



Antioxidáns hatású természetes eredetű vegyületek szintézise

doktori (PhD) értekezés

Kónya Krisztina

Debreceni Egyetem
Természettudományi Kar
Debrecen, 2005

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem TTK Kémia Doktori Iskola „Természetes eredetű heterociklusok” című K/6 programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem TTK doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2005. április 5.

.....
Kónya Krisztina
jelölt

Tanúsítom, hogy *Kónya Krisztina* doktorjelölt 2001-2005 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/6 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen, 2005. április 5.

.....
Dr. Antus Sándor
tszv. egyetemi tanár
témavezető

„Soha ne úgy gondolj tanulmányaidra, mint kötelességre, hanem mint irigylésre méltó lehetőségre, megismerni a szépség felszabadító erejét a szellem birodalmában saját kedvedre és a közösség hasznára, amelyhez későbbi munkád tartozik.”

Albert Einstein

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Antus Sándor tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy munkámat irányította, és értékes útmutatásaival segítette. Köszönöm továbbá, hogy dolgozatom összeállításában és megírásában is segítségemre volt.

Köszönetet mondok Dr. Kurtán Tibornak a CD spektrumok, és Kiss Attilának a HPLC-s vizsgálatokhoz nyújtott segítségükért.

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Szilágyi László egyetemi tanárnak és munkatársainak az NMR vizsgálatokhoz nyújtott segítségükért.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Varga Zsuzsának az antioxidáns hatás vizsgálatokban nyújtott segítségért.

Ezúton szeretnék köszönetet mondani közvetlen munkatársaimnak, Dr. Juhász Lászlónak, Kenéz Ágnesnek, Dr. Gulácsi Katalinnak, Ferenczi Renátának, Kerti Gábornak, Magyar Lászlónénak, Varga Lajosnénak és Kupásné Fadgyas Katalinnak mindennapi segítségükért.

Köszönettel tartozom a Szerves Kémiai Tanszék minden munkatársának, akik szakmai és baráti segítségükkel közvetve vagy közvetlenül segítették munkámat.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családom minden tagjának és barátaimnak a sok türelmet és biztató szavakat, amelyek az elmúlt évek során nagy segítségemre voltak.

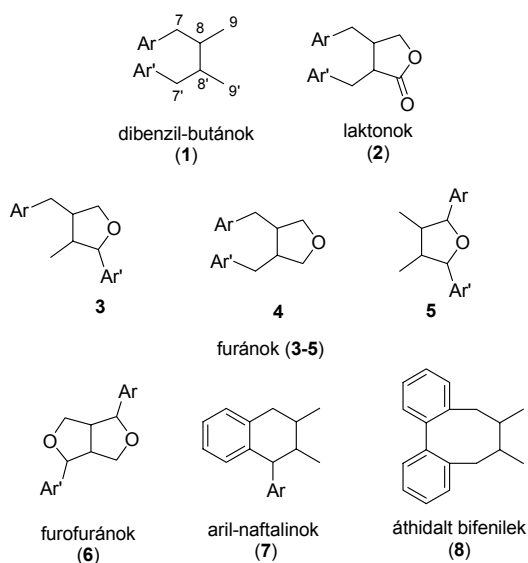
Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1. oldal
2. Irodalmi előzmények	5. oldal
2.1. 8.O.4'-vázás neolignánok természetbeni előfordulása és szintézise...	5. oldal
2.2. Az 1,4-benzodioxán és 2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas flavanolignánok természetbeni előfordulása és szintézise.....	8. oldal
2.3. Enzimek alkalmazása a szerves kémiában.....	15. oldal
2.4. A kiroptikai spektroszkópia alapjai	18. oldal
2.5. Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia	22. oldal
2.5.1. Normál és fordított fázisú folyadékkromatográfia	22. oldal
2.5.2. Királis kolonnák	25. oldal
3. Kísérleti munkám	
3.1. 8.O.4'-neolignánok szintézise és antioxidáns hatásuk vizsgálata ...	27. oldal
3.1.2. 8.O.4'-neolignánok rezolválása és enantioszelektív szintézise	33. oldal
3.2. 2-Hidroximetil-1,4-benzodioxán származékok enzimkatalizált rezolválása	53. oldal
3.3. 3-Hidroximetil-benzo[b]furánok enzimkatalizált kinetikus rezolválása és a (+)-silychristin abszolút konfigurációjának meghatározása	67. oldal
4. Összefoglalás	76. oldal
5. Summary	79. oldal
6. Kísérleti rész	82. oldal
7. Irodalomjegyzék	119. oldal

1. Bevezetés

A növényi eredetű anyagokat már évszázadok óta használják betegségek kezelésére. Alkalmazásuk napjainkban jóllehet reneszánszusukat élik, mégis sok esetben a hatásért felelős molekulák szerkezetét pontosan nem ismerjük és így szerkezetük meghatározása, a szerkezet-hatás összefüggések felderítése a szerves és gyógyszerkémia egyik fontos kutatási területe.

A természetes eredetű vegyületek egyik farmakológiai is értékes csoportját a lignánok és neolignánok képezik. E vegyületeket felépítő aril-propanoid (C_6-C_3) egységek a lignánokban 8-8', míg a neolignánokban ettől eltérő helyzetben kapcsolódnak egymáshoz. Az irodalomban¹⁻⁴ a lignánokat szerkezetük alapján az alábbi nyolc alcsoportba sorolják:

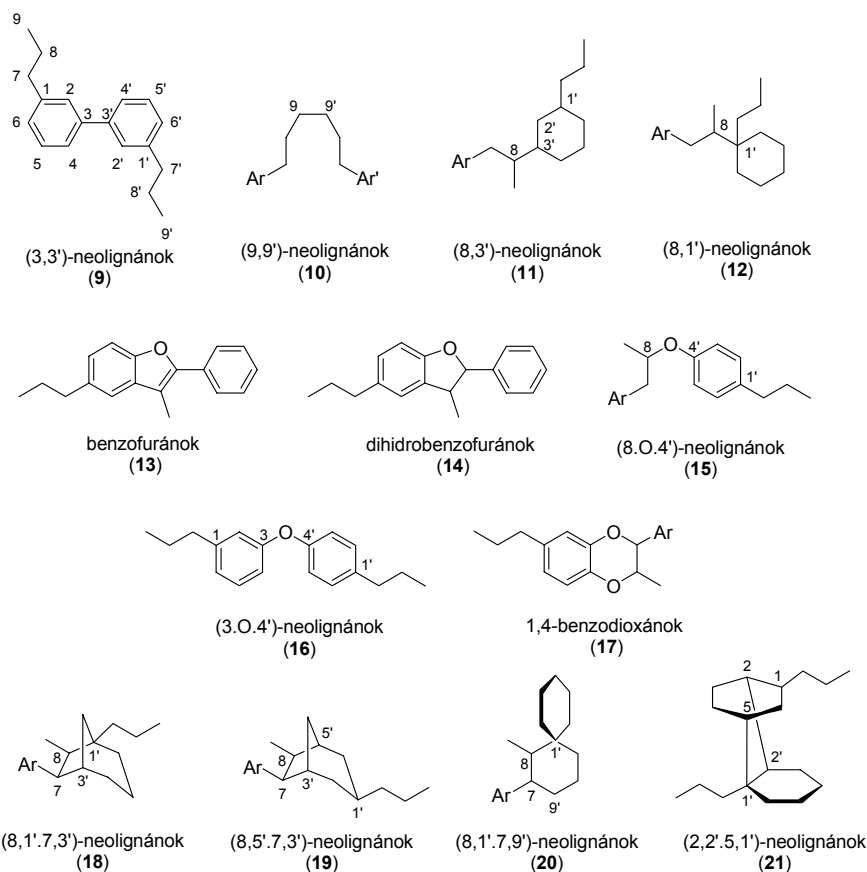


1. ábra

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

A neolignánok szintén változatos struktúrájú vegyületek, amelyek szerkezetük alapján 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. A legfontosabb csoportok az alábbiak:

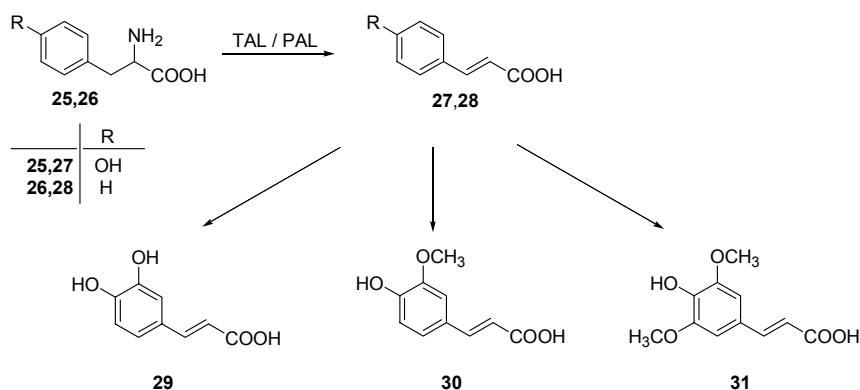


2. ábra

Ezek a vegyületek a természetben szubsztituált propenil-fenolok - mint például koniferil-alkohol (22), szinapil-alkohol (23), izoeugenol (24), stb.- fenolos oxidációjával keletkeznek.⁵⁻⁹ 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 gyűrűrendszere.

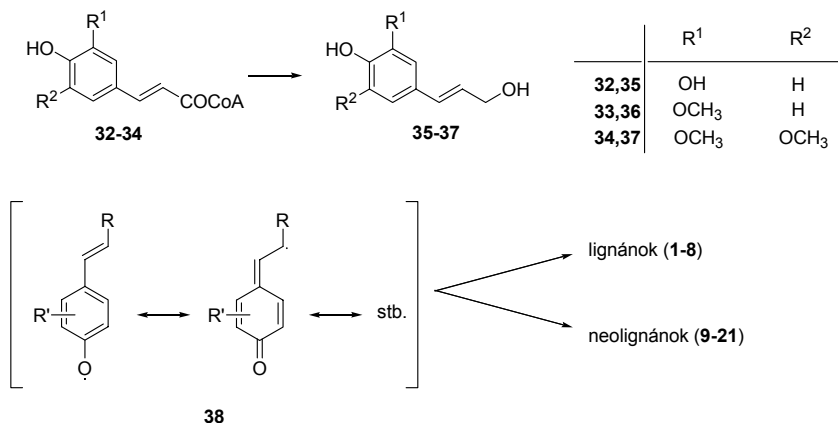
Jóllehet a fenolos oxidáció mechanizmusából adódóan, mint ezt a növényekben lejátszódó ligninképződés is mutatja, a kapcsolási reakciónak sztereoszelektivitása

nincs, a lignánok és a 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 (**25**) vagy fenilalaninból (**26**) kiindulva több lépésben valósul meg.¹⁰ E vegyületek az aminosavnak megfelelő ammónia-liáz (TAL/PAL) enzim hatására a **27**, illetve **28** fahéjsav származékká alakulnak, amelyből hidroxiláz és O-metil transzferáz enzimek hatására kávéssav (**29**), ferulasav (**30**) és szinapilsav (**31**) keletkezik.



3. ábra

E karbonsavak koenzim A (CoA) észtereinek (**32–34**) enzimatisz redukciója két lépésben ($-\text{COCOA} \rightarrow -\text{CHO} \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$) a megfelelő (**35–37**) alkoholokat szolgáltatja, amelyekből a peroxidáz enzim hatására keletkező rezonancia stabilizált gyökön (**38**) keresztül épül fel a fent említett lignánok és neolignánok váza.



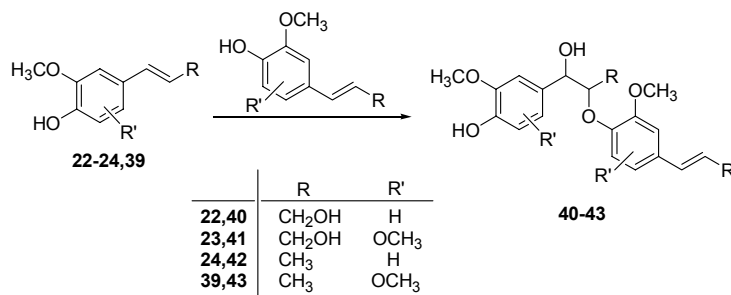
4. ábra

E változatos szerkezetű vegyületeknek figyelemre méltó biológiai hatásuk is van.¹¹ Tekintettel arra, hogy doktori munkám során a **14** típusú 2,3-dihidrobenzo[b]furán- és a **15** típusú 8.O.4'-vázás neolignánok, valamint a **17** típusú 1,4-benzodioxán származékok szintézisével foglalkoztam, ezért értekezésem következő fejezeteiben részletesebben csak e származékok természetbeni előfordulásával és biológiai hatásával foglalkozom, valamint röviden tárgyalom azon kémiai és szerkezetfelderítő módszerek legfontosabb alapjait, amelyek lehetővé tették kutató munkám céljainak elérését.

2. Irodalmi előzmények

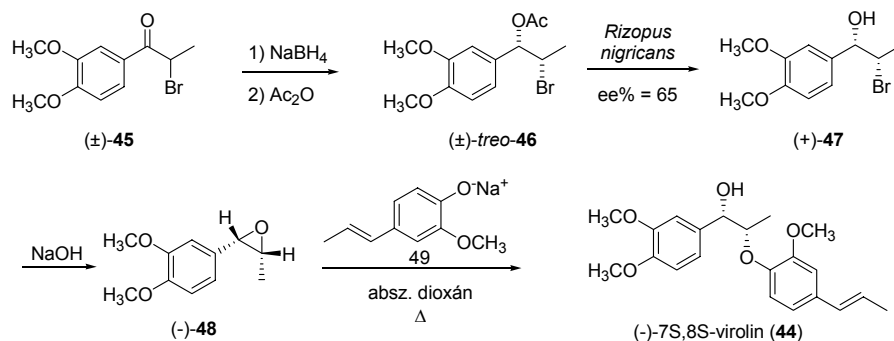
2.1. 8.O.4'-vázaz neolignánok természetbeni előfordulása és szintézise

A 8.O.4'-vázaz neolignánok a megfelelő fenilpropaniod származékok (**22-24,39**) öndimerizációs termékei (5. ábra). E természetes anyagok többnyire a Dél-Amerikában honos *Myristicaceae* családba tartozó növényekből [*Myristica fragrans*¹²⁻¹⁵ (szerecsendió), *Viola surinamensis*,¹⁶ *Viola carinata*,¹⁷ *Viola pavonis*¹⁸] izolálhatók, és jellemző szerkezeti egységük az *eritro*- vagy *treo*-1-aril-2-ariloxi-propan-1-ol váz.



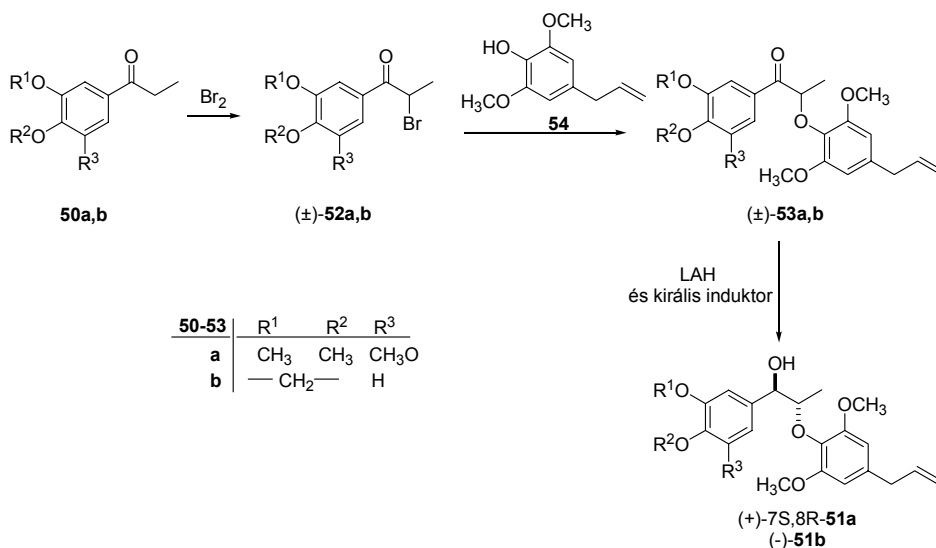
5. ábra

A *treo*-sorba tartozó vegyületek első képviselőjét, a (-)-virolint (**44**) 1978-ban a *Viola surinamensis* leveléből Gottlieb és munkatársai izolálták.¹⁶ Enantioszelektív szintézisét, pedig Zacchino¹⁹ a racém 3,4-dimetoxi- α -bróm-propiofenonból (**45**) kiindulva ötlépéses szintézissel oldotta meg (6. ábra). A szintézis kulcslépése a racém *treo*-észterszármazék [(±)-**46**] enzim katalizált hidrolízise, mely során kielégítő optikai tisztasággal (ee%=65) a (+)-**47** *S*-*treo*-brómhidrín keletkezett. E vegyületből ugyanis nátrium-hidroxiddal a jobbra forgató *cisz*-epoxidot [(-)-**48**] sikerült előállítani, melynek izoeugenol nátrium-sójával (**49**) történő regioszelektív gyűrűfelynyitása a *treo*-konfigurációjú (-)-virolint (**44**) szolgáltatatta.



6. ábra

A *Myristica fragrans*-ból izolált *eritro*-sorba tartozó 8.O.4'-vázis neolignánok előállítására általánosan alkalmas enantioszelektív módszert is Zacchino és munkacsoportja dolgozta ki.^{20,21} A megfelelő propiofenon származékból (**50a,b**) két lépésben a racém **53a,b** ketont állították elő (7. ábra), majd a szintézis utolsó lépésében LAH-al megfelelő királis induktor [1*R*,2*S*(-)-N-metilefedrin vagy 1*S*,2*R*(+)-N-metilefedrin,²⁰ *S*- vagy *R*-BINAL²¹] jelenlétében redukálva kielégítő enantiomer tisztasággal (ee%=62 és 82) jutottak a természetes anyagokkal [(+)-**51a**, (-)-**51b**] megegyező vegyületekhez.



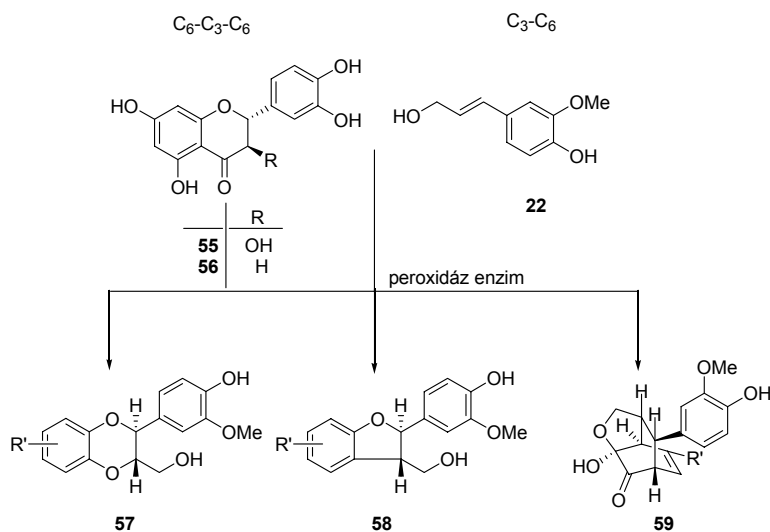
7. ábra

Az elmúlt két évtizedben e vegyületcsalád számos képviselőjét izolálták²² és behatóan tanulmányozták biológiai hatásukat is. Beszámoltak arról, hogy számos képviselőjük gátolja a *Schistosoma mansoni* lárvák humán bőrbe történő penetrációját,²³ valamint a selyemhernyó lárváinak növekedését.¹⁴ Néhány képviselőjük pedig antileukémiás hatást mutatott patkányokban,²⁴ továbbá beszámoltak anfungális²⁵ és antileshmaniás²⁶ hatásukról is.

E vegyületek szerkezetigazoló szintézise kapcsán doktori munkámban az *eritro*- és *treo*-sorba tartozó származékok előállításával és antioxidáns hatásuk vizsgálatával foglalkoztam.

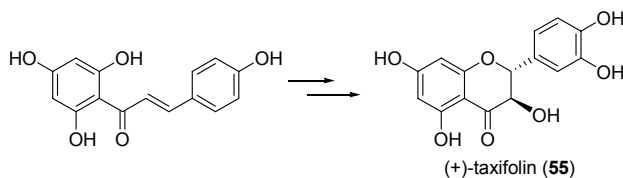
2.2. Az 1,4-benzodioxán és 2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas flavanolignánok természetbeni előfordulása és szintézise

A flavanolignánok flavanoidokból ($C_6-C_3-C_6$) [pl. (+)-taxifolin (**55**) vagy (-)-eriodictiol (**56**)] és koniferil-alkohol (C_3-C_6) (**22**) addíciójával levezethető vegyületek.



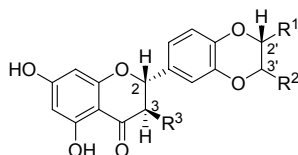
8. ábra

Erdtman²⁷ és Hänsel²⁸ feltételezése, valamint Schrall és Becker⁹ vizsgálatai szerint az o-dihidroxi-csoportot tartalmazó flavonoidok (**55,56**) peroxidáz enzim hatására, gyökös mechanizmusú reakcióban koniferil-alkohollal (**22**) 1,4-benzodioxán- (**57**), 2,3-dihidrobenzo[b]furán- (**58**) és biciklo[2.2.2]oktán-vázis (**59**) vegyületekké kapcsolódhatnak össze (8. ábra). Grisebach és munkatársai²⁹ kimutatták, hogy a flavanolignánoknak egyik építőköve –a (+)-taxifolin (**55**)– bioszintetikusán a 2',4',6',4-tetrahidroxi-kalkonból keletkezik (9. ábra):



9. ábra

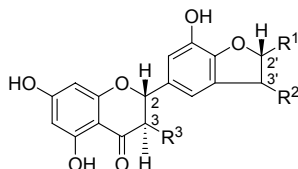
A flavanolignánokra a Madaus cég (Németország) által bevezetett Legalon® nevű készítmény hívta fel a figyelmet, melyet több mint 30 éve széles körben alkalmaznak a gyógyászatban májkárosodás ellen. E készítmény hatóanyaga a Németországban honos lilavirágú máriatövis (*Silybum marianum*) terméséből izolált flavanolignán keverék, melynek komponensei a (+)-silybin (**60a,b**),³⁰ a (+)-isosilybin (**61a,b**),³¹ a (+)-silychristin (**62**),³² és a (+)-silydianin (**63**)³³ (10a,b. ábra).



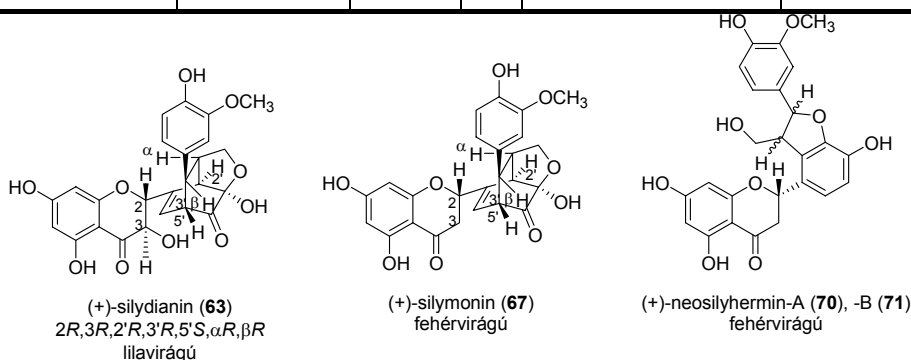
Név	R ¹	R ²	R ³	abszolút konfiguráció	<i>Silybum marianum</i> típusa
(+)-silybin (60a)	CH ₂ OH	4-hidroxil-3-metoxifenil	OH	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>	lilavirágú
(+)-silybin (60b)	CH ₂ OH	4-hidroxil-3-metoxifenil	OH	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>	Lilavirágú
(+)-isosilybin (61a)	4-hidroxil-3-metoxifenil	CH ₂ OH	OH	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>	Lilavirágú
(+)-isosilybin (61b)	4-hidroxil-3-metoxifenil	CH ₂ OH	OH	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>	Lilavirágú
(-)-isosilandrin (64)	CH ₂ OH	4-hidroxil-3-metoxifenil	H	2 <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>	Fehérvirágú
(-)-silandrin (65)	4-hidroxil-3-metoxifenil	CH ₂ OH	H	2 <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>	Fehérvirágú
(-)-isocissilandrin (68)	CH ₂ OH	4-hidroxil-3-metoxifenil	H	2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>	Fehérvirágú
(-)-cissilandrin (69)	4-hidroxil-3-metoxifenil	CH ₂ OH	H	2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>	Fehérvirágú

10a. ábra

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



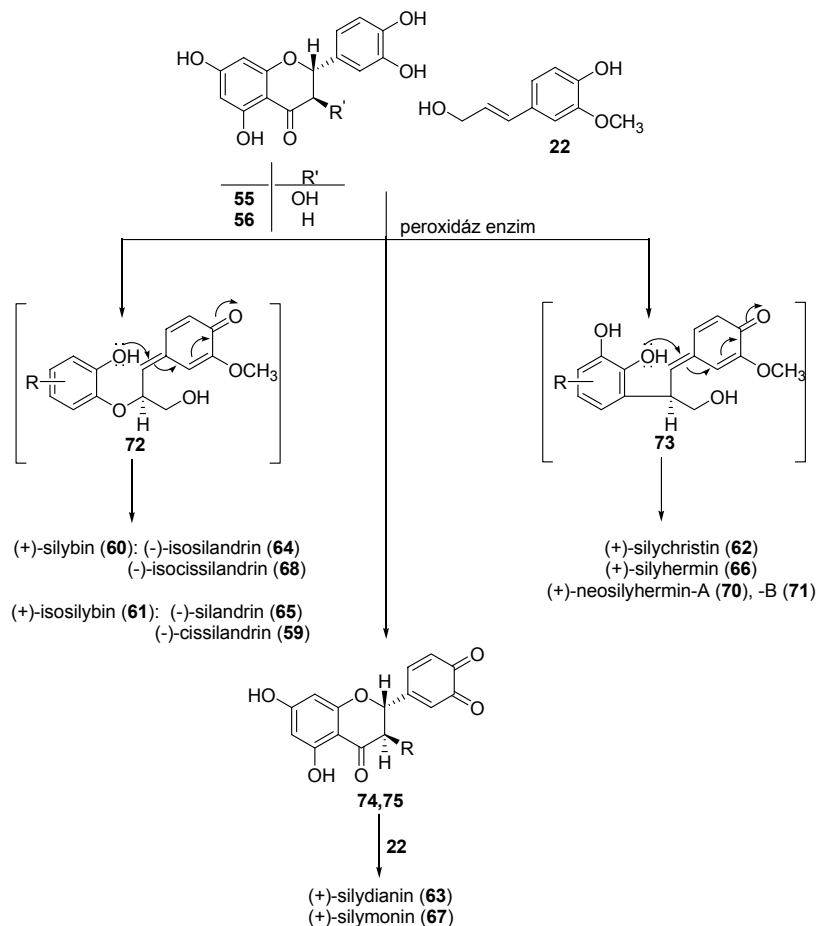
Név	R ¹	R ²	R ³	Abszolút konfiguráció	<i>Silybum marianum</i> változat
(+)-silychristin (62)	4-hidroxil-3-metoxifenil	CH ₂ OH	OH	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>	Lilavirágú
(+)-silyhermin (66)	4-hidroxil-3-metoxifenil	CH ₂ OH	H	Nem ismert	Fehérvirágú



10b. ábra: A máriatövis flavanolignán komponensei

E változattól a **60–63** flavanolignánok 3-dezoxi-származéka; a (-)-isosilandrin (**64**),³⁴ (-)-silandrin (**65**), (+)-silyhermin (**66**), (+)-silymonin (**67**)³⁵ mellett a (-)-isocissilandrint (**68**), a (-)-cissilandrin (**69**) és a (+)-neosilyhermin-A (**70**) és -B (**71**)-t is izolálták.³⁶ Az 1,4-benzodioxán és 2,3-dihidrobenczo[b]furán vázas vegyületek esetében az enzimatikusan kontrollált lépések során, feltehetően a **72,73** kinon-metid típusú köztitermékek keletkeznek, melyből a hidroxil-csoport addíciójával alakul ki a megfelelő gyűrűrendszer. A (+)-silydianin (**63**) és a (+)-silymonin (**67**) esetében, pedig az **55,56** flavanonszármazékok először a megfelelő

o-kinonokká (**74,75**) oxidálódnak, majd ezt követően [4+2] típusú Diels-Alder reakcióban reagálnak koniferil-alkohollal (**22**) (11. ábra).



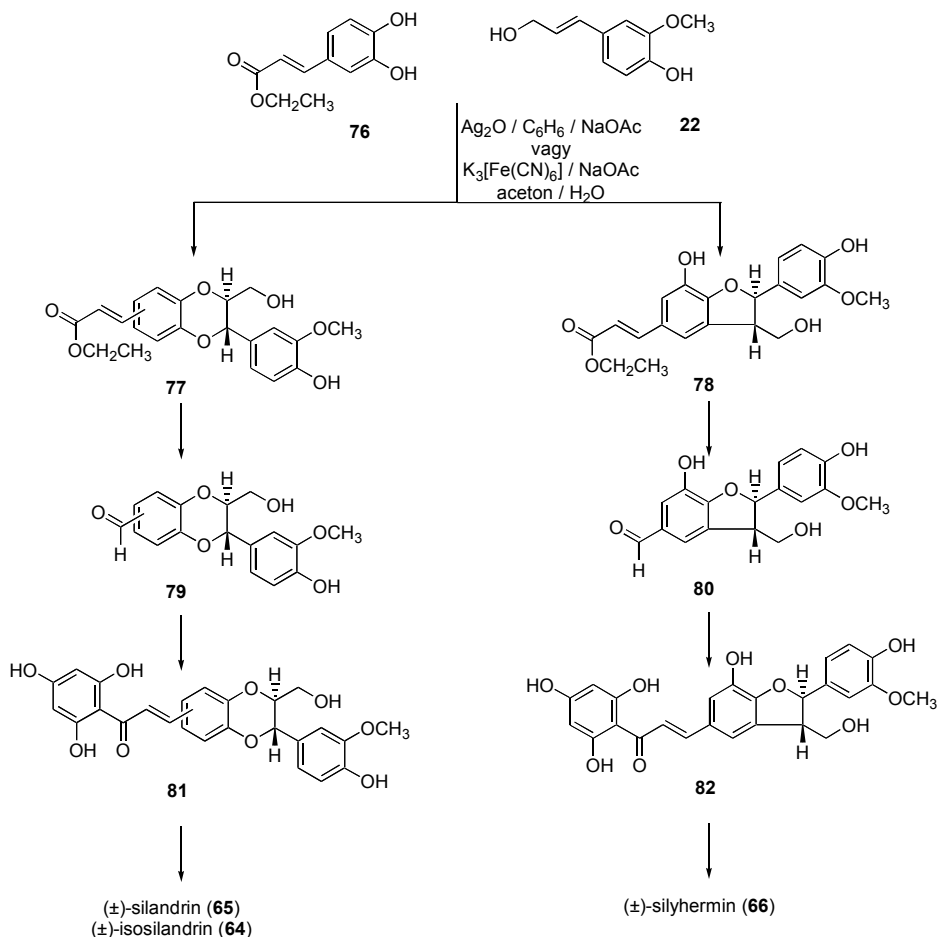
11. ábra

Antus és munkatársai³⁷ kimutatták, hogy a (-)-isosilandrin (**64**) és (-)-silandrin (**65**) eltérően a (+)-silybintől (**60a,b**) és (+)-isosilybintől (**61a,b**), sztereoegységes vegyületek. Az utóbbi két származék ugyanis a $2R,3R,2'S,3'S$ (**60a,61a**) és $2R,3R,2'R,3'R$ (**60b,61b**) konfigurációjú diasztereomerek 1:1 arányú keveréke, azaz a bioszintézis első lépése ($55 + 22 \rightarrow 72$), eltérően a fehérvirágú változatnál tapasztaltakkal nem sztereospecifikus. Érdekes módon az 1,4-benzodioxán gyűrű kialakulásának sztereoszelektivitása is különbözik e két fajtában. Míg a lilavirágú

máriatövisben kizárólag csak *transz*-vegyületek (**60a,b;61a,b**) keletkeznek, addig a fehérvirágú változatban a *transz*-vegyületek (**64,65**) mellett, – ha kis mennyiségben is – de a megfelelő *cisz*-izomerek (**68,69**) is képződnek.

A 3-dezoxi-származékokkal végzett farmakológiai vizsgálatok is érdekes eredményt szolgáltattak. *In vitro* körülmények között a (-)-silandrinnak (**65**) galaktózaminnal és széntetrakloriddal indukált májkárosodást kivédő hatása ugyanis meghaladta a (+)-silybinét (**60**) is.³⁸

A flavonolignánok májvédő hatása elsősorban e vegyületek antioxidáns és szabadgyökfogó,³⁹⁻⁴⁴ valamint a májsejtek protein szintézisét stimuláló⁴⁵⁻⁴⁷ tulajdonságaival hozható kapcsolatba. A (+)-silybinnel (**60a,b**) és a phalloidin-antagonista tulajdonságú antamaniddal (ciklusos dekapeptid) kapcsolatos krisztallográfiai vizsgálatok⁴⁸ szerint a májsejtek membránjához, illetve proteineihez történő kötődésnél, a flavonolignánok flavonon részének van meghatározó szerepe. E vegyületek hatása elsősorban antioxidáns tulajdonságukkal kapcsolatos. Ez abban áll, hogy az ún. reaktív oxigén intermedierekkel (ROS), például szuperoxid anionnal ($O_2^{\cdot-}$) és hidroxil-gyökökkel ($HO^{\cdot}$) reagálva kisebb reakcióképességű és hosszabb élettartalmú gyököket képeznek^{49,50} azaz gyökfogó tulajdonságuk révén megakadályozzák a májban és az endotel sejtekben a malondialdehid mint lipidperoxidációs termék képződését, valamint a lipidperoxidációval járó fokozott oxigén felvételt.⁵¹⁻⁵³ Az 1,4-benzodioxán és a 2,3-dihidrobzeno[b]furán vázas flavanolignánok racemátjainak előállítását kutatócsoportunk^{54,55} a 12. ábrán vázolt úton oldotta meg.



12. ábra

E módszernél a célvegyület lignán vázát a könnyen hozzáférhető kávésavetilészteréből (76) és koniferil-alkoholból (22) biomimetikus kapcsolási reakcióban ($76 + 22 \rightarrow 77$ illetve $76 + 22 \rightarrow 78$) építették ki. Ezt követően a megfelelő heterociklusok (77,78) α,β -telítetlen észter oldalláncát oxidatívén hasítva a 79 ill. 80 aldehid származékokhoz jutottak, melyekből a 81 ill. 82 kalcon származékokon keresztül építették fel a célvegyületek (64-66) flavanon gyűrűjét. E szintézis stratégia a 77 és 78 származékok rezolválása esetén magában rejtje a flavanolignánok sztereoizomerjeinek előállítását is, és így nemcsak a feltételezett

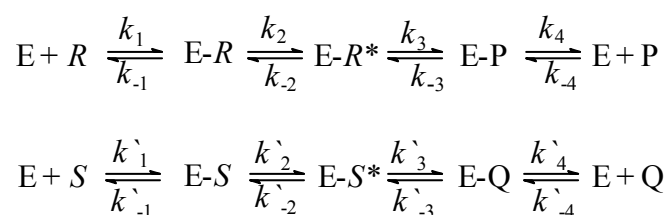
abszolút konfigurációjuk egyértelmű meghatározását, hanem a hatás-szerkezet összefüggések vizsgálatának kiszélesítését is.

E célkitűzéssel doktori munkám során a kutatócsoportunk korábbi eredményeire támaszkodva 2-hidroximetil-1,4-benzodioxán és 2-aryl-2,3-dihidrobenzo[b]furán származékok enzim katalizált kinetikus rezolválásával is foglalkoztam.

2.3. Enzimek alkalmazása a szerves kémiában

A biokatalízis szerves kémiai alkalmazásáról már számos könyv⁵⁶⁻⁶⁰ és összefoglaló cikk⁶¹⁻⁶⁷ jelent meg. Az első ilyen átalakítást a borkősav fermentációval történő rezolválása kapcsán Pasteur írta le.^{68,69}

Az enzim katalizált kinetikus rezolválás -mint például egy észter hidrolízise- az alábbi viszonylag egyszerűsített mechanizmussal írható le:⁷⁰



ahol E az enzim, R a gyorsabban, S a lassabban reagáló enantiomer, E-R (E-S) az enzim-reaktáns E-P (E-Q) az enzim-termék komplex. Az eltérő reakciósebesség a két enzim-reaktáns komplex egymáshoz viszonyított stabilitásától függ. Abban az esetben, ha a megfelelő enzim-szubsztrátum komplex nem vagy csak nagyon lassan tud kialakulni, akkor 50%-os konverzióánál közel 100%-os enantiomer tisztaságú terméket kapunk. Az enzim katalizált kinetikus rezolválás során 100%-os szelektivitást feltételezve az elérhető maximális termelés 50%.

Abban az esetben viszont, ha a visszamaradó enantiomer a termékkel ellentétben gyorsan racemizálható, akkor 50% feletti termelés is elérhető.⁷¹ Ezt az elválasztást dinamikus kinetikus rezolválásnak nevezzük.

Az elválasztott enantiomerek optikai tisztasága az enzim szelektivitásától függ, amely adott enzim esetében a reakciókörülmények megfelelő megválasztásával befolyásolható, és az enantiomer felesleggel (ee%), az enzim szelektivitása a szelektivitási faktorról jellemezhető (E):⁷⁰

$$ee\% = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100 \quad ; \quad E = \frac{\ln[(1-C)(1-ee)]}{\ln[(1-C)(1+ee)]}$$

ahol C a konverzió, az „ee” pedig az enantiomer felesleg értéke. Amennyiben az $E = 1$, nem beszélhetünk enzim szelektivitásról. Ha az elválasztott vegyületeink optikai tisztasága nem megfelelő, akkor a kiindulási anyag visszaforgatásával növelhető az ee% értéke.

Az egyik leggyakrabban alkalmazott enzimek a hidrolázok, amelyek vizes közegben többek között észterek hidrolízisét,⁷² míg szerves oldószerben megfelelő acil donor jelenlétében alkoholok észteresítését⁷² képesek katalizálni. A hidrolázok vizes és szerves oldószerekben egyaránt alkalmazhatók. A vizes közegben való alkalmazásnak a szubsztrát vízdoldhatósága szab határt. Ha a szubsztrát vízdoldékonysága kicsi, akkor az oldódás elősegítésére vízzel elegyedő szerves oldószereket lehet alkalmazni. Vizes és szerves közegben az enzim aktív centrumának konformációja, és ebből adódóan térszerkezete eltérő lehet, így jelentős aktivitásbeli különbséggel kell számolnunk, és ezért mind a reakció sebességét, mind pedig az enzim szelektivitását az oldószer változtatásával befolyásolni tudjuk.

Fitzpatrick és munkatársai⁷³ az enzim szelektivitása és az oldószer fizikai sajátságai (dipólus momentum, dielektromos állandó), míg Laane és munkatársai^{74,75} az enzim szelektivitása és az oldószer logP (a logP az adott oldószernek a víz n-oktanol kétfázisú rendszer közötti megoszlási hányadosának a logaritmus) értéke közötti összefüggést vizsgálták behatóan. Vizsgálataik szerint:

- a) a lipázok kis aktivitást mutatnak olyan oldószerekben, amelyeknél a $\log P < 2$ (pl.: metanol, aceton, piridin, dietil-éter, illetve ezek keverékei),
- b) az aktivitást nehéz megjósolni a mérsékelt poláros oldószerekben ($2 < \log P < 4$, pl.: például n-oktanol, toluol),
- c) az aktivitás általában nagyobb lesz apoláris oldószerekben ($\log P > 4$, pl.: vinil-acetát, hexán).

