



Antioxidáns hatású természetes eredetű vegyületek szintézise

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Kónya Krisztina

Témavezető: Prof. Dr. Antus Sándor

Synthesis of natural compounds with antioxidant properties

PhD theses

Krisztina Kónya

Supervisor: Prof. Dr. Sándor Antus

Debreceni Egyetem,
Természettudományi Kar
Debrecen, 2005

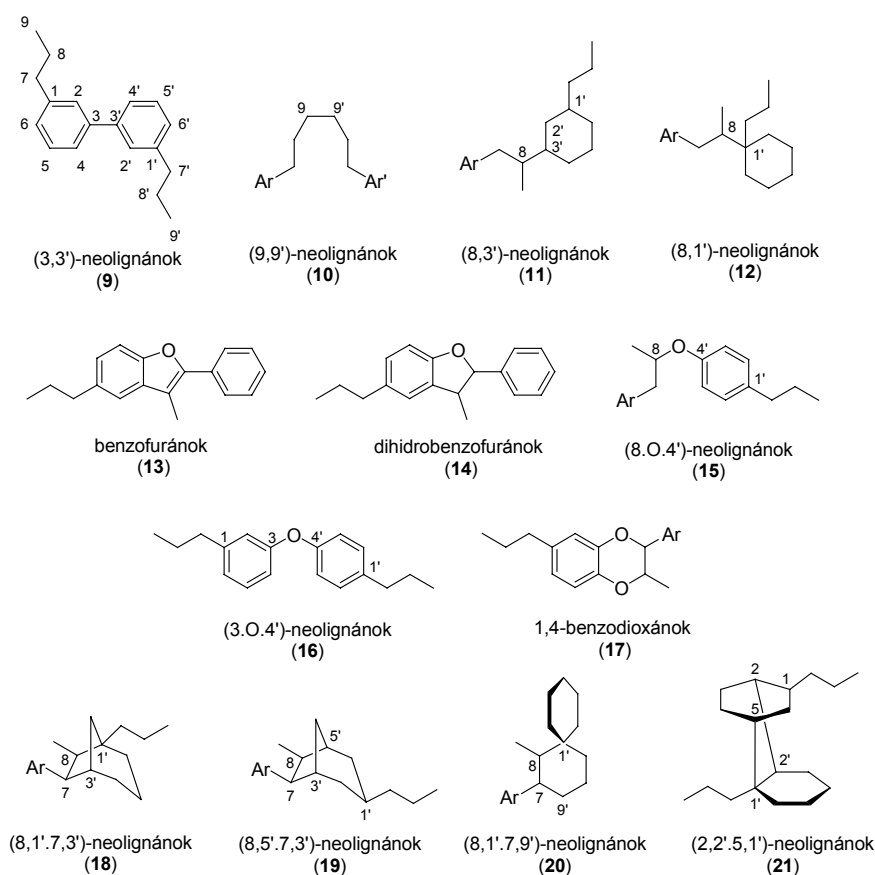
„Soha ne úgy gondolj tanulmányaidra, mint kötelességre, hanem mint irigylésre méltó lehetőségre, megismerni a szépség felszabadító erejét a szellem birodalmában saját kedvedre és a közösség hasznára, amelyhez későbbi munkád tartozik.”

Albert Einstein

1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

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

A természetes eredetű vegyületek egyik farmakológiailag is értékes csoportját a neolignánok képezik. Szerkezetük alapján több mint tizenöt csoportba oszthatók, és ezeken belül további alcsoportokat is megkülönböztetnek. Az osztályozásuk – hasonlóan a lignánokhoz – az aril-propanoid egységek kapcsolódási pontja alapján történik. A legfontosabb csoportok az alábbiak (1. ábra):



1. ábra

E változatos szerkezetű vegyületeknek figyelemre méltó biológiai hatásuk is van. Doktori munkám során a **14** típusú 2,3-dihidrobenzo[b]furan- és a **15** típusú 8.O.4'-vázis neolignánok, valamint a **17** típusú 1,4-benzodioxán származékok szintézisével és a 8.O.4'-vázis neolignánok esetében antioxidáns hatásuk vizsgálatával is foglalkoztam.

2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

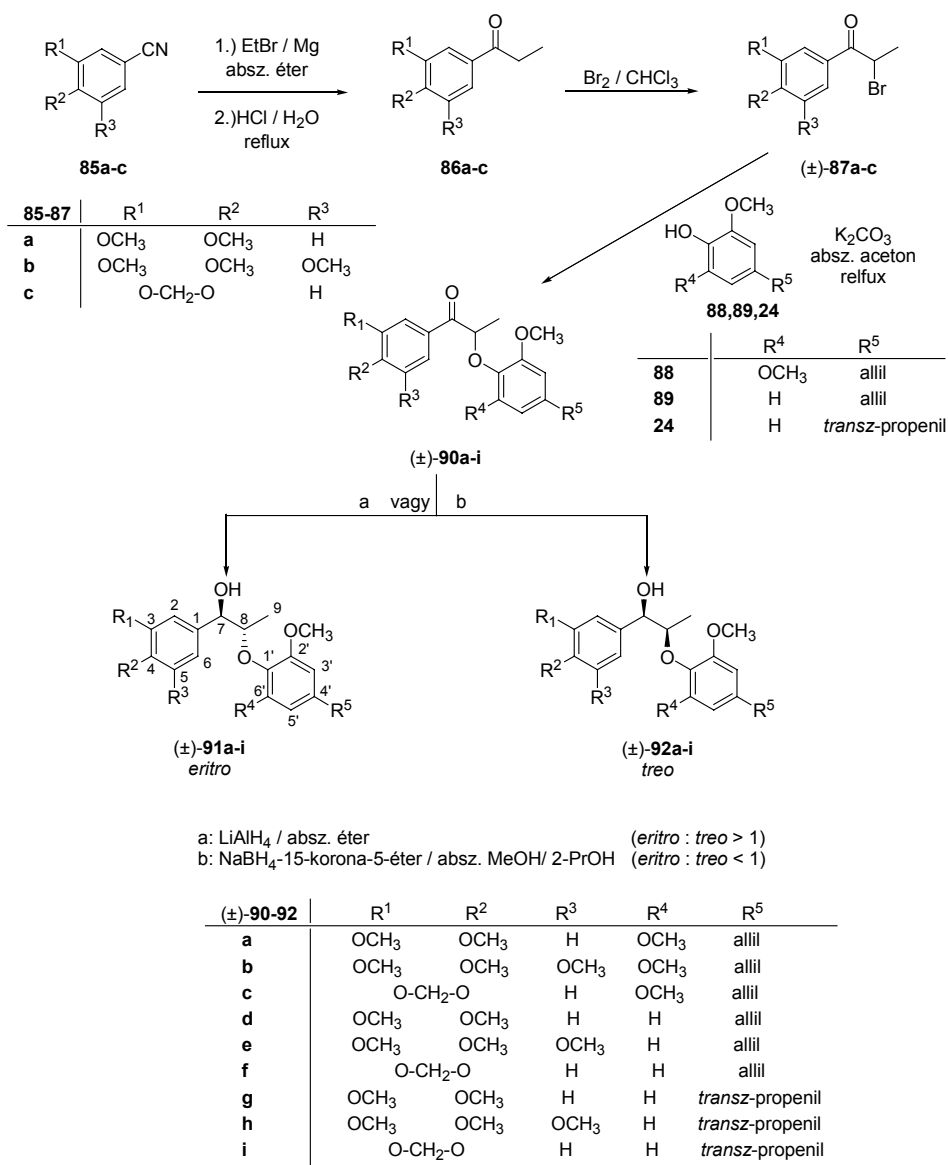
Szintetikus munkánk során a modern preparatív szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit egyaránt alkalmaztuk. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére kromatográfiát, míg a reakcióelegyek tisztítására a klasszikus és flash oszlopkromatográfiát, valamint preparatív

