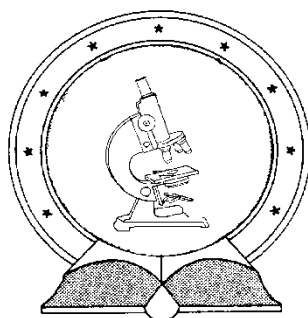


DE-TTK



1949

**Potenciálisan biológiailag aktív flavanolignánok szintézise és
szerkezetvizsgálata**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Készítette: **Kertiné Ferenczi Renáta**
Témavezető: Antus Sándor akadémikus
Konzulens: Dr. Kurtán Tibor docens

DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi Doktori Tanács
Kémiai Doktori Iskola
Debrecen, 2012.

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori Tanács Kémiai Doktori Iskola *Természetes eredetű heterociklusos vegyületek (K/6)* programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2012. 07. 17.

Kertiné Ferenczi Renáta
jelölt

Tanúsítom, hogy Kertiné Ferenczi Renáta doktorjelölt 2007-2011 között a fent megnevezett Doktori Iskola *Természetes eredetű heterociklusos vegyületek (K/6)* programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2012. 07. 17.

Antus Sándor
akadémikus
témavezető

**Potenciálisa biológiailag aktív flavanolignánok szintézise és
szerkezetvizsgálata**

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

Írta: Kertiné Ferenczi Renáta okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológiai Kar
Kémiai Doktori Iskolája (K/6) programja (Természetes eredetű
heterociklusos vegyületek) keretében

Témavezető: Antus Sándor akadémikus

A doktori szigorlati bizottság:

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

A doktori szigorlat időpontja: 2011. október 17.

Az értekezés bírálói:

Dr.	
Dr.	

A bírálóbizottság:

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

Az értekezés védésének időpontja: 2012.

Köszönetnyilvánítás

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

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

Köszönettel tartozom Dr. Szilágyi László emeritus professzornak, Dr. Kövér Katalin egyetemi tanárnak, Tóthné Dr. Illyés Tünde Zitának és Balla Sárának az NMR vizsgálatokhoz nyújtott segítségükért.

Dr. Gulácsi Katalinnak, Németh Istvánnak, Magyar Lászlónénak, Gyulai Barnabásnénak, Dr. Kónya Krisztinának, Deák Edinának, Varga Lajosnénak, Kupásné Fadgyas Katalinnak mindennapi munkám során nyújtott segítségükért mondok köszönetet.

A munkámat segítő kollegiális légkörért köszönet illeti a Szerves Kémiai Tanszék és a Szénhidrátkémiai Kutatócsoport valamennyi munkatársát.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni Férjemnek és Családom minden tagjának, valamint barátaimnak a sok segítséget, türelmet és bátorító szavakat, mellyel az elmúlt évek során támogattak munkám elvégzésében.

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS.....	1
2. IRODALMI ELŐZMÉNYEK	6
2.1. AZ 1,4-BENZODIOXÁN VÁZAS FLAVANOLIGNÁNOK TERMÉSZETBENI ELŐFORDULÁSA, BIOLÓGIAI HATÁSA ÉS SZINTÉZISE	6
2.2. AZ 1,4-BENZODIOXÁN VÁZ KIALAKÍTÁSÁRA ALKALMAS MÓDSZEREK.....	13
2.3. A KIROPTIKAI SPEKTROSKÓPIA ALAPJAI.....	18
3. CÉLKITŰZÉS.....	24
4. KÍSÉRLETI MUNKÁM	25
4.1. KÍSÉRLETEK A 2-HIDROXIMETIL-3-(4-HIDROXI-3-METOXIFENIL)-1,4-BENZODIOXÁNOK ENZIMKATALIZÁLT REZOLVÁLÁSÁRA	26
4.2. A (+)-(2R,3R)-2-(4-HIDROXI-3-METOXIFENIL)-3-HIDROXIMETIL-1,4-BENZODIOXÁN-6- KARBALDEHID [(+)-(2R,3R)-93] SZINTÉZISE I.	28
4.3. A (+)-(2R,3R)-2-(4-HIDROXI-3-METOXIFENIL)-3-HIDROXIMETIL-1,4-BENZODIOXÁN-6- KARBALDEHID [(+)-(2R,3R)-93] PAN-FÉLE SZINTÉZISÉNEK REPRODUKCIÓJA.	30
4.4. A (+)-(2R,3R)-2-(4-HIDROXI-3-METOXIFENIL)-3-HIDROXIMETIL-1,4-BENZODIOXÁN-7- KARBALDEHID [(+)-(2R,3R)-92] PAN-FÉLE SZINTÉZISÉNEK REPRODUKCIÓJA	36
4.5. A (+)-(2R,3R)-2-(4-BENZOLOXI-3-METOXIFENIL)-3-HIDROXIMETIL-1,4-BENZODIOXÁN- 6-KARBALDEHID [(+)-(2R,3R)-136] ELSŐ ENANTIOSZELEKTÍV SZINTÉZISE	38
4.6. KÍSÉRLETEK A (+)-(2R,3R)-2-(4-BENZOLOXI-3-METOXIFENIL)-3-HIDROXIMETIL-1,4- BENZODIOXÁN-7-KARBALDEHID ELŐÁLLÍTÁSÁRA.....	41
4.7. DEUTÉRIUMMAL JELZETT SZILIBIN (53A,B) ÉS IZOSZILIBIN (54A,B) SZINTÉZISE	42
4.8. A (+)-SZILIBIN (53A,B) FRAGMENTÁCIÓJÁNAK TANULMÁNYOZÁSA TOF TANDEM TÖMEGSPEKTROMETRIÁVAL (MS/MS)	44
4.9. 1,4-BENZODIOXÁN SZÁRMAZÉKOK OPTIKAI TISZTASÁGÁNAK MEGHATÁROZÁSA DIRÓDIUM MÓDSZERREL	52
5. ÖSSZEFOGLALÁS.....	55
6. SUMMARY	59
7. KÍSÉRLETI RÉSZ.....	64
8. IRODALOMJEGYZÉK.....	87
9. FÜGGELÉK.....	101
9.1. PUBLIKÁCIÓK	101
9.2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	104

1. Bevezetés

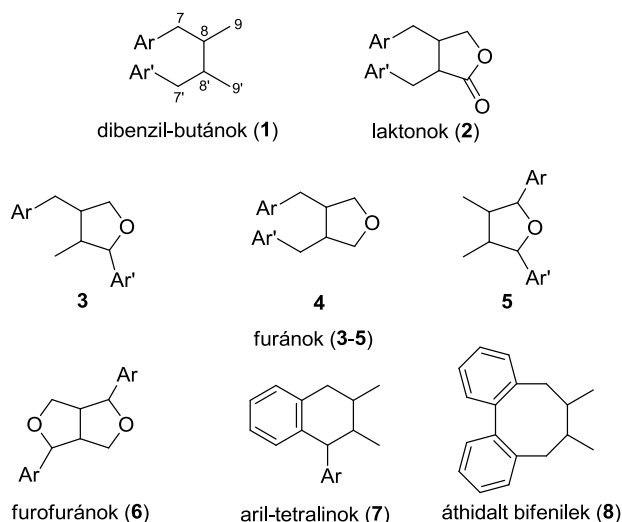
A növényi eredetű természetes anyagok egyik jelentős csoportját a flavonoidok képviselik. E vegyületek hatékony védelmet nyújtanak a növények sejtjeinek a szabad gyökök, a radioaktív és UV-sugárzás, valamint a kórokozók (mikroorganizmusok, rovarok, gombák) káros hatásaival szemben. E védelmi rendszer részeként más összetételben találhatók egy adott növény virágában, termésében, levelében vagy levélszárában. Szerkezeti gyakoriságuk és mennyiségi arányuk jellemző az adott növényre; például a narancs termésében eddig 60féle flavonoid előfordulását referálta az irodalom.

A flavonoid összefoglaló névvel korábban csupán az 1,3-difenilpropánvázú ($C_6-C_3-C_6$) *O*-heterociklusos vegyületeket jelölték. Napjainkban az elnevezést tágabban értelmezve kiterjesztették két további, rokonszerkezetű *O*-heterociklusos vegyületcsaládra, az 1,1-difenilpropánvázú neoflavonoidokra, és az 1,2-difenilpropánvázú izoflavonoidokra is (**1. ábra**).



1. ábra: 1,1-, 1,2-, 1,3-Difenilpropánvázú flavonoidok.

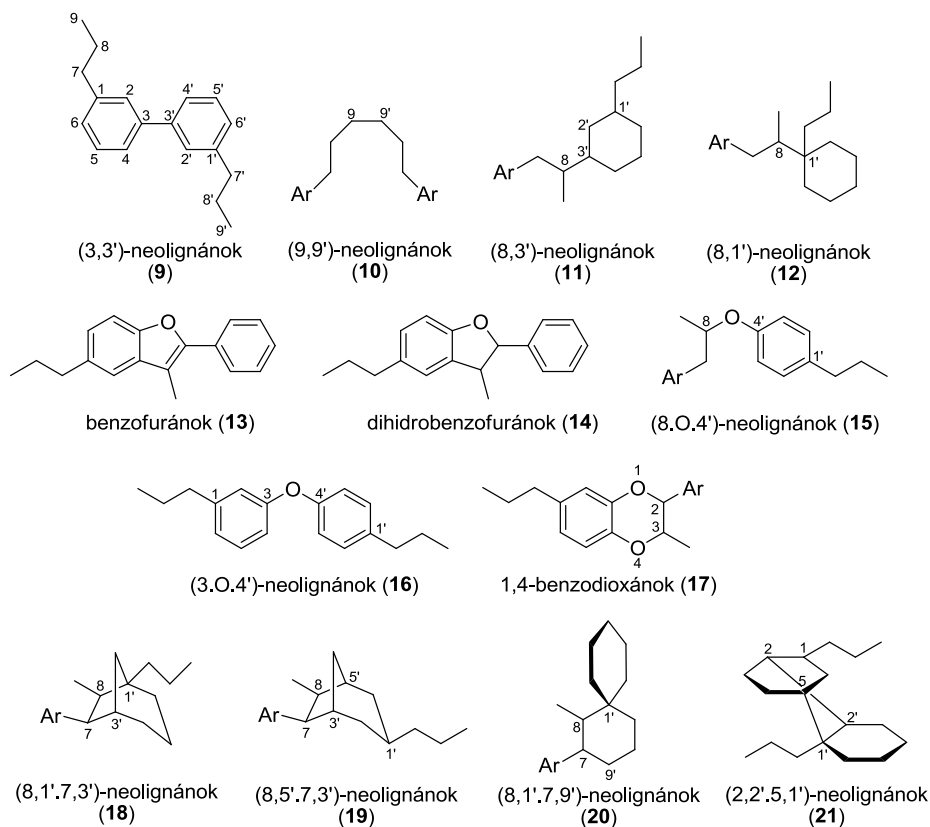
A természetes eredetű *O*-heterociklusos vegyületek másik, farmakológiailag is értékes csoportját a lignánok és neolignánok képezik. E vegyületeket felépítő arilpropanoid (C_6-C_3) egységek a lignánokban 8-8', míg a neolignánok esetében ettől eltérő helyzetben kapcsolódnak egymáshoz. Az irodalomban¹⁻⁶ a lignánokat szerkezetük alapján nyolc alcsoportba sorolták (**2. ábra**).



2. ábra: Lignánok csoportosítása.

Az **1** általános képlettel jelölhető vegyületekben a már említett 8-8' kötés, a **2-6** származékok esetében emellett oxigén híd, a **7** és **8** típusú vegyületeknél, pedig egy újabb szén-szénkötés is összekapcsolja az aril-propanoid egységeket.

A neolignánok szintén változatos szerkezetű vegyületek, melyek több mint tizenöt csoportba oszthatók, és ezeken belül további alcsoportokat is megkülönböztetnek. Az osztályozás – hasonlóan a lignánokhoz – az aril-propanoid egységek kapcsolódási pontja alapján történik (**3. ábra**).

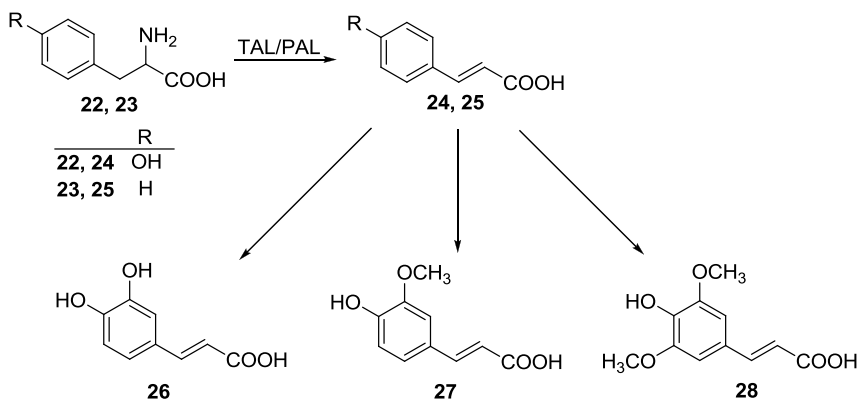


3. ábra: Neolignánok legfontosabb csoportjai.

Ezek a vegyületek a természetben szubsztituált propenilfenolok – mint például koniferil-alkohol (33), szinapil-alkohol (34), stb. – fenolos oxidációjával keletkeznek.⁷⁻¹¹ Általánosan elfogadott, hogy a fenolos oxidáció egyelektronos folyamatban vezet a semleges ariloxi gyökök keletkezéséhez, amelyekből homolitikus és heterolitikus kapcsolási, gyökbeékelődési, kinon-metid képződési, stb. reakciókban épül ki a célvegyületek változatos gyűrűrendszere.

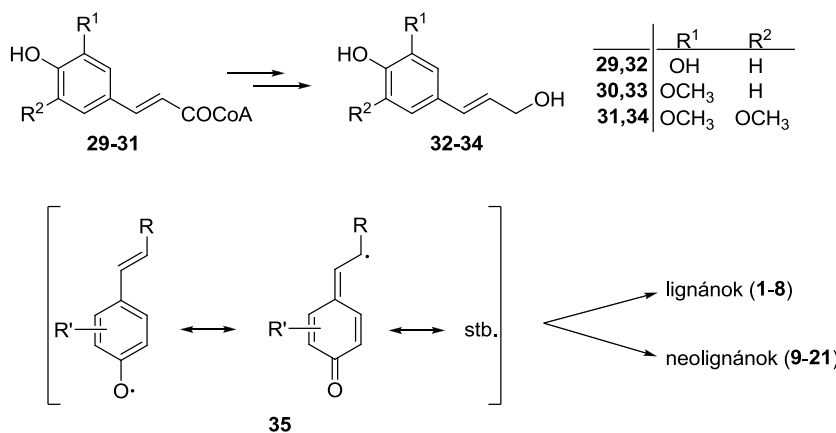
Jóllehet a fenolos oxidáció mechanizmusából adódóan a kapcsolási reakciók nem sztereoszelektívek, mint ezt a növényekben lejátszódó ligninképződés is mutatja, a lignánok és neolignánok a természetben mégis sok esetben optikailag aktív formában is keletkeznek. Az ilyen esetben tapasztalt nagy sztereospecifitás minden bizonnyal a folyamatot elindító peroxidáz enzim szerkezetével kapcsolatos. Eddigi ismereteink szerint e vegyületek bioszintézise a növényekben tirozinból (22)

vagy fenilalaninból (**23**) kiindulva több lépésben valósul meg.¹² E vegyületek a megfelelő ammónia-liáz (TAL/PAL) enzim hatására a **24** fahéjsav származékká illetve a **25** fahéjsavvá alakulnak, melyekből hidroxiláz és O-metil transzferáz enzimek hatására kávéssav (**26**), ferulasav (**27**) és szinapilsav (**28**) keletkezik (**4. ábra**).



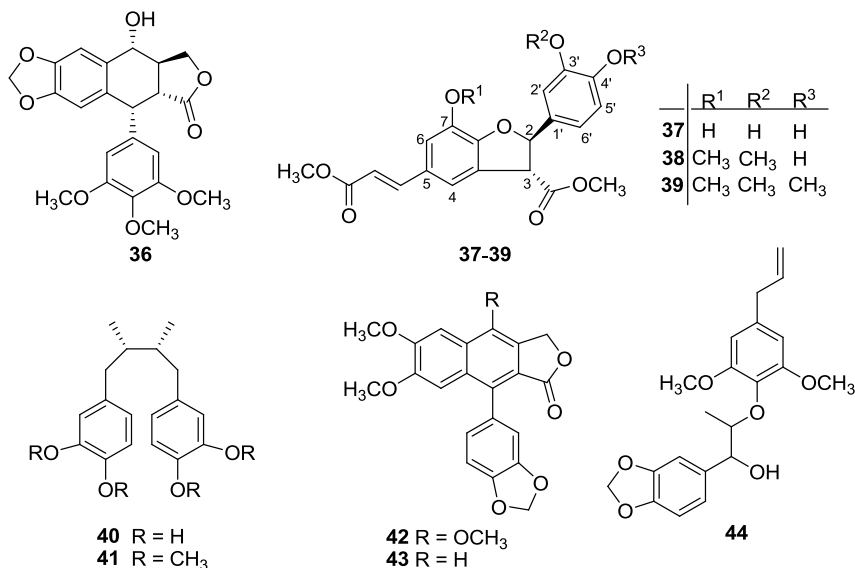
4. ábra: Kávé-, ferula és szinapilsav bioszintézise.

E karbonsavak koenzim A (CoA) észtereinek (**29-31**) enzimatisuk redukciója két lépésben ($-\text{COCOA} \rightarrow -\text{CHO} \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$) a megfelelő (**32-34**) alkoholokat szolgáltatja, amelyekből a peroxidáz enzim hatására keletkező rezonancia stabilizált gyökön (**35**) keresztül épül fel a fent említett lignánok és neolignánok váza (**5. ábra**).



5. ábra: Lignánok, neolignánok bioszintézise.

E változatos szerkezetű vegyületeknek figyelemre méltó biológiai hatásuk van.¹³ Megfigyelték például rákellenes¹⁴⁻¹⁶ (**36-39**), vírusellenes^{17,18} (**36, 40, 41**), reumaellenes¹⁹ (**42, 43**) és gombaellenes²⁰ (**44**) hatásukat is (**6. ábra**).



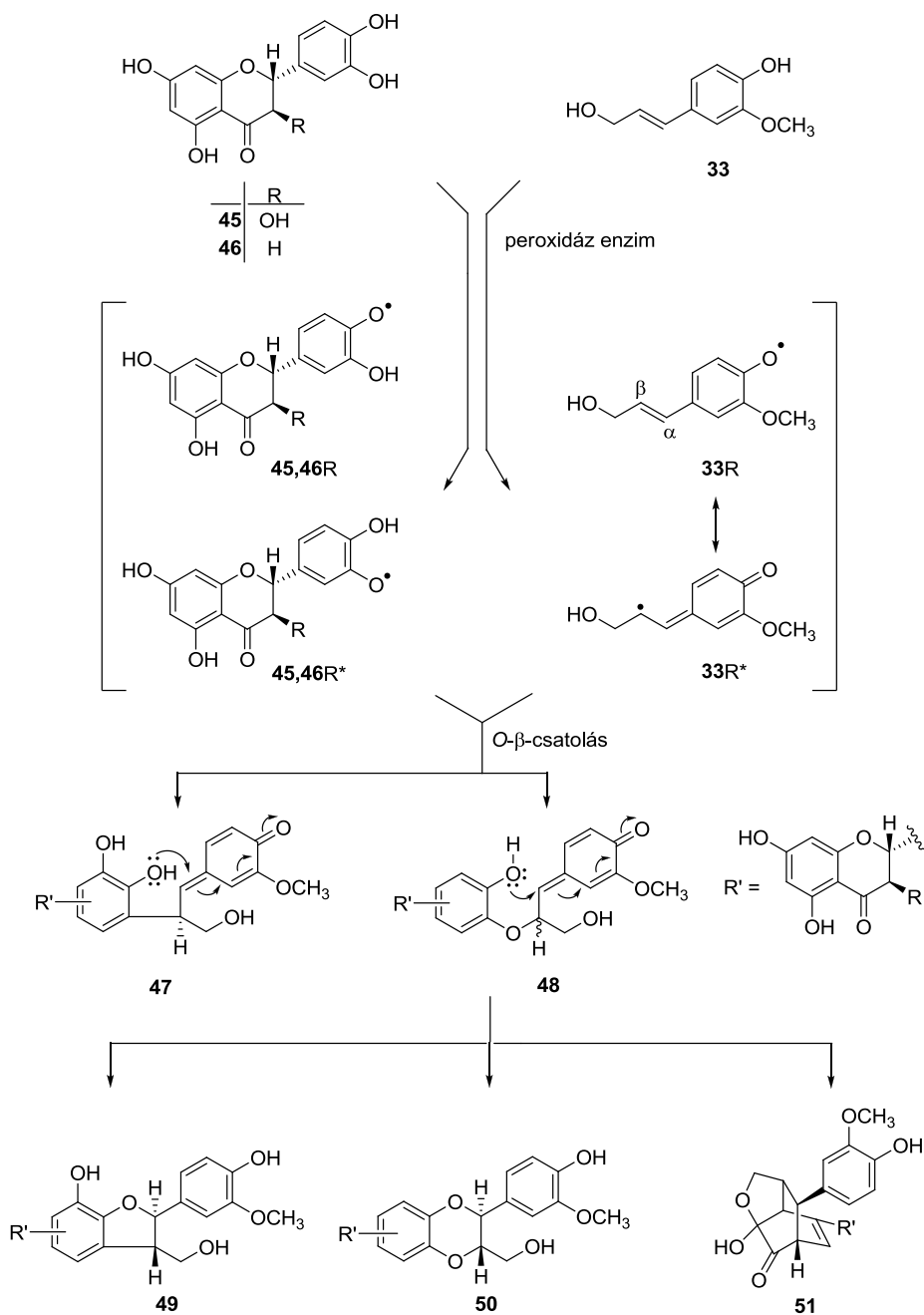
6. ábra: Biológiai hatású lignánok és neolignánok szerkezete.

Tekintettel arra, hogy doktori munkám során a **17** típusú 1,4-benzodioxán származékok szintézisével foglalkoztam, ezért értekezésem következő fejezetében csak e származékok természetbeni előfordulásával és biológiai jelentőségével foglalkozom, valamint röviden tárgyalom a szintetikus munkámat közvetlenül is érintő eddigi legfontosabb kémiai eredményeket is.

2. Irodalmi előzmények

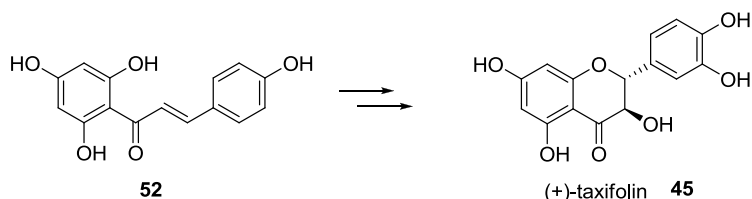
2.1. Az 1,4-benzodioxán vázas flavanolignánok természetbeni előfordulása, biológiai hatása és szintézise

A flavanolignánok *orto*-dihidroxiaril egységet tartalmazó flavanoidok (C₆-C₃-C₆) [pl. (+)-taxifolin (**45**) vagy (-)-eriodiktiol (**46**)] és koniferil-alkohol (C₃-C₆) (**33**) addíciójával levezethető vegyületek. Erdtman²¹ és Hänsel²² feltételezése, valamint Schrall és Becker¹¹ vizsgálatai szerint az *o*-dihidroxicsoporthoz tartozó flavonoidok (**45**, **46**) peroxidáz enzim hatására, gyökös mechanizmusú reakcióban koniferil-alkohollal (**33**) 2,3-dihidrobenzo[*b*]furán- (**49**) 1,4-benzodioxán- (**50**), és biciklo[2.2.2]oktán-vázis (**51**) vegyületekké kapcsolódhatnak össze (**7. ábra**). A bioszintézis első lépésében a megfelelő fenoxi (**45R**, **45R***, **46R**, **46R***) és kinonmetid (**33R**, **33R***) gyökök keletkeznek, ezt követi egy *O*-β-csatolás, mely nem regio- és nem enantioszelektív. A bioszintézis utolsó lépése a hidroxilcsoport termodinamikailag kontrollált nukleofil támadása a **47**, **48** köztitermékek kinonmetid típusú rendszerére, amely a megfelelő flavanolignánt eredményezi.



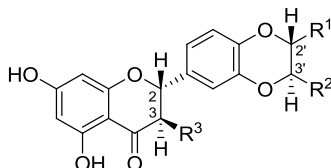
7. ábra: 2,3-Dihidrobenzo[b]furán- (**49**), 1,4-benzodioxán- (**50**) és biciklo[2.2.2]oktán-vázás (**51**) flavanolignánok bioszintézise.

Grisebach és munkatársai²³ kimutatták, hogy a flavanolignánok egyik építőköve – a (+)-taxifolin (**45**) – bioszintetikusán a 2',4,4',6'-tetrahidroxi-kalkonból (**52**) keletkezik (**8. ábra**).



8. ábra: (+)-Taxifolin (**45**) bioszintézise.

A flavanolignánokra a Madaus cég (Németország) által bevezetett Legalon[®] nevű készítmény hívta fel a figyelmet, melyet több mint 40 éve széles körben alkalmaznak a gyógyászatban májkárosodás ellen. E készítmény hatóanyaga a Németországban honos lilavirágú máriatövis (*Silybum marianum*) terméséből izolált flavanolignán keverék, melynek komponensei a (+)-szilibin (**53a,b**), a (+)-izoszilibin (**54a,b**), a (+)-szilikrisztin (**59**), és a (+)-szilidianin (**61**) (**9. ábra**).



Név	R ¹	R ²	R ³	Abszolút konfiguráció	<i>Silybum marianum</i> típusa
(+)-szilibin-A (53a)	CH ₂ OH	4-hidroxi-3-metoxifenil	OH	(2R,2'R,3R,3'R)	Lilavirágú
(+)-szilibin-B (53b)	CH ₂ OH	4-hidroxi-3-metoxifenil	OH	(2R,2'S,3R,3'S)	Lilavirágú
(+)-izoszilibin-A (54a)	4-hidroxi-3-metoxifenil	CH ₂ OH	OH	(2R,2'R,3R,3'R)	Lilavirágú
(+)-izoszilibin-B (54b)	4-hidroxi-3-metoxifenil	CH ₂ OH	OH	(2R,2'S,3R,3'S)	Lilavirágú
(-)-izoszilandrin-A (55a)	CH ₂ OH	4-hidroxi-3-metoxifenil	H	(2S,2'R,3'R)	Fehérvirágú
(-)-izoszilandrin-B (55b)	CH ₂ OH	4-hidroxi-3-metoxifenil	H	(2S,2'S,3'S)	Fehérvirágú

(-)-szilandin-A (56a)	4-hidroxi-3-metoxifenil	CH ₂ OH	H	(2S,2'R,3'R)	Fehérvirágú
(-)-szilandin-B (56b)	4-hidroxi-3-metoxifenil	CH ₂ OH	H	(2S,2'S,3'S)	Fehérvirágú
(-)-izociszszilandin (57)	CH ₂ OH	4-hidroxi-3-metoxifenil	H	(2S,2'R,3'S)	Fehérvirágú
(-)-ciszszilandin (58)	4-hidroxi-3-metoxifenil	CH ₂ OH	H	(2S,2'S,3'R)	Fehérvirágú

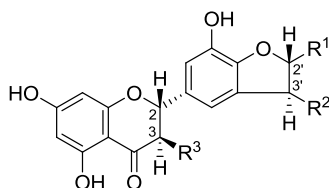
9a. ábra: A máriatövis flavanolignán komponensei.

Ez a készítmény Silegon[®] (Teva) néven hazánkban is forgalomban van, valamint a (+)-szilibin (**53a,b**) vízdoldható származéka [Legalon SIL (Silibinin-C-2',3-dihidrogénszukcinát-dinátrium só 0,8 %-os NaCl-os oldat)], mint életmentő készítmény az európai előírások szerint megtalálható a kórházak toxikológiai osztályán.

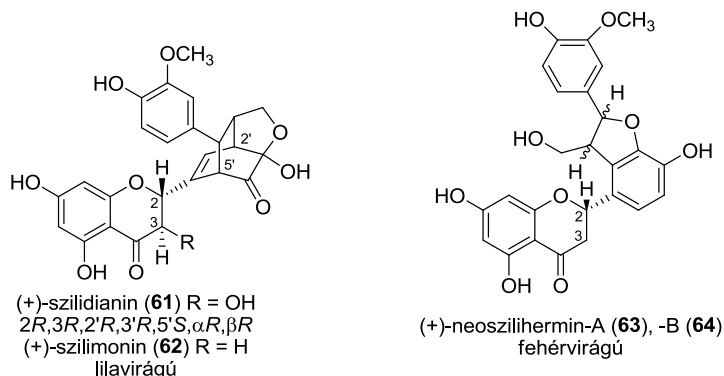
E vegyületcsalád farmakológiájával és sztereokémiai vizsgálatával kapcsolatban az elmúlt 40 évben széles körű kutatások folytak és számos, elsősorban a hatást illetően egymásnak ellentmondó eredményeket is közöltek az irodalomban. Az első és a további sztereokémiai kutatások irányát is meghatározó közleményt H. L. Lotter²⁴ a Münchener Egyetem röntgenkrisztallográfusa közölte. A sztereoegységesnek hitt szilibinből sikerült egykristályt készítenie, melynek röntgenkrisztallográfia vizsgálata alapján megállapította, hogy a (2R,3R,2'R,3'R) és a (2R,3R,2'S,3'S) konfigurációjú diasztereomerek [szilibin-A (**53a**), szilibin-B (**53b**)] 1 : 1 arányú elegye. Meg kell jegyezni, hogy ezt követően elsősorban a farmakológiai irodalomban ezt a keveréket szilibinin névvel illették.²⁵ Sonnenbichler és munkatársai például kimutatták, hogy a Legalon[®] (Madaus, Köln) készítmény, kedvező májvédő hatása a szilibinin [(+)-**53a,b**] májsejtek fehérjetermelését fokozó képességével kapcsolatos²⁶ és emellett kedvező hatást gyakorol a szervezetünk méregtelenítésében fontos szerepet játszó vese működésére is.²⁷ A diasztereomerek elválasztására is számos kísérlet történt. Csak a közelmúltban sikerült félpreparatív HPLC-vel végül megoldani a (+)-szilibinin [(+)-**53a,b**] és regioizomerje, a (+)-izoszilibinin [(+)-**54a,b**] elválasztását.^{28,29} A már fentebb említett bioszintézis során

a máriatövisben a (+)-taxifolinból (**45**) és a koniferil-alkoholból (**33**) regio- és diasztereoselektivitás nélkül alakul ki a vegyület 1,4-benzodioxán gyűrűrendszere. A diasztereoselektivitás elmaradása a 2,3-dihidrobenzo[*b*]furan vázas flavanolignánok esetében is igazolást nyert.^{28,30} Wagner és munkatársai³¹ által 1971-ben izolált (+)-szilikrisztinről [**59a**: (2*R*,3*R*,2'*R*,3'*R*) vagy **59b**: (2*R*,3*R*,2'*S*,3'*S*)] ugyanis kiderült, hogy nem sztereoegységes vegyület és 50 %-os metanoltól történő kristályosítása során dúsult a 174-176 °C-os olvadásponttal jellemzett diasztereomer. Zanarotti³² kiroptikai vizsgálatok alapján e vegyülethez (2'*R*,3'*S*) abszolút konfigurációt rendelt, melyet Kónya Krisztina a PhD értekezésében (2'*S*,3'*R*)-re helyesbített.³³

A (+)-szilidianin (**61**), mint azt a röntgenszínképe is igazolta, sztereoegységes (2*R*,3*R*,2'*R*,3'*R*, 5'*S*, α *R*, β *R*) vegyület.³⁴ Az azonban mindeddig nem tisztázott, hogy a koniferil-alkoholnak (**33**) a **48** o-kinon származékra történő [4+2] típusú Diels-Alder reakciója során ez az egy sztereoizomer keletkezik-e.



Név	R ¹	R ²	R ³	Abszolút konfiguráció	<i>Silybum marianum</i> típusa
(+)-szilikrisztin-A (59a)	4-hidroxi-3-metoxifenil	CH ₂ OH	OH	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)	Lilavirágú
(+)-szilikrisztin-B (59b)	4-hidroxi-3-metoxifenil	CH ₂ OH	OH	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)	Lilavirágú
(+)-szilihermin (60)	4-hidroxi-3-metoxifenil	CH ₂ OH	H	Nem ismert	Fehérvirágú

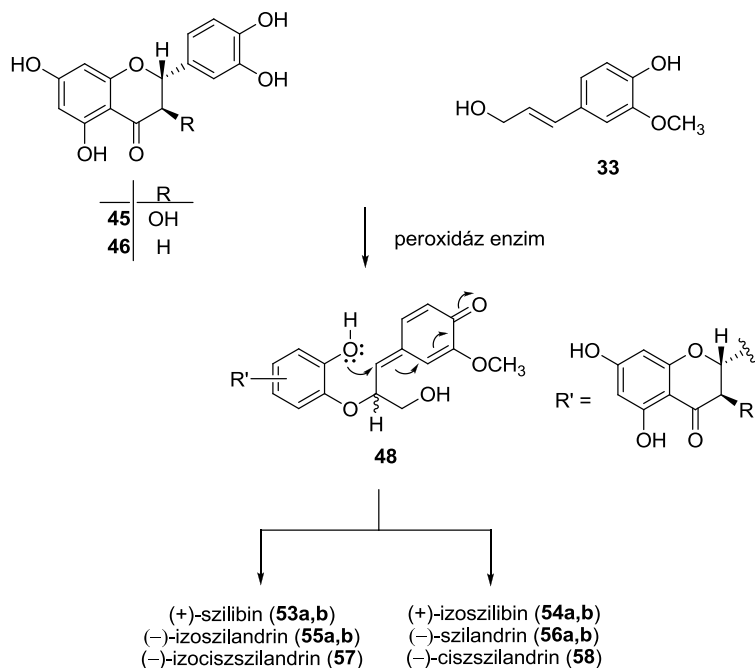


9b. ábra: A máriatövis flavanolignán komponensei.

A máriatövis Magyarországon és Hollandiában elterjedt ún. fehérvirágú változatának flavanolignán tartalma meglepő módon eltér a lilavirágútól.³⁵

Antus és munkatársai ugyan kimutatták, hogy a (–)-szilandrin³⁶ (**56a,b**) és (–)-izoszilandrin³⁷ (**55a,b**) eltérően a (+)-szilibintől (**53a,b**) és (+)-izoszilibintől (**54a,b**) sztereoegységes vegyületek, de mint azt később HPLC vizsgálatokkal igazolták,³⁸ ez nem a bioszintézis sztereoszelektivitásának az eredménye. Ez esetben is, hasonlóan a lilavirágú változathoz **55b**, **56b** (2*S*,2'*S*,3'*S*) konfigurációjú diasztereomerei azonos mennyiségben keletkeztek. Eltérően a (+)-szilibin-A-tól (**53a**) és (+)-szilibin-B-től (**53b**), illetve a (+)-izoszilibin-A-tól (**54a**) és (+)-izoszilibin-B-től (**54b**) nemcsak HPLC-vel, hanem gondos kristályosítással is elválaszthatók voltak.

