



1949

Királis izokromán és akridán származékok előállítása és sztereokémiai vizsgálata

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Vargáné Szalóki Dóra

Témavezető: Prof. Dr. Kurtán Tibor egyetemi tanár

DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023.

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

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

Debrecen, 2023. 09. 19.

.....

a jelölt aláírása

Tanúsítom, hogy Vargáné Szalóki Dóra doktorjelölt 2014- 2023 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/5 Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.

Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2023. 09. 19.

.....

a témavezető aláírása

Királis izokromán és akridán származékok előállítása és sztereokémiai vizsgálata

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

Írta: Vargáné Szalóki Dóra okleveles vegyész

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

Témavezető: Prof. Dr. Kurtán Tibor

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Dr. Borbás Anikó.....	
tagok:	Dr. Kiss Lóránd	
	Dr. Batta Gyula.....	

A doktori szigorlat időpontja: 2021. július 04.

Az értekezés bírálói:

Dr.	
Dr.	
Dr.	

A bírálóbizottság:

elnök:	Dr.	
tagok:	Dr.	
	Dr.	
	Dr.	
	Dr.	

Az értekezés védésének időpontja: 20... ..

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni mindazoknak, akik a doktori munkám elkészítésében segítettek.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Prof. Dr. Kurtán Tibornak, hogy munkámat irányította és értékes tanácsaival segítette. Köszönöm a türelmét és hogy a kérdéseimmel mindig bizalommal fordulhattam hozzá.

Köszönettel tartozom a Szerves Kémiai Tanszék korábbi tanszékvezetőinek Prof. Dr. Patonay Tamásnak és Prof. Dr. Somsák Lászlónak, hogy lehetővé tették munkám elvégzését a tanszéken.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Juhászné Dr. Tóth Évának, hogy segített elindulni a szerves preparatív kémia rögzös, de csodás útján.

Köszönettel tartozom az E-423a és E-302 laboratóriumok dolgozóinak és hallgatóinak a mindennapi munkám során nyújtott segítségükért.

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Fabián Istvánnak és köszönöm közvetlen munkatársaimnak Dr. Lihi Norbertnek, Dr. Forgács Attilának, Dr. Szabó Máriának, Dr. Simon Fruzsínának, Kiss Eszternek, Diószegi Róbertnek, Angyal Dávidnak, Bonczidai-Kelemen Dórának és Molnárné Horváth Ágnesnek a dolgozatom összeállításában nyújtott támogatásukat.

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

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

Végül de nem utolsó sorban szeretném megköszönni Férjemnek, Anyukámnak, Apukámnak és Családom minden tagjának, valamint a barátaimnak a sok segítséget, és hogy mindenben támogattak munkám elvégzésében.

TARTALOMJEGYZÉK

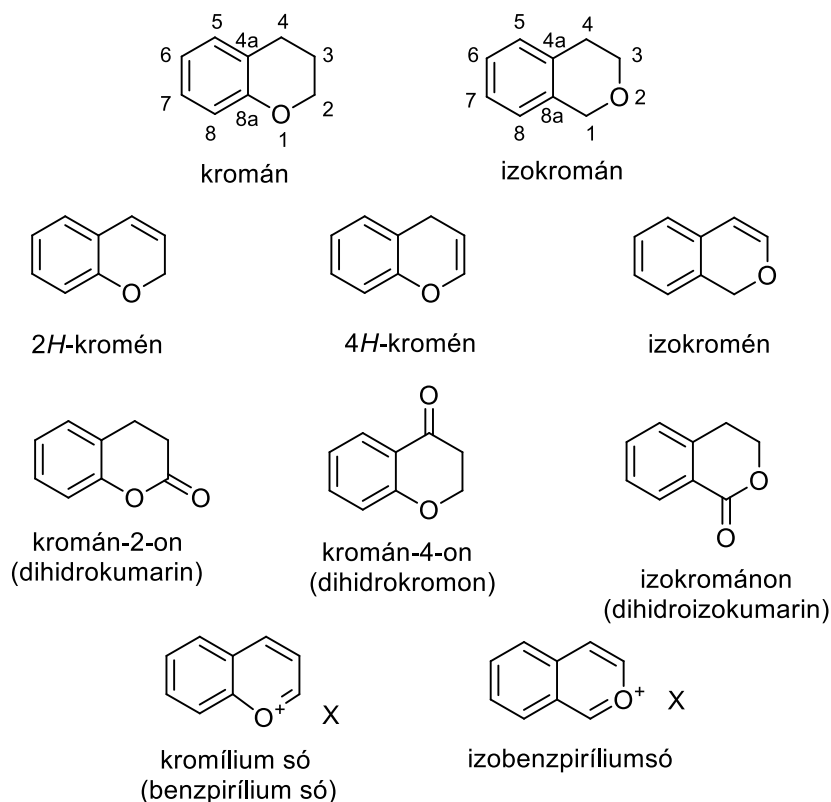
1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉS	1
1.1. CÉLKITŰZÉS.....	2
2. IRODALMI ELŐZMÉNYEK	6
2.1. IZOKROMÁN VÁZAT TARTALMAZÓ VEGYÜLETEK TERMÉSZETES ELŐFORDULÁSA, BIOAKTIVITÁSA ÉS ELŐÁLLÍTÁSA.....	6
2.1.1. Természetes izokromán származékok antimikrobiális aktivitása	6
2.1.2. Természetes eredetű, tumorellenes hatású izokromán származékok.....	8
2.1.3. Antioxidáns hatású természetes izokromán származékok.....	9
2.1.4. Központi idegrendszeri betegségekre ható izokromán származékok	10
2.2. IZOKROMÁN VÁZ KIALAKÍTÁSA	12
2.3. OXA-PICTET-SPENGLER REAKCIÓ.....	16
2.4. AZ AKRIDÁN VÁZAT TARTALMAZÓ VEGYÜLETEK BIOLÓGIAI HATÁSA ÉS SZINTÉZISE .	19
2.4.1. A bioaktív akridán származékok.....	19
2.4.2. Akridán származékok felhasználása	21
2.4.3. Az akridán váz kialakítása	22
3. SAJÁT KÍSÉRLETI MUNKA	25
3.1. IZOKROMÁN SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA, SZTEREOKÉMIAI ÉS FARMAKOLÓGIAI VIZSGÁLATA	25
3.1.1. Optikailag aktív aril-propán-2-ol származékok előállítása	25
3.1.2. Oxa-Pictet-Spengler reakciók	27
3.1.2.1. Idegsejtvédő hatású izokromán-2H-kromén hibridmolekula előállítása	27
3.1.2.2. A (1R,3R,2'S)-142 izokromán-2H-kromén hibridmolekula farmakológiai vizsgálata	32
3.1.2.3. A (1R,3R,2'S)-142 hibridmolekula analógjainak előállítása.....	36
3.1.2.4. Különböző szubsztitúciós mintázatú, optikailag aktív 1-arilizokrománok előállítása.....	46
3.2. AKRIDÁN SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA	54
3.2.1. N-aril-1,5-benzoxazepin származék (211) előállítása dominó reakcióban	54
3.2.2. N-aril-1,5-benzoxazepin származék reakciói	55

4. ÖSSZEFOGLALÁS.....	58
5. SUMMARY	60
6. KÍSÉRLETI RÉSZ	62
7. IRODALOMJEGYZÉK.....	91
7.1. PUBLIKÁCIÓK	99
7.1.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények	99
7.1.2. Egyéb a dolgozat témájához nem kapcsolódó közlemények	100
7.1.3. Tudományos rendezvényeken bemutatott munkák / Előadások	100
8. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	102
9. FÜGGELÉK.....	104

1. Bevezetés és célkitűzés

A heterociklusos vegyületek olyan szerves vegyületek, melyek a gyűrűben legalább egy szénatomot, és a szénen kívül legalább egy másik elem atomját – például kén, oxigént vagy nitrogént – is tartalmaznak. Az ismert szerves vegyületek több mint fele heterociklusos származék, és túlnyomó többségükben a heteroatom nitrogén, kén és oxigén. A heterociklusos vegyületek számos farmakológiailag jelentős, természetes eredetű vegyületcsalád – pl. flavonoidok, izoflavonoidok, alkaloidok, antibiotikumok – alapvázát adják, és alapvető szerepük van az élő szervezetekben lejátszódó biokémiai folyamatokban is. A természetes eredetű és szintetikus gyógyszerhatóanyagok többsége legalább egy heterociklusos egységet tartalmaz.

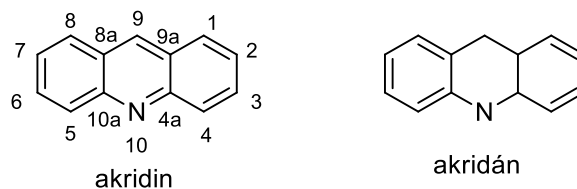
Az *O*-heterociklusos vegyületek egyik alcsoportját képviselik a benzol-kondenzált hattagú oxigéntartalmú heterociklusok, melyek szerkezetének változatosságát az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra Benzollal kondenzált hattagú oxigén tartalmú heterociklusok.

A benzol-kondenzált *O*-heterociklusok közé tartozik a 3,4-dihidro-1*H*-2-benzopirán vagy más néven az izokromán, ami 3,6-dihidro-2*H*-pirán heterociklust tartalmaz. A doktori munkám során 1,3-diszubsztituált izokromán származékok előállítása volt az egyik célunk.

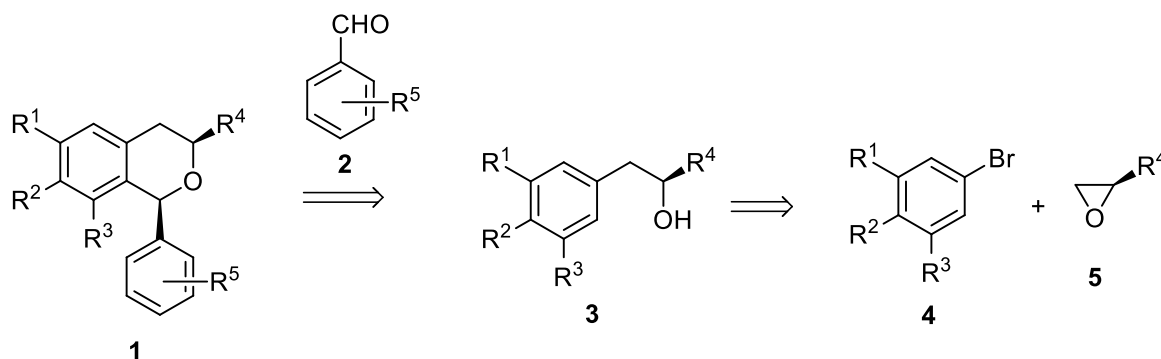
A hattagú, nitrogén tartalmú aromás heterociklusok egyik képviselője a piridin, mely két benzolgyűrűvel kondenzálva triciklusos heteroaromás vegyületeket alkot. A lineárisan anullált akridin és az akridán *N*-heterociklusok a 2. ábrán láthatóak. A doktori munkám második részében 1,5-benzoxazepinek dominó gyűrűzárási reakcióit vizsgálva akridán származékot állítottunk elő.



2. ábra Az akridin és akridán heterociklusok szerkezete.

1.1. Célkitűzés

Doktori munkám egyik feladata az volt, hogy optikailag aktív 1,3-diszubsztituált izokromán származékokat állítsak elő gyűrűzárási reakciókkal és az így kapott származékoknak vizsgáljuk az idegsejtvédő hatását. Az **1** szubsztituált, optikailag aktív izokromán származékok szintézisét a 3. ábrán látható retroszintetikus séma szerint terveztük végrehajtani optikailag aktív propilén-oxidból ($R^4 = \text{Me}$) és származékaiból kiindulva.

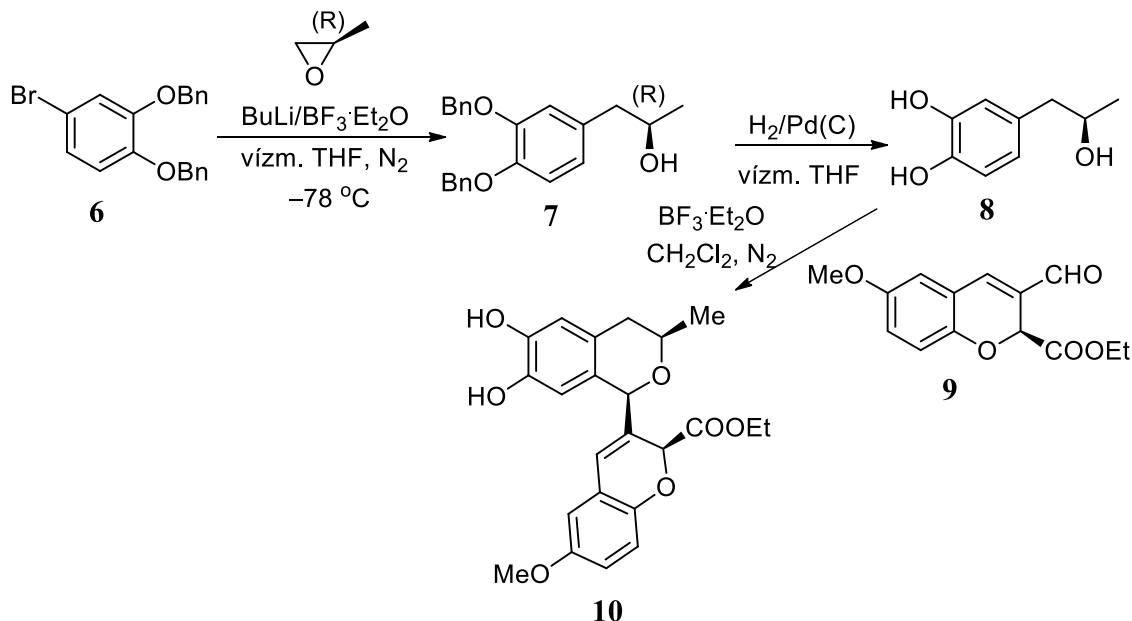


3. ábra Optikailag aktív, 1,3-szubsztituált izokromán származékok szintézisének retroszintetikus ábrája.

Az 1,3-szubsztituált izokrománok (**1**) kiépítését különböző szubsztitúciós mintázatú 1-aryl-propán-2-ol származékokból (**3**) aromás aldehidekkel (**2**) valósíthatjuk meg sav-katalizált oxa-Pictet-Spengler reakcióval, mely során vízkilépéssel és intramolekuláris aromás elektrofil szubsztitúcióval képződik az izokromán váz. A gyűrűzárási reakcióhoz szükséges különböző optikailag aktív 1-aryl-propán-2-ol származékokat (**3**) aril-halogenidekből (**4**) és optikailag aktív epoxid származékokból (**5**) állíthatjuk elő, mely során az epoxid regioszelektív gyűrűnyitása valósul meg, ami nem érinti a kiralitáscentrumot.

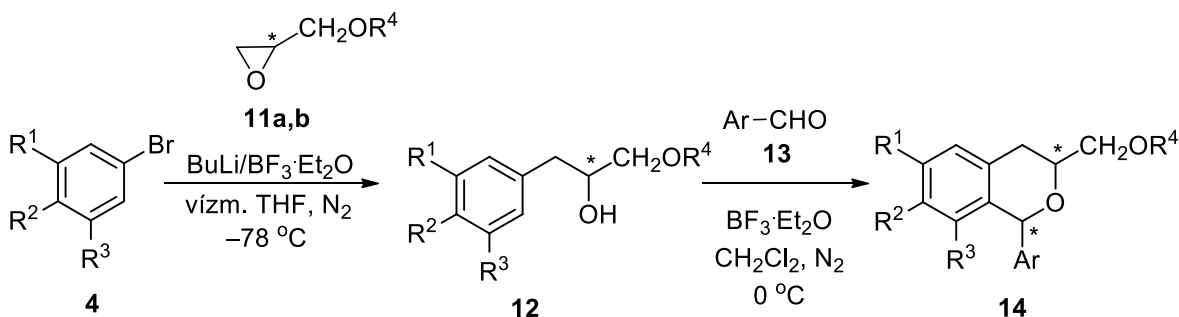
Pontokba szedve a doktori munkám során az alábbi célkitűzéseket fogalmaztuk meg:

1. Célunk volt a **10** izokromán-2*H*-kromén hibridmolekula előállítása optikailag aktív 1-aril-propán-2-ol és 2*H*-kromén származékok kapcsolási reakciójával és a termék kiroptikai és farmakológiai vizsgálata (4. ábra).



4. ábra A **10** izokromán-2*H*-kromén hibridmolekula előállítása.

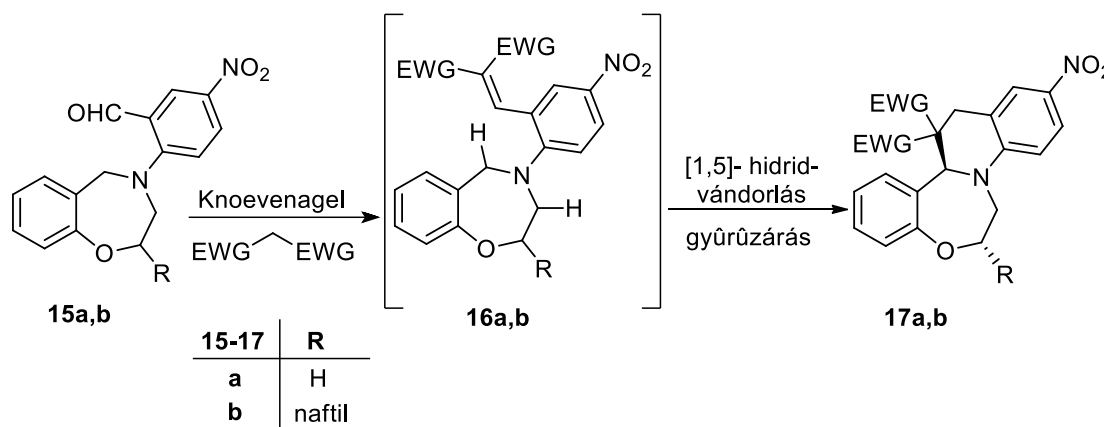
2. Doktori munkám során célul tűztük ki különböző szubsztitúciójú bróm-benzol származékokból (**4**), (*R*)-(-)-glicidil-metiléterből (**11a**) vagy (*S*)-(-)-glicidil-benzil-éterből (**11b**) kiindulva különböző szubsztitúciós mintázatú optikailag aktív propán-2-ol származékok (**12**) előállítását, és átalakítását a **10** izokromán származék analógjaivá. Szintén célunk volt olyan 1-arilizokromán (**14**) származékok szintézise és kiroptikai vizsgálata (5. ábra), melyek a C-1 pozícióban naftil és aril kromoforokat tartalmaznak.



5. ábra A **10** izokromán származékkal analóg 1,3-diszubsztituált izokromán származékok és 1-arilizokrománok (**14**) előállításának útvonala.

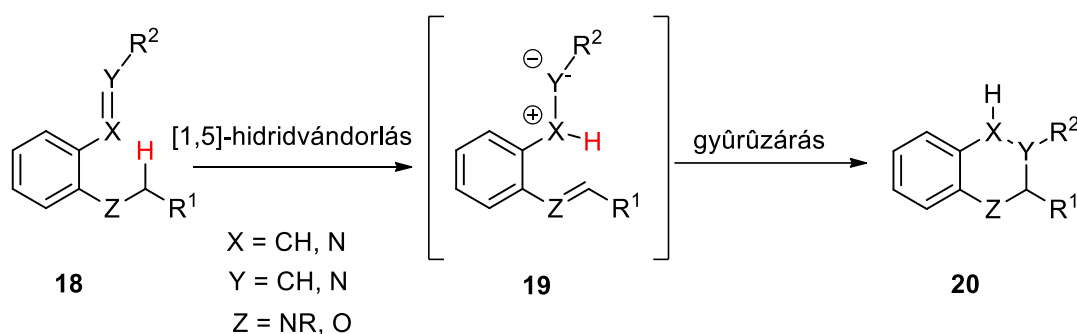
3. Doktori munkám második részében célunk volt az MSc diplomamunkám folytatásaként domino Knoevenagel-gyűrűzárási reakciókat végezni kondenzált *O,N*-heterociklusok

előállítására. A kutatócsoportunkban korábban előállították a **15a,b** *N*-aril-1,4-benzoxazepin származékokat, melyet reagáltattak aktív metilén csoportot tartalmazó vegyületekkel és megkapták a **17a,b** kondenzált heterociklusos termékeket (6. ábra).¹



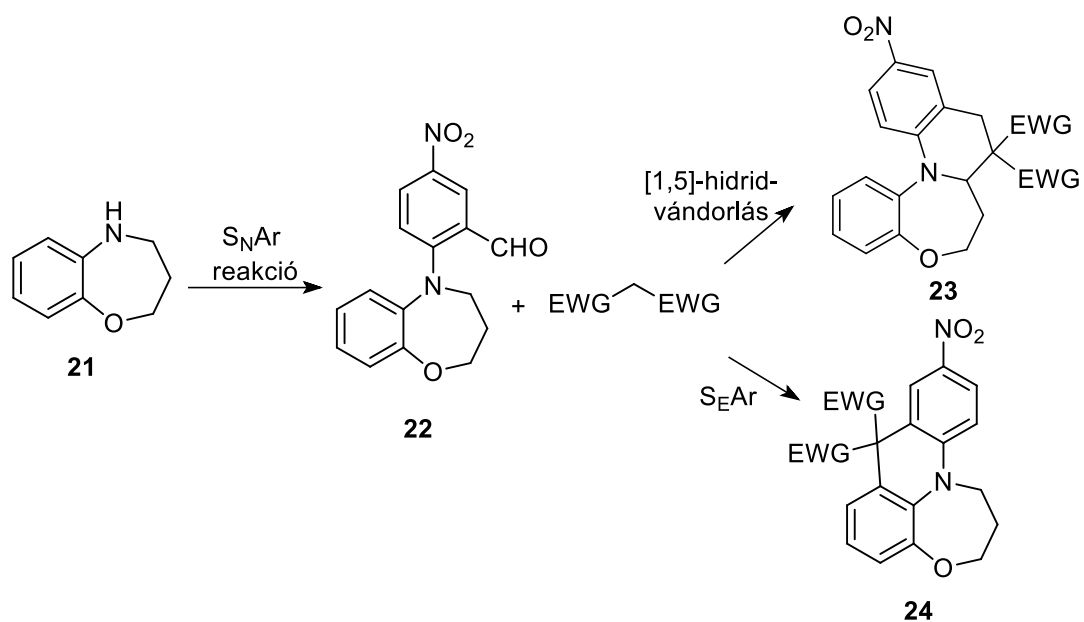
6. ábra *N*-aril-1,4-benzoxazepin (**15a,b**) reakciója aktív metil csoportot tartalmazó vegyülettel.

A reakcióban képződött **18** Knoevenagel-intermedier C-H aktiválása intramolekuláris [1,5]-hidridvándorlás révén valósul meg, mely hatékony módszert kínál kondenzált heterociklusok előállítására ahelyett, hogy oxidálószer vagy nagy vegyértékű átmeneti fémeket alkalmaznánk. A reakcióban akceptorként az oxigén mellett lévő π -elektronszegény kettős kötés, míg hidriddonorként a nitrogén mellett lévő C-H kötés vesz részt. A hidridvándorlás során keletkező **19** ikerionos intermedier további gyűrűzárásban vehet részt, amivel kondenzált heterociklusok (**20**) állíthatók elő (7. ábra).



7. ábra A domino [1,5]-hidridvándorlás-gyűrűzárás.

Ezen ismeretek birtokában célunk volt *N*-aril-1,5-benzoxazepin származékok (**22**) domino Knoevenagel-gyűrűzási reakciójának vizsgálata (9. ábra). A **22** szubsztrátot aktív metilén reagenssel reagáltatva két reakcióút valósulhat meg a Knoevenagel intermedieren keresztül. Tercier-amino effektus által előidézett [1,5]-hidridvándorlással és azt követő gyűrűzárással kondenzált 1,5-benzoxazepin származékok (**23**) képződhetnek, valamint elektrofil aromás szubsztitúcióval a **24** akridán származék jöhet létre (8. ábra).



8. ábra *N*-aril-1,5-benzoxazepin származékok (22) előállítása és domino gyűrűzárási reakciói aktív metilén reagensekkel.

2. Irodalmi előzmények

2.1. Izokromán vázat tartalmazó vegyületek természetes előfordulása, bioaktivitása és előállítása

A természetes vegyületekben számos benzol-kondenzált királis O-heterociklusos építőelem fordul elő. Ezek egyik képviselője az izokromán váz, melyre a SciFinder keresője 1549 publikációt talált 1913-tól, és az utóbbi tíz évben egyre növekvő számú közlemény, évi 40-50 munka jelenik meg a témában. A természetes és szintetikus szubsztituált izokromán származékokra antimikrobiális, daganatellenes, antioxidáns, vérnyomáscsökkentő, és gyulladáscsökkentő hatását és a központi idegrendszerre ható aktivitást írtak le,² amit az alábbiakban részletesen bemutatok.

2.1.1. Természetes izokromán származékok antimikrobiális aktivitása

A természetes antimikrobiális hatású izokrománok származhatnak endofita gombáktól, amik elsősorban optikailag aktív izokrománokat állítanak elő, melyek a C-1, C-3 pozícióban és benzolgyűrűn gyakran tartalmaznak alkil, alkoxi vagy hidroxil szubsztituenseket.

A *Penicillium expansum* gombából He és munkatársai izolálták az instabil **25** benzopirán származékot (9. ábra), ami az izolálási eljárás során használt metanol, etanol és víz jelenlétében három új izokromán származékká alakult át (**26a-c**, 9. ábra). A C-1 benzil helyzetben nem szubsztituált **26d** izokromán származékot is sikerült kinyerniük, ami az oxidált instabil vegyület prekursora volt. A **26a-c** származékok 100 µg/ml koncentrációban a *Lasiodiplodia theobromae* gomba növekedését gátolták 76%-, 74%-, és 69%-kal, míg a **26d** izokromán 10% alatti gátló hatást mutatott.³

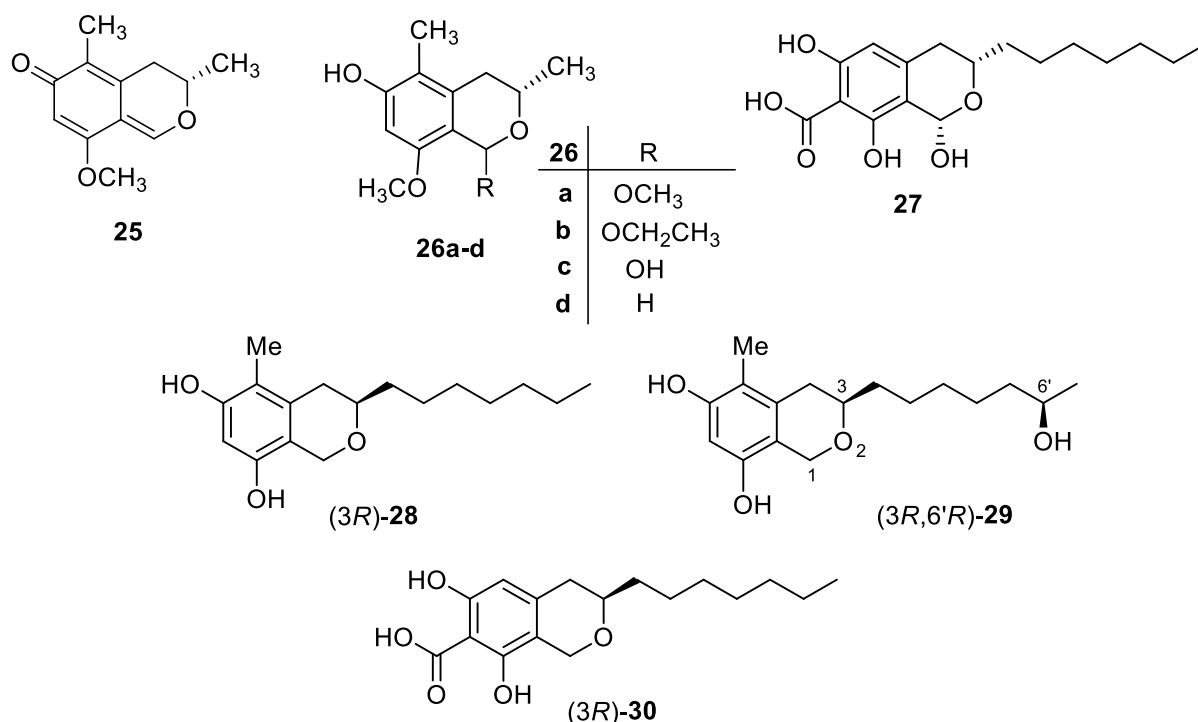
Penicillium sp. endofita gombából Inagaki és munkatársai izolálták a **27** CJ-12,373 származékot, ami a C-3 pozícióban *n*-heptil, a C-1 pozícióban hidroxil csoportot tartalmaz (9. ábra). Azt találták, hogy a CJ-12,373 (**27**) származék DNS-giráz inhibitor és antibakteriális aktivitást is mutatott (MIC 25 = 100 µg/ml) Gram-pozitív baktériumok ellen, beleértve a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* és *Streptococcus agalactiae* törzseket.⁴ A **27** izokromán származék relatív konfigurációját NOE mérésekkel határozták meg, azonban az abszolút konfigurációját nem adták meg.

Kock és munkatársai az endofita *Pseudoanguillospora* sp. nevű gombából izolálták a pseudoanguillosporin A (**28**) és B (**29**) származékokat.⁵ Kutatócsoportunkban meghatározták a

28 és **29** vegyületek C-3 abszolút konfigurációját, melyeket a mért ECD spektrumokból az izokromán helicitás szabály⁶ alkalmazásával végeztek el és TDDFT-ECD számításokkal erősítettek meg. A kutatócsoportunkban korábban igazolták, hogy a 1L_b Cotton effektus (CE) biztonsággal használható a szubsztituált izokromán származékok abszolút konfigurációjának meghatározására. Optikailag aktív izokromán modelvegyületek szintézisével megerősítették Sznatzke és munkatársai elméletét, hogy az aromás gyűrűben szubsztituátlan izokrománok esetén a heterogyűrű *P/M* helicitásához pozitív/negatív 1L_b CE tartozik⁷. Ismert konfigurációjú származékok vizsgálatával igazolták, hogy a természetes és szintetikus farmakológiailag aktív izokromán származékokban a benzol gyűrű akirális szubsztituensei (pl. metoxi vagy hidroxil) nem befolyásolják az izokromán kromofor kiroptikai viselkedését, és nem változtatják meg a helicitási szabályt.⁶

A **29** vegyület C-6' szekunder hidroxil csoportjának abszolút konfigurációját a Mosher féle NMR módszerrel határozták meg az α -metoxi-fenilecetsav (MPA) észtereiből a fenolos hidroxil csoportok metoxi csoport formájában történő védelme után (9. ábra). A **28** és **29** vegyületek antibakteriális aktivitást mutattak a *Bacillus megaterium* Gram-pozitív baktériummal szemben. A **28** és **29** vegyület gombaellenes hatást is mutatott; a *Phytophthora infestans* ellen a **28** vegyület bizonyult jobbnak. A **28** izokromán származék algaellenes hatást mutatott *Chlorella fusca* ellen.

A pseudoanguillosporin C izokromán származék (**30**) szintén C-3 *n*-heptil szubsztituénst tartalmazott, amit a *Cadaphora* sp gombából izoláltak, és mérsékelt gombaellenes hatást mutatott a *Cryptococcus neoformans* (MIC = 35 μ g/mL) ellen.⁸ Az abszolút konfigurációját az ECD spektrumában 270 nm-en észlelt negatív 1L_b CE alapján határozták meg az izokromán helicitási szabály alkalmazásával (9. ábra).

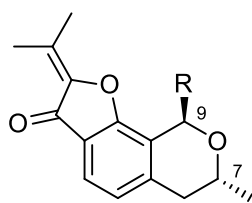


9. ábra Antimikrobális hatású természetes izokromán származékok.

2.1.2. Természetes eredetű, tumorellenes hatású izokromán származékok

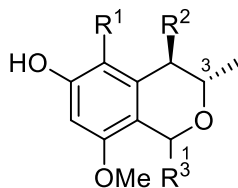
Néhány természetes eredetű izokromán származék esetén citotoxikus aktivitást azonosítottak. A **31a** (+)-pseudodeflectusin, amelyet az *Aspergillus pseudodeflectus* gombából izoláltak szelektív citotoxikus aktivitást mutatott a NUG-C3 humán gyomorrák, HeLa-S3 humán méhnyakrák-, HL-60 humán perifériás vérrák sejtvonalakon 49, 47 és 39 μM LD₅₀ értékekkel.⁹ A **31a** izokromán származék abszolút konfigurációját nem írták le, viszont Saito és munkatársai megvalósították az optikailag aktív és a racém származékok totálszintézisét és a természetes vegyület (7R,9S) abszolút konfigurációját királis HPLC analízissel és röntgenkristallográfiával határozták meg.¹⁰ Az *Aspergillus ustus* 094102 tengeri eredetű endofita gombából a **31b** (+)-ustusorane C-t izolálták,¹¹ aminek szintézisét és abszolút konfigurációjának meghatározását később végezték el.¹² A vegyület C-1 pozícióban metoxi csoportot tartalmaz a hidroxil helyett, és a HCT116 humán vastagbélrák sejtekkel szemben citotoxicitást mutatott 5,9 μM IC₅₀ értékkel (9. ábra).¹³ Az egyiptomi Wadi El-Natron extrém sós tó üledékéből izolált *Penicillium* sp. gomba etil-acetátos kivonatának kromatográfiás elemzése során a **32a,b**¹⁴ izokromán származékokat és a korábban izolált **32c** vegyületet azonosították.¹⁵ A **32a,b** vegyületeknek meghatározták az abszolút konfigurációját és vizsgálták mindhárom vegyület (**32a-c**) citotoxikus aktivitását az L5178Y egér limfóma sejtvonalon. A legnagyobb aktivitást a **32a** származék adta 26,20%-os gátlással; a **32b** és **32c** izokromán származékok 16,10%-os és

3,40%-os gátlást mutattak 10 µg/ml koncentrációban (pozitív kontroll: EC₅₀ = 6,40 µg/ml) az L5178Y egér limfóma sejtvonalon.¹⁴



31a,b

31	R	abszolút konfiguráció
a	OH	(7 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)
b	OMe	(7 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)



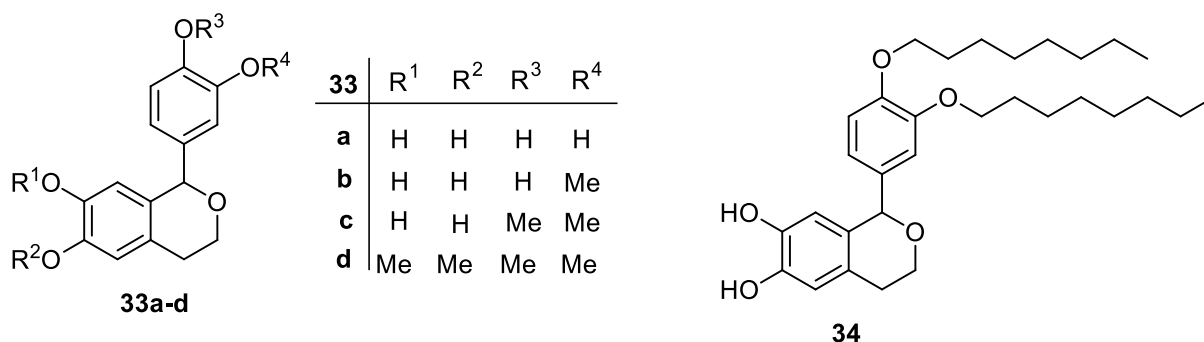
32a-c

32	R ¹	R ²	R ³	abszolút konfiguráció
a	Me	OH	H	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)
b	H	H	H	(3 <i>S</i>)
c	Me	H	H	(3 <i>S</i>)

10. ábra Citotoxikus természetes eredetű izokromán alapvázat tartalmazó vegyületek.

2.1.3. Antioxidáns hatású természetes izokromán származékok

Köztudott, hogy az olíwabogyó és az olívaolaj antioxidáns hatású^{16, 17} és a számos összetevő közül a fenolos hidroxil csoportot tartalmazó 1-arilizokrománok (**33a-d**, 10. ábra) hozzájárulnak ehhez az antioxidáns aktivitáshoz.^{18, 19} Schönfeld és munkatársai kimutatták, hogy a hidroxil-1-arilizokrománok elnyomják a mitokondriális reaktív oxigén részecskék (ROS) felszabadulását. A bioaktivitás vizsgálatok alapján e vegyületek kontrollálják a citoszolban a ROS szintjét a patkány mellékvesévelő daganatos sejtenyészetekben (PC12), amikor a sejt glutation (GSH) tartalma kimerült.²⁰ A vizsgált **33a-d** hidroxil-1-arilizokrománok már alacsony koncentrációban is aktívak antioxidánsként, amit a 14-27 µM tartományba eső EC₅₀ értékek mutattak. A legerősebb antioxidáns hatást a **33a** vegyület adta. Ha a hidroxil csoportokat metoxi csoportokra cserélték egyre nagyobb számban, akkor azzal arányosan csökkent az aktivitás. A szabad hidroxil csoportok tehát szükségesek az antioxidáns aktivitáshoz. Később ugyanerre a következtetésre jutottak Mateos és munkatársai, amikor előállították a **33a-c** és **34** izokrománokat, és megvizsgálták antioxidáns tulajdonságaikat. Tapasztaltak ugyan antioxidáns hatást az *n*-oktiloxi csoportot tartalmazó származéknál (**34**) is, de számottevően jobb aktivitást mutatott a **33a** származék (11. ábra).²¹



11. ábra Antioxidáns hatású izokromán származékok szerkezete.

2.1.4. Központi idegrendszeri betegségekre ható izokromán származékok

Az egyre növekvő átlagéletkorral a központi idegrendszeri betegségek korunk népbetegségeivé váltak, és egyre nagyobb terhet jelentenek a társadalomnak és a családoknak.²² A természetes és szintetikus izokromán származékok között számos központi idegrendszeri rendellenességre ható szer található. A központi idegrendszerre ható királis izokromán származékoknál a sztereoizomerek gyakran eltérő aktivitást mutatnak, ezért ezeket a királis vegyületeket optikailag aktív formában állították elő és vizsgálták. A **35** (A68930) szintetikus királis izokromán származék (12. ábra) szelektív dopamin D₁ receptor agonista^{23, 24} és antidepresszáns, fekélyellenes és étvágycsökkentő aktivitást mutathat. Előállították és megvizsgálták a különböző sztereoizomereket és azt találták, hogy kizárólag az (1*R*,3*S*) sztereoizomer felelős az aktivitásért.²³

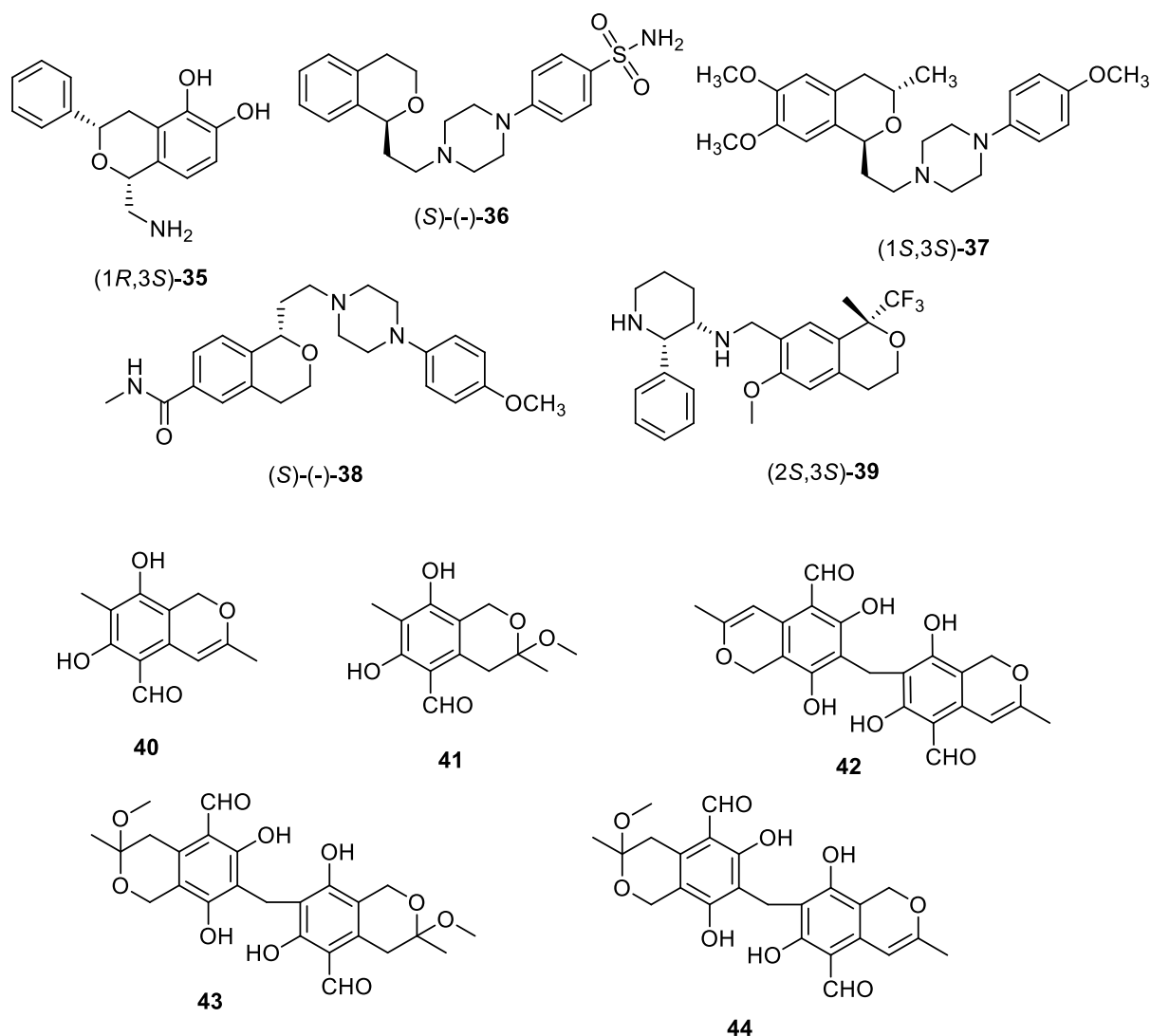
TenBrink és munkatársai állították elő a sonepiprazole **36** izokromán származékot (PNU101387, 12. ábra), melynek egykristály röntgenkristallográfiás vizsgálatával határozták meg az abszolút konfigurációját. A többi sztereoizomer vizsgálata után azt találták, hogy a **36** származéknak nagy az affinitása és specificitása dopamin D₄-receptorral^{25, 26} szemben, és így kiváló szelektív D₄-receptor antagonistá. Vizsgálták antipszichotikumként skizofrénia kezelésére,²⁷ azonban a vizsgálatok azt mutatták, hogy nem alkalmas a skizofrénia klinikai kezelésére. Ugyanakkor egyedülálló eszközt kínál a dopamin D₄ receptorok szerepének megértéséhez a központi dopaminrendszereket érintő betegségekből.^{28, 29}

A kutatócsoportunkban számos izokromán alapvázú származékot állítottak elő,⁶ melyek közül a **37** származék (12. ábra) dopamin D₄ receptor antagonistá hatásának bizonyult (dopamin D_{4,2}, dopamin D_{4,4}, dopamin D_{4,7} receptor antagonistá hatás 10 μM-os koncentrációban: 66%, 46%, 34%).³⁰

Ennis és munkatársai³¹ a **38** (PNU109291) izokromán származékról (12. ábra) leírták, hogy szelektív és hatékony 5-HT_{1D} receptor agonista (5-HT_{1D}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, dopamin D₂ és dopamin D₄ K_i = 0,9, 5775, 1092, 168, 241 és 3704 nM). Azonosították, hogy az (S)-(-)-**38** enantiomer sokkal nagyobb affinitást mutatott 5-HT_{1D} receptorral szemben, mint az (R)-(+)-**38**. Szelektivitása révén potenciálisan alkalmazhatónak találták a migrénes fejfájás kezelésére, és mivel nem találtak éresszehúzó hatást az (S)-(-)-**38** esetében, a kardiovaszkuláris mellékhatásoktól mentes származéknak bizonyulhat.

Az izokromán alapvázat tartalmazó (2S,3S)-**39** vegyületet (CJ-17,493) sztereoszelektív szintézissel, optikailag aktív formában állították elő, mely szelektív humán NK₁ receptor antagonist hatású (K_i = 0,2 nM),³² és potenciálisan terápiás lehetőséget mutathat a migrénes fejfájás, hányás, depresszió, alkoholizmus és a gyomor-bél traktushoz kapcsolódó gyulladásos állapotok kezelésében (12. ábra).³³

Az acetilkolin-észteráz (AChE) gátlókat időskori demencia és az Alzheimer-kór tüneti gyógyszeres kezelésére is felhasználják. Alzheimer-kór kezelésére alkalmazott AChE inhibitorok például a donepezil, galantamin és rivasztigmin.³⁴ A *Stachybotrys sp.* PH30583 penészgombából izolálták a **40-44** izokromán származékokat (12. ábra), melyeknél 2%, 1%, 46%, 53% és 55% AChE gátló aktivitást mutattak ki 50 µM-os koncentrációnál.³⁵



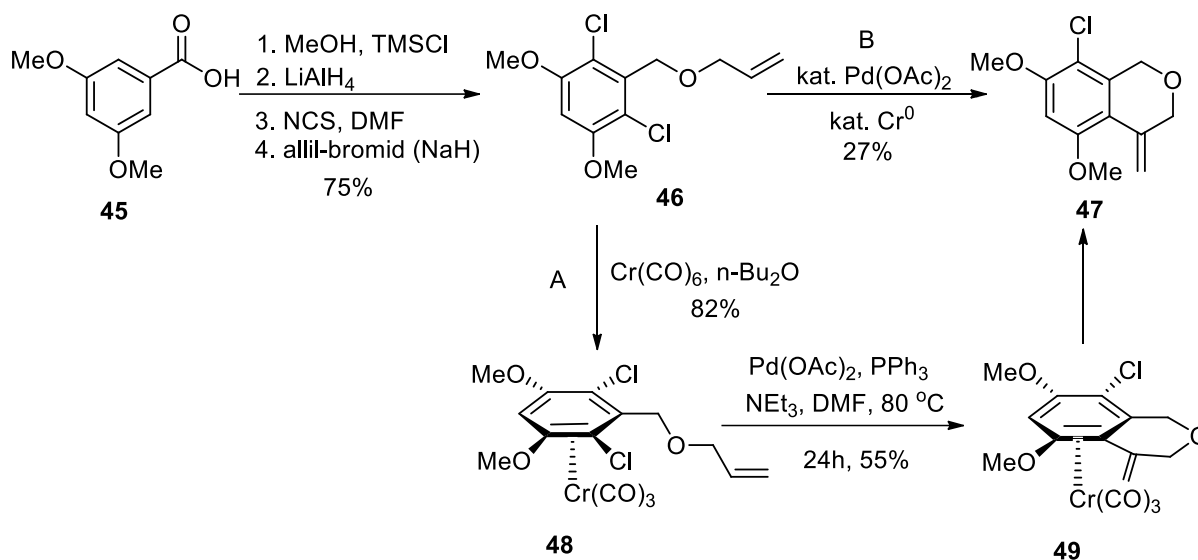
12. ábra Központi idegrendszerre ható izokromán származékok.

2.2. Izokromán váz kialakítása

Az izokromán származékok előző fejezetben bemutatott bioaktivitása igazolja azt, hogy számos módszert dolgoztak ki az izokromán váz kialakítására. Ezek a módszerek a kondenzált heterogyűrű kialakítására irányulnak a C-C vagy C-O kötés, vagy akár mindkettő egyidejű kialakításával. E módszerek közül mutatok be néhányat a teljesség igénye nélkül:

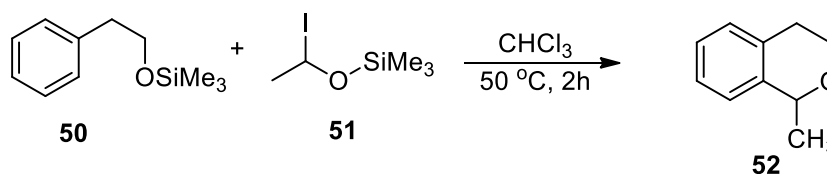
1. Bräse és munkatársai az izokromán váz kialakulását C-C kötés kiépítésével Heck körülmények révén valósították meg (13. ábra).³⁶ 3,5-Dimetoxi-benzoesavból (**45**) kiindulva több lépésben a szimmetrikus **46** allil-aril-éter származékot állították elő, melyből intramolekuláris Pd és Cr átmenetifémek által katalizált gyűrűzárási reakcióban alakították ki a szén-szén kötést (13. ábra). Az A reakcióút során króm-hexakarbonillal komplexképzést (**46** →

48) hajtottak végre a diklórbenzol származékkal, melyet ezt követően klasszikus Heck körülmények között gyűrűzárási reakcióba vittek (48 → 49), majd vizes feldolgozással kapták az exociklusos kettős kötést tartalmazó 47 izokromán származékot. A 49 származék instabilitása miatt megvalósították az egy lépéses szintézisutat is (B út, 46 → 47), amivel 27%-os kitermeléssel kapták meg a terméket (47).



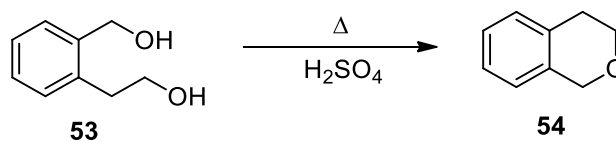
13. ábra Izokromán váz kialakítása Heck körülmények között.

2. Jung és munkatársai a heterogyűrű C-C kötésének kialakításával állították elő az 52 izokromán származékot az 51 α-jódetil-szilil-éter reagens alkalmazásával az 50 trimetilsziliéter származékból kiindulva (14. ábra).³⁷



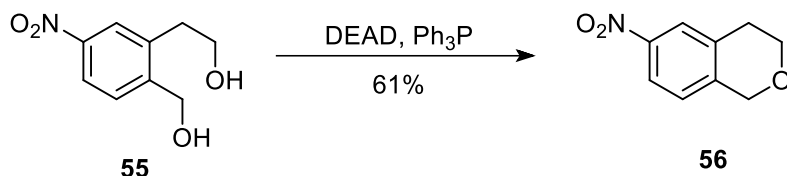
14. ábra Izokromán váz kialakítása az 51 α-jódetil-szilil-éter alkalmazásával.

3. Warnell és munkatársai az 53 diol szubsztrátot használták, az izokromán váz kialakítására a C-O kötés sav-katalizált kiépítésével³⁸ (15. ábra).



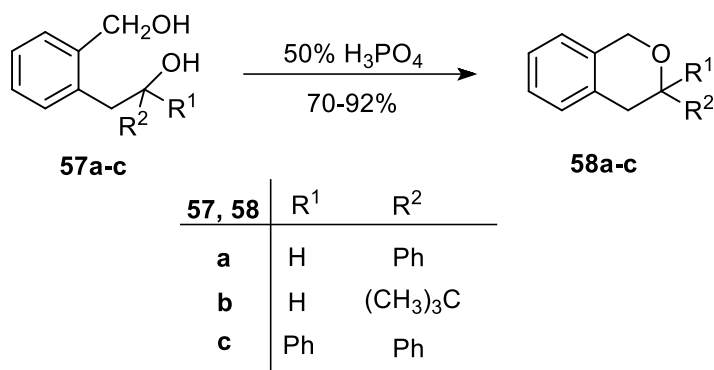
15. ábra Izokromán (54) sav-katalizált előállítása.

4. A **55** diol származékból kiindulva Quallich és munkatársai³⁹ Mitsunubu körülmények között állított elő izokromán származékot dietil azodikarboxilát (DEAD) és trifenilfoszfin (Ph₃P) jelenlétében, C-O kötés kialakításával (16. ábra).



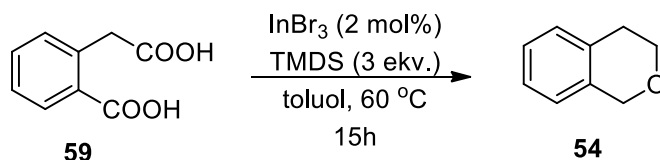
16. ábra Izokromán előállítása diol származékból C-O kötés kialakításával Mitsunubu körülmények között.

5. A szubsztituált **57a-c** 2-(2-hidroximetil)fenil-etanol diol származékokból kiindulva számos izokromán származék (**58a-c**) előállítható⁴⁰ 50%-os H₃PO₄ oldatban forralva C-O kötés kialakításával (17. ábra). A reakció során a szekunder vagy tercier alkoholból sav-katalízissel létrejövő karbokation stabilitását használják ki az intramolekuláris gyűrűzárás során.



