

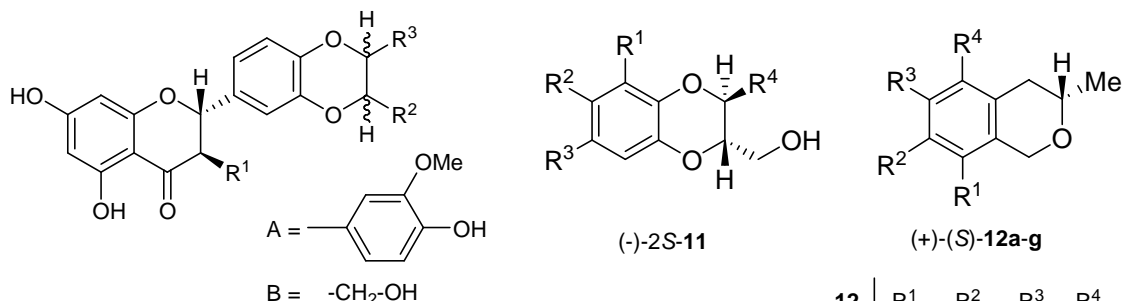
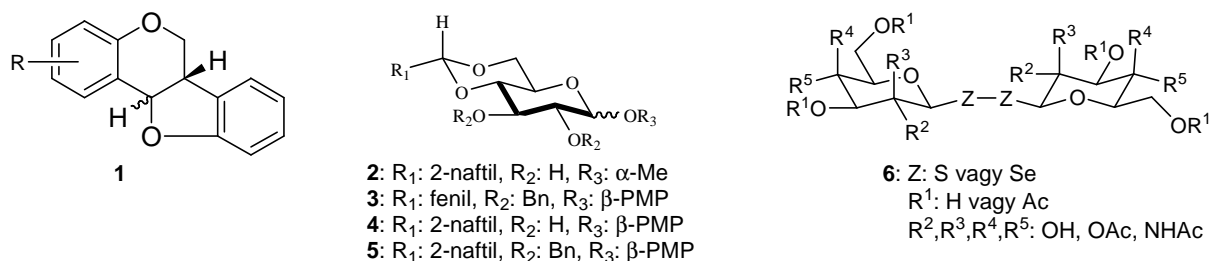
A „Kiroptikai spektroszkópia alkalmazása a szerves vegyületek szerkezetvizsgálatában” című ifjúsági OTKA pályázat keretében elért eredmények az alábbi három fő témakör köré csoportosíthatók:

- I) *O*-heterociklusok és szénhidrát származékok enantioszelektív szintézise és sztereokémiájuk vizsgálata kiroptikai spektroszkópiával.** Ezen belül az alábbi vegyületeket vizsgáltuk:
- 1) pterokarpánok^{2,3,4}
 - 2) dioxán típusú (2-naftil)metil acetál védőcsoportokat tartalmazó glükozidok és galaktozidok⁷
 - 3) dikalkogenid-diszacharidok²²
 - 4) flavanolignánok^{8,11,23}
 - 5) 1,4-benzodioxánok¹⁸
 - 6) izopropilidén guanozin telekelikus dimerje²⁴
 - 7) szubsztituált 4H-benzopirán (kromán) és 2,3-dihidroizokumarin származékok¹⁷
- II) *Izolált és szintetikus flavonoid származékok abszolút konfigurációjának meghatározása online HPLC-CD technikával.*** Az alábbi vegyületcsoportokat vizsgáltuk:
- 1) izolált 2,8''-biflavanoid izomerek¹
 - 2) szintetikus eritro és treo-8.4'-oxineolignének^{5,6}
 - 3) izolált 2-metilkromanon származékok¹³
- III) *Izolált természetes anyagok abszolút konfigurációjának meghatározása szilárd fázisú TDDFT/CD és oldat VCD módszerekkel.*** Az alábbi természetes anyagokat vizsgáltuk:
- 1) plumericin és isoplumericin^{9,25}
 - 2) xyloketal F¹²
 - 3) phomoxanthone A¹⁰
 - 4) globusoxanthone A¹⁵
 - 5) ascochin²⁰
 - 6) massarilactone E²¹
 - 7) tetrahidropyrenophorol¹⁹
 - 8) hypothemycin¹⁶
 - 9) palmarumycin és papyracillic sav¹⁴

