



2-Szubsztituált-2*H*-kromének előállítása és pterokarpánná alakítása

Készítette: Faragó Zsolt

Témavezető: Dr. Gulácsi Katalin
Konzulens: Dr. Kurtán Tíbor

Debreceni Egyetem
TEK, Természettudományi Kar
Szerves Kémiai Tanszék
2012 November

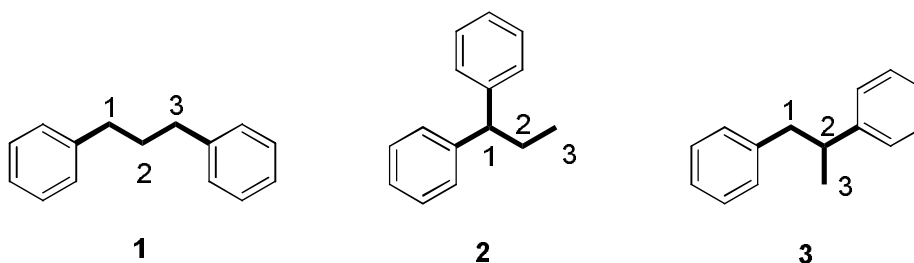
Tartomjegyzék

1. Bevezetés	3
1.1. Kémiatörténeti áttekintés	4
1.2. Flavonoidok bioszintézise, a flavonoidok biológiai jelentősége	6
1.3. A pterokarpánokról	8
2. Irodalmi előzmények	10
2.1. A pterokarpánok előállítása	10
2.1.1. Bioszintetikus út izoflavonoidokon keresztül	10
2.1.2 Heck oxiarilezési reakció	11
3. Célkitűzés	17
4. Saját kísérleti munkám	18
4.1. Általános Kísérleti rész	18
5. Részletes kísérleti rész	24
5.1. Általános módszer kalkonok előállítására	24
5.2. Általános módszer kalkonok gyűrűzárására	27
5.3. Általános módszer oxocsoport redukálására	29
5.4. Általános módszer pterokarpánok előállítására	32
6.Összefoglalás	33
7.Summary	34
8. Hivatkozások	35
9. Köszönetnyilvánítás	36

1. Bevezetés

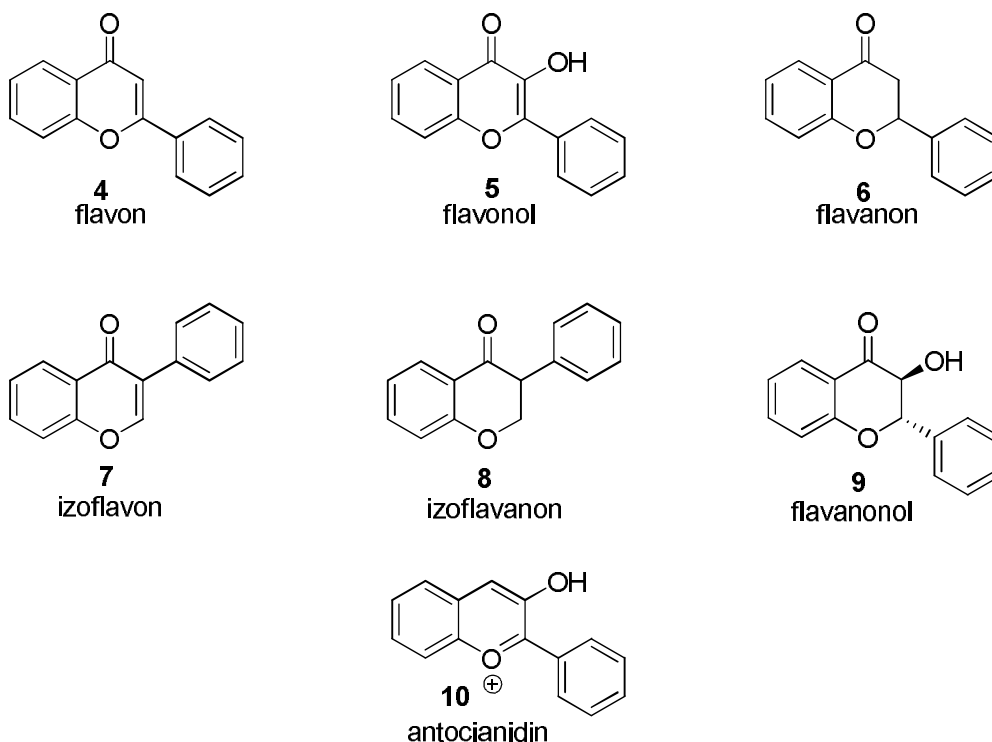
Az oxigéntartalmú heterociklusos vegyületek egyik jelentős csoportját a flavonoidok alkotják. E vegyületcsalád elnevezése a latin flavus (sárga) szóból ered. Képviselői közt számos élénksárga vegyület található, ám igen gyakoriak a más színűek is. Jelentőségüket mutatja, hogy az élővilágban betöltött szerepük meglehetősen összetett és szerteágazó. A természetben a flavonoidok szerepet játszanak a növények növekedésében, fejlődésében, a kórokozók elleni védekezésben. A virágok s gyümölcsök színének okozói, növényi eredetű festékanyagok alkotói. Ezen kívül fontos szerepet töltenek be az élet molekuláris szintű működésének szabályozásában is.

A flavonoidok nagy száma származékaik hihetetlen gazdagságának köszönhető. Az azonos alapvegyületekből számos rokon molekula vezethető le. Szerkezeti gyakoriságuk és mennyiségi arányuk jellemző az adott növényre; például a narancs termésében eddig 60féle flavonoid előfordulásáról számolt be az irodalom. A flavonoid összefoglaló névvel korábban csupán az 1,3-difenilpropánvázú **(1)** (C₆-C₃-C₆) *O*-heterociklusos vegyületeket jelölték. Napjainkban az elnevezést tágabban értelmezve kiterjesztették két további, rokonszerkezetű *O*-heterociklusos vegyületcsaládra, az 1,1-difenilpropánvázú **(2)** neoflavonoidokra, és az 1,2-difenilpropánvázú **(3)** izoflavonoidokra is. A három fő csoportot a benzolgyűrűk egymáshoz viszonyított helyzete alapján különítjük el. (1. ábra)



1. ábra. 1,1-, 1,2- és 1,3-Difenilpropánváz

Freudenberg mutatott rá először, hogy ezekben a vegyületekben a propánváz különböző oxidációs állapotban fordul elő.^[1] Így a flavonoidok a következő alapvegyületek származékaiként vezethetők le: flavon **(4)**, flavonol **(5)**, flavanon **(6)**, izoflavon **(7)**, izoflavanon **(8)**, flavanonol **(9)**, antocianidin **(10)** (2. ábra).

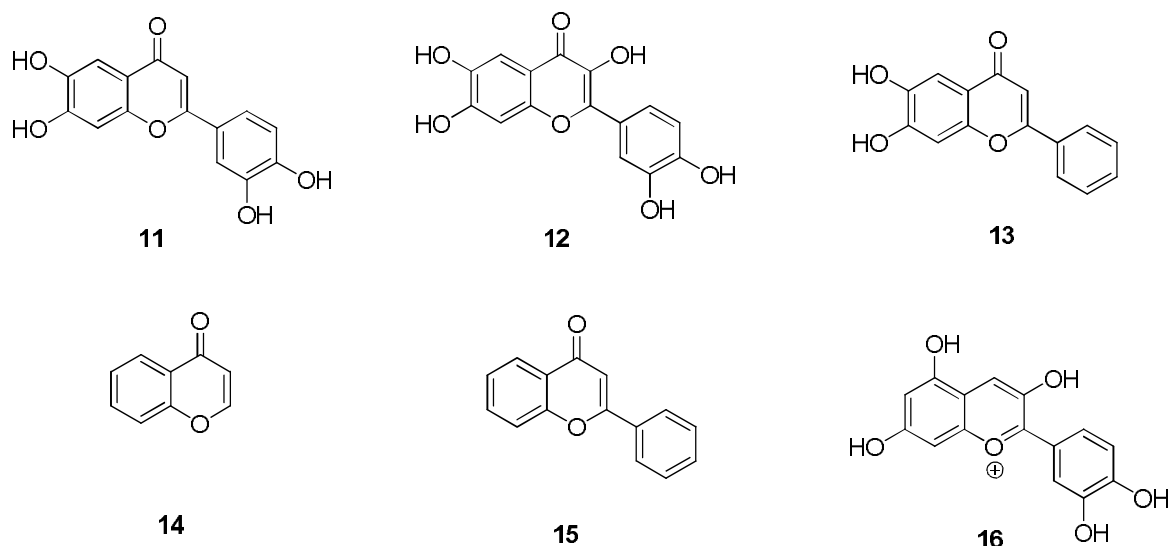


2. ábra. Flavonoidok alapvegyületei

1.1.Kémiatörténeti áttekintés

A flavonoidok története az ókorba nyúlik vissza.

Az ókori textilfestők vásznaikat timsóba pácolták, majd a festőrezeda (*Reseda Lutea*) és a festőcser (*Quercus Tinctoria*) kivonatának segítségével a sárga szín különböző árnyalataira festették azokat. A színyanyagokat [luteolin (**11**) és quercetin (**12**)] 1832-ben Chevreul izolálta. A 19. század végéig nem sok érdeklődést keltettek e vegyületek. Ekkoriban a csoportot két néven is számon tartották: antoxantin vagy flavonoid elnevezéssel. Mindkettő a növények sárga színyanyagára utal. (latin: flavus-sárga; görög: xantos-sárga). 1893-ban Stanislaus Kostanecki (1860-1910) kezdett foglalkozni a vegyületcsoporttal. Következtetéseket tett a quercetin (**12**) szerkezetére, előállította a krizint (**13**), a luteolint (**11**) a kromont (**14**), és a flavont (**15**) (3. ábra).

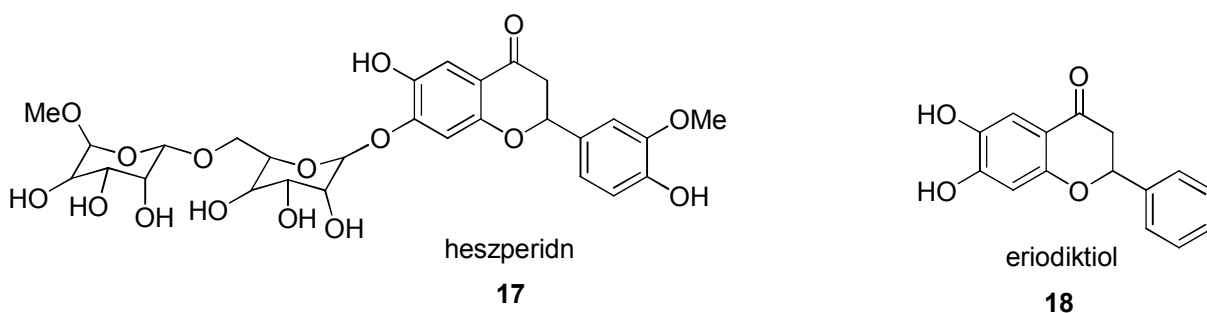


3. ábra. Néhány kémiai történeti szempontból jelentős vegyület

Igen érdekes, hogy a természetben a flavont (**15**) csak később, 1915-ben H. Müller fedezte fel. Ez a vegyület a primula levelein megjelenő sárga, lisztes bevonat. A flavonváz ismerete a századforduló utáni évtizedekben segítséget adott más, érdekesebb vegyületek szerkezetének megállapítására. Richard Martin Willstätter (1872-1942) 1913-ban kezdett növényi színanyagokkal foglalkozni. Elsőként a cianidint (**16**) nyerte ki búzavirágból és ugyanezt a vegyületet megtalálta a vörös rózsaszirmaiban is. 1915-ben kivonta és meghatározta a pipacs, az őszirózsa és az áfonya színanyagait. A vegyületcsoport az antocianidinek nevet kapta. A szerkezetbizonyító szintéziseket 1932-ben Robert Robinson végezte el, miután az antocianidinek szintézisére általános módszert dolgozott ki.

1936-ban Szent-Györgyi Albert hívta fel a figyelmet e vegyületcsoport gyógyászati jelentőségére. Észrevette ugyanis, hogy skorbutos tengerimalacok vérzékenységét tiszta C-vitamin nem csökkenti olyan mértékben, mint ugyanennyi C-vitamint tartalmazó citromlé, vagy paprikanedv. A citromlé gyógyító hatásából arra következtetett, hogy a hatóanyag megtalálható a citromlében. 1936-ban kísérleti úton sikerült elkülönítenie egy sárga kristályos terméket, melyet citrinnek nevezett. Ez az anyag csökkentette a kísérleti állatok hajszálereinek permeabilitását, az anyag a P-vitamin nevet kapta. További kémiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a citrin nem egységes anyag, hanem a flavanonok csoportjába tartozó heszperidin (**17**) és eriodiktiol (**18**) keveréke (4. ábra).

