



# **2,3-DIHDROBENZO[B]FURÁN VÁZAS VEGYÜLETEK SZINTÉZISE ÉS KIROPTIKAI SAJÁTSÁGAIK TANULMÁNYOZÁSA**

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

JUHÁSZ LÁSZLÓ

Debreceni Egyetem  
Debrecen, 2001.

## 1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

A gyógynövényeket a különböző kultúrákban már évszázadok óta használják betegségek kezelésére, jóllehet a hatásért felelős molekulák szerkezetét sok esetben pontosan nem ismerték. A napjainkban egyre szigorodó gyógyszerkönyvi előírások azonban szükségessé teszik, hogy a növényi eredetű farmakonok szerkezetének pontos ismerete mellett, a hatásmechanizmusukat és a hatás-szerkezet összefüggéseiket is részleteiben is pontosan megismerjük. Ennek következtében az elmúlt évtizedekben a természetes anyagok kémiája a szerves és gyógyszer kémiai kutatások egyik legintenzívebben művelt területévé vált.

A 2-aril-2,3-dihidrobenczo[b]furán vázas neolignánok az *O*-heterociklusos természetes eredetű vegyületek egy farmakológiailag is értékes csoportját alkotják. Számos képviselőjüknek van rákellenes, antibakteriális, antifungális, májvédő stb. hatása.

A bioszintézisük tirozinból vagy fenilalaninból kiindulva több lépésben valósul meg, és a megfelelő ammónia-liáz (TAL/PAL) enzim hatására először szubsztituált *p*-propenil-fenolok keletkeznek, amelyekből a peroxidáz enzim hatására rezonancia stabilizált gyökön keresztül épül fel a neolignánok 2,3-dihidrobenczo[b]furán váza.

Ilyen típusú természetes anyagok szintézisét ezideig biomimetikus módon, kémiai [Ag(I)-, Tl(III)-, Pb(IV)-, Fe(III)-sók alkalmazásával) illetve elektrokémiai oxidációval valósították meg.

A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén az *O*-heterociklusos vegyületek körében folyó kutatásokhoz kapcsolódva doktori (Ph.D.) munkám céljául tűztük ki dihidrobenczo[b]furán típusú neolignánok hipervalens jódegyületek alkalmazásával történő környezetbarát, új típusú szintézisét és enantioszelektív szintézisük megvalósítására is alkalmas módszerek kidolgozását. A 2-aril-3-hidroximetil-2,3-dihidrobenczo[b]furán származékok enzimkatalizált kinetikus rezolválásának tanulmányozása mellett – a kiroptikai jelenségek és az abszolút konfiguráció közötti összefüggés meghatározása érdekében – további célkitűzésünk volt e vegyületek kiroptikai sajátságainak alaposabb megismerése is.

## 2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

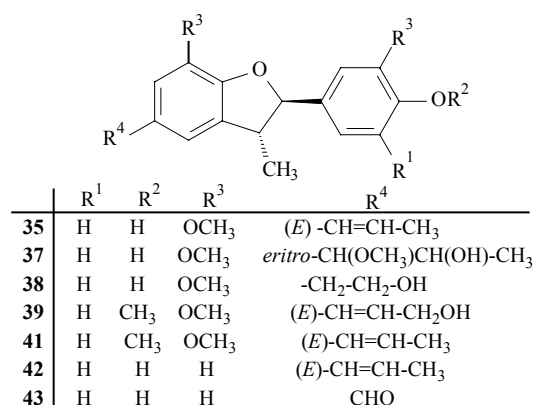
Szintetikus munkánk során a modern preparatív szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit egyaránt alkalmaztuk. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg kromatográfiát, míg a reakcióelegyek tisztítására a klasszikus és

*flash* oszlopkromatográfiát, valamint preparatív vékonyréteg kromatográfiát alkalmaztunk. Az előállított vegyületeink karakterizálására, azonosítására és szerkezetük igazolására a hagyományos analitikai eljárások (elemanalízis, olvadáspont és fajlagos forgatóképesség meghatározása) mellett rutinszerűen alkalmaztuk a modern HPLC kromatográfiás, MS, <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR és CD spektroszkópiai módszereket.

