

- Tudományos Diákköri Dolgozat –

**Kísérletek dihidrokalkon-vázak kalóriamentes mesterséges
édesítőszerrel előállítására**

Kálmán Noémi

III. éves gyógyszerész hallgató

Témavezető: Antus Sándor akadémikus, egyetemi tanár

Debreceni Egyetem , Természettudományi és Technológiai Kar,

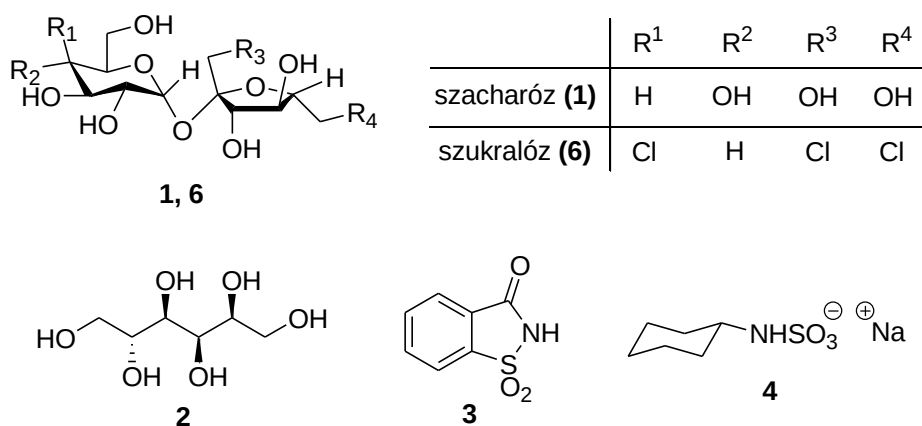
Szerves Kémia Tanszék

2012

Bevezetés

Az egészségtudatos életmód - mint ismeretes - fontos szerepet tölt be egészségünk megőrzésében, hiszen a kalóriadús táplálkozás, valamint a mozgásszegény életmód kiváltó okként számos betegség kialakulásában tetten érhető. Ezek egyike a *diabetes mellitus*, az un. cukorbetegség, amely népbetegségnek számít a világ számos fejlett országában, és ha a táplálkozási szokások gyökeresen nem változnak meg, akkor e betegségben érintettek száma még a mértéktartó becslések szerint is számottevően nőni fog. A WHO adatai szerint a regisztrált betegek száma jelenleg meghaladja a 171 milliót és 2030-ra akár 366 milliót is elérhet [1]. A jövőben így joggal várható a csökkentett kalóriájú és diétás élelmiszerek iránti kereslet rohamos növekedése, amely bizonyára kihat a nemzetközi édesítőszer piac viselkedésére és ezáltal a kalóriaszegény (mentes) édesítőszer előállítására irányuló kutatások anyagi támogatottságára is.

A gyakorlatban alkalmazott édesítőszer három alapvető típusát különböztetjük meg, és így természetes eredetű [pl. nád vagy répacukor, a szacharóz **(1)**], félszintetikus [pl. D-szorbit**(2)**] és mesterséges édesítőszerekről beszélhetünk. A legrégebben ismert és az élelmiszeriparban napjainkban is nagy mennyiségben használt mesterséges édesítőszer a szacharin **(3)** és a ciklamát **(4)**, melyek rendkívül alacsony előállítási költsége e vegyületeket szinte kiszoríthatatlanná teszi az édesítőszer piacáról. Az 1960-as évek közepén a ciklamátról **(4)** azonban kiderült, hogy nagy mennyiségben történő fogyasztása karcinogén hatást vált ki. Ezt követően e vegyület az Egyesült Államokban tiltólistára került, majd világszerte intenzív kutató munka kezdődött meg, hogy a helyettesítésére alkalmas mesterséges édesítőszert találjanak. Jóllehet a behatóbb vizsgálatok a ciklamát **(4)** karcinogén hatását hamarosan cáfolták és az USA kivételével, a világ számos országában, így az EU országaiban is, ismét engedélyezték a használatát, a helyettesítésre irányuló kutatások, ha csökkenő intenzitással is, de folytatódtak és számos új eredménnyel gazdagították a nyelvünk édes íz receptorával kapcsolatos ismereteinket [2].

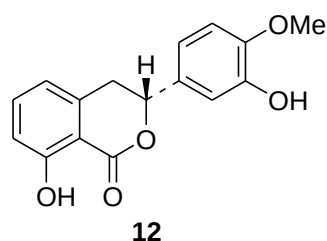
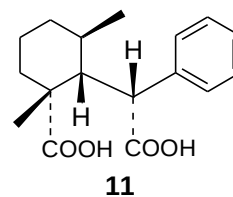
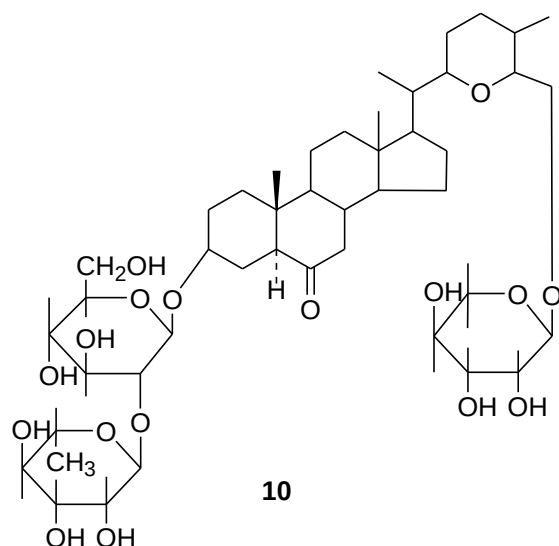
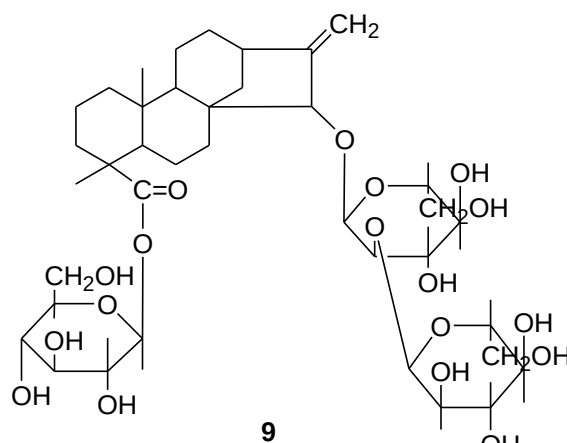
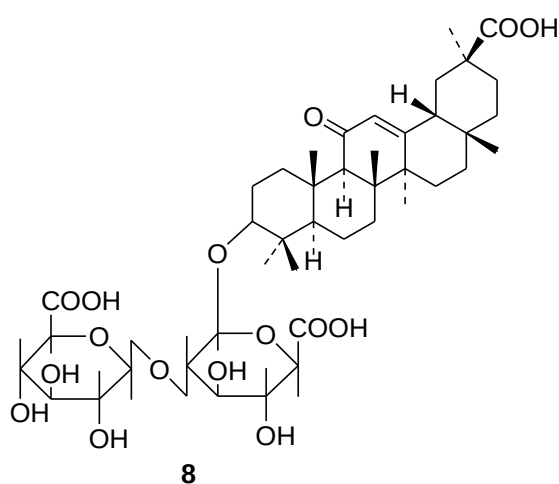
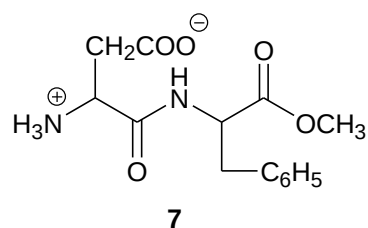
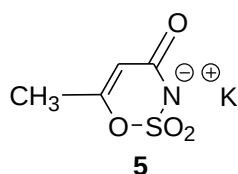


Tudományos diákköri munkám előzményei és célkitűzése

Az alábbiakban a teljesség igénye nélkül e kutatások néhány eredményét ismertetem röviden, és közöttük a kutató munkám előzményeit is. Az aceszulfám K (5) szintézisét 1970 – ben közzétették [3]. E vegyület csaknem kétszázszor édesebb a szacharóznál (1) és káros mellékhatása nem ismert, vízben jól oldódik, stabil magas hőmérsékleten és változó pH-n is. A szukralóz (6) a szacharózból (1) előállítható vegyület [4], melyet a szervezetünk azonban nem cukorként ismeri fel és így hatástalan az inzulinszekrécióra, nincsenek toxikus metabolitjai, nagyfokú édes íze mellett aránylag stabil magasabb hőmérsékleten és széles pH-tartományban is. Az egyik legtöbbet vizsgált és sok vitát kiváltó édesítőszer az aszpartám (7). Ennek az 1965-ben felfedezett [5], a szacharóznál 160-220-szor édesebb L-aszparagin- és L-fenilalanin-metilészteréből felépülő dipeptidnek nincs semmilyen mellékíze, de ellentétben a többi mesterséges édesítőszerrel némi energiát is szolgáltat a szervezetnek. Jóllehet számos közlemény is megjelent e vegyület egészségkárosító hatásáról, de ezek mind a mai napig nem nyertek egyértelmű igazolást. Az viszont bizonyított, hogy a fenil-ke-ton uriában szenvedő betegek aszpartám tartalmú élelmiszereket nem fogyaszthatnak, mivel a vegyület metabolizmusa során a szervezetben fenilalanin szabadul fel és ez egyénektől függő mértékben toxikus tüneteket okoz. További problémát jelent, hogy e vegyület metabolizmusa során jelentős mennyiségű metanol is keletkezik és ez viszont vitathatatlanul rendkívül káros a szervezetünkben [6].