A vizsgálataik azt is megmutatták, hogy sokkal informatívabb az összefüggés az enzim aktivitás és a logP között, mint a dielektromos állandó és/vagy a

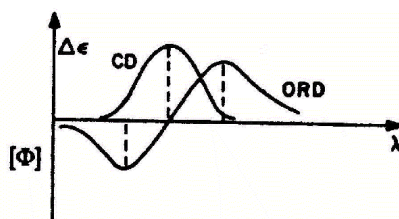
dipólmomentum esetében. Megállapították továbbá, hogy az oldószer víztartalma nagyobb mértékben befolyásolja az enzim aktivitását, mint az enantioszelektivitást. Poláris oldószerek esetében általában 1-3%, míg apoláros oldószerekénél 0,05-1% víztartalom esetén érhető el az optimális aktivitás.

Doktori munkám során e módszert az 1,4-benzodioxán és a 2,3-dihidrobenczo[b]furán vázas vegyületek rezolválása kapcsán alkalmaztam. Minthogy az így nyert vegyületek optikai tisztaságát és abszolút konfigurációját kiroptikai (CD) és királis stacionerfázisú nagynyomású folyadékkromatográfiás (HPLC) vizsgálatokkal határoztam meg, ezért a 2.4 és 2.5 fejezetekben röviden összefoglalom e módszerek legfontosabb elméleti alapjait.

2.4. A kiroptikai spektroszkópia alapjai

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,⁷⁷ 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, és abszorbeálódik a közegben. 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 diszperzióknak (ORD), a színekép előjelváltását pedig Cotton-effektusnak nevezzük. A két cirkulárisan polarizált komponens különböző mértékű abszorpciója, illetve a kilépő fény ezzel kapcsolatos elipticitása vezet a cirkuláris dikroizmus (CD) jelenségéhez.



13. ábra

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, töltéselmozdulás révén egymásra nem merőleges elektromos ($\vec{\mu}$)

($\vec{m}$)

össég (R), az adott elektronátmenet optikai aktivitására jellemző molekuláris paraméter:

$$R = \vec{\mu} \times \vec{m} = |\vec{\mu}| |\vec{m}| \cos \Theta$$

ahol Θ az indukált mágneses és elektromos dipólus momentum vektorok által bezárt szög.

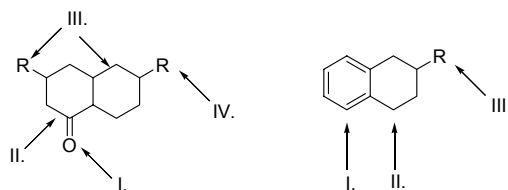
Mint ismeretes a molekula geometriája (abszolút konformációja) és az egyes elektronátmenetekhez kapcsolódó alap- és gerjesztett állapotok hullámfüggvényei között szoros kapcsolat van, és így az utóbbiakból számított átmeneti mágneses és elektromos momentum, illetve rotátorerősség a molekula abszolút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

Jóllehet a számítástechnika rohamos fejlődése már lehetővé teszi, hogy ilyen jellegű számításokat néhány száz Dalton móltömegű molekulákra nagy teljesítményű PC-n is elvégezhessünk,^{78,79} azonban a CD színekpek, és a molekulageometria közötti kapcsolat megteremtésére változatlanul az empirikus adatokon alapuló egyszerűsített modellekhez kell folyamodnunk.

A kiroptikai spektroszkópiában az egyes abszorpciós sávokért felelős elektronátmeneteket a molekula egyes részleteihez, az úgynevezett kromofor csoportokhoz rendeljük. Moscovitz⁸⁰ a királis molekulákat kiroptikai szempontból két nagy csoportba 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.

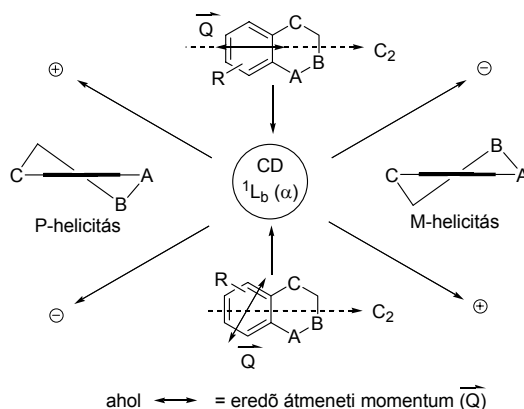
Snatzke ezért a molekulákat – egyes részleteinek a kromoforhoz viszonyított helyzete alapján – királis szférákra osztotta fel.⁸¹



14. ábra

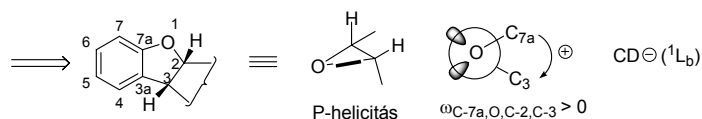
Az első szféra maga a kromofor, a második a kromofort tartalmazó gyűrű. A harmadik szférát a másodikhoz kapcsolódó szubsztituens vagy gyűrű képezi. A negyedik és további szférák kialakítása az előzőekhez hasonlóan történik. Az első szféra, vagyis a kromofor kiralitása az optikai aktivitás szempontjából a legfontosabb tényező. A kromofortól távolodó szféráknak 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.

A királis benzolszármazékok körében Snatzke és Ho⁸² egyszerű helicitási szabályt ismertek fel a királis tetralin (A, B, C = CH₂) és izokinolin származékok körében (A, C = CH₂; B = NH), melyet változatlan formában az 1,4-benzodioxán (A, C = O; B = CH₂)⁸³ és az izokromán kromoforra (A, C = CH₂; B = O),⁸⁴ valamint előjelváltással a kromán kromoforra (A = O; B, C = CH₂)⁸⁵ is ki lehetett terjeszteni. A helicitási szabály szerint P (M)-helicitású gyűrű esetében a benzol kromofor sávja pozitív (negatív) Cotton-effektussal jelentkezik a CD szinképpen.



15. ábra

Snatzke, Kajtar és Werner-Zamojska arra is rámutattak,⁸⁶ hogy a helicitási szabály nem mindig az eredeti formájában (P-helicitású második szférához az 1L_b -sáv pozitív Cotton-effektusa tartozik) érvényes, ugyanis a benzolgyűrűhöz kapcsolódó szubsztituensek hatására (pl.: OCH_3) az 1L_b sávhoz tartozó Cotton-effektus előjele a szubsztituensek helyzetétől függően megváltozhat, jóllehet a molekula abszolút konformációja (konfigurációja) változatlan maradt. Kutatócsoportunk a közelmúltban azt is közölte,⁸⁷ hogy a 2,3-dihidrobenzo[b]furán kromofor esetében a heterogyűrű P-helicitású ($\omega_{C-7a,O,C-2,C-3} > 0$) boríték konformációjához az 1L_b -sáv negatív Cotton-effektusa kapcsolódik.



16. ábra

A doktori munkám során a 2,3-dihidrobenzo[b]furán-, és a 1,4-benzodioxánvázis vegyületek abszolút konfigurációját határoztam meg ezen összefüggések alapján. A 8.O.4'-típusú neolignánok esetében pedig behatóan tanulmányoztam e molekulák abszolút térszerkezete és kiroptikai viselkedése közötti összefüggést.

2.5. Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia

A nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (High Performance Liquid Chromatography = HPLC) az analitikai kémia egyik legsokoldalúbb elválasztási eljárása. Az elválasztás azon alapszik, hogy a minta különböző fizikai-kémiai tulajdonságú komponenseinek megoszlása a mozgó- és az állófázis (lehet szilárd vagy folyadék) között eltérő.

A kromatográfiás körülmények megfelelő megválasztásával a HPLC szinte minden vegyület család vizsgálatára alkalmas^{88,89} és a gázkromatográfiával (GC) szemben a termikusan érzékeny anyagok, például biológiai minták estén is alkalmazható.

A vizsgálandó minta az áramló, un. mozgófázis segítségével halad keresztül egy alkalmasan megválasztott állófázison (stacioner fázis). A minta alkotói a mozgó- és állófázis között megoszlanak és szorpciós képességüktől függően különböző időt töltenek az állófázison. Ez azt eredményezi, hogy a minta alkotói az állófázis mentén különböző sebességgel haladnak előre, azaz elválnak egymástól és az állófázist időben elkülönülve hagyják el. Az ily módon elválasztott alkotókat valamely fizikai vagy kémia tulajdonságuk mérése alapján nemcsak detektálni tudjuk, hanem mennyiségileg is meghatározhatjuk.

A továbbiakban a normál (NP) és fordított (RP) fázisú folyadékkromatográfiával foglalkozom, valamint bemutatom ezek alkalmazását a királis vegyületek elválasztása területén, mivel munkám során e módszereket alkalmaztam.

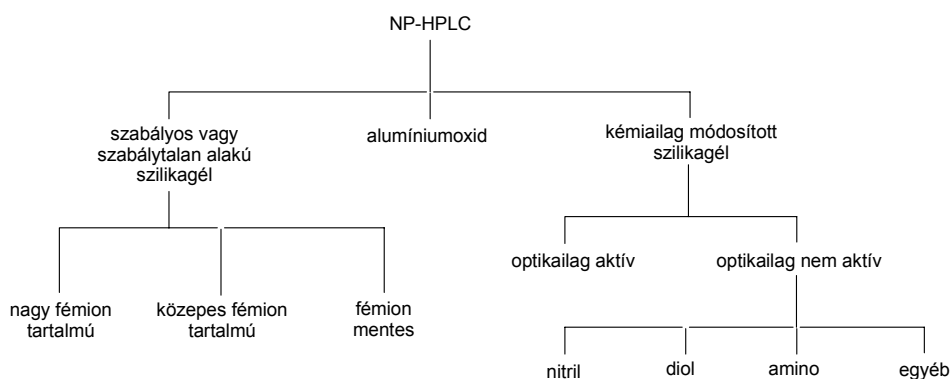
2.5.1. Normál és fordított fázisú folyadékkromatográfia

Az álló- és mozgófázis egymáshoz viszonyított polaritása alapján megkülönböztetünk normál (NP) és fordított (RP) fázisú folyadékkromatográfiát.

NP: normál fázisú folyadékkromatográfiáról akkor beszélünk, ha az álló fázis polárosabb, mint a mozgó fázis.

RP: fordított fázisú kromatográfiánál az álló fázis mindig apolárosabb jellegű, mint a mozgó fázis.

A normál fázison történő elválasztás a nem ionos, apoláros és közepesen poláros anyagok elválasztására alkalmas. A normál fázisú folyadékkromatográfiánál használt állófázisok az alábbi típusokba sorolhatók:



17. ábra

A 17. ábrán megadottnak megfelelően három különböző típusú állófázis használatos a normál fázisú folyadékkromatográfiában. Nevezetesen a különböző módon előállított szilikagélek, a kémiaiilag módosított szilikagélek és az alumínium-oxid.

Normál fázis estén a mozgófázisként általában néhány százalékban úgynevezett poláros modifikátort (pl. 2-propanol, metanol, etanol) tartalmazó n-hexánt használunk.

A normál fázisú HPLC a vegyületek polaritása alapján szelektál. Az elválasztást döntően az határozza meg, hogy a vizsgálandó vegyületek funkciócsoportjai milyen kölcsönhatásba lépnek az állófázissal. Fontos tényező a molekula geometriája is, amely meghatározza, hogy a molekula poláros része hogyan fér hozzá a stacionerfázis pl. szilikagél felületéhez. A szilikagél a leggyakrabban használt állófázis, melynek szabad szilanol (Si-OH) csoportjainak köszönhető az oszlop nagy polaritása és a nagy kapacitása.

A szilikagélek polaritása a Si-OH csoportok kémiai átalakításával változtatható. A módosítással csökken az állófázis polaritása, viszont a bevitt csoport által a stacionerfázis meghatározott specifikus kölcsönhatás kialakítására lesz képes. Az ilyen típusú töltet elválasztóképessége csökken, ha a módosító csoportok szolvólízissel leszakadnak.

A fordított fázisú HPLC-nél az állófázisok döntően alkilánccal (1. táblázat) vagy polimerreléggel hidrofóbbá tett szilikagél alapúak, de meg kell említeni még a szerves gyöngypolimereket és a karbonizált szilikagéleket is. Eluensként vizes metanolt, acetonitrilt vagy tetrahidrofuránt alkalmazunk, mely rendszerek pH-ját pufferek alkalmazásával szabályozhatjuk. A fordított fázisú oszlopokon részben adszorpcióról részben folyadék-folyadék megoszlásról beszélhetünk, mely az állófázison adszorbeálódott folyadékréteg és az eluens között jön létre.

Név	Csoport
Trimetil C1	Si-CH ₃
RP-2 C2	Si-C ₂ H ₅
Propil C3	Si-C ₃ H ₇
Butil C4	Si-C ₄ H ₉
Hexil C6	Si-C ₆ H ₁₃
Oktil C8	Si-C ₈ H ₁₇
Oktadecil C18	Si-C ₁₈ H ₃₇
Fenil C ₆ H ₅	Si-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
Nitril CN	Si-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN
Aminopropil NH ₂	Si-CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂

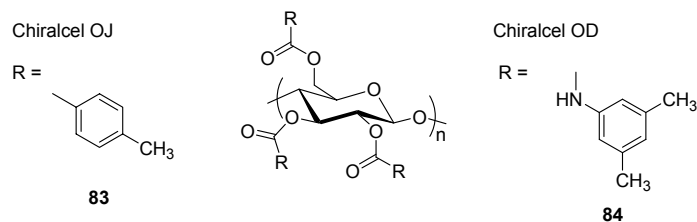
1. táblázat

2.5.2. Királis kolonnák

Az enantiomerek elválasztásához diasztereomer viszonyt kell teremtenünk, melyre három lehetőségünk van. Leggyakrabban optikailag tiszta királis töltetű oszlopokat alkalmaznak, ebben az esetben a diasztereomer képzés az állófázison lejátszódó abszorpciós-deszorpciós folyamatok során történik (direkt módszer). A második lehetőség szerint az elválasztás előtt királis reagensekkel diasztereomer származékokat állítunk elő és ezeket akirális oszlopon választjuk el (indirekt származékképzés). A harmadik esetben a mozgófázis lesz a királis környezet azáltal, hogy pl. ciklodextrint adunk az eluenshez, és akirális oszlopon kromatografálunk (direkt származékképzés).⁹⁰

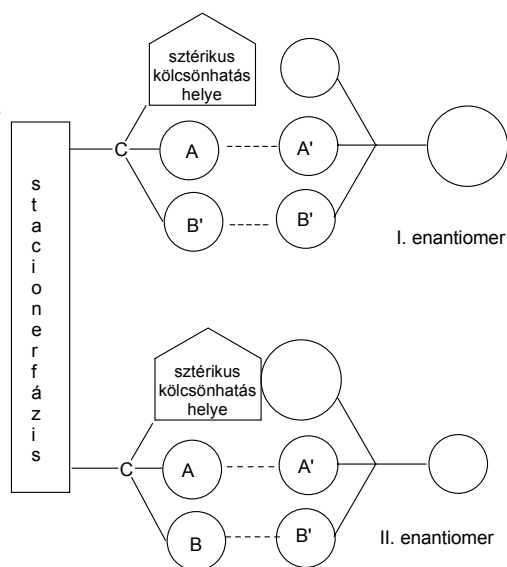
A királis állófázisok alapvetően két csoportra oszthatók, az egyik csoport kisméretű királis molekulákat tartalmaz, mely a szilikagél hordozóhoz kötött, míg a másik csoportban az állófázis egy optikailag aktív polimer⁹¹ (fehérje, szénhidrát, szintetikus királis polimer). A fehérje alapú oszlopokban a különböző eredetű fehérjék (szérum albuminok, glikoproteinek, enzimek) alkotják az álló fázist. Ezek az oszlopok nagyszámú kötőhellyel rendelkeznek, ezért számos vegyületcsalád elválasztására alkalmasak. A β -ciklodextrinnel módosított oszlopok esetén az aszimmetrikus üreg révén komplexképzéssel valósul meg az elválasztás. Hasonló hatás érhető el koronaéterekkel és makrociklulos antibiotikumokkal is.

A helikális kiralitású szénhidrát oszlopok tipikus példái a cellulóz és amilóz alapú állófázisok,^{92,93} melyek természetes állapotukban kevésbé hatékonyak, de a hidroxil-csoportjaik észterekké vagy karbamátokká alakításával hatékonyságuk jelentősen megnövelhető. A cellulóz alapú benzoát származékok közül a Chiralcel OJ [cellulóz-trisz(4-metilbenzoát), **83**], míg a fenilkarbamátok közül a Chiralcel OD [cellulóz-trisz(3,5-dimetilfenilkarbamát), **84**] kolonnák stacionerfázisainak szerkezetét mutatom be, mivel kromatográfiai méréseink során ezeket használtuk (18. ábra).



18. ábra

Ezek az oszlopokon a racém alkoholok elválasztását a stacionerfázis poláris funkciós csoportjai (CO-O; CO-NH) valamint aromás csoportjai az enantiomerek között kialakuló másodrendű kötések –hidrogén-híd, dipól-dipól kölcsönhatás, π - π kötés– teszik lehetővé. A legjobb elválasztást akkor érhetjük el, ha mind a három kölcsönhatás érvényesülhet az állófázis és a molekula között.

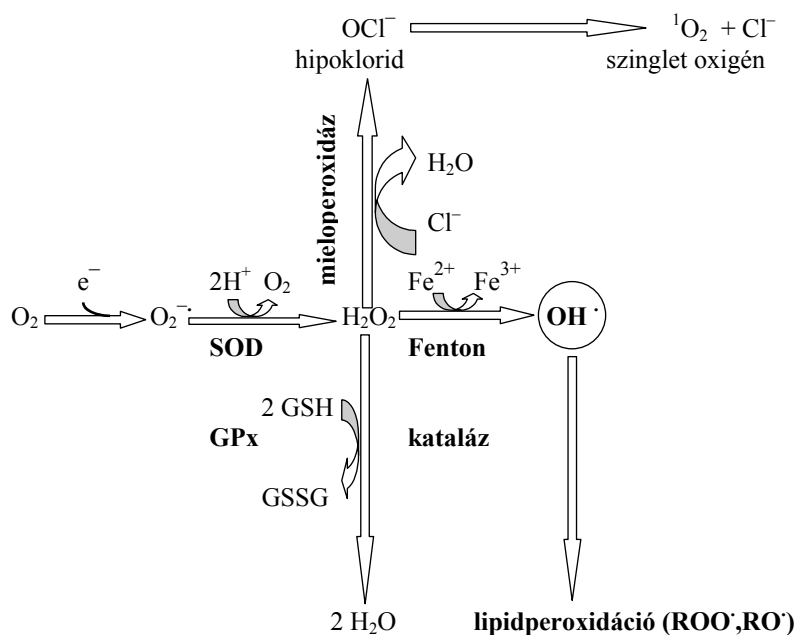


19. ábra

3. Kísérleti munkám

3.1. 8.O.4'-neolignánok szintézise és antioxidáns hatásuk vizsgálata

Az oxidatívstressz fontos szerepet játszik különböző betegségek mint például szív és érrendszeri betegségek, alkoholos májcirrózis, rák stb. patomechanizmusában. Ezeket a káros elváltozásokat az ún. reaktív oxigén intermedierek (ROI) okozzák. A ROI fiziológias körülmények között molekuláris oxigénből (O_2) szuperoxid-anionon ($O_2^{\cdot-}$) keresztül képződnek, melyet a szuperoxid-dizmutáz (SOD) H_2O_2 -á alakít át. A H_2O_2 -ot a glutation-peroxidáz (GPx) és a kataláz enzim vízé bontja el. Ha ez a fiziológias, antioxidáns enzimatis rendszer kimerül, akkor a ROI a sejtfehérjékkel és más biomakromolekulákkal reagálnak. A H_2O_2 például a közismert Fenton-reakcióval hidroxid-gyökké ($OH^{\cdot}$) alakul át, amely a lipidperoxidáció révén a sejtmembrán károsodásához vezet.

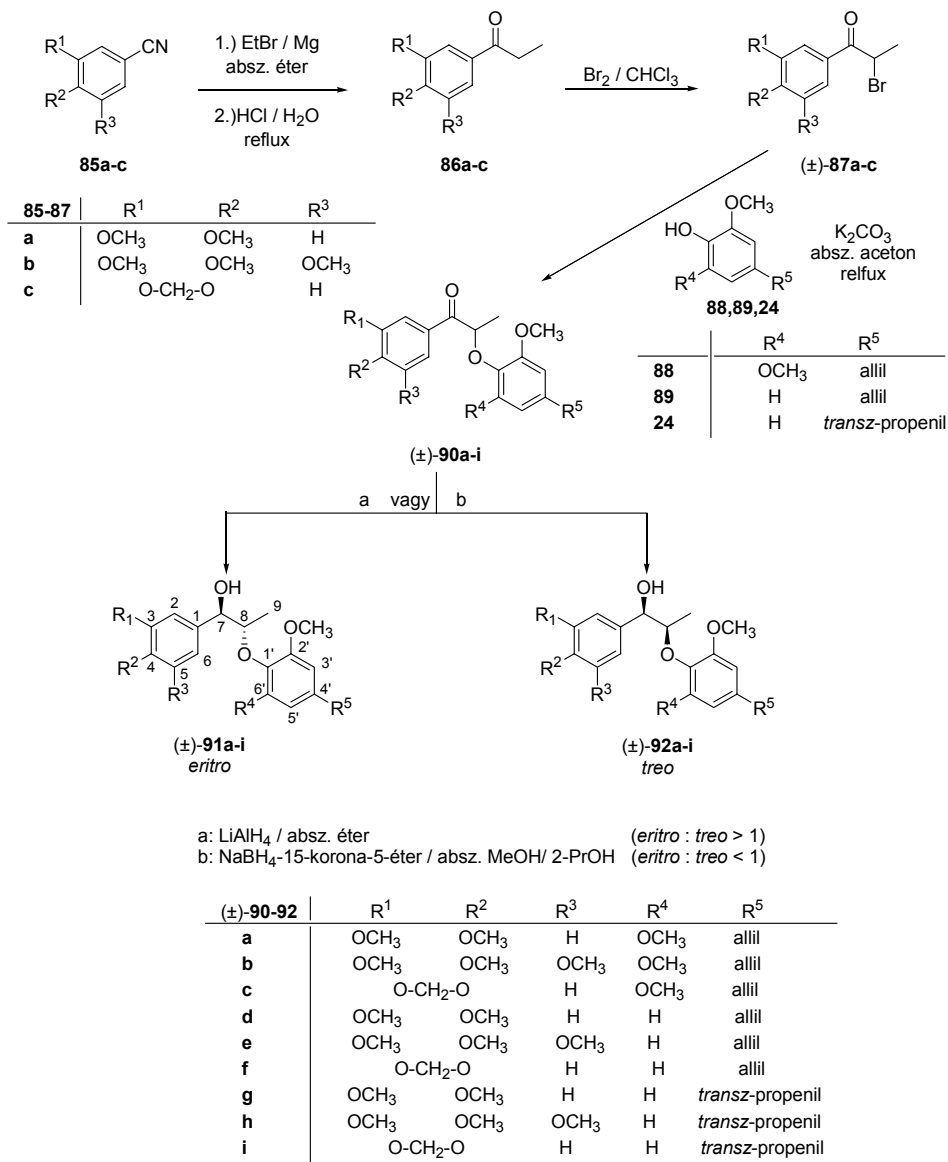


20. ábra

A szervezetünknek az egészséges működése ugyanakkor szükségessé teszi a ROI termelését. A fagocita típusú sejtekben (pl. neutrofilek vagy leukociták) ugyanis a

mileoperoxidáz enzim hatására a H_2O_2 -ből és klorid-anionból hipoklorid-anion keletkezik, amely hatékony szinglett oxigén ($^1\text{O}_2$) forrásként a fagociták targetsejtjeinek elpusztításában játszik fontos szerepet (20. ábra).

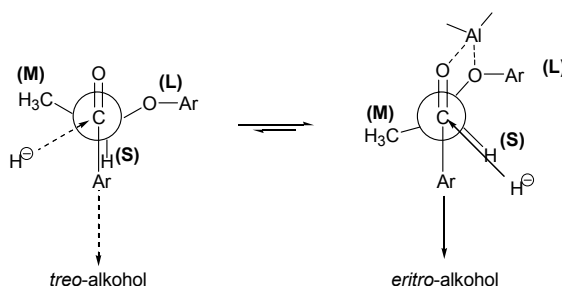
E komplex rendszer egyensúlyában szintén meghatározó szerepet töltenek be a táplálkozásunkkal a szervezetünkbe jutó, természetes eredetű antioxidánsok, mint pl. az α - tokoferol (E-vitamin), és a polifenolok is. E vegyületek azáltal fejtik ki kedvező hatásukat, hogy a ROI-ket antioxidáns és szabadgyökfogó hatásuk révén közömbösítik. A polifenolok családjába tartozó flavono- és neolignánok szabadgyökfogó tulajdonságát már leírták az irodalomban,^{49,51-53,94-104} de érdekes módon a 8.O.4'-neolignánok ezen sajátosságát eddig még nem vizsgálták meg. Minthogy szerkezetük alapján joggal feltételeztük, hogy a *Silybum marianum*-ból nyert flavonolignánokhoz (**60a,b-71**) hasonlóan antioxidáns hatásúak, ezért a biológiailag aktív O-heterociklusok körében végzett vizsgálatainkat folytatva^{54,105-109} a neutrofilek szuperoxid-anion termelésére kifejtett hatásuk vizsgálatához a természetben előforduló **91a-d,g eritro-** és **92 g,h treo-**származékokat, valamint a hatás-szerkezet összefüggések vizsgálatának szélesítése érdekében e származékok rokonvegyületeit (**91e,f,h,i; 92a-f,i**) állítottuk elő (21. ábra).



21. ábra

E vegyületek előállítására a 2.1 fejezetben már ismertetett eljárást alkalmaztuk. Az irodalomban leírt racém α -brom-propiofenon származékokat [(±)-87a-c] a megfelelő **85a-c** nitril származékokból Grignard-reakciót követő brómozással állítottuk elő. E vegyületeket a **88,89,24** fenolokkal kálium-karbonát jelenlétében, acetonban forralva a megfelelő (±)-90a-i ketonokhoz jutottunk, melyek

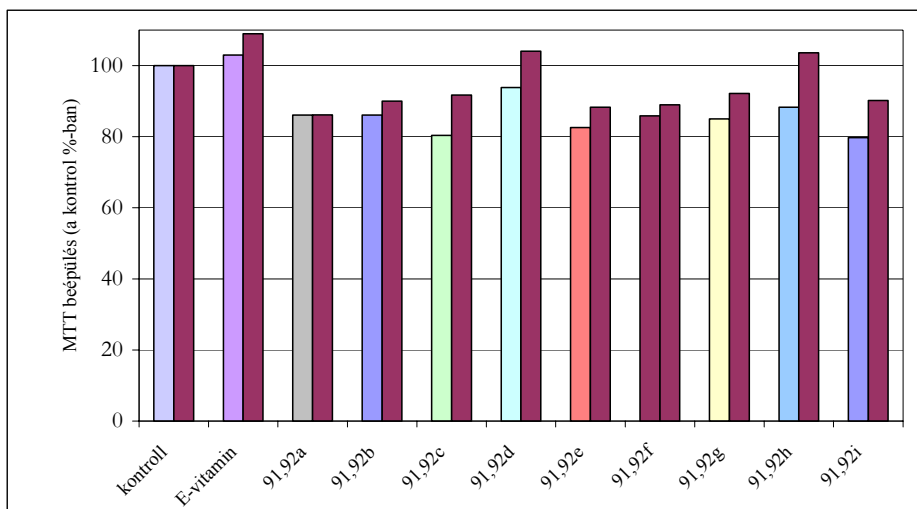
sztereokontrollált lítium-alumínium-hidrides redukciója az *eritro*-(±)-**91a-i** alkoholokat adta többségi termékként. A kisebb mennyiségben kapott *treo*-származékoktól [(±)-**92a-i**] való elválasztásukat preparatív rétegekromatográfiával oldottuk meg. E vegyületek relatív konfigurációjának meghatározása $^1\text{H-NMR}$ szinképük alapján nem jelentett különösebb problémát [$J_{7,8-\text{H}} = \textit{eritro}$: 3-4 Hz, *treo*: 7-8 Hz]. A **90a-i** ketonszármazékok lítium-alumínium-hidrides redukciója során a királis induktor távollétében is nagyfokú (93-99%) diasztereoselektivitást tapasztaltunk, melyet meglepő módon a Cram-szabály alapján nem lehetett értelmezni. Ezen tapasztalati szabály szerint nem az *eritro*-, hanem a *treo*-származék keletkezését jósoltuk. E váratlan szelektivitást a hidrid-reagens Lewis-savas tulajdonságával értelmeztük. Feltételezésünk szerint a hidrid-reagens központi atomja az alumínium kelátgyűrűt képezett a karbonil (C-7) és az éteres kötésben (C-8) lévő oxigénnel, így megváltoztatta a kiindulási anyag preferált konformációját. A hidrid-reagens ebben a konformációban már a kisebb térigényű hidrogén felől támadhat, és ez vezet jó hozammal az *eritro*-alkohol keletkezéséhez (22. ábra). A *treo*-alkoholok [(±)-**92a-i**] esetében a hidrid-reagens nátriumionját 15-korona-[5]-éterrel komplexálva a „csupasz” hidrid reagenst nyertük, melynek támadása a Cram-szabálynak megfelelően már a *treo*-alkoholt szolgáltatta.



22. ábra

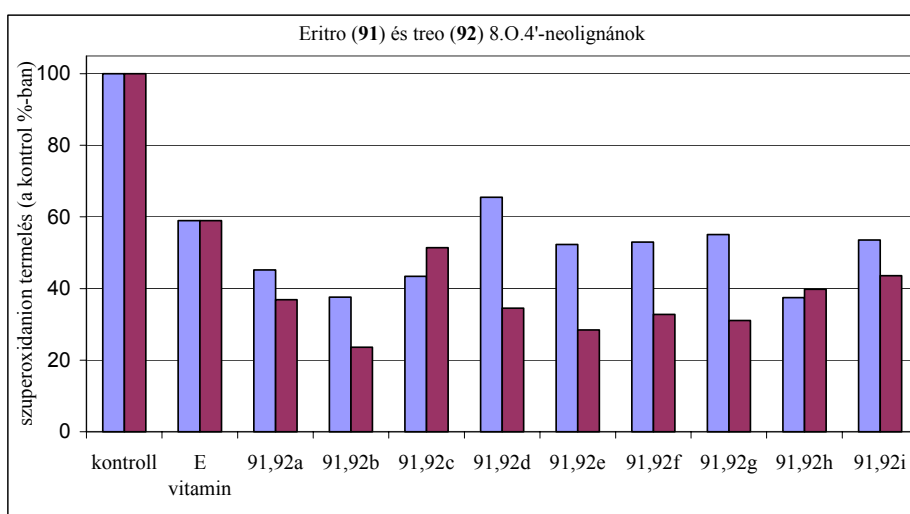
Az így nyert vegyületek antioxidáns tulajdonságát humán polimorfonukleáris leukociták (PMNL) szuperoxid-anionon ($\text{O}_2^{\cdot-}$) termelésére kifejtett hatásuk alapján tanulmányoztuk. Mint ismeretes a humán keringési rendszerben a polimorfonukleáris leukociták (PMNL) a forbol-mirisztát-acetát (PMA) hatására a

protein kináz C (PKC) és a NADPH-oxidáz (redukált nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát-oxidáz) enzimekre gyakorolt hatás révén $O_2^{\cdot-}$ termelnek. Kutatócsoportunk a jelenséget kihasználva egyszerű módszert dolgozott ki flavanolignánok szabadgyökfogó tulajdonságának jellemzésére.¹¹⁰ E módszer szerint a vizsgálandó vegyületeket egészséges egyének véréből izolált PMNL-kal az E-vitamin átlagos vérplazma szintjének megfelelő végkoncentrációban (25 μ M) 37°C-on előinkubáltuk, majd PMA-val történő aktiválást követően a $O_2^{\cdot-}$ termelésüket citokróm C segítségével spektrofotometriásan mértük. A korábbi vizsgálataink azt is megmutatták, hogy e módszer csak akkor alkalmazható, ha a vizsgálandó vegyületek a PMNL-ra gyakorolt citotoxicitása csekély. A **91,92a-i** racém 8.O.4'-neolignánok, mint azt a 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium-bromid (MTT) beépülésének¹¹¹ mérése mutatta, 25 μ M-os koncentrációban nem toxikusak és 100 μ M koncentrációban is csak 20-25%-kal csökkentették az MTT beépülést (23. ábra), így a 25 μ M-os koncentrációban végzett kísérleteknél a $O_2^{\cdot-}$ -termelés változása kizárólag vegyületeink antioxidáns tulajdonságával kapcsolatos.



23. ábra

A PMA-stimulálta $O_2^{\cdot-}$ -termelést 25 μ M-os koncentrációban valamennyi vegyület (**91,92a-i**) szignifikánsan csökkentette, és 10 perccel a stimulációt követően 25-70% közötti gátlást tapasztaltunk. A vegyületek antioxidáns kapacitása 30 perccel a stimulációt követően is még számottevő volt, de annak időbeni változása arra utalt, hogy a molekula szerkezete és antioxidáns hatása között egyértelmű összefüggés van. Az *eritro*- és a *treo*-sorozatba tartató vegyületek szabadgyökfogó képessége ugyanis különbözött (24. ábra).



24. ábra

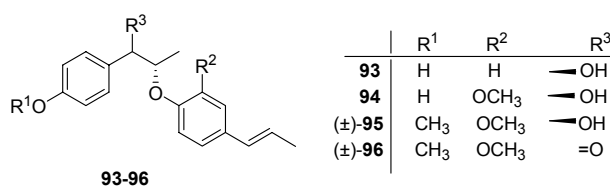
A **92c** *treo*-származék kivételével a *treo*-származékok bizonyultak a hatékonyabbnak, és a gátlóhatás mértéke a **92a,b,e,f,g** vegyületek esetében a 60%-ot is meghaladta. A leghatékonyabbnak a **92b** származék bizonyult. Ez jó egyezésben a korábbi megfigyeléseinkkel^{108,112} arról tanúskodott, hogy a szuperoxidation termelés gátlása és a vegyület lipidoldékonysága között összefüggés van. A metoxi-csoportok számának növelése ugyanis fokozza a molekula lipidoldékonyságát és ezáltal megkönnyíti a sejtmembránba való behatolását, ahol a membránhoz kötött NADPH-oxidáz hatására a szuperoxidation termelődik. A **92e** és **92h** gátlóhatásban megmutatkozó szignifikáns különbség is

arra utalt, hogy az allil-láncot tartalmazó vegyületek sejtmembránba való illeszkedése kedvezőbb.

Mint ismeretes a racémátok biológiai hatása számottevően eltérhet az enantiomerjeikétől. Minthogy a racém **92a-i** *treo*-8.O.4'-neolignánok antioxidáns hatása az E-vitaminéval összemérhetőnek bizonyult kézenfekvőnek látszott, hogy az enantiomerjeik hatását is megvizsgáljuk, azaz a vegyületcsalád rezolválásával és enantioszelektív szintézisével is behatóan foglalkozzunk.

3.1.2. 8.O.4'-neolignánok rezolválása és enantioszelektív szintézise

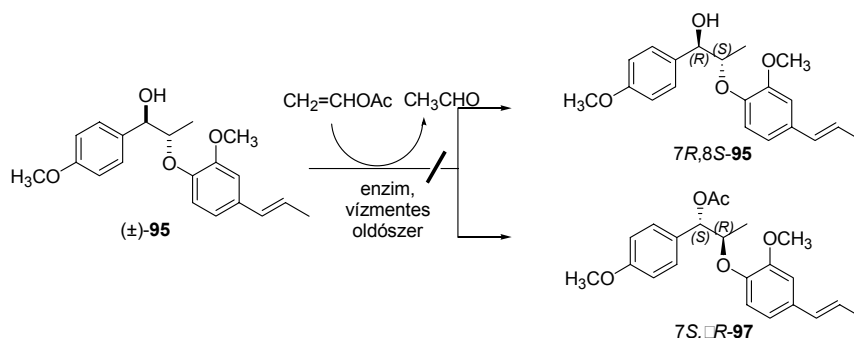
1987-ben Achenbach és munkatársai²² számos más szerkezetű neolignán mellett a (-)-**93,94** *eritro*-sorba tartozó neolignánt különítették el a *Krameria cystisoides*-ből.



25. ábra

E növény feltehetően antibakteriális hatású extraktumát Közép- és Dél-Nyugat-Mexikóban régóta alkalmazzák a népi gyógyászatban, különböző gyomor- és bélrendszeri megbetegedések kezelésére, de a hatásért felelős molekulát még nem azonosították. Úgy gondoltuk, hogy a **95** származék alkalmas modellvegyület lehetne a vegyületek körében általánosan alkalmazható rezolválási módszer vagy enantioszelektív szintézis kidolgozásához. E vegyület racémátját a 21. ábrán már bemutatott úton nyertük a megfelelő keton [(±)-**96**] lítium-alumínium-hidrides redukcióval 93%-os diasztereoselektivitással. Minthogy a májvédő és antioxidáns hatású 1,4-benzodioxán és 2-aril-2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas flavano- és neolignánok szintézise kapcsán kutatócsoportunk sikeresen alkalmazta különböző alkoholok enzimkatalizált rezolválását,^{113,114} ezért azt reméltük, hogy megfelelő enzimet és oldószert választva vinil-acetáttal -mint irreverzibilis acildonorral-

acilezve a ($\pm$)-**95** szekunder alkohol kinetikusan rezolválható. Azt vártuk ugyanis, hogy az enantiomerek acilezési sebességében olyan különbség (pl. $k_{7S,8R} \gg k_{7R,8S}$) van, hogy az 50-60% konverzióig folytatott észterezés után a visszamaradó alkoholt nagy optikai tisztaságban kapjuk meg.



26. ábra

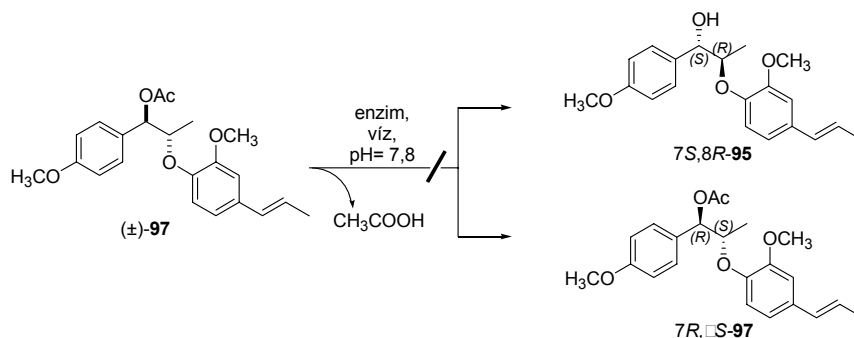
A 2. táblázatban megadott enzimekkel mind vízmentes dioxánban, mind pedig vízmentes acetonitrilben végzett kísérleteinknél egyik esetben sem tapasztaltunk kémiai átalakulást, azaz az *eritro*-alkohol egyik oldószerben sem volt szubsztrátja az enzimnek.

