

ANTUS SÁNDOR

AZ OXIGÉN-HETEROCIKLUSOKHOZ KAPCSOLÓDÓ KUTATÁSAIM NÉGY ÉVTIZEDE

TISZTELT ELNÖK ÚR! TISZTELT OSZTÁLY! HÖLGYEIM ÉS URAIM!

Mindenek előtt szeretném megköszönni a Magyar Tudományos Akadémia és a Kémiai Osztály tagjainak és közülük külön is, ajánlóimnak Lipták András, Lempert Károly, Markó László, Medziradszky Kálmán és Szántay Csaba akadémikusoknak, hogy tudományos munkásságom alapján az Akadémia tagjainak sorába fogadtak. Úgy gondolom, hogy a tudományok művelőit ennél nagyobb megtiszteltetés aligha érheti! A Kémiai Osztályon kialakult szokás követve székfoglaló előadásomban megkísérlem a rendelkezésemre álló idő alatt kutatásaim főbb irányait bemutatni.

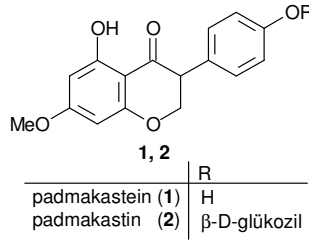
Szakmai pályafutásom kezdeteire visszatekintve meggyőződéssel kijelenthetem, hogy szerencsésnek mondhatom magamat, hogy érettségim után közvetlenül egy sikeres felvételi vizsga ellenére sem nyertem felvételt a BME Vegyészmérnöki Karára, hanem gimnáziumi osztályfőnököm, fizika és kémia tanárom, néhai Sándor János docens úr ösztönzésére már korábban megszerzett laboráns képesítem birtokában az Egyetem Szerves Kémiai Tanszékére, mégpedig Farkas Lóránd akadémikus kutatócsoportjába az ún. „Szürke laboratóriumba” kerültem. Az itt dolgozó munkatársak segítőkészen és barátsággal fogadtak és laboráns-képesítemnek köszönhetően nagyon hamar bevontak a kísérleti munkákba. Így éltem át a preparatív szerves kémiai munka első örömeit, a pirogallol benzilezése révén a tudományos felismerés első élményeként azt, hogy e vegyület mindent megfeketítő tulajdonsága hidroxilcsoportjainak benzilezésekor megszűnik, és az így nyert pirogallol-tribenziléter szolgál kiindulási anyagnak a növényekben előforduló érdekes szerkezetű vegyületek, az ún. izoflavonok szintéziséhez.

A szerves kémia iránti érdeklődésemet az a szerencsés véletlen is fokozta, hogy tanszéki segéderőként már egyetemi tanulmányaim megkezdése előtt két féléven keresztül hallgathattam Lempert professzor úr alapkollégiumi előadásait, bennük a szintetikus munka fontosságát és a gyógyszerkutatásban betöltött jelentős szerepét ismerhettem meg.

Visszagondolva, a laboránsként eltöltött év döntően meghatározta későbbi kutatói pályaválasztásomat, és ezért őszinte köszönettel tartozom a Szürke labor és a Tanszék akkori

munkatársainak.

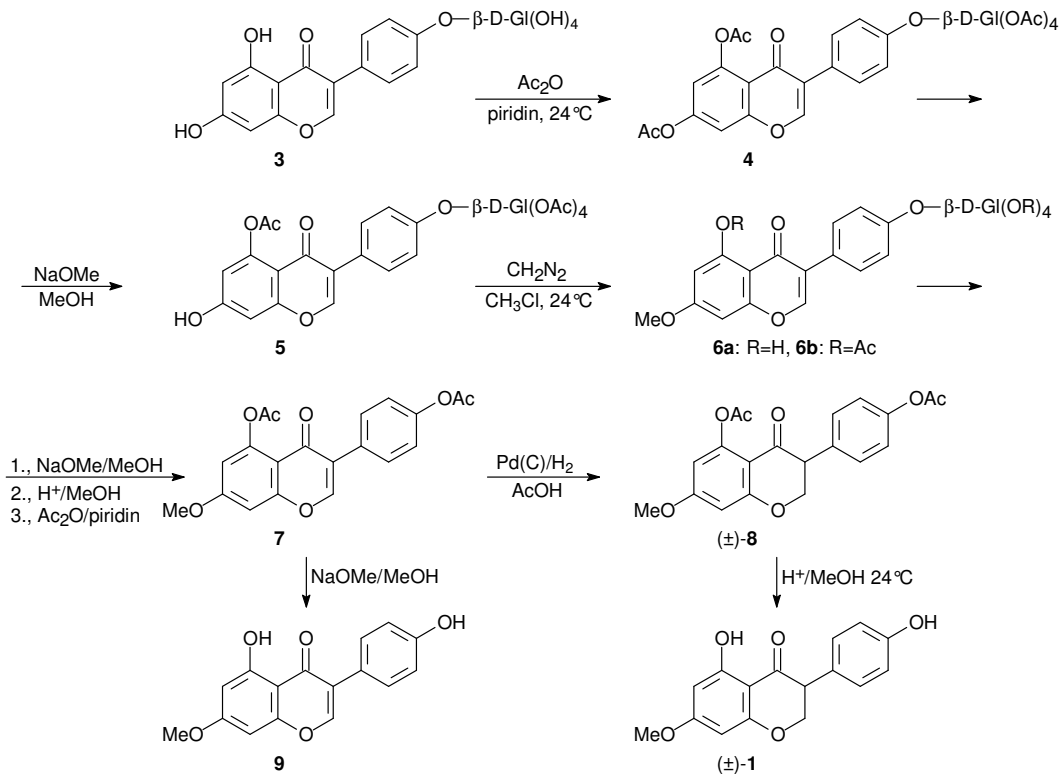
Tudományos diákkörösként, majd pedig diplomázóként is a Szürke laborban dolgoztam. A Zemplén hagyományokat ápoló kutatócsoport tudományos érdeklődése akkoriban – miként



említettem – a természetben előforduló izoflavonoidok szerkezetigazoló szintéziseire irányult. Diplomamunkám és ennek kapcsán első közleményem [1] témája is e természetes anyagcsaládhoz kapcsolódott, mégpedig a természetes eredetű izoflavanonok első két képviselőjének, a *Prunus puddum*-ból Seshadri és Narashimhachari [2] által izolált a

padmakasteinnek (1) és glükozidjának (2) szerkezetigazoló szintézise volt a diplomafeladatomban.

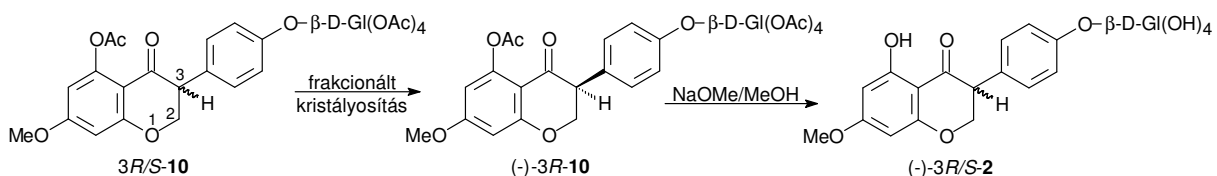
E vegyületek előállítását hazánkban is honos japánakác (*Sophora japonica*) virágából könnyen izolálható sophorikosidból (3) kiindulva oldottuk meg (1. ábra).



