



SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁSOK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

Antus Sándor

AZ OXIGÉN-HETEROCIKLUSOKHOZ
KAPCSOLÓDÓ KUTATÁSAIM
NÉGY ÉVTIZEDE



Terintetes Nagy 97

személyi szabályainak 32. és a leg szót:
újra újran választott tag, a külső kivétel
szabályába tartozó dolgozat felolvasását,
személyes megnevezés esetén beüld
legfeljebb egy év alatt szét foglat; külsőben meg-

szabály megnevezésén.
Lehetetlen esetek, melyekben kivált vidéken la-
gátolhatatlan a határvit meg tartani: de halga-
elűzni a szabály meg nem tartatását, amellyel
mint összes szabályzatunkat szétfelelt tekintem
következésképpen figyelembe kell venni a J. Akadémia
szükségtelen.

Indoklásba hozatik tehát, hogy egyelőre az
1861. igt. választott s szét foglatás által meg nem erős-
ített ^{rendes} tagok nevei a kivételből kitöröltesse, az 1861-
és 65-ig választottak a szabályokra emeltesse, az 1861-
évére pedig a titokzáró hivatal oda utasítsa, hogy
evidenciában tartás végett az újban választottakat,
míg szét nem foglatat, a sorozatba fel ne vegye.

853
1865

Jan. 26. 1865.
Zollner Mór
Lugany Béla
Hollán Ernő

Kemény László
Königsberg László
Jóshörményi János
r. tag Jolly János utaz
Gyengyfalva

Antus Sándor

AZ OXIGÉN-HETEROCIKLUSOKHOZ
KAPCSOLÓDÓ KUTATÁSAIM NÉGY ÉVTIZEDE

SZÉKFOGLALÓK
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIAÁN

A 2004. május 3-án megválasztott
akadémikusok székfoglalói

Antus Sándor

AZ OXIGÉN-
HETEROCIKLUSOKHOZ
KAPCSOLÓDÓ KUTATÁSAIM
NÉGY ÉVTIZEDE



Magyar Tudományos Akadémia • 2014

Az előadás elhangzott 2004. október 19-én

Sorozatszerkesztő: Bertók Krisztina

Olvasószerkesztő: Laczkó Krisztina

Borító és tipográfia: Auri Grafika

ISSN 1419-8959

ISBN 978-963-508-764-8

© Antus Sándor

Kiadja a Magyar Tudományos Akadémia
Kiadásért felel: Lovász László, az MTA elnöke
Felelős szerkesztő: Kindert Judit
Nyomdai munkálatok: Kódex Könyvgyártó Kft.

Mindenekelőtt szeretném megköszönni a Magyar Tudományos Akadémia és a Kémiai Osztály tagjainak és közülük külön is ajánlóimnak, Lipták András, Lempert Károly, Markó László, Medzihradszky Kálmán és Szántay Csaba akadémikusoknak, hogy tudományos munkásságom alapján az Akadémia tagjainak sorába fogadtak. Úgy gondolom, hogy a tudományok művelőit ennél nagyobb megtiszteltetés aligha érheti. A Kémiai Osztályon kialakult szokás követve székfoglaló előadásomban megkísérlem a rendelkezésemre álló idő alatt kutatásaim főbb irányait bemutatni.

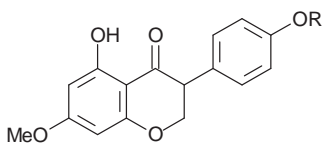
Szakmai pályafutásom kezdeteire visszatekintve meggyőződéssel kijelenthetem, hogy szerencsésnek mondhatom magamat, hogy érettségim után közvetlenül egy sikeres felvételi vizsga ellenére sem nyertem felvételt a BME Vegyészmérnöki Karára, hanem gimnáziumi osztályfőnököm, fizika- és kémiatanárom, néhai Sándor János docens úr ösztönzésére már korábban megszerzett laboránsképzésem birtokában az egyetem Szerves Kémiai Tanszékére, mégpedig Farkas Loránd akadémikus kutatócsoportjába, az ún. „Szürke laboratóriumba” kerültem. Az itt dolgozó munkatársak segítőkészen és barátsággal fogadtak és laboránsképzésemnek köszönhetően nagyon hamar bevontak a kísérleti munkákba. Így éltem át a preparatív szerves kémiai munka első örömeit, a pirogallol benzilezése révén a tudományos felismerés első élményeként azt, hogy e vegyület mindent megfeketítő tulajdonsága hidroxilcsoportjainak benzilezésekor megszűnik, és az így nyert pirogallol-tribenziléter szolgál kiindulási anyagnak a növényekben előforduló érdekes szerkezetű vegyületek, az ún. izoflavonok szintéziséhez.

A szerves kémia iránti érdeklődésemet az a szerencsés véletlen is fokozta, hogy tanszéki segéderőként már egyetemi tanulmányaim megkezdése előtt két féléven keresztül hallgathattam Lempert professzor úr alap kollégiumi előadásait, bennük a szintetikus munka fontosságát és a gyógyszerkutatásban betöltött jelentős szerepét ismerhettem meg.

Visszagondolva, a laboránsként eltöltött év döntően meghatározta későbbi kutatói pályaválasztásomat, és ezért őszinte köszönettel tartozom a Szürke labor és a tanszék akkori munkatársainak.

Tudományos diákkörösként, majd pedig diplomázóként is a Szürke laborban dolgoztam. A Zemplén-hagyományokat ápoló kutatócsoport tudományos érdeklődése akkoriban – miként már említettem – a természetben előforduló izoflavonoidok szerkezetigazoló szintéziseire irányult.

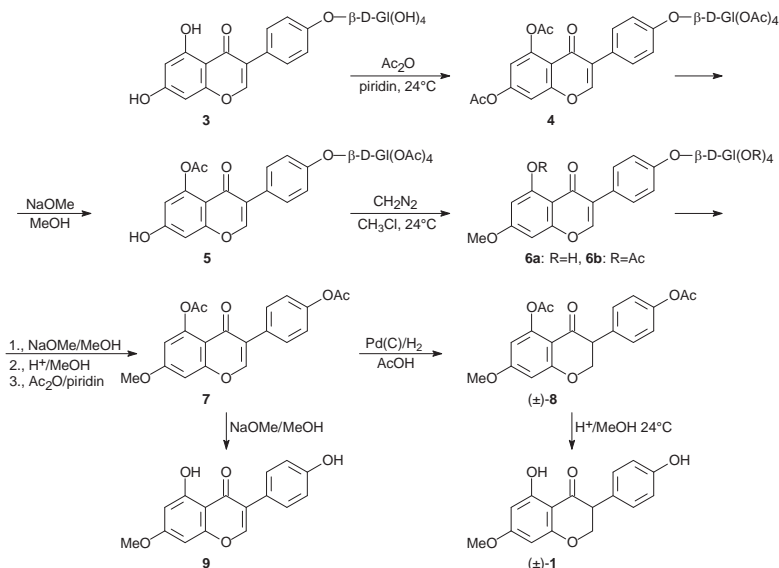
Diplomamunkám és ennek kapcsán első közleményem [1] témája is e természetes anyagcsaládhoz kapcsolódott, mégpedig a természetes eredetű izoflavanonok első két képviselőjének, a *Prunus puddumból* Seshadri és Narashimhachari [2] által izolált a padmakasteinnek (1) és glükozidjának (2) szerkezetigazoló szintézise volt a diplomafeladatomban.



1, 2

	R
padmakastein (1)	H
padmakastin (2)	β-D-glükózil

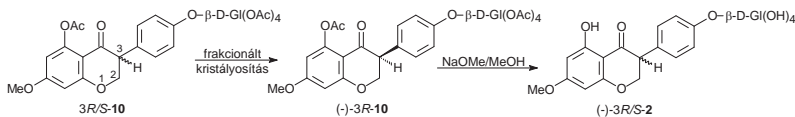
E vegyületek előállítását hazánkban is honos japánakác (*Sophora japonica*) virágából könnyen izolálható sophorikosidból (3) kiindulva oldottuk meg (1. ábra).



1. ábra. Padmakastin szintézise

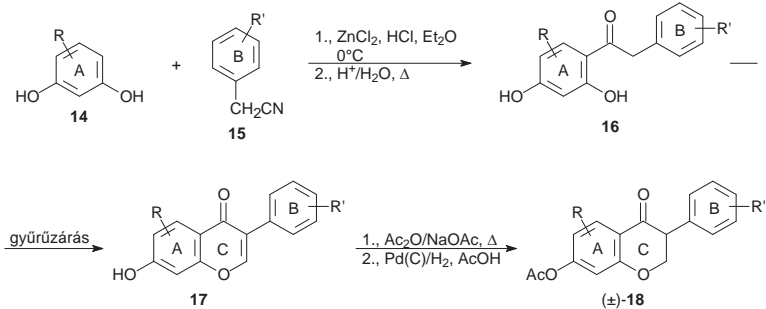
Ezt egyszerű acetilzéssel a kristályosítással is jól tisztítható peracetilszarmazékává (4) alakítottuk, majd kihasználva a karbolnilsoport elektronvonzó tulajdonságát a C-7 helyzetű acetilsoportot nátrium-metiláttal szelektíven lehasítottuk. Az így nyert hidroxilszarmazékot (5) diazometánnal metilézve a *Prunus puddum*bán ugyancsak előforduló prunitrin (6a) peracetátját (6b) kaptuk meg. További 3 lépésben a 7 izoflavonszarmazékot állítottuk elő. Ennek különféle oldószerekben és katalizátorokkal végzett hidrogénezési kí-

sérleteiben azt találtuk, hogy ecetsavban a csontszeszes palládiumkatalizátoron a kettős kötés telítése lényegesen gyorsabb, mint a karbonilcsoport redukciója, és így magas hozammal a kívánt izoflavanon diacetátját [(±)-8] kaptuk meg, amelynek szerkezetét elemanalízise mellett a 60 MHz-en felvett ¹H NMR színeke is egyértelműen igazolta. Megjegyzem, ez idő tájt NMR-vizsgálatainkra csak küllhoni intézetben kerülhetett sor, ezért vizsgálati mintáink levelek rejtett tartalmaként jutottak Münchenbe, Wagner professzor intézetébe, ahol a felvételek készültek. A 8 izoflavanon-diacetát elszappanosítása meglepő eredményhez vezetett. A kapott vegyület [(±)-1] olvadáspontja (op. 146–147 °C) jelentősen eltért a padmakastein irodalmi adatától (op. 238–240 °C). Hasonló eltérést tapasztaltunk a glükozid (padmakastin: op. 235–236 °C [irod.] 115–117°C [talált]) esetében is, ugyanakkor mindkét esetben jó egyezést találtunk a megfelelő hidrátatlan vegyületekével (9: op. 239–240 °C, 6a: op. 235–236 °C). Ez egyértelműen arra utalt, hogy az indiai kutatók által padmakastein és padmakastin névvel illetett vegyületek valójában a prunetin (9) és prunitrin (6a) néven már ismert izoflavanok voltak. Jóllehet az általunk szintetizált izoflavanonszármazékok [(±)-1, (±)-2] a természetben nem fordulnak elő, rezolválásuk mégis érdekes feladatnak tűnt, oly módon, hogy a prunitrin-pentaacetát (6b) hidrogénezésével nyert diasztereomerek (3*R*/*S*-10) elválasztását frakcionált kristályosítással kíséreljük meg.



Az így nyert állandó olvadáspontú termék [(-)-10] az ORD színeke alapján 3(*R*) konfigurációjú volt. Az ORD-vizsgálatok további tanulsága szerint, e molekula a Zemlén-féle elszappanosítás körülményei között (3*R*-10 → 3*R*/*S*-2) gyorsan racemizálódott, azaz ily módon diasztereoegységes izoflavanon-glükozidot előállítani nem lehetett.

dig rezorcinból kiindulva a kutatócsoport által már behatóan tanulmányozott dezoxibenzoin-típusú szintézisstratégia szerint felépíthető (2. *ábra*).

