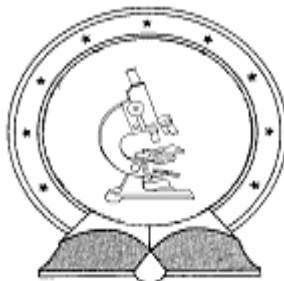


DE-TTK



1949

**Szénhidrátok acetál származékainak, valamint
antibiotikum-származékok cikloaddíciós reakcióinak
kvantumkémiai és dinamikai vizsgálata**

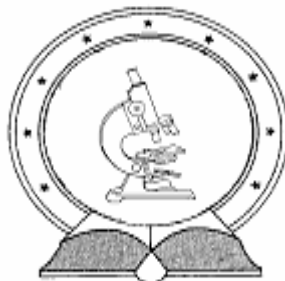
Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Mándi Attila

Témavezető: Prof. Dr. Lipták András

DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi Doktori Tanács
Kémia Doktori Iskola
Debrecen, 2011.

DE-TTK



1949

**Szénhidrátok acetál származékainak, valamint
antibiotikum-származékok cikloaddíciós reakcióinak
kvantumkémiai és dinamikai vizsgálata**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Mándi Attila

Témavezető: Prof. Dr. Lipták András

DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi Doktori Tanács
Kémia Doktori Iskola
Debrecen, 2011.

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori Tanács *Kémia* Doktori Iskola *Szénhidrát tartalmú természetes és mesterséges anyagok kémiaja, biokémiaja és szerkezetvizsgálata (K/5)* programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2011.

.....
Mándi Attila

Tanúsítom, hogy *Mándi Attila* doktorjelölt 2005 - 2009 között (2006 - 2007 egy év külföldi ösztöndíj miatti halasztással) a fent megnevezett Doktori Iskola *Szénhidrát tartalmú természetes és mesterséges anyagok kémiaja, biokémiaja és szerkezetvizsgálata (K/5)* programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen, 2011.

.....
Prof. Dr. Lipták András
témavezető

**Szénhidrátok acetál származékainak, valamint
antibiotikum-származékok cikloaddíciós reakcióinak
kvantumkémiái és dinamikai vizsgálata**

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a Kémia tudományágban

Írta: Mándi Attila okleveles vegyész és német-magyar-, valamint angol-
magyar szakfordító

Készült a Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológiai Kar
Kémiai Doktori Iskolája K/5 programja (Szénhidráttartalmú természetes
és mesterséges anyagok kémiája, biokémiája és szerkezetvizsgálata)
keretében

Témavezető: Prof. Dr. Lipták András

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Dr. Joó Ferenc
tagok:	Dr. Sente Lajos
	Dr. E. Kövér Katalin....

A doktori szigorlat időpontja: 2011. január 17.

Az értekezés bírálói:

Dr.
Dr.

A bírálóbizottság:

elnök:	Dr.
tagok:	Dr.
	Dr.
	Dr.
	Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 2011.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Lipták András akadémikus Úrnak, hogy a DE-TTK Biokémiai Tanszékén, majd pedig a Szerves Kémiai Tanszéken, illetve az MTA Szénhidrátkémiai Kutatócsoportjában lehetővé tette diplomamunkám és doktori disszertációm elvégzését, továbbá köszönöm emberi támogatását.

Köszönet illeti Dr. Antus Sándor akadémikus Urat, amiért folyamatosan figyelemmel kísérte előmeneteletem és doktori munkám kidolgozását a Szerves Kémiai Tanszéken és a Kutatócsoportban, illetve lehetővé tette a dolgozat befejezését.

Köszönöm Dr. Komáromi István tudományos főmunkatársnak, hogy „második témavezetőmként” bevezetett a molekulamodellezés rejtelmeibe és folyamatosan hasznos tanácsokkal látott el munkám során.

Hálával tartozom Dr. Borbás Anikó tudományos főmunkatársnak, akitől szintén rengeteg segítséget és hasznos tanácsot kaptam folyamatosan.

Köszönöm Dr. Herczegh Pál professzor Úrnak, hogy az antibiotikumkémia területén végzett kutatásokba is bekapcsolódhattam, melynek gyümölcseként több közös publikáció született.

Köszönettel tartozom Dr. Szikra Dezsőnek és Dr. Nagy Istvánnak a kinetikai mérések során nyújtott segítségükért.

Köszönöm Dr. Bényei Attilának a röntgenfelvételek elkészítését.

Köszönet Dr. Batta Gyula és Dr. Szilágyi László professzor Uraknak a komplex NMR mérésekben nyújtott segítségükért.

Köszönöm Veres Péter programtervező matematikus barátomnak a C++-os programozási tanácsokat.

Köszönet Dr. Fejes Zsoltnak, Dr. Jakab Zsoltnak és Dr. Pintér Gábornak, hogy a közösen tanulmányozott témák beváltották a hozzájuk fűzött reményeket.

Köszönöm Dr. Kurtán Tibor egyetemi adjunktusnak, hogy a doktori éveim alatt megszerzett tapasztalataimat ma már a CD-számítások területén is kamatoztathatom.

Köszönöm a Kutatócsoport valamennyi jelenlegi és volt, még nem említett dolgozójának, Dr. Csávás Magdolnának, Dr. Fekete Anikónak, Dr. Kiss Attilának, Dr. Lázár Lászlónak, Dr. Májer Gábornak, Dr. Szabó Zoltánnak, Herczeg Mihálynak, Jánossy Lórántnak, Varga Mariannak, Kovácsné Tóth Emesének, Kissné Szántó Ilonának és Tótiné Dienes Veronikának a hasznos tanácsokat és a jó légkört.

Szeretnék továbbá köszönetet mondani mindenkinek, aki bármilyen egyéb formában hozzájárult a disszertáció megszületéséhez, vagy az annak témáját nem képező további munkákban részt vett.

Végül pedig szeretném megköszönni családomnak és barátaimnak a töretlen támogatást.

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS	1
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	3
2.1 Védőcsoportok a szénhidrátkémiában.....	3
2.1.1 Acetál védőcsoportok	4
2.1.1.1 Benzilidén-acetálok	5
2.1.1.2 Difenilmetilén-acetálok	6
2.1.1.3 Antraceniilmetilén-acetálok	7
2.1.2 A LiAlH_4 és az AlCl_3 reakciója	7
2.1.3 Metil-2,3- <i>O</i> -difenilmetilén- α -L-ramnopiranozid származékok parciális hidrogenolízise	8
2.2 Antibiotikumszármazékok cikloaddíciós reakciói	9
2.2.1 Polién-makrolidok	9
2.2.1.1 Natamicin	10
2.2.1.2 Flavofungin	11
2.2.2 Perikozinok	11
2.2.3 Diels-Alder reakciók.....	12
2.2.3.1 A Houk-szabály	13
2.2.4 Polién rendszerek cikloaddíciója	14
2.3 Elméleti módszerek.....	15
2.3.1 Kvantummechanika	15
2.3.1.1 HF módszerek	17
2.3.1.2 DFT módszerek	18
2.3.1.3 Bázisok	21
2.3.2 Molekulamechanika.....	22
2.3.3 Vegyes módszerek	24
2.3.3.1 ONIOM	26
3. EREDMÉNYEK	28
3.1 Dioxolán típusú acetálok klóralános gyűrűnyitásának vizsgálata.....	28
3.1.1 Célkitűzés	28
3.1.2 Töltéseloszlás számítások.....	29
3.1.3 Kvázi direkt hidridtranszfer?	30
3.1.4 Metil-2,3- <i>O</i> -difenilmetilén- α -L-ramnopiranozid	31
3.1.4.1 ONIOM(B3LYP/6-31G:AM1) szinten számított potenciális energiafelület.....	32
3.1.4.2 B3LYP/6-31G szinten számított potenciális energiafelület, TS, új mechanizmus	33
3.1.5 4-Dezoxi származékok.....	40
3.1.6 Kísérleti eredmények	44
3.1.7 Konklúzió	47
3.2 Parciálisan hidrogénezett 9-antraceniilmetilén-acetálok konformációs vizsgálata.....	48
3.2.1 Célkitűzés	48

3.2.2	9,10-Dihidro-9-antraldehyd.....	50
3.2.3	Metil-4,6- <i>O</i> -(9',10'-dihidro-9'-antraceni)metilén-2,3-di- <i>O</i> -metil- α -D-glükopiranozid	51
3.2.4	Konklúzió	52
3.3	Egy, a Houk-szabályt sértő Diels-Alder cikloaddíciós reakció tanulmányozása.....	53
3.3.1	Célkitűzés	53
3.3.2	TS számítások.....	54
3.3.3	MO analízis.....	59
3.3.4	Konklúzió	61
3.4	Makrolid antibiotikum-származékok cikloaddíciós reakciójának vizsgálata	62
3.4.1	Célkitűzés	62
3.4.2	Flavofungin.....	63
3.4.3	Polién karbonsavak, mint modell rendszerek	68
3.4.4	Natamicin.....	72
3.4.5	Natamicin modell-PTAD addukt.....	74
3.4.6	Konklúzió	76
4.	ANYAG ÉS MÓDSZER.....	77
4.1	Általános módszerek.....	77
4.2	Metil-2,3- <i>O</i> -difenilmetilén- α -L-ramnopiranozid származékok.....	77
4.2.1	A számításokhoz használt módszerek.....	77
4.2.2	A szintéziseknél alkalmazott módszerek	78
4.2.2.1	Benzofenon dimetil-acetál.....	79
4.2.2.2	Metil-2,3- <i>O</i> -difenilmetilén- α -L-ramnopiranozid.....	80
4.2.2.3	Metil-2- <i>O</i> -difenilmetil- α -L-ramnopiranozid	80
4.2.3	A kinetikai mérések során alkalmazott módszerek.....	81
4.3	Parciálisan hidrogénezett 9-antraceniilmetilén-acetálok konformációs vizsgálata.....	82
4.4	Egy, a Houk-szabályt sértő Diels-Alder cikloaddíciós reakció tanulmányozása.....	82
4.5	Makrolid antibiotikum-származékok cikloaddíciós reakciójának vizsgálata	83
4.5.1	Flavofungin.....	83
4.5.2	Modell rendszerek	84
4.5.3	Natamicin.....	85
4.5.4	Natamicin-PTAD addukt.....	86
5.	ÖSSZEFOGLALÁS.....	87
5.1	SUMMARY.....	93
6.	IRODALOMJEGYZÉK.....	100

1. BEVEZETÉS

Földünkön a legnagyobb mennyiségben előforduló biomolekulák csoportját a szénhidrátok alkotják. Élő szervezetben betöltött szerepük igen sokrétű, nem csupán vázanyagként és energiaforrásként jelentősek, de például az immunrendszer munkájában, a véralvadás-, vagy a megtermékenyítés folyamatában is részt vesznek.^{1,2}

Az oligoszacharidok biológiai jelentőségének felismerése újabb kihívást jelentett és jelent mindmáig a vegyészek számára. A magasabb tagszámú, elágazó láncú oligoszacharidok szintézisének igénye ugyanis megkövetelte újfajta blokszintézisek, védőcsoport-stratégiák és új, sztereospecifikus glikozilezési módszerek kidolgozását, s ezzel együtt a vegyületek izolálásában, szerkezetük meghatározásában használt technikák további fejlődését.

Az antibiotikumok olyan vegyületek, melyek az élő szervezetben megtelepedett mikroorganizmusokat (főként baktériumokat) elpusztítják (baktericid hatás), illetve azok szaporodását gátolják (bakteriosztatikus hatás). Felhasználásuk ennek megfelelően a fertőzések kezelésére, vagy a megelőzésre irányul. Bár eredetileg csak azon vegyületeket nevezték antibiotikumoknak, melyeket valamilyen élőlény (gomba, baktérium, stb.) termel, ma már minden mikroorganizmus-ellenes gyógyszert antibiotikumnak hívunk.^{3,4}

Az antibiotikumok megismerését a XX. század legnagyobb felfedezései között tartják számon. Kutatásuk jelentős mértékben hozzájárult a biotechnológiai eljárások és a fermentációs ipar korszerűsödéséhez.

Napjainkig több mint 10 ezer antibiotikumot izoláltak, melyek közül mintegy 100 nyert gyógyászati alkalmazást, s ezek a vegyületek adják ma a világ gyógyszerforgalmának mintegy 25-30%-át.³

Mindössze egyetlen emberöltő telt el azóta, hogy megalkották az első számítógépet. Mégis, ez az új találmány az elmúlt hatvan évben rohamléptekkel

fejlődve, a kezdeti konstrukcióhoz képest hihetetlen módon miniaturizálódva és hatékonyra válva az élet szinte minden területére betört.

Nincs ez másként a kémiában sem. A számítógép nem csak a korábban igen időigényes szövegszerkesztési, rajzoló és irodalmazási feladatokban van segítségünkre, de lehetővé teszi a molekulák tanulmányozásának egy új módját is, melynek során a kvantumkémiát és a molekuladinamikát hívja segítségül.

Nem is olyan régen molekulamodellezéssel csak egy igen szűk szakembercsoport foglalkozhatott, akiknek rendelkezésükre állt a megfelelő hardver és a saját maguk által készített szoftver. A mai többprocesszoros asztali számítógépek azonban már jelentős számítási kapacitást képesek felmutatni, s több szempontból is felveszik a versenyt a korábbi szuperszámítógépek jelentős részével. Ráadásul egyre több professzionális szoftver lát napvilágot, melynek köszönhetően a felhasználók egyre szerényebb programozói háttérrel is el tudják végezni a szükséges számítások nagy részét.⁵

Kétségtelen, hogy az elmúlt években a biológia átvette a kémiától a stafétabotot, így modellezés területén az enzim-szubsztrátum kölcsönhatások vizsgálata kiemelt helyen szerepel. Mindazonáltal kémiai háttér nélkül számos biológiai folyamat nehezen értelmezhető, ezért a részben még tisztázatlan szerves kémiai reakciók leírása talán ugyanilyen kitüntetett figyelmet érdemelne. Nem is beszélve arról az esetről, ha az említett szerves kémiai reakciókban biomolekulák is részt vesznek.

Molekulamodellezéssel Ph.D. tanulmányaim megkezdésekor, 2005-ben kezdtem el foglalkozni. A korábbi, oligoszacharid adatbázis, képi megjelenítő, illetve a számítógépes képfeldolgozás irányában még hallgató koromban végzett kutatómunkámhoz hasonlóan a jelen disszertációban szintén a számítástechnika nyújtotta lehetőségeket igyekeztem a kémiában, jelesen a szénhidrát- és antibiotikumkémiában alkalmazni, annak segítségével reakciókat jellemezni és védőcsoportok konformációit tanulmányozni.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 Védőcsoportok a szénhidrátkémiában

Több azonos, vagy reakciókészségüket tekintve hasonló funkciós csoportot tartalmazó molekulák esetén gyakran felmerül az igény az illető csoportok egy részének szelektív védésére. Ekkor ugyanis a védést követően a kívánt módosítások (oxidáció, redukció, szubsztitúció, stb.) a szabad csoportokon elvégezhetők, a védőcsoport eltávolításával pedig igény szerint a védett helyzetekben is végrehajthatók a megfelelő átalakítások. Tipikus példa erre az oligoszacharidok szintézise, ahol gyakran a hidroxil-csoportok változatos átalakítására van szükség. A védőcsoportokkal szemben a következő hét igényt szokták támasztani:⁶

- könnyen és nagy hatékonysággal felvihetők legyenek
- alacsony ár, könnyű elérhetőség
- a termékek egyszerű azonosíthatósága, új sztereogén centrumok létrejöttének kerülése
- kromatografálhatóság
- széles határok között megtartsák stabilitásukat
- szelektíven és hatékonyan eltávolíthatóak legyenek igen specifikus körülmények között
- a védőcsoportok eltávolításakor keletkező melléktermékek pedig ugyancsak könnyen eltávolíthatóak legyenek.

Mínt hogy azonban a fent említett kritériumok együttes teljesítése nem lehetséges, mindmáig folyamatosan új védőcsoportok jelennek meg egy-egy adott feladat optimális elvégzése érdekében.

A védőcsoportokat csoportosíthatjuk a megvédeni kívánt funkciócsoport(ok) szerint. Ennek megfelelően léteznek karbonil-, diol-, hidroxil-, tiol-, karboxil-, foszfát- és amino védőcsoportok.⁶ A csoportosítás másik módja a védelem időtartama alapján történhet, így vannak állandó és ideiglenes védőcsoportok.⁷

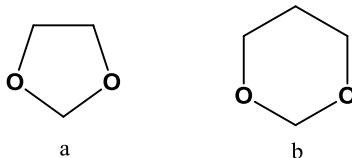
A szénhidrátkémiában a hidroxil-csoportok megvédésére észtereket, étereket és acetálokat használnak.⁸ Az alkalmazott védőcsoportok további előnye, hogy gyakran csökkentik a szénhidrátok polaritását, s így lehetővé teszik azok szerves oldószerekben történő oldódását, illetve megkönnyítik a detektálhatóságot⁹ és az elválasztást. Ezen kívül a védőcsoportok befolyásolhatják még egyes reakciók kimenetelét (pl. résztvevő csoportok, acetál melletti szomszédos szabad OH, stb.), vagy általánosan csökkenthetik (észterek), illetve növelhetik (éterek) a szénhidrátok reaktivitását.⁷

2.1.1 Acetál védőcsoportok

Bár az anomer helyzetben történő szubsztitúció (pl. a Fischer-féle glikozid-képzés¹⁰), illetve például a gyakran az éterekhez sorolt alkoximetil csoportok bevitelére is acetálokat eredményez,^{6,7} acetálok alatt a szénhidrátkémiában általában olyan védőcsoportokat értünk, melyek egyszerre két, többnyire szomszédos szabad OH-csoport megvédésére alkalmasak (gyűrűs acetálok és ketálok).

Ezek a gyűrűs acetálok nagy előnnyel rendelkeznek a monofunkciós védőcsoportokkal szemben, hiszen azon kívül, hogy alkalmasak poliolo-k két hidroxiljának egyidejű védelmére, a védett hidroxil-csoportok ráadásul nem csak egyszerre, de külön-külön is felszabadíthatók.^{6,7,11}

A gyűrű tagyszáma alapján két fő típust különböztethetünk meg: öttagú 1,3-dioxolánok és hattagú 1,3-dioxánok (1. ábra).



1. ábra Dioxolán (a) és dioxán (b) típusú acetál gyűrűk

Kialakításuk általában szénhidrátok oxovegyületekkel végzett savkatalizált kondenzációjával történik,¹¹ melyhez használhatunk aldehideket, ketonokat, *O/O* acetálokat (átacetálozás) vagy enolétereket.

2.1.1.1 Benzilidén-acetálok

Elektrofil	Hidrid donor	Oldószer	Termék	Irodalom
AlCl ₃	LiAlH ₄	Et ₂ O/CH ₂ Cl ₂	6-OH	12, 13
	Me ₃ NBH ₃	PhCH ₃ vagy CH ₂ Cl ₂	6-OH	14
THF		4-OH		
BF ₃ ·Et ₂ O	BH ₃ ·Me ₂ NH	CH ₂ Cl ₂	6-OH	15
		CH ₃ CN	4-OH	
Bu ₂ BOTf	Et ₃ SiH	CH ₂ Cl ₂	4-OH	16, 17
			6-OH (0°C)	
	BH ₃	THF	4-OH (-78°C)	
CF ₃ COOH	BH ₃ ·THF	CH ₂ Cl ₂	6-OH	19
	Et ₃ SiH	CH ₂ Cl ₂	4-OH	20
CF ₃ SO ₃ H	NaCNBH ₃	DMF	4-OH	21
	NaCNBH ₃	THF	4-OH	22
HCl	NaCNBH ₃	THF	4-OH	23
M(OTf) _n	BH ₃	THF	6-OH	24
Me ₂ BBr	BH ₃ ·Me ₃ N	CH ₂ Cl ₂	6-OH	25
Me ₃ SiCl	NaCNBH ₃	CH ₃ CN	6-OH	21
Ph ₂ BBr	PhSH vagy BH ₃ ·THF	CH ₂ Cl ₂	6-OH	26
TiCl ₄	Et ₃ SiH	CH ₂ Cl ₂ (-78°C)	6-OH	27

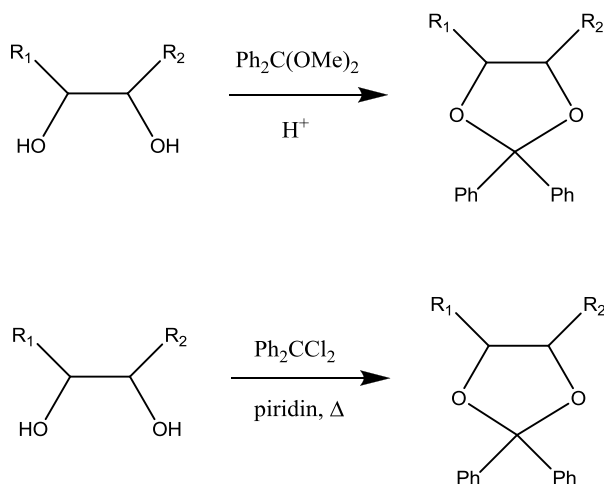
1. táblázat A benzilidén-acetálok nyitására használt körülmények

A benzilidén-acetálok regioszektív gyűrűnyitásának szénhidrátkémiába történő bevezetése Lipták András nevéhez fűződik.²⁸ A védőcsoport nagy előnye az, hogy az acetál gyűrű megfelelő reagensek és körülmények alkalmazásával

szelektíven nyitható úgy, hogy a nyitás eredményeként egy szabad és egy benzil-éterként védett OH-csoportot nyerünk. (Emellett szükség esetén természetesen a teljes hidrolízis is megvalósítható.^{6,29}) A nyitáshoz használt módszereket az 1. táblázat foglalja össze.^{7,8}

2.1.1.2 Difenilmetilén-acetálok

A difenilmetilén-acetálok kettős előnnyel rendelkeznek. Eltávolításuk könnyebben kivitelezhető, mint pl. a hasonló funkciót betöltő izopropilidén-acetáloké, ugyanakkor alkalmazásukkal nem hozunk létre új aszimmetriacentrumot, ami pl. a benzilidén-acetáloknál bekövetkezik. Kialakításukra két általános módszer ismert:⁶ az egyik egy savkatalizált acetálcserével járó reakció, a másik esetben pedig az 1,2-diolt difenildiklórmétánnal reagáltatják piridin jelenlétében.³⁰



2. ábra Difenilmetilén-acetálok kialakítása

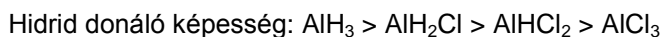
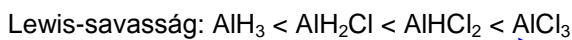
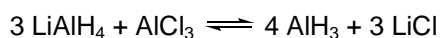
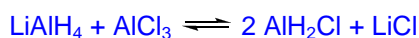
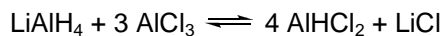
Az 1,3-dioxolán típusú difenilmetilén-acetálok savas hidrolízise lassabb, mint a megfelelő benzilidén-acetáloké.³¹

2.1.1.3 Antraceniilmetilén-acetálok

Az antraceniilmetilén-acetálok védőcsoportként történő alkalmazása Ellervik nevéhez fűződik.³² A jó kitermeléssel keletkező acetálok előnye a megnövekedett kristályosodási hajlam, illetve az erős abszorbancia és fluoreszcencia, ami megkönnyíti a detektálást. A védőcsoport a difenilmetilén-acetálokhoz hasonlóan szelektíven eltávolítható a benzilidének mellől. Szelektív nyitása szintén megvalósítható, NaBH₃CN, THF, HCl/Et₂O reagenst alkalmazva a 6-*O*-éter származék keletkezik kiváló hozammal.³² Hátránya viszont a nagyfokú savérzékenység.

2.1.2 A LiAlH₄ és az AlCl₃ reakciója

A LiAlH₄ (LAH) és az AlCl₃ keverékét előszeretettel használják szelektív redukálószerként. Megfelelő körülmények között a két komponens arányától függően ugyanis különböző alánok képződnek.³³

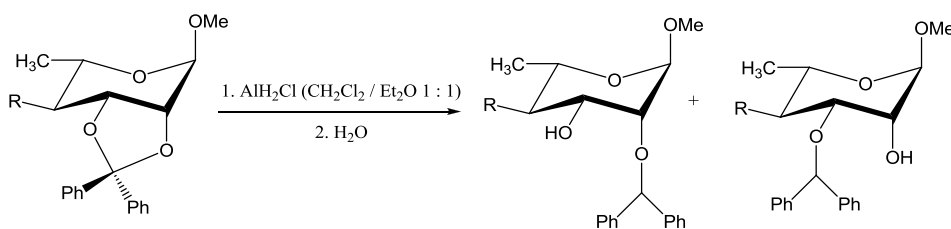


3. ábra A LiAlH₄ és az AlCl₃ közt lejátszódó egyensúlyi reakciók, illetve a savasság és a hidrid donáló képesség változása

A termékek Lewis-savassága az alántól az AlCl_3 felé haladva növekszik, míg a hidrid donáló képesség ezzel ellentétes tendencia szerint változik.³⁴ Ezek alapján különböző esetekben a két reagens eltérő arányát alkalmazva megvalósítható a kívánt redukció. Pl. cukrok 2,3-*O*-difenilmetilén-acetálijainak hidrogenolíziséhez az 1:1 arányú elegyet, azaz a AlH_2Cl -t használják, ugyanis míg az alánal nem történik meg a gyűrűnyitás, addig a diklór-alán alkalmazása a védőcsoport teljes hidrolíziséhez vezet.^{35,36}

2.1.3 Metil-2,3-*O*-difenilmetilén- α -L-ramnapirozanoid származékok parciális hidrogenolízise

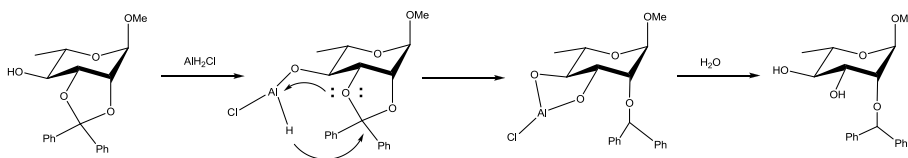
A metil-2,3-*O*-difenilmetilén- α -L-ramnapirozanoid származékok klóralánnal történő redukcióját kutatócsoportunk vizsgálta.³⁷ A reakció érdekessége, hogy míg a szabad 4-es OH-val rendelkező származékból kiindulva kizárólag a 2-*O*-difenilmetil terméket kapták, addig a többi esetben a 2-*O*- és a 3-*O*- származékok keverékét, ráadásul itt már minden esetben a 3-*O*-difenilmetil-éterek képződtek nagyobb mennyiségben.



R	Arány		
OH	1	:	0
H	1	:	4,55
OMe	1	:	2,27
OBn	1	:	4,97

4. ábra Metil-2,3-*O*-difenilmetilén- α -L-ramnapirozanoid származékok reakciója klóralánnal

A szabad 4-es OH-val rendelkező származék esetén a redukció regioszelektivitását a hidroxilhoz kötődő klóralán intramolekuláris reakciójával magyarázták (5. ábra). Ez a feltételezett mechanizmus-vázlat azonban nem adta meg az egyes elemi lépések sorrendjét, a 4-*O*-szubsztituált és a 4-dezoxi származékok reakciójára pedig nem volt kiterjeszhető. Így utóbbiak esetén a reakciók kimenetelét csak az elektroneloszlással, vagy geometriai tényezőkkel tudták magyarázni.



5. ábra A metil-2,3-*O*-difenilmetilén- α -L-ramnopiranozid parciális hidrogenolízisének feltételezett mechanizmusa³⁷

2.2 Antibiotikumszármazékok cikloaddíciós reakciói

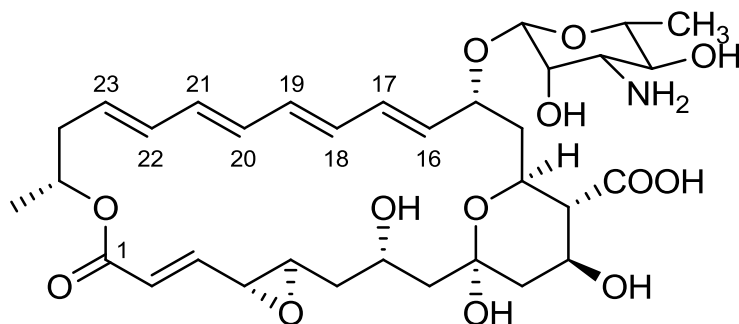
2.2.1 Polién-makrolidok

A makrolid elnevezés Woodwardtól származik.³⁸ E vegyületek jellegzetes vázát soktagú, többszörösen helyettesített makrociklusos laktongyűrű adja. Szerkezetük alapján a makrolid antibiotikumokat három nagyobb csoportba soroljuk:³⁹ nem polién makrolidok, polién szerkezetű makrolidok és makrociklusos tetralaktonok. Polién-makrolidok esetén az un. „óriás laktongyűrű” 4-8 konjugált kettős kötésből álló kromofort tartalmaz. Szubsztituensként hidroxil-, alkil-, epoxi-, karbonil-, karboxil- és alkilén csoportok fordulnak elő. Aszerint pedig, hogy a polién-makrolaktongyűrűhöz kapcsolódik-e dezoxi-aminocukor, vagy sem, megkülönböztethetünk glikozid típusú, illetve szénhidrátmentes polién-makrolidokat.

A polién-makrolidok gátolják a fertőző és a nem fertőző gombafajok növekedését, antibakteriális aktivitásuk viszont nem számottevő. Alkalmazásuk ennek megfelelően antifungális gyógyszerként történik. Állatkísérletekben észleltek emellett még prosztata-hipertrófia-ellenes, illetve koleszterolemiás hatást, valamint szemészeti alkalmazásukat is vizsgálják.⁴⁰

Csoportosításuk történhet a kromofor csoport összetétele szerint, így megkülönböztetünk tetraén-, pentaén-, hexaén- és heptaén-makrolid antibiotikumokat.

2.2.1.1 Natamicin

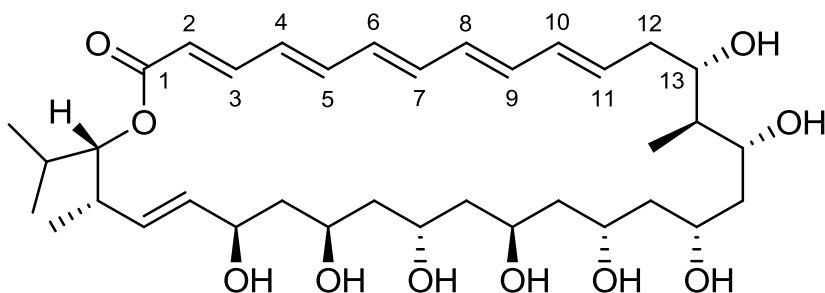


6. ábra A natamicin szerkezete

A natamicin egy, a *Streptomyces natalensis* baktérium által termelt természetes antibiotikum. Az antifungális fertőzések (*Candida*, *Aspergillus*, *Cephalosporium*, *Fusarium* és *Penicillium* törzsek) kezelésén túl a natamicint az élelmiszeriparban (elsősorban sajtoknál) tartósítószerként is használják (E235). Gombaellenes szerként részben oldhatósági és felszívódási problémák miatt lokálisan alkalmazzák. Biológiai hatása feltételezhetően abban áll, hogy a gombák sejtmembránjaiban megtalálható ergoszterinhez kötődik és lyukat üt a membránba, melynek hatására a sejtől K⁺-ionok kerülnek ki, ami a sejt

pusztulását eredményezi.⁴¹ Mellékhatásként émelygést, hányingert és hasmenést okozhat.

2.2.1.2 Flavofungin



7. ábra A flavofungin szerkezete

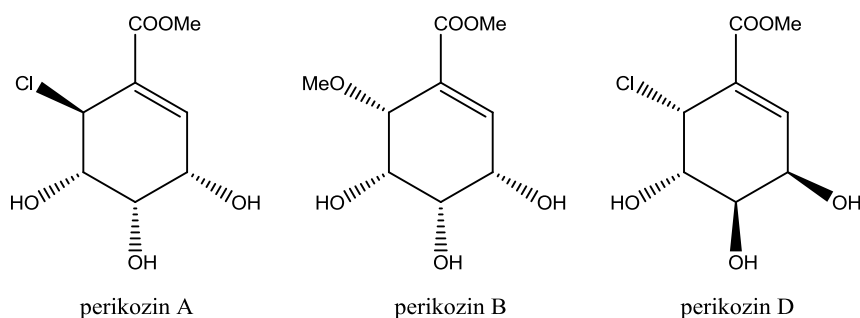
A flavofunginnak erős debreceni vonatkozása van, ugyanis mind felfedezése,⁴² mind szerkezetfelfedezése^{43,44} debreceni kutatók nevéhez fűződik. További érdekesség, hogy a vegyület UV spektruma ($\lambda_{\max} = 261$ és 364 nm) az összes addig ismert pentaén-makrolidétól eltérőnek bizonyult, viszont LiAlH_4 -es redukciót követően a termék szinképe már tipikus pentaén kromofor jelenlétére utalt ($\lambda_{\max} = 318, 331$ és 348 nm). Ennek oka az, hogy más polién-makrolidokkal ellentétben itt a pentaén rész egy karbonil-csoporttal konjugál.

2.2.2 Perikozinok

A perikozinok olyan citotoxikus vegyületek, melyeket az *Aplysia* nemzetségbe tartozó tengeri csigák bélrendszerében megtalálható *Periconia byssoides* nevű gombafaj termel (8. ábra). A közelmúltban elvégzett vizsgálatok

alapján ezek a vegyületek erős protein kináz- és humán topoizomeráz II-gátló, valamint rákellenes hatással is rendelkeznek.⁴⁵

A perikozinok izolálását,⁴⁶ szerkezeti azonosítását^{47,48} és szintézisét^{49,50} nagyrészt japán kutatók végezték.



8. ábra A három leggyakrabban tanulmányozott perikozin

2.2.3 Diels-Alder reakciók

Az Otto Dielsről és Kurt Alderről elnevezett cikloaddíciós reakció⁵¹ egy konjugált dién és egy telítetlen dienofil között megy végbe, és egy új gyűrű létrejöttét eredményezi. Számos más reakcióval ellentétben a Diels-Alder reakciók egyetlen lépésben játszódnak le.⁵² A jellemzően nagyfokú sztereoszelektivitást mutató reakciók indítása történhet hőközléssel vagy UV-fénnyel.