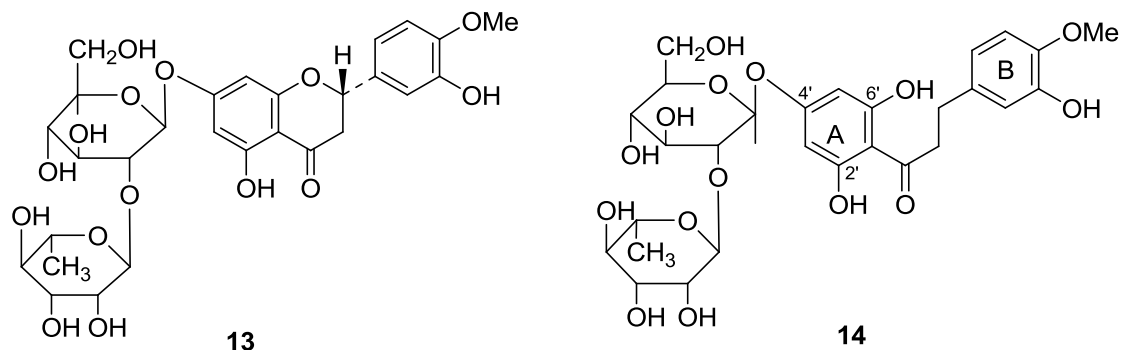
Jelentős kutatások folytak a természetes eredetű édes ízű vegyületek izolálása és szerkezetfelderítése területén is. A *Glicirrhiza glabra*-ból izolált glicirrhizinsav és sói (kálcium-glicirrhinát) (8) [7], a *Stevia rebaudiana*-ból nyert szteviozid (9) [8], a *Polipodium*

vulgare-ból elkülönített osladin (**10**) [8], a *Pinaceae* családba tartozó lucfenyő gyantájában található diterpenoid (**11**) [9], és a *Hydrangea thunbergii* leveléből izolált fillodulcin (**12**) [10] a szacharóznál (**1**) édesebb ízű vegyületek, azonban csaknem mindegyiküknek van kisebb-nagyobb mértékben utóíze, valamint esetenként a vízdoldhatóságuk sem megfelelő. Így nem igen várható, hogy sem ezeket, sem rokon vegyületeiket a jövőben az élelmiszeripar szélesebb körben nem alkalmazza.

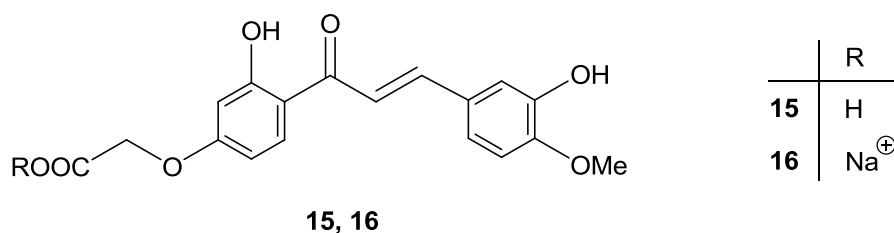


Reálisabbak a kilátások azonban a különböző citrus növények (narancs, grapefruit) héjában található neoheszperidinből (**13**) két lépésben nyerhető a neoheszperidin-

dihidroalkon származék [NDHC, (14)] esetében [11]. E vegyület számottevően édesebb, mint a szacharóz és egyáltalán nem toxikus, azonban a fent említett anyagokhoz hasonlóan, csekély utóíze, és kisfokú ún. hűtő hatása van.



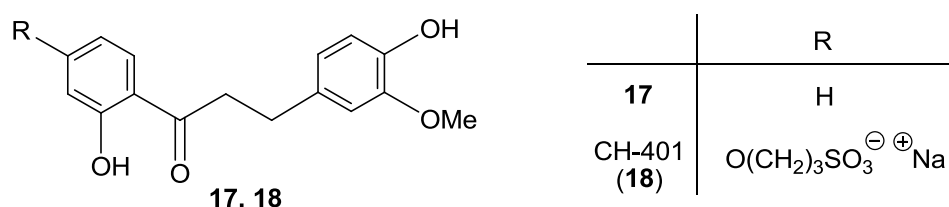
A NDHC (14) szerkezet-hatás összefüggés (structure - activity relationship, SAR) vizsgálata kapcsán 1960-as évek végén a Budapesti Műszaki Egyetem (BME) Szerves Kémia Tanszékén is intenzív kutató munka kezdődött meg e területen. Farkas és mtsai. elsőként ismerték fel, hogy a NDHC (14) édes ízét, sem a vízzoldhatóságát biztosító β -D-neohesperidózil csoportnak karboximetillal történt helyettesítése, sem pedig az A-gyűrűn a C-6' helyzetű hidroxil csoportjának elhagyása számottevően nem változtatta meg [12]. Az így nyert dihidroalkon származék (15) nátriumsója (16) ugyanis 180x édesebb, mint a szacharóz (1) és nemcsak szenzorikus tulajdonsága kedvezőbb a NDHC (14)-nál, hanem termikus stabilitása - vizes oldatban széles pH tartományban - is nagyobb.



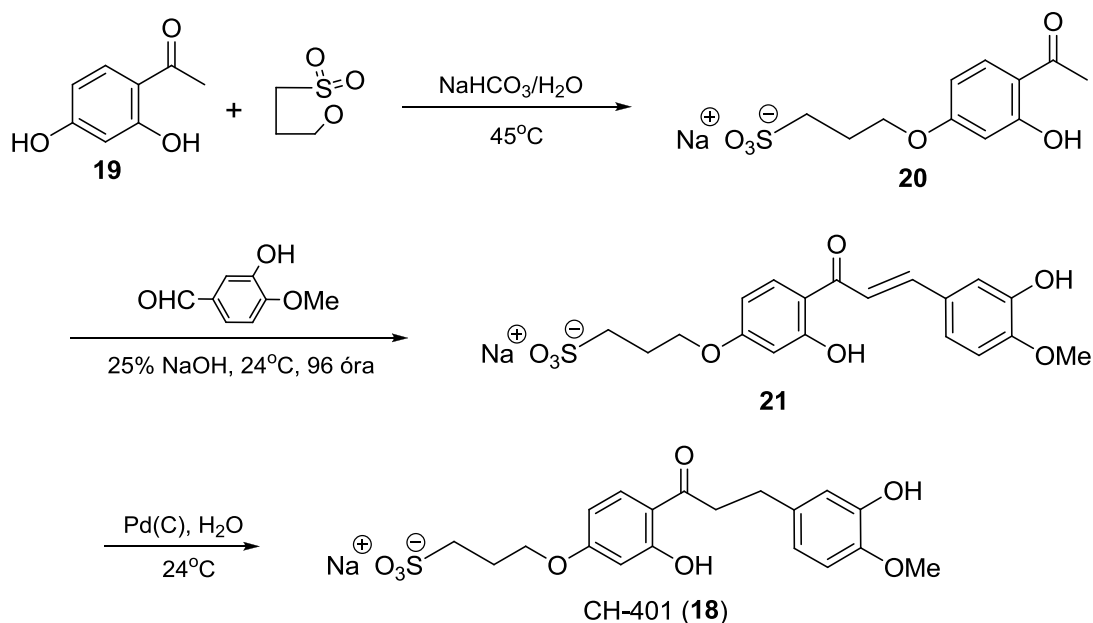
A ciklamát (4) karcinogén hatásairól a fentebb már említett közlések felkeltették a gyógyszeripar érdeklődését is, és joggal feltételezték, hogy ez egy jó betörési lehetőséget adna arra, hogy pozíciót szerezzenek a nemzetközi édesítőszer piacon a szacharinnál (1) és a ciklamátnál (4) drágább szintetikus vagy félszintetikus szerekkel is. A ciklamát felhasználását csökkentve, vagy azt helyettesítve jelentős profitot remélhettek.