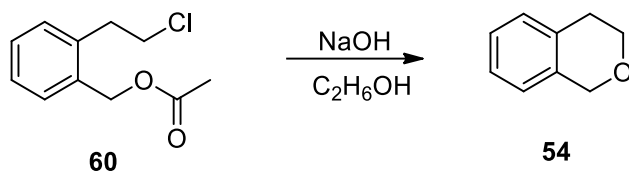
17. ábra Izokromán származékok előállítása sav-katalízissel a **57a-c** diolokból.

6. Az **54** izokromán szintézisét Pehlivan és munkatársai a C-O kötés kiépítésével végezték el, amit az **59** homoftálsavból indium(III)bromiddal kiváltott gyűrűzárással hajtottak végre (18. ábra).⁴¹



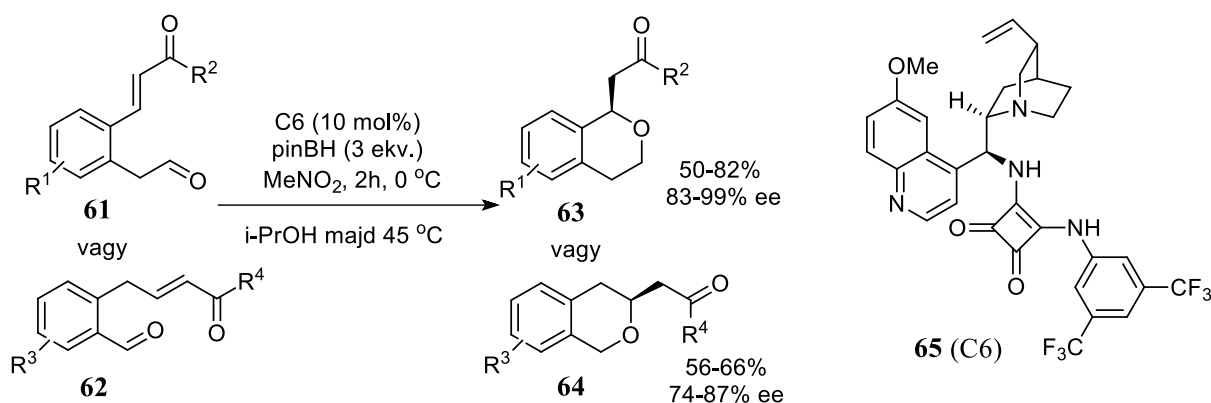
18. ábra Az **54** izokromán szintézise az **59** homoftálsav gyűrűzárásával.

7. Az előző módszerhez hasonlóan C-O kötés kiépítésével alakították ki az izokromán vázat Abramo és munkatársai (19. ábra). *Orto*-(β-klóretil)benzil-acetát (**60**) elszappanosításával intramolekuláris nukleofil szubsztitúcióval az **54** izokrománt kapták, melyet nátrium-hidroxiddal etanolban hajtottak végre.⁴²



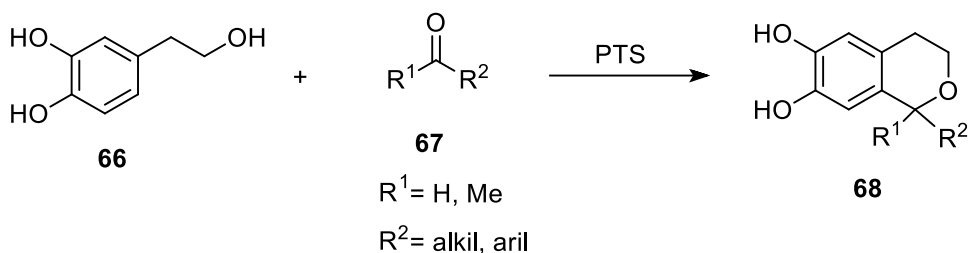
19. ábra Az **54** izokromán szintézise *o*-(β-klóretil)benzil-acetát (**60**) elszipanosításával.

8. Ravindra és munkatársai a **65** bifunkcionális négyzetsav organokatalizátorral és pinakolátoboránnal (pinBH) enantioszelektív intramolekuláris oxa-Michael addícióban alakították ki a királis **63** és **64** izokrománok C-O kötését (20. ábra). Attól függően, hogy a **61** vagy **62** aldehid származékból indultak ki optikailag aktív C-1 vagy C-3 szubsztituált izokrománokat tudtak előállítani nagy enantiomerfelesleggel. A pinBH hidridforrásként a formil csoport redukcióját végezte el, és elősegítette a cinkóna típusú organokatalizátorhoz való koordinációt.⁴³



20. ábra Izokromán származékok enantioszelektív organokatalitikus előállítása intramolekuláris oxa-Michael reakcióval.

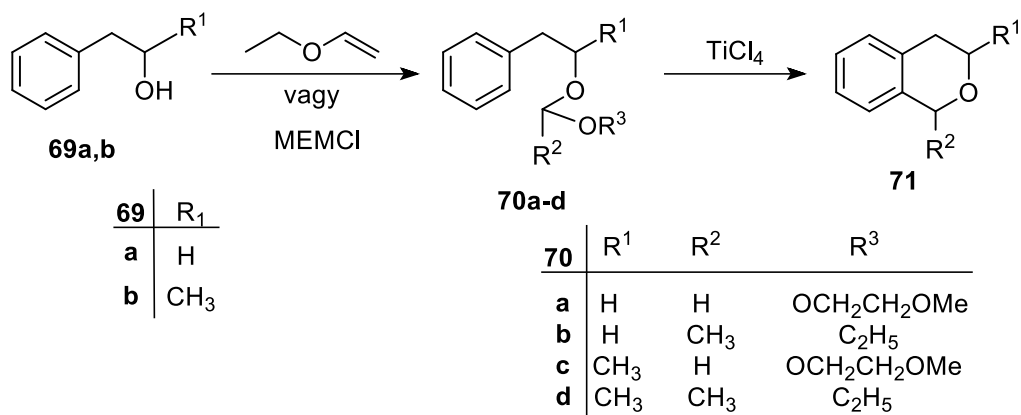
9. A 2-(3',4'-dihidroxifenil)etanolból (**66**) különböző aldehidekkel vagy ketonokkal (**67**) Guiso és munkatársai savkatalizált (PTS) oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióban állították elő a **68** izokromán vázat tartalmazó származékokat (21. ábra).⁴⁴



21. ábra C-1 szubsztituált izokrománok előállítása oxa-Pictet-Spengler reakcióval.

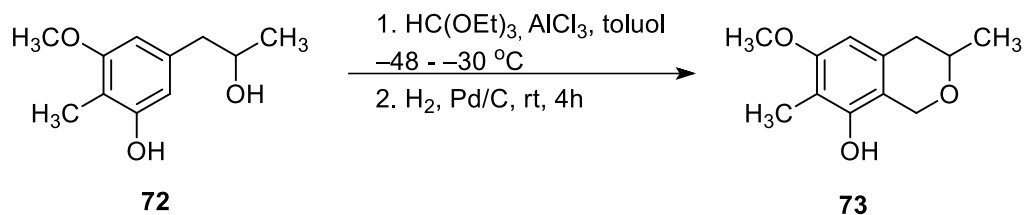
10. A **71** 1,3-diszubsztituált izokrománok előállítását Mohler és munkatársai⁴⁵ írták le 2-feniletanolból (**69a**) vagy 3-fenil-2-propanolból (**69b**) kiindulva, mely az oxa-Pictet-Spengler

reakció egyik változatának tekinthető. A reakció első lépésében reaktív acetált (**70a-d**) képeztek rutin módszerrel etoxietén vagy 2-metoxietoximetil-klorid (MEM-klorid) felhasználásával, amelyből Lewis-sav katalízissal intramolekuláris gyűrűzárási reakcióban kapták a **71** izokromán gyűrűt (22. ábra).



22. ábra 2-Fenil-etanolból (**69a**) vagy 3-fenil-2-propanolból (**69b**) izokromán gyűrű kiépítése.

11. Suzuki és munkatársai⁴⁶ oxa-Pictet-Spengler reakcióban 2-hidroxi-propil oldalláncot tartalmazó fenol származékból (**72**) trietil-ortoformiáttal [HC(OEt)₃] és AlCl₃ katalizátorral, majd az intermedier katalitikus hidrogénezésével állították elő a **73** terméket (23. ábra).



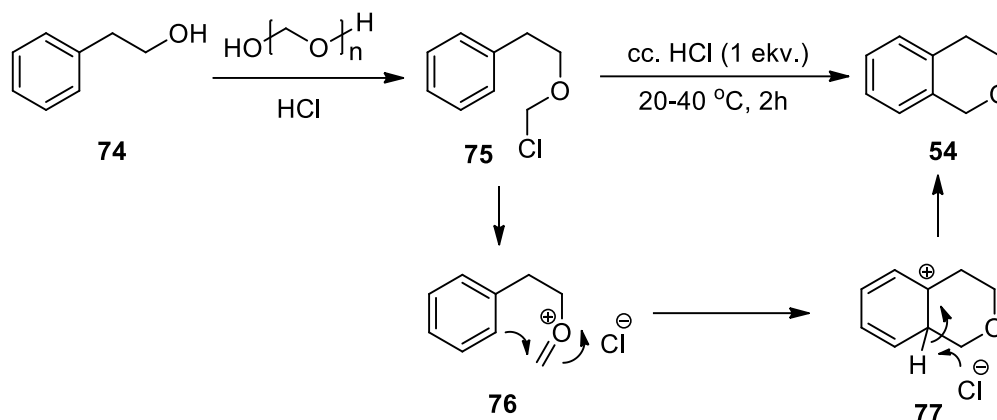
23. ábra Izokromán alapváz kiépítése 2-hidroxi-propil oldalláncot tartalmazó származékból (**72**) kiindulva.

Doktori munkám során mi az Oxa-Pictet-Spengler reakciót alkalmaztuk az 1-aryl-izokromán váz kialakítására, ezért az alábbiakban részletesen bemutatom ezt a reakciót.

2.3. Oxa-Pictet-Spengler reakció

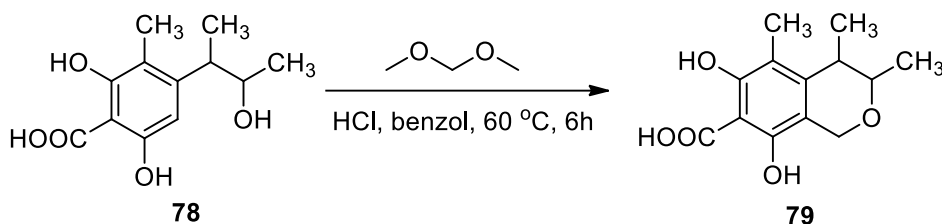
Az oxa-Pictet-Spengler elnevezést Wunsch és munkatársai írták le először 1992-ben,⁴⁷ de ezt a reakciót már jóval korábban is alkalmazták izokromán származékok szintézisére, és a reakciókörülményeket is folyamatosan módosították és fejlesztették.

Az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció eredete 1935-re nyúlik vissza, amikor beszámoltak a **74** 2-fenil-etanol paraformaldehiddel és sósavval történő klór-metilezéséről, majd az azt követő gyűrűzárásról szervesetlen savakkal való kezelés hatására 50%-os kitermeléssel (24. ábra).^{48, 49} 1954-ben Maitte finomította⁵⁰ a módszert, aki az (1-fenil-ciklopentil)-metanol formaldehiddel történő ciklokondenzációjáról számolt be ecetsavval 90%-os hozammal.



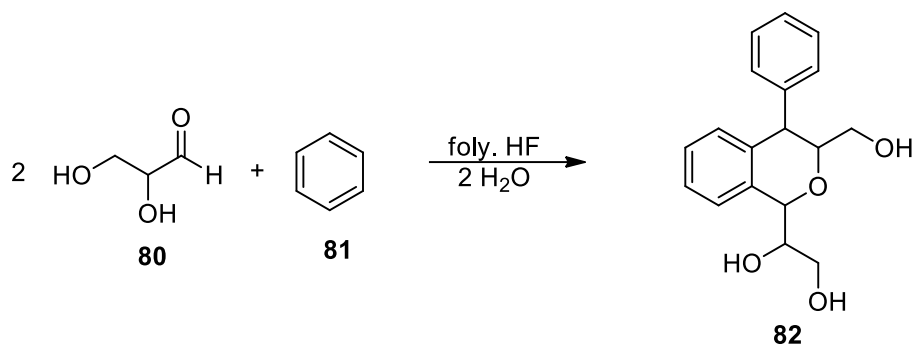
24. ábra Az izokromán előállítása **74** 2-fenil-etanolból és paraformaldehiddel klór-metilezéssel majd azt követő sav-katalizált gyűrűzárással.

Az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció első alkalmazásáról természetes vegyületek szintézisére 1949-ben számoltak be Warren és munkatársai,^{51, 52} amikor leírták a **79** dihidrocitrinin szintézisét β -fenetil-alkohol (**78**) reakciójával (25. ábra). Az eljárást később kiterjesztették a citrinin és a dihidrocitrinin analógokra is, különböző aldehidek, ketonok és acetálok használatával.



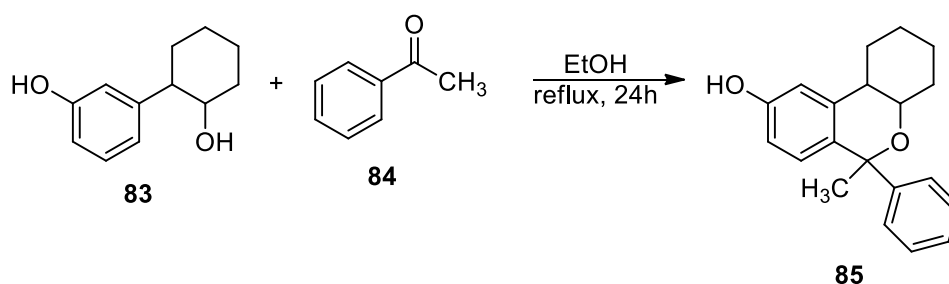
25. ábra Dihidrocitrinin (**79**) szintézise **78** β -fenetil-alkohol dimetoxi-metánnal történő gyűrűzárással.

Az 1970-es évek elején Michel és Schleifstein leírták a benzol és gliceraldehid ciklokondenzációját folyékony hidrogén-fluoridban, mely során 1-(1,2-dihidroxi-etil)-3-hidroximetil-4-fenilizokrománt (**82**) kaptak 35-40%-os kitermeléssel.^{53, 54} A folyamathoz két molekula gliceraldehidre (**80**) volt szükség; az első a **81** benzol savkatalizált acilezését végezte, ami egy köztes β -fenetil-alkohol származékot eredményezett, mely gyűrűt zárt a másik aldehid molekulával. A reakcióban egy diasztereomert kaptak.



26. ábra A 82 4-fenilizokromán származék előállítása a 81 benzolból és a 80 glicerinalehidből kiindulva.

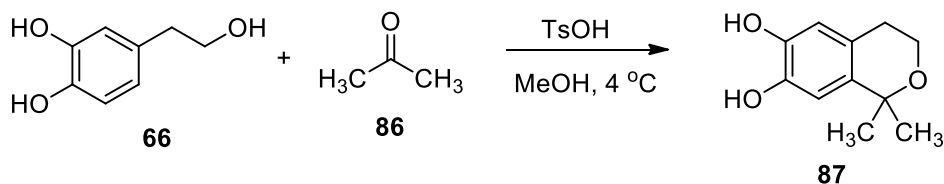
Kametani és munkatársai egy alternatív módszert dolgoztak ki Warren eljárása helyett az izokrománok előállítására.⁵⁵⁻⁵⁷ Kiindulási anyagként aktivált β -fenetil-alkohol származékot alkalmaztak, és az eljárás nem igényelt sav-katalízist (27. ábra).



27. ábra 83 Aktivált β -fenetil-alkohol gyűrűzárása 84 acetofenonnal.

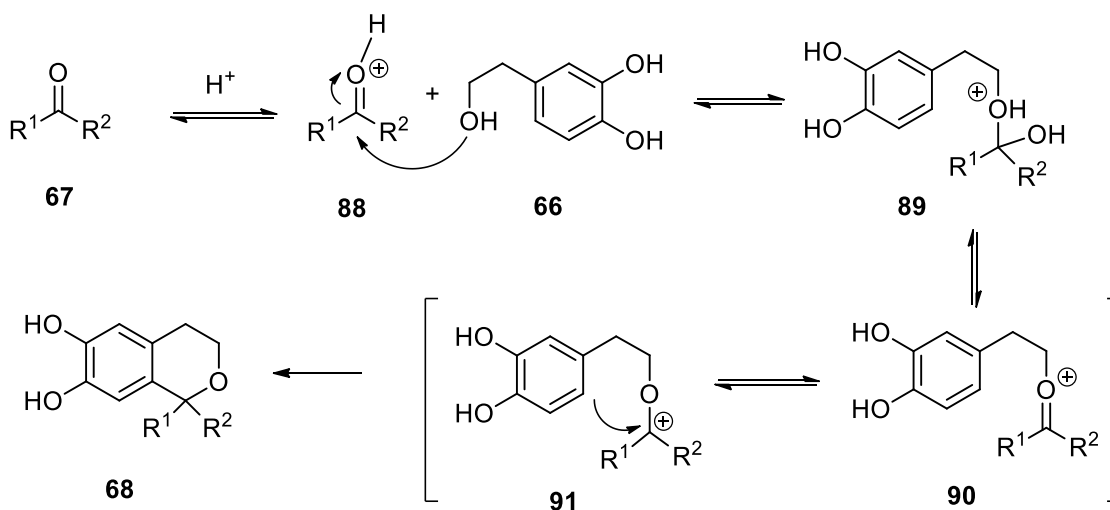
Az oxaciklusok egyik lehetséges előállítása β -aril-etanol és karbonil vegyületek oxa-Pictet-Spenger reakciója. Ezekben a reakciókban Bronsted illetve Lewis savakat alkalmaznak, tipikusan HCl,⁵⁸ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,⁵⁹⁻⁶¹ TsOH,⁶² ZnCl_2 ,⁶³ AlCl_3 ,⁶⁴ TiCl_4 ,^{65, 66} és SnCl_4 .⁶⁷ Szerves oldószerekben (benzol, toluol) hajtották végre a reakciókat és magas hőmérsékletet alkalmaztak a reakció elősegítésére és gyakran hosszú reakcióidőre volt szükség a teljes átalakuláshoz.

Néhány enyhébb reakciókörülményt is publikáltak már a reakció teljesítőképességének növelésére. Katalitikus mennyiségű TsOH alkalmaztak, metanolban és a reakciót 4 °C-on hajtották végre⁴⁴ vagy olajsavat alkalmaztak MeOH-ban és 21 °C-on dehidratáló szer (molekulaszita és izzított Na_2SO_4) alkalmazásával hajtották végre a reakciót.⁶⁸



28. ábra Izokromán gyűrű előállítása 66 β -fenetil-alkoholból katalitikus mennyiségű TsOH alkalmazásával.

Az oxa-Pictet-Spengler reakció mechanizmusát Guiso és munkatársai közzölték.⁴⁴ A reakció (29. ábra) első lépésében sav-katalízis hatására a **88** karbonilvegyület és az alkohol (**66**) a **89** hemiacetállá alakul, amelyből vízkilépéssel és intramolekuláris aromás elektrofil szubsztitúcióval képződik az **68** izokromán származék.



29. ábra Az oxa-Pictet-Spengler reakció mechanizmusa.

2.4. Az akridán vázat tartalmazó vegyületek biológiai hatása és szintézise

2.4.1. A bioaktív akridán származékok

Az *N*-metil vagy *N,N*-dimetil-alkilamin egységet tartalmazó, egyszerű szerkezetű akridán szintetikus vegyületek (**92**, **93**) bioaktivitását már 1966-ban egy szabadalomban írták le.⁶⁹ Marc és munkatársai szerint az akridánok felhasználhatók mentális zavarok, mint a depresszió, szorongás, téveszmék, zavartság vagy fizikai izgatottság enyhítésére az egyidejű fizikai cselekvőképtelenség előidézése nélkül. Blokkolják a reszperin okozta tüneteket patkányokban és egerekben⁷⁰ és a szerotonin, hisztamin és bárium által kiváltott görcsöket a tengerimalac bélben, valamint erős görcsoldó hatást fejtenek ki a sztrichnin és nikotin által kiváltott görcsökkel szemben egérben (30. ábra).

Matesic és munkatársai a **94a** és **94b** akridán származékokat állították elő (30. ábra), és vizsgálták a citotoxicitásukat az U937 humán hisztiocitás limfóma sejtvonalon. Azt találták, hogy az általuk előállított akridin, fenantridin, kinolin, indol vázat tartalmazó származékok közül az akridin származékoknak (**94a,b**) volt a legnagyobb a citotoxikus aktivitása, és a **94b**

brómmal szubsztituált származék nagyobb aktivitást mutatott, mint a **94a** szubsztituátlan akridin vegyület ($IC_{50} = 7,21$ és $3,01 \mu M$).⁷¹

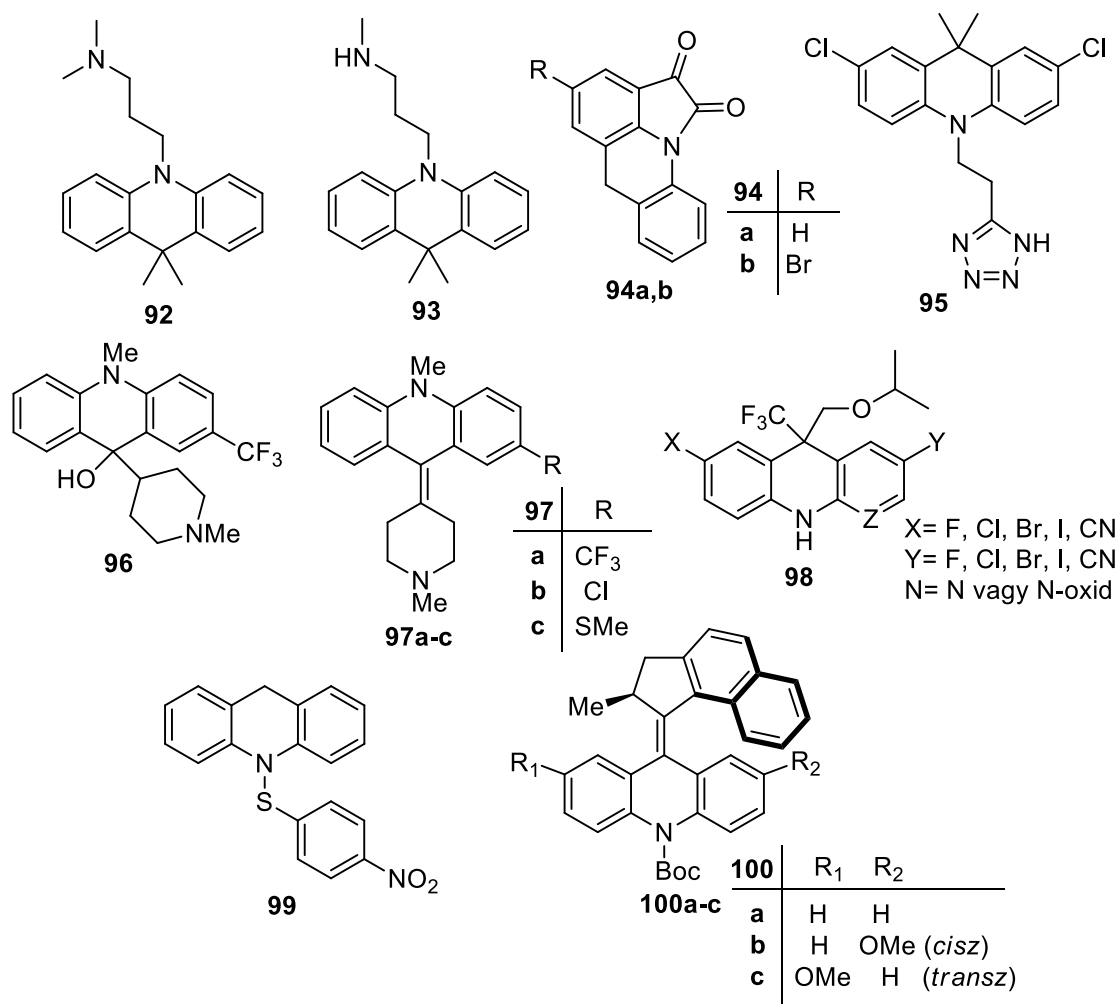
Bagriantsev és munkatársai a **95** N-szubsztituált akridán származékot (ML67-33) fejlesztették ki (30. ábra), ami alacsony mikromólos IC_{50} értékkel ($IC_{50} = 36,3 \mu M$) a K_{2P} kálium csatornák szelektív aktivátoraként működött.⁷²

Kaiser és munkatársai számos akridán alapvázú vegyületet állítottak elő, melyek közül a **96**, **97a-c** származékok (30. ábra) neuroleptikus aktivitást mutattak patkányok és egerek (100 mg/ttkg) esetében végzett vizsgálatokban. Leghatékonyabbnak a **97a** akridán származék bizonyult (patkány esetében $ED_{50} = 1,2\%$, egér esetében $ED_{50} = 2,3\%$, mg/ttkg dózisokat alkalmazva)⁷³.

A triciklusos **98** akridán vegyületekről (30. ábra) számolt be Johnson, melyek a HIV reverz transzkriptáz inhibitoraiként használhatók, és így vírusfertőzések kezelésére vagy diagnosztikai kitekben használhatóak standardokként vagy reagensekként.⁷⁴

Karwa és munkatársai a **99** N-szubsztituált akridán származékot állították elő, és vizsgálták a szabadgyökképződést elektronspin-rezonancia spektroszkópiával, mely szerint azt találták, hogy szabad gyököket termel UV-A és/vagy UV-B fénnel történő fotogerjesztés hatására. Értékeltek *in vitro* vizsgálatokban a sejthalál hatékonyságát négy rákos sejtvonalban (U937, HTC11, KB és HT29). Mind a négy sejtvonalon hatékonynak bizonyult a **99** származék.⁷⁵

Kulago és munkatársai **100a-c** molekuláris motorról számoltak be, melyek szimmetrikus vagy szubsztituált akridán statikus egységet tartalmaznak (30. ábra). Fotokémiai és termikus izomerizációs kísérleteik igazolták, hogy a tiopiránt ciklopentanilidén rotoregységre lecserélve a sztérikus inverziós energia jelentősen lecsökken, és ennek következtében 1012-szeres növekedés következik be a helicitás termikus inverziójának sebességében.⁷⁶



30. ábra Bioaktív akridin vázas vegyületek.

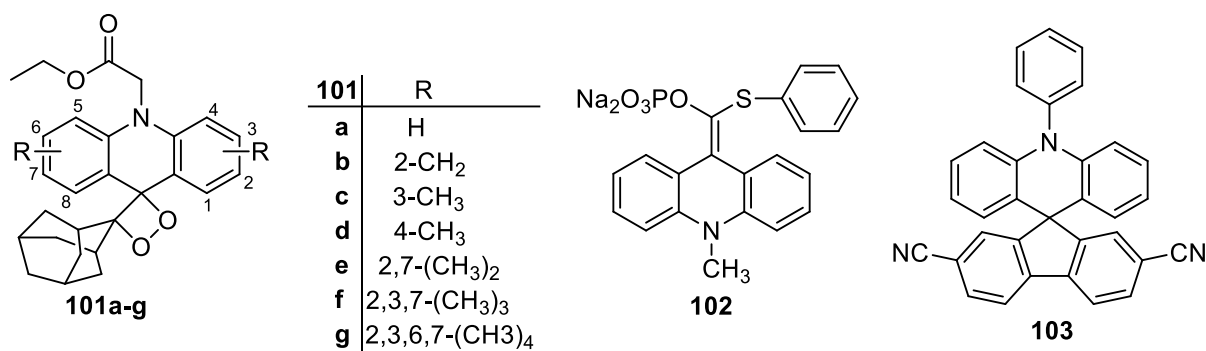
2.4.2. Akridán származékok felhasználása

A kemolumineszcencián alapuló kimutatásnak egyre növekvő jelentősége van számos területen, többek között az orvosi biológiai elemzésben, élelmiszer vizsgálatokban, kórokozó azonosításban, igazságügyi orvosszakértői vizsgálatokban és környezeti szennyezőanyag szűrésében.⁷⁷ Roda és munkatársai előállították^{78, 79} a **101a-g** akridin tartalmú 1,2-dioxetán származékokat (31. ábra), melyek aktívak termokemolumineszcens (TCL) reagensként és így akár ultraszenzitív immunológiai vizsgálatokhoz is alkalmazhatóak.⁸⁰

Akhavan-Tafti előállította a **102** akridán-foszfát származékot (30. ábra), amelyről a vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy a vizsgált vegyületek **102** származékkal való jelölése lehetővé teszi azok közvetlen kimutatását és vizsgálatát nem enzimikus anyagokban.⁸¹ A **102** jelölővegyület fényt bocsát ki, amelyet kémiai úton válthatnak ki. Az **102** alkalmazhatóságának vizsgálatára reprezentatív vegyületeket összekapcsoltak a szarvasmarha szérum albuminnal

(BSA) mint fehérje-analit modellt, és próbaként kemilumineszcenciával detektálták azokat. Bizonyították azt, hogy a jelzett fehérjék elektroforézissel elválaszthatók a **102** jelölővegyület roncsolása nélkül, és hogy a kemilumineszcencia közvetlenül a gélben állítható elő és detektálható. A fényintenzitás hat nagyságrend felett korrelált a BSA mennyiségével, lehetővé téve 50 amol fehérje kimutatását is.

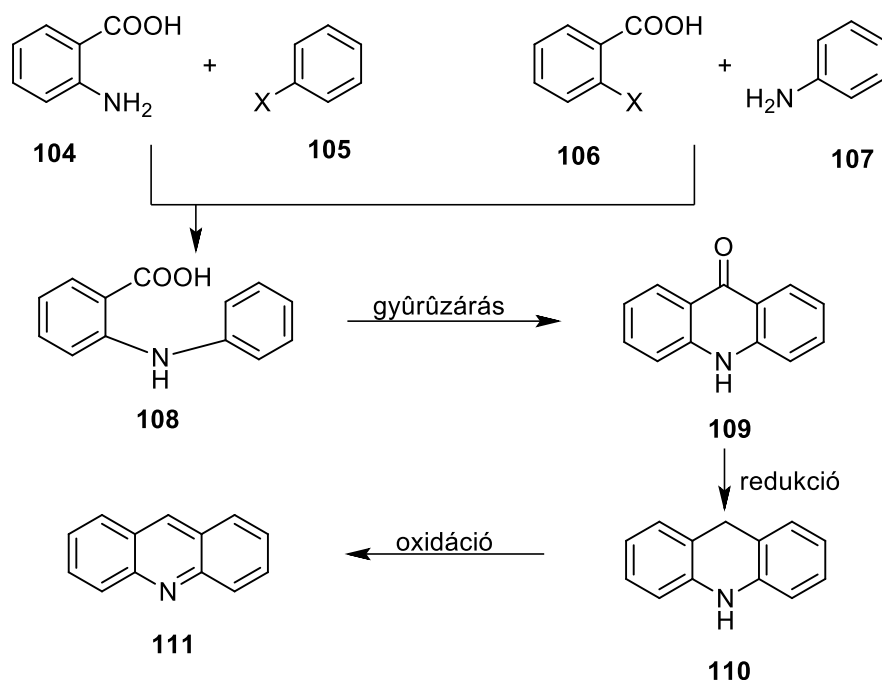
Méhes és munkatársai kimutatták, hogy a **103** spiro-akridán mint fluoreszcens származék (30. ábra) rendkívül hatékony emitterként használható szerves fénykibocsátó diódákhoz (OLED)⁸² és molekuláris oxigénérzékelőkhöz.⁸³



31. ábra Gyakorlati felhasználású akridán származékok.

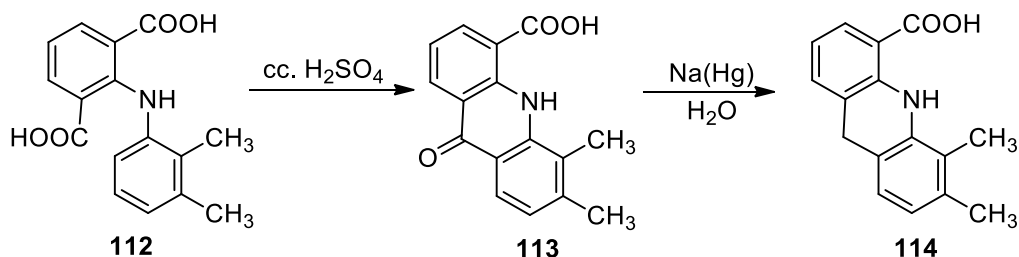
2.4.3. Az akridán váz kialakítása

Számos módszerről számoltak be a **110** akridán váz és származékának szintézisére, melyek közül az egyik legjelentősebb az Ullman szintézis. Ebben a reakcióban aromás primer amin és aromás aldehid vagy aromás karbonsav, erős ásványi savak (H₂SO₄/HCl) jelenlétében történő kondenzációja eredményezi a **109** akridon alapvázat, majd az azt követő redukció **110** akridánt és a dehidrogénezés **111** akridineket eredményez (32. ábra).⁸⁴⁻⁸⁶



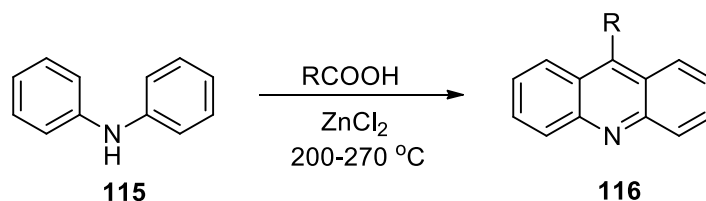
32. ábra Akridán (110) és akridin váz (111) kialakítása Ullman reakcióval.

Az előbbi általános eljárásra példa Westby és munkatársai által leírt akridán (114) szintézis, amely esetben 112 izoftálsav származékából kiindulva tömény H_2SO_4 -val hajtották végre a gyűrűzárást, majd a keletkező 113 akridont redukálták híg vizes amalgámmal NaOH jelenlétében (33. ábra).⁸⁷



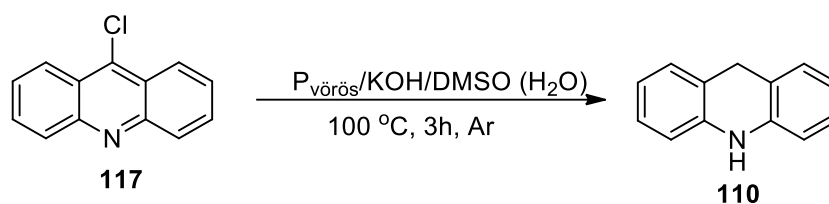
33. ábra Akridán előállítása a 112 izoftálsav származék gyűrűzárásával.

Az akridán váz kialakításának egyik lehetséges módja, hogy előzetesen előállított akridin vázból alakítjuk ki azt. Az ehhez szükséges akridin váz kialakítható Bernthsen szintézissel egy lépésben difenilamin (115) és karbonsav reakciójával cink-klorid jelenlétében (34. ábra).⁸⁸



34. ábra Akridin származékok előállítása Bernthsen szintézissel.

A **110** akridán származékok kialakítása lehetséges a **117** akridin alapvázú vegyületekből redukciós módszerrel. Kuimov és munkatársai⁸⁹ vörösfoszfossal KOH/DMSO (H₂O) közegben hajtották végre az akridin váz redukcióját (35. ábra).



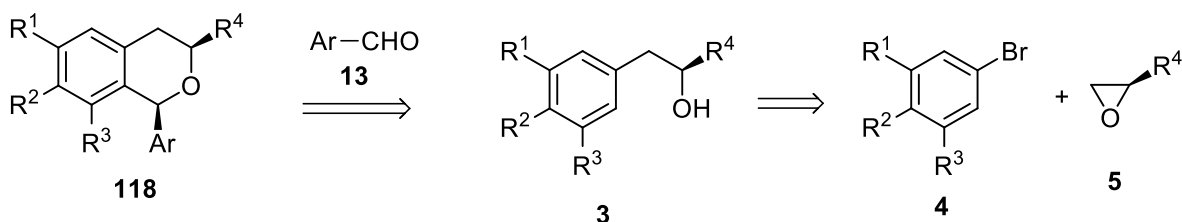
35. ábra A **117** akridin származék redukciója vörösfoszfossal.

3. Saját kísérleti munka

3.1. Izokromán származékok előállítása, sztereokémiai és farmakológiai vizsgálata

3.1.1. Optikailag aktív aril-propán-2-ol származékok előállítása

A **118** általános képlettel leírt, különböző szubsztitúciós mintázatú, optikailag aktív 1,3-szubsztituált izokromán származékok sztereoselektív szintézisét oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióval valósítottuk meg, amihez prekuzorként a **3** optikailag aktív 1-aryl-propán-2-ol származékok előállítására volt szükség (36. ábra).

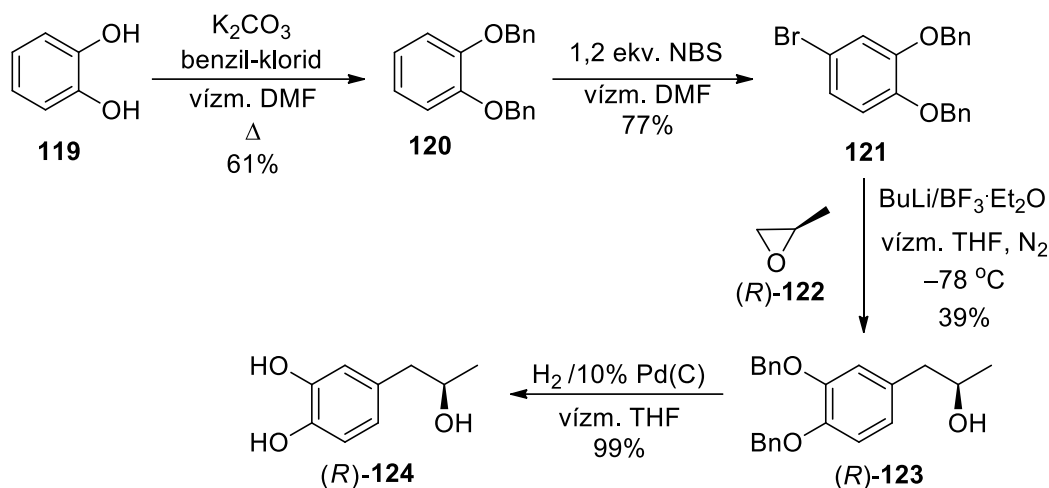


36. ábra A **118** optikailag aktív izokromán származékok előállításának retroszintetikus sémája.

Az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciók **3** szekunder alkohol kiindulási anyagait a kereskedelemben hozzáférhető, optikailag aktív epoxidok regioszelektív gyűrűnyitási reakcióival kaptuk, amit szubsztituált aril-bromid származékokból butil-lítiummal generált aril-lítium nukleofillel hajtottunk végre Lewis-sav aktiválás mellett. Az aril-bromid és az optikailag aktív propilén-oxid származékok szubsztituenseit változtatva különböző szubsztitúciós mintázatú szekunder alkoholokat állítottunk elő az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciókhoz.

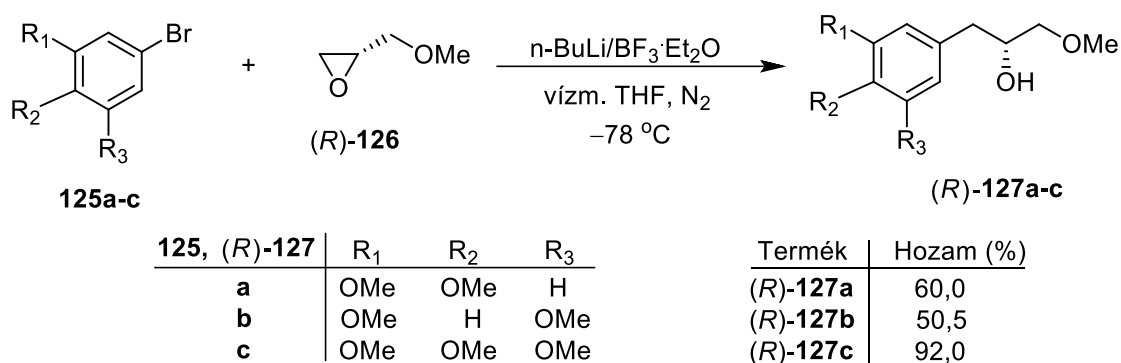
Aril-bromid származékként 1,2-bisz(benziloxi)-4-brómbenzolt (**121**), 4-bróm-veratrolt (**125a**), 1-bróm-3,5-dimetoxi-benzolt (**125b**), 5-bróm-1,2,3-trimetoxibenzolt (**125c**) alkalmaztunk, míg optikailag aktív epoxiddként (*R*)-propilén-oxidot [(*R*)-**122**], (*R*)-(-)-glicidil-metilétert [(*R*)-**126**] és (*S*)-(-)-glicidil-benzil-étert [(*S*)-**128**]. A **119** pirokatechinből kiindulva két lépésben állítottuk elő a 1,2-bisz(benziloxi)-4-brómbenzolt (**121**) (37. ábra). Elsőként elvégeztük a hidroxil csoportok benzil csoporttal történő védését, majd az így keletkező 1,2-bisz(benziloxi)benzol regioszelektív brómozását hajtottuk végre. Ezt követően az (*R*)-**122** optikailag aktív epoxiddal gyűrűnyitási reakcióba vittük, amit a reakcióban keletkező aril-lítium származékkal hajtottuk végre. Az erős nukleofil regioszelektíven az (*R*)-**122** epoxid kevésbé szubsztituált elektrofil szénatomjára támadt és a gyűrűnyitást a bór-trifluorid-dietil-éterát Lewis sav hozzáadásával segítettük elő. A regioszelektív epoxid gyűrűnyitási reakció nem érinti az (*R*)-**122** epoxid kiralitáscentrumát, ezért az (*R*)-**123** szekunder alkohol termékben az változatlan

abszolút konfigurációval jelenik meg. Az **(R)**-**123** alkohol katalitikus hidrogénezésével kaptuk a **(R)**-**124** fenol származékot. A benzil védőcsoportokat tartalmazó **(R)**-**123** és a debenzilezett **(R)**-**124** szekunder alkoholokat egyaránt használtuk a gyűrűzárási reakciókhoz.



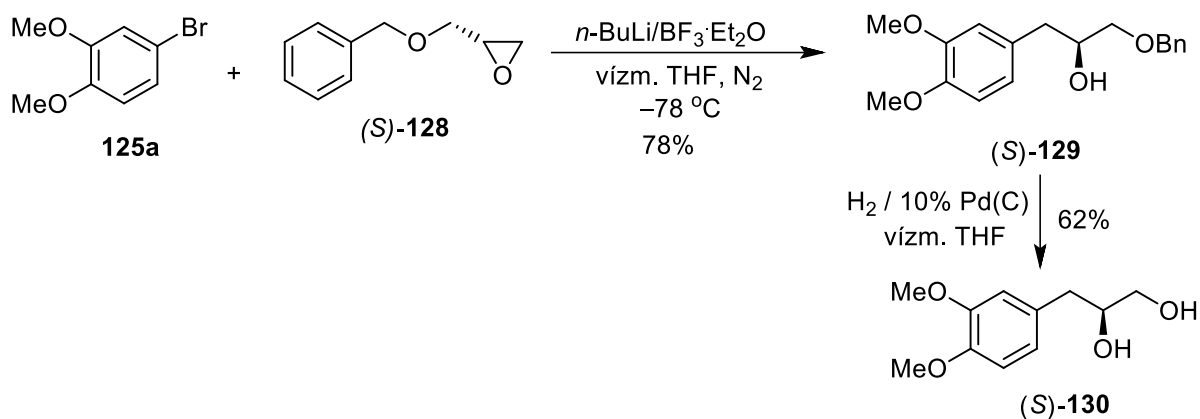
37. ábra Az **(R)**-**124** optikailag aktív alkohol előállítása.

Az előbb bemutatott körülmények között a **125a-c** aril-bromid származékokból kiindulva *n*-BuLi-mal kialakítottuk az aril-lítium származékokat és az optikailag aktív **(R)**-**126** epoxiddal Lewis sav [bór-trifluorid-dietil-éterát ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)] jelenlétében gyűrűnyitási reakciókat hajtottunk végre, ami az **(R)**-**127a-c** termékek képződését eredményezte (38. ábra).



38. ábra Optikailag aktív **(R)**-**127a-c** 1-metoxi-3-aril-propán-2-ol származékok szintézise.

Közepes hozammal szintén előállítottuk a benziloxi csoportot tartalmazó **(S)**-**129** optikailag aktív aril-propán-2-ol származékot is. Kiindulási anyagként 4-brom-veratrolt (**125a**) és **(S)**-**(-)**-glicidil-benzil-étert [**(S)**-**128**] alkalmaztunk, majd végrehajtottuk a **(S)**-**129** alkohol katalitikus hidrogénezését, ami a **(S)**-**130** diol származékot eredményezte (39. ábra). Gyűrűzárási reakciókat az **(S)**-**129** és az **(S)**-**130** származékokkal egyaránt végrehajtottunk.



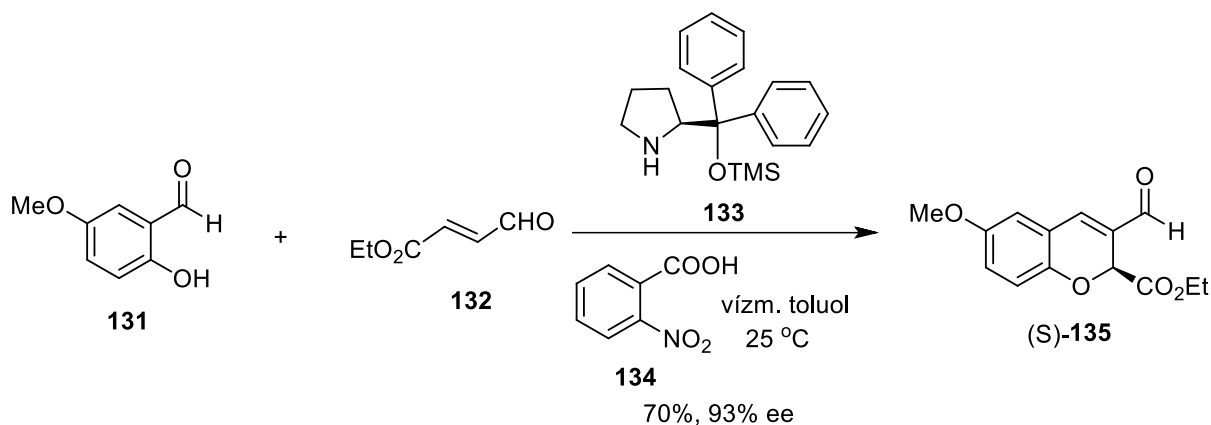
39. ábra Az (S)-129 és (S)-130 aril-propán-2-ol származékok előállítása

3.1.2. Oxa-Pictet-Spengler reakciók

3.1.2.1. Idegsejtvédő hatású izokromán-2H-kromén hibridmolekula előállítása

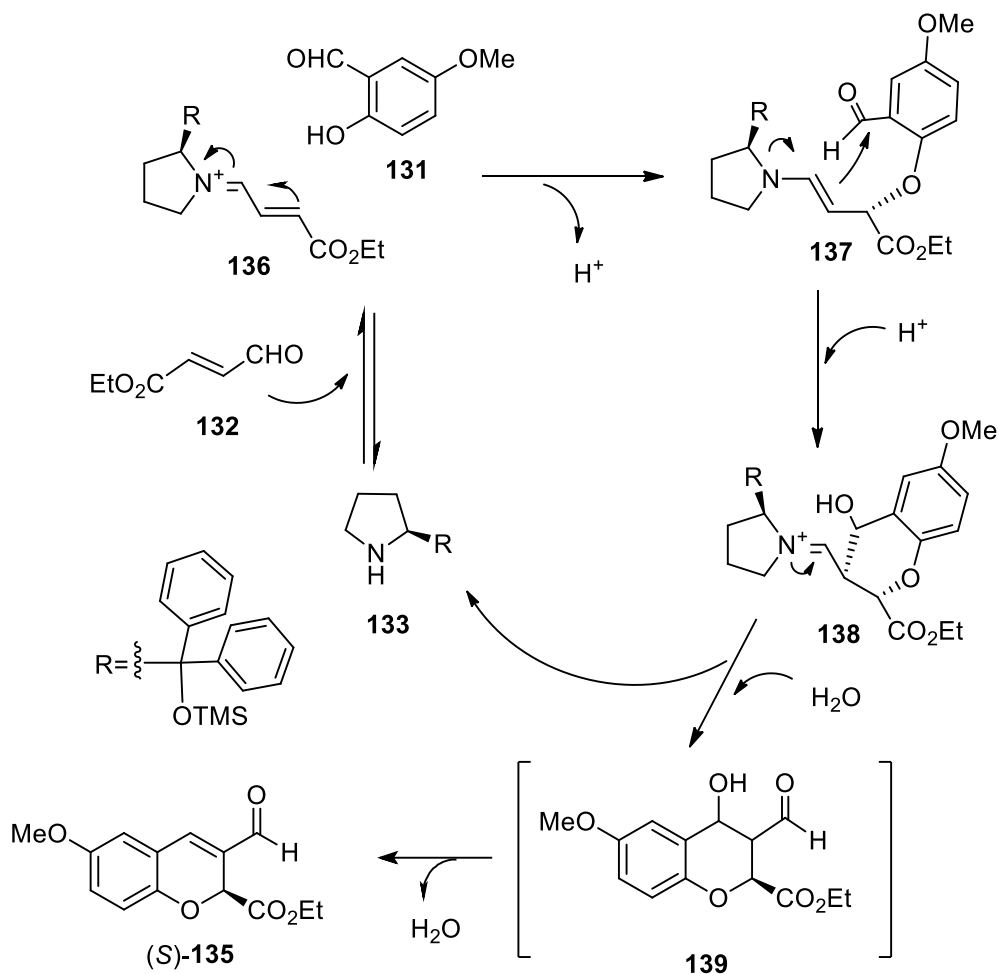
Az olívbogyóból izolált antioxidáns hatású 6,7-dihidroxiizokromán természetes anyagok²⁰ alapvázát terveztük összekapcsolni egy észter funkciós csoportot tartalmazó 2H-kromén egységgel potenciálisan idegsejtvédő hatású izokromán-2H-kromén hibrid származék előállítására. A szubsztituált 2H-kromén-3-karboxilát származékokra korábban gyulladáscsökkentő aktivitást írtak le.⁹⁰

Jó kitermeléssel előállítottuk az (S)-135 2H-kromén származékot irodalmi adatok alapján⁹¹ enantioszelektív organokatalitikus reakcióban. 2-Hidroxi-5-metoxi-benzaldehidből (**131**) és etil-transz-4-oxo-2-butenóátból (**132**) kiindulva, nitrobenzoesavat (**134**) és a **133** (S)-(-)- α,α -difenil-2-pirrolidin-metanol-trimetil-szilil-éter organokatalizátort alkalmazva enantioszelektív dominó gyűrűzárási reakcióban kaptuk az (S)-135 2H-kromén származékot (40. ábra).



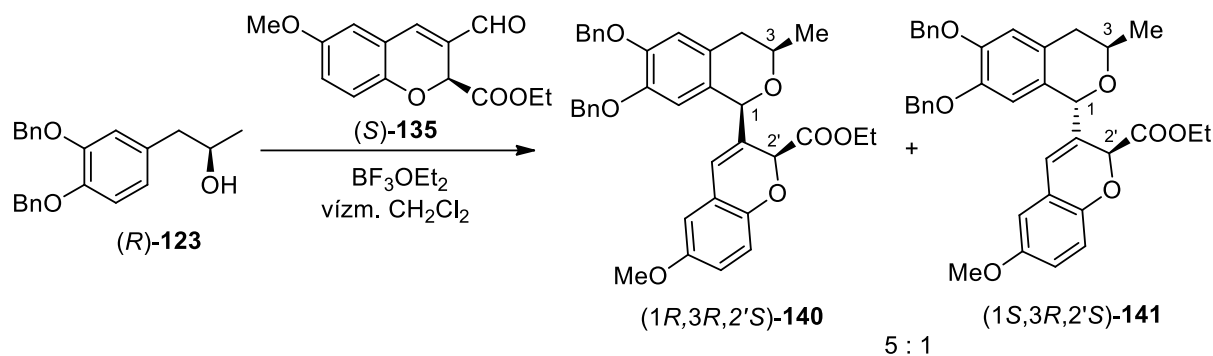
40. ábra (S)-135 aldehid származék enantioszelektív előállítása.