Említésre érdemes még, hogy a fehérvirágú változatban a (–)-szilandrin (**56a,b**) és a (–)-izoszilandrin (**55a,b**) mellett, a (2*S*,2'*R*,3'*S*) és (2*S*,2'*S*,3'*R*) *cisz* konfigurációjú 1,4-benzodioxán gyűrűt tartalmazó (–)-izociszszilandrint³⁷ (**57**) és (–)-ciszszilandrint (**58**) – mint minor komponenseket – is sikerült elkülöníteni. Keletkezésük egyértelmű bizonyítékként szolgált a **48** szerkezetű kinon-metid intermedier kialakulására (**10. ábra**), melynek gyűrűzárása különböző konfigurációjú 1,4-benzodioxán gyűrűket ad. Ebből ugyanis a fenolos hidroxilcsoportnak termodinamikailag kontrollált addíciójával alakul ki az 1,4-benzodioxán gyűrű és többségi izomerként a termodinamikailag kedvezőbb *transz* vegyületek keletkeznek.



10. ábra: Az 1,4-benzodioxán vázas vegyületek bioszintézise.

A fehérvirágú változatból izolált flavanolignánok farmakológiai vizsgálata érdekes eredményre vezetett. Az úgynevezett Hikino-féle teszten a széntetrakloriddal vagy a galaktózaminnal kiváltott májkárosodás kivédésében a (–)-szilandrin (56) a (+)-szilibinnél (53a,b) hatékonyabbnak bizonyult,⁴⁰ melyet alátámasztott a kutatócsoportunk eredménye, mely szerint³⁷ e vegyület és a regioizomerjének a (–)-izoszilandrinnak (55) antioxidáns hatása is meghaladta a (+)-szilibinét (53a,b).

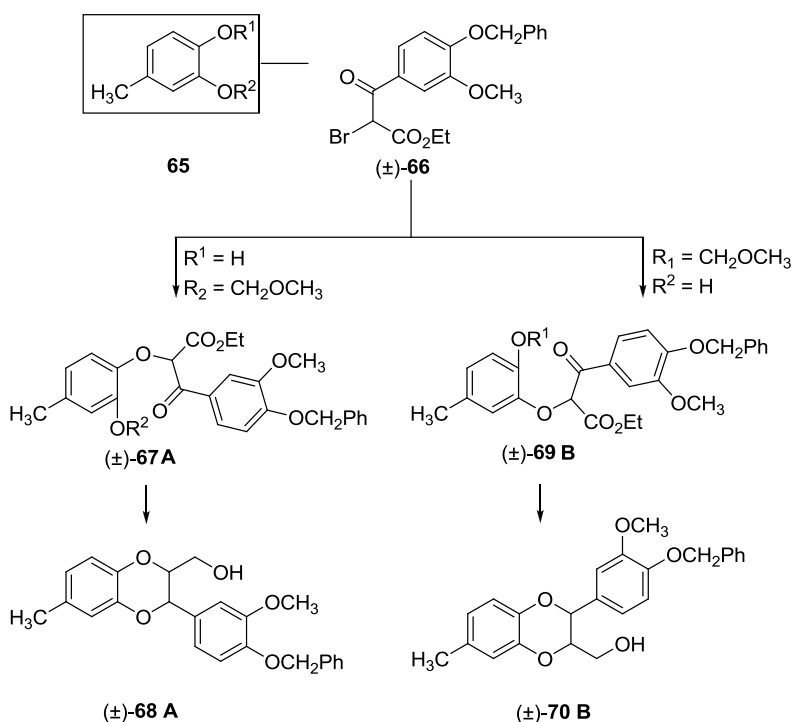
A flavanolignánok májvédő hatása elsősorban e vegyületek antioxidáns és szabadgyökfogó,⁴¹⁻⁴⁵ valamint a májsejtek protein szintézisét stimuláló^{26,46-49} tulajdonságaival hozható kapcsolatba. Mindezek mellett megfigyeltek például gyulladáscsökkentő⁵⁰⁻⁵⁴ és rákellenes⁵⁵⁻⁵⁹ hatásukat is.

2.2. Az 1,4-benzodioxán váz kialakítására alkalmas módszerek

A májvédő hatású, természetes eredetű flavanolignánok (pl.: **53**, **56**) 1,4-benzodioxán részének szintézisére alapvetően két lehetőség ismert az irodalomban: a gyűrűrendszert sp^2 , vagy az sp^3 hibridállapotú szénatomon végrehajtott reakcióval alakítjuk ki.

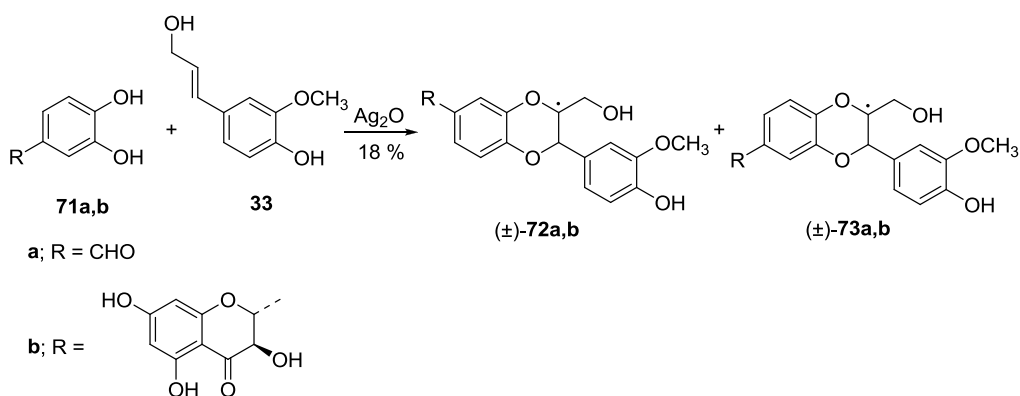
Az 1970-es években alapvetően kétféle szintézis stratégia alakult ki. Az egyik a Mishima-Hänsel-féle szintézis,^{60,61} a másik pedig a Merlini és munkatársai⁶³ által kidolgozott biomimetikus út.

A Mishima-Hänsel-féle szintézis során a flavanolignán 1,4-benzodioxán gyűrűjét a **66** brómészter származékából és a megfelelően védett pirokatechin származékából (**65**) építették fel (**11. ábra**). A módszer hátránya, a hosszú és komplikált reakcióút, valamint a védőcsoport helye ($R^1 = H$, $R^2 = CH_2OCH_3$ vagy $R^1 = CH_2OCH_3$, $R^2 = H$) eleve meghatározza, hogy melyik regioizomerhez (**68** vagy **70**) jutunk.



11. ábra: Mishima-Hänsel-féle^{60,61} szintézis út.

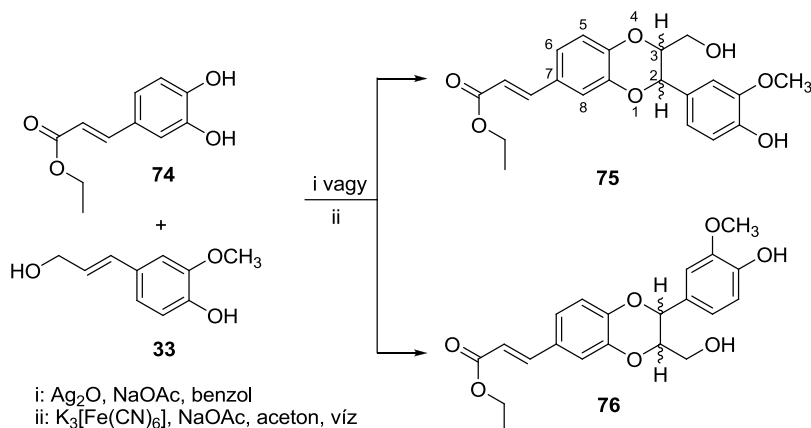
Ezt a szintézis stratégiát követve 1985-ben Tanaka és munkatársai⁶² valósították meg a szilibinin racemátjának [(±)-**53a,b**] 12 lépéses szintézisét. Merlini és munkatársai⁶³ ezt biomimetikus módon egyszerűbben oldották meg. A kívánt gyűrűrendszert ugyanis a **71a,b** pirokatechin származékok megfelelő propenilfenolokkal, pl.: koniferil-alkohollal (**33**) végzett oxidatív kapcsolásával építették fel, melynek során a *2H,3H-transz* térszerkezetű regioizomerek racemátjainak közel 7 : 3 arányú keverékéhez (**72a** : **73a**) jutottak 18 % nyeredékkel. Ezek elválasztása és szerkezetük azonosítása komoly feladatot jelentett és jelentősen korlátozta e módszer preparatív alkalmazhatóságát. (12. ábra).



12. ábra: Merlino-féle⁶³ biomimetikus szintézis.

Az optikailag tiszta jobbra forgató taxifolinból [(+)-**45**] kiindulva e módszerrel sikerült megoldani azonban a szilibinin teljes szintézisét.⁶³

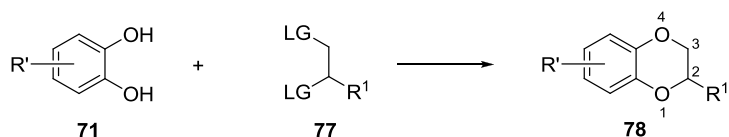
Antus és munkatársai⁶⁴ a Tanaka- és Merlino-féle szintézis utakat ötvözve az 1,4-benzodioxán vázas flavanolignánok 1,4-benzodioxán gyűrűrendszerét a megfelelő fenolok (**74** + **33** → **75** vagy **76**) gyökös mechanizmusú oxidatív kapcsolásával alakították ki, majd az oldallánchoz kapcsolódva építették fel a célvegyületek kromanon részét. Az oxidatív kapcsolási reakció regioszelektivitását az alkalmazott oxidálószer határozta meg. Ezüst só jelenlétében túlnyomóan a *transz*-2-aryl-1,4-benzodioxán származék (**75**), kálium-[hexaciano-ferrát(III)]-tal pedig a megfelelő 3-aryl regioizomer (**76**) keletkezett. A módszer hátránya, hogy a keletkező regioizomerek elválasztása a mellékreakciók miatt mindkét esetben többszöri kromatográfiát igényel (13. ábra).



13. ábra: Antus és munkatársai⁶⁴ szintézisének kulcslépése.

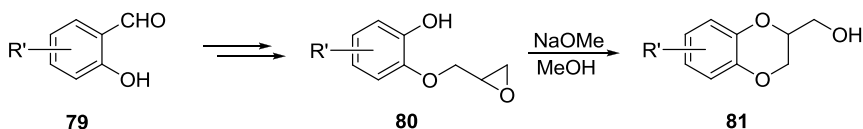
Az irodalomban az 1,4-benzodioxán váz felépítésére számos más módszer is ismeretes, melyeket röviden az alábbiakban foglalok össze.

A C-2 helyzetben hidroximetil csoportot tartalmazó 1,4-benzodioxánokat (**78**) eredményez a pirokatechineknek (**71**) 1,2-dielektrofilekkel (**77**) való reakciója is, és ha az $\text{R} \neq \text{H}$, akkor regioizomerek keletkeznek, melyek elválasztása esetenként komoly gondot jelenthet (**14. ábra**).^{65,66}



14. ábra: 1,4-Benzodioxánok szintézise I.

E szintézismódszer regioselektív változatának tekinthető a 2-(2,3-epoxipropiloxi)fenolok (**80**) báziskatalizált gyűrűzárása, melynek előállítását gazdaságosan a megfelelően szubsztituált szalicilaldehidből (**79**) oldották meg (**15. ábra**).^{67,68}

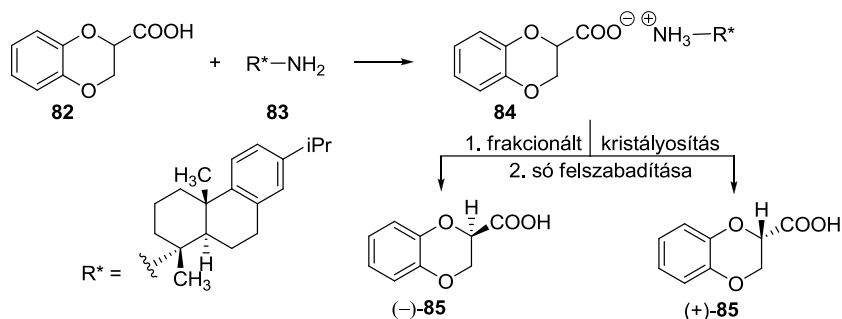


15. ábra: 1,4-Benzodioxánok szintézise II.

A biológiailag aktív 1,4-benzodioxán származékok túlnyomó többsége királis nem *racém* vegyület és biológiai hatásuk szempontjából a kiralitáscentrum(ok) abszolút konfigurációjának meghatározó szerepe van. Enantioszelektív előállításukra az alábbi módszereket közölték eddig az irodalomban.

1) Optikailag aktív segédanyaggal végzett rezolválás

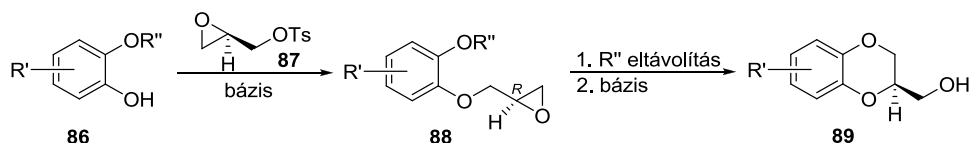
Megfelelően megválasztott optikailag aktív segédanyaggal elvben bármilyen savas vagy bázikus tulajdonságú 1,4-benzodioxán származék rezolválása megvalósítható. Bolchi és munkatársai⁶⁹ a **82** karbonsavszármazék rezolválását a (+)-dehidroabietil-aminnal (**83**) képzett **84** só frakcionált kristályosításával valósították meg (**16. ábra**).



16. ábra: 1,4-Benzodioxán-2-karbonsav rezolválása.

2) Optikailag aktív reagens alkalmazása

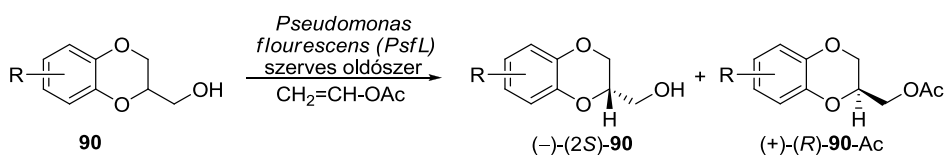
A már említett 2-(2,3-epoxipropiloxi)fenolok báziskatalizált gyűrűzárásán alapuló szintézis kulcsintermediere (**88**) a megfelelő **86** fenolból a kereskedelemben is kapható optikailag aktív glicidil-toziláttal (**87**) végzett nukleofil szubsztitúciós reakcióval enantiomertiszta formában állítható elő.⁷⁰ Ebből a védőcsoport (R'') eltávolítása után a **89** végtermék S_N2 típusú reakcióban enantiomertiszta formában keletkezik. A reakció léptéknövelését az enantiomertiszta **87** vegyület magas beszerzési ára korlátozza (**17. ábra**).



17. ábra: (2R)-Hidroximetil-1,4-benzodioxánok előállítása.

3) Enzimkatalizált kinetikus rezolválás

Ez az eljárás az enantiomereknek az enzim aktív centrumával kialakított komplexének ($ES_R > ES_S$) eltérő stabilitásán alapul. Ha a *racém* vegyületet az enzim jelenlétében megfelelő reagenssel reagáltatjuk, akkor közel 50 %-os konverzió után a visszamaradó kiindulási vegyület a rosszabbul illeszkedő enantiomerben dúsul fel. A módszer hátránya, hogy az enzim szelektivitása, a reakció sebessége és a konverzió mértéke a gyűrűrendszer szubsztituenseitől (R) általában nagymértékben függ. A **18. ábrán** a 2-hidroximetil-1,4-benzodioxánok kinetikus rezolválása látható.⁷¹⁻⁷³



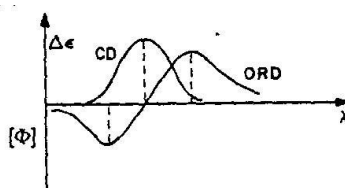
18. ábra: 2-Hidroximetil-1,4-benzodioxánok kinetikus rezolválása.

2.3. A kiroptikai spektroszkópia alapjai

Az optikailag aktív 1,4-benzodioxánok abszolút konfigurációját kiroptikai spektroszkópiával vizsgáltuk, melynek alapelveit az alábbiakban foglalom össze.

A térszerkezet és az optikai aktivitás közötti kapcsolat a kiroptikai spektroszkópiával (CD, ORD) tanulmányozható. E módszer a lineárisan polarizált fény és az optikailag aktív közeg kölcsönhatásának mérésén alapszik,⁷⁴ amely elsősorban a molekula kromofor rendszerének abszolút konformációjáról ad felvilágosítást.

Az optikai aktivitás két szorosan összefüggő jelenséget foglal magába. Az optikailag aktív közegen áthaladó lineárisan polarizált fény balra illetve jobbra cirkulárisan polarizált komponense különböző sebességgel terjed (cirkuláris kettőtörés), és abszorbeálódik a közegben (cirkuláris dikroizmus). Az előbbi jelenség abban nyilvánul meg, hogy a közegből kilépő fény polarizációs síkja a belépőéhez képest elfordul – ez az optikai forgatás – az utóbbi pedig abban, hogy a cirkulárisan polarizált fény az optikailag aktív közegen való áthaladás során elliptikusan polarizálttá válik. Mindkettő mértéke változik a fény hullámhosszával. Az optikai forgatásnak a hullámhosszal (frekvenciával) való változását optikai rotációs diszperziósnak (ORD), a színkép előjelváltását pedig Cotton-effektusnak (CE) nevezzük. A két cirkulárisan polarizált komponens különböző mértékű abszorpciója, illetve a kilépő fény ezzel kapcsolatos ellipticitása vezet a cirkuláris dikroizmus (CD) jelenségéhez⁷⁵ (19. ábra).



19. ábra: Pozitív Cotton-effektust mutató CD és ORD spektrumok egy izolált UV-látható átmenetre.

A kiroptikai jelenségek kvantummechanikai értelmezése Rosenfeld⁷⁶ nevéhez fűződik. Elmélete szerint az optikai aktivitás onnan ered, hogy a királis molekulában az elektromágneses sugárzás hatására lejátszódó gerjesztés során, töltésmozdulás révén egymásra nem merőleges elektromos ($\vec{\mu}$) és mágneses ($\vec{m}$) átmeneti momentum jön létre. E két vektor skaláris szorzata az úgynevezett rotátorerősség (R , abszolút értéke megegyezik a Cotton-effektus területtel), az adott elektronátmenet optikai aktivitására jellemző molekuláris paraméter:

$$R = \vec{\mu} \cdot \vec{m} = |\vec{\mu}| \cdot |\vec{m}| \cos\theta$$

ahol θ az indukált mágneses és elektromos dipólusmomentum vektorok által bezárt szög. Ha $\vec{\mu}$ vagy $\vec{m}$ nulla, R értéke nulla. R akkor is nulla, ha a két vektor merőleges egymásra. Ha θ hegyesszög ($0^\circ < \theta < 90^\circ$), a Cotton-effektus pozitív, ha pedig tompaszög ($90^\circ < \theta < 180^\circ$), akkor negatív.

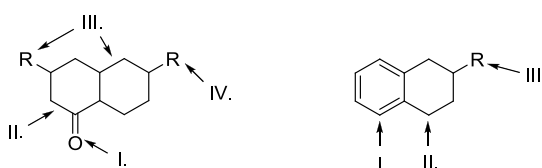
Mint ismeretes a molekula geometriája (abszolút konfigurációja és konformációja) és az egyes elektronátmenetekhez kapcsolódó alap- és gerjesztett állapotok hullámfüggvényei között szoros kapcsolat van, és így az utóbbiakból számított átmeneti mágneses és elektromos momentum, illetve rotátorerősség a molekula abszolút geometriáját tükrözi vissza. A számított adatok és a kísérleti CD spektrum összehasonlítása alapján tehát lehetőség nyílik a vizsgált vegyület abszolút térszerkezetének a meghatározására.

Jóllehet az informatika rohamos fejlődése már lehetővé teszi, hogy ilyen jellegű számításokat néhány száz Dalton móltömegű molekulákra nagy teljesítményű személyi számítógépen is elvégezhessünk,^{77,78} azonban a CD színeképek, és a molekulageometria közötti kapcsolat megteremtésénél az empirikus adatokon alapuló úgynevezett kiroptikai szabályok használata változatlanul széles körben alkalmazott módszer.

A kiroptikai spektroszkópiában az egyes abszorpciós sávokért felelős elektronátmeneteket a molekula egyes részleteihez, az úgynevezett kromofor csoportokhoz rendeljük. Moscovitz⁷⁹ a királis molekulákat kiroptikai szempontból két nagy csoportra osztotta. Az első csoportba tartozó molekulák önmagukban királis kromofort (pl.: hexahelicén) tartalmaznak, míg a második csoportot az

önmagukban akirális kromofort tartalmazó molekulák képezik. Az első csoport molekuláinak intenzív kiroptikai sajátságai elsősorban a kromofor saját kiralitására vezethetők vissza, míg a második csoport esetében a rendszerint jóval gyengébb optikai aktivitás a királis környezetnek az akirális kromofor elektronátmeneteire gyakorolt perturbáló hatásával értelmezhető. A kromofor kijelölése a molekulán belül bizonyos mértékig önkényes, hiszen az egész molekulát kellene kromofornak tekinteni ahhoz, hogy a valóságos viszonyokat legjobban megközelíthessük.

Snatzke⁸⁰ ezért a molekulákat – egyes részleteinek a kromoforhoz viszonyított helyzete alapján – királis szférákra osztotta fel (**20. ábra**).



20. ábra: Snatzke-féle⁷⁵ királis szférák felosztása.

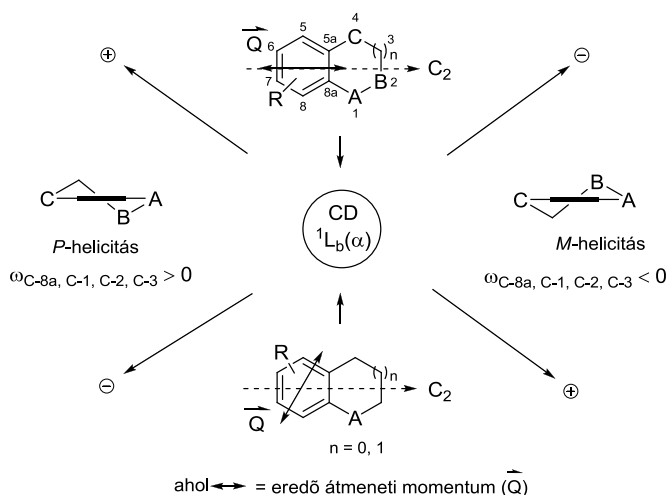
Az első szféra maga a kromofor, a második a kromofort tartalmazó gyűrű. A harmadik szférát a másodikhoz kapcsolódó szubsztituens vagy gyűrű képezi. A negyedik és további szférák kialakítása az előzőekhez hasonlóan történik. Az első szféra, vagyis a kromofor kiralitása az optikai aktivitás szempontjából a döntő tényező. A kromofortól távolodó szférának egyre gyengébb a hozzájárulása a kromoforra lokalizált elektronátmenetek rotátorerősségéhez. Ha az első szféra akirális, akkor a rotátorerősség a kromofor környezetére vezethető vissza, melynek perturbáló hatása annál erősebb, minél közelebb van az elektronátmenetekért felelős kromoforhoz.

Az cirkuláris dikroizmust (CD) több mint fél évszázada használják az abszolút konfiguráció meghatározására. A molekula abszolút konfigurációja vagy konformációja e módszerrel a szemiempirikus szabályok, exciton-csatolt cirkuláris dikroizmus (ECCD) vagy a rotátorerősség és CD spektrum számítása alapján határozható meg.

1) *Szemiempirikus szabályok:* Az elmúlt fél évszázadban számos elméleti alapokon nyugvó tapasztalati szabályt vezettek be a különböző kromoforokra. Ilyenek pl. az

optikailag aktív ketonok konfigurációjának meghatározására használt úgynevezett oktáns szabály és a második (harmadik) szférában kiralitást hordozó benzolszármazékok helicitási szabályai (tetralin,⁸¹ izokinolin,⁸¹ 1,4-benzodioxán,⁸² kromán,⁸³ izokromán⁸⁴ helicitási szabály). A Snatzke-féle terminológia⁸⁰ szerint a kromoforrendszerüket tekintve, a benzol gyűrűvel kondenzált O-heterociklusok királis második szférát tartalmazó benzol kromoforként kezelhetők. Ebben az esetben, az akirális benzol kromofort a hozzá kapcsolódó királis heterogyűrű (2. szféra) perturbálja. A heterogyűrű konformációja (helicitása) a szubsztituenseinek (3. szféra) térhelyzetétől függ és az észlelt Cotton-effektusok előjelét sok esetben az aromás gyűrű akirális szubsztituensei is befolyásolhatják. A benzol kromofor 280 nm körüli 1L_b (α) sávjához tartozó Cotton-effektus előjele alapján a heterogyűrű helicitása (abszolút konformációja) megadható, és ha a kiralitáscentrumokban levő szubsztituensek relatív konfigurációja az NMR vagy a röntgen színekép alapján ismert, akkor az abszolút konfiguráció egyértelműen hozzárendelhető.

A királis második szférájú benzol kromoforokra vonatkozó helicitási szabályt Snatzke és Ho⁸¹ a királis tetralin (A, B, C = CH₂, n = 1) és tetrahidroizokinolin (A, C = CH₂; B = NH, n = 1) származékok körében megfigyelt törvényszerűségek alapján fogalmazta meg. A helicitási szabályok C-8a, C-1, C-2, C-3 (C-8a, C-1, NH, C-3) atomok által meghatározott torziós-szög előjele a gyűrű *P* vagy *M* helicitása és az 1L_b -átmenethez tartozó Cotton-effektus előjele közötti összefüggést adták meg (21. ábra).

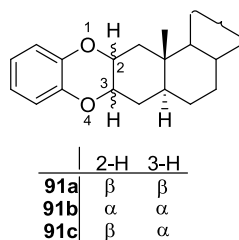


21. ábra: A királis tetralin (A, B, C = CH₂, n = 1) és tetrahydroizokinolin (A, C = CH₂; B = NH, n = 1) származékokra vonatkozó Snatzke féle szabály,⁸¹ kiterjesztve az 1,4-benzodioxán (A, C = O; B = CH₂, n = 1),⁸² a kromán (A = O, n = 1),⁸³ és a 2,3-dihidrobzeno[b]furán (A = O, n = 0)⁸⁵ kromoforra.

Ezen szabály szerint, ha nincs *pseudoaxiális* szubsztituens a benzil helyzetű szénatomon és az aromás gyűrű szubsztituátlan, akkor a gyűrű *P*-helicitása ($\omega > 0$) pozitív Cotton-effektust eredményez az ¹L_b-sáv tartományban, míg *M*-helicitású gyűrűhöz negatív ¹L_b CE tartozik. A kutatócsoportunk megfigyelése szerint e szabály változatlan formában az 1,4-benzodioxán (A, C = O; B = CH₂, n = 1),⁸² és előjelváltással a kromán kromoforra (A = O, n = 1)⁸³ is érvényes (**21. ábra**). A közelmúltban kutatócsoportunk azt is közölte,⁸⁵ hogy a 2,3-dihidrobzeno[b]furán kromofor (A = O, n = 0) esetében a heterogyűrű *P*-helicitású boríték konformációjához az ¹L_b sáv negatív CE-a kapcsolódik, azaz a kromán és 2,3-dihidrobzeno[b]furán kromofor kiroptikai viselkedése azonos helicitási szabályt követ. Emellett szektor szabályokat^{86,87} vezettek be a harmadik szféra (a nem aromás gyűrű szubsztituensei) hozzájárulásának megbecslésére.

Doktori munkám során 1,4-benzodioxán vázas vegyületek szintézisével és abszolút konfigurációjának meghatározásával foglalkoztam, így röviden összefoglalnám ezen kromofor kiroptikai tulajdonságára irányuló vizsgálatokat.

Antus és munkatársai⁸² előállították a **91a-c** 1,4-benzodioxán szteroid származékokat, melyek abszolút konfigurációja és helicitása ismert volt (**22. ábra, 1. táblázat**). ECD vizsgálatuk azt mutatta, hogy a tetralinra megfogalmazott helicitási szabály érvényes a szubsztituátlan 1,4-benzodioxán származékok esetében is, vagyis *P/M* helicitású heterogyűrűhöz *pozitív/negatív* ¹L_b CE tartozik. Ezen eredmény lehetővé tette a *Silybum marianum*-ból izolált (–)-szilandrin (**56a,b**) és (–)-izoszilandrin (**55a,b**) természetes flavanolignánok konfiguráció hozzárendelését.^{36,82}



22. ábra: Benzodioxán származékok szerkezete.

Vegyület	Helicitás	CE {λ, nm (Δε)}
91a^a	<i>M</i>	285 (–1,49)
91b^a	<i>M</i>	285 (–1,09)
91c^a	<i>P</i>	284 (+1,59)

^akolesztán vázzal

1. táblázat: Benzodioxán származékok helicitása és ECD adatai.

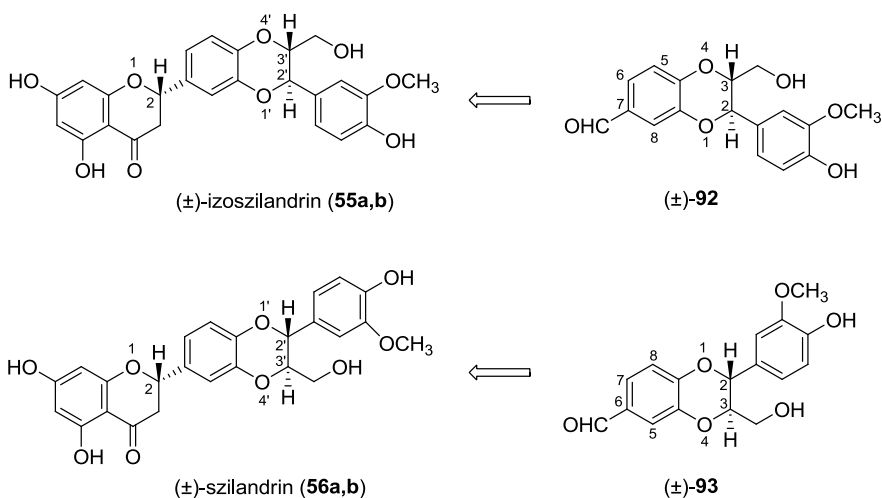
Kutatócsoportunk vizsgálta aromás gyűrűn lévő szubsztituensek hatását az 1,4-benzodioxán helicitási szabályra.⁸⁸ Ezen eredmények megerősítették, hogy a benzodioxán helicitási szabály biztonsággal alkalmazható szubsztituátlan és aromás gyűrűn kis spektroszkópai momentummal rendelkező 1,4-benzodioxán származékok esetében.

3. Célkitűzés

A 2.2. fejezetben utaltunk arra, hogy a **75**, **76** 1,4-benzodioxán származékok alkalmas kiindulási anyagok a májvédő hatású, természetes eredetű flavanolignánok (pl.: **55a**, **56a**) szintéziséhez. Doktori munkám célja volt, hogy könnyen hozzáférhető és egyszerű kiindulási anyagokból ilyen típusú 1,4-benzodioxánok enantioszelektív szintézisét oldjam meg, valamint kiroptikai, tömegspektrometriai és NMR spektroszkópiai viselkedésüket tanulmányozzam.

4. Kísérleti munkám

Az előzőekben már említettük, hogy a **75** és **76** 1,4-benzodioxán származékok alkalmas építőkövek lehetnek a *Silybum marianum* fehér virágú változatából izolált májvédő hatású (2*S*,2'*R*,3'*R*)-szilandrin (**56a**) és (2*S*,2'*R*,3'*R*)-izoszilandrin (**55a**) szintéziséhez. A közelmúltban kutatócsoportunk e vegyületek oldalláncának oxidatív lebontásával nyert (±)-**92** és -**93** aldehidekből kiindulva a (–)-izoszilandrin (**55a,b**) és (–)-szilandrin (**56a,b**) racemátjainak a szintézisét oldotta meg (**23. ábra**).^{89,90}

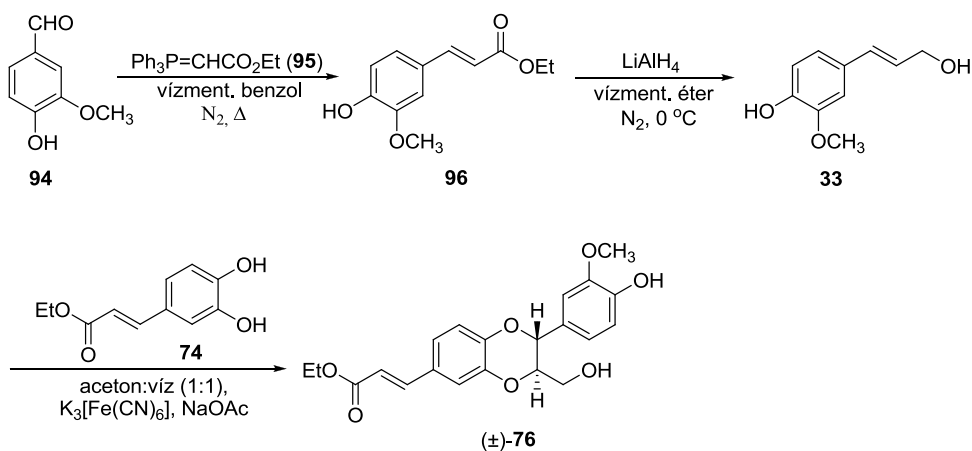


23. ábra: (±)-Szilandrin (**56a,b**) és (±)-izoszilandrin (**55a,b**) szintézise.

Minthogy e többlépéses átalakítás egyes lépései az 1,4-benzodioxán gyűrűrendszer kiralitás centrumait nem érintik, így kézenfekvőnek látszott, hogy e vegyületek sikeres rezolválását követően e természetes anyagok sztereoizomerjeit hatás-szerkezet összefüggések feltárásához ezen az úton kísérleljem meg.

