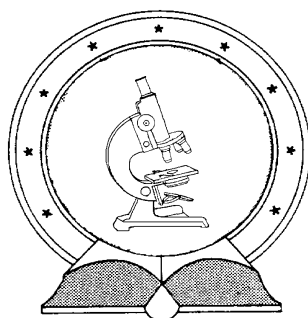


DE-TTK



1949

**O-Heterociklusos vegyületek szerkezetvizsgálata kiroptikai
spektroszkópiával**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Készítette: **Kerti Gábor**

Témavezető: Antus Sándor akadémikus

Konzulens: Dr. Kurtán Tibor egyetemi adjunktus

DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi Doktori Tanács

Kémiai Doktori Iskola

Debrecen, 2011.

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori Tanács Kémiai Doktori Iskola *Természetes eredetű heterociklusos vegyületek (K/6)* programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2011. 03. 31.

Kerti Gábor
jelölt

Tanúsítom, hogy Kerti Gábor doktorjelölt 2003-2010 között a fent megnevezett Doktori Iskola *Természetes eredetű heterociklusos vegyületek (K/6)* programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2011. 03. 31.

Prof. Dr. Antus Sándor
akadémikus
témavezető

**O-Heterociklusos vegyületek szerkezetvizsgálata kiroptikai
spektroszkópiával**

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

Írta: Kerti Gábor okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológiai Kar
Kémiai Doktori Iskolája (K/6) programja (Természetes eredetű
heterociklusos vegyületek) keretében

Témavezető: Antus Sándor akadémikus

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Dr. Patonay Tamás	
tagok:	Dr. Hajós György	
	Dr. Szilágyi László	

A doktori szigorlat időpontja: 2010. július 01.

Az értekezés bírálói:

Dr.	
Dr.	

A bírálóbizottság:

elnök:	Dr.	
tagok:	Dr.	
	Dr.	
	Dr.	
	Dr.	

Az értekezés védésének időpontja: 2011.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni Antus Sándor akadémikusnak, hogy munkámat irányította, és értékes útmutatásaival segítette. Köszönöm továbbá, hogy a dolgozatom összeállításában és megírásában is segítségemre volt.

Köszönetet mondok Dr. Kurtán Tibor egyetemi adjunktusnak a szakmai és baráti tanácsaiért, amelyekkel mindennapi munkámat segítette.

Köszönettel tartozom Dr. Szilágyi László emeritus professzornak, Dr. Kövér Katalin egyetemi tanárnak, Tóthné Dr. Illyés Tünde Zitának és Balla Sárának az NMR vizsgálatokhoz nyújtott segítségükért, valamint Dr. Bényei Attilának a röntgendiffrakciós vizsgálatokért.

Dr. Gulácsi Katalinnak, Dr. Juhász Lászlónak, Dr. Kónya Krisztinának, Dr. Kenéz Ágnesnek, Németh Istvánnak, Girán Leventének, Magyar Lászlónénak, Gyulai Barnabásnénak, Deák Edinának, Varga Lajosnénak, Kupásné Fadgyas Katalinnak mindennapi munkám során nyújtott segítségükért mondok köszönetet.

A munkámat segítő kollegiális légkörért köszönet illeti a Szerves Kémiai Tanszék és a Szénhidrátkémiai Kutatócsoport valamennyi munkatársát.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni Feleségemnek és Családom minden tagjának, valamint barátaimnak a sok segítséget, türelmet és biztató szavakat, mellyel az elmúlt évek során támogattak munkám elvégzésében.

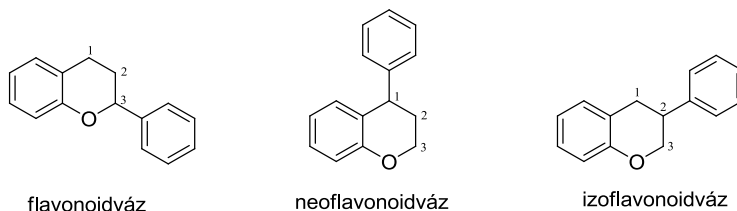
TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS.....	1
2. IRODALMI ELŐZMÉNYEK	3
2.1. 3,4-DIHIDROIZOKUMARINOK TERMÉSZETBENI ELŐFORDULÁSA ÉS SZINTÉZISE	3
2.2. AZ IZOKROMÁN VÁZAS VEGYÜLETEK TERMÉSZETBENI ELŐFORDULÁSA, BIOLÓGIAI HATÁSA ÉS SZINTÉZISE	8
2.3. AZ OXA-PICTET-SPENGLER REAKCIÓ	11
2.4. ENZIMEK ALKALMAZÁSA	12
2.5. A KIROPTIKAI SPEKTROSKÓPIA ALAPJAI	14
3. CÉLKITŰZÉS.....	22
4. KÍSÉRLETI MUNKÁM	23
4.1. IZOKROMÁN SZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE ÉS KIROPTIKAI VIZSGÁLATA.....	23
4.1.1. 3-Metilizokrománok enantioszelektív szintézise és kiroptikai vizsgálata.....	23
4.1.2. 3,4-Dihidroizokumarin származékok	33
4.1.3. 1-Metoxiizokromán származékok.....	35
4.1.4. Dopamin D ₄ antagonisták optikailag aktív 1,3-diszubsztituált izokrománok szintézise és CD vizsgálata	36
4.1.5. 3-Metil-1-arilizokrománok szintézise és kiroptikai vizsgálata.....	41
4.2. SZILÁRD FÁZISÚ ECD MÓDSZER ALKALMAZÁSA SZINTETIKUS ANYAGOK SZTEREOKÉMIÁJÁNAK VIZSGÁLATÁRA.....	45
4.2.1. 1,3-Dioxolán típusú naftiletílidén-ketálok előállítása és sztereokémiájuk vizsgálata kiroptikai spektroszkópiával.....	45
4.2.2. 1,3-Dioxán típusú naftiletílidén-ketálok előállítása és sztereokémiájuk vizsgálata kiroptikai módszerrel.....	53
5. ÖSSZEFOGLALÁS.....	57
6. SUMMARY	60
7. KÍSÉRLETI RÉSZ	65
8. IRODALOMJEGYZÉK.....	92
9. FÜGGELÉK.....	105
9.1. PUBLIKÁCIÓK	105
9.2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	108
9.3. CD SPEKTRUMOK	110

1. Bevezetés

A növényi eredetű anyagokat már évszázadok óta használják betegségek kezelésére. Alkalmazásuk napjainkban jóllehet reneszánszukat élik, mégis sok esetben a hatásért felelős molekulák szerkezetét pontosan nem ismerjük és így azok meghatározása, és a szerkezet-hatás összefüggések felderítése a szerves, valamint a gyógyszerkémia egyik fontos kutatási területe.

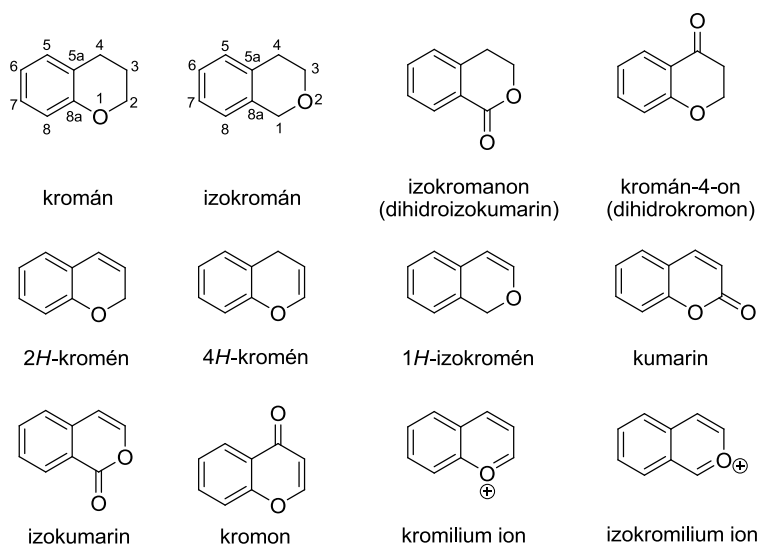
A növényi eredetű természetes anyagok egyik jelentős csoportját a flavonoidok képviselik. E vegyületeket a növények saját védelmükre termelik, mivel hatékony segítséget nyújtanak sejtjeiknek a szabad gyökök, a radioaktív és UV-sugárzás, valamint a kórokozók (mikroorganizmusok, rovarok, gombák) káros hatásaival szemben. A védelmi rendszer részeként más összetételben találhatók egy adott növény virágában, termésében, levelében vagy levélszárában. Soha nem önállóan, hanem a növényre jellemző számban és mennyiségben fordulnak elő (például a narancs termésében 60féle flavonoid előfordulását ismertette az irodalom). Korábban a flavonoid összefoglaló névvel csupán az 1,3-difenilpropánvázú ($C_6-C_3-C_6$) O-heterociklusos vegyületeket jelölték. Napjainkban a flavonoid elnevezést tágabban értelmezve kiterjesztették két további, rokonszerkezetű O-heterociklusos vegyületcsaládra, az 1,1-difenilpropánvázú neoflavonoidokra, és az 1,2-difenilpropánvázú izoflavonoidokra is (**1. ábra**).



1. ábra: 1,1-, 1,2-, 1,3-Difenilpropánvázú flavonoidok

A természetből eddig izolált flavonoidok száma már meghaladta a négyezret és szinte valamennyi növényi szervben kimutathatók. Különösen nagy mennyiségben találhatók a fiatal növényi részekben, így rügyekben, friss hajtásokban, virágokban, de a termésekben is. Ezzel összhangban a vegyületcsalád elnevezése is növényi eredetű, ugyanis a primulák levelén és szárán fellelhető, élénksárga színű, finom lisztes (flavon) bevonatról (latinul sárga = flavus) kapták nevüket. A flavonoidok nagy száma mindenekelőtt származékaik hihetetlen gazdagságában rejlik. Az azonos alapvegyületekből nagyon sok rokon molekula vezethető le, melyek a heterogyrű oxidációs fokában, a fenolos hidroxilcsoportok számában és

helyzetében különbözhetnek egymástól. További változatosságot okoz, hogy a hidroxilcsoport(ok)ot metoxi-, metiléndioxi-, preniloxi-, izopreniloxi- stb. csoportok helyettesítik. A flavonoidok szerkezete módosulhat azáltal is, hogy *O*- és *C*-glikozidjaikban eltérő a glikozilcsoport jellege, száma és helyzete. A molekulaszerkezet változatossága a flavonoidok körében az alapváz tekintetében a **2. ábrán** látható típusokban nyilvánul meg.



2. ábra: Flavonoidok alapvázai

A doktori munkámban természetes eredetű, 3,4-dihidroizokumarin (izokromanon) és izokromán vázas vegyületek szintézisével és hatás-szerkezet összefüggéseinek vizsgálatával foglalkoztam ezért, a teljesség igénye nélkül, ilyen típusú vegyületek természetbeli előfordulását, biológiai aktivitását és szintézisük legfontosabb lehetőségeit ismertetem. A kutatómunkámban az enzim-katalizált reakciók és a kiroptikai spektroszkópia alkalmazása is fontos szerepet játszott, ezért röviden foglalkozom e módszerek alapjaival is.

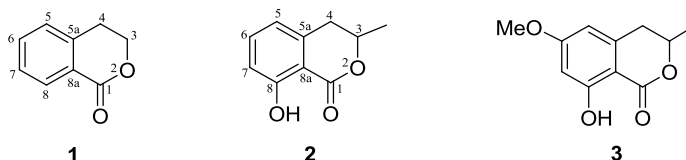
2. Irodalmi előzmények

2.1. 3,4-Dihidroizokumarinok természetbeni előfordulása és szintézise

A 3,4-dihidroizokumarinok a természetes eredetű O-heterociklusok egyik széles körben elterjedt, farmakológiailag aktív alcsoportjába tartoznak. E vegyületek növények, mikroorganizmusok és rovarok bioszintetikus termékei. Az utóbbi 40 évben e forrásokból több mint 160 3,4-dihidroizokumarin származékot különítettek el.^{1,2} A 3,4-dihidroizokumarint (1) természetes forrásból eddig nem izolálták, de pl. a 3-alkil-származékaik széles körben elterjedt természetes anyagok.

Egyik fontos képviselőjük a racém mellein [(8-hidroxi-3-metil-3,4-dihidroizokumarin (2)], számos gomba (pl. *Cercospora* sp., *Aspergillus* sp.)¹ metabolitja. Mind az (R)-(-)-melleint [(R)-2)], mind pedig az enantiomerjét az (S)-(+)-melleint [(S)-2] izolálták már¹ élősködő gombákból (*Pezizula livida*, *Plectophomella* sp., *Cryptosporiopsis malicorticis* és a *Cryptosporiopsis* sp.).^{3,4} Az (R)-(-)-mellein [(R)-2] megtalálható még a termeszhangyák (*Cornitermes*, *Termitidae*) katonáinak fejéből nyert extraktumban⁵ és a hím gyümölcslepkék szőreinek váladékában is.⁶ Az (S)-(+)-melleinről [(S)-2] kimutatták, hogy fitotoxikus és gátolja a salátacsíra gyökerének növekedését,^{7,8} míg az (R)-(-)-mellein [(R)-2] antibakteriális hatású^{5,9,10} (3. ábra).

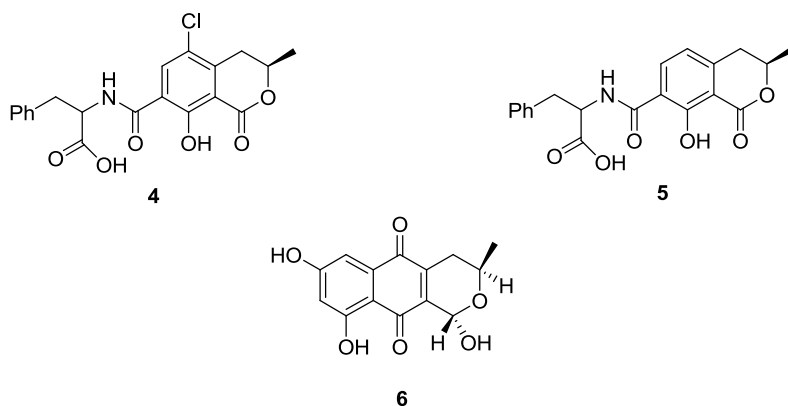
A 6-metoximellein (3) felelős a gombás fertőzésnek vagy éténnel kiváltott stresszhatásnak kitett sárgarépa keserű ízéért,¹¹ és ezért HPLC módszert dolgoztak ki a mennyiségi meghatározására.¹² Condon és Kuc¹³ a 6-metoximellein (3) gombaellenes hatását is leírták (3. ábra).



3. ábra: 3,4-Dihidroizokumarin (1), mellein (2) és 6-metoximellein (3) szerkezete

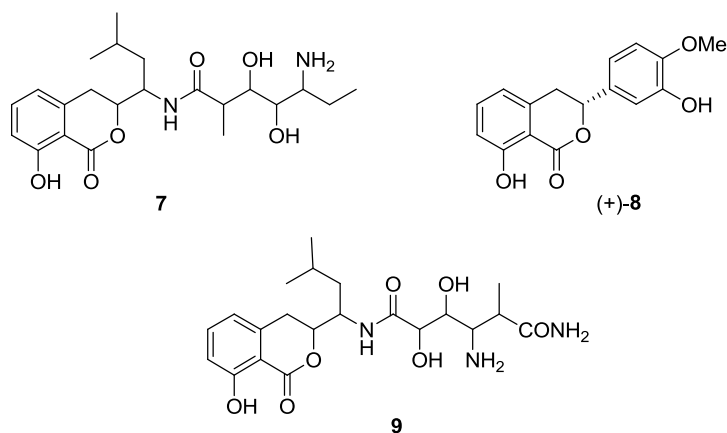
Az *Aspergillus ochraceus* gombából izolált okratoxin-A (4) és -B (5) (4. ábra) nefrotoxikus és rákkeltő hatású vegyületek,^{14,1} és az élelmiszereink romlása során keletkeznek.

A *Thysanophore penicilloides* gomba fermentációs terméke a tizanon (**6**)¹⁵ a hepatitis A és a gyermekbénulás kialakulásáért felelős. A picornavírusok egyik családjával szemben mutatott jelentős hatást¹⁶ és az (1*R*,3*S*)-diasztereomerjének szintézisét Donner és Gill¹⁷ (*S*)-melleinből [(*S*)-**2**] kiindulva oldották meg (**4. ábra**).



4. ábra: Okratoxin-A (**4**),-B (**5**) és tizanon (**6**) szerkezete

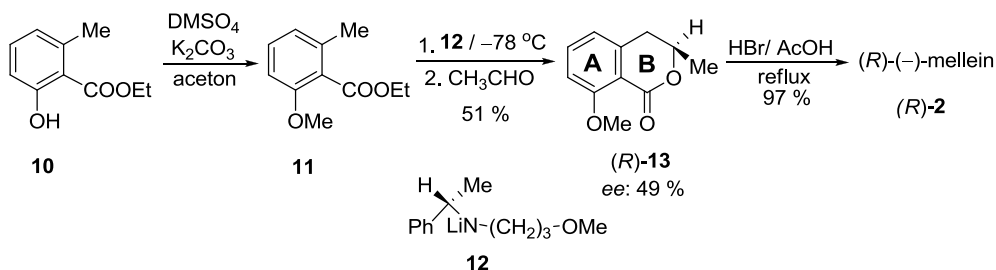
E vegyületcsaládban a toxikus hatású származékok mellett jótékony hatású vegyületek is ismeretesek. A duklauxin (**7**) rákellenes hatású,¹ a jobbraforgató fillodulcin [(+)-**8**] pedig 600-szor édesebb a répacukornál.¹ Az amikumacin-A-t (**9**) és néhány származékát antibakteriális hatásuk révén a gyógyászatban gyomorfekély kezelésére használják¹ (**5. ábra**).



5. ábra: Duklauxin (**7**), fillodulcin [(+)-**8**] és amikumacin-A (**9**) szerkezete

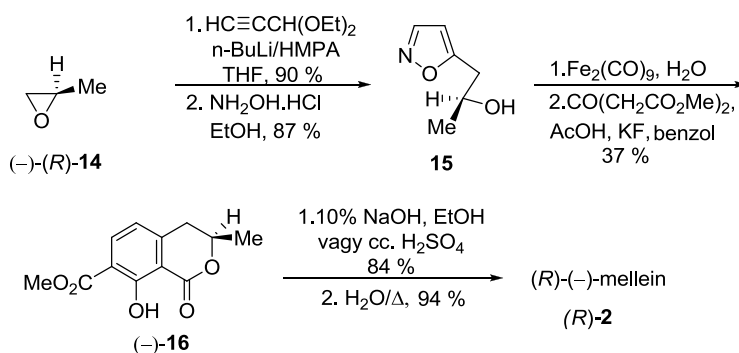
A racém mellein (**2**) előállítására a 70-es évektől találhatók hivatkozások az irodalomban. A szintézisére öt módszert^{14,18-21}, míg optikai izomerjeinek előállítására hat módszert találtunk az irodalomban.

Regan és munkatársai²² a 6-metilszalicilsav-etil-észterből (**10**) kiindulva, királis lítium-amid [(*S*)-**12**] jelenlétében acetaldehid felhasználásával építették ki a balraforgató mellein B gyűrűjét 49 %-os enantiomer tisztasággal (**6. ábra**).



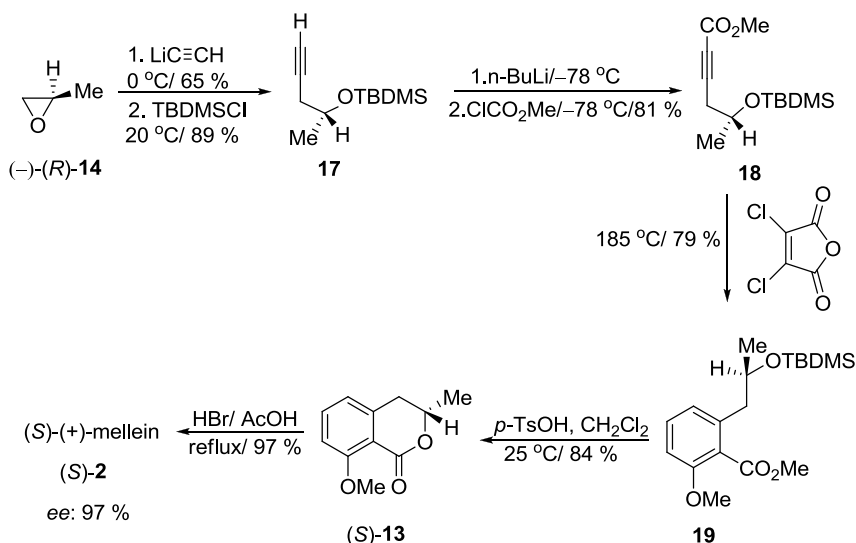
6. ábra: (*R*)-(-)-Mellein [(*R*)-**2**] szintézise I.

Takeuchi és munkatársai²³ az (*R*)-(-)-mellein [(*R*)-**2**] kiralitáscentrumát a megfelelő konfigurációjú (*R*)-propilén-oxidból [(*R*)-**14**] a **15** izoxazol-származékon keresztül alakították ki (**7. ábra**). E módszer hátránya, hogy a mellein A gyűrűjének szubsztitúciós mintázata nem, vagy csak korlátozott mértékben változtatható.



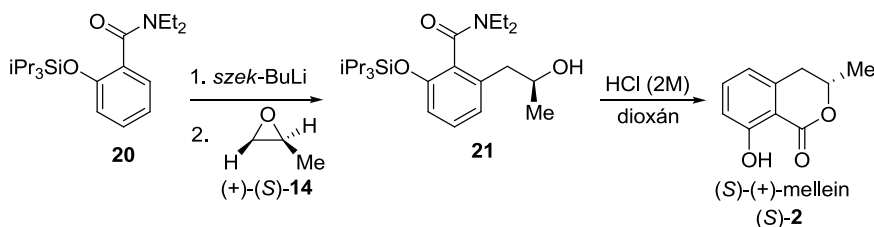
7. ábra: (*R*)-(-)-Mellein [(*R*)-**2**] szintézise II.

Dimitriadis és munkatársai²⁴ szintén (*R*)-propilén-oxidból [(*R*)-**14**] indultak ki és 30 %-os összhozam mellett hat lépésben jutottak el 97 %-os optikai tisztaságú mellein jobbraforgató enantiomerjéhez [(*S*)-**2**] (**8. ábra**).



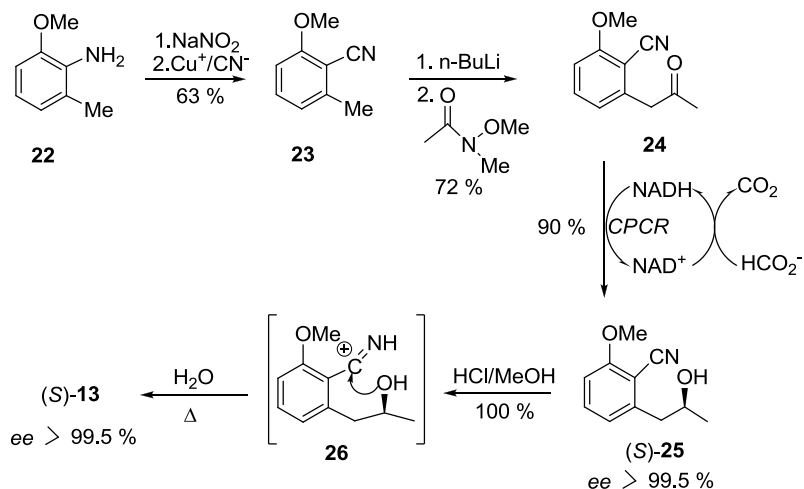
8. ábra: (S)-(+)-Mellein [(S)-2] szintézise III.