Az enantioszelektív organokatalitikus reakció hajtóereje, hogy a **133** organokatalizátor pirrolidin egysége egy királis nem racém imínium iont (**136**) képez a **132** etil-transz-4-oxo-2-butenóátból, amely ezt követően oxa-Michael-aldol kondenzációs reakcióban reagál a **131** szalicil-aldehid származékkal (41. ábra).



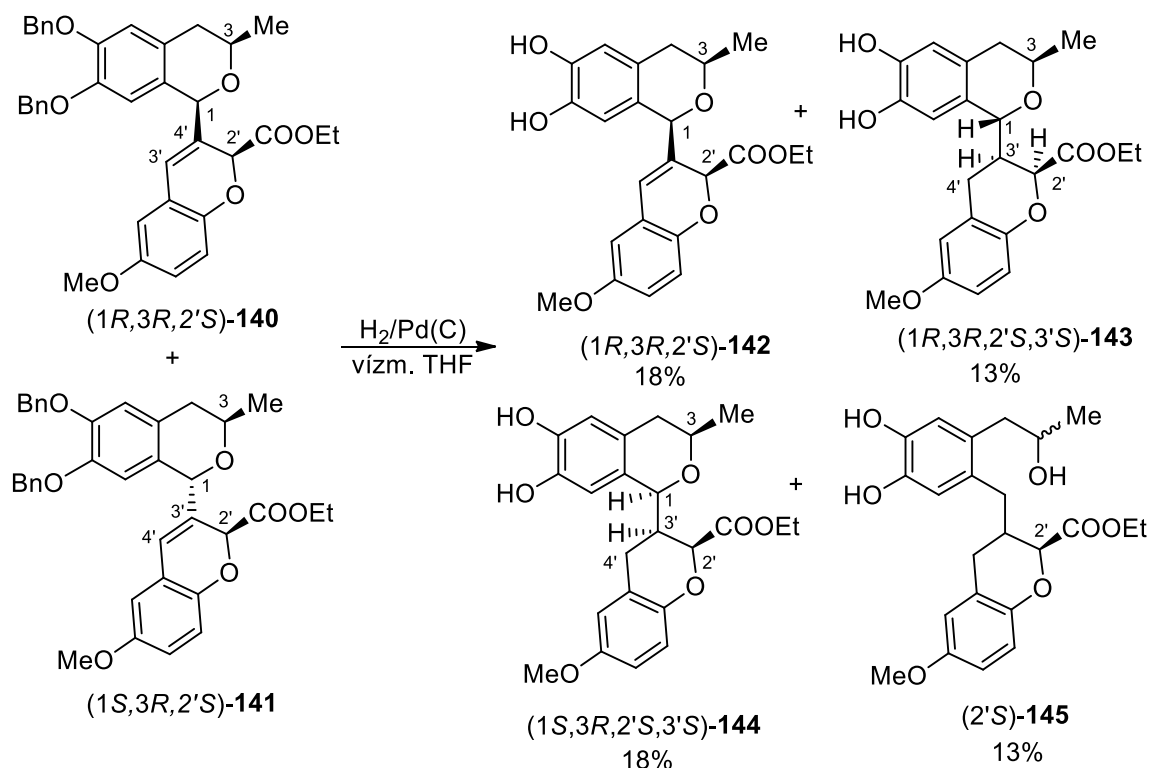
41. ábra Az (S)-135 2H-kromén származék előállítása enantioszelektív organokatalitikus reakcióban.

Az előállított (S)-135 3-formil-2H-kromén származékot a védett (R)-123 optikailag aktív aril-propán-2-ol vegyülettel reagáltattuk Lewis-sav katalizált oxa-Pictet-Spengler reakcióban (42. ábra). Két gyűrűzárt termék keletkezését tapasztaltuk 1:5 arányban, mivel az (1S,3R,2'S)-141 és az (1R,3R,2'S)-140 diasztereomer termékek képződtek. A főtermék az 1,3-cisz relatív konfigurációjú (1R,3R,2'S)-140 volt, amiben a C-1 2H-kromén szubsztituens és a C-3 metil csoport ekvatoriális térállású volt, míg az 1-H és 3-H protonok axiális orientációt vettek fel. Az (R)-123 és (S)-135 oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciójában a reaktánsok abszolút konfigurációja nem változott, és az izokromán egység C-1 pozíciójában diasztereoselektíven új kiralitáscentrum alakult ki.



42. ábra Az **(R)-123** védett alkohol és az **(S)-135** 2H-kromén származék oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciója.

Az **(1R,3R,2'S)-140** és **(1S,3R,2'S)-141** diasztereomer termékeket oszlopkromatográfiásan nem tudtuk elválasztani, ezért a következő lépést a diasztereomer keveréken végeztük el. A benzil védőcsoportok eltávolítására katalitikus hidrogénezési reakciót hajtottunk végre palládium csontszén katalizátorral, melynek során négy termék (**142-145**) képződését tapasztaltuk (43. ábra), amiket sztereoegységes formában tudunk izolálni.



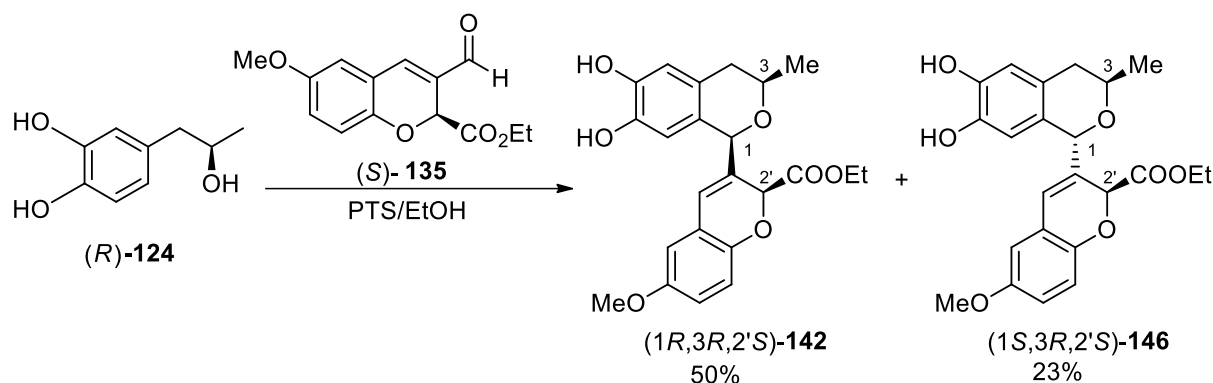
43. ábra **(1R,3R,2'S)-140** és **(1S,3R,2'S)-141** származékokból álló keverék katalitikus hidrogénezése.

A célvegyületünk az **(1R,3R,2'S)-142** származék volt, amiben az izokromán egység C-1 és C-3 szubsztituensei *cisz* relatív konfigurációjúak és az abszolút konfiguráció **(1R,3R,2'S)**. A **(1R,3R,2'S)-140** hidrogénezése eredményezte a **(1S,3R,2'S,3'S)-144** terméket, melyben

telítettük a kromén gyűrű $\Delta^{3',4'}$ kettőskötését. A redukció során a hidrogén az etoxokarbonil csoporttal ellentétes oldalról érkezett, és új kiralitáscentrum alakult ki a C-3' szénatomon (S) abszolút konfigurációval. A (1R,3R,2'S,3'S)-**143** vegyületben az izokromán gyűrű C-1 és C-3 szénatomján található szubsztituensek *transz* relatív konfigurációjúak, melyet a (1S,3R,2'S)-**141** származék 2H-kromén gyűrűjében található $\Delta^{3',4'}$ kettőskötés hidrogénezésével kaptuk. A (2'S)-**145** vegyület esetében a benzil védőcsoport eltávolítása mellett az izokromán gyűrű nyitása is megvalósult, mivel az izokromán váz C-1 szénatomja benzil illetve allil helyzetű pozíció, ami szintén reagálhat a katalitikus hidrogénezés körülményei között (43. ábra).

A fenti módszerrel előállított (1R,3R,2'S)-**142** vegyületet több rokon származékával elküldtük idegsejtvédő hatás vizsgálatokra a Shanghai Institute of Materia Medica intézetbe Haiyan Zhang professzor kutatócsoportjához. A kezdeti vizsgálatok olyan ígéretes idegsejtvédő aktivitást tártak fel, hogy a Haiyan Zhang részletesebb farmakológiai vizsgálatokba kezdett, majd *in vivo* állatkísérletekhez 2,0 g mennyiségű mintát kért. A nagyobb mennyiségű utángyártásra az eredeti útvonal nem lett volna alkalmas, mert a gyűrűzárás során nem tudtuk hatékonyan elválasztani a diasztereomer termékeket és a katalitikus hidrogénezés során a benzil védőcsoportok eltávolítása mellett a szén-szén kettős kötés redukciója és az izokromán gyűrű nyitása is lejátszódott, ami csökkentette a termelést és elválasztási nehézségeket is okozott.

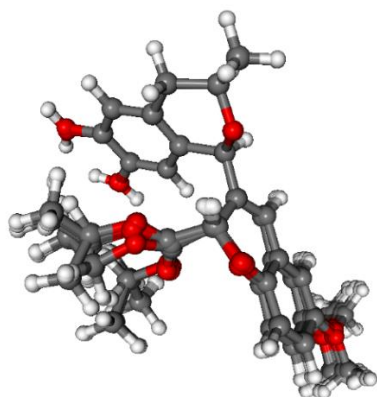
A probléma kezelésére az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciót az (R)-**124** 4-[(R)-2-hidroxi-propil]-benzol-1,2-diolból végeztük, azaz a benzil védőcsoportokat még a gyűrűzárási reakció előtt eltávolítottuk. Ezt követően az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióban előállítottuk a (1R,3R,2'S)-**142**-t diasztereoszelektíven az (S)-**135** aldehid származékkal (44. ábra). A szabad fenolos hidroxil csoportok miatt a korábban alkalmazott bór-trifluorid-dietil-éterát helyett *p*-toluolszulfonsavat (PTS) alkalmaztunk etanolban a sav-katalízishez. A főtermékben az izokromán rész *cisz*-(1R,3R) konfigurációja lehetővé tette a C-1 és C-3 szubsztituensek alacsony energiájú ekvatoriális térállását, amit a *cisz* helyzetű axiális 1-H és 3-H közötti NOE korreláció is megerősített (43. ábra). A *transz*-(1R,3R,2'S)-**146** melléktermékben a C-1-C-3' szigma kötés axiális orientációt vett fel, míg a C-3 metil csoport ekvatoriális térállású volt.



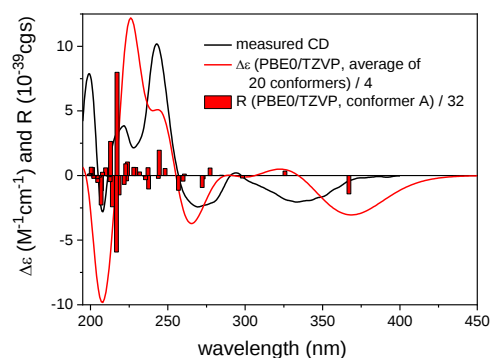
44. ábra A (1R,3R,2'S)-142 izokromán diasztereoszелеktiv előállítása.

Az idegsejtvédő hatású (1R,3R,2'S)-142 három dimenziós térbeli orientációja, illetve oldat konformációja valószínűleg fontos tényező az aktivitása szempontjából. A (1R,3R,2'S)-142 oldat konformációját és abszolút konfigurációját ezért elektronikus cirkuláris dikroizmus (ECD) mérésekkel tanulmányoztuk, melyeket TDDFT-ECD számítással támogattunk a kutatócsoportunkban általánosan alkalmazott protokoll szerint.^{92, 93} Az (1R,3R,2'S)-142 sztereoizomer 20 alacsony energiájú CAM-B3LYP/TZVP PCM/MeCN konformerében az izokromán és a 2H-kromén alegységek relatív térbeli elrendeződése ugyanaz volt, és csak az etoxikarbonil csoport orientációjában tértek el egymástól, amit jól szemléltet az egymásra illesztett számolt konformereket mutató 45a. ábra. A konformerekben a C-1 és C-3 szubsztituensek ekvatoriális orientációt vettek fel, míg a C-2' etoxikarbonilcsoport axiális térállású volt. A Boltzmann-súlyozott számított ECD spektrum jó egyezést adott az (1R,3R,2'S)-142 kísérleti ECD spektrumával, amely megerősítette az (1R,3R,2'S) abszolút konfigurációt és meghatározta a vegyület preferált oldat konformációját (45b. ábra).

a



b



45. ábra a: Az (1R,3R,2'S)-142 húsz számított alacsony energiájú konformerének egymásra rakott szerkezetei (DFT optimalizálás szintje: CAM-B3LYP/TZVP PCM/MeCN) 87,4 %-os összesített Boltzmann-populációval.; b: A (1R,3R,2'S)-142 mért ECD spektruma (fekete görbe) összehasonlítva az (1R,3R,2'S)-142 származék

B97D/TZVP PCM/MeCN konformeire számított Boltzmann-súlyozott PBE0/TZVP (PCM/MeCN) ECD spektrummal (piros görbe).

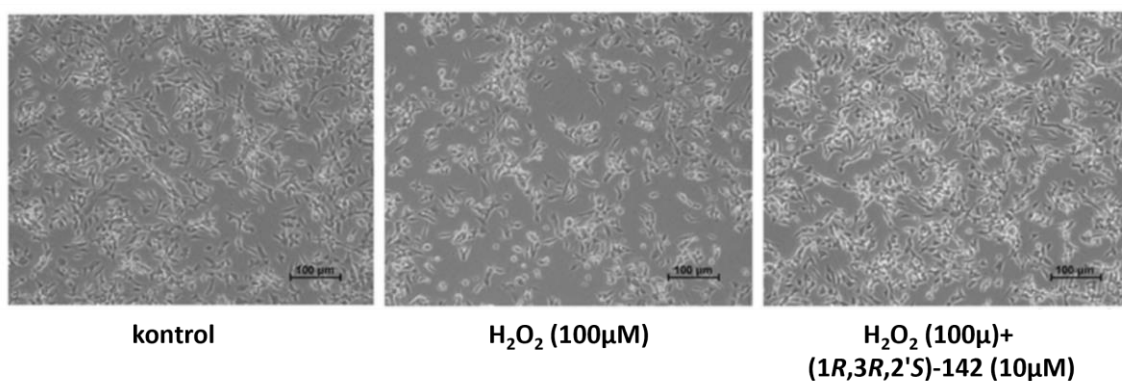
3.1.2.2. A (1R,3R,2'S)-142 izokromán-2H-kromén hibridmolekula farmakológiai vizsgálata

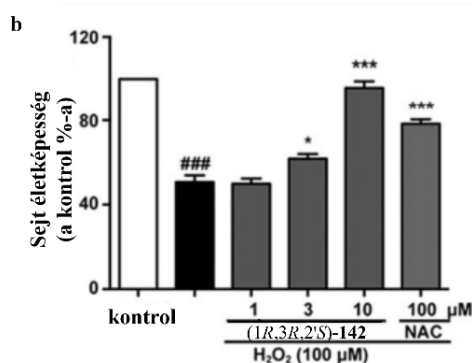
A reaktív oxigén részecskék (ROS) által előidézett oxidatív stressz vagy a szabad gyökök felhalmozódása szerepet játszik számos kóros folyamatban, mint például neurodegeneratív betegségek kialakulásában beleértve az Alzheimer-kórt is.⁹⁴⁻⁹⁶ Számos antioxidáns származékkal klinikai vizsgálatok folytak az Alzheimer-kór kezelésére vagy megelőzésére, és ígéretes aktivitást azonosítottak állatkísérletekben,⁹⁷⁻¹⁰¹ de jelenleg nincs hatékony gyógyszeres terápia az Alzheimer-kór kezelésére.^{102, 103}

A Shanghai Institute of Materia Medica intézetben vizsgálták az (1R,3R,2'S)-**142** izokromán származék idegsejtvédő hatását hidrogén-peroxiddal kiváltott citotoxicitással szemben SH-SY5Y sejtekben és patkány primer agykérgi neuronokban. Vizsgálták, hogy a mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) és a foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K/Akt) jelátviteli útvonalakat befolyásolja-e a vegyületünk, és azok szerepet játszanak-e az idegsejtvédő hatásában.

A H₂O₂-t széles körben használják az oxidatív stressz indukálójaként sejtoxidatív károsodási modellekben.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ Az exogén H₂O₂ áthatolhat a sejtmembránon, különféle szabad gyököket generálhat, és toxicitást okozhat az idegsejtekben.¹⁰⁸ A shanghai-i csoportban kimutatták, hogy a (1R,3R,2'S)-**142** izokromán származékkal történő előzetes kezelés erős idegsejtvédő aktivitást mutatott a H₂O₂ által kiváltott toxicitással szemben a humán SH-SY5Y sejtekben és patkány primer agykérgi neuronokban. Az (1R,3R,2'S)-**142** koncentrációtól függően segítette elő az SH-SY5Y idegsejtek túlélését a H₂O₂-dal történő kezelésnél a vizsgált 1-10 µM-os tartományban, és jobb túlélést biztosított, mint a 100 µM-os koncentrációban alkalmazott N-acetilcisztein (NAC, pozitív kontrol) (46a,b. ábra).

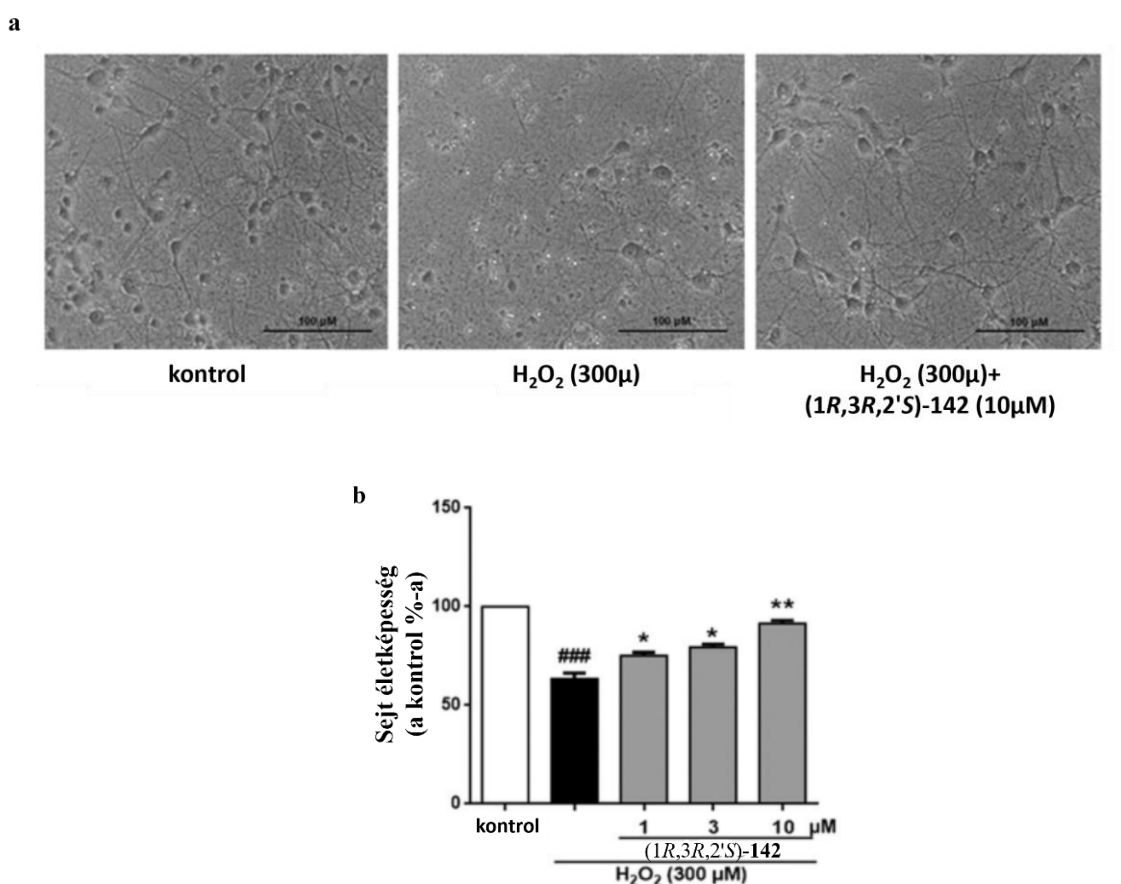
a





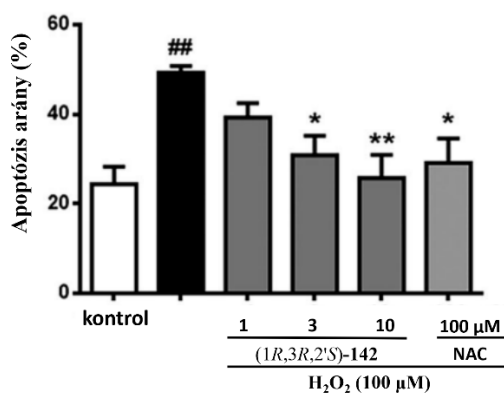
46. ábra a: A (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** hatása SH-SY5Y idegsejtek morfológiájára H₂O₂ által kiváltott citotoxicitással szemben mikroszkóp alatt 100×-os nagyítással. A sejteket előzetesen (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** 10 μM-os oldatával kezelték két órán át, majd H₂O₂-dal 24 órán át. **b:** A sejteket (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** különböző koncentrációjú oldatával (1, 3, 10 μM) vagy az antioxidáns *N*-acetil-ciszteinnel (100 μM) előkezelték 2 órán át, majd 24 órán keresztül kezelték a sejteket H₂O₂-vel.

A (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** idegsejtvédő hatását patkány primer agykérgi neuronokban is igazolták 300 μM-os H₂O₂-dal kiváltott neurotoxicitással szemben (47a,b. ábra).



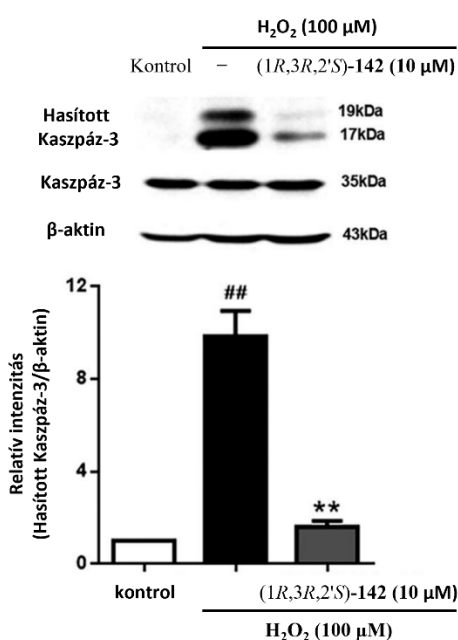
47. ábra a: A (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** hatása 300 μM-os H₂O₂ által kiváltott citotoxicitásra patkány primer agykérgi neuronoknál 100-szoros nagyításban; **b:** A sejteket (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** különböző koncentrációjú oldatával (1, 3, 10 μM) előkezelték 2 órán át, majd roncsolták a sejteket 24 órán keresztül H₂O₂-dal.

Az oxidatív stressz hatására a túlzott ROS-felhalmozódás aktiválhatja a kaspáz-3-at, ami apoptózist indukálhat az idegsejtekben.^{106, 109-112} Az SH-SY5Y idegsejtek vizsgálatával megerősítették, hogy a H₂O₂-nak kitett csoport apoptózis rátája szignifikánsan megnőtt, és ezt a növekedést hatékonyan elnyomta az (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** vegyülettel végzett előkezelés (48. ábra).



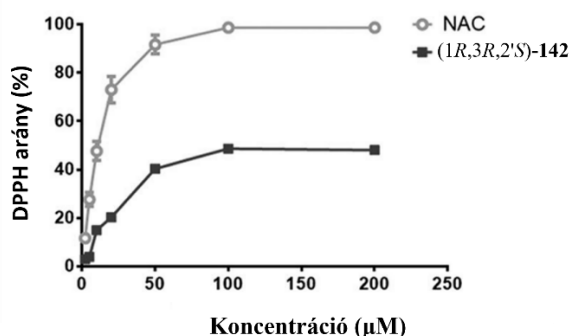
48. ábra (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** hatása az apoptózis arányára az SH-SY5Y sejtekben. A sejteket (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** különböző koncentrációjú oldatával (1, 3, 10 μM) vagy az antioxidáns *N*-acetyl-ciszteinnel (100 μM) előkezelték 2 órán át, majd roncsolták a sejteket 24 órán keresztül H₂O₂-dal.

Összességében az eredmények alapján elmondható, hogy a (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** csökkenti a kaspáz-3 hasítását a H₂O₂-nak kitett SH-SY5Y idegsejtekben (49. ábra), és az idegsejtvédő hatása részben antiapoptotikus képességének tulajdonítható.



49. ábra (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** hatása a kaspáz-3 hasítására H₂O₂-nak kitett SH-SY5Y sejtekben.

Az intracelluláris szabad gyökök képződése és megkötése közötti egyensúlyhiány az oxidatív stressz kiváltásának kulcstényezője. A szabad gyökök károsítják a plazmamembránt, rontják a mitokondriális működést, a sejt elégtelen energiaellátását eredményezik, és DNS fragmentációt okoznak.¹¹³ Az antioxidánsok közvetlenül reagálnak a szabad gyökökkel, mint például az *N*-acetil-cisztein (NAC),¹¹⁴ a tanulmányunkban pozitív kontrollként használt klasszikus antioxidáns. A (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** antioxidáns kapacitását 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) szabad gyökök felhasználásával becsülték meg, melyek kiváló stabilitásúak és széles körben használják a szabadgyökfogó aktivitás tesztelésére. Az eredmények azt mutatták, hogy a (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** mérsékelt szabadgyökfogó aktivitást mutatott (50. ábra), ami azt jelezte, hogy a (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** idegsejtvédő hatása nem elsősorban a szabadgyökfogó képességének tulajdonítható.

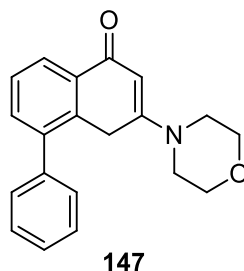


50. ábra (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** származék és a szabadgyökfogó NAC hatása a DPPH szabad gyökökre.

Számos tanulmány kimutatta, hogy a MAPK jelátviteli útvonal kritikus szerepet játszik az oxidatív stressz által kiváltott sejtkárosodásban.^{115, 116} A MAPK jelátvitel elindítja a mitokondriális apoptotikus útvonalat a fokozott pro-apoptotikus fehérje aktiválás révén.^{117, 118} A korábbi jelentésekkel összhangban,^{119, 120} vizsgálatunkban a H₂O₂ mindhárom MAPK jelátviteli fehérjét stimulálta az SH-SY5Y sejtekben. A H₂O₂-dal kezelt primer agykérgi neuronokban az ERK és a P38 útvonal hasonló stimulációját mutatták ki, de a JNK útvonalét nem. A (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** vegyülettel végzett előkezelés a H₂O₂-os kezeléssel összehasonlítva szignifikánsan csökkentette a MAPK jelátviteli fehérjék foszforilációját, ami arra utalt, hogy a MAPK jelátvitel, különösen az ERK és a P38 potenciális szerepet játszik a (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** idegsejtvédő hatásában az oxidatív stressz által kiváltott sejtkárosodással szemben.

A PI3K/Akt útvonalról azt gondolják, hogy fontos szerepet játszik a sejt túlélési folyamatokban, melyek meghatározóak az idegsejtvédő hatásnál az oxidatív stressz és az apoptózis ellen. A PI3K/Akt jelátviteli útvonalat az ismert PI3K inhibitor LY294002 flavon (**147**) származékkal blokkolva az (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** idegsejtvédő hatása jelentősen csökkent. Ebből arra a

következtetésre jutottunk, hogy az (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** kettős szabályozó mechanizmus révén fejti ki az idegsejtvédő hatását, és ennek következtében aktiválja a sejtek túlélését, valamint gátolja az apoptotikus változásokat.



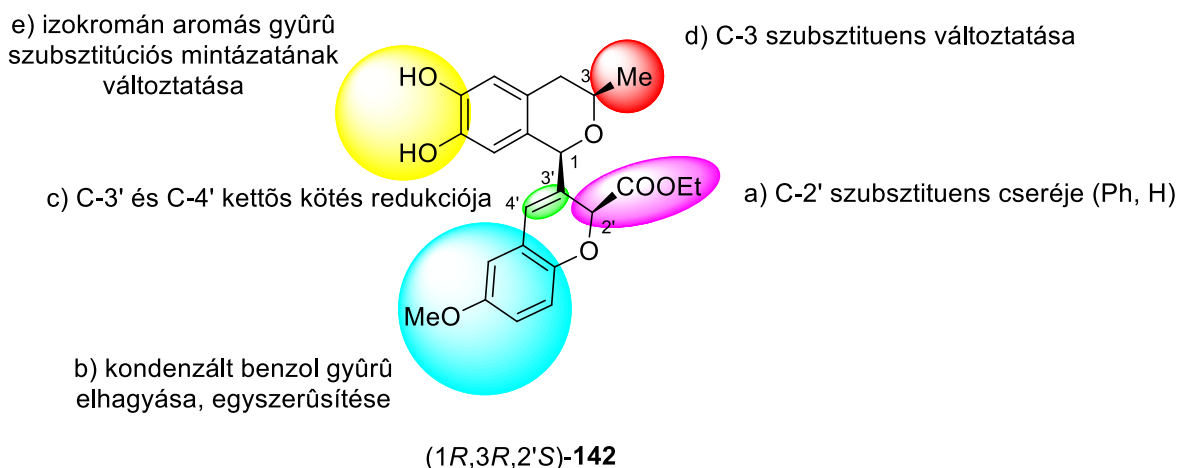
51. ábra PI3K inhibitor LY294002 flavon származék (**147**) szerkezete.

A nagyobb anyagmennyiségű (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** izokromán mintát felhasználva a Shanghai Institute of Materia Medica intézetben Haiyan Zhang professzor kutatócsoportja vizsgálta a gyulladáscsökkentő hatását mikroglia sejtekben lipopoliszacharid (LPS) által kiváltott gyulladásban. A hatásmechanizmusát *in vitro* és *in vivo* kísérletekben egyaránt vizsgálták.

3.1.2.3. A (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** hibridmolekula analógjainak előállítása

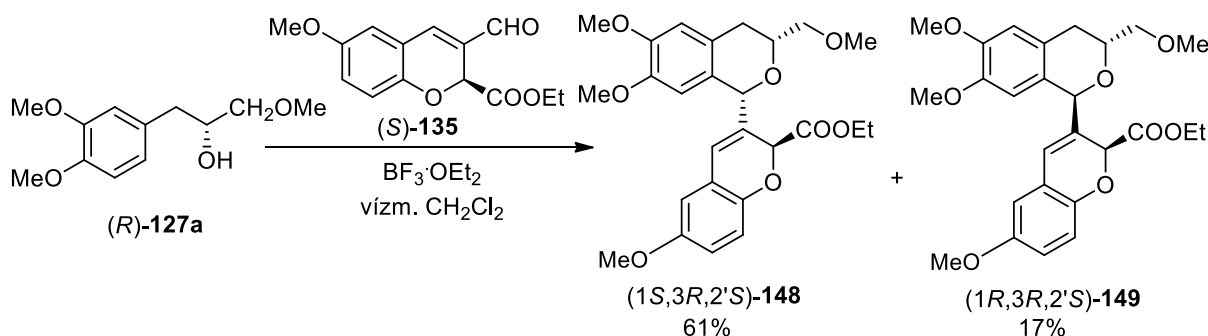
A farmakológiai vizsgálatokkal párhuzamosan célunk volt a már aktívnek bizonyult (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** molekula különböző analógjainak az előállítása. Ennek során az alábbi szerkezeti változtatásokat terveztük elvégezni;

- (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** hibridmolekulában lévő C-2' etoxikarbonil szubsztituens lecserélése fenil csoportra vagy hidrogénre,
- a 2*H*-kromén egységen a kondenzált benzolgyűrű elhagyása,
- a 2*H*-kromén $\Delta^{3',4'}$ kettőskötés redukciója mellyel új kiralitáscentrumot terveztünk bevezetni,
- az izokromán egységen a C-3 metil szubsztituens módosítása, és
- az izokromán váz kondenzált benzolgyűrűjében a szubsztitúciós mintázat megváltoztatása.



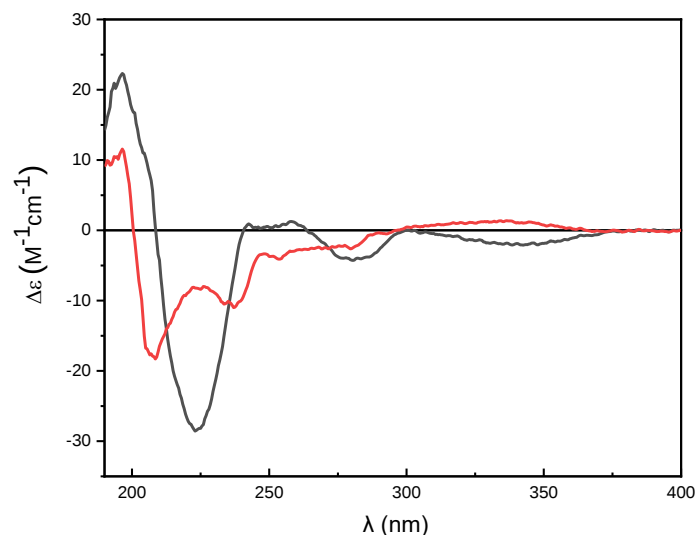
52. ábra Az aktív (1R,3R,2'S)-142 molekulában tervezett szerkezeti módosítások analógok előállítására.

Az (1R,3R,2'S)-142 hibridmolekula analógiájára a 3,4-dimetoxi szubsztitúciójú (R)-127a optikailag aktív alkoholt reagáltattuk az (S)-135 aldehid származékkal vízmentes CH₂Cl₂-ban 0 °C-on, katalitikus mennyiségű BF₃·OEt₂ hozzáadásával (53. ábra). Az oxa-Pictet-Spengler reakcióban *cis*/*transz* diasztereomer termékek keletkezését tapasztaltuk 4:1 arányban. A végtermékekben a benzol gyűrű C-6 és C-7 pozíciójában metoxi csoportok helyezkednek el és a C-3 pozícióban metoximetil csoport található. Az 1-H és 3-H relatív konfigurációját NOESY-NMR méréssel határoztuk meg, mely korrelációt mutatott a *cis* *axiális* 1-H és 3-H között a *cis*-(1S,3R,2'S)-148 diasztereomerben.



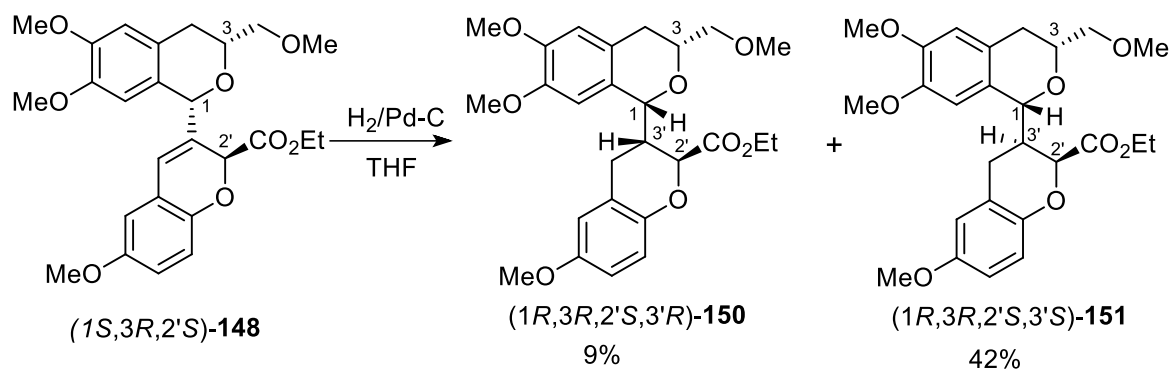
53. ábra Az (R)-127a aril-propán-2-ol származék oxa-Pictet-Spengler reakciója az (S)-135 2H-kromén származékkal.

Lemértük az előállított (1S,3R,2'S)-148 és (1R,3R,2'S)-149 izokromán epimerek ECD spektrumát acetonitrilben (54. ábra), ami azt mutatta, hogy az eltérő C-1 abszolút konfiguráció ellentétes előjelű Cotton effektusban (CE) nyilvánult meg 300 nm fölött. Az ECD spektrumok lefutása és az intenzitások aránya szintén jelentős eltérést mutatott 300 nm alatt, ami alkalmas a C-1 epimerek megkülönböztetésére.



54. ábra (1S,3R,2'S)-**148** (piros) és (1R,3R,2'S)-**149** (fekete) ECD spektruma acetonitrilben mérve.

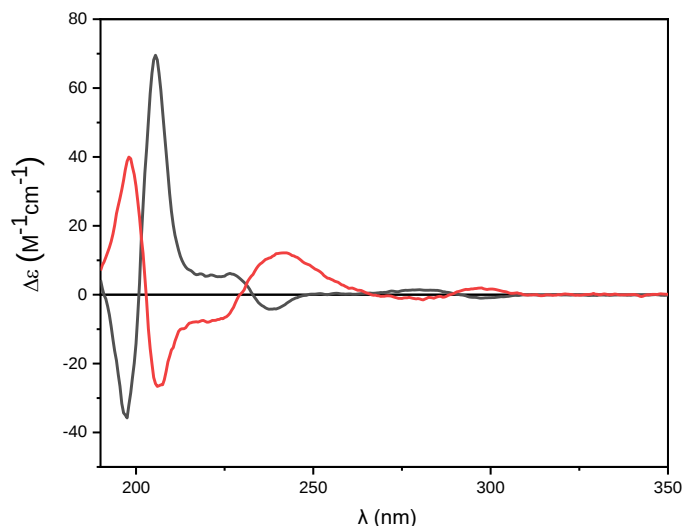
Végrehajtottuk a (1S,3R,2'S)-**148** főtermék katalitikus hidrogénezését, ami két epimer terméket eredményezett (55. ábra). A redukció során a hidrogén a C-3' helyzetbe az etoxikarbonil csoporttal ellentétes vagy megegyező oldalról léphet be. A reakció (1R,3R,2'S,3'S)-**151** főtermékében a hidrogén az etoxikarbonillal ellentétes oldalról lépett be, ami C-2' és C-3' szubsztituensek *cisz* konfigurációját hozta létre.



55. ábra Az (1S,3R,2'S)-**148** 1-aril izokromán származék katalitikus hidrogénezése.

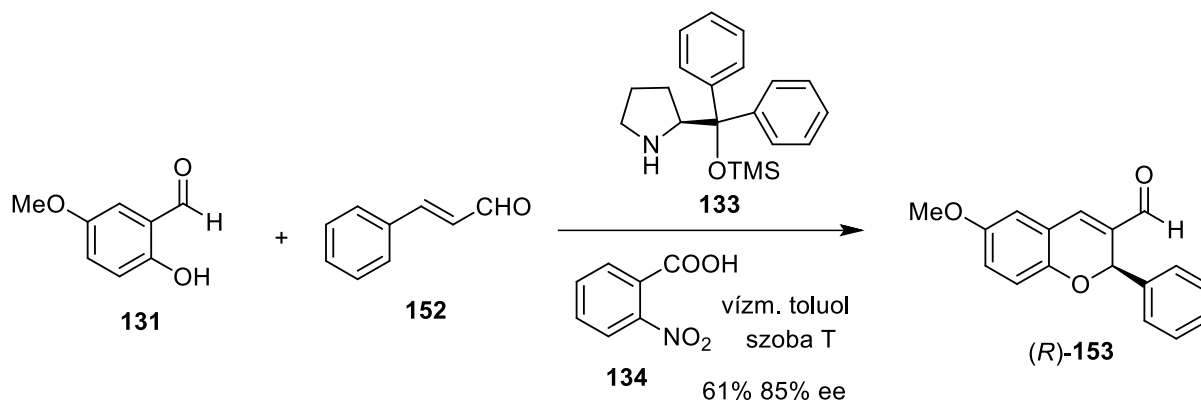
A képződött (1R,3R,2'S,3'R)-**150** és (1R,3R,2'S,3'S)-**151** származékoknak is lemértük az ECD spektrumait (56. ábra), melyek az összes átmenetre ellentétes előjelet adtak és közel tükörképi viszonyt mutattak annak ellenére, hogy csak a kromán egység C-3' konfigurációjában térnek el, míg a három másik kiralitáscentrum konfigurációja megegyezik. Ennek alapján arra következtethetünk, hogy az ECD spektrumokat a kromán kromofor konfigurációja határozza meg. A C-3' szénatom konfigurációjának inverziója megváltoztatja a kromán egység heterogyűrűjének helicitását, hogy a nagy térkitöltésű C-3' szubsztituens, az izokromán egység

ekvatoriális térállását biztosítsa. A két epimerben a kromén gyűrű helicitása ellentétes, és ez felelős a közel tükörképi ECD spektrumokért.



56. ábra (1*R*,3*R*,2'*S*,3'*R*)-**150** (fekete) és (1*R*,3*R*,2'*S*,3'*S*)-**151** (piros) ECD spektruma acetonitrilben mérve.

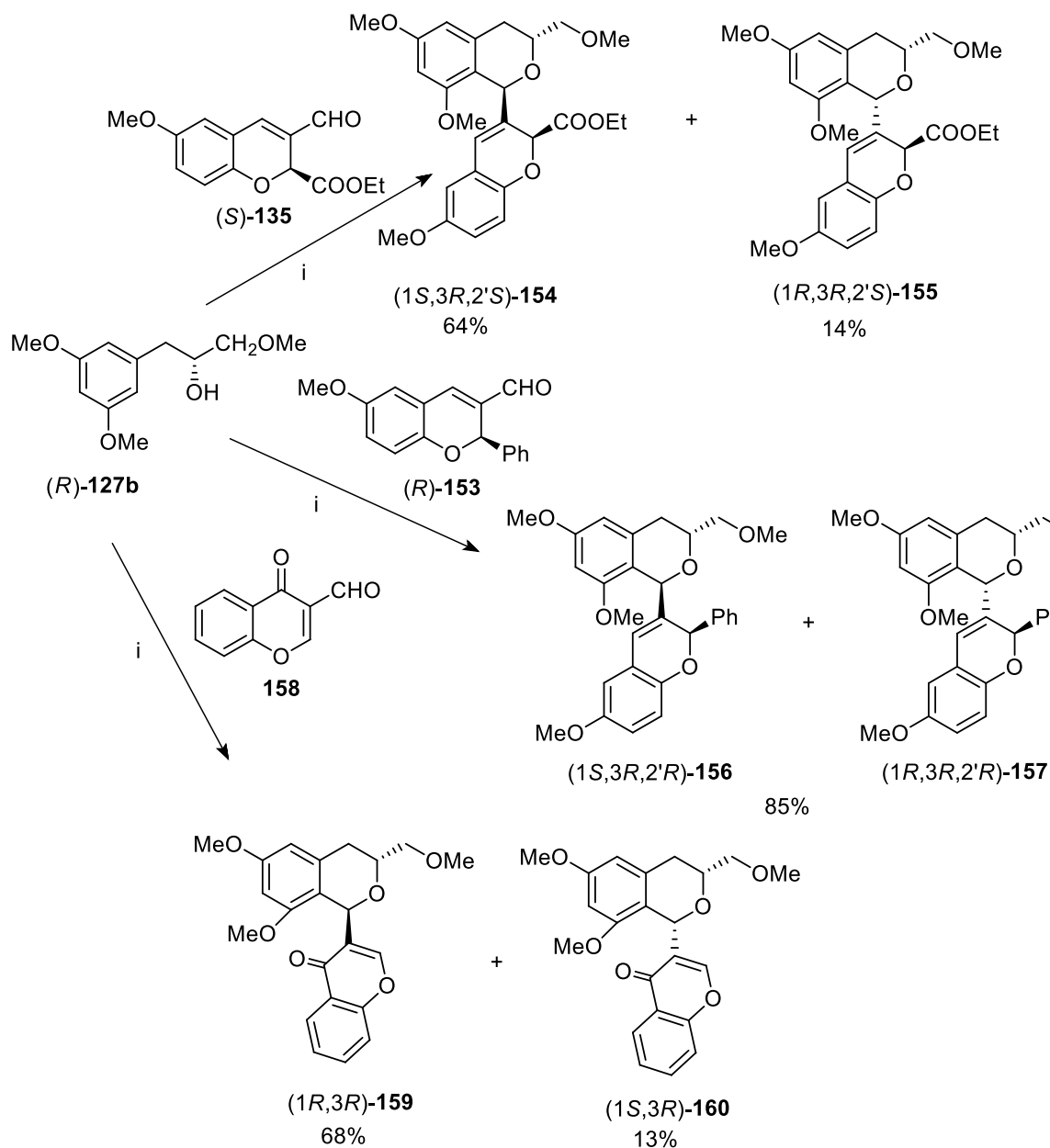
Ezen kívül még célunk volt olyan optikailag aktív 3-formil-2*H*-kromén származékkal is reagáltatni az (*R*)-**127b** 3-aryl-propán-2-ol származékot, ami fenil csoportot tartalmaz a C-2 pozícióban az etoxikarbonil helyett. Az (*S*)-**135** enantioszelektív organokatalitikus szintézisével analóg módon előállítottuk az (*R*)-**153** aldehid származékot 2-hidroxi-5-metoxi-benzaldehidből (**131**) és a **152** fahéjaldehidből kiindulva 61%-os izolált hozammal és 85%-os enantiomerfelesleggel (57. ábra).



57. ábra Az (*R*)-**153** aldehid enantioszelektív szintézise.

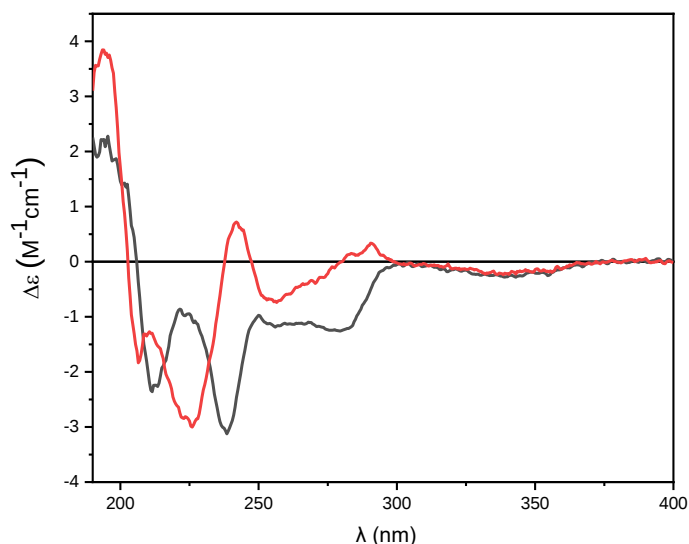
Az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciókat a 3,5-dimetoxifenil csoportot tartalmazó (*R*)-**127b** 3-aryl-propán-2-ol származékkal is elvégeztük. Reagáltattuk az általunk enantioszelektíven előállított (*S*)-**135** 3-formil-2*H*-kromén származékkal és az akirális **158** 3-formil-kromonnal. Az (*R*)-**127b** 3-aryl-propán-2-ol származék gyűrűzárása az optikailag aktív (*S*)-**135**, (*R*)-**153** aldehid származékokkal és az akirális **158** 3-formil-kromonnal *cisz/transz*

izokromán termékek keletkezéséhez vezetett. Az (S)-**135** aldehiddel végrehajtott reakcióban közel azonos mennyiségben keletkező (1S,3R,2'S)-**154** és (1R,3R,2'S)-**155** epimer termékeket csak kis mennyiségben tudtuk egységes formában izolálni az oszlop-kromatográfiás tisztítás során, ugyanakkor jelentős keverék frakciót is izoláltunk. Az (R)-**153** aldehid származékkal végrehajtott reakcióban 85%-os izolált hozammal az (1S,3R,2'R)-**156** és (1R,3R,2'R)-**157** epimer termékek keverékét kaptuk, amiket oszlop-kromatográfián nem lehetett elválasztani (58. ábra). A **158** 3-formil-kromonnal végrehajtva a gyűrűzárási reakciót, a *transz*-(1R,3R)-**159** terméket azonosítottuk főtermékként 5:1 diasztereomer aránnyal. Mindhárom oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióban főtermékként a *transz* relatív konfigurációjú vegyület képződött. A *cisz* vegyület képződését kisebb mennyiségben tapasztaltuk, melynek az lehet az oka, hogy az izokromán termékben a C-8 metoxi csoport *peri* kölcsönhatása a C-1 szubsztituenssel jelentősen megemeli a *cisz* termék energiáját, ahol a C-1 szubsztitens ekvatoriális helyzetű.



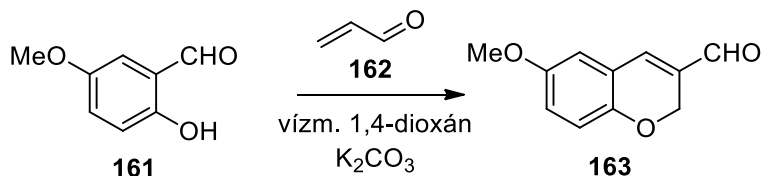
58. ábra Az (R)-127b alkohol 2H-kromén és kromon gyűrűt tartalmazó aldehid származékokkal [(S)-135, (R)-153, 158] lejátszódó reakciói, (i: BF₃·OEt₂, vzm. CH₂Cl₂, 0 °C).

Lemértük az (1S,3R,2'S)-154 és az (1R,3R,2'S)-155 epimerek ECD spektrumait acetonitrilben, amik jelentős eltérést mutattak. A (1S,3R,2'S)-154 és (1R,3R,2'S)-155 származékok C-1 epimerek, melyek az eltérő ECD spektrumaik alapján megkülönböztethetők (59. ábra). Ha TDDFT-ECD számolást végeznénk, akkor a C-1 abszolút konfiguráció hozzárendelhető lenne a két származéknál. Az (1S,3R,2'S)-154 ECD spektruma a 200-300 nm régióban négy negatív CE-t adott hasonlóan az (1S,3R,2'S)-148 analóg ECD spektrumához. Az (1R,3R,2'S)-155 ECD spektruma a homokirális (1R,3R,2'S)-149 spektrumával mutatott hasonlóságot.



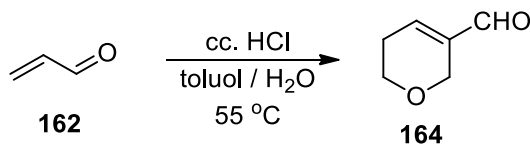
59. ábra (1*R*,3*R*,2'*S*)-**155** (piros) és (1*S*,3*R*,2'*S*)-**154** (fekete) ECD spektruma AcN-ben mérve.

A 2*H*-kromén egység módosítására előállítottuk az akirális a **163** 2*H*-kromén gyűrűt tartalmazó aldehid származékot, mely a C-2 szénatomon nem tartalmazott etoxikarbonil csoportot.



60. ábra A **163** aldehid előállítása.