I/1

Enantioszelektív szintézist dolgoztunk ki *trans*- és *cis*-ptero-karpánok (**1**) előállítására gyűrűszűkülési reakcióval kapott, királis 2,3-dihidrobenzo[*b*]furánokon keresztül. A *trans*- és *cis*-ptero-karpánok kiroptikai adatait a 4*H*-benzopirán és 2,3-dihidrobenzo[*b*]furán kromoforok helicitási szabályaival értelmeztük, ami lehetővé teszi hasonló pterokarpán származékok abszolút konfigurációjának meghatározását kiroptikai spektroszkópia alkalmazásával.²

Királis foszfin ligandumok alkalmazásával behatóan tanulmányoztuk a Heck-oxiarilezési reakció mechanizmusát természetes eredetű pterokarpánok enantioszelektív előállítása céljából, és az eredményeket az Arkivoc elektronikus folyóiratban tettük közzé.³ A biológiailag aktív pterokarpánok - mint a (-)-cabenegrin A-I - szintézisének lehetséges módszereit egy Pure and Applied Chemistry cikkben foglaltuk össze.⁴



compound	R ¹	R ²	R ³	configuration
(-)-Silandrin A (7a)	H	B	A	(2 <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)
(-)-Silandrin B (7b)	H	B	A	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)
(-)-Isosilandrin A (8a)	H	A	B	(2 <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)
(-)-Isosilandrin B (8b)	H	A	B	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)
(-)-Isocissilandrin (9)	H	A	B	(2 <i>S</i> ,2' <i>R</i> [*] ,3' <i>S</i> [*])
(-)-Cissilandrin (10)	H	B	A	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> [*] ,3' <i>R</i> [*])

12	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
a	H	H	H	H	H
b	OMe	H	OMe	H	H
c	OMe	H	H	H	H
d	H	OMe	OMe	H	H
e	H	-OCH ₂ O-	H	H	H
f	OMe	H	H	Br	H
g	H	H	OMe	H	H

I/2

A védőcsoportként alkalmazott 1,3-dioxán és -dioxolán típusú (2-naftil)metilén acetál csoportok kiroptikai tulajdonságait vizsgáltuk szénhidrátokban (**2-5**) és vetettük össze a röntgen adataikkal. Megállapítottuk, hogy a C-1, C-2 vagy C-3 hidroxil csoportokon aromás védőcsoportot (benzil, *p*-metoxifenil) tartalmazó szénhidrátokban a naftil kromofor ¹B_a és ¹B_b CD átmenetei az exciton kölcsönhatás révén alkalmasak a konfiguráció meghatározására. Az

1,3-dioxán típusú 4,6-O-(2-naftil)metilén acetál származékokra vonatkozó eredményeinket a Chirality folyóiratban közöltük le.⁷

I/3

Kilenc diglikozil diszulfid származék (**6**) oldat és szilárd fázisú CD spektrumait mértük le, hogy tanulmányozzuk az alacsony energiájú CD átmenetek és diszulfid kromofor helicitása közötti összefüggést. A szilárd fázisú CD spektrumok közvetlenül összevethetőek voltak az Ac₄GlcSSGlcAc₄ és az Ac₄GlcSSGalAc₄ szerkezetek röntgendiffrakciós szerkezetével és a CD adatok igazolták, hogy az összes diszulfidnak mind oldatban mind szilárd fázisban *M* helicitása van $-90^\circ < \varphi > 0^\circ$ C1-S-S-C1' torziós szöggel. TDDFT számítást végeztünk az dimetildiszelenid modelvegyületen, ami megerősítette, hogy ugyanaz az összefüggés érvényes a diszelenid kromofor torziós szöge és az alacsony energiájú CD átmenete között, mint a diszulfid kromofor esetén. Az Ac₄GlcSeSeGlcAc₄ diszelenid oldat és szilárd fázisú CD spektrumait összevetettük a röntgendiffrakciós szerkezetével, és a szilárd CD spektrumot reprodukáltuk TDDFT CD számítással. Az eredményeket a Chirality folyóiratban publikáltuk és a cikk jelenleg online elérhető az „early view” menüpontban.²²