vékonyréteg kromatográfiát alkalmaztunk. Az előállított vegyületeink karakterizálására, azonosítására és szerkezetük igazolására a hagyományos analitikai eljárások (olvadáspont, és fajlagos forgatóképesség meghatározása) mellett rutinszerűen alkalmaztuk a modern HPLC kromatográfiás, ^1H -és ^{13}C -NMR és CD spektroszkópiai módszereket. Vegyületeink antioxidáns hatásának vizsgálatához egészséges egyének véréből izolált polimorfonukleáris leukocitákon (PMNL) végeztük. Ezeket az E-vitamin átlagos vérplazma szintjének megfelelő végkoncentrációban ($25\ \mu\text{M}$) 37°C -on vegyületeinkkel előinkubáltuk, majd forbolmirisztát-acetáttal történő aktiválást követően a O_2^- termelésüket citokróm C segítségével spektrofotometriásan mértük.

3. Az értekezés új tudományos eredményei

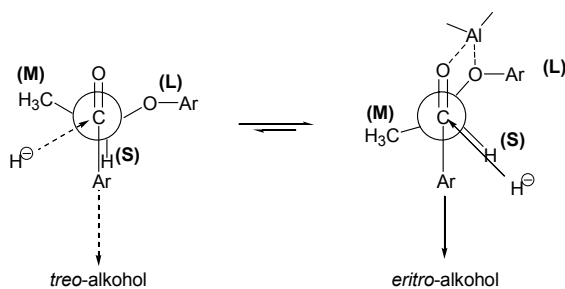
3.1. 8.O.4'-neolignánok szintézise és antioxidáns hatásuk vizsgálata

A polifenolok családjába tartozó flavonolignánok szabadgyökfogyó tulajdonságát már leírták az irodalomban, de érdekes módon a 8.O.4'-neolignánok ezen sajátosságát eddig még nem vizsgálták meg. Minthogy szerkezetük alapján joggal feltételeztük, hogy a *Silybum marianumból* nyert 2,3-dihidrobenzo[b]furán és 1,4-benzodioxán vázas flavonolignánokhoz hasonlóan antioxidáns hatásúak, ezért a biológiailag aktív O-heterociklusok körében végzett vizsgálatainkat folytatva a PMNL szuperoxid-anion (O_2^-) termelésére kifejtett hatásuk vizsgálatához a természetben előforduló **91a-d,g** *eritro*- és **92 g,h** *treo*-8.O.4'-neolignán származékokat, valamint a hatás szerkezet összefüggések vizsgálatának szélesítése érdekében e származékok rokonvegyületeit (**91e,f,h,i**; **92a-f,i**) állítottuk elő. Az irodalomban leírt racém α -bróm-propiofenon származékokat [(\pm)-**87a-c**] a megfelelő **85a-c** nitril származékokból Grignard-reakciót követő brómozással nyertük. E vegyületeket a **88,89,24** fenollokkal kálium-karbonát jelenlétében, acetonban forralva a megfelelő (\pm)-**90a-i** ketonokhoz jutottunk, melyek sztereokontrollált lítium-alumínium-hidrides redukciója az *eritro*-(\pm)-**91a-i** alkoholokat adta többségi termékként (2. ábra).



2. ábra

A kisebb mennyiségben kapott *threo*-származékoktól [(±)-**92a-i**] való elválasztásukat preparatív rétegekromatográfiával oldottuk meg. A *threo*-alkoholok [(±)-**92a-i**] esetében a hidrid-reagens nátriumionját 15-korona-[5]-éterrel komplexálva a „csupasz” hidrid reagenst nyertük, melynek támadása a Cram-szabálynak megfelelően már a *threo*-alkoholt szolgáltatja (3. ábra).

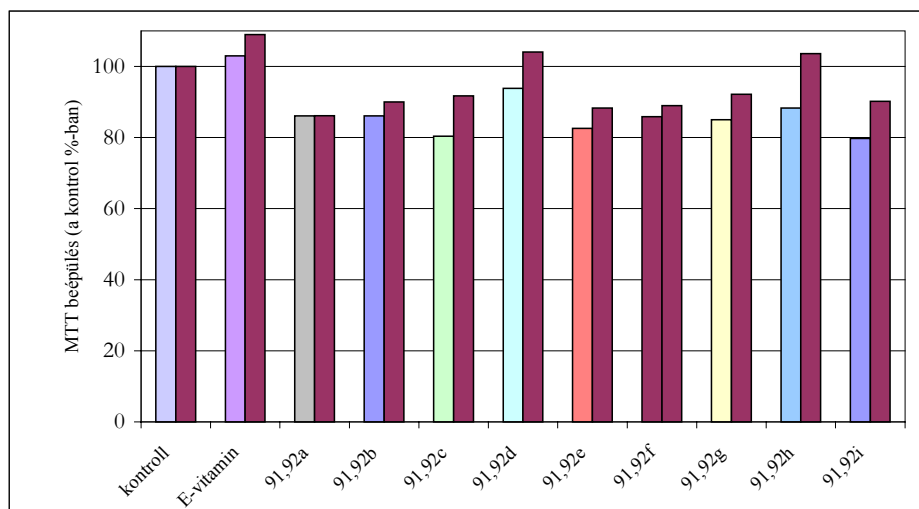


3. ábra

Az így nyert vegyületek antioxidáns tulajdonságát humán polimorfonukleáris leukociták (PMNL) szuperoxid-anionon (O₂⁻) termelésére kifejett hatásuk alapján tanulmányoztuk. Mint ismeretes a

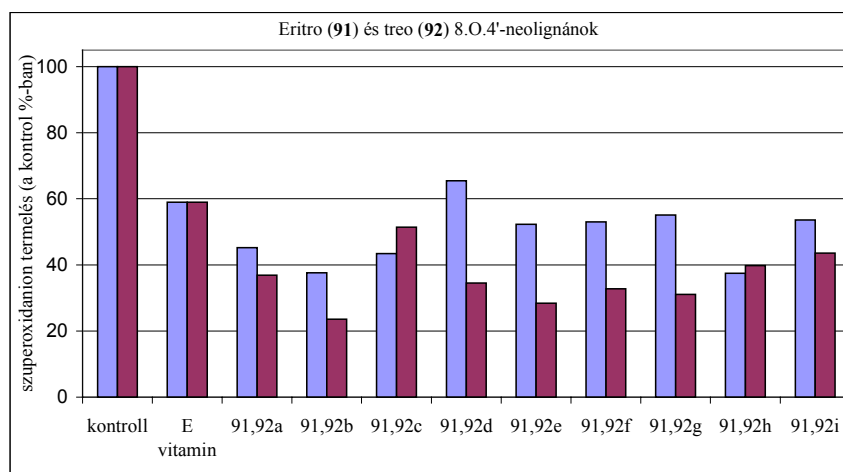
humán keringési rendszerben a polimorfonukleáris leukociák (PMNL) a forbol-mirisztát-acetát (PMA) hatására a protein kináz C (PKC) és a NADPH-oxidáz (redukált nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát-oxidáz) enzimekre gyakorolt hatás révén $O_2^{\cdot-}$ termelnek.