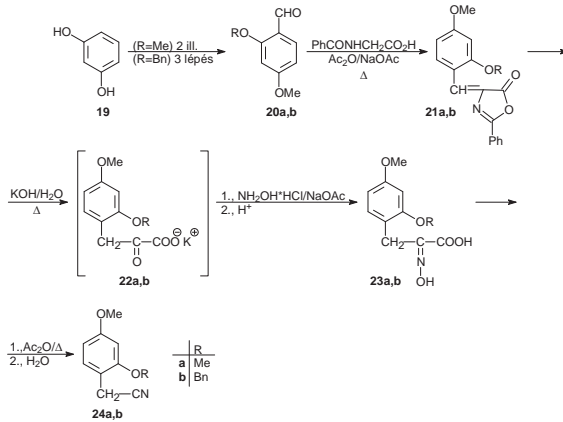


2. *ábra*. Izoflavonok dezoxibenzoin-típusú szintézise

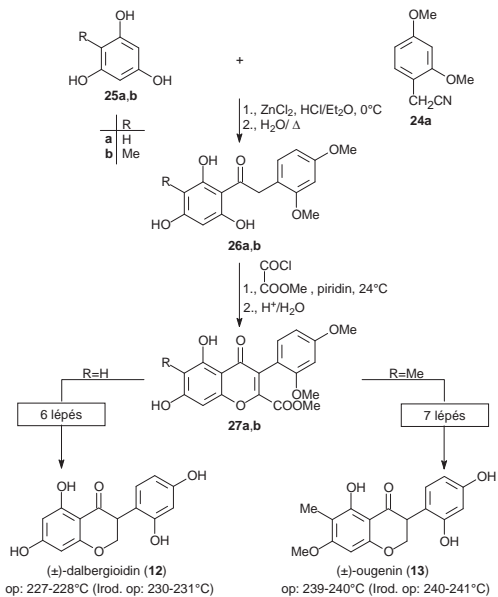
Ennél a módszernél az *A*- és *B*-gyűrűt Hoesch-reakcióval dezoxibenzoinná (14 + 15 → 16) kapcsoljuk össze, majd az *A*-gyűrű szubsztitúciós mintázata alapján megválasztott gyűrűzárással (16 → 17) jutunk a kívánt izoflavonhoz, amelyből acetilezést követően az általunk kidolgozott módon szelektív redukcióval [17 → (±)-18] racem formában jutunk a célvegyület acetátjához.

Az *C*-acilezéshez szükséges nitrilszármazékokat (24a,b) rezorcinból (19) kiindulva azlaktonszintézissel könnyen nyertük (3. *ábra*), és a florigulcinnal (25a), illetve annak *C*-metilszármazékával (25b) végzett Hoesch-reakció is jó termeléssel a kívánt dezoxibenzoinokhoz (26a,b) vezetett, amelyekből számos buktató után végül a 27a,b izoflavonszármazékokon keresztül 6, illetve 7 lépéses reakció során a dalbergoidinnel (12) és az ougeninnel (13) azonosítható vegyületeket kaptuk meg [5] (4. *ábra*).

Meglepő módon a ferreirin (11) szintéziséhez szükséges dezoxibenzoin (28) előállítása hasonló módon, azaz a 24b benzil-oxinitril Hoesch-reakciójával nem volt sikeres (5. *ábra*).

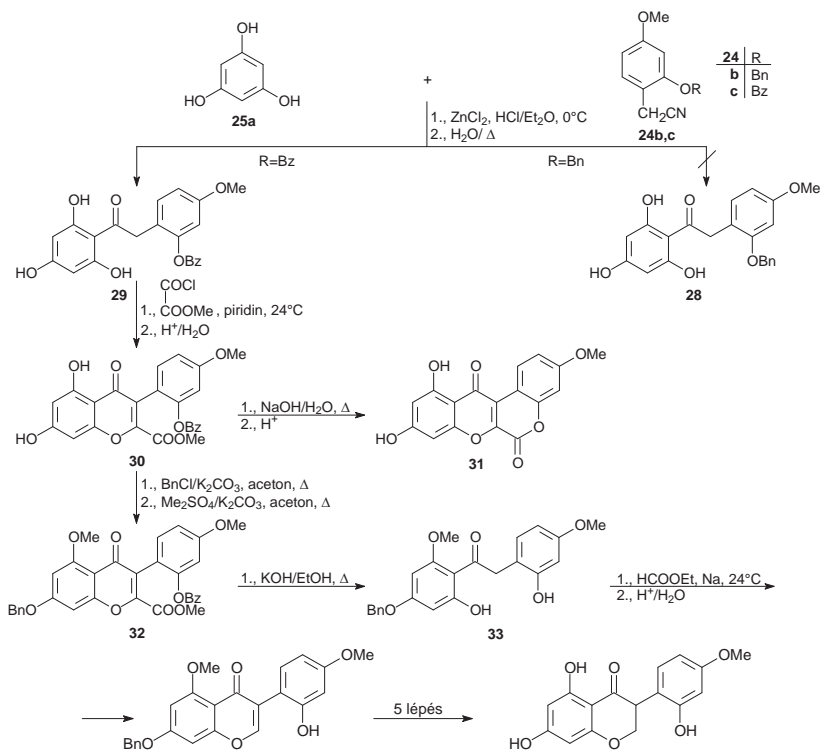


3. ábra. Benzimidánid-származékok előállítása



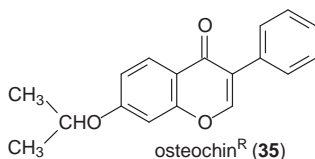
4. ábra. Dalbergioidin és ougenin szintézise

Eredményre vezetett viszont a benzilvédőcsoportnak benzoilra (**25a** + **24c** → **29**) való cseréje, majd ezt követő gyűrűzárása (**29** → **30**). Az észtercsoport hidrolízisekor fellépő laktonizáció (**30** → **31**) miatt a szintézisstratégia módosításával a C-7 helyzetbe a könnyen eltávolítható benzil, az C-5 helyzetbe pedig metilvédőcsoportot bevezetve (**30** → **32**), valamint a kromonygyűrűt lebontva már olyan dezoxibenzoin-származékot (**33**) nyertünk, amelyből etilformiáttal fémnátrium jelenlétében végzett gyűrűzárással a kívánt izoflavonszármazékot (**34**) kaptuk meg. E vegyületnek ferreirinné (**11**) történő átalakítása a korábbi tapasztalatok alapján már nem jelentett problémát [5].



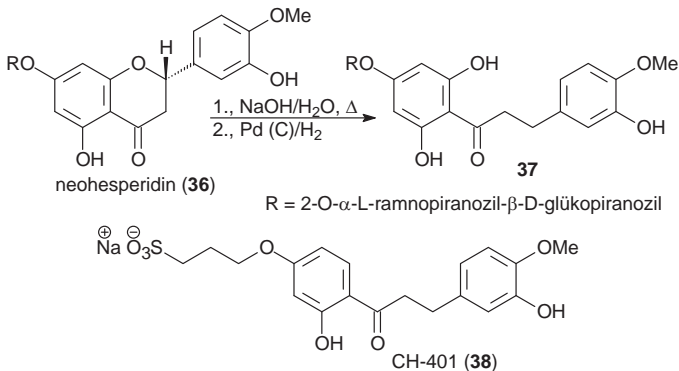
5. ábra. A ferreirin szintézise

E vegyületek szerkezetigazoló szintézisei kapcsán nemcsak életre szóló barátságot kötöttem az oxigén-herociklusos kémiával, hanem megismerkedtem a gyógyszerkutatás alapjaival is. Ugyanis ebben az időben a Chinoín Gyógyszer-gyár megbízásából Nógrádi professzor irányításával a Flavonoidkémiai Kutató-csoport izoflavonoidok farmakológiai célokra történő előállításával is behatóan foglalkozott. E munkába bekapcsolódva három szabadalom [6–8] társszerzője lettem, amelyek közül a 167 377 számú magyar szabadalom képezte alapját a Chinoín–Takeda-kooperációban kifejlesztett első orálisan is adagolható, *osteoporosis* gyógyítására alkalmas készítménynek, az *Osteochin^R-nak* (35).



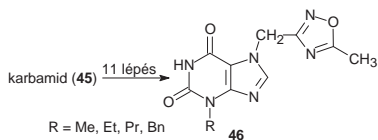
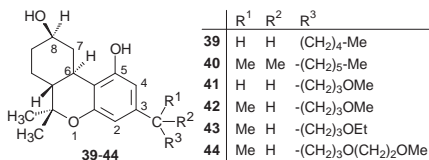
Egy másik, szintén érdekes gyógyszerkutatási feladat, amelyben részt vettem, ugyancsak a Chinoín támogatásával folyt, és egy új kalóriamentes édesítőszer kifejlesztésére irányult. A témát Horowitz és Gentili közleményei [9] alapján Farkas akadémikus kezdeményezte, aktualitását pedig az adta, hogy egy később megalapozatlannak bizonyult vizsgálat szerint a szacharin rákkeltő hatású, ugyanakkor az amerikai kutatók pedig azt találták, hogy a narancs héjából könnyen izolálható neohesperidinből (36) két lépésben a szacharóznál 950-szer édeesebb, hőre és savra rendkívül érzékeny 37 dihidrokalkon (DHC) állítható elő. A hatás és szerkezet összefüggések tisztázására számos DHC-származékot állítottunk elő, és megállapítottuk, hogy az édes íz a molekula mely csoportjaihoz kötődik [10, 11]. E szerkezeti elemeket összesítve a szacharóznál 1500-szor édeesebb, széles hő- és pH-tartományban stabil 38 DHC-származékhoz jutottunk [12, 13], amelynek kísérleti üzemi gyártása is megindult. A CH-401-gyel jelzett molekula piaci bevezetése azonban kedvező

szenzorikus és toxicitási tulajdonságai ellenére sem valósult meg, mert a szacharin rehabilitációja után a nemzetközi édesítőpiac fokozott érdeklődése megszünt a magasabb önköltségű molekulák iránt.



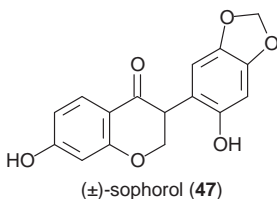
A Chinoin munkatársaival együttműködve még további két jelentős biológiai hatású és szabadalomképes farmakont állítottunk elő. Mindkét témafelvetés Korbonits doktor nevéhez fűződik.

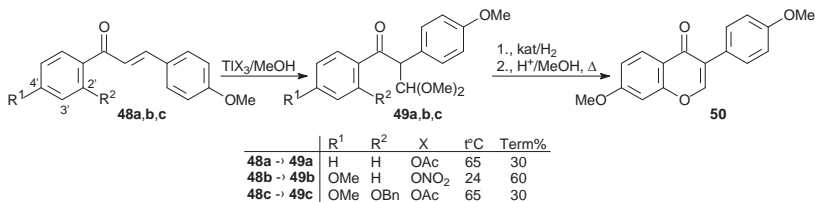
Javaslatára cannabinoidok szintézisével kezdtünk foglalkozni, mivel a **39** és **40** származékokról amerikai kutatók [14, 15] azt találták, hogy a morfinnal összemérhető analgetikus hatásuk van. Minthogy a nem megszokható nagy fájdalmakat is csillapító szerek iránt mind a mai napig igény van, így számos, a C-3-as helyzetű oldalláncban oxigént is tartalmazó analogonok (**41–44**) előállítását végeztük el [16]. E származékok a morfinét jelentősen meghaladó fájdalomcsillapítóknak bizonyultak, sőt a 2,6-dimetil-ciklodextrénnel képzett zárványkomplexük révén nemcsak a vízdoldhatóságukat, hanem a hatásukat is fokozni lehetett. Így jutottunk **43** származékhoz, amelynek hatása mintegy két nagyságrenddel felülmúlta a morfinét [17, 18]. A másik kutatói munkát [19], minthogy az a köhögéscsillapító hatású purinvázis vegyületek kémiájának



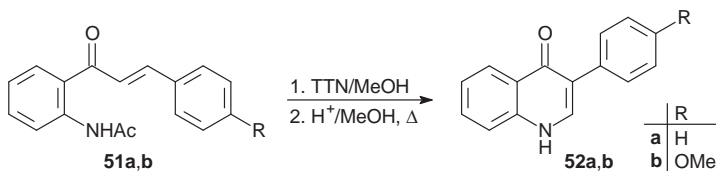
(45 \rightarrow 46) a területéhez kapcsolódik, jelen beszámolómban nem részletezem, de megköszönöm Korbonits Dezsőnek, a kémiai tudományok doktorának és munkatársainak értékes szakmai együttműködését, amellyel gyógyszerkutatói ismereteim is gazdagodtak.

Alapkutatási érdeklődésünk, a japánakác izoflavanonkomponensének, a sophorolnak (47) a szintézise kapcsán a tallium(III)-sók flavonoidkémiai alkalmazása felé fordult. E természetes anyag szintézisét a ferreirinnél (11) szerzett tapasztalataink alapján ugyanis nem tudtuk megvalósítani, és ezért új utakat keresve figyeltünk fel Ollis, McKillop és Taylor professzorok közleményeire [20, 21], amelyekben a kalkonok érdekes átrendeződéssel járó átalakítását közölték, mégpedig, hogy **48a,b** kalkonok tallium(III)-acetáttal metanol forráspontján vagy tallium(III)-nitráttal (TTN) már szobahőmérsékleten is közepes nyeredéssel (30, 60%) a megfelelő **49a,b** β -keto-aldehid-dimetilacetálszármazékká alakíthatók. Ollis professzor munkacsoportja szerint, ha a kiindulási kalkon 2'-helyzetben benziloxicsoporttal szubsztituált (**48c**), akkor ilyen módon három lépésben izoflavanok nyerhetők (**48c** \rightarrow **49** \rightarrow **50**).

