



***Bisz-izokromán származékok sztereoszelektív szintézise és
szerkeztvizsgálata***

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Czenke Zoltán

Témavezető: **Dr. Kurtán Tibor**

Konzulens: **Dr. Kicsák Máté**

DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi és Műszaki Tudományi Doktori Tanács

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2025.

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi és Műszaki Tudományi Doktori Tanács, Kémiai Tudományok Doktori Iskola *Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája (K/5)* programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Nyilatkozom arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.

Debrecen, 2025.08.25.

.....
a jelölt aláírása

Tanúsítom, hogy Czenke Zoltán doktorjelölt 2018-2022 között a fent megnevezett Doktori Iskola *Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája (K/5)* programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.

Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2025.08.25.

.....
a témavezető aláírása

Bisz-izokromán származékok sztereoselektív szintézise és szerkezeti vizsgálata

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében

a kémia tudományágban

Írta: Czenke Zoltán, okleveles vegyészmérnök és középiskolai kémia tanár

Témavezető: Dr. Kurtán Tibor, tanszékvezető egyetemi tanár

Konzulens: Dr. Kicsák Máté, okleveles gyógyszerész és vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Természettudományi és Műszaki Tudományi Doktori Tanács, Kémiai Tudományok doktori iskolája *Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája (K/5)* programja keretében

Az értekezés bírálói:

Dr.

Dr.

A bírálóbizottság:

elnök:

Dr.

tagok:

Dr.

Dr.

Dr.

Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 2025.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Kurtán Tibor tanszékvezető egyetemi tanárnak, témavezetőmnek, hogy munkámat irányította és értékes szakmai tanácsaival segítette. Köszönöm továbbá, hogy a dolgozatom összeállításában és megírásában is segítségemre volt.

Hálámat szeretném kifejezni Dr. Kicsák Máténak, aki a preparatív szerves kémiai tanácsai mellett nagy segítséget nyújtott a célvegyületek szerkezetmeghatározásában, valamint a CD spektrumok ábrázolásában.

Köszönöm a kutatócsoport minden korábbi és jelenlegi munkatársának a mindennapi munkám során nyújtott szakmai és baráti segítségét. Külön köszönet illeti Magyar Lászlóné és Porczán Edina vegyésztechnikusokat.

Dr. Mándi Attilának és Kovács Tibornak köszönöm az ECD, VCD méréseket és számolásokat, aminek köszönhetően a célvegyületek valós szerkezetét megerősíthettük, valamint értékes analitikai következtetéseket tudtunk levonni.

Szeretném megköszönni Kurucz-Szabados Annának és Dr. Kiss Attilának a preparatív HPLC elválasztásokban nyújtott segítségüket, valamint Dr. Kónya-Ábrahám Anitának az IR méréseket.

Köszönöm Dr. Timári Istvánnak a célvegyületek NMR méréseiben nyújtott segítségét és szakmai tanácsait.

Köszönöm Dr. Bényei Attilának a röntgendiffrakciós vizsgálatokat, Dr. Gáspár Attilának az MS méréseket, valamint Dr. Nagy Lajosnak a fluorimetriás méréseket.

A budapesti Semmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézetéből Dr. Ostorházi Eszternek és kutatócsoportjának köszönöm, hogy az Y célvegyületeken elvégzett *in vitro* farmakológiai vizsgálatokkal hozzájárultak a kutatói munkám magasabb színvonalához.

Szívből köszönöm a Családomnak, hogy tanulmányaim során mindig támogattak és hittek bennem, a legnehezebb időszakokban erőt adtak és mellettem álltak.

A kutatás részben a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával, továbbá az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA) NKFI K120181 számú projekt segítségével valósult meg.

Tartalomjegyzék

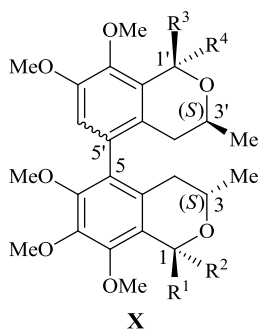
1. Bevezetés és irodalmi áttekintés.....	1
1.1 Természetben előforduló izokromán származékok.....	2
1.2 Farmakológiailag aktív szintetikus izokromán származékok....	9
1.3 Axiális kiralitású természetes izokromán származékok.....	12
1.4 Axiális kiralitás és jelentősége.....	14
1.5 Keresztkapcsolási reakciók C-C kötés kialakítására.....	22
1.5.1 Miyaura boronálás és Suzuki keresztkapcsolási reakció ...	25
1.6 Oxa-Pictet-Spengler reakció.....	31
2. Célkítűzés.....	37
3. Kísérleti munka részletes tárgyalása.....	41
3.1. 6,7,8,7',8'-pentame-toxi- <i>bisz</i> -izokrománok előállítása.....	41
3.2. 7,8-dihidroxi-6',8'-dime-toxi- <i>bisz</i> -izokrománok előállítása.....	52
3.3 Pirokatechin- és <i>orto</i> -kinon <i>bisz</i> -izokromán származékok kapcsolata: oxidációs és redukciós folyamatok vizsgálata.....	72
4. Az előállított célvegyületek kiroptikai spektroszkópiai (ECD, VCD, OR) vizsgálatainak részletes leírása.....	75
4.1 Az X célvegyületek kiroptikai vizsgálati eredményeinek tárgyalása.....	75
4.2 Az Y célvegyületek kiroptikai vizsgálati eredményeinek tárgyalása.....	91
5. Farmakológiai vizsgálatok.....	97
6. Összefoglalás.....	100
7. Summary.....	103
8. Rövidítések és jelentések jegyzéke.....	106
9. Hivatkozások.....	109
10. Függelék.....	114

10.1. Publikációk és szakmai előadások	114
10.2 Kísérleti rész.....	116
10.2.1 Általános módszerek és anyagok	116
10.2.2 Számolási paraméterek	118
10.2.3 Az X célvegyületek kísérleti leírása	118
10.2.3.1 Általános leirat királis, nem racém 1-arilpropán-2-ol származékok előállítására.....	118
10.2.3.2 Általános leirat királis, nem racém 1-arilpropán-2-olok acetilezésére	120
10.2.3.3 Általános leirat 1-arilpropán-2-il-acetát- vagy izokromán származékok <i>N</i> -halogénszukcinimidekkel (NXS, X = I vagy Br) történő halogénezésére	122
10.2.3.4 Általános leirat királis, nem racém 1-(2-haloaril)propán-2-il-acetátok Miyaura boronálására	127
10.2.3.5 Általános leirat királis, nem racém 1-arilpropán-2-ol származékok oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciójára ..	128
10.2.3.6. Általános leirat királis, nem racém 1-[(2-pinakolátoboril)aril]propán-2-il-acetát és 5-jódizokromán származékok Suzuki kapcsolási reakciójára	153
10.2.3.7 Általános leirat királis, nem racém 1-[2-(6,7,8-trime-toxi-3-metilizokromán-5-il)-4,5-dime-toxifenil]-propán-2-il-acetát származékok dezacetilezésére (lúgos hidrolízis)	159
10.2.4 Az Y célvegyületek kísérleti leírás	166
10.2.4.1 Általános leirat királis, nem racém 1-arilpropán-2-ol származékok előállítására.....	166
10.2.4.2 Általános leirat királis, nem racém 1-arilpropán-2-olok acetilezésére	167
10.2.4.3 Általános leirat 1-arilpropán-2-il-acetát származékok <i>N</i> -halogénszukcinimidekkel (NXS, X = I vagy Br) történő halogénezésére	169

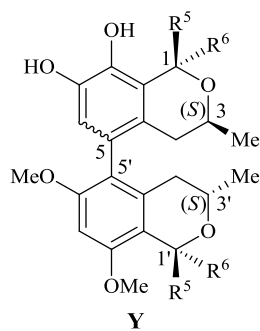
10.2.4.4	Általános leirat királis, nem racém 1-(2-haloaril)propán-2-il-acetátok Miyaura boronálására	172
10.2.4.5	Suzuki kapcsolási reakció az (S)-1-[(4,5-dibenziloxi)-2-jódfenil]propán-2-il-acetát [(S)-173] és (S)-1-[3,5-dimetoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil]propán-2-il-acetát [(S)-182] származékokkal.....	174
10.2.4.6	Dezacetilezési reakció (lúgos hidrolízis) elvégzése az (aS,2S,2'S)-{4,5-bisz(benziloxi)-4',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil}bisz(propán-2,1-diil)-diacetát [(aS)-G] származékon	176
10.2.4.7	Általános leirat benzil védőcsoportok eltávolítására (hidrogénezés) benzil-védett származékokon	177
10.2.4.8	Gyűrűzárási reakció elvégzése klórmetil-metil-éterrel (MOMCl) a benzil-védett (aS,2S,2'S)-1,1'-{(aS)-4,5-bisz(benziloxi)-4',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil}bisz(propán-2-ol) [(aS,2S,2'S)-184] származékon	179
10.2.4.9	Általános leirat aromás aldehidekkel történő Brønsted-savkatalizált oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciókra.....	181
10.2.4.10	Általános leirat C-1/C-1' szubsztituált bisz-izokromán származékok epimerizációs reakciójára (izomerizáció)	197
10.2.4.11	Általános leirat pirokatechin egységet tartalmazó bisz-izokromán származékok oxidációs-redukciós reakcióira	201

1. Bevezetés és irodalmi áttekintés

A doktori munkám során optikailag aktív, centrális és axiális kiralitáselemeket tartalmazó, különböző szubsztitúciós mintázatú *bisz-*izokromán származékok (**X**, **Y**) sztereoszelektív szintézisét, sztereokémiai és farmakológiai vizsgálatát valósítottuk meg (1. ábra). A bevezetőben ezért a bioaktív természetes és szintetikus izokrománok, valamint *bisz-*izokrománok jellemző képviselőit és aktivitását tárgyalom, majd bemutatom a biaril származékok axiális kiralitását, továbbá a szintézis során alkalmazott fontosabb átalakításokat, mint a Suzuki biaril keresztkapcsolási reakció és az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció. Az egyes természetes eredetű és szintetikus izokromán vázas vegyületek említésre méltó biológiai aktivitása, valamint a kihívást jelentő szerkezetmeghatározásuk együttesen járultak hozzá a doktori kutatási témám megválasztásához. Tekintettel arra, hogy a szakirodalomban ez egy kevésbé ismert terület, mindez további motivációt adott kutatói munkám során az értékes eredmények eléréséhez.



R¹, R²: H, 4-F-C₆H₄
R³, R⁴: H, COOEt, CH₂COOEt



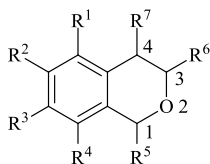
R⁵, R⁶: H, 4-F-C₆H₄; 4-Br-C₆H₄; 3,4,5-(OMe)₃-C₆H₂;
3,4-(OCH₂O)-C₆H₃

1. ábra Doktori munkám során előállított *bisz-*izokromán célvegyületek általános szerkezete.

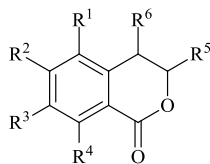
1.1 Természetben előforduló izokromán származékok

A természetes vegyületek egyik nagy csoportját alkotják a benzolgyűrűvel kondenzált *O*-heterociklusos vegyületek,¹ melyek egyik alcsoportját képviselik az izokromán (3,4-dihidro-1*H*-2-benzopirán) származékok (A, 2. ábra). Az izokromán vázas természetes vegyületek gyakran tartalmaznak hidroxil vagy alkoxi funkciós csoportokat a kondenzált aromás gyűrűn vagy a C-1, C-3, C-4 pozíciókban. Elsősorban gombafajok és növények másodlagos metabolitjai között fedezhetőek fel, és gyakran egyéb benzopirán származékok, például izokumarinok (B), flavonoidok és kromonok kíséretében izolálják őket. Az izokromán vázas természetes és szintetikus származékok több képviselője mutat említésre méltó központi idegrendszeri aktivitást, antioxidáns, antimikrobiális, vérnyomáscsökkentő, daganatellenes és gyulladáscsökkentő aktivitást.²

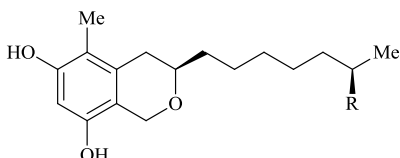
Karsten Krohn paderborni kutatócsoportja a *Pseudoanguillospora* sp. endofita gombából izolálta a pszeudoangillosporin A (1) és pszeudoangillosporin B (2) antibakteriális hatású, optikailag aktív izokromán származékokat, melyek abszolút konfigurációját a DE Heterociklusok szintézise és sztereokémiája kutatócsoportban határozták meg TDDFT-ECD számítások, az izokromán ECD helicitási szabály³ és a Mosher-féle NMR módszer⁴ révén (2. ábra).⁵ Li és munkatársai⁶ az annulohypoxylon A-C (3-5) gyulladásgátló hatású, optikailag aktív izokrománokat izoláltak az *Annulohypoxylon truncatum* endofita gombából (2. ábra), melyek a C-3 kiralitáscentrumon metilcsoportot, míg az aromás gyűrűn hidroxil vagy metoxi szubsztituenseket tartalmaztak. Az (*R*) abszolút konfigurációt a fajlagos forgatóképesség adatokból határozták meg irodalmi adatokkal összevetve.



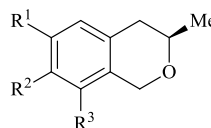
izokromán (3,4-dihidro-1*H*-2-benzopirán) (A)



izokumarin (izokromán-1-on) (B)



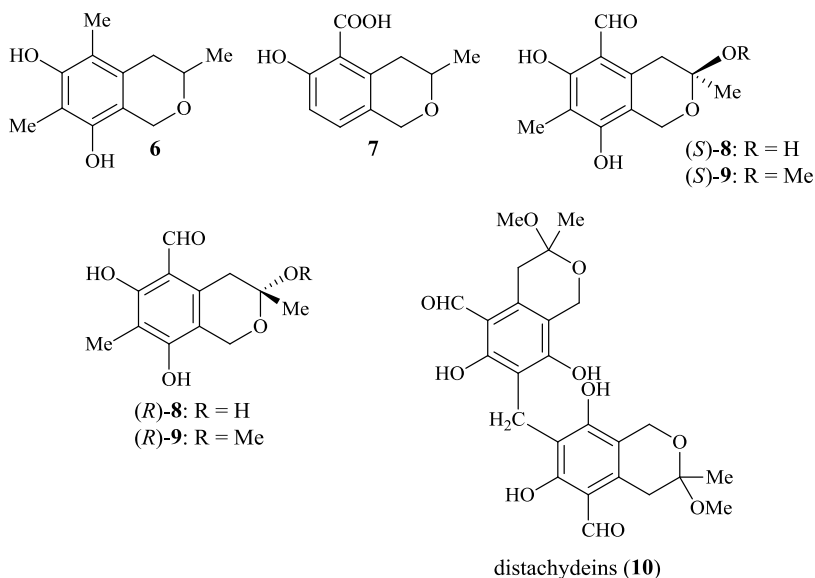
pszeudoangillosporin A (1): R = H
pszeudoangillosporin B (2): R = OH
antibakteriális



annulohypoxylon A (3): R¹ = OH, R³ = OH
annulohypoxylon B (4): R¹ = OH, R² = OMe, R³ = OH
annulohypoxylon C (5): R¹ = OMe, R² = OMe, R³ = OH

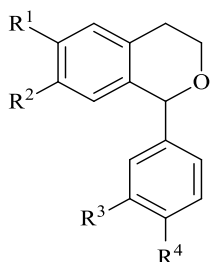
2. ábra Izokromán- és izokumarinváz szerkezete, és C-3 kiralitáscentrumot tartalmazó izokromán természetes vegyületek képviselői.

A *Stachybotrys cylindrospora* endofita gombából Ayer és munkatársai a 6,8-dihidroxi-3,5,7-trimetilizokrománt (**6**) izolálták optikailag aktív formában, aminek az abszolút konfigurációját nem határozták meg (3. ábra).⁷ A dél-kínai tengerben található endofita gombából Chen és munkatársai izolálták a **7** izokromán vázas karbonsavszármazékot, melyhez (*S*) abszolút konfigurációt tüntettek fel, de a közleményben nincs utalás az abszolút konfiguráció hozzárendelésére, és fajlagos forgatóképesség adatot sem közöltek (3. ábra).⁸ Li és munkatársai a *Stachybotrys sp.* PH30583 gombafajból izolálták a C-5 formilcsoportot tartalmazó (*S*)-**8**/*(R)*-**8** és (*S*)-**9**/*(R)*-**9** izokromán származékokat racém vagy közel racém elegy formájában (3. ábra).⁹ Érdekes módon a C-7-es pozícióban metilén-csoporttal összekapcsolt **10** homodimer izokromán származékot is izolálták, ami enantiomerek és diasztereomerek keverékének bizonyult. Ha a C-3 és C-3' kiralitáscentrumokon azonos az abszolút konfiguráció [(*3R*,*3'R*) vagy (*3S*,*3'S*)], akkor két optikailag aktív enantiomer írható fel, míg a (*3R*,*3'S*) sztereoizomer optikailag inaktív mezo vegyület.



3. ábra C-3 kiralitáscentrumot és C-3 metil szubsztituenst tartalmazó, természetes izokromán származékok és metilénsoporttal kapcsolt dimer származékaik.

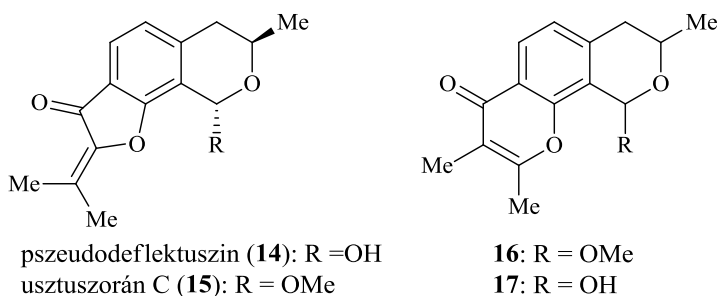
Az extra szűz olívaolajban és olíva bogyóban található **11** és **12** 1-arilizokromán származékok gyulladáscsökkentő, gyökfogó, továbbá idegsejtvédő hatást mutatnak, valamint jelentősen hozzájárulnak az olíva bogyó jótékony hatásához.^{10,11} A gyökfogó aktivitásuk a szabad fenolos hidroxilcsoportok számával és helyzetével hozható összefüggésbe.¹² A természetes eredetű 1-fenil-6,7-dihidroxiizokromán **11** (L137) *in vitro* gyulladáscsökkentő hatást mutatott mikroglia sejteken.¹³ Az azonos szerkezeti egységgel leírható 1-arilizokromán származékok a rovarvilágban is megtalálhatók. A rovarokat és a bennük található farmakológiailag aktív vegyületeket már az ókorban is alkalmazták betegségek kezelésére. A biológiai rendszerüknek köszönhetően hatékony vegyületeket képesek előállítani a saját védelmük érdekében. A **13** blapszin B izokromán származékot a *Blaps japonensis* rovar etanolos kivonatából izolálták racém formában, ami 10 μM -os IC_{50} értékkel gátolta a 14-3-3 fehérje-fehérje kölcsönhatásokat (4. ábra).¹⁴



L137 (**11**): $R^1 = R^2 = \text{OH}$, $R^3 = R^4 = \text{H}$
 ISO-3 (**12**): $R^1 = R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{OMe}$, $R^4 = \text{OH}$
 blapszin B (**13**): $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{OH}$

4. ábra Biológiaiilag aktív természetes eredetű 1-arilizokromán származékok.

Az *Aspergillus pseudodeflectus* tengeri parazítából 2004-ben Ogawa és munkatársai a pszeudodeflektuszin (**14**),¹⁵ a tengeri eredetű *Aspergillus ustus* 094102 gombafajból pedig 2009-ben Lu és kollégái¹⁶ az usztuszorán C (**15**) szelektív citotoxikus hatású izokromán vázas vegyületeket izolálták (5. ábra).

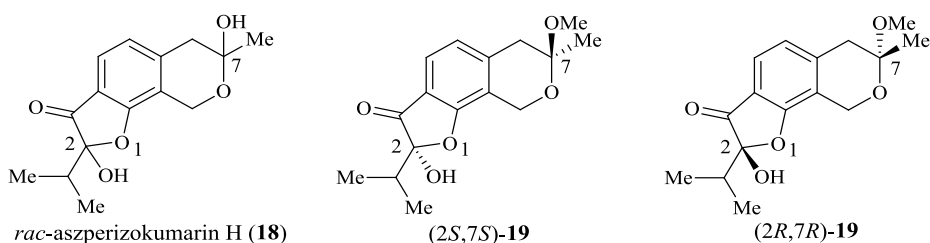


5. ábra *Aspergillus* gombákból izolált **14**, **15** és a szintetikus **16**, **17** izokromán vázas vegyületek szerkezete.

Az izolált vegyületek közül a pszeudodeflektuszin (**14**) mutatta a legjobb citotoxikus aktivitást gyomor (NUGC-3), méhnyak (HeLa-S3) daganatos és humán leukémiás (HL-60) sejtvonalakon.¹⁵ Kuramochi és munkatársai 2010-ben megvalósították a **14-17** vegyületek totálszintézisét és teljes szerkezetvizsgálatát (NMR, röntgenkristallográfia, királis HPLC),¹⁷ amivel megerősítették a pszeudodeflektuszin (**14**) szerkezetét, és helyesbítették a Peter Proksch professzor által 2003-ban közölt izokromán vegyületek szerkezetét is (5. ábra).¹⁸ Az eredmények alapján a

Proksch kutatócsoport által **16** és **17** szerkezettel leírt természetes anyagok valójában a pszeudodeflektuszin (**14**) és usztuszorán C (**15**) természetes anyagoknak bizonyultak.

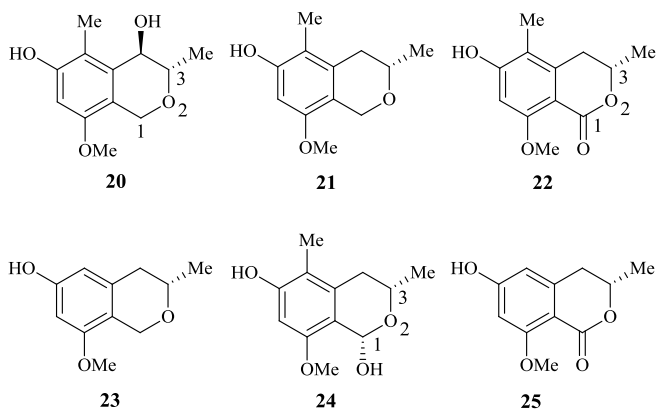
H.-X. Guo és munkatársai¹⁹ új izokromán vázas vegyületeket, az aszperizokumarin H-t (**18**) és az aszperizokumarin I-t (**19**) izolálták racém formában az *Aspergillus* sp. 085242 endofita gombából (6. ábra). A vegyületek enantiomerjeinek elválasztását királis HPLC kolonnán kísérelték meg, de sikeres elválasztást csak az aszperizokumarin I-nél tudtak elérni. A **18** vegyület enantiomerjeinek sikertelen elválasztása feltehetően az instabil hemiketál szerkezeti egységekkel magyarázható a C-7 pozícióban. Az új vegyületek planáris szerkezetét ESI-HRMS és NMR spektroszkópiai mérésekkel, míg az elválasztott enantiomerek abszolút konfigurációját TDDFT-ECD számítások révén határozták meg. A racém aszperizokumarin I (**19**) antibakteriális aktivitást mutatott a Gram-negatív *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhimurium baktériummal szemben.



6. ábra Aszperizokumarin H (**18**) és I (**19**) szerkezete.

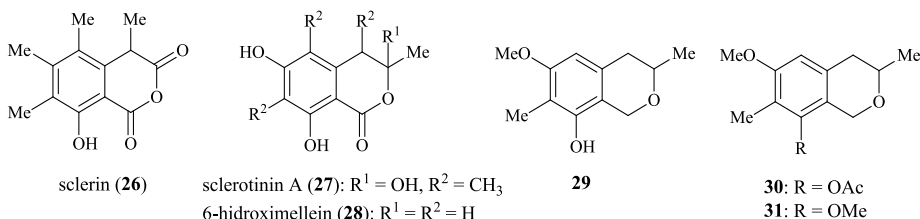
Az egyiptomi Wadi El-Natron tó üledékéből izolált *Penicillium* sp. gomba etil-acetátos kivonatából Orfali és munkatársai két új, eddig nem ismert izokromán származékot (**20**, **21**), egy új izokumarin származékot (**22**), valamint három, már ismert izokromán egységet tartalmazó vegyületet (**23-25**) azonosítottak (7. ábra).²⁰ A szerkezetek azonosítására 1D és

2D NMR módszereket, valamint ESI-HRMS-t alkalmaztak. Az új vegyületek relatív konfigurációit csatolási állandók elemzésével és ROESY kísérletek alapján adták meg, míg az abszolút konfigurációkat a mért fajlagos forgatóképesség értékek ($[\alpha]_D$) összehasonlításával, valamint a feltételezett bioszintézis alapján határozták meg. A vizsgált vegyületek gyenge vagy közepes citotoxikus aktivitást mutattak az L5178Y rágszáló limfóma sejtvonalon.



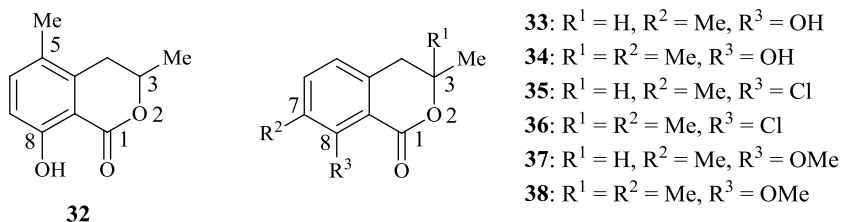
7. ábra A Wadi El-Natron tó üledékéből izolált, izokromán egységet tartalmazó vegyületek.

Számos természetes és szintetikus benzopirán származék befolyásolhatja a növények növekedését. A *Sclerotinia sclerotiorum* patogén gombához köthető sclerin (**26**) és sclerotinin A (**27**) elősegítik a magok csírázását és a hajtások növekedését a ricinusbab, mungóbab, rizs és egyéb növények esetében, a 6-hidroximellein (**28**) pedig képes gátolni a pollenfejlődést.^{21,22,23,24} Cutler és munkatársai arról számoltak be, hogy a **29**-es vegyület szignifikánsan gátolja az etiolált (gátolt klorofillképződéssel jellemezhető) búza rügyhüvely növekedését.²⁵ Előállították az analóg **30** acetoxi és **31** metoxi származékokat is, melyeknél gyomirtó hatást azonosítottak (8. ábra).^{26,27}



8. ábra Növények növekedését befolyásoló izokromán származékok.

M. Meepagala és munkatársai²⁸ az angol vadborostyánt (*Hedera helix* L.) fertőző, szúnyogölő hatású növénypatogén gomba fermentlevét vizsgálták. A tenyészet szűrletében lévő szúnyogölő hatású összetevőként a *Diaporthe eres* gomba által termelt 3,4-dihidro-8-hidroxi-3,5-dimetil-izokumarint (32) azonosították, mely lárvaölő aktivitású az egyiptomi csípőszúnyoggal (*Aedes aegypti*) szemben.



9. ábra Szúnyogölő hatású izokumarin származékok.

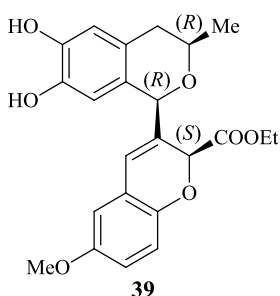
Az egyiptomi csípőszúnyog, amely gyakran rezisztens számos jelenleg is forgalomban lévő szúnyogellenes szerre, olyan vírusos megbetegedéseket okoz, mint például a dengue-láz, Zika-láz és a sárgaláz. Az izokumarin származékok szintetikusán az analóg izokromán vegyületek C-1 szénatomon történő oxidációval nyerhetők. Számos analóg vegyületet (33-38) is előállítottak, melyek szúnyoglárvaikon kiváltott mortalitásánál kiderült, hogy a C-8 pozícióban lévő hidroxilcsoport jelenléte fokozza az aktivitást, míg a C-8 metoxycsoport pedig csökkenti a hatékonyságot (9. ábra). A C-3 pozícióban lévő geminális metilcsoportok nem befolyásolják számottevően az aktivitást.

1.2 Farmakológiailag aktív szintetikus izokromán származékok

A jelentős bioaktivitást mutató természetes izokromán származékokon túl, a szintetikus izokromán vegyületek is potenciális vezérmolekulák lehetnek a gyógyszerkutatásban. A kutatások során a már izolált természetes vegyületek totálszintézise és különböző szubsztitúciós mintázatú analógok előállításával mellett szerkezet-hatás összefüggések, valamint analitikai, spektroszkópiai vizsgálatok megvalósítása a cél.

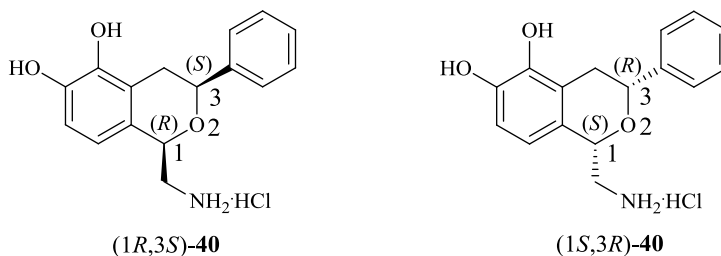
Egyes szintetikus izokromán vázat tartalmazó vegyületek hatással lehetnek a központi idegrendszer működésére. A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékének munkatársai előállították és tanulmányozták az optikailag aktív idegsejtvédő **39** izokromán-2*H*-kromén hibridmolekulát (10. ábra), eltérő szubsztitúciós mintázatú analógjait és sztereoizomerjeit. A kutatócsoportban együttműködés keretében vizsgálták a szintetikus izokromán-2*H*-kromén (**39**) vegyület idegsejtvédő és gyulladáscsökkentő hatásának lehetséges mechanizmusát, valamint antioxidáns hatását is. Ez a hatás részben annak tudható be, hogy a mitogén-aktivált protein kinázok (P38, ERK) foszforilációját csökkentette. A H₂O₂-dal való kezelés intracelluláris oxidatív stresszt vált ki a sejtekben, ami a MAPK (mitogén-aktivált protein kináz) ERK1/2 (extracelluláris szignál-regulált kináz 1/2), P38 és JNK (c-jun *N*-terminális kináz) fehérjék, valamint az Akt [protein kináz B (PKB), szerin/treonin protein kináz] jelátviteli útvonal túlfoszforilációját okozza. Ennek következtében neuronális sejthalál lép fel, ami az idegsejtek károsodásához vezet. A MAPK és PI3K/Akt útvonalakra ható kettős szabályozás szinergikusan járul hozzá az idegsejtek védelméhez, aminek következtében a sejtek túlélése növelhető. Összefoglalva a **39** vegyület kettős szabályozó mecha-

nizmussal összefüggő idegsejtvédő hatást fejt ki, ami egyrészt a sejtek túlélésének aktiválásával, másrészt az apoptózis gátlásával magyarázható. A **39** izokromán *2H*-kromén DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazin) vizsgálati módszer alapján gyenge antioxidáns hatást mutatott, ami a fenolos hidroxilcsoportok jelenlétéhez köthető. Ennek alapján az idegsejtvédő hatás elsősorban nem az antioxidáns hatásának tulajdonítható. A csoportban elvégezték az összes sztereoizomer szintézisét, VCD és ECD analízist, továbbá szerkezet-hatás összefüggéseket is vizsgáltak.²⁹



10. ábra A kutatócsoportban előállított idegsejtvédő és gyulladáscsökkentő hatású szintetikus izokromán-*2H*-kromén hibridmolekula szerkezete.

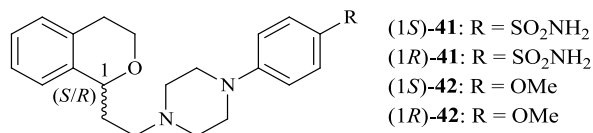
A Parkinson-kór gyógyszeres tüneti kezelésének egyik lehetősége a dopamin koncentrációjának növelése az agyban, ami történhet dopamin agonistákkal vagy a dopamin előanyagának, a levodopának az adagolásával.³⁰ A szintetikus A68930 izokromán vázas vegyületet [(*1R,3S*)-**40**] szelektív D₁ dopamin agonistának írták le.



11. ábra D₁ dopamin agonista szintetikus izokromán vázas vegyületek.

Előállították és vizsgálták a (1*S*,3*R*)-**40** sztereoizomert is, de annak aktivitása elenyésző volt a másik sztereoizomerhez képest (11. ábra).³¹

Ruth E. TenBrink és munkatársai³² számos szintetikus izokromán származékot (**41**, **42**) állítottak elő. Az (*S*) abszolút konfigurációjú szonepiprazol [(*S*)-**41**], ami izokromán vázat és *N*-arilpiperazin egységet tartalmaz, hatékony szelektív D₄ antagonistának bizonyult, míg az (*R*) konfigurációjú enantiomer lényegesen kisebb aktivitást mutatott, bár mindkettő közel azonos szinten kötődött a D₂ receptorhoz. Bebizonyosodott, hogy a vegyületek sztereokémiája döntően befolyásolja aktivitásukat, receptorokhoz való kötődésüket. Ezen vegyületek esetében az (*S*) enantiomerek rendelkeztek nagyobb aktivitással (12. ábra).

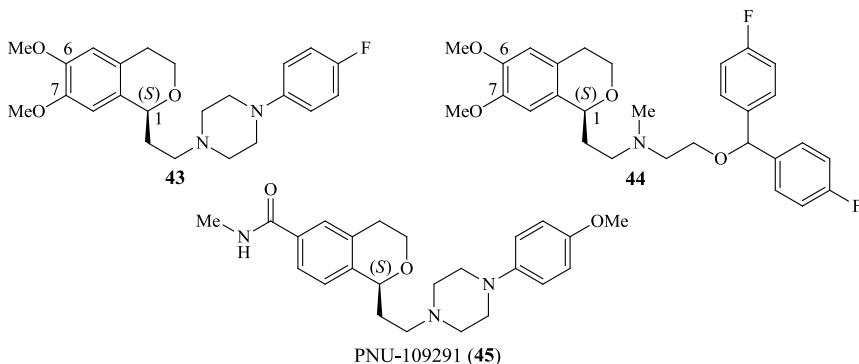


12. ábra D₄ antagonisták izokromán származékok eltérő C-1 konfigurációval.

Szintén D₄ antagonisták, továbbá α-adrenerg receptorhoz kötődő és vérnyomáscsökkentő hatású a **43** vegyület, míg az **44** vegyület kalciumcsatorna blokkoló. E vegyületekben közös, hogy az (*S*) abszolút konfiguráció mellett a C-6 és C-7 pozíciókban metoxi szubsztituensei vannak, továbbá tartalmaznak 4-fluorfenil egységet is (13. ábra).³³

Az 5-HT_{1D} szelektív agonista vegyületek eredményesek lehetnek a migrénes tünetek enyhítésére. Napjainkban a migrén elsődleges gyógyszeres kezelési módja a szumatriptán, amely nagy affinitással kötődik mind az 5-HT_{1D} és 5-HT_{1B} receptorokhoz, viszont komoly szív- és érrendszeri mellékhatásokat okozhat. Ennis és munkatársai előállították a PNU-109291 (**45**) izokromán-6-karboxamid származékot (13. ábra), amely amellet, hogy kiváló affinitást és szelektivitást mutatott az 5-HT_{1D}

receptorra, az eddigi megfigyelések szerint nem okozott olyan kardio-vaszkuláris mellékhatásokat, mint a szumatriptán. Az (*S*)-enantiomer ebben az esetben is hatékonyabbnak bizonyult.³⁴

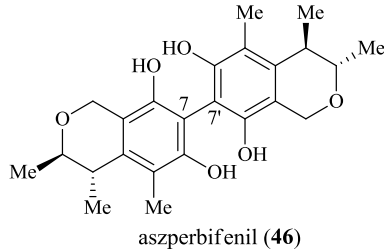


13. ábra Farmakológiailag aktív metoxi és 4-fluorfenil egységeket tartalmazó szintetikus izokrománok.

1.3 Axiális kiralitású természetes izokromán származékok

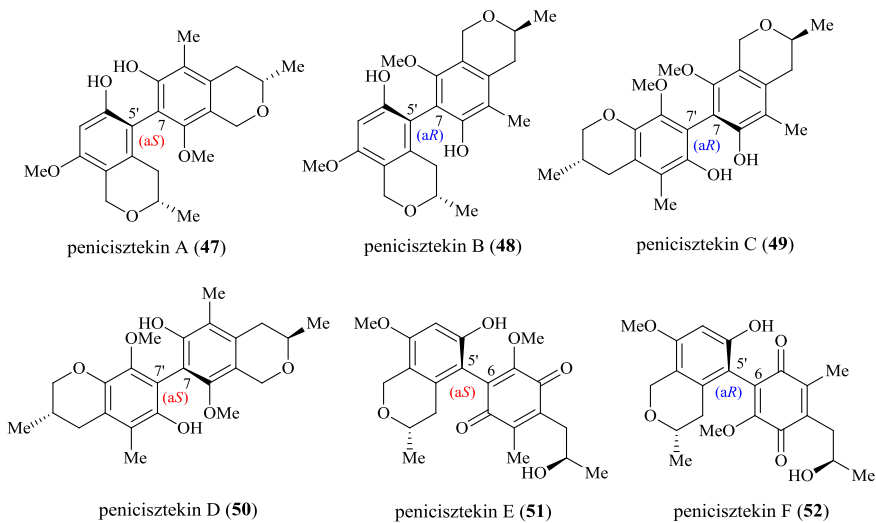
Annak ellenére, hogy a természetben megtalálható izokrománok kondenzált aromás gyűrűrendszere gyakran tartalmaz aktiváló hidroxil, illetve alkoxi funkciós csoportokat, amelyek elősegíthetnék az oxidatív úton létrejövő biaril vegyületek kialakulását, a szakirodalomban csak két publikáció ismert természetes eredetű *bisz*-izokrománok izolálására és a szintézisüket eddig nem írták le.

Z. J. Wu és munkatársaihoz fűződik az első publikált, *Aspergillus* sp. MF-93 tengeri eredetű gombából izolált, axiális kiralitású homodimer *bisz*-izokromán, az aszperbifenil (**46**). A szerzők meghatározták a vegyület centrális kiralitáselemeinek relatív konfigurációját 2D NMR módszerekkel, az axiális kiralitását és a centrális kiralitáselemek abszolút konfigurációját azonban nem adták meg (14. ábra). A vegyület gátolta a dohány mozaikvírus replikációját.³⁵



14. ábra Az *Aspergillus sp.* MF-93 tengeri eredetű gombából izolált aszperbifenil szerkezete.

X. Z. Wu és munkatársai a *Penicillium steckii* HNNU-5B18 gombából izolálták a penicisztekin A-D (47-50) axiális kiralitású, *orto*-tetraszubsztituált homo- és heterodimer *bisz*-izokromán származékokat és a penicisztekin E és F izokromán-1,4-benzokinon heterodimereket (51, 52). E vegyületek közül a penicisztekin E (51) és F (52) citotoxikus aktivitást mutatott. A centrális és axiális kiralitáselemek meghatározását a kutatócsoportunkban TDDFT-ECD számolásokkal és egykristály röntgendiffrakcióval végezték (15. ábra).³⁶

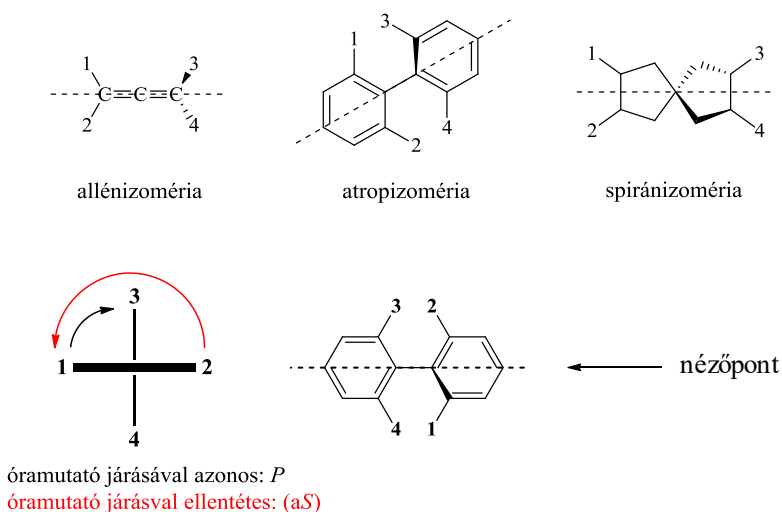


15. ábra Természetes eredetű homo- és heterodimer *bisz*-izokromán (47-50) és izokromán/*p*-benzokinon dimer (51, 52) származékok.

1.4 Axiális kiralitás és jelentősége

Számos királis molekulában található olyan sztereogén elem, amit nem tudunk megfelelően definiálni az *E/Z* (*cisz-transz*) vagy *R/S* (rectus-sinister) sztereokémiai jelölőkkel. Az axiális kiralitásból eredő optikai aktivitás a 20. század eleje óta ismert, melyet elsőként Christie és Kenner írtak le helyesen 1922-ben.³⁷

Axiális kiralitásról akkor beszélhetünk, amikor egy gátolt rotációval jellemezhető tengely mentén négy szubsztituens páronként két, egymással nem párhuzamos síkban helyezkedik el. A négy szubsztituens között lehetnek azonosak, de az egy síkban elhelyezkedőknek eltérőnek kell lenniük (1, 2, 3, 4). Az axiális kiralitás különböző típusait figyelhetjük meg allének (allénizoméria), spiránvázás vegyületek (spiránizoméria) és biaril rendszerek esetében (atropizoméria) a 16. ábrán.



16. ábra Axiális kiralitás típusai négy különböző ligandummal szemléltetve.

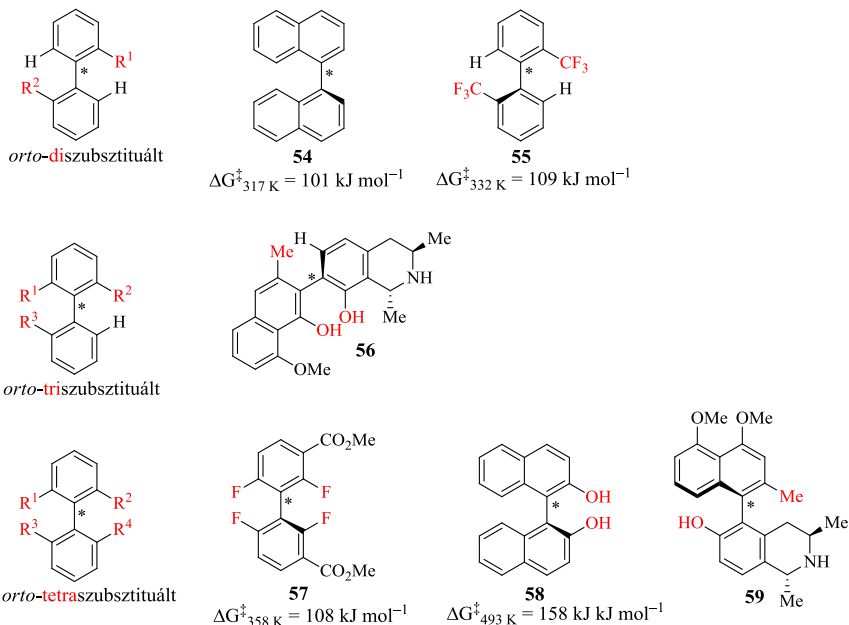
Az axiális kiralitásért felelős sztereogén elemeket az *aR/aS*- vagy *M/P*-sztereodeszkriptorokkal jellemezhetjük. A kiralitás meghatározásához a tengely irányából tekintünk a molekulára és rangsoroljuk a szubsztitu-

tuenseket úgy, hogy a közelebb eső szubsztituensek magasabb prioritással rendelkeznek, mint a távolabb esők ($1 > 2 > 3 > 4$). Amennyiben az $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ körüljárási irány az óramutató járásával megegyező, akkor a vegyület axiális kiralitása (*aR*) vagy *M*, amennyiben az óramutató járásával ellentétes, akkor (*aS*) vagy *P*. Nincs jelentősége annak, hogy melyik irányból tekintünk a tengelyre, mert azonos eredményhez fogunk jutni (16. ábra).³⁸

Az atropizoméria fontos alapfeltétele a biaryl tengely mentén kialakuló gátolt rotáció. Minél nagyobb térkitöltésű szubsztituensek találhatók a biaryl tengely mentén az *orto*-helyzetben, annál magasabb a rotációs energiagát, tehát annál gátoltabb a rotáció. A hőmérséklet kritikus paraméter, ugyanis a sztérikusan kevésbé zsúfolt biaryl vegyületek biaryl tengelye alacsonyabb hőmérsékleten kevésbé fordulhat át, míg szobahőmérsékleten vagy melegítésre a termodinamikailag kedvezményezett, stabilabb atropizomer kerül túlsúlyba. Nem áthidalt szerkezetű biaryl vegyületekben az *orto*-helyzetű szubsztituensek sztérikus taszítás révén növelik az atropizomerizációs energiagátat. A taszító hatás mértéke a szubsztituensek méretétől, van der Waals sugaraik nagyságától függ az alábbi sorrend szerint: $I > Br > Me > Cl > NO_2 > COOH > OMe > F > H$. Általánosan elfogadott szemlélet szerint akkor beszélünk stabil konfigurációs atropdiasztereomerekről, amennyiben adott körülmények és hőmérséklet mellett legalább 1000 s (16,7 perc) felezési idővel (τ) jellemezhetők.³⁹ Ennek értelmében a minimális szabadenergia-gát (ΔG^\ddagger) értéke a hőmérséklettől függően változik: $\Delta G^\ddagger_{200\text{ K}} = 61,6\text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta G^\ddagger_{300\text{ K}} = 93,5\text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta G^\ddagger_{350\text{ K}} = 109\text{ kJ mol}^{-1}$. A konfigurációs stabilitást alapvetően három fő tényező határozza meg:

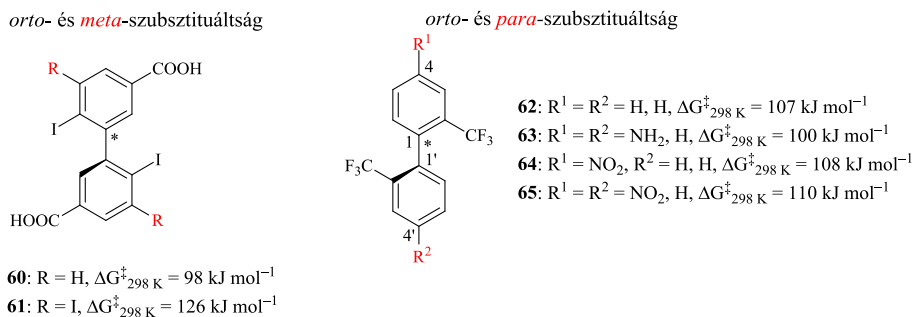
- 1) a biaril tengely közelében lévő szubsztituensek összesített sztérikus igénye;
- 2) hidak megléte (hossz, merevség);
- 3) atropizomerizációs mechanizmusok kiváltására hajlamos környezeti tényezők (kémiai, fotokémiai).

A nem áthidalt, *orto*-monoszubsztituált biaril vegyületek nem képeznek stabil atropizomereket szobahőmérsékleten. *Orto*-diszubsztituált biaril vegyületeknél atropizóméria szobahőmérsékleten csak akkor figyelhető meg, ha a tengely mentén mindkét csoport terjedelmes, mint az 1,1'-binaftol (**54**) és a 2,2'-*bisz*(trifluorometil)bifenil (**55**) esetében. Az *orto*-trisubsztituált biaril származékok rendszerint már stabil atropizomereket képeznek, azonban a kis méretű szubsztituensek továbbra is lehetővé tehetik az atropizomerek egymásba alakulását. A tetrahidroizokinolin és 1-naftol egységeket tartalmazó dionkofillin E (**56**) esetében megfigyelték, hogy az atropizomerizáció szobahőmérsékleten néhány órán belül megtörténik az *orto*-trisubsztituált tengely menti rotáció révén. Az *orto*-tetrasubsztituált biaril vegyületek vonatkozásában a konfigurációs stabilitás még akkor is biztosított, ha a szubsztituensek mindegyike kis térkitöltésű, mint a tetrafluorbifenil (**57**) esetében ($\Delta G_{358}^{\ddagger} = 108 \text{ kJ mol}^{-1}$). A rotációs energiagát olyan magas a BINOL (**58**) esetében, hogy erélyes körülmények között is megőrzi konfigurációját. Az atropizomerizációhoz szükséges hőmérséklet egyes biaril származékoknál (**59**) olyan magas lehet, hogy hamarabb bekövetkezik a vegyület bomlása, mint a konfiguráció inverziója (17. ábra).³⁹



17. ábra Az *ortho*-helyzetű szubsztituátság hatása a rotációs energiagát mértékére.

A *meta*-helyzetekben lévő nagyméretű szubsztituensek az *ortho*-helyzetű szubsztituensek rögzítésével növelik a biaril vegyületek rotációs energiagátját, konfigurációs stabilitását (**60**, **61**). A *para*-helyzetű szubsztituensek főként elektronikus effektusokkal befolyásolják a rotációs energiagátat, amint azt a 4,4' szubsztituált származékok (**62-65**) esetében is láthatjuk.

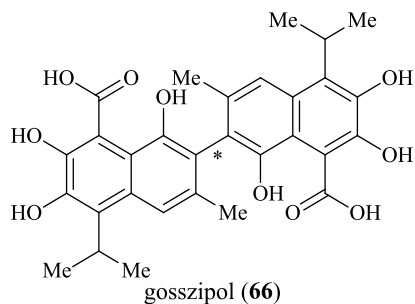


18. ábra A *meta*- és *para* helyzetekben lévő csoportok hatása a rotációs energiagát mértékére.

A C-4 pozíciókban lévő elektronküldő csoportok (pl. NH₂, OMe, OH) növelik a C-1 sp³ karakterét, ezzel elősegítve a biaril tengely inverzióját. Ezzel szemben az elektronvonzó csoportok (pl. NO₂, COOH, halogének) csökkentik az elektronsűrűséget a C-1 pozícióban, korlátozzák a síkon kívüli mozgást, és ezáltal az energiagát növekedését eredményezik (18. ábra).³⁹

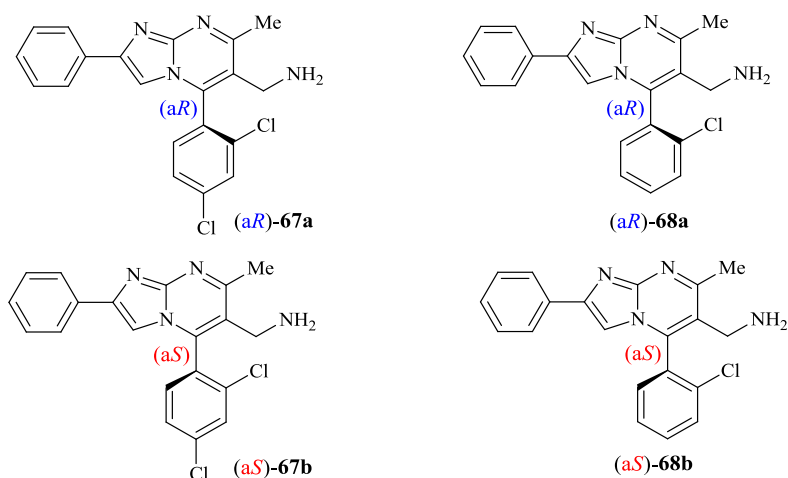
A doktori munkám során olyan *orto*-triszubsztituált *bisz*-izokromán származékokat állítottam elő, melyek esetében a biaril tengely rotációs energiagát értéke ($\Delta G^\ddagger_{300\text{ K}} \gg 93,5 \text{ kJ mol}^{-1}$) megfelelően nagy-nak bizonyult az atropdiasztereomerek konfigurációs stabilitásához.

A regisztrált gyógyszermolekulák és kísérleti stádiumban lévő vegyületek között nagy számban található stabil axiális kiralitású biaril vegyületek. Számos olyan axiális kiralitású vegyület ismert, melynél az (*aS*)/(*aR*) atropizomerek közül csak az egyik mutatja a kívánt és megfelelő mértékű bioaktivitást. A természetes eredetű Bcl-2-gátló **66** gosszipol (19. ábra) és egyes származékait Kang és Dodou kutatócsoportjában tanulmányozták, ahol (*aR*)-atropizomerekhez rendelték a daganatellenes aktivitást.^{40,41} Egy másik vizsgálatban⁴² szintén rámutattak a gosszipol atropizomerek eltérő farmakológiai aktivitására, ugyanis hím hörcsögök nemzöképtelenné tételére csak az (*aR*)-atropizomer volt alkalmas.



19. ábra A természetes eredetű Bcl-2-gátló gosszipol szerkezete.

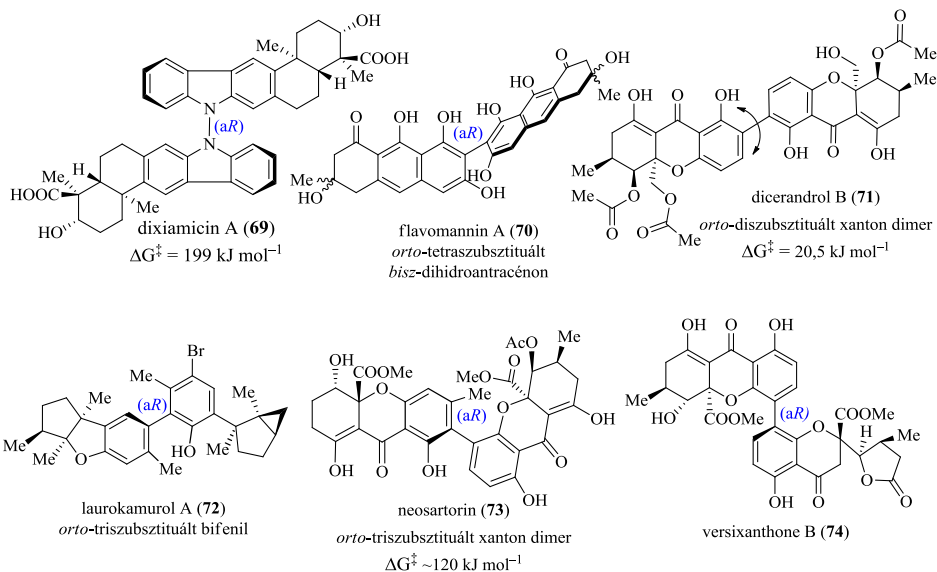
A Bristol-Myers Squibb gyógyszergyártó cég munkatársai⁴³ a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP4) fehérjégátoló biaril vegyületek (**67a**, **67b**, **68a**, **68b**) szerkezet-hatás összefüggés vizsgálatát végezték el, melynek eredményeként az (*aR*) abszolút konfigurációjú vegyületeket (**67a**, **67a**) 27-szer és 71-szer hatásosabbnak találták az (*aS*)-enantiomerjeikkel (**68b**, **68b**) összevetve (20. ábra).



20. ábra DPP4 fehérje gátló vegyületek eltérő axiális kiralitással és hatáserősséggel.

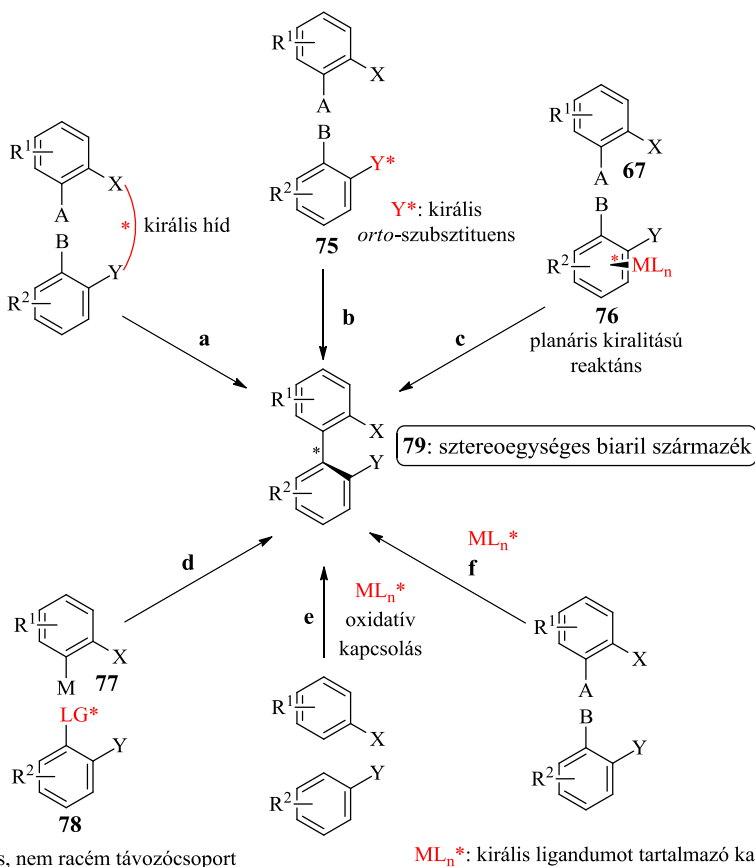
A gyógyszerkutatás szempontjából látható, hogy milyen nagy jelentősége van az atropszelektív biaril kapcsolásnak, valamint a szerkezet-vizsgáló analitikai módszereknek. Napjainkban a természetes és újonnan előállított szintetikus vegyületekben található centrális és axiális kiralitáselemek egymás melletti meghatározása nagy kihívást jelentő feladat, és sokszor több módszer együttes alkalmazása sem vezet biztos eredményhez. A Debreceni Egyetem Heterociklusok szintézise és sztereokémiája kutatócsoportban számos olyan természetes eredetű biaril vegyület abszolút konfigurációját határozták meg, melyek egyaránt tartalmaztak izolált centrális és axiális kiralitáselemeket. Az axiális és centrális kiralitáselemek konfigurációjának meghatározására ECD, VCD és OR

méréseket és a kiroptikai adatok DFT számítását végezték el. Néhány jellemző, vizsgált természetes biaril származék szerkezete látható a 21. ábrán. A dixiamicin A⁴⁴ (**69**) olyan természetes biaril származék, mely az sp³ hibridállapotú nitrogénatomok között sztereogén biaril *N-N* szigma kötést tartalmaz. Az abszolút konfigurációját a kutatócsoportunkban határozták meg ECD számítások alapján. A citotoxikus hatású *orto*-tetraszubsztituált homodimer flavomannin A⁴⁵ (**70**) esetében viszont az ECD és VCD módszerek együttes kombinációja sem volt elegendő a centrális kiralitáselemek abszolút konfigurációjának meghatározására, ugyanis ezeket javarészt a biaril tengely axiális kiralitása határozta meg. A dicerandrol B⁴⁶ (**71**) olyan *orto*-diszubsztituált heterodimer származék, amiben a biaril tengely rotációs energiagátja túl alacsony ahhoz, hogy atropdiasztereomerek jöhessenek létre. A biaril tengely mentén megvalósuló rotációval eltérő helicitású konformerek keletkeznek, amik oldatban egyensúlyban vannak egymással. A biaril tengelyre számolt 20,5 kJ mol⁻¹ energiagát értéke összhangban volt a biaril tengely menti szabad rotációval. Az axiális kiralitású *orto*-triszubsztituált dimer származékok, mint például a laurokamurool A⁴⁷ (**72**) és a neosartorin⁴⁸ (**73**) nagy rotációs energiagáttal rendelkeznek, amit az utóbbi esetben DFT számolással is igazoltak. A versixanthone B⁴⁹ (**74**) egy *orto*-diszubsztituált heterodimer származék, és a nagy rotációs energiagátnak köszönhetően axiális kiralitása van. A dixiamicin A (**69**) és a laurokamurool A (**72**) vegyületek monomer egységeit külön is izolálták. A monomer egységeken elvégzett kiroptikai vizsgálatok lehetővé tették a centrális kiralitáselemek hozzárendelését is, ami a dimer szerkezetekből nem lett volna lehetséges.



21. ábra Természetes eredetű biaril típusú vegyületek szerkezete, abszolút konfigurációja és a számolt biaril rotációs energiáját.

Manapság sem triviális szintetikus és sztereokémiai kihívást jelent sztereoeegyes, axiális kiraitású biaril vegyületek (79) előállítására atropszelektív biaril kapcsolással (22. ábra). A reakció megvalósulhat szubsztrát-kontrollált diasztereoselektív (a, b, c) vagy enantioszelektív kapcsolással (d, e, f).³⁹ A diasztereoselektív biaril kapcsolási reakció során királis indukció valósulhat meg a két aril egységet összekapcsoló, kiralitáscentrumot tartalmazó áthidalás révén⁵⁰ (a), továbbá, ha a reaktánsok közül az egyik centrális⁵¹ (75) vagy planáris⁵² (76) kiralitáselemet tartalmaz (b, c). Enantioszelektív biaril kapcsolást hajthatunk végre egy elemorganikus aril származék (77) és egy királis, nem racém távozócsoportot tartalmazó aril vegyület (78) között (d).⁵³ A katalizátor-kontrollált enantioszelektív biaril kapcsolások során (e, f) az enantioszelektivitást királis, nem racém ligandum-átmenetifém komplexek alkalmazása biztosítja, ami megvalósulhat oxidatív biaril kapcsolással⁵⁴ vagy keresztkezelési reakcióval.⁵⁵

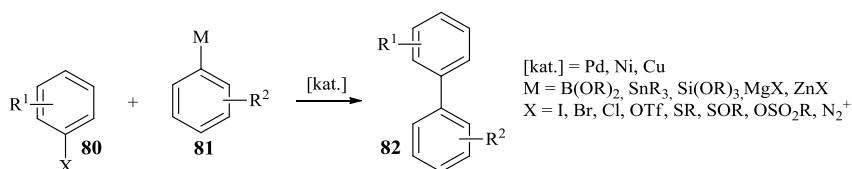


22. ábra Atropszelektív biaril kapcsolási reakciók típusai: diasztereoselektív: **a, b, c**; enantiozelektív: **d, e, f**. LG*: királis távozócsoport; ML_n^* : királis ligandumátmenetifém komplex.

1.5 Keresztkapcsolási reakciók C-C kötés kialakítására

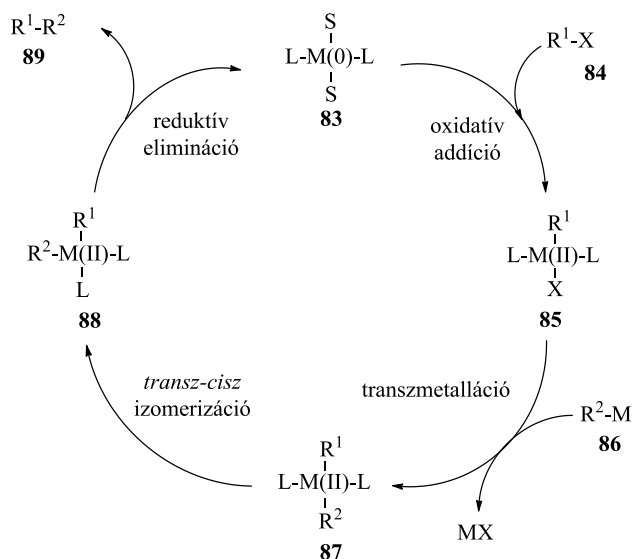
A *bisz*-izokrománok előállításának kulcslépése a biaril kapcsolási reakció, amit palládium-katalizált szén-szén keresztkapcsolási reakcióval végeztünk el. A szén-szén kötés kialakítására hatékony módszerek és népszerűek az átmenetifémek, például Pd, Ni, Cu által katalizált keresztkapcsolási reakciók. A reakcióban résztvevő katalizátorok többnyire nulla oxidációs állapotú Pd vagy Ni komplexek, amikhez megfelelő ligandumot alkalmaznak a katalizátor stabilitásának, és bizonyos esetekben a reakcióelegy homogén voltának biztosításához. Az aktív katalizátor előállítása

legtöbbször *in situ* módon történik az adott fém sójából, például palládium-acetátból. A keresztkapcsolási reakció során (23. ábra) aril-halogenideket, vagy más jó távozócsoportot tartalmazó vegyületet (**80**) reagáltatnak nukleofil sajátságú szénatomot tartalmazó, Mg, Si, Sn, Zn vagy B elemorganikus vegyülettel (**81**) átmenetifém-katalizátor és megfelelően választott ligandum jelenlétében (ML_n). Ligandumként elsősorban foszfin származékokat használnak, és a ligandumok a katalizátorra, és a reakció kimenetelére gyakorolt hatása nem mindig teljesen ismert.⁵⁶



23. ábra Általános séma biaril tengely kialakítására szén-szén keresztkapcsolási reakcióval.

A körfolyamat első lépése egy oxidatív addíció, melynek során az M(0) átmeneti fém beékelődése valósul meg a C-X kötésbe, ami átpolarizálja a szénatomot, és a fém oxidációval +2 oxidációs állapotba [M(II)] lép (**83** + **84** → **85**). A következő lépés a transzmetallálás, ahol C-M-C kötést tartalmazó *transz* fémorganikus vegyület keletkezik (**85** + **86** → **87**). A *transz-cisz* izomerizációt követően a **88** intermedierből redukatív eliminációval képződik a **89** kapcsolt végtermék, és az M(II) redukciójával a nulla oxidációs állapotú M(0) fémvegyület jön létre, ami az újabb ciklust indíthatja (24. ábra).⁵⁷

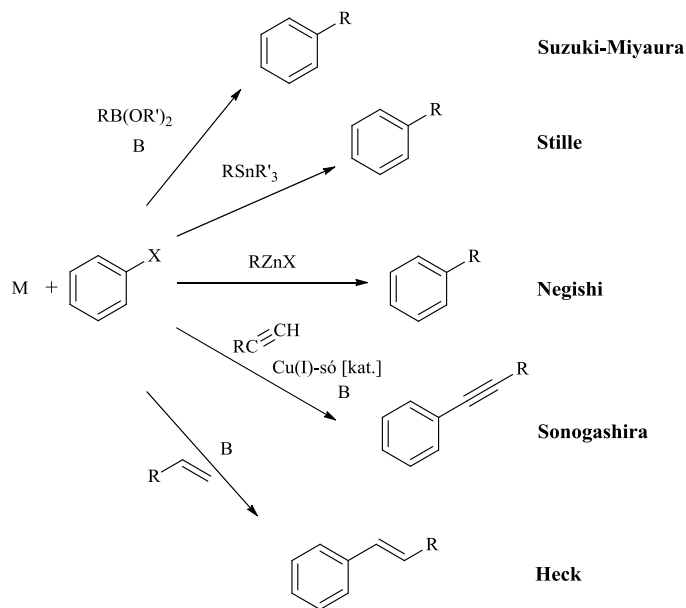


24. ábra Szén-szén keresztcapsolási reakciók általános mechanizmusa. X: OTf, I, Br, Cl; M: B(OR)₂, ZnX, MgX, SnBu₃, SiR'₃; S: DMF, 1,4-dioxán, DMSO, H₂O; L: foszfinligandumok.

A leggyakrabban használt katalizátorok palládium vegyületek, melyekből igen nagy repertoár áll rendelkezésre. A körfolyamatba belépő palládium oxidációs számának nullának kell lennie. Palládium forrásként alkalmazhatunk Pd(II) sókat, például Pd(OAc)₂, (Ph₃P)₂PdCl₂, PdCl₂ reagenteket redukáló partnerrel (trifenilfoszfínnal) együtt, vagy eleve Pd(0) tartalmú katalizátorból [Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄] indulhatunk ki. Az X távozócsoport típusa alapján a következő reaktivitási sor írható le: OTf > I > Br > Cl. A reakcióhoz szükséges bázis vagy nukleofil (pl. KOAc, Cs₂CO₃, CsF, K₂CO₃, Na₂CO₃, Et₃N) használata, ami savmegkötő és egyben aktiváló funkciót is ellát a körfolyamatban. Ipari mértékű reakció kivitelezésénél fontos szempont a reagentek és a katalizátor toxicitása, az adott ligandum és katalizátor esetén pedig a kapcsolási reakció méretnövelhetősége.

A nukleofil kapcsoló partner típusa alapján megkülönböztetünk Suzuki-Miyaura [RB(OR)₂], Stille (RSnR'₃), Negishi (RZnX),

Sonogashira [alkin, Cu(I)-só] és Heck (olefin) szén-szén keresztkapecsolási reakciókat (25. ábra).



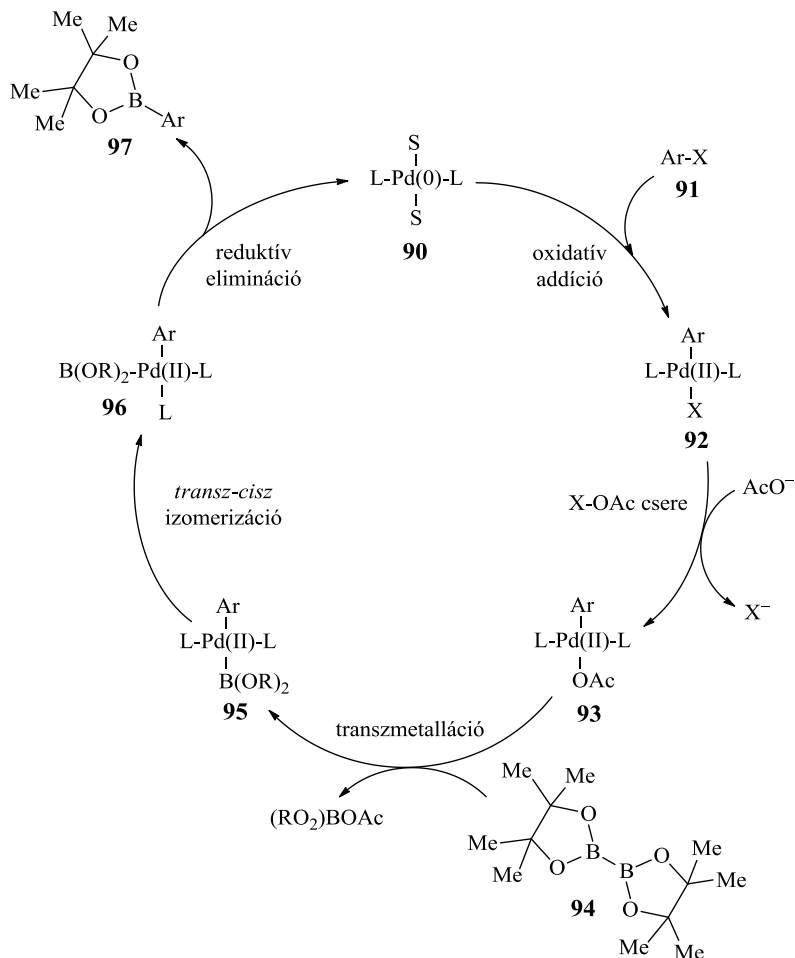
25. ábra Keresztkapecsolási reakciók típusai. X: OTf, I, Br, Cl; M: Pd, Ni, Cu, Fe; B: bázis; R: aril, alkil, alkenil, allil, alkinil.

A doktori munkám során konkrétan Miyaura boronálást és Suzuki kapcsolást alkalmaztam az axiális kiralitású biaril származékok előállítására, így ezeket ismertetem részletesen.

1.5.1 Miyaura boronálás és Suzuki keresztkapecsolási reakció

A Miyaura boronálási reakcióban^{58,59,60} egy aril-halogenid származékot és egy bórvegyületet [pl. *bisz*(pinakolato)diboron, boronsav] reagáltatunk Pd(0) katalizátor mellett bázis (KOAc, NaOAc, KOPh) jelenlétében. A boronálást elvégezhetjük aril-lítium vagy Grignard-reagens és elektrofil jellegű bórvegyület alkalmazásával is, azonban a fémorganikus vegyületek erős nukleofil és bázikus jellegét nem tolerálják az észter, karbonil, nitro és ciano funkciós csoportok. A Pd(0) katalizált Miyaura boronálás esetében ilyen korlátozás nincs, ugyanis ezek a funk-

ciós csoportok a Miyaura boronálási reakció körülményei mellett nem érzékenyek. A reakció mechanizmusát a **94** bisz(pinakoláto)diboron (B_2pin_2) bórvegyülettel mutatom be a 26. ábrán.

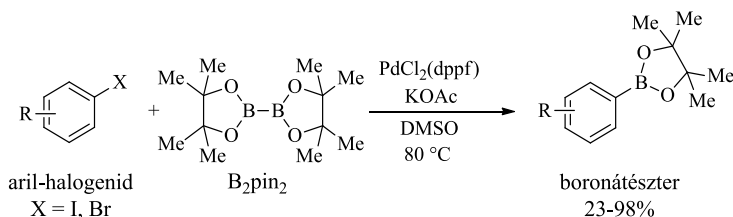


26. ábra Miyaura boronálási reakció általános mechanizmusa bisz(pinakoláto)diboronnal szemléltetve.

A körfolyamat első lépésében a Pd(0) oxidatív addíciója játszódik le az aril-halogeniddel ($90 + 91 \rightarrow 92$), majd az így létrejövő intermedierben az X^- távozócsoport cserélődik le acetátra (**93**). Ezt követően lép be a ciklusba a bisz(pinakoláto)diboron (**94**) és következik be a transzmetallációs folyamat ($93 + 94 \rightarrow 95$). A bóratom oxofil sajátosságú, ami további

hajtóerő a transzmetalláció folyamatában. A keletkezett tetraédres vegyület (95) *transz-cisz* izomerizációja a *cisz* konfigurációjú vegyületet (96) eredményezi. A körfolyamat végén a 97 boronátészter származékot a redukzív elimináció során kapjuk meg. A reakció sebességére az alkalmazott oldószer polaritása is jelentős hatással van, és ennek alapján az oldószerekre a következő reaktivitási sor adható meg: DMSO \geq DMF > 1,4-dioxán > toluol. A boronálási reakció eredményeként az aril-halogenidhez képest egy jóval reaktívabb vegyülethez juthatunk, mellyel enyhébb reakciókörülmények között hajthatunk végre szén-szén keresztkapcsolási reakciókat.

