



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

Doktori (Ph.D.) értekezés

JUHÁSZ LÁSZLÓ

Debreceni Egyetem
Debrecen, 2001.

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

Köszönetet mondok *Dr. Simonyi Miklósnak* és *Dr. Visy Juliának* a HPLC-s vizsgálatok, és a CD spektrumok elkészítéséhez nyújtott segítségükért.

Köszönetemet szeretném kifejezni *Dr. Szilágyi László* egyetemi tanárnak és munkatársainak az NMR vizsgálatokhoz nyújtott segítségükért, míg a tömegspektroszkópiás és elemanalízis mérésekért *Dr. Dinya Zoltán* egyetemi docent és *Tréfás Györgynét* illeti köszönet.

Köszönettel tartozom *Prof. Karstern Krohmnak*, a Paderborni Egyetemen töltött tanulmányutam során a munkámhoz nyújtott segítségéért.

Ezúton szeretnék köszönetet mondani közvetlen munkatársaimnak, *Dr. Csorvási Andreának*, *Dr. Czompa Andreának*, *Gulácsi Katalinnak*, *Kónya Krisztinának*, *Varga Lajosnének*, *Deák Edinának*, *Magyar Lászlónénak*, *Kurtán Tibornak*, *Kiss Lorándnak* és *Kürti Lászlónak* mindennapi segítségükért.

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

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

Tartalomjegyzék

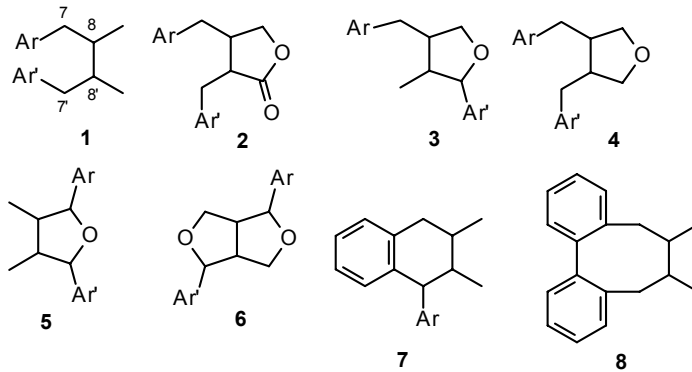
1. Bevezetés.....	1
2. Irodalmi áttekintés.....	5
2.1. A 2-aril-benzo[b]furán vázas neolignánok szerkezete, előfordulásuk és biológiai hatásuk.....	5
2.2. A hipervalens jódvegyületek alkalmazása a fenolos oxidációban.....	8
2.3. Enzimek alkalmazása a szerves kémiában.....	11
2.4. A kiroptikai spektroszkópia alapjai.....	14
3. Saját kísérleti munkám.....	18
3.1. <i>Myristica fragrans</i> -ból izolált neolignánok (35, 37, 38, 39, 41) szintézise.....	18
3.2. A <i>Piper decurrens</i> neolignán komponenseinek (42, 43, 45) szintézise.....	22
3.3. Biológiailag aktív 2-aril-3-hidroximetil-2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas neolignánok (46, 47) új szintézise.....	25
3.4. A flavanon átalakítása 2,3-dihidrobenzo[b]furán származékokká.....	29
3.5. Hidroximetil csoportot tartalmazó dihidrobenzo[b]furán származékok enzim katalizált kinetikus rezolválása, és abszolút konfigurációjuk meghatározása kiroptikai spektroszkópia segítségével.....	35
4. Kísérleti rész.....	44
5. Összefoglalás.....	72
6. Irodalom.....	80
7. Függelék.....	85

1. Bevezetés

A természetben található növényeket már évszázadok óta használják betegségek kezelésére. A gyógynövények alkalmazása napjainkban jóllehet a reneszánszát éli, 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 lignánok és neolignánok a természetes eredetű vegyületek egyik farmakológiailag is értékes csoportját képezik. E vegyületeket felépítő aril-propanoid egységek (C₆-C₃) a lignánokban 8-8', míg a neolignánok esetében ettől eltérő helyzetben kapcsolódnak egymáshoz. Az irodalomban a lignánokat szerkezetük alapján az alábbi nyolc alcsoportba sorolják: ¹⁻⁴

- dibenzil-butánok (1)
- laktonok (2)
- furánok (3 – 5)
- furofuránok (6)
- aril-naftalinok (7)
- áthidalt bifenilek (8)

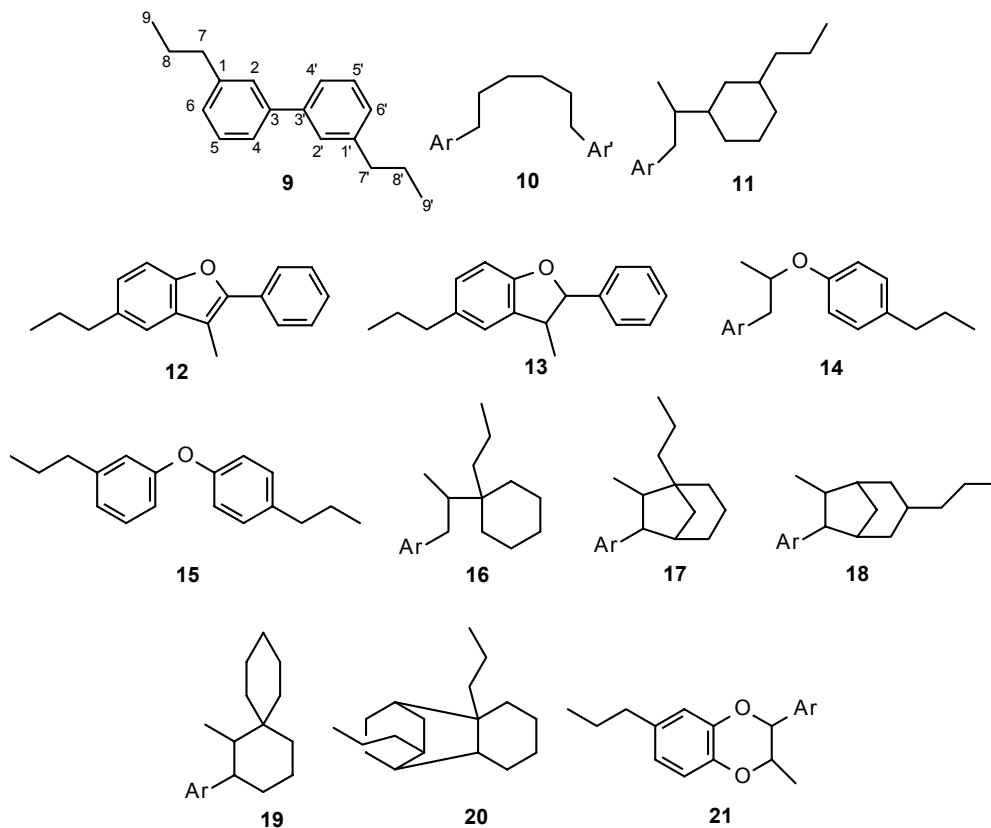


Az 1 általános képlettel jelölhető vegyületekben csak a már említett 8-8' kötés, a 2-6 származékok esetében emellett oxigén híd, a 7 és 8 típusú vegyületeknél pedig egy újabb C-C kötés is összekapcsolja az aril propanoid egységeket.

A neolignánok szintén változatos struktúrájú vegyületek amelyek szerkezetük alapján több mint tizenöt csoportba oszthatók, és ezeken belül alcsoportokat is megkülönböztetnek. Az osztályozás – hasonlóan a lignánokhoz – az aril-propanoid egységek kapcsolódási pontja alapján történik, és a legfontosabb csoportok az alábbiak:

- (3,3')-neolignánok (9)
- (8,1')-neolignánok (16)

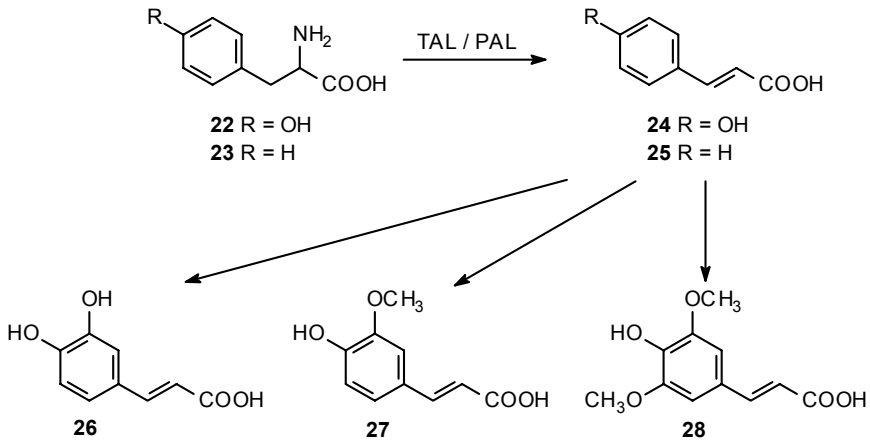
- (9,9')- -neolignánok (10)
- (8,3')-neolignánok (11)
- benzofuránok (12)
- dihidrobenzofuránok (13)
- (8-O-4')-neolignánok (14)
- (3-O-4')-neolignánok (15)
- (8,1'.7,3')-neolignánok (17)
- (8,5'.7,3')-neolignánok (18)
- (8,1'.7,9')-neolignánok (19)
- (2,2'.5,1')-neolignánok (20)
- (8-O-4'.7-O-3')-neolignánok (21)



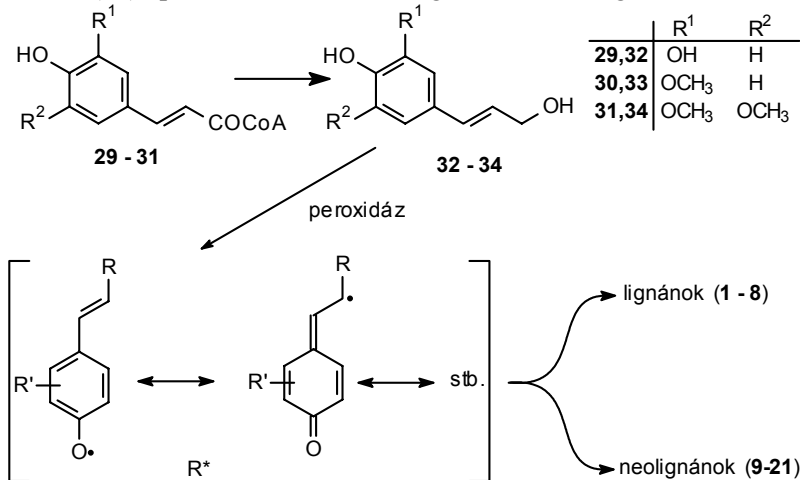
Ezek a vegyületek a természetben szubsztituált propenil-fenolok - mint például koniferil-alkohol, szinapil-alkohol, izoeugenol, stb.- fenolos oxidációjával keletkeznek.⁵⁻⁹ Általánosan elfogadott, hogy a fenolos oxidáció egyelektronos folyamatban vezet a semleges ariloxi gyökök keletkezéséhez, amelyekből homolitikus és heterolitikus kapcsolási, gyökbeékelődési, kinon-metid képződési, stb. reakciókban épül ki a célvegyületek gyűrűrendszere.

Jóllehet a fenolos oxidációnak a mechanizmusából adódóan, mint ezt a növényekben lejátszódó ligninképződés is mutatja, semmilyen kemo- vagy

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 tirozinből (**22**) vagy fenilalaninból (**23**) kiindulva több lépésben valósul meg.¹⁰ E vegyületek az aminosavnak megfelelő ammónia-liáz (TAL/PAL) enzim hatására a **24**, illetve **25** fahéjsav származékká alakulnak, amelyből hidroxiláz és O-metil transzferáz enzimek hatására kávésav (**26**), ferulasav (**27**) és szinapilsav (**28**) keletkezik.



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



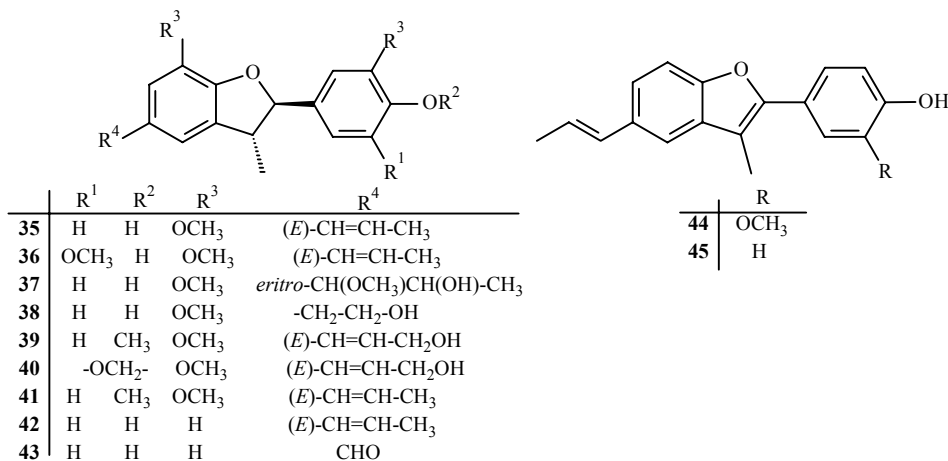
E változatos szerkezetű vegyületeknek figyelemre méltó biológiai hatásuk is van.¹¹ Tekintettel arra, hogy doktori munkám során a **12** és **13** típusú benzo[b]furán vázas neolignánok szintézisével foglalkoztam, ezért az értekezés következő fejezetében részletesebben csak ilyen származékok természetbeni előfordulásával és biológiai hatásával foglalkozom, valamint röviden összefoglalom azon kémiai és szerkezet-felderítő módszerek legfontosabb irodalmi előzményeit, amelyek alapvetően hozzájárultak kutatómunkám céljainak eléréséhez.

2. Irodalmi előzmények

2.1. A 2-aryl-benzo[b]furán vázas neolignánok szerkezete, előfordulásuk és biológiai hatásuk

A 2-aryl-benzo[b]furán vázas neolignánok a természetes eredetű *O*-heterociklusos vegyületek biológiailag aktív csoportját alkotják.

A jól ismert fűszernövényből, a szerecsendióból (*Myristica fragrans*) készített kivonatot már a kínai népi gyógyászatban is orvossággént (gyomorerősítő) alkalmazták. A népi hiedelem szerint e kivonatnak narkotikus és magzatelhajtó hatása is van. Hattori és munkatársai a szerecsendió metanolos extraktumából a dehidrodiizoeugenol (**35**) és annak 5'-metoxi származéka (**36**) mellett a fragnasol-A-t (**37**), -B-t (**38**), -(-)-C-t (**39**) és a -(+)-D-t (**40**) izolálták.^{12, 13}



A fő komponensekkel (**35**, **36**) végzett farmakológiai vizsgálatok szerint e vegyületek a fogszuvasodást okozó *Streptococcus mutans*-sal szemben figyelemreméltó aktivitást mutatnak,¹⁴ és már alacsony koncentrációban (12,5 µg/mL) teljesen meggátolták e baktérium növekedését.

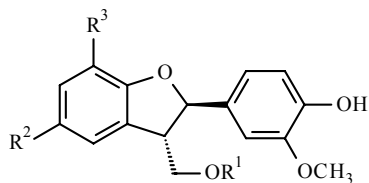
Ito és munkatársai a *Magnolia kachirachirai*-ből a licarin-D-t (**41**) izolálták,¹⁵ amely a patkánymáj koleszterol aciltranszferáz enzim hatékony inhibitorának bizonyult.¹⁶

Drust és munkatársai¹⁷ a *Piper decurrens*-ből a conocarpan (**42**) és decurrenal (**43**) mellett két 2-aryl-3-metil-benzo[b]furán vázas neolignánt, az eupomatenoid-5-t (**44**) és eupomatenoid-6-t (**45**) is izolálták. Megállapították, hogy a metanolos extraktum hatékony mind a moszkító, mind pedig az európai kukoricabogár lárvái ellen. A tiszta komponensekkel végzett vizsgálatok azonban azt is megmutatták, hogy a moszkító lárvák

ellen a leghatásosabb az eupomatenoid-6 (**45**) ($LD_{50} = 10 \mu\text{g/mL}$), míg a conocarpan (**42**) és az eupomatenoid-5 (**44**) közepes a decurrenal (**43**) pedig csak minimális aktivitást mutat. Az európai kukoricabogár esetében hasonló hatás csak lényegesen nagyobb dózisban jelentkezett.

A *Zizyphus jujuba* Mill. (zsidótövis)-ből izolált neolignán (**46**)¹⁸ származék az érfal endotel sejteinek prosztaciklin (PGI₂) termelését már 3 mg / testsúly kg dózisban is jelentős mértékben (25%-kal) fokozza. Tekintettel arra, hogy a prosztaciklin közvetlen gyógyászati alkalmazása annak rendkívül rövid felezési ideje miatt meglehetősen korlátozott, ezért a prosztaciklin szintetáz enzim működésére serkentően ható vegyületeknek terápiás értékük lehet.

A *Balanophora japonica* Makino-ból izolált (-)-balanophonin¹⁹ (**47**) és rokon származékai Griengl és Foidl szabadalma²⁰ alapján potenciális májvédő hatású vegyületeknek tekinthetők. Dél-Afrikai kutatók közlése szerint ugyanis a rokonszerkezetű vízőldható 2-aryl-2,3-dihidrobenzo[b]furán származékok patkányokon 10 mg/testsúly kg dózisban *in vivo* is megakadályozták 0.3 mL/testsúly kg széntetraklorid májkárosító hatását.



	R ¹	R ²	R ³
46	H	(E)-CH=CH-COOCH ₃	CH ₃ O
47	H	(E)-CH=CH-CHO	CH ₃ O
48	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	OH
49	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	CH ₃ O
50	Ac	(E)-CH=CH-CHO	CH ₃ O

Agrawal és munkatársai²¹ a *Cedrus deodora*-ból, Fukuyama és munkatársai²² a *Viburnum awabuki*-ből, míg Deyame és munkatársai²³ az *Eucommia ulmoides*-ből a (+)-cedrusint (**48**) és annak 7-metil-éterét (**49**) izolálták. Az utóbbi növényt a kínai népi gyógyászatban alacsony vérnyomás kezelésére használják.²⁴

Timmermann és munkatársai²⁵ a *Chilean propolis*-ből a balanophonin monoacetátját (**50**) izolálták. A propolis a méhviasz komplex keveréke, melynek gyulladáscsökkentő, gomba, baktérium és vírus ellenes hatásáról számoltak már be az irodalomban.^{26,27}

E példákkal elsősorban azokat a vegyületeket mutattam be, amelyek szintézisével és szerkezetvizsgálatával a hipervalens jódvegyületek kémiáját, enzim katalizált kinetikus rezolválást és kiroptikai spektroszkópiát felhasználva a doktori munkám során foglalkoztam.

2.2. A hipervalens jódvegyületek alkalmazása a fenolos oxidációban

A fenolos oxidáció, mint azt az előző fejezetekben bemutattam, fontos szerepet játszik a természetben a különböző vegyületek (ligninek, lignánok, neolignánok, tanninok, stb.) képződésében. Sok esetben e vegyületek biomimetikus laboratóriumi szintézise is ezen az úton alapszik.²⁹⁻³¹

A fenolok oxidációjára sokféle oxidálószer, úgy mint Fe^{III} , Ag^{I} , Pb^{IV} , Mn^{III} , V^{IV} , Tl^{III} , Cu^{II} , Bi^{V} vegyületei alkalmazható. Emellett elektrokémiai módszereket is használtak az egyelektronos fenolos oxidációk kiváltására és tanulmányozására,³² jóllehet ezek a reakciók egy-két intramolekuláris reakciótól eltekintve, többnyire nem specifikusak és meglehetősen alacsony hozamúak.

Az 1980-as évek elejétől a hipervalens jódvegyületek iránti érdeklődés ismét fokozódott.³³ A figyelem újjáéledését elsősorban az okozta, hogy felismerték, hogy a jód(III)-vegyületek kémiai viselkedésüket tekintve rendkívül hasonlítanak a szerves kémiában széles körben alkalmazott Hg^{II} , Tl^{III} és Pb^{IV} vegyületeire, ugyanakkor nem mérgezőek és a környezetet sem szennyezik nehézfém ionokkal. Az elmúlt évtizedben megjelent összefoglaló közlemények³⁴⁻³⁶ és nem utolsósorban a fenil-jodozónium-diacetát [$\text{PhI}(\text{OAc})_2$, PIDA] kereskedelmi forgalmazása (Aldrich) egyaránt hozzájárult e terület gyors fejlődéséhez.

Az egyik legtöbbet vizsgált szerves hipervalens jódvegyület a *jodozil-benzol* (PhIO), melyet széles körben alkalmaztak szintéziseknél, és emellett számos jód(III)-vegyület előállításának alapanyagául is szolgált. E polimer szerkezetű vegyület metanollal vagy vízzel reagálva [$(\text{PhIO})_n \rightarrow \text{PhI}(\text{OMe})_2 / \text{PhI}(\text{OH})_2$] ugyanis depolimerizálódik és így kitűnően oldódva homogén fázisú oxidációs átalakítások elvégzését teszi lehetővé.³⁷

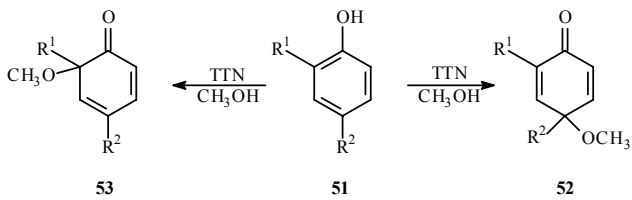
A háromértékű jódvegyületek közül említésre érdemesek a *jódaril-halogenidek* (PhIX_2 , ahol $\text{X} = \text{Cl}, \text{F}$). E vegyületeket általában jodozil-arének és a megfelelő HX sav reakciójával, vagy az aril-jodidok halogénezésével állítják elő. A fluoridok számos szintézisben hasznos fluorozó szernek bizonyultak.³⁸ A kloridok közül pedig a legrégebben ismert a diklórjodozo-benzol (PhICl_2), amely a polivalens jódvegyületek első képviselője volt.³⁹ A legtöbb ilyen jódvegyület termikus stabilitása azonban csekély, ezért csak rövid ideig tárolhatók, és ez számottevően korlátozza felhasználásukat.

A [*bisz-(aciloxi)jód*]-arének ($\text{ArI}(\text{O}_2\text{CR})_2$) nagyfokú stabilitásuknak köszönhetően a gyakorlatban széles körben alkalmazott szerves jód(III) származékok.

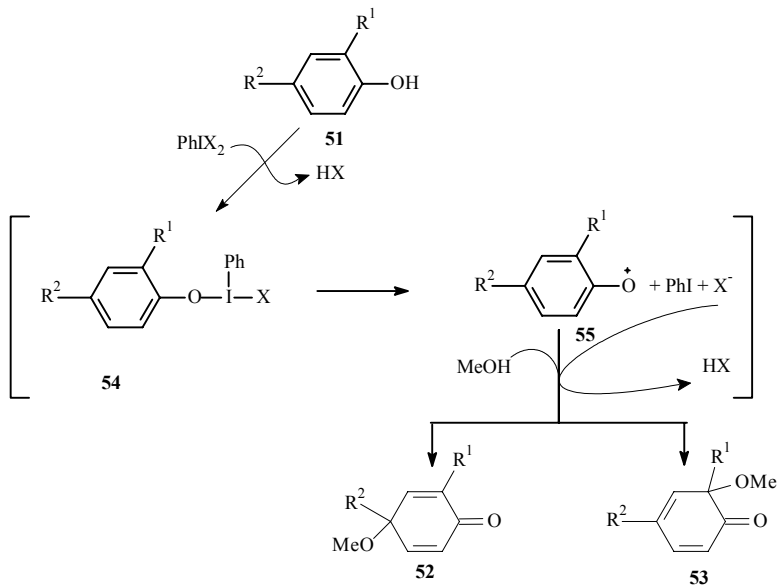
Ezek közül a már említett (diacetoxijodozo)-benzol (PIDA vagy DIB) mellett a [bisz-(trifluoracetoxi)jodozo]-benzol (BTIB) is kapható a kereskedelemben. E reagensek könnyen előállíthatók a jód-benzol megfelelő persavval történő oxidációjával, valamint egyéb karboxilát származékok is könnyen hozzáférhetőek az acetátok megfelelő savval történő ligandum cseréjével.⁴⁰

Az 1970-es évek elején számos közleményt közöltek fenoloknak Tl(III)-sókkal kiváltott oxidációjáról. Kabbe pl. Tl(III)-acetáttal hidrokinonból kvantitatív hozammal *p*-benzokinont állított elő,⁴¹ de számos kísérlet igazolta, hogy a hidrokinonok a sokkal erélyesebb Tl(III)-trifluoracetáttal (TTFA) szinte pillanatszerűen és kitűnő hozamban oxidálhatók a megfelelő *p*-benzokinonokká.⁴²

A 4-, illetve a 2-szubsztituált fenolokból Tl(III)-sókkal 4,4-, illetve 2,2-diszubsztituált ciklohexa-2,5-, illetve 2,4-dienonokat (**51** → **52**, **51** → **53**) is előállítottak.^{43,44}



Az 1990-es években megjelent közlemények szerint ezen átalakítások szobahőmérsékleten, metanolban, PIDA-val is igen magas hozammal megvalósíthatók.^{45, 46}



A reakciók mechanizmusával kapcsolatos vizsgálatok^{46,47} azt mutatták, hogy a fenol és a PIDA között lejátszódó ligandum cserét követően (**51** → **54**) ariloxénium-ion képződik (**55**), amely az oldószerként használt metanollal reagálva szolgáltatja a megfelelő dienon (**52**, **53**) származékokat.

Ez a reakció mint a későbbiekben látni fogjuk nemcsak az **52** és **53** típusú vegyületek szintézisére nyújt lehetőséget, hanem alkalmat ad 2,3-dihidrobenczo[b]furan származékok előállítására is.

2.3. Enzimek alkalmazása a szerves kémiában

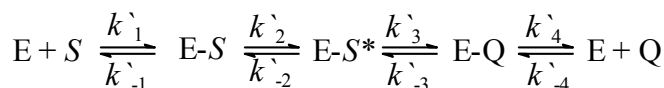
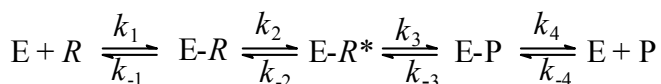
A biokatalízis szerves kémiai alkalmazásáról már számos könyv⁴⁸⁻⁵² és összefoglaló cikk⁵³⁻⁵⁹ jelent meg.

A leggyakrabban alkalmazott enzimek, és az általuk katalizált kémiai átalakulások a következők:⁶⁰

- 1) Oxidoreduktázok az oxidációs és redukciós (-C-H→C-OH; -CH(OH)↔C=O, CH-CH↔C=C) reakciókat katalizálják.
- 2) A transzferázok különböző kisebb molekuláknak (pl.: acil-, foszforil csoportok, cukrok, ketonok és aldehidek) egyik molekuláról a másikra történő átvitelét segítik elő.
- 3) Hidrolázok: a molekulák széles körének – mint például észterek, anhidridek, glikozidok, amidok, peptidek és egyéb C-N kötést tartalmazó vegyületek – a hidrolízisét katalizálják.
- 4) A liázok a C=C, C=N és C=O kötésekre történő HX addíciót befolyásolják.
- 5) Az izomerázok a C=C kötés vándorlás, cisz-transz izomerizáció, és racemizáció megvalósítására alkalmazhatóak.
- 6) A ligázok a C-O, C-S, C-N, C-C, és foszfátészter-kötések képződését katalizálják.

Az egyik leggyakrabban alkalmazott enzimek a hidrolázok, amelyek vizes közegben többek között észterek hidrolízisét,⁶¹ míg szerves oldószerben megfelelő acil donor jelenlétében alkoholok észteresítését⁶² képesek katalizálni. Az első ilyen átalakulást a borkősav fermentációval történő rezolválása kapcsán Pasteur írta le.^{63,64}

Az enzim katalizált kinetikus rezolválás –mint például egy észter hidrolízise – az alábbi viszonylag egyszerűsített mechanizmussal írható le:⁶⁵



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.⁶⁶ 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 faktoriall jellemezhető (E)⁶⁵:

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

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 E kiszámításához egyszerű program tölthető le a következő címről: [www-org.tu-graz.ac.at \(Selective.zip\)](http://www-org.tu-graz.ac.at/Selective.zip)].

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 munkatársai⁶⁷ az enzim szelektivitása és az oldószer fizikai sajátságai (dipólus momentum, dielektromos állandó), míg Laane és munkatársai^{68, 69} az enzim szelektivitása és az oldószer $\log P$ (a $\log P$ 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 mérsékelten 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).

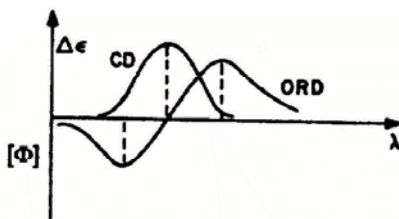
A vizsgálataik azt is megmutatták, hogy sokkal informatívabb az összefüggés az enzim aktivitás és a $\log P$ között, mint a dielektromos állandó és/vagy a dipolmomentum esetében. Megállapították továbbá, hogy az oldószer víztartalma nagyobb mértékben befolyásolja az enzim aktivitását, mint az enantioszelektivitást. Poláris oldószerek esetében általában 1-3%, míg apoláris oldószereknél 0,05-1% víztartalom esetén érhető el az optimális aktivitás.

Doktori munkám során e módszert a 2,3-dihidrobenczo[b]furán vázas vegyületek enantioszelektív szintézise kapcsán alkalmaztam. Az így nyert vegyületek kiroptikai tulajdonságainak vizsgálatával pedig lehetőségem nyílt e vegyületcsalád térszerkezetét is behatóan tanulmányozni.

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,⁷⁰ 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 színkép előjelváltását pedig Cotton-effektusnak nevezzük. A két cirkulárisan polarizált komponens különböző mértékű abszorpciója, illetve a kilépő fény ezzel kapcsolatos ellipticitása vezet a cirkuláris dikroizmus (CD) jelenségéhez.



A kiroptikai jelenségek kvantummechanikai értelmezése Rosenfeld⁷¹ 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 ($\vec{\mu}$) és mágneses (\vec{m}) átmeneti momentum jön létre. E két vektor skaláris szorzata az úgynevezett rotátorerősség (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

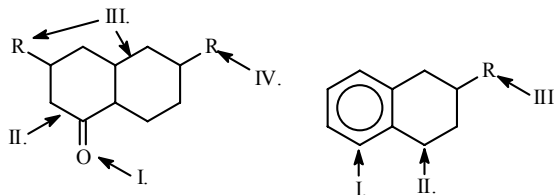
vissza. A számított adatok és a kísérleti CD spektrum összehasonlítása alapján tehát lehetőség nyílik a vizsgált vegyület abszolút térszerkezetének a meghatározására.

Jóllehet a számítástechnika rohamos fejlődése már lehetővé teszi, hogy ilyen jellegű számításokat néhány száz Dalton móltömegű molekulákra nagy teljesítményű PC-n is elvégezhessünk,^{72,73} azonban a CD színeképek 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. Moscovitz⁷⁴ 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 sajátosságai 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.