A **91,92a-i** racém 8.O.4'-neolignánok, mint azt a 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium-bromid (MTT) beépülésének mérése mutatta, 25 μ M-os koncentrációban nem toxikusak és 100 μ M koncentrációban is csak 20-25%-kal csökkentették az MTT beépülést, így a 25 μ M-os koncentrációban végzett kísérleteknél a $O_2^{\cdot-}$ -termelés változása kizárólag vegyületeink antioxidáns tulajdonságával kapcsolatos (4. ábra).



4. ábra

A PMA-stimulálta $O_2^{\cdot-}$ -termelést 25 μ M-os koncentrációban valamennyi vegyület (**91,92a-i**) szignifikánsan csökkentette, és 10 perccel a stimulációt követően 25-70% közötti gátlást tapasztaltunk. A vegyületek antioxidáns kapacitása 30 perccel a stimulációt követően is még számottevő volt, de annak időbeni változása arra utalt, hogy a molekula szerkezete és antioxidáns hatása között egyértelmű összefüggés van. Az *eritro*- és a *treo*-sorozatba tartó vegyületek szabadgyökfogó képessége ugyanis különbözött (5. ábra).



5. ábra

A **92c** *treo*-származék kivételével a *treo*-származékok bizonyultak a hatékonyabbnak, és a gátlóhatás mértéke a **92a,b,e,f,g** vegyületek esetében a 60%-ot is meghaladta. A leghatékonyabbnak a **92b** származék bizonyult. Ez jó egyezésben a korábbi megfigyeléseinkkel arról tanúskodott, hogy a szuperoxidion termelés gátlása és a vegyület lipidoldékonysága között összefüggés van. A metoxi-csoportok számának növelése ugyanis fokozta a molekula lipidoldékonyságát és ezáltal megkönnyítette a sejtmembránba való behatolását, ahol a membránhoz kötött NADPH-oxidáz hatására a szuperoxidion termelődik. A **92e** és **92h** gátlóhatásban megmutatkozó szignifikáns különbség is arra utalt, hogy az allil-láncot tartalmazó vegyületek sejtmembránba való illeszkedése kedvezőbb.

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

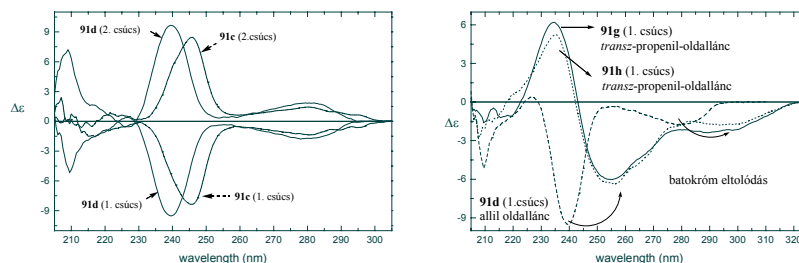
3.2. 8.O.4'-neolignánok rezolválása és enantioszelektív szintézise

A racém *eritro*- és *treo*-alkoholok rezolválását HPLC-s körülmények között királis stationer fázison (Chiralcel OD) oldottuk meg. A kromatográfias körülményeket optimalizálva *n*-hexán : 2-propanol = 90:10 eluens összetételnél 0,9, 0,5 ml/perc áramlássebességnél a racémátok többségénél alapvonal elválást tapasztaltunk (1. táblázat).

Vegyület	t _{R1}	k'1	t _{R2}	k'2	α	R _s
91a	20.81	3.94	21.77	4.17	1.06	0.91
92a	29.84	6.08	-	-	-	-
91b	17.38	3.13	18.43	3.37	1.08	0.95
92b	22.49	4.34	32.93	6.82	1.57	5.32
91c	10.08	1.39	13.29	2.16	1.55	5.33
92c	14.40	2.42	17.39	3.13	1.29	3.49
91d	20.81	3.94	26.84	5.37	1.36	4.18
92d	24.84	4.90	37.92	8.00	1.63	6.28
91e	17.97	3.27	-	-	-	-
92e	19.75	3.69	25.76	5.11	1.39	3.43
91f	10.97	1.60	12.89	2.06	1.28	3.24
92f	14.68	2.48	-	-	-	-
91g	23.60	4.60	31.76	6.54	1.42	4.71
92g	27.31	5.48	36.25	7.6	1.39	3.67
91h	21.65	4.14	28.48	5.76	1.39	3.98
92h	23.11	4.48	30.25	6.18	1.38	4.00
91i	12.68	2.01	17.60	3.18	1.58	6.17
92i	15.35	2.64	16.15	2.83	1.07	1.07
91j^a	19.75	3.11	20.93	3.36	1.03	1.42
92j^a	19.79	3.12	21.52	3.48	1.12	1.84
91jOAc^a	11.47	1.39	12.77	1.66	1.20	2.24
92jOAc^a	12.13	1.53	-	-	-	-
91fOAc	8.46	0.76	8.84	0.84	1.10	0.99
92fOAc	8.93	0.86	9.53	0.99	1.15	1.27

1. táblázat

Az online HPLC-CD detektálási technikát használva vegyületeink (kivéve: **91e**, **92a**, **92f**) online HPLC-CD kromatogramját is rögzítettük 230 és 245nm-en. Az áramlást a CD-jel maximumán állítottuk meg és 200-350 nm tartományban felvettük a vegyületek CD spektrumát, amely lehetővé tette e vegyületek egyértelmű abszolút konfigurációjának meghatározását (6. ábra).



6. ábra.

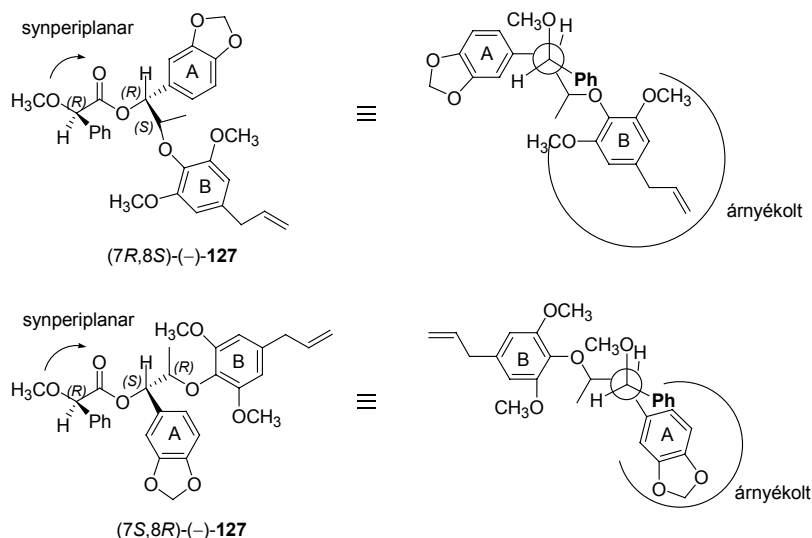
A

B

A: Az **91d** (folyamatos vonal) és **91c** (pontozott vonal) enantiomerjeinek első és második eluálódó csúcsaihoz tartozó LC/CD spektrumok. B: Az **91g** (folyamatos vonal) és **91h** (pontozott vonal) spektrumainak összehasonlítása az **91d** (szaggatott vonal) spektrumával