Enzim	Oldószer
<i>Lipase pseudomonas cepacia</i>	absz. dioxán absz. acetonitril
<i>Lipase pseudomonas fluorescens</i>	
<i>Lipase from Candida cipolyta</i>	
<i>Lipase from Aspergillus niger</i>	
<i>Lipase from Penicillium roqueforti</i>	
<i>Esterase immobilised on eupigit</i>	

2. táblázat

Meg kell jegyezni, hogy ez a megállapítás a *treo*-izomerre is érvényes, hiszen a kísérletben használt minták néhány százalékban (~7%) ezt az izomert is tartalmazták. Feltételezésünk szerint az enzim-szubsztrát komplex létrejöttét a nagy térkitöltésű ariloxi-csoport akadályozta meg. Ismeretes, hogy a lipázok konformációja vizes oldatban, sok esetben alapvetően eltér a vízmentes közegben

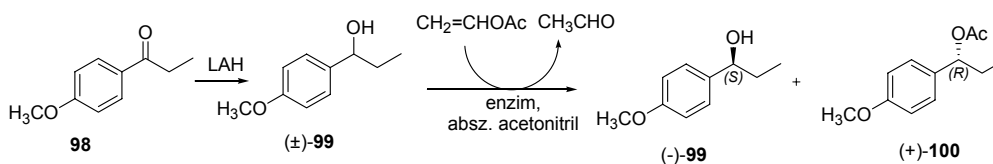
preferált konformációtól, ezért megkíséreltük a racém acetát $[(\pm)\text{-}97]$ enantioszelektív hidrolízisét a *Pseudomonas fluorescens*-ből és a *Pseudomonas cepacia*-ból nyert lipázokkal is (27. ábra).



27. ábra

Sajnos az enzim aktív centrumán vizes közegben sem következett be olyan konformációváltozás, amely lehetővé tette volna az ariloxi-csoportot tartalmazó szekunder alkohol acetátjának megkötődését, és így a kívánt átalakulás egyik enzimmal sem játszódtott le.

A nagy térkitöltésű ariloxi-csoport kedvezőtlen szerepének igazolására a *p*-metoxi-propiofenonból (**98**) hidrides redukcióval könnyen előállítható $(\pm)\text{-}99$ alkohol kinetikus rezolválását próbáltuk meg.



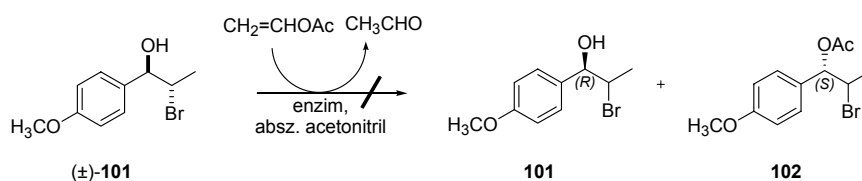
28. ábra

	Konverzió %	ee% (-)- 99	Reakcióidő absz. acetonitrilben	α_D^{20} ^a (S)- 99	$[\alpha]_D^{20}$ ^a (R)- 100
<i>Pseudomonas cepacia</i>	60	50	2 nap	-19.9°	+98.0°
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	60	50	5 nap	-20.0°	+117.0°

^ac= 2.0 g/100ml, C₆H₆

3. táblázat

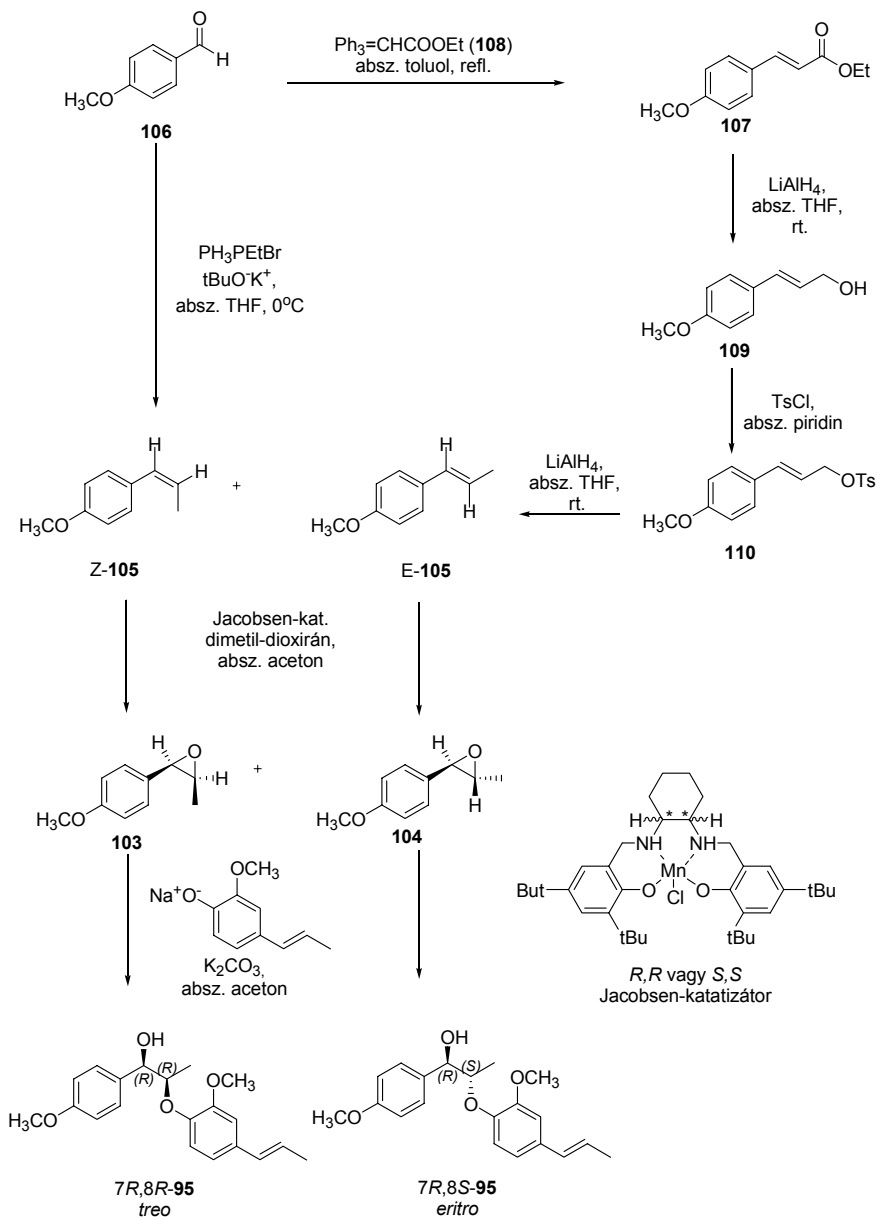
Mind a *Pseudomonas fluorescens*-ből, mind a *Pseudomonas cepacia*-ból izolált lipázokkal vízmentes acetonitrilben vinil-acetáttal elvégzett acilezési kísérletek azt mutatták, hogy a $(\pm)$ -**99**-alkohol ellentétben a $(\pm)$ -**95** racém szekunder alkohollal már szubsztrátja volt az enzimnek, és 60%-os konverzió után mindkét enzim esetében azonos enantiomer felesleggel (50%) az irodalomban leírt¹¹⁵ *S*-(-)-1-(*p*-metoxifenil)-propanol [(-)-**99**] (28. ábra, 3. táblázat) keletkezett. Ez arra utalt, hogy az enzim-szubsztrát komplex létrejöttét a $(\pm)$ -**95** alkoholszármazék esetében valóban a nagy térigényű 2-ariloxi-csoport akadályozta meg. Ezt igazolta továbbá az is, hogy a racém *treo*-brómhidrin [$(\pm)$ -**101**] sem volt szubsztrátja egyik enzimnek sem.



29. ábra

E nem várt eredmények alapján szintézis stratégiánkat módosítottuk abban az értelemben, hogy a 8-4' szén-oxigén kötést a szintézis utolsó lépésében enantioszelektív reakcióban próbáltuk kialakítani.

Ezt Zachino és munkatársai eredményeit¹⁹ felhasználva a megfelelő sztereokémiájú epoxidok (**103** vagy **104**) regioszelektív gyűrűnyitási reakcióira (**103**→**95**, **104**→**95**) támaszkodva terveztük. Adam és munkatársai¹¹⁶ közleménye alapján ugyanis feltételezhető volt, hogy a megfelelő sztirolszármazékból (*Z*-**105** illetve *E*-**105**) dimetil-dioxiránnal, Jacobsen-katalizátor jelenlétében oxidálva nagy enantioszelektivitással a megfelelő epoxidokat elő lehet állítani (30. ábra).

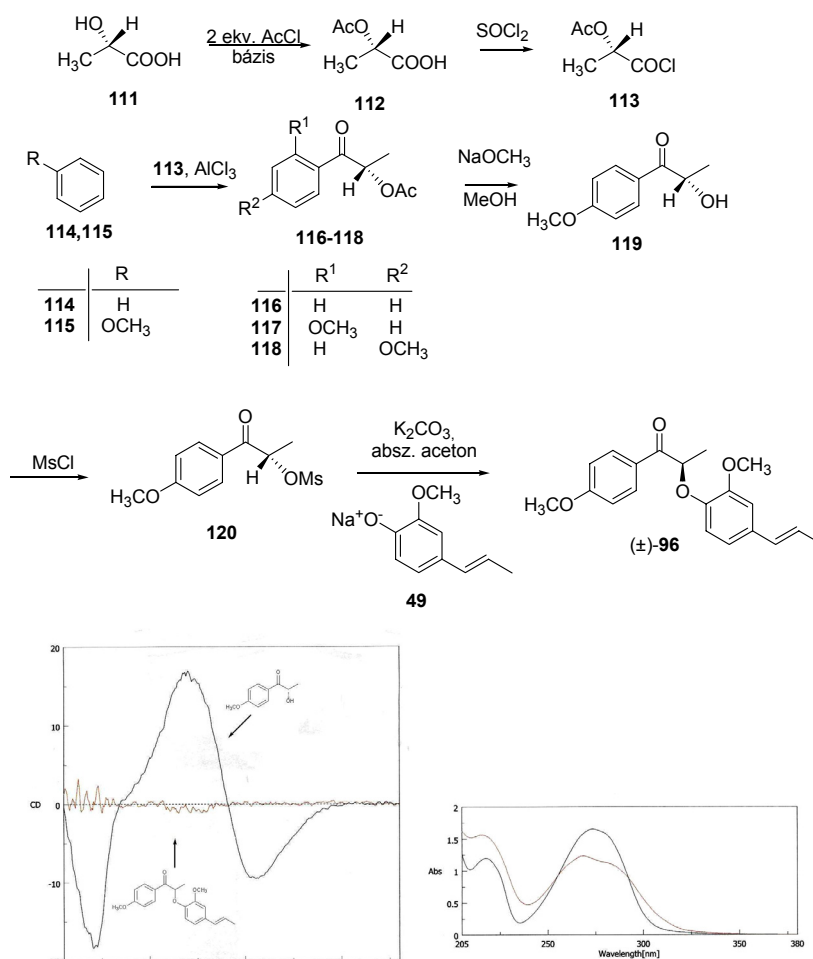


30. ábra

Jóllehet a (*E*)/(*Z*)-**105** sztirolszármazékot ázisaldehidből (**106**) Wittig-reakcióval könnyen nyertük és az alkalmazott körülmények között túlnyomórészt a *transz*-származék (*cisz*:*transz* = 1 : 4.6) keletkezett, elválasztásukat azonban nem tudtuk megoldani.

A sztereoeegységes vegülethez a megfelelő szubsztitúciójú fahéjsav-származékon (**107**) keresztül is megpróbáltunk eljutni. Az ánizsaldehidből (**106**) a **108** foszforánál végzett Wittig-reakcióval csak a **107** *transz*-észtert nyertük, melynek lítium-alumínium-hidrides redukciója során a kívánt *transz-p*-metoxi-fahéjalkohol (**109**) keletkezett; melynek a 30. ábrán feltüntetett redukcióját (*E*-**109**→*E*-**110**→*E*-**105**) nem sikerült megvalósítani.

E kísérletekkel párhuzamosan Hiyama és Fujita közleménye¹¹⁷ alapján a könnyen hozzáférhető jobbra forgató L-tejsavból (**111**) kiinduló szintézissel is próbálkoztunk (31. ábra).

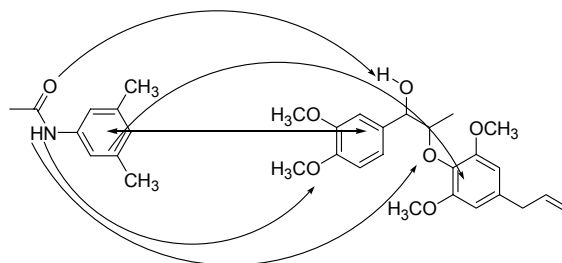


31. ábra

A japán kutatók ugyanis leírták, hogy a benzol (**114**) a **113** savkloriddal reagáltatva jó termeléssel a **116** α -acetoxi-ketonná alakítható át.

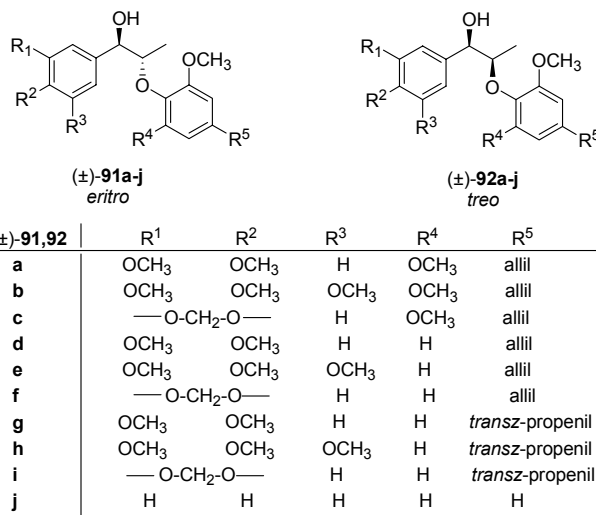
E reakciót anizollal (**115**) elvégezve a **118** ketonszármazék mellett főtermékként (50%) a balra forgató p-metoxi-izomert (**117**) kaptuk meg, melynek enyhe körülmények között nátrium-metilátos átészteresítése a balra forgató **119** hidroxiketont szolgáltatva. E vegyületek optikai aktivitását CD színeképük is igazolta. A szintézis következő lépésében alacsony hőmérsékleten végzett mezilezéssel a **120** mezilátot állítottuk elő, mely ugyan a várakozásunknak megfelelően jó termeléssel (77%) reagált az izoeugenol nátrium-sójával (**49**), de a **96** keton racém formában keletkezett, azaz a nukleofil szubsztitúciót racemizáció követte.

Míthogy az enzimkatalizált kinetikus rezolválási és az enantioszelektív szintézisre irányuló kísérleteim sikertelenek voltak megpróbáltuk a racém *eritro*- és *treo*-alkoholok rezolválását HPLC-s körülmények között királis stacioner fázison megvalósítani. Az irodalom alapján¹¹⁸⁻¹²³ a választásunk a poláris királis egységként cellulóz-trisz-(3,5-dimetilfenilkarbamát)-ot tartalmazó Chiralcel OD kolonnára esett, mivel úgy gondoltuk, hogy a 8.O.4'-neolignánok C-7 szénatomján lévő hidroxil-csoport, valamint a C-8 szénatomhoz kapcsolódó éteres-kötés és a királis stacioner fázis karbamátegységei között erős hidrogén-híd alakulhat ki (32. ábra). Feltételezhető volt továbbá az is, hogy a neolignánok aril-, valamint az állófázis 3,5-dimetilfenil-csoportjai között számottevő π - π -kölsönhatás alakul ki és így olyan hárompontos érintkezés jön létre, amely lehetővé teszi az enantiomerek elválasztását. Megjegyzendő ez a királis kolonnának nemcsak analitikai, hanem szemipreparatív elválasztásra is alkalmas változata a kereskedelemben hozzáférhető.



32. ábra

A kromatográfias körülményeket optimalizálva *n*-hexán : 2-propanol = 90:10 eluens összetételnél 0.9, 0.5 ml/perc áramlássebességnél a racémátok többségénél alapvonal elválást tapasztaltunk (4. táblázat).



33. ábra

Az *eritro*-sorban csak a **91e**, míg a *threo*-sorban a **92a** és **92f** vegyületeket nem tudtuk rezolválni. A diasztereomerek kromatográfias adatait összehasonlítva azt tapasztaltuk, hogy a relatív konfiguráció (*eritro* vagy *threo*) nem játszik meghatározó szerepet az állófázis királis felismerésében. Ezt a támasztotta alá a szubsztituátlan vegyületek (**91j,92j**) alapvonal elválaszthatósága is. Okamoto és munkatársai¹¹⁹ vizsgálatai szerint stacioner fázis NH, C=O csoportjaival kialakuló H-híd, a dipól-dipól kölcsönhatások és a π - π -kölcsönhatás határozzák meg az enantiomerek elválaszthatóságát. A neolignánok C-7 szénatomján lévő hidroxil-

csoport királis elválasztásban betöltött szerepét tisztázandó, megvizsgáltuk a **91j,92j** vegyületek acetátjainak (**91jOAc;92jOAc**) elválaszthatóságát is. Az elválasztás hatékonysága az acetyl-csoportok bevitelével mindkét esetben jelentősen csökkent, de a *treo*-származék esetében ez már oszlop királis felismerésének elvesztését ($R_s = 0.00$) jelentette.

Vegyület	t_{R1}	$k'1$	t_{R2}	$k'2$	α	R_s
91a	20.81	3.94	21.77	4.17	1.06	0.91
92a	29.84	6.08	-	-	-	-
91b	17.38	3.13	18.43	3.37	1.08	0.95
92b	22.49	4.34	32.93	6.82	1.57	5.32
91c	10.08	1.39	13.29	2.16	1.55	5.33
92c	14.40	2.42	17.39	3.13	1.29	3.49
91d	20.81	3.94	26.84	5.37	1.36	4.18
92d	24.84	4.90	37.92	8.00	1.63	6.28
91e	17.97	3.27	-	-	-	-
92e	19.75	3.69	25.76	5.11	1.39	3.43
91f	10.97	1.60	12.89	2.06	1.28	3.24
92f	14.68	2.48	-	-	-	-
91g	23.60	4.60	31.76	6.54	1.42	4.71
92g	27.31	5.48	36.25	7.6	1.39	3.67
91h	21.65	4.14	28.48	5.76	1.39	3.98
92h	23.11	4.48	30.25	6.18	1.38	4.00
91i	12.68	2.01	17.60	3.18	1.58	6.17
92i	15.35	2.64	16.15	2.83	1.07	1.07
91j^a	19.75	3.11	20.93	3.36	1.03	1.42
92j^a	19.79	3.12	21.52	3.48	1.12	1.84
91jOAc^a	11.47	1.39	12.77	1.66	1.20	2.24
92jOAc^a	12.13	1.53	-	-	-	-
91fOAc	8.46	0.76	8.84	0.84	1.10	0.99
92fOAc	8.93	0.86	9.53	0.99	1.15	1.27

4. táblázat Mérés körülmények: Chiralcel OD, $v = 0.9$ ml/perc, ^a $v = 0.5$ ml/perc; n-hexán: 2-PrOH = 90:10; $\lambda = 280$ nm (DAD)

t_R = retenciós idő (min); R_s = felbontás = $2x$ (az enantiomer csúcsok közötti távolság) / a két csúcs sávszélességének összege; k' = kapacitási tényező = (az enantiomer retenciós ideje) - (a kolonna holtideje) / (a kolonna holtideje); α = szelektivitás = $k'2/k'1$

Ezen eredmények arra utaltak, hogy estünkben is nem csak a hidrogén-hidak, hanem a π - π -kölsönhatások és a dipól-dipól kölsönhatások is szerepet játszanak a stacioner fázis királis felismerésénél. Az **91f** és **92f** vegyületek elválasztási adatait (R_s , α) a **91i** és **92i** vegyületekével összehasonlítva megállapítottuk, hogy az aril-csoportok és az állófázis helikális cellulóz vázán kívül elhelyezkedő karbamát egység fenil-csoportjai között a poláris kölsönhatáson túl a π - π -kölsönhatások is jelentősen befolyásolják az állófázis királis felismerését. Ezt támasztja alá az is, hogy a konjugált *transz*-propenilláncot tartalmazó **91i** és **92i** vegyületek rezolválása a **91f** és **92f** vegyületeknél hatékonyabbnak bizonyult (**91f,91i** R_s = 3,24; 6. 17 ill. **92f,92i** R_s = 0,00; 1,07). Ez a jelenség mind az *eritro*- mind a *treo*-sorban kimutatható volt, azonban a *treo*-sorban nagyobb mértékben. Az előbbi esetben ugyanis a molekulák kiterjedt π -rendszere az állófázissal sokkal erősebb kölsönhatást tudott kialakítani.

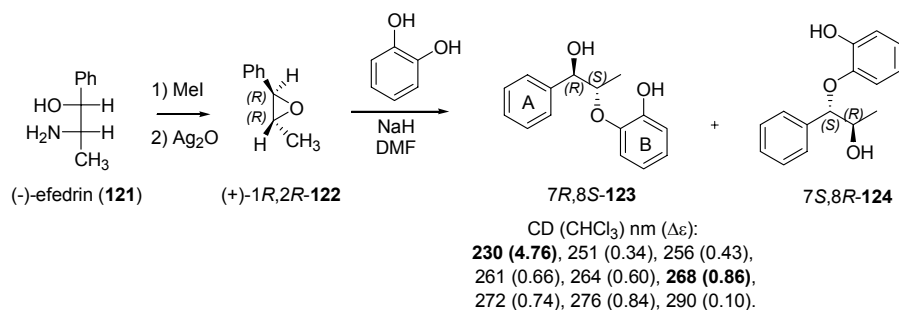
Az online HPLC-CD detektálási technikát használva vegyületeink (kivéve:**91e,92a,92f**) online HPLC-CD kromatogramját is rögzítettük 230 és 245nm-en. Az áramlást a CD-jel maximumán állítottuk meg és 200-350 nm tartományban felvettük a vegyületek CD spektrumát (5. táblázat).

	CD adatok [nm ($\Delta\epsilon$)]		
91a	280 (-1.08)sh, 275 (-1.13), 265 (-0.88)	244 (-10.43)	229 (1.95)
91b	278 (-1.27), 270 (-1.30)	243 (-10.58)	230 (2.21)
91c	296 (-0.59)sh, 290 (-0.87)sh, 281 (-1.35)	246 (-8.35)	217 (-1.55)
91d	278 (-1.78)	239 (-9.52)	226(0.39),216(- 1.63)sh, 209 (-7.19)
91e	294 (-0.60)sh, 283 (-1.71)	239 (-6.79)	224 (-1.95)sh
91f	310 (-1.07)sh, 299 (2.15)sh, 289 (-2.38)	255 (-6.03)	234 (6.20)
91g	312 (-0.67)sh, 294 (-1.78), 277 (-1.93)sh,	263 (5.00)sh, 256 (-6.35)	235 (5.21)

5. táblázat

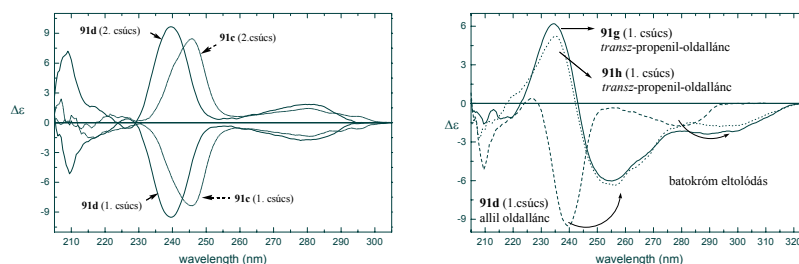
Mivel az UV spektrum a CD-spektrummal egyidejűleg került rögzítésre, ezért a mért abszorbanciákból a cellában lévő minta koncentrációját is ki lehetett

számítani, mivel a vegyületek extinciókoefficiensét (ϵ) a racém minták ismert koncentrációjú UV méréseiből már rendelkezésünkre állt. Ez a technika akkor is sikeresen alkalmazható volt, ha a felbontás kisebb volt, mint 1,00 (**91a**, **91b** $R_s = 0,91$; $0,95$). Az így nyert CD színeképek alapján megkíséreltük az egyes csúcsokhoz tartozó enantiomerek konfigurációjának a hozzárendelését is. Ezt az tette lehetővé, hogy Arnoldi és Merlini¹²⁴ a (-)-efedrinből (**121**) kiindulva három lépésben sztereokontrollált módon az *eritro*-**91j** 2'-hidroxi származékát [(+)-**7R,8S-123**] állították elő, mely vegyületet kiroptikailag egyértelműen jellemezték (34. ábra).



34. ábra

Mint ahogy e vegyület CD színeke a racém **91a-g** származékok rezolválása során elsőként eluálódó antipodokéval tükörképi lefutást mutatott (35. és 38. ábra) így ezek *7S,8R* abszolút konfigurációjára következtethettünk.



35. ábra.

A

B

A: Az **91d** (folyamatos vonal) és **91c** (pontosított vonal) enantiomerjeinek első és második eluálódó csúcsaihoz tartozó LC/CD spektumok

B: Az **91g** (folyamatos vonal) és **91h** (pontosított vonal) spektumainak összehasonlítása az **91d** (szaggatott vonal) spektrumával

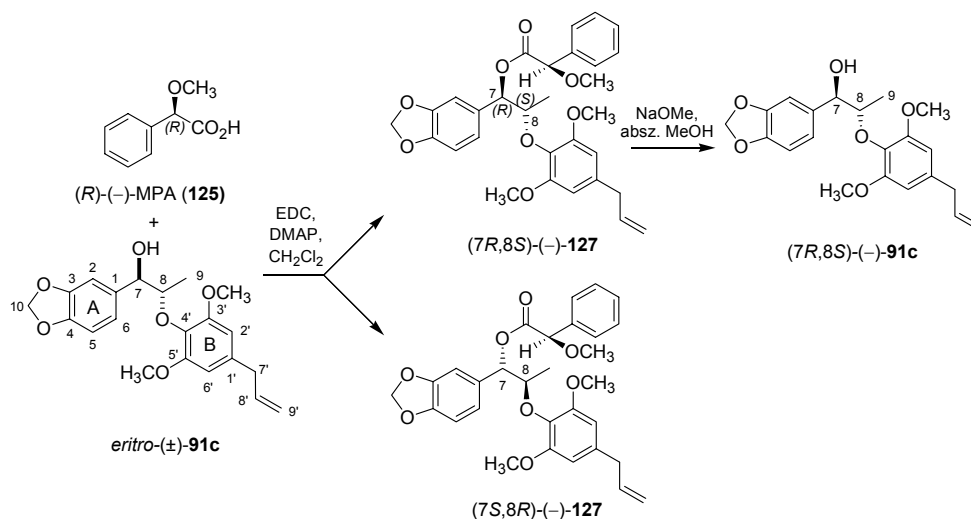
A CD adatok összevetése azt is világosan megmutatta, hogy a molekula kiroptikai sajátságait alapvetően nem a szubsztitúciós mintázat, hanem az A gyűrű királis perturbációja határozza meg és a 7*S*,8*R* (7*R*,8*S*) abszolút konfiguráció az *eritro*-sorban mind a benzolkromofor ¹L_b mind pedig az ¹L_a-sávjánál negatív (pozitív) Cotton-effektussal tükröződik a CD színekben.

A *treo*-sorban kapott CD színek elemzése arról tanúskodott, hogy ilyen egyértelmű kiroptikai összefüggés biztonsággal nem fogalmazható meg. A szubsztitúciós mintázattól függően ugyanis az ¹L_b és ¹L_a sávok előjele az elsőként eluálódó enantiomer (7*S*,8*R* vagy 7*R*,8*S*) esetében estenként azonos a (**92c,d,g,h**) vagy ellentétes (**92b,e**) volt. A **92b** és **92c** esetében az egyes elúciós csúcsokhoz tartozó kiroptikai adatainak különbözősége alapján az is feltételezhető volt, hogy az előjelváltást nem a szubsztitúciós mintázatban megmutatkozó különbség okozza, hanem ez a másodlagos kölcsönhatásokban eredményez olyan különbséget, amely az elúciós sorrend változásához vezet.

Az irodalomban 8.O.4'-neolignánok abszolút konfigurációját eddig vagy Horeau^{20,21} vagy Mosher¹²⁵ módszerével határozták meg. A Horeau módszernél¹²⁶ a vizsgálandó optikailag aktív neolignánt *mezo*-α-fenil-butánsavanhidriddel reagáltatták és a visszamaradó sav forgatóképessége alapján következtettek a szubsztrátum C-7 hidroxil-csoportjának konfigurációjára. A Mosher módszernél¹²⁷ pedig a racém alkoholt pl. *R*- és *S*-α-metoxi-fenilecetsavval (MPA, **125**) vagy *R*- és *S*-α-metoxi-trifluorometil-fenilecetsavval (MTPA, **126**) reagáltatva, a kapott diasztereomer észterek NMR adatainak összehasonlítása alapján adható meg az alkohol konfigurációja.

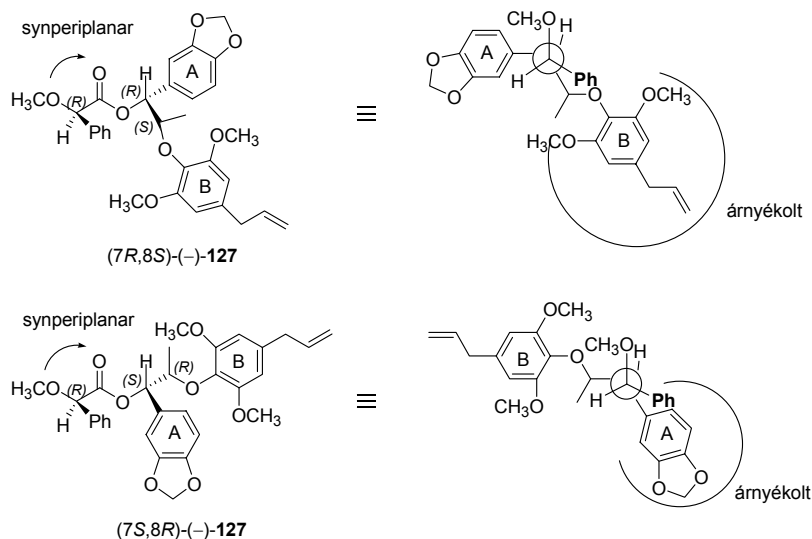
Úgy gondoltuk, hogy a Mosher-módszer preparatív léptékű változata nemcsak a **91a-i** és **92a-i** neolignánok enantiomerjeinek előállítására lehet alkalmas, hanem az *R*-(-)-α-metoxi-fenilecetsavval képzett diasztereomerek ¹H és ¹³C-NMR vizsgálata további bizonyítékkul is szolgálhat a fentebb megfogalmazott kiroptikai összefüggésünk helyességének igazolására is.

A racém ($\pm$)-**91c** neolignánt ezért (*R*)-(-)- α -metoxifenilecetsavval [(*R*)-(-)-MPA, **125**] reagáltatva a (7*R*,8*S*)-(-)-**127** és (7*S*,8*R*)-(-)-**127** diasztereomer észtereket állítottuk elő, melyek oszlopkromatográfiás elválasztása nem jelentett problémát (36. ábra).



36. ábra

Az így nyert észterek NMR adatait a 6. táblázatban foglaltuk össze. Ezen adatok alapján elvégzett konfiguráció hozzárendelésünk azon a molekulamodellezéssel is igazolt feltételezésen alapszik, hogy a MPA-észterek azon konformációja a kedvezményezett, amelyben H-7 hidrogén, a karbonil-csoport oxigénje és az MPA metoxi-csoportja synperiplanaris állásban van.



37. ábra

Így, ha a B gyűrű észleli az *R*-MPA fenil-csoportjának mágneses anizotrópiáját azaz árnyékolását (proton és szén jelek alacsonyabb kémiai eltolódás (δ) felé mozdulnak el), akkor az abszolút konfiguráció *7R,8S*, míg ha az A gyűrű, akkor *7S,8R* (37. ábra). Ennek megfelelően a (7*S*,8*R*)-(-)-127 proton és szén jeleinek kémiai eltolódás (δ) értékeiből kivonva a (7*R*,8*S*)-(-)-127 megfelelő proton és szén jelek kémiai eltolódás (δ) értékeit a B oldalhoz (B gyűrű és a 8,9 atomok) tartozó $\Delta\delta$ különbségek negatív előjelűek, míg az A oldalhoz (A gyűrű) tartozó $\Delta\delta$ különbségek pozitív előjelűek (6. táblázat) az észterek *7R,8S* és *7S,8R* konfigurációjának megfelelően.

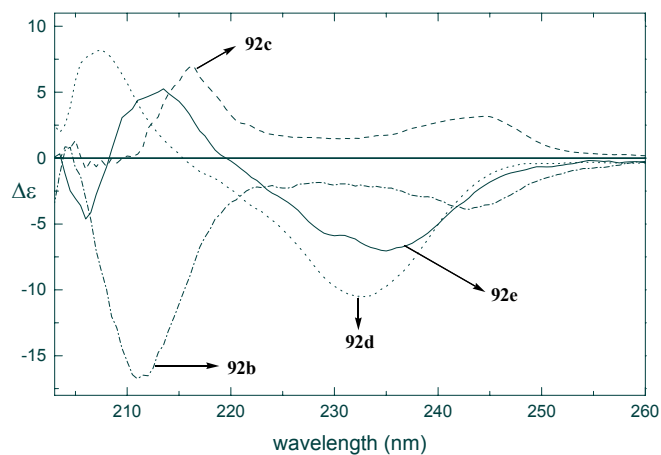
	"A" oldal				"B" oldal						
	2	5	6	10	OMe	8	9	7'	9'	2'	6'
(7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-(-)- 127	6,81 107,58	6,70 107,78	6,68 120,62	5,90 100,87	3,67 55,85	4,30 80,02	1,12 14,68	3,29 40,4	5,05 115,82	6,33 105,60	6,33 105,60
(7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-(-)- 127	6,16 106,64	6,47 107,70	6,15 119,35	5,38 100,82	3,79 55,98	4,25 80,61	1,21 13,80	3,33 40,5	5,08 115,94	6,40 105,52	6,40 105,52
$\Delta\delta$	0,65 0,94	0,23 0,09	0,53 1,27	0,52 0,05	-0,12 -0,12	0,05 -0,59	-0,09 0,88	-0,04 -0,04	-0,03 -0,12	-0,07 0,08	-0,07 0,08

6. táblázat ^1H és ^{13}C NMR adatok

A H-8 proton, valamint a C-9, C-2' és C-6' szén jelek esetében mutatkozó eltérések vagy a metoxi-csoport oxigénjének árnyékoló hatásának, vagy az NMR mérés hibájának tulajdoníthatók. Az így nyert (7*R*,8*S*)-(-)-**127** észterből 1N NaOMe-os elszappanosítás után nyert 7*R*,8*S* alkoholt a HPLC-vel végzett (±)-**91c** rezolválás során másodikként eluálódó enantiomerként azonosítottuk. E vegyület CD spektrumában mind az ¹L_b, mind az ¹L_a sáv pozitív Cotton-effektussal jelentkezett [246 (2.22), 280 (0.46)], jó egyezésben az elsőként eluálódó enantiomerre kapott negatív CD sávokkal [246 (-8.35), 281 (-1.35)], melyhez 7*S*,8*R* konfigurációt rendeltünk.

A *Myristica fragrans*ból izolált (-)-7*R*,8*S*-**91c** 8.O.4'-tipusú neolignán származékot Zacchino és Badano²¹ a megfelelő (±)-**90c** keton lítium-alumínium-hidrid királis induktor jelenlétében kiváltott enantioszelektív redukciójával állítottak elő. A 80%-os enantiomerfelesleggel kapott vegyületek nátrium-D vonalán mért forgatási értéke $[\alpha]_D^{20} = -27$ arról tanúskodott, hogy az általunk kapott vegyület $[\alpha]_D^{20} = -16.1$ optikai tisztasága nem haladja meg az 50%-ot, azaz a (7*R*,8*S*)-(-)-**127** észter hidrolízise során racemizáció is történt. Ezt igazolta a hidrolízis termék HPLC kromatogramjának és CD adatainak a HPLC-CD online úton nyert adatokkal való összehasonlítása is. Minthogy az elszappanosítás során a *treo*-sorba tartozó izomer keletkezését nem tapasztaltuk, így az inverzió mindkét sztereogén centrumot érintette.

A *treo*-8.O.4' neolignánok online HPLC-CD vizsgálata mint már fentebb említettük látszólag ellentmondásos volt és több kérdést vetett fel. (38. ábra).



38. ábra *Treo*-8.O.4' neolignánok (**92b-e**) elsőként eluálódó csúcsainak HPLC/CD spektrumai. **92b**: ----, **92c**:, **92d**: - · - · -, **92e**: —

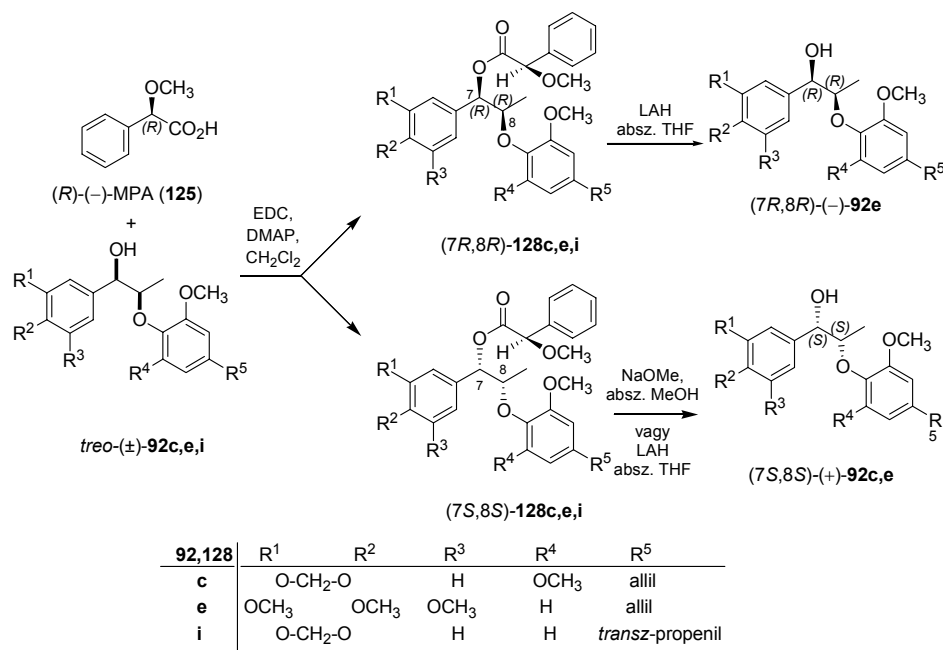
Nevezetesen a B gyűrűn allil-oldalláncot tartalmazó *treo*-8.O.4'-neolignánok közül a **92c** CD spektruma tükörképe volt a **92b** vegyületének, ami azt sugallta, hogy e két vegyület enantiomerjeinek elúciós sorrendje nem azonos vagy azonos elúciós sorrend mellett az eltérő szubsztitúciós mintázat okozza a CD előjel változását. Ez utóbbira lehetett következtetni a **92b** és **92e** vegyületek CD adatainak összehasonlítása alapján is.

	CD adatok [nm ($\Delta\epsilon$)]		
92b	275 (0.37), 270 (0.35), 263 (-0.38)	243 (-3.88)	211 (-16.76)
92c	292 (0.40)sh, 287 (0.50)	244 (3.17)	216 (6.90)
92d	279 (-0.86)sh, 276 (-0.94), 267 (-0.65)	233 (-10.50)	207 (8.19)
92e	280 (0.59)	235 (-7.04), 230 (-5.89)sh	213 (5.26)
92g	298 (-2.12), 290 (-2.01), 278 (-0.51)	250 (-6.08)	216 (2.74)
92h	297 (-0.87), 291 (-0.84), 275 (0.52)	251 (-2.33)	215 (2.43)

7. táblázat

Ezek a vegyületek ugyanis csak egy metoxi-csoportban különböztek, de CD spektrumuk mégis jelentős eltérést mutatott, különösen a nagy energiájú átmeneteknél (7. táblázat).