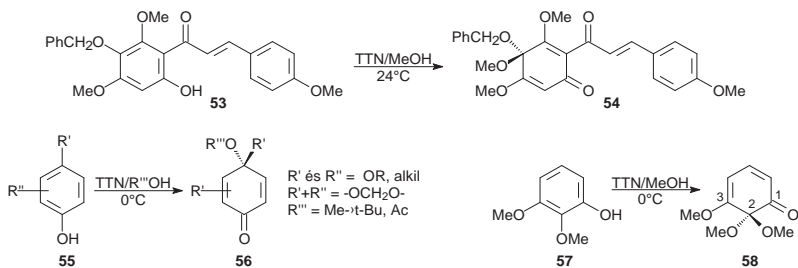




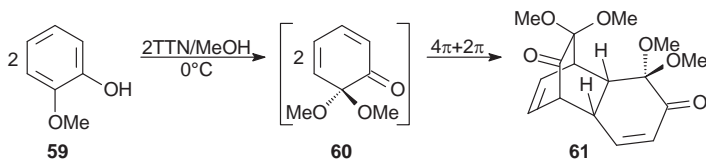
Nógrádi professzor javaslatára behatóan tanulmányozva ezt az átalakulást, megállapítottuk, hogy tallium(III)-nitráttal (TTN) metanolban az átrendeződségi reakció már akkor is igen jó hozammal (50–90%) megvalósítható, ha a kalcson 2'-helyzetű hidroxilcsoportját nem védjük, vagy ha a benzilcsoportnál egyszerűbben eltávolítható acetyl- vagy metoximetil-védőcsoportot alkalmazunk [22]. Az átalakítás sikere kizárólag a β-szénatomhoz kapcsolódó gyűrű vándorlókézségétől függ, azaz elektronküldő csoportok fokozzák, elektronszívók pedig csökkentik az átalakulás sebességét. Minthogy a természetben előforduló izoflavonok *B*-gyűrűje szinte kizárólag hidroxil- vagy alkoxycsoportokkal szubsztituált, azaz csak elektronküldő csoportjaik vannak, így számos eddig nem vagy csak nehezen előállítható izoflavonoid szintézise vált lehetővé. E módszerrel nemcsak számos természetes eredetű izoflavonoid első szerkeztigazolást valósítottuk meg [23–32], hanem a 2'-acetamidokalcsonokból (51a,b) kiindulva az azaizoflavonok (52a,b) előállítását is megoldottuk [33].



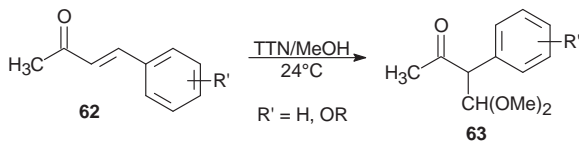
E kutatómunka során azt is megfigyeltük, hogy a 2'-hidroxilcsoporttal *para*-helyzetben szubsztituált 53 kalcsonból TTN hatására arilvándorlás helyett a 54 szemikinol keletkezik. Kimutattuk, hogy ez a meglepő dezaromatizációval



járó átalakulás független a kalkonstruktúrától és a *para*-szubsztituált fenolok (55) körében általánosan érvényes (55 → 56), sőt kvantitatív hozammal az *orto*-szubsztituált fenolokkal is végrehajtható (57 → 58) [34].

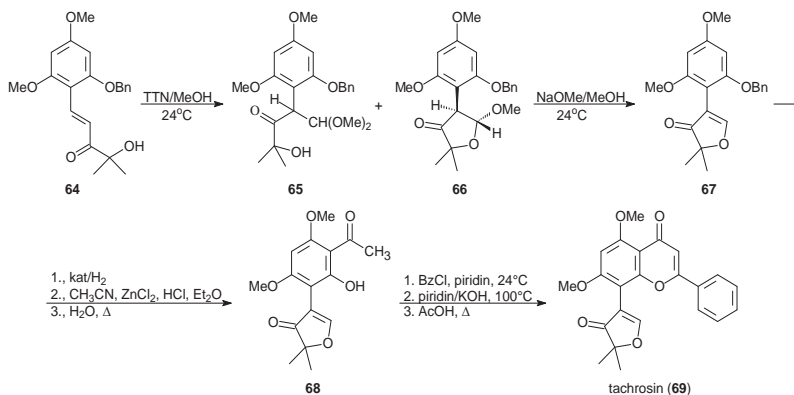


További tapasztalásunk, hogy ha a keletkező *orto*-szemikol-származék C-3 helyzetben nem szubsztituált (59 → 60) – lévén, hogy a molekulában egy aktivált dién és dienofil szerkezeti elem egyszerre van jelen –, akkor már szobahőmérsékleten is sztereospecifikus Diels–Alder-dimerizációval a 61 triciklusos vegyület keletkezik [35].



A kalkonoknál széles körben alkalmazott oxidatív átrendeződési reakciót sikerrel terjesztettük ki benzilidénacetone származékokra (62→63) is, és e területen szerzett tapasztalataink alapján a *Tephrosia polistachoides* különlegesen

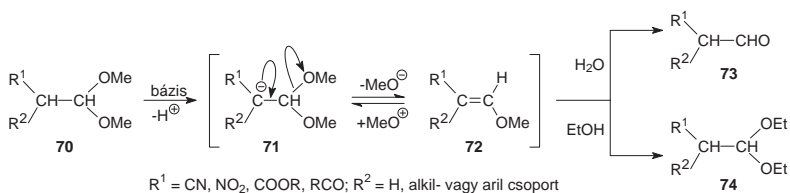
prenilezett flavonyszármazékának, a tachrosinnak (**69**) az első szintézisét valósítottuk meg [36] (*6a ábra*).



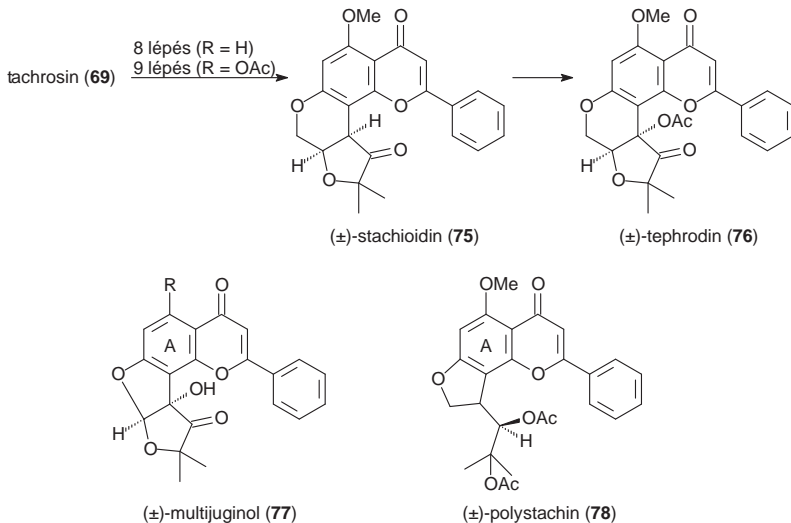
6a ábra. Tephrosia flavonkomponenseinek szintézise I.

A **64** benzilidénacetone származék TTN-es oxidációjakor két acetáltípusú termék keletkezett (**64** → **65** + **66**), amelyekből nemcsak híg ásványi savs kezeléssel, hanem nátrium-metiláttal is a **67** furánszármazékot kaptuk meg.

Az utóbbi körülmény mellett megvalósított átalakulás azon megfigyelésünkön alapult, miszerint *a*-helyzetben aktív hidrogént tartalmazó acetálok e vegyületek különleges csoportját alkotják. Ezek ugyanis nemcsak savra, hanem bázisra is érzékenyek. Bázis hatására lazított hidrogénjük könnyen lehasad (**70** → **71**), és az így keletkező karbanion metoxidanionvesztéssel a **72** viniéterré alakul, amely vizes közegben az acetál hidrolízise (**70** → **73**), vízmentes közegben pedig átacetálózdása (**70** → **74**) révén stabilizálódik [37, 38]. Visszakanyarodva a természetes anyagok szintéziséhez, a tachrosin (**69**) flavongyűrűjét a már említett furánszármazékból a **68** acetofenonszármazékon keresztül 3 lépésben építettük fel (*6a ábra*).

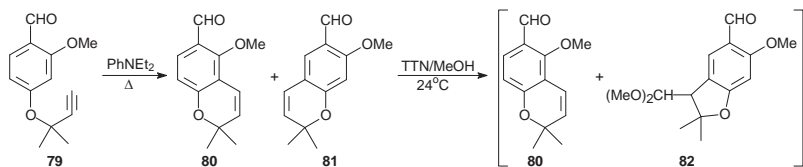


Ez a vegyület szolgált kiindulási anyagnaként a *Tephrosia polistachoides*-ben előforduló további két különlegesen szubsztituált flavonszármazék, a stachioidin (75) és a tephroidin (76) teljes szintéziséhez [39], továbbá e munka során szerzett tapasztalatainkra támaszkodva módszert dolgoztunk ki a multijuginol (77) és polystachin (78) *A*-gyűrűjével kondenzált *O*-heterociklusok felépítésére [40, 41] (6b ábra).



6b ábra. *Tephrosia* flavonkomponenseinek szintézise II.

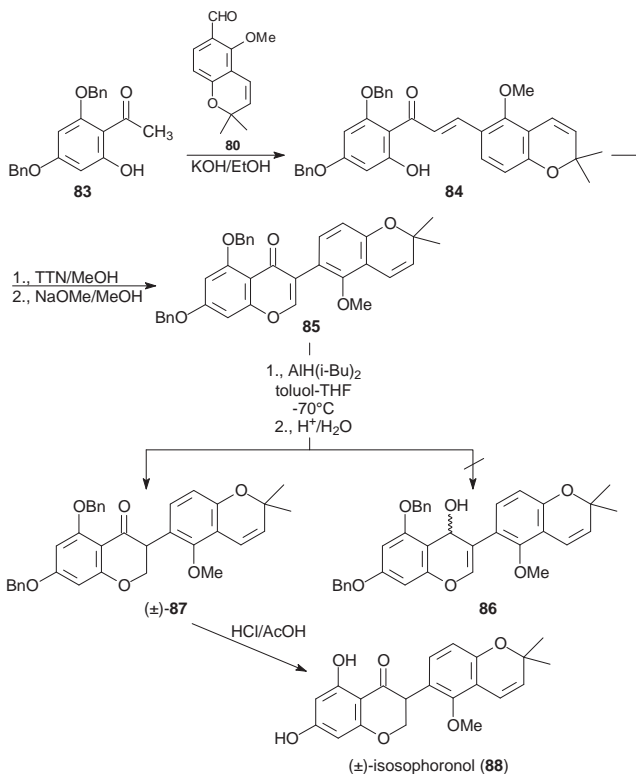
A prenilezett természetes eredetű *O*-heterociklusok szintézise kapcsán szólni szeretnék röviden a *Sophora tomentosá*ból izolált [42] isosoporonol (88) szintéziséről is, amelynek előállításánál szintén a talliumkémiai tapasztalatainkra támaszkodtunk. A kroménszármazékok TTN-es gyűrűszűkülési reakciónak tanulmányozása kapcsán ugyanis megfigyeltük, hogy ez az átalakulás nem játszódik le, ha az aromás gyűrűhöz kapcsolódó olefinkötés szomszédságában szubsztituens van. Ezt használtuk ki a 79 aldehid termikus gyűrűzárásánál keletkező izomer aldehidek (80, 81) elválasztásánál. A keveréküket TTN-nel reagáltatva a számunkra értékes izomer (80) változatlan maradt, és így a gyűrűszűkült terméktől (82) való elválasztása már nem jelentett gondot. A szintézis következő



lépésében az így nyert aldehidből (80) és a floracetofenon-4,6-dibenziléteréből (83) a megfelelő kalkont (84) állítottuk elő, amelyből a TTN-es módszerünkkel építettük fel a megfelelő izoflavonvázat (84 \rightarrow 85) (7. ábra).

Mintogy ez esetben olefinkötés jelenlétében a már jól bevált katalitikus hidrogénezéssel a kromonyűrű telítését nem végezhattük el, ezért ezt a diizobutil-alumíniumhidrides redukcióval valósítottuk meg.

Megfigyeltük [43] ugyanis, hogy ez a hidridreagens a kromonszármazékok körében anomálisan viselkedik, azaz nem a karbonilcsoportot (85 \rightarrow 86), hanem számunkra kedvező módon a kromonyűrű kettős kötését redukálja, és így jó termeléssel a kívánt (\pm)-87 izoflavanonszármazék keletkezik, amelyből a védőcsoportok eltávolítása után jutottunk az isosoporonolhoz [(\pm)-88] [44].