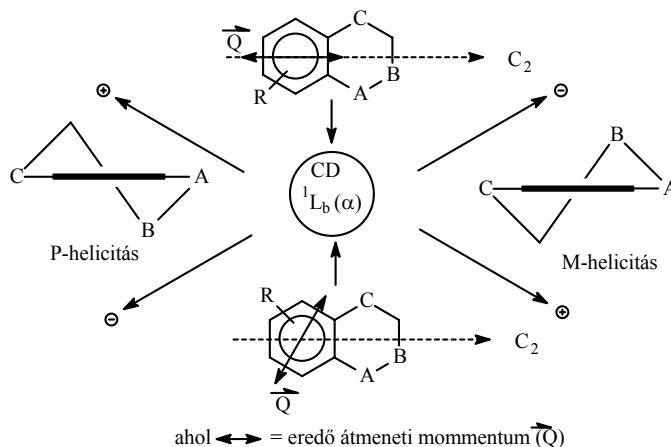
Snatzke ezért a molekulákat – egyes részleteinek a kromoforhoz viszonyított helyzete alapján – királis szférákra osztotta fel.⁷⁵



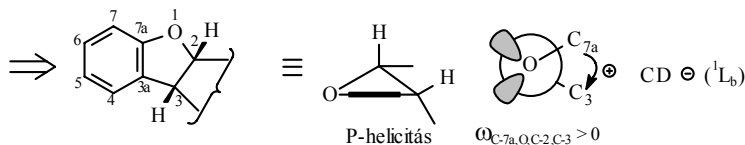
Az első szféra maga a kromofor, a második a kromofort tartalmazó gyűrű. A harmadik szférát a másodikhoz kapcsolódó szubsztituens vagy gyűrű képezi. A negyedik és további szférák kialakítása az előzőekhez hasonlóan történik. Az első szféra, vagyis a kromofor kiralitása az optikai aktivitás szempontjából 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 Ho⁷⁶ 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 1,2-benzodioxán (A, C = O; B = CH₂)⁷⁷ és az izokromán kromoforra (A, C = CH₂; B = O),⁷⁸ valamint előjelváltással a kromán kromoforra (A = O; B, C = CH₂)⁷⁹ is ki lehetett terjeszteni. A helicitási szabály szerint P (M)-helicitású gyűrű esetében a benzol kromofor sávja pozitív (negatív) Cotton effektussal jelentkezik a CD szinképbén.



Snatzke, Kajtár és Werner-Zamojska arra is rámutattak,⁸⁰ 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.: OCH₃) az ¹L_b sávhoz tartozó Cotton effektus előjele a szubsztituensek helyzetétől függően megváltozhat, jóllehet a molekula abszolút konformációja (konfigurációja) változatlan maradt. Kutatócsoportunk a közelmúltban közölte,⁸¹ hogy a 2,3-dihidrobzeno[b]furan 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.



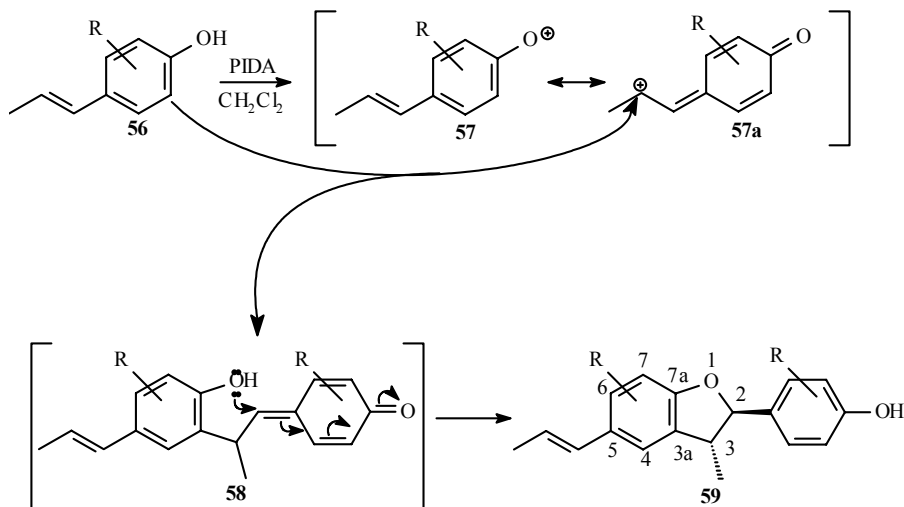
A 2,3-dihidrobenczo[b]furánvázis vegyületek enantioszelektív szintézise kapcsán előállított vegyületek kiroptikai vizsgálata jó alkalmat kínált arra, hogy a fenti kiroptikai szabály érvényességi körét megvizsgáljam.

3. Saját kísérleti munkám

3.1. *Myristica fragrans*-ból izolált neolignánok (35, 37, 38, 39, 41) szintézise

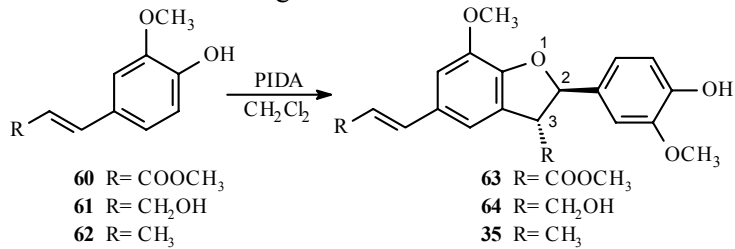
A dolgozatom 2.2. fejezetében részletesen bemutattam, hogy az *o*- és *p*-szubsztituált fenolok (**51**) fenil-jodozónium-diacetáttal (PIDA) nukleofil oldószerben (pl.: alkohol) fenoxénium ionon (**55**) keresztül a megfelelő szemi-kinollá (**52**, **53**) oxidálhatók. Az irodalomban közöltek alapján az is ismert,²⁸⁻³⁰ hogy szubsztituált *p*-propenil-fenolok (**56**) Ag₂O-dal oxidálva 2,3-dihidrobenzo[*b*]furán származékokká (**59**) dimerizálódnak. Ez a folyamat gyökös mechanizmus szerint játszódik le.

Mindezeket figyelembe véve kezdtük részletesen tanulmányozni *p*-propenil fenolok (**56**) oxidációját PIDA-val diklórmetánban. Feltételeztük ugyanis, hogy az oxidáció során a **57** fenoxénium ion képződik amely a megfelelő kinon-metid (**57a**) formában stabilizálódva, C elektrofilként léphet reakcióba a kiindulási anyaggal (**56**). E reakció során (**56** + **57a** → **58**) alakul ki a 2,3-dihidrobenzo[*b*]furán váz (**59**) C₃-C_{3a} kötése, majd a kinon-metid típusú intermedier (**58**) fenolos hidroxil csoportjának termodinamikailag kontrollált addíciójával a megfelelő dihidrobenzo[*b*]furán (**59**) keletkezik.



Az elképzelésünk helyességének igazolására ferulasavsvmetilészter (**60**), koniferilalkohol (**61**) és izoeugenol (**62**) PIDA-s oxidációját vizsgáltuk meg. Várakozásunknak megfelelően diklórmetánban a megfelelő dihidrobenzo[*b*]furánokat (**63**, **64**, **35**) kielégítő hozammal (20-40%) sikerült izolálnunk. E vegyületek

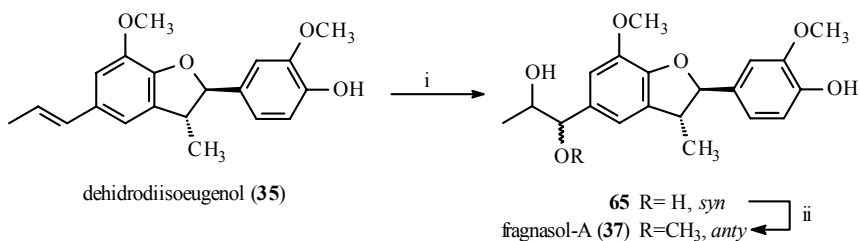
heterogyűrűjéhez kapcsolódó szubsztituensek relatív térhelyzetére (*transz*) a C-2 és C-3 szénatomokhoz kapcsolódó hidrogének között fellépő spin-spin kölcsönhatás mértékéből következtettünk. A ^1H NMR adatok azt is megmutatták, hogy a fentebb vázolt mechanizmusnak megfelelően a kiindulási anyagok oldalláncának *transz* geometriája változatlanul íródott át a végtermékekbe.



Talán nem érdektelen megemlíteni, hogy ezen oxidatív dimerizációs átalakulással nyert termékek (**63**, **64**, **35**) egyéb fizikai adatai is jó egyezést mutattak az irodalomban a megfelelő monomerek (**60**, **61**, **62**) Ag₂O-os oxidációjával kapott vegyületekre megadottakkal.^{29,30}

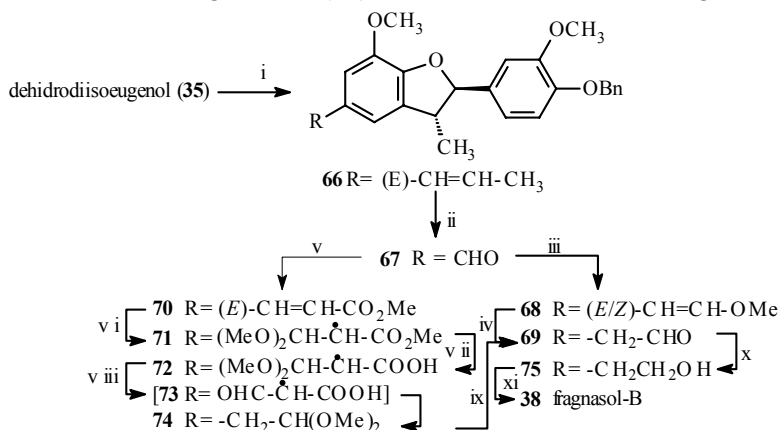
A dehidrodiioeugenol (**35**) könnyű hozzáférhetősége miatt kézenfekvőnek látszott, hogy kiindulási anyagként használjuk fel további természetes eredetű neolignánok, a fragnasol-A (**37**), -B (**38**), -C (**39**) és a licarin-D (**41**) szintéziséhez.

A fragnasol-A (**37**) szintézisének a dehidrodiioeugenol (**35**) telítetlen oldalláncának sztereoszelektív dihidroxilálását oldottuk meg először. Ezt OsO₄-dal értük el. Az irodalomból jól ismert,⁸² hogy a hidroxilálás a ciklikus ozmát észteren keresztül játszódik le, és így a megfelelő *syn* relatív konfigurációjú diol (**65**) keletkezik. A szintézis következő lépésében – kihasználva a benzil helyzetű hidroxil csoport fokozott reaktivitását – metanolban BF₃•OEt₂-tal katalizált szolvólízissel⁸³ metoxi csoportot alakítottunk ki és így az inverzióval (**65**→**37**) lejátszódó átalakulásban a fragnasol-A-t (**37**) kaptuk meg.



i) OsO₄, absz. dioxán, 25°C; ii) BF₃•OEt₂, absz. metanol, 25°C.

A fragnasol-B (**38**) szintézisénel, a dehidrodiisoeugenol (**35**) telítetlen oldalláncának oxidatív hasítása előtt célszerűnek látszott a szabad fenolos hidroxil csoportját benzil csoporttal védeni. Ezt jó kitermeléssel (61%) DMF-ben káliumkarbonát jelenlétében benzil-kloriddal értük el, majd OsO₄-dal NaIO₄ jelenlétében hasítva a telítetlen oldalláncot, a **67** aldehidet kaptuk kielégítő hozammal (50%). E vegyületből kiindulva a fragnasol-B (**38**) szintézisét két úton is kidolgoztuk.



i) BnCl, K₂CO₃, DMF, 100°C; ii) OsO₄, NaIO₄, dioxán-víz; iii) MOMPPH₃Cl, KOtBu, THF, 0°C; iv) 10% HCl, CH₂Cl₂ 25°C; v) MeOOCCH=PPH₃, benzol, reflux; vi) TTN, MeOH, reflux; vii) KOH, MeOH, 60°C; viii) 10% HCl, MeOH, 60°C; ix) 10% HCl, CH₂Cl₂ 25°C; x) NaBH₄, MeOH, 25°C; xi) H₂, Pd, MeOH.

Az egyik esetben, a **67** aldehidet metoximetil-trifenilfoszfónium-kloriddal⁸⁴ absz. THF-ban 0°C-on KOtBu-t jelenlétében reagáltattuk. A várakozásunknak megfelelően a Wittig reakció a **68** *cisz/transz* vinil éterek 2:3 arányú elegyét szolgáltatta, melyek egyszerű savas hidrolízisével - a vinil-alkoholon keresztül - a megfelelő aldehidet (**69**) kaptuk meg.

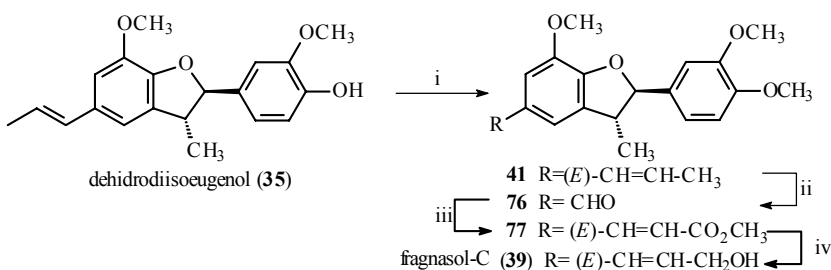
E vegyületnek a szintézisére egy másik módszert is kidolgoztunk. A **67** aldehidet ezúttal metil karboximetilén-trifenilfoszforánnal⁸⁵ Wittig reakcióban a **70** telítetlen észterre alakítottuk, amelyből a McKillop által leírt módszerrel⁸⁶ 54%-os termeléssel a megfelelő dimetil-acetált (**71**) állítottuk elő. Azt reméltük ugyanis, hogy e vegyületből az észter és az acetál csoport hidrolízisét követően (**71**→**69**) közvetlenül a kívánt aldehidet kapjuk meg. A **71**-t ezért először kálium-hidroxiddal reagáltattuk, majd az így kapott terméket (**72**) 10% sósavval metanolban elhidrolizáltuk (**72**→**74**). Ez utóbbi átalakítás azonban nem a **69** aldehidet szolgáltatta.

Jóllehet a **73** β -oxo-karbonsav dekarboxileződött, de a metanosos közegben a kívánt aldehid dimetil-acetálja (**74**) keletkezett, melynek diklórmetánban végzett savas hidrolízise már a **69** aldehidet szolgáltatta.

Érdekes módon bázikus körülmények között sem sikerült a **71**-t közvetlenül a **69** aldehiddé alakítani, jóllehet az α -helyzetben lazított hidrogént tartalmazó acetálok hasítása az irodalomban jól ismert.⁸⁷ Ebben az esetben az történt, hogy a **71** észter ugyan gyorsan elhidrolizált a megfelelő karbonsav (**72**) nátrium sójává, de ennek α -helyzetű deprotonálódása, és így az acetál csoport hidrolízise már nem játszódott le.

A **69** aldehidnek fragnasol-B-vé (**38**) történő átalakítása azonban már nem jelentett problémát. Első lépésben a **69** aldehidet NaBH₄-del a **75** alkohollá redukáltuk, majd katalitikus hidrogénezéssel a benzil védőcsoportot eltávolítva jó hozammal a fragnasol-B-t (**38**) kaptuk meg.

A fragnasol-C (**39**) szintézisét a dehidroiiisoeugenol (**35**) metilezésével nyert licarin-D-ből (**41**) kiindulva három lépésben valósítottuk meg.



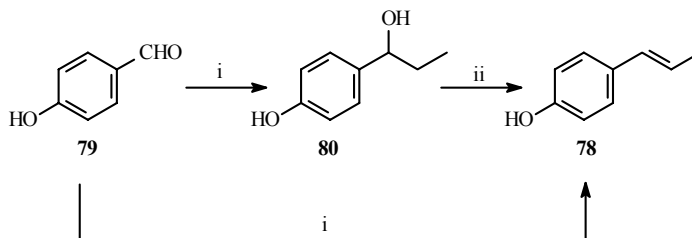
i) (CH₃)₂SO₄, K₂CO₃, aceton, 60°C; ii) OsO₄, NaIO₄, dioxán-víz; iii) MeOOCCH=PPh₃, benzol, reflux; vi) LiAlH₄, THF, 25°C.

Először a licarin-D (**41**) telítetlen oldalláncát OsO₄/NaIO₄-val jó termeléssel (80%) aldehid csoporttá alakítottuk, majd ezt metil karboximetilén-trifenilfoszforánnal reagáltatva a **77** észtert kaptuk meg. Végül e vegyület LiAlH₄-del absz. tetrahydrofuranban végzett redukciója a racém fragnasol-C-t (**39**) szolgáltatva 80%-os termeléssel.

3.2. A *Piper decurrens* neolignán komponenseinek (42, 43, 45) szintézise

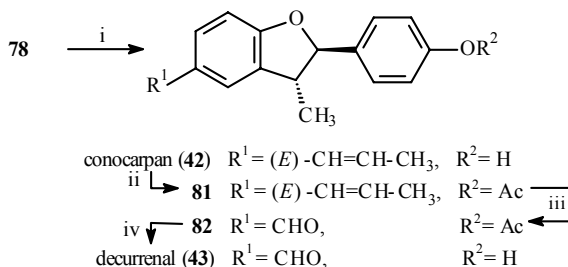
Durst és munkatársai¹⁷ a *Piper decurrens*-ből a conocarpan (42) és a decurrenal (43) mellett két benzofurán típusú neolignánt, az eupomatenoid-5-t (44) és az eupomatenoid-6-t (45) különítették el. E neolignánok közül a conocarpan (42) a *Conocarpus erectus*-ből⁸⁸ és a *Krameria cystisoid*-ből,⁸⁹ az eupomatenoid-5-t (44) és – 6-t (45) az *Eupomatia laurina*-ból⁹⁰ korábban már izolálták. Az előző fejezetben ismertetett neolignánok szintézise során szerzett tapasztalataink alapján feltételeztük, hogy a fragnasolokhoz hasonló módon e vegyületek szintézise megfelelő kiindulási anyagból PIDA-val oxidatív dimerizációval megvalósítható.

A szintézis kiindulási vegyületül szolgáló *p*-(*E*)-propenil-fenolt (78) a könnyen hozzáférhető *p*-hidroxi-benzaldehidből (79) Hamacker módszere alapján⁹¹ állítottuk elő. Említésre érdemes azonban, hogy a leírtakkal ellentétben a víz eliminációja (80 → 78) a reakcióelegy feldolgozása során spontán nem játszódott le, ezért az eliminációt az izolált alkoholból acetonban, híg sósav jelenlétében történő forralással valósítottuk meg.



i) EtI, Mg / absz. éter, reflux; ii) 10% HCl / aceton, reflux.

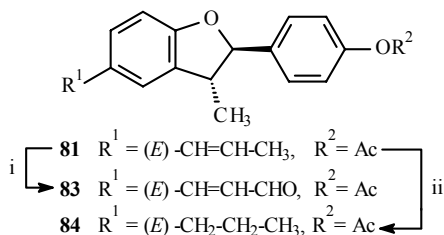
A conocarpan (42) szintézisét a dehidrodiizoeugenol (35) előállításával azonos módon végeztük el, és várakozásunknak megfelelően a diklórmetánban PIDA-val végzett oxidáció során 78-ból közepes hozammal (32%) a várt dimer (42) keletkezett, amelynek a spektroszkópiai adatai (¹H-, ¹³C-NMR) megegyeztek az irodalomban közöltekkel.¹⁷ A conocarpan szintézisét Hayashi⁸⁸ és Snider⁹² korábban már közölték. Nem érdektelen azonban megjegyezni, hogy e többlépéses szintézisek szignifikánsan alacsonyabb hozammal (20%,⁸⁸ 19%⁹²) tették hozzáférhetővé e természetes anyagot szintén racém formában.



i) PIDA/CH₂Cl₂; ii) Ac₂O/absz. piridin, rt.; iii) OsO₄, NaIO₄/absz. dioxán; iv) NaOMe/absz. MeOH

Háromlépéses szintézisünk további még az is, hogy könnyen hozzáférhető kiindulási anyaga (79) révén lehetővé tette további három lépésben a decurrenal (43) előállítását is. Első lépésben a conocarpan fenolos hidroxil csoportját vízmentes piridinben ecetsavanhidriddel (42→81) acetileztük, majd a telítetlen oldalláncot OsO₄/NaIO₄-tal vízmentes dioxánban hasítva a decurrenal acetátját (82) kaptuk meg. Végül az acetyl védőcsoport NaOMe-os eltávolítása után a decurrenalhoz (43) jutottunk.

Kézenfekvőnek tűnt, hogy az eupomatenoid-6 (45) új szintézisét is conocarpan acetátjából (81) egyszerű dehidrogénezéssel valósítsuk meg. Az irodalomban 1983-ban McKittrick és Stevenson⁹³ ugyan közölték e vegyület szintézisét, de az intramolekuláris Wittig reakción alapuló módszerük a nehezen hozzáférhető 2-etil-4-propilfenolból kiindulva négy lépést igényelt. Az irodalomban utalást találtunk arra is, hogy a 2,3-dihydrobenzo[b]furan származékok DDQ-val a megfelelő benzo[b]furan származékokká dehidrogénezhetők.²⁸ Meglepő módon a conocarpan acetát (81) esetében ilyen körülmények között, nem a várt aromatizáció játszódott le, hanem a propenil oldallánc metil csoportja oxidálódott formil csoporttá (81 → 83).



i) DDQ/absz. dioxán, 100°C; ii) Pd(C)/tetralin, 160°C

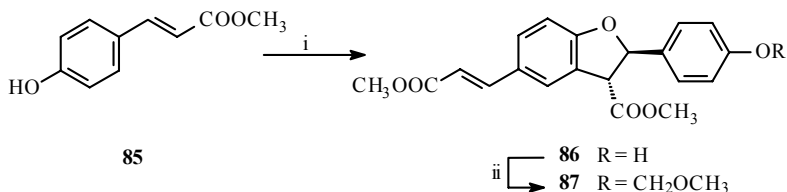
E meglepő átalakulás után ismételten áttekintve az irodalmat bukkantunk Ahmed és munkatársainak⁹⁴ közleményére, akik e problémát úgy oldották meg, hogy a

propenil oldalláncot az oxidáció előtt a megfelelő dibromiddá alakították, majd az aromatizációt követően cinkkel alakították ki újra a kettős kötést.

Az oxidatív átalakítás sikertelensége alapján arra gondoltunk, hogy a conocarpan acetát (**81**) katalitikus dehidrogénezését az irodalomban jól ismert⁹⁵ módon, magas hőmérsékleten, megfelelő hidrogén akceptor jelenlétében Pd/C-nel kíséreljük meg. A conocarpan acetátját (**81**) ezért egy leforrasztott ampullában tetralinban Pd/C jelenlétében 160 °C-on kevertettük, azonban 72 óra után a reakcióelegyből a dihidro-conocarpan acetátját (**84**) tudtuk izolálni. Az történt ugyanis, hogy a Pd/C nem a conocarpan acetát (**81**) dehidrogéneződését, hanem a tetralin naftalinná történő aromatizációját katalizálta, azaz az átalakulás során a conocarpan acetát (**81**) töltötte be a hidrogén akceptor szerepét.

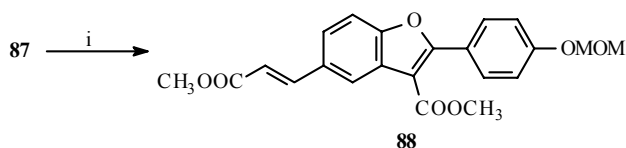
Tekintettel arra, hogy mind irodalmi²⁸ példák, mind pedig saját munkánk alapján (lásd 31. oldal) úgy találtuk, hogy a 2-aryl-3-karboxialkil-2,3-dihidro-benzo[b]furánok esetében az aromatizáció DDQ-val könnyebben megvalósítható, ezért az eupomatenoid-6 (**45**) szintézisét a **86** diészteren keresztül kíséreltük meg.

E vegyületet a könnyen hozzáférhető *p*-hidroxi-fahéjsav metilészternek (**85**) diklórmétánban PIDA-val végzett oxidációjával (konverzió: 70%; hozam: 30%) állítottuk elő. A **86** fenolos hidroxil csoportját metoximetil csoporttal védtük, melyet vízmentes diklórmétánban diizopropil-etil-amin jelenlétében klórmetil-metil-éterrel (**86**→**87**) alakítottuk ki.



i) PIDA/ CH₂Cl₂; ii) MOMCl, iPr₂EtN/absz. CH₂Cl₂

Míthogy e vegyület (**87**) vízmentes dioxánban végzett DDQ-s oxidációjával a **88** benzo[b]furan származékot elválsztási nehézségek miatt tiszta formában előállítani nem tudtuk, ezért az eupomatenoid-6-nak (**45**) a szintézisére irányuló kísérleteinket nem folytattuk tovább.



i) DDQ/absz. dioxán, 100°C

3.3. Biológiaiilag aktív 2-aryl-3-hidroxi-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furán vázas neolignánok (46, 47) új szintézise

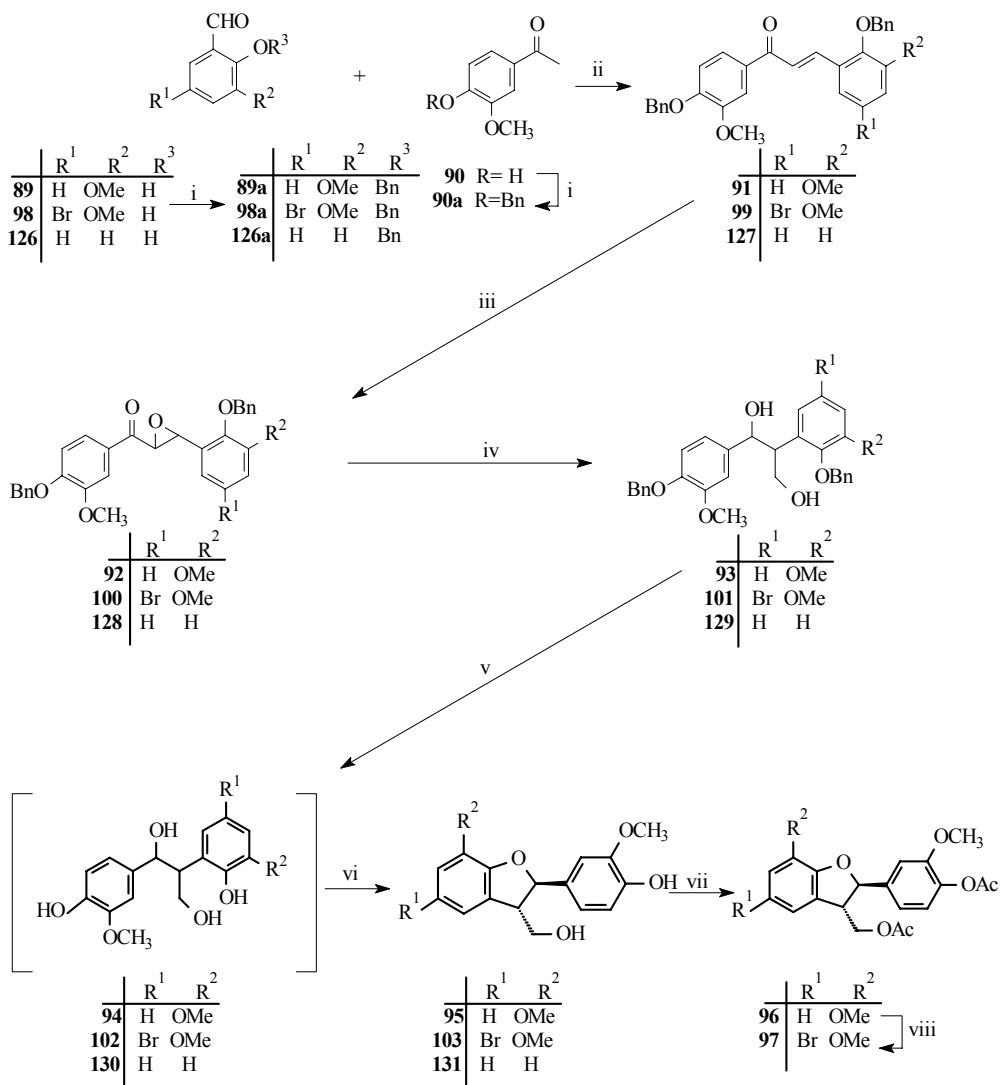
A 2-aryl-2,3-dihidrobenzo[*b*]furánvázas neolignánok bioszintézisének kulcslépése a megfelelő *p*-propenilfenolok, mint például az izoeugenol, koniferil-alkohol, kávésav-metilészter oxidatív dimerizációja. Mint azt az előző fejezetben ismertetett és irodalmi példák²⁹⁻³¹ is mutatják, a laboratóriumi szintézisük e biomimetikus úton is megoldható. Ez a megközelítés, a mechanizmusából adódóan a C-5 helyzetű oldallánc szerkezetét illetően bizonyos korlátokat szab alkalmazhatóságának. Doktori munkám során ezért célul tűztük ki egy olyan általános módszernek a kidolgozását is, amely lehetővé teszi a C-5 szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek szélesebb körű változtathatóságát.

Elképzelésünket Lundquist és munkatársai által leírt,^{96,97} a C-5 szénatomon szubsztituálatlan 2,3-dihidrobenzo[*b*]furán származékra (**95**) alapoztuk, amely jól reprodukálható szintézisét svéd kutatók könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból [*o*-vanillin (**89**), acetovanillon (**90**)] közölték (lásd 26. oldal). E vegyületről feltételeztük, hogy a C-5 szénatomján, egyrészt elektrofilekkel, például brómmal szelektíven reagáltatható, ha a C-2 helyzetben lévő 3-metoxi-4-hidroxifenil gyűrű π -karakterét a hidroxilcsoport acetilezésével lecsökkentjük, másrészt e funkciócsoport birtokában a megfelelő oldalláncok [(*E*)-CH=CH-R, R = CHO, CH₂OH, CH₃] kialakítása e vázon nem jelent majd problémát. E szintézis stratégia mellett szólt továbbá az is, hogy a svéd kutatók röntgen krisztallográfiával⁹⁸ kimutatták, hogy a C-2 és C-3 hidrogének relatív konfigurációja *transz*, azaz megegyezik a természetes vegyületekével.

A feltételezésünk helyességét a regioszelektív brómozást illetően kvantumkémiai számításokkal ellenőriztük. E számításaink azt mutatták (töltéssűrűség,⁹⁹ szuperdelokalizáció¹⁰⁰), hogy a **96** diacetát származék töltéssűrűsége a C-5 szénatomon a legnagyobb és így valóban várható, hogy az elektrofil (pl: bróm) e szénatomon támadja meg a két aromás karbociklust tartalmazó vegyületünket (1. táblázat).