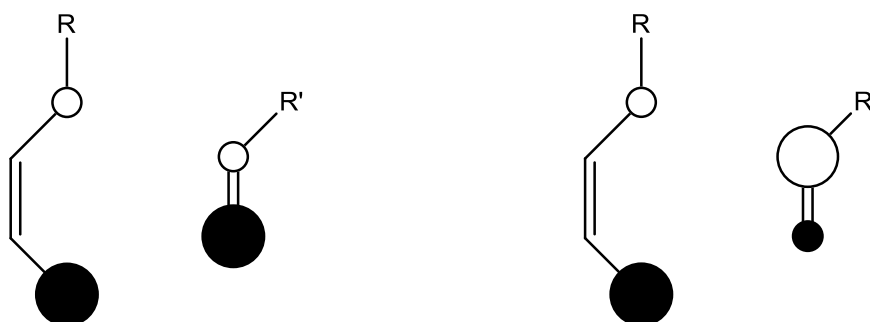
Ezt a sztereoszelektivitást részben már az 1965-ös Woodward-Hoffman szabály is magyarázza, melynek lényege a molekulapályák szimmetriájának megtartása.^{53, 54} A szabályt Fukui is felhasználta korábbi FMO-elmélete⁵⁵ továbbfejlesztéséhez.^{56,57}

A Diels-Alder reakciók általános feltétele a dién *ciszoid* (*s-cisz*) konformációja, kizárólag *transzoid* (*s-transz*) geometria megléte esetén ugyanis a reakció nem játszódik le. A reakció egy *szin*-addíció, ami azt jelenti, hogy *cisz*-

dienofilből *cisz*, *transz*-dienofilből pedig *transz* gyűrűs vegyület képződik. Bár gyűrűs dién vagy dienofil esetén *endo*- és *exo* termék is képződhet, általában az *endo* termék képződése kedvezményezett.⁵²

2.2.3.1 A Houk-szabály

A Diels-Alder (DA) reakciók regioszelektivitásának magyarázatához gyakran használják a Houk-szabályt. Ez az 1970-es években megfigyelt szabályszerűség K. N. Houk nevéhez kötődik, aki különböző módszerekkel meghatározta egyszerű szubsztituált diének és dienofilek frontális MO-koefficienseit, majd a megfelelő páronkénti szimmetria és a kisebb energiakülönbség alapján ezeket összepárosítva sok esetben nagy valószínűséggel meg tudta jósolni a regioszelektivitást.⁵⁸ A módszer lényegét a 9. ábra szemlélteti, melynek megfelelően egy kicsi+kicsi és egy nagy+nagy koefficiens kölcsönhatása energetikailag kedvezőbb, mint két nagy+kicsi a nagyobb mértékű átlapolás miatt.



9. ábra A Houk-szabály sematikus vázlata a kicsi+kicsi és nagy+nagy kontra két kicsi+nagy koefficiens kölcsönhatása alapján

Azonban nem szabad elfelejtenünk, hogy ez az elmélet egyrészt egyszerű diénekre és dienofilekre lett létrehozva, másrészt számos elhanyagolást

alkalmaz, harmadrészt pedig már maga Houk is leírt néhány olyan esetet, ahol az alkalmazott módszerek különböző eredményt adnak, vagy a valóságban megfigyelhető szelektivitás az MO-kból következővel ellentétes.

2.2.4 Polién rendszerek cikloaddíciója

A polién rendszerek cikloaddíciós reakcióinak irodalma viszonylag kicsi. Az egyik elméletileg legmegalapozottabb munkát Turner és munkatársai végezték,⁵⁹ akik számításaikhoz modellként egy szimmetrikus tetraént használtak, és többek között a DA reakció szélső-, illetve középső pozícióban történő lejátszódásának különbségét is leírták. Mind kísérletileg, mind pedig elméleti módszerekkel azt találták, hogy a dienofil a szélső helyzetet részesíti előnyben, az átmeneti állapotok elemzéséből pedig kiderült, hogy szimmetrikus tetraén esetén középső helyzetben az átmeneti állapot szimmetrikus, míg szélső helyzetben aszimmetrikus, azaz az egyik C-C kötés kialakulása megelőzi a másikat.

Japán kutatók vizsgálták kísérleti és MO-módszerekkel különböző funkciós csoportok irányító hatását A-vitamin származékok esetén.⁶⁰ Megfigyeléseik alapján a CHO- és a COOH-csoport ω -helyzetbe irányít (csak a nyílt láncú molekularészletet figyelembe véve). Ez részben egyezik Pfoertner korábbi megfigyeléseivel, aki tetracianoetilénnel vizsgálta hasonló A-vitamin származékok reakcióit és retinal esetén csak egy termék, míg retinsav esetén 3 termék keletkezését figyelte meg.⁶¹

2.3 Elméleti módszerek

2.3.1 Kvantummechanika

A kvantummechanika szerint a mikrorendszerek tulajdonságait a Schrödinger-egyenlet alapján határozhatjuk meg, melyet időtől független, nemrelativisztikus formában az 1. egyenletnek megfelelően írhatunk fel.^{62,63}

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) + V \right] \Psi = E\Psi \quad [1]$$

Az egyenlet bal oldalán szereplő Hamilton-operátort, melyre szükségünk van kémiai problémák megoldása során, a kinetikus- és a potenciális energiategyek összegeként számíthatjuk ki (2. egyenlet). Az egyenlet jobb oldalán szereplő első tag n db elektron kinetikus energiaoperátora, a második tag a magok kinetikus energiáját írja le, míg a szögletes zárójelben lévő tagok a mag-mag taszítást, az elektron-elektron taszítást és a mag-elektron vonzást leíró potenciális energiategyek.

$$H = T + V = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_\alpha} \nabla_\alpha^2 + e^2 \left[\sum_{\alpha < \beta}^N \sum_{\alpha < \beta} \frac{Z_\alpha Z_\beta}{R_{\alpha\beta}} + \sum_i^n \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i^n \sum_{\alpha} \frac{Z_\alpha}{r_{i\alpha}} \right] \quad [2]$$

Miután a kinetikus energia operátora univerzális és adott részecskeszám mellett mindig azonos, a rendszert a potenciális energia-függvény jellemzi, és ettől függ a megoldás nehézsége is. A Schrödinger-egyenlet analitikus megoldása csak a legegyszerűbb potenciálfüggvények esetén végezhető el. A kvantumkémia mai módszerei a hullámfüggvény változók szerinti szétválasztásán alapulnak, ugyanis ez numerikus megoldás esetén drámaian

csökkenti a figyelembe veendő pontok mennyiségét.⁶³ Egy többváltozós függvény változók szerinti szeparálása azonban általában csak valamilyen elhanyagolás, közelítés árán lehetséges. A közelítések során a cél olyan reális kompromisszum megteremtése, mely megkönnyíti a számításokat, s egyben a lehető legkevésbé torzítja a fizikai képet. Ennek megfelelően általánosan három közelítést szoktak alkalmazni: számítások során a Schrödinger-egyenlet nemrelativisztikus formáját oldjuk meg, alkalmazzuk a Born-Oppenheimer közelítést (az elektronok követik a magok mozgását), és egyelektron módszerrel dolgozunk. A módszereket feloszthatjuk annak megfelelően, hogy használnak-e kísérletesen vagy szofisztikált számításokkal meghatározott paramétereket, vagy sem. Ennek megfelelően két nagy csoport létezik, a szemiempirikus- és az *ab initio* módszerek. (A DFT módszerek valójában a kettő között helyezkednek el, ugyanis ezek a He-ra vagy homogén elektron gázra paraméterezett funkcionálokat tartalmaznak.)

A szemiempirikus módszerek (pl. MNDO, AM1, PM3, stb.) tehát különböző paramétereket használnak a számítások egyszerűsítése érdekében, melyek segítségével a Schrödinger-egyenlet közelítő alakjait oldják meg. Mivel a gépidő nagy részét az egyes integrálok kiszámítása jelenti, a gyorsaság növelése érdekében kézenfekvő ezen integrálok egy részének elhanyagolása, illetve közelítő számítása.⁵ Általános megoldás, hogy csak a vegyértékelektronokkal számolnak, a többi elektront pedig az atommaggal egy egységként kezelik. A szemiempirikus módszerek közös jellemzője továbbá, hogy az átlapolási mátrix egyenlő az egységmátrixszal, ezáltal a Roothan-Hall egyenlet (FC = SCE) FC = CE alakra egyszerűsödik. Az egyes módszerek paraméterkészletükben, illetve alkalmazási körükben is különbözhetnek egymástól. (Léteznek ugyanis pl. kifejezetten a gerjesztett állapotok számítására létrehozott módszerek.)

Az *ab initio* módszerek, mint ahogyan azt nevük is mutatja, egyáltalán nem használnak kísérleti paramétereket, hanem kizárólag a kvantummechanika összefüggéseit és néhány fizikai állandót (fénysebesség, Planck-állandó, stb.)

használnak fel a számításokhoz. Az egyes módszerek abban térnek el egymástól, hogy milyen közelítést alkalmaznak a Schrödinger-egyenlet megoldására.

2.3.1.1 HF módszerek

A Hartree-Fock (HF) módszerek, melyek általában alapállapotú hullámfüggvények és -energiák meghatározására alkalmasak, azt feltételezik, hogy egy adott elektron a többi elektron átlagos terében mozog.^{64,65} Ennek következtében egy n-elektronos rendszer egzakt hullámfüggvénye egyetlen Slater-determinánssal közelíthető, a megoldáshoz pedig ugyanazon egyenlet többszöri megoldásával (iteratív úton) jutunk. A HF modelleknek jól megfogható, szemléletes tartalmuk van, ugyanis annak ellenére, hogy a kvantummechanika szerint az egyes elektronok nem különböztethetők meg, így nem jogos egy elektront egy adott pályához rendelni, esetünkben a j_i pályán lévő elektron számára a v potenciál az a tér, melyet a többi elektronnal való átlagos kölcsönhatásként érez. (Bár a v_{HF} jelentése ennél összetettebb, a többi elektronnal való kölcsönhatáson kívül tartalmaz még egy un. kicserélődési tagot is.) A HF módszereket, főként a régebbi irodalomban, gyakran nevezik SCF módszereknek.

A HF módszeren túllépő eljárásokat gyakran korrelációs módszereknek nevezik. Ezek alkalmazásával az elektronok mozgásának korreláltságát igyekeznek minél pontosabban figyelembe venni. Bár a konkrét megvalósítás eltérő, közös pont ezekben az, hogy egyetlen determináns helyett determinánsok lineáris kombinációjával írják le a hullámfüggvényt:

$$\Psi_{\text{corr}} = \sum_i c_i \cdot D_i \quad [3]$$

A determinánsokat pedig úgy állítják elő, hogy a betöltött pályák felett adódó, D_0 -ban betöltetlen, virtuális pályákat felhasználva egyes elektronokat magasabb pályákra helyeznek.

A szemiempirikus és az *ab initio* módszerek között jelentős sebességbeli és sokszor nem elhanyagolható mértékű pontosságbeli különbség is van. Megfelelő paraméterkészlettel azonban a szemiempirikus módszerekkel is igen jó eredményt lehet elérni, főként a szerves vegyületekben gyakran előforduló elemekből felépülő és ezen elemeket a megszokott kapcsolódási sorrendben tartalmazó molekulák esetén.

2.3.1.2 DFT módszerek

Az előzőekben vázlatosan ismertetett kvantumkémiai módszerek az elektronok hullámfüggvényéből származtatják az atomok és molekulák jellemzőit. Az n elektronra felírt hullámfüggvény azonban $3n$ térbeli és n spin koordinátától függ, ami a hullámfüggvény sokelektronos rendszerekre történő alkalmazását nagymértékben nehezíti.⁶⁶ A kérdés az, hogy lehetséges-e a változók számának csökkentése úgy, hogy az atomi és/vagy molekuláris jellemzőket továbbra is egzakt módon számoljuk. Hohenberg és Kohn 1964-ben bebizonyította, hogy ez a nemdegenerált alapállapotokra elvileg lehetséges.⁶⁷ Kimutatták ugyanis, hogy egy adott elektronsűrűség-függvényhez (egy additív konstansból eltekintve) csak egy külső potenciál (pl. az atommagok egy adott konfigurációja) tartozhat. Ez megfordítva azt is jelenti, hogy az elektronsűrűség-függvény meghatározza a molekuláris Hamilton operátort. Tehát ha ismerjük egy (alapállapotú, nemdegenerált) molekuláris rendszer elektronsűrűség-függvényét, abból a rendszer energiája, molekulageometriája és egyéb alapállapotú jellemzői elvileg egyértelműen meghatározhatók.

A Hohenberg-Kohn tétel értelmében a rendszer energiája az elektronsűrűség-függvény funkcionálja: $E = F[\rho]$, ahol ρ az elektronsűrűség-

függvény. Az atommagok és elektronok közötti vonzó kölcsönhatás az elektronsűrűség ismeretében könnyen származtatható, de az elektronok kinetikus energiája és az elektron-elektron kölcsönhatás elektronsűrűség funkcionáljai nem ismertek. A gond a tétel alkalmazhatóságával tehát az, hogy nem ismerünk olyan receptet, amely alapján az elektronsűrűség-függvény analitikusan felírható lenne, és a funkcionál formája is ismeretlen, amely az adott rendszer energiáját adja meg az elektronsűrűség-függvény ismeretében.

Hohenberg és Kohn azt is bizonyította, hogy ha fel tudunk írni matematikailag jó elektronsűrűség-függvényeket (amelyek pl. a tér minden pontjában pozitívak és a teljes térre vett integráljuk megegyezik az elektronok számával), akkor azok közül a „tényleges” elektronsűrűség-függvény szolgáltatja a legkisebb energiát, hasonlóan a hullámfüggvényekre érvényes variációs elvhez. Azonban ez a tétel sem mutat járható utat a sűrűség-funkcionál kémiai alkalmazásához. Ehhez szükség volt egy praktikus módszerre, mely segítségével legalább közelítő módon felírható az elektronsűrűség és a funkcionál, mely a sűrűséget az energiával összekapcsolja.

Kohn és Sham 1965-ben javasoltak egy pályákon alapuló, formailag a HF módszerhez sokban hasonlító megoldást, amely megnyitotta az utat a sűrűség-funkcionál-elmélet számítási kvantumkémiai alkalmazása előtt.⁶⁸ Módszerük egy nem valós rendszerből (referencia rendszer) indul ki, melyben feltételezik, hogy az elektronok között (amik ugyanazt a külső potenciált érzélik) nincs kölcsönhatás, de az elektronsűrűség, melyet együttesen adnak, a külső potenciálnak megfelelő egzakt elektronsűrűséget szolgáltatja. Ekkor a referencia rendszerre a Hamilton operátor a következő egyszerű alakot veszi fel (4. egyenlet).

$$H_s = \sum_{i=1}^n \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(r_i) \right] \quad [4]$$

Ekkor a modell keretein belül pontosan számítani tudjuk a kinetikus energiát és a mag-elektron kölcsönhatási energiát. Mivel a valóságban az elektronok között kölcsönhatás van, így a modellben az ennek megfelelő energiakomponenseknek is szerepelniük kell. Az elektron-elektron Coulomb kölcsönhatást a klasszikus módon számítani tudjuk. A rendszerünk pontos energiájának megadásához a továbbiakban már „csak” a kicserélődési kölcsönhatást és az elektronok korrelált mozgásából származó korrelációs kölcsönhatást magában foglaló kicserélődési-korrelációs tagot kell megadnunk.

$$E_{\text{DFT}}[\rho] = T_{\text{s}}[\rho] + E_{\text{ne}}[\rho] + J[\rho] + E_{\text{xc}}[\rho] \quad [5]$$

A rendszer energiája tehát az 5. egyenletnek megfelelően alakul, ahol $E_{\text{DFT}}[\rho]$ a teljes sűrűség-funkcionál energia, $T_{\text{s}}[\rho]$ a kinetikus energia (az elektronok kölcsönhatását elhanyagolva), $E_{\text{ne}}[\rho]$ a mag-elektron kölcsönhatás, $J[\rho]$ a Coulomb kölcsönhatás funkcionálja, míg $E_{\text{xc}}[\rho]$ a kicserélődési tagot és az elektronok korrelált mozgásából adódó korrekciós tagokat tartalmazó funkcionál.

Ha az elektronsűrűség csak kismértékben változik a hely megváltozásával, a kicserélődési-korrelációs tag a homogén elektron gázra származtatott funkcionál és az elektronsűrűség függvény ismeretében kellő pontossággal megadható. Ez a korábbiakban gyakran használt lokális sűrűség közelítés (local density approximation, LDA) elvi alapja. Kémiai rendszerek pontosabb leírásához azonban igen gyakran szükség van (mintegy a sűrűségfüggvény sorbafejtéséeként) az elektronsűrűség gradiensére. Ez képezi a kicserélődési-korrelációs tagra alkalmazott általánosított gradiens közelítések (generalized gradient approximation, GGA) alapját. Manapság a kémiai rendszerek számítása túlnyomórészt ilyen közelítésben történik.

Mivel a pontos DFT számításokhoz különösen jó kicserélődési tag szükséges, a kicserélődést sokszor részben HF szinten veszik figyelembe (hibrid módszerek). Például a ma talán legnépszerűbb B3LYP^{69,70} módszer esetén az energiát a 6. egyenlet szerint számítják.⁶⁶

$$E_{xc}^{B3LYP}[\rho] = (1 - a)E_x^{LDA}[\rho] + aE_x^{HF} + bE_x^{B88}[\rho] + cE_c^{LYP}[\rho] + (1 - c)E_c^{VWN}[\rho] \quad [6]$$

$E_x^{LDA}[\rho]$, E_x^{HF} és $E_x^{B88}[\rho]$ rendre a kicserélődési energia tag LDA közelítése, HF alakja és Becke által megadott alakja, $E_c^{LYP}[\rho]$ és $E_c^{VWN}[\rho]$ a korrelációs funkcionál Lee, Yand és Parr,⁷⁰ illetve Vosko, Wilk és Nusair⁷¹ által javasolt alakjai, míg $a = 0,20$, $b = 0,72$ és $c = 0,81$ empirikus paraméterek. A B3LYP módszer egyik legfontosabb alkalmazási területe a nyílt-héjú átmeneti fémek kémiája, mely rendszerekre a hullámfüggvény módszerek alkalmazása nehézkes és azok gyakran rosszabb eredményeket is adnak.

A sűrűség-funkcionál módszerek általában a HF módszereknél jobb (a másodrendű Möller-Plesset perturbációs számítások eredményeivel összevethető) eredményeket szolgáltatnak. Egy komoly hátrányuk azonban, szemben a HF módszerből kiinduló *ab initio* számításokkal, hogy nem ismert a sűrűség-funkcionál szisztematikus „javításának” módja. Tehát míg a HF módszerből kiindulva egyre nagyobb bázist alkalmazva és növelve a gerjesztett elektronok számát, vagy a perturbációs módszereknél egyre magasabb rendű perturbációt alkalmazva elvileg elérkezhetünk a nemrelativisztikus Schrödinger-egyenlet megoldásához, ilyen recept a sűrűség-funkcionál elméletben nem adható meg.

2.3.1.3 Bázisok

A HF- és a DFT módszerek megoldásához szükség van ún. bázisokra is, melyek a könnyebb programozhatóság miatt gyakran Gauss-alakúak. (Például a 3-21G bázis az atomok belső pályáit három Gauss-függvénnyel írja le, míg a vegyértékhéj pályáit két olyan pályával, melyek kettő ill. egy primitív Gauss-függvényből állnak.) Ezek segítségével a keresett pályák sorbafejtethők. Ennek során a Fock-operátor szerepét a Fock-mátrix veszi át, s így mátrix sajátérték-

egyenleteket kell megoldanunk, ami számítástechnikailag jobban kivitelezhető. A gyakorlatban ez nagyszámú integrál kiszámítását, tárolását, ill. a sajátérték-egyenlet többszöri megoldását jelenti. Ügyelni kell azonban arra, hogy mindig az adott problémához megfelelő bázist használjunk, ugyanis nem minden bázis ír le minden atomot megfelelően.

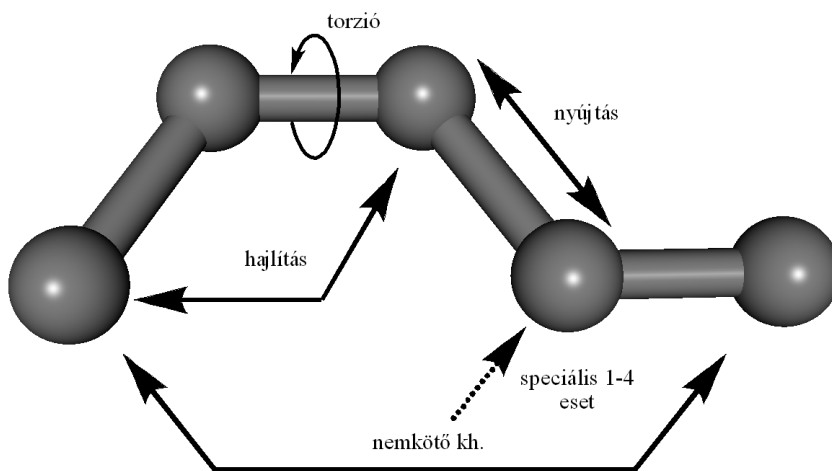
A szemiempirikus módszerek Slater-típusú s, p és esetenként d orbitálokat is tartalmazó bázist használnak, melyek ortogonalitása az egyenletek további egyszerűsítését teszi lehetővé, gyorsítva a számításokat.⁵

2.3.2 Molekulamechanika

A modellezés során felmerülő problémák vizsgálatához sokszor olyan méretű rendszerekkel kell dolgoznunk, melyeket már nem tudunk leírni a kvantumkémia eszközeivel. A force field módszerek (azaz a molekulamechanika) a kvantumkémiai módszerekkel ellentétben nem veszik figyelembe az elektronok mozgását, hanem a rendszer energiáját kizárólag a magok helyzete alapján származtatják. Ezért az ilyen módszerek gyors és pontos választ adhatnak egyes kérdésekre, azonban nem alkalmazhatóak olyan esetekben, amikor az elektron-átrendezésből származó tényezőkre vagyunk kíváncsiak, vagy ezek jelentős szerephez jutnak.

A módszer működőképességét jelentős részben a Born-Oppenheimer közelítésnek köszönheti (az elektronok követik a magokat, ezért csak az utóbbiakat vesszük figyelembe), mely lehetővé teszi azt, hogy a rendszer energiáját teljes mértékben az atommagok helyzetéből számítsuk egyszerű nyújtási, hajlítási, torziós, van der Waals, stb. tagok összegeként (7. egyenlet).

$$E_{\text{sztérikus}} = E_{\text{nyújtási}} + E_{\text{hajlítási}} + E_{\text{torziós}} + E_{\text{vdW}} + E_{\text{elektroszt.}} + E_{\text{nyújtási-hajlítási}} + \dots \quad [7]$$



10 ábra A molekulamechanika során figyelembe veendő néhány jellemző kölcsönhatás

Az egyes energiategyek mindig valamely koordináta egyszerű függvényei, ahol az energia növekedésével jár a koordinátának az egyensúlyi értékétől való elmozdítása. A 8. egyenlet konkrét példaként az AMBER esetében mutatja be az energia kiszámítását.⁷²

$$E = \sum_{\text{nyújtás}} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{\text{hajlítás}} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{\text{torzió}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)] + \sum_{i < j} \left[s_{ij}^{vdw} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + s_{ij}^q \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \right]$$

[8]

Az energiafüggvény paramétereit kísérleti vagy elméleti adatpontokhoz történő illesztéssel határozzák meg. Ezen paraméterek általában azonban valódi fizikai jelentéssel nem rendelkeznek.

A QC módszerekkel ellentétben a molekulamechanikában a szerkezet megadásánál nem atomokat, hanem ún. atomtípusokat használunk, ahol az adott elemhez gyakran egynél több atomtípus tartozik. Az atomtípus általában 3 dologtól függ, ezek a rendszám, a hibridizáció és a kémiai környezet.

Az erőterek minden esetben empirikusak, parametrizálásuk valamilyen kémiai jellemző szerint történik: szerkezeti tulajdonságok, energia, spektrumok, stb. Az erőterek funkcionális alakja mindig a pontosság és a rendkívül gyors számíthatóság közötti kompromisszum eredménye. Pontossága nem csak alakjukon, hanem legalább annyira az alkalmazott atomtípusok számán és a megfelelő paraméterezésen is múlik. Ezért kiválasztásuk az egyes problémákhoz működőképességük alapján történik.

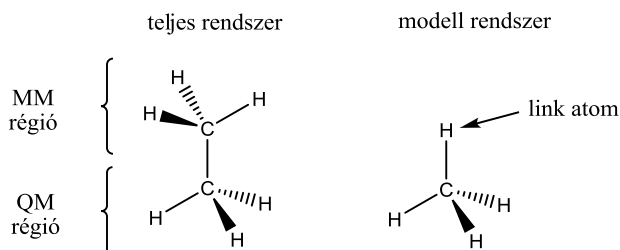
2.3.3 Vegyes módszerek

Szerves-, s főként biokémiai reakciók esetén gyakran a következő problémába ütközünk. Nagy mérete (túl sok atom / elektron) következtében nem tudjuk a teljes rendszert *ab initio* ill. DFT módszerekkel leírni. Ilyenkor bizonyos mérettartományon belül ugyan dönthetünk tisztán szemiempirikus módszerek alkalmazása mellett, ám azok nem feltétlenül alkalmasak az általunk modellezni kívánt rendszer megfelelő leírására. Másik lehetőség az, hogy a kívánt számításokat egy hasonló, de egyszerűbb modell rendszeren végezzük el. Harmadik lehetőségként ötvözhetünk két vagy több módszert a rendszer leírására oly módon, hogy a rendszer számunkra különösen érdekes részét szofisztikált kvantumkémiai módszerekkel, a többi részét pedig szemiempirikus módszerekkel vagy molekulamechanikával számoljuk. Ezáltal nagy rendszerek pontos leírása is lehetővé válik.

A leggyakoribb megoldás egy kétrétegű QM/MM módszer alkalmazása.⁷² Bár a szükséges elméleti alapok már az 1970-es években megszülettek, a QM/MM módszerek csak a '90-es évektől terjedtek el, miután Field és munkatársai sikeresen kapcsolta össze szemiempirikus és molekulamechanikai módszereket és tesztelték azok megbízhatóságát.^{73,74}

A külső és a belső rész eltérő volta miatt a héjak között valahogyan meg kell teremteni a kapcsolatot, melyre az egyik, széles körben alkalmazott módszer

a link atom (LA) módszer. Ennek lényege, hogy a külső részt egyetlen ún. „link atommal” helyettesítjük a belső részben, ami általában egy paraméterezett H atom. A 11. ábrán egy etánmolekula esetében láthatjuk az LA módszer alkalmazását. A módszer hátránya, hogy a link atom leírása nem pontos, ezért a vágás helyét mindig körültekintően kell megválasztani. (Link atomra természetesen csak akkor van szükség, ha a két réteg között kémiai kötés van.)



11. ábra Az LA módszer alkalmazása egy etánmolekula esetén. A felső -CH₃ csoportot egy paraméterezett H-nel helyettesítjük a QM részben

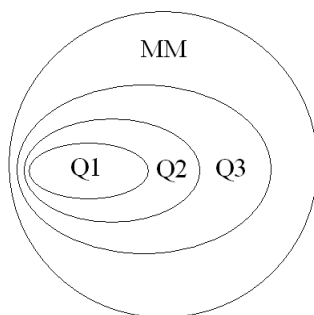
A QM/MM módszereket az energia kiszámítása tekintetében két csoportba oszthatjuk: szubsztraktív és additív módszerek. Szubsztraktív módszer esetén a rendszer összenergiáját a teljes rendszerre számolt MM energia, a modell rendszerre számolt QM energia és a modell rendszerre számolt MM energia tagokat felhasználva a következő egyenletnek megfelelően számítjuk: $E_{QM/MM} = E_{MM}(\text{teljes rendszer}) + E_{QM}(\text{belső rész} + \text{link atom}) - E_{MM}(\text{belső rész} + \text{link atom})$. A szubsztraktív módszerek előnye az egyszerűség, nincs szükség további explicit QM/MM tagokra, melyek segítségével összekapcsoljuk a két részt. Sőt, a kivonás miatt a módszer még a link atom által okozott hibákat is korrigálja, amennyiben az MM rész jól reprodukálja a QM potenciált. Esetenként nehezen teljesíthető viszont az a követelmény, mely szerint a számítások elvégzéséhez rendelkezniünk kell a belső rendszer leírásához szükséges MM paraméterekkel is. Ráadásul a héjak közötti kapcsolat leírása

kizárólag MM szinten történik, ami pontatlanságot eredményez az elektrosztatikus kölcsönhatások leírásánál.

Ezzel szemben az additív módszereknél MM szinten csak a külső részt számítjuk. A rendszer összenergiáját pedig a következő egyenletnek megfelelően kapjuk meg: $E_{QM/MM} = E_{MM}(\text{külső rész}) + E_{QM}(\text{belső rész} + \text{link atom}) + E_{QM-MM}(\text{belső rész, külső rész})$. Az $E_{QM-MM}(\text{belső rész, külső rész})$ tag a két héj közti kölcsönhatásokat foglalja magába. A ma használatban lévő QM/MM módszerek zöme az additív módszert alkalmazza.⁷⁴

2.3.3.1 ONIOM

A legismertebb ma is használatban lévő szubsztraktív megközelítést alkalmazó vegyes módszer az ONIOM (our own n-layered integrated molecular orbital + molecular mechanics).^{72,75,76} A módszer a Morokuma és munkatársai által kifejlesztett IMOMM módszer⁷⁷ továbbfejlesztése, melyben először lehetővé tették QM és MM módszerek kombinációján túl két QM módszer együttes alkalmazását (IMOMO⁷⁸), majd pedig a két réteget n-re növelték.



12. ábra Egy rendszer több részre történő felosztása; Q1: legmagasabb szinten számolt héj, Q2: alacsonyabb szinten számolt héj; Q3: legalacsonyabb, de még kvantumkémiaiával számolt héj; MM: molekulamechanikával számolt héj

Az ONIOM a héjak összekapcsolására kizárólag a fentebb tárgyalt LA módszert alkalmazza, a link atomok leírásának pontossága pedig paraméterezés segítségével bizonyos mértékben növelhető. Az elektrosztatikus kölcsönhatások leírása tekintetében az ONIOM eredeti formájában a klasszikus mechanikus beágyazást alkalmazta, ám az újabb változatokban már az elektronos beágyazás szerepel (az MM részből származó parciális töltéseket beépítik a QM rész Hamilton-operátorába).

Az MM force field tekintetében az ONIOM megoldása némiképp eltér a szokásostól. A nemkötő kölcsönhatás számítása nagyszámú atomot tartalmazó rendszer esetén ugyanis meglehetősen számításigényes, ezért ezek számát több megoldással is igyekeznek csökkenteni. A legelterjedtebb megoldás a vágás és lineáris skálázás alkalmazása. Az ONIOM ezzel szemben a vágás mellett az un. boxing algoritmust használja.⁷²

3. EREDMÉNYEK

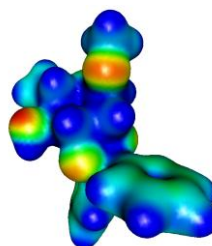
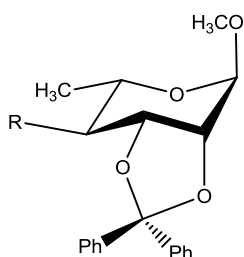
3.1 Dioxolán típusú acetálok klóralános gyűrűnyitásának vizsgálata

3.1.1 Célkitűzés

Célunk alapvetően az volt, hogy a metil-2,3-*O*-difenilmetilén- α -L-ramnopiranozid származékok klóralánnal történő reakcióját mind *in silico*, mind pedig kísérletes kinetikai mérésekkel vizsgáljuk, s így pontosabb képet kapjunk a már korábban leírt gyűrűnyitás³⁷ mechanizmusáról. Hasonló irányú vizsgálatokat ugyanis mindössze a 4,6-*O*-benzilidén acetálok borános gyűrűnyítását tanulmányozva végeztek svéd kutatók,^{79, 80} ám esetükben a számítások mindössze néhány feltételezett köztitermék leírására korlátozódtak.⁸¹ Ennek oka részben lehet a parciális hidrogenolízishez használt rendszerek bonyolultsága és az alumínium paraméterek hiánya.

A korábbi kísérleti tapasztalatok szerint a 4-es szabad OH-t tartalmazó acetálszármazék gyűrűnyítása teljes regioszelektivitást mutatott, míg a 4-es helyzetben szabad OH-t nem tartalmazó (4-dezoxi- és 4-*O*-éter-) származékok esetében a gyűrűnyítás a 2- és 3-éterek változó arányú keverékét adta.³⁷ Szerettünk volna magyarázatot kapni a szabad 4-es OH-t tartalmazó metil-2,3-*O*-difenilmetilén- α -L-ramnopiranozid (illetve a hasonlóan viselkedő 2,3-*O*-(9-fluorenilidén)- és 2,3-*O*-benzilidén-acetál származékok) és a 4-dezoxi-, illetve a 4-es helyzetben védőcsoportot tartalmazó esetekben a szintézisben tapasztalt eltérő szelektivitásra.

3.1.2 Töltéseloszlás számítások



Vegyület	R	Atom	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-31G(d)	Termékarány (2- <i>O</i> -éter : 3- <i>O</i> -éter)
1	H	O2	-0,393116	-0,238548	1 : 4,55
		O3	-0,465240	-0,313277	
2	OH	O2	-0,413273	-0,328727	1 : 0
		O3	-0,449123	-0,375684	
		O4	-0,708801	-0,618292	
3	OMe	O2	-0,316690	-0,201332	1 : 2,27
		O3	-0,221542	-0,114577	
		O4	-0,506885	-0,377537	
4	OBn	O2	-0,525438	-0,408627	1 : 4,97
		O3	-0,598942	-0,461953	
		O4	-0,513316	-0,383856	

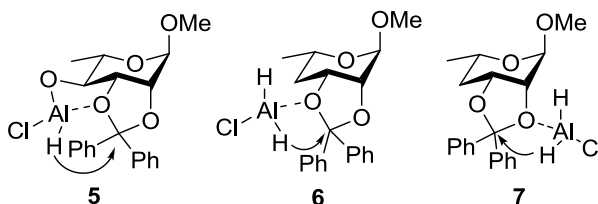
2. táblázat Metil-2,3-*O*-difenilmetilén- α -L-ramnopiranozid származékok Mulliken-féle töltése az egyes oxigéneken, illetve az irodalmi termékarányok.³⁷ A korábbi feltételezések alapján **1**, **3** és **4** esetén az O2 atom parciális negatív töltésének nagyobboknak kellene lennie az adott vegyület O3 atomjának töltésénél, azonban míg **3** esetén ez így van, **1** és **4** esetén fordított a helyzet. A színes ábrán a **2**-es vegyület látható

A kísérletek során tapasztalt regioszelektivitás magyarázatára tett korábbi javaslatoknak megfelelően első lépésként megvizsgáltuk azt a feltevést, miszerint a 2,3-*O*-difenilmetilén származékok gyűrűnyitása során a reagens mindig a nagyobb elektronsűrűségű oxigénhez kapcsolódik, a gyűrű felnyílása / redukció utáni vizes feldolgozást követően pedig ebből az oxigénből képződik a szabad hidroxil-csoport. Ennek megfelelően konformációanalízist követően kiszámítottuk a legalacsonyabb energiájú 2,3-*O*-difenilmetilén-, -fluorenilidén-, -exo- és -endofenil származékok esetén az O2, O3 és O4 atomok Mulliken-féle

töltését (2. és F1-F3. táblázatok). A számított töltéseloszlás alapján azonban egyik esetben sem magyarázható a tapasztalt szelektivitás, ugyanis ahelyett, hogy pl. **1-4** esetén mindenhol a 2-es oxigén negatívabb lenne a 3-asnál, felváltva hol a 2-es, hol pedig a 3-as bizonyult negatívabbnak.

3.1.3 Kvázi direkt hidridtranszfer?

Mivel az acetálos O-atomok elektronsűrűségével nem lehetett magyarázatot adni a regioszelektivitásra, ezt követően az egyes reakciók átmeneti állapotának felderítésére koncentráltunk. Az elemi lépések sorrendiségének ismerete hiányában elsőként abból a feltételezésből indultunk ki, hogy az egyes reakciók során a leginkább meghatározó atomi mozgás a C_{acetálos}-H kötés mentén megy végbe, azaz minden esetben kvázi direkt hidridtranszfer folyamatot feltételeztünk (13. ábra).