Magyarországon Zemplén Géza irányításával az 1940-es években kezdődött a flavonoidok vizsgálata.^{[2][3]}



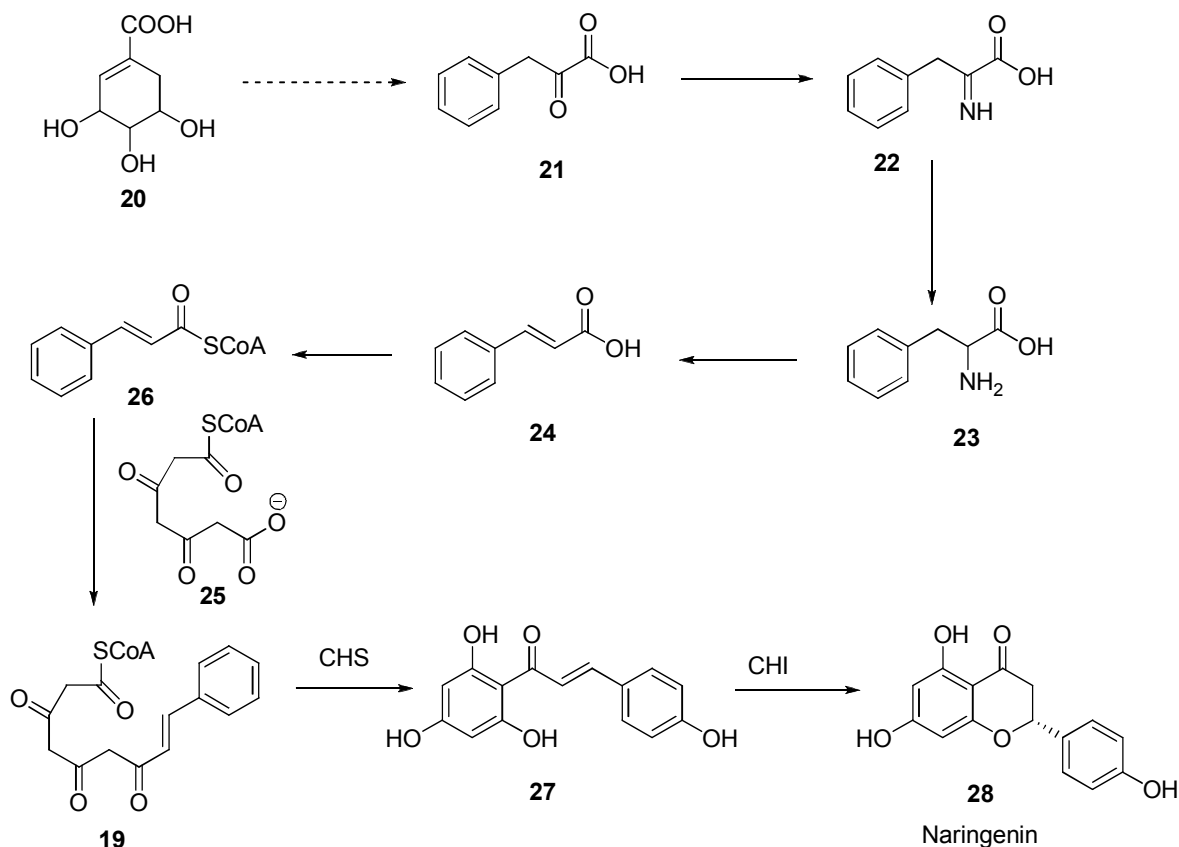
4. ábra. A citrin alkotói

1.2. Flavonoidok bioszintézise növényekben, a flavonoidok biológiai jelentősége

A flavonoid vegyületek gyakorlatilag minden magasabb rendű növényben megtalálhatóak. A klasszikus megközelítés szerint a növényi anyagcsere folyamatok során keletkező anyagokat két csoportba soroljuk. A szénhidrátok, zsírok és fehérjék alkotják a primer anyagok csoportját. Az anyagcsere folyamatok során azonban rendkívül nagy számú, igen változatos vegyület is képződik. Ezeket az anyagokat a szekunder anyagok csoportjába soroljuk. Első megközelítésben a szekunder anyagokat három csoportba sorolhatjuk: terpenoidok, fenolos anyagok, alkaloidok.

E tekintetben a flavonoidokat a fenolos anyagok közé soroljuk. A fenolos vegyületek körébe számos anyagcsoport tartozik melyek két különböző bioszintetikus útvonal valamelyikén, a poliacetát (19) út, vagy a sikiminsav (20) úton keletkeznek. A flavonoid vegyületek esetében mindkét útvonal szerepet játszik a molekulák felépítésében. A sikiminsav (20) útvonalon haladva fenilpiroszölősavhoz (21) (és származékaihoz) jutunk, ami tulajdonképpen egy aromás α -ketosav és részt vehet az ammóniává redukálódott nitrát megkötésében, miközben iminosavvá (22), majd aminosavvá (pl.: fenilalanin (23)) alakul. Az így képződő aromás aminosavak egy része adja flavonoid molekula egyik részét.

Az aminosavak ammoniáláz enzim hatására a megfelelő fahéjsavvá (24) alakulnak át. A fahéjsav származékok a poliacetát (19→27→28) útvonalon haladva enzimatis lépések során alakulnak át flavonoidszármazékokká. A flavonoidok $C_6-C_3-C_6$ váza a kalkon-szintáz (CHS) enzim által katalizált kondenzációban malonil-CoA-ból (25) és a 4-kumaroil-CoA-ból (26) épül fel és így a 4,2',4',6'-tetrahidroxikalkon származék (27) keletkezik. Ezek a kalkon-izomeráz (CHI) enzim katalizálta sztereospecifikus gyűrűzárással a megfelelő (-)-(2S)-flavanon származékokká (28) alakulnak át. (5. ábra)



5.ábra. Flavonoidok bioszintézisének áttekintése

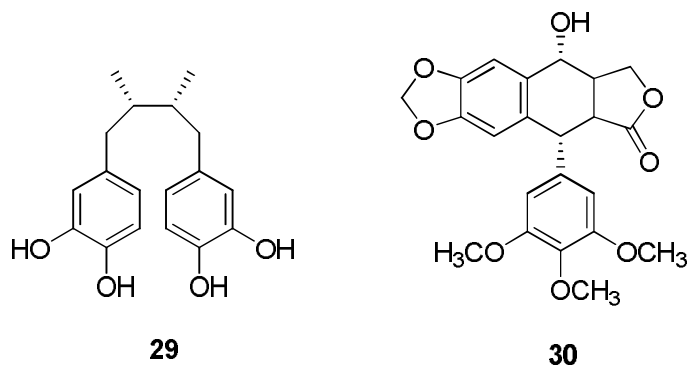
A különböző szénatomokhoz kapcsolódó OH-, metoxicsoportok, a hidroxil(ok)hoz glikozidosan kötődő cukrok (cukorláncok), észteresen kapcsolódó savak, nem szubsztituált szénatomhoz kapcsolódó C-glikozid, illetve prenil-csoportok révén létrejövő vegyületek biztosítanak rendkívüli változatosságot a vegyületcsalád tagjainak.^[4,5]

A flavonoidok szerepet játszanak a növények növekedésében, fejlődésében, a kórokozók elleni védekezésben. Fontos szerepük van az élet molekuláris-szintű szabályozásában mind a növény mind az állatvilágban.

Kezdeti feltételezések szerint a flavonoidok az emberi szervezetben nem szívódnak fel, mivel szénhidráthoz kötődnek. Később azonban felfedezték, hogy a vastagbél mikroorganizmusai felszabadítják a flavonoidokat és ezáltal a flavonoidok képesek lesznek áthatolni a bélfalon. Felszívódásuk két fő helyszíne: a vastagbél és a máj.

Kedvező élettani hatásuknak köszönhetően a vegyületcsoport néhány képviselőjét régebben a vitaminok közé sorolták, azonban ma már tudjuk, hogy a flavonoidok nem vitaminok, de képesek néhány vitamin (pl. C-vitamin, E-vitamin) hatását fokozni. Ezenkívül, a flavonoidoknak számos kedvező élettani hatása van, ilyen például az antioxidáns hatás, az immunrendszer működését befolyásoló és gyulladáscsökkentő hatás, az asztma- és allergiaellenes hatás, a vírus (29) és baktériumellenes hatás, az ösztrogén/antiösztrogén hatás (izoflavonoidok), a rákellenes hatás(30), a

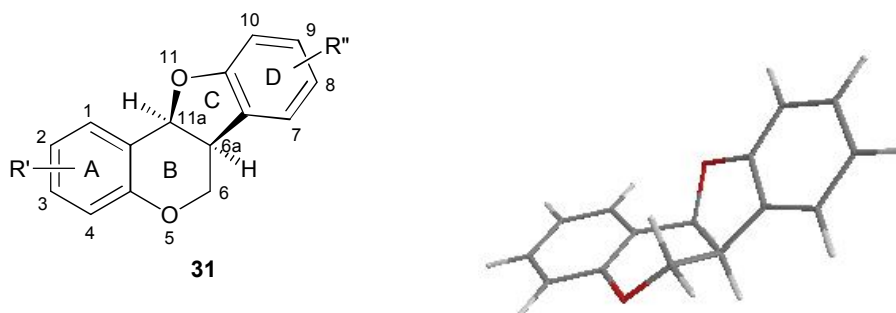
májvédő hatás (flavonolignánok), a véredényrendszer, elsősorban a hajszálerek működését, állapotát befolyásoló hatás. Ennek következtében a flavonoidok kiválóan alkalmazhatóak gyógyszerek, gyógyhatású készítmények, táplálék kiegészítők készítéséhez.^[6]



6. ábra: Néhány biológiai hatású vegyület

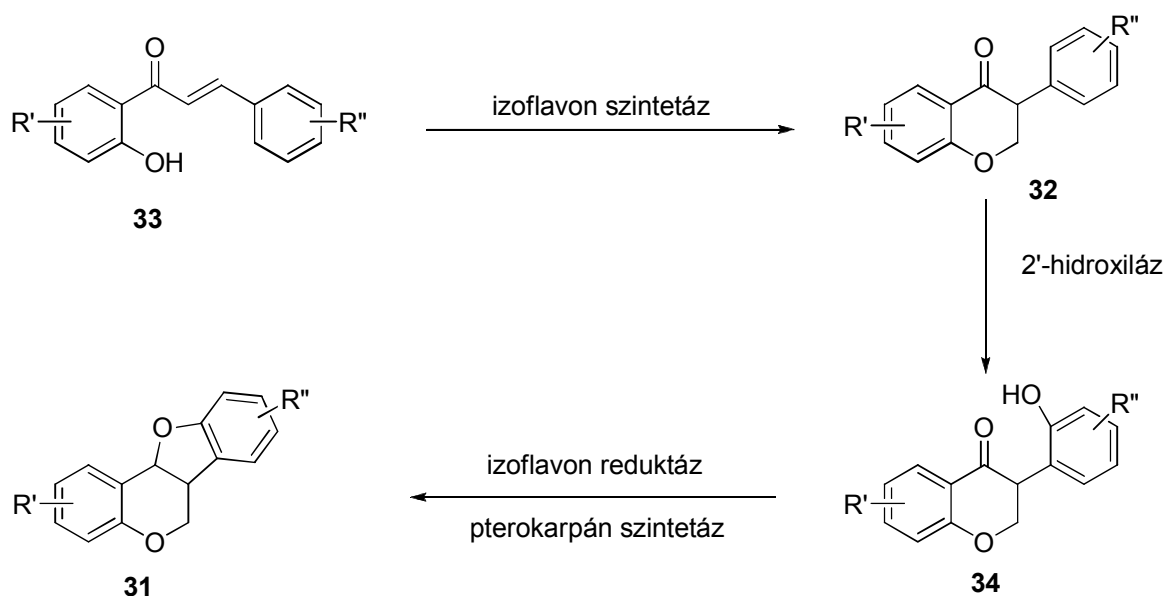
1.3. A pterokarpánokról

A flavonoidok egyik jelentős alcsoportját a pterokarpánok (31) alkotják. A pterokarpánok (31) *cisz*-kondenzált benzofuranil-benzopirán gyűrűt tartalmazó vegyületek. A természetben előforduló pterokarpánok optikailag aktív és racém formában egyaránt jelen vannak, azonban a növények főként a (6a*R*, 11a*R*) abszolút konfigurációjú izomert állítják elő. A pterokarpánok (31) két kiralitáscentrumot tartalmaznak. Sztereokémiai szempontból a B és C gyűrűk *cisz* anellációja miatt csak a (6a*R*,11a*R*) és a (6a*S*,11a*S*) konfigurációjú származékaik ismertek. Schöning és munkatársai kvantumkémiai számításai szerint a *transz* gyűrűanelláció (6a*R*,11a*S*; 6a*S*, 11a*R*) termodinamikailag kevésbé stabil, és ezért a pterokarpán cikláz enzim a növényekben kizárólag a *cisz* gyűrűanellált származékok keletkezését katalizálja. A *cisz* anellált pterokarpán váz termodinamikai stabilitása a B gyűrű felszék, és a C gyűrű boríték konformációjával magyarázható.^[7]



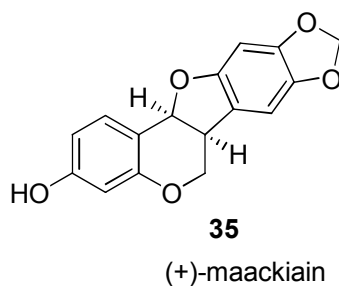
7. ábra: Pterokarpán alapváz

Bioszintézisüket tekintve a pterokarpánok (**31**) a megfelelő szubsztitúciójú izoflavonoidokon (**32**) keresztül a 2'-hidroxikalkonból (**33**) 1,2-aril vándorlással keletkeznek. Az izoflavonoid váz kialakulása után a megfelelő pterokarpán bioszintézise több enzim, az izoflavon-2'-hidroxiláz, az izoflavon-reduktáz, és a pterokarpán-szintetáz részvételével valósul meg.^[8]



8. ábra. Pterokarpánok bioszintézise

A pterokarpánok között számos jelentős rákellenes és gombaellenes hatású vegyület található, melyek közül most, a gombaellenes hatású (+)-maackiain (**35**) különösen említésre érdemes. E vegyület a hüvelyes fák gesztjében és zöldségfélékben (zöldborsó, csicseriborsó) található, ezen kívül számos fitoalexin prekursora^[9].