	C-6	C-5	C-4	C-2''	C-5''	C-6''
q	-0.182	-0.192	-0.160	-0.153	-0.180	-0.179
sd	-0.497	-0.489	-0.494	-0.513	-0.510	-0.512

1. Táblázat. **96** kvantumkémiai adatai

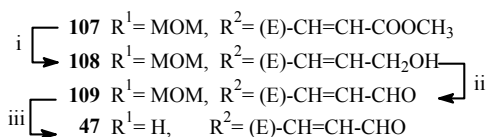
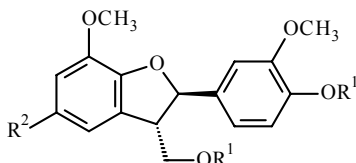


i) BnCl, K₂CO₃, DMF, 100 °C; ii) KOH, EtOH, víz; iii) H₂O₂, NaOH, TBAHS, CH₂Cl₂, víz; iv) BF₃• OEt₂, Et₂O, reflux; majd NaBH₄, NaOH, dioxán, víz; v) H₂, Pd/C, MeOH; vi) HCl, MeOH; vii) Ac₂O, piridin; viii) Br₂, AcOH

A **96** dihidrobenzo[b]furan származék ecetsavban végzett bromozásakor, mint azt a reakció kromatográfiás követése is mutatta, egyetlen termék keletkezett. A 80% hozammal izolált vegyület spektroszkópai vizsgálata (¹H-NMR, HRMS) arról tanúskodott, hogy a kívánt **97** brómszármazékot sikerült előállítani.

brómatomot pedig DMF-dal n-BuLi jelenlétében absz. THF-ban -78°C -on 41%-os hozammal formil (**105**→**106**) csoportra cseréltük. A szintézis következő lépésében a *Zizyphus jujuba* neolignán komponensének (**46**) telítetlen oldalláncát **106**-ból metil karboximetilén-trifenilfoszforánnal absz. benzolban végzett Wittig reakcióval (**106**→**107**) alakítottuk ki, és végül a metoximetil védőcsoportot enyhe körülmények között elhidrolizálva (5% HCl, MeOH, rt.) jutottunk a *Zizyphus jujuba* neolignán komponenséhez (**46**).

A balanophonin (**47**) szintéziséhez is a **107** észtert használtuk kiindulási anyagnaként. Először e vegyületet LiAlH_4 -del redukáltuk (**107**→**108**). Az így nyert alkoholt (**108**), kihasználva az allil helyzetű hidroxil csoport reaktivitását, MnO_2 -dal aldehiddé oxidáltuk (**108**→**109**), majd a metoximetil védőcsoport eltávolítása után a *rac*-balanophonint (**47**) kaptuk meg.

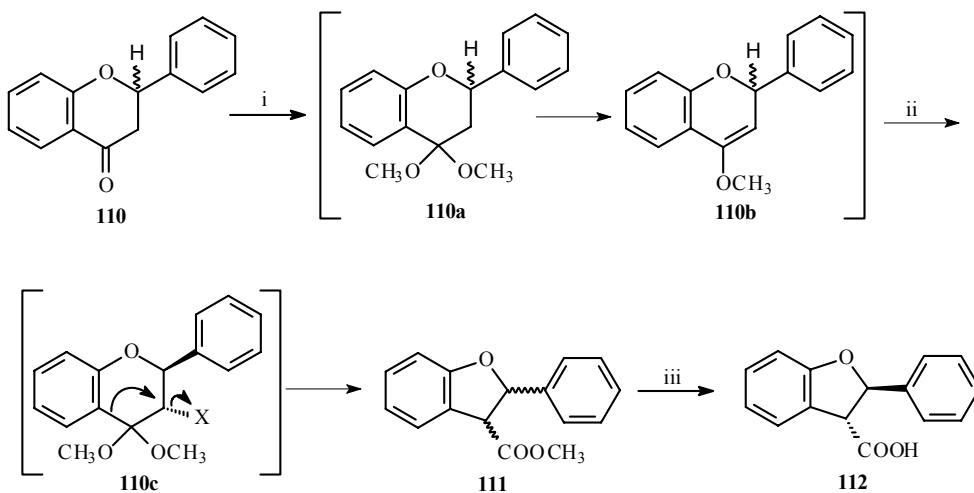


i) LiAlH_4 , Et_2O ; ii) MnO_2 , CH_2Cl_2 ; iii) 5% HCl, MeOH

3.4. A flavanon átalakítása 2,3-dihidrobenzo[b]furán származékokká

Kutatócsoportunkban 1997 óta foglalkozunk a hipervalens jód vegyületek kémiájával. E területről a közelmúltban megjelent összefoglaló közlemények³³⁻³⁶ tanulmányozása során igen érdekes reakcióra bukkantunk.

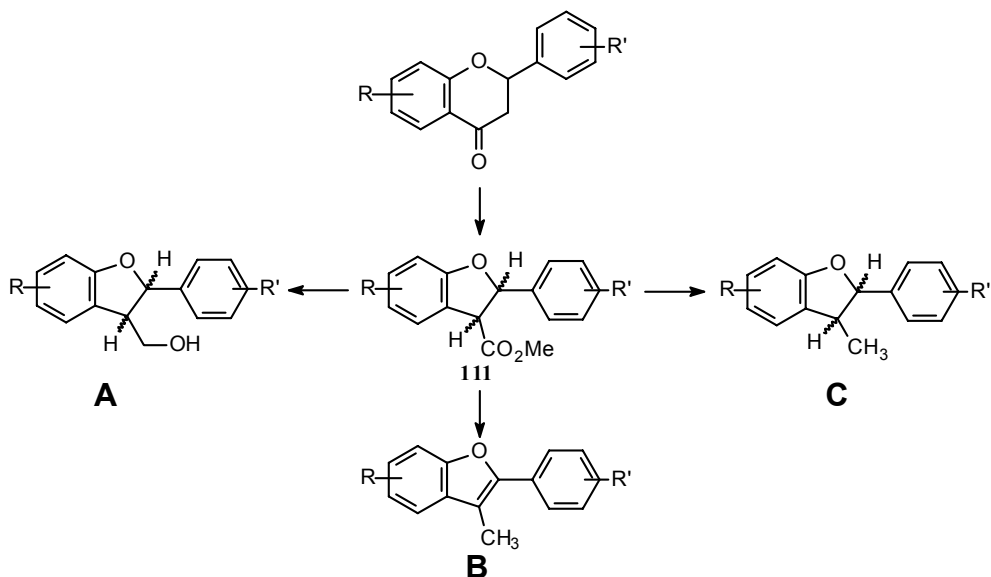
1995-ben Prakash és munkatársai ugyanis azt közölték,¹⁰² hogy trimetil-ortoformiátban flavanonból (**110**) PIDA-val kiváltott gyűrűszűkítési reakcióban kielégítő hozammal a 2-fenil-3-karboximetil-2,3-dihidrobenzo[b]furánt (**111**) kapták meg. Néhány évvel korábban Khanna és munkatársai is hasonló átalakulást figyeltek meg a flavanon tallium(III)nitrátos,¹⁰³ illetve ólom-tetraacetátos¹⁰⁴ oxidációjakor is, és az átalakulást szintén többlépéses gyűrűszűkülési (**110**→**111**) reakcióként értelmezték. A flavanonból *in situ* két lépésben (**110**→**110a**→**110b**) képződő enol-éter (**110b**) az elektrofil tulajdonságú oxidálószerrel reagál, majd ezt követően az oxidatív lépésben aril vándorlással a **111** észter keletkezik.



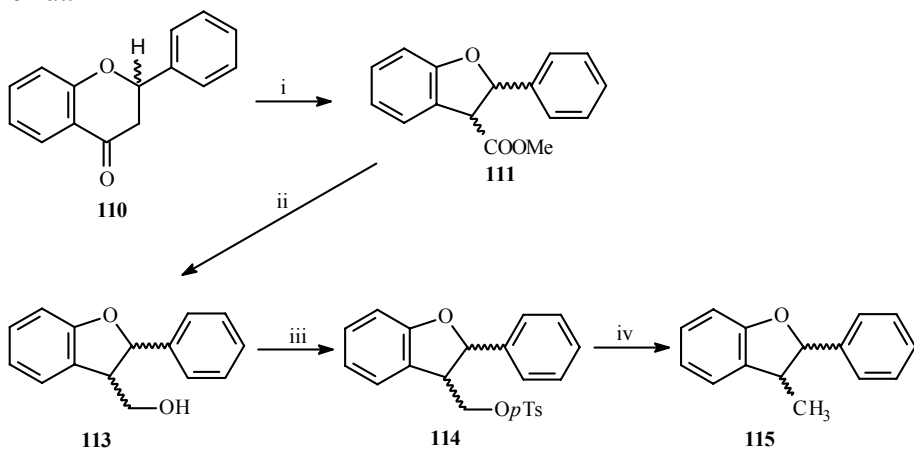
i) H₂SO₄/ TMOF; ii) PhI(OAc)₂ vagy Tl(NO₃)₃ vagy Pb(OAc)₄; iii) KOH/MeOH

Megemlíthető, hogy a gyűrűszűkülési reakció sztereokémiáját illetően csak Khanna és munkatársai közleményében¹⁰⁴ található némi utalás. A **111** észter lúgos hidrolízisével nyert savat (**112**) a C-2 és C-3 hidrogének csatolási állandója (J = 8.5 Hz) alapján *cisz* vegyületként jellemezték, és így feltételezhető, hogy a gyűrűszűkülési reakcióban keletkező észter sztereokémiája is ezzel megegyező lehetett. Minthogy a **111** típusú észterek feltehetőleg egyszerű kémiai transzformációval az alábbi A-, B- és C-típusú dihidrobenzo[b]furán származékokká alakíthatók át, így a természetes eredetű O-heterociklusos vegyületek családjába tartozó flavanonok és benzo[b]furán

vázás neolignánok közötti kémiai kapcsolat megteremtése érdekében fontosnak láttuk a gyűrűszükülési reakció sztereokémiáját részletesen megvizsgálni.

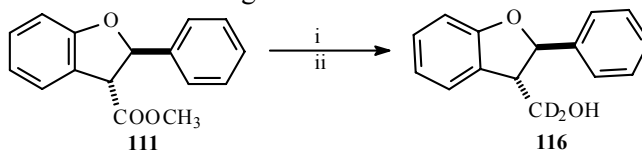


A racém flavanonból (**110**) PIDA-val trimetilortoformiátban katalitikus mennyiségű tömény kénsav jelenlétében a Prakash és munkatársai¹⁰² által leírt **111** észtert 30%-os hozammal kaptuk meg, melynek átalakítása a **113** alkohollá, valamint a 2-fenil-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furánná (**115**) valóban nem jelentett különösebb problémát.



i) PIDA, H₂SO₄/TMOF; ii) LiAlH₄ vagy DIBALH/éter 0 °C; iii) *p*TsCl/absz. piridin; iv) LiAlH₄/absz. éter, Δ

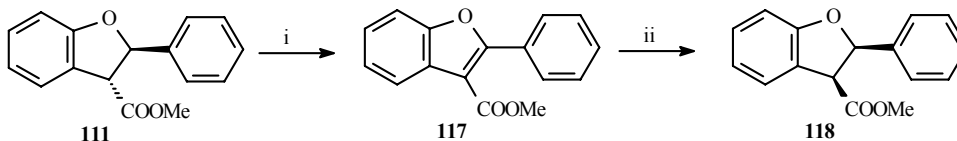
Az $^1\text{H-NMR}$ mérések szerint mind a gyűrűszűkülési, mind pedig a további lépésekben sztereoegységes anyagokat kaptunk. Az észter (**111**) LiAlD_4 -tal végzett redukciója (**111**→**116**) azt is megmutatta, hogy a C-2 és C-3 kiralitás centrumok konfigurációját nem változtattuk meg.



i) LiAlD_4 /éter; ii) D_2O , D_2SO_4

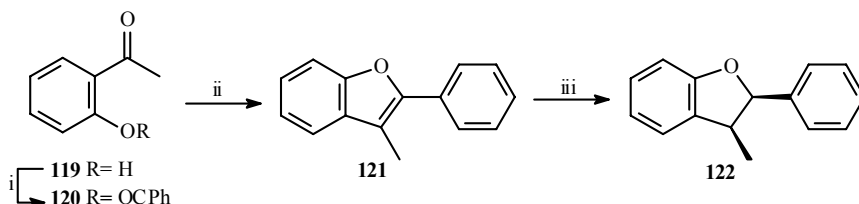
Ismeretes, hogy az 1,2-diszubsztituált öttagú gyűrűs vegyületek esetében, ellentétben a hattagúakkal, a *cisz* és *transz* izomerek csatolási állandói között nincs jelentős különbség, így a relatív konfiguráció hozzárendelése pusztán csak a $^1\text{H NMR}$ adatok (kémiai eltolódás és csatolási állandó) alapján tudományos igényességgel nem végezhető el. A relatív konfiguráció eldöntéséhez ezért NOE méréseket végeztünk, és mindhárom vegyület esetében (**111**, **113**, **115**) csak rendkívül csekély (0.8%) effektust tapasztaltunk. Ez a kicsi effektus, arra utalt, hogy vegyületeink valószínűleg *transz* konfigurációjúak. E feltételezésünk helyességét a **111** észter és **115** metil származékok esetében kémiai korrelációval is igazoltuk.

A gyűrűszűkülési reakcióból nyert racém észterből (**111**) DDQ-val vízmentes dioxánban végzett oxidációval ugyanis a **117** benzo[*b*]furan származékot kaptuk meg, melynek légköri nyomáson végzett katalitikus hidrogénezése (**117**→**118**) alacsony hozammal a racém *cisz* észtert (**118**) szolgáltatta.



i) DDQ/absz. dioxán, Δ ; ii) H_2 /Pd(C), MeOH

A *cisz*-2-fenil-3-metil-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan (**122**) szintézisét 2'-hidroxi-acetofenonból (**119**) kiindulva valósítottuk meg. A fenolos hidroxil csoportját benzoil-kloriddal absz. piridinben acilezve a **120** benzoátot állítottuk elő, amelyből absz. dioxánban TiCl_4 /Zn jelenlétében McMurry kapcsolással¹⁰⁵ a 2-fenil-3-metil-benzo[*b*]furánt (**121**) kaptuk meg. E vegyület katalitikus hidrogénezésekor pedig a megfelelő *cisz*-2-fenil-3-metil-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan (**122**) keletkezett. Említésre érdemes, hogy e vegyület esetében szignifikáns NOE effektust (6%) mértünk.



i) PhCOCl/absz. piridin; ii) TiCl₄, Zn/absz. dioxán, Δ; iii) H₂/Pd(C), MeOH

Az átrendeződésből kapott dihidrobenzo[b]furán származékok (**111**, **113**, **115**), illetve a sztereocontrollált szintézissel előállított *cisz* származékok (**118**, **122**) jellemző ¹H és ¹³C NMR adatait a 2. és 3. táblázatban foglaltuk össze:

	δ_{2H}	δ_{3H}	$J_{2,3}$ (Hz)	δ_{COOMe}	δ_{CH2}	δ_{Me}
111	6,10	4,27	7,68	3,80	–	–
118	5,91	4,54	9,99	3,12	–	–
113	5,59	3,53	6,21	–	3,88	–
115	5,11	3,38	8,77	–	–	1,38
122	5,73	3,62	8,77	–	–	0,77

2. Táblázat. A *cisz* és *transz* dihidrobenzo[b]furánok ¹H NMR adatai

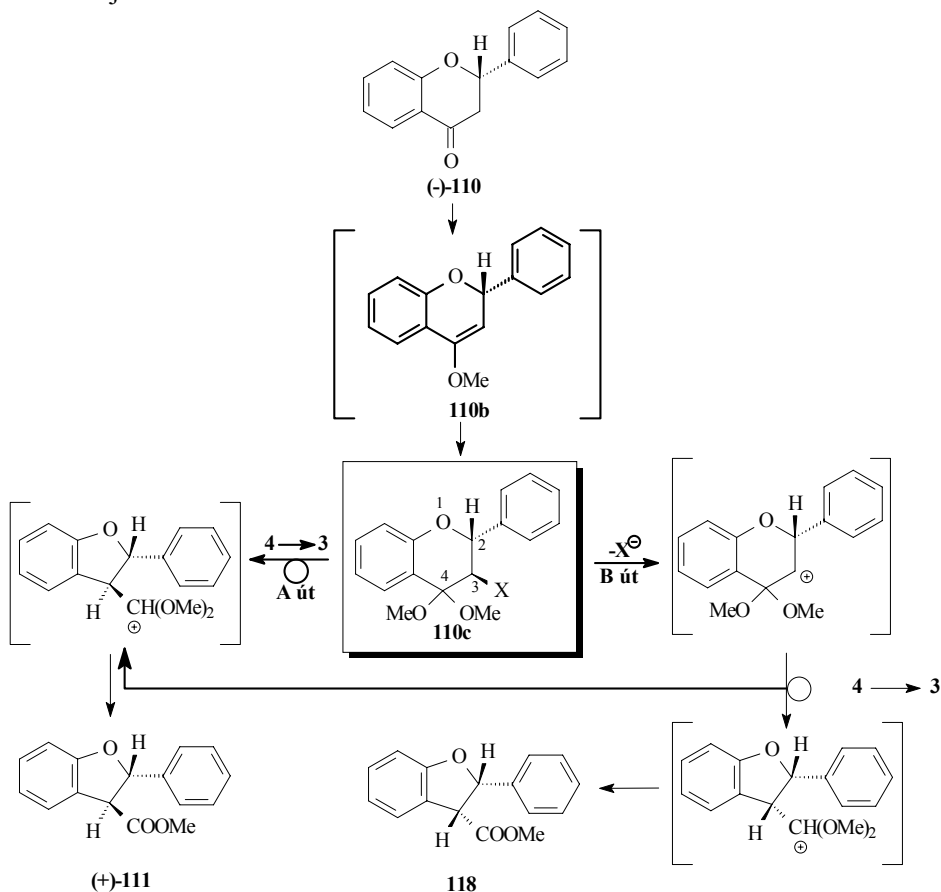
	δ_{C-2}	δ_{C-3}	$\delta_{C=O}$	δ_{OMe}	δ_{CH2}	δ_{Me}
111	85,45	52,61	171,27	55,70	–	–
118	85,59	51,60	170,37	53,96	–	–
113	86,67	53,54	–	–	64,47	–
115	92,37	45,56	–	–	–	18,10
122	87,64	40,84	–	–	–	16,97

3. Táblázat: A *cisz* és *transz* dihidrobenzo[b]furánok ¹³C NMR adatai

Mint az a táblázat adataiból kitűnik, a gyűrűszűküléssel kapott észter (**111**) és az azokból nyert vegyületek kémiai eltolódás értékei ugyan szignifikánsan eltérnek a megfelelő *cisz* származékokétól (**111**→**118**; **115**→**122**), de a csatolási állandók nagysága valóban nem jellemző a relatív sztereoekémiára, és így nem használhatók a relatív konfiguráció egyértelmű hozzárendeléséhez. Ezzel szemben a C-3 szénatomon lévő szubsztituensek kémiai eltolódása, a relatív konfiguráció hozzárendelésére már alkalmas eltérést ($\Delta\delta_{\text{transz-cisz}} \approx 0,7$ ppm) mutatott a *transz* és *cisz* származékok között, mely eltolódás különbség a C-2 szénatomon lévő fenil csoport anizotrop árnyékolásával értelmezhető.¹⁰⁶ Mint azt a ¹³C NMR adatok is mutatják, a 2-aryl-3-

metil-dihidro-benzo[b]furánok esetében a relatív konfiguráció a C-2 és C-3 szénatomok kémiai eltolódása ($\Delta\delta_{transz-cisz} \approx 5$ ppm) alapján is meghatározható.

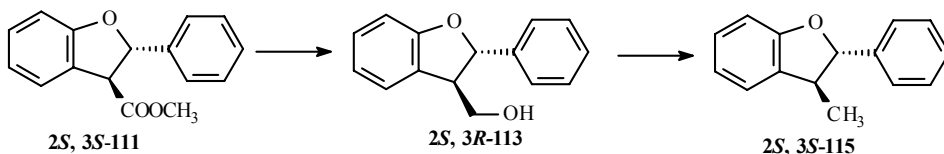
A (-)-2-S-flavanonnal [(-)-**110**] végzett gyűrűszűkülési kísérleteink azt is megmutatták, hogy a kiralitás centrumnak meghatározó szerepe van az átalakulás sztereokémiáját illetően.



Az oxidálószer a reakció során keletkező enolért (**110b**) ugyanis sztereospecifikusan a C-2 fenilcsoporttal ellentétes oldalról támadja meg, és a **110c** köztitermék keletkezik, melynek az átalakulása kétféleképpen is lejátszódhat:

- a C–X kötés hasadása és az átrendeződés szinkron folyamatban (A út) vezet a 2*S*,3*S* konfigurációjú észterhez [(+)-**111**].
- a reakció kétlépéses (B út), azaz a C–X kötés hasadása után karbonium ion keletkezik, melynek a stabilizációja 2*S*,3*S*-konfigurációjú észter [(+)-**111**] mellett a *cisz* azaz a 2*S*,3*R* származékot (**118**) is eredményezheti.

Úgy gondoltuk, hogy a reakció sztereospecifitásának további bizonyítékaul szolgálhat a keletkező észter [(+)-2*S*,3*S*-**111**] és a kiindulási flavanon [(-)-2*S*-**110**] optikai tisztaságának összehasonlítása is (4. táblázat).



Ha ugyanis az átrendeződés irányát a C-2 fenilcsoport térállása határozza meg, akkor e két vegyület optikai tisztasága megegyező lesz, azaz a flavanon optikai tisztasága „átíródik” az észterébe.

	<i>Enantiomer arány</i>	<i>Oszlop</i>	<i>Eluens</i>
2S-110	75 : 25	Chiralcel OJ	Hexán : iPrOH = 95:5
2S,3R-113	76 : 24	Chiral-AGP	Foszfát puffer* : iPrOH = 9 : 1
2S,3S-115	73 : 27	Whelk-01(Merck)	Heptán

* c = 0.01 M, pH = 7.0

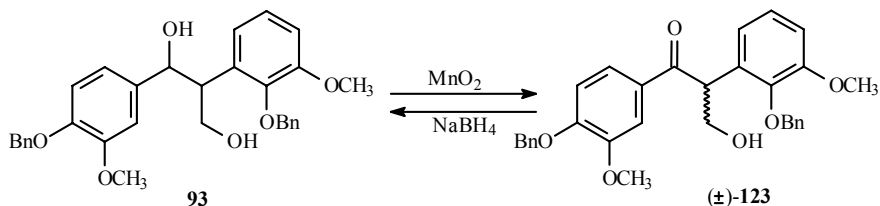
4. Táblázat. A 2*S*-flavanon (**110**) és a gyűrűszüküléssel nyert származékok optikai tisztasága

A balraforgató flavanon [(-)-2*S*-**110**] optikai tisztaságát HPLC-vel Chiralcel OJ stacioner fázison határoztuk meg. A racém észter (**111**) optikai tisztaságának meghatározására irányuló kísérleteink – jóllehet a királis állófázisok szélesebb körét is megvizsgáltuk – eredménytelenek voltak, de e vegyületből nyert hidroximetil [(+)-2*S*,3*R*-**113**], valamint metil [(-)-2*S*,3*S*-**115**] dihidrobenzo[b]furán származékok optikai tisztasága – mint azt a 4. táblázat adataiból megállapítható – jó egyezést mutatott a (-)-flavanonéval, azaz a C-2 kiralitás centrum abszolút konfigurációja határozta meg mind a PIDA-val lejátszódó átalakulás, mind pedig a gyűrűszükülés irányát. Ennek megfelelően a **110b** enoléterre történő addícióban a **110c** intermedier keletkezik, amely a 33. oldalon bemutatott **A úton** alakul a balraforgató *transz* észterre [(+)-**111**].

3. 5. Hidroximetil csoportot tartalmazó dihidrobenzo[b]furán származékok enzim katalizált kinetikus rezolválása és abszolút konfigurációjuk meghatározása kiroptikai spektroszkópia segítségével

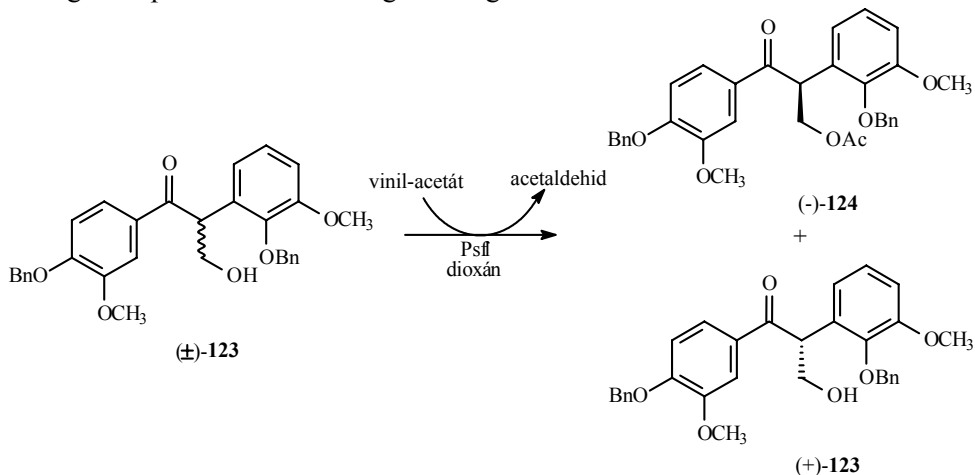
Kutatócsoportunkban az elmúlt évek során részletes vizsgálatok folytak a 2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas vegyületek kiroptikai sajátságainak meghatározására.⁸¹ Tekintettel arra, hogy e vizsgálatok alapján csak a dihidrobenzo[b]furán gyűrűn szubsztituenseket nem tartalmazó konformatíve neglehetősen rögzített vegyületekre érvényes összefüggést fogalmaztak meg a benzol kromofor ¹L_b sávjához rendelhető Cotton-effektus (negatív /pozitív) és az O-heterociklusos gyűrű abszolút konformációja (P/M-helicitású boríték) közötti összefüggére, ezért célszerűnek láttuk e vizsgálatokat a természetes eredetű neolignánokban (lásd 2.1 fejezet) leggyakrabban előforduló konformatíve lényegesen labilisabb 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroximetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán (**95**) vázas vegyületekre is kiterjeszteni. Minthogy hidroximetil csoportot tartalmazó O-heterociklusok enzimkatalizált kinetikus rezolválása során^{107, 108} már sok tapasztalatot szereztünk, ezért úgy gondoltuk, hogy ezeket az előzőekben említett probléma megoldásához szükséges model vegyületek szintézisénel is kamatoztatni tudjuk.

A dolgozatom 3.3. fejezetében ismertettük, hogy a **95** dihidrobenzo[b]furán származék racemátjának Brunow és Lundquist féle szintézise⁹⁶ a **93** hidroximetil csoportot tartalmazó intermedieren keresztül haladt. Célszerűnek látszott ezért az enzimkatalizált rezolválást már e származék esetében is megkísérelni. A rendelkezésünkre álló lipázok (*Pseudomonas fluorescens*, *Aspergillus niger*, *Nucor javanicus*) azonban alkalmatlannak bizonyultak, ezért e vegyületből MnO₂-os oxidációval nyert **123** β-hidroxi-keton rezolválását is megkíséreltük.



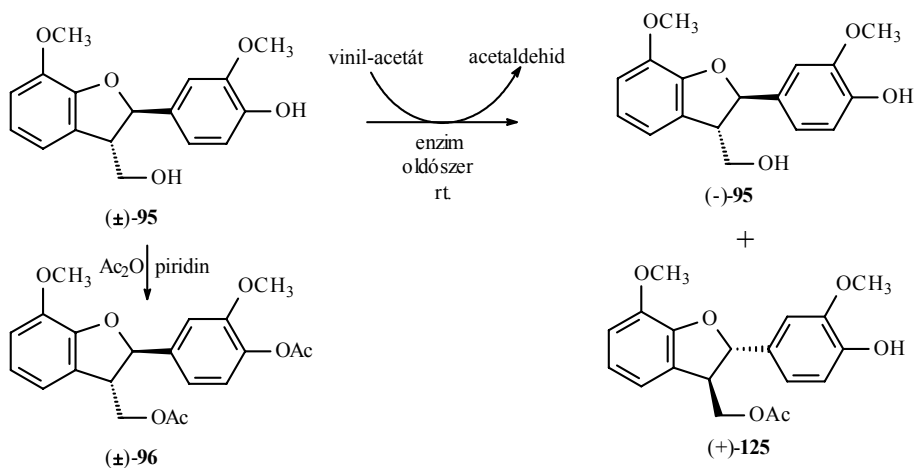
Dioxánban vinil-acetát jelenlétében a *Pseudomonas fluorescens*-ből izolált lipázzal végzett acilezés azonban nagyon lassúnak bizonyult, és két hónap múlva is csak 20%-os konverziót értünk el. A keletkező észter [(-)-**124**] és a visszamaradó hidroxivegyület [(+)-**123**] kromatográfiai elválasztása nem jelentett problémát.

Jóllehet mindkettő optikai aktivitást is mutatott, mégis praktikus okokból lemondunk e lehetőségen alapuló szintézis stratégia kidolgozásáról.



Az irodalomban az is jól ismert, hogy ketonok és aldehidek sütőélesztővel enantioszelektíven redukálhatók a megfelelő alkohollá.¹⁰⁹ A racém **123** keton redukcióját [(\pm) -**123** \rightarrow $(-)$ -**93** vagy $(+)$ -**93**] megkíséreltük ezzel a módszerrel megvalósítani. Minthogy két hét elteltével sem tapasztaltunk átalakulást - jóllehet a „táptalajként” használt glükóz bomlását a széndioxid fejlődése egyértelműen jelezte - így ezt a lehetőséget is el kellett vetnünk.

E sikertelen kísérletek után a **93** átalakítását Brunow és Lundquist⁹⁶ által leírt módon folytattuk (26. oldal) és az enzimkatalizált kinetikus rezolválási kísérleteinket a továbbiakban az így nyert **95** dihidrobenzo[b]furán származékkal végeztük.