1. ábra. Padmakastein szintézise

Ezt egyszerű acetilézéssel a kristályosítható peracetilszármazékává (4) alakítottuk, majd kihasználva a karbonylcsoport elektronvonzó tulajdonságát a C-7 helyzetű acetilcsoportot nátriummetiláttal szelektíven lehasítottuk. Az így nyert hidroxilszármazékot (5) diazometánnal metilezve a *Prunus puddum*-ban ugyancsak előforduló prunitrin (6a) peracetátját (6b) kaptuk meg. További 3 lépésben a 7 izoflavonszármazékot állítottuk elő. Ennek különféle

oldószerekben és katalizátorokkal végzett hidrogénezési kísérleteiben azt találtuk, hogy ecetsavban a csontszén palládium katalizátoron a kettős kötés telítése lényegesen gyorsabb, mint a karbonilcsoport redukciója és így magas hozammal a kívánt izoflavanon diacetátját [(±)-**8**] kaptuk meg, melynek szerkezetét elemanalízise mellett a 60 MHz-en felvett ¹H NMR színekepe is egyértelműen igazolta. Megjegyzem, ez idő tájt NMR vizsgálatainkra csak külhoni intézetben kerülhetett sor, ezért vizsgálati mintáink levelek rejtett tartalmaként jutottak Münchenbe, Wagner professzor intézetébe, ahol a felvételek készültek. A **8** izoflavanon-diacetát elszappanosítása meglepő eredményhez vezetett. A kapott vegyület [(±)-**1**] olvadáspontja (op. 146-147°C) jelentősen eltért a padmakastein irodalmi adatától (op. 238-240°C). Hasonló eltérést tapasztaltunk a glükozid [padmakastin: op. 235-236°C (irod.) 115-117°C (talált)] esetében is, ugyanakkor mindkét esetben jó egyezést találtunk a megfelelő hidrátatlan vegyületekével (**9**: op. 239-240°C, **6a**: op. 235-236°C). Ez egyértelműen arra utalt, hogy az indiai kutatók által padmakastein és padmakastin névvel illetett vegyületek valójában a prunetin (**9**) és prunitrin (**6a**) néven már ismert izoflavanok voltak. Jóllehet az általunk szintetizált izoflavanonszármazékok [(±)-**1**, (±)-**2**] a természetben nem fordulnak elő, rezolválásuk mégis érdekes feladatnak tűnt, oly módon, hogy a



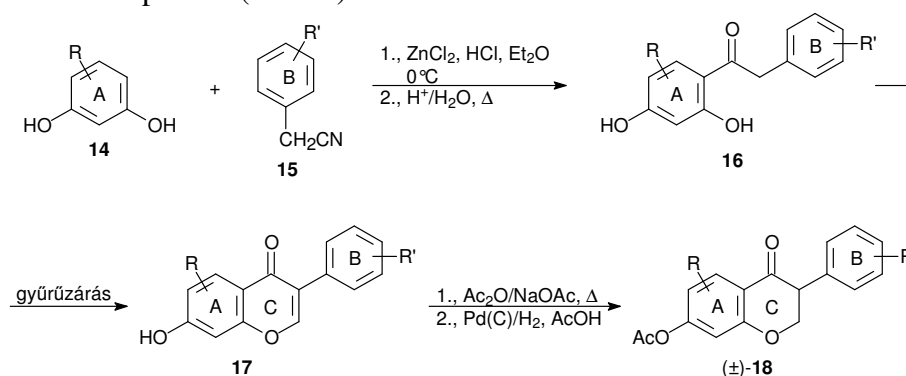
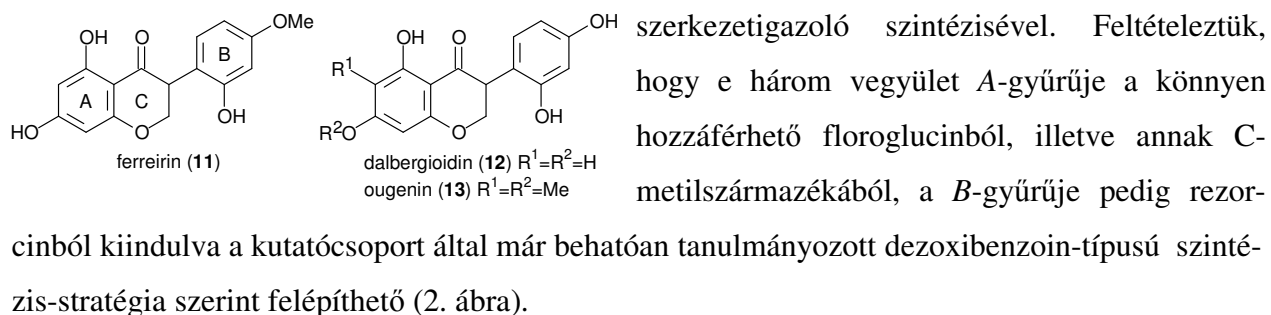
prunitrin-pentaacetát (**6b**) hidrogénezésével nyert diasztereomerek (**3R/S-10**) elválasztását frakcionált kristályosítással kíséreljük meg.

Az így nyert állandó olvadáspontú termék [(-)-**10**] az ORD színekepe alapján 3(*R*) konfigurációjú volt. Az ORD vizsgálatok további tanulsága szerint, e molekula a Zemplén-féle elszappanosítás körülményei között (**3R-10** → **3R/S-2**) gyorsan racemizálódott, azaz, ily módon diasztereoeegyes izoflavanonglükozidot előállítani nem lehetett.

A kiroptikai spektroszkópia alapjaival az ORD mérések kapcsán Kajtár professzor úr ismertetett meg A tanár-diák kapcsolatként kezdődő ismeretségünk rövidesen – mindenekelőtt Kajtár professzor egyéniségének köszönhetően – őszinte barátsággá alakult. Találkozásunk nagyban hozzájárult ahhoz, hogy nem sokkal később Günther Santzke professzor urat is megismerve a szintetikus munka mellett a kiroptikai spektroszkópia alkalmazása hosszútávon is tudományos érdeklődésem középpontjába került.

Szerencsésnek mondhatom magam azért is, hogy 1968-ban pályakezdőként is folytathattam tudományos munkámat, azáltal, hogy Farkas professzor közbenjárására a Chinoin Gyógyszergyár Szerves Kémia Tanszékre kihelyezett kutatói állásának egyikét tölthettem be. Ezért a lehetőségért őszintén hálával gondolok Farkas Lóránd (1914-1986) akadémikusra, Mezey Barna (1918-2003) akkori vezérigazgató és Mészáros Zoltán (1930-1986) ugyancsak akkori kutatási igazgató urakra.

Ekkor még csak 9 izoflavanonszármazék természetbeni előfordulását referálta az irodalom, melyek közül a fentebb említett kettőnek (**1**, **2**) előfordulását éppen mi cáfoltuk, ezért érdekesnek látszott munkánk folytatásaként e vegyületcsalád többi tagjának a szintézisével is foglalkozni, mégpedig először a ferreirin (**11**) [3], a dalbergioidin (**12**) és az ougenin (**13**) [4]

