

dc_615_12

**Természetes eredetű és szintetikus heterociklusok
sztereokémiai vizsgálata**

MTA doktori értekezés

Kurtán Tibor

Debreceni Egyetem
Természettudományi és Technológiai Kar
Szerves Kémiai Tanszék
2013

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés és célkitűzések	1
1.1. Kiralitás	1
1.2. Sztereokémiai alapfogalmak és kiralitás jelentősége	2
1.3. Relatív és abszolút konfiguráció meghatározásának módszerei	5
1.4. Kiroptikai módszerek: anyag és fény kölcsönhatása	7
1.4.1. Lineárisan és cirkulárisan polarizált fény	7
1.4.2. Cirkuláris kettőtörés és dikroizmus	10
1.4.3. ORD és ECD spektrumok	12
1.5. Abszolút konfiguráció meghatározása ECD módszerekkel	16
1.6. A benzol kromofor helicitási szabályai kondenzált királis második szférát tartalmazó vegyületekben	18
1.6.1. Királis tetralin és 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin származékok	18
1.6.2. Kromán kromofor	20
1.6.3. 1,4-Benzodioxán kromofor	22
1.6.4. 2,3-Dihidrobenezobenzofuran kromofor	23
1.7. Exciton csatolt cirkuláris dikroizmus	25
1.8. ECD spektrum kvantumkémiai számítása	28
2. Célkitűzések	31
3. Új tudományos eredmények	31
3.1. Benzol kromoforral kondenzált karbociklusok és heterociklusok helicitási szabályának vizsgálata	31
3.1.1. Izokromán helicitási szabály	31
3.1.2. Izokromán helicitási szabály alkalmazása pseudoanguillosporin A, B természetes anyagokra	38
3.1.3. Dopamin D ₄ antagonistá 1,3-diszubsztituált izokrománok szintézise és kirotikai vizsgálata	40
3.1.4. Dihidroizokumarin kromofor vizsgálata	42
3.1.5. A tetralon kromofor vizsgálata	45
3.2. Szilárd fázisú TDDFT-ECD módszer kidolgozása és alkalmazása	52

dc_615_12

3.2.1. Szilárd fázisú TDDFT ECD módszer alapelve és alkalmazása	
természetes anyagokra.....	52
3.2.2. Mikrokrisztályos szilárd fázisú ECD mérés.....	56
3.2.3. A szilárd fázisú TDDFT-ECD módszer alkalmazása konformációs flexi- bilis természetes anyagok abszolút konfigurációjának meghatározására.....	58
3.2.4. Intermolekuláris kölcsönhatások megjelenése természetes anyagok szilárd fázisú TDDFT vizsgálatában.....	65
3.2.5. A szilárd fázisú ECD módszer oldatban egyensúlyi rendszert mutató természetes anyag vizsgálatára.....	67
3.3. Szilárd fázisú ECD módszer alkalmazása szintetikus anyagok	
abszolút sztereokémiájának vizsgálatára.....	68
3.3.1. 1,3-Dioxolán típusú (1- és 2-naftil)etilidén ketál származékok szintézise és sztereokémiai vizsgálata.....	68
3.3.2. 1,3-Dioxán típusú (1- és 2-naftil)etilidén-ketál származékok előállítása és sztereokémiai vizsgálata.....	73
3.3.3. Diglikozil dikalkogenidek sztereokémiai vizsgálata.....	74
3.4. Abszolút konfiguráció meghatározása oldatban.....	77
3.4.1. TDDFT-ECD számítások oldat konformerekre: vizsgált szerkezetek.....	77
3.4.2. Tengeri eredetű N-N sztereogén tengelyt tartalmazó indol- szeszkviterpén atrop-diasztereomerek vizsgálata.....	79
3.4.3. Aspergillus sp. gombából izolált austalide származékok sztereokémiai vizsgálata.....	84
3.4.4. Palmarumycin BG1-BG7 és preussomerin BG1 abszolút konfigurációjának meghatározása.....	88
3.5. HPLC-ECD vizsgálatok.....	90
3.5.1. HPLC-ECD módszer alkalmazhatósága és vizsgált szerkezetek.....	90
3.5.2. Az alacsony enantiomerfelesleggel izolált 5-hidroxí-2-metilkromán-4-on és metil-éter származékának vizsgálata.....	93
3.5.3. Racém diketopiperazin alkaloidok HPLC-ECD vizsgálata.....	94
4. Az eredmények várható alkalmazási lehetőségei.....	96
5. Összefoglalás.....	97
6. A dolgozat összeállításához használt közlemények.....	98
7. Hivatkozások.....	104

dc_615_12

1. Bevezetés és célkitűzések

1.1. Kiralitás

A tükörképi aszimmetria a bennünket körülvevő makroszkópikus és mikroszkópikus világban egyaránt megjelenik. A kéz görög megfelelőjéből (cheir) származó királis elnevezést Lord Kelvin használta először egy előadásában 1884-ben.¹ Egy objektum vagy molekula királis, ha az nem hozható fedésbe a tükörképi párjával. Ez akkor valósul meg, ha az objektumnak nincs szimmetriasíkja, inverziós centruma vagy alternáló szimmetriatengelye, melyek révén önmagába vihető át. Az olyan objektumokat, melyeknek vannak ilyen szimmetriaelemei, és ezért a tükörképi párjukkal fedésbe hozhatók, akirálisnak nevezzük. Az emberi kéz királis, mivel a jobb és bal kéz egymásnak tükörképei, de nem hozhatók fedésbe egymással, amit jól szemléltet az, hogy a bal kezes öt ujjas kesztyűt nem tudjuk a jobb kezünkre felhúzni. A bennünket körülvevő élő és élettelen környezetben számos példát találunk a kiralitásra. A szinte kizárólag használt jobb menetes fémcsavar például a helikális kiralitás példája, és egy jobb kezes ember tudja könnyebben becsavarni, mivel az óramutató járása szerint csavarva halad befelé. Az élővilágban az éticsiga (*Helix pomatia*) csigaházának preferált formája a jobb menetes helikális forma, és számos növény virágzata helikális kiralitást mutat az egyik forma túlnyomó dominanciájával.

a)



b)



1. ábra a) Csattanó maszlag (*Datura stramonium*) bal menetes helikális kiralitású virágszirmai **b)** A közönséges leander (*Nerium oleander*) jobb menetes helikális kiralitású virágszirmai.

A csattanó maszlag (*Datura stramonium*) virágszirmai például bal menetes helikális elrendeződést mutatnak, míg a közönséges leander (*Nerium oleander*) szirmai jobb menetes rendszert alkotnak (1. ábra).

dc_615_12

Molekuláris szinten Jacobus Henricus van't Hoff és Joseph-Achille Le Bel már 1874-ben felismerte a szénatom tetraéderez geometriáját a telített szénvegyületekben és ebből adódóan a tükörképi szimmetriát mutató izomerek lehetőségét. Ennek ellenére Bijvoet, Peerdeman és van Bommel csak 1951-ben tudták meghatározni először a borkősav nátrium rubídium sójának az abszolút konfigurációját az anomális röntgendiffrakciós módszerrel, ami jelentős fejlődési lehetőséget nyújtott a királis nem racém vegyületek vizsgálatához. Az élő szervezeteket felépítő biopolimerek, a fehérjék, szénhidrátok és nukleinsavak építőelemei az aminosavak, monoszacharidok és nukleotidok királis nem racém vegyületek, és így a biopolimerek is tükörképi aszimmetriát mutató királis nem racém származékok. A királis nem racém vegyületek felelősek például a rovarok közötti kommunikációért (feromonok), és fontos szerepet játszanak a szagok és ízek érzékelésében.

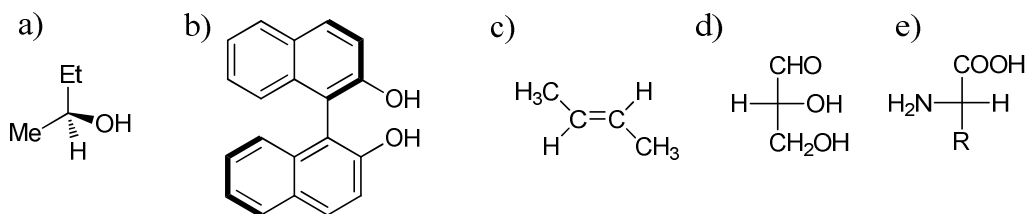
1.2. Sztereokémiai alapfogalmak és a kiralitás jelentősége

A molekulák atomjainak térbeli elrendeződésével kapcsolatos fogalmakkal a sztereokémia foglalkozik. Ha két vegyület összegképlete és molekulán belüli *konstitúciója* (az atomok kapcsolódási sorrendje) azonos, de atomjaik térbeli elrendeződése különböző, akkor *sztereoizomerekről* beszélünk. A molekula atomjainak adott viszonyok közt energetikailag megengedett térbeli (3D) elrendeződését *konformációnak* nevezzük. A IUPAC 1996-os sztereokémiai ajánlásai szerint² a konformáció az atomok olyan térbeli elrendeződése, amely olyan sztereoizomereket eredményez, amelyek egymástól formálisan egyszeres kötések körüli rotáció(k)ban különböznek. A molekula jól meghatározott, az adott viszonyok közt stabil állapotú, csak térbeli leírással (sztereo-deszkriptorokkal) jellemezhető részének elrendeződését *konfigurációnak* nevezzük. A IUPAC sztereokémiai ajánlásai² szerint a konfiguráció fogalma egy molekuláris objektum atomjainak olyan térbeli elhelyezkedésére vonatkozik, amely a sztereoizomerek megkülönböztethetőségét eredményezi, tehát nem csupán konformációs különbségnek tekinthető. A konfiguráció és konformáció között igen keskeny a határvonal. Az egyes kötés körüli rotáció konfigurációs különbséget is eredményezhet, ha elég lassú ahhoz, hogy lehetővé tegye a különböző formák izolálását. Ennek megfelelően a konfigurációs izomériához soroljuk a megfelelően szubsztituált biaril származékok atropizomériáját, ami a biaril tengely menti gátolt rotáció eredménye.

dc_615_12

A sztereoizomerek mindig tartalmaznak egy sztereogén elemet, aminek valamilyen rögzített térbelisége, konfigurációja van. Sztereogén elem a molekulának egy olyan része, amely a sztereoizoméria forrása lehet, és a hozzá kapcsolódó atomok vagy csoportok valamely (nem feltétlenül mindegyik) párjának felcserélése új sztereoizomert eredményez. Legalább egy sztereogén elemnek jelen kell lennie minden enantiomerben, de a sztereogén elemek jelenléte nem feltétlenül jelenti azt, hogy az adott molekula királis (mezo vegyületek). A központi atom körül maximum négy ligandumot tartalmazó rendszerek esetén a sztereogén elemek alábbi esetei valósulhatnak meg:

- 1) A centrális atomhoz úgy kapcsolódnak ligandumok, hogy ezek közül bármelyik kettőnek a felcserélése sztereoizomereket eredményez. E sztereogén elem tipikus esete az *aszimmetrikus atom* vagy más néven *kiralitáscentrum* (2a. ábra).
- 2) Négy, nem egy síkban elhelyezkedő atom (vagy merev csoport) olyan stabil konformációja, melynél a centrális kötés körüli gátolt rotáció sztereoizomereket eredményez (2b. ábra).
- 3) Atomok olyan csoportja, melyek olyan kettős kötést tartalmaznak, hogy (*E*)-/(*Z*)-izoméria léphet fel (2c. ábra).



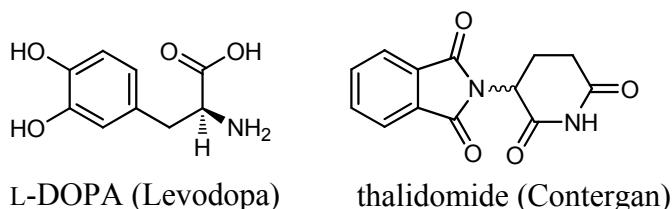
2. ábra. a) (*S*)-bután-2-ol szerkezete. **b)** (*aR*)-1,1'-bi-2,2'-naftol szerkezete. **c)** (*E*)-but-2-én szerkezete. **d)** D-glicerinaldehid Fischer-projekció szerinti ábrázolása. **e)** L-aminosavak szerkezetének Fischer féle ábrázolása.

A szerves kémia korai szakaszában a szénhidrátok és aminosavak konfigurációját a D/L jelöléssel adták meg, amit mind a mai napig alkalmaznak e vegyületeknél (2c, d. ábra). A C.I.P féle *R/S* jelölés alkalmazását Christopher Ingold, Robert Cahn és Vladimir Prelog vezette be, és ellentétben a D/L rendszerrel az *R/S* jelöléseket minden egyes sztereogén elemre meg kell adni a molekula teljes sztereokémiai jellemzéséhez.

A királis nem racém természetes és szintetikus vegyületek abszolút konfigurációjának meghatározása szerkezetvizsgálatuk utolsó lépése, és elengedhetetlen a biológiai és szerkezet-farmakológiai hatás összefüggések feltárásához. A farmakológiailag aktív vegyületek jelentős hányada királis és így legalább két sztereoizomer formájában

dc_615_12

létezik. A szervezetünk pedig olyan királis szerveződésnek tekinthető, amely a hatóanyagok célpontjaként királis, nem racém enzimeket, receptorokat és ioncsatornákat tartalmaz. Ezekkel szemben az enantiomerek jelentősen eltérő farmakodinamikai és farmakokinetikai viselkedést mutathatnak, ami eltérő klinikai hatásban nyilvánulhat meg. A gyógyszerek királis hatóanyagának egyik enantiomerje pontosan illeszkedhet a királis receptorfehérje aktív centrumához, míg a másik enantiomer hatása sokkal kisebb lehet, mert nem tud jól kötődni az aktív centrumhoz. A királis hatóanyagnak azt az enantiomerjét, ami a kívánt farmakológiai hatást hordozza *eutomernek* nevezzük. A másik enantiomer a *disztomer*, ami lehet kisebb aktivitású, hatástalan, vagy teljesen eltérő hatású, akár toxikus is. A királis gyógyszerhatóanyagok enantiomerjeinek eltérő farmakológiai hatására számos példa ismert. A Parkinson-kór kezelésére használt DOPA (3,4-dihidroxifenilalanin) hatóanyagnak csak az L-enantiomerje hatásos, míg a D-enantiomer toxikus (3. ábra). Az előhatóanyagnak (prodrug) tekinthető L-DOPA az aminosavtranszfer mechanizmussal jut át a vér-agy gáton, és az agyban az aromás L-aminosav dekarboxiláz enzim hatására dekarboxilezés révén a tényleges hatóanyaggá, dopaminná [2-(3,4-dihidroxifenil)etil-amin] alakul. A D-DOPA-t az aminosavtranszfer nem juttatja át a vér-agy gáton, így az a periférián alakul át dopaminná, ami ráadásul nemkívánatos mellékhatásokat (hányás, hányinger, hallucináció) is okoz.



3.ábra Az L-DOPA és a thalidomide szerkezete.

1957-1961 között forgalmazták Contergan® név alatt a racém *thalidomide* hatóanyagú gyógyszert (3. ábra), amelyet nyugtatóként, álmatlanság és a reggeli rosszullét ellen ajánlottak várandós asszonyoknak. Kiderült, hogy a gyógyszer teratogén hatású, és a magzatok súlyosan károsodtak. A torzult végtagokkal született gyermekek számát 10,000 és 20,000 közé teszik. 1980-ra tisztázták, hogy csak az (*S*)-(-)-enantiomer teratogén, a másik ártalmatlan. Az is tisztázást nyert, hogy hiába forgalmazták volna a tiszta (*R*)-enantiomert, mert az a fiziológiás körülmények között enolizáció révén spontán racemizálódik. A tragédia nemzetközi botrányhoz vezetett, de az Egyesült Államok illetékes hivatala, a Food and Drug Administration (FDA) csak 1988-tól követelte meg, hogy a gyógyszergyárak adatokat szolgáltatassanak a

dc_615_12

gyógyszerkészítmények enantiomer összetételéről. 1992-től pedig az FDA kötelezte a gyógyszergyártókat, hogy bármely királis anyag mindkét enantiomerjét állítsák elő és vizsgálják meg azok farmakológiai hatását, mielőtt az forgalomba kerülne. A szabályozásnak köszönhetően a királis hatóanyagoknál egyre növekvő arányban csak a hatékonyabb enantiomert alkalmazzák és veszik szabadalmi oltalom alá. Az USA-ban például 2004-2006 között a királis hatóanyagok 90%-át tiszta enantiomer formájában szabadalmaztatták. Ha a királis hatóanyagnak kizárólag az egyik enantiomerje hordozza a teljes farmakológiai hatást, a racém elegy gyógyászati szempontból 50%-os tisztaságúnak tekinthető. A farmakológiailag aktív királis anyagoknál az enantiomerek elválasztása, a rezolválás (pl. optikailag aktív állófázisú HPLC-n) és az abszolút konfigurációjuk meghatározása elkerülhetetlen a gyógyszerhatóanyag engedélyezéséhez. A természetből izolált anyagoknál, melyek gyakran a gyógyszerfejlesztések vezérmolekulái lehetnek, az abszolút konfiguráció meghatározása a hatás-szerkezet összefüggések megismerésénél nélkülözhetetlen. Az utóbbi 25 évben a kereskedelemben lévő gyógyszerhatóanyagok kb. 40%-a közvetve vagy közvetlenül kapcsolódik a természetes anyagokhoz.

1.3. A relatív és abszolút konfiguráció meghatározásának módszerei

Egy több kiralitáscentrumot vagy sztereogén elemet tartalmazó vegyület abszolút konfigurációjának meghatározásához ismernünk kell a relatív konfigurációját. A relatív konfiguráció a molekula két vagy több sztereogén elemének egymáshoz viszonyított konfigurációját jelenti, amit R^* és S^* jelöléssel adunk meg. Egy adott vegyület ($1R^*, 2S^*$) relatív konfigurációja azt jelenti, hogy az abszolút konfigurációja ($1R, 2S$) vagy ($1S, 2R$) lehet. Egy molekulán belül lehetnek egyszerre jelen centrális és axiális sztereogén elemek, melyek relatív konfigurációjának meghatározása gyakran jelentős kihívást jelent (lásd később). A relatív konfiguráció meghatározására az alábbi módszerek alkalmazhatók:

- 1) röntgendiffrakciós vizsgálatok
- 2) spektroszkópiai, elsősorban NMR módszerek ($^3J_{H,H}$, $^3J_{C,H}$, NOE)
- 3) kémiai korreláció (kiralitáscentrumhoz nem kapcsolódó kötések érintő átalakítások, sztereoszelektív átalakítások vagy szintézisek).

A relatív konfiguráció ismeretében az abszolút konfiguráció meghatározása történhet relatív vagy abszolút módszerekkel. A relatív módszereknél mindig szükség van egy

dc_615_12

összehasonlítási alapra, ami lehet egy királis nem racém reagens vagy ismert konfigurációjú referencia vegyület.

Relatív módszerek:

- 1) *kémiai korreláció*: ismert abszolút konfigurációjú vegyületté alakítás olyan reakciókkal, melyek nem, vagy ismert módon (sztereoszelektíven) befolyásolják a sztereogén elemet.
- 2) *NMR módszerek*: diasztereomerek képzése ismert konfigurációjú optikailag aktív reagensekkel és a kapott diasztereomerek konfigurációjának meghatározása a mágneses anizotrópia hatására kialakuló kémiai eltolódás különbségek alapján. A kezdeti Mosher reagens, az α -metoxi- α -(trifluormetil)fenilecetsav (MTPA) mellett számos új aromás csoportot tartalmazó reagenst kifejlesztettek, melyeknél a konformerek populációja kedvezőbb az MTPA észterekénél.
- 3) *röntgendiffrakció*: A röntgendiffrakciós analízis lehet relatív módszer abban az esetben, ha a vizsgálandó vegyület tartalmaz legalább egy ismert abszolút konfigurációjú sztereogén elemet, amihez a többi sztereogén elem konfigurációja viszonyítható. A röntgendiffrakciós analízis alkalmazásához gyakran szükséges származékképzéssel nehéz atom (pl. bróm) vagy ismert konfigurációjú csoport bevitel, melynek jelenléte megfelelő fáziskülönbséget vagy referenciát eredményez az abszolút konfiguráció meghatározásához.

Abszolút módszerek:

- 1) *anomális röntgendiffrakció* (Bijvoet módszer): A nehéz atom jelenléte fáziskülönbséget eredményez, melynek következtében a diffrakciós mintázat centrális szimmetriája megszűnik, vagyis a centrális szimmetria alapján összetartozó foltpárok intenzitása eltérő lesz. A régebbi készülékek esetén a kén atomnál nehezebb atom jelenléte volt szükséges a megfelelő fáziskülönbségek megfigyeléséhez, de napjainkban a $\text{Cu}_{K\alpha}$ sugárzással jó minőségű egykristályon alacsony hőmérsékleten végzett megfelelő adatgyűjtéssel már akár oxigén atomot tartalmazó molekulákban is meghatározható az abszolút konfiguráció.
- 2) *Kiroptikai módszerek*: A királis nem racém anyag eltérő kölcsönhatásán alapul a lineárisan polarizált fény jobbra és balra cirkulárisan polarizált komponenseivel.

Ennek típusai:

- a) *Optikai forgatás* vagy *fajlagos forgatóképesség* egy adott hullámhosszon, leggyakrabban a Na D vonalán (589,3 nm).

dc_615_12

- b) **Optikai rotációs diszperzió** (ORD) a moláris forgatóképesség változása az UV-látható tartományban.
- c) **Elektronikus cirkuláris dikroizmus** (ECD) a moláris abszorpciós koefficiens különbségének ($\Delta\epsilon$) változása az UV-látható tartományban.
- d) **Fluoreszcens detektált cirkuláris dikroizmus** (FD CD) a $\Delta\epsilon$ változásának követése az UV-látható tartományban fluoreszcens detektálással.
- e) **Vibrációs cirkuláris dikroizmus** (VCD) a molekula rezgési átmenetéhez kapcsolódó abszorpciós különbség (ΔA) mérése az IR tartományban.
- f) **Raman optikai aktivitás** (ROA) a Raman spektroszkópia királis változata.

Természetesen mindegyik módszernek vannak korlátai és a hozzárendelés megbízhatósága nagy mértékben függ a mérési adatok minőségétől is. A kiroptikai módszereknél a vegyület preferált oldat konformációját vagy konformáció eloszlását ismernünk kell, ami konformációsán mozgékony vegyületek kiroptikai vizsgálatánál gyakran jelentős kihívást jelent. Ezzel szemben a röntgendiffrakciónál a szilárd fázisban a konformer egyértelműen meghatározott, és még az egyes molekulák relatív orientációját is ismerjük a kristályrácsban. Kiroptikai módszerekkel nem kristályos vegyületek is gond nélkül vizsgálhatók, míg röntgendiffrakciós vizsgálatukhoz kristályos mintára van szükség. Az ECD módszer alkalmazásának feltétele a megfelelő kromofor jelenléte a molekulában, ami a VCD és ROA módszereknél nem jelent korlátozást. Jó minőségű ECD spektrum akár néhányszor 10 μg -nyi mintából felvehető, míg a VCD mérés molekulatömegetől függően akár 5-10 mg mintát is igényel, ami a természetes forrásból izolált anyagok esetén gyakran nem áll rendelkezésre.

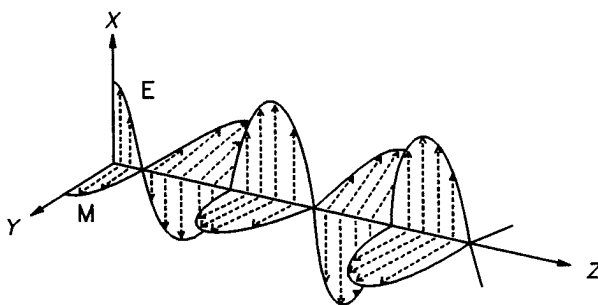
1.4. Kiroptikai módszerek: anyag és fény kölcsönhatása

1.4.1. Lineárisan és cirkulárisan polarizált fény

A kiroptikai módszerek a lineárisan polarizált fény és a királis nem racém anyagok kölcsönhatásán alapulnak, melyet a kezdetektől használtak a sztereoizomerek vizsgálatára, jellemzésére. Jean Baptiste Biot már 1815-ben felfedezte, hogy a terpentinelaj és a citrom illóolaja elforgatja a lineárisan polarizált fény síkját ahogy az áthalad rajta. Biot nevéhez fűződik az a definíció, hogy pozitív forgatásúnak (jobbra forgatónak) nevezzük azokat az optikailag aktív anyagokat, melyek a rajtuk áthaladó lineárisan polarizált fény síkját az óramutató járásával megegyező irányba forgatják el,

dc_615_12

míg negatív forgatásúnak (balra forgatónak) azokat, melyek az óramutató járásával ellentétesen. Louis Pasteur 1848-ban lemérte a (+)- és (-)-borkősav-nátrium-ammónium-sójának optikai forgatás értékeit és megállapította, hogy azok ellentétes előjelűek és azonos nagyságúak. Kuhn 1938-ban javaslatot tett a bután-2-ol enantiomerjeinek abszolút konfigurációjára a lineárisan polarizált fénnel történő eltérő kölcsönhatásuk alapján, ami később helyesnek bizonyult.³



4. ábra. Az elektromágneses sugárzás két egymásra merőleges hullámmal jellemezhető; az xz síkban lévő elektromos térerősség vektorral (E) és az yz síkban lévő mágneses térerősség vektorral (M), melyek a z tengely irányában haladnak (fény terjedési iránya).

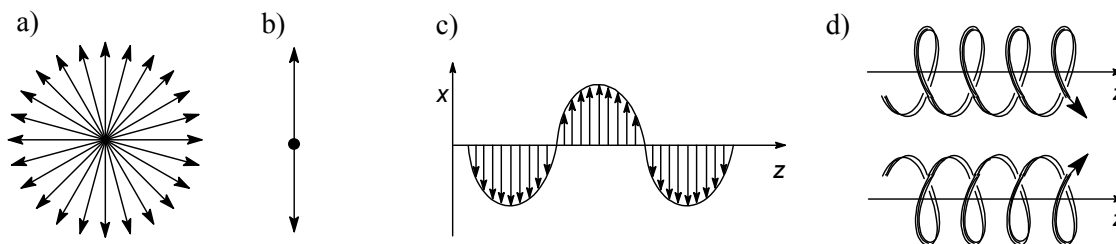
A fény elektromágneses hullám, azaz elektromos és a mágneses tér időbeli és térbeli periodikus változása. Az elektromos és mágneses teret egymásra merőlegesen oszcilláló elektromos és mágneses térerősség vektorokkal jellemezhetjük (4. ábra). Az optikai aktivitással kapcsolatos mérések (CD, ORD, optikai forgatás) csak az elektromos térerősség vektorhoz kapcsolódnak, ezért az alábbiakban csak ennek változását vizsgáljuk.

A hétköznapi értelemben vett fény (fehér fény) **polarizálatlan (izotróp)** ami azt jelenti, hogy az elektromos térerősség vektorok a fény terjedési irányára merőlegesen a tér minden irányában oszcillálnak (5a. ábra). Ez a fény különböző hullámhosszú elektromágneses hullámokból áll, míg az optikai vizsgálatokhoz használt monokromatikus fény kizárólag egy adott hullámhosszú elektromágneses hullámból áll. Ha monokromatikus fényt polarizátoron engedünk át, lineárisan polarizált fényt állíthatunk elő, melynél az elektromos térerősség vektor csak egy síkban, pl. az xz síkban oszcillál (2b,c. ábra). Az ilyen fényt **lineárisan polarizált fénynek** nevezzük.

Ha két, egymásra merőleges síkban polarizált, azonos amplitúdójú és azonos rezgésszámú, ám egymáshoz képest 90° fáziskülönbségű hullámot adunk össze, az összeadás eredménye egy olyan elektromágneses hullám, amelynek térerősség vektora a tér bármely, a fénysugár vonalában lévő rögzített pontja körül *egy kör mentén körbe-*

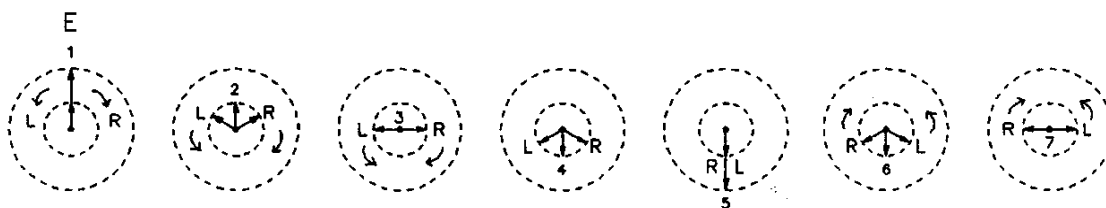
dc_615_12

*körbe forog, miközben nagysága nem változik. Az ilyen hullámot **cirkulárisan polarizáltak** nevezzük.*



5. ábra. a) A z tengely mentén, az olvasó felé haladó polarizálatlan fény elektromos térerősség vektorainak szemléltetése b) Az xz síkban polarizált, olvasó felé haladó fény elektromos térerősség vektorának szélső értékei (c) Az xz síkban polarizált fény elektromos térerősség vektora oldalról nézve d) Jobbra és balra cirkulárisan polarizált fény elektromos térerősség vektor végpontjának változása jobb és bal menetes hélix szerint.

A cirkulárisan poláros fény (cpf) térben egy csavarvonallal szemléltethető. A térerősségvektor a fényforrásból a fény terjedési irányába nézve az óramutató járásával megegyező vagy ellentétes irányban forog, a két komponens fáziskülönbségétől (90° vagy -90°) függően, ami jobbra (jcpf), illetve balra (bcpf) cirkulárisan polarizált fényt ad.



6. ábra. A lineárisan polarizált fény (xz síkban haladó) felbontható egy balra (L) és egy jobbra (R) cirkulárisan polarizált vektorkomponens összegére. Az 1-7. állapotok a síkban polarizált elektromos térerősség vektor és a balra (L) és jobbra (R) cirkulárisan polarizált vektorkomponenseinek időbeli változását, oszcillációját mutatják a fényforrásból a fény terjedési irányába nézve.

Ha egy jobbra és egy balra cirkulárisan polarizált fényhullámot adunk össze, melyek azonos amplitúdójúak, hullámhosszúak és fázisúak, az eredmény egy *lineárisan polarizált hullám* lesz. Ez természetesen visszafelé is igaz; bármely lineárisan polarizált hullám felbontató **két, azonos amplitúdójú, jobbra, ill. balra cirkulárisan polarizált fény összegére** (6. ábra). A lineárisan polarizált fény síkban oszcilláló térerősség vektora bármely pillanatban megadható egy jobbra és egy balra cirkulárisan polarizált fény térerősség vektorainak összegeként.

dc_615_12

1.4.2. Cirkuláris kettőtörés és dikroizmus

Ha a fény az anyaggal kölcsönhatásba lép, megváltozhat az intenzitása (amplitúdója), polarizációja, sebessége és hullámhossza. A fény és az anyag kölcsönhatásának két alapjelensége a *lassulás* és az *elnyelés* (abszorpció).

A **lassulás** során az anyagon áthaladó fény sebessége csökken, amit az anyag törésmutatójával jellemzünk. A törésmutató a vákuumban (c_0) és az anyagban (c) mért fénysebesség hányadosa:

$$n = c_0 / c \qquad c_0 = 299.792.458 \text{ m/s}$$

Az **elnyelés** során a fény intenzitása, és ezzel együtt amplitúdója az anyagban csökken, mert az anyag a fény (azaz fotonok) egy részét elnyeli. Az elnyelés mértékét az abszorbanciával jellemezzük, ami a beeső (I_0) és a mintán áthaladt fény (I) hányadosának logaritmus.

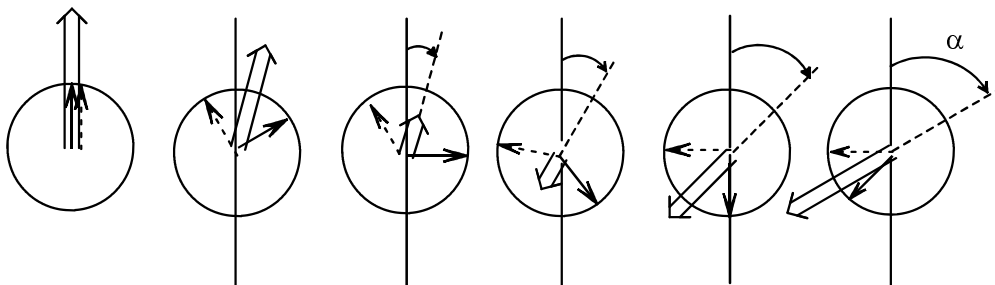
$$A = \log(I_0/I) = \varepsilon \cdot c \cdot \ell$$

A híg oldatokra érvényes Bouguer-Lambert-Beer törvény értelmében egy átlátszó közegben az elnyelt fény aránya egy adott hullámhosszon független a beeső fény intenzitásától és csak a fényt elnyelő molekulák számától függ. Ennek alapján alacsony koncentrációtartományban lineáris összefüggés van az abszorbancia (A) és az oldat koncentrációja között [c ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)]. Az ε az anyagi minőségre jellemző moláris abszorpciós koefficiens ($\text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ vagy $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$), ha a koncentrációt $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ egységben adjuk meg, míg ℓ a mérőküvetta vastagsága cm-ben.

Tekintsük azt az esetet, amikor lineárisan polarizált fényt [két azonos amplitúdójú és fázisú jobbra (jcpf) és balra cirkulárisan polarizált (bcpf) fény összegeként is felfogható] bocsátunk egy királis anyagot tartalmazó mintára, ami a két enantiomert nem egyenlő arányban tartalmazza. Továbbá tekintsük a fénynek azt a hullámhossztartományát, ahol a vizsgált anyagnak nincs elnyelése. Az enantiomerek különböző módon hatnak a jobbra (jcpf) és balra (bcpf) cirkulárisan polarizált fényre; mind a jcpf és a bcpf sebessége csökken a mintába lépés előttihez képest, de az egyik enantiomer a jcpf sebességet jobban csökkenti, mint a bcpf sebességét, a másik enantiomer pedig fordítva. Ha a feleslegben lévő enantiomer jobban lassítja a bcpf-t, mint a jcpf-t, azaz a mintában a bcpf sebessége kisebb, mint a jcpf-é ($c_L < c_J$) és így a bcpf törésmutatója nagyobb, mint a jcpf-é ($n_L > n_J$), akkor a mintát jobbra forgatónak (pozitív optikai forgatásúnak)

dc_615_12

nevezzük (7. ábra). Ha a fényforrás irányába nézzük a bcpf és jcpf vektorok időbeli változását, az optikailag aktív mintán való áthaladás után a bcpf komponens jobban lelassul, mint a jcpf, ami azt eredményezi, hogy az eredő, síkban polarizált fény síkja α szöggel elfordul a belépő fény síkjához képest az óramutató járásával megegyező irányba. Ezt a jelenséget nevezzük **cirkuláris kettőtörésnek**.



7. ábra A lineárisan polarizált fény síkjának rotációja a balra (bcpf, $\dashrightarrow$) és jobbra (jcpf $\rightarrow$) cirkulárisan polarizált fény összegeként optikailag aktív mintán való áthaladás közben (nincs abszorpció a vizsgált hullámhosszon). Az egyes ábrák a vektorok időbeli változását mutatják a szemlélő felől a fényforrás felé nézve. A forgatás előjele pozitív (jobbra forgató).

Az α szög értékét fokban a Fresnel egyenlet adja meg;

$$\alpha = (n_L - n_J) 1800 \ell / \lambda_0$$

ahol n_L és n_J a bcpf-re és jcpf-re vonatkozó törésmutató értékek a vizsgált anyagban, ℓ a cellahosszúság cm-ben és λ_0 a fény vákuumban mért sebessége cm-ben. Ha egy adott anyagra $n_L \neq n_J$, akkor azt **optikailag aktívnek** nevezzük. Akirális anyagok vagy enantiomerek 1:1 arányú elegye (racém elegy) zero forgatást adnak. A nátrium D vonalán (589.3 nm) mért forgatásérték az optikailag aktív anyagok jellemzésére használt paraméter. Az α értéke koncentrációfüggő, ezért a gyakorlatban inkább a fajlagos forgatóképességet $[\alpha]$ vagy a moláris forgatóképességet $[\Phi]$ használják összehasonlításra;

$$[\alpha] = \alpha / \ell c$$

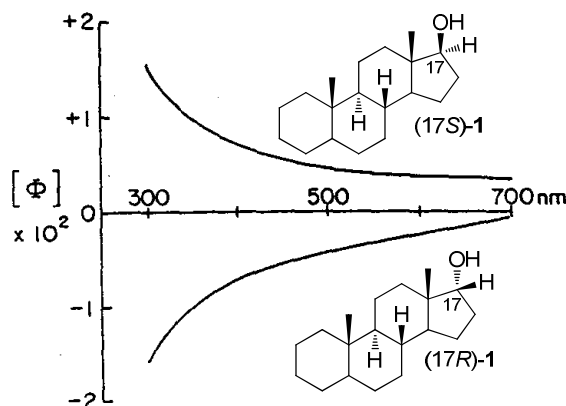
$$[\Phi] = [\alpha] M / 100$$

ahol ℓ deciméterben mért cellahosszúság, c a koncentráció g/ml-ben és M a molekula-tömeg.

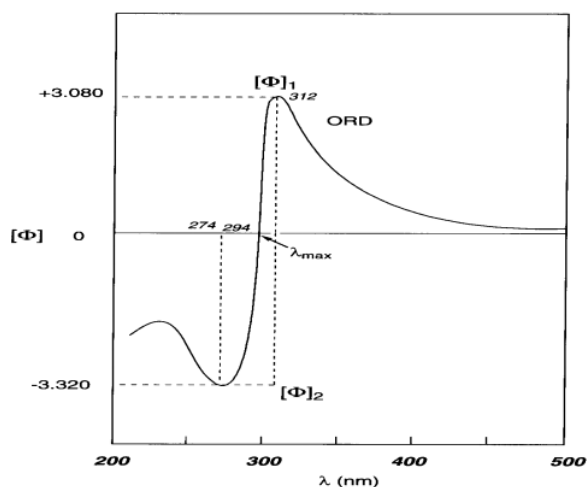
dc_615_12

1.4.3. ORD és ECD spektrumok

Optikai rotációs diszperzió (ORD). A moláris forgatóképességet $[\Phi]$ a hullámhossz (λ) függvényében ábrázolva az optikai rotációs diszperziós (ORD) görbét kapjuk. Ha a vizsgált hullámhossztartományban a molekulának nincs elnyelése, a moláris forgatóképesség monoton nő a hullámhossz csökkenésével (8. ábra). A nátrium D vonalán (589.3 nm) mért moláris forgatás az ORD görbe egy pontjának felel meg.



8. ábra. Két szterol C-17 epimer származék [(17S)-1 és (17R)-1] ORD spektruma abban a hullámhossztartományban (300-700 nm), ahol nincs UV-látható elnyelésük. A görbék az UV tartomány felé haladva monoton növekedést mutatnak.



9. ábra (+)-(1R,4R)-kámfor anomáliát mutató ORD spektruma (folytonos vonal) pozitív Cotton effektussal (CE). 294 nm az „optikai zéruspont”, $[\Phi] = 0$.

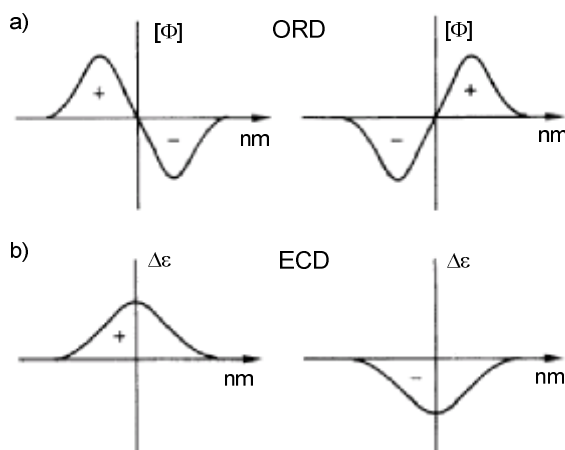
Az ORD görbék monoton változása az anyag UV-látható abszorpciós sávjának közelében anomáliát mutat; egy pozitív és negatív sáv jelenik meg, míg a $[\Phi] = 0$ pont közel egybeesik az UV spektrum $\epsilon_{\max}$ értékével, feltéve, hogy az UV maximum nem több egymással átfedő UV átmenet eredménye.

Az anomáliát mutató ORD görbének van maximuma, minimuma és inflexiós pontja. Az anomáliát **Cotton effektusnak** (CE) nevezzük. Pozitív Cotton effektus esetén a görbe a

dc_615_12

nagyobb hullámhossznál pozitív maximumból a zérusponton keresztül negatív minimumba megy át. A 9. ábra a (+)-kámfor pozitív Cotton effektusú ORD görbáját mutatja. A Cotton effektust az amplitudójával és az effektus előjelével jellemezzük.

Cirkuláris dikroizmus (CD). Az ORD spektrumban észlelt anomália a **cirkuláris dikroizmus** (a dikroizmus kétféle elnyelést, „kétszínűséget” jelent) jelenségéhez kapcsolódik. A vizsgált optikailag aktív anyag a lineárisan polarizált fény bcpf és jcpf komponenseit eltérő mértékben nyeli el; azaz a mintán való áthaladás után a bcpf és jcpf komponensek intenzitása eltérő lesz ($I_B \neq I_J$). Definiálhatjuk a bcpf és jcpf komponensek abszorbanca különbségét $\Delta A = A_b - A_j = \log(I_0/I_b) - \log(I_0/I_j) = \Delta \varepsilon \cdot c \cdot \ell$, ahol a koncentráció (c) egysége a mol L^{-1} , az ℓ a fénnyúthossz vagy cellavastagság cm-ben, és $\Delta \varepsilon = \varepsilon_b - \varepsilon_j$ a bcpf-re és jcpf-re vonatkoztatott moláris abszorpciós koefficiensek (lásd Bauger-Lambert-Beer törvény) különbsége az adott hullámhosszon. I_0 a beeső fény intenzitása, I_b a bcpf I_j a jcpf intenzitása a mintán való áthaladás után. $\Delta \varepsilon$ előjele megadja az elektronikus cirkuláris dikroizmus (ECD) spektrumban észlelt átmenet (Cotton effektus) előjelét. Egy adott hullámhosszon mind az ORD és az ECD a lineárisan polarizált fény kölcsönhatását jellemzi az optikailag aktív anyaggal, ezért megfeleltethetők egymással. Az ECD átmenet előjele megegyezik az adott hullámhosszon észlelt ORD Cotton effektus előjelével. A 10. ábra pozitív és negatív Cotton effektusokat mutat az ORD spektrumban, ami megfelel egy pozitív és negatív ECD átmenetnek az ECD spektrumban.

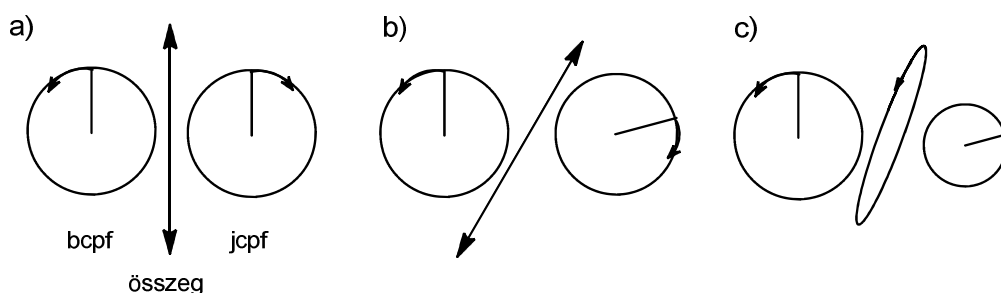


10. ábra a) Negatív és pozitív Cotton effektust (CE) mutató ORD görbe b) pozitív és negatív Cotton effektus az ECD spektrumban.

Az optikailag aktív mintán áthaladva a bcpf és jcpf abszorpciója eltérő ($A_b \neq A_j$) és így a mintán való áthaladás után a bcpf és jcpf komponensek intenzitása eltérő lesz ($I_B \neq I_J$).

dc_615_12

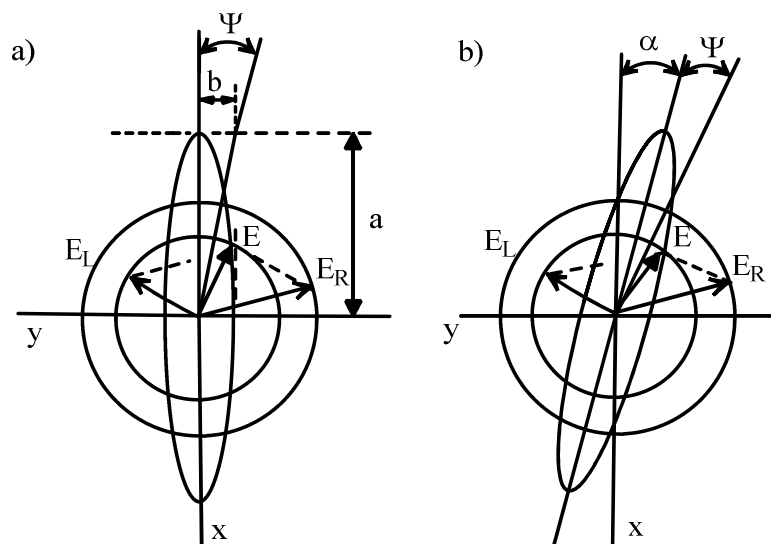
Ennek következményeként a mintára bocsátott síkban polarizált fény elliptikusan polarizált fénné válik az optikailag aktív mintán áthaladva. A 11c. ábra azt az esetet mutatja, amikor a bcpf és jcpf eltérő mértékben nyelődik el (cirkuláris dikroizmus) az optikailag aktív közegben és eltérő sebességgel halad át rajta (cirkuláris kettőtörés). A cirkuláris kettőtörés hatására a fény polarizációs síkja elfordul, míg a cirkuláris dikroizmus eredményeképpen a síkban polarizált fény elliptikusan polarizálttá válik. A 11a. ábra a lineárisan polarizált fény és az akirális anyag kölcsönhatását mutatja, míg a 11b. ábrán a cirkuláris kettőtörés jelensége látható.



11. ábra. a) A bcpf és jcpf vektorok a mintán való áthaladás után és az összegzésükkel kapott térerősség vektor, ha a bcpf és jcpf törésmutató különbsége zérus ($\Delta n = 0$); nincs forgatás, ha például akirális a minta. b) A bcpf és jcpf eltérő sebességgel halad át a mintán, azaz eltérő a törésmutatójuk ($n_B \neq n_J$); a lineárisan polarizált fény síkja elfordul, és az optikailag aktív minta zérustól eltérő forgatást ad, de olyan hullámhossztartományban vagyunk, ahol nincs elnyelés (cirkuláris kettőtörés). c) A bcpf és jcpf eltérő sebességgel halad át a mintán és eltérő mértékben is nyelődik el ($n_B \neq n_J$ és $\epsilon_B \neq \epsilon_J$), bcpf és jcpf eltérő fázisú és amplitúdójú a mintán való áthaladás után; forgatás és elliptikusan polarizált fény (cirkuláris kettőtörés és cirkuláris dikroizmus).

Ha síkban polarizált fényt bocsátunk optikailag aktív mintára olyan hullámhossz tartományban, ahol nincs optikai forgatása ($\alpha = 0$), de van elnyelése, akkor tisztán a cirkuláris dikroizmus hatása érvényesül. Ezt az esetet mutatja a 12a. ábra, ahol a síkban polarizált fény a mintán áthaladva elliptikusan polarizálttá válik, mivel a bcpf nagyobb mértékben nyelődik el az áthaladás során. E_R és E_L a jcpf és bcpf vektorkomponenseket jelöli az áthaladás utáni időpillanatban, és a két vektor eredőjének végpontja egy ellipszisre esik, melyen körbe mozog. A 12b. ábra azt az esetet mutatja, amikor az optikailag aktív anyagnak a vizsgált hullámhosszon van optikai forgatása ($\alpha \neq 0$) és elnyelése ($A_b \neq A_j$) is, azaz a cirkuláris kettőtörés és dikroizmus jelensége egyaránt érvényesül. Ekkor a lineárisan polarizált fény elliptikusan polarizálttá válik (cirkuláris dikroizmus) és a cirkuláris kettőtörés jelenségének hatására a hosszanti tengelye α szöggel elfordul a belépő fény síkjához képest. A lineárisan polarizált fény elliptikusan polarizálttá történő alakulását mennyiségileg az **ellipticitással** (Ψ) jellemezzük, ami az ellipszis tengelyhosszaiból számolható.

dc_615_12



12. ábra. a) Elliptikusan polarizált fény abban a hullámhossztartományban, ahol $\alpha = 0$ ($n_B = n_j$); csak a cirkuláris dikroizmus jelenség érvényesül. Az elektromos térerősség vektorok (E_L : bcpf-hez tartozó vektor és E_R : jcpf-hez tartozó vektor) mindegyike kisebb, mint a mintára bocsátott vektor (E_0), de a bcpf-hez tartozó E_L vektor nagyobb mértékben nyelődik el, mint a jcpf-hez tartozó E_R vektor. Az eredő E vektor végpontja egy ellipszis mentén mozog. Ψ : ellipticitás. a : az ellipszis hosszabb tengelyének a fele. b : az ellipszis rövidebb tengelyének a fele. b) Elliptikusan polarizált fény olyan tartományban ahol az optikailag aktív anyagnak elnyelése ($A_b \neq A_j$) és optikai forgatása is van ($\alpha \neq 0$). Cirkuláris kettőtörés és dikroizmus egyaránt érvényesül.