I/4

A *Silybum marianum* L. fehér virágú változatából izolált antioxidáns hatású (-)-isosilandrin (**8a**) szerkezetét és abszolút konfigurációját totálszintézissel és kiroptikai vizsgálattal határoztuk meg és a *Chemistry & Biodiversity*-ben publikáltuk.⁸ Deuteriummal jelzett silybint és isosilybint állítottunk elő hét lépésben a flavanolignánok fragmentációjának vizsgálatára.¹¹ A fehér virágú *Silybum marianum*-ból izolált flavanolignánok HPLC vizsgálata igazolta, hogy a silandrin és isosilandrin flavanolignánok *trans*-1,4-benzodioxán diastereomereik keverékeként [silandrin A (**7a**) és B (**7b**); isosilandrin A (**8a**) és B (**8b**)] található meg a növényben. Az isocisilandrin (**9**) és cisilandrin (**10**) *cis*-1,4-benzodioxán diasztereomerek jelenlétének kimutatása igazolta, hogy helyes az a korábban javasolt bioszintetikus út, melyben az 1,4-benzodioxánok nem regio- és enantioszelektív módon képződnek. Az eredményeket közlésre fogadták el a *J. Chromatogr. Sci.* folyóiratban.²³

I/5

Különböző szubsztitúciójú 2-hidroximetil-1,4-benzodioxánok (**11**) *Pseudomonas fluorescens* lipáz által katalizált acilezése során vizsgáltuk a szubsztrát szerkezetének hatását az enantioszelektivitásra és konverzióra. C-3 szubsztituens hiányában a kinetikus rezolválás elfogadható konverzióval és enantioszelektivitással a balraforgató 2*S* alkoholt adta, és az aromás gyűrű szubsztitúciója nem befolyásolta számottevően az enzim-szubsztrát komplex képződését. Kimutattuk viszont, hogy nagy térkitöltésű C-3 szubsztituens jelentősen gátolja a

szubsztrát kötődését az enzim aktív centrumához, és a metil csoportnál nagyobb C-3 szubsztituens (pl. aril) esetén az enzim-szubsztrát komplex nem jön létre.¹⁸

I/6

Izopropilidén guanozid telekelikus polimerjéből nemvizes közegben 100 kDa-os szupramolekuláris polimer aggregátumok képződését észleltük K⁺ ionok jelenlétében, melyet DOSY NMR-rel, CD mérésekkel és dinamikus fényszórási mérésekkel vizsgáltunk.²⁴

I/7

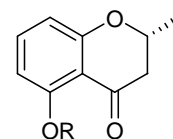
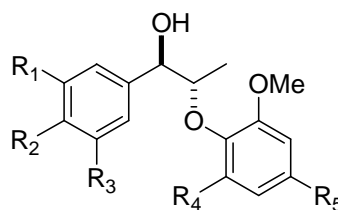
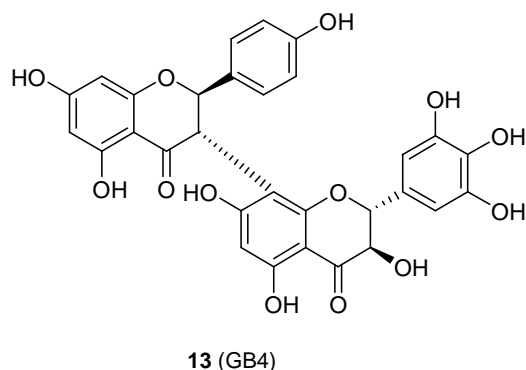
Optikailag aktív (S)-1-arilpropán-2-ol származékok gyűrűzárásával az aromás gyűrűben különböző módon szubsztituált (S)-3-metilizokromán származékokat [(S)-**12a-g**] állítottunk elő. Az (S)-1-arilpropán-2-ol származékokat kinetikus rezolválással állítottuk elő és az abszolút konfigurációjukat a cink porfirin tweezer és a Mosher féle NMR módszerekkel határoztuk meg. A szubsztituált izokrománok CD vizsgálata igazolta, hogy az aromás gyűrű akirális szubsztituensei nem változtatják meg a szubsztituálatlan kromofor helicitási szabályát, azaz P/M helicitású heterogyűrűhöz pozitív/negatív ¹L_b Cotton effektus tartozik tartozik. A helicitási szabály és a C-1 szubsztituált származékok CD vizsgálata alapján számos farmakológiailag aktív szintetikus és izolált izokromán származék konfigurációjának meghatározása végezhető el a CD spektrumokból.¹⁷

