat cm⁻¹-ben adtuk meg. A nagy felbontású FAB tömegspektrumok JEOL JMS-DX303 HF spektrométeren készültek glicerín mátrix és Xe ionizációs gáz alkalmazásával. Az ESI-TOF MS méréseket MicroTOF-Q készüléken (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany) végeztük.

A RP-HPLC méréseket Jasco HPLC rendszeren végeztük, az adatok kiértékelése a Borwin kromatográfiás szoftverrel történt, UV detektor: UV-2075 Plus, pumpa: PU-2089 Plus). Az áramlási sebesség 1mL/perc, az injektált térfogat 20 μ L és az oszlop hőmérséklete 25°C volt. Méréseink során C18, 150 mm x 4.6 mm Gemini kromatográfiás oszlopot (Phenomenex) használtunk. KI oldattal (acetonitrilben) történt a holt idő (*t₀*) meghatározása. Mozgó fázisként HPLC minőségű acetonitril-víz keveréket alkalmaztunk. A lineáris gradiens program a

következő volt: acetonitril:víz 50:50%, 8 perc után 100% acetonitril, amely 4 percig tartott. A detektálást 254 nm-en végeztük. Az analitikai tisztaságú vegyületek HPLC kromatogramjából számolt koncentráció (ppm) értékek alapján a reakcióelegyekben azonosított vegyületek mért intenzitás értékeit korrigáltuk.

2-Hidroxi-4-metoxiacetofenon (131a)

Kevertetés közben 40 ml vízmentes acetonhoz 9.1 g (65.8 mmol) izzított kálium-karbonátot és 5 g (32.9 mmol) rezacetofenont (**130**) adtunk, majd 2.5 ml (5.61 g, 39.5 mmol) metil-jodid 20 ml vízmentes acetonnal készült oldatát csepegtettük hozzá 1 óra alatt. Ezután 2 óráig forraltuk, majd szobahőmérsékletre hagytuk lehűlni. Az aceton nagy részét ledesztilláltuk, majd vizet adva hozzá a terméket etil-acetáttal extraháltunk, és az egyesített szerves fázist vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersteimből (5.2 g) oszlopkromatográfiás tisztítással jutottunk a kívánt termékhez. Hófehér kristályok, $m = 4.68$ g (86%), op.: 46-47°C, $R_f = 0.7$ (hexán: etil-acetát 4:1).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.55 (s, 3H, COCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 6.40 (m, 2H, H-3,5), 7.60 (d, 1H, H-6, $J = 8.5$ Hz), 12.71 (s, 1H, OH).

2-Hidroxi-4-izopropiloxiacetofenon (131c)

Kevertetés közben 50 ml vízmentes dimetil-formamidhoz 7.5 g (54.2 mmol) izzított kálium-karbonátot, 5.7 g (37.5 mmol) rezacetofenont és 7.65 g (45 mmol) izopropil-jodidot adtunk, majd 1 óráig forraltuk. Ezután szobahőmérsékletre hagytuk lehűlni, majd a kálium-karbonátot kiszűrtük és a dimetil-formamid nagy részét ledesztilláltuk. A maradékhoz vizet adva a terméket dietil-éterrel extraháltunk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, bepároltuk és az így kapott nyersteimből (5.21 g) oszlopkromatográfiás tisztítással jutottunk a termékhez, $m = 4.49$ g (62%), $R_f = 0.7$ (hexán: etil-acetát 4:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.36 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3), 2.55 (s, 3H, COCH_3), 4.60 (m, 1H, CH), 6.41 (m, 2H, H-3,5), 7.61 (d, 1H, H-6, $J = 9.0$ Hz), 12.70 (s, 1H, OH).

7-Metoxikromon (132a)

Kevertetés közben 14 ml vízmentes acetonhoz 3.1 g (22.2 mmol) izzított kálium-karbonátot és 1.8 g (11.1 mmol) 7-hidroxikromont adtunk, majd 0.85 ml (1.9 g, 13.3 mmol) metil-jodid 7 ml vízmentes acetonnal készült oldatát hozzácsepegtettük 1 óra alatt. Ezután 2 óráig forraltuk és aztán szobahőmérsékletre hagytuk lehűlni. Kiszűrtük a kálium-karbonátot, az acetont nagy részét ledesztilláltuk, a maradékot etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk, $m = 1.71$ g (87%), $R_f = 0.35$ (hexán: etil-acetát 1:1).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.94 (s, 3H, OCH_3), 6.26 (d, 1H, H-3, $J = 6.12$ Hz), 6.82 (d, 1H, H-8, $J = 2.16$ Hz), 7.01 (dd, 1H, H-6, $J = 2.16, 9.0$ Hz), 7.79 (d, 1H, H-2, $J = 6.12$ Hz), 8.05 (d, 1H, H-5, $J = 9.0$ Hz).

7-Izopropiloxikromon (132c)

5.47 g (0.24 mol) fém nátriumhoz 0°C -on, nitrogén atmoszféra mellett keverés közben 4.49 g (23.1 mmol) **131c** 80 ml etil-formiáttal készült oldatát 1 óra alatt csepegtettük, majd a keverést további 2 órát 0°C -on folytattuk, majd 48 órát szobahőmérsékleten állni hagytuk. Ezután nitrogén atmoszféra alatt 59 ml metanolt, 30 ml 10%-os sósavat, 40 ml 1:1 sósav-víz elegyét és végül 58 ml vizet adtunk hozzá keverés közben, majd 2 órán keresztül fűtőkosárral forraltuk a reakcióelegyet. Az oldószert bepároltuk, a maradékhoz vizet adtunk és a terméket etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, majd magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. Az így nyert fekete olajat ($m = 4.95$ g) oszlopkromatográfiával tisztítva a kívánt terméket kaptuk meg, $m = 3.3$ g (70%), op.: $75-78^\circ\text{C}$, $R_f = 0.5$ (hexán: etil-acetát 1:1).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.38 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3), 4.65 (m, 1H, CH), 6.26 (d, 1H, H-3, $J = 6.12$ Hz), 6.81 (d, 1H, H-8, $J = 2.16$ Hz), 6.93 (dd, 1H, H-6, $J = 2.16, 9.0$ Hz), 7.76 (d, 1H, H-2, $J = 6.12$ Hz), 8.09 (d, 1H, H-5, $J = 9.0$ Hz).

^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 21.7 ($2\times\text{CH}_3$), 70.7 (CH), 101.7 (C-8), 112.7 (C-3), 115.4 (C-6), 118.3 (C-5a), 127.0 (C-5), 154.8 (C-2), 158.2 (C-8a), 162.4 (C-7), 176.9 (CO).

($\pm$)-4-Hidroxi-7-metoxikromán [($\pm$)-133a]

1 g (13.7 mmol) **132a**-t feloldottunk melegítés közben 23 ml vízmentes metanolban, majd 0.465 g (12.3 mmol) nátrium-tetrahidro-borátot adtunk hozzá olyan kis részletekben, hogy a túl heves reakciót elkerüljük. Ezt követően 1 óráig forraltuk a reakcióelegyet, majd vizet adtunk hozzá, a metanol nagy részét vákuumban ledesztilláltuk, a terméket diklór-metánnal extraháltuk, a szerves fázisokat vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk, sárga olajhoz jutottunk, $m = 1.01$ g (98%), $R_f = 0.4$ (hexán: etil-acetát 1:1).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.02 (m, 2H, H-3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.29 (m, 2H, H-2), 4.80 (s, 1H, H-4), 6.33 (d, 1H, H-8, $J = 2.16$ Hz), 6.47 (dd, 1H, H-6, $J = 2.16, 8.28$ Hz), 7.29 (d, 1H, H-5, $J = 8.28$ Hz).

($\pm$)-4-Hidroxikromán [($\pm$)-133b]

2 g (13.7 mmol) kromont (**132b**) feloldottunk melegítés közben 56 ml vízmentes metanolban, majd 1.12 g (29.6 mmol) nátrium-tetrahidro-borátot adtunk hozzá kis részletekben, hogy a túl heves reakciót elkerüljük. Ezt követően 1.5 óráig forraltuk a reakcióelegyet, majd vizet adtunk hozzá, a metanol nagy részét vákuumban ledesztilláltuk, diklór-metánnal extraháltuk, a szerves fázisokat vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk, sárga olajhoz jutottunk, $m = 2$ g (97%), $R_f = 0.4$ (hexán: etil-acetát 1:1).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.08 (m, 2H, H-3), 4.27 (d, 2H, H-2, $J = 3.6$ Hz), 4.79 (t, 1H, H-4, $J = 3.6$ Hz), 6.88 (d, 1H, H-8, $J = 8.28$ Hz), 6.96 (t, 1H, H-6, $J = 7.2, 7.56$ Hz), 7.25 (t, 1H, H-7, $J = 7.2, 8.28$ Hz), 7.33 (d, 1H, H-5, $J = 7.2$ Hz).

($\pm$)-7-Izopropiloxi-4-hidroxikromán [($\pm$)-133c]

3.2 g (15.7 mmol) **132c**-t feloldottunk melegítés közben 64 ml vízmentes metanolban, majd 1.28 g (33.9 mmol) nátrium-tetrahidro-borátot adtunk hozzá kis

részletekben, hogy a túl heves reakciót elkerüljük. Ezt követően fél óráig forraltuk a reakcióelegyet, majd vizet adtunk hozzá, a metanol nagy részét vákuumban ledesztilláltuk, diklór-metánnal extraháltuk, a szerves fázisokat vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk, sárga olajhoz jutottunk, $m = 3.2$ g (98%), $R_f = 0.5$ (toluol: etil-acetát 1:1).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.37 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.01 (m, 2H, H-3), 4.30 (m, 2H, H-2), 4.63 (m, 1H, CH), 4.69 (m, 1H, H-4), 6.36 (d, 1H, H-8, $J = 2.16$ Hz), 6.60 (dd, 1H, H-6, $J = 2.16, 8.28$ Hz), 7.27 (d, 1H, H-5, $J = 8.28$ Hz).

7-Metoxi-2H-kromén (70a)

Kevertetés közben 1 g (5.56 mmol) ($\pm$)-**133a**-t feloldottunk 110 ml acetonban, majd hozzácsepegtettünk 60 csepp 1%-os sósavat. Ezt követően 1 óráig forraltuk a reakcióelegyet, majd kevés vizet adtunk hozzá, az aceton nagy részét ledesztilláltuk és adtunk hozzá 3 csepp ammónia oldatot. Diklór-metánnal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, majd magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. Sárgás, barna olajat kaptunk ($m = 0.86$ g), melyből oszlopkromatográfiás tisztítással jutottunk a kívánt termékhez, $m = 0.45$ g (50%), $R_f = 0.9$ (hexán: etil-acetát 7:3).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.79 (d, 2H, H-2, $J = 1.44$), 5.62 (m, 1H, H-3), 6.36 (d, 1H, H-8, $J = 2.16$ Hz), 6.39 (s, 1H, H-4), 6.42 (dd, 1H, H-6, $J = 2.16, 8.28$ Hz), 6.86 (d, 1H, H-5, $J = 8.28$ Hz).

2H-Kromén (70b)

1.9 g (12.67 mmol) ($\pm$)-**133b**-t feloldottunk 76 ml vízmentes toluolban, majd hozzáadtunk 0.19 g (1.1 mmol) *p*-toluolszulfonsavat. Ezt követően 110°C-on kevertettük 3 órán keresztül, majd vízre öntöttük és ammónia oldattal meglúgosítottuk. A toluolos oldatot vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, majd bepároltuk, így sárga, olajos termékhez jutottunk, $m = 1.46$ g (87%), $R_f = 0.8$ (hexán: etil-acetát 7:3).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.81 (d, 2H, H-2, $J = 1.44$), 5.75 (m, 1H, H-3), 6.40 (d, 1H, H-4, $J = 9.72$ Hz), 6.76 (d, 1H, H-8, $J = 7.92$ Hz), 6.85 (t, 1H, H-6, $J = 7.2$ Hz), 6.94 (d, 1H, H-5, $J = 7.2$ Hz), 7.08 (t, 1H, H-7, $J = 7.56$ Hz).

^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 62.0 (C-2), 116.9 (C-8), 117.3 (C-3), 120.5 (C-6), 121.7 (C-5a), 124.4 (C-4), 125.0 (C-5), 130.7 (C-7), 154.5 (C-8a).

7-Izopropiloxi-2H-kromén (70e)

3.2 g (15.4 mmol) ($\pm$)-**133c**-t feloldottunk kevertetés közben 310 ml acetonban, majd hozzácsepegtettünk 90 csepp 1%-os sósavat. Ezt követően fél óráig forraltuk a reakcióelegyet vízfürdőn, majd kevés vizet adtunk hozzá, az aceton nagy részét ledesztilláltuk és adtunk hozzá 4 csepp ammónia oldatot. Diklór-metánnal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, majd magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk, a kapott olajos termékből ($m = 2.8$ g) oszlopkromatográfiás tisztítással jutottunk a kívánt termékhez, sárga olaj, $m = 1.1$ g (38%), $R_f = 0.6$ (hexán: aceton 10:1).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3), 4.62 (m, 1H, CH), 4.85 (m, 2H, H-2), 5.59 (m, 1H, H-3), 6.30 (s, 1H, H-4), 6.35 (d, 1H, H-8, $J = 2.16$ Hz), 6.54 (dd, 1H, H-6, $J = 2.16, 8.28$ Hz), 6.84 (d, 1H, H-5, $J = 8.28$ Hz).

(2-Hidroxifenil)higany-klorid (79a)

orto-klórmerkurifenol

14.1 g (150 mmol) fenolt (**134**) 88°C -ra melegítve megömlesztettünk, majd 2 ml $\text{BF}_3\text{-AcOH}$ komplexet adtunk hozzá és ezután 5 perc alatt beadagoltunk 15.95 g (50.1 mmol) higany-acetátot. A reakcióelegy hőmérsékletét 90°C -ra emeltük és azt még 15 percig kevertettük. Ezután hozzáadtunk 430 ml forró vizet és 5 percig forraltuk. Tiszta, áttetsző oldatot kaptunk, melyhez forrás közben 5.5 g (94 mmol) nátrium-kloridot adtunk és ekkor a *para*-izomer vált ki. A forró oldatból azt kiszűrtük és az anyalúgból a hűtés során a kívánt termék kristályosodott ki, $m = 9.735$ g (40%), op.: $149\text{-}150^\circ\text{C}$, lángfestés: zöld.

(2-Hidroxi-4,5-metiléndioxifenil)higany-klorid (79b)

2-klórmerkuri-4,5-metiléndioxifenol

Kevertetés közben 2.76 g (20 mmol) szezamolt (**47**) feloldottunk 150 ml vízmentes metanolban, majd 6.36 g (20 mmol) higany-acetát hozzáadása után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 2.5 órát, melyhez hozzáadtunk 2.46 g (60 mmol) lítium-kloridot és további 30 percig kevertettük. Ezután 700 ml vízre öntöttük és 15 percig lassan kevertettük. A kivált csapadékot üvegszűrőn kiszűrtük, majd 12 órát a levegőn hagytuk száradni. Ezt dietil-éterben szuszpendáltuk, üvegbottal alaposan átdörzsöltük, majd üvegszűrőn ismét leszűrtük. Pelyhes terméket kaptunk, $m = 5.41\text{g}$ (73%).

Általános előírat Heck-féle oxiarilezési reakciókhoz

Vízmentes acetonhoz (10 ml) szobahőmérsékleten keverés közben 177 mg (1mmol) palládium-kloridot és 89 mg (2.1 mmol) lítium-kloridot adtunk, majd 15 perc kevertetés után 1 mmol 2*H*-kromén származék és 10 ml vízmentes acetonnal készült oldatát adtuk hozzá, majd további 15 perces kevertetés után hozzáadtunk 1 mmol 2-klórmerkuri-4,5-metiléndioxifenol származék 10 ml vízmentes acetonnal készült szuszpenzióját. Ezt követően a reakcióelegyet 3 órát kevertettük, sóoldatra öntöttük, majd benzollal extraháltuk, vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. Az így nyert olajos nyerstermék tisztítását oszlop- illetve vastagréteg kromatográfiával végeztük.

(±)-(6a*S,11a*S**)-Pterokarpán [(±)-13]**

$m = 214\text{ mg}$ (32%), op.: 127-129°C (irodalmi op.: 125-126°C, $R_f = 0.7$ (hexán: etil-acetát 4:1).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.64 (m, 1H, H-6a), 3.99 (m, 2H, H-6), 5.53 (d, 1H, H-11a, $J = 6.12\text{ Hz}$), 6.86 (d, 1H, H-4, $J = 8.28\text{ Hz}$), 6.93 (m, 2H, H-8,10), 7.05 (dt, 1H, H-2, $J = 1.08, 7.56\text{ Hz}$), 7.19 (dt, 1H, H-3, $J = 1.44, 7.56\text{ Hz}$), 7.26 (dd, 2H, H-7,9, $J = 1.44, 6.48\text{ Hz}$), 7.55 (dd, 1H, H-1, $J = 1.44, 7.56\text{ Hz}$).