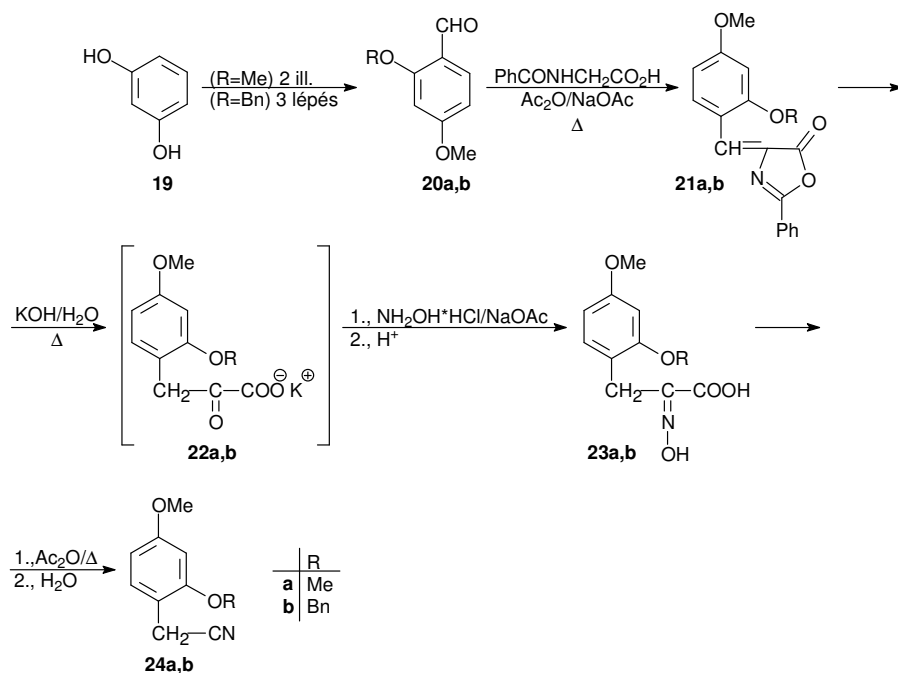


2. ábra. Izoflavanok dezoxibenzoín-típusú szintézise

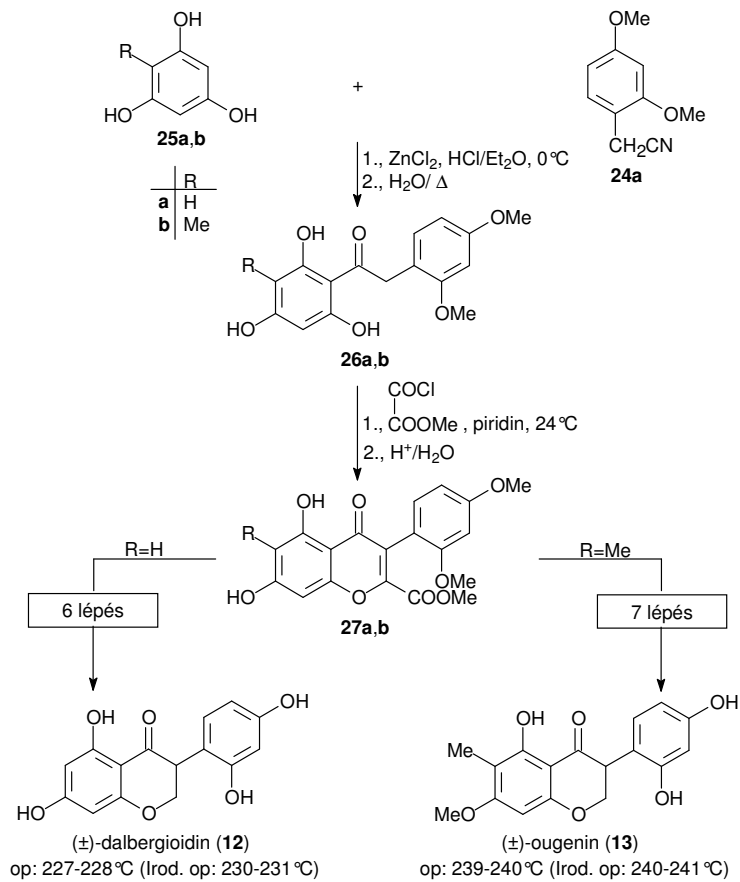
Ennél a módszernél az A- és B-gyűrűt Hoesch-reakcióval dezoxibenzoínná (**14** + **15** → **16**) kapcsoljuk össze, majd az A-gyűrű szubsztitúciós mintázata alapján megválasztott gyűrűzárással (**16** → **17**) jutunk a kívánt izoflavanhoz, melyből acetilezést követően az általunk kidolgozott módon szelektív redukcióval [**17** → (±)-**18**] racem formában jutunk a célvegyület acetátjához.

Az C-acilezéshez szükséges nitrilszármazékokat (**24a,b**) rezorcinnből (**19**) kiindulva azlakton szintézissel könnyen nyertük (3. ábra), és a florogulcinnal (**25a**), illetve annak C-metilszármazékával (**25b**) végzett Hoesch-reakció is jó termeléssel a kívánt dezoxibenzoínokhoz (**26a,b**) vezetett, melyekből számos buktató után végül a **27a,b** izoflavan-származékokon

keresztül 6, illetve 7 lépéses reakció során a dalbergioidinnal (**12**) és az ougeninnel (**13**) azonosítható vegyületeket kaptuk meg [5] (4. ábra).

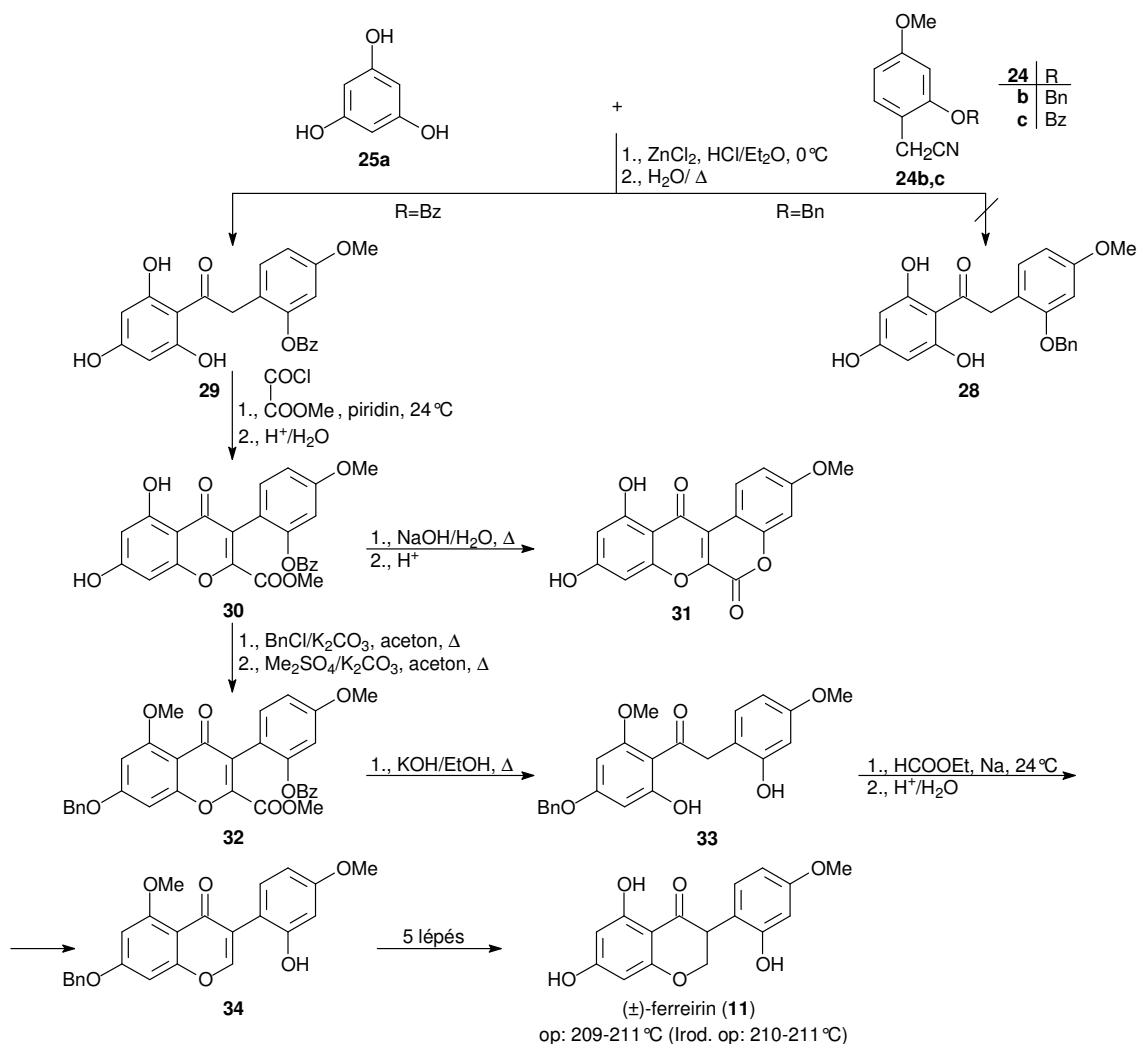


3. ábra. Benzilcianid származékok előállítása



4. ábra. Dalbergioidin és ougenin szintézise

Meglepő módon a ferreirin (**11**) szintéziséhez szükséges dezoxibenzoin (**28**) előállítása hasonló módon, azaz a **24b** benziloxinitril Hoesch-reakciójával nem volt sikeres (5. ábra).