4.1. Kísérletek a 2-hidroximetil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxánok enzimkatalizált rezolválására

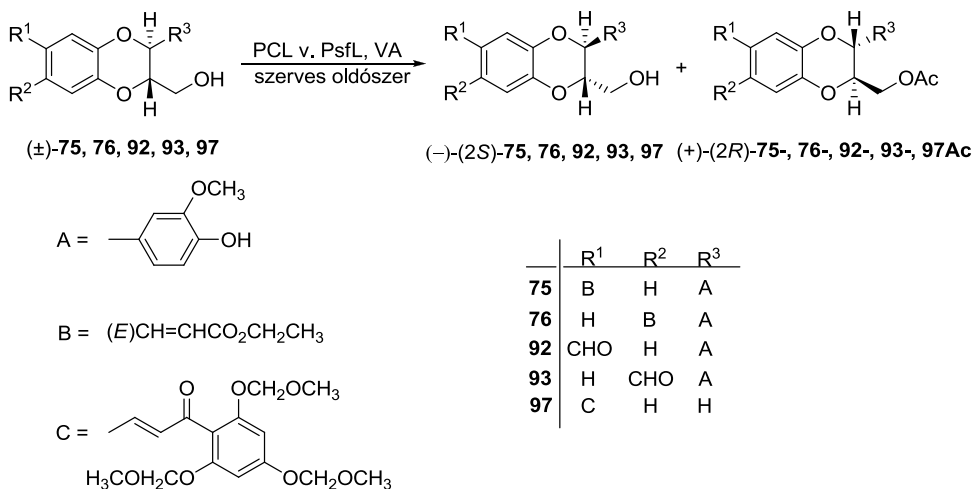
Kutatócsoportunk megfigyelte, hogy a *racém* 2-hidroximetil-1,4-benzodioxánból (**90**, R' = H, **18. ábra**) *Pseudomonas fluorescens* (PsfL) enzimmel katalizált kinetikus rezolválással jó hozammal és nagy optikai tisztasággal a lassabban reagáló (2S) konfigurációjú enantiomer nyerhető.⁷¹ Ígéretesnek tűnt ezt a módszert alkalmazni az 1,4-benzodioxán-6- vagy 7-karbaldehid származékok (**92**, **93**) jobbraforgató enantiomerjeinek előállításánál is. E vegyületek racemátjait kutatócsoportunk által kidolgozott úton állítottuk elő.⁶⁴ Az első lépésben, a kereskedelmi forgalomban könnyen hozzáférhető 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidből (vanillin, **94**) **95** foszforánnal végzett Wittig-reakcióval nyertük a **96** (*E*)-észtert. Az alkalmazott körülmények között az (*E*)-származék keletkezett nagyobb arányban [(*Z*) : (*E*) = 1 : 5,2], melyet oszlopkromatográfiás elválasztással határoztunk meg. Ennek lítium-alumínium-hidrides (LiAlH₄) redukciója során a kívánt koniferil-alkohol (**33**) keletkezett, melyet a kutatócsoportunk által már leírt úton⁹¹ kávésav-etil-észterrel (**74**) kapcsoltuk és így a *racém*-1,4-benzodioxán származékot [(±)-**76**] kaptuk meg (**24. ábra**).



24. ábra: A *racém* **76** 1,4-benzodioxán származék szintézise.

A korábbi eredményeinknek megfelelően, a (±)-**75**, -**76** 1,4-benzodioxán származékok enzim katalizált észteresítését vinil-acetátot (VA), mint irreverzibilis

acil donort használva kíséreltük meg. Meglepő módon azonban sem a PsfL és sem pedig a *Pseudomonas cepacia* (PCL) enzimmel, különféle vízmentes oldószerekben (dioxán, diklórmetán, vinil-acetát) végzett kísérleteink során nem tapasztaltunk kémiai átalakulást. Hasonlóan a (±)-**92**, **-93** aldehid származékok sem voltak szubsztrátjai az enzimnek. Érdekes módon a C-3 helyzetben a 4-hidroxi-3-metoxifenil csoportot nem tartalmazó, de az aromás gyűrűn nagy térkitöltésű csoportot tartalmazó **97** származék esetében 18 óra után 45 %-os konverziót értünk el és 98 % enantiomer tisztasággal az (S)-konfigurációjú alkoholt [(-)-(2S)-**97**] kaptuk meg. A kapott eredmények azt mutatták, hogy a **75**, **76**, **92**, **93** származékok esetén a nagy térkitöltésű C-3 aril csoport akadályozza a szubsztrátnak az enzim aktív centrumához való kötődését (**25. ábra**).

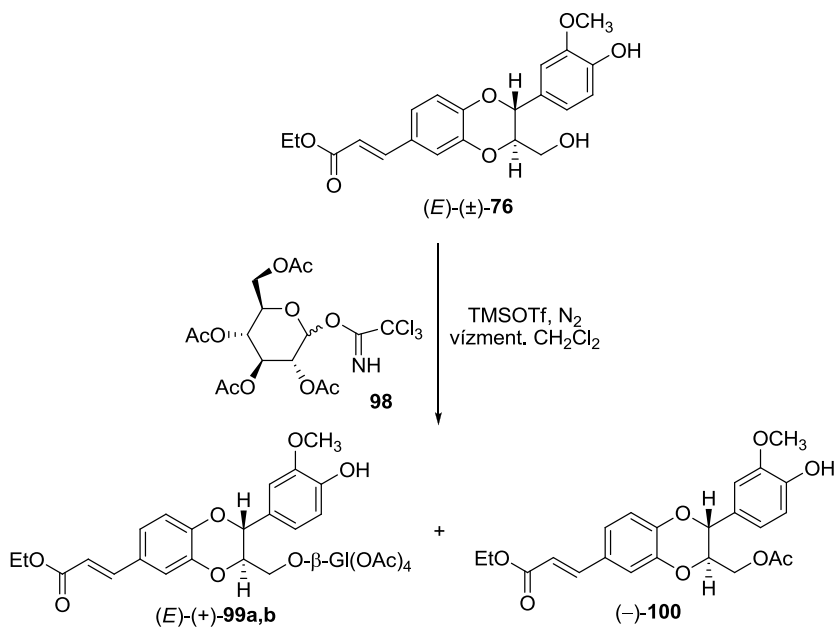


25. ábra: 1,4-Benzodioxán származékok [(±)-**75**, **76**, **92**, **93**, **97**] enzim katalizált rezolválása.

Minthogy az enzim katalizált kinetikus rezolválási kísérleteink sikertelenek voltak, ezért rezolváló ágensként β-D-glükózil csoportot alkalmazva próbáltuk meg a (±)-**92**, **-93** származékok rezolválását megoldani.

4.2. A (+)-(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroximetil-1,4-benzodioxán-6-karbaldehid [(+)-(2*R*,3*R*)-93] szintézise I.

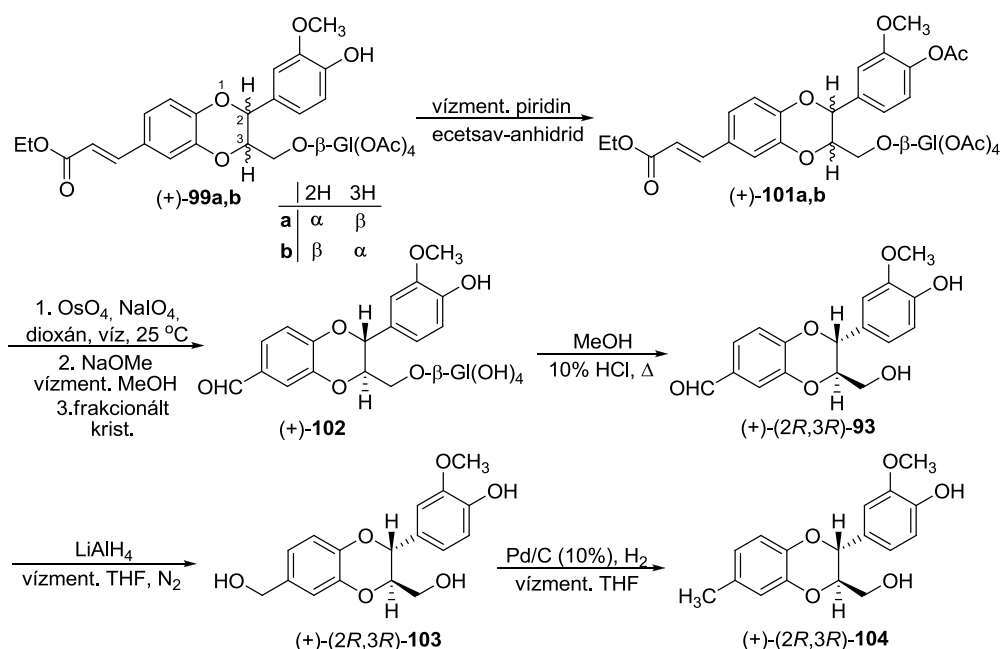
E vegyület szintézisének a *racém* **76** észterből indultunk ki. A szénhidrátkémiai tapasztalataink alapján a β -D-glükózil csoportot, mint rezolválószertr triklóracetilimidátos kapcsolással kívántuk a hidroximetil csoportra bevezetni. A moláris mennyiségben alkalmazott α -triklóracetil-imidáttal (**98**)⁹² végzett kapcsolás során a **76** 1,4-benzodioxán származék alkoholos hidroxil csoportjának nagyobb nukleofilitása miatt – szerény hozammal (18 %) ugyan – a kívánt glükozidot (**99a,b**) kaptuk meg. Meglepetésünkre emellett csekély optikai aktivitású **100** acetil-származék is keletkezett, azaz a kapcsolás körülményei között érdekes módon a **98** glükóz donorról csekély enantioszelektivitással acetiltranszfer is történt (26. ábra).



26. ábra: (+)-Glükozid származék (**99a,b**) szintézise.

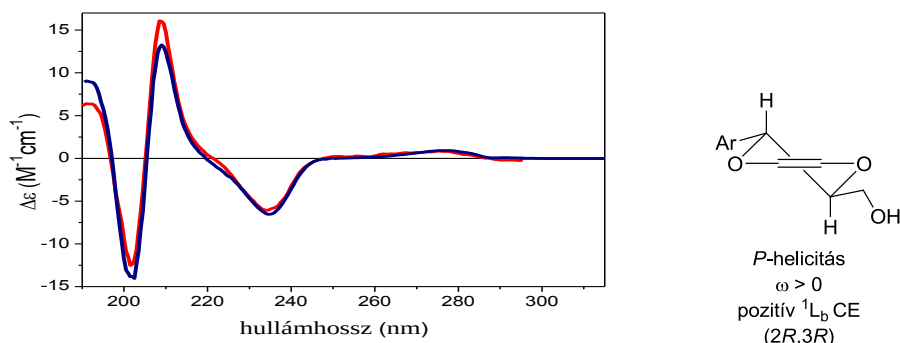
Az így kapott (+)-**99a,b** diasztereomer keverék elválasztását sem kristályosítással, sem pedig kromatográfiával nem tudtuk azonban megoldani. Ezt követően a fenolos hidroxil csoportot acetilezve a (+)-**101a,b** pentaacetil

észterszármazékot állítottuk elő, melynek többszöri átkristályosítása sem vezetett a sztereoegységes anyaghoz. E vegyület oldalláncának katalitikus mennyiségű OsO_4 jelenlétében végzett nátrium-perjodátos hasítása után az acetil védőcsoportokat Zemplén-féle elszappanosítással távolítottuk el, és így a hidrogén hidak kialakítására képes, előnyösebb másodlagos kölcsönhatással rendelkező aldehidet **(102)** kaptuk meg. Ennek frakcionált átkristályosításával 110-112 °C-on olvadó $\{[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +32$ (c 0,95, metanol)} **(+)-102** anyagot kaptunk, melynek diasztereoegységességét a $^1\text{H-NMR}$ szinképe egyértelműen igazolta. E vegyületből a β -D-glükózil csoportot sósavas metanolban forralással távolítottuk el és így a **(+)-93** jobbraforgató 1,4-benzodioxán származék $\{[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +31$ (c 0,59, metanol)} keletkezett. A **(+)-93** vegyület abszolút konfigurációját, a redukciójával nyert **(+)-103** és **(+)-104** származékok CD vizsgálatával a kutatócsoportunkban⁸² 1,4-benzodioxán kromoforra felismert kiroptikai összefüggés alapján (2R,3R)-ként határoztuk meg (27. ábra).



27. ábra: A **(+)-(2R,3R)-6-metil-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroxi-1,4-benzodioxán [(+)-(2R,3R)-104]** szintézise.

Mindkét vegyület [(+)-(2*R*,3*R*)-**103**, (+)-(2*R*,3*R*)-**104**] esetében a diagnosztikus ¹L_b sávnál pozitív Cotton effektust (CE) kaptunk, amely a heterogyűrű *P*-helicitását tanúsította (**28. ábra**).



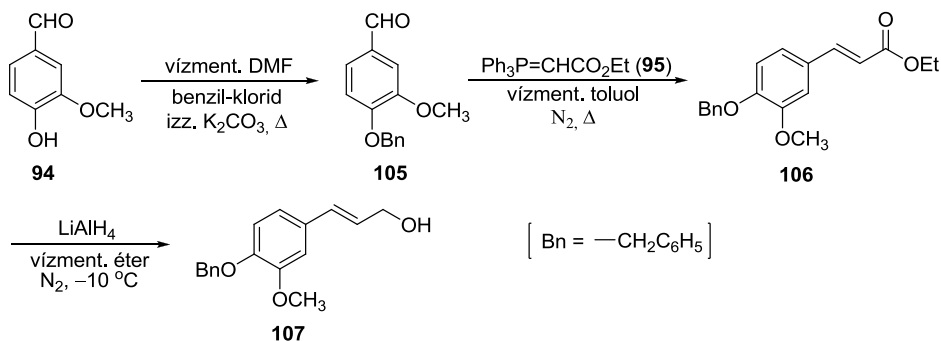
28. ábra: A (+)-(2*R*,3*R*)-**103** (piros vonal) és (+)-(2*R*,3*R*)-**104** (kék vonal) 1,4-benzodioxán származékok abszolút konfigurációjának megadása.

Figyelembe véve, hogy a ¹H-NMR adatok (*J* = 8 Hz) szerint a 4-hidroxi-3-metoxifenil és a hidroximetil csoportok *transz equatoriális* állásúak, így a kiralitás centrumok abszolút konfigurációja (*R*) és ennek megfelelően a jobbraforgató **93** aldehyd abszolút konfigurációja (2*R*,3*R*).

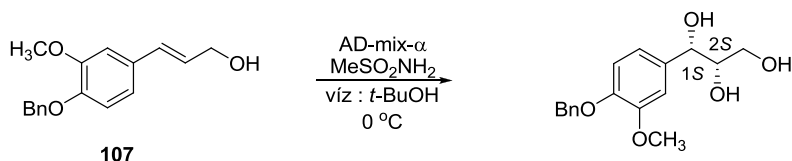
Kínai kutatók e vegyület [(+)-**93**] enantioszelektív szintézisét közelmúltban közölték.⁹³ Mivel a szintézisük összhozama (11 %) számottevően magasabb volt az általunk kidolgozotténál (2 %), ezért kézenfekvőnek látszott, hogy e vegyület nagyobb léptékű előállítását ezen az úton valósítsuk meg.

4.3. A (+)-(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroximetil-1,4-benzodioxán-6-karbaldehyd [(+)-(2*R*,3*R*)-**93**] Pan-féle szintézisének reprodukciója

A szintézis kiindulási vegyületét, a 4-benzilkoniferil-alkoholt (**107**) vanillinből (**94**) **29. ábrán** megadott úton állítottuk elő.



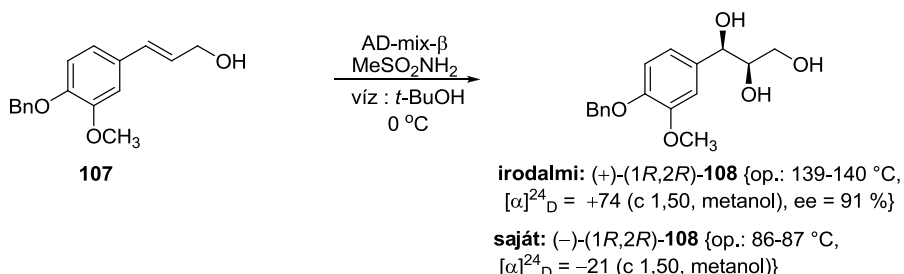
Ennek Pan és munkatársai⁹⁴ által megadott módon AD-mix- α jelenlétében végzett aszimmetrikus dihidroxilálásakor azonban nem a $(-)$ -(1*S*,2*S*)-**108** triolt kaptuk meg (**30. ábra**). Az általunk izolált vegyület fizikai adatai {op.: 87-88 °C, $[\alpha]_D^{24} = +20$ (c 1,50, metanol)} ugyanis jelentősen különböztek a Pan és munkatársai⁹⁵ által közöltektől {op.: 155-156 °C, $[\alpha]_D^{25} = -76$ (c 1,50, metanol), ee = 92 %}.



irodalmi: $(-)$ -(1*S*,2*S*)-**108** {op.: 155-156 °C, $[\alpha]_D^{24} = -76$ (c 1,50, metanol), ee = 92 %}
saját: $(+)$ -(1*S*,2*S*)-**108** {op.: 87-88 °C, $[\alpha]_D^{24} = +20$ (c 1,50, metanol)}

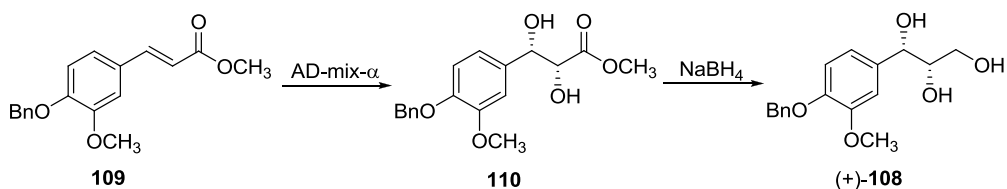
30. ábra: Az (1*S*,2*S*)-1-(4-benziloxi-3-metoxifenil)propán-1,2,3-triol [$(+)$ -**108**] szintézise.

Hasonlóan, a **107** alkohol aszimmetrikus dihidroxilálásakor AD-mix- β jelenlétében az enantiomer $(-)$ -(1*R*,2*R*)-**108** triolhoz jutottunk, melynek fizikai jellemzői {op.: 86-87 °C, $[\alpha]_D^{24} = -21$ (c 1,50, metanol)} szintén eltértek az irodalomban leírtaktól {irodalmi⁹⁴: op.: 139-140 °C, $[\alpha]_D^{25} = +74$ (c 1,50, metanol), ee = 91 %} (**31. ábra**).



31. ábra: A (1*R*,2*R*)-1-(4-benziloxi-3-metoxifenil)propán-1,2,3-triol [(-)-**108**] szintézise.

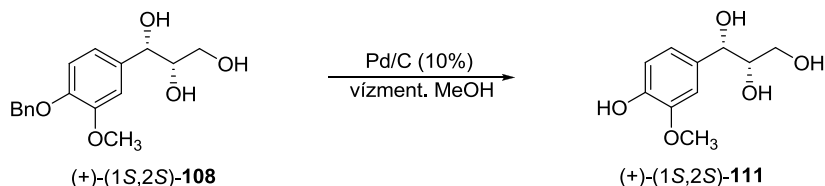
Megjegyzendő, hogy a (+)-(1*S*,2*S*)-**108** és (-)-(1*R*,2*R*)-**108** optikai tisztaságát sem tudtuk a kínai kutatók által⁹⁴ megadottak szerint meghatározni. Pan és munkatársai⁹⁴ ezt ugyanis CDMPC (cellulóz-trisz(3,5-dimetilfenilkarbamát) királis kolonnát, eluensként n-hexán : izopropil-alkohol (50 : 1) elegyet alkalmazva HPLC-vel határozták meg. Ezen körülmények között az általunk nyert enantiomer triolok R_t = 16,5 percnél együtt eluálódtak és az alapvonal elválasztásukat (R_t = 26,6 és 30,4 perc) nem tapasztaltuk. A vegyületeink enantiomer tisztaságát (ee % > 99 %) NMR mérések alapján opti-shift reagens {trisz[3-(heptafluoropropil)-hidroximetilén]-(+)-kámforát]európium(III) származék} alkalmazásával határoztuk meg. A (+)-(1*S*,2*S*)-**108** jobbraforgató triol abszolút konfigurációjának megerősítése érdekében termékünk fizikai tulajdonságait összehasonlítottuk Previtera és munkatársai⁹⁵ által megadottakkal, akik a 4-benziloxiferulasav-metil-észtert (**109**) oxidálták AD-mix-α-val, majd az így nyert **110** diolból etanolban nátrium-tetrahidrido-borátos redukcióval jutottak a (+)-(1*S*,2*S*)-**108** vegyülethez (**32. ábra**).



32. ábra: A (+)-**108** szintézise Previtera és munkatársai⁹⁵ által.

Ennek a nátrium D-vonalán mért optikai forgatása {[α]_D²⁴ = +18 (c 1,60, metanol)}⁹⁵ jó egyezést mutatott az általunk kapottal {[α]_D²⁴ = +20 (c 1,50, metanol)}. A (+)-**108** (1*S*,2*S*) abszolút konfigurációját, a Lundgren és munkatársai⁹⁶

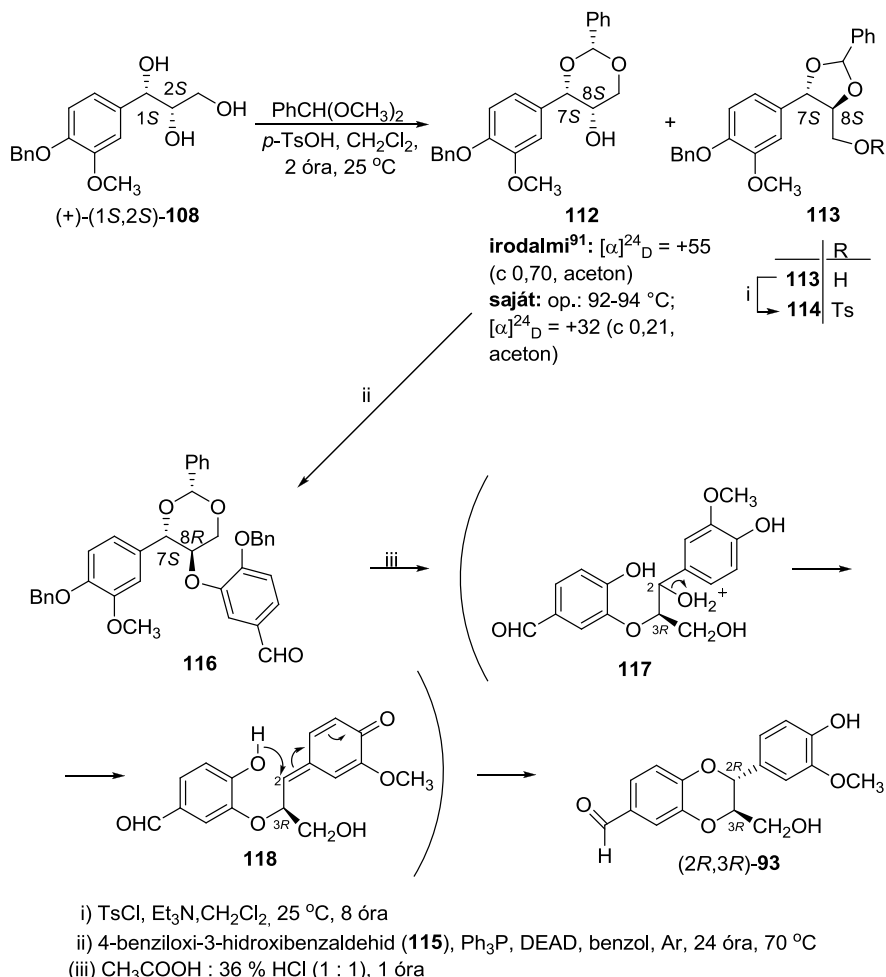
által (+)-(R)-gliceraldehidből készített (+)-(1S,2S)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propán-1,2,3-triollal (**111**) végzett kémiai korrelációval is igazoltuk. Az általunk előállított (+)-(1S,2S)-**108** jobbraforgató triol katalitikus debenzilezése során kapott származék $\{[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +24$ (c 0,75, metanol), (+)-(1S,2S)-**111** a Lundgren és munkatársai⁹⁶ által közölt (+)-(1S,2S)-**111** $\{[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +13$ (c 1,00, etanol)} vegyülettel egyezett meg (**33. ábra**).



33. ábra: (+)-(1S,2S)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propán-1,2,3-triol (**111**) szintézise.

Ezért joggal feltételezhető, hogy Pan és munkatársai⁹⁴ a **107** vegyület dihidroxilálását nem az AD-mix- α , hanem az AD-mix- β jelenlétében végezték, és ez a Sharpless szabály⁹⁷ szerint (-)-(2R,3R)-**108** triolhoz vezetett, melyet a királis induktorral szennyezett formában izolálták $\{[\alpha]^{24}_{\text{D}} = -76$ (c 1,50, metanol)}.

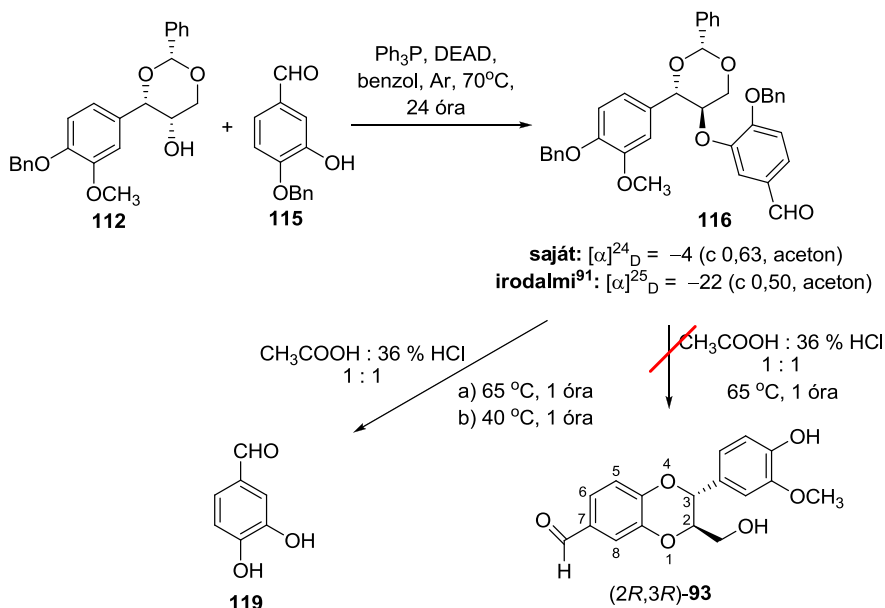
Pan és munkatársai szintézisük⁹³ következő két lépésében a (+)-**108** vegyületet benzaldehid-dimetil-acetállal reagáltatva a (+)-**112** és a (+)-**113** benzilidén származékok 4 : 1 arányú keverékét kapták meg, melyeket oszlopkromatográfiával nem tudtak elválasztani⁹³ (**34. ábra**). Ezt követően ezért a keveréket *p*-tozil-kloriddal (*p*-TsCl) reagáltatták. Minthogy csak a hidroximetil csoportot tartalmazó acetál reagált, így a nem reagáló 1,3-benzilidén származékot (**112**) oszlopkromatográfiával már könnyen el tudták választani.



34. ábra: A kínai kutatók által közölt⁹³ (2R,3R)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroximetil-1,4-benzodioxán-6-karbaldehid [(2R,3R)-93] szintézise.

A reprodukciónk során a (+)-(1S,2S)-**108** triolból benzaldehid-dimetil-acetállal valóban a (+)-**112** és a (+)-**113** keverékét kaptuk meg. Ellentétben a korábban említettekkel, az elválasztásukat szilikagélen oszlopkromatográfiával *n*-hexán : etil-acetát = 2 : 1 eluenssel sikerült megvalósítanunk és így a (+)-**112** és (+)-**113** benzilidén származékokat 29- és 33 %-os hozammal izoláltuk (**34. ábra**). A (+)-**112** vegyületünk fizikai adatai azonban ismét eltértek az irodalomban⁹³ közöltektől {(+)-**112**: op.: 92-94 °C; $[\alpha]_D^{24} = +32$ (c 0,21, acetone); irodalmi értékek: szintelen olaj, $[\alpha]_D^{24} = +55$ (c 0,70, acetone)}.

Pan és munkatársai⁹³ a szintézisük következő lépésében Mitsunobu reakcióval⁹⁸ oldották meg az inverzóval járó szén-oxigén kötés kialakítását [(+)-**112** + **115** → (-)-**116**].

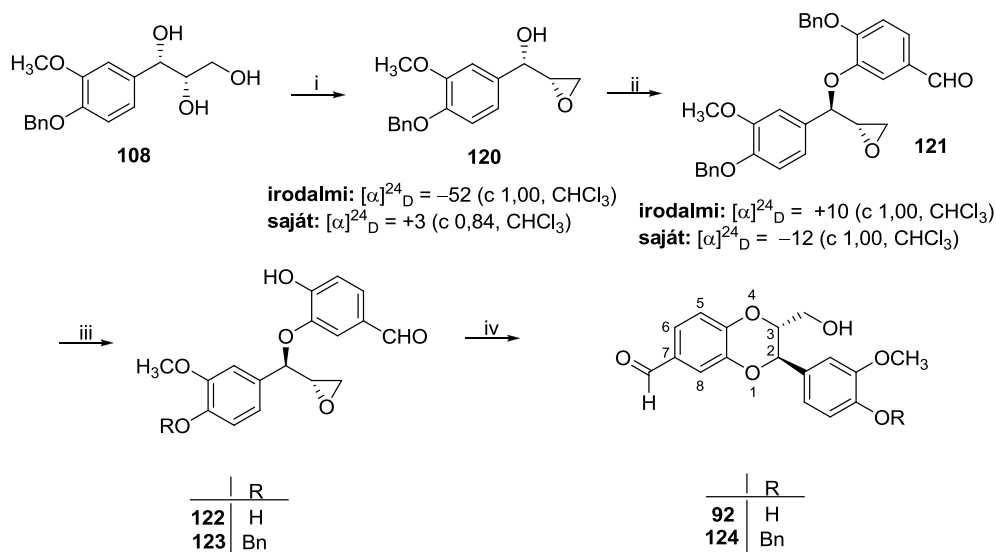


35. ábra: Kínai kutatók által közölt szintézis út⁹³ reprodukciós kísérlete.

Ez nekünk sem jelentett problémát és az átalakítás fő komponensét preparatív rétegekromatográfiával, közepes hozammal (57 %) izoláltuk. Az NMR vizsgálataink szerint a várt **116** vegyületet kaptuk meg, melynek az optikai forgatóképessége $\{[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -4$ (c 0,63, acetone) $\}$ azonban jelentősen eltért az irodalmi⁹³ $\{[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22$ (c 0,50, acetone) $\}$. A szintézis utolsó lépése ismét nagy meglepetést okozott. A **116** vegyület koncentrált sósavval ecetsavban végzett gyűrűzárása során, mint azt a reakció vékonyrétegekromatográfiás követése egyértelműen mutatta, a kiindulási anyagunk komplex keveréket eredményezve gyorsan átalakult, de a kezünkben lévő célvegyületet [(2R,3R)-**93**] még nyomokban sem tudtuk kimutatni (35. ábra). A keverék fő komponensét pedig 3,4-dihidroxibenzaldehidként (**119**) azonosítottuk, ami arra utal, hogy az erőlyes savas közegben az 1,4-benzodioxán gyűrűrendszer nem alakult ki, hanem a Mitsunobu reakcióban kiépített szén-oxigén kötés hasadt fel.

4.4. A (+)-(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroxi-1,4-benzodioxán-7-karbaldehid [(+)-(2*R*,3*R*)-**92**] Pan-féle szintézisének reprodukciója

Pan és munkatársai a (+)-(2*R*,3*R*)-**92** szintézisét is közzétették⁹⁴ (36. ábra). Már nem lepett meg bennünket, hogy ezt sem tudtuk teljes mértékben reprodukálni.



(i) *N*-tozilimidazol, NaH, THF, 25 °C, 2 óra

(ii) 4-benziloxi-3-hidroxi-3-hidroxi-3-benzaldehyd (**115**), Ph_3P , DEAD, benzol, Ar, 70 °C, 24 óra

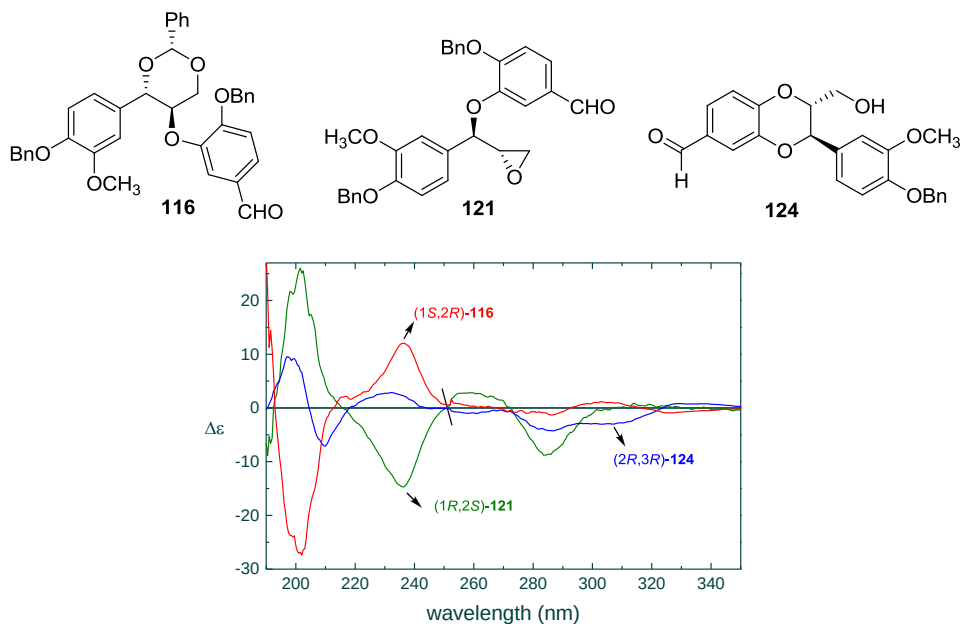
(iii) Pd/C (5 %), H_2 , EtOAc, 25 °C, 6 óra

(iv) K_2CO_3 , MeOH, 25 °C, 1 óra

36. ábra: Kínai kutatók által leírt⁹⁴ (+)-(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroxi-1,4-benzodioxán-7-karbaldehid [(+)-**92**] szintézise.