II/1

A *Gnidia involucrata* gyökeréből izolált GB-4 (**13**) és GB-4a 3,8''-biflavanoid diasztereomerek abszolút konfigurációit keverékük on-line HPLC-CD analízisével határoztuk meg, melynek alapján módosítottuk a rokon szerkezetű, farmakológiailag aktív GB-1 és GB-2 3,8''-biflavanoidok korábbi konfiguráció-hozzárendelését. Az eredményeket a lousanne-i egyetemmel való együttműködés keretében a *Helvetica Chimica Acta* folyóiratban közzé tettük.¹

II/2

Chiralcel OD királis állófázis alkalmazásával hatékony HPLC módszert dolgoztunk ki antioxidáns hatású racém *eritro*- és *treo*-8.4'-oxyneolignének elválasztására. Online HPLC-CD deektálást alkalmazva már néhány µg-nyi mintából felvehettük az elválasztott enantiomerek teljes CD spektrumait, melyek alapján irodalmi adatok felhasználásával meghatároztuk az *eritro* sorozat tagjainak (**14a-g**) abszolút konfigurációit. Az eredményeket a *Journal of Chromatography Science* folyóiratban publikáltuk.⁵ Az *eritro* sorozat egyik tagjánál az abszolút konfigurációt a Mosher féle NMR módszerrel is meghatároztuk, ami egyrészt igazolta korábbi konfiguráció hozzárendelésünk helyességét, másrészt lehetővé tette egy általános CD szabály megadását az *eritro* vegyületek konfigurációjának megadására.⁶



14	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
a	OMe	OMe	H	OMe	allyl
b	OMe	OMe	OMe	OMe	allyl
c	O-CH ₂ -O	H	OMe	OMe	allyl
d	OMe	OMe	H	H	allyl
e	O-CH ₂ -O	H	H	H	allyl
f	OMe	OMe	H	H	(E)-propenyl
g	OMe	OMe	OMe	H	(E)-propenyl

II/3

A *Nodulisporium sp.* endofita gombából kis enantiomefelesleggel izolált 2-metilkromanon származékok (15) online HPLC-CD analízise lehetővé tette az enantiomerek konfigurációjának meghatározását empirikus CD összefüggések alkalmazása révén.¹³

III.

Az izolált természetes anyagok konfigurációjának meghatározására egy új módszert; a szilárd fázisú TDDFT CD módszert vezettük be. A röntgendiffrakciós szerkezet koordinátáit használjuk a TDDFT CD számítás bemenetként, ami feleslegessé teszi a gyakran körülményes konformációanalízist, és a számolt a CD spektrumot a KBr vagy KCl pasztillában mért szilárd CD spektrummal hasonlítjuk össze. A módszer különösen előnyös konformációsán flexibilis rendszerek sztereokémiájának vizsgálatára.

III/1

A *Plumeria rubra*-ból izolált tetraciklusos plumericin (16) és isoplumericin iridoid származékok sztereokémiáját röntgen diffrakció, CD spektrumok, optikai forgatás és VCD révén vizsgáltuk.^{9,25} A mért és TDDFT számított optikai forgatás és VCD adatok alapján a korábbi konfiguráció hozzárendelésünket módosítottuk.²⁵

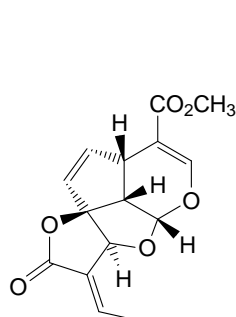
III/2

A 4*H*-benzopirán kromofort tartalmazó, kalcium csatorna blokkoló hatású xyloketal F (17) abszolút konfigurációját röntgen diffrakció és a számított és mért CD spektrumok kombinációja révén határoztuk meg és az eredményeket az izolálást végző kínai kutatócsoporttal az *Eur. J. Org. Chem.* folyóiratban publikáltuk.¹²