Az ellipticitás nagyobb mint nulla, ha a bcpf-re vonatkozó moláris abszorpciós koefficiens nagyobb a jcpf-re vonatkozóznál ($\epsilon_B > \epsilon_j$). Az ellipticitás értékét az ellipszis hosszabb (a) és rövidebb (b) átlójából számolhatjuk az alábbi módon. A gyakorlatban az ellipticitás fokban mért értékét (Θ) használjuk.

$$\operatorname{tg} \Psi \text{ (radian)} = b/a$$

$$\Theta \text{ (fok)} = 360 \Psi / 2\pi$$

A forgatáshoz (α) hasonlóan definiálhatjuk a *fajlagos* $[\Psi]$ és *moláris* $[\theta]$ ellipticitást.

$$[\Psi] = \frac{\Psi}{c \ell} \quad 10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$$

$$[\theta] = \frac{[\Psi] M}{100} \quad 10 \text{ deg cm}^2 \text{ mol}^{-1}$$

Ha az ellipticitás kicsi, ami rendszerint teljesül, akkor $\operatorname{tg} \Psi \approx \Psi$ és az utóbbi arányos ΔA -val.

$$\Psi = 32,982 \Delta A = 32,982 \Delta \epsilon c \ell$$

$$[\theta] = 3298,2 \Delta \epsilon$$

dc_615_12

Az ECD mérés során ΔA -t vagy ellipticitást mérünk a hullámhossz függvényében, amit a feldolgozás során a koncentráció és küvetta hossz megadásával $\Delta \epsilon$ -ra konvertálunk, melyet a hullámhossz függvényében megadva kapjuk az ECD spektrumot. Az ECD spektrum az ORD-val szemben csak olyan hullámhosszon alkalmazható, ahol az anyagnak van UV-látható elnyelése. Egymással átfedő UV átmenetek esetén a Cotton effektus előjelének megadása nem mindig egyértelmű az ORD spektrumból, mivel minden egyes Cotton effektusnak egy sávpár felel meg, melyek átfedésével komplex, nehezen elemezhető spektrum alakulhat ki. Ezzel szemben az ECD spektrumban a Cotton effektus egy negatív minimumnak vagy pozitív maximumnak felel meg, melyek az átmenetek átfedése esetén is könnyebben kezelhetők. Az ECD spektroszkópiában az ECD görbe alatti, hullámhosszal redukált integrált intenzitás a **rotátorerősség (R)**:

$$R = 2,297 \times 10^{-39} \int_0^{\infty} \frac{\Delta \epsilon}{\lambda} d\lambda$$

Az R értéke 10^{-38} - 10^{-42} cm·erg·gauss között változik és közelítő értéke az ECD görbéből határozható meg, ahol $\Delta \lambda$ az ECD átmenet félértékszélessége, $\lambda_{\max}$ a maximumhely és $\Delta \epsilon_{\max}$ a maximumhelyhez tartozó $\Delta \epsilon$ érték:

$$R \approx 2,297 \times 10^{-39} (\Delta \epsilon_{\max}) \Delta \lambda / \lambda_{\max}$$

Az ECD átmenetek kialakulásához az szükséges, hogy az elektrongerjesztés során *elektromos átmeneti momentum* (μ) és *mágneses átmeneti momentum* (m) egyaránt indukálódjon. A rotátorerősség e két vektormennyiség vektoriális szorzata:

$$R = \vec{\mu} \times \vec{m} = |\mu| |\mathbf{m}| \cos \beta$$

ahol β az átmeneti momentumvektorok által bezárt szög. R értéke nulla, ha $|\mu|$ vagy $|\mathbf{m}|$ nulla, vagy ha a két vektor merőleges egymásra. Ha β hegyesszög ($0^\circ < \beta < 90^\circ$), a Cotton-effektus pozitív, ha pedig tompaszög ($90^\circ < \beta < 180^\circ$) akkor negatív előjelű. Egy adott elektronátmenethez tartozó elektromos és mágneses átmeneti momentumok kvantumkémiai számítások révén meghatározhatók, melynek révén a rotátorerősség és így az ECD spektrum is számolható.

1.5. Abszolút konfiguráció meghatározása ECD módszerekkel

Az elektronikus cirkuláris dikroizmust (ECD) több mint fél évszázada használják az abszolút konfiguráció meghatározására, és ez a leginkább elterjedt és a legalaposabban tanulmányozott kiroptikai módszer. Az ECD spektrum a molekula abszolút

dc_615_12

konfigurációjától és konformációjától egyaránt függ, és így a konformáció ismeretében az abszolút konfiguráció, míg az utóbbi ismeretében a konformáció határozható meg az alábbi módszerek alkalmazásával:

I) **Félempirikus szabályok alapján:** az ECD spektroszkópia története során számos, elméleti alapon nyugvó tapasztalati szabályt vezettek be a különböző kromoforokra. Ilyenek például a szektor szabályok, melyek közül a legismertebb az úgynevezett oktáns szabály. Az oktáns szabállyal az optikailag aktív gyűrűs ketonok abszolút konfigurációja határozható meg a karbonil $n-\pi^*$ CE előjele alapján. Ebbe a csoportba tartoznak a második (harmadik) szférában kiralitást hordozó benzol származékok helicitási szabályai (tetralin, kromán, 2,3-dihidrobenzo[b]furán helicitási szabályok) is.

II) **Exciton csatolt cirkuláris dikroizmus alkalmazásával:** két egymáshoz közeli, nagy elektromos dipólusmomentummal rendelkező kromofor relatív térbeli elrendeződése olyan kölcsönhatáshoz (exciton csatoláshoz) vezet, ami egy ellentétes előjelű sávpárt eredményez az ECD spektrumban. A sávpár előjeléből közvetlenül lehet következtetni a kromoforok konfigurációjára, ha a relatív konfiguráció ismert. Az exciton csatolt cirkuláris dikroizmust a Bijvoet féle röntgendiffrakciós módszerhez hasonlóan abszolút módszernek tekintik, mert pozitív sávpár mindig pozitív kiralitású átmeneti elektromos momentumok csatolásától származik.

III) **Rotátorerősség és ECD spektrum számított és mért adatainak összehasonlításával:** a kvantummechanika fejlődése lehetővé tette az elektronátmenetekhez kapcsolódó rotátorerősség és az ECD spektrum számítását, ami a kísérleti spektrummal összevetve, egyezés esetén megadja az abszolút konfigurációt. Félempirikus kvantummechanikai módszerekkel (pl. ZINDO/S) viszonylag gyorsan és elfogadható pontossággal lehetett számítani az ECD spektrumokat, majd a múlt évtizedben ennek továbbfejlesztéseként vezették be az *ab initio* TDDFT (Time-Dependent Density Functional Theory) kvantummechanikai módszert, mellyel a közepes molekulatömegű molekulák ECD spektrumai megengedhető számítógépidő ráfordítással jóval nagyobb biztonsággal számíthatók.

A következő fejezetekben a benzol kromofor helicitási szabályait, az exciton csatolt ECD módszert és a TDDFT-ECD számításokat mutatom be részletesebben az abszolút konfiguráció meghatározására, ami a kutatómunkám irodalmi előzményének felel meg.

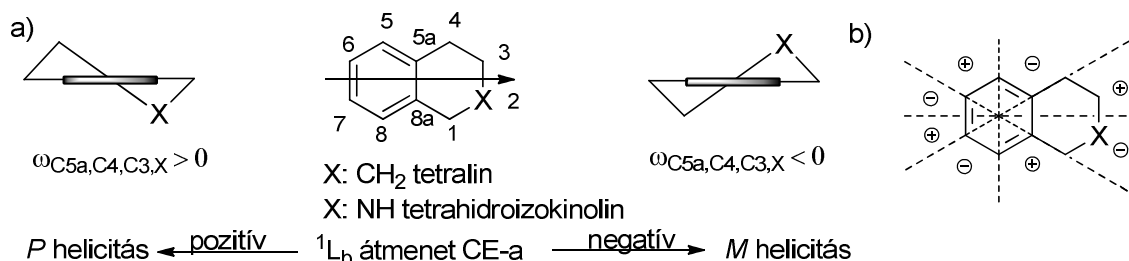
dc_615_12

1.6. A benzol kromofor helicitási szabályai kondenzált királis második szférát tartalmazó vegyületekben

1.6.1. Királis tetralin és 1,2,3,4-tetrahydroizokinolin származékok

A benzol kromofor igen gyakori szerkezeti elem számos optikailag aktív szintetikus és természetes vegyületben, és a π - π^* elektronátmeneteihez tartozó karakterisztikus Cotton effektusokat rendszeresen használják az abszolút konfiguráció meghatározására. 175 nm fölött a benzolnak három π - π^* abszorpciós elektronátmenete van 184, 204 és 254 nm-nél, melyeket $^1B_{a,b}$ (E_{1u}), 1L_a (B_{1u}) és 1L_b (B_{2u}) átmeneteknek neveznek.⁴⁻⁶ Az aromás gyűrű szubsztitúciójától függően az UV átmenetek hullámhossza és intenzitása némileg változhat, de az átmenetek sorrendje változatlan. A legnagyobb hullámhossznál jelentkező 1L_b (B_{2u}) átmenet Cotton effektusát használják leggyakrabban a benzol származékok abszolút konfigurációjának vizsgálatára. Az 1L_b átmenet mágnesesen és elektronikusan egyaránt tiltott a benzolban, és intenzitása az $^1B_{a,b}$ átmenettől kölcsönzött vibronikus hozzájárulásnak köszönhető.

A királis tetralin és 1,2,3,4-tetrahydroizokinolin származékokban az akirális benzol kromofor (első szféra) királisan perturbált a kondenzált királis gyűrű (második szféra) és annak szubsztituensei révén, melynek köszönhetően a benzol átmeneteihez Cotton effektus mérhető (13. ábra).



13. ábra a) Snatzke féle helicitási szabály vagy korreláció a tetralin (tetrahydroizokinolin) második szférájának konformációja és az 1L_b átmenet CE-a között. A nyíl az eredő spektroszkópiai momentum irányát mutatja. A P és M helicitás a kondenzált gyűrű abszolút konformációját jelöli. **b)** Szektor szabályok a harmadik szféra hozzájárulására az 1L_b átmenet CE-ához tetralin (tetrahydroizokinolin) származékokban. A benzol gyűrű síkja csomósít, és az előjelek a felső szektorokra vonatkoznak.

Az aromás gyűrűben szubsztituálatlan tetralin származékok 1L_b CE-át a kondenzált királis gyűrű abszolút konformációja⁷ határozza meg, ami az $\omega_{C5a,C4,C3,X}$ torziós szög által meghatározott P vagy M helicitású félszék konformáció lehet. A preferált konformációt ugyanakkor a kondenzált gyűrű kiralitáscentrumainak abszolút konfigurációja diktálja. A benzol kromofor helicitási szabályát Snatzke és Ho vezette be királis tetralin és tetrahydroizokinolin származékokra, melynek alapján, ha a benzol

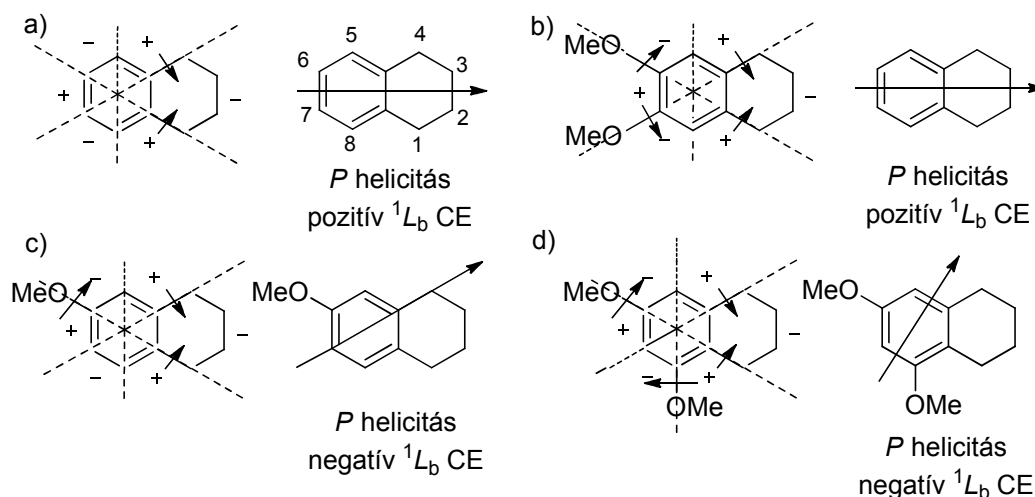
dc_615_12

gyűrűn nincsenek további szubsztituensek, a kondenzált gyűrű P helicitása *pozitív* 1L_b CE-t ad, és M helicitáshoz *negatív* CE tartozik (13. ábra).⁸ A kondenzált gyűrű szubsztituensei (harmadik szféra) hozzájárulásának megadására egy szektor szabályt vezettek be.⁹⁻¹² Ez a szektor szabály hasonló a benzil helyzetben kiralitáscentrumot tartalmazó benzol származékok szektor szabályához¹³ azzal a különbséggel, hogy egy további csomósíkot tartalmaz, ami egybeesik a tetralin C_2 szimmetriatengelyével és merőleges a benzol gyűrű síkjára (13b. ábra). A tetralin helicitási és szektor szabályai között egyszerű összefüggés van; a tetralin C-2 és C-3 szénatomjai, melyek nem a benzol gyűrű síkjában helyezkednek el, P helicitású gyűrű esetén *pozitív* előjelű szektorokba esnek, ami mindkét szabály alapján azonos előjelű CE-t ad. A kromoforhoz közelebbi szféra hozzájárulása határozza meg rendszerint az 1L_b CE-t, ezért a kondenzált gyűrű helicitása a domináns hozzájárulás.

A tetralin helicitási szabály a mért 1L_b CE alapján megadja a kondenzált gyűrű abszolút konformációját (P vagy M helicitását). A kiralitáscentrumhoz kapcsolódó szubsztituensek relatív konfigurációja és *ekvatoriális* vagy *axiális* térállásuk NMR mérésekkel ($^3J_{H,H}$, $^3J_{C,H}$, NOE) vagy röntgendiffrakciós vizsgálatokkal szintén meghatározható, melynek alapján az abszolút konformáció ismeretében az abszolút konfigurációt meghatározhatjuk.

Snatzke és munkatársai kimutatták,¹⁴ hogy a benzol gyűrű nagy spektroszkópiai momentumú, akirális szubsztituensei {pl. $q_{OMe} = +21 [(cm\ mol)/L]-1/2\}$ ¹⁵ bizonyos szubsztituens mintázat esetén ellentétes előjelűre változtathatják az 1L_b CE előjelét a királis 2. szféra változatlan konformációja mellett. Ezt az inverziót az eredő spektroszkópiai momentum¹⁵⁻¹⁷ irányának megváltozásával hozták összefüggésbe, ami az elektromos átmeneti momentum vektort (μ) határozza meg. Snatzke értelmezése szerint, ha az eredő elektromos átmeneti momentum iránya legalább 30° -kal megváltozik a benzol gyűrű akirális szubsztituenseinek hatására, akkor az inverz helicitási szabály az érvényes. A 14a. ábra a tetralin kromofor polarizációs diagramját mutatja, melynél a spektroszkópiai momentumok összeadása révén az eredő elektromos átmeneti momentum a kromofor C-2 tengelyébe esik, ami *pozitív* 1L_b CE-t ad P helicitású kondenzált gyűrű esetén (tetralin helicitási szabály). A 6,7-dimetoxitetralinra a helicitási szabály az eredeti formájában érvényes, mivel a C-6 és C-7 pozíciókban lévő metoxi csoportok hatására az elektromos átmeneti momentum vektor iránya változatlanul a C_2 tengely irányába mutat (14b. ábra).

dc_615_12



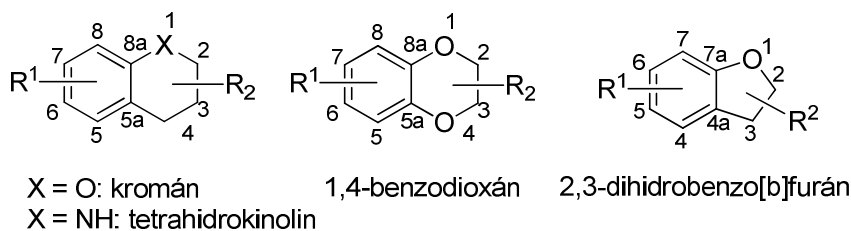
14. ábra Az 1L_b átmenet polarizációs diagramja, az eredő spektroszkópiai momentum iránya és a helicitási szabály az **a)** tetralin **b)** 6,7-dimetoxitetralin **c)** 6-metoxitetralin és **d)** 5,7-dimetoxitetralin származékokra.

Ha azonban a tetralin kromofor a C-6-os szénatomon egy hidroxil vagy metoxi csoportot tartalmaz, a spektroszkópiai momentumok összeadása az elektromos átmeneti momentumot 30° -kal eltéríti, melynek eredményeképpen az inverz helicitási szabály lesz érvényes (14c. ábra). Hasonló megfontolás alapján az inverz helicitási szabály érvényes az 5,7-dimetoxitetralin származékokra is (14d. ábra). Az optikailag aktív szubsztituált tetralin származékok szisztematikus vizsgálata^{14,18} azt mutatta, hogy az 5,8- és 6,7-diszubsztituált és 5,6,7-triszubsztituált származékok a szubsztituálatlan tetralin származékokkal azonos helicitási szabályt adnak, míg az 5,6- és 5,7-diszubsztituált származékokra az inverz helicitási szabály érvényes.

1.6.2. Kromán kromofor: P/M helicitás $\rightarrow$ negatív/pozitív 1L_b CE

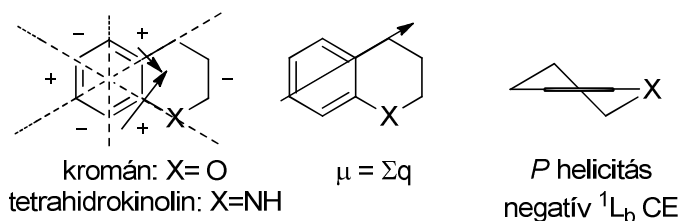
A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén az elmúlt két évtizedben folyó szintetikus és kiroptikai vizsgálatok a tetralin származékokéhoz hasonló helicitási szabályok bevezetését tették lehetővé kondenzált benzol kromofort tartalmazó O- és N-heterociklusok abszolút konfigurációjának meghatározására (15. ábra). Helicitási szabályokat fogalmaztak meg a szubsztituálatlan kromán, 1,4-benzodioxán és 2,3-dihidrobzeno[b]furán kromoforokra és azok benzol gyűrűn szubsztituált származékaira.^{19,20} E kromoforok számos optikailag aktív természetes anyagban megtalálhatók, melyek abszolút konfigurációja a helicitási szabályok alapján az oldat ECD spektrumaikból egyértelműen meghatározható.

dc_615_12



15. ábra Kromán, tetrahidrokinolin, 1,4-benzodioxán és 2,3-dihidrobenzo[b]furán származékok szerkezete.

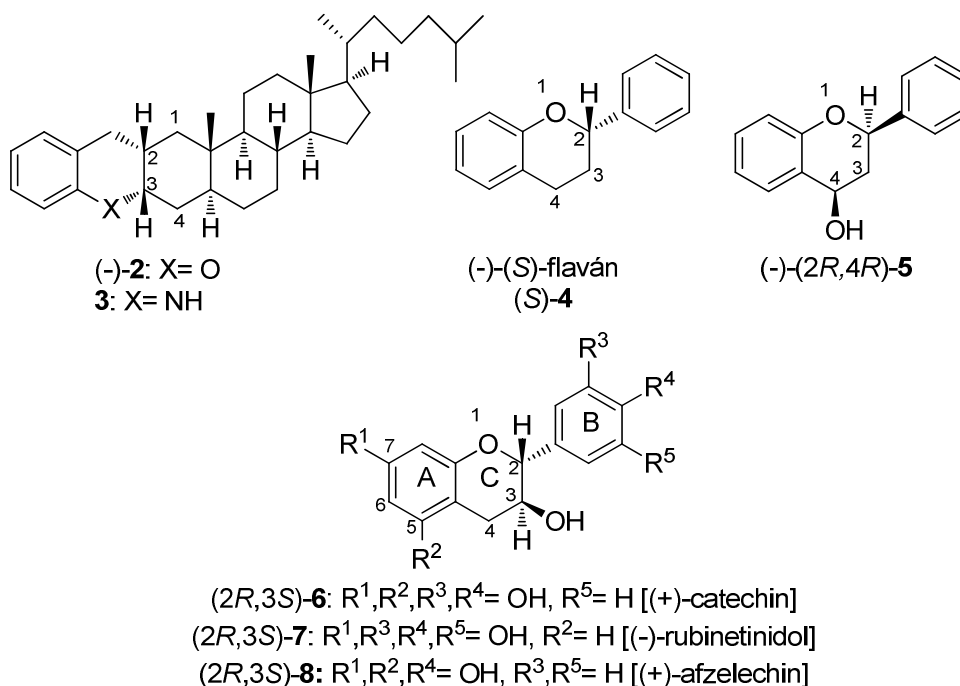
A kromán kromoforban a kondenzált heterogyűrű alkoxi csoportjához ($q_{OMe} = 21$)¹⁵ tartozó spektroszkópai momentum közel ötszöröse az alkil csoporténak ($q_{Et} = 4.5$),¹⁵ ami azt eredményezi, hogy az elektromos átmeneti momentum (μ) iránya több mint 30°-kal elfordul az aromás gyűrűn szubsztituátlan tetralinéhoz képest (16. ábra). Ennek megfelelően a szubsztituátlan kromán kromofornál inverz helicitási szabály várható. Az *N*-metil csoport nagy spektroszkópai momentuma ($q_{NHMe} = 4.5$) alapján hasonló összefüggés várható a tetrahidrokinolin kromoforra esetén is.



16. ábra Platt polarizációs diagram az aromás gyűrűn szubsztituátlan kromán ($X = O$) és tetrahidroizokinolin ($X = NH$) kromoforokra. A heterogyűrű *P* helicitása *negatív* 1L_b CE-t eredményez. A rövidebb nyilak a spektroszkópai momentumok (q) irányát, a hosszabbak az elektromos átmeneti momentumét (μ) mutatják.

A sztereoszelektív szintézissel kapott, megfelelő abszolút konfigurációjú, konformációsán rögzített (–)-**2** és **3** modellvegyületek és a flexibilis (–)-(*S*)-flaván [(*S*)-**4**] ECD vizsgálata egyértelműen igazolta a fenti feltételezést (17. ábra és 1. táblázat).^{19, 21} Ennek alapján az aromás gyűrűben szubsztituátlan kromán és tetrahidrokinolin kromoforok *P/M* helicitásához *negatív/pozitív* 1L_b CE tartozik. A kromán helicitási szabály változatlan formában szintén alkalmazható a (–)-(2*R*,4*R*)-**5** *cis*-hidroxiflaván-4-olra, melyben mind a C-2 fenil és C-4 hidroxil csoport *ekvatoriális* térállású, ha a heterogyűrűje *M* helicitású félszék konformációban van, amihez *pozitív* 1L_b CE tartozik. Az aromás gyűrű C-5 és C-7 helyzetű hidroxil csoportjainak hatását az ismert konfigurációjú **6-8** flaván-4-ol származékok ECD spektrumai révén vizsgálhattuk, melyek *negatív* 1L_b CE-t mutattak a heterogyűrű *P* helicitásához.

dc_615_12



17. ábra Kromán és tetrahydroizokinolin származékok szerkezete.

Ennek alapján megállapítható volt, hogy a kromán kromofor 5-hidroxi vagy 5,7-dihidroxi szubsztitúciója a tetralin kromoforral ellentétben nem változtatja meg az ¹L_b CE előjelét, azaz a helicitási szabály az eredeti formájában érvényes.

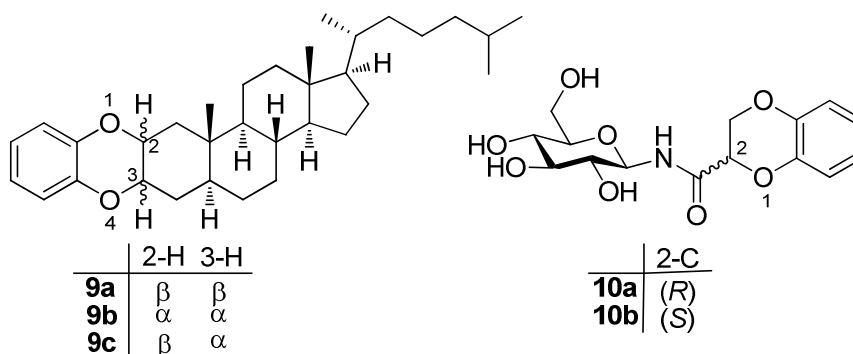
1. táblázat Kromán származékok helicitása és ¹L_b CE adatai.

vegyület	helicitás	CE {λ, nm (Δε)}	hivatkozás
(-)- 2	<i>M</i>	277 (+1,83)	19, 21
3	<i>M</i>	308 (+3,14)	19, 21
(-)-(S)- 4	<i>P</i>	276 (-1,01)	19, 21
(-)-(2R,4R)- 5	<i>M</i>	276 (+1,28)	19, 22
(+)-(2R,3S)- 6	<i>P</i>	282 (-0,36)	23
(-)-(2R,3S)- 7	<i>P</i>	284 (-1,50)	23
(+)-(2R,3S)- 8	<i>P</i>	270 (-0,44)	23

1.6.3. 1,4-Benzodioxán kromofor: *P/M* helicitás → pozitív/negatív ¹L_b CE

Az 1,4-benzodioxán kromofor megtalálható a királis nem racém természetes flavanolignánokban,²⁴⁻²⁶ neolignánokban²⁷⁻³⁰ és farmakológiailag aktív szintetikus származékokban.³¹⁻³⁵ Antus és munkatársai ismert konfigurációjú és helicitású 1,4-benzodioxán vázat tartalmazó szteroid származékokat (**9a-c**) állítottak elő,²⁴ melyek ECD vizsgálata azt mutatta, hogy az aromás gyűrűben szubsztituálatlan 1,4-benzodioxán kromofor ¹L_b CE-ára ugyanaz a helicitási szabály vonatkozik, mint a szubsztituálatlan tetralin kromoforra; a heterogyűrű *P/M* helicitása pozitív/negatív ¹L_b CE-t eredményez (18. ábra és 2. táblázat).

dc_615_12



18. ábra Benzodioxán származékok szerkezete.

2. Táblázat Benzodioxán származékok helicitása és 1L_b CE adatai.

vegyület	helicitás	CE { λ , nm ($\Delta\epsilon$)}	hivatkozás
9a	<i>M</i>	285 (–1,49) ^a	24
9b	<i>M</i>	285 (–1,09) ^a	24
9c	<i>P</i>	284 (+1,59) ^a	24
(<i>R</i>)- 10a	<i>M</i>	279 (–0,09) ^a	33
(<i>S</i>)- 10b	<i>P</i>	278 (0,04) ^a	33

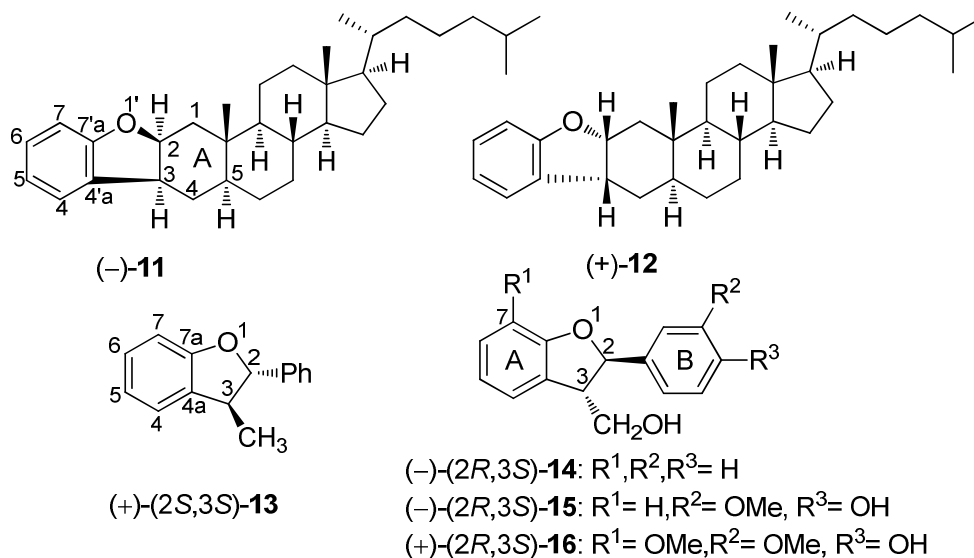
Az 1,4-benzodioxán helicitási szabályt alkalmazták a *Silybum marianumból* izolált (–)-szilandrin és (–)-izoszilandrin abszolút konfigurációjának meghatározására.^{24,26} A **10a,b** szintetikus glikogén foszforiláz inhibitorokban (potenciális antidiabetikumok) az 1,4-benzodioxán vázhoz egy *N*-(β -D-glükopiranozil)amid egység kapcsolódik, és az abszolút konfigurációjukat az 1L_b CE-uk alapján határozták meg.³³ Az ellentétes előjelű 1L_b CE-ukat a heterogyűrű helicitása határozza meg, amit a C-2 szubsztituens ekvatoriális térállása és a C-2 kiralitáscentrum abszolút konfigurációja irányít.

1.6.4. 2,3-Dihidrobzeno[b]furán kromofor: *P/M* helicitás $\rightarrow$ negatív/pozitív 1L_b CE

A 2,3-dihidrobzeno[b]furán kromoforban a krománhoz hasonlóan az alkoxi szubsztituens spektroszkópiai momentuma lényegesen nagyobb az alkil csoporténál, ami az elektromos átmeneti momentum vektor rotációját és a tetralin helicitási szabály inverzióját okozza. A heterogyűrű helicitása és az 1L_b CE előjele közötti összefüggés feltárására ismert abszolút konfigurációjú, konformációsán rögzített [(–)-**11**, (+)-**12**] és flexibilis (**13-16**) 2,3-dihidrobzeno[b]furán származékokat állítottak elő (19. ábra). A (–)-**11**, (+)-**12** származékok konformációs és kiroptikai vizsgálata lehetővé teszi a helicitási szabály bevezetését az aromás gyűrűben szubsztituátlan 2,3-dihidrobzeno[b]furán kromoforra (3. táblázat).³⁶ Ennek alapján a heterogyűrű *P/M*

dc_615_12

helicitása *negatív/pozitív* 1L_b CE-t eredményez, tehát az inverz tetralin helicitási szabály az érvényes.



19. ábra 2,3-Dihidrobenzo[b]furán származékok szerkezete.

3. táblázat 2,3-dihidrobenzo[b]furán származékok heterogyűrűjének helicitása és 1L_b CE-a; alacsony energiájú konformer heterogyűrűjének konformációja és helicitása; *M* helicitás *negatív* $\omega_{C7a,O,C2,C3}$ torziós szöveget jelöl.

vegyület	projekció	helicitás	1L_b CE { λ , nm ($\Delta\epsilon$)}	hivatkozás
(-)-11		<i>M</i>	297 (+0,89)	19, 36
(+)-12		<i>P</i>	289 (-3,30)	19, 36
(+)-(2S,3S)-13		<i>P</i>	280 (-2,51)	19, 37
(-)-(2R,3S)-14		<i>M</i>	292 (+2,95)	19, 37, 38
(-)-(2R,3S)-15		<i>M</i>	288 (+0,72)	19, 38
(+)-(2R,3S)-16		<i>M</i>	292 (-0,05)	19, 38

A flexibilis (+)-13, (-)-14 és (-)-15 származékok ECD adatai (3. táblázat) szintén megerősítették a szubsztituálatlan 2,3-dihidrobenzo[b]furán kromoforra vonatkozó helicitási szabályt.^{19,37,38} A heterogyűrűjük *P* vagy *M* helicitását a C-2 aril csoport preferált *ekvatoriális* térállása határozza meg, és a C-2 aril csoport hozzájárulása lényegesen kisebb, mint a 2,3-dihidrobenzo[b]furán kromoforé és szubsztitúciója nem befolyásolja a helicitási szabályt. Ezzel ellentétben az A gyűrű C-7 metoxi szubsztituense invertálja az 1L_b CE-t és így a helicitási szabályt, mivel a homokirális

dc_615_12

(-)-**15** és (+)-**16** származékok ellentétes előjelű 1L_b CE-t adnak a heterogyűrűjük *M* helicitására.^{19,38} Az *A* gyűrű szubsztitúciójának hatását a 2,3-dihidrobenzo[b]furán kromofor helicitási szabályára az alábbi pontokban foglalhatjuk össze:

- 1) Kis spektroszkópai momentumú szubsztituensek, mint alkil vagy 3-hidroxipropán-1-il nem változtatják meg a szubsztituátlan kromofor helicitási szabályát.
- 2) C-6 pozícióban lévő hidroxil vagy alkoxi csoportok jelenlétében szintén az eredeti formájában érvényes a helicitási szabály.
- 3) Nagy spektroszkópai momentumú C-5 szubsztituensek, mint a prop-1-én-1-il, formil, metoxikarbonil, hidroxil vagy metoxi és C-7 metoxi csoport jelenlétében az inverz 2,3-dihidrobenzo[b]furán helicitási szabályt kell alkalmazni.

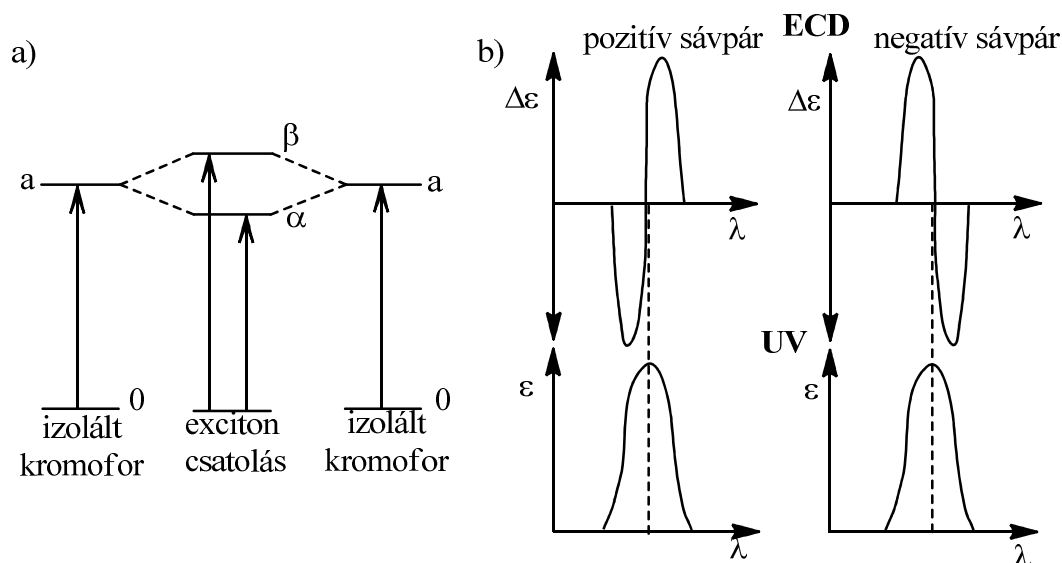
Számos korábbi publikációban a 2,3-dihidrobenzo[b]furán kromofor szubsztitúciójának a hatását nem vették figyelembe, mikor az ECD adatok összehasonlítása révén határozták meg a természetes anyagok abszolút konfigurációját. Ha az *A* gyűrű akirális szubsztituenseinek hatására az 1L_b CE előjelet váltott, vagy az abszolút konfiguráció meghatározására nem a megfelelő referencia vegyületet választottak, az ECD spektrum alapján a téves abszolút konfigurációt rendelték hozzá. A 2,3-dihidrobenzo[b]furán kromofor helicitási szabályának, valamint az *A* gyűrű szubsztitúciójának az 1L_b CE-ra gyakorolt hatásának ismeretében számos korábbi konfiguráció-hozzárendelés módosításra szorul.³⁹⁻⁵⁰

1.7. Exciton csatolt cirkuláris dikroizmus

Ha egy molekulán belül két azonos, nagy elektromos átmeneti momentumú, nem konjugálódó kromofor közel van egymáshoz, a kölcsönhatásuk a gerjesztett állapot (a energiaszint, 20a. ábra) energiaszintjének felhasadásához vezet (α és β), míg az alapállapot (0 energiaszint) energiája változatlan marad. Ezt a jelenséget *exciton csatolásnak* nevezzük, és eredményeképpen két elektronátmenet jön létre (20a ábra); az egyik alacsonyabb ($0 \rightarrow \beta$) a másik pedig magasabb ($0 \rightarrow \alpha$) hullámhosszon, mint az izolált kromofor átmenete ($0 \rightarrow a$).^{51, 52} Az UV spektrumban az exciton csatolás hatására két egymással átfedő sáv jön létre, ami intenzitásnövekedést okoz. Az ECD spektrumban az exciton csatolás egy ellentétes előjelű átmeneteket tartalmazó sávpárt eredményez. Ha a nagyobb hullámhossznál lévő ECD átmenet előjele negatív, akkor negatív Cotton effektusú sávpárnak nevezzük, mely esetben a két csatoló kromofor elektromos átmeneti momentumainak projekciós szöge negatív előjelű. A negatív

dc_615_12

Cotton effektusú sávpárnál a kromoforok adott elektronátmenetéhez tartozó elektromos átmeneti momentumok az óramutató járásával ellentétes irányban vihetők át egymásba (negatív projekciós szög vagy negatív exciton kiralitás).



20. ábra a) Két azonos izolált kromofor alap (0) és gerjesztett (a) elektronállapotai és az exciton kölcsönhatásuk eredményeképpen létrejövő felhasadt α és β gerjesztett energiaszintek. **b)** Pozitív és negatív exciton csatolt sávpár az ECD és UV spektrumban.

N. Harada és K. Nakanishi 1969-ben királis nem racém diolok abszolút konfigurációját a dibenzoát származékaik exciton csatolt ECD sávpárjai alapján határozták meg, ami megnyitotta az utat az exciton csatolt ECD módszer általános alkalmazására.^{53,54} A módszer a Bijvoet féle röntgendiffrakciós abszolút konfiguráció meghatározáshoz hasonlóan abszolút módszer; nem igényel összehasonlítási alapot. A csatoló kromoforok elektromos átmeneti momentumának pozitív projekciós szöge mindig pozitív Cotton effektusú sávpárt eredményez, míg negatív projekciós szög negatívát. A módszer hátránya, hogy olyan funkciós csoportok (pl. hidroxil vagy amino) jelenléte szükséges a vizsgált vegyületben, melyeken az exciton kölcsönhatásért felelős kromoforok kialakíthatók, valamint ismerni kell az alkalmazott kromoforokban a csatoló átmenetek elektromos átmeneti momentumainak irányát. Ez utóbbi feltétel a gyakorlatban csak minimális korlátozást jelent.

Az exciton csatolt ECD alkalmazásánál az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

- 1) Az exciton csatolt sávpár közelében lehetőleg ne legyen más átfedő ECD átmenet.
- 2) A két kromofor közötti delokalizáció minimális legyen, mert ellenkező esetben egyetlen önmagában királis kromofort kapunk.

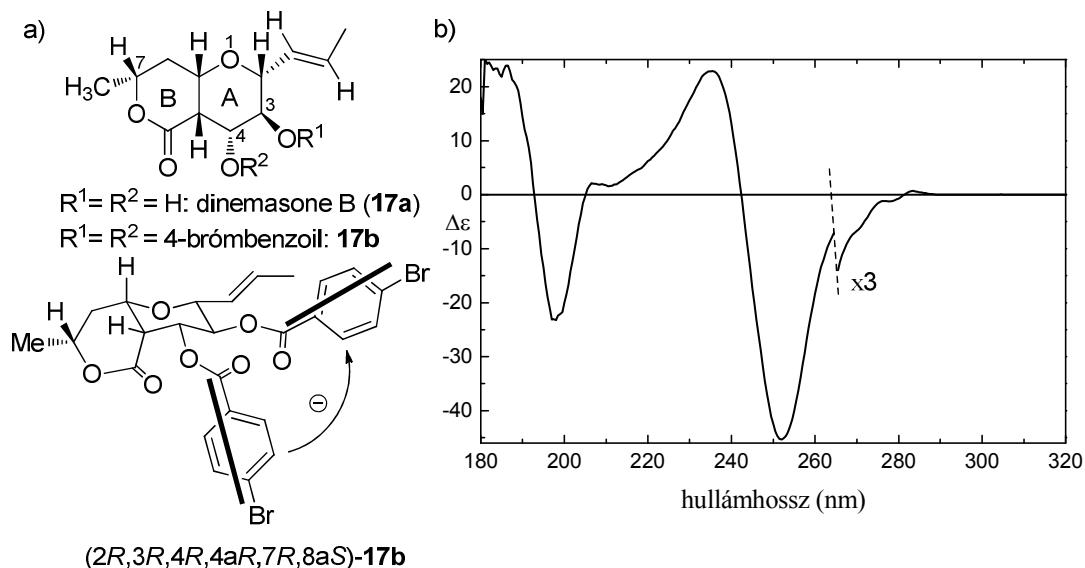
dc_615_12

- 3) A csatoló kromoforok vizsgált elektronátmenetére ismernünk kell az elektromos átmeneti momentumok irányát, mivel ezek projekciós szögének előjele határozza meg a sávpár Cotton effektusának előjelét.
- 4) Az exciton csatolt sávpár amplitudója arányos a kromoforok moláris abszorpciós koefficiensének (ϵ) négyzetével, ezért célszerű intenzív π - π^* átmenetű kromofort alkalmazni.
- 5) Az exciton csatolt sávpár amplitudója fordítottan arányos a kromoforok távolságának négyzetével. Az effektus tehát erősebb, ha a kromoforok térben közelebb helyezkednek el egymáshoz, de nagy ϵ értékű elektronátmenetek (pl. tetraarilporfirinek Soret sávja) csatolása esetén nagyobb távolságokban (30-50 Å) is fellelhető.^{55, 56}
- 6) Az amplitúdó függ a két csatoló elektromos átmeneti momentum projekciós szögétől (ω). A sávpár amplitudója a dibenzoát rendszerénél $\omega = 70^\circ$ projekciós szögnél a legnagyobb, és előjele változatlan 0° és 180° között. Az amplitúdó nulla, ha $\omega = 0^\circ$ vagy 180° .
- 7) Exciton csatolás létrejöhet különböző elektronátmenetek (1L_a és 1L_b) vagy különböző kromoforok között is, ha a gerjesztési energiák nem különböznek lényegesen egymástól.
- 8) Az exciton kölcsönhatás létrejöhet különböző molekulák kromoforjai között is szupramolekuláris komplexekben vagy szilárd fázisban, ha azok térbeli elrendeződése teljesíti a feltételeket.
- 9) Nagy amplitúdójú exciton csatolt sávpár esetén akár néhány μg -nyi mintából lemérhető az ECD spektrum és meghatározható az abszolút konfiguráció.

A módszer konkrét alkalmazását egy a saját kutatási eredményekből vett példán mutatom be. A *Dinemasporium strigosum* endofita gombából izolált dinemasone B (**17a**) természetes anyag abszolút konfigurációját a 3,4-bisz(4-brómbenzoát) származékának (**17b**) exciton csatolt ECD sávpárja alapján határoztuk meg.⁵⁷ A dinemasone B relatív konfigurációját a $^3J_{\text{H,H}}$ csatolási állandók és NOE mérések révén határoztuk meg. A 3,4-bisz(4-brómbenzoát) származék (**17b**) ECD spektrumában intenzív negatív ECD sávpárt [252 ($\Delta\epsilon = -45,34$), 235 nm (22,90), 17b. ábra] észleltünk, ami a két szomszédos *ekvatoriális* helyzetű 4-brómbenzoil kromofor 1L_a π - π^* átmeneteinek csatolásától származott. A negatív Cotton effektusú sávpár arra utalt, hogy a két 1L_a elektromos térerőség vektor és a velük párhuzamos CH-O észter kötések

dc_615_12

negatív kiralitásúak (negatív előjelű projekciós szög), ami (3*R*,4*R*) abszolút konfigurációt jelent. A relatív konfiguráció ismeretében a **17a** abszolút konfigurációját (2*R*,3*R*,4*R*,4*aR*,7*R*,8*aS*)-ként határoztuk meg.⁵⁷



21. ábra a) Dinemasone B (**17a**) és 3,4-bisz(4-brómbenzoát) származékának (**17b**) szerkezete és a 4-brómbenzoil kromoforok 1L_a átmenetéhez tartozó elektromos átmeneti momentumok relatív térbeli elrendeződése (negatív projekciós szög, negatív kiralitás). **b)** **17b** ECD spektruma acetonnitrilben.

1.8. ECD spektrum kvantumkémiai számítása

Ha szemiempirikus szabályok vagy exciton csatolt ECD módszer alkalmazására nincs lehetőség, akkor a rotátorerősség és az ECD spektrum kvantumkémiai számítása révén határozhatjuk meg az abszolút konfigurációt.

Az ECD számításon alapuló abszolút konfiguráció-meghatározás lépései a következők:

- relatív konfiguráció meghatározása (NMR, röntgendiffrakció).
 - konformációanalízis: oldatban jelen lévő konformerek azonosítása és populációjuk meghatározása a számított relatív energiájuk alapján.
 - egyes konformerek ECD spektrumainak számítása a tetszőlegesen kiválasztott enantiomerre.
 - konformerek ECD spektrumainak Boltzmann súlyozása a relatív energiák alapján.
 - súlyozott ECD spektrum összevetése a kísérleti ECD spektrummal.
- a) A relatív konfiguráció ismeretében a lehetséges sztereoizomerek száma két enantiomerre szűkül, melyek tükörképi ECD spektrumot adnak. A több kiralitáscentrumot tartalmazó flexibilis molekulák esetén a relatív konfiguráció

dc_615_12

meghatározása NMR módszerekkel gyakran nem triviális, ezért a javasolt relatív konfigurációra számolt konformerekben az atomtávolságokat összevetjük a mért NOE adatokkal és $^3J_{\text{H,H}}$ vagy $^3J_{\text{C,H}}$ csatolási értékeket a torziós szögekkel. Ezáltal ellenőrizzük, hogy helyes-e a javasolt relatív konfiguráció, illetve a konformációanalízis révén sikerült-e azonosítanunk a meghatározó konformereket. A közelmúltban bukkantunk például egy olyan esetre, hogy az NMR adatok alapján javasolt relatív konfigurációt módosítani kellett a konformációanalízisünk eredménye alapján.⁵⁸

b) Az oldat ECD spektrum a vizsgált molekula konfigurációja és konformációja által meghatározott, és a kiroptikai vizsgálatok során rendszerint az egyik ismeretében határozzuk meg a másikat. Az oldatban mért ECD spektrumot az oldatban egymással egyensúlyban lévő konformációs izomerek ECD spektrumainak súlyozott átlaga adja. Az oldat ECD spektrum számításán alapuló konfiguráció-meghatározás kritikus lépése a konformációs izomerek meghatározása és számolt energiájuk alapján a Boltzmann eloszlásuk megadása. Az egyes konformációs izomerek gyakran ellentétes Cotton-effektust (CE) adnak a karakterisztikus ECD átmenetre;⁵⁹ így minőségük és pontos arányuk meghatározó az eredő ECD spektrum biztonságos számolásához. A konformációsan flexibilis molekulák esetén a konformációanalízis gyakran túl sok, kis energiakülönbségű konformációs izomert eredményez, melyekből az eredő ECD spektrum nem számolható biztonsággal és így a számított ECD spektrum nem alkalmas az abszolút konfiguráció meghatározására.