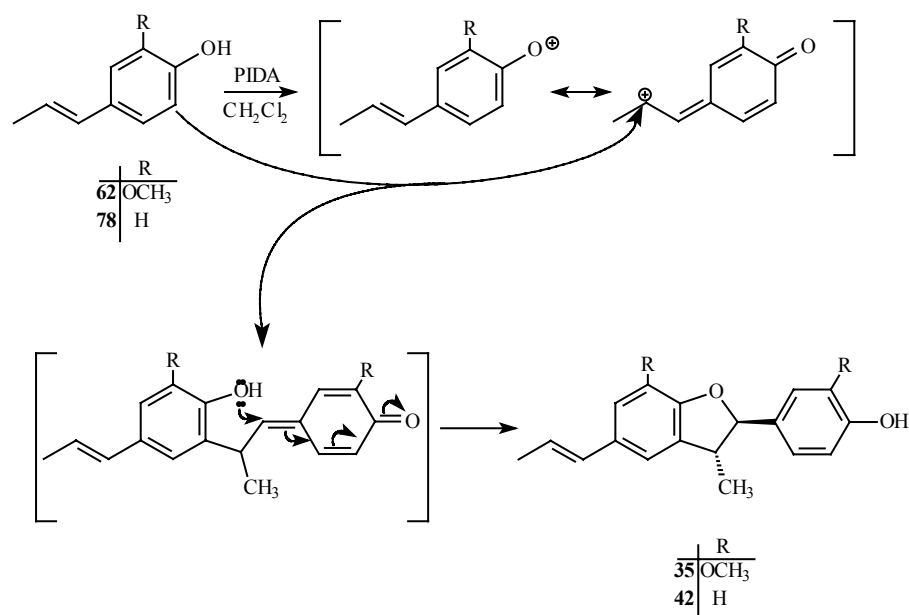
### 3. Az értekezés új tudományos eredményei

#### 3.1. Farmakológiailag aktív 2-aril-2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas neolignánok szintézise hipervalens jódivegyületek alkalmazásával

Hattori és munkatársai a *Myristica fragrans*-ból (szerecsendió) a fogszuvasodást okozó *Streptococcus mutans*-sal szemben figyelemre méltó hatású neolignánokat, a dehidrodiisoeugenolt (**35**), a fragnasol-A-t (**37**), –B-t (**38**), és –C-t (**39**) különítették el. Ito és munkatársai a *Magnolia kachirachirai*-ból a licarin-D-t (**41**) izolálták, amely a patkánymáj koleszterol aciltranszferáz enzimének hatékony inhibitorának bizonyult. Drust és munkatársai pedig a *Piper decurrens*-ben található, a moszkító és az európai kukorica bogár lárvái ellen közepesen hatékony neolignán komponenseit, a conocarpant (**42**), és decurrenalt (**43**) írták le.

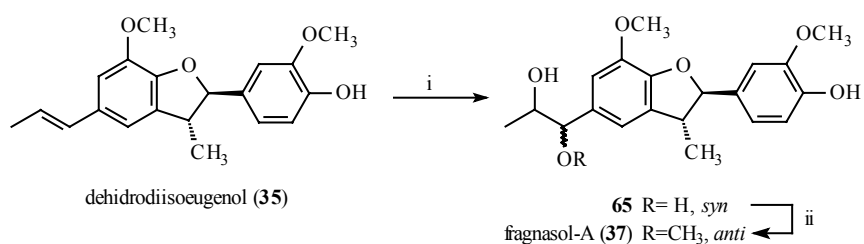


E természetes anyagok szerkezetbizonyító szintézisét könnyen hozzáférhető fenol származékokból (**62**, **78**) kiindulva, a hipervalens jódivegyületek kémiáját felhasználva szerkezetbizonyító módon oldottuk meg. Ezt az tette lehetővé, hogy a *p*-propenil-fenolokból (**62**, **78**) vízmentes diklórmétánban fenil-jodozónium-diacetáttal (PIDA) a megfelelő fenoxénium ionok keletkeztek, amelyek két lépésben az ábrán vázolt módon alakultak át a kívánt 2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas vegyületekké (**35**, **42**).