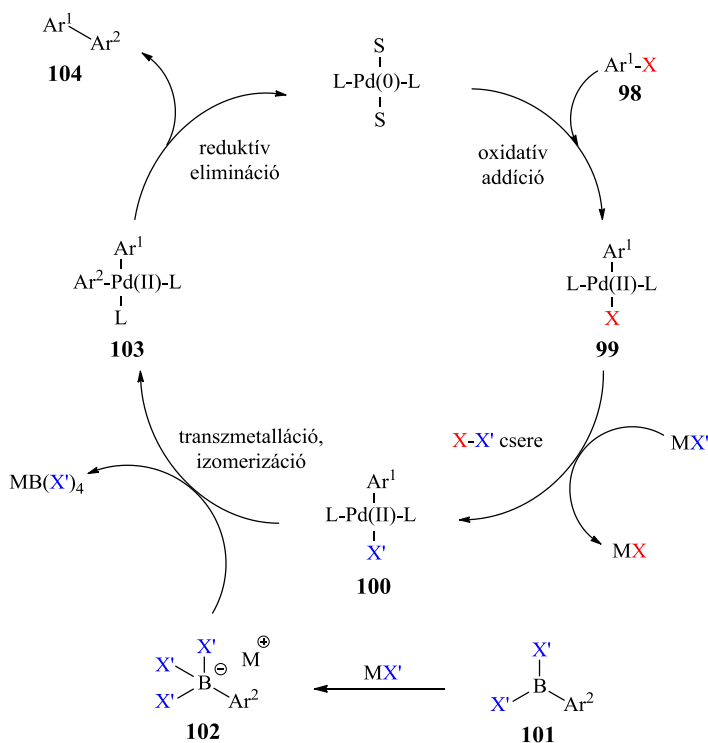
Ishiyama és munkatársai⁵⁸ brómbenzolból kiindulva állítottak elő boronátészter származékot B₂pin₂-nal. A reakciót 80 °C-on hajtották végre, vizsgálták az alkalmazott bázis, palládium-foszfín katalizátor és oldószer minőségének hatását a reakció kimenetelére. A reakcióban használt enyhébb bázissal, a KOAc-tal magasabb hozamot és szelektivitást sikerült elérniük, szemben az erősebb bázisokkal (K₃PO₄, K₂CO₃), melyekkel nem kívánt melléktermékeket és alacsonyabb hozamot kaptak. Katalizátorként PdCl₂(dppf) minősült a leghatékonyabbnak. A már optimalizált reakció körülményekkel egyéb aril-halogenidekkel is elvégezték a boronátészterek előállítását, és az általános reakcióegyenletet a 27. ábra mutatja be.



27. ábra Általános reakcióegyenlet boronátészter származékok előállítására.

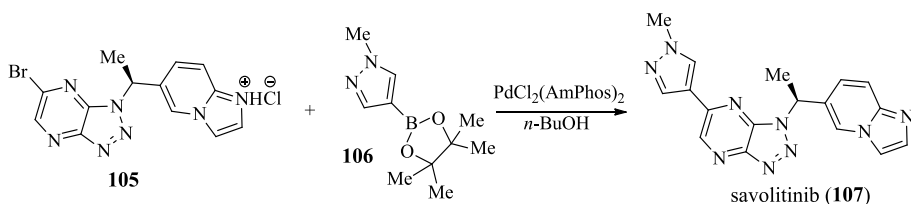
A Suzuki kapcsolási reakció^{61,62,63,64} mechanizmusa (28. ábra) a

Miyaura boronáláséhoz hasonló módon írható le. A boronátészter származékot (**101**) egy megelőző lépésben bázissal (NaOH, *t*-BuONa) vagy nukleofillel (KF, CsF) aktiváljuk. Az így létrejövő tetraédes szerkezetű bórvegyület (**102**) a Pd(II)-tartalmú **100** elemorganikus intermediérral reagál, majd transzmetalláció, izomerizáció és redukzív elimináció révén jön létre a kívánt biaril végtermék (**104**).



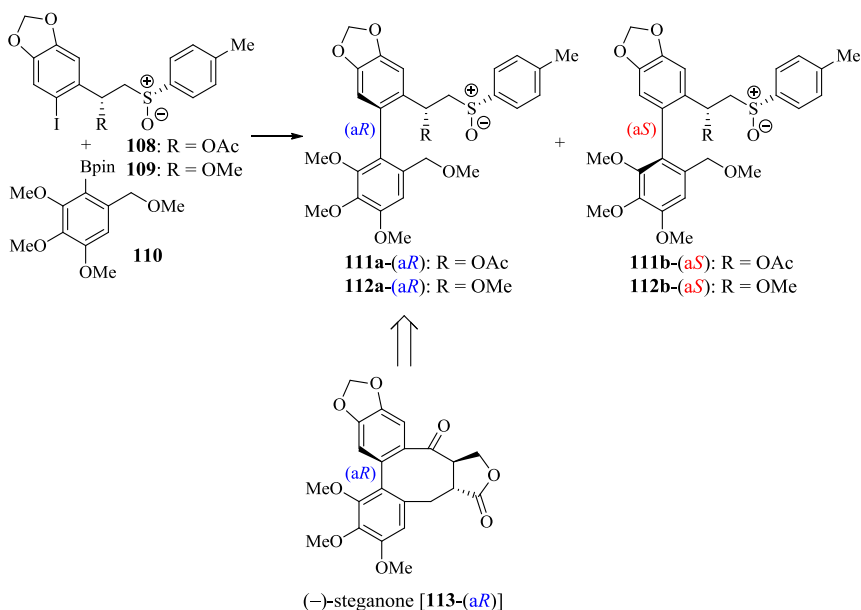
28. ábra Suzuki keresztkapcsolási reakció általános mechanizmusa. X: OTf, I, Br, Cl; X': OH, *Ot*-Bu, F; M: Na, Cs; L: foszfinligandumok; S: DMF, 1,4-dioxán, DMSO, H₂O.

A Suzuki reakciót gyógyszerhatóanyagok ipari szintézise során alkalmazzák. A savolitinib (**107**) egy tirozin-kináz gátló hatású gyógyszerhatóanyag, ami Suzuki kapcsolási reakcióval nagy mennyiségben (150 kg) is előállítható.⁶⁵ Farmakológiai vizsgálatok alapján előrehaladott vagy metasztatikus papilláris vesesejtes karcinóma és nem-kissejtes tüdőkarcinóma kezelésében egyaránt ígéretesnek bizonyult (29. ábra).



29. ábra Savolitinib gyógyszerhatóanyag előállítása Suzuki keresztkapcsolási reakcióval.

A (-)-steganone⁶⁶ (**113**) egyike a *Steganotaenia araliacea* növényből izolált természetes eredetű dibenzociklooptadién lakton bioaktív származékoknak. A **113** és az izolált rokon szerkezetű vegyületek egereken végzett kísérletben hatékonyan bizonyultak a P-388 leukémia ellen, továbbá *in vitro* vizsgálatban humán orrgarati rákos sejtvonalon (KB). A (-)-steganon (**113**) totálszintézise során alkalmazott kulcsintermedierek előállítását (30. ábra) Yalcouye és munkatársai szubsztrát-kontrollált diasztereoszelektív Suzuki kapcsolással valósították meg. *Orto*-monoszubsztituált jódszármazékokat (**108**, **109**) reagáltattak *orto*-diszubsztituált aril-pinakolboronáttal (**110**). Különböző palládium katalizátorok és foszfinligandumok mellett vizsgálták a reakció diasztereoszelektivitását. A keletkezett biaril vegyületek (**111a**, **111b**, **112a**, **112b**) diasztereomer arányát ¹H NMR mérések alapján határozták meg.



30. ábra A (-)-steganone szerkezete és kulcsintermedierjeinek előállítása diasztereoszелеktív Suzuki kapcsolással.

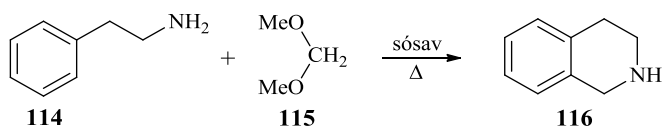
A Suzuki kapcsolás körülményeit a legtöbb funkciós csoport jól tolerálja, így széleskörűen alkalmazható szerves kémiai átalakítások során. Enyhe reakciókörülmények mellett is kivitelezhető, a reakcióelegy pedig egyszerű módon feldolgozható. A Suzuki reakció akár vizes közegben vagy heterogén fázisú rendszerben (toluol/víz) is elvégezhető, ugyanis az alkalmazott boronsav és boronátészter származékok nem érzékenyek oxigénre és a nedvességre. Heterogén fázisú rendszer esetében fázis-transzfer-katalizátor (pl tetrabutilammónium-bromid) alkalmazása jelentősen gyorsíthatja a reakciót, továbbá a kitermelést is növelheti.⁵⁶

Nagy kihívást jelenthet, ha a Suzuki kapcsolásban használni kívánt boronátészter vagy aril-halogenid származékok nem állnak rendelkezésünkre és az előállításuk problémásnak minősül. Ilyen probléma lehet a boronátészter képzésnél a reakció sikertelensége, aacsony hozam, az aril-halogenidek előállításánál pedig a regioszelektivitás hiánya és a

regioizomerek elválasztásának nehézsége. További gondot okozhat a kapcsolási reakció során a halogén és/vagy bór lecserélődése hidrogénatomra. Az eddigi tapasztalataink alapján boronátészter transzferálási reakció is megvalósulhat, amelynek során a Bpin egység vándorlása történik meg az aril-halogenid szubsztrátra. A reakciópartnerek előállíthatósága, a megfelelő foszfinligandum, valamint palládium katalizátor megtalálása lényegében eldöntheti, hogy használható-e a Suzuki keresztkapcsolási reakció a kívánt biaril típusú vegyület előállítására.

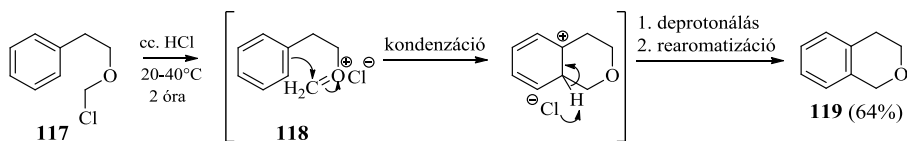
1.6 Oxa-Pictet-Spengler reakció

Doktori munkám során az izokromán váz kialakítását oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióval⁶⁷ végeztem el az 1-arilpropán-2-ol szubsztráton vagy alegységen. Pictet és Spengler⁶⁸ 1911-ben 2-feniletánaminból (**114**) dimetoximetán (**115**) jelenlétében 1,2,3,4-tetrahydroizokinolint (**116**) állított elő vizes közegben savkatalízis mellett (31. ábra).



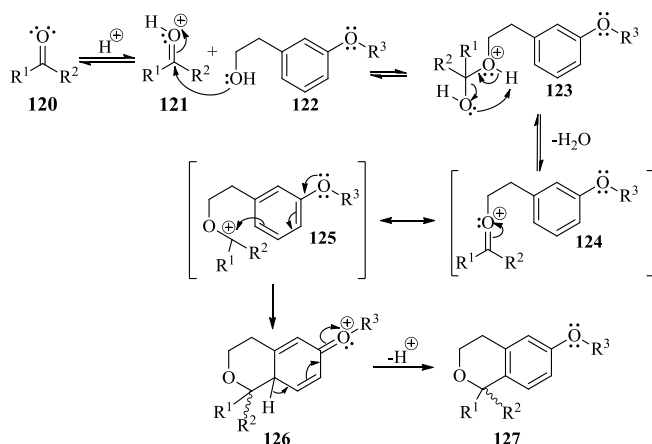
31. ábra Pictet és Spengler által leírt gyűrűzárási reakció.

A gyűrűzárási reakció oxigén analógját Buschmann és Michel végezte el 1935-ben fenetil-klórmetil-éterből (**117**) kiindulva enyhe körülmények mellett⁶⁹ (32. ábra). A **118** oxokarbéniumion aromás elektrofil szubsztitúciós (S_EAr) gyűrűzárási reakciója deprotonálódás és rearomatizáció után a **119** izokrománt eredményezte.



32. ábra Izokromán váz kialakítása klórmethyl-éter származékból kiindulva.

Gyakran 1-arylpropán-2-ol származékokat reagáltatnak oxovegyületekkel (aldehid, keton) Brønsted- vagy Lewis-sav katalizátor jelenlétében. Az oxovegyületek egyéb védett származékaival (acetál, ketál) is megvalósítható a reakció. Amennyiben az aromás gyűrű elektronküldő csoportokat tartalmaz, úgy a gyűrűzárás hatékonysága növelhető. A Brønsted- vagy Lewis-sav által katalizált reakció részletes mechanizmusát Wünsch és Zott⁷⁰ cikke alapján mutatom be a 33. ábrán.

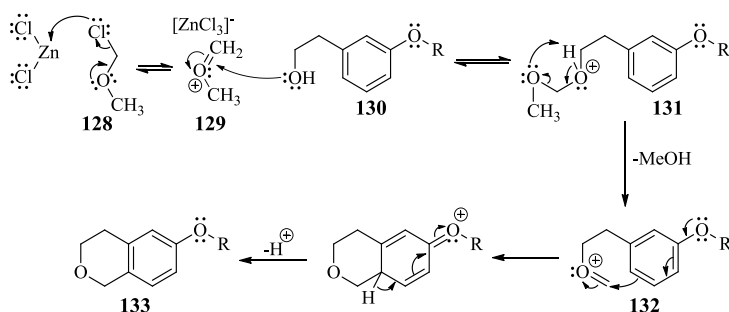


33. ábra Az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció mechanizmusa. R^1 , R^2 : H, Ar, alkil; R^3 : H, alkil.

A reakció mechanizmusa három fő lépésből áll. Első lépésben a karbonil szénatom aktiválása történik meg ($120 \rightarrow 121$), amikor a sav protonálja az oxovegyület (120) oxigénjét. Ennek hatására a 122 hidroxilcsoportjának oxigénje fog támadni a karbonilcsoport elektrofil szénatomjára, aminek eredménye a 123 félacetál/félketál származék lesz. A következő lépésben vízvesztéssel egy aktivált oxokarbéniumion (124)

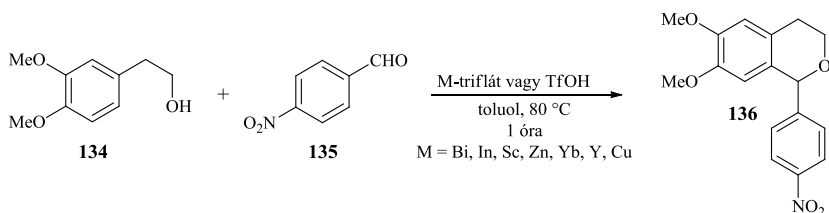
képződik, ami az aktivált aromás gyűrűvel S_EAr reakcióba lép (**125** \rightarrow **126**), és végül protonvesztést és rearomatizációt követően alakul ki az izokromán váz (**127**).

Amennyiben a C-1 pozícióban nem kívánunk új kiralitáscentrumot kiépíteni, alkalmazhatunk klórmetil-metil-étert (MOMCl) Lewis-sav katalízissal (pl. $ZnCl_2$) a C-1 pozícióban szubsztituálatlan izokromán származékok előállítására (34. ábra). A MOMCl (**128**) adduktot képez (**129**) a cink-kloriddal és így a **130** hidroxilcsoportjának oxigénje nukleofilként támad a létrejövő addukt metilidén szénatomjára vegyes acetált (**131**) eredményezve. A vegyes acetátból savkatalízis hatására ismét egy metilidén csoportot tartalmazó oxónium intermedier (**132**) keletkezik, amelyből a fentiekhez hasonlóan keletkezik az izokromán váz (**133**).



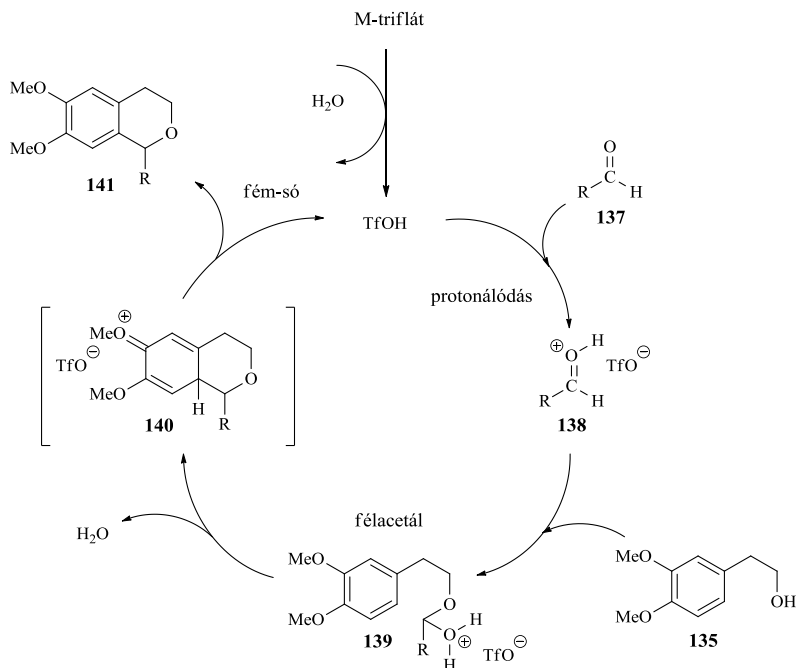
34. ábra C-1 szubsztituálatlan izokromán származékok előállítása klórmetil-metil-éterrel. R: H, alkil.

Bouguerne és munkatársai⁷¹ különböző fém-triflátokkal (M-triflát), valamint TfOH-val katalizált oxa-Pictet-Spengler reakcióval hatékonyan állítottak elő C-1 szubsztituált izokromán származékokat. A fém katalizátorok vizsgálata során a modell reakcióban 2-(3,4-dimetoxifenil)etanolt (**134**) és 4-nitrobenzaldehydet (**135**) alkalmaztak (35. ábra).



35. ábra Oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció különböző fém-triflátok (0,01 ekv.) vagy TfOH (0,1 ekv.) alkalmazásával; hozamok > 91%.

A TfOH által katalizált gyűrűzárási reakció mechanizmusa a **134** példáján (36. ábra) hasonlóan írható fel a már korábban bemutatott 2-feniletanol reakciójához (lásd 33. ábra).

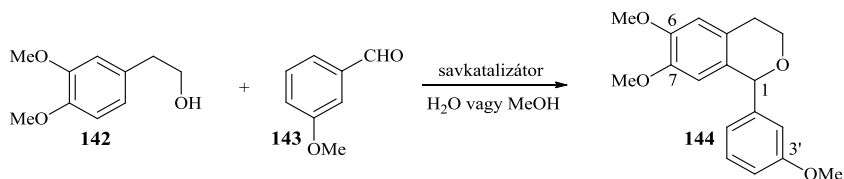


36. ábra Fém-triflátokkal katalizált oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció mechanizmusa. M: Bi, In, Sc, Zn, Yb, Y, Cu; R: alkil, aril.

Látható, hogy fém-triflátok alkalmazásakor *in situ* módon keletkezik TfOH, amihez elengedhetetlen a víz jelenléte. Első lépésben az aldehid származék (**137**) karbonil oxigénjének protonálódása történik meg ($\text{137} + \text{TfOH} \rightarrow \text{138}$). Ezután a **135** alkohol hidroxilcsoportjának oxigénje támad

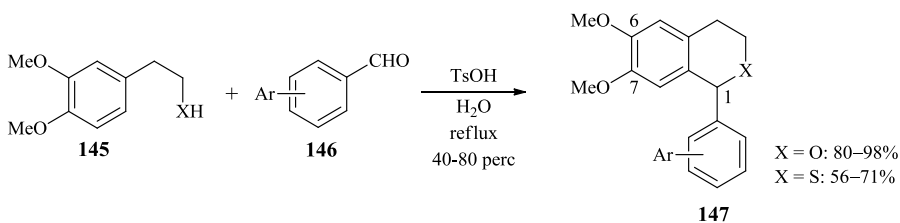
a **138** karbonilcsoportjának szénatomjára, aminek eredményeképpen létrejön egy félacetál (**139**). Vízesztést követően keletkezik az aktivált oxóniumion származék, majd S_EAr reakció játszódik le az aktivált aromás gyűrűvel, végül a protonvesztést és rearomatizációt követően kapjuk meg a kívánt izokromán vegyületet (**141**). Amikor fém-só katalizátorok használatakor a reakcióból molekulaszűrő (4 Å) segítségével kiiktatták a vizet, termék csak nyomokban képződött. A víz kettős szerepet tölt be; egyrészt a fém-sókból hidrolízis révén *in situ* módon generálja a TfOH-at, másrészt pedig bázisként segíti a savas hidrogén eltávolítását az aromás ciklusban (**140** → **141**). Amennyiben a reakcióban keletkező TfOH-at 2,4,6-tri-*tert*-butilpiridinnel (TTBP) semlegesítették (ami bizonyítottan nem reagál fém-triflátokkal), úgy termékképződést egyáltalán nem tapasztaltak. Ennek alapján elmondható, hogy a fém-triflátok az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióban nem viselkednek Lewis-savként. A trifluormetánszulfonsav rendkívül erős Brønsted-sav, ezáltal pedig a gyűrűzárási reakciót is nagyon hatékonyan katalizálja. A fém-sók alkalmazásának előnyeéhez tartozik a biztonságosabb és könnyebb kezelhetőség.

Saeed és munkatársai⁷² vizsgálták az oldószer (víz, metanol), hőmérséklet, reakcióidő és különböző Brønsted-savak hatását az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció kimenetelére. Modell vegyületeknek a 2-(3,4-dimetoxifenil)etanolt (**142**) és 3-metoxibenzaldehidet (**143**) választották. Tapasztalataik alapján a vízben való forralás rövidebb reakcióidőt eredményezett, a vizsgált savkatalizátorok (HCl, H₂SO₄, TsOH) közül pedig a TsOH minősült a leghatékonyabbnak a **144** előállítására (37. ábra). A reagensek és termékek rossz vízoldhatósága miatt a reakció során két fázis figyelhető meg.



37. ábra Vizsgálatok 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxifenil)izokromán előállítására. Savkatalizátor: HCl, H₂SO₄, TsOH.

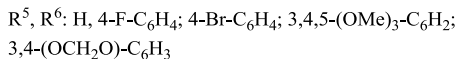
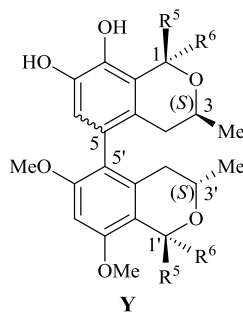
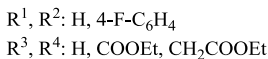
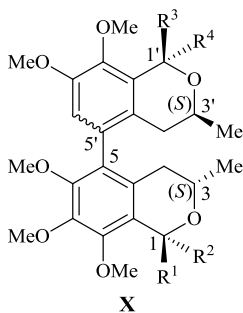
A kutatócsoportban további 1-aryl-6,7-dimetoxizokrománokat és tioizokromán származékokat (**147**) is előállítottak különböző aromás aldehideket (**146**) alkalmazva (38. ábra). A tioizokrománokat hosszabb reakcióidő (60-80 perc) mellett alacsonyabb hozamokkal (56-71%) sikerült előállítaniuk.



38. ábra 1-aryl-6,7-dimetoxizokrománok és tioizokromán származékok előállítása optimalizált körülményekkel.

2. Célkitűzés

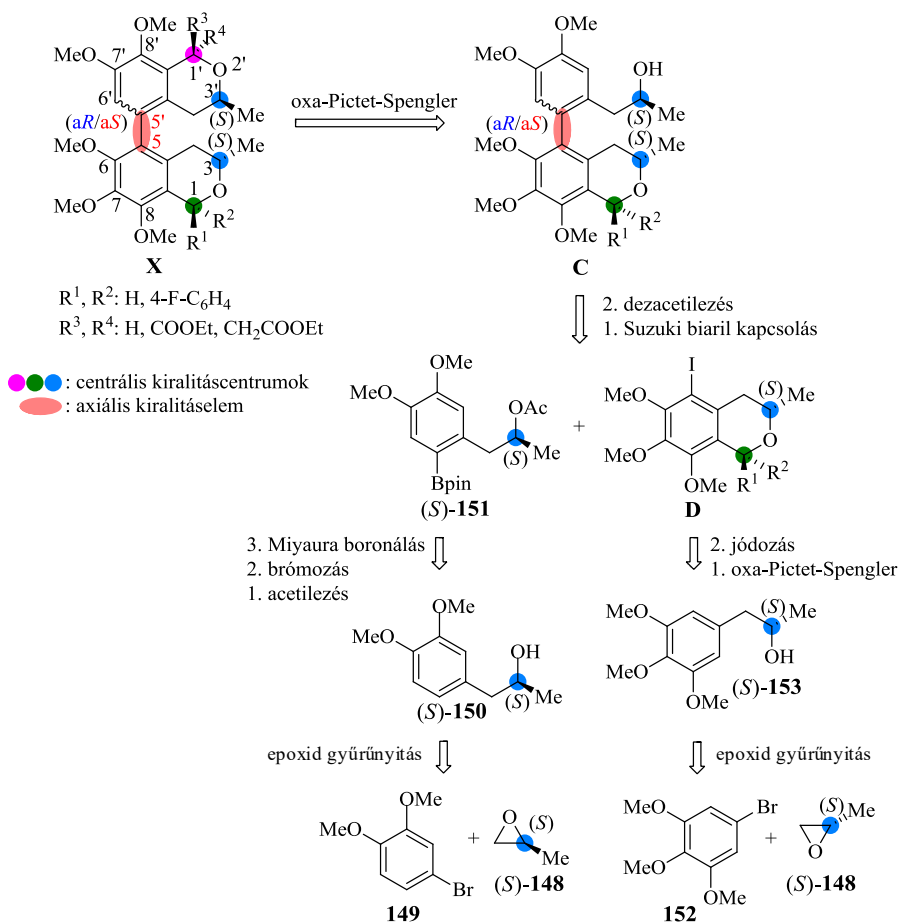
A doktori munkám során optikailag aktív, axiális és centrális kiralitáselemeket egyaránt tartalmazó, *orto*-trisubsztituált, biaril heterodimer *bisz*-izokromán származékok (**X** és **Y**, 39. ábra) előállítását tűztük ki célul. A célkitűzésünk két pont köré csoportosítható, amik az **X** és **Y** célvegyületek szintézisét jelelték eltérő szintézisstratégiával.



39. ábra A heterodimer *bisz*-izokromán célvegyületek általános szerkezete.

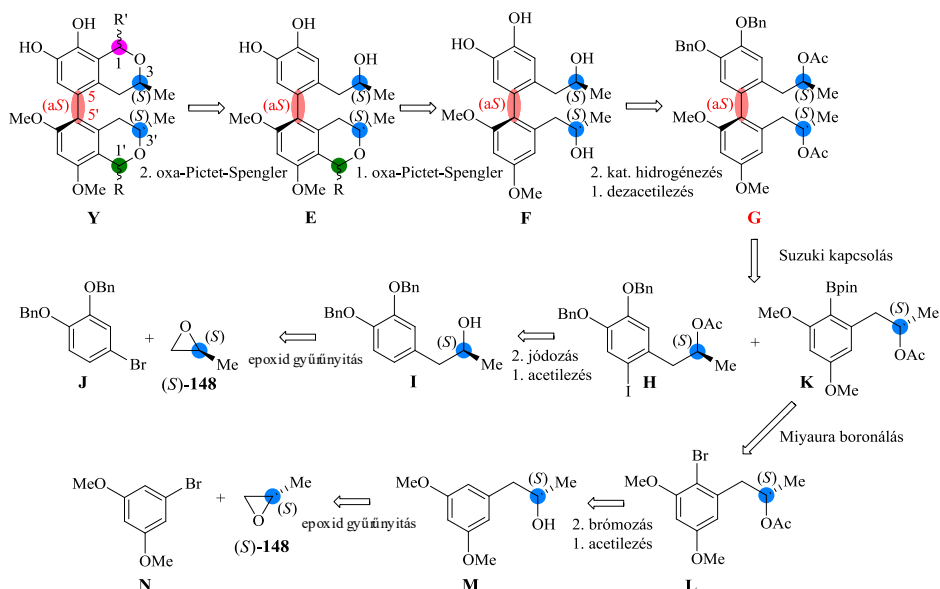
1.) Az **X** célvegyületek előállításának retroszintetikus sémáját a 40. ábra mutatja be, ami a szintézist (*S*)-propilén-oxidra és aril-bromid származékokra vezeti vissza. Ezen származékok előállítását a kutatócsoportban Dr. Kicsák Máté MSc diplomamunkájában leírt eredményeket felhasználva végeztük el.⁷³ Az **X** célvegyületek kondenzált benzolgyűrűi metoxi szubsztituenseket tartalmaznak, továbbá a C-1 és C-1' pozíciókban aril egységgel, hidrogénatomokkal, etoxikarbonil vagy etoxikarbonilmetilcsoportokkal szubsztituáltak. A szintézis során először az optikailag aktív 1-aryl-7,8,9-trimetoxiizokromán (**D**) vázat alakítjuk ki, és ennek jódszármazékát kapcsoljuk Suzuki reakcióban a védett 1-arylpropán-2-ol egységből előállított boronátészter származékkal, melynek során létrejön a sztereogén biaril tengely. Az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciót a biaril kapcsolás után csak az egyik alegységen hajtjuk végre, ami egysze-

rúsi a helyzetet a sztereoizomerek számának vonatkozásában. A szekvencia kulcs lépése az optikailag aktív jódizokromán és boronátészter Suzuki biaril keresztkecsolási reakciója. Mindkét kapcsolópartner előállítása négy lépésben visszavezethető az optikailag aktív (*S*)-propilén-oxidra (40. ábra).



40. ábra 6,7,8,7',8'-pentametoxi szubsztitúciós mintázatu *bis*-izokrománok (**X**) előállításának retroszintetikus útvonala. Rögzített centrális elemek (*S*) kékkel jelölve. A zöld, magenta, valamint piros színjelzésű kiralitás centrumok esetében várható módon egyaránt képződhetnek (*R*) és (*S*) konfigurációval felírható sztereoizomerek.

2.) Az **Y** *bisz*-izokromán célvegyületek 6,7-dihidroxi és 6',8'-dimetoxi szubsztitúciójú biaril egységet tartalmaznak. Lényeges különbség az előző szintézisúthoz képest, hogy ebben az esetben először a biaril tengelyt alakítjuk ki védett 1-arylpropán-2-ol származékokkal, majd a védőcsoportok eltávolítása után oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióban hozzuk létre mindkét izokromán egységet. Célunk egy olyan sztereoeegységes bifenil származék (**F**) előállítása volt, aminek mindkét oldalláncán elvégezve a gyűrűzárási reakciót változatos szubsztitúciós mintázatú *bisz*-izokrománok nyerhetők. A két alegység eltérő reaktivitását kihasználva eltérő szubsztituensek is felvihetők a C-1 és C-1' pozíciókba. A **H** és **K** kapcsolópartnerek előállítása optikailag aktív (*S*)-propilén-oxiddal [(*S*)-**148**] elvégzett gyűrűnyitási reakciókra vezethető vissza (41. ábra).



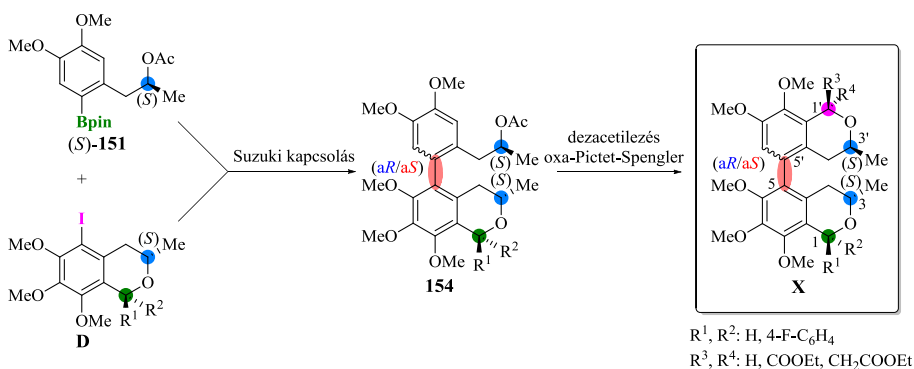
41. ábra 6,7-dihidroxi és 6',8'-dimetoxi szubsztitúciós mintázatú *bisz*-izokrománok (**Y**) előállításának retroszintetikus útvonala. Rögzített centrális elemek kékkel jelölve. R, R': H, 4-F-C₆H₄; 4-Br-C₆H₄; 3,4,5-(OMe)₃-C₆H₂; 3,4-(OCH₂O)-C₆H₃.

Az előállított célvegyületeken elektronikus (ECD) és vibrációs cirkuláris dikroizmus (VCD) spektrumok felvételét, valamint fajlagos forgatóképesség (OR) mérését és számítását terveztük elvégezni a centrális és axiális kiralitáselemek egymás melletti meghatározásához. Az előállított vegyületek egyben modellvegyületeként is szolgálnak a természetes és szintetikus molekulák szerkezetmeghatározásában. A *bisz*-izokromán célvegyületekben három izolált kiralitásblokk található, melyek abszolút konfigurációjának megadása nem lenne triviális, ha nem ismernénk a szintézisből. Ez a három kiralitásblokk a két különböző szubsztitúciójú izokromán egységet és az axiális kiralitáselemet jelenti. A relatív és abszolút konfigurációt 2D NMR, ECD, VCD mérések és egykristály röntgendiffrakciós szerkezetek alapján adtuk meg. Hazai együttműködés keretében *in vitro* farmakológiai vizsgálatokat szándékoztunk végezni a bioaktivitás azonosítására és a szerkezet-hatás, valamint a sztereokémiai hatás összefüggések felderítésére. Vizsgálni kívántuk a kiralitástranszfert, hogy a már meglévő centrális/axiális kiralitás milyen hatással van az újonnan kialakuló axiális/centrális kiralitáselemekre. Az előállított *orto*-trisubsztituált biaril tengelyt tartalmazó vegyületeink rotációs energiagátja kellően nagy bizonyult az atropizomerek konfigurációs stabilitásához ($\Delta G^{\ddagger}_{300\text{K}} \gg 93,5 \text{ kJ mol}^{-1}$).

3. Kísérleti munka részletes tárgyalása

3.1. 6,7,8,7',8'-pentametoxi-*bisz*-izokrománok előállítása

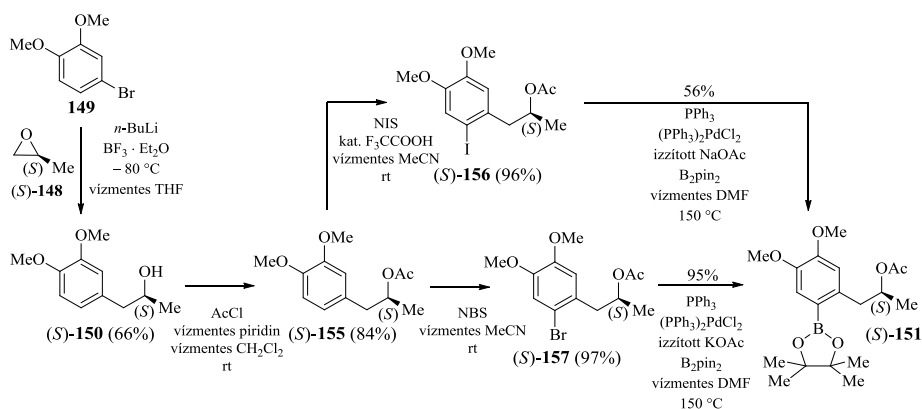
Az **X** általános képlettel jelölt heterodimer *bisz*-izokromán származékok előállítására Suzuki keresztkapcsolási reakcióban reagáltattuk a **D** optikailag aktív 1-aryl-5-jód-7,8,9-trimetoxiizokromán származék *cisz* és *transz* diasztereomerjeit az (*S*)-**151** 3,4-dimetoxi szubsztitúciójú védett boronátészter származékkal. Az acetil védőcsoport eltávolítását követően végeztük el a második izokromán váz kialakítását oxa-Pictet-Spengler reakcióval (42. ábra).



42. ábra Sztereogén biaril tengely kialakítása optikailag aktív jódizokromán származék (**D**) és az (*S*)-**151** boronátészter származék Suzuki kapcsolási reakciójával.

Az alábbiakban a **D** és (*S*)-**151** Suzuki kapcsolópartnerek előállítását mutatom be optikailag aktív (*S*)-propilén-oxidból [(*S*)-**148**] kiindulva a 43. ábrán. Az 1-brom-3,4-dimetoxibenzolból (4-bromveratrol, **149**) *in situ* nyert aril-lítium reagens és (*S*)-propilén-oxid regioszelektív gyűrűnyitási reakciójával előállítottuk a megfelelő (*S*)-1-arylpropán-2-ol származékot [(*S*)-**150**], majd a szekunder hidroxilcsoportot acetilcsoporttal védjük [(*S*)-**150** → (*S*)-**155**]. Az epoxid gyűrűnyitási reakció nem érintette a kiralitáscentrumot, ezért az változatlan (*S*) abszolút konfigurációval jelent meg a termékben. A védett származékon regioszelektív jódozást [(*S*)-**155**

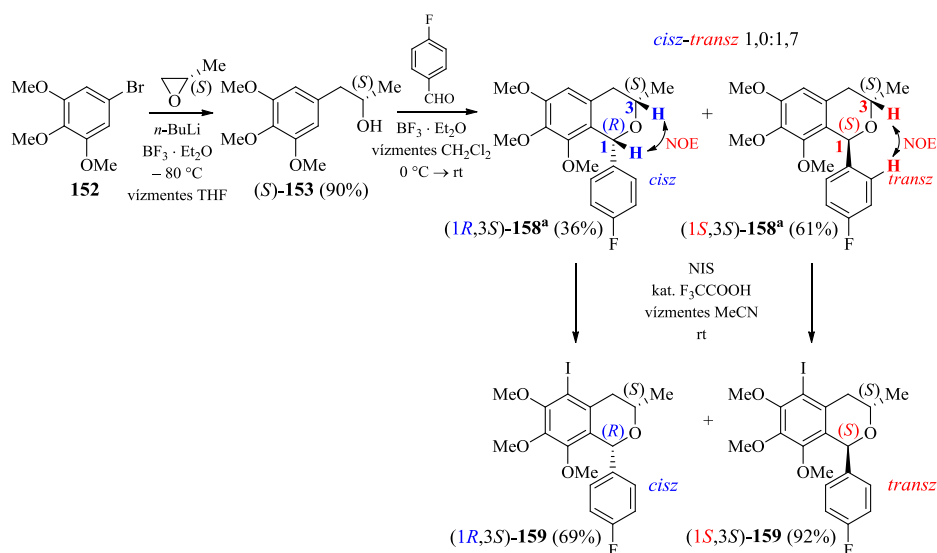
→ (*S*)-**156**] hajtottunk végre *N*-jódzucsukcinimiddel (NIS) sav-katalízis mellett és *bisz*-(pinakolato)diboronnal végzett Miyaura boronálással [(*S*)-**156** → (*S*)-**151**] a kapcsolópártner 56%-os kitermeléssel kaptuk meg. Az alacsony kitermelés oka a (*S*)-**156** jódvegyület mellékreakciója a boronálási reakció körülményei között, melynek során jód-hidrogén csere játszódott le. A kitermelés növelésére a (*S*)-**157** brómvegyület alkalmazása nyújtott megoldást, amit az acetil-védett származékon [(*S*)-**155**] *N*-brómszucsukcinimiddel (NBS) végrehajtott regioselektív brómozással [(*S*)-**155** → (*S*)-**157**] nyertünk. A brómozott származékkal elvégezve a Miyaura boronálási reakciót [(*S*)-**157** → (*S*)-**151**] a kívánt kapcsolópártner kiváló hozammal (95%) állíthattuk elő (43. ábra).



43. ábra Az (*S*)-**151** 3,4-dimetoxi boronátészter kapcsolópártner előállítása bróm- és jódzármozékokból.

Az 1-aryl-5-jódizokromán diasztereomer kapcsolópártner (D) előállítására 1-brom-3,4,5-trimetoxibenzol (**152**) és (*S*)-propilén-oxid gyűrűnyitási reakciójával állítottuk elő az (*S*)-**153** alkohol származékot (44. ábra). Az (*S*)-1-arylpropán-2-ol származékot [(*S*)-**153**] 4-fluorbenzaldehyddel Lewis-sav katalizátor mellett oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióba vittük, mellyel *cisz/transz* diasztereomereket [(*S*)-**153** → *cisz*-(*1R,3S*)-**158** és *transz*-(*1S,3S*)-**158**] kaptunk 1,0:1,7 arányban.

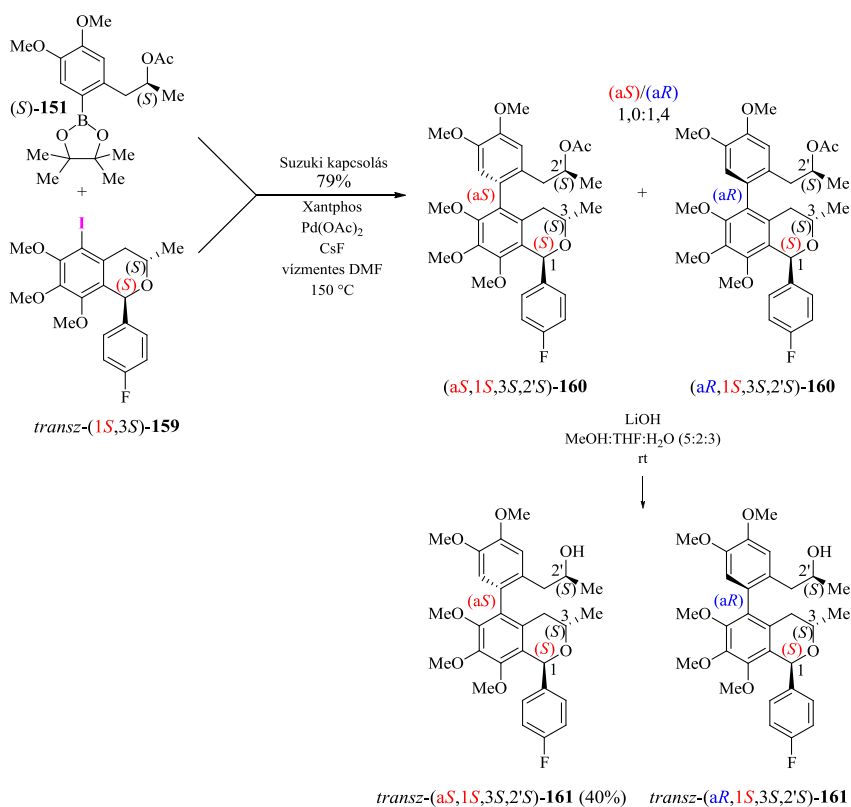
A *cisz*-(1*R*,3*S*)-**158** és *transz*-(1*S*,3*S*)-**158** diasztereomereket oszlopkromatográfiásan elválasztottuk, a relatív és egyben abszolút konfigurációjukat 2D ¹H-¹H NOESY NMR mérésekkel határoztuk meg a *cisz pseudoaxiális* H-1 és H-3 protonok NOESY korrelációja alapján. A *transz*-(1*S*,3*S*)-**158** konfigurációjú főtermékben a C-1 aril egység *pseudoaxiális* térállású, míg a C-3 metilcsoport *pseudoekvatoriális* helyzetű. A *cisz*-(1*R*,3*S*)-**158** termék esetén a *pseudoekvatoriális* térállású C-1 arilcsoport és C-8 *peri* helyzetű metoxicsoport között jelentős társító kölcsönhatás léphet fel, ami megnöveli az energiáját. Az 5-jódizokromán kapcsolópartnereket [(1*R*,3*S*)-**159**, (1*S*,3*S*)-**159**] NIS reagenssel végrehajtott regioszelektív jódozással kaptuk meg [(1*R*,3*S*)-**158** → (1*R*,3*S*)-**159**, illetve (1*S*,3*S*)-**158** → (1*S*,3*S*)-**159**] jó/közepes és kiváló hozamokkal.



44. ábra Sztereoegységes 1-(4-fluorfenil)-5-jódiizokromán diasztereomer kapcsolópartnerek [(1*R*,3*S*)-**159**, (1*S*,3*S*)-**159**] előállításá Suzuki reakcióhoz. ^a: sztereoegységesen izolált vegyület, a hozam értéke korrigált a közös frakciók ¹H NMR spektuma alapján.

Az ismert abszolút konfigurációjú kapcsolópartnerek birtokában külön-külön elvégeztük az 5-jódizokromán diasztereomerek [(1*R*,3*S*)-**159**,

(1*S*,3*S*)-159] és a boronátészter [(*S*)-**151**] Suzuki keresztkapcsolási reakcióit. A *transz*-(**1*S*,3*S*)-159** 5-jódizokromán származékkal elvégezve a biaryl kapcsolást (*aR*) és (*aS*) atropdiasztereomerek közel 1:1 arányú keverékét kaptuk a különböző foszfinligandumok [SPhos (66%, *dr* 1,0:1,2); Xantphos (79%, *dr* 1,0:1,4); (*S*)-BINAP (54%, *dr* 1,0:1,7)] alkalmazásával Pd(OAc)₂ katalizátor mellett (45. ábra).

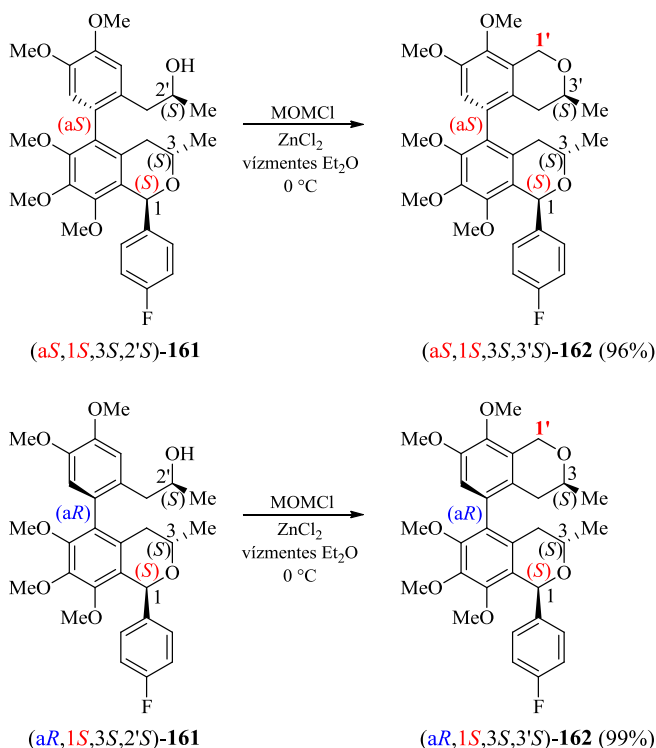


45. ábra *Transz*-(**1*S*,3*S*)-159** 5-jódizokromán származék és az (*S*)-**151** boronátészter Suzuki keresztkapcsolási reakciója, és az acetil védőcsoport eltávolítása.

Az (*aR*) és (*aS*) atropizomerek jelenléte egyértelműen igazolható volt az ¹H- és ¹³C-NMR spektrumokban megjelenő karakterisztikus jelduplikációkkal, de ezen a szinten oszlopkromatográfiás elválasztásukat nem tudtuk elvégezni. A legjobb hozamot a Xantphos alkalmazásával értük el, és kis diasztereoselektivitással az (*aR*) atropizomer képződése volt preferált

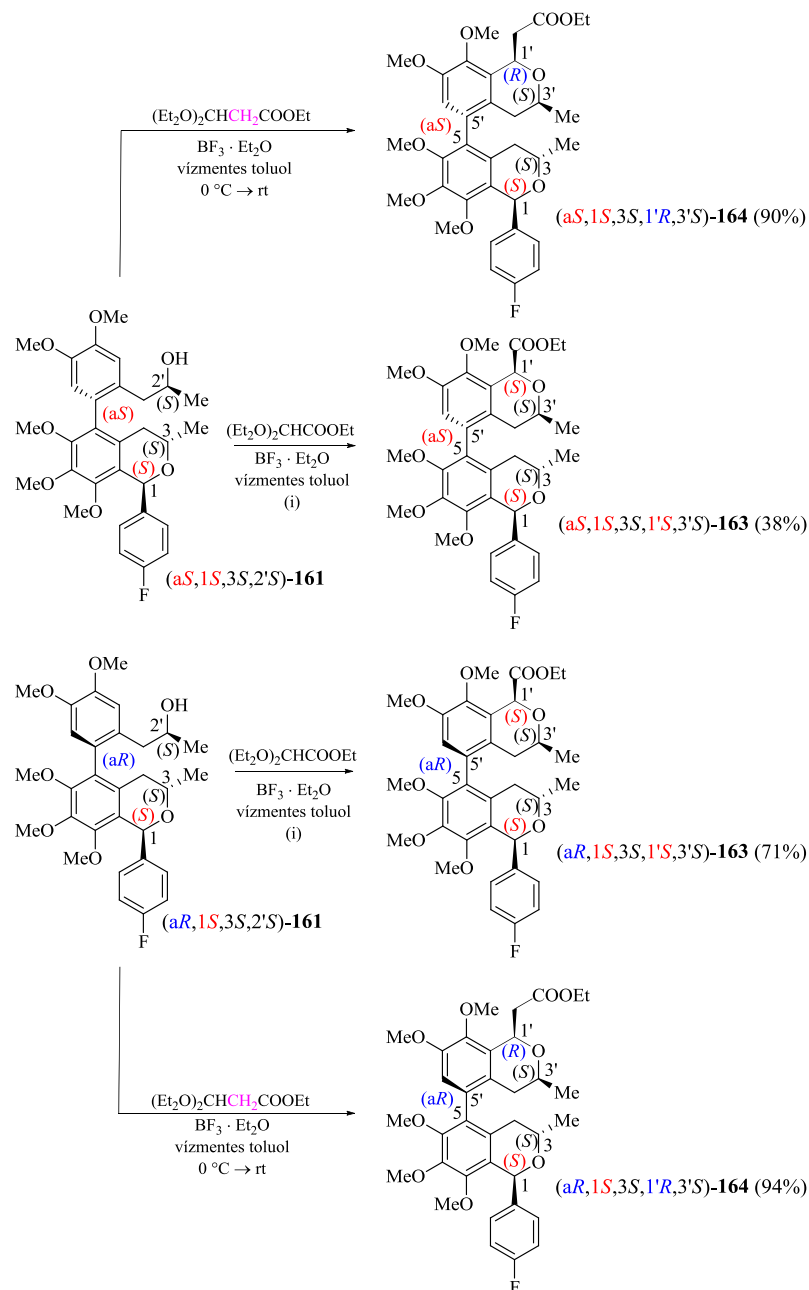
mindhárom esetben. Az acetyl védőcsoportok eltávolítását követően az (aR) és (aS) atropdiasztereomereket oszlopkromatográfiásan elválasztottuk és sztereoegységesen izoláltuk. A négy sztereogén elem közül csak az axiális kiralitásban tértek el egymástól az (aS,1S,3S,2'S)-**161** és az (aR,1S,3S,2'S)-**161** atropdiasztereomerek.

A második gyűrűzárási reakciót új sztereogén centrum bevitele nélkül MOMCl-dal elvégezve olyan C-1' szubsztituátlan 5,5'-kapcsolt heterodimer *bisz*-izokrománokat [(aS,1S,3S,2'S)-**162**, (aR,1S,3S,2'S)-**162**] állítottunk elő, melyekben mindhárom centrális kiralitáselem abszolút konfigurációja azonos, és csak az axiális kiralitásban különböznek (46. ábra).



46. ábra *Transz* abszolút konfigurációjú, C-1' szubsztituátlan, 5,5'-kapcsolt heterodimer (1S,3S,3'S)-*bisz*-izokrománok előállítására klórmetyl-metyl-éterrel.

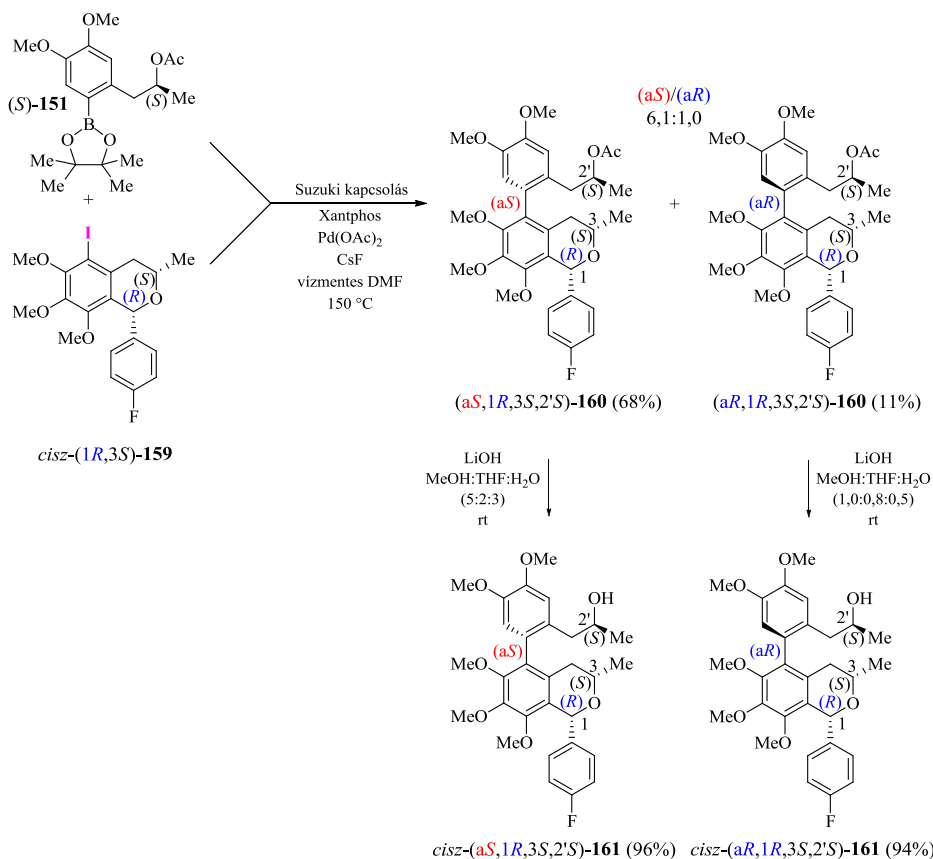
Az izokromán egységek kialakítását etil-dietoxiacéttal és etil-3,3-dietoxipropionáttal is elvégeztük (47. ábra).



47. ábra Heterodimer, 5,5'-kapcsolt *bisz*-izokrománok előállítása *transz* abszolút konfigurációjú vegyületekből kiindulva etil-dietoxiacéttal és etil-3,3-dietoxipropionáttal. (i): körülmények a részletes kísérleti leírásban.

Termékként mindkét esetben diasztereoselektíven a *cisz*-1',3' konfigurációjú vegyületeket kaptuk [(*aS*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163**, (*aS*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**164**, és (*aR*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163**, (*aR*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**164**], amit 2D ¹H-¹H NOESY NMR mérésekkel tudtuk látámasztani a H-1 és H-3 protonok NOESY keresztcsúcsai alapján.

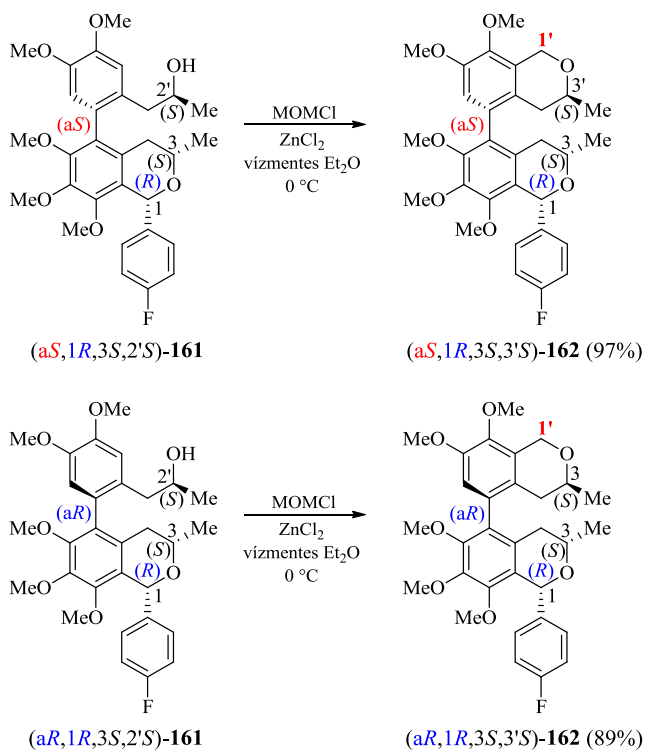
A *cisz* konfigurációjú (*1R*,3*S*)-**159** jódzikrománnal és az (*S*)-**151** boronátészterrel elvégezve a Suzuki kapcsolást [(*S*)-**151** + *cisz*-(*1R*,3*S*)-**159** → [(*aS*/*aR*,1*R*,3*S*,2'*S*)-**160**] nagyobb fokú diasztereoselektivitást tapasztaltunk [(*aR*)/(*aS*) 1,0:6,1] (48. ábra).



48. ábra *Cisz*-(*1R*,3*S*)-**159** jódzikromán és (*S*)-**151** boronátészter Suzuki keresztkapcsolási reakciója, majd a termékek lúgos hidrolízise.

A kapcsolási reakcióban keletkező **(aS,1R,3S,2'S)-160** és **(aR,1R,3S,2'S)-160**] atropdiasztereomereket oszlopkromatográfián el tudtuk választani, így sztereoegységes vegyületekkel végezhetjük el az acetil védőcsoportok eltávolítását és a második gyűrűzárási reakciót.

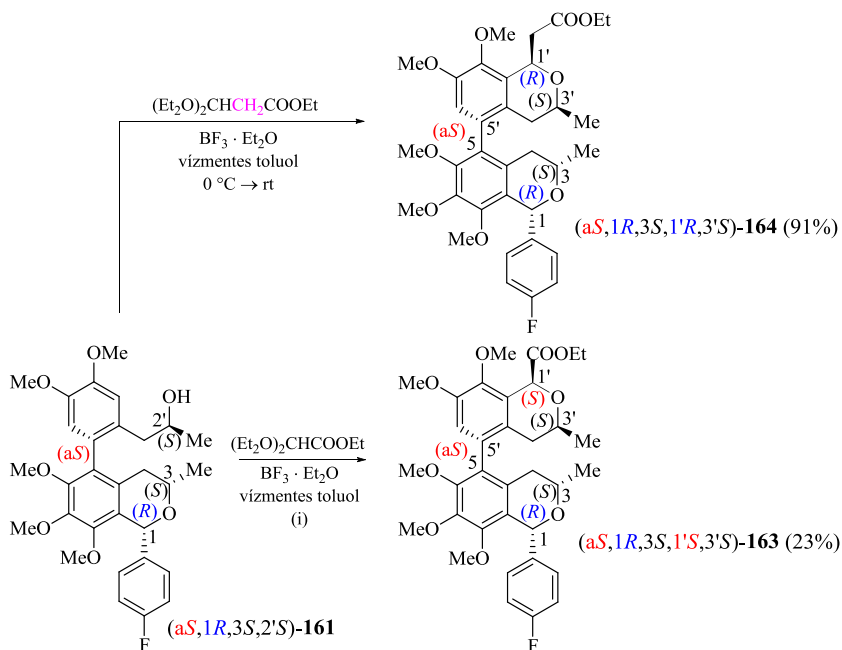
A sztereoegységes vegyületeken **[(aS,1R,3S,2'S)-161** és **(aR,1R,3S,2'S)-161**] szintén végrehajtottuk a második gyűrűzárási reakciót klórmetil-metil-éterrel C-1' szubsztituálatlan 5,5'-kapcsolt heterodimer *bisz*-izokrománok **[(aS,1R,3S,3'S)-162, (aR,1R,3S,3'S)-162]** előállítására, melyek csupán az axiális kiralitásukban különböznek (49. ábra).



49. ábra *Cis*z abszolút konfigurációjú, C-1' szubsztituálatlan, 5,5'-kapcsolt heterodimer **(1R,3S,3'S)-bis**z-izokrománok előállítása klórmetil-metil-éterrel.

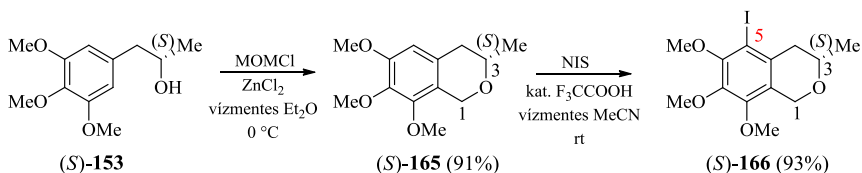
Az **(aS)** axiális kiralitású *cis*z konfigurációjú monobezárt származékon **[(aS,1R,3S,3'S)-161]** végrehajtottuk a második gyűrűzárási reakciót etil-3,3-dietoxiacetáttal és etil-dietoxipropionáttal is. Ebben az esetben is

diasztereoselektíven a *cisz*-1',3' konfigurációjú (**aS,1R,3S,1'S,3'S**)-**163** és (**aS,1R,3S,1'R,3'S**)-**164** vegyületek képződtek végtermékként (50. ábra).



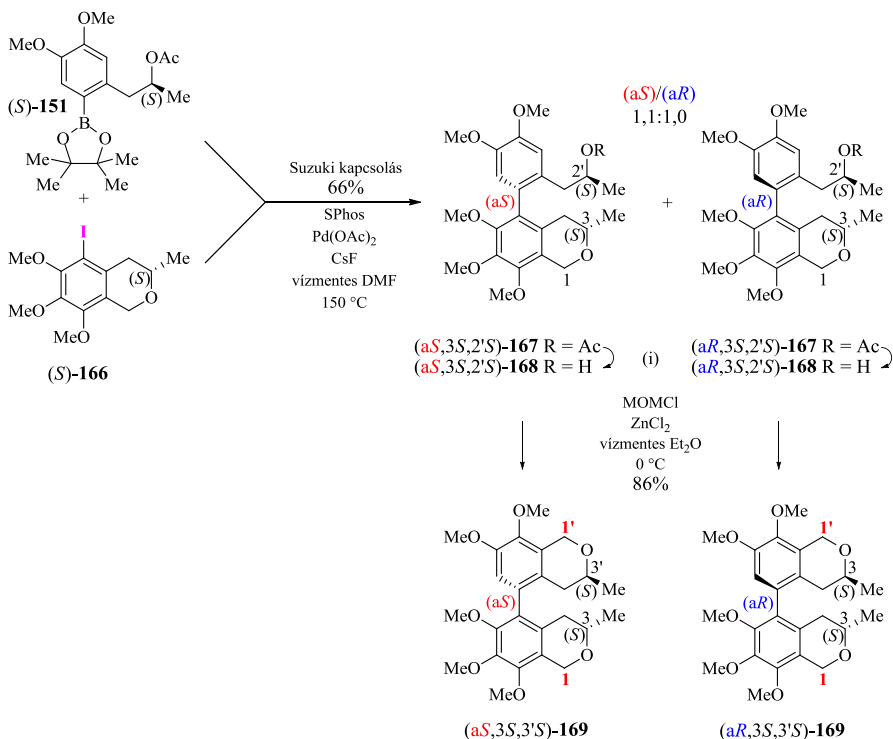
50. ábra Heterodimer, 5,5' kapcsolt *bisz*-izokrománok előállítása *cisz* konfigurációjú vegyületekből kiindulva etil-dietoxiacetáttal és etil-3,3-dietoxipropionáttal. (i): körülmények a részletes kísérleti leírásban.

A Suzuki keresztkapcsolási reakciót C-1 szubsztituálatlan 5-jódizokromán származékkal [(*S*)-**166**] is elvégeztük, aminek előállítását az 51. ábrán mutatom be. A megfelelő 1-arylpropán-2-ol [(*S*)-**153**] származékon klórmetil-metil-éterrel elvégzett oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciót [(*S*)-**153** → (*S*)-**165**] követően a C-5 pozícióba jódot vittünk be $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ reakcióban [(*S*)-**165** → (*S*)-**166**].



51. ábra A C-1 pozícióban metilénsoportot tartalmazó 5-jódizokromán származék előállítás.

A Suzuki biaril kapcsolási reakciót elvégezve a C-1 szubsztituálatlan [(*S*)-**166**] jódvegyülettel és [(*S*)-**151**] védett boronátészter származékkal atropizomerek [(*aS/aR*,3*S*,2'*S*)-**167**] közel 1:1 arányú keverékét kaptuk termékként, melyeket oszlopkromatográfián nem tudtunk elválasztani. Az atropdiasztereomer keverék dezacetilezését követően [(*aS/aR*,3*S*,2'*S*)-**167** → (*aS/aR*,3*S*,2'*S*)-**168**] elvégeztük a második izokromán egység kialakítását MOMCl-dal, melynek révén C-1 és C-1' helyzetben metilénsoportot tartalmazó, 5,5'-kapcsolt *bisz*-izokrománokat [(*aS/aR*,3*S*,3'*S*)-**169**] kaptunk (52. ábra). Az (*aS*) és (*aR*) axiális királitású vegyületek elválasztását királis preparatív HPLC-vel Chiralpak IC oszlopon valósítottuk meg, ami lehetővé tette a vegyületek kiroptikai vizsgálatának elvégzését.

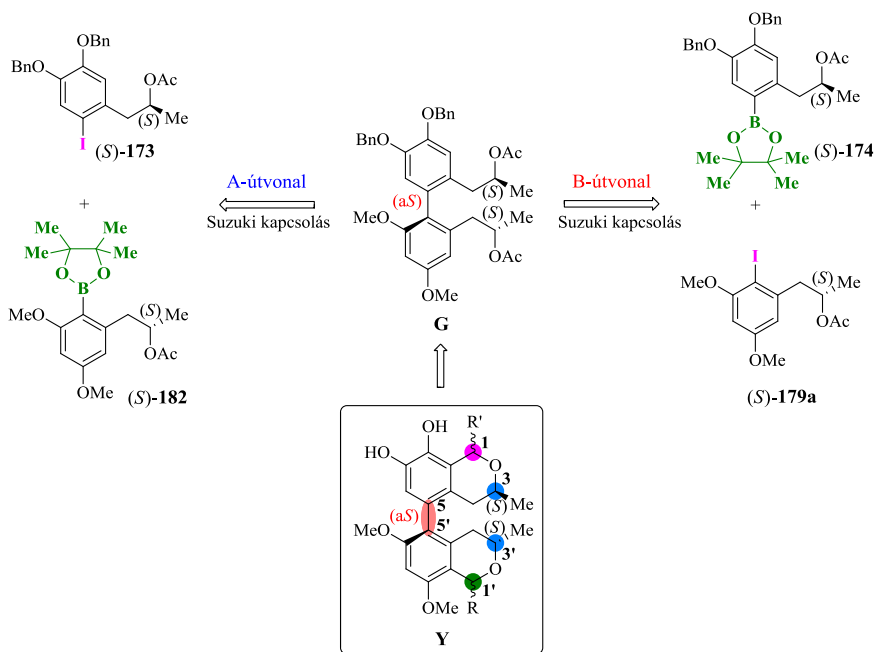


52. ábra C-1 és C-1' pozícióban metilencsoportot tartalmazó 5,5'-kapcsolt bisz-krománok előállítása. (i): LiOH, MeOH:THF:H₂O (7:2:2), rt, (aS/aR,3S,2'S)-**168** (91%).

Az előbbieken bemutatott szekvencia alapján (*R*)-propilén-oxidból kiindulva előállítottuk a (**162**, **163**, **164**) enantiomerjeit is, melyek ECD és VCD spektrumai további segítségül szolgáltak az axiális és centrális kiralitáselemek egymás melletti meghatározására. Az enantiomerpárok VCD mérése lehetővé tette a kis intenzitású VCD átmenetek validálását és a mérési artefaktok azonosítását.

3.2. 7,8-dihidroxi-6',8'-dimetoxi-*bisz*-izokrománok előállításá- sa

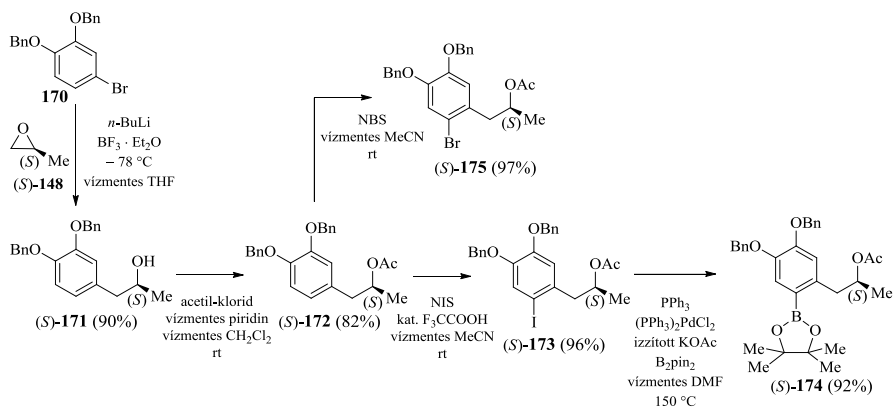
Az **Y** általános szerkezetű *bisz*-izokrománok szintéziséhez a **G** bifenil származék előállítását két lehetséges útvonal szerint (**A-útvonal**, **B-útvonal**) terveztük megvalósítani Suzuki keresztkapcsolással (53. ábra). A kapcsolási reakcióban a 3,4-dibenziloxi és 3,5-dimetoxi szubsztitúciójú aril egységek biztosíthatják az aril-halogenid [(*S*)-**173**, (*S*)-**179a**] vagy a boronátészter [(*S*)-**174**, (*S*)-**182**] kapcsolópartnereket.



53. ábra A **G** vegyület előállítása Suzuki keresztkapcsolási reakcióval két lehetséges módszer (A-útvonal, B-útvonal) alapján. R, R' : H, 4-F-C₆H₄; 4-Br-C₆H₄; 3,4,5-(OMe)₃-C₆H₂; 3,4-(OCH₂O)-C₆H₃.

Az alábbiakban ismertetem a kapcsolópartnerek előállítását és a vizsgált kapcsolási reakciók kimenetelét. A 3,4-dibenziloxi szubsztitúciós mintázatú vegyületek előállítását mutatom be az 54. ábrán. Első lépésben a kereskedelmi forgalomból beszerezhető 1-bróm-3,4-dibenziloxibenzol (**170**) és optikailag aktív (*S*)-propilén-oxid [(*S*)-**148**] epoxid gyűrűnyitási reak-

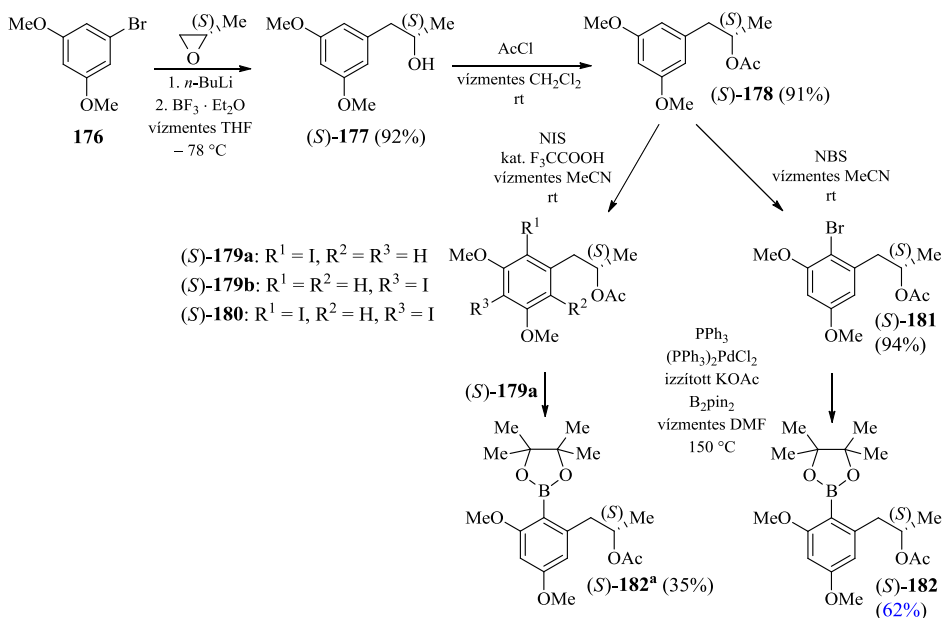
ciójával előállítottam a megfelelő 1-arylpropán-2-ol származékot [(*S*)-**171**], amit acetyl védőcsoporttal láttam el [(*S*)-**171** → (*S*)-**172**]. Ezt követően regio szelektív jódózást [(*S*)-**172** → (*S*)-**173**] hajtottam végre *N*-jódzucsukcinimiddel katalitikus mennyiségű trifluorecetsav katalizátor mellett. Végül a kapcsolási reakcióban alkalmazott reakciópartnerek felcserélése céljából Miyaura boronálással előállítottam a boronátészter származékot [(*S*)-**174**]. Elvégeztem a (*S*)-**172** származék regio szelektív brómozását [(*S*)-**172** → (*S*)-**175**] *N*-brómszucsukcinimiddel, hogy megvizsgáljam a kapott brómozott származék (**175**) reaktivitását is a biaryl kapcsolási reakcióban.