Hazánkban a Chinoin Gyógyszergyár (Budapest) próbálta meg kihasználni ezt a helyzetet és a támogatásával a BME Szerves Kémia Tanszékén a NDHC nagyszámú rokon vegyületét állították elő, melyek szenzorikus tulajdonságainak vizsgálata során kiderült, hogy

az NDHC (**14**) édes ízeért e molekula dihidrokalkon része (**17**) a felelős. E szerkezeti elemet tartalmazó vegyület közül a kedvező szenzorikus és toxicitási tulajdonságai alapján végül a CH-401 jelű molekula (**18**) került kiválasztásra. Szintézisét szabadalommal védett úton a kereskedelemben könnyen hozzáférhető rezacetofenonból (**19**) kiindulva oldották meg, melyet fél-üzemi léptékben is optimalizáltak [13].



A szintézis első lépésben rezacetofenonból (**19**) a Shell által forgalmazott propánszultonnal (propánszultonsav- δ -lakton) lúgos vizes oldatban végzett regioszelektív alkilezéssel 72 %-os nyeredékkal a **20** acetofenon származékot állították elő, melyet izovanillinnel kondenzálva a megfelelő *trasz*-kalkont (**21**) kapták meg. Ebből 10%-os Pd(C) jelenlétében enyhén lúgos vizes oldatban hidrogénezve 60 %-os hozammal a CH-401-et (**18**) kapták meg.



A CH-401 vízben jól oldódik (1,66 g/100 ml desztillált vízben) és 1%-os szacharóz oldatnál 1500 ($\pm$ 300)-szor édesebb, de a koncentráció növelésére már az édes íze már nem fokozódik. Az élelmiszerek széles körében végzett vizsgálatok - a kávé kivételével - előnyös alkalmazhatóságáról tanúskodtak. Az édes íz kialakulása - akárcsak a NDHC (**14**) esetében –

lassabb, mint a szacharóznál (1), ugyanakkor kissé tapadós, azaz nem tűnik el azonnal, valamint néhány készítményben halvány un. mentolos utóíz is észlelhető. A CH-401 és NDHC édesítő hatását összehasonlítva a szacharózzal édesített tea, citromlé, gyümölcsbor valamint narancs ital ízével, megállapítható volt, hogy a szacharózzal édesített italok kivétel nélkül nagyobb közkedveltségnek örvendtek. Ennek oka feltehetően az, hogy az utóbbiak „természetes ízét” már megszoktuk, de az sem zárható ki, hogy a CH-401 és a szacharóz nyelvünk nem azonos íz receptorához kötődik, és így nem ugyanazt az érzetet kelti, mint amit már évezredek alatt megszokhattunk. A CH-401 szenzorikus tulajdonsága a szacharózzal különböző koncentrációkban együttes alkalmazva számottevően javult és így jó minőségű csökkentett kalóriájú élelmiszerek készítésére nyílt lehetőség.

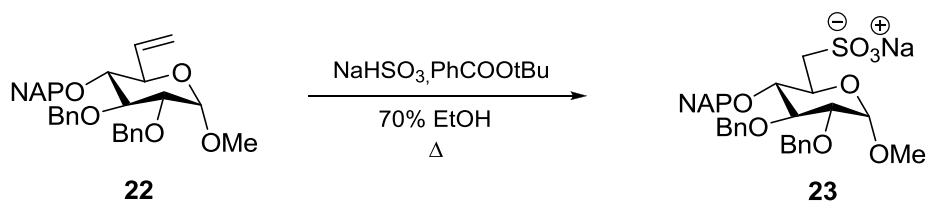
A CH-401 kiváló toxikológiai tulajdonságai ($LD_{50} > 1\text{g /testsúly kg}$) mellett nem mutatott hatást a központi idegrendszerre, szív-és keringési rendszerre és a vércukorszintre. Jóllehet e molekula szabadalmi oltalmat kapott számos országban, így USA-ban, Angliában, Franciaországban, Szovjetunióban stb. is, a bevezetésére azonban már nem került sor. A ciklamáttal (4) kapcsolatos alaposabb vizsgálatok kiderítették, hogy a rákkeltő tulajdonságról közöltek hamisak, ezért a nemzetközi édesítő piac érdeklődése a CH-401 molekula iránt is megszűnt.

A CH-401 bevezetését a fentiek mellett jelentősen hátráltatta még az is, hogy a Shell a propán-szulton ipari gyártását a karcinogén hatása (erős alkilező szer O-, S- és N-nukleofilekre) miatt éppen ebben az időben meglehetősen nagy „reklám” mellett szüntette meg.

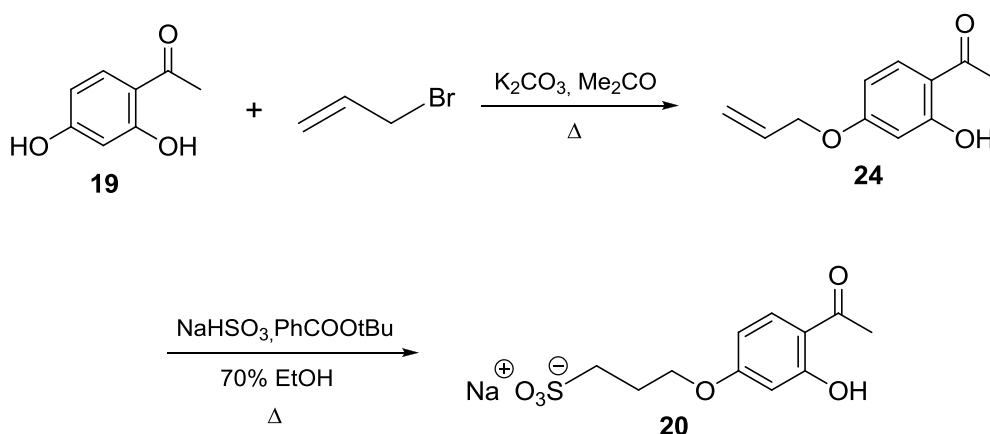
Ezen előzmények alapján tudományos diákköri munkám célja volt, hogy (i) a propán-szulton helyettesítésére új, lehetőleg szabadalommal is védhető szintézist dolgozzak ki, (ii) a Pd(C) jelenlétében végzett hidrogénezést, kevésbé tűz- és balesetveszélyes módon oldjam meg, (iii) és újabb **CH-401** analógok előállításával kedvezőbb szenzorikus tulajdonságú vegyülethez jussak.

Saját kísérleti munkám

A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén működő MTA Szénhidrátkémiai Kutatócsoportjában a véralvadásgátló heparinszármazékok szintézise kapcsán Lipták András és Antus Sándor akadémikusok irányításával a közelmúltban metilénszulfonsav csoportot tartalmazó szénhidrátszármazékok előállításával behatóan foglalkoztak [14].



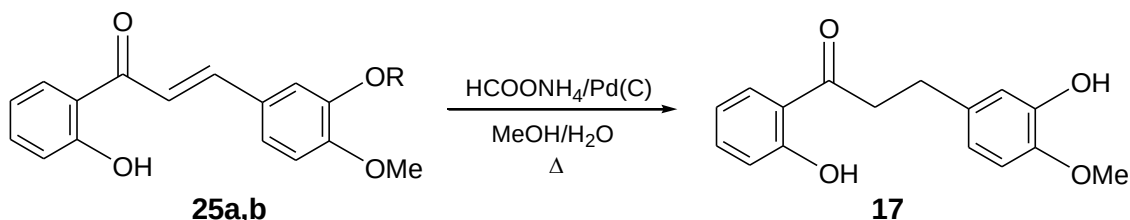
Ezt a funkciós csoportot Yoshikawa és mtsai. által közölt módon [15] 70%-os vizes etanolban, t-butilbenzoilperoxid jelenlétében vinil csoporton nátrium-biszulfittal végzett addícióval alakították ki (**22**→**23**). A reakció feltételezett mechanizmusa alapján kézenfekvőnek látszott, hogy e módszer fenolok allil-éterére is kiterjeszthető és így a regioszelektív addícióban főtermékként a kívánt 3-szulfopropil-aril éter nátrium sója keletkezik. Feltételezésünk igazolásához rezacetofenonból (**19**) vízmentes acetoneban izzított kálium-karbonát jelenlétében allil-bromiddal a **24** allil éterét állítottuk elő, melynek NaHSO₃-al t-butilbenzoilperoxid jelenlétében végzett reakciója jó hozammal (58 %) a már kezünkben lévő 2-hidroxi-4-szulfopropiloxiacetofenon nátrium sójával (**20**) minden tekintetben megegyező vegyületet adta. Minthogy az irodalomkutatásunk szerint e vegyületet ezen az úton még nem állítottuk elő, így diákköri munkám első célját sikerült elérnem.