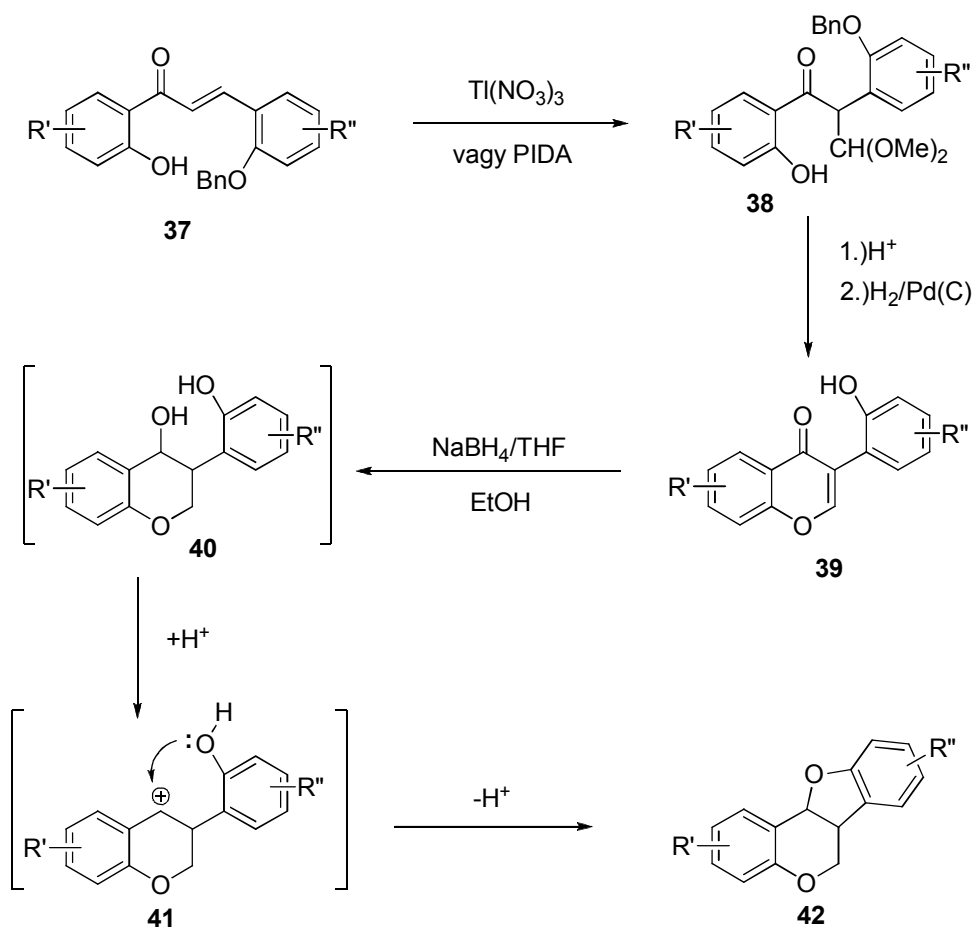


2. Irodalmi előzmények

2.1. Pterokarpánok előállítása

2.1.1. Bioszintetikus út izoflavonoidokon keresztül

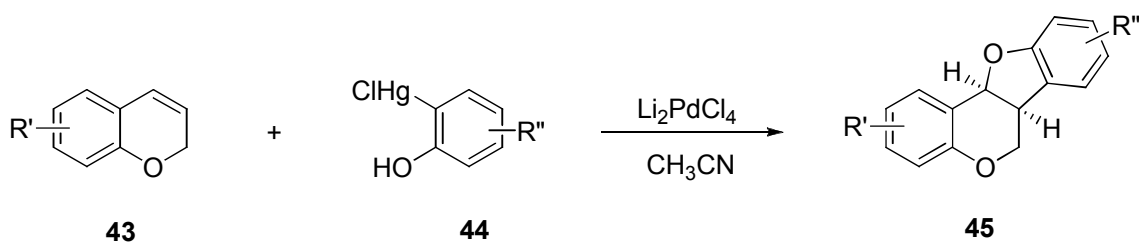
E módszerek egyike kalkonszármazékból kiinduló szintézis, mely izoflavonoidokon keresztül a bioszintetikus úttal megegyezően megy végbe. Ebben a reakcióban a megfelelően szubsztituált 2'-hidroxikalkont (**37**) tallium(III)-nitráttal vagy feniljodozónium-diacetáttal oxidatív átrendeződési reakcióban β -ketoaldehyd-dimetilacetállá (**38**) alakítanak át. Ennek gyűrűzárásával a pterokarpánok prekursorát, a 2'-hidroxiizoflavont kapjuk (**39**), melynek nátrim-tetrahidroborátos redukcióját (**39**→**40**) követő savkatalizált gyűrűzárási reakcióban(**40**→**41**→**42**) jutunk a megfelelő pterokarpánhoz (**42**). A savkatalizált gyűrűzárással kapott diol C-4 hidroxil csoportjának protonálódását követően egy benzilcation keletkezik (**41**), amelynek a 2'-hidroxil csoporttal való reakciója kizárólag a *cis*-pterokarpánt eredményezi (**31**). Ezzel a módszerrel számos természetes eredetű pterokarpánszármazékot állítottak elő racém formában (10.ábra).



10. ábra: Pterokarpánok előállítása kalkonszármazékból

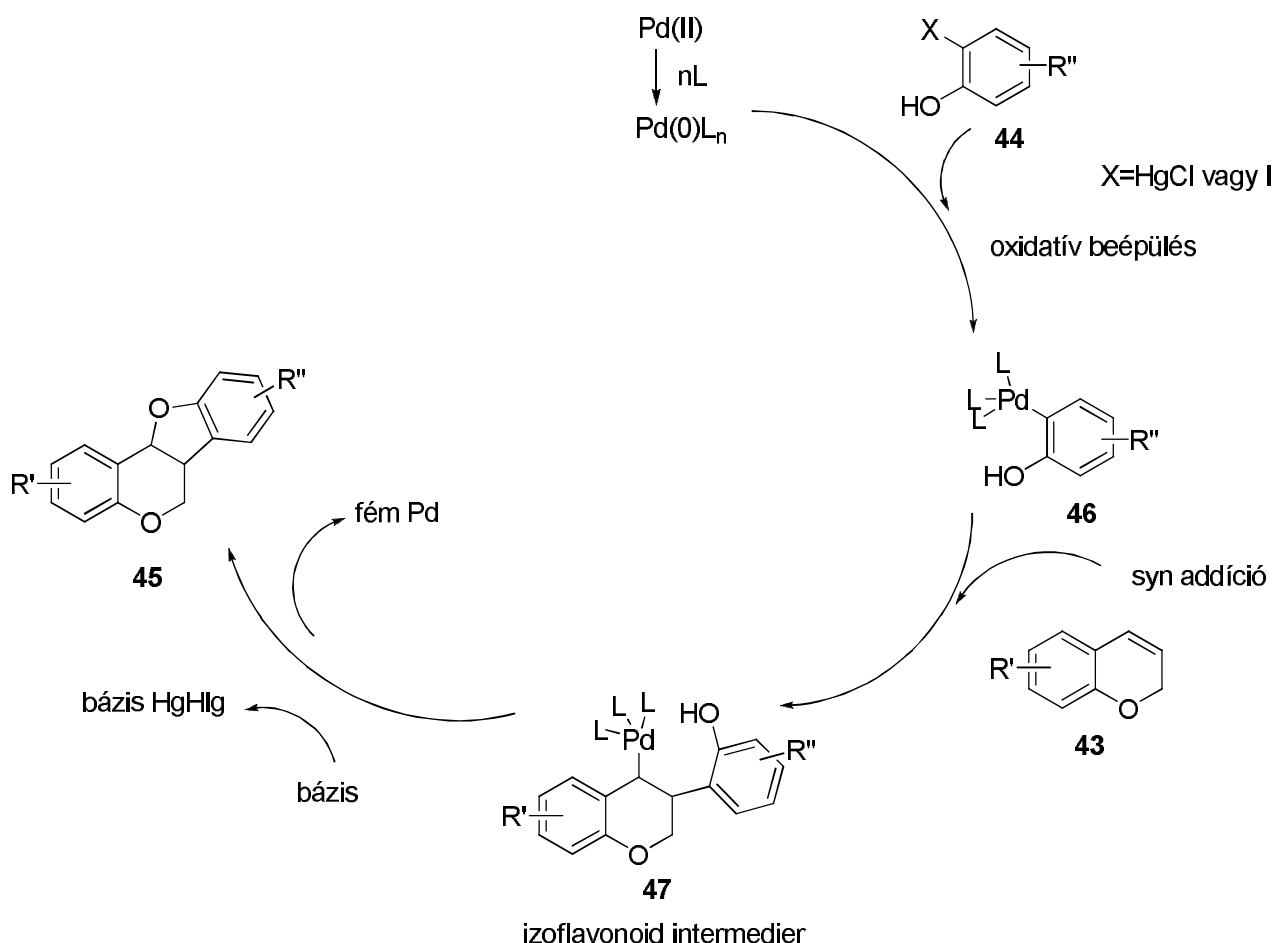
2.1.2 Heck oxiarilezési reakció

A másik szintézis utat 1976-ban Horino és Inoue fejlesztette ki, miszerint C6-C3 egységen (kromén vázon) alakítják ki a pterokarpán (31) C- és D-gyűrűjét. A 2*H*-kromént (43) Heck-féle oxiarilezési^[10] reakcióval 2-klórmerkurifenollal (44) kapcsolva, lítium-tetrakloropalladát jelenlétében szintén racém pterokarpán (45) nyerhető. (11. ábra)



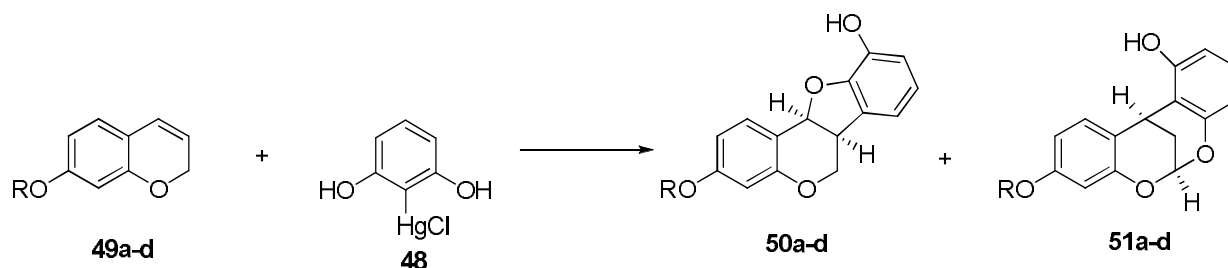
11. ábra: Pterokarpánok előállítása Heck-reakcióval

Bár Horino és Inoue módszerét széles körben alkalmazták különböző természetes eredetű pterokarpán származékok (45) szintézisére, a reakció mechanizmusa még nem ismert minden részletében.^[11] Feltételezhető, hogy a lítium-kloridból és palládium-kloridból keletkező lítium-tetrakloropalladát az első lépésben az o-merkurifenollal (44) reagál és a palládium a higanyt helyettesítve a fenolhoz kapcsolódik. Az így keletkező intermedier (46) a kroménszármazék (43) kettős kötésének C-3 szénatomjához kapcsolódik *szin* addícióval. Ebben az esetben a klasszikus Heck-féle reakciótól eltérően nincs lehetőség a β *szin* eliminációra, ezért gyűrűzáródás következik be és a megfelelő szubsztitúciójú pterokarpán mellett fém palládium keletkezik. (12. ábra) Mivel a palládium kiválik az oldatból katalitikus körfolyamat megvalósulására nincs lehetőség. Tanulmányozva a Heck-féle reakciók irodalmát arra is fény derült, hogy apoláros oldószerekben végzett reakcióknál a palládium egy idő után kiesik az oldatból nanorészecskék képződése közben és a ciklus leáll, míg ionos folyadékokban a fém palládium kiválás alig észlelhető.



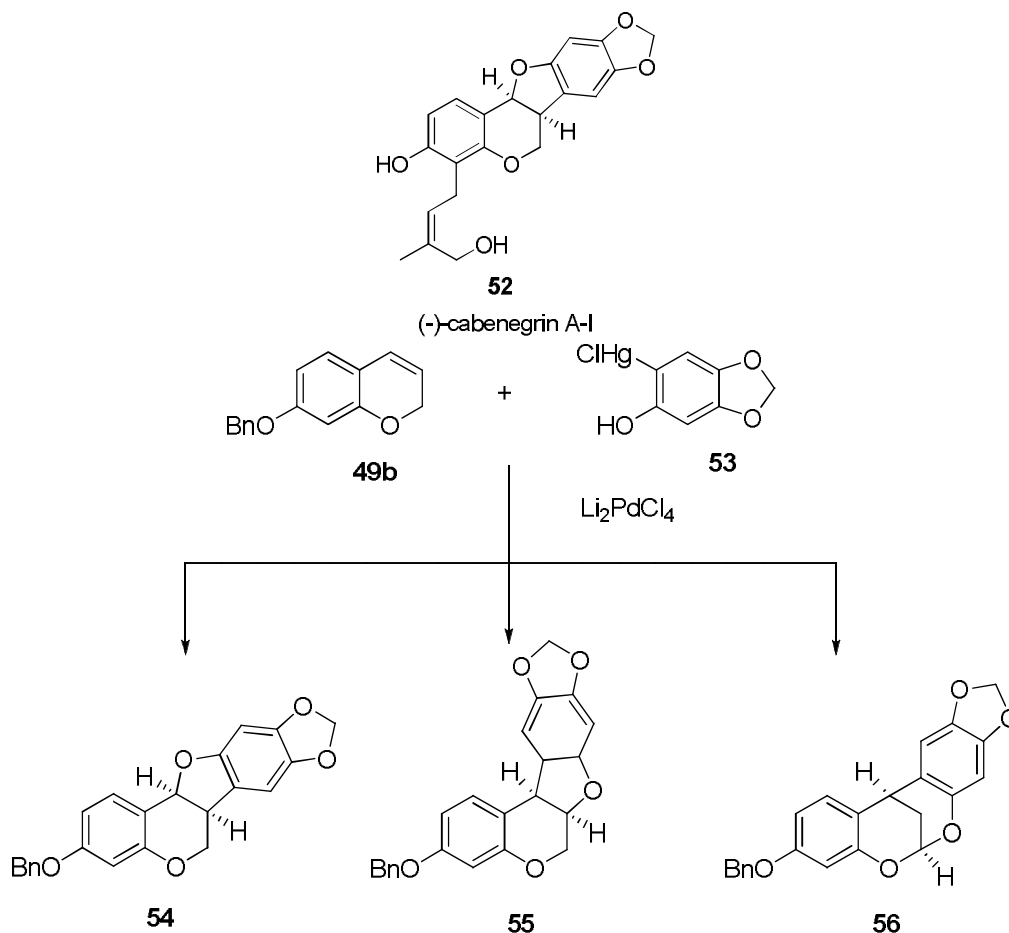
12. ábra. A Horino-Inoue reakció feltételezett mechanizmusának vázlata

A reakció *szin* addíciós lépését illetően Roux és munkatársai^[12] megfigyelték, hogy a regioszelektivitást mind az *o*-merkurifenolszármazék nukleofilitása, mind pedig a kroménszármazék Δ^3 -helyzetű kettős kötésének polaritásviszonyai befolyásolják. A fokozottan nukleofil 2-klórmerkurirezorcín (**48**) esetében ugyanis azt tapasztalták, hogy a 7-es helyzetben szubsztituált kroménszármazékokra (**49a-d**) (**a**: R = Me , **b**: R = Bn , **c**: R = Ac , **d**: R = H) történő *szin* addíció már nem regioszelektív, és a pterokarpánszármazékok (**50a-d**) mellett, 6,12-metano-6H-dibenzo[d,g](1,3)dioxocin vegyületek (**51a-d**) is keletkeznek (**13. ábra**). Ez utóbbi átalakulás jelentősen visszaszorult, ha a kroménszármazék C-3 szénatomjának pozitív polározottságát elektronszívó szubsztituens bevitelével fokozták.