A konformációanalízis első lépése nagy számú konformer generálása, optimálása és klaszterezése (a nagyon hasonló konformerek egy osztályba sorolása) alacsony szintű molekula mechanikai számításokkal [pl. Merck Molecular Force Field (MMFF) módszer a Spartan vagy Macromodel software csomagban].⁶⁰ Az így kapott konformereket ezt követően valamelyik sűrűség-funkcionál elmélet [Density Functional Theory (DFT)] módszerrel (Gaussian software) újra optimáljuk, amihez többnyire B3LYP funkcionált és legalább 6-31G(d) bázist használunk. A DFT optimálást először gáz fázisra végezzük el, és ha a konformerek vagy a számolt ECD spektrum egyezése nem megfelelő, PCM (Polarizable Continuum Model)⁶¹ oldószer modell alkalmazásával az optimálás a kívánt oldószerre megismételhető.

c) A 2-5% feletti populációjú (298 K) konformerekre időfüggő sűrűség-funkcionál elmélettel [TDDFT (Time-Dependent Density Functional Theory)] ECD számításokat végzünk különböző funkcionálok és/vagy bázisok alkalmazásával.^{62, 63} Többnyire ez TZVP bázis és B3LYP,⁶⁴ BH&HLYP,⁶⁵ PBE0⁶⁶ funkcionál alkalmazását jelenti, ami az

dc_615_12

esetek többségében kielégítő egyezést produkált. A különböző konformerek lényegesen eltérő, akár tükörképi ECD spektrumokat is adhatnak. A TDDFT ECD számítások során az egyes elektronátmenetekhez tartozó elektromos és mágneses átmeneti momentum vektorokat számoljuk, melyek megadják az elektronátmenet rotátorerősségét (R). A rotátorerősség előjele azonos az ECD sáv CE-ának előjelével és értéke meghatározza az ECD sáv intenzitását. A rotátorerősséget a Rosenfeld által bevezetett összefüggés⁶⁷ alapján kaphatjuk a számolt elektromos és mágneses átmeneti momentum vektorokból:

$$R = \text{Im}\{ \langle 0 | \boldsymbol{\mu} | a \rangle \cdot \langle a | \mathbf{m} | 0 \rangle \}$$

ahol Im a $\{ \}$ zárójeles részben lévő tag képzetes egysége, $\langle \rangle$ a konfigurációs térben való integrálást jelöli, $\boldsymbol{\mu}$ és $\mathbf{m}$ az elektromos és mágneses átmeneti momentum vektorok operátorai. A szorzásjel a két vektor skaláris szorzatát jelöli, míg 0 és a az alap és gerjesztett elektronállapotok hullámfüggvényei. Az egyes elektronátmenetekhez tartozó rotátorerősség értékekre Gauss görbékkel illesztve és azokat összesítve kapjuk a számolt ECD görbét. Ha $\Delta\varepsilon$ -t a hullámszám (σ) függvényében ábrázolva adjuk meg az ECD görbét, akkor egy σ hullámszámhoz tartozó $\Delta\varepsilon$ érték az alábbi összefüggés alapján számolható a rotátorerősségből (R):

$$\Delta\varepsilon(\sigma) = \{ \sigma_0 / (2.296 \times 10^{-39} \sqrt{\pi} \Delta\sigma) \} \times R \exp[-\{(\sigma - \sigma_0) / \Delta\sigma\}^2]$$

ahol a σ_0 az ECD átmenet szélsőértékének megfelelő hullámszám, $\Delta\sigma$ a $0,36788 \Delta\varepsilon_{\text{max}}$ magasságban mért sáv szélesség.

d) Az egyes konformerek számított ECD spektrumait ezt követően a Boltzmann populációik szerint súlyozzuk, hogy megkapjuk az eredő ECD spektrumot, amit a mért oldat spektrummal hasonlítunk össze. A konformerek megfelelő arányának pontos becslése meghatározó a számolt ECD egyezéséhez. A Boltzmann súlyozáshoz használt relatív energiákat gyakran zérus ponti rezgési energiákkal is korrigáljuk [zero-point vibrational energy (ZPVE) korrekció].

e) Ha az önkényesen kiválasztott enantiomerre számolt Boltzmann súlyozott ECD spektrum egyezést vagy tükörképi viszonyt mutat a kísérleti ECD spektrummal, és a különböző módszerekkel kapott ECD görbék következetesen azonos eredményt mutatnak, a számolás alapján az abszolút konfiguráció meghatározható.

dc_615_12

2. Célkitűzések

A kutatómunkám célkitűzései az alábbi pontokban foglalhatók össze:

I. Benzol kromoforral kondenzált karbaciklusok és heterociklusok helicitási szabályainak vizsgálata:

- 1) Ismert abszolút konfigurációjú, az aromás gyűrűben különbözően szubsztituált, optikailag aktív izokromán származékok sztereoszelektív szintézise és kiroptikai vizsgálata.
- 2) Helicitási szabály megfogalmazása az izokromán kromoforra és alkalmazása természetes eredetű származékok abszolút konfigurációjának meghatározására.
- 3) Dopamin D₄ antagonistá hatású 1,3-diszubsztituált izokrománok szintézise és kiroptikai vizsgálata.
- 4) Dihidroizokumarin kromoforra javasolt helicitási szabály tanulmányozása és alkalmazása szintetikus és természetes eredetű származékok abszolút konfigurációjának meghatározására.
- 5) Tetralon kromofor kiroptikai sajátosságainak vizsgálata különbözően szubsztituált, kondenzált és áthidalt természetes eredetű származékok körében.

II. Szilárd fázisú TDDFT-ECD módszer kidolgozása és alkalmazása:

- 1) Szilárd fázisú, mikrokristályos ECD mérések optimális körülményeinek feltárása.
- 2) Szilárd fázisú TDDFT-ECD módszer alkalmazása természetes anyagok abszolút konfigurációjának meghatározására; a módszer alkalmazhatóságának és korlátjainak vizsgálata különböző kromoforok esetében.
- 3) Szilárd fázisú TDDFT-ECD módszer alkalmazása szintetikus vegyületek sztereokémiai vizsgálatára; szénhidrátok (naftil)etilidén ketál származékainak és dikalkogenid diszacharidok sztereokémiai vizsgálata oldatban és szilárd fázisban.

III. Kiroptikai vizsgálatok oldatban sztereokémia meghatározására:

- 1) Oldat TDDFT-ECD módszer alkalmazhatóságának vizsgálata természetes és szintetikus anyagok abszolút konfigurációjának meghatározására.
- 2) HPLC-ECD módszer alkalmazása sztereoizomer elegyek jellemzésére.

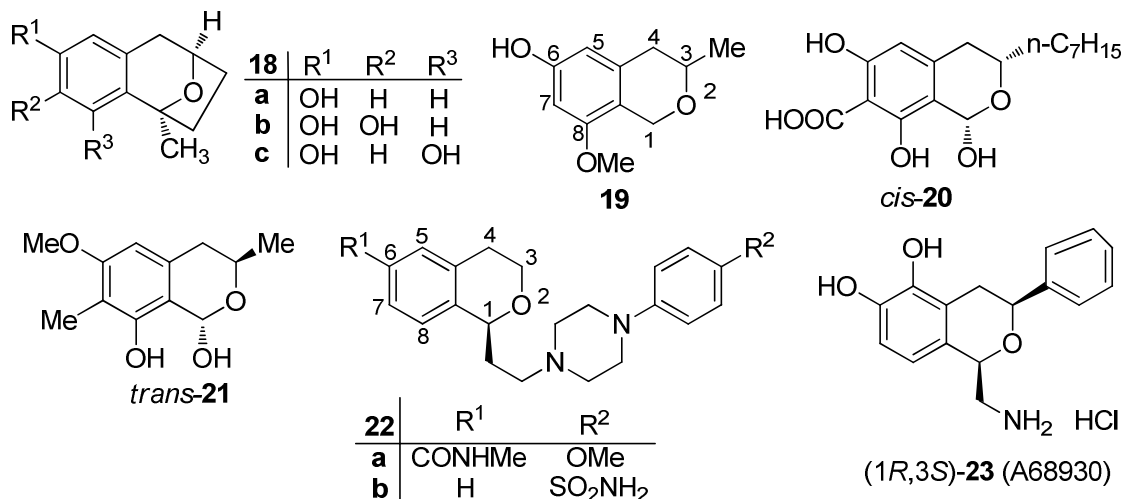
3. Új tudományos eredmények

3.1. Benzol kromoforral kondenzált karbaciklusok és heterociklusok helicitási szabályainak vizsgálata

3.1.1. Izokromán helicitási szabály

dc_615_12

A kromán, 1,4-benzodioxán és 2,3-dihidrobenzo[b]furán kromoforokkal ellentétben az izokromán kromoforra helicitási szabályt eddig nem közöltek az irodalomban. Ennek megfelelően a természetben előforduló triciklusos **18a-c**,⁶⁸ az anticoccidiális hatású **19**,⁶⁹ a topoizomeráz II gátló hatású *cisz*-**20**⁷⁰ és a *transz*-**21**⁷¹ izokromán származékok abszolút konfigurációját nem határozták meg. Ugyanakkor számos olyan szintetikus, optikailag aktív izokromán származékot állítottak elő, melyek figyelemre méltó farmakológiai hatást mutattak; például szelektív 5-HT_{1D} agonisták,⁷²⁻⁷⁴ D₁ agonisták^{75, 76} és D₄ antagonisták,⁷⁷ melyek a migrénes fejfájás, Parkinson kór és skizofrénia kezelésére nyújthatnak lehetőséget. Kimutatták, hogy e származékok abszolút konfigurációja meghatározó szerepet játszik a farmakológiai aktivitásukban; az 5-HT_{1D} agonista **22a** (PNU-109291)⁷² és a szelektív D₄ antagonistista sonepiprazole **22b** (U-101387)⁷⁷ (*S*) enantiomerei hatékonyabbak, mint az (*R*) enantiomerek. A **23** származék (A68930) esetén az (*1R,3S*) enantiomer felelős szinte kizárólag a racém vegyület D₁ agonista aktivitásáért.⁷⁶ Annak ellenére, hogy a kiralitás láthatóan fontos szerepet játszik az izokromán származékok biológiai aktivitásában, nincs olyan általánosan alkalmazható közvetlen módszer, mellyel µg-nyi mennyiségű, nem kristályos minta abszolút konfigurációja meghatározható lenne. Meg kell azonban azt is említeni, hogy a fenti vegyületek néhány képviselője esetén az abszolút konfigurációt egykristály röntgendiffrakcióval^{75, 77} vagy kémiai korrelációval^{72, 76} határozták meg.

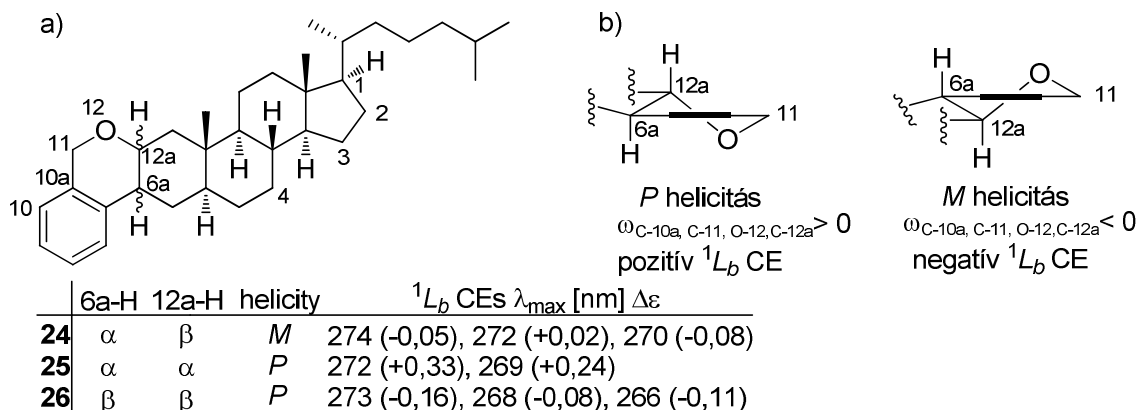


22. ábra Természetes és szintetikus izokromán származékok szerkezete.

A közelmúltban Snatzke és munkatársai az ismert konfigurációjú **24** és **25** szintetikus szteroid modellvegyületek ECD adatai alapján feltételezték, hogy az aromás gyűrűben szubsztituátlan izokromán kromoforra a szubsztituátlan tetralin kromoforra

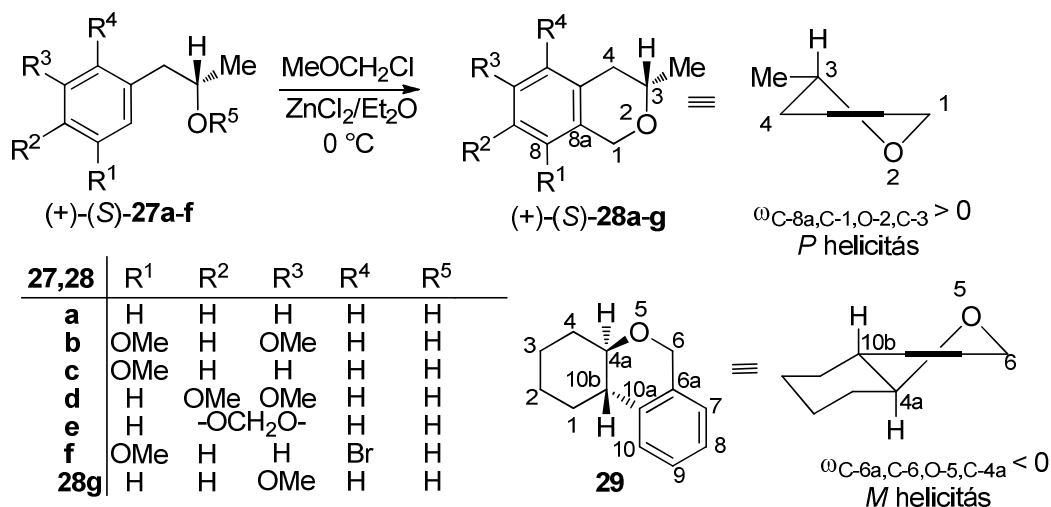
dc_615_12

megadott helicitási szabály érvényes, azaz a heterogyűrű *P* helicitásához *pozitív*, míg *M* helicitásához *negatív* 1L_b CE tartozik.⁷⁸



23. ábra a) Izokromán kromoforral kondenzált szteroid származékok (**24-26**) szerkezete, heterogyűrűjük helicitása és 1L_b CE-uk. **b)** Aromás gyűrűben szubsztituátlan izokromán kromofor helicitási szabálya a **24** és **25** vegyületek példáján.

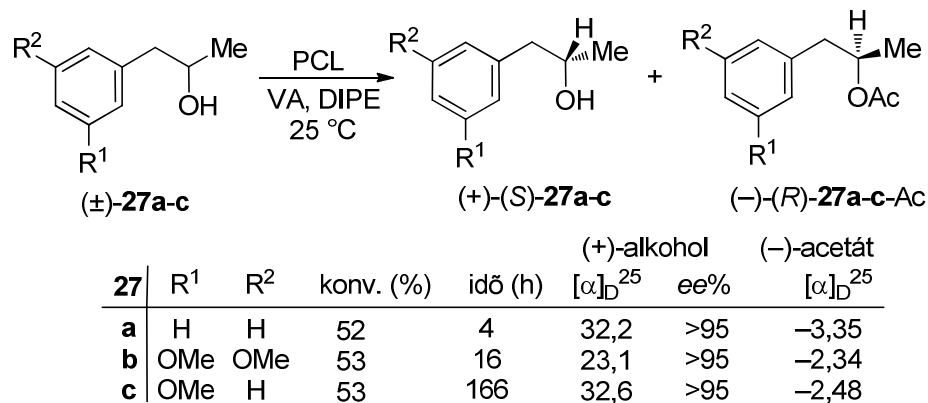
Bizonytalanságot okozott azonban a **26** 6a β -H,12a β -H származék kiroptikai viselkedése (23a. ábra). A kolesztán váz A gyűrűjének szék konformációja esetén e vegyület heterogyűrűje a Dreiding modell alapján *P* helicitású, de *negatív* 1L_b CE-t mutatott. A 200 MHz-en végzett 1H -NMR mérésekkel nem lehetett egyértelműen igazolni, hogy a termodinamikailag kedvezőtlen *axiális* térállású aril csoport oldatban elmozdulhat-e olyan mértékben az *ekvatoriális* irányba, hogy a heterogyűrű helicitása *M*-re változzon. E bizonytalanság tisztázása érdekében és az aromás gyűrűn lévő akirális szubsztituensek hatásának vizsgálatára konformációsan flexibilis, ismert abszolút konfigurációjú izokromán származékokat [(+)-(*S*)-**28a-g** és (-)-(4*R*,10*bS*)-**29**] állítottunk elő (24. ábra).⁷⁹



24. ábra A **28a-g** (*S*)-izokromán származékok gyűrűzárási reakciója és (-)-(4*R*,10*bS*)-**29** szerkezete és helicitásuk.

dc_615_12

Az aromás gyűrűben különbözően szubsztituált (+)-(*S*)-**28a-e** izokromán származékokat a kinetikus rezolválással nyert **27a-e** (+)-(*S*)-1-arylpropán-2-ol származékokból állítottuk elő oxa-Pictet-Spengler reakcióval.⁷⁹ A kinetikus rezolválást **27a-c** esetén *Pseudomonas cepacia* lipázzal (PCL) végeztük, és vinil-acetát (VA) acil donort használtunk. A reakciókat 50% körüli konverzióval leállítva a visszamaradó (+)-(*S*)-**27a-c** alkoholokat magas enantiomer felesleggel (>95%) kaptuk, és kromatográfiásan elválasztottuk a (–)-(*R*)-**27a-c**-Ac acetátoktól (25. ábra).

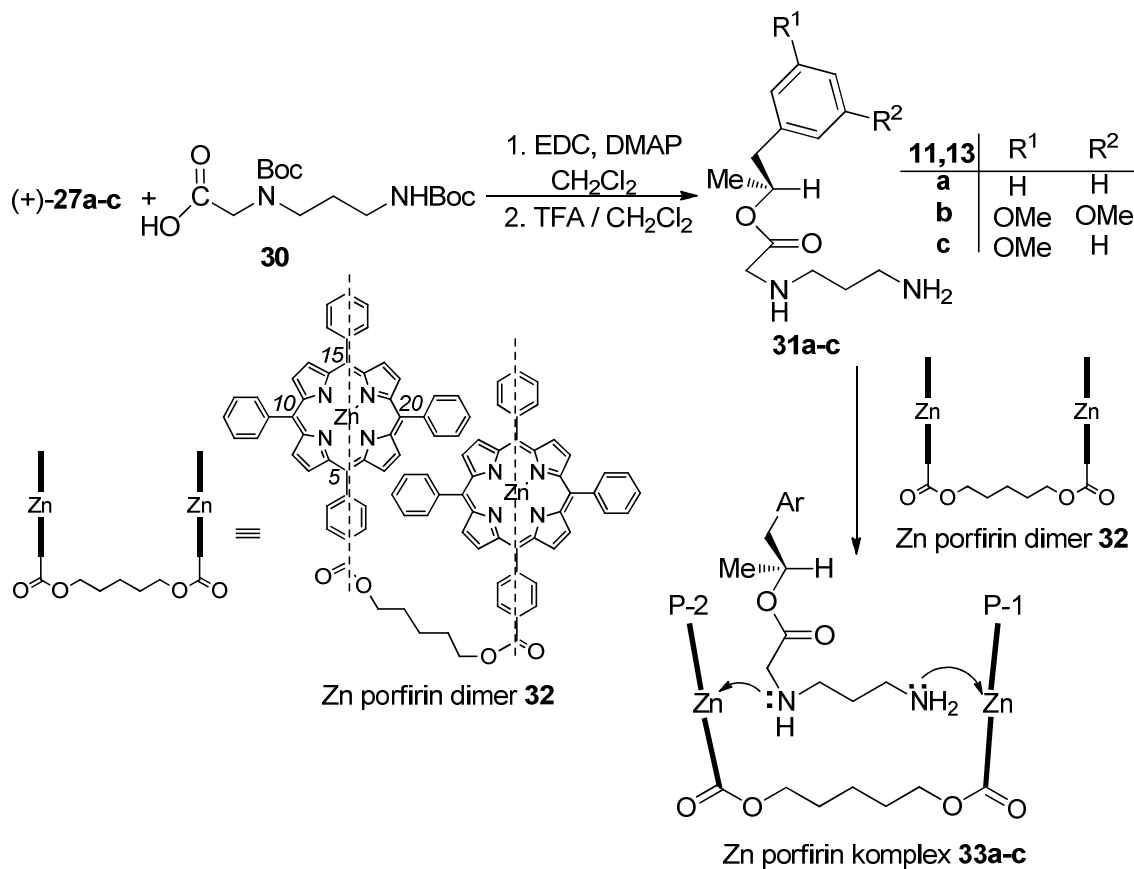


25. ábra *Rac*-**27a-c** alkoholok kinetikus rezolválása *Pseudomonas cepacia* lipáz (PCL) enzimmel. DIPE: diizopropil-éter.

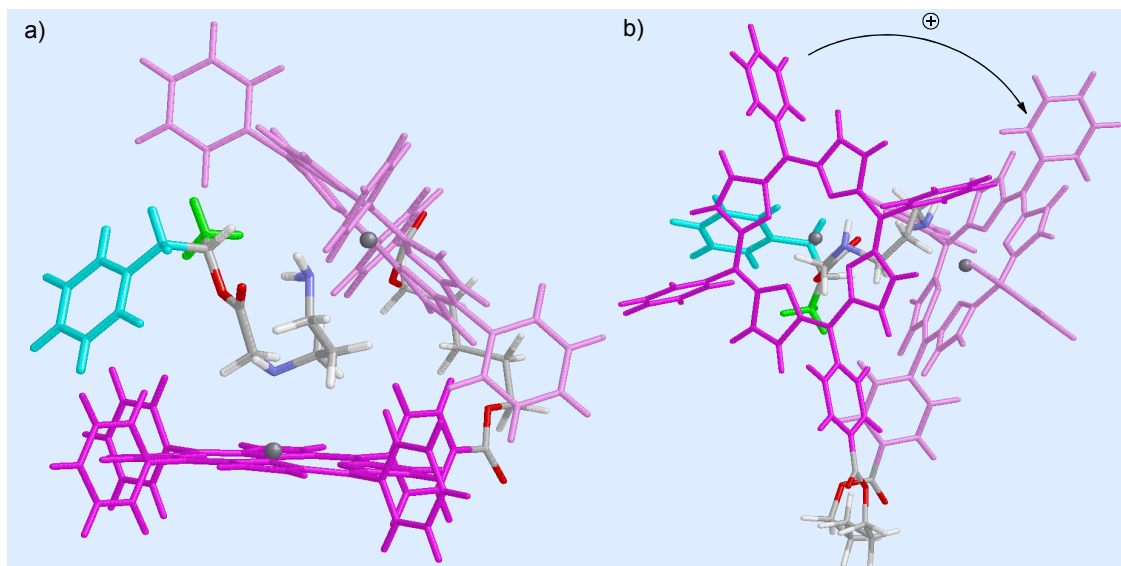
A gyűrűzárási reakcióikban a kiralitáscentrum konfigurációja nem változott meg, ezért a (+)-**28a-g** és (–)-**29** izokromán termékek abszolút konfigurációját az alkoholok konfigurációja határozta meg. A (+)-(*S*)-**27a-c** alkoholok abszolút konfigurációját az enzim ismert szelektivitásán⁸⁰ felül a cink porfirin exciton csatolt ECD módszerünkkel is megerősítettük.⁸¹ Ennek során az optikailag aktív (+)-(*S*)-**27a-c** alkoholokat a *tert*-butiloxikarbonil (Boc) csoportokkal védett **30** akirális hordozó molekulával kapcsoltuk észter kötéssel, majd trifluor-ecetsavval (TFA) eltávolítva a védőcsoportokat a **31** kétfogú ligandumot kaptuk (26. ábra). Ez utóbbi a nitrogén atomjai révén 1:1 arányú komplexet képzett az akirális **32** cink porfirin dimerrel. Az így létrejövő Zn porfirin komplexben a kiralitáscentrum konfigurációjától függően a két Zn tetrafenilporfirin egység Soret sávjához tartozó elektromos átmeneti momentumok *P* vagy *M* helicitást mutatnak, ami pozitív vagy negatív exciton csatolt sávpárban nyilvánul meg 425 nm környékén. A **33a-c** Zn porfirin komplexek pozitív Cotton effektusú exciton csatolt sávpárt adtak 425 nm környékén. A **33a** MC/MMFF számításával igazoltuk, hogy a pozitív sávpár és a Zn tetrafenilporfirin egységek *P* helicitása a **31a** ligandum (*S*) abszolút konfigurációja esetén jön létre (27. ábra). Ennek alapján a **27a-c** alkoholok abszolút konfigurációját (+)-(*S*)-ként határoztuk meg.⁷⁹ Emellett az (*S*)-**27b** és (*S*)-**27c**

dc_615_12

alkoholok abszolút konfigurációját az $(-)-(R)\text{-}\alpha\text{-metoxifenilecetsav}$ [$(-)-(R)\text{-MPA}$] képzett észterek NMR vizsgálatával is megerősítettük (módosított Mosher módszer).



26. ábra A 33a-c Zn porfirin komplexek előállítás.

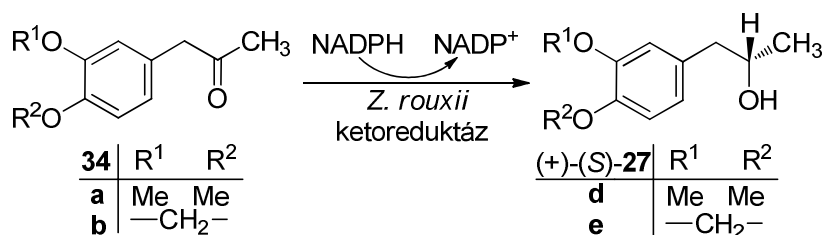


27. ábra 33a Zn porfirin komplex MC/MMFF számolt, legvalószínűbb szerkezete a) felülről és b) oldalnézetből.

A $(+)\text{-}27\text{d,e}$ alkoholokat a **34a,b** arilaceton származékok királis bioredukciójával nyertük az irodalomban leírt módon (28. ábra) magas enantiomerfelesleggel ($ee >$

dc_615_12

95%).⁸² A (+)-(*S*)-**27a,b,d,e** alkoholok oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárása metoximetil-klorid és ZnCl₂ jelenlétében jó termeléssel adta a (+)-(*S*)-**28a,b,d,e** izokromán származékokat (24. ábra).



28. ábra **34a,b** származékok bioredukciója.

A (+)-(*S*)-**27c** gyűrűzárása (+)-(*S*)-**28c** és **28g** 1:4 arányú keverékét adta, amit oszlopkromatográfián el tudtunk választani. (+)-(*S*)-**28c** hatékonyabb előállítására (+)-(*S*)-**27c** C-5 pozícióját brómozással blokkoltuk [(+)-(*S*)-**27c**→(+)-(*S*)-**27f**], és az ezt követően végrehajtott gyűrűzárás a (+)-(*S*)-**27f** izokromán származékot adta, melyben *n*-butil-lítiumos kezeléssel a bróm atomot hidrogénre cseréltük.

4. táblázat (+)-(*S*)-**28a-g** és (-)-(4a*R*,10b*S*)-**29** izokromán származékok helicitása és acetonnitrilben mért ¹L_b ECD adatai.

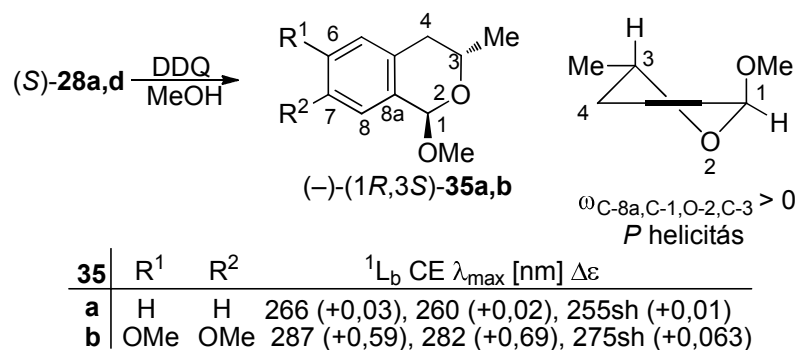
vegyület	Helicitás	ECD: λ _{max} [nm] (Δε)		
		¹ L _b	¹ L _a	¹ B
(<i>S</i>)- 28a	<i>P</i>	272sh (+0,06), 2,68 (+0,11) 261sh (+0,09)	221 (+0,24)	n.d.
(<i>S</i>)- 28b	<i>P</i>	279sh (+0,45), 277 (+0,47), 275sh (+0,45),	237 (+0,78), 219sh (+0,40)	209.5 (-3,04)
(<i>S</i>)- 28c	<i>P</i>	277 (+0,29), 270sh (+0,21), 269sh (+0,21),	228 (-0,27) 215 (+1,98)	205 (-4,58)
(<i>S</i>)- 28d	<i>P</i>	288sh (+0,65), 282 (+0,71) 271sh (+0,41)	230 (+3,44)	208 (+6,49)
(<i>S</i>)- 28e	<i>P</i>	295 (+0,98), 287sh (+0,91), 270sh (+0,27)	243 (-1,78), 226 (+2,38)	204 (+4,75)
(<i>S</i>)- 28f	<i>P</i>	284 (+0,24), 278 (+0,23)	234 (+0,49), 228 (+0,38)	210 (-1,14)
(<i>S</i>)- 28g	<i>P</i>	284sh (+0,35), 278sh (+0,40), 275 (+0,40),	230 (+1,34), 224sh (+1,06), 218sh (+0,93)	n.d.
(4a <i>R</i> ,10b <i>S</i>)- 29	<i>M</i>	273sh (-0,05), 268 (-0,09), 262sh (-0,08),	222 (+0,86)	204 (+3,20)

dc_615_12

A **(-)-29** származékot pedig a kereskedelemben elérhető **(-)-(1R,2S)-2-fenilciklohexanol** gyűrűzárásával állítottuk elő 76%-os termeléssel (24. ábra). A **(+)-(S)-28a-g** és **(-)-(4aR,10bS)-29** izokromán származékok heterogyűrűjének helicitását és ECD adatait a 4. táblázatban foglaltam össze. Az aromás gyűrűben szubsztituálatlan **(+)-(S)-28a** heterogyűrűje *P* helicitású és *pozitív* 1L_b CE-t adott, míg a **(-)-(4aR,10bS)-29b**-ben a heterogyűrű *M* helicitású és *negatív* 1L_b CE- mértünk. Ezen adatok megerősítették Snetzke és munkatársai feltételezését, hogy az aromás gyűrűben szubsztituálatlan izokrománra a szubsztituálatlan tetralinnal azonos kiroptikai összefüggés érvényes; azaz a heterogyűrű *P/M* helicitásához *pozitív/negatív* 1L_b CE tartozik.⁷⁹ A természetes izokromán származékok benzol gyűrűjén gyakran nagy spektroszkópai momentumú akirális szubsztituensek (pl. metoxi vagy hidroxil) találhatók, ezért vizsgáltuk, hogy azok hatással vannak-e a kromofor kiroptikai viselkedésére. Az aromás gyűrűben különböző szubsztitúciós mintázatot mutató **(+)-(S)-28b-g** származékok mindegyike *pozitív* 1L_b CE-t adott a *P* helicitású heterogyűrűhöz, melynek alapján megállapítottuk, hogy a tetralin kromoforral ellentétben a benzol gyűrű nagy spektroszkópai momentumú akirális szubsztituensei nem befolyásolják az izokromán kromofor kiroptikai viselkedését.⁷⁹ Ennek alapján az 1L_b CE biztonsággal használható a szubsztituált kromán származékok abszolút konfigurációjának meghatározására. A 4. táblázat adatai azt is jól szemléltetik, hogy az 1L_a és 1B átmenetekhez tartozó CE-ok nem alkalmasak az abszolút konfiguráció félempirikus úton történő meghatározására.

Az *axiális* térállású, benzil helyzetű szubsztituens hatásának vizsgálatához a **(-)-(1R,3S)-35a,b** 1-metoxiizokromán származékokat állítottuk elő a **(+)-(S)-28a,d** 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinonnal (DDQ) metanolban végrehajtott oxidációjával (29. ábra). A C-1 metoxi csoport relatív konfigurációját a **(-)-(1R,3S)-35b** $^3J_{C,H}$ heteronukleáris csatolási állandói alapján *transz*-ként határoztuk meg *axiális* térállású C-1 metoxi csoporttal és a heterogyűrű félszék konformációjával. A metoxi csoport az anomer effektus miatt a C-3 metil csoporttal kizárólag *transz* pozícióban lépett be, és *axiális* térállása esetén a heterogyűrű *P* helicitású. (29. ábra). A **(-)-(1R,3S)-35a,b** származékok a **(+)-(S)-28a,d** vegyületekhez hasonlóan *pozitív* 1L_b CE-t mutattak az ECD spektrumaikban, ami igazolta, hogy az *axiális* helyzetű C-1 alkoxi csoport nem változtatja meg az izokromán helicitási szabályt, amíg a heterogyűrű helicitása változatlan marad.⁷⁹

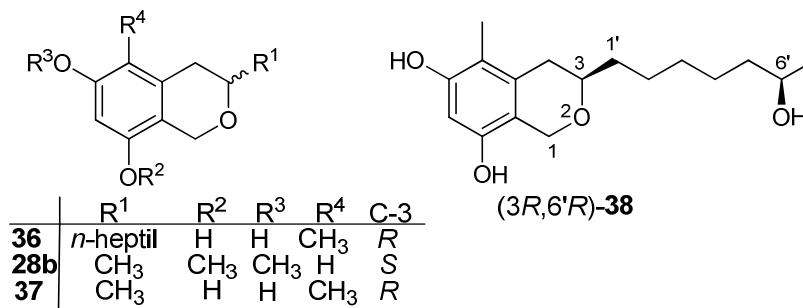
dc_615_12



29. ábra A (-)-(1R,3S)-35a,b 1,3-diszubsztituált izokromán származékok előállítása, helicitása és ECD adatai.

3.1.2. Izokromán helicitási szabály alkalmazása pseudoanguillosporin A,B természetes anyagokra

A *Pseudoanguillosporin* sp. endofita gombából izolált pseudoanguillosporin A (**36**) és B (**38**) izokromán vázas természetes anyagok heterogyűrűjének C-3 abszolút konfigurációját az izokromán helicitási szabály, az oldallánc C-6' hidroxil csoportjának abszolút konfigurációját a Mosher NMR módszer révén határoztuk meg.⁸³ A pseudoanguillosporin A és B természetes anyagok a benzol gyűrű szubsztitúcióját tekintve hasonlóak az általunk előállított (S)-28b szubsztituált izokromán származékhoz, mivel a nagy spektroszkópai momentumú szubsztituensek (OMe, OH) azonos helyzetben vannak (30. ábra).

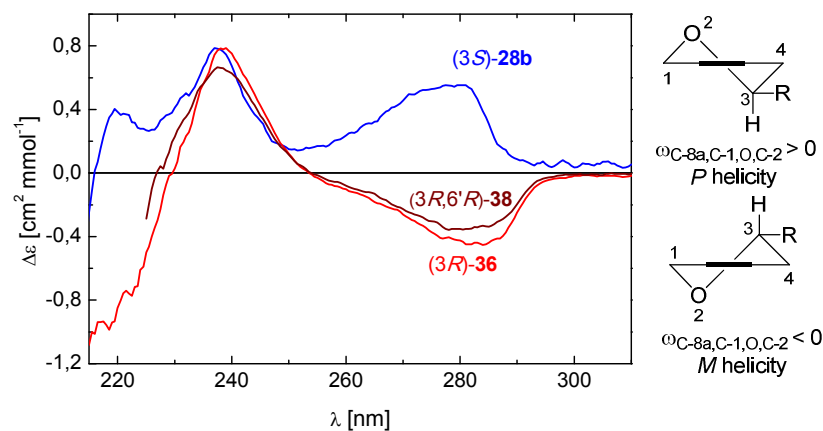


30. ábra Pseudoanguillosporin A (**36**), B (**38**) természetes anyagok, (S)-28b és a **37** modelvegyület szerkezete.

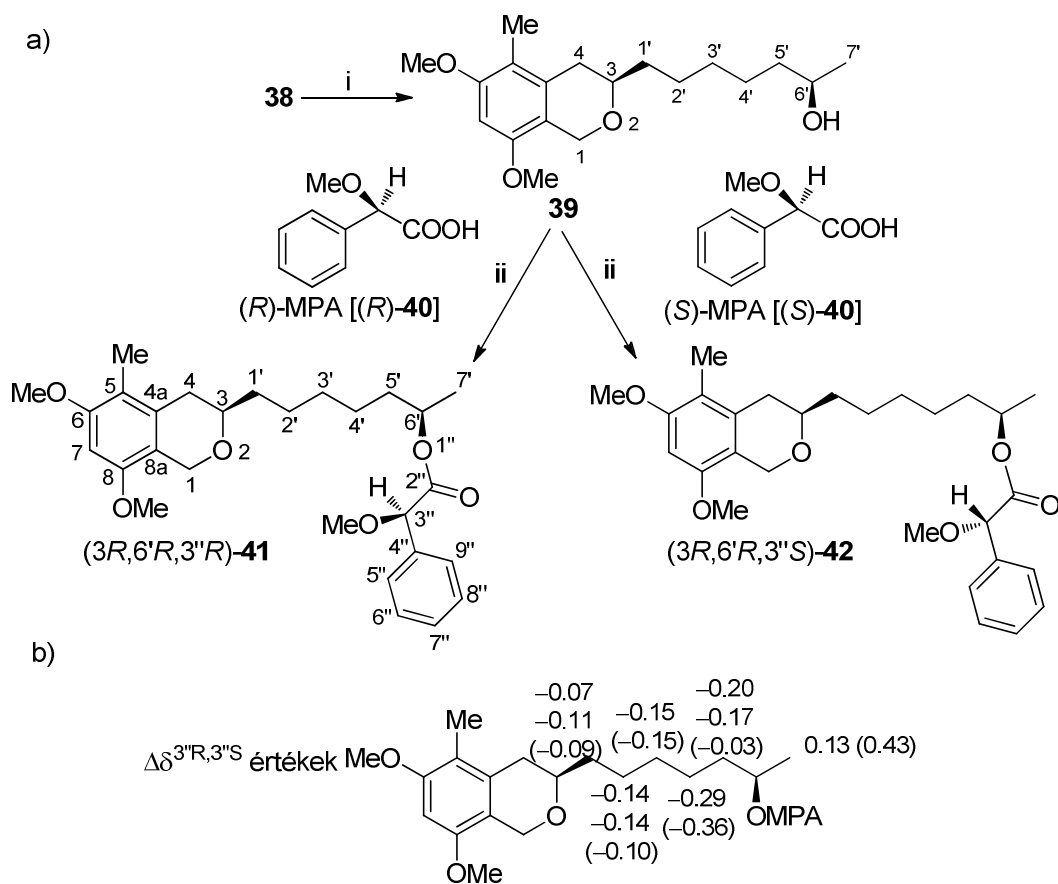
A **36** és **38** vegyületek oldat ECD spektrumában 280 nm környékén negatív ¹L_b CE-t mértünk, amihez az izokromán helicitási szabályunk alapján *M* helicitású heterogyűrű és a C-3 oldallánc igazolt ekvatoriális térállása esetén (3*R*) abszolút konfiguráció tartozik (31. ábra).⁸³ Ezzel ellentétben a hasonló szubsztitúciójú (S)-28b szintetikus származékunknak pozitív ¹L_b CE-a és *P* helicitású heterogyűrűje volt. Ugyanakkor mind a **36** és (S)-28b származék pozitív CE-ú ¹L_a sávot adott 240 nm környékén, ami

dc_615_12

igazolta, hogy az 1L_a átmenet érzékenyebb az aromás gyűrű akirális szubsztituenseinek hatására.



31. ábra (3R)-36, (3R,6'R)-38 és (3S)-28b ECD spektrumai acetonitrilben. Jobbra az izokromán kromofor *P* és *M* helicitása; a pseudoanguillosporin A [(3R)-36] és B [(3R,6'R)-38] heterogyűrűje *M* helicitású.



32. ábra a) i: MeI, K_2CO_3 , vízmentes aceton, Δ . ii: EDC, DMAP, vízmentes CH_2Cl_2 **b)** (3R,6'R,3''R)-41 (3R,6'R,3''S)-42 1H és ^{13}C (zárójelben) kémiai eltolódáskülönbségei ($\Delta\delta^{3''R,3''S}$).

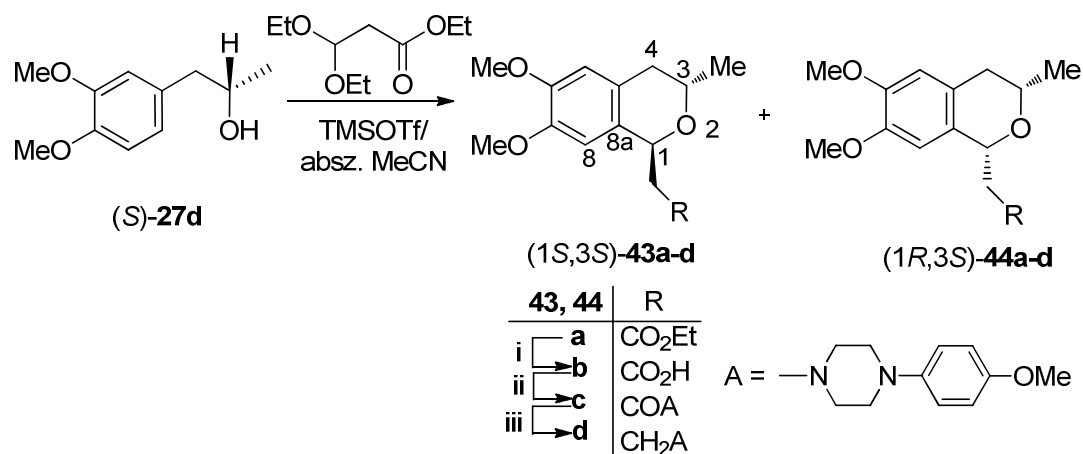
dc_615_12

A **36** és **38** vegyületek abszolút konfigurációjának hozzárendelését a **37** modellvegyület TDDFT ECD számolásával is megerősítettük, ami jól reprodukálta (3*R*)-**36** ECD átmeneteit.⁸³

A **38** vegyület oldalláncában lévő C-6' kiralitáscentrum abszolút konfigurációját az ECD spektrumból nem lehetett meghatározni, ezért ezt az optikailag aktív α -metoxifenilecetsav (MPA) enantiomerekkel képzett észtereinek NMR vizsgálatával (Mosher módszer) végeztük el.⁸³ A **38** fenolos hidroxil csoportjainak védeése (**38**→**39**) után (*R*)- és (*S*)-MPA-val diasztereomer észtereket [(3*R*,6'*R*,3''*R*)-**41** és (3*R*,6'*R*,3''*S*)-**42**] állítottunk elő, melyekben az MPA fenil csoportjának anizotróp árnyékoló hatásának köszönhetően a C-6' kiralitáscentrumhoz kapcsolódó csoportokhoz eltérő ¹H és ¹³C kémiai eltolódásértékek tartoztak (32. ábra). A kémiai eltolódások különbsége alapján az észterkötés konformációjának figyelembe vételével az abszolút konfigurációt (6'*R*)-nek határoztuk meg.

3.1.3. Dopamin D₄ antagonistá 1,3-diszubsztituált izokrománok szintézise és kiroptikai vizsgálata

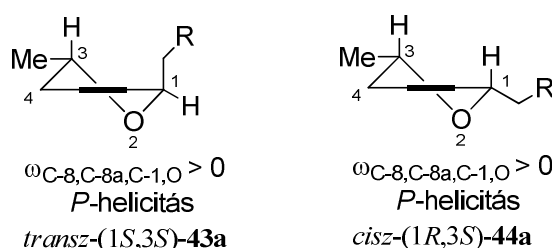
Az 5-HT_{1D} agonista PNU-109291 (**22a**) 3-metil-6,7-dimetoxi epimer analógjait [(1*S*,3*S*)-**43d** és (1*R*,3*S*)-**44d**] állítottuk elő egy egyszerű reakciósor alapján farmakológiai és sztereokémiai vizsgálatokra.⁸⁴ Az optikailag aktív (*S*)-**27d** szekunder alkohol oxa-Pictet-Spengler reakciója etil-3,3-dietoxipropionáttal trimetiltriflát (TMSOTf) Lewis sav jelenlétében az (1*S*,3*S*)-**43a** és (1*R*,3*S*)-**44a** epimerek 1:2 arányú keverékét adta (33. ábra), melyeket oszlopkromatográfiával választottunk el.



33. ábra (1*S*,3*S*)-**43d** és (1*R*,3*S*)-**44d** szintézise: i) LiOH, THF ii) 4-metoxifenilpiperazin, EDC, vízmentes CH₂Cl₂ iii) BH₃, THF.

dc_615_12

Az (*S*) konfigurációjú C-3 kiralitáscentrum, melyet a gyűrűzárási reakció nem érintett lehetővé tette a C-1 abszolút konfigurációjának meghatározását a heteronukleáris $^3J_{C,H}$ csatolási állandók és NOE mérések alapján. Az (1*S*,3*S*)-**43a** heteronukleáris három kötéscsatolási állandói ($^3J_{C3,1H} = 6.0$ Hz; $^3J_{C1,3H} = 1-2$ Hz) és az 1-H és 3-H protonok közötti NOE effektus hiánya alapján a *transz* relatív konfigurációt rendeltünk hozzá. A $^3J_{C,H}$ adatok szintén megerősítették, hogy a C-1 etoxikarbonil szubsztituens axiális térállású és a heterogyűrű félszék konformációjú. Ezzel ellentétben a (1*R*,3*S*)-**44a** kis $^3J_{C3,1H}$ értéke (< 2 Hz) és az 1-H és 3-H protonok közötti NOE effektus igazolta a *cisz* relatív konfigurációt és *ekvatoriális* orientációját a C-1 és C-3 szubsztituenseknek.⁸⁴



34. ábra A heterogyűrű preferált helicitása az (1*S*,3*S*)-**43a** és (1*R*,3*S*)-**44a** epimerekben.

Az abszolút konfiguráció az (1*S*,3*S*)-**43a** és (1*R*,3*S*)-**44a** ECD spektrumaiból is meghatározható volt az izokromán helicitási szabályunk alkalmazásával. A szabállyal összhangban mindkét epimer pozitív 1L_b CE-t adott 280 nm környékén, amihez *P* helicitású heterogyűrű tartozik (34. ábra és 5. táblázat).⁸⁴

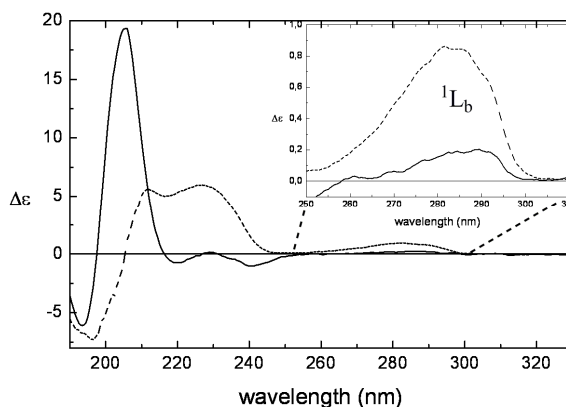
5. táblázat (1*S*,3*S*)-**43a-d** és (1*R*,3*S*)-**44a-d** ECD adatai acetonitrilben.

vegyület	ECD: λ_{max} [nm] ($\Delta\epsilon$)
(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 43a	290sh (+0,50), 281 (+0,62), 274sh (+0,47), 228 (+4,00), 223sh (+3,94), 210 (+4,35)
(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 44a	288sh (+0,22), 283 (+0,30), 241 (−0,91), 229 (+0,40), 220 (−0,23), 205 (+15,95)
(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 43b	290sh (+0,67), 286sh (+0,83), 281 (+0,86), 227 (+5,96), 211sh (+5,61), 196 (−7,28)
(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 44b	289 (+0,20), 284sh (+0,18), 277sh (+0,13), 241 (−1,03), 229 (+0,09), 220 (−0,78), 201 (+19,31), 193 (−6,09)
(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 43c	313sh (+0,04), 304 (+0,06), 289sh (−0,19), 285 (−0,26), 230 (+5,53), 206 (−11,70), pozitív 198 nm alatt.
(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 44c	315sh (−0,03), 309 (−0,04), 292sh (+0,78), 282 (+1,08), 242 (−0,67), 227sh (+1,19), 207 (+25,68), 195 (−15,77)
(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 43d	288 (+0,82), 282 (+0,89), 232 (+7,28), 213 (−2,88), 199 (+6,35)
(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 44d	288 (+0,07), 240 (−2,72), 206.5 (+9,25), 196 (−4,80)

Érdemes megemlíteni, hogy az NMR adatok alapján meghatározható *cisz* és *transz* relatív konfiguráció alapján a heterogyűrű ismert *P* helicitása akkor is megadná az abszolút konfigurációt, ha a C-3 kiralitáscentrum abszolút konfigurációja nem lenne ismert. Ez a módszer tehát általánosan használható 1,3-diszubsztituált izokrománok sztereokémiájának vizsgálatára.

dc_615_12

Az (1*S*,3*S*)-**43a** és (1*R*,3*S*)-**44a** epimereket három lépésben a potenciálisan dopaminerg aktivitású (1*S*,3*S*)-**43d** és (1*R*,3*S*)-**44d** származékokká alakítottuk. Az (1*S*,3*S*)-**43a** és (1*R*,3*S*)-**44a** lítium-hidroxidos hidrolízisével nyert (1*S*,3*S*)-**43b** és (1*R*,3*S*)-**44b** epimer karbonsavak szintén pozitív 1L_b CE-t adtak, míg alacsonyabb hullámhosszon ellentétes előjelű ECD sávok jelentek meg (35. ábra).



35. ábra (1*S*,3*S*)-**43b** (szaggatott vonal) és (1*R*,3*S*)-**44b** (folytonos vonal) ECD spektrumai acetonitrilben.

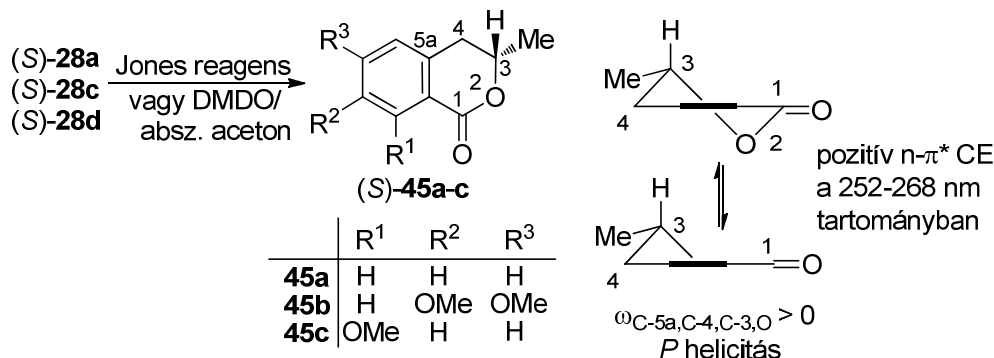
Az (1*S*,3*S*)-**43b** és (1*R*,3*S*)-**44b** epimer karbonsavakat 4-metoxifenilpiperazinnal kapcsolva az (1*S*,3*S*)-**43c** és (1*R*,3*S*)-**44c** amid epimereket kaptuk, melyek ECD spektruma tükörképi volt a 180-350 nm-es tartományban. Az arilpiperazin kromofor bevezetésével a kromán helicitási szabály már nem alkalmazható, mivel az ECD spektrumot a két aromás kromofor relatív térbeli helyzete, és így a C-1 abszolút konfigurációja határozza meg. Az amidok redukciójával nyert (1*S*,3*S*)-**43d** és (1*R*,3*S*)-**44d** közül az (1*S*,3*S*)-**43d** származék 66%-os gátló hatást mutatott a dopamin D_{4,2} receptoron 10 μ M-os koncentráció esetén. Hatékonyabb származékok azonosítására irányuló kutatásaink jelenleg is folyamatban vannak.