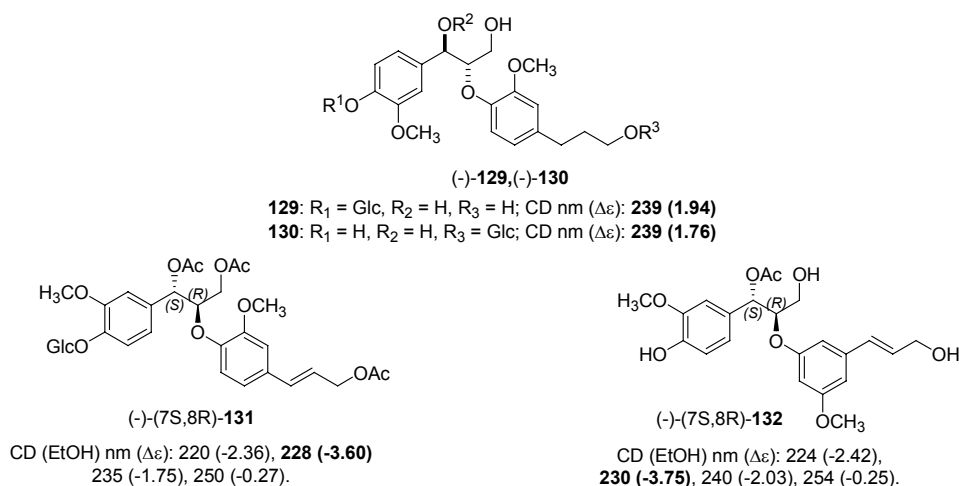
Az irodalomban 8.O.4'-neolignánok abszolút konfigurációját eddig vagy Horeau vagy Mosher által leirt módon $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópiával határozták meg. Úgy gondoltuk, hogy a Mosher-módszer preparatív léptékű változata nemcsak alkalmas lehet a **91a-i** és **92a-i** neolignánok enantiomerjeinek előállítására, hanem az *R*-(-)- α -metoxi-fenilecetsavval képzett diasztereomerek ^1H és $^{13}\text{C-NMR}$ vizsgálata további bizonyítékul is szolgálhat a később említendő kiroptikai összefüggésünk helyességének igazolására is.

Az *eritro*- és *treo*-neolignánok közül elkészítettük néhány (**91c**, **92c**, **e**, **i**) *R*-(-)- α -metoxi-fenilecetsavval képzett diasztereomerét. A racém (\pm)-**91c** neolignánt (*R*)-(-)- α -metoxifenilecetsavval [(*R*)-(-)-MPA, **125**] reagáltatva a (*7R*,*8S*)-(-)-**127** és (*7S*,*8R*)-(-)-**127** diasztereomer észtereket állítottuk élő, melyek oszlopkromatográfiás elválasztása nem jelentett problémát (7. ábra).



7. ábra

A Mosher észterekből nyert neolignánszarmazékok CD adatait elemezve megállapítottuk, hogy az *eritro*- és *treo*-8.O.4'-típusú neolignánok abszolút konfigurációja és kiroptikai viselkedése között is egyszerű összefüggést fogalmazhatunk meg. Az A gyűrűt magába foglaló szubsztituált benzol kromofor 1L_a és 1L_b sávjaihoz tartozó Cotton-effektusok pozitívak (negatívak) az *eritro*-sorban $7R,8S$ ($7S,8R$), a *treo*-sorban pedig $7R,8R$ ($7S,8S$) abszolút konfiguráció esetén. E szabály alapján több természetben előforduló 8.O.4'-típusú neolignán irodalomban leírt abszolút konfigurációját módosítanunk kellett (8. ábra).

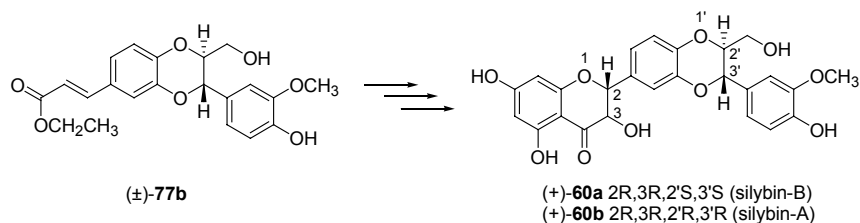


8. ábra

Így Matsuda és Kikuchi által a *Lonireca graciliper* var. *glandulosa* Maxim leveléből izolált $(-)-129$ és $(-)-130$ 8.O.4'-neolignán származékét ($7S,8R \rightarrow 7R,8S$), valamint Greca és munkatársai által az *Arum italicum*-ből nyert, a B gyűrűn *transz*-propenil oldalláncú $(-)-131$ *eritro*-8.O.4'-neolignán és $(-)-132$ a 8.O.3'-neolignán származék konfigurációját ($7R,8S \rightarrow 7S,8R$) (8. ábra).

3.3. 2-Hidroximetil-1,4-benzodioxánok enzimkatalizált rezolválása

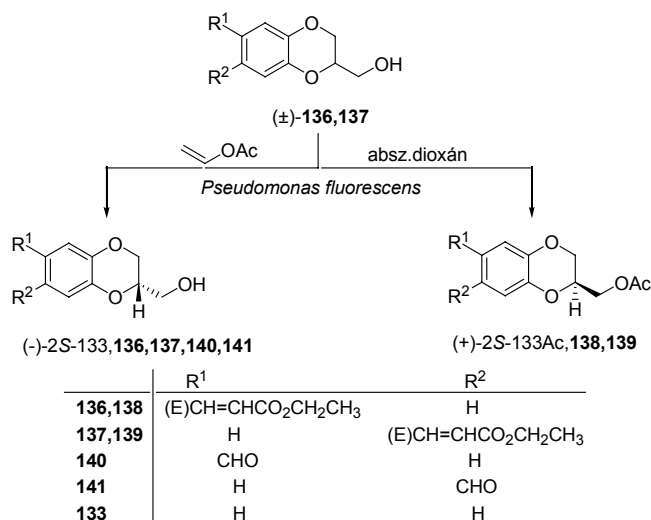
Korábbi kutatásaink azt mutatták, hogy a **77b** 1,4-benzodioxán származék alkalmas kiindulási anyag a májvédőhatású silybin-A, -B (pl. **77b** \rightarrow **60a**, **60b**) szintéziséhez (9. ábra). Minthogy e többlépéses transzformáció egyes lépései az 1,4-benzodioxán gyűrűrendszer kiralitás centrumait nem érintették, így kézenfekvőnek látszott, hogy a silybin-A, -B-hez kapcsolódó hatás-szerkezet összefüggések alaposabb tisztázása érdekében e vegyület (**77b**) rezolválásával behatóbban foglalkozunk.



9. ábra

Az enantiomerek **[(-)-77b és (+)-77b]** hozzáférhetőségét *Pseudomonas fluorescens* lipáz enzim katalizálta kinetikus rezolválással kívántuk biztosítani. Meglepő módon a **(±)-77b** 1,4-benzodioxán származék nem volt szubsztrátja ennek az enzimnek, jöllehet a 2-hidroximetil-1,4-benzodioxán (**133**) esetében a visszamaradó **(-)-133** alkoholt 99% optikai tisztasággal nyertük. Az enzim aktív centrumának alaposabb megismerése érdekében, ezért különféle 1,4-benzodioxán származék **(136,137,140,141,142,143,158)** enantioszelektív acilezési reakcióját tanulmányoztuk.