54. ábra 3,4-dibenzyloxi szubsztitúciós mintázatú kapcsolópartnerek előállítása.

Hasonló szekvencia szerint állítottam elő 3,5-dimetoxi szubsztitúciós mintázatú halogén [(*S*)-**179**, (*S*)-**181**] és boronátészter [(*S*)-**182**] származékokat (55. ábra). Optikailag aktív (*S*)-propilén-oxid és 1-brom-3,5-dimetoxybenzol (**176**) gyűrűnyitási reakciójával nyertem az alkoholt [(*S*)-**177**], majd acetilezéssel a védett származékát [(*S*)-**177** → (*S*)-**178**]. A halogénezési reakciót *N*-jódzucsukcinimiddel elvégezve különböző arányban mono- és di-jód regiozomerek keletkezését tapasztaltam [(*S*)-**179a**, (*S*)-**179b**] több esetben is, melyeket oszlop-kromatográfiásan nem tudtam el-

választani, valamint a reagens feleslegének növelése dijudszármazék [(*S*)-**180**] képződéséhez vezetett. A magasabb hozam és a regioselektivitás érdekében a halogénezést *N*-brómszukcinimiddal hajtottam végre [(*S*)-**178** → (*S*)-**181**], melynek során a kívánt regioizomert kaptam kiváló (94%) hozammal. A jód- és brómvegyületekből egyaránt sikeresen előállítottam Miyaura boronálással a megfelelő boronátészter származékot [(*S*)-**182**]. A [(*S*)-**179**] jódvegyületből előállított 3,5-dimetoxi boronátészterre [(*S*)-**182^a**] elért legmagasabb, 35%-os hozam [(*S*)-**179a** → (*S*)-**182^a**, 35%] a reakcióból kinyert vegyületre kapott tömeg és ¹H NMR spektrumának integrálértékei alapján, a megfelelő regioizomer figyelembevételével került megadásra.



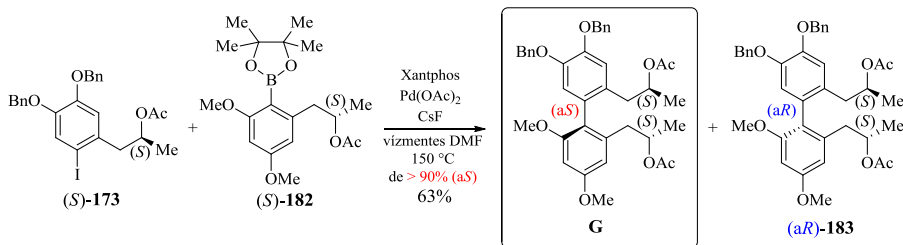
55. ábra 3,5-dimetoxi szubsztitúciós mintázatú kapcsolópartnerek előállítás. (*S*)-**179a**, (*S*)-**179b**: különböző arányban keletkező regioizomerek az NIS-del elvégzett jódzás reakció során. (*S*)-**182^a**: a 35%-os hozam a reakcióból kinyert vegyületre kapott tömeg és ¹H NMR spektrumának integrálértékei alapján került megadásra.

Az általam elvégzett palládium-katalizált reakciók (Miyaura boronálás és Suzuki kapcsolás) során megfigyelhető a 3,5-dimetoxi szubsztit-

túciójú partner nagyobb fokú halogén-hidrogén csere mellékreakciója, ami az (*S*)-**178** vegyületet eredményezi. Ez a nem kívánt folyamat a 3,5-dimetoxi jódszármazékok [(*S*)-**179a**, (*S*)-**179b**] esetében nagyobb mértékű, mint a 3,5-dimetoxi brómvegyület [(*S*)-**181**] és boronátészter [(*S*)-**182**] esetében.

Az *orto*-triszubsztituált biaril típusú kulcsvegyület (**G**) előállítása a 3,4-dibenziloxi jódegyület [(*S*)-**173**] és 3,5-dimetoxi szubsztitúciójú boronátészter [(*S*)-**182**] kapcsolópartnerek kombinációjával (A-útvonál, 53. ábra) bizonyult a leghatékonyabbnak, ami a szubsztrátok megfelelő előállíthatóságának és stabilitásának köszönhető. Amennyiben aril-halogenid kapcsolópartnerként a 3,4-dibenziloxi brómszármazékot [(*S*)-**175**] használtam, a reakcióban megfigyelhető konverzió minimálisnak bizonyult, terméket csak nyomokban detektáltam. A 3,4-dibenziloxi jódegyület [(*S*)-**173**] előállítása kevesebb reakciólépésből és magasabb hozammal kivitelezhető, ezért a kapcsolási reakcióban feleslegben alkalmaztam (56. ábra).

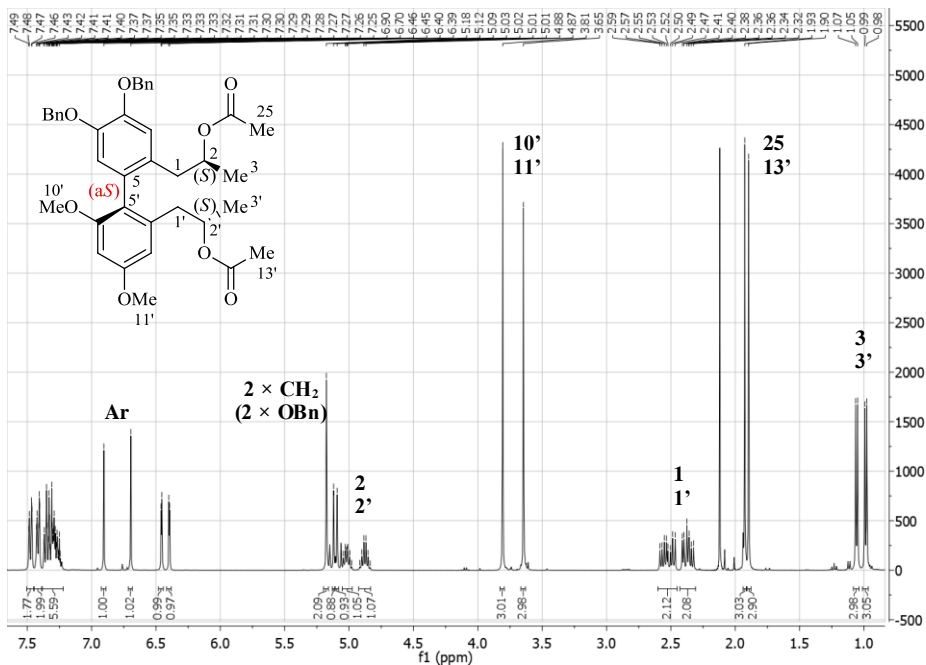
	Boronátészter	1,06 ekv. aril-halogenid	0,2 ekv. P-ligandum	0,12 ekv. Pd-kat.	Hozam
1	3,5-diOMe	3,4-diOBn-Br	XPhos	Pd(OAc) ₂	MT
2	3,5-diOMe	3,4-diOBn-I	PPh ₃	Pd(OAc) ₂	36%
3	3,5-diOMe	3,4-diOBn-I	XPhos	Pd(OAc) ₂	46%
4	3,5-diOMe	3,4-diOBn-I	Xantphos	Pd(OAc)₂	63%



56. ábra Különböző foszfinligandumok vizsgálata és az optimalizált diasztereoselektív Suzuki kapcsolási reakció. MT: minimális termék.

A vizsgált foszfinligandumok (PPh₃, XPhos, Xantphos) közül a Xantphos alkalmazása eredményezte a legmagasabb hozamot, ami által a reakciót sikeresen optimalizáltuk.

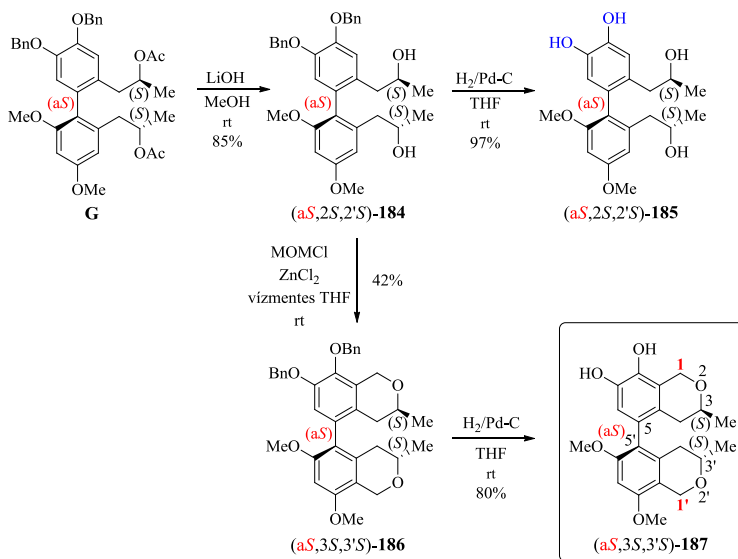
Az optimalizált Suzuki kapcsolás 150 °C hőmérsékleten is 90% fölötti diasztereoszelektivitással játszódott le a reakcióban megvalósuló királis indukció révén. A diasztereoszelektivitást befolyásoló tényezőkre célzott vizsgálatokat nem végeztem. A sztereogén biaril tengely kialakításakor az ismert (*S*) abszolút konfigurációjú kapcsolópartnerek magas atropdiasztereomer-felesleggel (de > 90%) az (*aS*) axiális kiralitású **G** vegyületet eredményezték, amit egyes célvegyületeken elvégzett röntgen-diffrakciós szerkezettel és VCD mérésekkel tudunk egyértelműen igazolni. Az alábbi 57. ábrán mutatom be a **G** vegyület ¹H NMR spektrumát, ami jól mutatja a magas atropizomer-felesleget.



57. ábra A diasztereoszelektív kapcsolás igazolása a (**G**) biaril vegyület ¹H NMR spektruma alapján. (*aS*)_{de}: > 90%.

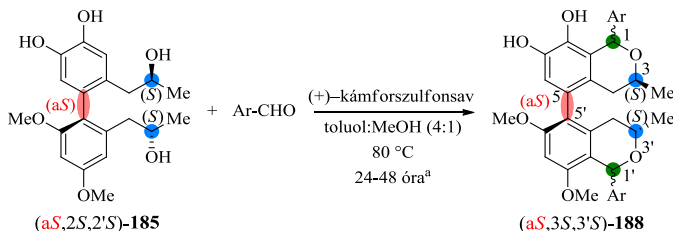
Az [(aS)-**G**] és [(aR)-**183**] atropdiasztereomerek oszlopkromatográfiás elválasztását ezen a szinten nem tudtuk megvalósítani, valamint az acetil és benzil védőcsoportok eltávolítását követően sem [(S)-**184**, (S)-**185**]. A Suzuki kapcsolási reakcióban tapasztalt magas atropdiasztereomerfeleslegre való tekintettel a doktori dolgozatomban az (aS)-atropizomerrel (**G**) felírva ismertetem a célvegyületek előállítását.

A következő lépés a biaril vegyület (**G**) védőcsoportjainak eltávolítása volt. Az acetil védőcsoportokat lúgos hidrolízissel [**G** → (aS,2S,2'S)-**184**], a benzil védőcsoportokat katalitikus hidrogénezéssel [(aS,2S,2'S)-**184** → (aS,2S,2'S)-**185**] távolítottam el. Az így kapott **185** diol származék elektronküldő fenolos hidroxilcsoportjai már kellően elősegítik a Brønsted-sav katalizált oxa-Pictet-Spengler reakció lejátszódását. A benzil-védett származékon [(aS,2S,2'S)-**184**] MOMCl-dal Lewis-sav katalizátor mellett végeztem el a gyűrűzárási reakciót új sztereogén centrum kialakítása nélkül [(aS,2S,2'S)-**184** → (aS,3S,3'S)-**186**]. A benzil védőcsoportok eltávolítását követően [(aS,3S,3'S)-**186** → (aS,3S,3'S)-**187**] sikeresen izoláltam a kívánt C-1 és C-1' szubsztituálatlan *bisz-*izokrománt (58. ábra).



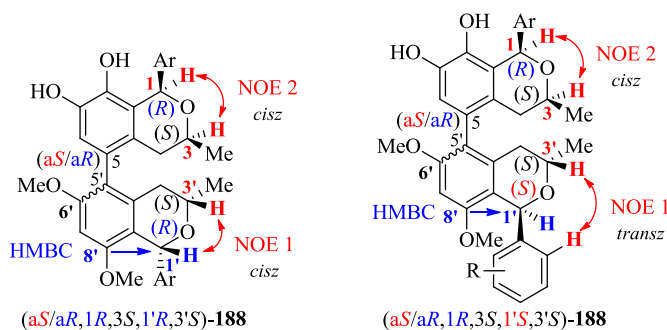
58. ábra A védőcsoportok eltávolítása az izokromán egységek kialakításához és az (aS,2S,2'S)-184 származék gyűrűzárási reakciója MOMCl-dal. (aS)_{de}: > 90%.

Az (aS,2S,2'S)-185 származékon különböző aromás aldehideket (Ar-CHO) alkalmazva hajtottam végre az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciót (59. ábra). Az oldószerelegy megválasztása során törekedtem a jó oldhatóság (egy egység metanol), valamint szükség esetén a magasabb hőmérséklet biztosítására (négy egység toluol). Brønsted-sav katalizátor-ként (+)-kámforszulfonsavat alkalmaztam 1,0 ekvivalensnyi mennyiségben, továbbá a aldehidekből hat ekvivalens mennyiséggel dolgoztam a gyűrűzárási elősegítése érdekében.



59. ábra A kívánt szubsztitúciós mintázatú, 5,5' kapcsolt Y célvegyületek előállítása aromás aldehidekkel optimalizált oxa-Pictet-Spengler reakcióval. 6 ekv. Ar-CHO; 1 ekv. (+)-kámforszulfonsav. Ar: 4-F-C₆H₄; 4-Br-C₆H₄; 3,4,5-(OMe)₃-C₆H₂; 3,4-(OCH₂O)-C₆H₃. ^a: 8-16 óra melegítés. (aS)_{de}: > 90%.

Aromás aldehidekkel történő gyűrűzárás során két új kiralitáscentrumot hoztunk létre a C-1 és C-1' pozíciókban, aminek eredményeként a **188** célvegyületek öt sztereogén elemet tartalmaznak (egy axiális és négy centrális). Az öt sztereogén elemből két centrális (C-3, C-3') abszolút konfigurációja a szintézis kezdetétől adott, a három új kiralitáscentrum (egy axiális és két centrális) létesítésével összesen nyolc lehetséges sztereoizomer keletkezése várható. A sztereoizomerek elválasztásához oszlopkromatográfiás tisztítás mellett preparatív királis HPLC kolonnát is alkalmaznunk kellett. A célvegyületek relatív és egyben abszolút konfigurációját 2D ^1H - ^1H NOESY és ROESY NMR mérésekkel állapítottuk meg a már ismert és rögzített (*S*)-konfigurációjú sztereogén centrumok (C-3, C-3') mellett a H-1–H-3 valamint H-1'–H-3' hidrogének relatív helyzetéből. A *cis*/*transz* konfiguráció meghatározásának menetét mutatom be a 60. ábrán.

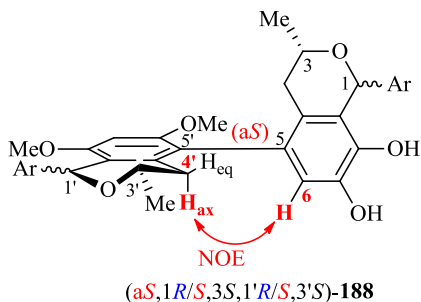


60. ábra A célvegyületek C-1 és C-1' atomjainak relatív és egyben abszolút konfigurációjának meghatározása 2D ^1H - ^1H NOESY és ROESY NMR mérésekkel. Ar: 4-F- C_6H_4 ; 4-Br- C_6H_4 ; 3,4,5-(OMe) $_3$ - C_6H_2 ; 3,4-(OCH $_2$ O)- C_6H_3 . R: 4-F; 4-Br; 3,4,5-(OMe) $_3$; 3,4-(OCH $_2$ O).

Első lépésben a HMBC spektrum alapján meghatároztuk a C-6' és C-8' szenekhez tartozó metoxicsoportok protonjait. Ezt követően a H-1' proton korrelációját kerestük meg a C-8'-hoz, ami megadja a molekula 3,5-dimetoxi aril egységét. Ezután NOESY/ROESY mérésekkel meg-

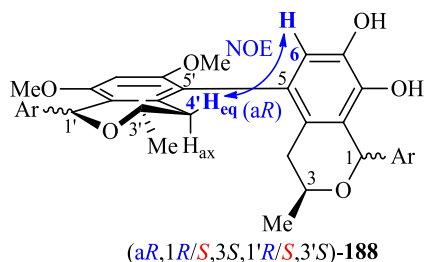
vizsgáltuk a H-1'–H-3' és a H-1–H-3 hidrogének relatív helyzetét. Amennyiben keresztcsúcsot adnak a H-1'–H-3' és H-1–H-3 protonok (*cisz* diaxiális protonok), úgy *cisz-cisz* a konfiguráció, ennek hiányában (*transz* diaxiális protonok) és az Ar–H–H-3 keresztcsúcs detektálásával pedig *transz-transz* orientáció állapítható meg.

A sztereogén biaril tengely relatív és egyben abszolút konfigurációja szintén meghatározható a felvett 2D-NMR spektrumok alapján. Az (*aS*) axiális konfiguráció esetében a H-6, valamint a jól elkülöníthető H-4'_{ax} protonok térbeli közelsége révén a NOESY/ROESY spektrumban keresztcsúcsokat figyelhetünk meg (61. ábra).



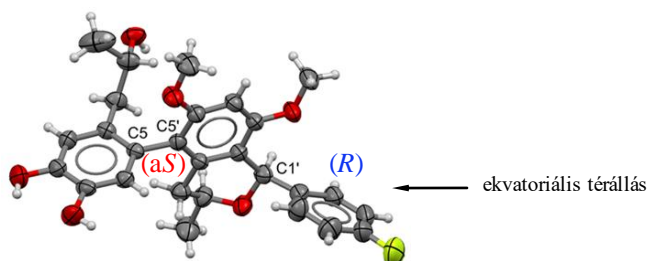
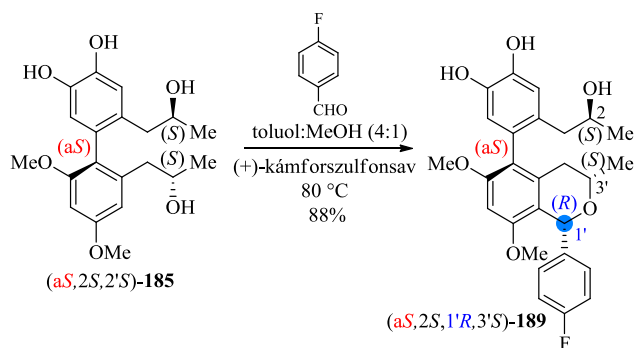
61. ábra Karakterisztikus NOESY/ROESY keresztcsúcs (*aS*) axiális kiralitású (*aS*, 1*R/S*, 3*S*, 1'*R/S*, 3'*S*)-188 célvegyületek esetében.

Az (*aR*) atropdiasztereomerekben a H-4 és a H-4' metilén hidrogénjei jelentősen átfedhetnek az NMR spektrumban. A vegyületek szerkezet alapján a H-6 proton csak a másik izokromán egység H-4'_{eq} hidrogénjéhez lehet térben közel, és adhat NOESY/ROESY keresztcsúcsot. Ezek alapján jó eséllyel hozzárendelhető a relatív és egyben abszolút (*aR*) konfiguráció is (62. ábra).



62. ábra Karakterisztikus NOESY/ROESY keresztcsúcs (aR) axiális kiralitású (aR,1R/S,3S,1'R/S,3'S)-188 célvegyületek esetében.

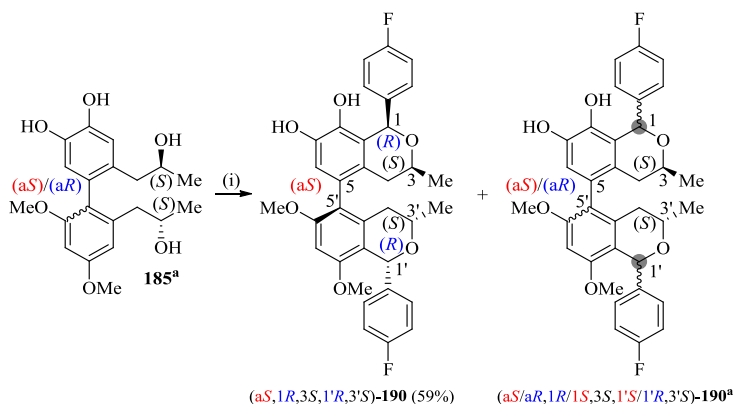
Tapasztalataink alapján egy ekvivalens 4-fluorbenzaldehyddel elvégezve a gyűrűzárást szelektíven vihető reakcióba a reaktívabb 3,5-dimetoxi szubsztitúciós mintázatú aril egység (185 → 189), ami lehetőséget biztosít különböző C-1 és C-1' arilcsoportokat tartalmazó bisz-izokrománok előállítására (63. ábra). Ez a jelenség elsősorban azzal magyarázható, hogy a 3,5-dimetoxi szubsztitúciójú aril egységnél a gyűrűzárásban résztvevő aromás szénatommal *para*-helyzetben helyezkedik el az aktiváló metoxi szubsztituens, ami hozzájárul a gyűrűzárás során keletkező aréniumion intermedier stabilizálásához. A 3,4-dihidroxi szubsztitúciójú aril egység esetén viszont a gyűrűzárás pozíciójához képest nincs aktiváló szubsztituens a *para*-helyzetben, csak *orto*-helyzetben, ami viszont egy taszító *peri*-kölsönhatást is eredményez. A reakcióban sztereoszelektíven a *cisz* konfigurációjú termék [(aS,2S,1'R,3'S)-189] képződött, amit röntgendiffrakciós vizsgálattal és 2D ¹H-¹H NOESY NMR mérésekkel is igazoltunk. Szobahőmérsékleten elvégezve a részleges gyűrűzárást szintén csak a *cisz* termék képződése volt tapasztalható.



63. ábra Gyűrűzárási reakció elvégzése egy ekvivalens 4-fluorbenzaldehyddel, és a $(aS,1R,3S,2'S)$ -**189** sztereoegységes *cisz* konfigurációjú monobezárt termék röntgendiffrakciós szerkezete (kristályosítva etil-acetátból). $(aS)_{de} > 90\%$.

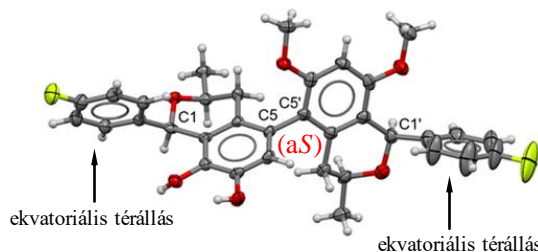
A gyűrűzárási reakciók során a 3,5-dimetoxi aril egység fokozott reaktivitása miatt a monobezárt származékok megjelenését minden esetben néhány órán belül észleltem vékonyréteg-kromatográfiás követésnél. A komplett gyűrűzárási folyamathoz számottevően több időre volt szükség.

A teljes gyűrűzárási reakciót 4-fluorbenzaldehyddel elvégezve (64. ábra) főtermékként a *cisz-cisz* konfigurációjú $[(aS,1R,3S,1'R,3'S)$ -**190**] származékot kaptam 59%-os hozammal, amely oszlopkromatográfiásan sztereoegységesen izolálható. A reakcióban keletkező és észlelt lehetséges sztereoizomerek (**190^a**) megfelelő elválasztása és teljes karakterizálása egyelőre nem megoldott, azonban izomerizációs reakció révén sikeresen tudtunk karakterizálni további **190** izomereket (lásd 75. ábra).



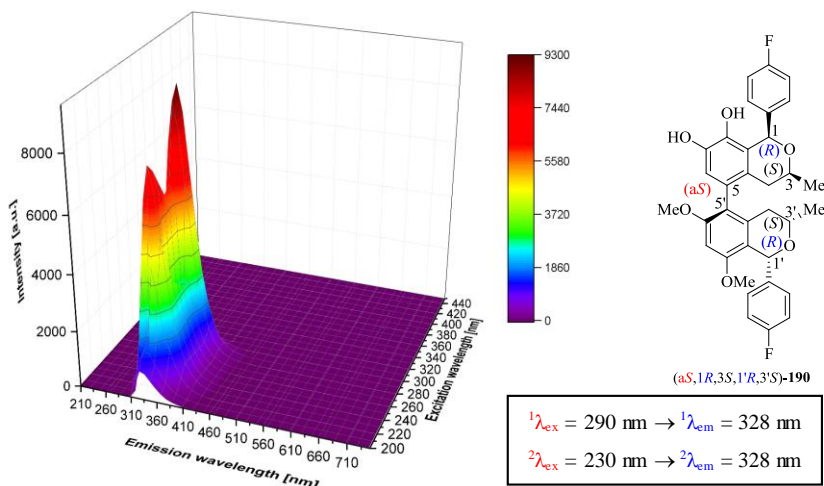
64. ábra *Bisz*-izokromán származékok előállítása 4-fluorfenil szubsztitúcióval. Reakciókörülmények (i): 6 ekvivalens 4-fluorbenzaldehyd; 1 ekvivalens (+)-kámforsulfonsav; toluol:MeOH (4:1); 80 °C. **185^a**: $(aS)_{de} > 90\%$. **190^a**: további lehetséges sztereoizomerek.

A sztereoegységes főtermék [$(aS,1R,3S,1'R,3'S)$ -**190**] szerkezetét röntgenkristallográfiás vizsgálattal egyértelműen igazolni tudtuk. A röntgenszerkezeten a 4-fluorfenil egységek és a C-9, C-11' metilcsoportok ekvatoriális térállásúak (65. ábra).



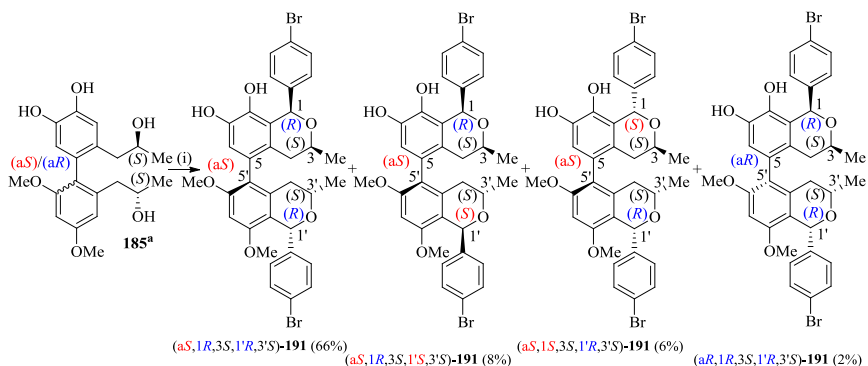
65. ábra Sztereoegységes $(aS,1R,3S,1'R,3'S)$ -**190** 4-fluorfenil egységeket tartalmazó szintetikus *bisz*-izokromán származék röntgendiffrakciós szerkezete. Kristályosítva $CHCl_3$:MeOH 4:1 elegyből.

Az (aS) *cisz-cisz* konfigurációjú főterméket [$(aS,1R,3S,1'R,3'S)$ -**190**] spektrofluoriméterrel megvizsgálva fluoreszcensnek bizonyult (66. ábra), amihez két fő gerjesztési és emissziós hullámhossz rendelhető említésre méltó intenzitásokkal (${}^1\lambda_{ex} = 290 \text{ nm} \rightarrow {}^1\lambda_{em} = 328 \text{ nm}$, 1 intenzitás: 9258. ${}^2\lambda_{ex} = 230 \text{ nm} \rightarrow {}^2\lambda_{em} = 328 \text{ nm}$, 2 intenzitás: 7468).



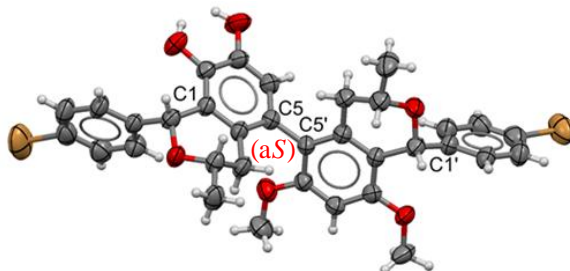
66. ábra Az (aS,1R,3S,1'R,3'S)-**190** 4-fluorfenil bisz-izokromán származék vizsgálata spektrofluoriméterrel. $^1\lambda_{ex} = 290 \text{ nm} \rightarrow ^1\lambda_{em} = 328 \text{ nm}$, 1 intenzitás [a.u.]: 9258. $^2\lambda_{ex} = 230 \text{ nm} \rightarrow ^2\lambda_{em} = 328 \text{ nm}$, 2 intenzitás [a.u.]: 7468. $c = 6,38 \times 10^{-5} \text{ M}$; MeCN. [a.u.]: absorbance/arbitrary unit.

A gyűrűzárási reakcióhoz 4-brómbenzaldehidet alkalmazva (67. ábra) főtermékként ebben az esetben is az oszlopkromatográfiásan izolálható *cisz-cisz* konfigurációjú sztereoizomert [(aS,1R,3S,1'R,3'S)-**191**] kaptam 66%-kal. A reakcióban detektált további **191** sztereoizomerek elválasztását oszlopkromatográfia mellett preparatív HPLC kolonna alkalmazásával valósítottuk meg.



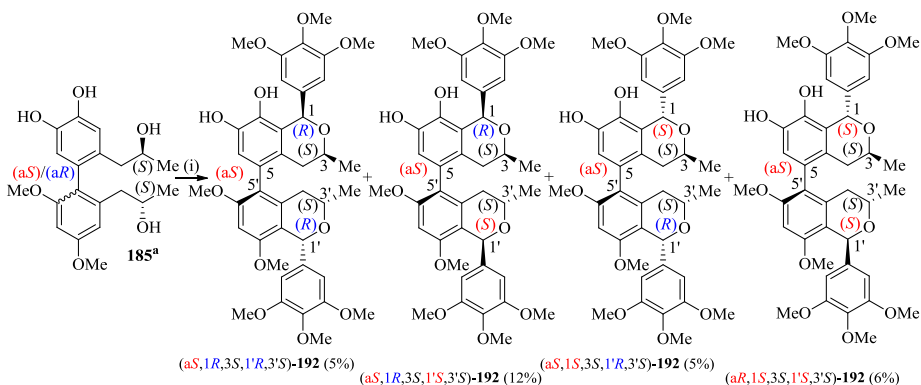
67. ábra Oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció 4-brómbenzaldehiddel. Reakcióköri eredmények (i): 6 ekvivalens 4-brómbenzaldehid; 1 ekvivalens (+)-kámforsulfonsav; toluol:MeOH (4:1); 80 °C. **185^a**: (aS)_{de} > 90%.

A sztereoegységes 4-brómfenil egységeket tartalmazó *cisz-cisz* főtermékből [(*aS*,*1R*,*3S*,*1'R*,*3'S*)-**191**] egykristályt sikerült növeszteni, és a szerkezetét ezáltal is megerősítettük (68. ábra).



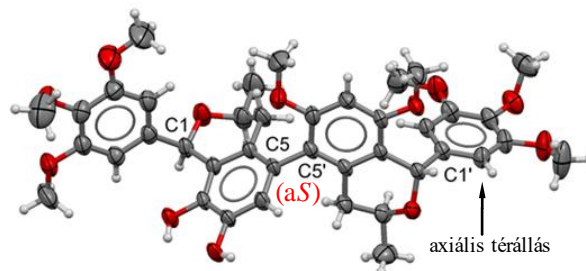
68. ábra Sztereoegységes (*aS*,*1R*,*3S*,*1'R*,*3'S*)-**191** 4-brómfenil egységeket tartalmazó szintetikus *bisz*-izokromán származék röntgendiffrakciós szerkezete. Kristályosítva MeOH:H₂O 5:2 elegyből.

Az izokromán egységek kialakítását 3,4,5-trimetoxibenzaldehyddel elvégezve a reakcióban keletkező sztereoizomerek aránya jelentősen eltért a korábbi két példához képest (69. ábra). Oszlopkromatográfiásan két foltot választottunk el, melyek izomer keverékeknek bizonyultak, így további elválasztásukat királis preparatív HPLC oszloppal végeztük el. A reakcióban kizárólag (*aS*) axiális kiralitású vegyületeket tudtunk izolálni.



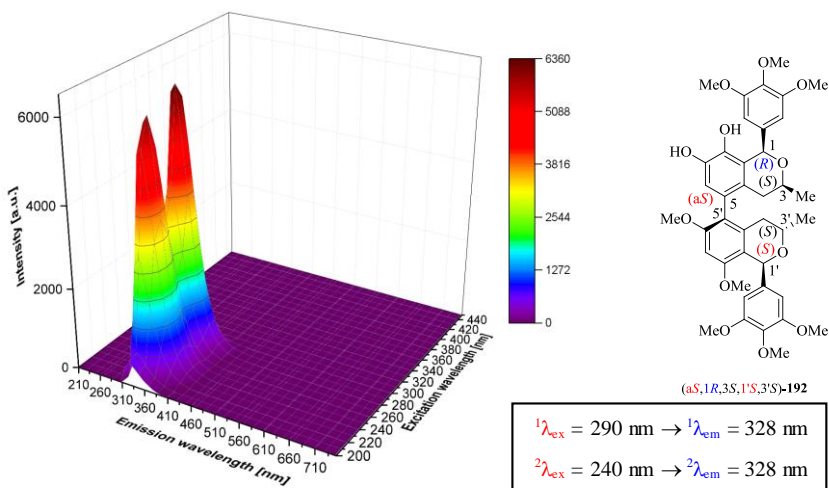
69. ábra Gyűrűzárási reakció 3,4,5-trimetoxifenil szubsztitúcióval. Reakciókörülmények (i): 6 ekvivalens 3,4,5-trimetoxibenzaldehyd; 1 ekvivalens (+)-kámforszulfonsav; toluol:MeOH (4:1); 80 °C. **185^a**: (*aS*)_{de} > 90%.

Egykristályt növesztve a 12%-kal izolált (a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**192** sztereoizomerből röntgendiffrakciós vizsgálattal is meghatároztuk a szerkezetét (70. ábra). A *transz* relatív konfigurációjú izokromán egységben (C-1') a 3,4,5-trimetoxifenil csoport axiális térállást vett fel.

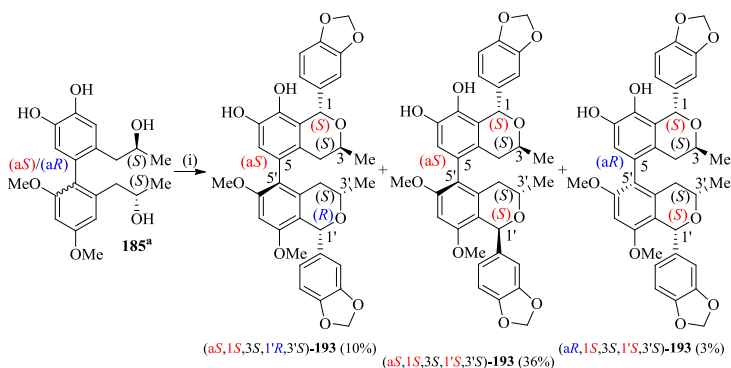


70. ábra Az (a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**192** 3,4,5-trimetoxi *bisz*-izokromán származék röntgenszerkezete. Kristályosítva CHCl₃:hexán 1:3 elegyből.

Az (a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**192** 3,4,5-trimetoxifenil származék is fluoreszkáló tulajdonságot mutatott az (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190** 4-fluorfenil származékhoz hasonlóan (71. ábra), amihez ugyancsak két fő gerjesztési és emissziós hullámhossz rendelhető számottevő intenzitásokkal (¹λ_{ex} = 290 nm → ¹λ_{em} = 328 nm, ¹intenzitás: 6344. ²λ_{ex} = 240 nm → ²λ_{em} = 328 nm, ²intenzitás: 5988).



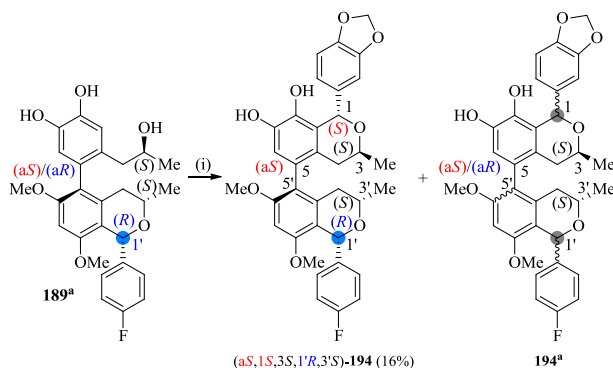
71. ábra Az (aS,1R,3S,1'S,3'S)-192 3,4,5-trimetoxifenil származék *bisz*-izokromán származék vizsgálata spektrofluoriméterrel. $^1\lambda_{\text{ex}} = 290 \text{ nm} \rightarrow ^1\lambda_{\text{em}} = 328 \text{ nm}$, 1 intenzitás [a.u.]: 6344. $^2\lambda_{\text{ex}} = 240 \text{ nm} \rightarrow ^2\lambda_{\text{em}} = 328 \text{ nm}$, 2 intenzitás [a.u.]: 5988. $c = 6,03 \times 10^{-5} \text{ M}$; MeCN. [a.u.]: absorbance/arbitrary unit.



72. ábra Gyűrűzárási reakció piperonállal. Reakciókörülmények (i): 6 ekvivalens piperonál; 1 ekvivalens (+)-kámforsulfonsav; toluol:MeOH (4:1); 80 °C. **185^a**: (aS)_{de} > 90%.

Piperonállal [3,4-(metiléndioxi)benzaldehyd] elvégezve a gyűrűzárást (72. ábra) a keletkező diasztereomerek (**193**) közül oszlopkromatográfiásan főtermékként a *transz-transz* konfigurációjú (aS,1S,3S,1'S,3'S)-**193** vegyület volt sztereoegységesen izolálható (36%), míg a reakcióban észlelt alábbi **193** sztereoizomerek sikeres elválasztását preparatív királis HPLC kolonnán végeztük el.

Kihasnálva a **185^a** prekursor 3,5-dimetoxi aril egységének fokozott reaktivitását a gyűrűzárási reakcióban (lásd 63. ábra), a második oxa-Pictet-Spengler reakciót elvégeztem a 4-fluorfenil egységet tartalmazó mono-bezárt (**aS/aR,1R,3S,2'S**)-**189^a** származékon [(**aS**)_{de}: > 90%] piperonált alkalmazva. Egyedül az (**aS,1S,3S,1'R,3'S**)-**194** vegyületet tudtuk oszlopkromatográfiásan elfogadható diasztereomerfelesleggel (de ≈ 80%) izolálni. A reakcióban a vártnál nagyobb mennyiségben keletkeztek eltérő konfigurációjú **194** diasztereomerek, amire magyarázatot ad a gyűrűzárások során megvalósuló epimerizáció. Az így keletkező, további lehetséges sztereoizomerek (**194**) oszlopkromatográfiás és királis preparatív HPLC elválasztásának megvalósítása érdekében tanácsos sztereoegységes **185** [(**aS**)_{de}: 100%/(**aR**)_{de}: 100%] vegyületből kiindulni (73. ábra).



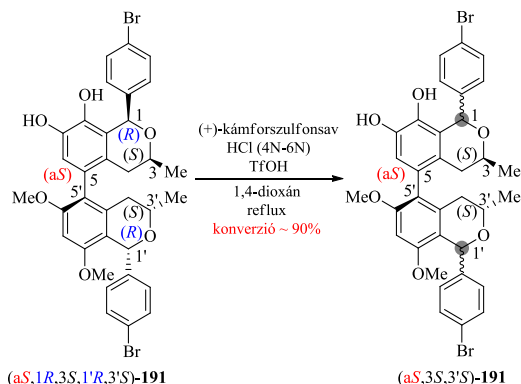
73. ábra Monobezárt származékon elvégzett oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció vegyes-kapcsolt *bisz*-izokrománok előállítására. **189^a**: (**aS**)_{de} > 90%. **194^a**: további lehetséges sztereoizomerek az izomerizáció révén.

Az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciókban fellelhető epimerizációs folyamatok elemzésére a sztereoegységes (**aS,1R,3S,1'R,3'S**)-**190** és (**aS,1R,3S,1'R,3'S**)-**191** *cisz-cisz* konfigurációjú célvegyületeket használtam fel. A kísérlet célja volt megvizsgálni, hogy milyen kritikus reakció paraméterek módosítása mellett következhet be izomerizáció a C-1 és C-1' helyzetekben, illetve a kiindulási sztereoegy-

séges vegyületeknek a kívánt sztereoizomerekké történő átalakítása volt. Az epimerizációs folyamatok végrehajtásával lehetőség nyílik a limitált mennyiségben keletkező sztereoizomerek analitikai és farmakológiai vizsgálataira, valamint a diasztereomerek egyszerűbb elválasztására.

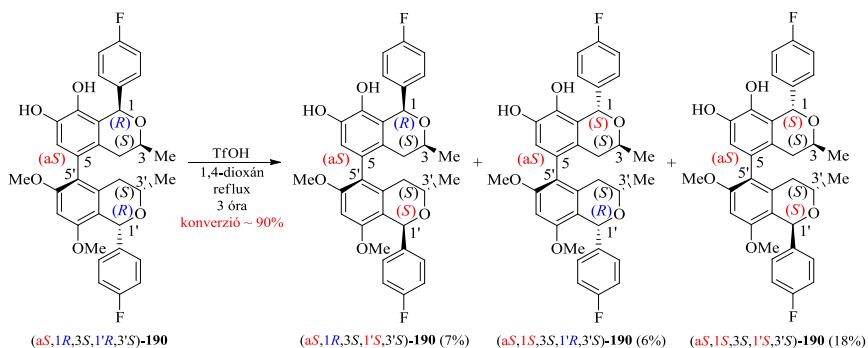
Vizgáltam a hőmérsékletnek, a Brønsted-sav minőségének és mennyiségének, továbbá a reakcióidőnek a hatását. Az epimerizációs reakciókat dioxánban refluxáltatva végeztem el, ami a 90% fölötti konverzió mellett bomlással is járt (74. ábra).

Vizsgált paraméter	Hatás
Hőmérséklet	Adott oldószerben, adott szubsztrát esetén a kritikus hőmérséklet elérése Brønsted-sav jelenlétében nagymértékben fokozza az izomerizációs folyamatot.
Sav minősége	A trifluorometánszulfonsav minősült a leghatékonyabbnak adott oldószer és hőmérséklet esetén: TfOH > HCl > (+)-kámforszulfonsav.
Sav mennyisége	Nagyobb savmennyiség gyorsítja a folyamatot.
Reakcióidő	Önmagában nincs (észrevehető) hatással, de adott sav és adott hőmérséklet mellett szükséges a hosszabb idő a teljes folyamathoz.



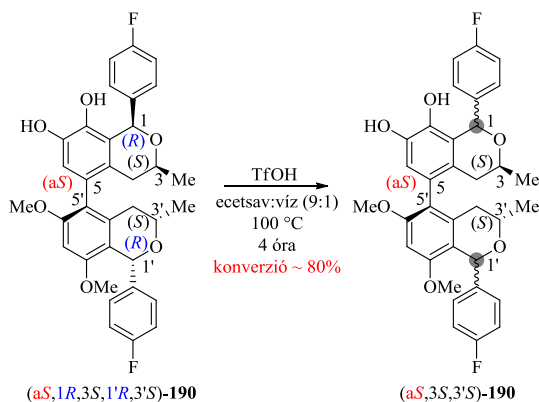
74. ábra Izomerizáció optimalizálására irányuló vizsgálatok. Epimerizációs pontok: C-1 és C-1'.

A 4-fluorfenil származék (**190**) esetében az izomerizációs folyamat befolyásolásával a sztereoizomerek aránya módosíthatóvá vált, amivel lehetőség nyílt a keletkező diasztereomerek egyszerűbb izolálására, teljes analitikai és biológiai vizsgálatára (75. ábra).



75. ábra Epimerizációs reakció végrehajtása sztereogységes (aS) *cis*-*cis* konfigurációjú 4-fluorfenil *bis*-zinkromán származékon.

A nagy mennyiségű bomlástermékek elkerülésére az ecetsav:víz 9:1 arányú oldószerkegy alkalmazása nyújtott megoldást. A 80% körüli konverziónál bomlástermékeket nem detektáltam. Négy óra elteltével az epimerizációs reakció adott körülmények mellett elérte maximális teljesítképességét, ahol a sztereoizomerek aránya a fennálló egyensúlyi viszonyok miatt tovább már nem volt módosítható. Fontos megjegyezni, hogy több napos forralást követően sem képződött számszerűsíthető bomlástermék. A folyamatot vékonyréteg-kromatográfiásan követtem, a keletkező **190** sztereoizomerek nem kerültek izolálásra (76. ábra).



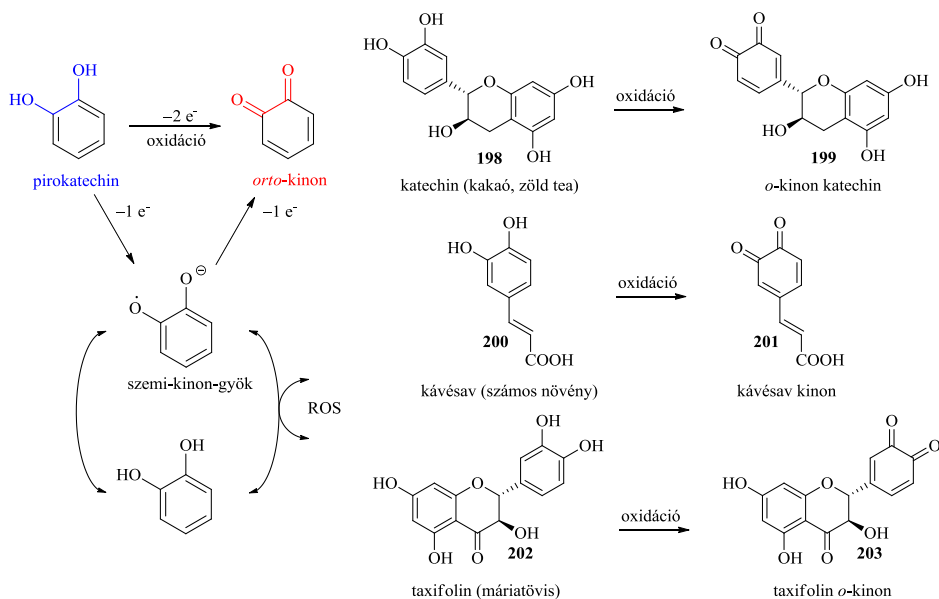
76. ábra Epimerizációs reakció továbbfejlesztése a magas fokú bomlás elkerülése érdekében.

Megállapítható, hogy az epimerizáció mértéke nagymértékben függ az adott szubsztrát molekulaszervezetétől. Az eddigi tapasztalataink alapján minden szubsztráthoz tartozik egy adott kritikus hőmérséklet, Brønsted-sav erősség és mennyiség, amit elérve a C-1 és C-1' pozíciókban való izomerizáció mértéke drasztikusan megnőhet. Ennek kapcsán a mono-gyűrűzárási reakcióban (lásd 63. ábra) nem tapasztaltunk epimerizációt, az elvégzett optimalizált körülményű oxa-Pictet-Spengler teljes gyűrűzárási reakciók során (64., 67., 69., 72. és 73. ábra) pedig eltérő arányban kaptuk meg a lehetséges sztereoizomereket. A keletkező, valamennyi lehetséges konfigurációjú sztereoizomerek arányát a szubsztrátok sztereokémiája is befolyásolhatja királis indukció révén. A gyűrűzárási reakcióknál és a már gyűrűzárt (rögzített C-1 és C-1' konfigurációjú) izokromán származéknál is egyaránt megvalósulhat epimerizáció. Előfordulhat, hogy a kívánt konfigurációjú diasztereomerek kellő mennyiségben történő képződése csak alacsony hőmérsékleten, hűtött körülmények között kedvezményezett. Erre megoldást jelenthet az alacsony hőmérsékleten és magasabb nyomáson kivitelezett oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció.

3.3 Pirokatechin- és *orto*-kinon *bisz*-izokromán származékok kapcsolata: oxidációs és redukciós folyamatok vizsgálata

Az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció során tapasztalható az elegyben képződő termékek bizonyos szintű oxidációja, ami az oxidációra érzékeny C-6 és C-7 helyzetű szabad hidroxilcsoportokkal (pirokatechin egységgel) hozható összefüggésbe. Szilárd halmazállapotban oxidáció nem tapasztalható.

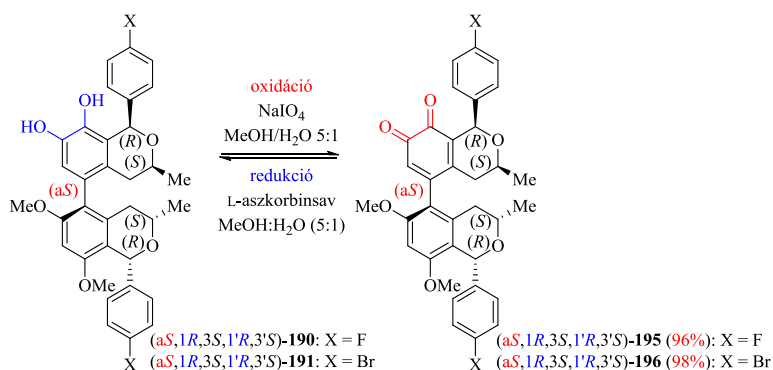
A természetben a szabad fenolos és pirokatechin egységet tartalmazó vegyületekre (pl. katechin, kávésav, taxifolin) ható oxidációs folyamatokat egyes enzimek katalizálják, aminek révén *orto*-kinon származékokká alakulnak. A folyamat gyakran pillanatszerűen játszódik le, és két-, illetve egyelektronos oxidációként írható fel (77. ábra).



77. ábra Pirokatechin egységet tartalmazó, növényi eredetű természetes kemopreventív vegyületek oxidációja *orto*-kinon származékokká. ROS: reaktív oxigén gyökök.

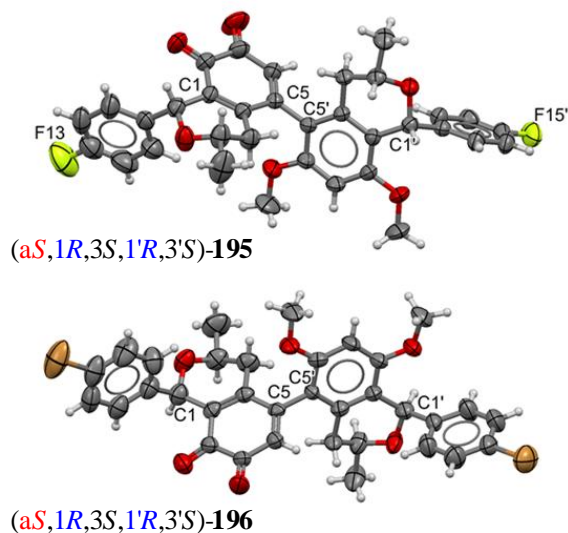
Az *o*-kinonok Michael-reakcióban sejtfehérjékkel reagálva megváltoztathatják azok eredeti funkcióját, továbbá redox aktív vegyületek is, így a kulcsfontosságú sejtfehérjék és biológiai célpontok [pl. GSH, DNS, NADPH, ciklooxygenáz-2 (COX-2), glutation *S*-transzferáz (GST) stb.] struktúráját módosíthatják. Az erőteljesebb biológiai aktivitás bizonyos vegyületeknél citotoxikus, semleges vagy kemopreventív formában jelenik meg. A növényi eredetű fenolos vegyületek fokozott biológiai aktivitására az *o*-kinon származékok képződése adhat magyarázatot.^{74,75,76}

További farmakológiai vizsgálatok és szerkezet-hatás összefüggések felderítése céljából végeztem el az (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190** és (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**191** vegyületek (hófehér kristályos anyagok) oxidációját NaIO₄-tal, melynek révén reaktív *orto*-kinon egységet tartalmazó biaril származékokat állítottam elő [(a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**195**, (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**196**, sötétbarna kristályos anyagok]. Az így nyert *o*-kinon származékok L-aszcorbinsavval visszaalakíthatók az eredeti pirokatechin egységet tartalmazó vegyületekké Isaac és Eldik cikke alapján.⁷⁷ Megjegyzendő, hogy az általam optimalizált redoxi folyamatok pillanatreakcióként játszódnak le, és a molekula más szerkezeti egységében nem okoznak változást. Az L-aszcorbinsav alkalmazása lehetőséget biztosíthat az oxidációs folyamatok elkerülésére is. Az *o*-kinon származékok nem csak farmakológiai vizsgálatok, hanem szerves kémiai átalakítások szempontjából is értékes vegyületek (78. ábra).



78. ábra *Orto*-trisubsztituált heterodimer *bisz*-izokromán származékok redoxireakciója.

Az előállított *o*-kinon származékokból egykristályt növesztve röntgenkristallográfiával is igazoltuk szerkezetüket (79. ábra).

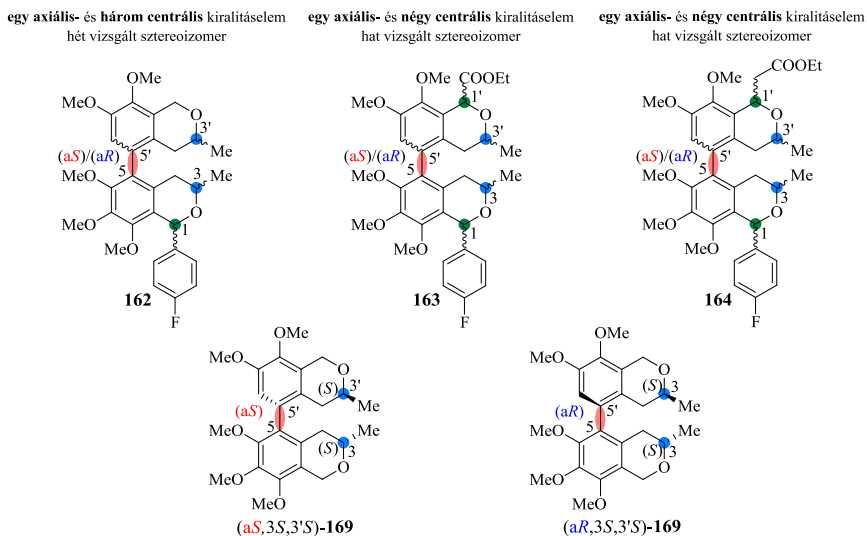


79. ábra 4-fluorfenil egységeket [(aS,1R,3S,1'R,3'S)-195] és 4-bromfenil egységeket [(aS,1R,3S,1'R,3'S)-196] tartalmazó *orto*-kinon származékok röntgenszerkezete. Kristályosító elegyek: (aS,1R,3S,1'R,3'S)-195 → diklórmetán:aceton 1:1; (aS,1R,3S,1'R,3'S)-196 → metanol.

4. Az előállított célvegyületek kiroptikai spektroszkópiai (ECD, VCD, OR) vizsgálatainak részletes leírása

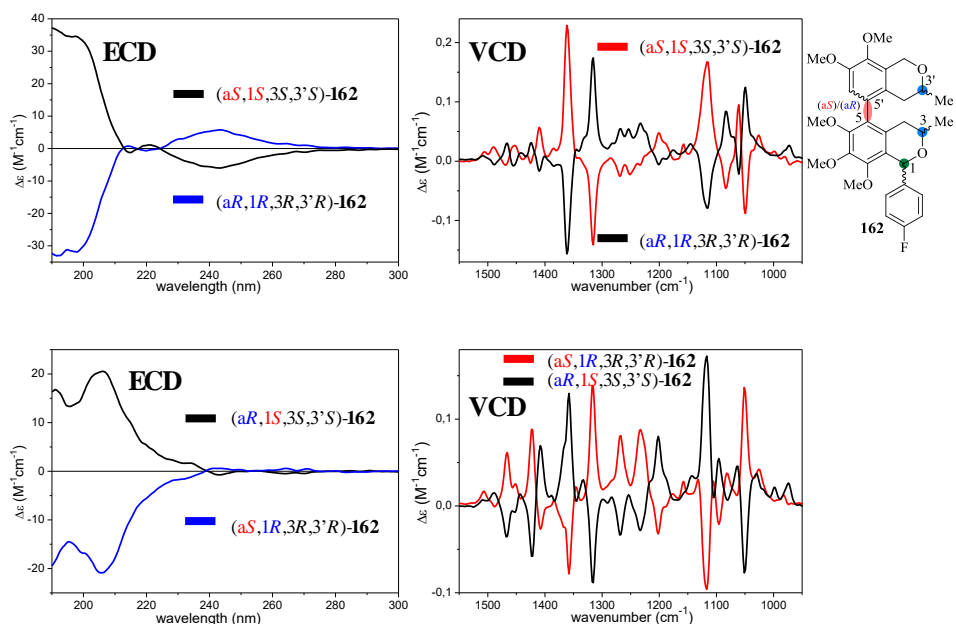
4.1 Az X célvegyületek kiroptikai vizsgálati eredményeinek tárgyalása

Az X célvegyületek vonatkozásában a **162** hét sztereoizomerjét modellvegyületként használtuk fel ECD, VCD, OR mérésekhez és számításokhoz az axiális és centrális kiralitáselemek egymás melletti meghatározására. A **163** és **164** hat-hat sztereoizomerjét is összevetettük, amelyek öt ismert sztereogén centrumot tartalmaznak. Tanulmányoztuk az (a*S*/a*R*)-**169** atropizomereket, amelyek csak az axiális kiralitásban térnek el, nem tartalmaznak sztereogén centrumot a C-1 és C-1' helyzetekben, továbbá azonos konfigurációval (3*S*,3'*S*) írhatók fel (80. ábra).



80. ábra Kiroptikai spektroszkópiával vizsgált X célvegyületek bemutatása.

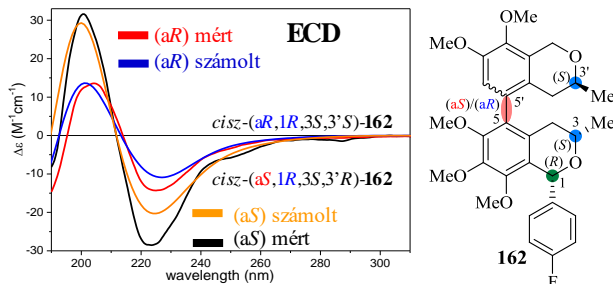
A **162** és **164** származékok enantiomerjei közel tükörképi ECD és VCD spektrumokat adtak, amelyek lehetővé tették a gyenge Cotton-effektusok (CEs), artefaktok és VCD mérési módszer validálását. Szemléltetésül mutatom be **162**-es származék két-két enantiomerpárjának [(**aS,1S,3S,3'S**)-**162** és (**aR,1R,3R,3'R**)-**162**, illetve (**aR,1S,3S,3'S**)-**162** és (**aS,1R,3R,3'R**)-**162**] gyakorlatilag tükörképi egyezést mutató, mért ECD és VCD spektrumait (81. ábra).



81. ábra Közel tükörképi ECD és VCD spektrumokat adó enantiomerpárok [(**aS,1S,3S,3'S**)-**162**–(**aR,1R,3R,3'R**)-**162**] és [(**aR,1S,3S,3'S**)-**162**–(**aS,1R,3R,3'R**)-**162**].

Összehasonlítottuk a **162** atropdiasztereomerek mért és számolt ECD, VCD spektrumait valamint OR adatait, hogy következtetéseket tudjunk levonni az axiális kiralításra vonatkozólag a centrális kiralításelemek jelenlétében. Meglepő módon a *cisz*-(**aR,1R,3S,3'S**)-**162** és *cisz*-(**aS,1R,3S,3'S**)-**162** atropdiasztereomerek közel azonos ECD spektrumot mutattak 300 nm hullámhossz alatti széles negatív tartományban, valamint a megfelelő B3LYP/TZVP PCM/MeCN számolt adatokkal

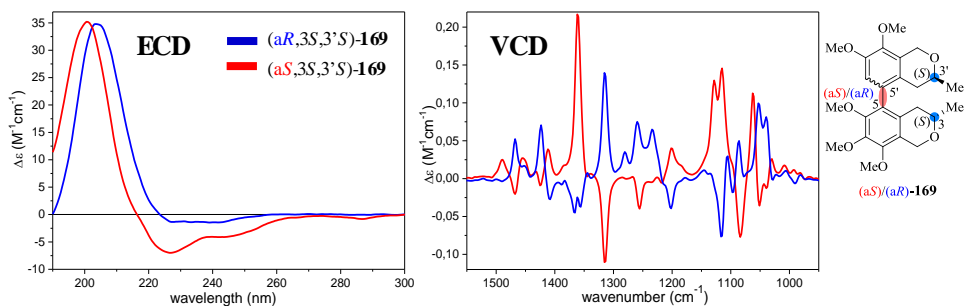
is jó egyezést adtak. A tapasztalataink alapján a **162** atropdiaszteromerek megkülönböztetése és az axiális kiralitás hozzárendelése nem kivitelezhető ECD mérésekkel (82. ábra).



82. ábra A *cisz*-(*aR*,*1R*,*3S*,*3'S*)-**162** és *cisz*-(*aS*,*1R*,*3S*,*3'S*)-**162** atropdiasztereomerek közel azonos mért és számolt ECD spektumai. Az axiális kiralitás ECD mérések alapján nem hozzárendelhető.

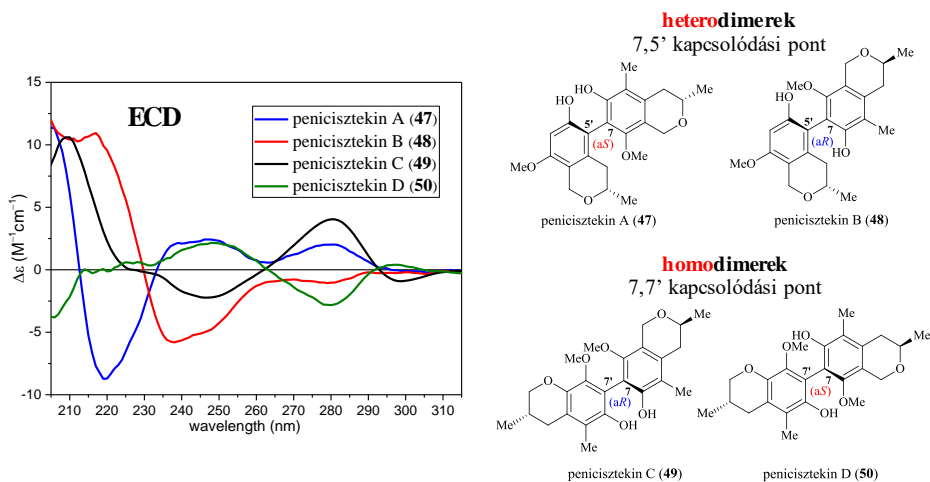
Feltételezhető, hogy a *cisz*-(*aR*,*1R*,*3S*,*3'S*)-**162** és *cisz*-(*aS*,*1R*,*3S*,*3'S*)-**162** atropdiasztereomerek rendhagyó ECD viselkedése a C-1 pozícióban lévő 4-fluorfenil csoport jelenlétével magyarázható. A 4-fluorfenil egység kölcsönhatásba léphet a biaril kromoforral exciton csatolással, vagy az 5,5'-kapcsolt biaril rendszer szubsztitúciós mintázatával, ami a kölcsönhatásban lévő elektromos átmeneti momentumok közel párhuzamos orientációját okozhatja. Az axiális kiralitású természetes biaril származékoknál a biaril diéderes szög előjele és nagysága meghatározza az exciton-csatolt ECD spektrumot, melynek lefutása az adott axiális kiralításra jellemző még centrális kiralitáselemek jelenlétében is.

A 4-fluorfenil egység befolyásoló szerepe azonban egyértelműen megcáfolható a C-1 szubsztituátlan, csak axiális kiralításban különböző (*aS*,*3S*,*3'S*)-**169** és (*aR*,*3S*,*3'S*)-**169** atropdiasztereomerek ECD és VCD spektumai alapján (83. ábra). Az (*aS*)-**169** és (*aR*)-**169** atropizomerek ECD spektrumainak lefutása azonos előjelű mintázatot ad, viszont a két atropizomer VCD spektrumai közel tükörképi egyezésével az axiális kiralitás hozzárendelhető (83. ábra).



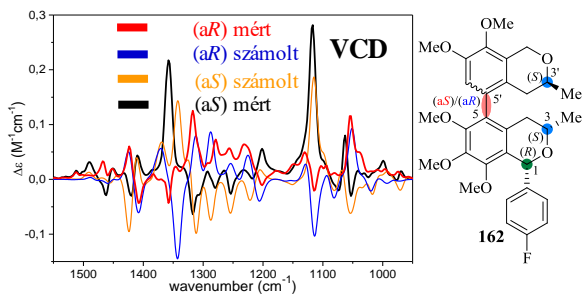
83. ábra C-1 szubsztituátlan, csak az axiális kiralitásban különböző $(aS,3S,3'S)$ -**169** és $(aR,3S,3'S)$ -**169** atropdiasztereomerek ECD és VCD spektrumainak bemutatása.

Az alábbi 84. ábrán további példaként mutatom be a már korábban is merített (lásd. 15. ábra), *Penicillium steckii* HNNU-5B18 gombából izolált természetes, változatos kapcsolódási pontokkal (7,5' és 7,7') leírható penicisztekin A-D (**47-50**) homo- és heterodimer *bisz*-izokrománok ECD spektrumait.³⁶ Látható, hogy ebben az esetben az axiális kiralitásban való eltérés [(*aS*)-penicisztekin A-**47**/(*aR*)-penicisztekin B-**48** és (*aR*)-penicisztekin C-**49**/(*aS*)-penicisztekin D-**50**)] közel tükörképi lefutású ECD görbéknek eredményez az atropdiasztereomerekre. Ezek ismeretében a mi vegyületeink rendhagyó ECD viselkedése az eltérő kapcsolódási pontú biaril-kötésnek (5,5'-biaril-kötés) és az aromás szubsztitúciós mintázatnak (6,7,8,7',8'-penta metoxi-szubsztitúció) tulajdonítható, amik minimalizálják a két aril egység exciton kölcsönhatását. A vizsgált célvegyületeink ECD spektrumát elsősorban a centrális kiralitáselemek (C-3, C-3') határozták meg, ami általában nem jellemző a centrális és axiális kiralitáselemeket egyaránt tartalmazó biaril származékoknál.



84. ábra A csak axiális kiralitásban eltérő, heterodimer penicisztekin A (47) és B (48) és homodimer penicisztekin C (49) és D (50) atropdiasztereomer párok közel tükörképi ECD spektrumai.

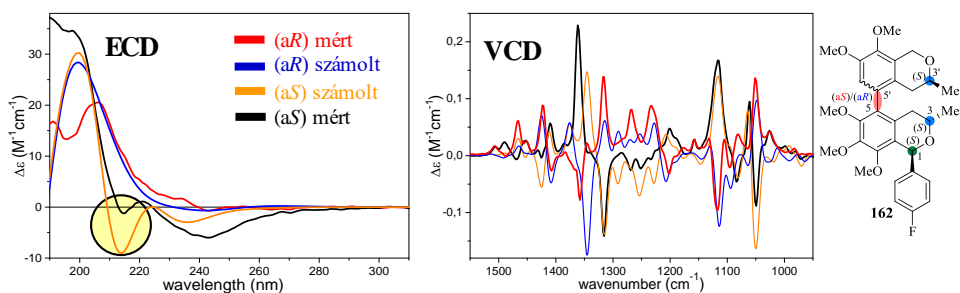
A *cisz*-(aR,1R,3S,3'S)-162 és *cisz*-(aS,1R,3S,3'S)-162 ECD spektrumaival (82. ábra) ellentétben a mért VCD spektrumaik közel tükörképi egyezést adtak 1100-1450 cm⁻¹ hullámszám tartományban, ami jól szemlélteti az atropdiasztereomerek eltérő axiális kiralitását. A kísérleti és számolt VCD spektrumok jó egyezésével az axiális kiralitás egyértelműen hozzárendelhető a VCD spektrumok alapján (85. ábra).



85. ábra A *cisz*-(aR,1R,3S,3'S)-162 és *cisz*-(aS,1R,3S,3'S)-162 atropdiasztereomerek VCD spektrumai.

A *transz*-(aR,1S,3S,3'S)-162 és *transz*-(aS,1S,3S,3'S)-162 atropdiasztereomerek ECD spektrumai szintén hasonló mintázatot mutattak. Negatív CE-t adtak 240 nm körüli hullámhossznál, és egy intenzívebb pozitív CE-

t 210 nm alatt. A minimális különbséget a *transz*-(*aS*,1*R*,3*S*,3'*S*)-**162** kis intenzitású negatív CE-a jelentette 215 nm-nél, ami lehetővé tette az (*aS*) és (*aR*) atropdiasztereomerek megkülönböztetését ECD számolásokkal. Ehhez azonban szükség volt az atropdiasztereomerek és enantiomerek mért ECD spektrumaira is, ugyanis ha a két atropdiasztereomer közül csak az egyik állna rendelkezésre, az axiális kiralitás megbízható hozzárendelése nem lenne megvalósítható ECD mérésekkel és számolással. A *transz*-(*aR*,1*R*,3*S*,3'*S*)-**162** és *transz*-(*aS*,1*R*,3*S*,3'*S*)-**162** mért VCD spektrumaiban jelentős különbséget tapasztalhattunk. A VCD-átmenetek közel tükörképi egyezést mutattak 1050-1450 cm^{-1} hullámszám tartományban, ami egyértelműen az ellentétes axiális kiralitásra utal az elvégzett DFT-VCD számításokkal is összevetve (86. ábra).



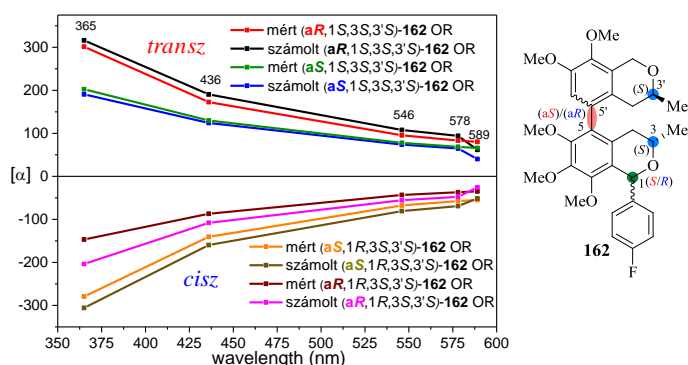
86. ábra A *transz*-(*aR*,1*S*,3*S*,3'*S*)-**162** és *transz*-(*aS*,1*S*,3*S*,3'*S*)-**162** atropdiasztereomerek ECD és VCD spektrumai.

Felvettük a *cisz*-(*aR/aS*,1*R*,3*S*,3'*S*)-**162** és *transz*-(*aR/aS*,1*S*,3*S*,3'*S*)-**162** sztereoizomerek OR-értékeit 589, 578, 546, 436 és 365 nm hullámhosszokon acetonitril oldószerben, továbbá számolást is végeztünk BH&HLYP/TZVP PCM/MeCN módszerrel (87. ábra).

A *cisz* orientációjú (*aR/aS*,1*R*,3*S*,3'*S*)-**162** atropizomerek monoton növekvő pozitív ORD görbéket adtak 589-365 nm hullámhossz tartományban. A *cisz*-(*aR*,1*R*,3*S*,3'*S*)-**162** sztereoizomernél szignifikánsan nagyobb értékeket mértünk, ami a számolt OR adatokkal jól reprodukálható volt. Ezek

alapján a *cisz*-(*aR/aS,1R,3S,3'S*)-**162** pozitív OR értékeiben mért intenzitásbeli különbségek OR számításokkal végzett reprodukciója lehetőséget biztosíthat az (*aR*)/(*aS*) axiális kiralitás hozzárendelésére. Ez a módszer azonban csak akkor alkalmazható, amennyiben mindkét atropdiasztereomer OR értékei rendelkezésre állnak, ami általában nem biztosított.

A *transz*-(*aR/aS,1S,3S,3'S*)-**162** atropdiasztereomerek monoton csökkenő negatív ORD görbét mutattak eltérő intenzitással. A *transz*-(*aR,1S,3S,3'S*)-**162** ORD görbéje a *transz*-(*aS,1S,3S,3'S*)-**162** ORD görbéje felett futott, ami az elvégzett OR számításokkal is jól reprodukálható volt.

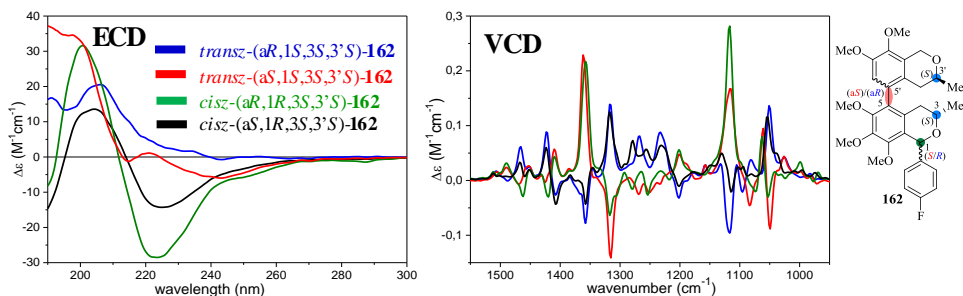


87. ábra A *cisz*-(*aR/aS,1R,3S,3'S*)-**162** és *transz*-(*aR/aS,1S,3S,3'S*)-**162** sztereoizomerek 578, 546, 436 és 365 nm hullámhosszokon mért és számolt ORD görbéi.