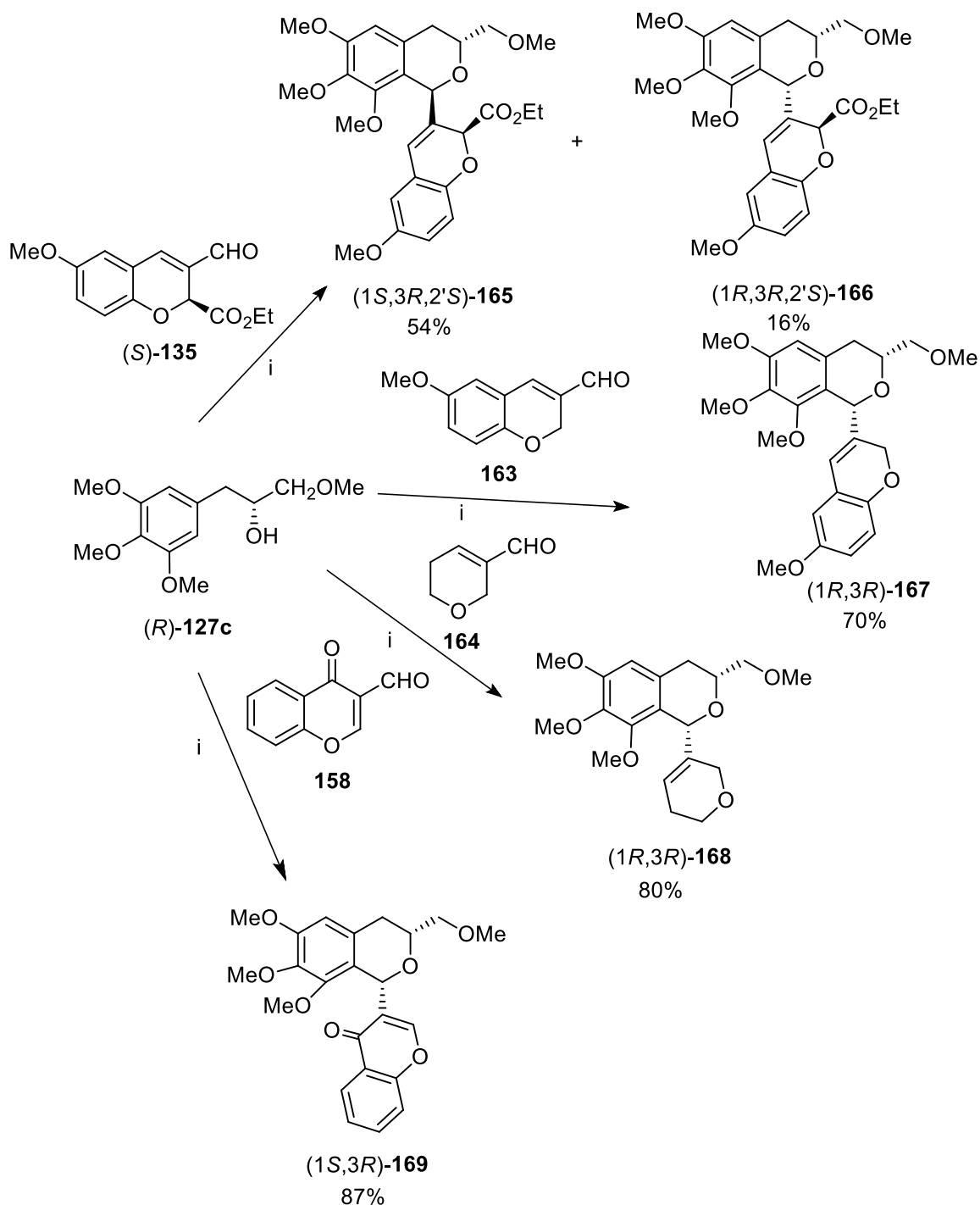
Szintén előállítottuk a **164** 5,6-dihidro-2*H*-pirán-3-karbaldehydet krotonaldehidből, mely az 5,6-dihidro-2*H*-pirán heterociklusra egyszerűsítette le a 2*H*-kromén vázat (61. ábra).



61. ábra A **164** aldehid előállítása.

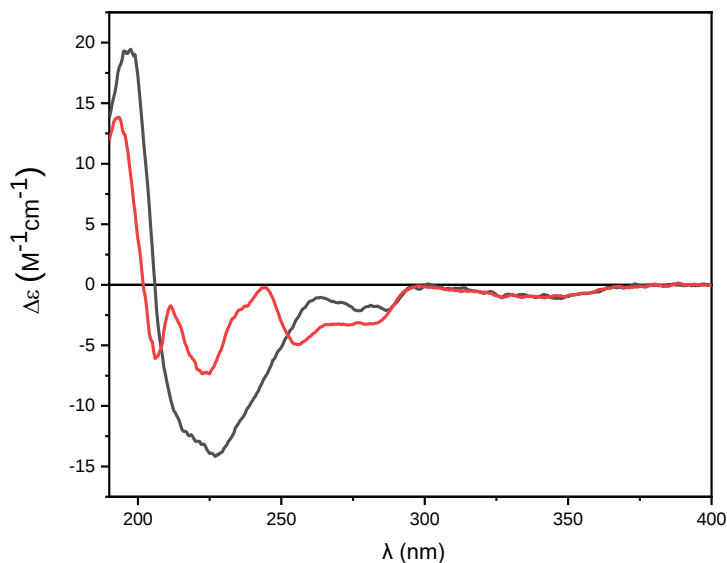
Az (*R*)-**127c** 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-propán-2-ol származékot reagáltattuk 3-formil-kromonnal (**158**) és az (*S*)-**135**, **163**, **164** aldehid származékokkal (62. ábra). Az (*S*)-**135** aldehiddel két diasztereomer termék képződött, melyeket az oszlopkromatográfiás tisztítás során csak kis mennyiségben sikerült egységes formában izolálni, és a termékek fő tömegét keverék frakcióban kaptuk meg. A vékonyrétegekromatográfia alapján főtermékként a *transz*-(1*S*,3*R*,2'*S*)-**165** vegyület keletkezett. A **158** 3-formil-kromonnal, **163** 2*H*-kromén gyűrűt tartalmazó és a **164** 2*H*-pirán vázat tartalmazó aldehid származékokkal végrehajtott reakciókban érdekes módon

kizárólag csak a *cis* termékek képződtek, amiket jó és közepes hozammal izoláltunk oszlopkromatográfiásan (62. ábra). Ez arra utalt, hogy a C-2' szubsztituensnek meghatározó szerepe van a diasztereoselektivitás meghatározásában.



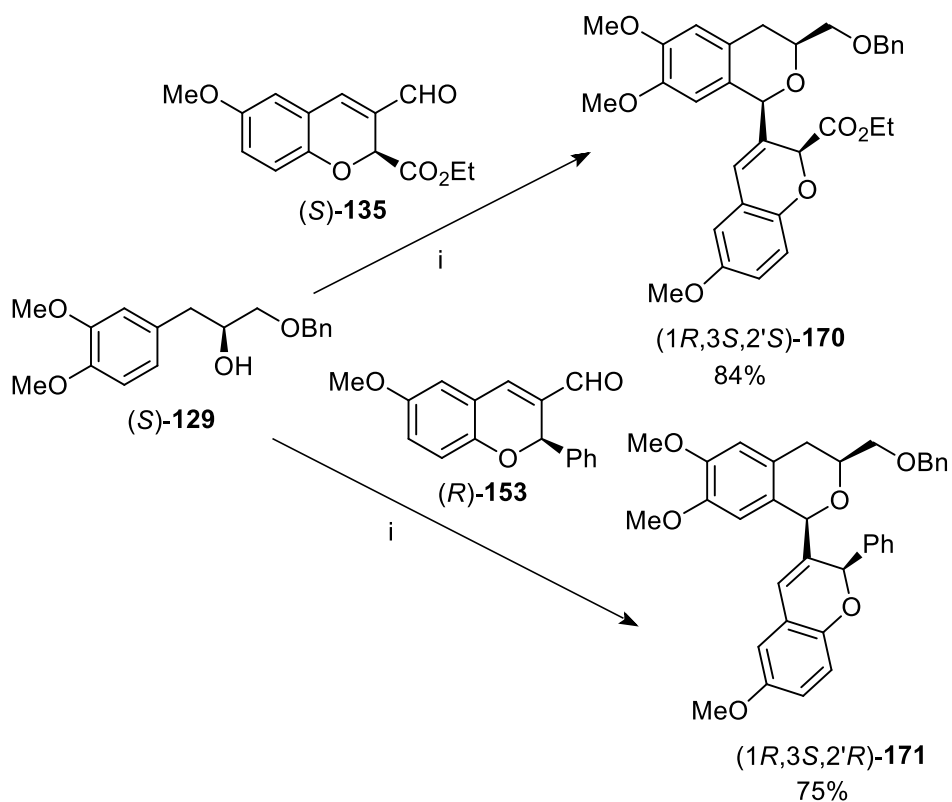
62. ábra Az (R)-127c alkohol gyűrűzárási reakciója (S)-135, 163, 164, 158 aldehid származékokkal, (i: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, vízm. CH_2Cl_2 , 0 °C).

Lemértük a (1*S*,3*R*,2'*S*)-**165** és (1*R*,3*R*,2'*S*)-**166** epimer származékok ECD spektrumait acetonitrilben (63. ábra), melyek ugyan eltérő lefutású spektrumokat mutattak, de az átmenetek előjele azonos volt a vizsgált hullámhossztartományban.



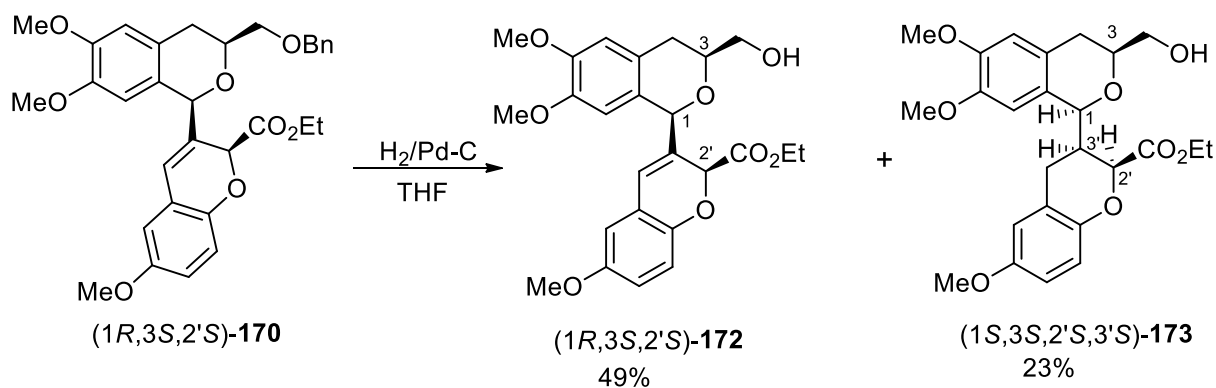
63. ábra (1*S*,3*R*,2'*S*)-**165** (fekete) és (1*R*,3*R*,2'*S*)-**166** (piros) ECD spektruma AcN-ben mérve.

A 3,4-dimetoxifenil és benziloxi csoportokat tartalmazó (*S*)-**129** 3-aryl-propán-2-ol származékot az optikailag aktív (*S*)-**135** és (*R*)-**153** aldehid származékokkal vittük gyűrűzárási reakciókba (64. ábra). Az izokromán váz C-3 pozíciójában benziloximetil szubsztituenszt tartalmaznak a keletkezett termékek és a kondenzált benzol gyűrűn 6,7-dimetoxi szubsztitúció található. Az (*S*)-**135** és a (*R*)-**153** aldehid származékokkal végrehajtott reakciók esetében csak a *cis*z relatív konfigurációjú termékeket sikerült izolálnunk közepes hozammal. A *cis*z diasztereoszelektivitást itt az izokromán C-8 szubsztituensének hiányával értelmezhetjük.



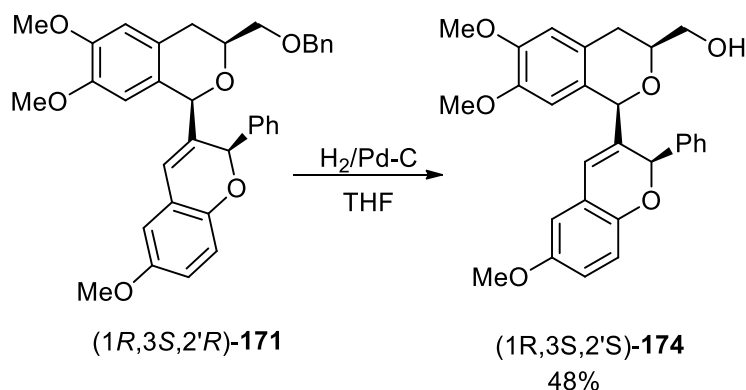
64. ábra Az (S)-129 alkohol reakciója az általunk előállított (S)-135 és (R)-153 aldehid származékokkal, (i: BF₃·OEt₂, vízm. CH₂Cl₂, 0 °C).

A (1R,3S,2'R)-170 izokromán származék esetében a benzil védőcsoport eltávolítását katalitikus hidrogénezéssel hajtottuk végre. Két termék képződést tapasztaltuk, és mindkét termék esetében megtörtént a benzil védőcsoport eltávolítása és melléktermékként izoláltuk a (1S,3S,2'S,3'S)-173 vegyületet, melynél a $\Delta^{3',4'}$ kettős kötés diasztereoselektív redukciója is lezajlott (65. ábra).



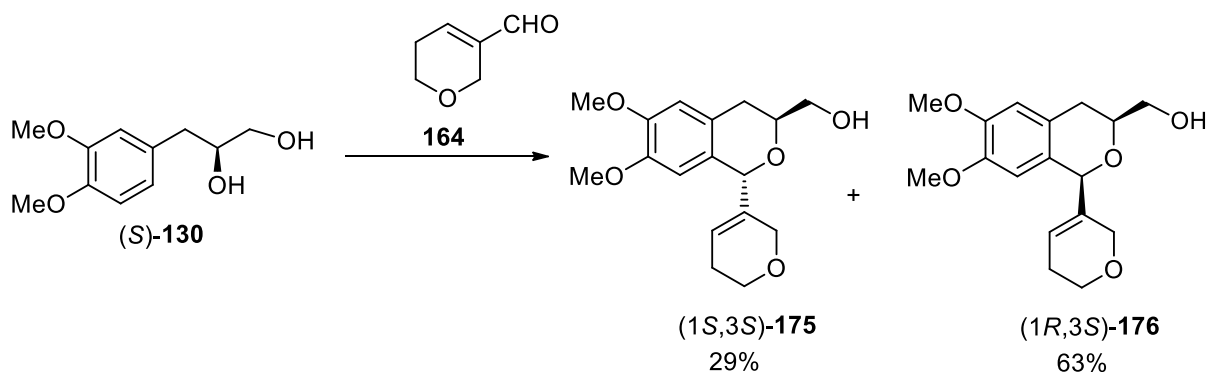
65. ábra Az (1R,3S,2'S)-170 izokromán származék katalitikus hidrogénezése.

A *cis*z relatív konfigurációjú (1*R*,3*S*,2'*R*)-**171** izokromán származék katalitikus hidrogénezését is végrehajtottuk, hogy az izokromán vázon található benzil védőcsoportot eltávolítsuk. A (1*R*,3*S*,2'*S*)-**174** termék képződését tapasztaltuk közepes izolált hozammal (66. ábra).



66. ábra Az (1*R*,3*S*,2'*R*)-**171** izokromán származék katalitikus hidrogénezése.

Reagáltattuk a vicinális diol egységet tartalmazó (*S*)-**130** 3-aryl-2-propán-ol származékot a **164** 5,6-dihidro-2*H*-pirán gyűrűt tartalmazó aldehid származékkal, mely során két termék képződését tapasztaltuk, és főtermékként a *cis*z-(1*R*,3*S*)-**176** izokromán származékot izoláltuk (67. ábra).

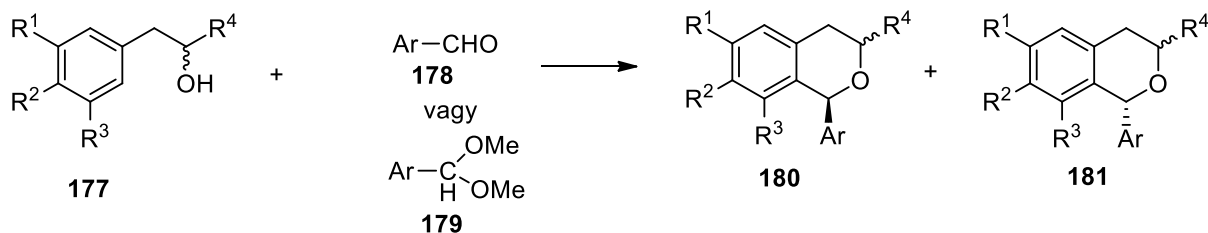


67. ábra Az (*S*)-**130** diol reakciója az **164** aldehid származékkal.

3.1.2.4. Különböző szubsztitúciós mintázatú, optikailag aktív 1-arylizokrománok előállítása

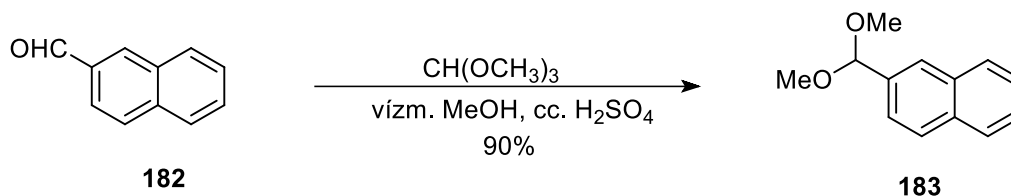
Célunk volt különböző szubsztitúciós mintázatú és a C-1 pozícióban aril csoportot tartalmazó izokromán származékok előállítása az előbbieken bemutatott optikailag aktív izokromán származékok szintézisének a mintájára (68. ábra). Kiindulási anyagként az optikailag aktív (*R*)-**127a-c**, (*S*)-**129** és (*S*)-**130** alkoholokat használtuk, amiket oxa-Pictet-Spengler reakciókban különböző aromás aldehidekkel (**178**, **179**) reagáltattuk. Vizsgálni szándékoztuk, hogy mi a meghatározó diasztereomer a képződött termékeknél, és hogy a kiindulási optikailag aktív

alkohol szubsztitúciós mintázata hogyan befolyásolja a diasztereomer termékek képződését és ECD mérésekkel megkülönböztethető-e a képződött epimerek.



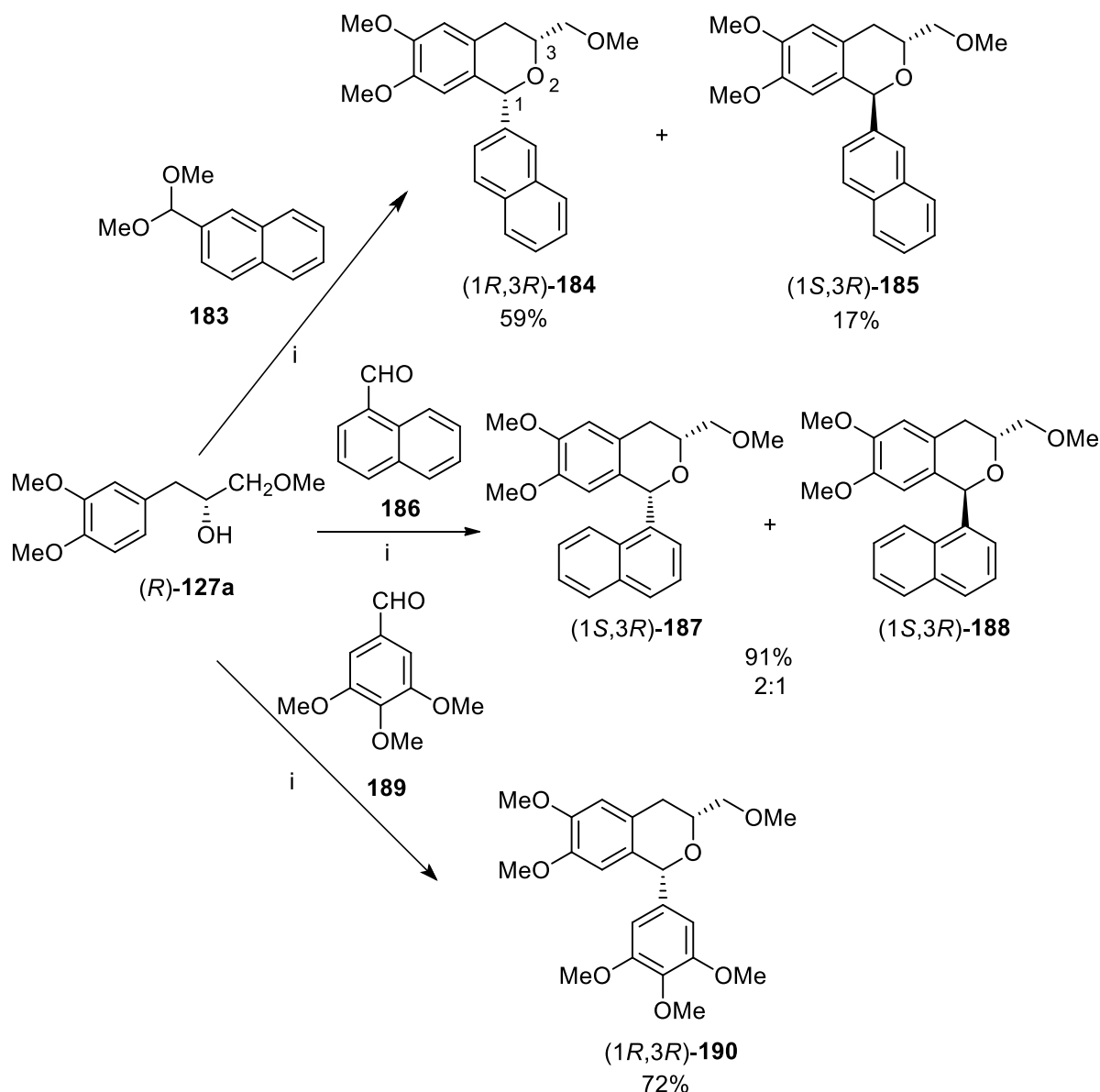
68. ábra Optikailag aktív 1-arilizokromán származékok előállításának általános sémája.

Az optikailag aktív (*R*)-**127a-c**, (*S*)-**129** és (*S*)-**130** alkoholokat reagáltattuk naftalin-1-karbaldehiddel (**186**), naftalin-2-karbaldehiddel (**182**), 3,4,5-trimetoxibenzaldehiddel (**189**) és a **183** dimetil-acetál származékkal. A **183** acetál származékot naftalin-2-karbaldehiddből (**182**) kiindulva állítottuk elő jó kitermeléssel trimetilformiáttal vízmentes metanolban szobahőmérsékleten (69. ábra).



69. ábra A **183** dimetil acetál egységet tartalmazó naftalin származék előállítása.

A (*R*)-**127a** alkoholt gyűrűzárási reakcióba vittük a **183** acetál származékkal, naftalin-1-karbaldehiddel (**186**) és 3,4,5-trimetoxibenzaldehiddel (**189**). A reaktívabb **183** acetál reagensre azért volt szükségünk, mert a naftalin-2-karbaldehiddel nem volt számottevő átalakulás az oxa-Pictet-Spengler reakcióban. A **183** acetál származékkal végrehajtott gyűrűzárási reakcióban főtermékként a *cisz*-(1*R*,3*R*)-**184** terméket sikerült izolálnunk, míg a **189** 3,4,5-trimetoxibenzaldehiddel végrehajtott reakcióban csak a *cisz*-(1*R*,3*R*)-**190** termék képződését tapasztaltuk. A **186** naftalin-1-karbaldehiddel a gyűrűzárási reakcióban nem sikerült oszlopkromatográfiásan elválasztani a képződött termékeket (70. ábra).

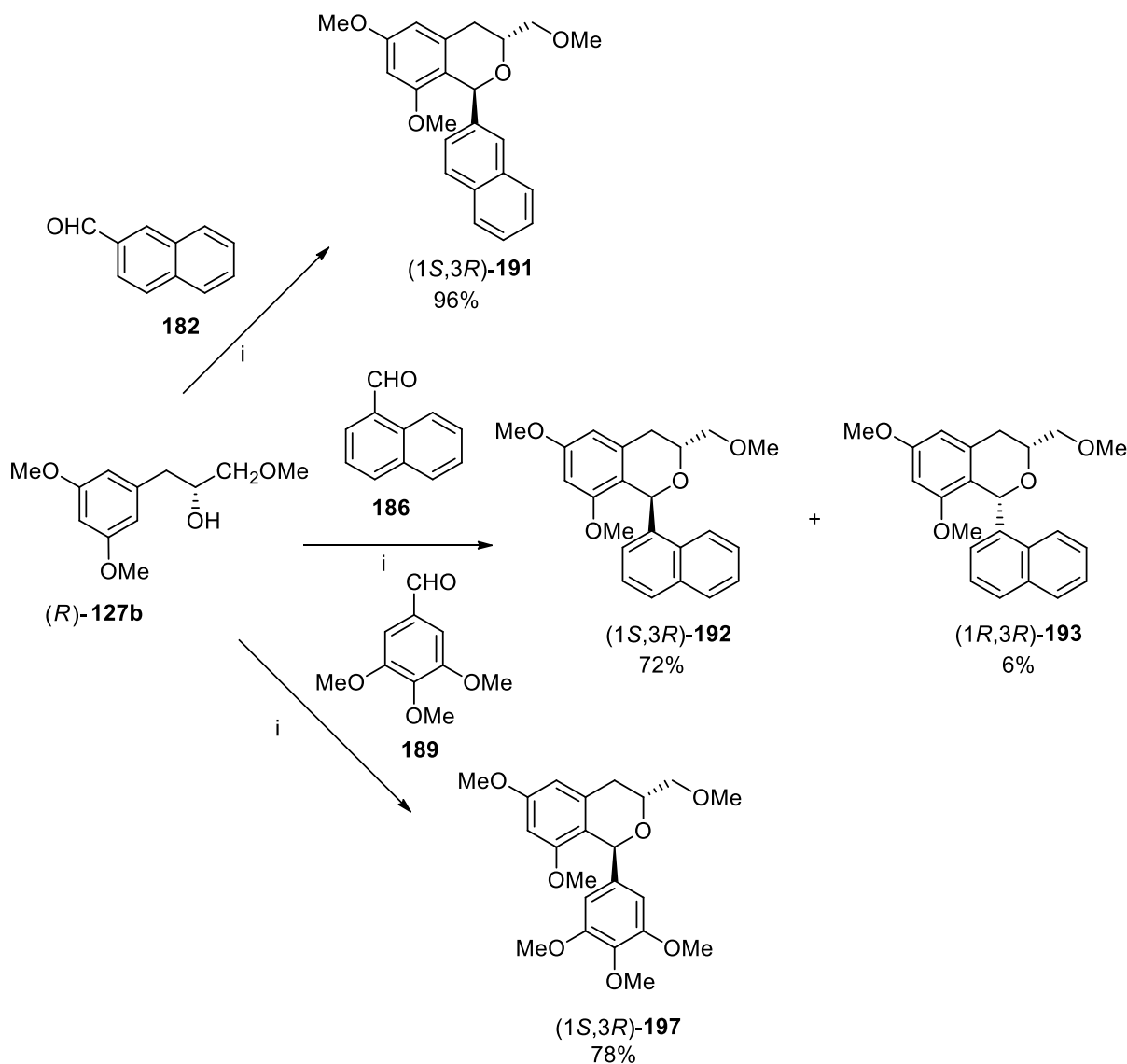


70. ábra *(R)*-127a aril-propán-2-ol származékból 1-aril-izokromán származékok szintézise, (i: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, vízm. CH_2Cl_2 , 0 °C).

A 3,5-dimetoxi szubsztitúciós mintázatú *(R)*-127b optikailag aktív 3-aril-propán-2-ol származékot a kereskedelmi forgalomban kapható naftalin-2-karbaldehiddel (**182**), naftalin-1-karbaldehiddel (**186**) és 3,4,5-trimetoxi-benzaldehiddel (**189**) oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióba vittük (71. ábra).

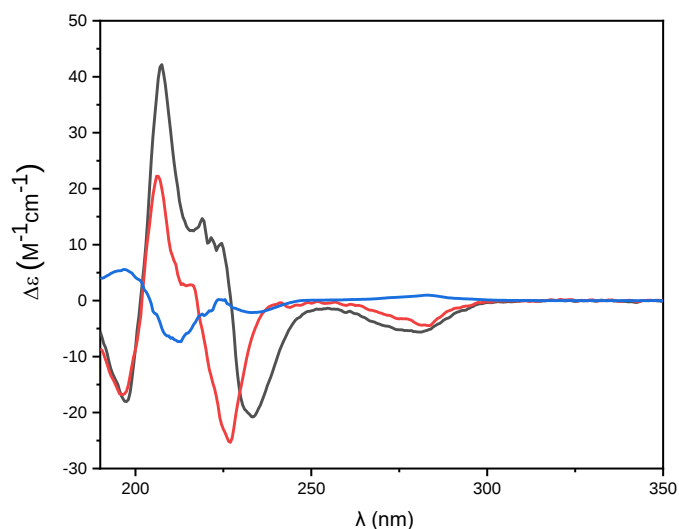
A **182** naftalin-2-karbaldehiddel végrehajtott oxa-Pictet-Spengler reakcióban két termék képződését, míg a **186** naftalin-1-karbaldehiddel és a **189** benzaldehidszármazékkal végrehajtott reakcióban egy termék képződését tapasztaltuk. Minden esetben főtermékként a *transz* relatív konfigurációjú termék képződött, és a **182** és **189** aldehid származékokkal kialakított gyűrűzárási reakciókban nem tapasztaltuk a *cisz* termék képződését. Ennek az az oka, hogy a *(R)*-127b kiindulási optikailag aktív 3-aril-propán-2-ol származék C-5-ös

helyzetében lévő metoxi csoportja a *peri* kölcsönhatás miatt sztérikusan gátolja a *cisz* izokromán termék kialakulását.



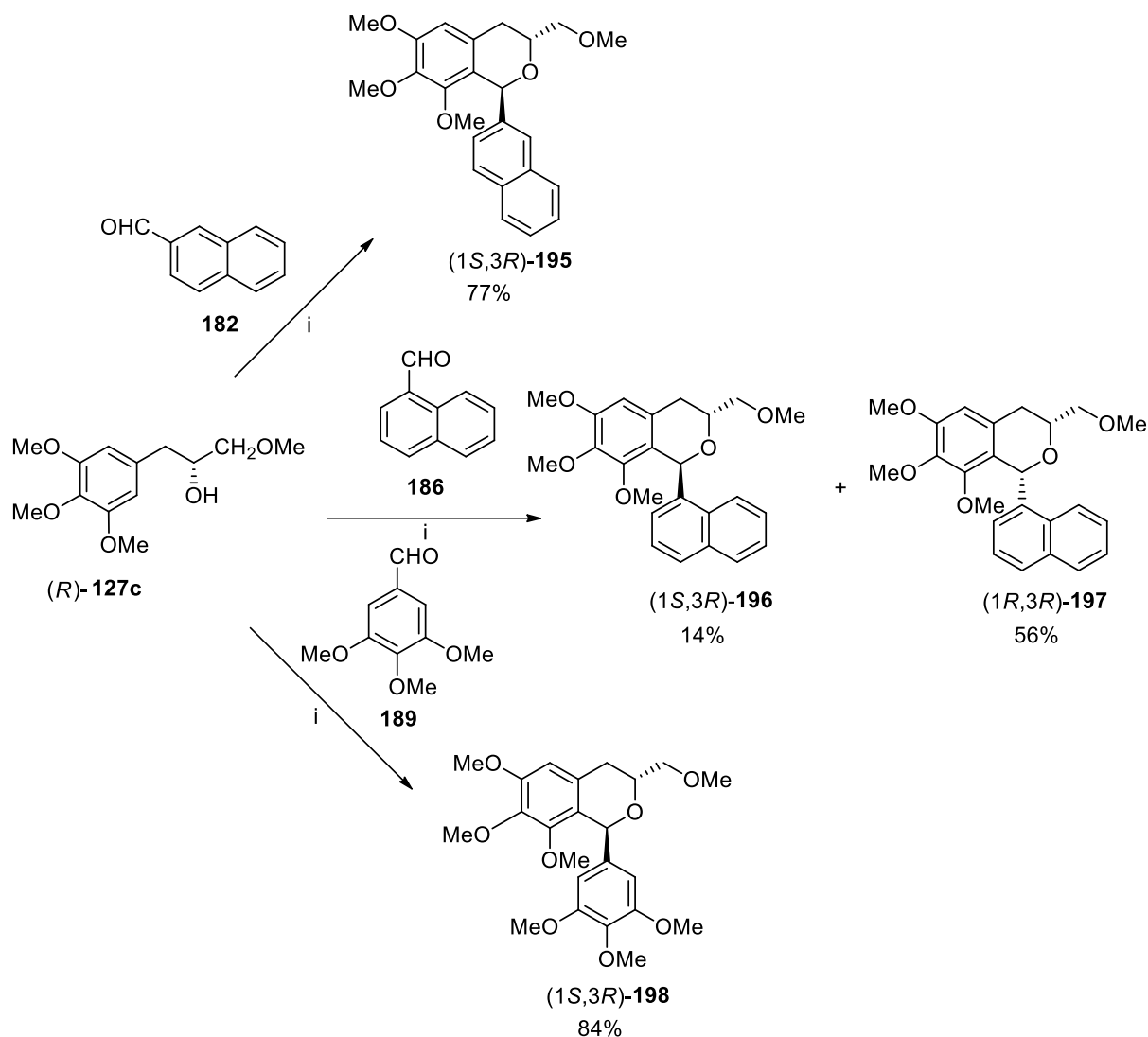
71. ábra Az **(R)-127b** alkohol származék gyűrűzárási reakciói aromás aldehid származékokkal, (*i*: BF₃·OEt₂, vízm. CH₂Cl₂, 0 °C).

Lemértük az **(1S,3R)-191**, **(1S,3R)-192** és az **(1R,3R)-193** 1-aryl-izokromán származékok ECD spektrumait acetonitrilben (72. ábra). Érdekes módon a *transz*-(**1S,3R**)-**191** és *transz*-(**1S,3R**)-**192** ECD spektrumai nagy hasonlóságot mutattak, míg a *cisz*-(**1R,3R**)-**193** ECD spektruma jelentősen eltért az előző kettőtől, és ellentétes előjelű CE-ket adott.



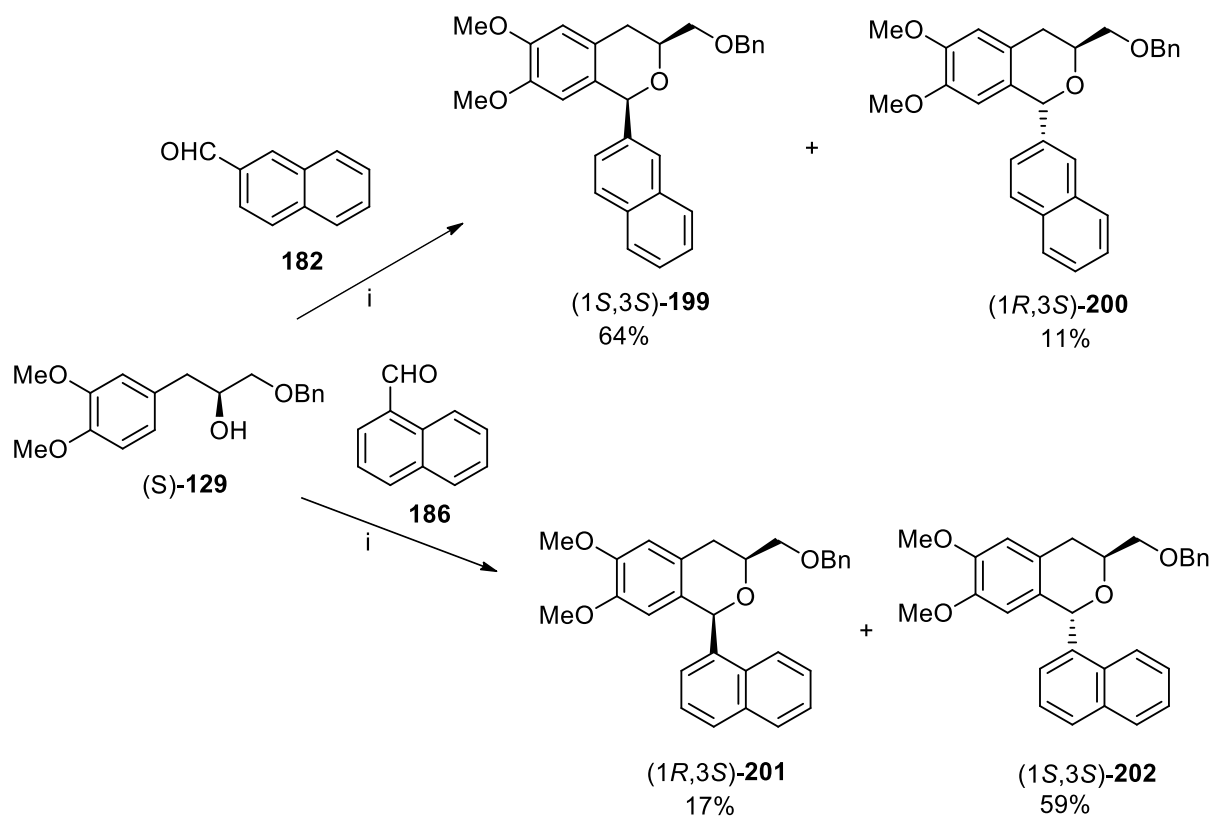
72. ábra (1S,3R)-**191** (fekete) és (1S,3R)-**192** (piros) (1R,3R)-**193** (kék) ECD spektruma acetonitrilben mérve.

A 3,4,5-trimetoxifenil csoportot tartalmazó, optikailag aktív (*R*)-**127c** aril-propán-2-ol származékot naftalin-2-karbaldehiddel (**182**), naftalin-1-karbaldehiddel (**186**) és 3,4,5-trimetoxi-benzaldehiddel (**189**) reagáltattuk (73. ábra). A **182** naftalin-2-karbaldehiddel és a **186** 3,4,5-trimetoxi-benzaldehiddel végrehajtva a reakciót csak a *transz* termék képződését tapasztaltuk, míg a naftalin-1-karbaldehiddel (**186**) végrehajtott gyűrűzárási reakcióban mindkét termék képződését észleltük, és az oszlopkromatográfiás tisztítás után főtermékként a *cisz*-(1*R*,3*R*)-**197** izokromán származékot izoláltuk.



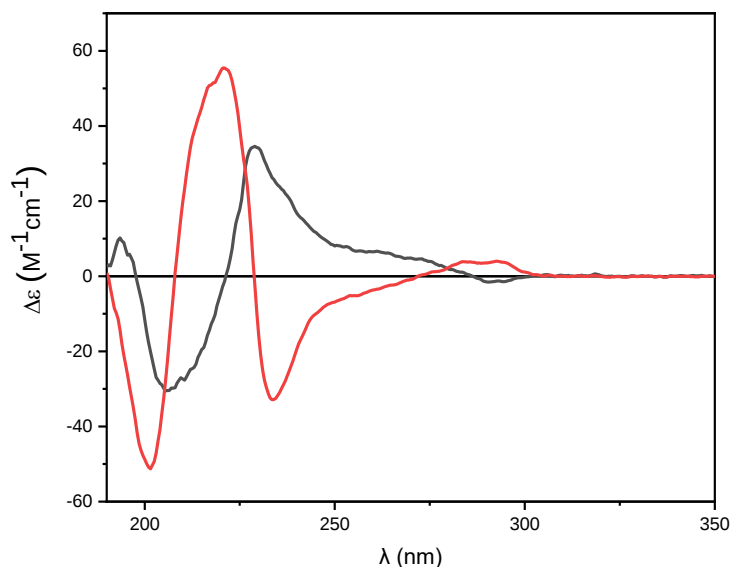
73. ábra Az (R)-127c alkohol reakciója különböző aldehid származékokkal, (i: BF₃·OEt₂, vízm. CH₂Cl₂, 0 °C).

Az (S)-129 3-aryl-propán-2-ol származékot reagáltattuk a **182** naftalin-2-karbaldehiddel és a **186** naftalin-1-karbaldehiddel (74. ábra), és mindkét reakció esetében a *transz* és a *cisz* termék képződését is tapasztaltuk. A **182** naftalin-2-karbaldehiddel végrehajtott gyűrűzárási reakcióban a *cisz*-(1*S*,3*S*)-**199** izokromán főterméket izoláltuk. A **186** naftalin-1-karbaldehiddel végrehajtott reakcióban az oszlopkromatográfiai elválasztás során nagy mennyiségben keverék terméket kaptunk, és a *transz*-(1*S*,3*S*)-**202** főterméket tudtuk egységesen izolálni.

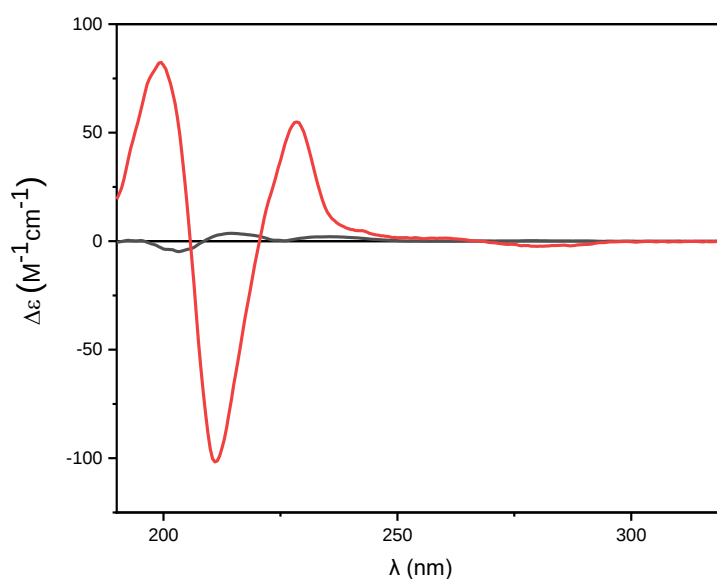


74. ábra Az (S)-129 alkohol reakciója az általunk előállított aldehid származékokkal, (i: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, vízm. CH_2Cl_2 , 0 °C).

Lemértük az (1S,3S)-199, (1R,3S)-200, (1S,3S)-201 és az (1R,3S)-202 származékok ECD spektrumait acetonitrilben (75. ábra, 76. ábra). Mindkét esetben a diasztereomerek jelentősen eltérő ECD spektrumokat adtak, melyek alkalmasak a C-1 epimerek megkülönböztetésére, és TDDFT-ECD számolásokkal támogatva a C-1 abszolút konfiguráció meghatározására.

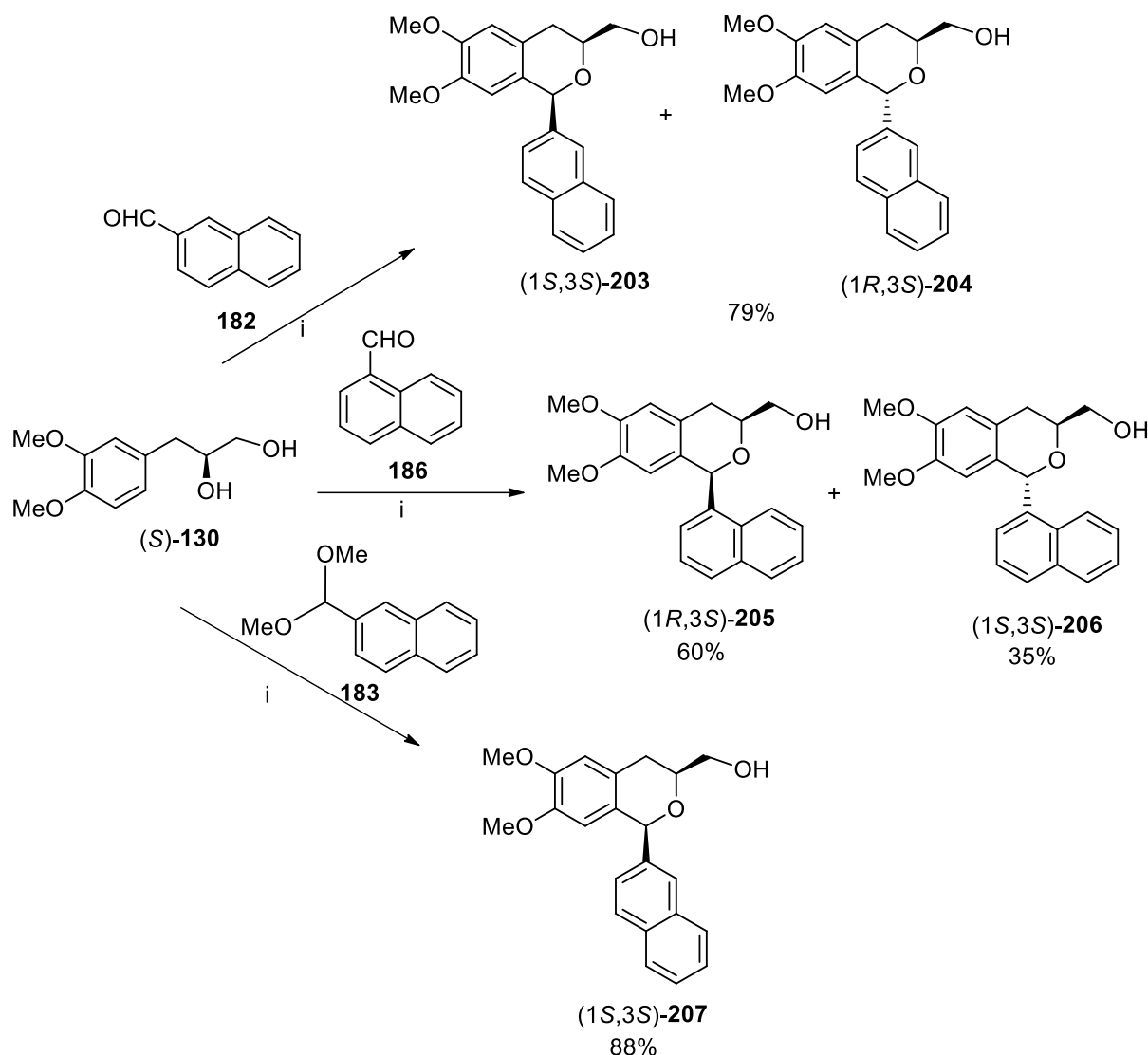


75. ábra Az (1S,3S)-199 (fekete) és (1R,3S)-200 (piros) ECD spektrumai acetonitrilben mérve.



76. ábra Az (1S,3S)-202 (piros) és (1R,3S)-201 (fekete) ECD spektrumai acetonitrilben mérve.

Az (S)-130 3-aryl-2-propán-ol alkohol származékot a **182** és **186** naftalinkarbaldehidekkel és az általunk előállított **183** aldehid származékokkal vittük gyűrűzárási reakciókba. A **182** és **186** naftalinkarbaldehid származékokkal végrehajtott reakciókban két diasztereomer termék képződését tapasztaltuk (77. ábra). A **182** naftalin-2-karbaldehid végrehajtott gyűrűzárási reakcióban a képződött termékeket nem tudtuk egymástól elválasztani, míg a **186** naftalin-1-karbaldehiddel történő gyűrűzárást során mindkét epimert egységesen tudtuk izolálni az oszlopkromatográfiás elválasztás során, és a *cisz*-(1R,3S)-205 származék bizonyult a főterméknek.



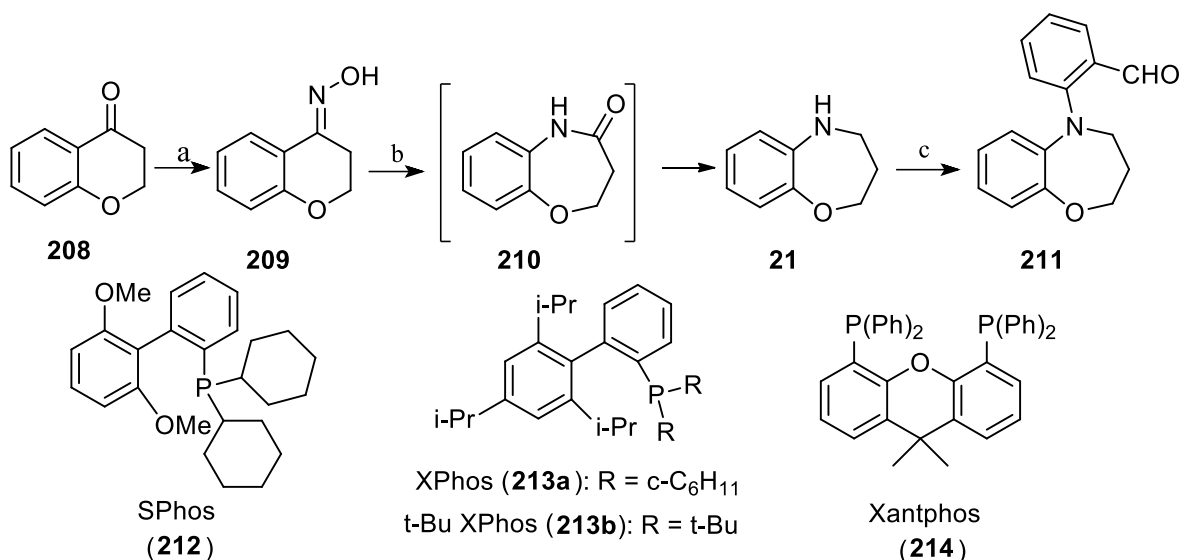
77. ábra Az (S)-130 alkohol gyűrűzárási reakciói a különböző aromás aldehid származékokkal, (i: BF₃·OEt₂, vízm. CH₂Cl₂, 0 °C).

3.2. Akridán származékok előállítása

3.2.1. N-aril-1,5-benzoxazepin származék (211) előállítása dominó reakcióban

Doktori munkám második részében dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciókat kívántunk végezni kondenzált O,N-heterociklusok előállítására. A **211** N-aril-1,5-benzoxazepint négy lépésben állítottuk elő a kromanon (**208**) kiindulási anyagból (78. ábra). Az (E)-ketoxim (**209**) klasszikus Beckmann átrendeződése eredményezte a 2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4(5H)-ont (**210**), mely izolálás nélkül könnyen átalakítható volt DIBAL-H segítségével a **21** 1,5-benzoxazepin származékká. A **21** N-arilezését S_NAr reakcióban kálium- illetve cézium-karbonát felhasználásával, vízmentes DMF-ben 140 °C-on 2-fluor-4-nitrobenzaldehiddel nem lehetett megvalósítani az aril-amin nitrogénjének csökkent reaktivitása miatt. Így a **21** vegyület

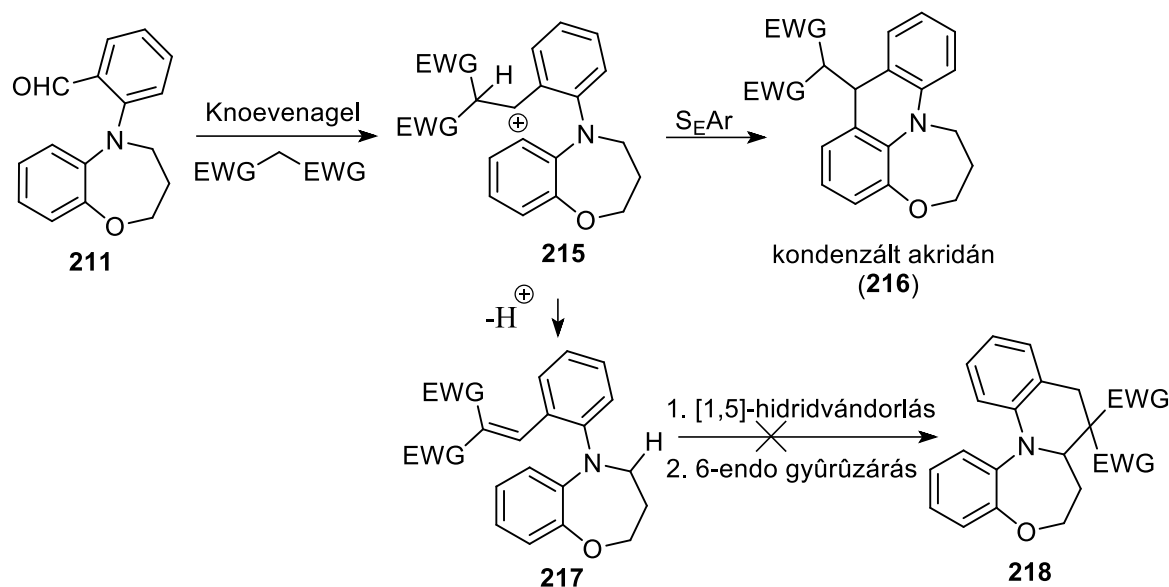
Buchwald-Hartwig *N*-arilezését 2-bróm-benzaldehiddel, Pd(OAc)₂ katalizátorral, sztérikusan gátolt foszfin ligandum és tetra-*n*-butil-ammonium-bromid (TBAB) felhasználásával végeztük el. A reakciót különböző foszfin ligandumok [SPhos (**212**), XPhos (**213a**), *t*-butil XPhos (**213b**), xantphos (**214**)], vízmentes oldószerek (1,4-dioxán, THF, toluol) és bázisok (Cs₂CO₃, K₂CO₃, KOtBu) tesztelésével optimalizáltuk. A legjobb reakciókörülmény [2-bróm-benzaldehid, Pd(OAc)₂ (7,5 mol%), Sphos (**212**, 10 mol%), Cs₂CO₃, TBAB, vízmentes 1,4-dioxán, reflux hőmérséklet] alkalmazásával 87%-os hozammal kaptuk a **211** *N*-aril-származékot, amit a domino gyűrűzárási reakciók kiindulási anyagaként használtunk (78. ábra).



78. ábra *N*-aril-1,5- benzoxazepin előállítása [a: NH₂OH·HCl, piridin (94%); b: DIBAL-H, vízmentes CH₂Cl₂ (97% a két lépésnek); c: 2-bróm-benzaldehid, Pd(OAc)₂ (7,5 mol%), SPhos (**212**, 10 mol%), Cs₂CO₃, TBAB, vízmentes 1,4-dioxán, reflux (87%)].