A közleményük szerint az (1*S*,2*S*)-**108** triol *N*-tozilimidazollal, vízmentes tetrahydrofuranban nátrium-hidrid (NaH) jelenlétében a megfelelő epoxiddá (**120**) alakítható, melyből három lépésben lehet a kívánt célvegyülethez jutni [(+)-(2*R*,3*R*)-**92**]. Az első lépésben valóban szerény hozammal (13 %, irodalmi: 71 %) a kívánt epoxid keletkezett, de az általunk kapott nem volt kristályos vegyület (színtelen olaj) és ráadásul a nátrium D vonalán mért irodalmi optikai forgatása $\{[\alpha]^{24}_D = +3$ (c 0,84, $\text{CHCl}_3\})$ ⁹⁴ az általunk kapottól eltért $\{[\alpha]^{24}_D = -52$ (c 1,00, $\text{CHCl}_3\})$. A következő lépésben az (1*S*,2*S*)-**120**-nak a 4-benziloxi-3-hidroxi-3-benzaldehyddel (**115**) végzett Mitsunobu reakciója⁹⁴ a megfelelő aril étert (1*R*,2*S*)-**121** (38 %) szolgáltatta,

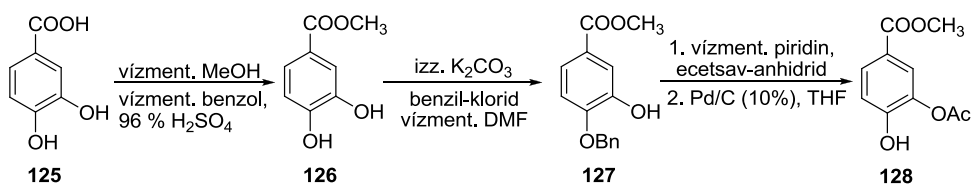
amelynek optikai forgatása $\{[\alpha]_D^{24} = +10$ (c 1,00, $\text{CHCl}_3\})^{94}$ ismét különbözött az irodalomban megadottól $\{[\alpha]_D^{24} = -12$ (c 1,00, $\text{CHCl}_3\})$. A benzilcsoportok katalitikus hidrogénezéssel történő eltávolítása nem a kívánt terméket szolgáltatta, hanem a preparatív rétegekromatográfiás tisztítást követően NMR mérés alapján kiderült, hogy csak az egyik benzilcsoport hasadt le (**123**). Ezt igazolta az is, hogy K_2CO_3 -tal való kezelés során, szobahőmérsékleten, metanolban a 4'-benziloxi származék (**124**) keletkezett, melynek pontos optikai forgatóképességét a rendelkezésünkre álló csekély mennyiség miatt nem tudtuk meghatározni. A (2*R*,3*R*)-**124** vegyület optikai tulajdonságait CD spektrum mérésével karakterizáltuk $\{n \rightarrow \pi^* [307 \text{ nm } (-1,00)]$, mind pedig a $\pi \rightarrow \pi^* [286 \text{ nm } (-1,42)]\}$. A konjugálódó formil csoport jelenlétében az 1,4-benzodioxán helicitási szabály láthatóan nem alkalmazható, mert (2*R*,3*R*)-**124** esetén a heterogyűrű *P* helicitású, melyhez pozitív $^1\text{L}_b$ CD (270 nm) tartozik, de esetünkben ez negatív. Az is figyelemre méltó, hogy az (1*R*,2*S*)-**121** és (1*S*,2*R*)-**116** CD spektrumai közel tükörképi lefutásúak a 250 nm alatti tartományban az ellentétes konfigurációjú kiralitás centrumok miatt (37. ábra).



37. ábra: Az (1*S*,2*R*)-**116**, az (1*R*,2*S*)-**121** és a (2*R*,3*R*)-**124** CD spektrumai.

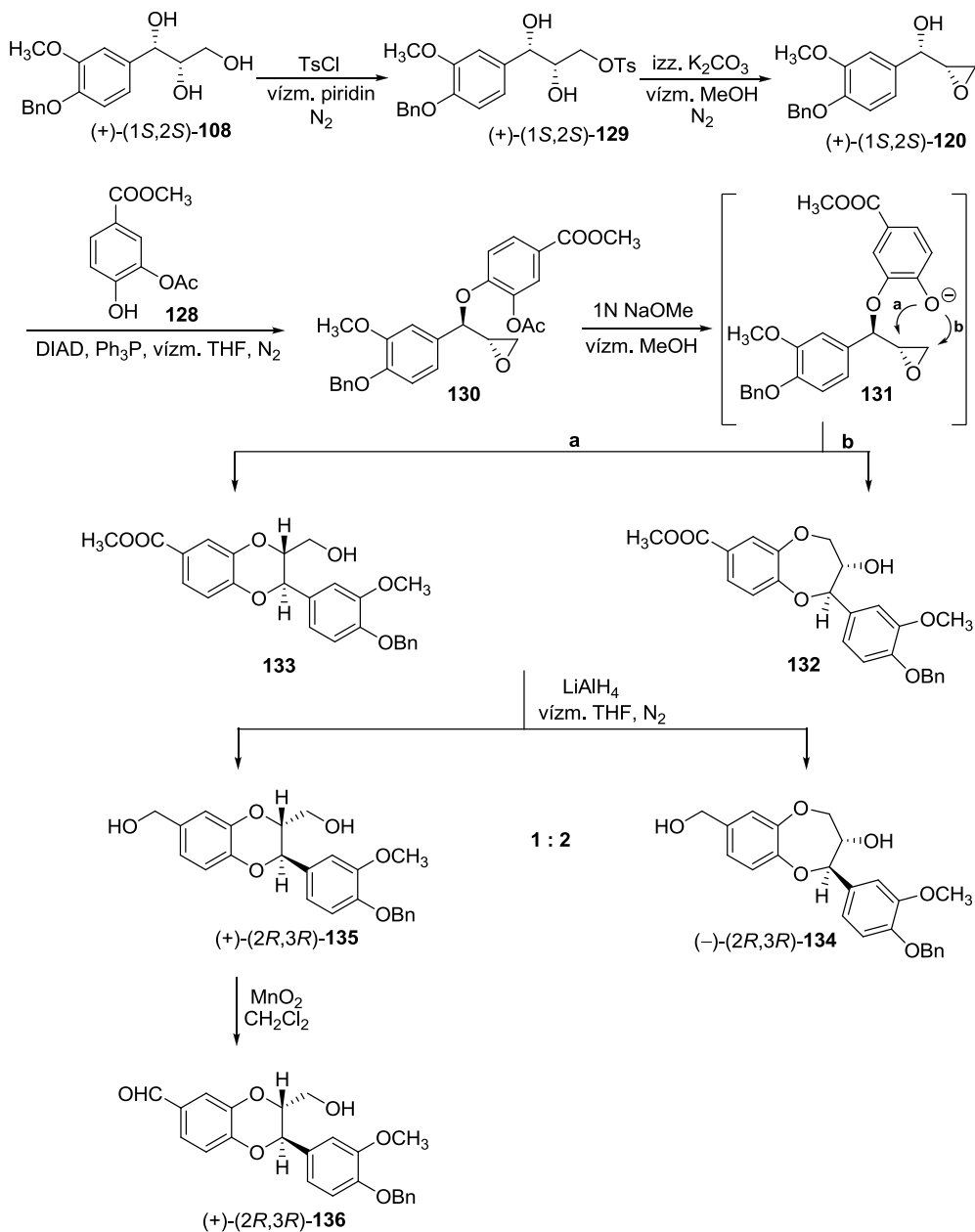
4.5. A (+)-(2*R*,3*R*)-2-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-3-hidroxi-1,4-benzodioxán-6-karbaldehid [(+)-(2*R*,3*R*)-136] első enantioszelektív szintézise

A kínai kutatók szintéziseinek^{93,94} reprodukciója során szerzett tapasztalataink alapján, úgy gondoltuk, hogy ha nem 3,4-dihidroxibenzaldehidből (**119**), hanem 3,4-dihidroxibenzoesavból (**125**) indulunk ki és a benzil védőcsoport helyett acetyl csoportot használunk, akkor az észlelt mellékreakciók nemcsak elkerülhetők, hanem a gyűrűzárás, úgynevezett egy-lombik reakcióban végezve jó termeléssel a kívánt célvegyülethez lehet jutni. Kihhasználva a 3,4-dihidroxibenzoesav (**125**) hidroxil csoportjainak eltérő savasságát⁹⁹, négy lépésben a **128** acetoxi észtert állítottuk elő (**38. ábra**).



38. ábra: 3-Acetoxi-4-hidroxibenzoesav metilészter (**128**) szintézise.

Következő lépésben az így kapott **128** észtert kapcsoltuk a megfelelő **119** epoxiddal, melyet a korábbi szekvenciát követve (**94** → **105** → **106** → **107** → **108**) állítottuk elő azzal a különbséggel, hogy a **120** epoxid előállítását most a kínai kutatócsoport által leírt¹⁰⁰ **129** tozilát származékon keresztül valósítottuk meg.



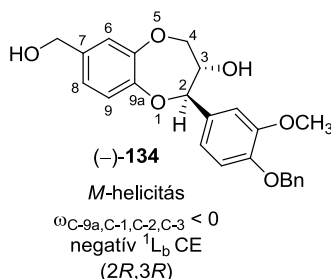
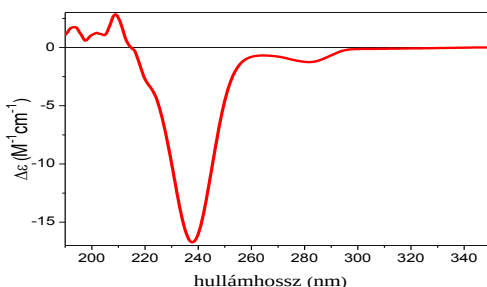
39. ábra: A (+)-(2R,3R)-136 1,4-benzodioxán származék szintézise.

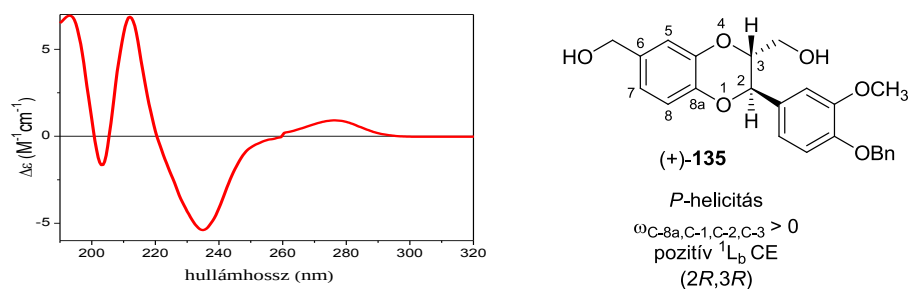
Így jutottunk a **130** aril-alkil-éterhez, mint kulcsintermedierhez. Ennek nátrium-metilát jelenlétében végzett gyűrűzárása a reakció kromatográfiás követése szerint keveréket (**132**, **133**) eredményezett. Elválasztásukat csak a LiAlH_4 -del

végzett redukciót követően sikerült megoldani, és így 2 : 1 arányban a megfelelő (–)-**134** 1,5-benzodioxepin és a várt (+)-**135** 1,4-benzodioxán származékot kaptuk meg (**39. ábra**). Ez az arány azzal magyarázható, hogy a bázikus közegben a fenolát által kiváltott nukleofil támadás az epoxid gyűrű mindkét szénatomján lejártsódott, és ez a szterikusan kevésbé gátolt szénatomon volt a kedvezőbb. Megjegyzendő, hogy ilyen jellegű átalakulásról a kínai kutatók egyáltalán nem tettek említést (lásd **36. ábra**), és korábban mások sem számoltak be a 2-hidroximetil-1,4-benzodioxánok szintézise kapcsán (12-16. oldal).

A (–)-**134** és (+)-**135** abszolút konfigurációját a kutatócsoportunkban⁸² kidolgozott kiroptikai összefüggést (ha az 1L_b CE *pozitív*, akkor a királis 2. szféra abszolút konformációja *P*, ha az 1L_b CE *negatív*, akkor a királis 2. szféra abszolút konformációja *M*) használva a CD színeke alapján igazoltuk.

A (+)-**135** esetében pozitív Cotton effektust (CE) kaptunk, amely alapján heterogyűrű helicitása *P*-nek adódott (**40. ábra**). Minthogy a (+)-**135** vegyület 1H -NMR adatai szerint a C-2 és C-3 helyzetű hidrogének *transz axiális* állásúak, ezért mindkét kiralitáscentrum abszolút konfigurációja (*R*). Végül a (+)-**135** benzil-alkohol származék MnO_2 -dal végzett oxidációjával jó termeléssel (99 %) a (+)-**(2R,3R)-136** aldehidet kaptuk meg.

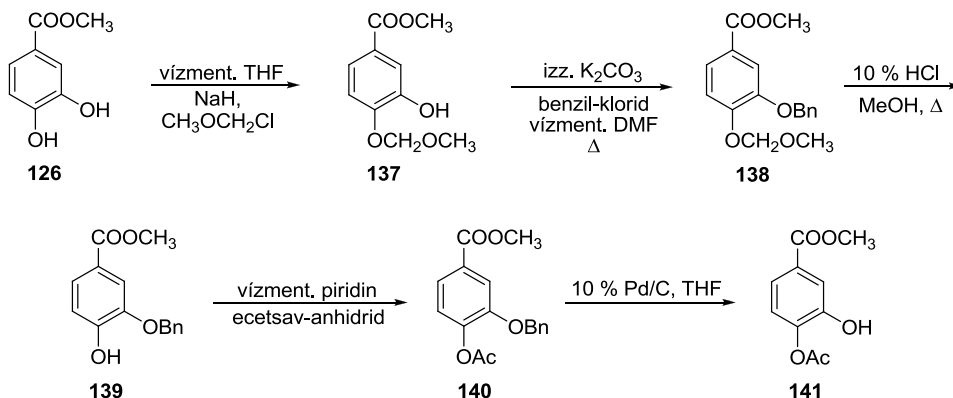




40. ábra: A (-)-134 és (+)-135 származékok CD spektruma.

4.6. Kísérletek a (+)-(2R,3R)-2-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-3-hidroxitimetil-1,4-benzodioxán-7-karbaldehid előállítására

E vegyület szintézisét a 4-acetoxi-3-hidroxi-benzoészter (141) keresztül protokatechusz-sav-metil-észterből (126) terveztük. Első lépésben most metoximetil, majd benzilcsoportot vezetünk be. Ezt követően a metoximetil csoportot enyhe savas kezeléssel eltávolítottuk. Végül az így kapott vegyületet acetileztük, majd a benzilcsoportot katalitikus hidrogénezéssel eltávolítottuk (126 → 137 → 138 → 139 → 140 → 141) (41. ábra).



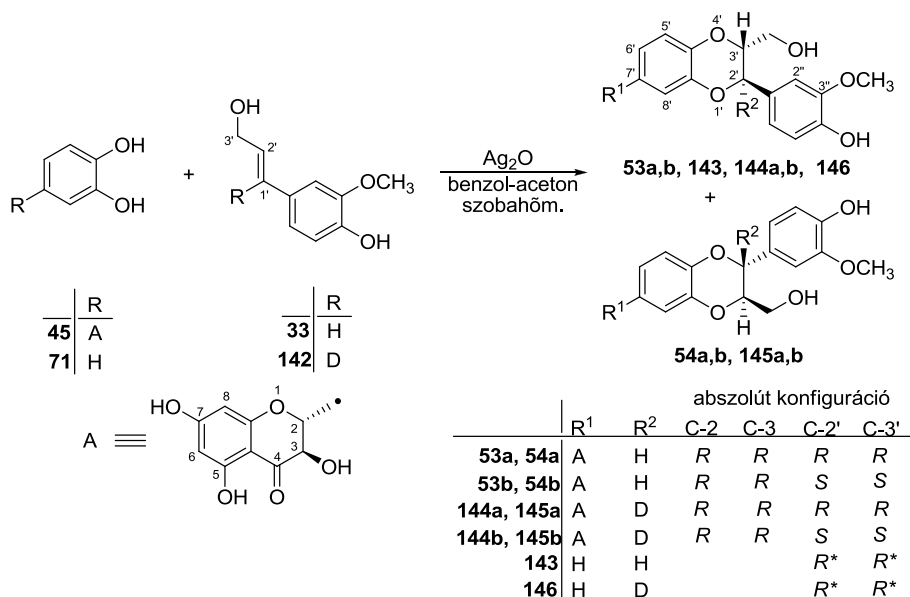
41. ábra: A 4-acetoxi-3-hidroxi-benzoészter (141) szintézise.

Az így kapott 4-acetoxi-3-hidroxi-benzoészter (141) NMR szinképe meglepetésünkre a korábban előállított acetyl származék (128) NMR szinképével teljes mértékben megegyezett. Azért, hogy megbizonyosodjunk arról,

hogy valóban ugyanazon anyagról van -e szó, HMBC NMR méréseket végeztünk. A megfelelő hozzárendelések alapján bebizonyosodott, hogy az eltérő úton kapott vegyületek azonosak, azaz a szerkezetük a 3-acetoxi-4-hidroxibenzoesav-metil-észterrel (**128**) egyezik meg. Ez úgy magyarázható, hogy a 4-acetoxi-3-benziloxibenzoesav-metil-észter benzilcsoportjának katalitikus hidrogénezéssel történő eltávolítása során acetil vándorlás történt. Ezen probléma megoldására irányuló kísérleteink folyamatban vannak.

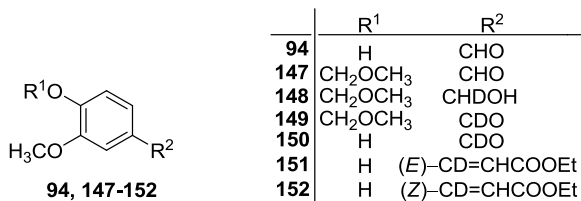
4.7. Deutériummal jelzett szilibin (53a,b) és izoszilibin (54a,b) szintézise

A gyógyászatban forgalomban lévő Legalon[®] (Madaus, Köln) / (TEVA, Debrecen) hatóanyagát képező (+)-szilibin (**53a,b**) és (+)-izoszilibin (**54a,b**) kémiai és spektroszkópai viselkedését már részletesen vizsgálták.^{101,102} Meglepő módon azonban, csak kevés adat jelent meg tömegspektrometriai tulajdonságaikról.^{101,103} Fragmentációs viselkedésük részletes tanulmányozása érdekében e vegyületek deutériummal jelzett származékát [(+)-**144a,b**, -**145a,b**] a (+)-taxifolin (**45**) 1'-helyzetben deutériummal jelzett koniferil-alkohollal (**142**) Ag₂O jelenlétében végzett oxidatív kapcsolással állítottuk elő. Ezen körülmények között, a (+)-**45** és az ekvimoláris mennyiségű deutériummal jelzett koniferil-alkohol (**142**) benzol-aceton elegyében végzett oxidációja során 46 %-os hozammal deutériummal jelzett (+)-szilibin [(+)-**144a,b**] és (+)-izoszilibin [(+)-**145a,b**] keverékét kaptuk meg, melyből preparatív rétegekromatográfiával 24 % és 22 % hozammal izoláltuk a kívánt vegyületeket [(+)-**144a,b** és (+)-**145a,b**]. A tömegspektrometriai vizsgálatainkhoz e vegyületek lignánrészét képező **146** 1,4-benzodioxán származékot hasonló módon (**71** + **142** → **146**) 19 % hozammal nyertük (**42. ábra**).



42. ábra: Deutériummal jelzett 1,4-benzodioxán származékok szintézise.

A (+)-**1442a,b** és a (+)-**145a,b** és a *racém* **146** szerkezetét, valamint deuteráltsági fokát ^1H -NMR adatokból határoztuk meg deuterioacetonban végezve a méréseket. A kapott eredményeket összehasonlítottuk a szilibin (**53a,b**) és izoszilibin (**54a,b**) adataival, amely egyértelműen mutatta, hogy a mintánk deutérium tartalma több mint 90 %, amely jó egyezést mutat a vanillinből (**93**) 5 lépésben előállított deuterokoniferil-alkohol (**142**) deuteráltsági fokával. E vegyület szintézisének első lépésben a vanillin (**94**) hidroxil csoportjára metoximetil védőcsoportot vezettünk be, és a **147** aldehid származékhoz (70 %) jutottunk, melynek NaBD_4 -tal való redukciója metanolban a megfelelő **148** benzil-alkohol származékot eredményezte.

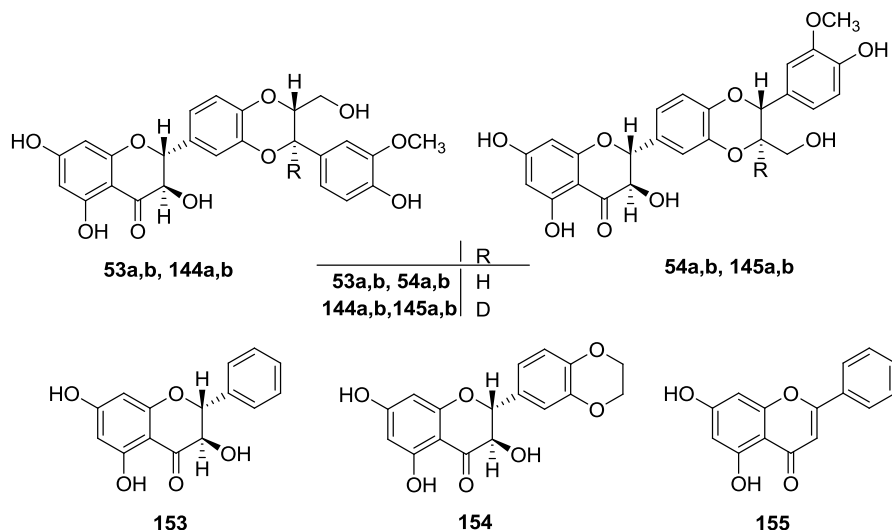


43. ábra: A **94** vanillinből előállított vegyületek (**147-152**).

Ennek MnO_2 -os oxidációja CH_2Cl_2 -ban, szobahőmérsékleten a **147** és a **149** aldehideket adta 1 : 12 arányban, mivel jelentős kinetikus izotóp effektus lépett fel a dehidrogénezés során (**148** $\rightarrow$ **149** $\gg$ **148** $\rightarrow$ **147**). A **149** vegyület védőcsoportját Amberlist-15 gyantával toluolban 110 °C-on eltávolítva jutottunk a **150** deuterovanillinhez, melynek deutérium tartalma 92 % fölöttinek bizonyult a ^1H -NMR adatok alapján. A **147** és **150** benzaldehid származékok $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ (**95**) reagenssel végzett Wittig reakciója a **151** és **152** telítetlen észtereket eredményezte, melyek elválasztását flash kromatográfiával végeztük el. Végül, **151** (*E*)-észtert lítium-aluminium-hidriddel éterben redukálva 47 %-os nyeredékkal jutottunk az 1'-D-koniferil-alkoholhoz (**142**) (**43. ábra**), melynek szerkezetét ^1H -NMR és HRMS (nagyfelbontású tömegspektrométer) mérésekkel is igazoltuk.

4.8. A (+)-szilibin (53a,b) fragmentációjának tanulmányozása TOF tandem tömegspektrometriával (MS/MS)

A (+)-szilibin (**53a,b**) tömegspektrális viselkedését eddig csak elektron ionizáció (EI)^{101,102} és elektronspray (ESI)^{104,105} körülmények között vizsgálták. E vizsgálatok azt mutatták, hogy a molekula-ion [M^+], és így a pontos elemi összetétel ugyan biztonsággal meghatározható, de a fragmentációt illetően csak az 1,4-benzodioxán gyűrűrendszert felépítő koniferil-alkoholra (**33**), és az úgynevezett *retro* Diels-Alder (RDA) hasadással keletkező fragmentból a molekula 3-hidroxiflavanon részére lehetett csak következtetni. A fragmentáció azonban sem a vizsgált minta konnektivitásra (szilibin/izoszilibin regioizomerek), sem pedig a relatív konfigurációra (**53a** / **53b**) nézve egyértelmű bizonyítékot nem szolgáltatott.



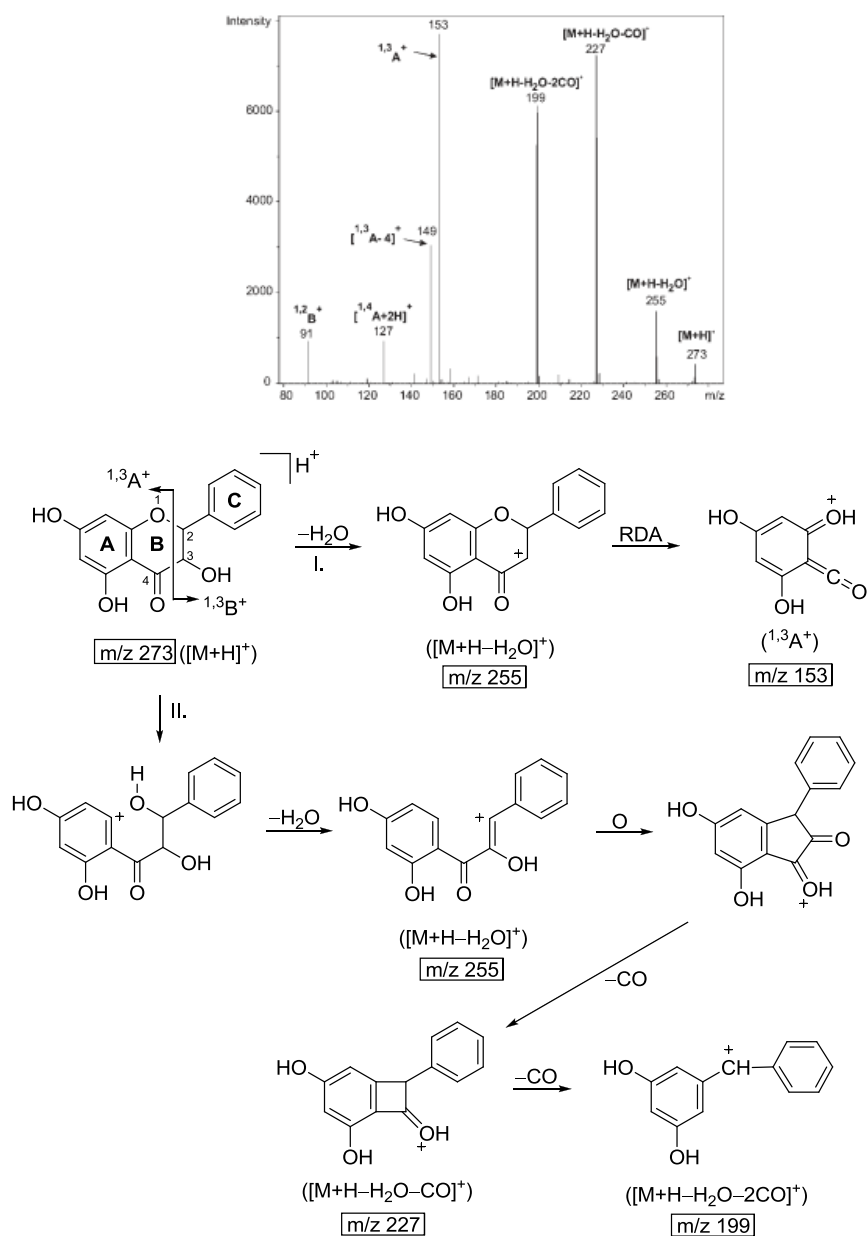
44. ábra: A (+)-szilibin (**53a,b**), a (+)-deuteroszilibin (**144a,b**), (+)-izoszilibin (**54a,b**) és a (+)-deuteroizoszilibin (**145a,b**), valamint e vegyületekben fellelhető O-heterociklusok (**153**, **154**, **155**).

A (+)-szilibin (**53a,b**), (+)-izoszilibin (**54a,b**), (+)-deuteroszilibin (**144a,b**) és (+)-deuteroizoszilibin (**145a,b**), valamint e vegyületekben fellelhető **153-155** O-heterociklusok birtokában úgy gondoltuk, hogy az APCI (+)-QTOF-MS/MS (atmoszférikus kémiai ionizációs kvadrupól TOF tandem tömegspektrometria) technikát használva talán e hiányosságok pótolhatók.

A várakozásunknak megfelelően e vegyületek molekula-ionját $[M+H]^+$ ionként minden esetben tudtuk detektálni. Fragmentációjukat pedig APCI-val pozitív ion módban a pontos elemi összetétel meghatározását követően első, és második generációs termék ion spektrumok alapján állapítottuk meg. A (+)-szilibin (**53a,b**) esetében a termék ionok azonosításának megkönnyítése miatt a (+)-deuteroszilibin (**144a,b**) és a (+)-deuteroizoszilibin (**145a,b**) $[M+H]^+$ ion első-generációs termék ion spektrumát is rögzítettük.

A 3-hidroxi-flavanon (**153**) protonált molekulaionjából $\{m/z\ 273\ ([M+H]^+)\}$ első lépésben vízvesztés történik, melyet – jó egyezésben az EI körülmények között törtétekkel – a spektrum bázis csúcsát ($^{1,3}A^+$: $m/z\ 153$) eredményező RDA

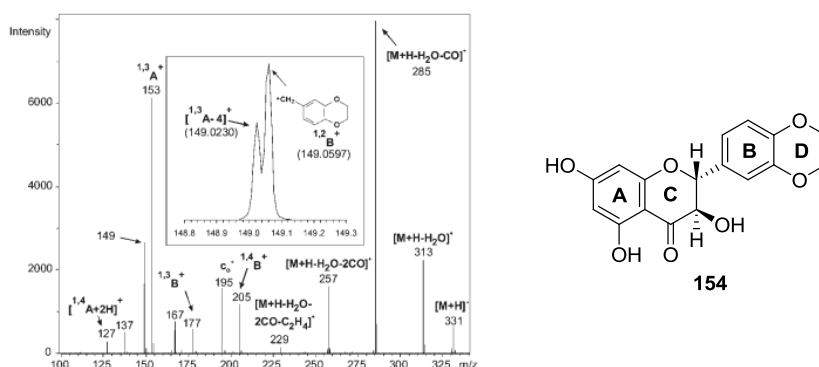
gyűrűfelnyílás követ (45. ábra). Ezek mellett jelentős intenzitásúak az $[M+H-H_2O-CO]$ (93 %) és $-2CO$ (78 %) fragmentek is.



45. ábra: A 3-hidroxi flavanon (153) $[M+H]^+$ ionok termék ion spektruma és javasolt fontosabb fragmentációs út.

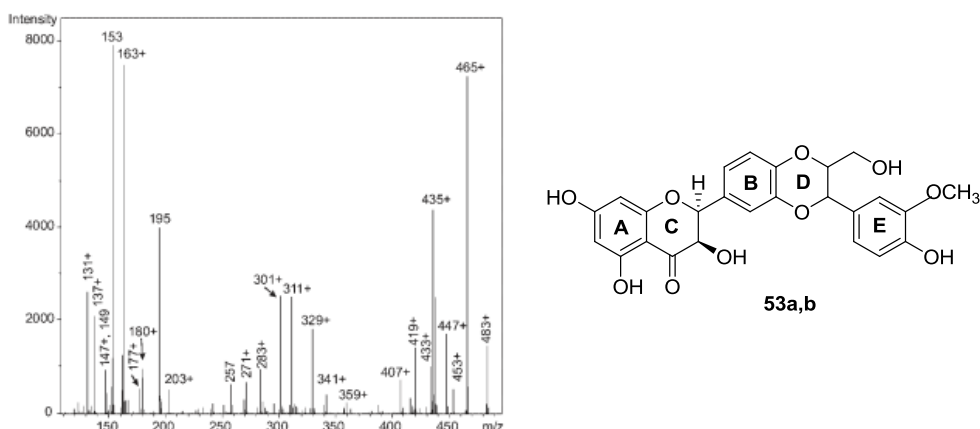
Az $[M+H-H_2O-2CO]^+$ úton levezethető m/z 199 ion (78 %) a heterogyűrű felnyílásával kapcsolatos fragmentációjára utalt.

A **154** 3-hidroxi flavanon származék fragmentációja jóllehet sok hasonlóságot mutatott a **153** esetében tapasztalttal, de a spektrum bázis csúcsa ez esetben nem az m/z 153 tömegszámú RDA fragment, hanem az m/z 285 $\{[M+H-H_2O-CO]^+\}$ ion volt (**46. ábra**). További különbséget jelentett, hogy a $\{[M+H-H_2O-2CO]^+\}$ ion intenzitása (20 %) jelentősen lecsökkent.



46. ábra: A **154** 3-hidroxi flavanon származék $[M+H]^+$ ionok termék ion spektruma.

A (+)-deuteroszilibin (**144a,b**) spektrumában a bázis csúcsot ismét az RDA-val keletkező m/z 153 tömegszámú ion adta, de a (+)-szilibinhez (**53a,b**) viszonyított +1 m/z eltolódások egyértelműen azt is megmutatták, hogy a termék ionok többsége magába foglalja a molekula 1,4-benzodioxán részét is. Az m/z : 250-360 tartományban a 2-metoxifenol veszttel keletkezett ionok (m/z 359, 341, 329 és 311) vannak túlsúlyban, az alacsonyabb régióban pedig az A-gyűrű és a koniferil-alkohol hasadásából származó termék ionok találhatók (**47. ábra**).