13. ábra A három számított klóralánszármazék esetén feltételezett hidridtranszfer folyamatok

A C_{acetálos}-H egydimenziós scan, illetve a C_{acetálos}-H nagymértékű és a C_{acetálos}-O3 vagy az O3-Al (illetve **7** esetén a C_{acetálos}-O2 vagy az O2-Al) együttesen végzett kismértékű változtatása sem a 4-OH (F1. ábra), sem pedig a 4-dezoxi származékoknál nem vezetett eredményre, ugyanis minden esetben valamennyi alkalmazott módszerrel túl magas energiagát és azt követően hirtelen esés volt tapasztalható. **5** esetén az O4-Al kötés változtatása sem volt

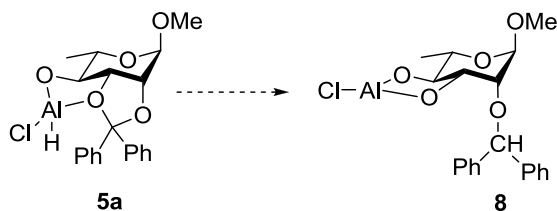
számottevő hatással a scanelési energiagörbe lefutására, jelentősebb mértékben csak az abszolút energiaértékeket befolyásolta.

Azonban az **5**-ös vegyület esetén a korábbi scanek alapján feltételezett TS előtt fix C_{acetálos}-H távval a C_{acetálos}-O3 kötés mentén kiterjedt scant végezve nagymértékű energiaszint csökkenést tapasztaltunk, mely kompenzálhatja a korábbi túlzottan magas aktiválási energia egy részét (F2. ábra).

Ennek megfelelően a kiterjedt 2D-s scaneket ezek után a C_{acetálos}-H és a C_{acetálos}-O3 (illetve **7** esetén a C_{acetálos}-H és a C_{acetálos}-O2) kötések mentén végeztük.

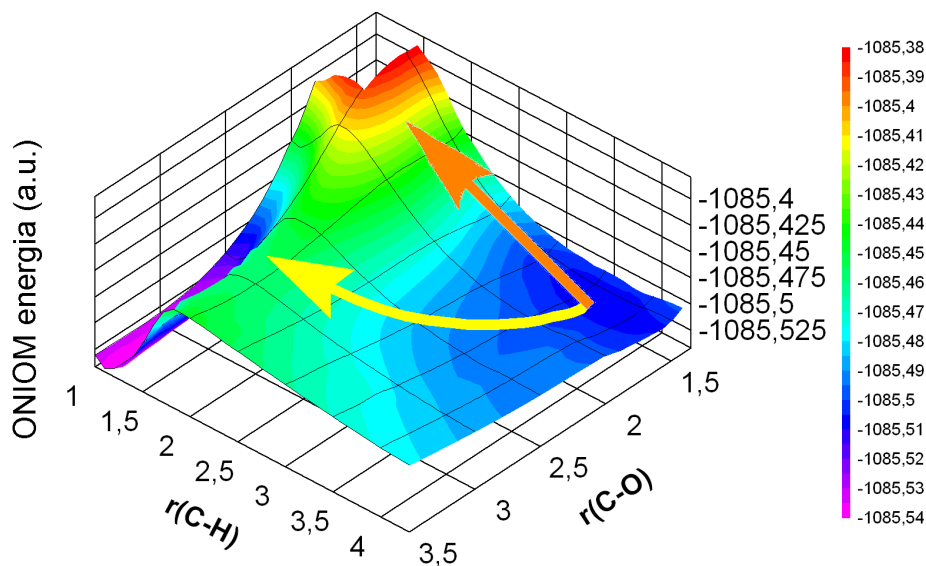
3.1.4 Metil-2,3-O-difenilmetilén- α -L-ramnopiranozid

A több szinten elvégzett optimálások és a fent leírt scanek alapján kiderült, hogy **5** esetén az Al-O3 kötés igen erős, s csak kis mértékben hosszabb egy átlagos Al-O kötésnél.⁸² Így az Al-O3 közel teljesen kialakult egyszeres kötésnek tekinthető, amit feltételezhetően az alumínium hard karaktere indukál.⁸³ Ezért a vizsgált reakciót célszerűbb **5a**→**8** reakcióként kezelni, ahol **5a** a teljes reakció egy stabil intermedierjének tekinthető (14. ábra). Az O4-Al kötés mentén forgatást végezve egy másik lokális minimumot is találtunk (ahol az alán H és Cl atomjai a korábbihoz képest ellentétes oldalon helyezkednek el), mely esetén szintén erős Al-O3 kötés volt megfigyelhető.⁸² Ez utóbbi konformer energiája azonban mintegy 9 kJ/mol-lal magasabb volt az előzőnél, ráadásul sztérikus megfontolások alapján is az előbbi szerkezet alkalmasabb a reakció végbemenetelére az alán H acetálos C-hez való közelsége miatt. **8** esetén, melyet a reakció stabil köztitermékének tekinthetünk (a reakció utolsó lépése, a hidrolízis, ugyanis víz hozzáadását igényli), egy olyan öttagú gyűrűt figyelhetünk meg, melyben az Al két átlagos (~1,70-1,75 Å) hosszúságú egyszeres kötéssel kapcsolódik a két szomszédos oxigénhez.



14. ábra A számítások során vizsgált 5a→8 reakció

3.1.4.1 ONIOM(B3LYP/6-31G:AM1) szinten számított potenciális energiafelület



15. ábra ONIOM(B3LYP/6-31G:AM1) szinten kapott potenciálfelület, ahol a narancsszínű nyíl a direkt hidridtranszfer-, a sárga nyíl pedig a végbemenő reakció irányát mutatja

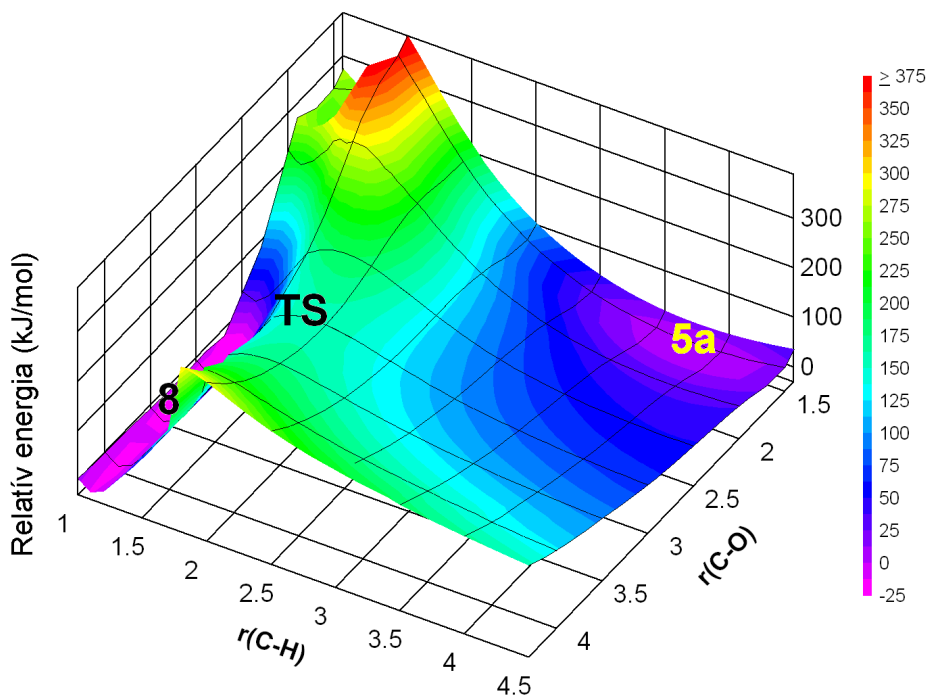
A megfelelő 2D-s scaneket ONIOM(B3LYP/6-31G:AM1) szinten elvégezve egy jól értelmezhető potenciálfelülethez jutottunk (15. ábra). Ennek ismeretében már érthető, hogy miért nem vezettek eredményre a korábbi kvázi direkt H-átadásra irányuló scanek, s így a felület még arra is magyarázattal szolgálhat, hogy miért nem történik meg az alánál a gyűrűnyitás.³⁶ A

feltételezett TS környékét kisebb osztással átszámolva a nyeregpont környékének energiaterképét is elkészítettük.

A C-O távot még tovább növelve azonban meglepő eredményre jutottunk, a cukor szék → csavartkád átbillenést mutatott. Az így kapott geometriákat tiszta HF és B3LYP módszerekkel optimalva azonban visszakaptuk a szék konformációt, ezért indokolt volt a felület tisztán B3LYP/6-31G szinten történő újraszámítása.

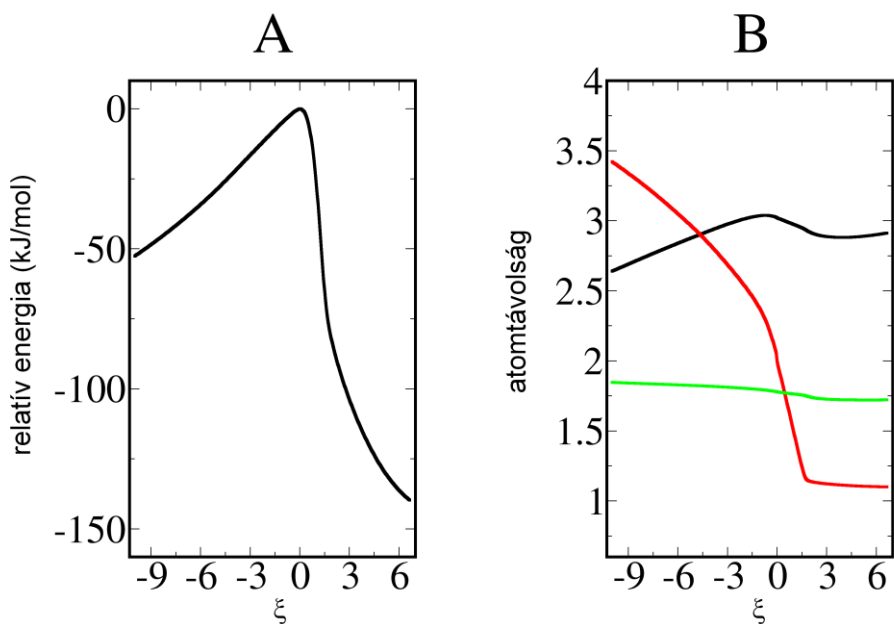
3.1.4.2 B3LYP/6-31G szinten számított potenciális energiafelület, TS, új mechanizmus

B3LYP/6-31G szinten elvégezve a szükséges számításokat, a 16. ábrán látható potenciális energiafelülethez jutottunk. A külső rétegeként szemiempirikus AM1-et tartalmazó felülettől eltérően itt a C-O scant egészen 4,3 Å-ig el tudtuk végezni. Az ONIOM-mal számolt felülethez hasonlóan itt is megfigyelhetjük **5a** nagyfokú flexibilitását. A potenciálfelület **5a** oldali része ugyanis igen lapos, kis energiaközlés nagymértékű geometriai változást tud okozni mind a C-O3, mind pedig a C-H kötés mentén. Ez egybevág azzal a megfigyeléssel, mely szerint a reaktáns erős, szinte teljesen kialakult Al-O3 kötéssel rendelkezik, ami meggyengíti a C-O3 kötetést, és egyben növeli a H mozgékonyágát is. A TS termék-oldali felülete ehhez képest jóval meredekebben alakul. A termék geometria környékén a C-O kötés mentén egy mély völgy húzódik, ami lehetővé teszi a C-O3 kötés menti szabad mozgást, a C-H kötéstávolság változásához viszont nagy energia-befektetés szükséges. A C-O3 kötéstáv flexibilitásához a kötés elszakadását követően hozzájárul mind a C-O2 kötés menti forgás, mind pedig az Al-ot is magába foglaló öttagú gyűrű konformációs változása.



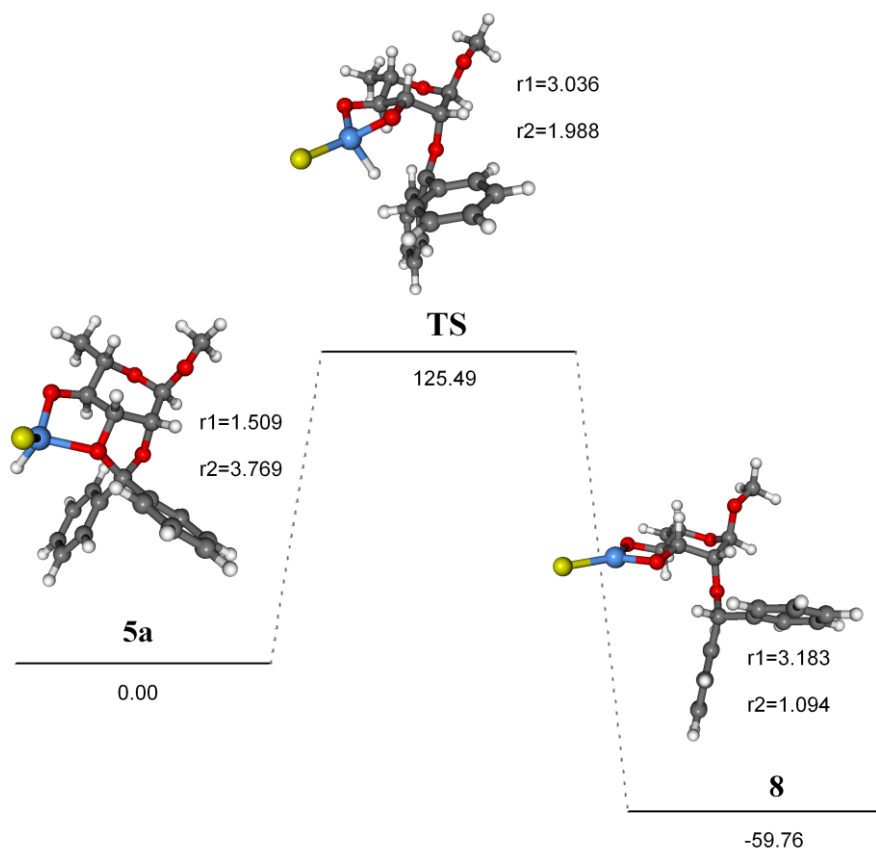
16. ábra B3LYP/6-31G szinten számolt potenciálfelület, illetve a kiindulási-, TS- és végállapot geometriákra jellemző kötéstávolságok

Az energiaterképek alapján meghatároztuk az átmeneti állapot szerkezetét és a hozzá tartozó frekvenciát, majd IRC-számításokat végeztünk annak igazolására, hogy a TS valóban összeköti a kiindulási geometriát a termék geometriával. Az IRC számítások végpontjait optimalva megkaptuk a kiindulási és a termék szerkezeteket (17. ábra). A potenciálfelülethez hasonlóan az IRC számítások alapján szintén a termék-oldalon bekövetkező energiaváltozás az intenzívebb. A reaktáns erős Al-O3 kötését bizonyítja az is, hogy a reakció során ez a kötés már csak kismértékben rövidül meg. Szintén a felülettel egyezően a TS környékén legnagyobb változást mutató kötéstávolság a C-H táv. A reaktánsra, a TS-re és a termékre jellemző geometriai és energetikai adatok a 3. táblázatban találhatóak.



17. ábra A TS-ből indított IRC számítások során bekövetkező energiaváltozás (A), illetve jellemző kötéstávolságok (Å) változása (B), B3LYP/6-31G(d). A színek jelentése: Al-O3 zöld, C_{acetálos}-O3 fekete, C_{acetálos}-H piros. A 0 reakciókoordináta- és relatív energia érték az átmeneti állapothoz tartozik

Ezek alapján felrajzolhatjuk a reakció energiaprofilját (18. ábra). A TS és a kiindulási geometria különbsége B3LYP módszerrel 125-130 kJ/mol körüli értéknek adódik, míg HF, MP2 és ONIOM módszerekkel ennél némileg nagyobb értéket kapunk (3. táblázat). A legmagasabb energiaértékeket HF szinten kaptuk, s ez megfelel az irodalomban leírtaknak, ugyanis a HF gyakran túlbecsüli az aktivációs energiát a korrelációs energiát elhanyagolása miatt.⁸⁴



18. ábra A reakció energiaprofilja B3LYP/6-311+G(d,p) szinten; r1 = C_{acetálos}-O3 távolság, r2 = C_{acetálos}-H távolság. Az energiák kJ/mol-ban, a távolságok pedig Å-ben értendők

Módszer	Geometria	r1 (C-O3)	r2 (C-H)	r3 (Al-O3)	r4 (Al-O4)	r5 (O4-C4)	r6 (O3-C3)	r7 (C-O2)	α 1 (O3-Al-O4)	α 2 (O4-Al-Cl)	α 3 (O4-Al-H)	ω 1 (C2-C3-O3-Al)	ERel (kJ/mol)	Frekvencia
HF/6-31G	5a	1,501	3,814	1,992	1,794	1,413	1,482	1,425	86,4	112,9	122,6	-165,3	0,0	
	TS	3,028	1,786	1,786	1,802	1,423	1,414	1,322	93,1	124,3	106,8	-115,4	203,7	-864,6
	8	3,192	1,081	1,744	1,741	1,451	1,451	1,441	96,0	132,5	102,2	-154,7	-10,7	
HF/6-31G(d)	5a	1,463	3,778	2,061	1,757	1,385	1,443	1,392	87,1	114,5	120,6	-161,5	0,0	
	TS	3,023	1,830	1,753	1,767	1,389	1,382	1,290	95,8	122,5	107,8	-115,3	180,8	-782,2
	8	3,208	1,082	1,709	1,707	1,420	1,420	1,408	99,9	130,3	104,2	-154,2	-40,9	
HF/6-31G(d,p)	5a	1,463	3,773	2,060	1,757	1,385	1,444	1,392	87,1	114,4	120,5	-161,4	0,0	
	TS	3,020	1,830	1,753	1,767	1,389	1,382	1,290	95,8	122,5	107,8	-115,2	181,3	-791,6
	8	3,200	1,083	1,709	1,707	1,420	1,420	1,408	99,9	130,3	104,2	-154,1	-42,4	
HF/6-311G(d,p)	5a	1,460	3,769	2,060	1,754	1,383	1,443	1,390	86,7	114,1	121,0	-161,2	0,0	
	TS	3,020	1,825	1,751	1,766	1,386	1,380	1,286	95,4	122,4	108,0	-114,5	182,8	-796,4
	8	3,195	1,082	1,707	1,704	1,418	1,418	1,407	99,4	130,6	103,8	-154,3	-42,0	
B3LYP/6-31G	5a	1,552	3,818	2,019	1,820	1,439	1,501	1,448	87,6	113,7	121,7	-162,5	0,0	
	TS	3,039	1,928	1,819	1,830	1,447	1,434	1,345	94,8	122,9	107,8	-117,3	152,5	-578,9
	8	3,178	1,096	1,773	1,769	1,482	1,482	1,477	98,7	131,2	102,7	-155,3	-18,2	
B3LYP/6-31G(d)	5a	1,511	3,766	2,055	1,777	1,406	1,465	1,412	88,3	114,6	120,2	-160,0	0,0	
	TS	3,021	2,000	1,779	1,788	1,408	1,398	1,313	96,8	121,8	108,0	-117,6	128,9	-464,2
	8	3,197	1,096	1,731	1,728	1,445	1,446	1,436	101,6	129,5	104,1	-153,9	-45,0	
B3LYP/6-31G(d,p)	5a	1,511	3,759	2,055	1,777	1,406	1,465	1,412	88,3	114,6	120,2	-159,7	0,0	
	TS	3,017	2,003	1,779	1,788	1,408	1,398	1,313	96,8	121,8	108,0	-117,5	128,5	-459,6
	8	3,191	1,096	1,731	1,728	1,445	1,446	1,436	101,6	129,6	104,2	-153,8	-46,8	

3. táblázat A kiindulási-, TS- és termék geometriákra különböző szinteken számolt válogatott kötéstávolságok, kötés- és torziós szögek, illetve ZPVE-korrigált relatív energiák. A kötéshosszak, szögek és energiák Å-ben, fokban és kJ/mol-ban értendők. A táblázat a TS-re vonatkozó imaginárius frekvenciákat (cm^{-1}) is tartalmazza. A szemiempirikus részt tartalmazó ONIOM számítások nem kerültek a táblázatba.

Módszer	Geometria	r1 (C-O3)	r2 (C-H)	r3 (Al-O3)	r4 (Al-O4)	r5 (O4-C4)	r6 (O3-C3)	r7 (C-O2)	α 1 (O3-Al-O4)	α 2 (O4-Al-Cl)	α 3 (O4-Al-H)	ω 1 (C2-C3-O3-Al)	E _{Rel} (kJ/mol)	Frekvencia
B3LYP/6-311G(d,p)	5a	1,509	3,760	2,061	1,778	1,405	1,467	1,410	87,6	114,0	120,9	-159,7	0,0	
	TS	3,026	1,991	1,782	1,791	1,407	1,398	1,309	96,1	121,8	108,2	-116,8	128,7	-471,4
	8	3,175	1,094	1,732	1,728	1,445	1,446	1,437	100,9	130,0	103,6	-154,4	-50,9	
B3LYP/6-311+G(d,p)	5a	1,509	3,769	2,056	1,782	1,405	1,466	1,412	87,7	114,2	120,4	-160,7	0,0	
	TS	3,036	1,988	1,785	1,795	1,407	1,399	1,310	95,9	122,1	107,7	-116,8	125,5	-478,0
	8	3,183	1,094	1,735	1,732	1,445	1,446	1,438	100,4	130,1	103,9	-154,7	-59,8	
B3LYP/6-311++G(d,p)	5a	1,509	3,770	2,055	1,782	1,405	1,466	1,412	87,7	114,2	120,4	-160,7	0,0	
	TS	3,037	1,989	1,785	1,795	1,407	1,399	1,310	95,9	122,2	107,6	-116,8	125,1 [*]	-
	8	3,183	1,094	1,735	1,732	1,444	1,446	1,438	100,5	130,1	103,9	-154,7	-59,8 [*]	
MP2/6-31G	5a	1,558	3,794	2,028	1,834	1,461	1,520	1,469	88,1	114,0	121,4	-160,9	0,0	
	TS	2,998	1,928	1,836	1,847	1,471	1,456	1,350	95,3	122,4	107,6	-118,5	184,0	-711,3
	8	3,164	1,101	1,786	1,783	1,507	1,506	1,499	99,6	130,8	104,0	-155,1	-7,2	
MP2/6-31G(d)	5a	1,502	3,718	2,044	1,789	1,413	1,469	1,415	88,3	114,9	119,6	-158,1	0,0	
	TS	2,922	2,016	1,793	1,802	1,415	1,406	1,309	96,7	122,0	107,7	-119,6	170,3	-547,6
	8	3,137	1,099	1,740	1,738	1,452	1,453	1,438	101,8	129,4	104,9	-153,8	-27,9	
MP2/6-31G(d,p)	5a	1,502	3,690	2,045	1,789	1,411	1,468	1,415	88,2	115,0	119,5	-157,5	0,0	
	TS	2,919	2,015	1,795	1,803	1,413	1,404	1,308	96,6	122,1	107,5	-119,4	165,3 [*]	-
	8	3,137	1,095	1,741	1,738	1,450	1,451	1,437	101,7	129,5	104,9	-153,5	-30,2 [*]	

^{*} B3LYP/6-311+G(d,p) számításokból származó ZPVE korrekció.

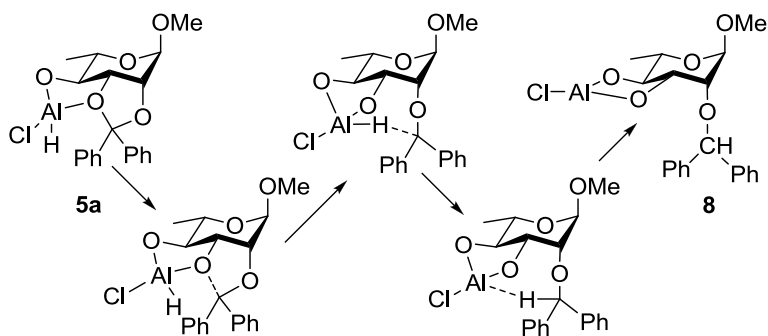
3. táblázat (folytatás) A táblázat alapján látható, hogy a már kezdetben is igen erős Al-O3 kötés (r3) a reakció során mindössze 0,2-0,3Å-öt rövidül. Az alumínium O3-hoz történő koordinációjából adódó kismértékű C_{acetálos}-O3 megnyúlást (r1) is megfigyelhetjük az C_{acetálos}-O2 távolsághoz (r7) képest **5a** esetén. Szintén megfigyelhetjük, hogy az átmeneti állapotban mérhető C_{acetálos}-O3 táv közel azonos a termékénél mérhető értékkel, ami azt mutatja, hogy a kötéshasadás már a TS előtt bekövetkezik. A TS-ben mérhető C_{acetálos}-H kötéstávolság (r2) ezzel szemben a vártan megfelelően durván a kiindulási és a termék megfelelő kötéstávjainak a fele.

Módszer	Geometria	r1 (C-O3)	r2 (C-H)	r3 (Al-O3)	r4 (Al-O4)	r5 (O4-C4)	r6 (O3-C3)	r7 (C-O2)	α 1 (O3-Al-O4)	α 2 (O4-Al-Cl)	α 3 (O4-Al-H)	ω 1 (C2-C3-O3-Al)	ERel (kJ/mol)	Frekvencia
MP2/6-31++G(d,p)	5a	1,500	3,693	2,033	1,794	1,414	1,469	1,419	88,4	114,0	120,5	-158,5	0,0	
	TS	2,938	1,999	1,798	1,808	1,417	1,408	1,311	96,3	123,4	106,4	-118,9	166,3 [±]	-
	8	3,108	1,095	1,746	1,744	1,453	1,454	1,441	101,1	130,0	104,9	-153,8	-34,7 [±]	
ONIOM(MP2/6-31G(d,p):B3LYP/6-31G(d))	5a	1,514	3,727	2,050	1,785	1,411	1,465	1,405	88,2	114,4	120,1	-159,7	0,0	
	TS	2,837	2,545	1,804	1,799	1,407	1,395	1,298	95,6	118,5	112,7	-127,9	196,0	-287,0
	8	3,137	1,089	1,739	1,736	1,450	1,451	1,427	101,4	129,7	104,2	-154,8	-48,8	
ONIOM(MP4(SDQ)/6-31G(d,p):B3LYP/6-31G(d))	5a	1,511	3,733	2,049	1,780	1,410	1,462	1,406	87,9	114,5	120,1	-160,2	0,0	
	TS	2,857	2,561	1,801	1,795	1,407	1,395	1,298	95,5	118,8	112,4	-127,7	179,9 [±]	-
	8	3,165	1,090	1,735	1,731	1,447	1,448	1,429	101,2	129,7	103,4	-155,1	-45,4 [±]	
ONIOM(MP4(SDQ)/6-31++G(d,p):B3LYP/6-31G(d))	5a	1,515	3,767	2,039	1,789	1,413	1,464	1,406	88,2	114,0	120,5	161,0	0,0	
	TS	2,925	2,632	1,804	1,801	1,409	1,397	1,297	95,3	118,9	112,0	127,8	166,4 [±]	-
	8	3,156	1,091	1,739	1,738	1,450	1,451	1,430	100,5	130,0	103,8	155,2	-49,1 [±]	
ONIOM(QCISD/6-31G(d,p):B3LYP/6-31G(d))	5a	1,511	3,727	2,049	1,783	1,409	1,463	1,406	88,0	114,4	120,0	-159,8	0,0	
	TS	2,996	2,079	1,783	1,787	1,415	1,406	1,308	96,8	122,7	107,4	-120,5	149,1 [±]	-
	8	3,158	1,091	1,735	1,732	1,447	1,448	1,430	101,1	129,8	104,0	-154,6	-45,9 [±]	
ONIOM(QCISD/6-31++G(d,p):B3LYP/6-31G(d))	5a	1,515	3,768	2,039	1,789	1,413	1,464	1,406	88,2	114,0	120,5	160,9	0,0	
	TS	3,001	2,036	1,786	1,792	1,418	1,410	1,310	96,6	122,9	107,2	119,8	141,4 [±]	-
	8	3,160	1,092	1,740	1,738	1,450	1,451	1,430	100,5	130,0	103,8	155,1	-49,4 [±]	

* B3LYP/6-311+G(d,p) számításokból származó ZPVE korrekció.

3. táblázat (folytatás)

A számítások alapján a következő mechanizmust feltételezzük (19. ábra). A C_{acetálos}-O3 és C_{acetálos}-H kötések változása egyszerre következik be, de azok sebességének aránya a reakció során nagymértékben változik, azaz erősen aszinkron (lásd 17. ábra). Kezdetben a C-O kötés nyúlása a domináns, míg a folyamat második felében a H mozgása a meghatározó. Mire a TS létrejön, a C_{acetálos}-O3 kötés már felhasadt. Ezután a H átkerül a C-re, végül pedig a molekula „kifordul” és egy kisebb energiájú konformációt vesz fel.

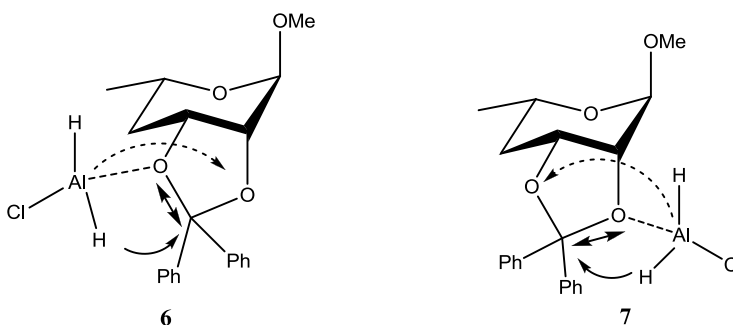


19. ábra A számítások alapján valószínűsíthető mechanizmus, mely egyetlen, erősen aszinkron, egy átmeneti állapotot tartalmazó lépésként értelmezi a gyűrűfelnyílást és a hidrid donációt⁸²

3.1.5 4-Dezoxi származékok

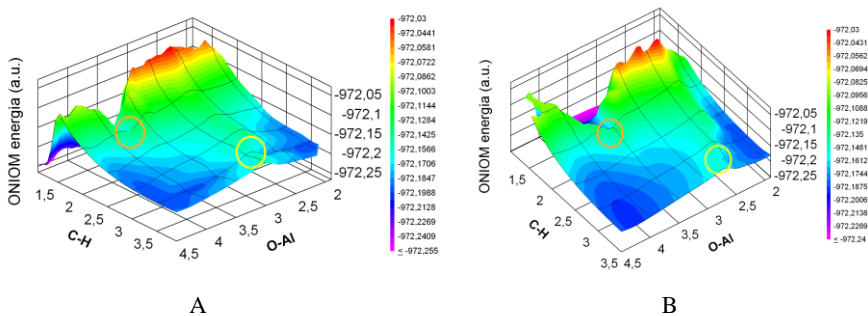
A 4-dezoxi származékok esetén a probléma jóval bonyolultabb. Itt már nincs 4-es oxigén, ami behatárolná az Al helyzetét, ráadásul a klóralán két H-je közül bármelyik reagálhat. Mindenesetre mind a 2-es (7), mind pedig a 3-as (6) oldal esetén a legalacsonyabbnak számolt geometriákból kiindulva megpróbálkoztunk ugyanazokkal a 2D-s scanekkel ONIOM(B3LYP/6-31G:AM1) szinten, mint ahogyan azt a 4-OH származéknál tettük. Azonban a kapott energiafelület túl lapos lett (F3. ábra). Az ez alapján adódó TS pedig nem a kémiai reakciónak megfelelő TS.

A kiindulási és végállapotokat összehasonlítva azonban itt a 4-OH származékhoz képest már 3 kötéstávolság változik jelentős mértékben. Ezek a korábbi $C_{\text{acetálos}}\text{-H}$ kötés, a $C_{\text{acetálos}}\text{-(Al oldal felőli)O}$ és az **5** esetén nem meghatározó Al-(szemközti)O kötés (20. ábra).



20. ábra Nagymértékű változást mutató kötéstávolságok **6** és **7** esetén

Ezek alapján a $C_{\text{acetálos}}\text{-H}$ és az $\text{Al-O}_{\text{szemközti}}$ kötések mentén végeztünk 2D-s scaneket, és a 21. ábrán látható felületeket kaptuk.



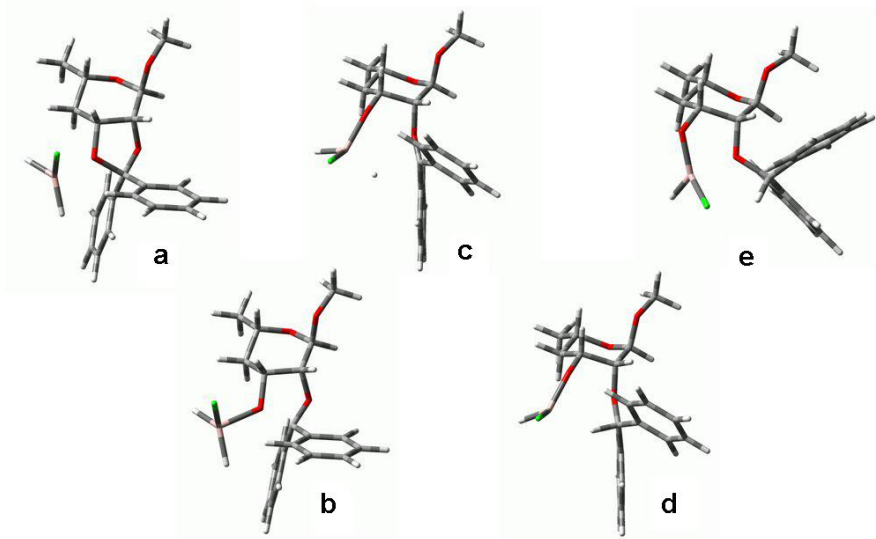
21. ábra $C_{\text{acetálos}}\text{-H}$ és $\text{Al-O}_{\text{szemközti}}$ kötések mentén végezett scanek szolgáltatja potenciálfelületek 2-es oldal (A, **7**) és 3-as oldal (B, **6**) esetén

Ezek a felületek már sokkal jobbakké a korábbinál, ráadásul nem csak a termékhez vezető TS (narancssárga kör), de a 2-es és 3-as oldal közti átmenet

(sárga kör) is látszik. (Ezen keresztül juthat át a klóralán az egyik oldalról a másikra.) Azt is megfigyelhetjük, hogy az utóbbiak jóval alacsonyabbak, mint a termékhez vezető TS-ek, így a reakciót mindkét esetben kizárólag a termékhez vezető átmeneti állapot határozza meg, vagyis az alán cukorhoz történő koordinációja nem sebesség-meghatározó, s valószínűleg ezért nem adott a töltéeloszlás megfelelő magyarázatot a reakcióra. A TS közvetlen környezetét azonban nem sikerült pontosan meghatározni. A különböző módszerekkel, sőt ugyanazzal a módszerrel különböző pontokból indulva is eltérő eredményeket kaptunk.

A probléma egyrészt abból adódik, hogy több kötéstávolság változik egyszerre. Ezt kivédendő, próbálkoztunk 3D-s scanekkel is, illetve az állapot esetleges kvázi degeneráltsága miatt megpróbáltuk több MO-ból kikeverni az átmeneti állapotot, amihez CASSCF számításokat végeztünk, de egyik módszer sem vezetett eredményre.