A vizsgált *cisz*-(*aR/aS,1R,3S,3'S*)-**162** és *transz*-(*aR/aS,1S,3S,3'S*)-**162** atropdiasztereomer párok öt hullámhosszon közel azonos pozitív és negatív OR értékeket adtak, és ezáltal az atropdiasztereomereket nem lehetett megbízhatóan megkülönböztetni és hozzárendelni. Ezzel szemben a *cisz*-(*aR,1R,3S,3'S*)/*transz*-(*aR,1S,3S,3'S*)-**162** és *cisz*-(*aS,1R,3S,3'S*)/*transz*-(*aS,1S,3S,3'S*)-**162** C-1 epimerek (amelyek csak a C-1 abszolút konfigurációjában különböznek egymástól) ellentétes előjeleű OR értékeket mutattak mind az öt vizsgált hullámhosszon, aminek révén

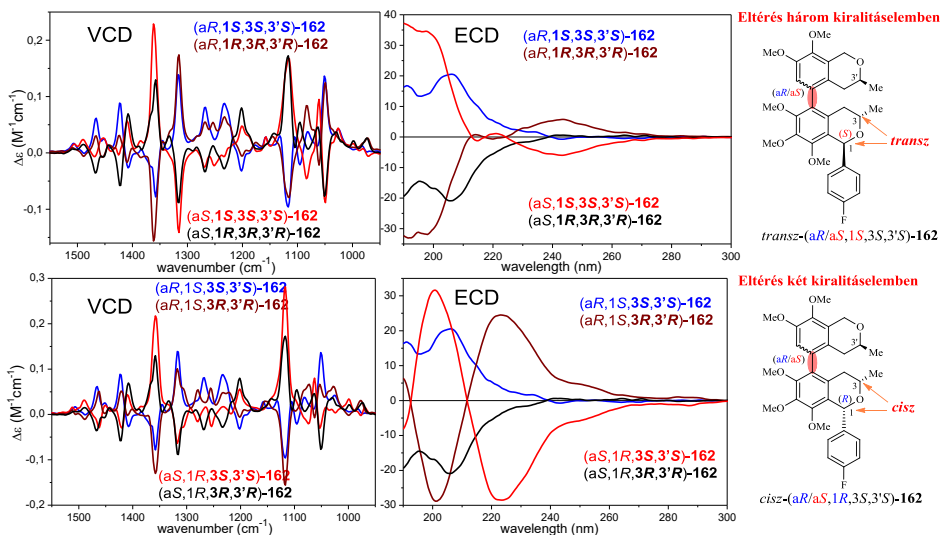
a C-1 abszolút konfigurációja egyértelműen meghatározható az OR számítások révén.

Összehasonlítottuk a négy *cisz*-(*aR/aS,1R,3S,3'S*)/*transz*-(*aR/aS,1S,3S,3'S*)-**162** sztereoizomerek ECD spektrumait (88. ábra). Jelentős különbségeket tapasztalhatunk a *cisz*-(*aR,1R,3S,3'S*)/*transz*-(*aR,1S,3S,3'S*)-**162** és *cisz*-(*aS,1R,3S,3'S*)/*transz*-(*aS,1S,3S,3'S*)-**162** vegyületpárokhoz tartozó ECD sávok előjelében, alakjában és intenzitásában 210-230 nm hullámhossz tartományban. A *cisz*-(*aS,1R,3S,3'S*)-**162** intenzív negatív CE-t mutatott 224 nm hullámhosszon, míg a *transz*-(*aS,1S,3S,3'S*)-**162** epimer párja gyenge pozitívat 221 nm-en és egy gyenge negatívát 215 nm-en. Hasonlóképp a *cisz*-(*aR,1R,3S,3'S*)-**162** származék esetében erős negatív CE-t mértünk 226 nm-en, míg az epimer *transz*-(*aR,1S,3S,3'S*)-**162** vegyületpárja pozitív vállat adott ugyanezen a hullámhosszon. A **162** C-1 epimerjei a felvett ECD spektrumok alapján megbízhatóan megkülönböztethetők és hozzárendelhetők a TDDFT-ECD számítások révén, azonban az axiális kiralitásuk nem határozható meg. Ellenben a négy *cisz*-(*aR/aS,1R,3S,3'S*)-**162**/ *transz*-(*aR/aS,1S,3S,3'S*)-**162** sztereoizomerek (*aR*)/(*aS*) atropdiasztereomer párjai közel tükörképi VCD-átmeneteket adtak, ami lehetővé teszi az axiális kiralitás hozzárendelését DFT-VCD számítások segítségével (88. ábra).

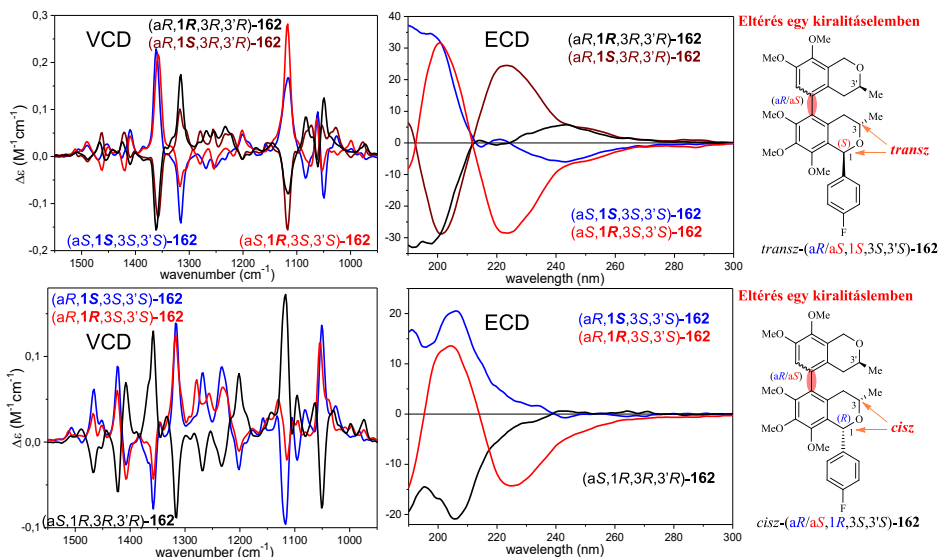


88. ábra A négy *cisz*-(*aR/aS,1R,3S,3'S*)/*transz*-(*aR/aS,1S,3S,3'S*)-**162** vegyületek ECD és VCD spektrumai.

A *cisz*-(*aR*,*1R*,*3S*,*3'S*)/*transz*-(*aR*,*1S*,*3S*,*3'S*)-**162** és *cisz*-(*aS*,*1R*,*3S*,*3'S*)/*transz*-(*aS*,*1S*,*3S*,*3'S*)-**162** C-1 epimer párokat megvizsgálva a VCD csak kisebb eltéréseket mutatott kis intenzitású átmenetekben az 1250-1270 cm^{-1} hullámszám tartományban. Az egy (C-1), két (C-3, C-3') vagy három (C-1, C-3, C-3') kiralitáscentrum abszolút konfigurációjában eltérő, de azonos axiális kiralitású diasztereomer párok vizsgálatakor az ECD spektrumok jelentősen eltérőnek, vagy csaknem tükörképnek bizonyultak. A VCD spektrumok az ECD mérésekkel szemben nem, vagy csekély eltéréseket mutattak nagyrészt az 1200-1300 cm^{-1} hullámszám tartományban (89. és 90. ábra).



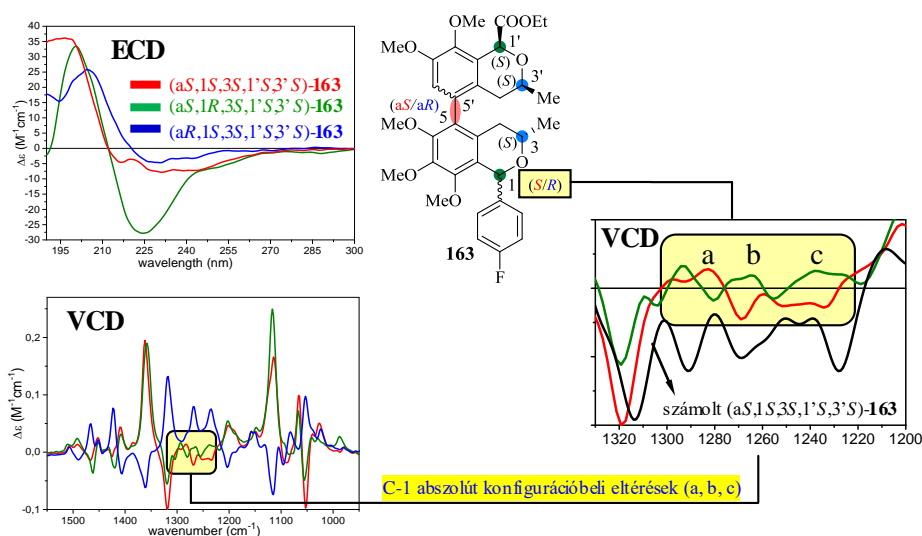
89. ábra Két (C-1, C-3) vagy három (C-1, C-3, C-3') centrális kiralitásелеm abszolút konfigurációjában eltérő **162** diasztereomer párok ECD és VCD spektrumainak összehasonlítása.



90. ábra Egy centrális kiralitás elem (C-1) abszolút konfigurációjában eltérő *cisz-transz* **162** C-1 epimer párok ECD és VCD spektrumainak összehasonlítása.

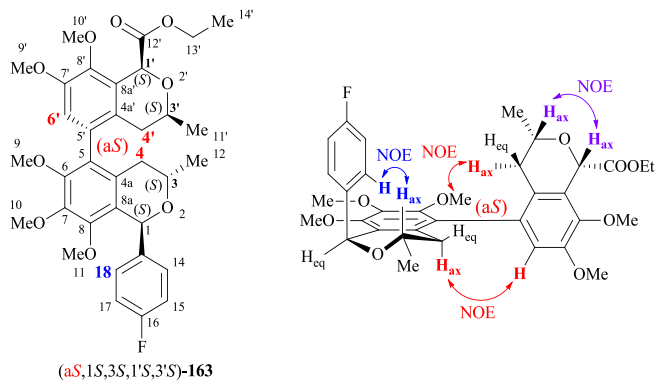
Az $(aR,1S,3S,1'S,3'S)$ -**163** és $(aS,1S,3S,1'S,3'S)$ -**163** atropdiaztereomerek C-1' helyzetében etoxikarbonil szubsztituens helyezkedik el, ami további sztereogén centrumot eredményez. Az etoxikarbonil csoport mindkét atropizomernél *cisz* konfigurációjú a 3,4-dimetoxi alegységen. A **163** (*aR*) és (*aS*) atropdiaztereomerjeinek ECD spektrumai meglehetősen hasonló lefutásúak: 210 nm felett negatív, alatta pedig egyaránt intenzív pozitív CE-okat mutattak. A mért és számolt ECD adatok jó egyezést adtak, azonban az ECD spektrumok csupán relatív intenzitásbeli és alakbeli különbségei még TDDFT-ECD számításokkal sem használhatók az axiális kiralitás meghatározására. A csak axiális kiralításban különböző $(aR,1S,3S,1'S,3'S)$ -**163** és $(aS,1S,3S,1'S,3'S)$ -**163** atropdiaztereomerek mért VCD spektrumai közel tükörképi átmeneteket mutattak az 1000-1500 cm^{-1} hullámszám tartományban, és a VCD számítások jó egyezésével az axiális kiralitás megbízhatóan hozzárendelhető volt (91. ábra). A **162** és **163** stereoizomerek VCD spektrumainak nagy

VCD spektrumának birtokában a **163** C-1 epimerjei megkülönböztethetők VCD mérésekkel is (92. ábra).



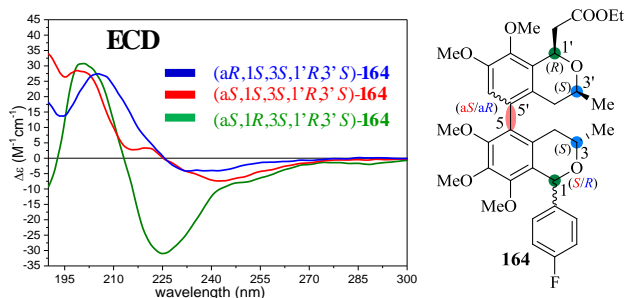
92. ábra Az (aR,1S,3S,1'S,3'S)-**163**, és valamint az (aS,1R/1S,3S,1'S,3'S)-**163** C-1 epimerék ECD és VCD spektrumai. Három ellentétes előjeli VCD-átmenet → C-1 abszolút konfigurációbeli eltérések: a, b, c.

Bizonyos esetekben a biaryl tengely relatív, és egyben abszolút konfigurációja hozzárendelhető vagy megerősíthető a felvett 2D 1H - 1H NOESY/ROESY NMR spektrumok alapján is (lásd 61. és 62. ábra). Feltétele, hogy a diasztereotóp H-4_a/H-4_b és H-4'_a/H-4'_b (metilén) protonok az 1H NMR spektrumban elkülönülve jelenjenek meg. A C-4 metilén hidrogénjei a másik izokromán egység aromás vagy metoxi protonjai között kialakuló jellegzetes NOE korrelációval a centrális kiralitáselemek ismeretében meghatározható az axiális kiralitás. A VCD spektrumokkal ellentétben ez a megközelítés nem alkalmazható minden esetben az axiális kiralitás egyértelmű meghatározására. Példaként ismertetem az (aS,1S,3S,1'S,3'S)-**163** jellemző NOE korrelációit, ami (aS) axiális kiralításra utal (93. ábra).



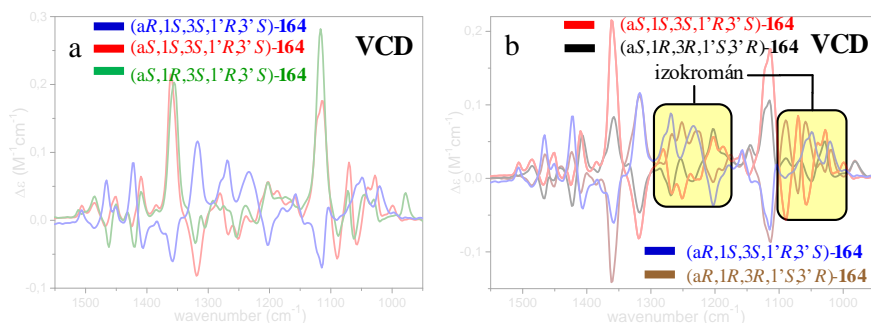
93. ábra Az (aS) axiális kiralitás megerősítése a karakterisztikus NOE (piros) korrelációk alapján az (aS,1S,3S,1'S,3'S)-163 származékon bemutatva.

Az (aR,1S,3S,1'R,3'S)-164, (aS,1S,3S,1'R,3'S)-164 és (aS,1R,3S,1'R,3'S)-164 sztereoizomerek etoxikarbonil-metil szubsztituentet tartalmaznak a C-1 pozícióban, valamint homokirálisak a 163 származék megfelelő sztereoizomerjeivel. Az (aR,1S,3S,1'R,3'S)-164 és (aS,1S,3S,1'R,3'S)-164 atropdiasztereomerek mért ECD spektrumai közel azonos mintázatot adtak a 163 sztereoizomerekhez hasonlóan, aminek alapján ECD méréssel nem különböztethetők meg. Ezzel szemben az (aS,1S,3S,1'R,3'S)-164 és (aS,1R,3S,1'R,3'S)-164 C-1 epimerek ECD spektrumai meglehetősen eltérőek. Az (aS,1R,3S,1'R,3'S)-164 intenzív széles negatív sávot mutatott 225 nm-en [225 nm (-25,77), 250sh (-6,47)], viszont az (aS,1S,3S,1'R,3'S)-164 sztereoizomer esetében 220 nm hullámhossznál gyenge pozitív átmenet (2,65), továbbá egy 244 nm-en látható negatív előjelű völgyhöz (-6,93) tartozó váll [264 nm (-2,30)] figyelhető meg. Az eltérő ECD spektrumok jól mutatták az epimerek C-1 abszolút konfigurációjának különbségét azonos (aS) axiális kiralitás esetén (94. ábra).



94. ábra Az $(aR,1S,3S,1'R,3'S)$ -**164**, $(aS,1S,3S,1'R,3'S)$ -**164** és $(aS,1R,3S,1'R,3'S)$ -**164** sztereoizomerek mért ECD spektrumai.

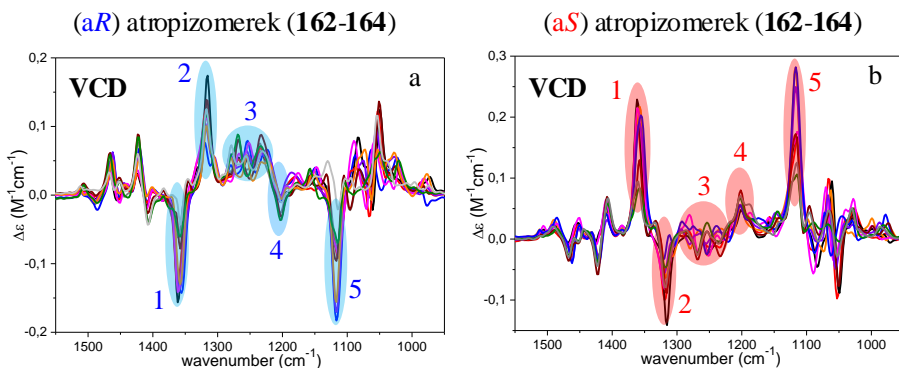
Az $(aS/aR,1S,3S,1'R,3'S)$ -**164** és $(aR,1R,3R,1'S,3'R)$ -**164** sztereoizomerek VCD spektrumai ellentétes előjelű CE-okat mutatnak a legtöbb átmenetnél, viszont az $(aS,1S,3S,1'R,3'S)$ -**164** és $(aS,1R,3S,1'R,3'S)$ -**164** C-1 epimer párok esetén csak kisebb eltéréseket tapasztaltunk $1200\text{-}1350\text{ cm}^{-1}$ hullámhossz tartományban (95. ábra, a). Összehasonlítottuk az olyan **164** sztereoizomer párokat, amelyek mind a négy centrális kiralitásalelem (C-1, C-1', C-3, C-3') abszolút konfigurációjában különböznek, de azonos axiális kiralitásúak: $(aS,1R,3R,1'S,3'R)/(aS,1S,3S,1'R,3'S)$ -**164** és $(aR,1S,3S,1'R,3'S)/(aR,1R,3R,1'S,3'R)$ -**164**. A legtöbb átmenetnél a CE-ok előjele megegyezett, beleértve a legintenzívebbeket is, ami jól tükrözi az axiális kiralitást. Ezen párok esetén azonosíthatunk néhány különálló, ellentétes előjelű VCD-átmenetet, amik az izokromán váz ellentétes konfigurációjából erednek (95. ábra, b).



95. ábra Az $(aR,1S,3S,1'R,3'S)$ -164 és $(aR,1R,3R,1'S,3'R)$ -164 sztereoizomerek VCD spektrumai (a). Négy centrális kiralitáselem (C-1, C-1', C-3, C-3') abszolút konfigurációjában különböző, de azonos axiális kiralitású $(aS,1R,3R,1'S,3'R)/(aS,1S,3S,1'R,3'S)$ -164 és $(aR,1S,3S,1'R,3'S)/(aR,1R,3R,1'S,3'R)$ -164 sztereoizomer párok VCD spektrumai (b).

Összehasonlítottuk a **162-164** izokromán származékok (aR) és (aS) atropizomerjeinek mért VCD spektrumait, amelyek az adott axiális kiralitásra jellemző karakterisztikus VCD-átmeneteket mutattak (96. ábra). Tapasztalataink alapján, függetlenül a C-1' pozíció szubsztituáltságától (H, COOEt vagy CH₂COOEt) és a centrális kiralitáselemek (C-1, C-1', C-3, C-3') abszolút konfigurációjától, a mért VCD spektrumok révén a sztereogén biaril tengely axiális kiralitása hozzárendelhető. Négy fő karakterisztikus hullámszám tartományt azonosíthatunk, de további jellegzetes sávokat is megfigyelhetünk 1400 cm⁻¹ felett és 1100 cm⁻¹ alatt. Példaként említeném meg a **162-164** (aR) atropizomerek két, 1350 cm⁻¹ és 1100 cm⁻¹ körüli hullámhossznál található intenzív pozitív VCD sávpárjait (96. ábra, a), melyek ellentétes előjelűek a megfelelő (aS) atropdiasztereomerekhez képest (96. ábra, b). A számolt VCD-átmenetek elemzése feltárta, hogy szinte az összes VCD sávban volt valamilyen hozzájárulás a biaril alegység különböző rezgésmódjaiból, különösen a szén-szén vegyértékrezgésekből (ν), amik az atropdiasztereomerek tükörképi VCD-átmeneteiért felelősek. A centrális kiralitáselemekhez köthető

különálló VCD sávok az alifás alegységektől származó deformációs rezgésekkel magyarázhatók.



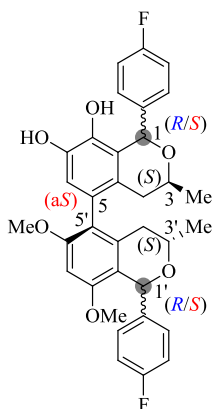
Tartomány sorszáma	Hullámszám tartomány [cm ⁻¹]	(aR) atropizomerek előjele	(aS) atropizomerek előjele
1	≈ 1360 cm ⁻¹	-	+
2	≈ 1320 cm ⁻¹	+	-
3	≈ 1250 cm ⁻¹	+	-
4	≈ 1200 cm ⁻¹	-	+
5	≈ 1100 cm ⁻¹	-	+

96. ábra Azonos axiális kiralitású, (aR, a) és (aS, b) atropizomerek (162-164) VCD spektrumainak összevetése. Ellentétes előjelű karakterisztikus sáv tartományok: **1:** aR → negatív, aS → pozitív (≈1360 cm⁻¹). **2:** aR → pozitív, aS → negatív (≈1320 cm⁻¹). **3:** Három azonos előjelű sáv ≈1250 cm⁻¹ körül (aR → pozitív, aS → negatív). **4:** aR → negatív, aS → pozitív (≈1200 cm⁻¹). **5:** aR → negatív, aS → pozitív (≈1100 cm⁻¹).

4.2 Az Y célvegyületek kiroptikai vizsgálati eredményeinek tárgyalása

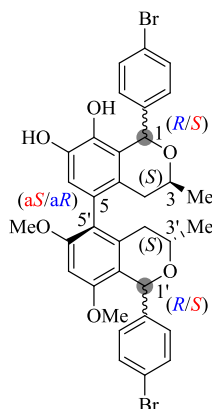
Az Y célvegyületek esetében a 4-fluorfenil származék (**190**) és a 4-brómfenil származék (**191**) négy-négy sztereoizomerjének ECD és VCD vizsgálati eredményeit részletezem. Az összevetett **190** négy sztereoizomer (*aS*) axiális kiralitású, míg a **191** vegyületek közül három sztereoizomer (*aS*) és egy (*aR*) axiális kiralitással írható fel azonos C-3 és C-3' (*S*) abszolút konfigurációkkal. A **190** és **191** mért és számolt ECD, VCD spektrumai alapján további következtetéseket kívántunk levonni az axiális és centrális kiralitáselemek egymás melletti meghatározására. Vizsgáltuk, hogy a **190** és **191** vegyületek esetében a fluor és bróm halo- genatomokban való eltérés milyen hatással lehet az ECD és VCD görbék lefutására (97. ábra).

egy axiális- és négy centrális kiralitáselem
négy vizsgált sztereoizomer



(*aS*,1*R/S*,3*S*,1'*R/S*,3'*S*)-**190**

egy axiális- és négy centrális kiralitáselem
négy vizsgált sztereoizomer

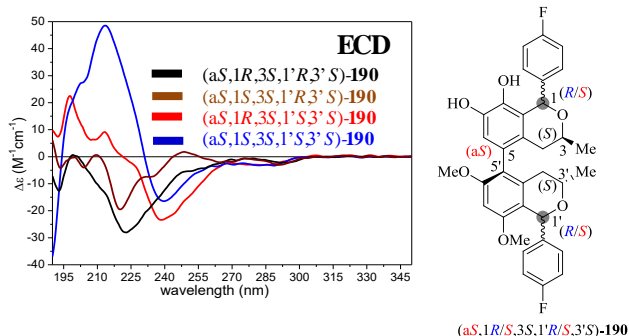


(*aS/aR*,1*R/S*,3*S*,1'*R/S*,3'*S*)-**191**

97. ábra Kiroptikai spektroszkópiával vizsgált **190** és **191** Y célvegyületek bemutatása.

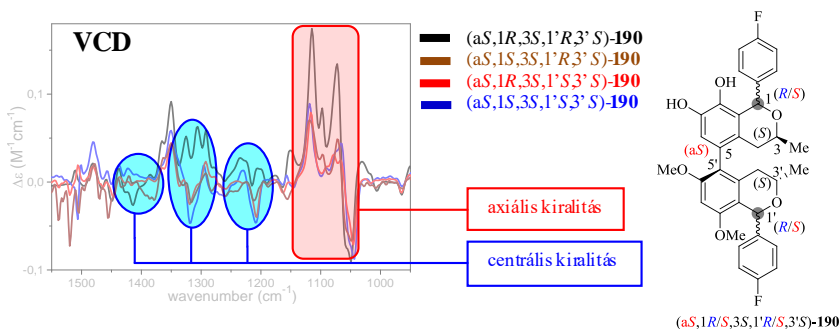
Összevetve az (*aS*,1*R/S*,3*S*,1'*R/S*,3'*S*)-**190** sztereoizomerek ECD spektrumait (98. ábra), jelentős különbségeket tapasztalhatunk az ECD sávok előjelében és intenzitásában a 193-269 nm hullámhossz tartományban. Az

(*aS*,1*R*/*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**190** és (*aS*,1*R*/*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190** vegyülepárok hasonló lefutású görbéket eredményeztek, amelyek leginkább intenzitásukban különböztek. Ez a jelenség a C-1' helyzet abszolút konfigurációjával és az azonos (*aS*) axiális kiralitással hozható összefüggésbe. Az (*aS*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**190** pozitív CE-okat adott 195-231 nm alatt, amelyből egy intenzív pozitív (48,57) látható 214 nm-en. Hasonlóképp a (*aS*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**190** származék is pozitív CE-okkal jellemezhető a 221 nm alatti tartományban, azonban kisebb intenzitással. A (*aS*,1*R*/*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190** vegyülepárok azonban negatív CE-okat adtak, viszont az (*aS*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190** esetében gyenge pozitív CE (1,77) is megfigyelhető 249 nm-en. A pozitív és negatív sávpárok figyelembevételével a **190** sztereoizomerek C-1' abszolút konfigurációja hozzárendelhető azonos (*aS*) axiális kiralitás esetén.



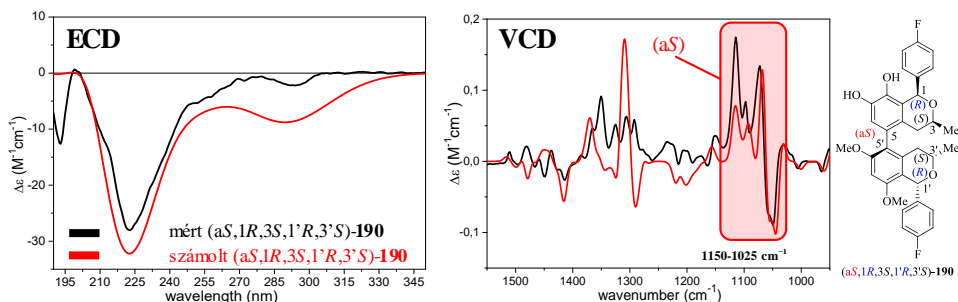
98. ábra Az (*aS*,1*R*/*S*,3*S*,1'*R*/*S*,3'*S*)-**190** sztereoizomerek mért ECD spektrumai.

Felvettük az (*aS*,1*R*/*S*,3*S*,1'*R*/*S*,3'*S*)-**190** sztereoizomerek VCD spektrumait (99. ábra), amelyek az (*aS*) axiális kiralitásra jellemző karakterisztikus VCD-átmeneteket mutattak az 1150-1025 cm^{-1} hullámszám tartományban. Ellentétes előjelű VCD-átmeneteket figyelhetünk meg 1400 cm^{-1} , 1320 cm^{-1} és 1225 cm^{-1} körüli hullámszám értékeknél, amik a C-1 és C-1' abszolút konfigurációbeli (centrális kiralitáselemek) különbségéből adódnak.



99. ábra Az $(aS,1R/S,3S,1'R/S,3'S)$ -190 sztereoizomerek mért VCD spektrumai.

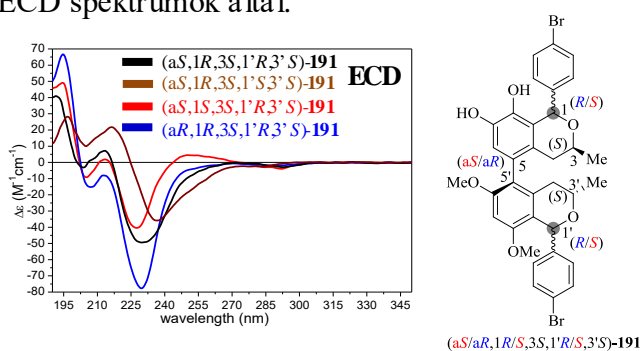
A főtermékként izolált $(aS,1R,3S,1'R,3'S)$ -190 sztereoizomer mért és számolt ECD, VCD spektrumai jó egyezést mutattak (100. ábra). A VCD spektrumok alapján az (aS) axiális kiralitás hozzárendelhető.



100. ábra Az $(aS,1R,3S,1'R,3'S)$ -190 vegyület mért és számolt ECD, VCD spektrumai.

Összevetve a 4-brómfenil $(aS/aR,1R/S,3S,1'R/S,3'S)$ -191 sztereoizomerek mért ECD spektrumait, meglepő módon a halogénatomokban különböző (F, Br) 4-fluorfenil **190** vegyületek ECD spektrumaihoz képest jelentős eltérést tapasztaltunk (101. ábra). Erre a jelenségre magyarázatot adhat a F és Br atomok méretkülönbsége és eltérő elektronegativitása, amik eltérő elektronátmeneteket hozhatnak létre az aromás kromofor rendszerben (C-1 és C-1' pozíció → 4-fluorfenil vagy 4-brómfenil egységek). Az axiális kiralitásban és a C-1/C-1' abszolút konfigurációjában is eltérő $(aS/aR,1R/S,3S,1'R/S,3'S)$ -191 sztereoizomerek közel azonos mintázatú ECD görbéket adtak, ami jelentősen bonyolította megkülönböztetésüket.

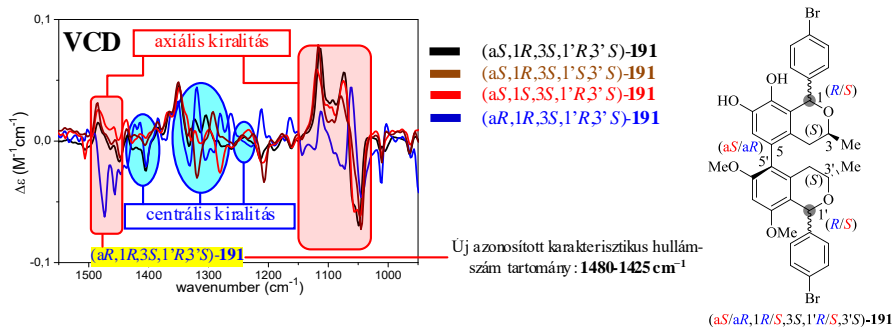
Az $(aR,1R,3S,1'R,3'S)$ -**191** intenzívebb CE-kat adott a három $(aS,1R/S,3S,1'R/S,3'S)$ -**191** sztereoizomerrel szemben: a legintenzívebb CE-ok 195 és 230 nm-nél láthatók [(195 nm $\Delta\epsilon = 66,65$; 230 nm $\Delta\epsilon = (-77,69)$], valamint 203 nm felett csak negatív CE-ok figyelhetők meg. Az $(aS,1S,3S,1'R,3'S)$ -**191** gyenge pozitív CE-okat adott 244-273 nm tartományban a vizsgált **191** sztereoizomerekhez képest. Tapasztalataink alapján a vizsgált **191** sztereoizomerek C-1 és C-1' abszolút konfigurációja, valamint az (aR/aS) axiális kiralitás megbízható hozzárendelése nem kivitelezhető a mért ECD spektrumok által.



101. ábra Az $(aS/aR,1R/S,3S,1'R/S,3'S)$ -**191** sztereoizomerek mért ECD spektrumai.

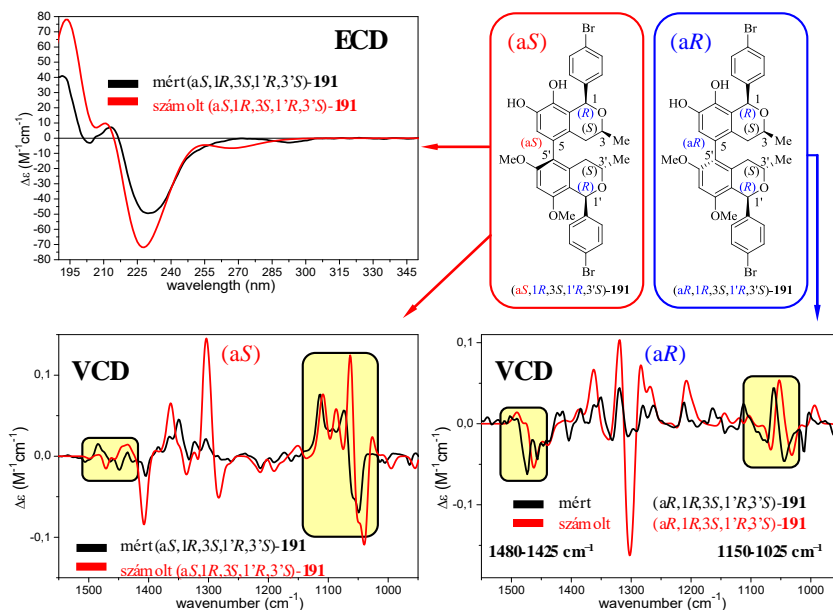
A négy $(aS/aR,1R/S,3S,1'R/S,3'S)$ -**191** sztereoizomer mért VCD spektrumai (102. ábra) analógiát mutattak a **190** sztereoizomerekkel (lásd 99. ábra). Az eddig azonosított, axiális kiralitást meghatározó 1150-1025 cm^{-1} karakterisztikus hullámszám tartomány mellett további, axiális kiralitáshoz köthető régiót is azonosítottunk. Az 1480-1425 cm^{-1} hullámszám tartományban az $(aR,1R,3S,1'R,3'S)$ -**191** származék hasonló mintázatú, de negatív előjelű VCD-átmeneteket adott az (aS) axiális kiralitású **191** sztereoizomerekkel szemben. Ellentétes előjelű, azonban a 4-fluorfenil **190** sztereoizomerekhez viszonyítva jóval gyengébb VCD-átmeneteket szintén megfigyelhetünk az 1425 cm^{-1} , 1300 cm^{-1} és 1225 cm^{-1} hullámszám régiókban, amik a C-1 és C-1' abszolút konfigurációbe-

li (centrális kiralításelemek) különbségéből adódnak. A centrális kiralításelemekhez köthető gyengébb VCD-átmenetekre a halogénatomok különbsége (F → **190**, Br → **191**) ebben az esetben is magyarázatul szolgálhat.



102. ábra Az $(aS/aR,1R/S,3S,1'R/S,3'S)$ -**191** sztereoizomerek mért VCD spektrumai.

Az $(aS,1R,3S,1'R,3'S)$ -**191** mért és számolt ECD, VCD spektrumainak, valamint az $(aR,1R,3S,1'R,3'S)$ -**191** kísérleti és számolt VCD spektrumának jó egyezésével validálni tudtuk eredményeinket (103. ábra).



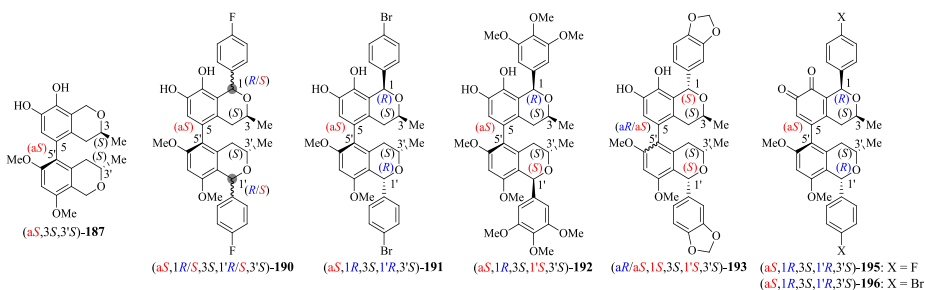
103. ábra Az $(aS,1R,3S,1'R,3'S)$ -**191** mért és számolt ECD, VCD spektrumai, valamint az $(aR,1R,3S,1'R,3'S)$ -**191** kísérleti és számolt VCD spektrumai.

A vizsgált $(aS,1R/S,3S,1'R/S,3'S)$ -**190** és $(aS/aR,1R/S,3S,1'R/S,3'S)$ -**191** négy-négy sztereoizomernél az axiális kiralitás egyértelműen hozzárendelhető a VCD spektrumok alapján. A centrális kiralitásról (C-1 és C-1' abszolút konfigurációjáról) következtéseket tudunk levonni a 4-fluorfenil $(aS,1R/S,3S,1'R/S,3'S)$ -**190** sztereoizomerek esetében, míg a 4-brómfenil $(aS/aR,1R/S,3S,1'R/S,3'S)$ -**191** származékok megbízható módon nem különböztethetők meg ECD mérésekkel.

5. Farmakológiai vizsgálatok

A budapesti Semmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézetével együttműködés keretében, Dr. Ostorházi Eszter és kutatócsoportjának hozzájárulásával végeztünk *in vitro* farmakológiai vizsgálatokat az előállított **Y** célvegyületeken. A vizsgált **Y** célvegyületek közül az említésre méltó farmakológiai aktivitásokat mutat be a 104. ábrán.

Y célvegyület	MIC [µg/mL]				
	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	MSSA ATCC 29213	MRSA ATCC 33591	<i>E. faecalis</i> ATCC 51299	<i>A. baumannii</i> ATCC BAA1605
(a <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-187	8	> 64	> 64	4	> 64
(a <i>S</i> ,1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,1' <i>R</i> 3' <i>S</i>)-190	16	> 64	> 64	0,5	> 64
(a <i>S</i> ,1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,1' <i>S</i> 3' <i>S</i>)-190	4	> 64	> 64	4	> 64
(a <i>S</i> ,1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,1' <i>S</i> 3' <i>S</i>)-190	4	> 64	> 64	0,5	> 64
(a <i>S</i> ,1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,1' <i>R</i> 3' <i>S</i>)-191	4	> 64	> 64	1	> 64
(a <i>S</i> ,1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,1' <i>S</i> 3' <i>S</i>)-192	4	> 64	> 64	4	> 64
(a <i>S</i> ,1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,1' <i>S</i> 3' <i>S</i>)-193	4	> 64	> 64	4	> 64
(a <i>R</i> ,1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,1' <i>S</i> 3' <i>S</i>)-193	16	> 64	> 64	1	> 64
(a <i>S</i> ,1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,1' <i>R</i> 3' <i>S</i>)-195	8	> 64	> 64	8	> 64
(a <i>S</i> ,1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,1' <i>R</i> 3' <i>S</i>)-196	8	> 64	> 64	8	> 64
teikoplanin *	0,64	0,32	0,32	4	> 64
vankomicin *	0,64	0,64	0,64	128	> 64
ciprofloxacin *	0,05	0,25	2	2	> 64
koliszín (polimixin E) *	> 64	> 64	> 64	> 64	1



104. ábra Említésre méltó farmakológiai aktivitást mutató **Y** célvegyületek. Teikoplanin, vankomicin: glikopeptid; ciprofloxacin: fluorokinolon, koliszín (polimixin E): ciklo-lipopeptid antibiotikum. *: referencia.

Négy Gram-pozitív (*B. subtilis*, MSSA, MRSA és *E. faecalis*) és egy Gram-negatív (*A. baumannii*) baktériumtörzsrre gyakorolt hatást vizsgál-

tunk a biológiai aktivitás azonosítására és a szerkezet-hatás, továbbá a sztereokémiai hatás összefüggések felderítésére.

Általánosságban elmondható, hogy két Gram-pozitív baktériumtörzsre (*B. subtilis* ATCC 6633 és *E. faecalis* ATCC 51299) tapasztaltunk bizonyos mértékű aktivitást. A 4-fluorfenil egységeket tartalmazó (a*S*,1*R*/*S*,3*S*,1'*R*/*S*,3'*S*)-**190** vegyületek közül három sztereoizomer is jelentős aktivitást mutatott (MIC = 4, 1 és 0,5 µg/ml) szelektíven az *E. faecalis* ATCC 51299 törzsre, azonban az (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190** (cisz-cisz konfigurációjú) inaktívnak bizonyult (MIC > 64 µg/ml). Figyelemre méltó, hogy a 4-brómfenil **191** származékok közül csak az (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**191** mutatott erőteljes aktivitást (MIC = 1 µg/ml), szintén szelektív módon az *E. faecalis* ATCC51299 baktériumra. A **190** és **191** vegyületek kapcsán, a halogénatomok különbsége (F, Br) tehát nem csak az analitikai, hanem a farmakológiai eredményekre is nagy hatással van. A csak axiális kiralitásban eltérő (a*S*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**193** és (a*R*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**193** atropizomerek egyaránt aktívnak bizonyultak, melyek közül az (a*R*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**193** szelektíven az *E. faecalis* ATCC 51299 törzsre hatott 1 µg/ml MIC értékkel. A 3,4,5-trimetoxifenil **192** származékok közül egyedül az (a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**192** vegyülethez köthető közepes mértékű antibakteriális hatás. Enyhébb baktériumellenes hatás a C-1/C-1' szubsztituálatlan (a*S*,3*S*,3'*S*)-**187** származéknál is észlelhető volt.

Érdekes módon a **195** és **196** *orto*-kinon származékok antibakteriális hatása megegyezett a *B. subtilis* ATCC 6633 és *E. faecalis* ATCC 51299 törzseknél (MIC = 8 µg/ml). Az inaktív 4-fluorfenil (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190** származékhoz képest az oxidációval nyert (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**195** *orto*-kinonnál hatáserősség-növekedést, míg az aktivitást mutató 4-brómfenil

(a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**191** pirokatechinből előállított (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**195** vegyületnél hatásesség-csökkenést tapasztaltunk.

A Gram-negatív *A. baumannii* ATCC BAA1605 törzs teljes mértékben ellenálló volt. Csak úgy, mint a Gram-pozitív MSSA és MRSA törzsek. Ebből arra következtethetünk, hogy a hatás feltételezhetően nem a baktérium sejtfalának szerkezetétől függ. Fontos megjegyezni azonban, hogy ennek tisztázására további vizsgálatokra lenne szükség.

Figyelemre méltó az *E. faecalis* ATCC 51299 elleni antibakteriális hatás, mely baktérium alacsony szintű rezisztenciát mutat a glikopeptid vankomicinnel szemben, továbbá érzékeny a szintén glikopeptid teikoplaninra. A lehetséges eltérő hatásmechanizmus miatt a továbbiakban akár glikopeptid rezisztens *Enterococcus* (GRE) törzsekre is érdemes lehet megvizsgálni a vegyületeket.

6. Összefoglalás

A doktori munkám során optikailag aktív, axiális és centrális kiralításelemeket egyaránt tartalmazó, *orto*-trisubsztituált, biaril típusú, heterodimer *bisz*-izokromán származékok szintézisét valósítottuk meg. Ezen 6,7,8,7',8'-pentametoxi (**X**) és 7,8-dihidroxi-6',8'-dimetoxi (**Y**) szubsztitúciós mintázatú célvegyületek előállítására eltérő szintézisstratégiákat alkalmaztunk. Az izokromán váz kialakítását oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióval végeztük el, a biaril tengelyt Suzuki kapcsolással hoztuk létre. Tanulmányoztuk a kiralitástranszfert, hogy a már meglévő centrális/axiális kiralításelem milyen hatással van az újonnan kialakuló axiális/centrális kiralításelemekre. Az előállított célvegyületeken elektro-nikus (ECD) és vibrációs cirkuláris dikroizmus (VCD) spektrumok felvételét, valamint fajlagos forgatóképesség (OR) mérését és számítását végeztük el a centrális és axiális kiralításelemek egymás melletti meghatározásához. Együttműködés keretében a 7,8-dihidroxi-6',8'-dimetoxi-*bisz*-izokromán (**Y**) származékokon *in vitro* farmakológiai vizsgálatokat végeztünk.

A kutatás során elért eredményeink:

- Két különböző szintézisstratégiával sikeresen előállítottunk összesen 40, a szakirodalomban eddig nem ismert 6,7,8,7',8'-pentametoxi (21 **X** célvegyület) és 7,8-dihidroxi-6',8'-dimetoxi (19 **Y** célvegyület) szubsztitúciós mintázatú *bisz*-izokromán származékot. Az **X** célvegyületek előállításakor először alakítottuk ki az egyik izokromán vázat, majd ezt követően a biaril tengelyt. Az **Y** célvegyületek szintézisénel a biaril tengely létrehozása előzte meg mindkét izokromán váz kiépítését.

- A vegyületek jelhozzárendelését, a relatív és abszolút konfigurációkat 1D és 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC, ROESY, NOESY), ECD, VCD mérések és DFT számítások, valamint egykristály röntgendiffrakciós szerkezetek alapján adtuk meg.
- Az előállított célvegyületek ECD, VCD spektrumainak felvételével és számításával, valamint az optikai forgatás (OR) mérésekkel következtetéseket tudtunk levonni az axiális és centrális kiralitáselemek egymás melletti meghatározására. A VCD mérésekkel és számolásokkal, valamint karakterisztikus VCD-átmenetek azonosításával a vegyületek axiális kiralitását egyértelműen hozzá tudtuk rendelni. Az ECD mérések és számítások elsősorban a centrális kiralitáselemek abszolút konfigurációjáról biztosítottak információt.
- Az **Y** célvegyületekhez köthető biaril tengely kialakításánál királis indukció valósult meg centrálisról az axiális kiralításra, ami diasztereoszelektíven (> 90%) az (aS) axiális kiralitású **G** biaril vegyületet eredményezte.
- A **G** biaril kulcsvegyület benzil és acetil védőcsoportjainak eltávolításával nyert **185** származék fokozott reaktivitást mutatott az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciókban a 3,5-dimetoxi szubsztitúciójú aril alegységen. Ezzel változatos szubsztitúciós mintázatú heterodimer *bisz*-izokromán származékok előállítását is meg tudjuk valósítani, amit egy célvegyület előállításával demonstráltunk.
- Epimerizációs reakciók fejlesztésével olyan sztereoizomerek karakterizálását is el tudtuk végezni, amelyek képződése és elválasztása a gyűrűzárási reakcióknál nagy nehézséget okozott. Megállá-

pítottuk, hogy az epimerizáció mértéke nagymértékben függ az adott szubsztrát szerkezetétől. Az eddigi tapasztalataink alapján minden szubsztráthoz tartozik egy adott kritikus hőmérséklet, Brønsted-sav erősség és mennyiség, amit elérve a C-1 és C-1' pozíciókban való izomerizáció mértéke drasztikusan megnőhet. A keletkező, különböző konfigurációjú sztereoiszomerek arányát a szubsztrátok kiindulási sztereokémiája is befolyásolhatja királis indukció révén.

- A pirokatechin egységet tartalmazó 7,8-dihidroxi-6',8'-dimetoxi-*bisz*-izokrománok oxidációs és redukációs folyamatait a reakciók optimalizálásával pillanatszerűen tudjuk végrehajtani. Az oxidációval nyert *o*-kinon származékok nem csak farmakológiai, hanem szerves kémiai átalakítások szempontjából is értékes vegyületek.
- A budapesti Semmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézetével együttműködés keretében *in vitro* antibakteriális aktivitás vizsgálatokat végeztünk az előállított **Y** célvegyületeken, aminek alapján tíz származékunk említésre méltó antibakteriális aktivitást mutatott *E. faecalis* ATCC 51299 törzsön.

7. Summary

During my doctoral research work, we synthesized optically active *ortho*-trisubstituted, biaryl-type heterodimeric *bis*-isochroman derivatives containing both axial and central chirality elements. Different synthesis strategies were used to prepare these target compounds with 6,7,8,7',8'-pentamethoxy (**X**) and 7,8-dihydroxy-6',8'-dimethoxy (**Y**) substitution patterns. The isochroman moieties were produced by oxa-Pictet-Spengler ring-closure reactions and the biaryl axis was created by a Suzuki cross-coupling reaction. Chirality transfer, the effect of the existing central/axial chirality on the newly introduced axial/central chirality elements were also examined. Electronic (ECD) and vibrational circular dichroism (VCD) spectra and specific optical rotation (OR) of target compounds were recorded and aided by calculations to determine parallel the central and axial chirality elements. In the framework of a cooperation, *in vitro* pharmacological tests were performed on the 7,8-dihydroxy-6',8'-dimethoxy-*bis*-isochroman (**Y**) derivatives.

The following results were obtained on the course of my research activity:

- Using two different synthetic strategies, 40 *bis*-isochroman derivatives with 6,7,8,7',8'-pentamethoxy (21 **X** target compounds) and 7,8-dihydroxy-6',8'-dimethoxy (19 **Y** target compounds) substitution pattern were prepared and characterized. During the synthesis of the target compounds **X**, the chiral isochroman moiety was first assembled, which was followed by the introduction of the biaryl axis. In the synthesis of target compounds **Y**, the introduction of the biaryl axis preceded the formation of the isochroman subunits.

- The structure and stereochemistry of the products were determined by 1D and 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC, ROESY, NOESY) and extensive spectroscopic methods such as ECD, VCD, OR supported by single crystal X-ray diffraction analysis and DFT calculations.
- Conclusions were drawn on configurational assignment of isolated axial and central chirality elements of the target compounds by measuring and computing ECD and VCD spectra and optical rotation (OR) values. By means of VCD measurements and calculations of stereoisomers, we could identify characteristic VCD transitions reporting the axial chirality of the compounds. ECD measurements and calculations provided stereochemical information primarily on the absolute configuration of the central chirality elements.
- Chiral induction from central to axial chirality was observed in the Suzuki cross-coupling reaction resulting in target compounds **Y**, which achieved diastereoselectivity over 90% for the biaryl key compound **G** with (aS) axial chirality.
- Derivative **185**, obtained by removing the benzyl and acetyl protecting groups of the biaryl key compound **G**, showed increased reactivity in the oxa-Pictet-Spengler cyclizations of the 3,5-dimethoxy substituted aryl subunit. Due to this enhanced reactivity, preparation of heterodimeric *bis*-isochroman derivatives with versatile substitution patterns became feasible, which was demonstrated with one example.
- By developing epimerization reactions, characterization and analysis of stereoisomers could be achieved, the formation and

separation of which would have caused great difficulty in the cyclization reactions. We found that the degree of epimerization was governed mostly by the structure of the corresponding substrate. Based on our experience, the degree of isomerization at the C-1 and C-1' positions can be greatly enhanced when reaching a specific critical temperature, strength and amount of Brønsted acid, which were specific to each substrate. The ratio of the available stereoisomers was also greatly influenced by the initial stereochemistry of the substrates through chiral induction.

- The instantaneous oxidative and reductive interconversions of 7,8-dihydroxy-6',8'-dimethoxy-*bis*-isochroman derivatives, containing a pyrocatechin subunit, were carried out after thorough optimization reactions. The *o*-quinone derivatives obtained by oxidation are valuable not only as potential bioactive compounds but also as promising reactive substrates of further chemical transformations.
- In cooperation with the Institute of Medical Microbiology of the Semmelweis University in Budapest, we performed *in vitro* antibacterial activity tests on the produced target compounds **Y**. We found that ten target compounds had remarkable antibacterial activity against the *E. faecalis* ATCC 51299 strain.

8. Rövidítések és jelentések jegyzéke

A. baumannii: *Acinetobacter baumannii*

Amphos: [4-(*N,N*-Dimetilamino)fenil]di-*tert*-butilfoszfin

ATCC (vállalat): American Type Culture Collection

B. subtilis: *Bacillus subtilis*, szénabacilus

BINAP: 2,2'-*Bisz*(difenilfoszfinó)-1,1'-binaftol

Bpin: pinakolboril

B₂pin₂: *bisz*(pinakoláto)diboron

BINOL: 1,1'-Bi-2-naftol

cc.: concentrated, tömény

CE: Cotton-effektus

COSY: COReLATED SpectroscopY, korrelációs spektroszkópia

dba: dibenzilidénaceton

DFT: Density Functional Theory

DMF: *N,N*-dimetilformamid

DMSO: dimetil-szulfoxid

DPP4: dipeptidil-peptidáz-4

dppf: 1,1'-*bisz*(difenilfoszfinó)ferrocén

dr: diastereomeric ratio, diasztereomer arány

ECD: Elektronikus Cirkuláris Dikroizmus

E. faecalis: *Enterococcus faecalis* (korábbi neve: *Streptococcus faecalis*)

ekv.: ekvivalens

ESI-TOF-HRMS: ElektroSpray Ionization-Time Of Flight-High Resolution Mass Spectrometry, ElektroSpray ionizátorral és repülési idő analízátorral működő nagyfelbontású tömegspektrometria

E/Z: *cisz-transz*

IR: InfraRed, infravörös

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation spectroscopy, heteronukleáris többkötéses korrelációs spektroszkópia

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence spectroscopy, heteronukleáris egyszerű-kvantum koherencia spektroszkópia

HPLC: High Performance Liquid Chromatography, nagy hatékonyságú folyadékromatográfia

in situ: helyben

MIC: Minimum Inhibitory Concentration, minimális gátló koncentráció

MOMCl: klórmetil-metil-éter, metoximetil-klorid

MRSA: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*

MSSA: Methicillin-Susceptible *Staphylococcus Aureus*, meticillin-érzékeny *Staphylococcus aureus*

NBS: *N*-brómszukcinimid

NIS: *N*-jódszukcinimid

NMR: Nuclear Magnetic Resonance, mágneses magrezonancia

NOE: nuclear Overhauser effect, mag Overhauser-hatás

NOESY: Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy, mag Overhauser-hatás spektroszkópia

op: olvadáspont

OR: Optical Rotation, optikai forgatóképesség

PPh₃: TPP, trifenilfoszfin

R_f: retenciófaktor

ROESY: Rotating-frame nuclear Overhauser Effect Spectroscopy, forgó koordináta-rendszerű mag Overhauser-hatás spektroszkópia

rt: room temperature, szobahőmérséklet

R/S: rectus-sinister

S_EAr: aromás elektrofil szubsztitúció

serovar: serovarians, szerovariáns, más néven szerotípus

sh: shoulder, váll

subsp.: subspecies, alfaj

TDDFT: Time Dependent Density Functional Theory

THF: tetrahidrofurán

t_R: retencióidő

TTBP: 2,4,6-tri-*tert*-butilpiridin

VRK: vékonyréteg-kromatográfia

VCD: Vibrációs Cirkuláris Dikroizmus

Xantphos: 4,5-Bis(difenilfoszfinó)-9,9-dimetilxantán

XPhos: 2-Diciklohexilfoszfinó-2',4',6'-triizopropilbifenil

[a.u.]: arbitrary unit/absorbance unit, abszorbanca egység

$[\alpha]_D$: fajlagos forgatóképesség érték

λ_{ex} : excitation wavelength, gerjesztési hullámhossz

λ_{em} : emission wavelength, emissziós hullámhossz

δ : kémiai eltolódás

ΔG^\ddagger : minimális szabadenergia-gát, biaryl tengely rotációs energiagát

9. Hivatkozások

1. P. J. Stephens, J. J. Pan, F. J. Devlin, K. Krohn, T. Kurtán, Determination of the Absolute Configurations of Natural Products via Density Functional Theory Calculations of Vibrational Circular Dichroism, Electronic Circular Dichroism, and Optical Rotation: The Iridoids Plumericin and Isoplumericin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3521-3536.
2. Z. Zhao, K. Kang, J. Yue, X. Ji, H. Qiao, P. Fan, X. Zheng, Research progress in biological activities of isochroman derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *210*, 113073.
3. G. Kerti, T. Kurtán, T.-Z. Illyés, K. E. Kövér, S. Sólyom, G. Pescitelli, N. Fujioka, N. Berova, S. Antus, Enantioselective Synthesis of 3-Methylisochromans and Determination of Their Absolute Configurations by Circular Dichroism, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 296-305.
4. A. Cimmino, M. Masi, M. Evidente, S. Superchi, A. Evidente, Application of Mosher's method for absolute configuration assignment to bioactive plants and fungi metabolites, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2017**, *144*, 59-89.
5. I. Kock, S. Draeger, B. Schulz, B. Elsässer, T. Kurtán, Á. Kenéz, S. Antus, G. Pescitelli, P. Salvadori, J.-B. Speakman, J. Rheinheimer, K. Krohn, Pseudoanguillosporin A and B: Two New Isochromans Isolated from the Endophytic Fungus *Pseudoanguillospora* sp., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1427-1434.
6. W. Li, C. Lee, S. H. Bang, J. Y. Ma, S. Kim, Y.-S. Koh, S. H. Shim, Isochromans and Related Constituents from the Endophytic Fungus *Annulohyphoxylon truncatum* of *Zizania caduciflora* and Their Anti-Inflammatory Effects, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 205-209.
7. W. A. Ayer, S. Miao, ChemInform Abstract: Secondary Metabolites of the Aspen Fungus *Stachybotrys cylindrospora*, *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 487-493.
8. G. Chen, Y. Lin, L. Vrijmoed, W.-F. Fong, A new isochroman from the marine endophytic fungus 1893#, *Chem. Nat. Comp.* **2006**, *42*, 138-141.
9. W. Li, Y.-B. Yang, X.-Q. Yang, H.-D. Xie, Z.-H. Shao, H. Zhou, C.-P. Miao, L.-X. Zhao, Z.-T. Ding, Novel Isochroman Dimers from *Stachybotrys* sp. PH30583: Fermentation, Isolation, Structural Elucidation and Biological Activities, *Planta Med.* **2017**, *83*, 654-660.
10. A. Bianco, F. Caccioli, M. Guiso, C. Marra, The occurrence in olive oil of a new class of phenolic compounds: hydroxy-isochromans, *Food Chem.* **2002**, *77*, 405-411.
11. M. Guiso, C. Marra, R. R. Arcos, An investigation on dihydroxy-isochromans in extra virgin olive oil, *Nat. Prod. Res.* **2008**, *22*, 1403-1409.
12. P. Lorenz, M. Zeh, J. Martens-Lobenhoffer, H. Schmidt, G. Wolf, T. Horn, Natural and newly synthesized hydroxy-1-aryl-isochromans: A class of potential antioxidants and radical scavengers, *Free Radic. Res.* **2005**, *39*, 535-545.
13. A. R. Togna, V. Latina, G. Trefiletti, M. Guiso, S. Moschini, G. I. Togna, 1-Phenyl-6,7-dihydroxy-isochroman inhibits inflammatory activation of microglia, *Brain Res. Bull.* **2013**, *95*, 33-39.
14. Y.-M. Yan, H.-Q. Dai, Y. Du, B. Schneider, H. Guo, D.-P. Li, L.-X. Zhang, H. Fu, X.-P. Dong, Y.-X. Cheng, Identification of blapsins A and B as potent small-molecule 14-3-3 inhibitors from the insect *Blaps japonensis*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4179-4181.

15. A. Ogawa, C. Murakami, S. Kamisuki, I. Kuriyama, H. Yoshida, F. Sugawara, Y. Mizushima, Pseudodeflectusin, a novel isochroman derivative from *Aspergillus pseudodeflectus* a parasite of the sea weed, *Sargassum fusiform*, as a selective human cancer cytotoxin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3539-3543.
16. Z. Lu, Y. Wang, C. Miao, P. Liu, K. Hong, W. Zhu, Sesquiterpenoids and Benzofuranoids from the Marine-Derived Fungus *Aspergillus ustus* 094102, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1761-1767.
17. K. Kuramochi, F. Saito, A. Nakazaki, T. Takeuchi, K. Tsubaki, F. Sugawara, S. Kobayashi, Synthesis of Pseudodeflectusin and Ustusorane C: Structural Revision of Aspergione A and B, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2010**, *74*, 1635-1640.
18. W. Lin, G. Brauers, R. Ebel, V. Wray, A. Berg, Sudarsono, P. Proksch, Novel Chromone Derivatives from the Fungus *Aspergillus versicolor* Isolated from the Marine Sponge *Xestospongia exigua*, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 57-61.
19. H. X. Guo, C. Y. Huang, Z. Y. Yan, T. Chen, K. Hong, Y. H. Long, New furo[3,2-*h*]isochroman from the mangrove endophytic fungus *Aspergillus* sp. 085242, *Chin. J. Nat. Med.* **2020**, *18*, 855-859.
20. R. S. Orfali, A. H. Aly, W. Ebrahim, Rudiyanayah, P. Proksch, Isochroman and isocoumarin derivatives from hypersaline lake sediment-derived fungus *Penicillium* sp, *Phytochem. Lett.* **2015**, *13*, 234-238.
21. J. Barber, M. J. Garson, J. Staunton, The biosynthesis of fungal metabolites: sclerin, a plant growth hormone from *Sclerotinia sclerotiorum*, *J. Chem. Soc.* **1981**, 2584-2593.
22. D. A. Bianchi, N. E. Blanco, N. Carrillo, T. S. Kaufman, Synthesis of 4-hydroxy-7,8-dimethoxyisochroman-3-one and its plant growth-regulating properties on tobacco (*Nicotiana tabacum* cv. Petit Havana), *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 1923-1927.
23. Y. Satomura, A. Sato, Isolation and Physiological Activity of Sclerin, a Metabolite of *Sclerotinia* Fungus, *Agric. Biol. Chem.* **1965**, *29*, 337-344.
24. D. A. Bianchi, L. Brambilla, M. A. Gattuso, T. S. Kaufman, Polysubstituted Isochroman Derivatives with Plant Growth Regulating Properties on Wheat (*Triticum aestivum* L. cv Klein Escorpion), *J. Plant Growth Regul.* **2006**, *25*, 332-338.
25. R. H. Cox, O. Hernandez, J. W. Dorner, R. J. Cole, D. I. Fennell, A new isochroman mycotoxin isolated from *Penicillium steckii*, *J. Agric. Food Chem.* **1979**, *27*, 999-1001.
26. H. G. Cutler, G. Majetich, X. Tian, P. Spearing, Syntheses of 3,7-Dimethyl-8-hydroxy-6-methoxyisochroman, the 3,7-Dimethyl-6-hydroxy-8-methoxy Isomer, and Their Ester and Ether Derivatives: Plant Growth Regulatory Activity, *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 1422-1429.
27. H. G. Cutler, R. F. Arrendale, P. D. Cole, E. E. Davis, R. H. Cox, 3,7-Dimethyl-8-hydroxy-6-methoxy-isochroman from *Penicillium corylophilum*: Plant Growth Regulatory Activity, *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 1975-1977.
28. K. M. Meepagala, A. S. Estep, B. M. Clausen, J. J. Becnel, Mosquitocidal Activity of a Naturally Occurring Isochroman and Synthetic Analogs from the Plant Pathogenic Fungus, *Diaporthe eres* Against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae), *J. Med. Entomol.* **2018**, *55*, 969-974.
29. L.-x. Tao, S.-s. Ji, D. Szalóki, T. Kovács, A. Mándi, S. Antus, X. Ding, T. Kurtán, H.-y. Zhang, An optically active isochroman-2*H*-chromene conjugate potently suppresses neuronal oxidative injuries associated with the PI3K/Akt and MAPK signaling pathways, *Acta Pharmacol. Sin.* **2021**, *42*, 36-44.

30. M. Poletti, U. Bonuccelli, Acute and chronic cognitive effects of levodopa and dopamine agonists on patients with Parkinson's disease: a review, *Ther. Adv. Psychopharmacol.* **2013**, *3*, 101-113.
31. M. P. DeNinno, R. Schoenleber, K. E. Asin, R. MacKenzie, J. W. Keabian, (1*R*,3*S*)-1-(aminomethyl)-3,4-dihydro-5,6-dihydroxy-3-phenyl-1*H*-2-benzopyran: a potent and selective D₁ agonist, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2948-2950.
32. R. E. TenBrink, C. L. Bergh, J. N. Duncan, D. W. Harris, R. M. Huff, R. A. Lahti, C. F. Lawson, B. S. Lutzke, I. J. Martin, S. A. Rees, S. K. Schlachter, J. C. Sih, M. W. Smith, (*S*)-(-)-4-[4-[2-(Isochroman-1-yl)ethyl]piperazin-1-yl]benzenesulfonamide, a Selective Dopamine D₄ Antagonist, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2435-2437.
33. S. Sarkar, S. Sultana, K. Indukuri, R. Unnava, A. K. Saikia, Synthesis of Isochroman Derivatives via Oxa-Pictet–Spengler Reaction of Vinylogous Esters, *Synthesis* **2016**, *48*, 1727-1733.
34. M. D. Ennis, N. B. Ghazal, R. L. Hoffman, M. W. Smith, S. K. Schlachter, C. F. Lawson, W. B. Im, J. F. Pregenzer, K. A. Svensson, R. A. Lewis, E. D. Hall, D. M. Sutter, L. T. Harris, R. B. McCall, Isochroman-6-carboxamides as Highly Selective 5-HT_{1D} Agonists: Potential New Treatment for Migraine without Cardiovascular Side Effects, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2180-2183.
35. Z.-J. Wu, M.-A. Ouyang, Q.-W. Tan, New asperxanthone and asperbiphenyl from the marine fungus *Aspergillus* sp., *Pest Manag. Sci.* **2009**, *65*, 60-65.
36. X.-Z. Wu, W.-J. Huang, W. Liu, A. Mándi, Q. Zhang, L. Zhang, W. Zhang, T. Kurtán, C.-S. Yuan, C. Zhang, Penicisteckins A–F, Isochroman-Derived Atropisomeric Dimers from *Penicillium steckii* HNNU-5B18, *J. Nat. Prod.* **2021**, *84*, 2953-2960.
37. G. H. Christie, J. Kenner, LXXI.—The molecular configurations of polynuclear aromatic compounds. Part I. The resolution of γ -6 : 6'-dinitro- and 4 : 6 : 4' : 6'-tetranitro-diphenic acids into optically active components, *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 614-620.
38. L. Poppe, *Sztereoselektív szintézisek*, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Budapest, **2011**, 41-43.
39. G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427.
40. M. H. Kang, C. P. Reynolds, Bcl-2 inhibitors: targeting mitochondrial apoptotic pathways in cancer therapy, *Clin. Cancer Res.* **2009**, *15*, 1126-1132.
41. K. Dodou, R. J. Anderson, W. J. Lough, D. A. P. Small, M. D. Shelley, P. W. Groundwater, Synthesis of gossypol atropisomers and derivatives and evaluation of their anti-proliferative and anti-oxidant activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *13*, 4228-4237.
42. S. A. Matlin, R. Zhou, G. Bialy, R. P. Blye, R. H. Naqvi, M. C. Lindberg, (-)-Gossypol: An active male antifertility agent, *Contraception* **1985**, *31*, 141-149.
43. S. P. O'Connor, Y. Wang, L. M. Simpkins, R. P. Brigance, W. Meng, A. Wang, M. S. Kirby, C. A. Weigelt, L. G. Hamann, Synthesis, SAR, and atropisomerism of imidazolopyrimidine DPP4 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6273-6276.
44. Q. Zhang, A. Mándi, S. Li, Y. Chen, W. Zhang, X. Tian, H. Zhang, H. Li, W. Zhang, S. Zhang, J. Ju, T. Kurtán, C. Zhang, N–N-Coupled Indolo-sesquiterpene Atropo-Diastereomers from a Marine-Derived Actinomycete, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5256-5262.
45. R. Bara, I. Zeffass, A. H. Aly, H. Goldbach-Gecke, V. Raghavan, P. Sass, A. Mándi, V. Wray, P. L. Polavarapu, A. Pretsch, W. Lin, T. Kurtán, A. Debbab, H. Brötz-

- Oesterhelt, P. Proksch, Atropisomeric dihydroanthracenones as inhibitors of multiresistant *Staphylococcus aureus*, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3257-3272.
46. A. Mándi, S. Antus, P. Proksch, B. G. Wang, T. Kurtán, Stereochemical study of natural products by electronic circular dichroism, *Planta Med.* **2015**, *81*, PW_151.
47. X.-L. Li, T. Kurtán, J.-C. Hu, A. Mándi, J. Li, X.-W. Li, Y.-W. Guo, Structural and Stereochemical Studies of Laurokamurools A–C, Uncommon *Bis*-sesquiterpenoids from the Chinese Red Alga *Laurencia okamurai* Yamada, *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 1550-1555.
48. A. R. B. Ola, A. Debbab, A. H. Aly, A. Mandi, I. Zerfass, A. Hamacher, M. U. Kassack, H. Brötz-Oesterhelt, T. Kurtan, P. Proksch, Absolute configuration and antibiotic activity of neosartorin from the endophytic fungus *Aspergillus fumigatiaffinis*, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1020-1023.
49. G. Wu, G. Yu, T. Kurtán, A. Mándi, J. Peng, X. Mo, M. Liu, H. Li, X. Sun, J. Li, T. Zhu, Q. Gu, D. Li, Versixanthones A–F, Cytotoxic Xanthone–Chromanone Dimers from the Marine-Derived Fungus *Aspergillus versicolor* HDN1009, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2691-2698.
50. W. Wu, S. Wang, Y. Zhou, Y. He, Y. Zhuang, L. Li, P. Wan, L. Wang, Z. Zhou, L. Qiu, Highly Diastereoselective Synthesis of Atropisomeric Bridged *P,N*-Ligands and Their Applications in Asymmetric Suzuki–Miyaura Coupling Reaction, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2395-2402.
51. T. T. Nguyen, The Use of Chiral *ortho*-Auxiliaries/Substituents and Remote Stereogenic Centers in Atropselective Biaryl Synthesis, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 147-155.
52. K. Kamikawa, T. Watanabe, M. Uemura, Stereoselective Synthesis of Both Enantiomers of Axially Chiral Biaryls Utilizing Planar Chiral Tricarbonyl(arene)chromium Complexes, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1375-1384.
53. R. W. Baker, G. R. Pockock, M. V. Sargent, Atropisomer-selective 1,1-binaphthyl synthesis via chirality transfer from sulfur, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1489-1491.
54. X. Li, J. B. Hewgley, C. A. Mulrooney, J. Yang, M. C. Kozłowski, Enantioselective Oxidative Biaryl Coupling Reactions Catalyzed by 1,5-Diazadecalin Metal Complexes: Efficient Formation of Chiral Functionalized BINOL Derivatives, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500-5511.
55. D. Zhang, Q. Wang, Palladium catalyzed asymmetric Suzuki–Miyaura coupling reactions to axially chiral biaryl compounds: Chiral ligands and recent advances, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *286*, 1-16.
56. F. Faigl, *Gyógyszerkémiai alapfolyamatok*, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Budapest, **2012**, 195-213.
57. S. Antus, P. Mátyus, *Szerves Kémia III.*, Nemzedékek Tudása Tankönyvkiadó, **2014**, 199-217.
58. T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.
59. B. H. Lipshutz, R. Moser, K. R. Voigtritter, Miyaura Borylations of Aryl Bromides in Water at Room Temperature, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 691-695.
60. S. Barroso, M. Joks, P. Puylaert, S. Tin, S. J. Bell, L. Donnellan, S. Duguid, C. Muir, P. Zhao, V. Farina, D. N. Tran, J. G. de Vries, Improvement in the Palladium-Catalyzed Miyaura Borylation Reaction by Optimization of the Base: Scope and Mechanistic Study, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 103-109.

61. N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.
62. N. Miyaura, A. Suzuki, Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
63. S. Kotha, K. Lahiri, K. Dhurke, Recent Applications of the Suzuki—Miyaura Cross-Coupling Reaction in Organic Synthesis, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 9633-9695.
64. J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, Highly Active Palladium Catalysts for Suzuki Coupling Reactions, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550-9561.
65. N. K. Adlington, L. R. Agnew, A. D. Campbell, R. J. Cox, A. Dobson, C. F. Barrat, M. A. Y. Gall, W. Hicks, G. P. Howell, A. Jawor-Baczynska, L. Miller-Potucka, M. Pilling, K. Shepherd, R. Tassone, B. A. Taylor, A. Williams, Process Design and Optimization in the Pharmaceutical Industry: A Suzuki—Miyaura Procedure for the Synthesis of Savolitinib, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4735-4747.
66. B. Yalcouye, S. Choppin, A. Panossian, F. R. Leroux, F. Colobert, A Concise Atroposelective Formal Synthesis of (–)-Steganone, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6285-6294.
67. Z. Zhu, A. Adili, C. Zhao, D. Seidel, Catalytic Enantioselective Approaches to the oxa-Pictet–Spengler Cyclization and Other 3,6-Dihydropyran-Forming Reactions, *SynOpen* **2019**, *03*, 77-90.
68. A. Pictet, T. Spengler, Über die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-äthylamin, Phenyl-alanin und Tyrosin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030-2036.
69. E. L. Larghi, T. S. Kaufman, Synthesis of Oxacycles Employing the Oxa-Pictet–Spengler Reaction: Recent Developments and New Prospects, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5195-5231.
70. B. Wünsch, M. Zott, Tricyclic benzomorphan analogues by intramolecular Oxa-Pictet–Spengler reaction, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2307-2310.
71. B. Bougueme, C. Lherbet, M. Baltas, Metal Triflates: Efficient Catalysts for Oxa-Pictet–Spengler Reaction, *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 420-423.
72. A. Saeed, Oxa-Pictet–Spengler Reaction in Water. Synthesis of Some (+)-1-Aryl-6,7-dimethoxyisochromans, *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 261–264.
73. M. Kicsák, T. Kurtán, *Axiális és centrális kiralitást tartalmazó bisz-izokrománok szintézise és szerkezetvizsgálata*, Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszék, **2020**.
74. J. Bolton, T. Dunlap, Formation and Biological Targets of Quinones: Cytotoxic versus Cytoprotective Effects, *Chem. Res. Toxicol.* **2017**, *30*, 13-37.
75. J. L. Bolton, T. L. Dunlap, B. M. Dietz, Formation and biological targets of botanical *o*-quinones, *Food Chem. Toxicol.* **2018**, *120*, 700-707.
76. S. Ito, M. Sugumaran, K. Wakamatsu, Chemical Reactivities of *ortho*-Quinones Produced in Living Organisms: Fate of Quinonoid Products Formed by Tyrosinase and Phenoloxidase Action on Phenols and Catechols, *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 6080.
77. N. S. Isaacs, R. van Eldik, A mechanistic study of the reduction of quinones by ascorbic acid, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1465-1468.