^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 40.3 (C-6a), 66.3 (C-6), 77.6 (C-11a), 110.2 (C-10), 117.4 (C-4), 120.9 (C-2), 121.7 (C-8), 124.7 (C-1), 125.0 (C-1a), 127.0 (C-7a), 129.2 (C-7), 130.1 (C-9), 131.1 (C-3), 155.5 (C-4a), 159.3 (C-10a).

(±)-(6aS*,11aS*)-8,9-Metiléndioxi-3-metoxipterokarpán [(±)-41]

m = 52 mg (16%), R_f = 0.3 (hexán: etil-acetát 7:3).

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.48 (m, 1H, H-6a), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (m, 2H, H-6), 5.48 (d, 1H, H-11a, *J* = 6.84 Hz), 5.90 (d, 2H, OCH₂O, *J* = 9.36 Hz), 6.43 (s, 1H, H-10), 6.46 (d, 1H, H-4, *J* = 2.16 Hz), 6.63 (dd, 1H, H-2, *J* = 2.52, 8.64 Hz), 6.72 (s, 1H, H-7), 7.39 (d, 1H, H-1, *J* = 8.28 Hz).

(±)-(6aS*,11aS*)-3-Metoxipterokarpán [(±)-56c]

m = 86 mg (31%), R_f = 0.6 (hexán: etil-acetát 7:3).

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.59 (m, 1H, H-6a), 3.98 (m, 2H, H-6), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.50 (d, 1H, H-11a, *J* = 6.48 Hz), 6.47 (d, 1H, H-4, *J* = 2.52 Hz), 6.64 (dd, 1H, H-2, *J* = 2.52, 8.64 Hz), 6.85 (d, 1H, H-10, *J* = 7.92 Hz), 6.90 (t, 1H, H-8, *J* = 7.56 Hz), 7.18 (t, 1H, H-9, *J* = 7.56 Hz), 7.25 (d, 1H, H-7, *J* = 6.84 Hz), 7.44 (d, 1H, H-1, *J* = 8.64 Hz).

(±)-(6aS*,11aS*)-3-Izopropiloxipterokarpán [(±)-136a]

m = 141 mg (53%), op.: 85-86°C, R_f = 0.5 (hexán: etil-acetát 9:1).

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.40 (s, 6H, 2x CH₃), 3.67 (m, 1H, H-6a), 4.04 (m, 2H, H-6), 4.59 (m, 1H, CH), 5.57 (d, 1H, H-11a, *J* = 6.48 Hz), 6.53 (d, 1H, H-4, *J* = 2.52 Hz), 6.69 (dd, 1H, H-2, *J* = 2.52, 8.64 Hz), 6.95 (m, 2H, H-8,10), 7.28 (m, 2H, H-7,9), 7.42 (d, 1H, H-1, *J* = 8.64 Hz).

¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ 22.0 (2xCH₃), 40.2 (C-6a), 66.4 (C-6), 69.9 (CH), 77.8 (C-11a), 103.5 (C-4), 110.2 (C-2), 110.7 (C-10), 112.1 (C-1a), 120.8 (C-8), 124.8 (C-7), 127.2 (C-7a), 129.2 (C-9), 131.9 (C-1), 156.6 (C-4a), 157.8 (C-3), 159.4 (C-10a).

(±)-(6aS*,11aS*)-3-Izopropiloxi-8,9-metiléndioxipterokarpán [(±)-136b]

m = 37.5 mg (22%), R_f = 0.75 (hexán: etil-acetát 7:3).

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.32 (s, 6H, 2xCH₃), 3.47 (m, 1H, H-6a), 3.93 (m, 1H, H-6), 4.52 (m, 1H, CH), 5.47 (d, 1H, H-11a, *J* = 6.48 Hz), 5.90 (d, 2H,

OCH₂O, $J = 9.0$ Hz), 6.43 (s, 1H, H-10), 6.45 (d, 1H, H-4, $J = 2.16$ Hz), 6.61 (dd, 1H, H-2, $J = 2.16, 8.64$ Hz), 6.71 (s, 1H, H-7), 7.38 (d, 1H, H-1, $J = 8.64$ Hz).

¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ 21.9 (2xCH₃), 40.2 (C-6a), 66.5 (C-6), 70.0 (CH), 78.5 (C-11a), 93.8 (C-10), 101.2 (OCH₂O), 103.5 (C-4), 104.7 (C-7), 110.6 (C-2), 112.1 (C-1a), 118.0 (C-7a), 131.7 (C-1), 141.6 (C-8), 148.0 (C-9), 154.3 (C-10a), 156.5 (C-4a), 159.4 (C-3).

2,4-Dihidroxifenil-2',4'-dimetoxibenzil-ke-ton (138)

24 g (0,22 mol) rezorcint 150 ml vízmentes éterben oldottunk és 18g frissen izzított cink-kloridot adtunk hozzá. Keverés és jég-hűtés mellett 23 g (0,13 mol) 2,4-dimetoxibenzil-cianidnak 460 ml vízmentes éterrel készült oldatát csepegtettük 8 óra alatt hozzá, miközben a reakcióelegyet száraz sósavgázzal telítettük. A telítés után a kevertetést még 24 órát folytattuk, majd egy éjszakai állás után a csapadékról az étert dekantáltuk, a csapadékot 100 ml éterrel digeráltuk, majd 200 ml 5%-os sósavval keverés közben forraltuk. A lehűtésre megszilárdult keveréket leszivattuk és vízzel semlegesre mostuk. A megszáritott anyagot alaposan elporítottuk, majd 250 ml 5%-os nátrium-hidrogénkarbonát oldattal 4 órát kevertettük. Leszívás után a maradékot (15.2 g) benzol: metil-etil-ke-ton (20:1) eluenssel kromatográfiás szűréssel tisztítás után 11 g ketont (30%), op.: 152-154°C (irodalmi op.: 154°C⁸⁹) kaptunk.

7-Hidroxi-2',4'-dimetoxiizoflavon (139)

23,5 g (0,81 mol) **138**-at 25 ml vízmentes DMF-ben oldottuk és 25 ml trietil-ortoformiátot, valamint 7 ml morfolint adtunk hozzá. A reakcióelegyet keverés közben 2,5 órát 160°C-on tartottuk, majd 300 ml 10%-os sósavra öntöttük. A kivált csapadékot leszűrtük, vízzel és kevés metanollal mostuk, szárítottuk. 23 g (97%), op.: 256-258°C (irodalmi op.: 265-267°C⁸⁹).

7,2'-Dihidroxi-4'-metoxiizoflavon (140)

360 ml foszfor-pentoxidról ledesztillált acetonitrilben 48 g (0,36 mol) alumínium-kloridot oldottunk és keverés közben 14,4 g (43 mmol) **139**-et adtunk hozzá.

Nedvesség kizárása mellett 90 órát 80°C-on kevertettük, majd az acetonitrilt vákuumban ledesztilláltuk. A maradékhoz híg savas vizet adva kapargatásra szűrhető csapadékot kaptunk. Leszívítás után a terméket 100 ml víz és 20 ml metanol elegyében szuszpendáltuk, majd 1 órai keverés után a terméket kiszűrtük, levegőn szárítottuk és 12 g (98%, op.: 198-202°C) terméket kaptunk, melynek a súlya a benzol: metil-etil-ke-ton (10:1) eluenssel végzett kromatográfiás tisztítás után 7,5 g, op.: 210-212°C (irodalmi op.: 212-215°C⁸⁹).

(±)-(6aS*,11aS*)-3-Hidroxi-9-metoxipterokarpán [(±)-136c]

10 g (35 mmol) **140**-et 80 ml vízmentes THF és 80 ml vízmentes etanol elegyében oldottunk és keverés közben 10 g (277 mmol) nátrium-tetrahidro-borátot adtunk hozzá olyan ütemben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 25-30°C fölé ne emelkedjen. Másnap a homogén oldatot vákuumban bepároltuk és a maradékot 700 ml vízben oldottuk, majd intenzív keverés és hűtés közben 10%-os sósavval lassú ütemben pH=2-ig savanyítottuk. A kivált csapadékot leszívtuk, vízzel mostuk, szárítottuk. 8,5 g (95%), op.: 180-184°C. Kromatográfiás szűréssel benzol: metil-etil-ke-ton (20:1) eluenssel végzett tisztítás után 7,5 g (79%) irodalmi olvadáspontú (193-195°C⁸⁹) terméket kaptunk.

(±)-(6aS*,11aS*)-3-Izopropiloxi-9-metoxipterokarpán [(±)-136d]

1 g (3,7 mmol) **136c**-t 10 ml vízmentes DMF-ben 2 g izzított kálium-karbonát és 0,8 ml (8,5 mmol) izopropil-bromid jelenlétében, 80°C-on 3 órát kevertettük. A reakcióelegyet savas vízre öntöttük, a terméket kloroformmal extraháltuk. A bepárlás után nyert olajat (1,5 g) oszlopkromatográfiával tisztítottuk, majd az így kapott 510 mg terméket metanolból kristályosítottuk. 390 mg (34%), op.: 97-99°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.32 (d, 6H, 2xCH₃, J = 6.0 Hz), 3.57 (m, 2H, H-6), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.24 (m, 1H, H-6a), 4.53 (s, 1H, CH, J = 6.0 Hz), 5.51 (m, 1H, H-11a), 6.42 (d, 1H, H-10, J = 2.5 Hz), 6.44 (m, 2H, H-4,8), 6.61 (dd, 1H, H-2, J = 2.5, 8.5 Hz), 7.12 (d, 1H, H-7, J = 8.5 Hz), 7.40 (d, H-1, J = 8.5 Hz).

(±)-(6aS*,11aS*)-3-Etoxi-9-metoxipterokarpán [(±)-136e]

700 mg (2,59 mmol) **136c**-t 60 ml vízmentes acetonban 1,5 g izzított kálium-karbonát és 0,48 ml (4,8 mmol) dietil-szulfát jelenlétében keverés közben 4 órát forraltunk, majd a reakcióelegyet vízre öntöttük. A kivált csapadékot leszivattuk, szárítottuk (720 mg, op.: 96-98°C) és n-hexánból kristályosítottuk. 450 mg (58%), op.: 105-106°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.36 (t, 3H, CH₂CH₃, *J* = 7.0 Hz), 3.52 (m, 2H, H-6), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (m, 3H, CH₂CH₃, H-6a), 5.45 (m, 1H, H-11a), 6.59 (m, 4H, H-2,4,8,10), 7.08 (d, 1H, H-7, *J* = 9.0 Hz), 7.36 (d, 1H, H-1, *J* = 8.0 Hz).

(±)-(6aS*,11aS*)-9-Metoxi-3-propiloxipterokarpán [(±)-136f]

1,5 g (5,55 mmol) **136c**-t 15 ml vízmentes DMF-ben 3 g izzított kálium-karbonát és 1 ml (10mmol) propil-jodid jelenlétében 2 órát 80°C-on kevertettük. A reakcióelegyet 5%-os sósavas vízre öntöttük, a terméket kloroformmal extraháltuk, bepároltuk. A maradékot metanolból kristályosítottuk. 1,1 g (63%), op.: 94-96°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.02 (t, 3H, CH₂CH₂CH₃, *J* = 7.0 Hz), 1.81 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃, *J* = 7.0 Hz), 3.54 (m, 2H, H-6) 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (t, 2H, CH₂CH₂CH₃, *J* = 6.0 Hz), 4.24 (m, 1H, H-6a), 5.49 (m, 1H, H-11a), 6.42 (d, 1H, H-10, *J* = 2.0 Hz), 6.44 (dd, 1H, H-8, *J* = 2.0, 8.5 Hz), 6.45 (d, 1H, H-4, *J* = 2.0 Hz), 6.61 (dd, 1H, H-2, *J* = 2.0, 8.5 Hz), 7.12 (d, 1H, H-7, *J* = 8.5 Hz), 7.42 (d, 1H, H-1, *J* = 8.5 Hz).

6-Izopropiloxi-3,4-dihidronaftalin-1(2H)-on (145d)

1 g (6.173 mmol) 6-hidroxitetralont feloldottunk 8.25 ml vízmentes dimetil-formamidban és hozzáadtunk 1.25 g vízmentes kálium-karbonátot. Ezután 0.95 ml (1.6 g, 9.35 mmol) izopropil-jodidot csepegtettünk a reakcióelegyhez és fűtőkosárral 3 órát forraltuk. A reakcióelegyet vízre öntöttük és a terméket dietil-éterrel extraháltuk, vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. Szintelen olaj, *m* = 0.93g (74%), *R_f* = 0.7 (hexán: etil-acetát 4:1).

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.35 (s, 6H, 2xCH₃), 2.10 (m, 2H, H-3), 2.59 (t, 2H, H-2, *J* = 6.48 Hz), 2.90 (t, 2H, H-4, *J* = 6.12 Hz), 4.63 (m, 1H, CH), 6.67 (s, 1H, H-5), 6.78 (dd, 1H, H-7, *J* = 2.16, 8.64 Hz), 7.98 (d, 1H, H-8, *J* = 8.64 Hz).

(±)-1,2,3,4-Tetrahidronaftalin-1-ol [(±)-146a]

2.5 g (17.1 mmol) tetralont feloldottunk melegítés közben 70 ml vízmentes metanolban, majd 1.39 g (36.7 mmol) nátrium-tetrahidro-borátot adtunk hozzá olyan kis részletekben, hogy a túl heves a reakciót elkerüljük. Ezt követően még fél órát forraltuk a reakcióelegyet, majd vizet adtunk hozzá, a metanol nagy részét vákuumban eltávolítottuk és a terméket diklór-metánnal extraháltuk, vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, bepároltuk és így a terméket sárga olajként kaptuk meg, $m = 2.41$ g (95%), $R_f = 0.5$ (hexán: etil-acetát 7:3).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.71 (m, 2H, H-2), 1.93 (m, 2H, H-3), 2.73 (m, 2H, H-4), 4.75 (s, 1H, H-1), 7.06 (m, 1H, H-5), 7.21 (m, 2H, H-6,7), 7.40 (m, 1H, H-8).

(±)-6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ol [(±)-146b]

1 g (5.68 mmol) 6-metoxi-1-tetralont feloldottunk melegítés közben 23 ml vízmentes metanolban, majd 0.464 g (12.3 mmol) nátrium-tetrahidro-borátot adtunk hozzá olyan kis részletekben, hogy túl heves reakciót elkerüljük. Ezután még másfél óráig forraltuk a reakcióelegyet, majd vizet adtunk hozzá, a metanol nagy részét vákuumban eltávolítottuk, a terméket diklór-metánnal extraháltuk, vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk és így a terméket sárga olajként kaptuk meg, $m = 0.968$ g (96%), $R_f = 0.6$ (hexán: etil-acetát 6:4).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.75 (m, 2H, H-2), 1.94 (m, 2H, H-3), 2.76 (m, 2H, H-4), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.74 (s, 1H, H-1), 6.62 (d, 1H, H-5, $J = 2.52$ Hz), 6.77 (dd, 1H, H-7, $J = 2.52, 8.28$ Hz), 7.33 (d, 1H, H-8, $J = 8.64$ Hz).

(±)-6-Izopropiloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ol [(±)-146c]

0.92 g (4.51 mmol) **145d**-t feloldottunk melegítés közben 19 ml vízmentes metanolban, majd 0.37 g (9.74 mmol) nátrium-tetrahidro-borátot adtunk hozzá olyan kis részletekben, hogy a túl heves a reakciót elkerüljük. Ezután 2 óráig forraltuk a reakcióelegyet, majd vizet adtunk hozzá, a metanol nagy részét vákuumban eltávolítottuk, diklór-metánnal extraháltunk, vízzel mostuk, magnézium-szulfáton

szárítottuk és bepároltuk és a terméket kromatográfiásan egységes sárga olajként kaptuk meg, $m = 0.905$ g (97%), $R_f = 0.55$ (hexán: etil-acetát 7:3).

1,2-Dihidronaftalin (147a)

500 mg (3.39 mmol) **146**-at feloldottunk 20 ml vízmentes toluolban, majd 50 mg (0.3 mmol) *p*-toluolszulfonsavat adtunk hozzá, és 110°C-on kevertettük 3 órát. Ezután a reakció elegyet vízre öntöttük és ammónia oldattal lúgosítottuk. A toluolos fázist elválasztottuk, vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, majd az oldószert bepárolva sárga olajos terméket kaptunk, $m = 409$ mg (93%), $R_f = 0.7$ (hexán: etil-acetát 7:3).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.31 (m, 2H, H-2), 2.80 (t, 2H, H-1), 6.02 (m, 1H, H-3), 6.46 (dt, 1H, H-4), 7.01 (dd, 1H, H-8, $J = 1.8$, 6.48 Hz), 7.12 (m, 3H, H-5,6,7).