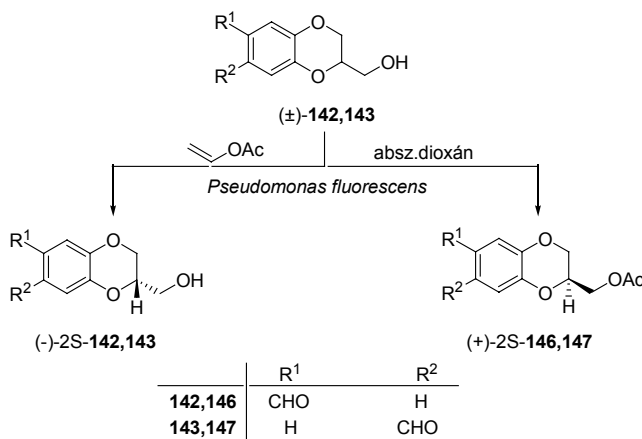
A **136,137** észterek esetében absz. dioxánban vinil-acetáttal végzett acilezési kísérletek kromatográfias követése azt mutatta, hogy a 2-hidroximetil-1,4-benzodioxán (**133**) esetében tapasztaltnál **[(±)-133 → (+)-133Ac**: konverzió: 62%, reakcióidő: 13.5 óra] számottevően lassabban, de a kívánt acetilszármazékok keletkeztek **[136 → (+)-138, 137 → (+)-139]** (10. ábra).



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

10. ábra

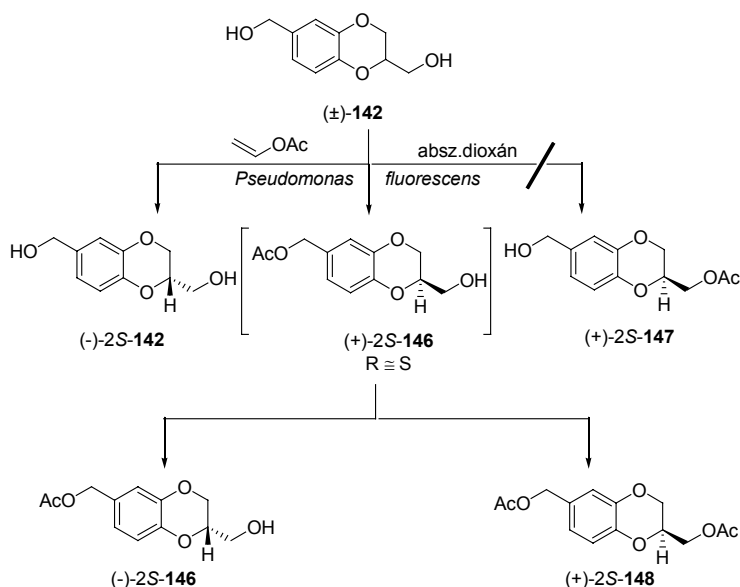
A 45%-os konverziót ugyanis csak 214 óra után értük el. A visszamaradó alkoholokat **[(-)-136,-137]** a megfelelő acetilszármazékoktól oszlopkromatográfiával választottuk el. Az abszolút konfigurációjukat kémiai korrelációval, az optikai tisztaságukat, pedig Chiralcel OJ típusú kolonnán HPLC-vel határoztuk meg. A szubsztituens térigényét csökkentve megvizsgáltuk, hogy milyen az enzim aktív centrumához való illeszkedés a **140** és **141** aldehid származékok esetében (11. ábra).



Vegyület	Idő (óra)	Konverzió (%)	Alkoholok (142,143) ee (%)	Acetátok (146,147) ee (%)	E
142	97	45	65	75	14
143	97	48	73	57	7,7

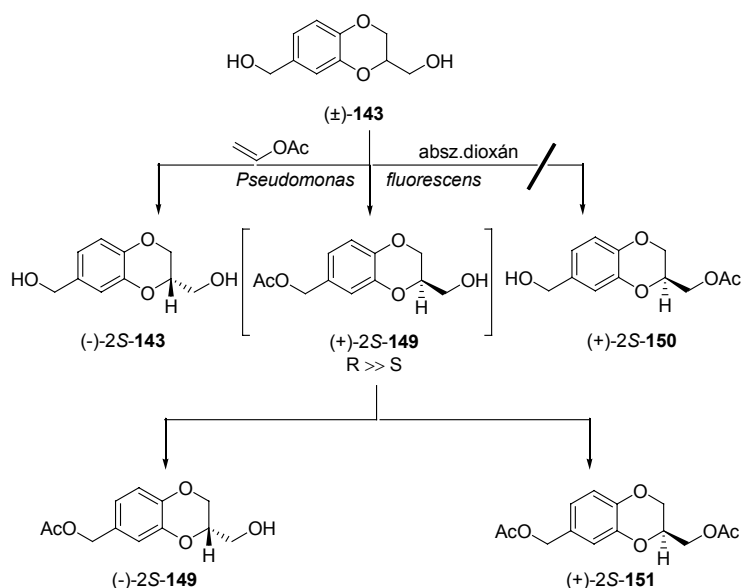
11. ábra

Ezen kísérletek azt mutatták, hogy az R^1 szubsztituens térkitöltésének csökkentése nem, míg az R^2 szubsztituens esetében is csak csekély mértékben befolyásolta az enzim királis felismerését. Az enzim aktív centrumának topológiájáról további érdekes információt szolgáltatottak a megfelelő bisz-hidroximetil-1,4-benzodioxánokkal [(±)-**142**, (±)-**143**] végzett kinetikus rezolválási kísérleteink is (12. és 13. ábra).



Vegyület	Idő (óra)	Konverzió (%)	Alkohol (142) ee (%)	Monoacetát (146) ee (%)	Diacetát (148) ee (%)	E
142	167	67	11	75	67	-
(±)- 146	167	50	-	76	61	9,2

12. ábra



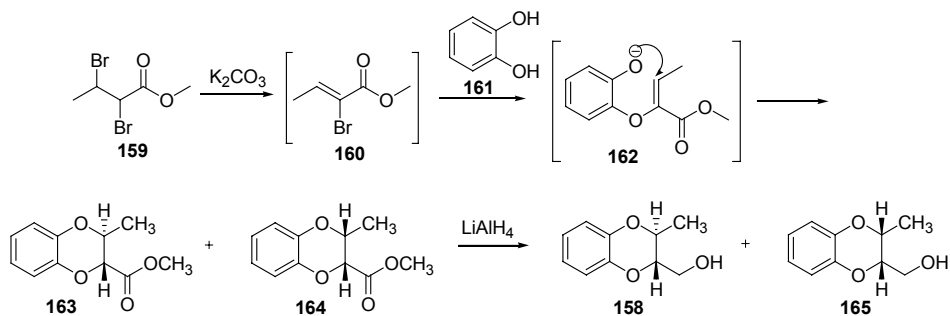
Vegyület	Idő (óra)	Konverzió (%)	Alkohol (143) ee (%)	Monoacetát (149) ee (%)	Diacetát (151) ee (%)	E
143	167	66	33	42	87	-
(±)-149	167	55	-	97	59	15

13. ábra

E vegyületekkel (**142,143**) végzett kísérleteink egyrészt megerősítették a (\pm)-**140,141** aldehidek esetében megfogalmazott megállapításainkat, másrészt rámutattak arra is, hogy a reakciócentrum és a kiralitás centrum közötti távolság növelésével az enzim enantiomer felismerése számottevően csökken.