Clayden és munkatársai²⁵ a **20** szalicilsav származékából kiindulva *szek*-BuLi jelenlétében a jobbraforgató propilén-oxiddal [(+)-(S)-**14**] a **21** alkoholt kapták, melynek savas kezelésével jutottak 31 %-os összhozammal a mellein jobbraforgató enantiomerjéhez [(+)-(S)-**2**] (**9. ábra**).



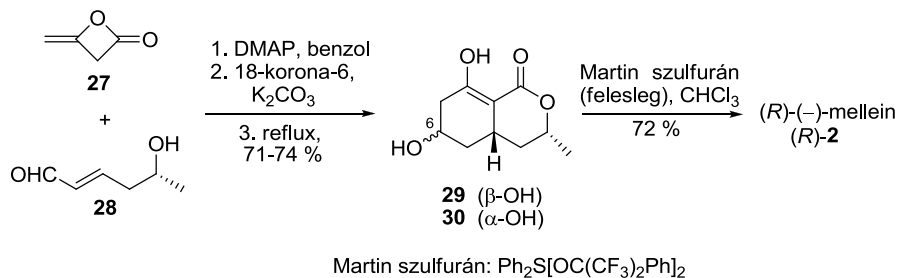
9. ábra: (S)-(+)-mellein [(S)-2] szintézise IV.

Shubert és munkatársai²⁶ a 2-metil-6-metoxianilinból (**22**) indultak ki és öt lépésben jutottak a mellein metil-éterének jobbraforgató enantiomerjéhez [(S)-**13**] (**10. ábra**). E szintézis kulcslépése a **24** keton *Candida parapsilosis* (CPCR) enzimmal végzett enantioszelektív redukciója volt. A savkatalizált gyűrűzárás [(S)-**25**→(S)-**13**] a szekunder alkohol [(S)-**25**] abszolút konfigurációját és enantiomerfeleslegét nem befolyásolta.



10. ábra: (S)-(+)-Mellein metil-éterének [(S)-13] előállítása V.

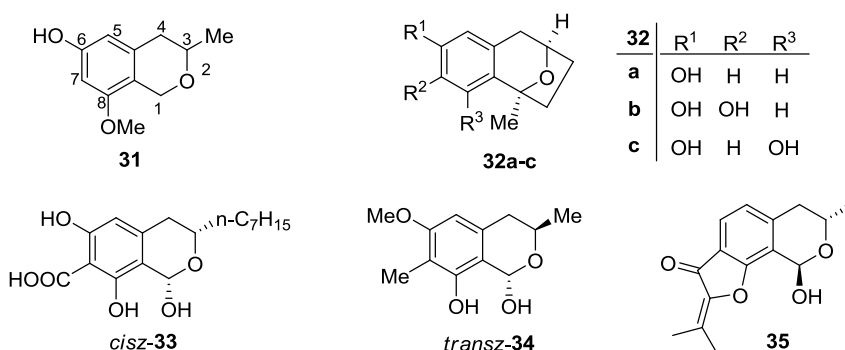
Islam és munkatársai²⁷ a **28** optikailag aktív δ -hidroxi- α,β -telítetlen aldehid és a **27** diketén származék reakciójában egylobbikos körülmények között állították elő a **29** és **30** α - és β -hidroxi biciklusos izomereket, melyek Martin-szulfurán felesleggel történő kezelése – dehidratáción és aromatizáción keresztül – vezetett az (R)-(-)-melleinhez [(R)-2] (**11. ábra**).



11. ábra: (R)-(-)-mellein [(R)-2] szintézise VI.

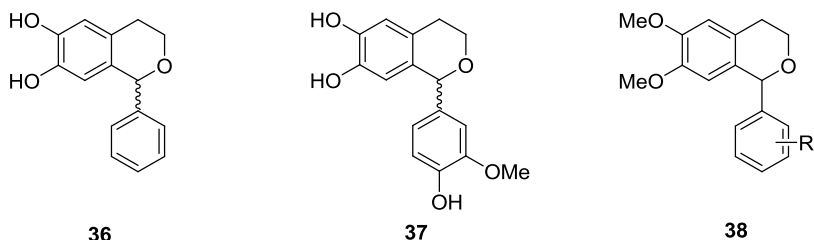
2.2. Az izokromán vázas vegyületek természetbeni előfordulása, biológiai hatása és szintézise

Az elmúlt évtizedben számos figyelemre méltó biológiai hatású optikailag aktív 3-alkilizokromán származékot izoláltak már, de igen meglepő módon az abszolút konfigurációjukat a legtöbb esetben nem határozták meg. Így például a *Penicillium sp.*-ből izolált **31**²⁸ és a **32a-c** izokromán származékok²⁹ esetében sem. A *cisz*-**33** topoizomeráz II. inhibitor³⁰ CJ-12,373 és a *transz*-**34** izokromán toxin³¹ esetén pedig csak a relatív konfigurációt közölték. Az *Aspergillus pseudodeflectus* által termelt **35** pseudodeflectusin a rákos sejtek [NUGC-3, HeLa-S3, HL-60 (LD₅₀ 39 μ M)] növekedését gátolja és gyomor- valamint méhnyakrák kezelésében mutatkozott ígéretesnek³² (**12. ábra**). E vegyület előállítását Tobe és munkatársai valósították meg.³³



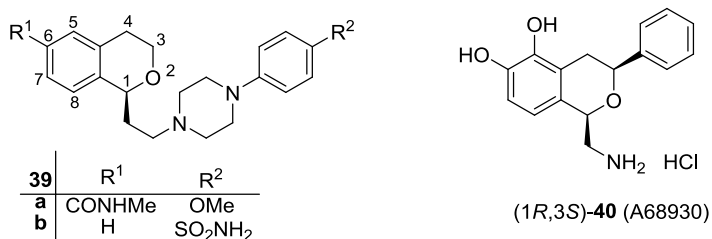
12. ábra: Természetben előforduló izokromán származékok

Izokromán származékok szintén mutattak aktivitást a növények növekedésének szabályozásában,³⁴ míg az optikailag aktív 1-fenil- és 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6,7-dihidroxiizokrománokat (**36**, **37**) az extra szűz olíva olajban azonosították, és jótékony antioxidáns hatásuk^{31,35} mellett antikoaguláns aktivitásukat³⁶ is megfigyelték. Az 1-aryl-6,7-dimetoxiizokrománok (**38**) széleskörű biológiai aktivitásáról, úgy, mint fájdalomcsillapító, izomlazító, antidepresszáns, gyulladáscsökkentő, hisztamin antagonist, véralvadásgátló, valamint perifériás és központi vérnyomáscsökkentő hatásáról számoltak be, de adrenerg receptor antagonist hatásukat is megfigyelték³⁷⁻³⁹ (**13. ábra**).



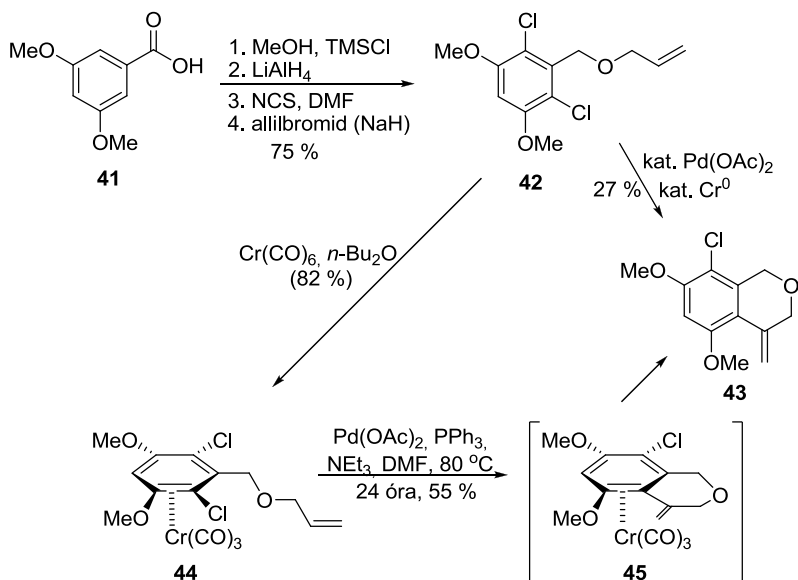
13. ábra: 1-Arilizokromán származékok

Gyógyszerkutatási céllal nagyszámú, optikailag aktív izokromán származékot állítottak már elő. Így például a szelektív 5-HT_{1D} agonista⁴⁰⁻⁴², D₁ agonista⁴³⁻⁴⁶ és D₄ antagonistá⁴⁷ hatású izokrománok (**39a,b**, **40**) ígéretesnek mutatkoztak a migrénes fejfájás, a Parkinson-kór és a skizofrénia kezelésében. Azt is kimutatták, hogy az abszolút konfigurációjuk döntő szerepet játszik biológiai hatásukban. Az 5-HT_{1D} agonista **39a** (PNU-109291)⁴⁰ és a szelektív D₄ antagonistá szonopiprazol **39b** (U-101387)⁴⁷ *S*-enantiomerje szorosabban illeszkedik a 5-HT_{1D} receptorhoz, mint az *R*-enantiomer. A **40** izokromán származék (A68930) esetében pedig szinte kizárólagosan az (1*R*,3*S*)-epimer felelős a szelektív D₁ agonista aktivitásért⁴³ (**14. ábra**).



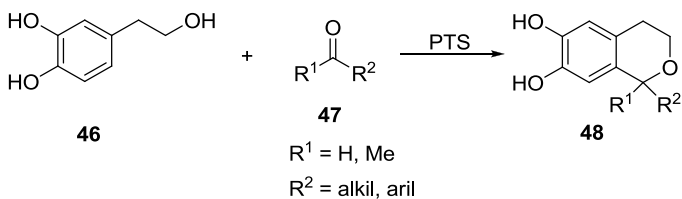
14. ábra: Szintetikus izokromán származékok

Az izokromán származékok előállítására számos módszert írtak le az irodalomban, melyek kulcslépése a heterogyűrű intramolekuláris, C–C^{48,49} vagy C–O⁵⁰⁻⁵³ kötésének kialakítása. A C–C kötés kialakításán alapul Bräse⁴⁹ 3,5-dimetoxibenzoészavból (**41**) kiinduló, és a **42** klóraren átmenetifém katalizált intramolekuláris gyűrűzárásával megvalósított szintézise (**15. ábra**).



15. ábra: A 43 izokromán származék C-C kötés kialakításán alapuló szintézise

Guiso és munkatársai⁵⁴ a 2-(3',4'-dihidroxifenil)etanolból (46) aldehidekkel vagy ketonokkal (47) savkatalizált (PTS) oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióval (C-O és C-C kötés kialakítása) jutottak a 48 izokromán származékokhoz (16. ábra). Minthogy ezt a módszert mi is használtuk az izokromán váz kialakítására, ezért röviden összefoglalom a legfontosabb irodalmi előzményeket.



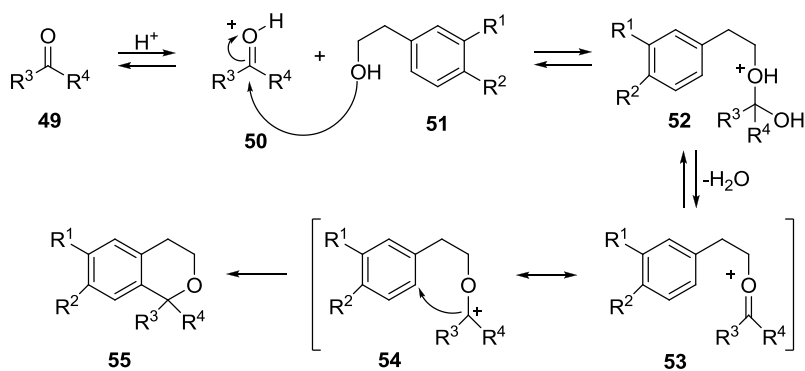
16. ábra: Oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció 1-szubsztituált izokrománok szintézisére

2.3. Az oxa-Pictet-Spengler reakció

Az oxa-Pictet-Spengler reakciót a Pictet-Spengler reakció oxigén analógiát, 1992-ben Wunsch és Zott⁵⁵ írták le. Dioxán, nitrobenzol vagy benzol oldószerekben végzett átalakításnál ZnCl_2 -ot és sósavgázt, 2-3 ekvivalens *p*-toluolszulfonsavat, vagy különböző Lewis-savakat (TiCl_4 , AlCl_3 , SnCl_4) használtak katalizátorként és a megfelelő hozamot csak 24-66 órás reakcióidő után érték el.

Az irodalomban e reakciónak néhány újabb változatát is leírták: pl. katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav illetve olajsav használatát metanolban,⁵⁴ vagy dehidratáló szerek (molekulaszűrő vagy vízmentes Na_2SO_4) adagolását katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav mellett.⁵⁶ Ezek a módosítások a reakcióidőt azonban számottevően nem rövidítették. A ketonoknál 48 óra, az aldehideknél pedig 24 óra után alakult át teljesen a kiindulási alkohol származék. Chimirri és munkatársai⁵⁷ dioxánban sósavgázt használva katalizátorként, a teljes konverziót már egy óra alatt elérték. A felsorolt példák azt mutatták, hogy csak az aromás gyűrűn aktiváló szubsztituenst tartalmazó 2-feniletanol származékok körében játszódik le az átalakulás megfelelő hozammal. A szubsztituátlan 2-feniletanol kondenzációja karbonilvegyületekkel már jóval erélyesebb körülményeket igényelt, illetve gyakran nem is játszódott le.

Az oxa-Pictet-Spengler reakció mechanizmusát a **17. ábra** szemlélteti.⁵⁴ Az első lépésben a **49** karbonilvegyületből és az alkoholból (**51**) savkatalizátor hatására az **52** hemiacetál képződik, amely vizet veszítve reaktív intermedieren (**53** ↔ **54**) keresztül intramolekuláris aromás elektrofil szubsztitúcióval alakul át a megfelelő izokromán származékká (**54** → **55**) (**17. ábra**).



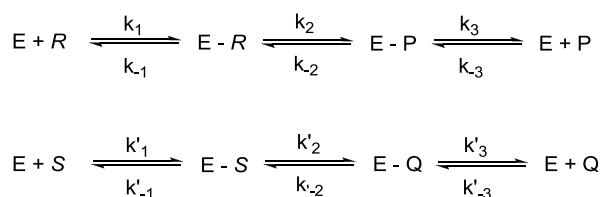
17. ábra: Oxa-Pictet-Spengler reakció mechanizmusa

2.4. Enzimek alkalmazása

Kutatómunkám során az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióval optikailag aktív szekunder alkoholokból jutottunk a kívánt izokromán származékokhoz. Minthogy ezekhez a racemátjaik enzim-katalizált kinetikus rezolválásával jutottunk, ezért röviden ismertetem az enzimek rezolválásokban betöltött szerepét.

Az egyik leggyakrabban alkalmazott enzimek a hidrolázok, amelyek vizes közegben többek között észterek hidrolízisét,⁵⁸ míg szerves oldószerben megfelelő acil donor jelenlétében alkoholok észteresítését⁵⁹ képesek katalizálni.

Az enzim-katalizált kinetikus rezolválás az alábbi egyensúlyi folyamattal írható le **(18. ábra)**,⁶⁰



18. ábra: Enzim-katalizált kinetikus rezolválás egyensúlyi folyamata

ahol az E az enzim, az R a gyorsabban, az S a lassabban reagáló enantiomer, az E-R (E-S) az enzim-szubsztrátum és az E-P (E-Q) pedig az enzim-termék komplex. Az eltérő reakciósebesség a két enzim-szubsztrátum komplex egymáshoz viszonyított stabilitásától függ. Abban az esetben, ha az egyik enzim-szubsztrátum komplex nem vagy csak nagyon lassan tud kialakulni, akkor 50 %-os konverzióánál közel 100 %-os enantiomer tisztaságú terméket kapunk. Az enzim-katalizált kinetikus rezolválás során 100 %-os szelektivitást feltételezve az elérhető maximális termelés 50 %.

Az elválasztott enantiomerek optikai tisztasága az enzim szelektivitásától függ, amely a reakciókörülmények megfelelő kiválasztásával befolyásolható. Az enantiomerek optikai tisztasága az enantiomer felesleggel (*ee* %), míg az enzim szelektivitása a szelektivitási faktorról jellemezhető (*E*) **(19. ábra)**.⁶⁰

$$ee \% = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100 \qquad E = \frac{\ln[(1 - c)(1 - ee)]}{\ln[(1 - c)(1 + ee)]}$$

19. ábra: Enantiomer felesleg meghatározása (*ee* %: enantiomer felesleg; *c*: konverzió)

Amennyiben az $E = 1$, nem beszélhetünk enzim szelektivitásról. Ha az elválasztott vegyületeink optikai tisztasága nem megfelelő, akkor a kiindulási anyag visszaforgatásával növelhető az ee % értéke.

Fitzpatrick és munkatársai⁶¹ az enzim szelektivitása és az oldószer fizikai sajátságai (dipólusmomentum, dielektromos állandó), míg Laane és munkatársai^{62,63} az enzim szelektivitása és az oldószer $\log P$ (a $\log P$ az adott oldószernek a víz és n -oktanol kétfázisú rendszer közötti megoszlási hányadosának a logaritmus) értéke közötti összefüggést behatóan tanulmányozták. Vizsgálataik szerint:

a) a lipázok kis aktivitást mutatnak olyan oldószerekben, amelyeknél a $\log P < 2$, pl.: metanol, aceton, piridin, dietil-éter és ezek keverékei,

b) az aktivitást nehéz megjósolni a mérsékelt poláros oldószerekben $2 < \log P < 4$, pl.: oktán-1-ol, toluol,

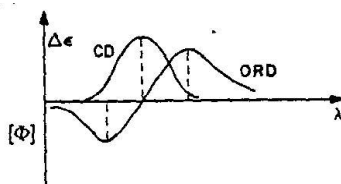
c) megfelelő aktivitás általában apoláris oldószerekben ($\log P > 4$) érhető el pl.: vinil-acetát, hexán.

Megállapították továbbá, hogy az oldószer víztartalmának az enzimaktivitását illetően nagy jelentősége van. Poláris oldószerek esetében általában 1-3 %, míg apoláris oldószereknél 0.05-1 % víztartalom esetén érhető el az optimális aktivitás.

2.5. A kiroptikai spektroszkópia alapjai

A térszerkezet és az optikai aktivitás közötti kapcsolat a kiroptikai spektroszkópiával (CD, ORD) tanulmányozható. E módszer a lineárisan polarizált fény és az optikailag aktív közeg kölcsönhatásának mérésén alapszik,⁶⁴ amely elsősorban a molekula kromofor rendszerének abszolút konformációjáról ad felvilágosítást.

Az optikai aktivitás két szorosan összefüggő jelenséget foglal magába. Az optikailag aktív közegen áthaladó lineárisan polarizált fény balra illetve jobbra cirkulárisan polarizált komponense különböző sebességgel terjed, és abszorbeálódik a közegben. Az előbbi jelenség abban nyilvánul meg, hogy a közegből kilépő fény polarizációs síkja a belépőéhez képest elfordul – ez az optikai forgatás – az utóbbi pedig abban, hogy a cirkulárisan polarizált fény az optikailag aktív közegen való áthaladás során elliptikusan polarizálttá válik. Mindkettő mértéke változik a fény hullámhosszával. Az optikai forgatásnak a hullámhosszal (frekvenciával) való változását optikai rotációs diszperzióknak (ORD), a színekép előjelváltását pedig Cotton-effektusnak (CE) nevezzük. A két cirkulárisan polarizált komponens különböző mértékű abszorpciója, illetve a kilépő fény ezzel kapcsolatos ellipticitása vezet a cirkuláris dikroizmus (CD) jelenségéhez⁶⁵ (20. ábra).



20. ábra: Pozitív Cotton-effektust mutató CD és ORD spektrumok egy izolált UV-látható átmenetre

A kiroptikai jelenségek kvantummechanikai értelmezése Rosenfeld⁶⁶ nevéhez fűződik. Elmélete szerint az optikai aktivitás onnan ered, hogy a királis molekulában az elektromágneses sugárzás hatására lejátszódó gerjesztés során, töltésmozdulás révén egymásra nem merőleges elektromos ($\vec{\mu}$) és mágneses ($\vec{m}$) átmeneti momentum jön létre. E két vektor skaláris szorzata az úgynevezett rotátorerősség (R, abszolút értéke megegyezik a Cotton-effektus terület nagyságával), az adott elektronátmenet optikai aktivitására jellemző molekuláris paraméter:

$$R = \vec{\mu} \cdot \vec{m} = |\vec{\mu}| |\vec{m}| \cos\theta$$

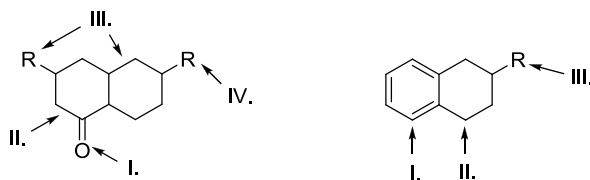
ahol θ az indukált mágneses és elektromos dipólusmomentum vektorok által bezárt szög.

Mint ismeretes a molekula geometriája (abszolút konformációja) és az egyes elektronátmenetekhez kapcsolódó alap- és gerjesztett állapotok hullámfüggvényei között szoros kapcsolat van, és így az utóbbiakból számított átmeneti mágneses és elektromos momentum, illetve rotátorerősség a molekula abszolút geometriáját tükrözi vissza. A számított adatok és a kísérleti CD spektrum összehasonlítása alapján tehát lehetőség nyílik a vizsgált vegyület abszolút térszerkezetének a meghatározására.

Jóllehet az informatika rohamos fejlődése már lehetővé teszi, hogy ilyen jellegű számításokat néhány száz Dalton móltömegű molekulákra nagy teljesítményű PC-n is elvégezhessünk,^{67,68} azonban a CD színeképek, és a molekulageometria közötti kapcsolat megteremtésénél az empirikus adatokon alapuló úgynevezett kiroptikai szabályok használata változatlanul széles körben alkalmazott módszer.

A kiroptikai spektroszkópiában az egyes abszorpciós sávokért felelős elektronátmeneteket a molekula egyes részleteihez, az úgynevezett kromofor csoportokhoz rendeljük. Moscovitz⁶⁹ a királis molekulákat kiroptikai szempontból két nagy csoportba osztotta. Az első csoportba tartozó molekulák önmagukban királis kromofort (pl.: hexahelicén) tartalmaznak, míg a második csoportot az önmagukban akirális kromofort tartalmazó molekulák képezik. Az első csoport molekuláinak intenzív kiroptikai sajátosságai elsősorban a kromofor saját kiralitására vezethetők vissza, míg a második csoport esetében a rendszerint jóval gyengébb optikai aktivitás a királis környezetnek az akirális kromofor elektronátmeneteire gyakorolt perturbáló hatásával értelmezhető. A kromofor kijelölése a molekulán belül bizonyos mértékig önkényes, hiszen az egész molekulát kellene kromofornak tekinteni ahhoz, hogy a valóságos viszonyokat legjobban megközelíthessük.

Snatzke⁷⁰ ezért a molekulákat – egyes részleteinek a kromoforhoz viszonyított helyzete alapján – királis szférákra osztotta fel (21. ábra).