10. Függelék

10.1. Publikációk és szakmai előadások

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények:

1. Z. Czenke, A. Mándi, S. B. Király, A. Kiss-Szikszai, A. Kónya-Ábrahám, A. Kurucz-Szabados, K. Cserepes, A. Bényei, C. Zhang, M. Kicsák, T. Kurtán: VCD Analysis of Axial Chirality in Synthetic Stereoisomeric Biaryl-Type *bis*-Isochroman Heterodimers with Isolated Blocks of Central and Axial Chirality; *Int. J. Mol. Sci.*; **2024**, *25*, 9657. doi: 10.3390/ijms25179657.
2. Z. Czenke, A. Mándi, G. M. Fedics, R. A. Barta, A. Kiss-Szikszai, A. Kurucz-Szabados, I. Timári, A. Bényei, S. B. Király, E. Ostorházi, C. Zhang, M. Kicsák, T. Kurtán: Stereoselective Synthesis of Axially Chiral 5,5'-Linked *bis*-1-Arylisochromans with Antibacterial Activity; *Int. J. Mol. Sci.*; **2025**, *26*, 7777. doi: 10.3390/ijms26167777.

Szabadalmi bejelentés:

1. T. Kurtán, M. Kicsák, Z. Czenke, E. Ostorházi, S. B. Király, L. Magyar, **Biaryl-type heterocyclic compounds and anti-bacterial uses thereof**, PCT/HU2024/050130.

Szakmai előadások:

1. Czenke Zoltán, Kurtán Tibor: *Bisz*-izokromán származékok sztereoszelektív szintézise és szerkezetvizsgálata. Zechmeister László előadói díj (Budapest, 2022.11.18.).
2. Czenke Zoltán, Kicsák Máté, Mándi Attila, Timári István, Kovács Maximilián, Kurtán Tibor. *Bisz*-izokromán származékok sztereoszelektív szintézise és szerkezetvizsgálata. Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2022.10.06-07.).
3. Czenke Zoltán, Kicsák Máté, Mándi Attila, Timári István, Varga Flóra Judit, Kurtán Tibor: *Bisz*-izokromán származékok sztereoszelektív szintézise és szerkezetvizsgálata. MKE Vegyészkonferencia (Eger, 2022.06.15-17.).

4. Czenke Zoltán, Kicsák Máté, Mándi Attila, Kurtán Tibor: *Bisz-izokromán származékok sztereoselektív szintézise és szerkezetvizsgálata*. Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2021.10.07-08.).
5. Czenke Zoltán, Kicsák Máté, Mándi Attila, Kurtán Tibor. *Bisz-izokromán származékok sztereoselektív szintézise és szerkezetvizsgálata*. Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium (Herceghalom, 2021.09.20-21.).
6. Zoltán Czenke, Máté Kicsák, Attila Mándi, Tibor Kurtán: Preparation of biaryl isochroman derivatives and structural analysis. Young Researchers' International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, YRICCCE III (Online konferencia, 2021.06.04-05.).
7. Czenke Zoltán, Kurtán Tibor: Axiális és centrális kiralitáselemet tartalmazó biaryl származékok előállítása és szerkezetvizsgálata. Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2020.10.01-02.).
8. Czenke Zoltán, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Nafil származékok átalakítása biaryl- és kalkon analógokká. Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2019.04.11-12.).
9. Czenke Zoltán, Kurtán Tibor, Szappanos Ádám: Morfolin- és tiazol gyűrűvel kondenzált 2-arilkromán származékok előállítása. Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2018.04.12-13.).

10.2 Kísérleti rész

10.2.1 Általános módszerek és anyagok

A kereskedelmi forgalomból beszerezhető vegyszereket és oldószereket használtunk. A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiásan, Kieselgel 60 F₂₅₄ lemezeken (Merck Kft.) követtük. A foltokat UV-lámpa alatt 254 nm-en detektáltuk, és különböző előhívószerekkel [ammónium-molibdenát kénsavas vizes oldata (22 g ammónium-molibdenát és 20 ml cc. H₂SO₄ 400 ml vízben oldva); 5%-os foszformolibdénsav etanolos oldata (5 g foszformolibdénsav 100 ml 96%-os etanolban oldva); vanillin kénsavas etanolos oldata (2 g vanillin és 2 ml cc. H₂SO₄ 98 ml 96%-os etanolban oldva)] hőpuska segítségével hívtuk elő. A reakciónál feltüntetett, szobahőmérséklettől (25 °C) eltérő magasabb/alacsonyabb hőmérséklet értékek (°C) a fűtő/hűtő közeg hőmérsékletére vonatkoznak (olajfürdő, jeges víz, folyékony nitrogénnel hűtött aceton). Az előállított vegyületeket oszlopkromatográfiás technikával tisztítottuk, amihez állófázisnak hagyományos elválasztás esetén 0,063-0,200 mm szemcseméretű Kieselgel 60 típusú szilikagélt (Merck Kft.); flash oszlopkromatográfiás elválasztás során 0,040-0,063 mm Kieselgel 60 típusú szilikagélt (Merck Kft.) alkalmaztunk. Az oszlopkromatográfiás elválasztásokhoz desztillált oldószereket használtunk. A preparatív királis HPLC elválasztásokat HPLC minőségű oldószereket használva, Agilent 1260 Infinity II készülékkel végeztük el Chiralpak IC, Lux i-Amylose-5 és Lux i-Cellulose-5 kolonnákon. Az olvadáspontokat Kofler-típusú készülékkel határoztuk meg, az értékek nem korrigáltak.

Az ¹H NMR (360 MHz, 400 MHz, 500 MHz, 700 MHz) és ¹³C NMR (90 MHz, 100 MHz, 125 MHz, 175 MHz) spektrumokat Bruker Avance DRX 360 MHz, Bruker Avance I 400 MHz, Bruker Avance II 500 MHz és Bruker Avance Neo 700 MHz spektrométerekkel vettük fel 298 K-en. A kémiai eltolódások (δ) ppm-ben kerültek megadásra, referenciaértékek ¹H spektrum esetén: CDCl₃, aceton-*d*₆: 0,00 ppm (Me₄Si); acetonitril-*d*₃: 2,13 ppm, valamint ¹³C spektrumoknál CDCl₃: 77,16 ppm, aceton-*d*₆: 29,84 ppm, acetonitril-*d*₃: 118,26 ppm. Az egy- (¹J_{C-F}), két- (²J_{H-H}, ²J_{C-F}), három- (³J_{H-H}, ³J_{C-F}) és négykötéses (⁴J_{H-H}, ⁴J_{C-F}) csatolási állandókat Hz-ben adtuk meg. Az egyes célvegyületek teljes jelhozzárendelését ¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹H ROESY, ¹H-¹³C HSQC és ¹H-¹³C HMBC 2D NMR mérésekkel végeztük el. Az NMR spektrumok felvételekor TopSpin[®] szoftvert használtunk, a kiértékelésük MestreNova[®] programmal történt.

Az IR-spektrumokat JASCO FT/IR-4100 spektrométeren vettük fel, az abszorpciós sávokat hullámszámként adtuk meg cm^{-1} -ben az alábbi rövidítésekkel: ν_{as} – aszimmetrikus vegyértékrezgés, ν_{s} – szimmetrikus vegyértékrezgés, ν – vegyértékrezgés, $\nu \text{C}=\text{C}$ – váz-vegyértékrezgés, β_{s} – ollózó, szimmetrikus, síkban deformációs rezgés, β – sík deformációs rezgés, γ_{as} – torziós, aszimmetrikus, síkra merőleges deformációs rezgés, γ_{s} – bólogató, szimmetrikus, síkra merőleges deformációs rezgés, γ – síkra merőleges deformációs rezgés, $\gamma_{\text{as}} \text{C}=\text{C}$ – a gyűrű síkjára merőleges deformációs rezgés, δ_{as} – aszimmetrikus deformációs rezgés, δ_{s} – szimmetrikus deformációs rezgés, δ – deformációs rezgés. Az optikai forgatóképességet Perkin-Elmer 241 automata polariméterrel (c [g/100 ml]) mértük szobahőmérsékleten. Az ECD spektrumokat egy J-810 spektropolariméterrel vettük fel mdeg egységben a hullámhossz (λ [nm]) függvényében, melyet $\Delta\epsilon_{\text{max}}$ [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$] egységre normalizáltunk. A VCD méréseket egy BioTools ChiralIR-2X spektrométerrel végeztük el szobahőmérsékleten 4 cm^{-1} felbontással 18 x 3000 scan mellett. A VCD mintákat CDCl_3 -ban oldottuk, és az oldatokat egy $100 \mu\text{m}$ -es BaF_2 cellába helyeztük. A CD mérésekhez spektroszkópai minőségű oldószereket használtunk.

Az ESI-HRMS méréseket maXis II UHR ESI-QTOF MS készülékkel végeztük el (Bruker Daltonics, Bréma, Németország). A mintákat CHCl_3 -ban vagy CHCl_3 /aceton elegyében oldottuk.

Az egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatokhoz (X-ray) a kristályokat az adott vegyületeknél feltüntetett, kristályosító oldószerekből/oldószerlegekből növesztettük az oldószerek lassú elpárologtatásával. A szerkezetek meghatározását INCOATEC I μ S 3,0 (Incoatec GmbH, Geesthacht, Németország) kettős (Cu és Mo) mikroforrással és Photon II Charge-Integrating Pixel Array detektorral (Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Németország) felszerelt Bruker-D8 Venture diffraktométerrel (Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Németország) végeztük el Mo K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) besugárzást alkalmazva. A diffrakciós intenzitás adatait szobahőmérsékleten, az (aS,1R,3R,1'R,3'R)-**163** vegyület esetében alacsonyabb hőmérsékleten (120 K) gyűjtöttük.

A fluoreszcencia mérésekhez Xe-lámpával felszerelt Jasco FP-8500 spektrofluorimétert (JASCO Corporation, Tokió, Japán) alkalmaztunk. A mintákat acetonitrilben oldottuk, a méréseket $25 \text{ }^\circ\text{C}$ -on végeztük 200–450 nm gerjesztési és 210–750 nm emissziós hullámhossz tartománnyal 1000 nm/perc scan mellett. A kivetta mérete 1 cm.

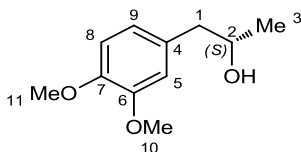
10.2.2 Számolási paraméterek

A vegyes torziós/alacsony frekvencia alapú konformációs kereséseket a MacroModel 10,8.011 szoftverrel végeztük Merck molecular force field (MMFF) erőter és implicit CHCl_3 oldószermodell mellett. Minden kvantumkémiai számítást a Gaussian 09 szoftvercsomaggal valósítottunk meg. A B3LYP (VCD) és ω B97X (ECD) funkcionálokhoz TZVP báziskészletet és PCM/ CHCl_3 (VCD); valamint PM/MeCN (ECD) oldószermodellt használtunk a kezdeti MMFF geometriák újraoptimalizálására. A TDDFT-ECD és -OR számításokat B3LYP/TZVP, BH&HLYP/TZVP, CAM-B3LYP/TZVP és PBE0/TZVP szinteken végeztük PCM/MeCN oldószermodellel. Az ECD-spektrumokat $2100\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ félértékészélesség mellett Gauss-eloszlással figyelembe vett átmenetek összegeként állítottuk elő a dipólussebességből származtatott rotátorerősség értékek felhasználásával. A VCD számításokat B3LYP/TZVP PCM/ CHCl_3 szinten végeztük, a spektrumokat 8 cm^{-1} félértékészélességgel számítottuk és 0,985-ös szorzóval skáláztuk. A Boltzmann-eloszlásokat a B3LYP és ω B97X energiák alapján becsültük. A szerkezetek 3D-s megjelenítéséhez a MOLEKEL szoftvercsomagot használtuk.

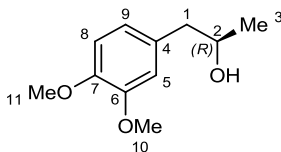
10.2.3 Az X célvegyületek kísérleti leírása

10.2.3.1 Általános leírás királis, nem racém 1-arilpropán-2-ol származékok előállítására

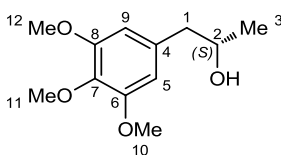
A megfelelő aril-bromidot (1,3 vagy 1,5 ekv.) vízmentes THF-ban (~1 g aril-bromid/10 ml vízmentes THF) feloldottuk Ar vagy N_2 atmoszféra alatt, majd az oldatot $-80\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtöttük. A hűtött oldathoz 2,5 M *n*-BuLi hexános oldatát (1,3 vagy 1,5 ekv.) adagoltuk, és 20 perc kevertetést követően (*S*)- vagy (*R*)-propilén-oxidot (1,0 ekv.) adtunk a reakcióhoz, amit további 20 percig kevertettünk $-80\text{ }^\circ\text{C}$ -on. Az elegyhez $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -ot (1,1 ekv.) adva további 30 percig folytattuk a kevertetést $-80\text{ }^\circ\text{C}$ -on. Ezt követően a hűtést megszüntettük, és telített NH_4Cl -oldatot csepegtetve a reakcióelegyhez további 10 percig hagytuk a kevertetést. A THF-t vákuumban bepároltuk, a kapott szuszpenziót EtOAc-tal hígítottuk, és a szerves fázist kétszer telített sóoldattal mostuk. Ezután a szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -tal szárítottuk, a szárítószerrel kiszűrtük, és az oldószerrel vákuumban eltávolítottuk. A nyerstegetéket flash oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva kaptuk az optikailag aktív 1-arilpropán-2-ol-származékot.

(S)-1-(3,4-dimetoxifenil)propán-2-ol [(S)-150]

Flash oszlopkromatográfia: hexán/EtOAc 7:3 → 6:4 → 4:6 → 3:7. (S)-**11**: sárga szirup, 1,38 g (66%). $R_f = 0,24$ (hexán/EtOAc 6:4). $[\alpha]_D^{20} +28$ ($c = 0,50$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,85 - 6,79$ (m, 1H, H-5 vagy H-8 vagy H-9); 6,78 – 6,72 (m, 2H, H-5, H-8 vagy H-5, H-9 vagy H-8, H-9); 4,02 – 3,93 (m, 1H, H-2); 3,87, 3,85 (2s, $2 \times 3\text{H}$, H-10, H-11); 2,72 (dd, $J = 13,6; 4,8$ Hz, 1H, H-1-a); 2,62 (dd, $J = 13,6; 8,0$ Hz, 1H, H-1-b); 1,89 (bs, 1H, OH); 1,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 148,9; 147,7; 131,1$ (3C, C-4, C-6, C-7); 121,3; 112,6; 111,4 (3C, C-5, C-8, C-9) 68,9 (1C, C-2); 55,9; 55,8 (2C, C-10, C-11); 45,3 (1C, C-1); 22,7 (1C, C-3); IR (KBr) $\nu = 3398$ (ν OH); 3061, 3000 (ν Ar=CH); 2963, 2933 (ν_{as} Me, ν_{as} CH_2); 2858, 2841 (ν_{s} Me, ν_{s} CH_2); 2007, 1905, 1830, 1789, 1716, 1682 (γ Ar =CH, γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1604, 1588, 1519, 1464 (ν Ar C=C, δ_{as} Me, β_{s} CH_2); 1371, 1334 (δ_{s} Me, δ CH); 1261 (ν_{as} Ar-O-Me); 1119, 1071 (ν C-OH); 1038, 1021 (ν_{s} Ar-O-Me); 889, 829 (1,2,4-trisubsztituált Ar γ_{s} =CH) cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 219,0992; mért 219,0990.

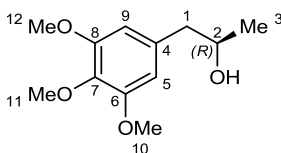
(R)-1-(3,4-dimetoxifenil)propán-2-ol [(R)-150]

(R)-**150**: sárga szirup, 2,90 g (74%). $[\alpha]_D^{20} -36$ ($c = 0,51$; CHCl_3). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfias és spektrális adatok megegyeznek az (S)-**150** vegyületével.

(S)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propán-2-ol [(S)-153]

Flash oszlopkromatográfia: hexán/EtOAc 7:3 → 6:4 → 4:6 → 3:7. (*S*)-**153**: sárga szirup, 5,21 g (90%). $R_f = 0,33$ (hexán/EtOAc 1:1). $[\alpha]_D^{20} +25$ ($c = 0,52$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,43$ (s, 2H, H-5, H-9); 4,06 – 3,97 (m, 1H, H-2); 3,85 (s, 6H, H-10, H-12); 3,83 (s, 3H, H-11); 2,73 (dd, $J = 13,5$; 4,6 Hz, 1H, H-1-a); 2,61 (dd, $J = 13,5$; 8,2 Hz, 1H, H-1-b); 1,96 (bs, 1H, OH); 1,26 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 153,2$; 136,6; 134,4 (4C, C-4, C-6, C-7, C-8); 106,3 (2C, C-5, C-9); 68,8 (1C, C-2); 60,9 (1C, C-11); 56,1 (2C, C-10, C-12); 46,2 (1C, C-1); 22,9 (1C, C-3); IR (KBr) $\nu = 3444$ (ν OH); 2936 (ν_{as} CH_2); 2837 (ν_{s} CH_2); 2012, 1965 (γ Ar =CH, γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1589, 1507, 1454 (ν Ar C=C, δ_{as} Me, β_{s} CH_2); 1371, 1333 (δ_{s} Me, δ CH); 1237 (ν_{as} Ar-O-Me); 1126 (ν C-OH); 1054 (ν_{s} Ar-O-Me); 852 (1,2,3,5-tetrasubsztituált γ_{s} Ar =CH) cm^{-1} ; ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 249,1097; mért 249,1096.

(*R*)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propán-2-ol [(*R*)-153]



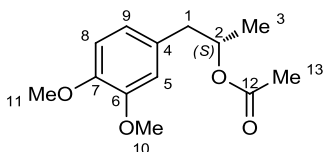
(*R*)-**153**: sárga szirup, 3,41 g (88%). $[\alpha]_D^{20} -31$ ($c = 0,52$; CHCl_3). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfiai és spektrális adatok megegyeznek az (*S*)-**153** vegyületével.

10.2.3.2 Általános leirat királis, nem racém 1-arylpropán-2-olok acetilezésére

A megfelelő 1-arylpropán-2-ol származékot (1,0 ekv.) feloldottuk vízmentes CH_2Cl_2 -ban, majd vízmentes $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ -t (3,0 ekv.) és AcCl -ot (2,0 ekv.) adtunk hozzá. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük, a kiindulási anyag teljes konverziója (2,5-3 óra) után telített NaHCO_3 -oldatot adtunk a reakcióelegyhez, és további 10 percig folytattuk a kevertetést. Az elegyet CH_2Cl_2 -nal hígítottuk, és a keletkező fázisokat választótölcsérben szétválasztottuk. A szerves fázist kétszer 10%-os NaHSO_4 -oldattal, kétszer telített NaHCO_3 -oldattal és kétszer telített sóoldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -tal szárítottuk, a szárítószert kiszűrtük, és az oldószeret vákuumban elpárologtattuk. A nyerszer-

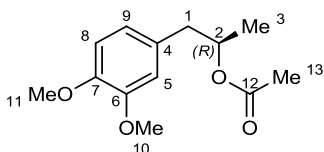
méket flash oszlopkromatográfiával tisztítva kaptuk az optikailag aktív 1-arylpropán-2-il-acetát származékot.

(S)-1-(3,4-dimetoxifenil)propán-2-il-acetát [(S)-155]



Flash oszlopkromatográfia: hexán/EtOAc 8:2 \rightarrow 7:3. (S)-**155**: sárga szirup, 1,32 g (84%). $R_f = 0,60$ (hexán/EtOAc 6:4). $[\alpha]_D^{20} +6$ ($c = 0,52$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,81 - 6,77$ (m, 1H, H-5 vagy H-8 vagy H-9); 6,76 – 6,71 (m, 2H, H-5, H-8 vagy H-5, H-9 vagy H-8, H-9); 5,14 – 5,03 (m, 1H, H-2); 3,87, 3,86 (2s, $2 \times 3\text{H}$, H-10, H-11); 2,88 (dd, $J = 13,7$; 6,6 Hz, 1H, H-1-a); 2,68 (dd, $J = 13,7$; 6,6 Hz, 1H, H-1-b); 2,01 (s, 3H, H-13); 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,6$ (1C, C-12); 148,8; 147,7; 130,3 (3C, C-4, C-6, C-7); 121,5; 112,6; 111,1 (3C, C-5, C-8, C-9); 71,7 (1C, C-2); 55,9 (2C, C-10, C-11); 41,9 (1C, C-1); 21,5 (1C, C-13); 19,5 (1C, C-3). IR (KBr) $\nu = 2935$ ($\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$); 2835 ($\nu_{\text{s}} \text{CH}_2$); 2061 (γ Ar =CH, γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1731 ($\nu \text{C=O}$); 1607, 1590, 1517, 1455 (ν Ar C=C, $\delta_{\text{as}} \text{Me}$, $\beta_{\text{s}} \text{CH}_2$); 1372, 1331 ($\delta_{\text{s}} \text{Me}$, δCH); 1240 ($\nu_{\text{as}} \text{C-O-C=O}$, $\nu_{\text{as}} \text{Ar-O-Me}$); 1029 ($\nu_{\text{s}} \text{C-O-C=O}$, $\nu_{\text{s}} \text{Ar-O-Me}$); 856, 806 (1,2,4-trisubsztituált $\gamma_{\text{s}} \text{Ar =CH}$) cm^{-1} ; ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 261,1097; mért 261,1096.

(R)-1-(3,4-dimetoxifenil)propán-2-il-acetát [(R)-155]

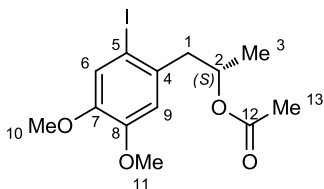


(R)-**155**: sárga szirup, 4,12 g (91%). $[\alpha]_D^{20} -16$ ($c = 0,54$; CHCl_3). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfiai és spektrális adatok megegyeznek az (S)-**155** vegyületével.

10.2.3.3 Általános leirat 1-arylpropán-2-il-acetát- vagy izokromán származékok *N*-halogénszukcinimidekkel (NXS, X = I vagy Br) történő halogénezésére

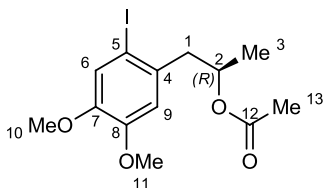
A megfelelő 1-arylpropán-2-il-acetátot (1,0 ekv.) feloldottuk vízmentes MeCN-ben, majd hozzáadtunk NIS-et (1,1 vagy 1,3 ekv.) és F₃CCOOH savkatalizátort (0,3 ekv.) vagy NBS-et (1,2 ekv.) savkatalizátor nélkül. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük, a kiindulási anyag teljes konverziója (1,5-16 óra) után az oldószert vákuumban elpárologtattuk, és a visszamaradó anyagot EtOAc-ban oldottuk. A szerves fázist vízzel, kétszer 10%-os Na₂S₂O₃-oldattal és egyszer telített sóoldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottuk, a szárítószert kiszűrtük, és az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A nyersterméket flash kromatográfiás eljárással tisztítva kaptuk a kívánt 1-(2-haloaryl)propán-2-il-acetát vagy halogénezett izokromán származékokat.

(*S*)-1-(2-jód-4,5-dimetoxifenil)propán-2-il-acetát [(*S*)-156]



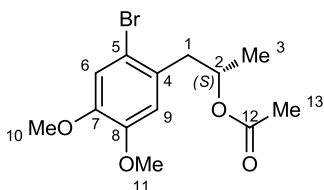
Flash oszlopkromatográfia: CH₂Cl₂/EtOAc 10:0 → 10:0,05 → 10:0,1. (*S*)-156: sárga szirup, 1,88 g (96%). R_f = 0,35 (CH₂Cl₂/EtOAc 10:0,05). [α]_D²⁰ +6 (*c* = 0,55; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,21, 6,74 (2s, 2 × 1H, H-6, H-9); 5,20 – 5,11 (m, 1H, H-2); 3,85 (s, 6H, H-10, H-11); 2,96 (dd, *J* = 14,0; 7,7 Hz, 1H, H-1-a); 2,89 (dd, *J* = 14,0; 5,7 Hz, 1H, H-1-b); 1,99 (s, 3H, H-13); 1,29 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, H-3); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 170,4 (1C, C-12); 149,2; 148,3; 133,1 (3C, C-4, C-7, C-8); 121,7; 113,2 (2C, C-6, C-9); 89,0 (1C, C-5); 71,0 (1C, C-2); 56,2; 56,0 (2C, C-10, C-11); 46,0 (1C, C-1); 21,4 (1C, C-13); 19,8 (1C, C-3). IR (KBr) ν = 3078 (ν Ar =CH); 2976, 2933 (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2840 (ν_s CH₂); 2048, 1997 (γ Ar =CH, γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1737 (ν C=O); 1596, 1567, 1507, 1441 (ν Ar C=C, δ_{as} Me, β_s CH₂); 1373, 1334 (δ_s Me, δ CH); 1257 (ν_{as} C-O-C=O, ν_{as} Ar-O-Me); 1051 (ν Ar C-I); 1028 (ν_s C-O-C=O, ν_s Ar-O-Me); 858 (1,2,4,5-tetraszubsztituált γ_s Ar =CH) cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: *m/z* számított C₁₃H₁₇INaO₄ [M+Na]⁺ 387,0064; mért 387,0064.

(R)-1-(2-jód-4,5-dimetoxifenil)propán-2-il-acetát [(R)-156]



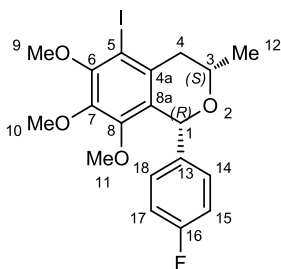
(R)-156: sárga szirup, 2,47 g (93%). $[\alpha]_D^{20} -17$ ($c = 0,53$; CHCl_3). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfiai és spektrális adatok megegyeznek az **(S)-156** vegyületével.

(S)-1-(2-bróm-4,5-dimetoxifenil)propán-2-il-acetát [(S)-157]



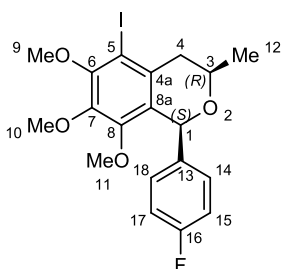
Flash oszlopkromatográfia: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 10:0,05 \rightarrow 10:0,1. **(S)-157:** halványsárga szirup, 1,76 g (97%). $R_f = 0,40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 10:0,05). $[\alpha]_D^{20} +8$ ($c = 0,52$; CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,00, 6,74$ (2s, $2 \times 1\text{H}$, H-6, H-9); 5,22 – 5,13 (m, 1H, H-2); 3,85 (s, 6H, H-10, H-11); 2,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-1); 1,99 (s, 3H, H-13); 1,27 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,5$ (1C, C-12); 149,2; 148,3; 133,1 (3C, C-4, C-7, C-8); 115,5; 113,9 (2C, C-6, C-9); 114,9 (1C, C-5); 70,8 (1C, C-2); 56,2; 56,1 (2C, C-10, C-11); 41,6 (1C, C-1); 21,4 (1C, C-13); 19,8 (1C, C-3); IR (KBr) $\nu = 3081$ (ν Ar=CH); 2978, 2934 (ν_{as} Me, ν_{as} CH_2); 2842 (ν_s CH_2); 2057 (γ Ar=CH, γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1736 (ν C=O); 1604, 1573, 1509, 1461 (ν Ar C=C, δ_{as} Me, β_s CH_2); 1373, 1337 (δ_s Me, δ CH); 1244, 1207 (ν_{as} C-O-C=O, ν_{as} Ar-O-Me); 1051, 1031 (ν Ar C-Br, ν_s C-O-C=O, ν_s Ar-O-Me); 859 (1,2,4,5-tetrasubsztituált γ_s Ar=CH) cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 339,0202; mért 339,0201.

(1*R*,3*S*)-1-(4-fluorfenil)-5-jód-6,7,8-trimetoxi-3-metilzokromán [cisz-(1*R*,3*S*)-159]



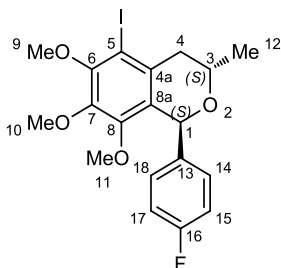
Flash oszlopkromatográfia: hexán/CH₂Cl₂ 7:3 → 6:4 → 1:1 → 4:6 → 3:7 → 0:10. *cisz*-(1*R*,3*S*)-**159**: fehér por, 968 mg (69%); op 168-172 °C. R_f = 0,22 (hexán/CH₂Cl₂ 1:1). [α]_D²⁰ -5 (c = 0,53; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,28 – 7,20 (m, 2H, H-14, H-18); 7,04 – 6,96 (m, 2H, H-15, H-17); 5,72 (s, 1H, H-1); 3,87 (s, 3H, H-9); 3,77 (s, 3H, H-10); 3,82 – 3,69 (m, 1H, H-3); 3,08 (s, 3H, H-11); 2,73 (dd, J = 16,4; 1,3 Hz, 1H, H-4_{eq}); 2,60 (ddd, J = 16,4; 10,6; 1,4 Hz, 1H, H-4_{ax}); 1,38 (d, J = 6,2 Hz, 3H, H-12); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 162,3 (d, J_{C-F} = 245,5 Hz, 1C, C-16); 152,8 (1C, C-6); 150,9 (1C, C-8); 144,7 (1C, C-7); 139,7 (d, J_{C-F} = 3,0 Hz, 1C, C-13); 133,9 (1C, C-4a); 130,1 (d, J_{C-F} = 8,1 Hz, 2C, C-14, C-18); 129,2 (1C, C-8a); 115,2 (d, J_{C-F} = 21,4 Hz, 2C, C-15, C-17); 92,5 (1C, C-5); 77,5 (1C, C-1); 71,0 (1C, C-3); 60,8; 60,7; 59,3 (3C, C-9, C-10, C-11); 42,8 (1C, C-4); 21,6 (1C, C-12); IR (KBr) ν = 3042 (ν Ar =CH); 2974, 2937 (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2898, 2858 (ν_s Me, ν_s CH₂, ν CH); 1902 (γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1604, 1579, 1552, 1513, 1505, 1462 (ν Ar C=C, β_s CH₂, δ_{as} Me); 1385, 1354, 1335, 1304 (δ_s Me, δ CH, γ_s CH₂); 1290, 1274, 1262, 1225, 1153, 1120, 1100 (ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F); 1085, 1073, 1051, 1024 (ν_{as} C-O-C, ν Ar C-I, ν_s Ar-O-Me) cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: m/z számított C₁₉H₂₀FINaO₄ [M+Na]⁺ 481,0283; mért 481,0282.

(1*S*,3*R*)-1-(4-fluorfenil)-5-jód-6,7,8-trimetoxi-3-metilzokromán [cisz-(1*S*,3*R*)-159]



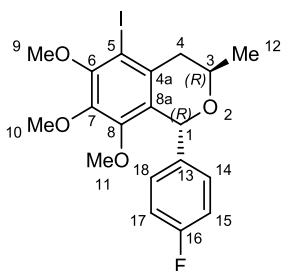
cisz-(1*S*,3*R*)-**159**: fehér por, 1,40 g (70%); op 168-171 °C. $[\alpha]_D^{20} +48$ ($c = 0,52$; CHCl_3). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfias és spektrális adatok megegyeznek a *cisz*-(1*R*,3*S*)-**159** vegületével.

(1*S*,3*S*)-1-(4-fluorfenil)-5-jód-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán [transz-(1*S*,3*S*)-159**]**



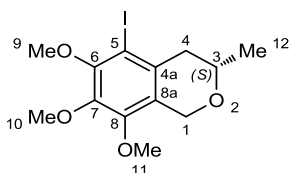
Flash oszlopkromatográfia: hexán/EtOAc 97:3 → 95:5 → 93:7. *transz*-(1*S*,3*S*)-**159**: fehér szilárd anyag, 1,54 g (92%); op 55-59 °C. $R_f = 0,45$ (hexán/EtOAc 9:1). $[\alpha]_D^{20} +5$ ($c = 0,53$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,21 - 7,14$ (m, 2H, H-14, H-18); 7,03 – 6,95 (m, 2H, H-15, H-17); 5,94 (s, 1H, H-1); 3,91 (s, 3H, H-9); 3,86 (s, 3H, H-10); 3,75 – 3,63 (m, 1H, H-3); 3,55 (s, 3H, H-11); 2,69 (dd, $J = 17,0$; 3,7 Hz, 1H, H-4_{eq}); 2,41 (dd, $J = 17,0$; 10,9 Hz, 1H, H-4_{ax}); 1,23 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-12); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 162,3$ (d, $J_{C-F} = 246,4$ Hz, 1C, C-16); 153,0 (1C, C-6); 150,4 (1C, C-8); 144,1 (1C, C-7); 137,6 (d, $J_{C-F} = 3,0$ Hz, 1C, C-13); 132,9 (1C, C-4a); 130,3 (d, $J_{C-F} = 8,0$ Hz, 2C, C-14, C-18); 126,7 (1C, C-8a); 114,8 (d, $J_{C-F} = 21,2$ Hz, 2C, C-15, C-17); 92,8 (1C, C-5); 73,3 (1C, C-1); 63,8 (1C, C-3); 60,8; 60,7; 60,2 (3C, C-9, C-10, C-11); 41,7 (1C, C-4); 21,6 (1C, C-12). IR (KBr) $\nu = 3044$ (ν Ar =CH); 2968, 2936 (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2890, 2833 (ν_{s} Me, ν_{s} CH₂, ν CH); 2021, 1914 (γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1603, 1557, 1507, 1462 (ν Ar C=C, β_{s} CH₂, δ_{as} Me); 1383, 1362, 1334 (δ_{s} Me, δ CH, γ_{s} CH₂); 1283, 1263, 1225, 1197, 1160, 1141, 1122, 1110 (ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F); 1089, 1068, 1047, 1022 (ν_{as} C-O-C, ν Ar C-I, ν_{s} Ar-O-Me) cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FINaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 481,0283; mért 481,0282.

(1*R*,3*R*)-1-(4-fluorfenil)-5-jód-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán [*transz*-(1*R*,3*R*)-**159**]



transz-(1*R*,3*R*)-**159**: fehér szilárd anyag, 1,63 g (93%); op 57-59 °C. $[\alpha]_D^{20} -11$ ($c = 0,53$; CHCl₃). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfias és spektrális adatok megegyeznek a *transz*-(1*S*,3*S*)-**159** vegyületével.

(*S*)-5-jód-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán [(*S*)-166**]**

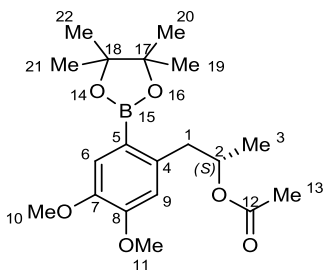


Flash oszlopkromatográfia: hexán/Et₂O 95:5 → 9:1. (*S*)-**166**: fehér szilárd anyag, 787 mg (93%); op 33-36 °C. $R_f = 0,47$ (hexán/Et₂O 8:2). $[\alpha]_D^{20} : +72$ ($c = 0,53$; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 4,87$ (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, H-1-a); 4,57 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, H-1-b); 3,88, 3,86 (2s, 3 × 3H, H-9, H-10, H-11); 3,74 – 3,61 (m, 1H, H-3); 2,64 (dd, $J = 16,7$; 2,1 Hz, 1H, H-4-a); 2,39 (dd, $J = 16,8$; 10,7 Hz, 1H, H-4-b); 1,38 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-12); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 152,2$; 149,7; 143,9; 132,4; 126,3 (5C, C-4a, C-8a, C-6, C-7, C-8); 92,8 (1C, C-5); 71,4 (1C, C-3); 64,6 (1C, C-1); 61,0; 60,7; 60,5 (3C, C-9, C-10, C-11); 41,6 (1C, C-4); 21,5 (1C, C-12). IR (KBr) $\nu = 2963, 2928$ (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2881, 2837 (ν_s Me, ν_s CH₂); 2018, 1952, 1915, 1893, 1732 (γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1648, 1588, 1558, 1466, 1416 (ν Ar C=C, β_s CH₂, δ_{as} Me); 1387, 1367, 1350, 1334 (δ_s Me, δ CH, γ_s CH₂); 1261, 1240, 1211 (ν_{as} Ar-O-Me); 1082, 1051, 1025 (ν_{as} C-O-C, ν Ar C-I, ν_s Ar-O-Me) cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: m/z számított C₁₃H₁₇INaO₄ [M+Na]⁺ 387,0064; mért 387,0063.

10.2.3.4 Általános leírat királis, nem racém 1-(2-haloaril)propán-2-il-acetátok Miyaura boronálására

Az 1-(2-haloaril)propán-2-il-acetát (1,0 ekv.) származék vízmentes DMF-os oldatához Ph_3P -t (0,2 ekv.), $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ -ot (0,1 ekv.), továbbá vízmentes NaOAc-ot (4,0 ekv.) vagy frissen izzított KOAc-ot (4,0 ekv.) adtunk Ar vagy N_2 atmoszféra alatt. Az így kapott elegyet 15 percig kevertettük szobahőmérsékleten inert gáz bevezetése mellett. Ezt követően B_2pin_2 -t (3,0 ekv.) adtunk a reakcióelegyhez, és a hőmérsékletet 150°C -ra emelve folytattuk a kevertetést. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük, a kiindulási anyag teljes konverziója (1-3 óra) után a reakcióelegyet jégre öntöttük, Et_2O -rel hígítottuk, majd a szuszpenziót egy rövid Celite rétegen keresztül szűrtük. A Celite-et Et_2O -rel mostuk, és a kapott két fázist választótölcsérben extraháltuk. A vizes fázist kétszer Et_2O -rel, majd az egyesített szerves fázist kétszer telített sóoldattal mostuk, vízmentes Na_2SO_4 -tal szárítottuk, a szárítószeret kiszűrtük, végül az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A kapott nyerterméket flash kromatográfiával tisztítva kaptuk a kívánt 1-[2-(pinakolátoboril)aril]propán-2-il-acetát származékokat.

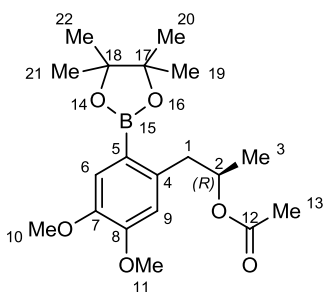
(S)-1-[4,5-dimetoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil]propán-2-il-acetát [(S)-151]



Flash oszlopkromatográfia: hexán/EtOAc 9:1 \rightarrow 85:15 \rightarrow 8:2 \rightarrow 7:3. (S)-**156** \rightarrow (S)-**151**: halványsárga szirup, 524 mg (56%). (S)-**157** \rightarrow (S)-**151**: áttetsző szirup, 1,92 g (95%). $R_f = 0,43$ (hexán/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20} +14$ ($c = 0,43$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,27$; 6,72 (2s, $2 \times 1\text{H}$, H-6, H-9); 5,13 – 5,00 (m, 1H, H-2); 3,90; 3,88 (2s, $2 \times 3\text{H}$, H-10, H-11); 3,21 (dd, $J = 13,2$; 5,7 Hz, 1H, H-1-a); 3,02 (dd, $J = 13,2$; 7,6 Hz, 1H, H-1-b); 1,96 (s, 3H, H-13); 1,33 (s, 12H, H-19, H-20, H-21, H-22); 1,22 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,5$ (1C, C-12); 150,8; 146,8; 138,9 (3C, C-4, C-7, C-8); 118,2; 113,6 (2C, C-6, C-9); 83,5 (2C, C-17, C-18); 73,3 (1C, C-2);

56,0; 55,8 (2C, C-10, C-11); 41,2 (1C, C-1); 25,0 (4C, C-19, C-20, C-21, C-22); 21,4 (1C, C-13); 19,7 (1C, C-3). IR (KBr) $\nu = 2978, 2934$ (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 1736 (ν C=O); 1600, 1571, 1519 (ν Ar C=C); 1371, 1349, 1320 (δ_{s} Me, δ CH, ν_{as} O-B-O); 1251, 1221, 1204 (ν_{as} C-O-C=O, ν_{as} Ar-O-Me); 1160, 1144 (ν_{s} O-B-O); 1054 (ν C-O-B, ν_{s} C-O-C=O, ν_{s} Ar-O-Me); 860 (1,2,4,5-tetraszubsztituált γ_{s} Ar =CH) cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: m/z számított C₁₉H₂₉BNaO₆ [M+Na]⁺ 387,1953; mért 387,1957.

(R)-1-[4,5-dimetoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil]propán-2-il-acetát [(R)-151]



(R)-156 → (R)-151: halványsárga szirup, 1,50 g (60%). [α]_D²⁰ -23 (c = 0,44; CHCl₃). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfias és spektrális adatok megegyeznek az (S)-8 vegyületével.

10.2.3.5 Általános leirat királis, nem racém 1-arylpropán-2-ol származékok oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciójára

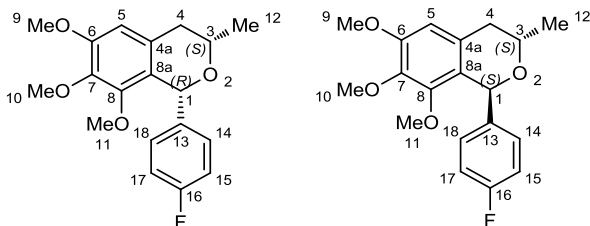
A-módszer: a megfelelő 1-arylpropán-2-ol származékot (1,0 ekv.) vízmentes Et₂O-ben feloldottuk, majd az oldatot 0 °C-ra hűtöttük. Az oldathoz MOMCl-ot (5,0-10,0 ekv.) és frissen izzított ZnCl₂-ot (0,3 ekv.) adtunk. A reakciót vékonyréteg-kromatográfián követtük, a kiindulási anyag teljes konverziója (2-4 óra) után a reakcióhoz vizet adtunk és 15 percig kevertettük. Az elegyhez Et₂O-t adtunk, majd a keletkező fázisokat választótölcsérben elválasztottuk. A szerves fázist kétszer telített NaHCO₃-oldattal, egyszer telített sóoldattal mostuk, majd vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottuk. A szárítószeret kiszűr-tük, és az oldószeret vákuumban eltávolítottuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítva kaptuk a királis, nem racém izokromán származékokat.

B-módszer: a megfelelő 1-arylpropán-2-ol származékot (1,0 ekv.) feloldottuk vízmentes CH₂Cl₂-ban, majd az oldathoz 4-fluorbenzaldehydet (1,2 ekv.) adtunk. Az elegyet 0 °C-

ra hűtöttük, és $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -ot (0,3 ekv.) adtunk hozzá. A reagensek hozzáadását követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagytuk felmelegedni. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan ellenőriztük, a kiindulási anyag teljes konverziója (4 óra) után a reakcióhoz vizet adtunk és 20 percig kevertettük. Az elegyhez CH_2Cl_2 -t adtunk, majd a fázisokat választótlócsérben elválasztottuk. A szerves fázist kétszer telített NaHCO_3 -oldattal, egyszer telített sóoldattal mostuk, majd vízmentes Na_2SO_4 -tal szárítottuk. A szárítószert kiszűrtük, és az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítva kaptuk a királis, nem racém izokromán származékokat.

C-módszer: a megfelelő 1-arylpropán-2-ol származékot (1,0 ekv.) feloldottuk vízmentes toluolban, és az oldatot 0°C -ra hűtöttük. Ezután etil-3,3-dietoxipropionátot (90%, technikai tisztaságú, 2,0 ekv.) és $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -ot (0,3 ekv.) adtunk az oldathoz, majd a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük, a kiindulási anyag teljes konverziója (3-16 óra) után a reakcióhoz telített NaHCO_3 -oldatot adtunk, és további 10 percig folytattuk a kevertetést. Az elegyhez EtOAc -ot adtunk, és a fázisokat rázótlócsérben elválasztottuk. A szerves fázist kétszer telített NaHCO_3 -oldattal, egyszer telített sóoldattal mostuk, majd vízmentes Na_2SO_4 -tal szárítottuk. A szárítószert kiszűrtük, és az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A nyersterméket flash oszlopkromatográfiával tisztítva kaptuk a kívánt királis, nem racém izokromán származékokat.

(1*R*,3*S*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán [cisz-(1*R*,3*S*)-158] és **(1*S*,3*S*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán [transz-(1*S*,3*S*)-158]**



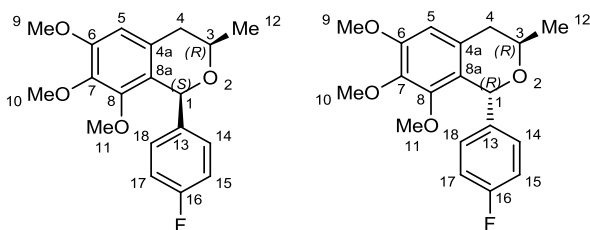
B-módszerrel előállítva. Flash kromatográfia: hexán/ CH_2Cl_2 7:3 \rightarrow 65:35 \rightarrow 6:4 \rightarrow 55:45 \rightarrow 1:1 \rightarrow 4:6 \rightarrow 3:7, majd CH_2Cl_2 / EtOAc 1:1. *dr cisz:transz* = 1,0:1,7.

cisz-(1*R*,3*S*)-158: áttetsző szirup, 1,12 g (36%). $R_f = 0,38$ (CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} +16$ ($c = 0,47$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,30 - 7,23$ (m, 2H, H-14, H-18); 7,02 – 6,94 (m, 2H, H-15, H-17); 6,44 (s, 1H, H-5); 5,76 (s, 1H, H-1); 3,84 (s, 3H, H-9); 3,83 – 3,77

(m, 1H, H-3); 3,74 (s, 3H, H-10); 3,10 (s, 3H, H-11); 2,80 (dd, $J = 15,8$; 10,7 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2,61 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, H-4_{eq}); 1,33 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-12); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 162,2$ (d, $J_{C-F} = 245,1$ Hz, 1C, C-16); 152,7 (1C, C-6); 150,3 (1C, C-8); 140,6 (1C, C-7); 140,2 (d, $J_{C-F} = 2,8$ Hz, 1C, C-13); 130,6 (1C, C-4a); 130,0 (d, $J_{C-F} = 8,1$ Hz, 2C, C-14, C-18); 123,4 (1C, C-8a); 115,0 (d, $J_{C-F} = 21,3$ Hz, 2C, C-15, C-17); 106,7 (1C, C-5); 77,2 (1C, C-1); 70,4 (1C, C-3); 60,5 (1C, C-10); 59,2 (1C, C-11); 55,9 (1C, C-9); 36,9 (1C, C-4); 21,7 (1C, C-12); IR (KBr) $\nu = 3045$ (ν Ar =CH); 2970, 2937 (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2895, 2840 (ν_s Me, ν_s CH₂); 1894, 1747 (γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1602, 1583, 1509, 1492, 1457 (ν Ar C=C, β_s CH₂, δ_{as} Me); 1383, 1342, 1305 (δ_s Me, δ CH, γ_s CH₂); 1258, 1240, 1221, 1148, 1114 (ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F); 1083, 1055, 1024 (ν_{as} C-O-C, ν_s Ar-O-Me); 859 (1,2,3,4,5-pentaszubsztituált γ_s Ar =CH) cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: m/z számított C₁₉H₂₁FNaO₄ [M+Na]⁺ 355,1316; mért 355,1315.

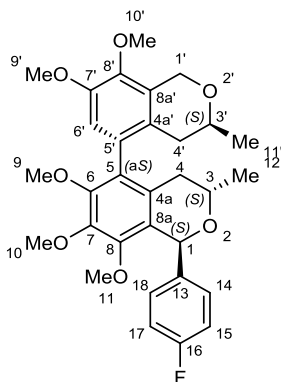
transz-(1*S*,3*S*)-**158**: fehér szilárd anyag, 1,90 g (61%); op 49-51 °C. R_f = 0,24 (CH₂Cl₂). [α]_D²⁰ -18 ($c = 0,50$; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,24 - 7,15$ (m, 2H, H-14, H-18); 7,01 - 6,94 (m, 2H, H-15, H-17); 6,48 (s, 1H, H-5); 5,95 (s, 1H, H-1); 3,87 (s, 3H, H-9); 3,82 (s, 3H, H-10); 3,79 - 3,68 (m, 1H, H-3); 3,53 (s, 3H, H-11); 2,71 - 2,58 (m, 2H, H-4); 1,18 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-12); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 162,1$ (d, $J_{C-F} = 245,7$ Hz, 1C, C-16); 152,9 (1C, C-6); 149,8 (1C, C-8); 140,0 (1C, C-7); 138,3 (d, $J_{C-F} = 2,9$ Hz, 1C, C-13); 130,2 (d, $J_{C-F} = 8,0$ Hz, 2C, C-14, C-18); 129,8 (1C, C-4a); 121,0 (1C, C-8a); 114,7 (d, $J_{C-F} = 21,3$ Hz, 2C, C-15, C-17); 106,9 (1C, C-5); 73,2 (1C, C-1); 63,0 (1C, C-3); 60,7 (1C, C-10); 60,0 (1C, C-11); 55,9 (1C, C-9); 35,4 (1C, C-4); 21,5 (1C, C-12). IR (KBr) $\nu = 3047, 3011$ (ν Ar =CH); 2969, 2943 (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2882, 2846 (ν_s Me, ν_s CH₂); 1904 (γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1602, 1584, 1505, 1492, 1460 (ν Ar C=C, β_s CH₂, δ_{as} Me); 1385, 1365, 1344, 1329 (δ_s Me, δ CH, γ_s CH₂); 1265, 1241, 1223, 1201, 1172, 1161, 1145, 1120 (ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F); 1097, 1069, 1051, 1023 (ν_{as} C-O-C, ν_s Ar-O-Me); 882 (1,2,3,4,5-pentaszubsztituált γ_s Ar =CH) cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: m/z számolt C₁₉H₂₁FNaO₄ [M+Na]⁺ 355,1316; mért 355,1315.

(1*S*,3*R*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán [*cisz*-(1*S*,3*R*)-158] és
(1*R*,3*R*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán [*transz*-(1*R*,3*R*)-158]



B-módszerrel előállítva. *dr cisz:transz* = 1,0:1,7. *cisz*-(1*S*,3*R*)-**158**: áttetsző szirup, 2,03 g (35%). $[\alpha]_D^{20}$ -16 ($c = 0,50$; CHCl_3). *transz*-(1*R*,3*R*)-**158**: fehér szilárd anyag, 3,45 g (59%); op 47-50 °C. $[\alpha]_D^{20}$ $+14$ ($c = 0,49$; CHCl_3). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfias és spektrális adatok megegyeznek a *cisz*-(1*R*,3*S*)-**158** és *transz*-(1*S*,3*S*)-**158** vegyületekével.

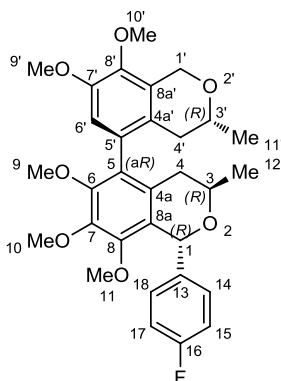
(a*S*,1*S*,3*S*,3'*S*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-5,5'-bisizokromán [(a*S*,1*S*,3*S*,3'*S*)-162]



A-módszerrel előállítva. Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 9:1 → 85:15 → 8:2 → 7:3. (a*S*,1*S*,3*S*,3'*S*)-**162**: fehér habszerű szilárd anyag, 68 mg (96%). $R_f = 0,29$ (hexán/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20} +66$; $[\alpha]_{578}^{20} +69$; $[\alpha]_{546}^{20} +78$; $[\alpha]_{436}^{20} +130$; $[\alpha]_{365}^{20} +203$ ($c = 0,51$; MeCN); ECD: ($c = 1,94 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 287sh ($-0,35$); 271 ($-0,96$); 263sh ($-1,57$); 243 ($-5,99$); 221 (1,12); 215 ($-1,23$); 198sh (34,62). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,22 - 7,17$ (m, 2H, H-14, H-18); 7,06 – 6,99 (m, 2H, H-15, H-17); 6,61 (s, 1H, H-6'); 6,04 (s, 1H, H-1); 5,07 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H-1'_{eq}); 4,77 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H-1'_{ax}); 3,89 (s, 3H, H-10); 3,89 (s, 3H, H-10'); 3,83 (s, 3H, H-9'); 3,71 – 3,66 (m, 1H, H-3'); 3,66 (s, 3H, H-9); 3,64 – 3,58 (m, 1H, H-3); 3,57 (s, 3H, H-11); 2,41 (dd, $J = 16,4$; 10,6 Hz, 1H,

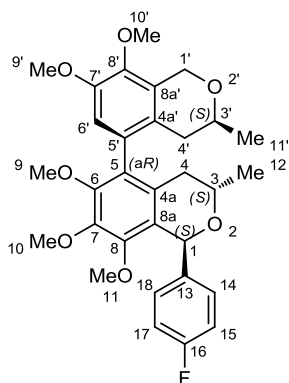
H-4_{ax}); 2,25 (dd, $J = 17,1; 11,0$ Hz, 1H, H-4_{ax}); 2,08 (dd, $J = 16,4; 2,5$ Hz, 1H, H-4_{eq}); 1,97 (dd, $J = 17,1; 3,5$ Hz, 1H, H-4_{eq}); 1,30 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H, H-11'); 1,08 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H, H-12); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 162,3$ (d, $J_{C-F} = 246,1$ Hz, 1C, C-16); 151,2 (1C, C-6); 150,0 (1C, C-7'); 149,4 (1C, C-8); 144,1 (1C, C-7); 143,7 (1C, C-8'); 138,3 (d, $J_{C-F} = 2,9$ Hz, 1C, C-13); 131,3 (1C, C-5'); 130,3 (d, $J_{C-F} = 8,0$ Hz, 2C, C-14, C-18); 128,8 (2C, C-5, C-8a'); 128,3 (1C, C-4a); 125,1 (1C, C-4a'); 124,3 (1C, C-8a); 114,9 (d, $J_{C-F} = 21,1$ Hz, 2C, C-15, C-17); 112,6 (1C, C-6'); 73,4 (1C, C-1); 70,8 (1C, C-3'); 64,9 (1C, C-1'); 63,3 (1C, C-3); 61,2 (1C, C-9); 60,8 (1C, C-10); 60,3 (1C, C-10'); 60,1 (1C, C-11); 55,9 (1C, C-9'); 34,4 (1C, C-4); 33,7 (1C, C-4'); 21,8 (2C, C-11', C-12). IR (KBr) $\nu = 2967, 2935$ (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2838 (ν_s CH₂); 1603, 1578, 1507, 1491, 1464, 1420, 1408 (ν Ar C=C, β_s CH₂, δ_{as} Me); 1383, 1363, 1316, (δ_s Me, δ CH, γ_s CH₂); 1254, 1223, 1199, 1157, 1114 (ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F); 1085, 1064, 1028 (ν_{as} C-O-C, ν_s Ar-O-Me); 864 (1,2,3,4,5-pentaszubsztituált γ_s Ar =CH) cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: m/z számított C₃₁H₃₅FNaO₇ [M+Na]⁺ 561,2259; mért 561,2257.

(aR,1R,3R,3'R)-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-5,5'-bisz-izokromán [(aR,1R,3R,3'R)-162]



A-módszerrel előállítva. (aR,1R,3R,3'R)-**162**: fehér habszerű szilárd anyag, 272 mg (86%). [α]_D²⁰ -57; [α]₅₇₈²⁰ -59; [α]₅₄₆²⁰ -67; [α]₄₃₆²⁰ -103; [α]₃₆₅²⁰ -158 ($c = 0,52$; MeCN); ECD: ($c = 1,71 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 287sh (0,45); 271 (0,98); 263sh (1,56); 242 (5,56); 220 (-0,67); 214 (0,77); 198 (-31,91). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfias és spektrális adatok megegyeznek az (aS,1S,3S,3'S)-**162** vegyületével.

(aR,1S,3S,3'S)-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-5,5'-bisz-izokromán [(aR,1S,3S,3'S)-162]

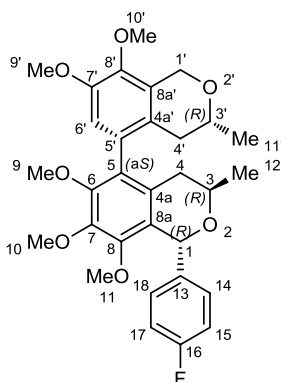


A-módszerrel előállítva. A kapott termék további tisztítására nem volt szükség.

(aR,1S,3S,3'S)-162: törtfűhár szilárd anyag, 94 mg (99%); op 147-150 °C. $R_f = 0,27$ (hexane/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20} +80$; $[\alpha]_{578}^{20} +83$; $[\alpha]_{346}^{20} +96$; $[\alpha]_{436}^{20} +173$; $[\alpha]_{365}^{20} +301$ ($c = 0,49$; MeCN); ECD: ($c = 2,24 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 286 (0,09); 271 (-0,43); 264 (-0,51); 259sh (-0,20); 255 (0,12); 243 (-0,73); 234sh (1,68); 219sh (5,73); 206 (20,54). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,29 - 7,22$ (m, 2H, H-14, H-18); 7,08 – 6,97 (m, 2H, H-15, H-17); 6,61 (s, 1H, H-6'); 6,01 (s, 1H, H-1); 5,06 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H-1'eq); 4,78 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H-1'ax); 3,89 (s, 3H, H-10); 3,88 (s, 3H, H-10'); 3,86 (s, 3H, H-9'); 3,76 – 3,67 (m, 1H, H-3'); 3,67 (s, 3H, H-9); 3,66 – 3,62 (m, 1H, H-3); 3,57 (s, 3H, H-11); 2,27 (dd, $J = 16,3$; 3,3 Hz, 1H, H-4'eq); 2,26 (dd, $J = 17,0$; 3,7 Hz, 1H, H-4eq); 2,14 (dd, $J = 16,3$; 10,4 Hz, 1H, H-4'ax); 2,05 (dd, $J = 17,0$; 10,7 Hz, 1H, H-4ax); 1,26 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-11'); 1,08 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-12); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 162,3$ (d, $J_{C-F} = 245,8$ Hz, 1C, C-16); 150,3 (1C, C-6); 149,9 (1C, C-7'); 149,4 (1C, C-8); 143,9 (1C, C-7); 143,8 (1C, C-8'); 138,3 (d, $J_{C-F} = 2,9$ Hz, 1C, C-13); 131,5 (1C, C-5'); 130,4 (d, $J_{C-F} = 8,0$ Hz, 2C, C-14, C-18); 129,3 (1C, C-5); 129,0 (1C, C-4a); 128,9 (1C, C-8a'); 125,8 (1C, C-4a'); 124,5 (1C, C-8a); 114,8 (d, $J_{C-F} = 21,2$ Hz, 2C, C-15, C-17); 112,4 (1C, C-6'); 73,4 (1C, C-1); 70,8 (1C, C-3'); 65,0 (1C, C-1'); 63,4 (1C, C-3); 61,0 (1C, C-9); 60,8 (1C, C-10); 60,2 (1C, C-10'); 60,1 (1C, C-11); 56,1 (1C, C-9'); 33,5 (1C, C-4'); 33,3 (1C, C-4); 21,7 (1C, C-11'); 21,6 (1C, C-12). IR (KBr) $\nu = 2963$, 2934 (ν_{as} Me, ν_{as} CH_2); 2837 (ν_{s} CH_2); 1907, 1729 (γ Ar =CH, γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1602, 1579, 1506, 1489, 1465, 1421, 1408 (ν Ar C=C, β_{s} CH_2 , δ_{as} Me); 1383, 1361, 1315, (δ_{s} Me, δ CH, γ_{s} CH_2); 1267, 1253, 1233, 1218, 1198, 1159,

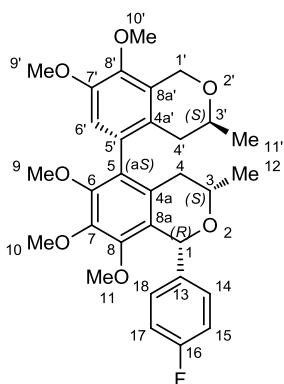
1129, 1117 ($\nu_{\text{as}} \text{ Ar-O-Me}$, $\nu \text{ Ar C-F}$); 1096, 1086, 1066, 1052, 1027 ($\nu_{\text{as}} \text{ C-O-C}$, $\nu_{\text{s}} \text{ Ar-O-Me}$) cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{FNaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 561,2259; mért 561,2257.

(a*S*,1*R*,3*R*,3'*R*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-5,5'-bisz-izokromán [(a*S*,1*R*,3*R*,3'*R*)-162]



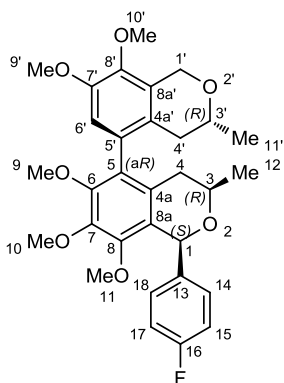
A-módszerrel előállítva. A kapott termék további tisztítására nem volt szükség. (a*S*,1*R*,3*R*,3'*R*)-**162**: töltfehér szilárd anyag, 304 mg (99%); op 150-151 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -84$; $[\alpha]_{578}^{20} -88$; $[\alpha]_{346}^{20} -101$; $[\alpha]_{436}^{20} -155$; $[\alpha]_{365}^{20} -298$ ($c = 0,50$; MeCN); ECD ($c = 1,44 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 286 (-0,15); 271 (0,40); 264 (0,48); 259sh (0,16); 253 (-0,06); 243 (0,70); 232sh (-1,62); 219sh (-6,00); 206 (-20,88). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfias és spektrális adatok megegyeznek az (a*R*,1*S*,3*S*,3'*S*)-**162** vegyületével.

(a*S*,1*R*,3*S*,3'*S*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-5,5'-bisz-izokromán [(a*S*,1*R*,3*S*,3'*S*)-162]



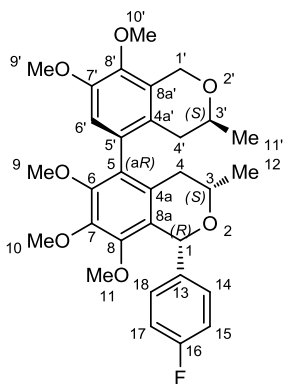
A-módszerrel előállítva. Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 9:1 → 85:15. (a*S*,1*R*,3*S*,3'*S*)-**162**: törtfehér habyszerű szilárd anyag, 63 mg (97%). $R_f = 0,28$ (hexán/EtOAc 85:15). $[\alpha]_D^{20} -55$; $[\alpha]_{578}^{20} -57$; $[\alpha]_{546}^{20} -68$; $[\alpha]_{436}^{20} -141$; $[\alpha]_{365}^{20} -279$ ($c = 0,49$; MeCN); ECD ($c = 1,65 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 287 (-1,45); 270sh (-1,14); 249sh (-5,90); 224 (-28,53); 201 (31,60). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,39 - 7,31$ (m, 2H, H-14, H-18); 7,08 – 6,99 (m, 2H, H-15, H-17); 6,65 (s, 1H, H-6'); 5,82 (s, 1H, H-1); 5,07 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H-1'_{ax}); 4,77 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H-1'_{eq}); 3,90 (s, 3H, H-10'); 3,87 (s, 3H, H-9'); 3,80 (s, 3H, H-10); 3,76 – 3,59 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,57 (s, 3H, H-9); 3,15 (s, 3H, H-11); 2,41 (dd, $J = 16,4$; 10,9 Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,41 (dd, $J = 16,4$; 10,9 Hz, 1H, H-4'_{ax}); 1,99 (ddd, $J = 16,4$; 2,3; 1,2 Hz, 1H, H-4'_{eq}); 1,97 (ddd, $J = 16,4$; 3,2; 1,0 Hz, 1H, H-4'_{eq}); 1,26 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-11'); 1,23 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-12); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 162,3$ (d, $J_{C-F} = 245,0$ Hz, 1C, C-16); 150,9 (1C, C-6); 149,8 (1C, C-7'); 149,8 (1C, C-8); 144,6 (1C, C-7); 143,8 (1C, C-8'); 140,2 (d, $J_{C-F} = 2,7$ Hz, 1C, C-13); 131,3 (1C, C-5'); 130,2 (d, $J_{C-F} = 8,1$ Hz, 2C, C-14, C-18); 129,2 (1C, C-4a); 128,7 (1C, C-8a'); 128,4 (1C, C-5); 126,7 (1C, C-8a); 125,8 (1C, C-4a'); 115,1 (d, $J_{C-F} = 21,3$ Hz, 2C, C-15, C-17); 113,0 (1C, C-6'); 77,6 (1C, C-1); 70,8; 70,6 (2C, C-3, C-3'); 65,0 (1C, C-1'); 61,0 (1C, C-9); 60,7 (1C, C-10); 60,3 (1C, C-10'); 59,4 (1C, C-11); 56,1 (1C, C-9'); 35,6 (1C, C-4); 33,5 (1C, C-4'); 21,8 (1C, C-12); 21,7 (1C, C-11'). IR (KBr) $\nu = 2970, 2936$ (ν_{as} Me, ν_{as} CH_2); 2843 (ν_s CH_2); 1604, 1575, 1510, 1490, 1463, 1420 (ν Ar C=C, β_s CH_2 , δ_{as} Me); 1383, 1361, 1317, (δ_s Me, δ CH, γ_s CH_2); 1279, 1255, 1232, 1200, 1148, 1118 (ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F); 1102, 1085, 1029 (ν_{as} C-O-C, ν_s Ar-O-Me) cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{FNaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 561,2259; mért 561,2256.

(aR,1S,3R,3'R)-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-5,5'-bisz-izokromán [(aR,1S,3R,3'R)-162]



A-módszerrel előállítva. (aR,1S,3R,3'R)-**162**: törtfehér habsterű szilárd anyag, 90 mg (88%). $[\alpha]_D^{20} +49$; $[\alpha]_{578}^{20} +51$; $[\alpha]_{546}^{20} +61$; $[\alpha]_{436}^{20} +116$; $[\alpha]_{365}^{20} +269$ ($c = 0,49$; MeCN); ECD ($c = 1,94 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 287 (1,13); 270sh (1,00); 248sh (5,02); 223 (24,51); 201 (-28,82). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfias és spektrális adatok megegyeznek az (aS,1R,3S,3'S)-**162** vegyületével.

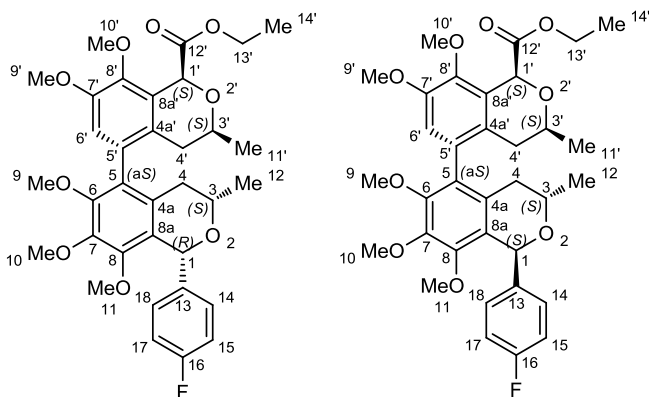
(aR,1R,3S,3'S)-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-5,5'-bisz-izokromán [(aR,1R,3S,3'S)-162]



A-módszerrel előállítva. Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 9:1 \rightarrow 85:15. (aR,1R,3S,3'S)-**162**: törtfehér habsterű szilárd anyag, 37 mg (89%). $R_f = 0,42$ (hexán/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20} -35$; $[\alpha]_{578}^{20} -37$; $[\alpha]_{546}^{20} -43$; $[\alpha]_{436}^{20} -87$; $[\alpha]_{365}^{20} -147$ ($c = 0,46$; MeCN); ECD ($c = 1,98 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 287 (-0,49); 271sh (-0,66); 226 (-14,37); 205 (13,86); 202sh (12,76). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,31 - 7,22$ (m,

2H, H-14, H-18); 7,07 – 6,99 (m, 2H, H-15, H-17); 6,61 (s, 1H, H-6'); 5,83 (s, 1H, H-1); 5,08 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H-1'_{ax}); 4,79 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H-1'_{eq}); 3,89 (s, 3H, H-10'); 3,84 (s, 3H, H-9'); 3,82 (s, 3H, H-10); 3,78 – 3,68 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,61 (s, 3H, H-9); 3,17 (s, 3H, H-11); 2,35 – 2,18 (m, 4H, H-4', H-4); 1,32 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-11'); 1,22 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-12); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 162,3$ (d, $J_{C-F} = 245,3$ Hz, 1C, C-16); 150,3 (1C, C-6); 150,0 (1C, C-7'); 149,7 (1C, C-8); 144,6 (1C, C-7); 143,8 (1C, C-8'); 140,2 (d, $J_{C-F} = 3,0$ Hz, 1C, C-13); 131,3 (1C, C-5'); 130,1, (1C, C-4a); 130,0 (d, $J_{C-F} = 8,0$ Hz, 2C, C-14, C-18); 128,9 (1C, C-8a'); 128,7 (1C, C-5); 126,9 (1C, C-8a); 125,6 (1C, C-4a'); 115,2 (d, $J_{C-F} = 21,4$ Hz, 2C, C-15, C-17); 112,6 (1C, C-6'); 77,3 (1C, C-1); 70,7 (1C, C-3'); 70,5 (1C, C-3); 65,1 (1C, C-1'); 60,9 (1C, C-9); 60,7 (1C, C-10); 60,3 (1C, C-10'); 59,3 (1C, C-11); 56,0 (1C, C-9'); 34,4 (1C, C-4); 33,6 (1C, C-4'); 21,8 (2C, C-11', C-12). IR (KBr) $\nu = 2970, 2935$ (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2847 (ν_s CH₂); 1730 (γ Ar =CH, γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1604, 1577, 1509, 1490, 1463, 1421, 1407 (ν Ar C=C, β_s CH₂, δ_{as} Me); 1384, 1359, 1317, (δ_s Me, δ CH, γ_s CH₂); 1279, 1255, 1223, 1201, 1152, 1116 (ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F); 1074, 1054, 1029 (ν_{as} C-O-C, ν_s Ar-O-Me) cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: m/z számított C₃₁H₃₅FNaO₇ [M+Na]⁺ 561,2259; mért 561,2251.

(aS,1R,3S,1'S,3'S)-etil-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-1'-karboxilát [(aS,1R,3S,1'S,3'S)-163] és (aS,1S,3S,1'S,3'S)-etil-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-1'-karboxilát [(aS,1S,3S,1'S,3'S)-163]



Az (aS,1R,3S,2'S)-**161** származékot (141 mg, 0,27 mmol, 1,0 ekv.) feloldottuk vízmentes toluolban (3 ml), majd az oldatot 0 °C-ra hűtöttük. Az oldathoz etil-dietoxiacetátot (96

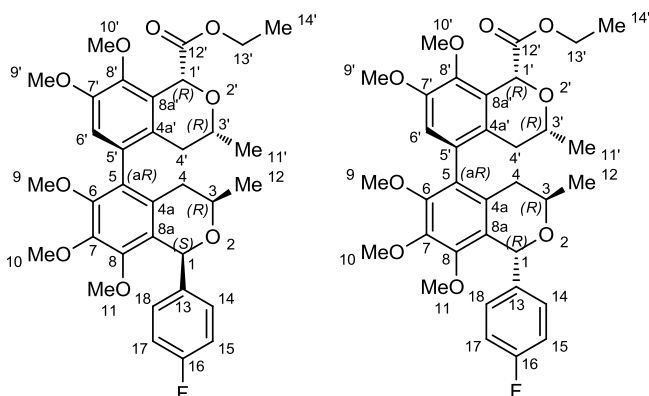
μl, 94 mg, 0,54 mmol, 2,0 ekv.) és BF₃·Et₂O-t (10 μl, 11 mg, 0,08 mmol, 0,3 ekv.) adtunk, majd az elegyet szobahőmérsékletűre felmelegedve tovább kevertettük. Egy éjszakás kevertetést követően a reakcióelegyhez további mennyiségű BF₃·Et₂O reagenst (10 μl, 11 mg, 0,08 mmol, 0,3 ekv.) adtunk, és a kevertetést még egy éjszakán át folytattuk. Másnap 60 °C-on 4 órán keresztül kevertettük a reakcióelegyet, majd ezt követően hagytuk szobahőmérsékletűre lehűlni. A következő nap telített NaHCO₃-oldatot adtunk a reakcióhoz, és további 10 percig kevertettük. Az így kapott elegyhez EtOAc-ot adtunk, a keletkező fázisokat választótlecsérben elválasztottuk. A szerves fázist kétszer telített NaHCO₃-oldattal és egyszer telített sóoldattal extraháltuk. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottuk, a szárítószeret kiszűrtük, és az oldószeret vákuumban eltávolítottuk. A nyersterméket flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán/EtOAc 85:15 → 6:4).