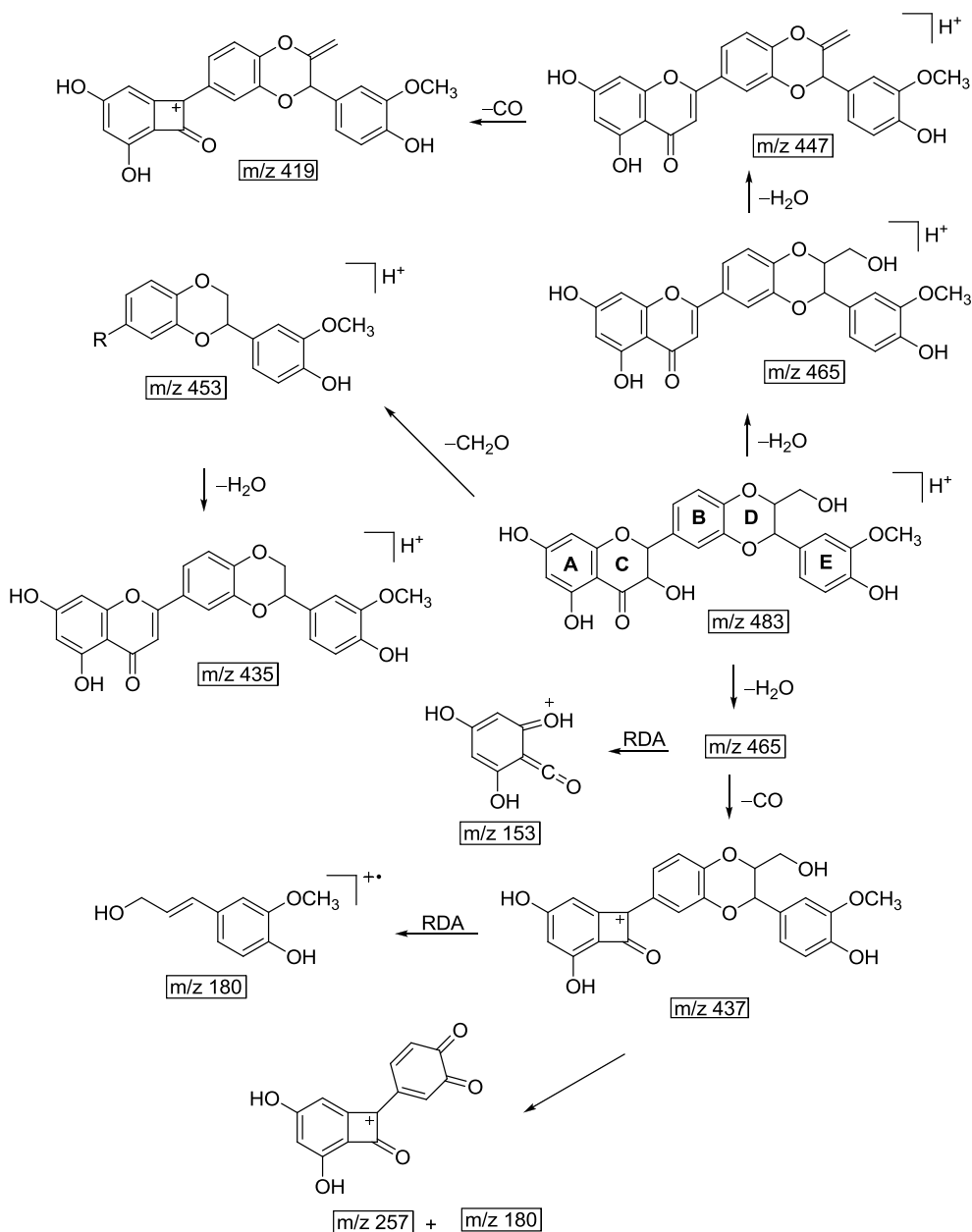
47. ábra: Az **53a,b** $[M+H]^+$ ionok termék ion spektruma.

Az m/z 465 termék ion H_2O , az m/z 453 ion pedig CH_2O veszteséssel keletkeztek. A H_2O veszteség ez esetben azonban nemcsak a C-gyűrűből (lásd **45. ábra**), hanem a 2-hidroximetil csoportból is lejátszódhatott. Ezt az m/z 447 tömegszámú ion ($[M+H]-H_2O-H_2O$) megjelenése is egyértelműen igazolta. Az m/z 437 ion az $[M+H-H_2O]^+$ ionból történő CO veszteségre utalt és ez a folyamat az m/z 419 iont eredményezve lejátszódott az m/z 447 ion esetében is. A spektrum bázis csúcsa eltérően a **154** 3-hidroxiflavanon származéktól nem a $[M+H-H_2O-CO]$ úton keletkezett m/z 437 tömegszámú ion adta, hanem hasonlóan a 3-hidroxiflavanon (**153**) esetében tapasztalttal a C-gyűrű RDA típusú hasadása révén keletkezett m/z 153 tömegszámú ion képezte, amely a 3-hidroxiflavanon (**153**) MS színképével való összevetés alapján feltehetően az m/z 465 ionból keletkezett. Meglepő módon a molekula hasadásából származó komplementer iont (m/z 312) nem tudtuk azonosítani. Megjegyzendő, hogy a (+)-szilibin (**53a,b**) lignán részének RDA típusú hasadásakor nemcsak az m/z 180 ion detektálható, hanem a hasadás másik komponense is (m/z 257) és ez a folyamat nem a protonált molekulaionból, hanem az m/z 437 fragment ionból játszódott le ($437 \rightarrow 257 + 180$) (**48. ábra**).

Az m/z 453 és 435 ionok megjelenése pedig azt mutatta, hogy a protonált molekulaionból $[m/z$ 483] direkt formaldehid veszteség is lehetséges, melyet a C-gyűrűből történt vízvesztés követ. E megfigyelések alapján nemigen valószínű, hogy

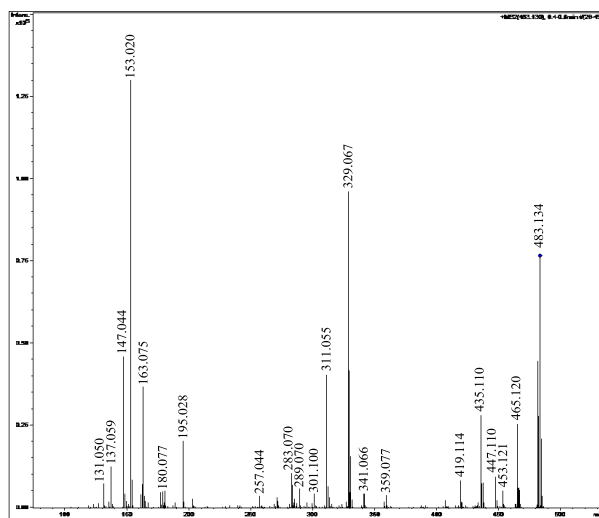
az $[M+H-H_2O]^+$ prekursor ion a C-3 hidroxil és a 2-hidroximetil csoport vízvesztéséből kialakult ionok keveréke.

A fentiek alapján a (+)-szilibin (53a,b) fragmentációjának fontosabb lépéseit a **48. ábrán** foglaltuk össze.



48. ábra: Az 53a,b $[M+H]^+$ ionjainak javasolt fontosabb fragmentációs útjai.

A (+)-szilibin (**53a,b**) és a (+)-izoszilibin (**54a,b**) tömegspektrumának összehasonlítása az alábbi érdekes különbségekre hívta fel a figyelmünket.



49. ábra: Az **54a, b** $[M+H]^+$ ionok termék ion spektruma.

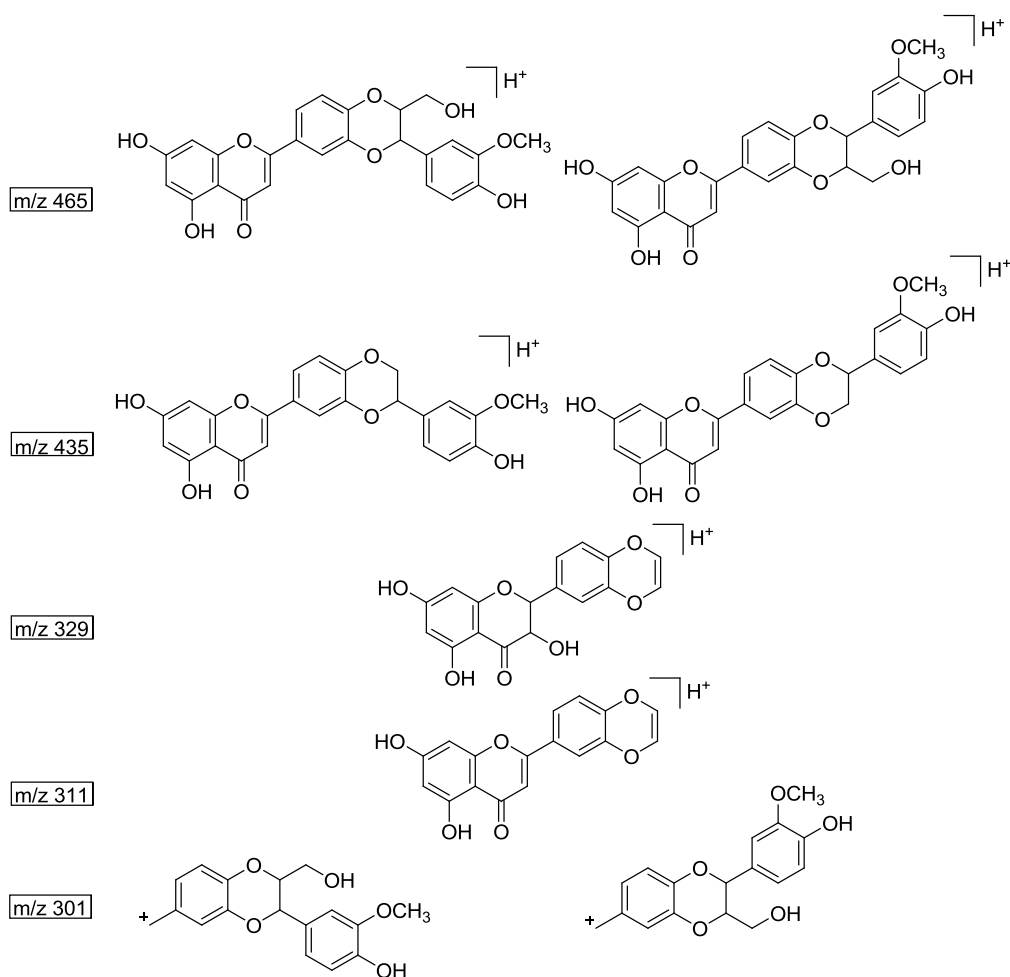
Az m/z 483, 465, 435, 329, 311 és 301 ionok esetében ugyanis jelentős intenzitás eltérést tapasztaltunk (**49. ábra**), amit a bázis csúcsra (m/z 153) vonatkozó relatív intenzitás %-kal a **2. táblázatban** számszerűsítettünk.

	(+)-szilibin (53a,b) fragment ionjainak relatív intenzitása (%)	(+)-izoszilibin (54a,b) fragment ionjainak relatív intenzitása (%)
m/z 483	20	60
m/z 465	93	21
m/z 435	56	22
m/z 329	23	75
m/z 311	33	31
m/z 301	33	3

2. Táblázat: A (+)-szilibin (**53a,b**) és (+)-izoszilibin (**54a,b**) fragment ionjainak m/z 153 ionra vonatkozó relatív intenzitás értékei.

Az egyes csúcsokhoz tartozó fragmenseket az **50. ábrán** tüntettük fel. A javasolt fragmentációs utak alapján elmondhatjuk, hogy a regioizomerek

(szilibin/izoszilibin) APCI (+)-QTOF-MS/MS technikával nyert MS spektrumaik az ábrán feltüntetett ionok relatív intenzitás értékeik alapján biztonsággal megkülönböztethetők jó egyezésben Kéki professzor és munkatársainak (DE Alkalmazott Kémiai Tanszék) közelmúltban elvégzett MS vizsgálatainak eredményével,¹⁰⁶ de a relatív konfiguráció (**53a** vagy **53b** és **54a** vagy **54b**) meghatározás kérdésének megválaszolásához még további vizsgálatokat kell végeznünk.

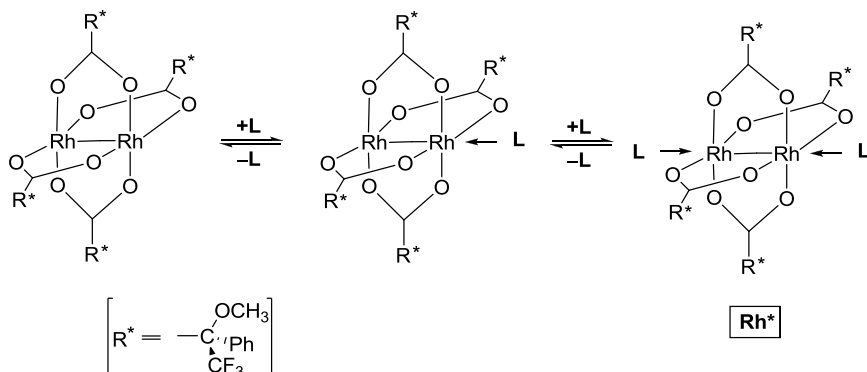


50. ábra: A (+)-szilibin (**53a,b**) és (+)-izoszilibin (**54a,b**) $[M+H]^+$ ionok termék ion spektrumok csúcaiban jelentkező eltérések.

4.9. 1,4-Benzodioxán származékok optikai tisztaságának meghatározása diródium módszerrel

Az abszolút konfiguráció¹⁰⁷⁻¹¹¹ és az optikai tisztaság¹¹²⁻¹¹⁴ meghatározására számos módszert referál az irodalom. Az egyik, széles körben alkalmazott NMR módszer az úgynevezett opti-shift reagensek^{111,115-117} használatán alapul. Ez azt a lehetőséget használja ki, hogy egy megfelelően megválasztott optikailag tiszta vegyület (opti-shift reagens: lásd dolgozat 30. oldal vagy pl. az optikailag tiszta királis lantanid shift reagensek) a vizsgálandó molekulával (Szubsztr.-R, Szubsztr.-S) deuterált oldószerben adduktot képez. Az így keletkezett diasztereomerekben (Szubsztr.-R: opti-shift-R és Szubsztr.-S: opti-shift-S) a megfelelően kiválasztott diagnosztikus jel intenzitás arányai az optikai tisztaság mértékét adják meg, és esetenként e mellett a diagnosztikus jel kémiai eltolódási értéke alapján az abszolút konfiguráció is megadható.

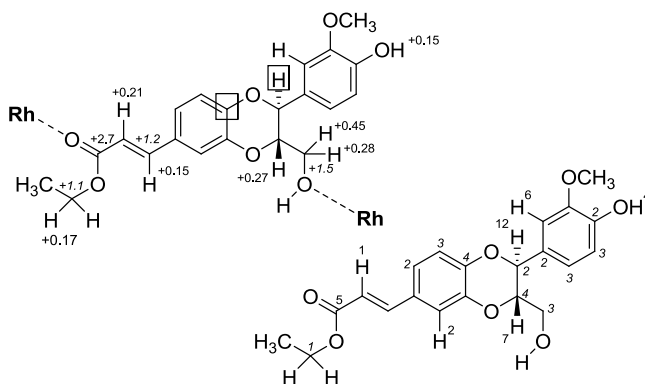
H. Duddeck professzor (University of Hannover) és munkatársai ismerték fel,^{118,119} hogy a Mosher-féle savval (R- vagy S-HTPA-H) képzett diródium komplex (**Rh***) számos vegyülettel, így például királis karbonil vegyületekkel (szubsztrátum) készségesen képez adduktot, melyben elsősorban a ródium közelében lévő csoportok kémiai eltolódási értékei (¹H és/vagy ¹³C) diagnosztikus jelnek bizonyultak a szubsztrátum enantiodifferenciálódás mértékének a meghatározására. Az eddigi vizsgálataik azt mutatták, hogy a ródium atomokhoz való kötődés erősen függ az oxigénatom környezetétől és így feltételezhető, hogy az O-heterociklusos vegyületek körében is jelentős szelektivitás figyelhető meg. Az eddigi vizsgálatok szerint kötődés erőssége amidok, ketonok, észterek sorrendben csökken és az éterek, alkoholok és fenolok oxigénje pedig feltehetően kevésbé hatékony ligandum. A diródium komplex {Rh^(III)₂[(R)-(+)-MTPA]₄} szerkezetét és az addukt kialakulását az **51. ábrán** szemléltetjük.



51. ábra: Diródium komplex $\text{Rh}_2[(R)\text{-(+)-MTPA}]_4$ szerkezete (MTPA-H = metoxitrifluormetilfenil ecetsav, **Rh**); **L** a vizsgált molekula „bázisos,” ligandum, vagy egy oldószer molekula.

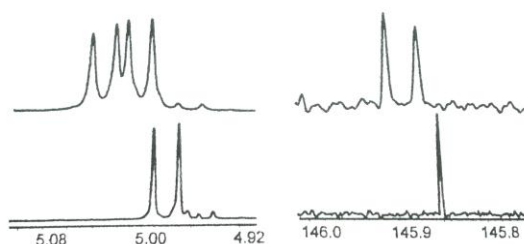
Doktori munkám során H. Duddeck professzorral együttműködve a különféle funkciós csoportban (éter, alkohol, észter, fenol) oxigént tartalmazó 1,4-benzodioxán származékok körében vizsgáltuk meg e módszer alkalmazhatóságát.

Vizsgálatainkhoz modell vegyületként a szintetikusán könnyen hozzáférhető ($\pm$)-**76** 1,4-benzodioxán származékot választottuk, melyben az észter csoport mellett 3 különböző éter csoport, egy alkoholos és egy fenolos hidroxil csoport, mint potenciális komplexképző „ligandum” található. Vizsgálataink eredményét az **52. ábrán** foglaltuk össze.



52. ábra: *Racém* etil-(*E*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroxiethyl-1,4-benzodioxán-6-il]-propenoát [($\pm$)-**76**]. Felső: a komplexképződés okozta jelentős eltolódások $\Delta\delta$ (ppm-ben), alsó: diasztereomer diszperziók $\Delta\nu$ (Hz-ben, rögzített 9,4 Tesla értéknél). A ^{13}C -ra vonatkozó értékek dőlttel jelölve; kedvezett komplexképző oldalak „**Rh**”-ként szerepelnek.

A deutero-kloroformban, szobahőmérsékleten, 0,01-0,025 mól/l Rh koncentráció tartományban ekvimólos mennyiségű ($\pm$)-**76** jelenlétében keletkező komplexek NMR vizsgálata során nyert $\Delta\delta$ (^1H és ^{13}C) értékek egyértelműen azt mutatták, hogy a ródium – a várakozásunknak megfelelően – az észter karbonil csoportjához kötődött legerősebben, melyet a CH_2OH csoport oxigénjéhez való kötődés követett. A molekulában lévő további oxigén atomok gyakorlatilag nem vettek részt az addukt képződésében. Az így kapott addukt C-2H ^1H és C-8a ^{13}C jelfelhasadása, mint azt az **53. ábra** mutatja, lehetővé teszi e molekula enantiomer tisztaságának pontos meghatározását.



53. ábra: ^1H (bal: H-2; $\Delta\nu = 12$ Hz) és ^{13}C NMR (jobb: C-8a; $\Delta\nu = 4$ Hz) spektrális része a *racém* 1,4-benzodioxán származéknak [($\pm$)-**76**]. Alsó: szabad ligandum spektrum; felső: ekvimoláris mennyiségű **Rh** jelenlétében.

5. Összefoglalás

A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén az *O*-heterociklusos vegyületek körében folyó kutatásokhoz kapcsolódva doktori munkám céljából 1,4-benzodioxán származékok enantioszelektív szintézisét, valamint e vegyületek sztereokémiai jellemzésére és kiroptikai, tömegspektrometriai és NMR vizsgálatát tűztük ki.

Kutatómunkám legfontosabb eredményei:

1. A kutatócsoportunk korábbi eredményei alapján *racém* a 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroximetil-1,4-benzodioxánok enzimkatalizált rezolválását tanulmányoztuk. A C-3 helyzetben 4-hidroxi-3-metoxifenil csoportot nem tartalmazó, de az aromás gyűrűn nagy térkitöltésű csoporttal szubsztituált **97** származék esetében *Pseudomonas fluorescens* enzim jelenlétében vízmentes dioxánban irreverzibilis donorként vinil-acetátot alkalmazva 98 % enantiomer tisztasággal az *S*-konfigurációjú (–)-(2*S*)-**97** alkoholt állítottuk elő. Megállapítottuk, hogy a **75**, **76**, **92**, **93** származékok esetében a nagy térkitöltésű C-3 arilcsoport akadályozta meg az enzim-szubsztrát komplex kialakulását.

2. A könnyen hozzáférhető *racém* **76** 1,4-benzodioxán származékból kiindulva, rezolválószerként β-D-glükózil csoportot alkalmazva 5 lépésben 2 %-os összhozammal a jobbraforgató 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroximetil-1,4-benzodioxán-6-karbaldehid [(+)-(2*R*,3*R*)-**93**] állítottuk elő, melynek a (2*R*,3*R*) abszolút konfigurációját az aldehid csoportjának redukciójával nyert (+)-**103** és (+)-**104** származékok CD színe alapján a kutatócsoportunk által felismert kiroptikai összefüggésre [¹L_b sávnál (+) CE → heterogyűrű helicitása *P* → abszolút konfiguráció (*R*)] támaszkodva határoztuk meg.

3. A (+)-(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroximetil-1,4-benzodioxán-6-karbaldehid [(+)-(2*R*,3*R*)-**93**] Pan és munkatársai által közölt⁹³ enantioszelektív szintéziséről kimutattuk, hogy az nem reprodukálható. A szintézis első lépésében 4-benzilkoniferil-alkohol (**107**) aszimmetrikus dihidroxilálásakor

ugyanis AD-mix- α jelenlétében nem az (1S,2S)-**108** triol balraforgató, hanem a jobbraforgató formája keletkezett, melynek szerkezetét Lundgren és munkatársai által⁹⁶ a (+)-(R)-glicerinaldehidből nyert (+)-(1S,2S)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propán-1,2,3-triollal (**111**) végzett kémiai korrelációval egyértelműen igazoltuk. A szintézis további lépésében kimutattuk, hogy ellentétben a közöltekkel a **112** és **113** benzilidén származékok oszlopkromatográfiával is elválaszthatók, és végül a **116** aldehid származék ecetsavban cc. HCl-val végzett gyűrűzárása során a kezünkben lévő (+)-(2R,3R)-**93** célvegyület még nyomokban sem keletkezett.

4. A (+)-(2R,3R)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroximetil-1,4-benzodioxán-7-karbaldehid [(+)-**92**] szintézisének reprodukciója is sikertelen volt. A (+)-**108** vegyületből a megadott körülmények között két lépésben jutottunk a (-)-**121** dibenzil-éter származékhoz, melynek katalitikus hidrogénezésekor azonban nem a megfelelő **122** dihidroxil vegyület, hanem a **123** monobenzil-éter keletkezett. Ennek kálium-karbonáttal metanolban végzett gyűrűzárása a **124** célvegyület benziléterét adta. A konjugálódó formil csoport jelenlétében az 1,4-benzodioxán helicitási szabály láthatóan nem volt alkalmazható, mert (2R,3R)-**124** esetén a heterogyűrű *P* helicitású, melyhez pozitív 1L_b CE-nak kellett volna tartoznia.

5. A 3,4-dihidroxibenzoesavból (**125**) kiindulva 4 lépésben előállítottuk a **128** acetyl származékot. Ennek (+)-(1S,2S)-**120** epoxiddal való kapcsolása a **130** arilalkil-étert eredményezte. A **130** NaOMe-os gyűrűzárása keveréket eredményezett, melyek elválasztását csak a lítium-alumínium-hidriddel végzett redukciót követően sikerült megoldani. A várt **135** 1,4-benzodioxán mellett a **134** 1,5-benzodioxepin származék is keletkezett 1 : 2 arányban. A (+)-**135** abszolút konfigurációját [(2R,3R)] a kutatócsoportunkban kidolgozott kiroptikai összefüggést (ha az 1L_b CE pozitív, akkor a királis 2. szféra abszolút konformációja *P*) használva CD színeképe alapján igazoltuk. E vegyületből mangán-dioxidos oxidációval jutottunk a (+)-(2R,3R)-**93** benzil-éteréhez [(+)-(2R,3R)-**136**].

6. A regioizomer 7-formil vegyület (**92**) szintéziséhez a 4-hidroxi-4-acetoxi-benzoészter-metil-észter (**141**) protokatechusav-metil-észterből (**126**) próbáltuk előállítani. Azonban a kapott 4-acetoxi-3-hidroxibenzoészter-metil-észter (**141**) NMR spektruma a korábban előállított acetil származék (**128**) NMR spektrumával teljes mértékben megegyezett. Az elvégzett HMBC NMR mérések alapján bebizonyosodott, hogy a **141** és a **128** vegyületek ugyanazon acetil származékok.

7. A (+)-szilibin (**53a,b**) és (+)-izoszilibin (**54a,b**) fragmentációs viselkedésük részletes tanulmányozása érdekében a (+)-(2R,3R)-taxifolinból [(+)-**45**] kiindulva C-2' helyzetben deutériummal jelzett származékukat [(+)-**144a,b**, -**145a,b**] állítottuk elő. A tömegspektrometriai vizsgálatainkhoz e vegyületek lignánrészét képező **146** 1,4-benzodioxán származékot is előállítottuk. Vegyületeink deuteráltsági fokát ¹H-NMR adatokból határoztuk meg és a mintánk deutérium tartalma meghaladta a 92 %-ot, amely jó egyezést mutatott a vanillinből (**94**) 5 lépésben előállított deuterokoniferil-alkohol (**142**) deuteráltsági fokával.

8. A (+)-szilibin (**53a,b**), (+)-izoszilibin (**54a,b**), a (+)-deuteroszilibin (**144a,b**) és a (+)-deuteroizoszilibin (**145a, b**), valamint e vegyületekben fellelhető **153**, **154**, **155** O-heterociklusok tömegspektrális viselkedését tanulmányoztuk APCI (+)-QTOF-MS/MS technikát használva. Fragmentációjukat pedig APCI-val pozitív ion módban a pontos elemi összetétel meghatározását követően első, és második generációs termék ion spektrumok alapján állapítottuk meg. Az *m/z* 483, 465, 435, 329, 311 és 301 tömegszámú fragment ionok esetében jelentős intenzitás különbségeket figyeltünk meg, melyből egyértelműen a koniferil-alkohol (**33**) kapcsolódásának regioszelektivitására lehet következtetni.

9. H. Duddeck professzorral (University of Hannover) együttműködve különféle funkciós csoportban (éter, alkohol, észter, fenol) oxigént tartalmazó (±)-**76** 1,4-benzodioxán származék diródium komplexszel képzett (**Rh***) adduktjainak NMR vizsgálatát végeztük el. A nyert $\Delta\delta$ (¹H és ¹³C) értékek egyértelműen azt mutatták, hogy a ródium az észter karbonil csoportjához kötődött legerősebben,

melyet a CH₂OH csoport oxigénjéhez való kötődés követett. Az addukt C-2H ¹H és C-8a ¹³C jelek felhasadása alapján a vizsgált vegyület enantiomer tisztasága pontosan meghatározható.

6. Summary

Flavano- and neolignans possessing 1,4-benzodioxane moiety belong to important group of natural products exhibiting significant hepatoprotective, radical scavenging, antileukemic and anti-inflammatory activities.

In order to work out an effective approach to the synthesis of this type of compounds, my dissertation aimed at developing the enantioselective synthesis of appropriately substituted 1,4-benzodioxane derivatives, which can serve as a suitable building blocks for the synthesis of above-mentioned natural products. The absolute configuration of the chirality center(s) of these molecules is to be determined by chiroptical spectroscopy (CD). Moreover, mass spectrometric and NMR spectroscopic properties of these molecules will be studied for their simple and rapid identification and determination of optical purity, respectively.

Recently, the synthesis of racemic silandrin (**56a,b**) and isosilandrin (**55a,b**) has been achieved by our research group starting from caffeic acid ethyl ester (**74**) and coniferyl alcohol (**33**). In the first step of the synthesis, the corresponding 2- and 3-aryl-1,4-benzodioxane derivatives [($\pm$)-**75** and ($\pm$)-**76**] could be obtained in satisfactory yield. It seemed reasonable that these derivatives can be resolved in preparative scale and their enantiomers would be suitable starting materials for the total synthesis of the hepatoprotective (–)-(2*S*,2'*R*,3'*R*)-silandrin (**56a**) and (–)-(2*S*,2'*R*,3'*R*)-isosilandrin (**55a**) as well.

1. Recently, our research group has published that ($\pm$)-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxane (**89**) could be resolved by lipase-catalyzed transesterification with *Pseudomonas fluorescens* (PsfL) using vinyl acetate (VA) as irreversible acyl donor in dioxane at room temperature. We supposed that ($\pm$)-**75**, ($\pm$)-**76** and their 6- and 7-carbaldehyde derivatives (**92**, **93**) obtained by oxidative cleavage of 2-ethoxycarbonyl side-chain of ($\pm$)-**75** and ($\pm$)-**76**, respectively, can be also resolved in a similar manner. Therefore, the lipase-catalyzed transesterification of ($\pm$)-**75**, -**76**, -**92**, -**93**, -**97** has been studied in dioxane with *Pseudomonas fluorescens* (PsfL) and *Pseudomonas cepacea* (PCL) lipases using vinyl acetate (VA) as an irreversible acyl donor.

Surprisingly, ($\pm$)-**92**, **-93**, **-75** and **-76** derivatives could not be resolved by PsfL and PCL enzymes. However, the PsfL lipase-catalyzed acetylation of racemic 2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxane [($\pm$)-**97**] possessing no substituent at C-3 and having a bulky group at C-6 of its aromatic ring provided the leavorotatory alcohol of (2*S*) absolute configuration and enantiomeric excess over 98 % in good yield. This result clearly showed that a 4-hydroxy-3-methoxyphenyl group at C-3 hinders the binding to the active site of the enzyme.

2. The C-2 hydroxymethyl group of ($\pm$)-**76** 1,4-benzodioxane derivative offered a good way for the introduction of a suitable chiral auxiliary to form 1 : 1 mixture of the corresponding diastereomers, which can be separated by chromatography or crystallization. For this purpose, the introduction of a β -D-glucosyl moiety seemed reasonable. Under the conditions given in Scheme 26, the glucosylation of ($\pm$)-**76** took place regioselectively to result in a 1 : 1 mixture of (+)-**99a** and **99b** β -D-glucosides. Since the separation of the diastereomers [($\pm$)-**99a** and **99b**] could not be achieved by crystallization and or chromatography, the phenolic hydroxyl group of (+)-**99a,b** was acetylated and then its unsaturated side-chain was cleaved with sodium periodate in the presence of catalytic amount OsO₄ to give the corresponding aldehydes. After removal of the acetyl protecting groups by Zemplén saponification, the repeated crystallization from methanol afforded the (+)-**102** glycoside diastereomer with a moderate yield. In the next step, its glycosyl moiety was cleaved under acidic conditions to afford the (+)-**93** 1,4-benzodioxane-6-formyl derivative whose aldehyde group was reduced to hydroxymethyl and then to methyl to afford the (+)-**103** and (+)-**104** 1,4-benzodioxane derivatives, respectively. Since (2*R*,3*R*) absolute configuration could be assigned to both (+)-**103** and (+)-**104** by using the so-called 1,4- benzodioxane CD helicity rule published by our group, the absolute configuration of the (+)-**93** 1,4-benzodioxane-6-formyl derivative must be also (2*R*,3*R*).

3. Recently, the synthesis of (+)-(2*R*,3*R*)-**93** has been also reported by Pan *et al.*, which could not be reproduced by us. Although the *cis*-dihydroxylation of **106** by AD-mix- α took place in 74 % yield, surprisingly, both the melting point and the specific rotation of our product (+)-**108** was significantly different from those

reported by Pan and co-workers. On the basis of the chemical correlation of our product [(+)-**108**] with (+)-(1*S*,2*S*)-**111** prepared by Lundgren *et al.* from (*R*)-(+)-glyceraldehyde, its absolute configuration is (1*S*,2*S*) in full agreement with the Sharpless rule. In the following step, (+)-**108** was converted with benzaldehyde dimethylacetal in the presence CH₂Cl₂ to its 1,3- and 1,2-benzylidene derivatives **112** and **113**, respectively. In contrast to the literature, their separation by column chromatography on silica gel could not be performed. Finally, the last step of Pan's synthesis could not be reproduced at all. Thus, heating **116** in a 1 : 1 mixture of 36 % aqueous HCl and AcOH at 65 °C or at lower temperatures resulted in a complex mixture whose TLC monitoring did not show the formation of the target molecule (+)-(2*R*,3*R*)-**93** even in traces, which was already in our hands. It has clearly shown that the formation of protochatechualdehyde (**119**) was the main process instead of the proposed ring-closure [**116** → (+)-(2*R*,3*R*)-**93**].

4. Pan's synthesis of (+)-(2*R*,3*R*)-**92** could not be reproduced either, although the first two steps of the synthesis [**108** → **120** → **121**] could be carried out. Namely, the reaction of (+)-(1*S*,2*S*)-**108** with *N*-tosylimidazole gave also the **120** oxirane in our hand but only in poor yield (13 %) and the sign of its specific rotation was opposite to that published in the literature. In the next step, the Mitsunobu reaction of (1*S*,2*S*)-**120** with **114** resulted in the corresponding ether (1*R*,2*S*)-**121** but removal of its benzyl groups by catalytic hydrogenation in the presence of Pd(C) did not afford (1*R*,2*S*)-**122**. A complex mixture of compounds was formed from which a white solid (12 %) could be isolated by preparative TLC. Its structure has been identified by NMR to be 4'-*O*-benzylether derivative of **122** (**123**). This fact has been also confirmed by its treatment with K₂CO₃ in MeOH resulting in 4'-*O*-benzylether of (+)-(2*R*,3*R*)-**92** (**124**), whose optical property could be characterized by its CD spectrum. Due to the presence of the formyl group at the aromatic ring of this molecule, our 1,4-benzodioxane helicity rule does not apply, because (2*R*,3*R*)-**124** has a heteroring with *P* helicity, which should have shown a positive ¹L_b CE instead of the measured negative one.

5. The synthesis of (+)-(2*R*,3*R*)-**136** could be performed from 4-acetylprotochatechu acid methyl ester (**128**) prepared by a simple sequence from

protocatechu acid (**125**). The treatment of the (+)-(1*S*,2*S*)-**107** triol with *p*-TsCl resulted in the (+)-(1*S*,2*S*)-**129** tosylate, whose reaction with potassium carbonate afforded the **120** oxirane. In the next step, the Mitsunobu reaction of **120** with **128** provided the aryl alkyl ether (**130**) whose cyclisation in the presence of NaOMe in methanol resulted in a 2 : 1 mixture of the **132** and **133** ester derivatives whose separation could be achieved by preparative TLC after their reduction by LiAlH₄ to the **134** and **135** benzyl alcohol derivatives. The absolute configuration of the 1,4-benzodioxane derivative was confirmed as (2*R*,3*R*) by CD, on the basis of the 1,4-benzodioxane helicity rule published by our group. The oxidation of **135** was carried out with MnO₂ in CH₂Cl₂ to give (+)-(2*R*,3*R*)-**136**.

6. In order to achieve the synthesis of (+)-(2*R*,3*R*)-**93** on similar sequence mentioned above, 3-acetyl protochetechu acid methyl ester (**141**) should be used a starting material. Its four-steps synthesis from protochetechu acid methyl ester (**126**) was considered by us. Surprisingly after methoxymethylation of **126** followed by benzylation, cleavage of methoxymethyl group, acetylation and catalytic debenylation, 4-acetyl-protochetechu acid methyl ester has been obtained instead of the expected **141** due to an unexpected acetyl migration taking place under the conditions of catalytic hydrogenation. The modification of this sequence is in progress.

7. In order to study the fragmentation behaviour of (+)-silybin [(+)-**53a,b**] and (+)-isosilybin [(+)-**54a,b**] in detail, their deuterium labeled derivatives (+)-**144a,b**, -**145a,b** have been synthesized. The structure and deuteration degree of (+)-**144a,b**, -**145a,b** was supported by their ¹H-NMR data. The comparison of these data with those of (+)-**53a,b** and (+)-**54a,b** clearly indicated that the deuterium content of our samples [(+)-**144a,b**, -**145a,b**] is higher than 91%, which corroborates well with that of deuterioconiferyl alcohol (**142**) prepared in five steps starting from vanilline (**94**).