7-Metoxi-1,2-dihidronaftalin (147b)

0.95 g (5.33 mmol) **146b**-t feloldottunk 110 ml acetonban, majd hozzácsepegtettünk 57 csepp 1%-os sósavat és 1 órát forraltuk. A reakcióelegyhez kevés vizet adtunk, az aceton nagy részét eltávolítottuk és 3 csepp ammónia oldatot adtunk hozzá, majd a terméket diklór-metánnal extraháltuk, vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. Így a terméket sárgásbarna olajként kaptuk meg, $m = 0.83$ g (97%), $R_f = 0.9$ (hexán: etil-acetát 7:3).

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.29 (m, 2H, H-3), 2.79 (t, 2H, H-4, $J = 7.92$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 5.91 (m, 1H, H-2), 6.43 (d, 1H, H-1, $J = 9.36$ Hz), 6.70 (m, 2H, H-5,6), 6.96 (d, 1H, H-8, $J = 9.00$ Hz).

7-Izopropiloxi-1,2-dihidronaftalin (147c)

0.9 g (4.37 mmol) **146c**-t feloldottunk 90 ml acetonban, majd 47 csepp 1%-os sósavat adtunk hozzá és 1.5 órát forraltuk. A reakcióelegyhez kevés vizet adtunk, az aceton nagy részét eltávolítottuk, majd 2 csepp ammónia oldat hozzáadása után a terméket diklór-metánnal extraháltuk, a szerves fázist vízzel mostuk, majd

magnézium-szulfáton szárítottuk és bepárolás után a terméket világosbarna olajként kaptuk meg, m= 0.82 g (99%), $R_f = 0.85$ (hexán: etil-acetát 7:3).

^1H -NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.30 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.08 (m, 2H, H-2), 2.71 (m, 2H, H-1), 4.49 (m, 1H, CH), 6.13 (s, 1H, H-3), 6.61 (s, 1H, H-4), 6.65 (s, 1H, H-8), 6.88 (d, 1H, H-6, $J = 7.92$ Hz), 7.06 (d, 1H, H-5, $J = 7.92$ Hz).

($\pm$)-(6aR*,11aS*)-5-Karbapterokarpán [($\pm$)-148a]

($\pm$)-(6aR*,11aS*)-5,6,6a,11a-tetrahidrobenzo[d]nafto[1,2-b]furán

Fehér kristályok, 59 mg (14%), o.p.: 39-40°C (irodalmi op.: 40°Cir.), $R_f = 0.7$ (hexán:metil-acetát = 9:1).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.86 (m, 2H, H-6), 2.59 (m, 2H, H-5), 3.60 (m, 1H, H-6a), 5.58 (d, 1H, H-11a, $J = 8.4$ Hz), 6.70 (d, 1H, H-10, $J = 8.0$ Hz), 6.81 (dt, 1H, H-8, $J = 1.48, 7.4$ Hz), 7.05 (m, 2H, H-2,4), 7.18 (m, 3H, H-3,7,9), 7.46 (dd, 1H, H-1, $J = 1.6, 7.2$ Hz).

HRMS (m/z) számított $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 245.094, mért: 245.090.

($\pm$)-(6aR*,11aS*)-8,9-Metiléndioxi-5-karbapterokarpán [($\pm$)-148b]

($\pm$)-(6aR*,11aS*)-8,9-metiléndioxi-5,6,6a,11a-tetrahidrobenzo[d]nafto[1,2-b]furán

Fehér kristályok, 152 mg (29%), o.p.: 84-86 °C, $R_f = 0.6$ (hexán:etil-acetát = 9:1).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.87 (m, 2H, H-6), 2.67 (m, 2H, H-5), 3.57 (m, 1H, H-6a), 5.65 (d, 1H, H-11a, $J = 8.6$ Hz), 5.88 (d, 2H, OCH_2O , $J = 5.4$ Hz), 6.37 (s, 1H, H-10), 6.70 (s, 1H, H-7), 7.14 (d, 1H, H-4, $J = 6.8$ Hz), 7.26 (m, 2H, H-2,3), 7.50 (d, 1H, H-1, $J = 6.5$ Hz).

^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 27.6 (C-6), 28.2 (C-5), 41.3 (C-6a), 82.6 (C-11a), 93.2 (C-10), 101.1 (OCH_2O), 104.5 (C-7), 122.3 (C-7a), 126.7 (C-2), 128.3 (C-4), 128.5 (C-3), 130.1 (C-1), 133.5 (C-1a), 138.9 (C-4a), 141.6 (C-8), 147.4 (C-9), 154.0 (C-10a).

HRMS (m/z) számított $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 289.084, mért: 289.080.

($\pm$)-(6aR*,11aS*)-8,9-Metiléndioxi-3-metoxi-5-karbapterokarpán [($\pm$)-148c]

(±)-(6aR*,11aS*)-3-metoxi-8,9-metiléndioxi-5,6,6a,11a-tetrahidrobenzo[d]nafto[1,2-b]furán

Sárga olaj, m = 311 mg (30%), R_f = 0.6 (hexán: etil-acetát = 7:3).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.86 (m, 2H, H-6), 2.66 (m, 2H, H-5), 3.55 (m, 1H, H-6a), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 5.63 (d, 1H, H-11a, J = 8.3 Hz), 5.88 (d, 2H, OCH_2O , J = 4.7 Hz), 6.36 (s, 1H, H-10), 6.69 (d, 1H, H-4, J = 2.1 Hz), 6.70 (s, 1H, H-7), 6.84 (dd, 1H, H-2, J = 2.2, 8.3 Hz), 7.42 (d, 1H, H-1, J = 8.3 Hz).

HRMS (m/z) számított $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 319.094, mért: 319.093.

(±)-(6aR*,11aS*)-3-Izopropiloxi-8,9-metiléndioxi-5-karbapterokarpán [(±)-148d]

(±)-(6aR*,11aS*)-3-izopropiloxi-5,6,6a,11a-tetrahidrobenzo[d]nafto[1,2-b]furán

Halványsárga olaj, m = 107.5 mg (30%), R_f = 0.8 (hexán: etil-acetát 7:3).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.33 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 1.86 (m, 2H, H-6), 2.62 (m, 2H, H-5), 3.54 (m, 1H, H-6a), 4.54 (m, 1H, CH), 5.62 (d, 1H, H-11a, J = 8.28 Hz), 5.88 (d, 2H, OCH_2O , J = 4.68 Hz), 6.36 (s, 1H, H-10), 6.67 (d, 1H, H-4, J = 2.16 Hz), 6.70 (s, 1H, H-7), 6.81 (dd, 1H, H-2, J = 2.16, 8.28 Hz), 7.40 (d, 1H, H-1, J = 8.28 Hz).

^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 22.1 ($2\times\text{CH}_3$), 28.4 (C-6), 29.1 (C-5), 48.5 (C-6a), 69.9 (CH), 82.3 (C-11a), 93.8 (C-10), 97.6 (C-7), 101.2 (OCH_2O), 112.3 (C-7a), 113.3 (C-2), 116.4 (C-4), 121.0 (C-1), 121.9 (C-1a), 137.2 (C-4a), 144.3 (C-8), 150.1 (C-9), 151.7 (C-3), 157.2 (C-10a).

2-(6-Metoxi-3,4-dihidronaftalin-2-il)fenol (149a)

Barna olaj, 361 mg (48%), R_f = 0.3 (hexán:etil-acetát = 7:3).

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.63 (t, 2H, H-3', J = 7.92 Hz), 2.93 (t, 2H, H-4', J = 7.92 Hz), 3.81 (s, 3H, OMe), 5.62 (s, 1H, OH), 6.65 (s, 1H, H-1'), 6.97 (m, 7H, H-3,4,5,6,5',7',8').

^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 28.2 (C-4'), 28.7 (C-3'), 55.4 (OCH_3), 111.5 (C-5'), 113.7 (C-7'), 115.8 (C-6), 120.6 (C-4), 126.5 (C-1'), 127.1 (C-8a), 127.7 (C-3),

128.1 (C-8'), 128.4 (C-5), 129.0 (C-2), 133.9 (C-2'), 136.5 (C-5a), 152.4 (C-1), 159.1 (C-6').

HRMS (m/z) számított $[M+Na]^+$ 275.104, mért: 275.102.

2-(6-Izopropiloxi-3,4-dihidronaftalin-2-il)fenol (149b)

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.33 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.62 (t, 2H, H-3'. $J = 7.56$ Hz), 2.89 (t, 2H, H-4', $J = 7.56$ Hz), 4.54 (m, 1H, CH), 5.79 (s, 1H, OH), 6.63 (s, 1H, H-1'), 6.93 (m, 7H, H-3,4,5,6,5',7',8').

^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 22.2 ($2\times\text{CH}_3$), 28.3 (C-4'), 28.7 (C-3'), 70.0 (CH), 113.5 (C-6), 115.7 (C-7'), 115.8 (C-5'), 120.6 (C-4), 126.6 (C-1'), 127.0 (C-8a), 127.7 (C-8'), 128.1 (C-3), 128.4 (C-5), 129.0 (C-2), 133.9 (C-2'), 136.5 (C-5a), 152.5 (C-1), 157.4 (C-6').

Metil 3-(3-metoxifenilamino)propionát (152)

6.15 g (0.05 mol) *m*-anizidint feloldottunk 5 ml benzolban, majd hozzáadtunk 4.95 g (0.057 mol) metil-akrilátot. Kevertetés közben 2 csepp ón-kloridot csepegtettünk hozzá, majd 26 órát forraltuk. Ezután hagytuk szobahőmérsékletre lehűlni és a benzol nagy részét vákuumban ledesztilláltuk. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítva szintelen olajként kaptuk meg, $m = 6.82$ g (65%), $R_f = 0.37$ (hexán: etil-acetát 7:3).

^1H -NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.59 (t, 2H, 3-CH_2 , $J = 6.48$ Hz), 3.41 (t, 2H, 2-CH_2 , $J = 6.48$ Hz), 3.67 (s, 3H, COOCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 6.15 (t, 1H, H-2'), 6.24 (m, 2H, H-4',6'), 7.06 (t, 1H, H-5', $J = 8.28$ Hz).

^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 33.7 (C-2), 39.4 (C-3), 51.7 (COOCH_3), 55.0 (OCH_3), 99.0 (C-2'), 102.8 (C-4'), 106.1 (C-6'), 130.0 (C-5'), 149.0 (C-1'), 160.9 (C-3'), 172.8 (CO).

Metil 3-[N-(3-metoxifenil)-4-metilfenilszulfonamido]propionát (153)

5 g (0,024 mol) **152**-öt szobahőmérsékleten, kevertetés mellett 15 ml vízmentes piridinben és 3.9 ml vízmentes benzol elegyében oldottuk fel, majd részletekben 6.1 g (0.032 mol) *p*-toluolszulfonsav-kloridot adtunk hozzá. A reakcióelegyet 24 óra

kevertetés után jeges vízre öntöttük, amely eldörzsölés és többszöri vízcseré után sem szilárdult meg. A terméket ezért diklór-metánnal extraháltuk, majd vízzel mostuk és az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítottuk. Bepárlás után a terméket narancssárga olajként kaptunk meg, $m = 7.82$ g (90%), $R_f = 0.32$ (hexán: etil-acetát 7:3).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.46 (t, 2H, 3- CH_2 , $J = 7.56$ Hz), 3.51 (s, 3H, COOCH_3), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (t, 2H, 2- CH_2 , $J = 7.56$ Hz), 6.49 (t, 2H, H-4',6'), 6.75 (d, 1H, H-2', $J = 6.84$), 7.09 (t, 1H, H-5', $J = 8.28$ Hz), 7.16 (d, 2H, H-3'',5'', $J = 7.92$ Hz), 7.41 (d, 2H, H-2'',6'', $J = 8.28$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 21.5 (CH_3), 33.9 (C-2), 46.8 (C-3), 51.7 (COOCH_3), 55.3 (OCH_3), 114.1 (C-4'), 114.7 (C-2'), 120.6 (C-6'), 127.7 (C-2'',6''), 129.4 (C-3'',5''), 129.6 (C-5'), 135.0 (C-1''), 140.1 (C-1'), 143.6 (C-4''), 160.0 (C-3'), 171.3 (CO).

3-[N-(3-metoxifenil)-4-metilfenilszulfonamido]propionsav (154)

6 g (16.5 mmol) **153**-at feloldottunk 40 ml 80%-os vizes metanolban, majd részletekben 12.2 ml 10%-os kálium-hidroxid oldatot adtunk hozzá. 25 óra kevertetés után a reakció elegyhez 80 ml vizet adtunk és 10%-os sósavval megsavanyítottuk. Az így kapott sárga olajos anyagról a vizet dekantáltuk, majd 35 ml 10%-os nátrium-hidrogénkarbonát oldatot részletekben adtunk hozzá, hogy a túlzott felhabzást elkerüljük. Ezután ismét megsavanyítottuk, majd a terméket etil-acetáttal extraháltuk, a szerves fázist vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. Az így nyert sárga olajos termék jégszekrényben egy éjszaka alatt megszilárdult, 4.67 g (81%), op.: 98-102°C, $R_f = 0.47$ (hexán: etil-acetát 7:3),

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.59 (t, 2H, 3- CH_2 , $J = 7.56$ Hz), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (t, 2H, 2- CH_2 , $J = 7.56$ Hz), 6.59 (t, 2H, H-4',6'), 6.84 (dd, 1H, H-2', $J = 1.8, 8.28$ Hz), 7.19 (t, 1H, H-5', $J = 7.92$ Hz), 7.26 (d, 2H, H-3'',5'', $J = 7.56$ Hz), 7.51 (d, 2H, H-2'',6'', $J = 7.92$ Hz).

^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 21.5 (CH_3), 33.7 (C-2), 46.5 (C-3), 55.3 (OCH_3), 114.2 (C-4'), 114.8 (C-2'), 120.6 (C-6'), 127.8 (C-2'',6''), 129.5 (C-3'',5''), 129.7 (C-5'), 134.8 (C-1''), 139.9 (C-1'), 143.8 (C-4''), 160.0 (C-3'), 176.8 (CO).

3-[N-(3-metoxifenil)-4-metilfenilszulfonamido]propionil-klorid (155)

4.5 g (13 mmol) **154**-et 2.2 ml (3.53 g, 30 mmol) tionil-kloridban (szulfinil-klorid) oldottunk, majd a gázfejlődés befejeződéséig (kb. 30 perc) vízfürdön melegítettük. Ezután szobahőmérsékleten kevertettük mindaddig, amíg az oldat beszilárdult. Ezt egy éjszakát jégszekrényben állni hagytuk és másnap 20 ml éter adtunk hozzá. A kikristályosodott anyagot kiszűrtük és éterrel mosva világosbarna szilárd termékhez jutottunk, m = 5 g (53%), op.: 79-83°C, Beilstein próba: + (zöld lángfestés).

7-Metoxi-1-tozil-2,3-dihidrokinolin-4(1H)-on (156)

35 ml vízmentes benzolban 2.5 g (6.8 mmol) **155** enyhe melegítésre feloldódott, melyhez részletekben 1.14 g (8.5 mmol) alumínium-trikloridot adtunk, majd szobahőmérsékleten 6 órát kevertettük és végül 10%-os sósavat tartalmazó jeges vízre öntöttük (120 ml). A terméket etil-acetáttal extraháltuk és az egyesített szerves fázist vízzel semlegesre mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot (m = 2.27 g) kristályosítva sárga, kristályos terméket kaptunk, m = 1.27 (57%), op.: 100-105°C, R_f = 0.4 (hexán: etil-acetát 7:3),

^1H -NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.30 (t, 2H, H-3, J = 6.48 Hz), 2.39 (s, 3H, CH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.21 (t, 2H, H-2, J = 6.48 Hz), 6.79 (dd, 1H, H-6, J = 2.16, 9.00 Hz), 7.23 (d, 2H, H-3',5', J = 8.28 Hz), 7.36 (d, 1H, H-8, J = 2.16 Hz), 7.57 (d, 2H, H-2',6', J = 7.92 Hz), 7.89 (d, 1H, H-5, J = 8.64 Hz).