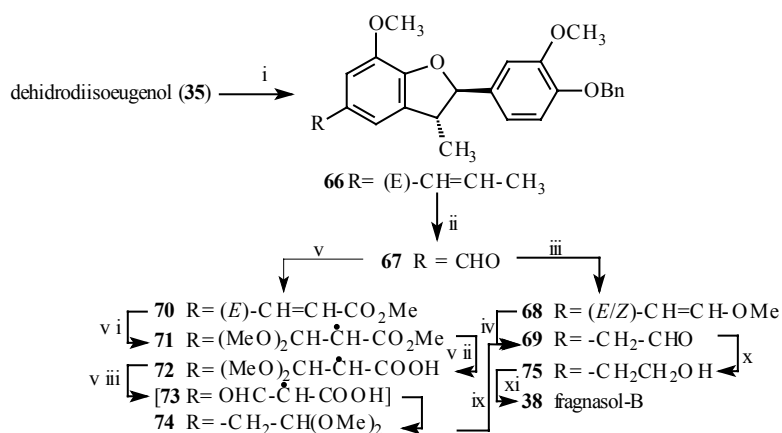
Az így nyert dehidrodiisoeugenol (**35**) – kihasználva a propenil oldalláncának reaktivitását – alkalmas kiindulási anyagául szolgált a fragnasol-A (**37**), -B (**38**), -C (**39**), és a licarin-D (**41**), a conocarpan (**42**) pedig a decurrenal (**43**) szintéziséhez.

A fragnasol-A (**37**) szintézisét a dehidrodiisoeugenol (**35**) propenil oldalláncának sztereokontrollált átalakításával két lépésben oldottuk meg.



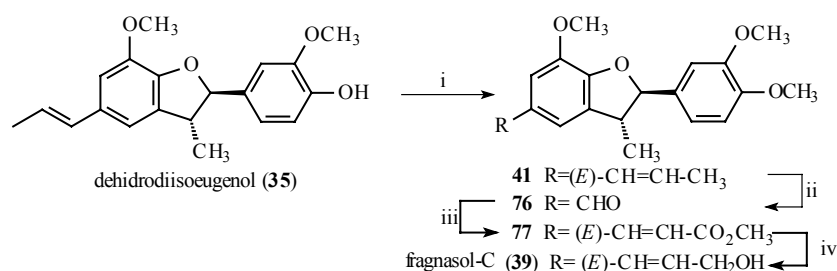
i)  $\text{OsO}_4$ , absz. dioxán,  $25^\circ\text{C}$ ; ii)  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , absz. metanol,  $25^\circ\text{C}$ .

A fragnasol-B (**38**) esetében a benzil védőcsoport bevezetése után a propenil oldalláncot oxidatív hasítottuk (**35**→**66**→**67**), majd az így nyert aldehidszármazékból (**67**) két úton is (**67**→**68**→**69**→**75**; **67**→**70**→**71**→**72**→**74**→**75**) megvalósítottuk a  $\beta$ -hidroxietil csoport kialakítását.



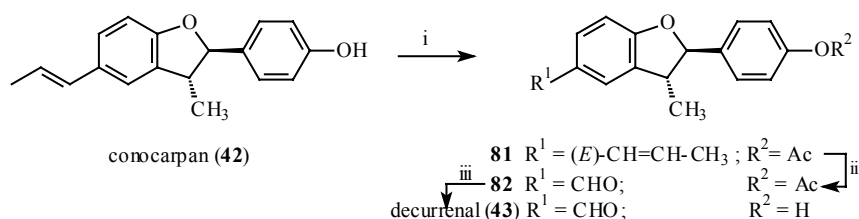
i) BnCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 100°C; ii) OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, dioxán-víz; iii) MOMPPH<sub>3</sub>Cl, KOtBu, THF, 0°C; iv) 10% HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 25°C; v) MeOOCCH=PPh<sub>3</sub>, benzol, reflux; vi) TTN, MeOH, reflux; vii) KOH, MeOH, 60°C; viii) 10% HCl, MeOH, 60°C; ix) 10% HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 25°C; x) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 25°C; xi) H<sub>2</sub>, Pd, MeOH.

A fragnasol-C (**39**) szintézisét pedig a dehidrodiisoeugenol (**35**) metilezésével nyert licarin-D-ből (**41**) kiindulva három lépésben (**41**→**76**→**77**→**39**) valósítottuk meg.



i) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, aceton, 60°C; ii) OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, dioxán-víz; iii) MeOOCCH=PPh<sub>3</sub>, benzol, reflux; vi) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 25°C.