Végül kétpontos TS kereséseket alkalmazva sikerült egy elfogadható kötéstávval és frekvenciával rendelkező TS-t találnunk **6** esetén ONIOM(MP2/6-31G:B3LYP/6-31G) módszerrel, s ebből a terméket tudjuk bizonyítani, azonban a visszafelé irányuló IRC nem ad megfelelő eredményt. A feltételezett mechanizmust a 22. ábra szemlélteti:



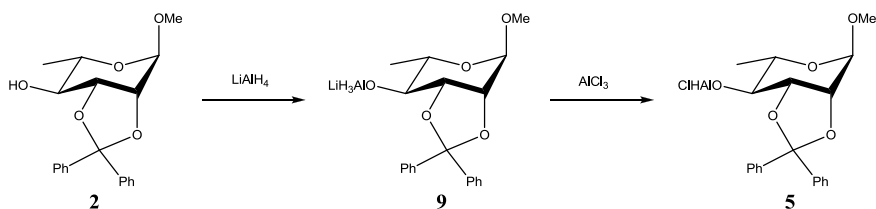
22. ábra A 3-as oldali támadás számítások alapján feltételezett mechanizmusa: a stabil intermedierként feltételezhető **a** szerkezetben a klóralán már a 3-as O-hez koordinálódott; **5**-höz hasonlóan itt is erősen aszimmetrikus reakció megy végbe, melynek első felében a C-O kötés hasadása a domináns (**b**); az átmeneti állapotban (**c**) már felhasadt a C-O kötés; a H átkerül a C-re (**d**); majd a molekula egy stabilabb konformációba fordul át (**e**)

Érdeemes megfigyelni, hogy itt is egy ugyanolyan öttagú alumínium tartalmú gyűrű alakul ki (**e** szerkezet), mint ami **5** esetében létrejön. Ilyen feltételezett köztitermékre találhatunk néhány példát az irodalomban is.^{85,86} Ezen öttagú gyűrűk kialakulásának okát valószínűleg az alumínium hard karakterében kell keresnünk.⁸³

A 4-OH származéknál tapasztalt szék-csavartkád átfordulás alapján a jövőben érdemes lenne **6** és **7** esetén is tiszta DFT módszerekkel újraszámolni a felületeket, illetve akár csavartkád átmeneti állapotot is feltételezve számításokat végezni. Még jobb megoldást jelentene, ha sikerülne ezen rendszerekre B3LYP/6-31G(d) módszerrel dinamikai számításokat végezni. A közelmúltban ugyanis napvilágot láttak olyan grafikus processzorokra megírt szoftverek, melyek már DFT dinamikát is képesek igen hatékonyan számolni.⁸⁷

3.1.6 Kísérleti eredmények

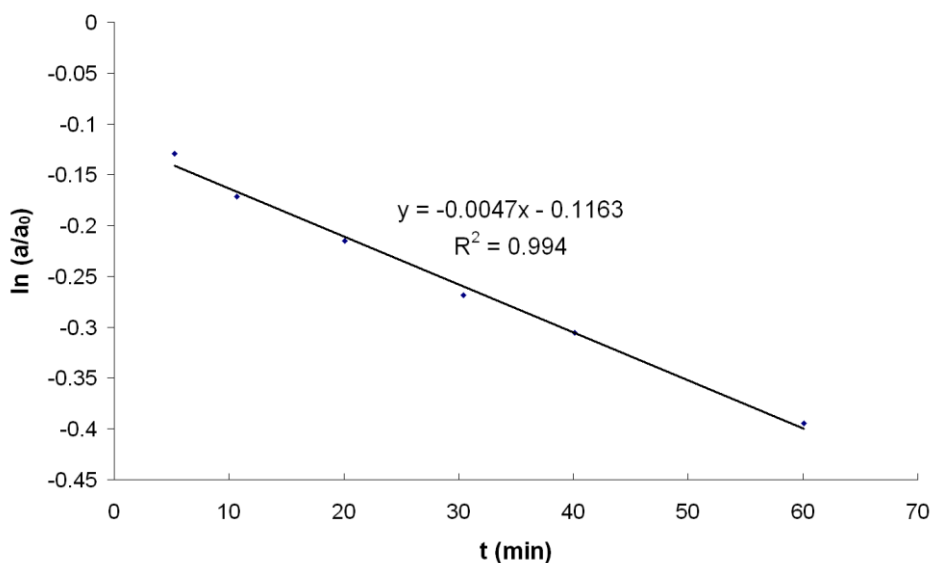
Az aktiválási energia kísérletes meghatározásához különböző hőmérsékleteken végrehajtottuk a metil-2,3-*O*-difenilmetilén- α -L-ramnopiranozid redukcióját LAH/ AlCl_3 1 : 1 reagenssel $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1 : 1 oldószerkeletet alkalmazva.⁸⁸ Az irodalomban találunk példát arra, hogy előre elkészített AlH_2Cl oldatot használnak⁸⁵ (bár ezt a módszert nem szabad OH-t tartalmazó származékkal történő reakcióhoz dolgozták ki), azonban ekkor a beálló egyensúly során melléreakciók is lejátszódhatnak, ami csapadék kiválását és más klóralánok keletkezését eredményezheti. Ezek a klóralánok viszont már nem feltétlenül tartalmaznak elég H-t ahhoz, hogy az OH-val történő reakció után még egy H-t át tudjanak adni az acetálos C-nek. Ez magyarázhatja az előre elkészített „klóralán” reagens alkalmazása esetén tapasztalt lassabb reakciót. Ezért mi a cukor, LAH, alumínium-klorid sorrendnél maradtunk, a klóralán származék keletkezését pedig a korábbi feltételezésektől eltérően ennek megfelelően a cukron képzeljük el:



23. ábra A klóralán származék két lépésben történő kialakulása a LAH és az AlCl_3 egymás utáni beadása következtében⁸⁸

A reakcióelegyből megfelelő időközönként mintát vettünk, a reaktáns (**5**) és a termék (metil-2-*O*-difenilmetil- α -L-ramnopiranozid) koncentrációját pedig HPLC-s mérésekkel követtük.

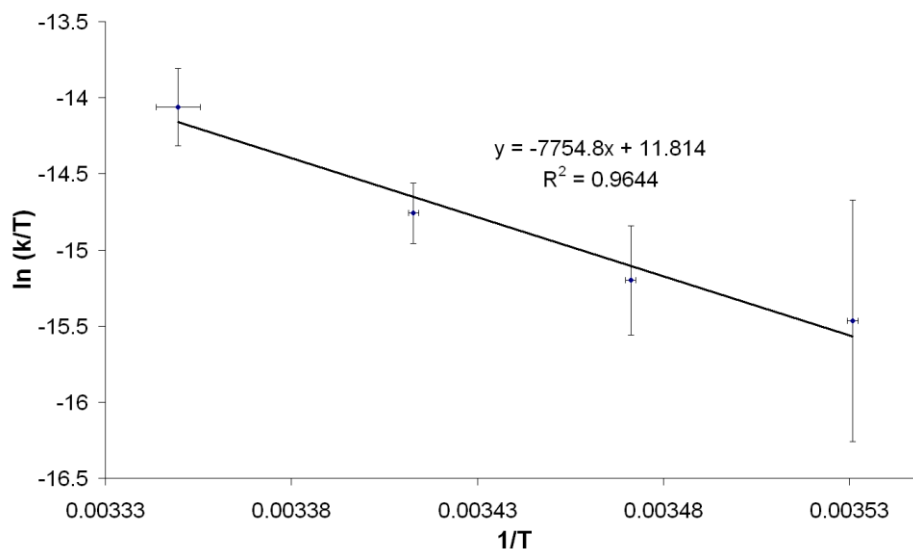
A korábbi feltételezések³⁷ és az elméleti számítások⁸² alapján a reakció nagy valószínűséggel elsőrendű kinetikát követ. Bár az általunk végzett mérések alapján a rendűség nem mondható meg egyértelműen, a kísérleti eredmények nem cáfolják az elsőrendű kinetikára irányuló feltevéseket (24. ábra).



24. ábra A sebességi állandó meghatározása egy 10 °C-on mért minta esetén

Az így kapott sebességi állandók alapján az Eyring-Polányi összefüggést^{89,90} felhasználva meghatároztuk a reakcióhoz tartozó ΔH , ΔS és ΔG értékeket (25. ábra). Az aktivációs szabadentalpia értéke 94,09 kJ/mol-nak adódott. A kísérleti adatok jelentős szórása nagyrészt két okra vezethető vissza. Az első az acetálgűrű lehasadását eredményező melléreakcióval kapcsolatos. Ezen reakció sebessége ugyanis nagymértékben függ a LAH/ AlCl_3 aránytól, mely utóbbit viszont a rendszerben jelenlévő csekély mennyiségű víz is jelentősen befolyásol. A másik, kevésbé ismert, ám legalább ugyanilyen fontos tényező az oldószerkeleg összetétele. Kutatócsoportunkban nemrég figyelték meg ugyanis, hogy az $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ arány változtatásával sok esetben

többszörösére növelhető a parciális hidrogenolízis sebessége.⁹¹ További hibák származhattak még például a meglehetősen körülményes minta-előkészítésből is.



25. ábra Az aktiválási energia sebességi állandók hőmérsékletfüggéséből történő meghatározása.

$$\Delta H = 64,47 \text{ kJ/mol}, \Delta S = -99,32 \text{ J/molK}, \Delta G = 94,09 \text{ kJ/mol (298,15 K)}$$

Az elvégzett kísérlet során, mint ahogyan arra már történt utalás, egy időben több reakció is lejátszódik: az alkoxialumínium-hidrid (**9**) + AlCl₃ reakciója, egy többszörös egyensúlyi reakció a feleslegben maradt LAH és AlCl₃ között (lásd 3. ábra), maga a parciális hidrogenolízis (lásd 19. ábra), s végül az acetál gyűrű hidrolízise, mely metil- α -L-ramnopiranozidot eredményez. Így a mérésből számított termodinamikai paraméterek is a komplex rendszerre vonatkoznak. Mindenesetre az általunk vizsgálni kívánt reakció aktiválási szabadentalpiája nem lehet magasabb a kapott ~100 kJ/mol-os értéknél.

A számított ZPVE-korrigált aktiválási energiák és a mért Gibbs-féle szabadentalpia összehasonlítása elméletileg helytelen. Hasonló gáz fázisú intermolekuláris reakciók esetén azonban, amikor csupán molekulán belüli kötéstrendeződések játszódnak le, sem a bekövetkező entrópia-változás, sem

pedig a térfogatváltozás nem jelentős. Így a számított ZPVE-korrigált aktiválási energia igen közel van az elméleti szabadentalpia különbséghez.

A számított és a kinetikai mérések alapján számolt szabadentalpia értékek különbsége főként abban keresendő, hogy a számításokat gáz fázisban végeztük. A poláris oldószer-molekulák viszont a megnövekedett hard karakterű alumíniumot tartalmazó átmeneti állapotot feltehetően jobban szolvatálják, mint a reaktánst, ami entrópia veszteséget és aktiválási energia csökkenést okoz. Ezen kívül az erősen aszimmetrikus reakciómechanizmus jelentős alagúthatást eredményezhet (esetünkben ugyanis az átmeneti állapot nagymértékben a hidrid anion transzferhez tartozik), ami szintén csökkenti az aktiválási energiát.⁹² Mindezeket egybevéve úgy gondoljuk, hogy a számított és a mért aktiválási energiák összevethetők.

3.1.7 Konklúzió

A Mulliken-féle töltéseloszlás-számítások alapján azt mondhatjuk, hogy a parciális hidrogenolízis regioselektivitásának pusztán töltéseloszlási okokkal történő korábbi magyarázata nem helytálló sem 2,3-*O*-difenilmetilén-, sem pedig több más hasonló acetálszármazék esetén.

Metil-2,3-*O*-difenilmetilén- α -L-ramnopiranozid (**2**) esetén az elvégzett kvantumkémiai számítások alapján egy új reakciómechanizmust javasoltunk, az egyes elemi lépések sorrendjét pedig tisztáztuk. Az újonnan javasolt mechanizmus szerint az **5a** szerkezet, melyben az Al erősen, szinte teljesen kialakult egyszeres kötéssel koordinálódik a 3-as oxigénhez, alacsony energiataralma révén stabil köztiterméként van jelen a reakcióban.

A számításokat kísérletes mérésekkel is megerősítettük. Az aktiválási energiában mutatkozó eltérést feltehetően nagyrészt az oldószerhatás elhanyagolása okozta.

A dezoxi származékon (6 és 7) végzett számítások bár nem eredményeztek IRC számításokkal is bizonyítható átmeneti állapotokat, magyarázatot szolgáltatnak arra, hogy miért nem elsősorban töltéseloszlási okokra vezethető vissza a szelektivitás. (A klóralán oldalváltásához tartozó TS energiája feltételezhetően jóval alacsonyabb a parciális hidrogenolízis TS-éhez képest.)

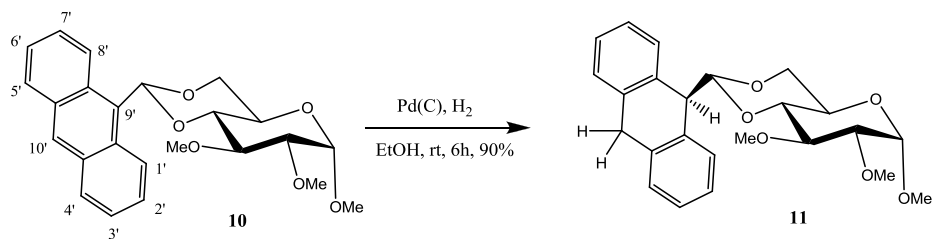
A számítások alapján az is kiderült, hogy hasonló típusú vegyületek esetén a legkisebb, megfelelő eredményeket szolgáltató szint a B3LYP/6-31G(d).

Tervezzük a dezoxi származék ezen szinten történő újraszámítását, DFT dinamika alkalmazását, valamint kisebb klóralán-rendszerek magasabb szinten történő tanulmányozását esetleges paraméterfejlesztés céljából.

3.2 Parciálisan hidrogénezett 9-antracnilmetilén-acetálok konformációs vizsgálata

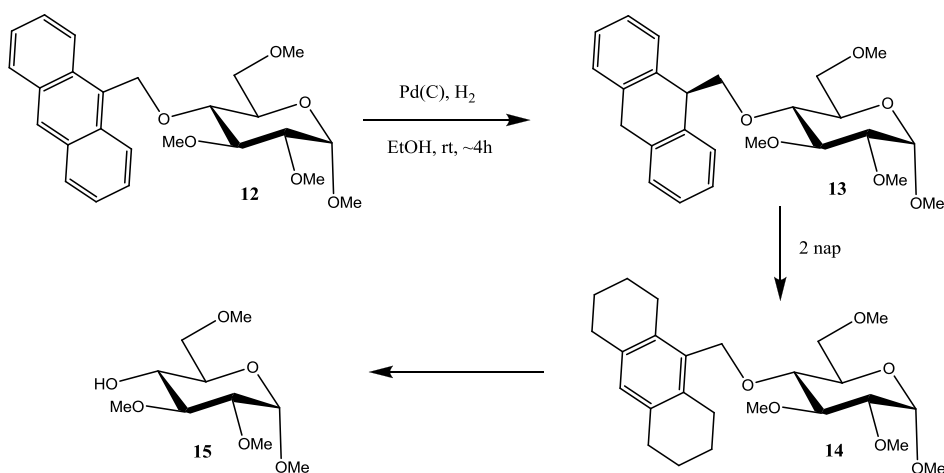
3.2.1 Célkitűzés

4,6-*O*-Antracnilmetilén-acetálok Pd(C)-nel történő redukciója során 9',10'-dihidro származékok keletkeznek, melyek Pd katalizátor és hidrogén atmoszféra jelenlétében és akár több napos reakcióidő alkalmazásával sem alakulnak tovább.⁹³



26. ábra Metil-4,6-*O*-(9',10'-dihidro-9'-antracnil)metilén-2,3-di-*O*-metil- α -D-glükopiranozid kialakítása katalitikus hidrogénezéssel⁹³

Ugyanezen reakciót 4-, illetve 6-*O*-antraceniilmetil-éterekkel elvégezve szintén keletkeznek a 9',10'-dihidro származékok. Azonban ha a reakcióelegyet továbbra is H₂-atmoszférában tartjuk, akkor itt napok alatt már megjelennek az 1',2',3',4',5',6',7',8'-oktahidro termékek is, illetve ebben az esetben a védőcsoport lehasadását is tapasztaltuk. 9-Antraldehyd esetén francia szerzők egyébként korábban már beszámoltak a megfelelő dihidro- és oktahidro származék keletkezéséről.⁹⁴

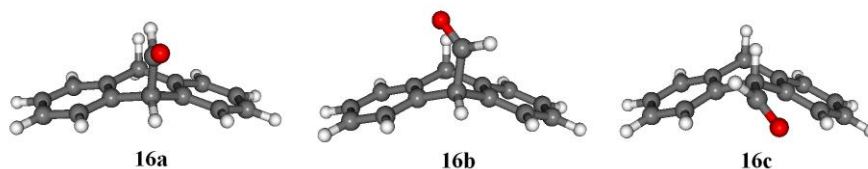


27. ábra A 4-*O*-antraceniilmetil-éter származék katalitikus hidrogénezése

A konformációs analízis célja egyrészt az új, parciálisan hidrogénezett védőcsoportok lehetséges konformációinak felderítése, azok relatív előfordulásának megbecslése, valamint lehetőség szerint a számítási eredményeket felhasználva a kísérletek során tapasztalt szokatlan reaktivitás-csökkenés magyarázata volt.

3.2.2 9,10-Dihidro-9-antraldehyd

Az 1200 K-en végzett magas hőmérsékletű dinamikai számításokat elsőként egy modellvegyületen, a 9,10-dihidro-9-antraldehyden (**16**) végeztük el.⁹³ A magas hőmérsékletnek és a molekula méretéhez viszonyítva megfelelő számú minta vételének köszönhetően feltételezhető, hogy a dinamika a konformációs hiperfelület alacsony energiájú részét teljesen bejárta, azaz az azt követő optimalizálások a nem elhanyagolható populáltsággal rendelkező lokális energiaminimumokhoz tartozó konformációkat szolgáltatották. Az optimalizált geometriákat 3, jól elkülönülő klaszterbe soroltuk (4. táblázat).

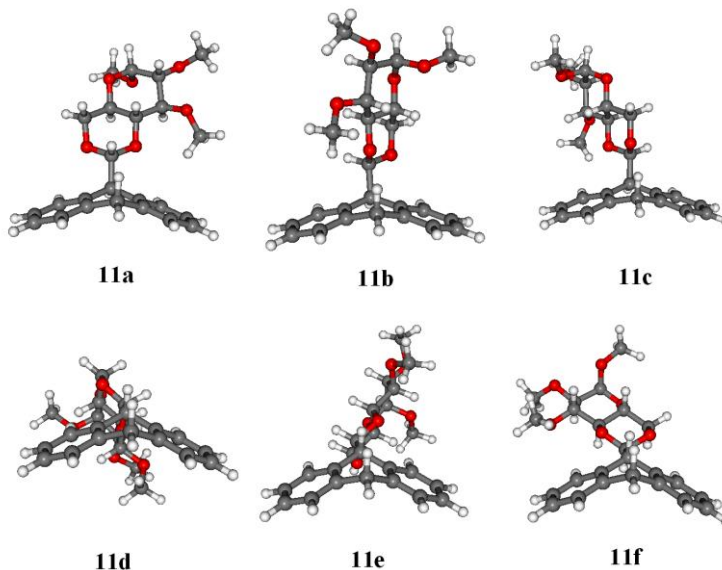


Geometria	GAFF		B3LYP/6-31G(d)		Populáltság (300K)(%)
	E (kJ/mol)	ΔE (kJ/mol)	E+ZPVE (a.u.)	ΔE (kJ/mol)	
16a	44,354	0	-653,822281	0	70,98
16b	56,223	11,869	-653,821431	2,232	29,01
16c	69,973	25,619	-653,813038	24,267	0,01

4. táblázat Az egyes klaszterekhez tartozó empirikus (GAFF) energiák, a zérusponthoz viszonyított vibrációs energiával korrigált DFT (B3LYP/6-31G(d)) energia, a relatív energiák (ΔE) és a becslés a populáltság (a Boltzmann-eloszlás alapján a ZPVE-korrigált DFT energiából számolva).⁹³

Az adatok alapján az axiális karbonil (**16a, b**) az ekvatoriálishoz (**16c**) képest jóval alacsonyabb energiát képvisel, sőt, ha a **c** konformációban felcseréljük a karbonil oxigént és hidrogént, akkor egy egyszerű optimalizálással az **a** konformerhez jutunk, ugyanis a dihidro antracén gyűrű átbillen.

3.2.3 Metil-4,6-*O*-(9',10'-dihidro-9'-antraceni)metilén-2,3-di-*O*-metil- α -D-glükopiranozid



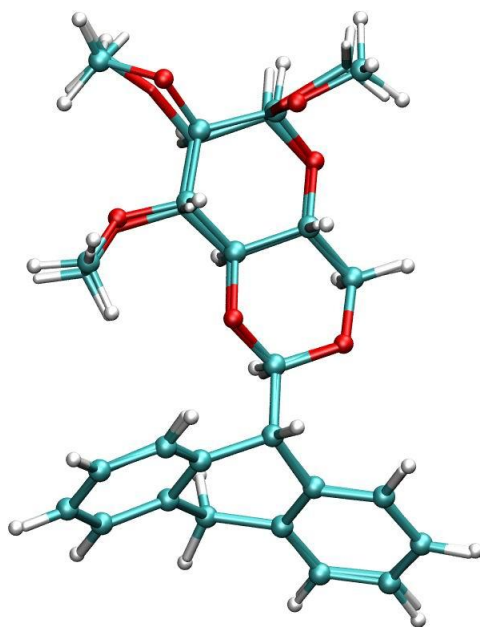
Geometria	GAFF		B3LYP/6-31G(d)		Populáltság (300K)(%)
	E (kJ/mol)	ΔE (kJ/mol)	E+ZPVE (a.u.)	ΔE (kJ/mol)	
11a	245,396	0	-1382,220653	1,366	28,75
11b	246,792	1,396	-1382,220375	2,095	21,46
11c	252,835	7,439	-1382,221173	0	49,71
11d	269,563	24,167	-1382,214537	17,423	0,05
11e	274,761	29,365	-1382,214000	18,823	0,03
11f	281,164	35,768	-1382,213114	21,159	0,01

5. táblázat Az egyes klaszterekhez tartozó empirikus (GAFF) energiák, a zérusponyi vibrációs energiával korrigált DFT (B3LYP/6-31G(d)) energia, a relatív energiák (ΔE) és a becsült populáltság (a Boltzmann-eloszlás alapján a ZPVE-korrigált DFT energiából számolva).⁹³

A teljes rendszeren megismételtük a modell rendszerrel azonos dinamikai számításokat és optimalásokat.⁹³ A klaszterezést az energián túl a dioxolán gyűrűt és a védőcsoport néhány szénatomját figyelembe véve elvégezve 6 klasztert kaptunk. Nem meglepő módon a védőcsoport az ekvatoriális helyzetet preferálja. (A dinamikát elvégeztük úgy is, hogy a védőcsoportot axiális helyzetben tartalmazó cukorra számoltunk. Az így kapott

legalacsonyabb energiájú szerkezetet DFT-vel optimalva az ekvatoriális helyzetű védőcsoport legalacsonyabb energiájú konformációjához képest nagyobb energiájú szerkezethez jutottunk.) Azonban az acetálos szén a modell vegyülethez hasonlóan a 9' szénhez képest itt is az axiális pozíciót részesíti előnyben (**11a-c**).

A metil-4,6-*O*-(9',10'-dihidro-9'-(*R*)-antraceni)metilén-2,3-di-*O*-metil- α -D-glükopiranozid szerkezetét röntgendiffrakciós mérésekkel is meghatározták, mely nagyon jó egyezést mutat az általunk számított **a** geometriával, ami a GAFF force field alapján a legalacsonyabb energiájú, a DFT módszerek alapján pedig az egyik legpopuláltabb szerkezet gáz fázisban.



28. ábra A röntgen szerkezet (**11**) és a számított szerkezet (**11a**) összehasonlítása

3.2.4 Konklúzió

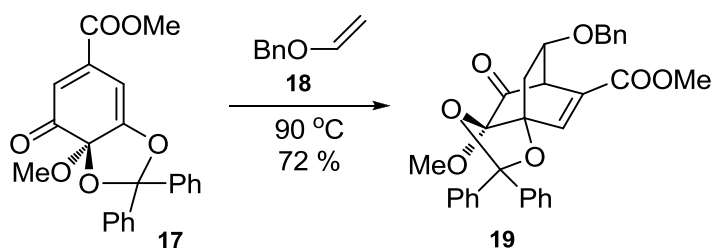
A 9,10-dihidro-9-antraldehid (**16**) és a metil-4,6-*O*-(9',10'-dihidro-9'-antraceni)metilén-2,3-di-*O*-metil- α -D-glükopiranozid (**11**) esetén több, nem

elhanyagolható populáltsággal rendelkező, a védőcsoporthoz képest axiális karbonil/acetál konformáció is jelen van, melyek jóval stabilabbak az ekvatoriális szerkezeteknél. Bár szilárd halmazállapotban a röntgenfelvételnél megfelelő szerkezet van túlsúlyban, oldat fázisban feltételezhető a többi axiális szerkezet nem elhanyagolható jelenléte. A védőcsoport tetőszerű alakja, az axiális helyzet nagyfokú preferálása és a dioxolán gyűrű merevsége valószínűleg együttesen okozza a meglepően nagymértékű inaktivitást, ugyanis így a katalizátor nem fér hozzá megfelelően a védőcsoporthoz, ezért a redukció nem megy tovább. Éter esetén a védőcsoport mozgékonyága megnő, ami magyarázattal szolgálhat a reaktivitás kismértékű növekedésére.

A jövőben hasonló módszerekkel az oktahidro származékok részletes vizsgálatát is tervezzük.

3.3 Egy, a Houk-szabályt sértő Diels-Alder cikloaddíciós reakció tanulmányozása

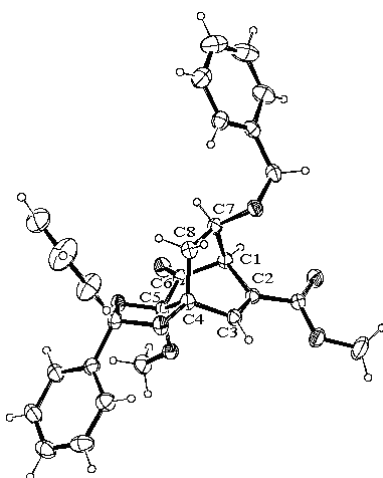
3.3.1 Célkitűzés



29. ábra A szintézis kulcslépését képező DA-addíciós reakció⁹⁵

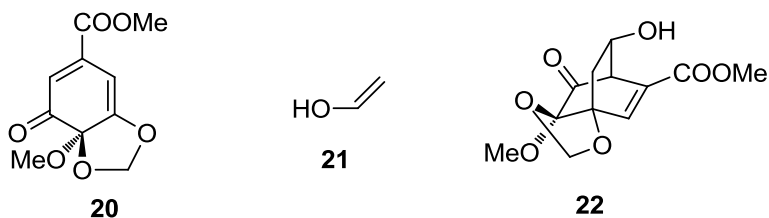
Egy biciklo[2,2,2]oktén vázas perikozin-analóg szintézise közben alkalmazott, a szintézis kulcslépését képező DA-reakció (29. ábra) eredményeképpen az elméletileg várható négy termék helyett egyetlen termék

keletkezett, melyről röntgendiffrakciós felvétel is készült (30. ábra).⁹⁵ A számítások célja a nagyfokú regio- és diasztereo-szelektivitás magyarázata TS- és MO-számítások alapján, valamint annak kiderítése volt, hogy a Houk-szabály hasonló rendszerek esetén megfelelően alkalmazható-e.



30. ábra A keletkező cikloaddukt (19) szerkezete röntgendiffrakciós felvétel alapján

3.3.2 TS számítások



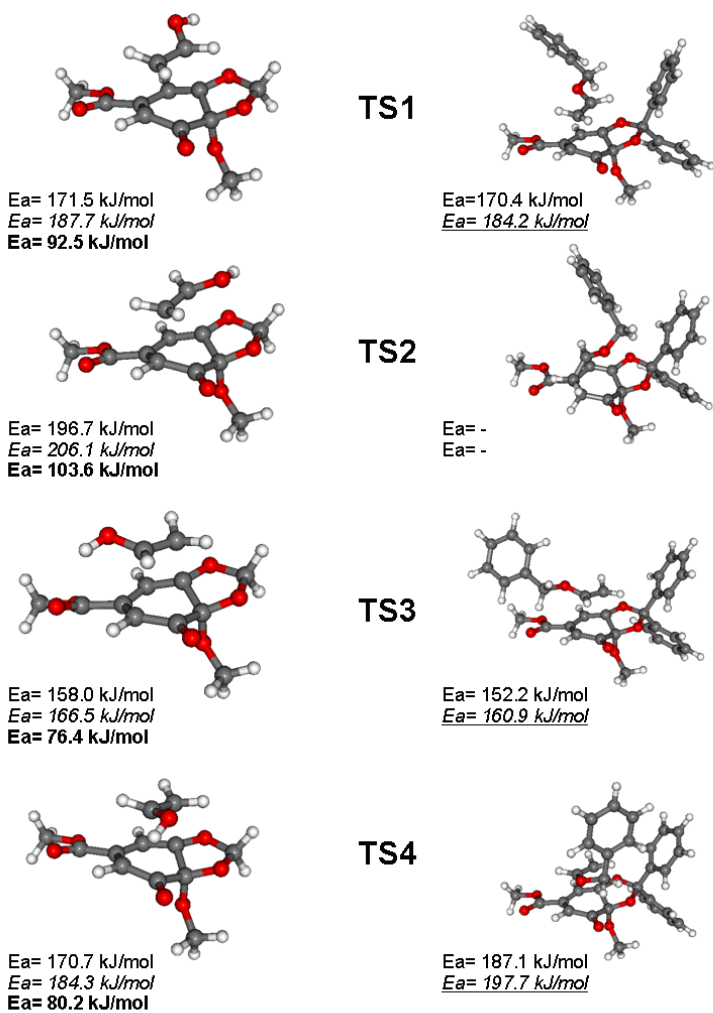
31. ábra A modell rendszer reaktánsai (20, 21) és az azokból keletkező, várhatóan legstabilabb termék (22)

A szelektivitás mélyebb megértéséhez kiszámítottuk az elméletileg lehetséges négy termékhez vezető átmeneti állapotot mind a teljes rendszer,

mind pedig egy olyan modell rendszer esetén, ahol a reaktánsok és a termékek fenil-, illetve benzil-csoportjait hidrogének helyettesítik (31. ábra).

Az elvégzett TS számítások alapján mind a két rendszer esetén minden alkalmazott módszerrel a kísérletnek megfelelően egyértelműen a TS3-ból létrejövő termék képződése kedvezményezett (32. ábra). (Teljes rendszer esetén sztérikus akadályok miatt a TS2 nem tud létrejönni, így ez a termék egyáltalán nem keletkezik.) Ha durva elhanyagolással élünk és az aktiválási energiák alapján Boltzmann-eloszlást számítunk, akkor egy módszert leszámítva a kívánt terméknek minden esetben több mint 98%-ban kellene keletkeznie, ami jól egyezik a kísérleti adatokkal, mely szerint kizárólag a TS3-ból létrejövő terméket izolálták.

Az egyes állapotok jellemző paramétereit a 6. és 7. táblázat foglalja össze. A kialakuló egyszeres C-C kötések (r_2 , r_3) mellett jól megfigyelhetők az addíció során megváltozó egyszeres és kétszeres kötésekre jellemző kötéshosszak is (r_1 , r_{4-6}). Utóbbihoz kapcsolódóan az α_1 és α_2 kötőszögek néhány fokos csökkenését is megfigyelhetjük.



32. ábra A modell és a teljes rendszer TS-ei esetén kapott geometriák és aktiválási energiák (HF/6-31G, HF/6-31G(d), HF/6-31G(d,p) és **B3LYP/6-31G(d)**). Mindkét esetben valamennyi módszerrel egyértelműen a 3-as átmeneti állapot energiája a legalacsonyabb. Teljes rendszer esetén szterikus okok miatt a 2-es átmeneti állapot nem tud kialakulni

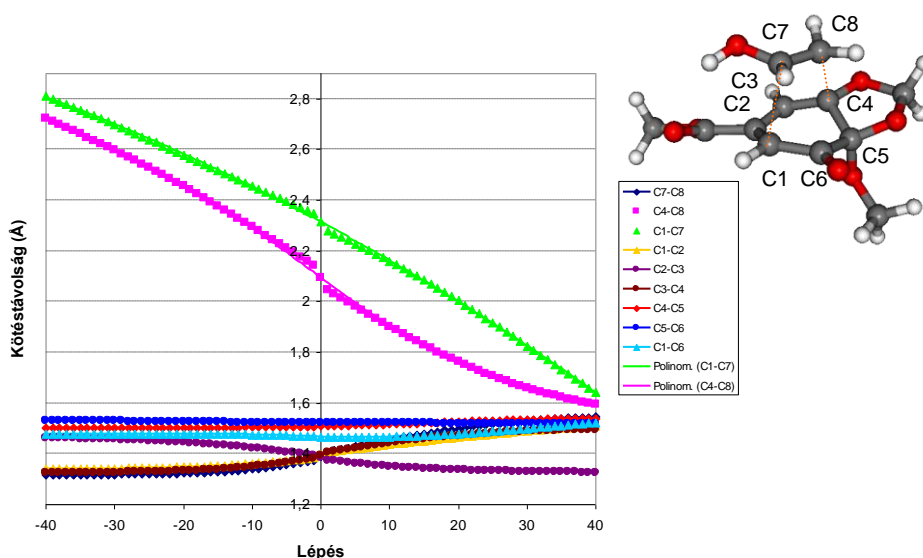
Módszer	Geometria	r1	r2	r3	r4	r5	r6	r7	r8	r9	$\alpha 1$	$\alpha 2$	Frekvencia
HF/6-31G	20				1,33760	1,47221	1,31730	1,49921	1,51737	1,47326	122,73594	117,16904	
	21	1,31642											
	TS1	1,38402	2,16092	2,23724	1,39808	1,39654	1,36676	1,49668	1,51160	1,48066	119,99472	114,65291	i*782,5808
	TS2	1,39039	2,09373	2,33684	1,40742	1,40074	1,36535	1,50524	1,50700	1,48239	119,61930	114,57361	i*774,7133
	TS3	1,38740	2,30145	2,11055	1,39621	1,38652	1,38510	1,50963	1,50994	1,46130	121,33772	113,80985	i*752,1615
	TS4	1,39652	2,46025	2,07862	1,40163	1,38218	1,39212	1,50634	1,50878	1,44129	121,70616	114,21440	i*729,5056
	22	1,53417	1,55682	1,55267	1,52195	1,33042	1,49199	1,53452	1,51475	1,52609	116,31475	111,09074	
HF/6-31G(d,p)	20				1,33316	1,47739	1,31762	1,50244	1,52974	1,48413	123,06235	117,05403	
	21	1,31481											
	TS1	1,38537	2,13350	2,24850	1,39748	1,39687	1,36849	1,49740	1,52390	1,48986	119,87611	114,74182	i*832,1485
	TS2	1,39274	2,05386	2,36296	1,40686	1,40211	1,36494	1,50523	1,52073	1,49362	119,28159	114,80195	i*813,2627
	TS3	1,39010	2,31473	2,09386	1,39572	1,38352	1,39305	1,50887	1,52224	1,46736	121,84684	113,41425	i*778,4506
	TS4	1,39304	2,43051	2,06220	1,40020	1,38006	1,39790	1,50925	1,52309	1,45445	122,06238	113,57135	i*755,7588
	22	1,53856	1,55250	1,55165	1,52269	1,32556	1,49806	1,52854	1,52890	1,53198	116,26751	111,28940	
B3LYP/6-31G(d)	20				1,36330	1,45994	1,34239	1,50701	1,54338	1,46688	123,55364	116,99884	
	21	1,33158											
	TS1	1,39983	2,06384	2,39088	1,41731	1,41009	1,37668	1,50017	1,53797	1,49388	119,23657	115,45462	i*497,1120
	TS2	1,40449	2,02323	2,47378	1,42480	1,41431	1,37545	1,50887	1,53440	1,49363	119,06172	115,28153	i*487,4718
	TS3	1,40237	2,34668	2,08757	1,41058	1,39601	1,40708	1,51631	1,53538	1,46376	121,31759	113,87298	i*483,0774
	TS4	1,41236	2,56452	2,05884	1,41597	1,39219	1,41224	1,51191	1,53326	1,44145	121,65844	114,52703	i*447,6956
	22	1,54237	1,57102	1,56626	1,52015	1,34592	1,49651	1,54302	1,53725	1,54035	116,03902	111,56075	

6. táblázat A modell rendszer jellemző paramétereit (r1 = C7-C8, r2 = C1-C7 / C1-C8, r3 = C4-C7 / C4-C8, r4 = C1-C2, r5 = C2-C3, r6 = C3-C4, r7 = C4-C5, r8 = C5-C6, r9 = C6-C1, $\alpha 1$ = C1-C2-C3, $\alpha 2$ = C2-C3-C4).