21. ábra: Snatzke-féle⁷⁰ királis szférák felosztása

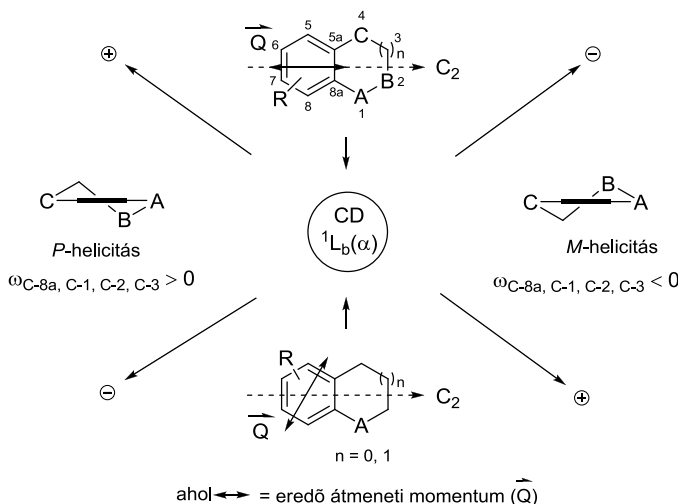
Az első szféra maga a kromofor, a második a kromofort tartalmazó gyűrű. A harmadik szférát a másodikhoz kapcsolódó szubsztituens vagy gyűrű képezi. A negyedik és további szférák kialakítása az előzőekhez hasonlóan történik. Az első szféra, vagyis a

kromofor kiralitása az optikai aktivitás szempontjából a döntő tényező. A kromofortól távolodó szférának egyre gyengébb a hozzájárulása a kromoforra lokalizált elektronátmenetek rotátorerősségéhez. Ha az első szféra akirális, akkor a rotátorerősség a kromofor környezetére vezethető vissza, melynek perturbáló hatása annál erősebb, minél közelebb van az elektronátmenetekért felelős kromoforhoz.

Az elektronikus cirkuláris dikroizmust (ECD) több mint fél évszázada használják az abszolút konfiguráció meghatározására. A molekula abszolút konfigurációja vagy konformációja e módszerrel a szemempirikus szabályok, exciton-csatolt cirkuláris dikroizmus (EC-CD) vagy a rotátorerősség és ECD spektrum számítása alapján határozható meg.

1) *Szemempirikus szabályok*: Az elmúlt fél évszázadban számos elméleti alapokon nyugvó tapasztalati szabályt vezettek be a különböző kromoforokra. Ilyenek pl. az optikailag aktív ketonok konfigurációjának meghatározására használt úgynevezett oktáns szabály és a második (harmadik) szférában kiralitást hordozó benzolszármazékok helicitási szabályai (tetralin,⁷¹ izokinolin,⁷¹ 1,4-benzodioxán,⁷² kromán,⁷³ izokromán⁷⁴ helicitási szabály). Sznatzke-féle terminológia⁷⁰ szerint a kromoforrendszerüket tekintve, a királis izokromán származékok királis második szférájú benzol kromoforokhoz tartoznak. Ebben az esetben, az akirális benzol kromofort a hozzá kapcsolódó királis heterogyűrű (2. szféra) perturbálja. A heterogyűrű konformációja (helicitása) a szubsztituenseinek (3. szféra) térhelyzetétől függ és az észlelt Cotton-effektusok előjelét sok esetben az aromás gyűrű akirális szubsztituensei is befolyásolhatják. A benzol kromofor 280 nm körüli 1L_b (α) sávjához tartozó Cotton-effektus előjele alapján a heterogyűrű helicitása (abszolút konformációja) megadható és ha a kiralitáscentrumokban levő szubsztituensek relatív konfigurációja az NMR vagy a röntgen színekép alapján ismert akkor az abszolút konfiguráció egyértelműen hozzárendelhető.

A királis második szférájú benzol kromoforokra vonatkozó helicitási szabályt Sznatzke és Ho⁷¹ a királis tetralin (A, B, C = CH₂, n = 1) és tetrahidroizokinolin (A, C = CH₂; B = NH, n = 1) származékok körében megfigyelt törvényszerűségek alapján fogalmazta meg. A C-8a, C-1, C-2, C-3 (C-8a, C-1, NH, C-3) atomok által meghatározott torziós-szög előjele (gyűrű helicitása) és az 1L_b -átmenethez tartozó Cotton-effektus előjele közötti összefüggést adták meg (22. ábra).

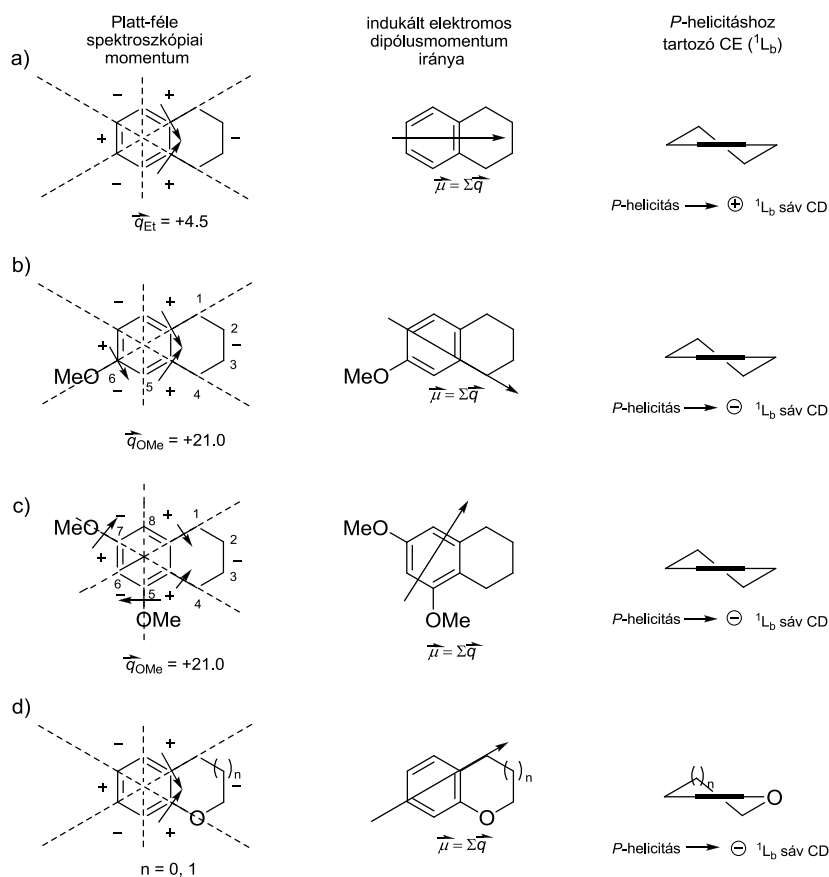


22. ábra: A királis tetralin (A, B, C = CH₂, n = 1) és tetrahydroizokinolin (A, C = CH₂; B = NH, n = 1) származékokra vonatkozó Sznatzke féle szabály,⁷¹ kiterjesztve az 1,4-benzodioxán (A, C = O; B = CH₂, n = 1),⁷² a kromán (A = O, n = 1),⁷³ és a 2,3-dihydrobenzo[b]furán (A = O, n = 0)⁷⁵ kromoforra

Ezen szabály szerint, ha nincs *pszeudoaxiális* szubsztituens a benzil helyzetű szénatomon és az aromás gyűrű szubsztituálatlan, akkor a gyűrű *P*-helicitása ($\omega > 0$) *pozitív* Cotton-effektussal tükröződik az ¹L_b-sáv tartományban, míg *M*-helicitású gyűrűhöz *negatív* CE tartozik. A kutatócsoportunk megfigyelése szerint e szabály változatlan formában az 1,4-benzodioxán (A, C = O; B = CH₂, n = 1),⁷² és előjelváltással a kromán kromoforra (A = O, n = 1)⁷³ is érvényes (**22. ábra**). A közelmúltban kutatócsoportunk azt is közölte,⁷⁵ hogy a 2,3-dihydrobenzo[b]furán kromofor (A = O, n = 0) esetében a heterogyűrű *P*-helicitású boríték konformációjához az ¹L_b sáv *negatív* CE-sa kapcsolódik, azaz a kromán és 2,3-dihydrobenzo[b]furán kromofor kiroptikai viselkedése azonos helicitási szabályt követ. Emellett szektor szabályokat^{76,77} vezettek be a harmadik szféra (a nem aromás gyűrű szubsztituensei) hozzájárulásának megbecslésére.

Sznatzke és munkatársai^{78,79} a tetralin és tetrahydroizokinolin kromofor különleges sajátosságát is megfigyelték. Azt találták ugyanis, hogy a 2. szféra királis hozzájárulása (a CD színek ¹L_b tartományában a CE előjele) homokirális vegyületekben függ az aromás gyűrű szubsztitúciós mintázatától. Ezt az akirális szubsztituensek Platt^{80,81} és Petruska⁸²-féle spektroszkópiai momentumai ($\vec{q}$) alapján értelmezték és kimutatták, hogy az összegük ($\sum \vec{q} = \vec{\mu}$) a gerjesztés során keletkező elektromos átmeneti momentum vektor ($\vec{\mu}$) irányát adja meg. A **23. ábra, a** az aromás gyűrűn szubsztituálatlan tetralin polarizációs diagramját mutatja. Az elektromos átmeneti momentum a kromofor C-2 tengelyének irányába mutat és a

P-helicitású heterogyűrűhöz egy *pozitív* 1L_b CE tartozik. Ha a tetralin kromoforhoz a C-6-os illetve C-5, C-7-es helyzetben metoxicsoport kapcsolódik, akkor a spektroszkópiai momentumok összegét reprezentáló elektromos átmeneti momentum iránya már megegyező nagyságú spektroszkópiai momentumokkal számolva is minimum 30° -kal változik meg, és ez azonos kiralitás esetén, jó egyezésben a kísérleti eredményekkel, az 1L_b CE inverziójához vezet (23. ábra, b,c).^{78,79} A kromán kromofor kiroptikai vizsgálata viszont azt mutatta, hogy nagy spektroszkópiai momentumú szubsztituensek nem változtatták meg az 1L_b CE előjelét (23. ábra, d).⁷³



23. ábra: a) Tetralin , b) 6-metoxitetralin, c) 5,7-dimetoxitetralin, d) kromán ($n = 1$) és 2,3-dihidrobzeno[*b*]furán ($n = 0$) kromofor Platt-Petruska-féle spektroszkópiai momentum vektor ($\vec{q}$), az elektromos átmeneti momentum vektor ($\vec{\mu}$) polarizációs diagramja, indukált elektromos dipólusmomentum iránya és a *P*-helicitású heterogyűrűhöz tartozó 1L_b CD

Minthogy a benzol kromofort tartalmazó természetes eredetű vegyületek többnyire az aromás gyűrűn is szubsztituáltak, így kromoforonként meg kell vizsgálni, hogy az aromás gyűrű akirális szubsztituensei miként befolyásolják a szubsztituátlan kromofor indukált dipólusmomentumainak irányát.

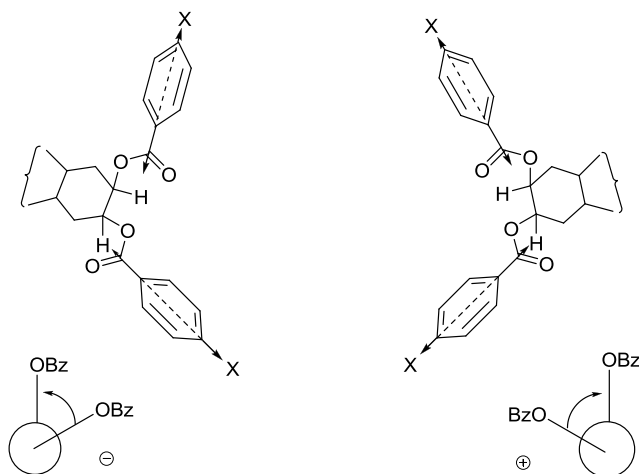
2) *Exciton-csatolt cirkuláris dikroizmus (EC-CD)*: E jelenséget alkaloidok esetében Mason,⁸³ az optikailag aktív királis vicinális-bisz(*p*-metoxi- illetve dimetilamino)-benzoátok körében Harada és Nakanishi⁸⁴ figyelte meg először és alkalmazta abszolút konfiguráció meghatározására.

A jelenség azon alapul, hogy a két akirális egymással azonos, nagy átmeneti elektromos momentummal rendelkező független kromofor királis kölcsönhatásának eredményeként egy ellentétes előjelű sávpár (exciton couplet, EC) jelenik meg a CD spektrumban. A sávpár előjeléből, (a nagyobb λ értéknél jelentkező sávkomponens előjele) következtetni lehetett a kromoforokat viselő atomok abszolút konfigurációjára (**24. ábra**). Az exciton-csatolt cirkuláris dikroizmus (EC-CD) a Bijvoet féle röntgendiffrakciós eljáráshoz hasonlóan abszolút módszernek tekinthető, mivel a *pozitív* sávpár mindig *pozitív* kiralitású (*P*) elektromos dipólusmomentumok csatolásától származik. Az EC-CD spektrumok további fő jellegzetessége a felhasadt sávpár kiugróan nagy intenzitása és így nemcsak a két, hanem több azonos vagy hasonló, nagy átmeneti elektromos momentumú csoport között is kialakulhat. A módszer elméleti alapja az, hogy a kromoforok azonos vagy közel azonos gerjesztési energiát igénylő elektronátmenetei nem függetlenek egymástól, hanem az alap és gerjesztett állapotok keveredésének eredményeként a gerjesztett állapot energiaszintjei felhasadnak és két, nem degenerált gerjesztett állapot jön létre.

$$\Phi_{(\pm)} = 1/\sqrt{2} (\Phi_{1g} \Phi_{2a} \pm \Phi_{1a} \Phi_{2g}),$$

ahol Φ az izolált kromoforok elektronpályáit; *g* a gerjesztett, *a* pedig az alapállapotot jelenti.

A gerjesztett állapotok közötti energiakülönbség (Davidov felhasadás^{85,86}) a CD-spektrumban egy ellentétes előjelű sávpárként jelenik meg, amelynek komponensei azonos rotátorerősségűek (*R*), de a sávintenzitásuk ($+\Phi_1$ és $-\Phi_2$) általában jelentősen eltér. A *p*-szubsztituált-dibenzoát-észterek esetében az UV-spektrumban 230 nm-nél megfigyelhető intenzív elnyelés a benzolgyűrű (1L_a) sávjának felel meg. A gerjesztés során létrejövő nagy átmeneti elektromos momentum *e* kromofor C_2 -tengelyével párhuzamos (**24. ábra**). Ha a két kölcsönható kromofor (benzoát) átmeneti elektromos momentumai *pozitív* (az óramutató járásával megegyező) torziós szöget zárnak be, akkor ez mindig *pozitív* CD sávpárként nyilvánul meg a CD spektrumban.



24. ábra: A térszerkezet (torziós szög) és az EC-CD spektrum (az első sáv előjele) közötti kapcsolat

Az EC-CD spektrumok alapján végzett konfiguráció meghatározásánál az alábbiakat kell figyelembe venni.

- A két kölcsönhatásban lévő kromofor között minimális delokalizáció lehet, ellenkező esetben ugyanis egyetlen királis kromofor van a molekulában.
- Az EC-CD sáv közelében ne legyen más zavaró CD sáv. Ez jelentős sáveltolódást okozó ún. „cottogén” szubsztituensekkel [pl.: *p*-dimetilamino-benzoil (sáveltolódás: 300 nm $\rightarrow$ 311 nm), *p*-dimetilamino-cinnamoil (sáveltolódás: 300 nm $\rightarrow$ 361 nm)] szüntethető meg.
- Ismernünk kell az átmeneti elektromos momentum irányát.
- A kromofor csoportok nagy izotróp elnyelést (ϵ) kell, hogy mutassanak. Ennek következtében az EC-CD módszer lényegében aromás rendszerekre és aciklusos konjugált rendszerekre korlátozódik.
- Az exciton couplet amplitúdója fordítottan arányos a kromoforok közötti távolság négyzetével (r^2).
- A couplet amplitúdója meglehetősen nagy kell, hogy legyen.
- A couplet amplitúdója 70° -os torziós szögnél a legnagyobb, amíg 0° vagy 180° -os torziós szögeknél a vicinális bisz-benzoát rendszerekben az amplitúdó értéke közelít nullához.
- EC-CD spektrumot nemcsak azonos szimmetriájú elektronátmenetek (pl. két 1L_a sáv) eredményezhetnek. Geometriai feltétel teljesülésénél (a torziós szög

nem 0° vagy 180°) egy 1L_a és egy 1L_b elektronátmenet között is megfigyelhető csatolás.

- (i) Intermolekuláris EC-CD spektrumok is lehetségesek.
- (j) Három vagy több kromofor csatolása is eredményezhet EC-CD spektrumot.

3) *Rotátorerősség és ECD spektrum számítása*: a számítástechnika rohamos fejlődése tette lehetővé néhány száz Dalton móltömegű királis molekulák az elektronátmenetekhez kapcsolódó rotátorerősség és az ECD spektrum számítását. Ezt az oldat és (vagy) szilárd fázisban mérttel összevetve a molekula abszolút konfigurációja meghatározható félempirikus kvantummechanikai módszerekkel (pl. ZINDO/S), viszonylag gyorsan és elfogadható pontossággal. A múlt évtizedben e módszer továbbfejlesztéseként az *ab initio* TDDFT (Time-Dependent Density Functional Theory) kvantummechanikai módszert dolgoztak ki, mellyel a közepes méretű molekulák (~ 30 nehéz atom) ECD spektrumai megengedhető számítógépidő ráfordítással, nagyobb biztonsággal számíthatók ki. A CD számításra alapuló abszolút konfiguráció-meghatározást az alábbiak szerint végezzük el.

- a) Relatív konfiguráció meghatározása (NMR, röntgendiffrakció).
- b) Konformációanalízis: oldatban jelen lévő konformerek és képződéshőjük meghatározása.
- c) Egyes konformerek CD spektrumainak számítása a kiválasztott enantiomerre.
- d) Konformerek CD spektrumainak Boltzman súlyozása a képződéshők alapján.
- e) Súlyozott CD spektrum összevetése a kísérleti CD spektrummal.

Az oldat ECD spektrum számításán alapuló konfiguráció meghatározás kritikus lépése a konformációs izomerek meghatározása és számolt képződéshőjük alapján a Boltzman eloszlásuk megadása. Az egyes konformációs izomerek a karakterisztikus ECD átmenetnél gyakran ellentétes CE-t adnak és ezért az eredő ECD spektrum biztonságos számolása csak pontos arányuk ismeretében lehetséges. A konformációsan flexibilis molekulák esetén az eredő ECD spektrum biztonsággal nem számolható és így esetükben e módszer nem alkalmas az abszolút konfiguráció meghatározására.

3. Célkitűzés

Doktori munkám során az izokromán és 3,4-dihidroizokumarin származékok kiroptikai sajátosságainak felderítése érdekében célul tűztük ki

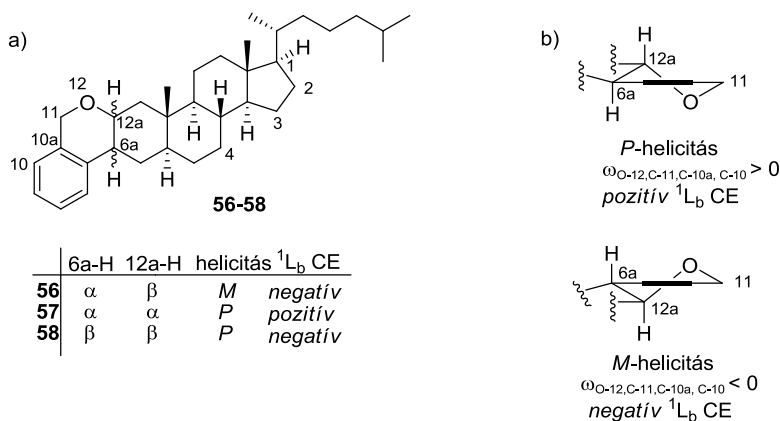
- a) könnyen hozzáférhető fenilecetsav származékokból kiindulva optikailag aktív alkoholok előállítását, abszolút konfigurációjuk meghatározását, valamint aromás gyűrűn szubsztituált izokromán, 3,4-dihidroizokumarin, 1-metoxiizokromán, 1-arilizokromán származékok előállítását.
- b) potenciálisan dopaminerg hatású, optikailag aktív 1,3-diszubsztituált izokromán származékok szintézisét.
- c) *p*-metoxifenilglikozidok 1,3-dioxán- és 1,3-dioxolán-típusú (1- vagy 2-naftil)etilidénketáljainak szintézisét és sztereokémiai vizsgálatát röntgendiffrakciós analízis, oldat és szilárd fázisú CD mérések és csatolt-oszcillátor szemiempirikus kvantumkémiai CD számítások alapján.

4. Kísérleti munkám

4.1. Izokromán származékok szintézise és kiroptikai vizsgálata

4.1.1. 3-Metilizokrománok enantioszelektív szintézise és kiroptikai vizsgálata

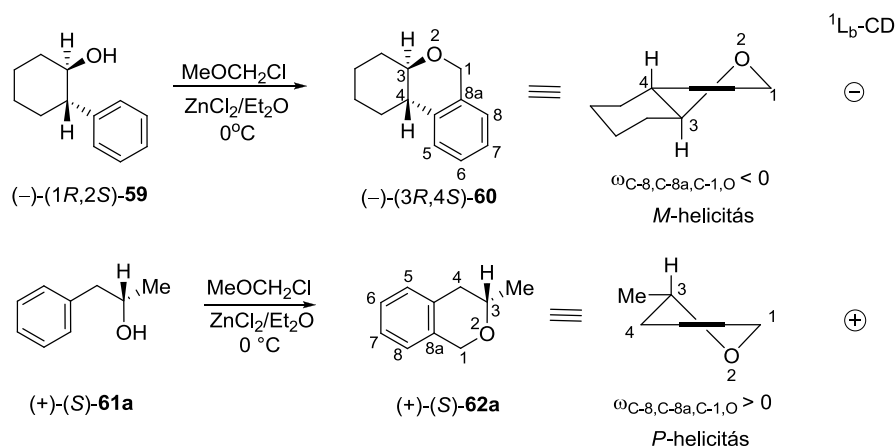
A biológiailag aktív természetes eredetű 3-szubsztituált izokromán és izokromanon (3,4-dihidroizokumarin) származékok kromofor rendszereinek (izokromán, izokromanon) tanulmányozását Snatzke és munkatársai kezdték el.⁷⁴ A sztereospecifikus szintézissel kapott rögzített térszerkezetű **56-58** izokromán származékok CD vizsgálata során azt találták, hogy a **56**, **57** izokromán származékok kiroptikailag – érdekes módon – a tetralin kromoforral⁷¹ megegyező módon viselkedtek, azaz az izokromán gyűrű *P/M*-helicitása *pozitív/negatív* 1L_b CE-ban nyilvánult meg (25. ábra). A 6a β -H, 12a β -H **58** izomer esetében azonban – jóllehet a molekula Dreiding-modellje alapján a heterogyűrű konformációját *P*-helicitásúnak valószínűsítették – az acetonitrilben szobahőmérsékleten felvett CD spektrumban, a várttal ellentétben nem *pozitív*, hanem *negatív* 1L_b CE-t észleltek. Ezt az ellentmondást úgy magyarázták, hogy a molekula konformációja a poláros oldószerben a megváltozott és a termodinamikailag kedvezőtlen *axiális* állású arilcsoport az *ekvatoriális* térállás felé mozdult el, és így a heterogyűrű konformációja már nem *P*-helicitású felszék, hanem *M*-helicitású kád-formát vett fel. A 1H -NMR vizsgálataik azonban ezt egyértelműen nem igazolták és így a helicitási szabály pontosítása érdekében további vizsgálatokra volt szükség. Ezt az is indokolta, hogy mint azt a 2.2. fejezetben már ismertettem, időközben számos biológiailag aktív izokromán származék természetbeni előfordulását írta le az irodalom, de ezek abszolút konfigurációját nem határozták meg.



25. ábra: Rögzített konformációjú izokromán vegyületek (**56-58**) szerkezete, heterogyűrű helicitása és az 1L_b CE jele

Emellett célra orientált gyógyszerkutatás kapcsán (pl.: Parkinson-kórral kapcsolatos kutatások során előállított dopaminerg vegyületek) a szintézisekből adódóan az abszolút konfiguráció ugyan ismert volt, de a heterogyűrű abszolút konformációját nem, vagy csak elvétve vizsgálták behatóan.