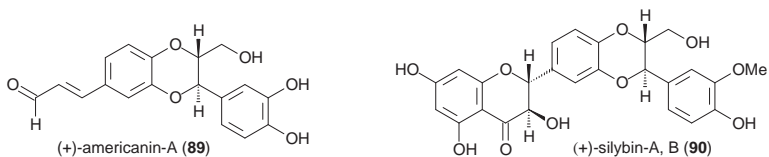


7. ábra. Isosporonol (88) szintézise

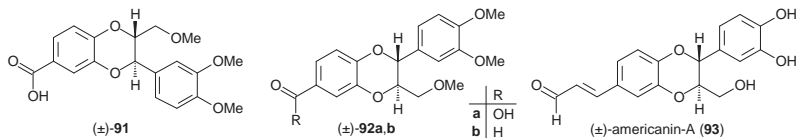
Szeretném megemlíteni azt is, hogy az előzőekben nem csupán nyelvi fordulatként használtam többnyire többes számot az eredményekkel kapcsolatban. Ezek az eredmények ugyanis a műegyetemi tudományos műhely közös munkájának gyümölcsei, azaz olyanok, amelyek Nógrádi Mihály professzor szakmai irányítása és Gottsegen Ágnes főmunkatárs rendkívül eredményes együttműködése nélkül aligha születtek volna meg. Nagyon boldog vagyok, hogy sok éven át mindkettőjünkkel együtt dolgozhattam. Köszönöm a tuda-

mányos ismereteket és nem utolsósorban a megtisztelő hosszú távú barátságot. A baráti kapcsolatoknál maradván, korábban már említettem Snatzke (1928–1992) és Kajtár (1929–1991) professzorok neveit, akikre tisztelettel emlékezem, és akiknek meghatározó szerepük volt abban, hogy tudományos érdeklődésem az oxigén-heterociklusos molekulák azon területei felé fordult, ahol a térkémi problémák megoldása kapcsán a kiroptikai spektroszkópia tanulmányozására és felhasználására volt lehetőség. Erre jó alkalmat kínált az a 18 hónap, amelyet Snatzke professzor intézetében Humboldt-ösztöndíjként eltöltöttem, valamint az a több mint két évtizedes munkakapcsolat, amely műegyetemi kutatócsoportunkat Wagner professzor müncheni intézetével összekötötte, és amelyhez 1979 őszén jómagam is csatlakozhattam.

A müncheni kollegák 1978-ban a *Phytolacca americana* L. terméséből májvédő hatású neolignánszarmazékot, mégpedig a (+)-americanint-A-t izolálták [45]. Szerkezetére (89) a kölni Madaus cég által májvédő szerként bevezetett *Legalon*[®] nevű készítmény fő komponensének, a (+)-silybinnek (90) az NMR-adataival történő összehasonlítás alapján tettek javaslatot. Együttműködésünk során feladatom e vegyület szerkezetének kémiai úton való igazolása volt, valamint olyan szintézisutak kutatása, amelyek lehetővé tennék e könnyen hozzáférhető anyagnak a flavanollignánok szintéziséhez történő felhasználását.

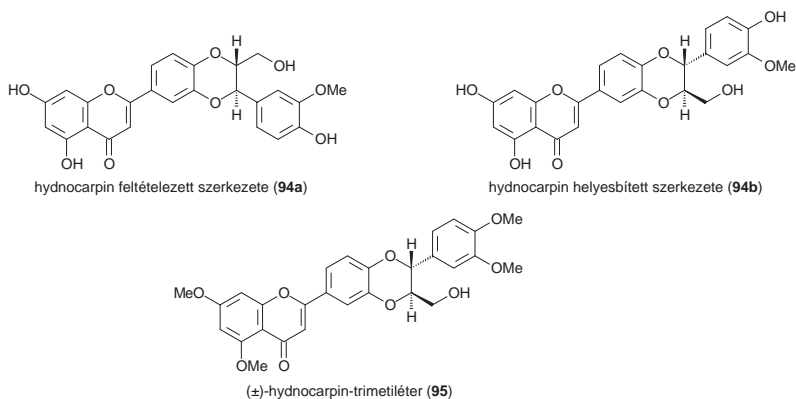


Kézenfekvőnek tűnt, e vegyület szerkezetét a (+)-silybin (90) lebontási termékeként már jól karakterizált [46] 91 racém karbonsavszarmazékkal való kémiai korrelációval igazoljuk. Minthogy az americanin-A-ból 4 lépéses reakcióval a 91 karbonsav izomerjét (92a) kaptuk meg, így a szerkezetét

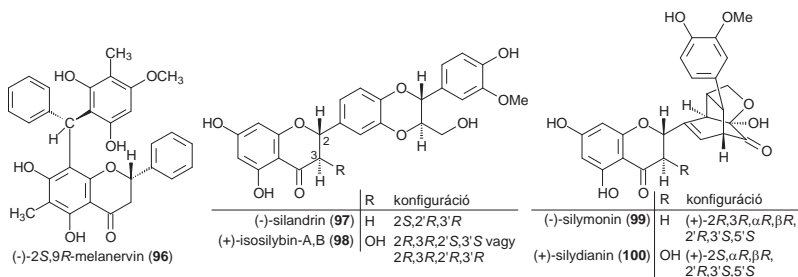


korrigálnunk kellett, de a CD-vizsgálatok alapján abban az értelemben is, hogy e molekula (93) optikailag nem aktív, hanem racemát [47]. Wagner professzor nem túlságosan örült ezen eredményeknek, de véleménye teljesen megváltozott, amikor irodalomkutatásunk alapján nyilvánvalóvá vált, hogy e szintézis aldehidintermedierjét (92b) számos 1,4-benzodioxán vázú neo- és flavanolignanán szerkezetigazolásánál használhatjuk fel, így például a *Hydnocarpus wightianá*ból izolált [48] koleszterinszint csökkentő hatású hydnocarpin (94b) esetében is.

Mint hogy az americanin-A-ból (93) 4 lépésben kapott vegyületet a hydnocarpin trimetilétereként (95) azonosítottuk, így a hydnocarpinnak az indiai kutatók által feltételezett szerkezetét (94a) is helyesbíthettük. A kiroptikai vizsgálatok ez esetben is igazolták, hogy e vegyület (94b) 1,4-benzodioxán gyűrűje a bioszintézis során a peroxidázenzim katalizálta folyamatban racém formában alakul ki.



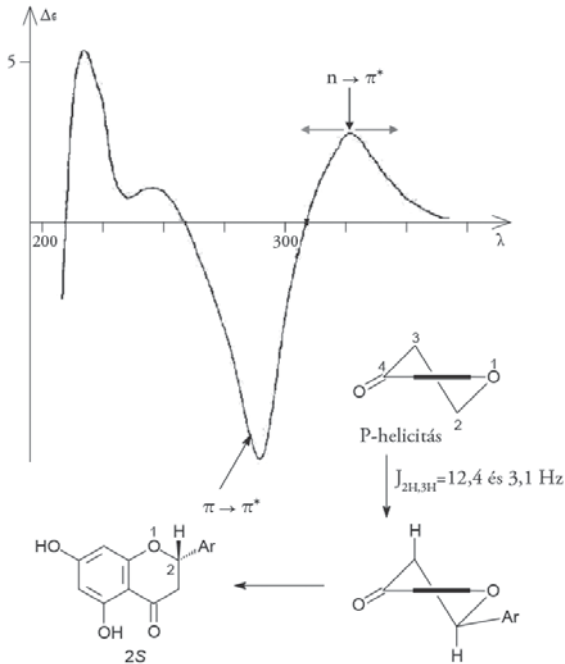
1980 őszén Münchenben éppen az első és eddig egyetlen trifenilmetánvázi flavanonszármazék a (-)-melanervin (96) szintézisén dolgoztunk [49], amikor Tétényi Péter professzor úr, a Gyógynövénykutató Intézet akkori igazgatója meglátogatta az intézetet, hogy a hazánkban honos fehér virágú máriatövisből izolált két flavanolignánszármazék, a balra fogató silandrin (97) és a jobbra fogató silymonin (99) szerkezetfelderítéséhez partnert találjon. Wagner professzor úr engem bízott meg a téma gondozásával. E vegyületeket kémiai és spektroszkópiai vizsgálatok alapján a már említett *Legalon*[®] komponenseiként is ismert (+)-isosilybin-A,B (98), illetve (+)-silydianin (100) 3-dezoxiszármazékaiként azonosítottuk [50]. A kiroptikai vizsgálatok arról tanúskodtak, hogy míg a (+)-silymonin (99) és a (+)-silydianin (100) homokirális vegyületek, addig a (+)-silandrin (97) eltérően a lila virágú máriatövisből izolált (+)-isosilybin-A,B-től (98) nem parciális racemát, hanem sztereoegységes vegyület.



A (-)-silandrin (97) abszolút konfigurációjának meghatározásáról kicsit részletesebben is szeretnék beszélni, mivel a módszerünk elvi alapjait számos más *O*-heterociklus abszolút konfigurációjának meghatározásánál is sikerrel alkalmaztuk.

E molekula három különböző kromofor rendszert is tartalmaz, amelyek hozzájárulása a molekula kiroptikai sajátságaihoz az eltérő királis környezetük miatt számottevően különböző. A Snatzke-féle [51] terminológia szerint a mo-

lekula kromanonrésze az önmagában királis kromoforok csoportjába sorolható, és ezért ennek a hozzájárulása lesz a meghatározó. A királis aril-ketonokra vonatkozó Sznatzke-szabály [52, 53] szerint e kromofor *P*-helicitása esetén a karbonilcsoport $n \rightarrow \pi^*$ átmenetéhez pozitív Cotton-effektus tartozik.

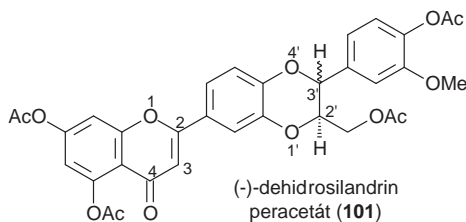


8. ábra. A (-)-silandrin (97) CD-színképe

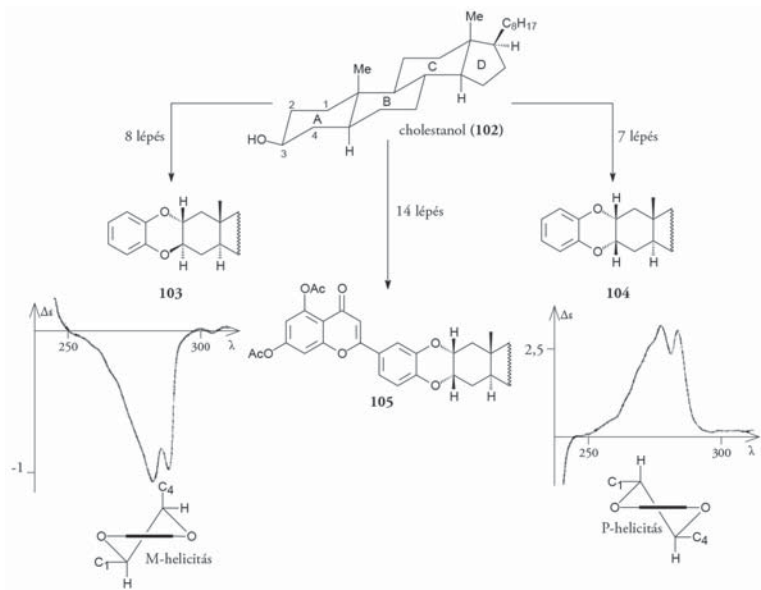
A silandrin CD-színképben a 320 nm-nél megjelenő sávot rendeltük ehhez az átmenethez, melynek pozitív előjele a heterogyűrű *P*-helicitású félkész konformációjáról tanúskodott. Figyelembe véve, hogy a nagy térkitöltésű arilcsoport *ekvatoriális* helyzetű, a C-2 kiralitáscentrum abszolút konfigurációja *S*. Az acetofenonkromofor uralkodó jellege miatt azonban az 1,4-benzodioxán

gyűrűjében lévő kiralitáscentrumok abszolút konfigurációjára nézve közvetlenül megállapításokat nem tehattünk (8. ábra).

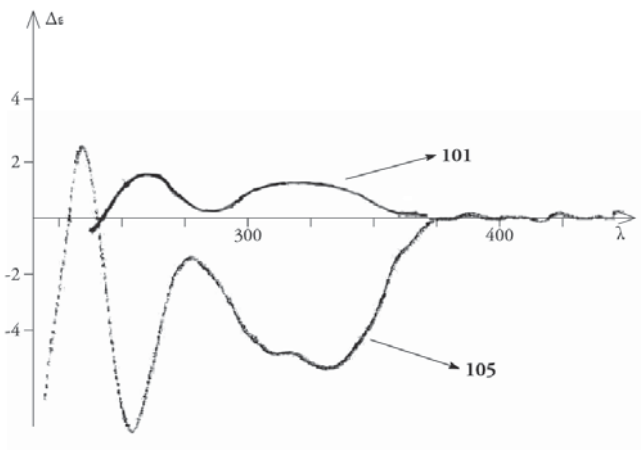
A molekulából ezért a C-2 kiralitáscentrumot eltávolítva három lépésben a dehidroszilandrin-peracetil származékát (101) állítottuk elő, amelynek abszolút konfigurációja az NMR-adatok ($J_{2\text{H},3\text{H}} = 8,1 \text{ Hz}$) figyelembevételével *R,R* vagy *S,S* lehet. Ennek eldöntéséhez ismernünk kellett a királis másodík szférát tartalmazó benzolkromoforok családjába tartozó tetraszubsztituált flavonkromofor kiroptikai sajátságait, azaz azt, hogy az 1,4-benzodioxán-gyűrű *P*-, illetve *M*-helicitása milyen előjelű Cotton-effektust okoz e kromofor diagnosztikus UV-átmeneteinél.