Módszer	Geometria	r1	r2	r3	r4	r5	r6	r7	r8	r9	α_1	α_2	Frekvencia
HF/6-31G	17				1,33572	1,47779	1,31691	1,50566	1,51863	1,48095	121,93683	117,33870	
	18	1,31762											
	TS1	1,39030	2,04939	2,38297	1,40700	1,39965	1,36268	1,49429	1,50986	1,48430	119,48157	115,13021	i*736,9853
	TS3	1,38835	2,39028	2,08066	1,39599	1,38703	1,38668	1,50857	1,51218	1,45852	121,63610	113,77889	i*730,3645
	TS4	1,40093	2,39283	2,07659	1,39960	1,38433	1,39152	1,50520	1,51365	1,45519	121,62549	113,64110	i*763,0018
	19	1,53618	1,56048	1,55468	1,52144	1,33017	1,49292	1,53296	1,51498	1,52699	116,37080	111,05114	
HF/6-31G(d)	17				1,33102	1,48316	1,31608	1,50666	1,53134	1,49232	122,03514	117,35206	
	18	1,31551											
	TS1	1,39259	2,01447	2,42863	1,40748	1,40253	1,36161	1,49468	1,52180	1,49427	119,05439	115,46734	i*770,5740
	TS3	1,39043	2,40981	2,07227	1,39535	1,38551	1,39279	1,50696	1,52332	1,46612	122,02013	113,47815	i*761,8273
	TS4	1,40420	2,42947	2,05923	1,39872	1,38173	1,39915	1,50446	1,52427	1,45934	122,20154	113,23162	i*785,4137
	19	1,54014	1,55633	1,55320	1,52289	1,32538	1,49864	1,52694	1,52815	1,53384	116,25946	111,28742	

7. táblázat A teljes rendszer jellemző paraméterei ($r_1 = C7-C8$, $r_2 = C1-C7 / C1-C8$, $r_3 = C4-C7 / C4-C8$, $r_4 = C1-C2$, $r_5 = C2-C3$, $r_6 = C3-C4$, $r_7 = C4-C5$, $r_8 = C5-C6$, $r_9 = C6-C1$, $\alpha_1 = C1-C2-C3$, $\alpha_2 = C2-C3-C4$).

Az IRC számítások (33. ábra) igazolják, hogy a TS valóban összeköti a kiindulási vegyületeket a termékekkel, továbbá ezek alapján látszik a reakció enyhén aszimmetrikus volta (a C4-C8 kötéshossz az átmeneti állapotban mintegy 0,2 Å-mel rövidebb a C1-C7 távolságtól). A 33. ábra a 6. és 7. táblázat adataiból is látható egyszeres-kétszeres C-C kötések átrendeződésére vonatkozóan szintén részletes képet nyújt.

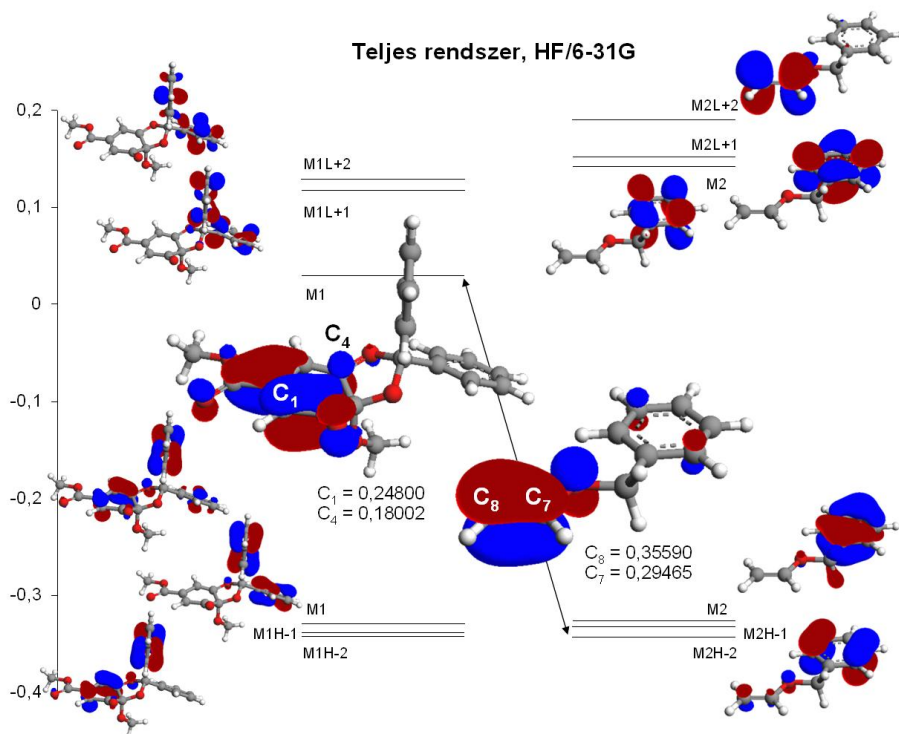


33. ábra A jellemző kötéstávok változása a reakció során az IRC-számítások alapján, modell vegyület

3.3.3 MO analízis

A különböző szinteken mind a modell-, mind pedig a teljes rendszerre kiszámított FMO-koefficiens értékeket megfelelően összepárosítva (34. és F4. ábra) arra a következtetésre juthatunk, hogy minden esetben olyan terméket kellett volna kapni, ahol a dienofil benzil-csoportja (ill. a modell vegyület

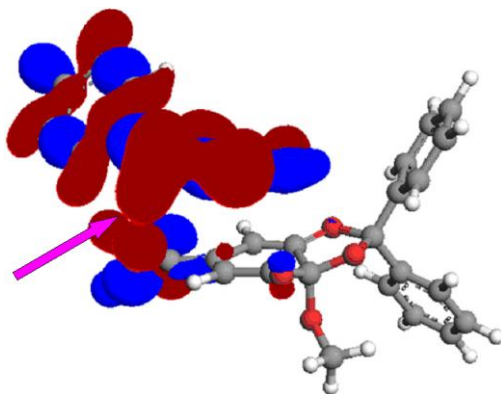
hidroxil-csoportja) a dién difenilmetilén-acetált (ill. a modell vegyületnél metilén-acetált) tartalmazó vége felé néz (TS1-ből vagy TS2-ből képződő termékek). Ez azonban ellentmond mind a TS-számítások eredményének, mind pedig a kísérleti tapasztalatoknak, azaz a Houk-szabály ebben az esetben nem alkalmazható.



34. ábra A Houk-szabály alkalmazása a teljes rendszeren, HF/6-31G. A megfelelő szimmetriát és a pályakoefficienseket figyelembe véve a legkisebb energiakülönbségű összepárosítható HOMO-LUMO párt a dién HOMO-2 - dienofil LUMO pályák képezik. Ez alapján azonban C1-C8 és C4-C7 kötéseknek kellene kialakulniuk a reakció során.

A HOMO pályákban megfigyelhető másodlagos kölcsönhatások jeleit keresve sikerült több esetben is ezek jelenlétét kimutatni, melyek közül a vizsgált tartományon belül a teljes rendszernél a HOMO-13 esetén mutatkoztak

a legmeghatározóbbnak (35. ábra). Ezt támasztja alá a Mayer-kötésrend⁹⁶ vizsgálata alapján kapott eredmény is, mely szerint a COOMe csoport karbonil oxigénje és a benzil CH₂ egyik hidrogénje között számított érték nem elhanyagolható, sőt jóval nagyobb, mint bármely egyéb nemkötő O...H-hoz tartozó kötésrend.



35. ábra A HOMO-13-as molekulapályán megfigyelhető erős másodlagos kölcsönhatás, mely feltehetően nagymértékben hozzájárul a kísérletek során izolált termékhez vezető átmeneti állapot stabilizálásához, HF/6-31G(d)

3.3.4 Konklúzió

A teljes- és egy modell rendszeren végzett, elméletileg lehetséges 4-4 átmeneti állapotra irányuló számításaink a kísérletivel egyező eredményt szolgáltatottak, mindkét rendszer esetén egyértelműen a TS3-ből képződő termék keletkezése várható. Ennek megfelelően a reakciót valószínűleg elsősorban nem szterikus, hanem elektronos hatások irányítják.

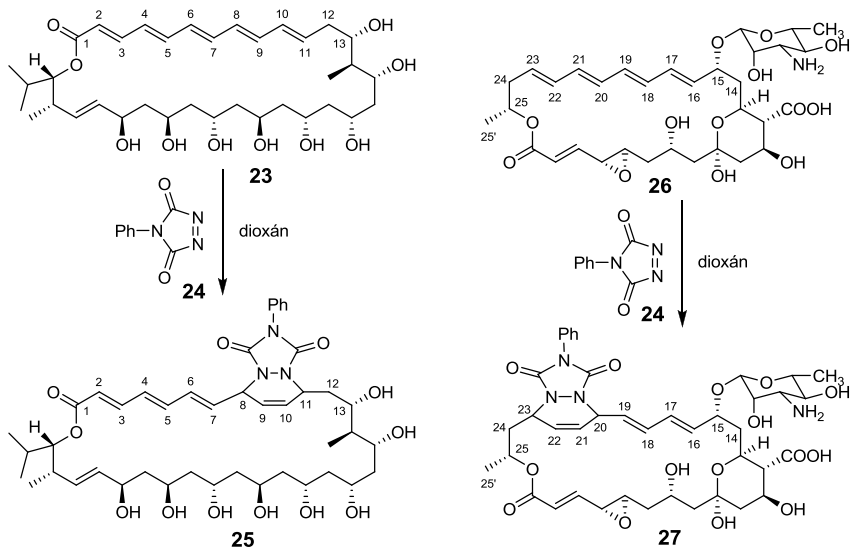
Ugyanakkor az FMO analízis során azt találtuk, hogy a Houk-szabályt alkalmazva nem a kísérletivel azonos termék keletkezne. Az átmeneti állapot és az IRC számítás egyes lépéseinek HOMO pályáit megvizsgálva, valamint a TS-re Mayer-kötésrendet számolva egy jelentős másodlagos kölcsönhatásra

bukkantunk, mely nagymértékben hozzájárulhat a megfelelő átmeneti állapot stabilizálásához. Nagyobb méretű rendszereknél tehát mindenképpen ajánlott a Houk-szabály alkalmazásán túl TS számításokat is végezni.

3.4 Makrolid antibiotikum-származékok cikloaddíciós reakciójának vizsgálata

3.4.1 Célkitűzés

A flavofungin (**23**), illetve a natamicin (**26**) 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-dionnal (PTAD, **24**) történő reakciója során annak ellenére, hogy polién rendszerekről van szó, a PTAD regioszelektíven egyetlen helyre addicionálódik (36. ábra), a keletkezett adduktok biológiai hatása pedig (főként a natamicin esetén) drámaian lecsökken.⁹⁷



36. ábra A flavofungin (**23**) és a natamicin (**26**) PTAD-val adott reakciója⁹⁷

Cikloaddíciós reakciókra vonatkozó számításokat és kísérleteket idáig csak nyílt láncú poliénekkal végeztek, és ezen tanulmányokban is maximum triének szerepeltek.^{59,60} Ismeretes továbbá a karboxil-csoport poliének esetén megfigyelt irányító hatása, melynek elméleti vizsgálata eddig csupán FMO-módszerek alapján történt.⁶⁰ Ennek megfelelően az elvégzett számítások célja a két antibiotikum polién részének vizsgálata, az esetleges különbségek felderítése, a flavofungin/natamicin + PTAD reakció, valamint a karboxil-csoport irányító hatását leírandó, számos modell rendszer + PTAD kvantumkémiailag tanulmányozása, az FMO-módszerek alkalmazhatóságának vizsgálata, illetve a natamicin biológiai aktivitásvesztésének esetleges magyarázata volt. A cikloaddíciós reakciók végbemeneteléhez szükséges ciszoid konformációk vizsgálata azért is érdekes, mert korábban az NMR vizsgálatok alapján csak az időátlagból adódó tiszta transzoid szerkezetekkel foglalkoztak.^{98,99}

3.4.2 Flavofungin

Az elvégzett dinamikai számítások eredménye alapján látszik, hogy a vegyület igen flexibilis. 1200 K-en az alacsony energiájú tartományban a tiszta transzoid geometria mellett nem csak a statisztikailag várható ciszoid kombinációkat kaptuk meg, de a szokásos 4 szénatomos ciszoid formációk mellett 5 és 6 szénatomból álló „óriás ciszoidok” is létrejöttek (F5. ábra).

Mínthogy azonban ezek az „óriás ciszoidok” nem alkalmasak a megfelelő származékok képződéséhez, és ezek jelenléte nagymértékben megnöveli az összes lehetséges konformáció megtalálásához szükséges minták számát, ezért a natamicinnel megegyező 500 K alkalmasabbnak mutatkozott a további számításokhoz. Itt ugyanis csupán a statisztikailag várható 16 klaszter fordul elő, sőt sikerült az 1200 K-es dinamikával megtalált legalacsonyabb energiájú geometriától is alacsonyabbat találni, az egyes geometriák pedig

többször is előfordultak, így a konformációs hiperfelület alacsony energiájú részeinek bejárása feltételezhető.

A MOPAC-kal és a g03-mal végzett optimálások megerősítik az AMBER-es optimálás alapján feltételezhető következtetést, hogy a flavofungin + PTAD reakcióban keletkező C8-C11 addícióhoz szükséges ciszoid a legalacsonyabb energiájú geometriák között található, így gyakran kialakulhat, ami megteremti az ide történő addicionálódás lehetőségét (8. táblázat).

CT mintázat	Rel. GAFF Energia (kJ/mol)	Rel. AM1 Energia (kJ/mol)	Rel. PM3 Energia (kJ/mol)	Rel. PM6 Energia (kJ/mol)	Rel. RM1 Energia (kJ/mol)	E+ZPVE korrigált B3LYP/6-31G Energia (a.u.)
CTCTCTC	-0,540	-8,295	2,255	-6,931	-4,121	-2157,411990
CTCTCTT	4,653	-0,306	-5,926	-7,223	-5,765	-2157,416756
CTCTTTC	2,983	16,598	-16,145	6,359	0,466	-2157,415971
CTCTTTT	-2,402	15,012	-6,666	15,825	6,660	-2157,420790
CTTCTCTC	2,766	14,503	-7,658	23,064	11,103	-2157,414918
CTTCTCTT	-4,740	-9,172	-5,038	-9,843	-0,447	-2157,423512
CTTTTTC	-0,067	4,004	3,418	-12,917	3,366	-2157,427545
CTTTTTT	2,745	-12,631	-13,396	-8,636	-12,133	-2157,428822
TTCTCTC	6,439	15,069	-14,163	15,087	6,416	-2157,412848
TTCTCTT	-0,310	-10,612	-2,144	-6,240	1,769	-2157,421842
TTCTTTC	1,188	5,957	3,389	0,944	7,427	-2157,425805
TTCTTTT	7,209	2,315	-2,759	2,099	7,482	-2157,429181
TTTCTCTC	2,736	9,682	5,522	1,421	2,133	-2157,422969
TTTCTCTT	6,435	0,842	-4,323	10,312	3,006	-2157,424013
TTTTTTC	3,460	-0,397	-17,482	-6,526	3,648	-2157,423498
TTTTTTT	0	0	0	0	0	-2157,427664

8. táblázat Az egyes klaszterek GAFF-fal optimalva legalacsonyabb energiájúnak adódó geometriái **23** esetén, illetve az AM1, PM3, PM6, RM1 és B3LYP/6-31G szinteken újraoptimalt szerkezetek energiái (sárga: legalacsonyabb energiájú geometria; zöld: legalacsonyabb energiájú, megfelelő ciszoiddal (k = 7, lásd 46. ábra) rendelkező konformáció, amennyiben az nem egyezik meg az előzővel)

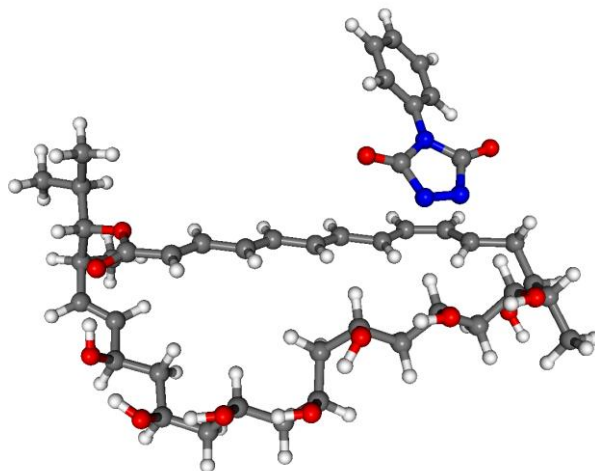
Geometria	Rel. AM1 Energia (kJ/mol)	Rel. PM3 Energia (kJ/mol)	Rel. PM6 Energia (kJ/mol)	Rel. RM1 Energia (kJ/mol)	E+ZPVE korrigált ONIOM(B3LYP/6-31G:AM1:AMBER)* Energia (a.u.)	E+ZPVE korrigált ONIOM(B3LYP/6-31G:HF/6-31G:AMBER)** Energia (a.u.)	E+ZPVE korrigált ONIOM(B3LYP/6-31G(d):HF/6-31G:AMBER)** Energia (a.u.)	E+ZPVE korrigált ONIOM(HF/6-31G(d):HF/6-31G:AMBER)** Energia (a.u.)	E+ZPVE korrigált ONIOM(MP2/6-31G:HF/6-31G:AMBER)** Energia (a.u.)	E+ZPVE korrigált ONIOM(MP2/6-31G(d):HF/6-31G:AMBER)** Energia (a.u.)
TS1a	0,717	35,399	0,705	36,878	-546,413501	-1003,499622	-1003,684553	-1000,443159	-1001,337063	-1002,088500
TS1b	6,784	34,875	0,135	17,763	-546,414551	-1003,501512	-1003,686485	-1000,450963	-1001,336975	-1002,088531
TS3a	10,250	21,467	2,621	39,149	-546,409559	-1003,497160	-1003,682040	-1000,441583	-1001,335928	-1002,084131
TS3b	9,819	15,803	0,761	-10,118	-546,419454	-1003,506329	-1003,690902	-1000,449686	-1001,344268	-1002,093074
TS5a	5,776	29,432	-3,803	-3,253	-546,415285	-1003,501961	-1003,686800	-1000,446842	-1001,341475	-1002,087960
TS5b	-2,268	4,135	39,584	12,694	-546,416556	-1003,508108	-1003,693098	-1000,452549	-1001,347286	-1002,093944
TS7a	0	0	0	0	-546,416039	-1003,509374	-1003,695135	-1000,456494	-1001,349977	-1002,095855
TS7b	3,828	-9,205	1,947	31,359	-546,414190	-1003,507567	-1003,693798	-1000,455933	-1001,348761	-1002,094528

* A magas szint **24** 1,2,4-triazolin-3,5-dion részét és **23** reagáló dién részét, a középső szint pedig a teljes **24**-t és **23** „ ω -metilén-pentaénsav részét” tartalmazta.

** A magas szint **24** 1,2,4-triazolin-3,5-dion részét és **23** reagáló dién részét, a középső szint pedig **24** 1,2,4-triazolin-3,5-dion részét és **23** „ ω -metilén-pentaénsav részét” tartalmazta.

9. táblázat A flavofungin-PTAD rendszere különböző szinteken számolt TS-számítások eredménye. A relatív energiákat a TS7a geometriához történő viszonyítással számoltuk (sárga: legalacsonyabb energiájú geometria; zöld: legalacsonyabb energiájú, megfelelő ciszoiddal (k = 7, lásd 46. ábra) rendelkező konformáció, amennyiben az nem egyezik meg az előzővel)

A rendszer túl bonyolult ahhoz, hogy az FMO-számítások alapján egyértelműen meg lehessen mondani az addíció helyét. Ráadásul a makrolid szerkezet miatt a polién rész nem teljesen síkalkatú, ami feltétele lenne az FMO-módszer megfelelő alkalmazhatóságának. A kapott MO-energiák alapján nem a várt termék keletkezne.



37. ábra A kísérletek során keletkező termékhez vezető átmeneti állapot ($k = 7$, lásd 46. ábra) szerkezete ONIOM(B3LYP/6-31G(d):HF/6-31G:AMBER) szinten számítva

A szemempirikus módszerek és a középső szinten szemempirikus AM1-el operáló három rétegű ONIOM számítás nem adja a várt eredményt, azonban annak HF szintre történő növelésével már a kísérletekkel egyező eredményre jutottunk (lásd 9. táblázat és 37. ábra). A jelenséget valószínűleg több hatás együttese okozza, ami magában foglalja a szemempirikus módszerek kevésbé pontos voltát, a flavofungin nagyfokú flexibilitását és az oldószerhatás elhanyagolását. Mindenesetre úgy tűnik, hogy a polién rész legalább HF szintű leírása indokolt. Ezen átmeneti állapotokhoz tartozó energiák alapján tehát a várt C8-C11 addíció a leginkább kedvezményezett. Miután pedig az ehhez szükséges ciszoid geometria gyakori létrejöttének lehetőségét már kimutattuk, a

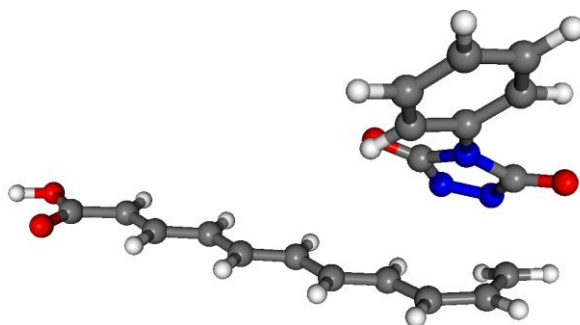
regioszelektivitás a legkisebb energiát követelő átmeneti állapot alapján magyarázható.

3.4.3 Polién karbonsavak, mint modell rendszerek

A flavofungin modelljeinek tekinthető polién karbonsavakon elvégzett különböző szintű optimalások a flavofunginhoz hasonló eredményt adtak (10. táblázat). Az ω -helyzetű ciszoidok energiája nem feltétlenül a legalacsonyabb, de a legalacsonyabbak között van, így a megfelelő termékek kialakulásának feltétele biztosított, illetve a flavofunginhoz hasonlóan kijelenthetjük, hogy a regioszelektivitás oka nem magában a flavofunginban, illetve a polién karbonsavakban, hanem az átmeneti állapotokban keresendő. (Mivel valamennyi ciszoid megfelelő gyakorisággal létrejöhét, azt hogy melyik termék képződik, az átmeneti állapotok energiaviszonya határozza meg.)

Az FMO-számítások alapján trién- és tetraénkarbonsav esetén az MO-energiák alapján helyesen jósolható a regioszelektivitás, azonban pentaén karbonsavnál ez már nem igaz, bár a kísérleti eredményeknek megfelelő ω -ciszoidhoz tartozó MO-k és a PTAD MO-inak különbsége HF/STO-6G esetén igen közel volt a legkisebb számolt különbséghez.

Az átmeneti állapotokra elvégzett számítások eredménye alapján az MP2 módszert kivéve minden esetben az ω -ciszoidhoz tartozó átmeneti állapot energiája a legalacsonyabb (11. táblázat), a többi ciszoidhoz képest tapasztalt energiakülönbség pedig igen jelentős (18-28 kJ/mol). MP2 esetén rendre a karboxil-csoporthoz eggyel közelebbi ($C_{\omega-5}-C_{\omega-2}$) ciszoidból létrejövő TS-ek bizonyultak a legstabilabbnak. A modelleket ω helyzetben egy metil-csoporttal kiegészítve újra elvégezve a számításokat azt találtuk, hogy ebben már MP2 szinten is az ω -ciszoidhoz tartozó TS-ek energiája a legalacsonyabb. Ezek az ω -metil modellek egyébként a flavofungin teljesebb modelljeinek tekinthetők.



38. ábra A pentaén karbonsav és a PTAD közötti reakció legalacsonyabb energiájú átmeneti állapota (B3LYP/6-31G(d))

Az ω -helyzetben $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ csoportot tartalmazó modell rendszerek esetén a polién karbonsavakhoz hasonló eredményeket kaptunk azzal a különbséggel, hogy a legalacsonyabb energiájú (ω -helyzetű) és a többi átmeneti állapot energiájának különbsége rendre kisebb volt (5-20 kJ/mol).

Figyelmet érdemel továbbá a bekövetkező DA-reakciók erősen aszinkron volta, amit már Turner és munkatársai is leírták szimmetrikus triének szélső ciszoidjai esetén.⁵⁹ Esetünkben a helyzet még árnyaltabb, ugyanis a karboxil-csoporthoz közeli ciszoidok és a szabad véghez közeli ciszoidok aszinkronitása ellentétes.

Vegyület	Geometria	E+ZPVE korrigált AM1 Energia (a.u.)	E+ZPVE korrigált HF/6-31G(d) Energia (a.u.)	E+ZPVE korrigált B3LYP/6-31G(d) Energia (a.u.)	E+ZPVE korrigált MP2/6-31G(d) Energia (a.u.)
Pentaénsav	C1a	0,166466	-572,988282	-576,582759	-574,735225
	C1b	0,167035	-572,987121	-576,581507	-574,734006
	C3a	0,166506	-572,988292	-576,582798	-574,735288
	C3b	0,167116	-572,987120	-576,581509	-574,734152
	C5a	0,166495	-572,988298	-576,582766	-574,735310
	C5b	0,167120	-572,987109	-576,581459	-574,734165
	C7a	0,166407	-572,988299	-576,582729	-574,735167
	C7b	0,167033	-572,987107	-576,581470	-574,734022
Tetraénsav	Ta	0,165296	-572,994104	-576,588172	-574,740266
	Tb	0,165927	-572,992910	-576,586920	-574,739119
	C1a	0,111738	-496,135297	-499,208707	-497,627772
	C1b	0,112277	-496,134135	-499,207445	-497,626548
	C3a	0,111763	-496,135331	-499,208686	-497,627850
	C3b	0,112371	-496,134160	-499,207415	-497,626708
	C5a	0,111672	-496,135314	-499,208660	-497,627712
	C5b	0,112308	-496,134129	-499,207359	-497,626561
Triénsav	Ta	0,110590	-496,141117	-499,214109	-497,632808
	Tb	0,111220	-496,139932	-499,212818	-497,631661
	C1a	0,056974	-419,282284	-421,834729	-420,520517
	C1b	0,057528	-419,281124	-421,833446	-420,519287
	C3a	0,056938	-419,282295	-421,834705	-420,520445
	C3b	0,057543	-419,281133	-421,833456	-420,519295
Triénsav + -CH ₂ -CH ₂ -OH	Ta	0,055829	-419,288080	-421,840209	-420,525541
	Tb	0,056461	-419,286915	-421,838904	-420,524392
	C1a	0,020854	-572,137415	-575,610372	-573,817274
	C1b	0,021396	-572,136352	-575,609125	-573,816139
	C3a	0,020919	-572,137829	-575,610260	-573,817504
	C3b	0,021520	-572,136662	-575,608985	-573,816356
24	Ta	0,019704	-572,139964	-575,613325	-573,818951
	Tb	0,020359	-572,138725	-575,612017	-573,817778
24	-	0,214339	-618,764744	-622,397452	-620,605897

10. táblázat A flavofungin modelleken és a PTAD-n különböző szinteken végzett optimalások eredménye (sárga: legalacsonyabb energiájú, ciszoidot tartalmazó geometria; zöld: legalacsonyabb energiájú, megfelelő ciszoiddal (k = max) rendelkező geometria, amennyiben az nem egyezik meg az előzővel; a Cxa és Cxb k = x helyzetben ciszoidot tartalmazó geometriák, míg a Ta és a Tb tiszta transz geometriák)

Vegyület	Geometria	E+ZPVE korrigált AM1 Energia (a.u.)	E+ZPVE korrigált HF/6-31G(d) Energia (a.u.)	E+ZPVE korrigált B3LYP/6-31G(d) Energia (a.u.)	MP2/6-31G(d) Energia (a.u.)	ONIOM(MP2/6- 31G(d):HF/6-31G) Energia (a.u.)
Pentaénsav	TS1a	0,444567	-1191,696587	-1198,968783	-1195,6873007	-1234,0153726*
	TS1b	0,444749	-1191,694962	-1198,967153	-1195,6845716	-1234,0125205*
	TS3a	0,443769	-1191,698386	-1198,967419	-1195,6865660	-1234,0148794*
	TS3b	0,444117	-1191,697947	-1198,966631	-1195,6851367	-1234,0134066*
	TS5a	0,443355	-1191,700112	-1198,969820	-1195,6877790	-1234,0167838*
	TS5b	0,443876	-1191,698910	-1198,968403	-1195,6865073	-1234,0154999*
	TS7a	0,432439	-1191,707198	-1198,977447	-1195,6870082	-1234,0199963*
	TS7b	0,433102	-1191,706013	-1198,976087	-1195,6857326	-1234,0187264*
Tetraénsav	TS1a	0,390082	-1114,842895	-1121,593754	-1118,5458595	-1156,8716758*
	TS1b	0,390284	-1114,839960	-1121,592104	-1118,5431297	-1156,8698165*
	TS3a	0,389744	-1114,844881	-1121,593953	-1118,5459045	-1156,8739549*
	TS3b	0,390097	-1114,843406	-1121,592313	-1118,5432196	-1156,8725150*
	TS5a	0,378374	-1114,852931	-1121,602204	-1118,5414578	-1156,8779010*
	TS5b	0,379055	-1114,851737	-1121,600796	-1118,5401635	-1156,8766325*
Triénsav	TS1a	0,336105	-1037,990063	-1044,218379	-1041,4040051 -1040,5604129**	-1079,7334436* -1080,5771681***
	TS1b	0,336356	-1037,987177	-1044,215756	-1041,4012608 -1040,5575525**	-1079,7306096* -1080,5744578***
	TS3a	0,324890	-1037,997656	-1044,226401	-1041,4018392 -1040,5588449**	-1079,7352132* -1080,5784645***
	TS3b	0,325611	-1037,996260	-1044,224797	-1041,4004353 -1040,5574000**	-1079,7337828* -1080,5771042***
Triénsav + -CH ₂ -CH ₂ -OH	TS1a	0,299190	-1190,845332	-1197,994270	-1194,7643923	
	TS1b	0,299377	-1190,842474	-1197,991715	-1194,7616880	
	TS3a	0,297681	-1190,851785	-1198,001764	-1194,7654264	
	TS3b	0,297582	-1190,850282	-1198,000064	-1194,7640081	

* ω-helyzetben metil-csoportot tartalmazó polién karbonsavak, mint a flavofungin teljesebb modelljei ONIOM(MP2/6-31G(d):HF/6-31G) szinten számítva. A fenil-csoport kivételével minden beletartozott a magas szintbe.

** ONIOM(MP2/6-31G(d):HF/6-31G) szinten számolt triénsav. A fenil-csoport kivételével minden beletartozott a magas szintbe.

*** ω-helyzetben metil-csoportot tartalmazó triénsav mint a flavofungin egy teljesebb modellje MP2/6-31G(d) szinten számítva.

11. táblázat A flavofungin modellek-PTAD rendszereken különböző szinteken elvégzett TS-számítások eredménye (sárga: legalacsonyabb energiájú geometria; zöld: legalacsonyabb energiájú, megfelelő ciszoiddal (k = max) rendelkező geometria, amennyiben az nem egyezik meg az előzővel)

CT mintázat	Rel. GAFF Energia (kJ/mol)	Rel. AM1 Energia (kJ/mol)	Rel. PM3 Energia (kJ/mol)	Rel. PM6 Energia (kJ/mol)	Rel. RM1 Energia (kJ/mol)	E+ZPVE korrigált B3LYP/6-31G Energia (a.u.)
CTCTC	9,330	11,101	10,183	13,520	4,071	-1840,808734
CTCTT	0,837	9,624	7,356	4,657	-0,950	-1840,815982
CTTTC	8,703	12,002	15,702	7,147	-0,304	-1840,809785
CTTTT	2,218	16,903	7,684	13,421	8,831	-1840,818898
TTCTC	7,364	9,585	8,595	4,458	-1,405	-1840,815449
TTCTT	4,226	17,718	10,817	16,674	11,571	-1840,817784
TTTTC	6,318	4,628	-0,476	7,243	-0,573	-1840,820419
TTTTT	0	0	0	0	0	-1840,827573

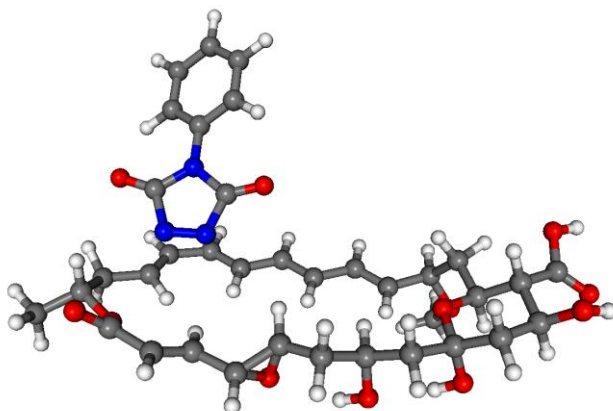
12. táblázat Az egyes klaszterek GAFF-fal optimalva legalacsonyabb energiájúnak adódó geometriái, illetve az AM1, PM3, PM6, RM1 és B3LYP/6-31G szinteken újraoptimalt szerkezetek energiái (sárga: legalacsonyabb energiájú geometria; zöld: legalacsonyabb energiájú, megfelelő ciszoiddal ($k = 5$, lásd 47. ábra) rendelkező konformáció, amennyiben az nem egyezik meg az előzővel)

A TS-számítások alapján minden alkalmazott módszer esetén a várt geometriához tartozó átmeneti állapot energiája a legalacsonyabb (13. táblázat, 40. ábra). A megfelelő ciszoid forma rendkívül gyakori jelenléte és a TS-hez szükséges legkisebb energiaigény együttesen magyarázza a gyakorlatban tapasztalt termék képződését.