Először vízmentes dioxánban, acildonorként vinil-acetátot alkalmazva a *Pseudomonas fluorescens*-ből és sertés hasnyálmirigyből izolált lipázokkal (Fluka) próbálkoztunk. Meglepő módon e vegyület egyik enzimnek sem volt szubsztrátja, jóllehet kutatócsoportunk már sikeresen használta mindkét enzimet 2-hidroxiacetil-1,4-benzodioxán és krománszármazékok rezolválására is.^{107,108} Arra gondoltunk, hogy a hidroximetil csoportnak az enzim aktív centrumához való kötődését a szomszédos szénatomon lévő nagy térkitöltésű arilcsoport akadályozta meg. Az irodalmat ebből a szempontól is áttekintve azonban azt találtunk, hogy japán kutatók sztérikusan meglehetősen gátolt szekunder alkoholok acilezésénél *Pseudomonas cepacia*-ből izolált lipázzal nagy enantioszelektivitást értek el.¹¹⁰ Az Amano cégtől sikerült ezt az enzimet két különböző hordozón rögzítve (Diatoma, Toyonit®) beszerezni. A vizsgálataink azt mutatták, hogy az enzim rögzítése alapvetően meghatározza az aktív centrum térszerkezetét. A Diatomán rögzített enzim dioxánban ugyanis teljesen inaktívnak bizonyult, ugyanakkor a Toyonit hordozóhoz kötött enzimmel már négy nap elteltével 60%-os konverziót értünk el. A racém diacetáttal (**96**) végzett összehasonlító kromatográfiás vizsgálataink a reakció kemoszelektivitásáról tanúskodtak. Az acilezés során ugyanis nem ez a vegyület, hanem a **125** monoacetil származék keletkezett. A kromatográfiásan könnyen izolálható monacetát $[[\alpha]_D = + 2.1$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2)] szerkezetét a ^1H NMR spektruma alapján a racém diacetát (**96**) és a **95** dihidroxivegyület spektrumaival való összehasonlítás alapján határoztuk meg. Ezt az tette lehetővé, hogy mind a C-3' helyzetű metoxi, mind pedig a C-3 helyzetű metilén csoport protonjainak kémiai eltolódási értékei szignifikánsan mutatták az acetil csoport helyzetét (5. táblázat):

	7-OCH ₃	3'-OCH ₃	-CH ₂ -
95	3.89 ppm	3.86 ppm	3.93 ppm
96	3.89 ppm	3.81 ppm	4.39 ppm
125	3.89 ppm	3.86 ppm	4.39 ppm

5. Táblázat. **95**, **96**, **125** szignifikáns ^1H NMR adatai

A táblázat adatainak összehasonlítása egyértelműen azt mutatja, hogy az enzimkatalizált acilezés (**95** → **125**) során nem a fenolos, hanem a primer alkoholos hidroxilcsoport acetileződött. E reakcióból nyert származékok **[(-)-95, (+)-125]** enantiomer tisztaságát Chiral AGP oszlopon végzett alapvonalú HPLC-s elválasztással határoztuk meg. E vizsgálatok azt mutatták, hogy az 54%-os konverzióig végzett kinetikus rezolválásnál mintegy 20% enantiomer felesleget sikerült elérnünk. Meglepő módon a visszamaradt alkohol **[(-)-95, $[\alpha]_D = -2.95$ ($c = 0.29$, CH_2Cl_2)]** ismételt

enzimkatalizált acilezése nem növelte meg számottevően az optikai tisztaságát (konv: 48%; ee% = 35%). Meg kell azonban jegyeznünk, hogy a reakciók reprodukálhatóságával, mind a reakciósebességet, mind pedig a termékek enantiomer tisztaságát illetően problémáink voltak, ezért úgy gondoltuk, hogy célszerű lenne különféle lipázokkal és oldószerekben a reakciót részletesebben is tanulmányozni. A vizsgálatainkat az alábbi táblázatban feltüntetett enzimekre terjesztettük ki (6. Táblázat).

<i>Enzim</i>	<i>CH₂Cl₂</i>	<i>vinil-acetát</i>	<i>iPr₂O</i>
Aspergillus niger (F)	–	–	–
Candida antarctica (F)	–	+	–
Candida cylindracea (F)	–	+	+
Mocur miehei (F)	–	+	–
Pseudomonas cepacia (F)	–	+	–
Pseudomonas fluorescens (F)	–	+	–
Rhizopus arrhizus (F)	–	+	–
Rhizopus niveus (F)	–	–	–
Hog pancreas (F)	–	+	–
Pseudomonas cepacia (A)	–	+	–

[+/-: sikeres / sikertelen reakció; F: Fluka, A: Amano]

6. Táblázat. A kinetikus rezolváláshoz használt enzimek, és oldószerek

Kísérleteket végeztünk irreverzibilis acildonorként vinilacetátot alkalmazva diklórmetánban, diizopropil-éterben és magában vinilacetátban is. Az *Aspergillus niger* és a *Rhizopus niveus* esetében egyik oldószerben sem tapasztaltunk átalakulást, míg a többi enzim aktivitását az alkalmazott oldószer szignifikánsan befolyásolta. A *Candida antarctica*, *Rhizopus arrhizus* és az Amano által forgalmazott *Pseudomonas cepacia* (Toyonit®) esetében ha diklórmetán vagy diizopropil-éter helyett vinilacetátot használtunk oldószerként, akkor már 4 nap után mintegy 40 – 50%-os koverziót értünk el.

A *Candida cylindracea* esetében pedig mind a diizopropil-éterben (konverzió ≈ 50%), mind pedig a vinil-acetátban (konverzió ≈ 90%) gyors volt az átalakulás. Praktikus okokból azon kísérleteink (*Mocur miehei*, *Pseudomonas cepacia*^{Fluka}, *Pseudomonas fluorescens*, *Hog pancreas*) termékeinek enantiomer összetételét nem vizsgáltuk meg részletesen amelyeknél az acilezés túl lassú volt. A legígéretesebbnek tűnő rezolválási kísérleteink termékeinek enantiomer tisztaságát Chiral AGP oszlopon HPLC-vel határoztuk meg (7. táblázat). E vizsgálatok azt mutatták, hogy a *Candida*

antarctica ugyan kemoszelektív módon katalizálta az acilezési reakciót, a várt enantioszelektivitás azonban teljesen elmaradt. Az Amano cég által forgalmazott *Pseudomonas cepacia* enantioszelektívnek bizonyult, és a vinilacetátban végzett acilezés során visszamaradó balra forgató alkohol [(-)-**95**, $[\alpha]_D = -4.02$, $c = 0.33$, CH_2Cl_2] enantiomer tisztasága 52%-osnak adódott. A legnagyobb szelektivitást a *Candida cylindracea* lipázzal diizopropil-éterben értük el. Négy nap után 46%-os konverziónál 86%-os enantiomer tisztaságú észtert [(+)-**125**] és ezzel azonos enantiomer feleslegű balraforgató alkoholt [(-)-**95**] kaptunk.

<i>Enzim</i>	95	125
Candida antarctica (F)	50:50	51:49
Candida cylindracea (F)	92:8	8:92
Rhizopus arrhizus (F)	15:85	77:23
Pseudomonas cepacia (A)	76:24	36:64

7. Táblázat. Enzimkatalizált kinetikus rezolválással nyert származékok enantiomer tisztasága

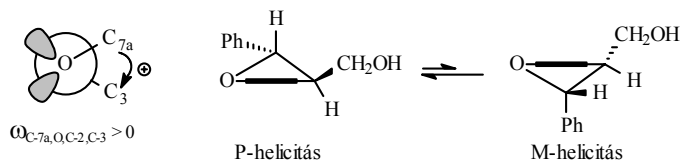
Érdekes módon a *Rhizopus arrhizus* lipáz enzim enantiomer felismerése ellentétes volt, és így 52%-os konverzió mellett a jobbra forgató alkoholt [(+)-**95**, $[\alpha]_D = 2.01$, $c = 0.13$, CH_2Cl_2 ; ee% = 30] kaptuk meg.

Az enzimkatalizált kinetikus rezolválással nyert alkoholok abszolút konfigurációját kiroptikai spektrumuk (CD) alapján határoztuk meg. Ezt a rögzített konformációjú dihidrobenzo[b]furán származékok kiroptikai vizsgálata alapján megfogalmazott helicitási szabályunk,⁸¹ illetve annak kibővítése tette lehetővé. A szabály – mint azt a 35. oldalon is említettük- a heterogyűrű abszolút konformációja és a szubsztituátlan benzol kromofor ¹L_b-sávjához tartozó Cotton-effektus előjele között teremt összefüggést. A (-)-2S-flavanon [(-)-**110**] gyűrűszükülésével kapott (+)-**113** alkohol és (-)-**115** abszolút konfigurációja az átalakulás sztereokémiai lefutásából adódóan – mivel a C-2 és C-3 hidrogének relatív konfigurációja *transz* – 2*S*,3*R*, illetve 2*S*,3*S*. Azonos eredményre jutottunk e vegyületek CD színepeinek (85. oldal) ¹L_b-sávjához rendelhető negatív Cotton-effektus alapján is (8. Táblázat)

	¹ L _b	Helicitás	Abszolút konfiguráció	Várt konfiguráció
(+)- 113	–	P	2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>	2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>
(-)- 115	–	P	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>

8. Táblázat: (+)-**113** és (-)-**115** abszolút konfigurációja

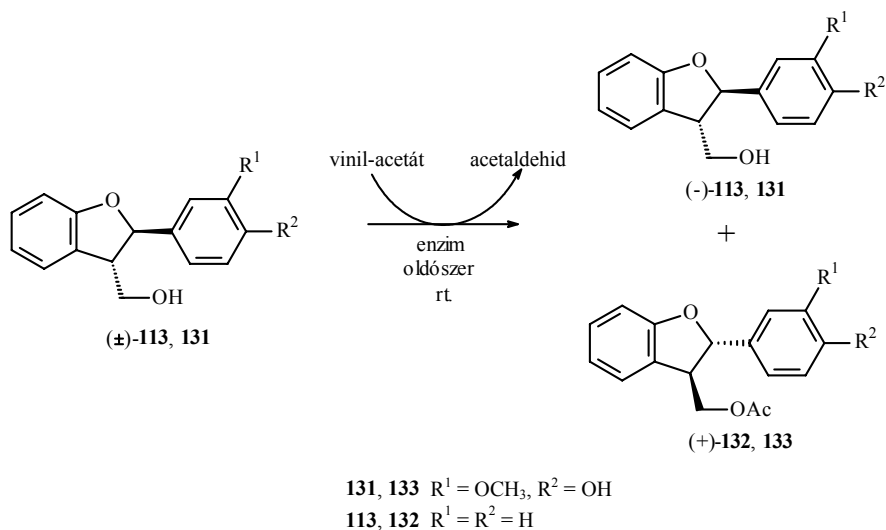
A fent említett helicitási szabályt alkalmazva ugyanis a heterogyűrű P-helicitású ($\omega_{C-7a, O, C-2, C-3} > 0$) boríték konformációval jellemezhető, amelyhez a mért ^1H NMR (lásd 32. oldal) és a krisztallográfiai⁹⁸ adatok alapján a hidroximetil- és a fenil csoportok *pszeudo*-ekvatoriális állásban kapcsolódnak.



Ez a térbeli elrendeződés, mint azt a fenti ábra is mutatja csak, a *2S,3R* abszolút konfiguráció esetében valósulhat meg, és a nagy térkitöltésű csoportok termodinamikailag kedvezményezett diekvatoriális állása biztosítja a P-helicitású boríték konformer domináns jelenlétét az oldatban.

A 2.4. fejezetben ismertetett okok miatt szükséges volt, hogy az aromás gyűrűhöz kapcsolódó akirális szubsztituensek $^1\text{L}_b$ -sáv előjelére gyakorolt hatását is megvizsgáljuk. Ezek ismerete nélkül ugyanis a fentebb említett enzimkatalizált kinetikus rezolválással nyert (-)-**95** alkohol abszolút konfigurációja a CD spektrum alapján nem határozható meg.

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



A **113** jobbraforgató izomerjének [(+)-*2S,3R*-**113**] abszolút konfigurációját a

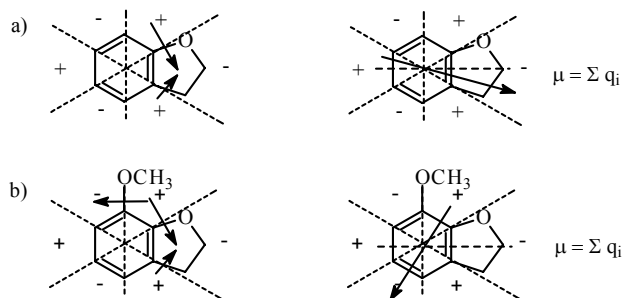
(-)-2*S*-flavanonból [(-)-110] levezetett kémiai korreláció révén ismertük, és így már egyszerű forgatás méréssel is eldönthettük, hogy az enzim a 2*S*,3*R* vagy a 2*R*,3*S* abszolút konfigurációjú alkoholt acilezi gyorsabban. Ez azt mutatta, hogy a *Pseudomonas cepacia* enzimmel vinilacetátban végzett acilezés során mindhárom származék estében [(±)-95, (±)-113, (±)-131] a jobbraforgató alkohol acileződött gyorsabban.

Az így nyert vegyületek CD spektrumában a benzol kromofor 1L_b sávjához (290 nm) tartozó Cotton effektus előjelét és a molekulák abszolút konfigurációját a 9. táblázatban foglaltam össze:

	1L_b	Helicitás	Abszolút konfiguráció
(-)-95	-	M	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>
(-)-113	+	M	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>
(-)-131	+	M	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>
(+)-125	+	p	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
(+)-132	-	P	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
(+)-133	-	P	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>

9. Táblázat. Kiroptikai sajátság, a heterogyűrű helicitása és a kiralitás centrum abszolút konfigurációja közötti összefüggés

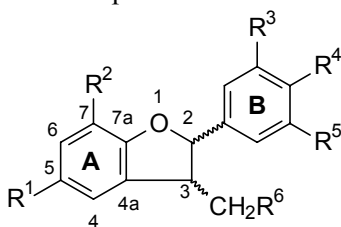
A 9. táblázat adatai alapján megállapítható, hogy sem a fenil csoport szubsztituensei, sem pedig a C-7 helyzetű metoxi csoport nem befolyásolták az enzim enantiomer felismerését, és így a (-)-95 esetében tapasztalt 1L_b sáv előjelváltása csak az indukált dipólusmomentum vektor irányváltozásával magyarázható.



Mint azt a Platt féle polarizációs diagramm mutatja a benzolgyűrűhöz kapcsolódó szubsztituensek spektroszkópiai momentumainak (q_i) eredője ($Q = \sum q_i \approx \mu$) a szubsztituálatlan kromofor esetében is eltér a *pseudo* C_2 tengely irányától, mivel

az alkoxi gyűrűrészt spektruskópiái momentuma ($q_{\text{OMe}} = 21$) nagyobb az alkilénál ($q_{\text{Et}} = 7$) és ezért a tetralin származékokra megfogalmazott Sznatzke szabály⁷⁶ (P-helicitású heterogyűrű pozitív Cotton-effektust ad az 1L_b -sávnál) e kromoforra – mint ezt a rögzített konformációjú modellel is igazolták⁸¹ – az inverz szabály érvényes (P-helicitású heterogyűrű negatív Cotton-effektust ad az 1L_b -sávnál). A C-7 helyzetű metoxi szubsztituens hatására azonban az eredő indukált dipólus momentum vektor iránya ismét megváltozik és ez az 1L_b -sávjához tartozó Cotton-effektus újabb előjelváltását eredményezi.

Ezen összefüggések alapján áttekintve a neolignánok kiroptikai irodalmát, eredményeink további alátámasztást kaptak.



	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
35	(E)-CH=CH-CH ₃	OMe	OMe	OH	H	H
47	(E)-CH=CH-CHO	OMe	OMe	OH	H	OH
134	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	OMe	OMe	OMe	H	OH
135	(E)-CH=CH-CH ₂ OH	OMe	OMe	OH	H	OH
136	(E)-CH=CH-CH ₃	OMe	H	OH	H	H
137	(E)-CH=CH-CH ₃	OMe	OCH ₂ O		H	H
138	(E)-CH=CH-CH ₂ OH	OMe	OMe	OMe	OMe	OH

10. Táblázat. Természetes eredetű neolignánok

Yuen és munkatársai¹¹¹ 1988-ban ugyanis közölték néhány dihidrobenzo[b]furán vázas neolignánszármazék (**47**, **134**, **135**) röntgendiffrakcióval meghatározott abszolút konfigurációját és kiroptikai adatait (10. és 11. táblázat).

	1L_b CD	Helicitás	Irodalmi konfiguráció	Helyesbített konfiguráció
35	+	P	2R;3R ¹¹⁴	2S;3S
47	-	M	2R;3S ¹¹¹	-
134	-	M	2R;3S ¹¹¹	-
135	+	P	2S;3R ¹¹¹	-
136	+	P	2R;3R ⁸⁹	2S;3S
137	-	M	2S;3S ¹¹³	2R;3R
138	+	P	2R;3S ¹¹²	2S;3R

11. Táblázat. Természetes eredetű neolignánok kiroptikai és térkémi adatai

A helicitási szabályunk alapján e kiroptikai adatokból levezetett abszolút konfigurációk teljes egyezésben vannak a röntgen szinkép alapján megadottakkal. Ezen túlmenően a táblázatban megadottakból még egy további következtetést is levonhattunk. Vizsgálataink szerint a C-7 helyzetű metoxi csoport, míg Achenbach és munkatársai⁸⁹ által közöltek szerint a C-5 szénatomhoz kapcsolódó α,β -telítetlen oldallánc hatására is az 1L_b -sávhoz tartozó Cotton-effektus előjelváltásával kell számolnunk. A táblázat második és harmadik sorában feltüntetett adatok azonban azt bizonyítják, hogy a két szubsztituens egyidejű jelenléte csak egyszeres előjelváltozást okoz. Ezen adatok összegzéséeként a 2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas vegyületekre a heterogyűrű konformációja és az 1L_b -sávhoz tartozó Cotton-effektus előjele közötti összefüggést az alábbiak szerint adhatjuk meg:

C-5	C-7	1L_b -CD	Helicitás
H	H	- / +	P / M
H	OCH ₃	+ / -	P / M
telített lánc	H	- / +	P / M
α,β -telítetlen lánc	H	+ / -	P / M
α,β -telítetlen lánc	OCH ₃	+ / -	P / M

12. Táblázat. A dihidrobenzo[b]furán vázas vegyületekre érvényes helicitási szabály

A kiroptikai szabályunk alapján a 11. táblázatban szereplő **35**, **136** – **138** neolignán származékok abszolút konfigurációját korigálnunk kellett. A **35**, **137** és **138** neolignán származékok abszolút konfigurációját ugyanis a **136** neolignán kiroptikai adataival való összehasonlítás alapján határozták meg. Minthogy e vegyület abszolút konfigurációját Achenbach és munkatársai⁸⁹ hibásan adták meg, így e vegyületek abszolút konfigurációja is korrekcióra szorul.

Kísérleti rész

Általános kísérleti eljárások: A vegyületek olvadáspontját Kofler készüléken mértük, és korrekció nélkül adtuk meg. Az analitikai és preparatív vékonyrétegekromatográfiás elválasztásokhoz Kiesegel 60 F₂₅₄ (Merck) vékonyréteget használtunk. A reakciók feldolgozása során a szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottuk. A ¹H és ¹³C NMR spektrumokat Bruker WP-200 és Bruker WP-360* készülékeken vettük fel, oldószerként CDCl₃-t, belső standardként TMS-t használtunk. A kémiai eltéréseket (δ) ppm, míg a csatolási állandókat (J) Hz-ben adtuk meg. A HRMS felvételek EI módban 70 eV-on VG 7035 típusú tömegspektrométerrel készültek. A vegyületek forgatásait Perkin Elmer 341 típusú polariméteren mértük, és a minták koncentrációit g / 100 mL egységben adtuk meg. A HPLC elválasztások körülményeit az adott vegyületnél ismertetem.

(±)-2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-metoxi-5-[(E)-1-propenil]-2,3-dihidrobenzo[b]furán, *rac*-dehidrodiisoeugenol (35): Izo Eugenol (62) (4.0 g, 24.4 mmol) diklórmétános oldatához (75 mL) kevertetés közben PIDA (2.5 g, 7.6 mmol) diklórmétános oldatát (100 mL) csepegtettük szobahőmérsékleten 4 óra alatt. A kevertetést tovább folytattuk 48 órán át, majd az előzővel azonos mennyiségű PIDA diklórmétános oldatát (100 mL) csepegtettük a reakcióelegyhez lassú ütemben. 2 óra múlva 3 g NaHCO₃-t adtunk hozzá és még 5 órán át kevertettük a reakcióelegyet. A NaHCO₃ leszűrése után az oldószert lepároltuk, és a visszamaradt olajat kromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán : etil-acetát = 6:1). A termék fehér kristályos anyag (1.4 g, 35%, op: 129-132 °C).

¹H NMR*: δ: 1.37 (3H, d, J_{3,Me} = 6.76, C-3-Me), 1.86 (3H, dd, J_{2'',3''} = 6.55, J_{1'',3''} = 1.37, H-3''), 3.45 (1H, m, J_{2,3} = 9.45, J_{3,3Me} = 6.76, H-3), 3.87 (3H, s, OMe), 3.89 (3H, s, OMe), 5.10 (1H, d, J_{2,3} = 9.45, H-2), 5.64 (1H, s, OH), 6.10 (1H, m, J_{2'',3''} = 6.55, J_{1'',2''} = 15.69, H_{2''}), 6.36 (1H, dd, J_{1'',2''} = 15.69, J_{1'',3''} = 1.37, H-1''), 6.7-7.1 (5H, m, aromás protonok);

¹³C-NMR*: δ: 17.56 (C-3 Me), 18.31 (C-3''), 45.59 (C-3), 55.95 (2 OMe), 93.74 (C-2), 108.93 (C-6), 109.33 (C-5'), 113.31 (C-2'), 114.07 (C-4), 119.92 (C-2''), 123.43 (C-6'), 130.93 (C-1''), 132.10 (C-5), 132.19 (C-3a), 133.27 (C-1'), 144.14 (C-4'), 145.78 (C-7a), 146.59 (C-3'), 146.66 (C-7); HRMS *m/z* 326.1514 (számított: C₂₀H₂₂O₄, 326.1518).

Metil-(E)-3-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-karboximetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]propenoát (63): 200 mg (0.96 mmol) ferulasav-metilészter (60) és 200 mg (0.62 mmol) PIDA diklórmétános oldatát (10 mL) szobahőmérsékleten kevertettük egy éjszakán át. Másnap az oldószert bepároltuk és a kromatográfiás tisztítás után (hexán : etil-acetát = 3:1) 43.1 mg (21%) olajos terméket kaptunk, amely állás közben kristályosodott (op: 149-151 °C).

¹H-NMR: δ: 3.78, 3.81, 3.84, 3.87 (12 H, s, OMe); 4.32 (1H, d, J_{2,3} = 8.1, H-3); 5.66 (1H, s, OH); 6.10 (1H, d, J_{2,3} = 8.1, H-2); 6.30 (1H, d, J_{2',3'} = 15.9, H-2'); 6.85 – 7.21 (5H, m, aromás protonok); 7.65 (1H, d, J_{2',3'} = 15.9, H-3').

(E)-3-[2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroxitil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]-2-propén-1-ol (64): 100 mg (0.55 mmol) koniferil-alkohol (61) diklórmétános oldatához (5 mL) 120 mg (0.37 mmol) PIDA-t adtunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A kiindulási anyag átalakulása után az oldószert bepároltuk, és kromatográfiásan tisztítottuk a reakcióelegyet (kloroform : metanol = 20:1). A termék színtelen olaj (14 mg, 14%).

¹H-NMR: δ: 3.52 (1H, m, H-3); 3.79 (3H, s, OMe); 3.85 (3H, s, OMe); 3.95 (2H, m, CH₂OH); 4.30 (2H, m, H-1'); 5.58 (1H, d, J = 7.2, H-2); 5.70 (s, 1H, OH); 6.23 (1H, dt, J = 15.8 és 5.8, H-2'); 6.55 (1H, d, J = 15.8, H-3'), 6.82-6.92 (5H, m, aromás protonok).

(±)-*treo*-1-[2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]-1,2-propándiol (65): 240 mg 35 (0.90 mmol) vízmentes dioxános oldatához OsO₄ (230 mg, 0.90 mmol) dioxános oldatát (4.6 mL) adtuk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. 2 óra múlva 10 mL telített NaHSO₃ oldatot adtunk hozzá, majd a kevertetést tovább folytattuk 1 órán át. A terméket éterral extraháltuk (2 x 20 mL), majd a szerves fázist D-szorbit vizes oldatával (2x20 mL) mostuk és szárítás után az oldószert bepároltuk. A visszamaradt olajos terméket (200 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (etil-acetát : toluol = 3:1). A termék színtelen olaj (133 mg, 49%).

¹H NMR: δ: 1.10 (3H, d, J_{3,Me} = 6.29, C-3 Me), 1.38 (3H, d, J_{2'',3''} = 6.77, H-3''), 2.51 (1H, bs, C-1'' OH), 2.65 (1H, bs, C-2 OH), 3.47 (1H, m, J_{2,3} = 9.59, J_{3,Me} = 6.29, H-3), 3.88 (3H, s, OMe), 3.89 (3H, s, OMe), 3.89 (1H, m; J_{2'',3''} = 6.77, J_{2'',1''} = 7.49, H-2''), 4.34 (1H, d, J_{2'',1''} = 7.49, H-1''), 5.11 (1H, d, J_{2,3} = 9.59, H-2), 5.68 (1H, bs, C-4' OH), 6.70-7.10 (5H, m, aromás protonok).

$^{13}\text{C NMR}^*$: δ : 16.83 (Me), 18.22 (C-3''), 44.85 (C-3), 55.28 (OCH₃), 55.38 (OCH₃), 71.59 (C-2''), 78.98 (C-1''), 93.12 (C-2), 108.24 (C-6), 109.67 (C-6'), 113.44 (C-3,C-4), 119.22 (C-2'), 131.21 (C-1',C-5), 132.61 (C-7), 133.92 (C-3a), 143.47 (C-7a), 145.15 (C-4'), 145.97 (C-3'); HRMS m/z 360.1569 (számított: C₂₀H₂₄O₆, 360.1573).

(±)-eritro-1-[2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-metoxi-2,3-dihydrobenzo[b]furán-5-il]-1-metoxi-2-propanol, rac-fragnasol-A (37): 65 (110 mg, 0.35 mmol) absz. metanolos oldatához (5 mL) 0.1 mL BF₃·OEt₂ adtunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. 12 óra múlva a reakcióelegyet vízzel (5 mL) meghígítottuk és diklórmetánnal extraháltuk (2x10 mL). Szárítás után az oldószer bepároltuk és a maradékot (50 mg) preparatív vékonyrétegen tisztítva (toluol : etil-acetát = 1:1) a fragnasol-A-t (37) kaptuk (15 mg, 13%: színtelen olaj).

$^1\text{H NMR}$: δ : 1.01 (3H, d, $J = 5.58$, H-3''), 1.39 (3H, dd, $J = 2.63$, $J_{2,3} = 6.89$, C-3 Me), 3.27 (3H, s, C-1'' OMe), 3.48 (1H, m, H-3), 3.9 (6H, s, OMe), 3.9 (1H, m, H-2''), 4.0 (1H, d, $J_{1'',2''} = 5.25$, H-1''), 5.12 (1H, d, $J_{2,3} = 9.52$, H-2), 5.67 (1H, brs, C-4' OH), 6.6-7.1 (5H, m, aromás protonok).

$^{13}\text{C NMR}$: δ : 17.37 (C-3 Me), 18.14 (C-3''), 45.57 (C-3), 56.0 (OMe), 56.6 (OMe), 71.5 (C-2''), 88.0 (C-1''), 93.9 (C-2), 108.9 (C-2'), 110.7 (C-6), 114.0 (C-5'), 115.0 (C-4), 119.9 (C-6'), 131.8 (C-5), 133.2 (C-3a, C-1'), 144.2 (C-7), 145.8 (C-4'), 146.7 (C-3'), 147.3 (C-7a); HRMS m/z 374.1731 (számított: C₂₁H₂₆O₆, 374.1729).

(±)-2-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-metoxi-5-[(E)-1-propenil]-2,3-dihydrobenzo[b]furán (66): 1.0 g (3.06 mmol) dehidrodiisoeugenol (35) absz. DMF-os (20 mL) oldatához 5 g K₂CO₃-t és 0.5 mL benzil-kloridot adtunk. A reakcióelegyet 5 órán át 100 °C-on kevertettük, majd vízre öntöttük (100 mL) és diklórmetánnal (2x25 mL) extraháltuk. A szerves fázist sós vízzel (2x20 mL) mostuk és szárítottuk. Az oldószeret lepároltuk, és a maradékot (900 mg) kromatográfiásan tisztítva (*n*-hexán : etil-acetát = 3:1) 750 mg terméket kaptunk (színtelen olaj, 61%).

$^1\text{H NMR}$: δ : 1.37 (3H, d, $J_{3,\text{Me}} = 6.76$, C-3-Me), 1.86 (3H, dd, $J_{2'',3''} = 6.55$, $J_{1'',3''} = 1.37$, H-3''), 3.45 (1H, m, $J_{2,3} = 9.45$, $J_{3,\text{Me}} = 6.76$, H-3), 3.87 (3H, s, OMe), 3.88 (3H, s, OMe), 5.10 (1H, d, $J_{2,3} = 9.51$, H-2), 5.14 (2H, s, OCH₂-), 6.10 (1H, m, $J_{1'',2''} = 15.69$, $J_{2'',3''} = 6.55$, H-2''), 6.36 (1H, dd, $J_{1'',3''} = 1.37$, $J_{1'',2''} = 15.69$, H-1''), 6.57-7.10 (5H, s, aromás protonok), 7.20-7.50 (5H, s, OCH₂Ph).

^{13}C NMR: δ : 17.66 (C-3-Me), 18.32 (C-3''), 45.49 (C-3), 55.91 (C-7-OMe), 56.03 (C-3'-OMe), 71.02 (OCH₂-), 93.54 (C-2), 109.26 (C-6), 110.12 (C-5'), 113.29 (C-2'), 113.76 (C-4), 119.09 (C-2''), 123.42 (C-6'), 127.21, 127.76, 128.48 (OCH₂Ph), 130.90 (C-1''), 132.18 (C-3a, C-5), 133.25 (C-1'), 144.14 (C-4'), 145.78 (C-7a), 146.59 (C-3'), 146.66 (C-7); HRMS m/z 416.1983 (számított: C₂₇H₂₈O₄, 416.1987).

(±)-2-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-5-formil-3-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán (67): 750 mg **66** (1.87 mmol) és 80 mg OsO₄ (0.31 mmol) absz. dioxános oldatát (50 mL) szobahőmérsékleten 24 óráig kevertettük, majd 900 mg NaIO₄ 100 mL vízzel készült oldatát adtuk hozzá, és a keverést további 24 óráig folytattuk. A reakcióelegyet éterrel extraháltuk, majd a szerves fázist D-szorbit és NaHSO₃ vizes oldatával mostuk. Az éteres oldatot szárítás után bepárolva 500 mg olajos anyagot kaptunk, amit oszlopkromatográfiásan tisztítottunk (*n*-hexán : etil-acetát = 4:1). A termék színtelen olaj (386 mg, 50%).

^1H NMR: δ : 1.44 (3H, d, $J_{3,\text{Me}}$ = 6.80, C-3-Me), 3.61 (1H, m, $J_{2,3}$ = 9.14, $J_{3,\text{Me}}$, H-3), 3.88 (3H, s, OMe), 3.94 (3H, s, OMe), 5.17 (2H, s, OCH₂-), 5.25 (1H, d, $J_{2,3}$ = 9.51, H₂), 6.80-7.10 (5H, m, aromás protonok), 7.20-7.50 (5H, m, OCH₂Ph), 9.85 (1H, s, CHO).

^{13}C NMR: δ : 17.89 (C-3-Me), 44.86 (C-3), 56.10 (OMe), 71.06 (OCH₂), 94.76 (C-2), 110.14 (C-6), 111.85 (C-5'), 113.92 (C-2'), 119.16 (C-4), 119.98 (C-6'), 127.21, 127.85, 128.53 (CH₂Ph), 131.49 (C-3a), 132.25 (C-5), 133.63 (C-1'), 136.97 (C-4'), 144.96 (C-7a), 148.63 (C-3'), 149.98 (C-7), 190.53 (C-1''). HRMS m/z 404.1626 (számított: C₂₅H₂₄O₅, 404.1623).