Az **56-58** izokrománszármazékok előállításánál használt gyűrűzárást alkalmazva az **56** modell vegyülettel analóg $(-)-(3R,4S)$ -**60** származékot a kereskedelmi forgalomban is kapható $(-)-(1R,2S)$ -2-fenilciklohexán-1-olból $[(-)-(1R,2S)$ -**59**] állítottuk elő. A királiscentrumok abszolút konfigurációját nem érintő gyűrűzárás – a várt módon – a **60** *transz*-annelált gyűrűrendszert szolgáltatva 76 %-os hozammal (**26. ábra**). Hasonló módon a jobbraforgató ismert abszolút konfigurációjú (S) -1-fenilpropán-2-olból $[(+)-(S)$ -**61a**] jó termeléssel kaptuk meg a jobbraforgató (S) -3-metilizokrománt $[(+)-(S)$ -**62a**] (**26. ábra**).



26. ábra: A $(-)-(3R, 4S)$ -**60** és $(+)-(S)$ -**62a** izokromán származékok előállítása és helicitása

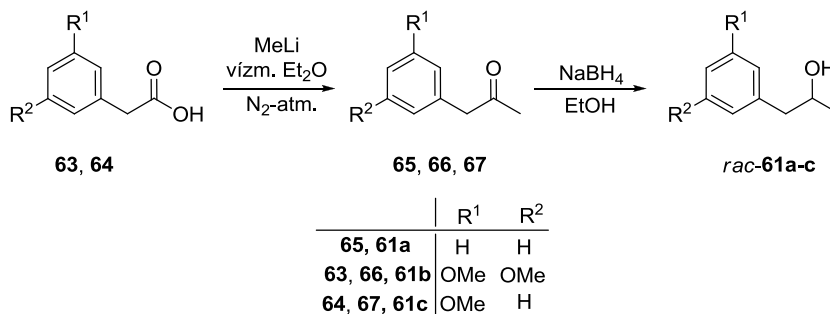
Az így kapott, az aromás gyűrűn szubsztituenst nem tartalmazó (S) -**62a** és a $(3R,4S)$ -**60** izokromán származékok heterogyűrűjének helicitása ellentétes: az (S) -**62a** esetében *P*-, a $(3R,4S)$ -**60**-ban pedig *M*-helicitású (**26. ábra**). A $^3J_{\text{H,H}}$ csatolási állandó adatok egyértelműen igazolták, hogy a H-3 és H-4 protonok *axiális* térállásúak ($^3J_{\text{H,4H}} = 10.3$ Hz) a $(-)-(3R,4S)$ -**60**-ban, míg a C-3 metilcsoport *ekvatoriális* térállású a $(+)-(S)$ -**62a**-ban ($^3J_{\text{H,4H}} = 10.9, 3.1$ Hz). Ez azt is igazolta, hogy az izokromán felszék konformációja nem torzul és ez a domináns konformer az oldatban.

A *P*-helicitású (S) -**62a** 1L_b sávnál *pozitív*, az *M*-helicitású $(3R,4S)$ -**60** pedig *negatív* CE-t mutatott (**1. Táblázat**, 31. oldal). Ez egyértelműen azt igazolta, hogy az aromás gyűrűn szubsztituenst nem tartalmazó izokrománok kiroptikai szempontból az aromás gyűrűn

szubsztituálatlan királis tetralin származékokkal megegyező módon viselkednek,⁷¹ azaz *P*-helicitású heterogyűrű *pozitív*, *M*-helicitású *negatív* ¹L_b CE-t eredményez.

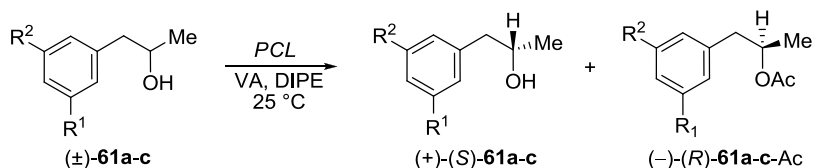
A tetralin, karbinol, és a 2,3-dihidrobenzo[*b*]furán származékok körében azt is megfigyelték, hogy az aromás gyűrűn lévő nagy spektroszkópiai momentumú akirális szubsztituensek (hidroxi-, alkoxi- vagy alkenilcsoport) megváltoztatták az ¹L_b átmenethez tartozó CE előjelét, jóllehet a kiralitáscentrum abszolút konfigurációja változatlan maradt. Ezt a különleges kiroptikai viselkedést Snatzke és Kajtár^{78,79} a benzolgyűrű szubsztituenseinek Platt^{80,81} és Petruska-féle⁸² spektroszkópiai momentumaiból ($\vec{q}_i$) számított ($\Sigma \vec{q}_i = \vec{\mu}$), a gerjesztés során keletkező indukált dipólusmomentum ($\vec{\mu}$) irányváltozása alapján értelmezték (lásd. **23. ábra**). A farmakológiailag érdekes természetes és mesterséges izokromán származékok az aromás gyűrűn gyakran nagy spektroszkópiai momentumú csoportokkal szubsztituáltak (alkoxi-, hidroxilcsoport), ezért az abszolút konfiguráció CD spektroszkópia segítségével történő meghatározásához behatóan tanulmányoztuk e szubsztituensek hatását.

A kiroptikai vizsgálatainkhoz szükséges szubsztituált származékok előállítását a kereskedelemben könnyen hozzáférhető fenilecetsav származékokból (**63**, **64**) oldottuk meg. A **63**, **64** *rac*-**61a-c** alkoholokká történő átalakítását egy (**65** → **61a**), illetve két lépésben valósítottuk meg (**63** → **66** → **61b**, **64** → **67** → **61c**)⁸⁷ (**27. ábra**), és az így nyert *racém* szek-alkoholok kinetikus rezolválására *Pseudomonas cepacia* lipázt (*PCL*) használtunk.



27. ábra: A *rac*-**61a-c** alkoholok előállítása

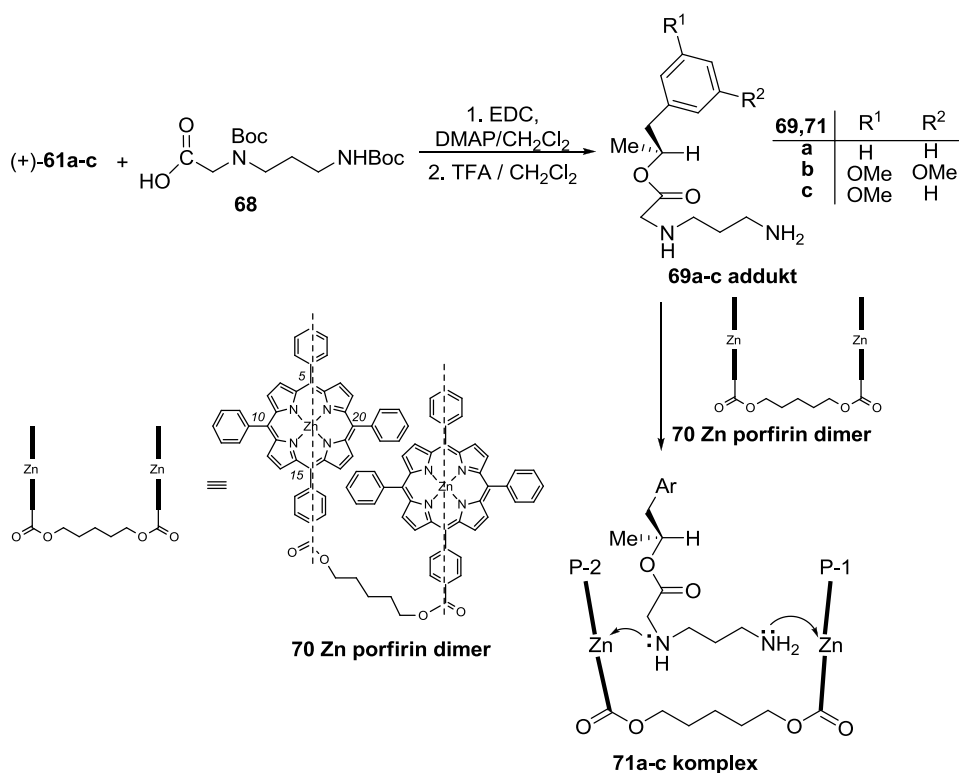
Az irodalomból ismert, hogy a *Pseudomonas* lipázok hatékony enzimek számos *racém* szekunder alkohol észterezésénél, és magas enantioszelektivitást mutatnak.⁸⁸ A *rac*-**61a-c** *PCL* katalizált acilezését vinilacetát (VA) jelenétében valósítottuk meg. A reakciókat vékonyréteg kromatográfián (VRK) követve körülbelül 50 %-os konverzióval leállítottuk, majd az el nem reagált alkoholokat [(+)-(*S*)-**61a-c**] az acetátjaiktól [(–)-(*R*)-**61a-c**-Ac] oszlopkromatográfiával választottuk el (**28. ábra**).



61	R ¹	R ²	Konv. (%)	Reakcióidő (ó)	(+)-Alkoholok		(-)-Acetátok	
					[α] _D ²⁵	ee %	[α] _D ²⁵	
a	H	H	52	4	32.2	>95	-3.35	
b	OMe	OMe	53	16	23.1	>95	-2.34	
c	OMe	H	68	166	32.6	>95	-2.48	

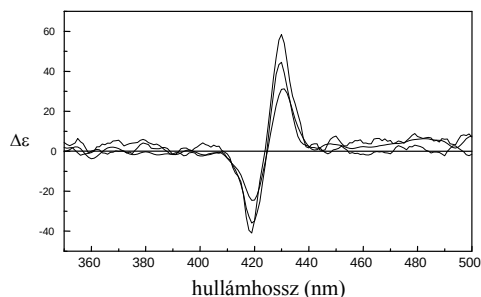
28. ábra: A racém **61a-c** alkoholok *PCL* katalizált rezolválása

Az enzim-katalizált átalakításban visszamaradt jobbraforgató alkoholok [(*S*)-**61a-c**] abszolút konfigurációját Nakanishi és munkatársai⁸⁹ által leírt exciton kölcsönhatáson alapuló kiroptikai módszerrel határoztuk meg (**29. ábra**). Első lépésben a vizsgálandó alkoholokat a **68** akirális *t*-butoxikarbonil (Boc) csoporttal védett kétfogú ligandumhoz kapcsoltuk.



29. ábra: Az **71a-c** komplex előállítás

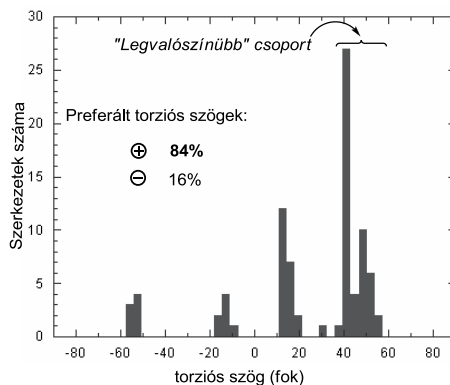
A védőcsoportok eltávolítása után nyert adduktokhoz (**69a-c**) a **70** cink porfirin dimert adva donor-akceptor kölcsönhatás révén a **71a-c** komplexek keletkeztek, melyekben a két porfirin egység elektromos átmeneti momentumai a kiindulási alkoholok konfigurációjának megfelelően, *pozitív* előjelű szöget zártak be (*pozitív* kiralitás, **32. ábra, b**), és ennek megfelelően *pozitív* exciton sávpárt mértünk 430 nm környékén (**30. ábra**).



Pozitív Cotton-effektus → S abszolút konfiguráció

30. ábra: A **71a-c** komplexek CD spektrumai

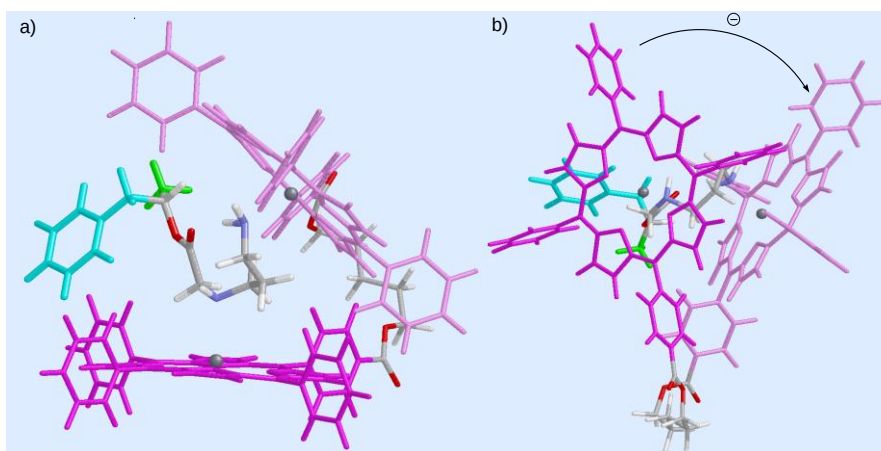
A kiralitáscentrumhoz kapcsolódó szubsztituensek eltérő térkitöltése miatt (a nagyobb térkitöltésű arilcsoport kifelé mutat a cink-porfirin kötőhelytől), a *P*-helicitású donor-akceptor komplex kialakulása volt a kedvezményezett és ez intenzív *pozitív* exciton jelfelhasadást adott a CD spektrumban. A CD méréseink eredményeit az MMFF (Merck Molecular Force Field)⁹⁰ számolások is alátámasztották. Ez is azt mutatta, hogy a C5-C15 hosszanti porfirin átlókkal egybeeső elektromos átmeneti momentumok *P*-helicitása felelős a mért CD sávpár *pozitív* jelért.⁹¹ A számítás megmutatta, hogy az (*S*)-**61a** alkohollal képzett komplex (**71a**) esetén 84 %-ban a *P*-helicitású konformer valósul meg *pozitív* projekciós szöggel, és ezért a Soret régióban *pozitív* CD sávpárt kapunk (**31. ábra**).



31. ábra: Az MMFF (Merck Molecular Force Field)⁹⁰ számolások projekciós szög meghatározására az (*S*)-**61a** alkohollal képzett komplex (**71a**) esetében

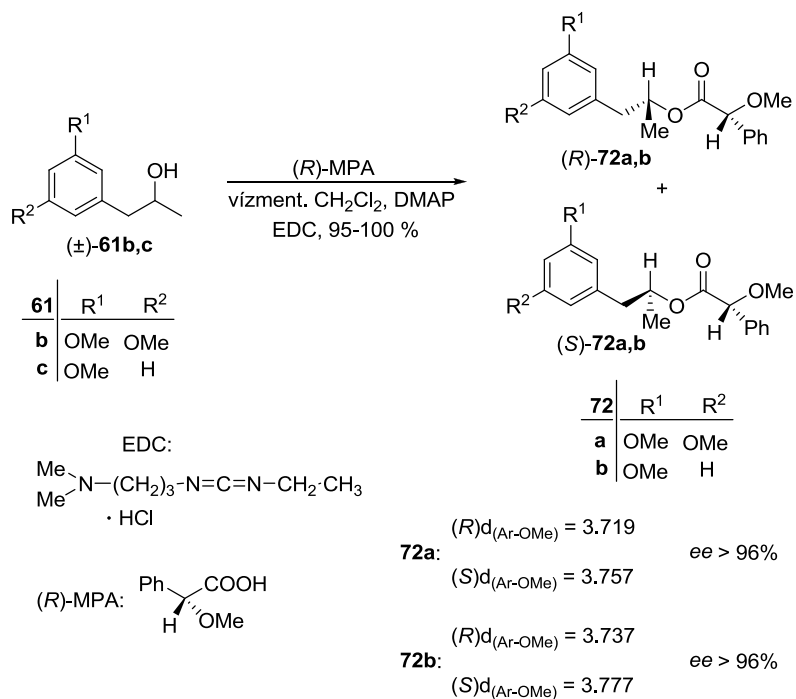
Miután kivétel nélkül *pozitív* sávpárt mértünk (*pozitív* CE a nagyobb hullámhossznál) a **71a-c** komplexek esetében [CD: **71a**: nm ($\Delta\epsilon$) 430 (+44), 420 (−36); **71b**: 430 (+58), 420 (−41); **71c**: 430 (+34), 420 (−39)], (lásd. Függelék: 9.3. CD spektrumok), így a **61a-c** alkoholok abszolút konfigurációja (*S*) (**30. ábra**).

A **32. ábrán** a **31. ábrán** meghatározott (*S*)-**71a** kedvezményezett konformációja látható elől (a) és oldalnézetből (b).



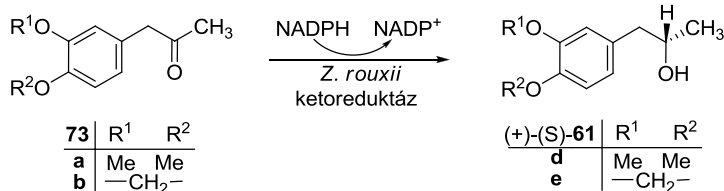
32. ábra: Az (*S*)-**71a** kedvezményezett konformációja látható elől (a) és oldalnézetből (b)

Az (*S*)-**61b** és az (*S*)-**61c** alkoholok (*S*)-abszolút konfigurációját és enantiomertisztaságát (*ee* %) az (*R*)-(-)- α -metoxifenilecetsavval [(*-*)-(*R*)-MPA] képzett (*S*)-**72a** és (*S*)-**72b** Mosher-féle észtereik $^1\text{H-NMR}$ vizsgálataival is ellenőriztük (**33. ábra**).⁹² Az abszolút konfiguráció hozzárendeléséhez a *rac*-**61b,c** és az (*S*)-**61b,c** alkoholok (*R*)-MPA-val képzett észtereit állítottuk elő. Az (*S*)-**72a** és (*S*)-**72b** $^1\text{H-NMR}$ spektrumaiban az MPA fenilcsoport gyűrűáramának köszönhetően, az aromás hidrogéneket és a metoxicsoportokat nagyobb, a metilcsoportot kisebb kémiai eltolódás értékeknél azonosítottuk, összehasonlítva az (*R*)-**72a,b** észterek megfelelő jeleivel (**33. ábra**). Az (*R*)-alkoholokból képzett észtereknél az MPA fenilcsoport gyűrűáramja ugyanis az aril részre, míg (*S*)-alkoholokból képzett észtereknél a metilcsoportra fejt ki hatását. Az NMR adatok a **61b** és **61c** alkoholok (*S*) abszolút konfigurációját igazolták. Az *ee* % (> 96%) meghatározására az (*S*)-**61b,c** alkoholok észtereit [(*S*)-**72a,b**] $^1\text{H-NMR}$ spektrumaiban, a metoxicsoportok integrál értékeinek aránya nyújtott lehetőséget.



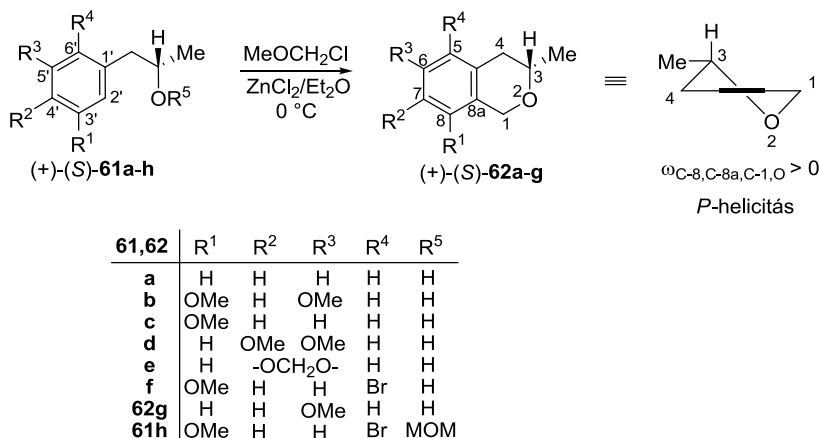
33. ábra: A rac-61b,c alkoholok Mosher-féle észtereinek előállítása (R)-MPA-val

Az (S)-61a alkohol enantiomer tisztaságát (ee %) az irodalomban leírt⁹³ fajlagos forgatási értékkel történő összehasonlítás alapján határoztuk meg. A (+)-(S)-61d és a (+)-(S)-61e szekunder alkoholokat az irodalomban⁹⁴ leírt 73a és 73b arilacetonek királis bioredukciójával állítottuk elő (34. ábra) optikailag tiszta formában (ee > 99.5 %).



34. ábra: Az 73a és 73b királis bioredukciója

A 62a-g 3-metilizokromán származékok előállítását a (+)-(S)-arilpropán-2-olok (61a-f) oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárásával valósítottuk meg (35. ábra).



35. ábra: A gyűrűzárással kapott (S)-62a-g izokrománok és helicitásuk, MOM: metoximetil

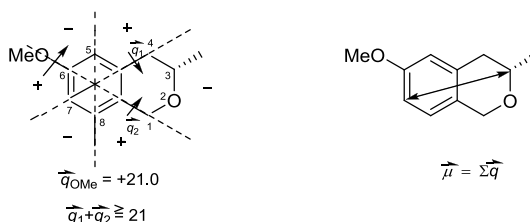
A (+)-(S)-61b, (+)-(S)-61d és a (+)-(S)-61e alkoholok esetében ZnCl₂, mint Lewis sav jelenlétében, 0 °C-on metoximetil-kloriddal (MOMCl) végzett gyűrűzárással a megfelelő (S)-62b, (S)-62d és (S)-62e izokromán származékokhoz vezetett. A (+)-(S)-61d és (+)-(S)-61e alkoholok gyűrűzárása regioszelektív volt, és jó termeléssel (94 %, ill. 77 %) az (S)-62d,e izokrománok keletkeztek. A 61c reakciója MOMCl-dal azonban a (+)-(S)-62c és 62g 1:4 arányú elegyét adta, melyek elválasztását oszlopkromatográfiával oldottuk meg. A természetben is előforduló (+)-mellein [(S)-2] (+)-62c prekursorának jobb kitermeléssel történő előállításának reményében a (+)-(S)-61c alkoholt a C-6' helyzetben brómoztuk. Az így kapott (S)-61f származék a már előzőekben leírt körülmények között (MOMCl, ZnCl₂, 0 °C) végrehajtott gyűrűzárása során a (+)-(S)-62f (73 %) számunkra értékes izokromán származék mellett melléktermékként, a 61h (15 %) metoximetil-éter intermediert is megkaptuk. A (+)-(S)-62f reakciója *n*-BuLi-mal THF-ben, -70 °C-on, majd vízzel való kezelése vezetett 73 %-os kitermeléssel a kívánt (+)-(S)-62c izokromán származékhoz (35. ábra). A 61d szekunder alkohol gyűrűzárását formaldehid dimetil-acetállal bór-trifluorid dietil-éterát (BF₃·OEt₂) jelenlétében is elvégeztük jó hozammal (81 %).

A kiroptikai vizsgálataink eredményét az **1. Táblázatban** foglaltuk össze. Ezek egyértelműen azt mutatják, hogy az izokromán kromofor kiroptikai viselkedését az aromás gyűrűn lévő nagy spektroszkópiai momentummal rendelkező szubsztituensek (pl. OMe, OH, -OCH₂O- stb. $\bar{q}_i > 20$) nem befolyásolják, azaz az ¹L_b CD sáv előjelét kizárólag a heterogyűrű abszolút konformációja (*P/M*-helicitás $\Rightarrow$ ¹L_b-CD pozitív/negatív) határozta meg.