Ennek vizsgálatához rögzített *P*-, illetve *M*-konformációjú modellvegyületeket (103–105) állítottunk elő, úgy hogy az 1,4-benzodioxán-gyűrűrendszert megfelelő konfigurációval a stabil székkonformációjú *A*-gyűrű tartalmazó cholestanol- (102) vázhoz illesztettük (9. ábra). E vegyületek CD-vizsgálata egyértelműen mutatta, hogy az *M*-helicitású konformáció a benzolkromofor *Lb-sávjánál* negatív Cotton-effektust eredményez, és ez az összefüggés érvényes a flavonkromofor hosszú hullámhosszú átmeneteire is. Mivel a dehidroszilandrin-peracetát (101) CD-színképe (10. ábra) a szóban forgó hullámhossz tartományban a 105 *M*-helicitású rögzített konformációjú flavonszármazékával tükörképi lefutású, ezért 1,4-benzodioxán-gyűrűrendszere



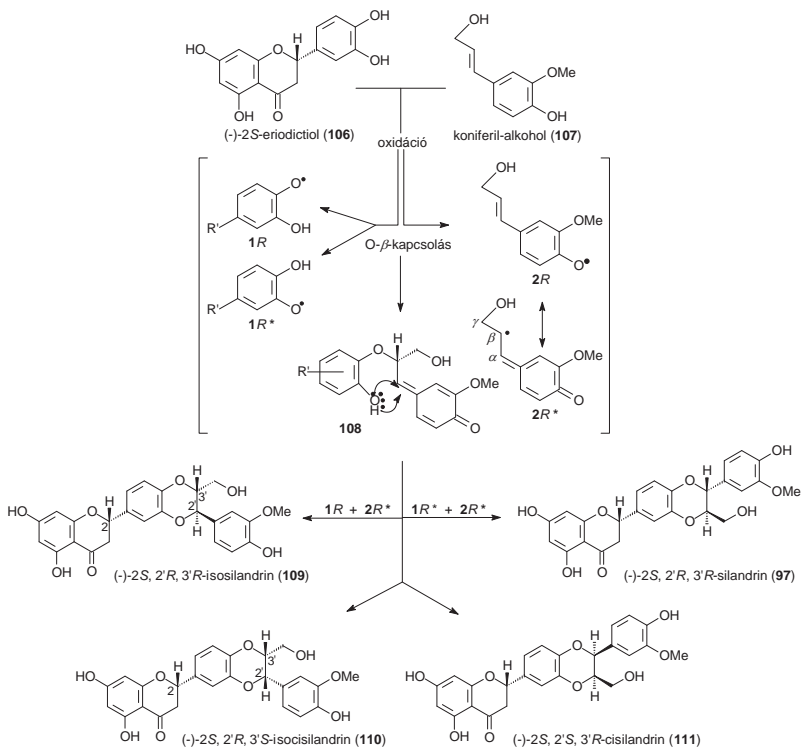
9. ábra. Rögzített konformációjú 1,4-benzodioxán-származékok (103–105) szintézise



10. ábra. A 101 és 105 flavonszármazékok CD-színképe

P-helicitású, és a szubsztituensek *diekvatoriális* helyzete miatt az abszolút konfigurációja $2'R,3'R$ [54].

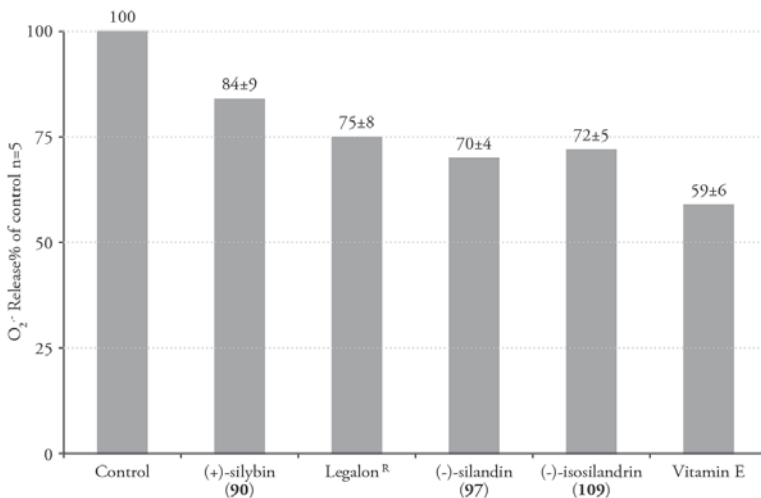
Szeretném megjegyezni, hogy hasonló módon nyert kolesztánvázás modellegek kiroptikai sajátságai alapján helicitási szabályokat fogalmaztunk meg a kromán- [55], izokromán-, 3,4-dihidro-kumarin- [56], aza- és tiakromanon- [53], 2,3-dihidribenzo(b)furán- [57] és pterokarpán- [58, 59] kromoforokra is, és ezek felhasználásával számos az irodalomban közölt konfiguráció-hozzárendelést helyesbítettünk.



11. ábra. Flavanolignánok bioszintézise

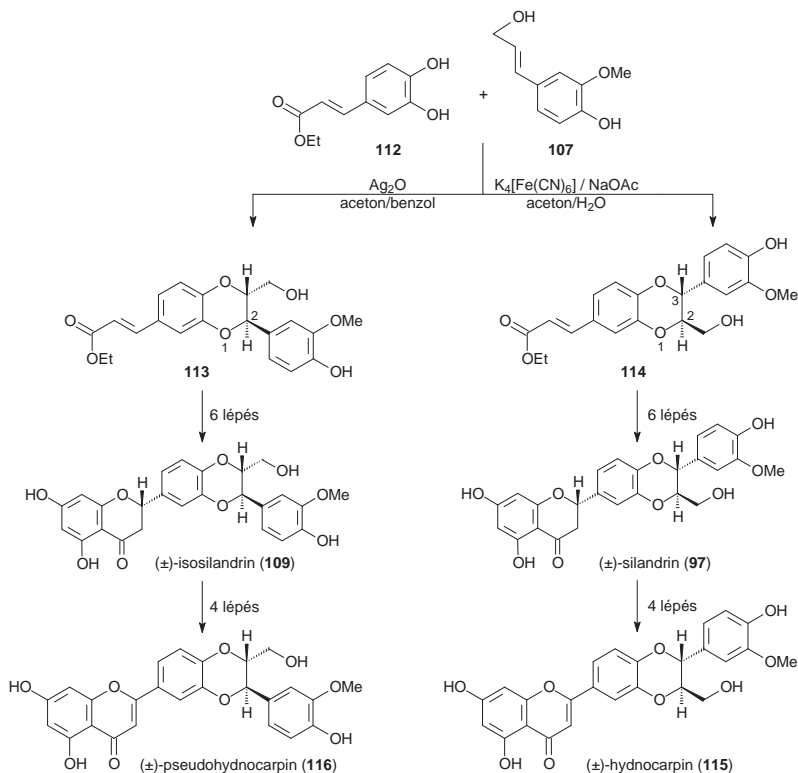
Visszatérve a flavanolignánok kémiaiájához, az a tény, hogy a (-)-silandrin (97) sztereoegységes vegyület arra utalt, hogy a fehér virágú máriatöviben a bioszintézis $O\text{-}\beta$ kapcsolási lépése ($1R + 2R^* \rightarrow 108$ és $1R^* + 2R^* \rightarrow 108$) enantioszelektív (11. ábra), ellentétben a lila virágú változattal. Erről tanúszkodott Nyiredy professzor és munkatársai által HPLC-vel izolált minor komponenseknek, az (-)-isosilandrinnak (109), (-)-isocisilandrinnak (110) és a (-)-cisilandrinnak (111) a szerkezetfelderítése is [60]. Azt találtuk ugyanis, hogy e vegyületek a szóban forgó kiralitáscentrumot illetően homokiralisak. Talán nem érdektelen megemlítenem, hogy (-)-silandrin (97) és (-)-isosilandrin (109) farmakológiai hatásukat illetően is különböznek a *Legalon*^R fő hatóanyagától, a (+)-silybintől (90).

A humán polinukleáris leukociták szuperoxidion-termelésének inhibícióján alapuló tesztrendszerünkön [61] vizsgálva a 3-dezoxiszármazékok bizonyultak hatékonyabb antioxidánsnak (12. ábra). A hatás-szerkezet összefüggések vizsgálata [62] azt is megmutatta, hogy a flavanolignánok sza-



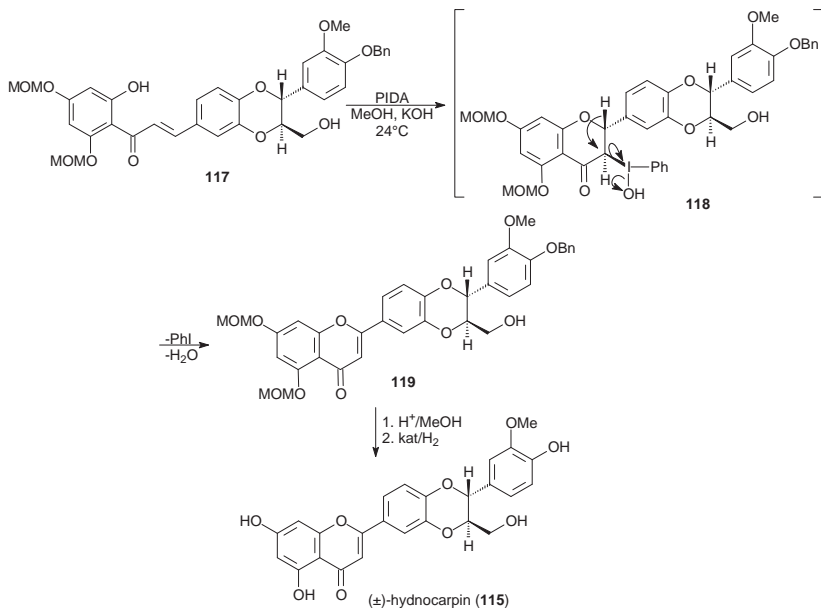
12. ábra. Flavanolignánok hatása a humán polimorfonukleáris leukociták szuperoxidion-termelésére

bad gyökfogy tulajdonságát mind a lipofilitásuk növelésével, mind pedig a kromanonyűrűjük dehidrogénezésével fokozni lehetett. E vizsgálatok szintetikus hátterét a megfigyelésünk [63] teremtette meg, hogy a kávésv-etil-észtert (112) koniferil-alkohollal (107) az alkalmazott oxidálószertől függően a megfelelő racém 2- vagy 3-aryl-1,4-benzodioxánná (113, 114) tudtuk összekapcsolni. E biomimetikus úton nyert vegyületek alkalmas kiindulási anyagul szolgáltak a silandrin (97) [64], isosilandrin (109) [65], hydnocarpin (115) [66] és a pseudohydnocarpin (116) teljes szintéziséhez is (13. ábra).



13. ábra. Májvédő hatású flavanolignánok szintézise

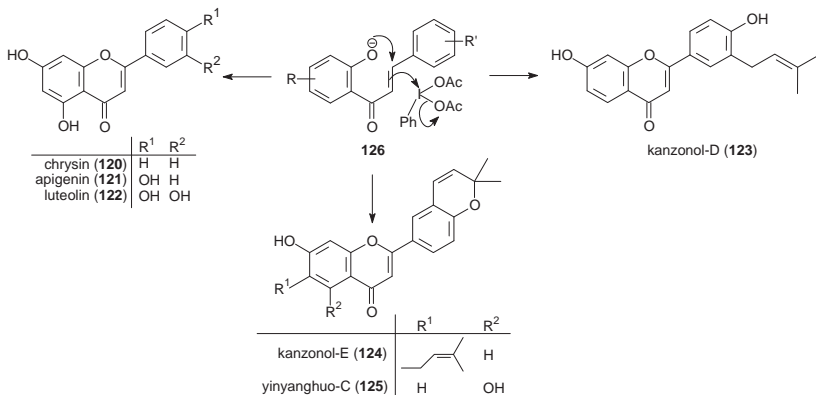
A hydnocarpin (115) szintézise kapcsán szeretném megemlíteni, hogy a tallium(III)-nitrát (TTN) mellett a kevésbé toxikus és ezáltal környezetbarátabb elektrofil reagenst, a feniljodozónium-diacetátot (PIDA) is sikerrel használtuk a 2'-hidroxikalkonok átalakítására. E reagenssel metanolos oldatban kálium-hidroxid jelenlétében azonban nem átrendeződési reakció, hanem flavonná történő ciklodehidrogénezés játszódik le magas hozammal (14. ábra).