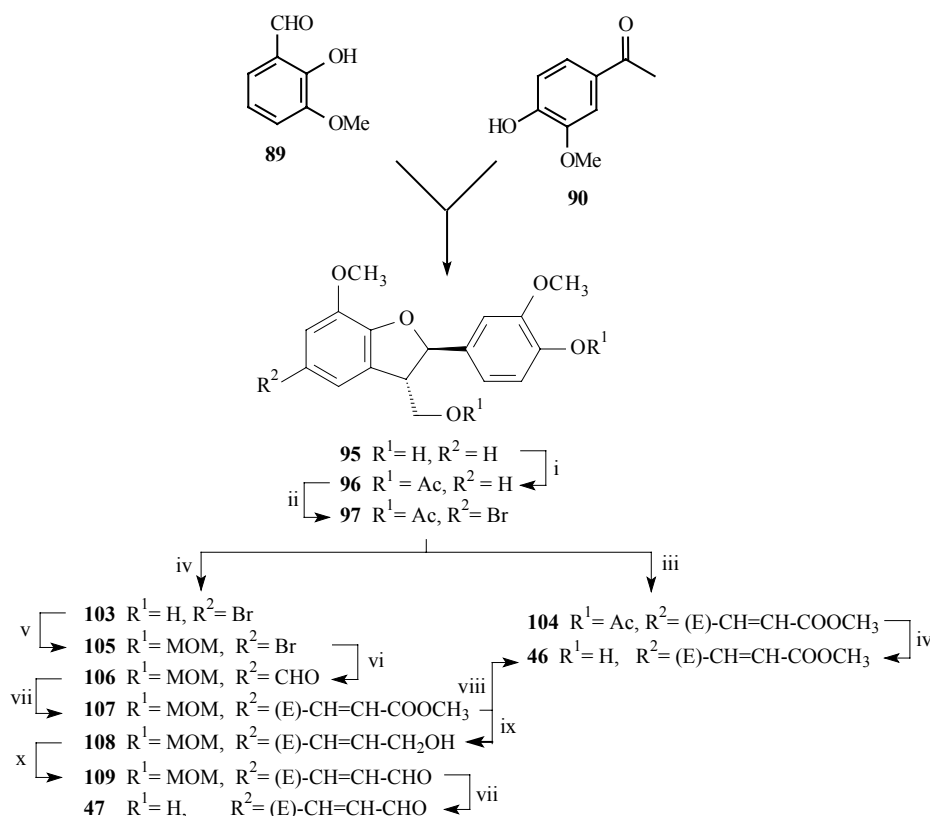
A decurrenal (**43**) szintézisét a conocarpanból (**42**) a fenolos hidroxil csoport átmeneti védelme mellett egyszerű OsO<sub>4</sub>/NaIO<sub>4</sub>-os hasítással oldottuk meg.



i) Ac<sub>2</sub>O/absz. piridin, rt.; ii) OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>/absz. dioxán; iii) NaOMe/absz. MeOH.

### 3.2. A *Zyziphus jujuba* neolignán komponensének (46) és a balanophonin (47) új szintézise.

A prosztaciklin szintetáz (PGI<sub>2</sub>) enzim termelését fokozó neolignánok (46, 47) új szintézise kapcsán általánosan alkalmazható szintézis módszert dolgoztunk ki a C-5 pozícióban tetszőleges oldalláncot (R<sup>2</sup>) tartalmazó dihidrobenzo[b]furán származékok előállítására. Szintézisünket Lundquist és munkatársai által leírt, a C-5 szénatomon szubsztituálatlan 95 dihidrobenzo[b]furán származéokra alapoztuk, melyhez o-vanillinből (89) és acetovanillonból (90) kiindulva hét lépésben jutottunk. E vegyület elektroneloszlását acetyl csoportok bevezetésével (95→96) módosítottuk, majd ecetsavban brómozva 80%-os hozammal a 97 brómszármazékot kaptuk meg, melynek szerkezetét nyolc lépéses szintézissel is igazoltuk. A brómozási reakció (96→97) regioszelektivitását kvantumkémiai számítások alapján értelmeztük.