(a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163**: fehér habszerű szilárd anyag, 37 mg (23%). R_f = 0,21 (hexán/EtOAc 8:2). [α]_D²⁰ -49; [α]₅₇₈²⁰ -52; [α]₅₄₆²⁰ -62; [α]₄₃₆²⁰ -71; [α]₃₆₅²⁰ -261 (*c* = 0,49; MeCN); ECD (*c* = 1,93×10⁻⁴ M; MeCN) λ [nm]; (Δε) = 288 (-1,69); 271sh (-1,44); 252sh (-6,17); 225 (-27,82); 201 (33,46). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,40 – 7,29 (m, 2H, H-14, H-18); 7,09 – 6,98 (m, 2H, H-15, H-17); 6,72 (s, 1H, H-6'); 5,82 (s, 1H, H-1); 5,47 (s, 1H, H-1'); 4,36 – 4,18 (m, 2H, H-13'); 3,88 (s, 3H, H-10'); 3,87 (s, 3H, H-9'); 3,80 (s, 3H, H-10); 3,73 – 3,61 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,54 (s, 3H, H-9); 3,15 (s, 3H, H-11); 2,56 (ddd, *J* = 16,2; 11,3; 0,9 Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,43 (ddd, *J* = 16,3; 10,9; 1,4 Hz, 1H, H-4_{ax}); 1,99 (dd, *J* = 16,0; 2,5 Hz, 1H, H-4'_{eq}); 1,97 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H, H-4_{eq}); 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H-14'); 1,29 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H, H-11'); 1,23 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H, H-12); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 171,0 (1C, C-12'); 162,3 (d, *J*_{C-F} = 245,3 Hz, 1C, C-16); 151,2 (1C, C-6); 149,9 (2C, C-7', C-8); 144,6 (1C, C-7); 144,5 (1C, C-8'); 140,2 (d, *J*_{C-F} = 2,9 Hz, 1C, C-13); 130,5 (1C, C-5'); 130,2 (d, *J*_{C-F} = 8,1 Hz, 2C, C-14, C-18); 129,2 (1C, C-4a); 128,0 (1C, C-5); 127,0 (1C, C-4a'); 126,7 (1C, C-8a); 126,6 (1C, C-8a'); 115,1 (d, *J*_{C-F} = 21,4 Hz, 2C, C-15, C-17); 114,3 (1C, C-6'); 77,6 (1C, C-1); 75,6 (1C, C-1'); 71,2 (1C, C-3'); 70,6 (1C, C-3); 61,4 (1C, C-13'); 60,9 (1C, C-9); 60,8 (1C, C-10); 60,1 (1C, C-10'); 59,4 (1C, C-11); 56,2 (1C, C-9'); 35,8 (1C, C-4); 33,4 (1C, C-4'); 21,9 (1C, C-12); 21,7 (1C, C-11'); 14,3 (1C, C-14'). IR (KBr) ν = 2973, 2936 (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2849 (ν_s CH₂); 1746 (ν C=O); 1604, 1576, 1509, 1492, 1463, 1420 (ν Ar C=C, β_s CH₂, δ_{as} Me); 1384, 1361, 1318 (δ_s Me, δ CH, γ_s CH₂); 1257, 1232, 1183, 1150, 1116 (ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F, ν_{as} C-O-C=O); 1068, 1029 (ν_{as} C-O-C, ν_s Ar-O-Me, ν_s C-

O-C=O) cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{FNaO}_9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 633,2470; mért 633,2470.

A reakció során a $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ által a C-1 pozícióban epimerizáció is végbement, amely az (a*S*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163** izomert is eredményezte (halványsárga habszerű szilárd anyag, 52 mg, 32%). Az (a*S*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163** vegyület részletesebb karakterizálását máshol közöljük.

(a*R*,1*S*,3*R*,1'*R*,3'*R*)-etil-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-1'-karboxilát [(a*R*,1*S*,3*R*,1'*R*,3'*R*)-163**] és (a*R*,1*R*,3*R*,1'*R*,3'*R*)-etil-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-1'-karboxilát [(a*R*,1*R*,3*R*,1'*R*,3'*R*)-**163**]**

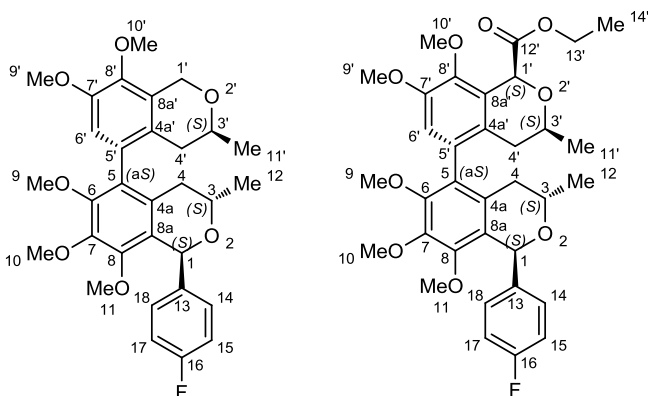


Az (a*R*,1*S*,3*R*,2'*R*)-**161** származékot (323 mg, 0,61 mmol, 1,0 ekv.) feloldottuk vízmentes toluolban (7 ml), majd az oldatot 0 °C-ra hűtöttük. Az oldathoz etil-dietoxiacetátot (220 μl , 216 mg, 1,22 mmol, 2,0 ekv.) és $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ -ot (23 μl , 26 mg, 0,18 mmol, 0,3 ekv.) adtunk, majd az elegyet szobahőmérsékletre felmelegedve tovább kevertettük. Egy éjszakás kevertetést követően a reakcióelegyhez további mennyiségű $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ reagenst (11 μl , 13 mg, 0,09 mmol, 0,15 ekv.) adtunk, majd 60 °C-on 8 órán át kevertettük a reakcióelegyet, majd ismét hagytuk szobahőmérsékleten még egy éjszakán át kevertetni. Másnap a reakcióhoz telített NaHCO_3 -oldatot adtunk és még 10 percig kevertettük. Az így kapott reakcióelegyhez EtOAc-ot adtunk, a keletkező fázisokat választóülsérben elválasztottuk. A szerves fázist kétszer telített NaHCO_3 -oldattal és egyszer telített sóoldattal extraháltuk. A szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -tal szárítottuk, a szárítószer kisűrtük, és az oldószeret vákuumban eltávolítottuk. A nyersterméket flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

(a*R*,1*S*,3*R*,1'*R*,3'*R*)-**163**: fehér habszerű szilárd anyag, 62 mg (17%). $[\alpha]_D^{20} +46$; $[\alpha]_{578}^{20} +49$; $[\alpha]_{546}^{20} +58$; $[\alpha]_{436}^{20} +70$; $[\alpha]_{365}^{20} +276$ ($c = 0,48$; MeCN); ECD ($c = 1,59 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 288 (1,55); 271sh (1,41); 251sh (6,08); 224 (26,63); 201 (-35,87).

A reakció során a $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ által a C-1 pozícióban epimerizáció is végbement, amely az (a*R*,1*R*,3*R*,1'*R*,3'*R*)-**22** izomert is eredményezte (halványsárga habszerű szilárd anyag, 126 mg, 34%). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfiás és spektrális adatok megegyeznek a megfelelő (a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163** és (a*S*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163** enantiomerekkel.

(a*S*,1*S*,3*S*,3'*S*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-5,5'-bisz-izokromán [(a*S*,1*S*,3*S*,3'*S*)-**162**] és (a*S*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-etil-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-1'-karboxilát [(a*S*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163**]



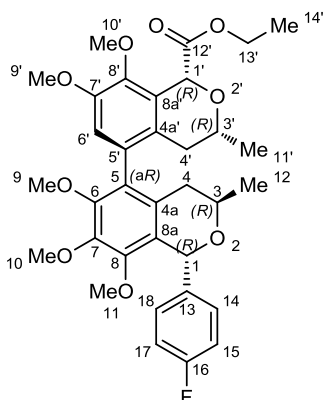
Az (a*S*,1*S*,3*S*,2'*S*)-**161** származékot (141 mg, 0,27 mmol, 1,0 ekv.) feloldottuk vízmentes toluolban (3 ml), majd az oldatot 0 °C-ra hűtöttük. Az oldathoz etil-dietoxiacetátot (96 μl , 94 mg, 0,53 mmol, 2,0 ekv.) és $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -ot (10 μl , 11 mg, 0,08 mmol, 0,3 ekv.) adtunk, majd az elegyet szobahőmérsékletre felmelegedve tovább kevertettük. Négy napos kevertetést követően a reakcióelegyhez további mennyiségű etil-dietoxiacetát reagenst (96 μl , 94 mg, 0,53 mmol, 2,0 ekv.) adtunk, majd 60 °C-on egy éjszakán át kevertettük. Ezt követően a melegítést megszüntettük, és még további egy napon keresztül folytattuk a kevertetést szobahőmérsékleten. A reakcióhoz telített NaHCO_3 -oldatot adtunk, és 10 percig kevertettük. Az így kapott reakcióelegyhez EtOAc-ot adtunk, a keletkező fázisokat választótölcsérben elválasztottuk. A szerves fázist kétszer

telített NaHCO₃-oldattal és egyszer telített sóoldattal extraháltuk. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottuk, a szárítószeret kiszűrtük, és az oldószeret vákuumban eltávolítottuk. A nyerterméket flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán/EtOAc 95:5 → 9:1 → 85:15 → 75:25 → 7:3).

(a*S*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163**: fehér habszerű szilárd anyag, 62 mg (38%). $R_f = 0,35$ (hexán/EtOAc 75:25). $[\alpha]_D^{20} +42$; $[\alpha]_{578}^{20} +43$; $[\alpha]_{546}^{20} +49$; $[\alpha]_{436}^{20} +55$; $[\alpha]_{365}^{20} +119$ ($c = 0,50$; MeCN); ECD ($c = 1,40 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; $(\Delta\epsilon) = 291$ (-0,44); 270 (-1,19); 264sh (-2,05); 239sh (-7,35); 231 (-7,84); 217 (-4,58); 197 (3,6,15). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,22 - 7,16$ (m, 2H, H-14, H-18); 7,06 – 6,99 (m, 2H, H-15, H-17); 6,67 (s, 1H, H-6'); 6,03 (s, 1H, H-1); 5,46 (s, 1H, H-1'); 4,36 – 4,19 (m, 2H, H-13'); 3,89 (s, 3H, H-10); 3,87 (s, 3H, H-10'); 3,82 (s, 3H, H-9'); 3,73 – 3,65 (m, 1H, H-3'); 3,63 (s, 3H, H-9); 3,62 – 3,58 (m, 1H, H-3); 3,57 (s, 3H, H-11); 2,54 (ddd, $J = 16,1$; 11,1 Hz, 1,3 Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,26 (dd, $J = 17,0$; 11,0 Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,08 (dd, $J = 16,1$; 2,1 Hz, 1H, H-4'_{eq}); 1,93 (dd, $J = 17,1$; 3,5 Hz, 1H, H-4'_{eq}); 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H-14'); 1,33 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-11'); 1,08 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-12); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 170,9$ (1C, C-12'); 162,3 (d, $J_{C-F} = 246,1$ Hz, 1C, C-16); 151,5 (1C, C-6); 150,1 (1C, C-7'); 149,5 (1C, C-8); 144,4 (1C, C-8'); 144,2 (1C, C-7); 138,3 (d, $J_{C-F} = 3,0$ Hz, 1C, C-13); 130,5 (1C, C-5'); 130,3 (d, $J_{C-F} = 8,0$ Hz, 2C, C-14, C-18); 128,4 (1C, C-5); 128,3 (1C, C-4a); 126,6 (1C, C-8a'); 126,2 (1C, C-4a'); 124,2 (1C, C-8a); 114,9 (d, $J_{C-F} = 21,3$ Hz, 2C, C-15, C-17); 113,9 (1C, C-6'); 75,6 (1C, C-1'); 73,4 (1C, C-1); 71,2 (1C, C-3'); 63,2 (1C, C-3); 61,4 (1C, C-13'); 61,1 (1C, C-9); 60,9 (1C, C-10); 60,2 (1C, C-11); 60,1 (1C, C-10'); 56,0 (1C, C-9'); 34,5 (1C, C-4); 33,6 (1C, C-4'); 21,8 (2C, C-11', C-12); 14,2 (1C, C-14'). IR (KBr) $\nu = 2974, 2935$ (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2867 (ν_s Me); 1746 (ν C=O); 1603, 1579, 1507, 1492, 1464, 1420, 1407 (ν Ar C=C, β_s CH₂, δ_{as} Me); 1384, 1363, 1317 (δ_s Me, δ CH, γ_s CH₂); 1282, 1255, 1223, 1182, 1158, 1112 (ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F, ν_{as} C-O-C=O); 1066, 1028 (ν_{as} C-O-C, ν_s Ar-O-Me, ν_s C-O-C=O) cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: m/z számított C₃₄H₃₉FNaO₉ [M+Na]⁺ 633,2470; mért 633,2472.

A reakció során a BF₃·Et₂O által a C-1 pozícióban észtehidrolízis és dekarboxileződés is végbement, amely az (a*S*,1*S*,3*S*,3'*S*)-**162** izomert is eredményezte (fehér habszerű szilárd anyag, 42 mg, 29%). Az (a*S*,1*S*,3*S*,3'*S*)-**162** vegyület részletesebb karakterizálását máshol közöljük.

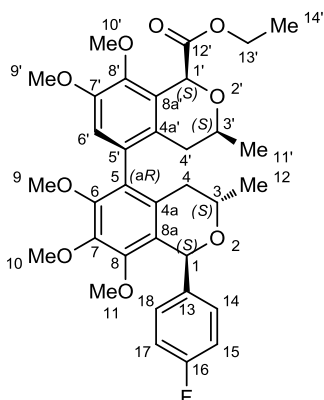
(a*R*,1*R*,3*R*,1'*R*,3'*R*)-etil-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-1'-karboxilát [(a*R*,1*R*,3*R*,1'*R*,3'*R*)-163]



Az (a*R*,1*R*,3*R*,2'*R*)-**161** származékot (100 mg, 0,19 mmol, 1,0 ekv.) feloldottuk vízmentes toluolban (2 ml), majd az oldatot 0 °C-ra hűtöttük. Az oldathoz etil-dietoxiacetátot (68 µl, 67 mg, 0,38 mmol, 2,0 ekv.) és BF₃·Et₂O-t (7 µl, 8 mg, 0,06 mmol, 0,3 ekv.) adtunk, majd az elegyet szobahőmérsékletre felmelegedve tovább kevertettük. Egy éjszakás kevertetést követően a reakcióelegyhez további mennyiségű BF₃·Et₂O reagenst (4 µl, 4 mg, 0,03 mmol, 0,15 ekv.) adtunk, majd 60 °C-on 8 órán keresztül kevertettük. Ezt követően a melegítést megszüntettük, és a kevertetést szobahőmérsékleten egy éjszakán át folytattuk. A reakcióhoz telített NaHCO₃-oldatot adtunk, és 10 percig kevertettük. Az így kapott reakcióelegyhez EtOAc-t adtunk, a keletkező fázisokat választótölcsérben elválasztottuk. A szerves fázist kétszer telített NaHCO₃-oldattal és egyszer telített sóoldattal extraháltuk. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottuk, a szárítószeret kiszűrtük, és az oldószeret vákuumban eltávolítottuk. A nyersterméket flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

(a*R*,1*R*,3*R*,1'*R*,3'*R*)-**163**: fehér habszerű szilárd anyag, 45 mg (39%). [α]_D²⁰ -36; [α]₅₇₈²⁰ -38; [α]₅₄₆³⁰ -42; [α]₄₃₆²⁰ -57; [α]₃₆₅³⁰ -72 (*c* = 0,44; MeCN); ECD (*c* = 1,72×10⁻⁴ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 288 (0,50); 270 (1,04); 263sh (1,85); 239sh (6,54); 230 (7,19); 215 (3,56); 195 (-29,62). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfiai és spektrális adatok megegyeznek az (a*S*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163** vegyületével.

(aR,1S,3S,1'S,3'S)-etil-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-1'-karboxilát [(aR,1S,3S,1'S,3'S)-163]

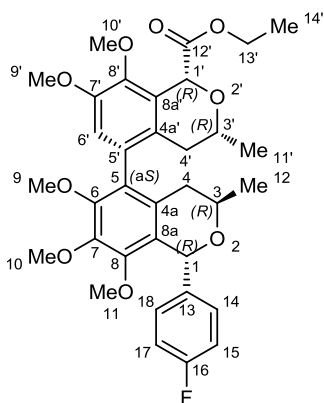


Az (aR,1S,3S,2'S)-**161** származékot (143 mg, 0,27 mmol, 1,0 ekv.) feloldottuk vízmentes toluolban (3 ml) feloldottuk, majd az oldatot 0 °C-ra hűtöttük. A hűtött oldathoz etil-dietoxiacetátot (97 µl, 95 mg, 0,54 mmol, 2,0 ekv.) és BF₃·Et₂O-ot (10 µl, 12 mg, 0,08 mmol, 0,3 ekv.) adtunk, majd a reakcióelegyet három napig kevertettük szobahőmérsékleten. A reakcióhoz telített NaHCO₃-oldatot adtunk, és 10 percig kevertettük. Az így kapott reakcióelegyhez EtOAc-ot adtunk, a keletkező fázisokat választótölcsérben elválasztottuk. A szerves fázist kétszer telített NaHCO₃-oldattal és egyszer telített sóoldattal extraháltuk. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottuk, a szárítós zert kiszűrtük, és az oldószeret vákuumban eltávolítottuk. A nyersterméket flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán/EtOAc 9:1 → 85:15).

(aR,1S,3S,1'S,3'S)-**163**: fehér szilárd anyag, 118 mg, (71%); op 70-72 °C. R_f = 0,32 (hexán/EtOAc 75:25). [α]_D²⁰ +52; [α]₅₇₈²⁰ +54; [α]₅₄₆²⁰ +62; [α]₄₃₆²⁰ +91; [α]₃₆₅²⁰ +174 (c = 0,48; MeCN); ECD (c = 1,67×10⁻⁴ M; MeCN) λ [nm]; (Δε) = 287 (0,44); 279sh (0,18); 270 (-0,48); 264 (-0,69); 257sh (-0,65); 242sh (-3,31); 231 (-4,71); 205 (25,83). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,28 – 7,22 (m, 2H, H-14, H-18); 7,06 – 6,99 (m, 2H, H-15, H-17); 6,68 (s, 1H, H-6'); 6,02 (s, 1H, H-1); 5,45 (s, 1H, H-1'); 4,34 – 4,20 (m, 2H, H-13'); 3,89 (s, 3H, H-10); 3,87 (s, 3H, H-10'); 3,85 (s, 3H, H-9'); 3,78 – 3,72 (m, 1H, H-3'); 3,71 – 3,60 (m, 1H, H-3); 3,64 (s, 3H, H-9); 3,57 (s, 3H, H-11); 2,32 (dd, J = 15,9; 11,3 Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,29 (dd, J = 17,1; 3,3 Hz, 1H, H-4_{eq}); 2,23 (dd, J = 16,0; 2,7 Hz, 1H, H-4'_{eq}); 2,11 (dd, J = 17,0; 10,8 Hz, 1H, H-4_{ax}); 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H-14'); 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 3H, H-11'); 1,09 (d, J = 6,1 Hz, 3H, H-12); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 171,0 (1C, C-12'); 162,3 (d, J_{C-F} = 245,9 Hz, 1C, C-16); 150,4 (1C, C-6); 150,0 (1C, C-

7'); 149,5 (1C, C-8); 144,4 (1C, C-8'); 143,8 (1C, C-7); 138,3 (d, $J_{C-F} = 2,9$ Hz, 1C, C-13); 130,8 (1C, C-5'); 130,3 (d, $J_{C-F} = 8,0$ Hz, 2C, C-14, C-18); 129,3 (1C, C-4a); 128,9 (1C, C-5); 126,7 (2C, C-8a', C-4a'); 124,5 (1C, C-8a); 114,8 (d, $J_{C-F} = 21,2$ Hz, 2C, C-15, C-17); 113,7 (1C, C-6'); 75,6 (1C, C-1'); 73,4 (1C, C-1); 71,3 (1C, C-3'); 63,4 (1C, C-3); 61,3 (1C, C-13'); 60,9 (1C, C-9); 60,8 (1C, C-10); 60,1 (1C, C-10'); 60,0 (1C, C-11); 56,1 (1C, C-9'); 33,3 (2C, C-4', C-4); 21,6 (2C, C-11', C-12); 14,2 (1C, C-14'). IR (KBr) $\nu = 2974, 2936$ (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2898 (ν_s Me); 1747 (ν C=O); 1602, 1579, 1507, 1492, 1464, 1421, 1407 (ν Ar C=C, β_s CH₂, δ_{as} Me); 1385, 1362, 1315 (δ_s Me, δ CH, γ_s CH₂); 1282, 1266, 1233, 1183, 1159, 1127, 1113 (ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F, ν_{as} C-O-C=O); 1095, 1066, 1053, 1029 (ν_{as} C-O-C, ν_s Ar-O-Me, ν_s C-O-C=O); 872 (1,2,3,4,5-pentaszubsztituált γ_s Ar =CH) cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított C₃₄H₃₉FN₉ [M+Na]⁺ 633,2470; mért 633,2461.

(a*S*,1*R*,3*R*,1'*R*,3'*R*)-etil-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-1'-karboxilát [(a*S*,1*R*,3*R*,1'*R*,3'*R*)-163]

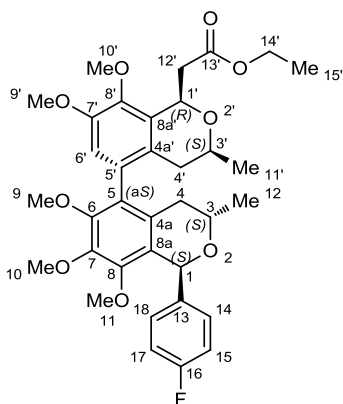


Az (a*S*,1*R*,3*R*,2'*R*)-**161** származékot (100 mg, 0,19 mmol, 1,0 ekv.) feloldottuk vízmentes toluolban (2 ml), majd az oldatot 0 °C-ra hűtöttük. A hűtött oldathoz etil-dietoxiacetátot (68 μ l, 67 mg, 0,38 mmol, 2,0 ekv.) és BF₃·Et₂O-ot (7 μ l, 8 mg, 0,06 mmol, 0,3 ekv.) adtunk, majd a reakcióelegyet 24 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakcióhoz telített NaHCO₃-oldatot adtunk, és 10 percig kevertettük. Az így kapott reakcióelegyhez EtOAc-ot adtunk, a keletkező fázisokat választótölcsérben elválasztottuk. A szerves fázist kétszer telített NaHCO₃-oldattal és egyszer telített sóoldattal extraháltuk. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottuk, a szárítószeret kisűrtük, és az oldószeret vákuumban eltávolítottuk. A nyersterméket flash

oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

(a*S*,1*R*,3*R*,1'*R*,3'*R*)-**163**: fehér szilárd anyag, 40 mg (34%); op 72-73 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -45; $[\alpha]_{578}^{20}$ -48; $[\alpha]_{546}^{20}$ -54; $[\alpha]_{436}^{20}$ -90; $[\alpha]_{365}^{20}$ -147 ($c = 0,32$; MeCN); ECD ($c = 1,59 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 287 (-0,34); 279sh (-0,14); 271 (0,45); 264 (0,66); 257sh (0,69); 239sh (3,48); 227 (4,95); 204 (-25,22). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfiás és spektrális adatok megegyeznek az (a*R*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163** vegyületével.

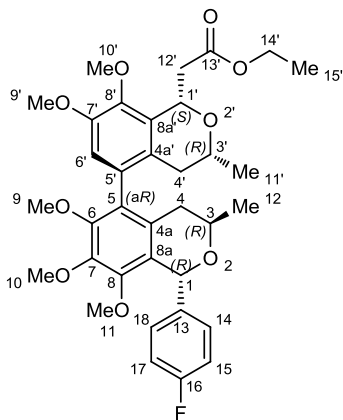
Etil 2'-{(a*S*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-1'-il}acetát [(a*S*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-164]



C-módszerrel előállítva. Flash oszlopkromatográfia: hexán/EtOAc 9:1 → 85:15 → 8:2 → 75:25 → 7:3. (a*S*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**164**: fehér habszerű szilárd anyag, 141 mg (90%). $R_f = 0,40$ (hexán/EtOAc 75:25). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +80$; $[\alpha]_{578}^{20} +83$; $[\alpha]_{546}^{20} +95$; $[\alpha]_{436}^{20} +125$; $[\alpha]_{365}^{20} +223$ ($c = 0,51$; MeCN); ECD ($c = 1,82 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 292 (-0,47); 270 (-1,26); 264sh (-2,30); 242 (-7,40); 220 (3,33); 199 (28,46). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,23 - 7,16$ (m, 2H, H-14, H-18); 7,06 - 6,99 (m, 2H, H-15, H-17); 6,64 (s, 1H, H-6'); 6,04 (s, 1H, H-1); 5,44 (dd, $J = 8,2; 2,9$ Hz, 1H, H-1'); 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H-14'); 3,91 (s, 3H, H-10'); 3,89 (s, 3H, H-10); 3,84 (s, 3H, H-9'); 3,66 (s, 3H, H-9); 3,64 - 3,58 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,57 (s, 3H, H-11); 3,31 (dd, $J = 15,2; 3,2$ Hz, 1H, H-12'-a); 2,66 (dd, $J = 15,2; 8,3$ Hz, 1H, H-12'-b); 2,42 (dd, $J = 15,5; 10,9$ Hz, 1H, H-4'ax); 2,27 (dd, $J = 17,1; 11,1$ Hz, 1H, H-4'ax); 2,03 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H-4'eq); 1,90 (dd, $J = 17,1; 3,4$ Hz, 1H, H-4'eq); 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H-15'); 1,24 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-11'); 1,09 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-12); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 171,9$ (1C, C-13');

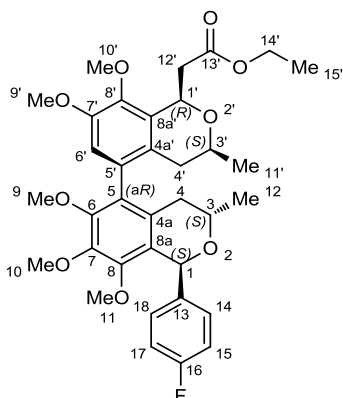
162,2 (d, $J_{C-F} = 246,0$ Hz, 1C, C-16); 151,3 (1C, C-6); 150,3 (1C, C-7'); 149,3 (1C, C-8); 144,5 (1C, C-8'); 144,1 (1C, C-7); 138,2 (d, $J_{C-F} = 2,8$ Hz, 1C, C-13); 130,6 (1C, C-5'); 130,4 (1C, C-8a'); 130,2 (d, $J_{C-F} = 8,0$ Hz, 2C, C-14, C-18); 128,7 (1C, C-5); 128,2 (1C, C-4a); 126,8 (1C, C-4a'); 124,1 (1C, C-8a); 114,8 (d, $J_{C-F} = 8,0$ Hz, 2C, C-15, C-17); 112,8 (1C, C-6'); 73,3 (1C, C-1); 71,6 (1C, C-1'); 69,9 (1C, C-3'); 63,1 (1C, C-3); 61,0 (1C, C-9); 60,7 (1C, C-10); 60,3 (1C, C-10'); 60,2 (1C, C-14'); 60,0 (1C, C-11); 55,9 (1C, C-9'); 41,9 (1C, C-12'); 34,6 (1C, C-4'); 34,4 (1C, C-4); 21,7 (2C, C-11', C-12); 14,3 (1C, C-15'). IR (KBr) $\nu = 2973, 2936$ (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2841 (ν_s CH₂); 1737 (ν C=O); 1602, 1579, 1507, 1486, 1464, 1420 (ν Ar C=C, β_s CH₂, δ_{as} Me); 1383, 1363, 1314 (δ_s Me, δ CH, γ_s CH₂); 1280, 1254, 1223, 1174, 1159, 1112 (ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F, ν_{as} C-O-C=O); 1093, 1067, 1027 (ν_{as} C-O-C, ν_s Ar-O-Me, ν_s C-O-C=O) cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: m/z számított C₃₅H₄₁FNaO₉ [M+Na]⁺ 647,2627; mért 647,2626.

Etil 2'-{(aR,1R,3R,1'S,3'R)-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-1'-il}acetát [(aR,1R,3R,1'S,3'R)-164]



C-módszerrel előállítva. (aR,1R,3R,1'S,3'R)-**164**: fehér habszerű szilárd anyag, 140 mg (69%). [α_D^{20} -75; [α_{578}^{20} -78; [α_{546}^{20} -88; [α_{436}^{20} -121; [α_{365}^{20} -202 ($c = 0,51$; MeCN); ECD ($c = 1,83 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 291 (0,45); 270 (1,12); 264sh (2,30); 244 (6,93); 220 (-2,65); 200 (-26,80). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfiai és spektrális adatok megegyeznek az (aS,1S,3S,1'R,3'S)-**164** vegyületével.

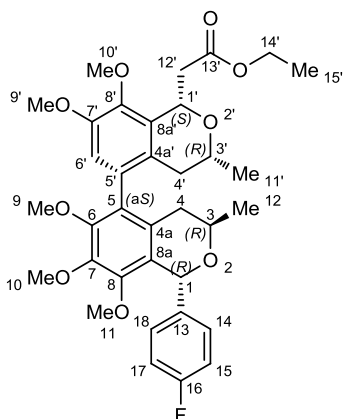
Etil 2'-[(aR,1S,3S,1'R,3'S)-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-1'-il]acetát [(aR,1S,3S,1'R,3'S)-164]



C-módszerrel előállítva. Flash oszlopkromatográfia: hexán/EtOAc 9:1 → 85:15 → 8:2 → 7:3 → 6:4. (aR,1S,3S,1'R,3'S)-**164**: fehér habszerű szilárd anyag, 156 mg (94%). $R_f = 0,49$ (hexán/EtOAc 75:25). $[\alpha]_D^{20} +72$; $[\alpha]_{578}^{20} +75$; $[\alpha]_{546}^{20} +86$; $[\alpha]_{436}^{20} +122$; $[\alpha]_{365}^{20} +233$ ($c = 0,50$; MeCN); ECD ($c = 1,66 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 287 (0,18); 270 (-0,61); 264 (-0,97); 257sh (-1,29); 242sh (-4,07); 233 (-4,18); 206 (27,41). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,28 - 7,22$ (m, 2H, H-14, H-18); 7,06 – 6,98 (m, 2H, H-15, H-17); 6,65 (s, 1H, H-6'); 6,02 (s, 1H, H-1); 5,43 (dd, $J = 8,0$; 3,1 Hz, 1H, H-1'); 4,18 (q, $J = 7,1$, 2H, H-14'); 3,90 (s, 3H, H-10'); 3,89 (s, 3H, H-10); 3,87 (s, 3H, H-9'); 3,73 – 3,60 (m, 2H, H-3', H-3); 3,66 (s, 3H, H-9); 3,57 (s, 3H, H-11); 3,32 (dd, $J = 15,1$; 3,4 Hz, 1H, H-12'-a); 2,66 (dd, $J = 15,1$; 8,1 Hz, 1H, H-12'-b); 2,24 (dd, $J = 17,0$; 3,6 Hz, 1H, H-4_{eq}); 2,22 – 2,15 (m, 2H, H-4'); 2,11 (dd, $J = 17,0$; 10,7 Hz, 1H, H-4_{ax}); 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H-15'); 1,21 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-11'); 1,09 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-12); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 171,8$ (1C, C-13'); 162,2 (d, $J_{C-F} = 245,9$ Hz, 1C, C-16); 150,3 (1C, C-6); 150,2 (1C, C-7'); 149,3 (1C, C-8); 144,6 (1C, C-8'); 143,8 (1C, C-7); 138,2 (d, $J_{C-F} = 2,9$ Hz, 1C, C-13); 130,9 (1C, C-5'); 130,5 (1C, C-8a'); 130,3 (d, $J_{C-F} = 8,0$ Hz, 2C, C-14, C-18); 129,2 (2C, C-4a, C-5); 127,4 (1C, C-4a'); 124,4 (1C, C-8a); 114,7 (d, $J_{C-F} = 21,2$ Hz, 2C, C-15, C-17); 112,7 (1C, C-6'); 73,4 (1C, C-1); 71,7 (1C, C-1'); 69,9 (1C, C-3'); 63,3 (1C, C-3); 60,8 (1C, C-9); 60,7 (1C, C-10); 60,3 (1C, C-10'); 60,2 (1C, C-14'); 60,0 (1C, C-11); 55,9 (1C, C-9'); 41,8 (1C, C-12'); 34,4 (1C, C-4'); 32,2 (1C, C-4); 21,5 (2C, C-11', C-12); 14,3 (1C, C-15'). IR (KBr) $\nu = 2973, 2935$ (ν_{as} Me, ν_{as} CH_2); 1738 (ν C=O); 1602, 1507, 1486, 1464, 1421, 1407 (ν Ar C=C, β_s CH_2 , δ_{as} Me); 1384, 1360, 1315 (δ_s Me, δ CH, γ_s CH_2); 1267, 1254, 1222, 1174, 1159, 1122 (ν_{as}

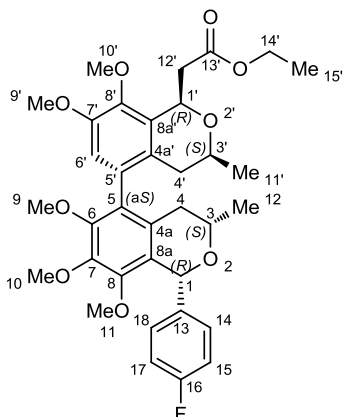
Ar-O-Me, v Ar C-F, ν_{as} C-O-C=O); 1093, 1066, 1029 (ν_{as} C-O-C, ν_s Ar-O-Me, ν_s C-O-C=O); 871 (1,2,3,4,5-pentaszubsztituált γ_s Ar =CH) cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{FNaO}_9$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 647,2627; mért 647,2628.

Etil 2'-{(a*S*,1*R*,3*R*,1'S,3'R)-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-1'-il}acetát [(a*S*,1*R*,3*R*,1'S,3'R)-164]



C-módszerrel előállítva. (a*S*,1*R*,3*R*,1'S,3'R)-**164**: fehér habszerű szilárd anyag, 98 mg (83%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -70$; $[\alpha]_{578}^{20} -74$; $[\alpha]_{546}^{20} -84$; $[\alpha]_{436}^{20} -131$; $[\alpha]_{365}^{20} -230$ ($c = 0,50$; MeCN); ECD ($c = 1,87 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 287 (-0,14); 270 (0,55); 263 (0,89); 257sh (1,28); 241 (4,08); 232sh (3,89); 205 (-24,28). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfias és spektrális adatok megegyeznek az (a*R*,1*S*,3*S*,1'R,3'S)-**164** vegyületével.

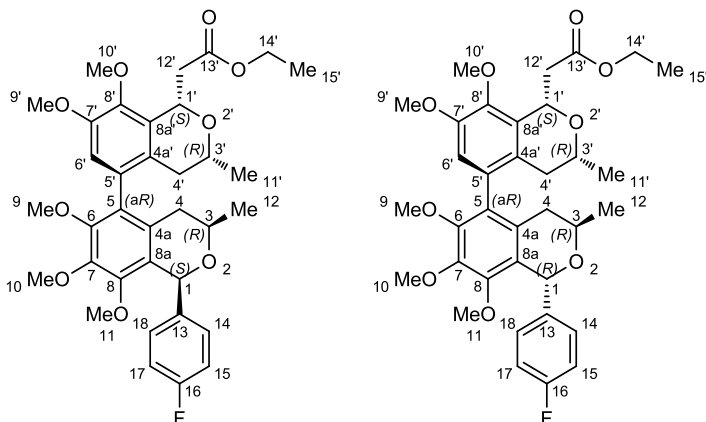
Etil 2'-{(a*S*,1*R*,3*S*,1'R,3'S)-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-1'-il}acetát [(a*S*,1*R*,3*S*,1'R,3'S)-164]



C-módszerrel előállítva. Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 95:5 → 9:1 → 85:15 → 8:2. (aS,1R,3S,1'R,3'S)-**164**: fehér habszerű szilárdanyag, 150 mg (91%). $R_f = 0,55$ (hexán/EtOAc 75:25). $[\alpha]_D^{20} -36$; $[\alpha]_{378}^{20} -38$; $[\alpha]_{546}^{20} -46$; $[\alpha]_{436}^{20} -111$; $[\alpha]_{365}^{20} -253$ ($c = 0,48$; MeCN); ECD ($c = 1,41 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 289 (-2,02); 250sh (-7,82); 225 (-30,99); 201 (30,75).; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,38 - 7,32$ (m, 2H, H-14, H-18); 7,07 – 7,00 (m, 2H, H-15, H-17); 6,69 (s, 1H, H-6'); 5,82 (s, 1H, H-1); 5,44 (dd, $J = 8,4; 3,2$ Hz, 1H, H-1'); 4,20 (qd, $J = 7,1; 1,2$ Hz, 2H, H-14'); 3,92 (s, 3H, H-10'); 3,88 (s, 3H, H-9'); 3,80 (s, 3H, H-10); 3,73 – 3,64 (m, 1H, H-3); 3,63 – 3,56 (m, 1H, H-3'); 3,55 (s, 3H, H-9); 3,29 (dd, $J = 15,1; 3,3$ Hz, 1H, H-12'-a); 3,15 (s, 3H, H-11); 2,64 (dd, $J = 15,1, 8,3$ Hz, 1H, H-12'-b); 2,49 – 2,38 (m, 2H, H-4_{ax}, H-4'_{ax}); 1,99 – 1,91 (m, 1H, H-4_{eq}); 1,95 – 1,89 (m, 1H, H-4'_{eq}); 1,28 (t, $J = 6,1$ Hz 3H, H-15'); 1,23 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-12); 1,20 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-11'); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 172,0$ (1C, C-13'); 162,2 (d, $J_{C-F} = 245,3$ Hz, 1C, C-16); 151,1 (1C, C-6); 150,1 (1C, C-7'); 149,7 (1C, C-8); 144,6 (1C, C-8'); 144,5 (1C, C-7); 140,1 (d, $J_{C-F} = 2,8$ Hz, 1C, C-13); 130,6 (1C, C-5'); 130,3 (1C, C-8a'); 130,1 (d, $J_{C-F} = 8,0$ Hz, 2C, C-14, C-18); 129,1 (1C, C-4a); 128,4 (1C, C-5); 127,6 (1C, C-4a'); 126,6 (1C, C-8a); 115,0 (d, $J_{C-F} = 21,4$ Hz, 2C, C-15, C-17); 113,3 (1C, C-6'); 77,5 (1C, C-1); 71,6 (1C, C-1'); 70,5 (1C, C-3); 69,9 (1C, C-3'); 60,9 (1C, C-9); 60,6 (1C, C-10); 60,4 (1C, C-10'); 60,2 (1C, C-14'); 59,3 (1C, C-11); 56,0 (1C, C-9'); 42,0 (1C, C-12'); 35,6 (1C, C-4); 34,5 (1C, C-4'); 21,8 (1C, C-12); 21,6 (1C, C-11'); 14,3 (1C, C-15'). IR (KBr) $\nu = 2974, 2936$ (ν_{as} Me, ν_{as} CH_2); 2847 (ν_s CH_2); 1737 (ν C=O); 1605, 1576, 1510, 1486, 1462, 1420 (ν Ar C=C, β_s CH_2 , δ_{as} Me); 1383, 1359, 1315 (δ_s Me, δ CH, γ_s CH_2); 1279, 1256, 1224, 1154, 1117 (ν_{as} Ar-

O-Me, ν Ar C-F, ν_{as} C-O-C=O); 1072, 1029 (ν_{as} C-O-C, ν_{s} Ar-O-Me, ν_{s} C-O-C=O) cm^{-1} .
ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{FNaO}_9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 647,2627; mért 647,2619.

Etil 2'-{(aR,1S,3R,1'S,3'R)-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-1'-il}acetát [(aR,1S,3R,1'S,3'R)-164] és etil 2'-{(aR,1R,3R,1'S,3'R)-1-(4-fluorfenil)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-1'-il}acetát [(aR,1R,3R,1'S,3'R)-164]

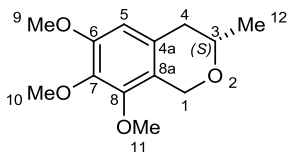


(aR,1S,3R,2'R)-**161** származékot (100 mg, 0,19 mmol, 1,0 ekv.) feloldottuk vízmentes toluolban (2 ml), majd az oldatot 0 °C-ra hűtöttük. Az oldathoz etil-3,3-dietoxipropionátot (90%, technikai minőségű, 82 μl \rightarrow 74 μl , 72 mg, 0,38 mmol, 2,0 ekv.) és $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -ot (7 μl , 8 mg, 0,06 mmol, 0,3 ekv.) adtunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten két napig kevertettük. A reakcióelegyhez további mennyiségű $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ reagenst (4 μl , 4 mg, 0,03 mmol, 0,15 ekv.) adtunk, majd az 60 °C-on 4,5 órán keresztül tovább kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd a reakcióhoz telített NaHCO_3 -oldatot adtunk, és 10 percig kevertettük. Az így kapott reakcióelegyhez EtOAc-ot adtunk, a keletkező fázisokat választótölcsérben elválasztottuk. A szerves fázist kétszer telített NaHCO_3 -oldattal és egyszer telített sóoldattal extraháltuk. A szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -tal szárítottuk, a szárítószeret kiszűrtük, és az oldószeret vákuumban eltávolítottuk. A nyersteget flash oszlopkrómográfiával tisztítottuk.

(aR,1S,3R,1'S,3'R)-**164**: fehér habsterű szilárd anyag, 34 mg (30%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +27$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ $+28$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ $+35$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ $+52$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ $+205$ ($c = 0,39$; MeCN); ECD ($c = 1,81 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 289 (1,57); 250sh (6,47); 225 (25,77); 202 (-28,36).

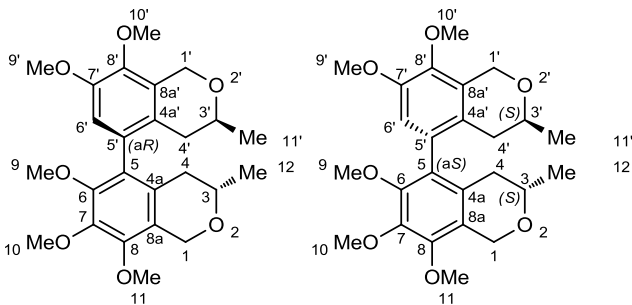
A reakció során a $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ által a C-1 pozícióban epimerizáció is végbement, amely az (*aR,1R,3R,1'S,3'R*)-**164** izomert is eredményezte (fehér habszerű szilárd anyag, 38 mg, 33%). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfiai és spektrális adatok megegyeznek a megfelelő (*aS,1R,3S,1'R,3'S*)-**164** és (*aS,1S,3S,1'R,3'S*)-**164** enantiomerekkel.

(S)-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán [(S)-165]



A-módszerrel előállítva. Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 95:5 → 93:7 → 9:1. (*S*)-**165**: áttetsző szirup, 575 mg (91%). $R_f = 0,74$ (hexán/EtOAc 6:4). $[\alpha]_D^{20} +112$ ($c = 0,33$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,39$ (s, 1H, H-5); 4,88 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H, H-1-a); 4,62 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H, H-1-b); 3,86; 3,83; 3,82 (3s, $3 \times 3\text{H}$, H-9, H-10, H-11); 3,78 – 3,65 (m, 1H, H-3); 2,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, H-4); 1,33 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-12); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 152,2$; 149,2; 139,9; 129,1; 120,4 (5C, C-4a, C-8a, C-6, C-7, C-8); 107,2 (1C, C-5); 70,5 (1C, C-3); 64,4 (1C, C-1); 60,8; 60,4; 55,9 (3C, C-10, C-11, C-12); 35,5 (1C, C-4); 21,5 (1C, C-9). IR (KBr) $\nu = 2969, 2936$ (ν_{as} Me, ν_{as} CH_2); 2837 (ν_{s} CH_2); 2017, 1725 (γ Ar =CH, γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1605, 1589, 1495, 1463 (ν Ar C=C, β_{s} CH_2 , δ_{as} Me); 1383, 1365, 1336 (δ_{s} Me, δ CH); 1263, 1244, 1223 (ν_{as} Ar-O-Me); 1091 (ν_{as} C-O-C); 1050, 1031 (ν_{s} Ar-O-Me); 866 (1,2,3,4,5-pentaszubsztituált γ_{s} Ar =CH) cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 261,1097; mért 261,1096.

(*aR,3S,3'S*)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-5,5'-bisz-izokromán [(*aR,3S,3'S*)-169] és (*aS,3S,3'S*)-6,7,7',8,8'-pentametoxi-3,3'-dimetil-5,5'-bisz-izokromán [(*aS,3S,3'S*)-169]



A-módszerrel előállítva. Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 85:15 → 8:2 → 7:3. (aR,3S,2'S)-**169** és (aS,3S,3'S)-**169** keveréke: sárga szirup, 120 mg, (86%). $R_f = 0,24$ (hexán/EtOAc 8:2). ESI-TOF-HRMS: m/z számított $C_{25}H_{32}NaO_7$ $[M+Na]^+$ 467,2040; mért 467,2040.

Az atropizomerek elválasztását preparatív királis HPLC oszlopon (Chiralpak IC, *n*-hexán/*i*-PrOH 85:15) végeztük el. (aR,3S,3'S)-**169**: $t_R = 12,29$ perc. $[\alpha]_D^{20} +57$; $[\alpha]_{578}^{20} +60$; $[\alpha]_{546}^{20} +68$; $[\alpha]_{436}^{20} +123$; $[\alpha]_{365}^{20} +197$ ($c = 0,45$; MeCN); ECD ($c = 2,66 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; $(\Delta\epsilon) = 289 (-0,07)$; 268 (0,09); 239 (-1,45); 228sh (-1,36); 204 (34,79). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 6,56$ (s, 1H, H-6'); 5,05 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H-1'eq); 4,98 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, H-1eq); 4,77 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H-1'ax); 4,68 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, H-1ax); 3,93 (s, 3H, H-11); 3,92 (s, 3H, H-10); 3,87 (s, 3H, H-10'); 3,82 (s, 3H, H-9'); 3,74 – 3,63 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,62 (s, 3H, H-9); 2,27 – 2,01 (m, 3H, H-4eq, H-4'); 2,06 (dd, $J = 17,1$; 10,4 Hz, 1H, H-4ax) 1,25 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-11'); 1,22 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-12); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 149,9$ (1C, C-7'); 149,7 (1C, C-6); 148,7 (1C, C-8); 143,9 (1C, C-7); 143,7 (1C, C-8'); 131,4 (1C, C-5'); 129,4 (1C, C-5); 128,8 (1C, C-8a'); 128,5 (1C, C-4a); 125,7 (1C, C-4a'); 124,0 (1C, C-8a); 112,4 (1C, C-6'); 70,8 (2C, C-3, C-3'); 65,0 (1C, C-1'); 64,7 (1C, C-1); 61,1 (1C, C-9); 61,0 (1C, C-10); 60,6 (1C, C-11); 60,3 (1C, C-10'); 56,0 (1C, C-9'); 33,6 (1C, C-4'); 33,4 (1C, C-4); 21,7 (2C, C-11', C-12). IR (KBr) $\nu = 3051$ (ν Ar=CH); 2967, 2934 (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2893, 2839 (ν_s Me, ν_s CH₂, ν CH); 1958, 1733 (γ Ar=CH, γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1598, 1579, 1489, 1466, 1422, 1408 (ν Ar C=C, β_s CH₂, δ_{as} Me); 1384, 1362, 1314 (δ_s Me, δ CH, γ_s CH₂); 1280, 1258, 1233, 1215 (ν_{as} Ar-O-Me); 1131, 1114, 1083 (ν_{as} C-O-C, ν_s Ar-O-Me); 869 (1,2,3,4,5-pentasubsztituált γ_s Ar=CH) cm^{-1} .

(aS,3S,3'S)-**169**: $t_R = 14,33$ perc; $[\alpha]_D^{20} +69$; $[\alpha]_{578}^{20} +72$; $[\alpha]_{546}^{20} +82$; $[\alpha]_{436}^{20} +135$; $[\alpha]_{365}^{20} +196$ ($c = 0,44$; MeCN); ECD ($c = 2,87 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; $(\Delta\epsilon) = 287 (-0,81)$; 242sh (-4,11); 227 (-6,99); 201 (35,19). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 6,57$ (s, 1H, H-6');

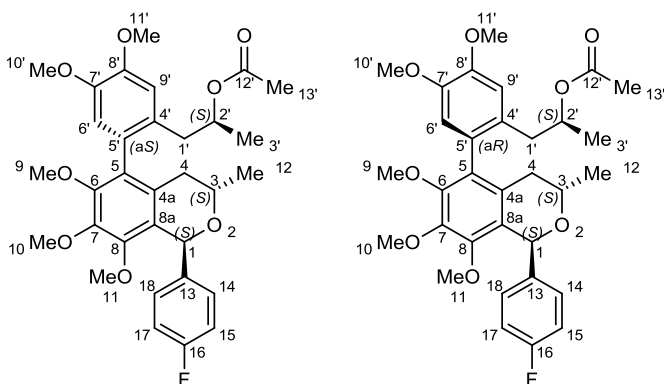
5,05 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H-1'_{eq}); 4,97 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H-1_{eq}); 4,76 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H-1'_{ax}); 4,69 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H-1_{ax}); 3,93 (s, 3H, H-11); 3,91 (s, 3H, H-10); 3,88 (s, 3H, H-10'); 3,81 (s, 3H, H-9'); 3,72 – 3,57 (m, 2H, H-3', H-3); 3,58 (s, 3H, H-9); 2,37 (dd, $J = 16,4; 10,7$ Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,25 (dd, $J = 16,8; 10,6$ Hz, 1H, H-4_{ax}); 2,03 (dd, $J = 16,5; 2,3$ Hz, 1H, H-4'_{eq}); 1,94 (dd, $J = 16,9; 2,0$ Hz, 1H, H-4_{eq}); 1,25 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H, H-11'); 1,24 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H, H-12); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 150,4$ (1C, C-6); 149,9 (1C, C-7'); 148,7 (1C, C-8); 143,9 (1C, C-7); 143,7 (1C, C-8'); 131,2 (1C, C-5'); 129,1 (1C, C-5); 128,6 (1C, C-8a'); 127,7 (1C, C-4a); 125,5 (1C, C-4a'); 123,8 (1C, C-8a); 112,7 (1C, C-6'); 70,9 (1C, C-3); 70,8 (1C, C-3'); 64,9 (2C, C-1', C-1); 61,1 (1C, C-9); 61,0 (1C, C-10); 60,6 (1C, C-11); 60,3 (1C, C-10'); 56,0 (1C, C-9'); 34,6 (1C, C-4); 33,6 (1C, C-4'); 21,8 (1C, C-12); 21,7 (1C, C-11'). IR (KBr) $\nu = 3051$ (ν Ar=CH); 2967, 2934 (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2839 (ν_s CH₂); 1956, 1731 (γ Ar=CH, γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1598, 1579, 1489, 1465, 1421 (ν Ar C=C, β_s CH₂, δ_{as} Me); 1383, 1362, 1314 (δ_s Me, δ CH, γ_s CH₂); 1280, 1258, 1233 (ν_{as} Ar-O-Me); 1131, 1113, 1084, 1062, 1035 (ν_{as} C-O-C, ν_s Ar-O-Me); 865 (1,2,3,4,5-pentasubsztituált γ_s Ar=CH) cm⁻¹.

10.2.3.6. Általános leirat királis, nem racém 1-[(2-pinakolátoboril)aril]propán-2-il-acetát és 5-jódizokromán származékok Suzuki kapcsolási reakciójára

Az 5-jódizokromán származék (1,0 ekv.) vízmentes DMF-os oldatához foszfinligandumot [**D-módszer**: SPhos, 0,2 ekv.; **E-módszer**: (S)-BINAP, 0,1 ekv.; **F-módszer**: Xantphos, 0,1 ekv.] és 0,1 ekvivalens Pd(OAc)₂-ot adtunk Ar vagy N₂ atmoszféra alatt. Az oldatot 1 órán át kevertettük inert gáz buborékolatása mellett szobahőmérsékleten. A kapcsolópártner 1-[(2-pinakolátoboril)aril]propán-2-il-acetát származék (1,2 ekv.) vízmentes DMF-os oldatához CsF-ot (4,0 ekv.) adtunk Ar vagy N₂ atmoszféra alatt, és az elegyet 0,5 órán át kevertettük szobahőmérsékleten az inert gáz folyamatos buborékolatásával. Az első, 5-jódizokromán származék oldatát összeöntöttük a boronátészter kapcsolópártner elegyével, majd az így kapott reakcióelegyet 150 °C-on kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük, és az 5-jódizokromán származék teljes konverziója (1,5-3 óra) után a reakcióelegyet jégre öntöttük, Et₂O-rel hígítottuk, majd a keveréket egy rövid Celite rétegen szűrtük. A Celite-et Et₂O-rel mostuk, a két fázist választótlcsérben elválasztottuk. A vizes fázist kétszer Et₂O-rel, az

egyesített szerves fázist kétszer telített sóoldattal mostuk, vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottuk. A szárítószert kiszűrtük, és az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A nyerterméket flash kromatográfiás eljárással tisztítva kaptuk az 1-[2-(6,7,8-trimetoxi-3-metilzokromán-5-il)-4,5-dimetoxifenil]-propán-2-il-acetát származékot.

(2S)-1-[2-[(aS,1S,3S)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilzokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil]propán-2-il-acetát és (2S)-1-[2-[(aR,1S,3S)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilzokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil]propán-2-il-acetát [(aR,1S,3S,2'S)-160 és (aS,1S,3S,2'S)-160 vegyületek keveréke]



D-módszerrel előállítva. *transz*-(1S,3S)-159 → (aR,1S,3S,2'S)-160 és (aS,1S,3S,2'S)-160 keveréke: halványbarna habszerű szilárd anyag, 209 mg (66%, *dr* 1,0:1,2).

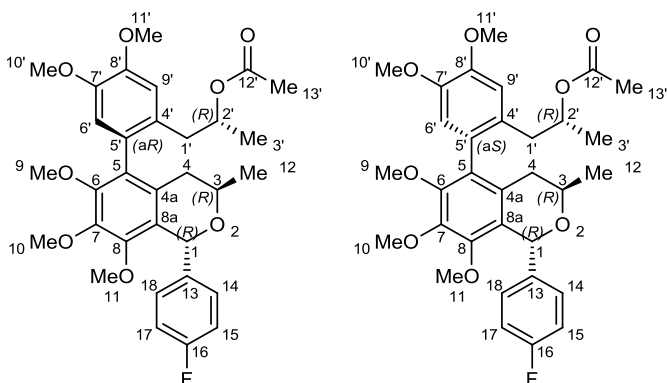
E-módszerrel előállítva. *transz*-(1S,3S)-159 → (aR,1S,3S,2'S)-160 és (aS,1S,3S,2'S)-160 keveréke: halványbarna habszerű szilárd anyag, 102 mg (54%, *dr* 1,0:1,7).

F-módszerrel előállítva. *transz*-(1S,3S)-159 → (aR,1S,3S,2'S)-160 és (aS,1S,3S,2'S)-160 keveréke: 797 mg (79%, *dr* 1,0:1,4).

Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 85:15 → 8:2 → 75:25 → 7:3. $R_f = 0,27$ (hexán/EtOAc 75:25). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,30 - 7,14$ [2m, 2 × 2H, (aR); (aS) H-14, H-18]; 7,08 – 6,96 [2m, 2 × 2H, (aR); (aS) H-15, H-17]; 6,91; 6,85 [2s, 2 × 1H, (aR); (aS) H-9']; 6,65; 6,62 [2s, 2 × 1H, (aR); (aS) H-6']; 6,04; 6,03 [2s, 2 × 1H, (aR); (aS) H-1]; 5,21 – 5,08 [m, 1H, (aR) vagy (aS) H-2']; 4,89 – 4,76 [m, 1H, (aR) vagy (aS) H-2']; 3,94; 3,93; 3,89; 3,86; 3,71; 3,65; 3,57; 3,55 [10s, 10 × 3H, (aR); (aS) H-11, H-10', H-10, H-11', H-9]; 3,69 – 3,62 [2m, 2 × 1H, (aR); (aS) H-3]; 2,67; 2,55; 2,32; 2,24; 2,21; 2,05; 2,02 [dd, *J* = 14,1; 7,4 Hz, 1H, dd, *J* = 13,8; 8,0 Hz, 1H, dd, *J* = 13,8; 5,8 Hz, 1H, dd, *J* = 14,1; 6,4 Hz, 1H, dd, *J* = 17,8; 10,2 Hz, 1H, dd, *J* = 17,8; 2,5 Hz, 1H, dd, *J* =

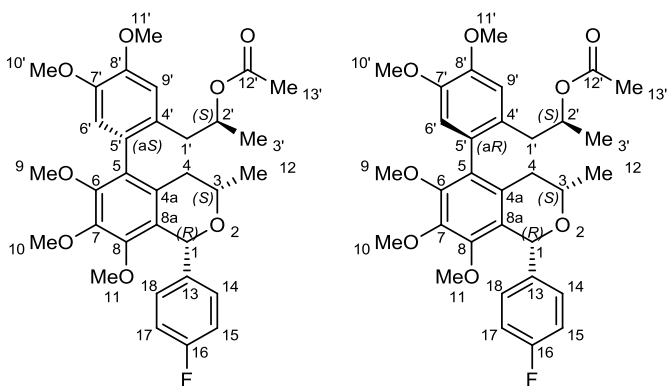
17,9; 4,3 Hz, 1H, dd, $J = 17,9$; 9,8 Hz, 1H, (aR); (aS) H-1'-a,b, H-4-a,b]; 1,99; 1,95 [2s, 2×3 H, (aR); (aS) H-13']; 1,10 [d, $J = 6,2$ Hz, 3H, (aR) vagy (aS) H-12]; 1,08 [d, $J = 6,1$ Hz, 3H, (aR) vagy (aS) H-12]; 1,06 [d, $J = 5,8$ Hz, 2×3 H, (aR); (aS) H-3']; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,5$; 170,0 [2C, (aR); (aS) C-12']; 162,3 [d, $J_{C-F} = 245,8$ Hz, 2C, (aR); (aS); C-16]; 151,1; 150,8 [2C, (aR); (aS) C-6]; 149,4 [2C, (aR); (aS) C-8]; 148,2, 147,9 [2C, (aR); (aS) C-7']; 147,4; 147,2 [2C, (aR); (aS) C-8']; 144,2; 143,9 [2C, (aR); (aS) C-7]; 138,3 [2C, (aR); (aS) C-13]; 130,4; 130,3 [2d, $J_{C-F} = 7,8$ Hz, 4C, (aR); (aS) C-14, C-18]; 129,6; 129,3; 129,1; 128,6; 128,3; 128,2 [8C, (aR); (aS) C-5', C-4', C-4a, C-5]; 124,5; 124,1 [2C, (aR); (aS) C-8a]; 114,8 [d, $J_{C-F} = 21,1$ Hz, 4C, (aR); (aS) C-15, C-17]; 113,5; 113,1; 112,8; 112,1 [4C, (aR); (aS) C-6', C-9']; 73,5; 73,3; 71,4; 70,6 [4C, (aR); (aS) C-2', C-3]; 63,3; 63,1 [2C, (aR); (aS) C-1]; 61,1; 61,0; 60,8; 60,7; 60,1 [6C, (aR); (aS) C-9, C-10, C-11]; 56,1; 56,0; 55,9; 55,8 [4C, (aR); (aS) C-11', C-10']; 40,1; 38,7 [2C, (aR); (aS) C-1']; 34,4; 33,7 [2C, (aR); (aS) C-4]; 21,7; 21,6; 21,5; 21,3 [4C, (aR); (aS) C-12, C-13']; 20,1; 19,8 [2C, (aR); (aS) C-3']. IR (KBr) $\nu = 2930$ (ν_{as} CH_2); 2850 (ν_{s} CH_2); 1735 (ν C=O); 1604, 1508, 1463, 1422, 1409 (ν Ar C=C, β_{s} CH_2 , δ_{as} Me); 1364, 1329 (δ CH, γ_{s} CH_2 , δ_{s} Me); 1249, 1158, 1113 (ν_{as} C-O-C=O, ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F); 1069, 1025 (ν_{as} C-O-C, ν_{s} C-O-C=O, ν_{s} Ar-O-Me) cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{FNaO}_8$ [M+Na] $^+$ 591,2365; mért 591,2364.

(2R)-1-{2-[(aR,1R,3R)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil}propán-2-il-acetát és (2R)-1-{2-[(aS,1R,3R)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil}propán-2-il-acetát [(aR,1R,3R,2'R)-160 és (aS,1R,3R,2'R)-160 vegyületek keveréke]



F-módszerrel előállítva. (a*R*,1*R*,3*R*,2'*R*)-**160** és (a*S*,1*R*,3*R*,2'*R*)-**160** keveréke: halványbarna habszerű szilárd anyag, 899 mg (73%, *dr* 1,0:1,4). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfiai és spektrális adatok megegyeznek az (a*R*,1*S*,3*S*,2'*S*)-**160** és (a*S*,1*S*,3*S*,2'*S*)-**160** vegyületekkel.

(2*S*)-1-{2-[(a*S*,1*R*,3*S*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilzokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil}propán-2-il-acetát [(a*S*,1*R*,3*S*,2'*S*)-**160**] és (2*S*)-1-{2-[(a*R*,1*R*,3*S*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilzokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil}propán-2-il-acetát [(a*R*,1*R*,3*S*,2'*S*)-**160**]



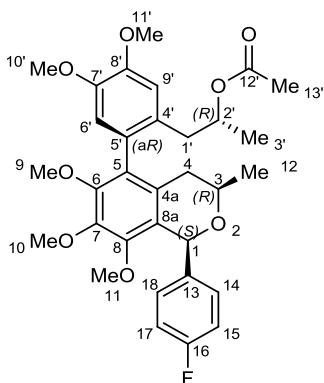
F-módszerrel előállítva. Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 9:1 → 85:15 → 8:2 → 75:25 → 7:3 → 65:35. ESI-TOF-HRMS: *m/z* számított C₃₂H₃₇FNaO₈ [M+Na]⁺ 591,2365; mért 591,2360.

(a*S*,1*R*,3*S*,2'*S*)-**160**: törtfehér habszerű szilárd anyag, 423 mg (68%). *R_f* = 0,31 (hexán/EtOAc 8:2). [α]_D²⁰ -110 (*c* = 0,48; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,40 – 7,31 (m, 2H, H-14, H-18); 7,08 – 6,98 (m, 2H, H-15, H-17); 6,84 (s, 1H, H-9'); 6,67 (s, 1H, H-6'); 5,85 (s, 1H, H-1); 4,78 – 4,65 (m, 1H, H-2'); 3,94 (s, 3H, H-11'); 3,90 (s, 3H, H-10'); 3,79 (s, 3H, H-10); 3,76 – 3,66 (m, 1H, H-3); 3,55 (s, 3H, H-9); 3,14 (s, 3H, H-11); 2,67 – 2,53 (m, 2H, H-1'); 2,39 (ddd, *J* = 16,2; 10,7; 1,3 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2,05 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H, H-4_{eq}); 1,93 (s, 3H, H-13'); 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, H-12); 1,02 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, H-3'); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 170,2 (1C, C-12'); 162,3 (d, *J*_{C-F} = 245,1 Hz, 1C, C-16); 150,3 (1C, C-6); 149,8 (1C, C-8); 148,0 (1C, C-8'); 147,4 (1C, C-7'); 144,6 (1C, C-7); 140,3 (d, *J*_{C-F} = 3,0 Hz, 1C, C-13); 130,3 (d, *J*_{C-F} = 7,9 Hz, 2C, C-14, C-18); 130,2 (1C, C-4a); 129,2 (1C, C-4'); 128,8 (1C, C-5); 128,2 (1C, C-5'); 127,0 (1C, C-8a); 115,1 (d, *J*_{C-F} = 21,4 Hz, 2C, C-15, C-17); 113,7 (1C, C-6'); 113,4 (1C, C-

9'); 77,5 (1C, C-1); 70,8 (1C, C-3); 70,7 (1C, C-2'); 61,0 (1C, C-9); 60,7 (1C, C-10); 59,4 (1C, C-11); 56,2 (1C, C-10'); 56,0 (1C, C-11'); 39,9 (1C, C-1'); 35,8 (1C, C-4); 21,7 (1C, C-12); 21,4 (1C, C-13'); 20,3 (1C, C-3'). IR (KBr) $\nu = 2974, 2936$ ($\nu_{\text{as}} \text{ Me}, \nu_{\text{as}} \text{ CH}_2$); 2845 ($\nu_{\text{s}} \text{ CH}_2$); 1735 ($\nu \text{ C=O}$); 1606, 1573, 1513, 1462, 1421, 1410 ($\nu \text{ Ar C=C}, \beta_{\text{s}} \text{ CH}_2, \delta_{\text{as}} \text{ Me}$); 1371, 1351, 1328 ($\delta \text{ CH}, \gamma_{\text{s}} \text{ CH}_2, \delta_{\text{s}} \text{ Me}$); 1251, 1225, 1171, 1154, 1119, 1102 ($\nu_{\text{as}} \text{ C-O-C=O}, \nu_{\text{as}} \text{ Ar-O-Me}, \nu \text{ Ar C-F}$); 1075, 1051, 1027, 1001 ($\nu_{\text{as}} \text{ C-O-C}, \nu_{\text{s}} \text{ C-O-C=O}, \nu_{\text{s}} \text{ Ar-O-Me}$); 861 (1,2,4,5-tetrasubsztituált $\gamma_{\text{s}} \text{ Ar =CH}$) cm^{-1} .

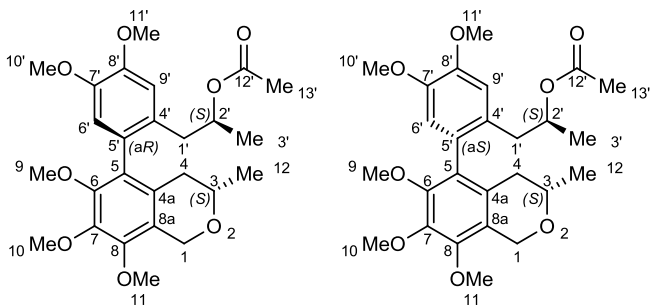
(a*R*,1*R*,3*S*,2'*S*)-**160**: citromsárgás habserű szilárd anyag, 69 mg (11%). $R_f = 0,21$ (hexán/EtOAc 8:2). $[\alpha]_D^{20} -45$ ($c = 0,14$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,32 - 7,24$ (m, 2H, H-14, H-18); 7,06 – 6,99 (m, 2H, H-15, H-17); 6,90; 6,62 (2s, 2 × 1H, H-6', H-9'); 5,84 (s, 1H, H-1); 5,18 – 5,08 (m, 1H, H-2'); 3,94; 3,86; 3,81; 3,67; 3,20 (5s, 5 × 3H, H-9, H-10, H-11, H-10', H-11'); 3,78 – 3,71 (m, 1H, H-3); 2,39 (dd, $J = 14,2, 7,7$, 1H, H-4-a vagy H-1'-a); 2,50 (dd, $J = 14,2; 6,3 \text{ Hz}$, 1H, H-4-b vagy H-1'-b); 2,30 – 2,18 (m, 2H, H-4 vagy H-1'); 2,00 (s, 3H, H-13'); 1,20, 1,14 (2d, $J = 6,1 \text{ Hz}, J = 6,2 \text{ Hz}$, 2 × 3H, H-12, H-3'); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,5$ (1C, C-12'); 162,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 245,4 \text{ Hz}$, 1C, C-16); 150,9; 149,7; 148,2; 147,3; 144,6; 130,1; 129,1; 128,9; 128,3; 126,5 (10C, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-4', C-5', C-7', C-8'); 140,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,0 \text{ Hz}$, 1C, C-13); 130,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,1 \text{ Hz}$, 2C, C-14, C-18); 115,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,4 \text{ Hz}$, 2C, C-15, C-17); 113,3, 112,3 (2C, C-6', C-9'); 77,3 (1C, C-1); 71,0; 70,4 (2C, C-3, C-2'); 61,0; 60,5; 59,4; 56,1; 55,9 (5C, C-9, C-10, C-11, C-10', C-11'); 39,0; 34,8 (3C, C-4, C-1'); 21,7; 21,5; 20,1 (3C, C-12, C-3', C-13'). IR (KBr) $\nu = 2973, 2936$ ($\nu_{\text{as}} \text{ Me}, \nu_{\text{as}} \text{ CH}_2$); 2846 ($\nu_{\text{s}} \text{ CH}_2$); 1735 ($\nu \text{ C=O}$); 1604, 1575, 1512, 1463, 1421, 1408 ($\nu \text{ Ar C=C}, \beta_{\text{s}} \text{ CH}_2, \delta_{\text{as}} \text{ Me}$); 1371, 1352, 1329 ($\delta \text{ CH}, \gamma_{\text{s}} \text{ CH}_2, \delta_{\text{s}} \text{ Me}$); 1249, 1172, 1154, 1115 ($\nu_{\text{as}} \text{ C-O-C=O}, \nu_{\text{as}} \text{ Ar-O-Me}, \nu \text{ Ar C-F}$); 1074, 1050, 1027 ($\nu_{\text{as}} \text{ C-O-C}, \nu_{\text{s}} \text{ C-O-C=O}, \nu_{\text{s}} \text{ Ar-O-Me}$); 863 (1,2,4,5-tetrasubsztituált $\gamma_{\text{s}} \text{ Ar =CH}$) cm^{-1} .

(2*R*)-1-{2-[(*aR*,1*S*,3*R*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil}propán-2-il-acetát [(*aR*,1*S*,3*R*,2'*R*)-160]



F-módszerrel előállítva. (*aR*,1*S*,3*R*,2'*R*)-**160**: törtfehér habszerű szilárd anyag, 983 mg (57%). $[\alpha]_D^{20} +90$ ($c = 0,47$; CHCl_3). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfias és spektrális adatok megegyeznek az (*aS*,1*R*,3*S*,2'*S*)-**160** vegyületével.

(2*S*)-1-{2-[(*aR*,3*S*)-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil}propán-2-il-acetát és (2*S*)-1-{2-[(*aS*,3*S*)-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil}propán-2-il-acetát [(*aR*,3*S*,2'*S*)-167 és (*aS*,3*S*,2'*S*)-167 vegyületek keveréke]



D-módszerrel előállítva. Flash oszlopkromatográfia: hexán/aceton 95: 5 \rightarrow 9:1 \rightarrow 85:15 \rightarrow 8:2. (*aR*,3*S*,2'*S*)-**167** és (*aS*,3*S*,2'*S*)-**167** vegyületek keveréke: citromsárgás szirup, 359 mg (66%). $R_f = 0,46$ (hexán/aceton 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,90$; 6,84 [2s, 2 \times 1H, (*aR*); (*aS*) H-9']; 6,60; 6,59 [2s, 2 \times 1H, (*aR*); (*aS*) H-6']; 5,16 – 5,07 [m, 1H, (*aR*) vagy (*aS*) H-2']; 5,00; 4,96 [2d, $J = 15,4$ Hz, 2 \times 1H, (*aR*); (*aS*) H-1-a]; 4,86 – 4,75 [m, 1H, (*aR*) vagy (*aS*) H-2']; 4,76 – 4,65 [m, 2 \times 1H, (*aR*); (*aS*) H-1-b]; 3,94 [s, 3 \times 3H, (*aR*); (*aS*) H-11, (*aR*) vagy (*aS*) H-10']; 3,93 [s, 3H, (*aR*) vagy (*aS*) H-10']; 3,91; 3,90 [2s, 2 \times 3H, (*aR*); (*aS*) H-10]; 3,85; 3,84 [2s, 2 \times 3H, (*aR*); (*aS*) H-11'];

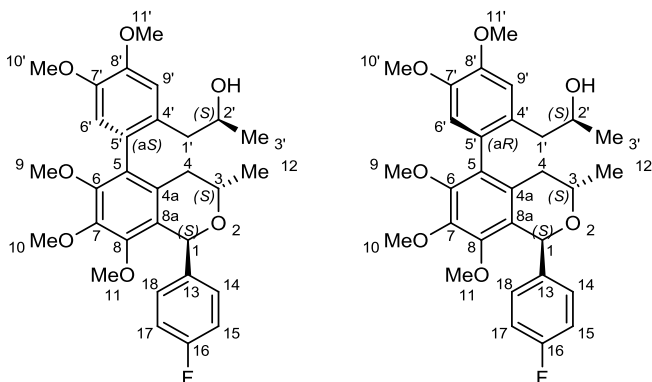
3,68 [s, 3H, (aR) vagy (aS) H-9]; 3,67 – 3,59 [m, 3H, (aR); (aS) H-3]; 3,56 [s, 3H, (aR); (aS) H-9]; 2,67 [dd, $J = 14,1$; 7,4 Hz, 1H, (aR) vagy (aS) H-1'-a]; 2,59 [qd, $J = 14,1$; 7,0 Hz, 2H, (aR) vagy (aS) H-1'-a,b]; 2,33 [dd, $J = 14,1$; 6,4 Hz, 1H, (aR) vagy (aS) H-1'-b]; 2,35 – 2,14 [m, $2 \times 1H$, (aR); (aS) H-4-a]; 2,08 – 2,01 [m, $2 \times 1H$, (aR); (aS) H-4-b]; 1,98; 1,94 [2s, $2 \times 3H$, (aR); (aS) H-13']; 1,22 [2d, $J = 6,1$ Hz, $2 \times 3H$, (aR); (aS) H-12]; 1,08; 1,03 [2d, $J = 6,2$ Hz, $2 \times 3H$, (aR); (aS) H-3']; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta =$ 170,5; 170,2 [2C, (aR); (aS) C-12']; 150,3; 149,8 [2C, (aR); (aS) C-6]; 148,6 [2C, (aR); (aS) C-8]; 148,0; 147,8 [2C, (aR); (aS) C-7']; 147,2; 147,1 [2C, (aR); (aS) C-8']; 143,8 [2C, (aR); (aS) C-7]; 129,7; 129,3 [2C, (aR); (aS) C-5']; 129,1; 128,8 [2C, (aR); (aS) C-4']; 128,5; 128,4 [2C, (aR); (aS) C-4a]; 128,2; 128,1 [2C, (aR); (aS) C-5]; 123,9; 123,5 [2C, (aR); (aS) C-8a]; 113,2; 113,1 [2C, (aR); (aS) C-6']; 112,7; 111,9 [2C, (aR); (aS) C-9']; 71,3 [1C, (aR) vagy (aS) C-2']; 70,8 [1C, (aR) vagy (aS) C-3]; 70,6 [2C, (aR) vagy (aS) C-3, (aR) vagy (aS) C-2']; 64,8; 64,6 [2C, (aR); (aS) C-1]; 61,0 [2C, (aR); (aS) C-9]; 60,9; 60,7; 60,5 [4C, (aR); (aS) C-10, C-11]; 55,9 [2C, (aR); (aS) C-11']; 55,8 [2C, (aR); (aS) C-10']; 39,6; 38,6 [2C, (aR); (aS) C-1']; 34,7; 33,7 [2C, (aR); (aS) C-4]; 21,6; 21,5 [2C, (aR); (aS) C-12]; 21,4; 21,3 [2C, (aR); (aS) C-13']; 20,1; 19,7 [2C, (aR); (aS) C-3']. IR (KBr) $\nu =$ 2970, 2935 (ν_{as} Me, ν_{as} CH_2); 2844 (ν_s CH_2); 1735 (ν C=O); 1606, 1578, 1516, 1465, 1423, 1410 (ν Ar C=C, β_s CH_2 , δ_{as} Me); 1364, 1327 (δ CH, γ_s CH_2 , δ_s Me); 1252, 1207, 1174, 1129, 1113 (ν_{as} C-O-C=O, ν_{as} Ar-O-Me); 1072, 1050, 1029 (ν_{as} C-O-C, ν_s C-O-C=O, ν_s Ar-O-Me); 864 (1,2,4,5-tetraszubsztituált γ_s Ar =CH) cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $C_{26}H_{34}NaO_8$ [M+Na] $^+$ 497,2146; mért 497,2145.