A CH-401(**18**) szintézisének záró lépése a **21** *transz*-kalkonszármazék 10%-os Pd(C) jelenlétében, 1 atmoszféra nyomáson és szobahőmérsékleten végzett kemoselektív

hidrogénezése, melynek ipari körülmények közötti megvalósításakor a hidrogénnel végzett munkálatokra vonatkozó tűz- és balesetvédelmi előírásokat kell betartani és ez meglehetősen költséges (ilyen művelet csak erre a célra létesített üzemben végezhető el!). Az 1970-es évek elején már számos közlemény jelent meg az ún. katalitikus transzfer hidrogénezésről, melynek során pl. a Pd(C) katalizátor jelenlétében pl ciklohexénről vagy izopropil-alkoholról jó termeléssel hidrogén transzfert valósítottak meg [16]. A 1970-es évek végén a hangyasav ammónium [17] és trietilammónium sójának [18] hidrogéntranszfer tulajdonságát vizsgálva azt is megfigyelték, hogy Pd(C) jelenlétében az α,β -telítetlen karbonil csoportot tartalmazó vegyületek redukciójakor nagy szelektivitással csak a szén-szén kettős kötés redukálódik. Így pl. izoflavonokat jó termeléssel a megfelelő izoflavanonokká redukálták [19].

Úgy gondoltuk, hogy érdemes lenne ezt a módszert a 2'-hidroxikalkonok esetében is kipróbálni. A 2',3-dihidroxi-4-metoxikalkon (**25a**) redukciója 10%-os Pd(C) és 4 mólekvivalens ammónium-formiát jelenlétében a metanol forráspontján gyorsan (90 min.) lejátszódott, és mint azt a TLC vizsgálatok mutatták egy termék keletkezett. Ezt kristályos formában (op.:104°C) 25%-os termeléssel izoláltuk. E vegyület $^1\text{H-NMR}$ vizsgálata egyértelműen azt mutatta, hogy a kívánt **17** dihidrokalkon került a kezünkbe. Hasonló körülmények között a **25b** *transz*-kalkonból azonban két termék kaptunk, melyeket oszlopkromatográfiás elválasztásuk után, $^1\text{H-NMR}$ szinképük alapján **25a** *transz*- 2'-hidroxikalkonként (31%) és **17** (21%) 2'-hidroxi-dihidrokalkonként azonosítottuk.

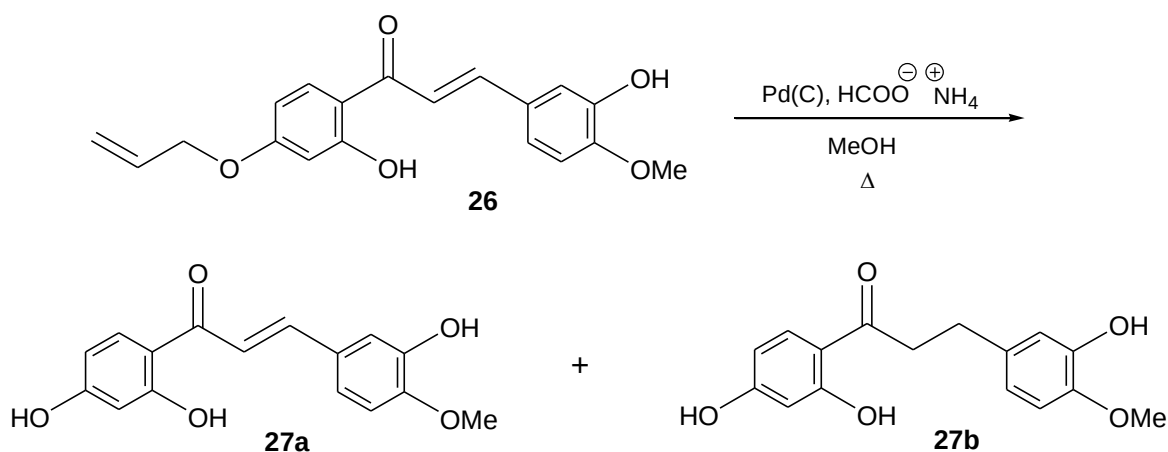


25	R
a	H
b	Bn

Ez arra utalt, hogy az ammónium-formiát, mint hidrogén transzfer ugyan nagy szelektivitással redukálta az α,β -telítetlen karbonil csoport szén-szén kettőskötését, de nem mutatott szelektivitást a közismerten hidrogenilítikusan könnyen hasítható benzil csoporttal szemben, azaz ez gyorsabban hasadt le, mint ahogy az α,β -helyzetű kettőskötés telítődött. Talán nem érdektelen megjegyezni, hogy az ammónium- formiátot nátrium- formiáttal helyettesítve hasonló körülmények között a **25a** *transz*-kalkon esetében nem tapasztaltunk

semminemű átalakulást. Figyelembe véve, hogy a CH-401(**18**) C-4' helyzetű 3-szulfopropiloxi csoportját a fent említett módon alliloxi csoportból kívántuk kialakítani, ezért megvizsgáltuk, hogy e csoportban lévő szén-szén kettőskötés mutat-e szelektivitást a hidrogéntranszfer reakció körülményi között.

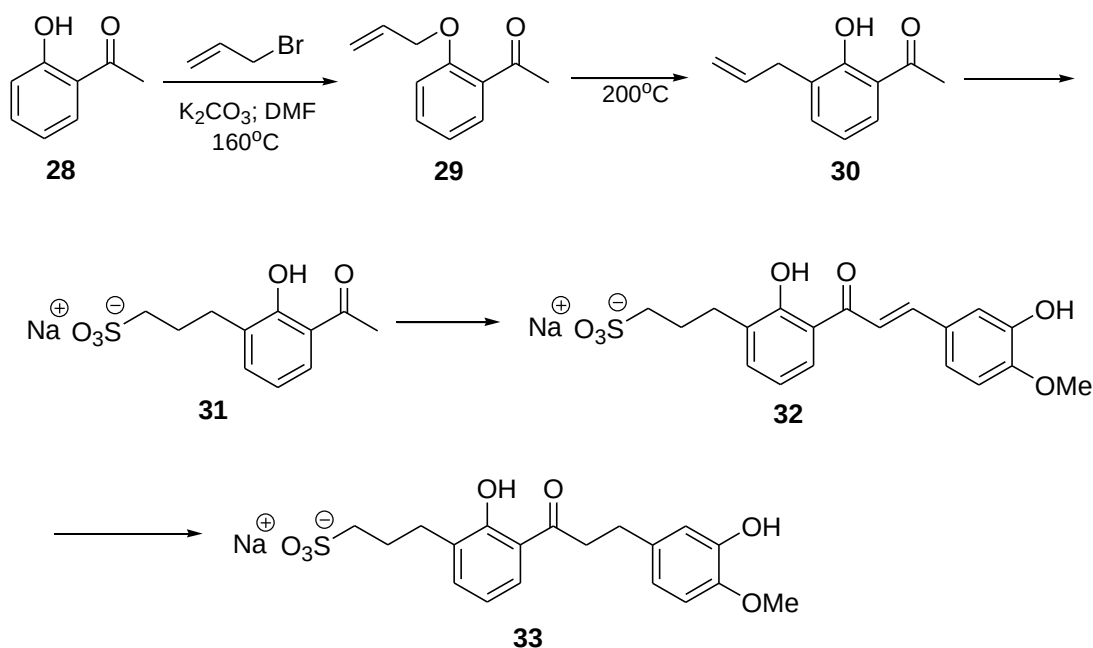
E vizsgálatokhoz az (*E*)-2',3-dihidroxi-4'-alliloxi-4-metoxikalkont (**26**) rezacetofenon-4-alliléterből (**24**) izovanillinnel végzett lúgos kondenzációval állítottuk elő. E vegyületet a fenti körülmények között redukálva igen érdekes eredményt kaptunk. A 71% hozammal kapott főterméket ¹H-NMR színképe alapján a **27a** *transz*-kalkonként azonosítottuk. A 27% hozammal kapott másik vegyület pedig a **27b** dihidrokalkon származék volt. Ez azt mutatta, hogy a *transz*-kalkon α,β- helyzetű kettőskötés kötése a várakozásunknak megfelelően ugyan, de csak csekély mértékben redukálódott, ugyanakkor a C-4' helyzetű alliloxi csoport, C-4' hidroxil csoportot hátrahagyva eltűnt a molekulából. Ez igen meglepő eredmény volt, mert pl. az allil-feniléterből ilyen körülmények között kizárólag a megfelelő propil-feniléter keletkezett.