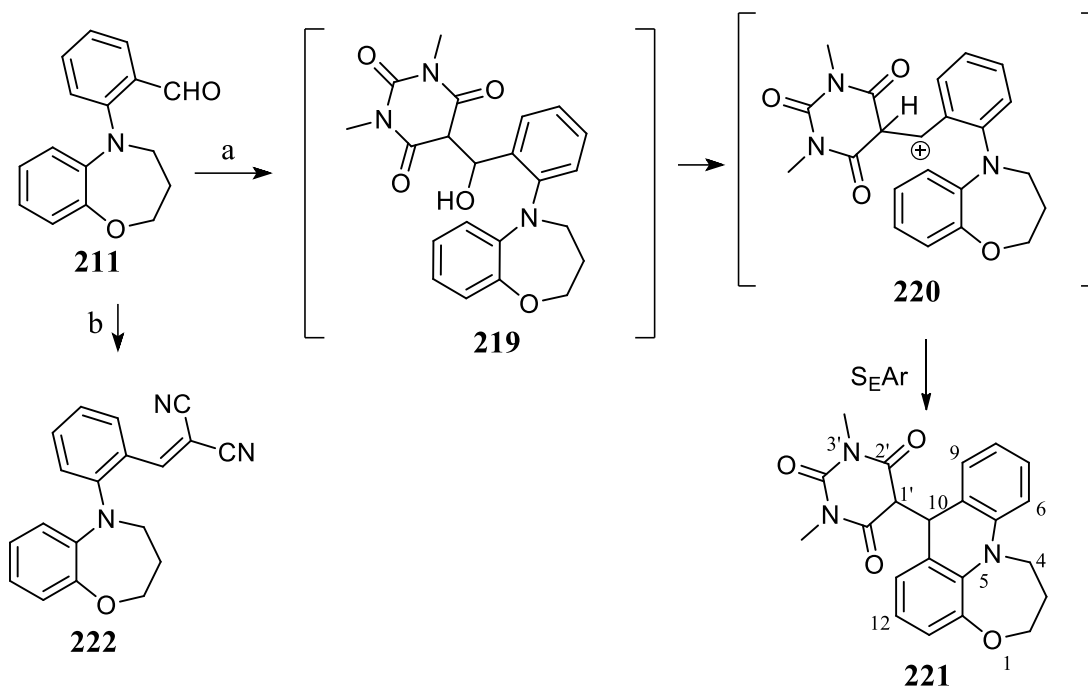
3.2.2. *N*-aril-1,5-benzoxazepin származék reakciói

Az 1,4-benzoxazepin származékok (**17a,b**) előállításánál tapasztaltak alapján az általunk előállított 1,5-benzoxazepin alapvázat tartalmazó **211** *N*-aril-származékot 1,3-dimetil-barbitursavval reagáltattuk. Az 1,4-benzoxazepin származékoknál tapasztalt dominó Knoevenagel-[1,5]-hidridvándorlás-gyűrűzárási szekvencia (**215** → **217** → **218**) helyett Knoevenagel intermedierekhez vezető karbokationos prekursor S_EAr reakciójában a **216** akridán származék képződött (**215** → **216**, 79. ábra).



79. ábra *N*-aril-1,5-benzoxazepin (**211**) domino gyűrűzárási reakcióinak lehetséges mechanizmusai.

A **211** *N*-aril származék és 1,3-dimetil-barbitursav reakciójában képződő **219** Knoevenagel-termék prekursorából egy stabilizált, benzil helyzetű karbokation egységet tartalmazó intermedier (**220**) keletkezett, mely az aktivált benzolgyűrűvel S_EAr reakcióban a **221** kondenzált akridán származék képződését eredményezte 64%-os izolált hozammal (80. ábra).



80. ábra A **211** származék reakciói [a: 1,3-dimetilbarbitursav, $MgSO_4$, $CHCl_3$, szobahő (64%); b: malonitril, $MeNH_2 \cdot HCl$, $CHCl_3$, szobahő (96%)].

A **221** származék NMR adatai szerint az 1,5-oxazepin rész összes metilén protonja érintetlen maradt, míg egy aromás C-H csoport kvaterner szénként alakult. A DEPT ^{13}C NMR spektrumban

két metin szénatom jelent meg 49,5 és 59,0 ppm-nél, melyek a C-10 és C-1' szénatomoknak feleltek meg. A 10-H és 1'-H vicinális protonok között $^3J_{10-H,1'-H} = 4,4$ Hz csatolási állandót mértünk. Az előállított **221** kondenzált akridin egységről még nem számoltak be, és enyhe körülmények között a 2-(N-arilamino)benzaldehyd származékok közvetlen átalakulása akridánokká új szintetikus lehetőségeket jelenthet a jövőben.

A **211** vegyületet malonitrillel reagáltatva a **222** Knoevenagel termék keletkezett (80. ábra), mely erősebb reakciókörülmények (magasabb hőmérséklet, mikrohullámú aktiválás) között sem alakult át gyűrűzárt terméké. A Meldrum-savval végzett reakció összetett reakcióelegyet eredményezett, amiből nem sikerült terméket azonosítanunk.

A Shanghai Institute of Materia Medica kutatóintézetben az előállított vegyületek idegsejtvédő és acetikolin-észteráz (AChE) gátló hatását tesztelték. Az idegsejtvédő aktivitást hidrogén-peroxid (H_2O_2), β -amiloid₂₃₋₃₅ fragmens ($A\beta_{23-35}$) és oxigén-glükóz-megvonás (OGD) által kiváltott neurotoxicitással szemben tesztelték humán neuroblasztóma SH-SY5Y sejtekben. Az előzetes szűrések azt mutatták, hogy a vizsgált vegyületek 10 μ M koncentrációban nem mutattak idegsejtvédő aktivitást. Az AChE gátló tesztekben viszont a **221** akridán származék $6,98 \times 10^{-6}$ mol/L IC_{50} értéket adott.

4. Összefoglalás

A doktori munkám során célul tűztük ki, hogy optikailag aktív 1,3-diszubsztituált izokromán származékokat és kondenzált *O,N*-heterociklusokat állítsunk elő gyűrűzárási reakciókkal és az idegsejtvédő, gyulladáscsökkentő és acetilkolin-észteráz gátló hatásukat és kiroptikai sajátságait vizsgáljuk. Ennek során az alábbi eredményeket értük el:

I. Királis nem racém alegységeket tartalmazó izokromán-2*H*-kromén hibrid molekulát [(1*R*,3*R*,2'*S*)-**142**] állítottunk elő olyan útvonalon, melyen a benzil védőcsoportok eltávolítását az utolsó lépésben végeztük el. Az *in vivo* vizsgálatokhoz szükséges grammos léptékű szintézishez módosítottuk a szintézisútvonalat, és a benzil védőcsoportok eltávolítását első lépésben hajtottuk végre és a gyűrűzárási reakciót a fenolos és szekunder alkoholos hidroxil csoportokat tartalmazó származékkal kemoselektíven valósítottuk meg. TDDFT-ECD számításokkal igazoltuk a célvegyületünk abszolút konfiurációját, és meghatároztuk oldat konformerek geometriáját.

II. Az (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** izokromán származék idegsejtvédő aktivitást mutatott H₂O₂ által kiváltott citotoxicitással szemben humán SH-SY5Y sejtekben és patkány primer agykérgi neuronokban. A farmakológiai vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy kettős mechanizmussal fejti ki az idegsejtvédő aktivitását. Az előállított származék szabadgyökfogó hatása nem túl kifejezett. A MAPK jelátvitel, különösen az ERK és a P38 potenciális szerepet játszik a (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** idegsejtvédő hatásában az oxidatív stressz által kiváltott sejtkárosodással szemben, ugyanakkor a PI3K/Akt jelátviteli útvonalat az ismert PI3K inhibitor LY294002 flavon (**147**) származékkal blokkolva az (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** idegsejtvédő hatása jelentősen csökkent.

III. Az (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** vezérmolekula olyan szerkezeti analógjait állítottuk elő, melyek a C-2' etoxikarbonil csoport helyett fenilt vagy hidrogént tartalmaztak, a 2*H*-kromén egység kondenzált benzolgyűrűjétt nem tartalmaztak, és új kiralitáscentrumot hordoztak a 2*H*-kromén $\Delta^{3',4'}$ kettőskötés redukciója révén. Az izokromán egységen módosítottuk a C-3 metil szubsztituenst, illetve az izokromán váz benzol gyűrűjének szubsztitúciós mintázatát. A gyűrűzárási reakcióban keletkező különböző optikailag aktív sztereoizomereket ECD spektroszkópiával vizsgáltuk.

IV. Optikailag aktív 1-aril-izokromán származékokat állítottunk elő, melyek az izokromán C-1 széntomján eltérő 1-naftil, 2-naftil és szubsztituált fenil egységeket tartalmaznak, és eltérő szubsztitúciós mintázatot hordoznak az izokromán kondenzált benzolgyűrűn és a C-3

szénatomon. A képződő sztereoizomereket és szerkezeti izomereket ECD spektroszkópiával vizsgáltuk.

V. Egy *N*-aril-1,5-benzoxazepin származékot állítottunk elő, melynek során az *N*-arilezést Buchwald-Hartwig reakcióval végeztük el. Az aktív metilén reagensekkel kivitelezett gyűrűzárási reakciója során az 1,4-benzoxazepin származékoknál tapasztalt dominó Knoevenagel-[1,5]-hidridvándorlás-gyűrűzárás szekvencia helyett domino Knoevenagel-S_EAr reakcióban akridán alapvázat tartalmazó származék képződött. Az előállított akridán származék az AChE gátló tesztekben $6,98 \times 10^{-6}$ mol/L IC₅₀ értéket adott.

5. Summary

During my doctoral work, we aimed to synthesize optically active 1,3-disubstituted isochroman derivatives and condensed *O,N*-heterocycles by ring closure reactions and investigate their neuroprotective, anti-inflammatory, and acetylcholinesterase inhibitory effects as well as their chiroptical properties. During our efforts to fulfill the above goals, we achieved the following results:

I. An isochroman-2*H*-chromene hybrid molecule [(1*R*,3*R*,2'*S*)-**142**] containing chiral non-racemic subunits was prepared by a pathway in which the removal of the benzyl protecting groups was performed in the final step. For the gram-scale synthesis required for *in vivo* studies, the synthetic route was modified and the removal of the benzyl protecting groups was carried out in the first step and the ring-closure reaction was performed chemoselectively with the derivative containing phenolic and secondary alcohol hydroxyl groups. We verified the absolute configuration of our target compound by TDDFT-ECD calculations and determined the geometry of the solution conformers.

II. The isochroman derivative (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** showed neuroprotective activity against H₂O₂-induced cytotoxicity in human SH-SY5Y cells and rat primary cortical neurons. In the course of its pharmacological studies, we found that it exerts its neuroprotective activity by a double mechanism. The free radical scavenging effect of the produced derivative is not prevalent. MAPK signaling, especially ERK and P38, play a potential role in the neuroprotective effect of (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** against oxidative stress-induced cell damage. When blocking the PI3K/Akt signaling pathway by the known PI3K inhibitor flavone LY294002 (**147**), the neuroprotective effect of (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** was significantly reduced.

III. Structural analogues of the lead molecule (1*R*,3*R*,2'*S*)-**142** were prepared that contained phenyl or hydrogen instead of the C-2' ethoxycarbonyl group, or they did not contain the condensed benzene ring of the 2*H*-chromene unit, or carried a new chirality center on the 2*H*-chromene subsunit by the reduction of the $\Delta^{3',4'}$ double bond. The C-3 methyl substituent and the substitution pattern of the benzene ring were modified on the isochroman unit. The different optically active stereoisomers produced in the ring-closure reactions were investigated by ECD spectroscopy.

IV. We prepared optically active 1-aryl isochroman derivatives, which contained different 1-naphthyl, 2-naphthyl and substituted phenyl units on the the isochroman C-1 carbon atom. These also showed different substitution patterns on the condensed benzene ring of the

isochroman moiety and the C-3 carbon atom. The obtained stereoisomers and structural isomers were investigated by ECD spectroscopy.

V. We prepared an *N*-aryl-1,5-benzoxazepine derivative, during which the *N*-arylation was carried out by the Buchwald-Hartwig reaction. In the ring-closing reactions with active methylene reagents, instead of the domino Knoevenagel-[1,5]-hydride shift-ring closure sequence observed for 1,4-benzoxazepine derivatives, an acridan derivative formed in a domino Knoevenagel-S_EAr reaction. The produced acridan derivative gave an IC₅₀ value of 6.98x10⁻⁶ mol/L in the AChE inhibition tests.

6. Kísérleti rész

Általános kísérleti eljárások:

A végrehajtott reakciókat vékonyréteg-kromatográfiásan követtük és ellenőriztük a reakciók kimenetelét, illetve tisztaságát. A vizsgálatokhoz Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) 0,25 mm rétegvastagságú vékonyréteget és 0,50 mm rétegvastagságú vastagréteget használtunk.

A nyerstermékek oszlopkromatográfiás tisztításához 0,063-0,200 szemcseméretű szilikagélt (Merck) használtunk.

Kofler készüléken határoztuk meg a szilárd anyagok olvadáspontjait.

Az NMR spektrumokat Bruker Apect 3000 (¹H: 360 MHz, ¹³C: 90 MHz) és Bruker Avance II 400 (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100 MHz) spektrométeren mértük CDCl₃, DMSO-d₆ vagy aceton-d₆ oldószerben, TMS belső standard használatával. A kémiai eltolódásokat (δ) ppm-ben, a csatolási állandókat (*J*_{H,H}) Hz-ben adtuk meg.

Az IR spektrumokat egy JASCO FT/IR-4100-as spektrofotométerrel mértük. Az abszorpciós sávokat cm⁻¹ mértékegységben adtuk meg.

A HRMS méréseket ESI forrással ellátott MicOTOF-Q típusú QqTOF MS vagy maXis II UHR ESI-QTOF MS készüléken végeztük.

Perkin-Elmer 241 típusú polariméteren mértük az optikai forgatás értékeket, a minták koncentrációját g/100 ml egységben adtuk meg.

A CD spektrumokat Jasco-810 spektrofotométeren vettük fel, millifokokban mértük, Δε_{max} [1 mol⁻¹cm⁻¹]/λ [nm] egységben normalizáltuk.

1,2-bis(benziloxi)benzol (**120**):

119 Pirokatekint (10 g, 0,09 mol) 100 ml vím. 1,4-dioxánban oldottunk, amihez adtunk 24,5 g (0,18 mol) izz. K₂CO₃-ot és 20 ml (0,18 mol) benzilkloridot N₂ atmoszféra és kevertetés mellett. Reakcióidő: reflux hőmérsékleten 2,5 h. A reakcióelegyet jégre öntöttük, a kiválást szűrtük. A szilárd anyagot mostuk vízzel és kevés hideg etanollal. A nyersterméket 65 ml absz. EtOH-ból átkristályosítottuk. A **120** végtermék fehér kristályos anyag 16,0 g (61%) Op: 56-57 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 5,14 (s, 2'-H, 2''-H, 4H); 6,87 (m, 3-H, 6-H, 2H); 5,19 (m, 4-H, 5-H, 2H); 7,31 (m, 4'-H, 8'-H, 6'-H, 4''-H, 8''-H, 6''-H, 6H); 7,40 (7'-H, 5'-H, 5''-H, 7''-H, 4H) ppm. ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 71,39 (C-2', C-2''); 115,37 (C-3, C-6); 121,75 (C-4, C-5); 127,40 (C-4', C-8', C-4'', C-8''); 127,85 (C-6', C-6''); 128,57 (C-7', C-5', C-7'', C-5''); 137,51 (C-3', C-3''), 149,16 (C-1, C-2) ppm.

(4-bróm-1,2-dibenziloxi)benzol (**121**):

5,0 g (17,2 mmol) **120** kiindulási anyaghoz adtunk 3,7 g (20,8 mmol) N-brómszukcinimidet és 30 ml vízm. DMF-ben és szobahőmérsékleten 2 órát kevertettük. Jégre öntöttük, vízzel alaposan mostuk a kivált terméket. A nyersterméket absz. EtOH-ból átkristályosítottuk. A **121** terméket (4,9 g, 77%) izoláltuk. Op: 62-64 °C.

(R)-1-(3,4-bis(benziloxi)fenil)propán-2-ol [(R)-**123**]:

A **121** bróm-benzol származékot (4,9 g, 13,27 mmol) –78 °C-on, N₂-atmoszféra alatt, kevertetés mellett 30 ml vízm. THF-ben oldottuk, melyhez 5,32 ml *n*-BuLi oldatot adtunk és 10 percig kevertettük a reakcióelegyet változatlan körülmények között. Hozzáadtunk (0,64 ml, 9,13 mmol) (R)-**122** (R)-propilén-oxidot és 10 perc kevertetés után a reakcióelegyhez adtunk BF₃·OEt₂ (1,23 ml, 9,94 mmol) és további 15 percig kevertettük a reakcióelegyet változatlan reakciókörülmények között. Ezt követően meg hígítottuk a reakcióelegyet THF-nal, telített NH₄Cl oldattal extraháltuk. Szárítást követően csökkentett nyomáson bepároltuk az oldószert. A kapott nyersterméket (4,52 g) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 2:1), melynek eredményeképpen (R)-**123** szilárd fehér terméket (1,81 g, 39%) kaptunk.

(R)-4-(2-hidroxi-propil)benz-1,2-diol [(R)-**124**]:

1,0 g (2,87 mmol) (R)-**123** 15 ml vízm. THF-ben oldottuk, közben 300 mg 10 %-os Pd-C 10 ml-es szuszpenzióját is elkészítettük, amit 15 percig előhidráltunk. A reakcióelegyet 130 ml H₂-nel kezelve, 2 óra alatt lejátszódott a reakció. A katalizátort kiszűrtük, bepároltuk az oldószert. A 682 mg sötétbarna nyers terméket oszlopkromatográfiásan (hexán:EtOAc = 1:1) tisztítottuk. A termék (R)-**124** (476 mg, 99%) színtelen olaj. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 3-Me-H, 3H); 2,58 (dd, *J* = 6,4 Hz és 7,2 Hz, 1a-H, 1H); 2,73 (dd, *J* = 6,8 Hz és 6,4 Hz, 1b-H, 1H); 3,99 (m, 2-H, 1H); 6,70 (m, 2'-H, 5'-H, 6'-H, 3H); 7,76 (s, OH-H, 1H) ppm. ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 29,11 (C-Me); 46,00 (C-1); 69,30 (C-2); 115,81 (C-5'); 117,26 (C-2'); 121,48 (C-6'); 131,88 (C-1'); 144,05 (C-3'); 145,51 (C-4') ppm.

(R)-1-(3,4-dimetoxifenil)-3-metoxipropán-2-ol [(R)-**127a**]:

A **125a** 4-Br-veratrolt (2,00 g, 9,21 mmol) 40 ml absz. THF-ben oldottuk –78 °C-on, N₂-atmoszféra alatt, kevertetés mellett. 4,05ml *n*-BuLi oldatot adtunk a reakcióelegyhez és 40 percig kevertettük változatlan körülmények között. Ezt követően (0,88 ml, 9,81 mmol) (R)-(-)-glicidil-metiléter [(R)-**126**] hozzáadása után és további 10 percig kevertetést követően hozzáadtunk BF₃·OEt₂ (1,24 ml, 10,04 mmol) és 15 percig kevertettük a reakcióelegyet. Ezt követően a reakcióhoz adtunk 30 ml THF-t, telített NH₄Cl oldattal mostuk. Szárítást követően

bepároltuk az oldószert. A kapott nyersteget (1,822 g, olaj) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 2:1). Az izolált (R)-**127a** termék színtelen olaj (1,250 g, 60%). ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ = 2,49 (s, OH-H, 1H); 2,72 (d, J = 6,1 Hz, 3-H, 2H); 3,3 (dd, J = 6,5 Hz és 2,2 Hz, 1a'-H, 1H); 3,37 (s, 3-OMe-H, 3H); 3,39 (dd, J = 3,2 Hz és 5,4 Hz, 1b'-H, 1H); 3,85 (s, 3'-OMe-H, 3H); 3,86 (s, 4'-OMe-H, 3H); 3,97 (m, 2-H, 1H); 6,78 (m, 2'-H, 5'-H, 6'-H, 3H) ppm. ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ = 39,44 (C-1); 55,83 (C-3'-OMe); 55,90 (C-4'-OMe); 59,06 (C-3-OMe); 71,33 (C-2); 76,02 (C,3); 111,29 (C-2'); 112,54 (C-5'); 121,28 (C-6'); 130,49 (C-1'); 147,66 (C-4'); 148,89 (C-3') ppm.

(R)-1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metoxipropán-2-ol [(R)-**127b**]:

A **125b** 1-bróm-3,5-dimetoxi-benzolt (2,00 g, 9,21 mmol) 40 ml vízm. THF-ben oldottuk -78°C -on, N_2 -atmoszféra alatt, kevertetés mellett. 4,05 ml n -BuLi-ot adtunk a reakcióelegyhez és 10 percig kevertettük változatlan körülmények között, ehhez (0,88 ml, 9,81 mmol) (R)-**126** (R)-(-)-glicidil-metilétert adtuk és további 10 percig kevertettük, majd adtunk a reakcióelegyhez (1,24 ml, 10,04 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -ot, és további 15 percig kevertettük így a reakcióelegyet. Ezt követően meghígítottuk a reakcióelegyet 30 ml THF-nal, telített NH_4Cl oldattal extraháltuk. Szárítást követően bepároltuk az oldószert. A kapott nyersteget (1,217 g, olaj) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 1:1). Az (R)-**127b** izolált termék színtelen olaj (1,052 g, 51%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,41 (s, OH-H, 1H); 2,73 (m, 3-H, 2H); 3,30 (dd, J = 6,8 Hz és 2,8 Hz, 1a'-H, 1H); 3,38 (s, 3-OMe-H, 3H); 3,40 (dd, J = 3,6 Hz és 8,0 Hz, 1b'-H, 1H); 3,77 (s, 3'-OMe-H, 5'-OMe-H, 6H); 4,01 (m, 2-H, 1H); 6,34 (t, J = 2,4 Hz, 4'-H, 1H); 6,36 (d, J = 2,4 Hz, 2'-H, 6'-H, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 40,31 (C-1); 55,34 (C-3'-OMe; C-5'-OMe); 59,15 (C-3-OMe); 71,19 (C-2); 76,06 (C-3); 98,54 (C-4'); 107,43 (C-2'; C-6'); 140,35 (C-1'); 160,94 (C-3'; C-5') ppm.

(R)-1-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propán-2-ol [(R)-**127c**]:

Az **125c** 5-bróm-1,2,3-trimetoxibenzolt (2,0 g, 8,09 mmol) oldottunk 40 ml vízmentes THF-ben. Ezt követően lehűtött (3,2 ml, 8,0 mmol) n -BuLi oldathoz -78°C -on, N_2 -atmoszféra alatt, kevertetés közben 10 perc alatt csepegtettük hozzá az előzőleg elkészített 5-bróm-1,2,3-trimetoxibenzol oldatot, majd további 10 percig kevertettük a reakcióelegyet. Ezt követően hozzáadtuk a (R)-**126** (R)-(-)-glicidil-metilétert (0,79 ml, 8,80 mmol) és további 10 percig kevertettük a reakcióelegyet változatlan körülmények között. Legvégül a $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -ot (0,75 ml, 6,06 mmol) adtuk a reakcióelegyhez és további 15 percig kevertettük a reakcióelegyet

változatlan körülmények között. Telített NH_4Cl oldatot (30 ml) adtunk a reakcióelegyhez és az elválasztott vizes fázist extraháltuk 2x20 ml etil-acetáttal. Az előbbi szerves fázissal egyesítettünk az extrahálás után kapott szerves fázisokat. Az egyesített szerves fázist telített NaCl oldattal mostuk, szárazra bepároltuk. A nyersterméket (2,042 g) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 1:1, majd vége felé hexán:etil-acetát = 3:7). **(R)-127c** Olaj terméket (1,91 g, 92%) kaptunk, amely fehér kristályos anyaggá szilárdult mélyhűtőben.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,49 (s, OH-H, 1H); 2,73 (d, J = 6,0 Hz, 3-H, 2 H); 3,35 (dd, J = 7,2 Hz és 2,4 Hz, 1a'-H, 1H); 3,39 (s, 3-OMe-H, 3H); 3,42 (dd, J = 3,2 Hz és 5,6 Hz, 1b'-H, 1H); 3,82 (s, 4'-OMe-H, 3H); 3,85 (s, 3'-OMe-H, 6'-OMe-H, 6H); 4,01 (m, 2-H, 1H); 6,45 (s, 2'-H, 6'-H, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 40,26 (C-1); 56,08 (C-3'-OMe; C-5'-OMe); 59,10 (C-3-OMe); 60,82 (C-4'-OMe); 71,23 (C-2); 76,03 (C-3); 106,24 (C-2'; C-6'); 133,75 (C-1'; C-4'); 153,19 (C-3'; C-6') ppm.

(S)-1-(benziloxi)-3-(3,4-dimetoxifenil)propán-2-ol [(S)-129]:

125a 4-Brómveratrolt (523 mg, 2,41 mmol) 10 ml vízmentes THF-ben oldottunk -78°C -on, N_2 -atmoszféra alatt, kevertetés közben. Ehhez adtunk 4,23 ml $n\text{-BuLi}$ oldatot megegyező a reakciókörülmények között és kevertettük 40 percig. A reakcióelegyhez hozzáadtunk (434 mg, 2,64 mmol) **(S)-128** **(S)-(-)**-glicidil-benzil-étert és kevertettük további 10 percig, majd legvégül (0,312 ml, 2,53 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ adtunk a reakcióelegyhez és további 15 percig kevertettük azt. Ezt követően 30 ml THF-nal hígítottuk a reakcióelegyet telített NH_4Cl oldattal mostuk, majd szárazra bepároltuk a reakcióelegyet. A nyersterméket (940 mg, olaj) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán:etil-acetát = 3:2), amely után **(S)-129** színtelen olaj terméket (567 mg, 78%) kaptunk.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,42 (s, OH-H, 1H); 2,74 (d, J = 6,4 Hz, 3-H, 2H); 3,40 (dd, J = 6,8 Hz és 2,8 Hz, 1a'-H, 1H); 3,50 (dd, J = 3,6 Hz és 5,6 Hz, 1b'-H, 1H); 3,84 (s, 3'-OMe-H, 5'-OMe-H, 6H); 4,02 (m, 2-H, 1H); 4,54 (s, 5-H, 2H); 6,76 (m, 2'-H, 5'-H, 6'-H, 3H); 7,33 (m, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 39,51 (C-1); 55,87 (C-3'-OMe); 55,94 (C-4'-OMe); 71,54 (C-2); 73,46 (C-3); 73,64 (C-5); 111,32 (C-2'); 112,57 (C-5'); 121,32 (C-6'); 127,80 (C-7, C-9, C-11); 128,50 (C-8, C-10); 130,53 (C-1'); 138,00 (C-6); 147,69 (C-4'); 148,92 (C-3') ppm.

(S)-3-(3,4-dimetoxifenil)propán-1,2-diol [(S)-130]:

Katalizátorként 225 mg 10%-os Pd-C 10 ml absz. THF-ban oldottunk H_2 atmoszféra alatt, amelyhez ugyanilyen körülmények között hozzáadtunk (450 mg, 1,49 mmol) **(S)-129** alkoholt

20 ml THF-ben készült oldatát. Egy óra kevertetés után kiszűrtük a katalizátort és bepároltuk a reakcióelegyet. A nyersterméket (269 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán:aceton = 6:4 és CHCl_3 :MeOH = 8:2). A (S)-**130** termék 197 mg (62%) fehér szilárd anyag.

^1H NMR (400 MHz, MeOH): δ = 2,62 (dd, J = 7,6 Hz és 6,4 Hz, 1a'-J, 1H); 2,76 (dd, J = 5,6 Hz és 8,4 Hz, 1b'-H, 1H); 3,47 (m, 3-H, 2H); 3,78 (s, 3'-OMe-H, 3H); 3,81 (s, 4'-OMe-H, 3H); 4,84 (s, OH-H, 2H); 6,77 (dd, J = 2,0 Hz és 6 Hz, 2'-H, 1H); 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 5'-H, 6'-H, 2H) ppm.

(S)-etil 3-formil-6-metoxi-2H-kromén-2-karboxilát [(S)-**135**]:

2-Hidroxi-5-metoxi-benzaldehid (**131**, 1,5 g, 9,86 mmol) és **132** etil-transz-4-oxo-2-butenoátot (1,515 g, 11,82 mmol) és 2-nitrobenzoesavat (**118**, 330 mg, 1,97 mmol) és (S)-(-)- α - α -difenil-2-pirrolidin-metanol-trimetilszilil-éter organokatalizátort (**133**, 0,642 mg, $1,97 \cdot 10^{-3}$ mmol) 42 ml vízmentes toluolban oldottunk és szobahőn kevertettük 2 napot. Bepároltuk a reakcióelegyet rotációs vákuumbepárlón. Sötét színű olaj nyersterméket 7 ml vízmentes etanolból kristályosítottuk. Sárga kristályos anyag a termékünk [(S)-**135**, 1,80 g, 70%, 93 ee%, op: 81-82°C]. Az NMR adatok megegyeztek az irodalmi adatokkal.

(R)-6-metoxi-2-fenil-2H-kromén-3-karbaldehid [(R)-**153**]:

2-Hidroxi-5-metoxi-benzaldehid (**131**, 1,00 g, 6,57 mmol), **152** fahéjaldehidet (1,42 g, 11,45 mmol), 2-nitrobenzoesavat (**134**, 220 mg, 1,97 mmol) és (S)-(-)- α - α -difenil-2-pirrolidin-metanol-trimetilszilil-éter organokatalizátort (**133**, 0,428 mg, $1,31 \cdot 10^{-3}$ mmol) 30 ml vízmentes toluolban oldottunk és szobahőn kevertettük 2 napot. Bepároltuk a reakcióelegyet rotációs vákuumbepárlón. A 3,6 g olaj nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán:EtOAc = 3:1). A kapott (R)-**153** sárga kristályos anyag (1,06 g, 97%, op: 84-85 °C).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,75 (s, 6-OMe-H, 3H); 6,29 (s 2-H, 1H); 6,76 (d, J = 2,8 Hz, 5-H, 1H); 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 8-H, 1H); 6,86 (dd, J = 2,8 Hz és 6,0 Hz, 7-H, 1H); 7,25 (m, 2'-H, 4'-H, 6'-H, 3H); 7,32 (m, 3'-H, 5'-H, 2H); 7,35 (s, 4-H, 1H); 9,64 (s, 1''-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 55,85 (C-6-OMe); 73,89 (C-2); 113,10 (C-8); 118,05 (C-5); 119,96 (C-7); 120,50 (C-4a); 126,84 (C-2', C-6'); 128,59 (C-4', C-5', C-3'); 134,46 (C-3); 139,02 (C-1'); 141,01 (C-4); 148,89 (C-8a); 153,34 (C-6); 190,09 (C-1'') ppm

2-(dimetoximetil)naftalin (**183**):

Naftalin-2-karbaldehid (**182**, 300 mg, 1,92 mmol) oldottunk 5 ml absz. MeOH-ban, majd adtunk hozzá trimetilformiátot (0,4 ml, 3,62 mmol) és 2 csepp cc. H_2SO_4 törzsoldatot és

szobahőmérsékleten kevertettük 20 órát. Majd TEA-nal semleges pH-ra állítottuk, a MeOH nagy részét bepároltuk úgy, hogy a vízfürdő hőmérséklete nem haladta meg a 30-40 °C-ot. A nyers termékhez 20 ml vizet adtunk, 3x15 ml dietil-éterrel extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk az oldószert rotációs vákuumbepárlón. A keletkezett **183** termék olaj (350 mg, 90%).

6-metoxi-2*H*-kromén-3-karbaldehid (**163**):

A **161**-ből és **162**-ből állítottuk elő egy közölt eljárást követve¹²¹. Az **163**-t sárga por formájában izoláltuk (71%), olvadáspont: 48-49 °C. R_f = 0,40 (hexán:etil-acetát = 4:1). Az NMR adatok megegyeztek az irodalmi adatokkal.

5,6-dihidro-2*H*-pirán-3-karbaldehid (**164**):

Irodalmi eljárás szerint elkészítve sárga olaj¹²² (32%). R_f = 0,50 (hexán: etil-acetát = 2: 1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8 2,39 (ddt, *J* = 5,5, 4,1 és 2,8 Hz, 5-H, 2H); 3,73 (t, *J* = 5,5 Hz, 6-H, 2H); 4,24 (q, *J* = 2,4 Hz, 2-H, 2H); 6,89 (dt, *J* = 4,0 és 2,2 Hz, 4-H, 1H); 9,32 (s, CHO, 1H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8 26,0 (C-5); 62,8 (C-2); 63,2 (C-6); 140,0 (C-3); 146,8 (C-4); 191,6 (CHO).

Általános leírás az izokromán származékok szintézisére:

A kiindulási alkoholt és a megfelelő mennyiségű aldehid származékot 10 ml vízmentes CH₂Cl₂ ban oldottuk 0 °C-on kevertetve, N₂-atmoszféra alatt, ezt követően hozzáadtuk a megfelelő mennyiségű BF₃·OEt₂, ami után a reakció lejátszódásáig kevertettük a reakcióelegyet ugyanilyen körülmények között. A reakcióelegyet 20 ml CH₂Cl₂-nal hígítottuk, telített NaHCO₃ oldattal és vízzel mostuk. MgSO₄-on szárítottuk a szerves fázist, bepároltuk az oldószert rotációs vákuumbepárlón. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

(*S*)-etil 3-((1*R*,3*R*)-6,7-bis(benziloxi)-3-metilizokromán-1-il)-6-metoxi-2*H*-kromén-2-karboxilát [(1*R*,3*R*,2'*S*)-**140**] és (*S*)-etil 3-((1*S*,3*R*)-6,7-bis(benziloxi)-3-metilizokromán-1-il)-6-metoxi-2*H*-kromén-2-karboxilát [(1*S*,3*R*,2'*S*)-**141**]:

A kiindulási anyagok: (*R*)-**123** alkohol (200 mg, 0,57 mmol), (*S*)-**135** aldehid (165 mg, 0,63 mmol) és 3 csepp BF₃·OEt₂. Reakcióidő: 3 óra. A nyers terméket (360 mg, olaj) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 3:1). Keverék terméket (1*R*,3*R*,2'*S*)-**140** és (1*R*,3*R*,2'*S*)-**141** (319 mg, 94%) kaptunk.

(S)-etil 3-((1S,3R)-6,7-dimetoxi-3-(metoximetil)izokromán-1-il)-6-metoxi-2*H*-kromén-2-karboxilát [(1S,3R,2'S)-**148**] és (S)-etil 3-((1R,3R)-6,7-dimetoxi-3-(metoximetil)izokromán-1-il)-6-metoxi-2*H*-kromén-2-karboxilát [(1R,3R,2'S)-**149**]:

A kiindulási anyagok: (R)-**127a** alkohol (133 mg, 0,59 mmol), (S)-**135** aldehyd (170 mg, 0,65 mmol) és 3 csepp BF₃·OEt₂. Reakcióidő: 5,5 óra. A nyersteget (287 mg, olaj) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán: etil-acetát = 3:2). Két olaj terméket (1S,3R,2'S)-**148** (170 mg, 52%), (1R,3R,2'S)-**149** (48 mg, 13%), és egy keverék terméket (35 mg, 13%) izoláltunk.

(1S,3R,2'S)-**148**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 4''-H, 3H); 2,60 (dd, *J* = 2,0 Hz és 13,6 Hz, 4a'-H, 1H); 2,76 (dd, *J* = 10,8 Hz és 4,0 Hz, 4b'-H, 1H); 3,39 (s, 1'''-OMe-H, 3H); 3,45 (dd, *J* = 4,4 Hz és 5,6 Hz, 1'''a'-H, 1H); 3,52 (dd, *J* = 6 Hz és 4 Hz, 1'''b'-H, 1H); 3,73 (s, 6'-OMe-H, 3H); 3,77 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,87 (s, 7-OMe-H, 3H); 3,92 (m, 3-H, 3H); 4,14 (m, 3''-H, 2H); 5,04 (s, 2'-H, 1H); 5,49 (s, 1-H, 1H); 6,56 (s, 8-H, 1H); 6,60 (s, 5-H, 5''-H, 2H); 6,65 (s, 4''-H, 1H); 6,68 (dd, *J* = 2,8 Hz és 6 Hz, 7'-H, 1H); 6,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 8''-H, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14,06 (C-4''); 30,63 (C-4); 55,62 (C-6-OMe); 55,88 (C-6''-OMe); 56,03 (C-7-OMe); 56,32 (C-1'''-OMe); 61,07 (C-3''); 73,64 (C-3); 74,22 (C-2'); 75,58 (C-1'''); 78,74 (C-1); 108,30 (C-5); 111,54 (C-4'); 112,29 (C-5'); 114,91 (C-7'); 116,12 (C-8'); 121,21 (C-4'a); 124,91 (C-4'a); 124,75 (C-8); 125,88 (C-8a); 126,47 (C-3'); 132,53 (C-4a); 146,39 (C-7); 147,73 (C,6); 148,33 (C-8'a); 154,19 (C-6'); 168,89 (C-1'') ppm. HRMS (ESI) számolt C₂₆H₃₀NaO₈ [M + Na]⁺: 493,1833, mért 493,1832. [α]_D²⁵ -144 (c 0,314; CHCl₃). MeCN, λ [nm] (Δε), c = 2,285 × 10⁻⁴ M): 343 (-2,0); 300 (-0,1); 282 (-3,9); 258 (1,3); 248 (0,4); 242 (0,9); 223 (-28,6); 204 (10,9); 196 (22,3).

(1R,3R,2'S)-**149**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 4''-H, 3H); 2,62 (dd, *J* = 3,6 Hz és 12,8 Hz, 4a'-H, 1H); 2,90 (dd, *J* = 11,2 Hz és 5,2 Hz, 4b'-H, 1H); 3,38 (s, 1'''-OMe-H, 3H); 3,44 (m, 1'''-H, 2H); 3,71 (s, 6'-OMe-H, 3H); 3,81 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,89 (s, 7-OMe-H, 3H); 4,06 (m, 3-H, 1H); 4,19 (m, 3''-H, 2H); 5,37 (s, 2'-H, 1H); 5,46 (s, 1-H, 1H); 6,08 (s, 8-H, 1H); 6,48 (d, *J* = 2,8 Hz, 5'-H, 1H); 6,54 (s, 5-H, 1H); 6,68 (m, 4'-H, 7'-H, 2H); 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 8'-H, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14,19 (C-4'''); 29,80 (C-4); 55,76 (C-6'-OMe); 55,98 (C-6-OMe); 56,11 (C-7-OMe); 59,51 (C-1'''-OMe); 61,48 (C-3'''); 67,24 (C-3); 74,91 (C-1'''); 75,54 (C-2'); 76,73 (C-1); 109,81 (C-7'); 111,48 (C-5); 112,10 (C-4'); 115,51 (C-8); 116,40 (C-5'); 121,87 (C-7a); 124,22 (C-8a); 126,55 (C-8'); 126,65 (C-1'); 132,21 (C-4a); 145,93 (C-7); 147,22 (C-6); 148,46 (C-3'a); 154,52 (C-6'); 168,69 (C-1'') ppm. HRMS (ESI) számolt C₂₆H₃₀NaO₈ [M + Na]⁺: 493,1833, mért 493,1833. [α]_D²⁵ -19 (c 0,337;

CHCl₃). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), $c = 2,242 \times 10^{-4}$ M): 333 (1,2); 292 (−0,3); 292 (−0,6); 255 (−3,7); 247 (−3,4); 238 (−10,9); 225 (−8,4); 209 (−18,0); 196 (11,6).

(S)-etil 3-((1S,3R)-6,8-dimetoxi-3-(metoximetil)izokromán-1-il)-6-metoxi-2H-kromén-2-karboxilát [(1S,3R,2'S)-**154**] és (S)-ethyl 3-((1R,3R)-6,8-dimetoxi-3-(metoximetil)izokromán-1-il)-6-metoxi-2H-kromén-2-karboxilát [(1R,3R,2'S)-**155**]:

A kiindulási anyagok: (R)-**127b** alkohol (168 mg, 0,74 mmol), (S)-**135** aldehid (214 mg, 0,82 mmol) és 6 csepp BF₃·OEt₂. Reakcióidő: 4 óra. Az olaj nyersterméket (380 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: toluol:etil-acetát = 9:1). A termékek (1S,3R,2'S)-**154** (220 mg, 64%), (1R,3R,2'S)-**155** (50mg, 14%) és keverék termék (71 mg, 20%).

(1S,3R,2'S)-**154**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,29 (t, J = 6,8 Hz, 4''-H, 3H); 2,65 (dd, J = 3,2 Hz és 13,2 Hz, 4a'-H, 1H); 2,92 (dd, J = 11,6 Hz és 5,2 Hz, 4b'-H, 1H); 3,36 (s, 1'''-OMe-H, 3H); 3,42 (m, 1'''-H, 2H); 3,81 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,70 (s, 8-OMe-H, 3H); 3,81 (s, 6'-OMe-H, 3H); 4,02 (m, 3-H, 1H); 4,02 (m, 3''-H, 2H); 5,40 (s, 2'-H, 1H); 5,47 (s, 1-H, 1H); 5,86 (s, 4'-H, 1H) 6,31 (s, 5-H, 7-H, 2H), 6,48 (d, J = 2,8 Hz, 5'-H, 1H), 6,65 (dd, J = 2,8 Hz és 6,0 Hz, 7'-H, 1H); 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 8'-H, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14,23 (C-4''); 30,50 (C-4); 55,42 (C-6-OMe); 55,54 (C-6'-OMe); 55,76 (C-8-OMe); 59,49 (C-1'''-OMe); 61,43 (C-3''); 66,48 (C-3); 71,87 (C-2'); 74,97 (C-1'''); 77,30 (C-1); 96,38 (C-7); 104,35 (C-5); 112,02 (C-6'); 114,54 (C-8a); 115,00 (C-8'); 116,21 (C-7'); 121,98 (C-4'a); 124,71 (C-4'); 131,33 (C-1'); 136,44 (C-4a); 146,08 (C-8'a); 154,37 (C-6'); 157,05 (C-8); 159,99 (C-6); 168,98 (C-1'') ppm. HRMS (ESI) számolt C₂₆H₃₀NaO₈ [M + Na]⁺: 493,1833, mért 493,1831. ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), $c = 1,079 \times 10^{-4}$ M): 340 (−0,2); 278 (−1,1); 266 (−0,8); 250 (−1,0); 238 (−3,2); 224 (−0,69); 211 (−2,1); 198 (2,2).

(1R,3R,2'S)-**155**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 4''-H, 3H); 2,62 (dd, J = 2,4 Hz és 13,2 Hz, 4a'-H, 1H); 2,75 (dd, J = 10,8 Hz és 4,4 Hz, 4b'-H, 1H); 3,40 (s, 1'''-OMe-H, 3H); 3,44 (dd, J = 4,8 Hz és 5,2 Hz, 1'''a'-H, 1H); 3,56 (dd, J = 6,0 Hz és 4,0 Hz, 1'''b'-H, 1H); 3,69 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,71 (s, 8-OMe-H, 3H); 3,82 (s, 6'-OMe-H, 3H); 3,85 (m, 3-H, 1H); 4,16 (m, 3''-H, 2H); 5,31 (s, 2'-H, 1H); 5,71 (s, 1-H, 1H); 6,12 (S, 4'-H, 1H); 6,33 (s, 5-H, 1H); 6,35 (s, 7-H, 1H); 6,47 (d, J = 2,8 Hz, 5'-H, 1H); 6,65 (dd, J = 2,8 Hz és 6,0 Hz, 7'-H, 1H); 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 8'-H, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14,22 (C-4''); 32,27 (C-4); 55,47 (C-9-OMe; C-6'-OMe); 55,77 (C-8-OMe); 59,50 (C-1'''-OMe); 61,08 (C-3''); 72,83 (C-3); 73,33 (C-2'); 74,31 (C-1); 75,95 (C-1'''); 97,16 (C-7); 104,68 (C-5); 112,26 (C-6'); 114,60 (C-8'); 115,29 (C-8a); 115,97 (C-7'); 121,86 (C-4'); 121,9 (C-4'a); 132,92 (C-1'); 137,53 (C-4a); 146,68 (C-8'a); 154,19 (C-8); 157,52 (C-6'); 159,96 (C-6); 16961 (C-1'') ppm.

HRMS (ESI) számolt $C_{26}H_{30}NaO_8$ $[M + Na]^+$: 493,1833, mért 493,1832. ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), $c = 1,849 \times 10^{-4}$ M): 338 (–0,2); 290 (0,3); 254 (–0,7); 242 (0,7); 226 (–3,0); 210 (–1,3); 206 (–1,8); 194 (3,8).

(R)-3-((1S,3R)-6,8-dimetoxi-3-(metoximetil)izokromán-1-il)-6-metoxi-2-fenil-2*H*-kromén [(1S,3R,2'*R*)-**156**] és (R)-3-((1R,3R)-6,8-dimetoxi-3-(metoximetil)izokromán-1-il)-6-metoxi-2-fenil-2*H*-kromén [(1R,3R,2'*R*)-**157**]:

A kiindulási anyagok: (R)-**127b** alkohol (168 mg, 0,74 mmol), (R)-**153** aldehid (217 mg, 0,82 mmol) és 6 csepp $BF_3 \cdot OEt_2$. Reakcióidő: 6 óra. A fekete hab nyersteget (370 mg) oszlopkromatográfián tisztítottuk (eluens: CH_2Cl_2 :toluol = 9:1 és hexán:etil-acetát = 6:4). A termékek (1S,3R,2'*R*)-**156** és (1R,3R,2'*R*)-**157** (319 mg, 85%) keverék hab. HRMS (ESI) számolt $C_{29}H_{30}NaO_6$ $[M + Na]^+$: 497,1935, mért 497,1937. $[\alpha]_D^{25}$ 40 (c 0,280; $CHCl_3$).

3-((1R,3R)-6,8-dimetoxi-3-(metoximetil)izokromán-1-il)-4*H*-kromén-4-on [(1R,3R)-**159**] és 3-((1S,3R)-6,8-dimetoxi-3-(metoximetil)izokromán-1-il)-4*H*-kromén-4-on [(1S,3R)-**160**]:

A kiindulási anyagok: (R)-**127b** alkohol (168 mg, 0,74 mmol), **158** 3-formil-kromon (142 mg, 0,82 mmol) és 6 csepp $BF_3 \cdot OEt_2$. Reakcióidő: 1,5 óra. Az olaj nyersteget (305 mg) oszlopkromatográfián tisztítottuk (eluens: toluol:etil-acetát = 1:1). A termék (1R,3R)-**159** (209 mg, 68%) olajos hab és 94 mg keverék, amit preparatív vastagréteg kromatográfián tisztítottunk (toluol:etil-acetát = 9:1), amelyből (1S,3R)-**160** tiszta termék (35 mg, 13%).

(1R,3R)-**159**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,66 (d, J = 15,6 Hz, 4a'-H, 1H); 3,02 (dd, J = 11,2 Hz és 4,0 Hz, 4b'-H, 1H); 3,39 (s, 1''-OMe-H, 3H); 3,51 (dd, J = 4,8 Hz és 5,6 Hz, 1''a'-H, 1H); 3,54 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,60 (dd, J = 5,6 Hz és 4,8 Hz, 1''b'-H, 1H); 3,79 (s, 8-OMe-H, 3H); 3,95 (m, 3-H, 1H); 6,11 (s, 1-H, 1H); 6,25 (d, J = 2,4 Hz, 5-H, 1H); 6,32 (d, J = 1,6 Hz, 7-H, 1H); 7,36 (6'-H, 8'-H, 2H); 7,61 (m, 7'-H, 1H); 7,71 (s, 2'-H, 1H); 8,26 (dd, J = 1,6 Hz és 6,4 Hz, 6'-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 32,26 (C-4); 55,25 (C-6-OMe); 55,34 (C-8-OMe); 59,43 (C-1''-OMe); 69,04 (C-3); 73,31 (C-1); 75,50 (C-1); 97,03 (C-7); 104,48 (C-5); 117,17 (C-8a); 118,03 (C-8'); 124,71 (C-4'a); 124,90 (C-5'); 126,27 (C-6'); 133,23 (C-7'); 137,19 (C-4a; 3'); 154,94 (C-2'); 156,22 (C-8'a); 156,76 (C-8); 159,52 (C-6); 175,95 (C-4') ppm. HRMS (ESI) számolt $C_{22}H_{22}NaO_6$ $[M + Na]^+$: 405,1309, mért 405,1309. $[\alpha]_D^{25}$ –52 (c 0,405; $CHCl_3$). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), $c = 1,968 \times 10^{-4}$ M): 320 (–0,2); 282 (0,8); 252 (–0,4); 245 (–0,2); 228 (–2,6); 201 (4,1); 197 (6,5).

(1S,3R)-**160**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,73 (dd, J = 3,6 Hz és 13,2 Hz, 4a'-H, 1H); 2,82 (dd, J = 10,8 Hz és 5,6 Hz, 4b'-H, 1H); 3,33 (s, 1''-OMe-H, 3H); 3,44 (dd, J = 5,2 Hz és

4,8 Hz, 1''a'-H, 1H); 3,51 (dd, $J = 5,2$ Hz és 4,8 Hz, 1''b'-H, 1H); 3,63 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,81 (s, 8-OMe-H, 3H); 3,91 (m, 3-H, 1H); 6,29 (d, $J = 1,6$ Hz, 7-H, 1H); 6,32 (s, 5-H, 1H); 6,34 (s, 1-H, 1H); 7,31 (s, 2'-H, 1H); 7,40 (m, 6'-H, 8'-H, 2H); 7,65 (m, 7'-H, 1H); 8,32 (dd, $J = 0,8$ Hz és 7,2 Hz, 5'-H, 1H) ppm. HRMS (ESI) számolt $C_{22}H_{22}NaO_6$ $[M + Na]^+$: 405,1309, mért 405,1309.

(S)-etil 6-metoxi-3-((1S,3R)-6,7,8-trimetoxi-3-(metoximetil)izokromán-1-il)-2H-chromén-2-karboxilát [(1S,3R,2'S)-**165**] és (S)-etil 6-metoxi-3-((1R,3R)-6,7,8-trimetoxi-3-(metoximetil)izokromán-1-il)-2H-kromén-2-karboxilát [(1R,3R,2'S)-**166**]:

A kiindulási anyagok: (R)-**127c** alkohol (200 mg, 0,78 mmol), (S)-**135** aldehid (238 mg, 0,91 mmol) és 6 csepp $BF_3 \cdot OEt_2$. Reakcióidő: 4,5 óra. Az olaj nyerterméket (430 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán:etil-acetát = 6:4). A termékek (1S,3R,2'S)-**165** (212 mg, 54%), (1R,3R,2'S)-**157** (64 mg, 16%) és 100 mg keverék (25%) olaj.

(1S,3R,2'S)-**165**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,29$ (m, 4''-H, 3H); 2,62 (dd, $J = 3,2$ Hz és 13,2 Hz, 4a'-H, 1H); 2,88 (dd, $J = 2,8$ Hz és 5,2 Hz, 4b'-H, 1H); 3,36 (s, 1'''-OMe-H, 3H); 3,42 (m, 1'''-H, 2H); 3,690 (s, 6'-OMe-H, 3H); 3,80 (s, 8-OMe-H, 3H); 3,82 (s, 7-OMe-H, 3H); 3,87 (s, 6-OMe-H, 3H); 4,02 (m, 3-H, 1H); 4,23 (m, 3''-H, 2H); 5,42 (s, 1-H, 1H); 5,51 (s, 2'-H, 1H); 5,90 (s, 4'-H, 1H); 6,45 (m, 5-H, 5'-H, 2H); 6,67 (dd, $J = 2,8$ Hz és 6,0 Hz, 7'-H, 1H); 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 8'-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14,21$ (C-4''); 29,91 (C-4); 55,75 (C-6'-OMe); 56,03 (C-6-OMe); 59,47 (C-1'''-OMe); 60,52 (C-7-OMe); 60,87 (C-7-OMe); 61,48 (C-3''); 66,48 (C-3); 71,90 (C-2'); 74,95 (C-1'''); 77,36 (C-1); 107,04 (C-5); 112,09 (C-5'); 115,17 (C-8'); 116,29 (C-7'); 119,06 (C-8a); 121,60 (C-4'a); 125,26 (C-4'); 129,83 (C-3'); 131,99 (C-4a); 139,90 (C-7); 146,17 (C-8'a); 149,86 (C-8); 153,28 (C-6'); 154,43 (C-6); 168,97 (C-1'') ppm. HRMS (ESI) számolt $C_{27}H_{32}NaO_9$ $[M + Na]^+$: 523,1939, mért 523,1936. ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), $c = 3,012 \times 10^{-4}$ M): 346 (-1,1); 300 (-0,1); 281 (-1,7); 2,63 (-1,1); 227 (-14,2); 218 (-12,5); 197 (19,3).