Ezen ellentmondások tisztázása érdekében a **92c,e,i** származékok *R*-MPA-észtereit (**128c,e,i**) is előállítottuk.



39. ábra

Az oszlopkromatográfiával elválasztott diasztereomer észterek (**128c,e,i**) ¹H és ¹³C-NMR Δδ különbségek alapján (8. táblázat a **128c** vegyületre) megállapítottuk a kiralitás centrumok abszolút konfigurációját, majd a királis induktor eltávolítása után felvettük az optikailag aktív alkoholok CD színeképét és összevettük az online HPLC/CD mérésekből származó megfelelő színeképekkel. Megjegyzendő, hogy az *eritro*-sorban a NaOMe-os elszappanosítás során tapasztalt racemizáció elkerüljük a **128e,i** neolignánszármazékok észter-csoportját lítium-alumínium-hidrides redukcióval távolítottuk el. Jóllehet ez esetben a racemizáció ugyan nem következett be, de csak a **92e** származék esetében sikerült az optikailag aktív alkohol forgatóképességét meghatározni. A másik két vegyület esetében a

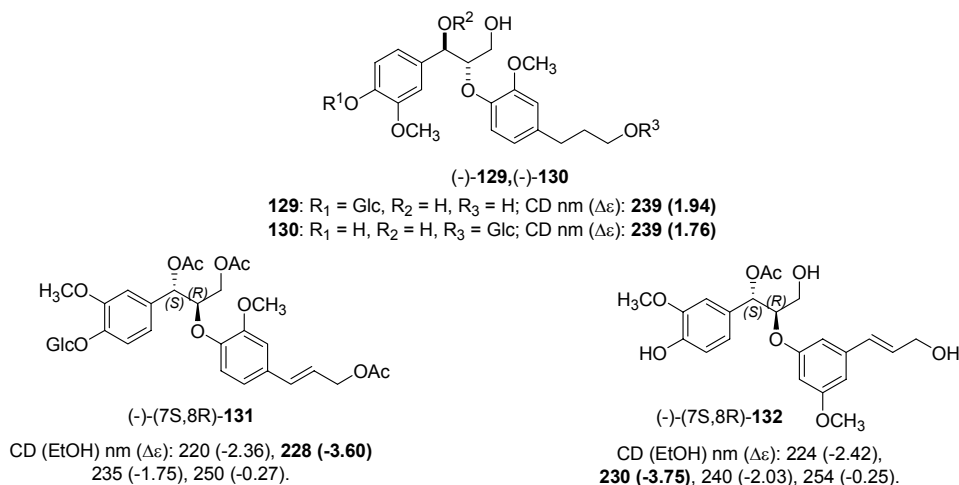
hidrolízis után kromatográfiásan egységes minták ^1H -NMR színeképei az *R*-MPA-ból származó primer alkohol jelenlétére utaltak. E keverékek online HPLC/CD vizsgálata azonban lehetővé tette a CD-színeképek felvételét.

	"A" oldal				"B" oldal						
	2	5	6	10	OMe	8	9	7'	9'	2'	6'
(<i>7R,8R</i>)-(-)- 128c	6,95 107,75	6,88 108,16	6,72 121,06	5,93 100,88	3,73 55,97	4,31 78,26	0,89 15,71	3,30 40,4	5,07 115,86	6,35 105,76	6,35 105,76
(<i>7S,8S</i>)-(-)- 128c	6,44 107,46	6,53 107,67	6,41 120,59	5,86 100,82	3,83 56,15	4,37 79,47	1,03 16,71	3,35 40,4	5,08 115,89	6,44 105,81	6,44 105,81
$\Delta\delta$	0,51 0,29	0,35 0,49	0,31 0,47	0,07 0,06	-0,1 -0,18	-0,06 -1,21	-0,14 -1,00	-0,14 -0,06	-0,01 -0,033	-0,09 -0,06	-0,09 -0,06

8. táblázat

A **92c** MPA-észtereinek (39. ábra) NMR vizsgálata alapján a *7R,8R* konfigurációjú enantiomereként azonosított vegyület esetében a 230-250 nm tartományban ($^1\text{L}_a$ sáv) pozitív Cotton-effektust mértünk. Minthogy az online HPLC/CD mérések során elsőként eluálódott enantiomer CD színeképe ezzel egyezett meg, ez arról tanúskodott, hogy a *treo*-sorban az enantiomerek elúciós sorrendje felcserélődött. Ennek figyelembevételével elemezve a CD adatokat a *treo*-8.O.4'-típusú neolignánok abszolút konfigurációja és kiroptikai viselkedése között is egyszerű összefüggést fogalmazhatunk meg. Az A gyűrűt magába foglaló szubsztituált benzol kromofor $^1\text{L}_a$ és $^1\text{L}_b$ sávjaihoz tartozó Cotton-effektusok pozitívak (negatívak) az *eritro*-sorban *7R,8S* (*7S,8R*), a *treo*-sorban pedig *7R,8R* (*7S,8S*) abszolút konfiguráció esetén.

A 8.O.4'-típusú neolignánok kiroptikai irodalmát áttekintve e kiroptikai szabályunk alapján több esetben a konfiguráció hozzárendelést¹²⁸⁻¹³⁰ módosítanunk kellett.



40. ábra

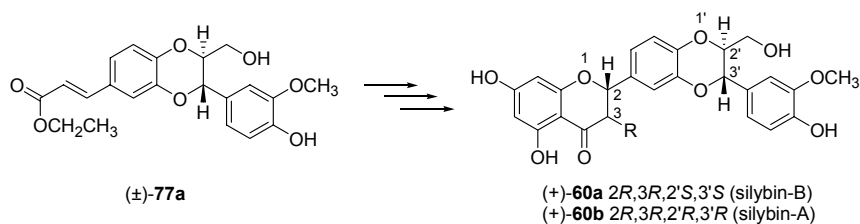
Matsuda és Kikuchi¹²⁸ a *Lonireca graciliper* var. *glandulosa* Maxim leveléből (-)-**129** és (-)-**130** 8.O.4'-neolignán származékot különítették el és abszolút konfigurációjukat a CD és NMR adataik alapján 7*S*,8*R*-nek adták meg. Konfiguráció hozzárendelésük azon alapult, hogy a NOE méréseik alapján feltételezték, hogy az aril-csoportok (A és B gyűrűk) a preferált konformációban olyan térhelyzetben vannak, hogy a lineárisan polarizált fénnel való kölcsönhatás (CD színekép) során az ún. exciton kölcsönhatás jön létre, melynek előjele felhasználható az abszolút konfiguráció megadásában. Meglepő módon közleményük kísérleti részében ugyanakkor nem egy pozitív (vagy negatív) CD couplettet, hanem 239 nm-nél egy közepes intenzitású pozitív Cotton-effektust (**129**: $\Delta\epsilon = 1.94$ és **130**: $\Delta\epsilon = 1.76$) adtak meg. E kísérleti adatokkal jó egyezésben a rokon szerkezetű **91d** származék online HPLC-CD mérései sem igazolták a feltételezett exciton kölcsönhatást. Minthogy e vegyület esetében a 7*S*,8*R* abszolút konfigurációjú enantiomerje 240 nm-nél (¹L_a) és a 280 nm-nél (¹L_b) negatív CD-t mértünk, ezért a japán kutatók által izolált balraforgató **129** és **130** vegyületek abszolút konfigurációja nem 7*S*,8*R*, hanem 7*R*,8*S*.

Greca és munkatársai¹³⁰ Arnoldi és Merlini¹²⁴ eredményeit felhasználva határozták meg a B gyűrűn *transz*-propenil oldalláncú (-)-**131** *eritro*-8.O.4'-neolignán

valamint (-)-**132** a 8.O.3'-neolignán származék konfigurációját (40. ábra). A látszólag helyesen megválasztott referencia vegyület ellenére is hibásan történt a konfiguráció hozzárendelés. Nem vették ugyanis figyelembe, hogy a (-)-**131** és (-)-**132** vegyületek esetében a konjugáció kiterjesztésével a Merlini és munkatársai által megadott általunk is diagnosztikusnak talált 230 nm-nél jelentkező CD sáv a vörös tartomány felé tolódik el és 255 illetve 256 nm-nél jelentkezik. Minthogy ez a sáv ellentétes előjelű így a helyes konfiguráció *7S,8R*.

3.2. 2-Hidroximetil-1,4-benzodioxán származékok enzimkatalizált rezolválása

A 2.2 fejezetben már utaltunk arra, hogy a **77a,b** 1,4-benzodioxán származékok alkalmas kiindulási anyagok a májvédőhatású, természetes eredetű flavanolignánok (pl. **77a** → **60a**, **60b**) szintéziséhez. Minthogy e többlépéses transzformáció egyes lépései az 1,4-benzodioxán gyűrűrendszer kiralitás centrumait nem érintik, így kézenfekvőnek látszott, hogy e vegyületek (**77a,b**) sikeres rezolválását követően ezt a szintézis szekvenciát használjuk mind a természetes anyagok, mind pedig a hatás-szerkezet összefüggések alaposabb tisztázása érdekében a sztereoizomerjeik előállítására is.

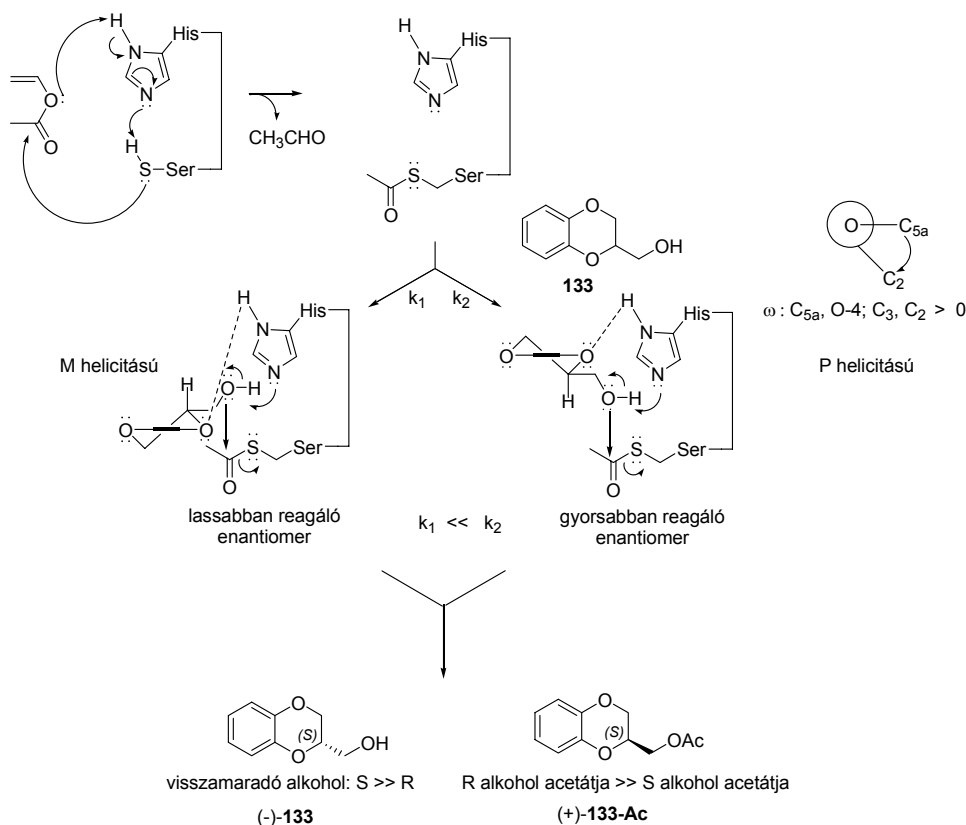


41. ábra

Az enantiomerek [pl. $(-)\text{-77a}$] hozzáférhetőségét enzimkatalizált kinetikus rezolválással kívántuk biztosítani, mivel kutató csoportunk a 2-hidroximetil-1,4-benzodioxán (**133**) esetében e módszert már sikeresen alkalmazta (42. ábra). *Pseudomonas fluorescens* lipáz enzimet és vinil-acetátot, mint irreverzibilis acildonort alkalmazva a kinetikus rezolválás során azt találtuk,¹¹³ hogy az enzim aktív centrumához a P helicitású *R* konfigurációjú enantiomer illeszkedett szorosabban. A heterogyűrű helicitását a C-5,O-4,C-3,C-2 torziós szög előjele alapján (pozitív → P) definiáltuk.

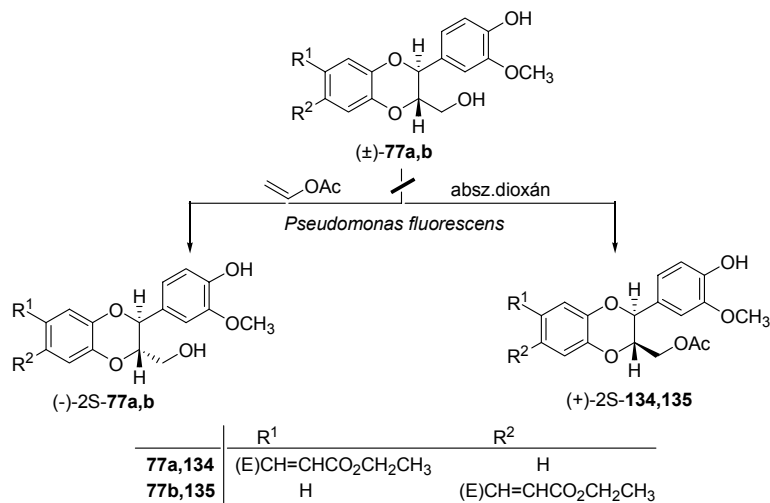
A feltételezett mechanizmus szerint a kinetikus rezolválás első lépésében a vinil-acetát, mint irreverzibilis acildonor az enzim szerin oldalláncát acilezte a hisztidin közreműködésével. A hisztidin egység aminocsoportja és az 1,4-benzodioxán molekula 1-es oxigénje között H-híd alakult ki. Az *R* enantiomer P-helicitású

konformerjének illeszkedése az enzim aktív centrumához -mint azt a sematikus 42. ábra is mutatja- előnyösebb, mint az M-helicitásúé, és így a hidroxilcsoport deprotonálódását követően keletkező alkoholát nukleofil támadása kedvezőbb, ami a P-helicitású konformer gyorsabb acilezéséhez vezetett.



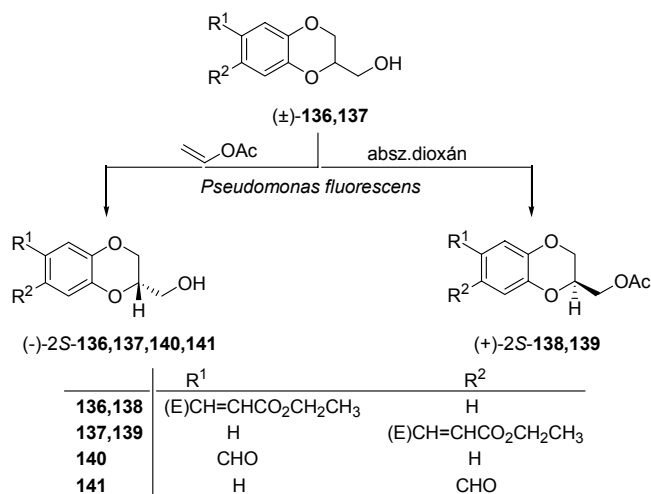
42. ábra

Meglehetősen kellemetlen meglepetésként szolgált, hogy a **77a** és a **77b** 1,4-benzodioxán származékok esetében különféle vízmentes oldószerekben (dioxán, diklórmetán, vinil-acetát) hat nap után sem tapasztaltunk kémiai átalakulást. Kézenfekvőnek látszott az a feltételezés, hogy az enzim-szubsztrát komplex kialakulását vagy az aromásgyűrűn található α,β -telítetlen észter lánc, vagy a 3-as helyzetben lévő aril-csoport akadályozta meg.



43. ábra

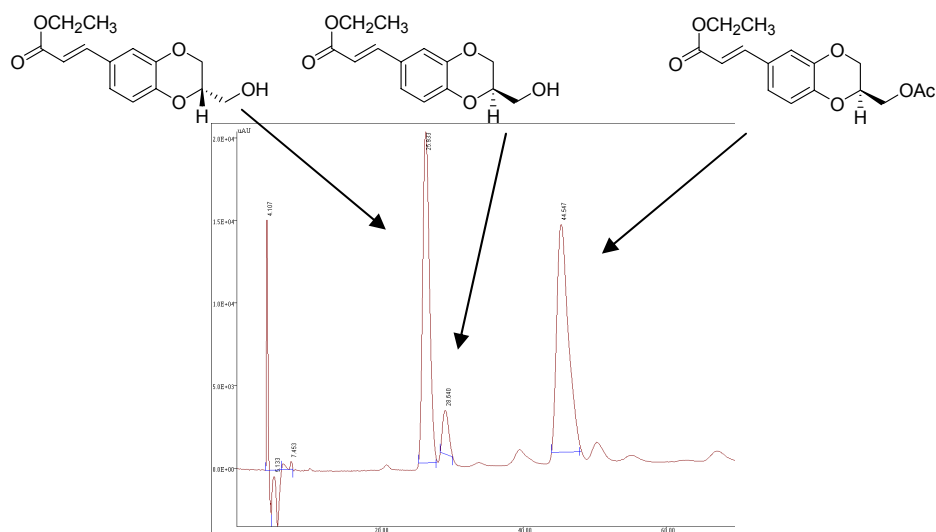
Az enzim aktív centrumának alaposabb megismerése érdekében, ezért különféle hidroximetil-1,4-benzodioxán származék enantioszelektív acilezési reakcióját tanulmányoztuk. Feltételezésünk helyességét tisztázandó először a **136** és **137** fahéjsavészter származék enzimkatalizált rezolválását vizsgáltuk meg. Mindkét esetben absz. dioxánban vinil-acetáttal végzett acilezési kísérletek kromatográfiás követése azt mutatta, hogy a 2-hidroximetil-1,4-benzodioxán (**133**) esetében tapasztaltnál [(±)-**133** → (+)-**133Ac**: konverzió: 62%, reakcióidő: 13.5 óra] számottevően lassabban, de a kívánt acetilszármazékok keletkeztek [**136** → (+)-**138**, **137** → (+)-**139**] (44. ábra). A 45%-os konverziót ugyanis csak 214 óra után értük el. A visszamaradó alkoholokat [(–)-**136**, –**137**] a megfelelő acetilszármazékoktól oszlopkromatográfiával választottuk el. Az abszolút konfigurációjukat kémiai korrelációval, az optikai tisztaságukat, pedig Chiralcel OJ [cellulóz-trisz(4-metilbenzoát)] típusú kolonnán HPLC-vel határoztuk meg.



Vegyület	Idő (óra)	Konverzió (%)	Alkoholok (136,137) ee (%)	Acetátok (138,139) ee (%)	E
136,138	214	45	71	79	14
137,139	214	52	52	75	11

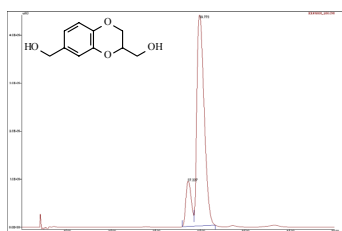
44. ábra

A konfiguráció egyszerű hozzárendelését az tette lehetővé, hogy az α,β -telítetlen oldalláncot katalitikus mennyiségben OsO₄ jelenlétében nátriumperjodáttal hasítva a kutatócsoportunk által szerkezetbizonyító módon előállított¹⁰⁸ megfelelő balraforgató aldehidet [(-)-2S-140 illetve (-)-2S-141] kaptuk meg. Az optikai tisztaság meghatározása a **136** alkohol esetében a reakcióelegyből közvetlenül is könnyen elvégezhető volt. E vegyületek enantiomerjei ugyanis a Chiralcel OJ kolonnán -mint azt a 45. ábra mutatja- alapvonal elválasztással ($R_s = 1.52$) különültek el.



45. ábra

Említésre érdemes, hogy a (+)-2*S*-**138** acetilszármazék esetében a királis stacioner fázis enantiomer felismerése megszűnt, ezért e vegyületek optikai tisztaságát nátrium-etilátos elszappanosítást követően a kapott hidroxiszármazék [(+)-2*R*-**136**] formájában határoztuk meg. Minthogy a másik izomert (**137**) HPLC-vel szintén nem tudtuk rezolválni, ezért az α,β -telítetlen észter oldalláncát két lépésben (**137**→**141**→**143**) hidroximetil-csoporttá alakítottuk át. Az így nyert **143** bisz-hidroximetil-1,4-benzodioxán enantiomerjei ugyanis szintén alapvonalú elválasztással különültek el a Chiralcel OJ oszlopon.

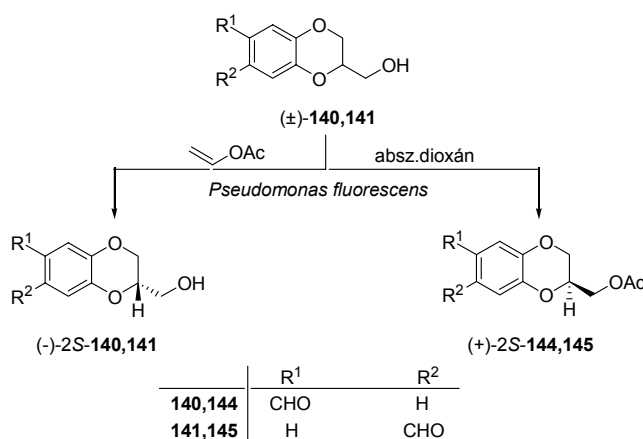


46. ábra

Az így kapott optikai tisztaság értékek (lásd 44. ábra) azt mutatták, hogy a 2-hidroximetil-1,4-benzodioxán (**133**) vázhoz kapcsolódó α,β -telítetlen észter oldallánc számottevően megnehezítette a szoros enzim-szubsztrát komplex

kialakulását és ez a hatás a **137** izomer esetében fokozottabban érvényesült ($E_{133}=22 > E_{136}=14 > E_{137}=11$).

Kézenfekvőnek látszott azt is megvizsgálni, hogy milyen szoros az enzim aktív centrumához való illeszkedés a **140** és **141** aldehid származékok esetében (47. ábra). A hasonló körülmények között végzett acilezési kísérleteink azt mutatták, hogy az enzim-szubsztrát komplex kialakulásához vezető egyensúly e vegyületek esetében már inkább a komplex képződés irányában van eltolva, és így a 45-48%-os konverziót lényegesen rövidebb idő alatt (97 óra) érték el. Az enantiomerek acilezési sebességében megmutatkozó különbség, mint ezt a visszamaradó alkoholok optikai tisztaság értékei [(-)-2S-**140** ee= 65%, (-)-2S-**141** ee= 72%] mutatták, azonban nem járt együtt a szelektivitás növekedésével, sőt a **141** izomer esetében ez jelentősen csökkent ($E_{137}=11 > E_{141}=7.7$).

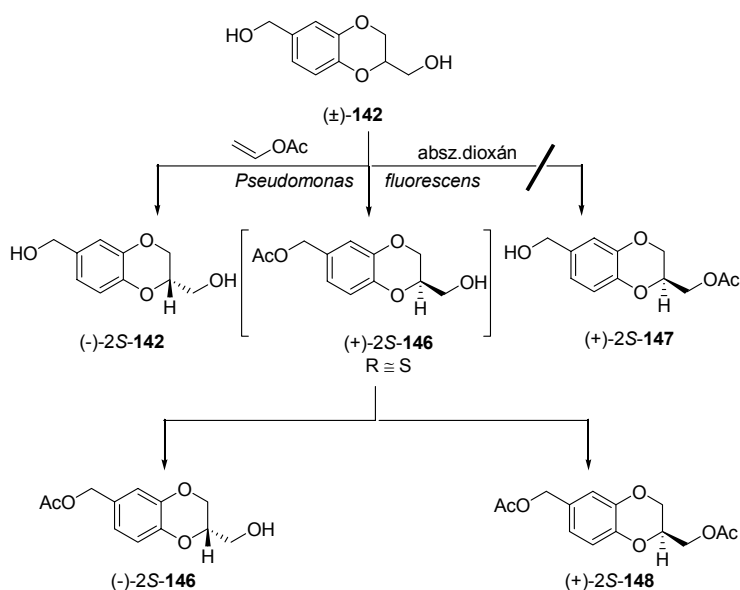


Vegyület	Idő (óra)	Konverzió (%)	Alkoholok (140,141) ee (%)	Acetátok (144,145) ee (%)	E
140	97	45	65	75	14
141	97	48	73	57	7,7

47. ábra

Az enzim aktív centrumának topológiájáról további érdekes információt szolgáltatottak a megfelelő bisz-hidroximetil-1,4-benzodioxánokkal [(±)-**142**, (±)-**143**] végzett kinetikus rezolválási kísérleteink is (48. és 49. ábra). A kinetikus rezolválásuk során az enzim-szubsztrát komplex kialakulását követően a benzil-

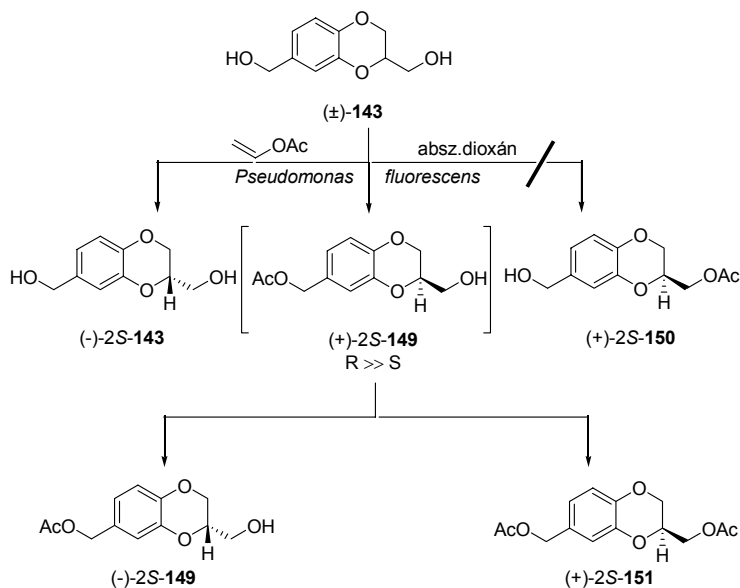
alkoholos hidroxil-csoport acilezésével is számolnunk kellett. Úgy gondoltuk, hogy ha ez ugyanazon a kötőhelyen játszódik le, ahol a C-2 helyzetű hidroximetil-csoport acilezése is megtörténik, akkor ez a keletkező diacetát optikai tisztaságát jelentősen növelné. Mindkét izomer (**142**, **143**) esetében a 66-67%-os konverzióig folytatott acilezési reakciót vékonyrétegekromatográfiával és akirális stacioner fázisú HPLC-vel követve azt találtuk, hogy a kiindulási diolok mellett csak két termék keletkezett.



Vegyület	Idő (óra)	Konverzió (%)	Alkohol (142) ee (%)	Monoacetát (146) ee (%)	Diacetát (148) ee (%)	E
142	167	67	11	75	67	-
$(\pm)\text{-146}$	167	50	-	76	61	9,2

48. ábra

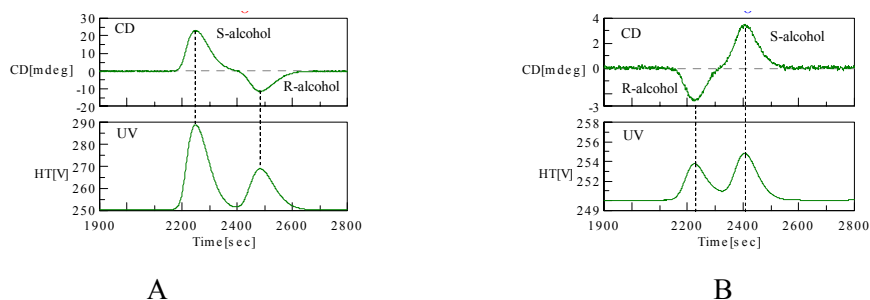
E vegyületeket preparatív rétegekromatográfiával izoláltuk és a legpolárosabb komponenst mindkét esetben a balraforgató diolként [$(-)\text{-142}$, $(-)\text{-143}$] azonosítottuk.



Vegyület	Idő (óra)	Konverzió (%)	Alkohol (143) ee (%)	Monoacetát (149) ee (%)	Diacetát (151) ee (%)	E
143	167	66	33	42	87	-
$(\pm)\text{-149}$	167	55	-	97	59	15

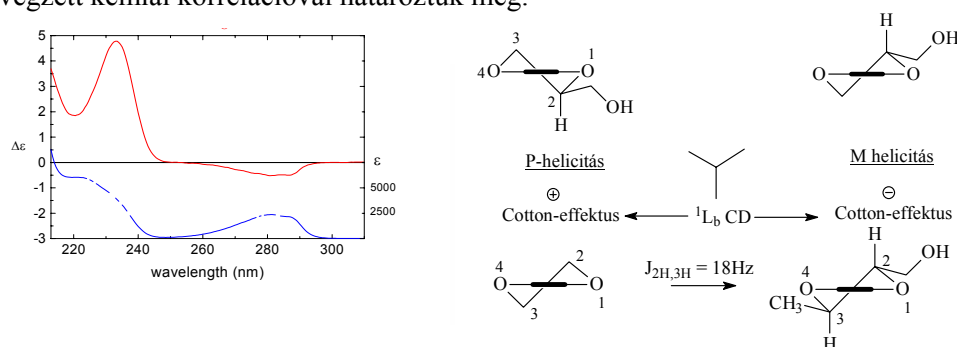
49. ábra

Abszolút konfigurációjukat (*S*) a kutatócsoportunk által megfogalmazott⁸² kiroptikai szabály [$^1\text{L}_b\text{-CD}$ (-) $\rightarrow$ heterogyűrű helicitása $M \rightarrow$ abszolút konfiguráció *S*] alapján, optikai tisztaságukat pedig királis stacioner fázisú HPLC-vel (Chiralcel OJ) határoztuk meg. Mint azt az 50. ábra kromatogramjai mutatják a királis stacioner fázison az enantiomerjeik elúciós sorrendje izomerfüggő.



50. ábra A: $(\pm)\text{-142}$ 233 nm-en ($^1\text{L}_b\text{-sáv}$) felvett LC/CD kromatogramja;
 B: $(\pm)\text{-143}$ 233 nm-en ($^1\text{L}_b\text{-sáv}$) felvett LC/CD kromatogramja

A 6-hidroximetil származék enantiomerjei közül az *S*-, a 7-hidroximetil esetében, pedig az *R*-konfigurációjú alkohol eluálódott elsőként. A stopped-flow technikával felvett CD színek azt is megmutatta, hogy a **(-)-142** alkohol 1L_a -sávjához pozitív, 1L_b -sáv negatív Cotton-effektus tartozik, amelyek alapján a konfiguráció hozzárendelést az 51. ábrán vázolt módon végeztük el. A visszamaradó balrafordító izomer alkoholok [**(-)-2S-142**, ee%= 11%; **(-)-2S-143**, ee%= 33%] alacsony optikai tisztasága egyértelműen arra utalt, hogy a 66-67%-os konverzióig folytatott átalakítás első lépésében az enantioszelektivitás ugyan csekély, de az némileg mégis a jobbrafordító monoacetil származék [**(+)-2R-146** illetve **(+)-2R-149**] keletkezésének kedvez. Jóllehet ezek jelenlétét a kromatográfiás vizsgálatainkkal kimutatni nem tudtuk, mert gyors acileződésük révén a **(+)-2S-148** illetve **(+)-2S-151** diacetátok képződtek. A közepes polaritású termékként izolált vegyületek mindkét esetben -a 1H -NMR színek alapján- a megfelelő balrafordító monoacetil származéknak [**(-)-2S-146**, **(-)-2S-149**] bizonyultak. Az acetilcsoport helyét és a vegyületek abszolút konfigurációját a **(-)-2S-140** és **-141** aldehidekkel végzett kémiai korrelációval határoztuk meg.

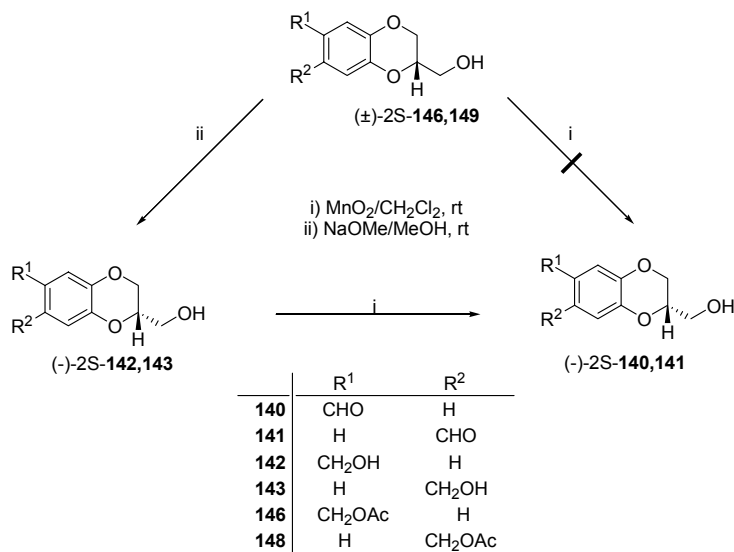


CD adatok [nm ($\Delta\epsilon$)]				UV ($\epsilon \cdot 10^{-3}$)
(-)-2S-142	1L_b	1L_a		286 (5.21)
	286 (-0.50)	233 (4.78)	211 (4.13)	281 (2.36)
	280 (-0.52)			224 (5.92)
				207 (27.26)

51. ábra **(-)-2S-142** CD színeképe

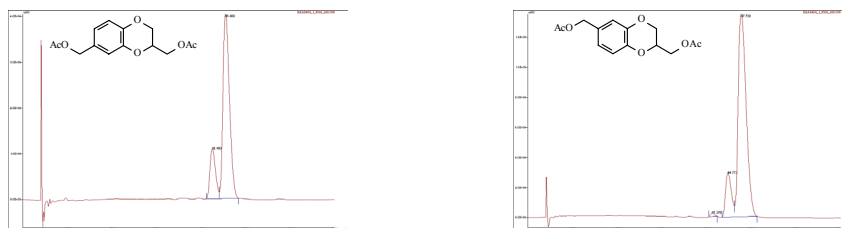
Az enzimkatalizált acilezéssel nyert balrafordító monoacetilszármazékok [**(-)-146**, **-149**] ugyanis mangándioxiddal diklórmetánban szobahőmérsékleten nem

reagáltak, ugyanakkor nátrium-metilátos elszappanosításukat követően hasonló körülmények között a megfelelő balraforgató 2*S*-konfigurációjú aldehideket [(*-*)-2*S*-**140**, -**141**] kaptuk meg és ez azt bizonyította, hogy e vegyületekben az acetilcsoport a benzil-alkoholos oxigénatomhoz kapcsolódik (52. ábra).



52. ábra

A kinetikus rezolválás harmadik termékeként a megfelelő jobbraforgató diacetátokat [(+)-2*S*-**148**, -**151**] azonosítottuk, melyek optikai tisztaságát közvetlenül királis stationer fázisú HPLC-vel (Chiralcel OJ) határoztuk meg (53. ábra).

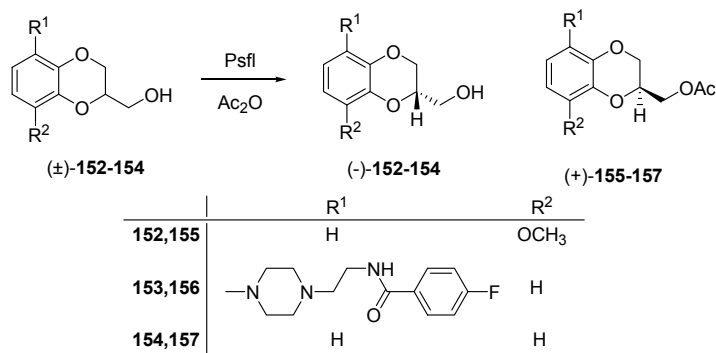


53. ábra

Az online HPLC/CD vizsgálatok azt mutatták, hogy eltérően a (-)-2*S*-**142** és -**143** dioloktól ez esetben az enantiomerek [(+)-2*S*-**148**, -**151**] elúciós sorrendje azonos, azaz a jobbraforgató enantiomerek eluálódtak később az oszlopról.

E vegyületek optikai tisztaságának szignifikáns különbsége ($\Delta ee=20\%$) pedig arra utalt, hogy a (+)-2*S*-**149** monoacetát illeszkedése a kedvezőbb. Ezt igazolták a megfelelő racém monoacetátokkal [(±)-**146**, -**149**] végzett rezolválási kísérleteink is. Az 50-55%-os konverzióig folytatott acilezésnél a C-7 acetoximetil származék [(±)-**149**] esetében a visszamaradó alkohol [(-)-2*S*-**149**] optikai tisztasága ($ee=97\%$) 21%-kal volt ugyanis magasabb (48. és 49. ábra).

Az eddigi vizsgálataink azt mutatták, hogy a szubsztrátum aromás gyűrűjének „térkitöltése” jóllehet a C-6 és C-7 helyzetben eltérő mértékben befolyásolta az enzim enantiomer felismerését, de egyik esetben sem akadályozta meg az enzim-szubsztrát komplex kialakulását. Jó egyezésben korábbi tapasztalatainkkal az aktív centrumhoz való illeszkedés az *R*-konfigurációjú enantiomer esetében bizonyult szorosabbnak.



	Idő (óra)	Konverzió (%)	Alkohol (152,153) ee (%)	Acetátok (155,156) ee%	E	oldószer
152,155	2.6	50	83	81	24	benzol
153,156	144	50	98	78	36	diklórmétán

54. ábra

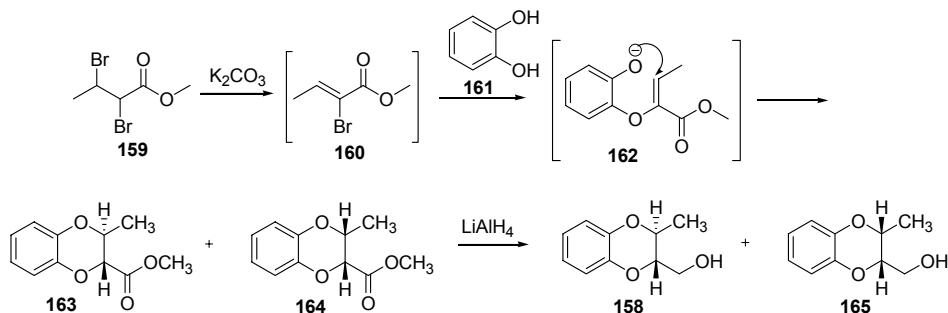
Az 1,4-benzodioxán származékok farmakológiai tárgyú irodalmát áttekintve, a *Pseudomonas* lipázok aktív centrumának topológiáját illetően érdekes adatra

bukkantunk. Ennis és munkatársai ugyanis a közelmúltban számoltak be^{131,132} arról, hogy mind a 8-metoxi-2-hidroximetil-1,4-benzodioxán (**152**), mind pedig a flesinoxán (**153**) *Pseudomonas fluorescens* enzim jelenlétében, ecetsavanhidriddel enantioszelektíven acilezhető (54. ábra).

Jóllehet az acilezési kísérleteiket eltérően kísérleteinktől, nem vízmentes diklórmétánban és dioxánban, hanem benzolban és diklórmétánban végezték, valamint acildonorként vinil-acetát helyett ecetsavanhidridet használtak, de talán mégis joggal feltételezhető, hogy az általunk alkalmazott körülmények között is, hasonló enantioszelektivitású átalakulással számolhatunk.