10.2.3.7 Általános leirat királis, nem racém 1-[2-(6,7,8-trimetoxi-3-metilzokromán-5-il)-4,5-dimetoxifenil]-propán-2-il-acetát származékok dezacetilezésére (lúgos hidrolízis)

A megfelelő 1-[2-(6,7,8-trimetoxi-3-metilzokromán-5-il)-4,5-dimetoxifenil]-propán-2-il-acetát származékot (1,0 ekv.) feloldottuk MeOH:THF:H₂O elegyében. Az oldathoz LiOH-ot (2,0 ekv.) adtunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük, és a kiindulási anyag teljes konverziója (3-4 óra) után az oldószeret vákuumban elpárologtattuk, a visszamaradó anyagot CH₂Cl₂-ban oldottuk. A szerves fázist kétszer 10%-os NaHSO₄-oldattal, kétszer telített NaHCO₃-oldattal és egyszer telített sóoldattal mostuk, majd vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottuk. A szárítószert kiszűrtük, és az oldószeret vákuumban eltávolítottuk. A nyersterméket flash

kromatográfias eljárással tisztítva kaptuk az 1-[2-(6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán-5-il)-4,5-dimetoxifenil]-propán-2-ol származékot.

(2S)-1-{2-[(aS,1S,3S)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil}propán-2-ol [(aS,1S,3S,2'S)-161] és **(2S)-1-{2-[(aR,1S,3S)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil}propán-2-ol [(aR,1S,3S,2'S)-161]**



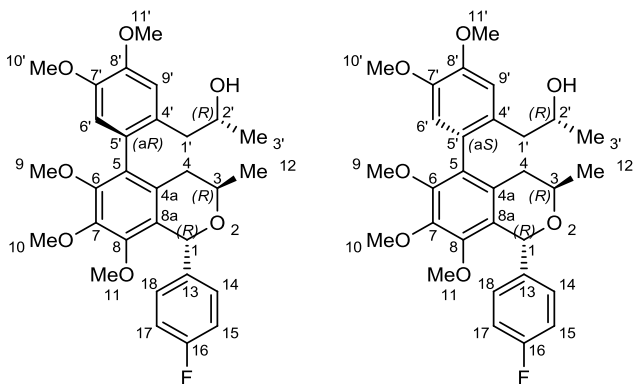
Flash oszlopkromatográfia: CH₂Cl₂/EtOAc 10:0,1 → 10:0,3 → 10:1 → 9:1 → 7:3.

(aS,1S,3S,2'S)-161: törtfehér habszerű szilárd anyag, 327 mg (40%). $R_f = 0,28$ (hexán/EtOAc 6:4). $[\alpha]_D^{20} +36$ ($c = 0,49$; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,22 - 7,12$ (m, 2H, H-14, H-18); 7,07 – 6,96 (m, 2H, H-15, H-17); 6,88 (s, 1H, H-9'); 6,63 (s, 1H, H-6'); 6,03 (s, 1H, H-1); 3,95 (s, 3H, H-11'); 3,93 – 3,89 (m, 1H, H-2'); 3,88 (s, 3H, H-10); 3,86 (s, 3H, H-10'); 3,68 (s, 3H, H-9); 3,63 (s, 3H, H-11); 3,62 – 3,54 (m, 1H, H-3); 2,63 (dd, $J = 13,9$; 3,2 Hz, 1H, H-1'-a); 2,29 (dd, $J = 13,9$; 9,4 Hz, 1H, H-1'-b); 2,24 (dd, $J = 17,1$; 11,0 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2,02 (dd, $J = 17,1$; 3,5 Hz, 1H, H-4_{eq}); 1,16 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-3'); 1,06 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-12); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 162,8$ (d, $J_{C-F} = 246,1$ Hz, 1C, C-16); 150,4 (1C, C-6); 149,4 (1C, C-8); 148,5 (1C, C-8'); 147,5 (1C, C-7'); 144,2 (1C, C-7); 138,1 (d, $J_{C-F} = 3,0$ Hz, 1C, C-13); 130,2 (d, $J_{C-F} = 8,0$ Hz, 2C, C-14, C-18); 129,7 (1C, C-4'); 129,6 (1C, C-5); 129,0 (1C, C-4a); 128,1 (1C, C-5'); 124,6 (1C, C-8a); 114,9 (d, $J_{C-F} = 21,3$ Hz, 2C, C-15, C-17); 113,0 (1C, C-6'); 112,7 (1C, C-9'); 73,3 (1C, C-1); 68,7 (1C, C-2'); 63,2 (1C, C-3); 61,3 (1C, C-9); 61,0 (1C, C-10); 60,3 (1C, C-11); 56,1 (1C, C-10'); 55,9 (1C, C-11'); 43,0 (1C, C-1'); 34,4 (1C, C-4); 23,8 (1C, C-3'); 21,7 (1C, C-12). IR (KBr) $\nu = 3461$ (ν OH); 2967, 2935 (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2843 (ν_s CH₂); 1605, 1577, 1508, 1464, 1421, 1409 (ν Ar C=C, β_s

CH₂, δ_{as} Me); 1363, 1330 (δ CH, γ_s CH₂); 1250, 1221, 1199, 1171, 1158, 1110 (ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F, ν C-OH); 1070, 1024 (ν_{as} C-O-C, ν_s Ar-O-Me) cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: *m/z* számított C₃₀H₃₅FN₇O₇ [M+Na]⁺ 549,2259; mért 549,2255.

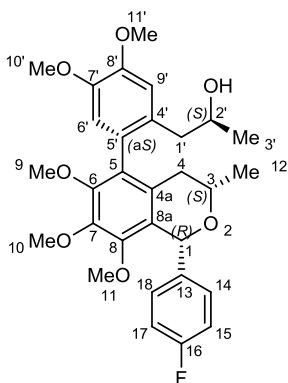
(a*R*,1*S*,3*S*,2'*S*)-**161**: fehér habszerű szilárd anyag, 440 mg (53%). R_f = 0,19 (hexán/EtOAc 6:4). [α]_D²⁰ +76 (*c* = 0,51; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,30 – 7,20 (m, 2H, H-14, H-18); 7,08 – 6,97 (m, 2H, H-15, H-17); 6,90 (s, 1H, H-9'); 6,64 (s, 1H, H-6'); 6,02 (s, 1H, H-1); 3,94 (s, 3H, H-11'); 3,90 – 3,80 (m, 1H, H-2'); 3,89 (s, 3H, H-10'); 3,84 (s, 3H, H-10); 3,73 (s, 3H, H-9); 3,73 – 3,60 (m, 1H, H-3); 3,53 (s, 3H, H-11); 2,43 (dd, *J* = 13,7; 7,7 Hz, 1H, H-1'-a); 2,41 (dd, *J* = 13,7; 5,1 Hz, 1H, H-1'-b); 2,23 (dd, *J* = 17,0; 3,5 Hz, 1H, H-4_{eq}); 2,03 (dd, *J* = 17,0; 10,7 Hz, 1H, H-4_{ax}); 1,94 (bs, 1H, OH); 1,10 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H, H-3'); 1,06 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H, H-12); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 162,3 (d, *J*_{C-F} = 245,9 Hz, 1C, C-16); 151,1 (1C, C-6); 149,4 (1C, C-8); 148,1 (1C, C-8'); 147,4 (1C, C-7'); 143,8 (1C, C-7); 138,3 (d, *J*_{C-F} = 2,9 Hz, 1C, C-13); 130,4 (d, *J*_{C-F} = 8,0 Hz, 2C, C-14, C-18); 129,9 (1C, C-4'); 129,8 (1C, C-5); 128,9 (1C, C-4a); 128,3 (1C, C-5'); 124,4 (1C, C-8a); 114,8 (d, *J*_{C-F} = 21,2 Hz, 2C, C-15, C-17); 113,8 (1C, C-9'); 113,2 (1C, C-6'); 73,5 (1C, C-1); 67,5 (1C, C-2'); 63,3 (1C, C-3); 61,2 (1C, C-9); 60,6 (1C, C-10); 60,1 (1C, C-11); 56,2 (1C, C-10'); 55,9 (1C, C-11'); 43,2 (1C, C-1'); 33,7 (1C, C-4); 23,1 (1C, C-3'); 21,6 (1C, C-12). IR (KBr) ν = 3430 (ν OH); 2966, 2934 (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2843 (ν_s CH₂); 1604, 1578, 1508, 1464, 1421, 1409 (ν Ar C=C, β_s CH₂, δ_{as} Me); 1360, 1330 (δ CH, γ_s CH₂); 1251, 1220, 1158, 1112 (ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F, ν C-OH); 1069, 1026 (ν_{as} C-O-C, ν_s Ar-O-Me) cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: *m/z* számított C₃₀H₃₆FO₇ [M+H]⁺ 527,2440; mért 527,2431.

(2*R*)-1-{2-[(a*R*,1*R*,3*R*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil}propán-2-ol [(a*R*,1*R*,3*R*,2'*R*)-161] és **(2*R*)-1-{2-[(a*S*,1*R*,3*R*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilizokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil}propán-2-ol [(a*S*,1*R*,3*R*,2'*R*)-161]**



(*aR,1R,3R,2'R*)-**161**: törtfehér habszerű szilárd anyag, 353 mg (42%). $[\alpha]_D^{20} -48$ ($c = 0,42$; CHCl_3). (*aS,1R,3R,2'R*)-**161**: fehér habszerű szilárd anyag, 447 mg (54%). $[\alpha]_D^{20} -80$ ($c = 0,52$; CHCl_3). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfiai és spektrális adatok megegyeznek az (*aS,1S,3S,2'S*)-**161** és (*aR,1S,3S,2'S*)-**161** vegyületekével.

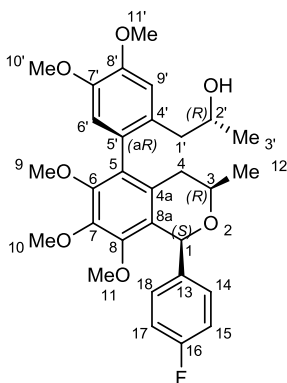
(2S)-1-[2-[(*aS,1R,3S*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilzokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil]propán-2-ol [(*aS,1R,3S,2'S*)-161]



Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 65:35 \rightarrow 6:4 \rightarrow 55:45. (*aS,1R,3S,2'S*)-**161**: fehér habszerű szilárd anyag, 359 mg (96%). $R_f = 0,21$ (hexán/EtOAc 6:4). $[\alpha]_D^{20} -92$ ($c = 0,48$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,40 - 7,30$ (m, 2H, H-14, H-18); 7,09 – 6,98 (m, 2H, H-15, H-17); 6,88 (s, 1H, H-9'); 6,65 (s, 1H, H-6'); 5,83 (s, 1H, H-1); 4,00 – 3,89 (m); 1H, H-2'); 3,95 (s, 3H, H-11'); 3,90 (s, 3H, H-10'); 3,78 (s, 3H, H-10); 3,75 – 3,67 (m, 1H, H-3); 3,63 (s, 3H, H-9); 3,11 (s, 3H, H-11); 2,78 (bs, 1H, OH); 2,58 (dd, $J = 14,1$; 3,1 Hz, 1H, H-1'-a); 2,36 (ddd, $J = 16,4$; 10,9; 1,4 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2,18 (dd, $J =$

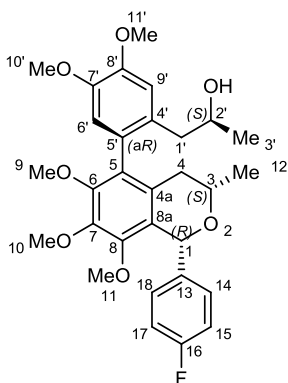
14,1; 9,7 Hz, 1H, H-1'-b); 2,03 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H, H-4_{eq}); 1,21 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-12); 1,13 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-3'); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 162,3$ (d, $J_{C-F} = 245,2$ Hz, 1C, C-16); 149,9, 149,8 (2C, C-6, C-8); 148,6 (1C, C-8'); 147,5 (1C, C-7'); 144,6 (1C, C-7); 140,1 (d, $J_{C-F} = 2,9$ Hz, 1C, C-13); 130,2 (d, $J_{C-F} = 8,0$ Hz, 2C, C-14, C-18); 130,1; 130,0; 129,1; 128,1; 127,2 (5C, C-4', C-5', C-4a, C-5, C-8a); 115,0 (d, $J_{C-F} = 21,4$ Hz, 2C, C-15, C-17); 113,2; 112,3 (2C, C-6', C-9'); 77,5 (1C, C-1); 70,5; 68,6 (2C, C-2', C-3); 61,2 (1C, C-9); 60,8 (1C, C-10); 59,4 (1C, C-11); 56,2 (1C, C-10'); 55,9 (1C, C-11'); 42,7 (1C, C-1'); 35,4 (1C, C-4); 24,0; 21,7 (2C, C-12, C-3'). IR (KBr) $\nu = 3493$ (ν OH); 2968, 2936 (ν_{as} Me, ν_{as} CH₂); 2845 (ν_s CH₂); 1606, 1574, 1512, 1462, 1421, 1410 (ν Ar C=C, β_s CH₂, δ_{as} Me); 1352, 1329 (δ CH, γ_s CH₂); 1251, 1222, 1171, 1155, 1118 (ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F, ν C-OH); 1075, 1049, 1026 (ν_{as} C-O-C, ν_s Ar-O-Me); 854 (1,2,4,5-tetraszubsztituált γ_s Ar =CH) cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: m/z számított C₃₀H₃₅FNaO₇ [M+Na]⁺ 549,2259; mért 549,2259.

(2R)-1-{2-[(aR,1S,3R)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilzokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil}propán-2-ol [(aR,1S,3R,2'R)-161]



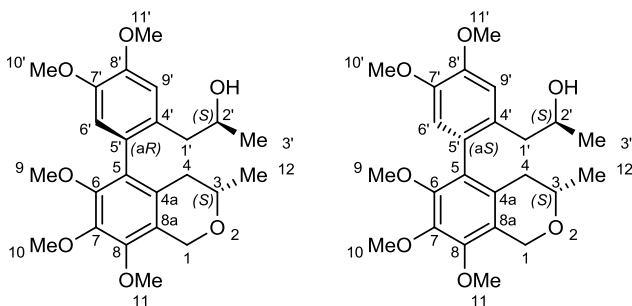
(aR,1S,3R,2'R)-161: fehér habszerű szilárd anyag, 878 mg (96%). $[\alpha]_D^{20} +71$ ($c = 0,31$; CHCl₃). A kiroptikai mérési eredmények kivételével a kromatográfias és spektrális adatok megegyeznek az (aS,1R,3S,2'S)-161 vegyületével.

(2*S*)-1-{2-[(*aR*,1*R*,3*S*)-1-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-3-metilzokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil}propán-2-ol [(*aR*,1*R*,3*S*,2'*S*)-161]



A kapott termék további tisztítására nem volt szükség. (*aR*,1*R*,3*S*,2'*S*)-**161**: törtfehér habsterű szilárd anyag, 48 mg (94%). $R_f = 0,29$ (hexán/EtOAc 1:1). $[\alpha]_D^{20} -36$ ($c = 0,10$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,28 - 7,21$ (m, 2H, H-14, H-18); 7,07 – 6,96 (m, 2H, H-15, H-17); 6,89; 6,65 (2s, $2 \times \text{H}$, H-6', H-9'); 5,83 (s, 1H, H-1); 3,95; 3,87; 3,80; 3,71; 3,21 (5s, $5 \times 3\text{H}$, H-9, H-10, H-11, H-10', H-11'); 3,86 – 3,81 (m, 1H, H-2'); 3,78 – 3,72 (m, 1H, H-3); 2,56 (dd, $J = 13,7$; 4,6 Hz, 1H, H-4-a vagy H-1'-a); 2,49 (dd, $J = 13,7$; 8,3 Hz, 1H, H-4-b vagy H-1'-b); 2,32 – 2,19 (m, 2H, H-4 vagy H-1'); 1,78 (bs, 1H, OH); 1,20; 1,13 (2d, $J = 6,1$ Hz, $J = 6,2$ Hz, $2 \times 3\text{H}$, H-12, H-3'); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 162,3$ (d, $J_{\text{C-F}} = 245,4$ Hz, 1C, C-16); 150,9; 149,7; 148,2; 147,4; 144,5; 129,8; 129,1; 128,4; 126,7 (10C, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-4', C-5', C-7', C-8'), 140,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, 1C, C-13); 129,9 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,4$ Hz, 2C, C-14, C-18); 115,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,4$ Hz, 2C, C-15, C-17); 113,6; 113,5 (2C, C-6', C-9'); 77,2 (1C, C-1); 70,4; 67,7 (2C, C-3, C-2'); 61,1; 60,5; 59,4; 56,2; 56,0 (5C, C-9, C-10, C-11, C-10', C-11'); 43,3 (1C, C-1'); 34,8 (1C, C-4); 23,2; 21,7 (2C, C-12, C-3'). IR (KBr) $\nu = 3443$ (ν OH); 2967, 2935 (ν_{as} Me, ν_{as} CH_2); 2847 (ν_{s} CH_2); 1606, 1577, 1512, 1463, 1422, 1408 (ν Ar C=C, β_{s} CH_2 , δ_{as} Me); 1352, 1330 (δ CH, γ_{s} CH_2); 1251, 1221, 1171, 1154, 1114 (ν_{as} Ar-O-Me, ν Ar C-F, ν C-OH); 1074, 1049, 1027 (ν_{as} C-O-C, ν_{s} Ar-O-Me); 867 (1,2,4,5-tetrasubsztituált γ_{s} Ar =CH) cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{FNaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 549,2259; mért 549,2254.

(2*S*)-1-{2-[(*aR*,3*S*)-6,7,8-trimetoxi-3-metilzokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil}propán-2-ol és (2*S*)-1-{2-[(*aS*,3*S*)-6,7,8-trimetoxi-3-metilzokromán-5-il]-4,5-dimetoxifenil}propán-2-ol [(*aR*,3*S*,2'*S*)-168 és (*aS*,3*S*,2'*S*)-168 vegyületek keveréke]



A kapott termék további tisztítására nem volt szükség. (*aR*,3*S*,2'*S*)-**168** és (*aS*,3*S*,2'*S*)-**168**: világossárga ragacsos anyag, 281 mg (91%). $R_f = 0,18$ (hexán/EtOAc 6:4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,91, 6,88$ [2s, $2 \times 1\text{H}$, (*aR*); (*aS*) H-9']; 6,61, 6,59 [2s, $2 \times 1\text{H}$, (*aR*); (*aS*) H-6']; 4,98 [d, $J = 14,8$ Hz, 1H, (*aR*) vagy (*aS*) H-1-a]; 4,94 [d, $J = 14,6$ Hz, 1H, (*aR*) vagy (*aS*) H-1-a]; 4,70 [d, $J = 14,7$ Hz, 1H, (*aR*) vagy (*aS*) H-1-b]; 4,66 [d, $J = 14,7$ Hz, 1H, (*aR*) vagy (*aS*) H-1-b]; 3,94; 3,89; 3,88; 3,85; 3,84; 3,69; 3,63 [9s, $10 \times 3\text{H}$, (*aR*); (*aS*) H-10', H-11', H-9, H-10, H-11]; 3,87 – 3,78 [m, $2 \times 1\text{H}$, (*aR*); (*aS*) H-2' vagy H-3]; 3,68 – 3,56 [m, $2 \times 1\text{H}$, (*aR*); (*aS*) H-2' vagy H-3]; 2,91 [s, 2H, (*aR*); (*aS*) OH]; 2,56; 2,44; 2,38; 2,32 – 2,16; 2,10 – 1,96 [dd, $J = 14,0$; 3,4 Hz, 1H, dd, $J = 13,7$; 8,0 Hz, dd, $J = 13,7$; 4,9 Hz, 2m, 3H, (*aR*); (*aS*) H-1'-a,b, H-1-a,b, H-4-a,b]; 1,21 [2d, $J = 5,9$ Hz, $J = 5,8$ Hz, $2 \times 3\text{H}$, (*aR*); (*aS*) H-12]; 1,12, 1,07 [2d, $J = 6,0$ Hz, $J = 6,1$ Hz, $2 \times 3\text{H}$, (*aR*); (*aS*) H-3']; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 150,1$; 149,2 [2C, (*aR*); (*aS*) C-6]; 148,4; 148,2; 147,7; 147,1; 147,0 [6C, (*aR*); (*aS*) C-7', C-8', C-8]; 143,6; 143,5 [2C, (*aR*); (*aS*) C-7]; 129,8; 129,7; 129,6; 128,1; 128,0; 127,9; 127,8 [8C, (*aR*); (*aS*) C-4', C-5', C-4a, C-5]; 123,9; 123,5 [2C, (*aR*); (*aS*) C-8a]; 113,4; 112,8; 112,7; 112,1 [4C, (*aR*); (*aS*) C-6', C-9']; 70,5; 70,4; 68,3; 67,3 [4C, (*aR*); (*aS*) C-3, C-2']; 64,5; 64,3 [2C, (*aR*); (*aS*) C-1]; 60,9; 60,9; 60,8; 60,5; 60,3; 55,8; 55,6 [10C, (*aR*); (*aS*) C-9, C-10, C-11, C-10', C-11']; 42,7; 42,4 [2C, (*aR*); (*aS*) C-1']; 34,2; 33,4 [2C, (*aR*); (*aS*) C-4]; 23,6; 22,9 [2C, (*aR*); (*aS*) C-12]; 21,4, 21,3 [2C, (*aR*); (*aS*) C-3']. IR (KBr) $\nu = 3499$ (ν OH); 2935 ($\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$); 2844 ($\nu_{\text{s}} \text{CH}_2$); 2049, 1958, 1715 (γ Ar =CH, γ Ar C=C felhang és kombinációs sávok); 1606, 1579, 1515, 1465, 1409 (ν Ar C=C, $\beta_{\text{s}} \text{CH}_2$, $\delta_{\text{as}} \text{Me}$); 1391, 1363, 1328 ($\delta_{\text{s}} \text{Me}$, δCH , $\gamma_{\text{s}} \text{CH}_2$); 1253, 1219, 1174, 1111 ($\nu_{\text{as}} \text{Ar-O-Me}$, $\nu \text{C-OH}$); 1073, 1029 ($\nu_{\text{as}} \text{C-O-C}$, $\nu_{\text{s}} \text{Ar-O-Me}$); 866 (1,2,4,5-tetrasubstituted $\gamma_{\text{s}} \text{Ar} =\text{CH}$) cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS:

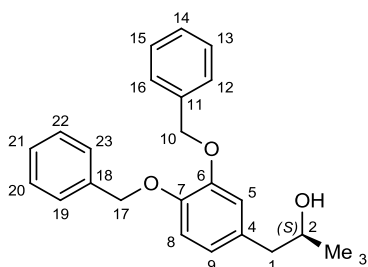
m/z számított $C_{24}H_{32}NaO_7$ $[M+Na]^+$ 455,2040; mért 455,2040.

10.2.4 Az Y célvegyületek kísérleti leírás

10.2.4.1 Általános leirat királis, nem racém 1-arilpropán-2-ol származékok előállítására

A megfelelő aril-bromidot (1,5 ekv.) vízmentes THF-ban (~1 g aril-bromid/10 ml vízmentes THF) feloldottuk Ar vagy N_2 atmoszféra alatt, majd az oldatot -78 °C-ra hűtöttük. A hűtött elegyhez 2,5 M *n*-BuLi hexános oldatát (1,5 ekv.) adtuk, és 20 perc kevertetést követően (*S*)-propilén-oxidot (1,0 ekv., $\geq 98,0$ ee%) adtunk a reakcióhoz. Újabb 20 perc után $BF_3 \cdot Et_2O$ -ot (1,1 ekv.) adtunk hozzá, majd 30 perces kevertetés után a hűtést megszüntettük, és telített NH_4Cl -oldatot csepegtetve a reakcióelegyhez további 10 percig hagytuk a kevertetést. A THF-t vákuumban elpároltuk, a kapott szuszpenziót EtOAc-tal és vízzel hígítottuk. A fázisokat választólécsérben elválasztottuk, a vizes fázist háromszor EtOAc-tal mostuk. Az egyesített szerves fázist telített sóoldattal mostuk, majd vízmentes $MgSO_4$ -tal szárítottuk. A szárítós zert kiszűrtük, az oldós zert vákuumban eltávolítottuk. A nyersteget flash oszlop-kromatográfiával tisztítva kaptuk az optikailag aktív 1-arilpropán-2-ol-származékot.

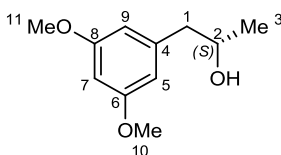
(*S*)-1-(3,4-dibenziloxifenil)propán-2-ol [(*S*)-171]



Flash kromatográfia: hexán/aceton 4:1. (*S*)-**171**: színtelen olaj, 5,38 g (90%). $R_f = 0,27$ (hexán/aceton 4:1). $[\alpha]_D^{20} +10$ ($c = 0,32$; $CHCl_3$). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7,44 - 7,40$ (m, 4H, H-12, H-16, H-19, H-23); 7,33 (t, $J = 7,3$ Hz, 4H, H-13, H-15, H-20, H-22); 7,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-14, H-21); 6,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-8); 6,79 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, H-5); 6,70 (dd, $J = 8,1; 1,9$ Hz, 1H, H-9); 5,13; 5,11 (2s, $2 \times 2H$, H-10, H-17); 3,93 – 3,86 (m, 1H, H-2); 2,65 (dd, $J = 13,6; 4,7$ Hz, 1H, H-1-a); 2,55 (dd, $J = 13,6; 7,9$ Hz, 1H, H-1-b); 1,53 (s, 1H, OH); 1,16, (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-3); ^{13}C NMR (125 MHz,

CDCl₃) δ = 149,0; 148,0 (2C, C-6, C-7); 137,6; 137,4 (2C, C-11, C-18); 132,0 (1C, C-4); 128,5; 127,5; 127,4 (8C, C-12, C-13, C-15, C-16, C-19, C-20, C-22, C-23); 127,9; 127,8 (2C, C-14, C-21); 122,4; 116,9; 115,6 (3C, C-5, C-8, C-9); 71,6; 71,5 (2C, C-10, C-17); 68,9 (1C, C-2); 45,3 (1C, C-1); 22,8 (1C, C-3). IR (KBr): 3390, 2960, 1514, 1260, 1232, 1136, 1117, 1012, 1000, 742, 697 cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: m/z számított C₂₃H₂₄NaO₃ [M+Na]⁺ 371,1618; mért 371,1616.

(S)-1-(3,5-dimetoxifenil)propán-2-ol [(S)-177]



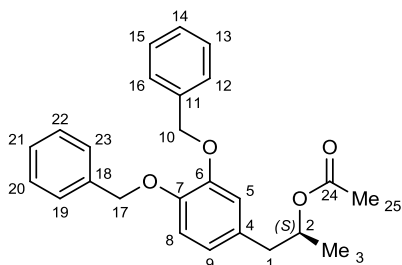
Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 4:1 → 3:1. (S)-**177**: színtelen olaj, 3,62 g (92%). R_f = 0,24 (hexán/EtOAc 3:1). [α]_D²⁰ +18, (*c* = 0,34; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H, H-5, H-9); 6,34 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H, H-7); 4,05 – 3,95 (m, 1H, H-2); 3,77 (s, 6H, H-10, H-11); 2,70 (dd, *J* = 13,4; 4,9 Hz, 1H, H-1-a); 2,62 (dd, *J* = 13,4; 8,0 Hz, 1H, H-1-b); 1,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, 3-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 160,9 (2C, C-6, C-8); 141,0 (1C, C-4); 107,4 (2C, C-5, C-9); 98,5 (1C, C-7); 68,8 (1C, C-2); 55,3 (2C, C-10, C-11); 46,1 (1C, C-1); 22,8 (1C, C-3). IR (KBr): 3419, 2965, 2934, 2839, 1596, 1205, 1150, 1068, 827, 701 cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: m/z számított C₁₁H₁₆NaO₃ [M+Na]⁺ 219,0992; mért 219,0983.

10.2.4.2 Általános leirat királis, nem racém 1-arylpropán-2-olok acetilezésére

A megfelelő 1-arylpropán-2-ol származékot (1,0 ekv) feloldottuk vízmentes CH₂Cl₂-ban, majd vízmentes C₃H₅N-t (1,5 ekv.) adtunk hozzá. Az oldatot 0 °C-ra hűtöttük, majd AcCl-ot (1,2 ekv.) csepegtettünk hozzá, és az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük, a kiindulási anyag teljes konverziója (1,5-3 óra) után vizet csepegtettünk a reakcióhoz, majd további 5 percig folytattuk a kevertetést. Az elegyet CH₂Cl₂-nal hígítottuk és 6N-os sósav-oldattal extraháltuk. A keletkező fázisokat választótlésérben szétválasztottuk, a vizes fázist háromszor CH₂Cl₂-nal mostuk. Az egyesített szerves fázist tömény sóoldattal mostuk, majd vízmentes MgSO₄-tal szárítottuk, a szárítószert kiszűrtük, és az oldószert vákuum-

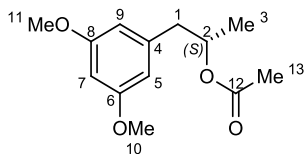
ban elpárologtattuk. A nyerterméket flash oszlopkromatográfiával tisztítva kaptuk az optikailag aktív 1-arilpropan-2-il-acetát származékot.

(S)-1-(3,4-dibenziloxifenil)propán-2-il-acetát [(S)-172]



Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 10:1. (S)-**172**: színtelen olaj, 4,92 g (82%). $R_f = 0,55$ (hexán/EtOAc 4:1). $[\alpha]_D^{20} -10$ ($c = 0,38$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,46 - 7,41$ (m, 4H, H-12, H-16, H-19, H-23); 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H, H-13, H-15, H-20, H-22); 7,28 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-14, H-21); 6,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-8); 6,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-5); 6,69 (dd, $J = 8,2$; 2,0 Hz, 1H, H-9); 5,13; 5,12 (2s, $2 \times 2\text{H}$, H-10, H-17); 5,06 – 4,99 (m, 1H, 2-H); 2,81 (dd, $J = 13,7$; 6,5 Hz, 1H, H-1-a); 2,62 (dd, $J = 13,7$; 6,7 Hz, 1H, H-1-b); 1,95 (s, 3H, H-25); 1,14 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,6$ (1C, C-24); 148,8; 147,8 (2C, C-6, C-7); 137,5; 137,4 (2C, C-11, C-18); 131,1 (1C, C-4); 128,6; 127,5; 127,4 (8C, C-12, C-13, C-15, C-16, C-19, C-20, C-22, C-23); 127,9; 127,8 (2C, C-14, C-21); 122,5; 116,7; 115,3 (3C, C-5, C-8, C-9); 71,6 (1C, C-2); 71,5 (2C, C-10, C-17); 41,8 (1C, C-1); 21,4; 19,4 (2C, C-3, C-25). IR (KBr): 3445, 1734, 1511, 1373, 1246, 1137, 1017, 737, 697 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 413,1723; mért 413,1720.

(S)-1-(3,5-dimetoxifenil)propán-2-il-acetát [(S)-178]



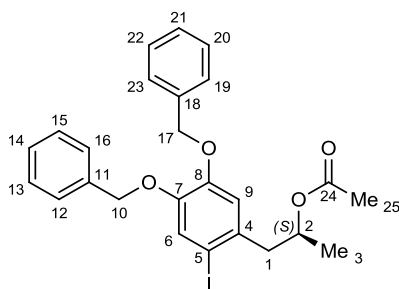
Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 8:1. (S)-**178**: színtelen olaj, 3,68 g (91%). $R_f = 0,55$ (hexán/EtOAc 4:1). $[\alpha]_D^{20} -11$ ($c = 0,33$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,35$ (d, $J = 2,3$ Hz, 2H, H-5, H-9); 6,33 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H, H-7); 5,16 – 5,05 (m, 1H, H-2); 3,77 (s, 6H, H-10, H-11); 2,88 (dd, $J = 13,5$; 6,6 Hz, 1H, H-1-a); 2,66 (dd, $J = 13,5$; 6,7

Hz, 1H, H-1-b); 2,01 (s, 3H, H-13); 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,6$ (1C, C-12); 160,8, (2C, C-6, C-8); 140,0 (1C, C-4); 107,5 (2C, C-5, C-9); 98,6 (1C, C-7); 71,4 (1C, C-2); 55,3 (2C, C-10, C-11); 42,6 (1C, C-1); 21,4; 19,6 (2C, C-3, C-13). IR (KBr): 3447, 2934, 2839, 1732, 1595, 1240, 1203, 1149, 1054, 831, 702 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 261,1097; mért 261,1092.

10.2.4.3 Általános leirat 1-arilpropán-2-il-acetát származékok *N*-halogénszukcinimidekkel (NXS, X = I vagy Br) történő halogénezésére

A megfelelő 1-arilpropán-2-il-acetátot (1,0 ekv.) feloldottuk vízmentes MeCN-ben (20-30 ml), majd NIS-et (1,2 ekv.) és F_3CCOOH savkatalizátort (0,3 ekv.) vagy NBS-et (1,05 ekv.) savkatalizátor nélkül adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük, a kiindulási anyag teljes konverziója (1,5-16 óra) után az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A visszamaradó anyagot EtOAc-ban oldottuk és vizet adtunk hozzá, a keletkező fázisokat választótölcsérben szétválasztottuk. A vizes fázist háromszor EtOAc-tal mostuk, majd az egyesített szerves fázist 10%-os $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -oldattal és telített sóoldattal mostuk, vízmentes MgSO_4 -tal szárítottuk. A szárítószerrel kisűrtük, és az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A nyersteget oszlopkromatográfiával vagy eldörzsöléssel tisztítva kaptuk a kívánt 1-(2-halo)arilpropán-2-il-acetát származékokat.

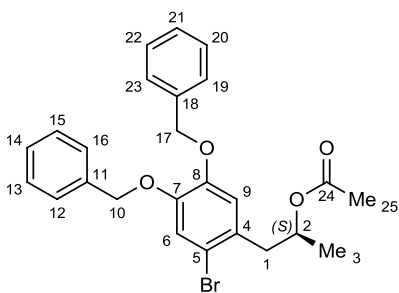
(*S*)-1-(4,5-di-benziloxi)-2-jódfenil)propán-2-il-acetát [(*S*)-173]



A sötétbarna olajszerű nyersteget hexánnal eldörzsölve vagy flash oszlopkromatográfiával (hexán/EtOAc 10:1) tisztítható. (*S*)-**173**: fehér-drapp színű szilárd amorf anyag, 6,23 g (96%). $R_f = 0,41$ (hexán/EtOAc 6:1). $[\alpha]_D^{20} +3$ ($c = 0,41$; CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,46 - 7,23$ (m, 10H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-19, H-20, H-

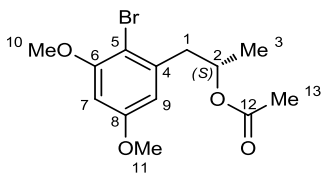
21, H-22, H-23); 7,33, 6,80 (2s, 2 × 1H, H-6, H-9); 5,18 – 5,09 (m, 1H, H-2); 5,10, 5,07 (2s, 2 × 2H, H-10, H-17); 2,90 (dd, $J = 14,0$; 7,6 Hz, 1H, H-1-a); 2,81 (dd, $J = 14,0$; 5,8 Hz, 1H, H-1-b); 1,92 (s, 3H, H-25); 1,20 (d, $J = 6,3$, 3H, H-3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,5$ (1C, C-24); 149,0; 148,5 (2C, C-7, C-8); 137,0; 136,8 (2C, C-11, C-18); 133,9 (1C, C-4); 128,6; 127,5; 127,4 (8C, C-12, C-13, C-15, C-16, C-19, C-20, C-22, C-23); 128,1; 128,0 (2C, C-14, C-21); 125,3; 117,2 (2C, C-6, C-9); 90,0 (1C, C-5); 71,6; 71,5 (2C, C-10, C-17); 70,8 (1C, C-2); 46,0 (1C, C-1); 21,4; 19,7 (2C, C-3, C-25). IR (KBr): 3432, 2973, 1722, 1502, 1384, 1373, 1262, 1220, 732, 695 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{INaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 539,0690; mért 539,0684.

(S)-1-(4,5-dibenziloxi)-2-brómfenil)propán-2-il-acetát [(S)-175]



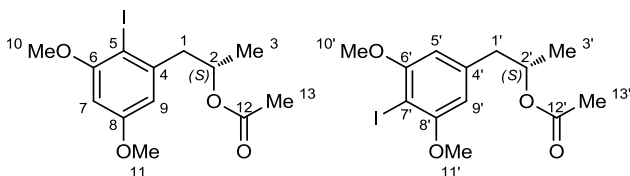
Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 95:5 → 85:15. (S)-**175**: fehér szilárd anyag, 466 mg (97%); op 42-45 °C. $R_f = 0,41$ hexán/EtOAc 6:1). $[\alpha]_D^{20} +1$ ($c = 0,48$; CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,45 - 7,23$ (m, 10H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23); 7,10; 6,80 (2s, 2 × 1H, H-6, H-9); 5,15 – 5,06 (m, 1H, H-2); 5,10; 5,09 (2s, 2 × 2H, H-10, H-17); 2,92 – 2,80 (m, 2H, H-1-a,b); 1,92 (s, 3H, H-25); 1,19 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,5$ (1C, C-24); 148,6, 148,1 (2C, C-7, C-8); 137,0; 136,8 (2C, C-11, C-18); 130,0 (1C, C-4); 128,6; 127,5; 127,4 (8C, C-12, C-13, C-15, C-16, C-19, C-20, C-22, C-23); 128,1; 128,0 (2C, C-14, C-21); 119,0; 118,2 (2C, C-6, C-9); 115,8 (1C, C-5); 71,7; 71,6 (2C, C-10, C-17); 70,6 (1C, C-2); 41,6 (1C, C-1); 21,4; 19,7 (2C, C-3, C-25). IR (KBr): 3424, 2980, 1721, 1512, 1390, 1371, 1221, 1179, 734, 696 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 491,0828; mért 491,0824.

(S)-1-(2-bróm-3,5-dimetoxifenil)propán-2-il-acetát [(S)-181]



Flash kromatográfia: hexán/aceton 9:1. (S)-**181**: színtelen olaj, 2,12 g (94%). $R_f = 0,38$ (hexán/aceton 5:1). $[\alpha]_D^{20} +3$ ($c = 0,35$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,42$; 6,38 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, d, $J = 2,8$ Hz, 1H, H-7, H-9); 5,22 (m, 1H, H-2); 3,85; 3,78 (2s, $2 \times 3\text{H}$, H-10, H-11); 3,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-1); 1,99 (s, 3H, H-13); 1,27 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,4$ (1C, C-12); 159,4; 156,8 (2C, C-6, C-8); 139,2 (1C, C-4); 107,7, 98,2 (2C, C-7, C-9); 105,5 (1C, C-5); 70,5 (1C, C-2); 56,3; 55,5 (2C, C-10, C-11); 42,3 (1C, C-1); 21,4; 19,8 (2C, C-3, C-13). IR (KBr): 3453, 3084, 2932, 1731, 1584, 1455, 1328, 1237, 950, 830, 605 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 339,0202; mért 339,0201.

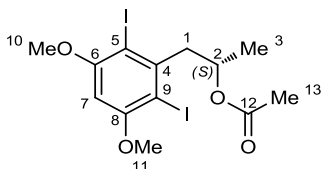
(S)-1-(2-jód-3,5-dimetoxifenil)propán-2-il-acetát és (S)-1-(4-jód-3,5-dimetoxifenil)propán-2-il-acetát [(S)-179a és (S)-179b regioizomerek 1:1 arányú keveréke]



Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 8:1. (S)-**179a** és (S)-**179b**: Színtelen olaj. $R_f = 0,39$ (hexán/aceton 5:1). $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,46$ (d, $J = 2,6$ Hz, 1H, H-9); 6,35 (s, 2H, H-5', H-9'); 6,32 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H, H-7); 5,26 – 5,17 (m, 1H, H-2); 5,17 – 5,08 (m, 1H, H-2'); 3,87 (s, 6H, H-10', H-11'); 3,85, 3,79 (2s, $2 \times 3\text{H}$, H-10, H-11); 3,07 (dd, $J = 13,9$; 5,9 Hz, 1H, H-1-a); 3,01 (dd, $J = 13,9$; 7,5 Hz, 1H, H-1-b); 2,92 (dd, $J = 13,6$; 6,9 Hz, 1H, H-1'-a); 2,72 (dd, $J = 13,6$; 6,5 Hz, 1H, H-1'-b); 2,01 (1s, 3H, H-13'); 1,99 (s, 3H, H-13); 1,30 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-3); 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-3'); $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,6$ (1C, C-12'); 170,5 (1C, C-12); 160,8; 159,0; 142,8 (3C, C-4, C-6, C-8); 159,5; 140,2 (3C, C-4', C-6', C-8'); 107,7; 97,3 (2C, C-7, C-9); 105,5 (2C, C-5', C-9'); 100,1 (1C, C-7'); 82,8 (1C, C-5); 71,2 (1C, C-2'); 70,9 (1C, C-2); 56,7 (2C,

C-10', C-11'); 56,6; 55,6 (2C, C-10, C-11); 46,8 (1C, C-1); 42,7 (1C, C-1'); 21,5; 20,0; 19,7 (4C, C-3, C-13, C-3', C-13').

(S)-1-(2,6-dijód-3,5-dimetoxifenil)propán-2-il-acetát [(S)-180]

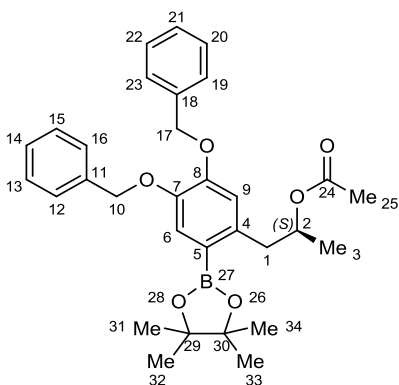


Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 8:1. (S)-**180**: fehér színű szilárd amorf anyag. $R_f = 0,24$ (hexán/aceton 5:1). $[\alpha]_D^{20} -25$ ($c = 0,31$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,31$ (s, 1H, H-7); 5,43 – 5,30 (m, 1H, H-2); 3,89 (s, 6H, H-10, H-11); 3,67 (dd, $J = 13,8$; 9,1 Hz, 1H, H-1-a); 3,42 (dd, $J = 13,9$; 4,2 Hz, 1H, H-1-b); 1,96 (s, 3H, H-13); 1,38 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-3); $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,5$ (1C, C-12); 159,4 (2C, C-6, C-8); 144,4 (C-4); 93,7 (1C, C-7); 83,0 (2C, C-5, C-9); 71,0 (C-2); 56,9 (2C, C-10, C-11); 51,2 (1C, C-1); 21,5; 20,3 (2C, C-3, C-13). IR (KBr): 3432, 1728, 1566, 1321, 1249, 1213, 1083, 800 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{I}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 512,9027; mért 512,9022.

10.2.4.4 Általános leirat királis, nem racém 1-(2-haloaril)propán-2-il-acetátok Miyaura boronálására

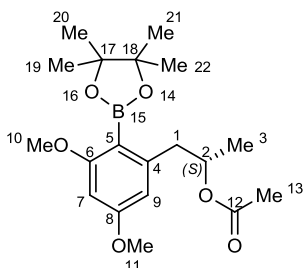
Az 1-(2-haloaril)propán-2-il-acetát (1,0 ekv.) származék vízmentes DMF-os (30-40 ml) oldatához $\text{Ph}_3\text{P-t}$ (0,2 ekv.); $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2\text{-ot}$ (0,1 ekv.); továbbá frissen izzított KOAc-ot (4,0 ekv.) adtunk Ar atmoszféra alatt. Az így kapott elegyet 15 percig kevertettük szobahőmérsékleten inert gáz bevezetése mellett. Ezt követően $\text{B}_2\text{pin}_2\text{-t}$ (3,0 ekv.) adtunk a reakcióelegyhez, és az olajfürdő hőmérsékletét 150 °C-ra emelve folytattuk a kevertetést. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük, a kiindulási anyag teljes konverziója (1-3 óra) után a reakcióelegyet jégre öntöttük, $\text{Et}_2\text{O-re}$ hígítottuk, majd a szuszpenziót egy rövid Celite rétegen keresztül szűrtük. A Celite réteget háromszor $\text{Et}_2\text{O-re}$ mostuk, és a kapott két fázist választólecsérben extraháltuk. A vizes fázist háromszor $\text{Et}_2\text{O-re}$, majd az egyesített szerves fázist tömény sóoldattal mostuk, vízmentes $\text{MgSO}_4\text{-tal}$ szárítottuk, a szárítószert kiszűrtük, végül az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A kapott nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítva kaptuk a kívánt 1-[2-(pinakolátoboril)aril]propán-2-il-acetát származékot kaptuk.

(S)-1-[4,5-bisz(benziloxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil]propán-2-il-acetát [(S)-174]



Hagyományos oszlopkromatográfia: hexán/aceton 16:1 → 15:1 → 12:1. (S)-**174**: színtelen olaj, 5,69 g (92%). $R_f = 0,23$ (toluol/EtOAc 10:0,25). $[\alpha]_D^{20} -1$ ($c = 0,45$; CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,50 - 7,40$; $7,38 - 7,23$ (2m, 10H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23); $7,43, 6,78$ (2s, $2 \times 1\text{H}$, H-6, H-9); $5,16; 5,13$ (2s, $2 \times 2\text{H}$, H-10, H-17); $5,07 - 4,97$ (m, 1H, H-2); $3,13$ (dd, $J = 13,2; 5,8$ Hz, 1H, H-1-a); $2,99$ (dd, $J = 13,2; 7,5$ Hz, 1H, H-1-b); $1,89$ (s, 3H, H-25); $1,32$ (1s, 12H, H-31, H-32, H-33, H-34); $1,16$ (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,5$ (1C, C-24); $150,9; 146,9; 139,5; 137,6; 137,2$ (5C, C-4, C-7, C-8, C-11, C-18); $128,5; 128,4; 127,7; 127,2$ (8C, C-12, C-13, C-15, C-16, C-19, C-20, C-22, C-23); $127,8$ (2C, C-14, C-21); $122,4; 117,0$ (2C, C-6, C-9); $83,5$ (2C, C-29, C-30); $73,2$ (1C, C-2); $71,5; 70,8$ (2C, C-10, C-17); $41,2$ (1C, C-1); $25,0$ (4C, C-31, C-32, C-33, C-34); $21,4; 19,6$ (2C, C-3, C-25). IR (KBr): $3433, 2979, 2931, 1734, 1411, 1372, 1247, 1144, 850, 741, 696$ cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{BNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 539,2575; mért 539,2574.

(S)-1-[3,5-dimetoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil]propán-2-il-acetát [(S)-182]



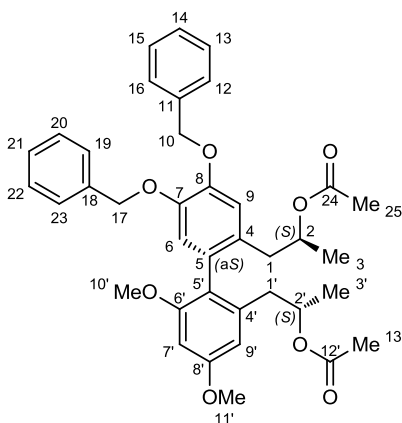
Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 6:1 → 5:1. (S)-**182**: színtelen olaj, 2,66 g (62%). $R_f = 0,23$ (hexán/EtOAc 5:1). $[\alpha]_D^{20} -5$ ($c = 0,51$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,34$; $6,26$ (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H-7, H-9); $5,16 - 5,04$ (m, 1 H, H-2); $3,78$; $3,74$ (2s, $2 \times 3\text{H}$, H-10, H-11); $3,00$ (dd, $J = 13,4$; $7,5$ Hz, 1H, H-1-a); $2,73$ (dd, $J = 13,4$; $6,2$ Hz, 1H, H-1-b); $2,00$ (s, 3H, H-13); $1,38$; $1,37$ (2s, $2 \times 6\text{H}$, H-19, H-20, H-21, H-22); $1,21$ (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-3); $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,6$ (1C, C-12); $164,7$; $161,9$ (2C, C-6, C-8); $144,4$ (1C, C-4); $106,6$; $96,1$ (2C, C-7, C-9); $83,6$ (2C, C-17, C-18); $72,2$ (1C, C-2); $55,7$; $55,2$ (2C, C-10, C-11); $42,4$ (1C, C-1); $25,1$; $24,7$ (4C, C-19, C-20, C-21, C-22); $21,5$; $19,8$ (2C, C-3, C-13). IR (KBr): $2979, 2934, 2839, 1738, 1603, 1578, 1456, 1417, 1372, 1125, 1053, 858$ cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $387,1949$; mért $387,1945$.

10.2.4.5 Suzuki kapcsolási reakció az (S)-1-[(4,5-dibenziloxi)-2-jódfenil]propán-2-il-acetát [(S)-173] és (S)-1-[3,5-dimetoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil]propán-2-il-acetát [(S)-182] származékokkal

Az (S)-1-[(4,5-dibenziloxi)-2-jódfenil]propán-2-il-acetát [(S)-**173**] (3,74 g, 7,25 mmol, 1,06 ekv.) vízmentes DMF-os (30 ml) oldatához Xantphos-t (396 mg, 0,684 mmol, 0,1 ekv.) és $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -ot (185 mg, 0,821 mmol, 0,12 ekv.) adtunk Ar alatt. Az oldatot 1 órán át kevertettük inert gáz buborékolatása mellett szobahőmérsékleten. A kapcsolópártner (S)-1-[3,5-dimetoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil]propán-2-il-acetát [(S)-**182**] (2,49 g, 6,84 mmol, 1,0 ekv.) vízmentes DMF-os (30 ml) oldatához CsF-ot (2,28 g, 15,0 mmol, 2,2 ekv.) adtunk Ar atmoszféra alatt, és az elegyet 30 percig kevertettük szobahőmérsékleten az inert gáz folyamatos buborékolatásával. Az első, jódozott származék oldatát összeöntöttük a boronátészter kapcsolópártner elegyével, majd az így kapott reakcióelegyet 150 $^\circ\text{C}$ -on kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan

köveztük, és az egyik kiindulási anyag teljes konverziója (1,5-2 óra) után a reakcióelegyet jégre öntöttük, Et₂O-rel hígítottuk, majd a keveréket egy rövid Celite rétegen szűrtük. A Celite réteget háromszor Et₂O-rel mostuk, a két fázist választótölcsérben elválasztottuk. A vizes fázist háromszor Et₂O-rel, majd az egyesített szerves fázist tömény sóoldattal mostuk, vízmentes MgSO₄-tal szárítottuk. A szárítószert kiszűrtük, és az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A nyersteget flash kromatográfiával tisztítva kaptuk a {4,5-bisz(benziloxi)-4',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil}bisz(propán-2,1-diil)-diacetát származékot.

(aS,2S,2'S)-{4,5-bisz(benziloxi)-4',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil}bisz(propán-2,1-diil)-diacetát [(aS)-G]



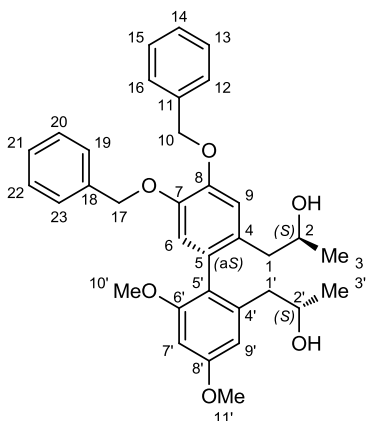
Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 5:1 → 4:1. (aS)-G: barna olaj, 2,70 g (63%). $R_f = 0,28$ (hexán/EtOAc 3:1). $[\alpha]_D^{20} -35$ ($c = 0,26$; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,50 - 7,45$; $7,44 - 7,39$; $7,38 - 7,23$ (3m, 10H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23); $6,90$; $6,70$ (2s, 2×1 H, H-6, H-9); $6,46$; $6,40$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, d, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-7', H-9'); $5,18$; $5,12$; $5,09$ (3s, 4H, H-10, H-17); $5,05 - 4,97$; $4,93 - 4,83$ (2m, 2×1 H, H-2, H-2'); $3,81$; $3,65$ (2s, 2×3 H, H-10', H-11'); $2,56$; $2,50$ (dd, $J = 14,1$; $6,7$ Hz, 1H, dd, $J = 14,4$; $8,0$ Hz, 1H, H-1-a, H-1'-a); $2,40$; $2,35$ (dd, $J = 14,3$; $5,5$ Hz, 1H, dd, $J = 14,1$; $7,0$ Hz, 1H, H-1-b, H-1'-b); $1,93$; $1,90$ (2s, 2×3 H, H-25, H-13'); $1,06$; $0,99$ (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-3, H-3'); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 170,2$ (2C, C-24, C-12'); $159,7$; $158,0$; $147,7$; $147,1$; $138,3$; $137,5$; $137,4$; $130,2$; $129,8$; $122,3$ (10C, C-4, C-5, C-7, C-8, C-11, C-18, C-4', C-5', C-6', C-8'); $128,4$; $128,3$; $127,4$; $127,3$ (8C, C-12, C-13, C-15, C-16, C-19, C-20, C-22, C-23);

127,7; 127,6 (2C, C-14, C-21); 118,0; 116,6; 105,4; 96,6 (4C, C-6, C-9, C-7', C-9'); 71,3; 71,1 (2C, C-10, C-17); 70,7; 70,6 (2C, C-2, C-2'); 55,4; 55,2 (2C, C-10', C-11'); 38,9; 38,8 (2C, C-1, C-1'); 21,3; 20,0; 19,5 (4C, C-3, C-25, C-3', C-13'). IR (KBr): 3032, 2979, 2933, 1733, 1604, 1455, 1372, 1244, 1158, 1056, 698 cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: *m/z* számított C₃₈H₄₂NaO₈ [M+Na]⁺ 649,2772; mért 649,2768.

10.2.4.6 Dezacetilézési reakció (lúgos hidrolízis) elvégzése az (a*S*,2*S*,2'*S*')- {4,5-*bisz*(benziloxi)-4',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil}*bisz*(propán-2,1- diil)-diacetát [(a*S*)-G] származékon

Az (a*S*,2*S*,2'*S*')-*bisz*(benziloxi)-4',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil}*bisz*(propán-2,1-diil)-diacetát [(a*S*)-G] származékot (2,70 g, 4,31 mmol, 1,0 ekv.) feloldottuk 25 ml MeOH-ban, majd az oldathoz LiOH-ot (413 mg, 17,2 mmol, 4,0 ekv.) adtunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük, és a kiindulási anyag teljes konverziója után az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A visszamaradó anyagot EtOAc-tal feloldottuk és vizet adtunk hozzá, majd a keletkező fázisokat választóölcésben elválasztottuk, a vizes fázist háromszor EtOAc-tal mostuk. Az egyesített szerves fázist tömény sóoldattal mostuk, vízmentes MgSO₄-tal szárítottuk. A szárítószeret kiszűrtük, és az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A nyersteget flash kromatográfiával tisztítva kaptuk (a*S*,2*S*,2'*S*')-1,1'-
{(a*S*)-4,5-*bisz*(benziloxi)-4',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil}*bisz*(propán-2-ol)
[(a*S*,2*S*,2'*S*')-184] származékot.

**(a*S*,2*S*,2'*S*')-1,1'-{(a*S*)-4,5-*bisz*(benziloxi)-4',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-
diil}*bisz*(propán-2-ol) [(a*S*,2*S*,2'*S*')-184]**



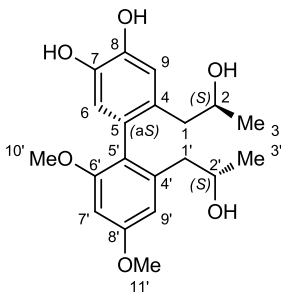
Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 1:1. (aS,2*S*,2'*S*)-**184**: halványsárgás olaj, 2,00 g (85%). $R_f = 0,39$ (hexán/EtOAc 1:2). $[\alpha]_D^{20} +55$ ($c = 0,28$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,51 - 7,45$; $7,42 - 7,24$ (2m, 10H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23); 6,90; 6,62 (2s, $2 \times 1\text{H}$, H-6, H-9); 6,46; 6,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, d, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-7', H-9'); 5,19; 5,14; 5,09 (3s, 4H, H-10, H-17); 3,90 – 3,78; 3,68 – 3,58 (2m, $2 \times 1\text{H}$, H-2, H-2'); 3,83; 3,65 (2s, $2 \times 3\text{H}$, H-10', H-11'); 2,43; 2,33 (dd, $J = 13,9$; 3,2 Hz, 1H, dd, $J = 13,6$; 5,0 Hz, 1H, H-1-a, H-1'-a); 2,25; 2,16 (dd, $J = 13,6$; 8,2 Hz, 1H, dd, $J = 13,9$; 9,5 Hz, 1H, H-1-b, H-1'-b); 1,06; 0,98 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-3, H-3'); $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) $\delta = 159,9$; 157,8; 148,3; 147,1; 139,4; 137,5; 137,4; 131,0; 130,0; 122,6 (10C, C-4, C-5, C-7, C-8, C-11, C-18, C-4', C-5', C-6', C-8'); 128,6; 128,5; 127,6; 127,4 (8C, C-12, C-13, C-15, C-16, C-19, C-20, C-22, C-23); 127,9; 127,7 (2C, C-14, C-21); 117,8; 116,0; 106,7; 96,9 (4C, C-6, C-9, C-7', C-9'); 71,4; 71,0 (2C, C-10, C-17); 68,9; 67,7 (2C, C-2, C-2'); 55,7; 55,4 (2C, C-10', C-11'); 43,2; 42,6 (2C, C-1, C-1'); 23,2 (2C, C-3, C-3'). IR (KBr): 3433, 2965, 2930, 1603, 1455, 1318, 1202, 1157, 737, 698 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 565,2561; mért 565,2555.

10.2.4.7 Általános leirat benzil védőcsoportok eltávolítására (hidrogénezés) benzil-védett származékokon

A Pd/C katalizátort (10 m/m%, 0,26 ekv.) THF-ban diszpergáltuk, majd az aktiváláshoz hidrogén atmoszféra alatt 20 percig kevertettük szobahőmérsékleten. A megfelelő benzil-védett származékot (1,0 ekv.) THF-ban oldva a szuszpenzióhoz adtuk, és a kevertetést H_2 atmoszféra alatt addig folytattuk szobahőmérsékleten, ameddig

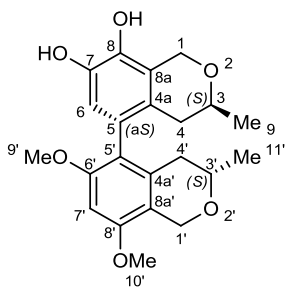
gázvolumetriásan további hidrogén-fogyás már nem volt megfigyelhető. Az így kapott szuszpenziót egy rövid Celite rétegen szűrtük, a Celite-et THF-nal mostuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítva kaptuk a kívánt pirokatechin származékokat.

(a*S*)-2',6-bisz[(*S*)-2-hidroxipropil]-4',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3,4-diol [(a*S*,2*S*,2'*S*)-185]



Flash kromatográfia: hexán/aceton 1,5:1. (a*S*,2*S*,2'*S*)-**185**: fehér habszerű anyag, 1,00 g (97%). $R_f = 0,78$ (hexán/aceton 1:1). $[\alpha]_D^{20} +55$ ($c = 0,20$; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,71$; $6,51$ (2s, $2 \times 1\text{H}$, H-6, H-9); $6,44$; $6,40$ (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, d, $J = 2,2$ Hz, 1H, H-7', H-9'); $3,90 - 3,75$ (m, 2H, H-2, H-2'); $3,83$; $3,63$ (2s, $2 \times 3\text{H}$, H-10', H-11'); $2,48 - 2,34$ (m, 3H, H-1-a, H-1'-a, H-1-b vagy H-1'-b); $2,15$ (dd, $J = 13,8$; $9,6$ Hz, 1H, H-1-b vagy H-1'-b); $1,08$, $1,04$ (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, d, $J = 6,0$ Hz, 3H, H-3, H-3'); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 159,8$; $157,8$; $143,8$; $142,6$; $139,4$; $129,9$; $128,8$; $122,8$ (8C, C-4, C-5, C-7, C-8, C-4', C-5', C-6', C-8'); $118,4$; $116,5$; $106,7$; $96,9$ (4C, C-6, C-9, C-7' C-9'); $68,9$; $68,6$ (2C, C-2, C-2'); $55,7$; $55,5$ (2C, C-10', C-11'); $43,2$; $42,2$ (2C, C-1, C-1'); $23,2$; $22,9$ (2C, C-3, C-3'). IR (KBr): 3376 , 2970 , 2932 , 2841 , 1606 , 1456 , 1158 , 1068 , 831 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $385,1622$; mért $385,1619$.

(a*S*,3*S*,3'*S*)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diol [(a*S*,3*S*,3'*S*)-187]



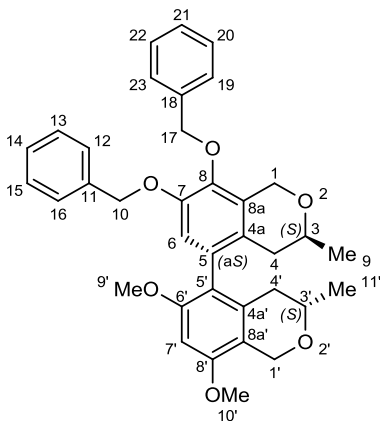
Hagyományos oszlopkromatográfia: hexán/aceton 3:1. (a*S*,3*S*,3'*S*)-**187**: fehér kristályok, 70 mg (80%); op 122-124 °C. $R_f = 0,15$ (hexán/aceton 3:1). $[\alpha]_D^{20} +71$ ($c = 0,28$; CHCl_3). ECD: ($c = 1,98 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 289sh (-1,34); 237 (-7,92); 213 (24,79); 199sh (19,06). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,60$ (bs, 1H, OH); 6,36, 6,35 (2s, $2 \times 1\text{H}$, H-6, H-7'); 5,77 (bs, 1H, OH); 5,06; 5,00 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, d, $J = 15,2$ Hz, 1H, H-1-a, H-1'-a); 4,75; 4,67 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, d, $J = 15,3$ Hz, 1H, H-1-b, H-1'-b); 3,83, 3,71 (2s, $2 \times 3\text{H}$, H-9', H-10'); 3,74 – 3,60 (m, 2H, H-3, H-3'); 2,43 – 2,23; 2,06 – 1,93 (2m, $2 \times 2\text{H}$, H-4, H-4'); 1,25; 1,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, d, $J = 6,4$ Hz, 3H, H-9, H-11'); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 156,6$; 155,4; 140,7; 139,8; 133,7; 126,5; 125,3; 121,5; 120,2; 114,8 (10C, C-4a, C-5, C-7, C-8, C-8a, C-4a', C-5', C-6', C-8', C-8a'); 115,3, 92,8 (2C, C-6, C-7'); 71,4, 71,0 (2C, C-3, C-3'); 64,9; 64,8 (2C, C-1, C-1'); 56,0; 55,3 (2C, C-9', C-10'); 35,5; 33,3 (2C, C-4, C-4'); 21,7; 21,4 (2C, C-9, C-11'). IR (KBr): 3419, 2969, 2838, 1597, 1455, 1317, 1209, 1121, 1069, 936, 838 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 409,1622; mért 409,1621.

10.2.4.8 Gyűrűzárási reakció elvégzése klórmetil-metil-éterrel (MOMCl) a benzil-védett (a*S*,2*S*,2'*S*)-1,1'-{(a*S*)-4,5-bisz(benziloxi)-4',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil}bisz(propán-2-ol) [(a*S*,2*S*,2'*S*)-**184**] származékon

A benzil-védett (a*S*,2*S*,2'*S*)-1,1'-{(a*S*)-4,5-bisz(benziloxi)-4',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil}bisz(propán-2-ol) [(a*S*,2*S*,2'*S*)-**184**] származékot (300 mg, 0,553 mmol, 1,0 ekv.) feloldottuk vízmentes THF-ban (10 ml), majd az oldatot 0 °C-ra hűtöttük. A hűtött oldathoz Ar atmoszféra alatt klórmetil-metil-étert (MOMCl, 134 mg, 127 μl , 1,66 mmol, 3,0 ekv.) és frissen izzított ZnCl_2 -ot (23 mg, 0,166 mmol, 0,3 ekv.) adtunk, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A kiindulási anyag teljes konverzióját követően (kb. 20 óra) a reakcióhoz vizet adtunk és további 5 percig folytattuk a kevertetést. A reakcióelegyet EtOAc-tal hígítottuk, a fázisokat választólcserében elvá-

lasztottuk, majd a vizes fázist háromszor EtOAc-tal mostuk. Az egyesített szerves fázist tömény NaHCO₃-oldattal és sóoldattal mostuk, vízmentes MgSO₄-tal szárítottuk. A szárítószert kiszűrtük, az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A nyerterméket flash oszlopkromatográfiával tisztítva kaptuk a kívánt C1 – C1' szubsztituátlan bisz-izokormán származékot.

(a*S*,3*S*,3'*S*)-7,8-bisz(benziloxi)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-5,5'-bisz-izokromán
[(a*S*,3*S*,3'*S*)-186]



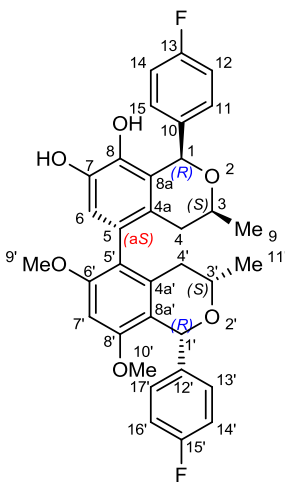
Flash kromatográfia: hexán/EtOAc 6,5:1 → 3:1. (a*S*,3*S*,3'*S*)-**186**: hófehér szilárd anyag, 130 mg (42%); op 59-62 °C. R_f = 0,71 (hexán/EtOAc 2:1). [α]_D²⁰ +72 (*c* = 0,23; CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,45 – 7,37; 7,39 – 7,27 (2m, 10H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23); 6,64; 6,39 (2s, 2 × 1H, H-7, H-6'); 5,20; 5,12; 5,07; 5,03 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, d, *J* = 11,9 Hz, 1H, d, *J* = 11,8 Hz, 1H, d, *J* = 10,6 Hz, 1H, H-10, H-17); 5,06; 4,94 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, d, *J* = 15,3 Hz, 1H, H-1-a, H-1'-a); 4,68; 4,63 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, d, *J* = 15,4 Hz, 1H, H-1-b, H-1'-b); 3,85; 3,72 (2s, 2 × 3H, H-9', H-10'); 3,65 – 3,51 (m, 2H, H-3, H-3'); 2,30; 2,17; 2,01; 1,87, (dd, *J* = 16,3; 10,9 Hz, 1H, dd, *J* = 16,5; 11,4 Hz, 1H, dd, *J* = 16,4; 2,7 Hz, 1H, dd, *J* = 16,5; 1,5 Hz, 1H, H-4, H-4'); 1,22; 1,21 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, d, *J* = 5,9 Hz, 3H, H-9, H-11'); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 156,3; 155,6; 148,8; 142,8; 138,1; 137,2; 134,1; 131,5; 128,8; 126,4; 120,1; 115,6 (12C, C-4a, C-5, C-7, C-8, C-8a, C-11, C-18, C-4a', C-5', C-7', C-8', C-8a'); 128,6; 128,4; 128,3; 127,5 (8C, C-12, C-13, C-15, C-16, C-19, C-20, C-22, C-23); 128,0 (2C C-14, C-21); 115,0; 92,7 (2C, C-7, C-6'); 74,3; 70,7 (2C, C-10', C-17'); 70,8; 70,6 (2C, C-3, C-3'); 65,4; 64,8 (2C, C-1, C-1'); 56,0; 55,3 (2C, C-9', C-10');

35,0; 33,3 (2C, C-4, C-4'); 21,8; 21,7 (2C, C-11, C-9'). IR (KBr): 3446, 2967, 2931, 2836, 1598, 1454, 1316, 1209, 1122, 1078, 736, 697 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 589,2561; mért 589,2557.

10.2.4.9 Általános leirat aromás aldehidekkel történő Brønsted-savkatalizált oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciókra

A megfelelő *bisz*(propán-2-ol) származékot (1,0 ekv.) feloldottuk MeOH-ban, majd toluolt adtunk hozzá (toluol/MeOH 4:1). Ezt követően hozzáadtuk az aromás aldehidet (6,0 ekv.) és (1*S*)-(+)-10-kámforszulfonsavat (1,0 ekv.). Az így kapott reakcióelegyet 80 °C-on kevertettük, vékonyréteg-kromatográfiásan követtük. A kiindulási anyag, valamint a képződő mono-gyűrűzárt köztitermék(ek) teljes konverzióját követően (kb. 8-16 óra melegítés a 24-48 óra kevertetésből) tömény NaHCO_3 -oldatot csepegtettünk a reakcióelegyhez, és további 10 percig folytattuk a kevertetést szobahőmérsékleten. A szerves oldószeret vákuumban eltávolítottuk, majd a visszamaradó szuszpenziót EtOAc-tal és vízzel extraháltuk, a vizes fázist háromszor EtOAc-tal mostuk. Az egyesített szerves fázist tömény sóoldattal mostuk, MgSO_4 -tal szárítottuk. A szárítószert kiszűrtük, az oldószeret vákuumban eltávolítottuk. A nyerterméket flash oszlopkromatográfiával és preparatív királis HPLC-vel tisztítva kaptuk az 5,5'-kapcsolt *bisz*-izokrománokat.

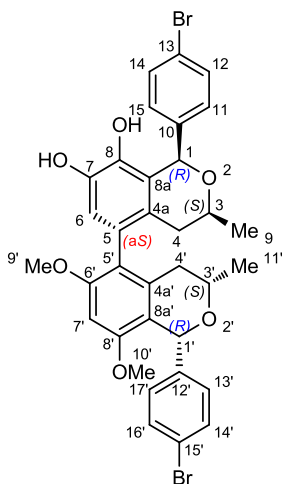
(a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-1,1'-*bisz*(4-fluorfenil)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-*bisz*-izokromán]-7,8-diol [(a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-190]



Flash kromatográfia: hexán/aceton 4:1. **(a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-190**: hófehér kristályok, 234 mg (59%); op 225-228 °C. $R_f = 0,53$ (hexán/aceton 1,5:1). $[\alpha]_D^{20} -147$ ($c = 0,25$; CHCl_3).