(±)-7-Metoxi-1-tozil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-4-ol [(±)-157]

1.2 g (3.63 mmol) **156**-ot feloldottunk 15 ml vízmentes metanolban, majd forrásig felmelegített oldathoz részletekben 0.3 g (7.83 mmol) nátrium-tetrahidro-borátot, adtunk figyelve a habzásra. Ezután még 1.5 órát forraltuk, majd lehűlés után, kevés vizet adtunk hozzá és a metanol nagy részét ledesztilláltuk. Az így kapott olajos anyagból a terméket diklór-metánnal extraháltunk, vízzel mostuk az egyesített

szerves fázisokat, magnézium-szulfáton szárítottuk és végül bepárlással sárga olajhoz jutottunk, $m = 1.2$ g (98%), $R_f = 0.48$ (hexán: etil-acetát 6:4),

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.71 (m, 2H, H-3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 3.93 (m, 2H, H-2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.48 (d, 1H, H-4, $J = 3.96$ Hz), 5.30 (s, 1H, OH), 6.70 (dd, 1H, H-6, $J = 2.16, 8.28$ Hz), 7.20 (m, 3H, H-5,3',5'), 7.45 (d, 1H, H-8, $J = 2.16$ Hz), 7.54 (d, 2H, H-2',6', $J = 8.28$ Hz).

7-Metoxi-1-tozil-1,2-dihidrokinolin (158)

1.2 g (3.6 mmol) **157**-et feloldottunk 72 ml acetonban, majd 57 csepp 1%-os HCl oldatot adtunk hozzá, majd 2 órát forraltuk. Ezután a reakcióelegyet kevés vízzel meghígítottuk, az acetont rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottuk, majd 2 csepp ammónia oldatot (pH papír: zöld) adtunk hozzá. A terméket diklór-metánnal extraháltuk, vízzel mostuk, az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk és végül az oldószert bepárlással eltávolítva a kívánt terméket kaptuk meg, $m = 1.07$ g (94%), $R_f = 0.73$ (hexán: etil-acetát 7:3),

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.34 (s, 3H, CH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (d, 2H, H-2, $J = 2.52$ Hz), 5.43 (m, 1H, H-3), 5.97 (d, 1H, H-4, $J = 9.72$ Hz), 6.73 (dd, 1H, H-6, $J = 2.52, 8.28$ Hz), 6.85 (d, 1H, H-5, $J = 8.64$ Hz), 7.07 (d, 2H, H-3',5', $J = 7.92$ Hz), 7.29 (d, 1H, H-8, $J = 2.52$ Hz), 7.32 (d, 2H, H-2',6', $J = 8.28$ Hz).

(±)-(6aS*,11aS*)-8,9-Metiléndioxi-3-metoxi-5-tozil-5-azapterokarpán [(±)-159b]

(±)-(6aS*,11aS*)-8,9-metiléndioxi-3-metoxi-5-tozil-5,6,6a,11a-

tetrahidrobenzofuro[3,2-c]kinolin

3.2 ml vízmentes acetonban 177,5 mg (1 mmol) palládium-kloridhoz keverés közben 89.5 mg (2.1 mmol) lítium-kloridot, majd 15 perc múlva 315 mg (1 mmol) **158**-at adtunk hozzá és további 15 perc kevertettük. Ezután 400 mg (1.05 mmol) **79b**-nek 3.2 ml vízmentes acetonnal készült oldatát adtuk a reakció elegyhez, melyet 2.5 órát szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyet 160 ml sóoldatra öntöttük, terméket benzollal extraháltuk, vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, majd az oldószer bepárlása után szintelen olajos nyersterméket

kaptunk. Ennek oszlopkromatográfiás, majd az azt követő vastagréteg kromatográfiás tisztításával (hexán: etil-acetát 7:3) a kívánt termék kaptuk meg, $m = 84.9$ mg (20%), $R_f = 0.66$,

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.10 (m, 2H, H-6), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.30 (d, 1H, H-6a, $J = 8.64$ Hz), 5.11 (d, 1H, H-11a, $J = 7.2$ Hz), 5.88 (d, 2H, OCH_2O , $J = 3.24$ Hz), 6.30 (s, 1H, H-10), 6.64 (s, 1H, H-7), 6.84 (dd, 1H, H-2, $J = 2.16, 8.28$ Hz), 7.20 (d, 2H, H -3',5', $J = 8.28$ Hz), 7.29 (d, 1H, H-4, $J = 2.16$ Hz), 7.39 (d, 1H, H-1, $J = 8.28$ Hz), 7.51 (d, 2H, H-2',6', $J = 8.28$ Hz).

($\pm$)-(6*R,12*S**)-7,12-Dihidro-6,12-metano-9-metoxi-7-tozil-6*H*-
dibenzo[d,g][1,3]oxazocin [($\pm$)-160]**

267.5 mg (1.5 mmol) palládium-kloridot és 135 mg (3.15 mmol) lítium-kloridot feloldottunk 5.2 ml vízmentes acetonban és kevertettük szobahőmérsékleten. 15 perc után hozzáadtunk 315 mg (1 mmol) **158**-at és tovább kevertettük. Közben feloldottunk 400 mg (1.05 mmol) **79a**-t 3.2 ml vízmentes acetonban és 15 perc után hozzáadtuk. 12 óra kevertetés után 50 ml sóoldatra öntöttük, majd toluollal extraháltunk, vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és végül bepároltuk az oldószert, a nyersterméket ($m = 0.404$ g) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, $m = 0.106$ g (26%), $R_f = 0.6$ (hexán: etil-acetát 7:3).

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.28 (m, 2H, H-13), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 4.12 (m, 1H, H-12), 6.44 (dd, 1H, H-10, $J = 2.16, 8.28$ Hz), 6.97 (m, 8H, H-1,2,3,4,6,11,3',5'), 7.33 (d, 1H, H-8, $J = 2.16$ Hz), 7.87 (d, 2H, H-2'6', $J = 8.28$ Hz).

2-Hidroxi-4,5-metiléndioxiacetofenon (131d)

10g (72.5 mol) szezamolt 36 cm^3 ecetsav-anhidridben oldottunk fel, majd 0°C -ra hűtöttük és 18 cm^3 bórtrifluorid-éterátot csepegettünk hozzá. Ezt követően 90°C -on kevertettük 45 percig, majd 25 ml telített nátrium-acetát oldatot adtunk a reakcióelegyhez. A terméket etil-acetáttal extraháltuk, NaHCO_3 oldattal mostuk és MgSO_4 -on szárítottuk. Az etil-acetátot rotációs vákuumdesztillálón eltávolítva, a

maradék metanolból történt átkristályosításával 8,01g (62%) terméket kaptunk, op.: 108-110°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.46 (s, 3H, CH_3), 6.92 (s, 2H, OCH_2O), 7.38 (s, 1H, H-3), 7.99 (s, 1H, H-6), 13.97 (s, 1H, OH).

2,4-Dibenziloxibenzaldehyd (161a)

10g (0,072 mol) β -rezorcinaldehydet 80 ml vízmentes dimetilformamidban oldottunk, és 20g izzított kálium-karbonátot, majd 10 ml (0,085 mol) benzil-kloridot adtunk hozzá és 100°C-on kevertettük 5 órát. Ezután jeges vízre öntöttük, majd leszűrtük a kivált csapadékot, levegőn szárítottuk. Hexánból átkristályosítottuk, fehér kristályos termékhez jutottunk, m = 7,06g (31%), op.: 79-81°C, R_f = 0.5 (hexán: etil acetát 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5.12 (d, 4H, $2x\text{OCH}_2\text{Ph}$, J = 6.8 Hz), 6.60 (t, 1H, H-5), 6.66 (d, 1H, H-3, J = 2.2 Hz), 7.40 (m, 10H, H-benzil aromás H-k), 7.84 (d, 1H, H-6, J = 8.6 Hz), 10.38 (s, 1H, CHO).

2-Benziloxibenzaldehyd (161b)

8,59 ml (0,082 mol) szalicilaldehydet 80 ml vízmentes dimetilformamidban oldottunk, 20g izzított kálium-karbonátot, majd 11,3 ml (0,0984 mol) benzil-kloridot adtunk hozzá. 100°C-on kevertettük 4 órán keresztül. Ezután jeges vízre öntöttük, majd etil-acetáttal extraháltuk. Az oldószert rotációs vákuumdesztillálón eltávolítottuk, világosbarna folyadék, m = 10g (58%), R_f = 0.3 (hexán: etil-acetát 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5.16 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.01 (t, 2H, H-4,5), 7.39 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'), 7.53 (dd, 1H, H-3, J = 1.8, 8.0 Hz), 7.84 (dd, 1H, H-6, J = 2.0, 7.6 Hz), 10.55 (s, 1H, CHO).

Általános előírat kalkonok előállítására

a. 5.5 mmol acetofenont és 6.8 mmol aldehidet feloldottuk metanolban és 10 ml 50%-os nátrium-hidroxid oldatot adtunk a reakcióelegyhez. Szobahőmérsékleten

kevertettük 48 órát. A kristályos kiválást leszűrtük, hideg metanollal mostuk, levegőn szárítottuk.

b. 5.5 mmol acetofenont és 11 mmol aldehidet metanolban feloldottuk, majd hozzáadtunk a 1 ml piperidint és 24 órát forraltuk. Vizet adtunk a reakcióelegyhez, 10%-os sósav oldattal megsavanyítottuk, etil-acetáttal extraháltuk, a szerves fázisokat vízzel mostuk és magnézium-szulfáton szárítottuk, bepároltuk.

2,4-Dibenziloxi-2'-hidroxi-4',5'-metiléndioxikalkon (162a)

a. sárga, amorf kristályok, m = 0.33g (12%), op.: 178,5-179,5°C, b. sárga kristályok, m = 1.2g (42%), op.: 179-180°C, R_f = 0.65 (hexán: etil-acetát 4:1),

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5.11 (d, 4H, $2\times\text{OCH}_2\text{Ph}$, J = 3.88 Hz), 5.98 (s, 2H, OCH_2O), 6.45 (s, 1H, H-3'), 6.84 (s, 1H, H-6'), 7.06 (m, 13H, H-3,5,6,benzil aromás H-k), 7.60 (d, 1H, H_α , J = 15.4 Hz), 8.00 (d, 1H, H_β , J = 15.42 Hz), 14.07 (s, 1H, OH).

2-Benziloxi-2'-hidroxi-4',5'-metiléndioxikalkon (162b)

sárga kristályok, m = 0.6 g, op.: 126-129°C, R_f = 0.6 (hexán: etil-acetát 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 5.17 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.99 (s, 2H, OCH_2O), 6.45 (s, 1H, H-6'), 6.89 (s, 1H, H-3'), 7.27 (m, 9H, H-3,4,5,6,2'',3'',4'',5'',6''), 7.70 (d, 1H, H_α , J = 15.54 Hz), 8.07 (d, 1H, H_β , J = 15.52 Hz), 13.97 (s, 1H, OH).

($\pm$)-2'-Benziloxi-6,7-metiléndioxiflavanon [($\pm$)-163b]

2,54g (14 mmol) **57b** aldehidet és 6g (28 mmol) **56** acetofenont 75 ml metanolban oldottunk, hozzáadtunk 4 ml piperidint, és 3 napig kevertettük. 10%-os sósav oldattal megsavanyítottuk, majd etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk és magnézium-szulfáton szárítottuk, végül az oldószert bepároltuk, sárga, amorf kristályok, m = 0,75g, op.: 127,5-128,5°C R_f = 0.5 (hexán: etil-acetát 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 2.92 (m, 2H, H-3), 5.12 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.86 (dd, 1H, H-2), 6.00 (d, 2H, OCH_2O , J = 2.0 Hz), 6.51 (s, 1H, H-8), 7.02 (m, 2H, H-4',5'), 7.29 (s, 1H, H-5), 7.47 (m, 7H, H-3',6',2'',3'',4'',5'',6'').

2'-Benziloxi-6,7-metiléndioxiizoflavon (165)

a. 0.3 g (0.8 mmol) ($\pm$)-**163b**-t feloldottunk 3 ml trimetil-ortoformiátban, majd 0.25 ml 70%-os perklórsavat adtunk hozzá. Ezt követően hozzáadtunk 0,53 g (1.2 mmol) tallium(III)-nitrátot és szobahőmérsékleten kevertettük.

b. 74 mg (0.2 mmol) ($\pm$)-**163b**-t feloldottunk 7 ml trimetil-ortoformiátban, majd 0.1 ml tömény kénsavat adtunk hozzá. Ezután 69 mg (0.214 mmol) feniljodozónium-diacetátot adtunk a reakcióelegyhez és szobahőmérsékleten kevertettük.

A reakcióelegyekhez vizet adtunk, majd etil-acetáttal extraháltuk, a szerves fázisokat telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal és vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, bepároltuk.

a. $m = 110$ mg (34%), sárga, amorf kristályok, b. $m = 21$ mg (27%) sárga, amorf kristályok, $R_f = 0.2$ (hexán: etil-acetát 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm): 5.22 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.08 (s, 2H, OCH_2O), 6.88 (s, 1H, H-8), 7.02 (s, 1H, H-5), 7.07 (m, 2H, H-4',5'), 7.32 (s, 1H, H-6'), 7.37 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''), 7.53 (s, 1H, H-2), 7.79 (dd, 1H, H-3', $J = 1.4, 7.6$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 70.6 (OCH_2Ph), 97.9 (C-8), 102.2 (OCH_2O), 102.7 (C-3), 112.0 (C-5), 113.4 (C-3'), 118.8 (C-5a), 121.0 (C-5'), 121.5 (C-1'), 126.9 (C-2'',6''), 128.0 (C-4''), 128.6 (C-3'',5''), 129.4 (C-4'), 132.1 (C-6'), 136.2 (C-1''), 145.9 (C-6), 152.6 (C-7), 153.7 (C-8a), 156.7 (C-2), 160.8 (C-2'), 177.6 (CO).

HRMS (m/z) számított $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 372.100, mért: 372.096.

6',7'-Dimetoxi-2'-metoximetoxiacetofenon (173)

i. Kevertetés közben 5 g (32.9 mmol) vanillint feloldottunk 120 ml vízmentes acetonban és hozzáadtunk 9.1 g (65.8 mmol) izzított kálium-karbonátot. Ezt követően hozzácsepegtettünk 2.5 ml (5.61 g, 39.5 mmol) metil-jodid 5 ml vízmentes acetonnal készült oldatát, majd 2,5 óráig forraltuk. Hagytuk szobahőmérsékletre lehűlni, a kálium-karbonátot kiszűrtük és az aceton nagy részét ledesztilláltuk, majd etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, bepároltuk, $m = 4.39$ g (81%), $R_f = 0.3$ (hexán: etil-acetát 4:1),
ii. Ebből 4.3 g-ot (25.9 mmol) feloldottuk 40 ml kloroformban, majd hozzáadtunk 8.72 g 77%-os *meta*-klórperbenzoesavat és forraltuk 3 órán keresztül. Ezután adtunk

hozzá 15 ml metanolt és 15 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldatot és kevertettük 12 órán keresztül szobahőmérsékleten. Etil-acetáttal extraháltuk, a szerves fázisokat telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal és vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, bepároltuk, $m = 2.2$ g (55%)

iii. Ennek 2.2 g-ját (13.64 mmol) feloldottuk 14.2 ml (15.32 g, 150 mmol) ecetsavanhidridben kevertetés közben, majd lehűtöttük 0°C-ra és hozzácsepegtettünk 3.5 ml (3.86 g, 27.3 mmol) bórtrifluorid-dietiléterátot. Ezt követően forralni kezdtük a reakcióelegyet 3 óráig, majd hűtés mellett nátrium-acetátot adtunk hozzá, amikor a gázfejlődés megszűnt etil-acetáttal extraháltuk, telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal és vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, bepároltuk. Így egy sötétbarna, szilárd kristályos termékhez jutottunk ($m = 1.988$ g), melyből oszlopkromatográfiás tisztítással kaptuk meg a kívánt terméket (világossárga, kristályos anyag), $m = 1.407$ g (53%), op.: 107-110°C, $R_f = 0.4$ (toluol: etil-acetát 4:1)

iv. Ebből 1.4 g-ot (7.15 mmol) feloldottunk tetrahydrofuranban és 0°C-ra hűtöttük, majd egyben hozzáadtunk 0.27 g (11.25 mmol) nátrium-hidridet. Továbbra is 0°C-on tartva a reakcióelegyet, hozzácsepegtettünk 1.0 ml (1.06 g, 13.1 mmol) metoximetil-klorid 3 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatát. A lombikot engedtuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 4 órát kevertettük. Vízet adtunk hozzá és etil-acetáttal extraháltuk, a szerves fázisokat vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, bepároltuk, $m = 1.43$ g, (83%), $R_f = 0.3$ (toluol: etil-acetát 4:1). $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.35 (s, 3H, COCH_3), 3.44 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 5.17 (s, 2H, OCH_2O), 6.75 (s, 1H, H-3), 7.66 (s, 1H, H-6).