(1R,3R,2'S)-**157**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,24$ (t, $J = 7,2$ Hz, 4''-H, 3H); 2,59 (dd, $J = 2,4$ Hz és 12,8 Hz, 4a'-H, 1H); 2,72 (dd, $J = 11,2$ Hz és 4,4 Hz, 4b'-H, 1H); 3,40 (s, 1'''-OMe-H, 3H); 3,42 (dd, $J = 4,0$ Hz és 5,2 Hz, 1'''a'-H, 1H); 3,55 (dd, $J = 6,4$ Hz és 3,6 Hz, 1'''b'-H, 1H); 3,72 (s, 6'-OMe-H, 3H); 3,75 (s, 7-OMe-H, 3H); 3,83 (m, 8-OMe-H, 3-H, 4H), 3,87 (s, 6-OMe-H, 3H); 4,16 (m, 3''-H, 2H); 5,28 (s, 2'-H, 1H); 5,72 (s, 1-H, 1H); 6,21 (s, 4'-H, 1H); 6,50 (m, 5-H, 5'-H, 2H); 6,66 (dd, $J = 2,8$ Hz és 6,0 Hz, 7'-H, 1H); 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 8'-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14,22$ (C-4''); 31,69 (C-4); 55,80 (C-6'-OMe); 56,09 (C-6-OMe); 59,51 (C-1'''-OMe); 60,57 (C-7-OMe); 60,84 (C-8-OMe); 61,22 (C-3''); 72,96 (C-

3); 73,92 (C-2'); 74,34 (C-1); 75,91 (C-1'''); 107,25 (C-5); 112,25 (C-5'); 114,76 (C-8'); 116,10 (C-7'); 119,84 (C-8a); 121,85 (C-4'a); 122,59 (C-4'); 130,96 (C-4a; C-3'); 133,22 (C-7); 146,67 (C-8'a); 150,68 (C-8); 153,14 (C-6'); 154,26 (C-6); 169,47 (C-1'') ppm. HRMS (ESI) számolt $C_{27}H_{32}NaO_9$ $[M + Na]^+$: 523,1939, mért 523,1937. ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), $c = 2,377 \times 10^{-4}$ M): 341 (-1,0); 297 (-0,1); 282 (-3,2); 271 (-3,2); 255 (-4,9); 244 (-0,2); 237 (-1,7); 223 (-7,3); 211 (-1,8); 206 (-6,0); 193 (13,8).

6-metoxi-3-((1*R*,3*R*)-6,7,8-trimetoxi-3-(metoximetil)izokromán-1-il)-2*H*-kromén [(1*R*,3*R*)-**167**]:

A kiindulási anyagok: (*R*)-**127c** alkohol (100 mg, 0,39 mmol), **164** aldehyd (86 mg, 0,45 mmol) és 4 csepp $BF_3 \cdot OEt_2$. Reakcióidő: 6 óra. A nyersterméket (180 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán: etil-acetát = 8: 2). A termék (1*R*,3*R*)-**167** (117 mg, 70%) olaj.

1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,56 (d, J = 16,2 Hz, 4a'-H, 1H); 2,76 (dd, J = 11,5 Hz és 4,3 Hz, 4b'-H, 1H); 3,38 (s, 1''-OMe-H, 3H); 3,47 (m, 1''-H, 2H); 3,81 (s, 6'-OMe-H, 3H); 3,82 (s, 8-OMe-H, 3H); 3,83 (s, 7-OMe-H, 3H); 3,86 (s, 6-OMe-H, 3H); 4,00 (m, 3-H, 1H); 4,91 (s, 2'-H, 2H); 5,43 (s, 1-H, 1H); 5,74 (s, 5-H, 1H); 6,41 (s, 5'-H, 1H); 6,46 (s, 4'-H, 1H); 6,64 (m, 7'-H, 1H); 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 8'-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ = 29,77 (C-4); 55,73 (C-6'-OMe); 55,97 (C-6-OMe); 59,41 (C-1''-OMe); 60,59 (C-7-OMe); 60,83 (C-8-OMe); 67,09 (C-3); 67,83 (C-2'); 72,32 (C-1); 75,30 (C-1''); 107,11 (C-4'); 111,83 (C-5'); 114,41 (C-8'); 116,08 (C-7'); 119,22 (C-8a); 122,87 (-4'a); 123,22 (C-5); 129,27 (C-3'); 135,16 (C-4a); 139,74 (C-7); 147,51 (C-8'a); 149,96 (C-6'); 154,10 (C-6) ppm.

$[\alpha]_D^{25}$ -58,46 (c 0,390; $CHCl_3$). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), $c = 2,538 \times 10^{-4}$ M): 388 (0,3); 318 (-0,5); 264 (0,4); 224 (-6,7).

(1*R*,3*R*)-1-(5,6-dihidro-2*H*-pirán-3-il)-6,7,8-trimetoxi-3-(metioximetil)izokromán [(1*R*,3*R*)-**168**]:

A kiindulási anyagok: (*R*)-**127c** alkohol (100 mg, 0,39 mmol), **164** aldehyd (86 mg, 0,45 mmol) és 4 csepp $BF_3 \cdot OEt_2$. Reakcióidő: 5,5 óra. Majd még 2 csepp $BF_3 \cdot OEt_2$ és 3 nap szobahőn kevertettük. A nyersterméket (134 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán:etil-acetát = 1:6). A termék (1*R*,3*R*)-**168** (110 mg, 80%) színtelen olaj.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,15 (m, 5'-H, 2H); 2,55 (dd, J = 3,6 Hz és 12,6 Hz, 4a'-H, 1H); 2,77 (dd, J = 11,5 Hz és 5,4 Hz, 4b'-H, 1H); 3,41 (s, 1''-OMe-H, 3H); 3,49 (m, 1''-H, 2H); 3,75 (m, 6'-H, 2H); 3,83 (s, 7-OMe-H, 8-OMe-H, 6H); 3,84 (s, 6-OMe-H, 3H); 4,05 (m, 3-H, 1H); 4,26 (d, J = 15,5 Hz 2'a'-H, 1H); 4,44 (d, J = 15,8 Hz, 4'b'-H, 1H); 5,24 (m, 1-H, 4'-H,

2H); 6,43 (s, 5-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 25,08 (C-5'); 29,77 (C-4); 55,94 (C-6-OMe); 59,38 (C-1''-OMe); 60,47 (C-7-OMe); 60,79 (C-8-OMe); 64,19 (C-6'); 66,20 (C-3); 67,11 (C-2'); 72,05 (C-1); 75,47 (C-1''); 107,03 (C-5); 120,20 (C-8a); 123,72 (C-4'); 129,16 (C-4a); 137,34 (C-3'); 139,73 (C-7); 149,82 (C-8); 152,77 (C-6) ppm. HRMS (ESI) számolt $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NaO}_6$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 373,1622, mért 373,1620. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -9 (c 0,486; CHCl_3). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), c = $2,019 \times 10^{-4}$ M): 295 (0,2); 268 (-0,7); 241 (-0,6); 226 (-7,1); 203 (5,7).

3-((1S,3R)-6,7,8-trimetoxi-3-(metoximetil)izokromán-1-il)-4H-kromé-4-on [(1S,3R)-**169**]:

A kiindulási anyagok: alkohol (*R*)-**127c** (200 mg, 0,78 mmol), **158** 3-formil-kromon (158 mg, 0,91 mmol) és 6 csepp $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Reakcióidő: 5 óra. A nyersterméket (383 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (etil-acetát:hexán = 6:4). Egységes (1S,3R)-**169** olaj terméket kaptunk (349 mg, 87%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,62 (d, J = 15,6 Hz, 4a'-H, 1H); 2,96 (t, J = 14,0 Hz és J = 12,4 Hz, 4b'-H, 1H); 3,37 (s, 1'''-OMe-H, 3H); 3,50 (m, 1'a'-H, 1H); 3,56 (s, 7-OMe-H, 1'b''-H, 4H); 3,74 (s, 8-OMe-H, 3H); 3,83 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,93 (m, 3-H, 1H); 6,14 (s, 1-H, 1H); 6,46 (s, 5-H, 1H); 7,36 (m, 6-H, 8'-H, 2H); 7,59 (m, 7'-H, 1H); 7,75 (s, 2'-H, 1H); 8,25 (d, J = 7,6 Hz, 5'-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 31,51 (C-4); 55,89 (C-6-OMe); 59,36 (C-1''-OMe); 60,14 (C-7-OMe); 60,69 (C-8-OMe); 68,83 (C-1); 73,56 (C-3); 75,38 (C-1''); 107,07 (C-5); 118,02 (C-8'); 122,24 (C-8a); 124,60 (C-4a); 124,97 (C-5'); 126,17 (C-6'); 126,86 (C-3'); 130,38 (C-4a); 133,32 (C-7'); 140,52 (C-7); 149,82 (C-8); 152,60 (C-6); 155,07 (C-2'); 156,17 (C-8'a); 175,79 (C-4') ppm. HRMS (ESI) számolt $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NaO}_7$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 435,1414, mért 435,1411. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -86 (c 0,215; CHCl_3). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), c = $4,498 \times 10^{-4}$ M): 321 (-1,1); 283 (-1,4); 267 (1,7); 255 (-2,4); 235 (-18,4); 207 (32,4).

(S)-etil 3-((1R,3S)-3-((benziloxi)metil)-6,7-dimetoxizokromán-1-il)-6-metoxi-2H-kromén-2-karboxilát [(1S,3S,2'S)-**170**]:

A kiindulási anyagok: (S)-**129** alkohol (220 mg, 0,73 mmol), (S)-**135** aldehid, (209 mg, 0,78 mmol) és 9 csepp $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Reakcióidő: 2 nap. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk a nyersterméket (425 mg, eluens: hexán:etil-acetát = 7:3) A termék (1S,3S,2'S)-**170** olaj (334 mg, 84%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,28 (t, J = 6,8 Hz, 4'''-H, 3H); 2,58 (dd, J = 1,6 Hz és 12,8 Hz, 4a'-H, 1H); 2,83 (dd, J = 11,6 Hz és 4,8 Hz, 4b'-H, 1H); 3,68 (m, 1''-H, 2H); 3,70 (s, 6'-OMe-H, 3H); 3,85 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,89 (s, 7-OMe-H, 3H); 4,14 (s, 3-OMe-H, 3H); 4,22 (t, 3'''-H, 2H); 4,60 (m, 3''-H, 2H); 5,67 (s, 1-H, 1H); 5,68 (s, 2'-H, 1H); 5,89 (s, 8-H, 1H); 6,43

(d, $J = 3,2$ Hz, 5'-H, 1H); 6,50 (s, 4'-H, 1H); 6,66 (s, 5-H, 1H); 6,73 (dd, $J = 2,8$ Hz és 6,4 Hz, 8'-H, 1H); 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 7'-H, 1H); 7,31 (m, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H, 9''-H, 5H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 14,38$ (C-4'''); 30,05 (C-4); 55,78 (C-6'-OMe); 55,98 (C-7-OMe); 56,19 (C-6-OMe); 61,45 (C-3'''); 67,48 (C-3); 72,90 (C-1''); 73,29 (C-2'); 73,45 (C-3''); 74,30 (C-1); 109,79 (C-5'); 111,66 (C-8'); 112,00 (C-8); 115,81 (C-5); 116,78 (C-7'); 121,26 (C-4'a); 124,60 (C-8a); 125,37 (C-4'); 126,38 (C-3'); 127,63 (C-7''); 127,71 (C-5''; C-9''); 128,43 (C-6''; C-8''); 133,90 (C-4a); 138,34 (C-4''); 146,74 (C-7); 147,33 (C-6); 148,52 (C-8'a); 154,45 (C-6') ppm. $c = 2,223 \times 10^{-4}$ M): 335 (-3,0); 293 (-0,0); 272 (-3,2); 247 (1,6); 238 (-6,8); 221 (12,3); 206 (-10,5).

(R)-3-((1R,3S)-3-((benziloxi)metil)-6,7-dimetoxiizokromán-1-il)-6-metoxi-2-fenil-2H-kromén [(1R,3S,2'S)-**171**]:

A kiindulási anyagok: (S)-**129** alkohol (225 mg, 0,74 mmol), (R)-**153** aldehid, (218 mg, 0,82 mmol) és 6 csepp $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Reakcióidő: 4 óra majd szobahőn 20 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk a nyersterméket (444 mg, eluens: hexán:etil-acetát = 7:3). Az (1R,3S,2'S)-**164** termék fehér szilárd anyag (306 mg, 75%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,60$ (dd, $J = 3,6$ Hz és 16,8 Hz, 4a'-H, 1H); 2,78 (dd, $J = 11,2$ Hz és 4,8 Hz, 4b'-H, 1H); 3,63 (m, 1''-H, 2H); 3,70 (s, 6'-OMe, 3H); 3,79 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,79 (s, 7-OMe-H, 3H); 4,21 (m, 3-H, 1H); 4,63 (m, 3''-H, 2H); 5,00 (s, 2'-H, 1H); 5,97 (s, 8-H, 1H); 6,13 (s, 1-H, 1H); 6,32 (s, 5'-H, 1H); 6,46 (s, 4'-H, 1H); 6,65 (m, 7'-H, 8'-H, 5-H, 3H); 7,32 (m, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H, 6'''-H, 5''-H, 9''-H, 8''-H, 8H); 7,51 (m, 6''-H, 7''-H, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 30,05$ (C-4); 55,78 (C-6'-OMe); 55,93 (C-7-OMe); 56,19 (C-6-OMe); 67,42 (C-3); 72,98 (C-1''); 73,51 (C-3''); 74,23 (C-2'); 78,39 (C-1); 109,80 (C-5'); 111,55 (C-4'); 111,83 (C-7'); 115,32 (C-5); 116,65 (C-8'); 121,63 (C-4'a); 124,46 (C-8); 124,92 (C-8a); 126,41 (C-4a); 127,69 (C-4''); 127,78 (C-2'''; C-6'''); 128,07 (C-3'''; C-5'''); 128,47 (C-5''; C-9''); 128,80 (C-6''; C-8''; C-7''); 137,62 (C-4''); 138,35 (C-1'''); 139,16 (C-3); 146,23 (C-7); 147,16 (C-8'a); 148,38 (C-6); 154,02 (C-6') ppm.

((1S,3S)-1-(5,6-dihidro-2H-pirán-3-il)-6,7-dimetoxiizokromán-3-il)metanol [(1S,3S)-**175**] és ((1R,3S)-1-(5,6-dihidro-2H-pirán-3-il)-6,7-dimetoxiizokromán-3-il)metanol [(1R,3S)-**176**]:

A kiindulási anyagok: (S)-**130** alkohol (100 mg, 0,47 mmol), **129** aldehid (58 mg, 0,52 mmol) és 4 csepp $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Reakcióidő: 5,5 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk a keletkező 210 mg nyersterméket (eluens: hexán: aceton = 6: 4). A tisztítás után (1S,3S)-**175** (38 mg, 29%), (1R,3S)-**176** (92 mg, 63%) fehér szilárd termékeket és 17 mg (13%) keverék terméket izoláltunk

(1S,3S)-**175**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,63 (m, 5'-H, 2H); 3,16 (s, OH-H, 1H); 2,51 (dd, J = 3,6 Hz és 12,8 Hz, 4a'-H, 1H); 2,71 (dd, J = 10,8 Hz és 5,2 Hz, 4b'-H, 1H); 3,70 (m, 1''-H, 6'-H, 4H); 3,82 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,85 (s, 7-OMe-H, 3H); 3,95 (m, 3-H, 1H); 4,21 (dd, J = 1,6 Hz és 14,4 Hz, 2'a'-H, 1H); 4,32 (dd, J = 2,0 Hz és 13,6 Hz, 2'b'-H, 1H); 5,14 (s, 1-H, 1H), 5,37 (d, J = 1,6 Hz, 4'-H, 1H); 6,45 (s, 5-H, 1H); 6,60 (s, 8-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 25,23 (C-5'); 29,02 (C-4); 55,97 (C-6-OMe); 56,13 (C-7-OMe); 64,27 (C-6'); 65,60 (C-1''); 67,05 (C-2'); 68,60 (C-3); 75,84 (C-1); 109,89 (C-5); 111,43 (C-8); 125,32 (C-4'); 125,67 (C-4a; C-8a); 137,85 (C-3'); 147,07 (C-7); 148,22 (C-6) ppm. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +2$ (c 0,14 CHCl_3). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), c = $1,743 \times 10^{-4}$ M): 283 (-0,8); 253 (0,1); 233 (-5,7); 208 (16,8); 191 (-6,5).

(1R,3S)-**176**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,75 (d, J = 2,0 Hz, 5'-H, 2H); 2,41 (OH-H, 1H); 2,49 (dd, J = 2,0 Hz és 13,6 Hz, 4a'-H, 1H); 2,73 (dd, J = 11,2 Hz és 4,0 Hz, 4b'-H, 1H); 3,67 (m, 6'-H, 2H); 3,74 (m, 1''-H, 2H); 3,80 (m, 3-H, 1H); 3,82 (s, 7-OMe-H, 3H); 3,86 (s, 6-OMe-H, 3H); 4,15 (dd, J = 1,6 Hz és 14,0 Hz, 2'-H, 1H); 5,14 (s, 1-H, 1H); 6,07 (s, 4'-H, 1H); 6,57 (s, 5-H, 1H); 6,59 (s, 8-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 25,39 (C-5'); 29,72 (C-4); 55,96 (C-6-OMe); 56,09 (C-7-OMe); 64,33 (C-2'); 64,39 (C-1''); 65,78 (C-6'); 75,13 (C-3); 80,92 (C-1); 108,15 (C-5); 111,51 (C-8); 124,65 (C-4'); 125,56 (C-8a); 126,95 (C-4a); 137,99 (C-3'); 147,76 (C-7); 148,13 (C-6) ppm. HRMS (ESI) számolt $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 329,1359, mért 339,1358. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +4$ (c 0,306; CHCl_3). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), c = $1,473 \times 10^{-4}$ M): 301 (-0,2); 280 (0,7); 255 (0,2); 236 (4,7); 220 (2,9); 209 (7,2).

(1R,3R)-6,7-dimetoxi-3-(metoximetil)-1-(naft-2-il)izokromán [(1R,3R)-**184**] és (1S,3R)-6,7-dimetoxi-3-(metoximetil)-1-(naft-2-il)izokromán [(1S,3R)-**185**]:

A kiindulási anyagok: (R)-**127a** (200 mg, 0,88 mmol) alkohol, **183** naftalin származék (350 mg, 1,73 mmol) és 3 csepp $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Reakció idő: 2,5 óra. Oszlopkromatográfiás tisztítás: tolul:etil-acetát = 9:1. Az izolált termékek (1R,3R)-**184** (190 mg, 59%) fehér, szilárd anyag és (1S,3R)-**185** (62 mg, 17%) olaj. Keverék terméket is izoláltunk (60 mg, 20%).

(1R,3R)-**184**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,71 (dd, J = 2,4 Hz és 13,6 Hz, 4a'-H, 1H), 2,95 (dd, J = 11,60 Hz és 3,6 Hz, 4b'-H, 1H); 3,40 (s, 1''-OMe-H, 3H); 3,52 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,54 (m, 1a''-H, 1H); 3,65 (dd, J = 6,4 Hz és 3,6 Hz, 1b''-H, 1H); 3,85 (s, 7-OMe-H, 3H); 4,15 (m, 3-H, 1H); 5,86 (s, 1-H, 1H); 6,16 (s, 5-H, 1H); 6,65 (s, 8-H, 1H); 7,35 (dd, 7'-H, J = 1,2 Hz és J = 7,2 Hz, 1H); 7,46 (m, 3'-H, 6'-H, 2H); 7,81 (m, 4'-H, 5'-H, 8'-H, 3H); 7,88 (s, 1'-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 30,99 (C-1''); 55,89 (C-7-OMe); 55,93 (C-6-OMe); 59,44 (C-1''-OMe); 74,45 (C-3); 75,86 (C-4); 80,91 (C-1); 109,62 (C-8); 111,25 (C-5); 125,59

(C-4a); 126,04 (C-1'); 126,07 (C-6'); 126,48 (C-7'); 127,72 (C-3'); 128,10 (C-8'); 128,20 (C-5'); 128,49 (C-4'); 129,69 (C-8'a); 133,22 (C-4'a); 133,40 (C-8a); 13,54 (C-1); 147,47 (C-7); 147,97 (C-6) ppm. HRMS (ESI) számolt $C_{23}H_{24}NaO_4 [M + Na]^+$: 387,1567, mért 387,1568. $[\alpha]_D^{25} -78$ (c 0,313; $CHCl_3$). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), $c = 4,69 \times 10^{-4}$ M): 292 (1,1); 274 (-4,5); 254 (-6,6); 230 (-29,6); 204,5 (28,1); 196 (-7,4).

(1S,3R)-**185**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,67 (dd, J = 3,6 Hz és 12,4 Hz, 4a'-H, 1H); 2,89 (dd, J = 10,8 Hz és 5,2 Hz, 4b'-H, 1H); 3,30 (s, 1''-OMe-H, 3H); 3,41 (dd, J = 4,4 Hz és 6 Hz, 11''a'-H, 1H); 5,22 (dd, J = 5,6 Hz és 4,8 Hz, 11''a'-H, 1H); 3,74 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,91 (m, 3-H, 3H); 3,92 (s, 7-OMe-H, 3H); 6,06 (s, 1-H, 1H); 6,49 (s, 5-H, 1H); 6,72 (s, 8-H, 1H); 7,46 (m, 3'-H, 6'-H, 7'-H, 3H); 7,57 (m, 5'-H, 1H); 7,84 (m, 1'-H, 4'-H, 2H) ppm. HRMS (ESI) számolt $C_{23}H_{24}NaO_4 [M + Na]^+$: 387,1567, mért 387,1565.

(1S,3R)-6,7-dimetoxi-3-(metoximetil)-1-(naft-1-il)izokromán [(1S,3R)-**187**] (1R,3R)-6,7-dimetoxi-3-(metoximetil)-1-(naft-1-il)izokromán [(1S,3R)-**188**]:

A kiindulási anyagok: (R)-**127a** (200 mg, 0,88 mmol), naftalin-1-karbaldehid (**186**, 152 mg, 0,97 mmol) és 5 csepp $BF_3 \cdot OEt_2$ -ot. Reakcióidő: 5 óra. Mivel még mindig maradt kiindulási anyag a reakcióelegyben így adtunk még hozzá 3 csepp $BF_3 \cdot OEt_2$ -ot és kevertettük további 2,5 órát. Feldolgozás után a nyersterméket (350 mg, olaj) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (tolul:etil-acetát = 9:1), melynek eredményeképpen (1S,3R)-**187** és (1S,3R)-**188** keverék terméket kaptunk (293 mg, 91%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,69 (d, J = 16,4 Hz, 1''a'-H, 1H); 2,81 (d, J = 16,0 Hz, 1''Aa'-H, 1,4H); 2,95 (dd, J = 11,2 Hz és J = 4,8 Hz, 1''b'-H, 1H); 3,06 (t, J = 11,6 Hz, 1''Ab'-H, 1,7H); 3,21 (s, 1''-OMe-H, 1,6H); 3,40 (m, 4-H, 1''A-OMe-H, 6A-OMe-H, 7,8H); 3,63 (m, 4A-H, 6-OMe-H, 5,5H); 3,89 (m, 3-H, 7A-OMe-H, 7-OMe-H, 6,3H); 4,23 (m, 3A-H, 1H); 6,11 (s, 1A-H, 0,9H); 6,28 (s, 5A-H, 1-H, 1H); 6,70 (m, 8A-H, 8-H, 2,1H); 7,28 (m, 6'-H, 0,7H); 7,41 (m, 6'A-H, 3'A-H, 7'-H, 2,6H); 7,57 (m, 2'-H, 2'A-H, 7'A-H, 2,2H); 7,84 (m, 5'-H, 5'A-H, 4'A-H, 4'-H, 2,7H); 8,07 (d, J = 8,0Hz, 8'A-H, 0,8H); 8,54 (d, J = 8,4Hz, 8'-H, 0,5H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 30,08 (C-4); 31,00 (C-4A); 55,78 (C-6-OMe); 55,94 (C-6A-OMe); 59,18 (C-7-OMe); 59,48 (C-7A-OMe); 67,02 (C-1''A-OMe, 1''-OMe); 74,03 (C-3A, C-3); 75,02 (C-1A, C-1); 75,15 (C-1''); 75,86 (C-1''A, C-1''); 108,95 (C-8); 109,87 (C-8A); 111,35 (C-5); 111,39 (C-5A); 124,51 (C-6'A, C-6'); 124,91 (C-8'); 125,18 (C-8'-A); 125,51 (C-2'A, C-2'); 125,87 (C-7'A); 126,39 (C-7'); 126,68 (C-4aA); 127,01 (C-4a); 128,05 (C-3'); 128,14 (C-3'A); 128,51 (C-4'); 128,57 (C-4'A); 128,87 (C-5'); 129,18 (C-5'A); 130,14 (C-8'aA, C-

8'a); 131,56 (C-4'aA); 132,50 (C-4'a); 134,01 (C-8A); 134,48 (C-8aA); 137,20 (C-1'A, C-1'); 147,30 (C-7); 147,52 (C-7A); 147,92 (C-6A); 148,23 (C-6) ppm. $[\alpha]_D^{25} +75$ (c 0,507; CHCl₃).

(1R,3R)-6,7-dimetoxi-3-(metoximetil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)izokromán [(1R,3R)-**190**]:

A kiindulási anyagok: (R)-**127a** alkohol (200 mg, 0,88 ml), 3,4,5-trimetoxi-benzaldehyd (**189**, 190 mg, 0,97 mmol) és 5 csepp BF₃·OEt₂. Reakcióidő: 5 óra. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (etil-acetát:hexán = 7:3). Színtelen olaj a termék (330 mg), amelyet 2 ml vízmentes etanolból kikristályosítottuk [(1R,3R)-**190**, 283 mg, 30%].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,69 (d, J = 15,6 Hz, 4a'-H, 1H); 2,90 (t, J = 11,6 Hz, 4b'-H, 1H); 3,420 (s, 1''-OMe-H, 3H); 3,53 (m, 1''-H, 1H); 3,65 (s, 7-OMe-H, 3H); 3,82 (s, 3'-OMe-H, 4'-OMe-H, 5'-OMe-H, 9H); 3,87 (s, 5-OMe-H, 3H); 4,10 (m, 3-H, 1H); 5,62 (s, 1-H, 1H); 6,21 (s, 8-H, 1H); 6,56 (s, 2'-H, 6'-H, 2H); 6,64 (s, 5-H, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30,91 (C-4); 55,93 (C-7-OMe); 56,06 (C-6-OMe); 56,17 (C-3'-OMe; C-5'-OMe); 59,41 (C-1''-OMe); 60,82 (C-4'-OMe); 74,61 (C-3); 75,84 (C-1''); 81,20 (C-1); 106,14 (C-C-2'; C-6'); 109,61 (C-8); 111,19 (C-5); 125,59 (C-4a); 129,57 (C-8a); 137,62 (C-1'); 137,93 (C-4'); 147,37 (C-7); 148,03 (C-6); 153,27 (C-3'; C-5') ppm. HRMS (ESI) számolt C₂₂H₂₈NaO₇ [M + Na]⁺: 427,1727, mért 427,1726. $[\alpha]_D^{25} +8$ (c 0,286; CHCl₃). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), c = 3,059 × 10⁻⁴ M): 284 (1,5); 266 (-0,8); 260 (-0,4); 240 (-9,1); 230 (-3,2); 216 (0,7); 207 (-5,6); 199 (15,3).

(1S,3R)-6,8-dimetoxi-3-(metoximetil)-1-(naft-2-il)izokromán [(1S,3R)-**191**]:

A kiindulási anyagok: (R)-**127b** alkohol (200 mg, 0,88 mmol), naftalin-2-karbaldehyd (**182**, 151 mg, 0,97 mmol) és 6 csepp BF₃·OEt₂. Reakcióidő: 5,5 óra. A nyersterméket (359 mg) tisztítás céljából vízmentes etanolból átkristályosítottuk. A (1S,3R)-**191** termék (307 mg, 96%) szilárd törtfehér anyag.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,63 (dd, J = 3,6 Hz és 13,2 Hz, 4a'-H, 1H); 2,90 (dd, J = 11,2 Hz és 5,2 Hz, 4b'-H, 1H); 3,28 (s, 1''-OMe-H, 3H); 3,37 (dd, J = 4,4 Hz és 6,0 Hz, 1''b'-H, 1H); 3,43 (dd, J = 5,2 Hz és 5,2 Hz, 1''b'-H, 1H); 3,58 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,79 (m, 3H, 1H); 3,85 (s, 8-OMe-H, 3H); 6,16 (s, 1-H, 1H); 6,36 (s, 7-H, 1H); 6,38 (s, 5-H, 1H); 7,42 (m, 3'-H, 6'-H, 7'-H, 3H); 7,56 (dd, J = 1,2 Hz és 7,2 Hz, 4'-H, 1H); 7,70 (m, 8'-H, 1H); 7,8 (m, 1'-H, 5'-H, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30,72 (C-4); 55,44 (C-6-OMe); 55,47 (C-8-OMe); 59,26 (C-1''-OMe); 66,11 (C-1); 73,75 (C-3); 75,48 (C-1''); 96,47 (C-7); 104,57 (C-5); 116,89 (C-8a); 125,84 (C-1'; C-7'); 127,18 (C-6'); 127,40 (C-3'); 127,65 (C-8'); 127,77 (C-5'); 128,31 (C-4'); 133,05 (C-8'a; C-4'a); 136,11 (C-2'); 139,16 (C-4a); 157,31 (C-8); 159,88

(C-6) ppm. HRMS (ESI) számolt $C_{23}H_{24}NaO_4$ $[M + Na]^+$: 387,1567, mért 387,1567. $[\alpha]_D^{25}$ –52 (c 0,458; $CHCl_3$). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), c = $4,473 \times 10^{-4}$ M): 279 (–5,5); 252 (–1,6); 233 (–20,7); 224 (9,9); 221 (11,2); 218 (14,0); 207 (42,2); 197 (–18,0).

(1S,3R)-6,8-dimetoxi-3-(metoximetil)-1-(naft-1-il)izokromán [(1S,3R)-**192**] és (1R,3R)-6,8-dimetoxi-3-(metoximetil)-1-(naft-1-il)izokromán [(1R,3R)-**193**]:

A kiindulási anyagok: (R)-**127b** alkohol (200 mg, 0,88 mmol), naftalin-1-karbaldehid (**186**, 151 mg, 0,97 mmol) és 6 csepp $BF_3 \cdot OEt_2$. Reakcióidő: 5,5 óra. A nyersterméket (337 mg) oszlopkratográfiásan tisztítottuk (hexán:etil-acetát=9:1) Két terméket kaptunk. Az egyik (1S,3R)-**192** szilárd fehér termék (230 mg, 72%), a másik terméket, mivel nem volt egységes oszlopozás után (97 mg) sem, vastagréteg kromatográfiásan tisztítottunk (hexán: etil-acetát =4:1). A (1R,3R)-**193** olaj terméket (24 mg, 6%) kaptuk.

(1S,3R)-**192**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,67 (dd, J = 4,0 Hz és 12,8 Hz, 4a'-H, H); 2,96 (dd, J = 11,2 Hz és 5,6 Hz, 4b'-H, 1H); 3,17 (s, 1''-OMe-H, 3H); 3,31 (d, J = 4,4 Hz, 1''-H, 2H); 3,51 (s, 8-OMe-H, 3H); 3,74 (m, 3-H, 1H); 3,84 (s, 6-OMe-H, 3H); 6,32 (d, J = 2,0 Hz, 7-H, 1H); 6,39 (d, J = 2,0 Hz, 5-H, 1H); 6,76 (s, 1-H, 1H); 6,77 (m, 3'-H, 1H); 7,23 (m, 6'-H, 1H); 11,26 (m, 7'-H, 1H); 7,58 (m, 2'-H, 1H); 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 4'-H, 1H); 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 5'-H, 1H), 8,60 (d, J = 8,4 Hz, 8'-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 30,84 (C-4); 55,36 (C-6-OMe); 55,44 (C-8-OMe); 59,20 (C-1''-OMe); 66,42 (C-1); 70,89 (C-3); 75,36 (C-1''); 96,44 (C-7); 104,48 (C-5); 117,01 (C-8a); 124,48 (C-6'); 125,53 (C-6'); 125,60 (C-2); 126,00 (C-7'); 126,53 (C-3'); 128,43 (C-4'); 128,51 (C-5'); 132,45 (C-8'a); 134,18 (C-4'a); 136,63 (C-4a); 136,76 (C-1'); 157,27 (C-5); 159,87 (C-6) ppm. HRMS (ESI) számolt $C_{23}H_{24}NaO_4$ $[M + Na]^+$: 387,1567, mért 387,1566. $[\alpha]_D^{25}$ –105 (c 0,483; $CHCl_3$). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), c = $4,802 \times 10^{-4}$ M): 282 (–4,3); 243 (–1,2); 227 (–25,3); 216 (2,8); 206 (22,2); 196 (–16,8).

(1R,3R)-**193**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,76 (d, J = 14,8 Hz, 4a'-H, 1H); 2,96 (dd, J = 11,2 Hz és 4,4 Hz, 4b'-H, 1H); 3,22 (s, 1''-OMe-H, 3H); 3,35 (s, 8-OMe-H, 3H); 3,47 (dd, J = 4,8 Hz és 5,2 Hz, 1''a'-H, 1H); 3,57 (dd, J = 6,0 Hz és 4,4 Hz, 1''b'-H, 1H); 3,81 (s, 6-OMe-H, 3H); 4,07 (m, 3-H, 1H); 6,23 (d, J = 1,6 Hz, 7-H, 1H); 6,38 (s, 5-H, 1H); 6,58 (s, 1-H, 1H); 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 6'-H, 1H); 7,32 (t, 7,6 Hz, 7'-H, 1H); 7,44 (m, 2'-H, 3'-H, 2H); 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 4'-H, 1H); 7,82 (m, 5'-H, 1H) ppm. HRMS (ESI) számolt $C_{23}H_{24}NaO_4$ $[M + Na]^+$: 387,1567, mért 387,1566. ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), c = $2,504 \times 10^{-4}$ M): 283 (1,0); 254 (0,1); 234 (–2,2); 225 (–0,5); 211 (–8,3); 197 (5,9).

(1*S*,3*R*)-6,8-dimetoxi-3-(metoximetil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)izokromán [(1*S*,3*R*)-**194**]:

A kiindulási anyagok: (*R*)-**127b** alkohol (200 mg, 0,88 mmol), **189** 3,4,5-trimetoxibenzaldehid (151 mg, 0,97 mmol) és 6 csepp BF₃·OEt₂. Reakcióidő: 1,5 óra. A nyersterméket 4 ml EtOH-ból és 4 ml hexánból tisztítás céljából kristályosítottuk. A (1*S*,3*R*)-**194** (281 mg, 38%) termék szilárd sárga anyag.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,60 (dd, *J* = 4,0 Hz és 12,8 Hz, 4a'-H, 1H); 2,84 (dd, *J* = 11,2 Hz és 5,2 Hz, 4b'-H, 1H); 3,35 (s, 1''-OMe-H, 3H); 3,41 (dd, *J* = 4,0 Hz és 6,0 Hz, 1''a'-H, 1H); 3,49 (dd, *J* = 5,6 Hz és 4,4 Hz, 1''b'-H, 1H); 3,68 (s, 4'-OMe-H, 3H); 3,76 (s, 3'-OMe-H, 5'-OMe-H, 6H); 3,82 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,84 (s, 8-OMe-H, 3-H, 4H); 5,96 (s, 1-H, 1H); 6,33 (m, 5-H, 7-H, 2H); 6,46 (s, 2'-H, 6'-H, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 35,57 (C-4); 55,41 (C-6-OMe; C-8-OMe); 56,15 (C-3'-OMe; 5'-OMe); 59,26 (C-1''-OMe); 60,88 (C-4'-OMe); 66,37 (C-3); 7,40 (C-1); 75,60 (C-1''); 96,33 (C-7); 104,61 (C-5); 105,69 (C-2'; C-6'); 117,00 (C-8a); 135,79 (C-1'; C-4'); 137,33 (C-4a); 152,80 (C-3'; C-5'); 157,20 (C-8); 159,81 (C-6) ppm. HRMS (ESI) számolt C₂₂H₂₈NaO₇ [M + Na]⁺: 427,1727, mért 427,1727. [α]_D²⁵ -96 (c 0,519; CHCl₃). ECD (MeCN, λ [nm] (Δε), c = 3,499 × 10⁻⁴ M): 295 (2,4); 277 (-2,8); 251 (-2,1); 235 (-16,8); 225 (-14,1); 214 (-36,8); 204 (62,3).

(1*S*,3*R*)-6,7,8-trimetoxi-3-(metoximetil)-1-(naft-2-il)izokromán [(1*S*,3*R*)-**195**]:

A kiindulási anyagok: (*R*)-**127c** alkohol (200 mg, 0,78 mmol), a naftalin-2-karbaldehid (**182**, 141,81 mg, 0,91 mmol) és 6 csepp BF₃·OEt₂. Reakcióidő: 5 óra. A nyersterméket (320 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 7:3), amelynek eredményeként (1*S*,3*R*)-**195** szilárd fehér anyagot kaptunk (116 mg, 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,64 (dd, *J* = 3,6 Hz és 12,8 Hz, 4a'-H, 1H); 2,87 (dd, *J* = 11,6 Hz és 4,8 Hz, 4b'-H, 1H); 3,28 (s, 1''-OMe-H, 3H); 3,40 (m, 1''-H, 1H); 3,50 (s, 8-OMe-H, 3H); 3,84 (s, 7-OMe-H, 3H); 3,86 (m, 3-H, 1H); 3,90 (s, 6-OMe-H, 3H); 6,20 (s, 1-H, 1H); 6,54 (s, 5-H, 1H); 7,42 (m, 3'-H, 6'-H, 7'-H, 3H); 7,51 (dd, *J* = 1,6 Hz és 6,8 Hz, 1'-H, 1H); 7,72 (m, 3'-H, 1H); 7,82 (m, 5'-H, 4'-H, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30,10 (C-4); 56,07 (C-6-OMe); 59,26 (C-1''-OMe); 60,22 (C-8-OMe); 60,86 (C-7-OMe); 66,12 (C-1); 74,08 (C-3); 75,38 (C-1''); 107,24 (C-5); 121,34 (C-8a); 125,98 (C-7'); 126,01 (C-6'); 127,20 (C-1'); 127,66 (C-4'; C-5'); 127,96 (C-3'); 128,26 (C-8'); 129,48 (C-4a); 132,94 (C-8'a); 133,14 (C-4'a); 139,36 (C-2'); 140,12 (C-7); 150,12 (C-8); 153,06 (C-6) ppm. HRMS (ESI) számolt C₂₄H₂₆NaO₅ [M + Na]⁺: 417,1672, mért 437,1934. [α]_D²⁵ -63 (c 0,345; CHCl₃). ECD (MeCN, λ [nm] (Δε), c = 1,464 × 10⁻⁴ M): 282 (-0,6); 238 (1,3); 224 (-8,9); 209 (6,4); 206 (7,9); 193 (0,3).

(1*S*,3*R*)-6,7,8-trimetoxi-3-(metoximetil)-1-(naft-1-il)izokromán [(1*S*,3*R*)-**196**] és (1*R*,3*R*)-6,7,8-trimetoxi-3-(metoximetil)-1-(naft-1-il)izokromán [(1*R*,3*R*)-**197**]:

A kiindulási anyagok: (*R*)-**107c** (200 mg, 0,87 mmol), naftalin-1-karbaldehid (**132**, 141,81 mg, 0,91 mmol) és 6 csepp BF₃·OEt₂. Reakcióidő: 5,5 óra. A nyersterméket (317 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (toluol:etil-acetát= 9:1). Két olaj terméket izoláltunk [(1*R*,3*R*)-**197** (170 mg, 56%) és (1*S*,3*R*)-**196** (44 mg, 14%)].

(1*R*,3*R*)-**197**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,73 (s, 1''-OMe-H, 3H); 2,76 (dd, *J* = 1,6 Hz és 14,4 Hz, 1''a'-H, 1H); 3,00 (dd, *J* = 11,2 Hz és 4,8 Hz, 1''b'-H, 1H); 3,54 (s, 7-OMe-H, 3H); 3,49 (m, 4a'-H, 1H); 3,60 (m, 4b'-H, 1H); 3,70 (s, 8-OMe-H, 3H); 3,87 (s, 6-OMe-H, 3H); 4,06 (m, 3-H, 1H); 6,53 (s, 1-H, 5-H, 2H); 7,37 (m, 3'-H, 4'-H, 2H); 7,42 (m, 6'-H, 7'-H, 2H); 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 2'-H, 1H); 7,83 (m, 5'-H, 1H); 8,22 (m, 8'-H, 1H) ppm, ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 32,12 (C-4); 56,05 (C-6-OMe); 59,10 (C-1''-OMe); 59,51 (C-8-OMe); 60,60 (C-7-OMe); 74,02 (C-3; C-1); 75,79 (C-1''); 107,15 (C-5); 124,33 (C-8a); 124,48 (C-6'); 125,34 (C-8'); 125,37 (C-2'); 125,82 (C-7'); 126,91 (C-3'); 128,38 (C-4'); 128,60 (C-5'); 130,02 (C-4a); 131,70 (C-8'a); 134,20 (C-4'a); 139,44 (C-1'); 140,88 (C-7); 150,51 (C-8); 152,66 (C-6) ppm.

(1*S*,3*R*)-**196**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,65 (dd, *J* = 3,6 Hz és 12,8 Hz, 4a'-H, 1H); 2,94 (dd, *J* = 11,2 Hz and 5,2 Hz, 4b'-H, 1H); 3,18 (s, 1''-OMe-H, 3H); 3,32 (d, *J* = 4,4 Hz, 1''-H, 1H); 3,46 (s, 7-OMe-H, 3H); 3,78 (m, 3-H, 1H); 3,81 (s, 8-OMe-H, 3H); 3,89 (s, 6'-OMe-H, 3H); 6,54 (s, 5-H, 1H); 6,82 (m, 1-H, 4'-H, 2H); 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 3'-H, 1H); 7,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 6'-H, 1H); 7,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 7'-H, 1H); 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2'-H, 1H); 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 5'-H, 1H); 8,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 8'-H, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30,16 (C-4); 56,04 (C-6-OMe); 59,20 (C-1''-OMe); 60,18 (C-7-OMe); 60,81 (C-8-OMe); 66,46 (C-3); 70,78 (C-1); 75,26 (C-1''); 107,13 (C-5); 121,66 (C-8a); 124,23 (C-3'); 125,19 (C-8'); 125,74 (C-6'); 126,19 (C-7'); 126,83 (C-4'); 128,46 (C-2'); 128,79 (C-5'); 129,97 (C-4a); 132,33 (C-8'a); 134,16 (C-4'a); 137,06 (C-1'); 140,10 (C-7); 150,05 (C-8); 153,05 (C-6) ppm. HRMS (ESI) számolt C₂₄H₂₆NaO₅ [M + Na]⁺: 417,1672, mért 417,1675. [α]_D²⁵ -84 (c 0,397; CHCl₃). ECD (MeCN, λ [nm] (Δε), c = 3,479 × 10⁻⁴ M): 275 (-1,1); 231 (-12,2); 223 (8,5); 213 (29,8); 199 (-35,5).

(1*S*,3*R*)-6,7,8-trimetoxi-3-(metoximetil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)izokromán [(1*S*,3*R*)-**198**]:

A kiindulási anyagok: (*R*)-**127c** alkohol (200 mg, 0,78 mmol), 3,4,5-trimetoxi-benzaldehid (**189**, 174 mg, 0,89 mmol) és 6 csepp BF₃·OEt₂-ot. Reakcióidő: 3 óra. A nyersterméket (350

mg) 5 ml hexánból és 3 csepp vízmentes etanolból kristályosítottuk. Egységes (1S,3R)-**198** terméket kaptunk (286 mg, 84%, op: 95-101 °C).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,60 (dd, J = 3,6 Hz és 12,8 Hz, 4a'-H, 1H); 2,63 (dd, J = 11,2 Hz és 5,2 Hz, 4b'-H, 1H); 3,35 (s, 1''-OMe-H, 3H); 3,41 (dd, J = 2,0 Hz és 6,4 Hz, 1''a'-H, 1H); 3,48 (dd, J = 5,5 Hz és 4,4 Hz, 1''b'-H, 1H); 3,64 (s, 4'-OMe-H, 3H); 3,78 (s, 3'-OMe, 5'-OMe-H, 6H); 3,83 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,84 (s, 8-OMe-H, 3H); 3,88 (s, 7-OMe-H, 3-H, 5H); 5,97 (s, 1-H, 1H); 6,47 (s, 2'-H, 6'-H, 2H); 6,49 (s, 5'-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 29,82 (C-4); 55,85 (C-7-OMe); 55,96 (C-5'-OMe; C-8-OMe); 59,10 (C-2'-OMe); 60,27 (C-4'-OMe); 60,64 (C-3'-OMe); 60,72 (C-6-OMe); 66,19 (C-3); 73,64 (C-1); 75,32 (C-1''); 105,75 (C-2'; C-6'); 107,10 (C-5); 121,16 (C-8a); 129,04 (C-4a); 137,26 (C-1'); 137,33 (C-4'); 139,79 (C-7); 149,91 (C-8); 152,68 (C-3'; C-5'); 152,79 (C-6)ppm. HRMS (ESI) számolt $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NaO}_8$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 457,1833, mért 457,1832. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -80 (c 0,417; CHCl_3). ECD (MeCN , λ [nm] ($\Delta\epsilon$), c = $3,666 \times 10^{-4}$ M): 282 (-0,6); 243 (1,6); 231 (-7,9); 215 (-34,9); 202 (47,5); 193 (6,8).

(1S,3S)-3-((benziloxi)metil)-6,7-dimetoxi-1-(naft-2-il)izokromán [(1S,3S)-**199**] és (1R,3S)-3-((benziloxi)metil)-6,7-dimetoxi-1-(naft-2-il)izokromán [(1R,3S)-**200**]:

A kiindulási anyagok: (S)-**129** alkohol (200 mg, 0,66 mmol), naftalin-2-karbaldehid (**182**, 113 mg, 0,85 mmol) és 4 csepp $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Reakcióidő: 5 óra. A nyersteget (305 mg, olaj) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (tolul: etil-acetát = 9: 1), amelynek során 2 terméket kaptunk. Az első terméket (159 mg) 1 ml vízmentes EtOH-ból átkristályosítottunk, amelynek eredményeképpen (1S,3S)-**199** fehér kristályos anyagot kaptunk (184 mg, 64%). A második terméket (53 mg) 0,5 ml vízmentes EtOH-ból átkristályosítottuk, ami után (1R,3S)-**200** fehér kristályos anyagot izoláltunk (33 mg, 11%).

(1S,3S)-**199**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,76 (dd, J = 2,0 Hz és 13,6 Hz, 4a'-H, 1H); 2,97 (dd, J = 11,20 Hz és 4,0 Hz, 4b'-H, 1H); 3,53 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,63 (dd, J = 4,8 Hz és 5,2 Hz, 1''a'-H, 1H); 3,75 (dd, J = 5,6 Hz és 4,4 Hz, 1''b'-H, 1H); 3,86 (s, 7-OMe-H, 3H); 4,14 (m, 3-H, 1H); 4,60 (k, J = 14,4 Hz, 3''-H, 2H); 5,86 (s, 1-H, 1H); 6,17 (s, 8-H, 1H); 6,65 (s, 5-H, 1H); 7,34 (m, 4'-H, 8''-H, 5''-H, 9''-H, 7''-H, 5H); 7,47 (m, 3'-H, 5'-H, 2H); 7,83 (m, 2'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H, 4H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 31,32 (C-4); 55,95 (C-6-OMe); 55,98 (C-7-OMe); 73,29 (C-1''); 73,60 (C-3''); 74,61 (C-3); 80,93 (C-1); 109,55 (C-8); 111,24 (C-5); 125,72 (C-4a); 126,13 (C-1'); 126,16 (C-7'); 126,53 (C-6'); 127,72 (C-3'); 127,81 (C-8'); 127,88 (C-5''; C-9''); 128,19 (C-4'; C-5'); 128,48 (C-6''; C-8''); 128,58 (C-7''); 129,67 (C-8'a); 133,28 (C-4'a); 133,45 (C-8a); 138,37 (C-4''); 139,63 (C-2'); 147,44 (C-7); 147,95 (C-6)

ppm. HRMS (ESI) számolt $C_{29}H_{28}NaO_4$ $[M + Na]^+$: 463,1880, mért 463,1876. $[\alpha]_D^{25} +37$ (c 0,473; $CHCl_3$). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), $c = 2,724 \times 10^{-4}$ M): 292 (–1,4); 273 (4,6); 262 (6,6); 229 (34,3); 207 (–30,4); 193 (10,2).

(1R,3S)-**200**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,70 (dd, J = 3,6 Hz és 12,8 Hz, 4a'-H, 1H); 2,90 (dd J = 10,8 Hz és 7,2 Hz, 4b'-H, 1H); 3,51 (dd, J = 4,8 Hz és 5,6 Hz, 1''a'-H, 1H); 3,57 (dd, J = 5,2 Hz és 4,8 Hz, 1''b'-H, 1H); 3,74 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,92 (s, 7-OMe-H, 3H); 3,97 (m, 3-H, 1H); 4,49 (k, 3''-H, 2H); 6,07 (s, 1-H, 1H); 6,49 (s, 8-H, 1H); 6,72 (s, 5-H, 1H); 7,26 (m, 6'-H, 7'-H, 8'-H, 7''-H, 4H); 7,47 (m, 5'-H, 9''-H, 5''-H, 3H); 7,58 (dd, J = 1,6 Hz és 6,8 Hz, 8'-H, 1H); 7,73 (m, 4'-H, 1H); 7,84 (m, 1'-H, 3'-H, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ = 30,29 (C-4); 56,01 (C-6-OMe); 56,03 (C-7-OMe); 67,14 (C-3); 72,79 (C-1''); 73,31 (C-3''); 77,12 (C-1); 109,78 (C-8); 111,48 (C-5); 126,20 (C-7'); 126,22 (C-4a); 126,29 (C-1'); 126,73 (C-8'a); 127,38 (C-6'); 127,60 (C-3'); 127,68 (C-8'); 128,72 (C-5'; C-4'); 128,19 (C-7''); 128,37 (C-5''; C-9''; C-6''; C-8''); 132,93 (C-4'a); 133,12 (C-8a); 138,32 (C-4''); 139,53 (C-2'); 147,27 (C-7); 1478,22 (C-6) ppm. HRMS (ESI) számolt $C_{29}H_{28}NaO_4$ $[M + Na]^+$: 463,1880, mért 463,1878. $[\alpha]_D^{25} +6$ (c 0,313; $CHCl_3$). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), $c = 3,553 \times 10^{-4}$ M): 289 (3,5); 257 (–4,9); 248 (–2,8); 235 (–32,5); 221 (55,4); 202 (–51,3).

(1R,3S)-3-((benziloxi)metil)-6,7-dimetoxi-1-(naft-1-il)izokromán [(1R,3S)-**201**] és (1S,3S)-3-((benziloxi)metil)-6,7-dimetoxi-1-(naft-1-il)izokromán [(1S,3S)-**202**]:

A kiindulási anyagok: (S)-**129** alkohol (200 mg, 0,66 mmol), naftalin-1-karbaldehid (**186**, 113 mg, 0,72 mmol) és 4 csepp $BF_3 \cdot OEt_2$. Preparatív vastagréteg kromatográfiásan tisztítottuk a nyersteget (280 mg, eluens: toluol:etil-acetát = 9:1), amelynek eredményeképpen két terméket izoláltunk. Az első terméket hexánból kétszer eldörzsöltünk, ami után olaj terméket kaptunk (1S,3S)-**201** (185 mg, 59%). A preparatív vastagréteg során kapott másik terméket tisztítás céljából oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: toluol:etil-acetát = 9:1), olaj terméket kaptunk [(1R,3S)-**202** (75 mg, 17%)].

(1S,3S)-**201**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,84 (dd, J = 2,4 Hz és 13,6 Hz, 4a'-H, 1H); 3,09 (dd, J = 11,2 Hz és 4,0 Hz, 4b'-H, 1H); 3,44 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,66 (dd, J = 4,8 Hz és 5,2 Hz, 1''a'-H, 1H); 3,77 (dd, J = 5,6 Hz és 4,4 Hz, 1''b'-H, 1H); 3,85 (s, 7-OMe-H, 3H); 4,26 (m, 3-H, 1H); 4,59 (k, 3''-H, 2H); 6,12 (s, 8-H, 1H); 6,29 (s, 1-H, 1H); 6,68 (s, 5-H, 1H); 7,31 (m, 2'-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H, 9''-H, 6H); 7,44 (m, 7'-H, 3'-H, 2H); 7,52 (d, J = 6,4 Hz, 6'-H, 1H); 7,83 (m, 4'-H, 5'-H, 2H); 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 8'-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 31,11 (C-4); 55,68 (C-6-OMe); 55,82 (C-7-OMe); 73,12 (C-1''); 73,45 (C-3''); 75,03 (C-1; C-3); 108,82 (C-8); 111,28 (C-5); 125,07 (C-8'); 125,15 (C-4a); 125,43 (C-6'); 125,80 (C-2');

127,50 (C-7'); 127,65 (C-5''; C-9''); 127,80 (C-3'); 128,28 (C-4''; C-6''; C-8''); 128,47 (C-7''); 129,07 (C-5'); 129,87 (C-8'a); 131,48 (C-8a); 134,36 (C-4'a); 137,14 (C-4''); 138,29 (C-1'); 147,36 (C-7); 147,78 (C-6) ppm. HRMS (ESI) számolt $C_{29}H_{28}NaO_4$ $[M + Na]^+$: 463,1880, mért 463,1879. ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), $c = 1,311 \times 10^{-4}$ M): 312 (-0,4); 287 (-1,2); 236 (2,6); 226 (-17,2); 206 (14,9); 195 (0,6).