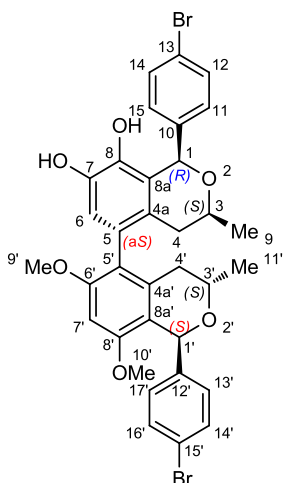
ECD: ($c = 1,25 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 294 (-2,21); 251sh (-5,36); 223 (-28,04); 215sh (-14,91); 199 (0,68); 193 (-12,64). Kristályosítva szobahőmérsékleten CHCl_3 :MeOH 4:1 elegyéből. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,45 - 7,35$ (m, 2H, H-11, H-15); 7,30 – 7,21 (m, 2H, H-13', H-17'); 7,10 – 7,00 (m, 2H, H-12, H-14); 6,92 – 6,82 (m, 2H, H-14', H-16'); 6,40 (s, 1H, H-6); 6,36 (s, 1H, H-7'); 5,88 (s, 1H, H-1'); 5,85 (s, 1H, H-1); 5,72 (bs, 1H, OH); 4,67 (bs, 1H, OH); 3,82-3,70 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,75 (s, 3H, H-9'); 3,52 (s, 3H, H-10'); 2,55 (dd, $J = 16,3; 10,4$ Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,47 (dd, $J = 15,6; 10,4$ Hz, 1H, H-4_{ax}); 2,10 – 2,00 (m, 2H, H-4_{eq}, H-4'_{eq}); 1,23 (d, $J = 5,8$ Hz, 2×3 H, H-9, H-11'); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 162,7$ (d, $J_{\text{C-F}} = 246,6$ Hz, C-13); 163,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 245,0$ Hz, C-15'); 157,1 (1C, C-6'); 156,5 (1C, C-8'); 141,7; 139,4 (2C, C-7, C-8); 139,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,6$ Hz, 1C, C-12'); 138,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,7$ Hz, 1C, C-10); 135,6 (1C, C-4a'); 130,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,2$ Hz, 2C, C-11, C-15); 129,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,1$ Hz, 2C, C-13', C-17'); 127,3 (1C, C-4a); 127,2 (1C, C-5); 123,9 (1C, C-8a); 120,2 (1C, C-5'); 118,4 (C-8a'); 116,6 (1C, C-6); 115,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,5$ Hz, 2C, C-12, C-14); 114,9 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,4$ Hz, 2C, C-14', C-16'); 94,1 (C-7'); 77,2 (1C, C-1'); 77,0 (1C, C-1); 71,1 (1C, C-3); 70,7 (1C, C-3'); 56,0 (1C, C-9'); 55,3 (1C, C-10'); 36,9 (1C, C-4'); 34,5 (1C, C-4); 21,9 (1C, C-9); 21,6 (1C, C-11'). IR (KBr): 3476, 2972, 2934, 2841, 1595, 1509, 1321, 1224, 1208, 1114, 830, 556 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 597,2059; mért 597,2054. Fluoreszcencia spektroszkópia: $^1\lambda_{\text{ex}} = 290$ nm \rightarrow $^1\lambda_{\text{em}} = 328$ nm, 1 intenzitás [a.u.]: 9258. $^2\lambda_{\text{ex}} = 230$ nm \rightarrow $^2\lambda_{\text{em}} = 328$ nm, 2 intenzitás [a.u.]: 7468. $c = 6,38 \times 10^{-5}$ M; MeCN.

(aS,1R,3S,1'R,3'S)-1,1'-bisz(4-brómfenil)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diol [(aS,1R,3S,1'R,3'S)-191]



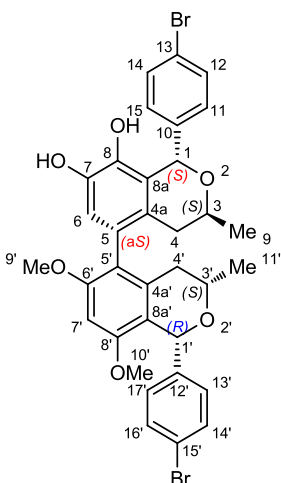
Flash kromatográfia: hexán/aceton 4:1. **(aS,1R,3S,1'R,3'S)-191**: hófehér kristályok, 317 mg (66%); op 213-215 °C. $R_f = 0,69$ (hexán/aceton 1,5:1). $[\alpha]_D^{20} -158$ ($c = 0,20$; CHCl_3). ECD: ($c = 7,69 \times 10^{-5}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 293 (-2,93); 272 (-0,19); 230 (-49,41); 214 (7,19); 207sh (1,30); 204 (-3,14); 192 (41,01). Kristályosítva szobahőmérsékleten MeOH:H₂O 5:2 elegyből. ¹H NMR (700 MHz, acetonitril-*d*₃) $\delta = 7,53 - 7,50$ (m, 2H, H-12, H-14); 7,50 - 7,47 (m, 2H, H-14', H-16'); 7,27 - 7,26 (m, 2H, H-13', H-17'); 7,26 - 7,24 (m, 2H, H-11, H-15); 6,62 (s, 1H, H-6); 6,52 (s, 1H, H-7'); 5,89 (s, 1H, H-1); 5,81 (s, 1H, H-1'); 3,79 (s, 3H, H-9'); 3,77 - 3,72 (m, 1H, H-3); 3,72 - 3,67 (m, 1H, H-3'); 3,57 (s, 3H, H-10'); 2,49 (dd, $J = 16,1; 10,8$ Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,39 (ddd, $J = 15,8; 10,9; 0,8$ Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,09 (dd, $J = 15,7$ Hz, 1H, H-4'_{eq}); 2,06 (dd, $J = 15,8; 1,0$ Hz, 1H, H-4'_{eq}); 1,18 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-11'); 1,16 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-9); ¹³C NMR (175 MHz, acetonitril-*d*₃) $\delta = 158,1$ (1C, C-6'); 157,3 (1C, C-8'); 145,0 (1C, C-12'); 144,2 (1C, C-10); 142,6; 141,2 (2C, C-7, C-8); 136,7 (1C, C-4a'); 131,8 (2C, C-12, C-14); 131,6 (2C, C-14', C-16'); 131,3 (2C, C-11, C-15); 131,1 (2C, C-13', C-17'); 128,2 (1C, C-4a); 127,8 (1C, C-5); 125,0 (1C, C-8a); 121,4 (1C, C-13); 121,1 (1C, C-15'); 120,8 (1C, C-5'); 118,7 (1C, C-8a'); 117,4 (1C, C-6); 95,0 (1C, C-7'); 77,5 (1C, C-1'); 77,3 (1C, C-1); 71,2 (1C, C-3); 70,9 (1C, C-3'); 56,3 (1C, C-9'); 55,8 (1C, C-10'); 37,0 (1C, C-4'); 35,2 (1C, C-4); 21,8 (2C, C-9, C-11'). IR (KBr): 3433, 2970, 2929, 1594, 1485, 1321, 1208, 1071, 1012, 817 cm⁻¹. ESI-TOF-HRMS: m/z számított C₃₄H₃₂Br₂NaO₆ [M+Na]⁺ 717,0458; mért 717,0453.

(a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-1,1'-bisz(4-brómfenil)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diól [(a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-191]



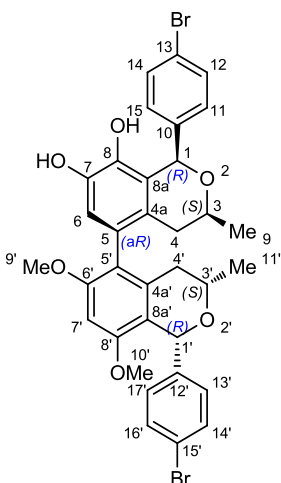
Flash kromatográfia: hexán/aceton 4:1. HPLC: Lux i-Cellulose-5 (150×21,2 mm); *n*-heptán/*i*-PrOH 90:10, 215 nm, $t_{R, \text{prep}} = 3,56$ perc. **(a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-191**: fehér-drapp színű kristályok, 27 mg (8%); op 117-120 °C. $R_f = 0,62$ (hexán/aceton 1,5:1). $[\alpha]_D^{20} -63$ ($c = 0,15$; CHCl₃). ECD: ($c = 1,05 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 284sh (-2,69); 237 (-35,86); 217 (21,74); 205 (9,99); 197 (28,20). ¹H NMR (700 MHz, acetonitril-*d*₃) $\delta = 7,56 - 7,48$ (m, 4H, H-12, H-14, H-14', H-16'); 7,29 - 7,22 (m, 2H, H-11, H-15); 7,18 - 7,10 (m, 2H, H-13', H-17'); 6,65 (s, 1H, H-7'); 6,53 (s, 1H, H-6); 5,93 (s, 1H, H-1'); 5,88 (s, 1H, H-1); 3,83 (s, 3H, H-9'); 3,77 - 3,73 (m, 1H, H-3); 3,73 (s, 3H, H-10'); 3,54 - 3,49 (m, 1H, H-3'); 2,37 (ddd, $J = 16,0; 10,8; 1,5$ Hz, 1H, H-4_{ax}); 2,33 (dd, $J = 17,0; 11,1$ Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,16 (dd, $J = 16,0; 1,0$ Hz, 1H, H-4_{eq}); 2,04 (dd, $J = 17,0; 3,3$ Hz, 1H, H-4'_{eq}); 1,19 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-9); 1,05 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-11'); ¹³C NMR (175 MHz, acetonitril-*d*₃) $\delta = 158,4$ (1C, C-6'); 157,1 (1C, C-8'); 144,3 (1C, C-10); 143,0 (1C, C-12'); 142,7; 141,2 (2C, C-7, C-8); 135,8 (1C, C-4a'); 131,8 (4C, C-12, C-14, C-14', C-16'); 131,4 (2C, C-13', C-17'); 131,3 (2C, C-11, C-15); 127,9 (1C, C-4a); 127,7 (1C, C-5); 125,0 (1C, C-8a); 121,6 (1C, C-15'); 121,4 (1C, C-13); 121,0 (1C, C-5'); 117,0 (1C, C-6); 116,2 (1C, C-8a'); 94,4 (1C, C-7'); 77,4 (1C, C-1); 73,7 (1C, C-1'); 71,2 (1C, C-3); 64,2 (1C, C-3'); 56,5 (1C, C-9'); 56,1 (1C, C-10'); 35,7 (1C, C-4); 35,1 (1C, C-4'); 21,9 (1C, C-9); 21,8 (1C, C-11'). IR (KBr): 3434, 2968, 2928, 1595, 1485, 1321, 1207, 1118, 1071, 1011, 816 cm⁻¹. Az ESI-TOF-HRMS adatok megegyeznek az **(a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-191** sztereoizomer vegyületével.

(a*S*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-1,1'-bisz(4-brómfenil)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diól [(a*S*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-191]



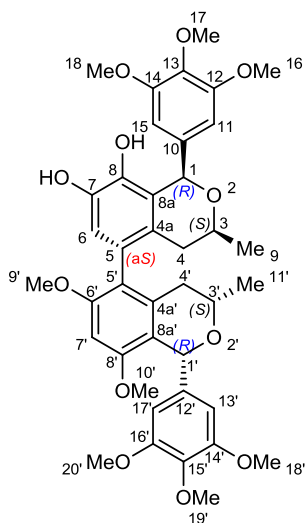
Flash kromatográfia: hexán/aceton 4:1. HPLC: Lux i-Cellulose-5 (150×21,2 mm); *n*-heptán/*i*-PrOH 90:10, 215 nm, $t_{R, \text{prep}} = 5,67$ perc. (a*S*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-191: fehér-drapp színű kristályok, 20 mg (6%); op 211-214 °C. $R_f = 0,62$ (hexán/aceton 1,5:1). $[\alpha]_D^{20} -40$, ($c = 0,22$; CHCl₃). ECD: ($c = 8,46 \times 10^{-5}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 292 (-3,94); 251 (4,51); 228 (-40,42); 214 (1,88); 205 (-9,15); 195 (49,08). ¹H NMR (700 MHz, acetonitril-*d*₃) $\delta = 7,44 - 7,42$ (m, 2H, H-12, H-14); 7,41 - 7,38 (m, 2H, H-14', H-16'); 7,17 - 7,14 (m, 2H, H-13', H-17'); 7,09 - 7,06 (m, 2H, H-11, H-15); 6,56 (s, 1H, H-6); 6,40 (s, 1H, H-7'); 5,90 (s, 1H, H-1); 5,69 (s, 1H, H-1'); 3,64 (s, 3H, H-9'); 3,63 - 3,59 (m, 1H, H-3'); 3,46 (s, 3H, H-10'); 3,45 - 3,41 (m, 1H, H-3); 2,36 (dd, $J = 16,2$; 10,8 Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,09 (dd, $J = 17,0$; 11,5 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2,06 (dd, $J = 16,5$; 0,9 Hz, 1H, H-4'_{eq}); 1,91 (dd, $J = 16,6$; 3,5 Hz, 1H, H-4_{eq}); 1,10 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-11'); 0,93 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-9'); ¹³C NMR (175 MHz, acetonitril-*d*₃) $\delta = 157,8$ (1C, C-6'); 157,2 (1C, C-8'); 145,0 (1C, C-10); 142,4; 141,1 (2C, C-7, C-8); 142,3 (1C, C-12'); 136,6 (1C, C-4a'); 131,9 (2C, C-12, C-14); 131,6 (4C, C-14', C-16', C-11, C-15); 131,1 (2C, C-13', C-17'); 128,5 (1C, C-5); 126,6 (1C, C-4a); 123,1 (1C, C-8a); 121,8 (1C, C-13); 121,1 (1C, C-15'); 120,8 (1C, C-5'); 118,7 (1C, C-8a'); 117,6 (1C, C-6); 94,9 (1C, C-7'); 77,5 (1C, C-1'); 73,8 (1C, C-1); 70,9 (1C, C-3'); 64,2 (1C, C-3); 56,2 (1C, C-9'); 55,8 (1C, C-10'); 36,6 (1C, C-4'); 33,7 (1C, C-4); 21,8 (2C, C-9, C-11'). IR (KBr): 3328, 2925, 1592, 1484, 1451, 1306, 1207, 811, 486 cm⁻¹. Az ESI-TOF-HRMS adatok megegyeznek az (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-191 sztereoizomer vegyületével.

(a*R*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-1,1'-bisz(4-brómfenil)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diól [(a*R*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-191]



Flash kromatográfia: hexán/aceton 4:1. HPLC: Lux i-Cellulose-5 (150×21,2 mm); *n*-hexán/(MeOH/*i*-PrOH 1:1) 80:20, 254 nm, $t_{R, \text{prep}} = 7,30$ perc. (a*R*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**191**: fehér-drapp színű kristályok, 15 mg (2%); op 108-111 °C. $R_f = 0,58$ (hexán/aceton 1,5:1). $[\alpha]_D^{20} -186$ ($c = 0,08$; CHCl₃). ECD: ($c = 1,34 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 292 (-2,06); 230 (-77,69); 213 (-8,00); 207 (-15,18); 195 (66,65). ¹H NMR (700 MHz, acetonitril-*d*₃) $\delta = 7,45 - 7,43$ (m, 2H, H-12, H-14); 7,43 - 7,40 (m, 2H, H-14', H-16'); 7,21 - 7,18 (m, 2H, H-11, H-15); 7,18 - 7,16 (m, 2H, H-13', H-17'); 6,46 (s, 1H, H-7'); 6,45 (s, 1H, H-6); 5,85 (s, 1H, H-1); 5,76 (s, 1H, H-1'); 3,71 - 3,67 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,66 (s, 3H, H-9'); 3,52 (s, 3H, H-10'); 2,36 - 2,31 (m, 3H, H-4, H-4'_{ax}); 2,15 - 2,14 (m, 1H, H-4'_{eq}); 1,15 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-11'); 1,15 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-9); ¹³C NMR (175 MHz, acetonitril-*d*₃) $\delta = 157,6$ (1C, C-6'); 157,2 (1C, C-8'); 145,0 (1C, C-12'); 144,1 (1C, C-10); 142,7; 141,2 (2C, C-7, C-8); 137,4 (1C, C-4a'); 131,8 (2C, C-12, C-14); 131,6 (2C, C-14', C-16'); 131,3 (2C, C-11, C-15); 131,1 (2C, C-13', C-17'); 128,1 (2C, C-5, C-4a); 125,3 (1C, C-8a); 121,4 (1C, C-13); 121,1 (1C, C-15'); 120,9 (1C, C-5'); 118,8 (1C, C-8a'); 116,9 (1C, C-6); 95,3 (1C, C-7'); 77,3 (2C, C-1, C-1'); 71,2 (1C, C-3); 70,8 (1C, C-3'); 56,3 (1C, C-9'); 55,8 (1C, C-10'); 35,5 (1C, C-4); 21,8 (2C, C-9, C-11'). IR (KBr): 3356, 2968, 2927, 2853, 1593, 1484, 1321, 1208, 815, 736 cm⁻¹. Az ESI-TOF-HRMS adatok megegyeznek az (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**191** sztereoizomer vegyületével.

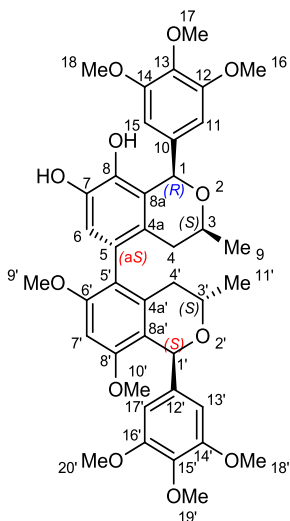
(a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-1,1'-bisz(3,4,5-trimetoxifenil)-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diol [(a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-192]



Flash kromatográfia: CHCl₃/MeOH 90:0,5. HPLC: Lux i-Amilose-5 (150×10 mm); *n*-heptán/(MeOH/*i*-PrOH 1:1) 80:20, 230 nm, $t_{R, prep} = 5,07$ perc. (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-192: fehér-drapp színű kristályok, 10 mg (5%); op 113-117 °C. $R_f = 0,20$ (CHCl₃/MeOH 90:1). $[\alpha]_D^{20} -140$ ($c = 0,21$; CHCl₃). ECD: ($c = 7,30 \times 10^{-5}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 292 (-2,27); 234sh (-40,98); 220 (-48,86); 201sh (34,73); 198 (43,62). ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) $\delta = 6,70$ (s, 2H, H-11, H-15); 6,68 (s, 1H, H-6); 6,55 (s, 2H, H-13', H-17'); 6,36 (s, 1H, H-7'); 5,81 (s, 1H, H-1'); 5,78 (s, 1H, H-1); 5,46 (bs, 1H, OH); 4,54 (bs, 1H, OH); 3,86 (s, 6H, H-16, H-18); 3,85 (s, 3H, H-17); 3,81 (s, 6H, H-18', H-20'); 3,80 (s, 3H, H-19'); 3,83 – 3,78 (m, 1H, H-3); 3,73 (s, 3H, H-9'); 3,74 – 3,69 (m, 1H, H-3'); 3,55 (s, 3H, H-10'); 2,58 (dd, $J = 16,3$; 10,9 Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,50 (ddd, $J = 16,3$; 11,1; 1,5 Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,11 – 2,06 (m, 1H, H-4'_{eq}); 2,09 – 2,06 (m, 1H, H-4'_{eq}); 1,27 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H, H-9, H-11'); ¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃) $\delta = 156,9$ (1C, C-6'); 156,8 (1C, C-8'); 154,0 (2C, C-12, C-14); 152,9 (2C, C-14', C-16'); 142,8; 138,8 (2C, C-7, C-8); 139,9 (1C, C-12'); 138,7 (1C, C-13); 137,4 (1C, C-15'); 136,6 (1C, C-10); 135,8 (1C, C-4a'); 128,3 (1C, C-5); 127,0 (1C, C-4a); 124,2 (1C, C-8a); 120,2 (1C, C-5'); 118,8 (1C, C-8a'); 116,7 (1C, C-6); 105,7 (2C, C-11, C-15); 105,5 (2C, C-13', C-17'); 94,3 (1C, C-7'); 78,2 (1C, C-1); 78,0 (1C, C-1'); 71,5 (1C, C-3); 70,6 (1C, C-3'); 60,9 (2C, C-17, C-19'); 56,2 (4C, C-18', C-20', C-16, C-18); 56,0 (1C, C-9'); 55,5 (1C, C-10'); 36,6 (1C, C-4'); 34,3 (1C, C-4); 21,9 (2C, C-9, C-11'). IR (KBr): 3442, 2966, 2935, 2838, 1593,

1505, 1462, 1421, 1328, 1231, 1124, 1009, 831, 734 cm^{-1} . Az ESI-TOF-HRMS adatok megegyeznek az (aS,1R,3S,1'S,3'S)-**192** sztereoizomer vegyületével.

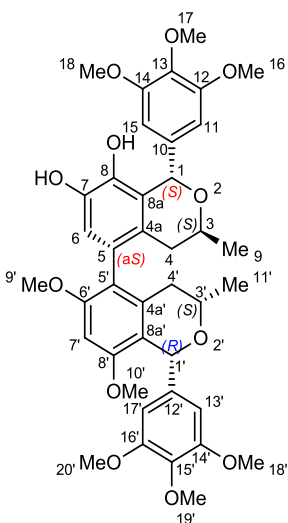
(aS,1R,3S,1'S,3'S)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-1,1'-bisz(3,4,5-trimetoxifenil)-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diol [(aS,1R,3S,1'S,3'S)-192**]**



Flash kromatográfia: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 90:0,5. HPLC: Lux i-Amilose-5 (150×10 mm); *n*-heptán/($\text{MeOH}/i\text{-PrOH}$ 1:1) 80:20, 230 nm, $t_{R, \text{prep}} = 8,66$ perc. (aS,1R,3S,1'S,3'S)-**192**: fehér-drapp színű kristályok, 23 mg (12%); op 118-121 °C. $R_f = 0,20$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 90:1). $[\alpha]_D^{20} = -68$ ($c = 0,23$; CHCl_3). ECD: ($c = 8,80 \times 10^{-5}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 278sh (−3,15); 240 (−37,15); 219 (−5,88); 208 (48,10); 196 (13,84). Kristályosítva szobahőmérsékleten CHCl_3 :hexán 1:3 elegyéből. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,67$ (s, 2H, H-11, H-15); 6,62 (s, 1H, H-6); 6,47 (s, 1H, H-7'); 6,42 (s, 2H, H-13', H-17'); 6,04 (s, 1H, H-1'); 5,83 (s, 1H, H-1); 4,93 (bs, 1H, OH); 3,86 (s, 6H, H-16, H-18); 3,85 (s, 3H, H-19'); 3,84 (s, 3H, H-17); 3,79 – 3,74 (m, 1H, H-3); 3,77 (s, 3H, H-9'); 3,77 (s, 6H, H-18', H-20'); 3,73 (s, 3H, H-10'); 3,70 – 3,65 (m, 1H, H-3'); 2,49 (ddd, $J = 15,9; 11,2; 1,1$ Hz, 1H, H-4_{ax}); 2,46 (dd, $J = 15,9; 11,2$ Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,08 – 2,01 (m, 2H, H-4_{eq}, H-4'_{eq}); 1,21 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-9); 1,12 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-11'); ^{13}C NMR (175 MHz, CDCl_3) $\delta = 157,4$ (1C, C-6'); 156,3 (1C, C-8'); 153,6 (2C, C-12, C-14); 152,9 (2C, C-14', C-16'); 142,3; 139,6 (2C, C-7, C-8); 138,1 (1C, C-13); 137,7 (1C, C-12'); 137,6 (1C, C-10); 137,4 (1C, C-15'); 134,6 (1C, C-4a'); 127,2 (1C, C-5); 126,6 (1C, C-4a); 124,1 (1C, C-8a); 120,3 (1C, C-5'); 116,1 (1C, C-8a'); 116,0 (1C, C-6); 105,8 (2C,

C-13', C-17'); 105,7 (2C, C-11, C-15); 93,5 (1C, C-7'); 78,0 (1C, C-1); 73,8 (1C, C-1'); 71,0 (1C, C-3); 64,0 (1C, C-3'); 60,9 (2C, C-19', C-17); 56,2 (1C, C-9'); 56,1 (4C, C-16, C-18, C-18', C-20'); 55,6 (1C, C-10'); 35,5 (1C, C-4'); 34,5 (1C, C-4); 22,0 (1C, C-9); 21,7 (1C, C-11'). IR (KBr): 3435, 2966, 2935, 2837, 1595, 1505, 1462, 1419, 1324, 1233, 1207, 1125, 1008 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{NaO}_{12}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 741,2881; mért 741,2881. Fluoreszcencia spektroszkópia: $^1\lambda_{\text{ex}} = 290 \text{ nm} \rightarrow ^1\lambda_{\text{em}} = 328 \text{ nm}$, 1 intenzitás [a.u.]: 6344. $^2\lambda_{\text{ex}} = 240 \text{ nm} \rightarrow ^2\lambda_{\text{em}} = 328 \text{ nm}$, 2 intenzitás [a.u.]: 5988. $c = 6,03 \times 10^{-5} \text{ M}$; MeCN.

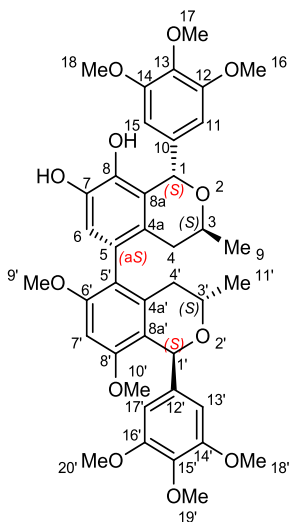
(aS,1S,3S,1'R,3'S)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-1,1'-bisz(3,4,5-trimetoxifenil)-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diól [(aS,1S,3S,1'R,3'S)-192]



Flash kromatográfia: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 90:0,5. HPLC: Lux i-Amilose-5 (150 \times 10 mm); *n*-heptán/(MeOH/*i*-PrOH 1:1) 80:20, 254 nm, $t_{\text{R, prep}} = 4,98$ perc. (aS,1S,3S,1'R,3'S)-192: fehér-drapp színű kristályok, 9 mg (5%); op 133-136 °C. $R_f = 0,15$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 90:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -29$ ($c = 0,19$; CHCl_3). ECD: ($c = 8,09 \times 10^{-5} \text{ M}$; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 290 (-4,18); 272sh (-0,56); 252 (4,96); 231 (-26,97); 203 (47,32). $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,65$ (s, 1H, H-6); 6,54 (s, 2H, H-13', H-17'); 6,51 (s, 2H, H-11, H-15); 6,37 (s, 1H, H-7'); 6,04 (s, 1H, H-1); 5,80 (s, 1H, H-1'); 5,07 (bs, 1H, OH); 3,85 (s, 3H, H-17); 3,80 (s, 3H, H-19'); 3,78 (s, 6H, H-18', H-20'); 3,76 (s, 6H, H-16, H-18); 3,75 (s, 3H, H-9'); 3,74 – 3,70 (m, 1H, H-3'); 3,70 – 3,64 (m, 1H, H-3); 3,54 (s, 3H, H-10'); 2,53 (dd, $J = 16,1; 11,0 \text{ Hz}$, 1H, H-4'_{ax}); 2,33 (dd, $J = 16,6; 11,1 \text{ Hz}$, 1H, H-4_{ax}); 2,03 (d,

$J = 16,1$ Hz, 1H, H-4'_{eq}); 2,02 (dd, $J = 16,6$; 3,4 Hz, 1H, H-4_{eq}); 1,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-11'); 1,13 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-9); ¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃) $\delta = 156,9$ (1C, C-6'); 156,8 (1C, C-8'); 153,2 (2C, C-12, C-14); 153,0 (2C, C-14', C-16'); 141,3; 139,6 (2C, C-7, C-8); 139,7 (1C, C-12'); 137,8 (1C, C-13); 137,6 (1C, C-15'); 136,7 (1C, C-10); 135,5 (1C, C-4a'); 128,1 (1C, C-5); 126,3 (1C, C-4a); 122,8 (1C, C-8a); 119,9 (1C, C-5'); 118,4 (1C, C-8a'); 117,0 (1C, C-6); 105,9 (2C, C-11, C-15); 105,6 (2C, C-13', C-17'); 94,1 (1C, C-7'); 78,2 (1C, C-1'); 73,8 (1C, C-1); 70,4 (1C, C-3'); 64,0 (1C, C-3); 61,0 (1C, C-17); 60,9 (1C, C-19'); 56,3 (2C, C-18', C-20'); 56,0 (2C, C-16, C-18); 55,8 (1C, C-9'); 55,6 (1C, C-10'); 36,4 (1C, C-4'); 33,2 (1C, C-4); 21,8 (1C, C-9); 21,7 (1C, C-11'). IR (KBr): 3448, 2965, 2934, 2836, 1593, 1505, 1461, 1419, 1324, 1232, 1209, 1125, 1067, 1007 cm⁻¹. Az ESI-TOF-HRMS adatok megegyeznek az (a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**192** sztereoizomer vegyületével.

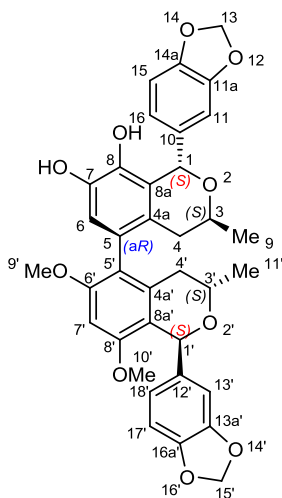
(a*S*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-1,1'-bisz(3,4,5-trimetoxifenil)-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diol [(a*S*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-192**]**



Flash kromatográfia: CHCl₃/MeOH 90:0,5. HPLC: Lux i-Amilose-5 (150×10 mm); *n*-heptán/(MeOH/*i*-PrOH 1:1) 80:20, 254 nm, $t_{R, \text{prep}} = 9,95$ perc. (a*S*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**192**: fehér-drapp színű kristályok, 12 mg (6%); op 111-114 °C. $R_f = 0,15$ (CHCl₃/MeOH 90:1); $[\alpha]_D^{20} +25$ ($c = 0,21$; CHCl₃). ECD: ($c = 8,36 \times 10^{-5}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 290 (-1,80); 268 (0,36); 240 (-8,12); 219 (56,17); 210 (-7,29); 201 (37,95). ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) $\delta = 6,84$ (bs, 1H, OH); 6,57 (s, 1H, H-6); 6,48 (s, 2H, H-11, H-15); 6,47

(s, 1H, H-7'); 6,40 (s, 2H, H-13', H-17'); 6,09 (s, 1H, H-1); 6,04 (s, 1H, H-1'); 5,50 (bs, 1H, OH); 3,83 (s, 3H, H-19'); 3,82 (s, 3H, H-17); 3,80 (s, 3H, H-9'); 3,74 (s, 6H, H-18', H-20'); 3,74 (s, 3H, H-10'); 3,73 (s, 6H, H-16, H-18); 3,69 – 3,62 (m, 2H, H-3', H-3); 2,36 (dd, $J = 17,2; 11,3$ Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,29 (dd, $J = 16,7; 11,3$ Hz, 1H, H-4_{ax}); 1,99 (dd, $J = 16,9; 3,3$ Hz, 2H, H-4_{eq}, H-4'_{eq}); 1,07 (d, $J = 6,1$ Hz, 2×3 H, H-9, H-11'); ¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃) $\delta = 157,2$ (1C, C-6'); 156,4 (1C, C-8'); 153,1 (2C, C-12, C-14); 152,9 (2C, C-14', C-16'); 141,2; 140,3 (2C, C-7, C-8); 137,7 (1C, C-13); 137,6 (1C, C-12'); 137,5 (1C, C-15'); 136,7 (1C, C-10); 134,4 (1C, C-4a'); 127,6 (1C, C-5); 125,7 (1C, C-4a); 122,7 (1C, C-8a); 120,1 (1C, C-5'); 116,6 (1C, C-6); 116,1 (1C, C-8a'); 105,8 (4C, C-11, C-15, C-13', C-17'); 93,2 (1C, C-7'); 73,8 (2C, C-1, C-1'); 63,8 (2C, C-3, C-3'); 60,9 (2C, C-19', C-17); 56,1 (2C, C-18', C-20'); 56,0 (2C, C-16, C-18); 55,9 (1C, C-9'); 55,6 (1C, C-10'); 35,1 (1C, C-4'); 33,2 (1C, C-4); 21,9 (1C, C-9); 21,7 (1C, C-11'). IR (KBr): 3420, 2965, 2934, 2836, 1593, 1505, 1461, 1418, 1322, 1233, 1207, 1125, 1062, 1008 cm⁻¹. Az ESI-TOF-HRMS adatok megegyeznek az (a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**192** sztereoizomer vegyületével.

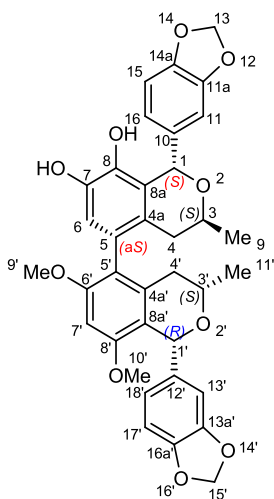
(a*R*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-1,1'-bisz(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diól [(a*R*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-193**]**



Flash kromatográfia: CHCl₃/hexán 10:0,6 → CHCl₃. HPLC: Lux i-Cellulose-5 (150×21,2 mm); *n*-hexán/(MeOH/*i*-PrOH 1:3) 80:20, 296 nm, $t_{R, \text{prep}} = 10,77$ perc. (a*R*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**193**: fehér-sárgás kristályok, 5 mg (3%); op 131-133 °C. $R_f = 0,33$

(CHCl₃/MeOH 10:0,2). $[\alpha]_D^{20} +36$ ($c = 0,17$; CHCl₃). ECD: ($c = 9,26 \times 10^{-5}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 283 (-1,38); 264 (-0,36); 245 (-6,47); 231 (4,08); 211 (20,74); 205sh (11,31); 195 (-1,58); 194 (-3,16). ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ = 6,87 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H, H-11); 6,82 (dd, $J = 8,0; 1,1$ Hz, 1H, H-16); 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-15); 6,77 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H, H-13'); 6,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-17'); 6,66 (dd, $J = 8,0; 1,1$ Hz, 1H, H-18'); 6,64 (s, 1H, H-6); 6,43 (s, 1H, H-7'); 5,98 (s, 2H, H-13); 5,96 – 5,94 (m, 2H, H-15'); 5,94 (2s, 2 × 1H, H-1, H-1'); 5,20 (bs, 1H, OH); 4,74 (bs, 1H, OH); 3,77 (s, 3H, H-9'); 3,76 – 3,73 (m, 1H, H-3); 3,72 (s, 3H, H-10'); 3,69 – 3,64 (m, 1H, H-3'); 2,39 (dd, $J = 17,1; 3,3$ Hz, 1H, H-4'_{eq}); 2,24 (dd, $J = 16,5; 3,3$ Hz, 1H, H-4'_{eq}); 2,08 (dd, $J = 16,5; 10,7$ Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,03 (dd, $J = 17,1; 11,0$ Hz, 1H, H-4'_{ax}); 1,11 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H, H-9); 1,09 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H, H-11'); ¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃) δ = 156,5 (1C, C-6'); 156,3 (1C, C-8'); 148,0; 147,7 (2C, C-11a, C-14a); 147,5, 146,8 (2C, C-13a', C-16a'); 141,5; 138,9 (2C, C-7, C-8); 136,7 (1C, C-12'); 135,5 (1C, C-4a'); 134,8 (1C, C-10); 128,9 (1C, C-5); 126,9 (1C, C-4a); 123,3 (1C, C-8a); 122,6 (1C, C-16); 122,1 (1C, C-18'); 120,6 (1C, C-5'); 116,8 (1C, C-8a'); 116,3 (1C, C-6); 109,6 (1C, C-11); 109,2 (1C, C-13'); 108,2 (1C, C-15); 107,6 (1C, C-17'); 101,3 (1C, C-13); 101,1 (1C, C-15'); 93,1 (1C, C-7'); 73,7 (1C, C-1); 73,4 (1C, C-1'); 63,9 (1C, C-3); 63,4 (1C, C-3'); 56,1 (1C, C-9'); 55,6 (1C, C-10'); 34,1 (1C, C-4'); 33,3 (1C, C-4); 21,9 (1C, C-11'); 21,6 (1C, C-9). IR (KBr): 3291, 2968, 2928, 2896, 1710, 1594, 1502, 1487, 1438, 1319, 1287, 1234, 1040, 935, 737 cm⁻¹. Az ESI-TOF-HRMS adatok megegyeznek az (a*S*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**193** sztereoizomer vegyületével.

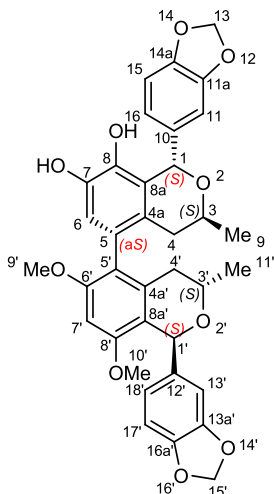
(a*S*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-1,1'-bisz(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diól [(a*S*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**193**]



Flash kromatográfia: $\text{CHCl}_3/\text{hexán}$ 10:0,6 \rightarrow CHCl_3 . HPLC: Lux i-Cellulose-5 (150×21,2 mm); *n*-hexán/(MeOH/*i*-PrOH 1:3) 80:20, 296 nm, $t_{R, \text{prep}} = 16,04$ perc. (aS,1S,3S,1'R,3'S)-**193**: fehér-sárgás kristályok, 18 mg (10%); op 131-134 °C. $R_f = 0,31$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:0,2). $[\alpha]_D^{20} -21$ ($c = 0,22$; CHCl_3). ECD: ($c = 9,18 \times 10^{-5}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 291 (-4,04); 249 (1,69); 234 (-11,72); 216 (-8,19); 198 (35,80). ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,82$ (dd, $J = 8,0$; 1,5 Hz, 1H, H-18'); 6,80 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, H-11); 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-15); 6,74 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, H-13'); 6,71 (dd, $J = 8,0$; 1,5 Hz, 1H, H-16); 6,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-17'); 6,55 (s, 1H, H-6); 6,35 (s, 1H, H-7'); 6,00 (s, 1H, H-1); 5,97 – 5,94 (m, 2H, H-13); 5,90 – 5,86 (m, 2H, H-15'); 5,80 (s, 1H, H-1'); 5,22 (bs, 1H, OH); 3,74 (s, 3H, H-9'); 3,73 – 3,69 (m, 1H, H-3'); 3,69 – 3,63 (m, 1H, H-3); 3,55 (s, 3H, H-10'); 2,49 (dd, $J = 16,5$; 10,8 Hz, 1H, H-4'ax); 2,32 (dd, $J = 16,7$; 11,1 Hz, 1H, H-4'ax); 2,05 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H, H-4'eq); 1,99 (dd, $J = 16,7$; 3,3 Hz, 1H, H-4'eq); 1,24 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-11'); 1,10 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-9); ^{13}C NMR (175 MHz, CDCl_3) $\delta = 156,7$ (1C, C-6'); 156,6 (1C, C-8'); 147,9; 147,4 (2C, C-11a, C-14a); 147,3, 146,8 (2C, C-13a', C-16a'); 141,1; 139,9 (2C, C-7, C-8); 138,2 (1C, C-12'); 135,8 (1C, C-4a'); 135,2 (1C, C-10); 127,8 (1C, C-5); 126,5 (1C, C-4a); 122,7 (1C, C-8a); 122,3 (1C, C-16); 121,8 (1C, C-18'); 120,0 (1C, C-5'); 118,7 (1C, C-8a'); 117,2 (1C, C-6); 109,3 (1C, C-11); 108,6 (1C, C-13'); 108,0 (1C, C-15); 107,9 (1C, C-17'); 101,2 (1C, C-13); 100,9 (1C, C-15'); 94,0 (1C, C-7'); 77,5 (1C, C-1'); 73,6 (1C, C-1); 70,5 (1C, C-3'); 63,7 (1C, C-3); 55,7 (1C, C-9'); 55,5 (1C, C-10'); 36,5 (1C, C-4'); 33,3 (1C, C-4); 21,8 (2C, C-11', C-9). IR (KBr): 3444, 2967, 2893, 1706, 1593, 1503, 1487,

1439, 1237, 1207, 1039, 934, 812 cm^{-1} . Az ESI-TOF-HRMS adatok megegyeznek az **(aS,1S,3S,1'S,3'S)-193** sztereoizomer vegyületével.

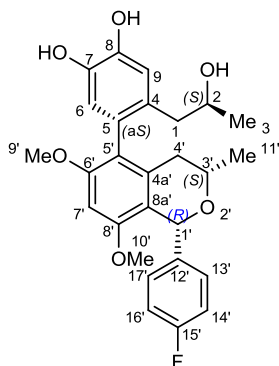
(aS,1S,3S,1'S,3'S)-1,1'-bisz(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diol [(aS,1S,3S,1'S,3'S)-193]



Flash kromatográfia: CHCl_3 /hexán 10:0,6 \rightarrow CHCl_3 . HPLC (nem szükséges a megfelelő elválasztáshoz): Lux i-Cellulose-5 (150 \times 21,2 mm); *n*-hexán/(MeOH/*i*-PrOH 1:3) 80:20, 296 nm, $t_{R, \text{prep}} = 17,23$ perc. **(aS,1S,3S,1'S,3'S)-193**: fehér-sárgás kristályok, 65 mg (36%); op 133-135 $^\circ\text{C}$. $R_f = 0,29$ (CHCl_3 /MeOH 10:0,2). $[\alpha]_D^{20} +90$ ($c = 0,21$; CHCl_3). ECD: ($c = 1,19 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 294 (3,51); 245 (-10,44); 210 (77,56); 200 (-24,38); 193 (-5,47). $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,37$ (bs, 1H, OH); 6,79 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, H-11); 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-15); 6,71 (dd, $J = 7,9$; 1,4 Hz, 1H, H-16); 6,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-17'); 6,70 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, H-13'); 6,60 (dd, $J = 8,0$; 1,6 Hz, 1H, H-18'); 6,48 (s, 1H, H-6); 6,40 (s, 1H, H-7'); 6,04 (s, 1H, H-1); 6,01 (s, 1H, H-1'); 5,94 – 5,91 (m, 4H, H-13, H-15'); 5,41 (bs, 1H, OH); 3,75 (s, 3H, H-9'); 3,72 – 3,66 (m, 2H, H-3', H-3); 3,69 (s, 3H, H-10'); 2,37 (dd, $J = 17,3$; 11,3 Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,31 (dd, $J = 16,7$; 11,2 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2,06 (dd, $J = 17,3$; 3,5 Hz, 1H, H-4'_{eq}); 2,03 (dd, $J = 16,7$; 3,4 Hz, 1H, H-4_{eq}); 1,14 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-11'); 1,12 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-9); $^{13}\text{C NMR}$ (175 MHz, CDCl_3) $\delta = 157,1$ (1C, C-6'); 156,1 (1C, C-8'); 147,7; 147,2 (2C, C-11a, C-14a); 147,5; 147,0 (2C, C-13a', C-16a'); 141,3; 140,2 (2C, C-7, C-8); 135,9 (1C, C-12'); 135,5 (1C, C-10); 134,4 (1C, C-4a'); 127,3 (1C, C-5); 125,7 (1C, C-

4a); 122,5 (1C, C-8a); 122,3 (1C, C-16); 122,1 (1C, C-18'); 120,3 (1C, C-5'); 116,1 (1C, C-6); 115,9 (1C, C-8a'); 109,4 (1C, C-11); 109,1 (1C, C-13'); 107,9 (1C, C-15); 107,8 (1C, C-17'); 101,1 (2C, C-13, C-15'); 93,2 (1C, C-7'); 73,6 (2C, C-1, C-1'); 63,9 (1C, C-3'); 63,6 (1C, C-3); 55,8 (1C, C-9'); 55,5 (1C, C-10'); 35,3 (1C, C-4'); 33,3 (1C, C-4); 21,7 (2C, C-9, C-11'). IR (KBr): 3434, 2968, 2897, 1595, 1502, 1487, 1438, 1321, 1235, 1207, 1040, 936, 814 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{NaO}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 649,2044; mért 649,2044.

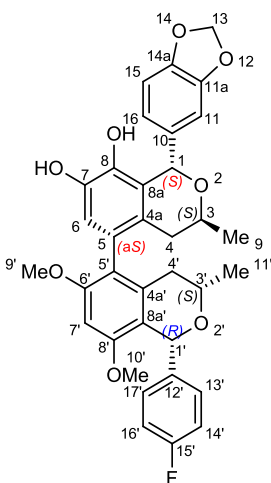
(aS)-4-[(1R,3S)-1-(4-fluorfenil)-6,8-dimetoxi-3-metilzokromán-5-il]-5-[(S)-2-hidroxipropil]benzol-1,2-diol [(aS,2S,1'R,3'S)-189]



A mono-gyűrűzárású reakcióhoz 4-fluorbenzaldehydet (1,2 ekv.) és (1S)-(+)-10-kámforszulfonsavat (0,5 ekv.) alkalmaztunk. Flash kromatográfia: hexán/aceton 1,5:1. **(aS,2S,1'R,3'S)-189**: fehér kristályok, 91 mg (88%); op 88-91 °C. $R_f = 0,58$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). $[\alpha]_D^{20} -40$ ($c = 0,24$; CHCl_3). ECD: ($c = 1,66 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 305 (0,20); 296 (-1,14); 275 (0,51); 257sh (1,47); 249 (3,08); 231 (-9,92); 225 (-8,64); 220 (-10,39); 212 (-4,02); 204 (-5,75); 199 (-1,67). Kristályosítva szobahőmérsékleten EtOAc-ból. ^1H NMR (400 MHz, aceton- d_6) $\delta = 7,70$ (bs, 1H, OH); 7,35 – 7,27 (m, 2H, H-13', H-17'); 7,05 – 6,97 (m, 2H, H-14', H-16'); 6,84 (s, 1H, H-6); 6,57 (s, 1H, H-9); 6,53 (s, 1H, H-7'); 5,82 (s, 1H, H-1'); 3,73 – 3,65 (m, 2H, H-2, H-3'); 3,68 (s, 3H, H-9'); 3,55 (s, 3H, H-10'); 2,91 (bs, 1H, OH); 2,88 (bs, 1H, OH); 2,35 – 2,29 (m, 4H, H-1, H-4'); 1,14 (d, $J = 6,1$ Hz, 3 H, H-11'); 0,92 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-3); ^{13}C NMR (100 MHz, aceton- d_6) $\delta = 162,6$ (d, $J_{\text{C-F}} = 242,4$ Hz, 1C, C-15'); 157,5 (1C, C-6') 157,1 (1C, C-8'); 144,8; 144,0 (2C, C-7, C-8); 142,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,8$ Hz, 1C, C-12'); 136,7 (1C, C-4a'); 130,8 (d, 2C, $J_{\text{C-F}} = 8,0$ Hz, C-13', C-17'); 130,7 (1C, C-4); 128,8 (1C, C-

5); 121,9 (1C, C-5'); 119,0 (1C, C-8a'); 118,7 (1C, C-9); 117,8 (1C, C-6); 114,9 (d, 2C, $J_{C-F} = 21,4$ Hz, C-14', C-16'); 94,8 (1C, C-7'); 77,2 (1C, C-1'); 70,7, 68,2 (2C, C-2, C-3'); 55,7 (1C, C-9'); 55,5 (1C, C-10'); 43,6 (1C, C-1); 36,9 (1C, C-4'); 23,6 (1C, C-3); 22,0 (1C, C-11'). IR (KBr): 3433, 2970, 1595, 1509, 1456, 1322, 1209, 830 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 491,1840; mért 491,1840.

(aS,1S,3S,1'R,3'S)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1'-(4-fluorfenil)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diól [(aS,1S,3S,1'R,3'S)-194]



A mono-gyűrűzárít 4-fluorfenil származék [(aS,2S,1'R,3'S)-189] második oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciójához piperonált (2,0 ekv.) és (1S)-(+)-10-kámforsulfonsavat (1,0 ekv.) használtunk. Flash kromatográfia: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:0,025 \rightarrow 10:0,05 \rightarrow 10:0,2. (aS,1S,3S,1'R,3'S)-194: drapp-világosbarna kristályok, 18 mg (16%); op 113-116 °C. $R_f = 0,25$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:0,2). $[\alpha]_D^{20} -28$ ($c = 0,19$; CHCl_3). ECD: ($c = 1,20 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 254 (0,47); 248 (1,04); 229 (-8,12); 220 (-13,91); 205sh (9,76); 200 (13,24). ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,28 - 7,23$ (m, 2H, H-13', H-17'); 6,93 – 6,87 (m, 2H, H-14', H-16'); 6,80 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, H-11); 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-15); 6,72 (dd, $J = 8,0$; 1,7 Hz, 1H, H-16); 6,50 (s, 1H, H-6); 6,35 (s, 1H, H-7'); 6,00 (s, 1H, H-1); 5,97 – 5,93 (m, 2H, H-13); 5,85 (s, 1H, H-1'); 5,17 (bs, 1H, OH); 3,77 – 3,69 (m, 1H, H-3'); 3,74 (s, 3H, H-9'); 3,70 – 3,62 (m, 1H, H-3); 3,50 (s, 3H, H-10'); 2,51 (dd, $J = 16,2$; 10,9 Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,33 (dd, $J = 16,7$; 11,2 Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,07 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, H-4'_{eq}); 2,00 (dd, $J = 16,7$; 3,3 Hz, 1H, H-4'_{eq}); 1,25 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-11'); 1,10 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-9); ^{13}C NMR (175 MHz, CDCl_3) δ

= 162,2 (d, $J_{C-F} = 244,9$ Hz, 1C, C-15'); 156,9 (1C, C-6'); 156,5 (1C, C-8'); 147,9; 147,4 (2C, C-11a, C-14a); 141,1; 139,8 (2C, C-7, C-8); 139,8 (d, $J_{C-F} = 2,8$ Hz, 1C, C-12'); 135,7 (1C, C-4a'); 135,2 (1C, C-10); 129,8 (d, $J_{C-F} = 8,1$ Hz, 2C, C-13', C-17'); 127,7 (1C, C-5); 126,4 (1C, C-4a); 122,7 (1C, C-8a); 122,3 (1C, C-16); 120,0 (1C, C-5'); 118,4 (1C, C-8a'); 117,1 (1C, C-6); 114,9 (d, $J_{C-F} = 21,4$ Hz, 2C, C-14', C-16'); 109,3 (1C, C-11); 108,0 (1C, C-15); 101,2 (1C, C-13); 93,9 (1C, C-7'); 77,1 (1C, C-1'); 73,6 (1C, C-1); 70,7 (1C, C-3'); 63,6 (1C, C-3); 55,7 (1C, C-9'); 55,3 (1C, C-10'); 36,5 (1C, C-4'); 33,3 (1C, C-4); 21,8 (2C, C-11', C-9). IR (KBr): 3308, 2968, 2928, 1710, 1662, 1594, 1507, 1486, 1438, 1321, 1234, 1209, 1040, 936 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{FNaO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 623,2052; mért 623,2049.

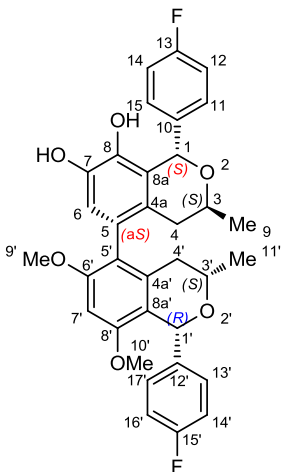
10.2.4.10 Általános leirat C-1/C-1' szubsztituált *bisz*-izokromán származékok epimerizációs reakciójára (izomerizáció)

G-módszer: a megfelelő C-1/C-1' szubsztituált *bisz*-izokromán származékot (sztereoegységes vagy sztereoizomerek keveréke, 1,0 ekv.) feloldottuk 1,4-dioxánban. Az oldathoz TfOH-at (4,0 ekv.) adtunk, és a hőmérsékletet 100 °C-ra emelve a reakcióelegyet 3 órán át kevertettük. Ezt követően az elegyet hagytuk szobahőmérsékletűre lehűlni, majd L-aszkorbinsavat (0,5 ekv.) adtunk hozzá és további 2 percig folytattuk a kevertetést. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, a visszamaradó anyagot EtOAc-tal és vízzel hígítottuk. A fázisokat választótölcsérben elválasztottuk, a vizes fázist háromszor EtOAc-tal mostuk. Az egyesített szerves fázist tömény sóoldattal mostuk, vízmentes MgSO_4 -tal szárítottuk. A szárítószert kiszűrtük, az oldószert eltávolítottuk. A nyers-terméket oszlopkromatográfiával és preparatív királis HPLC kolonnán tisztítottuk, amivel eltérő arányban további sztereoizomereket nyertünk.

H-módszer: a megfelelő C-1/C-1' szubsztituált *bisz*-izokromán származékot (sztereoegységes vagy sztereoizomerek keveréke, 1,0 ekv.) AcOH/víz (9:1) elegyében oldottuk, és az oldathoz TfOH-at (4,5 ekv.) adtunk. A reakcióelegyet 100 °C-on kevertettük, hogy elérjük a sztereoizomerek maximális konverzióját (kb. 4 óra); amit vékonyréteg-kromatográfiásan ellenőriztünk. Ezt követően a reakcióelegyet EtOAc-tal és vízzel hígítottuk. A fázisokat választótölcsérben elválasztottuk, a vizes fázist háromszor EtOAc-tal mostuk. Az egyesített szerves fázist tömény NaHCO_3 -oldattal mostuk, vízmentes MgSO_4 -tal szárítottuk. A szárítószert kiszűrtük, az oldószert eltávolítottuk. A nyers-termék oszlopkromatográfiával és preparatív királis HPLC kolonnán tisztítható (a

vékonyréteg-kromatográfiásan észlelt további sztereoizomerek nem kerültek izolálásra).

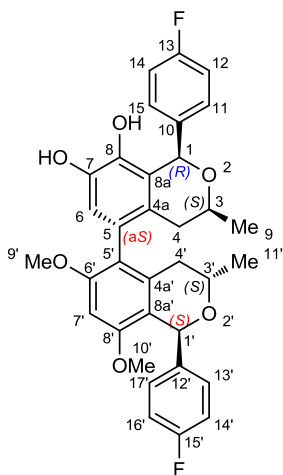
(a*S*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-1,1'-bisz(4-fluorfenil)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diól [(a*S*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-190]



G-módszerrel előállítva. Flash oszlopkromatográfia: hexán/aceton 4:1. HPLC: Lux i-Cellulose-5 (150×21,2 mm); *n*-hexán/(MeOH/*i*-PrOH 1:1) 80:20, 254 nm, $t_{R, prep} = 4,82$ perc. **(a*S*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-190**: fehér kristályok, 12 mg (6%); op 233-236 °C. $R_f = 0,48$ (hexán/aceton 1,5:1). $[\alpha]_D^{20} -39$ ($c = 0,17$; CHCl₃). ECD: ($c = 1,13 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 291 (-3,04); 276sh (-0,59); 265 (-2,06); 249 (1,77); 233sh (-7,48); 220 (-19,53); 210 (0,66); 204 (-4,02); 200 (-0,21); 194 (-4,25). ¹H NMR (700 MHz, acetone-*d*₆) $\delta = 7,32 - 7,29$ (m, 2H, H-13', H-17'); 7,29 - 7,27 (m, 2H, H-11, H-15); 7,09 - 7,05 (m, 2H, H-12, H-14); 7,03 - 6,99 (m, 2H, H-14', H-16'); 6,70 (s, 1H, H-6); 6,56 (s, 1H, H-7'); 6,04 (s, 1H, H-1); 5,80 (s, 1H, H-1'); 3,72 (s, 3H, H-9'); 3,71 - 3,65 (m, 1H, H-3'); 3,55 (s, 3H, H-10'); 3,56 - 3,52 (m, 1H, H-3); 2,45 (dd, $J = 16,3; 10,8$ Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,25 (dd, $J = 16,4; 11,2$ Hz, 1H, H-4_{ax}); 2,23 (ddd, $J = 16,3; 2,3; 1,2$ Hz, 1H, H-4'_{eq}); 2,06 - 2,02 (m, 1H, H-4_{eq}); 1,15 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-11'); 1,00 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-9); ¹³C NMR (175 MHz, acetone-*d*₆) $\delta = 162,9$ (d, $J_{C-F} = 243,2$ Hz, 1C, C-13); 162,6 (d, $J_{C-F} = 242,5$ Hz, 1C, C-15'); 157,9 (1C, C-6'); 157,2 (1C, C-8'); 142,7; 141,4 (2C, C-7, C-8); 141,9 (d, $J_{C-F} = 2,9$ Hz, 1C, C-12'); 139,4 (d, $J_{C-F} = 2,8$ Hz, 1C, C-10); 136,4 (1C, C-4a'); 131,4 (d, $J_{C-F} = 8,1$ Hz, 2C, C-11, C-15); 130,8 (d, $J_{C-F} = 8,1$ Hz, 2C, C-13', C-17'); 128,1 (1C, C-5); 126,1 (1C, C-4a); 123,4 (1C, C-8a); 121,2 (1C, C-5'); 119,1 (1C, C-8a'); 117,6 (1C, C-6); 115,2 (d, $J_{C-F} = 21,3$ Hz, 2C, C-12, C-14); 114,9 (d,

$J_{C-F} = 21,4$ Hz, 2C, C-14', C-16'); 94,9 (1C, C-7'); 77,4 (1C, C-1'); 73,8 (1C, C-1); 70,7 (1C, C-3'); 64,0 (1C, C-3); 55,8 (1C, C-9'); 55,5 (1C, C-10'); 37,0 (1C, C-4'); 34,1 (1C, C-4); 22,1 (2C, C-9, C-11'). IR KBr): 3421, 2970, 2931, 1595, 1508, 1320, 1210, 1119, 833, 792 cm^{-1} . Az ESI-TOF-HRMS adatok megegyeznek az (a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**190** sztereoizomer vegyületével.

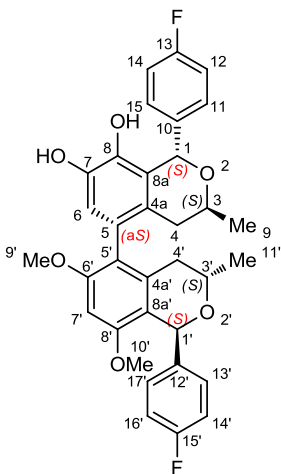
(a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-1,1'-bisz(4-fluorfenil)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diól [(a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-190**]**



G-módszerrel előállítva. Flash oszlopkromatográfia: hexán/aceton 4:1. HPLC: Lu x i-Cellulose-5 (150×21,2 mm); *n*-hexán/(MeOH/*i*-PrOH 1:1) 80:20, 254 nm, $t_{R, \text{prep}} = 7,32$ perc. (a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**190**: fehér kristályok, 14 mg (7%); op 122-125 °C. $R_f = 0,48$ (hexán/aceton 1,5:1). $[\alpha]_D^{20} -85$ ($c = 0,28$; CHCl_3). ECD: ($c = 1,08 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 313 (-0,23); 308 (0,50); 285 (-3,07); 269 (-2,16); 239 (-23,40); 228sh (-4,89); 213 (9,13); 207 (6,20); 198 (22,47); 193 (7,36). $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, aceton- d_6) $\delta = 7,38 - 7,32$ (m, 2H, H-11, H-15); 7,23 - 7,17 (m, 2H, H-13', H-17'); 7,07 - 7,04 (m, 2H, H-14', H-16'); 7,03 - 7,00 (m, 2H, H-12, H-14); 6,70 (s, 1H, H-7'); 6,59 (s, 1H, H-6); 5,92 (s, 1H, H-1'); 5,91 (s, 1H, H-1); 3,81 (s, 3H, H-9'); 3,73 (s, 3H, H-10'); 3,73 - 3,68 (m, 1H, H-3); 3,53 - 3,46 (m, 1H, H-3'); 2,40 (ddd, $J = 15,9; 10,9; 1,4$ Hz, 1H, H-4_{ax}); 2,31 (dd, $J = 17,0; 11,1$ Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,18 (ddd, $J = 15,9; 2,2; 1,0$ Hz, 1H, H-4_{eq}); 2,09 (dd, $J = 17,0; 3,4$ Hz, 1H, H-4'_{eq}); 1,13 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-9); 1,01 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-11'); $^{13}\text{C NMR}$ (175 MHz, aceton- d_6) $\delta = 162,8$ (d, $J_{C-F} = 243,2$ Hz, 1C, C-15'); 162,7 (d, $J_{C-F} = 242,2$ Hz, 1C, C-13); 158,5 (1C, C-6'); 156,9 (1C, C-8'); 143,0;

141,6 (2C, C-7, C-8); 141,4 (d, $J_{C-F} = 2,9$ Hz, 1C, C-10); 139,8 (d, $J_{C-F} = 2,9$ Hz, 1C, C-12'); 135,6 (1C, C-4a'); 131,2 (d, $J_{C-F} = 8,1$ Hz, 2C, C-11, C-15); 131,1 (d, $J_{C-F} = 8,1$ Hz, 2C, C-13', C-17'); 127,3 (1C, C-4a); 127,1 (1C, C-5); 125,1 (1C, C-8a); 121,4 (1C, C-5'); 116,7 (1C, C-6); 116,6 (1C, C-8a'); 115,2 (d, $J_{C-F} = 21,3$ Hz, 2C, C-14', C-16'); 114,9 (d, $J_{C-F} = 21,4$ Hz, 2C, C-12, C-14); 94,4 (1C, C-7'); 77,4 (1C, C-1); 73,5 (1C, C-1'); 71,0 (1C, C-3); 63,9 (1C, C-3'); 56,2 (1C, C-9'); 55,7 (1C, C-10'); 36,0 (1C, C-4'); 35,5 (1C, C-4); 22,1 (2C, C-9); 22,0 (1C, C-11'). IR (KBr): 3247, 2969, 2930, 2840, 1596, 1508, 1322, 1305, 1208, 1118, 829 cm^{-1} . Az ESI-TOF-HRMS adatok megegyeznek az (aS,1R,3S,1'R,3'S)-**190** sztereoizomer vegyületével.

(aS,1S,3S,1'S,3'S)-1,1'-bisz(4-fluorfenil)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-diol [(aS,1S,3S,1'S,3'S)-190**]**



G-módszerrel előállítva. Flash oszlopkromatográfia: hexán/aceton 4:1. (aS,1S,3S,1'S,3'S)-**190**: fehér kristályok, 36 mg (18%); op 117-120 °C. $R_f = 0,45$ (hexán/aceton 1,5:1). $[\alpha]_D^{20} +40$ ($c = 0,19$; CHCl_3). ECD: ($c = 1,11 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 289 (-3,30); (240 (-16,47); 214 (48,57); 203sh (27,34). $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, aceton- d_6) $\delta = 7,29 - 7,25$ (m, 2H, H-11, H-15); 7,22 - 7,18 (m, 2H, H-13', H-17'); 7,06 - 7,03 (m, 2H, H-12, H-14); 7,04 - 7,01 (m, 2H, H-14', H-16'); 6,70 (s, 1H, H-7'); 6,63 (s, 1H, H-6); 6,04 (s, 1H, H-1); 5,92 (s, 1H, H-1'); 3,78 (s, 3H, H-9'); 3,73 (s, 3H, H-10'); 3,58 - 3,53 (m, 1H, H-3); 3,53 - 3,49 (m, 1H, H-3'); 2,29 (dd, $J = 17,2; 11,0$ Hz, 1H, H-4'_{ax}); 2,25 (dd, $J = 16,5; 11,1$ Hz, 1H, H-4_{ax}); 2,18 (dd, $J = 17,2; 3,4$ Hz, 1H, H-4'_{eq}); 2,15 (dd, $J = 16,5; 3,7$ Hz, 1H, H-4_{eq}); 1,01 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-11'); 1,01 (d, $J =$

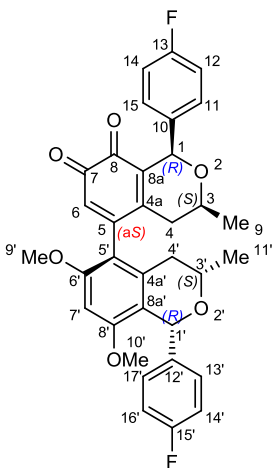
6,1 Hz, 3H, H-9); ^{13}C NMR (175 MHz, acetone- d_6) δ = 162,9 (d, J_{C-F} = 243,2 Hz, 1C, C-13); 162,8 (d, J_{C-F} = 243,2 Hz, 1C, C-15'); 158,2; 156,9 (2C, C-6', C-8'); 142,7; 141,3 (2C, C-7, C-8); 139,7 (d, J_{C-F} = 2,9 Hz, 1C, C-12'); 139,3 (d, J_{C-F} = 2,9 Hz, 1C, C-10); 135,6 (1C, C-4a'); 131,4 (d, J_{C-F} = 8,1 Hz, 2C, C-11, C-15); 131,1 (d, J_{C-F} = 8,1 Hz, 2C, C-13', C-17'); 128,1 (1C, C-5); 125,9 (1C, C-4a); 123,5 (1C, C-8a); 121,3 (1C, C-5'); 117,1 (1C, C-6); 116,7 (1C, C-8a'); 115,2 (d, J_{C-F} = 21,3 Hz, 2C, C-12, C-14, d, J_{C-F} = 21,3 Hz, 2C, C-14', C-16'); 94,3 (1C, C-7'); 73,8 (1C, C-1); 73,5 (1C, C-1'); 64,0 (1C, C-3); 63,9 (1C, C-3'); 55,9 (1C, C-9'); 55,7 (1C, C-10'); 35,8 (1C, C-4'); 34,1 (1C, C-4); 22,1 (2C, C-9, C-11'). IR (KBr): 3421, 2969, 2930, 2839, 1599, 1507, 1320, 1222, 1207, 1120, 837 cm^{-1} . Az ESI-TOF-HRMS adatok megegyeznek az (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190** sztereoizomer vegyületével.

10.2.4.11 Általános leirat pirokatechin egységet tartalmazó bisz-izokromán származékok oxidációs-redukációs reakcióira

Oxidáció: egy Erlenmeyer-lombikban a megfelelő pirokatechin egységet tartalmazó bisz-izokromán származékot (1,0 ekv.) feloldottuk MeOH:víz (5:1) elegyében, majd az így kapott áttetsző oldathoz NaIO_4 -ot (1,0 ekv.) adtunk. A reakcióelegyet néhány percen belül kétszer-háromszor körkörös mozdulatokkal összeráztuk, miközben az elegy színe pillanatszerűen mély sötétbarnává változott. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan ellenőriztük, a kiindulási anyag teljes konverzióját követően a reakcióelegyet EtOAc-tal és vízzel hígítottuk, majd a fázisokat egy választótölcsérben elválasztottuk, a vizes fázist háromszor EtOAc-tal mostuk. Az egyesített szerves fázist tömény NaHCO_3 -oldattal és tömény sóoldattal mostuk, vízmentes MgSO_4 -tal szárítottuk. A szárítószeret kiszűrtük, végül az oldószeret vákuumban eltávolítva kaptuk a kívánt *orto*-kinon bisz-izokromán származékot.

Redukció: egy Penicillines üvegben a megfelelő *orto*-kinon egységet tartalmazó bisz-izokromán származékot (1,0 ekv.) MeOH:víz (5:1) elegyében feloldottuk. A sötétbarna oldathoz L-askorbinsavat adtunk feleslegben, majd kétszer-háromszor összeráztva az üveget a reakcióelegy pillanatszerűen áttetszővé változott. A Penicillines üvegben lévő elegyet EtOAc, víz és tömény NaHCO_3 -oldat hozzáadásával összeráztuk (mikroextrakció); aminek révén a felső szerves fázis tartalmazta a pirokatechin egységet tartalmazó bisz-izokromán származékot (vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés alapján).

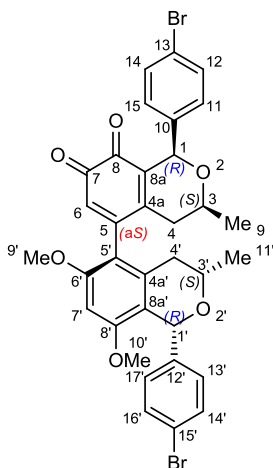
(aS,1R,3S,1'R,3'S)-1,1'-bis(4-fluorfenil)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisizokromán]-7,8-dion [(aS,1R,3S,1'R,3'S)-195]



A kapott termék további tisztítására nem volt szükség. **(aS,1R,3S,1'R,3'S)-195**: sötétbar-na kristályos anyag, 48 mg (96%); op 121-123 °C. $R_f = 0,47$ (hexán/aceton 2:1). $[\alpha]_D^{20} -106$ ($c = 0,25$; CHCl_3). ECD: ($c = 1,26 \times 10^{-4}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 485 (-0,94); 375 (2,88); 282 (0,98); 260 (-3,13); 246sh (-7,73); 222 (-25,87); 212 (-13,35); 203sh (-21,57); 196 (-30,05). Kristályosítva szobahőmérsékleten CH_2Cl_2 :aceton 1:1 elegyéből. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,47 - 7,33$; $7,30 - 7,20$ (2m, $2 \times 2\text{H}$, H-11, H-15, H-13', H-17'); $7,07 - 7,00$; $7,00 - 6,92$ (2m, $2 \times 2\text{H}$, H-12, H-14, H-14', H-16'); $6,34$; $6,26$ (2s, $2 \times 1\text{H}$, H-6, H-7'); $5,81$; $5,61$ (2s, $2 \times 1\text{H}$, H-1, H-1'); $3,89$; $3,54$ (2s, $2 \times 3\text{H}$, H-9', H-10'); $3,85 - 3,65$ (m, 2H, H-3, H-3'); $2,75$; $2,37$; $2,27$; $1,87$ (dd, $J = 16,3$; $10,6$ Hz, 1H, d, $J = 16,8$ Hz, 1H, ddd, $J = 19,0$; $10,1$; $3,9$ Hz, 1H, dd, $J = 19,0$; $2,4$ Hz, 1H, H-4, H-4'); $1,34$; $1,25$ (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-9, H-11'); $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) $\delta = 179,3$; $177,8$ (2C, C-7, C-8); $162,7$; $162,2$ (d, $J_{C-F} = 246,4$ Hz, 1C, d, $J_{C-F} = 245,1$ Hz, 1C, C-13, C-15'); $158,2$; $156,1$; $151,9$; $148,4$; $137,1$; $135,0$; $119,4$; $115,6$ (8C, C-4a, C-5, C-8a, C-4a', C-5', C-6', C-8', C-8a'); $139,3$; $136,2$ (d, $J_{C-F} = 3,0$ Hz, 1C, d, $J_{C-F} = 3,0$ Hz, 1C, C-10, C-12'); $130,1$; $129,7$ (d, $J_{C-F} = 8,4$ Hz, 2C, d, $J_{C-F} = 8,1$ Hz, 2C, C-11, C-15, C-13', C-17'); $115,4$; $114,97$ (d, $J_{C-F} = 21,5$ Hz, 2C, d, $J_{C-F} = 21,4$ Hz, 2C, C-12, C-14, C-14', C-16'); $129,6$; $93,7$ (2C, C-6, C-7'); $77,0$; $76,1$ (2C, C-1, C-1'); $70,1$; $69,5$ (2C, C-3, C-3'); $55,9$; $55,4$ (2C, C-9', C-10'); $36,4$; $35,3$ (2C, C-4, C-4'); $21,8$; $21,2$ (2C, C-9, C-11'). IR (KBr): 3434, 2973, 2932, 2844, 1661, 1595, 1509,

1326, 1211, 1117, 1069, 830, 549 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 595,1903; mért 595,1903.

(a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-1,1'-bisz(4-brómfenil)-6',8'-dimetoxi-3,3'-dimetil-[5,5'-bisz-izokromán]-7,8-dion [(a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-196]



A kapott termék további tisztítására nem volt szükség. (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**196**: sötétbar-na kristályos anyag, 49 mg (98%); op 140-143 °C. $R_f = 0,53$ (hexán/aceton 2:1). $[\alpha]_D^{20} -107$ ($c = 0,21$; CHCl_3). ECD: ($c = 7,87 \times 10^{-5}$ M; MeCN) λ [nm]; ($\Delta\epsilon$) = 276 (0,93); 228 (-41,78); 213 (6,58); 203 (-19,94). Kristályosítva szobahőmérsékleten MeOH-ból. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,47$; 7,41; 7,32; 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, d, $J = 8,3$ Hz, 2H, d, $J = 8,3$ Hz, 2H, d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H-11, H-12, H-14, H-15, H-13', H-14', H-16', H-17'); 6,34; 6,26 (2s, $2 \times 1\text{H}$, H-6, H-7'); 5,78; 5,58 (2s, $2 \times 1\text{H}$, H-1, H-1'); 3,88; 3,56 (2s, $2 \times 3\text{H}$, H-9', H-10'); 3,84 – 3,66 (m, 2H, H-3, H-3'); 2,74; 2,37; 2,28; 1,87 (dd, $J = 16,1$; 10,8 Hz, 1H, d, $J = 16,0$ Hz, 1H, ddd, $J = 18,9$; 10,1; 3,8 Hz, 1H, d, $J = 19,1$ Hz, 1H, H-4, H-4'); 1,33, 1,25 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-9, H-11'); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) $\delta = 179,2$; 177,7 (2C, C-7, C-8); 158,1; 156,1; 151,7; 148,6; 142,5; 139,3; 136,7; 135,0, 122,3; 121,3; 119,0; 115,6 (12C, C-4a, C-5, C-8a, C-10, C-13, C-4a', C-5', C-6', C-8', C-8a', C-12' C-15'); 131,7; 131,2; 130,1; 129,9 (8C, C-11, C-12, C-14, C-15, C-13', C-14', C-16', C-17'); 129,6; 93,6 (2C, C-6, C-7'); 77,0; 76,1 (2C, C-1, C-1'); 70,1; 69,5 (2C, C-3, C-3'); 55,9; 55,4 (2C, C-9', C-10'); 36,3; 35,2 (2C, C-4, C-4'); 21,7; 21,2 (2C, C-9, C-11'). IR (KBr): 3445, 2971, 2930, 2842, 1660, 1594, 1487,

1345, 1326, 1209, 1070, 1012, 816 cm^{-1} . ESI-TOF-HRMS: m/z számított $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 715,0301; mért 715,0298.