3.1.4. Dihidroizokumarin kromofor vizsgálata

A dihidroizokumarin (3,4-dihidro-1*H*-izokromén-1-on) kromofor az izokromán 1-oxo származéka és számos természetes anyagban megtalálható.⁸⁵⁻⁹⁰ A dihidroizokumarin kromofor kiroptikai sajátságainak vizsgálatához az optikailag aktív (*S*)-**28a,c,d** izokrománokból Jones reagenssel vagy dimetildioxiránnal (DMDO) végzett oxidációval az (*S*)-**45a-c** 3,4-dihidroizokumarin származékokat állítottunk elő (36. ábra), melyek $\pi-\pi^*$ (278-307 nm) és $n-\pi^*$ (252-268) átmeneteihez az oldat ECD spektrumaikban pozitív CE-t mértünk (6. táblázat).⁷⁹ A 252-268 nm-es tartományban jelentkező $n-\pi^*$ átmenet nem érzékeny az aromás gyűrű szubsztitúciójára, és pozitív CE-ához a 3-

dc_615_12

alkildihidroizokumarin kromofor heterogyűrűjének *P* helicitása és (*S*) abszolút konfigurációja tartozik (36. ábra és 6. táblázat). Az $n-\pi^*$ CE előjele (*pozitív*) és a heterogyűrű helicitása (*P*) közötti összefüggés alapján 3,4-dihidroizokumarin vázú természetes anyagok abszolút konfigurációjának meghatározására nyílt lehetőség.⁷⁹



36. ábra a) (*S*)-**28a-c** oxidációja Jones reagenssel vagy dimetildioxiránnal (DMDO) az (*S*)-**45a-c** dihidroizokumarin származékokká.

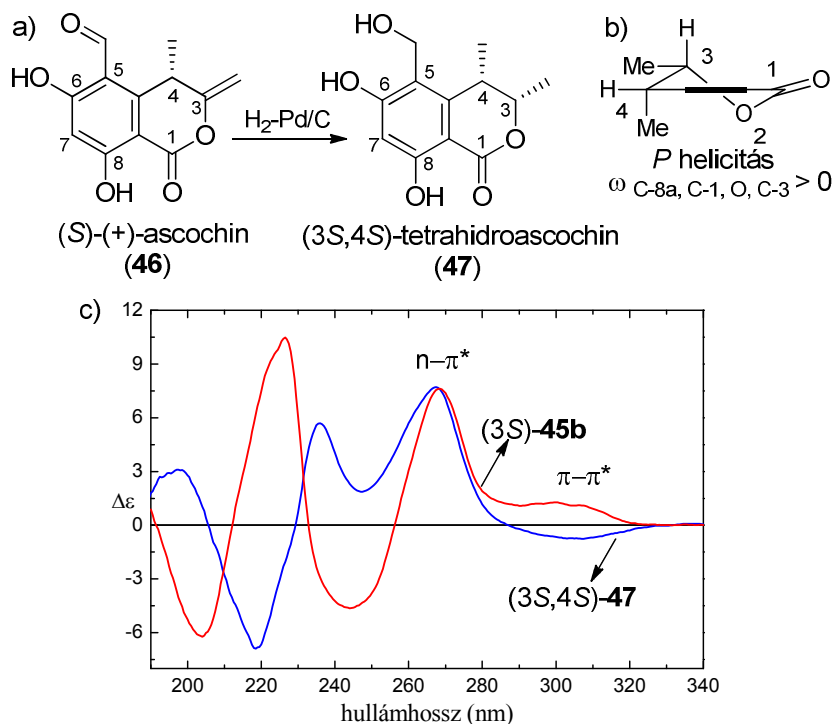
6. táblázat (*S*)-**45a-c** dihidroizokumarin származékok ECD adatai.

vegyület	ECD $\lambda_{\max}$ [nm] ($\Delta\epsilon$)
(<i>S</i>)- 45a	$\pi-\pi^*$: 289sh (+1,08), 278sh (+2,00); $n-\pi^*$: 252 (+4,19); 230 (−4,73), 204 (+13,83).
(<i>S</i>)- 45b	$\pi-\pi^*$: 307sh (+1,10), 300 (+1,28), 294sh (+1,20); $n-\pi^*$: 268 (+7,62); 244 (−4,64), 226 (+10,48), 204 (−6,22).
(<i>S</i>)- 45c	$\pi-\pi^*$: 304sh (+2,44), 296 (+2,48); $n-\pi^*$: 258 (+4,17); 239 (−1,29), 229sh (+0,67), 206 (+11,21).

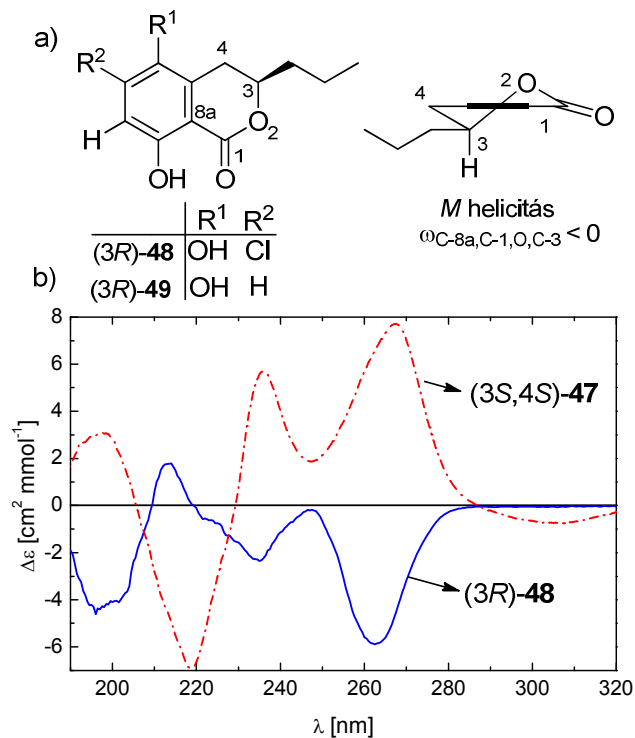
Ezt az alábbi példákon ismertetem. Az *Ascochita* sp. endofita gombából izolált (*S*)-ascochin (**46**) abszolút konfigurációjának meghatározását úgy oldottuk meg, hogy először diasztereoselektív katalitikus hidrogénezéssel a **47** *cisz*-3,4-dimetil származékot állítottuk elő, melyben a háromkötéses proton-proton csatolási állandó ($^3J_{3,4} = 2,3$ Hz) és konformációanalízis alapján igazoltuk a C-4 metil csoport *axiális* térállását (37a, b. ábra).⁹¹ E vegyület 1L_b $\pi-\pi^*$ átmenetére 307 nm-nél negatív, a karakterisztikus $n-\pi^*$ átmenetére 267 nm-nél pozitív CE-t mértünk, ami a 3,4-dihidroizokumarin helicitási szabály szerint *P* helicitású heterogyűrűtől és (3*S*,4*S*) abszolút konfigurációtól származik (37c. ábra). Érdekes módon a szintén *P* helicitású és (3*S*) konfigurációjú **45b** az $n-\pi^*$ átmenetet kivéve minden tartományban közel tükörképi ECD spektrumot adott. TDDFT-ECD számolásokkal igazoltuk hogy **47** $n-\pi^*$ átmenete valóban a 267 nm-es sávban jelenik meg, de átfed egy $\pi-\pi^*$ típusú

dc_615_12

átmenettel.⁹¹ (3*S*)-**45b** ellentétes előjelű ECD átmenetei a benzol kromofor eltérő szubsztitúciójának köszönhetőek.



37. ábra a) (*S*)-ascochin (**46**) hidrogénezése a (*3S,4S*)-tetrahydroascochin (**47**) származékká. **b)** (*3S,4S*)-tetrahydroascochin (**47**) heterogyűrűjének helicitása **c)** (*3S,4S*)-tetrahydroascochin (**47**) és (*3S*)-**45b** ECD spektrumai MeCN-ben.



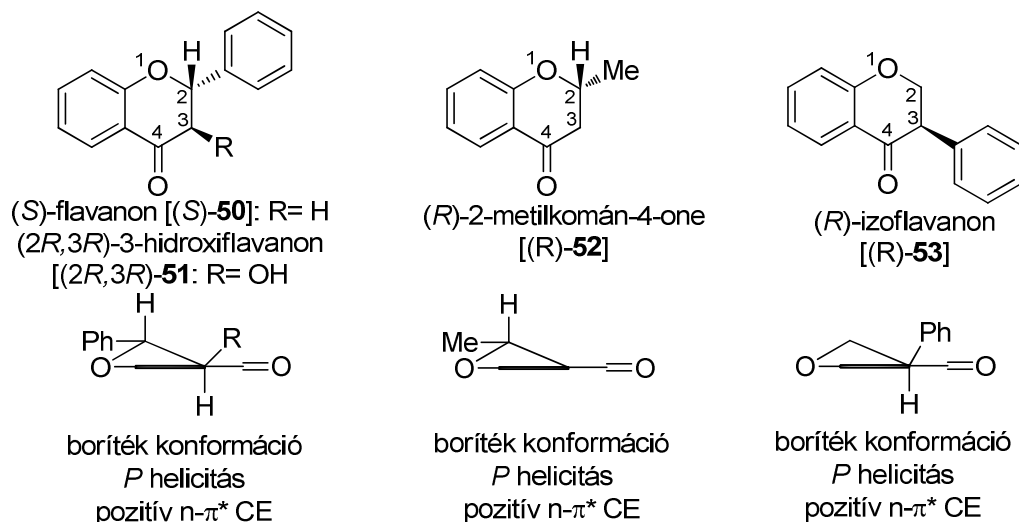
38. ábra a) Phomolakton A [(*3R*)-**48**] és B [(*3R*)-**49**] szerkezete, heterogyűrűjük helicitása és **b)** (*3R*)-**48** ECD spektruma MeCN-ben összehasonlítva (*3S,4S*)-**47** tetrahydroascochin spektrumával.

dc_615_12

A *Phomopsis* sp. gombából izolált phomolakton A [(3*R*)-**48**] és B [(3*R*)-**49**] dihidroizokumarin származékokban a C-3 propil csoport a $^1\text{H-NMR}$ adatok szerint *ekvatoriális* térállású ($^3J_{\text{H},4\text{Hax}} = 11,0$ Hz), és az $n-\pi^*$ ECD átmeneteikre 260 nm körül *negatív* CE-t mértünk, ami *M* helicitású heterogyűrűtől és (3*R*) abszolút konfigurációtól származik (38. ábra).⁹² Ennek megfelelően (3*R*)-**48** ellentétes előjelű $n-\pi^*$ ECD átmenetet mutatott, mint a *P* helicitású heterogyűrűt tartalmazó (3*S*,4*S*)-**47** tetrahydroascochin, és a többi átmenetük is tükörképi volt. A phomolakton A [(3*R*)-**48**] és B [(3*R*)-**49**] abszolút konfigurációjának hozzárendelését a dihidroizokumarin szabály alkalmazása mellett TDDFT-ECD számításokkal is igazoltuk.⁹²

3.1.5. A tetralon kromofor vizsgálata

A tetralon [3,4-dihidronaftalin-1(2*H*)-on] kromofor a tetralin olyan oxo származéka, ami a benzol gyűrűvel konjugálódó keton karbonil csoportot tartalmaz, és számos természetes anyagban megtalálható.⁹³⁻¹⁰⁰ A rokon szerkezetű optikailag aktív dihidroizokumarin,^{79, 92} flavanon,¹⁰¹ 2-alkilkromanon^{102, 103} és izoflavanon^{104, 105} származékoknál az $n-\pi^*$ CE és a heterogyűrű helicitása közötti összefüggés (*P* helicitás $\rightarrow$ pozitív $n-\pi^*$ CE) biztonsággal alkalmazható az abszolút konfiguráció meghatározására, mivel az $n-\pi^*$ CE előjelét az aromás gyűrű nagy spektroszkópiai momentumú akirális szubsztituensei nem befolyásolják (39. ábra).²⁰



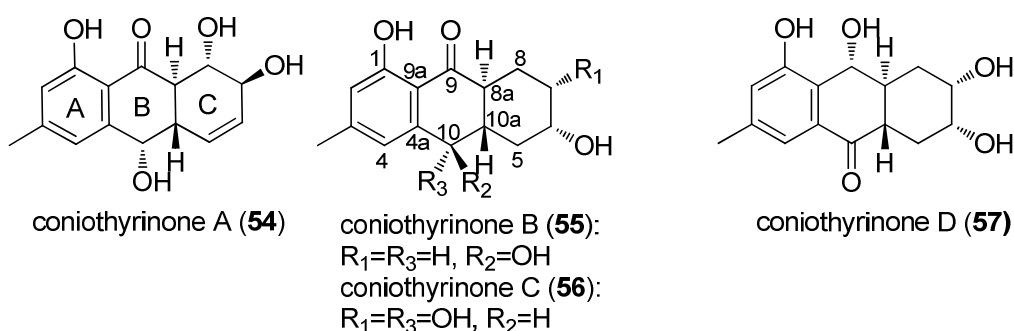
39. ábra A heterogyűrű helicitása és az $n-\pi^*$ CE előjele közötti korreláció (*S*)-flavanonban [(*S*)-**50**], (2*R*,3*R*)-3-hidroxiflavanonban [(2*R*,3*R*)-**51**], (*R*)-2-metilkroman-4-onban [(*R*)-**52**] és (*R*)-izoflavanonban [(*R*)-**53**].

A tetralon kromofor kiroptikai irodalmát áttekintve és az egyes származékokra TDDFT ECD számításokat végezve megállapítottuk, hogy a fentebb felsorolt kromoforokkal

dc_615_12

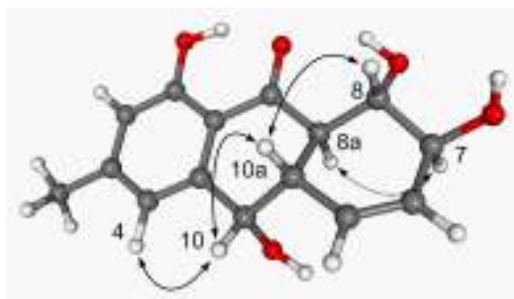
ellentétben a tetralon $n-\pi^*$ CE-ának előjele nem csak a kondenzált karbociklus, hanem a benzol gyűrű szubsztitúciójától is függ, és így TDDFT ECD számítások alkalmazása javasolt az optikailag aktív tetralon származékok abszolút konfigurációjának ECD vizsgálatára.²⁰

A optikailag aktív coniothyrinone A-D (**54-57**) tetralon származékokat Zhang és munkatársai izolálták a *Coniothyrium* sp. endofita gombából (40. ábra). Az abszolút konfigurációjukat az oldat konformerekre számolt TDDFT ECD spektrumaik alapján határoztuk meg, ami szintén lehetővé tette a B gyűrű helicitása és az $n-\pi^*$ CE előjele közötti összefüggés vizsgálatát (tetralon helicitási szabály).¹⁰⁶



40. ábra Coniothyrinone A-D (**54-57**) szerkezete.

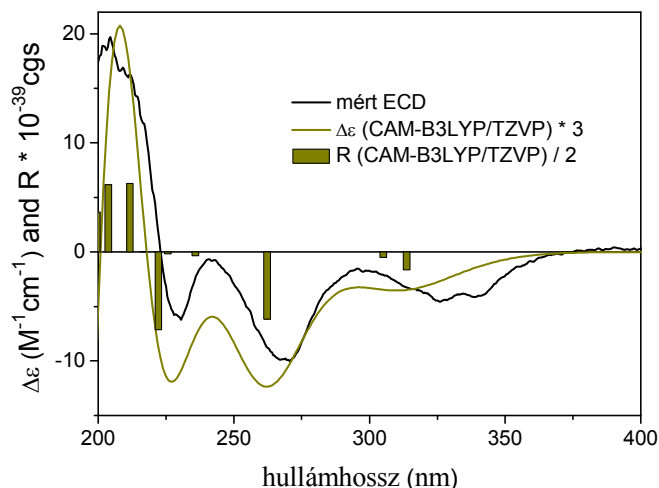
A coniothyrinone A (**54**) relatív konfigurációját NOE mérések és $^3J_{H,H}$ csatolási állandók alapján határoztuk meg, és a mért értékeket összevetettük a konformáció analízis során kapott konformerek szerkezetével. A H-7/H-8a és H-8/H-10a NOE effektusok a protonok 1,3-diaxiális térállására utaltak, míg a $^3J_{8,8a} = 10.3$ Hz, $^3J_{8a,10a} = 9.2$ Hz csatolási állandók az előbbiekkal összhangban a B és C gyűrűk *transz* anellációját mutatták. A legalacsonyabb energiájú DFT konformeren (64.8%) mért atomtávolságok és torziós szögek összhangban voltak a kísérleti NOE és csatolási állandó adatokkal (41. ábra).¹⁰⁶



41. ábra Coniothyrinone A (**54**) legalacsonyabb energiájú DFT optimált szerkezete (64.8%) és a mért karakterisztikus NOE effektusok; atomtávolságok: 2,45 Å H-4–H-10, 2,43 Å H-10–H-10a, 2,69 Å H-10a–H-8 és 2,51 Å H-8a–H-7.

dc_615_12

E vegyület ECD spektrumában négy fő átmenetet mértünk; negatívakat 326, 268 és 229 nm-nél és egy pozitívat 201 nm-nél (42. ábra). Az MMFF szintű konformációs analízis három konformert adott 21 kJ/mol energiatartományban, melyek B3LYP/6-31G(d) optimalása két konformert eredményezett 0.5% populáció fölött (64.8% és 34.8%). A két konformer csak az *axiális* 10-OH protonjának orientációjában tért el egymástól. A kondenzált karbociklus mindkettőben *M* helicitású volt negatív $\omega_{4a,10,10a,8a}$ torziós szöggel ($-24,3^\circ$ az alacsonyabb energiájú konformerre). A (7*S*,8*S*,8*aR*,10*S*,10*aS*) enantiomerre TZVP bázissal és három módszerrel (B3LYP, BH&HLYP, CAM-B3LYP) számolt TDDFT ECD spektrumok jó egyezést adtak az oldatban mért spektrummal. A legjobb egyezést a CAM-B3LYP módszer adta, mellyel kapott ECD görbét és rotátorerősségeket a 42. ábra mutatja.



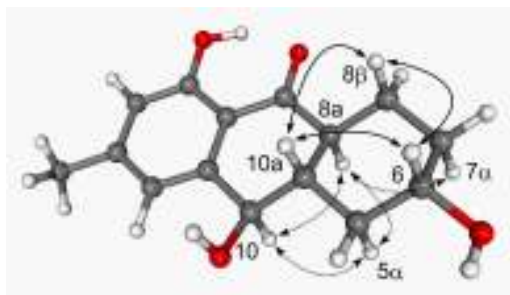
42. ábra Coniothyronine A (**54**) ECD spektruma acetonitrilben (fekete) és a CAM-B3LYP/TZVP módszerrel a (7*S*,8*S*,8*aR*,10*S*,10*aS*) enantiomer konformereire számolt, Boltzmann súlyozott spektrum (oliva). Az oszlopok az alacsonyabb energiájú konformerre számolt rotátorerősség értékeket mutatják.

Az ECD számolás eredménye alapján a (–)-coniothyronine A (**54**) abszolút konfigurációja (7*S*,8*S*,8*aR*,10*S*,10*aS*). Az ECD számolás azt is megmutatta, hogy az alacsony energiájú 326 nm-es széles ECD sáv két átfedő átmenettől származik 316 és 307 nm-nél (CAM-B3LYP), melyek közül az $n\text{-}\pi^*$ átmenet a 307 nm-es, míg a 316 nm-es egy $\pi\text{-}\pi^*$ átmenet. Ebben az esetben az átfedő $n\text{-}\pi^*$ és $\pi\text{-}\pi^*$ átmenetek azonos előjelűek voltak, így nem zavarták volna a tetralin helicitási szabály alkalmazását. A tetralin $n\text{-}\pi^*$ ECD átmenetének többnyire automatikusan a legalacsonyabb energiájú átmenetet veszik, ami ellentétes előjelű, átfedő $n\text{-}\pi^*$ és $\pi\text{-}\pi^*$ átmeneteknél hasonló esetben téves hozzárendeléshez vezethet.²⁰ Az $n\text{-}\pi^*$ és $\pi\text{-}\pi^*$ átmenetek átfedését vagy

dc_615_12

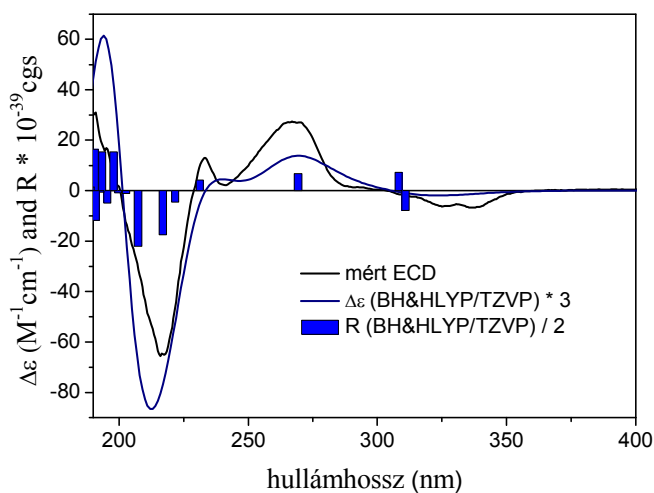
más szóval az $n\text{-}\pi^*$ átmenet hipszokróm eltolódását a karbonil oxigén atomjának a *peri* hidroxil csoporttal képzett hidrogénkötése okozza.

A coniothyronine B (**55**) 10-OH_{ekv} csoportja a 10a-H_{ax} hidrogénnel *cisz* térállású, amit a $^3J_{10,10a} = 11.8$ Hz csatolási állandó és 10-H_{ax} és 8a-H_{ax} között mért NOE effektus igazolt (43. ábra).



43. ábra Karakterisztikus NOE effektusok a coniothyronine B (**55**) legalacsonyabb energiájú konformerén bemutatva. Atomtávolságok: 2,65 Å H-10a–H-8β, 2,61 Å H-10a–H-6, 2,63 Å H-8β–H-6, 2,52 Å H-10–H-8a, 2,52 Å H-10–H-5α, 2,60 Å H-8a–H-5α és 2,63 Å for H-8a–H-7α.

A coniothyronine A-hoz hasonlóan a coniothyronine B (**55**) ECD spektruma negatív CE-t mutatott 337 nm-nél, de a nagyobb energiájú 267, 234 és 216 nm-es átmenetek ellentétes előjelűek voltak a coniothyronine A megfelelő átmeneteivel. A hat MMFF konformer DFT optimalása három konformert eredményezett 5% populáció felett, melyek elsősorban a 6-OH protonjának orientációjában tértek el egymástól és az aromás gyűrűvel kondenzált karbociklus mindegyikben *M* helicitású volt.



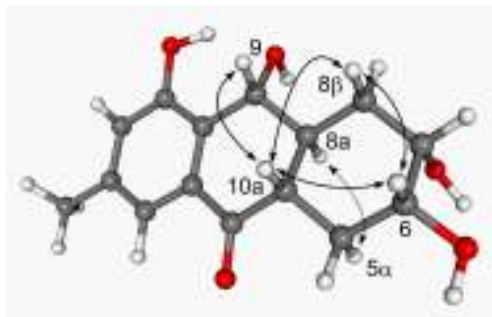
44. ábra A coniothyronine B (**55**) oldat ECD spektruma (fekete) és a (6*S*,8*aS*,10*R*,10*aS*)-enantiomerre számolt BH&HLYP/TZVP Boltzmann súlyozott ECD spektrum (kék). Az oszlopok a legalacsonyabb energiájú konformerre számolt rotátorerősség értékeket mutatják.

dc_615_12

A (6*S*,8*aS*,10*R*,10*aS*)-**55**-re számolt TDDFT ECD spektrumok jó egyezést adtak a mért oldat ECD spektrummal, melynek alapján a (–)-coniothyronone B (**55**) abszolút konfigurációja (6*S*,8*aS*,10*R*,10*aS*) (44. ábra). A C-8*a* anellációs pontot tekintve **54** és **55** homokirális annak ellenére, hogy a CIP jelölők ellentétesek a C-8*a* kiralitáscentrumra. A B gyűrű azonos *M* helicitásának köszönhető, hogy 300 nm fölött **54** és **55** egyaránt negatív CE-t adott. A C-10 benzil helyzetű kiralitáscentrum abszolút konfigurációja ellentétes az **54** és **55** származékokban, ami a 300 nm alatt közel tükörképi ECD spektrumaikban nyilvánul meg. A BH&HLYP/TZVP ECD számolás alapján a 337 nm-es negatív CE-t két ellentétes előjelű $n-\pi^*$ és $\pi-\pi^*$ átmenet határozza meg 311 és 308 nm-nél, ami a helicitási szabály biztonságos alkalmazását ECD számolás nélkül nem tenné lehetővé.

A coniothyronone C (**56**) ECD spektruma hasonló volt a coniothyronone A-hoz; negatív CE-t mértünk 326, 263 és 234 nm-nél és pozitívat 217 nm-nél. Ennek alapján megállapítható volt, hogy a coniothyronone C (**56**) és a coniothyronone A (**54**) a C-8*a*, C-10*a* és C-10 kiralitáscentrumokra nézve homokirális, és így az ismert relatív konfiguráció alapján a (–)-coniothyronone C (**56**) abszolút konfigurációja (6*R*,7*S*,8*aS*,10*S*,10*aS*).¹⁰⁶

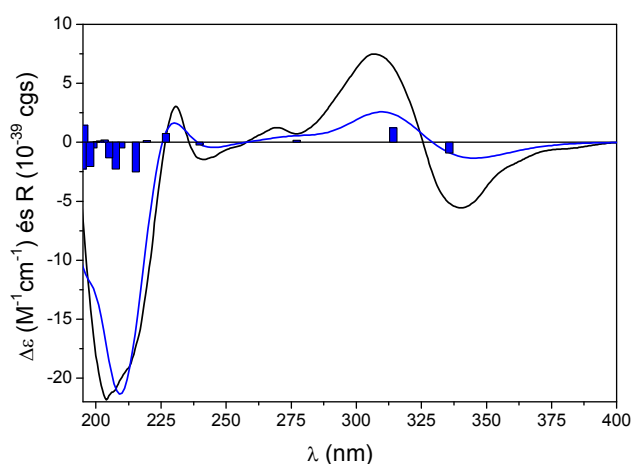
A coniothyronone D (**57**) esetén a H-10*a* NOE keresztesúcsokat adott 6-H, 8-H β és 9-H protonokkal és 6-H a 8-H β protonnal, melynek alapján megállapítottuk, hogy azonos oldalon helyezkednek el és axiális térállásúak (45. ábra). A $^3J_{8a,9} = 10$ Hz és $^3J_{8a,10a} = 12$ Hz csatolási állandók a csatoló protonok *transz-diaxiális* elrendeződését igazolták. A 7-H NOE effektust adott a 6-H és 8-H α protonokkal, ami a 7-H ekvatoriális térállását bizonyította. Ennek alapján a (6*R**,7*S**,8*aS**,9*R**,10*aS**) relatív konfigurációt rendelhattük a coniothyronone D-hez (**57**).



45. ábra A coniothyronone D (**57**) karakterisztikus NOE effektusai a legalacsonyabb energiájú számolt konformerén. Atomtávolságok: 2,63 Å H-10*a*–H-9, 2,63 Å H-10*a*–H-8 β , 2,65 Å H-10*a*–H-6, 2,63 Å H-8 β –H-6, 2,62 Å H-8*a*–H-5 α .

dc_615_12

A coniothyronone D (**57**) ECD spektruma teljesen eltérő volt **54-56** spektrumaitól, ami részben annak tulajdonítható, hogy a coniothyronone D-től eltérően az **54-56** származékok esetén az 1-OH stabil hidrogénkötést képez a karbonil oxigénnel (46. ábra). E hidrogénkötés hiánya miatt a coniothyronone D (**57**) ECD spektrumában a két legkisebb energiájú $n-\pi^*$ és $\pi-\pi^*$ átmenet jelentős hullámhosszkülönbséggel, elkülönülve jelenik meg. Az $n-\pi^*$ átmenetet a 340 nm-es negatív CE-hoz, a $\pi-\pi^*$ átmenetet pedig a 306 nm-es pozitív CE-hoz rendelhetjük hozzá. A (6*R*,7*S*,8*aS*,9*R*,10*aS*)-**57** MMFF konformereinek DFT optimalása két konformert (66.7% és 22.8%) eredményezett 5%-os populáció felett, melyek benzol gyűrűvel kondenzált karbociklusa *M* helicitású volt, és csak a 6-OH orientációjában tértek el egymástól.



46. ábra A coniothyronone D (**57**) ECD spektruma acetonnitrilben (fekete) és a (6*R*,7*S*,8*aS*,9*R*,10*aS*)-**57**-re számolt Boltzmann súlyozott BH&HLYP/TZVP spektrum (kék). Az oszlopok a legalacsonyabb energiájú konformerre számolt rotátorerősség értékeket mutatják.

A TDDFT ECD spektrumokat három különböző módszerrel számoltuk, melyek következetesen a mért spektrummal azonosnak bizonyultak. A BH&HLYP/TZVP módszer adta a legjobb egyezést, melynek alapján a (–)-coniothyronone D (**57**) abszolút konfigurációja (6*R*,7*S*,8*aS*,9*R*,10*aS*).¹⁰⁶

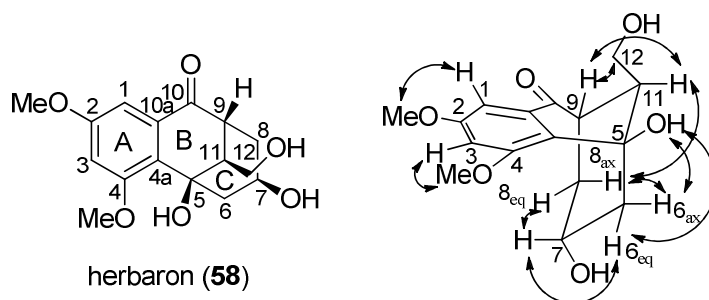
A coniothyronone A-D (**54-57**) származékokban a *transz* anellált C gyűrűnek köszönhetően a különbözően szubsztituált tetralon kromofor konformációja rögzített. Mind a négy vegyületben a kondenzált B gyűrű *M* helicitású és ez negatív CE-ban tükröződött a legkisebb energiájú ECD átmenetre, ami jó egyezést mutatott Evidente és munkatársai eredményeivel.¹⁰⁷ Ennek ellenére az ECD számítások megmutatták, hogy az **54-56** származékokban az $n-\pi^*$ és a $\pi-\pi^*$ átmenetek átfednek, ami bizonytalaná teszi a helicitási szabály alkalmazását. Ezzel ellentétben coniothyronone D (**57**) esetén a

dc_615_12

karbonil oxigén nem tud intramolekuláris hidrogénkötést létesíteni a fenolos hidroxil csoporttal, és így a legkisebb energiájú CE csak az $n-\pi^*$ átmenettől származik, ami lehetővé teszi a helicitási szabály biztonságos alkalmazását.

3.1.6. Tetralon kromofor vizsgálata a herbaron természetes anyagban

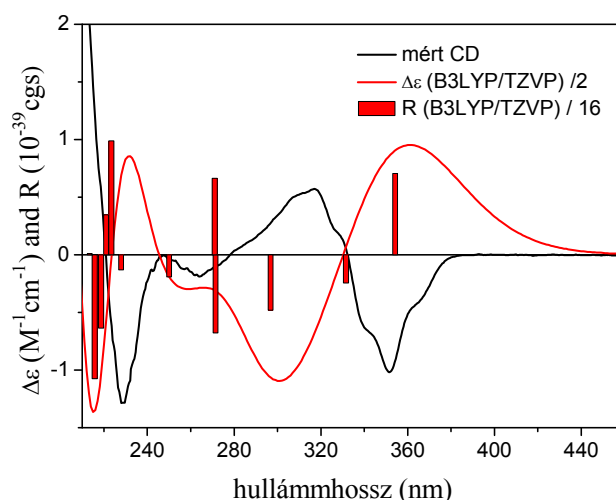
A herbaron (**58**) természetes anyagot (47. ábra) a *Torula herbarum* gombából izolálták, amit a *Notarchus leachii cirrosus* Stimpson tengeri csiga zsigereiből tenyésztettek ki.¹⁰⁸ Az áthidalt triciklusos vázat tartalmazó herbaron A és B gyűrűje egy tetralon kromofort alkot, melynek alacsony energiájú $n-\pi^*$ átmenetét a B gyűrű helicitása határozza meg. A B gyűrű helicitása ugyanakkor a C-5 és C-9 anellációs pontok abszolút konfigurációjától függ. A herbaron (**58**) ($5S^*,7S^*,9S^*,11R^*$) relatív konfigurációját a mért NOE effektusok és $^3J_{H,H}$ csatolási állandók alapján határoztuk meg (47. ábra).



47. ábra A herbaron (**58**) természetes anyag szerkezete és karakterisztikus NOE effektusai.

Az ($5S,7S,9S,11R$)-**58** 69 MMFF konformerét B3LYP/6-31G(d) szinten újra optimalva hat konformert kaptunk 1% populáció felett, melyek B gyűrűjét *P* helicitású konformációban rögzítette az áthidalt gyűrűrendszer. A hat ($5S,7S,9S,11R$) konfigurációjú konformerre különböző módszerekkel (B3LYP, BH&HLYP, PBE0) számolt Boltzmann súlyozott ECD spektrumok a kísérleti ECD görbével tükörképi spektrumot adtak, melynek alapján (+)-(5*R*,7*R*,9*R*,11*S*)-ként határoztuk meg a herbaron (**58**) abszolút konfigurációját (48. ábra).¹⁰⁸ Az ECD számítások szintén megmutatták, hogy a 351 nm-hez tartozó negatív CE tisztán $n-\pi^*$ eredetű, ami a coniothyronone D-hez (**57**) hasonlóan annak köszönhető, hogy a tetralon kromofor karbonil oxigénje nem tud intramolekuláris hidrogénkötésben részt venni. A 317 nm-nél lévő pozitív CE két pozitív $\pi-\pi^*$ ECD átmenet eredője. Az $n-\pi^*$ CE tehát egyértelműen azonosítható, és a herbaron negatív mért $n-\pi^*$ CE-a *M* helicitású B gyűrűtől származik.

dc_615_12



48. ábra Herbaron (**58**) acetonitrilben mért ECD spektruma (fekete) és az (5*S*,7*S*,9*S*,11*R*)-**58**-ra számolt, Boltzmann súlyozott B3LYP/TZVP ECD spektrum (piros). Az oszlopok a legalacsonyabb energiájú konformerre számolt rotátorerősség értékeket mutatják.

3.2. Szilárd fázisú TDDFT ECD módszer kidolgozása és alkalmazása

3.2.1. Szilárd fázisú TDDFT ECD módszer alapelve és alkalmazása természetes anyagokra

Egy konformációsán flexibilis vegyület oldatban mért ECD spektruma az oldatban jelenlévő konformerek ECD spektrumainak populációkkal súlyozott összegeként jön létre. A konformerekre épülő ECD számítások megbízhatóságát ezért elsősorban az határozza meg, hogy a konformáció analízis mennyire jól tudja azonosítani az oldatban lévő fő konformereket és azok relatív energiája által meghatározott populációkat. A konformáció analízis többnyire az ECD számolás leginkább idő- és gépigényes része, ami ráadásul jelentős pontatlanságot hordozhat. A pontatlanság származhat onnan, hogy a DFT módszer nem pontosan becsli a populációkat, illetve egy vagy több meghatározó konformer nem kerül be a rotátorerősség számításához használt konformerek közé (>3% populáció). Komplexképzésre erősen hajlamos oldószereknel (pl. DMSO) a gázfázisú konformerek sorrendje jelentősen eltérhet az oldószerben lévő konformerek arányától, melynek következtében a szokásos molekulamechanikai szinten alkalmazott energiaablakot többszörösére kell növelnünk ahhoz, hogy esélyünk legyen az oldat fázisban gyakori konformereket megkapni. Ez flexibilis molekulák esetén sokszorosára növelheti a konformerek számát.

A mikrokristályos anyagról mért szilárd fázisú ECD spektrum a kristályban lévő rögzített konformációjú molekulától származik, és így az ECD számolásánál csak ezt az

dc_615_12

egyetlen konformert kell figyelembe venni, melynek a térszerkezete (atomok koordinátái, relatív konfiguráció) a röntgendiffrakciós vizsgálat révén rendelkezésünkre áll. Az ECD spektrum számolásához ezen konformer röntgendiffrakciós koordinátáit használjuk, így a mért és a számoláshoz használt konformációs izomer megegyezik, és a konformációanalízis feleslegessé válik. Az oldatban konformációsan flexibilis molekulákat is biztonsággal vizsgálhatjuk, mivel nem kell számolnunk a konformációs egyensúllyal. A szilárd fázisban és oldatban felvett ECD spektrumok összehasonlítása azt is megmutatja, hogy a szilárd fázisban a termodinamikailag legkedvezőbb konformáció valósul-e meg. A kristályosodás során ugyanis a molekulák megfelelő illeszkedésének elérése érdekében gyakran nem a legalacsonyabb energiájú konformer kristályosodik az oldatból. A szilárd fázisban mért ECD-vel olyan vegyületek sztereokémiáját is biztonsággal meghatározhatjuk, melyek oldatban egyensúlyi tautomerek és/vagy diasztereomerek formájában vannak jelen. A szilárd fázisú ECD spektrum méréséhez a vizsgált kromofortól függően 30-250 µg mennyiségű mintára van szükség, ami a kis mennyiségben (gyakran 1-2 mg) izolált természetes anyagok vizsgálatánál igen nagy előnyt jelent. Összehasonlításképpen kis molekulatömegű szerves vegyületek oldat VCD spektrumának méréséhez általában 5-10 mg körüli anyag szükséges, ami nem mindig elérhető.

A szilárd fázisú ECD módszer alkalmazásának feltételei:

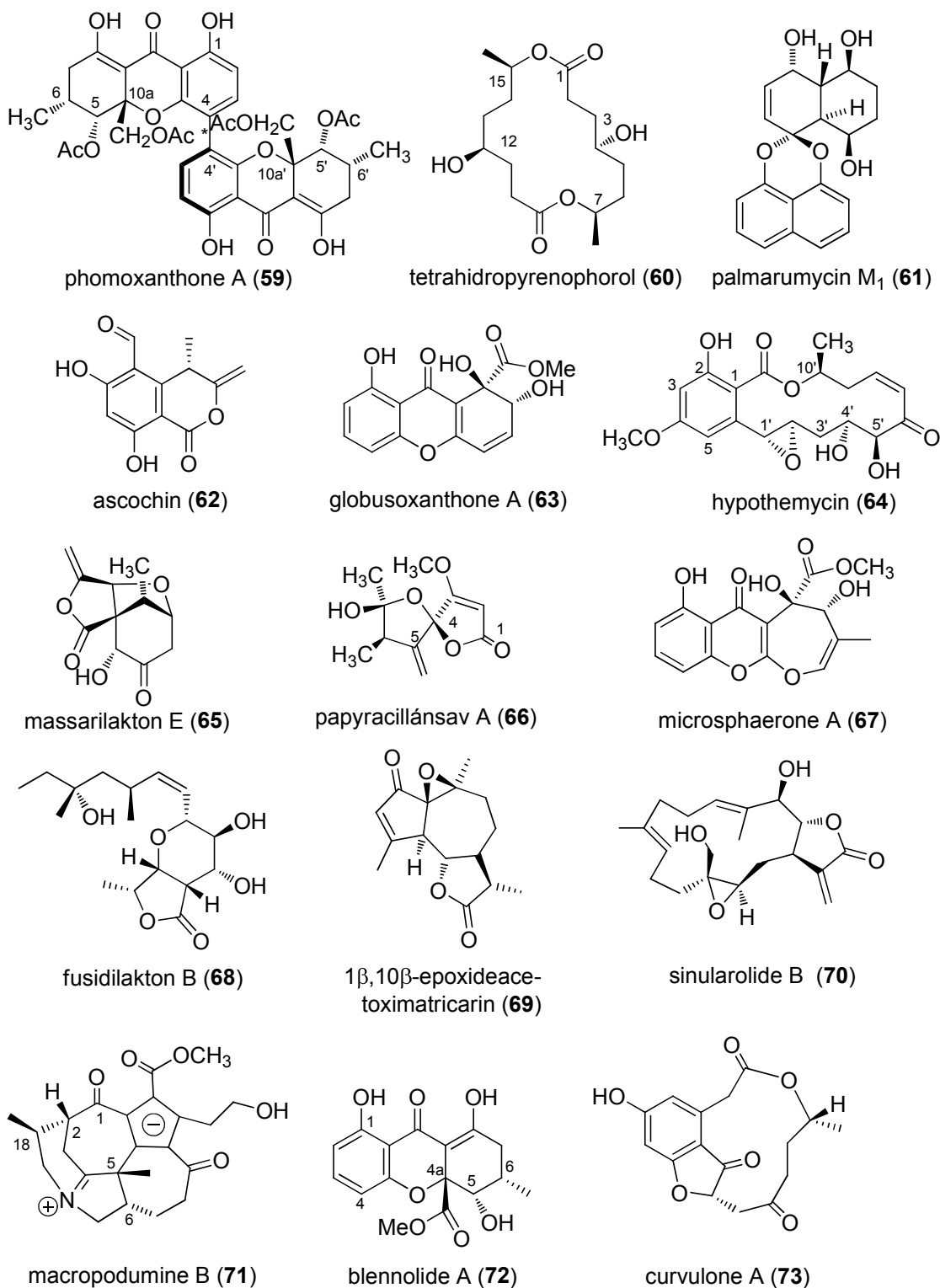
- 1) a kristályos minta röntgendiffrakciós szerkezetét ismernünk kell.
- 2) technikailag biztosítani kell a KCl vagy KBr pasztillában a makroszkópikus hozzájárulásoktól mentes ECD spektrum mérését.
- 3) a szilárd fázisú ECD-nek molekuláris eredetűnek kell lennie, minimális inter- vagy szupramolekuláris hozzájárulással.

Ha a vizsgált vegyületekben nehéz atom (pl. Br, S) van, a röntgendiffrakciós vizsgálat közvetlenül megadja a vizsgált vegyület abszolút konfigurációját. A természetes anyagok jelentős része azonban csak H, C, O és N atomokat tartalmaz, és a röntgendiffrakcióval az esetek többségében csak a relatív és nem az abszolút konfigurációt határozhatjuk meg. Meg kell említeni, hogy kiváló minőségű egykristály és megfelelő adatgyűjtés esetén napjainkban már O vagy F atom jelenléte is elegendő lehet az abszolút konfiguráció röntgendiffrakcióval történő meghatározásához.

A Cambridge CSD adatbázisban 2010 márciusáig közel 8000 királis pontcsoportba tartozó vegyület röntgendiffrakcióval meghatározott abszolút konfigurációja található meg (az adatbázis összesen 68600 királis vegyület röntgendiffrakciós szerkezetét

dc_615_12

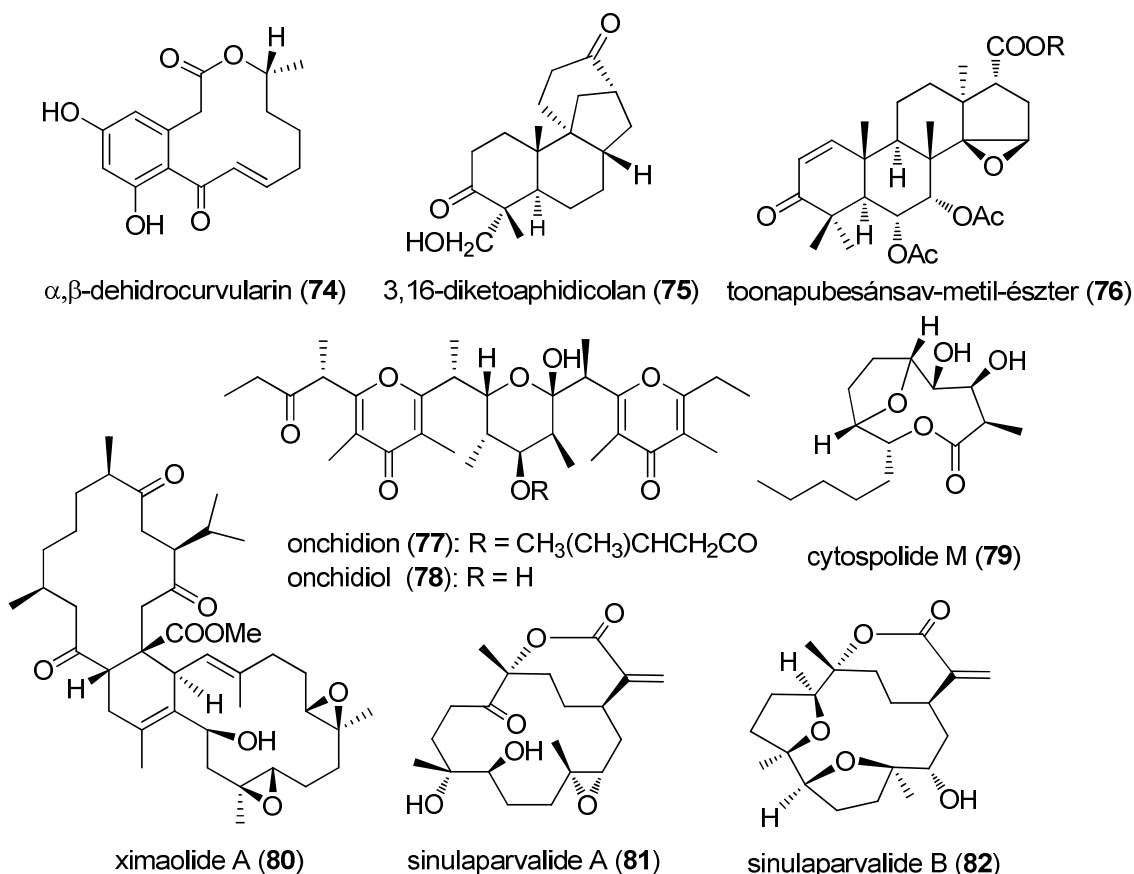
tartalmazza), melyből mindössze 586 vegyület tartalmazott csak „könnyű atomokat”, H, C, O és N atomokat, és 51 vegyület H, C, O, N és F atomokat.



49. ábra Phomoxanthone A (59),¹⁰⁹ tetrahydropyrenophorol (60),¹¹⁰ palmarumycin M₁ (61),¹¹¹ ascochin (62),⁹¹ globusoxanthone A (63),¹¹² hypothemycin (64),¹¹³ massarilakton E (65),¹¹⁴ papyracillánsav A (66),¹¹¹ microsphaerone A (67),¹¹⁵ fusidilakton B (68),¹¹⁶ 1β,10β-epoxideacetoximatricarin (69),¹¹⁷ sinularolide B (70),¹¹⁸ macropodumine B (71),¹¹⁹ blennolide A (72),¹²⁰ curvulone A (73)¹²¹ természetes anyagok szerkezete, melyek abszolút konfigurációját szilárd fázisú ECD módszerrel határoztuk meg.

dc_615_12

A Dictionary of Natural Products-ban 2010-ben 226.500 bejegyzés volt található természetes anyagokra,¹²² melyekből csak 15.500 (kevesebb, mint 7%) tartalmazott oxigéntől és nitrogéntől eltérő heteroatomot. Ezen adatok alapján jelentős mozgástér van a szilárd fázisú ECD módszer alkalmazásával történő abszolút konfiguráció meghatározásra az ismert röntgendiffrakciós szerkezetű vegyületek körében. A Paderborni és Pisai Egyetemekkel, valamint a shanghai-i Materia Medica Intézettel együttműködve 2005 óta 24 különböző kromoforokat tartalmazó természetes anyag abszolút konfigurációját határoztuk meg e módszerrel (49. és 50. ábra). A vizsgált szerkezetek között találhatók flexibilis vegyületek [pl. tetrahidropirenophorol (60), fusidilakton B (68), hypothemycin (64), onchidione (77), ximaolide A (80)], ikerionos természetes anyagok [macropodumine B (71)] és oldatban tautomer és diasztereomer egyensúlyt mutató vegyületek is [papyracillánsav (66)].



50. ábra α,β -dehidrocurvularin (74),¹²¹ 3,16-diketoaphidicolan (75),¹²³ toonapubesánsav metil észter (76),¹²⁴ onchidinon (77),¹²⁵ onchidiol (78),¹²⁵ cytospolide (79),¹²⁶ ximaolide A (80),¹²⁷ sinularparvalide A (81),¹²⁷ sinularparvalide B (82)¹²⁷ természetes anyagok szerkezete, melyek abszolút konfigurációját szilárd fázisú ECD módszerrel határoztuk meg.

dc_615_12

A szilárd fázisú ECD módszerrel történő abszolút konfiguráció meghatározás lépései:

- 1) Az izolált vagy szintetikus származék konstitúciójának és relatív konfigurációjának meghatározása.
- 2) Röntgendiffrakciós vizsgálatra alkalmas egykristály növesztése.
- 3) Röntgendiffrakciós vizsgálat.
- 4) Mikrokristályos szilárd fázisú ECD spektrum mérése KCl pasztilla formájában és összehasonlítása az oldószer(ek)ben mért spektrummal.
- 5) A röntgenszerkezet hidrogén atomjainak DFT optimálása.
- 6) Rotátorerősség értékek számítása különböző DFT bázisokkal és módszerekkel.
- 7) ECD spektrumok generálása a rotátorerősség adatokra illesztett Gauss görbék összegeként.
- 8) A mért szilárd fázisú és a számolt TDDFT ECD spektrumok összehasonlítása.