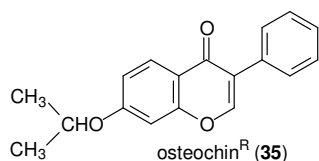


5. ábra. Ferreirin szintézise

Eredményre vezetett viszont a benzil védőcsoportnak benzoilra (**25a** + **24c** → **29**) való cseréje, majd ezt követő gyűrűzárása (**29** → **30**). Az észtercsoport hidrolízisekor fellépő laktonizáció (**30** → **31**) miatt a szintézis-stratégia módosításával a C-7 helyzetbe a könnyen eltávolítható benzil, az C-5 helyzetbe pedig metil védőcsoportot bevezetve (**30** → **32**), valamint a kromonygyűrűt lebontva már olyan dezoxibenzoinszarmazékot (**33**) nyertünk, melyből etilformiáttal fémnátrium jelenlétében végzett gyűrűzárással a kívánt izoflavonszarmazékot (**34**) kaptuk meg. E vegyületnek ferreirinné (**11**) történő átalakítása a korábbi tapasztalatok alapján már nem jelentett problémát [5].

E vegyületek szerkezetigazoló szintézisei kapcsán nemcsak életre szóló barátságot kötöttem az oxigén-herociklusos kémiával, hanem megismerkedtem a gyógyszerkutatók alapjaival is. Ugyanis, ebben az időben a Chinoin Gyógyszergyár megbízásából Nógrádi professzor

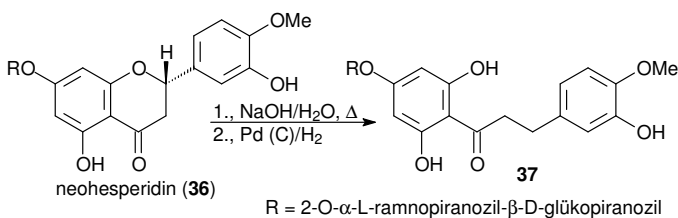
irányításával a Flavonoidkémiai kutatócsoport izoflavonoidok farmakológiai célokra történő előállításával is behatóan foglalkozott. E munkába bekapcsolódva három szabadalom [6-8] társszerzője lettem, melyek közül a 167.377 számú magyar szabadalom képezte alapját a Chinoin-Takeda kooperációban kifejlesztett első orálisan is adagolható, *osteoporosis*



gyógyítására alkalmas készítménynek, az *Osteochin^R*-nak (35).

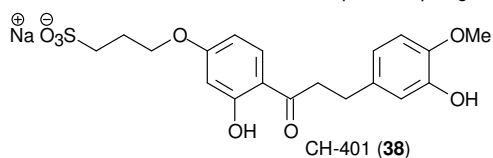
Egy másik, szintén érdekes gyógyszerkutatósi feladat, melyben részt vettem, ugyancsak a Chinoin támogatásával folyt, és egy új kalóriamentes édesítőszer kifejlesztésére irányult. A témát Horowitz és Gentili közleményei [9] alapján Farkas akadémikus kezdeményezte, aktualitását pedig az adta, hogy egy később megalapozatlannak bizonyult vizsgálat szerint a szacharin rákkeltő hatású, ugyanakkor az amerikai kutatók pedig azt találták, hogy a narancs héjából könnyen izolálható neohesperidinből (36)

szacharóznál 950-szer savra rendkívül dihidrokalkon (DHC) hatás és szerkezet tisztázására számos állítottunk elő és



két lépésben a szacharóznál 950-szer savra rendkívül dihidrokalkon (DHC) hatás és szerkezet tisztázására számos állítottunk elő és

édesebb, hőre és érzékeny 37 állítható elő. A összefüggések DHC-származékot megállapítottuk,

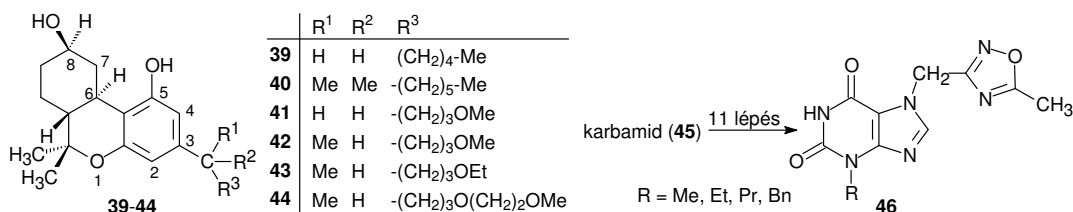


hogy az édes íz a molekula mely csoportjaihoz kötődik [10,11]. E szerkezeti elemeket összesítve a szacharóznál 1500-szor édesebb, széles hő és pH tartományban stabil 38 DHC-származékhoz jutottunk [12,13], melynek kísérleti üzemi gyártása is megindult. A CH-401-gyel jelzett molekula piaci bevezetése azonban kedvező szenzorikus és toxicitási tulajdonságai ellenére sem valósult meg, mert a szacharin rehabilitációja után a nemzetközi édesítőpiac fokozott érdeklődése a megszűnt a magasabb önköltségű molekulák iránt.

A Chinoin munkatársaival együttműködve még további két jelentős biológiai hatású és szabadalomképes farmakont állítottunk elő. Mindkét téma felvetés Korbonits dr. nevéhez fűződik.

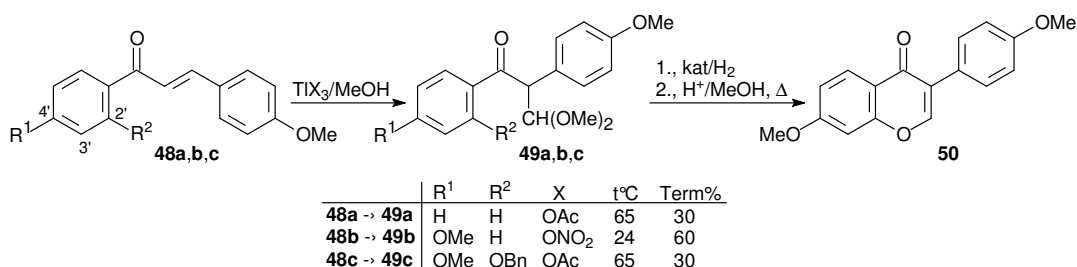
Javaslatára cannabinoidok szintézisével kezdtünk foglalkozni, mivel a 39 és 40 származékokról amerikai kutatók [14,15] azt találták, hogy a morfinnal összemérhető analgetikus hatásuk van. Minthogy nem megszokható nagy fájdalmakat is csillapító szerek iránt mind a mai napig igény van, így számos, a C-3-as helyzetű oldalláncban oxigént is tartalmazó analogonok (41-44) előállítását végeztük el [16]. E származékok a morfinét jelentősen meghaladó

fájdalomcsillapítóknak bizonyultak, sőt a 2,6-dimetilciklodextrénnel képzett zárvány-komplexük révén nemcsak a vízdoldhatóságukat, hanem a hatásukat is fokozni lehetett. Így jutottunk **43** származékhoz, melynek hatása mintegy két nagyságrenddel felülmúlta a morfinét [17,18]. A másik kutatói munkát [19], minthogy az a köhögéscsillapító hatású purinvázis vegyületek



kémiaiájának (**45** \rightarrow **46**) a területéhez kapcsolódik, jelen beszámolómban nem részletezem, de megköszönöm Korbonits Dezsőnek a kémiai tudományok doktorának és Munkatársainak az értékes szakmai együttműködést, mellyel gyógyszerkutatói ismereteim is gazdagodtak.