1. Táblázat: (S)-62a-g és (3*R*,4*S*)-60 izokrománok helicitása és acetonitrilben mért CD adatai (sh: váll)

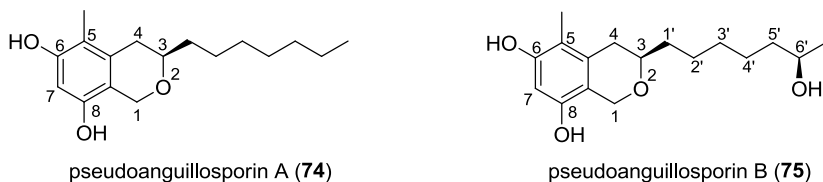
Vegyület	Helicitás	CD: $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}]$ ($\Delta\epsilon$)		
		1L_b	1L_a	1B
(S)-62a	<i>P</i>	272sh (+0.06), 268 (+0.11) 261sh (+0.09)	221 (+0.24)	—
(S)-62b	<i>P</i>	279sh (+0.45), 277 (+0.47), 275sh (+0.45),	237 (+0.78), 219sh (+0.40)	209.5 (–3.04)
(S)-62c	<i>P</i>	277 (+0.29), 270sh (+0.21), 269sh (+0.21),	228 (–0.27) 215 (+1.98)	205 (–4.58)
(S)-62d	<i>P</i>	288sh (+0.65), 282 (+0.71) 271sh (+0.41)	230 (+3.44),	208 (+6.49)
(S)-62e	<i>P</i>	295 (+0.98), 287sh (+0.91), 270sh (+0.27)	243 (–1.78), 226 (+2.38)	204 (+4.75)
(S)-62f	<i>P</i>	284 (+0.24), 278 (+0.23)	234 (+0.49), 228 (+0.38)	210 (–1.14)
(S)-62g	<i>P</i>	284sh (+0.35), 278sh (+0.40), 275 (+0.40),	230 (+1.34), 224sh (+1.06), 218sh (+0.93)	—
(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-60	<i>M</i>	273sh (–0.05), 268 (–0.09), 262sh (–0.08)	222 (+0.86)	204 (+3.20)

Ellentétben a tetralin kromoforral, e kromofor (izokromán) szubsztituens „érzékeltensége” azt is tanúsítja, hogy a gyűrűrészekből származó eredő momentum a metoxicsoportéval ($\vec{q}_1 = 21$) összemérhető és így a C-6 helyzetű metoxicsoport esetében az indukált dipólusmomentum ($\vec{\mu} = \vec{q}_{\text{OMe}} + \vec{q}_1 + \vec{q}_2$) irány változása kisebb, mint $\pm 30^\circ$ -nál (36. ábra). Így az 1L_b sávnál mérhető CE előjele biztonságosan használható az aromás gyűrűn lévő nagy spektroszkópiai momentumú csoportokkal rendelkező (alkoxi, hidroxil, halogén) izokrománok – mint a **31** és **32a-c** – konfiguráció hozzárendelésére. Ezzel ellentétben az alacsonyabb hullámhossz tartományban (lásd. Függelék: 9.3. CD spektrumok) lévő CD átmenetek (1L_a , 1B) eltérő előjeleket adtak a szubsztituensek természetétől és helyzetétől függően, így ezen átmenetek kevésbé használhatóak a konfiguráció meghatározására.



36. ábra: 3-Metil-6-metoxiizokromán (**62g**) kromofor szubsztituenseinek spektroszkópiai momentum és indukált elektromos dipólusmomentum iránya

A közelmúltban a kutatócsoportunkban⁹⁵ a *Pseudoanguillospora sp.* nevű gombából két új izokromán származékot, a pseudoanguillosporin A-t (**74**) és B-t (**75**) izolálták (37. ábra), melyek (3*R*) abszolút konfigurációját a fent említett helicitási szabály alapján határozták meg. Minthogy a hozzárendelés helyességét TDDFT CD számolással is egyértelműen igazolták, így a fenti kiroptikai összefüggés további igazolást is nyert.

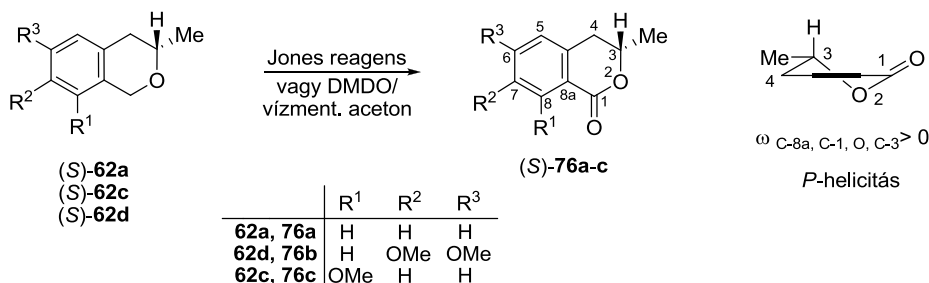


37. ábra: A pseudoanguillosporin A (**74**) és B (**75**) szerkezete

Érdemes megjegyezni, hogy a **75** származék esetén a benzol kromofortól távoli C-6' kiralitáscentrum nem befolyásolta a kromofor kiroptikai viselkedését, és így annak abszolút konfigurációját nem a CD spektrumból hanem a Mosher-féle NMR módszerrel határozták meg.

4.1.2. 3,4-Dihidroizokumarin származékok

Az optikailag aktív izokrománokat [(S)-**62a**, (S)-**62c**, (S)-**62d**] Jones reagenssel,⁹⁶ vagy dimetildioxiránnal (DMDO)⁹⁷ történő oxidációval a megfelelő 3,4-dihidroizokumarinokká (**76a-c**) alakítottuk át (**38. ábra**).



38. ábra: A **76a-c** 3,4-dihidroizokumarinok előállítása az (S)-**62a**, -**62c** és -**62d** oxidációjával

A **76c** 3,4-dihidroizokumarin a természetben előforduló (S)-melleinnek [(S)-**2**] a 8-O-metil származéka, melynek az irodalomban leírt²⁴ AlCl₃-os demetilezése vezetett az (S)-melleinhez [(S)-**2**].

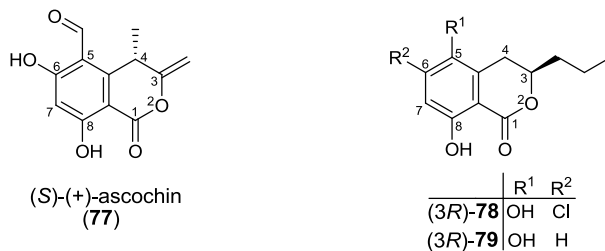
2. Táblázat: Az (S)-**76a-c** 3,4-dihidroizokumarinok és (1R,3S)-**80a,b** izokrománok CD adatai acetonitrilben; (sh: váll)

Vegyület	CD: λ _{max} [nm] (Δε)
(S)- 76a	π→π*: 289sh (+1.08), 278sh (+2.00); n→π*: 252 (+4.19) ; 230 (−4.73), 204 (+13.83).
(S)- 76b	π→π*: 307sh (+1.10), 300 (+1.28), 294sh (+1.20); n→π*: 268 (+7.62) ; 244 (−4.64), 226 (+10.48), 204 (−6.22).
(S)- 76c	π→π*: 304sh (+2.44), 296 (+2.48); n→π*: 258 (+4.17) ; 239 (−1.29), 229sh (+0.67), 206 (+11.21).
(1R,3S)- 80a	266 (+0.03), 260 (+0.02), 255sh (+0.01), 252sh (+0.01), 213 (+1.41), 208sh (1.20).
(1R,3S)- 80b	287sh (+0.59), 282 (+0.69), 275sh (+0.63), 234 (+4.77), 204 (+8.44)

A **76a-c** (S)-3,4-dihidroizokumarinok CD spektrumában 278-307 nm-nél és 252-268 nm-es tartományban *pozitív*, majd ezt követően a magasabb energiájú tartományban egy *negatív* és egy *pozitív* CE-t figyeltünk meg, melyek közül a 252-268 nm-nél lévő *pozitív* CE-t a lakton kromofor n→π* átmeneteként azonosítottuk (**2. Táblázat**), (lásd. Függelék: 9.3. CD spektrumok). E vegyületek heterogyűrűje az NMR vizsgálatok szerint P-helicitású boríték konformációjú, mivel a C-3 metilcsoport az energetikailag kedvező *ekvatoriális* térállásban van. Az n→π* átmenetre mindhárom vegyületnél *pozitív* CE-t mértünk, melynek alapján a

kutatócsoportunk által a korábban már feltételezett helicitási szabály (*P*-helicitáshoz *pozitív* $n \rightarrow \pi^*$ CE tartozik)^{74,98,99} megerősítést nyert. Eredményeink azt is igazolták, hogy az $n \rightarrow \pi^*$ CE előjele nem érzékeny az aromás gyűrű szubsztitúciós mintázatára.

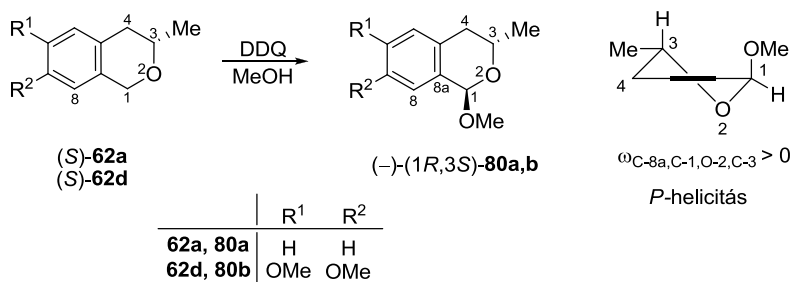
Krohn és munkatársai¹⁰⁰ az *Ascochita sp.* endofita gombából izolált (*S*)-ascochin (**77**) katalitikus hidrogénezéséből nyert és a *Phomopsis sp.* gombából izolált phomolakton A [(3*R*)-**78**] és B [(3*R*)-**79**]¹⁰¹ 3,4-dihidroizokumarin származékok (**39. ábra**) abszolút konfigurációját a fent említett helicitási szabály alapján határozták meg.



39. ábra: Az (*S*)-ascochin (**77**) és a phomolakton A [(3*R*)-**78**] és B [(3*R*)-**79**] szerkezete

4.1.3. 1-Metoxiizokromán származékok

A benzil helyzetben *axiális* térállású szubsztituens hatásának vizsgálata érdekében a (+)-(S)-**62a** és a (+)-(S)-**62d** izokromán származékokból metanolban, 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinonnal (DDQ) végzett oxidációval¹⁰² a (–)-(1*R*,3*S*)-**80a** és a (–)-(1*R*,3*S*)-**80b** 1-metoxi származékait is előállítottuk (40. ábra).



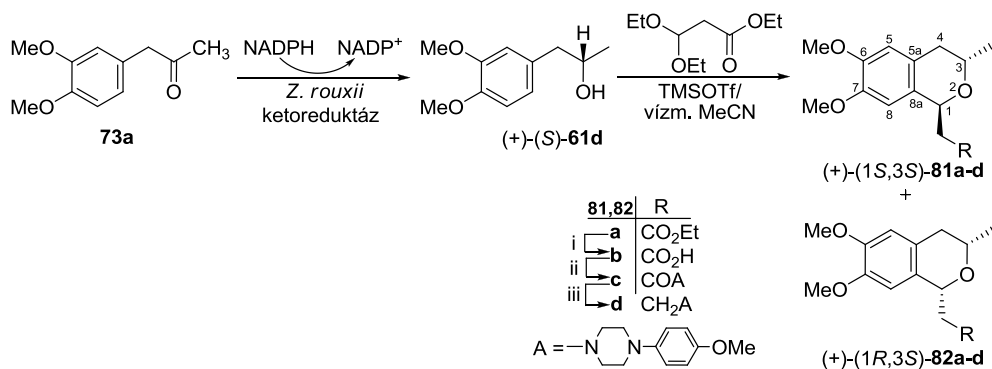
40. ábra: (S)-**62a** és (S)-**62d** oxidációja DDQ-val metanolban és a termékek helicitása

A C-1 metoxicsoport relatív konfigurációját az ismert (3*S*)-hez képest a háromkötéses heteronukleáris csatolási állandók ($^3J_{C8,1H} = 2.2$ Hz, $^3J_{C3,1H} = 6.0$ Hz, $^3J_{C1,3H} = 1-2$ Hz) alapján határoztuk meg. Ezek azt mutatták, hogy C-8, 1-H és a C-1, 3-H atomok *gauche* (kicsi csatolási állandó), míg a C-3 és az 1-H *anti* térállásúak (nagy csatolási állandó).^{103,104} Ennek alapján a metoxicsoport bevitelére diasztereoselektív módon játszódtott le és csak a *transz* termék [(–)-(1*R*,3*S*)-**80a,b**] keletkezett,¹⁰⁵ azaz a C-1 metoxicsoport *axiális* térállású. Minthogy *ekvatoriális* 3-Me és *axiális* 1-OMe csoportok esetén a (–)-(1*R*,3*S*)-**80a** és a (–)-(1*R*,3*S*)-**80b** vegyületek heterogyűrűinek a helicitása *P* és az 1L_b CD sávjuk [287sh (+0.59), 282 (+0.69), 275sh (+0.63), **80b** (2. Táblázat)] az (S)-**62a** és (S)-**62d** származékokéval megegyezően *pozitív* (lásd. Függelék: 9.3. CD spektrumok), így a helicitási szabályunk az *axiális* benzil helyzetű alkoxicsoportot tartalmazó molekulák körében is érvényes. Ezen eredmények ismeretében az 1-alkoxi vagy 1-hidroxiizokrománok, mint például *cisz*-**33** és *transz*-**34** abszolút konfigurációja is biztonsággal meghatározható CD spektroszkópia segítségével.

4.1.4. Dopamin D₄ antagonisták optikailag aktív 1,3-diszubsztituált izokrománok szintézise és CD vizsgálata

A dopamin receptorokon ható molekulák számos betegség (pl. skizofrénia, fejfájás, Parkinson-kór, stb.) gyógyítására potenciális farmakonoknak tekinthetők. Az 5-HT_{1D} agonista PNU-109291-ről (**39a**) és a szelektív D₄ antagonisták szonopirazolról (**39b** lásd **14. ábra**) azt is kimutatták, hogy az (S) enantiomerjük a hatékonyabb.^{41,47} A szelektív D₄ agonista **40** (A68930) izokromán származék sztereoizomerjei közül pedig a hatásért kizárólag az (1R,3S) izomer a felelős.⁴³ A (3S)-metilizokrománok előző fejezetekben tárgyalt könnyű hozzáférhetősége jó lehetőséget kínál arra, hogy a potenciális farmakonok C-3-metil analógjainak [(1S,3S)-**81d** és (1R,3S)-**82d**] előállítását is megkíséreljük.

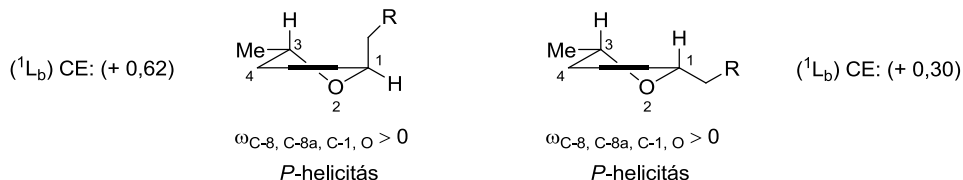
A könnyen hozzáférhető megfelelő keton (**73a**) bioredukciójából⁹⁴ nyert (+)-(S)-**61d** optikailag aktív szekunder alkoholból indultunk ki, melynek etil-3,3-dietoxi-propionáttal végzett oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárása^{106,107} trimetilszilil-triflát (TMSOTf) jelenlétében jó termeléssel az (1S,3S)-**81a** és az (1R,3S)-**82a** epimerek 1:2 arányú elegyéhez vezetett (**41. ábra**). Mivel a gyűrűzárás a kiindulási vegyület [(+)-(S)-**61d**] konfigurációját nem érintette, így a (3S) abszolút konfiguráció ismert volt az izokromán származékokban [(1S,3S)-**81a** és (1R,3S)-**82a**], így az oszlopkromatográfiás elválasztásukat követően a C-1 kiralitáscentrum abszolút konfigurációját a ³J_{C,H} heteronukleáris csatolási állandók és NOE mérések segítségével határoztuk meg.



41. ábra: Reagensok: i: LiOH, THF; ii: 4-metoxifenilpiperazin, EDC, vízm. CH₂Cl₂; iii: BH₃·THF

A (+)-(1S,3S)-**81a** vegyületnél háromkötéses szén-proton csatolási állandók (³J_{C3,1H} = 6.0 Hz; ³J_{C1,3H} = 1-2 Hz) és az NOE effektus¹⁰⁸ hiánya az 1-H és 3-H protonok között igazolta a *transz* relatív konfigurációt, és ennél fogva a (+)-(1S,3S)-**81a** abszolút

konfigurációt is. A háromkötéses szén-proton csatolási állandók azt is megerősítették, hogy az (1S,3S)-**81a** C-1 helyzetben levő etoxikarbonil szubsztituense *axiális* térállású és a heterogyűrű felszék konformációja nem torzult. Ezzel ellentétben, a (+)-(1R,3S)-**82a** vegyületnél a kis $^3J_{C3,1H}$ ($< 2\text{Hz}$) és az *axiális* 1-H és 3-H protonok között észlelt NOE effektus *cisz* relatív konfigurációra, és (1R,3S) abszolút konfigurációra utalt (**42. ábra**).



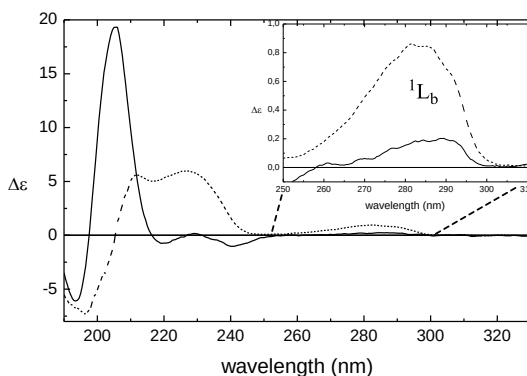
42. ábra: Az (1S,3S)-**81a-d** (bal oldali) és az (1R,3S)-**82a-d** (jobb oldali) izokromán származékok előnyben részesített *P*-helicitású heterogyűrűje *axiális* illetve *ekvatoriális* C-1 szubsztituenssel

A 4.1.1. fejezetben ismertetett izokrománokra vonatkozó helicitási szabály alapján [ha a heterogyűrű helicitása *P/M*, akkor a benzol kromofor 1L_b sáv CE-a¹⁰⁹ *pozitív/negatív*] mindkét származék [(1S,3S)-**81a**, (1R,3S)-**82a**] esetében *pozitív* 1L_b CE-t vártunk a *P*-helicitású heterogyűrűnek köszönhetően. A várakozásnak megfelelően a CD színeképekben 280 nm körül *pozitív* 1L_b CE-t mértünk (**3. Táblázat**). A 250 nm alatti tartományban az epimer CD spektruma azonban számottevően különbözött, tükrözve a C-1 kiralitáscentrum eltérő konfigurációját.

3. Táblázat Az (1S,3S)-**81a-d** és az (1R,3S)-**82a-d** izokromán származékok CD adatai acetonitrilben; (sh: váll)

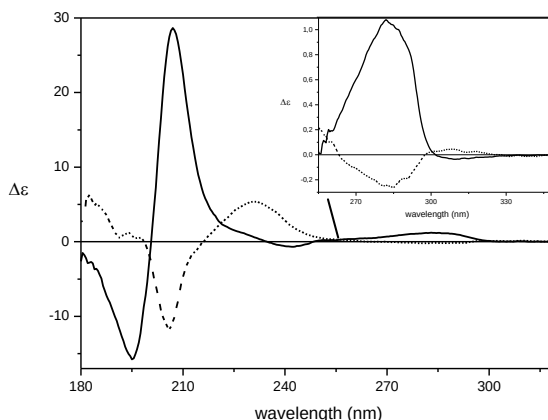
Vegyület	CD: $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}] (\Delta\epsilon)$
(1S,3S)- 81a	290sh (+0.50), 281 (+0.62), 274sh (+0.47), 228 (+4.00), 223sh (+3.94), 210 (+4.35)
(1R,3S)- 82a	288sh (+0.22), 283 (+0.30), 241 (−0.91), 229 (+0.40), 220 (−0.23), 205 (+15.95)
(1S,3S)- 81b	290sh (+0.67), 286sh (+0.83), 281 (+0.86), 227 (+5.96), 211sh (+5.61), 196 (−7.28)
(1R,3S)- 82b	289 (+0.20), 284sh (+0.18), 277sh (+0.13), 241 (−1.03), 229 (+0.09), 220 (−0.78), 201 (+19.31), 193 (−6.09)
(1S,3S)- 81c	313sh (+0.04), 304 (+0.06), 289sh (−0.19), 285 (−0.26), 230 (+5.53), 206 (−11.70), <i>pozitív</i> 198 nm alatt.
(1R,3S)- 82c	315sh (−0.03), 309 (−0.04), 292sh (+0.78), 282 (+1.08), 242 (−0.67), 227sh (+1.19), 207 (+25.68), 195 (−15.77)
(1S,3S)- 81d	288 (+0.82), 282 (+0.89), 232 (+7.28), 213 (−2.88), 199 (+6.35)
(1R,3S)- 82d	288 (+0.07), 240 (−2.72), 206.5 (+9.25), 196 (−4.80)

Az (1*S*,3*S*)-**81a** és az (1*R*,3*S*)-**82a** izokromán epimerekből a várhatóan dopaminerg aktivitással rendelkező (1*S*,3*S*)-**81d** és (1*R*,3*S*)-**82d** izokromán származékok szintézisét három lépésben végeztük el (**41. ábra**). Első lépésben az (1*S*,3*S*)-**81a** és (1*R*,3*S*)-**82a** észterek hidrolízisét LiOH-dal, THF-ben hajtottuk végre és a megfelelő (1*S*,3*S*)-**81b** és (1*R*,3*S*)-**82b** karbonsavakat magas hozammal (93-95 %) kaptuk meg. Hasonlóan az észter prekúrszorokhoz az (1*S*,3*S*)-**81b** és (1*R*,3*S*)-**82b** karbonsav származékok is *pozitív* 1L_b CE-t adtak 280 nm körül (**43. ábra**), ami a heterogyűrűjük *P*-helicitását igazolta.



43. ábra: Az (1*S*,3*S*)-**81b** (szaggatott vonal) és az (1*R*,3*S*)-**82b** (folyamatos vonal) CD spektruma acetonitrilben, az 1L_b terület felnagyításával

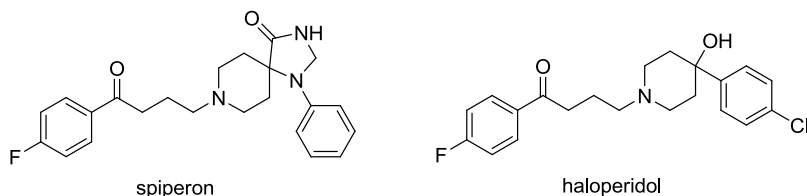
E karbonsav származékok 4-metoxifenilpiperazinnal történő kapcsolása az (1*S*,3*S*)-**81c** és (1*R*,3*S*)-**82c** amidokat szolgáltatta, amelyek CD spektruma (350-180 nm tartományban) az észter származékokkal ellentétben közel tükörképi volt (**44. ábra**). Ez egyértelműen arra utalt, hogy a molekulák kiroptikai sajátságát a metoxifenilpiperazin csoport bevezetésével a két aril kromofor közötti kölcsönhatás, és így azok relatív orientációja, azaz a C-1 abszolút konfigurációja határozza meg, amely szükségszerűen nagyobb az izokromán heterogyűrűjétől származó hozzájárulástól. A következő lépésben az amidok THF-ben, boránnal történő redukciója az (1*S*,3*S*)-**81d** és az (1*R*,3*S*)-**82d** származékokat 75 % illetve 85 % termeléssel eredményezte. Az (1*S*,3*S*)-**81d** és az (1*R*,3*S*)-**82d** vegyületekre hasonló háromkötéses heteronukleáris NMR csatolási állandókat mértünk, mint a **81a** és **82a** esetében, ami igazolta, hogy az (1*S*,3*S*)-**81d** nagy térkitöltésű *axiális* C-1 szubsztituense nem torzította el a heterogyűrű félszék konformációját, így mind a **81** és **82** sorozatban *P*-helicitásúak a vegyületek (**41.**, **42. ábra**).