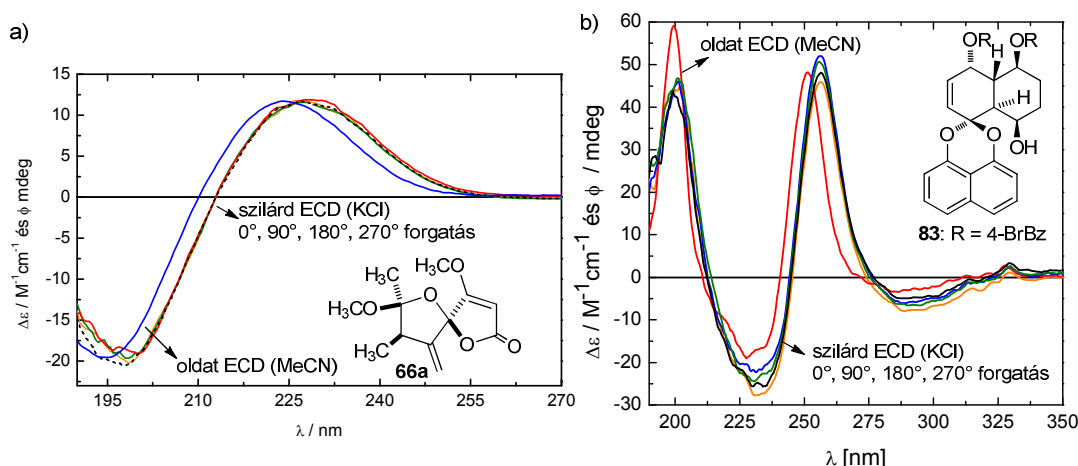
A módszer alkalmazhatóságára és korlátaira vonatkozó tapasztalatokat a közelmúltban egy könyvfejezetben¹²⁸ és egy összefoglaló közleményben¹²⁹ részletesen ismertettük. A módszer szemléltetésére ezért az alábbiakban csak néhány jellemző példát mutatok be.

3.2.2. Mikrokristályos szilárd fázisú ECD mérés

A szilárd fázisú ECD spektrumok felvételét KBr, KCl, CsI pasztillában, egykristályként, Nujol szuszpenzióban, diffúz vagy totál reflektancia módszerrel és film formájában lehetséges elvégezni.^{129, 130} A fenti módszerek közül a pasztillában történő mérést használtuk a vizsgálatainknál, és mátrixként elsősorban KCl-ot alkalmaztunk, mivel e közegben akár 180 nm-ig is tudtunk mérni, szemben az irodalomban gyakrabban használt KBr pasztilla 220 nm-es méréshatárával. Ez abból a szempontból is előnyös volt, hogy a vizsgálandó vegyületeinkben gyakran olyan kromoforok (pl. lakton) voltak, melyek karakterisztikus ECD átmenetei 220 nm környéken jelentek meg, és mérésük elengedhetetlen volt az abszolút konfiguráció azonosításához. A mérésekhez optimalizáltuk a KCl és a minta mennyiségét, és a KCl szemcseméretét. A pasztilla készítéséhez ~180-250 mg KCl-ot ($\geq 99,999\%$ Fluka, 100 °C-on kihevítve) és a kromofortól függően 30-250 μg mintát használtunk, melyet egy Perkin-Elmer rezgőmalomban összeőröltünk és homogenizáltunk, majd ebből 10 tonna nyomással 5-10 perc alatt átlátszó pasztillát préseltünk. A mintának és a mátrixnak is kis szemcseméretűnek és egyenletes eloszlásúnak kell lennie, hogy minimálisra csökkentsük a felülethatárokon a diffúz reflexiót. A lehető legkisebb mennyiségű, de

dc_615_12

még elfogadható ECD jelet adó mintamennyiséget használtuk, hogy csökkentsük az abszorpció szélesedést és biztosítsuk a lineáris összefüggést a minta koncentráció és az ECD jel között. A KCl higroszkópos anyag, ezért a méréseket a pasztilla elkészítése után azonnal el kell végezni. A diffúz reflexió csökkentésére a pasztillát a lehető legközelebb helyeztük a fotoelektronsokszorozó detektorhoz.



51. ábra Papyracillánsav-metil-acetál (**66a**, a) és palmarumycin M₁ 4,5-bisz(4-brómbenzoát) (**83**, b) oldat és szilárd ECD spektrumai. A szilárd ECD spektrumokat KCl pasztillaként, a z tengely körüli négy forgatással mértük.

Nem megfelelő mintaelőkészítés esetén a makroszkópos anizotrópiától származó hozzájárulások, a lineáris dikroizmus (LD) és cirkuláris kettőstörés (LB), meghamisíthatják a kromofortól származó ECD spektrumot.^{130, 131} A makroszkópikus anizotrópia hozzájárulásoknak van mind forgatásfüggő és forgatástól független részük, melyek jelenlétét a minta forgatásával a beeső fény tengelye (z tengely) mentén és hátoldali méréssel (180°-os forgatás a függőleges y tengely mentén) ellenőrizhetünk. Ha a pasztilla forgatásával kapott ECD spektrumok lényegesen eltérőek, pl. ellentétes Cotton effektust (CE-t) adnak egy adott átmenetre, az arra utal, hogy a makroszkópikus hozzájárulások nem elhanyagolhatóak. A szilárd fázisú méréseknél a 90°-os z tengely menti forgatásokkal és a hátoldali méréssel öt ECD spektrumot vettünk fel és hasonlítottunk össze a makroszkópikus anizotrópia hozzájárulás ellenőrzésére. A legtöbb esetben a forgatásnak elhanyagolható hatása volt. Ezt szemléltetik az 51a. ábrán a papyracillánsav származék (**66a**) z tengely menti 90°-os forgatásával kapott ECD spektrumok, melyek közel azonosak és az oldat ECD spektrumtól sem térnek el számottevően. Ha a pasztilla forgatásával némi eltérést észleltünk a spektrumok között,

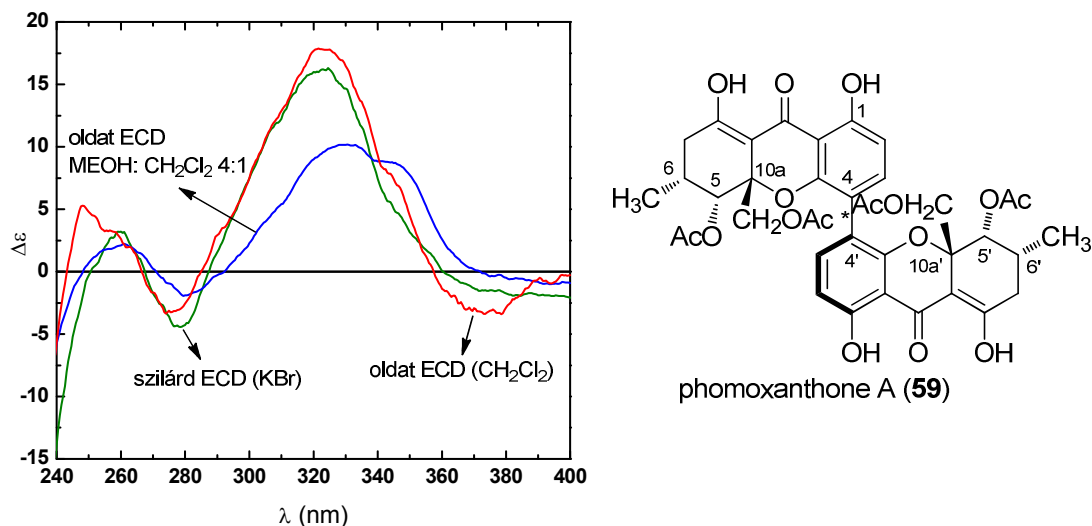
dc_615_12

az 90°-os periodicitást mutatott, miként azt a **83** palmarumycin M₁ 4,5-bisz(4-brómbenzoát) KCl-os spektrumai mutatják (51b. ábra).¹¹¹

3.2.3. A szilárd fázisú TDDFT-ECD módszer alkalmazása konformációsan flexibilis természetes anyagok abszolút konfigurációjának meghatározására: phomoxanthone A,¹⁰⁹ tetrahidropyrenophorol,¹¹⁰ ximaolide A,¹²⁷ onchidion¹²⁵ és onchidiol.¹²⁵

A vizsgálatainkhoz olyan konformációsan flexibilis természetes anyagokat választottunk, melyeknél az oldat TDDFT-ECD számítás túlságosan időigényes lett volna, illetve jelentős bizonytalanságot hordozott volna az ECD számításokhoz felhasznált oldat konformerek és populációk azonosítása miatt.

A phomoxanthone A (**59**) a *Phomopsis* sp. endofita gombából izolált xanton homodimer származék abszolút konfigurációjának meghatározására alkalmaztuk először a szilárd fázisú ECD módszert (49. ábra).¹⁰⁹ E molekulának a centrális kiralitáselemek mellett axiális kiralitása is van a C-4–C-4' biaril tengely menti gátolt rotáció miatt. Egykristály röntgendiffrakciós vizsgálata alapján az (aS*,5R*,6R*,10aR*,5'R*,6'R*,10a'R*) relatív konfigurációt rendeltünk a molekulához, és az abszolút konfigurációt a szilárd fázisú ECD vizsgálatok alapján határoztuk meg. A KBr pasztillaként mért szilárd fázisú ECD jó egyezést adott a diklórmétánban mért oldat spektrummal, de jelentősen eltérő volt a MeOH/CH₂Cl₂ 4:1-ben mérttől (52. ábra).



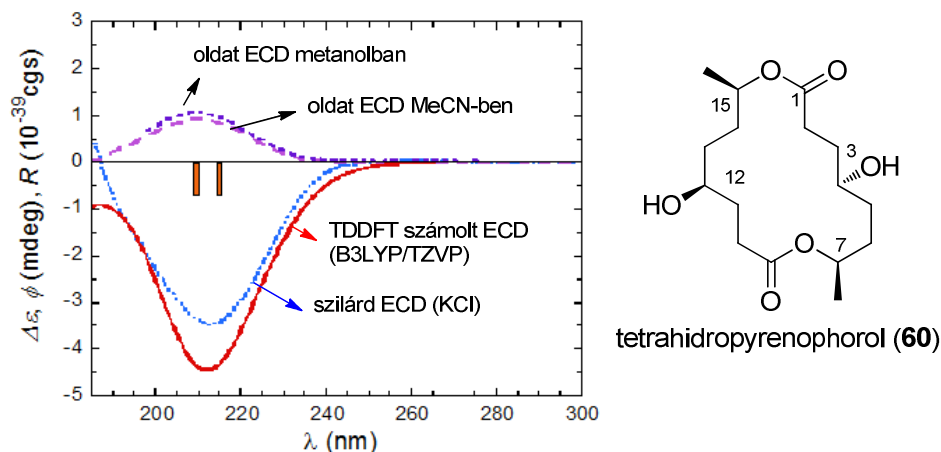
52. ábra Phomoxanthone A (**59**) oldat és szilárd fázisú ECD spektrumai és szerkezete.

Modellvegyületeken végzett ECD számításokkal igazoltuk, hogy a phomoxanthone A ECD spektrumát döntően az axiális kiralitáselem – azaz a biaril tengely torziós szöge – határozza meg. Ezt figyelembe véve a mért szilárd fázisú (KBr) és a röntgen koordinátákra számolt ECD spektrum összehasonlításával az axiális kiralitáselem

dc_615_12

abszolút konfigurációját határoztuk meg, ami a relatív konfiguráció ismeretében megadta a kiralitáscentrumok abszolút konfigurációját is. Az (aS) axiális kiralitású enantiomer röntgenszerkezetére a BDZDO/MCDSPD programcsomaggal számolt ECD jó egyezést mutatott a mért szilárd fázisú ECD spektrummal, melynek alapján a phomoxanthone abszolút konfigurációja (aS,5*R*,6*R*,10a*R*,5'*R*,6'*R*,10a'*R*).¹⁰⁹

A 16 tagú lakton gyűrűt tartalmazó tetrahidropyrenophorol (**60**) a Paderborni Egyetem kutatói izolálták a *Phoma* sp. endofita gombából (53. ábra).¹¹⁰ Az egykristály röntgendiffrakciós vizsgálata megadta a négy kiralitáscentrum relatív konfigurációját és a kristályban rögzített konformációs izomer szerkezetét, de nem határozta meg az abszolút konfigurációt. A molekula konformációsan igen mozgékony, amit igazolt az, hogy az AM1 szintű konformációanalízissel 2 kcal/mol tartományban 30, 3 kcal/mol tartományban 60 konformációs izomert találtunk. Ez túlságosan sok volt ahhoz, hogy az oldatban lévő konformerekre számolva biztonsággal meghatározhassuk a molekula abszolút konfigurációját. A röntgenszerkezetnek megfelelő konformer csak a 13-ik legalacsonyabb energiájú AM1 konformer volt, melynek csak 1,2 kcal/mollal volt nagyobb az energiája az abszolút minimumnál. Ezzel összhangban az acetonitrilben és metanolban mért oldat ECD spektrumok a KCl pasztillaként mérttel ellentétes előjelű CE-t adtak 210 nm körül a lakton karbonil $n-\pi^*$ átmenetére (53. ábra).



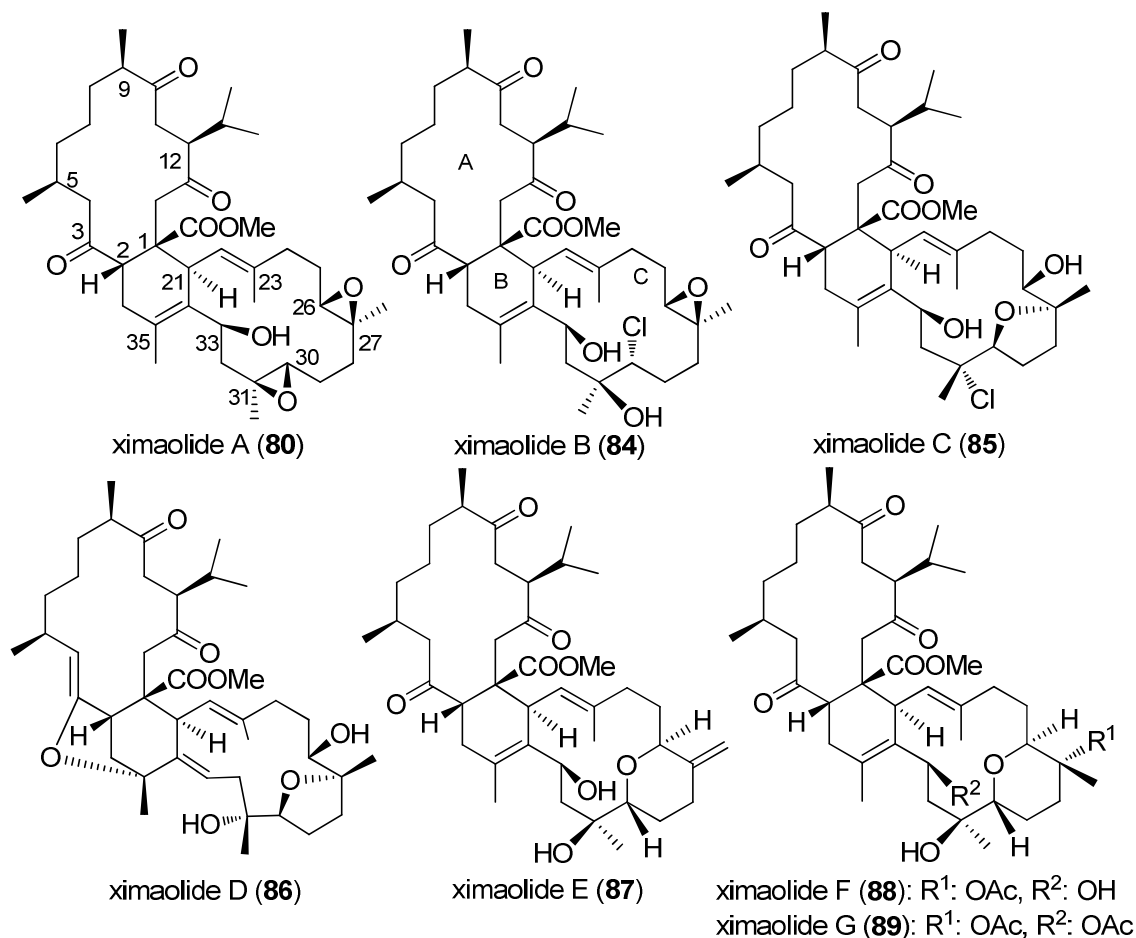
53. ábra Tetrahidropyrenophorol (**60**) ECD spektrumai oldatban és szilárd fázisban összehasonlítva B3LYP/TZVP számolt spektrummal.

Ez azt mutatta, hogy az egykristályban rögzült konformációs izomer az oldatban már nem meghatározó, és az oldatban mért ECD a többi konformációs izomer hozzájárulásától származik. A (4*S*,7*R*,12*S*,15*R*)-enantiomerre számolt TDDFT ECD spektrum jó egyezést adott a KCl-ban mért szilárd fázisú spektrummal, melynek alapján

dc_615_12

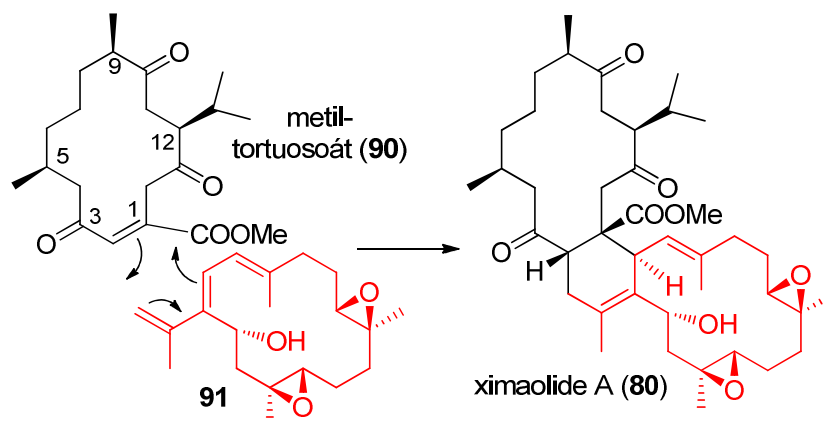
a kiralitáscentrumokhoz a megfelelő abszolút konfigurációt biztonsággal hozzárendelhettük (53. ábra).¹¹⁰

A ximaolide A-F (**80**, **84-89**) természetes anyagok a bisz-cembranoidok családjába tartozó, konformációsan flexibilis, nagy molekulatömegű vegyületek, melyeket a hainan-i *Sarcophyton tortusum* korallból izoláltak,^{132, 133} és bioszintézisük során két diterpén Diels-Alder cikloaddíciójával keletkeznek (54. ábra). A ximaolide A (**80**) például a metil-tortuosoát dienofil (**90**)¹³⁰ és **91**¹³⁴ diterpén dién Diels-Alder reakciójában keletkezik (55. ábra). A Diels-Alder reakcióban kialakuló B ciklohexén gyűrűben, ami a két diterpén egységet (A és C gyűrűk) összeköti, három kiralitáscentrum alakul ki sztereoszelektíven. A ximaolide A (**80**) és E (**87**) szerkezetét egykristály röntgendiffrakcióval vizsgálták,¹³² de csak a relatív konfigurációjukat közölték, és így a ximaolide A-F (**80**, **84-89**) és prekursoraik abszolút konfigurációit nem tudták meghatározni. Hasonló módon a rokon szerkezetű metil izosartortuorát,¹³⁵ metil-tortuorát A, B¹³⁶ és nyaolide¹³⁷ bisz-cembranoidok egykristály röntgendiffrakciós vizsgálata csak a relatív konfiguráció meghatározását tette lehetővé.



54. ábra Ximaolide A-F (**80**, **84-89**) természetes anyagok szerkezete.

dc_615_12

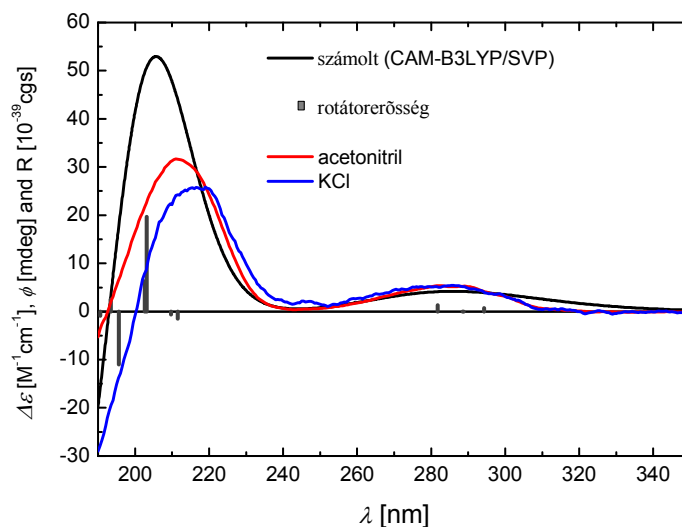


55. ábra Ximaolide A (**80**) bioszintézise a metil tortuosóat dienofil (**90**) és a **91** diterpén dién Diels-Alder reakciójában.

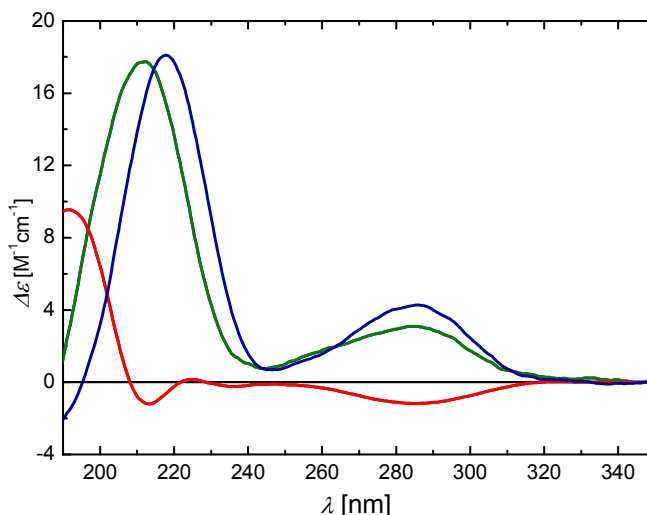
E vegyületek említésre méltó citotoxikus aktivitása¹³⁶ és a nagy számú, ismeretlen sztereokémiájú, rokon szerkezetű származék szerkezetének tisztázása szükségessé tette az abszolút konfigurációjuk meghatározását. Eddig közel 20 bisz-cembranoid származék előfordulását közölték a *Sarcophyton* három fajából (*S. tortuosum*, *S. latum*, and *S. glaucum*),^{130,134-137} de abszolút konfigurációt csak a metil-szarkóat¹³⁸ és a bisglaucolide¹³⁹ esetén határoztak meg a bennük lévő két enon kromofor exciton csatolt ECD kölcsönhatása alapján. Ez a megközelítés a ximaolide származékok esetén azonban nem lehetséges, hiszen nincs bennük enon kromofor. A módosított Mosher NMR módszer alkalmazása a ximaolide E származékon szintén nem vezetett eredményre.¹³⁰

A ximaolide A (**80**) oldat ECD spektruma két széles pozitív CE-ú sávot mutatott 282 (három átfedő $n-\pi^*$ átmenet) és 211 nm-nél, és egy negatív sávot 190 nm alatt (56. ábra). A 18 μg mintát és 250 mg KCl-t tartalmazó pasztillával felvett szilárd fázisú ECD spektrumban az oldatban mérthez hasonló ECD átmenetek jelentkeztek, ami arra utalt, hogy a kromoforok között a szilárd fázisban az intermolekuláris kölcsönhatása nem jelentős.¹⁴⁰ A szilárd fázisú TDDFT módszerünk protokolljának megfelelően a röntgen szerkezet hidrogénjeit B3LYP/6-31G(d) szinten újra optimáltuk, majd az így kapott szerkezetre különböző módszerekkel (B3LYP, CAM-B3LYP, BH&HLYP) és bázisokkal (SV, SVP) rotátorerősséget és ECD spektrumot számoltunk. Az 56. ábra az (1*S*,2*S*,5*S*,9*R*,12*S*,21*S*,26*S*,27*S*,30*S*,31*S*,33*S*)-**80** CAM-B3LYP/SVP módszerrel számolt ECD spektrumát mutatja. A mért ECD spektrumokkal való egyezés alapján a (+)-ximaolide A abszolút konfigurációja (1*S*,2*S*,5*S*,9*R*,12*S*,21*S*,26*S*,27*S*,30*S*,31*S*,33*S*).¹²⁷ A számolás azt is megmutatta, hogy a 280 nm-nél lévő sáv három keton $n-\pi^*$ átmenettől származik, míg az intenzívebb 211 nm-es sáv egy $\pi-\pi^*$ átmenet eredménye.

dc_615_12



56. ábra Ximaolide A (**80**) oldat (acetonitril, piros) és szilárd fázisú (KCl, kék) ECD spektrumai az (1*S*,2*S*,5*S*,9*R*,12*S*,21*S*,26*S*,27*S*,30*S*,31*S*,33*S*)-**80** röntgen szerkezetére számolt CAM-B3LYP/SVP (fekete) spektrummal összehasonlítva. Az oszlopok a számolt rotátorerősség értékeket jelölik.



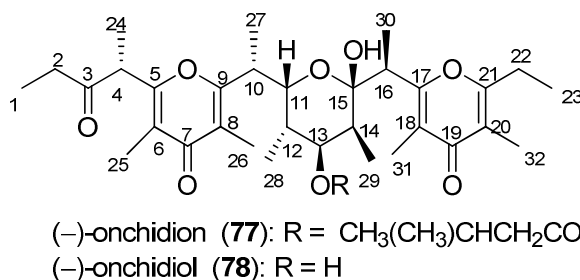
57. ábra Ximaolide B (**84**, zöld), D (**86**, piros) és E (**87**, kék) ECD spektrumai acetonitrilben.

A szilárd fázisú módszer révén egyetlen konformerre kellett ECD számítást végezni, ami jelentősen meggyorsította a számítást és kiküszöbölte az oldat módszer esetén a különböző ECD spektrumot adó konformációs izomerek okozta hibalehetőséget. A ximaolide A MMFF konformációs analízise 9 konformert eredményezett 11 kJ/mol és 21-t 21 kJ/mol tartományban. Figyelembe véve a ximaolide A nagy molekulatömegét ezen konformerek DFT optimalása igen időigényes lett volna és az így kapott konformerek populációi is jelentős bizonytalanságot hordoztak volna. A ximaolide A abszolút konfigurációjának meghatározása szintén lehetővé tette a rokon szerkezetű ximaolide B-G (**84-89**) és a biogenetikus prekursoraik, a metil tortuosoát (**90**)¹³⁰ és a **91**¹³⁴ diterpén abszolút konfigurációinak hozzárendelését.¹²⁷ A ximaolide A (**80**), B (**84**)

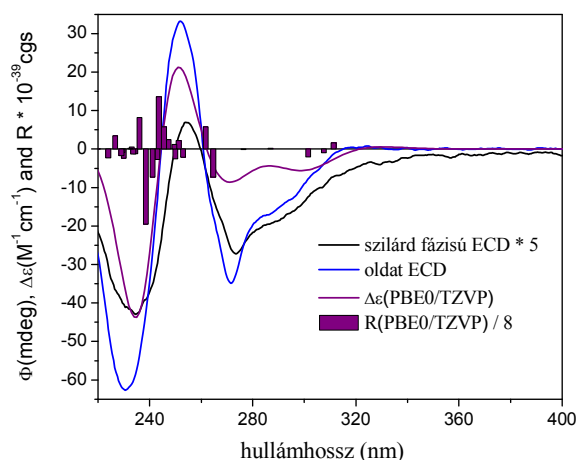
dc_615_12

és E (**87**) ECD spektrumait a három izolált keton karbonil kromofor átmenetei határozzák meg, és közel azonos oldat ECD spektrumokat mutattak (57. ábra). Ezzel ellentétben a ximaolide D (**86**) ECD spektruma teljesen eltérő volt, ami annak tulajdonítható, hogy a C-3 karbonil csoport helyett egy enol éter funkció alakult ki a bioszintézis során.

Az onchidion (**77**) és onchidiol (**78**) nyolc kiralitáscentrumának relatív konfigurációját egykristály röntgendiffrakcióval határoztuk meg, de az abszolút konfigurációt sem ez a módszer, sem pedig a Mosher féle NMR módszer alkalmazása nem tudta megadni (58. ábra).¹⁴¹



58. ábra Onchidion (**77**) és onchidiol (**78**) szerkezete és számozása.



59. ábra Onchidion (**77**) mért szilárd fázisú (KCl, fekete) és oldat (MeCN, kék) ECD spektrumai összehasonlítva a (4*R*,10*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*S*,15*S*,16*S*)-**77** optimált röntgenszerkezetére PBE0/TZVP módszerrel számolt ECD spektrummal (lila). Az oszlopok a számolt rotátorerősség értékeit jelölik.

A fentiek alapján az onchidion (**77**) és onchidiol (**78**) ideális jelöltek voltak a szilárd fázisú TDDFT-ECD módszerünk hatékonyságának tesztelésére. Az oldat TDDFT-ECD számítás alkalmazása a γ -piron egységek rotációja miatt igen időigényes számítást igényelne, és jelentős bizonytalanságot hordozott volna. Az onchidion (**77**) metanolban és KCl pasztillában mért ECD spektrumai jó egyezést mutattak, ami arra utalt, hogy a szilárd fázisú konformer oldatban is meghatározó (59. ábra).¹²⁵ A (4*R*,10*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*S*,15*S*,16*S*)-**77** optimált röntgenszerkezetére PBE0/TZVP

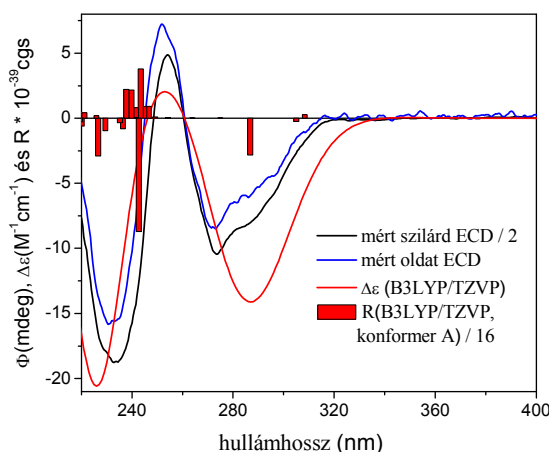
dc_615_12

módszerrel számolt ECD spektrum jó egyezést mutatott a kísérleti spektrumokkal, melynek alapján az 58. ábrán látható abszolút konfigurációt rendelhettük hozzá.¹²⁵

Az onchidiol (**78**) röntgendiffrakciós vizsgálata két konformer jelenlétét mutatta a kristályrácsban 1:1 arányban, melyek csak az etil csoportok térhelyzetében tértek el egymástól (60. ábra). A két γ -piron egység a szilárd fázisban egymás fölött helyezkedik el, és *ekvatoriális* helyzetben kapcsolódnak a központi tetrahidropirán gyűrűhöz, ami a 12-Me, a 13- és 15-OH csoportokat *axiális* térállásba kényszeríti. Ha két konformer a szilárd fázisban 1:1 arányban van jelen, akkor mindkét optimált szerkezetre elvégezzük a számolást, majd a populációknak megfelelően súlyozva jutunk a kívánt spektrumokhoz. Az onchidiol (**78**) oldat és szilárd fázisban mért ECD spektrumai nagyon hasonlóak voltak, és negatív CE-t mutattak 273 és 239 nm-nél és pozitívat 255 nm-nél (61. ábra).



60. ábra Az onchidiol (**78**) átlapolat DFT optimált röntgendiffrakciós konformerei.



61. ábra Az onchidiol (**78**) mért szilárd fázisú (KCl, fekete) és oldat (MeCN, kék) ECD spektrumai összehasonlítva a B3LYP/TZVP módszerrel a (4*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*S*,15*S*,16*S*)-**78** optimált röntgenszerkezetére számolt súlyozott ECD spektrummal (piros). Az oszlopok a számolt rotátorerősség értékeket jelölik.

A (4*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*S*,15*S*,16*S*)-**78** optimált röntgenszerkezetére B3LYP/TZVP módszerrel számolt súlyozott ECD spektrum jól reprodukálta a mért ECD átmeneteket

dc_615_12

(61. ábra), melynek alapján igazoltuk, hogy az onchidiol (**78**) a várakozásnak megfelelően homokirális az onchidionnal (**77**).¹²⁵ Tudomásunk szerint ez az első példa polipropionát származékok abszolút konfigurációjának spektroszkópai módszerrel történő meghatározására. A legtöbb esetben ugyanis sztereoszelektív szintézist alkalmaztak az abszolút konfiguráció meghatározására, mint például a peronatriolok¹⁴² vagy onchitriolok esetén.

3.2.4. Intermolekuláris kölcsönhatások megjelenése természetes anyagok szilárd fázisú TDDFT vizsgálatában

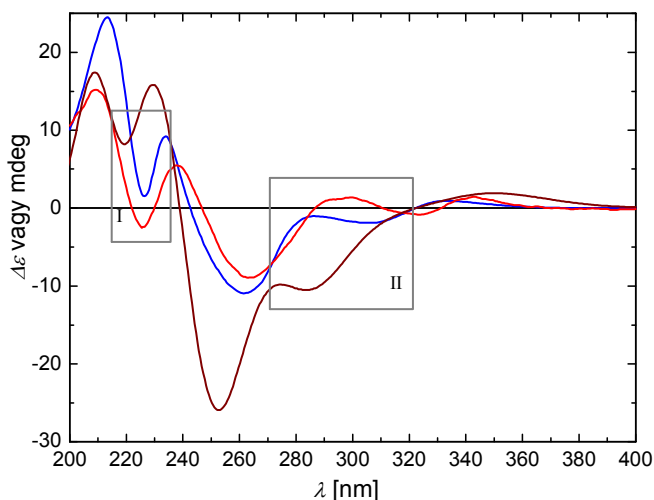
A 3.2.1. fejezetben már említettem, hogy a szilárd fázisú TDDFT-ECD módszer alkalmazásának feltétele, hogy a szilárd fázisban mért ECD spektrum az egyes molekulák sztereokémiáját tükrözze, és ne a kristályrácsban fellépő intermolekuláris kölcsönhatások eredménye legyen. A természetes anyagok vizsgálata során két esetben észleltük intermolekuláris kölcsönhatások megjelenését a szilárd fázisú ECD spektrumban.^{113, 117}

A citotoxikus hatású hypothemycin (**64**, 49. ábra) 14 tagú flexibilis gyűrűjének köszönhetően ideális vegyület volt a szilárd fázisú ECD módszer tesztelésére, mivel az abszolút konfigurációját korábban röntgendiffrakcióval¹⁴³ és kémiai korrelációval¹⁴⁴ már meghatározták. A paderborni kutatócsoport a *Phoma* sp. endofita gombából izolálta és a korábbi vizsgálatoktól függetlenül meghatározta az egykristály röntgendiffrakciós szerkezetét, ami az abszolút konfiguráció közvetlen meghatározását nem tette lehetővé. A hypothemycin oldat (MeCN) és szilárd fázisú ECD (KBr és KCl pasztillában) spektrumai ugyan hasonlóak voltak, de a szilárd fázisú ECD spektrumban 226 nm-nél és 285 nm fölött egy-egy olyan sáv jelent meg, ami az oldat spektrumban nem jelentkezett (62. ábra, I. és II. kiemelt régiók).

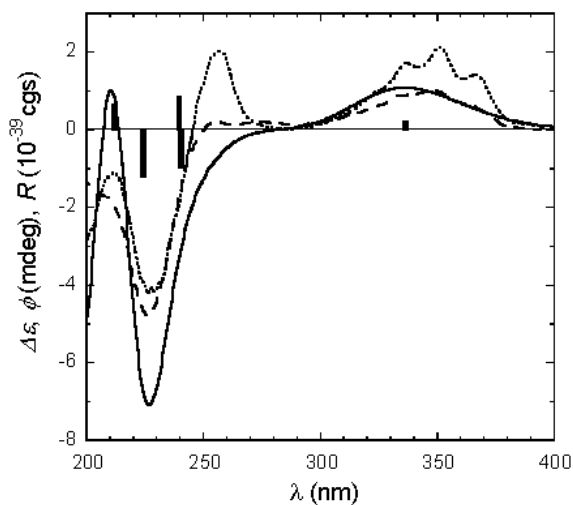
A röntgenszerkezetre számolt ECD alapján az (1'R,2'R,4'S,5'S,10'S) abszolút konfiguráció kétséget kizáróan hozzárendelhető volt, de érdekes módon a szilárd szerkezetre számolt ECD jobb egyezést adott az oldat spektrummal, annak ellenére, hogy a konformációanalízis szerint a szilárd fázisú konformer volt a legalacsonyabb energiájú oldatban is (62. ábra).¹¹³ Az oldat és szilárd fázisú ECD spektrumok közötti eltérések a π - π^* átmeneteknél jelentkeztek, ami arra utalt, hogy a 2-hidroxi-4-metoxibenzoát kromoforok között a szilárd fázisban fellépő intermolekuláris exciton csatolt kölcsönhatások a felelősek az észlelt eltérésekért. Ezek az intermolekuláris

dc_615_12

kölcsönhatások azonban nem változtatták meg olyan mértékben a szilárd fázisú ECD spektrumot, hogy az ne tegye lehetővé az abszolút konfiguráció meghatározását.



62. ábra Hypothemycin (**64**) oldat (MeCN, kék görbe) és szilárd fázisú (KCl, piros) mért ECD spektrumai összehasonlítva a B3LYP/TZVP módszerrel az (1'R,2'R,4'S,5'S,10'S)-**64** optimált röntgenszerkezetére számolt ECD spektrummal. A kiemelt régiók az oldat és szilárd fázisú mért ECD spektrumok közötti eltéréseket jelölik.



63. ábra 1β,10β-epoxideacetoximatricarin (**69**) oldat (MeCN, szaggatott görbe) és szilárd fázisú (pontozott görbe) mért ECD spektrumai összehasonlítva a BH&HLYP/TZVP módszerrel (1R,5R,6S,7S,10S,11S)-**69** optimált röntgenszerkezetére számolt ECD spektrummal (folytonos vonal). Az oszlopok a számolt rotátorerősség értékeket jelölik.

A bogánceből (*Carthamus oxycantha*) izolált 1β,10β-epoxideacetoximatricarin (**69**) egy gajanolid típusú szeszkviterpén (49. ábra), melyet korábban más forrásból már izoláltak,¹⁴⁵ de abszolút konfigurációját nem határozták meg. Röntgendiffrakciós vizsgálata megadta a relatív konfigurációját, de nem tudta meghatározni az abszolút konfigurációt. A szilárd és oldat ECD spektrumainak fő átmenetei [enon $n-\pi^*$ (345 nm) és enon $\pi-\pi^*$ (225 nm)] jó egyezést mutattak, de a szilárd spektrumban 255 és 195 nm-

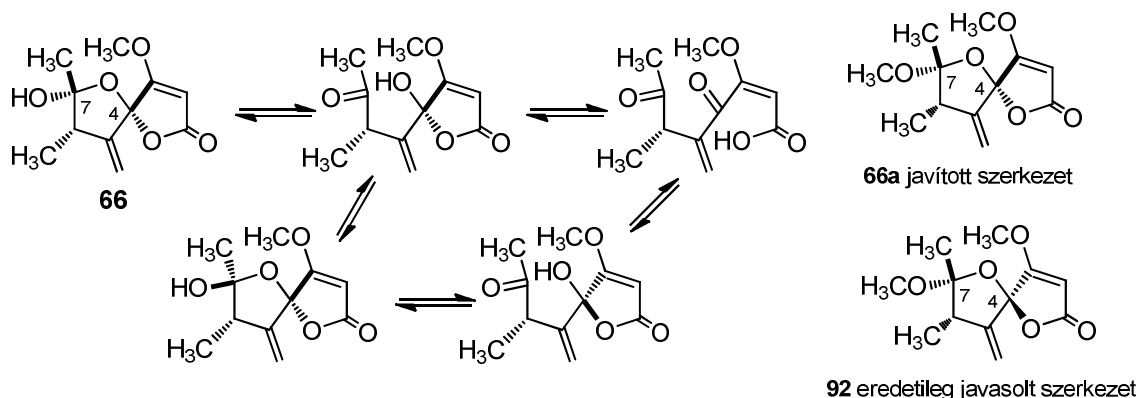
dc_615_12

nél új átmenetek jelentek meg, melyek nem voltak intenzívek az oldat ECD spektrumban és a 345 nm-es $n-\pi^*$ átmenethez rezgési finomszerkezet jelent meg a szilárd fázisú ECD spektrumban (63. ábra).¹¹⁶

Az (1*R*,5*R*,6*S*,7*S*,10*S*,11*S*)-**69** optimált röntgenszerkezetére különböző módszerekkel (BP86, B3LYP, BH&HLYP) és bázisokkal (TZVP, aug-cc-pVDZ) számolt ECD spektrumok jól reprodukálták a mért szilárd ECD spektrum fő átmeneteit (345 és 225 nm), melynek alapján az abszolút konfiguráció hozzárendelését elvégezhetjük.¹¹⁷ A 255 nm-nél mért pozitív CE viszont a számított spektrumban egyáltalán nem jelent meg, ami arra utalt, hogy ez a sáv az enon kromofor kristályrácsban kialakuló intermolekuláris exciton csatolásától származik.

3.2.5. A szilárd fázisú ECD módszer oldatban egyensúlyi rendszert mutató természetes anyag vizsgálatára: papyracillánsav (**66**) abszolút konfigurációjának meghatározása.¹¹¹

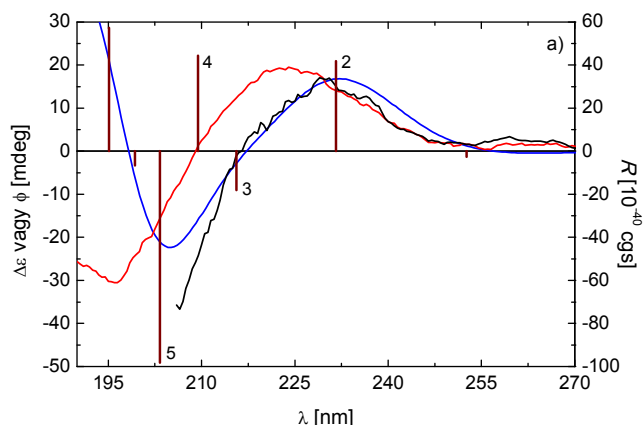
A papyracillánsav (**66**) gyűrűs acetál és lakton egységeket tartalmazó, *Microsphaeropsis* sp. endofita gombából izolált természetes anyag, ami oldatban négy egymással egyensúlyban lévő izomer formájában van jelen az acetál és lakton C–O kötés hasadása és visszazáródása következtében (64. ábra).



64. ábra Papyracillánsav (**66**) oldatában az acetál és lakton kötések hasadásával kialakuló izomerek. Papyracillánsav-metil-acetáljának (**66a**) szerkezete és a korábbi javasolt irodalmi szerkezet (**92**).

A kloroformban mért ¹H-NMR adatok négy izomer 1:1:2:4 arányú elegyét mutatták, melyek közül a fő izomert a spiro szerkezetű **66** vegyületként tudtuk azonosítani, de a relatív konfigurációját oldatban nem tudtuk meghatározni. Az oldat fázisú ECD számolások módszer ilyen egyensúlyi rendszerekre nehezen alkalmazható és a számolás eredménye bizonytalan. Az egyensúlyi elegyből szerencsére kristályodott a gyűrűzárt forma, melynek röntgendiffrakciós vizsgálata megadta a relatív konfigurációját és alapjául szolgált a szilárd fázisú ECD számolásoknak.

dc_615_12



65. ábra Papyracillánsav (**66**) ECD spektrumai oldatban (MeCN, piros) és szilárd fázisban (fekete) és (4*S*,6*S*,7*R*)-**66** optimált röntgenszerkezetére számolt B3LYP/TZVP spektrum (kék). Az oszlopok a számolt rotátorerősség értékeket jelölik.

A szilárd fázisú ECD mérés csak a szilárd fázisban lévő egyetlen izomertől származik és a röntgenszerkezet (4*S*,6*S*,7*R*)-enantiomerére számolt ECD spektrummal jó egyezést adott, melynek alapján az abszolút konfigurációt kétséget kizáróan hozzárendelhettük (64. és 65. ábra).¹¹¹ A papyracillánsav-metil-acetáliját (**66a**) is izolálták ugyanabból a gombából, ami homokirálisnak bizonyult a papyracillánsavval, és lehetővé tette a Sterner és munkatársai¹⁴⁶ által javasolt korábbi szerkezet (**92**) felülbírálatát (64. ábra).¹¹¹

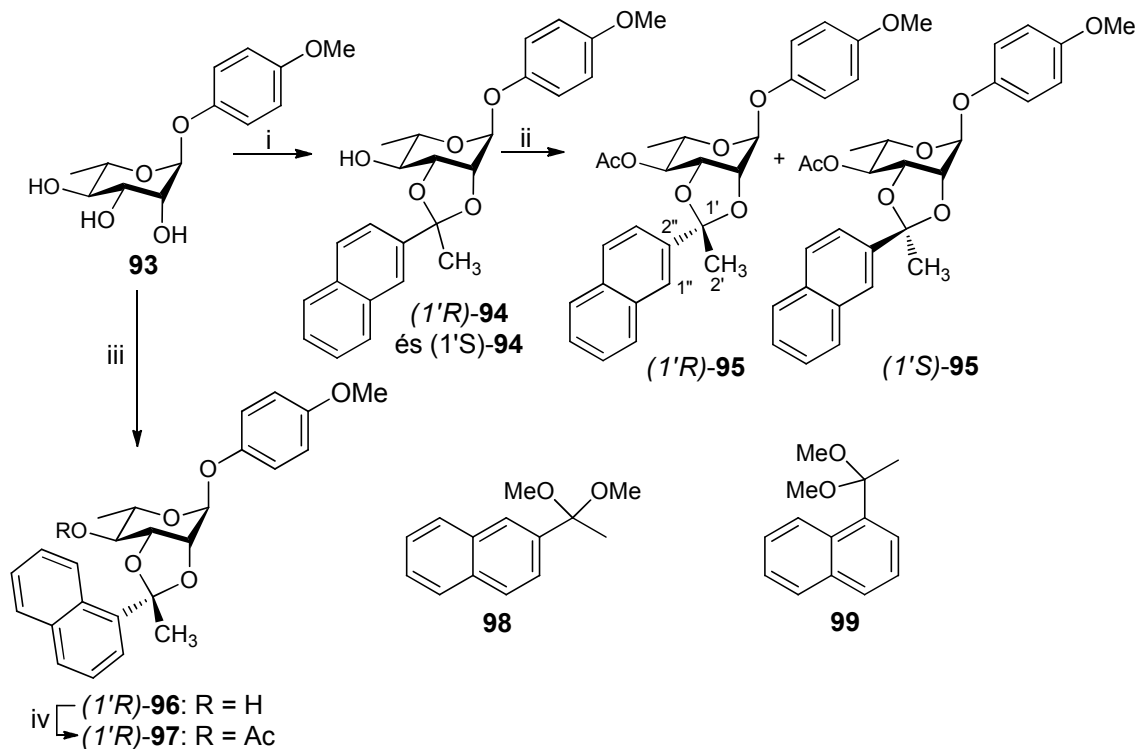
3.3. Szilárd fázisú ECD módszer alkalmazása szintetikus anyagok abszolút sztereokémiájának vizsgálatára

3.3.1. 1,3-Dioxolán típusú (1- és 2-naftil)etilidén ketál származékok szintézise és sztereokémiai vizsgálata¹⁴⁰

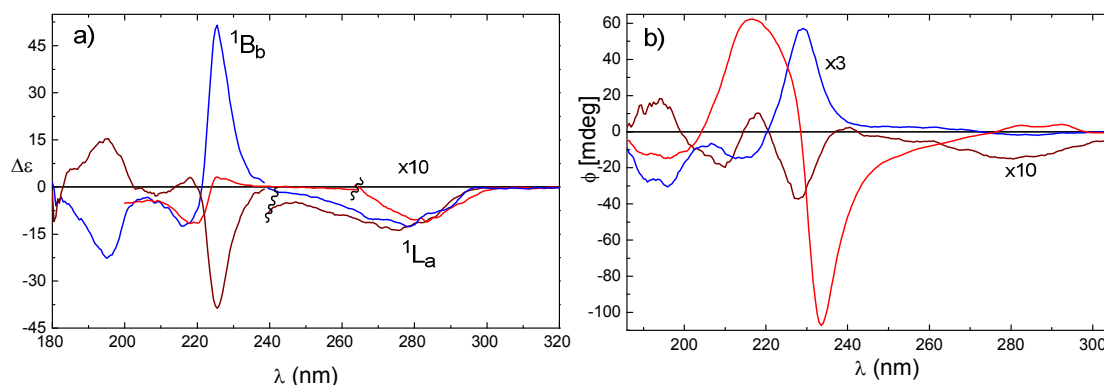
A regio- és enantioszelektíven bevezethető és eltávolítható védőcsoportoknak számottevő szintetikus jelentőségük van a szénhidrát kémiában. Ezek közé tartoznak az 1- és 2-naftil csoportok is, melyek a ketál vagy éter csoport részeként számos új szintézisutat nyitottak meg.^{147, 148} A monoszacharidok vicinális hidroxil csoportjainak (1- vagy 2-naftil)etilidén ketál csoporttal való védelme során egy új kiralitáscentrumot tartalmazó 1,3-dioxolán gyűrű jön létre. Ezen ketálok konfigurációjának és konformációjának meghatározásában az ECD spektroszkópia hatékony eszköznek bizonyult, ha a molekula a naftil csoporton kívül tartalmazott legalább egy exciton kölcsönhatásra alkalmas másik aromás kromofort (pl. *p*-metoxifenil).^{140, 149} Az aromás ketál védőcsoport sztereokémiájának vizsgálatára *p*-metoxifenil- α -L-ramnopiranozidból (**93**) kiindulva 1,3-dioxolán típusú naftil(etilidén) ketálokat [(1'*R*)-**95**, (1'*S*)-**95**, (1'*R*)-**97**] állítottunk elő, melyek konfigurációját és konformációját oldat és szilárd fázisú

dc_615_12

ECD mérésekkel és számolással, és röntgendiffrakcióval vizsgáltuk. A **93** reakciója 2-(1,1-dimetoxietil)naftalinnal (**98**) két (2-naftil)etilidén-ketál epimert [(1'*R*)-**94** és (1'*S*)-**94**] eredményezett, melyeket az acetátjaik [(1'*R*)-**95** és (1'*S*)-**95**] formájában választottunk el (66. ábra).¹⁴⁰



66. ábra (i) 2-(1,1-dimetoxietil)naftalin (**98**)/(+)-kámforszulfonsav/vízmentes MeCN. (ii) Ac₂O/vízmentes piridin, kristályosítás. (iii) 1-(1,1-dimetoxietil)naftalin (**99**)/PTS, vízmentes MeCN. (iv) Ac₂O/vízmentes piridin.