A meglepő átalakítás okának felderítésére megvizsgáltuk, hogy a rezacetofenon-4-allilétere (**24**) ilyen körülmények között hogyan viselkedik. A redukciója során, mint azt a reakció vékonyrétegekromatográfiás követése is mutatta, az allil csoport lehasadt és a rezacetofenont (**19**) keletkezett. Ennek az oka feltehetően az, hogy az alkalmazott A kerskedelemben kapható Pd(C)-ben, ha kis mennyiségben is, de Pd(II)-ionok is voltak(lehetnek) és ezek hatására az irodalomból már jól ismert un.Pd-katalizált allil→viniléter izomerizáció játszódott le [22], majd az utóbbi a víz nyomok hatására már könnyen lehasadt. (a feltételezésünk igazolására a kísérleteink folyamatban vannak). A fenti eredmény azonban egyértelműen azt mutatta, hogy a 3-szulfopropiloxi csoport kiépítését célszerű a szintézis első szakaszában, azaz acetofenon szinten megoldani. (lásd a 7. old. **19**→**24**→**20**).

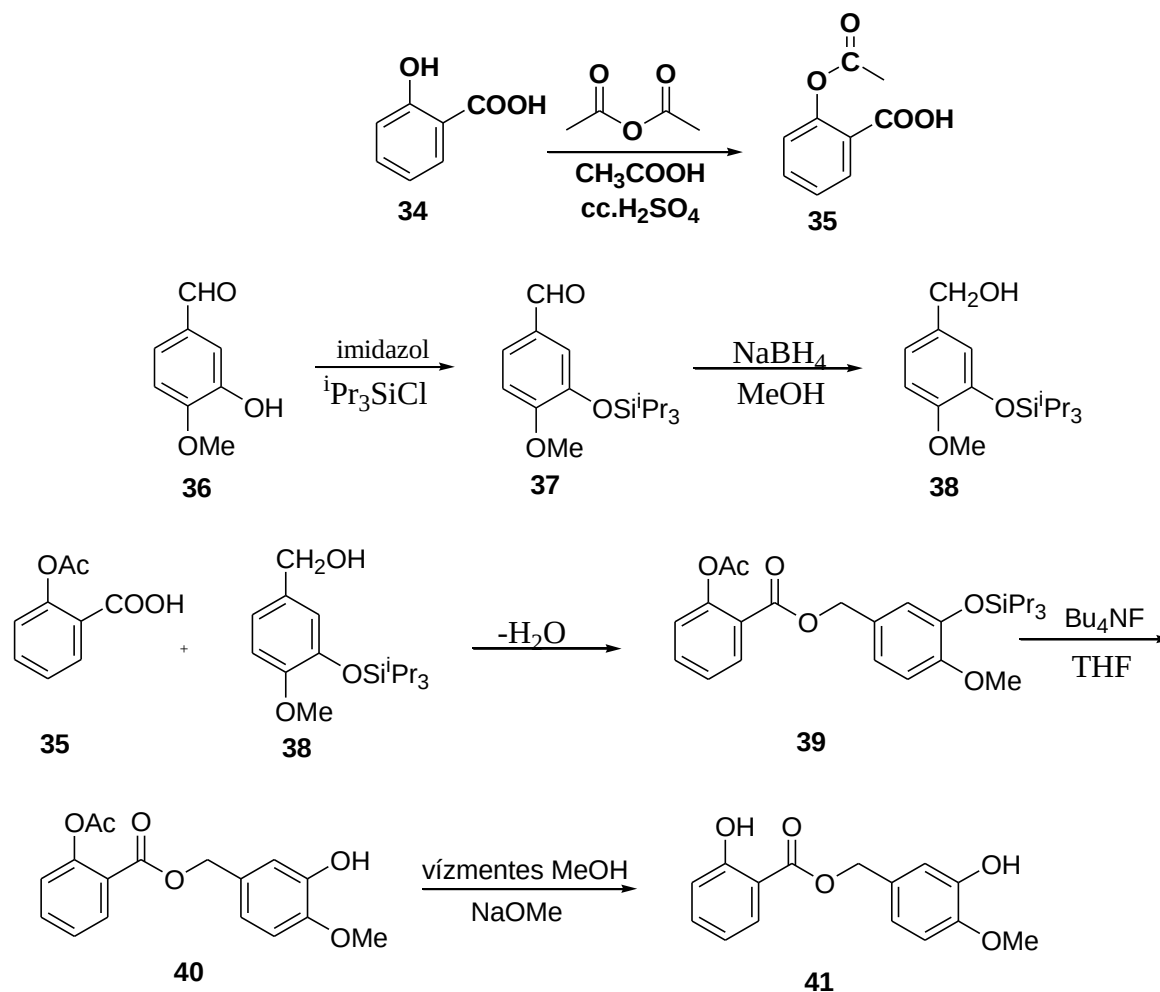
Ezen tapasztalatok alapján kezdtük meg a CH-401 (**18**) rokon vegyületeinek előállítását. A további hatás-szerkezet összefüggések feltárásához úgy gondoltuk, érdemes megvizsgálni, hogy miként változik a CH401 (**18**) molekula szenzorikus tulajdonsága, ha a vízdoldhatóságért felelős 3-szulfopropiloxi csoport helyzetét és(vagy) az aromás gyűrűhöz való kapcsolatát is megváltoztatjuk.

A 2-hidroxi-acetofenonból (**28**) indultunk ki, melyet az irodalomban leírt módon a 2-hidroxi-3-allil-acetofenonná (**30**) alakítottuk át és így az oxigént „elhagyva” rövidítettük az oldalláncot (S-C-C-C-O→ S-C-C-C-). Ebből az acetofenon származékból is nátrium-biszulfittal, t-butilbenzoilperoxid jelenlétében végzett reakcióban jó nyeredéssel a kívánt 2-hidroxi-3(3-szulfopropil)acetofenon-nátriumsóját (**31**) kaptuk meg. A szintézis következő lépésében a **31** acetofenont lúgos közegben izovanillinnel (**36**) kondenzálva a *trasz*-**32** kalkonszármazékot kaptuk meg, melynek 10% Pd(C) jelenlétében végzett redukciója (H₂ és HCOONH₄) folyamatban van.



Megkezdtek a CH-401 (**18**) molekula karbonil csoportjához α- helyzetben lévő CH₂ csoport oxigénre való cseréjére irányuló kísérleteinket is. E változtatás háttérében az áll, hogy a *Hydrangea acrophylla*-ból izolált [10] és fentebb már említett (+)-3(R)-fillodulcin (**12**) mintegy ezerszer édesebb a szacharóznál (**1**). E vegyületről az is ismert, hogy az heterogyűrűjének abszolút konformációja meghatározó szerepet tölt be az édes ízének kialakulásában és így nem meglepő, hogy az enantiomerje [(-)-3(S)-**12**] ízetlen molekula [20]. Ezen adatok ismeretében szalicilsavból (**34**) és vanillinből (**36**) kiindulva hatlépéses

szintézissel a CH-401 (**18**) édes ízét okozó **17** DHC **41-es** szerkezetű rokon vegyületét állítottuk elő.



Első lépésben a szalicilsavból (**34**) ecetsavanhidriddel acetilszalicilsavat (**34**→**35**) állítottunk elő, majd ezt a vanillinból (**36**) két lépésen nyert 3-tri(izopropil)szililoxi-4-metoxibenzil-alkohollal (**38**) a Mitsunobu reakció [21] körülményei között kapcsoltuk és 50% hozammal jutottunk a **39** észterhez. A védőcsoportok eltávolítása után a reakciókörülmények optimalizálását követően a kívánt **41** szalicilsav-észter származékot kaptuk meg.

Összefoglalás

- 1) Rezacetofenonból **(19)** kiindulva két lépéses (**19**→**24**→**20**) szabadalommal is védhető eljárást dolgoztunk ki a 2-hidroxi-4(3-szulfo)propiloxiacetofenon-nátriumsójának **(20)** előállítására.
- 2) Kimutattuk, hogy ez a módszer a **31** acetofenonszármazék előállítására is alkalmas.
- 3) Tanulmányoztuk a *transz*- 2'-hidroxikalkonok Pd(C) jelenlétében ammónium-formiáttal végzett redukcióját.
- 4) A hatás-szerkezet összefüggések tanulmányozásához a 2',3-dihidroxi-3'(3-szulfo)propil-4-metoxidihidroalkont **(33)** és a (2'-hidroxil)benzoil-3-metoxianizs-alkoholt **(41)** állítottuk elő

Kísérleti rész

Általános kísérleti eljárások: a vegyületek olvadáspontját Kofler készüléken mértük és az eredményeket korrekció nélkül adtuk meg. A vékonyréteg-kromatográfiás elválasztásokhoz Kiesgél 60 F₂₅₄ (Merck) vékonyréteget használtunk.. Az oszlopkromatográfiás tisztításokhoz Kiesgél 60 (0,063-0,2 mm) szilikagélt használtunk. A ¹H NMR spektrumokat Bruker Aspect 3000 (1H: 360 MHz) és Bruker AMX 500 készülékeken vettük fel 25°C-on.