8. The fragmentation behaviour of (+)-**53a,b**, (+)-**54a,b**, (+)-**144a,b**, (+)-**145a,b** as well as their flavanone-3-ol-type building blocks [**153**, **154**, **155**] were investigated by atmospheric pressure chemical ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry in positive ion mode. The fragmentation pathways for the

protonated molecules of each compound were established by means of accurate mass measurement, as well as by first- and second-generation product ion spectra. Comparison of the intensity of m/z 483, 465, 435, 329, 311 and 301 fragment ions obtained from (+)-silybin [(+)-**53a,b**] with those obtained from (+)-isosilybin [(+)-**54a,b**] clearly indicated that they are suitable for the identification of this type of natural products.

9. Chiral carbonyl compounds can be easily enantiodifferentiated by the dirhodium method. In collaboration with Professor Duddeck (University of Hannover), we compared the selectivities of oxygen complexation to **Rh** in various functionalities by investigating 1,4-benzodioxane derivative [(±)-**76**]. Only the ester carbonyl and, to a lesser extent, the CH_2OH oxygen atoms are coordinating; from the $\Delta\delta$ ^1H (^{13}C)-values one can expect that the carbonyl oxygen is the strongest donor. All other oxygen atoms do not contribute significantly to the adduct formation. The ^1H and ^{13}C signals at C-2H and C-8a significantly split up allowing the convenient determination of enantiomeric purity.

7. Kísérleti rész

Általános kísérleti eljárások: A vegyületek olvadáspontját Kofler készüléken mértük, és korrekció nélkül adtuk meg. Az oszlopkromatográfiás tisztításokhoz 0,063-0,200 szemcseméretű szilikagél (Merck) használtunk. A preparatív rétegekromatográfiás elválasztásokat Kieselgel 60 F₂₅₄ 0,25 mm és 0,5 mm rétegvastagságú (Merck) vékony- és vastagrétegen végeztük. A ¹H- és ¹³C-NMR spektrumokat Bruker WP 200 SY, Bruker Aspect 3000 (¹H: 360 MHz), és Bruker AMX 500 készülékeken vettük fel 25 °C-on, oldószerként deuterált kloroformot, belső standardként TMS-t használtunk. A kémiai eltolódásokat (δ) ppm-ben, a csatolási állandókat (J) Hz-ben adtuk meg. Az IR spektrumokat Perkin-Elmer 16 PC FTIR készüléken vettük fel és az abszorpciós sávokat cm⁻¹-ben adtuk meg. A nagy felbontású FAB tömegspektrumok JEOL JMS-DX303 HF spektrométeren készültek glicerín mátrix és Xe ionizációs gáz alkalmazásával. Az ESI-TOF MS méréseket MicroTOF-Q készüléken (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany) végeztük. Az elemanalízist Carlo Erba Tpy 1106 készülékkel készítettük. Az optikai forgatási értékeket Perkin-Elmer 241 típusú polariméteren mértük, a minták koncentrációját g/100 ml egységben adtuk meg. A CD spektrumokat Jasco-810 spektropolariméteren vettük fel, millifokban mértük és Δε_{max} [l mol⁻¹cm⁻¹]/λ [nm] egységben normalizáltuk.

Általános leírás racém alkoholok (75, 76, 92, 93, 97) enzim katalizált rezolválására:
Racém 2-hidroximetil-1,4-benzodioxán származékok (75, 76, 92, 93, 97) (0,50 mmol) vízmentes dioxános (vagy CH₂Cl₂-os) oldatához hozzáadtuk a vilinacetátot (1 ml, 22 mmol) és a *Pseudomonas fluorescens* (PsFL) enzimet (10 mg). A szuszpenziót szobahőmérsékleten kevertettük. Az átalakulást vékonyrétegekromatográfiával követtük. A feldolgozás során az enzimet kiszűrtük, az oldószert bepároltuk és a maradék preparatív rétegekromatográfiás tisztítását követően megkaptuk a megfelelő (–)-(S) alkoholt és (+)-(R) acetátot.

(E)-Etil-3-{2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)metil]-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il}akrilát [(+)-99a,b] és (E)-Etil-3-{3-(acetoximetil)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il}akrilát [(-)-100]

A ($\pm$)-**76** (1,31 g, 3,39 mmol) és a **98** (1,9 g, 3,86 mmol) vízmentes diklórmetános oldatához hozzásepegtettük a TMSOTf (0,89 ml 8,9 ml vízmentes diklórmetánban oldva) vízmentes diklórmetános oldatát $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, N_2 atmoszféra alatt, kevertetés mellett. Hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Diklórmetánt adtunk hozzá és NaHCO_3 oldattal, majd vízzel mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 3 : 2).

99a,b: 488 mg (20 %), fehér habos anyag.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,30 (m, 3H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 2,01 (s, 3H, OAc), 2,02 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 2,08 (s, 3H, OAc), 3,50 [dd, 1H, $J = 11,4, 5,0$, $\text{CH}_2\text{aO-}\beta\text{-D-Gl(OAc)}_4$], 3,64-3,71 [m, 1H, $\text{CH}_2\text{bO-}\beta\text{-D-Gl(OAc)}_4$], 3,93 (s, 3H, OCH_3), 3,97-4,31 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$, 3-H, 5'-H, 6'-Ha, 6'-Hb), 4,55 (d, 1H, $J = 8,0$, 1'-CH), 4,91 (d, 1H, $J = 8,0$, 3-H), 5,00-5,22 (m, 3H, 2'-,3'-,4'-CH), 5,74 (s, 1H, OH), 6,30 (d, 1H, $J = 16,0$, CH=CHCOOEt), 6,85-7,16 (m, 6H, ArH), 7,59 (d, 1H, $J = 16,0$, CH=CHCOOEt).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz): 14,02 ($\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 21,01 (4xOAc), 57,15 (OCH_3), 59,55 ($\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 61,00 (CH_2OAc), 67,30 (4'-CH), 67,96 [$\text{CH}_2\text{O-}\beta\text{-D-Gl(OAc)}_4$], 69,89 (2'-CH), 70,80 (5'-CH), 71,26 (3'-CH), 78,05 (3-CH), 80,00 (2-CH), 100,56 (C-Ar), 110,95 (C-Ar), 115,00 (C-Ar), 116,20 (C-Ar, CH=CHCOOEt), 117,35 (C-Ar), 120,78 (C-Ar), 121,55 (C-Ar), 127,05 (C-Ar), 127,97 (C-Ar), 143,65 (CH=CHCOOEt), 144,01 (C-Ar), 145,78 (C-Ar), 147,13 (C-Ar), 148,01 (C-Ar), 166,56 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$), 169,12 (OAc), 170,00 (OAc), 170,34 (OAc), 170,65 (OAc).

(-)-100: 454 mg (19 %), sárga habos anyag. $[\alpha]_D^{24} = -2$ (c 1,74, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1,25 (t, 3H, $J = 7,2$, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 2,07 (s, 3H, OAc), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 3,95-3,98 (m, 1H, CH_2aOAc), 4,23-4,31 (m, 4H, CH_2bOAc , $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$, 3-H), 4,90 (d, 1H, $J = 8,2$, 2-H), 5,73 (s, 1H, OH), 6,31 (d, 1H, $J = 16,0$, CH=CHCOOEt), 6,85-7,26 (m, 6H, ArH), 7,59 (d, 1H, $J = 16,0$, CH=CHCOOEt).

^{13}C -NMR (50 MHz): 13,95 ($\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 20,00 (COCH_3), 55,86 (OCH_3), 59,34 ($\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 61,98 (CH_2OAc), 74,10 (2-C), 77,00 (3-C), 110,65 (C-Ar), 115,00 (C-Ar), 115,55 (C-Ar), 116,00 (CH=CHCOOEt), 116,50 (C-Ar), 120,87 (C-Ar), 121,88 (C-Ar), 127,35 (C-Ar), 127,50 (C-Ar), 142,05 (C-Ar), 143,76 (CH=CHCOOEt), 145,11 (C-Ar), 147,12 (C-Ar), 148,00 (C-Ar), 166,55 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$), 174,10 (COCH_3).

(E)-Etil-3-{2-(4-acetoxi-3-metoxifenil)-3-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)metil]-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il}akrilát [(+)-101a,b]

A **99a,b** (478 mg, 0,67 mmol) vízmentes piridines oldatát (2 ml) ecetsav-anhidrid (2 ml) jelenlétében egy éjszakára állni hagytuk. 10 %-os HCl-val savanyítottuk, etil-acetáttal extraháltuk, MgSO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. Az oldószer eltávolítása után a nyersterméket vízmentes etanolból kristályosítva tisztítottuk.

(+)-101a,b: 308 mg (61 %), fehér szilárd anyag. Op.: 164-167 °C. $[\alpha]_D^{24} = +10$ (c 0,85, CHCl_3).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): 1,34 (t, 3H, $J = 7,2$, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 2,01 (s, 3H, OAc), 2,02 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 2,07 (s, 3H, OAc), 2,33 (s, 3H, Ar-OAc), 3,54 (dd, 1H, $J = 16,0$, 4,1, $\text{CH}_2\text{aO-}\beta\text{-D-Gl(OAc)}_4$), 3,64-3,69 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{bO-}\beta\text{-D-Gl(OAc)}_4$), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 4,01-4,31 (m, 6H, 5'-H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$, 3-H, 6'-Ha, 6'-Hb), 4,56 (d, 1H, $J = 8,2$, 1'-CH), 5,00-5,26 (m, 4H, 2-H, 2'-,3'-,4'-CH), 6,31 (d, 1H, $J = 16,0$, CH=CHCOOEt), 6,93-7,26 (m, 6H, ArH), 7,59 (d, 1H, $J = 16,0$, CH=CHCOOEt)

^{13}C -NMR (50 MHz): 14,10 ($\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 20,34 (4xOAc), 20,45 (ArOCOCH_3), 55,25 (OCH_3), 59,75 ($\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 61,30 (CH_2OAc), 67,15 (4'-CH), 68,00 [$(\text{CH}_2\text{O-}\beta\text{-D-Gl(OAc)}_4]$, 69,95 (2'-CH), 71,00 (5'-CH), 71,10 (3'-CH), 76,05 (3-CH), 78,45 (2-CH), 101,10 (1'-CH), 111,31 (C-Ar), 116,00 (C-Ar, CH=CHCOOEt), 116,75 (C-Ar), 119,86 (C-Ar), 121,80 (C-Ar), 122,98 (C-Ar), 127,35 (C-Ar), 134,12 (C-Ar), 138,42 (C-Ar), 143,86 (CH=CHCOOEt), 144,00 (C-Ar), 146,87 (C-Ar), 151,35 (C-Ar), 166,75 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$), 168,24 (ArOCOCH_3), 169,00 (OAc), 170,04 (OAc), 170,40 (OAc), 170,76 (OAc).

2-(4-Acetoxi-3-metoxifenil)-3-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)metil]-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-karbaldehid és 2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-[(O- β -D-glükopiranozil)metil]-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-karbaldehid [(+)-102]

A (+)-**101a,b** (300 mg, 0,40 mmol) dioxános oldatához (20 ml) hozzáadtuk az OsO₄ dioxános oldatát (18,81 mg, 0,37 ml dioxánban oldva). 1 órát kevertettük sötétben. Ezt követően a reakcióelegyhez hozzácepegtettük a NaIO₄ vizes oldatát (252 mg, 20 ml vízben oldva) 1 óra alatt, majd 24 órán át kevertettük sötétben. Az oldószer felesleget bepároltuk, a maradékhoz vizetadtunk és etil-acetáttal extraháltuk, Na₂S₂O₃-oldattal, majd vízzel mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (toluol : etil-acetát = 2 : 1).

2-(4-Acetoxi-3-metoxifenil)-3-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)metil]-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-karbaldehid: 252 mg (93 %), fehér olajos anyag.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1,34 (t, 3H, *J* = 7,1, OCH₂-CH₃), 2,01 (s, 3H, OAc), 2,02 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 2,07 (s, 3H, OAc), 2,33 (s, 3H, Ar-OAc), 3,54 (dd, 1H, *J* = 16,0, 4,2, CH₂aO- β -D-Gl(OAc)₄), 3,64-3,69 (m, 1H, CH₂bO- β -D-Gl(OAc)₄), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 4,01-4,31 (m, 6H, 5'-H, OCH₂-CH₃, 3-H, 6'-Ha, 6'-Hb), 4,56 (d, 1H, *J* = 8,2, 1'-CH), 5,00-5,26 (m, 4H, 2-H, 2'-,3'-,4'-CH), 6,31 (d, 1H, *J* = 16,0, CH=CHCOOEt), 6,93-7,26 (m, 6H, ArH), 7,59 (d, 1H, *J* = 16,0, CH=CHCOOEt)

Az így kapott olajos anyag (178 mg, 0,26 mmol) vízmentes metanolos oldatához (5,1 ml) hozzáadtuk az 1N NaOMe (0,51 ml) oldatát. 15 percen keresztül állni hagytuk. Az oldószer eltávolítása után vizetadtunk hozzá, 10 %-os HCl-val pH ~ 7-re beállítottuk, majd etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, és bepároltuk. A kapott terméket hexánban eldörzsöltük, majd vízmentes etanollal végzett frakcionált kristályosítást követően fehér szilárd anyag vált ki.

(+)-**102**: 88 mg (71 %), fehér szilárd anyag. Op.: 110-112 °C. [α]_D²⁴ = +32 (c 0,95, MeOH).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 3,23-3,37 (m, 5H, 5xOH), 3,40-3,81 (m, 3H, 2'-,3'-, 5'-H), 3,9 (s, 3H, OCH₃), 4,16-4,35 (m, 5H, CH₂O- β -D-Gl(OH)₄, 6'-CH₂OH, 4'-H),

4,69 (d, 1H, $J = 4,1$, 3-H), 5,27 (d, 1H, $J = 8,2$, 2-H), 6,88-7,51 (m, 6H, ArH), 9,89 (s, 1H, CHO).

^{13}C -NMR (50 MHz): 56,35 (OCH_3), 62,45 ($6'\text{-CH}$), 68,85 [$(\underline{\text{CH}_2}\text{O}-\beta\text{-D-Gl}(\text{OH})_4$], 71,00 ($4'\text{-CH}$), 73,85 ($2'\text{-CH}$), 76,00 ($3'\text{-CH}$), 76,60 (2-CH), 77,43 ($5'\text{-CH}$), 79,00 (3-CH), 105,00 ($1'\text{-C}$), 111,55 (C-Ar), 115,70 (C-Ar), 116,85 (C-Ar), 117,45 (C-Ar), 121,32 (C-Ar), 123,70 (C-Ar), 128,40 (C-Ar), 129,54 (C-Ar), 143,62 (C-Ar), 147,60 (C-Ar), 148,20 (C-Ar), 149,00 (C-Ar), 190,62 (CHO).

2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-karbaldehid [(+)-(2R,3R)-93]

A (+)-**102** (39 mg, 0,08 mmol) vízmentes metanolos oldatához (5 ml) hozzáadtuk a 10 % HCl-at (0,5 ml). Forraltuk 29 órán keresztül, majd 10 %-os NaOH oldattal pH ~ 7 -re állítottuk be. Az oldószerfelesleget bepároltuk, vizet adtunk hozzá és kloroformmal extraháltuk, vízzel mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk, majd bepároltuk.

(+)-(2R,3R)-**93**: 19 mg (74 %), fehér habos anyag. $[\alpha]_D^{24} = +31$ (c 0,59, MeOH).⁹³

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): 1,95-2,01 (m, 1H, OH), 3,51-3,63 (m, 1H, CH_2aOH), 3,82-3,87 (m, 1H, CH_2bOH), 3,93 (s, 3H, OCH_3), 4,02-4,09 (m, 1H, 3-H), 5,04 (d, 1H, $J = 8,2$, 2-H), 5,39 (s, 1H, OH), 6,85-7,54 (m, 6H, ArH), 9,86 (s, 1H, CHO).

^{13}C -NMR (50 MHz): 55,75 (OCH_3), 61,52 ($\underline{\text{CH}_2}\text{OH}$), 77,15 (2-C), 77,74 (3-C), 111,31 (C-Ar), 115,20 (C-Ar), 117,13 (C-Ar), 117,45 (C-Ar), 120,72 (C-Ar), 124,20 (C-Ar), 127,95 (C-Ar), 131,00 (C-Ar), 143,86 (C-Ar), 147,21 (C-Ar), 147,78 (C-Ar), 148,88 (C-Ar), 191,00 (CHO).

{(+)-(2R,3R)-3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2,7-diil}dimetanol [(+)-(2R,3R)-103]

A LiAlH_4 (8 mg, 0,21 mmol) vízmentes THF-os (1,5 ml) elegyéhez hozzácsepegtettük a (+)-(2R,3R)-**93** (10 mg, 0,032 mmol) vízmentes THF-os (2 ml) oldatát, szobahőmérsékleten, N_2 -atmoszféra alatt. 2 óra múlva feldolgoztuk. A LiAlH_4 feleslegét 1 ml EtOAc, majd telített NH_4Cl -oldattal bontottuk el. EtOAc-tal extraháltuk, vízzel mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk, bepároltuk. A maradékot preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (toluol : etil-acetát = 1 : 2).

(+)-(2*R*,3*R*)-**103**: 8 mg (80 %), színtelen olaj.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 3,49-3,57 (m, 1H, CH₂aOH), 3,69-3,81 (m, 2H, CH₂bOH, OH), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 4,02-4,05 (m, 1H, 3-H), 4,61 (s, 2H, ArCH₂OH), 4,93 (d, 1H, *J* = 8,2, 2-H).

CD [nm (Δε), acetonitril]: 201 (−0,33), 208 (+0,47), 234 (−4,32), 274 (+0,79).

4-((2*R*,3*R*)-3-(Hidroximetil)-6-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-il)-2-metoxifenol [(+)-(2*R*,3*R*)-104**]**

A (+)-(2*R*,3*R*)-**103** (10 mg, 0,024 mmol) vízmentes tetrahidrofurános oldatában (2 ml) Pd/C (10 %, 10 mg, 3 ml vízmentes THF-ban) jelenlétében szobahőmérsékleten, normál nyomáson hidrogéneztünk. Ezt követően 4 óra (8 ml fogyás) múlva a Pd/C-et kiszűrtük, szűrletet bepároltuk és a maradékot preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (toluol : etil-acetát = 1 : 2).

(+)-(2*R*,3*R*)-**104**: 4,8 mg (62 %), fehér szilárd anyag. Op.: 127,5-128,5 °C.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 2,28 (s, 3H, CH₃), 3,53 (dd, 1H, *J* = 13,0, 4,2, CH₂aOH), 3,76 (dd, 1H, *J* = 13,0, 3,2, CH₂bOH), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 4,00-4,04 (m, 1H, 3-H), 4,89 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, 2-H), 6,67-6,94 (m, 6H, ArH).

CD [nm (Δε), acetonitril]: 201 (−13,79), 208 (+13,25), 234 (−6,55), 275 (+0,79).

4-Benziloxi-3-metoxibenzaldehyd [105]

Vanillin (**94**) (10 g, 66 mmol) és izzított K₂CO₃ (25 g, 0,18 mol) vízmentes DMF-os oldatához (100 ml) hozzáadtuk a benzil-kloridot (9 ml, 78 mmol). Kevergettük és refluxáltattuk 30 percig. Jeges vízre öntöttük, a kivált szilárd anyagot szűrtük, vízzel mostuk, szárítottuk. A kiszűrt anyagot vízmentes etanolból átkristályosítottuk.

105: 13,73 g (86 %), sárga kristályos anyag. Op: 60-61 °C.¹²⁰

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 3,94 (s, 3H, OCH₃), 5,23 (s, 2H, OCH₂Ph), 6,30 (d, 1H, *J* = 16,0, CH=CHCOOEt), 6,95-7,41 (m, 8H, ArH), 9,91 (s, 1H, CHO).

4-O-Benzilferulasav-etil-észter [106]

A **105** (2 g, 8,26 mmol) és a Ph₃P=CH₂COOEt (**95**) (3,75 g, 0,01 mol) vízmentes toluolos oldatát forraltuk N₂ atmoszféra alatt 3,5 órán keresztül. Az oldószer

eltávolítása után a kapott nyersterméket kristályosítással (vízmentes etanol) tisztítottuk.

106: 1,6 g (62 %), sárga kristályos anyag. Op: 66,5-68,5 °C.¹²¹

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1,33 (t, 3H, CH₂CH₃), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 4,25 (q, 2H, CH₂CH₃), 5,19 (s, 2H, OCH₂Ph), 6,30 (d, 1H, *J* = 16,0, CH=CHCOOEt), 6,84-7,46 (m, 8H, ArH), 7,61 (d, 1H, *J* = 16,0, CH=CHCOOEt).

¹³C-NMR (50 MHz): 14,46 (OCH₂CH₃), 56,00 (OCH₃), 60,35 (OCH₂CH₃), 70,20 (OCH₂Ph), 111,02 (C-Ar), 112,98 (C-Ar), 116,74 (CHCHCOOEt), 122,54 (C-Ar), 127,83 (C-Ar), 128,00 (C-Ar), 128,71 (C-Ar), 136,98 (C-Ar), 144,59 (CHCHCOOEt), 149,00 (C-Ar), 149,92 (C-Ar), 167,05 (COOEt).

3-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)prop-2-én-1-ol [107]

Az **106** (2 g, 6,41 mmol) vízmentes éter és vízmentes tetrahidrofurán (3 : 1, 20 ml) oldatát csepegtettük a LiAlH₄ (746 mg, 19,67 mmol) vízmentes éteres (32 ml) szuszpenziójához -10 °C-on, N₂ atmoszféra alatt. A reakcióelegyet kevertettük 4 órán át. A LiAlH₄ felesleget telített NH₄Cl-oldattal bontottuk el. A szuszpenziót szűrtük, majd a szűrletet etil-acetáttal extraháltuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 2 : 1).

107: 1,08 g (62 %), fehér szilárd anyag. Op.: 81-83 °C (irodalom: Op.: 89-90 °C).⁹⁴

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 3,89 (s, 3H, OCH₃), 4,29 (d, 2H, *J* = 5,0, 1-H), 5,15 (s, 2H, OCH₂Ph), 6,26 (dt, 1H, *J* = 16,0, 6,3, 2-H), 6,54 (d, 1H, *J* = 16,0, 3-H), 6,80-6,95 (m, 3H, ArH), 7,25-7,43 (m, 5H, ArH).

¹³C-NMR (50 MHz): 55,89 (OCH₃), 63,72 (CHCHCH₂OH), 70,98 (OCH₂Ph), 109,48 (C-Ar), 113,93 (C-Ar), 119,54 (C-Ar), 126,71 (C-Ar), 127,22 (C-Ar), 127,81 (C-Ar), 128,50 (CHCHCH₂OH), 130,25 (CHCHCH₂OH), 131,03 (C-Ar), 137,02 (C-Ar), 148,03 (C-Ar), 149,67 (C-Ar).

IR (KBr): 3416, 2936, 1514, 1256, 1226, 1158, 968.

(+)-(1S,2S)-1-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)propán-1,2,3-triol [(+)-(1S,2S)-108]

AD-mix- α -át (5,27 g) és $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ -ot (358 mg, 3,76 mmol) adtunk *t*-BuOH (19 ml) és H_2O (19 ml) elegyéhez. Kevergettük szobahőmérsékleten, amíg mindkét fázis tiszta nem lett. Lehűtöttük 0 °C-ra és egyszerre hozzáadtuk a **107**-et (1,02 g, 3,70 mmol), majd kevertettük 20 órán át. Ezt követően hozzáadtuk a Na_2SO_3 -ot (5,65 g) 0 °C-on, hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni és 30 percig kevertettük. A reakciókeveréket etil-acetáttal extraháltuk, Na_2SO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 1 : 3). Az enantiomerfelesleget ($ee \geq 99\%$) trisz[3-(heptafluoropropil-hidroximetilén)-(+)-kamforato]europium(III) királis shift reagenssel határoztuk meg 200 MHz-es NMR készüléken.

(+)-(1S,2S)-**108**: 847 mg (74 %), fehér szilárd anyag. Op.: 87-88 °C. $[\alpha]_D^{24} = +20$ (c 1,50, MeOH). {irodalom: Op. 155-156 °C, $[\alpha]_D^{25} = -76$ (c 1,50, MeOH)}⁹⁴

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): 3,50 (dd, 1H, $J = 11,0, 5,3$, 3-Ha), 3,62 (dd, 1H, $J = 11,0, 3,2$, 3-Hb), 3,72-3,78 (m, 1H, 2-H), 3,89 (s, 3H, OMe), 4,64 (d, 1H, $J = 7,0, 1\text{-H}$), 5,15 (s, 2H, OCH_2Ph), 6,84-6,95 (m, 3H, ArH), 7,30-7,47 (m, 5H, ArH).

^{13}C -NMR (50 MHz): 56,01 (OCH_3), 63,21 (CH_2OH), 70,98 (OCH_2Ph), 74,56 (CHCHCH_2OH), 76,35 (CHCHCH_2OH), 110,44 (C-Ar), 113,85 (C-Ar), 118,99 (C-Ar), 127,26 (C-Ar), 127,83 (C-Ar), 128,49 (C-Ar), 133,64 (C-Ar), 136,94 (C-Ar), 148,02 (C-Ar), 149,73 C-Ar).

IR (KBr): 3404, 2942, 1606, 1514, 1262, 1232, 1134.

CD [nm ($\Delta\epsilon$), acetonitril]: 193 (+5,27), 278 (-0,08).

(1R,2R)-1-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)propán-1,2,3-triol [(–)-(1R,2R)-108]

A (+)-(1S,2S)-**108** előállításánál megadott körülmények között végezve a reakciót, a **107** (400 mg, 1,50 mmol) reakciója AD-mix- β -val (2 g), $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ -dal (141 mg, 1,48 mmol), *t*-BuOH-lal (7,5 ml) és vízzel (7,5 ml) a megfelelő terméket adta.

(–)-(1R,2R)-**108**: 211 mg (47 %), fehér szilárd anyag. Op.: 86-87 °C. $[\alpha]_D^{24} = -21$ (c 1,50, MeOH). {irodalom: Op.: 139-140 °C. $[\alpha]_D^{25} = +74$ (c 1,50, MeOH)}⁹⁴

Az NMR adatok (^1H , C^{13}) megegyeztek a (+)-(1S,2S)-1-[4-benziloxi-3-metoxifenil]propán-1,2,3-triol [(+)-(1S,2S)-**108**] NMR adataival (^1H , C^{13}).

(+)-(1S,2S)-1-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)propán-1,2,3-triol [(+)-(1S,2S)-111]

A (+)-(1S,2S)-**108** (100 mg, 0,33 mmol) vízmentes metanolos oldatában (7 ml) Pd/C (10 %, 50 mg) jelenlétében szobahőmérsékleten, normál nyomáson hidrogéneztünk 50 percig. Kiszűrtük a Pd/C-et, a szűrletet bepároltuk.

(+)-(1S,2S)-**111**: 65 mg (93 %), fehér szilárd anyag. Op.: 125-128 °C. $[\alpha]_D^{24} = +25$ (c 0,75, MeOH). {irodalom: $[\alpha]_D^{24} = +13$ (c 1,00, etanol)}⁹⁶

¹H-NMR (200 MHz, deuterio-aceton): 3,35 (dd, 1H, $J = 11,0, 6,2$, 3-Ha), 3,47 (dd, 1H, $J = 11,0, 4,2$, 3-Hb), 3,61 (m, 1H, 2-H), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 4,54 (d, 1H, $J = 6,2, 1\text{-H}$), 6,74 (d, 1H, $J = 8,0, 5\text{-ArH}$), 6,81 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,0, 6\text{-ArH}$), 7,00 (d, 1H, $J = 2,0, 2\text{-ArH}$).

¹³C-NMR (50 MHz): 57,19 (OCH₃), 64,85 (CH₂OH), 75,74 (CHCHCH₂OH), 78,26 (CHCHCH₂OH), 112,32 (C-Ar), 116,34 (C-Ar), 121,34 (C-Ar), 135,81 (C-Ar), 147,71 (C-Ar), 149,09 (C-Ar).

IR (KBr): 3410, 2974, 1728, 1610, 1522, 1272.

CD [nm ($\Delta\epsilon$), acetonitril]: 198 (+3,58), 277 (+0,82).

(1S,2S)-1,3-O-Benzilidén-1-(4-benziloxi-3-metoxifenil)propán-1,2,3-triol [112]

és (1S,2S)-1,2-O-Benzilidén-1-(4-benziloxi-3-metoxifenil)propán-1,2,3-triol [113]

Az (+)-(1S,2S)-**108** (300 mg, 0,98 mmol) diklórmétános oldatához (25 ml) adtunk *p*-toluolszulfonsavat (5 mg, $2,62 \times 10^{-5}$ mol) és benzaldehid-dimetil-acetált (0,15 ml, 1,03 mmol). A reakcióelegyet 2 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Semlegesítettük telített NaHCO₃-os oldattal, a szerves fázist elválasztottuk, vízzel mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 2 : 1).

112: 129 mg (33 %), fehér szilárd anyag. Op.: 92-94 °C. $[\alpha]_D^{24} = +32$ (c 0,21, acetone), $[\alpha]_D^{24} = +39$ (c 1,60, CHCl₃). {irodalom: $[\alpha]_D^{25} = +55$ (c 0,7, acetone)}⁹³

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 3,79 (br.s, 1H, 2-H), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 4,29 (dd, 1H, $J = 12,0, 1,2$, 3-Ha), 4,36 (dd, 1H, $J = 12,0, 2,1$, 3-Hb), 5,02 (s, 1H, 1-H), 5,16 (s, 2H, OCH₂Ph), 5,77 (s, 1H, CHPh), 6,95-7,61 (m, 13H, ArH).

^{13}C -NMR (50 MHz): 56,12 (OCH_3), 61,29 (2-C), 66,70 (3-C), 71,08 (OCH_2Ph), 80,79 (1-C), 101,68 (CHPh), 110,12 (C-Ar), 114,02 (C-Ar), 118,32 (C-Ar), 126,06 (C-Ar), 126,62 (C-Ar), 127,26 (C-Ar), 127,83 (C-Ar), 128,29 (C-Ar), 128,56 (C-Ar), 129,07 (C-Ar), 129,45 (C-Ar), 131,16 (C-Ar), 137,88 (C-Ar), 147,91 (C-Ar), 149,75 (C-Ar).

IR (KBr): 3488, 3036, 2962, 1606, 1514, 1268, 1222, 1138, 1004, 768.

CD [nm ($\Delta\epsilon$), acetonitril]: 200 (+5,57), 206 (+5,36), 231 (+0,89), 240 (+0,73), 276 (+0,25).

113: 113 mg (29 %), színtelen olaj. $[\alpha]_D^{24} = +40$ (c 0,75, CHCl_3).⁹³

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): 3,79 (br.s, 1H, 2-H), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 4,29 (dd, 1H, $J = 12,0, 1,2, 3\text{-Ha}$), 4,36 (dd, 1H, $J = 12,0, 2,1, 3\text{-Hb}$), 5,02 (s, 1H, 1-H), 5,16 (s, 2H, OCH_2Ph), 5,77 (s, 1H, CHPh), 6,95-7,61 (m, 13H, ArH).

^{13}C -NMR (50 MHz): 56,12 (OCH_3), 61,29 (CH_2OH), 66,70 (OCH_2Ph), 71,08 (1-C), 80,79 (2-C), 101,68 (CHPh), 110,12 (C-Ar), 114,02 (C-Ar), 118,32 (C-Ar), 126,06 (C-Ar), 126,62 (C-Ar), 127,26 (C-Ar), 127,83 (C-Ar), 128,29 (C-Ar), 128,56 (C-Ar), 129,07 (C-Ar), 129,45 (C-Ar), 131,16 (C-Ar), 137,88 (C-Ar), 147,91 (C-Ar), 149,75 (C-Ar).

IR (KBr): 3488, 3036, 2962, 1606, 1514, 1268, 1222, 1138, 1004, 768.

CD [nm ($\Delta\epsilon$), acetonitril]: 200 (+5,57), 206 (+5,36), 231 (+0,89), 240 (+0,73), 276 (+0,25).

4-Benziloxi-3-[(2R,4S,5R)-4-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-2-fenil-1,3-dioxán-5-iloil]benzaldehyd [116]

A **112** (271 mg, 0,69 mmol), a 4-benziloxi-3-hidroxibenzaldehyd (**115**) (236 mg, 1,03 mmol), trifenilfoszfin (271 mg, 1,03 mmol) és a diizopropil-azodikarboxilát (DIAD) (0,2 ml, 1,01 mmol) vízmentes benzolos oldatát (22 ml) 70 °C-on melegítettük 24 órán át, N_2 atmoszféra alatt. A reakcióelegyet bepároltuk, a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 3 : 1).

116: 148 mg (36 %), színtelen olaj. $[\alpha]_D^{24} = -4$ (c 0,63, acetone), $[\alpha]_D^{24} = -3$ (c 0,16, CHCl_3). {irodalom: $[\alpha]_D^{24} = -22$ (c 0,5, acetone)}⁹³

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,81-4,00 (m, 1H, 2-H), 4,46-4,63 (m, 2H, 3-H), 4,85 (d, 1H, *J* = 9,2, 1-H), 5,10 (s, 4H, 2×OCH₂Ph), 5,74 (s, 1H, CHPh), 6,74-7,58 (m, 21H, ArH), 9,68 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (50 MHz): 55,98 (OCH₃), 70,68 (OCH₂Ph), 70,95 (3-C), 71,00 (OCH₂Ph), 74,44 (2-C), 82,41 (1-C), 101,67 (CHPh), 111,26 (C-Ar), 113,15 (C-Ar), 113,64 (C-Ar), 115,57 (C-Ar), 120,23 (C-Ar), 126,26 (C-Ar), 126,74 (C-Ar), 127,16 (C-Ar), 127,76 (C-Ar), 128,27 (C-Ar), 128,49 (C-Ar), 126,67 (C-Ar), 129,06 (C-Ar), 129,39 (C-Ar), 130,12 (C-Ar), 131,13 (C-Ar), 135,91 (C-Ar), 137,15 (C-Ar), 137,42 (C-Ar), 147,78 (C-Ar), 148,34 (C-Ar), 149,5 (C-Ar), 154,48 (C-Ar), 190,27 (CHO).

CD [nm (Δε), acetonitril]: 198sh (−23,76), 202 (−27,35), 216sh (+2,16), 236 (+12,06), 286 (−0,43), 303 (+0,45), 326 (−0,24).