Geometria	Rel. AM1 Energia (kJ/mol)	Rel. PM6 Energia (kJ/mol)	Rel. RM1 Energia (kJ/mol)	E + ZPVE korrigált ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1)* Energia (a.u.)
TS1a	21,469	15,515	32,910	-702,111123
TS1b	45,896	42,889	46,051	-702,095692
TS3a	37,954	49,569	31,749	-702,094214
TS3b	36,468	32,608	33,516	-702,095973
TS5a	0	0	0	-702,119596
TS5b	19,935	28,019	18,981	-702,105458

* A DFT-vel számított magas szint **24** 1,2,4-triazolin-3,5-dion részét és **26a** reagáló dién részét tartalmazta.

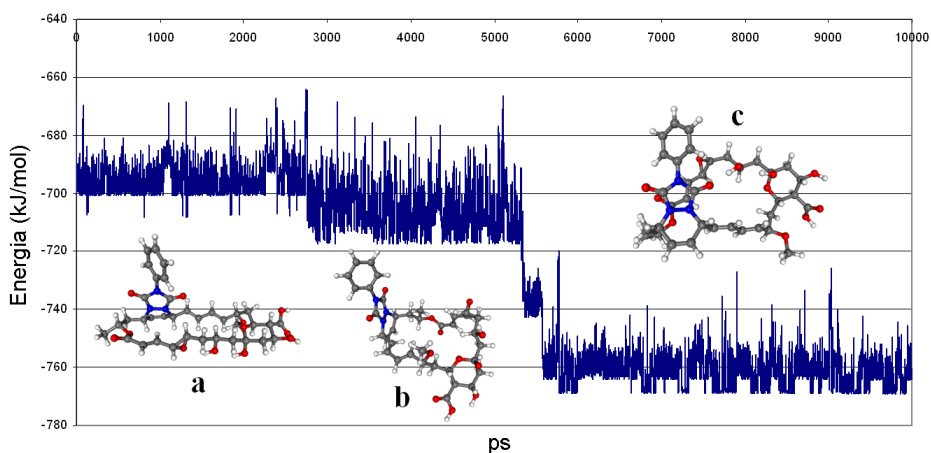
13. táblázat A natamicin modell-PTAD rendszereken különböző szinteken elvégzett TS-számítások eredménye; a relatív energiákat a TS5a geometriához hasonlítottuk (sárga: legalacsonyabb energiájú geometria)



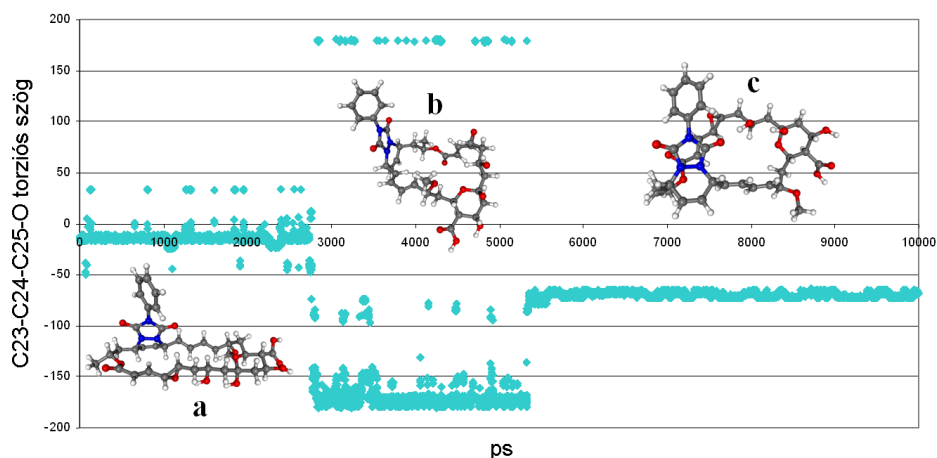
40. ábra A kísérleteknek megfelelő termék szolgáltató TS ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) szinten számított szerkezete

3.4.5 Natamicin modell-PTAD addukt

A 400 K-en elvégzett 20 db 10-10 ns-os dinamika legalacsonyabb energiájú szerkezeteit összehasonlítva kiderült, hogy azok közül 19 szinte teljes mértékben azonos, ráadásul ezek energiája jóval az átmeneti állapot után közvetlenül jelenlévő geometria energiája alatt van. Az első 10 ns-os dinamika energia- és torziós szög változásait ábrázoló grafikonja alapján jól látszanak a bekövetkező konformációs változások, melyek magyarázatot adhatnak a biológiai hatás nagymértékű csökkenésére (41. és 42. ábra).



41. ábra Az átmeneti állapot-szerű terméken végzett dinamika során végbemenő energiaváltozások és a 3 jellemző geometria (a-c). A TS-ből közvetlenül képződő rúd alakú átmeneti állapot-szerű termék (a) rövid idő alatt egy köztes szerkezeten (b) keresztül egy energetikailag jóval kedvezőbb, kompaktabb szerkezetté (c) alakul, mely nem csak a natamicinre jellemző rúd alakot veszítette el, de a hossztengelye is eltolódott



42. ábra Egy jellemző torziós szög (C23-C24-C25-O) változása a dinamika során és a 3 jellemző geometria (a-c). A kezdetben -15° körüli C23-C24-C25-O torziós szög (a) az átmeneti szerkezetben (b) $\pm 180^\circ$ körüli értéket vesz fel, míg az energetikailag jóval stabilabb c szerkezetben ez az érték -65° körül van

A QM optimalásokat a TS-ből közvetlenül képződő szerkezetre **(a)**, a legalacsonyabb energiájú geometriára **(c)**, a kettő között rövid ideig jelenlévő szerkezetre **(b)** és a 20 dinamika alapján egyetlen eltérő geometriára végeztük el. Ezek alapján elmondható, hogy a reakcióban keletkező natamicin modell-PTAD addukt **(a)** egy köztes **(b)** állapot érintésével rövid időn belül egy jóval alacsonyabb energiájú geometriába **(c)** megy át, melyet feltehetően 2 hidrogénkötés is stabilizál. A negyedik geometria a **c**-hez hasonló, ám itt a 2 hidrogénkötésből csak az egyik van jelen.

3.4.6 Konklúzió

A dinamika és az optimalások alapján mind a két antibiotikum esetén sikerült igazolni a megfelelő helyen ciszoidot tartalmazó geometriák gyakori jelenlétét, a TS-számítások révén pedig ezen geometriákból létrejövő átmeneti állapotok energiájának legalacsonyabb voltát.

A flavofunginnál alkalmazott modell rendszerek segítségével bizonyítottuk a karboxil-csoport poliének esetén tapasztalható erős irányító hatását.

Az FMO-számítások nem alkalmasak ilyen bonyolult poliénrendszerek szelektivitásának megállapítására, sőt még nyílt láncú és teljes mértékben síkalkatú molekulák esetén is az atomszámmal fordított arányban romlik a módszer alkalmazhatósága. Ezért ilyen esetekben mindenképpen TS-számításokat kell végeznünk, melyek az előbbinél sokkal pontosabb képet adnak a reakcióról.

Rámutattunk a natamicin és a natamicin-PTAD addukt eltérő szerkezetére, ami magyarázattal szolgálhat arra, miért csökkent jelentős mértékben a natamicin-PTAD biológiai aktivitása a natamicinhez képest.

4. ANYAG ÉS MÓDSZER

4.1 Általános módszerek

A számítások legnagyobb részét egy kétmagos AMD 4200+ X2-es, illetve egy kétmagos Pentium Dual Core E5200-as asztali számítógépen végeztük. Ezen kívül a nagyobb memóriát igénylő és párhuzamosítható számítások egy részét egy 8 magos Dell munkaállomáson, egy 8 magos Fujitsu szerveren és az NIIF szuperszámítógépén futtattuk (NIIF 1116). A számításokhoz és a megjelenítéshez felhasznált szoftverek a következők voltak: Gaussian 03,¹⁰⁰ AMBER 10,¹⁰¹ MOPAC 2007,¹⁰² MacroModel 8.5,¹⁰³ Molekel 5.2 és 5.4,¹⁰⁴ VMD 1.8.6,¹⁰⁵ Arguslab 4.0.1,¹⁰⁶ Chimera 1.3,¹⁰⁷ DPlot 2.0.2.4,¹⁰⁸ Grace 5.1.22,¹⁰⁹ Microsoft Office 2003.

4.2 Metil-2,3-*O*-difenilmetilén- α -L-ramnopiranozid származékok

4.2.1 A számításokhoz használt módszerek

Az elektroneloszlás tanulmányozásához első lépésként a Schrödinger programcsomag MacroModel moduljával konformációs keresést végeztünk a kötőszögek szisztematikus változtatása alapján. Az optimálásokat és a Mulliken-féle töltéselosztást B3LYP/6-31G és B3LYP/6-31G(d) szinten számoltuk a 4-OH, 4-H, 4-OMe és 4-OBn származékokra. Ugyanezeket a számításokat elvégeztük még 2,3-*O*-fluorenilidén-, valamint *exo*- és *endo*-fenil védőcsoportot tartalmazó 2,3-*O*-benzilidén származékokon is.

A kvázi direkt H-átadásra irányuló scaneket nagyrészt ONIOM(B3LYP/6-31G:AM1), ONIOM(B3LYP/6-31G(d,p):AM1), ONIOM(HF/6-31G(d,p):AM1) és ONIOM(MP2/6-31G(d,p):AM1) szinteken végeztük.

A potenciál-felületek feltérképezése 0,1 - 0,2 Å-ös osztással (a TS környékén pedig 0,02 - 0,05 Å-ös osztással) ONIOM(B3LYP/6-31G:AM1) ill. B3LYP/6-31G szinten történt meg, míg a reaktánst, az átmeneti állapotot és a terméket a 4-OH származék esetén ezen kívül még ONIOM(MP2/6-31G(d):AM1), ONIOM(MP2/6-31G(d,p):AM1), HF/6-31G, HF/6-31G(d), HF/6-31G(d,p), HF/6-311G(d,p), B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-31G(d,p), B3LYP/6-311G(d,p), B3LYP/6-311+G(d,p), B3LYP/6-311++G(d,p), MP2/6-31G, MP2/6-31G(d), MP2/6-31G(d,p), MP2/6-31++G(d,p), ONIOM(MP2/6-31G(d,p):B3LYP/6-31G(d)), ONIOM(MP4(SDQ)/6-31G(d,p):B3LYP/6-31G(d)), ONIOM(MP4(SDQ)/6-31++G(d,p):B3LYP/6-31G(d)), ONIOM(QCISD/6-31G(d,p):B3LYP/6-31G(d)) és ONIOM(QCISD/6-31++G(d,p):B3LYP/6-31G(d)) szinteken is kiszámítottuk.

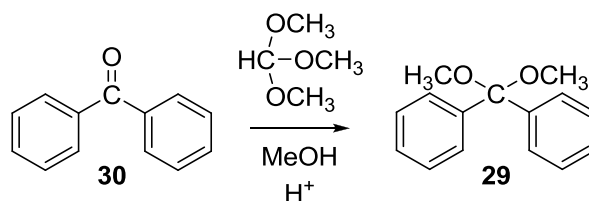
4.2.2 A szintéziseknél alkalmazott módszerek

Az optikai forgatóképesség mérések egy Perkin-Elmer 241 típusú fényelektromos polariméteren, szobahőmérsékleten történtek. Az olvadáspontokat egy Kofler készülékben határoztuk meg, az értékek nem korrigáltak. A reakciók lefutását vékonyréteg kromatográfiásan követtük, melyhez Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) réteget használtunk. Az anyagok detektálására UV-lámpa fénye ($\lambda_1 = 254$ nm és $\lambda_2 = 366$ nm), illetve 5%-os etanolos kénsavoldatba történő merítés és 140 °C-ra történő hevítés szolgált. Az oszlopkromatográfiás tisztításhoz Silica Gel 60 adszorbenst (Merck 0,062 - 0,200 mm) alkalmaztunk. A szerves oldatokat MgSO₄-tal szárítottuk, majd csökkentett nyomáson pároltuk be. A ¹H (400,13 és 500,13 MHz) és a ¹³C NMR

(100,61 és 125,76 MHz) NMR spektrumok felvétele Bruker DRX-400 és Bruker DRX-500 spektrométereken történt CDCl_3 oldószerben Me_4Si belső standard alkalmazásával (Me_4Si : 0,00 ppm ^1H ; CDCl_3 : 77,00 ppm ^{13}C).

A metil-2,3-*O*-difenilmetilén- α -*L*-ramnospiranozidot (**2**) metil- α -*L*-ramnospiranozidból (**28**) állítottuk elő az irodalomtól eltérően^{110,111} benzofenon-dimetilacetál (**29**) reagenssel acetonitrilben savas gyanta segítségével. A $\text{Ph}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ reagenst pedig frissen készítettük benzofenonból (**30**), trimetil ortoformiáttal metanolos közegben, katalitikus mennyiségű kámforszulfonsav hozzáadásával.¹¹²

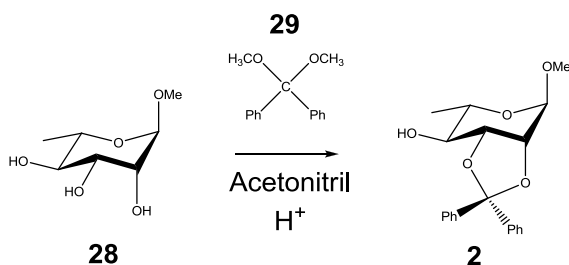
4.2.2.1 Benzofenon dimetil-acetál (**29**)¹¹²



43. ábra A benzofenon dimetil-acetál szintézise

18,2 g (0,1 mol) benzofenont (**30**) oldottunk 50 ml száraz metanolban és az oldathoz 22 ml trimetil ortoformiátot (2 ekv.) és szárított SERDOLIT Red (H^+) ioncserélő gyantát (2 g) adtunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. A vékonyréteg-kromatogram (hexán/etil-acetát 8 : 2) alapján a reakció teljes mértékben lejátszódott. A termék részben kivált az oldatból, ezért annyi diklórmetánt adtunk hozzá, hogy a csapadék beoldódjon. Az ioncserélő gyantát szűréssel eltávolítottuk, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltuk és egy fehér kristályos anyagot kaptunk. Hozam: 21,5 g (94,3%). A nyersteget (**29**) tisztítás nélkül használtuk fel reagensként az átacetálozási reakcióban.

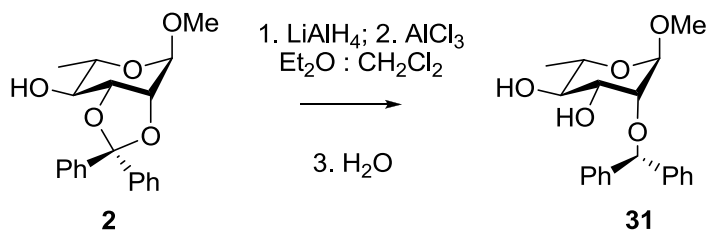
4.2.2.2 Metil-2,3-*O*-difenilmetilén- α -L-ramnopyranozid (2)^{110,111}



44. ábra A metil-2,3-*O*-difenilmetilén- α -L-ramnopyranozid szintézise

Acetonitrilben (100 ml) oldott metil- α -L-ramnopyranozid **28** (7,5 g, 42 mmol) és benzofenon dimetil-acetál (21,5 g, 94 mmol) elegyéhez (\pm)10-kámforszulfonsavat (250 mg) adtunk és a reakcióelegyet egy éjszakán át 65 °C-on kevertettük. Az oldatot Et₃N-nal semlegesítettük, majd bepároltuk. A kapott anyagot diklórmetánban oldottuk, vízzel mostuk (3-szor), szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlop-kromatográfiásan (diklórmetán/acetón 97 : 3) tisztítottuk, a tisztított terméket pedig hexán-etilacetátból átkristályosítottuk. Hozam: 6,7 g (46,5%). Op. 114-115 °C; $[\alpha]_D$ -71,09 (*c* 0,2757, CDCl₃), lit.¹¹¹ $[\alpha]_D$ -71,6; Anal. Számított: C₂₀H₂₂O₅ (342,39): C 70,16, H 6,48. Mért: C 70,11, H 6,45.

4.2.2.3 Metil-2-*O*-difenilmetil- α -L-ramnopyranozid (31)¹¹⁰



45. ábra A metil-2-*O*-difenilmetil- α -L-ramnopyranozid szintézise

Száraz diklórmétán/éter 1 : 1 elegyében (50 ml) oldott **2**-höz (685 mg, 2 mmol) LiAlH₄-et (152 mg, 2 ekv.) és AlCl₃-ot (534 mg, 2 ekv.) adtunk. Az oldatot 1 órán át 30 °C-on kevertettük és az átalakulást vékonyréteg segítségével követtük (diklórmétán/aceton 95 : 5). A reakcióelegyet éterrel meghígítottuk, a feleslegben maradt LAH-ot pedig etilacetát/víz fokozatos adagolásával bontottuk el. A szerves fázist vízzel mostuk (3-szor), szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlop-kromatográfiásan tisztítottuk (2-szer, diklórmétán/aceton 95 : 5). Hozam: 356 mg (52%). A fizikai állandók megegyeznek az irodalmi adatokkal.¹¹⁰ Anal. Számított: C₂₀H₂₄O₅ (344,40): C 69,75, H 7,02. Mért: C 69,78, H 7,04.

4.2.3 A kinetikai mérések során alkalmazott módszerek

A kinetikai méréseket duplafalú termosztált reakcióedényben végeztük 200 mg cukor, 44 mg (2 ekv.) LAH és 156 mg (2 ekv.) AlCl₃ felhasználásával, 20 cm³ CH₂Cl₂ - 20 cm³ Et₂O elegyben, T = 10, 15, 20 és 25 °C-on. Az előkísérletek egy részében belső standardként 12 mg naftalint is adtunk a rendszerhez. Később ehelyett inkább a kivett minták tömege alapján végeztük a korrekciót. Az esetek túlnyomó többségében elsőként a cukrot (illetve a belső standardot) oldottuk fel, majd ehhez adtuk a LAH-ot, egy perc elteltével pedig az AlCl₃ hozzáadásával indítottuk a reakciót. Néhány kísérletet végeztünk úgy is, hogy az oldószerkelet egyik felében a cukrot, másik felében pedig a reagenseket oldottuk, és a reakciót a két oldat összeöntésével indítottuk. A leállítást minden esetben vizes metanollal végeztük. A HPLC-s elválasztás részletei: oszlop: Waters Symmetry C18, 3,5 µm 4,6 x 150 mm, eluens: metanol/víz 80 : 20, áramlási sebesség: 0,6 ml/min, detektálás: 220 nm.

4.3 Parciálisan hidrogénezett 9-antraceniimetilén-acetálok konformációs vizsgálata

A dinamikai számításokhoz az AMBER 10 programcsomagot¹⁰¹ használtuk. Ennek során először az antechamber modul segítségével kiszámítottuk a hiányzó geometriai paramétereket, majd ezeket felhasználva elkészítettük a topológia- és az input file-okat. A lehetséges konformerek hatékony felderítése érdekében magas hőmérsékletű dinamikát végeztünk 1200 K-en 100 ns-ig. Mintát 1 ps-onként vettünk, s minden szerkezetet külön optimáltunk. Az így nyert geometriákat az energiájuk, illetve az AMBER-rel számított RMSD-jük alapján klaszterezttük.

A DFT számításokhoz a Gaussian 03 programcsomagot¹⁰⁰ használtuk, a frekvenciaszámítással kísért optimálásokat pedig B3LYP/6-31G(d) szinten végeztük.

4.4 Egy, a Houk-szabályt sértő Diels-Alder cikloaddíciós reakció tanulmányozása

A lehetséges négy DA-termékhez vezető átmeneti állapot meghatározása HF módszerrel és 6-31G, ill. 6-31G(d) bázisokkal történt. A szterikus és az elektronos effektusok elkülönítése és a szofisztikáltabb leírás hatékonyabb megvalósítása érdekében a számításokat modell rendszereken (a fenil- és a benzil-csoportokat hidrogénre cserélve, lásd 31. ábra) is elvégeztük HF/6-31G, HF/6-31G(d,p) és B3LYP/6-31G(d) módszereket és bázisokat alkalmazva.

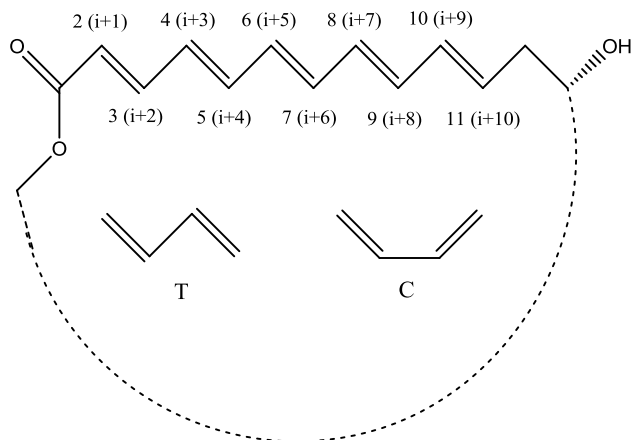
Az átmeneti állapotok helyességét IRC számításokkal a modell rendszer esetén HF/6-31G(d,p), a teljes rendszer esetén pedig HF/6-31G(d) szinten igazoltuk. A frekvenciaszámítások eredményeként kapott E+ZPVE energiák alapján kiszámoltuk a TS és a reaktánsok energiakülönbségét. A DA-reakciónál általánosan alkalmazott Houk-szabály alapján történő értelmezéshez különböző

szinteken (a fent említett módszereken és bázisokon kívül még HF/STO-6G-vel is elvégezve) kiszámítottuk a reagensek frontális molekulapályáihoz (FMO) tartozó koeficienseket, majd a megfelelő helyen nagy értékkel rendelkező, valamint a reakciópartner szimmetriájának megfelelő legalacsonyabb betöltetlen és a legmagasabb betöltött energiák alapján meghatároztuk a szelektivitást mind a modell, mind pedig a teljes rendszerre, ezeket az eredményeket pedig összevetettük a TS-ek alapján számolt aktiválási energiákkal és a kísérleti eredményekkel. A nagy energiájú másodlagos kölcsönhatások tanulmányozása érdekében megvizsgáltuk az átmeneti állapotok és egyes IRC pontok HOMO pályáit HOMO-20-ig, illetve kiszámítottuk a Mayer-kötésrendeket.⁹⁶

4.5 Makrolid antibiotikum-származékok cikloaddíciós reakciójának vizsgálata

4.5.1 Flavofungin

Egy stabilnak feltételezett tiszta transzoid elrendezésű geometriából kiindulva az AMBER antechamber modulja segítségével kiszámítottuk a hiányzó molekulamechanikai paramétereket, ezeket felhasználva pedig az xleap modul segítségével létrehoztuk a topológia- és az input file-okat. A lehetséges konformerek hatékony felderítése érdekében magas hőmérsékletű dinamikát végeztünk 500, illetve 1200 K-en 200, ill. 1000 ns-ig, az előbbi esetben egy, az utóbbiban pedig 2 részletben. Mintát 1 ps-onként vettünk. Az így nyert geometriák mindegyikét optimáltuk AMBER-rel, majd saját klaszterező programot írva a torziós szögek alapján az egyes geometriákat ciszoid-transzoid mintájuk alapján csoportokba soroltuk (a C_{i+k} - C_{i+1+k} - C_{i+2+k} - C_{i+3+k} torziós szögeket figyelembe véve, ahol $i = 1$, $k = 1, 2, \dots, 7$), lásd a 46. ábrán:



46. ábra A flavofungin polién részének számozása és a klaszterezés menete

Az 500 K-es dinamika alapján nyert, legalacsonyabb energiájú, különböző klaszterbe tartozó geometriákat MOPAC-ban AM1, PM3, PM6 és RM1, valamint g03-ban B3LYP/6-31G módszerekkel optimáltuk. Az optimált B3LYP/6-31G-s geometriákra HF/STO-6G és B3LYP/6-31G(d) módszerekkel és bázisokkal FMO-számításokat végeztünk. A csak 1-es, 3-as, 5-ös vagy 7-es helyzetben egyetlen ciszoidot tartalmazó legalacsonyabb energiájú geometriákból kiindulva AM1, PM3, PM6, RM1, és a nempolién rész mozgékonyaságából adódó zavaró hatás mértékét csökkentendő, külső réteggént molekulamechanikával számoló 3 rétegű ONIOM módszerekkel kiszámítottuk a PTAD-val való reakcióhoz tartozó 8-8 lehetséges átmeneti állapotot.

4.5.2 Modell rendszerek

C2-C5 vagy C4-C7 helyzetben egyetlen ciszoidot tartalmazó trién-, C2-C5 vagy C4-C7 vagy C6-C9 helyzetben egyetlen ciszoidot tartalmazó tetraén-, valamint C2-C5 vagy C4-C7 vagy C6-C9 vagy C8-C11 helyzetben egyetlen ciszoidot tartalmazó pentaénkarbonsavak két-két lehetséges geometriáját és a

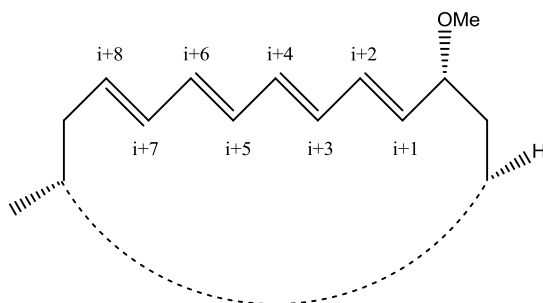
PTAD-t optimáltuk AM1, HF/6-31G(d), B3LYP/6-31G(d), valamint MP2/6-31G(d) szinteken.

Az optimált geometriákra az FMO számításokat HF/STO-6G és B3LYP/6-31G(d) szinten végeztük.

Kiszámítottuk az ezen geometriák alapján lehetséges 4-4, 6-6, ill. 8-8 átmeneti állapotot az optimálásokkal megegyező és ONIOM(MP2/6-31G(d):HF/6-31G) szinten.

Majd a trién karbonsavat a savcsoporttól legtávolabb eső szénen meghosszabbítottuk egy $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ csoporttal, melynek következtében egyrészt a flavofungint jobban közelítő modellhez jutunk, másrészt pedig ennek következtében a polién lánc másik vége nem marad szabad, így a karboxil csoport irányító hatása elkülöníthető a szabad poliénvég nyújtotta szterikusan előnyös helyzettől.

4.5.3 Natamicin



47. ábra A natamicin polién részének a klaszterezés során történő számozása

A konformációs izomerek és az atomok számának csökkentése miatt a natamicin olyan modelljével számoltunk, ahol a cukrot egy OMe csoporttal helyettesítettük (lásd 39. ábra). A dinamika során a flavofunginnál ismertett módszereket ismételtük némi eltéréssel. A molekula rigid volta miatt csak 500

K-en tudtuk elvégezni a magas hőmérsékletű dinamikai számításokat, amit 200 ns-ig folytattunk egyetlen részletben. Itt az előbbi klaszterezést ($i = 15$) alkalmazva (47. ábra) 8 klasztert kaptunk, melyek legalacsonyabb geometriáit optimáltuk a fentebb ismertetett módszerekkel. A TS-eket ebben az esetben ONIOM szinten csak ONIOM(B3LYP/6-31G(d):AM1) módszerrel számítottuk.

4.5.4 Natamicin-PTAD addukt

A legalacsonyabb energiájú natamicin-PTAD TS-ből kiindulva optimálással kiszámítottuk a közvetlenül az addíció után jelen lévő termék szerkezetét.

A már eredetileg is rigid szerkezetű natamicin szabadsági foka az addíció hatására még jobban lecsökkent, így nem tudtuk elvégezni a natamicinnél 500 K-en alkalmazott 200 ns-os dinamikát. Ehelyett a kötéstávolságokra tett megszorításokkal 900 K-en egy rövid 5 ns-os dinamikát számoltunk, majd ebből egyenletesen 20 pontot kiválasztva 10-10 ns-os dinamikákat végeztünk 400 K-en és minden ezredik lépés (=1 ps) geometriáját optimáltuk. A 20 dinamika legalacsonyabb energiájú szerkezeteit összehasonlítottuk, az energia és a jellemző torziós szögek változása alapján pedig értékeltük a dinamikát, majd néhány jellemző geometriát HF/6-31G és B3LYP/6-31G módszerekkel is optimáltunk.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

A ciklikus acetálok parciális hidrogenolízise nagy jelentőséggel bír a szénhidrátkémiában, ugyanis lehetővé teszi poliol rendszerek szelektív védelmét. A legelső és legismertebb példa a 4,6-*O*-benzilidén acetáloké, melyek speciális körülmények között szelektíven nyithatók 4-*O*- ill. 6-*O*-benzil étereket eredményező reakciókban. Az acetálok redukív nyitására használt reagensek általában egy elektrofilből (egy Lewis- vagy Brønsted savból) és egy hidrid donorból állnak. A lítium alumínium hidrid (LAH) és az AlCl_3 keverékét gyakran alkalmazzák ilyen esetekben, ugyanis a köztük lejátszódó többlépéses egyensúlyi reakcióban többféle alán is képződhet. Ezen alánok Lewis-savassága és hidrid donáló képessége pedig eltérő, így egy adott acetál gyűrű nyitására leginkább megfelelő kiválasztása a reagensek arányának változtatásával sok esetben lehetséges. Mindezek ellenére igen kevés cikk jelent meg idáig, mely a ciklikus acetálokon végzett parciális hidrogenolízis kinetikájával foglalkozna, vagy az adott reakciókat elméleti számításokkal kísérné meg leírni, s a meglévő cikkek is nagyrészt a benzilidén-acetálok borános gyűrűnyitására korlátozódnak.

A 2,3-*O*-difenilmetilén-acetálok parciális hidrogenolízisét Hajkó és munkatársai LAH és AlCl_3 1 : 1 arányú elegyével (vagyis klóralánnal) hajtották végre éter/diklórometán 1 : 1 oldószerben. Míg a 4-dezoxi származék és a 4-es helyzetben különböző éter védőcsoportokat tartalmazó esetekben a reakció eredményeként 2-*O*- és 3-*O*-difenilmetil származékok is képződnek, s az egyes reakciók főtermékét utóbbiak képezik, addig a szabad 4-es OH-val rendelkező származék esetén kizárólag 2-*O*-difenilmetil éter keletkezik. Ez utóbbi esetet magyarázandó, született ugyan egy mechanizmusvázlat, azonban ez nem adta meg az egyes elemi lépések sorrendjét, s minthogy a többi esetre nem volt kiterjeszhető, azok regio szelektivitását a szerzők a 2-es és 3-as oxigén parciális negatív töltése alapján igyekeztek értelmezni.

A LAH/ AlCl_3 reagenssel végrehajtott gyűrűnyitás mechanizmusának tisztázása érdekében kvantumkémiailag számításokat végeztünk. Ezek eredményeként metil-2,3-*O*-difenilmetilén- α -L-ramnopiranozid esetén egy, a korábbinál jóval pontosabb mechanizmus-javaslattal álltunk elő, mely megadja a parciális hidrogenolízis elemi lépéseinek sorrendjét. A számítások alapján az alumínium spontán, egy szinte teljes mértékben kialakult egyszeres kötést létrehozva koordinálódik a 3-as oxigénhez, ami valószínűleg hard karakterének tudható be. Ez a koordináció meggyengíti az $\text{O3-C}_{\text{acetálos}}$ kötést. Az így kialakult speciesz a reakció stabil intermedierjének tekinthető. A C-O kötés hasadása és a C-H kötés kialakulása egy erősen aszinkron folyamat során megy végbe, melynek első felében a C-O kötés nyúlása, a második felében pedig a C-H kötés rövidülése a domináns. A reakció aktiválási energiája a DFT számítások alapján 125-130 kJ/mol körül van, míg a HF, MP2 és ONIOM szinteken számolt aktiválási energiák ennél valamivel nagyobbak adódtak.

A számítási eredmények alátámasztása érdekében kinetikai vizsgálatokat is végeztünk, melyek során kísérletesen is meghatároztuk a reakció termodinamikai paramétereit. A metil 2,3-*O*-difenilmetilén- α -L-ramnopiranozid, LAH és AlCl_3 között lejátszódó reakciót különböző hőmérsékleteken többször megismételtük. A koncentrációváltozások alapján elsőrendű kinetikát feltételezve meghatároztuk a sebességi állandókat és ebből az Eyring-Polányi összefüggést felhasználva az aktiválási szabadentalpia max. 100 kJ/mol körüli értéknek adódott.

Nem szabad elfelejtenünk azonban, hogy a gyakorlatban az egyes reakciólépéseket nem tudjuk különválasztani, így a mért aktiválási energia legalább négy reakció összege, mely magában foglalja az alkoxi-alumínium-hidrid AlCl_3 -dal történő reakcióját, a feleslegben maradt LAH és AlCl_3 közti többszörös egyensúlyi reakciót, az általunk számított reakciót és az acetál gyűrű teljes hidrolízisét, mely metil- α -L-ramnopiranozidot eredményez.

A kísérleti és számított aktiválási energiák különbsége részben abból is adódhat, hogy az elméleti számításoknál nem vettük figyelembe az oldószer

hatását, illetve hogy a reakció erősen aszimmetrikus volta miatt az alagúthatás valószínűleg nem elhanyagolható mértékű.

A metil-2,3-*O*-difenilmetilén- α -L-ramnopiranozid származékokon és a különböző 2,3-*O*-acetálokon végzett számítások arra engednek következtetni, hogy a korábbi feltételezésekkel ellentétben az egyes oxigének parciális negatív töltése nem meghatározó jelentőségű a dioxolán típusú 2,3-*O*-acetál rendszerek parciális hidrogenolízise során a keletkező termék szempontjából.

Az Ellervik által a közelmúltban védőcsoportként alkalmazott 9-antraldehid-acetál a benzilidén-acetálhoz és a difenilmetilén-acetálhoz hasonlóan szintén szelektíven nyitható, benzilidén acetálok mellől pedig szelektíven eltávolítható. Jól kristályosodó hajlama és erős UV-elnyelése okot adhat a védőcsoport szélesebb körű használatára.

Az 1930-as évek óta köztudott, hogy a 4,6-*O*-benzilidén-acetálok katalitikus hidrogénezés révén 4,6-diolokká redukálhatók. Azonban 4,6-*O*-(9'-antraceni)l)metilén-acetállal védett glükóz származékokat katalitikus hidrogénezésnek alávetve meglepő módon nem a megfelelő diolok, hanem dihidroantraceni)l) származékok keletkeztek, melyek hidrogén atmoszférában és Pd katalizátor jelenlétében is igen stabilnak mutatkoztak. A keletkező metil-4,6-*O*-(9',10'-dihidro-9'-antraceni)l)metilén-2,3-di-*O*-metil- α -D-glükopiranozid szerkezetét nem csak NMR spektroszkópiával és röntgenkristallográfiával, de magas hőmérsékletű dinamikával és DFT optimálásokkal is vizsgáltuk annak érdekében, hogy megismerjük az új védőcsoport alacsony energiájú konformációit.