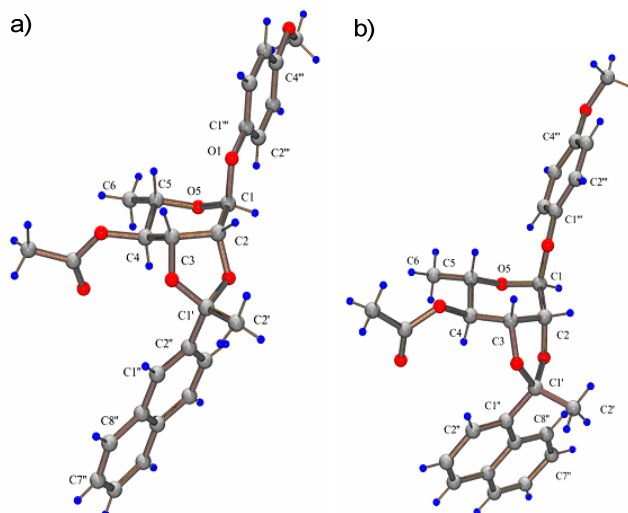


67. ábra a) Az (1'*R*)-**95** (barna) és (1'*S*)-**95** (kék) epimerek és (1'*R*)-**97** (piros) ECD spektrumai acetonnitrilben. **b)** Az (1'*R*)-**95** (barna) és (1'*S*)-**95** (kék) epimerek és (1'*R*)-**97** (piros) ECD szilárd fázisú ECD spektrumai KCl pasztillában. (1'*R*)-**95** és (1'*S*)-**95** ECD spektrumait a jobb összehasonlíthatóság érdekében felszoroztuk.

1-(1,1-Dimetoxietil)naftalinnal (**99**) végrehajtva a reakciót csak az (1'*R*)-epimert tudtuk izolálni, melyet szintén az acetát származékká [(1'*R*)-**97**] alakítottunk (66. ábra). Az

dc_615_12

(1'*R*)-**95** és (1'*S*)-**95** epimerekben a naftil 1B_b és a *p*-metoxifenil $^1L_a/{}^1B$ átmenetei közötti exciton csatolás eredményeképpen közel tükörképi negatív és pozitív exciton csatolt sávpárokat mértünk, melyek alapján hozzárendelhattük a C-1' acetál szén abszolút konfigurációját (67. ábra).¹⁴⁰

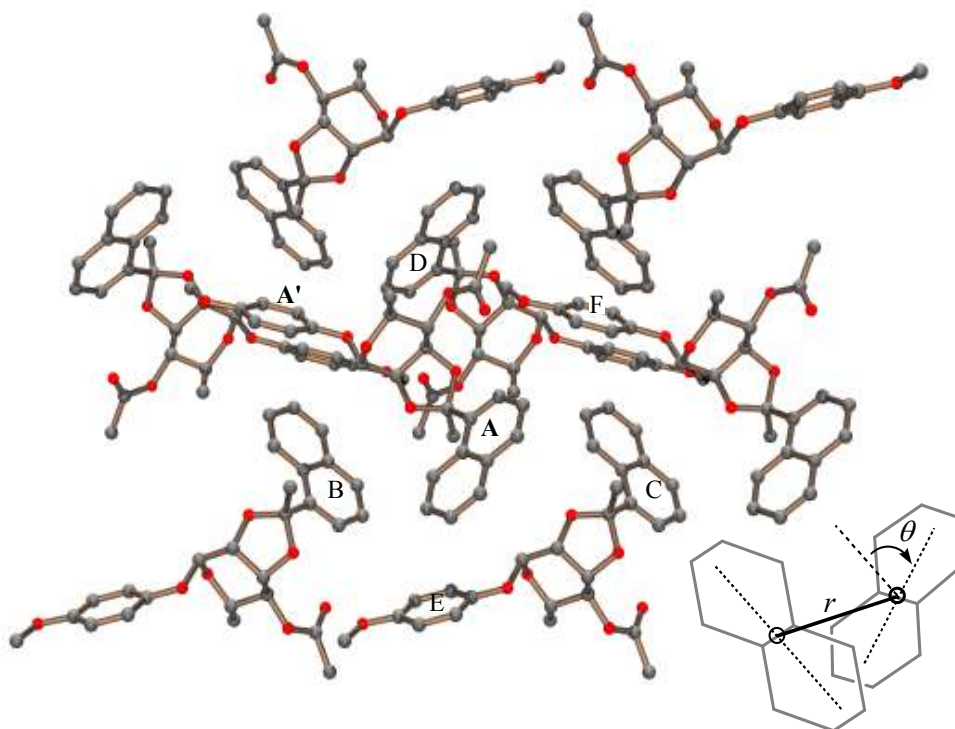


68. ábra a) (1'*R*)-**95** röntgendiffrakciós szerkezete b) (1'*R*)-**97** röntgendiffrakciós szerkezete.

A hozzárendelést az (1'*R*)-**95** egykristály röntgendiffrakciós vizsgálata (68.a ábra) megerősítette, ami azt is megmutatta, hogy a naftil gyűrű síkja közel merőleges a metil csoport C-C kötésére ($\omega_{C-2',C-1',C-2'',C-1''} = 74,1^\circ$). Az (1'*R*)-**95** szilárd fázisú konformerében a naftil és *p*-metoxifenil kromoforok hossz tengelyi átlói által bezárt projekciós szög $-77,0^\circ$ volt, ami összhangban volt az oldatban, 220 nm környékén mért negatív exciton sávpárjával. Az (1'*R*)-**95** és (1'*S*)-**95** epimerek KCl-os szilárd fázisú ECD spektrumai közel azonosak voltak az oldat spektrumaikkal, és az (1'*R*)-**95** röntgenszerkezetére számolt ECD spektrum jó egyezést adott a mért szilárd spektrumával. Ezzel igazoltuk, hogy a **95** epimerekben a *p*-metoxifenil és naftil kromoforok közötti intramolekuláris exciton kölcsönhatások határozzák meg az oldat és szilárd ECD spektrumokat, és ugyanaz a konformer a meghatározó az oldat és szilárd fázisban.¹⁴⁰

Az (1'*R*)-**97** oldat spektrumában gyenge pozitív exciton sávpárt mértünk, ami összhangban volt a naftil és *p*-metoxifenil kromoforok átmeneti elektromos momentumai által meghatározott pozitív projekciós szöggel ($+55,3^\circ$) a röntgendiffrakciós szerkezetben (68.b ábra).

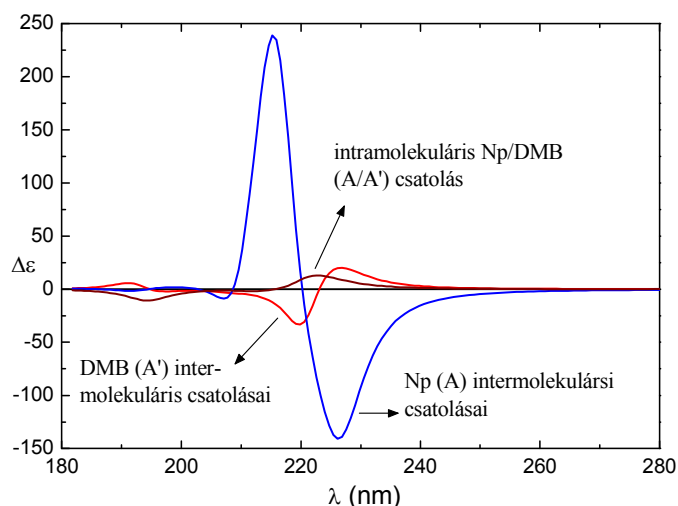
dc_615_12



69. ábra (1'*R*)-**97** szomszédos molekuláinak elhelyezkedése a kristályrácsban és a hosszanti tengely menti momentumok projekciós szögének megadása két naftil kromofor esetén. Projekciós szögek (kromoforok távolsága): $\theta_{A,B} = \theta_{A,C} = -37,8^\circ$ (7,0 Å); $\theta_{A,D} = -66,0^\circ$ (9,4 Å); $\theta_{A,E} = +45,0^\circ$ (5,4 Å); $\theta_{A,F} = -45,0^\circ$ (7,3 Å).

A röntgenszerkezetre és oldat konformerekre De-Voe módszerrel számolt ECD spektrumok jól reprodukálták a kísérleti oldat spektrumot. A szilárd fázisban mért ECD spektrum viszont intenzív negatív sávpárt adott, amit a kristályban lévő konformer kromoforjainak intramolekuláris exciton kölcsönhatásaival nem lehetett értelmezni (67b. ábra). Megvizsgáltuk az (1'*R*)-**97** szomszédos molekuláinak elhelyezkedését a kristályrácsban, és azt tapasztaltuk, hogy a szomszédos molekulákban lévő aromás kromoforok hosszanti tengelyei el vannak fordulva egymáshoz képest, és jól definiálható szöget zárnak be (69. ábra). Ha kiválasztunk egy naftil csoportot (A jelű) akkor annak 10 Å-ös környezetében három másik naftilt (B, C, D jelűek) és két *p*-metoxifenilt (E és F jelűek) találunk. A kromoforok hosszanti tengelye által bezárt projekciós szögek a röntgenszerkezetből meghatározhatók voltak, és arra utaltak, hogy a naftil csoportok közötti negatív projekciós szögek [$\theta_{A,B} = \theta_{A,C} = -37,8^\circ$; $\theta_{A,D} = -66,0^\circ$, $\theta_{A,F} = -45,0^\circ$] a meghatározóak. Ezt igazolta az „A” jelű naftil és „A'” jelű *p*-metoxifenil kromoforokon végrehajtott, intermolekuláris kölcsönhatásokat feltáró De-Voe ECD számolás is, ami a mért szilárd fázisú ECD spektrumhoz hasonlóan intenzív negatív exciton sávpárt adott a meghatározó kölcsönhatásra (70. ábra).^{128, 140}

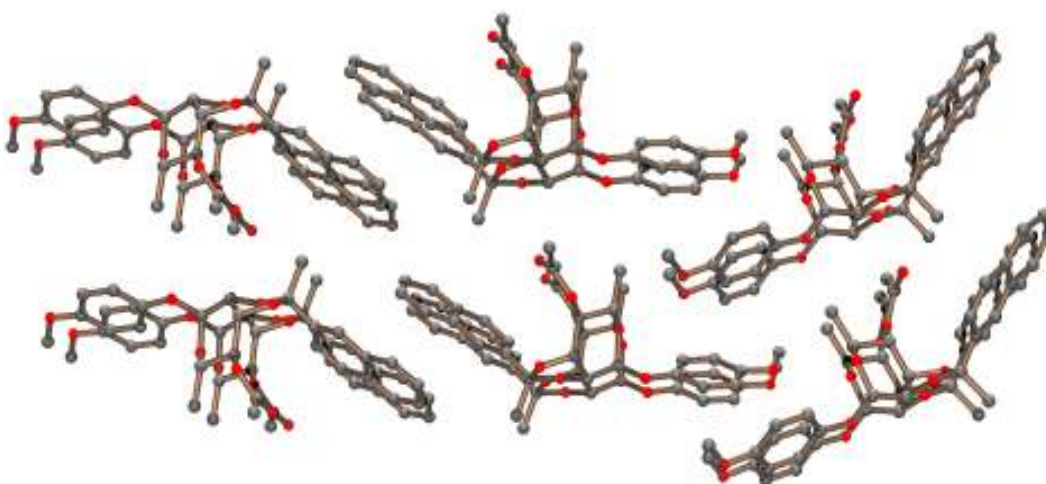
dc_615_12



70. ábra Az „A” jelű naftil (Np, kék) és az „A’ ” jelű *p*-metoxifenil (DMB, piros) csoportok exciton csatolásainak számolása (1′*R*)-**97** kristályrácsában. Az „A” jelű naftil kölcsönhatásaihoz három szomszédos naftilt és két *p*-metoxifenilt vettünk figyelembe, míg az „A’ ” jelű *p*-metoxifenilnél négy naftil és egy *p*-metoxifenilt. Az A és A’ kromoforok intramolekuláris csatolása (barna) összehasonlításképpen szintén fel van tüntetve.

Ennek alapján igazoltuk, hogy a szilárd fázisú ECD spektrumban észlelt negatív sávpár a kristályrácsban kölcsönható szomszédos molekulák intermolekuláris exciton csatolt kölcsönhatásától származik.

Az (1′*R*)-**97** szilárd fázisú ECD vizsgálata a csak szilárd fázisban megvalósuló optikai aktivitás kimutatásának egy ritka példája. Az (1′*R*)-**97** vegülettel ellentétben az (1′*R*)-**95** és (1′*S*)-**95** epimereknél az intramolekuláris exciton kölcsönhatások a meghatározóak mind oldatban, mind szilárd fázisban, amit alátámaszt az (1′*R*)-**95** molekuláinak elhelyezkedése a kristályrácsban.



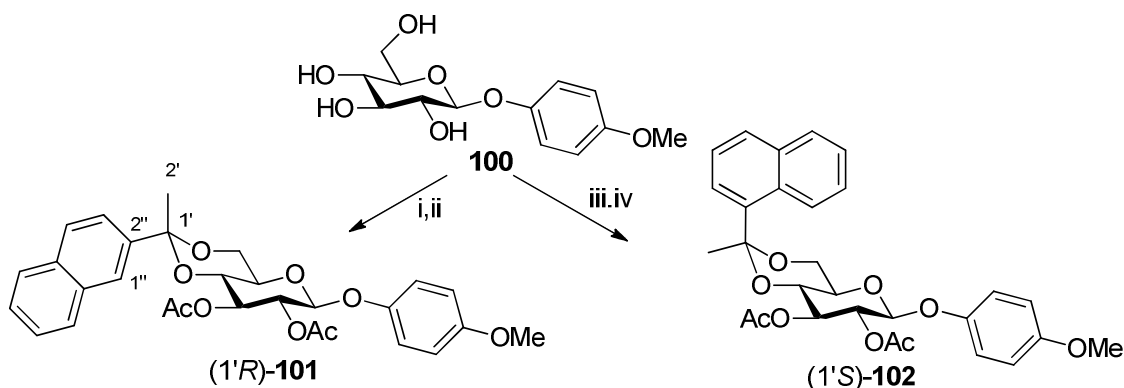
71. ábra (1′*R*)-**95** szomszédos molekuláinak elhelyezkedése a kristályrácsban. Két illeszkedő molekula naftil és *p*-metoxifenil csoportjai és a kölcsönható párok is egymás fölött helyezkednek el, és a kromoforok hosszanti tengelyei párhuzamosak.

dc_615_12

Az egykristályban az (1'*R*)-**95** molekulák párosával helyezkednek el és a párban lévők szoros fej-fej és láb-láb illeszkedésűek, hogy az aromás kromoforok közötti kedvező π - π kölcsönhatást biztosítsák (71. ábra). Ilyen illeszkedésnél a közeli kromoforok hosszanti tengelye által bezárt szög 0° vagy 180° , ami nem tesz lehetővé exciton csatolt kölcsönhatást. Az (1'*R*)-**97** esetében a molekula geometriájának köszönhetően ilyen szoros illeszkedés nem valósulhat meg.

3.3.2. 1,3-Dioxán típusú (1- és 2-naftil)etilidén-ketál származékok előállítása és sztereokémiai vizsgálata¹⁴⁰

A **100** *p*-metoxifenil- β -D-glükopiranozidból a **98** reagenssel az ekvatoriális 2-naftil csoportot tartalmazó (1'*R*)-**101** származék keletkezett az acilezés után (72. ábra), melynek oldat és szilárd ECD spektrumaiban a naftil 1B_b és a fenil 1L_a , 1B_a átmeneteinek kölcsönhatásaként egy pozitív exciton sávpár jelent meg a 240-200 nm-es tartományban (73a. ábra). Ez korábbi eredményeink¹⁴⁹ alapján a naftil csoport ekvatoriális térállását javasolta.¹⁴⁰

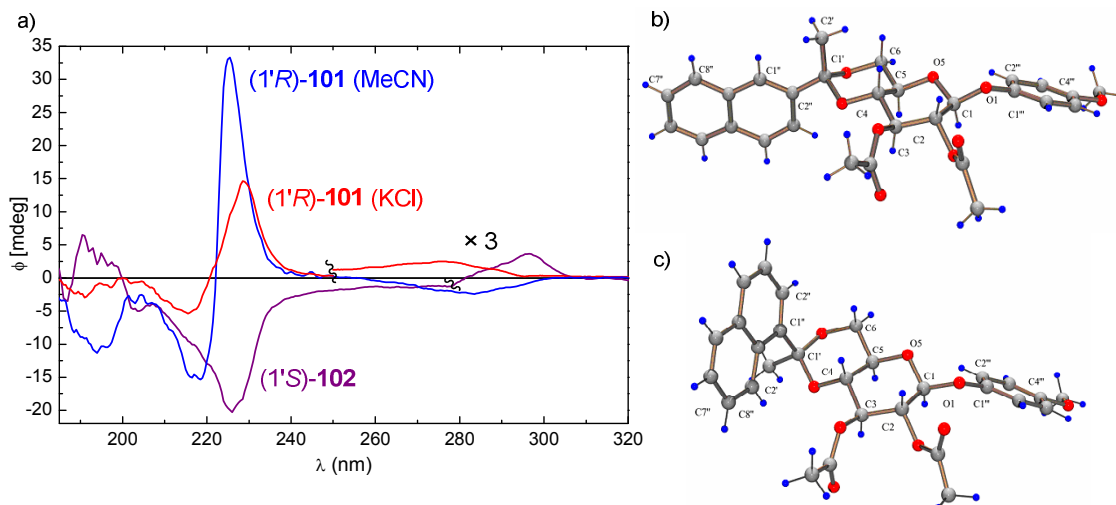


72. ábra (i) **98**, (+)-10-kámforszulfonsav, vízmentes DMF. (ii) Ac_2O / vízmentes piridin. (iii) **99**, PTS, vízmentes DMF. (iv) Ac_2O / vízmentes piridin.

Az (1'*R*)-**101** röntgendiffrakciós vizsgálata megmutatta, hogy a 2-naftil csoport az egykristályban ekvatoriális párhuzamos térállású $\omega_{\text{C-2}',\text{C-1}',\text{C-2}'',\text{C-1}''} = -7,3^\circ$ torziós szöggel (73b. ábra). Ezzel szemben a konformációanalízis szerint oldatban a naftil ekvatoriális merőleges orientációja ($\omega_{\text{C-2}',\text{C-1}',\text{C-2}'',\text{C-1}''} \approx \pm 90^\circ$ torziós szöggel) 2,2 kcal/mollal alacsonyabb energiájú volt az ekvatoriális párhuzamos konformációnál. Az oldat és szilárd fázisú ECD spektrumok összehasonlításával és a szilárd szerkezetre és oldat konformerekre végzett ECD számításokkal igazoltuk, hogy az oldatban valóban az ekvatoriális merőleges konformer a meghatározó, és a magasabb energiájú ekvatoriális

dc_615_12

párhuzamos konformációt a kristályosodás során veszi fel a molekula, hogy a szomszédos molekulák között a kedvező szoros illeszkedést biztosítsa.



73. ábra a) (1'R)-101 oldat (MeCN, kék) és szilárd fázisú (KCl, piros) és (1'R)-101 oldat spektruma (MeCN, lila) **b)** (1'R)-101 röntgendiffrakciós szerkezete **c)** (1'S)-102 röntgendiffrakciós szerkezete.

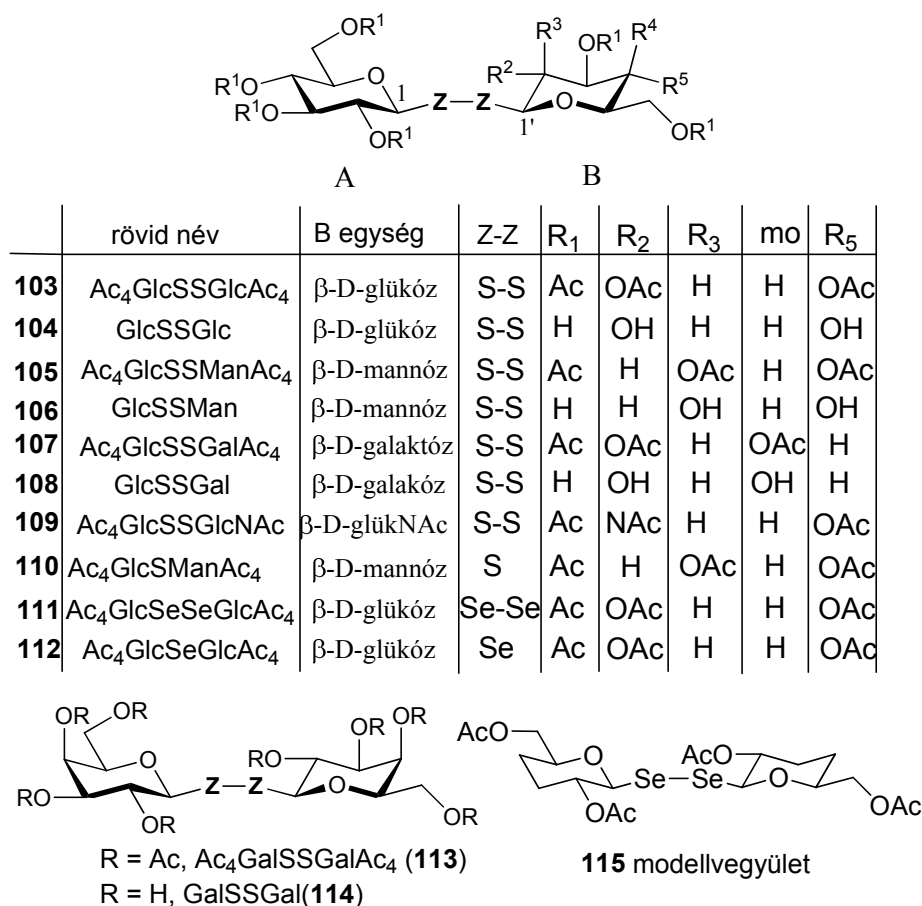
Az (1'R)-95-hez hasonlóan az intermolekuláris kölcsönhatások a kristályrácsban elhanyagolhatóak és az intramolekuláris kölcsönhatások határozzák meg a szilárd ECD spektrumot. Az oldatban és szilárd fázisban eltérő konformációs viszonyokat jól tükrözi az 1L_a átmenet ellentétes előjele oldatban és szilárd fázisban.

A **100** *p*-metoxifenil- β -D-glükopiranozid és **99** reakciójában a termodinamikailag stabilabb, axiális naftil térállású (1'S)-102-t izoláltuk az acilezés után (72. ábra), ami 223 nm-nél egy széles negatív ECD átmenetet mutatott (73a. ábra). A röntgendiffrakciós vizsgálat alapján a szilárd fázisú konformerben a naftil csoport közel merőleges térállású ($\omega_{C-2',C-1',C-1'',C2''} = 102,4^\circ$) a C-1'-C-2' kötésre (73c. ábra). A konformációanalízis alapján oldatban is ez a konformer valósul meg, amit igazolt az oldat és szilárd fázisú ECD spektrumok azonossága és a szilárd szerkezetre és oldat konformerekre végzett ECD számítások.¹⁴⁰

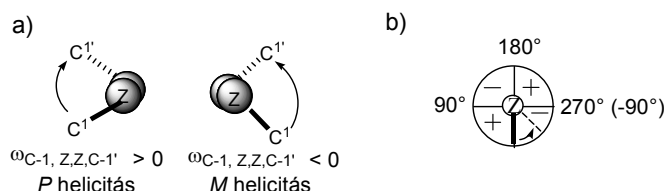
3.3.3. Diglikozil dikalkogenidek sztereokémiai vizsgálata

A DE Szerves Kémiai Tanszéken előállított R-Z-Z-R (Z = S vagy Se) szerkezetű diglikozil dikalkogenidekben (**103-109**, **111**, **113** és **114**, 74. ábra) a diszulfid vagy diszelenid kromofor *P* vagy *M* helicitása és a karakterisztikus $n_I-\sigma^*_{Z-Z}$ ECD átmenet előjele közötti összefüggést vizsgáltuk oldat és szilárd ECD mérésekkel és röntgendiffrakcióval.¹⁵⁰

dc_615_12

74. ábra A vizsgált diglikozil dikalkogenidek és **110**, **112**, **115** szerkezete.

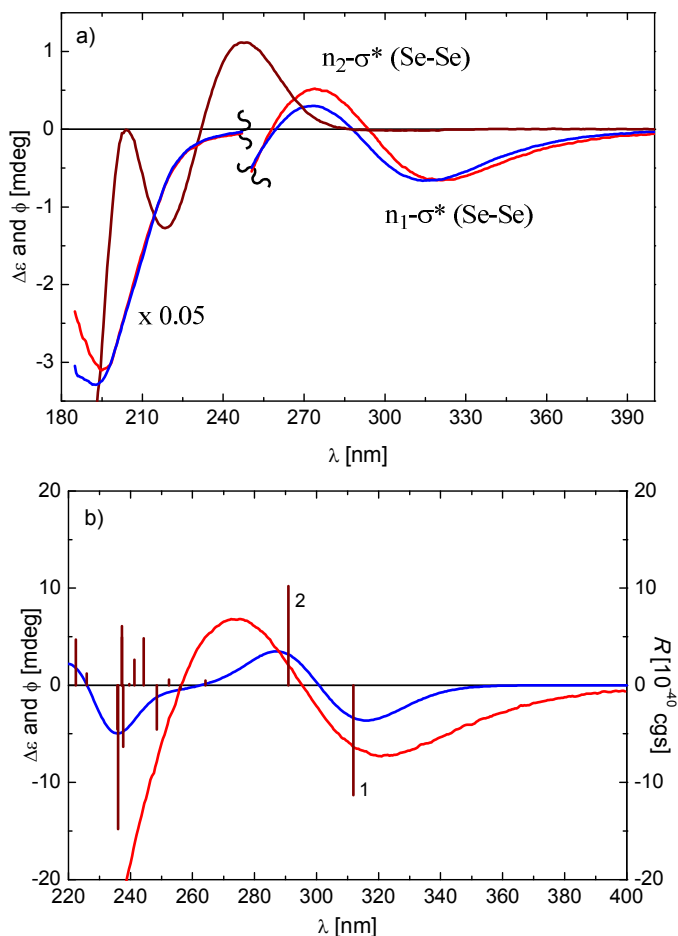
Az ezekben lévő -Z-Z- szerkezeti elem önmagában királis kromofor az R-Z-Z-R torziós szög preferált helicitásának köszönhetően (74. és 75. ábra). Ha az R csoport királis, nem racém egység (pl. egy monoszacharid), az egymással egyensúlyban lévő *P* és *M* helicitású formák eltérő energiájú diasztereomerek és oldatban arányuk eltérő az 1:1-től. Kristályosítás során az egyensúly a gyorsabban kristályosodó diasztereomer irányába tolódik el, ami lehetővé teszi izolálását és szerkeztvizsgálatát szilárd fázisú ECD-vel és röntgendiffrakcióval.

75. ábra a) Diglikozil dikalkogenidek *M* és *P* helicitású formái és definíciójuk a torziós szöggel. b) torziós szög (ω) értéke és az $n_I-\sigma^*_{S-S}$ ECD átmenet előjele közötti összefüggés (kvadráns szabály).

A diszulfid kromofornál az $n_I-\sigma^*_{S-S}$ ECD átmenet előjele és a diszulfid torziós szög értéke (helicitás) között a kvadráns szabály teremt kapcsolatot (76b. ábra).^{151, 152} Ennek alapján a magasabb hullámhossznál megjelenő $n_I-\sigma^*_{S-S}$ ECD átmenet előjele *pozitív P*

dc_615_12

helicitású ($0 < \omega < 90^\circ$) és negatív M helicitású ($-90 < \omega < 0^\circ$) diszulfid kromofor esetén. A **103**, **107** és **111** dikalkogenidek röntgendiffrakciós szerkezetét sikerült meghatározni, melynek alapján a fenti három kristályos vegyületnél a dikalkogenid kromoforok M helicitásúak $-82,5^\circ$, $-83,4^\circ$ és $-81,8^\circ$ torziós szögekkel. Lemérve a három vegyület szilárd fázisú ECD spektrumát megállapíthattuk, hogy a röntgenszerkezetben lévő torziós szögekhez milyen előjelű és hullámhosszágú $n_I-\sigma^*_{S-S}$ ECD átmenet tartozik.



76. ábra a) $\text{Ac}_4\text{GlcSeSeGlcAc}_4$ (**111**) oldat (MeCN, kék) és szilárd fázisú (KCl, piros) ECD spektruma és $\text{Ac}_4\text{GlcSeSeGlcAc}_4$ (**112**) oldat ECD spektruma (MeCN, barna). **b)** Az egyszerűsített **115** modellvegyületre számolt TDB3LYP/TZVP ECD spektrum (kék) összehasonlítva $\text{Ac}_4\text{GlcSeSeGlcAc}_4$ (**111**) szilárd fázisú ECD spektrumával (piros).

A szilárd fázisú ECD spektrumokat összehasonlítottuk a különböző oldószerben mért oldat ECD spektrumokkal, melyek azt mutatták, hogy oldatban is az M helicitású diasztereomer a meghatározó. A **111** diszelenid származék vizsgálata igazolta, hogy ugyanaz a kvadráns szabály érvényes a diszelenid kromofor $n_I-\sigma^*_{\text{Se-Se}}$ ECD átmenetére, mint a diszulfidéra (76. ábra).¹⁵⁰ A **111** vegyület oldat és szilárd fázisú ECD spektrumai hasonlóak voltak, és a röntgenszerkezet egyszerűsítésével nyert **115** modellvegyületre

dc_615_12

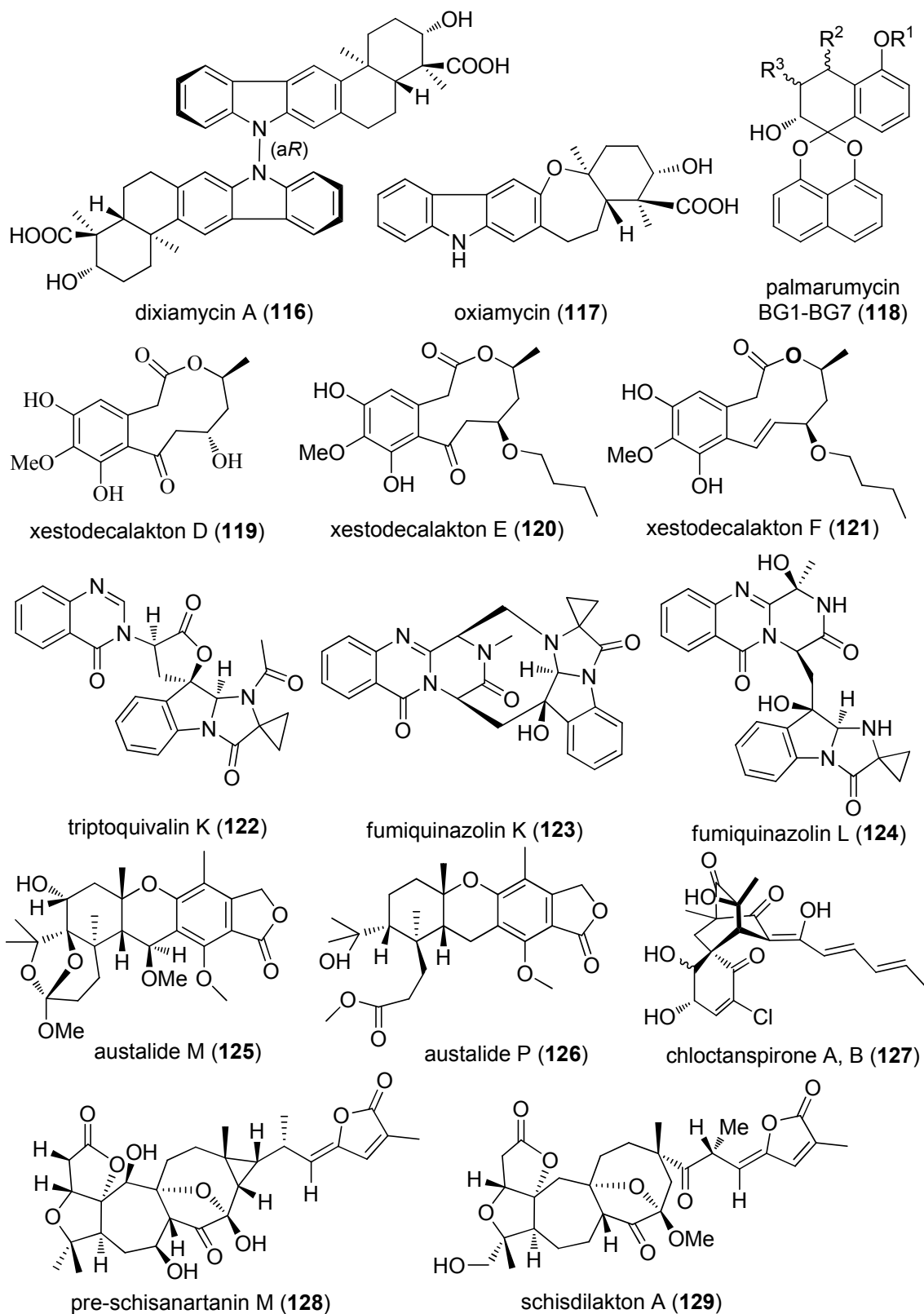
számolt ECD spektrum jól reprodukálta a karakterisztikus negatív $n_1-\sigma^*_{Se-Se}$ átmenetet, ami a diszelenid kromofor M helicitásától származott (76. ábra).

3.4. Abszolút konfiguráció meghatározása oldatban

3.4.1. TDDFT-ECD számítások oldat konformerekre: vizsgált szerkezetek

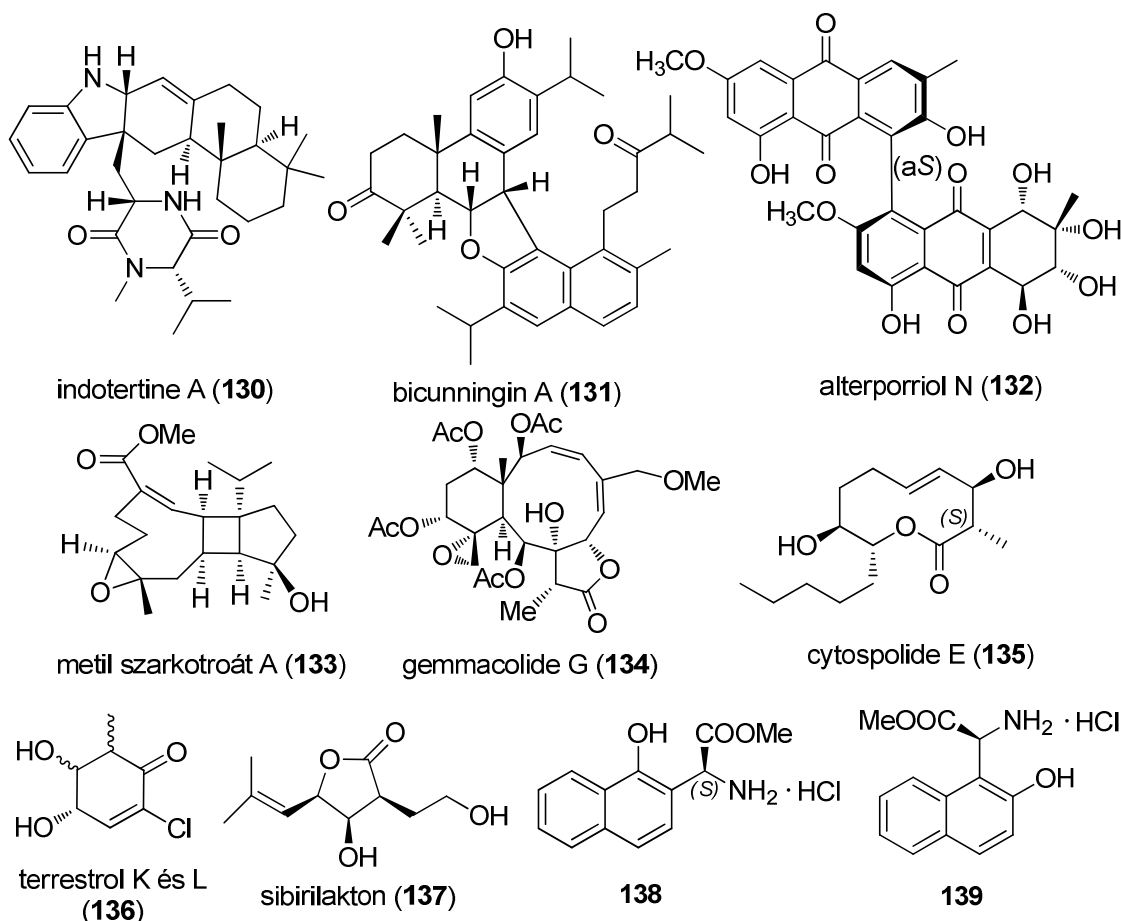
Ha nincs lehetőség a szilárd fázisú TDDFT-ECD módszer alkalmazására és az exciton módszer vagy szemiempirikus szabályok sem alkalmazhatók, akkor az oldat TDDFT-ECD módszerrel határozhatjuk meg a vizsgált vegyület abszolút konfigurációját. Ennek során először az oldat konformerek és populációik számítása szükséges a korábban bemutatott módon, amit az egyes konformerek ECD spektrumának számítása és Boltzmann súlyozás követ. A 77. és 78. ábrán bemutatott **116-139** vegyületek a 2011-2013 időszakban vizsgált származékok szerkezetét tüntetik fel, melyek abszolút konfigurációját a konformerekre számított ECD spektrumaik és a mért oldat ECD spektrumok összehasonlítása révén határoztuk meg. A példák között az egyszerűbb származékok (**137**, **138**, **139**) mellett található több kiralitáscentrumot tartalmazó, viszonylag nagy molekulatömegű vegyületek (**116**, **128**, **129**, **131**, **134**), ahol a relatív konfiguráció meghatározása sem triviális. Ezekben az esetekben a számolt oldat konformereken ellenőriztük, hogy a mért NOE effektusok és a $^3J_{H,H}$ csatolási állandók összhangban vannak-e a fő konformerek atomtávolságaival és torziós szögeivel. A **116** és **132** természetes anyagokban axiális és centrális kiralitáselem egyaránt megtalálható. Ezáltal vizsgálnunk kellett, hogy a kiroptikai paramétereket melyik sztereogén elem határozza meg, és így az ECD adatok mérése és számolása alapján melyik sztereogén elem abszolút konfigurációját tudjuk meghatározni. A feltüntetett **116-139** vegyületek esetén a kísérleti és számolt ECD spektrumok egyezése révén az abszolút konfiguráció kétséget kizáróan hozzárendelhető volt. A bemutatott természetes anyagok abszolút konfigurációjának meghatározása általában lehetővé tette a vele együtt izolált rokon szerkezetű származékok abszolút konfigurációjának a meghatározását is az oldat ECD spektrumaik összehasonlítása által. A sztereokémia és a karakterisztikus ECD átmenetek közötti összefüggések megállapításával az eredményeink hozzájárulnak a hasonló szerkezetű analógok sztereokémiájának egyszerűbb vizsgálatához. A továbbiakban a **116-139** vegyületek ECD számításai közül néhány tanulságos példát ismertetek részletesebben.

dc_615_12



77. ábra Dixiamycin A (116),¹⁵³ oxiamycin (117),¹⁵³ palmarumycin BG1-BG7 származékok (118),¹⁵⁴ xestodecalakton D (119),¹⁵⁵ xestodecalakton E (120),¹⁵⁵ xestodecalakton F (121),¹⁵⁵ triptoquivalin K (122),¹⁵⁶ fumiquinazolin K (123),¹⁵⁶ fumiquinazolin L (124),¹⁵⁶ austalide M (125),¹⁵⁷ austalide P (126),¹⁵⁷ chloctanspirone A, B (127),¹⁵⁸ pre-schisanartanin M (128),¹⁵⁹ schisdilakton A (129)¹⁵⁹ szerkezete, melyek abszolút konfigurációját oldat TDDFT-ECD módszerrel vizsgáltuk.

dc_615_12



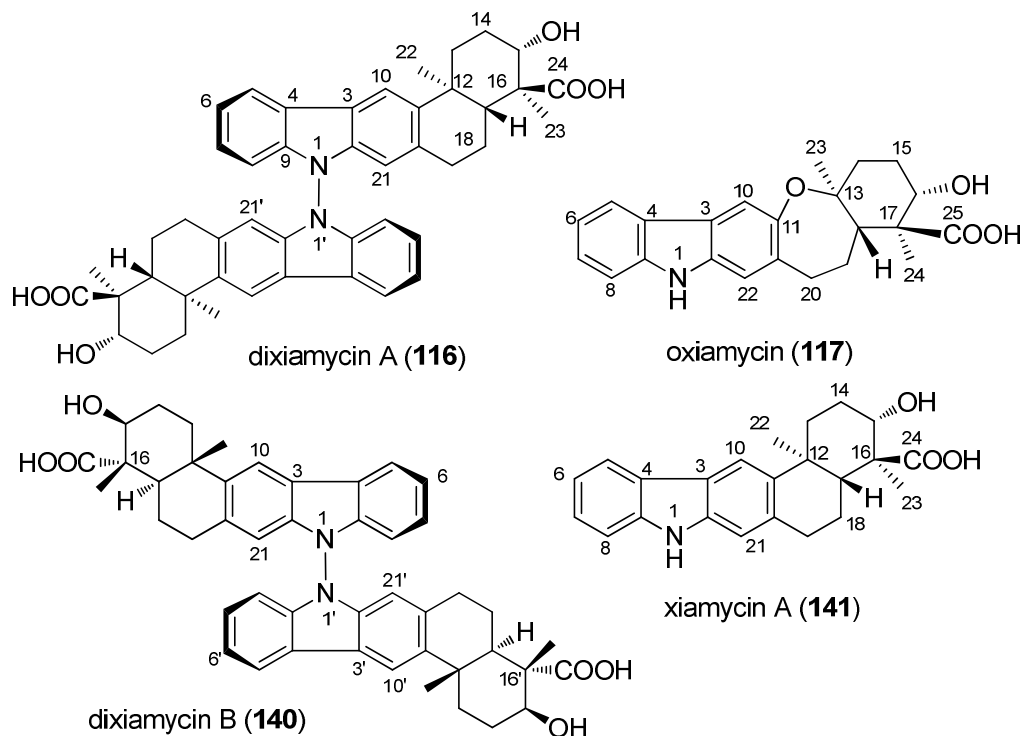
78. ábra Indotertine A (130),¹⁶⁰ bicunningin A (131),¹⁶¹ alterporriol N (132),¹⁶² metil szarkotroát (133),¹⁶³ gemmacolide G (134),¹⁶⁴ cytospolide E (135),¹⁶⁵ terrestrol K és L (136),¹⁵⁸ sibirilakton (137),¹⁶⁶ 138 és 139 hidroxinaftil szubsztituált glicin származékok¹⁶⁷ szerkezetei, melyek abszolút konfigurációját oldat TDDFT-ECD módszerrel vizsgáltuk.

3.4.2. Tengeri eredetű N-N sztereogén tengelyt tartalmazó indol-szeszkviterpén atropidiasztereomerek vizsgálata

Az egyszeres kötés körüli gátolt rotáció hatására kialakuló atropizoméria meghatározó szerepet tölthet be a bioaktív vegyületek farmakológiai hatásában.^{168, 169} Például a gyomorfekély ellenes hatású telenzepine sztereogén C-N tengelyt tartalmaz, és az ennek révén kialakuló atropizomerek lényegesen eltérő farmakológiai hatást mutatnak.¹⁷⁰ Az atropizoméria leggyakrabban a C-C királis tengelyt tartalmazó biaril származékoknál fordul elő, de ismertek példák sztereogén C-N (telenzepine¹⁷⁰ és murrastifoline F¹⁷¹) és C-O (vankomicin¹⁷²) tengelyt tartalmazó vegyületekre is. Tudomásunk szerint az általunk leírt dixiamycin A és B természetes anyagok az első olyan atropizomerek, melyek sp^3 hibridizációjú sztereogén N-N tengelyt tartalmaznak.¹⁵³ Érdeemes megemlíteni, hogy sp^2 hibridizációjú nitrogének közötti N-N sztereogén tengely is csak

dc_615_12

néhány szintetikus bisz-heteroaromás rendszer; pl. *N,N'*-bipiridínium vagy *N,N'*-biazol származékok esetén ismert.¹⁷³⁻¹⁷⁵



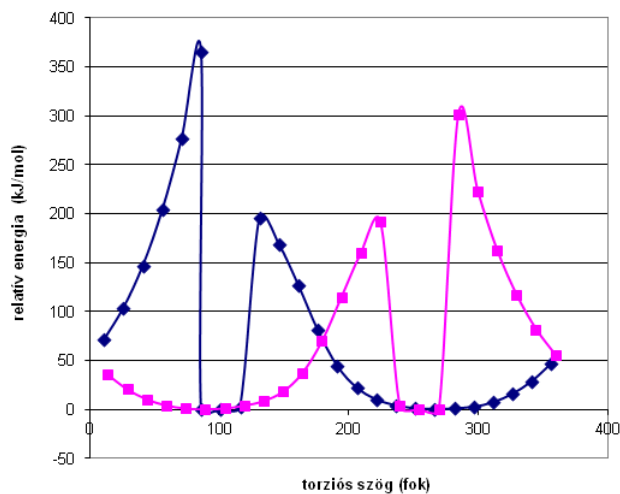
79. ábra Tengeri eredetű actinomicétából izolált származékok és számozásuk.

A sztereogén N-N tengelyt tartalmazó dixiamycin A (**116**) és B (**140**) dimereket egy tengeri eredetű actinomicétából izolálták Zhang és munkatársai a monomer xiamycin A (**141**) és oxiamycin (**117**) származékokkal együtt (79. ábra).¹⁵³ Dixiamycin A (**116**) és B (**140**) szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel és a xiamycin A (**141**) KMnO₄-tal végrehajtott dimerizációjával igazolták. A dixiamycin A (**116**) és B (**140**) közötti rotációs gát vizsgálatára megszorításos optimalizációkat végeztünk, melynek során a $\omega_{C2,N1,N1',C2'}$ torziós szöget az alacsony energiájú szerkezetekből ($\omega_{C2,N1,N1',C2'} \approx -90^\circ$ vagy $+90^\circ$) kiindulva 15° -onként változtattuk mindkét irányban. Az így kapott szerkezetek relatív energiáját ábrázolva a torziós szög függvényében kaptuk a 80. ábrát. A két kisebb energiájú maximumnak megfelelő szerkezetet használtuk kiindulási geometriaként az átmeneti állapotok számításához. Az átmeneti állapotok számítása révén 119 kJmol^{-1} és 121 kJmol^{-1} rotációs energiagátakat határoztunk meg, ami összhangban volt a kísérleti eredménnyel, hogy a dixiamycin A (**116**) és B (**140**) 100°C -on 1 óra alatt nem alakult át egymásba.¹⁵³

Az ECD spektroszkópiát gyakran alkalmazzák a biaril származékok axiális kiralitásának meghatározására, mivel a két aril egység csatolásával kialakuló exciton csatolt ECD

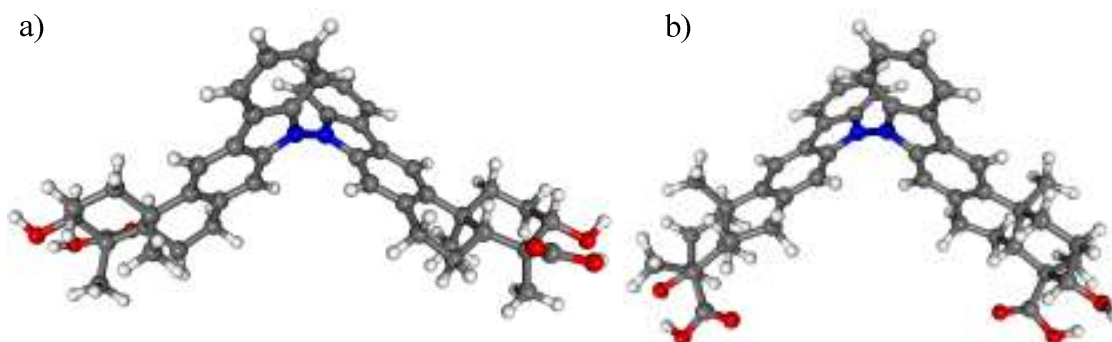
dc_615_12

spektrum jól tükrözi a biaril torziós szöget, és még atrop-diasztereomerekre is közel tükörképi ECD spektrumot ad.^{83, 109, 162}



80. ábra Dixiamycin A (rózsaszín görbe) és B (kék görbe) relatív energiája a $\omega_{C2,N1,N1',C2'}$ torziós szög függvényében a rotációs energiagát meghatározására.