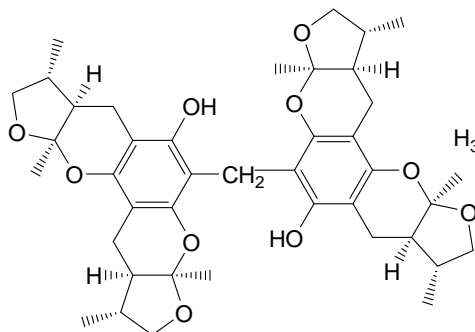
III/3

A *Phomopsis sp.* gombából izolált antibakteriális hatású phomoxanthone A (18) szerkezetét röntgendiffrakció, oldat és szilárd fázisú CD spektroszkópia és CD számítás révén határoztuk

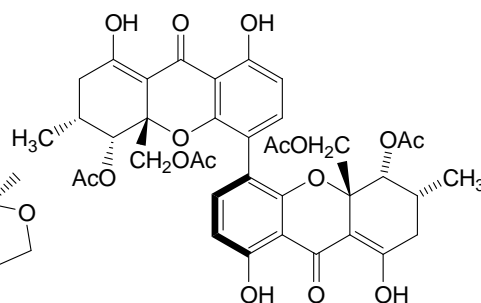
meg, ami igazolta, hogy a biaril tengely menti axiális kiralitás határozza meg a kiroptikai tulajdonságait. A CD számítás révén aS axiális kiralitást állapítottunk meg a phomoxanthone A-ra, ami a röntgendiffrakcióból ismert relatív konfiguráció alapján a kiralitáscentrumok 5*R*,6*R*,10*aR*,5'*R*,6'*R*,10*a'**R* abszolút konfigurációját adta.¹⁰



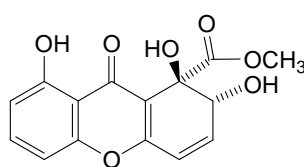
plumericin (16)



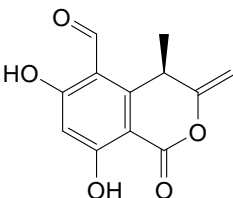
xyloketal F (17)



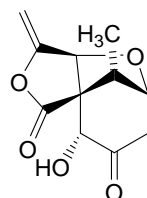
phomoxanthone A (18)



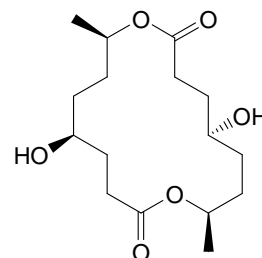
globusoxanthone A (19)



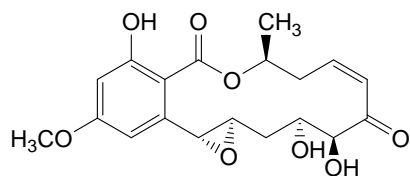
ascochin (20)



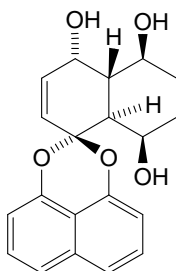
massarilactone E (21)



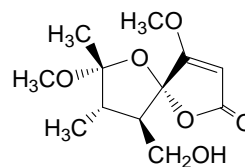
tetrahydropyrenophorol (22)



hypothemycin (23)



palmarumycin (24)



papyracillic sav (25)

III/4

A *Microdiploia sp.* endofita gombából izolált, rákellenes hatású globusoxanthone A (19) abszolút konfigurációját a szilárd fázisú TDDFT CD módszerrel határoztuk meg.¹⁵ A globusoxanthone A példáján bemutattuk az új módszer előnyeit és korlátait.

III/5-9

Az *Aschocita sp.* gombából izolált biológiailag aktív izokumarin származék; az (+)-ascochin (20),²⁰ az *Artemisia maritima* növényből izolált massarilactone E (21),²¹ a *Phoma sp.* gombából izolált konformációsán különösen flexibilis tetrahydropyrenophorol (22),¹⁹ a rákellenes hatású hypothemycin (23)¹⁶ és a *Microsphaeropsis sp.* gombából izolált

palmarumycin (**24**)¹⁴ és papyracillic sav (**25**)¹⁴ szerkezetét szilárd fázisú TDDFT CD módszerünkkel határoztuk meg.

Az ifjúsági OTKA kutatás eredményeként 23 angol nyelvű folyóiratcikket publikáltunk, egy cikket közlésre fogadtak el és egyet közlésre nyújtottunk be.