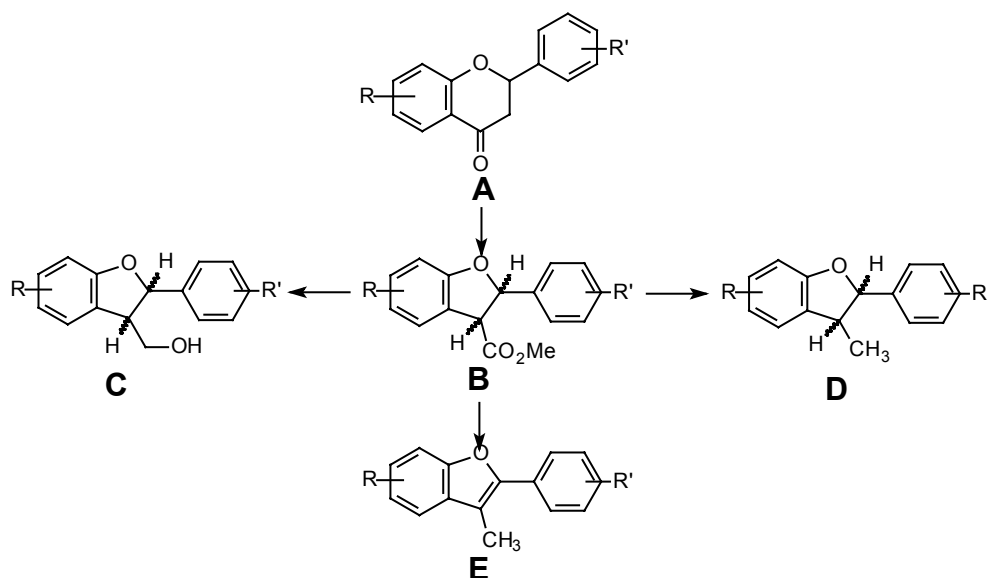
i) Ac<sub>2</sub>O, absz. piridin; ii) Br<sub>2</sub>, AcOH; iii) CH<sub>2</sub>=CHCOOCH<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, 100 °C; iv) NaOMe, MeOH; v) MOMCl, iPr<sub>2</sub>EtN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; vi) DMF, BuLi, THF, -78 °C; vii) Ph<sub>3</sub>P=CHCOOCH<sub>3</sub>, benzol; viii) 5% HCl, MeOH; ix) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O; x) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;

Az így nyert brómvegyületből (97) a *Zyziphus jujuba* neolignán komponensének (46) szintézisét két úton is megvalósítottuk. Egyrészt Heck-reakcióval alakítottuk ki a kívánt (E)-CH=CH-COOMe oldalláncot, (97→104→46) másrészt a Br → CHO csere után

(97→103→105→106) Wittig-reakcióval jutottunk a célvegyületünkhöz (106→107→46). A 107 intermedier szolgált kiindulási anyagnak a balanophonin (47) szintéziséhez is, melyet három lépésben valósítottunk meg (107→108→109→47).

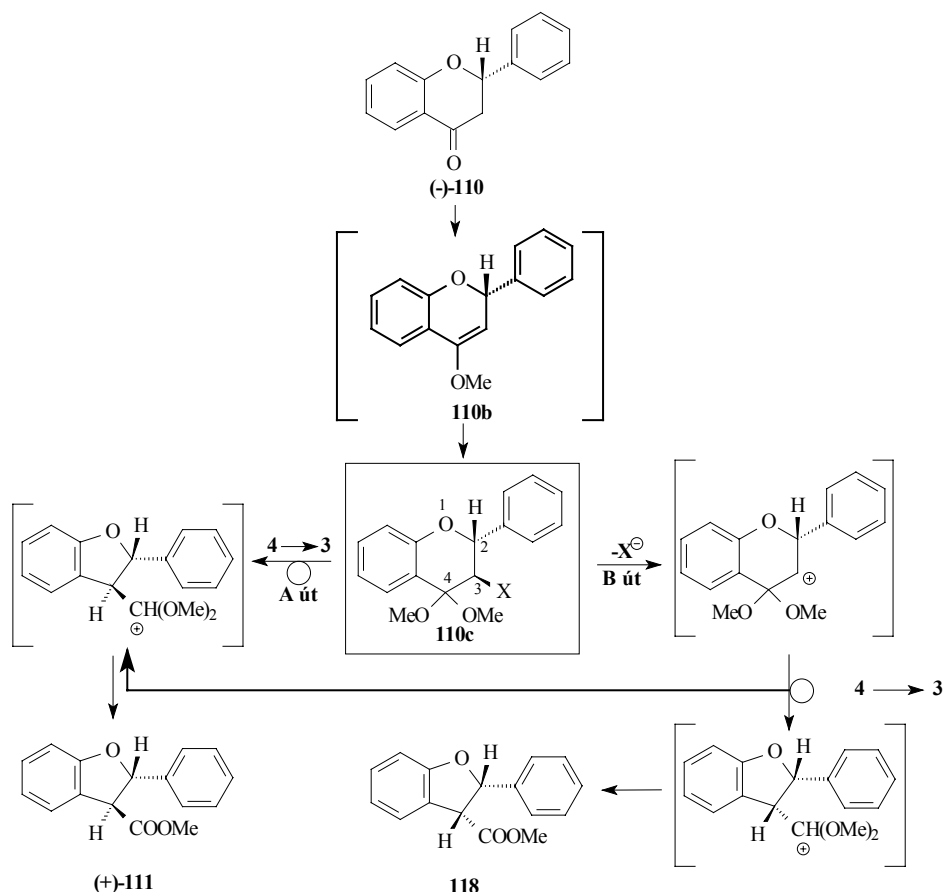
### 3.3. A flavanon átalakítása 2,3-dihidrobenczo[b]furán származékokká

Irodalmi előzmények alapján feltételeztük, hogy flavanon származékok (A) és 2-aryl-benczo[b]furán vázas vegyületek (B – E) között kémiai kapcsolat teremthető meg.