E feltételezést elfogadva, a *Pseudomonas fluorescens* lipáz enzim aktív centrumának topológiájára vonatkozóan, az előzőekben tett megállapításaink azzal egészíthetők ki, hogy az aromás gyűrűn a C-5 helyzetben lévő nagy térigényű szubsztituens sem gátolja számottevően az enzim-szubsztrát komplex kialakulását [(-)-**153**, ee=98%]. A C-8 szénatomon azonban, a szubsztituens térigényének növelése (H → OCH₃) már számottevő szelektivitás csökkenést okoz (**154**, ee=99%; **152**, ee=83%).

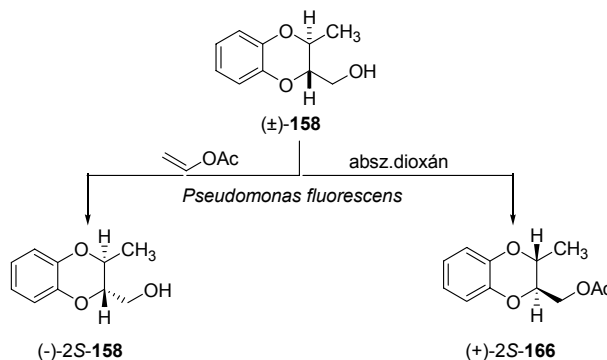
Mínthogy 1,4-benzodioxángyűrű C-3-as szénatomjához kapcsolódó nagy térigényű 4-hidroxi-3-metoxifenil csoportja megakadályozta az enzim-szubsztrát komplex kialakulását és így a kémiai átalakulást [(±)-**77a** → (+)-**134** vagy (±)-**77b** → (+)-**135**], ezért célszerűnek látszott a szubsztituens térigény csökkentésének hatását is megvizsgálni. E vizsgálatokhoz a *transz*-2-hidroximetil-3-metil-1,4-benzodioxánt (**158**) az irodalomban leírt¹³³ módon, 55. ábrán vázolt úton állítottuk elő.



55. ábra

A pirokatechin (**162**) 2,3-dibróm-krotonsav metilészterrel (**159**) történő alkilezése során 30%-os termeléssel a *cisz*- és *transz*-észterek (**163,164**) 1:1 arányú keveréket kaptuk meg. Minthogy ezek elválasztása nehézségekbe ütközött, ezért a keverékeket lítium-alumíniumhidriddel redukálva jutottunk a megfelelő alkoholok (**158,165**) keverékéhez, melyek oszlopkromatográfiás elválasztása már nem jelentett problémát.

A *transz* vegyület (**158**) esetében 25%-os konverzióig folytatott acilezési reakciót egy hét alatt sikerült elérnünk. Ez a reakció azt is igazolta, hogy nem csak az enzim-szubsztrát komplex kialakulását, de az enzim aktívcentrumának enantiomer felismerését is befolyásolja a C-3 szénatomjához kapcsolódó csoport.



Vegyület	Idő (óra)	Konverzió (%)	Alkohol (158) ee (%)	Acetát (166) ee (%)	E
158	168	25	23	12	1.5

56. ábra

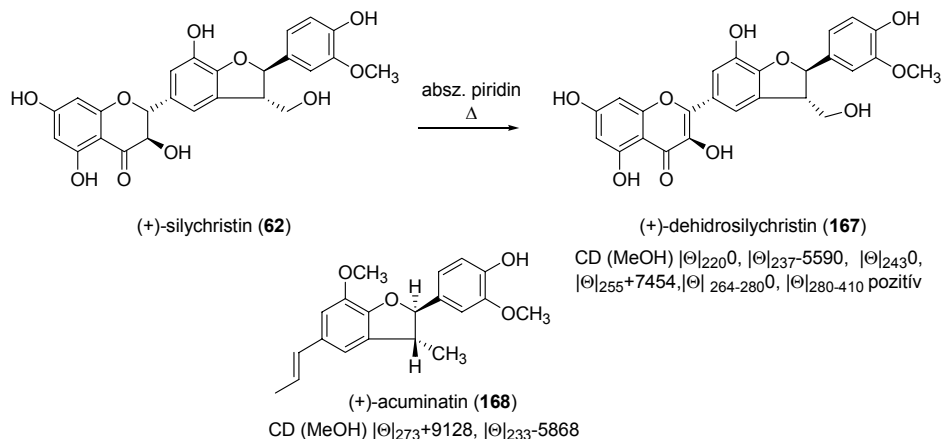
Kísérleteink és az irodalomban közöltek alapján megállapítottuk, hogy az aromásgyűrű különböző térigényű és polaritású szubsztituensei nem akadályozzák meg ez enzim-szubsztrát komplex kialakulását. Minden esetben az *R* konfigurációjú enantiomer acileződött gyorsabban, de a szelektivitás mértéke erősen szubsztituens függő volt. A legnagyobb szubsztituens effektust a C-3 helyzetben tapasztaltuk. A hidrogénatomnak metilcsoportra történő cseréje az egyensúlyt ($\text{E} + \text{S} \rightleftharpoons \text{ES}$) erősen a szubsztrát irányába tolta el, míg a nagy

térkitöltésű arilcsoport jelenlétekor az enzim-szubsztrát komplex már ki sem alakul.

3.3. 3-Hidroximetil-2,3-dihidrobenzo[b]furánok enzimkatalizált kinetikus rezolválása és a (+)-silychristin abszolút konfigurációjának meghatározása

A 2.2 fejezetben már utaltunk arra, hogy a 3-hidroximetil-2,3-dihidrobenzo[b]furán váz számos flavano- és neolignán származék építőeleme. Így e szerkezeti elem a Legalon® egyik hatóanyagában a silychristinben (**62**) és e vegyület 3-dezoxiszármazékában a silyherminben (**66**) is felismerhető.

Ez utóbbi vegyület racém formában történő előállítását a 12. ábrán feltüntetett úton (lásd 13. oldal) kutatócsoportunk⁵⁵ oldotta meg. A szintézis kulcs intermediere a **80** aldehidszármazék volt és úgy gondoltuk, hogy ennek enantiomertiszta (2*R*,3*S* vagy/és 2*S*,3*R*) formában történő előállítása lehetővé tenné nemcsak e természetes anyagok feltételezett abszolút konfigurációjának az igazolását, hanem teljes szintézisüket is. A (+)-silychristin [(+)-**62**] abszolút konfigurációjára kiroptikai vizsgálatok alapján Wagner és munkatársai¹³⁴ tettek javaslatot. E vegyület kromanongyűrűjében lévő kiralitás centrumokhoz etanolban felvett CD szinképében 332 nm hullámhossznál ($C=O \ n \rightarrow \pi^*$) mért pozitív Cotton-effektus ($\Delta\epsilon=+2.61$) alapján 2*R*,3*R* konfigurációt rendelték.

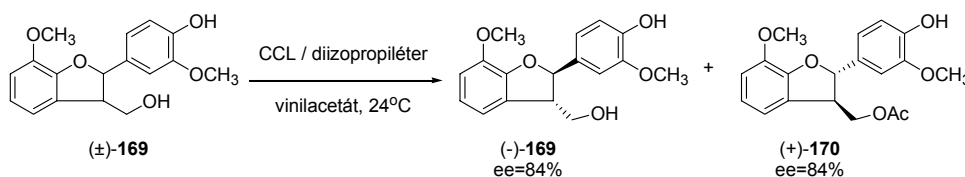


57. ábra

Zanarotti¹³⁵ a (+)-silychristin (**62**) enyhe körülmények között végzett magas hozamú (94%) dehidrogénezésével nyert a (+)-dehydrosilychristin (**167**) kiroptikai

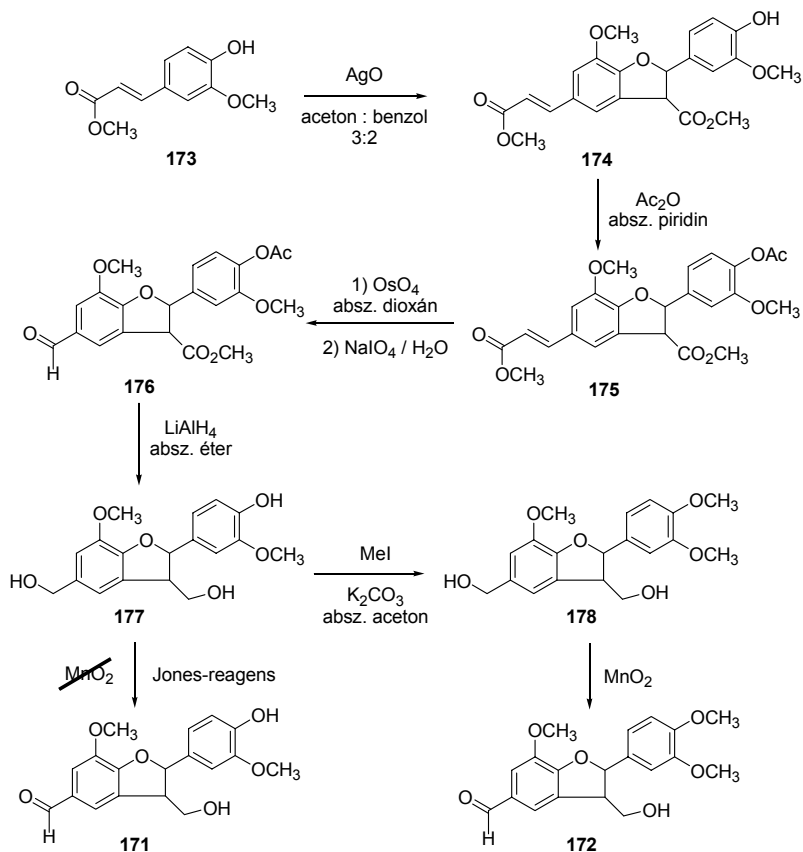
adatainak a (+)-acuminatinével [(+)-**168**]¹³⁶ való összevetésével a dihidrobenzo[b]furán gyűrű kiralitás centrumainak 2'*R*,3'*S* konfigurációjára következtetett.

Ezen előzmények alapján kézenfekvő volt, hogy a fentebb említett **80** 2,3-dihidrobenzo[b]furán aldehidszármazék és rokon vegyületeinek enzimkatalizált kinetikus rezolválásával -a kutatócsoportunk e területen már korábban megszerzett tapasztalataira támaszkodva- behatóbban foglalkozzunk. A közelmúltban ugyanis beszámoltunk arról, hogy a **169** 2,3-dihidrobenzo[b]furán származékból diizopropiléterben vinilacetáttal végzett *Candida cylindracea* lipáz (CCL) katalizálta acilezési reakcióban 52%-os konverzió mellett magas szelektivitással (*E*=36) a jobbraforgató enantiomer [(-)-2*S*,3*S*-**169**] és a balraforgató enantiomer acetilszármazéka [(+)-2*S*,3*R*-**170**] magas optikai tisztasággal nyerhető.¹¹⁴



58. ábra

Megemlítendő, hogy a (-)-**169** dihidrobenzo[b]furán származék nem volt szubsztrátja a *Pseudomonas fluorescens* lipáznak (PFL), a *Rhizopus arrhizus* lipáz (RAL) esetében pedig csökkent enantioszelektivitással (*E*=6.8) ugyan, de az enzim enantiofelismerése ellentétes [(±)-**169**→(+)-2*S*,3*R*-**169** + (-)-2*R*,3*S*-**170**] volt. Az enzimkatalizált kísérleteinkhez szükséges modellvegyületeket (**171**,**172**) a ferrulasav metilészteréből [(±)-**173**] kiindulva a kutatócsoportunk által már leírt úton⁵⁴ nyerhető racém **174** észterszármazékon keresztül állítottuk elő (59. ábra).

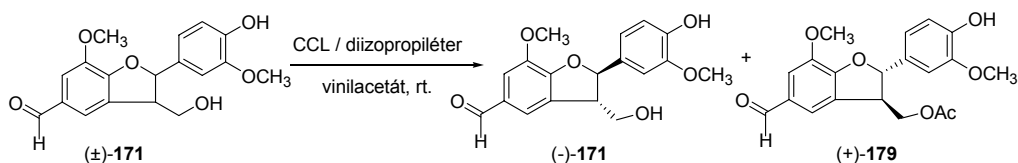


59. ábra

E vegyületekből három lépésben (**175**→**176**→**177**) jó hozammal (55%) a **177** bisz(hidroximetil)-2,3-dihidrobenzo[b]furánhoz jutottunk, amelyet meglepő módon MnO_2 -dal nem tudtuk a kívánt **171** aldehiddé átalakítani. Ugyanakkor a benzilalkoholos hidroxilcsoport aldehiddé történő oxidációja a fenolos hidroxicsoport metilezését követően (**177**→**178**→**172**) már könnyen megvalósítható volt, és így várakozásainknak megfelelően jó hozammal (80%) a kívánt (**172**) benzo[b]furán származékot kaptuk meg. A **171** aldehidhez végül közepes hozammal (40%) a **177** szobahőmérsékleten végzett Jones-oxidációjával (**177**→**171**) jutottunk.

E vegyület enzimkatalizált kinetikus rezolválását a **169** 2,3-dihidrobenzo[b]furán származékokra optimalizált reakciókörülményeket között kíséreltük meg. Az

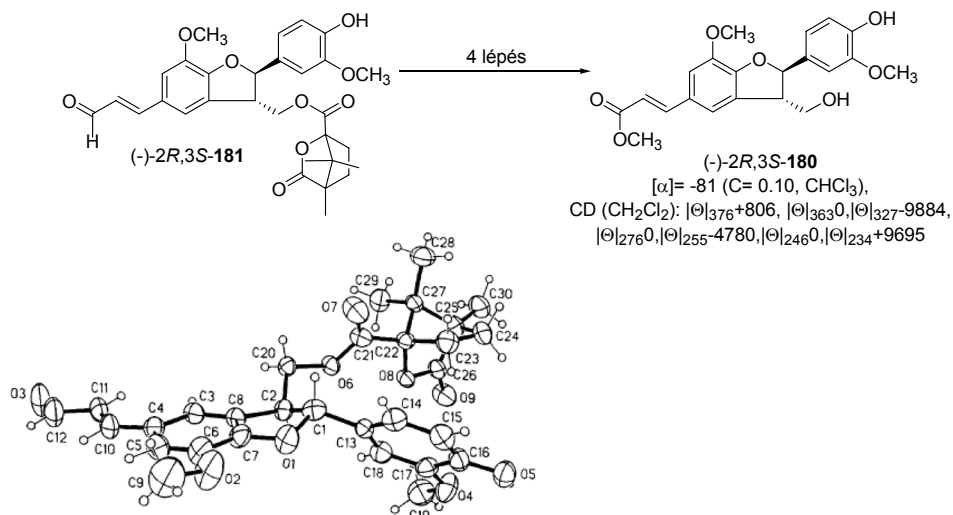
átalakulást folyadékkromatográfiás módszerrel is követtük (Lichrosorb RP-18, MeOH:H₂O = 50:50, $v = 0.6$ ml/perc).



Vegyület	Idő (óra)	Konverzió (%)	Alkohol (-)-171 ee (%)	Acetát (+)-179 ee (%)	E
(±)-171	30	37	23	63	5,5

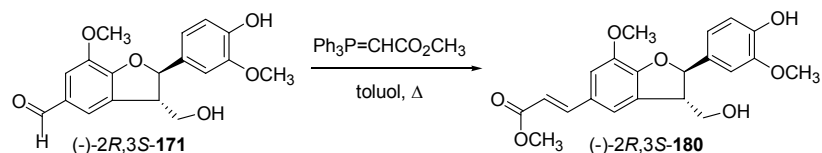
60. ábra

A többször megismételt kísérleteink azt mutatták, hogy az enzim mindig 30-40 órás reakcióidő után már elveszítette az aktivitását és az átalakulás 30-40%-os konverziónál befejeződött. A visszamaradó alkoholt a jobbraforgató acetilszármazéktól oszlopkromatográfiával választottuk el és a vegyületek optikai tisztaságát, valamint abszolút konfigurációját a *Ziziphus jujuba*-ból izolált az endotél sejtek prosztaciklin termelését jelentősen (25%) fokozó (-)-2*R*,3*S*-**180** észterszármazékkal végzett kémiai korrelációval határoztuk meg. Erre az adott lehetőséget, hogy Wong és munkatársai¹³⁷ egyértelmű szintézissel a (-)-2*R*,3*S*-**181** kamfanoilszármazékot állították elő, melynek abszolút konfigurációját röntgendiffrakcióval határozták meg. E vegyületet négy lépésben a homokirális balraforgató neolignánszármazékká [(-)-2*R*,3*S*-**180**] alakították át, melyet kiroptikai adatokkal ($[\alpha]_D$ és CD) is karakterizáltak.



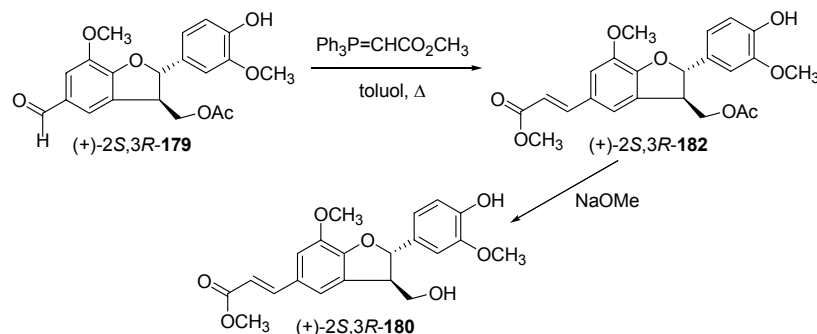
61. ábra

Ezt felhasználva a racém **171** aldehid enzimkatalizált kinetikus rezolválásánál visszamaradó balraforgató aldehidből [(-)-**171**, $[\alpha]_D = -22.8^\circ$ (c=1.26 g/100 ml, CHCl₃)] metil(trifenilfoszforilidén)acetáttal végzett Wittig-reakcióval a *Ziziphus jujuba* balraforgató 2R,3S-konfigurációjú neolignán komponensét [(-)-**180**] ($[\alpha]_D = -18.8^\circ$ (c=0.40 g/100 ml, CHCl₃)) állítottuk elő, melynek optikai adatai alapján a kiindulási vegyületünk optikai tisztaságára (ee=23%) és a 2R,3S abszolút konfigurációjára következtettünk.



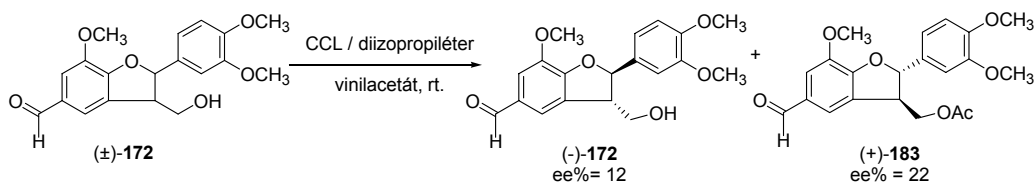
62. ábra

A rezolválás során kapott jobbraforgató **179** acetát ($[\alpha]_D = +51.04^\circ$ (c=0.74 g/100 ml, CHCl₃)) esetében hasonló módon jártunk el és a Wittig-reakciót követő Zemplén-féle elszappanosítással jutottunk a kívánt vegyülethez [(+)-2S,3R-**180**].



63. ábra

A **172** metoxiszármazék esetében 48 óra után is csak 26%-os konverziót értünk el. Az így nyert balraforgató alkohol [(-)-**172**], mint pedig a jobbraforgató acetilszármazék optikai tisztasága [(+)-**183**] meglehetősen csekélynek bizonyult, melyet az ismert optikai tisztaságú (-)-**171** és (+)-**179** származékok metilezésével nyert minták optikai forgatása alapján számoltuk.

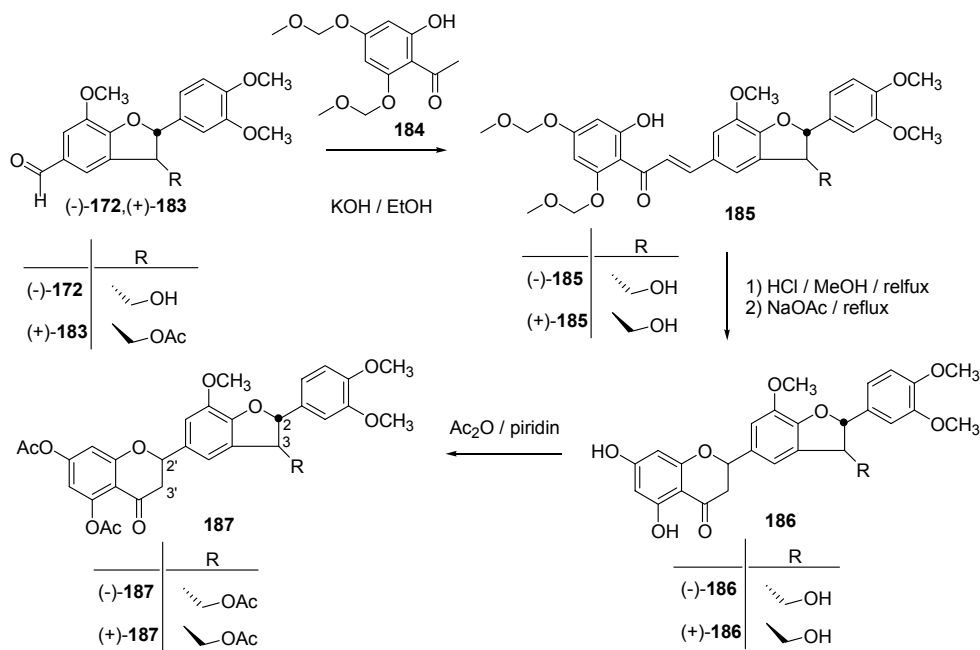


64. ábra

A C-2 helyzetű arilcsoport térigényének növelése ez esetben is szignifikánsan megnehezítette az enzim-szubsztrát komplex kialakulását és csökkentette az enzim enantiomer felismerésének a szelektivitását. Az acilezési kísérleteink tehát arról tanúskodtak, hogy a formilcsoport bevitele számottevően meggátolta a szubsztrátumnak az enzim aktív centrumához való illeszkedését. A **171** és **172** aldehidszármazékok enantiomerjeit ezért optikailag tiszta formában előállítani nem tudtuk és így a (+)-silychristin (**62**) és a (+)-silyhermin (**66**) teljes szintézisének ezen az úton történő megvalósításáról le kellett mondanunk.

Mint hogy a kiroptikai spektroszkópiával végzett konfiguráció hozzárendelések során általában a Cotton-effektus előjelére és nem azok abszolút értékére támaszkodunk, így az enzimkatalizált kinetikus rezolválással nyert mintáinkat

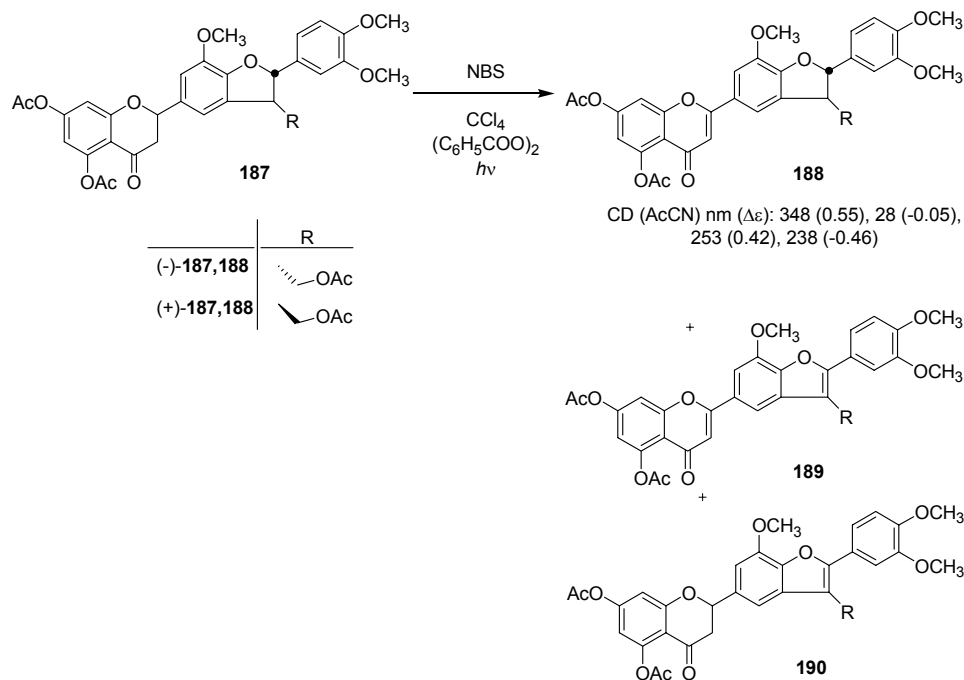
viszont sikerrel használhattuk fel a (+)-silychristin (**62**) abszolút konfigurációjának meghatározásához.



65. ábra

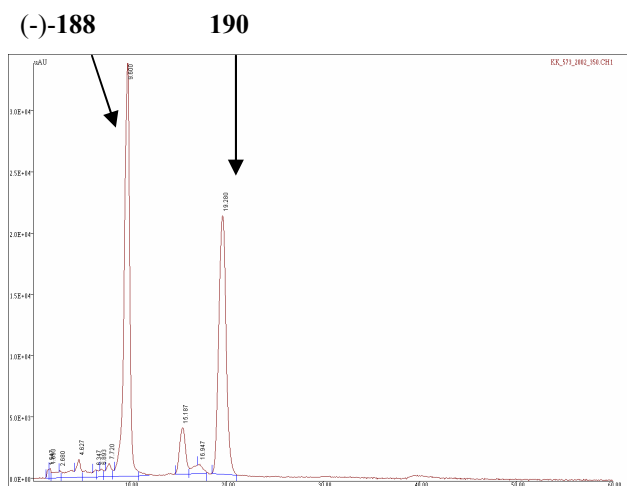
A **(-)-172** és **(+)-183** aldehid származékokból [(a **(±)-171** rezolválásánál kapott mintákat metiljodiddal metileztük, majd az így kapott anyagokat a **(±)-172** rezolválásánál nyert megfelelő enantiomerrel egyesítettük] a 65. ábrán vázolt három lépéses szintézissel a **187** flavanonszármazékokat állítottuk elő, melyek CD szinképében a karbonilcsoport (C-4) $n \rightarrow \pi^*$ átmenetekhez tartozó Cotton-effektus csak igen csekély intenzitással jelentkezett. Ez arról tanúskodott, hogy a gyűrűzárás során [**(-)-185** $\rightarrow$ **(-)-186**; **(+)-185** $\rightarrow$ **(+)-186**] aszimmetrikus indukció nem volt, azaz a diasztereomerek azonos arányban keletkeztek. Ezek elválasztásával nem foglalkoztunk, mivel a szintézis következő lépésében NBS-sel végzett dehidrogénezéssel a C-2' kiralitás centrumot eltávolítottuk a **187** vegyületből. E reakció kromatográfiás követése azt mutatta, hogy több termék keletkezett (66. ábra), melyek közül preparatív rétegekromatográfiával két vegyületet különítettünk el. A főtermék ¹H-NMR szinképe egyértelműen arról tanúskodott, hogy nemcsak a

kívánt reakció, azaz a kromanon gyűrű dehidrogénezése $[(-)\text{-}\mathbf{187} \rightarrow (-)\text{-}\mathbf{188}]$ játszódott le, hanem a 2,3-dihidrobenzo[b]furán gyűrű dehidrogénezése is megtörtént $[(-)\text{-}\mathbf{187} \rightarrow (-)\text{-}\mathbf{188} \rightarrow (-)\text{-}\mathbf{189}]$.



66. ábra

A másik termék $^1\text{H-NMR}$ és a HPLC vizsgálat alapján is keveréknek bizonyult. A HPLC online UV vizsgálat és a $^1\text{H-NMR}$ szinkép egybehangzóan, arról tanúskodott, hogy a kívánt vegyületet $[(-)\text{-}\mathbf{188}]$ a racém $\mathbf{190}$ flavanon szarmazék szennyezi.



A dehidrogenezést a jobbraforgató diasztereomer eleggyel **[(+)-187]** is elvégeztük, de úgy, hogy a besugárzást kétpercenként megszakítottuk (10 perc helyett 3x2 perc), és a termékösszetételt vékonyrétegekromatográfiával ellenőriztük. Így a **189** flavonszármazék keletkezését sikerült elkerülnünk. A **190** flavanon származék ebben az esetben is képződött, de a kívánt **(+)-188** terméktől preparatív rétegekromatográfiával sikerült elválasztanunk, amit a $^1\text{H-NMR}$ és a HPLC vizsgálatok is egyértelműen igazoltak. Az így kapott **(+)-2'S,3'R-188** vegyület CD színeképét összehasonlítva a **(+)-dehidrosilychristin (167)** CD adataival összehasonlítva megállapítottuk, hogy a Zanarotti által közölt konfiguráció (**2'R,3'S**) nem helyes ugyanis a **(+)-dehidrosilychristin (167)** 255 nm-nél jelentkező pozitív $^1\text{L}_b$ átmenete a **2'S,3'R** konfiguráció az 5-(5,7-diacetoxi-kromon-2-il)-2,3-dihidrobzeno[b]furán kromofort megfelelő sávjával mutatott jó egyezést. Ezért a **(+)-silychristin (62)** 2,3-dihidrobzeno[b]furán gyűrű kiralitás centrumainak helyes konfigurációja **2'S,3'R**.

4. Összefoglalás

4.1. 8.O.4'-neolignánok szintézise és antioxidáns hatásuk vizsgálata

a) A biológiailag aktív O-heterociklusok körében végzett vizsgálatainkat folytatva a polimorfonukleáris leukociták (PMNL) szuperoxid-anion ($O_2^{\cdot-}$) termelésére kifejtett hatásuk vizsgálatához a természetben előforduló **91a-d,g** *eritro*- és **92g,h** *treo*-8.O.4'-neolignán származékokat, valamint a hatás-szerkezet összefüggések vizsgálatának szélesítése érdekében rokonvegyületeiket (**91e,f,h,i**; **92a-f,i**) négy lépéses szintézissel könnyen hozzáférhető **85a-c** nitril származékokból kiindulva állítottuk elő.

b) Kimutattuk, hogy a **90a-i** ketonszármazékok a hidrid reagens megfelelő megválasztásával nagy sztereoselektivitással a megfelelő *eritro*- (**91a-i**), illetve *treo*-alkohollá (**92a-i**) redukálhatók.

c) Az így nyert racém 8.O.4'-neolignánok és rokon vegyületeik antioxidáns tulajdonságát a PMNL szuperoxid-anionon ($O_2^{\cdot-}$) termelésére kifejtett hatását tanulmányozva megállapítottuk, hogy a *treo*-származékok a **92c** kivételével hatékonyabbak, és a gátlóhatás mértéke a **92a,b,e,f,g** vegyületek esetében az E-vitaminéval összemérhető. A leghatékonyabbnak a **92b** származék bizonyult. Jó egyezésben a korábbi megfigyeléseinkkel ez arról tanúskodott, hogy a szuperoxid anion termelés gátlása és a vegyület lipoldékonysága között összefüggés van.

4.2. 8.O.4'-neolignánok rezolválása és enantioszelektív szintézise

a) Chiralcel OD királis stationer fázison egyszerű módszert dolgoztunk ki a racém *eritro*- és *treo*-alkoholok HPLC-vel történő rezolválására. Az online HPLC-CD detektálást használva vegyületeink (kivéve: **91e,92a,92f**) CD kromatogramját is rögzítettük 230 és 245nm-en.

b) Az *eritro*- és *treo*-neolignánok közül a **91c,92c,e,i** származékok esetében az *R*-(-)- α -metoxi-fenilecetsavval képzett diasztereomerek oszlopkromatográfiás elválasztását is megoldottuk.

c) Az így nyert un. Mosher észterek LAH-os redukciójával kapott neolignánszármazékok CD adatait elemezve megállapítottuk, hogy az *eritro*- és *treo*-8.O.4'-típusú neolignánok abszolút konfigurációja és kiroptikai viselkedése között is egyszerű összefüggést fogalmazható meg. Az A gyűrűt magába foglaló szubsztituált benzol kromofor 1L_a és 1L_b sávjaihoz tartozó Cotton-effektusok pozitívak (negatívak) az *eritro*-sorban *7R,8S* (*7S,8R*), a *treo*-sorban pedig *7R,8R* (*7S,8S*) abszolút konfiguráció esetén.

d) E szabály alapján több természetben előforduló 8.O.4'-típusú neolignán [(-)-**129-132**] irodalomban leírt abszolút konfigurációját korrigáltuk.

4.3. 2-Hidroximetil-1,4-benzodioxánok enzimkatalizált rezolválása

Behatóan tanulmányoztuk a 1,4-benzodioxán származékok (**136,137,140,141,142, 143,158**) *Pseudomonas fluorescens* lipáz enzim katalizálta kinetikus rezolválását.

a) Megállapítottuk, hogy a **136,137** észterek esetében absz. dioxánban vinil-acetáttal végzett acilezési reakció a 2-hidroximetil-1,4-benzodioxán (**133**) esetében tapasztaltnál számottevően lassabban, de közel azonos enantioszelektivitással [**136**→(+)-**138**, **137**→(+)-**139**] játszódik le.

b) Kimutattuk, hogy az R^1 szubsztituens térkitöltésének csökkentése nem, míg az R^2 szubsztituens esetében is csak csekély mértékben befolyásolta az enzim királis felismerését.

c) A $(\pm)$ -**142** és $(\pm)$ -**143** származékok rezolválása kapcsán rámutattunk arra, hogy a reakciócentrum és a kiralitás centrum közötti távolság növelésékor az enzim enantiomer felismerése számottevően csökken.

d) A vegyületeink abszolút konfigurációját (*S*) a kutatócsoportunk által megfogalmazott kiroptikai szabály [1L_b -CD (-) $\rightarrow$ heterogyűrű helicitása M $\rightarrow$ abszolút konfiguráció *S*)] alapján határoztuk meg.

e) Kimutattuk, hogy a benzodioxángyűrű C-3-as szénatomjához kapcsolódó szubsztituens térigényétől függően különböző módon befolyásolja az enzim-szubsztrát komplex kialakulását. A hidrogénatomnak metilcsoportra történő cseréje az $E+S \rightleftharpoons ES$ egyensúlyt erősen a szubsztrát irányába tolta el, míg a nagy térkitöltésű arilcsoport jelenlétekor az enzim-szubsztrát komplex már ki sem alakult.

4.4. 3-Hidroximetil-benzo[b]furánok enzimkatalizált kinetikus rezolválása.

A (+)-silychristin abszolút konfigurációjának meghatározása.

a) Ferrulasav metilészteréből [$(\pm)$ -**173**] kiindulva tíz lépéses szintézissel valósítottuk meg a jobbra és balrafordító 4'',7'-dimetil-2,3-dehidrosilyhermin peracetátjának [(-)-**188** és (+)-**188**] szintézisét.

b) E vegyületek kiroptikai adatainak a 2,3-dehidrosilychristinével (**167**) történő összehasonlítása alapján megállapítottuk, hogy a (+)-silychristin [(+)-**62**] abszolút konfigurációja ellentétben a Zanarotti által megadottakkal nem 2*R*,3*R*,2'*R*,3'*S* hanem 2*R*,3*R*,2'*S*,3'*R*.

5. Summary

5.1. Synthesis of 8.O.4'-neolignans and their antioxidant properties

a) As a continuation of our work on the field of the synthesis of biologically active O-heterocyclic compounds, naturally occurring *erythro*- and *threo*-8.O.4'-neolignans (**91a-d,g;92g,h**) as well as their derivatives (**91e,f,h,i; 92a-f,i**) were synthesized starting from easily available nitriles **85a-c**, and their inhibition of superoxide anion ($O_2^{\cdot -}$) production of polymorphonuclear leukocytes has been also studied.

b) It was demonstrated that ketone derivatives **90a-i**, can be transformed into the appropriate *erythro*- (**91a-i**) and *threo*-alcohols (**92a-i**) by using the appropriate hydride reagent.

c) The values of $O_2^{\cdot -}$ release clearly indicated that all the compounds of the *threo* series of 8.O.4'-neolignans exception of **92c** possess significantly higher activity on the inhibition of oxidative burst of PMNLs than their *erythro* stereoisomers and in the case of **92a,b,e,f,g**, the inhibition has been found to be comparable with that of Vitamin E. The highest inhibitory activity was found in the case of **92b**. This result is in full harmony with our earlier results suggesting that the inhibitory activity of molecules in $O_2^{\cdot -}$ release of human PMNLs is strongly connected with its lipid solubility.

5.2. Resolution and enantioselective synthesis of 8.O.4' neolignans

a) The resolution of racemic *erythro*- and *threo*-alcohols was performed by HPLC on chiral stationer phase (Chiralcel OD). The application of online HPLC-CD detection the LC/CD spectra of our compounds (except **91e,92a,92f**) were

recorded on 230 and 245nm. The flow was stopped on the maxima of the CD signal and CD spectra of compounds were recorded in range 200-350 nm.

b) A simple column chromatographic separation of the diastereomers prepared from *erythro*- and *threo*-neolignans **91c,92c,e,i** with *R*-(-)- α -methoxyphenyl acetic acid has been achieved.

c) The CD data of neolignans obtained from the Mosher's esters revealed that there is a simple relationship between the absolute configurations of *erythro*- and *threo*-8.O.4'-type neolignans and their chiroptical properties. The 1L_a and 1L_b bands of benzene chromophore containing substituted ring A give positive (negative) Cotton-effects in the *erythro*-series in the case of absolute configuration of *7R,8S* (*7S,8R*), in the *threo*-series in the case of absolute configuration of *7R,8R* (*7S,8S*).

d) On the basis of this rule, the absolute configuration of some naturally occurring neolignans [(-)-**129-132**] published in the literature have been modified.

5.3. Enzyme catalysed resolution of 2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxanes

The enzyme catalysed kinetic resolution of 1,4-benzodioxane derivatives (**136,137,140,141,142, 143,158**) with *Pseudomonas fluorescens* lipase were studied using vinyl acetate as an irreversible acyl donor.

a) The acylation of ester derivatives **136** and **137** took place significantly slower in dry dioxane with vinyl acetate [**136**→ (+)-**138**, **137**→ (+)-**139**] than in the case of 2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxane (**133**) but it shows almost the same enantioselectivity.

b) The decrease of the steric effect of substituent R^1 does not have influence on the chiral recognition of the enzyme, while substituent R^2 has a slight influence.

c) The resolution of derivatives ($\pm$)-**142** and ($\pm$)-**143** revealed that with the increasing distance between the active site and the chiral centre the enantiomeric recognition of the enzyme decreases.

d) The absolute configurations of these compounds (*S*) were determined by the chiroptical rule published by our research group [1L_b -CD (-) $\rightarrow$ helicity of the heteroring M $\rightarrow$ absolute configuration *S*].

e) The steric demand of substituent of 1,4-dioxane ring in position C-3 has significant influence to the formation of the enzyme-substrate complex. The replacement of hydrogen atom to methyl group shifted the equilibrium $E+S \rightleftharpoons ES$ to the direction of substrate. Moreover, in the presence of a bulky aryl group the enzyme-substrate complex was not even formed.

5.4. Enzyme catalysed resolution of 3-hydroxymethyl-benzo[b]furans.

Determination of absolute configuration of (+)-silychristin

a) The synthesis of dextro- and leavorotatory 4'',7''-dimethyl-2,3-dehydrosilyhermin peracetate [(-)-**188** and (+)-**188**] were achieved starting from methyl ferulate (**173**) in ten steps.

b) The comparison of the CD data of flavone derivative (+)-**188** with that of 2,3-dehydrosilychristin (**167**) clearly indicated that the absolute configuration of (+)-silychristin [(+)-**62**] is opposite (*2R,3R,2'S,3'R*) to that reported by Zanarotti (*2R,3R,2'R,3'S*).