(±)-2-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-metoxi-5-[(*E/Z*)-2-metoxi-1-etenil]-2,3-dihidrobenzo[b]furán (68): 500 mg metoximetil-trifenilfoszfónium klorid (1.46 mmol) absz. THF-os (10 mL) oldatához 150 mg (1.34 mmol) kálium terc-butilátot adtunk 0 °C-on. 30 perc múlva 216 mg **67** (0.53 mmol) 30 mL absz. THF-nal készült oldatát csepegtettük az előző oldathoz, és a kevertetést folytattuk további 30 percig 0 °C-on. Az oldószert bepárolva sárga olajos anyagot kaptunk (270 mg). A tiszta termék kromatográfiás tisztítás után (*n*-hexán : etil-acetát = 6:1) színtelen olaj (115 mg, 50%).

^1H NMR: δ : 1.36 (3H, d, $J_{3,\text{Me}}$ = 6.76, C-3-Me), 3.45 (1H, m, H-3), 3.66 (3H, s, *transz* OMe), 3.76 (3H, s, *cisz* OMe), 3.80 (6H, s, 2 OMe), 5.15 (2H, s, OCH₂-), 5.0-

5.40 (2H, m, H-2, H-2''), 5.80 (1H, d, $J_{1'',2''} = 12.90$, H-1''), 6.05 (1H, d, $J_{1'',2''} = 6.92$, H-1''), 6.65-7.15 (5H, m, aromás protonok), 7.20-7.60 (5H, m, OCH₂Ph).

¹³C NMR*: δ : 17.68 (C-3-Me), 45.60 (C-3), 55.07 (Ar-OMe), 56.54 (vinil-OMe), 71.12 (OCH₂), 93.42 (C-2), 105.41 (C-2'' *transz*), 105.88 (C-2'' *cisz*), 110.26 (C-6), 112.01 (C-5'), 112.58 (C-2'), 113.93 (C-4), 119.11 (C-6'), 127.25, 127.77, 128.49 (OCH₂Ph), 129.58 (C-3a) 129.87 (C-7a), 133.42 (C-1'), 137.15 (C-a), 144.25 (C-4'), 146.17 (C-1'' *cisz*), 147.57 (C-1'' *transz*), 148.27 (C-3'), 149.90 (C-7). HRMS *m/z* 432.1935 (számított: C₂₇H₂₈O₅, 432.1936).

(±)-2-[2-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]-etanal (69): A **68** (100 mg, 0.23 mmol) diklórmetános oldatát (20 mL) intenzíven kevertettük 10% HCl-val (40 mL) szobahőmérsékleten. 30 perc múlva a szerves fázist NaHCO₃ telített vizes oldatával mostuk és szárítottuk. Az oldószert bepárolva 80 mg színtelen olajat kaptunk (82%).

B) 15 mg **74** (0.03 mmol) és 5 mL 10% HCl diklórmetános oldatát (20 mL) szobahőmérsékleten intenzíven kevertettük. 30 perc múlva a szerves fázist mostuk NaHCO₃ telített vizes oldatával mostuk és szárítottuk. Az oldószert bepárolva 10 mg színtelen olajat kaptunk (74%).

¹H NMR: δ : 1.37 (3H, d, $J_{3,Me} = 6.94$, C-3-Me), 3.48 (1H, m, H-3), 3.64 (2H, d, $J_{1'',2''} = 2.56$, H-1''), 3.87 (6H, s, OMe), 5.12 (1H, d, $J_{2,3} = 9.51$, H-2), 5.15 (2H, s, OCH₂), 6.58-7.5 (10H, m, aromás protonok), 9.74 (1H, t, $J_{1'',2''} = 2.56$, CHO). HRMS *m/z* 418.1776 (számított: C₂₆H₂₆O₅, 418.1780).

(±)-Metil-(E)-3-[2-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]propenoát (70): A **67** (340 mg, 0.81 mmol) és metil karboximetilén-trifenilfoszforán (340 mg, 1.06 mmol) absz. toluolos oldatát (50 mL) 100°C-on melegítettük 12 órán át. Az oldószert lepárolása után kapott olajos anyagot (650 mg) oszlopkromatográfiával (toluol : etil-acetát = 4:1) tisztítottuk és 275 mg (63%) színtelen olajat kaptunk.

¹H NMR: δ : 1.39 (3H, d, $J_{3,Me} = 6.78$, C-3-Me), 3.49 (1H, m, $J_{2,3} = 9.63$, $J_{3,Me} = 6.78$, H-3), 3.79 (3H, s, észter-OMe), 3.87 (3H, s, OMe), 3.90 (3H, s, OMe), 5.15 (2H, s, CH₂), 5.16 (1H, d, $J_{2,3} = 9.63$, H-2), 6.31 (1H, d, $J_{1'',2''} = 15.88$, H-2''), 6.81-7.05 (5H, m, aromás protonok), 7.26-7.48 (5H, m, OCH₂Ph), 7.65 (1H, d, $J_{1'',2''} = 15.88$, H-1'').

¹³C NMR*: δ : 17.75 (C-3-Me), 45.12 (C-3), 51.52 (észter-OMe), 56.05 (OMe), 71.03 (OCH₂), 94.02 (C-2), 110.12 (C-5'), 111.48 (C-2'), 113.86 (C-4), 115.54 (C-6),

116.54 (C-6'), 119.10 (C-2''), 127.21, 127.80, 128.49, 137.0 (CH₂Ph), 132.68 (C-5), 133.75 (C-1'), 137.0 (C-1''), 144.45 (C-3a), 145.08 (C-1''), 148.44 (C-7a), 149.75 (C-4'), 149.90 (C-3' és C-7), 167.71 (C-3''); HRMS *m/z* 460.1883 (számított: C₂₈H₂₈O₆, 460.1885).

(±)-Metil-2-[2-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]-3,3-dimetoxi-propanoát (71): Kevertetés közben **70** (240 mg, 0.52 mmol) absz. metanollal (30 mL) készült oldatához 250 mg tallium(III)nitrátot (0.52 mmol) adtunk szobahőmérsékleten. 1.5 óra múlva 0.5 mL telített sóoldatot adtunk a reakcióelegyhez és vízre öntöttük (100 mL), majd a kivált TiCl₄-t kiszűrtük. A vizes fázist diklórmetánnal (2x20 mL) extraháltuk, majd a szerves fázist telített NaHCO₃ oldatos mosás és szárítás után bepároltuk. A nyerstermék (200 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítva (*n*-hexán : etil-acetát = 3:1) 148 mg (54%) színtelen olajat kaptunk. Az ¹H NMR vizsgálatok alapján a termék a **71** diasztereomerjeinek keveréke.

¹H NMR*: δ: 1.37 (3H, dd, J_{3,Me} = 6.71 és 0.92, C-3-Me), 3.23 (3H, s, OMe), 3.46 (3H, s, OMe), 3.48 (1H, m, J_{2,3} = 9.69, J_{3,Me} = 6.71, H-3), 3.69 (3H, s, OMe), 3.83 és 3.85 (1H, d, J_{3'',2''} = 5.42 (H-3''), 3.87 (3H, s, OMe), 3.88 (3H, s, OMe), 4.92 és 4.94 (1H, d, J_{3'',2''} = 5.42, H-2''), 5.1 (1H, d, J_{2,3} = 9.69, H-2), 5.15 (2H, s, CH₂), 6.76-6.9 (5H, m, aromás protonok), 7.22-7.48 (5H, m, CH₂Ph).

¹³C NMR*: δ: 17.36 (C-3-Me), 45.54 (C-3), 52.04 (észter-OMe), 53.19 és 53.52 (acetál-OMe), 55.30 és 55.08 (C-3'') 56.03 (OMe), 71.01 (CH₂), 93.61 (C-2), 105.15 és 105.39 (C-1''), 110.13 (C-6), 112.05 (C-2'), 113.73 (C-5'), 115.95 (C-6'), 119.14 (C-4), 127.21, 127.76, 128.47, 137.04 (CH₂Ph), 127.65 (C-5), 133.06 (C-1'), 133.24 (C-7), 144.04 (C-3a), 147.04 (C-7a), 148.24 (C-4'), 149.80 (C-3'), 171.90 (COOMe); HRMS *m/z* 522.2254 (számított: C₃₀H₃₄O₈, 522.2253).

(±)-2-[2-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]-3,3-dimetoxi-propánsav (72): A **71** metilészter (148 mg, 0.28 mmol) metanolos oldatához (10 mL) 50 mg (0.9 mmol) kálium-hidroxid vizes oldatát adtuk (2 mL) és 60°C-on 8 órán át kevertettük. Ezután a reakcióelegyet megsavanyítottuk (10% HCl, 50 mL) és a terméket diklórmetánnal (2x20 mL) extraháltuk. A szerves fázist telített NaHCO₃ oldattal mostuk és szárítottuk. Az oldószer bepárlása után visszamaradt olaj oszlopkromatográfiás tisztítása után (toluol : etil-acetát = 4:1) a **72** diasztereo-mer keverékét kaptuk (120 mg, 83 %, színtelen olaj).

1H NMR: δ : 1.37 (3H, d, $J_{2,3} = 6.75$, C-3-Me), 3.25 (3H, s, OMe), 3.47 (3H, s, OMe), 3.48 (1H, m, H-3), 3.88 (6H (s) + 2H (d+d), OMe + H-2''), 4.91 (1H, d, $J = 3.67$, H-3''), 4.95 (1H, d, $J = 3.68$, H-3''), 5.09 (1H, d, $J = 9.76$, H-2), 5.15 (2H, s, OCH₂), 6.7-7.6 (10H, m, aromás protonok).

^{13}C NMR*: δ : 17.37 (C-3-Me), 45.57 (C-3), 53.61 és 53.28 (acetál-OMe), 55.42 és 55.01 (C-3''), 56.09 (OMe), 71.05 (CH₂), 93.72 (C-2), 104.82 és 105.07 (C-2''), 110.15 (C-6), 112.27 (C-2'), 113.76 (C-5'), 116.17 (C-6'), 119.20 (C-4), 127.21, 127.80, 128.47, 137.07 (CH₂Ph), 127.06 (C-5), 133.02 (C-1'), 133.40 (C-7), 144.16 (C-3a), 147.29 (C-7a), 148.29 (C-4'), 149.84 (C-3'), 175.69 (COOH); HRMS m/z 508.2094 (számított: C₂₉H₃₂O₈, 508.2097).

(±)-2-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-metoxi-5-(2,2-dimetoxietil)-2,3-dihidrobenczo[b]furán (74): A **72** (110 mg, 0.21 mmol) metanolos oldatához (5 mL) 1 mL 10 % HCL-t adtunk és a reakcióelegyet 60°C-on kevertettük. 1 óra múlva az oldatot vízzel (10 mL) meghígítottuk és diklórmetánnal extraháltuk (2x20 mL). A szerves fázist vízzel (2x20 mL) és telített NaHCO₃ oldattal (2x20 mL) mostuk, majd szárítottuk. Az oldószer bepárlása után kapott olajat (60 mg) preparatív vékonyrétegen tisztítottuk (toluol : etil-acetát = 4:1) és 30 mg (33%) színtelen olajat kaptunk.

1H NMR: δ : 1.36 (3H, d, $J_{3,Me} = 6.72$, C-3-Me), 2.87 (2H, d, $J_{1'',2''} = 5.56$, H-1''), 3.36 (3H, s, OMe), 3.5 (3H, s, OMe), 3.5 (1H, m, H-3), 3.88 (6H, s, OMe), 4.54 (1H, t, $J = 5.56$, H-2''), 5.08 (1H, d, $J_{2,3} = 9.61$, H-2), 5.16 (2H, s, OCH₂), 6.6-7.9 (10H, m, aromás protonok); HRMS m/z 464.2204 (számított C₂₈H₃₂O₆, 464.2198).

(±)-2-[2-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenczo[b]furán-5-il]-etanol (75): A **69** aldehid (25 mg, 0.06 mmol) absz. metanolos oldatához (2 mL) 5 mg (0.13 mmol) NaBH₄-t majd 30 perc múlva 500 mg szilika gélt adtunk és a kevertetést tovább folytattuk 30 percig. A szilika gélt leszűrtük, és az oldószert bepárolva 22 mg (88%) színtelen olajat kaptunk.

1H NMR: δ : 1.37 (3H, d, $J_{3,Me} = 6.56$, C-3-Me), 2.82 (2H, t, $J_{1'',2''} = 6.11$, H-2''), 3.5 (1 H, m, H), 3.85 (2H, t, $J = 6.11$, H-1''), 3.87 (6H, s, OMe), 5.08 (1H, d, $J = 9.92$, H-2), 5.15 (2H, s, OCH₂), 6.6-7.7 (10H, m, aromás protonok); HRMS m/z 420.1940 (számított: C₂₆H₂₈O₅, 420.1936).

(±)-2-[2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenczo[b]furán-5-il]-etanol, rac-fragnasol-B (38): 22 mg **75**-t (0.05 mmol) absz.

metanolban (5 mL) Pd/C (15 mg) katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten hidrogéneztek. A reakciót VRK-val követték. A reakció lejártszódása után a katalizátort kiszűrve és az oldószert bepárolva a *rac*-fragnasol-B-t (**2**) kaptuk (15 mg, 76%, színtelen olaj).

¹H NMR: δ: 1.37 (3H, d, J = 6.94, C-3-Me), 2.83 (2H, t, J = 6.58, H-2''), 3.45 (1H, m, H-3), 3.88 (6H, s, OMe), 3.9 (2H, t, H-1''), 5.1 (1H, d, J = 9.84, H-2), 5.63 (1H, brs, C-4'-OH), 6.6-7.1 (5H, m, aromás protonok); ¹³C NMR δ 17.56 (C-3-Me), 39.1 (C-2''), 45.6 (C-3), 56.0 (OMe), 63.8 (C-1''), 93.6 (C-2), 109.1 (C-2'), 112.8 (C-6), 114.3 (C-5'), 116.3 (C-4), 119.8 (C-6'), 132.2 (C-5, C-1'), 135.0 (C-3a), 144.2 (C-7), 145.8 (C-4'), 146.7(C-7a,C-3'); HRMS *m/z* 330.1470 (számított: C₁₉H₂₂O₅, 330.1467).

(±)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-3-metil-7-metoxi-5-[(E)-1-propenil]-2,3-dihidrobenzo[b]furán, licarin-D (41): 150 mg dehidrodiizoeugenol (**35**) (0.46 mmol) absz. acetonos oldatához (5 mL) 200 mg K₂CO₃-t és 0.1 mL dimetilszulfátot adtunk és a reakcióelegyet 60°C-on kevertettük. A kiindulási anyag átalakulása után a reakcióelegyet vízzel hígítottuk (15 mL) és szobahőmérsékleten kevertettük, majd 12 óra múlva a reakcióelegyet diklórmetánnal (2x10 mL) extraháltuk, a szerves fázist szárítás után bepároltuk. A termék színtelen olaj (133 mg, 85%).

¹H NMR: δ: 1.37 (3H, d, J_{3,Me} = 6.76, C-3-Me), 1.86 (3H, dd, J_{2'',3''} = 6.55, J_{1'',3''} = 1.37, H-3''), 3.45 (1H, m, J_{2,3} = 9.45, J_{3,Me} = 6.76, H-3), 3.87 (9H, s, 3 OMe), 5.12 (1H, d, J_{2,3} = 9.44, H-2), 6.11 (1H, m, J_{2'',3''} = 6.55, J_{1'',2''} = 15.69, H-2''), 6.36 (1H, dd, J_{1'',2''} = 15.69, J_{1'',3''} = 1.37, H-1''), 6.70-7.10 (5H, m, aromás protonok).

¹³C NMR: δ: 17.66 (C-3-Me), 18.39 (C-3''), 45.61 (C-3), 55.95 (OMe), 93.69 (C-2), 109.29 (C-6), 109.54 (C-5'), 110.82 (C-2'), 113.30 (C-4), 119.25 (C-2''), 123.52 (C-6'), 130.94 (C-1''), 132.24 (C-3a, C-5), 133.29 (C-1'), 149.16 (C-7, C-3', C-4', C-7a); HRMS *m/z* 340.1671 (számított: C₂₁H₂₄O₄, 340.1674).

(±)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-formil-3-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán (76): 287 mg (0.84 mmol) licarin-D (**41**) és 50 mg OsO₄ (0.20 mmol) absz. dioxános oldatát (15 mL) szobahőmérsékleten 2 órán át kevertettük, majd NaIO₄ (361 mg) vizes oldatát (10 mL) adtuk hozzá és a kevertetést tovább folytattuk egy éjszakán keresztül. Másnap a reakcióelegyet éterral extraháltuk, a szerves fázist D-szorbit majd NaHSO₃ vizes oldatával mostuk. Szárítás után az oldószert bepároltuk és 222 mg (80%) fehér kristályos anyagot kaptunk (op: 109-111°C).

$^1\text{H NMR}$: δ : 1.45 (3H, d, $J_{3,3\text{Me}} = 6.76$, C-3-Me), 3.62 (1H, m, $J_{2,3} = 9.45$, $J_{3,\text{Me}}$; H-3), 3.88 (3H, s, OMe), 3.89 (3H, s, OMe), 3.95 (3H, s, OMe), 5.27 (1H, d, $J_{2,3} = 9.45$, H-2), 6.80-7.50 (5H, m, aromás protonok), 9.85 (1H, s, CHO).

$^{13}\text{C NMR}$: δ : 17.79 (C-3-Me), 44.80 (C-3), 55.94 (OMe), 56.06 (OMe), 94.83 (C-2), 109.51 (C-6), 111.03 (C-7), 111.87 (C-2'), 131.49 (C-4), 131.66 (C-3a), 133.65 (C-1'), 144.96 (C-5), 149.3 (C-4'), 149.52 (C-3'), 153.22 (C-7a), 190.53 (CHO); HRMS m/z 328.1312 (számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$, 328.1310).

(\pm)-Metil-(*E*)-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]propenoát (77): Metil karboximetilén-trifenilfoszforán (340 mg, 1.01 mmol) és 222 mg **76** (0.68 mmol) absz. benzolos oldatát (25 mL) 60°C-on kevertettük. 12 óra múlva az oldószert bepároltuk és a kapott olajat (280 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítva (toluol : etil-acetát = 4:1) 241 mg (93%) fehér kristályos anyagot (op.: 66-68°C) kaptunk.

$^1\text{H NMR}$: δ : 1.41 (3H, d, $J_{3,\text{Me}} = 6.76$, C-3-Me), 3.50 (1H, m, $J = 9.33$ és 6.76, H-3), 3.80 (3H, s, COOMe), 3.87 (9H, s, 3 OMe), 5.19 (1H, d, $J_{2,3} = 9.33$, H-2), 6.32 (1H, d, $J_{1'',2''} = 16$, H-2''), 6.80-7.10 (5H, m, aromás protonok), 7.66 (1H, d, $J_{1'',2''} = 16$, H-1'').

$^{13}\text{C NMR}^*$: δ : 17.69 (C-3-Me), 45.21 (C-3), 51.55 (észter-OMe), 55.95 (3 OMe), 94.21 (C-2), 109.53 (C-5'), 110.97 (C-2'), 111.49 (C-4), 115.86 (C-6), 116.56 (C-6'), 119.23 (C-2''), 128.49 (C-3a, C-7), 132.11 (C-1'), 133.79 (C-4', C-3'), 145.10 (C-1''), 149.26 (C-5), 167.71 (COOMe), HRMS m/z 384.1575 (számított: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_6$, 384.1572).

(\pm)-3-[2-(3,4-Dimetoxifenil)-3-metil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]-2-propén-1-ol, *rac*-fragnasol-C (39): 15 mg LiAlH_4 absz. THF-nal (3 mL) készült szuszpenziójához 100 mg **77** (0.26 mmol) absz. THF-os oldatát (2 mL) adtuk szobahőmérsékleten. 30 perc múlva néhány $\text{Na}_2\text{SO}_4 \times 10 \text{H}_2\text{O}$ kristályt dobtunk a reakcióelegybe. Szűrés után az oldószert bepároltuk és 74 mg (80%) színtelen olajat kaptunk.

$^1\text{H NMR}^*$: δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.68$, C-3-Me), 3.48 (1H, m, H-3), 3.87 (3H, s, OMe), 3.88 (3H, s, OMe), 3.89 (3H, s, OMe), 4.31 (2H, d, $J = 5.95$, H-1''), 5.14 (1H, d, $J = 9.5$, H-2), 6.25 (1H, dt, $J = 15.9$ és 5.95, H-2''), 6.57 (1H, d, $J = 15.9$, H-3''), 6.83-7.0 (5H, m, aromás protonok).

^{13}C NMR*: δ : 17.52 (C-3-Me), 45.39 (C-3), 55.83 (3 OMe), 93.69 (C-2), 109.43 (C-5'), 109.84 (C-2'), 110.79 (C-6), 114.09 (C-6'), 119.13 (C-4), 126.29 (C-2''), 130.80 (C-5), 131.25 (C-1'), 132.42 (C-7,C-1''), 133.31 (C-3a), 144.14 (C-7a), 147.26 (C-4'), 149.08 (C-3'); HRMS m/z 356.1619 (számított: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5$, 356.1623).

1-(4-hidroxifenil)-propán-1-ol (80): 4.55 g (0.18 mol) Mg absz. éteres szuszpenziójához (110 mL) néhány csepp dibróm etánt, majd kevertetés közben 29.25 g (15 mL, 0.18 mol) etil-jodidot adtunk. 30 perc múlva 7.65 g (61.0 mmol) *p*-hidroxibenzaldehyd (79) absz éteres oldatát (350 mL) csepegtettük a sötét színű oldathoz 20 perc alatt, és a reakcióelegyet forraltuk hat órán át. A reakcióelegyet 250 g törtjég és 10 g cc. H_2SO_4 elegyére öntöttük, és kevertettük 20 percig. A szerves fázist elválasztottuk, majd 5% NaHSO_3 (2x50 ml) és telített NaHCO_3 oldatával mostuk. Szárítás után az oldószert bepároltuk, és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítva (toluol : etil-acetát = 4:1) 5.42 g fehér kristályos anyagot kaptunk (59%, op.: 71-73 °C).

^1H NMR: δ : 0.90 (3H, t, $J = 6.5$, H-3); 1.62 (1H, s, OH); 1.70 – 1.90 (2H, m, H-2); 4.54 (1H, t, $J = 5.8$, H-1); 4.83 (1H, s, OH); 6.79 (2H, d, $J = 9.5$, H-2', H-6'); 7.25 (2H, d, $J = 9.5$, H-3', H-5').

***p*-(E)-propenil-fenol (78)**: 5g (32 mmol) **80** acetonos oldatához (100 mL) kevertetés közben 2M-os sósavat (10 mL) adtunk, és 1 órán keresztül refluxáltattuk. A reakcióelegyet vízreöntöttük és a terméket diklórmetánnal extraháltuk (2x50 mL). A szerves fázist 10%-os Na HCO_3 oldattal majd vízzel mostuk, és szárítás után bepároltuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítva (n-hexán : etil-acetát = 3:1) 2,61 g fehér kristályos anyagot kaptunk (58%, op.: 89-91 °C).

^1H NMR: δ : 1.86 (3H, dd, $J = 6.2$ és 1.46 , H-3'); 6.08 (1H, m, H-2'), 6.34 (1H, dd, $J = 15.7$ és 1.46); 6.76 (2H, d, $J = 8.4$, H-2, H-6); 7.21 (2H, d, $J = 8.4$, H-3, H-5).

(±)-2-(4-Hidroxifenil)-3-metil-5-[(E)-1-propenil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan, (±)-conocarpan (42): 1.87 g *p*-propenil-fenolt (78) (13.95 mmol) diklórmetánban (700 mL) oldottunk és 1.75 g (5.43 mmol) PIDA diklórmetános oldatát (150 mL) csepegtettük hozzá 4 óra alatt. A reakcióelegyet 4 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd az oldószert bepároltuk. A maradék oszlopkromatográfiás tisztítása (n-hexán : etil-acetát = 6:1) 620 mg (32%) fehér kristályos anyagot eredményezett. Op.: 102-105 °C.

$^1\text{H-NMR}$: δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.94$, CH_3), 1.91 (3H, dd, $J = 6.58$ és 1.46 , $\text{H-3}'$), 3.45 (1H, m, H-3), 5.13 (1H, d, $J = 8.77$, H-2), 5.80 (1H, s, OH), 6.15 (1H, m, $\text{H-1}'$), 6.43 (1H, dd, $J = 15.35$ és 1.46 , $\text{H-2}'$), 7.10-7.48 (7H, m, aromás protonok).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ : 17.72 (CH_3), 18.37 ($\text{C-3}'$), 45.05 (C-3), 92.71 (C-2), 109.26 (C-7), 115.48 ($\text{C-3}''$ és $\text{C-5}''$), 120.71 ($\text{C-2}'$), 123.06 (C-6), 126.26 ($\text{C-1}'$), 127.87 ($\text{C-1}''$ és $\text{C-6}''$), 130.69 (C-4), 131.34 (C-3a), 132.34 (C-5), 132.47 ($\text{C-1}''$), 155.70 ($\text{C-4}''$), 158.03 (C-7a).

(\pm)-2-(4-Acetoxifenil)-3-metil-5-[(E)-1-propenil]-2,3-dihidrobenzo[b]furán (81): A conocarpan (**42**) (370 mg, 1.39 mmol) absz. piridines oldatához (5 mL) 1 mL ecetsav-anhidridet adtunk, és szobahőmérsékleten kevertettük egy éjszakán át. Másnap a reakcióelegyet vízre öntöttük, a kivált terméket szűrtük és szárítás után 319 mg fehér kristályos anyagot (74%, op.: 91-92 °C) kaptunk.

$^1\text{H NMR}$: δ : 1.42 (3H, d, $J = 6.94$, CH_3), 1.87 (3H, dd, $J = 6.58$ és 1.46 , $\text{H-3}'$), 2.30 (3H, s, CH_3CO), 3.41 (1H, m, H-3), 5.14 (1H, d, $J = 8.41$, H-2), 6.11 (1H, m, $\text{H-2}'$), 6.37 (1H, dd, $J = 15.35$ és 1.46 , $\text{H-1}'$), 6.71-7.65 (7H, m, aromás protonok).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ : 18.14 (CH_3), 18.38 ($\text{C-3}'$), 21.09 (C-Ac), 45.48 (C-3), 92.07 (C-2), 109.31 (C-7), 120.82 ($\text{C-2}'$), 121.76 ($\text{C-3}''$ és $\text{C-5}''$), 123.15 (C-6), 126.36 ($\text{C-1}'$), 127.17 ($\text{C-1}''$ és $\text{C-6}''$), 130.73 (C-4), 131.33 (C-3a), 131.96 (C-5), 138.48 ($\text{C-1}''$), 150.48 ($\text{C-4}''$), 158.23 (C-7a), 169.43 (C=O).

(\pm)-2-(4-Acetoxifenil)-5-formil-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furán (82): 250 mg conocarpan acetát (**81**) (0.84 mmol) és OsO_4 (50 mg, 0.20 mmol) absz. dioxános oldatát (15 mL) szobahőmérsékleten kevertettük 2 órán át, majd NaIO_4 (361 mg) vízzel készült oldatát (10 mL) adtuk a reakcióelegyhez és a kevertetést tovább folytattuk egy éjszakán át. Másnap a reakcióelegyet éterral extraháltuk, majd az étés fázist D-szorbit és NaHSO_3 vizes oldatával mostuk. Szárítás után az oldószert bepárolva 147 mg (65%), színtelen olajat kaptunk.

$^1\text{H-NMR}$: δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.71$, CH_3), 2.26 (3H, s, CH_3CO), 3.44 (1H, m, $J = 8.72$ és 6.71 , H-3), 5.24 (1H, d, $J = 8.72$, H-2), 6.90-7.75 (7H, m, aromás protonok), 9.59 (1H, s, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ : 18.05 (CH_3), 20.97 (CH_3CO), 44.59 (C-3), 93.03 (C-2), 109.72 (C-7), 121.84 ($\text{C-3}''$ és $\text{C-5}''$), 124.57 (C-6), 126.99 ($\text{C-1}''$ és $\text{C-6}''$), 130.83 (C-5 és C-3a), 133.28 (C-4), 137.34 ($\text{C-1}''$), 151.36 ($\text{C-4}''$), 167.35 (C-7a), 170.26 (C=O), 190.48 (CHO).

(±)-2-(4-Hidroxifenil)- 5-formil-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furan, (±)-decurrenal (43): 110 mg aldehid (82) (0.37 mmol) absz. metanolos (10 mL) oldatához 1 mL NaOMe 1 M metanolos oldatát adtuk, és szobahőmérsékleten kevertettük. 2 perc múlva a reakcióelegyet megsavanyítottuk (10% HCl), és a terméket diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázist vízzel mostuk és szárítottuk, majd az oldószert bepárolva a decurrenal (43) racemátját kaptuk (80 mg, 84%, színtelen olaj).

¹H-NMR: δ :1.42 (3H, d, J = 7.38, CH₃), 2.37 (1H, s, OH), 3.48 (1H, m, H-3), 5.21 (1H, d, J = 8.72, H-2), 6.87-7.80 (7H, m, aromás protonok), 9.83 (1H, s, CHO).

¹³C-NMR: δ:18.20 (CH₃), 44.30 (C-3), 94.26 (C-2), 110.11 (C-7), 116.35 (C-3'' és C-5''), 125.43 (C-6), 127.98 (C-1'' és C-6''), 130.53 (C-5 és C-3a), 131.38 (C-1''), 133.94 (C-4), 156.63 (C-4''), 165.43 (C-7a), 191.52 (CHO).

3-[2-(4-Acetoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il]-propenal (83): A conocarpan acetát (81) (200 mg, 0.65 mmol) absz. dioxános oldatához (35 mL) 560 mg DDQ-t (2.47 mmol) adtunk és 90 °C-on kevertettük 48 órán át. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és szűrés után az oldószert bepároltuk. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (hexán : etil-acetát = 3:1) 125 mg (63%) sárga olajat kaptunk.

¹H-NMR: δ: 1.32 (3H, d, J = 6.94, CH₃); 2.17 (3H, s, CH₃CO); 3.31 (1H, m, H-3); 5.11 (1H, d, J = 8.4, H-2), 6.48 (1H, dd, J = 7.65 és 15.72, H-2') 6.88-7.9 (8H, m, aromás protonok és H-1'); 9.51 (1H, d, J = 7.65 Hz, CHO).

2-(4-Acetoxifenil)-3-metil-5-propil-2,3-dihidrobenzo[b]furan (84): 25 mg (0.08 mmol) 81 tetralinos (5 mL) oldatát egy üvegbombába tettük, és a bombát átöblítettük N₂-nel, majd 10 mg Pd/C-t tettünk hozzá. A lezárás után az üvegbombát 160 °C-on tartottuk 96 órán át, majd lehűtöttük, és szűrés után lepároltuk a tetralint. A termék sárga olaj (18 mg, 75%)

¹H-NMR: δ: 0.95 (3H, t, J = 7.32, H-3'); 1.41 (3H, d, J = 6.71, CH₃); 1.62 (2H, m, H-2'); 2.30 (3H, s, CH₃CO), 2.54 (1H, t, J = 7.32, H-1'); 3.39 (1H, m, H-3); 5.13 (1H, d, J = 8.54, H-2); 6.75-7.46 (7H, m, aromás protonok).