Mint ahogy az irodalomban a gyűrűszűkülési reakció (A→B) sztereokémiai lefutásáról csak feltételezések voltak, ezért a kémiai korreláció egyértelművé tétele érdekében behatóan tanulmányoztuk a racém flavanonnak (A = 110; R = R' = H) PIDA-val kiváltott gyűrűszűkülési reakcióját. NMR vizsgálatokkal (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR és NOE mérések) és szerkezetbizonyító kémiai átalakításokkal igazoltuk, hogy a reakcióban – eltérően Khanna és munkatársai feltételezésétől – nem a *cisz* (B=118; R = R' = H; 2H, 3H *cisz*) hanem a *transz* (B=111; R = R' = H; 2H, 3H *transz*) észter keletkezett, melyből egyszerű kémiai átalakítással a C – D típusú neolignánok alapvázainak szintézisét is megoldottuk.

A (-)-2-S-flavanon [(-)-110] gyűrűszűkülési reakciójából nyert C és D típusú dihidrobenczo[b]furán származékok királis stacioner fázison végzett HPLC-s vizsgálatai azt is megmutatták, hogy a kiralitáscentrumnak meghatározó szerepe van az átalakulás sztereokémiáját illetően.

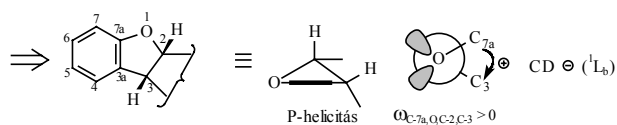


A reakció sztereospecifitása [(-)-110 → (+)-111 és nem 118] arra utalt, hogy a 110c hipervalens fenil-jodozónium intermedier (X = -I(OAc)Ph) nem a B, hanem az A úton alakult át a jobbraforgató *transz* észterré [(+)-111].

3.4. Hidroximetil csoportot tartalmazó 2,3-dihidrobenzo[b]furan származékok enzim katalizált kinetikus rezolválása és abszolút konfigurációjuk meghatározása kiroptikai spektroszkópia segítségével

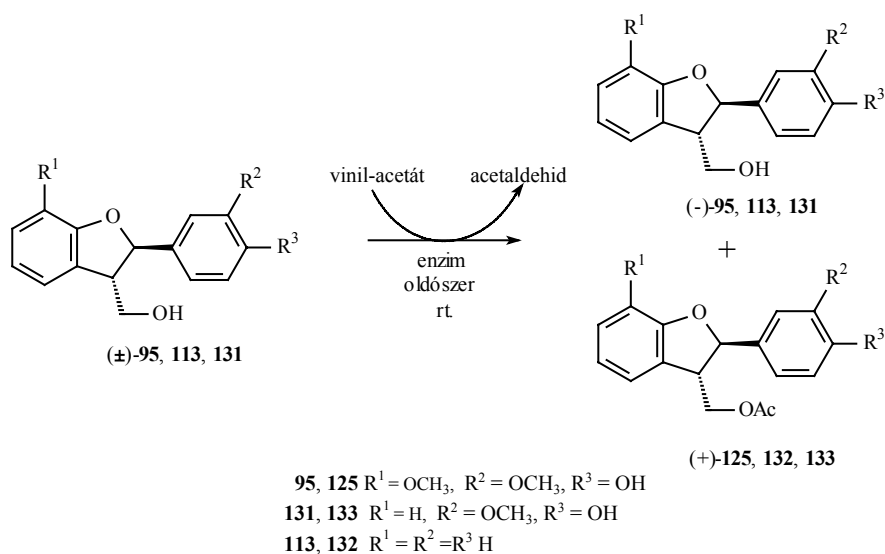
Kutatócsoportunkban az elmúlt évek során részletes vizsgálatok folytak a 2,3-dihidrobenzo[b]furan vázas vegyületek kiroptikai sajátságainak meghatározására.