6. Kísérleti rész

Az előállított vegyületek szerkezetét ^1H -NMR és ^{13}C -NMR vizsgálatokkal támasztottuk alá. A ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumok 200 M Hz-en Bruker WP 200 SY, valamint 360 M Hz-en Bruker AM 360 típusú spektrométereken készültek, ha irodalmi adat nem állt rendelkezésre. Oldószerként minden esetben deuterált kloroformot alkalmaztunk. A kémiai eltoldásokat (δ) ppm egységben adtuk meg. A forgatóképességet Perkin-Elmer 341 típusú polariméteren mértük ($l=100$ mm, $\lambda=589$ nm). A HPLC méréseket Chiralcel OD illetve OJ kolonnán (250x4.6 mm, 10 μm , analitikai kolonna, az alkalmazott eluent vegyületenként tüntettük fel), Jasco típusú HPLC rendszeren: Jasco PU-980 HPLC pumpa, Jasco MD-910 diódasoros detektorral végeztük. A CD spektrumokat Jasco-810 spektropolariméteren, Sharlau Spectosolv minőségű oldószerben, szobahőmérsékleten vettük fel. A racém vegyületek CD színeképét online HPLC/CD méréssel vettük fel. Az olvadáspontokat Kofler-típusú készüléken mértük, és nem korrigáltuk. A szerves oldatokat minden esetben izzított MgSO_4 -on szárítottuk. Az oszlopkromatográfiás tisztításokhoz Kieselgel 60 (0,063-0,2 mm) szilikagélt használtunk. A preparatív rétegekromatográfiás elválasztásokat Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ lapon (rétegvastagság: 0,5 mm) végeztük. A kromatografálás során alkalmazott eluent vegyületenként tüntettük fel.

Általános előírat a 86a-c ketonok előállítására.

Magnéziumot (25 mmol) absz. éterben (20 ml) etil-bromiddal (25 mmol) reagáltattunk, majd **85a-c** nitril származék (5 mmol) éteres oldatát (25 ml) adtuk hozzá és 1 napig forraltuk. A reakcióelegyet cc. HCl (15 ml) és jég (100g) keverékére öntöttük, majd éterrel extraháltuk (2x20 ml). A vizes fázist 1 órán át főztük, és az alul összegyűlt olajos kiválást a kihűlt oldalból éterrel extraháltuk (2x20 ml). A szerves fázist szárítottuk, majd bepároltuk.

3,4-Dimetoxipropiofenon (86a): 72%, 57-59°C (59-61°C).

¹H-NMR: δ 1.28 (3H, d, *J* = 4 Hz, H-3), 3.04 (2H, q, *J* = 4 Hz, H-2), 4.00 (6H, s, 2xOMe), 6.95 (1H, d, *J* = 4 Hz, H-4'), 7.61 (1H, d, *J* = 2 Hz, H-2'), 7.67 (1H, d, *J* = 4 Hz, H-5').

3,4,5-Trimetoxipropiofenon (86b): 70%, 49-50°C (52-53°C)

¹H-NMR: δ 1.28 (3H, d, *J* = 4 Hz, H-3), 3.98 (9H, s, 3xOMe), 7.29 (1H, s, H-6'), 7.33 (1H, s, H-2').

3,4-Metiléndioxipropiofenon (86c): 82%, 31-32°C (36-37°C).

¹H-NMR: δ 1.25 (3H, d, *J* = 4 Hz, H-3), 3.96 (2H, q, *J* = 4 Hz, H-2), 6.04 (2H, s, H-3'), 6.89 (1H, d, *J* = 4 Hz, H-4'), 7.49 (1H, d, *J* = 2 Hz, H-2'), 7.62 (1H, d, *J* = 4 Hz, H-5').

Általános előírat a 87a-c α-brómketonok előállítására.

Bróm (16.3 mmol) kloroformos oldatát (20 ml) csepegtettük a **86a-c** keton (16.3 mmol) kloroformos oldatához (50 ml) 10°C-on, majd 1 óra kevertetés után az oldathoz telített NaHCO₃-oldatot adtunk. A szerves fázist szárítottuk, majd bepároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk (toluol).

α-Bróm-3,4-dimetoxipropiofenon (87a): 71%, 78-79°C (82-83°C).

¹H-NMR: δ 1.98 (3H, d, *J* = 4 Hz, H-3), 3.98 (6H, s, 2xOMe), 5.27 (1H, q, *J* = 4 Hz, H-2), 6.95 (1H, d, *J* = 4 Hz, H-4'), 7.61 (1H, d, *J* = 2 Hz, H-2'), 7.67 (1H, d, *J* = 4 Hz, H-5').

α-Bróm-3,4,5-trimetoxipropiofenon (87b): 89%, 73-75°C (83-84°C).

¹H-NMR: δ 1.95 (3H, d, *J* = 4 Hz, H-3), 3.95 (9H, s, 3xOMe), 5.31 (1H, *J* = 4 Hz, H-2), 7.33 (2H, s, H-2', H-6').

α-Bróm-3,4-metiléndioxipropiofenon (87c): 70%, 46-47°C (52-53°C)

¹H-NMR: δ 1.93 (3H, d, J = 4 Hz, H-3), 5.27 (1H, q, J = 4 Hz, H-2), 6.12 (2H, s, H-3'), 6.93 (1H, d, J = 4 Hz, H-4'), 7.54 (1H, d, J = 2 Hz, H-2'), 7.70 (1H, d, J = 4 Hz, H-5').

Általános előírat a ($\pm$)-90a-j ketonok előállítására.

A megfelelő ($\pm$)-87a-c α -bróm-ketont (10 mmol) és a megfelelő **88,89,24** fenolszármazékot (11 mmol) absz. acetonban (15 ml) kálium-karbonát (100 mmol) jelenlétében 24 óráig forraltuk. A reakciókeverék szűrése után a szűrletet bepároltuk és a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát=3:1).

($\pm$)-1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-on (90a):

40%, színtelen olaj.

¹H-NMR: δ 1.63 (1H, d, J = 3 Hz, H-9), 3.39 (1H, d, J = 7.2 Hz, H-7'), 3.79 (6H, s, 2xOMe), 3.99 (3H, s, OMe), 4.00 (3H, s, OMe), 5.15 (1H, m, H-9'), 5.33 (1H, q, J = 7.2 Hz, H-8), 6.05 (1H, m, H-8'), 6.44 (2H, s, H-2', H-6'), 6.95 (1H, d, J = 7.2 Hz, H-5), 7.81 (1H, s, H-2), 7.96 (1H, d, J = 7.2 Hz, H-6).

¹³C-NMR: δ 18.96 C-9, 39.75 C-7', 55.64, OMe, 56.28, 2xOMe, 60.55, OMe, 78.47 C-8, 105.56 C-2, C-2', 112.16 C-5', 115.88 C-9', 115.95 C-6', 121.58 C-6, 129.22 C-1', 133.25 C-1, 137.00 C-8', 145.00 C-4, C-4', 148.63 C-3, C-3', 153.00 C-5, 185.12 C=O.

($\pm$)-1-(3,4,5-Trimetoxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-fenoxi)-propán-1-on (90b): 23%, 78-80°C (80-83°C¹²⁴),

($\pm$)-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-on (90c): 66%, 85-86°C (90-92°C¹³³),

($\pm$)-1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-on (90d): 66%, 86.8-87.3°C (86-88°C¹²)

(±)-1-(3,4,5-Trimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-on (90e): 67%, színtelen olaj.

¹H-NMR: δ 1.72 (3H, d, *J* = 12 Hz, H-9), 3.28 (2H, d, *J* = 12 Hz, H-9'), 3.82 (3H, s, OMe), 3.88 (6H, s, 2xOMe), 3.91 (3H, s, OMe), 5.05 (2H, m, H-7'), 5.35 (1H, q, *J* = 12 Hz, H-8), 5.87 (1H, m, H-8'), 6.62 (1H, d, *J* = 4 Hz, H-6'), 6.70 (1H, s, H-6), 6.75 (d, *J* = 4 Hz, H-5'), 7.47 (2H, s, H-2, H-2').

¹³C-NMR: δ 19.00 C-9, 39.71 C-7', 55.61, OMe, 56.82, 2xOMe, 60.82, OMe, 78.74 C-8, 106.56 C-2 C-2', 112.51 C-5', 115.61 C-9', 115.69 C-6', 120.50 C-6, 129.14 C-1', 134.25 C-1, 137.30 C-8', 144.96 C-4 C-4', 149.60 C-3 C-3', 152.85 C-5, 185.30 C=O.

(±)-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2-metoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-on (90f): 60%, színtelen olaj.

¹H-NMR: δ 1.71 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, H-9), 3.32 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-7'), 3.86 (3H, s, OMe), 5.08 (2H, m, H-9'), 5.40 (1H, q, *J* = 7.2 Hz, H-8), 5.96 (1H, m, H-8'), 6.02 (2H, s, H-10), 6.64 (1H, d, *J* = 10 Hz, H-6), 6.76 (1H, d, *J* = 10 Hz, H-5'), 6.80 (1H, s, H-2'), 6.86 (1H, d, *J* = 10 Hz, H-5), 7.64 (1H, s, H-2), 7.82 (1H, d, *J* = 10 Hz, H-6').

¹³C-NMR: δ 18.96 C-9, 39.74 C-7', 55.79, OMe, 78.32 C-8, 101.77, CH₂, 107.96 C-2', 108.80 C-2, 112.72 C-5, 115.65 C-9', 116.36 C-5', 120.47 C-6', 125.36 C-6, 128.99 C-1', 134.34 C-1, 137.40 C-8', 145.07 C-4', 148.06 C-3', 149.91 C-3, 151.96 C-4, 186.24, C=O.

(±)-1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-(*E*)-propenilfenoxi)-propán-1-on (90g): 81%, 93-94°C.

¹H-NMR: δ 1.65 (3H, d, *J* = 7 Hz, H-9), 1.78 (2H, d, *J* = 7 Hz, H-9'), 3.80 (3H, s, OMe), 3.86 (3H, s, OMe), 3.87 (3H, s, OMe), 5.38 (1H, q, *J* = 7 Hz, H-8), 6.02 (1H, m, H-8'), 6.23 (2H, d, *J* = 14 Hz, H-7'), 6.69 (2H, s, H-5, H-6), 6.81 (1H, s, H-5'), 6.83 (1H, s, H-2'), 7.63 (1H, s, H-2), 7.77 (1H, d, *J* = 7 Hz, H-6).

¹³C-NMR: δ 19.30 C-9, 19.69 C-9', 55.80, OMe, 55.95, 2xOMe, 78.52 C-8, 101.66, CH₂, 109.13 C-6, 109.50 C-2, 110.57 C-2', 118.22 C-5', 119.50 C-6', 125.65 C-8',

130.57 C-7', 133.08 C-1' C-1, 146.28 C-4', 147.65 C-3', 148.32 C-5, 149.25 C-3, 150.69 C-4, 185.54, C=O.

(±)-1-(3,4,5-Trimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-(E)-propenilfenoxi)-propán-1-on

(90h): 75%, színtelen olaj.

¹H-NMR: δ 1.72 (3H, d, *J* = 7 Hz, H-9), 1.81 (3H, d, *J* = 7 Hz, H-9'), 3.82 (3H, s, OMe), 3.86 (3H, s, 2xOMe), 3.89 (3H, s, OMe), 5.36 (1H, q, *J* = 7 Hz, H-8), 6.10 (1H, m, H-8'), 6.27 (1H, d, *J* = 14 Hz, H-7'), 6.73 (2H, s, H-5', H-6'), 6.85 (1H, s, H-2'), 7.44 (2H, s, H-2, H-6).

¹³C-NMR: δ 18.63 C-9, 19.09 C-9', 55.78, OMe, 56.90, 2xOMe, 60.52, OMe, 78.53 C-8, 101.68, CH₂, 105.33 C-6 C-2, 109.02 C-2', 118.52 C-5', 118.95 C-6', 125.34 C-8', 130.00 C-7', 134.44 C-1' C-1, 146.89 C-4', 149.06 C-3', 149.92 C-3, 150.23 C-5, 152.89 C-4, 185.43, C=O.

(±)-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2-metoxi-4-(E)-propenilfenoxi)-propán-1-on

(90i): 67%, 81-82°C.

¹H-NMR: δ 1.70 (3H, d, *J* = 7 Hz, H-9), 1.86 (3H, d, *J* = 7 Hz, H-9'), 3.87 (3H, s, OMe), 5.36 (1H, q, *J* = 7 Hz, H-8), 6.06 (2H, s, H-10), 6.13 (1H, m, H-8'), 6.30 (2H, d, *J* = 14 Hz, H-7'), 6.75 (2H, d, *J* = 10 Hz, H-5', H-6'), 6.85 (1H, s, H-2'), 7.61 (1H, s, H-2), 7.80 (1H, d, *J* = 10 Hz, H-6).

¹³C-NMR: δ 18.30 C-9, 18.99 C-9', 55.80, OMe, 78.35 C-8, 101.78, H-10, 107.94 C-6, 108.80 C-2, 109.47 C-2', 116.11 C-5', 118.50 C-6', 124.33 C-5, 125.36 C-8', 128.90 C-7', 130.44 C-1' C-1, 147.82 C-4', 148.06 C-3', 149.94 C-3, 151.98 C-4, 186.34, C=O.

(±)-1-Fenil-2-fenoxipropán-1-on (90j): 82%, °C.

¹H-NMR: δ 1.70 (3H, d, *J* = 8 Hz, H-9), 5.46 (1H, q, *J* = 8 Hz, H-8), 6.85 (2H, d, H-2', H-6'), 6.93 (1H, d, *J* = 4 Hz, H-1'), 7.23 (2H, d, *J* = 4 Hz, H-5', H-3'), 7.44 (3H, m, H-3, H-4, H-5), 8.06 (2H, d, *J* = 4 Hz, H-2, H-6).

Általános előírat eritro-8.O.4'-neolignánok (91a-j) előállítására.

A megfelelő ($\pm$)-**90a-j** keton (5 mmol) absz. éteres oldatát (10 ml) csepegtettük a lítium-alumínium-hidrid (25 mmol) éteres (5 ml) szuszpenziójához szobahőmérsékleten, majd a kevertetést még hat óráig folytattuk. A LiAlH_4 felesleget telített NH_4Cl -oldattal bontottuk el. Az oldatot dekantáltuk, majd a maradékot éterrel mostuk (2x10 ml). Az egyesített éteres oldatokat szárítottuk, majd bepároltuk. A kapott nyersterméket preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát=3:1).

($\pm$)-eritro-1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol

(91a): 90%, színtelen olaj¹¹⁰,

CD (CH_3CN , 0.35 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 280 (-1.08) sh, 275 (-1.13), 265 (-0.88), 244 (-10.43), 229 (1.95) nm.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, $v = 0.9$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 20.81, 21.77$ perc

($\pm$)-eritro-1-(3,4,5-Trimetoxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-fenoxi)-propán-1-ol (91b):

81%, színtelen olaj¹⁰⁸, CD (CH_3CN , 0.35 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 278 (-1.27), 270 (-1.30), 243 (-10.58), 230 (2.21) nm.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, $v = 0.9$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 17.38, 18.43$ perc

($\pm$)-eritro-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol

(91c): 81%, színtelen olaj³.

CD (CH_3CN , 0.35 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 296 (-0.59) sh, 290 (-0.87) sh, 281 (-1.35), 246 (-8.35), 217 (-1.55) nm.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, $v = 0.9$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 10.08, 13.29$ perc

($\pm$)-eritro-1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol (91d):

92%, színtelen olaj¹⁰⁹,

CD (CH₃CN, 0.35 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 278 (-1.78), 239 (-9.52), 226 (0.39), 216 (-1.63) sh, 209 (-7.19) nm.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, $v = 0.9$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 20.81, 26.84$ perc

(±)-eritro-1-(3,4,5-Trimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol (91e):

80%, színtelen olaj.

CD (CH₃CN, 0.35 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 294 (-0.60) sh, 283 (-1.71), 239 (-6.79), 224 (-1.95) sh nm.

¹H-NMR: δ 1.18 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-9), 3.35 (1H, d, $J = 6$ Hz, H-7'), 3.82 (3H, s, OMe), 3.84 (6H, s, 2xOMe), 3.86 (3H, s, OMe), 4.33 (1H, q, $J = 6$ Hz, H-8), 4.81 (1H, d, $J = 2$ Hz, H-7), 5.10 (2H, m, H-9'), 6.00 (1H, m, H-8'), 6.57 (2H, s, H-2, H-2'), 6.76 (1H, s, H-6'), 6.96 (1H, d, $J = 10$ Hz, H-5').

¹³C-NMR: δ 13.54 C-9, 39.90 C-7', 55.76, OMe, 56.07, 2xOMe, 60.74, OMe, 73.70 C-7, 82.27 C-8, 103.25 C-2 C-2', 112.48 C-5', 115.90 C-9', 119.90 C-6', 121.09 C-6, 135.40 C-1', 135.51 C-1, 137.25 C-8', 144.82 C-4', 151.35 C-3 C-3', 153.06 C-4 C-5.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, $v = 0.9$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 17.97$ perc

(±)-eritro-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2-metoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol (91f):

80%, színtelen olaj.

CD (CH₃CN, 0.35 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 310 (-1.07) sh, 299 (2.15) sh, 289 (-2.38), 255 (-6.03), 234 (6.20) nm.

¹H-NMR: δ 1.19 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-9), 3.38 (2H, d, $J = 6$ Hz, H-7'), 3.89 (3H, s, OMe), 4.32 (1H, q, $J = 6$ Hz, H-8), 4.82 (1H, d, $J = 2$ Hz, H-7), 5.12 (3H, m, H-9'), 5.94 (2H, s, H-10), 6.01 (1H, m, H-8'), 6.76 (1H, s, H-2'), 6.78 (3H, s, H-5, H-5', H-6'), 6.93 (1H, s, H-2), 6.97 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-6).

¹³C-NMR: δ 13.45 C-9, 39.87 C-7', 55.73, OMe, 73.54 C-7, 82.39 C-8, 100.81, CH₂, 106.90 C-2', 107.90 C-2, 112.50 C-5, 115.84 C-9', 119.43 C-5', 120.02 C-6',

121.06 C-6, 135.40 C-1', 137.27 C-8', 138.91 C-1, 144.82 C-4', 146.59 C-3', 147.49 C-3, 151.36 C-4.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, $v = 0.9$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 10.97, 12.89$ perc

(±)-eritro-1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-(E)-propenilfenoxi)-propán-1-ol

(91g): 82%, színtelen olaj¹⁷,

CD (CH₃CN, 0.35 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 312 (-0.67) sh, 294 (-1.78), 277 (-1.93) sh, 263 (5.00) sh, 256 (-6.35), 235 (5.21) nm.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, $v = 0.9$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 23.60, 31.76$ perc

(±)-eritro-1-(3,4,5-Trimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-(E)-propenilfenoxi)-propán-1-ol (91h): 78%, színtelen olaj³¹,

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, $v = 0.9$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 21.65, 28.48$ perc

(±)-eritro-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2-metoxi-4-(E)-propenilfenoxi)-propán-1-ol (91i): 70%, színtelen olaj.

¹H-NMR: δ 1.25 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-9), 1.96 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-9'), 3.96 (3H, s, OMe), 4.38 (1H, q, $J = 6$ Hz, H-8), 4.87 (1H, d, $J = 3$ Hz, H-7), 6.00 (2H, s, H-10), 6.24 (1H, m, H-8'), 6.42 (1H, d, $J = 14$ Hz, H-7'), 6.85 (2H, s, H-2, H-2'), 6.98 (4H, m, H-5, H-5', H-6, H-6').

¹³C-NMR: δ 13.42 C-9, 18.30 C-9', 55.80, OMe, 73.60 C-7, 82.36 C-8, 100.84, CH₂, 106.91 C-6, 107.86 C-2, 109.35 C-2', 118.93 C-5', 119.46 C-6', 119.96 C-5, 124.90 C-8', 130.44 C-7', 133.06 C-1', 133.86 C-1, 144.62 C-4', 145.58 C-3', 146.92 C-3, 151.48 C-4.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, $v = 0.9$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 12.68, 17.60$ perc

(±)-eritro-1-Fenil-2-fenoxipropán-1-ol (91j): 82%, színtelen olaj.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.15 (3H, d, J = 6 Hz, H-9), 4.56 (1H, q, J = 3 Hz, H-8), 5.02 (1H, d, J = 3 Hz, H-7), 6.94 (4H, m, H-2, H-6, H-3', H-6'), 7.29 (6H, m, H-3, H-4, H-5, H-1', H-2, H-5').

$^{13}\text{C-NMR}$: δ 12.86 C-9, 75.00 C-7, 77.78 C-8, 116.18 C-3' C-5', 121.27 C-1', 126.29 C-3, C-5, 127.40 C-4, 128.25 C-2, C-6, 129.56 C-2,' C-6', 140.04 C-1, 157.34 C-4'.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, v = 0.5 ml/perc, DAD λ = 280 nm, t_R = 19.75, 20.93 perc

Általános előírat treo-8.O.4'-neolignánok (92a-j) előállítására.

A NaBH_4 (3 mmol) absz. *i*PrOH-os oldatát (10 ml) adtuk a 15-korona-5-éterhez (3.6 mmol) és egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. A megfelelő ($\pm$)-**95a-i** ketonszármazék (1 mmol) absz. metanolos (5 ml) oldatát adtuk a reakcióelegyhez és 6 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A reakcióelegyet híg sósavoldattal semlegesítettük és szárítottuk. Szűrés után a szűrletet bepároltuk és a maradékot rétegekromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát=3:1).

($\pm$)-treo-1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol (92a): 63%, színtelen olaj³¹,

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, v = 0.9 ml/perc, DAD λ = 280 nm, t_R = 29.84 perc

($\pm$)-treo-1-(3,4,5-Trimetoxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-fenoxi)-propán-1-ol (92b): 70%, színtelen olaj³¹,

CD (CH_3CN , 0.35 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 275 (0.37), 270 (0.35), 263 (-0.38), 243 (-3.88), 211 (-16.76) nm.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, v = 0.9 ml/perc, DAD λ = 280 nm, t_R = 22.49, 32.93 perc

(±)-*treo*-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol

(92c): 60%, színtelen olaj³¹,

CD (CH₃CN, 0.35 mM), λ (Δε): 292 (0.40) sh, 287 (0.50) sh, 244 (3.17), 216 (6.90) nm.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, v = 0.9 ml/perc, DAD λ = 280 nm, t_R = 14.40, 17.39 perc

(±)-*treo*-1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol (92d):

98%, színtelen olaj³¹,

CD (CH₃CN, 0.35 mM), λ (Δε): 279 (-0.86) sh, 276 (-0.94), 267 (-0.65), 233 (-10.50), 207 (8.19) nm.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, v = 0.9 ml/perc, DAD λ = 280 nm, t_R = 24.84, 37.92 perc

(±)-*treo*-1-(3,4,5-Trimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol (92e):

85%, színtelen olaj.

CD (CH₃CN, 0.35 mM), λ (Δε): 280 (0.59), 235 (-7.04), 230 (-5.89) sh, 213 (5.26) nm.

¹H-NMR: δ 1.18 (3H, d, *J* = 6 Hz, H-9), 3.34 (1H, d, *J* = 6 Hz, H-7'), 3.82 (3H, s, OMe), 3.84 (6H, s, 2xOMe), 3.88 (3H, s, OMe), 4.10 (1H, q, *J* = 6 Hz, H-8), 4.59 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H-7), 5.10 (2H, m, H-9'), 5.98 (1H, m, H-8'), 6.60 (2H, s, H-2, H-6), 6.76 (1H, d, *J* = 8 Hz, H-6'), 6.81 (1H, s, H-2'), 6.94 (1H, d, *J* = 8 Hz, H-5').

¹³C-NMR: δ 17.09 C-9, 39.81 C-7', 55.67, OMe, 56.07, 2xOMe, 60.68, OMe, 78.64 C-7, 84.01 C-8, 103.24 C-2', 104.33 C-2, 112.39 C-5, 115.78 C-9', 119.20 C-5' C-6', 120.82 C-6, 135.28 C-1, 135.64 C-1', 137.23 C-8', 145.90 C-4', 150.66 C-3 C-3', 153.12 C-4.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, v = 0.9 ml/perc, DAD λ = 280 nm, t_R = 19.75, 25.76 perc

(±)-*treo*-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2-metoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol (92f):

84%, színtelen olaj.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.16 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-9), 3.35 (2H, d, $J = 6$ Hz, H-7'), 3.87 (3H, s, OMe), 4.06 (1H, q, $J = 6$ Hz, H-8), 4.60 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-7), 5.08 (2H, m, H-9'), 5.93 (2H, s, H-10), 6.00 (1H, m, H-8'), 6.76 (1H, s, H-2'), 6.78 (3H, s, H-5, H-5', H-6'), 6.93 (1H, s, H-2), 6.96 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ 16.77 C-9, 39.78 C-7', 55.64, OMe, 78.26 C-7, 83.94 C-8, 100.86, CH_2 , 107.44 C-2', 107.93 C-2, 112.41 C-5, 115.73 C-9', 119.30 C-5', 119.39 C-6', 120.77 C-6, 134.00 C-1, 135.22 C-1', 137.25 C-8', 145.78 C-4', 147.22 C-3', 147.61 C-3, 150.71 C-4.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, $v = 0.9$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 14.68$ perc

($\pm$)-*treo*-1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-(*E*)-propenilfenoxi)-propán-1-ol (92g): 60%, színtelen olaj¹⁷,

CD (CH_3CN , 0.35 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 298 (-2.12), 290 (-2.01), 278 (-0.51), 250 (-6.08), 216 (2.74) nm.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, $v = 0.9$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 27.31, 36.25$ perc

($\pm$)-*treo*-1-(3,4,5-Trimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-(*E*)-propenilfenoxi)-propán-1-ol (92h): 60%, színtelen olaj¹⁷,

CD (CH_3CN , 0.35 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 297 (-0.87), 291 (-0.84), 275 (0.52), 251 (-2.33), 215 (2.43) nm. HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, $v = 0.9$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 23.11, 30.25$ perc

($\pm$)-*treo*-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2-metoxi-4-(*E*)-propenilfenoxi)-propán-1-ol (92i): 67%, színtelen olaj.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.14 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-9), 1.87 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-9'), 3.90 (3H, s, OMe), 4.15 (1H, q, $J = 6$ Hz, H-8), 4.60 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-7), 5.92 (2H, s, H-10), 6.17 (1H, m, H-8'), 6.35 (2H, d, $J = 15$ Hz, H-7'), 6.75 (1H, d, $J = 10$ Hz, H-6'), 6.77 (2H, d, $J = 10$ Hz, H-5, H-5'), 6.91 (3H, s, H-2, H-2', H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ 16.71 C-9, 18.22 C-9', 55.62, OMe, 78.18 C-7, 83.69 C-8, 100.87, CH_2 , 107.45 C-6, 107.93 C-2, 109.27 C-2', 118.69 C-5', 119.07 C-6', 120.92 C-5,

124.68 C-8', 130.43 C-7', 133.44 C-1', 133.99 C-1, 146.48 C-4', 147.25 C-3', 147.63 C-3, 150.78 C-4.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, $v = 0.9$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 15.35, 16.15$ perc

(±)-*treo*-1-Fenil-2-fenoxipropán-1-ol (92j): 95%, színtelen olaj.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.08 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-9), 4.43 (1H, q, $J = 7$ Hz, H-8), 5.02 (1H, d, $J = 7$ Hz, H-7), 6.90 (4H, m, H-2, H-6, H-3', H-6'), 7.35 (6H, m, H-3, H-4, H-5, H-1', H-2, H-5').

$^{13}\text{C-NMR}$: δ 15.61 C-9, 77.84 C-7, 78.72 C-8, 116.21 C-3' C-5', 121.32 C-1', 127.20 C-3,C-5, 128.09 C-4, 128.32 C-2 C-6, 129.50 C-2' C-6', 139.83 C-1, 157.54 C-4'.

HPLC: Chiralcel OD, n-hexán: 2-propanol = 90:10, $v = 0.9$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 19.79, 21.52$ perc

(±)-1-(4-Metoxifenil)-2-[2-metoxi-4-(*E*)-propenilfenoxi]-propán-1-on (95)

A megfelelő α -brom-ketont (10 mmol) és a megfelelő **24** fenolszármazékot (11 mmol) absz. acetonban (15 ml) kálium-karbonát (100 mmol) jelenlétében 24 óráig forraltuk. A reakciókeverék szűrése után a szűrletet bepároltuk és a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 3:1).

95: 73%, 39-40°C.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.69 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-9), 1.87 (3H, d, $J = 5$ Hz, H-9'), 3.85 (3H, s, OMe), 3.88 (3H, s, OMe), 5.40 (1H, q, $J = 6$ Hz, H-8), 6.00-6.15 (1H, m, $J = 16$ Hz, 5 Hz, H-8'), 6.30 (1H, d, $J = 16$ Hz, H-7'), 6.75 (2H, d, $J = 5$ Hz, H-5', H-6'), 6.78-6.97 (3H, m, H-3, H-5, H-3'), 8.13 (2H, d, $J = 9$ Hz, H-2, H-6).

(±)-eritro-1-(4-Metoxifenil)-2-[2-metoxi-4-(E)-propenilfenoxi]-propán-1-ol (96)

A (±)-**95** keton (5 mmol) absz. éteres oldatát (10 ml) csepegtettük a lítiumalumíniumhidrid (25 mmol) éteres (5 ml) szuszpenziójához szobahőmérsékleten, majd a kevertetést még hat óráig folytattuk. A LiAlH_4 felesleget telített NH_4Cl -oldattal bontottuk el. Az oldatot dekantáltuk, majd a maradékot éterrel mostuk (2x10 ml). Az egyesített éteres oldatokat szárítottuk, majd bepároltuk. A kapott nyersterméket preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát=3:1).

96: 98%, színtelen olaj,

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.15 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-9), 1.90 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-9'), 3.80 (3H, s, OMe), 3.90 (3H, s, OMe), 4.32 (1H, dq, $J = 6$ Hz, 3 Hz, H-8), 4.60 (1H, d, $J = 3$ Hz, H-7), 4.80 (1H, s, OH), 6.10-6.18 (1H, m, $J = 16$ Hz, 6 Hz, H-8'), 6.25 (1H, d, $J = 16$ Hz, H-7'), 6.82-6.95 (5H, m, H-3, H-5, H-3', H-5', H-6'), 7.20-7.35 (2H, m, H-2, H-6).

(±)-eritro-1-Acetoxi-1-(4-metoxifenil)-2-[2-metoxi-4-(E)-propenilfenoxi]-propán (97)

96 (0.2 mmol) absz. piridines (5 ml) oldatához ecetsavanhidridet (1 ml, 11 mmol) adtuk, és szobahőmérsékleten kevertettük 20 órát. 10 %-os HCl-oldatot (10 ml) adtunk a reakcióelegyhez, majd a terméket diklórmetánnal extraháltuk. A szerves fázist szárítás után vákuumban bepároltuk.

97: 91%, színtelen olaj.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.20 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-9), 1.78 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-9'), 2.05 (3H, s, OAc), 3.70 (3H, s, OMe), 3.75 (3H, s, OMe), 4.45 (1H, dq, $J = 6$ Hz, 3 Hz, H-8), 5.82 (1H, d, $J = 3$ Hz, H-7), 5.95-6.10 (1H, m, $J = 16$ Hz, 6 Hz, H-8'), 6.20 (1H, d,

$J = 16$ Hz, H-7'), 6.75-6.85 (5H, m, H-3, H-5, H-3', H-5', H-6'), 7.20-7.30 (2H, m, H-6, H-2).

^{13}C -NMR: δ 15.20 C-9, 18.30 C-9', 21.10 C-11, 55.17 OMe, 55.86 OMe, 76.60 C-8, 78.43 C-7, 109.86 C-3', 113.56 C-3 C-5, 113.76 C-6', 118.58 C-5', 124.33 C-8', 128.54 C-2 C-6, 130.53 C-7', 132.91 C-4', 146.22 C-1', 151.10 C-2', 159.27 C-4, 170.03 C-10.

($\pm$)-1-(4-Metoxifenil)-propanol (99)

98 (9.5 mmol) absz. metanolos oldatához (10 ml) két részletben NaBH_4 -et (10.9 mmol) adtunk, és szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával (hexán:etil-acetát=6:1) követtük. 1 óra múlva a reakcióelegyhez 10%-os HCl-oldatot (20 ml) öntöttünk, diklórmetánnal extraháltuk, a szerves fázist vízzel mostuk, szárítás után vákuumban bepároltuk.

99: 88%, színtelen olaj.

^1H -NMR: δ 0.90 (3H, t, $J = 7$ Hz, H-3), 1.75 (2H, m, H-2), 2.20 (1H, s, OH), 3.75 (3H, s, OMe), 4.50 (1H, t, $J = 7$ Hz, H-1), 6.85 (2H, d, $J = 10$ Hz, H-2, H-6), 7.23 (2H, d, $J = 10$ Hz, H-3, H-5).

^{13}C -NMR: δ 10.10 C-3, 31.69 C-2, 55.16 C-7', OMe, 75.50 C-1, 113.68 C-3', C-5', 127.14 C-2' C-6', 136.78 C-1', 158.89 C-4'.

($\pm$)-1-Acetoxi-1-(4-metoxifenil)-propán (100)

99 (0.34 mmol) absz. piridines (3.5 ml) oldatához ecetsavanhidridet (3 ml, 32 mmol) adtunk és szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertettük. A reakcióelegyhez 10%-os HCl-oldatot (10 ml) öntöttünk, majd a terméket diklórmetánnal extraháltuk. A szerves fázist telített NaHCO_3 -oldattal, majd vízzel

mostuk. A diklórmétános fázist szárítás után bepároltuk, és a nyersterméket preparatív vékonyrétegen (hexán:etil-acetát=6:1) tisztítottuk.

100: 60%, színtelen olaj.

$^1\text{H-NMR}$: δ 0.87 (3H, t, $J = 7$ Hz, H-3), 1.70-2.00 (2H, m, H-2), 2.05 (3H, s, OAc), 3.80 (3H, s, OMe), 5.63 (1H, t, $J = 7$ Hz, H-1), 6.87 (2H, d, $J = 10$ Hz, H-2', H-6'), 7.30 (2H, d, $J = 10$ Hz, H-3', H-5').

$^{13}\text{C-NMR}$: δ 9.94 C-3, 21.26 C-5, 29.03 C-2, 55.20 OMe, 77.08 C-1, 113.73 C-3', C-5', 127.98 C-2', C-6', 132.60 C-1', 159.21 C-4', 170.40 C-4.

Általános előírat alkoholok acilezésére lipázokkal.

Kiizzított lombikba bemért alkoholról (50mg) absz. toluolt (5 ml) vákuumban lepároltuk. Az így vízmentesített alkoholt absz. dioxánban vagy más szerves oldószerben (5 ml) oldottuk, és zárt lombikban az enzim (50mg) és vinilacetát (2 ml) jelenlétében szobahőmérsékleten kevertettük. Az átalakulás előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük.

Feldolgozás: az enzimet kiszűrtük celliten és az oldószert vákuumban bepároltuk.

1-(E/Z)-(4-metoxifenil)-propén (105)

Etil-trifenilfoszfóniumbromid (8.9 mmol) absz. THF-os (50 ml) oldatát 0°C-ra lehűtöttük és tBuOK-ot (1.00g, 8.9 mmol), majd 10 perc múlva az ánizsaldehid (**106**) (7.5 mmol) absz. THF-os (5 ml) oldatát csepegtettük hozzá. 4 órai kevertetés után a reakcióelegyhez 10%-os HCl-oldatot (20 ml) adtunk, és a terméket éterrel extraháltuk. Az éteres fázis bepárlása után kapott nyersterméket flash-kromatográfiával (hexán:etil-acetát=6:1) tisztítottuk.

105: 56%, színtelen olaj.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.82 (3H, d, $J = 3$ Hz, $E\text{-H-3}$), 1.88 (3H, d, $J = 3$ Hz, $Z\text{-H-3}$), 3.74 (3H, s, $E\text{-OMe}$), 3.78 (3H, s, $Z\text{-OMe}$), 5.60-5.75 (1H, m, $E\text{-H-2}$), 5.95-6.12 (1H, m, $Z\text{-H-2}$), 6.38 (1H, d, $J = 12$ Hz, $E\text{-H-1}$), 6.80 (1H, d, $J = 3$ Hz, $Z\text{-H-1}$), 6.87 (2H, d, $J = 10$ Hz, $H\text{-3'}$, $H\text{-5'}$), 7.23 (2H, d, $J = 10$ Hz, $H\text{-2'}$, $H\text{-6'}$).

4-Metoxifahéjsav-etilészter (107)

106 (45.1 mmol) és $\text{Ph}_3\text{P=CH}_2\text{COOEt}$ (54.4 mmol) absz. toluolos (200 ml) oldatát 60°C -on 15 órán keresztül kevertettük. Bepárlás után a maradékot flash-kromatográfiával (hexán:etil-acetát=10:1) tisztítottuk.

107: 60%, 50°C ($48\text{-}50^\circ\text{C}^{22}$), fehér kristály.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.33 (3H, t, $J = 7$ Hz, OEt), 3.82 (3H, s, OMe), 4.22 (2H, q, $J = 7$ Hz, OEt), 6.30 (1H, d, $J = 16$ Hz, $H\text{-2}$), 6.90 (2H, d, $J = 9$ Hz, $H\text{-3'}$, $H\text{-5'}$), 7.50 (2H, d, $J = 9$ Hz, $H\text{-2'}$, $H\text{-6'}$), 7.65 (1H, d, $J = 16$ Hz, $H\text{-3}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ 14.30 OEt, 55.30 OMe, 60.25 OEt, 114.26 C-3' C-5' , 115.73 C-2 , 127.17 C-4' , 129.62 C-2' C-6' , 144.18 C-3 , 161.29 C-1' , 167.26 C-1 .

p-Metoxifahéjalkohol (109)

107 (4.92 mmol) absz. éteres (10 ml) oldatát 0°C -ra hűtöttük, és kevertetés közben LiAlH_4 -et (10 mmol) adtunk hozzá. 7 óra múlva etil-acetátot (7 ml), majd a pezsgés megszűnése után vizet (10 ml) adtunk a reakcióelegyhez. Az éteres fázist elválasztottuk, és szárítás után vákuumban bepároltuk.

109: 81%, $77\text{-}80^\circ\text{C}$, ($79\text{-}79.5^\circ\text{C}^{23}$), fehér kristályos anyag.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.90 (1H, s, OH), 3.82 (3H, s, OMe), 4.28 (2H, d, $J = 5$ Hz, $H\text{-1}$), 6.20 (1H, dt, $J = 16$ Hz, 5 Hz, $H\text{-2}$), 6.58 (1H, d, $J = 16$ Hz, $H\text{-3}$), 6.89 (2H, d, $J = 9$ Hz, $H\text{-5'}$, $H\text{-3'}$), 7.35 (2H, d, $J = 9$ Hz, $H\text{-2'}$, $H\text{-6'}$).

^{13}C -NMR: δ 55.24 OMe, 63.81 C-1, 113.90 C-3' C-5', 126.27 C-2, 127.63 C-2' C-6', 129.42 C-1', 130.85 C-3, 159.27 C-4'.

2S-Acetoxipropionsav (112)

L-tejsavhoz (111) (188 mmol) acetil-kloridot (365 mmol) csepegtettünk kevertetés közben 0°C-on, majd szobahőmérsékleten folytattuk a kevertetést. 24 óra múlva a reakcióelegyet vákuumdesztillációval tisztítottuk.

112: 80%, színtelen olaj, 104-110°C/14-10 Hgmm, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48.20^\circ$ ($c=2.09\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49.0^\circ$ ($c=1.35\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3)²⁴.

^1H -NMR: δ 1.53 (3H, d, $J = 7\text{ Hz}$, H-3), 2.13 (3H, s, OAc), 5.08 (1H, q, $J = 7\text{ Hz}$, H-2), 11.85 (1H, s, COOH).