2-Hidroxi-4(3-szulfo)propiloxiacetofenon nátrium-sója(20)

A **24** acetofenonszármazék (4,00 g, 20 mmol) 200 ml 70%-os etil-alkohollal készült oldatához 7,73 g (74 mmol) NaHSO₃-ot és 2,35 ml (12 mmol) *t*-butil-benzoil-peroxidot adtunk. A reakcióelegyet 110°C-on 3 órán át forraltuk kevertetés mellett. Ezután az etil-alkoholt bepároltuk, a maradékot vízzel meghígítottuk majd diklór-metánnal extraháltuk. A vizes fázist 10%-os sósavval pH=2-re állítottuk és kb. 20-30 ml-re bepároltuk. Az elegyet egy éjszakán át hűtőben állni hagytuk, majd a kivált kristályos anyagot kiszűrtük, jeges vízzel mostuk és levegőn szárítottuk. A keletkezett termék: 3,55 g (58%). Op.: 275°C-ig nem olvadt meg.

¹H-NMR (360 MHz, D₂O): 2.26-2.32 (m, 2H, 2'-CH₂) 2.52-2.59 (m, 3H, Me) 3.08-3.18 (m, 2H, 1'-CH₂) 4.16-4.24 (m, 2H, 3'-CH₂) 6.35-6.58 (m, 2H, ArH) 7.69-7.79 (m, 1H, ArH).

(E)-2',3-Dihidroxi-4-metoxi-4'(3-szulfo)propiloxikalkon nátrium-sója (21)

A **20** (3.55 g, 10 mmol) és az izovanillin (**36**) (1.81 g, 10 mmol) 12 ml metanosos oldatához 22.62 g (30%-os) NaOH-ot csepegtettünk. 12 órán át 75-80°C-on kevertetés közben forraltuk, majd további 36 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakcióelegyet 20 ml desztillált vízzel hígítottuk és 10-11 ml cc. HCl-val pH= 5-6-ra savanyítottuk. A még nedves nyersterméket 15-20 ml vízben oldottuk, és néhány órás állás után a csapadékot kiszűrtük. A termék: 4.1 g (85%) élénksárga színű, kristályos anyag. Op.: 272-278°C.

2',3-Dihidroxi-4-metoxi-4'(3-szulfo)propiloxidihidrokalkon nátrium-sója (18)

A **21** (4.1 g, 0.01 mol) 16 ml meleg vizes oldatában Pd(C) (kb. 10%, 0.6 g, 7ml vízben) jelenlétében 80°C-on normál nyomáson hidrogéneztünk. Ezt követően 4 óra múlva (kb. 300 ml) a Pd(C)-et melegen kiszűrtük. A kapott sárga színű oldatot jeges vízzel 5°C-ra hűtöttük,

majd a kivált terméket szűrtük és levegőn állva szárítottuk. A termék: 2.99 g (72%) fehér szilárd anyag. Op.:250-252 °C.

2-Hidroxi-4-alliloxiacetofenon (24)

A rezacetofenon (**19**) (15.2 g, 0.10 mol) 100 ml vízmentes DMF-dal készült oldatához 26,6 g (0.19 mmol) izzított K₂CO₃-t adtunk és keverés közben 4,9 ml (57 mmol) allil-bromidot csepegtettünk hozzá. Ezt követően keverés mellett 1 órán keresztül forraltuk a reakcióelegyet, majd jeges vízre öntöttük és a terméket éterrel extraháltuk, vízzel mostuk, MgSO₄-on szárítottuk és oldószermentesre pároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát=7:3). A keletkezett termék: 8,99 g (46%), sárgásbarna olaj.

(E)-2',3-Dihidroxi-4-metoxikalkon (25a)

A 2-hidroxiacetofenon (**28**) (8,75g ml, 73 mmol) és az izovanillin (**36**) (11,10 g, 73 mmol) 90 ml metanolban készült oldatához 20 g 50%-os NaOH oldatát adtuk, majd az elegyet 24 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Ezután desztillált vízzel hígítottuk, majd 10%-os sósavval pH-5-6-ig savanyítottuk. A kivált szilárd terméket szűrtük, desztillált vízzel mostuk és 90 ml metanoból kristályosítva jutottunk a termékhez: 8,73 g (44%), sárga kristályos anyag. Op.: 156-158°C

¹H-NMR (500 MHz CDCl₃): 3.92 (s, 3H, OMe), 5.70 (s, 1H, OH), 6.88 (d, 1H *J*=8.0, 5-ArH), 6.92-7.02 (m, 2H, ArH), 7.16 (dd, 1H, *J*=2.0, 8.5, 6 ArH), 7.30 (d, 1H, *J*=2 ArH), 7.47-7.48 (m, 1H, ArH), 7.51 (d, 1H, *J*=15.5 β-H), 7.84 (d, 1H *J*=15.5 α-H), 7.91-7.92 (m, 1H, ArH) 12.90 (s, 1H, 2'-OH).

2',3-Dihidroxi-4-metoxidihidrokalkon (17)

A **25a** (0,65 g, 2,41 mmol) 100 ml vízmentes metanolos oldatához nitrogén atmoszféra alatt 0,10 g Pd(C) katalizátort és 0,61 g (4 ekv, 9,6 mmol) ammónium-formiátot adtunk és keverés közben forraltuk 90 percig. Ezután kiszűrtük a Pd(C) katalizátort, majd a reakcióelegyet oldószermentesre pároltuk. Desztillált víz (20-30 ml) hozzáadása után a termék kikristályosodott, szűrtük, szárítottuk. Az így kapott nyersterméket 5 ml etil-alkoholból kristályosítottuk. A termék: 0,163 g (25%) fehér kristályos anyag. Op.: 104-106°C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz CDCl_3): 2.97 (t, 2H, $J=8.0$, $\beta'\text{-CH}_2$), 3.28 (t, 2H, $J=7.5$, $\alpha'\text{-CH}_2$), 3.86 (s, 3H, OMe), 5.62 (s, 1H, OH), 6.70-6.98 (m, 5H, ArH), 7.43-7.46 (m, 1H, ArH), 7.3 (dd, 1H, $J=1.5$, 6.5, 5'-ArH), 12.29 (s, 1H 2' OH).

(E)-2'-Hidroxi-3-benziloxi-4-metoxikalkon (25b)

A 2-hidroxiacetofenon (**28**) (4,31 g, 32 mmol) és 7,7 g 3-benzilizovanillin (32 mmol) 50 ml metanolban készült oldatához 13 g 50%-os NaOH oldatát adtuk, majd a reakcióelegyet 24 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Ezt követően desztillált vízzel hígítottuk, majd 10%-os sósavval pH-5-6-ig savanyítottuk, a szilárd terméket szűrtük, desztillált vízzel mostuk és 200 ml metanolból kristályosítottuk. A termék: 3,19 g (28%), sárga kristályos anyag. Op.: 130-133°C.

(E)-2',3-Dihidroxi-4-metoxikalkon (25a) és 2',3-Dihidroxi-4-metoxidihidroalkon (17)

A **25b** (0,868 g 2,41 mmol) 100 ml vízmentes metanolos oldatához nitrogén atmoszféra alatt 0,10 g Pd(C) katalizátort és 0,610 g (4 ekv, 9,6 mmol) ammónium-formiátot adtunk és másfél órán át kevertettük. Ezután kiszűrtük a Pd(C) katalizátort, majd oldószermentesre pároltuk. Desztillált víz hozzáadása után szilárd termék kiválását tapasztaltuk, szűrtük, szárítottuk. A nyersterméket 10 ml etil-alkoholból kristályosítottuk. Oszlopkromatográfiás tisztítást (toluol:etil-acetát=4:1) követően két terméket kaptunk:

25a: 0,200 g (31%) sárga kristályos anyag, Op.: 156°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz CDCl_3): 3.92 (s, 3H, OMe), 5.70 (s, 1H, OH), 6.88 (d, 1H $J=8.0$, 5-ArH), 6.92-7.02 (m, 2H, ArH), 7.16 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.5, 6 ArH), 7.30 (d, 1H, $J=2$ ArH), 7.47-7.48 (m, 1H, ArH), 7.51 (d, 1H, $J=15.5$ $\beta\text{-H}$), 7.84 (d, 1H $J=15.5$ $\alpha\text{-H}$), 7.91-7.92 (m, 1H, ArH) 12.90 (s, 1H, 2'-OH).