44. ábra: Az (1S,3S)-**81c** (szaggatott vonal) és az (1R,3S)-**82c** (folyamatos vonal) CD spektruma acetonnitrilben, a 250-350 nm-es terület felnagyításával

Az amidok [(1S,3S)-**81c**, (1R,3S)-**82c**] karbonil csoportjának redukciójával a **81d**, **82d** vegyületek esetében a C-1 oldallánc sokkal mozgékonyabbá vált, és ezért az aromás kromoforok közötti fennt említett kölcsönhatás uralkodó jellege megszűnt, és ennél fogva mindkét végtermék CD szinképén az 1L_b CE *pozitív* volt, ami jó egyezésben az NMR adatokkal a heterogyűrű *P*-helicitására utalt. Nem egyértelmű azonban, hogy a *pozitív* 1L_b CE-t valóban csak az izokromán heterogyűrű helicitása határozza meg és milyen mértékű az aromás kromoforok közötti kölcsönhatásból származó hozzájárulás. Ennek alapján a C-1 oldalláncban aromás csoportot tartalmazó származékoknál az izokromán helicitási szabály nem alkalmazható biztonsággal, és célszerű az aromás csoport bevitel alapján hozzárendelni az abszolút konfigurációt.

E vegyületek aktivitását humán CHO-K1 rekombináns sejtek dopamin $D_{4,2}$, $D_{4,4}$, $D_{4,7}$ receptorokon teszteltük radioligandum kötésének vizsgálataival. Referencia vegyületeként a spiperont és a haloperidolt (**45. ábra**) használtuk.¹¹⁰



45. ábra: A referencia vegyületek – spiperon, haloperidol – szerkezete

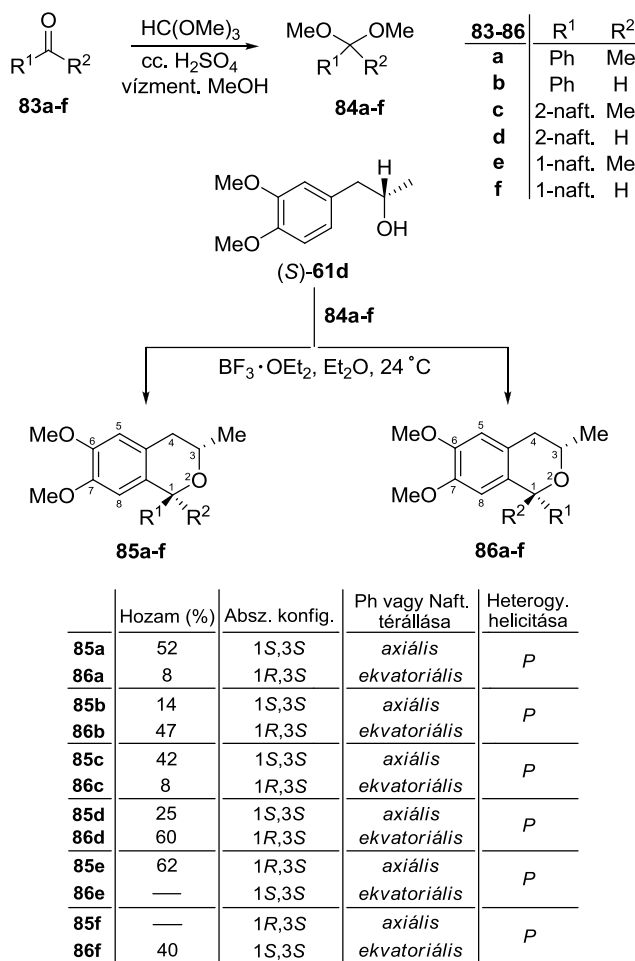
Az (1*S*,3*S*)-**81d** a dopamin D_{4,2} receptoron mutatott legnagyobb (66 %) gátlást 10 μ M-os koncentrációnál. Hatása a D_{4,4}, D_{4,7} receptorokon szignifikánsan kisebb volt (**4. Táblázat**). Az (1*R*,3*S*)-**82d** vizsgálataira bomlékonysága miatt nem került sor. Nem érdektelen megjegyezni, hogy a konformációs szempontból sokkal merevebb **81c** és **82c** amidok, és a **81a**, **82a** prekursoraik nem mutattak számottevő aktivitást (**4. Táblázat**).

4. Táblázat: A vizsgált vegyületek biológiai vizsgálatainak eredménye

Vegyület	Gátlás (%) (10 μ M-os koncentrációnál)		
	Dopamin D _{4,2}	Dopamin D _{4,4}	Dopamin D _{4,7}
81a	10	–1	6
82a	0	1	3
81c	–2	3	–1
82c	6	1	4
81d	66	46	34

4.1.5. 3-Metil-1-arilizokrománok szintézise és kiroptikai vizsgálata

A C-1 (benzil) helyzetben aromás kromofort tartalmazó izokromán származékok szintézisét az optikailag aktív (+)-(S)-1-(3,4-dimetoxifenil)propán-2-olból [(+)-(S)-**61d**] kiindulva oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárással a **83a-f** ketonokból és aldehidekből katalitikus mennyiségű kénsav jelenlétében trimetil-ortoformiáttal képzett **84a,c,e** ketálokkal és **84b,d,f** acetálokkal $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ jelenlétében, szobahőmérsékleten valósítottuk meg (46. ábra).

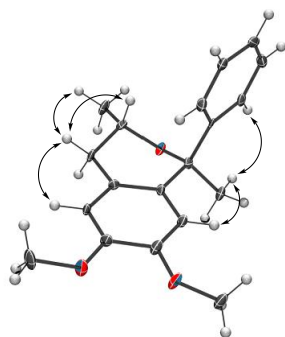


46. ábra: 1-Aril-3-metilizokrománok előállítása

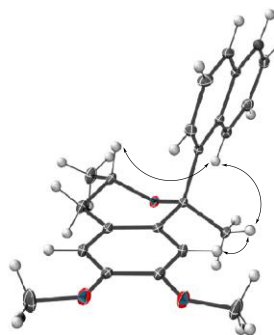
A **84a** ketállal végzett gyűrűzáras a várakozásoknak megfelelően a **85a** és **86a** izokromán származékok keverékéhez vezetett. Oszlopkromatográfiás elválasztásukat követően a nagyobb mennyiségben (52 %) kapott vegyület (**85a**) NMR vizsgálata (NOE, NOESY, ^1H , ^{13}C) azt mutatta, hogy a kiindulási alkohol [(S)-**61d**] konfigurációjának

megőrzése mellett e vegyületekben a *P*-helicitású félszék konformációjú heterogyűrűhöz a fenilcsoport kvázi *axiális* állásban kapcsolódott. A metil- és a fenilcsoport konformációs energiáinak ismeretében (konf. energia: Me = 1.70 kcal/mol, Ph = 3.00 kcal/mol)¹¹¹ meglehetősen furcsának találtuk, hogy az S_E reakcióban a σ -komplex deprotonálódását követően a fenilcsoport nem a kvázi *ekvatoriális* hanem a kvázi *axiális* állásba került. Ezt azonban e vegyületből kapott egykristály röntgenszínkép is egyértelműen igazolta (**47. ábra, a**). A **84b** dimetilacetállal elvégzett reakcióban a disztereoselektivitás már megfordult és most főtermékként a fenilcsoportot kvázi *ekvatoriális* állásban tartalmazó diasztereomert [(1*R*,3*S*)-**86b**] kaptuk meg.

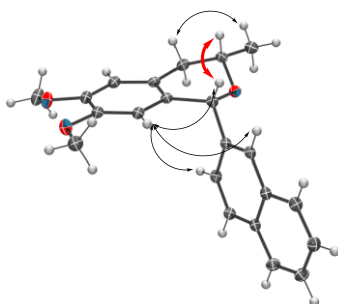
a)



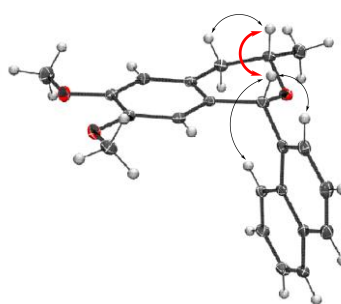
b)



c)



d)



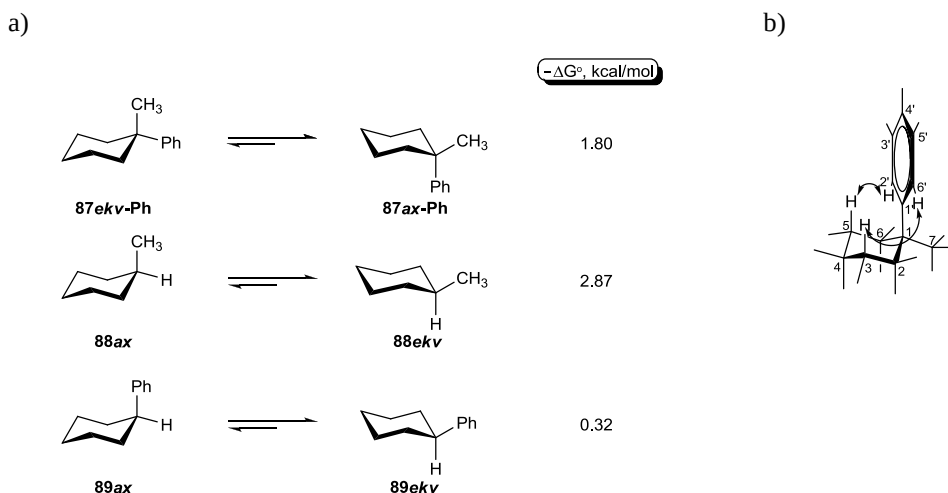
47. ábra: A **85a** (a), a **85e** (b), a **86d** (c) és a **86f** (d) izokrománok röntgenszerkezete; a szelektív NOE és NOESY mérések eredményei (nyilak), **piros nyíl:** H-1, H-3 *axiális* hidrogének közötti NOE-effektus

A **84c** ketállal és a **84d** acetállal végezve a heterogyűrű kialakítását, szintén hasonló diasztereoselektivitást tapasztaltunk, azaz a 2-naftilcsoport a **84d** acetállal végzett gyűrűzárásban *ekvatoriális* [(1*R*,3*S*)-**86d**] (**47. ábra, c**), a **84c** ketál esetén pedig *axiális* [(1*S*,3*S*)-**85c**] állású főterméket eredményezett. Ez arra utalt, hogy a 2-naftilcsoport a C-1

kiralitáscentrumtól távolabbi gyűrűje mintegy meghosszabítása a fenilcsoportnak, és így sztérikusan nem különbözik jelentősen a fenilcsoporttól.

A meglepetésünk tovább fokozódott, hogy a fenilcsoportot 1-naftilra cserélve (**83a** → **83e**, **83b** → **83f**) az 1-naftilcsoport nem csak kvázi *axiális* helyzetű a ketálból kapott termékben (**47. ábra, b**) ismét, hanem mind a megfelelő ketál, mind pedig a megfelelő acetál esetén a gyűrűzárás diasztereoselektív lett (**84e** → **85e**, **84f** → **86f**), (**47. ábra, b, d**).

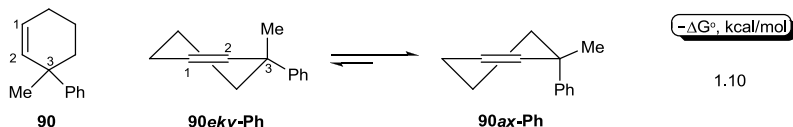
Ezek a látszólag ellentmondásban lévő eredményeket Wiberg és munkatársai¹¹² által a közelmúltban közöltek alapján tudtuk értelmezni. Alapos kvantumkémiai számításaik [HF/6-31G, B3LYP/6-311G, MP2/6-311G, MP2/6-311 (2df,p), QCISD/6-311G és QCISD/6-311G (2df,p)] azt igazolták, hogy az 1-fenil-1-metilciklohexánban (**87**) a fenilcsoport *axiális* állásban van, jöllehet, mind a metil-, mind pedig a fenilciklohexánban (**88**, **89**) az a szék konformáció a stabilabb, melyben a metil- illetve a fenilcsoport *ekvatoriális* állásban van (**48. ábra, a**).



48. ábra: a) Az 1-fenil-1-metilciklohexán (**87**), az 1-metil-**(88)** és az 1-fenilciklohexán (**89**) konformációi és konformációs szabad energiái ($-\Delta G^\circ$), **b)** Az 1-fenil-1-metilciklohexán (**87**) legstabilabb szerkezete

Ez azért lehetséges, mert a **87**-ben a fenilcsoport a ciklohexán C-1, C-4 szénatomjait magában foglaló tükörsíkra merőlegesen helyezkedik el (**48. ábra, b**), és így a ciklohexán C-3, C-5 szénatomjain lévő *axiális* hidrogének és a fenilcsoport C-2', C-6' hidrogénjei közötti Van der Waals kölcsönhatás minimális. A **85a** és a **85e** izokromán származékok röntgen képe (**47. ábra, a, b**) igazolta, hogy e térbeli elrendeződés alakult ki az esetünkben is.

Kvantumkémiai számítások¹¹³ szerint ez az effektus a 3-fenil-3-metilciklohex-1-én (**90**) esetében is érvényesült (**49. ábra**).



49. ábra: Az 3-fenil-3-metilciklohex-1-én (**90**) konformációi és konformációs szabad energiája ($-\Delta G^\circ$)

5. Táblázat: Az (1*S*,3*S*)-**85a,b,c,d**, az (1*R*,3*S*)-**86a,b,c,d**, az (1*R*,3*S*)-**85e** és az (1*S*,3*S*)-**86f** oldat- és szilárd CD adatai

Vegyület	CD: λ_{max} [nm] ($\Delta\epsilon$)
(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 85a	MeCN: 288 (1.11), 252 (−0.04), 231 (4.05), 203 (−28.96), 187 (31.08). KCl: 299 (−0.61), 284 (−0.25), 233 (11.70), 209 (−42.73).
(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 86a	MeCN: 281 (−0.62), 238 (−6.31), 219 (9.74), 207 (−11.45), 195 (12.71).
(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 85b	MeCN: 283 (0.20), 274 (−0.04), 235 (8.13), 205 (−32.18).
(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 86b	MeCN: 284 (0.86), 237 (−5.91), 216 (10.68), 197 (−11.72). KCl: 304 (−1.84), 286 (−0.63), 239 (−10.10), 220 (5.20), 210 (−6.92), 195 (4.33).
(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 85c	MeCN: 282 (3.74), 233 (26.67), 215 (−36.94), 200 (35.35).
(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 86c	MeCN: 283 (−2.09), 263 (−9.13), 238 (−15.39), 209 (27.92), 194 (−7.19).
(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 85d	MeCN: 324 (0.07), 292 (−3.41), 235 (26.89), 221 (−58.78), 200 (42.66). KCl: 296 (−4.75), 239 (62.29), 217 (−23.85), 195 (27.88).
(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 86d	MeCN: 292 (3.81), 269 (−11.17), 230 (−59.77), 207 (65.99), 192 (−20.65). KCl: 328 (1.14), 319 (0.37), 307 (0.23), 297 (3.24), 256 (−19.24), 207 (3.90), 199 (2.61).
(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 85e	MeCN: 294 (−0.82), 277 (0.27), 227 (−70.86), 208 (52.39). KCl: 302 (−3.49), 281 (−1.62), 232 (−84.00), 211 (40.97).
(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 86f	MeCN: 279 (−1.03), 263 (−0.27), 235 (−9.85), 225 (−1.47), 215 (−17.71), 203 (21.67). KCl: 290 (−1.69), 281 (−2.23), 260 (−1.11), 229 (−10.58), 201 (12.57).

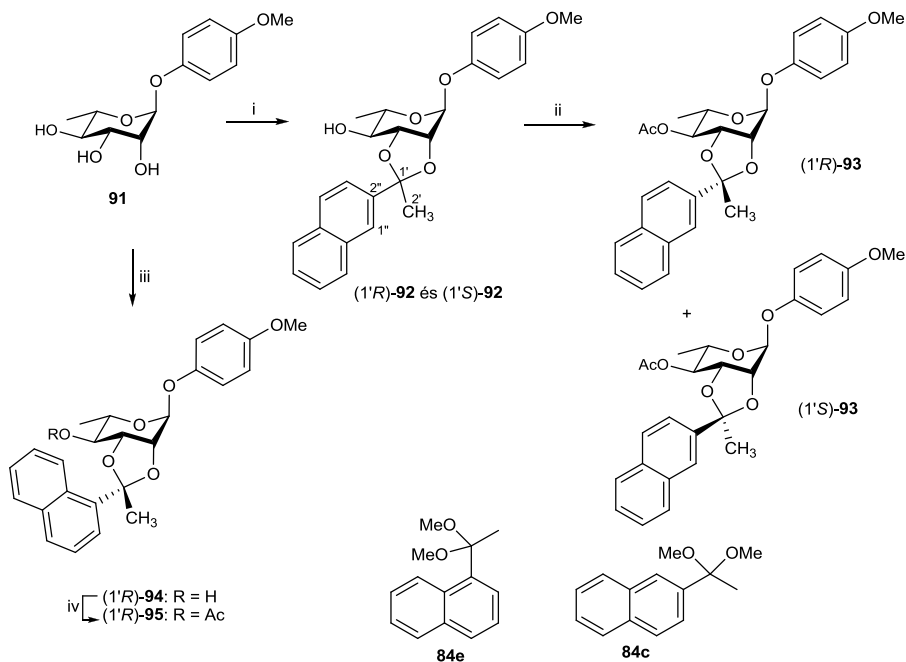
A C-1 helyzetben fenil-, 1- vagy 2-naftilcsoportot viselő (3*S*)-metilizokrománok oldat és szilárd fázisú CD vizsgálata (**5. Táblázat**) egyértelműen arról tanúskodott, hogy a C-1 kiralitáscentrum abszolút konfigurációjának megadása az előző fejezetekben (4.1.1., 4.1.3.) tárgyalt helicitási szabály alapján már nem lehetséges. E molekulákban ugyanis két királis második szférájú izolált aromás kromofor van, melyek térbeli elrendeződése határozza meg e vegyületek kiroptikai viselkedését.

4.2. Szilárd fázisú ECD módszer alkalmazása szintetikus anyagok sztereokémiájának vizsgálatára

Az oligoszacharidok magas hozamú szintézise csak a megfelelő védőcsoport stratégia megválasztásával valósítható meg.¹¹⁴ Lipták és munkatársai 1985-ben közölték,¹¹⁵ hogy acetofenon-dimetil-acetálból és különböző β -D-glüko-, β -L-arabino- és α -L-ramnospiranozid származékokból megfelelő ketálok állíthatók elő, melyek nagyon hasznos építőkövei az oligoszacharid szintéziseknek. Ezen vegyületek redukzív gyűrűnyitása ugyanis $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ -dal sztereoselektíven játszódott le, és így a szénhidrátszármazékon irányított módon hidroxilcsoportot lehetett szabaddá tenni. A közelmúltban azt is felismerték,^{116,117} hogy a glikozidok dioxán típusú 2-naftilmetilén acetáljai hasonló tulajdonságúak. A 4,6-O-acetálokkal AlH_3 -al ($\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$) 4-ONAP [(2-naftil)metil] étert, míg NaCNBH_3 vagy $\text{BH}_3\text{-Me}_3\text{N-AlCl}_3$ a 6-ONAP származékot szolgáltatták nagy regioselektivitással és jó termeléssel. A kutatócsoportunk azt is megfigyelte, hogy a glikozidok 2-naftilmetilén acetáljainak benzil- vagy *p*-metoxifenil védőcsoport jelenlétében, a hidrogenolitikus hasítás iránya és a sztereokémiája biztonsággal meghatározható CD spektroszkópiával is a 2-naftil kromofor $^1\text{B}_0$ átmenetére támaszkodva.¹¹⁸ Ezen előzmények alapján az aromás kromoforok tulajdonságainak vizsgálatát¹¹⁸⁻¹²¹ folytatva *p*-metoxifenilglikozidok 1,3-dioxán és dioxolán típusú (1- vagy 2-naftil)etilidén-ketáljainak szintézisét valósítottuk meg és sztereokémiai vizsgálatukat, röntgendiffrakciós analízis, oldat és szilárd fázisú CD mérések és csatolt-oszcillátor szemiepiikus kvantumkémiai CD számítások alapján végeztük el.

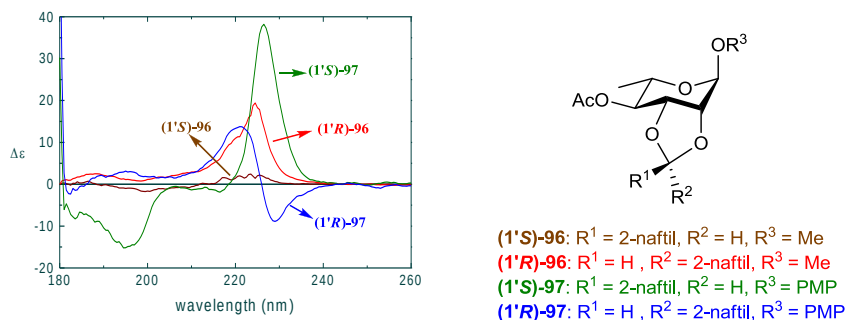
4.2.1. 1,3-Dioxolán típusú naftiletilidén-ketálok előállítása és sztereokémiájuk vizsgálata kiroptikai spektroszkópiával

A könnyen hozzáférhető *p*-metoxifenil- α -L-ramnospiranozidból (**91**) kiindulva, 2-(1,1-dimetoxietil)naftalinnal (**84c**) (+)-10-kámforszulfonsav [(+)-10-CSA] jelenlétében, az 1,3-dioxolán típusú naftiletilidén-ketálokat (1'*R*)-**92**, (1'*S*)-**92** állítottunk elő (**50. ábra**). Az így nyert ketálokat ecetsav-anhidriddel, piridin jelenlétében acileztük, az (1'*R*)-**93** és az (1'*S*)-**93** acetátokat kristályosítással választottuk el, valamint szerkezetüket NMR vizsgálatokkal igazoltuk (**50. ábra**). Érdekes módon *p*-toluolszulfonsav (PTS) jelenlétében 1-(1,1-dimetoxietil)naftalinnal (**84e**) végzett reakcióban egy termék az (1'*R*)-**95** keletkezett 87 %-os hozammal (**50. ábra**).