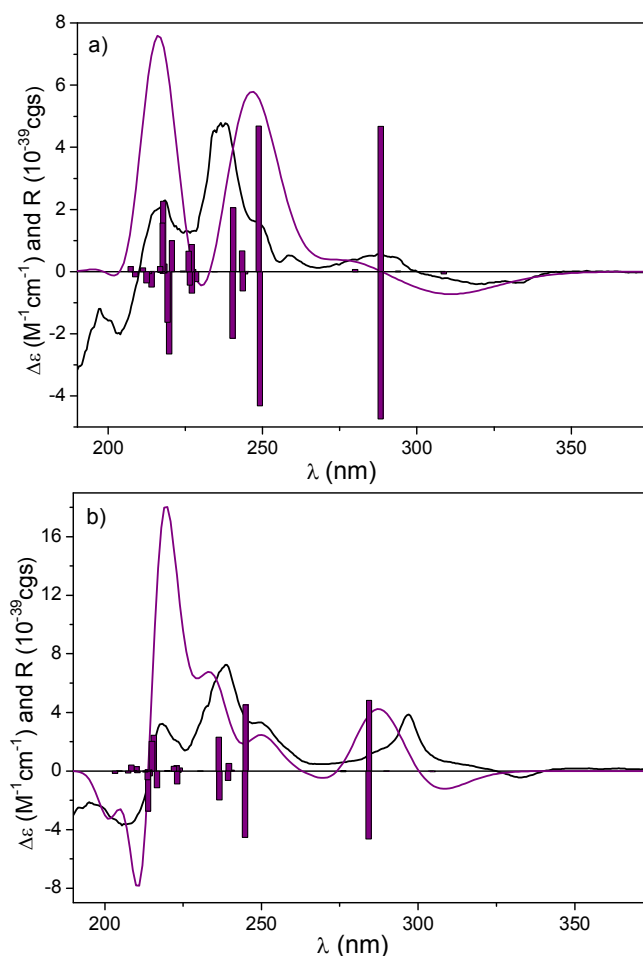
Az axiális kiralitású homodimer biaril származékok [pl. phomoxanthone A (**60**) és cefalokromin] esetén azt tapasztaltuk, hogy axiális és centrális kiralitáselemek együttes jelenléte esetén az axiális kiralitáselem határozza meg elsősorban az ECD átmeneteket.^{83, 109, 162, 176} Ezzel ellentétben a dixiamycin A (**116**) és B (**140**) atrop-diasztereomerek ECD spektruma eléggé hasonló volt, és szintén hasonlított a monomer xiamycin A (**141**) spektrumához. A dixiamycin A (**116**) és B (**140**) hasonló ECD spektrumai a 9-karbazol kromofor szimmetriájának köszönhető, és arra utal, hogy a két 9-karbazol kromofor elrendeződése a két atrop-diasztereomerben nem tér el számottevően. Az ECD spektrumok közötti különbség a dixiamycin B (**140**) 297 nm-nél lévő intenzív pozitív CE-ában nyilvánult meg, ami hiányzott a dixiamycin A (**116**) spektrumából, és így alkalmas volt a két diasztereomer megkülönböztetésre.



81. ábra a) Dixiamycin A (**116**) (aR,12S,15S,16S,17R,12'S,15'S,16'S,17'R) abszolút konfigurációjára számolt oldat szerkezete (B3LYP/TZVP acetonitril PCM oldószer modell); a $\omega_{C2,N1,N1',C2'}$ torziós szög $-93,1^\circ$. **b)** Dixiamycin B (**140**) (aS,12S,15S,16S,17R,12'S,15'S,16'S,17'R) abszolút konfigurációjára számolt oldat szerkezete (B3LYP/TZVP acetonitril PCM oldószer modell); a $\omega_{C2,N1,N1',C2'}$ torziós szög $+88,4^\circ$.

dc_615_12

Az axiális kiralitás meghatározására a két atrop-diasztereomer oldat konformereinek TDDFT-ECD számítását végeztük el. A **116** és **140** származékok MMFF konformereinek optimalása B3LYP/TZVP módszerrel és acetonitril PCM oldószer modellel egyetlen konformert eredményezett mindkét esetben (81. ábra). A centrális kiralitáselemek abszolút konfigurációját a xiamycin A (**141**) monomer konfigurációjával azonosnak vettük. A xiamycin A (**141**) abszolút konfigurációját ECD számításokkal szintén megerősítettük.¹⁵³ A számított oldat konformereken TDDFT-ECD számításokat végeztünk 6-311G(d,p) vagy TZVP bázis és különböző funkcionálok (B3LYP, BH&HLYP, PBE0) alkalmazásával (82. ábra).



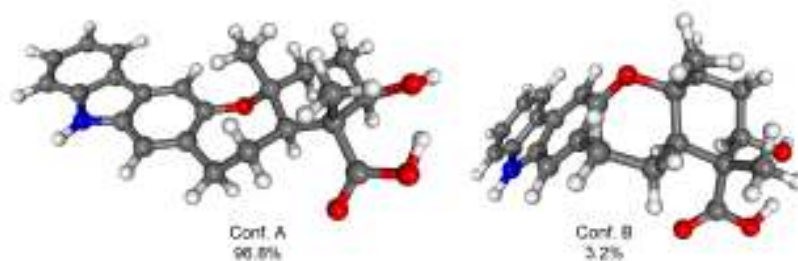
82. ábra a) Dixiamycin A (**116**) oldat ECD spektruma (MeCN, fekete) és (aR,12S,15S,16S,17R,12'S,15'S,16'S,17'R)-**116** oldat konformerére számolt PBE0/TZVP ECD spektrum (lila). Az oszlopok a rotátorerősség értékeket jelölik. b) Dixiamycin B (**140**) oldat ECD spektruma (MeCN, fekete) és (aS,12S,15S,16S,17R,12'S,15'S,16'S,17'R)-**140** oldat konformerére számolt PBE0/TZVP ECD spektrum (lila). Az oszlopok a rotátorerősség értékeket jelölik.

Dixiamycin B (**140**) 297 nm-es pozitív átmenetét figyelembe véve a számított és mért ECD spektrumok összehasonlítása (aR) axiális kiralitást adott a dixiamycin A-ra (**116**) és (aS) axiális kiralitást a dixiamycin B-re (**140**). Az (aS)-**140**-re számított ECD

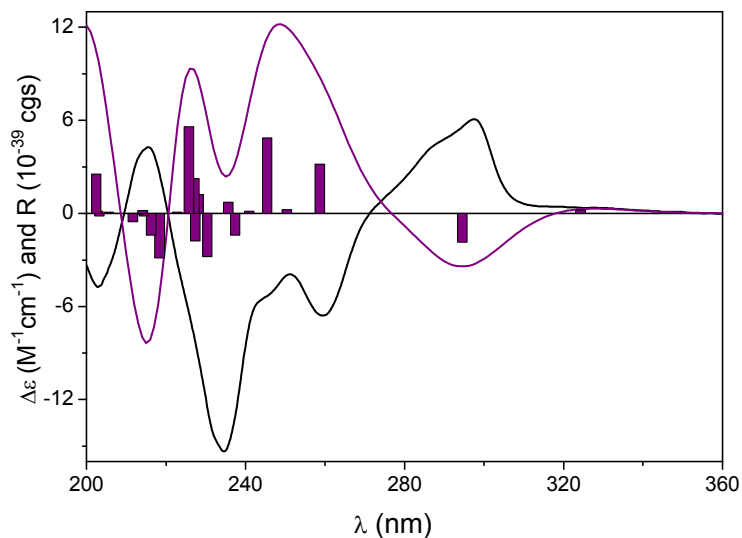
dc_615_12

spektrum jól reprodukálta a 297 nm-es pozitív CE-t, ami hiányzott (aR)-**116** számított ECD spektrumából. Ennek alapján a (+)-dixiamycin A (**116**) abszolút konfigurációja (aR,12S,15S,16S,17R,12'S,15'S,16'S,17'R), míg a (+)-dixiamycin B-jé (**140**) (aS,12S,15S,16S,17R,12'S,15'S,16'S,17'R).¹⁵³

A dixiamycin dimerekkel együtt izolált oxiamycin (**117**) abszolút konfigurációjára a 16-OH-ra alkalmazott módosított Mosher NMR módszer először az analóg xiamycin A-val (**141**) ellentétes abszolút konfigurációt javasolt, ami közös biogenetikus eredetüket figyelembe véve nehezen értelmezhető volt. Ráadásul az oxiamycin (**117**) a rokon szerkezetű xiamycin A-val (**141**) ellentétes CE-okat adott az ECD spektrum 220-270 nm-es tartományában. Az oxiamycin (**117**) abszolút konfigurációját ezért oldat ECD számítással is ellenőriztük, ami igazolta, hogy az oxiamycin (**117**) és a xiamycin A (**141**) homokirálisak.¹⁵³



83. ábra (13R,16R,17R,18R)-**117** B3LYP/TZVP módszerrel számolt oldat konformerei és populációi (PCM modell acetonitrilre).



84. ábra Oxiamycin (**117**) mért oldat ECD spektruma (MeCN, fekete) és (13R,16R,17R,18R)-**117**-re BH&HLYP/TZVP módszerrel számolt ECD spektrum (lila). Az oszlopok a rotátorerősség értékeket jelölik.

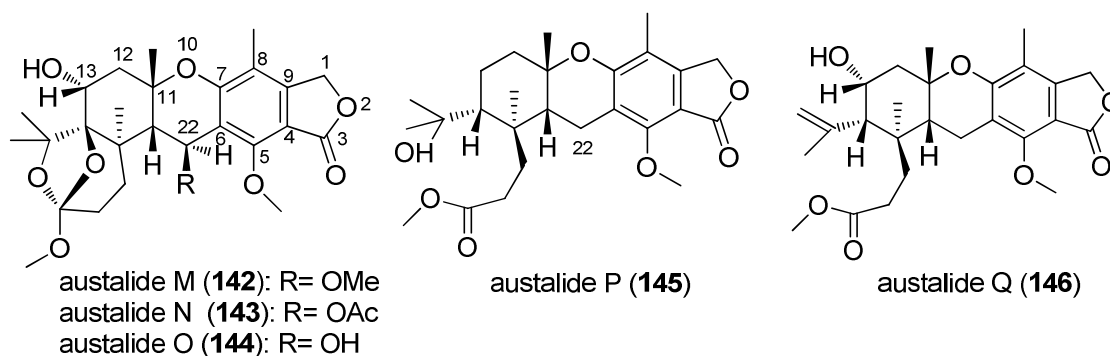
A (13R,16R,17R,18R)-**117** konformációanalízise két konformert eredményezett (83. ábra) 96,8% és 3,2% populációval, melyekre számolt ECD spektrumok súlyozott átlaga

dc_615_12

a mért oldat ECD spektrummal tükörképi görbét adott (84. ábra). A számítások megmutatták, hogy az oxiamycin (**117**) és a xiamycin A (**141**) ellentétes CE-ú átmenetei annak köszönhetők, hogy a xiamycin A-ban (**141**) lévő tetralin kromofor az oxiamycinben (**117**) tetrahydro-1-benzoxepin kromoforra változott az oxigén beékelődésével. A Mosher féle módszer alapos ellenőrzése során az is kiderült, hogy rosszul alkalmazták a módszert az első hozzárendelés során.

3.4.3. *Aspergillus* sp. gombából izolált austalide származékok sztereokémiai vizsgálata

Az austalide M-Q (**142-146**) meroterpenoid származékokat az *Aspergillus* sp. gombából izolálták Aly és munkatársai Düsseldorfban.¹⁵⁷



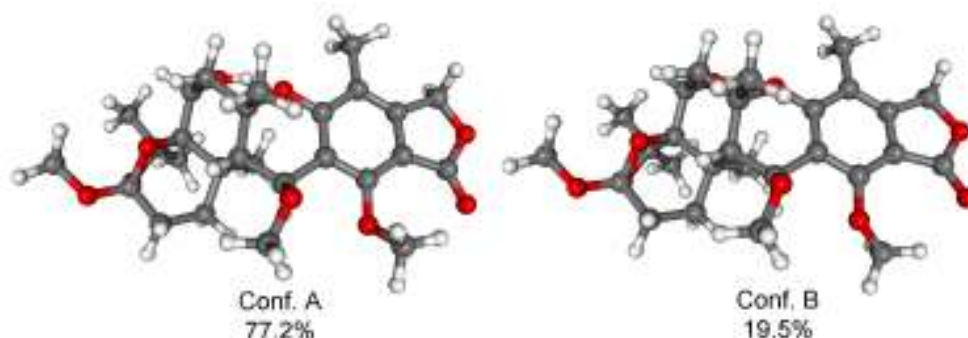
85. ábra Austalide M-Q (**142-146**) szerkezete és számozása.

A korábban közölt austalide A-L származékok abszolút konfigurációját az austalide D származékának röntgendiffrakciós vizsgálatával¹⁷⁷ és az austalide B sztereoszelektív szintézisével¹⁷⁸ határozták meg, de ECD spektrumaikat, illetve a sztereokémiájuk és az ECD átmenetek közötti összefüggéseket nem vizsgálták. Az austalide M-Q (**142-146**) származékokban egy királis második szfért tartalmazó kromán kromofor található, de ugyanakkor a benzol kromofor egy akirális 2-benzofurán-1(3*H*)-on kromofornak is a része. Az abszolút konfiguráció meghatározására az austalide M (**142**) és P (**145**) oldat TDDFT-ECD számítását végeztük el.¹⁵⁷

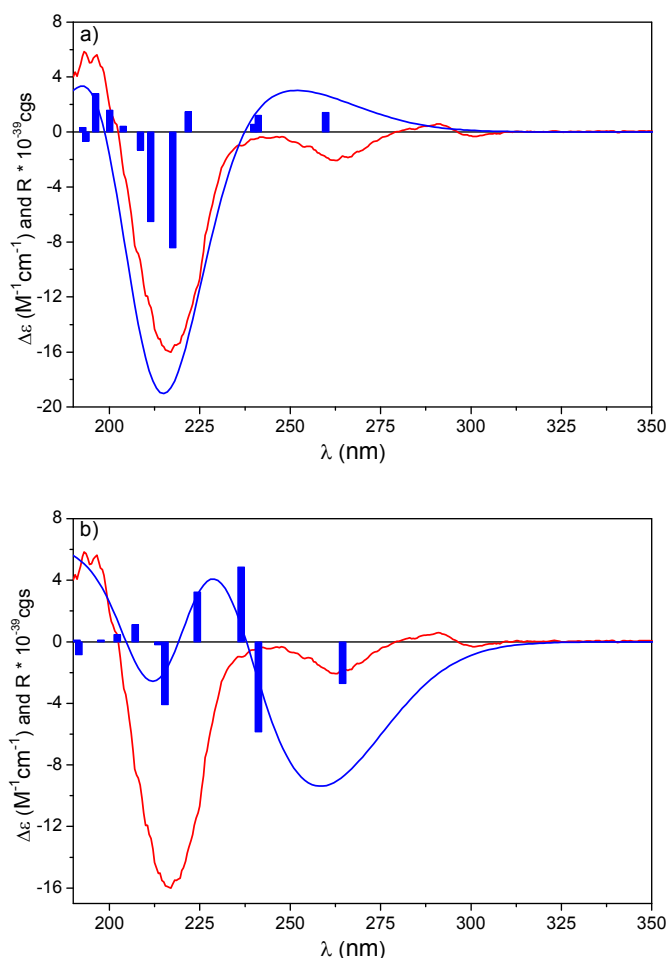
Az austalide M (**142**) relatív konfigurációját a ROESY spektruma alapján (11*S**,13*R**,14*R**,20*R**,21*S**,22*S**)-nek határoztuk meg. A C-13 szekunder hidroxil csoport abszolút konfigurációjának meghatározása a diasztereomer α -metoxy- α -trifluorometil-fenilecetsav (MTPA) észterek NMR vizsgálata révén (Mosher módszer) nem vezetett eredményre a kis kémiai eltolódáskülönbségek miatt. Az austalide M (**142**) acetonitrilben mért ECD spektrumát 217 nm-nél egy intenzív negatív CE dominálta, amihez 196 nm-nél egy pozitív CE és 262, 295 és 301 nm-nél három további kevésbé

dc_615_12

intenzív átmenet társult. Az MMFF konformerek DFT optimalása a B3LYP/6-31G(d) szinten két konformert (77,2% és 19,5% populáció) eredményezett 3%-os populáció fölött (86. ábra).



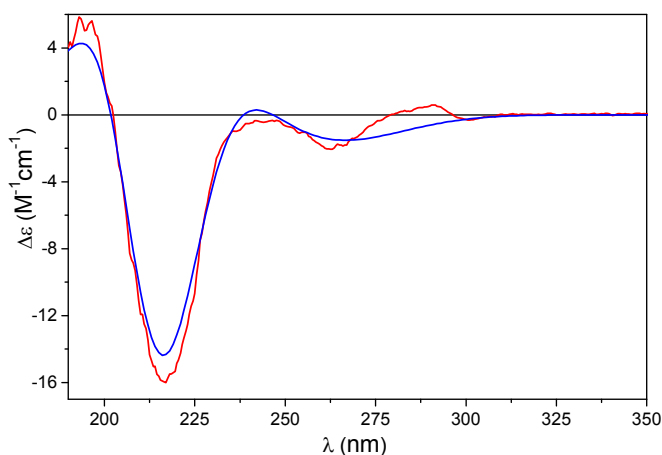
86. ábra (11*S*,13*R*,14*R*,20*R*,21*S*,22*S*)-**142** B3LYP/6-31G(d) optimalt konformerei, melyekben az A és B konformerekre vonatkozó $\omega_{O3,C3,C4,C9}$ torziós szög értékei $-178,8^\circ$ és $+174,3^\circ$.



87. ábra a) Austalide M (**142**) mért oldat ECD spektruma (MeCN, piros) és az alacsonyabb (77,2% populáció) energiájú konformer (11*S*,13*R*,14*R*,20*R*,21*S*,22*S*) konfigurációjára számolt PBE0/TZVP ECD spektrum (kék). **b)** Austalide M (**142**) mért oldat ECD spektruma (MeCN, piros) összehasonlítva a magasabb energiájú konformer (19,5% populáció) (11*S*,13*R*,14*R*,20*R*,21*S*,22*S*) konfigurációjára számolt PBE0/TZVP ECD spektrummal (kék).

dc_615_12

A két konformer között minimális különbség volt a metoxi és hidroxil csoportok orientációjában és a 2-benzofuránon egység konformációjában. Az $\omega_{O3,C3,C4,C9}$ torziós szög $-178,82^\circ$ volt az A konformer és $+174,35^\circ$ az alacsonyabb populációjú B konformer esetén (86. ábra). A benzil helyzetű 22-OMe csoport *axiális* térállású volt, és a kromán kromofor pirán gyűrűje *M* helicitást mutatott mindkét konformerben. Ennek ellenére a két konformer PBE0/TZVP módszerrel számolt ECD spektrumai jelentősen különböztek egymástól, ami az $\omega_{O3,C3,C4,C9}$ torziós szög ellentétes előjelének volt tulajdonítható (87. ábra). Az $\omega_{O3,C3,C4,C9}$ torziós szög előjele és értéke meghatározza a C-3 karbonil csoport relatív orientációját a benzol kromoforhoz képest. A 180° -tól való eltérés egy önmagában királis kromofor kialakulásához vezet, ami meghatározó az ECD átmenetek szempontjából. Az alacsonyabb energiájú konformer a nagyobb energiájú ECD átmeneteket adta jól (87a. ábra), míg a nagyobb energiájú konformer a 262 nm-nél lévő negatív CE-ért volt felelős (87b. ábra). A két konformer Boltzmann súlyozott PBE0/TZVP ECD spektruma az alacsony hullámhosszúságú régióban jó egyezést adott a mért oldat ECD spektrummal, ami alapján $(-)-(11S,13R,14R,20R,21S,22S)$ -ként határoztuk meg az austalide M abszolút konfigurációját.¹⁵⁷

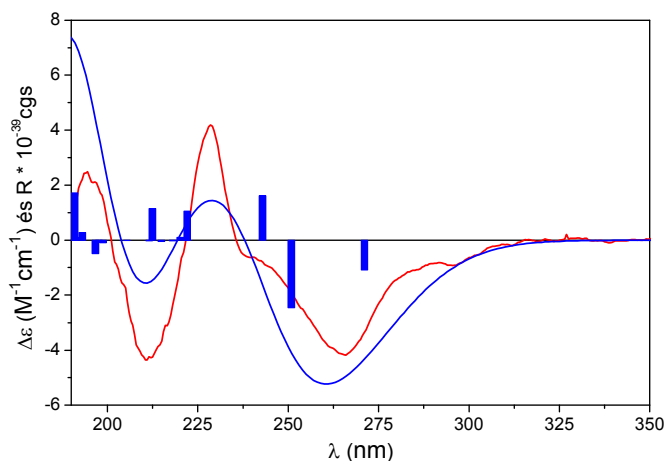


88. ábra. Austalide M (**142**) mért oldat ECD spektruma (MeCN, piros) és $(11S,13R,14R,20R,21S,22S)$ -**142** oldat konformereire számolt PBE0/TZVP ECD spektrum (kék) a két konformer 1:1 arányát feltételezve.

A mért és számolt ECD spektrum 250 nm fölött azonban nem adott jó egyezést, ami a két konformer arányának 1:1-re módosításával korrigálható volt (88. ábra). Ennek alapján feltételezhető, hogy a konformációanalízis során a két konformer populációját a program nem megfelelő pontossággal becsülte, de a pontatlanság nem hiúsította meg az abszolút konfiguráció hozzárendelését.

dc_615_12

Austalide P (**145**) relatív konfigurációját ($11S^*,14R^*,20S^*,21R^*$)-ként határoztuk meg a ROESY adatok alapján. Az austalide M-től (**142**) eltérően az austalide P-ben a C-22 benzil helyzetben nem volt kiralitáscentrum, és az ECD spektruma teljesen eltért a austalide M (**142**) spektrumától. Az austalide P (**145**) négy fő ECD átmenetet mutatott 267, 228, 212 és 194 nm-nél, negatív, pozitív, negatív és pozitív CE-okkal (89. ábra).



89. ábra Az austalide P (**145**) mért oldat ECD spektruma (MeCN, piros) összehasonlítva ($11S,14R,20S,21R$)-**145** négy legalacsonyabb energiájú konformerére számolt Boltzmann súlyozott PBE0/TZVP spektrummal (kék). Az oszlopok a legalacsonyabb energiájú konformerre (40,0%) számolt rotátorerősség értékeket mutatják.

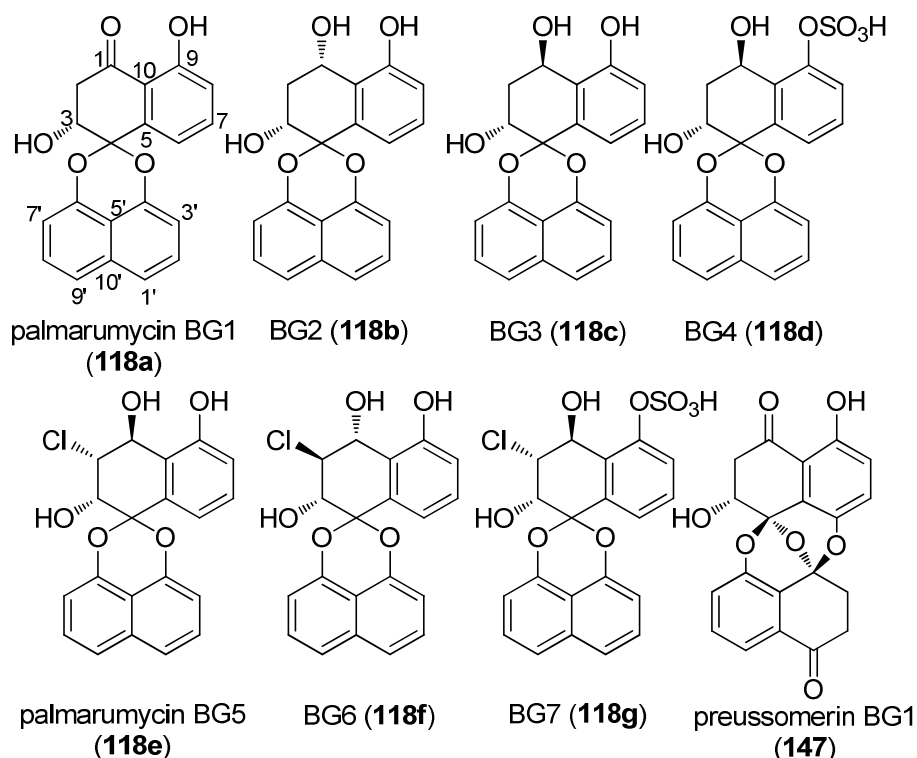
A 31 MMFF konformer DFT optimalása a B3LYP/6-31G(d) szinten négy konformert eredményezett 2%-os populáció fölött 40,0%, 23,5%, 16,8% és 15,1% populációkkal. Az oldalláncok némileg eltérő orientációja mellett a legfontosabb eltérés az $\omega_{O3,C3,C4,C9}$ torziós szögben nyilvánult meg. Az austalide M-től (**142**) eltérően a két alacsonyabb energiájú konformerben az $\omega_{O3,C3,C4,C9}$ torziós szög pozitív előjelű volt, míg a két magasabb energiájúban negatív. Ennek megfelelően az A (40,0%) és a B (23,5%) konformer ECD spektrumai közel azonosak voltak és eltérőek a C és a D konformer spektrumaitól, melyek szintén hasonlítottak egymáshoz. A ($11S,14R,20S,21R$)-**142** négy konformerére TZVP bázissal és három különböző funkcionállal (B3LYP, BH&HLYP, PBE0) számított Boltzmann súlyozott ECD spektrum jól egyezett a mért oldat ECD spektrummal, melynek alapján az austalide P (**145**) abszolút konfigurációja (–)-($11S,14R,20S,21R$).¹⁵⁷ Az ECD számítások megmutatták, hogy az akirális 2-benzofurán-1(3*H*)-on kromofor $\omega_{O3,C3,C4,C9}$ torziós szöge meghatározó az ECD spektrum átmeneteire. A konformerek $\omega_{O3,C3,C4,C9}$ torziós szögét és populációját ugyanakkor a centrális kiralitáselemek és különösen a C-22 kiralitáscentrum jelenléte vagy hiánya határozza meg. Az austalidok példája igazolta, hogy a királisan perturbált 2-benzofurán-1(3*H*)-on kromofor jelenlétében rokon szerkezetű vegyületek abszolút konfigurációja

dc_615_12

nem határozható meg biztonsággal az ECD spektrumaik egyszerű összehasonlítása révén.

3.4.4. Palmarumycin BG1-BG7 és preussomerin BG1 abszolút konfigurációjának meghatározása

A palmarumycin BG1-BG7 (**118a-g**) és preussomerin BG1 (**147**) természetes anyagokat a *Bruguiera gymnorrhiza* növényből izolálták (90. ábra), és a **118e** származék említésre méltó citotoxikus aktivitást mutatott a HL60 és MCF-7 sejtvonalakon.¹⁵⁴



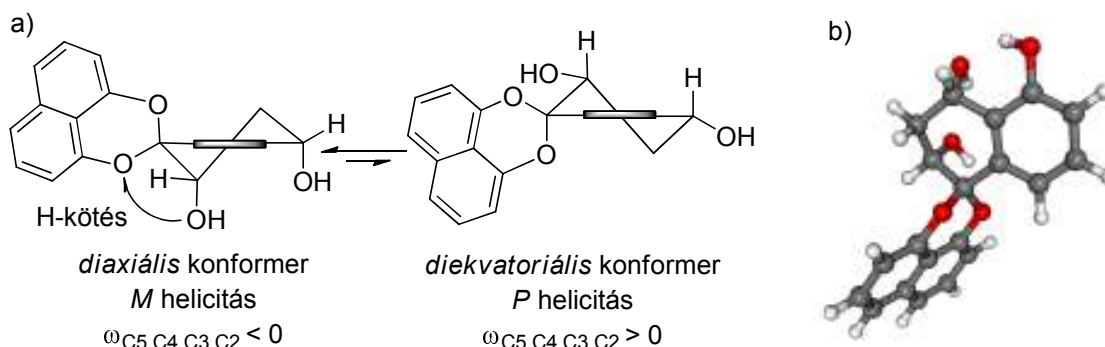
90. ábra Palmarumycin BG1-BG7 (**118a-g**) és preussomerin BG1 (**147**) természetes anyagok szerkezete.

A palmarumycin BG1 (**118a**) és preussomerin BG1 (**147**) királis tetralon kromofort, míg a többi származék királis tetralin kromofort tartalmazott, de a naftalin kromofor átfedő átmenetei és a két aromás kromofor kölcsönhatása nem tette lehetővé a szemiempirikus szabályok alkalmazását az abszolút konfiguráció meghatározására. Így a palmarumycin BG7 (**118g**) kivételével az összes vegyületre TDDFT-ECD számításokat végeztünk, hogy meghatározzuk a kiralitáscentrumok konfigurációját, a kondenzált karbociklus helicitását és az ECD átmenetek közötti összefüggéseket. A sztereokémiai analízis menetét a palmarumycin BG2 (**118b**) példáján mutatom be.¹⁵⁴

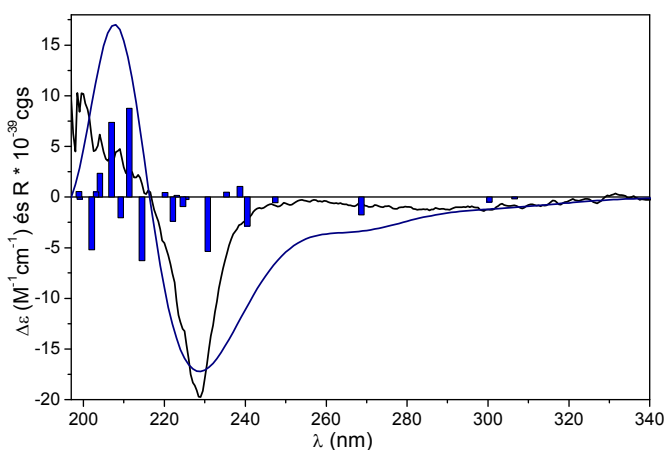
A palmarumycin BG2 (**118b**) *cis* relatív konfigurációját a $^3J_{\text{H,H}}$ csatolási állandók alapján határoztuk meg. A kis $^3J_{\text{H,H}}$ csatolási állandó (5.1 és 1.8 Hz) alapján a H-1

dc_615_12

proton *ekvatoriális* térállású a felszék konformációjú kondenzált gyűrűn, míg a 3-H kis csatolási állandója ($^3J_{\text{H},3\text{Heq}} = 3.3 \text{ Hz}$) a 3-OH csoport *axiális* térállását jelezte (91. ábra).



91. ábra a) (1*S*,3*R*)-palmarumycin BG2 [(1*S*,3*R*)-**118b**] egyensúlyi *M* és *P* helicitású konformerei **b)** (1*S*,3*R*)-**118b** DFT optimált legalacsonyabb energiájú konformere (99,9%-os populáció).



92. ábra Palmarumycin BG2 (**118b**) oldat ECD spektruma (MeOH, fekete) és az (1*S*,3*R*) enantiomer legalacsonyabb energiájú konformerére számolt BH&HLYP/TZVP ECD spektrum (kék). Az oszlopok a rotátorerősség értékeket jelölik.

Az (1*S*,3*R*)-**118b** MMFF konformereinek DFT optimálása egyetlen konformert eredményezett 99,9%-os populációval, melyben a kondenzált gyűrű *M* helicitású volt *axiális* térállású 1- és 3-OH csoportokkal. A rendszerint magasabb energiájúnak tartott *diaxiális* konformer szinte kizárólagos jelenléte oldatban annak tulajdonítható, hogy az *axiális* 3-OH hidrogén kötést létesít az acetál oxigénnel, amivel egyidejűleg csökkenti a *peri* kölcsönhatást az 1-OH és 9-OH csoportok között. Az öttagú kelátos gyűrűt eredményező intramolekuláris hidrogén kötés csak a 3-OH *axiális* térállása és *M* helicitás esetén valósulhat meg. A konformációs egyensúly a *diaxiális* (*M* helicitás) és a *diekvatoriális* (*P* helicitás) konformerek között teljesen a *diaxiális* irányába van eltolva (91a. ábra). A palmarumycin BG2 (**118b**) ECD spektruma negatív sávpárt mutatott 220 nm körül és széles negatív sávokat 250 és 330 nm-nél (92. ábra). A három különböző funkcionállal (B3LYP, BH&HLYP, CAM-B3LYP) számított DFT ECD spektrumok mindegyike jó egyezést adott a mért oldat ECD spektrummal, melynek alapján az

dc_615_12

abszolút konfigurációt $(-)-(1S,3R)$ -ként határoztuk meg.¹⁵⁴ A palmarumycin BG2 (**118b**) esete jól szemlélteti, hogy az ECD spektrumot az egymással szorosan összefüggő abszolút konfiguráció és konformáció együttesen határozza meg, és mindkettő ismerete elengedhetetlen az ECD átmenetek értelmezéséhez.

3.5. HPLC-ECD vizsgálatok

3.5.1. HPLC-ECD módszer alkalmazhatósága és vizsgált szerkezetek

Az optikailag aktív állófázist használó királis HPLC rendszert átfolyó cella segítségével össze lehet kapcsolni egy ECD spektropolariméterrel, ami lehetővé teszi HPLC-ECD kromatogramok felvételét a hagyományos HPLC-UV detektálás mellett. Az előbbi detektálási módok kiegészíthetők HPLC-OR detektálással is forgatóképességmérő detektor alkalmazásával. A királis HPLC elválasztást követően a sztereoizomer keverékek komponenseinek jellemző optikai paraméterei, mint az optikai forgatás és egy adott hullámhosszon mért CE, a HPLC-UV kromatogrammal párhuzamosan rögzíthetők. Az átfolyó cellán az eluens áramlását a maximális koncentrációnál megállítva az elválasztott sztereoizomerek ECD spektrumát is lemérhetjük, melyet felhasználhatunk az abszolút konfiguráció hozzárendeléséhez. Ha a királis HPLC elválasztást analitikai oszlopokon végezzük kis anyagmennyiségű mintával (40-200 μg), az elválasztott sztereoizomerek izolálása nem szükséges az optikai paramétereik méréséhez és a sztereokémiájuk vizsgálatához.

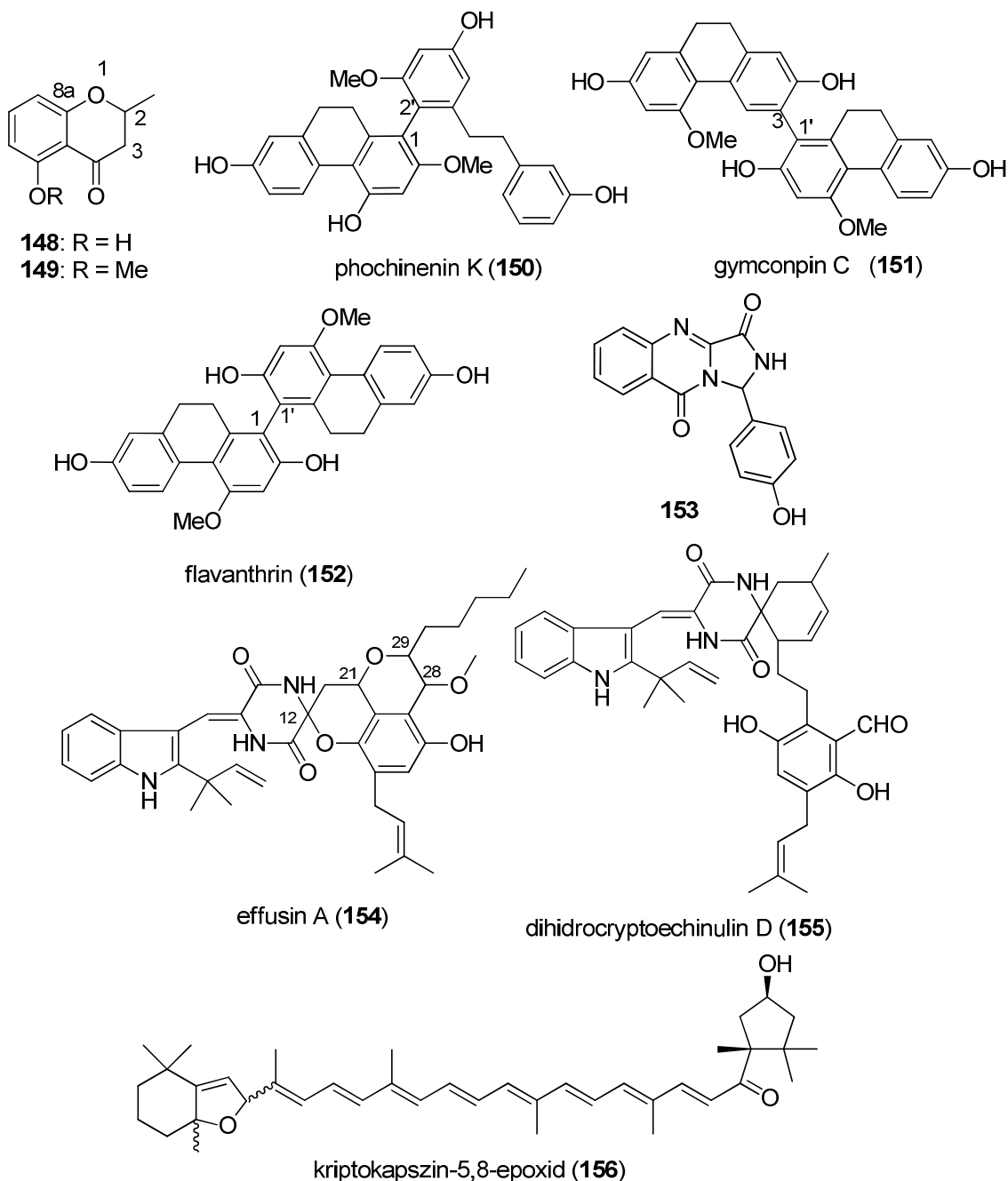
A királis HPLC-ECD módszer az alábbi feladatokra alkalmazható:

- 1) Kis enantiomerfelesleggel vagy racém formában izolált természetes vagy szintetikus anyagok sztereoizomerjeinek optikai jellemzése és sztereokémiai vizsgálata.
- 2) Több kiralitáscentrumot tartalmazó vegyületek sztereoizomer keverékének vizsgálata:
 - a) természetes anyagok esetén: enantiomerek és diasztereomerek azonosítása
 - b) szintetikus anyagok esetén; pl. enantioszelektív organokatalitikus reakciók követése és a fő sztereoizomer abszolút konfigurációjának meghatározása.

A 93. ábrán az utóbbi években királis HPLC-ECD módszerrel vizsgált vegyületek szerkezetét tüntetem fel. A **148** és **149** természetes anyagokat a Paderborni Egyetem kutatói izolálták kis enantiomerfelesleggel, és a királis HPLC-ECD vizsgálatukkal az elválasztott enantiomerjeik abszolút konfigurációját a kromanon kromoforra kidolgozott empirikus szabály alkalmazásával tudtuk hozzárendelni.¹⁰³ Az axiális kiralitású **150-152**¹⁷⁹ és a centrális kiralitáselemet tartalmazó **154** és **155**¹⁸⁰ természetes anyagokat

dc_615_12

racém formában izolálták, és a királis HPLC-n elválasztott enantiomereik ECD spektrumait HPLC-ECD módszerrel mértük le, ami lehetővé tette a sztereoizomerjeik abszolút konfigurációjának meghatározását.



93. ábra 148 és 149 természetes anyagok,¹⁰³ phochinenin K (150),¹⁷⁹ gymconpin C (151),¹⁷⁹ flavanthrin (152),¹⁷⁹ effusin A (154),¹⁸⁰ dihydrocryptoechinulin D (155),¹⁸⁰ kriptokapszin-5,8-epoxid (156)¹⁸¹ és a 153 szintetikus vegyület¹⁸² szerkezete, melyek sztereoizomerjeit HPLC-ECD módszerrel vizsgáltuk.

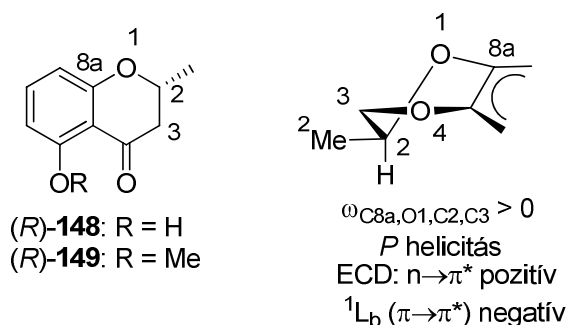
Az *N*-metil-D-aszparaginsav (NMDA) receptor antagonistá hatású, szintetikus **153** 1,2-dihidroimidazo[5,1-*b*]kinazolin-3,9-dion származék enantiomerjeinek abszolút

dc_615_12

konfigurációját a HPLC-ECD spektrumaik alapján TDDFT-ECD számításokkal határoztuk meg.¹⁸² A kriptokapszin-5,8-epoxid (**156**) négy sztereoizomerjének a szerkezetét királis HPLC-ECD mérésekkel azonosítottuk.¹⁸¹ Az alábbiakban két szemléletes példán mutatom be részletesebben a HPLC-ECD módszer alkalmazását.

3.5.2. Az alacsony enantiomerfelesleggel izolált 5-hidroxi-2-metilkroman-4-on és metiléter származékának vizsgálata

A *Nodulisporium* sp. gombából izolált **148** és **149** 3-metilkromanon származékok ECD vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy enantiomerfeleslegük alacsony és a mintákból nem mérhető megfelelő minőségű ECD spektrum (94. ábra).¹⁰³

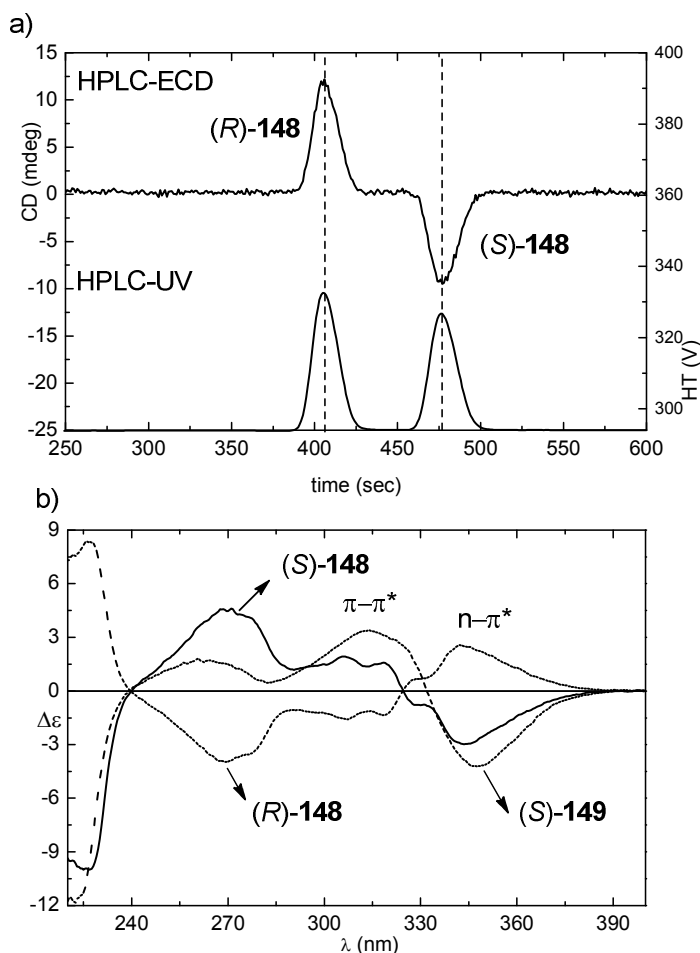


94. ábra (R)-**148** és (R)-**149** kromanon származékok szerkezete és összefüggés a heterogyűrűjük helicitása és a karakterisztikus ECD átmenetek előjele között.

Az enantiomerjeik elválasztását ezért optikailag aktív állófázisú HPLC oszlopokon (Chiralcel OD és Chiralpak AS-H) végeztük el, ami alapvonal elválasztást adott mindkét enantiomerpárra. Ezt követően átfolyó HPLC-ECD cella segítségével felvettük a HPLC-ECD kromatogramokat, majd az elválasztott enantiomerek maximális koncentrációjánál leállítva az áramlást az átfolyó cellában, lemértük az online HPLC-ECD spektrumokat (95. ábra). Az ECD jel detektálásával párhuzamosan az optikai forgatást (LC-OR kromatogram) is detektáltuk. Az online HPLC-ECD spektrumok $n \rightarrow \pi^*$ átmenetének előjele és a 2-alkilkromanonok helicitási szabálya²⁰ alapján az elválasztott enantiomerek abszolút konfigurációit hozzárendelhettük.¹⁰³ A helicitási szabály szerint a heterogyűrű P helicitásához ($\omega_{C8a,O1,C2,C3}$ torziós szög pozitív) illetve a 94. ábrán bemutatott konformációhoz pozitív $n \rightarrow \pi^*$ CE tartozik. Az elsőként eluálódó enantiomereknek **148** és **149** esetén is pozitív $n \rightarrow \pi^*$ CE-a volt 310 és 340 nm-es maximumokkal. Ennek alapján heterogyűrűjük P helicitású és a 3-Me csoport ekvatoriális térállása esetén, amit a $^3J_{2Ha,3Ha} = 12,8$ Hz csatolási állandóval igazoltunk, az abszolút konfigurációjuk (R). A **149** vegyületet a szakirodalomban korábban dictafofin A-nak nevezték el, de a spektroszkópai adatok összehasonlítása révén

dc_615_12

igazoltuk, hogy a korábbi dictafolin A szerkezete helytelen és nem azonos az általunk izolált vegyülettel.¹⁰³



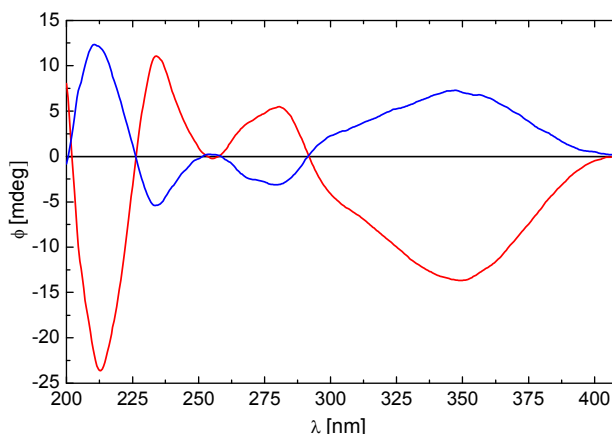
95. ábra a) 148 kromanon származék HPLC-ECD és HPLC-UV kromatogramjai (Chiralcel OD, hexán: propán-2-ol 9:1). b) (S)-148, (S)-149 és (R)-148 HPLC-ECD spektrumai.

3.5.3. Racém diketopiperazin alkaloidok HPLC-ECD vizsgálata

A racém effusin A (**154**) és dihidrocryptoechinulin D (**155**) természetes anyagokat (93. ábra) az *Aspergillus effuses* H1-1 gombából izolálták, és az utóbbi citotoxikus aktivitást mutatott a P388 sejtvonalon 1,83 μM -os IC_{50} értékkel.¹⁸⁰ Mindkét racém vegyület enantiomerjeit királis HPLC-n sikeresen elválasztottuk, lemértük a HPLC-ECD spektrumaikat és TDDFT-ECD számolásokkal hozzárendeltük az abszolút konfigurációjukat.¹⁸⁰ Az effusin A (**154**) relatív konfigurációját ($12R^*, 21R^*, 28R^*, 29R^*$)-nek határoztuk meg a szelektív NOE mérések alapján, és zérus fajlagos forgatást és alapvonal ECD spektrumot mértünk, ami racém elegyre utalt. Az enantiomereket Chiralpak IA oszlopon elválasztottuk, és HPLC-ECD spektrumaikkal jellemeztük (96. ábra). Az enantiomerek tükörképi ECD spektrumokat adtak, és az

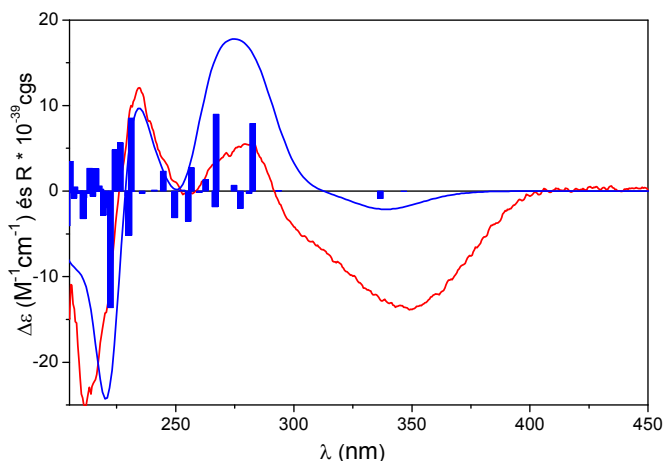
dc_615_12

elsőként eluálódó enantiomer széles negatív átmenetet adott 349 nm-nél, pozitívakat 283 és 234 nm-nél és negatívát 211 nm-nél (96. ábra).



96. ábra Az effusin A (**154**) elsőként (piros) és másodikként (kék) eluálódó enantiomerjeinek HPLC-ECD spektrumai.