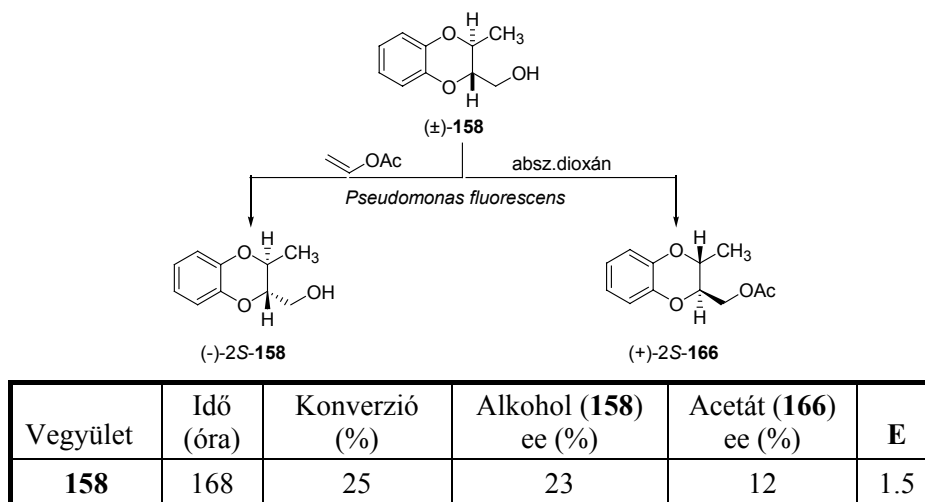
A vegyületeink abszolút konfigurációját (*S*) a kutatócsoportunk által megfogalmazott kiroptikai szabály [1L_b -CD (-) \rightarrow heterogyűrű helicitása *M* \rightarrow abszolút konfiguráció *S*] alapján, optikai tisztaságukat pedig királis stationer fázisú HPLC-vel (Chiralcel OJ) határoztuk meg.

Mínt hogy a fenti eredmények azt mutatták, hogy a (\pm)-**77a,b** esetében az 1,4-benzodioxángyűrű C-3-as szénatomjához kapcsolódó nagy térigényű 4-hidroxi-3-metoxifenil csoportja akadályozta meg az enzim-szubsztrát komplex kialakulását [(\pm) -**77a** \rightarrow (+)-**134** vagy (\pm)-**77b** \rightarrow (+)-**135**], ezért célszerűnek látszott e szubsztituens térigény csökkentésének hatását is megvizsgálni. E vizsgálatokhoz a *transz*-2-hidroximetil-3-metil-1,4-benzodioxánt (**158**) az irodalomban leírt módon, 14. ábrán vázolt úton állítottuk elő.



14. ábra

A *transz* vegyület (**158**) esetében 25%-os konverziót csak 168 óra után sikerült elérnünk. Ez is azt igazolta, hogy az enzim-szubsztrát komplex kialakulását a C-3 helyzetű szénatomhoz kapcsolódó csoport térigénye jellemzően befolyásolja (15. ábra).



15. ábra

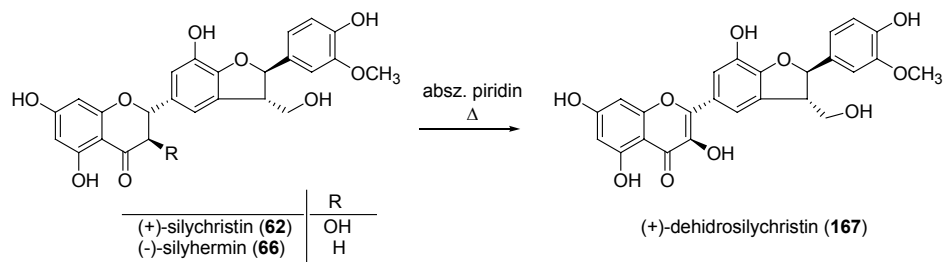
A reakcióban keletkező acetilszármazék [(+)-2S-166] csekély optikai tisztasága (12%), pedig arra utalt, hogy az enzim aktív centrumához való illeszkedés meglehetősen kicsi. Kísérleteink eredményeit az irodalomban közöltekkel összevetve megállapítottuk, hogy az aromásgyűrű különböző térigényű és polaritású szubsztituensei nem akadályozzák meg ez enzim-szubsztrát komplex kialakulását és minden esetben az *R* konfigurációjú enantiomer acileződik gyorsabban, de a szelektivitás mértéke erősen szubsztituens függő. Lényegesen nagyobb szubsztituens effektust az 1,4-dioxángyűrű C-3 szubsztituense esetében tapasztaltunk. A hidrogénatomnak metilcsoportra történő cseréje az $E+S \rightleftharpoons ES$ egyensúlyt erősen a szubsztrát irányába tolta el, míg a nagy térkitöltésű arilcsoport jelenlétekor az enzim-szubsztrát komplex már ki sem alakult.

3.4. 3-Hidroximetil-benzo[b]furánok enzimkatalizált kinetikus rezolválása.

A (+)-silychristin abszolút konfigurációjának meghatározása

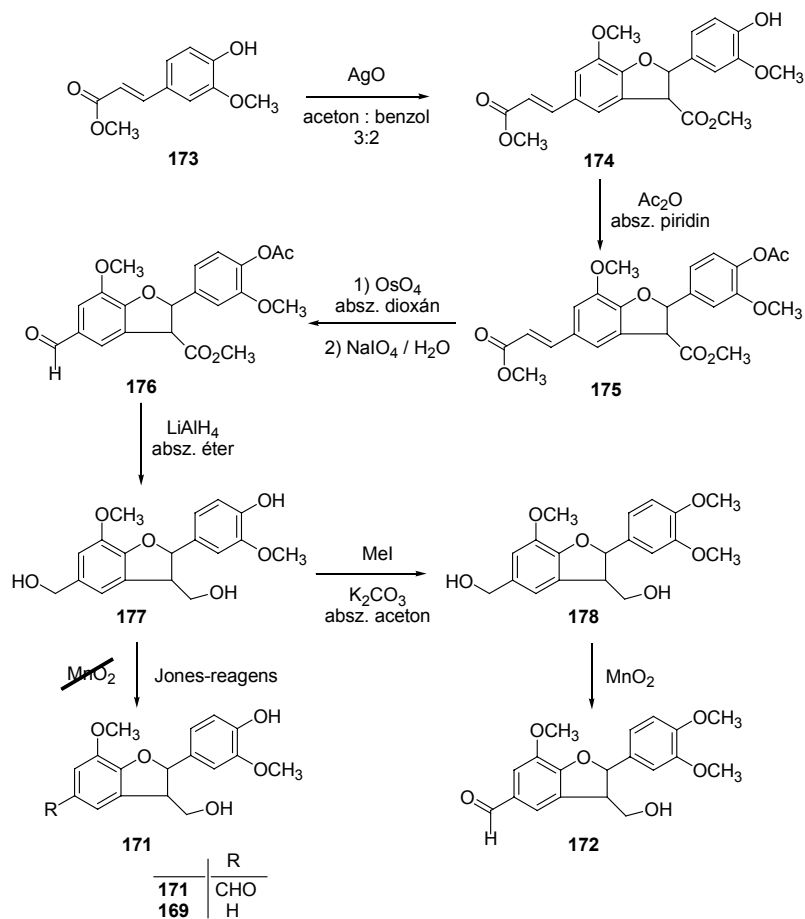
A 3-hidroximetil-2,3-dihydrobenzo[b]furán váz számos flavano- és neolignán származék építőeleme, így e szerkezeti elem a Legalon[®] egyik hatóanyagában a (+)-silychristinben (**62**) és 3-dezoxiszármazékában a (+)-silyherminben (**66**) is felismerhető.