50. ábra: i: 2-(1,1-Dimetoxietil)naftalin (**84c**)/(+)-10-kámforszulfonsav/víz, MeCN ii: $\text{Ac}_2\text{O}/\text{víz}$, piridin, kristályosítás iii: 1-(1,1-dimetoxietil)naftalin (**84e**)/PTS, víz , MeCN iv: $\text{Ac}_2\text{O}/\text{víz}$, piridin

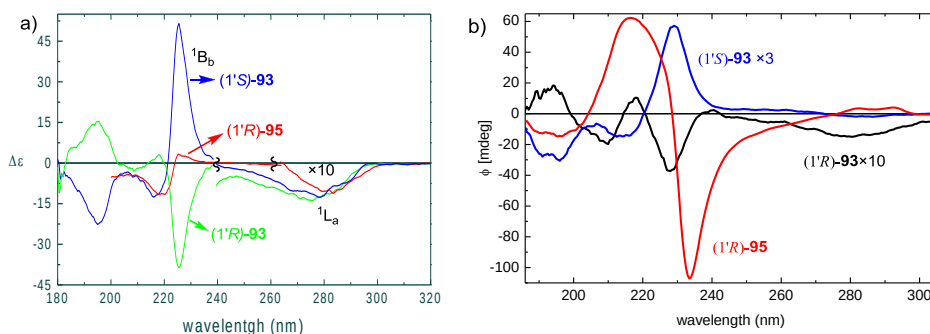
Az acetátokban a ketálos szénatom abszolút konfigurációját és a naftilcsoport konformációját szilárd és oldat ECD mérésekkel, egykristály röntgendiffrakcióval és CD számolásokkal vizsgáltuk. A dioxolán gyűrű új kiralitáscentrumának konfigurációját az (R)- és (S)-**93** vegyületekben a korábbi eredményeink alapján¹¹⁸ CD spektroszkópiával határoztuk meg. A meghatározásnál már ismert abszolút konfigurációjú (1'S/1'R)-**96** és (1'S/1'R)-**97** dioxolán típusú 2-naftilmetilén glikozid acetálok kiroptikai tulajdonságaira támaszkodtunk (**51. ábra**).¹²² A 2-naftil kromofor $^1\text{B}_b$ -sávjánál, mind az (1'S)-**96**, mind pedig az (1'R)-**96** metilglikozid *pozitív* CE-t adott, azonban lényegesen különböző intenzitással [(1'R)-**96**: 224 nm (19.4), (1'S)-**96**: 223 nm (2.4)]. A *p*-metoxifenil (PMP) ramnopiranozidok CD színeképében a *p*-metoxifenil és a 2-naftil kromoforok közötti exciton kölcsönhatás (naftil $^1\text{B}_b$ és a *p*-metoxifenil $^1\text{L}_a/{}^1\text{B}$ átmenetei) 190-280 nm tartományban jelfelhasadást eredményezett, az (1'R)-**97** esetében 225 nm körül *negatív* [229 nm (−8.9), 221 nm (13.8)], az (1'S)-**97** esetében, pedig *pozitív* exciton sávpárt^{123,124} [226 nm (38.2), 216 nm (−1.9), 194 nm (−15.2)] figyeltünk meg (**51. ábra**, **6. Táblázat**).



51. ábra: Az (1'S)-, (1'R)-96, (1'S)-, (1'R)-97 oldat CD spektruma

Az (1'R)-93 és (1'S)-93 közel tükörképi spektrumot adott 240 nm alatt, ami igazolta, hogy a ketálos szénatom abszolút konfigurációja, azaz a naftalin 1B_b és a *p*-metoxifenil-csoport $^1L_a/^1B$ átmenetei közötti exciton csatolás határozza meg a CD spektrumát. A naftalin 1L_a sáv mind az (1'S)-93, mind az (1'R)-93 esetében *negatív* volt, tekintet nélkül a ketálos szénatom abszolút konfigurációjára (52. ábra). Figyelembe véve, hogy az (1'S)-93 vegyület oldat CD spektruma (1'S)-97-hez hasonlóan *pozitív* exciton sávpárt mutatott, az (1'S) abszolút konfigurációt rendelhettük hozzá (52. ábra, a).

Az 1-(1,1-dimetoxietil)naftalin (84e) reakciójából egyetlen termékként az (1'R)-95 terméket izoláltuk (50. ábra), mely az (1'R)-93 CD jelével ellentétes előjelű viszonylag gyenge *pozitív* CD sávot adott 225 nm körül [225 nm (3.2), 220 nm (−11.6)] (52. ábra, a).



52. ábra: a) Az (1'R)-, (1'S)-93 és (1'R)-95 CD spektruma acetonnitrilben, b) az (1'R)-, (1'S)-93 és (1'R)-95 szilárd fázisú CD spektruma (KCl pasztillában mérve)

Ez megerősítette a korábbi eredményeket, amelyek azt mutatták, hogy az 1-naftil kromofor 1B_b átmenetének elektromos átmeneti momentuma merőleges az analóg 2-naftil származékok elektromos átmeneti momentumára, ami ellentétes CD sávpárokban nyilvánul

meg.¹²⁵ Az (1'R)-**95** vegyület esetében a naftil ¹L_a sáv szintén *negatív* CE-t adott, csakúgy, mint az (1'S)- és (1'R)-**93** esetén.

6. Táblázat: Az (1'R)-, (1'S)-**93**, (1'R)-**95**, (1'R)-, (1'S)-**96**, (1'R)-, (1'S)-**97**, (1'R)-**99**, (1'S)-**100** oldat- és szilárd CD adatai; (sh: váll);^a Az ellipticitás [ϕ (mdeg)] értéke nem korrigált a koncentrációval

Vegyület	CD mérések λ [nm] ($\Delta\epsilon$) oldatra és λ [nm] (ϕ) ^a szilárd fázisra
(1'R)- 93	MeCN: 285sh (–0.9), 282sh (–1.1), 275 (–1.4), 271sh (–1.3), 266sh (–1.1), 225 (–38.7), 218 (3.1), 208 (–2.9), 195 (14.1). KCl: 285sh (–1.4), 280 (–1.5), 228 (–3.7), 218 (1.0), 210 (–2.0), 194 (1.8).
(1'S)- 93	MeCN: 283 (–1.1), 279sh (–1.0), 271sh (–0.62), 232sh (10.8), 225 (51.5), 216 (–12.5), 195 (–22.7). KCl: 286 (–0.7), 281sh (–0.6), 229 (19.1), 212 (–5.0), 196 (–10.2).
(1'R)- 95	MeCN: 288sh (–0.7), 285sh (–0.8), 278 (–1.3), 268sh (–1.0), 225 (3.2), 220 (–11.6). KCl: 292 (4.0), 282sh (3.5), 260sh (–8.0), 233 (–107.2), 226sh (27.6), 216 (62.3), 195 (–14.75).
(1'R)- 96	hexán: 284 (–0.4), 273 (–0.6), 224 (19.4), 218sh (9.4), 214sh (4.7), 188 (2.5).
(1'S)- 96	hexán: 225 sh (2.2), 223 (2.4), 221sh (2.0), 217sh (1.6), 209 sh (–0.8), 199 (–1.7).
(1'R)- 97	MeCN: 229 (–8.9), 221 (–13.8), 195 (2.9), 182 (–2.3).
(1'S)- 97	MeCN: 226 (38.2), 216 (–1.9), 210 (–1.2), 194 (–15.2).
(1'R)- 99	MeCN: 283 (–4.4), 274sh (–3.1), 233sh (5.8), 225 (33.3), 218 (–15.3), 216 (–15.0), 211sh (–7.8), 194 (–11.3). KCl: 289sh (1.2), 277 (2.5), 268sh (2.1), 228 (14.6), 225sh (9.5), 215 (–5.4), 191 (–2.9).
(1'S)- 100	MeCN: 293 (1.3), 283sh (0.9), 272sh (0.1), 223 (–39.6), 213sh (–9.1), 209sh (–5.0), 201sh (–3.8), 196sh (12.5), 193 (14.7). KCl: 296 (1.2), 284sh (0.3), 278sh (–0.4), 263sh (–0.9), 227 (–13.1), 201 (–2.3), 192 (3.8).

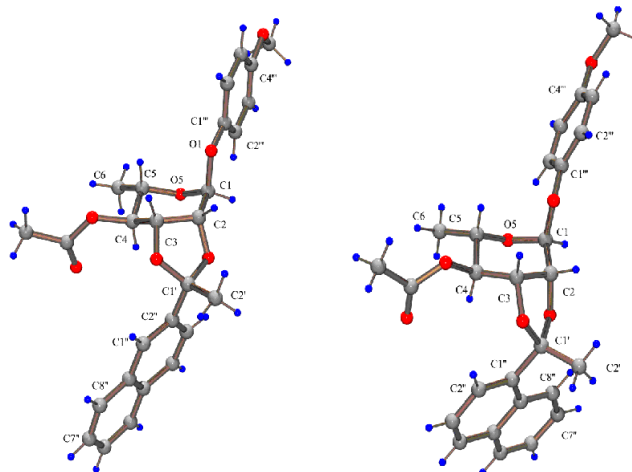
Az (1'R)-**93** és (1'R)-**95** esetében a ketálos szénatom abszolút konfigurációját egykristályok röntgendiffrakciós vizsgálatával is megerősítettük (**53. ábra, a, b**), amely vegyületek szilárd fázisú konformációját is megadta.

A röntgendiffrakciós vizsgálat megmutatta, hogy a metilcsoporthoz képest, mind az 1-naftil, mind a 2-naftil gyűrű közel azonos irányba áll be (a torziós szögek $\omega_{C-2',C-1',C-2'',C-1''}$: 74.1°, illetve $\omega_{C-2',C-1',C-1'',C-2''}$: 104.7°). E vegyületekben a naftil és a fenil gyűrűk hosszanti tengelyei negatív ($\theta_3 = -77.0^\circ$) és pozitív ($\theta_5 = +55.3^\circ$) torziós szöget zártak be és ezzel összhangban a közöttük fellépő, az úgynevezett exciton-csatolt CD (EC-CD) *negatív* illetve

pozitív CD sávpárt adott.¹²³ E sávok nagy intenzitása pedig arról tanúskodott, hogy ez a kölcsönhatás az uralkodó a CD spektrum kialakulásában.

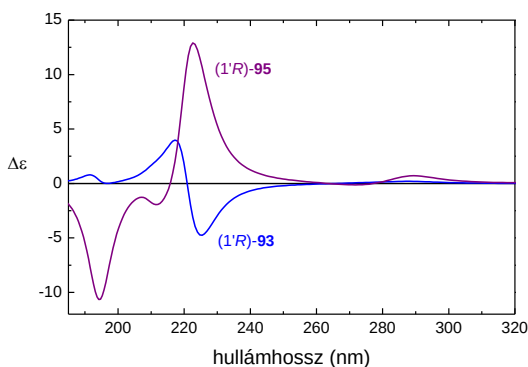
a)

b)



53. ábra: a) Az (1'*R*)-93, b) az(1'*R*)-95 Ortep szerkezete

A DeVoe-féle csatolt-oszcillátor¹²⁶ módszer segítségével, számítással is alátámasztottuk eredményeinket. A CD spektrumaik számításánál nagy dipólussal rendelkező átmenetek közötti csatolásokat (naftil ¹B_b a fenil ¹L_a-val és ¹B_v-vel), és az (1'*R*)-93 és (1'*R*)-95 röntgendiffrakciós koordinátáit vettük alapul (54. ábra).



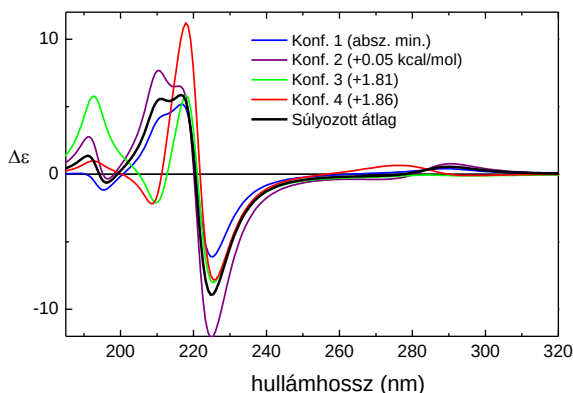
54. ábra: Az (1'*R*)-93 és (1'*R*)-95 röntgen szerkezeteket használt DeVoe számítások eredményei

Az (1'*R*)-93 ketál esetében a számolt CD spektrum jó egyezést adott a kísérleti spektrummal. Az (1'*R*)-95 esetében az egyezés már nem volt ilyen szoros, bár a mért *pozitív* CD sáv (220 nm) fellelhető volt a számolt CD spektrumban is. Minthogy a naftil kromofor

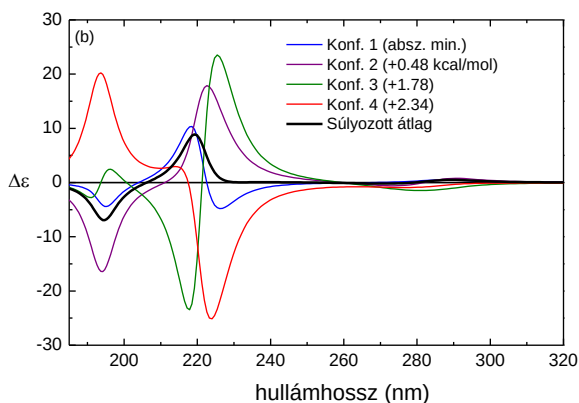
1L_a CD sávja nem adott egyezést, ez azt jelezte, hogy a molekula optikai aktivitása nem csak az exciton kölcsönhatástól függ. Érdekes módon a röntgenszerkezetre a DeVoe számítással kapott, és az oldatban mért CD spektrumok között jó egyezést tapasztaltunk, és ez azt sugallta, hogy a szilárd fázisban rögzített konformáció oldatban is domináns, és ez adja a legnagyobb hozzájárulást a CD-hez.

A fentiek alátámasztására további, MMFF-el végzett konformáció keresést végeztünk az (1'*R*)-**93** és az (1'*R*)-**95** esetében az oldat konformerek meghatározására. Mindkét esetben négy jelentősebb populációval rendelkező konformert találtunk, és ezek DeVoe módszerrel számított CD-ik Boltzman súlyozott átlagát is meghatároztuk (55. ábra).

a)



b)

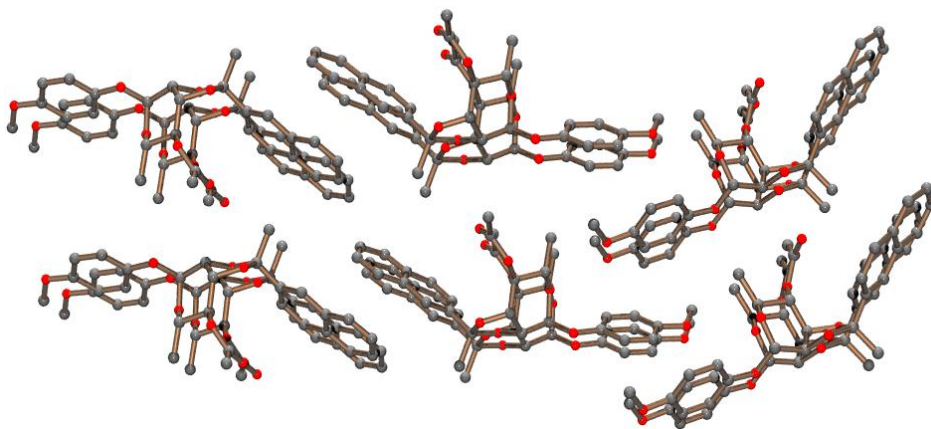


55. ábra: Az (1'*R*)-**93** (a) és (1'*R*)-**95** (b) MMFF geometriákat használt DeVoe számításai

Az (1'R)-93 esetében a legalacsonyabb energiájú (50 %-os előfordulás 298 K-en) hasonlított legjobban a röntgenszerkezet alapján számíthatóhoz. Ennek a CD-je és a súlyozott átlag CD 240 nm alatt egyezett meg a mérttel, de 280 nm körül a mérttel ellentétben nem *negatív*, hanem *pozitív* CE-t kaptunk. Ez alapján már várható volt, hogy a szilárd fázisban és az oldatban mért CD jó egyezést mutat. Kísérletileg valóban ezt találtuk.

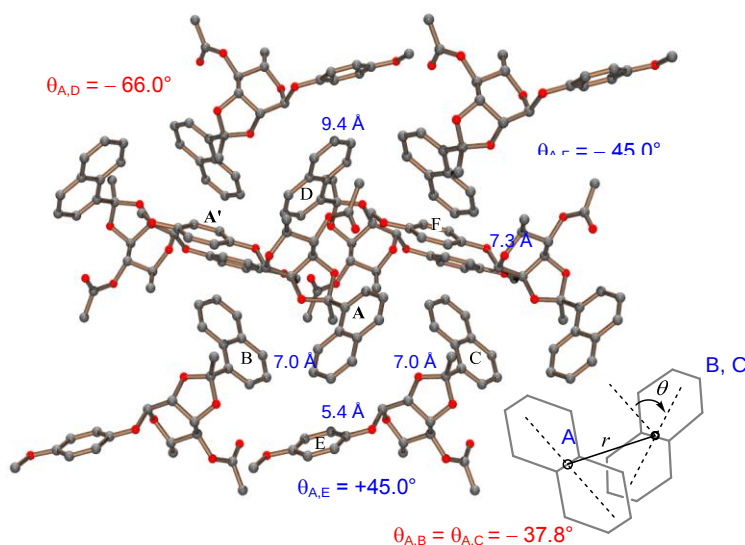
Az (1'R)-95 esetében a négy konformer közül a második legalacsonyabb energiájú (30 %-os előfordulás) mutatott hasonlóságot a röntgenszerkezet alapján számítottal. Így várható volt, hogy a KCl-ban és acetonitrilben mért CD szignifikáns különbséget mutat. Az (1'R)-95 szilárd fázisú CD-jében valóban szinte valamennyi CE ellentétes előjelű volt az oldatban mérttel, és a jelentős intenzitás különbség mellett egy erős *negatív* couplet látszott a naftil 1B_u /fenil 1L_a tartományban [233 nm (–107.2), 216 nm (62.3)] is (52. ábra, a, b). Ezt nem lehetett csak a konformáció változással és az intramolekuláris kölcsönhatásokkal megmagyarázni, hanem a kristályrácsban fellépő intermolekuláris kölcsönhatásokkal is számolni kellett.

Az (1'R)-93 és -95 egykristályait felépítő elemi cellákban megmutatkozó szignifikáns különbség egyértelműen alátámasztotta a fenti megállapításokat. Az (1'R)-93 esetében az egykristályban a molekulák párosával helyezkednek el szoros fej-fej és láb-láb illeszkedéssel, ami az aromás kromoforok közötti kedvező π - π kölcsönhatást teszi lehetővé (56. ábra). A szoros illeszkedés következtében a térbeli közelségben lévő kromoforok elektromos átmeneti momentumai párhuzamosak, ami nem ad lehetőséget intermolekuláris exciton kölcsönhatás kialakulására. Így a CD spektrumot a szilárd fázisban is az intramolekuláris exciton kölcsönhatás határozza meg (1'R)-93 esetén.



56. ábra: A szilárd fázisában megvalósuló (1'R)-93 szomszédos molekulák elhelyezkedése

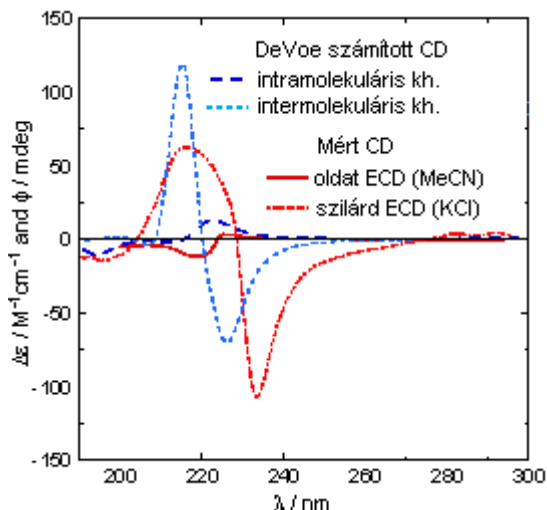
Ezzel ellentétben az (1'*R*)-**95** esetében az egyes molekulák naftilcsoportjai között nincs π - π kölcsönhatás a szilárd fázisban, ugyanakkor intermolekuláris exciton csatolás lehetséges a szomszédos naftil és anizol kromoforok között (**57. ábra**). Ezáltal a kölcsönhatások összeadódva a már említett intenzív *negatív* sávpárt eredményezték (**52. ábra, b**). Megvizsgáltuk az (1'*R*)-**95** szomszédos molekuláinak elhelyezkedését a krsitályrácsban, és azt láttuk, hogy ha kiválasztunk egy naftilcsoportot (**A** jelű) akkor annak 10 Å-ös környezetében három másik naftil- (**B, C, D** jelűek) és két *p*-metoxifenilcsoportot (**E** és **F** jelűek) találunk. A kromoforok hosszanti tengelye által bezárt szögek a röntgenszerkezetből meghatározhatók voltak, és arra utaltak, hogy a naftilcsoportok közötti *negatív* projekciós szögek a meghatározóak (**57. ábra**).



57. ábra: Az (1'*R*)-**95** szomszédos molekuláinak elhelyezkedése szilárd fázisban, hangsúlyozva az aromás kromoforok intermolekuláris exciton csatolt kölcsönhatásait. Torziós szög definiálása a hossztengetely polarizált naftil átmenetekre.

Ezt igazolta az **A-F** kromoforokon végrehajtott, intermolekuláris kölcsönhatásokat feltáró DeVoe ECD számolás is, ami a mért szilárd fázisú ECD spektrumhoz hasonlóan intenzív *negatív* exciton sávpárt adott (**58. ábra**). Ennek alapján igazoltuk, hogy a szilárd fázisú ECD spektrumban észlelt *negatív* sávpár a kristályrácsban kölcsönható szomszédos molekulák intermolekuláris exciton csatolt kölcsönhatásától származik. Az igazolt szilárd fázisú intermolekuláris exciton-csatolt CD egy ritka példa a szupramolekuláris kölcsönhatás

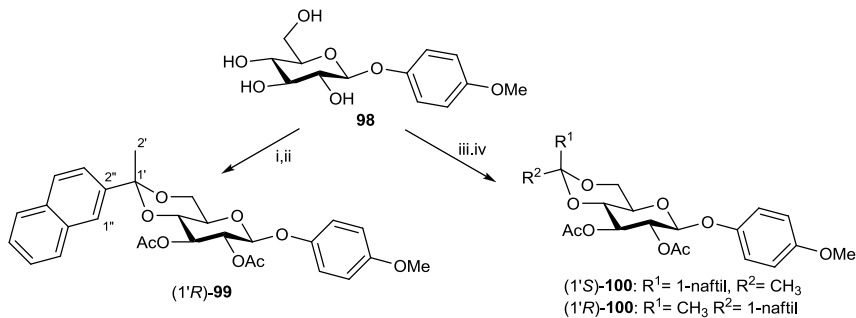
megnyilvánulására a szilárd fázisban, melyre exciton kölcsönhatás esetén jelenleg a tudomásunk szerint csak egy példa ismert.¹²⁷



58. ábra: (1'*R*)-**95** oldat (MeCN), szilárd (KCl) fázisú ECD spektrumai és a DeVoë csatolt oszcillátor módszerrel számolt exciton-csatolt ECD spektrumok az intra- és intermolekuláris exciton csatolások figyelembe vételével

4.2.2. 1,3-Dioxán típusú naftiletilidén-ketálok előállítása és sztereokémiájuk vizsgálata kiroptikai módszerrel

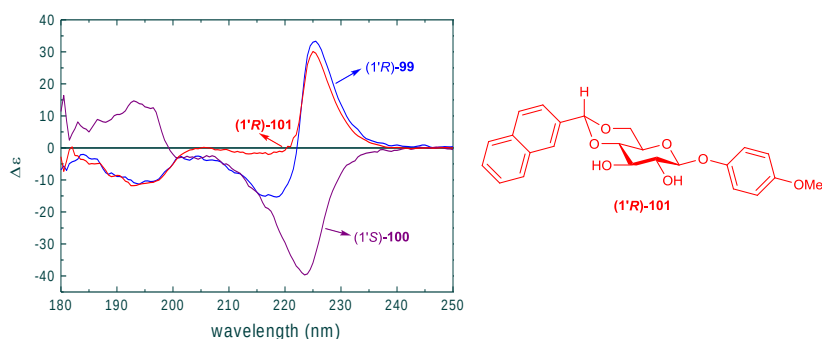
p-Metoxifenil- β -D-glükopiranozidból (**98**) kiindulva 1,3-dioxán-típusú naftiletilidén ketálokat állítottunk elő (**59. ábra**). A **98** reakciója a 2-(1,1-dimetoxietil)naftalinnal (**84c**) (+)-10-kámforszulfonsav [(+)-10-CSA] jelenlétében DMF-ben acetilezést követően az (1'*R*)-**99** (2-naftil)etilidén-ketált adta közepes (32 %) hozammal.