Alapkutatási érdeklődésünk, a japánakác izoflavanon komponensének a sophorolnak (**47**) a szintézise kapcsán a tallium(III)-sók flavonoidkémiai alkalmazása felé fordult. E természetes anyag szintézisét a ferreirinnél (**11**) szerzett tapasztalataink alapján ugyanis nem tudtuk megvalósítani, és ezért új utakat keresve figyeltünk fel Ollis, McKillop és Taylor professzorok közleményeire [20,21], melyekben a kalkonok érdekes átrendeződéssel járó átalakítását közölték, mégpedig, hogy **48a,b** kalkonok tallium(III)-acetáttal metanol forrásponjtján, vagy tallium(III)-nitráttal (TTN) már szobahőmérsékleten is közepes nyeredékkal (30, 60%) a megfelelő **49a,b** β -keto-aldehyd-dimetilacetál származékká alakíthatók. Ollis professzor munkacsoportja szerint, ha a

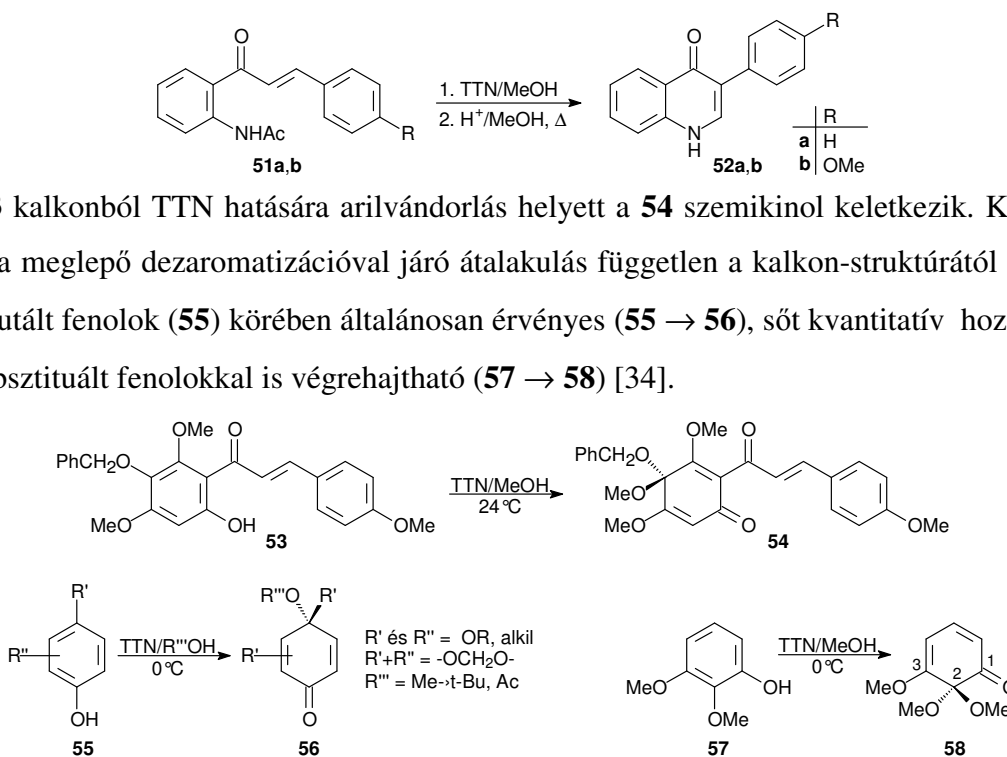


kiindulási kalkon 2'-helyzetben benziloxicsoporttal szubsztituált (**48c**), akkor ily módon három lépésben izoflavanok nyerhetők (**48c** \rightarrow **49** \rightarrow **50**).

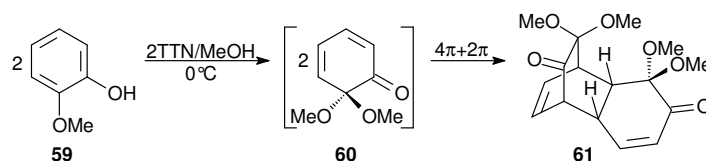
Nógrádi professzor javaslatára behatóan tanulmányozva ezt az átalakulást, megállapítottuk, hogy tallium(III)-nitráttal (TTN) metanolban az átrendeződési reakció már akkor is igen jó

hozammal (50-90%) megvalósítható, ha a kalkon 2'-helyzetű hidroxilcsoportját nem védjük, vagy ha a benzilcsoportnál egyszerűbben eltávolítható acetyl-, vagy metoximetil védőcsoportot alkalmazunk [22]. Az átalakítás sikere kizárólag a β -szénatomhoz kapcsolódó gyűrű vándorló-készségétől függ, azaz elektronküldő csoportok fokozzák, elektronszívók pedig csökkentik az átalakulás sebességét. Minthogy a természetben előforduló izoflavonok *B*-gyűrűje szinte kizárólag hidroxil- vagy alkoxycsoportokkal szubsztituált, azaz csak elektronküldő csoportjaik vannak, így számos eddig nem, vagy csak nehezen előállítható izoflavonoid szintézise vált lehetővé. E módszerrel nemcsak számos természetes eredetű izoflavonoid első szerkezetigazolós szintézisét valósítottuk meg [23-32], hanem a 2'-acetamidokalkonokból (**51a,b**) kiindulva az azaizoflavonok (**52a,b**) előállítását is megoldottuk [33].

E kutató munka során azt is megfigyeltük, hogy a 2'-hidroxilcsoporttal *para*-helyzetben szubsztituált **53** kalkonból TTN hatására arilvándorlás helyett a **54** szemikinol keletkezik. Kimutattuk, hogy ez a meglepő dezaromatizációval járó átalakulás független a kalkon-struktúrától és a *para*-szubsztituált fenolok (**55**) körében általánosan érvényes (**55** \rightarrow **56**), sőt kvantitatív hozammal az *ortho*-szubsztituált fenolokkal is végrehajtható (**57** \rightarrow **58**) [34].



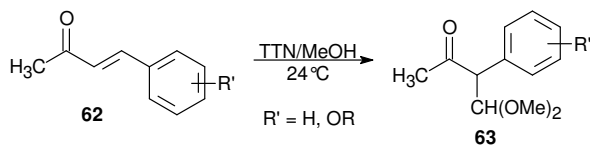
További tapasztalásunk, hogy ha a keletkező *ortho*-szemikolszarmazék C-3 helyzetben nem szubsztituált (**59** \rightarrow **60**) – lévén, hogy a molekulában egy aktivált dién és dienofil szerkezeti elem



egyszerre van jelen – akkor már szobahőmérsékleten is sztereospecifikus Diels–Alder-dimerizá-