(±)-Metil-(E)-3-[2-(4-hidroxifenil)-3-karboximetil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il]propenoát (86): 1.0g (5.62 mmol) *p*-hidroxifahéjsav metilészter (85) diklórmetános oldatához (200 mL) kevertetés közben 900 mg (2.80 mmol) PIDA 100

mL diklórmétánnal készült oldatát csepegtettük szobahőmérsékleten 60 perc alatt. A kevertetést tovább folytattuk szobahőmérsékleten, és a reakciót vékonyrétegekromatográfiásan követtük. 2 óra múlva az oldószert bepároltuk, és oszlopkromatográfiás tisztítás után (hexán : etil-acetát = 3:1) a **86**-t kaptuk (sárga olaj; 206 mg, 30%; konverzió: 70%).

$^1\text{H NMR}$: δ : 3.81 (3H, s, OMe); 3.83 (3H, s, OMe); 4.28 (1H, d, $J_{2,3} = 7.31$, H-3); 6.09 (1H, d, $J_{2,3} = 7.31$, H-2); 6.32 (1H, d, $J_{2,3'} = 16.1$, H-3'); 6.76-7.73 (8H, m, aromás protonok, H-2').

(\pm)-Metil-(*E*)-3-[3-karboximetil-2-(metoxi-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]propenoát (87**)** : 180 mg (0.51 mmol) **86** és 0.1 mL diizopropil-etilamin absz. diklórmétános oldatához (5 mL) 0.1 mL klórmetil-metil-étert adtunk, és szobahőmérsékleten kevertettük egy éjszakán át. Másnap az oldószert bepároltuk és a nyersterméket kromatográfiásan tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 3:1) A termék (147 mg, 72%) sárga olaj.

$^1\text{H NMR}$: δ : 3.46 (3H, s, OMe, acetál); 3.80 (3H, s, OMe); 3.84 (3H, s, OMe); 4.28 (1H, d, $J_{2,3} = 7.31$, H-3); 5.17 (2H, s, OCH₂O); 6.12 (1H, d, $J_{2,3} = 7.31$, H-2); 6.33 (1H, d, $J_{2,3'} = 15.71$, H-3'); 6.70-7.88 (8H, m, aromás protonok, H-2').

Metil-(*E*)-3-[3-karboximetil-2-(metoxi-metoxifenil)-benzo[b]furán-5-il]propenoát (88**)**: 130 mg (0.33 mmol) **87** absz. dioxános oldatához (20 mL) argon atmoszféra alatt kevertetés közben 283 mg (1.24 mmol) DDQ-t adtunk, és a reakcióelegyet forralni kezdtük. 170 óra múlva a reakcióelegyet szűrtük, és az oldószert bepárlása után oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (n-hexán : etil-acetát = 3:1). A termék sárga olaj (71 mg, 54%). Az $^1\text{H NMR}$ alapján a termék tartalmazott ~23% kiindulási vegyületet (**87**), amelytől kromatográfiásan nem tudtuk elválasztani.

$^1\text{H NMR}$: δ : 3.50 (3H, s, OMe, acetál); 3.79 (3H, s, OMe); 3.83 (3H, s, OMe); 5.25 (2H, s, OCH₂O); 6.49 (1H, d, $J_{2,3'} = 16.08$, H-3'); 6.79-7.98 (8H, m, aromás protonok, H-2').

Általános előírat hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek acetilezésére:

1.00 mmol szubsztrát absz. piridines oldatához (5 mL) 0,5 mL ecetsavanhidridet adtunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük egy éjszakán át. Másnap 10% HCl-t (20 mL) adtunk hozzá és diklórmétánnal extraháltuk.

A szerves fázist 10% HCl-val és vízzel, majd telített NaHCO₃ oldattal mostuk, és szárítás után bepároltuk az oldatot.

Általános előírat fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó származékok benzilezésére:

20 mmol fenol absz. DMF-os (20 mL) oldatához 5.0 g izzított K₂CO₃-t és 2.53 mL (22.00 mmol) benzil-klorid adtunk, és 100°C-on kevertettük. A kiindulási anyag átalakulása után a reakcióelegyet vízre öntöttük és a terméket diklórmetánnal extraháltuk. A szerves fázist telített NaCl oldattal mostuk, szárítottuk és bepároltuk. A terméket metanolból kristályosítottuk át.

2-Benziloxi-3-metoxi-benzaldehid (89a): Op: 34-38 °C. Hozam: 80%.

¹H NMR: δ: 3.95 (3H, s, OMe); 5.18 (2H, s, CH₂Ph); 7.1-7.6 (8H, m, aromás protonok); 9.35 (1H, s, CHO).

4-Benziloxi-3-metoxi- acetofenon (90a): Op: 84-86 °C. Hozam: 90%.

¹H NMR: δ: 2.55 (3H, s, Me); 3.95 (3H, s, OMe); 5.22 (2H, s, CH₂Ph); 6.8-7.6 (8H, m, aromás protonok).

2-Benziloxi-5-bróm-3-metoxi-benzaldehid (98a): Op. 87-88 °C. Hozam: 60%.

¹H NMR: δ: 3.95 (3H, s, OMe); 5.16 (2H, s, OCH₂); 7.25-7.6 (7H, m, aromás protonok); 10.08 (1H, s, CHO).

2-Benziloxi-benzaldehid (126a): Op: 48-50 °C. Hozam: 70%.

¹H NMR: δ: 5.15 (2H, s, OCH₂); 7-7.6 (9H, m, aromás protonok); 9.85 (1H, s, CHO)

5-Bróm-2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehid (98): 3.4 g o-vanillin (89) (22.36 mmol) ecetsavas oldatához (20 mL) 1.5 mL brómot (29.01 mmol) csepegtettünk 0 °C-on, majd a reakcióelegyet 2 órán át kevertettük. A kivált terméket szűrés és szárítás után metanolból átkristályosítottuk (fehér kristályos anyag, 4.1 g, 80%, op.:126-128 °C).

¹H NMR: δ: 3.9 (3H, s, OMe); 7.19 (1H, s, H-4); 7.31 (1H, s, H-5); 9.85 (1H, s, CHO); 11.10 (1H, s, OH).

Általános előirat kalkon származékok szintézisére

10.00 mmol benzaldehid és acetofenon származék etanolos oldatához (60 mL) keverés közben 20 g KOH-nak 20 mL vízzel készült oldatát adtuk szobahőmérsékleten. Az oldatból kivált kalkont szűrés és vízzel majd etanollal történő mosás után etanolból átkristályosítottuk.

1-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-(2-benziloxi-3-metoxifenil)-2-propén-1-on (91): Op: 89-92 °C. Hozam: 84%.

¹H NMR: δ: 3.95 (3H, s, OMe); 3.97 (3H, s, OMe); 5.05 (2H, s, CH₂Ph); 5.15 (2H, s, CH₂Ph); 6.8-7.7 (17H, m, aromás protonok és H-2); 8.0 (1H, d, J = 16.1, H-3).

1-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-(2-benziloxi-5-bróm-3-metoxifenil)-2-propén-1-on (99): Op.: 128-130 °C. Hozam: 71%.

¹H-NMR: δ: 3.9 (3H, s, OMe); 3.95 (3H, s, OMe); 5.0 (2H, s, OCH₂); 5.25 (2H, s, OCH₂); 6.7-7.6 (15H, m, aromás protonok és H-2); 7.89 (1H, d, J_{2,3} = 15.5, H-3); HRMS *m/z* 558.1045 (számított C₃₁H₂₇O₅Br: 558.1041).

1-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-(2-benziloxifenil)-2-propén-1-on (127): Op: 97-100 °C. Hozam: 70%.

¹H NMR: δ: 3.93 (3H, s, OMe); 5.15 (2H, s, OCH₂); 5.29 (2H, s, OCH₂); 6.7-7.6 (17H, m, aromás protonok); 7.75 (1H, d, J = 15.5, H-2); 8.05 (1H, d, J = 15.5, H-3).

Általános előirat kalkon epoxidok előállítására

10.00 mmol kalkon víz-jég keverékkel hűtött diklórmétános oldatához (25 mL) 8 mL 30%-os H₂O₂-nak 14 mL 3M NaOH-dal készült hűtött oldatát, majd intenzív keverés közben 10 perc alatt 767 mg Bu₄NHSO₄-t (TBAHS) adtunk. A reakcióelegyet 1 órán át 0°C-on, majd további 12 órát szobahőmérsékleten kevertettük. A kiindulási anyag átalakulása után a szerves fázist elválasztottuk, és 1%-os (NH₄)₂SO₄ oldattal mostuk, majd szárítás után az oldószert bepároltuk.

1-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-(2-benziloxi-3-metoxifenil)-2,3-epoxi-propán-1-on (92): Sárga olaj, ami állás közben bekristályosodott. Op:70-72 °C. Hozam: 88%.

¹H-NMR: δ: 3.88 (3H, s, OMe); 3.9 (3H, s, OMe); 4.15 (1H, d, J = 2.01, H-2); 4.2 (1H, d, J = 2.01, H-3); 4.97 (1H, d, J = 11.1, CH₂Ph); 5.03 (1H, d, J = 11,1 CH₂Ph); 5.35 (2H, s, CH₂Ph); 6.7-7.7 (16H,m; aromás protonok).

1-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-(2-benziloxi-5-bróm-3-metoxifenil)-2,3-epoxi-propán-1-on (100): Sárga olaj, ami állás közben kristályosodott. Op.:85-86 °C. Hozam: 98%.

¹H NMR: δ: 3.9 (3H, s, OMe); 3.94 (3H, s, OMe); 4.05 (1H, d, J_{2,3} = 3.1, H-2); 4.15 (1H, d, J_{2,3} = 3.1, H-3); 4.98 (2H, s, OCH₂Ph); 5.22 (2H, s, OCH₂Ph); 6.8-7.7 (14H, m, aromás protonok); HRMS *m/z* 574.0987 (számított: C₃₁H₂₇O₆Br: 574.0990).

1-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-(2-benziloxifenil)-2,3-epoxi-propán-1-on (128): Sárga olaj. Hozam: 94%.

¹H NMR: δ: 3.92 (3H, s, OMe); 4.2 (1H, d, J = 2.9, H-2); 4.4 (1H, d, J = 2.9, H-3); 5.09 (2H, s, OCH₂Ph); 5.19 (2H, s, OCH₂Ph); 6.7-7.7 (17H, m, aromás protonok).

Általános előirat 1,2-diaril-propán-1,3-diolok kalkon epoxidokból történő előállítására

10.00 mmol kalkon epoxid absz. éteres oldatához (200 mL) 13.4 g (11.8 mL) frissen desztillált BF₃•OEt₂-t adtunk és 30 percig forraltuk a reakcióelegyet. A reagens feleslegét víz óvatos hozzáadásával elbontottuk (heves habzás), majd a szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk és bepárooltuk. A kapott olajos anyagot dioxánban (75 mL) és oldottuk 1.0 g NaBH₄-nek 25mL 0.1 M NaOH oldattal készült oldatát csepegtettük hozzá és egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. Másnap a reakcióelegyet 10%-os sósavval megsavanyítottuk és a terméket éterrel extraháltuk. Szárítás után az oldószert bepárooltuk és a nyerstelemet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (diklórmetán : etil-acetát = 4:1).

1-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-2-(2-benziloxi-3-metoxifenil)-1,3-propándiol

(93): Op.: 97-99 °C. Hozam: 38%. Az ¹H-NMR felvételt az általános leírás alapján acetilezett származékból készítettük el.

¹H NMR: δ: 1.88 (3H, s, CH₃CO); 1.89 (3H, s, CH₃CO); 3.7 (3H, s, OCH₃); 3.86 (3H, s, OCH₃); 3.91 (1H, dd, J = 6,3 és 10,7, H-3); 4.05 (1H, m, H-2); 4.2 (1H, dd, J = 6,0 és 10,7, H-3); 4.62 (1H, d, J = 11,0, CH₂Ph); 4.94 (1H, d, J = 11,0; CH₂Ph); 5.09 (2H, s, CH₂Ph); 6.05 (1H, d, J = 8,1, H-1); 6.6-7.5 (16H, m, aromás protonok).

1-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-(2-benziloxi-5-bróm-3-metoxifenil)-1,3-propándiol (101): Olajos anyag. Hozam: 26%. Az NMR és HRMS felvételt az általános leírás alapján acetilezett származékból készítettük el.

¹H NMR: δ: 1.94 (6H, s, OAc); 3.68 (3H, s, OMe); 3.75 (3H, s, OMe), 3.75 (1H, m, H-3); 3.92 (1H, m, H-2); 4.18 (1H, m, H-3); 4.65 (1H, d, J = 11.10, OCH₂Ph); 4.88 (1H, d, J = 11.10, OCH₂Ph), 5.15 (2H, s, OCH₂Ph); 5.95 (1H, d, J = 6.72, H-1); 6.55-7.6 (15H, m, aromás protonok); HRMS *m/z* 678.1831 (számított: C₃₆H₃₉O₈Br: 678.1828).

1-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-(2-benziloxifenil)-1,3-propándiol (129):

Op.: 123-125 °C. Hozam: 43%. A ¹H-NMR spektrum az általános előíratban leírt módon acetilezett származékból készült.

¹H NMR: δ: 1.89 (6H, s, CH₃CO); 3.69 (3H, s, OMe); 4.09 (2H, m, H-3); 4.3 (1H, m, H-2); 4.85 (1H, d, J = 10.5, OCH₂Ph); 4.98 (1H, d, J = 10.5, OCH₂Ph); 5.09 (1H, s, OCH₂); 6.15 (1H, d, J = 7.5, H-1); 6.5-7.5 (17H, m, aromás protonok).

1-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-3-metoxifenil)-1,3-propándiol (94):

900 mg Pd(C) absz. dioxános (80 mL) szuszpenzióját átöblítettük argonnal és hidrogénnel. Az előhidralás után a szuszpenzióhoz 1.49 g (2.98 mmol) **93** absz. dioxánnal készült oldatát (5 mL) adtuk. A számított mennyiségű hidrogén (140 mL) fogyása után a katalizátort kiszűrtük és az oldószert vákuumban bepároltuk. A kromatográfiás tisztítás után (diklórmetán : etil-acetát = 4 : 1) 853 mg (85%) színtelen olajat kaptunk. Az ¹H-NMR felvételt az acetilezett származékból készítettük el.

¹H-NMR: δ: 1.95 (3H, s, CH₃CO); 2.1 (3H, s, CH₃CO); 2.3 (3H, s, CH₃CO); 2.38 (3H, s, CH₃CO); 3.67 (3H, s, OMe); 3.8 (3H, s, OMe); 3.83 (1H, m, H-2); 4.41 (2H, d, J = 7.5, H-3); 6.12 (1H, d, J = 10, H-1); 6,6-7,3 (6H, m, aromás protonok).

3-Hidroximetil-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-2,3-dihidrobenezob[*b*]furán (95): 500 mg (1.55 mmol) 1,3-propándiol (**94**) metanolos oldatához (5 mL) 1 mL 10%-os HCl-t adtunk és egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakcióelegyet másnap vízre öntöttük, éterrel extraháltuk, és szárítás után az oldószert bepároltuk. Kromatográfiás tisztítás (toluol : etil-acetát = 4:1) és átkristályosítás (etil-acetát - hexán elegyből) után 370 mg (74%) fehér kristályos anyagot kaptunk. Op: 94-97 °C.

3-Acetoximetil-2-(4-acetoxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán (96): 694 mg (2.29 mmol) **95**-t az általános előíratban megadottak szerint acetileztünk, és 683 mg **96**-t kaptunk (77%, színtelen olaj).

¹H NMR: δ: 2.05 (3H, s, OAc); 2.29 (3H, s, OAc); 3.78 (3H, s, OMe); 3.8 (1H, m, H-3); 3.88 (3H, s, OMe); 4.30 (1H, dd, J = 5.2 és 10.5, CH₂); 4.45 (1H, dd, J = 5.2 és 10.5, CH₂); 5.52 (1H, d, J = 6.71, H-2); 6.78-7.05 (6H, m, aromás protonok).

2-(4-Acetoxi-3-metoxifenil)-3-acetoximetil-5-bróm-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán (97): a) **96** diacetát (650 mg, 1.68 mmol) ecetsavas oldatához (20 mL) 0.12 mL bróm acetsavas oldatát (5 mL) csepegtettük kevertetés közben szobahőmérsékleten. 3 óra múlva a reakcióelegyet tört jégre öntöttük, és a terméket diklórmetánnal extraháltuk (3x10 mL). A szerves fázist vízzel és telített NaHCO₃ oldattal mostuk, majd szárítottuk. Az oldószer eltávolítása után visszamaradt sárga olajat oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 3:1), és így 620 mg (80%) színtelen olajat kaptunk.

b) 10 mg **103**-t (0.026 mmol) acetileztünk az általános előírat szerint, és így 9 mg terméket kaptunk (77%, színtelen olaj).

¹H NMR: δ: 2.07 (3H, s, OAc); 2.32 (3H, s, OAc); 3.80 (3H, s, OMe); 3.80 (1H, m, H-3); 3.89 (3H, s, OMe); 4.30 (1H, dd, J = 5.21 és 10.5, CH₂); 4.41 (1H, dd, J = 5.21 és 10.5, CH₂); 5.52 (1H, d, J = 6.72, H-2); 6.88-7.05 (5H, m, aromás protonok); HRMS *m/z* 448.0518 (számított: C₂₁H₂₁O₆Br: 448.0518).

5-Bróm-3-hidroximetil-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán (103): a) A **101** dibenzilétert (150 mg, 0.26 mmol) dioxánban (5 mL) 100 mg 10%-os Pd/C és 20 mg K₂CO₃ jelenlétében hidrogéneztük. 90 perc múlva a katalizátort kiszűrtük és az oldószert bepároltuk. A maradékot metanolban (5 mL) oldottuk és 0.5 mL 10% HCl-t adtunk hozzá. 2 óra múlva a reakcióelegyet vízre öntöttük (10 mL) és diklórmetánnal (2x5 mL) extraháltuk. Az oldószert szárítás után bepároltuk és a terméket preparatív VRK-val tisztítottuk (toluol : etil-acetát = 4:1), és 20 mg (20%) színtelen olajat kaptunk.

b) 700 mg **97** (1.50 mmol) metanolos oldatához (5 mL) 1 mL NaOMe 1N-os metanolos oldatát adunk és szobahőmérsékleten kevertettük. A reakcióelegyet 1 óra múlva megsavanyítottuk, vízre öntöttük és diklórmetánnal extraháltuk. A szerves fázist telített NaHCO₃ oldatával és vízzel mostuk. Szárítás után az oldószert bepároltuk és 476 mg (83%) színtelen olajat kaptunk.

$^1\text{H NMR}$: δ : 3.65 (1H, m, H-3); 3.88 (3H, s, OMe); 3.89 (3H, s, OMe); 3.92 (2H, m, CH₂); 5.55 (1H, d, J = 6.71 H-2); 6.85-7.26 (5H, m, aromás protonok). HRMS m/z 381.0337 (számított: C₁₇H₁₈O₅Br: 381.0342).

2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroximetil-2,3-dihidrobenzo[b]furán

(131): A **129** dibenzilétert (1.06 g, 2.25 mmol) dioxánban (5 mL) hidrogéneztek 760 mg 10%-os Pd/C katalizátor jelenlétében. A hidrogén fogyás befejeződése után a katalizátort kiszűrtük és az oldószert bepároltuk. A maradékot metanolban (20 mL) oldottuk és 2 mL 10%-os HCl-t adtunk hozzá. 2 óra múlva a reakcióelegyet vízre öntöttük (50 mL) és dikórmetánnal (2x10 mL) extraháltuk. Az oldószert szárítás után bepároltuk és így 296 mg (48%) színtelen olajat kaptunk. A $^1\text{H NMR}$ spektrumot az acetilezett származékból készítettük el.

$^1\text{H NMR}$: δ : 2.1 (3H, s, OAc); 2.35 (3H, s, OAc); 3.81 (3H, s, OMe); 3.78 (1H, m, H-3); 4.32 (1H, dd, J = 5.1 és 10.5, CH₂); 4.43 (1H, dd, J = 5.2 és 10.5, CH₂); 5.5 (1H, d, J = 6.68, H-2); 6.8-7.3 (6H, m, aromás protonok).

Metil-(E)-3-[2-(4-acetoxi-3-metoxifenil)-3-acetoximetil-7-metoxi-2,3-

dihidrobenzo[b]furán-5-il]propenoát (104): 50 mg **97** (0.11 mmol) és 15 mg metilakrilát (0.17 mmol) trietil-aminos oldatához (5 mL) 2,4 mg Pd(OAc)₂-t (0.01 mmol) és 11,2 mg PPh₃-t (0.04 mmol) adtunk, és 100 °C-on kevertettük. 5 óra múlva az oldószert bepároltuk és a maradék olajat preparatív VRK-val tisztítottuk (toluol : etil-acetát = 4:1). 18 mg (30%) színtelen olajat kaptunk.

$^1\text{H NMR}$: δ : 2.08 (3H, s, OAc); 2.31 (3H, s, OAc); 3.80 (3H, s, OMe); 3.80 (1H, m, H-3); 3.82 (3H, s, COOMe); 3.92 (3H, s, OMe); 4.32 (1H, dd, J = 5.77 és 11.68, CH₂); 4.45 (1H, dd, J = 5.77 és 11.68, CH₂); 5.58 (1H, d, J = 6.7, H-2); 6.32 (1H, d, J = 15.9, H-2'); 6.91-7.09 (5H, m, aromás protonok); 7.62 (1H, d, J = 15.9, H-3'); HRMS m/z 472.1730 (számított: C₂₅H₂₈O₉: 472.1725).

5-Bróm-2-(3-metoxi-4-metoxi-metoxifenil)-3-metoxi-metoximetil-7-metoxi-

2,3-dihidrobenzo[b]furán (105): 470 mg **103** (1.23 mmol) és 0.5 mL diizopropil-etilamin absz. diklórmetános oldatához (10 mL) klórmetil-metil-éter (0.25 mL, 2.70 mmol) absz. diklórmetános oldatát (2.5 mL) csepegtettük 10 perc alatt, és szobahőmérsékleten kevertettük. 12 óra múlva az oldószert bepároltuk és a visszamaradt olajat oszlopkromatográfiásan tisztítva (toluol : etil-acetát = 4:1) 358 mg (62 %) színtelen olajat kaptunk.

$^1\text{H NMR}$: δ : 3.36 (3H, s, OMe); 3.50 (3H, s, OMe); 3.70 (1H, m, H-3); 3.82 (3H, s, OMe); 3.83 (2H, m, CH₂); 3.83 (3H, s, OMe); 4.68 (2H, s, OCH₂O); 5.22 (2H, s, OCH₂O); 5.52 (1H, d, J = 6.71, H-2); 6.76-7.18 (5H, m, aromás protonok); HRMS m/z 470.0944 (számított: C₂₁H₂₇O₇Br: 470.0932).

5-Formil-2-(3-metoxi-4-metoxi-metoxifenil)-3-metoxi-metoximetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán (106): 350 mg **105** (0.75 mmol) absz. THF-os oldatához (20 mL) 0.56 mL n-BuLi (0.90 mmol) hexános oldatát adtuk és -78 °C-on kevertettük. 30 perc múlva a reakcióelegyhez 0.06 mL absz. DMF-nek 1 mL absz THF-nal készült oldatát adtuk és a kevertetést addig folytattuk, amíg a reakcióelegy szobahőmérsékletre melegedett. 6 óra múlva a reakcióelegyet 50 mL 10 % HCl-hoz öntöttük és a terméket diklórmétánnal extraháltuk. A szerves fázist mostuk telített NaHCO₃ oldattal és vízzel, majd szárítás után bepároltuk. Az oszlopkromatográfiás tisztítás után (toluol : etil-acetát = 4:1) 128 mg (41%) színtelen olajat kaptunk.

$^1\text{H-NMR}$: δ : 3.36 (3H, s, OMe); 3.50 (3H, s, OMe); 3.78 (1H, m, H-3); 3.87 (3H, s, OMe); 3.87 (2H, m, CH₂); 3.95 (3H, s, OMe); 4.69 (2H, s, OCH₂O); 5.22 (2H, s, OCH₂O); 5.65 (1H, d, J = 6.72, H-2); 6.90-7.48 (5H, m, aromás protonok); 9.85 (1H, s, CHO).

$^{13}\text{C NMR}$: δ : 51.43 (C-3), 55.27 (OCH₃), 55.77 (Ar-OCH₃), 55.81 (OCH₃), 69.20 (C-CH₂), 87.74 (C-2), 95.36 és 96.46 (OCH₂O), 109.58 (C-6), 111.88 (C-2''), 116.18 (C-5''), 116.63 (C-6''), 121.23 (C-4), 128.23 (C-5), 135.45 (C-1''), 137.70 (C-7), 144.38 (C-3a), 146.18 (C-4''), 147.90 (C-3''), 149.77 (C-7a), 178.93 (CHO); HRMS m/z 402.1673 (számított: C₂₂H₂₆O₇: 402.1678).

Metil-(E)-3-[2-(3-metoxi-4-metoxi-metoxifenil)-3-metoxi-metoximetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]propenoát (107): 125 mg aldehyd (**106**) (0.29 mmol) és 110 mg (0.35 mmol) metil karboximetilén-trifenilfoszforán absz. benzolos oldatát (25 mL) 5 órán át kevertettük 60°C-on. Ezután az oldószert bepároltuk és a visszamaradt olajat kromatográfiásan tisztítva (hexán : etil-acetát = 3:1) kaptuk a terméket (**72**) (62 mg, 44%, színtelen olaj).

$^1\text{H NMR}$: δ : 3.38 (3H, s, OMe); 3.50 (3H, s, OMe); 3.73 (1H, m, H-3); 3.80 (3H, s, OMe); 3.80 (2H, m, CH₂); 3.85 (3H, s, COOMe); 3.92 (3H, s, OMe); 4.68 (2H, s, OCH₂O); 5.22 (2H, s, OCH₂O); 5.59 (1H, d, J = 6.71, H-2); 6.30 (1H, d, J = 15.1, H-2'); 6.88-7.32 (5H, m, aromás protonok); 7.62 (1H, d, J=15.1, H-3'); HRMS m/z 476.2046 (számított: C₂₅H₃₂O₉: 476.2037).

Metil-(E)-3-[3-hidroximetil-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]propenoát (rac-46): a) 15 mg **104** absz. metanolos (1 mL) oldatához kevertetés közben NaOMe 1N metanolos (0.5 mL) oldatát adtunk, és kevertettük szobahőmérsékleten. 1 óra múlva a reakcióelegyet vízre öntöttük (2 mL) és a terméket diklórmetánnal extraháltuk. Az oldószert szárítás után bepároltuk és 9 mg (73%) fehér kristályos anyagot kaptunk.

b) 12 mg **107** absz. metanolos oldatához (2 mL) 0.5 mL 5% HCl-t adtunk és a reakcióelegyet kevertettük szobahőmérsékleten. 2 óra múlva a reakcióelegyet vízzel meghígítottuk majd a terméket diklórmetánnal extraháltuk. Szárítás után az oldószert vákuumban bepároltuk. A termék állás közben kristályosodott (op.: 172-178°C, 7 mg, 71 %).

¹H-NMR: δ: 1.61 (2H, bs, OH); 3.66 (1H, m, H-3); 3.79 (3H, s, COOMe); 3.86 (3H, s, OMe); 3.92 (3H, s, OMe); 3.95 (2H, m, CH₂); 5.62 (1H, d, J = 6.84, H-2); 6.3 (1H, d, J = 15.78, H-2'); 6.91-7.20 (5H, m, aromás protonok); 7.65 (1H, d, J = 15.78, H-3').

(E)-3-[2-(3-Metoxi-4-metoxi-metoxifenil)-3-metoxi-metoximetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]-2-propén-1-ol (108): 16 mg LiAlH₄ (0.40 mmol) absz. éteres szuszpenziójához (5 mL) 50 mg **107** (0.10 mmol) absz. éteres oldatát (1 mL) csepegtettük kevertetés közben 0 °C-on 5 perc alatt, és a kevertetést tovább folytattuk ezen a hőmérsékleten. 30 perc múlva néhány csepp etil-acetáttal elbontottuk a hidrid reagens feleslegét, és a reakcióelegyet meghígítottuk híg ecetsavval és a terméket éterrel extraháltuk. A szerves fázist szárítás után bepároltuk, és maradék olajat (45 mg) preparatív VRK-val tisztítottuk (toluol : etil-acetát = 4:1). A termék színtelen olaj (33 mg 70%).

¹H NMR: δ: 3.38 (3H, s, OMe); 3.50 (3H, s, OMe); 3.69 (1H, m, H-3); 3.80 (2H, m, CH₂); 3.85 (3H, s, OMe); 3.89 (3H, s, OMe); 4.30 (2H, d, J = 6.3, H-1''); 4.62 (2H, s, OCH₂O); 5.21 (2H, s, OCH₂O); 5.57 (1H, d, J = 6.7, H-2); 6.25 (1H, dt, J = 6.3, J = 16.1, H-2'); 6.51-7.15 (5H, m, ArH); 6.95 (1H, d, J=16.1, H-3'); HRMS m/z 448.2096 (számított: C₂₄H₃₂O₈: 448.2088).

(E)-3-[2-(3-Metoxi-4-metoxi-metoxifenil)-3-metoxi-metoximetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]-2-propanal (109): 25 mg **108** (0.06 mmol) diklórmetános oldatát (5 mL) és 100 mg MnO₂-t szobahőmérsékleten egy éjszakán át

kevertettük. Másnap a reakcióelegyből a MnO₂-t kiszűrtük és az oldószert bepároltuk. A visszamaradt olajat preparatív VRK-val tisztította (toluol : etil-acetát = 4:1) 15 mg (60%, színtelen olaj) terméket kaptunk.

¹H NMR: δ: 3.38 (3H, s, OMe); 3.50 (3H, s, OMe); 3.78 (1H, m, H-3); 3.81 (2H, m, CH₂); 3.86 (3H, s, OMe); 3.98 (3H, s, OMe); 4.68 (2H, s, OCH₂O); 5.21 (2H, s, OCH₂O); 5.62 (1H, d, J = 6.71, H-2); 6.61 (1H, dt, J = 7.8, J = 15.6, H-2'); 6.80-7.20 (5H, m, ArH); 7.42 (1H, d, J = 15.6, H-3'); 9.65 (1H, d, J = 7.8, CHO); HRMS *m/z* 446.1944 (számított: C₂₄H₃₀O₈: 446.1932).

(E)-3-[2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]furán-5-il]-2-propenal, *rac*-balanophonin (47): 11 mg 109-t oldottunk absz. metanolban (2 mL) és kevertetés közben 0.5 mL 5% HCl-t adtunk hozzá szobahőmérsékleten. 2 óra múlva a reakcióelegyet vízzel meghígítottuk és a terméket diklórometánnal extraháltuk. Szárítás után az oldószert bepárolva 6 mg (68%) fehér kristályos anyagot kaptunk (o.p.:73-78°C).

¹H NMR: δ: 1.61 (2H, bs, OH); 3.66 (1H, m, H-3); 3.86 (3H, s, OMe); 3.92 (3H, s, OMe); 3.95 (2H, m, CH₂); 5.63 (1H, d, J = 6.71, H-2); 6.60 (1H, dd, J = 6.71, J = 15.87, H-2'); 6.80-7.20 (5H, m, aromás protonok); 7.41 (1H, d, J = 15.87, H-3'); 9.64 (1H, d, J = 6.71, CHO).