E vizsgálatok alapján a dihidrobenzo[b]furan gyűrűn szubsztituenseket nem tartalmazó vegyületekre érvényes kiroptikai szabályt fogalmaztak meg a benzol kromofor  ${}^1L_b$  sávjához rendelhető Cotton-effektus (negatív / pozitív) és az O-heterociklusos gyűrű abszolút konformációja (P/M-helicitású boríték) közötti összefüggésre.



Doktori munkám során megvizsgáltuk, hogy a természetes eredetű neolignánokban leggyakrabban előforduló konformatíve labilis 2-aryl-3-hidroximetil-2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas vegyületek [(-)-**95**, **113**, **131**] körében e kiroptikai összefüggés milyen formában érvényes.

A kiroptikai vizsgálataim modell vegyületeit az előző pontban ismertetett sztereospecifikus átalakítással (-)-2*S*-flavanonból [(-)-2*S*-**110**→(+)-2*S*,3*R*-**113**→(-)-2*S*,3*S*-**115** ], valamint a racém **95**, **113**, **131** dihidrobenzo[b]furán származékok enzimkatalizált kinetikus rezolválásával állítottuk elő.



Az enzim aktív centrumának enantiomer felismerését a racém **113** és **131** alkoholok kinetikus rezolválásával ellenőriztük.

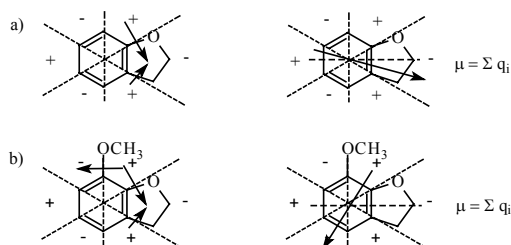
Megállapítottuk, hogy a *Pseudomonas cepacea* enzimmel vinil-acetátban végzett acilezés során mindhárom származék [(±)-**95**, (±)-**113**, (±)-**131**] esetében a jobbrafordító alkohol (2*S*,3*R*) acileződött gyorsabban.

Az így nyert vegyületek CD spektrumában a benzol kromofor  $^1L_b$  sávjához (290 nm) tartozó Cotton effektus előjelét és a molekulák abszolút konfigurációját az alábbi táblázatban foglaltam össze:

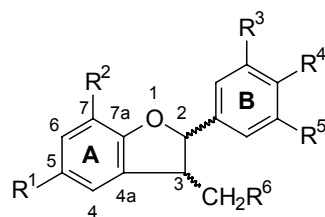
	$^1L_b$	Helicitás	Abszolút konfiguráció
(-)- <b>95</b>	-	M	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>
(-)- <b>113</b>	+	M	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>
(-)- <b>131</b>	+	M	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>

A táblázat adatai (**113**, **131**) azt mutatják, hogy sem a C-2 fenil csoport jelenléte, sem pedig szubsztituensei nem befolyásolták a fent említett kiroptikai összefüggést, azaz a

heterogyűrű M-helicitású abszolút konformációja pozitív Cotton-effektussal jelentkezett a CD színekép  ${}^1L_b$ -sávjánál. A C-7 helyzetű metoxi csoport (**95**) viszont az  ${}^1L_b$ -sáv előjelváltását okozta, melyet a Platt és Petruska által a benzol kromofor szubsztituenseire bevezetett spektroszkópiai momentumok ( $q_i$ ) eredőjeként adódó indukált dipólus momentum vektor ( $\mu \approx Q = \sum q_i$ ) irányváltásával értelmeztünk.



A természetes eredetű neolignánok irodalmát kritikailag értékelve e kiroptikai összefüggések alapján, nemcsak számos neolignán származék (**35**, **136–138**) abszolút konfigurációját helyesbítettük, hanem a természetes eredetű 2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas vegyületek körében általánosan alkalmazható kiroptikai összefüggést is felismertünk a heterogyűrű konformációja és a benzol kromofor  ${}^1L_b$ -sávjához tartozó Cotton effektus előjele között.



	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	$R^6$
<b>35</b>	(E)-CH=CH-CH <sub>3</sub>	OMe	OMe	OH	H	H
<b>136</b>	(E)-CH=CH-CH <sub>3</sub>	OMe	H	OH	H	H
<b>137</b>	(E)-CH=CH-CH <sub>3</sub>	OMe	OCH <sub>2</sub> O		H	H
<b>138</b>	(E)-CH=CH-CH <sub>2</sub> OH	OMe	OMe	OMe	OMe	OH

	${}^1L_b$ CD	Helicitás	Irodalmi konfiguráció	Javított konfiguráció
<b>35</b>	+	P	2R;3R	2S;3S
<b>136</b>	+	P	2R;3R	2S;3S
<b>137</b>	-	M	2S;3S	2R;3R
<b>138</b>	+	P	2R;3S	2S;3R