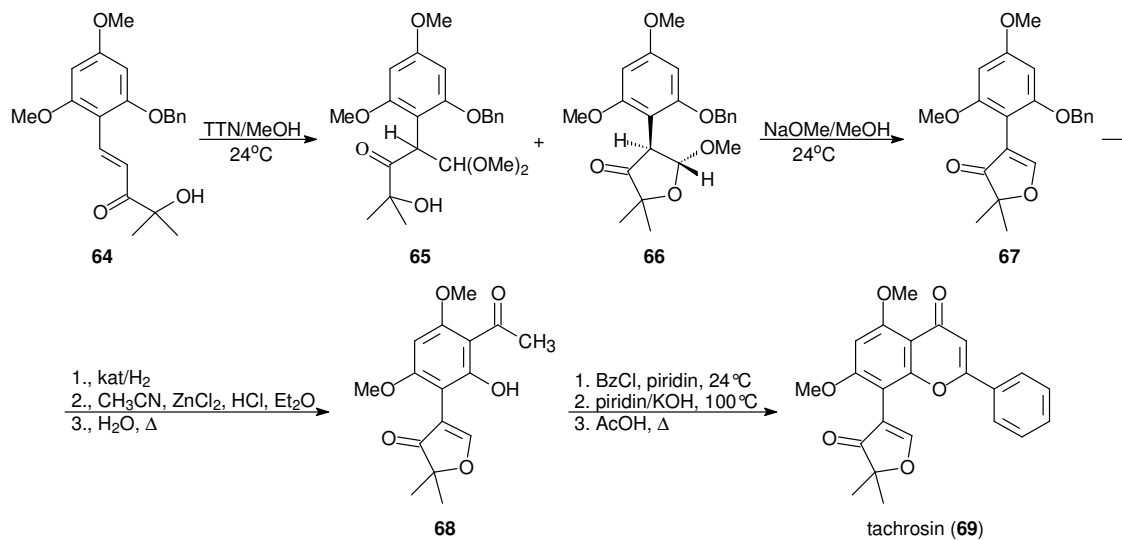
cóval a **61** triciklusos vegyület keletkezik [35].

A kalkonoknál széles körben alkalmazott oxidatív átrendeződési reakciót sikerrel terjesztettük ki benzilidénaceton származékokra (**62**→**63**)



is, és e területen szerzett tapasztalataink alapján a *Tephrosia polistachioides* különlegesen prenilezett flavonszármazékának, a tachrosinnak (**69**) az első szintézisét valósítottuk meg [36] (6a. ábra).

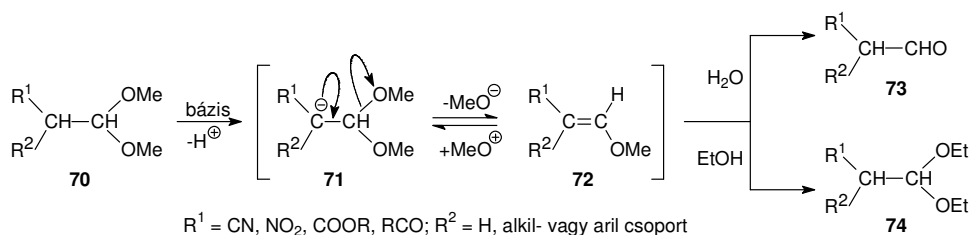
flavonszármazékának, a tachrosinnak (**69**) az első szintézisét valósítottuk meg [36] (6a. ábra).



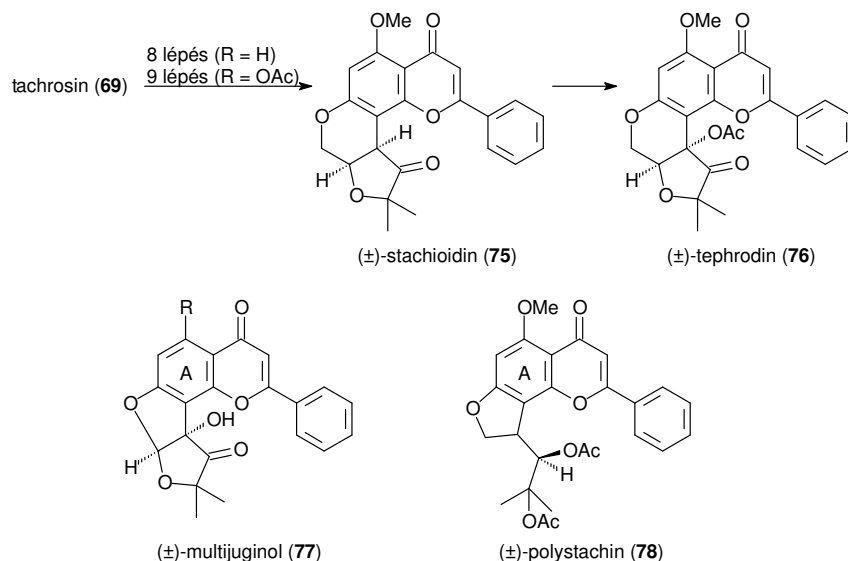
6a. ábra. *Tephrosia* flavonkomponenseinek szintézise I.

A **64** benzilidénaceton származék TTN-os oxidációjakor két acetál típusú termék keletkezett (**64** → **65** + **66**), amelyekből nemcsak híg ásványi savs kezeléssel, hanem nátrium-metiláttal is a **67** furánszármazékot kaptuk meg.

Az utóbbi körülmény mellett megvalósított átalakulás azon megfigyelésünkön alapult, miszerint α -helyzetben aktív hidrogént tartalmazó acetálok e vegyületek különleges csoportját alkotják. Ezek ugyanis nemcsak savra, hanem bázisra is érzékenyek. Bázis hatására lazított hidrogénjük könnyen lehasad (**70** → **71**), és az így keletkező karbanion metoxidanion veszteséssel a **72** vini-éterré alakul, amely vizes közegben az acetál hidrolízise (**70** → **73**), vízmentes közegben pedig átacetálozódása (**70** → **74**) révén stabilizálódik [37,38]. Visszakanyarodva a természetes



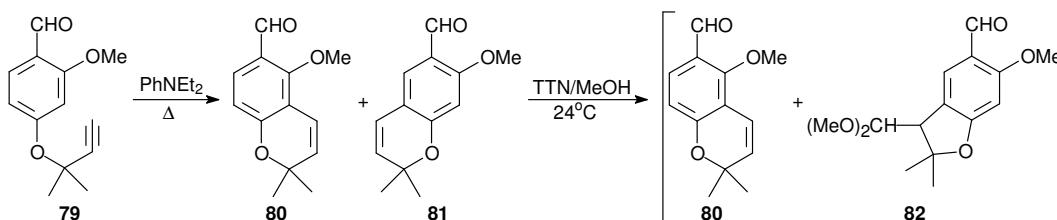
anyagok szintéziséhez, a tachrosin (**69**) flavonygyűrűjét a már említett furánszarmazékból a **68** acetofenonszarmazékon keresztül 3 lépésben építettük fel (6a. ábra).



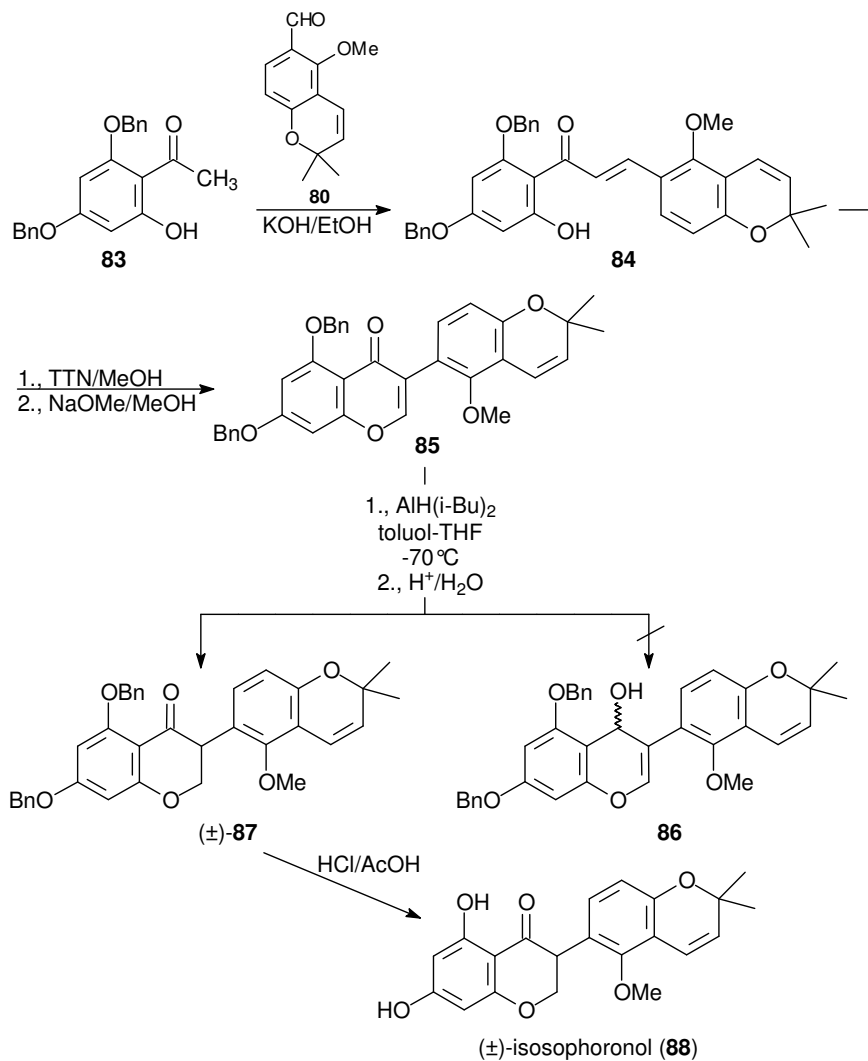
6b. ábra. *Tephrosia* flavonkomponenseinek szintézise II.