Ez utóbbi vegyület racém formában történő előállítását a **80** aldehidszármazékból kiindulva a kutatócsoportunk oldotta meg. Úgy gondoltuk, hogy e vegyületnek enantiomertiszta (2*R*,3*S* vagy/és 2*S*,3*R*) formában történő előállítása megteremthetné a lehetőségét e természetes anyagok teljes szintézisének, valamint a feltételezett abszolút konfigurációjuk igazolásának.



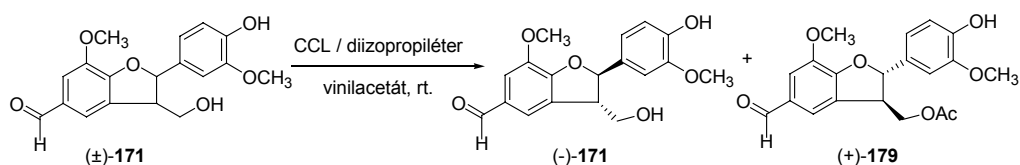
16. ábra

A kutatócsoportunk tapasztalatai alapján kézenfekvő volt, hogy az említett enantiomerek előállítását a **171** 2,3-dihidrobenzo[b]furán aldehidszármazék enzimkatalizált kinetikus rezolválásával oldjuk meg. Az enzimkatalizált kísérleteinkhez e vegyületet és metiléterét [(±)-**171**,**172**] a ferrulasav metilészteréből (**173**) kiindulva a kutatócsoportunk által már leírt úton nyerhető racém **175** észterszármazékon keresztül állítottuk elő (17. ábra).



17. ábra

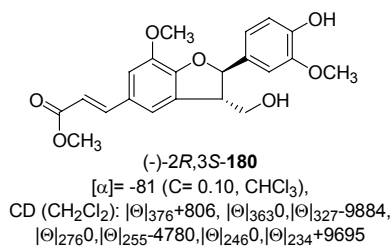
E vegyületek enzimkatalizált kinetikus rezolvását a (±)-**169** 2,3-dihidrobenzo[b]furán származéokra optimalizált reakció körülményeket között kíséreltük meg. Az átalakulást folyadékkromatográfias módszerrel is követtük.



Vegyület	Idő (óra)	Konverzió (%)	Alkohol		E
			(-)-169,171 ee (%)	(+)-170,179 ee (%)	
(±)-169	96	52	84	84	36
(±)-171	30	37	23	63	5,5

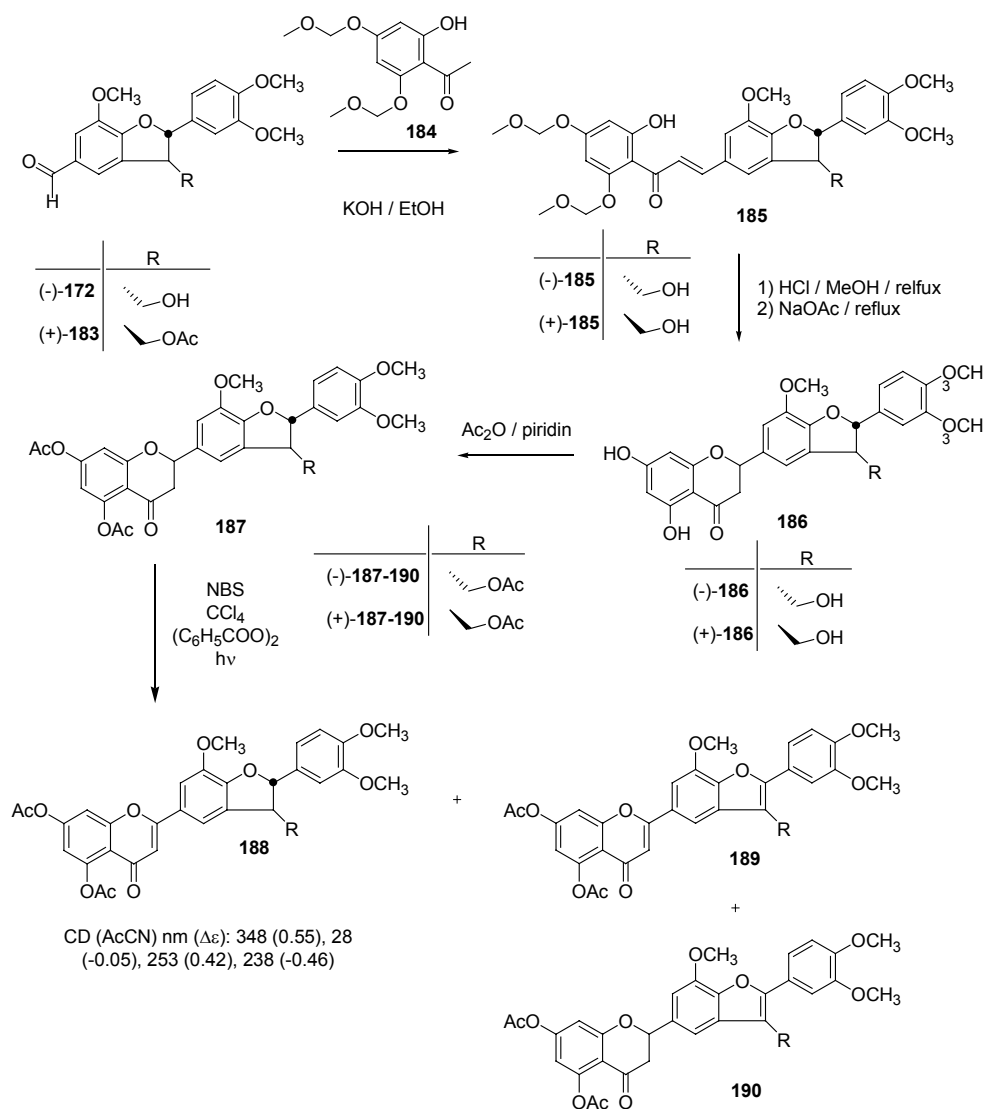
18. ábra

Kísérleteink azt mutatták, hogy 30-40 órás reakcióidő után az enzim meglepő módon elveszítette az aktivitását és az átalakulás 30-40%-os konverziónál befejeződött. A visszamaradó balraforgató alkoholt a jobbraforgató acetilszármazéktól oszlopkromatográfiával választottuk el és a vegyületek optikai tisztaságát, valamint abszolút konfigurációját a *Ziziphus jujuba*-ból izolált az endotél sejtek prostaciklin termelését jelentősen (25%) fokozó (-)-2*R*,3*S*-**180** észterszármazékkal végzett kémiai korrelációval határoztuk meg (19. ábra).