(+)-(2*R*,3*R*)-2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-karbaldehid [(+)-(2*R*,3*R*)-93]

A **116** (80 mg, 0,13 mmol) vegyületet hozzáadjuk a 36 % sósav és ecetsav 1 : 1 (1,6 ml, 1,6 ml) arányú elegyéhez. 65 °C-on melegítettük 1 órán keresztül. Kezdetben világos, majd sötétbarna lett az oldat. A reakcióelegyet vízre öntöttük, EtOAc-tal extraháltuk, pH ~ 6-ra beállítottuk, Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A kapott nyersteget preparatív rétegen tisztítottuk (toluol : metanol = 9 : 1). A terméket a ¹H-NMR alapján protokatechualdehidként (**119**) azonosítottuk.

(1*S*,2*S*)-2,3-Epxi-1-(4-benziloxi-3-metoxifenil)propanol [120]

I. módszer:⁹⁴ A NaH (50 % olajos diszperzió) (45 mg, 1,87 mmol) vízmentes THF-os (3,5 ml) szuszpenziójához hozzáadtuk a **108**-at (300 mg, 0,98 mmol) szobahőmérsékleten, majd 1 órát kevertettük. *N*-tozilimidazol (229 mg, 1,03 mmol) hozzáadása után további 3 órát kevertettük. Jegesvízre öntöttük, éterrel extraháltuk, telített NaCl-os oldattal mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 2 : 1).

120: 32 mg (13 %), színtelen olaj. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +3$ (c 0,65, CHCl₃). {irodalom: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -52$ (c 1,00, kloroform)}⁹⁴

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2,79-2,88 (m, 2H, 3-H), 3,19-3,25 (m, 1H, 2-H), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 4,42 (d, 1H, $J = 5,3$, 1-H), 5,17 (s, 2H, OCH_2Ph), 6,86-7,01 (m, 3H, ArH), 7,29-7,46 (m, 5H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz): 45,32 (3-C), 55,84 (2-C), 56,02 (OCH_3), 71,02 (OCH_2Ph), 74,10 (1-C), 110,04 (C-Ar), 113,97 (C-Ar), 118,62 (C-Ar), 127,19 (C-Ar), 127,83 (C-Ar), 128,53 (C-Ar), 133,41 (C-Ar), 137,04 (C-Ar), 148,08 (C-Ar), 149,91 (C-Ar).

IR (KBr): 3346, 2978, 1610, 1516, 1284, 1238, 1160.

CD [nm ($\Delta\epsilon$), acetonitril]: 204 (−4,36), 277 (−0,21).

II. módszer:¹⁰⁰ A **129** (198 mg, 0,43 mmol) és az izzított K_2CO_3 (67 mg, $4,84 \times 10^{-4}$ mol) vízmentes metanolos oldatát szobahőmérsékleten kevertettük 3 órán keresztül, N_2 atmoszféra alatt. Vízre öntöttük, etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk, Na_2SO_4 -on szárítottuk, bepároltuk. A reakciókeveréket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 2 : 1).

120: 115 mg (93 %), színtelen olaj. $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +3,11$ (c 0,84, CHCl_3).

^1H - és $^{13}\text{C-NMR}$, CD és IR megegyezik az I. módszerrel előállított termékével.

(1R,2S)-4-(Benziloxi)-3-[2,3-epoxi-1-(4-(benziloxi-3-metoxifenil)propoxi]benzaldehyd [(−)-121]

A PPh_3 (303 mg, 1,15 mmol), a **120** (300 mg, 1,04 mmol) és a 4-benziloxi-3-hidroxibenzaldehyd (**115**) (262 mg, 1,14 mmol) vízmentes THF-os oldatához (9 ml) hozzácsepegtettük a DIAD-ot (0,22 ml, 1,11 mmol) szobahőmérsékleten, N_2 atmoszféra alatt. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertettük. Bepároltuk, a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 2 : 1).

(−)-**121:** 269 mg (52 %), színtelen olaj. $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = -25$ (c 1,19, CHCl_3). {irodalom: Op. 76-78 °C, $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +10$ (c 1,00, kloroform)}⁹⁴

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2,73-2,83 (m, 2H, 2×3-H), 3,28-3,34 (m, 1H, 2-H), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 5,08 (s, 2H, OCH_2Ph), 5,15 (s, 3H, OCH_2Ph , 1-H), 6,80-7,40 (m, 16H, ArH), 9,70 (s, 1H, CHO).

CD [nm ($\Delta\epsilon$), acetonitril]: 201 (+26,01), 236 (−14,70), 258 (+0,94), 283 (−2,93), 314 (+0,29), 322 (+0,28).

(1R,2S)-4-(Hidroxi)-3-[2,3-epoxi-1-(4-(benziloxi-3-metoxifenil)propoxi]benzaldehyd [123] és (2R,3R)-2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroximetil-1,4-benzodioxán-6-karbaldehyd [(2R,3R)-124]

A **121** (84 mg, 0,16 mmol) etil-acetátos oldatát (5 ml) Pd/C (10 %, 11 mg) jelenlétében hidrogéneztek szobahőmérsékleten, normál nyomáson (6 óra). A Pd/C kiszűrése és az oldószer eltávolítása után a kapott nyersterméket preparatív rétegen tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 1 : 1).

123: 16 mg (23 %), színtelen olaj.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2,98 (t, 1H, $J = 5,0$, 3-Hb), 3,25 (dd, 1H, $J = 5,0$, 3,0, 3-Ha), 3,38-3,39 (m, 1H, 2-H), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 5,00 (d, 1H, $J = 2,2$, 1-H), 5,18 (s, 2H, OCH_2Ph), 6,90-7,52 (m, 11H, ArH), 9,70 (s, 1H, CHO).

A kapott anyag (**123**) (16 mg, 0,04 mmol) és az izzított K_2CO_3 (18 mg, 0,13 mmol) vízmentes metanolos oldatát (0,65 ml) kevertettük szobahőmérsékleten 35 percig. Bepároltuk, 2N HCl-at (0,26 ml) adtunk hozzá és a reakcióelegyet extraháltuk etil-acetáttal, telített NaCl-os oldattal mostuk, Na_2SO_4 -on szárítottuk, bepároltuk. A nyersterméket preparatív rétegen tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 1 : 1).

(2R,3R)-124: 2,8 mg (0,007 mmol) (18 %), színtelen olaj.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 3,51-3,57 (m, 1H, CH_2OH), 3,77-3,83 (m, 1H, CH_2OH), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 4,25 (m, 1H, 3-H), 5,08 (d, 1H, $J = 8,2$, 2-H), 5,16 (s, 2H, OCH_2Ph), 7,06-7,53 (m, 11H, ArH), 9,86 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz): 57,37 (OCH_3), 62,62 (CH_2OH), 72,48 (OCH_2Ph), 78,05 (2-C), 81,16 (3-C), 113,64 (C-Ar), 115,87 (C-Ar), 119,31 (C-Ar), 119,59 (C-Ar), 122,23 (C-Ar), 125,66 (C-Ar), 129,56 (C-Ar), 129,70 (C-Ar), 130,32 (C-Ar), 131,41 (C-Ar), 132,82 (C-Ar), 139,53 (C-Ar), 146,38 (C-Ar), 152,13 (C-Ar), 192,23 (CHO).

CD [nm ($\Delta\epsilon$), acetonitril]: 197 (+9,52), 210 (−7,09), 232 (+2,88), 258 (−0,33), 286 (−1,42), 307 (−1,00), 328 (+0,26), 338 (+0,26).

Metil-(4-benziloxi-3-hidroxibenzoát) [127]

A **126** (8 g, 48 mmol) és az izzított K_2CO_3 (8 g, 0,06 mol) vízmentes DMF-os oldatához (80 ml) hozzáadtuk a benzil-kloridot (8,16 ml, 0,07 mol), majd 120 °C-on forraltuk 20 percen keresztül. Jeges vízre öntöttük, éterrel extraháltuk, vízzel mostuk, $MgSO_4$ -on szárítottuk és bepároltuk. A kapott nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 3:1).

127: 7,69 g (62 %), fehér szilárd anyag. Op.: 127-128 °C.¹²²

1H -NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 3,87 (s, 3H, $COOCH_3$), 5,16 (s, 2H, OCH_2Ph), 5,71 (s, 1H, OH), 6,92 (d, 1H, $J = 8,2$, 5-H-Ar), 7,25-7,61 (m, 7H, ArH).

^{13}C NMR (50 MHz): 51,78 ($COOCH_3$), 70,87 (OCH_2Ph), 111,02 (C-Ar), 115,67 (C-Ar), 122,48 (C-Ar), 123,40 (C-Ar), 127,64 (C-Ar), 128,41 (C-Ar), 128,59 (C-Ar), 135,36 (C-Ar), 145,24 (C-Ar), 149,39 (C-Ar), 166,58 ($COOCH_3$).

Metil-3-acetoxi-4-(benziloxi)benzoát és Metil-(3-acetoxi-4-hidroxibenzoát) [128]

A **127** (2 g, 7,75 mmol) vízmentes piridines oldatát (3 ml) ecetsav-anhidrid (3 ml) jelenlétében egy éjszakára állni hagytuk. Vízet adtunk hozzá és a kivált szilárd anyagot szűrtük, többször mostuk vízzel.

Metil-3-acetoxi-4-(benziloxi)benzoát: 2,29 g (98 %), fehér kristályos anyag. Op.: 128-129 °C.

1H -NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 3,36 (s, 3H, OAc), 3,87 (s, 3H, $COOCH_3$), 5,14 (s, 2H, OCH_2Ph), 5,83 (s, 1H, OH), 7,00 (d, 1H, $J = 9,0$, 5-H-Ar), 7,32-7,38 (m, 5H, ArH), 7,75 (d, 1H, $J = 2,2$, 2-H-Ar), 7,89 (dd, 1H, $J = 8,0$, 2,2, 6-H-Ar).

^{13}C NMR (50 MHz): 20,49 ($OCOCH_3$), 52,00 ($COOCH_3$), 70,61 (OCH_2Ph), 112,88 (C-Ar), 123,06 (C-Ar), 124,33 (C-Ar), 127,01 (C-Ar), 128,14 (C-Ar), 128,52 (C-Ar), 128,59 (C-Ar), 128,96 (C-Ar), 135,85 (C-Ar), 139,69 (C-Ar), 154,07 (C-Ar), 165,99 ($COOCH_3$), 168,74 ($OCOCH_3$).

A kapott termék (1 g, 3,33 mmol) THF-os oldatában (36 ml) Pd/C (10 %, 500 mg) jelenlétében szobahőmérsékleten, normál nyomáson hidrogéneztünk 75 percig. Kiszűrtük a Pd/C-et, a szűrletet bepároltuk.

128: 656 mg (94 %), szürkésfehér szilárd anyag. Op.: 97-98 °C.¹²³

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): 2,26 (s, 3H, OAc), 3,79 (s, 3H, COOCH₃), 7,01 (d, 1H, *J* = 9,0, 5-H-Ar), 7,59 (d, 1H, *J* = 2,1, 2-H-Ar), 7,70-7,27 (dd, 1H, *J* = 9,0, 2,1, 6-H-Ar), 10,61 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (50 MHz): 20,51 (OCOCH₃), 51,81 (COOCH₃), 116,75 (5-C-Ar), 120,35 (1-C-Ar), 124,51 (2-C-Ar), 126,64 (6-C-Ar), 138,00 (3-C-Ar), 153,82 (4-C-Ar), 165,44 (COOCH₃), 168,65 (OCOCH₃).

(2*S*,3*S*)-[3-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-2,3-dihidroxi-*propil*]-4-tozilát [(+)-(2*S*,3*S*)-129]

A (+)-**108** (500 mg, 1,64 mmol) vízmentes piridines oldatához (15 ml) 0 °C-on hozzáadtuk a *p*-TsCl-ot (543 mg, 2,84 mmol). 0 °C-on tartottuk és éjszakára hűtőbe raktuk állni. Savas-jeges vízre öntöttük, etil-acetáttal extraháltuk, Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (diklórmétán : metanol = 10 : 0,5).

(+)-(2*S*,3*S*)-**129**: 419 mg (56 %), halványsárga olajos anyag. [α]_D²⁴ = +3 (c 0,81, CHCl₃).¹⁰⁰

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 2,39 (PhCH₃), 3,32 (s, 2H, 2xOH), 3,71-3,84 (m, 6H, OCH₃, 2-H, CH₂OTs), 4,53 (d, 1H, *J* = 6,3, 1-H), 5,08 (s, 2H, OCH₂Ph), 6,67-6,86 (m, 3H, ArH), 7,25-7,55 (m, 9H, ArH).

¹³C NMR (50 MHz): 21,50 (PhCH₃), 55,87 (OCH₃), 70,39 (CH₂OTs), 70,85 (OCH₂Ph), 73,32 (1-C), 73,53 (2-C), 110,04 (C-Ar), 113,68 (C-Ar), 118,78 (C-Ar), 127,14 (C-Ar), 127,22 (C-Ar), 127,68 (C-Ar), 127,75 (C-Ar), 127,79 (C-Ar), 128,41 (C-Ar), 129,68 (C-Ar), 129,78 (C-Ar), 132,22 (C-Ar), 132,67 (C-Ar), 136,84 (C-Ar), 144,94 (C-Ar), 147,92 (C-Ar), 149,59 (C-Ar).

Metil-[3-acetoxi-4-(1*R*,2*S*)[2,3-epoxi-1-(4-benziloxi-3-metoxifenil)]propiloxibenzoát} [(-)-(1*R*,2*S*)-130]

A **128** (222 mg, 1,10 mmol), a **120** (484 mg, 1,70 mmol) és a Ph₃P (278 mg, 1,06 mmol) vízmentes THF-os oldatához (6 ml) hozzácsepegtettük a DIAD (0,21 ml, 1,06 mmol) vízmentes THF-os oldatát (2 ml), N₂ atmoszféra alatt. Kevergettük 20

órán keresztül. Az oldószer eltávolítása után a kapott nyerste­r­méket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 2 : 1).

(–)-(1*R*,2*S*)-**130**: 233 mg (51 %), sárga olaj. $[\alpha]_D^{24} = -4$ (c 0,43, CHCl₃).

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 2,87 (s, 3H, OAc), 2,34-2,36 (m, 1H, 3-CH₂a), 2,73-2,75 (m, 1H, 3-CH₂b), 2,81-2,82 (m, 1H, 2-H), 3,84 (s, 3H, COOCH₃), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 5,13-5,15 (m, 3H, OCH₂Ph, 1-H), 6,76-6,93 (m, 4H, ArH), 7,29-7,43 (m, 5H, ArH), 7,71-7,74 (m, 2H, ArH).

Metil-2-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-3-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-karboxilát [132] és Metil-2-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-3-hidroxi­metil-2,3-dihidrob­enzo[*b*][1,4]dioxin-6-karboxilát [133]

A **130** (701 mg, 1,46 mmol) és az 1*N* NaOMe (56 ml) oldatát állni hagytuk 35 per­cen keresztül. 10 % HCl-val semlegesítettük, az oldószer felesleget eltávolítottuk, etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A kapott nyerste­r­méket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (toluol : etil-acetát = 2 : 1).

132 és **133**: 360 mg (56 %), fehér szilárd anyag. Op.: 118-120 °C. $[\alpha]_D^{24} = -30$ (c 0,45, CHCl₃).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 3,81-3,93 (m, 9H, COOCH₃, OCH₃, 3-H, CH₂OH), 4,58 (dd, 1H, *J* = 13,0, 3,2, OH), 5,01 (d, 1H, *J* = 9,0, 2-H), 5,18 (s, 2H, OCH₂Ph), 6,86-7,68 (m, 11H, ArH).

(2*R*,3*S*)-2-(4-(Benziloxi)-3-metoxifenil)-7-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-3-ol (134) és (2*R*,3*R*)-3-{4-(Benziloxi-3-metoxifenil)-2,3-metoxifenil}-2,3-dihidrob­enzo[*b*][1,4]dioxin-2,7-diil}dimetanol [135]

A **133** + **132** (100 mg, 2,29 mmol) vízmentes THF-os oldatához (5 ml) hozzáadtuk a LAH (50 mg, 1,31 mmol) vízmentes THF-os szuszpenzióját (3 ml) kevertettük 1 órán át, N₂ atmoszféra alatt. A LiAlH₄ felesleget telített NH₄Cl-oldattal bontottuk el. Az oldatot szűrtük, az oldószer felesleget eltávolítottuk és vizet adtunk hozzá. A kivált kristályos anyagot szűrtük és preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (toluol : etil-acetát = 1 : 2).

134: 38 mg, (41 %), fehér szilárd anyag. Op.: 150-151 °C. $[\alpha]_D^{24} = -27$ (c 0,35, DMSO).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, deuterio-aceton): 3,79 (s, 3H, OCH_3), 4,11-4,17 (m, 2H, 3-H, 4Ha), 4,45-4,50 (m, 3H, CH_2OH , 4-Hb), 4,79 (d, 1H, $J = 8,0$, 2-H), 5,07 (s, 2H, OCH_2Ph), 6,79-7,45 (m, 11H, ArH).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz): 56,20 (OCH_3), 63,87 (CH_2OH), 71,37 (OCH_2Ph), 74,88 (3-C), 76,58 (4-C), 86,43 (2-C), 112,47 (C-Ar), 114,57 (C-Ar), 119,34 (C-Ar), 120,60 (C-Ar), 121,55 (C-Ar), 128,38 (C-Ar), 128,50 (C-Ar), 121,55 (C-Ar), 128,38 (C-Ar), 128,50 (C-Ar), 129,17 (C-Ar), 133,94 (C-Ar), 138,59 (C-Ar), 149,17 (C-Ar), 150,56 (C-Ar), 151,11 (C-Ar).

CD [nm ($\Delta\epsilon$), acetonitril]: 238 (−16,72), 282 (−1,25).

135: 17 mg (18 %), fehér szilárd anyag. Op.: 167,0-168,5 °C. $[\alpha]_D^{24} = +13$ (c 0,11, DMSO).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, DMSO): 3,29-3,35 (m, 2H, CH_2OH), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 4,12-4,15 (m, 1H, 3-H), 4,38 (d, 2H, $J = 6,2$, PhCH_2OH), 4,90 (d, 1H, $J = 8,0$, 2-H), 5,03 (t, 1H, OH), 5,08 (s, 2H, OCH_2Ph), 5,18 (t, 1H, OH), 5,69-6,00 (m, 6H, ArH), 6,26-6,38 (m, 5H, ArH).

CD [nm ($\Delta\epsilon$), acetonitril]: 193 (+6,91), 203 (−1,64), 212 (+6,87), 235 (−5,36), 276 (+0,91).

(2R,3R)-2-(4-(Benziloxi)-3-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxine-6-karbaldehid [136]

A **135** (17 mg, 0,04 mmol) diklórmétános oldatához (5 ml) hozzáadtuk a MnO_2 -ot (31 mg, 0,35 mmol) és kevertettük szobahőmérsékleten 17 órán át. Az oldatot szűrtük, a reakcióelegyet bepároltuk.

136: 17 mg (99 %), sárga kristályos anyag. Op.: 142,0-143,5 °C. $[\alpha]_D^{24} = +29$ (c 0,56, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 3,53-3,57 (m, 1H, CH_2aOH), 3,81-3,83 (m, 1H, CH_2bOH), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 4,02-4,09 (m, 1H, 3-C), 5,05 (d, 1H, $J = 8,0$, 2-H), 5,18 (s, 2H, OCH_2Ph), 6,93-7,52 (m, 11H, ArH), 9,86 (s, 1H, CHO).

Metil-[3-hidroxi-4-(metoximetoxi)benzoát] [137]

A **126** (3 g, 17,8 mmol) vízmentes THF-os oldatához (42 ml) hozzáadtuk a NaH-et (468 mg, 19,5 mmol), majd 0 °C-ra lehűtöttük és hozzácsepegtettük a metoximetil-klorid (1,2 ml) vízmentes THF-os oldatát (2 ml). 2 órán keresztül kevertettük, jeges vízre öntöttük, etil-acetáttal extraháltuk, telített NaCl-os oldattal mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk, majd bepároltuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (toluol : etil-acetát = 3 : 1).

137: 2,09 g (55 %), sárga olaj.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): 3,51 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 3,87 (s, 3H, COOCH_3), 5,27 (s, 2H, OCH_2O), 5,87 (s, 1H, OH), 7,10 (d, 1H, $J = 8,0$, 5-H), 7,56 (dd, 1H, $J = 8,0$, 2,2, 6-H), 7,61 (d, 1H, $J = 2,2$, 2-H).

^{13}C NMR (50 MHz): 52,05 (COOCH_3), 57,00 (OCH_2OCH_3), 94,60 (OCH_2O), 112,98 (C-Ar), 115,78 (C-Ar), 123,17 (C-Ar), 123,34 (C-Ar), 145,59 (C-Ar), 149,52 (C-Ar), 166,81 (COOCH_3).

Metil-[3-benziloxi-4-(metoximetoxi)benzoát] [138]

A **137** (4 g, 18 mmol) és az izzított K_2CO_3 (7,15 g, 0,05 mol) vízmentes DMF-os oldatához (42 ml) hozzáadtuk a benzil-kloridot (2,6 ml, 2,05 mmol) és forraltuk kevertetés mellett 20 percen át. Jeges vízre öntöttük, etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (toluol : etil-acetát = 10 : 0,5).

138: 3,26 g (57 %), fehér olaj.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 3,51 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 3,87 (s, 3H, COOCH_3), 5,18 (s, 2H, CH_2Ph), 5,28 (s, 2H, OCH_2O), 7,16 (d, 1H, $J = 9,0$, 5-H), 7,34-7,66 (m, 7H, ArH).

^{13}C NMR (50 MHz): 51,88 (COOCH_3), 56,31 (OCH_2OCH_3), 70,96 (CH_2Ph), 95,08 (OCH_2O), 112,96 (C-Ar), 115,06 (C-Ar), 115,58 (C-Ar), 123,67 (C-Ar), 127,13 (C-

Ar), 127,39 (C-Ar), 128,57 (C-Ar), 136,56 (C-Ar), 148,45 (C-Ar), 151,01 (C-Ar), 166,61 (COOCH₃).

Metil-[3-benziloxi-4-hidroxibenzoát] [139]

A **138** (2,35 g, 7,78 mmol) metanolos oldatához (52 ml) hozzáadtunk 1,74 ml 10 % HCl-at. A kiindulási anyag csak melegítés hatására oldódott fel. A reakcióelegyet 1 órán keresztül forraltam. A metanol feleslegét csökkentett nyomáson eltávolítottuk, a maradékot vízzel hígítottuk és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vízzel mostuk, MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk.

139: 1,84 g (92 %), fehér olaj.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 3,85 (s, 3H, COOCH₃), 5,15 (s, 2H, OCH₂Ph), 6,05 (s, 1H, OH), 6,96 (dd, 1H, *J* = 8,6, 1,4, 6-H), 7,39-7,45 (m, 5H, ArH)), 7,63-7,68 (m, 2H, ArH).

Metil-[4-acetoxi-3-benziloxibenzoát] [140]

A **139** (1,82 g, 7,05 mmol) vízmentes piridines oldatához (6 ml) hozzáadtuk az ecetsav-anhidridet (6 ml). Egy éjszakán át állni hagytuk. A reakcióelegyet 10 % HCl-val pH ~ 2-re savanyítottuk, etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk, MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk.

140: 2,54 g (99 %), fehér olaj.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 2,26 (s, 3H, OAc), 3,89 (s, 3H, COOCH₃), 5,11 (s, 2H, OCH₂Ph), 7,10 (d, 1H, *J* = 8,0, ArH), 7,33-7,40 (m, 5H, ArH), 7,65-7,70 (m, 2H, ArH).

Metil-(4-acetoxi-3-hidroxibenzoát) 141

A **140** (2,5 g, 8,33 mmol) THF-os oldatában (83 ml) Pd/C (10 %, 1,23 g) jelenlétében szobahőmérsékleten, normál nyomáson hidrogénezünk (158 ml H₂ fogyott) amíg az összes kiindulási anyag át nem alakult. Kiszűrtük a Pd/C-et, a szűrletet bepároltuk.

141: 1.57 g (90 %), szürkésfehér szilárd anyag. Op.: 97-98 °C. A HMBC ^1H - és ^{13}C NMR spektrumok alapján a keletkezett **141** termék a **128** acetoxi származékkal volt azonos.

3-Metoxi-4-(metoximetoxi)benzaldehyd [147]

A vanillin (**94**) (6 g, 39 mmol) vízmentes acetonos (66 ml) oldatához izzított K_2CO_3 (7,39 g, 57 mmol) jelenlétében $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$ -ot (4,5 ml) adtunk, majd a reakcióelegyet 80 °C-on kevertettük 40 percig. A K_2CO_3 kiszűrése után az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk, a maradékot vízzel hígítottuk. Az elegyet diklórmétánnal extraháltuk. A szerves fázist vízzel mostuk és MgSO_4 -on szárítottuk.

147: 5,39g (70 %), színtelen olaj.¹²⁴

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): 3,52 (s, 3H, CH_2OCH_3), 3,97 (s, 3H, Ar- OCH_3), 5,33 (s, 2H, OCH_2O), 7,20-7,50 (m, 3H, Ar-H), 9,89 (s, 1H, CHO).

3-Metoxi-4-metoximetoxi-(1'- ^2H)benzaldehyd [149]

A **147** (1,9 g, 9,70 mmol) metanolos oldatához (12,6 ml) NaBD_4 -ot (380 mg, 89,09 mmol) adtunk kevertetés mellett. A reakcióelegyet savanyítottuk (pH ~ 7) 3 csepp híg H_2SO_4 -val (4,8 ml, 96 %-os H_2SO_4 100 ml vízben). Víz hozzáadása után diklórmétánnal extraháltuk. A szerves fázishoz MnO_2 -ot (3,4 g, 44,15 mmol) adtunk és kevertettük 24 órán át szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet szűrtük, bepároltuk.

149: 1,56 g sárga olaj, ami 8 %-ban tartalmazott nem deuterált vegyületet. Ezen keverékkel dolgoztunk tovább.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): 3,51 (s, 3H, CH_2OCH_3), 3,97 (s, 3H, Ar- OCH_3), 5,34 (s, 2H, OCH_2O), 7,25-7,50 (m, 3H, Ar-H).

4-Hidroxi-3-metoxi-(1'- ^2H)benzaldehyd [150]

A **149** (1,44 g, 3,66 mmol) toluolos oldatához (72 ml) hozzáadtuk az Amberlyst-15 savas gyantát 100 °C-on, és 30 percig kevertettük. Szűrést követően bepároltuk.

150: 895 mg (81 %) sárga kristályos anyag. Op.: 70-72 °C.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): 3,98 (s, 3H, Ar- OCH_3), 6,25 (s, 1H, OH), 7,13 (d, 1H, $J = 9,0$, 5-H), 7,42 (m, 2H, ArH).

(*E/Z*)-4-Hidroxi-3-metoxi-(1'-²H)-ferulasav-etil-észter [151, 152]

A **150** (850 mg, 2,78 mmol) és Ph₃P=CH₂COOEt (2,5 g, 7,18 mmol) vízmentes benzolos oldatát (42 ml) forraltuk N₂ atmoszféra alatt 3,5 órán át. A reakcióelegyet bepároltuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 4 : 1).

(*E*)-151: 747 mg, színtelen olaj.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1,32 (t, 3H, *J* = 6,2, CH₂CH₃), 3,93 (s, 3H, Ar-OCH₃), 4,27 (q, 2H, *J* = 6,2, CH₂CH₃), 5,91 (s, 1H, OH), 6,28 (s, 1H, 2'-H), 6,91 (d, 1H, *J* = 9,0, 5-H), 6,98-7,11 (m, 2H, ArH).

(*Z*)-152: 148 mg, színtelen olaj.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1,28 (t, 3H, *J* = 6,2, CH₂CH₃), 3,92 (s, 3H, Ar-OCH₃), 4,20 (q, 2H, *J* = 6,2, CH₂CH₃), 5,78 (s, 1H, OH), 5,82 (s, 1H, 2'-H), 6,88 (d, 1H, *J* = 9,0, 5'-H), 7,12 (dd, 1H, *J* = 2,1, 9,0, 6-H), 7,80 (d, 1H, *J* = 2,1, 2-H).

(*E*)-(1'-²H)-koniferil-alkohol [142]

A LiAlH₄ (439 mg, 1,90 mmol) vízmentes éteres (15 ml) szuszpenziójához hozzácepegettük az (*E*)-**151** (727 mg, 1,63 mmol) vízmentes éteres oldatát (11 ml) 1 óra alatt, 0 °C-on, N₂ atmoszféra alatt. A reakcióelegyet kevertettük 4 órán át, 0 °C-on. A LiAlH₄ felesleget telített NH₄Cl-oldattal bontottuk el. Az oldatot szűrtük, majd a szűrletet EtOAc-tal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 1 : 1).

142: 274 mg (47 %), sárga kristályos anyag. Op.: 68-69 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1,46 (s, 1H, CH₂OH), 3,90 (s, 3H, Ar-OCH₃), 4,30 (m, 2H, 3'-H), 5,12 (s, 1H, Ar-OH), 6,18-6,28 (m, 1H, 2'-H), 6,83-6,95 (m, 3H, ArH).

4-[(2*R*,3*R*)-2-(4-Hidroximetil)-(2-²H)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-il]-2-metoxifenol [146]

A **142** (144 mg, 3,98 × 10⁻⁴ mol) és a pirokatecholt (**71**) (88 mg, 0,80 mmol) vízmentes benzol és vízmentes aceton (3 : 2) elegyében (13,7 ml) Ag₂O (633 mg,

2,7 mmol) jelenlétében 48 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A kapott szuszpenziót szűrtük, bepároltuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 1 : 1).

146: 46 mg (19 %), sárga kristályos anyag. Op.: 172-174 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 3,48-3,58 (m, 2H, CH₂OH), 3,78 (s, 1H, Ar-OCH₃), 4,10-4,20 (m, 1H, 3-H), 4,95 (t, 1H, *J* = 5,3, CH₂OH), 6,75-7,05 (m, 7H, ArH), 9,18 (s, 1H, Ar-OH).

HRMS (*m/z*): számított C₁₆H₁₅DO₅ (M⁺) 289,1813, mért 289,1305.

(+)-(2'-²H)-szilibin [144a,b] és (+)-(2'-²H)-izoszilibin [145a,b]

A **142** (110 mg, 3,04 x 10⁻⁴ mol) és **45** (180 mg, 0,60 mmol) vízmentes benzol és vízmentes aceton (3 : 2) elegyében (230 ml) Ag₂O (297 mg, 1,28 mmol) jelenlétében 40 óráig kevertettük 55 °C-on, sötétben. A reakcióelegy szűrése után bepároltuk, a maradékot preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (kloroform : etil-acetát : aceton : hangyasav = 8 : 1 : 1 : 0,01).

144a,b: 70 mg, fehér kristályos anyag. Op.: 152-157 °C.

¹H-NMR (200 MHz, Me₂CO-d₆): 3,45-3,59 [m, 1H, CH₂(A)], 3,78 [d, 1H, *J* = 13,0, CH₂(B)], 3,86 (s, 3H, Ar-OCH₃), 4,05 (t, 1H, *J* = 6,2, CH₂OH), 4,15 (t, 1H, *J* = 2,2, 3'-H), 4,70 (s, 1H, 3-H), 4,78 (s, 1H, OH), 5,10 (d, 1H, *J* = 11,0, 2-H), 5,95 (d, 1H, *J* = 2,2, 6-H), 5,98 (d, 1H, *J* = 2,1, 8-H), 6,89 (d, 1H, *J* = 8,0, 5''-H), 6,95 (d, 1H, *J* = 8,0, 5'-H), 6,98 (dd, 1H, *J* = 8,0, 2, 6''-H), 7,08 (dd, 1H, *J* = 9,1, 2,0, 6'-H), 7,12-7,15 (m, 2H, 8'-H, 2''-H), 7,78 (s, 1H, OH), 9,70 (s, 1H, 7-OH), 11,69 (s, 1H, 5-OH).

HRMS (*m/z*): számított C₂₅H₂₁DO₁₀ (M⁺) 483,1762, mért 483,1757.

145a,b: 64 mg, fehér kristályos anyag. Op.: 159-165 °C.

¹H-NMR (200 MHz, Me₂CO-d₆): 3,42-3,60 [m, 1H, CH₂(A)], 3,78 [d, 1H, *J* = 13,0, CH₂(B)], 3,85 (s, 3H, Ar-OCH₃), 4,03 (t, 1H, *J* = 6,2, CH₂OH), 4,16 (t, 1H, *J* = 3,2, 3'-H), 4,70 (s, 1H, 3-H), 4,78 (s, 1H, OH), 5,12 (d, 1H, *J* = 11,0, 2-H), 5,98 (d, 1H, *J* = 2,1, 6-H), 6,0 (d, 1H, *J* = 2,1, 8-H), 6,89 (d, 1H, *J* = 8,0, 5'-H), 6,98 (dd, 1H, *J* =

9,1, 2,0, 6''-H), 7,08 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,0$, 6'-H), 7,12-7,14 (m, 2H, 8'-H, 2''-H), 7,76 (s, 1H, OH), 9,70 (s, 1H, 7-OH), 11,69 (s, 1H, 5-OH).

HRMS (m/z): számított $C_{25}H_{21}DO_{10}$ (M^+) 483,1762, mért 483,1753.

8. Irodalomjegyzék

1. Whiting D. A.: „Lignans and neolignans.” *Natural Product Reports*, **1985**, 2 (3), 191-211.
2. Whiting D. A.: „Lignans, neolignans, and related compounds.” *Natural Product Reports*, **1987**, 4 (5), 499-525.
3. Whiting D. A.: „Lignans, neolignans, and related compounds.” *Natural Product Reports*, **1990**, 7 (4), 349-64.
4. Ward R. S.: „Lignans, neolignans, and related compounds.” *Natural Product Reports*, **1995**, 12 (2), 183-205.
5. Ward Robert S.: „Lignans, neolignans, and related compounds.” *Natural Product Reports*, **1997**, 14 (1), 43-74.
6. Gottlieb O. R.: „Neolignans.” *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*, **1978**, 35, 1-72.
7. Freunenber K., Neish A. C.: „Constitution and biosynthesis of lignins.” *Molecular Biology, Biochemistry, and Biophysics*, **1968**, 2, 132 pp, Springer-Verlag, New York.
8. Erdtman H.: „Chemical principles in chemosystematics.” *Recent Advances in Phytochemistry*, **1968**, 1, 13-56.
9. Hänsel R., Rimpler H.: „Lignans and flavanoids.” *Deutsche Apotheker Zeitung*, **1968**, 108, 1985-1994.
10. Merlini L., Zanarotti A.: „Biogenetically patterned synthesis of (±)-eusiderin.” *Tetrahedron Letters*, **1975**, 42, 3621-3622.
11. Schrall R., Becker H.: „Tissue and suspension cultures of *Silybum marianum*. Part II. The formation of flavanolignans by feeding suspension cultures with flavonoids and coniferyl alcohol.” *Planta Medica*, **1977**, 32, 27-32.