17: 0,136 g (21%), fehér kristályos anyag. Op.: 104°C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz CDCl_3): 2.97 (t, 2H, $J=8.0$, $\beta'\text{-CH}_2$), 3.28 (t, 2H, $J=7.5$, $\alpha'\text{-CH}_2$), 3.86 (s, 3H, OMe), 5.62 (s, 1H, OH), 6.70-6.98 (m, 5H, ArH), 7.43-7.46 (m, 1H, ArH), 7.3 (dd, 1H, $J=1.5$, 6.5, 5'-ArH), 12.29 (s, 1H 2' OH).

(E)-4'-Alliloxi-2', 3-dihidroxi-4-metoxikalkon (26)

A **24** (4.23 g, 22 mmol) és az izovanillin (**36**) (3.35 g, 22 mmol) 22 ml vízmentes metanolos oldatához 38 g 30%-os NaOH-dot adtunk. A reakcióelegyet 3 órán át 75-80°C-on forraltuk, majd további 24 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyet desztillált vízzel hígítottuk, majd 10%-os sósavval pH-5-6-ig savanyítottuk, a szilárd terméket szűrtük, desztillált vízzel mostuk és 300 ml vízmentes etanolból kristályosítottuk. A termék: 3,1 g (43%), sárga kristályos anyag. Op.: 157-159°C.

¹H-NMR (360 MHz DMSO): 7.79 (s, 3H, OMe), 3.61-3.62 (m, 2H, OCH₂), 4.24 (dd, *J*=1.4, 10.4, Ha), 4.37 (dd, 1H, *J*=1.4, 17.3 Hb), 4.93-5.04 (m, 1H, Hc), 5.45 (d, 1H, *J*=2.5 3'ArH), 5.52 (dd, *J*=2.5, 9.0, 5'ArH) 5.95 (d, 1H, *J*=8.6 β-H), 6.26-6.32 (m, 2H, ArH), 6.64-6.75 (m, 2H, ArH), 7.21 (d, 1H, *J*=8.6 α-H), 8,11 (s, 1H, 2'OH).

1-(2,4-Dihidroxi-fenil)-3-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-kalkon (27a) és 1-(2,4-Dihidroxi-fenil)-3-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-dihidrokalkon (27b)

A **26** (0.78 g, 2,41 mmol) 80 ml metanolos oldatához nitrogén atmoszféra alatt 0.10 g Pd(C) katalizátort, majd 0.61 g (9.60 mmol) ammónium-formiátot adtunk. A reakcióelegyet 1 órán át forraltuk 80°C-on. Ezt követően a Pd(C) katalizátort kiszűrtük, majd szárazra pároltuk. Desztillált víz hozzáadása után szilárd termék kiválását tapasztaltuk, szűrtük, szárítottuk. Oszlopkromatográfiás tisztítást (hexán:etil-acetát=1:1) követően két terméket kaptunk:

27a: 0.560 g (71%), sárga kristályos anyag.

¹H-NMR (360 MHz, DMSO): 3,33 (s, 3H, OMe), 5.77-5.91 (m, 2H, ArH) 6.49 (d, 1H, *J*=7.2 β-H) 6.48-7.21 (m, 4H, ArH) 7.66 (d, 1H, *J*=7.2 α-H) 8.65 (s, 1H, OH) 10.18 (s, 1H, OH).

27b: 0.216 g (27%), sárga kristályos anyag.

¹H-NMR (360 MHz DMSO): 2.38-2.42 (m, 2H, β-CH₂) 2.80-2.84 (m, 2H, α-CH₂), 3.33 (s, 3H, OMe), 5.86-6.42 (m, 5H, ArH) 7,41 (d, 1H *J*=7.2 6'H), 10.25 (s, 1H, OH) 12.24 (s, 1H, OH).

2-Alliloxiacetofenon (29)

A 2-hidroxiacetofenon (**28**) (13.0 g, 0.95 mol) 100 ml vízmentes DMF-dal készült oldatához 30.46 g (0.22 mol) izzított K₂CO₃-ot adtunk, majd 9.14 ml (0.1 mol) allil-bromidot csepegtettünk hozzá kevertetés közben. Ezt követően a reakcióelegyet 3 órán át forraltuk, és

jeges vízre öntöttük, éterrel extraháltuk, desztillált vízzel mostuk, szárítottuk és végül szárazra pároltuk. A termék: 12.7 g (68%) hígán folyó olaj.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): 2,62 (s, 3H, COCH_3) 4.63 (d, 1H, $J=5.0$, 1'H) 5.30-5.45 (m, 1H, 3'H) 6.03-6.11 (m, 1H, 2'H) 6.87-7.73 (m, 4H, ArH).

3-Allil-2-hidroxiacetofenon (30)

A **29** vegyületet (12.7 g, 68 mmol) oldószer nélkül 180-200°C-on 1 órán át forraltuk, majd a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát=9:1). A termék: 11.6 g (91%) sárgásbarna folyadék.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): 2.63 (s, 3H, COCH_3) 3.42 (d, 1H, $J=6.5$, 1'H) 5.06-5.11 (m, 1H, 3'H), 5.94-6.04 (m, 1H, 2'H) 6.84 (t, 1H, $J=7.6$, 3 ArH) 7.34-7.36 (m, 1H, 4ArH) 7.61-7.63 (m, 1H, 2ArH).

2-Hidroxi-3-(3-szulfo)propiloxiacetofenon nátrium-sója (31)

A **30** (11.1 g, 63 mmol) 378 ml 70%-os etil-alkohollal készült oldatához 23.39 g (0.22 mol) NaHSO_3 -ot és 7.12 ml (37 mmol) *t*-butil-benzoil-peroxidot adtunk. A reakcióelegyet 2 órán át forraltuk 110°C-on. Ezután az etil-alkoholt bepárooltuk, majd kb. 50 ml desztillált vízzel hígítottuk, diklór-metánnal extraháltuk. A vizes fázist kb. a fele mennyiségére pároltuk, majd egy éjszakán át hűtőben állni hagytuk. A kivált szilárd anyagot kiszűrtük, majd jéghideg vízzel mostuk, levegőn szárítottuk. A termék: 5.56 g (36%) fehér kristályos anyag.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): 1.90-1.94 (m, 2H, 2'CH₂) 2.48 (s, 3H, COCH_3) 2.57-2.60 (m, 2H, 1'CH₂) 2.78-2.81 (m, 2H, 3' CH₂) 6.78-6.81 (m, 1H, 5ArH) 7.31-7.33 (m, 1H, 4ArH), 7.59-7.60 (m, 1H, 6ArH).

2'-3-Dihidroxi-4-metoxi-3'szulfopropil- kalcion nátrium sója (32)

A **31** (0.560 g, 2 mmol) és az izovanillin (**36**) (0.304 g, 2 mmol) 4 ml metanollal készült oldatához 2.45 ml (30%) NaOH oldatot adtunk. A reakcióelegyet 12 órán 70-80°C-on, és további 36 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Ezután 4 ml vizet adtunk hozzá, és 2 órán át kevertettük. Ezt követően 35-45 °C-on a pH-t 5-6 közé savanyítottuk cc.HCl-val. Néhány

órák állás után a kivált szilárd anyagot kiszűrtük, majd 6 ml vízből kristályosítottuk. A termék: 0.26 g (33%) sárga szilárd anyag Op.: 288-289°C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): 1.84-1.90 (m, 2H, CH₂), 2.41-2.50 (m, 2H, CH₂), 2.65-2.68 (m, 2H, CH₂) 3.85 (s, 3H, OMe), 6.93 (t, 1H, J=7.5, 6ArH), 7.02 (d, 1H, J=8.5, 5ArH), 7.35-7.40 (m, 2H, ArH), 7.45 (d, 1H, J=7.0, αH), 7.76-7.87 (m, 2H, ArH), 8.18 (d, H, J=7.5, βH).

4-Metoxi-3-triizopropilsilaniloxi-benzaldehid (37)

10 ml vízmentes DMF-ban 2 g izovanillint (**36**) (13.2 mmol) oldottunk és hozzáadtunk 3.2 g (46 mmol) imidazolt, valamint 3.2 g (16.5 mmol) triizopropil-szilil-kloridot szobahőmérsékleten. Ezt követően a reakcióelegyet 2 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Desztillált vizet és vízmentes hexánt adtunk hozzá, majd vízzel mostuk. A termék: 4.3 g (98%) hígán folyó színtelen olaj.