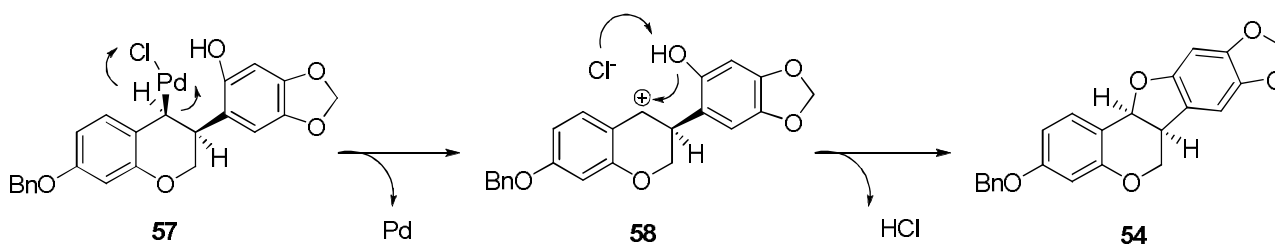
13. ábra. Szubsztituensek hatása pterokarpánok képződésére

A közelmúltban kutatócsoportunk figyelte meg a (-)-cabenegrin A-I (**52**) teljes szintézise kapcsán, hogy a **49b** kromén és az **53** merkur ivegyülettel végzett kapcsolása során a racém benzilmaackiain [(±)-**55**], mint főtermék (53%) mellett, ha kis mennyiségben is, de keletkezett e vegyület regioizomerje [(±)-**55**] (3%) és a dibenzo[1,3]oxocin [(±)-**56**] (8%) származék is.



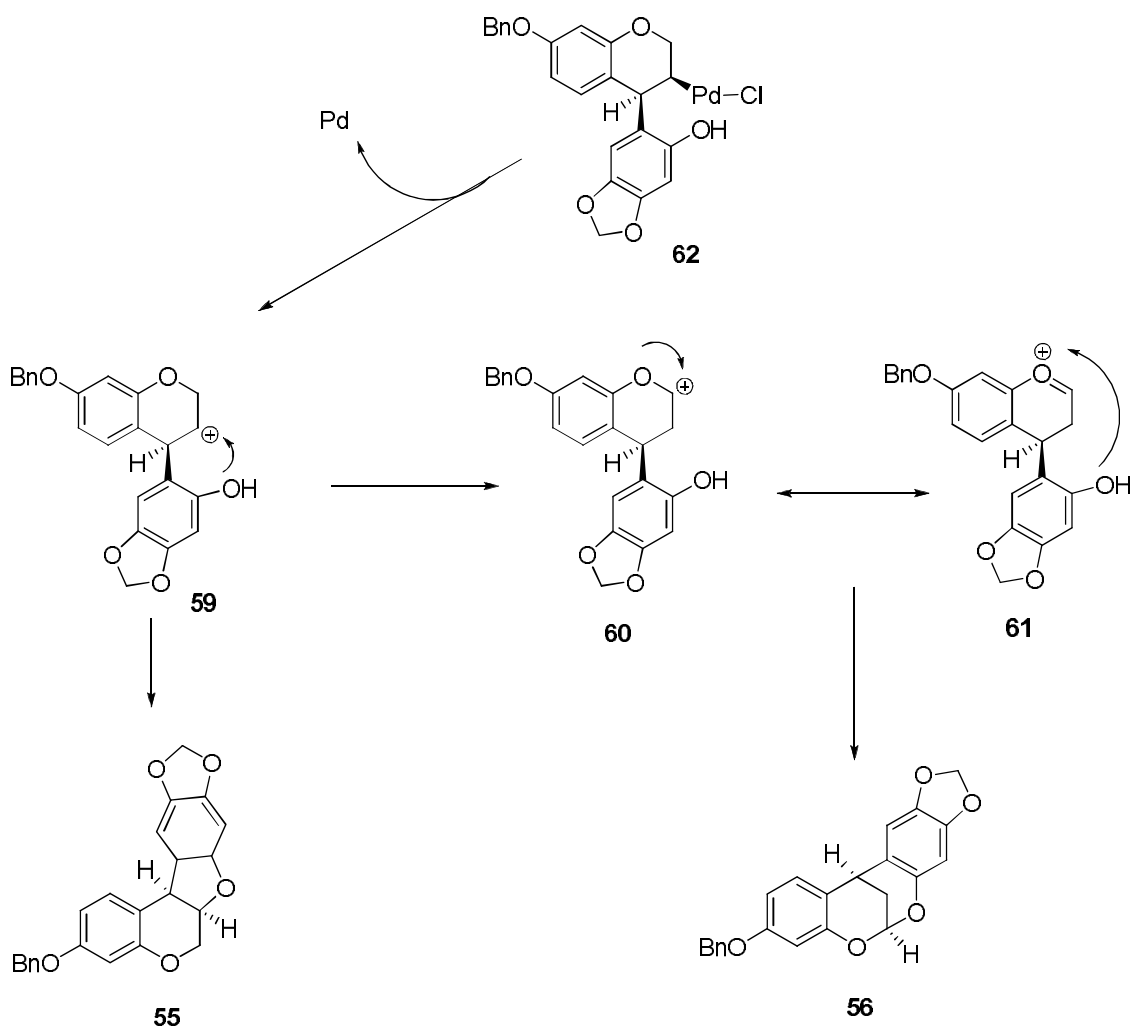
14. ábra. Racém benzilmaackiain [(±)-**54**] szintézise

E vegyületek keletkezése arra utalt, hogy a (±)-**54** pterokarpán *cisz* anellált gyűrűrendszere az **57** intermedier (az ún. *syn* addukt) palládium-szén kötésének heterolitikus hasadását követően a **58** mezoméria stabilizált karbénium ionból keletkezett. Termodinamikailag kontrollált módon a fenolos hidroxicsoport β -oldali támadásával alakult ki a (±)-**54** pterokarpán O-11,C-11a oxigén-szén kötése.



15. ábra. A ±**54** pterokarpán kialakulása *syn* addukton keresztül

Az **55** regioizomer esetében az oxidatív lépésben ($\text{Pd}^{2+} \rightarrow \text{Pd}^0$) szintén karbénium ion (**59**) keletkezett, amely azonban nemcsak a fenolos hidroxilcsoport támadása révén (**59**→**55**) stabilizálódott, hanem hidridvándorlással a mezóméria stabilizált **60** szekunder karbénium ionná (**60**↔**61**) rendeződött át, melyből a ($\pm$)-**56** dibenzo[1,3]dioxocin keletkezett. A Heck-féle oxiarilezés során keletkező termékek hozama **54**>**56**>**55** sorrendben csökkent.



16. ábra: Regioizomerek kialakulásának mechanizmusa

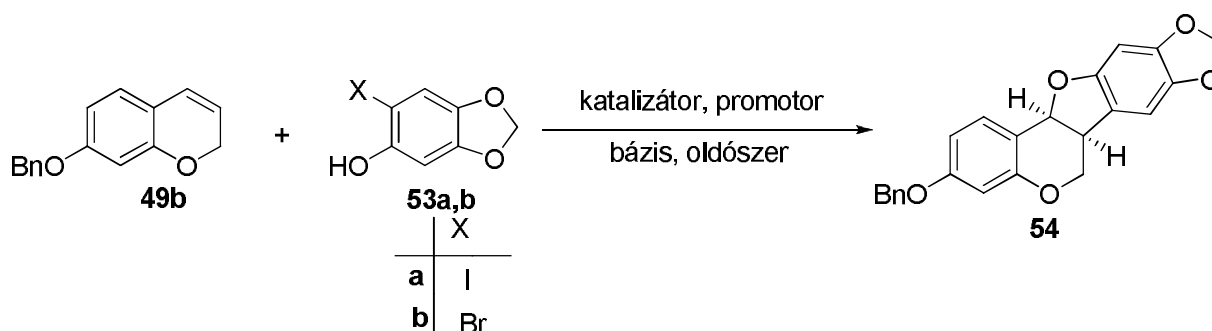
Noha ezt az oxiarilezési módszert az elmúlt 30 évben széles körben alkalmazták pterokarpánok előállítására, a toxikus higanyvegyületek alkalmazása, költséges palládium-klorid moláris mennyiségű használata és a regioszelektivitás hiánya okozta termelés csökkenés meglehetősen korlátozta e reakció szélesebb körben való alkalmazását. A közelmúltban a kutatócsoportunk mutatta ki, hogy az *orto*-hidroxi-higanyvegyület (**53a**) a 17. ábrán és az 1. táblázatban feltüntetett körülmények között a megfelelő jódszármazékkal (**53b**) helyettesíthető, és így a palládium(II) vegyületet mennyiségét 10 mol%-ra tudtuk csökkenteni (lásd 1 táblázat 1. sor). Említésre érdemes, hogy ez esetben a dibenzo[1,3]dioxocin származék nem keletkezett, de a pterokarpán hozama sem

haladta meg az 51%-ot. E reakció beható tanulmányozása során arra is fény derült, hogy az átalakítás a fenti körülmények között *o*-brómfenollal nem játszódott le, a környezetbarát ionos folyadékban (1-butil-3-metilimidazolium hexafluorofoszfát = [bmim][PF₆]) a reakció gyorsabban játszódott le és ez némi termelésnövekedéssel (71%) is járt. Nem racém királis foszfinligandumokkal nem lehetett a C6a, C7 szén-szén kötés kialakításánál enantioszelektivitást elérni. A C-3 és C-4 helyzetben deutériumot tartalmazó 7-benziloxi-2*H*-kroménnel végzett oxiarilezési kísérletekből az is egyértelműen kiderült, hogy a szén-oxigén kötés létrejöttét nem előzi meg Roux és munkatársai által feltételezett β-elimináció, azaz az oxiarilezés során a megfelelő palládium (II)-π komplex nem keletkezik és így ez az átalakulás nem szolgálhat magyarázatul a királis indukció elmaradására.^[13]

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

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

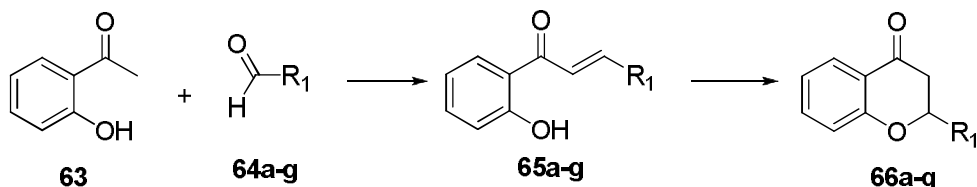
1.táblázat



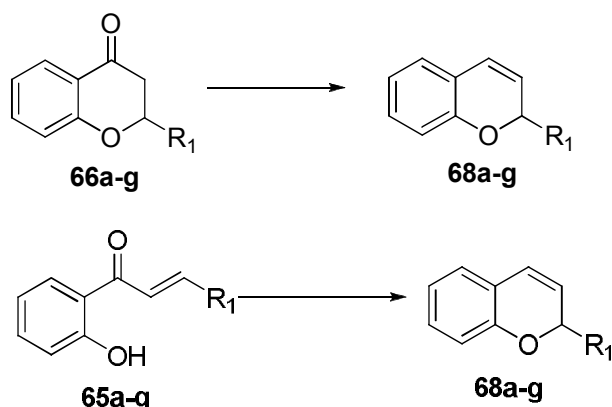
17. ábra. Heck-féle oxiarilezés *orto*-halogén fenolszármazékokkal

3. Célkitűzés

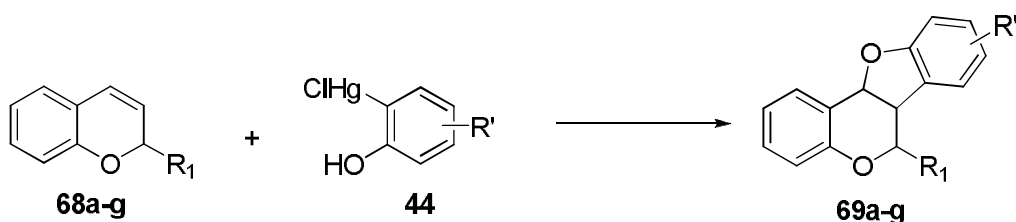
1.) Diplomamunkám egyik célkitűzése volt a különböző 2-aril-(illetve 2-heteroaril)kromanonok (**66a-g**) előállítása 2'-hidroxi-acetofenonból(**63**) és heteroaromás karbaldehidekből(**64a-g**) kiindulva, a megfelelő kalkonszármazékon(**65a-g**) keresztül



2.) A 2-aril-(illetve heteroaril)kromanon(**66a-g**) származékokat, több lépésben 2-aril-(illetve 2-heteroaril)-2H-kroménekké (**68a-g**) szándékoztuk alakítani, melyek kiindulási anyagul szolgáltak pterokarpánok előállítására. A 2-aril-(illetve 2-heteroaril)-2H-kromének(**68a-g**) előállítását kalkonokból(**65a-g**) közvetlenül is el kívántuk végezni és a két reakcióút közül a jobb hozamút szándékoztuk alkalmazni a pterokarpán váz kialakítására.