***transz*-2-Fenil-3-karboximetil-2,3-dihidrobenzo[b]furán (111):** Flavanont (224 mg, 1.00 mmol) (110) oldottunk trimetilortoformiát (25 mL) és cc. H₂SO₄ (0.5 mL) elegyében, majd kevertetés közben 350 mg (1.08) PIDA trimetilortoformiátos oldatát (10 mL) csegettük hozzá 20 perc alatt. Miután az összes kiindulási anyag elfogyott, oldószert bepároltuk és a maradékot vízzel kevertettük 2 órán át. A terméket diklórometánnal (3x5 mL) extraháltuk, és szárítás után az oldószert bepároltuk. A visszamaradt olajat nagyfeleslegű szilikagélen kromatográfiásan tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 9:1). A termék halványsárga olaj (80 mg, 31%).

¹H NMR: δ: 3.80 (s, 3H, COOMe), 4.27 (1H, d, J_{2,3} = 7.68, H-3); 6.10 (1H, d, J_{2,3} = 7.68, H-2); 6.85-7.45 (9H, m, aromás protonok)

¹³C NMR: δ: 52.61 (C-3), 55.70 (OMe), 85.45 (C-2), 109.79 (C-7), 120.91 (C-5), 123.72 (C-3a), 125.10 (C-4), 125.62 (C-4'), 128.34 (C-2', C-6'), 128.71 (C-3', C-5'), 129.63 (C-6), 140.62 (C-1'), 159.21 (C-7a), 171.27 (C=O); HRMS *m/z* 254.0947 (számított: C₁₆H₁₄O₃, 254.0943).

(2*S*,3*S*)-2-Fenil-3-karboximetil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furán [(+)-111] : 700 mg (3.12 mmol) (–)-2*S*-**110**-ből 312 mg (39%) színtelen olajat kaptunk. $[\alpha]_D^{20} = 32.0$ ($c = 0.3$, CHCl₃).

***transz*-2-Fenil-3-hidroximetil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furán (113):** a) 750 mg **111** (2.90 mmol) absz. éteres oldatát (20 mL) 200 mg LiAlH₄ absz. éterral készült (20 mL) szuszpenziójához adjuk, és kevertetjük 0 °C-on. 20 perc múlva etil-acetátot (3 mL) adtunk a reakcióelegyhez és vízre öntöttük és a szerves fázist elválasztottuk. A vizes fázist extraháltuk éterral, és a szerves fázist szárítás után bepároltuk. A bepárlás után kapott olajos terméket kromatográfiásan tisztítottuk (toluol : etil-acetát = 4:1). A termék színtelen olaj (590 mg, 88 %), ami állás közben kristályosodott (op.: 52-56 °C).

b) 87,7 mg (0.34 mmol) **111** absz. éteres (10 mL) oldatához kevertetés közben 1.1 ekvivalens DIBALH THF-os oldatát adjuk 0 °C-on argon alatt. A kevertetést tovább folytattuk, majd 50 perc múlva a reakcióelegyet megsavanyítottuk (1 mL 10% HCl), és a szerves fázist NaHCO₃ telített oldatával és vízzel mostuk. Az oldószert szárítás után bepároltuk, és a maradékot preparatív vékonyrétegen tisztítva (toluol : etil-acetát = 4:1) 32 mg (41%) színtelen olajat kaptunk.

¹H NMR: δ: 1.89 (1H, s, OH), 3.53 (1H, m, H-3), 3.88 (2H, d, J = 5.48, CH₂), 5.59 (1H, d, J = 6.21, H-2), 6.84-7.40 (9H, m, aromás protonok).

¹³C NMR: δ: 53.54 (C-3), 64.48 (CH₂), 86,67 (C-2), 109.66 (C-7), 120.76 (C-5), 124.48 (C-4), 125.60 (C-3', C-5'), 126.30 (C-3a), 127.99 (C-4'), 128.633 (C-2', C-6'), 129.09 (C-6), 141.74 (C-1'), 160.06 (C-7a). HRMS *m/z* 226.0999 (számított: C₁₅H₁₄O₂, 226.0994).

(2*S*,3*R*)-2-fenil-3-hidroximetil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furán [(+)-113] : 250 mg (+)-2*S*,3*S*-**111**-ből a „*b*” módszer alapján kaptunk 150 mg alkoholt (67%). $[\alpha]_D^{20} = +5.3$ ($c = 0.24$, CHCl₃); ee% = 50% (Chiral AGP; 0.01M foszfát puffer : iPrOH = 9:1)

***transz*-2-Fenil-3-toziloximetil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furán (114):** 300 mg **113** (1.37 mmol) absz. diklórmetános oldatához (20 mL) 310 mg *p*-TsCl-t (1.63 mmol) és 20 csepp absz. piridint adtunk szobahőmérsékleten kevertetés közben. 24 óra múlva 10 mL 2M HCl-t adtunk a reakcióelegyhez és további 20 percen át kevertettük. A szerves fázist elválasztottuk, mostuk vízzel és telített NaHCO₃ oldattal majd szárítás után bepároltuk. Az így kapott nyersterméket kromatográfiásan tisztítva (hexán : etil-acetát = 3:1). 300 mg, (60%,színtelen olaj) terméket kaptunk.

$^1\text{H NMR}$: δ : 2.48 (3H, s, CH₃), 3.72 (1H, m, H-3), 4.27 (2H, m, CH₂), 5.49 (1H, d, $J_{2,3}$ = 5.48, H-2), 6.91 és 7.82 (2H, d, J = 7.68, aromás protonok) 7.05-7.45 (9H, m, aromás protonok). HRMS m/z 380.1078 (számított: C₂₂H₂₀O₄S, 380.1082).

transz-2-Fenil-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furán (115): 300 mg LiAlH₄ absz. éteres (20 mL) szuszpenziójához 300 mg **114** (0.79 mmol) absz. éteres oldatát (20 mL) csepegtettük 5 perc alatt. A reakcióelegyet 40 percig refluxáltattuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük és a felesleges reagenst etil-acetáttal elbontottuk. A csapadékos oldatot vízre öntöttük és a szerves fázist elválasztottuk. A vizes fázist éterrel extraháltuk majd az egyesített szerves fázisokat szárítottuk és az oldószert vákuumban bepároltuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 6:1) A termék színtelen olaj (116 mg, 70%).

$^1\text{H NMR}$: δ : 1.38 (3H, d, J = 6.94, CH₃), 3.38 (1H, m, H-3), 5.11 (1H, d, J = 8.77, H-2), 6.78-7.45 (9H, m, aromás protonok).

$^{13}\text{C NMR}$: δ : 18.10 (CH₃); 45.56 (C-3); 92.37 (C-2); 109.46 (C-7); 120.74 (C-5); 123.62 (C-6); 126.03 (C-2', C-3'); 128.17 (C-4); 128.23 (C-4'); 128.60 (C-3', C-5'); 131.85 (C-4a); 140.87 (C-1'). HRMS m/z 210.1051 (számított C₁₅H₁₄O, 210.1045).

(2S,3S)-2-Fenil-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furán [(-)-115] : 70 mg (+)-2S,3R-**113**-ből kaptunk 16 mg (-)-**115**-t (25%). $[\alpha]_D^{20} = -4.8$ ($c = 0.3$, CHCl₃); ee% = 50% (Whelk01, heptán).

transz-2-Fenil-3-(trideutero-hidroximetil)-2,3-dihidrobenzo[b]furán (116): 100 mg **111** (0.43 mmol) absz éteres oldatát (5 mL) 50 mg LiAlD₄ absz éterrel készült (5 mL) szuszpenziójához csepegtettük 0°C-on. 1 óra múlva óvatosan hozzáadtuk 10 csepp D₂SO₄-nek 2 mL D₂O-val készült elegyét. A szerves fázist elválasztottuk, és szárítás után bepároltuk. A termék színtelen olaj (89 mg, 94%).

$^1\text{H NMR}$: δ : 3.51 (2H, d, J = 6.21, H-3); 5.58 (2H, d, J = 6.21, H-2); 6.83-7.42 (9H, m, aromás protonok).

2-Fenil-3-karboximetil-benzo[b]furán (117): 406 mg (1.60 mmol) **111** absz. dioxános oldatához (50 mL) 1.5 g DDQ-t (6.60 mmol) adtunk, és a reakcióelegyet forralni kezdtük. Négy nap múlva lehűtöttük, és szűrés után az oldószert bepároltuk. A maradék olajos anyagot kromatográfiásan tisztítva (hexán : etil-acetát = 9:1) 300 mg (74%) sárga olajat kaptunk, ami állás közben bekristályosodott (op.: 73-75 °C).

$^1\text{H NMR}$: δ : 3.85 (3H, s, OCH₃), 7.10-7.54 (6H, m, aromás protonok), 7.88-8.1 (3H, m, aromás protonok).

cisz-2-Fenil-3-karboximetil-2,3-dihidrobenzo[b]furán (118): 100 mg (0.39 mmol) **117** absz. metanolos oldatát (5 mL) Pd(C) (100 mg, 10%) metanolos (10 mL) szuszpenziójához adtuk H₂ atmoszféra alatt, és erőteljesen kevertettük 24 órán át. Másnap a katalizátort kiszűrtük, és az oldószer bepárlása után maradt olajat preparatív vékonykromatográfiásan tisztítva (toluol : hexán = 4:1) 12 mg (11%) szintelen olajat kaptunk.

$^1\text{H NMR}$: δ : 3.12 (3H, s, OCH₃), 4.54 (1H, d, J = 10, H-3), 5.91 (1H, d, J = 10, H-2), 6.81-7.40 (9H, m, aromás protonok).

$^{13}\text{C NMR}$: δ : 51.62 (C-3), 53.96 (OMe), 85.59 (C-2), 109.94 (C-7), 121.23 (C-5), 124.64 (C-3a), 125.83 (C-4), 126.20 (C-4'), 126.20 (C-2', C-6'), 128.14 (C-3', C-5'), 128.31 (C-6), 137.01 (C-1'), 160.40 (C-7a), 170.37 (C=O);

2'-Benzoiloxi-acetofenon (120): 2.72 g (20.0 mmol) 2'-hidroxi-acetofenon (**119**) absz. piridines oldatához 3.08 g (22 mmol) benzoil-kloridot adtunk és egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. Másnap a reakcióelegyet vízre öntöttem, a kivált anyagot szűrtem és szárítás után etanolból átkristályosítottam. A termék fehér kristályos anyag (4.23 g, 88%, op: 87.5-88 °C).

$^1\text{H NMR}$: δ : 2.52 (3H, s, CH₃); 7.2-8.4 (9H, m, aromás protonok).

$^{13}\text{C NMR}$: δ : 29.34 (CH₃); 149.45 (C=O); 164.69 (COOR)

2-Fenil-3-metil-benzo[b]furán (121): 2.4 g (10 mmol) **120** absz dioxános (100 mL) oldatához N₂ atmoszféra alatt jeges hűtés közben 3.3 mL TiCl₄-t, majd 30 perc múlva részletekben 3.93 g Zn port adtunk. A reakcióelegyet 6 órán át refluxáltattuk, majd telített NH₄Cl oldatot adtunk a reakcióegyhez, és a terméket diklórmetánnal extraháltuk. Szárítás után az oldószert bepároltuk és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 6:1). A termék szintelen olaj (438 mg, 22%).

$^1\text{H NMR}$: δ : 2.48 (3H, s, CH₃); 7.15-8.45 (9H, m, aromás protonok).

$^{13}\text{C NMR}$: δ : 9.23 (CH₃); 150.68 (C-3); 153.91 (C-2).

cisz-2-Fenil-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furán (122): 250 mg Pd/C-t absz. metanolban (20 mL) szuszpendáltattunk és N₂-nel átöblítettük a lombikot, majd az

előhidralás után 400 mg (1.92 mmol) **121** absz. metanolos (30 mL) oldatát adtuk hozzá. Számított mennyiségű H₂ (50 mL) fogyása után a katalizátort kiszűrtük és az oldószert bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 6:1). A termék színtelen olaj (195 mg, 48%).

¹H NMR: δ: 0.77 (3H, d, J = 7.31, CH₃); 3.62 (1H, m, H-3); 5.73 (1H, d, J = 8.72, H-2); 6.75-7.82 (9H, m, aromás protonok).

¹³C NMR: δ: 16.97 (CH₃); 40.84 (C-3); 87.64 (C-2); 109.44 (C-7); 120.79 (C-5); 124.38 (C-6); 126.31 (C-2', C-6'); 127.59 (C-4); 128.16 (C-3', C-5'); 129.71 (C-4'); 139.02 (C-4a); 159.09 (C-1'); 165.41 (C-7a).

1-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-2-(2-benziloxi-3-metoxifenil)-3-hidroxi-propán-1-on (123): 1 g **93** (2.0 mmol) kálium-permanganátról desztillált diklórmétános oldatához (50 mL) 5g MnO₂-t adtunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. 24 óra múlva a MnO₂-t leszűrtük, és az oldószert vákuumban bepároltuk. Kromatográfiás tisztítás (toluol : etil-acetát = 4:1) után 600 mg (60%) fehér kristályos anyagot kaptunk (op.:68-72°C).

¹H NMR: δ: 3.55 (1H, dd, J = 5.0 és 11.0, H-3); 3.78 (3H, s; OMe); 3.88 (3H, s, OMe); 4.12 (1H, dd, J = 5.0 és 11.0, H-3); 5.0 (1H, d, J = 11.0, CH₂Ph); 5.12 (2H, s, CH₂Ph); 5.18 (1H, dd; J = 5.0 és 11.0, H-2); 5.3 (1H, d, J = 11.0; CH₂Ph'); 6,6-7,7 (16H, m; aromás protonok).

3-Acetoxi-1-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-2-(2-benziloxi-3-metoxifenil)-propán-1-on (124): Az általános leírás alapján acetilezve **123**-ból. Színtelen olaj.

¹H NMR: δ: 1.98 (3H, s, CH₃CO); 3.76 (3H, s, OMe); 3.89 (3H, s, OMe); 4.02 (1H, dd, J = 5 és 11, H-3); 4.72 (1H, dd, J = 9 és 11, H-3'); 5.0 (1H, d, J = 11, CH₂Ph); 5.12 (2H, s, CH₂Ph); 5.3 (1H, d, J = 11, CH₂Ph'); 5.86 (1H, dd, J = 5 és 11, H-2); 6,6-7,7 (16H, m, aromás protonok).

Általános előírát enzim katalizált kinetikus rezolváláshoz

0.10 mmol szubsztrát oldatához (15 mL) 30 µL vinilacetátot és 30 mg enzimet adtunk. A reakcióelegyet kevertettük szobahőmérsékleten. A reakciót VRK-san követtük. Feldolgozás: az enzimet kiszűrtük és az oldószert bepároltuk.

(+)-1-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-2-(2-benziloxi-3-metoxifenil)-3-hidroxi-propán-1-on [(+)-123]: 160 mg (±)-**123**-t dioxánban rezolváltunk vinil-acetát jelenlétében

Pseudomonas fluorescens-ből izolált lipázzal. Két hónap elteltével 20%-os konverzió mellett $[\alpha]_D = +43.2$ (absz. aceton, $c = 8.88$) forgatású alkoholt kaptunk (125 mg).

(-)-3-Acetoxi-1-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-2-(2-benziloxi-3-metoxifenil)-propán-1-on [(-)-124]: (\pm)-123-t enzimatikusan acetilezve 25 mg (-)-124-t kaptunk ($[\alpha]_D = -85.3$, absz. aceton, $c = 4.16$).

(+)-2S,3R-3-Acetoximetil-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-2,3-dihidrobenezobenzofurán [(+)-125]: Az általános leírás alapján *Candida cylindracea*-ből izolált lipázzal diizopropil-éterben 30 mg (\pm)-95 enzimatis acilezésével 14.2 mg (+)-125-t kaptunk. Színtelen olaj. ee% = 86% (Chiral AGP; 0.01M foszfát puffer : iPrOH = 9:1).

1H NMR: δ : 2.05 (3H, s, OAc); 3.78 (1H, m, H-3); 3.91 (3H, s, OMe); 3.94 (3H, s, OMe); 4.30 (1H, dd, $J = 5.2$, $J = 10.5$, CH_2); 4.45 (1H, dd, $J = 5.2$, $J = 10.5$, CH_2'); 5.45 (1H, d, $J = 6.71$, H-2); 6.78-7.05 (6H, m, aromás protonok).

(-)-2R,3S-3-Hidroximetil-2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-7-metoxi-2,3-dihidrobenezobenzofurán (95): Az általános leírás alapján *Candida cylindracea*-ből izolált lipázzal diizopropil-éterben 30 mg (\pm)-95 enzimatis acilezésével 12.3 mg (-)-95-t kaptunk. Színtelen olaj. ee% = 86% (Chiral AGP; 0.01M foszfát puffer : iPrOH = 9:1).

3-Acetoximetil-2-fenil-2,3-dihidrobenezobenzofurán (132): Általános előirat alapján piridinben acetilezve.

1H NMR: δ : 2.05 (3H, s, OAc); 3.73 (1H, m, H-3); 4.31 (1H, dd, $J = 8.04$ $J = 10.96$, CH_2); 4.45 (1H, dd, $J = 8.04$, $J = 10.96$, CH_2'); 5.51 (1H, d, $J = 6.21$, H-2); 6.86-7.44 (9H, m, aromás protonok).

(+)-2S,3R-3-Acetoximetil-2-fenil-2,3-dihidrobenezobenzofurán [(+)-132]: Az általános leírás alapján 30 mg (\pm)-113-t acetileztünk *Pseudomonas fluorescens*-ből izolált lipázzal. $[\alpha]_D = +12.9$, (CH_2Cl_2 , $c = 0.1$), ee% = 40% (Chiral AGP; 0.01M foszfát puffer : iPrOH = 9:1).

(-)-2R,3S-2-fenil-3-hidoximetil -2,3-dihidrobenezobenzofurán [(-)-113]: Az általános leírás alapján 30 mg (\pm)-113-t acetileztünk *Pseudomonas fluorescens*-ből izolált

lipázzal, és 13.5 mg alkohol maradt vissza. $[\alpha]_D = -1.4$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.15$), $ee\% = 40\%$ (Chiral AGP; 0.01M foszfát puffer : iPrOH = 9:1).

(+)-2S,3R-3-Acetoximetil-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,3-dihidrobenezobifurán [(+)-133]: Az általános leírás alapján 200 mg (\pm)-**131**-t enzimatikusan acetilezve dioxánban *Pseudomonas fluorescens*-ből izolált lipázzal 80 mg (+)-**133**-t kaptunk. $[\alpha]_D = +7.7$, (CH_2Cl_2 , $c = 1.61$).

$^1\text{H NMR}$: δ : 1.98 (3H, s, CH_3CO); 3.75 (1H, m, H-3); 3.88 (3H, s, OMe); 4.4 (2H, m, CH_2); 5.42 (1H, d, $J = 6.72$ Hz, H-2); 6.8-7.4 (7H, m, aromás protonok).

(-)-2R,3S-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroximetil-2,3-dihidrobenezobifurán [(-)-131]: A (\pm)-**131** enzimátikus acetilezése után 110 mg (-)-**131** alkoholt kaptunk vissza. $[\alpha]_D = -8.9$ (CH_2Cl_2 $c = 0.8$).

(+)-2S,3R-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-hidroximetil-2,3-dihidrobenezobifurán [(+)-131]: 34 mg (0.11 mmol) (+)-**133**-t absz. metanolban (2 mL) oldottunk, és 10 csepp NaOMe-t 1M-os absz. metanos oldatát adtuk hozzá, majd az oldatot kevertettük szobahőmérsékleten. Két óra múlva 0.5 mL 10%-os sósavat adtunk hozzá, és a reakcióelegyet vízre öntöttük (5 mL). A terméket éterrel extraháltuk (2x5 mL), majd vízzel és NaHCO_3 oldatával mostuk. Szárítás után az oldószert bepárolva 25 mg szintelen olajat kaptunk. $[\alpha]_D = +3.11$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.33$).

Összefoglalás

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

A 2-aril-2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas neolignánok szintézise során két utat követtünk. Az első módszer szerint biomimetikus úton, a megfelelően szubsztituált *p*-propenil-fenolok (**62**, **78**) vízmentes diklórometánban PIDA-val végzett oxidatív dimerizációjával alakítottuk ki a neolignán származékok (**35**, **42**) dihidrobenzo[b]furán gyűrűrendszerét. Kihhasználva a propenil oldallánc reaktivitását, az így nyert dehidrodiiioeugenol (**35**) alkalmas kiindulási anyagául szolgált a fragnasol-A (**37**), -B (**38**), -C (**39**), licarin-D (**41**), míg a conocarpan (**42**) a decurrenal (**43**) szintéziséhez.

A prosztaciklin szintetáz (PGI₂) enzim termelését fokozó neolignánok (**46**, **47**) új szintézise kapcsán pedig általánosan alkalmazható szintézis módszert dolgoztunk ki a C-5 pozícióban tetszőleges oldalláncot tartalmazó származékok előállítására.

Szintézisünket Lundquist és munkatársai által leírt, a C-5 szénatomon szubsztituálatlan **95** dihidrobenzo[b]furán származékokra alapoztuk, melyet o-vanillinből (**89**) és acetovanillonból (**90**) kiindulva hét lépésben állítottunk elő. E vegyület elektroneloszlását acetyl csoportok bevezetésével (**95**→**96**) módosítottuk, majd ecetsavban brómozva 80%-os hozammal a **97** brómszármazékot kaptuk meg. A szelektivitást kvantumkémiai számításokkal, a vegyület szerkezetét pedig nyolc lépéses szintézissel is igazoltuk.

Az így nyert brómvegyületből (**97**) a *Zizyphus jujuba* neolignán komponensének (**46**) szintézisét két úton is megvalósítottuk. Egyrészt Heck-reakcióval (**97**→**104**), másrészt a Br → CHO csere után (**97**→**103**→**105**→**106**) Wittig-reakcióval (**106**→**107**) alakítottuk ki a kívánt (*E*)-CH=CH-COOMe oldalláncot. A **107** intermedier szolgált kiindulási anyagul a balanophonin (**47**) szintéziséhez is, melyet három lépésben (**107**→**108**→**109**→**47**) valósítottunk meg. A védőcsoportok

eltávolítása egyik esetben sem okozott problémát, és így a kívánt neolignánokat kaptuk (**46**, **47**) meg.

Vizsgálatokat végeztünk a flavanon (**110**) gyűrűszűkülési reakciójának a sztereokémiai lefutásának a meghatározására. Ismert volt ugyanis, hogy flavanon (**110**) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -tal, $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3$ -tal vagy PIDA-val a megfelelő **111** dihidrobenzo[b]furán származékká oxidálható. Minthogy a gyűrűszűkülési reakció sztereokémiai lefutásáról az irodalomban csak feltételezéseket találtunk, ezért a kémiai korreláció egyértelművé tétele érdekében tanulmányoztuk a racém flavanonnak (**110**) PIDA-val kiváltott gyűrűszűkülési reakcióját. NMR vizsgálatokkal (^1H -, ^{13}C -NMR és NOE mérések) és szerkezetbizonyító kémiai átalakításokkal igazoltuk, hogy a reakcióban – eltérően Khanna és munkatársai feltételezésétől – nem a *cisz* (**118**) hanem a *transz* (**111**) észter keletkezik, melyből egyszerű kémiai átalakítással a neolignánok váza is kialakítható volt.

A (-)-2-S-flavanonnal [(-)-**110**] végzett gyűrűszűkülési kísérleteinkből nyert **113** és **115** dihidrobenzo[b]furán származékok királis stationer fázison végzett HPLC-s vizsgálatai azt is megmutatták, hogy a kiralitáscentrumnak meghatározó szerepe van az átalakulás sztereokémiáját illetően.

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

E vizsgálatok alapján a dihidrobenzo[b]furán gyűrűn szubsztituenseket nem tartalmazó vegyületekre érvényes kiroptikai szabályt lehetett megfogalmazni a benzol kromofor 1L_b sávjához rendelhető Cotton-effektus (negatív / pozitív) és az O-heterociklusos gyűrű abszolút konformációja (P/M-helicitású boríték) közötti összefüggést illetően. Doktori munkám során megvizsgáltuk, hogy a természetes eredetű neolignánokban leggyakrabban előforduló 2-aryl-3-hidroximetil-2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas vegyületek [(-)-**95**, **113**, **131**] körében e kiroptikai összefüggés milyen formában érvényes.

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

Az enzim aktív centrumának enantiomer felismerését a racém **113** és **126** alkoholok kinetikus rezolválásával ellenőriztük.

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

A vizsgálataink azt is megmutatták, hogy sem a C-2 fenil csoport jelenléte, sem pedig szubsztituensei (**113**, **131**) nem befolyásolták a fent említett kiroptikai összefüggést azaz a heterogyűrű M-helicitású abszolút konformációját a pozitív Cotton-effektus jelzi a CD szinkép ¹L_b- sávjánál. Kimutattuk, hogy a C-7 helyzetű metoxi csoport (**95**) viszont az ¹L_b-sáv előjelváltását okozza. A kiroptikai összefüggés előjelváltását a Platt és Petruska által a benzol kromofor szubsztituenseire bevezetett spektroszkópiai momentumok (q_i) eredőjeként adódó indukált dipólus momentum vektor ($\mu \approx Q = \Sigma q_i$) irányváltásával értelmeztük.

E kiroptikai összefüggések figyelembevételével kritikailag értékeltük a természetes eredetű neolignánok irodalmát, és nemcsak számos neolignán származék (**35**, **136–138**) abszolút konfigurációját helyesbítettük, hanem e természetes vegyületekre alkalmazható általános kiroptikai összefüggést is felismertünk.

Summary

Neolignans possessing a 2,3-dihydrobenzo[b]furan skeleton are a class of naturally occurring *O*-heterocycles with hepatoprotective, hormone blocking, antibacterial, antifungal, plant growth regulator and antioxidant activity.

The basic ring system of these compounds is biosynthetically reproduced by dimerization of *p*-propenylphenols, such as isoeugenol, coniferyl or sinapyl alcohol.

A very wide variety of oxidants, such as compounds of Fe^{III}, Ag^I, Pb^{IV}, Mn^{III}, V^{IV}, Tl^{III}, Cu^{II}, Bi^V can be used for the synthesis of this type compounds starting from the corresponding phenols.

Since the beginning of the 1980's, a significantly growing interest in hypervalent iodine compounds has been recognised. This resurgence of interest is due to several factors. It was realised that the chemical properties and reactivity of iodine(III) species are similar to those of Hg^{II}, Tl^{III} és Pb^{IV}, which are widely used in organic synthesis but lack the toxic and environmental problems of these heavy metal congeners.

In continuation of our study on the synthesis of benzofuranoid-type neolignans with potential biological activity, we accomplished the total synthesis of fragnasol-A (**37**), -B (**38**), -C (**39**), licarin-D (**41**) conocarpan (**42**), decurrenal (**43**) and dehydrodiisoeugenol (**35**) starting from the commercially available isoeugenol (**62**) or *p*-propenylphenol (**78**), using the hypervalent iodine reagent, iodobenzene-diacetate (IDA/PIDA).

The dimerization of these compounds (**62**, **78**) was carried out in dichloromethane at room temperature to give dehydrodiisoeugenol (**62**→**35**) and conocarpan (**78**→**42**) in moderate yields. These compounds served as the starting materials for the synthesis of naturally occurring neolignans possessing a 2-aril-3-methyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan skeleton (**37**, **38**, **39**, **41**, **42**, **43**).

The total synthesis of fragnasol-A (**37**) was achieved in two steps starting from **35**. In the first step its unsaturated side chain was hydroxylated with OsO₄ in dioxane to give the corresponding *treo*-derivative (**65**), which was converted into fragnasol-A by BF₃•OEt₂ in dry methanol.

The key step of the synthesis of fragnasol-B was the conversion of (*E*)-propenyl side-chain of **35** into a β-hydroxyethyl chain. This transformation could be achieved on two different routes after the protection of the hydroxy group of **35** and oxidative cleavage of its side-chain (**35**→**66**→**67**). In the first route **67** was converted

into 2-[2(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-3-methyl-7-methoxy-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-5-yl]-ethanal (**69**) with methoxymethyltriphenylphosphonium chloride under Wittig condition. The transformation of **67** into **69** could also be achieved by a five-step procedure involving a Wittig reaction of **67** with methyl carboxymethylene-triphenylphosphorane (**67**→**70**), rearrangement of **70** with thallium(III)nitrate (**70**→**71**) and hydrolysis of **71** (**71**→**69**). The resulting aldehyde (**67**) was converted into fragansol-B (**38**) by a two-step procedure in a good yield.

Fragansol-C (**39**) was also prepared from **35** by a three-step procedure. **35** was first methylated with dimethyl sulfate in the presence of potassium carbonate in dry acetone, giving licarin-D (**41**). The side-chain of **41** was cleaved with OsO₄-NaIO₄ to give the aldehyde **76** in a good yield which was transformed into **39** in two steps.

Conocarpan (**42**) served as a suitable starting material for the synthesis of decurrenal (**43**). Thus, **42** was acetylated with acetic anhydride in pyridine and then the oxidation of the unsaturated side chain of **81** with NaIO₄-OsO₄ gave decurrenal acetate (**82**) whose saponification by sodium methoxide in methanol resulted **83** in a good yield.

Beside the above mentioned biomimetic process involving a phenoxonium ion intermediate, we developed a new method for the synthesis of 2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-type neolignans as well.

The strategy of this synthesis was based on the well-documented synthesis of racemic **95** from the commercially available starting materials *o*-vanilline and acetovanillone. Thus, on the basis of quantum chemical calculations, we assumed that bromination of the acetyl derivative (**96**) of **95** would take place at C-5 and this functional group offers opportunity to introduce various side chains to the 2,3-dihydrobenzo[*b*]furan.

Indeed, the 5-bromo-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan derivative (**97**) could be obtained from **96** by a simple bromination in acetic acid at room temperature in good yield (80%), although such a high selectivity in this reaction could not be expected only on the basis of our quantum chemical calculation. Beside the ¹H NMR evidences, **97** was also prepared from 2-benzyloxy-5-bromo-3-methoxy-benzaldehyde in the same way as shown earlier for **95**.

97 served as a starting material for the synthesis of neolignan component of *Zizyphus jujuba* (**46**) and balanophonin (**47**) possessing PGI₂ inducing effect. The synthesis of **46** was accomplished in two different routes. In the first route, **97** was

allowed to react with methyl acrylate under the conditions of the Heck reaction to result the acetyl derivatives (**104**) of **46**. Saponification of these compounds with sodium methoxide in methanol at room temperature gave our target molecule (**46**). In the other route the acetyl protecting groups of **97** were exchanged to methoxymethyl ones (**97**→**105**), followed by the replacement of the bromine substituent in **105** with an aldehyde group using *n*-butyllithium and DMF (**105**→**106**). The unsaturated side chain of **46** was stereoselectively introduced by Wittig reaction of **106** with methyl carboxymethylene-triphenylphosphorane (**106**→**107**). Then a cleavage of the methoxymethyl groups under mild acidic condition resulted in **46**.