A glükózszármazék tanulmányozása előtt először egy egyszerű aldehidet (a 9,10-dihidro-9-antraldehidet) választottunk modellvegyületnek, melyen konstans hőmérsékletű (1200 K) molekuladinamikai számításokat végeztünk. A dinamika során vett minták mindegyikét GAFF-fal optimáltuk, majd az így kapott geometriákat energia és RMSD alapján klasztereztük, az egyes klaszterek legalacsonyabb energiájú képviselőit pedig B3LYP/6-31G(d) szinten

újraoptimáltuk. Meglepetésünkre az axiális aldehid-csoport energetikailag jóval kedvezőbbnek mutatkozott az ekvatoriálishoz képest.

Ugyanezeket a számításokat elvégeztük metil-4,6-*O*-(9',10'-dihidro-9'-antraceni)metilén-2,3-di-*O*-metil- α -D-glükopiranozidon is. Nem meglepő módon a parciálisan hidrogénezett antraceni)metilén csoport az ekvatoriális helyzetet preferálja, azonban az acetálos szén a modell vegyülethez hasonlóan axiális helyzetben van a dihidroantraceni) gyűrűhöz képest. A vegyület szerkezetét röntgendiffrakcióval is meghatároztuk, s kiderült, hogy az szinte teljesen azonos a GAFF által legalacsonyabb energiájúnak adódó konformerrel, s ez a konformer DFT energiája alapján is magasan populált.

A konformációs analízis kimutatta, hogy a védőcsoportnak több magasan populált axiális konformere létezik, s ezek jóval alacsonyabb energiát képviselnek, mint az ekvatoriális konformerek. Bár a röntgenfelvétel alapján szilárd fázisban egyetlen axiális konformer dominál, oldatban több axiális konformer is jelen lehet. Az axiális orientáció és a védőcsoport tetőszerű alakja nagymértékben hozzájárulhat a tapasztalt reaktivitás-csökkenéshez, ugyanis a síkalkat elvesztése miatt a védőcsoport nem illeszkedik megfelelően a katalizátor felületéhez.

A perikozinok az *Aplysia kurodai* bélrendszerében élő *Periconia byssoides* nevű gomba által termelt antibiotikumok, melyek az elvégzett biológiai vizsgálatok alapján *in vitro* tumorelles, a perikozin A pedig *in vivo* tumorelles hatást is mutat.

Metil-gallátból kiindulva szerettünk volna egy többlépéses reakcióban egy triciklusos perikozin-analógot előállítani, melynek során a triciklus kialakítását Diels-Alder cikloaddícióval kívántuk megvalósítani. A dién komplex volta (elektronküldő és elektronszívó csoportot egyszerre tartalmaz) és a reakció nagyfokú regio- és diasztereo-szelektivitása arra ösztönzött minket, hogy a szintézis kulcslépését jelentő reakciót elméleti módszerekkel is tanulmányozzuk.

A lehetséges átmeneti állapotok *in silico* vizsgálata a kísérleti tapasztalatokkal egyező eredményt szolgáltatott. Miután a fenil- és benzil-csoportokat hidrogénre cserélve nyert modellünk esetén is hasonló eredményeket kaptunk, feltételezhető, hogy a reakciót elsősorban elektronos hatások irányítják. Az MO számítások alapján a reakció egy inverz elektronszükségletű Diels-Alder cikloaddíció. A gyakorlatban tapasztalt szelektivitás azonban a pályakoefficiensek és a szimmetria alapján nem értelmezhető, azaz az általunk vizsgált reakció mind a teljes rendszer, mind pedig a modellvegyület esetén sérti a Houk-szabályt. A valóságban képződő és a TS számítások által is jósolt átmeneti állapotot megvizsgálva egy nem elhanyagolható erősségű másodlagos kölcsönhatásra utaló jeleket találtunk több HOMO pályában, mely a -COOMe karbonil oxigénje és a benzil -CH₂- egyik hidrogénje között alakul ki. Ez a kölcsönhatás stabilizálhatja a megfelelő átmeneti állapotot. Az eredmények jól példázzák a másodlagos kölcsönhatások fontosságát és a HOMO-LUMO kölcsönhatások alkalmazhatóságának korlátait.

A polién makrolidok fontos szerepet játszanak a gombás fertőzések gyógyszeres kezelésében. A makrolid láncban megtalálható (*E*)-konfigurációjú kettős kötések következtében a gyűrű bot alakot vesz fel, ami feltételezhetően fontos szerepet játszik a szterinekhez való kötődésben és a gombaellenes hatás kifejtésében. Vizsgálatainkhoz két makrolid antibiotikumot, a flavofungint és a natamicint választottuk ki, s ezeknek egy aza-dienofillel adott Diels-Alder cikloaddícióját és a keletkező adduktok konformációra és gombaellenes aktivitásra gyakorolt hatását vizsgáltuk.

Az irodalomban csak néhány példát találunk poliéneken végzett Diels-Alder reakciókra. Ilyenkor az adott vegyületeket gyakorlatilag szubsztituált diéneknak tekinthetjük, ahol a regio- és sztereoselektivitás a szubsztituensek függvénye. Az egyik legmegalapozottabb elméleti munkát Turner és munkatársai végezték, akik azt találták, hogy a dienofil mindig a polién szélső

dién egységével reagál. Nem találtunk azonban olyan esetre példát, ahol a vizsgált polién egy gyűrű része lenne.

Mind a natamicin, mind pedig a flavofungin a 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-dionnal végrehajtott cikloaddíciós reakcióban egyetlen terméket eredményezett, a keletkezett termékek *Candida* törzsön mért antifungális aktivitása pedig elmaradt a kiindulási vegyületekéhez képest, s ez a különbség főként natamicin esetén volt jelentős.

Magas hőmérsékletű dinamikai számításokat, optimálásokat, TS- és MO számításokat végeztünk a flavofunginon, polién karbonsavakon (a flavofungin elméleti modelljein), a natamicin egy elméleti modelljén és a natamicin-PTAD addukton. A dinamikai számítások és az optimálások kimutatták, hogy a gyűrűk flexibilitása lehetővé teszi mindkét makrolid esetén valamennyi ciszoid konformáció létrejöttét. A TS számítások alapján a natamicin modell esetén valamennyi alkalmazott módszerrel a kísérleteknek megfelelő termékhez vezető átmeneti állapot energiája adódott a legalacsonyabbnak annak ellenére, hogy a nagy térkitöltésű cukrot egy OMe csoporttal helyettesítettük. Polién karbonsavak esetén szintén a kísérletekkel egyező eredményt kaptunk. Ezek alapján mindkét esetben főként elektronos természetűnek gondoljuk a tapasztalt regio szelektivitást. Ezzel szemben a flavofungin esetén módszerfüggést tapasztaltunk. Bár a molekula mérete, flexibilitása és az oldószer elhanyagolása is közrejátszhat a tapasztaltakban, a polién rész legalább HF szinten történő számítása elégségesnek bizonyult ahhoz, hogy a kísérletekkel azonos eredményre jussunk. A natamicin-PTAD addukton végzett dinamikai számításokból kiderül, hogy az átmeneti állapot-szerű termék feltételezhetően rövid időn belül egy jóval kedvezőbb energiájú konformációt vesz fel, melyet két hidrogén híd stabilizál, s ez a konformáció már nem bot alakú, ami magyarázatot adhat a biológiai hatás nagyfokú csökkenésére.

5.1 SUMMARY

Partial hydrogenolysis of cyclic acetals is very important in synthetic carbohydrate chemistry, facilitating selective protection of polyol systems. Good examples are the 4,6-*O*-benzylidene acetals of hexopyranosides, which can be opened selectively under specific conditions from both sides yielding 4-*O*- or 6-*O*-ethers. Reagents applied for reductive opening usually consist of an electrophile (a Lewis or a protic acid) and a hydride donor. Mixtures of lithium aluminium hydride (LAH) and AlCl₃ are widely used for this purpose, since in an equilibrium reaction various alanes can form, depending on the ratio of LAH and AlCl₃, differing in their acidity and hydride-donating ability. Very few kinetic experiments and theoretical work can be found in the literature, however, for the ring opening of cyclic acetal derivatives, and these papers deal mainly with benzylidene acetals and borane reagents.

Reductive opening of methyl 2,3-*O*-diphenylmethylene- α -L-rhamnopyranoside derivatives was studied by Hajkó et al. applying LAH and AlCl₃ in a 1 : 1 ratio (i.e. chloroalane) in Et₂O/CH₂Cl₂ 1 : 1. While at the 4-unsubstituted derivative only the 2-*O*-diphenylmethyl product was formed, at the 4-OMe or the 4-deoxy cases the reaction resulted in a mixture of 2-*O*- and 3-*O*-diphenylmethyl ethers, where the latter ones were the major products. In the 4-unsubstituted case a schematic reaction mechanism was proposed in which first a 4-*O*-chloroalane derivative forms, followed by the opening of the dioxolane ring, and finally this compound is hydrolyzed by addition of water.

Based on the quantum chemical calculations, a modified reaction mechanism was proposed for the dioxolane ring opening. We found that the aluminium spontaneously coordinates to the O3 atom forming a strong, almost fully developed single bond, which leads to weakening of the O3-C_{acetalic} bond. There follows a single step reaction which is, however, rather asynchronous. First the C-O bond practically vanishes, and only then begins the C-H bond

formation. Zero point corrected activation energies were found to be around 125-130 kJ/mol with DFT methods, consistently, while HF, MP2 and ONIOM calculations resulted in somewhat higher transition state energies.

In order to further support the theoretical results, we have performed kinetic measurements to determine the thermodynamic parameters of the reaction experimentally. The reaction between methyl 2,3-*O*-diphenylmethylene- α -L-rhamnopyranoside, LAH and AlCl₃ was carried out at different temperatures. Rate constants and activation free energy have been determined supposing first order kinetics. The latter was found to be not greater than ca. 100 kJ/mol.

In this experiment, however, the reaction steps from the full reaction can not be separated, i.e. it includes the reaction of alkoxy-aluminium hydride with AlCl₃, the multiple equilibrium reaction between the excess of LAH and AlCl₃, the theoretically calculated reaction and the hydrolysis of the acetal ring resulting in the unprotected methyl α -L-rhamnopyranoside.

Nevertheless, one of the main reasons of the discrepancy probably resides in the fact that no solvent molecules were included in the theoretical calculations. In solvent phase the polar solvent molecules with non-bonding electron pairs can solvate more effectively the transition state than the reactant due to the increased hard character of aluminium at transition state geometry compared to the reactant geometry. This more prevalent solvation effect results in both decreased activation energy and loss of entropy at transition state compared to the hypothetical gas phase reaction. Another important reason can be that the previously calculated rate limiting reaction is strongly asynchronous, since the C-O bond breaking precedes the C-H bond formation and the transition state corresponds dominantly to a hydride anion transfer. For such systems the contribution of tunneling effect is usually non negligible.

Further calculations on methyl 2,3-*O*-diphenylmethylene- α -L-rhamnopyranoside derivatives and other 2,3-*O*-acetal derivatives have shown,

that previously proposed electronic effects may play little role in the regioselectivity of partial hydrogenolysis of dioxolane type 2,3-*O*-acetal systems.

Recently the 9-anthraldehyde acetal as a new protecting group was proposed by Ellervik reporting the synthesis of (9'-anthracenyl)methylene acetals in an acetal exchange reaction. The anthraldehyde acetals can be cleaved under reductive conditions to give 6-*O*-(9'-anthracenyl)methyl ethers, and can be selectively removed in the presence of benzylidene acetals. Due to the good crystalline properties and strong absorbance and fluorescence the (9'-anthracenyl)methylene acetal and (9'-anthracenyl)methyl ether may become useful as new protecting groups. These results prompted us to do further investigations on this novel protecting group.

It has been known since the 1930s that 4,6-*O*-benzylidene acetals of glucose can be catalytically reduced into the corresponding 4,6-diols. However, catalytic hydrogenation of a 4,6-*O*-(9'-anthracenyl)methylene acetal derivative of glucose surprisingly did not affect the acetalic center, but affected the anthracenyl ring resulting in a 4,6-*O*-(9',10'-dihydro-9'-anthracenyl)methylene residue which was stable under hydrogen atmosphere in the presence of Pd catalyst for as long as five days. The structure of the forming methyl 4,6-*O*-(9',10'-dihydro-9'-anthracenyl)methylene-2,3-di-*O*-methyl- α -D-glucopyranoside was determined not only with NMR spectroscopy and X-ray crystallography, but also with high temperature molecular dynamics and DFT optimizations in order to investigate the low energy conformations of the new protecting group.

First, a simple aldehyde was chosen as a model compound for the computational studies. Constant temperature molecular dynamics simulation has been carried out at 1200 K on the partially hydrogenated 9,10-dihydro-9-anthraldehyde in order to explore the low energy regions of the conformational energy (hyper) surface. Every snapshot taken during the dynamics was minimized applying the GAFF empirical force field. Geometries obtained this way were clustered upon energy and RMSD, and the lowest energy member of

each cluster was further optimized at DFT level. We found, that the axial position of the aldehyde group is substantially more preferable than the equatorial one.

Same computational protocol was applied for the methyl 4,6-*O*-(9',10'-dihydro-9'-anthracenyl)methylene-2,3-di-*O*-methyl- α -D-glucopyranoside. Not surprisingly, the partially hydrogenated anthracenylmethylene group favors the equatorial position to the sugar ring. On the other hand, acetalic C became axial to C-9' as it was expected, based on the conformational analysis of the model compound. The structure of 4,6-*O*-(9',10'-dihydro-9'-anthracenyl)methylene derivative determined by X-ray measurements corresponds perfectly to one of the computed structures, which is predicted as the most stable structure by GAFF and showed one of the considerably populated one suggested by B3LYP/6-31G(d) method.

The computational studies showed that more than one local energy minimum with non-negligible population exist which correspond to axial acetalic orientations and they are substantially more stable than the equatorial ones. It means that although the X-ray experiment shows the global minimum in a solid phase, in solution the existence of other axial conformation also might have contribution to the observed properties. Another consequence of the axial acetal conformation and the roof-type shape of the hydrogenated anthracenyl group is the loss of tight fit to the surface of catalysator and this way the loss of full hydrogenation.

Pericosines A-E are natural compounds isolated from the fungus *Periconia byssoides* found in the gastrointestinal tract of the sea hare *Aplysia kurodai*. Pericosines display *in vitro* antitumor activity, and pericosine A was shown to have *in vivo* antitumor activity, as well.

Starting from methyl gallate a tricyclic pericosine analogue was planned to synthesize, where the key step was a highly regio- and diastereoselective Diels-Alder reaction. Our dienophile has an electron releasing substituent,

therefore an inverse electron demand Diels-Alder reaction could be suspected, but the presence of both electron releasing and electron withdrawing substituents of the diene prompted us for a theoretical study of this reaction. For this reason we carried out various TS and MO calculations at HF and B3LYP levels.

Upon examination of the possible transition states we found that the lowest energy belongs to the TS leading to the only product isolated from the Diels-Alder reaction. Using model reactants (i.e., replacing the phenyl and benzyl groups by hydrogen atoms, this way distinguishing between the steric and electronic effects) gave the same result. It suggests a strong electronic contribution to the observed selectivity. The HOMO and LUMO orbital energies, orbital shapes, and the coefficients of the atomic orbital contributions to the HOMO and LUMO at the diene and dienophile were calculated. The cycloaddition turned out to be an inverse electron demand reaction. Regarding the coefficients of the atomic orbitals, the computationally predicted and experimentally observed products do not match, so the reaction violates the Houk rule. Examining the TS geometry, a non-negligible secondary interaction was obtained between the carbonyl oxygen of -COOMe and a H atom of the benzyl -CH₂- group, which stabilizes the TS and it becomes the most favorable one even if it violates the Houk rule. These facts clearly show the qualitative-only features of the HOMO-LUMO interactions and the importance of the secondary interactions.

Polyene macrolide antibiotics are important therapeutics for the treatment of fungal infections. Their structure consists of four to eight conjugated carbon-carbon double bonds with (*E*)-configuration. This structural unit results in the rod-shaped form of these molecules. This conformation probably plays an important role in binding to fungal sterol molecules resulting in the antifungal action of these antibiotics. Two representatives of the polyene macrolide antibiotic family, natamycin and flavofungin, were chosen to study a Diels-Alder reaction on their polyenic moiety, as well as the influence of the

newly formed pyridazine ring annelation on the conformation of the macrocycle and on the antifungal activity.

Only a few examples have been published on Diels-Alder reactions where the reacting diene is part of a polyene. In these cases the polyene can be regarded as a substituted diene for which the regio- and/or stereoselectivity is determined by its substituents (e.g., the remainder of the polyene). A detailed experimental and theoretical analysis of DA reactions of this type was reported by Turner et al. They found that the dienophile always reacts with the outermost diene unit of the polyene, and the theoretical calculations carried out for a model compound supported their findings. They also found that a simple model based on the frontier molecular orbital coefficients for the prediction of regioselectivity of DA reactions was not always applicable for such systems. No examples have been found, however, in the literature where geometrical constraints exist for the polyene, for example, when a linear polyene is assembled in a cyclic compound as in the case of polyene macrolide antibiotics.

Diels-Alder reaction of both natamycin and flavofungin with 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione led to a single product, respectively, and these products showed highly decreased antifungal activity against *Candida* strains, especially in the case of natamycin.

High-temperature molecular dynamics, optimizations, TS calculations and FMO analysis were carried out on flavofungin, polyenoic acids (theoretical models of flavofungin), a theoretical model of natamycin and its adduct at different levels of theory. Dynamics and optimizations demonstrated that despite the cyclic structures of flavofungin and natamycin, the flexibility of these molecules allows the presence of the cisoid conformation at any position of the polyene unit of the macrocycles. In the case of the natamycin theoretical model, all the applied quantum chemical methods supported the same regioselectivity preference in perfect agreement with the experimental findings despite the missing bulky sugar group. The applied semiempirical and *ab initio* quantum chemical calculations on polyenoic acids also predict a product in agreement

with the experiments. From these facts we favor a mainly electronic nature of the observed DA regioselectivity. In contrast, carrying out theoretical calculations on flavofungin itself shows a somewhat different picture since in this case the predicted regioselectivity showed method dependency. However, applying the *ab initio* HF/6-31G method as an ‘intermediate’ level of theory for the polyenoic acid part in ONIOM calculations was sufficient to predict the experimentally observed regioselectivity. In the case of natamycin the theoretical calculations demonstrated that the rod-shaped conformation of the antibiotic was deformed as a consequence of the DA reaction, leading to a more compact geometry. The elongated shape is probably necessary for a sterol complex formation, which might explain the loss of the antifungal activity of natamycin adduct compared to the parent compound.

6. IRODALOMJEGYZÉK

-
- ¹ A. Varki: Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct, *Glycobiology*, **1993**, 3, 97-130.
- ² L. Stryer: Biochemistry, 3rd Edition, W.H. Freeman and Company, New York, **1988**.
- ³ T. Gunda, F. Sztaricskai: A gyógyszerészeti kémia alapjai III., Debreceni Egyetem, Debrecen, **2007**.
- ⁴ L. Gergely: Orvosi mikrobiológia, 2nd Edition, Alliter Kiadói és Oktatásfejlesztő Alapítvány, Budapest, **2003**.
- ⁵ A.R. Leach: Molecular Modelling: Principles and Applications, 2nd Edition, Pearson Education, Harlow, **2001**.
- ⁶ P.J. Kocięński: Protecting Groups, 3rd Edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2004**.
- ⁷ A. Lipták, A. Borbás, I. Bajza: Protecting Group Manipulations in Carbohydrate Synthesis, in: Comprehensive Glycoscience I-IV. Eds. H. Kamerling, G.J. Boons, Y. Lee, A. Suzuki, N. Taniguchi, A.G.J. Voragen, Elsevier, Amsterdam, **2007**, 203-259.
- ⁸ R.V. Stick: Carbohydrates: The Sweet Molecules of Life, Academic Press, London, **2001**.
- ⁹ K. Matsuoka, S. Nishimura, Y.C. Lee: Synthesis of bi-fluorescence-labeled lactoside: A substrate for continual assay of ceramide glycanase, *Tetrahedron Asymm.*, **1994**, 5, 2335-2338.
- ¹⁰ E. Fischer: Über die Glucoside der Alkohole, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, 26, 2400-2412.
- ¹¹ D.M. Clode: Carbohydrate cyclic acetal formation and migration, *Chem. Rev.*, **1979**, 79, 491-513.
- ¹² A. Lipták, P. Fügedi, P. Nánási: A simple method for the synthesis of benzyl 4-*O*-benzylhexopyranosides, *Carbohydr. Res.*, **1979**, 68, 151-154.
- ¹³ A. Lipták, J. Imre, J. Harangi, P. Nánási, A. Neszmélyi: Chemo-, stereo- and regioselective hydrogenolysis of carbohydrate benzylidene acetals. Synthesis of benzyl ethers of benzyl α -D-, methyl β -D-mannopyranosides and benzyl α -D-rhamnopyranoside by ring cleavage of benzylidene derivatives with the $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ reagent, *Tetrahedron*, **1982**, 38, 3721-3727.
- ¹⁴ M. Ek, P.J. Garegg, H. Hultberg, S. Oscarson: Reductive Ring Openings of Carbohydrate Benzylidene Acetals Using Borane-Trimethylamine and Aluminium-Chloride - Regioselectivity and Solvent Dependence, *J. Carbohydr. Chem.*, **1983**, 2, 305-311.
- ¹⁵ M. Oikawa, W.C. Liu, Y. Nakai, S. Koshida, K. Fukase, S. Kusumoto: Regioselective Reductive Opening of 4,6-*O*-Benzylidene Acetals of Glucose or Glucosamine Derivatives by $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{NH} - \text{BF}_3\text{OEt}_2$, *Synlett*, **1996**, 1996, 1179-1180.
- ¹⁶ S.D. Debenham, E.J. Toone: Regioselective reduction of 4,6-*O*-benzylidenes using triethylsilane and $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, *Tetrahedron Asymm.*, **2000**, 11, 385-387.
- ¹⁷ S. Watanabe, T. Sueyoshi, M. Ichihara, C. Uehara, M. Iwamura: Reductive ring opening of *O*-nitrobenzylidene acetals of monosaccharides: Synthesis and photolysis of some photolabile sugars, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 255-257.

-
- ¹⁸ J.M. Hernández-Torres, J. Achkar, A. Wei: Temperature-controlled regioselectivity in the reductive cleavage of p-methoxybenzylidene acetals, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7206-7211.
- ¹⁹ L. Jiang, T.H. Chan: Borane/Bu₂BOTf: A mild reagent for the regioselective reductive ring opening of benzylidene acetals in carbohydrates, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 355-358.
- ²⁰ M.P. DeNinno, J.B. Etienne, K.C. Duplantier: A method for the selective reduction of carbohydrate 4,6-*O*-benzylidene acetals, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 669-672.
- ²¹ R. Johansson, B. Samuelsson: Regioselective reductive ring opening of 4-methoxybenzylidene acetals of hexopyranosides. Access to a novel protective group strategy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 201-202.
- ²² N.L. Pohl, L.L. Kiessling: Para-Chlorobenzyl protecting groups as stabilizers of the glycosidic linkage: Synthesis of the 3-*O*-Sulfated lewis X trisaccharide, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6985-6988.
- ²³ P.J. Garegg, H. Hultberg, S. Wallin: A novel, reductive ring-opening of carbohydrate benzylidene acetals, *Carbohydr. Res.*, **1982**, *108*, 97-101.
- ²⁴ C.C. Wang, S.Y. Luo, C.R. Shie, S.C. Hung: Metal trifluoromethanesulfonate-catalyzed regioselective borane-reductive ring opening of benzylidene acetals: A concise synthesis of 1,4-dideoxy-1,4-imino-L-xylitol, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 847-849.
- ²⁵ M. Ghosh, R.G. Dulina, R. Kakarla, M.J. Sofia: Efficient synthesis of a stereochemically defined carbohydrate scaffold: Carboxymethyl 2-acetamido-6-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy- α -D-glucopyranoside, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8387-8390.
- ²⁶ Y. Guindon, Y. Girard, S. Berthiaume, V. Gorys, R. Lemieux, C. Yoakim: Dialkyl and Diaryl Boron Halides: Reductive Opening of Benzylidene Acetals, *Can. J. Chem.*, **1990**, *68*, 897-902.
- ²⁷ P. Bourhis, F. Machetto, P. Duchaussoy, J.P. Héroult, J.M. Mallet, J.M. Herbert, M. Petitou, P. Sinay: Synthesis and anti-thrombin activity of a hexasaccharide corresponding to the binding site of dermatan sulfate to heparin cofactor II, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 2843-2846.
- ²⁸ A. Lipták, I. Jodál, P. Nánási: Stereoselective ring-cleavage of 3-*O*-benzyl- and 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidenehexopyranoside derivatives with the LiAlH₄-AlCl₃ reagent, *Carbohydr. Res.*, **1975**, *44*, 1-11.
- ²⁹ T.W. Greene, P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, John Wiley & Sons, New York, **1991**.
- ³⁰ A. Lipták, L. Szabó, J. Harangi: Synthesis of methyl 1-thio-L-rhamnopyranoside derivatives, *J. Carbohydr. Chem.*, **1988**, *7*, 687-699.
- ³¹ A.N. de Belder: Cyclic Acetals of the Aldoses and Aldosides, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1965**, *20*, 219-302.
- ³² U. Ellervik: 9-Anthraldehyde acetals as protecting groups, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2279-2281.
- ³³ E.C. Ashby, J. Prather: The Composition of "Mixed Hydride" Reagents. A Study of the Schlesinger Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 729-733.
- ³⁴ E.C. Ashby, B. Cooke: The mechanism of mixed hydride reductions. Effects of reagent composition, nature of halogen, and solvating ligand on the mechanism of epoxide reduction, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1625-1630.
- ³⁵ A. Borbás: Dioxolán típusú difenil-metilén acetálok kialakítása és hidrogenolízise. A *Mycobacterium leprae* immunodetermináns sejtfelszíni triszacharidjának szintézise, doktori (PhD) értekezés, Debrecen, **1997**.

-
- ³⁶ A. Borbás, A. Lipták: A new approach to the chemical synthesis of the trisaccharide, and the terminal di- and mono-saccharide units of the major, serologically active glycolipid from *Mycobacterium leprae*, *Carbohydr. Res.*, **1993**, *241*, 99-116.
- ³⁷ J. Hajkó, A. Borbás, G. Szabovik, M. Kajtár-Peredy, A. Lipták: Synthesis and hydrogenolysis of dioxolane-type diphenylmethylene and fluoren-9-ylidene carbohydrate acetals containing a neighbouring substituted hydroxyl function, *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, *16*, 1123-1144.
- ³⁸ R.B. Woodward: Struktur und Biogenese der Makrolide, eine neue Klasse von Naturstoffen, *Angew. Chem.*, **1957**, *69*, 50-58.
- ³⁹ R. Bognár, F. Sztaricskai: Fontosabb antibiotikumok kémiája, Tankönyvkiadó, Budapest, **1970**.
- ⁴⁰ R. Bognár, F. Sztaricskai: Antibiotikumok szerkezetkutatása, Polién-makrolidok, *Magyar Kémikusok Lapja*, **1975**, *30*, 360-374.
- ⁴¹ <http://de.wikipedia.org/wiki/Natamycin>
- ⁴² J. Uri, I. Békési: Flavofungin, a new crystalline antifungal antibiotic: origin and biological properties, *Nature*, **1958**, *181*, 908-909.
- ⁴³ R. Bognár, B.O. Brown, W.J. Lockley, S. Makleit, T.P. Toube, B.C. Weedon, K. Zsupán: The structure of flavofungin, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *7*, 471-474.
- ⁴⁴ R. Bognár, K. Zsupán, S. Makleit, B.O. Brown, W.J. Lockley, T.P. Toube, B.C. Weedon: Flavofungin: a mixture of 13,15,17,19,21,23,25,27-octahydroxy-31-isopropyl-14-methyl- and 13,15,17,19,21,23,25,27-octahydroxy-14-methyl-31-s-butyl-hentriaconta-2,4,6,8,10,28-hexaen-31-olide, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, **1972**, *14*, 1848-1856.
- ⁴⁵ T. Yamada, M. Iritani, H. Ohishi, K. Tanaka, M. Doi, K. Minoura, A. Numata: Pericosines, antitumour metabolites from the sea hare-derived fungus *Periconia byssoides*. Structures and biological activities, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 3979-3986.
- ⁴⁶ A. Numata, M. Iritani, T. Yamada, K. Minoura, E. Matsumura, T. Yamori, T. Tsuruo: Novel antitumour metabolites produced by a fungal strain from a sea hare, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8215- 8218.
- ⁴⁷ Y. Usami, I. Takaoka, H. Ichikawa, Y. Horibe, T. Tomiyama, M. Otsuka, Y. Imanishi, M. Arimoto: First total synthesis of antitumor natural product (+)- and (-)-pericosine A: Determination of absolute stereo structure, *J. Org. Chem.*, **2007**, *68*, 6127-6134.
- ⁴⁸ Y. Usami, K. Mizuki, H. Ichikawa, M. Arimoto: Determination of the absolute configuration of the cytotoxic natural product pericosine D, *Tetrahedron Asymm.*, **2008**, *19*, 1460-1463.
- ⁴⁹ T.J. Donohoe, K. Blades, M. Helliwell, M.J. Warning, N.J. Newcombe: The synthesis of (+)-pericosine B, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8755-8758.
- ⁵⁰ Y. Usami, Y. Horibe, I. Takaoka, H. Ichikawa, M. Arimoto: First total synthesis of (-)-pericosine A from (-)-shikimic acid: Structure revision and determination of the absolute configuration of antitumor natural product pericosine A, *Synlett*, **2006**, 1598-1600.
- ⁵¹ O. Diels, K. Alder: Synthesen in der hydroaromatischen Reihe, *Liebigs Ann. Chem.*, **1928**, *460*, 98-122.
- ⁵² S. Antus, P. Mátyus: Szerves kémia II., Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, **2005**.
- ⁵³ R.B. Woodward, R. Hoffmann: Stereochemistry of Electrocyclic Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 395-397.
- ⁵⁴ R.B. Woodward, R. Hoffmann: Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie, *Angew. Chem.*, **1969**, *81*, 797-869

-
- ⁵⁵ K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu: A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons, *J. Chem. Phys.*, **1952**, *20*, 722-725.
- ⁵⁶ K. Fukui: Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions, *Science*, **1982**, *218*, 747-754.
- ⁵⁷ <http://www.tankonyvtar.hu/kemia/szerves-kemia-diels-080906>
- ⁵⁸ K.N. Houk: Generalized Frontier Orbitals of Alkenes and Dienes: Regioselectivity in Diels-Alder Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4092-4094.
- ⁵⁹ C.I. Turner, M.N. Paddon-Row, A.C. Willis, M.S. Sherburn: Double Diels-Alder reactions of linear conjugated tetraenes, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1154-1163.
- ⁶⁰ S. Yamada, K. Hamano, M. Shimizu, H. Ichikawa: Reaction of vitamin A with 1,2,4-triazoline-3,5-diones, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2379-2382.
- ⁶¹ K.H. Pfoertner: Reaktionen von Tetracyanoäthylen mit Polyenen, *Helv. Chim. Acta*, **1975**, *58*, 833-839.
- ⁶² J.B. Foresman, A. Frisch: Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, 2nd Edition, Gaussian Inc., Pittsburgh, **1996**.
- ⁶³ T. Veszprémi, M. Fehér: A kvantumkémia alapjai és alkalmazása, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, **2002**.
- ⁶⁴ A. Szabó, N.S. Ostlund: Modern Quantum Chemistry, Dover Publishing, New York, **1996**.
- ⁶⁵ I.N. Levine: Quantum Chemistry, 4th Edition, Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, **1991**.
- ⁶⁶ A. Császár: Számítógépes kémia jegyzet, **2007**, http://theop11.chem.elte.hu/main_index_files/csaszar_downloads.htm
- ⁶⁷ P. Hohenberg, W. Kohn: Inhomogeneous electron gas, *Phys. Rev.*, **1964**, *136*, B864-871.
- ⁶⁸ W. Kohn, L. J. Sham: Self-consistent equations including exchange and correlation effects, *Phys. Rev.*, **1965**, *140*, A1133-1138.
- ⁶⁹ A.D. Becke: Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Phys. Rev. A*, **1988**, *38*, 3098-3100.
- ⁷⁰ C. Lee, W. Yang, R.G. Parr: Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785-789.
- ⁷¹ S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair: Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis, *Can. J. Phys.*, **1980**, *58*, 1200-1211.
- ⁷² T. Vreven, K.S. Byun, I. Komáromi, S. Dapprich, J.A. Montgomery, K. Morokuma, M.J. Frisch: Combining quantum mechanics methods with molecular mechanics methods in ONIOM, *J. Chem. Theory Comput.*, **2006**, *2*, 815-826.
- ⁷³ M.J. Field, P.A. Bash, M. Karplus: A Combined Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Potential for Molecular Dynamics Simulations, *J. Comput. Chem.*, **1990**, *11*, 700-733.
- ⁷⁴ H.M. Senn, W. Thiel: QM/MM Methods for Biomolecular Systems, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 1198-1229.
- ⁷⁵ M. Svensson, S. Humbel, R.D.J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma: ONIOM: A multilayered integrated MO + MM method for geometry optimizations and single point energy predictions. A test for Diels-Alder reactions and Pt(P(t-Bu)₃)₂ + H₂ oxidative addition, *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 19357-19363.
- ⁷⁶ S. Dapprich, I. Komáromi, K.S. Byun, K. Morokuma, M.J. Frisch: A new ONIOM implementation in Gaussian98. Part I. The calculation of energies, gradients, vibrational

-
- frequencies and electric field derivatives, *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, **1999**, 461-462, 1-21.
- ⁷⁷ F. Maseras, K. Morokuma: IMOMM - a New Integrated Ab-Initio Plus Molecular Mechanics Geometry Optimization Scheme of Equilibrium Structures and Transition-States, *J. Comput. Chem.*, **1995**, 16, 1170-1179.
- ⁷⁸ S. Humbel, S. Sieber, K. Morokuma: The IMOMO method: Integration of different levels of molecular orbital approximations for geometry optimization of large systems: Test for n-butane conformation and S_N2 reaction: RCl+Cl⁻, *J. Chem. Phys.*, **1996**, 105, 1959-1967.
- ⁷⁹ R. Johnsson, R. Cukalevski, F. Dragen, D. Ivanisevic, I. Johansson, L. Petersson, E.E. Wettergren, K.B. Yam, B. Yang, U. Ellervik: Reductive openings of benzyldene acetals. Kinetic studies of borane and alane activation by Lewis acids, *Carbohydr. Res.*, **2008**, 343, 2997-3000.
- ⁸⁰ R. Johnsson, M. Ohlin, U. Ellervik: Reductive openings of benzyldene acetals revisited: A mechanistic scheme for regio- and stereoselectivity, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 8003-8011.
- ⁸¹ R. Johnsson, D. Olsson, U. Ellervik: Reductive openings of acetals: Explanation of regioselectivity in borane reductions by mechanistic studies, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 5226-5232.
- ⁸² A. Mándi, I. Komáromi, A. Borbás, D. Szikra, I.P. Nagy, A. Lipták, S. Antus: Quantum chemical studies on the partial hydrogenolysis of methyl 2,3-O-diphenylmethylene- α -L-rhamnopyranoside, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 1256-1259.
- ⁸³ R.G. Pearson: Hard and soft acids and bases, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3533-3539.
- ⁸⁴ I. Komáromi, J.M.J. Tronchet: Quantum chemical reaction path and transition state for a model cope (and reverse cope) elimination, *J. Phys. Chem. A*, **1997**, 101, 3554-3560.
- ⁸⁵ H.A. Davis, R.K. Brown: The Number of Hydride Ions in AlH₂Cl Available for Hydrogenolysis of 1,3-Dioxolanes, *Can. J. Chem.*, **1971**, 49, 2166-2168.
- ⁸⁶ R. Brückner: Reaktionsmechanismen, p.515, Spektrum Akad. Verl., Heidelberg, **1996**.
- ⁸⁷ I.S. Ufimtsev, T.J. Martinez: Quantum Chemistry on Graphical Processing Units. 3. Analytical Energy Gradients and First Principles Molecular Dynamics, *J. Chem. Theory Comput.*, **2009**, 5, 2619-2628.
- ⁸⁸ D. Szikra, A. Mándi, A. Borbás, I.P. Nagy, I. Komáromi, A. Kiss-Szikszai, M. Herczeg, S. Antus: A kinetic study on the reductive opening of methyl 2,3-O-diphenylmethylene- α -L-rhamnopyranoside, *Carbohydr. Res.*, **2011**, doi: 10.1016/j.carres.2011.04.041.
- ⁸⁹ H. Eyring: The Activated Complex in Chemical Reactions, *J. Chem. Phys.*, **1935**, 3, 107-115.
- ⁹⁰ M.G. Evans, M. Polányi: Some applications of the transition state method to the calculation of reaction velocities, especially in solution, *Trans. Faraday Soc.*, **1935**, 31: 875-894.
- ⁹¹ M. Herczeg, A. Borbás: Még nem publikált eredmények.
- ⁹² H. Kuhn, H.D. Försterling: Principles of Physical Chemistry, John Wiley & Sons, Chicester, **2000**, 687-689.
- ⁹³ Zs. Jakab, A. Mándi, A. Borbás, A. Bényei, I. Komáromi, L. Lázár, S. Antus, A. Lipták: Synthesis, regioselective hydrogenolysis, partial hydrogenation and conformational study of dioxane and dioxolane type (9'-anthracenyl)methylene acetals of sugars, *Carbohydr. Res.*, **2009**, 344, 2444-2453.