Természetes eredetű neolignánok abszolút konfigurációjának helyesbítése

C-5	C-7	<sup>1</sup> L <sub>b</sub> -CD	Helicitás
H	H	- / +	P / M
H	OCH <sub>3</sub>	+ / -	P / M
telített lánc	H	- / +	P / M
α,β-telítetlen lánc	H	+ / -	P / M
α,β-telítetlen lánc	OCH <sub>3</sub>	+ / -	P / M

A dihidrobenzo[b]furán vázas vegyületekre érvényes helicitási szabály

### Előadások és posztterek:

1. **Juhász László**, Antus Sándor: 2-aril-2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas vegyületek szintézise. MTA Flavanoidkémiai Munkabizottság előadó ülése; Budapest (1995), (E)
2. **Juhász László**, Antus Sándor: Kísérletek optikailag aktív 2-aril-2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas vegyületek szintézisére. Vegyészkonferencia; Siófok (1997), (P)
3. **L. Juhász**, L. Kürti, S. Antus : Simple Synthesis of Benzofuranoid Neolignans from *Myristica fragrans*. 7<sup>th</sup> Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry; Eger (1998), (P)
4. **Juhász László**, Antus Sándor: *Myristica fragrans*-ból izolált neolignánok szintézise. MTA Flavanoidkémiai Munkabizottság előadó ülése; Debrecen (1998), (P)
5. **L. Juhász**, J. Visy, M. Simonyi, K. Krohn, S. Antus: Lipase Catalysed Enantioselective Synthesis of 2,3-Dihydrobenzo[b]furan-type Neolignans. 8<sup>th</sup> Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry; Bled / Slovenia (2000), (P)
6. S. Antus, E. Baitz-Gács, Z. Dinya, Á. Gottsegen, **L. Juhász**, M. Simonyi, J. Visy, H. Wagner: Synthesis and Absolute Configuration of Naturally Occurring Dihydrobenzo[b]furan-type Neolignans of Potential Biological Activity. 3<sup>rd</sup> International Congress on Phytomedicine; München (2000), (P).
7. **Juhász László**, Antus Sándor, Visy Júlia, Zsila Ferenc, Simonyi Miklós: Flavanon gyűrűszükülési reakciójának tanulmányozása. Új út 2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas neolignánok szintézisére. MTA Flavanoidkémiai Munkabizottság előadó ülése; Budakalász, (2000), (E)

## Közlemények listája:

1. **L. Juhász**, L. Kürti, S. Antus; Simple Synthesis of Benzofuranoid Neolignans from *Myristica fragrans*. *J.A.C.S. J. Nat. Prod.*, **63**, 866–870 (2000).
2. L. Juhász, Z. Dinya, T. Gunda and S. Antus; A New Approach for the Synthesis of Naturally Occurring Dihydrobenzo[b]furan-type Neolignans of Potential Biological Activity. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2491-2494 (2000).
3. S. Antus, E. Baitz-Gács, Z. Dinya, Á. Gottsegen, **L. Juhász**, M. Simonyi, J. Visy, H. Wagner: Synthesis and Absolute Configuration of Naturally Occuring Dihydrobenzo[b]furan-type Neolignans of Potential Biological Activity. *Phytomedicine Supp II.*, **7**, 90 (2000).
4. **L. Juhász**, Z. Dinya, S. Antus, and T. Gunda; A New Synthesis of Two Naturally Occurring Dihydrobenzo[b]furan-Type Neolignans of Potential Biological Activity. *Z. Naturforsch B*, **56b**, 6, 554-559 (2001).
5. S. Antus, T Kurtán, **L. Juhász**, L. Kiss, M. Hollósi and Zs. Major; Chiroptical Properties of 2,3-Dihydrobenzo[b]furan and Chromane Chromophores in Naturally Occurring O-heterocycles. *Chirality*, **13** (8), 493-506 (2001).
6. **L. Juhász**, J. Visy, M. Simonyi, L. Szilágyi, S. Antus; New Insights into the Mechanism of Hypervalent Iodine Oxidation of Flavanones. (*Tetrahedron*, elfogadva).
7. **L. Juhász**, J. Visy, M. Simonyi, K. Krohn, S. Antus; Lipase–Catalised Kinetic Resolution and Absolute Configuration of *trans*-2-Phenyl-3-Hydroxymethyl-2,3-Dihydrobenzo[b]furans. (közlésre előkészítve).