(1R,3S)-**202**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,71$ (dd, $J = 3,6$ Hz és $12,4$ Hz, $4a'$ -H, 1H); $2,91$ (dd, $J = 11,2$ Hz és $4,8$ Hz, $4b'$ -H, 1H); $3,48$ (m, $1''$ -H, 1H); $3,70$ (s, 6-OMe-H, 3H); $3,92$ (s, 7-OMe-H, 3H); $3,95$ (m, 3-H, 1H); $6,44$ (s, 8-H, 1H); $6,69$ (s, 1-H, 1H); $6,73$ (s, 5-H, 1H); $6,74$ (d, $J = 6,8$ Hz, $2'$ -H, 1H); $7,05$ (m, $7''$ -H, 1H); $7,21$ ($6''$ -H, $8''$ -H, 2H); $7,29$ (t, $J = 7,6$ Hz, $3'$ -H, 1H); $7,53$ (t, $J = 7,6$ Hz, $7'$ -H, 1H); $7,60$ (m, $6'$ -H, 1H); $7,79$ (d, $J = 8,0$ Hz, $4'$ -H, 1H); $7,88$ (d, $J = 7,6$ Hz, $5'$ -H, 1H); $8,56$ (d, $J = 8,4$ Hz, $8'$ -H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 30,38$ (C-4); $56,00$ (C-6-OMe; C-7-OMe); $67,46$ (C-3); $72,88$ (C-1''); $73,14$ (C-3''); $734,04$ (C-1); $109,9$ (C-8); $111,41$ (C-5); $124,59$ (C-8'); $124,96$ (C-6'); $125,91$ (C-2'); $126,50$ (C-7'); $126,72$ (C-4a); $127,08$ (C-8'a); $127,46$ (C-3'); $127,62$ (C-5''; C-9''); $128,16$ (C-4'); $128,27$ (C-6''; C-8''); $128,59$ (C-7''); $128,95$ (C-5'); $132,57$ (C-8a); $134,10$ (C-4'a); $137,26$ (C-4''); $138,33$ (C-1'); $147,36$ (C-7); $148,28$ (C-6) ppm. HRMS (ESI) számolt $C_{29}H_{28}NaO_4$ $[M + Na]^+$: 463,1880, mért 463,1877. $[\alpha]_D^{25} +69$ (c 0,327; $CHCl_3$). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), $c = 2,997 \times 10^{-4}$ M): 281 (-2,3); 256 (1,2); 243 (4,9); 228 (54,9); 211 (-101,2); 199 (82,1).

((1S,3S)-6,7-dimetoxi-1-(naft-2-il)izokromán-3-il)metanol [(1S,3S)-**203**] és ((1R,3S)-6,7-dimetoxi-1-(naft-2-il)izokromán-3-il)metanol [(1R,3S)-**204**]:

A kiindulási anyagok: (S)-**130** alkohol (100 mg, 0,47 mmol), **182** naftalin-2-karbaldehyd, (80 mg, 0,51 mmol) és 8 csepp $BF_3 \cdot OEt_2$. Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk a keletkező 157 mg nyersterméket (eluens: hexán:aceton = 6:4). A (1S,3S)-**203** és (1R,3S)-**204** termékek keveréke fehér szilárd anyag (130 mg, 79%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,61$ (m, $4a'$ -H, $4Aa'$ -H, 1,6H); $2,85$ (dd, $J = 11,2$ Hz és $5,2$ Hz, $4'Ab'$ -H, 0,5H); $2,99$ (dd, $J = 11,6$ Hz és $4,4$ Hz, $4b'$, 1H); $3,57$ (s, 6-OMe-H, 3H); $3,61$ (m, $1''a'$ -H, 1H); $3,78$ (m, $1''b'$ -H, $1''A$ -H, 3A-H, 6A-OMe-H, 5,6H); $3,91$ (s, 7-OMe-H, 3H); $3,96$ (s, 7A-OMe, 1,2H); $4,07$ (m, 3-H, 1H); $5,87$ (s, 1-H, 1H); $6,07$ (s, 1A-H, 0,4H); $6,20$ (s, 5-H, 1H); $6,51$ (s, 5A-H, 0,4H); $6,68$ (s, 8-H, 1H); $6,74$ (s, 8A-H, 0,4H); $7,38$ (dd, $J = 1,6$ Hz és $J = 6,8$ Hz, $4'$ -H, 1H); $7,53$ (m, $1'$ -H, $3'$ -H, $5'$ -H, $1'A$ -H, $4'A$ -H, 3,6H); $7,76$ (m, $3'A$ -H, 0,4H); $7,87$ (m, $6'$ -H, $7'$ -H, $8'$ -H, $5'A$ -H, $6'A$ -H, $7'A$ -H, $8'A$ -H, 4,7H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 29,21$ (C-1'A); 2992 (C-1''); $55,95$ (C-6-OMe); $55,98$ (C-7-OMe); $65,48$ (C-4A); $65,80$ (C-4); $68,43$ (C-3A); $75,94$ (C-3); $77,02$ (C-1A); $80,92$ (C-1); $109,63$ (C-8); $109,82$ (C-

8A); 125,49 (C-4a); 125,93 (C-4Aa); 126,24 (C-7'; C-7'A); 126,28 (C-6'); 126,33 (C-6'A); 126,40 (C-1'); 127,09 (C-1'A); 127,65 (C-3'A); 127,82 (C-3'); 128,13 (C-8'); 128,21 (C-5'); 128,28 (C-8'A); 128,29 (C-5'A); 128,33 (C-4'A); 128,62 (C-4'); 129,45 (C-8'a); 132,89 (C-4'Aa); 133,11 (C-8Aa); 133,21 (C-4'a); 133,46 (C-8a); 139,28 (C-2'A); 139,40 (C-2'); 147,25 (C-7A); 147,51 (C-7); 148,09 (C-6); 148,33 (C-6A) ppm

((3S)-6,7-dimetoxi-1-(naft-1-il)izokromán-3-il)metanol [(1R,3S)-**205**] és ((3S)-6,7-dimetoxi-1-(naft-1-il)izokromán-3-il)metanol [(1S,3S)-**206**]:

A kiindulási anyagok: (S)-**130** alkohol (87 mg, 0,41 mmol), **186** naftalin-1-karbaldehid, (70 mg, 0,45 mmol) és 8 csepp BF₃·OEt₂. Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk a keletkező 150 mg nyersterméket (hexán:aceton = 4:1). A (1R,3S)-**205** (50 mg, 35%) és (1S,3S)-**206** (87 mg, 60%) termékeket izoláltuk.

(1R,3S)-**205**: ¹H NMR (400 MHz, acetone): δ = 2,76 (m, 4-H, 2H); 3,44 (m, 1''-H, 2H); 3,65 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,69 (m, 3-H, 1H); 6,59 (s, 8-H, 1H); 6,64 (s, 5-H, 1H); 6,85 (m, 3'-H, 1H); 6,87 (s, 1-H, 1H); 7,35 (m, 6'-H, 1H); 7,58 (m, 2'-H, 7'-H, 2H); 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 4'-H, 1H); 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 5'-H, 1H); 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 8'-H, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, acetone): δ = 30,62 (C-4); 56,10 (C-6-OMe; C-8-OMe); 56,83 (C-1''); 69,83 (C-3); 74,41 (C-1); 111,50 (C-8); 112,91 (C-5); 125,34 (C-8'); 125,79 (C-6'); 126,57 (C-2'); 126,97 (C-7'); 127,61 (C-4a); 128,03 (C-8'a); 128,61 (C-3'); 129,30 (C-4'); 129,42 (C-5'); 133,39 (C-4'a); 135,10 (C-8a); 138,63 (C-1'); 149,70 (C-7); 155,52 (C-6) ppm. HRMS (ESI) számolt C₂₂H₂₂NaO₄ [M + Na]⁺: 373,1410, mért 373,1410. [α]_D²⁵ +87 (c 0,135; CHCl₃). ECD (MeCN, λ [nm] (Δε), c = 2,447 × 10⁻⁴ M): 282 (-0,2); 265 (0,2); 228 (8,4); 211 (-18,1); 190 (14,5).

(1S,3S)-**206**: ¹H NMR (400 MHz, acetone): δ = 2,83 (dd, J = 2,8 Hz és 13,2 Hz, 4'a-H, 1H); 3,03 (dd, J = 11,6 Hz és 4,0 Hz, 4'b-H, 1H); 3,37 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,72 (m, 1''-H, 2H); 3,80 (s, 8-OMe-H, 3H); 4,01 (m, 3-H, 1H); 6,15 (s, 8-H, 1H); 6,26 (s, 5-H, 1H); 6,84 (s, 1-H, 1H); 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 3'-H, 1H); 7,48 (m, 6'-H, 7'-H, 2H); 7,60 (d, J = 6,4 Hz, 2'-H, 1H); 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 4'-H, 5'-H, 2H); 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 8'-H, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, acetone): δ = 31,04 (C-4); 56,06 (C-6-OMe; C-8-OMe); 66,14 (C-1''); 77,66 (C-1; C-3); 110,46 (C-8); 113,08 (C-5); 125,96 (C-8'); 126,28 (C-6'); 126,37 (C-2'); 126,53 (C-4a); 126,67 (C-7'); 128,74 (C-3'); 129,26 (C-4'); 129,66 (C-5'); 131,13 (C-8'a); 132,43 (C-4'a); 135,33 (C-8a); 138,85 (C-1'); 148,66 (C-7); 149,39 (C-6) ppm. HRMS (ESI) számolt C₂₂H₂₂NaO₄ [M + Na]⁺: 373,1410, mért 373,1410. [α]_D²⁵ +30 (c 0,476; CHCl₃).

((1S,3S)-6,7-dimetoxi-1-(naft-2-il)izokromán-3-il)metanol [(1S,3S)-**207**]:

A kiindulási anyagok: (S)-**130** alkohol (100 mg, 0,47 mmol), **183** ketál, (112 mg, 0,52 mmol) és 6 csepp BF₃·OEt₂. Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk a keletkező 209 mg nyersterméket (eluens: hexán:aceton = 6:4). Fehér szilárd (1S,3S)-**207** (145 mg, 88%) képződött.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,59 (m, 4a'-H, 1H); 2,93 (dd, J = 11,3 Hz és 3,6 Hz, 4b'-H, 1H); 3,52 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,72 (m, 1''-H, 2H); 3,86 (s, 7-OMe-H, 3H); 4,02 (s, 3-H; 1H); 5,82 (s, 1-H, 1H); 6,15 (s, 5-H, 1H); 6,63 (s, 8-H, 1H); 7,33 (dd, J = 1,4 Hz és 6,8 Hz, 4'-H, 1H); 7,48 (m, 1'-H, 3'-H, 2H); 7,83 (m, 5'-H, 6'-H, 7'-H, 8'-H, 4H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29,96 (C-4); 56,00 (C-6-OMe; C-7-OMe); 65,79 (C-1''); 75,99 (C-3); 80,94 (C-1); 109,81 (C-8); 111,50 (C-5); 125,57 (C-4a); 126,24 (C-7'); 126,27 (C-6'); 126,40 (C-1'); 127,82 (C-3'); 128,13 (C-8'); 128,19 (C-5'); 128,60 (C-4'); 129,50 (C-8'a); 133,25 (C-4'a); 133,48 (C-8a); 139,43 (C-2'); 147,60 (C-7); 148,19 (C-6) ppm. HRMS (ESI) számolt C₂₂H₂₂NaO₄ [M + Na]⁺: 373,1410, mért 373,1409. [α]_D²⁵ +59 (c 0,403; CHCl₃). ECD (MeCN, λ [nm] (Δε), c = 2,825 × 10⁻⁴ M): 292 (-1,3); 265 (5,5); 229 (27,8); 206 (-26,5); 193 (7,9).

(S)-etil 3-((1R,3R)-6,7-dihidroxi-3-metilizokromán-1-il)-6-metoxi-2H-kromén-2-karboxilát [(1R,3R,2'S)-**142**]:

a módszer: 534 mg (1R,3R,2'S)-**140** és (1S,3R,2'S)-**141** diasztereomer keverék kiindulási anyagot oldottuk 20 ml vízmentes THF-ben, közben 270 mg 10 %-os Pd-C-et szuszpendáltunk 6 ml absz. THF-ben és előhidrogéneztek 15 percig. Majd együtt tovább hidrogéneztek 3 órát. Ezt követően kiszűrtük a katalizátort és bepároltuk rotációs vákkumbepárlón az olószert. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (CH₂Cl₂ :EtOAc = 9:1) a 442 mg nyersterméket. Négy terméket tudtunk izolálni: (1R,3R,2'S)-**142** (18%), (1R,3R,2'S,3'S)-**143** (13%), (1S,3R,2'S,3'S)-**144** (18%), (2'S)-**145** (13%).

b módszer: 200 mg (R)-**124** (1,19 mmol) oldottuk 15 ml vízmentes EtOH-ban, amelyhez 344 mg (1,31 mmol) (S)-**135** és 16 mg *p*-toluolszulfonsav (PTS) adtunk, amelyet 3 napig szobahőmérsékleten kevertettünk. Az etanolt rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk, 20 ml vizet adtunk a reakcióelegyhez és extraháltuk 3x20 ml etil-acetáttal. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-tal szárítottuk, ami után csökkentett nyomáson bepároltuk az oldószert. A képződött 565 mg nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán:EtOAc = 2:1). Végtermékként 237 mg (50%) (1R,3R,2'S)-**142** fehér habot és (1S,3R,2'S)-**146** (123 mg, 23%) fehér szilárd anyagot kaptunk.

(1R,3R,2'S)-**142**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,28 (m, 4''-H, Me, 6H); 2,57 (m, 4-H, 2H); 3,71 (s, OMe, 3H); 4,02 (m, 3-H, 1H); 4,21 (m, 3''-H, 2H); 5,59 (s, 1-H, 2H); 5,93 (s, 4'-

H, 1H); 6,13 (s, OH, 1H); 6,46 (d, $J = 2,4$ Hz 5'-H, 1H); 6,53 (s, 8-H, 1H); 6,65 (s, 5-H, 1H); 6,73 (dd, $J = 2,4$ Hz és $J = 8,8$ Hz, 7'-H, 1H); 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 14,19$ (C-4''); 21,53 (C-Me); 35,08 (C-4); 55,69 (C-OMe); 61,58 (C-3''); 64,44 (C-3); 73,24 (C-2'); 74,05 (C-1); 112,00 (C-5'); 113,44 (C-8'); 115,09 (C-8); 115,62 (C-5); 116,57 (C-7'); 121,21 (C-4a); 124,37 (C-8a); 126,91 (C-4'); 126,91 (C-3'); 133,86 (C-4a'); 141,99 (C-7); 143,35 (C-6); 146,40 (C-8a'); 154,34 (C-6'); 170,59) ppm. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -74$ (c 0,25, CHCl_3). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), c = $2,730 \times 10^{-4}$ M): 333 (-2,0); 294 (0,2); 269 (-2,4); 243 (10,2); 222 (3,8); 208 (-2,8); 199 (7,9). IR (KBr) ν : 1032, 1195, 1493, 1728, 2063, 2928, 3392 cm^{-1} .

(S)-etil 3-((1S,3R)-6,7-dihidroxi-3-metilizokromán-1-il)-6-metoxi-2H-kromén-2-karboxilát [(1S,3R,2'S)-146]:

^1H NMR (360 MHz, acetone): $\delta = 1,24$ (m, Me-H, 4''-H 6H); 2,53 (m, 4-H, 2H); 3,70 (s, 6'-OMe-H, 3H); 3,96 (m, 3-H, 1H), 4,21 (m, 3''-H, 2H); 5,52 (s, 1-H, 1H); 5,53 (s, 2'-H, 1H); 5,99 (s, 5-H, 1H); 6,52 (s, 8-H, 1H); 6,69 (m, 5'-H, 7'-H, 4'-H, 3H); 6,83 (d, $J = 9,6$ Hz, 8'-H, 1H); 7,83 (s, OH-H, 2H) ppm. ^{13}C NMR (90 MHz, acetone): $\delta = 14,50$ (C-4''); 21,81 (C-Me); 35,75 (C-4); 55,80 (C-6'-OMe); 61,68 (C-3''); 64,88 (C-3); 74,13 (C-2'); 74,59 (C-1); 112,45 (C-5'); 113,98 (C-8'); 115,77 (C-8); 116,16 (C-5); 117,21 (C-7'); 122,25 (C-4a); 124,44 (C-8a); 125,02 (C-4'); 126,77 (C-3'); 135,51 (C-4'a); 143,99 (C-7); 145,31 (C-6); 147,46 (C-8'a); 155,32 (C-6'); 170,26 (C-1'') ppm.

(2S,3S)-etil 3-((1R,3R)-6,7-dihidroxi-3-metilizokromán-1-il)-6-metoxikromán-2-karboxilát [(1R,3R,2'S,3'S)-143]:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,14$ (d, $J = 6,8$ Hz, Me-H, 3H); 1,24 (m, 4''-H, 3H), 2,29 (dd, $J = 5,2$ Hz és $12,8$ Hz, 4'a'-H, 1H); 2,46 (m, 4-H, 2H), 2,68 (m, 3'-H, 1H); 2,99 (dd, $J = 12,4$ Hz és $5,6$ Hz, 4'b'-H, 1H); 3,69 (s, 6'-OMe-H, 3H); 4,11 (m, 3''-H, 2H); 4,84 (d, $J = 4,8$ Hz, 1-H, 1H); 4,96 (s, 2'-H, 1H); 5,93 (s, OH, 2H); 6,46 (d, $J = 3,2$ Hz, 5'-H, 1H); 6,54 (s, 8-H, 1H); 6,56 (s, 5-H, 1H); 6,63 (m, 7'-H, 1H), 6,75 (d, $J = 9,6$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13,95$ (C-4''); 21,24 (C-Me); 29,65 (C-4'); 35,66 (C-4); 40,27 (C-3'); 55,65 (C-6'-OMe); 61,01 (C-3''); 69,98 (C-3); 74,82 (C-2'); 76,18 (C-1); 11,01 (C-6); 113,04 (C-8); 113,94 (C-5'), 115,06 (C-7'); 116,58 (C-8'); 123,20 (C-4'a); 127,24 (C-4a); 127,60 (C-8a); 142,42 (C-6); 142,69 (C-7); 146,91 (C-8'a); 153,15 (C-6'); 170,73 (C-1'') ppm.

(2S,3S)-etil 3-((1S,3R)-6,7-dihidroxi-3-metilizokromán-1-il)-6-metoxikromán-2-karboxilát [(1S,3R,2'S,3'S)-144]:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,20 (d, J = 6,8 Hz, Me-J, 3H); 1,28 (t, J = 8,0 Hz, 4''-H, 3H); 2,41 (dd, J = 10,4 Hz és 7,6 Hz, 4'a'-H, 1H); 2,64 (dd, J = 4,8 Hz és 13,6 Hz, 4'b'-H, 1H); 3,72 (s, 6'-OMe-H, 3H); 4,12 (m, 3-H, 1H); 4,25 (m, 3''-H, 2H); 3,56 (m, 1-H, 2'-H, 2H); 6,61 (s, 5-H, 1H); 6,41 (s, OH, 2H); 6,54 (m, 5'-H, 8-H); 6,68 (dd, J = 3,2 Hz és 6,4 Hz, 7'-H, 1H); 6,83 (s, J = 9,6 Hz, 8'-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14,13 (C-4''); 21,39 (C-Me); 27,86 (C-4'); 34,65 (C-4); 38,43 (C-3'); 55,74 (C-6'-OMe); 61,42 (C-3''); 64,82 (C-3); 72,84 (C-2'); 74,49 (C-1); 113,39 (C-8); 113,61 (C-6); 114,27 (C-5'); 115,41 (C-7'); 117,46 (C-8'); 121,38 (C-4'a); 125,58 (C-4a); 126,32 (C-8a); 141,66 (C-6); 143,38 (C-7); 147,37 (C-8'a); 153,75 (C-6'); 170,72 (C-1'') ppm.

(2S)-etil 3-(4,5-dihidroxi-2-(2-hidroxipropil)benzil)-6-metoxikromán-2-karboxilát [(2'S)-**145**]: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (d, J = 6 Hz, Me-H, 3H); 1,27 (t, J = 6,8 Hz, 4'''-Me, 3H); 2,45 (m, 1''-H, 7-H, 4'-H, 3'-H, 7H); 3,69 (s, 6'-OMe, 3H); 3,76 (m, 2''-H, 1H); 4,16 (m, 3'''-H, 2H); 4,63 (s, 2'-H, 1H); 6,51 (m, 5-H, 5'-H, 2H); 6,64 (m, 2-H, 7'-H, 2H); 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 8'-H, 1H); 7,25 (s, OH, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 13,79 (C-4'''); 22,32 (C-Me); 28,95 (C-4'); 29,38 (C-7); 34,65 (C-3'); 40,76 (C-1''); 55,34 (C-6'-OMe); 68,52 (C-2''); 76,15 (C-2'); 113,14 (C-7'); 114,20 (C-8'); 116,87 (C-5'); 116,96 (C-5); 117,08 (C-2); 120,55 (C-4a'); 128,59 (C-6); 129,12 (C-1); 141,99 (C-3); 142,20 (C-4); 146,69 (C-8a'); 153,58 (C-6'); 170,17 (C-1'') ppm.

(2S,3R)-etil 3-((1R,3R)-6,7-dimetoxi-3-(metoximetil)izokromán-1-il)-6-metoxikromán-2-karboxilát [(1R,3R,2'S,3'R)-**150**] és (2S,3S)-etil 3-((1R,3R)-6,7-dimetoxi-3-(metoximetil)izokromán-1-il)-6-metoxikromán-2-karboxilát [(1R,3R,2'S,3'S)-**151**]:

Kiindulási (1S,3R,2'S)-**148** izokromán származékot (175 mg, 0,39 mmol) oldottunk 10 ml absz. THF-ban, közben 5 ml absz. THF-ban 10%-os Pd-C-t (90 mg) 15 percig kevertettük hidrogén atmoszféra alatt, majd hozzáadtuk az előbbi oldatunkat, amelyet így további 20 óráig kevertettünk változatlan reakciókörülmények között. Ezt követően kiszűrtük a Pd-C-et, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. A nyers, olaj terméket (169 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 6:4). Két olaj terméket kaptunk: (1R,3R,2'S,3'R)-**150** (17 mg, 9%) és (1R,3R,2'S,3'S)-**151** (78 mg, 42%).

(1R,3R,2'S,3'R)-**150**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,37 (m, 4''-H, 3H); 3,32 (4a'-H, J = 2,4 Hz és J = 13,6 Hz, 1H), 2,57 (m, 4'a', 1H), 2,81 (m, 3'-H, 4b'-H, 4'b'-H, 3H), 3,44 (s, 1''-OMe-H, 3H), 3,54 (m, 1'''-H, 2H), 3,69 (s, 6'-OMe-H, 3H), 3,82 (s, 6-OMe-H, 3H, 4H), 4,35 (m, 3''-H, 2H), 4,74 (dd, J = 2,4 Hz és 6,8 Hz, 2'-H, 1H), 4,92 (s, 1-H, 1H), 6,48 (s, 5-H, 1H), 6,57 (d,

$J = 1,6$ Hz, 5'-H, 1H), 6,63 (d, $J = 1,2$ Hz, 8-H, 1H), 6,66 (m, 7'-H, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,4$ Hz és 6,4 Hz, 8'-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14,37$ (C-4''); 23,91 (C-4'); 31,01 (C-4); 40,52 (C-3'); 55,73 (C-6'-OMe); 56,00 (C-6-OMe); 56,19 (C-7-OMe); 59,81 (C-1'''-OMe); 61,48 (C-3''); 73,82 (C-3); 75,03 (C-2'); 75,59 (C-1'''); 77,08 (C-1); 107,08 (C-8); 111,78 (C-7'); 113,49 (C-5); 113,87 (C-8'); 117,40 (C-5'); 122,89 (C-4'a); 126,76 (C-4a); 126,91 (C-8a); 147,66 (C-6); 147,99 (C-4); 148,07 (C-8'a); 153,91 (C-6'); 170,75 (C-1'') ppm. ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), $c = 3,339 \times 10^{-4}$ M): 297 (-0,9); 2,80 (1,5); 261 (0,1); 237 (-4,2); 226 (6,2); 218 (6,1); 206 (69,5); 197 (-34,9).

(1R,3R,2'S,3'S)-**151**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,20$ (t, $J = 6,8$ Hz, 4''-H, 3H); 2,54 (dd, $J = 2,0$ Hz és 13,5 Hz, 4a'-H, 1H); 2,75 (m, 4b'-H, 4'-H, 3'-H, 4H); 3,40 (s, 1''-OMe, 3H); 3,45 (m, 1'''-H, 2H); 3,75 (s, 6'-OMe, 3H); 3,78 (m, 3-H, 1H); 3,83 (s, 6-OMe, 3H); 3,87 (s, 6-OMe, 3H); 4,01 (m, 3''a'-H, 1H); 4,21 (m, 3''b'-H, 1H); 4,56 (d, $J = 3,6$ Hz, 2'-H, 1H); 4,99 (d, $J = 4,0$ Hz, 1-H, 1H); 6,59 (s, 5-H, 1H); 6,62 (m, 8-H, 5'-H, 2H); 6,68 (dd, $J = 3,2$ Hz és 5,6 Hz, 7'-H, 1H); 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 8'-H, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14,11$ (C-4''); 26,66 (C-4'); 30,89 (C-4); 40,73 (C-3'); 55,76 (C-6'-OMe); 55,94 (C-6-OMe); 56,13 (C-7-OMe); 59,5 (C-1'''-OMe); 60,65 (C-3''); 73,35 (C-3); 73,84 (C-2'); 75,62 (C-1'''); 76,08 (C-1); 107,49 (C-8); 111,80 (C-7'); 113,31 (C-5); 114,00 (C-8'); 116,95 (C-5'); 122,95 (C-4'a); 126,85 (C-4a); 126,91 (C-8a); 147,19 (C-6); 147,79 (C-4); 148,08 (C-8'a); 153,53 (C-6'); 170,01 (C-1'') ppm. HRMS (ESI) számolt $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NaO}_8$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 495,1989, mért 495,1988. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +143$ (c 0,333; CHCl_3). ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), $c = 2,915 \times 10^{-4}$ M): 297 (1,9); 279 (-1,3); 241 (11,7); 222 (-7,9); 2,17 (-7,6); 207 (-24,7); 198 (38,9); 191 (11,9).

(2S)-etil 3-((1R,3S)-3-(hidroximetil)-6,7-dimetoxiizokromán-1-il)-6-metoxi-2H-kromén-2-karboxilát [(1R,3S,2'S)-**172**] és (2S,3S)-etil 3-((1S,3S)-3-(hidroximetil)-6,7-dimetoxiizokromán-1-il)-6-metoxikromán-2-karboxilát ((1R,3S,2'S,3'S)-**173**):

Kiindulási (1R,3S,2'S)-**170** izokromán származékot (100 mg, 0,18 mmol) oldottunk 5 ml absz. THF-ban, közben 8 ml absz. THF-ban 10%-os Pd-C (226 mg) 10 percig kevertettük hidrogén atmoszféra alatt, majd hozzáadtuk az előbbi oldatunkat, amelyet így további 15 percig kevertettünk változatlan reakciókörülmények között. Ezt követően kiszűrtük a katalizátort, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. A nyers, olaj terméket (217 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (toluol: etil-acetát = 1:1). Az izolált (109 mg) keverék termékünket vastagréteg kromatográfiásan tisztítottuk (toluol: etil-acetát = 1: 1). Két olaj terméket kaptunk: (1S,3S,2'S)-**172** (41 mg, 49%) és (1S,3S,2'S,3'S)-**173** (22 mg, 23%).

(1*S*,3*S*,2'*S*)-**172**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,29 (t, *J* = 6,8 Hz, 4''-H, 3H); 2,26 (s, OH-H, 2H); 2,53 (dd, *J* = 3,6 Hz és 12,8 Hz, 4'a-H, 1H); 2,81 (dd, *J* = 11,2 Hz és 4,8 Hz, 4'b-H, 1H); 3,70 (s, 1'''-OMe-H, 6'-OMe, 6H); 3,76 (m, 1'''-H, 2H); 3,85 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,90 (s, 7-OMe-H, 3H); 4,03 (m, 3-H, 1H); 4,25 (m, 3''-H, 2H); 5,58 (s, 2'-H, 1H); 5,66 (s, 1-H, 1H); 5,89 (s, 4'-H, 1H); 6,43 (d, *J* = 2,8 Hz, 5'-H, 1H); 6,51 (s, 5-H, 1H); 6,67 (s, 8-H, 1H); 6,72 (d, *J* = 5,6 Hz és 3,2 Hz, 7'-H, 1H); 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 8'-H, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14,33 (C-4''); 29,02 (C-4); 55,75 (C-6-OMe); 55,98 (C,7-OMe); 56,17 (C-6-OMe); 61,61 (C-2); 65,62 (C-1'''); 68,88 (C-3); 73,61 (C-2'); 74,22 (C-1); 109,70 (C-5'); 111,64 (C-5); 111,98 (C-8); 115,84 (C-7'); 116,78 (C,8'); 121,19 (C-4'a); 124,35 (C-4'a); 125,59 (C-8a); 126,05 (C-3'); 133,49 (C-4a); 146,58 (C-7); 147,34 (C-8'a); 148,57 (C-6); 154,47 (C-6'); 170,23 (C-1'') ppm. [α]_D²⁵ -55 (c 0,229; CHCl₃). ECD (MeCN, λ [nm] (Δε), c = 3,045 × 10⁻⁴ M): 331 (-1,8); 291 (0,1); 265 (-2,8); 246 (2,3); 238 (-3,5); 220 (13,4); 205 (-14,3); 196 (6,8).

(1*S*,3*S*,2'*S*,3'*S*)-**173**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 4''-H, 3H); 1,73 (s, OH-H, 1H); 2,65 (m, 4'-H, 2H); 2,75 (dd, *J* = 3,6 Hz és 12,8 Hz, 4a'-H, 1H); 2,99 (m, 3'-H, 1H); 3,06 (dd, *J* = 6,0 Hz és 10,4 Hz, 4b'-H, 1H); 3,60 (m, 1'''-H, 2H); 3,69 (s, 6'-OMe-H, 3H); 3,73 (s, 6-OMe-H, 3H); 3,85 (s, 7-OMe-H, 3H); 4,09 (m, 3-H, 1H); 4,33 (k, *J* = 7,2 Hz, 3''-H, 2H); 4,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1-H, 1H); 4,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 2'-H, 1H); 6,25 (s, 5-H, 1H); 6,59 (d, *J* = 2,8 Hz, 5'-H, 1H); 6,63 (s, 8-H, 1H); 6,74 (dd, *J* = 2,8 Hz és 6,0 Hz, 7'-H, 1H); 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 8'-H, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14,26 (C-4''); 28,91 (C-4; C-4'); 38,29 (C-3'); 55,75 (C-6'-OMe); 56,02 (C-6-OMe; C-7-OMe); 61,87 (C-3''); 65,80 (C-1''); 70,21 (C-3); 72,26 (C-2'); 75,14 (C-1); 109,46 (C-5); 111,69 (C-8); 113,95 (C-7'); 114,04 (C-5'); 118,09 (C-8'); 121,01 (C-4'a); 125,53 (C-4a); 127,16 (C-8a); 146,88 (C-6); 147,58 (C-7); 148,44 (C-8'a); 154,25 (C-6'); 171,29 (C-1''') ppm. ECD (MeCN, λ [nm] (Δε), c = 2,743 × 10⁻⁴ M): 285 (-1,1); 246 (2,6); 233 (-1,6); 228 (-0,8); 208 (-19,2); 195 (13,1).

((1*R*,3*S*)-6,7-dimetoxi-1-((*R*)-6-metoxi-2-fenil-2*H*-kromén-3-il)izokromán-3-il)metanol[(1*R*,3*S*,2'*R*)-**174**]:

A kiindulási (1*R*,3*S*,2'*R*)-**174** izokromán származékot (50 mg, 0,09 mmol) oldottunk 4 ml vízmentes THF-ban, közben 6 ml vízmentes THF-ban 10%-os Pd-C (116 mg) 10 percig kevertettük hidrogén atmoszféra alatt, majd hozzáadtuk az előbbi oldatunkat, amelyet így további 30 percig kevertettünk változatlan reakciókörülmények között. Ezt követően kiszűrtük a katalizátort és csökkentet nyomáson bepárooltuk. A nyers, olaj terméket (105 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán: etil-acetát = 1: 1). (1*R*,3*S*,2'*R*)-**174** Olaj terméket (20 mg, 50%) kaptunk.

ECD (MeCN, λ [nm] ($\Delta\epsilon$), $c = 1,341 \times 10^{-4}$ M): 297 (0,3); 269 (−0,1); 229 (−2,3); 213 (0,0); 206 (−7,8); 197 (10,3).

5-(2,3-Dihidro-1*H*,8*H*-[1,4]oxazepino[2,3,4-*de*]akridin-8-il)-1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (**221**):

A **211** vegyület (100mg, 0,40 mmol) kloroformmal (6 ml) készült oldatához vízmentes MgSO₄-ot (150 mg, 1,25 mmol) és 1,3-dimetil-barbitursavat (370 mg, 2,42 mmol) adtunk és szobahőmérsékleten kevertettük 10 napig. A MgSO₄-ot kiszűrtük és a rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk az oldószert. A reakcióelegyhez 30 ml kloroformot adtunk és extraháltuk 3x10 ml telített NaHCO₃ oldattal. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott **221** terméket lila szilárd anyag formájában izoláltuk. (100 mg, 64%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,26 (m, 3-Ha, 1H); 2,36 (m, 3-Hb 1H); 3,04 (s, NMe, 3H); 3,10 (s, NMe, 3H); 3,61 (d, $J = 4,4$ Hz, 10-H, 1H); 3,93 (m, 2-Ha, 1H); 4,10 (m, 4-H, 2H); 4,38 (m, 2-Hb, 1H); 4,90 (d, $J = 4,4$ Hz, 10-H, 1H); 6,90–6,96 (m, 6-H, 7-H, 8-H, 11-H, 13-H, 5H); 7,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 9-H1, H), 7,29 (m, 12-H, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27,7 (C-3); 28,0 (N-CH₃); 28,2 (N-CH₃); 47,4 (C-4); 49,5 (C-10); 59,0 (C-10); 70,4 (C-2); 112,3 (C-13); 120,4 (C-9a); 120,6 (C-6); 120,9 (C-8); 122,4 (C-11); 122,6 (C-12); 125,1 (C-10b); 128,1 (C-7); 129,2 (C-9); 134,5 (C-10a); 143,8 (C-13a); 149,2 (C-5a); 151,2 (C-40); 166,4 (C-60); 167,1 (C-20) ppm.

7. Irodalomjegyzék

Az értekezéshez felhasznált irodalom

1. Tóth, L.; Fu, Y.; Zhang, H. Y.; Mándi, A.; Kövér, K. E.; Illyés, T.-Z.; Kiss-Szikszai, A.; Balogh, B.; Kurtán, T.; Antus, S., Preparation of neuroprotective condensed 1, 4-benzoxazepines by regio-and diastereoselective domino Knoevenagel–[1, 5]-hydride shift cyclization reaction. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10* (1), 2594-2602.
2. Zhao, Z.; Kang, K.; Yue, J.; Ji, X.; Qiao, H.; Fan, P.; Zheng, X., Research progress in biological activities of isochroman derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *210*, 113073.
3. He, G.; Matsuura, H.; Takushi, T.; Kawano, S.; Yoshihara, T., A New Antifungal Metabolite from *Penicillium expansum*. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67* (7), 1084-1087.
4. Inagaki, T.; Kaneda, K.; Suzuki, Y.; Hirai, H.; Nomura, E.; Sakakibara, T.; Yamauchi, Y.; Huang, L. H.; Norcia, M.; Wondrack, L. M., CJ-12, 373, a novel topoisomerase II inhibitor: Fermentation, isolation, structure elucidation and biological activities. *J. Antibiot.* **1998**, *51* (2), 112-116.
5. Kock, I.; Draeger, S.; Schulz, B.; Elsässer, B.; Kurtán, T.; Kenéz, Á.; Antus, S.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Speakman, J.-B.; Rheinheimer, J.; Krohn, K., Pseudoanguillosporin A and B: Two New Isochromans Isolated from the Endophytic Fungus *Pseudoanguillospora* sp. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (9), 1427-1434.
6. Kerti, G.; Kurtán, T.; Illyés, T.-Z.; Kövér, K. E.; Sólyom, S.; Pescitelli, G.; Fujioka, N.; Berova, N.; Antus, S., Enantioselective Synthesis of 3-Methylisochromans and Determination of Their Absolute Configurations by Circular Dichroism. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007* (2), 296-305.
7. Antus, S.; Snatzke, G.; Steinke, I., Circular dichroismus, LXXXI. Synthese und Circular dichroismus von Steroiden mit Isochromanon-Chromophor. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, *1983* (12), 2247-2261.
8. Rusman, Y.; Held, B. W.; Blanchette, R. A.; Wittlin, S.; Salomon, C. E., Soudanones A–G: antifungal isochromanones from the ascomycetous fungus *Cadophora* sp. isolated from an iron mine. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78* (6), 1456-1460.
9. Ogawa, A.; Murakami, C.; Kamisuki, S.; Kuriyama, I.; Yoshida, H.; Sugawara, F.; Mizushima, Y., Pseudodeflectusin, a novel isochroman derivative from *Aspergillus pseudodeflectus* a parasite of the sea weed, *Sargassum fusiform*, as a selective human cancer cytotoxin. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (13), 3539-3543.
10. Saito, F.; Kuramochi, K.; Nakazaki, A.; Mizushima, Y.; Sugawara, F.; Kobayashi, S., Synthesis and Absolute Configuration of (+)-Pseudodeflectusin: Structural Revision of *Aspergione* B. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006* (21), 4796-4799.
11. Lu, Z.; Wang, Y.; Miao, C.; Liu, P.; Hong, K.; Zhu, W., Sesquiterpenoids and Benzofuranoids from the Marine-Derived Fungus *Aspergillus ustus* 094102. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72* (10), 1761-1767.

12. Kuramochi, K.; Saito, F.; Nakazaki, A.; Takeuchi, T.; Tsubaki, K.; Sugawara, F.; Koboyashi, S., Synthesis of Pseudodelectusin and Ustusorane C: Structural Revision of Aspergione A and B. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2010**, 74 (8), 1635-1640.
13. Kuramochi, K.; Tsubaki, K.; Kuriyama, I.; Mizushina, Y.; Yoshida, H.; Takeuchi, T.; Kamisuki, S.; Sugawara, F.; Kobayashi, S., Synthesis, Structure, and Cytotoxicity Studies of Some Fungal Isochromanes. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76 (9), 1737-1745.
14. Orfali, R. S.; Aly, A. H.; Ebrahim, W.; Rudiyansyah; Proksch, P., Isochroman and isocoumarin derivatives from hypersaline lake sediment-derived fungus *Penicillium* sp. *Phytochem. Lett.* **2015**, 13, 234-238.
15. Masuma, R.; Tabata, N.; Tomoda, H.; Haneda, K.; Iwai, Y.; Omura, S., Arohynapenes A and B, new anticoccidial agents produced by *Penicillium* sp. Taxonomy, fermentation, and structure elucidation. *J. Antibiot.* **1994**, 47 (1), 46-53.
16. Moreno, J. J.; Carbonell, T.; Sánchez, T.; Miret, S.; Mitjavila, M. T., Olive Oil Decreases both Oxidative Stress and the Production of Arachidonic Acid Metabolites by the Prostaglandin G/H Synthase Pathway in Rat Macrophages. *J. Nutr.* **2001**, 131 (8), 2145-2149.
17. Moreno, J. J.; Teresa Mitjavila, M., The degree of unsaturation of dietary fatty acids and the development of atherosclerosis (review). *J. Nutr. Biochem.* **2003**, 14 (4), 182-195.
18. Togna, G. I.; Togna, A. R.; Franconi, M.; Marra, C.; Guiso, M., Olive Oil Isochromans Inhibit Human Platelet Reactivity. *J. Nutr.* **2003**, 133 (8), 2532-2536.
19. Lorenz, P.; Zeh, M.; Martens-Lobenhoffer, J.; Schmidt, H.; Wolf, G.; Horn, T. F., Natural and newly synthesized hydroxy-1-aryl-isochromans: a class of potential antioxidants and radical scavengers. *Free Radical Res.* **2005**, 39 (5), 535-545.
20. Schönfeld, P.; Kruska, N.; Reiser, G., Antioxidative activity of the olive oil constituent hydroxy-1-aryl-isochromans in cells and cell-free systems. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) - Gen. Subj.* **2009**, 1790 (12), 1698-1704.
21. Mateos, R.; Madrona, A.; Pereira-Caro, G.; Domínguez, V.; Cert, R. M.; Parrado, J.; Sarriá, B.; Bravo, L.; Espartero, J. L., Synthesis and antioxidant evaluation of isochroman-derivatives of hydroxytyrosol: Structure–activity relationship. *Food Chem.* **2015**, 173, 313-320.
22. Luo, Y.; Tang, H.; Li, H.; Zhao, R.; Huang, Q.; Liu, J., Recent advances in the development of neuroprotective agents and therapeutic targets in the treatment of cerebral ischemia. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 162, 132-146.
23. DeNinno, M. P.; Schoenleber, R.; Asin, K. E.; MacKenzie, R.; Kebabian, J. W., (1R,3S)-1-(Aminomethyl)-3,4-dihydro-5,6-dihydroxy-3-phenyl-1H-2-benzopyran: a potent and selective D1 agonist. *J. Med. Chem.* **1990**, 33 (11), 2948-2950.
24. DeNinno, M. P.; Schoenleber, R.; Perner, R. J.; Lijewski, L.; Asin, K. E.; Britton, D. R.; MacKenzie, R.; Kebabian, J. W., Synthesis and dopaminergic activity of 3-substituted 1-(aminomethyl)-3,4-dihydro-5,6-dihydroxy-1H-2-benzopyrans: characterization of an auxiliary binding region in the D1 receptor. *J. Med. Chem.* **1991**, 34 (8), 2561-2569.
25. TenBrink, R. E.; Bergh, C. L.; Duncan, J. N.; Harris, D. W.; Huff, R. M.; Lahti, R. A.; Lawson, C. F.; Lutzke, B. S.; Martin, I. J.; Rees, S. A.; Schlachter, S. K.; Sih, J. C.; Smith, M. W., (S)-(-)-4-[4-[2-(Isochroman-1-yl)ethyl]piperazin-1-yl]benzenesulfonamide, a Selective Dopamine D4 Antagonist. *J. Med. Chem.* **1996**, 39 (13), 2435-2437.
26. Unangst, P. C.; Capiris, T.; Connor, D. T.; Heffner, T. G.; MacKenzie, R. G.; Miller, S. R.; Pugsley, T. A.; Wise, L. D., Chromeno[3,4-c]pyridin-5-ones: Selective Human Dopamine

D4 Receptor Antagonists as Potential Antipsychotic Agents. *J. Med. Chem.* **1997**, 40 (17), 2688-2693.

27. Corrigan, M. H.; Gallen, C. C.; Bonura, M. L.; Merchant, K. M., Effectiveness of the selective D4 antagonist sonopiprazole in schizophrenia: a placebo-controlled trial. *Biol. Psychiatry* **2004**, 55 (5), 445-451.

28. Merchant, K. M.; Gill, G. S.; Harris, D. W.; Huff, R. M.; Eaton, M. J.; Lookingland, K.; Lutzke, B. S.; McCall, R. B.; Piercey, M. F.; Schreur, P., Pharmacological characterization of U-101387, a dopamine D4 receptor selective antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, 279 (3), 1392-1403.

29. Wedemeyer, C.; Goutman, J. D.; Avale, M. E.; Franchini, L. F.; Rubinstein, M.; Calvo, D. J., Functional activation by central monoamines of human dopamine D4 receptor polymorphic variants coupled to GIRK channels in *Xenopus* oocytes. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, 562 (3), 165-173.

30. Kerti, G.; Kurtán, T.; Kövér, K. E.; Sólyom, S.; Greiner, I.; Antus, S., Synthesis and circular dichroism of optically active 1,3-disubstituted isochromans of dopamine D4 antagonist activity. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21 (19), 2356-2360.

31. Ennis, M. D.; Ghazal, N. B.; Hoffman, R. L.; Smith, M. W.; Schlachter, S. K.; Lawson, C. F.; Im, W. B.; Pregenzer, J. F.; Svensson, K. A.; Lewis, R. A.; Hall, E. D.; Sutter, D. M.; Harris, L. T.; McCall, R. B., Isochroman-6-carboxamides as Highly Selective 5-HT_{1D} Agonists: Potential New Treatment for Migraine without Cardiovascular Side Effects. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 41 (13), 2180-2183.

32. Shishido, Y.; Wakabayashi, H.; Koike, H.; Ueno, N.; Nukui, S.; Yamagishi, T.; Murata, Y.; Naganeo, F.; Mizutani, M.; Shimada, K.; Fujiwara, Y.; Sakakibara, A.; Suga, O.; Kusano, R.; Ueda, S.; Kanai, Y.; Tsuchiya, M.; Satake, K., Discovery and stereoselective synthesis of the novel isochroman neurokinin-1 receptor antagonist 'CJ-17,493'. *Biorg. Med. Chem.* **2008**, 16 (15), 7193-7205.

33. Huang, S.-C.; Korlipara, V. L., Neurokinin-1 receptor antagonists: a comprehensive patent survey. *Expert Opin Ther Pat* **2010**, 20 (8), 1019-1045.

34. Pérez-Areales, F. J.; Turcu, A. L.; Barniol-Xicota, M.; Pont, C.; Pivetta, D.; Espargaró, A.; Bartolini, M.; De Simone, A.; Andrisano, V.; Pérez, B.; Sabate, R.; Sureda, F. X.; Vázquez, S.; Muñoz-Torrero, D., A novel class of multitarget anti-Alzheimer benzohomoadamantane-chlorotacrine hybrids modulating cholinesterases and glutamate NMDA receptors. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 180, 613-626.

35. Li, W.; Yang, Y.-B.; Yang, X.-Q.; Xie, H.-D.; Shao, Z.-H.; Zhou, H.; Miao, C.-P.; Zhao, L.-X.; Ding, Z.-T., Novel isochroman dimers from *Stachybotrys* sp. PH30583: fermentation, isolation, structural elucidation and biological activities. *Planta Med.* **2017**, 83 (07), 654-660.

36. Bräse, S., Intramolecular transition-metal catalyzed cyclizations of electron rich chloroarenes. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (37), 6757-6759.

37. Jung, M. E.; Mossman, A. B.; Lyster, M. A., Direct synthesis of dibenzocyclooctadienes via double ortho Friedel-Crafts alkylation by the use of aldehyde-trimethylsilyl iodide adducts. *J. Org. Chem.* **1978**, 43 (19), 3698-3701.

38. Warnell, J. L.; Shriner, R., The ozonolysis of indene in ethanol. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79 (12), 3165-3167.

39. Quallich, G. J.; Makowski, T. W.; Sanders, A. F.; Urban, F. J.; Vazquez, E., Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines Containing Electron-Withdrawing Groups. *J. Org. Chem.* **1998**, 63 (12), 4116-4119.
40. Azzena, U.; Demartis, S.; Fiori, M. G.; Melloni, G.; Pisano, L., Reductive electrophilic substitution of phthalans and ring expansion to isochroman derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (44), 8123-8126.
41. Pehlivan, L.; Métay, E.; Delbrayelle, D.; Mignani, G.; Lemaire, M., Synthesis of 3-substituted tetrahydrofuran and 4-substituted tetrahydropyran derivatives by cyclization of dicarboxylic acids with InBr₃/TMDS. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012 (25), 4689-4693.
42. Abramo, J. G.; Chapin, E. C., Chloromethylation of β -Chloroethylbenzene and the Preparation of p-Vinylbenzyl Alcohol. *J. Org. Chem.* **1961**, 26 (8), 2671-2673.
43. Ravindra, B.; Maity, S.; Das, B. G.; Ghorai, P., Organocatalytic, Enantioselective Synthesis of 1- and 3-Substituted Isochromans via Intramolecular Oxa-Michael Reaction of Alkoxyboronate: Synthesis of (+)-Sonepiprazole. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (14), 7008-7018.
44. Guiso, M.; Marra, C.; Cavarischia, C., Isochromans from 2-(3',4'-dihydroxy)phenylethanol. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (37), 6531-6534.
45. Mohler, D. L.; Thompson, D. W., Synthesis of isochromans via the titanium tetrachloride assisted cyclization of acetals of phenethyl alcohols. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28 (23), 2567-2570.
46. Suzuki, T.; Tanemura, K.; Horaguchi, T.; Kaneko, K., Synthesis and structure of 8-hydroxy-6-methoxy-3,7-dimethylisochromane and its analogues. *Tetrahedron* **2006**, 62 (15), 3739-3751.
47. Wünsch, B.; Zott, M., Chirale 2-Benzopyran-3-carbonsäure-Derivate durch Oxa-Pictet-Spengler-Reaktion von (S)-3-Phenylmilchsäure-Derivaten. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1992 (1), 39-45.
48. Buschmann, H. M., R., *German Patent* **1935**, 614461 (29), 5861.
49. Buschmann, H. M., R., *German Patent* **1936**, 617646 (30), 492.
50. Maitte, P., *Ann. Chim. (Paris)* **1954**, (9), 431-475.
51. Warren, H.; Dougherty, G.; Wallis, E. S., The synthesis of dihydrocitrinin and citrinin. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71 (10), 3422-3423.
52. Warren, H. H.; Dougherty, G.; Wallis, E. S., The Synthesis and Antibiotic Activity of Analogs of Citrinin and Dihydrocitrinin. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79 (14), 3812-3815.
53. Micheel, F.; Schleifstein, Z. H., Bildung eines isochromanderivates aus dl-glycerinaldehyd und benzol in flüssigem fluorwasserstoff. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11 (19), 1613-1616.
54. Micheel, F.; Schleifstein, Z.-H., Synthese von Isochroman-Derivaten aus DL-Glycerinaldehyd und Benzol in flüssigem Fluorwasserstoff. *Chem. Ber.* **1972**, 105 (2), 650-657.
55. Kametani, T.; Fukumoto, K.; Kigasawa, K.; Hiiragi, M.; Ishimaru, H., Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and related compounds by phenolic cyclization. *Heterocycles* **1975**, 3 (4), 311-341.
56. Kametani, T.; Kigasawa, K.; Hiiragi, M.; Ishimaru, H.; Wagatsuma, N., A simple synthesis of benzopyrans. *Chemischer Informationsdienst* **1975**, 6 (48), no-no.