14. ábra. Hydnocarpin szintézise

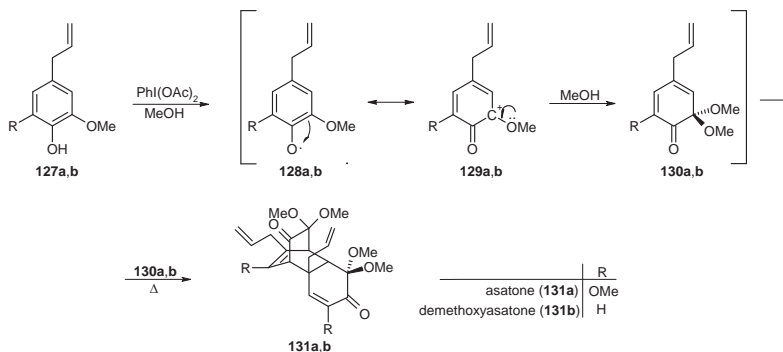
Jó egyezésben a kvantumkémiai számításainkkal e reagens a 117 kalcion gyűrűzárása közben a karbonilcsoport melletti szénatomhoz kapcsolódik, és az így keletkező 3-jodozónium-flavonon-származék (118) a bázis hatására eliminációval a megfelelő flavonná alakul, amelyből a védőcsoportok eltávolítása után a hydnocarpint (115) kaptuk meg [66].

Ezt a ciklodehidrogénezési eljárást sikerrel alkalmaztuk antioxidáns és HIV-ellenes hatású természetes eredetű polihidroxi flavonok (120–122) és prenilezett származékaik (123–125) előállítására [67, 68] (15. ábra). E példák azt mutatják, hogy a PIDA a TTN-nél lágyabb elektrofil reagens, hiszen csak



15. ábra. Polihidroxi flavonok és prenilezett származékaik szintézise

a megfelelően szubsztituált 2'-hidroxikalkon (126) α -szénatomjával reagál, és a molekulában lévő további kettős kötések érintetlenül maradnak. Ezek közül különösen érdekes az a vegyület (124), amely az oxigénnel *para*-helyzetben szubsztituált. Az előzőekben már rámutattam, hogy a megfelelő kalkonból metanolban TTN hatására az 54 típusú *para*-szemikinol-származék keletkezik. Ez a reakció bázis távollétében a PIDA-val is megvalósítható. Kimutattuk, hogy hatására mind *orto*-, mind pedig *para*-szubsztituált fenolokból a megfelelő fenoxéniumion keletkezik [69], amely a nukleofil tulajdonságú oldószerrel reagálva kvantitatív hozammal a megfelelő szemikinolt adja. Így valósult meg az *Asarium taitonense*ből izolált leukémia ellen hatásos neolignánszármazék, az asaton (131a) és 131b demetoxiszármazékának szintézise is (16. ábra).

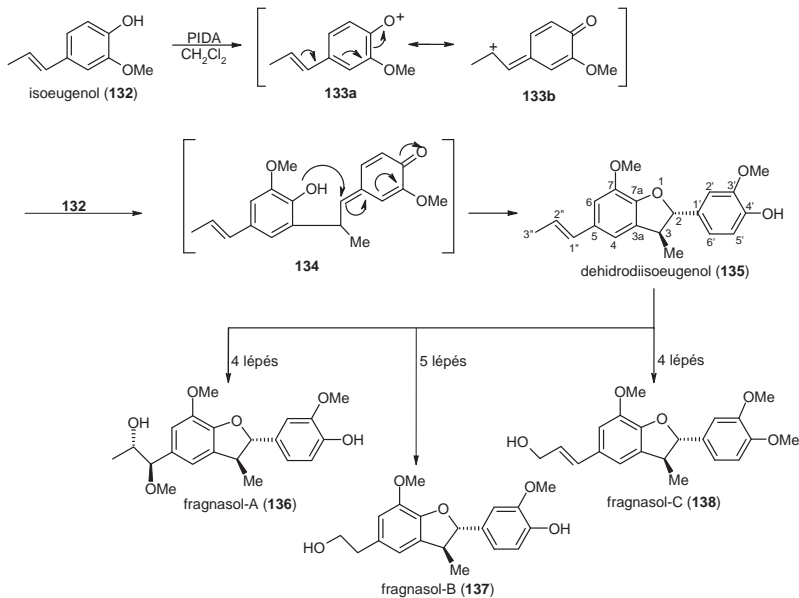


16. ábra. Asaton és demetoxiasaton szintézise

A **127a,b** fenolokból PIDA hatására a keletkező **128a,b** fenoxéniumion a metoxisoport által stabilizált formában (**129a,b**) reagált, és így nem a *para*-, hanem a **130a,b** *orto*-szemikinolok keletkeztek, amelyek a már korábban is tárgyalt módon dimerizációval (**130a,b** + **130a,b** → **131a,b**) vezetett a farmakológiailag értékes vegyületekhez [70].

A PIDA-val történő fenoxéniumion-generálás lehetősége megfelelő szubsztrátot választva magában rejtette szén-szén kötés kialakításának a lehetőségét is. Az izoeugenol (**132**) példája is ezt igazolta (*17. ábra*).

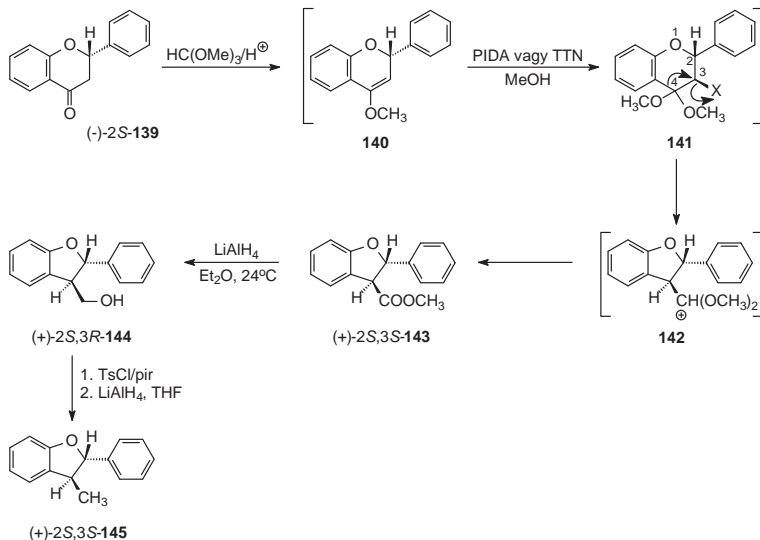
E vegyület diklór-metánban – tehát nukleofil tulajdonságú oldószer távollétében – PIDA-val reagáltatva a várt fenoxéniumionot (**133a**) adta, amely kinon-metid formában (**133b**) stabilizálódott, és a *17. ábrán* vázolt módon (**133b** + **132** → **134** → **135**) vezetett a fogszuvasodást okozó *Streptococcus mutans* ellen igen hatékony dihidro-diizoeugenolhoz (**135**). Talán nem érdektelen megemlítenem, hogy e vegyület alkalmas kiindulási anyag volt további farmakológiailag is aktív, természetes eredetű 2,3-dihidrobenczo[b]furan-vázis neolignánok (**136–138**) szintéziséhez is [71].



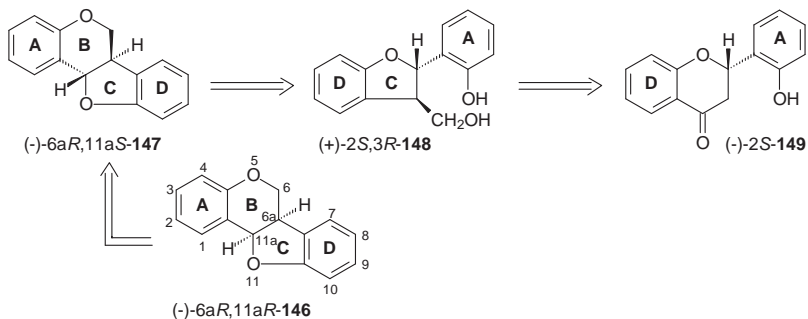
17. ábra. *Myristica fragrans* Houtt. neolignán komponenseinek szintézise

E vegyületcsalád enantioszelektív szintéziseinek lehetőségét is a PIDA-val és a TTN-nel kapcsolatos vizsgálataink teremtették meg. Megfigyeltük, hogy a 2*S*-flavanonból [(-)-139] trimetilortoformiátban, perklórsav jelenlétében mindkét reagenssel 4 lépéses sztereospecifikus gyűrűszűkülési reakcióval [(-)-2*S*-139 \rightarrow 140 \rightarrow 141 \rightarrow 142 \rightarrow 143] a (+)-2*S*,3*S*-143 *transz*-2,3-dihidrobenzo[*b*]furán észter keletkezik, amelynek redukciója [(+)-2*S*,3*S*-143 \rightarrow (+)-2*S*,3*R*-144 \rightarrow (+)-2*S*,3*S*-145] során a konfiguráció változatlan marad [72] (18. ábra).

Az így nyert dihidrobenzo[*b*]furán-származékok (143–145) abszolút konfigurációját természetesen kiroptikai vizsgálataink is igazolták.

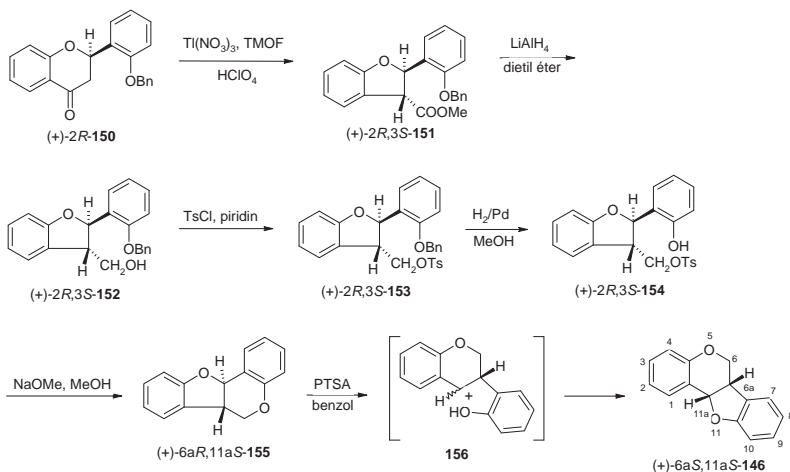


A $(-)-6aR,11aR$ -pterokarpán $(-)-146$ retroszintetikus analízise alapján az is könnyen belátható, hogy a $(-)-2S,149 \rightarrow (+)-2S,2R-148$ sztereospecifikus gyűrűszűkülési reakció, lehetőséget ad a 2'-hidroxiflavanonok és a pterokarpánok közötti kémiai korreláció megteremtésére is (19. ábra).



Mint ahogy a 2'-hidroxiflavanonok rezolválása általában nem jelent problémát, ezért az is feltételezhető volt, hogy így a pterokarpánok enantioszelektív szintézise is megoldható.

A 20. ábrán vázolt szintézis igazolta a feltételezésünk helyességét. A balra forgató 2'-benziloxiflavanon [(+)-2*R*-150] tallium(III)-nitráttal trimetilortoformiátban katalitikus mennyiségű perklórsav jelenlétében kiváltott sztereospecifikus gyűrűszűkülése jó termeléssel a (+)-2*R*,3*S*-151 észtert eredményezte, amelyből három lépésben [(+)-2*R*,3*S*-151 → (+)-2*R*,3*S*-152 → (+)-2*R*,3*S*-153 → (+)-2*R*,3*S*-154] a pterokarpán B-gyűrűjének kialakítására alkalmas 2,3-dihidro-benzo[b]furán-származékot [(+)-2*R*,3*S*-154] kaptunk meg. E vegyületből nátrium-metiláttal fenolátaniont képezve S_Ni-reakcióban alakítottuk ki a pterokarpán hattagú gyűrűjének szén-oxigén kötését. E vegyületben [(+)-6*aR*,11*aS*-155] a B/C gyűrűk anellációja *transz*, amelyet a ¹H NMR adatai mellett a CD-színképe is egyértelműen igazolt. A kromán és a 2,3-dihidrobenzo[b]furán kromoforra vonatkozó kiroptikai szabályunk



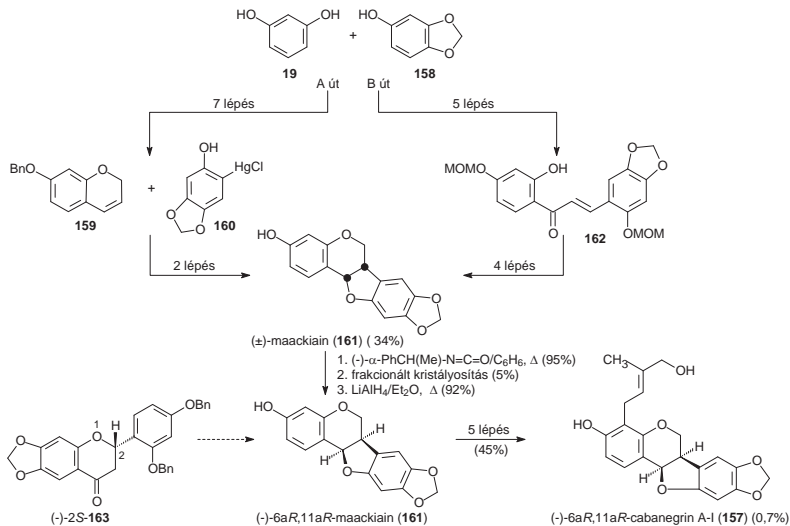
20. ábra. Pterokarpán enantioszelektív szintézise