3.) A 2-aril-(illetve 2-heteroaril)-2H-kromének(**68a-g**) Heck-oxiarilezési reakciójával racém 6-aril-(heteroaril) pterokarpánokat(**69a-g**), illetve regioizomereket szándékoztam előállítani farmakológiai vizsgálatokra. Ennek keretében vizsgálni kívántam a C-2 heteroaril szubsztituens hatását a termékek minőségére és mennyiségére. A farmakológiai vizsgálatokra ösztönzést adott, hogy kutatócsoportunkban korábban előállított 6-aril pterokarpánok néhány képviselője említésre méltó idegsejt védő hatást mutatott in vitro teszteken.

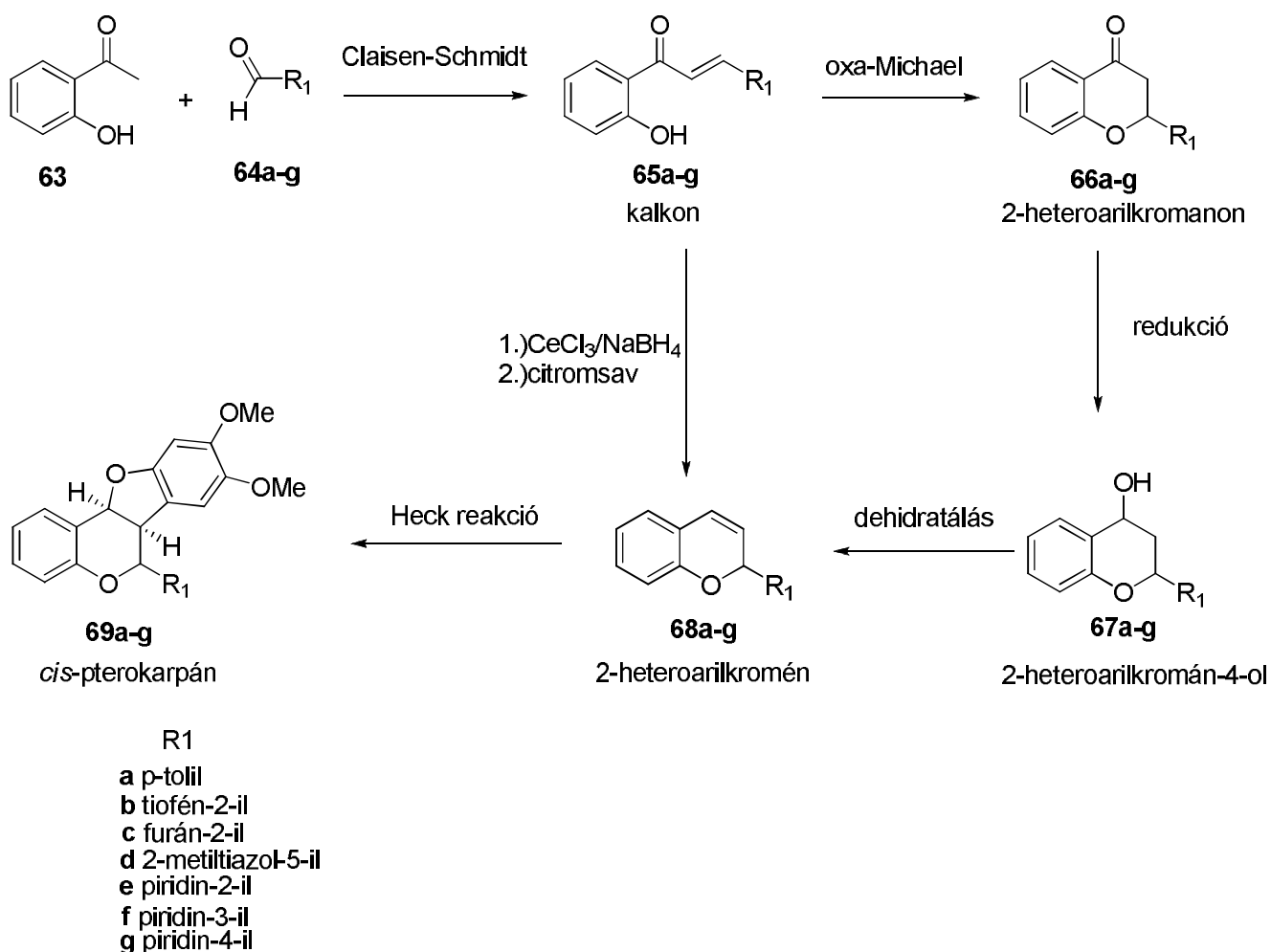


4. Saját kísérleti munkám

4.1.Általános kísérleti rész

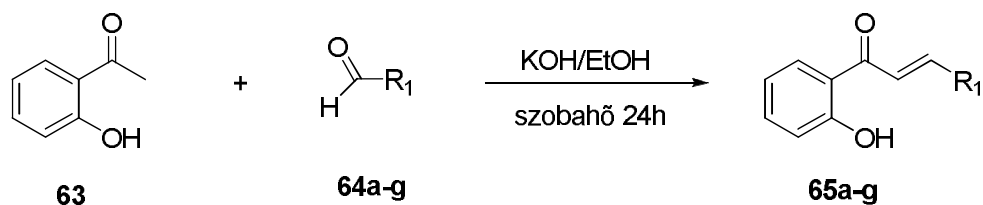
Számos 2-aryl-2*H*-kromén származék ismert az irodalomban, de C-2 helyzetben aromás heterociklust tartalmazó származékok, illetve kalkon típusú prekursoraik kevésbé ismertek. Zheng és munkatársai tiofén gyűrűt tartalmazó kalkonszármazékok antibakteriális hatását írták le Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokkal szemben

A három célkitűzést összefoglaló tervet a 18. ábra tartalmazza. A szekvencia kulcs intermedierei a **68a-g** kromén származékok, melyek előállítását két útvonalon is terveztük. a hosszabb út lehetővé teszi királis 2-heteroaril-kromanon (**66a-g**) és kromán-4-ol (**67a-g**) származékok előállítását is.



18.ábra. A célkitűzések összefoglalása

A reakciósor első lépéseként Claisen-Schmidt-kondenzáción alapuló kalkonképzési reakciót valósítottunk meg 2-hidroxiacetofenon és különböző aromás aldehidek reakciójával.



A kalkon származékok izolált hozamait a 2. táblázatban foglaltam össze:

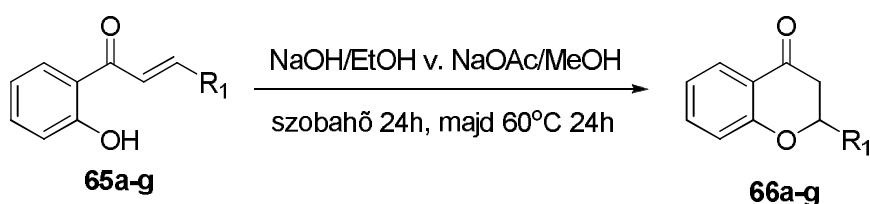
	R ₁	kitermelés (%)
65a	p-tolil	28
65b	tiofén-2-il	98
65c	furán-2-il	57
65d	2-metiltiazol-5-il	24
65e	piridin-2-il	25
65f	piridin-3-il	37
65g	piridin-4-il	19

2. táblázat

Amint a táblázatból is kitűnik a kalkonképzési reakció a 2'-hidroxiacetofenon és a tiofén-2-karbaldehid között játszódik le a legjobb kitermeléssel. A reakciók során nem egységes az átalakulás, számos esetben melléktermékek keletkezését is észleltük. Említésre méltó, hogy néhány esetben (pl.: **65g**) csekély mennyiségben flavanon is képződik. Ennek oka az, hogy a bázikus közegben végrehajtott reakció során a kalkonszármazék és a flavanon között egyensúly alakul ki, ami csökkenti az izolált kalkon kitermelését.

A ¹H NMR spektrumban a C-α és a C-β protonok csatolási állandója alapján (~ 14-15 Hz) határoztuk meg, és megállapítottuk, hogy minden esetben *transz*-származék képződött, a várakozásnak megfelelően

A kalkonok izolálása után a gyűrűzárási reakciók megvalósítása következett intramolekuláris oxa-Michael reakcióval. A reakciókban bázisként nátrium-hidroxidot vagy nátrium-acetátot használtunk.



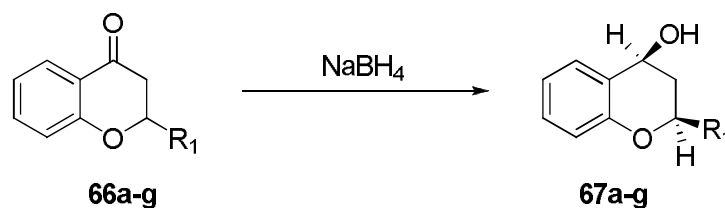
Az izolált hozamokat a 3. táblázatban foglaltam össze:

	R ₁	kitermelés (%)
66a	p-tolil	58
66b	tiofén-2-il	15
66c	furán-2-il	2
66d	2-metiltiazol-5-il	57
66e	piridin-2-il	27
66f	piridin-3-il	72
66g	piridin-4-il	9

3. táblázat

A gyűrűzárt származékokat, a 2-szubsztituált-4-kromanonokat közepes, vagy alacsony hozammal állítottam elő a fenti körülmények között. Számos esetben a termék olajszerű anyag volt, melyből éteres eldörzsöléssel, mélyhűtőben „kifagyasztva” nyertük a kristályos termékeket, ami természetesen gyors és költségtakarékos eljárás volt, de a kromatográfiás tisztítás feltehetően magasabb kitermelést eredményez.

Ezt követően a kísérletek az oxocsoport redukálására, hidroxilcsoporttá alakítására irányultak.



Az eredményeket a 4. táblázat tartalmazza.

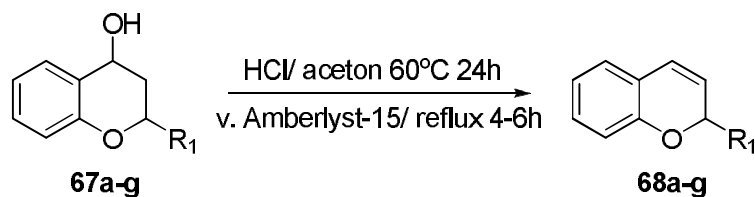
	R ₁	kitermelés (%)
67a	p-tolil	84
67b	tiofén-2-il	70
67c	furán-2-il	feldolgozás alatt
67d	2-metiltiazol-5-il	97
67e	piridin-2-il	88
67f	piridin-3-il	80
67g	piridin-4-il	70

4. táblázat

A NaBH₄-el végzett redukciós reakciók jó hozammal és rövid reakcióidővel (10-30 perc) adták a kívánt cisz-kromán-4-ol származékokat, melyekben a C-2 és C-4 szubsztituensek ekvatoriális állásúak.

Az oxocsoport redukcióját követően vízkilépéssel szándékoztuk előállítani a célkitűzésben

megjelölt 2-szubsztituált kroménszármazékokat.