2-Benziloxi-4',5'-dimetoxi-2'-metoximetoxikalkon (174)

Kevertetés mellett 1.0 g (4.17 mmol) **173**-at feloldottunk 15 ml vízmentes dimetil-formamidban és hozzáadtunk 0.97 g (4.58 mmol) **161b**-t. Ezt követően az oldatot 0°C-ra hűtöttük és hozzáadtunk 0.351 g (6.25 mmol) porított kálium-hidroxidot, majd szobahőmérsékleten kevertettük 20 órán keresztül. Ezután vizet adtunk hozzá, a reakcióelegyet lehűtöttük jeges vízzel és 10%-os sósavval semlegesre állítottuk a

pH-t. Etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk a szerves fázisokat, magnézium-szulfáton szárítottuk, bepároltuk, világosbarna színű, olajos terméket kaptunk, $m = 1.583$ g, (88%), $R_f = 0.4$ (toluol: etil-acetát 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.44 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 5.08 (s, 2H, OCH_2O), 5.17 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.75 (s, 1H, H-3'), 7.27 (m, 10H, H_α , H-3,4,5,6,2'',3'',4'',5'',6''), 7.66 (s, 1H, H-6'), 8.10 (d, 1H, H_β , $J = 15.8$ Hz).

2-Benziloxi-2'-hidroxi-4'-5'-dimetoxikalkon (175)

0.5 g (1.16 mmol) **174**-et feloldottunk szobahőmérsékleten 25 ml vízmentes metanolban, majd hozzáadtunk 2.5 ml 105-os sósavat és 3 órán keresztül forraltuk. Ezt követően vizet adtunk hozzá, etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk a szerves fázisokat, magnézium-szulfáton szárítottuk, bepároltuk, narancssárga kristályok formájában jutottunk a kívánt termékhez, $m = 0.44$ g, (98%), op.: 153-155°C, $R_f = 0.7$ (toluol: etil-acetát 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.62 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 5.21 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.49 (s, 1H, H-3'), 7.07 (s, 1H, H-6'), 7.33 (m, 9H, H-3,4,5,6,2'',3'',4'',5'',6''), 7.76 (d, 1H, H_α , $J = 15.6$ Hz), 8.15 (d, 1H, H_β , $J = 15.6$ Hz), 13.47 (s, 1H, OH).

(±)-2'-Benziloxi-6,7-dimetoxiflavanon [(±)-176]

67.5 mg (0.173 mmol) **175**-öt feloldottunk 13.5 ml metanolban, enyhe melegítés mellett. Hozzáadtunk 0.5 ml piperidint és 24 órán keresztül forraltuk. Ezután 10%-os sósavval megsavanyítottuk, a metanol nagy részét ledesztilláltuk. A maradékhoz vizet adtunk és etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, végül bepároltuk, $m = 57.1$ mg (85%), $R_f = 0.6$ (hexán: etil-acetát 4:1),

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.93 (d, 2H, H-3, $J = 1.15$ Hz), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 5.12 (m, 2H, OCH_2Ph), 5.90 (t, 1H, H-2, $J = 8.5$ Hz), 6.53 (s, 1H, H-8), 7.31 (m, 9H, H-3',4',5',6',2'',3'',4'',5'',6''), 7.33 (s, 1H, H-5).

(±)-2'-Benziloxi-6,7-dimetoxiflavanon [(±)-176] gyűrűszűkítési átalakítása

a. Kevertetés mellett 150 mg (0.385 mmol) (±)-**176**-ot feloldottunk 3 ml trimetil ortoformiátban és 0.15 ml 70%-os perklórsavban. Ez követően 256 mg (0.577 mmol) tallium(III)-nitrátot adtunk hozzá és szobahőmérsékleten kevertettük 20 percig. Tallium-só vált ki az oldatból, ekkor nátrium-klorid oldatot adtunk hozzá és kevertettük további 15 percet. Ezután etil-acetáttal extraháltuk és előbb telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. A nyerstermékből preparatív vastagrétegen (hexán: etil-acetát, 4:1) történő tisztítás során három terméket sikerült azonosítani.

b. Kevertetés mellett feloldottunk 200 mg (0.512 mmol) (±)-**176**-ot 10 ml trimetil-ortoformiátban és 0.3 ml koncentrált kénsavban, majd 20 perc alatt hozzácsepegtettük 182 mg (0.56 mmol) PIDA 8 ml trimetil-ortoformiáttal készült oldatát. 24 órát keveredett szobahőmérsékleten, ezt követően az oldószert ledesztilláltuk, vizet adtunk a reakcióelegyhez és diklór-metánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk.

2'-Benziloxi-6,7-dimetoxiizoflavan (178)

Sárga kristályok, a. m = 21 mg (21%), b. m = 1 mg (< 1%), op.: 184-188°C, R_f = 0.4 (toluol: etil-acetát 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.99 (s, 6H, OCH_3), 5.10 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.87 (s, 1H, H-8), 7.19 (m, 9H, H-3',4',5',6',2'',3'',4'',5'',6''), 7.63 (s, 1H, H-5), 7.94 (s, 1H, H-2).

$^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 56.3 (2x CH_3), 70.6 (OCH_2Ph), 99.5 (C-8), 104.9 (C-5), 113.1 (C-3'), 117.9 (C-5a), 120.9 (C-5'), 121.7 (C-1'), 122.0 (C-3), 127.0 (C-2'',6''), 127.5 (C-4''), 128.3 (C-3'',5''), 129.5 (C-4'), 131.7 (C-6'), 137.1 (C-1''), 147.5 (C-6), 152.2 (C-8a), 153.4 (C-2), 154.1 (C-7), 156.6 (C-2'), 175.1 (CO).

HRMS (m/z) számított $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 411.121, mért: 411.119.

2'-Benziloxi-6,7-dimetoxiflavan (179)

Sárga kristályok, a. m = 8 mg (8%), b. m = 51 mg (32%), op.: 137-140°C, $R_f = 0.2$ (hexán:etil-acetát 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 5.22 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.90 (s, 1H, H-3), 7.03 (s, 1H, H-8), 7.45 (m, 9H, H-3',4',5',6',2'',3'',4'',5'',6''), 7.56 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 56.2 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 70.4 (OCH_2Ph), 99.6 (C-8), 104.2 (C-5), 111.9 (C-3), 113.3 (C-3'), 117.1 (C-5a), 120.9 (C-5'), 121.6 (C-1'), 126.8 (C-2'',6''), 127.9 (C-4''), 128.5 (C-3'',5''), 129.4 (C-6'), 131.9 (C-4'), 136.1 (C-1''), 147.4 (C-6), 152.4 (C-8a), 154.2 (C-7), 156.6 (C-2'), 160.7 (C-2), 177.7 (CO).

HRMS (m/z) számított $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 411.121, mért: 411.120.

2-Benziloxi-2'-hidroxi-5'-metoxikalkon (180)

332 mg (2 mmol) 2'-hidroxi-5'-metoxiacetofenont és 743 mg **161b**-t feloldottunk 15 ml metanolban és hozzáadtunk 1 ml 50%-os kálium-hidroxid oldatot. Szobahőmérsékleten kevertettük 24 órát, szilárd kiválást tapasztaltunk, a kristályokat kiszűrtük, a nyersterméket (m= 0.94 g) metanolból átkristályosítottuk, m = 0.61 g (85%), $R_f = 0.55$ (hexán: etil-acetát 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.65 (s, 3H, OCH_3), 5.19 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.04 (m, 11H, H-3,4,5,6,3',6',2'',3'',4'',5'',6''), 7.62 (dd, 1H, H-4', $J = 1.6, 8.0$ Hz), 7.79 (d, 1H, H_α , $J = 15.4$ Hz), 8.18 (d, 1H, H_β , $J = 15.6$ Hz), 12.48 (s, 1H, OH).

(±)-2'-Benziloxi-6-metoxiflavanon [(±)-181]

Kevertetés mellett 490 mg (1.36 mmol) 2-benziloxi-2'-hidroxi-5'-metoxikalkont feloldottunk 30 ml etanolban, majd 8 ml 30%-os nátrium-acetátot adtunk hozzá. Ezt követően 8 órán keresztül forraltuk és egy éjszaka szobahőn állni hagytuk. A reakcióelegyet etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, bepároltuk. Sárga, tűkristályos termékhez jutottunk, m = 430 mg (87%), op.: 105-106°C, $R_f = 0.64$ (hexán: etil-acetát 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.89 (m, 2H, H-3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 5.07 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.83 (dd, 1H, H-2, $J = 6.0, 10.2$ Hz), 7.15 (m, 11H, H-5,8,3',4',5',6',2'',3'',4'',5'',6''), 7.65 (dd, 1H, H-7, $J = 1.5, 7.5$ Hz).

($\pm$)-2'-Benziloxi-6-metoxiflavanon [($\pm$)-181**] gyűrűszűkítési reakciója TTN-el**

Kevertetés mellett 150 mg (0.416 mmol) ($\pm$)-**181**-et feloldottunk 8 ml trimetil ortoformiátban és 0.2 ml 70%-os perklórsavban. Ez követően 370 mg (0.832 mmol) tallium(III)-nitrátot adtunk hozzá és szobahőmérsékleten kevertettük 20 percig. Tallium-só vált ki az oldatból, ekkor nátrium-klorid oldatot adtunk hozzá és kevertettük további 15 percet. Ezután etil-acetáttal extraháltuk és előbb telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. A nyerstermékből preparatív vastagrétegen (hexán: etil-acetát, 4:1) történő tisztítás során három terméket sikerült azonosítani.

($\pm$)-*transz*-Metil-[2-(2'-benziloxi)-5-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-3-karboxilát] ($\pm$ -182**)**

$m = 22$ mg (24%), $R_f = 0.64$ (hexán: etil-acetát 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.49 (s, 3H, COOCH_3), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.29 (d, 1H, H-3, $J = 5.8$ Hz), 5.05 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.38 (d, 1H, H-2, $J = 5.8$ Hz), 7.09 (m, 11H, H-4,6,3',4',5',6', 2'',3'',4'',5'',6''), 7.25 (dd, 1H, H-7, $J = 1.3, 7.9$ Hz).

2'-Benziloxi-6-metoxiizoflavan (183**)**

$m = 6$ mg (7%), o.p.: 115-118°C, $R_f = 0.38$ (hexán: etil-acetát 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.92 (s, 3H, OCH_3), 5.10 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.05 (m, 2H, H-4',5'), 7.32 (m, 9H, H-7,8,3',6',2'',3'',4'',5'',6''), 7.67 (d, 1H, H-5, $J = 3$ Hz), 7.99 (s, 1H, H-2).

2'-Benziloxi-6-metoxiflavan (184**)**

$m = 15$ mg (16%), o.p.: 107-109°C, $R_f = 0.25$ (hexán: etil-acetát 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.91 (s, 3H, OCH_3), 5.24 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.08 (s, 1H, H-3), 7.26 (m, 10H, H-8,3',4',5',6',2'',3'',4'',5'',6''), 7.61 (dd, 1H, H-5, $J = 3$ Hz), 7.84 (dd, 1H, H-7, $J = 1.6, 7.6$ Hz).

2-Hidroxi-5-nitroacetofenon (185)

8.9 ml (10 g, 74 mmol) 2'-hidroxiacetofenont feloldottunk 50 ml 96%-os ecetsavban, majd jeges vízzel hűtve, erőteljes kevertetés mellett 30 perc alatt hozzácepegtettünk 10.5 ml tömény salétromsavat, mialatt a hőmérsékletet 30°C alatt tartottuk. Ezt követően 20 óra kevertetés után a reakcióelegyet jégre öntöttük, a kiváló félig szilárd, félig olajos terméket vízgőzdesztilláltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán: etil-acetát 1:1), $m = 3.09$ g (23%), op.: $94-97^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.77 (s, 3H, COCH_3), 7.09 (d, 1H, H-3, $J = 9.00$ Hz), 8.35 (dd, 1H, H-4, $J = 2.52, 9.00$ Hz), 8.71 (d, 1H, H-6, $J = 2.52$ Hz), 12.87 (s, 1H, OH).

2-Benziloxi-2'-hidroxi-5'-nitrokalkon (186)

0.88 g (4.14 mmol) **161b**-et feloldottunk 10 ml etanolban, majd kevertetés közben hozzáadtunk 0.5 g (2.76 mmol) **185**-öt. A feloldódás után 0°C -ra hűtöttük az oldatot. 6.2 g (110 mmol) kálium-hidroxidot feloldottunk 6.2 ml vízben, majd 0°C -ra hűtöttük, majd lassan hozzácepegtettük az etanolos oldathoz és 20 órát keveredett szobahőmérsékleten. Ezt követően 10%-os sósavval megsavanyítottuk, a kivált kristályokat kiszűrtük és etanolból átkristályosítással jutottunk a kívánt termékhez, $m = 0.86$ g (83%), op.: $126-129^\circ\text{C}$, $R_f = 0.5$ (hexán: etil-acetát 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.22 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.27 (m, 9H, H-3,4,5,6,2'',3'',4'',5'',6''), 7.69 (d, 1H, H-3', $J = 7.5$ Hz), 7.83 (d, 1H, H_α , $J = 15.5$ Hz), 8.31 (d, 1H, H_β , $J = 15.5$ Hz), 8.33 (dd, 1H, H-4', $J = 2.5, 9.0$ Hz), 8.72 (d, 1H, H-6', $J = 2.5$ Hz).

($\pm$)-2'-Benziloxi-6-nitro-flavanon ($\pm$ -187)

0.9 g (2.4 mmol) 186-ot feloldottunk 180 ml acetonitrilben, majd hozzáadtunk 122 µl (123.3 mg, 0.81 mmol) DBU-t és szobahőmérsékleten kevertettük 48 órát. Ezt követően az acetonitrilt ledesztilláltuk, majd vizet adtunk hozzá és etil-acetáttal extraháltuk. Kalkon-flavanon elegyet kaptunk, melyet az oszlopkromatográfiával nem sikerült elválasztanunk egyástól. Átkristályosítás esetén sikerrel jártunk, 0.915 g keveréket etanolból átkristályosítva jutottunk a szobahőmérsékleten olajos termékhez, m = 0.414 g (46%), $R_f = 0.4$ (hexán: etil-acetát 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.98 (m, 2H, H-3), 5.06 (m, 2H, OCH_2Ph), 5.93 (dd, 1H, H-2, $J = 5.5, 11.0$ Hz), 7.22 (m, 10H, H-8,3',4',5',6',2'',3'',4'',5'',6''), 8.28 (dd, 1H, H-7, $J = 2.5, 9.0$ Hz), 8.74 (d, 1H, H-5, $J = 2.5$ Hz).

2'-Benziloxi-6-nitroizoflavan (188)

0.15 g (0.399 mmol) 187-et feloldottunk 12 ml trimetil-ortoformiátban, majd hozzáadtunk 0.25 ml tömény kénsavat. Ezután 0.141 g (0.44 mmol) feniljodozónium-diacetát (PIDA) 2 ml trimetil-ortoformiáttal készült oldatát csepegtettük az reakcióelegyhez. Szobahőmérsékleten keveredett 72 órát, majd vizet adtunk hozzá és etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, bepároltuk. A nyerstermékéből (m= 0.548 g) oszlopkromatográfiás tisztítással jutottunk a kívánt termékhez, m = 63 mg (13%), $R_f = 0.6$ (toluol: etil-acetát 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.09 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.22 (m, 9H, H-3',4',5',6',2'',3'',4'',5'',6''), 7.61 (d, 1H, H-8, $J = 9.0$ Hz), 8.02 (s, 1H, H-2), 8.49 (dd, 1H, H-7, $J = 3.0, 9.0$ Hz), 9.16 (d, 1H, H-5, $J = 3.0$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 70.7 (OCH_2Ph), 113.0 (C-3'), 119.8 (C-8), 120.2 (C-1'), 121.0 (C-5'), 123.1 (C-5), 123.3 (C-3), 124.2 (C-5a), 127.2 (C-2'',6''), 127.6 (C-4''), 127.8 (C-7), 128.4 (C-3'',5''), 130.3 (C-4'), 131.4 (C-6'), 136.2 (C-1''), 145.1 (C-6), 154.1 (C-2), 156.9 (C-2'), 160.9 (C-8a), 173.8 (CO).

Általános előírat flavanon [(±)-6] gyűrűszűkítési átalakítására

Kevertetés mellett 1 mmol flavanont [(±)-6] feloldottunk 10 ml trimetil ortoformiátban savas körülmények között. Ez követően 1.1 mmol oxidálószer

(TTN, PIDA, LTA, HTIB) adtunk hozzá és szobahőmérsékleten kevertettük. Az oldószert eltávolítottuk, majd etil-acetáttal extraháltuk és előbb telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. A nyerstermékből az oszlopkromatográfiás majd az ezt követő preparatív vastagrétegekromatográfiás tisztítás után jutottunk a kívánt termékhez.