(4-Metoxi-3-triisopropilsilaniloxi-fenil)-metanol (38)

A **36** (4.3 g, 14 mmol) 70 ml vízmentes metanolos oldatához szobahőmérsékleten 1.32 g (35 mmol) NaBH₄-tot csepegtettünk és 30 percig kevertettük. Ezután a reakcióelegyet desztillált vízre öntöttük, híg HCl-val a pH-t 7-re állítottuk, majd diklór-metánnal extraháltuk, vízzel mostuk, oldószermentesre pároltuk. A termék: 3.7 g (85%) színtelen olaj.

Acetil-szalicilsav (35)

5.0 g (36 mmol) szalicilsavat (**34**) 9.2 ml (97 mmol) ecetsav-anhidriddel, 7 ml 100%-os ecetsavval és 5 csepp cc.H₂SO₄-val 30 percig forraltuk, majd lehűlést követően kb. 75 ml jeges vízre öntöttük, szűrtük, jeges vízzel mostuk és szárítottuk. A nyersterméket 10 ml vízmentes etanolban oldottuk, redős szűrőn szűrtük, és lassan 30 ml vizet adtunk hozzá. A kivált szilárd terméket kiszűrtük. A termék: 3.85 g (58%) fehér kristályos anyag. Op.: 127-134°C.

2-Acetoxi-benzoészav-4-metoxi-3-tripropilsilaniloxi-benzil észter (39)

A **35** acetyl-szalicilsav (0.36 g, 2 mmol) 20 ml vízmentes THF-os oldatához hozzáadtuk a $\text{Ph}_3\text{P-t}$ (0.58 mg 2.2 mmol) és a **38** vegyületet (0.77 g, 2.5 mmol) nitrogén atmoszféra alatt, kevertetés mellett. Ezután 0.47 ml (2.4 mmol) DIAD 10 ml vízmentes THF-dal készült oldatát csepegtettük hozzá 30 perc alatt, majd 3 órán át kevertettük. Ezt követően vízre öntöttük, etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vízzel mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. Az így kapott nyersterméket kb. 5 ml hexán és 1 ml etil-acetát elegyével eldörzsöltük, majd a kivált szilárd anyagot szűrtük és hexánnal mostuk. A szűrletet oldószermentesre pároltuk és oszlopkromatográfiával (hexán:etil-acetát=4:1) tisztítottuk. A termék: 0.52 g (50%) sárga olaj.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): 1.07-1.09 (m, 21H, $^i\text{Pr}_3$), 2.15 (s, 3H, OAc), 3.80 (s, 3H, OMe), 5.17 (s, 2H, OCH_2), 6.83 (d, 1H, $J=8.6$, 6ArH), 6.94-6.95 (m, 2H, 2, 5 ArH), 7.08 (d, 1H, $J=7.9$, 3'ArH), 7.26-7.31 (m, 1H, 5'ArH), 8.03 (d, 1H, $J=7.9$, 6'ArH).

2-Acetoxi-benzoészav-3-hidroxi-4-metox-benzil-észter (40)

A 1.5 ml tetrabutyl-ammónium-fluorid THF-os oldatához a **39** (0.52 g, 1mmol) 5 ml vízmentes THF-nal készült oldatát csepegtettük hozzá és 90 percig kevertettük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet éterrel meghígítottuk, majd híg HCl-val és vízzel mostuk. MgSO_4 -on szárítottuk, oldószermentesre pároltuk. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (toluol:etil-acetát=9:1). A termék: 155 mg (40%) színtelen olaj.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): 2.33 (s, 3H, OAc), 3.84 (s, 3H, OMe), 5.30 (s, 2H, OCH_2), 6.84-6.88 (m, 1H, 6ArH), 6.97-6.99 (m, 2H, 5, 5' ArH), 7.15 (d, 1H, $J=2.2$, 2ArH), 7.31 (dd, 1H, $J=2.2$, 8.3, 3'ArH), 7.42-7.47 (m, 1H, 4'ArH), 7.85 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.3, 6'ArH).

2-Hidroxi-benzoészav-3-hidroxi-4-metoxi-benzil-észter (41)

A **40** (0.155 g, 0.4 mmol) anyagot 5 ml vízmentes metanollal és 0.5 ml 1N NaOMe-tal szobahőmérsékleten 30 percig kevertettük. Ezután vizet adtunk hozzá, majd híg sósavval a pH-t gyengén savasra állítottuk. Ezt követően etil-acetáttal extraháltuk, vízzel mostuk és oldószermentesre pároltuk. Oszlopkromatográfiás (toluol:etil-acetát=9:1) tisztítást végeztünk. A termék: 30 mg (25%) fehér, szilárd anyag. Op.: 105-107°C.

^1H -NMR (360 MHz, CDCl_3): 3.89 (s, 3H, OMe), 5.27 (s, 2H, OCH_2), 5.72 (s, 1H, OH), 6.83-7.03 (m, 5H, ArH), 7.41-7.46 (m, 1H, ArH), 7.84-7.87 (m, 1H, ArH).

Irodalomjegyzék

- [1] <http://www.who.org>
- [2] Seidemann J: *Lebensm. Ind.* 23, 12. (1976)
- [3] Clauss, K., Jensen, H.: *Angew. Chem.* 85. 965. (1973)
- [4] Jackson, G., Jenner, M.R.; Khan, R.A., Lee, C.K., Mufti, K.S., Patel, G.D., Rathbone, E.B.: Pat. 2,0088,855 (1982); C.A. 99 (1983) 54127
- [5] <http://cukormentes.hu/mesterseges.html>
- [6] <http://www.kincseslada.hu/aktualis/content.php?article.29>
- [7] Brieskorn, C.H., Lang, J.: *Arch. Pharm (Weinheim)* 311, 1001 (1978)
- [8] a) Mori, K., Nakahara, Y., Matsui, M.: *Tetrahedron Lett.* 1970, 2411, b) Ziegler, F.E., J. A., Klock, A.: *Tetrahedron* 33, 373 (1977)
- [9] Jizba, J., Dolejš, L., Herout, V., Šorm, F.: *Tetrahedron Lett.* 1971, 1329, Havel, M., Černý, V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 40, 1579 (1975)
- [10] Yamato, M., Hashigaki, K., Mito, K., Koyama, T.: *Chem. Pharm. Bull.* 26, 2321 (1978).
- [11] a) Horowitz, R.M., Gentili, B.: U.S. Patent 3 087 821 (1963); *Chem. Abstr.* 59, 11650c (1963),
b) Horowitz, R.M., Gentili, B.: *J. Agric. Food Chem.* 17, 696 (1969).
- [12] a) Farkas, L., Nógrádi, M.: *Hung. Pat.* 161,612 (2. Dec. 1970); C.A. P60321e (1972);
b) Antus, S., Farkas, L., Gottsegen, Á., Nógrádi, M., Pfliegel, T.: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 98, 225 (1978).
- [13] a) Farkas, L., Nógrádi, M., Gottsegen, Á., Antus, S.: *Hung. Pat.* 163.394 (1971)
b) Farkas, L., Nógrádi, M., Pfliegel, T., Gottsegen, Á., Antus, S.: *Hung. Pat.* 168.495 (1976)
c) Antus, S., Farkas, L., Gottsegen, Á., Nógrádi, M., Strelisky, J., Pfliegel, T.: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 98, 231 (1978)
- [14] Herczeg, M., Lázár, L., Borbás, A., Antus, S., Lipták, A.: *Org. Lett.* 11, 2619 (2009)

- [15] Yoshikawa, M., Yamaguchi, Sh., Matsud, H., Tanaka, N., Yamahara, J., Murakami, N.: *Chem. Pharm. Bull.* 42, 430 (1994)
- [16] Brieger, G., Nestrick, T. J.: *Chem. Reviews*, 74, 567 (1974)
- [17] a) Tsui, J., Yamakowa, T.: *Tetrahedron Lett.* 613 (1979);
b) Bieg, T., Szejal, W.: *Synthesis*, 76 (1985)
- [18] Cortese, N.A., Heck, R.F.: *J. Org. Chem.* 42, 3491 (1977)
- [19] Krishnamurty, H. G., Sathyamarayana, S.: *Synth. Commun.* 16, 1567 (1986)
- [20] Antus S., Újabb eredményeink az biológiailag aktív heterociklusok kémiájában. MTA székfoglaló előadás (2010)
- [21] Mitsubou O.: The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products” *Synthesis-Stuttgart*, 1, 1-28 (1981)
- [22] Kociensky, P. J, Protecting Groups; Georg Thieme; *Stuttgart*; (2004)