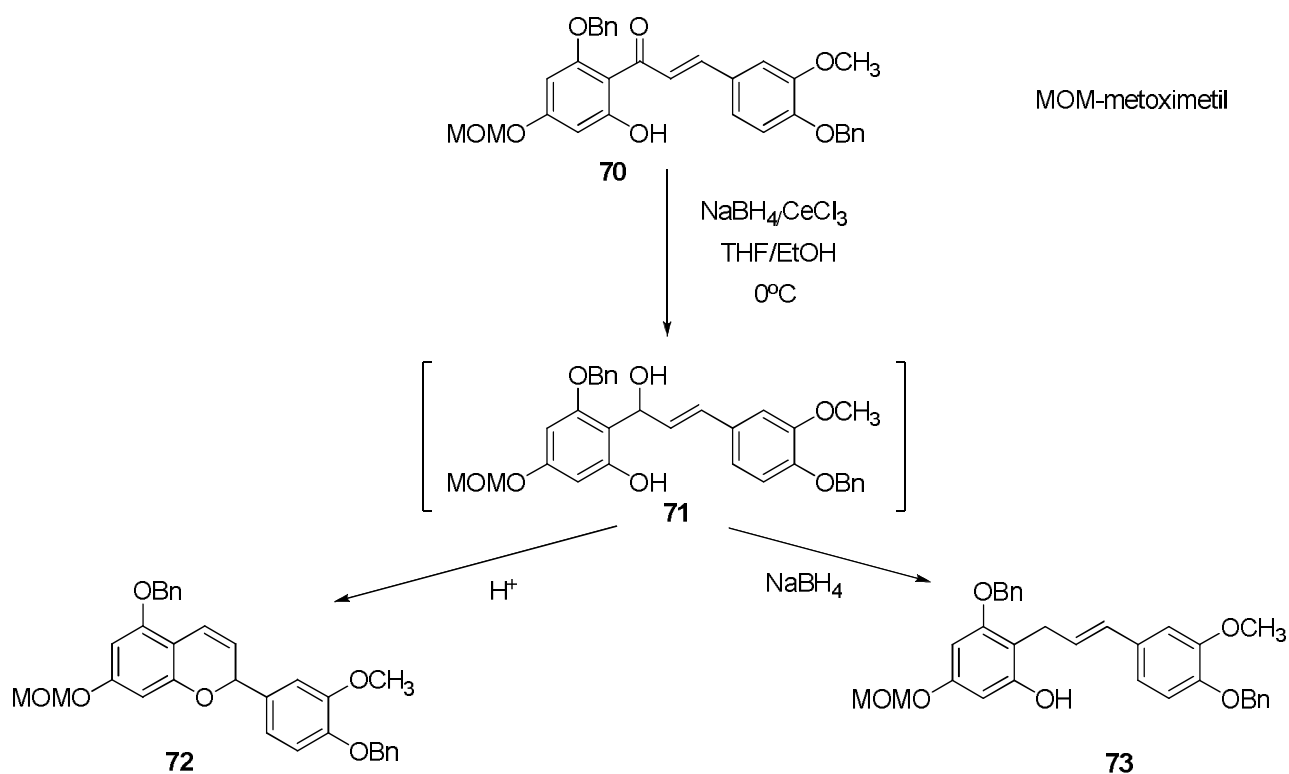
A vízkilépéses reakciók kivitelezésére több reakciókörülményt teszteltünk pl.: HCl/aceton (10%; 1:1 arány), de ezek a reagensek nem szolgáltatták a kívánt eredményt, vízkilépést nem tapasztaltunk, és melegítés hatására a kiindulási anyag komplex keverékké bomlott. Amberlyst-15-el is elvégeztük a reakciót, mellyel alacsony hozamot értünk el. Az Amberlyst-15 a kereskedelemből beszerezhető kopolimergyanta, mely alkoholok vízkilépését segíti. Az eredményeket az alábbi 5. táblázatban foglaltam össze:

	R ₁	kitermelés (%)
68a	p-tolil	39
68b	tiofén-2-il	-
68c	furán-2-il	-
68d	2-metiltiazol-5-il	7
68e	piridin-2-il	-
68f	piridin-3-il	-
68g	piridin-4-il	-

5.táblázat

Tapasztalataink azt mutatják, hogy az adott molekulákból a vízkilépés nehezen idézhető elő és erélyesebb körülmények között mellékreakciók jelennek meg.

A probléma megoldására a gyűrűzárási és vízkilépési reakciót egy lépésben terveztük megvalósítani a kalkon származékok CeCl₃ és NaBH₄ –os kezelésének segítségével. Zhang és munkatársai^[14] **70** kalkonszármazékból **71** alkoholon keresztül a megfelelő 1,3- diarilpropént (**73**) állították elő. A reakció mellékterméke a **71** intermedierből keletkező képződő gyűrűzárt kromén vegyület (**72**) volt, melynek kialakulását a reakciókörülményekkel befolyásolni lehetett.



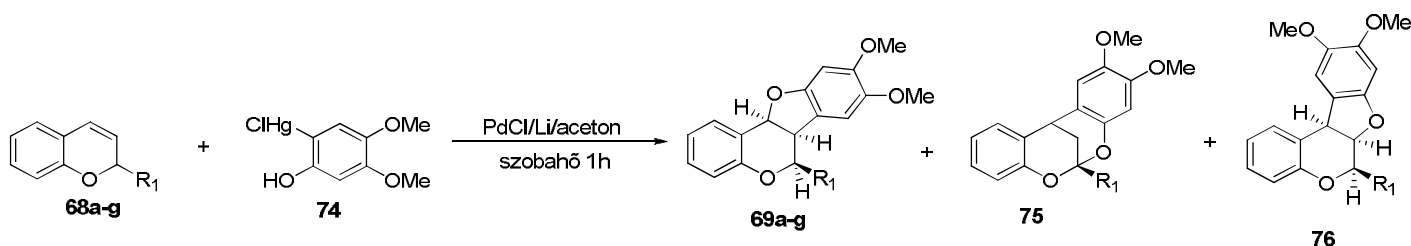
E reakció két lépésben zajlik. Az első lépés az allil alkohol intermedier képződése redukcióval, melyet egy lassúbb sav katalizált intramolekuláris gyűrűzárás, majd vízkilépés követ. A reakció alkalmazásával a kromén előállítás szekvenciája egy lépésre rövidül. Az eddigi eredményeket a 6. táblázatban foglaltam össze:

	R ₁	kitermelés (%)
65a→68a	p-tolil	72
65b→68b	tiofén-2-il	93
65c→68c	furán-2-il	feldolgozás alatt
65d→68d	2-metiltiazol-5-il	42
65e→68e	piridin-2-il	elbomlik
65f→68f	piridin-3-il	elbomlik
65g→68g	piridin-4-il	elbomlik

6.táblázat

A piridin szubsztituenst tartalmazó vegyületek esetében a terméket nem sikerült izolálni, mert az oszlopkromatográfiás elválasztás során elbomlanak.

A pterokarpánok előállítása a megfelelő kromén és a klórmerkuri vegyület Heck oxiarilezési reakciójával történt. Eddig két vegyülettel végeztem el a Heck reakciót melyből a **69b** esetén közepes hozammal kaptam a várt cisz-pterokarpán származékot. A **69b** keletkezése mellett kis mennyiségben a regioizomerjét (**75**) és benzoxacin (**76**) származékot is észleltünk, de csak keverékükből tudtunk NMR vizsgálatokat végezni. Ezzel ellentétben a **69a** esetében minimális átalakulást észleltem, a kiindulási anyag jelentős hányada átalakulatlan maradt.



A kísérletek eredményeit a 7. táblázatban foglaltam össze.

	R_1	kitermelés (%)
69a	p-tolil	2,3
69b	tiofén-2-il	68

7. táblázat

A Heck-kapcsolást **69b** esetében megpróbáltuk klórmerkuri-fenol helyett 2-jódfenollal is palládium-acetát katalizátor mellett, ám átalakulást nem tapasztaltunk, a várt pterokarpán képződés elmaradt. A többi 2-heteroarilkromén származék kapcsolási reakciója folyamatban van.

5. Részletes kísérleti rész

Az olvadáspontokat Kofler készülékkel határoztuk meg. Az NMR spektrumokat Bruker-AMX 500 (1H: 500 MHz; 13C: 125 MHz), Bruker WP 200 SY (1H: 200 MHz; 13C: 50 MHz), és Bruker Aspect 3000 (1H: 360 MHz) spektrométerekkel vettük fel, belső standardként TMS-t használtunk. A kémiai eltolódásokat ppm, míg a csatolási állandókat (J) Hz-ben adtuk meg. Kieszelgel 60 F254, 0.5 mm, Merk típusú szilikagéllel bevont lapokat használtunk a félpreparatív TLC elválasztásokhoz, illetve 0,25 mm-t a reakció követésére.

5.1. Általános módszer kalkonszármazékok előállítására

Háromnyakú lombikban **68** (4ml; 4,52g; 33,2 mmol)-ot, 30ml etanol és 6 ml 50%-os KOH tiszta, sárgás oldatát szobahőmérsékleten 30 percig kevertettem, majd 5 ml etanollal a lombikba mostam **69b**-t (4g; 3,4ml; 36,52 mmol). Ekkor az oldat narancsszínűre változott. A reakcióelegyet másnapig szobahőmérsékleten kevertettem. Másnapra sűrű, pépes szuszpenzió alakult ki. A VRK eredmény alapján a kiindulási anyag elfogyott, a termék foltja fenilhidrazinnal negatív próbát adott. Futtatóelegy: hexán:etil-acetát 4:1. A reakcióelegy feldolgozásához a sűrű anyagra feleslegben vizet öntöttem, majd 10%-os sósavval, lassan semleges pH-ig savanyítottam, diklórmétánnal extraháltam. A szerves fázist izzított MgSO₄-on szárítottam, majd szűrtem és bepároltam.

(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(tiofén-2-il)prop-2-én-1-on (**65b**)

A termék: m=7,45g; kitermelés: 97,5%; sárga kristály; op.: 92,9-94,3 °C .

¹HNMR:

[CDCl₃ 400MHz]

δ: 12,856 1H s(C-2' OH); δ: 8,060-8,018 1H d (J=15,12 C-β H); δ:7,884-7,895 1H dd (J=6,12 C-6' CH); δ: 7,463-7,387 4H M (C-4', C-3, C-5 ,C-α CH); δ: 7,115-6,937 3H M (C-4, C-3', C5' CH)

(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(p-tolil)prop-2-én-1-on (**65a**)

A termék: m=1,11g; kitermelés: 28%; sárga kristály; op.: 111,5-113,5°C

¹HNMR:

[CDCl₃ 400MHz]

δ: 12,865 1H s (C-2' OH) ; δ: 7,884-7,928 1H dd (J=16, J=8 C- 6' CH) δ: 7,632 1H s (C-α CH) δ: 7,593 1H s (C-β CH) δ: 7,550-7,570 2H d (J=8 C-2 CH, C-6 CH); δ: 7,469-7,508 1H M (C-4' CH) δ: 7,227 1H s (C-5 CH) δ: 7,247 1H s (C-3 CH) δ: 7,013-7,033 d (J=8 C-3' CH) δ: 6,918-6,956 1H t (J=7,2 C-51 CH) δ: 2,398 3H s (C-4 CH₃)

(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(furán-2-il)prop-2-én-1-on (65c)

A termék: m=4.59g; kitermelés: 57% sárga kristály; op.: 101-103°C

¹HNMR:

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 12,902 1H s (C-2' OH); δ: 7,879-7,906 1H dd (J=7,9 J=8,28 C-6' CH) δ: 7,680-7,638 1H d (J=15,12 C-α CH) δ: 7,549-7,507 2H M (a tartományban megtalálható: δ: 7,536-7,532 1H d J=1,44 C-5 CH; ill. 7,549-7,507 1H d J= 15,12 C-β CH); δ: 7,488-7,441 1H M (C-4' CH) δ: 7,013-6,988 1H dd (J=8,28 C-3' CH); δ: 6,935-6,890 1H M (C-5' CH) δ:6,745-6,736 1H d (J=3,24 C-3 CH) δ: 6,519-6,505 1H q (C-4 CH)

(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(2metiltiazol-5-il)prop-2-én-1-on (65d)

A termék: m=0,97g ; kitermelés: 24%; sárga kristály; op.: 103-107,3oC

¹HNMR

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 12,85 1H s (C-2' OH); δ: 8,02-8,00 d 1H (J=7,2 C6'-CH) δ: 7,96 1H (C-β CH) δ: 7,79-7,74 1H d (J=14,0 C-α CH) δ: 7,51-7,47 1H M (C-4'-CH); δ: 7,42 1H (C-5 CH) δ: 7,02-7,00 1H d (J=7,2 C-3' CH) δ: 6.96-6,91 1H t (J= 7,2 C-5' CH); δ: 2,78 3H s (C2-CH₃)

(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-2-il)prop-2-én-1-on (65e)

A termék: m=0.95g; kitermelés: 25%; drapp kristály; op.: 90-92°C

¹HNMR:

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 12,758 1H s (C-2' OH); δ: 8,658 1H s (C-6 CH); δ: 8,260-6,219 1H d (J=14,76 C-β CH); δ: 8,023-8,006 1H d (J=6,12 C-4 CH); δ:7,851-7,810 1H d (J=14,76 C-α CH); δ: 7,727 1H s (C-4'); δ: 7,467 2H s (C-5, C-6 CH); δ: 7,291 1H s (C-3); δ: 7,023-7,003 1H d (J=7,2 C-5 CH); δ: 6,929 1H s (C-3' CH)

¹³CNMR: δ: 193,95 (C-1); δ: 163,52 (C-2'); δ: 152,65 (C-2); δ: 150,15 (C-6); δ: 143,17 (C-3); δ: 136,84 (C-4'); δ: 136,56(C-4); δ: 130,16 (C-6'); δ: 125,74 (C-β); δ: 124,60 (C-5), δ: 123,98 (C-α); δ: 118,85 (C-5'); 118,39 (C-3'); δ: 121,66 (C-1')

(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-3-il)prop-2-én-1-on (65f)

A termék: m=1,39g; kitermelés: 37%; drapp kristály; op.: 145-147,3°C

¹HNMR:

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 12,662 s (C-2' OH); δ: 8,890-8,885 1H d (J=1,8 C-2 CH); δ: 8,664-8,647 1H dd (J=4,68 C-6 CH); δ: 7,985-7,980 1H d (J= 1,8 C-6' CH); δ: 7,963-7,901 1H M (C-β CH) δ: 7,746-7,703 1H d (J=15,48 C-α CH); δ: 7,530-7,523 1H t (J=2,52 J=1,44 C-4' CH); δ: 7,406-7,371 1H q (C-4 CH); δ: 7,059-7,034 1H dd (J=8,28 C-3' CH) δ: 6,990-6,945 1H t (J=7,92 C-5' CH)

(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-4-il)prop-2-én-1-on (65g)

A termék: m=2,11g; kitermelés: 19%; drapp kristály; op.: 108-112,7°C

¹HNMR:

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 12,573 1H s (C-2'-OH) ; δ: 8,707 1H s (C-2 CH); δ: 8,698 1H s (C-6 CH); δ: 7,908-7,887 1H d (J=7,56 C-6'-CH); δ: 7,781 2H s (C-α CH és C-β CH összeolvadva.) δ: 7,554-7,488 3H M (C-4' CH, C-3 CH, C-5 CH); δ: 7,049-7,026 1H d (J=8,28 C-3'CH) δ: 6,983-6,943 1H t (J=7,2 C-5' CH)

5.2 Általános módszer kalkonok gyűrűzárására

Háromnyakú lombikban **70** (200mg; 8,68*10⁻⁴ mol)-t, 21ml metanol oldatát szobahőmérsékleten kevertetve az oldathoz csepegtettem 2,5 ml 1,5%-os NaOH oldatot, miközben a kezdetben sárga színű oldat pirossá vált. A reakcióelegyet másnapig szobahőmérsékleten kevertettem, a reakciót VRK-n követtem. Eluensként hexán:etil-acetát 9:1-et használtam. Mivel számottevő átalakulást nem tapasztaltam, 1ml NaOH oldatot és 1ml metanolt adtam a reakcióelegyhez, illetve a hőmérsékletet 60°C-ra emeltem és még egy napig kevertettem. A reakcióelegy feldolgozásához a metanol nagy részét ledesztilláltam, a maradékra feleslegben vizet öntöttem, majd 10%-os sósavat csepegtettem pH semlegesig, majd etil-acetáttal extraháltam, izzított MgSO₄-on szárítottam, szűrtem és bepároltam. Mivel a kívánt reakció csak részben játszódott le (maradt kiindulási anyag), valamint a gyűrűzárt terméken kívül más anyag is keletkezett, a bepárolt anyagkeveréket oszlopkromatográfián választottam el. Eluensként hexán:etil-acetát 9:1-et használtam.