[57] alapján ugyanis mindkét kromofor 1L_b -sávjához pozitív Cotton-effektust jósolhattunk, mivel mind az öt-, mind pedig a hattagú O-heterociklusok konformációja M-helicitású és a benzilpozícióban lévő kötések ($C_{11a}-O$ és $C_{6a}-C_{\rho}$) ekvatoriális helyzetűek. Az így nyert *transz*-pteroarpánt [(+)-6aR,11aS-155] *p*-toluolszulfonsav katalizálta reakcióban a megfelelő *cisz*-pteroarpánt [(+)-6aS,11aS-146] lehetett átalakítani. A dihidrofurángyűrű protonálódását követően ugyanis a 156 karbokation keletkezett, amelynek a fenolos hidroxilcsoporttal való reakciójában (α -oldali támadással) csak a *cisz*-gyűrű-anellált vegyület keletkezett, mivel ez jó egyezésben a kvantumkémiai számításokkal termodinamikailag számottevően stabilabb, mint a *transz*-izomer. Azon túlmenően, hogy elsőként sikerült megvalósítani [59] a természetes eredetű pterokarpánok alapvázának enantioszelektív szintézisét, e szintézisstratégia előrevetíti annak lehetőségét is, hogy a kígyóméreg ellen hatásos pterokarpánszármazék, a (-)-cabenegrin A-I [(-)-6aR,11aR-157] gazdaságosabb előállítását is mielőbb megoldjuk.

Nakanishi és munkatársai [73] által izolált anyag teljes szintézisére kidolgozott eljárásunk [74] azon alapul, hogy e vegyület pterokarpánvázát képező maackiaint (161) racém formában állítjuk elő, majd kihasználva e vegyület fenolos hidroxilcsoportjának könnyű funkcionálizálhatóságát, megfelelő királis induktorkal rezolválva eljutunk e vegyület a (-)-6aR,11aR-cabenegrin A-I (157)-el homokirális enantiomerjéhez [(-)-6aR,11aR-161]. Ezt követően pedig az *E*-gemetriájú hidroxiprenil oldalláncot építjük ki (21. *ábra*).

Jóllehet a racém maackiain (161) előállítását a kereskedelemben könnyen hozzáférhető egyszerű fenolokból (19, 158) kiindulva két úton (A és B) is megvalósítottuk [74, 75], és végül mintegy 34%-os nyeredékkel jutottunk e vegyülethez, az ezt követő rezolválás szerény hozama (5%) azonban leküzdhetetlen akadályt jelentett a cabenegrin A-I [(-)-6aR,11aR-157] nagyobb léptékű előállításában. Minthogy az eddigi hatás-szerkezet összefüggés vizsgálatainkból

[76] tudjuk, hogy a hatáshoz a molekula krománrésze feltétlenül szükséges, így az 20. ábrán bemutatott enantioszelektív szintézis lehetősége $[(-)-2S-163 \rightarrow (-)-6aR,11aR-157]$ adhat új lendületet ezen érdekes téma folytatásához.



21. ábra. (-)-Cabaneegrin A-I teljes szintézise

Köszönetnyilvánítás

E helyütt is szeretném megköszönni a társszerzőim értékes munkáját és ez alkalommal, ha virtuálisan is, de közülük a hölgyeknek hadd adjak át most egy szál rózsát. Megköszönöm továbbá a technikusok, analitikusok és adminisztrátorok áldozatos és pontos munkáját is, hiszen önzetlen segítségük nélkül ezen eredményeket aligha érthettük volna el.

Végül, de nem utolsósorban családomnak mondok köszönetet, hogy a hétköznapi terheit vállamról levéve szeretetükkel biztosították számomra az oktató-kutató munkám végzéséhez nélkülözhetetlen kiegyensúlyozott nyugodt hátteret.

Irodalom

1. L. Farkas, M. Nógrádi, S. Antus, Á. Gottsegen: About the Existence of Padmakastein and Padmakastin. The Synthesis of 4',5-Dihydroxy-7-methoxy-isoflavanone and its 4'-Glucoside. *Tetrahedron*, **25**, 1013–1019, (1969).
2. N. Narasimhachari, T. R. Seshadri: Components of the Bark *Prunus pudum*. Padniakastein and Padmakastin. *Proceed. – Indian Acad. Scienc., Sect. A* **36A**, 202–209, (1952).
3. F. E. King, M. F. Grundon, K. G. Neill: The chemistry of Extractives from Hardwoods. IX. Constituents of the Heartwood of *Ferreirea spectabilis*. *J. Chem. Soc.*, 4580–4584, (1952).
4. S. Balakrishna, J. D. Ramanathan, T. R. Seshadri, B. Venkataraman: Special Chemical Components of the Heartwood of *Ougeimia dalbergioides*. *Proc. Roy. Soc. (London) Ser. A* **268**, 1–20, (1962).
5. L. Farkas, Á. Gottsegen, M. Nógrádi, S. Antus: Synthesis of the Natural Isoflavanones Ferreirin, Dalbergioidin and Ougenin. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 1994–2000.
6. Feuer L., Nógrádi M., Gottsegen Á., Vermes B., Strelisky J., Wolfner A., Farkas L., Antus S., Kovács A.-né: Izoflavon-származékokat tartalmazó takarmányadalek és eljárás annak előállítására. *Magy. Szab.* 163.515 (1970); CA. 92007 (1973).
7. Feuer L., Nógrádi M., Gottsegen Á., Vermes B., Strelisky J., Wolfner A., Farkas L., Antus S., Kovács A.-né: Eljárás izoflavon-származékok előállítására. *Magy. Szab.* 162.377 (1970); CA. **76**, 72407 (1972).
8. Feuer L., Antus S., Farkas L., Nógrádi M.: Eljárás izoflavon-4-on származékok előállítására. *Magy. Szab.* 164.019 (1971); CA. **79**, 18574 (1974).
9. R. M. Horowitz, B. Gentili: Taste and structure in phenolic glycosides. *J. Agricult. and Food Chem.* **17** (4), 696–700, (1969).
10. S. Antus, L. Farkas, Á. Gottsegen, M. Nógrádi, T. Pfliegel: Dihydrochalcones Type Sweetening Agent, I. Structure-taste Relationships. *Acta Chim. Hung.* **98**, 225–230, (1978).
11. S. Antus, L. Farkas, Á. Gottsegen, M. Nógrádi, J. Strelisky, T. Pfliegel: Dihydrochalcones Type Sweetening Agent, II. The Synthesis of Some Dihydrochalcones. *Acta Chim. Hung.* **98**, 231–240, (1978).
12. Farkas L., Nógrádi M., Gottsegen Á., Antus S.: Eljárás 1,3-difenil-propanon-1-származékok és sóik előállítására. *Magy. Szab.* 163.394 (1971); CA. 79, 78400 (1973).
13. Farkas L., Nógrádi M., Pfliegel T., Antus S., Gottsegen Á.: Eljárás új acil-fenoxi-propánszulfonsavak és sóik, valamint azokat tartalmazó mesterséges édesítőszer-kompozíciók előállítására. *Magy. Szab.* 168.495 (1974); CA. 83, 192835 (1975).

14. R. A. Archer: Reducing Elevated Blood Pressure with Dihydroxyhexahydrodibenzo(b,d)pyrans. U.S. 7 pp. Cont.-in-part of U.S. 3,968,125 (1977).
15. R. S. Wilson, E. L. May, B. R. Martin, W. L. Dewey: 9-Nor-9-hydroxyhexahydrocannabinols. Synthesis, Some Behavioral Analgesic Properties and Comparison with Tetrahydrocannabinols. *Ĵ. Med. Chem.*, **19**, 1165–1167 (1976).
16. Antus S., Fűrst Zs., Gottsegen ., Knoll I., Korbonits D., Kovács G., Nógrádi M., Stadler I., Szejtli I., Marmarosi T.-ne: Eljárás dibenzo(b,d)piran-származékok és azokat tartalmazó keszitmenyek eloallıtasara. *Magy. Szab.* 194.858 (1982); CA. 83, 192835 (1975).
17. Nógrádi M., Korbonits D., Gottsegen ., Antus S., Szejtli J., Stadler I., Kovács G., Fűrst Zs., Knoll J., Marmarosi T.-né: Eljárás dibenzo(b,d)pirán-származékok 2,6-di-O-metil-ciklodextrinnel alkotott komplexeinek és azokat tartalmazó gyogyszati készítmények előállítására. *Magy. Szab.* 195.203 (1982); CA. 83, 192835 (1975)
18. D. Korbonits, J. Szejtli, . Szoke, S. Antus, . Gottsegen, M. Nógrádi, Zs. Fűrst, J. Knoll: Cannabinoids with an Ether Side Chain. Synthesis. Solubilization and Analgesic Properties. *Eur. Ĵ. Med. Chem. Chim. Ther.*, **6**, 492–494, (1985).
19. Korbonits D., Minkler E., Vargai Z., Hea G., Kovács G., Gottsegen ., Antus S., Virág S., Belehovszky A., Marton I., Marmarosi T.-né., Debreceni L., Tardos L., Kormocsy P., Gergely V., Horváth G.: Eljárás purin-származékok és azokat tartalmazó gyogyszati keszitmenyek eloallıtasara. *Magy. Szab.* 197.574 (1986); CA. 83, 192835 (1975).
20. W. D. Ollis, K. L. Ormand, I. O. Sutherland: Oxidative Rearrangement of Olefins by Thallium(III)acetate. I. Oxidative Rearrangement of Chalcones. *Ĵ. Chem. Soc., Sect. C*, **1**, 119–124, (1970)
21. A. McKillop, B. P. Swann, E. C. Taylor: Thallium in Organic Synthesis XXI. Direct Conversion of Chalcones into Benzils with Thallium(III)nitrate (TTN). *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 5281–5284.
22. Farkas, . Gottsegen, M. Nógrádi, S. Antus: Direct Conversation of 2'-Hydroxychalcones into Isoflavones Using Thallium(III) Nitrate: Synthesis of ()Sophorol and ()Mucranulol. *Ĵ. C. S. Chem. Comm.*, **1972**, 825.
23. L. Farkas, . Gottsegen, M. Nógrádi, S. Antus: Synthesis of Sophorol, Violanone, Lonchocarpan, Claussequinone, Philenopteran, Leicolycin and Some Other Natural Isoflavonoids by the Oxidative Rearrangement of Chalcones with Thallium(III) Nitrate. *Ĵ. Chem. Soc. Perkin 1.*, **1972**, 305–312.
24. L. Farkas, S. Antus, M. Nógrádi: The Oxidative Rearrangement of Chalcones by Thallium(III) Nitrate, II. New Synthesis of Flemichapparin-B and Flemichapparin-C. *Acta Chim. Hung.*, **82**, 225–230, (1974).
25. S. Antus, L. Farkas, Zs. Kardos-Balogh, M. Nogradi: Synthesis des Dalpatins, Fujikinins, Glyciteins und anderer natürlicher Isoflavone. *Chem. Ber.*, **108**, 3883–3893, (1975).
26. S. Antus, L. Farkas, . Gottsegen, Zs. Kardos-Balogh, M. Nogradi: Oxidative Umlagerung von Chalkonen mit Thallium(III)nitrat VI. Synthese der 2,2-Demethylchromeno-Isoflavonoiden Jamaicaicin und Leiocarpin. *Chem. Ber.*, **109**, 3811–3816, (1976).