(±)-*transz*-Metil-(2-fenil-2,3-dihidrobenzo[b]furán-3-karboxilát) [(±)-191a]

Halványsárga olaj, $R_f = 0.8$ (hexán: etil-acetát 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.81 (s, 3H, COOCH_3), 4.28 (d, 1H, H-3, $J = 7.56$ Hz), 6.11 (d, 1H, H-2, $J = 7.56$ Hz), 7.16 (m, 9H, H-4,5,6,7,2',3',4',5',6').

$^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 52.7 (COOCH_3), 55.8 (C-3), 85.5 (C-2), 109.9 (C-7), 121.0 (C-5), 123.8 (C-4a), 125.3 (C-4), 125.7 (C-2',6'), 128.4 (C-4'), 128.8 (C-3',5'), 129.7 (C-6), 140.7 (C-1'), 159.3 (C-7a), 171.3 (CO).

(±)-*cisz*-Metil-(2-fenil-2,3-dihidrobenzo[b]furán-3-karboxilát) [(±)-191b]

100 mg (0.397 mmol) **197** 5 ml vízmentes metanollal készült oldatát 100 mg 10%-os Pd/C jelenlétében hidrogéneztek szobahőmérsékleten, normál nyomáson 24 órát. A Pd/C-t kiszűrtük, majd eltávolítottuk az oldószert. A nyersterméket (75 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, $m = 36$ mg (36%), $R_f = 0.4$ (hexán: etil-acetát 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.19 (s, 3H, COOCH_3), 4.60 (d, 1H, H-3, $J = 9.72$ Hz), 5.97 (d, 1H, H-2, $J = 9.72$ Hz), 7.14 (m, 9H, H-4,5,6,7,2',3',4',5',6')

Metil-(2-fenilbenzo[b]furán-3-karboxilát) (197)

150 mg (0.416 mmol) (±)-**191a** feloldottunk nitrogén atmoszféra mellett 25 ml vízmentes dioxánban, majd kevertetés közben hozzáadtunk 356 mg (1.566 mmol) DDQ-t. Ezt követően 180 órát forraltuk, majd szűrtük a reakcióelegyet és bepároltuk. A nyerstermékből preparatív rétegekromatográfiás tisztítással (toluol: etil-acetát, 9.5:0.5) jutottunk a kívánt termékhez, $m = 72$ mg (48%), $R_f = 0.65$.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.93 (s, 3H, COOCH_3), 7.70 (m, 9H, H-4,5,6,7,2',3',4',5',6').

^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 51.6 (COOCH_3), 106.2 (C-3), 111.1 (C-7), 122.7 (C-4), 124.0 (C-5), 124.9 (C-4a), 125.2 (C-2',6'), 128.1 (C-6), 129.5 (C-4'), 130.9 (C-3',5'), 147.7 (C-2), 152.1 (C-7a), 164.0 (CO).

**($\pm$)-(2S*,3S)*-Metil-(2,3-dihidro-2-metoxi-3-fenilbenzo[b]furán-3-karboxilát)
[($\pm$)-202]**

Kevertetés mellett 222 mg (1 mmol) izoflavont feloldottunk szobahőmérsékleten 2 ml trimetil-ortoformiátban, majd 0.19 ml 70%-os perklorosavat adtunk hozzá. 5 perc múlva hozzáadtunk 490 mg (1.1 mmol) tallium(III) nitrátot és folytattuk a kevertetést 30 percig. Ezután diklór-metánt adtunk a reakcióelegyhez és 15 percig kevertettük. A kivált tallium-sót kiszűrtük, a szerves fázist előbb telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, majd vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. A nyerstermékből az oszlopkromatográfiás- (hexán: etil-acetát, 6:1) illetve a preparatív vastagrétegen (hexán: etil-acetát, 4:1) végzett tisztítás szintelen olajat eredményezett, $m = 58.9$ mg (21%), $R_f = 0.79$.

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ 3.15 (s, 3H, OCH_3), 3.28 (s, 3H, COOCH_3), 5.12 (s, 1H, H-2), 7.06 (d, 1H, H-4, $J = 8.2$ Hz), 7.13 (t, 1H, H-5), 7.43- 7.53 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'), 7.58 (dd, 1H, H-6), 8.04 (dd, 1H, H-7, $J = 1.7, 7.8$ Hz).

^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 52.9 (COOCH_3), 56.8 (OCH_3), 81.1 (C-3); 105.9 (C-2), 118.0 (C-4), 120.4 (C-4a), 122.0 (C-5), 127.5 (C-4'), 127.6 (C-7), 128.2 (C-3', C-5'), 129.0 (C-2', C-6'), 133.3 (C-1'), 136.1 (C-6), 156.4 (C-7a), 188.3 (CO).

HRMS (m/z) számított $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.113, mért: 285.102.

($\pm$)-Flavanon enol-acetát [($\pm$)-205]

[($\pm$)-4-acetoxi-2-fenil-2H-kromén]

2g (8.93 mmol) flavanont feloldottunk 24 ml izopropenil-acetátban, nitrogén atmoszféra mellett, mely kevertetés hatására feloldódott. Majd hozzáadtunk 0.14 ml metánszulfonsavat és elkezdjük lassan melegíteni az oldatot. Ezt követően 30 órát forraltuk, azután 120 ml kloroformmal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat először telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, majd vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. A nyerstermék tisztítását oszlopkromatográfiával

végeztük (toluol), a kapott halványsárga olajos terméket hűtőben tároltuk. $m = 1,115\text{g}$ (47%) $R_f = 0.7$ (toluol: etil-acetát 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 2.30 (s, 3H, COOCH_3), 5.61 (d, 1H, H-2, $J = 3.6$ Hz), 6.08 (d, 1H, H-3, $J = 3.96$ Hz), 6.80 (dd, 1H, H-8, $J = 1.08, 7.92$ Hz), 6.87 (dt, 1H, H-6, $J = 1.08, 7.56$ Hz), 7.09 (dd, 1H, H-5, $J = 1.8, 7.56$ Hz), 7.14 (dt, 1H, H-7, $J = 1.8, 7.92$ Hz), 7.31-7.38 (m, 3H, H-3',4',5'), 7.50 (dd, 2H, H-2',6', $J = 1.8, 8.28$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 20.9 (CH_3), 77.4 (C-2), 111.6 (C-3), 116.3 (C-8), 118.1 (C-5a), 121.0 (C-5), 121.4 (C-6), 127.3 (C-2',4',6'), 128.7 (C-3',5'), 130.5 (C-7), 140.1 (C-1'), 142.6 (C-4), 154.0 (C-8a), 168.6 (CO).

Általános előírat ($\pm$)-flavanon enol-acetát [($\pm$)-205] oxidációjára

a. Kevertetés mellett feloldottunk 200 mg (0.75 mmol) ($\pm$)-**205**-öt 15 ml trimetil-ortoformiátban és 0.38 ml koncentrált kénsavban, majd 20 perc alatt hozzácepegettük 261 mg (0.81 mmol) PIDA 6 ml trimetil-ortoformiáttal készült oldatát. 24 órát keveredett szobahőmérsékleten, ezt követően az oldószert ledesztilláltuk, vizet adtunk a reakcióelegyhez és diklór-metánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk.

b. Kevertetés mellett feloldottunk 200 mg (0.75 mmol) ($\pm$)-**205**-öt 2 ml trimetil-ortoformiátban és 0.14 ml 70%-os perklórsavban, majd hozzáadtuk 370 mg (0.825 mmol) TTN 2 ml trimetil-ortoformiáttal készült oldatát. Két órát kevertettük és 2 ml diklór-metánt adtunk hozzá, majd kiszűrtük a kivált tallium-sót. A szerves fázist előbb telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, majd vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk.

6. Összefoglalás

A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén az *O*-heterociklusos vegyületek körében folyó kutatásokhoz kapcsolódva doktori munkám célja az Ipriflavonnal (**8a**) rokonszerkezetű potenciálisan csontritkulás ellenes hatású pterokarpánok és rokon vegyületeik szintézise, valamint sztereokémiai vizsgálata volt. A pterokarpánok enantioszelektív szintézise kapcsán pedig a flavanon gyűrűszűkülését részleteiben is tanulmányoztuk.

Kutatómunkám legfontosabb eredményei:

1) A kutatócsoportunk e területen elért korábbi eredményeire támaszkodva a ($\pm$)-**13**, **41**, **56c**, **136a** és **136b** pterokarpán származékok szintézisét a megfelelően szubsztituált *2H*-kromén (**70a,b,e**) és *orto*-klórmerkuriifenol (**79a,b**) származékokból Heck-féle oxiarilezési módszerrel állítottuk elő.

a) A Pd(0) katalizálta kapcsolás során a kívánt vegyületeket kristályos formában 17-53%-os termeléssel kaptuk meg.

b) Jó egyezésben a korábbi megfigyelésünkkel e reakcióban a pterokarpánok ún. áthidalt szerkezetű izomerjeik (**137a-e**) is keletkeztek, melyek az átalakulás általunk már korábban feltételezett kationos mechanizmusát igazolták és az elkülönítésük többnyire jelentős termelés veszteséggel járt.

2) A ($\pm$)-**136c-e** pterokarpán származékok szintézisét a 2,4-dihidroxifenil-2',4'-dimetoxibenzil-keetonból (**138**) kiindulva 5 lépéses konvergens szintézissel oldottuk meg.

a) A szintézis kulcslépésében a 7-hidroxi-2',4'-dimetoxiizoflavon (**139**) C-2' helyzetű metoxi csoportját acetonitrilben, alumínium-trikloriddal különlegesen vízmentes körülmények között távolítottuk el. Ez tette ugyanis lehetővé, hogy a karbonil csoporthoz kötött reagens csak a 2'-helyzetű metoxi csoport közelében legyen.

b) Kimutattuk, hogy a 7,2'-dihidroxi-4'-metoxiizoflavonnak (**140**) a ($\pm$)-3-hidroxi-9-metoxipterokarpánná (**136c**) történő átalakításának hozama az alkalmazott nátrium-tetrahidroborát tisztaságától erősen függ. Ha ugyanis az a helytelen tárolás miatt nátrium-hidroxiddal szennyezett, akkor a **140** izoflavon származékból a 2,4-dihidroxifenil-2'-hidroxi-4'-metoxibenzil-keton (**143**) keletkezik, melyet a nátrium-tetrahidroborát a **144** *p*-metoxibenzil alkohollá redukál. Ez pedig a reakcióelegy savanyításakor gyorsan polimerizálódik.

3) A ($\pm$)-**148a-d** karba-pterokarpánokat a **147a-c** 1,2-dihidronaftalinokból és **79a,b** *orto*-klórmerkuriifenolokból Heck-féle oxiarilezéssel állítottuk elő. Az 1,2-dihidronaftalinokhoz magas hozammal a kereskedelembe könnyen hozzáférhető tetralonból (**145a**), 6-metoxi- (**145b**) és 6-hidroxi származékából (**145c**) az irodalomban leírt úton jutottunk.

a) Megfigyeltük, hogy az esetben az oxiarilezési reakció eltérően a 2*H*-kroménszármazékok körében tapasztaltaktól regioszelektív (**147a-c**→**148a-d**) és a megfelelő „áthidalt vegyületek” helyett a **149a,b** 3-*aril*-1,2-dihidronaftalin származékok is keletkeztek. E folyamat elemi lépései a kapcsolási reakció általunk feltételezett kationos mechanizmusát igazolták.

4) Az ($\pm$)-5-*aza* analogonokat [($\pm$)-**159a,b**] a kutatócsoportunk által közöltek szerint a **158** 1,2-dihidrokinolinból *orto*-klórmerkuriifenollal (**79a**) és 2-klórmerkuri-4,5-metiléndioxifenollal (**79b**) végzett Heck-oxiarilezéssel próbáltuk előállítani. Meglepő módon az első esetben az 5-azapterokarpán [($\pm$)-**159a**] nem keletkezett és 26%-os hozammal csak a ($\pm$)-**160** áthidalt származékot kaptuk meg. A második esetben pedig 20% termeléssel csak a kívánt termékhez [($\pm$)-**159b**] jutottunk. Ez a meglepő szelektivitás feltehetően látszólagos és a reakciók feldolgozási nehézségeiből ered.

5) A racém C-6 vagy/és C-7 helyzetben elektronküldő szubsztituent vagy szubsztituenseket, valamint a C-6 helyzetű elektronvonzó csoportot (NO₂) tartalmazó 2'-benziloxiflavanon származékok [($\pm$)-**163c**, **176**, **181**, **187**] TTN-el

vagy PIDA-val TMOF-ben, 70%-os perklórsav vagy katalitikus mennyiségű kénsav jelenlétében kiváltott gyűrűszűkítést tanulmányozva meglepő átalakulásokat tapasztaltunk. Ezek okainak megismerése érdekében a racém flavanon [(±)-**6**] hasonló átalakítását HPLC-vel követve végeztük el.

a) A különböző körülmények között végzett átalakítások során megfigyeltük, hogy minden esetben komplex termékelegy keletkezett, melynek fő komponense (33-76%) kivétel nélkül a *transz*-metil 2-fenil-2,3-dihidrobenzo[b]furán-2-karboxilát [(±)-**191a**] volt. E mellett a 2,3-dehidroszármazékát (**197**, 1-9%), a flavont (**4**, 3-28%), az izoflavont (**8**, 1-23%) és <1%-os nyeredékkel a **202** benzo[b]furán származékot azonosítottuk.

b) E keverékből a racém **191a** észtert tiszta formában legkisebb veszteséggel a PIDA-val végzett átalakítás esetében tudtuk izolálni.

c) A fentebb említettek figyelembevételével kritikailag értékeltük az irodalomban e reakcióval kapcsolatban közöltek és javaslatot tettünk az átalakulás mechanizmusára, valamint rámutattunk arra is, hogy e reakció során a flavanon metil enol-éteréből [(±)-**189**] a C-2 fenilcsoport által sztereokontrollált módon a **190a-c** intermedierek keletkeztek, melyek továbbalakulását illetően C-4 dimetilketál csoportjuk a szomszédcsoporthoz részvétel miatt meghatározó szerepet játszott.

6) A szomszédcsoporthoz részvételt a racém flavanon enol-acetátjának [(±)-**205**] TTN-el és PIDA-val kiváltott oxidációja kapcsán kísérletileg is igazoltuk. Ez a flavon (**4**) és az izoflavon (**8**) hatékony új előállítását tette lehetővé.

7. Summary

Flavonoids are one of the largest and the most important group of naturally occurring *O*-heterocycles. According to the more general terminology, *O*-heterocyclic natural products possessing a diphenylpropane skeleton (C₆-C₃-C₆) and their related open chain derivatives are considered to belong to this family of organic compounds. In the past few decades, numerous and diverse pharmacological investigations were carried out which confirmed that flavonoids possess antibacterial, antiviral, antifungal, antiinflammatory, diuretic, anti-tumor and antiosteoporotic activity above their well-known antioxidant activity.

The aim of my dissertation was to synthesise 7-isopropoxyisoflavone [Ipriflavone (**8a**)]'s analogues, such as pterocarpin (**1b**) and its related derivatives (**1c,d**) of potential antiosteoporotic activity in racemic and optically pure form and to study their stereochemistry. In relation to the enantioselective synthesis of pterocarpanes, we studied the ring contraction of flavanone in details.

The most important results of the dissertation:

1) On the basis of the recent results achieved by our research group, (±)-**13**, **41**, **56c**, **136a** és **136b** pterocarpin derivatives have been prepared from appropriately substituted 2*H*-chromenes (**70a,b,e**) and *ortho*-mercuriphenol derivatives (**79a,b**) by Heck-type oxyarylation.

a) The above-mentioned compounds could be isolated from the crude product of the palladium(0)-catalyzed coupling reaction in crystalline form in 17-53% yield.

b) In good agreement with our previous results, the isomers of pterocarpanes possessing a bridged structure [(±)-**137a-e**] were also obtained, which confirmed the cationic mechanism of these transformations assumed by us previously. Their separation from the corresponding pterocarpanes have resulted in a significant decrease in the isolated yields.