Balanophonin (**47**) was synthesized from the intermediate **107**. Thus, the α,β -unsaturated ester could be smoothly reduced to an allyl alcohol (**107**→**108**) using lithium aluminum hydride in ether at 0 °C whose oxidation with activated manganese dioxide in dichloromethane afforded the racemic balanophonine-bis(methoxymethyl)ether (**109**) in a good yield (60%).

Treatment of **109** with dilute hydrochloric acid in methanol gave a crystalline product whose spectroscopic data were identical with those of (-)-balanophonin (**47**).

The versatile synthetic potential of hypervalent iodine compounds could also be exploited in the course of the oxidative rearrangement of flavones into alkyl 2-aryl-2,3-dihydro-benzo[b]furan-3-carboxylates.

A plausible mechanism of this transformation was proposed by Prakash and Tanwar, which involves the formation of a hypervalent iodine intermediate (**110c**) by the electrophilic attack of PIDA on the enol ether (**110b**) generated *in situ* by the sequence **110** → **110a** → **110b** → **110c** and the 1,2-aryl migration to furnish **111**. It is also noteworthy that neither the stereochemistry of the 1,2-aryl migration (**110c** → **111**) nor the relative configuration of the stereogenic centers of **111** (*cis* or *trans*) is clarified in the literature. In order to establish these important details of the above transformation, we decided to investigate the oxidation of racemic and leavorotatory flavanones [(*rac*-**110**, (-)-2*S*-**110**] with PIDA – H₂SO₄ in TMOF.

Oxidation of racemic flavanone (**110**) with PIDA – H₂SO₄ in TMOF at room temperature resulted in *rac*-methyl 2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan-3-carboxylate (**111**) as the major product, which could be very simply transformed into **115** in three steps. The stereochemistry of **111** and **122** proved to be *trans* on the basis of NMR evidences and by chemical correlation with the corresponding *cis*-2,3-dihydrobenzo[b]furan derivatives **118** and **122**. These were synthesized from the corresponding unsaturated derivatives (**117**, **121**) by catalytic hydrogenation. The

oxidation of **111** with DDQ in dioxane gave **117** in a good yield but it was surprising that we could not be able to synthesize **121** in a similar way. Thus, this compound was prepared from 2-hydroxy-acetophenone (**119**) *via* benzoate derivative (**120**) by a McMurry coupling reaction.

Comparison of the NMR data (δ , J) of these compounds (**111**→**118** and **115**→**122**) clearly showed that the coupling constant between the hydrogens at C-2 and C-3 is not suitable to determine of the relative configuration of these stereogenic centers. The significant difference in the chemical shifts between the C-3 methyl resonances of **115** and **122** (δ : 1.38 ppm for **115** and 0.77 ppm for **122**) asserted the different configuration of these molecules.

The stereoselectivity of the addition of the electrophilic I(III) reagent at C-3 of the enol ether **110b** was proved by the transformation of (–)-2*S*-flavanone [(–)-2*S*-**110**]. The optical purity of these compounds [(–)-**110**, (+)-**111**, (+)-**113**, (–)-**115**] were determined by HPLC.

Unfortunately, (+)-**111** could not separated, but the optical purity of (–)-**110**, (+)-**113** and (–)-**115** were found to be practically the same (50%), which is clearly indicated that both the addition of PIDA to the enol ether **110b** and the ring contraction step (**110c** → **111**) occurred stereoselective manner.

The absolute configuration of these derivatives [(+)-**113**, (–)-**115**] were determined by CD spectroscopy using our helicity rule (P-helicity of the heteroring→negative sign of 1L_b -band CD) of the 2,3-dihydrobenzo[b]furan chromophore. This rule can be used for the conformational assignment of 2,3-dihydrobenzo[b]furan-type compounds having no substituents at the fused benzene ring.

We extended this rule to 2,3-dihydrobenzo[b]furan-type compounds having substituent at fused benzene ring.

The model compounds (–)-**95**, (–)-**113**, (–)-**131**, (+)-**125**, (+)-**132** and (+)-**133** were prepared by lipase catalysed kinetic resolution using different lipases.

The CD spectra of these [(–)-**113**, (–)-**131**, (+)-**132**, (+)-**133**] compounds also confirmed the validity of the former helicity rule. The helicity of the heterocyclic ring is controlled by the equatorial arrangement of the C-2 phenyl group whose contribution to the CD is negligible compared to that of the 2,3-dihydrobenzo[b]furan chromophore. Thus, the substitution of the C-2 phenyl does not influence significantly the 1L_b band CD either; (–)-**113** and (–)-**131** have a similar 1L_b band CD. On the contrary, the substitution of the fused aromatic ring at the C-7 position by a methoxy group (q_{OMe} =

21) changes the sign of the 1L_b band CD since the homochiral (–)-**131** and (–)-**95** show opposite signs for the *M* helicity of the heterocyclic ring. The chiroptical properties of (–)-**95** proved that a substituent at C-7 such as a methoxy group possessing a large spectroscopic moment (*q*) reversed the helicity rule, namely *P/M* helicity of the heterocyclic ring leads to *positive/negative* 1L_b band CD.

Although chiroptical methods are extensively used in the configurational assignment of natural neolignans, the number of publications in which the absolute configuration of the neolignans were determined independently, by X-ray or chemical correlation, or on the basis of their CD are very limited.

The application of our above mentioned helicity rule led to the revision of the absolute configuration assignment of several neolignans. On the basis of our data a general chiroptical rule for the 2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-type neolignans could be established.

Irodalom

1. D. A. Whiting; *Natural Product Reports*, 191 (1985).
2. D. A. Whiting; *Natural Product Reports*, 499 (1987).
3. D. A. Whiting; *Natural Product Reports*, 349 (1990).
4. Gottlieb, O. R. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, 35 (1978).
5. K. Freudenberg, A.C. Neish, *Constitution and Biosynthesis of Lignins*, Springer Verlag, New York (1968).
6. H. Erdtman in *Recent Advances in Phytochemistry*, vol 1, 29, Appleton-Century-Crofts, New York (1968).
7. R. Hänsel, H. Rimpler, *Dtsch. Apoth. Ztg.* 108 (1968).
8. L. Merlini, A. Zanarotti, *Tetrahedron Lett.*, 3621 (1975).
9. R. Schrall, H. Becker, *Planta med.* **32**, 27 (1977).
10. A.M. Boudet, C.Lapierre, J. Grima-Pattanati; *New Phytologist*, 203 (1995).
11. W. D. MacRae, G. H. N. Towers; *Phytochemistry*, **23**, 1207 (1984).
12. S. Hada, M. Hattori, Y. Dezuka, T. Kikuchi, T. Namba, *Phytochemistry* **27**, 563 (1988).
13. M. Hattori, X.-W. Yang, Y.-Z. Shu, N. Kakiuchi, Y. Dezuka, T. Kikuchi, T. Namba, *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 648 (1988).
14. M. Hattori, S. Hada, A. Watahiki, H. Ihara, Y.-Z. Shu, N. Kakiuchi, T. Mizuno, T. Namba, *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 3885 (1986).
15. K. Ito, K. Ichino, T. Iida, J. Lai, *Phytochemistry*, **23**, 2643 (1984).
16. B.-M. Kwon, H.-J. Lim, Y.-S. Kim, M.-K. Kim, *Planta Med.*, **65**, 74 (1999).
17. D. C. Chauret, C. B. Bernard, J. T. Arnason, T. Durst, *J. Nat. Prod.*, 59, 152 (1996).
18. Y. Fukuyama, K. Mizuta, K. Nakagawa, Q. Werynan, W. Xiue, *Planta Med.*, 501 (1986).
19. M. Haruna, T. Koube, K. Ito, H. Marata, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1525 (1982).
20. H. Griengl, G. Foidle, *South African* 7901, 137 (CI. CO7D), 30 Jul. 1980, *Ger. Appl.* 2,812, 664; 22th. March 1978. CA 95 42887.
21. P. K. Agrawal, S. K. Agrawal, R. P. Rastogi, *Phytochemistry*, 1260 (1980).
22. Y. Fukuyama, M. Nakahara, H. Miami, M. Kodama, *Chem. Pharm. Bull.* **44** 1418 (1996).

23. T. Deyame, T. Ikawa, S. Kitagawa, S. Nishibe, *Chem. Pharm. Bull.* **35** 1785 (1987).
24. T. J. Chen, *Chinese Medical Dictionari, Medical Research Bureau of China*, 66, Commercial Press, Shanghai (1934).
25. S. Valcic, G. Montenegro, B. N. Timmermann, *J. Nat. Prod.*, **61**, 771 (1988).
26. M. C. Marcucci, *Apidologie*, **26**, 83 (1995).
27. E. L. Ghisalberti, *Bee World*, **60**, 59 (1979).
28. L. Pieters, S. V. Dyck, M. Gao, R. Bai, E. Hamel, A. Vlietnick, G. Lemière, *J. Med. Chem.*, **42**, 5475 (1999).
29. S. Antus, E. Baitz-Gács, R. Bauer, A. Gottsegen, O. Seligmann, H. Wagner; *Liebigs Ann. Chem.*, 495 (1990).
30. S. Antus, Á. Gottsegen, P. Kolonits, H. Wagner; *Liebigs Ann. Chem.*, 593 (1989).
31. T. A. Engler, D. Wei, M. A. Letavic; *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1429 (1993).
32. M. G. Dolson, J. Swenton, *J. Org. Chem.*, **46**, 177 (1981).
33. P. J. Stang, V.V. Zhdankin; *Chem. Rev.*, **96**, 3, 1123 (1996).
34. A. Varvaglis; *Tetrahedron*, **53**, 4, 1179 (1997).
35. T. Kitamura, Y. Fujiwara; *OPPI*, 409 (1997).
36. T. Wirth, U. H. Hirt; *Synthesis*, **8**, 1271 (1999).
37. B. C. Schardt, C. L. Hill; *Inorg. Chem.*, **22**, 1563 (1983).
38. T. Tsushima, K. Kawada, T. Tsui; *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1165 (1982).
39. C. J. Willgerodt; *Prakt. Chem.*, **33**, 154 (1986).
40. E. B. Merkushev; *Russ. Chem. Rev.*, **86**, 826 (1987).
41. H.-J. Kabbe; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **204**, 656 (1962).
42. A. McKillop, B. P. Swann, E. C. Taylor; *Tetrahedron*, **26**, 4031 (1970).
43. E. Hecker, R. Lattrell; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **48**, 662 (1963).
44. A. McKillop, D.H. Perry, M. Edwards, S. Antus, L. Farkas, M. Nógrádi, E.C. Taylor; *J. Org. Chem.*, **41**, 2, 282 (1976).
45. A. Pelter, S.M. Elgandy; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, 1891 (1993)
46. A. Pelter, A. Hussain, G. Smith, R.S. Ward; *Tetrahedron*, **53**, 11, 3879 (1997).
47. L. Kürti, P. Herczegh, J. Visy, M. Simonyi, S. Antus, A. Pelter; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 379 (1999).
48. *Application of Biochemical System in Organic Chemistry*; J. B. Jones, C. J. Sih, D. Perlman, Eds; Wiley: New York (1976).
49. Biocatalysts in Organic Synthesis. *Studies in Organic Chemistry*, 22; J. Tramper, H. C. van der Plas, P. Linko; Eds; Elsevier: Amsterdam (1985).

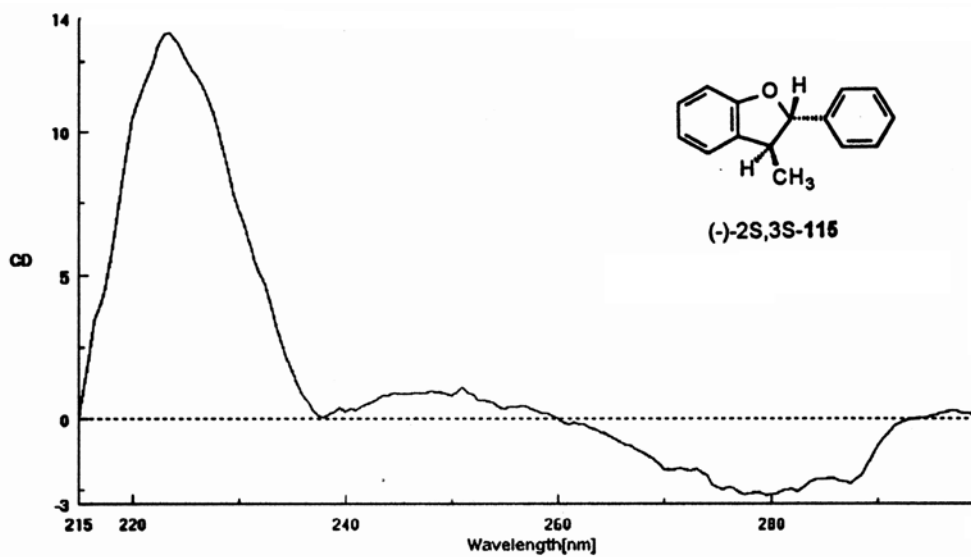
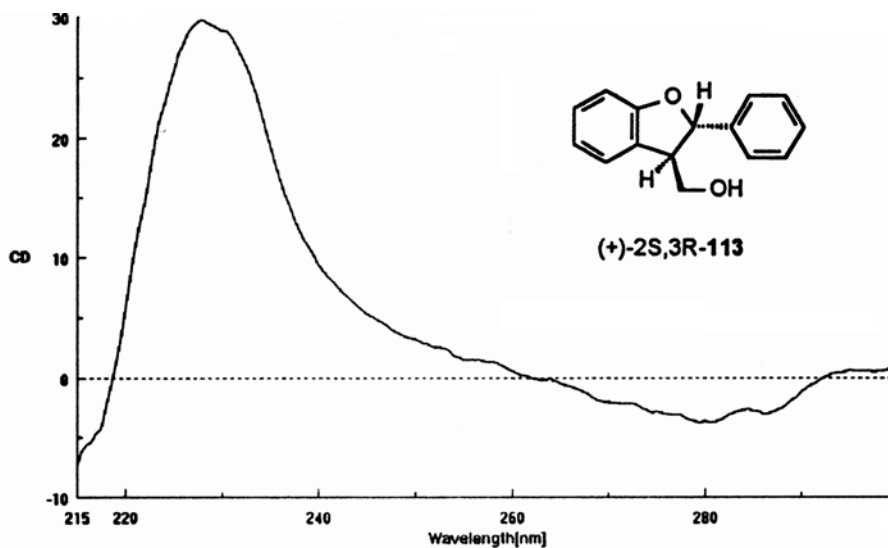
50. *Biotransformation in Preparative Organic Chemistry*; H. G. Davies, R. H. Green, D. R. Kelly, S. M. Roberts, Eds.; Academic Press: London, (1989).
51. *Biocatalysis*; D. A. Abramowicz, Ad.; Van Nostrand Reinhold: New York (1990).
52. *Hidrolases in Organic Synthesis: Regio- and Stereoselective Biotransformations*, U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas; WILEY-WCH, Weinheim (1999).
53. J. B. Jones, *Tetrahedron*, **42**, 3351 (1986).
54. E. Santaniello, P. Ferraboschi, P. Grisenti, A. Manzocchi, *Chem. Rev.*, **92**, 1071 (1992).
55. F. S. Sariaslani, J. P. N. Rosazza, *Enzyme Microb. Technol.*, **6**, 241 (1984).
56. H. Yamada, S. Shimizu, *Angew. Chem.*, **27**, 622 (1988).
57. P. Gramatica, *Chim. Oggi*, **1986**,(6), 17; **1989**, (7), 43; **1989**, (11), 9.
58. D. H. Crout, M. Christen, *In Modern Synthetic Methodes 1989*; R. Scheffold, Ed.; Springer: Berlin, **5**, 1 (1989).
59. F. Theil; *Tetrahedron*, **56**, 2905 (2000).
60. *Enzyme Nomenclature*; Elsevier: Amsterdam (1973).
61. P. Kalaritis, R. W. Regenye, J. J. Partridge, D. L. Coffen, *J. Org. Chem.*, **55**, 812 (1990).
62. T. Sugai, H. Ohata, *Agric. Biol. Chem.*, **54**, 3337 (1990).
63. L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, **37**, 162 (1858).
64. L. Pasteur, *Resaerches on the Molecular Asymmetry (sic) of Natural Organic Products*, Alembic Club Reprint No. 14, Clay, W. F., Edinburgh, UK, 43 o (1860).
65. E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, INC, 409-410 (1994).
66. N. J. Turner, J. R. Winterman, R. McCague, J. S. Parratt, S. J. C. Taylor; *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1113 (1995).
67. P. A. Fitzpatrik, A. M. Klibanov, *J. Am. Chem. Soc*, **113**, 3166 (1991)
68. Laane, *Biocatalysis*, **1**, 17 (1987).
69. Laane, *Biotechnol. Bioeng.*, **30**, 81 (1987).
70. G. Snatzke, *Angew. Chem.* **91**, 380 (1979).
71. L. Z. Rosenfeld, *Phys.*, **52**, 161 (1928).
72. K. Krohn, K. Beckmann, U. Flörke, H.-J. Aust, S. Draeger, B. Schultz, S. Busemann, G. Bringmann; *Tetrahedron*, **53**, 3101 (1997).
73. G. Bringmann, S. Busemann, K. Krohn, K. Beckmann; *Tetrahedron*, **53**, 1655 (1997).
74. Moskowitz, *Tetrahedron*, **21**, 48, (1961).

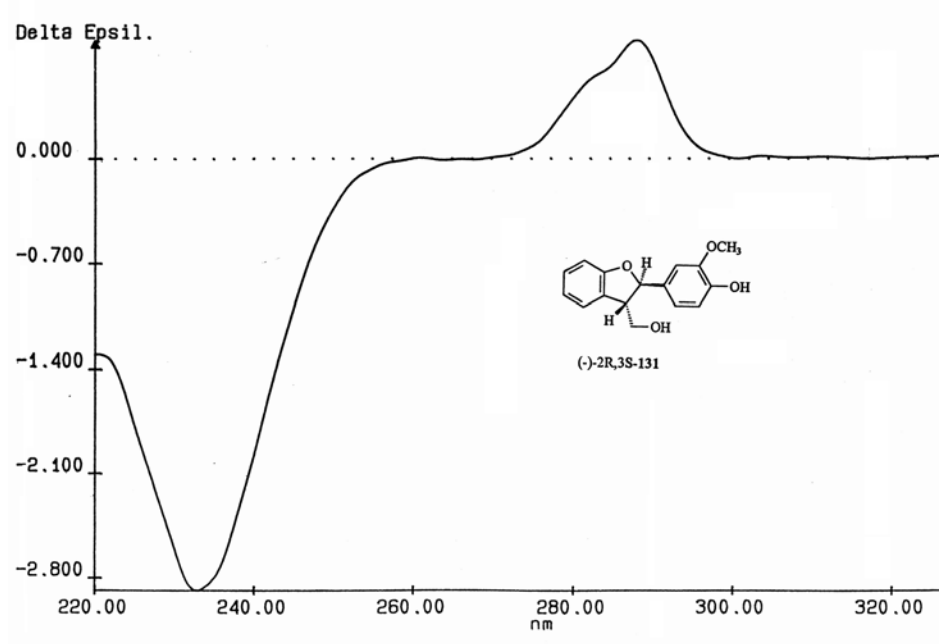
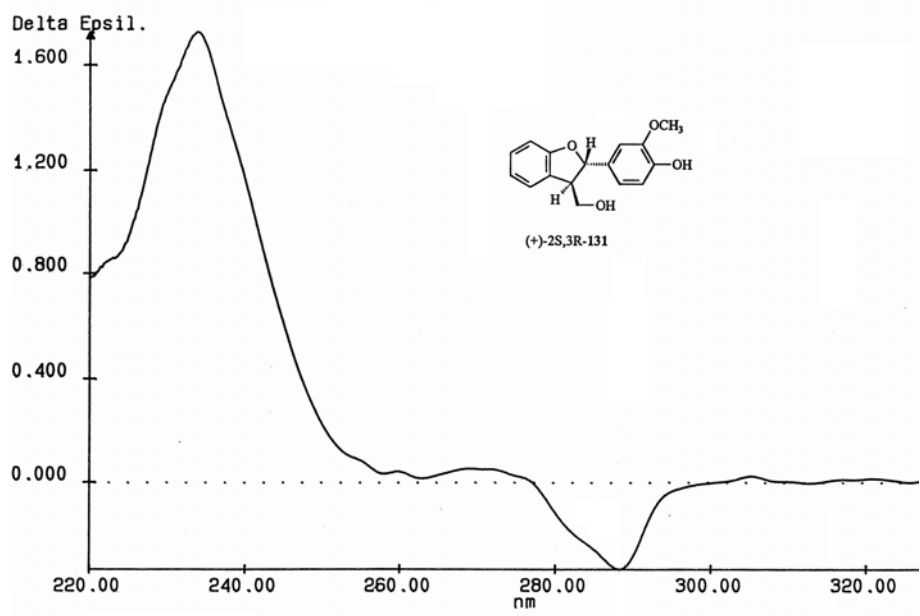
75. G. Snatzke, *Tetrahedron*, **21**, 413 (1965).
76. G. Snatzke, P.C. Ho, *Tetrahedron*, **27**, 3645 (1971).
77. S. Antus, E. Baitz-Gács, G. Snatzke, T. S. Tóth, *Liebigs Ann. Chem.*, 633 (1991).
78. S. Antus, G. Snatzke, I. Steinke, *Liebigs Ann. Chem.*, 2247 (1983).
79. S. Antus, E. Baitz-Gács, J. Kajtár, G. Snatzke, A. L. Tőkés, *Liebigs Ann. Chem.*, 497 (1994).
80. G. Snatzke, M. Kajtár, F. Werner-Zamojska, *Tetrahedron*, **28**, 281 (1972).
81. T. Kurtán, E. Baitz-Gács, Zs. Majer, S. Antus, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 453-461 (2000).
82. M. A. Brinble, M. R. Nairn, Y. Q. Wu, *Tetrahedron Letters*, **32**, 4049 (1991).
83. E. Adler, G. Brunow, K. Lundquist, *Holzforschung*, **41**, 199 (1987).
84. S. R. Schow, T. C. McMorris, *J. Org. Chem.*, **44**, 3760 (1979).
85. A. Hercouet, M. Le Corre, *Tetrahedron Lett.*, 2995 (1979).
86. E. C. Taylor, R. L. Robey, K.-T. Lin, B. Favre, H. T. Bozimo, R. E. Conley, C.-S. Chiang, A. McKillop, M. E. Ford, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3037 (1976).
87. S. Antus, F. Boross, M. Nógrádi, *Liebigs Ann. Chem.* 107 (1978).
88. T. Hayashi, R. H. Thompson, *Phytochemistry*, **14**, 1085 (1975).
89. H. Achenbach, J. Groß, X. A. Domínguez, G. Cano. S. J. Verde, L. d. C. Brussolo, G. Munoz, F. Salgado, L. López, *Phytochemistry*, **26**, 1159 (1987).
90. B. F. Bowden, E. Ritchie, *Aust. J. Chem.*, **25**, 2659 (1972).
91. M. Hamacker, *Arch. Pharm.*, **307**, 309 (1974).
92. B. B. Snider, L. Han, C. Xie, *J. Org. Chem.* **62**, 6978 (1997).
93. B. A. McKittrick, R. Stevenson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 475 (1983).
94. R. Ahmed, R. Stevenson, *Phytochemistry*, **14**, 2710 (1975).
95. K. Kawanishi, Y. Uhara, Y. Hasimoto, *Phytochemistry*, **22**, 2277 (1983).
96. G. Brunow, K. Lundquist, *Acta Chem. Scand. B*, **38**, 335 (1984).
97. P. Kristersson, K. Lundquist, *Acta Chem. Scand. B*, **34**, 213 (1980).
98. R. Stomberg, K. Lundquist, *Acta Chem. Scand. B*, **41**, 304 (1987).
99. Az AM1 számításokat a MOPAC97 program segítségével végeztük (Chem 3D 5.0, CambridgeSoft Corp.).
100. G. Schüürmann, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, **9**, 326 (1990).
101. R. F. Heck, *Pure Appl. Chem.*, **50**, 691 (1978).
102. O. Prakash, M. P. Tanwar, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 1168 (1995).
103. S. Khanna, O. V. Singh, C. P. Garg, R. P. Kapoor, *Synth. Comm.*, **23**, 585 (1993).

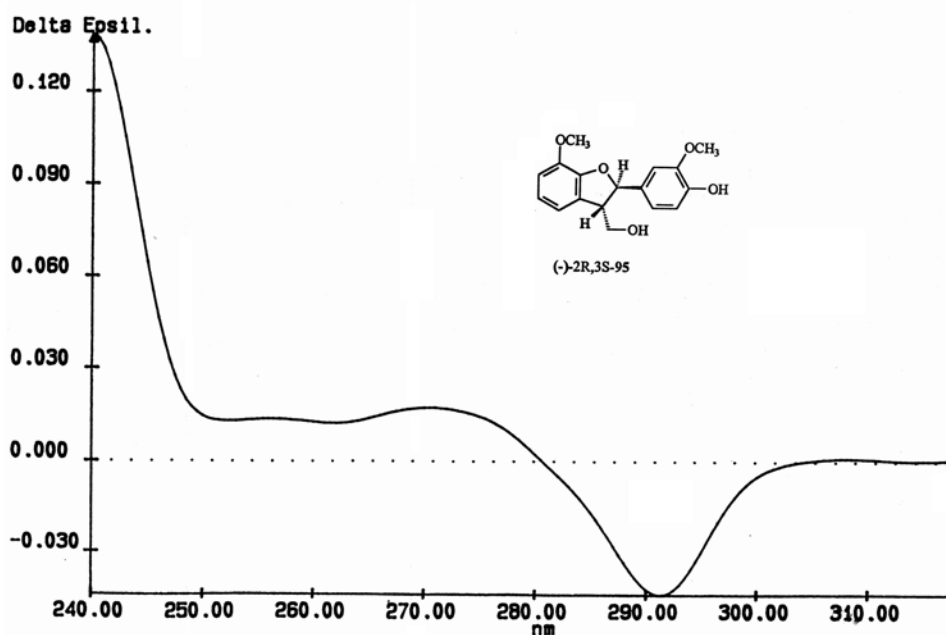
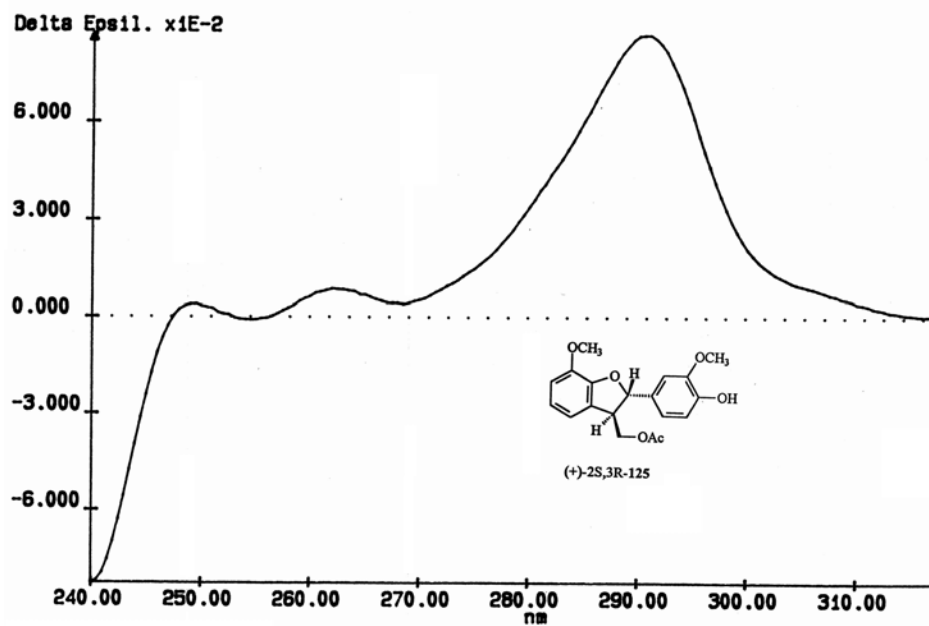
104. S. Khanna, *OPPI*, **26**, 125 (1994).
105. A. Banerji, S. K. Nayak, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 150 (1990).
106. S. P. Pappas, R. D. Zehr, J. E. Alexander, *J. Het.Chem.*, 1215 (1970).
107. S. Antus, Á. Gottsegen, J. Kajtár, T. Kovács, T. S. Tóth, H. Wagner, *Tetrahedron Assym.*, **4**, 339 (1993).
108. A. Czompa, T. Kovács, S. Antus; *J. Heterocyclic Chem.*, **37**, 991 (2000).
109. T. Izumi, T. Hino, A. Kasahara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1265 (1992).
110. M. Takahashi, K. Ogasawara, *Tetrahedron*, **6**, 1617 (1995).
111. M. S. M. Yuen, F. Xue, T. C. W. Mak, H. N. C. Wong, *Tetrahedron*, **54**, 12429 (1998).
112. K. Yoshikawa, H. Kinoshita, Y. Kan, S. Arihara., *Chem. Pharm. Bull.*; **43**, 578 (1995).
113. C. J. Aiba, R. G. C. Correa, O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 1163 (1973).
114. I. R. Nascimento, L. M. X. Lopes, L. B. Davin, N. G. Lewis, *Tetrahedron*, **56**, 9181 (2000).

7. Függelék

2,3-dihidrobenzo[b]furán vázas vegyületek CD spektruma







Előadások és posztterek:

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

Közlemények listája:

1. **L. Juhász**, L. Kürti, S. Antus; Simple Synthesis of Benzofuranoid Neolignans from *Myristica fragrans*. *J.A.C.S. J. Nat. Prod.*, **63**, 866–870 (2000).
2. L. Juhász, Z. Dinya, T. Gunda and S. Antus; A New Approach for the Synthesis of Naturally Occurring Dihydrobenzo[b]furan-type Neolignans of Potential Biological Activity. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2491-2494 (2000).
3. S. Antus, E. Baitz-Gács, Z. Dinya, Á. Gottsegen, **L. Juhász**, M. Simonyi, J. Visy, H. Wagner: Synthesis and Absolute Configuration of Naturally Occuring

Dihydrobenzo[b]furan-type Neolignans of Potential Biological Activity. *Phytomedicine Supp II.*, **7**, 90 (2000).

4. **L. Juhász**, Z. Dinya, S. Antus, and T. Gunda; A New Synthesis of Two Naturally Occurring Dihydrobenzo[b]furan-Type Neolignans of Potential Biological Activity. *Z. Naturforsch B*, **56b**, 6, 554-559 (2001).
5. S. Antus, T Kurtán, **L. Juhász**, L. Kiss, M. Hollósi and Zs. Major; Chiroptical Properties of 2,3-Dihydrobenzo[b]furan and Chromane Chromophores in Naturally Occurring O-heterocycles. *Chirality*, **13** (8), 493-506 (2001).
6. **L. Juhász**, J. Visy, M. Simonyi, L. Szilágyi, S. Antus; New Insights into the Mechanism of Hypervalent Iodine Oxidation of Flavanones. (közlésre előkészítve).
7. **L. Juhász**, J. Visy, M. Simonyi, K. Krohn, S. Antus; Lipase-Catalysed Kinetic Resolution and Absolute Configuration of *trans*-2-Phenyl-3-Hydroxymethyl-2,3-Dihydro-benzo[b]furans. (közlésre előkészítve).