-
- ⁹⁴ J. Rigaudy, P. Tardieu: Sur l'hydrogénation de l'antraldéhyde-9, *Comp. Rend. Acad. Sci. Paris*, **1956**, 242, 2730-2733.
- ⁹⁵ Zs. Fejes, A. Mándi, I. Komáromi, A. Béneyei, L. Naesens, F. Fenyvesi, L. Szilágyi, P. Herczegh: Synthesis of a pericosine analogue with bicyclo[2.2.2]octene skeleton, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 8171-8175.
- ⁹⁶ I. Mayer: Charge, bond order and valence in the *ab initio* SCF theory, *Chem. Phys. Lett.*, **1983**, 97, 270-274.
- ⁹⁷ Zs. Fejes, A. Mándi, I. Komáromi, L. Majoros, Gy. Batta, P. Herczegh: A synthetic and in silico study on the highly regioselective Diels-Alder reaction of the polyenic antifungal antibiotics natamycin and flavofungin, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 4968-4971.
- ⁹⁸ L. Szilágyi, P. Sándor: Complete assignments of the ¹H and ¹³C NMR spectra of the macrolide antibiotic flavofungin; intramolecular hydrogen bonding and conformation, *Magn. Reson. Chem.*, **1990**, 28, 963-972.
- ⁹⁹ L. Volpon, J.M. Lancelin: Solution NMR structure of five representative glycosylated polyene macrolide antibiotics with a sterol-dependent antifungal activity, *Eur. J. Biochem.*, **2002**, 269, 4533-4541.
- ¹⁰⁰ M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, Jr. J.A. Montgomery, T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, Gaussian 03, Revision C.02. **2004**, Gaussian Inc., Wallingford CT.
- ¹⁰¹ D.A. Case, T.A. Darden, T.E. Cheatham, III, C.L. Simmerling, J. Wang, R.E. Duke, R. Luo, M. Crowley, R.C. Walker, W. Zhang, K.M. Merz, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossváry, K.F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, X. Wu, S.R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, L. Yang, C. Tan, J. Mongan, V. Hornak, G. Cui, D.H. Mathews, M.G. Seetin, C. Sagui, V. Babin, and P.A. Kollman, AMBER 10, **2008**, University of California, San Francisco.
- ¹⁰² J.P.P. Stewart, MOPAC 2007, **2007**, Stewart Computational Chemistry (SCC), Paddington Circle Colorado Springs, CO 80921, USA.
- ¹⁰³ MacroModel 8.5, Schrödinger LLC, **2006**, <http://www.schrodinger.com/Products/macromodel.html>.
- ¹⁰⁴ U. Varetto, MOLEKEL 5.4., **2009**, Swiss National Supercomputing Centre: Manno, Switzerland.
- ¹⁰⁵ W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten: VMD: Visual molecular dynamics, *J. Mol. Graph.*, **1996**, 14, 33-38.
- ¹⁰⁶ M.A. Thompson, ArgusLab 4.0.1, Planaria Software, Seattle, WA; <http://www.arguslab.com>

¹⁰⁷ E.F. Pettersen, T.D. Goddard, C.C. Huang, G.S. Couch, D.M. Greenblatt, E.C. Meng, T.E. Ferrin: UCSF Chimera - A visualization system for exploratory research and analysis, *J. Comput. Chem.*, **2004**, *25*, 1605-1612.

¹⁰⁸ <http://www.dplot.com/index.htm>

¹⁰⁹ <http://plasma-gate.weizmann.ac.il/Grace/>

¹¹⁰ A. Borbás, J. Hajkó, M. Kajtár-Peredy, A. Lipták: Hydrogenolysis of dioxolane-type diphenylmethylenes acetals by AlClH_2 to axial diphenylmethyl ethers, *J. Carbohydr. Chem.*, **1993**, *12*, 191-200.

¹¹¹ D. Crich, M. Li: Block Synthesis of Tetra- and Hexasaccharides (β -D-glycero-D-manno-Hepp-(1 \rightarrow 4)- α -L-Rhap-(1 \rightarrow 3)- β -D-glycero-D-manno-Hepp-(1n- α -L-Rhap-OMe (n = 1 and 2) Corresponding to Multiple Repeat Units of the Glycan from the Surface-Layer Glycoprotein from *Bacillus thermoaerophilus*, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7003-7010.

¹¹² L. Di Donna, A. Napoli, C. Siciliano, G. Sindora: A simple procedure for the development of acid-labile protecting groups on position 2 and 3 of methyl α -D-glucopyranoside, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1013-1014.

7. FÜGGELÉK

7.1 Publikációk jegyzéke

7.1.1 A dolgozat témakörében megjelent közlemények jegyzéke

1. Zsolt Fejes, Attila Mándi, István Komáromi, Attila Bényei, Lieve Naesens, Ferenc Fenyvesi, László Szilágyi, Pál Herczegh: Synthesis of a pericosine analogue with bicyclo[2.2.2]octene skeleton, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8171-8175.
2. Zsolt Jakab, Attila Mándi, Anikó Borbás, Attila Bényei, István Komáromi, László Lázár, Sándor Antus, András Lipták: Synthesis, regioselective hydrogenolysis, partial hydrogenation and conformational study of dioxane and dioxolane type (9'-anthracenyl)methylene acetals of sugars, *Carbohydr. Res.*, **2009**, *344*, 2444-2453.
3. Zsolt Fejes, Attila Mándi, István Komáromi, László Majoros, Gyula Batta, Pál Herczegh: A synthetic and in silico study on the highly regioselective Diels-Alder reaction of the polyenic antifungal antibiotics natamycin and flavofungin, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4968-4971.
4. Attila Mándi, István Komáromi, Anikó Borbás, Dezső Szikra, István P. Nagy, András Lipták, Sándor Antus: Quantum chemical studies on the partial hydrogenolysis of methyl 2,3-*O*-diphenylmethylene- α -L-rhamnopyranoside, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 1256-1259.
5. Dezső Szikra, Attila Mándi,* Anikó Borbás, István P. Nagy, István Komáromi, Attila Kiss-Szikszai, Mihály Herczeg, Sándor Antus: A kinetic study on the reductive opening of methyl 2,3-*O*-diphenylmethylene- α -L-rhamnopyranoside, *Carbohydr. Res.*, **2011**, doi: 10.1016/j.carres.2011.04.041.

7.1.2 Publikációk egyéb témában

1. Mándi Attila, Nagy István: A kémiai adatbázisok története, *Természet Világa*, **2006**, *137*, 184-185.

2. Mándi Attila, Borbás Anikó, Nagy István: A szénhidrátok és szimbólumaik, *Természet Világa*, **2006**, *137*, 568-569.
3. マーンデイ・アッティラ : 「化学データベースの歴史概要」、*化学経済*、第 56 巻、pp. 65-72 (**2009**). / Attila Mándi: Kagaku Deetabeesu no Rekishigaiyou, *Kagaku Keizai*, **2009**, *56*, 65-72.
4. Gábor Pintér, Gyula Batta, Sándor Kéki, Attila Mándi, István Komáromi, Krisztina Novák, Ferenc Sztaricskai, Erzsébet Róth, Ferenc Rozgonyi, Eszter Ostorházi, Lieve Naesens, Pál Herczegh: A Diazo Transfer – Click Reaction Route to New, Lipophilic Teicoplanin and Ristocetin Aglycon Derivatives with High Antibacterial and Anti-influenza Virus Activity: An Aggregation and Receptor Binding Study, *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 6053-6061.
5. You-Sheng Cai, Tibor Kurtán, Ze-Hong Miao, Attila Mándi, István Komáromi, Hai-Li Liu, Jian Ding, Yue-Wei Guo: Palmarumycins BG1–BG7 and Preussomerin BG1, and Establishment of Their Absolute Configurations Using Theoretical Calculations of Electronic Circular Dichroism Spectra, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 1821-1830.
6. Renáta Csütörtöki, István Szatmári, Attila Mándi, Tibor Kurtán, Ferenc Fülöp: Synthesis of Hydroxynaphthyl-Substituted α -Amino Acid Derivatives via a Modified Mannich Reaction, *Synlett*, **2011**, *22*, 1940-1946.
7. Cui Li, Ming-Ping La, Peng Sun, Tibor Kurtán, Attila Mándi, Hua Tang, Bao-Shu Liu, Yang-Hua Yi, Ling Li, Wen Zhang: Bioactive (3Z,5E)-11,20-Epoxybriara-3,5-dien-7,18-olide Diterpenoids from the South China Sea Gorgonian *Dichotella gemmacea*, *Mar. Drugs*, **2011**, *9*, 1403-1418.
8. Magdolna Csávás, Gábor Májer, Mihály Herczeg, Judit Remenyik, László Lázár, Attila Mándi, Anikó Borbás, Sándor Antus: Investigation of glycosylating properties of 1-deoxy-1-ethoxysulfonyl-hept-2-ulopyranosyl derivatives. Synthesis of a new sulfonic acid mimetic of the sialyl Lewis X tetrasaccharide, *Carbohydr. Res.*, **2011**, *346*, 1527-1533.
9. Mihály Herczeg, László Lázár, Attila Mándi, Anikó Borbás, István Komáromi, András Lipták, Sándor Antus: Synthesis of disaccharide fragments of the AT-III binding domain of heparin and their sulfonatomethyl analogues, *Carbohydr. Res.*, **2011**, doi: 10.1016/j.carres.2011.06.021.

10. Shan Lu, Tibor Kurtán, Genjin Yang, Peng Sun, Attila Mándi, Karsten Krohn, Siegfried Draeger, Barbara Schulz, Yanghua Yi, Ling Li, Wen Zhang: Cytospolides A-E, Novel Nonanolides from an Endophytic Fungus, *Cytospora* sp., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, doi: 10.1002/ejoc.201100675.
11. Yaming Zhou, Attila Mándi, Abdessamad Debbab, Victor Wray, Barbara Schulz, Werner E. G. Müller, WenHan Lin, Peter Proksch, Tibor Kurtán, Amal H. Aly: New Austalides from the Sponge-Associated Fungus *Aspergillus* sp., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, doi: 10.1002/ejoc.201100670.
12. Dehai Li, Li Chen, Tianjiao Zhu, Tibor Kurtán, Attila Mándi, Zhimin Zhao, Jing Li, Qianqun Gu: Chloctanspirones A and B, novel chlorinated polyketides with an unprecedented skeleton, from marine sediment derived fungus *Penicillium terrestre*, *Tetrahedron*, **2011**, doi: 10.1016/j.tet.2011.08.037.

A megjelent és közlésre elfogadott közlemények összesített IF-je: 40,319

7.1.3 A dolgozat témakörében bemutatott előadások és poszterek jegyzéke

1. A. Mándi, I. Komáromi, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus: In silico studies of the partial hydrogenolysis of methyl 2,3-*O*-diphenylmethylene- α -L-rhamnopyranoside derivatives, Annual Meeting of Carbohydrate Working Group of Hungarian Academy of Sciences, **2008**, Mátrafüred, Hungary. (előadás)
2. A. Mándi, I. Komáromi, A. Borbás, D. Szikra, I. P. Nagy, A. Lipták: Partial hydrogenolysis of methyl 2,3-*O*-diphenylmethylene- α -L-rhamnopyranoside derivatives studied by quantumchemical and experimental kinetic methods, XXIV International Carbohydrate Symposium, **2008**, Oslo, Norway. (poszter)
3. Mándi A., Komáromi I., Fejes Zs., Pintér G., Herczegh P.: Elméleti számítások antibiotikum-származékok szintézisének alkalmazott reakciókra, Az MTA Nukleotid Kémiai Munkabizottságának és az MTA Antibiotikum Kémiai Munkabizottságának közös tudományos ülése, **2009**, Debrecen. (előadás)

4. Fejes Zs., Mándi A., Komáromi I., Antus S., Kurtán T., Szilágyi L., Naesens L., Fenyvesi F., Herczegh P.: A perikozin antibiotikum analógjainak szintézise, Az MTA Nukleotid Kémiai Munkabizottságának és az MTA Antibiotikum Kémiai Munkabizottságának közös tudományos ülése, **2009**, Debrecen. (előadás)
5. Mándi A., Komáromi I., Fejes Zs., Herczegh P.: Antibiotikum-származékok szintézisében alkalmazott Diels-Alder reakciók mechanizmusának elméleti vizsgálata, Elméleti Szerves Kémiai Munkabizottsági Ülés, **2009**, Budapest. (előadás)
6. Mándi A., Komáromi I., Borbás A., Lipták A., Antus S.: Dioxolán típusú acetálok klóralános gyűrűnyitásának kvantumkémiai vizsgálata, Elméleti Szerves Kémiai Munkabizottsági Ülés, **2009**, Budapest. (előadás)

7.1.4 Előadások és poszterek egyéb témában

1. A. Mándi: Oligosaccharide Database and Visualization, 2nd German-Hungarian Workshop, **2006**, Debrecen, Hungary. (előadás)
2. Pintér G., Batta Gy., Kéki S., Mándi A., Komáromi I., Takácsné Novák K., Sztaricskai F., Róth E., Ostorházi E., Rozgonyi F., Naesens L., Herczegh P.: Új, lipofil teikoplanin- és risztocetin-aglikon származékok szintézise és antimikrobiális vizsgálata, Az MTA Nukleotid Kémiai Munkabizottságának és az MTA Antibiotikum Kémiai Munkabizottságának közös tudományos ülése, **2009**, Debrecen. (előadás)
3. Mándi A., Komáromi I., Németh I., Kiss-Szikszai A., Kurtán T., Antus S.: Flavanon származékok PIDA-val végrehajtott gyűrűszűkülési reakcióinak tanulmányozása elméleti módszerekkel, KeMoMo-QSAR 2010 Konferencia, **2010**, Szeged. (előadás)
4. Gulácsi K., Csillag K., Tóth E., Kurtán T., Mándi A., Antus S.: Pterokarpanyászarmazékok szintézise Heck-féle oxiarilezési reakcióval és királis HPLC-CD vizsgálatuk, Heterociklusos Kémiai Munkabizottsági Ülés, **2010**, Balatonszemes. (előadás)
5. Papp T., Mándi A., Antus S., Kurtán T.: Optikailag aktív tetrahidro-2,6-metano-1-benzoxocin származékok szintézise és kiroptikai vizsgálata,

- Heterociklusos Kémiai Munkabizottsági Ülés, **2010**, Balatonszemes. (előadás)
6. Németh I., Kiss A., Mándi A., Antus S.: Flavanon gyűrűszükülési reakciójának felülvizsgálata, Vegyészkonferencia és 53. Magyar Spektrokémiai Vándorgyűlés, **2010**, Hajdúszoboszló. (poszter)
 7. A. Mándi, T. Kurtán, I. Komáromi: Joint application of MacroModel with Gaussian and AMBER, First Hungarian Schrödinger User Group Meeting, **2010**, Budapest, Hungary. (előadás)
 8. Mándi A., Komáromi I., Németh I., Kiss-Szikszai A., Kurtán T., Antus S.: A PIDA hatása flavanon-származékok gyűrűszükülési reakcióira, Elméleti Szerves Kémiai Munkabizottsági Ülés, **2010**, Budapest. (előadás)
 9. Mándi A., Kurtán T., Komáromi I., Antus S., Cai Y. S., Guo Y. W.: Bruguiera gymnorrhizából izolált palmarumicin- és preusszomerin származékok sztereokémiai vizsgálata, MKE 1. Nemzeti Konferencia, **2011**, Sopron. (poszter)
 10. Pilling D., Papp T., Mándi A., Gulácsi K., Antus S., Kurtán T.: Szubsztituált benzil alkoholok átalakítása 1,3-dihidroizobenzofurán származékokká, MKE 1. Nemzeti Konferencia, **2011**, Sopron. (poszter)
 11. Papp T., Mándi A., Antus S., Kurtán T.: Sernanderin és analógjainak szintézise, MKE 1. Nemzeti Konferencia, **2011**, Sopron. (poszter)
 12. T. Kurtán, A. Mándi, T. Papp, D. Pilling, S. Antus, A. D. Zamfir, F. Peter: Stereochemical studies of natural and synthetic derivatives, 12th Edition of Academic Days Timisoara, **2011**, Timisoara, Romania. (előadás)
 13. K. Gulácsi, T. Kurtán, A. Mándi, T. Papp, E. Tóth, Á. Szappanos, A. D. Zamfir, F. Peter, S. Antus: Synthesis of 6-substituted pterocarpanes and their HPLC-CD studies, 12th Edition of Academic Days Timisoara, **2011**, Timisoara, Romania. (előadás)
 14. T. Papp, A. Mándi, S. Antus, A. D. Zamfir, F. Peter, T. Kurtán: Synthesis of sernanderin and its analogues, 12th Edition of Academic Days Timisoara, **2011**, Timisoara, Romania. (előadás)
 15. A. Mándi, I. Komáromi, S. Antus, Y. W. Guo, W. Zhang, D. Li, T. Kurtán: Elucidation of the absolute configuration of fungi-derived

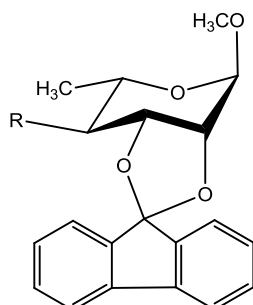
- natural products by solution and solid-state ECD approach, 4th German-Hungarian Workshop, **2011**, Debrecen-Vaja, Hungary. (előadás)
16. T. Papp, A. Mándi, S. Antus, A. Bényei, K. E. Kövér, A. D. Zamfir, F. Peter, T. Kurtán: Synthesis of sernanderin and its analogues, 4th German-Hungarian Workshop, **2011**, Debrecen-Vaja, Hungary. (előadás)
 17. K. Gulácsi, T. Kurtán, A. Mándi, Á. Szappanos, Á. Petrohai, S. Antus: Synthesis of 6-substituted pterocarpanes and their HPLC-CD studies, 4th German-Hungarian Workshop, **2011**, Debrecen-Vaja, Hungary. (előadás)
 18. T. Kurtán, A. Mándi, T. Papp, D. Pilling, S. Antus, A. D. Zamfir, F. Peter: Circular dichroism studies in solution and solid state, 4th German-Hungarian Workshop, **2011**, Debrecen-Vaja, Hungary. (előadás)
 19. T. Kovács, M. Herczeg, A. Mándi, A. Borbás, S. Antus: Synthesis of L-iduronic acid from D-glucuronic acid fixed in ¹C₄ conformation by bulky silyl substituents, 4th German-Hungarian Workshop, **2011**, Debrecen-Vaja, Hungary. (poszter)

7.2 Rövidítések jegyzéke

- AM1 Austin Model 1, egy szemiepirikus QM módszer
- AMBER Assisted Model Building with Energy Refinement, egy molekuladinamikai programcsomag
- B3LYP Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr exchange-correlation functional, egy hibrid DFT módszer
- CASSCF Complete Active Space Self-Consistent Field method
- DA Diels-Alder (reakció)
- DFT sűrűségfüggvény elmélet
- DKM diklórometán
- FMO frontális molekulapálya
- g03 Gaussian 2003, egy kvantumkémiai programcsomag
- GAFF General Amber Force Field, az AMBER által kifejlesztett általános molekulamechanikai forcefield
- GGA Generalized Gradient Approximation, általánosított gradiens közelítés módszer
- HF Hartree-Fock módszer
- IRC Intrinsic Reaction Coordinate, az IRC számítás egy, a reakcióút végigkövetésére és annak bizonyítására alkalmas módszer, hogy egy átmeneti állapot valóban összeköti a kiindulási- és termék szerkezeteket
- LAH lítium-alumínium-hidrid
- LDA Local Density Approximation, lokális sűrűség közelítés módszer
- MD molekuladinamika
- MM molekulamechanika
- MNDO Modified Neglect of Differential Overlap, egy szemiepirikus QM módszer
- MO molekulapálya
- MOPAC Molecular Orbital PACKage, egy szemiepirikus módszereket tartalmazó programcsomag
- MP2 Møller–Plesset perturbációs teória, a HF-módszer továbbfejlesztése, ami a másodrendű elektronkorrelációs hatásokat is figyelembe veszi
- ONIOM a gaussian által létrehozott hibrid módszer (our own N-layered integrated molecular orbital + molecular mechanics)
- PM3 Parameterized Model number 3, egy szemiepirikus QM módszer
- PM6 reparametrizált PM
- PTAD 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-dion
- RM1 reparametrizált AM1
- RMSD Root Mean Square Deviation, egy, a konformerek hasonlóságának megítéléséhez használt mérőszám

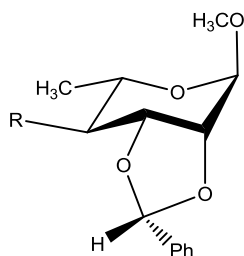
- QC kvantumkémia
- QM kvantummechanika
- SCF Self-Consistent Field method
- STO-nG olyan minimális báziskészlet, ahol n darab primitív Gauss-függvényt illesztnek az egy darab Slater-típusú orbitálra
- TS átmeneti állapot
- ZPVE zérus ponti vibrációs energia

7.3 Kiegészítő táblázatok



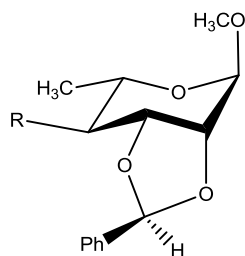
Vegyület	R	Atom	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-31G(d)	Termékarány (2- <i>O</i> -éter : 3- <i>O</i> -éter)
32	H	O2	-0.541528	-0.395424	1 : 1,52
		O3	-0.452952	-0.335998	
33	OH	O2	-0.498738	-0.409256	1 : 0
		O3	-0.435203	-0.354452	
		O4	-0.712946	-0.624618	
34	OMe	O2	-0.486395	-0.396243	1 : 0,87
		O3	-0.433590	-0.338704	
		O4	-0.451363	-0.339662	

F1. táblázat 2,3-*O*-fluorenylidén származékok Mulliken-féle töltése az egyes oxigéneken és az irodalmi termékarányok.ⁱ A korábbi feltételezések alapján **33** esetén az O2 atom, **7** esetén pedig az O3 atom parciális negatív töltésének kellene nagyobbak lennie, azonban mindkét esetben az O2 elektronsűrűsége nagyobb



Vegyület	R	Atom	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-31G(d)	Termékarány (2- <i>O</i> -éter : 3- <i>O</i> -éter)
35	OMe	O2	-0.502540	-0.392773	-
		O3	-0.485532	-0.370045	
		O4	-0.457920	-0.366294	
36	OAc	O2	-0.444676	-0.348538	-
		O3	-0.505501	-0.405793	
		O4	-0.571107	-0.432409	
37	OBn	O2	-0.504942	-0.425001	82 : 18
		O3	-0.575942	-0.463807	
		O4	-0.544061	-0.386365	

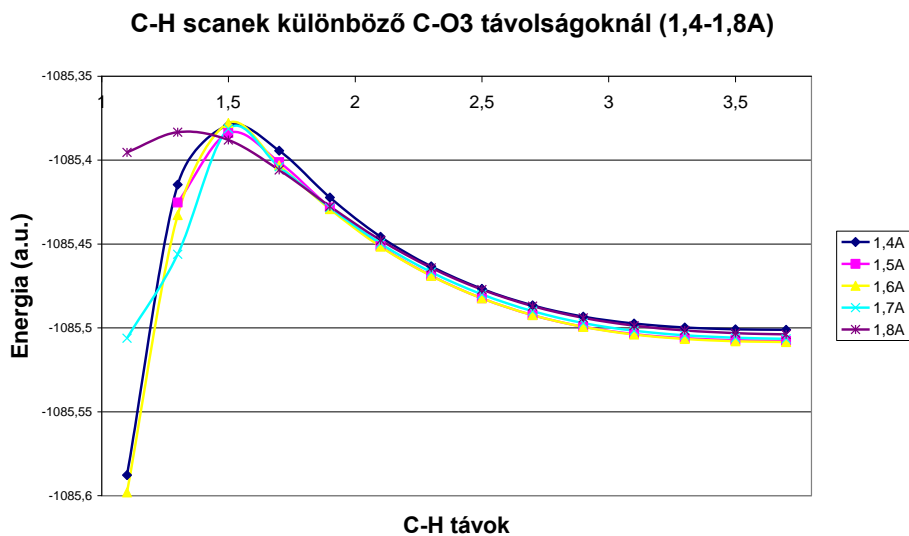
F2. táblázat 2,3-*O*-endo-fenilmetilén származékok Mulliken-féle töltése az egyes oxigéneken és az irodalmi termékarányok.ⁱⁱ Bár az OMe származékot nem állították elő, modell vegyületként szolgál más 4-*O*-éter származékok esetén. Az F3 táblázattal összehasonlítva mindkét esetben a 4-*O*-Bn származékoknál az O3 parciális negatív töltése nagyobb, mint az O2-é, ezzel szemben a termékarányok fordítottak.



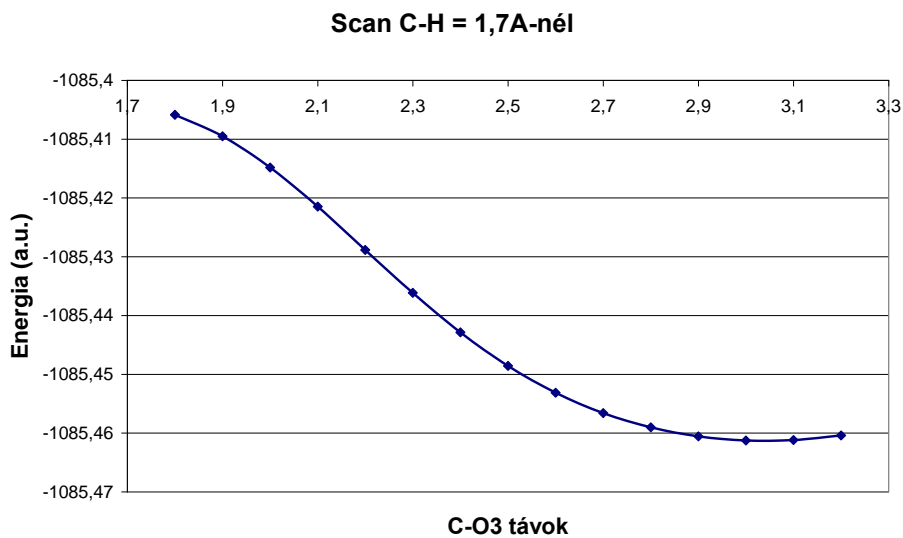
Vegyület	R	Atom	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-31G(d)	Termékarány (2- <i>O</i> -éter : 3- <i>O</i> -éter)
38	OMe	O2	-0.391390	-0.324342	-
		O3	-0.449152	-0.380821	
		O4	-0.454068	-0.330460	
39	OAc	O2	-0.469728	-0.376771	-
		O3	-0.476628	-0.401020	
		O4	-0.552708	-0.424263	
40	OBn	O2	-0.539536	-0.425835	6 : 94
		O3	-0.605983	-0.485827	
		O4	-0.524228	-0.399432	

F3. táblázat 2,3-*O*-exo-fenilmetilén származékok Mulliken-féle töltése az egyes oxigéneken és az irodalmi termékarányok.ⁱⁱ Bár az OMe származékot nem állították elő, modell vegyületként szolgál más 4-*O*-éter származékok esetén. Az F2 táblázattal összehasonlítva mindkét esetben a 4-*O*-Bn származékoknál az O3 parciális negatív töltése nagyobb, mint az O2-é, ezzel szemben a termékarányok fordítottak.

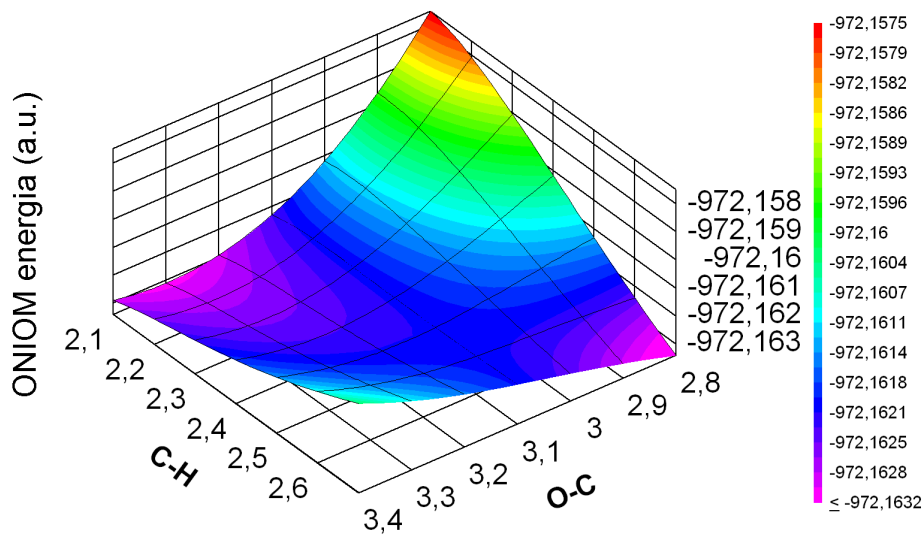
7.4 Kiegészítő ábrák



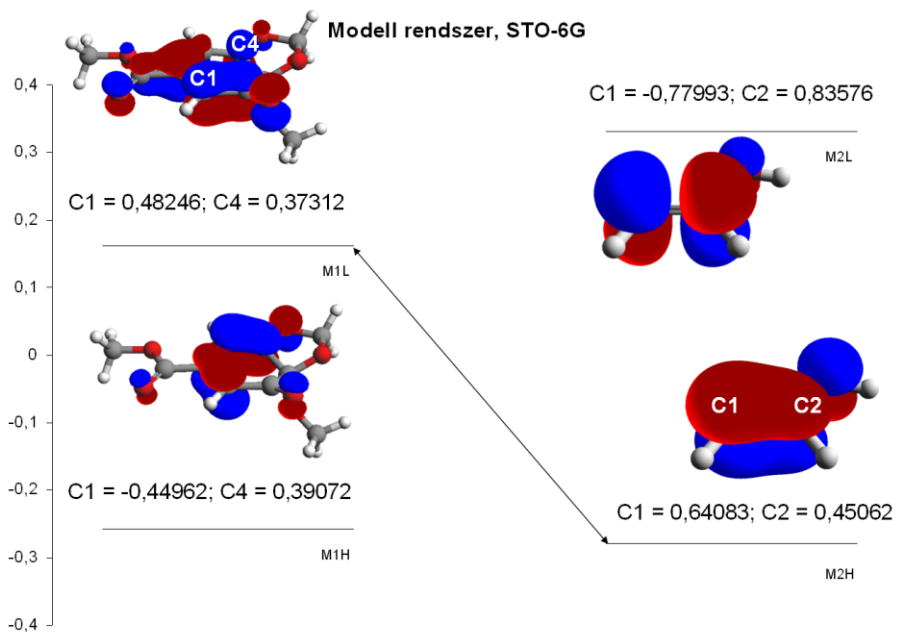
F1. ábra Az 5-ös származékon végzett C-H scanek különböző $C_{\text{acetálos}}\text{-O3}$ távolságoknál (ONIOM(B3LYP/6-31G:AM1))



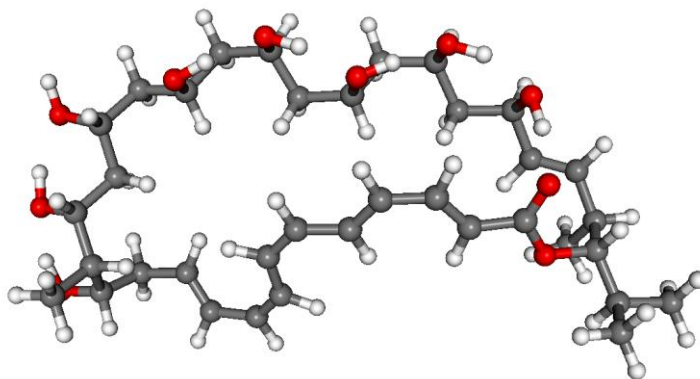
F2. ábra Az 5-ös származékon végzett $C_{\text{acetálos}}\text{-O3}$ scanek különböző $C_{\text{acetálos}}\text{-H} = 1,7\text{Å}$ távolságnál (ONIOM(B3LYP/6-31G:AM1))



F3. ábra A TS környezete 7 esetén $C_{\text{acetálos}}\text{-O2}$ és $C_{\text{acetálos}}\text{-H}$ scaneket alkalmazva



F4. ábra A Houk-szabály alkalmazása a modell rendszeren, HF/STO-6G. A megfelelő szimmetriát és a pályakoefficienseket figyelembe véve a legkisebb energiakülönbségű összepárosítható HOMO-LUMO párt a dién HOMO - dienofil LUMO pályák képezik. Ez alapján azonban a teljes rendszerhez hasonlóan ugyancsak C1-C8 és C4-C7 kötéseknek kellene kialakulniuk a reakció során.



F5. ábra Egy 5 szénatom alkotta „óriás ciszoid”

ⁱ J. Hajkó, A. Borbás, G. Szabovik, M. Kajtár-Peredy, A. Lipták: Synthesis and hydrogenolysis of dioxolane-type diphenylmethylen and fluoren-9-ylidene carbohydrate acetals containing a neighbouring substituted hydroxyl function, *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, *16*, 1123-1144.

ⁱⁱ A. Lipták, P. Fügedi, P. Nánási: Stereoselective hydrogenolysis of exo- and endo-2,3-benzylidene acetals of hexopyranosides, *Carbohydr. Res.*, **1976**, *51*, C19-C21.