57. Kametani, T.; Kigasawa, K.; Hiiragi, M.; Ishimaru, H.; Wagatsuma, N.; Haga, S.; Kusama, O., Studies on the syntheses of heterocyclic compounds. Part DCXII. A simple synthesis of benzopyran and dibenzopyran derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12 (5), 851-854.
58. Micale, N.; Zappalà, M.; Grasso, S., Synthesis and antitumor activity of 1, 3-benzodioxole derivatives. *Il Farmaco* **2002**, 57 (10), 853-859.
59. DeNinno, M. P.; Schoenleber, R.; Asin, K. E.; MacKenzie, R.; Kebabian, J. W., (1R, 3S)-1-(Aminomethyl)-3, 4-dihydro-5, 6-dihydroxy-3-phenyl-1H-2-benzopyran: a potent and selective D1 agonist. *J. Med. Chem.* **1990**, 33 (11), 2948-2950.
60. Unterhalt, B.; Heppert, U., Isochromanes related to fluoxetine. *Die Pharmazie* **2001**, 56 (6), 445-447.
61. Unterhalt, B.; Heppert, U., 1-Aryl-isochromane mit fluoxetinähnlicher Struktur. *Pharmazie* **2002**, 57 (5), 346-347.
62. Wünsch, B.; Zott, M., Tricyclic benzomorphan analogues by intramolecular Oxa-Pictet-Spengler reaction. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4 (11), 2307-2310.
63. Steyn, P.; Holzapfel, C., The synthesis of ochratoxins A and B: metabolites of *Aspergillus ochraceus* Wilh. *Tetrahedron* **1967**, 23 (11), 4449-4461.
64. Meyer, A.; Turner, R., An interesting synthesis of 3-methoxy-2, 6-dimethylphenethyl alcohol. *Tetrahedron* **1971**, 27 (13), 2609-2615.
65. Bianchi, D. A.; Rúa, F.; Kaufman, T. S., Studies on the intramolecular oxa-Pictet-Spengler rearrangement of 5-aryl-1, 3-dioxolanes to 4-hydroxy-isochromans. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (2), 411-415.
66. Ennis, M. D.; Ghazal, N. B.; Hall, E.; Sutter, D.; Herris, L.; Mccall, R., Isochroman-6-carboxamides as highly selective 5-HT_{1D} agonists: potential new treatment for migraine without cardiovascular side effects. *Eur. J. Med. Chem. (Print)* **1998**, 41 (13), 2180-2183.
67. Costa, P. R.; Cabral, L. M.; Alencar, K. G.; Schmidt, L. L.; Vasconcellos, M. L., Asymmetric Friedel-Crafts reaction mediated by new chiral auxiliaries derived from (1S)-(-)- β -pinene: Enantioselective synthesis of (-)-8-Norethyl, 1'-normethyl Etodolac. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (40), 7021-7024.
68. Guiso, M.; Bianco, A.; Marra, C.; Cavarischia, C., One-Pot Synthesis of 6-Hydroxyisochromans: The Example of Demethyl-oxa-coclaurine. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003 (17), 3407-3411.
69. Wagner-Jauregg, T.; Haring, Molnar, I.; US3284454A **1961**.
70. Ishitani, R.; Saito, K.; Kitagawa, H., The pharmacological studies on dimetacrine I. studies on the absorption, distribution and excretion of H 3-labeled dimetacrine in the rat. *Jpn. J. Pharmacol.* **1970**, 20 (3), 432-438.
71. Matesic, L.; Locke, J. M.; Vine, K. L.; Ranson, M.; Bremner, J. B.; Skropeta, D., Synthesis and anti-leukaemic activity of pyrrolo[3,2,1-hi]indole-1,2-diones, pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones and other polycyclic isatin derivatives. *Tetrahedron* **2012**, 68 (34), 6810-6819.
72. Bagriantsev, S. N.; Ang, K.-H.; Gallardo-Godoy, A.; Clark, K. A.; Arkin, M. R.; Renslo, A. R.; Minor, D. L., Jr., A High-Throughput Functional Screen Identifies Small Molecule

Regulators of Temperature- and Mechano-Sensitive K2P Channels. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8* (8), 1841-1851.

73. Kaiser, C.; Fowler, P. J.; Tedeschi, D. H.; Lester, B. M.; Garvey, E.; Zirkle, C. L.; Nodiff, E. A.; Saggiomo, A. J., Analogs of phenothiazines. 5. Synthesis and neuropharmacological activity of some piperidylidene derivatives of thioxanthenes, xanthenes, dibenzoxepins, and acridans. *J. Med. Chem.* **1974**, *17* (1), 57-62.

74. Barry, J. J.; Rodgers, J. D.; Lin, Q.; Srivastava, A.; US20020177603A1, **2002**.

75. Karwa, A. S.; Poreddy, A. R.; Asmelash, B.; Lin, T.-S.; Dorshow, R. B.; Rajagopalan, R., Type 1 phototherapeutic agents, part i: preparation and cancer cell viability studies of novel photolabile sulfenamides. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2* (11), 828-833.

76. Kulago, A. A.; Mes, E. M.; Klok, M.; Meetsma, A.; Brouwer, A. M.; Feringa, B. L., Ultrafast light-driven nanomotors based on an acridane stator. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (3), 666-679.

77. Dodeigne, C.; Thunus, L.; Lejeune, R., Chemiluminescence as diagnostic tool. A review. *Talanta* **2000**, *51* (3), 415-439.

78. Roda, A.; Di Fusco, M.; Quintavalla, A.; Guardigli, M.; Mirasoli, M.; Lombardo, M.; Trombini, C., Dioxetane-doped silica nanoparticles as ultrasensitive reagentless thermochemiluminescent labels for bioanalytics. *Anal. Chem.* **2012**, *84* (22), 9913-9919.

79. Di Fusco, M.; Quintavalla, A.; Trombini, C.; Lombardo, M.; Roda, A.; Guardigli, M.; Mirasoli, M., Preparation and characterization of thermochemiluminescent acridine-containing 1, 2-dioxetanes as promising ultrasensitive labels in bioanalysis. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (22), 11238-11246.

80. Di Fusco, M.; Quintavalla, A.; Lombardo, M.; Guardigli, M.; Mirasoli, M.; Trombini, C.; Roda, A., Organically modified silica nanoparticles doped with new acridine-1, 2-dioxetane analogues as thermochemiluminescence reagentless labels for ultrasensitive immunoassays. *Anal. Bioanal. Chem.* **2015**, *407* (6), 1567-1576.

81. Akhavan-Tafti, H.; DeSilva, R.; Sugioka, K.; Handley, R. S.; Schaap, A. P., Chemiluminescent acridan phosphate labelling compounds for detection in gels. *Luminescence* **2001**, *16* (2), 187-191.

82. Méhes, G.; Nomura, H.; Zhang, Q.; Nakagawa, T.; Adachi, C., Enhanced electroluminescence efficiency in a spiro-acridine derivative through thermally activated delayed fluorescence. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (45), 11311-11315.

83. Nagl, S.; Baleizão, C.; Borisov, S. M.; Schäferling, M.; Berberan-Santos, M. N.; Wolfbeis, O. S., Optische Sauerstoffsensoren und -bildgebung im Spurenbereich und mit Rekordansprechverhalten. *Angew. Chem.* **2007**, *119* (13), 2368-2371.

84. Eicher T., Hauptmann S.: The Chemistry of Heterocycles. Structure, Reactions, Syntheses and Applications. pp. 354-358. George Thieme Verlag, Stuttgart, New York **1995**.

85. Abraham D.J.: Burgers Medicinal Chemistry and Drug Discovery. 6th edn., vol. 1, p. 890, John Wiley and Sons, New York **2007**.

86. Mann F.G., Saunders B.C.: Practical Organic Chemistry. 4th edn., p. 393, Orient Longman Private Ltd., New Delhi **2003**.

87. Westby, T. R.; Barfknecht, C. F., Acridan-4-carboxylic acids and N-aryl-2-amino-3-toluic acids as planar and antiplanar analogs of antiinflammatory N-arylanthranilic acids. *J. Med. Chem.* **1973**, *16* (1), 40-43.
88. Bernthsen, A., Die Acridine. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1884**, 224 (1-2), 1-56.
89. Kuimov, V.; Gusarova, N.; Malysheva, S.; Kon'kova, T.; Trofimov, B. In *Reduction of Acridine and 9-Chloroacridine with Red Phosphorus in the KOH/DMSO System*, Doklady Chemistry, Springer: 2019; pp 177-179.
90. Sundén, H.; Ibrahim, I.; Zhao, G. L.; Eriksson, L.; Cordova, A., Catalytic Enantioselective Domino Oxa-Michael/Aldol Condensations: Asymmetric Synthesis of Benzopyran Derivatives. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13* (2), 574-581.
91. Carter, J. S.; Aston, K. W.; Brown, S. L.; Deprow, A.; Fletcher, T.; Hallinan, E. A.; Hamper, B. C.; Huff, R.; Kiefer, J. R.; Koszyk, F.; Kramer, S.; Liao, S.; Limburg, D. C.; Ludwig, C.; McCall, J. M.; Springer, J. R.; Talley, J. J.; Wang, L. J.; Xing, L.; Yu, Y.; WO2004087686A2, **2004**.
92. Mándi, A.; Kurtán, T., Applications of OR/ECD/VCD to the structure elucidation of natural products. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36* (6), 889-918.
93. Pescitelli, G.; Bruhn, T., Good computational practice in the assignment of absolute configurations by TDDFT calculations of ECD spectra. *Chirality* **2016**, *28* (6), 466-474.
94. Wang, X.; Wang, W.; Li, L.; Perry, G.; Lee, H.-g.; Zhu, X., Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* **2014**, *1842* (8), 1240-1247.
95. Li, J.; O, W.; Li, W.; Jiang, Z.-G.; Ghanbari, H. A., Oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14* (12), 24438-24475.
96. Pohanka, M., Oxidative stress in Alzheimer disease as a target for therapy. *Bratisl. Lek. Listy* **2018**, *119* (9), 535-543.
97. Di Domenico, F.; Barone, E.; Perluigi, M.; Butterfield, D. A., Strategy to reduce free radical species in Alzheimer's disease: an update of selected antioxidants. *Expert Rev. Neurother.* **2015**, *15* (1), 19-40.
98. Feng, Y.; Wang, X., Antioxidant therapies for Alzheimer's disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2012**, 2012.
99. Arlt, S.; Müller-Thomsen, T.; Beisiegel, U.; Kontush, A., Effect of one-year vitamin C- and E-supplementation on cerebrospinal fluid oxidation parameters and clinical course in Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.* **2012**, *37*, 2706-2714.
100. Baum, L.; Lam, C. W. K.; Cheung, S. K.-K.; Kwok, T.; Lui, V.; Tsoh, J.; Lam, L.; Leung, V.; Hui, E.; Ng, C., Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2008**, *28* (1), 110-113.
101. Snitz, B. E.; O'Meara, E. S.; Carlson, M. C.; Arnold, A. M.; Ives, D. G.; Rapp, S. R.; Saxton, J.; Lopez, O. L.; Dunn, L. O.; Sink, K. M., Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *Jama* **2009**, *302* (24), 2663-2670.
102. Persson, T.; Popescu, B. O.; Cedazo-Minguez, A., Oxidative stress in Alzheimer's disease: why did antioxidant therapy fail? *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2014**, 2014.

103. Schneider, L. S.; Mangialasche, F.; Andreasen, N.; Feldman, H.; Giacobini, E.; Jones, R.; Mantua, V.; Mecocci, P.; Pani, L.; Winblad, B., Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J. Intern. Med.* **2014**, 275 (3), 251-283.
104. Park, H. R.; Lee, H.; Park, H.; Jeon, J. W.; Cho, W.-K.; Ma, J. Y., Neuroprotective effects of Liriope platyphylla extract against hydrogen peroxide-induced cytotoxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *BMC Complement Altern. Med* **2015**, 15 (1), 1-11.
105. Zhu, A.; Wu, Z.; Meng, J.; McGeer, P. L.; Zhu, Y.; Nakanishi, H.; Wu, S., The neuroprotective effects of ratanasampil on oxidative stress-mediated neuronal damage in human neuronal SH-SY5Y cells. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2015**, 2015.
106. Li, P.; Li, Z., Neuroprotective effect of paeoniflorin on H₂O₂-induced apoptosis in PC12 cells by modulation of reactive oxygen species and the inflammatory response. *Exp. Ther. Med.* **2015**, 9 (5), 1768-1772.
107. Bhaskaran, N.; Srivastava, J. K.; Shukla, S.; Gupta, S., Chamomile confers protection against hydrogen peroxide-induced toxicity through activation of nrf2-mediated defense response. *Phytother. Res.* **2013**, 27 (1), 118-125.
108. Finkel, T., Oxidant signals and oxidative stress. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2003**, 15 (2), 247-254.
109. Clementi, M. E.; Pani, G.; Sampaiolese, B.; Tringali, G., Punicalagin reduces H₂O₂-induced cytotoxicity and apoptosis in PC12 cells by modulating the levels of reactive oxygen species. *Nutr. Neurosci.* **2018**, 21 (6), 447-454.
110. Kang, S. S.; Lee, J. Y.; Choi, Y. K.; Kim, G. S.; Han, B. H., Neuroprotective effects of flavones on hydrogen peroxide-induced apoptosis in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14 (9), 2261-2264.
111. Annunziato, L.; Amoroso, S.; Pannaccione, A.; Cataldi, M.; Pignataro, G.; D'Alessio, A.; Sirabella, R.; Secondo, A.; Sibaud, L.; Di Renzo, G., Apoptosis induced in neuronal cells by oxidative stress: role played by caspases and intracellular calcium ions. *Toxicol. Lett.* **2003**, 139 (2-3), 125-133.
112. Wang, Y.; Liu, Q.; Xu, Y.; Zhang, Y.; Lv, Y.; Tan, Y.; Jiang, N.; Cao, G.; Ma, X.; Wang, J., Ginsenoside Rg1 protects against oxidative stress-induced neuronal apoptosis through myosin IIA-actin related cytoskeletal reorganization. *Int. J. Biol. Sci.* **2016**, 12 (11), 1341.
113. Chandra, J.; Samali, A.; Orrenius, S., Triggering and modulation of apoptosis by oxidative stress. *Free Radical Biol. Med.* **2000**, 29 (3-4), 323-333.
114. Lan, A.; Liao, X.; Mo, L.; Yang, C.; Yang, Z.; Wang, X.; Hu, F.; Chen, P.; Feng, J.; Zheng, D., Hydrogen sulfide protects against chemical hypoxia-induced injury by inhibiting ROS-activated ERK1/2 and p38MAPK signaling pathways in PC12 cells. *PloS one* **2011**, 6 (10), e25921.
115. Runchel, C.; Matsuzawa, A.; Ichijo, H., Mitogen-activated protein kinases in mammalian oxidative stress responses. *Antioxid Redox Signal* **2011**, 15 (1), 205-218.
116. Spencer, J. P., The interactions of flavonoids within neuronal signalling pathways. *Genes Nutr* **2007**, 2 (3), 257-273.
117. Kwon, S.-H.; Hong, S.-I.; Kim, J.-A.; Jung, Y.-H.; Kim, S.-Y.; Kim, H.-C.; Lee, S.-Y.; Jang, C.-G., The neuroprotective effects of Lonicera japonica THUNB. against hydrogen

peroxide-induced apoptosis via phosphorylation of MAPKs and PI3K/Akt in SH-SY5Y cells. *Food Chem. Toxicol.* **2011**, 49 (4), 1011-1019.

118. Cho, E. S.; Jang, Y. J.; Hwang, M. K.; Kang, N. J.; Lee, K. W.; Lee, H. J., Attenuation of oxidative neuronal cell death by coffee phenolic phytochemicals. *Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* **2009**, 661 (1-2), 18-24.

119. Zhao, Z. Y.; Luan, P.; Huang, S. X.; Xiao, S. H.; Zhao, J.; Zhang, B.; Gu, B. B.; Pi, R. B.; Liu, J., Edaravone protects HT 22 neurons from H₂O₂-induced apoptosis by inhibiting the mapk signaling pathway. *CNS Neurosci. Ther.* **2013**, 19 (3), 163-169.

120. Hu, X.-L.; Niu, Y.-X.; Zhang, Q.; Tian, X.; Gao, L.-Y.; Guo, L.-P.; Meng, W.-H.; Zhao, Q.-C., Neuroprotective effects of Kukoamine B against hydrogen peroxide-induced apoptosis and potential mechanisms in SH-SY5Y cells. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2015**, 40 (1), 230-240.

121. Brenna, E., ChemCatChem, 2012, 4, 653. E. Brenna, FG Gatti, L. Malpezzi, D. Monti, F. Parmeggiani and A. Sacchetti. *J. Org. Chem* **2013**, 78, 4811.

122. Geyer, B.P.; Mortimer, R. H.; US2514156A; **1946**.

7.1. Publikációk

7.1.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

- 1) Tao, L., Ji, S. s. Szalóki, D., Kovács, T., Mándi, A., Antus, S., Ding, X., Kurtán, T., Zhang, H. Y.; An optically active isochroman-2*H*-chromene conjugate potently suppresses neuronal oxidative injuries associated with the PI3K/Akt and MAPK signaling pathways.

Acta Pharmacol. Sin., 42 (1), 36-44, 2021. ISSN: 1671-4083

DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41401-020-0391-9>.

(IF: 7.169)

- 2) Vargáné Szalóki, D., Tóth, L., Buglyó, B., Kiss-Szikszai, A., Mándi, A., Mátyus, P., Antus, S., Chen, Y., Li, D., Tao, L., Zhang, H. Y., Kurtán, T.; [1,5]-Hydride shift-cyclization versus C(sp²)-*H* functionalization in the Knoevenagel-cyclization domino reactions of 1,4- and 1,5-benzoxazepines.

Molecules 25 (6), 1-19, 2020. ISSN: 1420-3049

DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25061265>.

(IF: 4.411)

- 3) Tao, L., Yu, W., Liu, Z., Lin, S., Szalóki, D., Kicsák, M., Kurtán, T., Zhang, H., JE-133 suppresses LPS-induced microglial neuroinflammation by dual regulation of JAK/STAT and Nrf2 signaling pathways, közlésre beküldve

- 4) Dóra Szalóki Vargáné, Attila Kiss-Szikszai, Anita Kónya-Ábrahám, Máté Kicsák, Tibor Kurtán, Synthesis of optically active 1,3-disubstituted isochroman with neuroprotective potential, összeállítás alatt

7.1.2. Egyéb a dolgozat témájához nem kapcsolódó közlemények

- 1) Lihi, N, May, N. V., Udvardy, A., Najóczki, F., Bonczidai-Kelemen, D., Diószegi, R., Szalóki, D., Sánta, S. O., Fábián, I.; Complexes of ,-phenanthroline-mono-N-oxides with copper(II) and nickel (II) in aqueous solution and solid phase.
Inorg. Chim. Acta. 557, 1-11, 2023. ISSN: 0020-1693
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2023.121715>
IF: 2.8 (2022)

7.1.3. Tudományos rendezvényeken bemutatott munkák / Előadások

- 1) Szalóki Dóra: 3-, 4-Brómkumarinok aminoszármazékokkal lejátszódó Pd-katalizált Buchwald-Hartwig kapcsolási reakciójának tanulmányozása (*OTDK dolgozat és szóbeli előadás*); *Pécs, 2010. évi XXX. OTDK*,
- 2) Lukács Norbert, Szalóki Dóra, Juhász-Tóth Éva, Patonay Tamás: Különböző helyzetben bromozott kumarinok Buchwald-Hartwig aminálása; *Heterociklusos Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2011. szeptember 26-28*,
- 3) Szalóki Dóra, Pócsi Zsuzsanna, Juhász-Tóth Éva, Patonay Tamás: Szubsztituált aminokumarinok szintézise Buchwald-Hartwig- és Ullmann-reakciókkal (szóbeli előadás); *Heterociklusos Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2012. június 6-8*,
- 4) Szalóki Dóra, Tóth László, Antus Sándor és Kurtán Tibor: N-Aril-1,5-benzoxazepin származékok előállítása és gyűrűzárási reakcióik (szóbeli előadás); *MTA Alkaloid- és Flavonoid kémiai munkabizottság ülése, Balatonalmádi, 2013. május 13-14*,
- 5) Szalóki Dóra, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Kondenzált 1,5-benzoxazepin és 1-arilizoindolin származékok vizsgálata (szóbeli előadás); *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2013. június 5-7*,

- 6) Szalóki Dóra: O,N-heterociklusok előállítása (dolgozat és szóbeli előadás, III helyezett); *TDK, Debrecen, 2013. november 22,*
- 7) Szalóki Dóra, Illyés Tünde Zita, Antus Sándor , Kurtán Tibor: Kondenzált 1,5-benzoxazepinek és szubsztituált hexahidro-2,7-metano-1,5-benzoxazonin származékok előállítása (szóbeli előadás); *MTA Alkaloidkémiai és Flavonoidkémiai munkabizottság ülése, Balatonalmádi, 2014. május 12-13,*
- 8) Szalóki Dóra, Illyés Tünde Zita, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Kondenzált 1,5-benzoxazepinek és szubsztituált hexahidro-2,7-metano-1,5-benzoxazonin származékok előállítása (szóbeli előadás); *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2014. május 21-23,*
- 9) Szalóki Dóra, Mándi Attila, Tóth László, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Izokromán, hexahidro-2,7-metano-1,5-benzoxazonin és dihidroakridin származékok vizsgálata (szóbeli előadás); *MTA Alkaloidkémiai és Flavonoidkémiai munkabizottság ülése, Balatonalmádi, 2015. május 18-19,*
- 10) Szalóki Dóra, Mándi Attila, Tóth László, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Izokromán, hexahidro-2,7-metano-1,5-benzoxazonin és dihidroakridin származékok vizsgálata (szóbeli előadás); *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2015. május 27-29,*
- 11) Szalóki Dóra, Mándi Attila, Kovács Tibor, Tóth László, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Optikailag aktív izokromán származékok előállítása és sztereokémiai vizsgálata (szóbeli előadás); *MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése, Mátrafüred, 2016. április 14-15.*

Poszterek/ Posters

- 1) Juhászné Tóth Éva, Szalóki Dóra, Patonay Tamás; Szubsztituált bróm-kumarinok előállítása és Buchwald-Hartwig kapcsolási reakciók tanulmányozása; Vegyészkonferencia és 53. Magyar Septrokémiai Vándorgyűlés, Hajdúszoboszló, 2010 jún. 30.- júl. 02.

8. Rövidítések jegyzéke

AChE: acetil-kolinészteráz
AcN: acetonitril
BF₃·OEt₂: bór-trifluorid-dietil-éterát
Bn: benzil csoport
COSY: Correlated Spectroscopy
DEAD: dietil-azodikarboxilát
DIBAL-H: diizobutilaluminum-hidrid
DKM: diklór-metán
DMF: dimetil-szulfoxid
DMSO: dimetil-szulfoxid
DPPH: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
ECD: elektromos cirkuláris dikroizmus
ERK: extracelluláris szignál-redukált kináz
Et: etil csoport
Et₂O: dietil-éter
EtOAc: etil-acetát
GSH: glutation
HC(OEt)₃: trietil-ortoformiát
HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence
iPrOH: izopropilalkohol
JNK: c-Jun *N*-terminális kináz
LiAlH₄: lítium-alumínium-hidrid
MAPK: mitogén-aktivált protein kináz
MEMCl: 2-metoxietoximetil-klorid
MeNO₂: nitrometán
MPA: α-metoxi-fenilecetsav
NAC: *N*-acetilcisztein
NaH: nátrium-hidrid
n-BuLi: *N*-butillítium
NCS: *N*-klorszukcinimid

NEt₃: trietil-amin

NMDA: *N*-metil-D-aszparaginsav

NMR: Nuclear Magnetic Resonance (mágneses rezonancia)

NOE: Nuclear Overhauser-effect

NOESY: Nuclear Overhauser-effect spectroscopy

Ph: fenil csoport

PI3k: foszfatidil-inozitol-3-kináz

pinBH: oktametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolán

PPh₃: trifenilfoszfin

PTS: paratololszulfonsav

ROS: reaktív oxigén részecske

SPos: diciklohexil(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)foszfán

TBAB: tetrabutilammónium-bromid

t-Bu XPos: 2-di-terc-butilfoszfino-2',4',6'-triizopropilbifenil

TEA: trietil-amin

THF: tetrahydrofurán

TLC: termokemilumineszcencia

TMDS: 1,1,3,3-tetrametildisziloxán

TMS: tetrametil-szilán

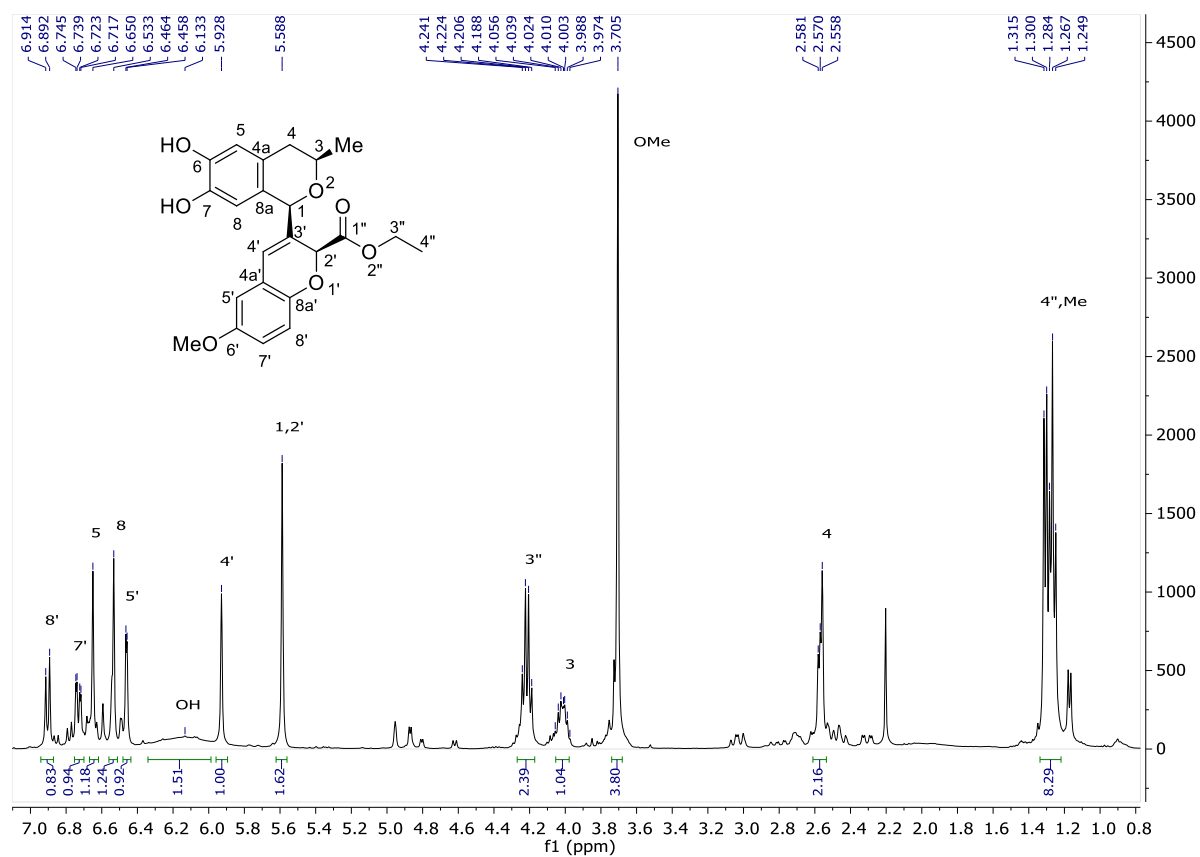
UV: ultraibolya

VRK: vékonyréteg kromatográfia

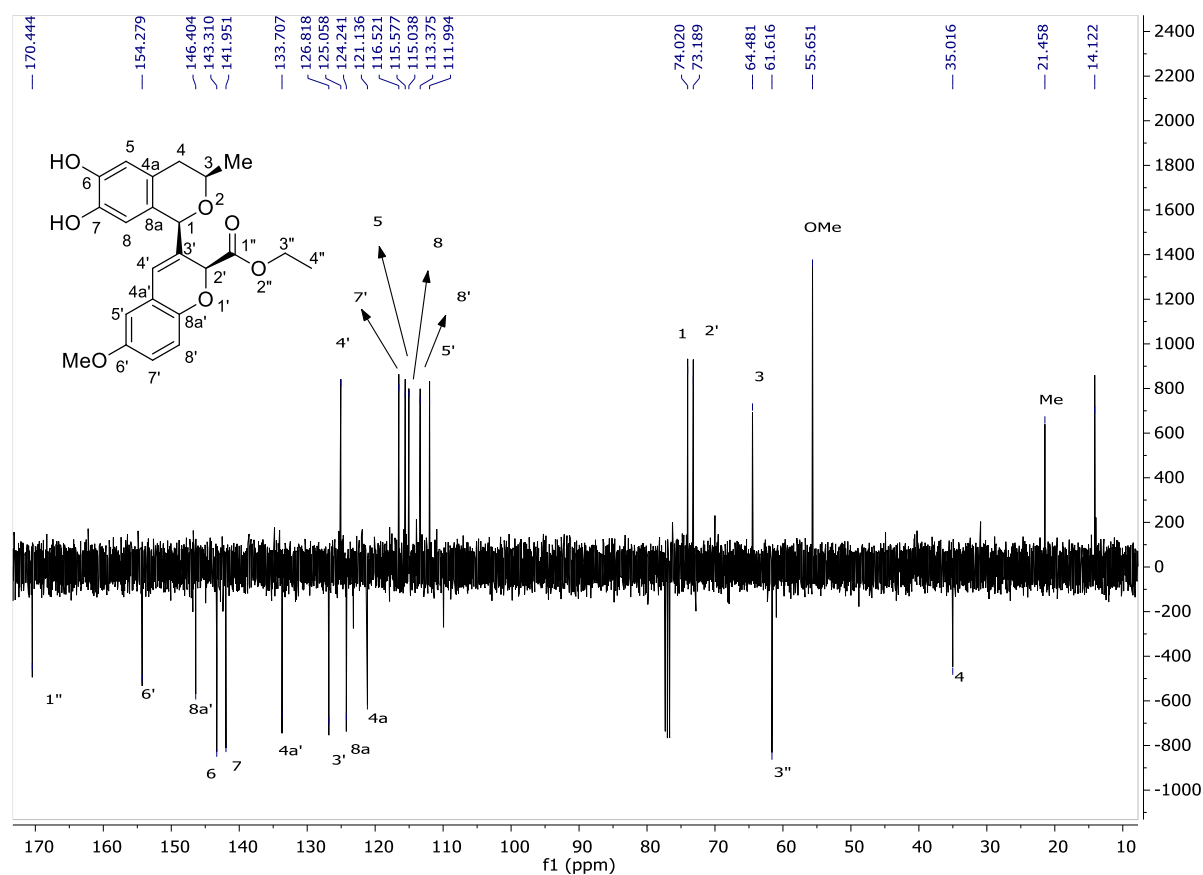
Xanthos: (9,9-dimetil-9H-xantén-4,5-diil)bisz(difenilfoszfán)

XPhos: diciklohexil[2',4',6'-tris(propán-2-il)[1,1'-bifenil]-2-il]foszfán

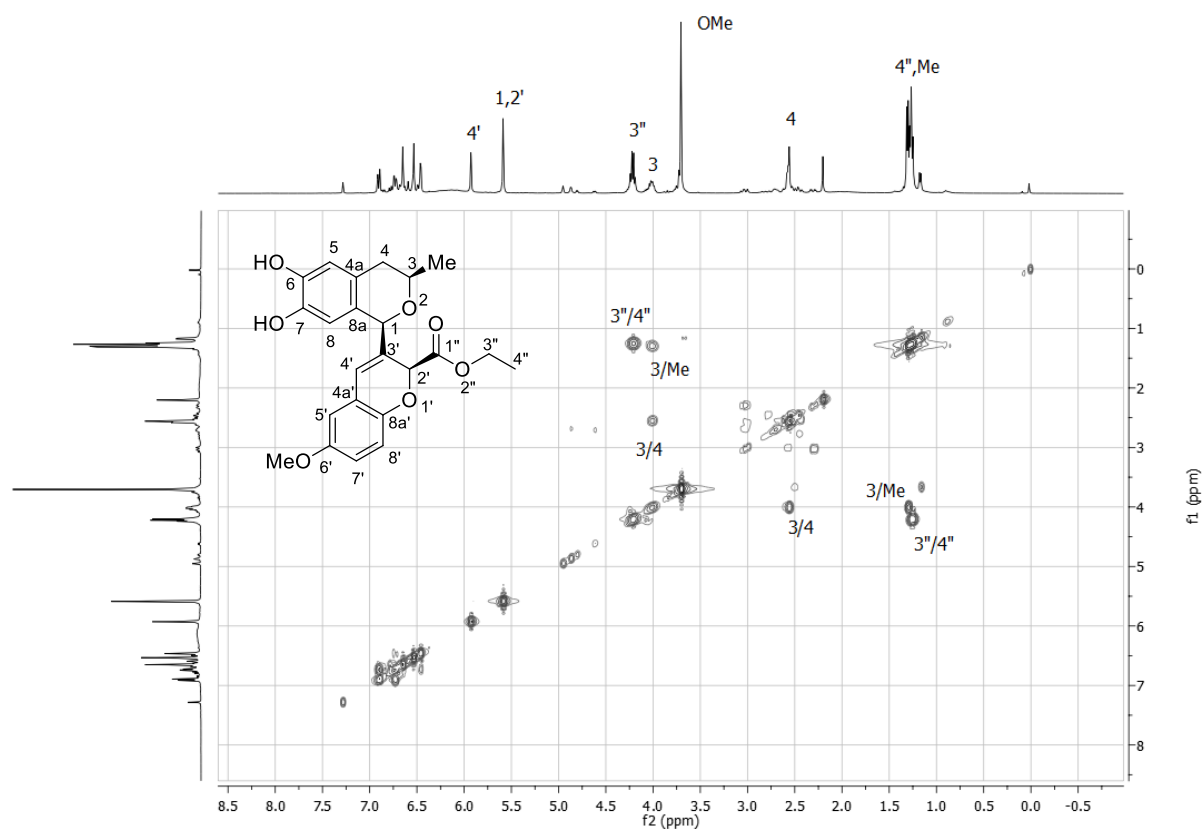
9. Függelék



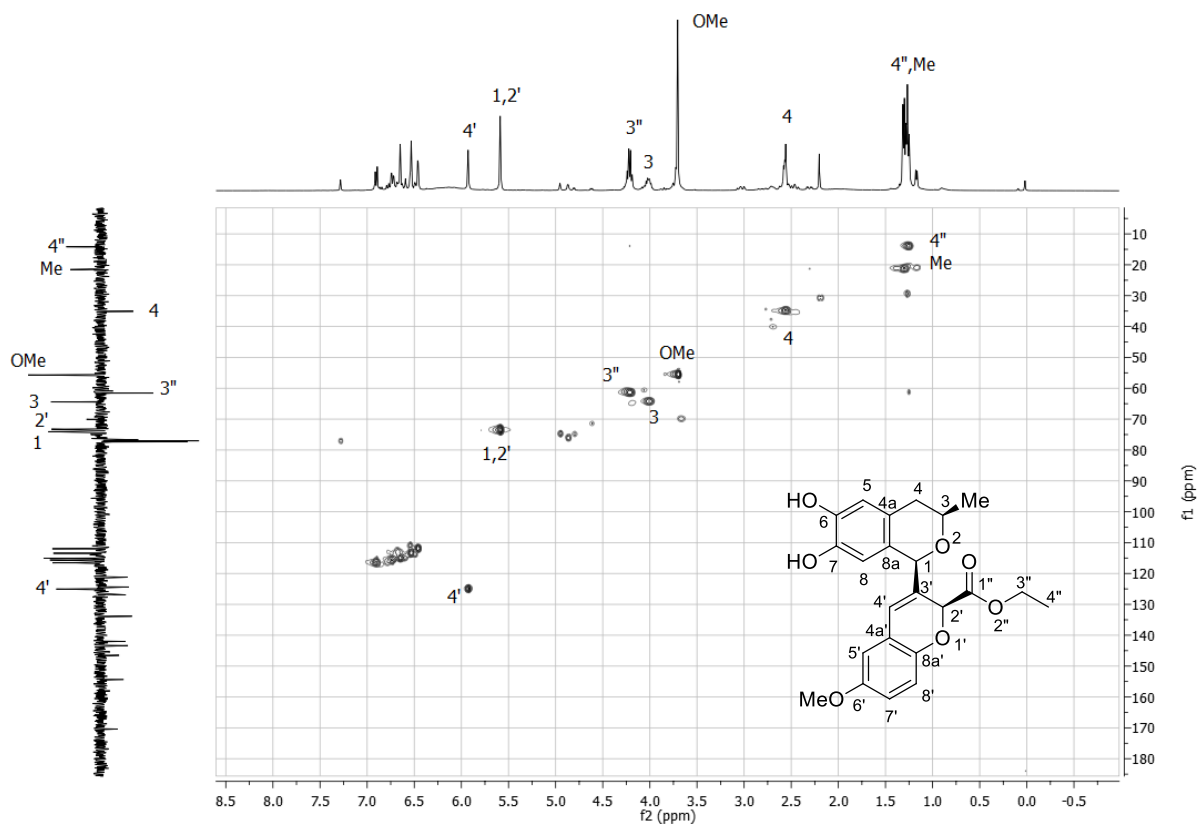
F1 ábra (1S,3R,2'S)-142 ^1H -NMR spektruma CDCl_3 -ban mérve (400 MHz).



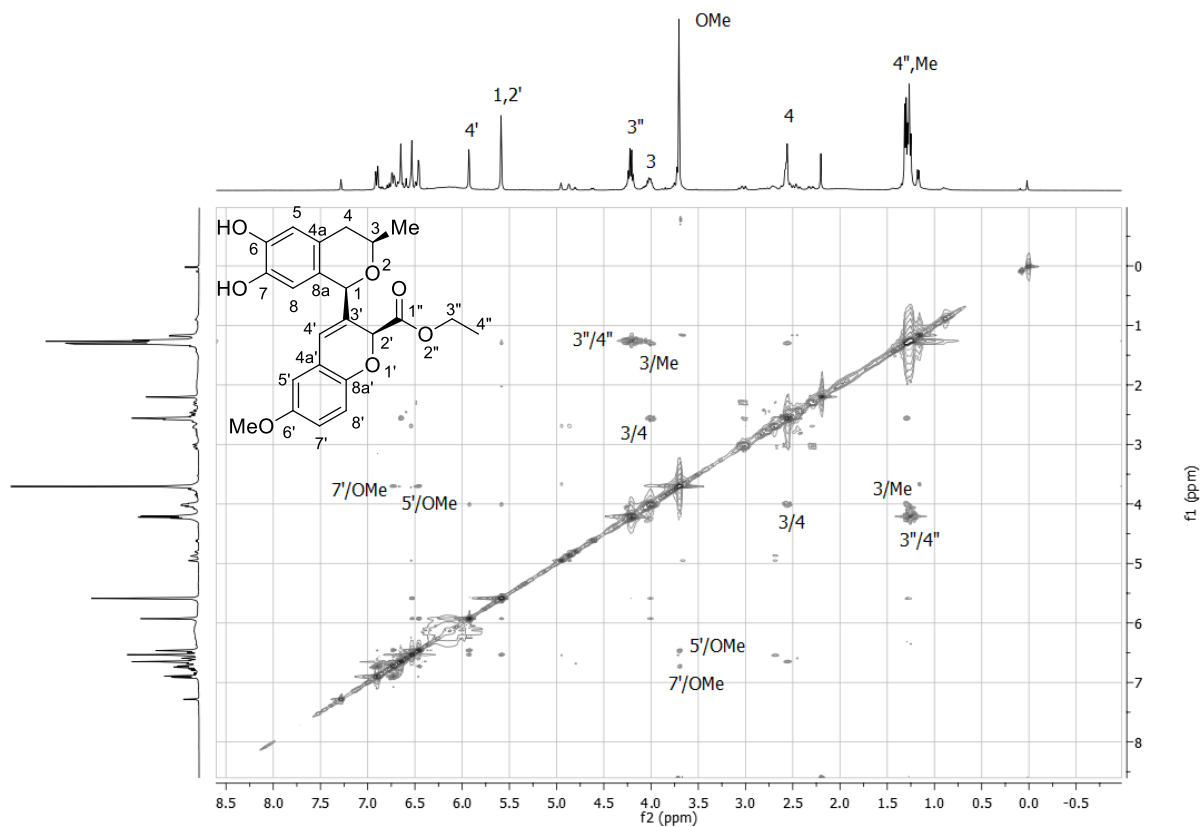
F2 ábra (1S,3R,2'S)-142 ^{13}C -NMR spektruma CDCl_3 -ban mérve (400 MHz).



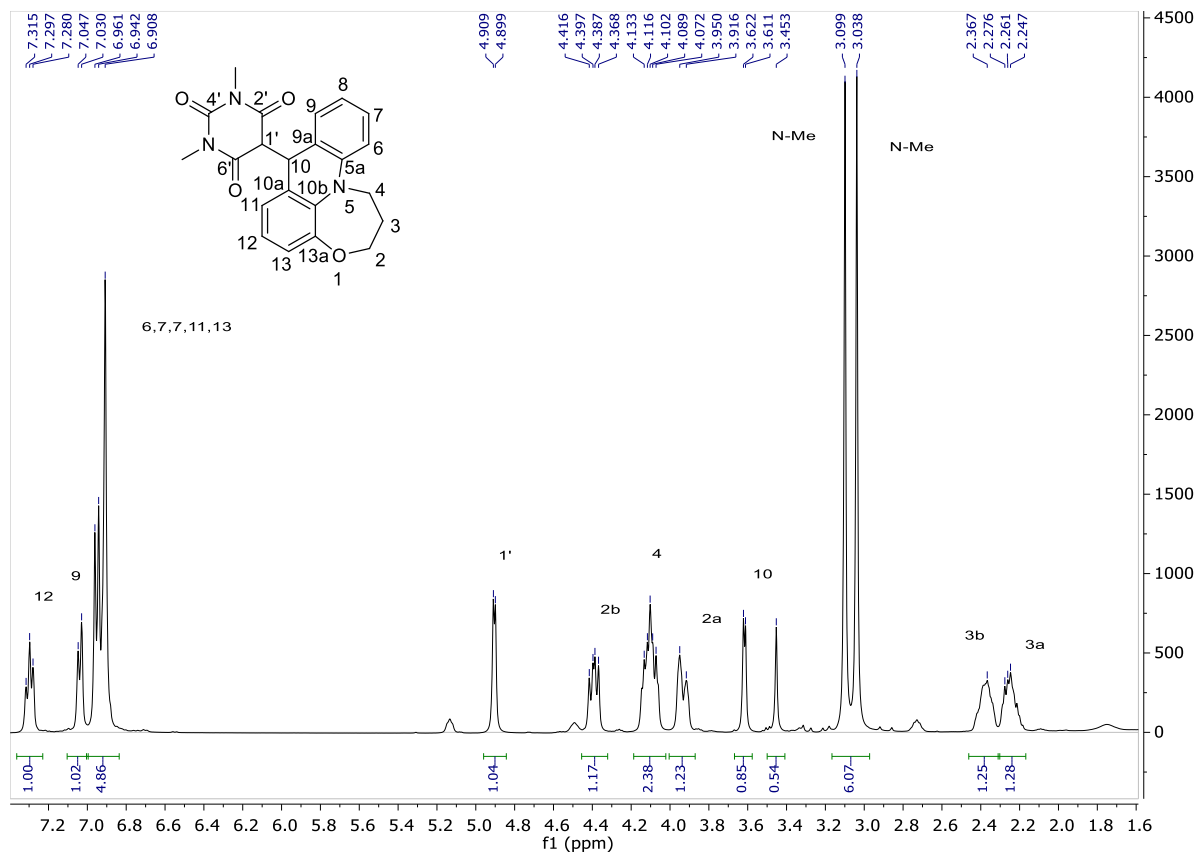
F3 ábra (1S,3R,2'S)-142 COSY-NMR spektruma CDCl₃-ban mérve (400MHz).



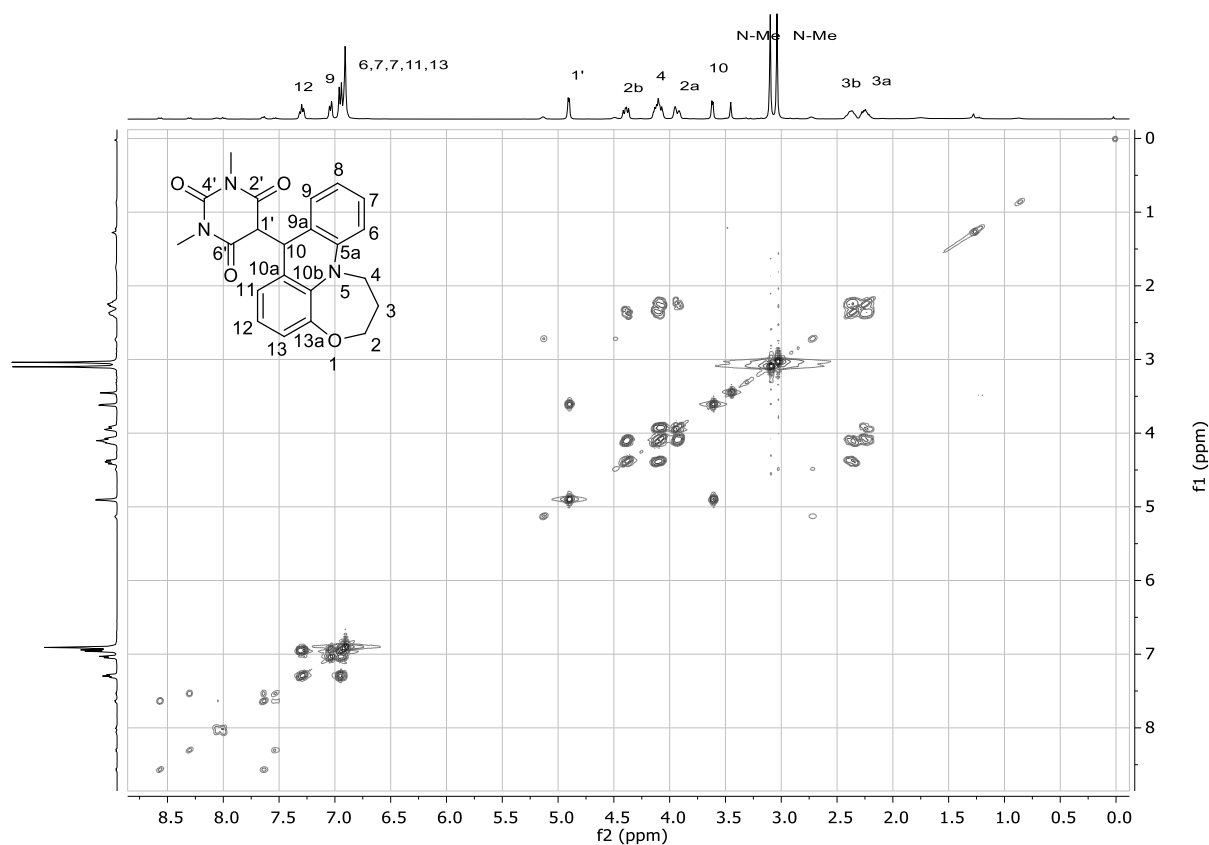
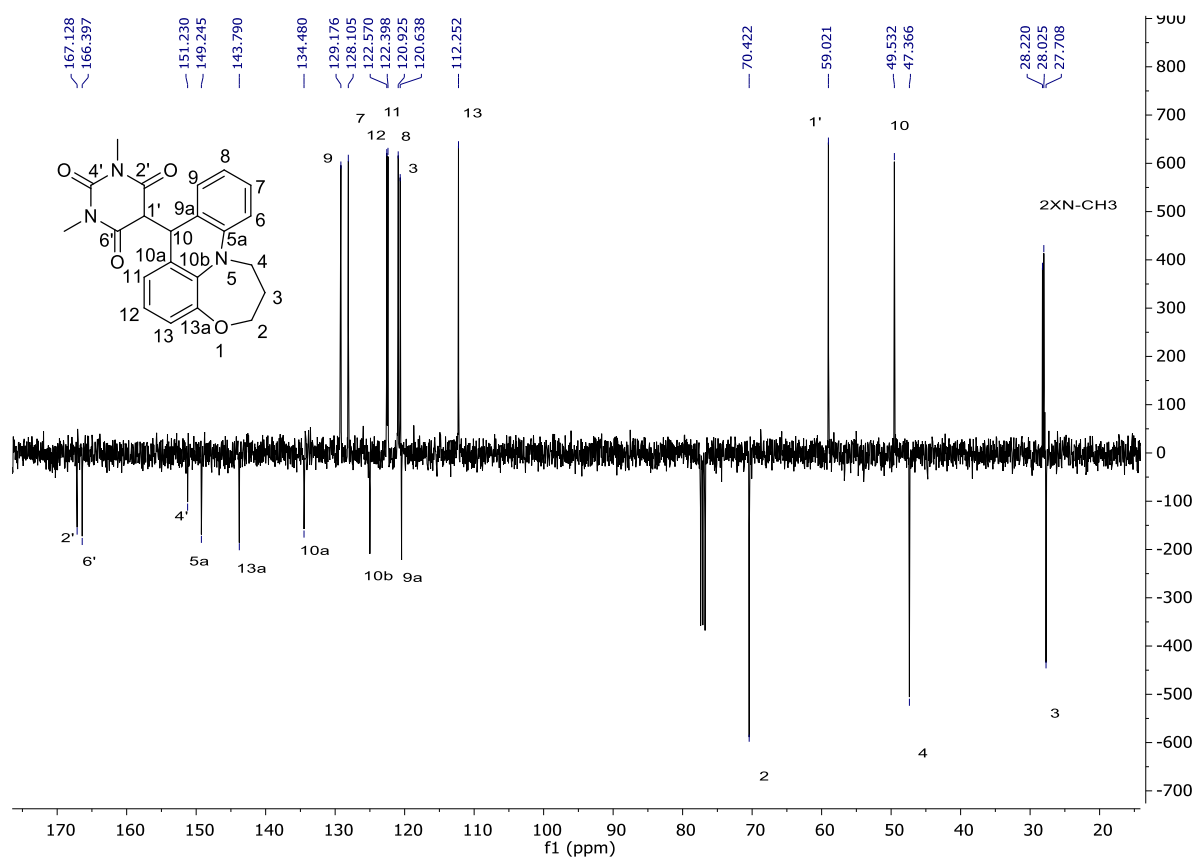
F4. ábra (1S,3R,2'S)-142 HSQC-NMR spektruma CDCl₃-ban mérve (400MHz).

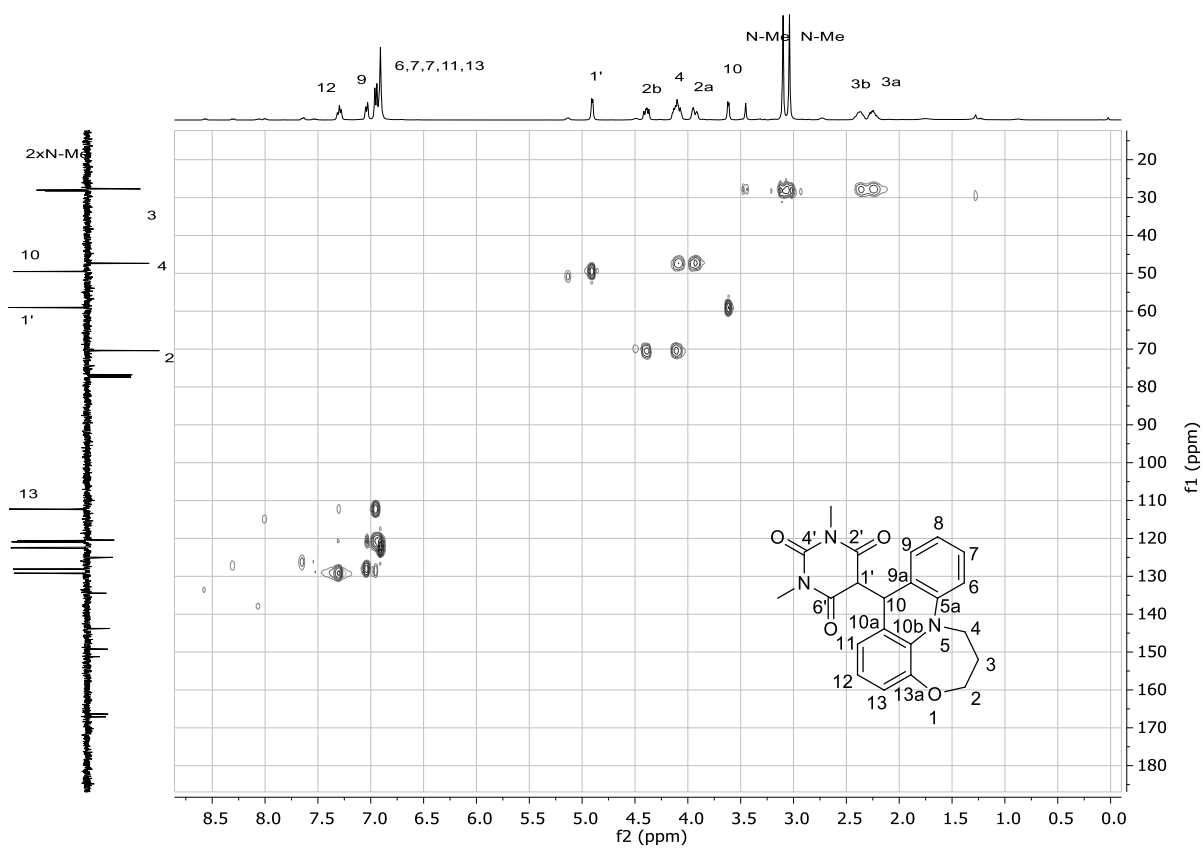


F5 ábra. (1S,3R,2'S)-142 NOESY-NMR spectruma CDCl_3 -ban mérve (400MHz).



F6 ábra 221 ^1H -NMR spectruma CDCl_3 -ban mérve (400 MHz)





F9 ábra 221 NOESY-NMR spectroma CDCl_3 -ban mérve (400 MHz)