2S-Acetoxipropionsavklorid (113)

112 (30 mmol) és két ekvivalens tionil-klorid (61 mmol) keverékét 1% absz. dimetil-formamid (0.3 mmol) jelenlétében refluxáltattam 3 órán keresztül. A reakcióelegyet vákuumdesztillációval tisztítottuk

113: 77%, halványsárga olaj, 40°C/2 Hgmm.

^1H -NMR: δ 1.57 (3H, d, $J = 7\text{ Hz}$, H-3), 2.13 (3H, s, OAc), 5.12 (1H, q, $J = 7\text{ Hz}$, H-2).

2S-Acetoxi-1-fenilpropanon (116)

Absz. benzolhoz (114) (200 ml) **113** (20 mmol) absz. diklórmétános (40 ml) oldatát adtunk, majd az oldatot -15°C-ra hűtöttük és porított AlCl_3 -ot (42 mmol) adtunk egy részletben a reakcióelegyhez és 20 órán keresztül -15°C-on kevertettük. A

reakcióelegyet törtjégre (100g) öntöttünk és a szerves fázist elkülönítettük, majd kétszer telített NaHCO_3 -oldattal, és egyszer desztillált vízzel mostuk. Szárítás és az oldószer eltávolítása után a nyersterméket oszlopkromatográfiával (hexán:etil-acetát=3:1) tisztítottuk.

116: 90%, sárga olaj, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.33^\circ$ ($c=1.04\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3), irodalmi $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.50^\circ$ ($c=1.04\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3)¹⁰⁸, CD (heptán, 0.35 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 310 (-1.17), 269 (4.34), 220 (-2.49) nm. HPLC: Chiraspher NT, n-heptán, $v = 0.4\text{ ml/perc}$, $\lambda = 280\text{ nm}$, $t_{\text{R}} = 29.47\text{ perc}$

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.45 (3H, d, $J = 7\text{ Hz}$, H-3), 2.05 (3H, s, OAc), 5.89 (1H, q, $J = 7\text{ Hz}$, H-2), 7.35-7.55 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 7.83-7.90 (2H, m, H-2', H-6').

2S-Acetoxi-1-(4-metoxifenil)-propanon (118)

115 (20 mmol) absz. diklórmétános (100 ml) oldatához **113** (20 mmol) absz. diklórmétános (10 ml) oldatát adtunk, majd az oldatot -15°C -ra hűtöttük és porított AlCl_3 -ot (42 mmol) adtunk egy részletben a reakcióelegyhez és 20 órán keresztül -15°C -on kevertettük. A reakcióelegyet törtjégre (100g) öntöttünk és a szerves fázist elkülönítettük, majd kétszer telített NaHCO_3 -oldattal, és egyszer desztillált vízzel mostuk. Szárítás és az oldószer eltávolítása után a nyersterméket oszlopkromatográfiával (hexán:etil-acetát=6:1) tisztítottuk.

118: 30%, sárga olaj, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.59^\circ$ ($c=2.20\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3), irodalmi $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -24.30^\circ$ ($c=2.20\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3)²⁶.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.52 (3H, d, $J = 7\text{ Hz}$, H-3), 2.15 (3H, s, OAc), 3.87 (3H, s, OMe), 5.95 (1H, q, $J = 7\text{ Hz}$, H-2), 6.95 (2H, d, $J = 7.5\text{ Hz}$, H-3', H-5'), 7.93 (2H, d, $J = 7.5\text{ Hz}$, H-2', H-6').

2S-Hidroxi-1-(4-metoxifenil)-propanon (119)

118 (3.1 mmol) absz. metanolos (100 ml) oldatához NaOMe-ot (0.5 ml, 1N-os oldat) adtunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd 10%-os HCl-oldattal (15 ml) megsavanyítottuk és a terméket diklórmetánnal extraháltuk. A szerves fázist szárítottuk, majd az oldószert bepároltuk. A nyersterméket flash-kromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát=6:1).

119: 90%, halvány sárga kristály, 38-40°C. $[\alpha]_D^{20} = -30.44^\circ$ (c=1.02g/100 ml, metanol), irodalmi $[\alpha]_D^{21} = -33.40^\circ$ (c=1.05g/100 ml, metanol)²⁷.

¹H-NMR: δ 1.36 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-3), 3.52 (1H, s, OH), 3.81 (3H, s, OMe), 5.03 (1H, q, $J = 6$ Hz, H-2), 6.87-6.92 (2H, d, H-3', H-5'), 7.82-7.86 (2H, d, H-2', H-6').

2S-Mezil-1-(4-metoxi-fenil)-propanon (120)

119 (2.24 mmol) absz. diklórmetános (10 ml) oldatához 1.3 ekvivalens mezil-kloridot (2.60 mmol) adtunk -45°C-on 1.5 ekvivalens trietil-amin (3.4 mmol) jelenlétében. A reakcióelegyet 2 órán át -45°C-on kevertettük, majd 10%-os HCl-oldattal (10 ml) megsavanyítottuk és a terméket diklórmetánnal extraháltuk. A szerves fázist szárítottuk, majd az oldószert bepároltuk. A nyersterméket flash-kromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát=3:1).

120: 91%, halványsárga kristály.

¹H-NMR: δ 1.55 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-3), 3.02 (3H, s, OMs), 3.61 (3H, s, OMe), 5.90 (1H, q, $J = 6$ Hz, H-2), 6.87-6.91 (2H, m, H-3', H-5'), 7.82-7.87 (2H, d, H-2', H-6').

Általános előírat 8.O.4'-neolignánok R-metoxi-fenilecetsav [R-(-)-MPA] észtereinek (127, 128c,e,i) előállítására.

R-(-)-MPA (125) (0.39 mmol), N-[3-(dimetilamino)-propil]-N'-etilkarbodiimid hidroklorid (EDC) (0.39 mmol) és 4-dimetilaminopiridini (DMAP) (0.07 mmol) absz. diklórmétános (5 ml) oldatához adtuk a megfelelő alkohol (±)-91c, 92c,e,i (0.13 mmol) absz. diklórmétános (2 ml) oldatát. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 24 óráig kevertettük, majd bepároltuk. A diasztereomereket oszlopkromatográfiával választottuk el (hexán:etil-acetát=6:1).

(-)-eritro-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol R-MPA észtere (7R,8S-127): 7R,8S-127 45%, olaj és 7S,8R-127:37%, 107-108 °C, fehér kristály.

7R,8S-127. $[\alpha]_D^{20} = -7.5$ (c=0.60g/100 ml, CHCl₃), CD (CH₃CN, 0.20 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 282 (0.27), 246 (1.26), 226 (-2.81) nm.

¹H-NMR: δ 1.14 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-9), 3.31 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, H-7'), 3.48 (3H, s, OMe), 3.67 (3H, s, OMe), 4.29 (1H, m, $J = 4.6$ Hz H-8), 4.84 (1H, s, α -H(MPA)), 5.08 (2H, m, $J = 9.7$ Hz, H-9'), 5.90 (2H, s, H-10), 5.97 (1H, m, H-8'), 6.33 (2H, s, H-2', H-6'), 6.68 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-6), 6.70 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-5), 6.81 (1H, s, H-2), 7.33 (3H, m, $J = 7.2$ Hz, H-13, H-14, H-15), 7.49 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-12, H-16).

¹³C-NMR: δ 14.7 C-9, 40.4 C-7', 55.9 OMe, 57.5 OMe-MPA, 80.0 C-8, 77.8 C-7, 82.9 CH-MPA, 100.9 C-10, 105.6 C-2' C-6', 107.6 C-2, 107.8 C-5, 115.8 C-9', 120.6 C-6, 127.1 C-13 C-14 C-15, 128.4 C-12 C-16, 131.6 C-11, 134.0 C-1', 135.6 C-1, 137.2 C-8', 136.3 C-4', 147.0 C-4, 147.4 C-3, 153.3 C-3' C-5', 169.7 C=O.

(+)-eritro-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol R-MPA észtere (7S,8R-127)

7S,8R-127: $[\alpha]_D^{20} = -67.40$ (c=0.50g/100 ml, CHCl₃), CD (CH₃CN, 0.35 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 281 (-0.51), 246 (-2.36), 225 (-7.19) nm.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.22 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-9), 3.34 (2H, d, $J = 6.5$ Hz, H-7'), 3.41 (3H, s, OMe), 3.79 (3H, s, OMe), 4.25 (1H, m, $J = 4.6$ Hz, H-8), 5.01 (1H, s, α -H(MPA)), 5.08 (2H, m, $J = 9.7$ Hz, H-9'), 5.83 (2H, s, H-10), 5.98 (1H, m, H-8'), 6.14 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-6), 6.16 (1H, s, H-2), 6.40 (2H, s, H-2', H-6'), 6.48 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-5), 7.39 (3H, $J = 7.2$ Hz, H-13, H-14, H-15), 7.46 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-12, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ 13.8 C-9, 40.5 C-7', 55.9 OMe, 56.9 OMe-MPA, 76.7 C-7, 80.6 C-8, 82.2 CH-MPA, 100.8 C-10, 105.5 C-2' C-6', 106.6 C-2, 107.7 C-5, 115.9 C-9', 119.4 C-6, 128.6 C-13 C-14 C-15, 128.7 C-12 C-16, 131.3 C-11, 133.7 C-1', 136.0 C-1, 136.4 C-4', 137.2 C-8', 146.7 C-3 C-4, 153.3 C-3' C-5', 169.2 C=O.

(-)-*treo*-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol *R*-MPA észtere (7*R*,8*R*-128c) és (+)-*treo*-1-(3,4-metiléndioxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol *R*-MPA észtere (7*S*,8*S*-128c)

128c: 7*R*,8*R*-128c: 38%, olaj és 7*S*,8*S*-128c:45%, olaj.

7*R*,8*R*-128c. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.4$ ($c=0.52\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3),

CD (CH_3CN , 0.32 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 274 (0.09), 258 (0.06), 245 (0.11), 226 (-0.92), 208 (0.78) nm.

$^1\text{H-NMR}$: δ 0.90 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-9), 3.73 (6H, s, 2xOMe), 3.31 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, H-7'), 4.31 (1H, m, $J = 4.6$ Hz, H-8), 4.79 (1H, s, α -H(MPA)), 5.09 (2H, m, $J = 9.7$ Hz, H-9'), 5.93 (2H, s, H-10), 6.02 (1H, m, H-8'), 6.35 (2H, s, H-2', H-6'), 6.74 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-6), 6.88 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-5), 6.95 (1H, s, H-2), 7.31 (3H, m, $J = 7.2$ Hz, H-13, H-14, H-15), 7.42 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-12, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ 15.7 C-9, 40.4 C-7', 55.9 OMe, 57.4 OMe-MPA, 78.3 C-7, 78.9 C-8, 82.8 CH-MPA, 100.9 C-10, 105.8 C-2' C-6', 107.8 C-2, 107.8 C-5, 115.9 C-9', 121.1 C-6, 127.2 C-13 C-14 C-15, 128.4 C-12 C-16, 130.9 C-4', 135.4 C-1', 136.4 C-11, 136.3 C-1, 137.2 C-8', 147.1 C-3, 147.3 C-4, 153.3 C-3' C-5', 169.6 C=O.

(+)-*treo*-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol *R*-MPA észtere (7*S*,8*S*-128c)

7*S*,8*S*-128c: $[\alpha]_D^{20} = -8.7$ ($c=0.60\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3),

CD (CH_3CN , 0.31 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 247 (0.45), 224 (-2.52), 211 (-2.44) nm.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.03 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-9), 3.35 (2H, d, $J = 6.5$ Hz, H-7'), 3.83 (6H, s, 2xOMe), 4.37 (1H, m, $J = 4.6$ Hz, H-8), 4.48 (1H, s, α -H(MPA)), 5.10 (2H, m, $J = 9.7$ Hz, H-9'), 5.86 (2H, s, H-10), 5.98 (1H, m, H-8'), 6.39 (2H, s, H-2, H-6), 6.44 (2H, s, H-2', H-6'), 6.54 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-5), 7.16 (3H, $J = 7.2$ Hz, H-13, H-14, H-15), 7.26 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-12, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ 16.7 C-9, 40.5 C-7', 56.1 OMe, 57.1 OMe-MPA, 79.5 C-7, 79.9 C-8, 82.1 CH-MPA, 100.8 C-10, 105.8 C-2' C-6', 107.5 C-2, 107.7 C-5, 115.9 C-9', 120.6 C-6, 128.3 C-13 C-14 C-15, 128.4 C-12 C-16, 131.0 C-4', 135.3 C-1', 135.4 C-11, 136.2 C-1, 137.3 C-8', 147.1 C-4, 147.2 C-3, 153.1 C-3' C-5', 168.9 C=O.

(-)-*treo*-1-(3,4,5-Trimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol *R*-MPA észtere (7*R*,8*R*-128e) és (+)-*treo*-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol *R*-MPA észtere (7*S*,8*S*-128e):

7*R*,8*R*-128e: 23%, olaj és 7*S*,8*S*-128e:20%, olaj.

7*R*,8*R*-128e. $[\alpha]_D^{20} = -20.6$ ($c=0.86\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3),

CD (CH_3CN , 0.29 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 229 (-4.02), 224 (-4.33), 220 (-4.62), 215 (-3.46) nm.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.00 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-9), 3.33(1H, d, $J = 6.5$ Hz, H-7'), 3.39 (3H, s, OMe), 3.76 (3H, s, OMe), 3.79 (6H, s, 2xOMe), 4.47 (1H, m, $J = 4.6$ Hz, H-8), 3.82 (3H, s, OMe), 4.84 (1H, s, α -H(MPA)), 5.09 (2H, m, $J = 9.7$ Hz, H-9'), 5.92 (2H, m, H-8', H-7), 6.54 (2H, s, H-2, H-6), 6.68 (2H, s, H-2', H-6'), 6.79 (1H,d, $J = 3.6$ Hz, H-5'), 7.27 (3H, m, $J = 7.2$ Hz, H-13, H-14, H-15), 7.42 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-12, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ 15.8 C-9, 39.8 C-7', 55.7 OMe, 55.9 OMe, 57.4 OMe, 60.7 OMe-MPA, 76.9 C-7, 78.1 C-8, 82.8 CH-MPA, 104.3 C-2' C-6', 112.7 C-5', 115.6 C-9',

116.5 C-2', 120.5 C-6', 128.4 C-13 C-14 C-15, 128.6 C-12 C-16, 132.1 C-1, 133.9 C-1', 136.1 C-4, 137.5 C-8', 145.3 C-4', 150.3 C-3', 152.9 C-3 C-5, 169.8 C=O.

7*S*,8*S*-128e: $[\alpha]_D^{20} = -0.5$ (c=0.74g/100 ml, CHCl₃),

CD (CH₃CN, 0.32 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 243 (1.77), 225 (-6.15), 214 (-3.92) 203 (6.17), 198 (10.36), 192 (11.68) nm.

¹H-NMR: δ 1.14 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-9), 3.35 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, H-7'), 3.38 (3H, s, OMe), 3.62 (6H, s, 2xOMe), 3.78 (3H, s, OMe), 3.82 (3H, s, OMe), 4.49 (1H, m, $J = 4.6$ Hz, H-8), 4.67 (1H, s, α -H(MPA)), 5.08 (2H, m, $J = 9.7$ Hz, H-9'), 5.88 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-7), 5.98 (1H, m, H-8'), 6.26 (2H, s, H-2, H-6), 6.75 (2H, s, H-2', H-6'), 6.90 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-5'), 7.29 (5H, m, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16).

¹³C-NMR: δ 16.5 C-9, 39.8 C-7', 55.7 OMe, 55.9 OMe, 57.2 OMe, 60.7 OMe-MPA, 76.9 C-7, 78.9 C-8, 82.1 CH-MPA, 103.7 C-2' C-6', 112.8 C-5', 115.7 C-9', 117.1 C-2', 120.5 C-6', 127.5 C-13 C-14 C-15, 128.5 C-12 C-16, 132.0 C-1, 134.1 C-1', 136.0 C-4, 137.5 C-8', 145.9 C-4', 150.4 C-3', 152.8 C-3 C-5, 169.1 C=O.

(-)-*treo*-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2-metoxi-4-(*E*)-propenilfenoxi)-propán-1-ol (7*R*,8*R*-128i) és (+)-*treo*-1-(3,4-metiléndioxifenil)-2-(2-metoxi-4-(*E*)-propenilfenoxi)-propán-1-ol (7*S*,8*S*-128i):

7*R*,8*R*-128i: 43%, olaj és **7*S*,8*S*-128i**:35%, olaj.

7*R*,8*R*-128i. $[\alpha]_D^{20} = -22.9$ (c=1.62g/100 ml, CHCl₃),

CD (CH₃CN, 0.36 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 284 (0.24), 269 (0.58), 264 (0.49), 259 (0.55), 226 (-4.81), 216 (-3.78), 211 (0.48) nm.

¹H-NMR: δ 0.94 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-9), 1.86 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-9'), 3.35 (3H, s, OMe), 3.76 (3H, s, OMe), 4.45 (1H, m, $J = 4.6$ Hz, H-8), 4.78 (1H, s, α -H(MPA)), 5.88 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, H-7), 5.93 (2H, s, H-10), 6.13 (1H, m, H-8'), 6.30 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-7'), 6.73 (1H, s, H-2), 6.74 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-5),

6.75 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-6), 6.83 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-2'), 6.85 (1H, s, H-6'), 7.23 (3H, m, $J = 7.2$ Hz, H-13, H-14, H-15), 7.37 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-12, H-16).
 ^{13}C -NMR: δ 15.9 C-9, 18.3 C-9', 55.7 OMe, 57.3 OMe-MPA, 76.6 C-7, 78.1 C-8, 82.5 CH-MPA, 101.0 C-10, 107.8 C-2', 107.9 C-2, 109.5 C-5, 116.3 C-5', 118.5 C-6', 121.2 C-6, 123.9 C-8', 127.1 C-13 C-14 C-15, 128.4 C-12 C-16, 130.2 C-11, 130.5 C-7', 132.1 C-1', 135.9 C-1, 146.1 C-4', 147.5 C-3 C-4, 150.2 C-3', 169.6 C=O.

7*S*,8*S*-**128i**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.8$ ($c=1.31\text{ g}/100\text{ ml}$, CHCl_3).

CD (CH_3CN , 0.36 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 312 (0.29), 296 (0.42), 277 (0.19), 270 (0.46), 260 (0.77), 224 (-2.60), 212 (0.30) nm.

^1H -NMR: δ 1.10 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-9), 1.87 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-9'), 3.35 (3H, s, OMe), 3.83 (3H, s, OMe), 4.49 (1H, m, $J = 4.6$ Hz, H-8), 4.62 (1H, s, α -H(MPA)), 5.85 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, H-7), 5.88 (2H, s, H-10), 6.17 (1H, m, H-8'), 6.31 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-7'), 6.50 (1H, s, H-2), 6.52 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-5), 6.59 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-5'), 6.86 (2H, s, H-2', H-6), 6.90 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-6'), 7.27 (5H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16).

^{13}C -NMR: δ 16.4 C-9, 18.3 C-9', 55.8 OMe, 57.2 OMe-MPA, 77.5 C-7, 78.9 C-8, 82.3 CH-MPA, 100.9 C-10, 107.4 C-2', 107.8 C-5, 109.5 C-5, 117.0 C-5', 118.5 C-6', 120.8 C-6, 124.2 C-8', 127.3 C-13 C-14 C-15, 128.5 C-12 C-16, 130.2 C-11, 130.5 C-7', 132.3 C-1', 135.9 C-1, 146.7 C-4', 147.4 (C-3 C-4), 150.5 C-3', 169.2 C=O.

(-)-eritro-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol (7*R*,8*S*-91c) és (+)-treo-1-(3,4-metiléndioxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol (7*S*,8*S*-92c):

A 7*R*,8*S*-**127**, 7*S*,8*S*-**128c** (0.06 mmol) absz. metanolos (5 ml) oldatához NaOMe-oldatot (5 csepp, 1 N) adtunk szobahőmérsékleten, majd 24 óra kevertetés után a

reakcióelegyet bepároltuk és a maradékot preparatív vékonyrétegen (hexán:etil-acetát=4:1) tisztítottuk.

7*R*,8*S*-(-)-91c: 59%, színtelen olaj $[\alpha]_D^{20} = -8.4$ ($c=0.26\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3)

CD (CH_3CN , 0.35 mM), λ ($\Delta\epsilon$): 296 (0.25), 279 (0.47), 272 (0.36), 268 (0.30), 246 (2.21) nm.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.13 (3H, d, $J = 4.1$ Hz, H-9), 3.35 (2H, d, $J = 6.7$ Hz, H-7'), 3.86 (6H, s, 2xOMe), 4.31 (1H, m, $J = 4.6$ Hz, H-8), 5.476 (1H, s, H-7), 5.08 (2H, m, $J = 9.7$ Hz, H-9), 5.92 (2H, s, H-10), 6.02 (1H, m, H-8'), 6.45 (2H, s, H-2', H-6'), 6.74 (2H, s, H-5, H-6), 6.86 (1H, s, H-2).

7*S*,8*S*-(+)-92c: 56%, színtelen olaj $[\alpha]_D^{20} = +27.1$ ($c=0.28\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3)

CD (CH_3CN , 0.45 mM): λ ($\Delta\epsilon$) 292 (0.08), 285 (0.08), 243 (0.38) nm.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.16 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-9), 3.34 (2H, d, $J = 6.7$ Hz, H-7'), 3.86 (6H, s, 2xOMe), 3.91 (1H, m, $J = 4.6$ Hz, H-8), 4.60 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-7), 5.15 (2H, m, $J = 9.7$ Hz, H-9), 5.92 (2H, s, H-10), 6.00 (1H, m, H-8'), 6.43 (2H, s, H-2', H-6'), 6.80 (2H, s, H-5, H-6), 6.86 (1H, s, H-2).

(-)-eritro-1-(3,4-Metiléndioxifenil)-2-(2,6-dimetoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol (7*S*,8*R*-91c) és (-)-treo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-(2-metoxi-4-allilfenoxi)-propán-1-ol *R*-MPA észtere (7*R*,8*R*-92e) és (-)-treo-1-(3,4-metiléndioxifenil)-2-(2-metoxi-4-(*E*)-propenilfenoxi)-propán-1-ol (7*R*,8*R*-92i)

A **7*S*,8*R*-127**, **128e,i** (0.06 mmol) absz. THF-es (5 ml) oldatához LiAlH_4 -et (0.31 mmol) adtunk szobahőmérsékleten, majd 24 óráig kevertettük. A LiAlH_4 felesleget telített NH_4Cl -oldattal bontottuk el. Az oldatot dekantáltuk, majd a maradékot etil-acetáttal mostuk (2x10 ml). Az egyesített szerves fázisokat szárítottuk, majd bepároltuk. A kapott nyersterméket preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát=6:1).

7*S*,8*R*-(-)-91c: 28%, színtelen olaj $[\alpha]_D^{20} = -27.8$ ($c=0.10\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.13 (3H, d, $J = 4.1\text{ Hz}$, H-9), 3.35 (2H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$, H-7'), 3.86 (6H, s, 2xOMe), 4.31 (1H, m, $J = 4.6\text{ Hz}$, H-8), 4.76 (1H, s, H-7), 5.08 (2H, m, $J = 9.7\text{ Hz}$, H-9), 5.92 (2H, s, H-10), 6.02 (1H, m, H-8'), 6.45 (2H, s, H-2', H-6'), 6.74 (2H, s, H-5, H-6), 6.86 (1H, s, H-2).

7*R*,8*R*-(-)-92e: 41%, színtelen olaj $[\alpha]_D^{20} = -79.2$ ($c=0.26\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3)

CD (CH_3CN , 0.25 mM): λ ($\Delta\epsilon$) 236 (-3.27), 218 (0.97), 214 (1.76), 207 (-3.14), 202 (-3.78) nm.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.19 (3H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$, H-9), 3.36 (2H, d, $J = 5.4\text{ Hz}$, H-7'), 3.83 (3H, s, OMe), 3.86 (6H, s, 2xOMe), 3.90 (3H, s, OMe), 4.07 (1H, m, $J = 4.6\text{ Hz}$, H-8), 4.59 (1H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$, H-7), 5.10 (2H, m, H-9'), 5.96 (1H, m, H-8'), 6.61 (2H, s, H-2, H-6), 6.73 (1H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$, H-6'), 6.77 (1H, s, H-2'), 6.96 (1H, d, $J = 7.5\text{ Hz}$, H-5').

7*S*,8*S*-(+)-92e: 50%, színtelen olaj $[\alpha]_D^{20} = +76.2$ ($c=0.26\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3)

CD (CH_3CN , 0.42 mM): λ ($\Delta\epsilon$) 280 (0.36), 270 (0.29), 238 (3.36), 234 (3.29), 212 (-1.33), 203 (5.37) nm.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.19 (3H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$, H-9), 3.36 (2H, d, $J = 5.4\text{ Hz}$, H-7'), 3.83 (3H, s, OMe), 3.86 (6H, s, 2xOMe), 3.90 (3H, s, OMe), 4.07 (1H, m, $J = 4.6\text{ Hz}$, H-8), 4.59 (1H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$, H-7), 5.10 (2H, m, H-9'), 5.96 (1H, m, H-8'), 6.61 (2H, s, H-2, H-6), 6.73 (1H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$, H-6'), 6.77 (1H, s, H-2'), 6.96 (1H, d, $J = 7.5\text{ Hz}$, H-5').

7*R*,8*R*-92i: színtelen olaj

CD (CH_3CN , 0.35 mM): λ ($\Delta\epsilon$) 306 (-0.86), 295 (-1.35), 276 (-0.19), 262 (-1.48), 257 (-2.12), 251 (-2.80), 247 (-2.62), 229 (0.36) nm.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.14 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-9), 1.87 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-9'), 3.91 (3H, s, OMe), 4.06 (1H, m, H-8), 4.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-7), 5.94 (2H, s, H-10), 6.15 (1H, m, H-8'), 6.34 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, H-7'), 6.84 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 6.89 (4H, m, H-2, H-2', H-6, H-5').

7*S*,8*S*-**92i**: színtelen olaj

CD (CH₃CN, 0.30 mM): λ ($\Delta\epsilon$) 295 (1.69), 274 (0.20), 264 (1.40), 254 (2.88), 248 (3.34), 231 (0.47) nm.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.14 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-9), 1.87 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-9'), 3.91 (3H, s, OMe), 4.06 (1H, m, H-8), 4.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-7), 5.94 (2H, s, H-10), 6.15 (1H, m, H-8'), 6.34 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, H-7'), 6.84 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 6.89 (4H, m, H-2, H-2', H-6, H-5').

2-Hidroximetil-6-(1-propénkarbonsav-etilészter)-1,4-benzodioxán (136) és 2-hidroximetil-7-(1-propénkarbonsav-etilészter)-1,4-benzodioxán (137)

140 vagy **141** (5 mmol) absz toluolos oldatához (40 ml) Ph₃P=CHCO₂Et (6 mmol) adtunk és 2 órán át forraltuk a reakcióelegyet, majd a kihűlt oldatot bepároltuk, éterrel (10 ml) eldörzsöltük és a kivált anyagot kiszűrtük. A szűrletet bepároltuk és oszlopkromatográfiával (toluol:etil-acetát=2:1) tisztítottuk.

136: 88%, 57-60 °C, fehér kristály. HPLC: Chiralcel OJ, n-hexán: etanol = 87:13, $v = 0.8$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 25.91$ (*S*-**136**), 28.65 (*R*-**136**) perc. *S*-**136**: CD (CH₃CN, 1.02 mM): λ ($\Delta\epsilon$) 315 (-0.41), 289 (-0.58), 263 (0.04), 246 (-0.45), 230 (0.73), 221 (-0.04), 202 (-3.01) nm.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1.33 (3H, t, $J = 6.1$ Hz, H-12), 3.89 (2H, m, H-13), 4.11 (1H, m, H-2), 4.20 (1H, m, H-11), 6.23 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-9), 6.86 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-8), 7.06 (2H, m, H-5, H-7), 7.53 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-10).

137: 98%, színtelen olaj. HPLC: Chiralcel OJ, n-hexán: etanol = 87:13, $v = 0.8$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 24.96$ (*S,R*-**137**) perc
 $^1\text{H-NMR}$: δ 1.33 (3H, t, $J = 6.1$ Hz, H-12), 3.89 (2H, m, H-13), 4.14 (1H, m, H-2), 4.24 (1H, m, H-11), 6.23 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-9), 6.85 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-6), 7.03 (2H, m, H-5, H-8), 7.53 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-10).

6-Formil-2-hidroximetil-1,4-benzodioxán (140) és 7-formil-2-hidroximetil-1,4-benzodioxán (141)

140: HPLC: Chiralcel OJ, n-hexán: etanol = 87:13, $v = 0.8$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 26.68$ (*S,R*-**140**) perc. *S*-**140**: CD (CH_3CN , 0.30 mM): λ ($\Delta\epsilon$) 327 (-0.30), 274 (-0.49), 247 (0.03), 230 (-1.65), 211 (-1.60), 231 (0.47) nm.

141: HPLC: Chiralcel OJ, n-hexán: etanol = 87:13, $v = 0.8$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 25.64$ (*S,R*-**141**) perc. *S*-**141**: CD (CH_3CN , 0.34 mM): λ ($\Delta\epsilon$) 328 (-0.20), 302 (0.18), 278 (-0.02), 260 (0.08), 231 (-2.02), 209 (-0.92) nm.

2,6-Dihidroximetil-1,4-benzodioxán (142) és 2,7-dihidroximetil-1,4-benzodioxán (143)

140 vagy **141** (5.2 mmol) absz. etanolos oldatához (30 ml) NaBH_4 -et adtunk és szobahőmérsékleten 2 órán át kevertettük, majd 10%-os sósav-oldattal semlegesítettük és diklórmétánnal (2x25ml) extraháltuk. A szerves fázist szárítottuk, bepároltuk.

142: 78%, 81-83 °C, fehér kristály. HPLC: Chiralcel OJ, n-hexán: etanol = 87:13, $v = 0.8$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 38.71$ (*S*-**142**), 42.85 (*R*-**142**) perc
 $^1\text{H-NMR}$: δ 1.62 (2H, m, 2xOH), 3.87 (2H, m, H-10), 4.14 (1H, m, H-2), 4.20 (2H, m, H-3), 4.58 (2H, s, H-9), 6.82 (3H, H-5, H-7, H-8).

143: 65%, színtelen olaj. HPLC: Chiralcel OJ, n-hexán: etanol = 87:13, $v = 0.8$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 37.22$ (*R*-**143**), 39.77 (*S*-**143**) perc

6-Acetoximetil-2-hidroximetil-1,4-benzodioxán (146) és 7-acetoximetil-2-hidroximetil-1,4-benzodioxán (149)

142 vagy **143** (2.0 mmol) jégecetes oldatát (0,8 ml) forraltuk 1 napig, majd vízzel hígítottuk (10 ml) és etil-acetáttal (2x10 ml) extraháltuk. A szerves fázist telített NaHCO_3 -oldattal (2x10 ml), majd telített NaCl -oldattal (1x10 ml) mostuk, szárítottuk majd bepároltuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (toluol:etil-acetát=2:1).

146: 61%, halványsárga olaj. HPLC: Chiralcel OJ, n-hexán: etanol = 87:13, $v = 0.8$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 39.20$ (*S*-**146**), 42.94 (*R*-**146**) perc. *S*-**146**: CD (CH_3CN , 0.95 mM): λ ($\Delta\epsilon$) 284 (-0.18), 235 (1.39) nm.

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.08 (3H, s, OAc), 3.87 (2H, m, H-10), 4.06 (1H, m, H-2), 4.27 (2H, m, H-3), 4.99 (2H, s, H-9), 6.87 (3H, m, H-5, H-7, H-8).

149: 35%, halványsárga olaj. HPLC: Chiralcel OJ, n-hexán: etanol = 87:13, $v = 0.8$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 35.06$ (*R*-**149**), 38.04 (*S*-**149**) perc. *S*-**149**: CD (CH_3CN , 0.68 mM): λ ($\Delta\epsilon$) 285 (-0.21), 234 (2.84), 216 (0.69), 207 (-0.64) nm.

2,6-Diacetoximetil-1,4-benzodioxán (148) és 2,6-diacetoximetil-1,4-benzodioxán (151)

146 (0.94 mmol) absz. piridines oldatához (3 ml) ecetsavanhidridet (0.53 ml) adtunk és szobahőmérsékleten 1 napig kevertettük, majd diklórmétánt adtunk

hozzá (20ml) és 10%-os sósavoldattal (2x15 ml), telített NaCl-oldattal mostuk. A szerves fázist szárítottuk, bepároltuk.

148: 98%, halványsárga olaj. HPLC: Chiralcel OJ, n-hexán: etanol = 87:13, $v = 0.8$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 44.77$ (*S*-**148**), 47.72 (*R*-**148**) perc

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.08 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 4.03 (2H, dd, $J = 6.7$ Hz, H-10), 4.30 (2H, m, H-3), 4.38 (1H, m, H-2), 4.99 (2H, s, H-9), 6.88 (3H, m, H-5, H-7, H-8).

151: HPLC: Chiralcel OJ, n-hexán: etanol = 87:13, $v = 0.8$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 42.49$ (*S*-**151**), 45.48 (*R*-**151**) perc

2-Hidroximetil-3-metil-1,4-benzodioxán (158) és 2-acetoximetil-3-metil-1,4-benzodioxán (166)

158: HPLC: Chiralcel OJ, n-hexán: etanol = 87:13, $v = 0.8$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 9.49$ (*R*-**158**), 10.32 (*S*-**158**) perc. *S*-**158**: CD (CH_3CN , 1.30 mM): λ ($\Delta\epsilon$) 283 (0.06), 276 (0.08), 268 (0.03), 230 (-0.23) nm.

166: HPLC: Chiralcel OJ, n-hexán: etanol = 87:13, $v = 0.8$ ml/perc, DAD $\lambda = 280$ nm, $t_R = 9.54$ (*R*-**166**), 10.54 (*S*-**166**) perc. *R*-**166**: CD (CH_3CN , 1.30 mM): λ ($\Delta\epsilon$) 283 (-0.11), 277 (-0.12), 270 (-0.10), 230 (1.61) nm.

5-Formil-2-(4'-hidroxi-3'-metoxifenil)-7-metoxi-3-hidroximetil-2,3-dihidrobenczo[b]furán [171 és (+)-171]

177 (1.14 mmol) absz. acetonos oldatához (60 ml) 1 ekvivalens Jones-reagenst (0.73 ml) adtunk és szobahőmérsékleten 1 óráig kevertettük, majd vizet (60 ml)

adtunk hozzá és etil-acetáttal (2x25 ml) extraháltuk. A szerves fázist szárítottuk, bepároltuk és oszlop kromatográfiával tisztítottuk (etil-acetát).

171: 45%, halványsárga olaj.

$^1\text{H-NMR}$: δ 3.70 (1H, q, $J = 6.1$ Hz, H-3), 3.87 (3H, s, OMe), 3.95 (3H, s, OMe), 3.98 (2H, m, H-4), 5.69 (2H, m, H-2, OH), 6.89 (3H, s, H-2', H-4, H-6), 7.39 (2H, d, $J = 6.4$ Hz, H-5', H-6'), 9.82 (1H, s, CHO).

(+)-**183** (0.05 mmol) absz. metanolos oldatához (5 ml) 10 csepp 1N NaOMe-oldatot adtunk, és szobahőmérsékleten kevertettük 3 órán át. 10%-os sósavoldattal semlegesítettük és diklórmetánnal extraháltuk (3x10 ml), a szerves fázist szárítottuk bepároltuk és preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (toluol:etil-acetát=2:1).

(+)-**171**: 28%, halványsárga olaj, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50.9$ ($c=0.09\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3)

5-Formil-2-(4'-metoxi-3'-metoxifenil)-7-metoxi-3-hidroximetil-2,3-dihidrobenzo[b]furán (172)

178 (0.55 mmol) absz. diklórmetános oldatához (25 ml) 5 súlyekvivalens MnO_2 -ot (10.93 mmol) adtunk és szobahőmérsékleten 2 óráig kevertettük. A MnO_2 -ot celliten kiszűrtük és diklórmetánnal mostuk, majd a szűrletet bepároltuk, majd oszlop kromatográfiával tisztítottuk (kloroform:metanol =20:1).

172: 93%, halványsárga olaj.

$^1\text{H-NMR}$: δ 3.70 (1H, q, $J = 6.1$ Hz, H-3), 3.84 (3H, s, OMe), 3.86 (3H, s, OMe), 3.94 (3H, s, OMe), 3.98 (2H, m, H-4), 5.69 (2H, m, H-2, OH), 6.91 (3H, s, H-2', H-4, H-6), 7.41 (2H, d, $J = 6.4$ Hz, H-5', H-6'), 9.78 (1H, s, CHO).

5-Formil-2-(4'-acetoxi-3'-metoxifenil)-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-3-karbonsav metilészter (176)

175 (0.50 mmol) absz. dioxános oldatához (10 ml) OsO₄ absz. dioxános oldatát adtuk (0.7 ml, c=500mg/10ml, 0.14 mmol) adtunk és szobahőmérsékleten 2 óráig kevertettük, majd NaIO₄ (1 mmol) vizes oldatát (10 ml) aduk hozzá és 1 éjszakán át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció elegyet diklórmetánnal (3x20 ml) extraháltuk. A diklórmetános fázist 2%-os szorbit-oldattal (2x25 ml), majd 5%-os NaHSO₃-oldattal (2x25 ml) mostunk, szárítottuk majd bepároltuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát=2:1).

176: 72%, 139-140°C, fehér kristály.

¹H-NMR: δ 2.29 (3H, s, OAc), 3.82 (3H, s, OMe), 3.86 (3H, s, OMe), 3.96 (3H, s, OMe), 4.38 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-2), 6.23 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-3), 7.00 (3H, m, H-2', H-5', H-6'), 7.41 (1H, s, H-4), 7.54 (1H, s, H-6), 9.84 (1H, s, CHO).

2-(4'-Hidroxi-3'-metoxifenil)-7-metoxi-3,5-dihidroximetil-2,3-dihidrobenzo[b]furán (177)

176 (2.10 mmol) absz. THF-es (20 ml) oldatához LiAlH₄-et (18.9 mmol) adtunk szobahőmérsékleten, majd 24 óráig kevertettük. A LiAlH₄ felesleget telített NH₄Cl-oldattal (50 ml) bontottuk el. Az oldatot dekantáltuk, majd a maradékot etil-acetáttal mostuk (2x20 ml). Az egyesített szerves fázisokat szárítottuk, majd bepároltuk. A kapott nyersterméket oszlop kromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát=1:2).

177: 73%, színtelen olaj.

¹H-NMR: δ 3.63 (1H, q, *J* = 6.1 Hz, H-3), 3.85 (3H, s, OMe), 3.86 (3H, s, OMe), 3.88 (2H, m, H-8), 4.62 (2H, s, H-9), 5.55 (1H, *J* = 7.2 Hz, H-2), 5.66 (1H, s, OH), 6.85 (2H, s, H-4, H-6), 6.88 (2H, s, H-2', H-6'), 6.92 (1H, s, H-5').

2-(3',4'-Dimetoxifenil)-7-metoxi-3,5-dihidroximetil-2,3-dihidrobenzo[b]furán (178)

177 (0.3 mmol) absz. acetonos oldatához (10 ml) K_2CO_3 -ot (2.1 mmol) és metiljodidot (0.6 mmol) adtunk és 3 órán át forraltuk. A K_2CO_3 -ot kiszűrtük, acetonnal mostuk, majd a szűrletet bepároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk (kloroform:metanol=20:1).

178: 85%, színtelen olaj.

1H -NMR: δ 2.93 (1H, s, OH), 3.52 (1H, q, J = 6.1 Hz, H-3), 3.81 (3H, s, OMe), 3.82 (3H, s, OMe), 3.84 (3H, s, OMe), 3.88 (2H, m, H-8), 4.50 (2H, s, H-9), 5.50 (1H, J = 7.2 Hz, H-2), 6.77 (2H, s, H-4, H-6), 6.78 (2H, s, H-2', H-6'), 6.91 (1H, s, H-5').