Ez a vegyület szolgált kiindulási anyagként a *Tephrosia polistachoides*-ben előforduló további két különlegesen szubsztituált flavonszarmazék a stachiodin (**75**) és tephrodin (**76**) teljes szintéziséhez is [39], továbbá e munka során szerzett tapasztalatainkra támaszkodva módszert dolgoztunk ki a multijuginol (**77**) és polystachin (**78**) A-gyűrűjével kondenzált *O*-heterociklusok felépítésére is [40,41] (6b. ábra).

A prenilezett természetes eredetű *O*-heterociklusok szintézise kapcsán szólni szeretnék röviden a *Sophora tomentosa*-ból izolált [42] isosoporonol (**88**) szintéziséről is, melynek előállításánál szintén a tallium-kémiai tapasztalatainkra támaszkodtunk. A kroménszarmazékok TTN-os gyűrű-szűkülési reakcióinak tanulmányozása kapcsán ugyanis megfigyeltük, hogy ez az átalakulás nem játszódik le, ha az aromás gyűrűhöz kapcsolódó olefinkötés szomszédságában szubsztituens van. Ezt használtuk ki a **79** aldehid termikus gyűrűzárásánál keletkező izomer aldehidek (**80**, **81**) elválasztásánál. A keveréküket TTN-nel reagáltatva a számunkra értékes izomer (**80**) változatlan maradt, és így a gyűrűszűkült terméktől (**82**) való elválasztása már nem jelentett gondot. A szintézis következő lépésében az így nyert aldehidből (**80**) és a



floracetofenon-4,6-dibenziléteréből (**83**) a megfelelő kalkont (**84**) állítottuk elő, melyből a TTN-os módszerünkkel építettük fel a megfelelő izoflavonvázat (**84** → **85**) (7. ábra).



7. ábra. Isosphoronol (**88**) szintézise

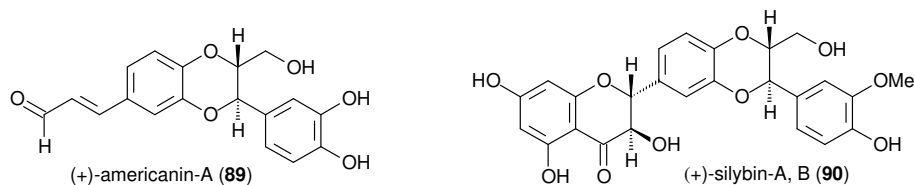
Mínt hogy ez esetben olefinkötés jelenlétében a már jól bevált katalitikus hidrogénezéssel a kromonyűrű telítését nem végezhetjük el, ezért ezt a diizobutilaluminiumhidrides redukcióval valósítottuk meg.

Megfigyeltük [43] ugyanis, hogy ez a hidridreagens a kromonszármazékok körében anomálisan viselkedik, azaz nem a karbonilcsoportot (**85** → **86**), hanem számunkra kedvező módon a kromonyűrű kettős kötését redukálja, és így jó termeléssel a kívánt (**±**)-**87** izoflavanonszármazék keletkezik, melyből a védőcsoportok eltávolítása után jutottunk az isosphoronolhoz [(**±**)-**88**] [44].

Szeretném megemlíteni azt is, hogy az előzőekben nem csupán nyelvi fordulatként

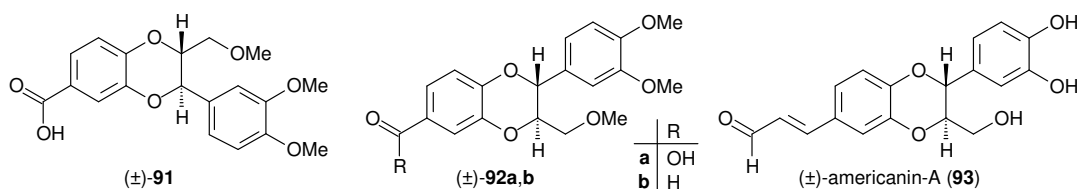
használtam többnyire többes számot az eredményekkel kapcsolatban. Ezek az eredmények ugyanis a műegyetemi tudományos műhely közös munkájának gyümölcsei, azaz olyanok melyek Nógrádi Mihály professzor szakmai irányítása és Gottsegen Ágnes főmunkatárs rendkívül eredményes együttműködése nélkül aligha születtek volna meg. Nagyon boldog vagyok, hogy sok éven át mindkettőjükkel együtt dolgozhattam. Köszönöm a tudományos ismereteket és nem utolsó sorban a megtisztelő hosszú távú barátságot. A baráti kapcsolatoknál maradvá, korábban már említettem Snatzke (1928-1992) és Kajtár (1929-1991) professzorok neveit, akikre tisztelettel emlékezem és akiknek meghatározó szerepük volt abban, hogy tudományos érdeklődésem az oxigén-heterociklusos molekulák azon területei felé fordult, ahol a térkémi problémák megoldása kapcsán a kiroptikai spektroszkópia tanulmányozására és felhasználására volt lehetőség. Erre jó alkalmat kínált az a 18 hónap, amit Snatzke professzor intézetében Humboldt ösztöndíjasként eltöltöttem, valamint az a több mint két évtizedes munkakapcsolat, ami műegyetemi kutatócsoportunkat Wagner professzor müncheni intézetével összekötötte, s melyhez 1979 őszén jómagam is csatlakozhattam.

A müncheni kollegák 1978-ban a *Phytolacca americana* L. terméséből májvédő hatású neolignánszarmazékot, mégpedig a (+)-americanin-A-t izolálták [45]. Szerkezetére (89) a kölni Madaus cég által májvédő szerként bevezetett *Legalon*^R nevű készítmény fő komponensének, a