A konformációanalízist az effusin A modellvegyületén (**154'**) végeztük el, melyben a C-29 *n*-pentil csoportot metilre cseréltük. A (12*R*,21*R*,28*R*,29*R*)-**154'** 30 MMFF konformerének DFT optimalása két konformert (64,8% és 30,6%) eredményezett 3%-os populáció fölött, melyek csak a C-2 és C-24 alkenil szubsztituensek orientációjában tértek el egymástól. A (12*R*,21*R*,28*R*,29*R*)-**154'** konformereire különböző funkcionálokkal (B3LYP, BH&HLYP, PBE0) és 6-311G(d,p) bázissal számolt Boltzmann súlyozott ECD spektrumok jó egyezést adtak az elsőként eluálódó enantiomerre mért HPLC-ECD spektrummal (97. ábra).



97. ábra Az effusin A (**154**) elsőként eluálódó enantiomerének HPLC-ECD spektruma (piros) és a (12*R*,21*R*,28*R*,29*R*)-**154'** modellvegyület konformereire számolt, Boltzmann súlyozott PBE0/6-311G(d,p) ECD spektrum. Az oszlopok az alacsonyabb enregiájú konformer rotátorerősség értékeit jelölik.

Ennek alapján az effusin A elsőként eluálódó enantiomerjének az abszolút konfigurációja (12*R*, 21*R*, 28*R*, 29*R*).¹⁸⁰

dc_615_12

4. Az eredmények várható alkalmazási lehetőségei

Kutatási eredményeinket a kondenzált benzol kromofor területén, a szilárd fázisú ECD módszer kapcsán, az oldat és HPLC-ECD vizsgálatokban feltehetően mind a kiroptikai spektroszkópia, mind a célorientált szintetikus szerves kémia területén felhasználják. A különféle kromoforrendszerek kiroptikai sajátságainak feltárása és az ezen alapuló konfiguráció-meghatározás jelentős érdeklődésre tarthat számot a tudományterületen. A szilárd fázisú TDDFT/ECD módszer meghonosítása és a természetes anyagok kémiájának területére történő bevezetése, az elméleti jelentőségén túlmenően, jelentősen növelte az eszköztárunkat a sztereokémiai vizsgálatokban.

A gyógyszerkutatás és fejlesztés a hatás-szerkezet összefüggések vizsgálata kapcsán szintén nem nélkülözheti a dolgozatban tárgyalt kiroptikai módszereket.

dc_615_12

5. Összefoglalás

I) A kondenzált benzol kromofort tartalmazó királis kromán, 1,4-benzodioxán és a 2,3-dihidrobzeno[b]furán kromofor kiroptikai vizsgálatában elért eredmények folytatásaként vizsgáltuk az izokromán, dihidroizokumarin és tetralon kromoforok karakterisztikus ECD átmenetei és a sztereokémiájuk közötti összefüggéseket.

1) Ismert abszolút konfigurációjú, az aromás gyűrűben különbözően szubsztituált, optikailag aktív izokrománok sztereoselektív szintézisét végeztük el, melynek alapján helicitási szabályt vezettünk be az izokromán kromoforra.

2) Az izokromán helicitási szabályt alkalmaztuk természetes eredetű és dopamin D₄ antagonistá hatású szintetikus izokromán származékok sztereokémiai vizsgálatában.

3) Ismert abszolút konfigurációjú dihidroizokumarin származékokat állítottunk elő kiroptikai vizsgálatokhoz, és a megállapított összefüggéseket alkalmaztuk a kromofort tartalmazó természetes anyagok abszolút konfigurációjának meghatározásában.

4) Vizsgáltuk a tetralon kromofor $n-\pi^*$ CE-ának alkalmazhatóságát különbözően szubsztituált, izolált tetralon származékok sztereokémiai vizsgálatában.

II) Szilárd fázisú TDDFT-ECD módszert dolgoztunk ki és alkalmaztunk különböző kromoforokat tartalmazó vegyületek sztereokémiai vizsgálatában.

1) Optimaltunk a szilárd fázisú mikrokristályos ECD méréseket a vizsgált vegyületekre és a szilárd fázisú TDDFT-ECD módszerrel 24 természetes anyag abszolút konfigurációját határoztuk meg.

2) Szénhidrátok (naftil)etilidén ketál származékainak és dikalkogénid diszacharidoknak a sztereokémiai vizsgálatát végeztük el az oldatban és szilárd fázisban mért ECD spektrumaik, röntgendiffrakciós analízisük és TDDFT-ECD számítások segítségével.

III) Sztereokémiai vizsgálatok oldatban mért ECD spektrumok alapján:

1) 22 természetes eredetű és 2 szintetikus származék abszolút konfigurációját határoztuk meg a konformereikre számolt TDDFT-ECD spektrumaik és az oldatban mért ECD spektrumok összehasonlításával.

2) A királis HPLC-ECD módszerrel 8 természetes eredetű és egy szintetikus származék sztereoizomereinek határoztuk meg az abszolút konfigurációját a királis HPLC elválasztás során mért HPLC-ECD spektrumaik és TDDFT-ECD számítások alapján.

dc_615_12

6. A dolgozat összeállításához használt közlemények

- 1) T. Kurtán, A. Borbás, Z. B. Szabó, A. Lipták, A. Bényei, S. Antus; Circular dichroism of 1,3-dioxane-type (2'-naphthyl)methylene acetals of glycosides. *Chirality* **2004**, 16 (4), 244-250.
- 2) B. Elsässer, K. Krohn, U. Flörke, N. Root, H.-J. Aust, S. Dräger, B. Schulz, S. Antus, T. Kurtán; X-ray structure determination, absolute configuration and biological activity of phomoxanthone A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 21, 4563-4570.
- 3) J. Dai, K. Krohn, U. Flörke, S. Dräger, B. Schulz, A. Kiss-Szikszai, S. Antus, T. Kurtán, T. Ree; Metabolites from the Endophytic Fungus *Nodulisporium* sp. from *Juniperus cedre*. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 15, 3498-3506.
- 4) H. Hussain, K. Krohn, U. Floerke, B. Schulz, S. Dräger, G. Pescitelli, S. Antus, T. Kurtán; Absolute configuration of globosuxanthone A and secondary metabolites from *Microdiplodia* sp. - A novel solid-state CD/TDDFT approach. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2, 292-295.
- 5) G. Kerti, T. Kurtán, Z. T. Illyés, K. E. Kövér, S. Sólyom, G. Pescitelli, N. Fujioka, N. Berova, S. Antus; Enantioselective synthesis of 3-methylisochromans and determination of their absolute configurations by circular dichroism. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2, 296-305.
- 6) K. Krohn, I. Kock, B. Elsässer, U. Flörke B. Schulz, S. Dräger, G. Pescitelli, S. Antus, T. Kurtán; Bioactive natural products from the endophytic fungus *Ascochyta* sp. from *Melilotus dentatus* – configurational assignment by solid-state CD and TDDFT calculations. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 7, 1123-1129.
- 7) K. Krohn, Zia-Ullah, H. Hussain, U. Flörke, B. Schulz, S. Dräger, G. Pescitelli, P. Salvadori, S. Antus, T. Kurtán; Massarilactones E-G, new metabolites from the endophytic fungus *Coniothyrium* sp., associated with the plant *Artimisia maritima*. *Chirality*, **2007**, 19, 464-470.
- 8) K. Krohn, U. Farooq, U. Flörke, B. Schulz, S. Dräger, G. Pescitelli, P. Salvadori, S. Antus, T. Kurtán; Secondary metabolites isolated from an endophytic *Phoma* sp. - Absolute configuration of tetrahydropyrenophorol using the solid-state TDDFT CD methodology. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 19, 3206-3211.
- 9) H. Hussain, K. Krohn, U. Flörke, B. Schulz, S. Dräger, G. Pescitelli, P. Salvadori, S. Antus, T. Kurtán; Absolute configuration of hypothemycin and 5'-O-methylhypothemycin from *Phoma* sp. - A test case for solid state CD/TDDFT approach. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, 18, 925-930.

dc_615_12

- 10) J. Dai, K. Krohn, B. Elsässer, U. Flörke, S. Dräger, B. Schulz, G. Pescitelli, P. Salvadori, S. Antus, T. Kurtán; Metabolic products of the endophytic fungus *Microsphaeropsis* sp. from *Larix decidua*. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4845-4854.
- 11) Z. Hassan, H. Hussain, V. U. Ahmad, S. Anjum, G. Pescitelli, T. Kurtán, K. Krohn; Absolute configuration of 1 β ,10 β -epoxydesacetoxymatricarin isolated from *Carthamus oxycantha*, by means of TDDFT CD calculations. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, 18, 2905–2909.
- 12) T. Kurtán, G. Pescitelli, P. Salvadori, Á. Kenéz, S. Antus, T-Z. Illyés, L. Szilágyi, I. Szabó; Circular dichroism of diglycosyl dichalcogenides in solution and solid state. *Chirality*, **2008**, 20(3-4), 379-385.
- 13) G. Kerti, T. Kurtán, A. Borbás, Z. B. Szabó, A. Lipták, L. Szilágyi, Z. T. Illyés, A. Bényei, S. Antus, M. Watanabe, E. Castiglioni, G. Pescitelli, P. Salvadori; Synthesis and chiroptical properties of (naphthyl)ethylidene ketals of carbohydrates. *Tetrahedron* **2008**, 64(8), 1676-1688.
- 14) W. Zhang, K. Krohn, Zia-Ullah, U. Flörke, G. Pescitelli, L. Di Bari, S. Antus, T. Kurtán, J. Rheinheimer, S. Dräger, B. Schulz; New mono- and dimeric members of the secalonic acid family, blennolides A-G, isolated from the fungus *Blennoria* sp. *Eur. J. Chem.* **2008**, 14, 4913-4923.
- 15) S. Yao, C.-P. Tang, Y. Ye, T. Kurtán, A. Kiss-Szikszai, S. Antus, G. Pescitelli, P. Salvadori, K. Krohn; Stereochemistry of atropisomeric 9,10-dihydrophenanthrene dimers from *Pholidota chinensis*. *Tetrahedron: Asymm.*, **2008**, 19, 2007-2014.
- 16) K. Krohn, Md. H. Sohrab, T van Ree, S. Dräger, B. Schulz, S. Antus, T. Kurtán; Dinemasones A, B and C, new bioactive metabolites from the endophytic fungus, *Dinemasporium strigosum*. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5638-5646.
- 17) W. Zhang, K. Krohn, J. Ding, Z-H. Miao, X-H. Zhou, S-H. Chen, G. Pescitelli, P. Salvadori, T. Kurtán, Y-W. Guo; Structural and stereochemical studies of α -methylene- γ -lactone-bearing cembrane diterpenoids from a South China Sea soft coral *Lobophytum crassum*. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 961-966.
- 18) I. Kock, S. Dräger, B. Schulz, B. Elsässer, T. Kurtán, Á. Kenéz, S. Antus, G. Pescitelli, P. Salvadori, J-B. Speakman, J. Rheinheimer, K. Krohn; Pseudoanguillosporin A and B, two new isochromans isolated from the endophytic fungus *Pseudoanguillospora* sp. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1427-1434.
- 19) H. Hussain, N. Akhtar, S. Dräger, B. Schulz, G. Pescitelli, P. Salvadori, S. Antus, T. Kurtán, K. Krohn; New Bioactive 2,3-epoxycyclohexenes and isocoumarins from

dc_615_12

- the endophytic fungus *Phomopsis* sp. from *Laurus Azorica*. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 749-756.
- 20) S. Qin, K. Krohn, U. Flörke, B. Schulz, S. Dräger, G. Pescitelli, P. Salvadori, S. Antus, T. Kurtán; Two new fusidilactones from a fungal endophyte *Fusidium* sp. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3279-3282.
- 21) K. Krohn, S. F. Kouam, G. M. Kuigoua, H. Hussain, S. Cludius-Brand, U. Flörke, T. Kurtán, G. Pescitelli, L. Di Bari, S. Dräger, B. Schulz; Xanthones and new oxepino[2,3-*b*]chromones from three endophytic fungi. *Eur. J. Chem.* **2009**, 15 (44), 12121-12132.
- 22) G. Pescitelli, T. Kurtán, U. Flörke, K. Krohn; Absolute structural elucidation of natural products – A focus on quantum-mechanical calculations of solid-state CD spectra. *Chirality*, **2009**, 21 (1E), E181-E201.
- 23) P. L. Polavarapu, N. Jeirath, T. Kurtán, G. Pescitelli, K. Krohn; Determination of the absolute configurations at stereogenic centers in the presence of axial chirality. *Chirality*, **2009**, 21 (1E), E202-E207.
- 24) J. Dai, H. Hussain, S. Dräger, B. Schulz, T. Kurtán, G. Pescitelli, U. Flörke, K. Krohn; Metabolites from the fungus *Phoma* sp. 7210, associated with *Aizoon canariense*. *Nat. Prod. Commun.* **2010**, 5(8), 1175-1180.
- 25) G. Kerti, T. Kurtán, K. E. Kövér, S. Sólyom, I. Greiner, S. Antus; Synthesis and circular dichroism of optically active 1,3-disubstituted isochromans of dopamine D₄ antagonist activity. *Tetrahedron: Asymm.*, **2010**, 21, 2356-2360.
- 26) J. Dai, K. Krohn, U. Flörke, G. Pescitelli, G. Kerti, T. Papp, K. E. Kövér, A. C. Bényei, S. Dräger, B. Schulz, T. Kurtán; Curvularin-type metabolites from the fungus, *Curvularia* sp., isolated from a marine alga. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6928-6937.
- 27) C. Li, M-P. La, P. Sun, T. Kurtán, A. Mándi, H. Tang, B-S. Liu, Y-H. Yi, L. Li, W. Zhang; Bioactive (3*Z*,5*E*)-11,20-epoxybriara-3,5-dien-7,18-olide diterpenoids from the South China Sea gorgonian *Dichotella gemmacea*. *Marine Drugs*, **2011**, 9, 1403-1418.
- 28) S. Lu, T. Kurtán, G. Yang, P. Sun, A. Mándi, K. Krohn, S. Dräger, B. Schulz, Y. Yi, L. Li, W. Zhang; Cytospolides A-D, novel nonanolides isolated from an endophytic fungus, *Cytospora* sp. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5452–5459.
- 29) I. N. Siddiqui, A. Zahoor, H. Hussain, I. Ahmed, V. U. Ahmad, D. Padula, S. Dräger, B. Schulz, K. Meier, M. Steinert, T. Kurtán, U. Flörke, G. Pescitelli, K.

dc_615_12

- Krohn; Two new diversanol and blennolide derivatives from the endophytic fungus *Microdiplopedia* sp. Absolute configuration of diversanol. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74(3), 365-373.
- 30) Y. Zhou, A. Mándi, A. Debbab, V. Wray, B. Schulz, W. E. G. Müller, W. H. Lin, P. Proksch, T. Kurtán, A. H. Aly; New Austalides from the Sponge-Associated Fungus *Aspergillus* sp. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6009-6011.
- 31) D. Li, L. Chen, T. Zhu, T. Kurtán, A. Mándi, J. Li, Q. Gu; Chloctanspirones A and B, novel chlorinated polyketides with an unprecedented skeleton, from marine sediment derived fungus *Penicillium terrestre*. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 7913-7918.
- 32) R. Csütörtöki, I. Szatmári, A. Mándi, T. Kurtán, F. Fülöp; Synthesis of hydroxynaphthyl-substituted α -amino acid derivatives via modified Mannich reaction. *Synlett*, **2011**, 13, 1940-1946.
- 33) J.-R. Wang, H.-L. Liu, T. Kurtán, A. Mándi, S. Antus, J. Li, H.-Y. Zhang, Y.-W. Guo; Protolimonoids and norlimonoids from the stem bark of *Toona ciliata* var. *pubescens*. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7685-7696.
- 34) 66. S. Lu, P. Sun, T. Li, T. Kurtán, A. Mándi, S. Antus, K. Krohn, S. Dräger, B. Schulz, Y. Yi, L. Li, W. Zhang; Bioactive nonanolide derivatives isolated from the endophytic fungus *Cytospora* sp. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9699-9710.
- 35) G. Xie, X. Wang, T. Kurtán, A. Mándi, T. Wang; Sibiralactone: A new monoterpene from *Sibiraea angustata*. *Nat. Prod. Commun.* **2011**, 6(12), 1799-1800.
- 36) X-F. Hou, S. Yao, A. Mándi, T. Kurtán, C-P. Tang, C-Q. Ke, X-Q. Li, Y. Ye; Bicunningines A and B, two novel dimeric diterpenes from *Cunninghamia lanceolata*. *Org. Lett.* **2012**, 14(2), 460-463.
- 37) J-R. Wang, T. Kurtán, M. Carbone, A. Mándi, S. Antus, L-G. Yao, G. Cimino, M. Gavagnin, Y-W. Guo; Assignment of absolute configuration of bis- γ -pyrone polypropionates from marine pulmonate molluscs. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1107-1111.
- 38) A. Debbab, A. H. Aly, R. Edrada-Ebel, V. Wray, A. Pretsch, G. Pescitelli, T. Kurtán, P. Proksch; New anthracene derivatives – structure elucidation and antimicrobial activity. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1351–1359.
- 39) W. Ebrahim, A. Hassan Aly, A. Mándi, F. Totzke, M. H. G. Kubbutat, V. Wray, H. Dai, P. Proksch, T. Kurtán, A. Debbab; New decalactone derivatives from

dc_615_12

- Corynespora cassiicola*, an endophytic fungus of the mangrove plant *Laguncularia racemosa*. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3476–3484.
- 40) J.-R. Wang, T. Kurtán, A. Mándi, Y.-W. Guo; Structures and absolute configuration of novel highly oxygenated nortriterpenoids with unprecedented skeletons from *Schisandra chinensis*. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5471-5482.
- 41) G. Pescitelli, T. Kurtán, K. Krohn; (2012) Assignment of the absolute configurations of natural products by means of solid-state electronic circular dichroism and quantum mechanical calculations, in *Comprehensive chiroptical spectroscopy: applications in stereochemical analysis of synthetic compounds, natural products, and biomolecules*, Volume 2 (eds N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi and R. W. Woody), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. 217-249.
- 42) T. Kurtán, S. Antus, G. Pescitelli; (2012) Electronic CD of benzene and other aromatic chromophores for determination of absolute configuration, in *Comprehensive chiroptical spectroscopy: applications in stereochemical analysis of synthetic compounds, natural products, and biomolecules*, Volume 2 (eds N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi and R. W. Woody), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. 73-114.
- 43) Qian Che, Tianjiao Zhu, Attila Mándi, Tibor Kurtán, Jing Li, Qianqun Gu, Dehai Li; Hybrid isoprenoids from reeds rhizosphere soil derived actinomycete. *Org. Lett.* **2012**, 14(13), 3438-3441.
- 44) Q. Zhang, A. Mándi, S. Li, Y. Chen, W. Zhang, X. Tian, H. Zhang, H. Li, W. Zhang, S. Zhang, J. Ju, T. Kurtán, C. Zhang; N–N-Coupled indolosesquiterpene atropo-diastereomers from a marine-derived actinomycete. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5256–5262.
- 45) A. Váradi, P. Horváth, T. Kurtán, A. Mándi, G. Tóth, G. Völgyi, A. Gergely, J. Kökösi; Synthesis, configurational assignment and activity of imidazo[5,1-b]quinazolin-3,9(1*H*,2*H*)-diones: potent NMDA receptor antagonists. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 10365-10371.
- 46) T. Kurtán, R. Jia, Y. Li, G. Pescitelli, Y.-W. Guo; Absolute configurations of highly flexible natural products by the solid-state ECD/TDDFT method: ximaolides and sinulaparvalides. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 6722-6728.
- 47) H. Gao, W. Liu, T. Zhu, X. Mo, A. Mándi, T. Kurtán, J. Li, J. Ai, Q. Gu, D. Li; Diketopiperazine alkaloids from a mangrove rhizosphere soil derived fungus *Aspergillus effusus* H1-1. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 9501-9506.

dc_615_12

- 48) W.-L. Geng, X.-Y. Wang, T. Kurtán, A. Mándi, H. Tang, B. Schulz, P. Sun, W. Zhang; Herbarone, a rearranged heptaketide derivative from the sea hare associated fungus *Torula herbarum*. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 1828–1832.
- 49) L.-F. Liang, T. Kurtán, A. Mándi, L.-G. Yao, J. Li, W. Zhang, Y.-W. Guo; Unprecedented diterpenoids as a PTP1B inhibitor from the Hainan soft coral *Sarcophyton trocheliophorum marenzelleri*. *Org. Lett.* **2013**, 15(2), 274-277.
- 50) Y. Zhou, A. Debbab, A. Mándi, V. Wray, B. Schulz, W. E. G. Müller, M. Kassack, W. Lin, T. Kurtán, P. Proksch, A. H. Aly; New alkaloids from the sponge-associated fungus *Aspergillus* sp. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 894–906.
- 51) G. Gulyás-Fekete, E. Murillo, T. Kurtán, T. Papp, T.-Z. Illyés, L. Drahos, J. Visy, A. Agócs, E. Turcsi, J. Deli; Cryptocapsin-epoxides, new carotenoids isolated from red mamey (*Pouteria sapota*), *J. Nat. Prod.* **2013**, dx.doi.org/10.1021/np3007827.
- 52) P. Sun, J. Huo, T. Kurtán, A. Mándi, S. Antus, H. Tang, L. Li, S. Dräger, B. Schulz, K. Krohn, W. Pan, Y. Yi, W. Zhang; Structural and stereochemical studies of hydroxyanthraquinone derivatives from the endophytic fungus *Coniothyrium* sp. *Chirality*, **2013**, 25, 141–148.
- 53) L.-F. Liang, T. Kurtán, A. Mándi, L.-X. Gao, J. Li, W. Zhang, Y.-W. Guo; Chemistry, bioactivity, and computational prediction of binding modes for sarsolenane and capnosane diterpenes as PTP1B inhibitors from the Hainan soft coral *Sarcophyton trocheliophorum marenzelleri*. *J. Med. Chem.* **2013**, közlésre beküldve.

dc_615_12

7. Hivatkozások

- 1) W. T. Kelvin, *The second Robert Boyer lecture, J. Oxford Univ. Junior Sci. Club* **1884**, 18.
- 2) G. P. Moss, *Pure. Appl. Chem.* **1996**, 68, 2193-2222.
- 3) W. Kuhn, *Naturwiss* **1938**, 26, 305–310.
- 4) L. Doub, J. M. Vandenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2714-2723.
- 5) H. B. Klevens, J. R. Platt, *J. Chem. Phys.* **1949**, 17, 470-484.
- 6) J. R. Platt, H. B. Klevens, *Chem. Rev.* **1947**, 41, 301-310.
- 7) G. Snatzke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 363-377.
- 8) G. Snatzke, P. C. Ho, *Tetrahedron* **1971**, 27, 3645-3653.
- 9) N. J. Luche, A. Marquet, G. Snatzke, *Tetrahedron* **1972**, 28, 1677-1682.
- 10) E. Dorhege, G. Snatzke, *Tetrahedron* **1970**, 26, 3059-3067.
- 11) J. Schulte, G. Snatzke, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 1373-1374.
- 12) S. Hagishita, K. Kuriyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 3216-3224.
- 13) H. E. Smith, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1709-1740.
- 14) G. Snatzke, M. Kajtár, F. Snatzke in *Relationship of chiroptical properties with structure. I. Organic compounds. Aromatic chromophores. in Fundamental aspects and recent development in optical rotatory dispersion and circular dichroism.*, Vol. Eds.: F. Ciardelli and P. Salvadori), Hyden & Sons, London, **1973**, pp. 148-172.
- 15) J. Petruska, *J. Chem. Phys.* **1961**, 34, 1120-1136.
- 16) J. R. Platt, *J. Chem. Phys.* **1951**, 19, 263-271.
- 17) J. Sagiv, *Tetrahedron* **1977**, 33, 2303-2313.
- 18) G. Snatzke, M. Kajtár, F. Werner-Zamojska, *Tetrahedron* **1972**, 28, 281-288.
- 19) S. Antus, T. Kurtán, L. Juhász, L. Kiss, M. Hollósi, Z. Májer, *Chirality* **2001**, 13, 493-506.
- 20) T. Kurtán, S. Antus, G. Pescitelli, *Electronic CD of Benzene and other Aromatic Chromophores for Determination of Absolute Configuration; in Comprehensive Chiroptical Spectroscopy: Applications in Stereochemical Analysis of Synthetic Compounds, Natural Products, and Biomolecules*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2012**, p. 73-114.
- 21) S. Antus, E. Baitz-Gács, J. Kajtár, G. Snatzke, A. L. Tökés, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 497-502.
- 22) G. Snatzke, F. Snatzke, A. L. Tökés, M. Rákosi, R. Bognár, *Tetrahedron* **1973**, 29, 909-912.
- 23) O. Korver, C. K. Wilkins, *Tetrahedron* **1971**, 27, 5459-5465.
- 24) S. Antus, E. Baitz-Gács, G. Snatzke, T. S. Tóth, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 633-641.
- 25) Z. Samu, S. Nyiredy, E. Baitz-Gács, Z. Varga, T. Kurtán, Z. Dinya, S. Antus, *Chem. Biodivers.* **2004**, 1, 1668-1677.
- 26) I. Szilagi, P. Tetenyi, S. Antus, O. Seligmann, V. M. Chari, M. Seitz, H. Wagner, *Planta Med.* **1981**, 43, 121-127.
- 27) T. H. Kim, H. Ito, K. Hayashi, T. Hasegawa, T. Machiguchi, T. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 641-644.
- 28) Y. W. Chin, J. W. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 339-341.
- 29) N. Noda, S. Kubota, Y. Miyata, K. Miyahara, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1749-1752.
- 30) M. Z. Xu, W. S. Lee, J. M. Han, H. W. Oh, D. S. Park, G. R. Tian, T. S. Jeong, H. Y. Park, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7826-7834.
- 31) Z. Varga, I. Seres, E. Nagy, L. Ujhelyi, G. Balla, J. Balla, S. Antus, *Phytomedicine* **2006**, 13, 85-93.
- 32) P. Mátyus, K. Horváth, *Med. Res. Rev.* **1997**, 17, 523-535.
- 33) Z. Czakó, L. Juhász, A. Kenéz, K. Czifrák, L. Somsák, T. Docsa, P. Gergely, S. Antus, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 6738-6741.
- 34) K. Kónya, R. Ferenczi, A. Czompa, A. Kiss-Szikszai, T. Kurtán, S. Antus, *Arkivoc* **2008**, 200-210.
- 35) A. Czompa, Z. Dinya, S. Antus, Z. Varga, *Arch. Pharm.* **2000**, 333, 175-180.
- 36) T. Kurtán, E. Baitz-Gács, Z. Májer, S. Antus, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 453-461.
- 37) L. Juhász, L. Szilágyi, S. Antus, J. Visy, F. Zsila, M. Simonyi, *Tetrahedron* **2002**, 58, 4261-4265.
- 38) L. Juhász, J. Visy, M. Simonyi, K. Krohn, S. Antus, *Tetrahedron: Asymm.* **2002**, 13, 1219-1222.
- 39) H. Achenbach, J. Gross, X. A. Dominguez, G. Cano, J. V. Star, L. D. Brussolo, G. Munoz, F. Salgado, L. Lopez, *Phytochem.* **1987**, 26, 1159-1166.
- 40) P. J. C. Benevides, P. Sartorelli, M. J. Kato, *Phytochem.* **1999**, 52, 339-343.
- 41) K. Yoshikawa, H. Kinoshita, Y. Kan, S. Arihara, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 578-581.
- 42) O. R. Gottlieb, J. C. Mourao, M. Yoshida, Y. P. Mascarenhas, M. Rodrigues, R. D. Rosenstein, K. Tomita, *Phytochem.* **1977**, 16, 1003-1006.

dc_615_12

- 43) C. J. Aiba, R. G. C. Correa, O. R. Gottlieb, *Phytochem.* **1973**, *12*, 1163-1164.
- 44) I. R. Nascimento, L. M. X. Lopes, L. B. Davin, N. G. Lewis, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9181-9193.
- 45) C. J. Aiba, J. B. Fernandes, O. R. Gottlieb, J. G. Soaresmaia, *Phytochem.* **1975**, *14*, 1597-1604.
- 46) H. Achenbach, W. Utz, A. Usabillaga, H. A. Rodriguez, *Phytochem.* **1991**, *30*, 3753-3757.
- 47) F. Li, X. W. Yang, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1491-1496.
- 48) I. R. Nascimento, L. M. X. Lopes, *Phytochem.* **1999**, *52*, 345-350.
- 49) H. Achenbach, W. Utz, B. Lozano, E. M. G. Touche, S. Moreno, *Phytochem.* **1996**, *43*, 1093-1095.
- 50) L. Duan, H. W. Tao, X. J. Hao, Q. Q. Gu, W. M. Zhu, *Planta Med.* **2009**, *75*, 1241-1245.
- 51) A. S. Davydov, *Zhur. Eksp. Teor. Fiz.* **1948**, *18*, 210-218.
- 52) N. Harada, K. Nakanishi, *Circular Dichroic Spectroscopy-Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, and Oxford University Press, Oxford, **1983**, p.
- 53) N. Harada, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3989-3991.
- 54) M. Koreeda, N. Harada, K. Nakanishi, *Chem. Commun.* **1969**, 548-549.
- 55) S. Matile, N. Berova, K. Nakanishi, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 379-392.
- 56) S. Matile, N. Berova, K. Nakanishi, J. Fleischhauer, R. W. Woody, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5198-5206.
- 57) K. Krohn, M. H. Sohrab, T. van Ree, S. Draeger, B. Schulz, S. Antus, T. Kurtan, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5638-5646.
- 58) L.-F. Liang, T. Kurtán, A. Mándi, L.-X. Gao, J. Li, W. Zhang, Y.-W. Guo, *J. Med. Chem.* **2013**, közlésre béküldve.
- 59) G. Bringmann, K. Maksimenka, T. Bruhn, M. Reichert, T. Harada, R. Kuroda, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5720-5728.
- 60) F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, **2007**, p.
- 61) B. Mennucci, R. Cammi, *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications*, John Wiley & Sons, Chichester, **2007**, p.
- 62) P. Elliott, K. Burke, F. Furche, *Excited states from time-dependent density functional theory, in Reviews in Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **2008**, p. 91-166.
- 63) J. Autschbach, *Chirality* **2009**, *21*, E116-E152.
- 64) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- 65) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372-1377.
- 66) L. Goerigk, S. Grimme, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 767-776.
- 67) L. Rosenfeld, *Z. Physik* **1928**, *52*, 161-174.
- 68) L. Han, X. S. Huang, I. Sattler, U. Moellmann, H. Z. Fu, W. H. Lin, S. Grabley, *Planta Med.* **2005**, *71*, 160-164.
- 69) N. Tabata, H. Tomoda, Y. Iwai, S. Omura, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 83-84.
- 70) T. Inagaki, K. Kaneda, Y. Suzuki, H. Hirai, E. Nomura, T. Sakakibara, Y. Yamauchi, L. H. Huang, M. Norcia, L. M. Wondrack, J. A. Sutcliffe, N. Kojima, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 112-116.
- 71) J. Malmstrom, C. Christophersen, J. C. Frisvad, *Phytochem.* **2000**, *54*, 301-309.
- 72) M. D. Ennis, N. B. Ghazal, R. L. Hoffman, M. W. Smith, S. K. Schlachter, C. F. Lawson, W. Bin Im, J. F. Pregoner, K. A. Svensson, R. A. Lewis, E. D. Hall, D. M. Sutter, L. T. Harris, R. B. McCall, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2180-2183.
- 73) I. Bouchelet, B. Case, A. Olivier, E. Hamel, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *129*, 501-508.
- 74) A. Bhattacharya, K. W. Schenck, Y. C. Xu, L. Nisenbaum, E. Galbreath, M. L. Cohen, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, *309*, 825-832.
- 75) M. P. Deninno, R. J. Perner, H. E. Morton, S. Didomenico, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7115-7118.
- 76) M. P. Deninno, R. Schoenleber, K. E. Asin, R. Mackenzie, J. W. Kebabian, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2948-2950.
- 77) R. E. TenBrink, C. L. Bergh, J. N. Duncan, D. W. Harris, R. M. Huff, R. A. Lahti, C. F. Lawson, B. S. Lutzke, I. J. Martin, S. A. Rees, S. K. Schlachter, J. C. Sih, M. W. Smith, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2435-2437.
- 78) S. Antus, G. Snatzke, I. Steinke, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 2247-2261.
- 79) G. Kerti, T. Kurtán, T. Z. Illyés, K. E. Kövér, S. Sólyom, G. Pescitelli, N. Fujioka, N. Berova, S. Antus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 296-305.
- 80) T. Schulz, J. Pleiss, R. D. Schmid, *Protein Sci.* **2000**, *9*, 1053-1062.
- 81) T. Kurtán, N. Nesnas, Y. Q. Li, X. F. Huang, K. Nakanishi, N. Berova, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5962-5973.
- 82) B. Erdélyi, A. Szabó, L. Birincsik, A. Hoschke, *J. Mol. Cat. B-Enzymatic* **2004**, *29*, 195-199.
- 83) I. Kock, S. Dräger, B. Schulz, B. Elsasser, T. Kurtán, A. Kenéz, S. Antus, G. Pescitelli, P. Salvadori, J. B. Speakman, J. Rheinheimer, K. Krohn, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1427-1434.

dc_615_12

- 84) G. Kerti, T. Kurtán, K. E. Kövér, S. Sólyom, I. Greiner, S. Antus, *Tetrahedron: Asymm.* **2010**, *21*, 2356-2360.
- 85) K. Krohn, R. Bahramsari, U. Flörke, K. Ludewig, C. KlicheSpory, A. Michel, H. J. Aust, S. Draeger, B. Schulz, S. Antus, *Phytochem.* **1997**, *45*, 313-320.
- 86) K. G. Guimaraes, J. Filho, T. R. Dos Mares-Guia, F. C. Braga, *Phytochem.* **2008**, *69*, 439-444.
- 87) Y. Asakawa, Y. Tada, T. Hashimoto, *Phytochem.* **1994**, *37*, 233-235.
- 88) K. Fujimoto, T. Fujimaki, E. Okuyama, M. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1426-1432.
- 89) K. Baba, Y. Q. Xiao, M. Taniguchi, H. Ohishi, M. Kozawa, *Phytochem.* **1991**, *30*, 4143-4146.
- 90) M. Taniguchi, M. Yanai, Y. Q. Xiao, T. Kido, K. Baba, *Phytochem.* **1996**, *42*, 843-846.
- 91) K. Krohn, I. Kock, B. Elsässer, U. Flörke, B. Schulz, S. Dräger, G. Pescitelli, S. Antus, T. Kurtán, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1123-1129.
- 92) H. Hussain, N. Akhtar, S. Dräger, B. Schulz, G. Pescitelli, P. Salvadori, S. Antus, T. Kurtán, K. Krohn, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 749-756.
- 93) E. Couche, A. Fkyerat, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 210-221.
- 94) Y. L. Chen, C. H. Tan, J. J. Tan, S. J. Qu, S. H. Jiang, D. Y. Zhu, *Planta Med.* **2008**, *74*, 1826-1828.
- 95) D. Laurent, G. Guella, I. Mancini, M. F. Roquebert, F. Farinole, F. Pietra, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9163-9167.
- 96) G. Bringmann, K. Messer, W. Saeb, E. M. Petes, K. Peters, *Phytochem.* **2001**, *56*, 387-391.
- 97) L. Liu, A. L. Li, M. B. Zhao, P. F. Tu, *Chem. Biodivers.* **2007**, *4*, 2932-2937.
- 98) K. Kagawa, K. Tokura, K. Uchida, H. Kakushi, T. Shike, H. Nakai, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2083-2087.
- 99) N. Allouche, B. Morleo, O. Thoison, V. Dumontet, O. Nosjean, F. Gueritte, T. Sevenet, M. Litaudon, *Phytochem.* **2008**, *69*, 1750-1755.
- 100) J. Thiem, M. Gerken, G. Snatzke, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 448-461.
- 101) W. Gaffield, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4093-4108.
- 102) W. J. McGahren, G. A. Ellestad, G. O. Morton, M. P. Kunstman, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1636-1639.
- 103) J. Dai, K. Krohn, U. Floerke, S. Draeger, B. Schulz, A. Kiss-Szikszai, S. Antus, T. Kurtán, T. van Ree, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3498-3506.
- 104) C. Galeffi, P. Rasoanaivo, E. Federici, G. Palazzino, M. Nicoletti, B. Rasolondratovo, *Phytochem.* **1997**, *45*, 189-192.
- 105) D. Slade, D. Ferreira, J. P. J. Marais, *Phytochem.* **2005**, *66*, 2177-2215.
- 106) P. Sun, J. Huo, T. Kurtán, A. Mándi, S. Antus, H. Tang, L. Li, S. Draeger, B. Schulz, K. Krohn, W. Pan, Y. Yi, W. Zhang, *Chirality* **2013**, *25*, 141-148.
- 107) A. Evidente, S. Superchi, A. Cimmino, G. Mazzeo, L. Mugnai, D. Rubiales, A. Andolfi, A. M. Villegas-Fernandez, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5564-5570.
- 108) W.-L. Geng, X.-Y. Wang, T. Kurtán, A. Mándi, H. Tang, B. Schulz, P. Sun, W. Zhang, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1828-1832.
- 109) B. Elsässer, K. Krohn, U. Florke, N. Root, H. J. Aust, S. Draeger, B. Schulz, S. Antus, T. Kurtán, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4563-4570.
- 110) K. Krohn, U. Farooq, U. Floerke, B. Schulz, S. Draeger, G. Pescitelli, P. Salvadori, S. Antus, T. Kurtán, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3206-3211.
- 111) J. Dai, K. Krohn, B. Elsaesser, U. Floerke, S. Draeger, B. Schulz, G. Pescitelli, P. Salvadori, S. Antus, T. Kurtán, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4845-4854.
- 112) H. Hussain, K. Krohn, U. Floerke, B. Schulz, S. Draeger, G. Pescitelli, S. Antus, T. Kurtán, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 292-295.
- 113) H. Hussain, K. Krohn, U. Flörke, B. Schulz, S. Dräger, G. Pescitelli, P. Salvadori, S. Antus, T. Kurtán, *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 925-930.
- 114) K. Krohn, U. Zia, H. Hussain, U. Floerke, B. Schulz, S. Draeger, G. Pescitelli, P. Salvadori, S. Antus, T. Kurtán, *Chirality* **2007**, *19*, 464-470.
- 115) K. Krohn, S. F. Kouam, G. M. Kuigoua, H. Hussain, S. Cludius-Brandt, U. Floerke, T. Kurtán, G. Pescitelli, L. Di Bari, S. Draeger, B. Schulz, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12121-12132.
- 116) S. Qin, K. Krohn, U. Floerke, B. Schulz, S. Draeger, G. Pescitelli, P. Salvadori, S. Antus, T. Kurtán, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3279-3284.
- 117) Z. Hassan, H. Hussain, V. U. Ahmad, S. Anjuni, G. Pescitelli, T. Kurtán, K. Krohn, *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 2905-2909.
- 118) W. Zhang, K. Krohn, J. Ding, Z.-H. Miao, X.-H. Zhou, S.-H. Chen, G. Pescitelli, P. Salvadori, T. Kurtán, Y.-W. Guo, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 961-966.
- 119) Y.-W. Guo, T. Kurtán, K. Krohn, G. Pescitelli, W. Zhang, *Chirality* **2009**, *21*, 561-568.

dc_615_12

- 120) W. Zhang, K. Krohn, Z. Ullah, U. Floerke, G. Pescitelli, L. Di Bari, S. Antus, T. Kurtán, J. Rheinheimer, S. Draeger, B. Schulz, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4913-4923.
- 121) J. Dai, K. Krohn, U. Floerke, G. Pescitelli, G. Kerti, T. Papp, K. E. Kövér, A. C. Bényei, S. Draeger, B. Schulz, T. Kurtán, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6928-6937.
- 122) *Dictionary of Natural Products*, v. 18.2, Taylor & Francis, 2010, <http://dnpc.chemnetbase.com/>.
- 123) J. Dai, H. Hussain, S. Draeger, B. Schulz, T. Kurtán, G. Pescitelli, U. Floerke, K. Krohn, *Nat. Prod. Commun.* **2010**, *5*, 1175-1180.
- 124) J.-R. Wang, H.-L. Liu, T. Kurtán, A. Mándi, S. Antus, J. Li, H.-Y. Zhang, Y.-W. Guo, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7685-7696.
- 125) J.-R. Wang, M. Carbone, M. Gavagnin, A. Mándi, S. Antus, L.-G. Yao, G. Cimino, T. Kurtán, Y.-W. Guo, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1107-1111.
- 126) S. Lu, P. Sun, T. Li, T. Kurtán, A. Mándi, S. Antus, K. Krohn, S. Draeger, B. Schulz, Y. Yi, L. Li, W. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9699-9710.
- 127) T. Kurtán, R. Jia, Y. Li, G. Pescitelli, Y.-W. Guo, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6722-6728.
- 128) G. Pescitelli, T. Kurtán, K. Krohn, *Assignment of the Absolute Configurations of Natural Products by Means of Solid-State Electronic Circular Dichroism and Quantum Mechanical Calculations in Comprehensive Chiroptical Spectroscopy: Applications in Stereochemical Analysis of Synthetic Compounds, Natural Products, and Biomolecules* John Wiley & Sons, Hoboken, **2012**, p. 217-249.
- 129) G. Pescitelli, T. Kurtán, U. Floerke, K. Krohn, *Chirality* **2009**, *21*, E181-E201.
- 130) R. Kuroda in *Solid-state CD: Application to inorganic and organic chemistry*, Vol. Eds.: N. Berova, K. Nakanishi and R. W. Woody), Wiley-VCH, New York, **2000**, pp. 159-184.
- 131) R. Kuroda in *Circular dichroism in the solid state*, Vol. Eds.: Y. Inoue and V. Ramamurthy), Marcel Dekker, New York, **2004**, pp. 385-413.
- 132) R. Jia, Y.-W. Guo, P. Chen, Y.-M. Yang, E. Mollo, M. Gavagnin, G. Cimino, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1158-1166.
- 133) R. Jia, Y.-W. Guo, E. Mollo, M. Gavagnin, G. Cimino, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 2069-2074.
- 134) P. A. Leone, B. F. Bowden, A. R. Carroll, J. C. Coll, G. V. Meehan, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 521-526.
- 135) J. Y. Su, K. H. Long, T. S. Pang, C. H. He, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 177-178.
- 136) L. M. Zeng, W. J. Lan, J. Y. Su, G. W. Zhang, X. L. Feng, Y. J. Liang, X. P. Yang, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1915-1918.
- 137) M. Feller, A. Rudi, N. Berer, I. Goldberg, Z. Stein, Y. Benayahu, M. Schleyer, Y. Kashman, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1303-1308.
- 138) M. O. Ishitsuka, T. Kusumi, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6595-6596.
- 139) T. Iwagawa, K. Hashimoto, H. Okamura, J.-i. Kurawaki, M. Nakatani, D.-X. Hou, M. Fujii, M. Doe, Y. Morimoto, K. Takemura, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1130-1133.
- 140) G. Kerti, T. Kurtán, A. Borbás, Z. B. Szabó, A. Lipták, L. Szilágyi, Z. Illyes-Tünde, A. Bényei, S. Antus, M. Watanabe, E. Castiglioni, G. Pescitelli, P. Salvadori, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1676-1688.
- 141) M. Carbone, M. Gavagnin, C. A. Mattia, C. Lotti, F. Castelluccio, B. Pagano, E. Mollo, Y.-W. Guo, G. Cimino, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4404-4409.
- 142) H. Arimoto, J. F. Cheng, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5781-5784.
- 143) T. Agatsuma, A. Takahashi, C. Kabuto, S. Nozoe, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 373-375.
- 144) M. Isaka, C. Suyarnsestakorn, M. Tanticharoen, P. Kongsaree, Y. Thebtaranonth, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1561-1566.
- 145) M. Stefanovic, V. Djermanovic, M. Gorunvic, M. Djermanovic, S. Macura, S. Milosavljevic, *Phytochem.* **1989**, *28*, 1765-1767.
- 146) R. D. Shan, H. Anke, M. Stadler, O. Sterner, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10249-10254.
- 147) A. Lipták, A. Borbás, L. Jánossy, L. Szilágyi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4949-4953.
- 148) A. Borbás, Z. B. Szabó, L. Szilágyi, A. Bényei, A. Lipták, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5723-5732.
- 149) T. Kurtán, A. Borbás, Z. B. Szabó, A. Lipták, A. Bényei, S. Antus, *Chirality* **2004**, *16*, 244-250.
- 150) T. Kurtán, G. Pescitelli, P. Salvadori, A. Kenéz, S. Antus, L. Szilágyi, T.-Z. Illyés, I. Szabó, *Chirality* **2008**, *20*, 379-385.
- 151) J. Linderberg, J. Michl, *J. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2619-2625.
- 152) R. W. Woody, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1273-1283.
- 153) Q. Zhang, A. Mándi, S. Li, Y. Chen, W. Zhang, X. Tian, H. Zhang, H. Li, W. Zhang, S. Zhang, J. Ju, T. Kurtán, C. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5256-5262.
- 154) Y.-S. Cai, T. Kurtán, M. Ze-Hong, A. Mándi, I. Komáromi, H.-L. Liu, J. Ding, Y.-W. Guo, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1821-1830.

dc_615_12

- 155) W. Ebrahim, A. H. Aly, A. Mándi, F. Totzke, M. H. G. Kubbutat, V. Wray, W.-H. Lin, H. Dai, P. Proksch, T. Kurtán, A. Debbab, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3476-3484.
- 156) Y. Zhou, A. Debbab, A. Mándi, V. Wray, B. Schulz, W. E. G. Müller, M. Kassack, W.-H. Lin, T. Kurtán, P. Proksch, A. H. Aly, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 894-906.
- 157) Y. Zhou, A. Mándi, A. Debbab, V. Wray, B. Schulz, W. E. G. Mueller, W. Lin, P. Proksch, T. Kurtán, A. H. Aly, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6009-6019.
- 158) D. Li, L. Chen, T. Zhu, T. Kurtán, A. Mándi, Z. Zhao, J. Li, Q. Gu, *Tetrahedron* **2011**, 67, 7913-7918.
- 159) J.-R. Wang, T. Kurtán, A. Mándi, Y.-W. Guo, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5471-5482.
- 160) Q. Che, T. Zhu, X. Qi, A. Mándi, T. Kurtán, X. Mo, J. Li, Q. Gu, D. Li, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3438-3441.
- 161) X.-F. Hou, S. Yao, A. Mándi, T. Kurtán, C.-P. Tang, C.-Q. Ke, X.-Q. Li, Y. Ye, *Org. Lett.* **2012**, 14, 460-463.
- 162) A. Debbab, A. H. Aly, R. Edrada-Ebel, V. Wray, A. Pretsch, G. Pescitelli, T. Kurtán, P. Proksch, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1351-1359.
- 163) L.-F. Liang, T. Kurtán, A. Mándi, L.-G. Yao, J. Li, W. Zhang, Y.-W. Guo, *Org. Lett.* **2013**, 15, 274-277.
- 164) C. Li, M.-P. La, P. Sun, T. Kurtán, A. Mándi, H. Tang, B.-S. Liu, Y.-H. Yi, L. Li, W. Zhang, *Marine Drugs* **2011**, 9, 1403-1418.
- 165) S. Lu, T. Kurtán, G. Yang, P. Sun, A. Mándi, K. Krohn, S. Draeger, B. Schulz, Y. Yi, L. Li, W. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5452-5459.
- 166) G. Xie, X. Wang, T. Kurtán, A. Mándi, T. Wang, *Nat. Prod. Commun.* **2011**, 6, 1799-1800.
- 167) R. Csütörtöki, I. Szatmári, A. Mándi, T. Kurtán, F. Fülöp, *Synlett* **2011**, 1940-1946.
- 168) S. R. LaPlante, P. J. Edwards, L. D. Fader, A. Jakalian, O. Hucke, *ChemMedChem* **2011**, 6, 505-513.
- 169) S. R. LaPlante, L. D. Fader, K. R. Fandrick, D. R. Fandrick, O. Hucke, R. Kemper, S. P. F. Miller, P. J. Edwards, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7005-7022.
- 170) P. Eveleigh, E. C. Hulme, C. Schudt, N. J. M. Birdsall, *Mol. Pharmacol.* **1989**, 35, 477-483.
- 171) C. Ito, Y. Thoyama, M. Omura, I. Kajiura, H. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 2096-2100.
- 172) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10451-10455.
- 173) I. Alkorta, J. Elguero, *Comput. Theor. Chem.* **2011**, 964, 25-31.
- 174) M. L. Castellanos, S. Olivella, N. Roca, J. Demendoza, J. Elguero, *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 687-695.
- 175) H. Bock, S. Nick, C. Nather, W. Bensch, *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 557-563.
- 176) P. L. Polavarapu, N. Jeirath, T. Kurtán, G. Pescitelli, K. Krohn, *Chirality* **2009**, 21, E202-E207.
- 177) J. L. M. Dillen, R. M. Horak, V. J. Maharaj, S. F. Marais, R. Vleggaar, *Chem. Commun.* **1989**, 393-394.
- 178) L. A. Paquette, T. Z. Wang, M. R. Sivik, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2665-2666.
- 179) S. Yao, C.-P. Tang, Y. Ye, T. Kurtán, A. Kiss-Szikszai, S. Antus, G. Pescitelli, P. Salvadori, K. Krohn, *Tetrahedron-Asymm.* **2008**, 19, 2007-2014.
- 180) H. Gao, W. Liu, T. Zhu, X. Mo, A. Mándi, T. Kurtán, J. Li, J. Ai, Q. Gu, D. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 9501-9506.
- 181) G. Gulyás-Fekete, E. Murillo, T. Kurtán, T. Papp, T.-Z. Illyés, L. Drahos, J. Visy, A. Agócs, E. Turcsi, J. Deli, *J. Nat. Prod.* **2013**, dx.doi.org/10.1021/np3007827.
- 182) A. Váradi, P. Horváth, T. Kurtán, A. Mándi, G. Tóth, A. Gergely, J. Kökösi, *Tetrahedron* **2012**, 68, 10365-10371.