2) The synthesis of racemic 9-methoxypterocarpan [(±)-**136c-e**] has been carried out from 2,4-dihydroxyphenyl-2,4-dimethoxybenzyl-ketone (**138**) via 7-hydroxy-2',4'-dimethoxyisoflavone (**139**) by a convergent synthesis of five steps.

a) In the critical step of this synthesis, the removal of the 2'-methoxy group of 7-hydroxy-2',4'-dimethoxyisoflavone (**139**) could be performed in acetonitrile with aluminum trichloride under carefully checked anhydrous conditions. Under this conditions, aluminium trichloride was strongly coordinated to the carbonyl group of **139** directing this reagent to the proximity of the 2'-methoxy group. In the next step, the reduction of **140** was performed by sodium-tetrahydroborate in the mixture of THF and EtOH at room temperature to result in the sodium salt of isoflavane-4-ol [(±)-**141**], which after removal of EtOH, was followed by treatment with hydrochloric acid giving rise to racemic 3-hydroxy-9-methoxypterocarpan [(±)-**136c**] in good yield.

b) We have demonstrated that the yield of the transformation of 7,2'-dihydroxy-4'-methoxyisoflavone (**140**) into (±)-3-hydroxy-9-methoxypterocarpan (**136c**) was strongly dependent on the purity of the applied sodium-tetrahydroborate. If it was polluted with sodium-hydroxide due to its improper storage besides the reduction of **140** isoflavone derivative resulting in the (±)-**141** sodium salt, its transformation to the **144** *p*-methoxybenzyl alcohol derivative via the reduction of 2,4-dihydroxyphenyl-2'-hydroxy-4'-methoxybenzyl-ketone (**143**) by sodium-tetrahydroborate took also place. Finally, in the course of the acidification of the reaction mixture different impurities can also form by the fast polymerization of **144** in large quantities.

3) Based on some examples described in literature of medicinal chemistry, it is well-known that the similarity of pterocarpan to the natural ligands of estrogen receptors can be increased by the replacement of their oxygen atom with a methylene group in position 5. Therefore, racemic [(±)-**148a-d**] 5-carbapterocarpan were also prepared from the appropriately substituted 1,2-dihydronaphthalene (**147a-c**) and *ortho*-mercuryphenol derivatives (**79a,b**) using Heck-oxyarylation reaction, respectively. According to the literature, 1,2-dihydronaphthalene derivatives were prepared from

commercially readily available tetralone (**145a**), 6-methoxy- (**145b**) and 6-hydroxy (**145c**) derivatives.

a) Interestingly, in the course of this reaction, not only the ring closure leading to *rac*-**148a-d** 5-carbapterocarpan took place, but in the case of **147b,c** naphthalene derivatives, a β elimination (**147b,c**+**79a**→**149a,b**) could be also observed. Moreover, the formation of the so-called *O*-bridged compounds could not be detected at all. These facts have also clearly indicated that the Heck-oxyarylation of **147b,c** naphthalene derivatives took place in regioselective manner with a cationic mechanism.

4) On the basis of the recent results of our research group, 6-aza analogues [(±)-**159a,b**] has been prepared from the corresponding protected 1,2-dihydroquinoline derivative (**158**) with *ortho*-mercuryphenol (**79a**) and 2-chloromercury-4,5-methylenedioxyphenol (**79b**) under the conditions of Heck-oxyarylation. Surprisingly, its coupling with *ortho*-mercuryphenol (**79a**) did not lead to *rac*-**159a** aza-pterocarpan derivative and only the formation of the *O*-bridged compound [(±)-**160**] could be observed in 26% yield. While in the case mercuryphenol (**79b**) only the formation of (±)-**159b** azapterocarpan derivative could be detected in low yield (20%). This surprising selectivity of the Heck-oxyarylation seems to be apparent and it can rather be traced back to difficulties during the work-up of the reaction mixture.

5) The ring contraction of racemic 2'-benzyloxyflavanone derivatives [(±)-**163c**, **176**, **181**, **187**] possessing electron-donating substituent or substituents at C-6 (and C-7) position, as well as an electron-withdrawing one (NO₂) at C-6 position with TTN and PIDA in TMOF, in presence of 70% perchloric acid and catalytic amount sulfuric acid has been studied and surprisingly, transformations have been observed. In order to have more information about the reason of these transformations, similar reactions of racemic flavanone [(±)-**6**] monitored by HPLC were also performed.

a) The HPLC monitoring of these transformations has clearly indicated that a complex mixture of products were formed in all cases, in which the *trans*-methyl 2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-2-carboxylate [(±)-**191a**] has been found the

major component. In addition, its 2,3-dihydro derivative [**197**, (1-9%)], flavone [**4** (3-28%)], isoflavone [**8** (1-23%)] and **202** benzo[b]furan derivative (<1%) could be also identified. Their multi-steps pathway from *rac*-flavanone [(±)-**6**] has been also proposed and discussed.

b) The isolation of racemic **191a** ester in pure form could be achieved in the most convenient way in the reaction of (±)-**6** with PIDA.

c) On the basis of the comparison of the data published about these transformations in the literature with those observed by us, a simple mechanism of this reaction has been proposed, the **190a-c** intermediers of which were formed by an electrophilic addition of the reagent (TTN, LTA, and PIDA or HTIB) to the methyl enol ether of *rac*-flavanone [(±)-**189**] stereo-controlled by its C-2 phenyl group.

d) It has been proposed by us that the neighbouring group participation of the C-4 methoxy groups of **190a-c** intermediers must play a determining role in their transformations.

6) The role of neighboring group participation was confirmed in the ring-contraction of enol acetate of racemic flavanone [(±)-**205**] with TTN and PIDA.

a) These transformations have offered a new and effective approach to the simple synthesis of flavone (**4**) and isoflavone (**8**).

8. Irodalomjegyzék

1. Kostanecki, V.; Tambor, J.; "Über α -Cumaryl-phenyl-ke-ton", *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **1896**, 29, 237-239.
2. Bognár, R.; "In memoriam Géza Zemplén", *Acta Chimica Hungarica*, **1983**, 113(4), 341-353.
3. Gerencsér, J.; "Bognár Rezső", Kossuth Lajos Tudományegyetem Könyvtára, Debrecen, **1988**.
4. Farkas Lóránd nagydoktori értekezés
5. Freudenberg, K.; Weinges, K.; "Systematik und nomenklatur der flavonoide", *Tetrahedron*, **1960**, 8(3-4), 336-349.
6. Rusznyák, St.; Szent-Györgyi, A.; "Vitamin P: flavonols as vitamins", *Nature* (London), **1936**, 138, 27-27.
7. Szent-Györgyi, A.; "Methoden zur Herstellung von Citrin", *Z. Physiol. Chemic.*, **1938**, 255, 126-131.
8. Das, N. P.; Pereira, T. A.; "Effects of flavonoids on thermal autoxidation of palm oil: structure activity relationship", *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 1990, 67, 255-258.
9. Dziedzic, S. Z.; Hudson, B. J. F.; "Hydroxyisoflavones as antioxidants for edible oils", *Food Chem.*, 1983. 11, 161-166.
10. Cao, G.; Sofic, E.; Prior, R. L.; "Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationship", *Free Radical Bio. Med.*, 1997, 22(5), 749-760.
11. Gordon, M. H.; An, J.; "Antioxidant activity of flavonoids isolated from Licorice", *J. Agr. Food Chem.*, **1995**, 43, 1784-1788.
12. Harborne, J. B.; Williams, C. A.; "Advances in flavonoid research since 1992", *Phytochemistry*, **2000**, 55, 481-504.
13. Basile, A.; Giordano, S.; López-Sáez, J. A.; Cobiánchi, R. C.; "Antibacterial activity of pure flavonoids isolated mosses", *Phytochemistry*, **1999**, 52, 1479-1482.

14. Sato, Y.; Suzaki, S.; Nishikawa, T.; Kihara, M.; Shibata, H.; Higuti, T.; "Phytochemical flavones isolated from *Scutellaria barbata* and antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*", *J. of Ethnopharmacology*, **2000**, 72, 483-488.
15. Basile, A.; Sorbo, S.; Giordano, S.; Ricciardi, L.; Ferrara, S.; Montesano, D.; Cobianchi, R. C.; Vuotto, M. L.; Ferrara, L.; "Antibacterial and allelopathic activity of extract from *Castanea sativa* leaves", *Fitoterapia*, **2000**, 71, S110-116.
16. Cushnie, T. P. T.; Lamb, A. J.; "Antimicrobial activity of flavonoids", *International J. of Antimicrobial Agents*, **2005**, 26, 343-356.
17. Engler, T. A.; Lynch, O. K.; Reddy, J. P.; Gregory, G. S.; "Synthetic pterocarpans with anti-HIV activity", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 1229-1232.
18. Engler, T. A.; LaTessa, K. O.; Iyengar, R.; Chain, W.; Agrios, K.; "Stereoselective Syntheses of Substituted Pterocarpans with Anti-HIV Activity, and 5-Aza-/5-Thia-pterocarpans and 2-Aryl-2,3-dihydrobenzofuran Analogues", *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 4(10), 1755-1796.
19. Wächter, G. A.; Hoffmann, J. J.; Furbacher, T.; Blake, M. E.; Timmermann, B. N.; "Antibacterial and antifungal flavanones from *Eysenhardtia texana*", *Phytochemistry*, **1999**, 52, 1469-1471.
20. Picman, A. K.; Schneider, E. F.; Picman, J.; "Effect of Flavonoids on Mycelial growth of *Verticillium albo-atrum*", *Biochemical Systematics and Ecology*, **1995**, 23(7/8), 683-693.
21. Garo, E.; Maillard, M.; Antus, S.; Mavi, S.; Hostettmann, K.; "Five flavans from *Mariscus psilostachys*", *Phytochemistry*, **1996**, 43(6), 1265-1269.
22. Danelutte, A. P.; Lago, J. H.; Young, M. C. M.; Kato, M. J.; "Antifungal flavanones and prenylated hydroquinones from *Piper crassinervium* Kunth", *Phytochemistry*, **2003**, 64, 555-559.
23. Williams, C. A.; Hoult, J. R. S.; Harborne, J. B.; Greenham, J.; Eagles, J.; "A biologically active lipophilic flavonol from *Tanacetum parthenium*", *Phytochemistry*, **1995**, 38(1), 267-270.

24. Williams, C. A.; Harborne, J. B.; Geiger, H.; Robin, J.; Hoult, S.; "The flavonoids of *Tanacetum parthenium* and *T. vulgare* and their anti-inflammatory properties", *Phytochemistry*, **1999**, 51, 417-423.
25. Galati, E. M.; Trovato, A.; Kirjavainen, S.; Forestieri, A. M.; Rossitto, A.; "Biological effects of hesperidin, a Citrus flavonoid. (Note III): antihypertensive and diuretic activity in rat", *Farmaco.*, **1996**, 51(3), 219-221.
26. Kojima, R.; Fukushima, S.; Ueno, A.; Saiki, Y.; "Antitumor Activity of Leguminosae Plants Constituents. I. Antitumor Activity of Constituents of *Sophora subprostrata*", *Chem. Pharm. Bull.*, **1970**, 18(12), 2555-2563.
27. Gábor, M.; Szent-Györgyi, A.; "Abriß der Pharmakologie von Flavonoiden", Akadémiai Kiadó, Budapest, **1975**.
28. Gábor, M.; "The Pharmacology of Benzopyrone Derivatives and Related Compounds", Akadémiai Kiadó, Budapest, **1988**.
29. Feuer, L.; Nógrádi, M.; Gottsegen, Vermes, B.; Wolfner, A.; Antus, S.; Streliszky, J.; Kovács, M.; "Izoflavon származékokat tartalmazó takarmányadalék és eljárás annak előállítására", *Magyar Szabadalom*, **1970**, 163515.
30. Lányi, Gy.; Nógrádi, M.; Ecseri-Puskás, M.; Hermecz, I.; "Az Ipriflavon története", *Acta Pharma Hungarica*, **1995**, 65, 191-194.
31. Grubich, V.; Fever, L.; Torma, Z. D.; Unyi, G.; "Cardiovascular properties of 7-isopropoxy-isoflavone", *The Lancet*, **1979**, 313(8109), 211-212.
32. Kovács, A. B.; "Efficacy of Ipriflavone in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis", *Agent Actions*, **1994**, 41, 86-87.
33. Pachler, K. G. R.; Underwood, W. G. E.; "A proton magnetic resonance study of some pterocarpan derivatives : The conformation of the 6a,11a-dihydro-6H-benzofuro[3,2-c][1]benzopyran ring system", *Tetrahedron*, **1967**, 23, 1817-1826.
34. Schöning, A.; Friedrichsen, W.; "The Stereochemistry of Pterocarpanoids. A Theoretical Study", *Z. Naturforsch. B, Chem. Sci.*, **1989**, 44, 975-982.
35. Kiss, L.; Szilágyi, L.; Antus, S.; "A Simple Conversion of 2'-Benzyloxyflavanone to Pterocarpan", *Z. Naturforsch.*, **2002**, 57b, 1165-1168.

36. Harborne, J. B.; The Flavonoids. Advances in research since 1986; Chapman and Hall, London **1994**, 166.
37. Suginome, H.; Iwadare, T.; "The Synthesis of d,l-Homoptercarpin", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1966**, 39(7), 1535-1541.
38. Bevan, C. W. L.; Birch, A. J.; Moore, B.; Mukerjee, S. K.; "A Partial Synthesis of ($\pm$)-Pisatin: Some Remarks on the Structure and Reactions of Pterocarpin", *J. Chem. Soc.*, **1964**, 5991-5995.
39. Mohamed, S. E. N.; Thomas, P.; Whiting, D. A.; "Synthesis of the Phytoalexin ($\pm$)-Phaseollin: 3-Phenylthiochromans as Masked 2H-Chromenes and o-Prenyl Phenols", *J. C. S. Perkin Trans. 1.*, **1987**, 431-437.
40. van Heerden, F. R.; Brandt, E. V.; Roux, D. G.; "Synthesis of the Pyranoisoflavanoid, Heminitidulan. Isoflavanoid and rotenoid glycosides from the bark of *Dalbergia nitidula* Welw. ex Bak.", *J. C. S. Perkin Trans. 1.*, **1980**, 2463-2469.
41. Ingham, J. L.; Dewick, P. M.; "Sparticarpin: a pterocarpin phytoalexin from *Spartium junceum*", *Z. Naturforsch. C, J. Biosci.*, **1980**, 35b, 197-200.
42. Prasad, A. V. L.; Kapil, R. S.; Popli, S. P.; "Synthesis of ($\pm$)-Isomedicarpin, ($\pm$)-Homoptercarpin and Tuberostan: a novel entry of 'hydrogenative cyclisation' into pterocarpan", *J. C. S. Perkin Trans. 1.*, **1986**, 1561-1563.
43. Mori, K.; Kisida, H.; "Syntheses of Pterocarpan, I. Synthesis of both the Enantiomers of Pterocarpin", *Liebigs. Ann. Chem.*, **1988**, 7, 721-723.
44. Mori, K.; Kisida, H.; "Syntheses of Pterocarpan, II. Synthesis of both the Enantiomers of Pisatin", *Liebigs. Ann. Chem.*, **1989**, 1, 35-39.
45. Pinard, E.; Gaudry, M.; Henot, F.; Thelland, A.; "Asymmetric Total Synthesis of (+)-Pisatin, a Phytoalexin from Garden Peas (*Pisum sativum* L.)", *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2739-2742.
46. van Aardt, T. G.; van Rensburg, H.; Ferreira, D.; "Direct Synthesis of Pterocarpan via Aldol Condensation of Phenylacetates with Benzaldehydes", *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11773-11786.

47. van Aardt, T. G.; van Rensburg, H.; Ferreira, D.; "Synthesis of Isoflavonoids. Enantiopure *cis*- and *trans*-6a-hydroxypterocarpan and a racemic *trans*-pterocarpan", *Tetrahedron*, **2001**, 57(33), 7113-7126.
48. Khupse, R. S.; Erhardt, P. W.; "Total Syntheses of Racemic, Natural (-) and Unnatural (+) Glyceollin I", *Organic Letters*, **2008**, 10(21), 5007-5010.
49. Luniwal, A.; Khupse, R. S.; Reese, M.; Fang, L.; Erhardt, P. W.; "Total Syntheses of Racemic and Natural Glycinol", *J. Nat. Prod.*, **2009**, 72, 2072-2075.
50. Ozaki, Y.; Kim, S.; "A New Entry to 1,2,4-Benzenetriol Congeners", *Chem. Lett.*, **1987**, 16(6), 1199-1200.
51. Ozaki, Y.; Mochida, K.; Kim, S.; "A New Synthesis of 1,2,4-Benzentriol Congeners", *Chem. Pharm. Bull.*, **1989**, 37(2), 304-307.
52. Ozaki, Y.; Mochida, K.; Kim, S.; "Total Synthesis of Sophorapterocarpan A, Maackiain, and Anhydropisatin: Application of a 1,3-Michael-Claisen Annulation to Aromatic Synthesis", *J. C. S. Perkin Trans. 1.*, **1989**, 1219-1224.
53. Engler, T. A.; Combrink, K. D.; Reddy, J. P.; "A New Regioselective Synthesis of Pterocarpan", *J. C. S. Chem. Commun.*, **1989**, 454-455.
54. Engler, T. A.; Reddy, J. P.; Combrink, K. D.; Vedde, D. V.; "Formal 2+2 and 3+2 Cycloaddition Reactions of 2H-Chromenes with 2-Alkoxy-1,4-benzoquinones: Regioselective Synthesis of Substituted Pterocarpan", *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1248-1254.
55. Engler, T. A.; Lynch, K. O.; Chai, Jr. W.; Meduna, S. P.; "Cycloaddition Reactions of 1,4-Benzoquinone Mono- and Bisimides with Styrenyl Systems: New Syntheses of Nitrogen Substituted Azapterocarpan, Pterocarpan, 2-Aryl-2,3-dihydroindoles and -dihydrobenzofurans", *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2713-2716.
56. Muruges, M. G.; Subburaj, K.; Trivedi, G. K.; "Regioselective Synthesis of Substituted Pterocarpan and Pterocarpenes. Lewis Acid Ti (IV) Promoted Formal (3+2) Cycloaddition Reactions", *Tetrahedron*, **1996**, 52(6), 2217-2228.
57. Subburaj, K.; Muruges, M. G.; Trivedi, G. K.; "Regioselective Total Synthesis of Edulane and Its Angular Analogue", *J. C. S. Perkin Trans. 1.*, **1997**, 1875-1878.