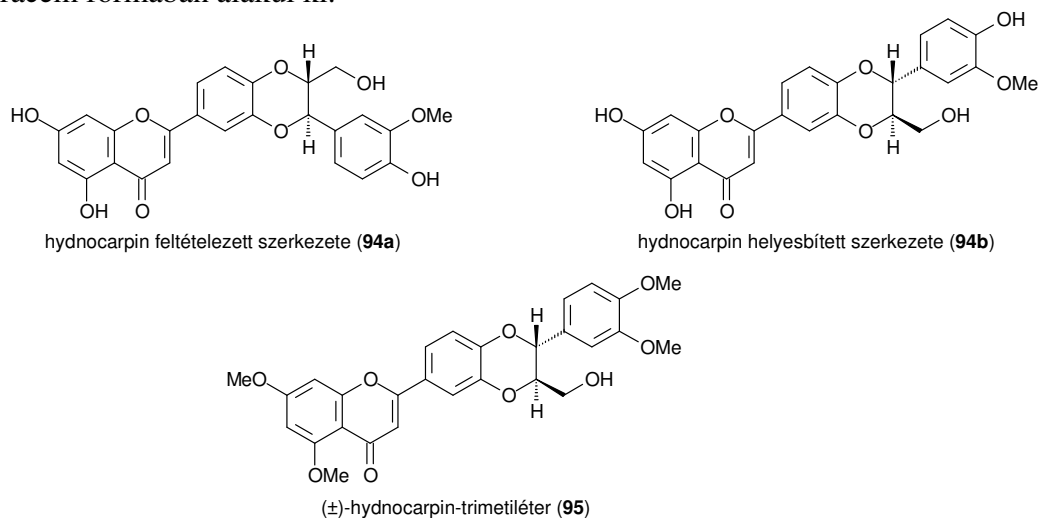
(+)-silybinnek (90) az NMR adataival történő összehasonlítás alapján tettek javaslatot. Együttműködésünk során, feladatom e vegyület szerkezetének kémiai úton való igazolása volt, valamint olyan szintézis utak kutatása, melyek lehetővé tennék e könnyen hozzáférhető anyagnak a flavanolignánok szintéziséhez történő felhasználását.

Kézenfekvőnek tűnt, e vegyület szerkezetét a (+)-silybin (90) lebontási termékeként már jól karakterizált [46] 91 racem karbonsavsarmazékkal való kémiai korrelációval igazoljuk. Minthogy az americanin-A-ból 4 lépéses reakcióval a 91 karbonsav izomerjét (92a) kaptuk meg,



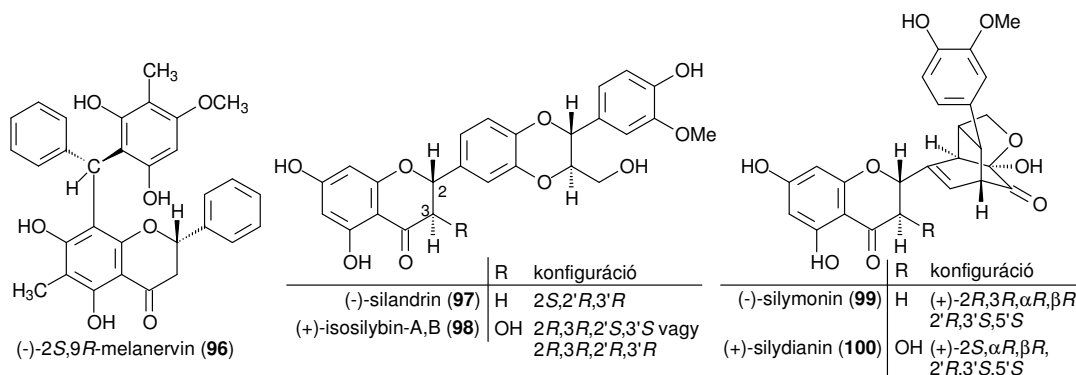
így a szerkezetét korrigálnunk kellett, de a CD vizsgálatok alapján abban az értelemben is, hogy e molekula (**93**) optikailag nem aktív, hanem racemát [47]. Wagner professzor nem túlságosan örült ezen eredményeknek, de véleménye teljesen megváltozott, amikor irodalomkutatásunk alapján nyilvánvalóvá vált, hogy e szintézis aldehid intermedierjét (**92b**) számos 1,4-benzodioxán vázú neo- és flavanolignanán, szerkezetigazolásánál használhatjuk fel, így például a *Hydnocarpus wightiana*-ból izolált [48] koleszterinszint csökkentő hatású hydnocarpin (**94b**) esetében is.

Mínthogy az americanin-A-ból (**93**) 4 lépésben kapott vegyületet a hydnocarpin trimetilétereként (**95**) azonosítottuk, így a hydnocarpinnak az indiai kutatók által feltételezett szerkezetét (**94a**) is helyesbíthettük. A kiroptikai vizsgálatok ez esetben is igazolták, hogy e vegyület (**94b**) 1,4-benzodioxán gyűrűje a bioszintézis során a peroxidáz enzim katalizálta folyamatban racem formában alakul ki.



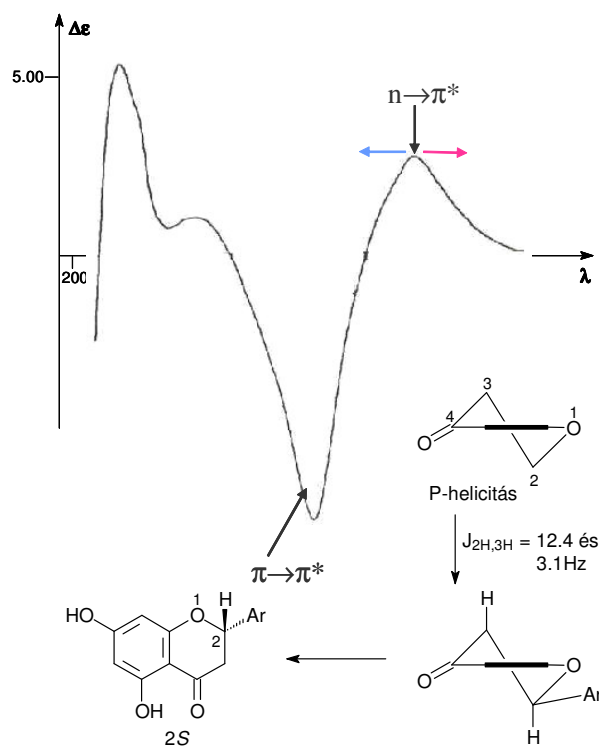
1980 őszén Münchenben éppen az első és eddig egyetlen trifenilmetán vázú flavanon-származék a (–)-melanervin (**96**) szintéziséen dolgoztunk [49], amikor Tétényi Péter professzor úr, a Gyógynövénykutató Intézet akkori igazgatója meglátogatta az intézetet, hogy a hazánkban honos fehérvirágú máriatövisből izolált két flavanolignánszármazék, a balrafogató silandrin (**97**) és a jobbrafogató silymonin (**99**) szerkezetfelderítéséhez partnert találjon. Wagner professzor úr engem bízott meg a téma gondozásával. E vegyületeket kémiai és spektroszkópai vizsgálatok alapján a már említett *Legalon*^R komponenseiként is ismert (+)-isosilybin-A,B (**98**), illetve (+)-silydianin (**100**) 3-dezoxiszármazékaiként azonosítottuk [50]. A kiroptikai vizsgálatok arról tanúskodtak, hogy míg a (+)-silymonin (**99**) és a (+)-silydianin (**100**) homokirális vegyületek, addig a (+)-silandrin (**97**) eltérően a lilavirágú máriatövisből izolált (+)-isosilybin-A,B-től (**98**)

nem parciális racemát, hanem sztereoegységes vegyület.



A (-)-silandrin (97) abszolút konfigurációjának meghatározásáról kicsit részletesebben is szeretnék beszélni, mivel a módszerünk elvi alapjait számos más *O*-heterociklus abszolút konfigurációjának meghatározásánál is sikerrel alkalmaztuk.

E molekula három különböző kromofor rendszert is tartalmaz, melyek hozzájárulása a molekula kiroptikai sajátságaihoz az eltérő királis környezetük miatt számottevően különböző. A Sznatzke-féle [51] terminológia szerint a molekula kromanon része az önmagában királis kromoforok csoportjába sorolható, s ezért ennek a hozzájárulása lesz a meghatározó. A királis aril-ketonokra vonatkozó Sznatzke-szabály [52,53] szerint e kromofor *P*-helicitása esetén a karbonilcsoport $n\text{-}\pi^*$ átmenetéhez pozitív Cotton-effektus tartozik.



8. ábra. A (-)-silandrin (97) CD színeképe