27. S. Antus, L. Farkas, Á. Gottsegen, Zs. Kardos-Balogh, M. Nógrádi: Oxidative Umlagerung von Chalkonen mit Thallium(III)nitrat VI. Synthese der 2,2-Demethylchromeno-Isosoflavonoiden Jamaicin und Leiocarpin. *Chem. Ber.*, **109**, 3811–3816, (1976).
28. S. Antus, Á. Gottsegen, M. Nógrádi, A. Gergely: Die Ringverengung von 2,2-Dimethyl-2H-Chromenen durch Oxidation mit Thallium(III)nitrat. Die Synthese des Corylins. *Chem. Ber.*, **112**, 3879–3885, (1979).
29. Á. Gottsegen, S. Antus, P. Kolonits, M. Nógrádi, A. Lupi, G. Delle Monache, M. Marta, G.B. Marini-Bettolo: Synthesis of Isosoporonol, an Isoflavanone from *Sophora tomentosa*. *Gazz. Chim. Ital.*, **111**, 211–215, (1981).
30. S. Antus, Á. Gottsegen, P. Kolonits, Z. Nagy, M. Nógrádi, B. Vermes: Synthesis of Some Pterocarpenes Obtained from *Brya ebenus*. *J. Chem. Soc. Perkin 1.*, **1982**, 1389–1394.
31. B. Vermes, S. Antus, Á. Gottsegen, M. Nógrádi: Synthese von rac-4'-O-Methylglabridin, einen antimikrobiellen prenylierten Isoflavan aus *Glycyrrhiza glabra* L. *Liebigs Ann. Chem.*, **1983**, 2034–2246.
32. S. Antus, Á. Gottsegen, P. Kolonits, M. Nógrádi: Synthese des rac 5'-O-Methylphaseollin oflavans. *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 2179–2181.
33. A. L. Tóké, S. Antus: Oxidative Rearrangement of 2'-Acetamidochalcones with Thallium(III) Nitrate: A New Route to 3-Aryl-4(1H)-quinolones. *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 927–929.
34. A. McKillop, D. H. Perry, M. Edwards, S. Antus, L. Farkas, M. Nógrádi, E. C. Taylor: Thallium in Organic Synthesis, XLII. Direct Oxidation of 4-Substituted Phenols to 4,4-Disubstituted Cyclohexa-2,5-dienones Using Thallium(III) Nitrate. *J. Org. Chem.*, **41**, 282–287, (1976).
35. S. Antus, E. Baitz-Gács, L. Radics, M. Nógrádi, H. D. Becker, B. Karlsson: Oxidation of Vanillins with Thallium(III) Nitrate. *Tetrahedron*, **34**, 2573–2577, (1978).
36. S. Antus, L. Farkas, M. Nógrádi, P. Sohár: Synthesis of Tachrosin, a Natural Flavone Substituted by a Novel Furanosid Ring System. *J. C. S. Chem. Comm.*, **1974**, 709.
37. S. Antus, F. Boross, M. Nógrádi: Alkali-catalysed Alkoxy Exchange, Alcohol Elimination and Hydrolysis of Acetals. *J. C. S. Chem. Comm.*, **1977**, 333–334.
38. S. Antus, F. Boross, M. Nógrádi: Alkaliabilität von in a-Stellung anionisch aktivierten Acetalen. *Liebigs Ann. Chem.*, **1978**, 107–117.
39. S. Antus, L. Farkas, M. Nógrádi, F. Boross: Synthesis of Tachrosin, (±)Stachiodin and (±) Tephrocin, Prenylflavonoids of Novel Type from Tephrosin polystachyoides. *J. Chem. Soc. Perkin 1.*, **1977**, 948–953.
40. S. Antus, F. Boross, M. Kajtár-Perey, M. Nógrádi: Versuche zur Synthese des Polystachins. *Liebigs Ann. Chem.*, **1983**, 1060–1077.
41. S. Antus, F. Boross, I. Giber, M. Kajtár-Perey, M. Nógrádi: Versuche zur Synthese des Multijuginols. *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 995–1003.

42. G. D. Monache, F. D. Monache, G. B. Marini-Bettolo, I. L. Dalbuquerque, J. F. D. Mello, O. G. Delima: Flavonoids *Sophora tomentosa* (Leguminose). Isosophorone, a New Dip7renylated Isoflavanone. *Gazz. Chim. Ital.*, **107**, 189–193, (1977).
43. S. Antus, Á. Gottsegen, M. Nógrádi: An Unusual Regioselectivity in the Reduction of α , β -Unsaturated Carbonyl Compounds with Diisobutylaluminium Hydride (DIBAH). The Direct Conversion of Isoflavones to Isoflavan-4-ones. *Synthesis*, **7**, 574–576, (1981).
44. Á. Gottsegen, S. Antus, P. Kolonits, M. Nógrádi, A. Lupi, G. Delle Monache, M. Marta, G.B. Marini-Bettolo: Synthesis of Isosophoronol, an Isoflavanone from *Sophora tomentosa*. *Gazz. Chim. Ital.*, **111**, 211–215, (1981).
45. W. H. Woo, S. S. Kang, H. Wagner, V. M. Chari: Die Struktur von Americanin, einen neuen Neolignan aus *Phytolacca americana*. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3239–3242, (1978).
46. A. Pelter, H. Hänsel: Struktur des Silybins. I. Abbauversuche. *Chem. Ber.*, **108**, 790–802, (1975).
47. S. Antus, O. Seligmann, H. Wagner: Die endgültige Struktur von Americanin-A und Hydrocarpin. *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 647–654.
48. K. R. Ramganathan, T. S. Seshadri: A New Flavanolignan from *Hydnocarpus wightiana*. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3481–3482, (1973).
49. E. Schindlbeck, S. Ahmad, O. Seligmann, H. Wagner, S. Antus: Synthese von Melanervin aus *Melaleuca Quinquenervia*, der ersten natürlich vorkommenden Verbindung mit Triphenylmethan-Struktur. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1189–1190, (1980).
50. I. Szilágyi, P. Tétényi, S. Antus, O. Seligmann, V. M. Chari, M. Seitz, H. Wagner: Struktur von Silandrin und Silymonin, zwei neuen Flavanolignanen aus einer weissblühenden *Silybum marianum* Varietät. *Planta Medica*, **43**, 121–127, (1981).
51. G. Snatzke: Circular dichroismus und absolute Konfiguration: Anwendung der qualitativen MO-Theorie auf die chiroptischen Phänomene. *Angew. Chem.*, **91**, 380–393, (1979).
52. G. Snatzke, F. Snatzke, A. L. Tőkés, M. Rákosi, R. Bognár: Chiroptical Properties of 4-Substituted Flavans. *Tetrahedron*, **29**, 909–912, (1973).
53. S. Antus, E. Baitz-Gács, J. Kajtár, G. Snatzke, A. L. Tőkés: Circular Dichroism and Absolute Configuration of Aza- and Thiaflavanones. *Liebigs Ann. Chem.*, **1994**, 497–502.
54. S. Antus, E. Baitz-Gács, G. Snatzke, T. Tóth: Synthesis and Circular Dichroism of Steroids with 1,4-Benzodioxane Chromophore: On the Absolute Configuration of (-)-Silandrin. *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 633–641.
55. T. Kurtán, E. Baitz-Gács, Zs. Májer, A. Bényei, S. Antus: Resolution and Configurational Assignment of 2H-3,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-2,6-methano-1-benzoxacin Derivatives. *J. Chem. Soc. Perkin 1.*, **7**, 888–894, (2002).
56. S. Antus, G. Snatzke, I. Steinke: Synthese und Circular dichroismus von Steroiden mit Isochromanon-Chromophor. *Liebigs Ann. Chem.*, **1983**, 2247–2261.
57. T. Kurtán, E. Baitz-Gács, Zs. Mayer, S. Antus: Synthesis and Circular Dichroism of Steroids with 2,3-Dihydro-1-benzofuran and 4H-Benzopyran Chromophores: Revision of the

- Absolute Configuration of Some Norneolignans from *Krameria Cystisoides*. *J. Chem. Soc. Perkin 1.*, **2000**, 453–461.
58. Sz. Szarvas, Gy. Szókán, M. Hollósi, L. Kiss, S. Antus: Determination of the Absolute Configuration of Synthetic Pterocarpan by Chiral HPLC Using On-Line CD Detection. *Enantiomer*, **5**, 535–543, (2001).
59. L. Kiss, T. Kurtán, S. Antus, A. Bényei: Chiroptical Properties and Synthesis of Enantiopure *cis* and *trans* Pterocarpan Skeleton. *Chirality*, **15**, 558–563, (2003).
60. Zs. Samu, K. Békési, Sz. Nyiredy, E. Baitz, Z. Dinya, S. Antus: New Antihepatotoxic Flavanolignans from *Silybum marianum* L. In *Flavonoids and Bioflavonoids 1995*. (Eds: S. Antus, M. Gábor, K. Vetschera). Akadémiai Kiadó, Budapest, 377–382, (1996).
61. Zs. Varga, A. Czompa, Gy. Kakuk, S. Antus: Inhibition of the Superoxide Anion Release and Hydrogen Peroxide Formation in PMNLs by Flavanolignans. *Phytotherapy Res.*, **15**, 608–612. (2001).
62. A. Czompa, Z. Dinya, S. Antus, Zs. Varga: Synthesis and Antioxidant Activity of Flavanoid Derivatives Containing a 1,4-Benzodioxane Moiety. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **333**, 175–180, (2000).
63. S. Antus, E. Baitz-Gács, R. Bauer, Á. Gottsegen, O. Seligmann, H. Wagner: Regioselective Synthesis of 2- and 3-Aryl-1,4-Benzodioxanes. *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 1147–1151.
64. S. Antus, E. Baitz-Gács, Á. Gottsegen, T. Kovács, I. Szunyog, T. S. Tóth, H. Wagner: Total Synthesis of rac-Silandrin, an Antihepatotoxic Flavanolignan. *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 105–109.
65. Zs. Samu, Sz. Nyiredy, E. Baitz-Gács, Zs. Varga, T. Kurtán, Z. Dinya, S. Antus: Structure Elucidation and Antioxidant Activity of (-)-Isosilandrin Isolated from *Silybum marianum* L. *Chemistry and Biodiversity*, **1** (11), 1668–1677, (2004).
66. S. Antus, Gy. Litkei, E. Baitz-Gács, G. Blaskó: Total Synthesis of Hydnocarpin and Its Regioisomer. In *Flavonoids and Bioflavonoids 1995*. (Eds: S. Antus, M. Gábor, K. Vetschera). Akadémiai Kiadó, Budapest, 81–86, (1996).
67. Gy. Litkei, K. Gulácsi, S. Antus, G. Blaskó: Cyclodehydrogenation of 2'-Hydroxychalcones with Hypervalent Iodine Reagent: A New Synthesis of Flavones. *Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 1711–1715.
68. K. Gulácsi, Gy. Litkei, S. Antus, T. E. Gunda: A Short and Facile Synthetic Route to Prenylated Flavones. Cyclodehydrogenations of Prenylated 2'-Hydroxychalcones by a Hypervalent Iodine Reagent. *Tetrahedron*, **54**, 13867–13876, (1998).
69. L. Kürti, P. Herczegh, J. Visy, M. Simonyi, S. Antus, A. Pelter: New Insights into the Mechanism of Phenolic Oxidation with Phenyliodonium(III)reagents. *J. Chem. Soc. Perkin 1.*, **1999**, 379–380.
70. L. Kürti, L. Szilágyi, S. Antus, M. Nógrádi: Oxidation of o-Methoxyphenols with a Hypervalent Iodine Reagent: Improved Synthesis of Asatone and Demethoxyasatone. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2579–2581.

71. L. Juhász, L. Kürti, S. Antus: Simple Synthesis of Benzofuranoid Neolignans from *Myristica fragrans*. *J. Nat. Prod.*, **63** (3), 866–870, (2000).
72. L. Juhász, L. Szilágyi, S. Antus, J. Visy, F. Zsila, M. Simonyi: New Insight into the Mechanism of Hypervalent Iodine Oxidation of Flavanones. *Tetrahedron*, **58**, 4261–4265, (2002).
73. N. Nakagawa, K. Nakanishi, L.L. Darko, J.A. Vick: Structures of Cabenegrin A-I and -II, Potent Anti snake Venoms. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3855–3858, (1982).
74. A. L. Tőkés, Gy. Litkei, K. Gulácsi, S. Antus, E. Baitz-Gács, Cs. Szántay, L. L. Darkó: Absolute Configuration and Total Synthesis of (-)-Cabenegrin A-I. *Tetrahedron*, **5**, 9283–9296, (1999).
75. S. Antus, K. Gulácsi, L. Juhász, L. Kiss, T. Kurtán: Synthesis of Naturally Occurring O-heterocyclic Compounds of Biological Activity. *Pure Appl. Chem.*, **76** (5), 1025–1032, (2004).
76. K. Gulácsi, Gy. Litkei, S. Antus, Cs. Szántay, L. L. Darkó, J. Szelényi, Gy. Haskó, Sz. E. Vizi: Synthesis and Biological Activity of the Structural Analogues of (-)-Cabenegrin A-I. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **334**, 53–61, (2001).

Erdy János
Bochtovich Ruffózsé

Wenzel Gusztáv

Jábiar Gabon

Nagy János

Terintetes Nagygyűlés! Arany János

Minia felemelő szabályainak 32. §-a egy szót.
Mindem sijnomon választott tag, a külső kövétel
lével, osztályába tartozó dolgotat felolvasásával,
vagy személyes meg nem jelenhetés esetén beüldé
sével, legfeljebb egy év alatt sörét foglat; külsőben meg
választása meg nem működően.

Tehetnek esetek, melyekben kivált vidéken la
kolé gátolhatna a határidőt megtartani: de hallga
tag elvérsni e szabály meg nem tartatását, amlyet
tesz, mint örves szabályzatunkat erőlköndé terintetes
át söröségteleu. Indítványba hozatik tehát, hogy egyelőre a
határidőt s sörfoglalás által meg nem
hát kitöröltessék, az 186
terintetes, je