2-(tiofén-2-il)kromán-4-on (66b)

A termék: m=0,016g; kitermelés: 15% ; sárga kristály; op.:68,5-71,3°C

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 7,936-7,908 1H dd (J=8,28 C-5 CH); δ:7,529-7,481 1H M (C-7 CH); δ: 7,377-7,360 1H dd (J=5,04 C-5' CH); δ: 7,141-7,106 4 H M (C-6 , C-4', C-3' C-8 CH); δ: 5,769-5,725 1H dd (J=3,6 C-2 H); δ: 3,239-3,038 2H M (C-3 Ha és Hb)

2-(p-tolil)kromán-4-on (66a)

A termék: m=0,54g kitermelés: 58%; halványsárga kristály; op.: 57-59°C

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 7,918-7,897 1H d (J=7,56 C-5 CH); δ: 7,480-7,437 1H t (J=7,2 C-7 CH) δ:7,356-7,334 2H d (J=7,92 C-2', C-6' CH); δ: 7,222-7,201 2H d (J=7,56 C-3', C-5' CH) δ: 7,030-6,992 2H t (J=3,96 C-6, C-8 CH) δ: 5,411-5,367 1H DD (J=13,32 C-2 CH);δ: 3,085-2,797 2H M (C-3 CH₂) δ: 2,353 3H s (C-4' CH₃)

¹³CNMR:

δ:192,12 (C-4); δ:161,60 (C-6); δ: 138,64 (C-14) δ: 136,12 (C-8); δ: 135,69 (C-11) δ: 129,41 (C-13, C-15); δ: 127,00 (C-10); δ: 126,2 (C-12, C-16); δ: 121,53 (C-9); δ: 118,12 (C-7); δ: 79,47 (C-2); δ: 44,49 (C-2); δ: 21,20 (C-7)

2-(furán-2-il)kromán-4-on (66c)

A termék: m=0,03g; kitermelés: 1,5%; piszkosfehér kristály; op.: 150-152°C

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 7,928-7,902 1H dd (J= 7,92 C-5 CH); δ: 7,509-7,461 2H M (C-5', C-7 CH) δ: 7,057-7,002 2H M (C-6, C-8 CH); δ: 6,451-6,442 1H d (J=3,24 C-4' CH); δ: 6,399-6,385 1H d (J=1,8 C 3' CH); δ:5,560-5,518 1H dd (J=11,52 C-2 H); δ: 3,299-3,220 1H q (C-3 Ha); δ: 3,003-2,946 dd (J=16,92 C-3 Hb).

2-(2-metiltiazol-5-il)kromán-4-on (66d)

A termék: m=0,54g; kitermelés: 57%; színtelen kristály; op.: 79,7-82,6°C

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 7,935-7,910 1H d (J= 7,56 C-5 CH); δ: 7,526 1H t (J=8,64 C-7 CH); δ: 7,232 1H s (C-5' CH); δ: 7,079-7,030 H t (J=9 C-6, C-8 CH) δ: 5,649-5,606 1H dd (J=12,24 C-2 CH); δ: 3,313-3,029 2H M (C-3 H₂) δ: 2,741 3H s (C-2 CH₃)'

¹³CNMR:

δ: 191,45 (C-11); δ: 166,91 (C-9); δ: 160,57 (C-4); δ: 152,99 (C-2); δ: 135,92 (C-14); δ: 126,67 (C-16) δ: 121,59 (C-15); δ: 120,97 (C-10); δ: 118,05 (C-13); δ: 116,03 (C-5); δ: 75,54 (C-7); δ: 42,71 (C-12); δ: 19,15 (C-6)

2-(piridin-2-il)kromán-4-on (66e)

A termék: m=0,25g; kitermelés: 27%; világosbarna kristály; op.: 55-58°C

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 8,618 1H s (C-6' CH); δ: 7,942-7,072 7H M (C-5, C-4', C-7, C-5', C-6, C-3', C-8, CH); δ: 5,614-5,602 1H t (J=2,52 C-2 H); δ: 3,154-3,136 2H M (C-3 H_a és H_b).

2-(piridin-3-il)kromán-4-on (66f)

A termék: m=0,9g; kitermelés: 72% halványsárga olaj, de diizopropil-éterrel mélyhűtőben egy kevés színtelen kristály elkülöníthető; op.: 44-46°C

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 8,750 1H s (C-2' CH); δ: 8,654-8,641 1H d (J=4,68 C-6'-CH); δ: 7,947-7,926 d 1H (J=9,72 C-4' CH) δ: 7,854-7,832 ' H d (J=7,92 C-5 CH) δ: 7,549-7,053 1H t (J=7,2 C-7 CH); δ: 7,400-7,378 1H t (J=5,4 C-5'CH) δ: 7,099-7,053 2H t (J=8,28 C-6 C-8 CH); δ: 5,567-5,523 1H dd (J=13,32 C-2 CH) δ: 3,122-3,039 1H t (J=16,92 C-3 H_a) δ: 2,947-2,892 1H dd (J=16,56 C-3 H_b)

2-(piridin-4-il)kromán-4-on (66g)

A termék: m=0,10g; kitermelés: 9,4%; drapp kristály; op.: 84-85,2°C

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 8,694 2H s (C-2', C-6' CH); δ: 7,937-7,918 1H d (J= 6,84 C-5 CH) ; δ: 7,563-7,526 1H t (J=6,12 C-7 CH); 7,422 2H s (C-3', C-5' CH); δ: 7,107-7,086 2H d (J=7,56 C-6, C-8 CH); δ: 5,533-5,490 1H q (C-2 CH); δ: 3,039-2,922 2H M (C-3 Ha, Hb)

¹³CNMR:

δ: 190,53 (C-4); δ: 160,81 (C10) δ: 150,3 (C-2', C-6'); δ: 147,40 (C-4'); δ: 136,35 (C-8); δ: 126,86 (C-6); δ: 122,00 (C-7); δ: 120,83 (C-5); δ: 120,26 (C-3', C-5'); δ: 117,97 (C-9); δ: 77,53 (C-2); δ: 44,06 (C-3)

5.3. Általános módszer oxocsoport redukálására

Háromnyakú lombikba (**69b**) (20mg; $8,68 \cdot 10^{-5}$ mol) és 9ml metanol oldatához, 1 ml metanollal bemosva, NaBH₄-et (3mg; $8,67 \cdot 10^{-3}$ mol) adtam. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig kevertettem. A reakciót VRK-n követtem. Futtatóelegy: hexán:etil-acetát 3:7. Ezután a reakcióelegyről a metanolt ledesztilláltam, a reakcióelegyhez feleslegben vizet adtam, majd 10%-os HCl-t, majd telített NaHCO₃-at (pH enyhén lúgos). Ezután etil-acetáttal kiextraháltam, izzított MgSO₄-on szárítottam, szűrtem, bepároltam.

2-(tiofén-2-il)kromán-4-ol (67b)

A termék: m=14mg; kitermelés: 70%; fehér kristályok; op.: 115,1-119,7°C

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ:7,489-7,463 1H dd (J=7,48 C-5 CH); δ: 7,235-6,770 5H M (C-5', C-7, C3', C-4', C-6, C-8 CH); δ: 5,573 1H M (C-4 OH); δ:5,570-5,534 1H d (J=11,8 C-4 H); δ: 5,013-4,966 1H dd (J=10,8 C-2 H); δ: 2,503-2,481 1H q (C-3 Ha); δ: 2,105-2,006 1H M (C-3 Hb)

2-(p-tolil)kromán-4-ol (67a)

A termék: m=0,39g; kitermelés: 84%; sárga kristály; op.: n.a.

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 7,522-7,501 1H d (J=7,56); δ: 7,345-7,323 2H d (J=7,92 C-3', C-5' CH); δ: 7,222-7,200 3 H M (C-2', C-6' C-7 CH); δ: 7,000-6,958 1H t (J=7,56 C-6 CH); δ: 6,895-6,872 1H d (J=8,28 C-8 CH); δ: 5,155-5,070 2H M (C-2, C-4 H); δ: 2,518-2,646 1H q (C-3 H_a); δ: 2,368 3H s (C-4' CH₃); δ: 2,186-2,089 1H dd (J=21,96 C-3 H_b); δ: 1,842-1,819 1H d (J=8,28 C-4 OH)

2-(2-metiltiazol-5-il)kromán-4-ol (67d)

A termék: m=0,47g; kitermelés: 97%; színtelen olaj, hideg diizopropil-éterrel szűrőre mosható; op.: 94-96°C

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 7,496-7,477 1H d (J=6,84 C-5 CH); δ: 7,183-7,158 2H d (J=9 C-5' C-7 CH); δ: 6,962-6,926 1H t (J=6,84 C-6 CH); δ: 6,856-6,835 1H d (J=7,56 C-8 CH); δ: 5,320-5,297 1H d (J=8,28 C-2 H); δ: 4,977-4,960 1H d (J=6,12 C-4 H); δ: 4,052-4,033 1H d (J=6,84 C-4 OH); δ: 2,682 4H s (C-2' CH₃, alatta C-3 H_a); δ: 2,292-2,209 1H M (C-3 H_b)

2-(piridin-2-il)kromán-4-ol (67e)

A termék: m=0,18g; kitermelés: 88% drapp kristály; op.: 119-121,3°C

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 8,521-8,508 1H d (J=4,68 C-6' CH); δ: 7,769-7,723 1H t (J=7,56 -4' CH); δ: 7,619-7,597 1H d (J=7,92 C-3' CH); δ: 7,509-7,488 1H d (J=7,56 C-5 CH); δ: 7,256-7,175 2H M (C-5', C-7 CH); δ: 6,983-6,942 1H t (J= 7,2 C-6 CH); δ: 6,889-6,866 1H d (J=8,28 C-8 CH); δ: 5,383-5,350 1H dd (J= (8,64 C-2 H); δ: 5,041-5,002 1H t (J=6,84 C-4 H); δ: 3,863 (C-4 OH); δ: 2,785-2,722 1H M (C-3 H_a); δ: 2,299-2,261 1Hdd (J=8,28 C-3 H_b)

2-(piridin-3-il)kromán-4-ol (67f)

A termék: m=0,65g; kitermelés: 80%; törtfehér kristály; op:109-110,5°C

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 8,584 1H s (C-2' CH); δ: 6,504 1H s (C-6' CH); δ: 7,778 1H s (C-4' CH); 7,550 1H s (C-5' CH); δ: 7,324-7,184 2H M (C-6, C-7 CH) δ: 6,997-6,979 1H d (J=6,48 C-5 CH); δ: 6,865-6,853 1H d ((J=4,32 C-8 CH); δ: 5,190-5,106 2H t (J=11,52 C-2, C-4 CH); δ: 3,491 1H s (C-4 OH) δ: 2,481-2,462 1H t (J=6,84 C-3 Ha); δ: 2,111-2,078 1H d (J=11,8 C-3 Hb)

2-(piridin-4-il)kromán-4-ol (67g)

A termék: m=0,13g; kitermelés: 82%; fehér kristály; op.: 166-170°C

¹HNMR :

[DMSO 360MHz]

δ: 8,61-8,59 2H s (C-2' CH C-6' CH); δ: 7,49-7,47 3H d (J=7,2 C-3' C-5' CH alatta C-5 CH) δ: 7,18-7,13 1H t (J=7,2 C-7 CH); δ: 6,97-6,92 1H t (J=7,2 C-6 CH); δ: 6,85-6,83 1H d (J=7,2 C-8 CH); δ: 5,60-5,59 1H d (J=3,6 C-2 H); 5,33-5,29 1H d (J=14,4 C-4 OH); δ: 5,00-4,94 1H M (C-4 H); δ: 2,42-2,37 1H dd (J=14,4 C-3 Ha); δ: 1,90-1,80 1H dd (J=25,2 C-3 Hb)

5.4. Általános módszer 2H-kromének előállítására

CeCl₃*7H₂O (2,20g; 5,9062*10⁻³mol) és 10ml etanol oldatát szobahőmérsékleten kevertetem a só feloldódásáig. Ezután a reakcióelegybe óvatosan (68b) (0,50g; 2,1714*10⁻³mol) 25ml THF-el készült oldatát adtam. Ezután a reakcióelegyet 2°C-ra hűtöttem, majd kis részletekben NaBH₄ –et (0,22g; 5,9062mol) adtam az elegyhez melyet összesen 5ml etanollal mostam be. A reakciót VRK-n követtem. A „kalkon” eltűnése után 5%-os citromsavat cseppenként adagoltam a reakcióelegybe, az élénk gázfejlődés megszűnéséig. Ekkor pH≈4-5. A reakcióelegyet tovább kevertetem, 1 órán át forralva, VRK-n követem. A VRK előhívásához, I₂ gőzt a kettőskötés kimutatására (pozitív próba), a fenolos OH eltűnésére FeCl₃.at (negatív próba) használtam. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyre feleslegben vizet öntöttem, etil-acetáttal extraháltam, a szerves fázist izzított MgSO₄ szárítottam, bepároltam.