12. Boudet A. M., Lapierre C., Grima-Pattanati J.: „Biochemistry and molecular biology of lignification.” *New Phytologist*, **1995**, 129, 203-236.
13. MacRae W. D., Towers G. H. N.: „Biological activities of lignans.” *Phytochemistry*, **1984**, 23, 1207-1220.
14. Gordaliza M., Castro M. A., del Corral J. M., Feliciano A. S.: „Antitumor properties of podophyllotoxin and related compounds.” *Current Pharmaceutical Design*, **2000**, 6 (18), 1811-39.
15. Roulland E., Magiatis P., Arimondo P., Bertounesque E., Monneret C.: „Hemi-synthesis and biological activity of new analogues of podophyllotoxin.” *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2002**, 10, 3463-3471.
16. Pieters L., Van Dyck S., Gao M., Bai R., Hamel E., Vlietinck A., Lemièrre G.: „Synthesis and biological evaluation of dihydrobenzofuran lignans and related compounds as potential antitumor agents that inhibit tubulin polymerization.” *Journal of Medicinal Chemistry*, **1999**, 42, 5475–5481.
17. Craigo J., Callahan M., Huang R. C., Delucia A. L.: „Inhibition of human papillomavirus type 16 gene expression by nordihydroguaiaretic acid plant lignan derivatives.” *Antiviral Research*, **2000**, 47, 19-28.
18. Lambert J. D., Meyers R. O., Timmerman B. N., Dorr R. T.: „Tetra-O-methyl nordihydroguaiaretic acid inhibits melanoma *in vivo*.” *Cancer Letters*, **2001**, 171, 47-56.
19. Baba A., Kawamura N., Makino H., Ohta Y., Taketomi S., Sohda T.: „Studies on disease-modifying antirheumatic drugs: synthesis of novel quinoline and quinazoline derivatives and their anti-inflammatory effect.” *Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, 39 (26), 5176-5182.
20. Zacchiano S., Rodríguez G., Pezzenatu G., Orellana G., Enriz R., Sierra M. G.: „In vitro evaluation of antifungal properties of 8.O.4'-neolignans.” *Journal of Natural Products*, **1997**, 60, 659-662.

21. Erdtman H.: „Dehydrogenation in the coniferyl series. II. Dehydrodiisoeugenol.” *Liebigs Annalen der Chemie*, **1933**, 503, 283-294.
22. Hänsel R., Rimpler H.: „Lignans and flavonoids.” *Deutsche Apotheker Zeitung*, **1968**, 108, 1985-1994.
23. Grisebach H., Kellner S.: „Mechanism of the conversion of 4,2',4',6'-tetrahydroxychalcone into taxifolin in *Chamaecyparis obtusa*.” *Zeitschrift für Naturforschung*, **1965**, 20b, 446-450.
24. H. L. Lotter; „Study of structure-activity relationship of antihepatotoxic natural products (silybin-antamanide) by X-ray structure analysis.” *Zeitschrift fuer Naturforschung* 39C, **1984**, 535-542.
25. Sonnenbichler J., Zetl I.: „Mechanism of silibinin action .5. influence of silibinin on the synthesis of ribosomal-RNA, messenger-RNA and transfer-RNA in rat livers in vivo.” *Hoppe-Seylers Zietschrift für Physiologische*, **1984**, 365, 555-566.
26. Sonnenbichler J., Pohl A.: „Mechanism of silybin action, IV. Structure-action relationship.” *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*, **1980**, 361, 1751-1756.
27. Sonnenbichler J., Scalera F., Sonnenbichler I., Weyhenmeyer R.: „Stimulatory effects of silibinin and silicristin from the milk thistle *Silybum marianum* on kidney cells” *Journal of Pharmacology and experimental therapeutics*, **1999**, 290 (3), 1375-1383.
28. Kim N. C., Graf T. N., Sparacino C. M., Wani M. C., Wall M. E.: „Complete isolation and characterization of silybins and isosilybins from milk thistle (*Silybum marianum*).” *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2003**, 1, 1684-1689.
29. Lee D. Y. W., Liu Y. Z.: „Molecular structure and stereochemistry of silybin A, silybin B, isosilybin A, and isosilybin B, isolated from *Silybum marianum* (milk thistle)” *Journal of Natural Products*, **2003**, 66, 1171-1174.

30. Smith W. A., Lauren D. R., Burgess E. J., Perry N. B., Martin R. J.; „A silychristin isomer and variation of flavanolignan levels in milk thistle (*Silybum marianum*) fruits” *Planta Medica*, **2005**, 71, 877-880.
31. Wagner H., Seligmann O., Hörhammer L., Seitz M., Sonnenbichler J.; „Zur struktur von silychristin, einem zweiten silymarin-isomeren aus *silybum marianum*.” *Tetrahedron Letters*, **1971**, 12, 1895-1899.
32. Zanarotti A.; „Stereochemistry of silychristin mild dehydrogenation of flavanonols.” *Heterocycles*, **1982**, 19, 1585-1586.
33. Kónya K.; „Antioxidáns hatású természetes eredetű vegyületek szintézise” *PhD értekezés*, **2005**, Debreceni Egyetem Természettudományi Kar.
34. Wagner H., Seligmann O., Seitz M., Abraham D., Sonnenbichler J.; „Silydianin and silychristin, 2 isomeric silymarins from *silybum-marianum* L. Gaertn (milk thistle).” *Zeitschrift für Naturforschung Section B-A Journal of Chemical Sciences*, **1976**, 31, 876-884.
35. Stieber Gy., Szilágyi I., Tétényi P.; „Hatóanyagtartalmi és összetételbeli különbségek a *Silybum* Genus két fajában [*Silybum Marianum* (L.) Gaertn. és *Silybum Eburneum* coss. et durr.], *Herba Hungarica*, **1977**, 16, 55-75.
36. Szilágyi L., Tétényi P., Antus S., Seligmann O., Chari V. M., Seitz M., Wagner H.; „Struktur von silandrin und silymonin, zwei neuen flavanolignanen aus einer weissblühenden *Silybum marianum* varieteat.” *Planta medica*, **1981**, 43, 121-127.
37. Samu Zs., Nyiredy Sz., Baitz-Gács E., Varga Zs., Kurtán T., Dinya Z., Antus S.; „Structure elucidation and antioxidant activity of (–)-isosilandrin isolated from *Silybum marianum* L.” *Chemistry and Biodiversity*, **2004**, 1, 1668-1677.
38. Nyiredy Sz., Szűcs Z., Antus S., Samu Zs.; „New components from *Silybum marianum* l. fruits: a theory comes true.” *Chromatographia*, **2008**, 68, S5-S11.
39. Fiebig M., Wagner H.; „Neue antihepatotoxisch wirksame flavanolignane aus einer weissblühenden *Silybum* varieteat.” *Planta medica*, **1984**, 50, 310-313.

40. Hikino H., Kiso Y., Wagner H., Fiebig M.; „Antihepatotoxic actions of flavonolignans from *Silybum marianum* fruits.” *Planta medica*, **1984**, 50, 248-250.
41. Fehér J., Csomós G., Vereckei A.; „Free radical reactions in medicine.” *Springer Verlag*, **1987**, 117.o.
42. Mira L., Silva M., Manso C. F.; „Scavenging of reactive oxygen species by silibinin dihemisuccinate.” *Biochemical Pharmacology*, **1994**, 48, 753-759.
43. Varga Z., Czompa A., Kakuk G., Antus S.; „Inhibition of the superoxide anion release and hydrogen peroxide formation in PMNLs by flavonolignans.” *Phytotherapy Research*, **2001**, 15, 608-612.
44. Kosina P., Křen V., Gebhardt R., Grambal F., Ulrichová J., Walterová D.; „Antioxidant properties of silybin glycosides.” *Phytotherapy Research*, **2002**, 16, S33-S39.
45. Gažák R., Sedmera P., Vrbacký M., Vostalova J., Drahota Z., Marhol P., Walterová D., Křen V.; „Molecular mechanisms of silybin and 2,3-dehydrosilybin antiradical activity-role of individual hydroxyl groups.” *Free Radical Biology and Medicine*, **2009**, 46, 745-758.
46. Machicao F., Sonnenbichler J.; „Mechanism of the stimulation of RNA synthesis in rat liver nuclei by silybin.” *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*, **1977**, 358, 141-147.
47. Sonnenbichler J., Mattersberger J., Hanser G.; „Mechanism of silybin action, III. Resorption of the flavonolignane derivative silybin into rat liver cells.” *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*, **1980**, 361, 1751-1756.
48. Sonnenbichler J., Zetl I.; „Biochemical effects of the flavonolignan silibinin on RNA, protein, and DNA synthesis in rat liver.” *Progress in Clinical and Biological Research*, **1986**, 213, 319-331.
49. Pradhan S. C., Girish C.; „Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimaental pharmacology to clinical medicine.” *Indian Journal of Medical Research*, **2006**, 124, 491-504.

50. El-Bahay C., Gerber E., Horbach M., Tran-Thi Q. H., Rohrdanz E., Kahl R.; „Influence of tumor necrosis factor- α and silibin on the cytotoxic action of alpha-amanitin in rat hepatocyte culture.” *Toxicology and Applied Pharmacology*, **1999**, 158, 253-260.
51. Chovolou Y., Watjen W., Kampkotter A., Kahl R.; „Resistance to tumor necrosis factor- α (TNF- α)-induced apoptosis in rat hepatoma cells expressing TNF- α is linked to low antioxidant enzyme expression.” *Journal of Biological Chemistry*, **2003**, 278, 29626-29632.
52. Kang J. S., Park S. K., Yang K. H., Kim H. M.; „Silymarin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in human umbilical vein endothelial cells.” *FEBS Letters*, **2003**, 550, 89-93.
53. Deák G., Muzes G., Lang I., Nekam K., Gonzalezcabello R., Gergely P., Fehér J.; „Effects of two bioflavonoids on certain cellular immune reactions *in vitro*.” *Acta Physiologica Hungarica*, **1990**, 76, 113-121.
54. Saller R., Brignoli R., Melzer J., Meier R.; „An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin.” *Forschende komplementarmedizin*, **2008**, 15, 9-20.
55. Gallo D., Giacomelli S., Ferlini C., Raspaglio G., Apollonio P., Prislei S., Riva A., Morazzoni P., Bombardelli E., Scambia G.; „Antitumour activity of the silybinphosphatidylcholine complex Idb 1016, against human ovarian cancer.” *European Journal of Cancer*, **2003**, 39, 2403-2410.
56. Comelli M. C., Mengs U., Schneider C., Prosdocimi M.; „Toward the definition of the mechanism of action of silymarin: activities related to cellular protection from toxic damage induced by chemotherapy.” *Integrative Cancer Therapies*, **2007**, 6, 120-129.
57. Ramasamy K., Agarwal R.; „Multitargeted therapy of cancer by silymarin.” *Cancer Letter*, **2008**, 269, 352-362.

58. Mazzio E. A., Soliman K. F.; „In vitro screening for the tumoricidal properties of international medicinal herbs.” *Phytotherapy Research.*, **2009**, 23, 385-398.
59. Li L., Zeng J., Gao Y., He D. L.; „Targeting silibinin into the antiproliferative pathway.” *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **2010**, 19, 243-255.
60. Mishima H., Kurabayashi M., Hirai K.; „The total synthesis of silymarin (silybin).” *Ann Sankyo Research Laboratory*, **1971**, 23, 70-88.
61. Hänsel R., Schulz J., Pelter A.; „Synthese des dehydrosilybin-pentamethyläthers und verwandter verbindungen” *Chemische Berichte*, **1975**, 108, 1482-1501.
62. Tanaka H., Shibata M., Ohira K., Ito K.; „Total synthesis of (±)-silybin, an antihepatotoxic flavonolignan” *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **1985**, 33, (4), 1419-1423.
63. Merlini L., Zanarotti A.; „Benzodioxans by oxidative phenol coupling. Synthesis of silybin” *Journal of the Chemical Society, Perkin I.*, **1980**, 775-778.
64. Antus S., Baitz-Gács E., Bauer R., Gottsegen Á., Seligmann O., Wagner H.; „Regioselective synthesis of 2- and 3-aryl-1,4-benzodioxanes.” *Liebigs Annalen der Chemie*, **1989**, 1147-1151.
65. Tomiyama T., Wakabayashi S., Yokota M.; „Synthesis and biological activity of novel carbacyclins having bicyclic substituents on the omega-chain.” *Journal of Medicinal Chemistry*, **1989**, 32, 1988-1996.
66. Eynde J. J. V., Mailleux J.; „Quaternary ammonium salt-assisted organic reactions in water: alkylation of phenols.” *Synthetic Communications*, **2001**, 31, 1-7.
67. Henning R., Lattrell R., Gerhards H. J., Leven M.; „Synthesis and neuroleptic activity of a series of 1-[1-(benzo-1,4-dioxan-2-ylmethyl)-4-piperidinyl]benzimidazolone derivatives.” *Journal of Medicinal Chemistry*, **1987**, 30, 814-819.
68. Birch A. M., Gradley J. C., Gill J. C., Kerrigan F., Needham P. L.; „N-substituted (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methylamine derivatives as D₂

antagonists/5-HT_{1A} partial agonists with potential as atypical antipsychotic agents.” *Journal of Medicinal Chemistry*, **1999**, 42, 3342-3355.

69. Bolchi C., Fumagalli L., Moroni B., Pallavicini M., Valoti E.; „A short entry to enantiopure 2-substituted 1,4-benzodioxanes by efficient resolution methods.” *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, 14, 3779-3785.

70. Delgado A., Leclerc G., Lobato M. C., Mauleona D.; „Short and enantioselective syntheses of (R)- and (S)-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan” *Tetrahedron Letters*, **1988**, 29 (30), 3671-3674.

71. Antus S., Gottsegen Á., Kajtár J., Kovács T., Tóth T. S., Wagner H.; „Lipase-catalyzed kinetic resolution of (±)-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxane” *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, 4, 339-344.

72. Sakai T., Hayashi K., Yano F., Takami M., Ino M., Korenaga T., Ema T.; „Enhancement of the efficiency of the low temperature method for kinetic resolution of primary alcohols by optimizing the organic bridges in porous ceramic-immobilized lipase” *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **2003**, 76 (7), 1441-1446.

73. Nara S. J., Harjani J. R., Salunkhe M. M.; „Lipase-catalysed transesterification in ionic liquids and organic solvents: a comparative study” *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43 (16), 2979–2982.

74. Snatzke G.; „Cirkulardichroismus und absolute konfiguration: anwendung der qualitativen MO-theorie auf die chiroptischen phänomene.” *Angewandte Chemie*, **1979**, 91, 380-393.

75. Snatzke G., Woody R. W.; „Circular Dichroism: An introduction, in *circular dichroism: principles and applications*”, Nakanishi K., Berova N., Woody R. W.; Wiley-VCH, New York, 2nd ed., **2000**, 1–35.

76. Rosenfeld L. Z.; „Quantum-mechanical theory of the natural optical activity of liquids and gases.” *Zeitschrift für Physik*, **1928**, 52, 161-174.

77. Krohn K., Beckmann K., Flörke U., Aust H.-J., Draeger S., Schultz B., Busemann S., Bringmann G.; „Biologically active metabolites from fungi, 9. New palmarumycins CP_{4a} and CP₅ from *Coniothyrium palmarum*: Structure elucidation, crystal structure analysis and determination of the absolute configuration by CD calculations” *Tetrahedron*, **1997**, 53, 3101-3110.
78. Bringmann G., Busemann S., Krohn K., Beckmann K.; „Quantumchemical calculation of CD spectra: the absolute configuration of palmarumycins CP₃ and C₂” *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1655-1664.
79. Moscovitz A.; „Some applications of the kronig-kramers theorem to optical activity” *Tetrahedron*, **1961**, 13, 48-56.
80. Snatzke G.; „Circulardichroismus-VIII : modifizierung der octantenregel für α,β -ungesättigte ketone: theorie” *Tetrahedron*, **1965**, 21, 413-419.
81. Snatzke G., Ho P. C.; „Circular dichroism-XLVI : rules for benzene cotton-effects” *Tetrahedron*, **1971**, 27, 3645-3653.
82. Antus S., Baitz-Gács E., Snatzke G., Tóth T. S.; „Synthesis and circular dichroism of steroids with a 1,4-benzodioxane chromophore: on the absolute configuration of (-)-silandrin” *Liebigs Annalen der Chemie*, **1991**, 633-641.
83. Antus S., Baitz-Gács E., Kajtár J., Snatzke G., Tökés A. L.; „Circular dichroism and absolute configuration of aza- and thiaflavanones” *Liebigs Annalen der Chemie*, **1994**, 497-502.
84. Antus S., Snatzke G., Steinke I.; „Circulardichroismus, LXXXI. Synthese und circulardichroismus von steroiden mit isochromanon-chromophor” *Liebigs Annalen der Chemie*, **1983**, 2247-2261.
85. Kurtán T., Baitz-Gács E., Májer Zs., Antus S.; „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*” *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1.*, **2000**, 453-461.

86. Schulte J., Snatzke G.; „Proof of the sector rule for a band CD of the O-dialkyl-substituted benzene chromophore” *Chemische Berichte*, **1989**, 122, 1373-1374.
87. Hagishita S., Kuriyama K.; „Confirmation of the sector rule of the benzenoid chromophore” *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1982**, 55, 3216-3224.
88. Arnoldi A., Merlini L.; „Asymmetric synthesis of 3-methyl-2-phenyl-1,4-benzodioxanes. Absolute configuration of the neolignans eusiderin and eusiderin C and D.” *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1.*, **1985**, 2555-2557.
89. Antus S., Baitz-Gács E., Gottsegen Á., Kovács T., Szunyog I., Tóth T., Wagner H.; „Total synthesis of rac-silandrin, an antihepatotoxic flavanolignan” *Liebigs Annalen der Chemie*, **1993**, 105-109.
90. Samu Zs., Nyiredy Sz., Baitz-Gács E., Varga Zs., Kurtán T., Dinya Z., Antus S.; „Structure elucidation and antioxidant activity of (–)-isosilandrin isolated from *Silybum marianum* L.” *Chemistry and Biodiversity*, **2004**, 1 (11), 1668-1677.
91. Antus S., Gottsegen Á., Baitz-Gács E., Bauer R., Seligmann O., Wagner H.; „Regioselective synthesis of 2- and 3-aryl-1,4-benzodioxanes” *Liebigs Annalen der Chemie*, **1989**, 12, 1147-1151.
92. Schmidt R. R., Michel J.; „Facile synthesis of α - and β -O-glycosyl trichloroacetimidate formation. Nucleophilicity of the anomeric oxygen atom.” *Tetrahedron Letters*, **1984**, 25, 821-824.
93. Chen X., Ren X., Peng K., Pan X., Chan A. S. C., Yang T.-K.; „A facile enantioselective approach to neolignans” *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, 14, 701-704.
94. Gu W., Chen X., Pan X., Chan A. S. C., Yang T.-K.; „First enantioselective synthesis of (2R,3R)- and (2S,3S)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan-6-carbaldehyde” *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, 11, 2801-2807.

95. DellaGreca M., Fiorentino A., Monaco P., Previtera L.; „Enantioselective synthesis of phenylpropanetriols” *Synthetic Communications*, **1998**, 28 (19), 3693-3700.
96. Lundgren L. N., Popoff T., Theander O.; „Arylglycerol glucosides from *Pinus sylvestris*” *Acta Chemica Scandinavica B*, **1982**, 36, 695-699.
97. Sharpless K. B., Amberg W., Bennani Y. L., Crispino G. A., Hartung J., Jeong K. S., Kwong H. L., Morikawa K., Wang Z. M., Xu D., Zhang X. L.; „The osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation: a new ligand class and a process improvement” *Journal of Organic Chemistry*, **1992**, 57, 2768-2771.
98. Mitsunobu O.; „The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products” *Synthesis-Stuttgart*, **1981**, 1, 1-28.
99. Gibson H. W.; Wang H.; Bonrad K.; Jones J. W.; Slebodnick C.; Zackharov L. N.; Rheingold A. L.; Habenicht B.; Lobue P.; Ratliff A. E.; „Regioselective routes to disubstituted dibenzo crown ethers and their complexations” *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2005**, 3, 2114-2121.
100. Ren X., Chen X., Peng K., Xie X., Xia Y., Pan X.; „First enantioselective synthesis of daphneticin and its regioisomer” *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, (13), 1799-1804.
101. Pelter A., Hänsel R.; „Structure of silybin 1. degradative experiments” *Chemische Berichte*, **1975**, 108 (3), 790-802.
102. Hänsel R., Schulz J., Pelter A.; „Structure of Silybin 2. Synthesis of dehydrosilybin pentamethyl ether and related compounds” *Chemische Berichte*, **1975**, 108 (5), 1482-1501.
103. Benefenati E., Frassanito R., Di Toro N., Fanelli R., Brandt A., Di Rella M., Cecchetelli L.; „Mass spectrometric studies of flavonoids” *Natural Product Letters*, **1994**, 4 (4), 247-544.
104. Khan N. A., Wu H.-F.; „Analysis of silymarin extracted from a commercial dosage by combining liquid-liquid extraction with negative electrospray tandem

mass spectrometry” *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **2004**, 18 (23), 2960-2962.

105. Lee J. I., Hsu B. H., Wu D., Barrett J. S.; „Separation and characterization of silybin, isosilybin, silydianin and silychristin in milk thistle extract by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry” *Journal of Chromatography A*, **2006**, 1116 (1-2), 57-68.

106. Kuki Á., Biri B., Nagy L., Deák Gy., Kalmár J., Mándi A., Nagy M., Zsuga M., Kéki S.; „Collision induced dissociation study of the major components of silymarin” *From International Journal of Mass Spectrometry*, **2012**, 315, 46-54.

107. Kurtán T.; „Determination of absolute configuration in solution and solid state by chiroptical spectroscopy” *Magyar Kémiai Folyóirat, Kémiai Közlemények*, **2011**, 117 (2-3), 123-128.

108. He Y., Wang B., Dukor R. K., Nafie L. A.; „Determination of absolute configuration of chiral molecules using vibrational optical activity: a review” *Applied Spectroscopy*, **2011**, 65 (7), 699-723.

109. Allenmark S., Gawronski J.; „Determination of absolute configuration – an overview related to this special issue” *Chirality*, **2008**, 20 (5), 606-608.

110. Roussel C., Del Rio A., Pierrot-Sanders J., Piras P., Vanthuyne N.; „Chiral liquid chromatography contribution to the determination of the absolute configuration of enantiomers” *Journal of Chromatography A*, **2004**, 1037 (1-2), 311-28.

111. Rinaldi P. L.; „The determination of absolute configuration using nuclear magnetic resonance techniques.” *Progress in NMR Spectroscopy*, **1983**, 15, 291-352.

112. Bossu E., Cotichini V., Gostoli G., Farina A.; „Determination of optical purity by nonenantioselective LC using CD detection” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2001**, 26 (5-6), 837-848.

113. Lee D. U., Mayer K. K., Wiegerebe W.; „Determination of optical purity by mass spectrometry” *Archiv der Pharmazie* (Weinheim, Germany), **1988**, 321 (1), 5-7.
114. Frase R. R., Stothers J. B., Tan C. T.; „Determination of optical purity with chiral shift reagents and carbon-13 magnetic resonance” *Journal of Magnetic Resonance*, **1969-1992**, **1973**, 10 (1), 96-7.
115. Sullivan G. R.; „Chiral lanthanide shift reagents.” *Topics in Stereochemistry*, **1978**, 10, 287-329.
116. Parker D.; „NMR determination of enantiomeric purity.” *Chemical Reviews*, **1991**, 91, 1441-1457.
117. Rothchild R.; „NMR methods for determination of enantiomeric excess.” *Enantiomers*, **2000**, 5, 457-471.
118. Duddeck H.; „Rh₂[MTPA]₄, a dirhodium complex as NMR auxiliary for chiral recognition.” *Chemical Reviews*, **2005**, 5, 396-409.
119. Wypchlo K., Duddeck H.; „Chiral recognition of olefins by ¹H NMR spectroscopy in the presence of a chiral dirhodium complex.” *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 27-30.
120. Luzzio F. A., Chen J.; „Efficient preparation and processing of the 4-methoxybenzyl (PMB) group for phenolic protection using ultrasound” *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 73 (14), 5621-5624.
121. Sabitha G., Srinivas C., Reddy T. R., Yadagiri K., Yadav J. S.; „Synthesis of gingerol and diarylheptanoids” *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22 (24), 2124-2133.
122. Gibson H. W., Wang H., Bonrad K., Jones J. W., Slebodnick C., Zackharov L. N., Rheingold A. L., Habenicht B., Lobue P., Ratliff A. E.; „Regioselective routes to disubstituted dibenzo crown ethers and their complexation” *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2005**, 3, 2114-2121.

123. Bianco A., Bonadies F., Melchioni C.; „Synthesis of regioselectively protected protocatechuic acid derivatives by biomimetic transformation of quinic acid” *Molecules*, **2000**, 5 (10), 1094-1100.

124. Tangdenpaisal K., Sualek S., Ruchirawat S., Ploypradith P.; „Factors affecting orthogonality in the deprotection of 2,4-di-protected aromatic ethers employing solid-supported acids” *Tetrahedron*, **2009**, 65 (22), 4316-4325.

9. Függelék

9.1. Publikációk

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Ferenczi R., Kurtán T., Dinya Z., Antus S.; „Synthesis of deuterium labeled silybin and isosilybin” *Heterocyclic Communications*, **2005**, 11(6), 491-494.
2. Kéki S., Tóth K., Zsuga M., Ferenczi R., Antus S.; „(+)-Silybin a pharmacologically active constituent of silybum marianum: fragmentation studies by atmospheric pressure chemical ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry” *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **2007**, 21, 2255-2262.
3. Kónya K., Ferenczi R., Czompa A., Kiss-Szikszai A., Kurtán T., Antus S.; „Kinetic resolution of 2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxanes by *Pseudomonas fluorescens*” *Arkivoc*, **2008**, (3), 200-210.
4. Gómez E. D., Antus S., Ferenczi R., Rys B., Stankiewicz A., Duddeck H.; „Enantidifferentiation by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy (dirhodium method) – selectivity of oxygen functionalities” *Natural Product Communications*, **2008**, 3(3), 339-344.
5. Ferenczi R., Kurtán T., Antus S.; „Total synthesis of isoamericanol of neurotrophic activity” *Tetrahedron*, (összeállítás alatt)
6. Ferenczi R., Kurtán T., Antus S.; „Enantioselective synthesis of (–)-isosilandrin of antihepatotoxic activity” *Natural Product Research*, (összeállítás alatt)

Tudományos rendezvényeken bemutatott munkák/ Presentation at scientific

Előadások/ Oral lectures

1. Ferenczi Renáta, Dinya Zoltán, Antus Sándor; 1,4-Benzodioxán vázas vegyületek szintézise és tömegspektrometriás vizsgálata, 2002. november 13-15. Gyógynövények Kutatása És Felhasználása, Konferencia jegyzék: 48. oldal, Kecskemét

2. Ferenczi Renáta, Illyés Tünde Zita, Kurtán Tibor, Szilágyi László, Antus Sándor; Észrevételek az 1,4-benzodioxán vázas lignánok aszimmetrikus szintéziséről, 2005. október 11. MTA Flavonoid Munkabizottsági Ülés, Budakalász
3. Renáta Ferenczi, Tünde Zita Illyés, Tibor Kurtán, László Szilágyi, Sándor Antus; Study of the asymmetric synthesis of 1,4-benzodioxane-type lignans, Second German-Hungarian Workshop, April 4-9, 2006, Debrecen
4. Ferenczi Renáta, Illyés Tünde Zita, Kurtán Tibor, Szilágyi László, Antus Sándor; Új út 1,4-benzodioxánvázas flavano- és neolignánok enantioszelektív előállítására, 2006.12.01. Flavonoid Munkabizottsági Ülés Budapest KKKI
5. Sándor Kéki, Katalin Tóth, Renáta Ferenczi, Sándor Antus, Miklós Zsuga; Fragmentation studies of (+)-silybin by atmospheric pressure chemical ionization and post-source decay matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry, 25th Informal Meeting on Mass Spectrometry 6th-10th May 2007 Nyíregyháza-Sóstó, Hungary
6. Renáta Ferenczi, Tibor Kurtán, Sándor Antus; An Improved Asymmetric Synthesis of 1,4-benzodioxane-type lignanes of antioxidant activity, Third German-Hungarian Workshop, 15.-17. Mai 2008 Synthesis, Isolation, and Biological Activity of Natural Products, Paderborn
7. Ferenczi Renáta, Kurtán Tibor, Antus Sándor; 1,4-Benzodioxán-vázas lignánok enantioszelektív szintézise, Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Ülése, 2008, Balatonszemes
8. Ferenczi Renáta, Kurtán Tibor, Antus Sándor; 1,4-Benzodioxán-vázas lignánok enantioszelektív szintézise, 2008. október 20. MTA Flavonoidkémiai Munkabizottság tudományos előadóülése, MTA DAB Székház, Debrecen
9. Ferenczi Renáta, Kurtán Tibor, Antus Sándor; 1,4-Benzodioxán-vázas lignánok enantioszelektív szintézise, 2009.03.09. Kisfaludy Lajos Alapítvány előadóülés, Budapest

10. Renáta Ferenczi, Tibor Kurtán, Alina D. Zamfir, Francisc Péter, Sándor Antus; Toward the asymmetric synthesis of 1,4-benzodioxane-type lignanes of antioxidant activity, The XIIIth International Symposium "Young People and Multidisciplinary Research,, Timisoara 10 - 11 November 2011.
11. Ferenczi Renáta, Kurtán Tibor, Antus Sándor; 1,4-Benzodioxán-vázis vegyületek enantioszelektív szintézise, 2012.05.14-15. MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági ülés, Balatonalmádi

Poszterek/ Posters

1. Ferenczi Renáta, Dinya Zoltán, Antus Sándor; 1,4-Benzodioxán vázas vegyületek szintézise és tömegspektrometriás vizsgálata, 2003. Június 26-28. Vegyészkonferencia 2003 Hajdúszoboszló
2. Ferenczi Renáta, Illyés Tünde Zita, Kurtán Tibor, Szilágyi László, Antus Sándor; Észrevételek az 1,4-benzodioxán vázas lignánok aszimmetrikus szintéziséről, 2005. június 28. Vegyészkonferencia 2005 Hajdúszoboszló Konferencia jegyzék: 73. oldal
3. Gábor Kerti, Tibor Kurtán, Zita Illyés-Tünde, Renáta Ferenczi, Sándor Sólyom, Naoko Fujioka, Nina Berova, Koji Nakanishi, Sándor Antus; Enantioselective synthesis and circular dichroism of 3-methylisochromans, 2005. júl. 3-7. European School of Medical Chemistry, Urbino, Italy
4. Ferenczi Renáta, Kurtán Tibor, Antus Sándor; 1,4-Benzodioxán vázas lignánok enantioszelektív szintézise, Vegyészkonferencia, 2008, Hajdúszoboszló
5. Kerti Gábor, Ferenczi Renáta, Kurtán Tibor, Mándi Attila, Bényei Attila, Antus Sándor; 3-Metil-1-arilizokrománok szintézise és kiroptikai vizsgálata, MKE 1. Nemzeti Konferencia, 2011. május 22-25. - Sopron
6. Renáta Ferenczi, Tibor Kurtán, Sándor Antus: An improved asymmetric synthesis of 1,4-benzodioxane-type lignanes of antioxidant activity, 4th German-Hungarian Workshop Debrecen 14.-16. June 2011.

9.2. Rövidítések jegyzéke

1,4-benzodioxán	A kísérleti részben a szisztematikus név lett {2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin} feltüntetve, a dolgozat szövegében az irodalomban fellelhető 1,4-benzodioxánként adtam meg a vegyületek nevét.
CoA	Koenzim A
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography (nagy nyomású folyadék kromatográfia)</i>
Ag ₂ O	Ezüst(I)-oxid
K ₃ [Fe(CN) ₆]	Kálium-hexaciano-ferrát(III)
NaOAc	Nátrium-acetát
NaOMe	Nátrium-metilát
MeOH	Metanol
PsfL	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
CD	Cirkuláris dikroizmus
ORD	Optikai rotációs diszperzió
CE	Cotton-effektus
UV	Ultraviolet (ultraibolya)
μ	Elektromos momentum
m	Mágneses momentum
R	Rotátorerősség
ECD	Elektronikus cirkuláris dikroizmus
EC-CD	Exciton-csatolt cirkuláris dikroizmus
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (mag mágneses rezonancia spektroszkópia)
(E)	<i>transz</i>
Bn	-CH ₂ Ph
LiAlH ₄	Lítium-aluminium-hidrid
C ₆ H ₆	Benzol
N ₂	Nitrogén
VA	Vinil-acetát
PCL	<i>Pseudomonas cepacia</i>

CH ₃ OCH ₂	Metoximetil-éter
TMSOTf	Trifluormetánszulfonsav-trimetilszilil-észter
CH ₂ Cl ₂	Diklór-metán
OsO ₄	Ozmium-tetroxid
c	Koncentráció
NaIO ₄	Nátrium-perjodát
HCl	Sósav
THF	Tetrahidrofurán
Pd	Palládium
H ₂	Hidrogén
VRK	Vékonyréteg kromatográfia
DMF	Dimetil-formamid
K ₂ CO ₃	Kálium-karbonát
Op.	Olvadáspont
MeSO ₂ NH ₂	Metánszulfonamid
DMSO ₄	Dimetil-szulfát
<i>t</i> -BuOH	<i>terc</i> -Butil-alkohol
ee	Enantiomerfelesleg (<i>enantiomeric excess</i>)
CDMPC	Cellulóz trisz(3,5-dimetilfenilkarbamát)
NaBH ₄	Nátrium-tetrahidro-borát
<i>p</i> -TsCl	<i>p</i> -Tozil-klorid
PhCH(OCH ₃) ₂	Benzaldehid-dimetil-acetál
Ph ₃ P	Trifenilfoszfin
DEAD	Dietil-azodikarboxilát
CH ₃ COOH	Ecetsav
DIAD	Diizopropil-azodikarboxilát
NaH	Nátrium-hidrid
Ar	Argon
EtOAc	Etil-acetát
CHCl ₃	Kloroform
H ₂ SO ₄	Kénsav
DMF	Dimetil-formamid
NaOMe	Nátrium-metilát

MnO ₂	Mangán-dioxid
Ag ₂ O	Ezüst(I)-oxid
D	Deutérium
NaBD ₄	Nátrium-tetraddeutero-borát
EI	Elektron ionizáció
ESI	Elektronspray
[M ⁺]	Molekula-ion
RDA	<i>retro</i> Diels-Alder
APCI (+)-QTOF-MS/MS	Atmoszférikus kémiai ionizációs kvadrupól TOF tandem tömegspektrometria
H ₂ O	Víz
CO	Szén-monoxid
MTPA-H	Metoxi-trifluormetil-fenil-ecetsav
L	Ligandum
Rh *	Ródium komplex
CDCl ₃	Deutero-kloroform
MOMCl	Metoximetil-klorid