58. Evangelista, E. A.; Couri, M. R. C.; Raslan, D. S.; Alves, R. B.; "Synthesis of New Pterocarpanes and Rapid O-Alkylation under Microwave Irradiation", *Heteroatom Chemistry*, **2006**, 17(4), 239-244.
59. Chen, W-H.; Wang, R.; Shi, Y-P.; "Flavonoid in the Poisonous Plant *Oxytropis falcata*", *J. Nat. Prod.*, **2010**, 73, 1398-1403.
60. Engler, T. A.; Letavic, M. A.; Kenneth, R. I.; Reddy, J. P.; "Asymmetric Reactions of 2-Methoxy-1,4-benzoquinones with Styrenyl Systems: Enantioselective Syntheses of 8-Aryl-3-methoxybicyclo[4.2.0]oct-3-en-2,5-diones, 7-Aryl-3-hydroxybicyclo[3.2.1]oct-3-en-2,8-diones, 2-Aryl-6-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-ols, and Pterocarpanes", *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2391-2405.
61. Horino, H.; Inoue, N.; "A New Route to Chromanocoumarans. Synthesis of ($\pm$)-Pterocarpin", *J. C. S. Chem. Commun.*, **1976**, 500-501.
62. Heck, R. F.; "Arylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII Metal Derivatives", *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 5518-5526.
63. Breytenbach, J. C.; Rall, G. J. H.; Roux, D. G.; "A Direct Synthesis of Methanodibenzo[1,3]dioxocins", *J. C. S. Perkin Trans. 1.*, **1981**, 2604-2607.
64. Narkhede, D. D.; Iyer, P. R.; Iyer, C. S. R.; "Total Synthesis of ($\pm$)-Leiocarpin and ($\pm$)-Isohemileiocarpin", *Tetrahedron*, **1990**, 46(6), 2031-2034.
65. Tőkés, A.; Litkei, Gy.; Gulácsi, K.; Antus, S.; Baitz-Gács, E.; Szántay, Cs.; Darkó, L. L.; "Absolute Configuration and Total Synthesis of (-)-Cabeneigrin A-I", *Tetrahedron*, **1999**, 55, 9283-9296.
66. Ishiguno, M.; Tatsuoka, T.; Nakatsuka, N.; "Synthesis of ($\pm$)-Cabeneigrins A-I and A-II", *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 3859-3862.
67. Lichtenfels, R. A.; Coelho, A. L.; Costa, P. R.; "Total synthesis of Pterocarpin: ($\pm$)-neorautenane", *J. C. S. Perkin Trans. 1.*, **1995**, 949-951.
68. Subburaj, K.; Katoch, R.; Muruges, M. G.; Trivedi, G. K.; "Regioselective Total Synthesis of ($\pm$)-Neorautane, ($\pm$)-Neorautanin and Their Analogs. Microwave Mediated Synthesis of 2H-Chromenes from Propargyl Phenyl Ethers", *Tetrahedron*, **1997**, 53(37), 12621-12628.
69. Kiss, L.; Antus, S.; "A convenient Synthesis of Pterocarpanes", *Heterocycl. Commun.*, **2000**, 6, 309-314.

70. Kiss, L.; Papp, G.; Joó, F.; Antus, S.; "Efficient Synthesis of Pterocarpan by Heck-Oxyarylation in Ionic Liquids", *Heterocycl. Commun.*, **2001**, 7, 417-420.
71. Kiss, L.; Kurtán, T.; Antus, S.; Brunner, H.; "Further Insight into the Mechanism of Heck-Oxyarylation in the Presence of Chiral Ligands", *Arkivoc*, **2003**, 5, 69-76.
72. Kerti, G.; Kurtán, T.; Antus, S.; "Study of the Reaction Mechanism of Heck-Oxyarylation of 2H-Chromenes", *Arkivoc*, **2009**, 6, 103-110.
73. Buarque, C. D.; Pinho, V. D.; Vaz, B. G.; Eberlin, M. N.; da Silva, A. J. M.; Costa, P. R. R.; "Palladium-catalyzed oxyarylation of olefins using silver carbonate as the base. Probing the mechanism by electrospray ionization mass spectrometry." *J. Organomet. Chem.*, **2010**, 695, 2062-2067.
74. Leão, R. A. C.; Pinho, V. D.; Coelho, A. S.; Buarque, C. D.; Moraes, P. F.; Alonso, D. A.; Nájera, C.; Costa, P. R. R.; "Microwave-Promoted Palladium-catalysed Oxyarylation of Dihydronaphthalene and Chromenes by o-Jodophenols and Its Acetates", *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 3313-3316.
75. Gopalsamy, A.; Balasubramanian, K. K.; "Radical Cyclisation of 4-(o-bromophenoxy)-2H-1-benzopyrans; an efficient synthesis of pterocarpan", *J. C. S. Chem. Commun.*, **1988**, 28-29.
76. Kiss, L.; Kurtán, T.; Antus, S.; Bényei, A.; "Chiroptical Properties and Synthesis of Enantiopure *cis* and *trans* Pterocarpan Skeleton", *Chirality*, **2003**, 15, 558-563.
77. Jiménez-González, L.; Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I.; "A concise and diastereoselective Total Synthesis of *cis* and *trans*-Pterocarpan", *Chem. Commun.*, **2005**, 2689-2691.
78. Jiménez-González, L.; García-Muñoz, S.; Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I.; "Silver-Catalyzed Asymmetric Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans: A New Chiral Synthesis of Pterocarpan", *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 8762-8769.
79. Wang, D-K.; Zhou, Y-G.; Tang, Y.; Hou, X-L.; Dai, L-X.; "Allylation of imines with allyltrimethylsilane and experimental evidences for a fluoride-

- triggered autocatalysis mechanism of the Sakurai-Hosomi reaction”, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64(12), 4233-4237.
80. Calter, M. A.; Li, N.; ”Asymmetric Total Syntheses of (-)-Variabilin and (-)-Glycinol”, *Org. Lett.*, **2011**, 13(14), 3686-3689.
81. Skouta, R.; Li, C.-J.; ”Rapid syntheses of ($\pm$)-Pterocarpanes and Isoflavones via the Gold-Catalyzed Annulation of Aldehydes and Alkynes”, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 8343-8346.
82. Trost, B. M.; ”The Atom Economy – A Search for Synthetic Efficiency”, *Science*, **1991**, 254, 1471-1477.
83. Tsang, K. Y.; Brimble, M. A.; Bremner, J. B.; ”Use of a Sonogashira-Acetylide Coupling Strategy for the Synthesis of the Aromatic Spiroketal Skeleton of γ -Rubromycin”, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4425-4427.
84. Tykwinski, R. R.; ”Evolution in the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of sp- and sp²-Hybridized Carbon Atoms”, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, 42, 1566-1568.
85. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N.; ”A Convenient Synthesis of Acetylene: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and bromopyridines”, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16(50), 4467-4470.
86. Breytenbach, J. C.; Rall, G. J. H.; ”Structure and synthesis of isoflavonoid analogues from *Neorautanenina amboensis* Schinz”, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, **1980**, 1804-1809.
87. Aghoramurthy, K.; Kukla, A. S.; Seshadri. T.R.;””, *J. Ind. Chem. Soc.*, **1961**, 38, 914.
88. Kalra, V.K.; Kukla, A.S.; Seshadri. T.R.;””, *Ind. J. Chem.*, **1967**, 5(7), 287-290.
89. Cocker, W.; McMurry, T.B.H.; Staniland, P.A.; ”A synthesis of demethylhomopterocarpin”, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1034.
90. Suginome, H.; ”Maackiain”, *Bull. Chem. Soc. Japan*. **1966**, 39,1529-1534.
91. Khanna, M. S.; Singh, O. V.; Garg, C. H. P.; Kapoor, R. P.;” Regioselective Synthesis of Methyl 2,3-Dihydro-2-aryl Benzofuran-3-Carboxylates Using Thallium(III) Nitrate”, *Synth. Commun.*, **1993**, 23(5), 585-590.

92. Khanna, M. S.; "Oxidation of Flavanones with Lead Tetraacetate, Trimethyl Orthoformate and Perchloric Acid", *OP.P.I. Briefs*, **1994**, 26(1), 125-127.
93. Prakash, O.; Tanwar, M. P.; "Hypervalent Iodine Oxidation of Flavanones: A New Synthesis of Methyl 2-Aryl-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxylates by 1,2-Aryl Shift", *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, **1995**, 68(4), 1168-1171.
94. Juhász, L.; Szilágyi, L.; Antus, S.; Visy, J.; Zsila, F.; Simonyi, M.; "New insight into the mechanism of hypervalent iodine oxidation of flavanones", *Tetrahedron*, **2002**, 58(21), 4261-4265.
95. Dauben, W. G.; Fonken, G. J.; Noyce, D. S.; "The Stereochemistry of Hydride Reductions", *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 2579-2582.
96. Varma, R. S.; Varma, H.; "Oxidation of Flavanones with Thallium(III) Nitrate(ttn). A Convenient Route to Flavones", *Synth. Commun.*, **1982**, 12(12), 927-930.
97. Zhdankin, V. V.; Stang, P. J.; "Chemistry of Polyvalent Iodine", *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 5299-5358.
98. Patonay, T.; Jekő, J.; Kiss-Szikszai, A.; Lévai, A.; "Synthesis of Racemic and Enantiomerically Enriched α -Oxyfunctionalized Benzocyclanones and Chromanones by Dimethyldioxirane and Dimethyldioxirane/Mn(III) salen System", *Monatshefte fuer Chemie*, **2004**, 135(6), 743-756.
99. Singh, O.V.; Kapoor, R.P.; "Dehydrogenation of flavanones to flavones using thallium(III) acetate(TTA)", *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31(10), 1459-1462.
100. O. Prakash, O.; Pahuja, S.; Goyal, S.; Sawhney, S.N.; Moriarty, R.M.; "1,2-Aryl Shift in the Hypervalent Iodine Oxidation of Flavanones: A New Useful Synthesis of Isoflavones", *Synlett*, **1990**, 337-338.
101. Singh, O.V.; Grag, C.P.; Kapoor, R.P.; "Oxidative 1,2-aryl rearrangement in flavanones using thallium(III) *p*-tolylsulphonate (TTS)= A new useful route to isoflavones", *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 32(19), 2747-2750.

9. Függelék

9.1. Publikációs lista

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Németh, I.**; Gulácsi, K.; Antus, S.; Kéki, S.; Zsuga, M.; "New Insight into the Ring Contraction of 2'-Benzyloxyflavanones", *Nat. Prod. Commun.*, **2007**, 1(11), 991-996.
2. Gulácsi, K.; **Németh, I.**; Szappanos, Á.; Csillag, K.; Illyés, T.Z.; Kurtán, T.; Antus, S.; "Heck-oxyarylation of 2-phenyl-2H-chromenes and 1,2-dihydronaphthalenes", *Croat. Chem. Acta*, **2012**, 85(0), 000-000. ISSN 0011-1643.
3. **Németh, I.**; Kiss-Szikszai, A.; Illyés, T.Z.; Mándi, A.; Komáromi, I.; Kurtán, T.; Antus, S.; "Oxidative Rearrangement of Flavanones with Thallium(III) nitrate, Lead Tetraacetate and Hypervalent Iodines in Trimethylortoformate and Perchloric or Sulfuric Acid", *Z. Naturforsch.*, **2012**, 67b, 1-8.
4. **Németh, I.**; Kiss-Szikszai, A.; Mándi, A.; Komáromi, I.; Kurtán, T.; Antus, S.; "Oxidation of Enol-acetate of Flavanone with Thallium(III) nitrate or Phenyliodosonium Diacetate: Convenient Routes to Isoflavone or Flavone", (beküldve)

Konferencia előadások a dolgozat témájában

1. **Németh István**, Antus Sándor, Gulácsi Katalin, Kéki Sándor, Zsuga Miklós: Észrevételek a 2'-benziloxiflavanonok gyűrűszűkítési átalakításáról, Flavonoid Munkabizottsági Ülés, 2006. december 1, Budapest
2. **Németh István**, Antus Sándor, Gulácsi Katalin: 2'-Benziloxiflaanonok gyűrűszűkítési átalakításának vizsgálata, Flavonoid Munkabizottsági Ülés, 2008. okt. 20, Debrecen

3. **I. Németh**, K. Gulácsi, S. Antus: Investigation of Ring-Contraction of 2'-Benzyloxyflavanones, Third German-Hungarian Workshop, May 14-18, 2008, Paderborn
4. **Németh István**, Gulácsi Katalin, Antus Sándor: 2'-Benziloxiflavanonok gyűrűszűkítési átalakításának vizsgálata, Kisfaludy Előadózóülés, 2009. március 9, Budapest
5. **Németh István**, Gulácsi Katalin, Antus Sándor: 2'-Benziloxiflavanonok gyűrűszűkítési átalakításának vizsgálata, Heterociklusos Munkabizottsági Ülés, 2009. május 20-22, Balatonszemes.
6. **Németh István**, Gulácsi Katalin, Antus Sándor: 2'-Benziloxiflavanonok gyűrűszűkítési átalakításának vizsgálata, Flavanoid Munkabizottsági Ülés, 2009. december 7, Budapest.
7. Mándi A., Komáromi I., **Németh I.**, Kiss-Szikszai A., Kurtán T., Antus S.: Flavanon származékok PIDA-val végrehajtott gyűrűszűkülési reakcióinak tanulmányozása elméleti módszerekkel, KeMoMo-OSAR konferencia, 2010, Szeged
8. **I. Németh**, T. Kurtán, S. Antus: Synthesis of potentially bioactive pterocarpán derivatives, Fourth German-Hungarian Workshop, June 14-16, 2011, Debrecen
9. **Németh István**, Szabados Nikolett, Papp Tamás, Kurtán Tibor, Antus Sándor: Potenciálisan biológiailag aktív pterokarpán származékok előállítása, Heterociklusos Kémiai Munkabizottsági Ülés, 2011. szeptember 26-28, Balatonszemes
10. **Németh István**, Kurtán Tibor, Antus Sándor: Potenciálisan biológiailag aktív pterokarpánok előállítása, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, 2012. május 14-15, Balatonalmádi

Konferencia posztterek az értekezés témájában

1. **I. Németh**, K. Gulácsi, S. Antus: A New into the Synthesis of Pterocarpanes, Second German- Hungarian Workshop, April 4-9, 2006, Debrecen

2. **I. Németh**, K. Gulácsi, S. Antus: Investigation of Ring-Contraction of 2'-Benzylxyflavanones, Third German-Hungarian Workshop, May 14-18, 2008, Paderborn
3. **Németh István**, Antus Sándor: 2'-Benziloxiflavanonok gyűrűszűkítési reakciójának tanulmányozása, Országos Vegyészkonferencia, 2008. jún. 19-21, Hajdúszoboszló
4. **Németh István**, Kiss Attila, Mándi Attila, Antus Sándor: Flavanon gyűrűszűkülési reakciójának felülvizsgálata, Országos Vegyészkonferencia, 2010. jún. 30- júl. 2., Hajdúszoboszló
5. **Németh István**, Gulácsi Katalin, Kurtán Tibor, Antus Sándor: Potenciálisan biológiailag aktív pterokarpán származékok előállítása, MKE 1. Nemzeti Konferencia, 2011. máj. 22-25., Sopron
6. **I. Németh**, T. Kurtán, S. Antus: Synthesis of potentially bioactive pterocarpan derivatives, Fourth German-Hungarian Workshop, June 14-16, 2011, Debrecen