2-(tiofén-2-il)-2*H*-kromén (68b)

A termék: m=14mg; kitermelés: 70%; fehér kristályok; op.: 115,1-119,7°C

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 7,263-7,249 1H d (J=5,04 C-5 CH δ: 7,082-7,072 2H M (C-5', C-7) CH); δ: 7,026-7,006 1H d (J=7,2 C4' CH); δ: 6,957-6,933 1H t (J=4,68 C-6 CH); δ: 6,880-6,838 1H t (J=15,12 C-8 CH); 6,787-6,764 1H d (J=8,28 C-3' CH); δ: 6,580-6,553 1H d (J=9,72 C-4 CH); δ: 6,097-6,089 1H d (J=2,88 C-2 H) δ: 5,917-5,879 1H q (C-3 CH)

2-(2-metiltiazol-5-il)-2*H*-kromén(68d)

m=0,0794g; kitermelés 42,6%; törtfehér kristály; op.: 100,2-101,7°C

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ:7,26 1H s (C-4' H); δ:7,12-7,10 3H d (J=7,2 C-8, C-7, C-5 H); δ:7,01-6,99 2H d (J=7,2 C-6, C-5 H); δ: 6,89-6,85 3H t (J=7,2 C-8, C-6, C-4 H); δ: 6,56-6,53 2H d (J=10,8 C-2, C-3 H); δ: 6,06-5,98 1H M (C-3 H); δ: 2,72 3H s (C-2' CH₃)

5.5. Általános módszer pterokarpánok előállítására

PdCl₂ (25mg; 0,164 mmol), LiCl (13,9mg, 0,328mmol) és 3ml vízmentes acetont oldatát szobahőmérsékleten 15 percig kevertetem, majd a reakcióelegybe **73a** (36mg, 0,164 mol) és 3ml vízmentes acetont oldatát keverem, további 20 percig kevertetem. Ezt követően **79** (122mg, 0,328 mmol) adok az elegybe. A merkurivegyületet 2ml vízmentes acetonnal mosom be. További 20 percig kevertetem szobahőmérsékleten. VRK, futtatóelegy hexán:etil-acetát 4:1. A reakció lejátszódása után az elegyet celliten szűröm, acetonnal mosom. A kapott borostyánszínű oldatot bepárolok. Bepárlás után sötétbarna olajos anyag marad a lombikban, melyet oszlopkromatográfián választok el. Eluensként hexán:etil-acetát 4:1 keveréket használok.

8,9-dimetoxi-6-p-tolil-6a,11a-dihidro-6*H*-benzofuro[3,2-c]kromén (69a)

δ: 7,64-7,599 1H dd (J=6,12 C-1 CH); δ: 7,258-5,846 9H M (C-2, C-3, C-4, C-10, C-7, C-2', C-3' C-5', C-6' CH); δ: 1,541 1H s (C.4' CH); δ: 3,533 3H s (C-8 OMe); δ: 3,858-3,867 3H M (C-9 OMe); δ: 5,604- 5,585 2H M (C-11a, C-6 H); δ:4,426-4,395 d 1H (J=11,16 C-6a H)

8,9-dimetoxi-6-(tiofén-2-il)-6a,11a-dihidro-6H-benzofuro[3,2-c]kromén (69b/1)

A termék: m=0,01157g kitermelés: 15% fehér kristály, o.p.: 137-139°C

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 7,617-7,596 1H t (J=6,48 C-1 CH); δ: 7,454-6,975 7H M (C-2, C-3, C-4, C-3', C-7, C-4', C-5' CH); δ: 6,530 1H s (C10-CH); δ: 5,616-5,597 1H d (J=6,84 C-11); δ:4,759-4,729 1H d (J=10,8 C-6 H); δ: 3,835 3H s (C-9 OMe); δ: 3,579 3H s (C-8 Ome)

9,10-dimetoxi-6-(tiofén-2-il)-6a,11b-dihidro-6H-benzofuro[3,2-c]kromén (69b/2)

A termék: m=0,0390 g, kitermelés 53%, fehér kristály o.p.: 135-139°C

¹HNMR :

[CDCl₃ 360MHz]

δ: 7,616-6,976 8H M (C-3, C-1, C-2, C-4, C-3', C-4', C-5', C-10 CH); δ: 6,585-6,531 1H d (J=19,44 C-7 CH); δ: 5,618-5,599 1H d (J=6,84 C-6 H); δ: 6,021 1H s (C-6a H); δ: 1,558-1,254 4H M (C-6a CH₂)

6. Összefoglalás

A flavonoidok egyik jelentős alcsoportját a pterokarpánok alkotják. A pterokarpánok *cisz*-kondenzált benzofuranil-benzopirán gyűrűt tartalmazó vegyületek. A természetben előforduló pterokarpánok optikailag aktív és racém formában egyaránt jelen vannak, azonban a növények többségben a (6a*R*, 11a*R*) abszolút konfigurációjú enantiomert állítják elő. A pterokarpánok között számos jelentős vírusellenes, rákellenes, gombaellenes, hatású vegyület található.

Diplomamunkám egyik célkitűzése volt a különböző 2-arilkromanonok előállítása 2'-hidroxi-acetofenonból és heteroaromás karbaldehydekből kiindulva, a megfelelő kalkon származékon keresztül. A 2-aril kromanonokat, vagy a kalkon típusú vegyületeket 2-aril-2*H*-kroménakké szándékoztuk alakítani, két külön reakcióúton, melyek ezt követően kiindulási anyagul szolgálnak a pterokarpánok előállítására. A 2-aril-2*H*-kromének Heck-oxiarilezési reakciójával racém 6-heteroaril pterokarpánokat, illetve regioizomerjeiket szándékoztam előállítani farmakológiai vizsgálatokra. Ennek keretében vizsgálni kívántam a C-2 heteroaril szubsztituens hatását a termékek minőségére és mennyiségére. A kalkonképzési reakciókat Claisen-Schmidt kondenzációjával valósítottuk meg és a kapott termékekből intramolekuláris oxa-Michael reakcióval kaptuk a megfelelő flavanon származékokat, melyeket NaBH₄-el redukálva a megfelelő kromán-4-ol származékot kaptuk. A kalkonképzési reakciók az acetofenon és a tiofén-2-karbaldehyd között játszódtak le a legjobb kitermeléssel (**65b** 97,5%), míg a gyűrűzárási reakciók a piridin-3-il szubsztituenst tartalmazó vegyület esetében működtek a legjobban (**66f** 72%). A redukciós reakciók minden esetben jó termelést mutattak, a kitermelés 70-97% között volt. A redukció után általánosan alkalmazott dehidratálási körülmények alacsony hozamot adtak a **68a** és **68d** vegyületekre, a többi esetben pedig a kívánt termék nem keletkezett.

Egy friss közlemény szerint a gyűrűzárási és vízkilépési reakciót egy lépésben tudtuk megvalósítani CeCl₃, NaBH₄ és citromsav alkalmazásával. E reakciók feldolgozása során a C-2 piridin szubsztituenst tartalmazó vegyületek esetében a terméket, nem sikerült izolálni, míg a többi vegyület esetében elfogadható hozamot sikerült elérni. Az így előállított 2*H*-kromén származékokból Heck-oxiarilezéssel történt a pterokarpánok előállítása és **69b** esetében megfigyelhető volt a megfelelő regioizomerek képződése is.

7. Summary

Pterocarpanes represent an important group of flavonoids . The *cis*-fused pterocarpanes are benzofuranyl benzopyran derivatives. Naturally occurring pterocarpanes can be formed in both optically active and racemic forms , however , the majority of plants synthesize (6aR, 11aR) enantiomer. Pterocarpanes possess significant antiviral, anti-tumor, fungicidal activities.

One of the aims of my thesis was to prepare various arylchromanones from 2'-hydroxy-acetophenone and heteroaromatic carbaldehydes starting materials through the corresponding chalcone-derivatives. We intended to convert the 2-arylchromanones, or the chalcone-type derivatives to 2-aryl-2*H*-chromenes, which are starting materials for the preparation of pterocarpanes. I intended to produce racemic 6-heteroaryl pterocarpanes or regioisomers by Heck-oxyarylation of 2-aryl-2*H*-chromenes for pharmacological studies. In this context the effect of C-2 heteroaryl substituent effects was studied on the nature and ratio of the products. Reactions implemented to form chalcones are based on Claisen-Schmidt condensation and the resulting product was cyclized by intramolecular oxa-Michael reaction to give the corresponding flavanone derivatives. These were reduced with NaBH₄ to obtain the corresponding chroman-4-ol derivatives. The formation of chalcone from thiophene-2-carbaldehyde and acetophenone took place with high yield (97.5% **65b**), and cyclization worked best for the pyridine-3-yl substituted derivative (**66f** 72%). Reduction performed well in all cases, and yields fell in the range of 70-97%. After reduction dehydration was carried out by means of generally used dehydration reagents, but these reactions afforded low yields and except for **68a** and **68d** did not even allowed the desired product.

According to a recent paper the preparation of the 2*H*-chromene derivatives could be achieved in a single step with NaBH₄, CeCl₃, and citric acid. These one-step transformation have afforded acceptable yields for the target 2*H*-chromenes except for pyridinyl derivatives, the decomposition of which was observed during their column chromatography purification. The 2*H*-chromene derivatives prepared in this way was used in a Heck-oxyarylation to prepare pterocarpanes and in the case of **69b** formation of the corresponding regioisomers were observed.

8. Hivatkozások

- [1]Freudberg K. & Weings K.(1962) The Chemistry of Flavonoid Compounds Ed by Geissen T.A. Oxford: Pergamon Ltd.
- [2]Balázs Lóránd A Kémia Története Nemzeti Tankönyvkiadó 1996 ISBN1873447
- [3]Rusznay, A. Szent-Györgyi, "Vitamin P: Flavanols as Vitamines", *Nature*, **138**, 27 (1936)
- [4](Tóth László – Gyógynövények Drogok Fitoterápia-DEENK Kossuth Egyetemi Kiadó 2007.)
- [5](Petr Hodek, Pavel Trefil, Marie Stiborová, Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450, *Chemico-Biological Interactions* , 19 October 2001, 139, 1–21)
- [6]Kertiné Ferecz Renáta Potenciálisan biológiailag aktív flavanolignánok szintézise és szerkezetvizsgálata Egyetemi doktori (PhD) értekezés, Debreceni Egyetem 2012
- [7]D.Slade, D. Ferreira, J.P.J. Marais, „Circular Dichroism, a Powerful Tool for the Assessment of Absolute Configuration of Flavonoids” *Phytochemistry*, 66, 2177, (2005)
- [8]J. B. Harborne, The Flavonoids. Advances in research since 1986, Chapman and Hall, 1994, 166)
- [9]P. C. Stevenson, M. P. Haware, „Maackiain in cicer bijugum Rech. f. associated with resistance to Botrytis grey mould”, *Biochemical Systematics and Ecology*, 1999, 27, 761)
- [10]R. F. Heck, „Arylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII Metal Derivatives
- [11]G. Kerti, T. Kurtán, S. Antus, „Study of the Reaction Mechanism of Heck-oxyarylation of 2*H*-chromenes”, *Arkivoc*, **2009**, (vi), 103.
- [12]J. C. Breytenbach, G. J. H. Rall, D. G. Roux, „A Direct Synthesis of Methanodibenzo[1,3]dioxocins”, *J.Chem. Soc. Perkin Trans I.*, **1981**, 2604
- [13]Németh István Potenciálisan biológiailag aktív pterokarpánszármazékok szintézise Egyetemi doktori (PhD) értekezés Debreceni Egyetem 2012.
- [14]Zhang, Mingbao; The Institutes for Pharmaceutical Discovery, Chemistry Jagdmann, G; The Institutes for Pharmaceutical Discovery, Van Zandt, Michael; The Institutes for Pharmaceutical Discovery, Beckett, Paul; The Institutes for Pharmaceutical Discovery, Schroeter, Hagen ; MARS *Symbioscience The Journal of Organic Chemistry* jo-2012-015193 Article 13-Aug-2012

9. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Gulácsi Katalin egyetemi adjunktusnak, hogy a tanszéken eltöltött időben munkámat figyelemmel kísérte, tanácsaival segítette, továbbá e dolgozat elkészítését lehetővé tette.

Köszönet illeti Dr. Kurtán Tibort, konzulensemét, aki hasznos útmutatásaival segítette dolgozatom elkészítését.

Köszönet illeti Dr. Antus Sándor egyetemi tanár volt, illetve Dr. Patonay Tamás egyetemi tanár jelenlegi tanszékvezetőt, hogy engedélyezték a szerves kémiai tanszéken dolgozatomat elkészíteni.

Köszönet illeti a **TÁMOP-4.2.2/B-10/-1-2010-0024** pályázatát az anyagi támogatásért.

Köszönetet mondok Tóth László és Papp Tamás PhD-hallgatók NMR-mérésekben nyújtott segítségéért, továbbá azért, hogy segítségemre voltak e dolgozat létrejöttében.

Külön köszönettel tartozom Deák Edina technikusnak a laborban nyújtott segítségéért

Köszönettel tartozom az E-423/A labor minden dolgozójának és hallgatójának a barátságukért és a jó hangulatért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm családom támogatását, ami nélkül ez a dolgozat nem készülhetett volna el.