19. ábra

Az acilezési kísérleteink arról tanúskodtak, hogy a formilcsoport bevitele számottevően meggátolta a szubsztrátumnak az enzim aktív centrumához való illeszkedését. Így a **171** aldehidszármazék enantiomerjeit optikailag tiszta formában előállítani nem tudtuk. Jóllehet a (+)-silychristin (**62**) és a (+)-silyhermin (**66**) enantiomerjeinek előállításáról ezért le kellett mondanunk, de a **172** aldehidszármazék 30-40%-os optikai tisztaságú enantiomerjeik felhasználásával szintetizált modell vegyületek [(+)- és (-)-**188**] a (+)-silychristin (**62**) kiroptikai spektroszkópiával történő abszolút konfiguráció meghatározását tették lehetővé.



20. ábra

A 20. ábrán feltüntet úton nyert (+)-**188** flavonszarmazék CD adatait összevetve a dehidrosilychristinével (**167**) megállapítottuk, hogy abszolút konfigurációja ellentétben a Zanarotti által megadottakkal nem $2R,3R,2'S,3'S$ hanem $2R,3R,2'S,3'R$.

4. Publikációk / Publications

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények / Papers underlying the Theses

1. Kónya, K.; Varga, Zs.; Antus, S. Antioxidant properties of 8.O.4'-neolignans. *Phytomedicine*, **2001**, *8*, 454-459
2. Kónya, K.; Varga, Zs.; Antus, S. Egyszerű szintézisút az antioxidáns tulajdonságú 8.O.4'-típusú neolignánok előállítására. *Magyar Kémikusok Lapja*, **2002**, *108*, 273-275
3. Kónya, K.; Kiss-Szikszai, A.; Kurtán, T.; Antus, S. Enantiomeric separation of racemic neolignans on Chiralcel OD and determination of their absolute configuration with online circular dichroism. *Journal of Chromatographic Science*, **2004**, *42*, 478-483
4. Kónya, K.; Kurtán, T.; Kiss-Szikszai, A.; Juhász, L.; Antus, S. A General CD Method for the Configurational Assignment of *erythro*-8.O.4'-Neolignans. *Arkivoc*, **2004**, *xiii*, 72-78 (<http://arkat-usa.org>)
5. Kónya, K.; Kiss-Szikszai, A.; Kurtán, T.; Antus, S. Kinetic resolution of 2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxanes. *Tetrahedron Asymmetry*, (közlemény összeállítás alatt)
6. Kónya, K.; Kiss-Szikszai, A.; Kurtán, T.; Antus, S. Revision of absolute configuration of (+)-silychristin possessing liver protective activity. *Tetrahedron Letters*, (közlemény összeállítás alatt)

Egyéb közlemények / Other papers

7. Krohn, K.; Elsasser, B.; Antus, S.; Kónya, K.; Ammermann, E. Synthesis and structure-activity relationship of antifungal coniothyriomycin analogues. *Journal of Antibiotics*; **2003**, *56*, 296-305

Tudományos rendezvényeken bemutatott munkák / Presentations at scientific meetings

Előadások / Oral lectures

1. Kónya, K. Kísérletek optikailag aktív 8.O.4'-típusú neolignánok enantioszelektív előállítására. Tudományos Diákköri Konferencia (Debrecen, 1998. április 23.)
2. Kónya, K.; Juhász, L.; Antus, S. Kísérletek 4',8-típusú neolignánok enantioszelektív szintézisére. MTA Flavonoidkémiai Munkabizottság előadóülése (Debrecen, 1998. november 2-3.)
3. Kónya, K. Kísérletek 8.O.4'-típusú neolignánok enantioszelektív előállítására. Országos Diákköri Konferencia (Veszprém, 1999. április 7-9.)
4. Kónya, K.; Czompa, A.; Újhelyi, L.; Kiss, A.; Balla, J.; Kakuk, Gy.; Antus, S.; Varga, Zs. A silybin hatása a protein kináz C transzlokációjára, a NADPH-oxidáz aktivitására és az apoptózisra

a PMA stimulálta humán neutrofilekben. Gyógynövények kutatása és felhasználása 2002 (Kecskemét, 2002. november 13-15.)

5. Kónya, K.; Kiss-Szikszai, A.; Kurtán, T.; Antus, S. O-heterociklusos vegyületek kinetikus rezolválása. MTA Flavonoidkémiai Munkabizottság Tudományos Előadótalálkozója (Budapest, KKKI, 2003. december 3.)
6. Juhász, L.; Kónya, K.; Kurtán, T.; Antus, S.; Kinetikus rezolválás az O-heterociklusok körében. Elméleti Szerveskémiai Munkabizottsági ülés (Budapest, KKKI, 2005. január 27.)

Posztterek / Posters

1. Kónya, K. Enantioselective Synthesis of 8.O,4'-type of neolignans. 37th IUPAC Congress and 27th GDCh General Meeting (Németország, Berlin, 1999. augusztus 14-19.)
2. Kónya, K.; Varga, Zs.; Antus, S. 8,4'-Oxyneolignán származékok hatása a neutrofilek PMA stimulálta szuperoxidánion ($O_2^{\cdot-}$) termelésére. (MÉT, Szeged, 2001. június 6-8.)
3. Kónya, K.; Kiss-Szikszai, A. Synthesis, HPLC and Antioxidant Properties of 8.O.4'-Neolignans. XXII Corso Avanzato in Chimica Farmaceutica e Seminario Nazionale per Dottoranti "E. Duranti" (Italy, Urbino, 2002, július 1-5.)
4. Kónya, K.; Antus S.; Varga Zs.; Kiss-Szikszai, A. 8.O.4'-Neolignanok szintézise, HPLC-s tulajdonságaik és antioxidáns hatásuk vizsgálata. Gyógynövények kutatása és felhasználása 2002 (Kecskemét, 2002. november 13-15.)
5. Kónya, K.; Kiss-Szikszai, A.; Antus, S. Hidroximetil-1,4-benzodioxán származékok enzim katalizáltkinetikus rezolválása. Vegyészkonferencia 2003 (Hajdúszoboszló, 2003. június 26-28.)
6. Kónya, K.; Kiss-Szikszai, A.; Kurtán, T.; Antus, S. Enzyme catalyzed kinetic resolution of Hydroxymethyl-1,4-benzodioxane derivatives. 9th International Conference on Circular Dichroism in Chemistry and Life Sciences (ELTE Kongresszusi Központ, Budapest, 2003. augusztus 31.–szeptember 4.)
7. Kónya, K.; Kiss-Szikszai, A.; Kurtán, T.; Antus, S. Enzyme catalyzed kinetic resolution of hydroxymethyl-1,4-benzodioxane derivatives. First German-Hungarian Workshop (Hannover, Leibnizhaus, 2004. július 5-6.)
8. Kurtán, T.; Kónya, K.; Juhász, L.; Antus, S. Lipase-catalysed kinetic resolution of hydroxymethyl-1,4-benzodioxanes and dihydrobenzo[b]furans. XXIst European Colloquium on Heterocyclic

Chemistry (Sopron, 2004. szeptember 12-15.)

9. Kónya, K.; Kiss-Szikszai, A.; Compa A.; Antus, S. Újabb adatok a *Pszeudomonas fluorescens* aktív centrumának topológiájáról. Vegyészkonferencia 2005 (Hajdúszoboszló, 2005. június 28-30.)