5-Metoxipropenil-2-(4'-hidroxi-3'-metoxifenil)-7-metoxi-3-hidroximetil-2,3-dihidrobenzo[b]furán [(-)-180] és 5-metoxipropenil-2-(4'-hidroxi-3'-metoxifenil)-7-metoxi-3-acetoximetil-2,3-dihidrobenzo[b]furán [(+)-182]

(-)-**171** vagy (+)-**179** (0.10 mmol) absz toluolos oldatához (10 ml) $Ph_3P=CHCO_2Et$ (0.12 mmol) adtunk és 1 napon át forraltuk a reakcióelegyet, majd a kihűlt oldatot bepároltuk, éterrel (10 ml) eldörzsöltük és a kivált anyagot kiszűrtük. A szűrletet bepároltuk és oszlopkromatográfiával (toluol:etil-acetát=2:1) tisztítottuk.

(-)-**180**: 27%, $[\alpha]_D^{20}$ = -18.8 ($c=0.4g/100$ ml, $CHCl_3$), $ee\%$ =23, irodalmi: $[\alpha]_D^{20}$ = -81.0 ($c=0.10g/100$ ml, $CHCl_3$). ^{132}CD (CH_3CN , 0.51 mM): λ ($\Delta\epsilon$) 340 (-0.32), 318 (-0.93), 312 (-0.59), 306 (-0.55), 299 (-0.47), 269 (0.10), 251 (-0.30), 233 (0.89), 214 (-0.42), 208 (-2.23), 198 (3.55), 229 (0.36) nm.

1H -NMR: δ 2.08 (1H, OH), 3.65 (1H, m, H-3), 3.86 (3H, s, OMe), 3.89 (3H, s, OMe), 3.95 (3H, s, OMe), 4.02 (2H, m, H-8), 5.60 (1H, d, J = 6.8 Hz, H-2), 5.81 (1H, s, OH) 6.26 (1H, d, J = 16.2 Hz, H-9), 6.87 (2H, s, H-5', H-6'), 6.89 (1H, s, H-2'), 6.98 (1H, s H-4), 7.05 (1H, s, H-6), 7.59 (1H, d, J = 16.2 Hz, H-10).

(+)-**182**: 47%, $[\alpha]_D^{20} = +55.0$ ($c=0.38\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3). CD (CH_3CN , 0.36 mM): λ ($\Delta\epsilon$) 365 (0.01), 330 (1.99), 314 (2.29), 301 (2.01), 296 (1.8), 272 (0.05), 251 (1.54), 234 (-1.88), 228 (-1.82), 208 (2.14), 198 (-8.46) nm.

3-[2-(3,4-Dimetoxifenil)-3-hidroximetil-7-metoxi-2,3-dihidro-benzo[b]furán-5-il]-1-(2-hidroxi-4,6-bis-metoximetoxifenil)-propenon (185)

2-hidroxi-4,6-dimetoximetiloxi-fenilmetilketon (**184**) (0.4 mmol) etanolos oldatához (0.56 ml) KOH (10 mmol) vizes oldatát (0.45 ml) és (-)-**172** vagy (+)-**183** (0.2 mmol) etanolos oldatát (3 ml) adtuk és szobamőmérsékleten 1 napig kevertettük. A reakcióelegyet 10%-os sósavval enyhén savanyítottuk, majd diklórmetánnal extraháltuk (3x10 ml), szárítottuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk (toluol:aceton=6:1).

(-)-**185**: 60%, sárga olaj, $[\alpha]_D^{20} = -9.8$ ($c=1.34\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$: δ 3.46 (3H, s, OCH_3), 3.52 (3H, s, CH_3), 3.66 (1H, m, H-3), 3.84 (3H, s, OMe), 3.85 (3H, s, OMe), 3.91 (3H, s, OMe), 4.96 (2H, m, H-8), 5.16 (2H, s, OCH_2O), 5.26 (2H, s, OCH_2O), 5.62 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$, H-2), 6.18 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$, H-3''), 6.28 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$, H-5''), 6.81 (1H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$, H-5'), 6.92 (2H, s, H-5', H-6'), 7.07 (1H, s, H-2'), 7.26 (1H, s, H-4'), 7.75 (1H, d, $J = 16.2\text{ Hz}$, H-10), 7.80 (1H, d, $J = 16.2\text{ Hz}$, H-10), 13.95 (1H, s, OH).

(+)-**185**: 32%, sárga olaj, $[\alpha]_D^{20} = +28.7$ ($c=1.62\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3).

2-[2-(3,4-Dimetoxifenil)-3-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]-5,7-dihidroxiroman-4-on (186)

(-)-**185** vagy (+)-**185** kalkonszármazék (0.14 mmol) metanolos oldatához (10 ml) 10%-os sósav-oldatot (1 ml) adtunk és másfél óráig forraltuk, majd NaOAc-ot (8 mmol) adtunk a reakcióelegyhez és a forralást még 3 óra hosszáig folytattuk. A reakcióelegyet vízzel meghígítottuk, etil-acetáttal extraháltuk (3x10 ml), szárítás után bepároltuk.

(-)-**186**: 90%, sárga olaj.

(+)-**186**: 95%, sárga olaj.

5,7-Diacetoxi-2-[3-acetoximetil-2-(3,4-dimetoxifenil)-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]-4-oxokroman-7-il észter (187)

(-)-**186** vagy (+)-**186** (0.11 mmol) piridines oldatához (2 ml) ecetsavanhidridet (10 mmol) adtunk és szobahőmérsékleten 1 napig kevertettük. 10%-os sósav-oldatot (10 ml) adtunk hozzá, majd diklórmétánnal (3x10 ml) extraháltuk, szárítottuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk (toluol:aceton=6:1).

(-)-**187**: 55%, 64-66°C, sárga kristály, $[\alpha]_D^{20} = -3.2$ (c= .78g/100 ml, CHCl₃).

¹H-NMR: δ 2.04 (3H, s, OAc), 2.30 (3H, s, OAc), 2.39 (3H, s, OAc), 2.75 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, H-3'b), 3.04 (1H, m, H-3'a), 3.82 (3H, s, OMe), 3.84 (3H, s, OMe), 3.92 (3H, s, OMe), 4.36 (2H, m, H-8), 5.41 (1H, d, H-2'), 5.49 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, H-2), 6.53 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-3''), 6.81 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-5''), 6.85 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-5'), 6.92 (2H, s, H-3', H-6').

(+)-**187**: 56%, 65-66°C, $[\alpha]_D^{20} = +10.5$ (c=1.06g/100 ml, CHCl₃).

5,7-Diacetoxi-2-[3-acetoximetil-2-(3,4-dimetoxifenil)-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]-4-oxokromén (188)

(-)-**187** (0.06 mmol) absz. széntetrakloridos oldatához (25 ml) NBS-t (0.055 mmol) és benzoilperoxidot (0.021 mmol) adtunk és forralás közben 10 percig UV lámpával megvilágítottuk. A lehűlt reakció elegyet bepároltuk és preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (toluol:aceton=3:1).

(-)-**188**: 5% (keverék). HPLC: Pinnacle II C18, 150x4.6mm, 0.5tf% hangyasavas víz: acetonitril= 50:50, $v = 1.0$ ml/perc, DAD $\lambda = 350$ nm, $t_R = 9.60$ perc

189: 31%.

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.15 (3H, s, OAc), 2.36 (3H, s, OAc), 2.46 (3H, s, OAc), 3.88 (3H, s, OMe), 3.96 (3H, s, OMe), 4.11 (3H, s, OMe), 5.43 (2H, s, H-8), 6.73 (1H, s, H-5), 6.86 (1H, s, H-6), 7.43 (1H, s, H-6'), 7.47 (1H, s, H-8'), 8.10 (2H, d, $J = 2.3$ Hz, H-5'', H-6'').

190: 23%. HPLC: Pinnacle II C18, 150x4.6mm, 0.5tf% hangyasavas víz: acetonitril= 50:50, $v = 1.0$ ml/perc, DAD $\lambda = 350$ nm, $t_R = 19.28$ perc

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.12 (3H, s, OAc), 2.30 (3H, s, OAc), 2.39 (3H, s, OAc), 2.82 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, H-3'b), 3.16 (1H, m, H-3'a), 3.95 (3H, s, OMe), 3.98 (3H, s, OMe), 4.07 (3H, s, OMe), 5.38 (2H, s, H-8), 5.60 (1H, d, H-2'), 6.54 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-3''), 6.81 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-5''), 6.92 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-5'), 7.38 (2H, s, H-3', H-6').

(+)-**187** (0.08 mmol) absz. széntetrakloridos oldatához (25 ml) NBS-t (0.055 mmol) és benzoilperoxidot (0.021 mmol) adtunk és forralás közben 3x2 percig UV lámpával megvilágítottuk. A lehűlt reakció elegyet bepároltuk és preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (toluol:aceton=3:1).

(+)-**188**: 11%, $[\alpha]_D^{20} = +9.4$ ($c=0.10\text{g}/100\text{ ml}$, CHCl_3). CD (CH_3CN , 0.09 mM): λ ($\Delta\epsilon$) 348 (0.55), 253 (0.42), 238 (-0.46) nm.

HPLC: Pinnacle II C18, 150x4.6mm, 0.5tf% hangyasavas víz: acetonitril= 50:50, $v = 1.0\text{ ml/perc}$, DAD $\lambda = 350\text{ nm}$, $t_R = 9.60\text{ perc}$

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.15 (3H, s, OAc), 2.36 (3H, s, OAc), 2.46 (3H, s, OAc), 3.88 (3H, s, OMe), 3.96 (3H, s, OMe), 4.11 (3H, s, OMe), 5.43 (2H, s, H-8), 6.73 (1H, s, H-5), 6.86 (1H, s, H-6), 7.43 (1H, s, H-6'), 7.47 (1H, s, H-8'), 8.10 (2H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$, H-5'', H-6'').

$^1\text{H-NMR}$: δ 2.06 (3H, s, OAc), 2.35 (3H, s, OAc), 2.44 (3H, s, OAc), 3.87 (3H, s, OMe), 3.88 (3H, s, OMe), 3.98 (3H, s, OMe), 4.41 (2H, m, H-8), 5.56 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$, H-2), 6.57 (1H, s, H-3'), 6.86 (5H, m, H-5, H-6, H-2'', H-5'', H-6''), 7.37 (2H, m, H-6', H-8').

7. Irodalomjegyzék

1. Whiting, D. A. „Lignans and neolignans.” *Natural Product Reports*, **1985**, 2, 191-211
2. Whiting, D. A. „Lignans, neolignans, and related-compounds.” *Natural Product Reports*, **1987**, 4, 499-525
3. Whiting, D. A. „Lignans, neolignans, and related-compounds.” *Natural Product Reports*, **1987**, 7, 349-364
4. Gottlieb, O. R. „Neolignans.” *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*, **1978**, 35, 1-72
5. Freudenberg, K.; Neish, A.C. „Constitution and biosynthesis of lignins.” *Molecular Biology, Biochemistry, and Biophysics*, **1968**, 2, 132 pp, Springer-Verlag, New York
6. Erdtman, H. „Chemical principles in chemosystematics.” *Recent Advances in Phytochemistry*, **1968**, 1, 13-56
7. Hänsel, R.; Rimpler, H. „Lignans and flavanioids.” *Deutsche Apotheker Zeitung*, **1968**, 108, 1985-1994
8. Merlini, L.; Zanarotti, A. „Biogenetically patterned synthesis of (+)-eusciderin.” *Tetrahedron Letters*, **1975**, 42, 3621-3622
9. Schrall, R.; Becker, H. „Tissue and suspension cultures of *Silybum marianum*. Part II. The formation of flavonolignans by feeding suspension cultures with flavonoids and coniferyl alcohol.” *Planta Medica*, **1977**, 32, 27-32
10. Boudet, A. M.; Lapierre, C.; Grima-Pattanati, J. „Biochemistry and molecular biology of lignification.” *New Phytologist*, **1995**, 129, 203-236
11. MacRae, W. D.; Towers, G. H. N. „Biological activities of lignans.” *Phytochemistry*, **1984**, 23, 1207-1220
12. Forrest, J E; Heacock, R A; Forrest, T P. „Diarylpropanoids from nutmeg and mace (*Myristica fragrans* Houtt.).” *Journal of the Chemical Society Perkin transactions I*, **1974**, 2, 205-209

13. Hattori, M.; Hada, S.; Shu, Y. Z.; Kakiuchi, N.; Namba, T. „Constituents of mace. I. New acyclic bisphenylpropanoids from the aril of *Myristica fragrans*.” *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1987**, 35, 668-674
14. Isogai, A.; Murakoshi, S.; Suzuki, A.; Tamura, S. „Structures of new dimeric phenylpropanoids from *Myristica fragrans*.” *Agricultural and Biological Chemistry*, **1973**, 37, 1479-1486
15. Hada, S.; Hattori, M.; Tezuka, Y.; Kikuchi, T.; Namba, T. „Constituents of mace. Part 3. New neolignans and lignans from the aril of *Myristica fragrans*.” *Phytochemistry*, **1988**, 27, 563-568
16. Barata, L. E. S.; Baker, P. M.; Gottlieb, O. R.; Ruveda, E. A. „Neolignans of *Virola surinamensis*.” *Phytochemistry*, **1978**, 17, 783-786
17. Cavalcante, S. H.; Yoshida, M.; Gottlieb, O. R. „The chemistry of Brazilian Myristicaceae. XXV. Neolignans from *Virola carinata* fruit.” *Phytochemistry*, **1985**, 24, 1051-1055
18. Ferri, P. H.; Barata, L. E. S. „Neolignans and a phenylpropanoid from *Virola pavonis* leaves.” *Phytochemistry*, **1992**, 31, 1375-1377
19. Zacchino, S. A. „Enantioselective route to *threo* 8.O.4'-type neolignans: synthesis of (-)-virolin.” *Journal of Natural Products*, **1994**, 57, 446-451
20. Zacchino, S. A.; Badano, H. „Enantioselective synthesis and absolute configuration assignment of *erythro*-(3,4,5-trimethoxy-7-hydroxy-1'-allyl-2',6'-dimethoxy)-8.O.4'-neolignan, isolated from mace (*Myristica fragrans*).” *Journal of Natural Products*, **1988**, 51, 1265-1269
21. Zacchino, S. A.; Badano, H. „Enantioselective synthesis and absolute configuration assignment of *erythro*-(3,4-methylenedioxy-7-hydroxy-1'-allyl-3',5'-dimethoxy)-8.O.4'-neolignan and its acetate, isolated from nutmeg (*Myristica fragrans*).” *Journal of Natural Products*, **1991**, 54, 155-160
22. Achenbach, H.; Gross, J.; Dominguez, X. A.; Cano, G.; Verde Star, J.; Brussolo, L. C.; Munoz, G.; Salgado, F.; Lopez, L. „Lignans, neolignans and

- orneolignans from *Krameria cystisoides*.” *Phytochemistry*, **1987**, 26, 1159-1166
23. Isogai, A., Murakoshi, S., Suzuki, A. Tamura, S.: „Structures of dimeric phenylpropanoids from *Myristica fragrans*.” *Agricultural and Biological Chemistry*, **1973**, 37, 193-194
24. De Oliveira, M.; Sampaio, R. Cienc. Cult. (Sao Paulo) **1980**, 32, 104
25. Zacchino, S., Rodrigez, G., Pezzenati, G., Orellana, G., Enriz, R., Sierre, M. G.: „In vitro evaluation of antifungal properties of 8.O.4’-neolignans.” *Journal of Natural Products*, **1997**, 60, 660-663
26. Barata, L. E. S.; Santos, L. S.; Ferri, P. H.; Phillipson, J. D.; Paine, A.; Croft, S. L. „Anti-leishmanial activity of neolignans from *Virola* species and synthetic analogues.” *Phytochemistry*, **2000**, 55, 589-595
27. Erdtman, H. „Dehydrogenation in the coniferyl series. II. Dehydrodiisoeugenol.” *Liebigs Annalen der Chemie*, **1933**, 503, 283-294
28. Hansel, R.; Rimpler, H. „Lignans and flavonoids.” *Deutsche Apotheker Zeitung*, **1968**, 108, 1985-1994
29. Grisebach, Hans; Kellner, Siegfried. „Mechanism of the conversion of 4,2',4',6'-tetrahydroxychalcone into taxifolin in *Chamaecyparis obtusa*.” *Zeitschrift für Naturforschung*, **1965**, 20b, 446-450
30. Wagner, H.; Hoerhammer, L.; Muenster, R. „Structure of a new flavonoid from the *Silybum marianum* fruits.” *Naturwissenschaften*, **1965**, 52, 305
31. Arnone, A.; Merlini, L.; Zanarotti, A. „Constituents of *Silybum marianum*. Structure of isosilybin and stereochemistry of silybin.” *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1979**, 696-697
32. Wagner, H.; Seligmann, O.; Hoerhammer, L.; Seitz, M.; Sonnenbichler, J. „Structure of silychristin, a second silymarin isomer from *Silybum marianum*.” *Tetrahedron Letters*, **1971**, 1895-1899
33. Wagner, H.; Seligmann, O.; Seitz, M.; Abraham, D.; Sonnenbichler, J. „Silydianin and silychristin, two isomeric silymarins from *Silybum marianum*

- L. Gaertn. (milk thistle).” *Zeitschrift fuer Naturforschung, Teil B*, **1976**, 31B, 876-884
34. Samu, Zs.; Békési, K.; Nyiredy, Sz.; Baitz, E.; Dinya, Z.; Antus, S. „*Flavonoids and Bioflavonoids 1995.*” (Eds S. Antus, m. Gábor, K. Vetschera), Akadémiai Kiadó, Budapest, **1996**, 377
35. Szilágyi, I.; Tétényi, P.; Antus, S.; Seligmann, O.; Chari, V. M.; Seitz, M.; Wagner, H. „Struktur von Silnadrin und Silymonin, zwei neuen Flavanolignanen aus einer weissblühenden *Silybum marianum* Variataet.” *Planta medica*, **1981**, 43, 121-127
36. Fiebig, M; Wagner, H. „Neue antihepatotoxisch wirksame flavonolignane aus einer weissblühenden *Silybum* varieteat.” *Planta medica*, **1984**, 50, 310-313
37. Samu, Zs.; Nyiredy, Sz.; Baitz-Gács, E.; Varga, Zs.; Kutrán, T.; Dinya, Z.; Antus, S. „Structure elucidation and antioxidant activity of (-)-isosilandrins isolated from *Silybum marianum* L.” *Chemistry and Biodiversity*, **2004**, 1, 1668-1677
38. Hikino, H.; Kiso Y; Wagner, H.; Fiebig, M. „Antihepatotoxic actions of flavonolignans from *Silybum marianum* fruits.” *Planta medica*, **1984**, 50, 248-250
39. Bindoli, A.; Cavallini, L.; Siliprandi, N. „Inhibitory action of silymarin on lipid peroxide formation in rat liver mitochondria and microsomes.” *Biochemical Pharmacology*, **1977**, 26, 2405-2409
40. Cavallini, L.; Bindoli, A.; Siliprandi, N. „Comparative evaluation of antiperoxidative action of silymarin and other flavonoids.” *Pharmacological Research Communications*, **1978**, 10, 133-136
41. Valenzuela A; Barria T; Guerra R; Garrido A „Inhibitory effect of the flavonoid silymarin on the erythrocyte hemolysis induced by phenylhydrazine.” *Biochemical and biophysical research communications*, **1985**, 126, 712-718

42. Valenzuela A; Guerra R; Garrido A „Silybin dihemisuccinate protects rat erythrocytes against phenylhydrazine-induced lipid peroxidation and hemolysis”. *Planta medica*, **1987**, 53, 402-405
43. Fehér, J.; Csomós, G.; Vereckei, A. „Free Radical reactions in Medicine.” Springer Verl., **1987**, 117. o.
44. Larson, Richard A. „The antioxidants of higher plants.” *Phytochemistry*, **1988**, 27, 969-978
45. Machicao F; Sonnenbichler J „Mechanism of the stimulation of RNA synthesis in rat liver nuclei by silybin.” *Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physiologische Chemie*, **1977**, 358, 141-147
46. 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 fur physiologische Chemie*, **1980**, 361, 1751-1756
47. Sonnenbichler J; Pohl A. „Mechanism of silybin action, IV. Structure-action relationship.” *Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physiologische Chemie*, **1980**, 361, 1757-1761
48. Lotter, H. L. „Study of structure-activity relationship of antihepatotoxic natural products (silybin-antamanide) by X-ray structure analysis.” *Zeitschrift fuer Naturforschung*, **1984**, 39C, 535-542
49. György, I.; Blázovics, A.; Fehér, J.; Földiák, G. „Reactions of inorganic free radicals with liver-protecting drugs.” *Radiation Physics and Chemistry*, **1990**, 36, 165-167
50. Blázovics, A.; György, I.; Zsinka, A. J. N.; Biacs, P.; Földiák, G.; Fehér, J. „In vitro scavenger effect of dihydroquinoline type derivatives in different free radical generating systems.” *Free Radical Research Communications*, **1989**, 6, 217-226
51. Valenzuela, A.; Lagos, C.; Schmidt, K.; Videla, L. A. „Silymarin protection against hepatic lipid peroxidation induced by acute ethanol intoxication in the rat.” *Biochemical Pharmacology*, **1985**, 34, 2209-2212

52. Campos, R.; Garrido, A.; Guerra, R.; Valenzuela, A. „Silybin dihemisuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver.” *Planta Medica*, **1989**, 55, 417-419
53. Mira, M. L.; Azevedo, M. S.; Manso, C. „The neutralization of hydroxyl radical by silybin, sorbinil, and bendazac.” *Free Radical Research Communications*, **1987**, 4, 125-129
54. Antus, S.; Gottsegen, A.; Kolonits, P.; Wagner, H. „Total synthesis of two naturally occurring neolignanes of potential biological activity.” *Liebigs Annalen der Chemie*, **1989**, 593-594
55. Antus, S.; Baitz-Gács, E.; Gottsegen, Á.; Seligmann, O.; Wagner, H.; „Total synthesis of rac-Silyhermin and its 2-diastereomers of potential antihepatotoxic activity.” *Liebigs Annalen der Chemie*, **1993**, 503-506
56. Jones, J. B.; Sih, C. J.; Perlman, D. (Eds) „Application of Biochemical System in Organic Chemistry.” **1976**, Wiley: New York
57. Tramper, J.; van der Plas, H. C.; Linko, P. (Eds) „Biocatalysts in Organic Synthesis. Studies in Organic Chemistry, 22.” **1985** Elsevier, Amsterdam
58. Davies, H. G.; Green, R. H.; Kelly, D. R.; Roberts, S. M. (Eds) „Biotransformation in Preparative Organic Chemistry.” **1989** Academic Press: London
59. Abramowicz, D. A.; Van Nostrand Reinhold; A. D. „Biocatalysis.” **1990**, New York
60. Bornscheuer, U. T.; Kazlauskas, R. J. „Hydrolases in Organic Synthesis: Regio- and Stereoselective Biotransformations.” **1999**, Wiley, Weinheim
61. Jones, J. B. „Enzymes in organic synthesis.” *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3351-3403
62. Santaniello, Enzo; Ferraboschi, Patrizia; Grisenti, Paride; Manzocchi, Ada. „The biocatalytic approach to the preparation of enantiomerically pure chiral building blocks.” *Chemical Reviews*, **1992**, 92, 1071-1140
63. Sariaslani, F. Sima; Rosazza, John P. N. „Biocatalysis in natural products chemistry.” *Enzyme and Microbial Technology*, **1984**, 6, 242-253

64. Yamada, H.; Shimizu, S. „Microbial and enzymatic processes for the production of valuable biological and chemical compounds.” *Angewandte Chemie*, **1988**, *100*, 640-661
65. Gramatica, P. „Biotransformations in organic synthesis. Part III.” *Chimica Oggi*, **1989**, *7*, 9-15; Gramatica, P. „Biotransformations in organic synthesis. Bakers' yeast-catalyzed reductions.” *Chimica Oggi*, **1988**, *6*, 17-20
66. Crout, D. H.; Christen, M.; R. Scheffold, (Ed.) „*Modern Synthetic Methodes*”; **1989**, Springer: Berlin, *5*, 1
67. Theil, F. „Enhancement of selectivity and reactivity of lipases by additives.” *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2905-2919
68. Pasteur, L. C. R. *Hebd. Se'ance Acad. Sci. Paris* **1858**, *46*, 615
69. Pasteur, L. „*Resaerches on the Molecular Asymmetry (sic) of Natural Organic Products*”, Alembic Club Reprint No. 14, Clay, W. F.; Edinburgh, UK, **1860**, 43
70. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. „Stereochemistry of Organic Compounds.” **1994**, John Wiley & Sons, INC, 409-410 o.
71. Turner, N. J.; Winterman, J. R.; McCague, R.; Parratt, J. S.; Taylor, S. J. C. „Synthesis of homochiral L-(S)-tert-leucine via a lipase catalyzed dynamic resolution process.” *Tetrahedron Letters*, **1995**, *36*, 1113-1116
72. Kalaritis, P.; Regenye, R. W.; Partridge, J. J.; Coffen, D. L. „Kinetic resolution of 2-substituted esters catalyzed by a lipase ex. *Pseudomonas fluorescens*.” *Journal of Organic Chemistry*, **1990**, *55*, 812-815
73. Fitzpatrick, P. A.; Klibanov, A. M. „How can the solvent affect enzyme enantioselectivity?” *Journal of the American Chemical Society*, **1991**, *113*, 3166-3171
74. Laane, C. „Medium-engineering for bio-organic synthesis.” *Biocatalysis*, **1987**, *1*, 17-22

75. Laane, Colja; Boeren, Sjef; Vos, Kees; Veeger, Cees. „Rules for optimization of biocatalysis in organic solvents.” *Biotechnology and Bioengineering*, **1987**, *30*, 81-87
76. Sznatzke, Guenther. „Circular dichroism. 72. Circular dichroism and absolute conformation: application of the qualitative MO theory to chiroptical phenomena.” *Angewandte Chemie*, **1979**, *91*, 380-393
77. Rosenfeld, L. „Quantum-mechanical theory of the natural optical activity of liquids and gases.” *Zeitschrift für Physik*, **1928**, *52*, 161-174
78. Krohn, K.; Beckmann, K.; Floerke, U.; Aust, H.-J.; Draeger, S.; Schulz, B.; Busemann, S.; Bringmann, G. „Biologically active metabolites from fungi. 9. New palmarumycins CP4a and CP5 from *Coniothyrium palmarum*: structure elucidation, crystal structure analysis and determination of the absolute configuration by CD calculations.” *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 3101-3110
79. Bringmann, G.; Busemann, S.; Krohn, K.; Beckmann, K. „Quantum-chemical calculation of CD spectra: the absolute configuration of palmarumycins CP3 and C2.” *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 1655-1664
80. Moscovitz, A. „Some applications of the kronig-kramers theorem to optical activity.” *Tetrahedron*, **1961**, *13*, 48-56
81. Sznatzke, G. „Circular dichroism. VIII. Modification of the octant rule for α,β -unsaturated ketones; theory.” *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 413-419
82. Sznatzke, G.; Ho, P. C. „Circular dichroism. XLVI. Rules for benzene Cotton-effects.” *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 3645-3653
83. Antus, S.; Baitz-Gács, E.; Sznatzke, 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
84. Antus, S.; Sznatzke, G.; Steinke, I. „Circular dichroism. LXXXI. Synthesis and circular dichroism of steroids with an isochromanone chromophore.” *Liebigs Annalen der Chemie*, **1983**, 2247-2261

85. Antus, S.; Baitz-Gács, E.; Kajtár, J.; Snatzke, G.; Tőkes, A. L. „Circular dichroism and absolute configuration of aza- and thiaflavanones.” *Liebigs Annalen der Chemie*, **1994**, 497-502
86. Snatzke, G.; Kajtár, M.; Werner-Zamojska, F. „Circular dichroism. XLVII. Influence of substitution pattern on the benzene 1L6-band Cotton effect.” *Tetrahedron*, **1972**, 28, 281-288
87. 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 I*, **2000**, 453-461
88. Fekete, J.; Romvári, Zs.; Klebovich, I.; Ürmös, I. „A nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (HPLC) fejlődése és alkalmazási lehetőségei, I.” *Magyar Kémikusok Lapja*, **1997**, 52, 540-547
89. Klebovich, I.; Fekete, J.; Ürmös, I.; Romvári, Zs. „A nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (HPLC) fejlődése és alkalmazási lehetőségei, II.” *Magyar Kémikusok Lapja*, **1997**, 53, 9-17
90. Armstrong, D. W. „The evolution of chiral stationary phases for liquid chromatography” *LC-GC International*, **1998**, 11, 22-31
91. Nakano, T. „Optically active synthetic polymers as chiral stationary phases in HPLC” *Journal of Chromatography A*, **2001**, 906, 205-225
92. Yashima, E.; Yamamoto, C; Okamoto, Y. „Polysaccharide-based chiral LC columns” *Synthesis Letters*, 344-360
93. Okamoto, Y.; Yashima, E. „Polysaccharide derivatives for chromatographic separation of enantiomers” *Angewante Chemie*, **1998**, 37, 1020-1043
94. Nitao, J. K.; Nair, M. G.; Thorogood, D. L.; Jonson, K. S.; Schreiber, J. M. „Bioactive neolignans from the leaves of *Magnolia virginiana*.” *Phytochemistry*, **1991**, 30, 2193-2195

95. Vermes, B.; Seligmann, O.; Wagner, H. „Synthesis of biologically active tetrahydrofurofuranlignan-(syrigin, pinoresinol)-mono- and bisglucoside.” *Phytochemistry*, **1991**, 30, 3087-3089
96. Sih, Ch. J.; Ravikumar, P. R.; Huang, F. Ch.; Buckner, C.; Whitlock, H. „Isolation and synthesis of diglucoside, a major antihypertensive principle of *Tu-Chung (Encomia ulmoides, Oliver)*.” *Journal of American Chemical Society*, **1976**, 98, 5412-5413
97. Fukuyama, Y.; Hagasawa, T.; Toda, M.; Komoda, M.; Okazaki, H. „Structures of americanol A and isoamericanol A having a neurotrophic property from the seeds of *Phytolacca americana*.” *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1992**, 40, 252-254
98. Pieters, L.; Van Dyck, S.; Gao, M.; Bai, R.; Hamel, E.; Vlietinck, A.; Lemiére, G. „Synthesis and biological evaluation of dihydrobenzofuran lignans and related compounds as potential antitumor agents that inhibit tubulin polymerisation.” *Journal of Medicinal Chemistry*, **1999**, 42, 5475-5781
99. Cho, J. Y.; Baik, K. U.; Yoo, E. S.; Yoshikawa, K.; Park, M. H. „In vitro anti-inflammatory effects of neolignan woorenosides from the rhizomes of *Coptis japonica*.” *Journal of Natural Products*, **2000**, 63, 1205-1209
100. Chauret, D. C.; Bernard, C. B.; Arnason, J. T.; Durst, T. „Insecticidal neolignans from *Piper decurrens*.” *Journal of Natural Products*, **1996**, 59, 152-155
101. Nikaido, T.; Ohmoto, T.; Kinoshita, T.; Sankawa, U.; Nishibe, S.; Hisada, S. „Inhibition of cyclic AMP phosphodiesterase by lignans.” *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1981**, 29, 3586-3592
102. Ichikawa, K.; Kinoshita, T.; Nishibe, S.; Sankawa, U. „The Ca²⁺ antagonist activity of lignans.” *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1986**, 34, 3514-3517
103. Deyama, T.; Nishibe, S.; Kitagawa, S.; Ogihara, Y.; Takeda, T.; Ohmoto, T.; Nikaido, T.; Sankawa, U. „Inhibition of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate

- phosphodiesterase by lignan glucosides of *Eucommia* bark.” **1988**, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **36**, 435-439
104. Hattori, M.; Hada, S.; Watahiki, A.; Ihara, H.; Shu, Y.-Z.; Kakiuchi, N.; Mizuno, T.; Namba, T. „Studies on dental caries prevention by traditional medicines. X. Antibacterial action of phenolic components from mace against *Streptococcus mutans*.” *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1986**, **34**, 3885-3893
105. Antus, S.; Baitz-Gács, E.; Gottsegen, A.; Kovacs, T.; Szunyog, T.; Tóth, T. S.; Wagner, H. „Total synthesis of *rac*.-silandrin, an antihepatotoxic flavanolignan.” *Liebigs Annalen der Chemie*, **1993**, 105-109
106. Juhász, L.; Dinya, Z.; Antus, S.; Gunda, T. E. „A new approach for the synthesis of naturally occurring dihydrobenzo[b]furan type neolignans of potential biological activity.” *Tetrahedron Letters*, **2000**, **41**, 2491-2494
107. Juhász, L.; Kürti, L.; Antus, S. „Simple synthesis of benzofuranoid neolignans from *Myristica fragrans*.” *Journal of Natural Products*, **2000**, **63**, 866-870
108. Czompa, A.; Dinya, Z.; Antus, S.; Varga, Zs. „Synthesis and antioxidant activity of flavonoid derivatives containing a 1,4-benzodioxane moiety.” *Archiv der Pharmazie*, **2000**, **333**, 175-180
109. Antus, S.; Baitz-Gács, E.; Dinya, Z.; Gottsegen, A.; Juhász, L.; Simonyi, M.; Visy, J.; Wagner, H. „Dihydrobenzo[b]furan-type neolignans of potential biological activity.” *Phytomedicine*, Supp. II. **2000**, **7**, 90
110. Varga, Zs.; Czompa, A.; Kakuk, Gy.; Antus, S. „Inhibition of the superoxide anion release and hydrogen peroxide formation in PMNLs by flavonolignans.” *Phytotherapy Research*, **2001**, **15**, 608-612
111. DeGraff, W. G.; Carmichel, Gazdar, A.F.; Mitchell, J.B. „Evaluation of tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay: assessment of chemosensitivity testing.” *Cancer Research*, **1987**, **47**, 936-942

112. Varga, Zs.; Czompa, A.; Kakuk, Gy.; Anstus, S. „Inhibition of the superoxide anion release and hydrogen peroxide formation in PMNLs by flavanolignans.” *Phytotherapy Research*, **2001**, *15*, 608-612
113. Antus, S.; Gottsegen, Á.; Kajtár, J.; Kovács, T.; Tóth, T. S.; Wagner, H. „Lipase-catalyzed kinetic resolution of ($\pm$)-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxane.” *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, *4*, 339-44
114. Juhász, L.; Visy, J.; Simonyi, M.; Krohn, K.; Antus, S. „Lipase Catalyzed Kinetic Resolution of ($\pm$)-*trans*-2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-Hydroxymethyl-7-Methoxy-2,3-Dihydrobenzo[b]furan.” *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, *13*, 1219-1222
115. Ishizaki, M.; Fujita, K.; Shimamoto, M.; Hoshino, O. „Catalyzed asymmetric reaction of aldehydes with dialkylzinc in the presence of chiral pyridyl alcohols as ligands.” *Tetrahedron Asymmetry*, **1994**, *5*, 411-424.
116. Adam, W.; Jekő, J.; Lévai, A.; Major, Zs.; Nemes, Cs.; Patonay, T.; Párkányi, L.; Sebők, P. „Determination of the absolute configuration of optically active 2,2-dimethyl-3,4-epoxychromans prepared by the catalytic enantioselective epoxidation with the dimethyldioxirane/Jacobsen Mn(III)salen system.” *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, *7*, 2437-2446.
117. Fujita, M.; Hiyama, T. „*Erythro*-directive reduction of α -substituted alkanones by means of hydrosilanes in acidic media.” *Journal of Organic Chemistry*, **1988**, *53*, 5415-5421
118. Yashima, E.; Okamoto, Y. „Chiral Discrimination on Polysaccharides Derivatives.” *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1995**, *68*, 3289-3307
119. Okamoto, Y.; Yashima, E.; „Polysaccharides Derivatives for Chromatographic Separation of Enantiomers.” *Angewandte Chemie*, **1998**, *37*, 1021-1043
120. Yashima, E.; Yamamoto, Ch.; Okamoto, Y. „Polysaccharide-Based Chiral LC columns.” *Synlett*, **1998**, 344-360

121. Yashima, E. „Polysaccharide-Based Chiral Stationer phases for high-performance liquid chromatographic enantioseparation.” *Jornal of Chromatography A*, **2001**, 906, 105-125
122. Okamoto, Y.; Kaida, Y. „Resolution by high-performance liquid chromatography using polysaccharide carbamates and benzoates as chiral stationary phases.” *Jornal of Chromatography A*, **1994**, 666, 403-419
123. Francotte, E.; Wolf, R. M.; Lohmann, D.J. „Chromatographic resolution of racemates on chiral stationary phases: I. Influence of the supramolecular structure of cellulose triacetate.” *Jornal of Chromatography A*, **1985**, 347, 25-37
124. 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
125. Kasahara, H.; Miyazawa, M.; Kameoka, H. „Absolute configuration of 8-O-4'-neolignans from *Myristica fragrans*.” *Phytochemistry*, **1995**, 40, 1515-1517
126. Horeau, A.; Nouaille, A. „Extension and simplification of the configuration determination method for secondary alcohols by partial resolution. VIII. Application to genipin.” *Tetrahedron Letters*, **1971**, 22, 1939-1942
127. Dale, J. A.; Mosher, H. S. „Nuclear magnetic resonance enantiomer regents. Configurational correlations via nuclear magnetic resonance chemical shifts of diastereomeric mandelate, O-methylmandelate, and α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate (MTPA) esters.” *Journal of the American Chemical Society*, **1973**, 95, 512-19.
128. Matsuda, N.; Kikuchi, M. „Studies on the constituents of *Lonicera* species. X. Neolignan glycosies from the leaves of *Lonireca gracilipes* var. *glandulosa* Maxim.” *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1996**, 44, 1676-1679

129. Yamamoto, A.; Nitta, S.; Miyase, T.; Ueno, A.; Wu, L.-J. „Phenylethanoid and lignan-iridoid complex glycosides from roots of *Buddleja davidii*.” *Phytochemistry*, **1993**, *32*, 421-425
130. Greca, M. D.; Molinaro, A.; Monaco P.; Previtera, L. „Neolignans from *Arum italicum*.” *Phytochemistry*, **1994**, *35*, 777-779
131. Ennis, M. D.; Ghazal, N. B. „The synthesis of (+)- and (-)-flesinoxan: application of enzymatic resolution methodology.” *Tetrahedron Letters*, **1992**, *33*, 6287-6290
132. Ennis, M. D.; Old, D. W. „Enzymatic resolution of 2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxanes.” *Tetrahedron Letters*, **1992**, *33*, 6283-6286
133. Monro, A. M.; Potter, G. W.; Sewell, M. J. „Adrenergic neuron blocking agents. II. Some dioxane-substituted derivatives of Guanoxan.” *Journal of Medicinal Chemistry*, **1967**, *10*, 880-883
134. Wagner, H.; Seligmann, O.; Seitz, M.; Abraham, D.; Sonnenbichler, J. „Silydianin and silychristin, two isomeric silymarins from *Silybum marianum* L. Gaertn. (milk thistle).” *Zeitschrift fuer Naturforschung*, **1976**, *31B*, 876-884
135. Zanarotti, A. „Stereochemistry of silychristin. Mild dehydrogenation of flavanonols.” *Heterocycles*, **1982**, *19*, 1585-1586
136. Elferaly, F. S.; Cheatham S.F.; Hufford C. D.; Li W. S. „Optical resolution of (±)-Dehydrodiisoeugenol – Structure revision of Acuminatin.” *Phytochemistry*, **1982**, *21*, 1133-1135
137. Wong, H. N. C.; Yuen, M. S. M.; Xue, F.; Mak, T. C. W. „On the absolute structure of optically active neolignans containing a dihydrobenzo[b]furan skeleton.” *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 12429-12444