59. ábra: i: **84c**, (+)-10-CSA, vízm. DMF ii: Ac₂O/vízm. piridin iii: **84e**, PTS, vízm. DMF iv: Ac₂O/vízm. piridin

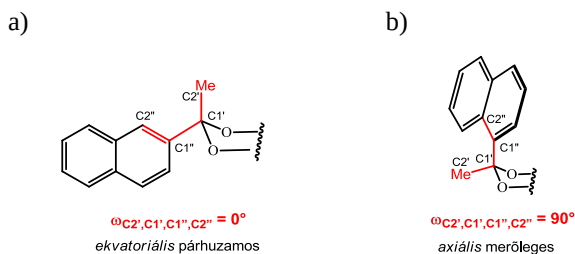
A **98** glükozid reakciója az 1-(1,1-dimetoxietil)naftalinnal (**84e**) PTS jelenlétében DMF-ben *axiális* és *ekvatoriális* 1-naftil ketálok keverékét szolgáltatva, melyeket acetilezés után, mint (1'S)-**100** és (1'R)-**100** választottunk el (**59. ábra**). A szterikus zsúfoltság miatt az (1'R)-**100** elég instabil és oldatban lassan elbomlott, valamint részlegesen átrendeződött a termodinamikailag stabilabb (1'S)-**100** *axiális* ketál származékká. Így a sztereokémiai vizsgálataink középpontjába az (1'S)-**100** került, melyből röntgendiffrakciós vizsgálatokra sikerült egykristályt növesztetni (**62. ábra, b**).

Az (1'R)-**99** CD spektruma összehasonlítható a korábban előállított (1'R)-**101** dezacetilezett (2-naftil)metilén acetál analogonnal, melyben a 2-naftilcsoport *ekvatoriális* térállását korábban egyértelműen meghatározták NMR-vizsgálatokkal és CD spektroszkópia segítségével (**60. ábra**).¹¹⁸ A CD adatok azt sugallták, hogy az (1'R)-**99** 2-naftilcsoportja szintén *ekvatoriális* térállású (**60. ábra**), azaz a C-1' szénatom abszolút konfigurációja (*R*), amit a röntgendiffrakciós vizsgálat is megerősített (**62. ábra, a**).



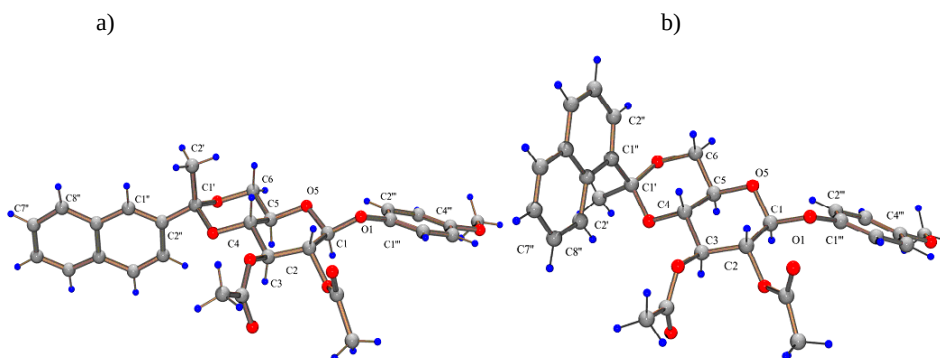
60. ábra: Az (1'R)-**99**, (1'S)-**100** és (1'R)-**101** CD spektruma acetonitrilben

Mint ahogy az (1'R)-**99** MMFF módszerrel számított konformáció analízise azt mutatta, hogy a legalacsonyabb energiájú konformerben a naftil-gyűrű síkja merőleges helyzetű a metilcsoport C-C kötésére ($\omega_{C-2',C-1',C-2'',C-1''} \approx \pm 90.0^\circ$, *ekvatoriális* merőleges), így kézenfekvő a következtetés, hogy a naftilcsoport kedvezőtlen *ekvatoriális* párhuzamos orientációját (**61. ábra, a**) a kristályosodás során vette fel a molekula.



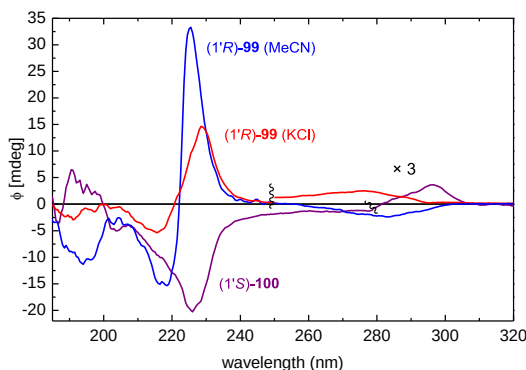
61. ábra: Az *ekvatoriális* párhuzamos (a) és az *axiális* merőleges (b) térállás ábrázolása

Ez eredményezi a π - π kölcsönható fej-fej, láb-láb illeszkedést az egykristályban (**62. ábra, a**), hasonlóan az (1'*R*)-**93**-hoz, ahol szintén nem tapasztaltunk intermolekuláris EC-CD-t a kromoforok között. A szilárd fázisú CD tehát főleg intramolekuláris eredetű.



62. ábra: a) Az (1'*R*)-**99**, b) az (1'*S*)-**100** Ortep szerkezete

Az (1'*R*)-**99** szilárd és folyadék fázisú CD spektrumában (**63. ábra**) megmutatkozó eltérések a különböző fázisokban jelenlévő eltérő konformerektől és azok exciton csatolásából eredeztethető. Gyakorlatilag az (1'*R*)-**99** szilárd fázisú és a legalacsonyabb energiájú MMFF számított szerkezetben az exciton csatolt naftil és DMB kromoforok közötti elrendeződés nagyon különbözik. Ennek megfelelően, az (1'*R*)-**99** szilárd CD-jében (**63. ábra**) a naftil 1L_a sávnál *pozitív* CE látható 277 nm-nél, az oldatban viszont *negatív* CE [283 nm (−4.4)].



63. ábra: Az (1'*R*)-**99** és (1'*S*)-**100** CD spektruma KCl pasztillában és az (1'*R*)-**99** oldat CD-je acetonnitrilben

A (1'S)-**100** kiroptikai vizsgálatát elvégezve azt tapasztaltuk, hogy a szilárd fázisú CD spektruma egészen hasonló az oldatban mért CD-hez (**60.**, **63. ábra**). Egy *negatív* CD sáv 240 nm alatt és egy *pozitív* naftil 1L_a sáv látható a spektrumban (**6. Táblázat**). Az oldat és szilárd CD-k közötti hasonlóság, valamint a CD számítások eredményei bizonyítják, hogy az oldatban uralkodó intramolekuláris hatások a meghatározóak az (1'S)-**100** szilárd CD-ben is. Ez egy további igazolása a szilárd fázisú szerkezet és a legalacsonyabb energiájú MMFF konformer közötti szerkezeti hasonlóságnak.

5. Összefoglalás

A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén az *O*-heterociklusos vegyületek körében folyó kutatásokhoz kapcsolódva doktori munkám céljául izokromán, 3,4-dihidroizokumarin származékok enantioszelektív szintézisét, és kiroptikai illetve farmakológiai vizsgálatát tűztük ki. További célkitűzésünk volt 1,3-dioxán és 1,3-dioxolán típusú naftiletilidén ketálok előállítás és CD spektroszkópiás vizsgálata.

Kutatómunkám legfőbb eredményei:

1. A $(-)-(1R,2S)$ -**59** és a $(+)-(S)$ -**61a** optikailag aktív alkoholok oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárását valósítottuk meg. Az így kapott $(3R,4S)$ -**60** és $(+)-(S)$ -**62a** izokromán származékok CD spektroszkópiás vizsgálata egyértelműen igazolta, hogy a *P*-helicitású (S) -**62a** 1L_b sávnál pozitív, az *M*-helicitású $(3R,4S)$ -**60** negatív CE-t mutatott, megegyezve a szubsztituátlan királis tetralinokra korábban meghatározott helicitási szabállyal. Könnyen hozzáférhető fenilecetsav származékokból (**63**, **64**) két lépésben állítottuk elő a **61a-c** racém szekunder alkoholokat, melyek kinetikus rezolválására *Pseudomonas cepacia* lipázt (PCL) alkalmaztuk. Nakanishi és munkatársai által leírt exciton kölcsönhatáson alapuló kiroptikai módszerrel meghatároztuk a (S) - $(+)$ -**61a-c** alkoholok (S) abszolút konfigurációját. CD mérések eredményeit MMFF számolásokkal is alátámasztottuk. A $(+)$ -**61b,c** alkoholok (S) abszolút konfigurációját a Mosher-féle észterek 1H -NMR vizsgálatával erősítettük meg. Az $(+)-(S)$ -**62a-g** izokrománok heterogyűrűjének kialakítását a $(+)$ -**61a-g** alkoholok MOMCl $ZnCl_2$ jelenlétében történő gyűrűzárásával valósítottuk meg, mely izokromán származékok kiroptikai vizsgálata azt mutatta, hogy az aromás gyűrűn lévő nagy spektroszkópiai momentummal rendelkező akirális szubsztituensek nem változtatják meg az izokromán helicitási szabályt.

2. Az optikailag aktív izokrománok $[(+)-(S)$ -**62a,c,d**] Jones reagenssel vagy DMDO-nal végzett oxidációja a megfelelő **76a-c** 3,4-dihidroizokumarinokat szolgáltatta. CD vizsgálatuk során az $n \rightarrow \pi^*$ átmenet nem volt érzékeny a gyűrű szubsztitúciós mintázatára, így alkalmazható a 3-alkil-3,4-dihidroizokumarinok abszolút konfiguráció meghatározására.

3. A $(-)-(1R,3S)$ -**80a,b** származékok szintézisét az $(+)-(S)$ -**62a**, $(+)-(S)$ -**62d** optikailag aktív alkoholokból kiindulva valósítottuk meg DDQ segítségével. A háromkötéses heteronukleáris csatolási állandók mérésével igazoltuk a metoxicsoport diasztereoselektív *axiális* helyzetű bevitelét. A $(-)-(1R,3S)$ -**80a,b** vegyületeknél szintén érvényes volt az izokromán helicitási szabály.

4. A **73a** keton királis bioredukciójával előállított (+)-(S)-**61d** optikailag aktív alkoholból kiindulva 4 lépésben az 5-HT_{1D} agonista PNU-109291 mindkét 3-metil-6,7-dimetoxi-analogonját [(1S,3S)-**81d**, (1R,3S)-**82d**] előállítottuk. Az abszolút konfigurációt és a heterogyűrű konformációját a háromkötéses heteronukleáris csatolási állandók segítségével határoztuk meg. Megfigyeltük, hogy a CD spektrum ¹L_b tartományában nem követi az izokromán helicitási szabályt és a C-1 kiralitáscentrum abszolút konfigurációja határozza meg a CD spektrumot. Az (1S,3S)-**81d** mérsékelt nem szelektív antagonistát hatást mutatott a dopamin D_{4,2}, D_{4,4}, D_{4,7} receptorokon.

5. Az (+)-(S)-**61d** szekunder alkohol oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárását hajtottuk végre a **84a,c,e** ketálok és a **84b,d,f** acetálok segítségével. A **84a,c** ketálok a **85a**, **86a** és **85c**, **86c** izokromán származékok keverékét adták, ahol a főterméket az *axiális* helyzetben arilcsoportot (fenil, 2-naftil) tartalmazó diasztereomer szolgáltatta. A **84e** gyűrűzárása diasztereoszzelektív volt és szintén *axiális* helyzetben tartalmazta az 1-naftilcsoportot. Az acetálok (**84b,d,f**) gyűrűzárása esetén az aromás kromoforok az energetikailag kedvezőbb *ekvatoriális* helyzetet foglalták el és a **84f** acetál diasztereoszzelektíven adta a **86f** izokromán származékot. A kísérleti eredményeinket irodalmi adatokra támaszkodó szemiempirikus kvantumkémiai számítással végzett konformációanalízis alapján értelmeztük.

6. A **91** és **98** glikozidokból kiindulva megvalósítottuk az 1,3-dioxolán [(1'R)-, (1'S)-**93**; (1'R)-**95**] és 1,3-dioxán [(1'R)-**99**; (1'R)-, (1'S)-**100**] típusú származékok előállítását.

Az (1'R)-**93**, (1'R)-**95**, (1'R)-**99** és az (1'S)-**100** oldat és szilárd fázisú CD mérései, röntgendiffrakciós vizsgálatai, a szilárd szerkezetre és az MMFF konformerekre számolt DeVoe típusú CD számításai felhasználásával értelmeztük az észlelt exciton csatolt kölcsönhatásokat. Ezek alapján a reakcióban keletkező ketálok (C-1') abszolút konfigurációját lehetett egyértelműen meghatározni, valamint az oldatban és szilárd fázisban jelenlévő konformerek jellemzésére volt lehetőség.

Az (1'R)-**93** és (1'S)-**100** vegyületekre közel azonos oldat és szilárd fázisú CD-t mértünk, ami arra utalt, hogy az oldatban is a röntgendiffrakciós szerkezet a meghatározó. (1'R)-**95** oldat és szilárd CD-i nagyon különbözőek voltak. Az (1'R)-**95** kristályrácsában az intermolekuláris exciton csatolás volt a felelős az intenzív EC-CD-ért, és nem az intramolekuláris csatolások. A röntgendiffrakciós vizsgálatból nyert szilárd fázisú pontcsoport DeVoe számítása reprodukálta az (1'R)-**95** nagy *negatív* exciton coupletjét. Ezen eset egy ritka példáját szolgáltatja a szilárd fázisban megvalósuló intermolekuláris EC-CD kölcsönhatások felismerésének.

Az (1'*R*)-**99**-nek különböző konformációja van oldatban és szilárd fázisban, de a naftil 1L_a sáv kivételével az oldat és szilárd CD spektrumokban csak hajszálnyi különbségek láthatóak. A CD számítások igazolták, hogy az oldatban és szilárd fázisban megjelenő *pozitív* exciton couplettek más mechanizmustól erednek.

6. Summary

Isochroman and 3,4-dihydroisocoumarin derivatives represent one of the most important groups of plant natural products of biological activity. There are several optically active isochroman derivatives reported with remarkable pharmacological activities such as selective 5-HT_{1D} agonist and D₄ antagonist, which are promising for the treatment of migraine, Parkinson's disease and schizophrenia, respectively. There are several natural 3-alkylisochromans of remarkable biological activities, such as (*S*)-mellein, which is phytotoxic and inhibits the growth of corn seedlings while the 6-methoxymellein shows antifungal activity.

The aim of the dissertation was to carry out the enantioselective synthesis of isochromans, isochromanones (3,4-dihydroisocoumarins) and determine their absolute configurations by CD spectroscopy. The studies were also extended to the synthesis and chiroptical properties of (naphthyl)ethylidene ketals of carbohydrates.

In order to study chiroptical properties of the isochroman chromophore, (3*R*,4*S*)-**60** and (3*S*)-**62a** isochromans, having known conformation and configuration were prepared from optically active secondary alcohols (–)-(1*R*,2*S*)-**59** and (+)-(*S*)-**61a** with MOMCl in the presence of ZnCl₂. Their chiroptical study confirmed unequivocally that in agreement with previous observations of our research group, the isochroman chromophore shows the same CD helicity rule as unsubstituted chiral tetraline derivatives, *i.e.* *P*-helicity of its hetero ring results in *positive*, while *M*-helicity in *negative* ¹L_b Cotton effects (CE). In order to study the effect of substitution on the helicity rule, starting from readily available commercial phenylacetic acid derivatives (**63**, **64**), the alcohols *rac*-**61a-c** were prepared in two steps, whose enzymatic kinetic resolution was performed by the lipase from *Pseudomonas cepacia* with vinyl-acetate as acetate donor. The reactions were terminated at approximately 50 % conversion monitored by TLC and the unreacted alcohols (+)-(*S*)-**61a-c** and acetates (–)-(*R*)-**61a-c**-Ac were separated by column chromatography. The enantiomeric excesses (*ee* %) of the remaining alcohols were determined from the ¹H-NMR data of their Mosher esters obtained with (*R*)-methoxyphenyl-acetic acid. The absolute configurations of the remaining alcohols were deduced by the exciton chirality circular dichroism (ECCD) method, which involved a derivatization by a bidendate carrier molecule (**68**) followed by complexation with zinc porphyrin tweezer (**70**). The application of the modified Mosher's NMR method afforded the same conclusion as the zinc porphyrin tweezer method. The zinc porphyrin tweezer considers the benzyl group larger than the methyl group and since positive exciton

couplets (*positive* CE at longer wavelength) were measured for **71a-c**, the initial alcohols **61a-c** have (*S*) configuration. 3-Methylisochroman derivatives (+)-(*S*)-**62a-g** were synthesized by an oxa-Pictet-Spengler cyclization of the optically active secondary alcohols (+)-**61a-g**. While the cyclizations of (+)-(*S*)-**61d,e** were regioselective and hence each provided a single product in good yield (94 %, 77 %, respectively), the ring-closure of **61c** resulted in a mixture of (+)-(*S*)-**62c** and **62g** (1:4 ratio), which could be separated readily by column chromatography. The CD data of (+)-(*S*)-**62a-g** showed that the presence of achiral substituents (OMe, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, Br) of large spectroscopic moment in different positions on the benzene moiety did not change the original isochroman helicity rule (*P/M*-helicity of the hetero ring results in *positive/negative* $^1\text{L}_b$ band CE), and hence the $^1\text{L}_b$ band can be safely used for the configurational assignment of natural substituted isochromans.

Optically active isochromans (*S*)-**62a,c,d** can be converted to the corresponding 3,4-dihydroisocoumarins **76a-c** by oxidation with Jones reagent or dimethyldioxirane (DMDO) as demonstrated in the preparation of **76a-c**. Since the $n \rightarrow \pi^*$ transition (252-268 nm) is not sensitive to the substitution pattern of the aromatic ring, the *positive* $n \rightarrow \pi^*$ transition of 3-alkyldihydroisocoumarins derive from *P*-helicity of the hetero ring and hence (*S*) absolute configuration in accordance with previous results.

The 1-methoxy derivatives (–)-(*1R,3S*)-**80a,b** were prepared by the oxidation of (+)-(*S*)-**62a,d** with DDQ in methanol in order to study the effect of an *axial* substituent in the benzyl position. The three-bond carbon-proton coupling constants ($^3J_{\text{C,H}}$) of (–)-(*1R,3S*)-**80a,b** were measured which proved the methoxy group is *axially* oriented and thus the reaction was diastereoselective. The hetero ring of (*1R,3S*)-**80a,b** have *P*-helicity and their $^1\text{L}_b$ CE are practically the same as that of (*S*)-**62a,d**, which proved that the introduction of an *axial* benzylic alkoxy group does not change the isochroman helicity rule and hence allowing the configurational assignment of analogous natural 1-alkoxyisochromans.

The easy access to (*3S*)-methylisochromans offered a good opportunity to synthesize isochroman derivatives [(*1S,3S*)-**81d**, (*1R,3S*)-**82d**] with potential dopaminergic activity by following a literature analogy. This was achieved by an oxa-Pictet-Spengler cyclization of the optically active secondary alcohol (+)-(*S*)-**61d** with ethyl-3,3-diethoxypropionate in the presence of trimethylsilyl triflate (TMSOTf), which resulted in a 1:2 mixture of epimers (*1S,3S*)-**81a** and (*1R,3S*)-**82a** which were subsequently separated by column chromatography and their structures were proved by ^1H -NMR measurements. In agreement with the isochroman helicity rule (*P/M*-helicity of the hetero ring results in *positive/negative* $^1\text{L}_b$ band CE), both derivatives [(*1S,3S*)-**81a**, (*1R,3S*)-**82a**] showed *positive* $^1\text{L}_b$ CE in the CD spectra.

The isochroman epimers (1*S*,3*S*)-**81a** and (1*R*,3*S*)-**82a** served as starting materials for a three-step synthesis of isochroman derivatives (1*S*,3*S*)-**81d** and (1*R*,3*S*)-**82d** possessing potential dopaminergic activity. The esters (1*S*,3*S*)-**81a** and (1*R*,3*S*)-**82a** were hydrolysed to the corresponding carboxylic acids (1*S*,3*S*)-**81b** and (1*R*,3*S*)-**82b** by lithium hydroxide in THF in high yield (93-95 %). Similarly to the ester precursors, the carboxylic acid derivatives (1*S*,3*S*)-**81b** and (1*R*,3*S*)-**82b** had also positive 1L_b CE around 280 nm in accordance with the *P*-helicity of their hetero ring. Their coupling with 4-methoxyphenylpiperazine provided the amides (1*S*,3*S*)-**81c** and (1*R*,3*S*)-**82c**, which in contrast to ester derivatives, had near mirror image CD spectra in the region 350-180 nm. It is evident that with the introduction of the methoxyphenylpiperazine moiety, the relative orientation of the two aryl chromophores, *i.e.* the absolute configuration of C-1 determines the CD spectra which overrides the helicity of the isochroman ring. The reduction of the amides with borane in THF resulted in (1*S*,3*S*)-**81d** and (1*R*,3*S*)-**82d** with overall yields 75 % and 85 %, respectively. With the amide carbonyl group reduced as in (1*S*,3*S*)-**81d** and (1*R*,3*S*)-**82d**, the C-1 side-chain became more flexible leading to multiple conformations and hence significantly different 1L_b CE in (1*S*,3*S*)-**81d** and (1*R*,3*S*)-**82d** as a result of the interaction of the isochroman chromophore and the *p*-methoxyphenyl group. **81a-d** and **82a-d** compounds were investigated on dopamine receptors D_{4,2}, D_{4,4}, D_{4,7} by the Richter Gedeon Pharmaceuticals. Compound (1*S*,3*S*)-**81d** showed 66 % inhibition with a dopamine D_{4,2} receptor at 10 μ M concentration.

The acetals **84b,d,f** and ketals **84a,c,e** were prepared by the reaction of aldehydes **83b,d,f** and ketones **83a,c,e** with triethylorthoformate in the presence of catalytic amount of H₂SO₄. 3-Methyl-1-arylisochroman derivatives (**85a-f**, **86a-f**) were synthesized by an Oxa-Pictet-Spengler cyclization of the optically active alcohol (+)-**61d** with acetals **84b,d,f** and ketals **84a,c,e** in the presence of BF₃·OEt₂ and their structures were determined by ¹H-NMR measurements and X-ray diffraction.

The following conclusion could be drawn: a) In all cases the hetero ring had *P*-helicity, b) the ring-closure with aryl-methyl ketals **84a,c,e** afforded the epimers with *axial* phenyl or naphthyl groups as the main products (diastereoselectivity: **84a** → **85a**: 86 %, **84c** → **85c**: 84 %, **84e** → **85e**: 100 %), c) in case of acetals **84b,d,f**, the diastereoselectivity of the reaction was inverted (diastereoselectivity: **84b** → **86b**: 77 %, **84d** → **86d**: 70 %, **84f** → **86f**: 100 %).

The experimental results could be supported and explained by semiempirical quantum chemical conformational analysis aided by literature data. The solution- and solid-state CD study of (3*S*)-methylisochromans containing a C-1 phenyl or aryl groups were performed showing that determination of the absolute configuration of the C-1 chirality center was no

longer possible on the basis of helicity rule discussed in previous chapters. In these molecules, there are two aromatic chromophores with chiral second sphere, the spatial arrangement of which determines the chiroptical behavior of these compounds.

The reaction of *p*-methoxyphenyl α -L-rhamnopyranoside (**91**) with 2-(1,1-dimethoxyethyl)naphthalene **84c** resulted in the formation of two isomeric (2-naphthyl)ethylidene ketals (*1'R*)-**92** and (*1'S*)-**92**, while the reaction with 1-(1,1-dimethoxyethyl)naphthalene (**84e**) provided only a single product (*1'R*)-**95**. The ketals were characterized as their acetates [(*1'R*)-**93**, (*1'S*)-**93** and (*1'R*)-**95**].

The solution CD measurement of (*1'S*)-**93** and (*1'R*)-**93** gave a near mirror (*negative/positive*) image spectrum below 240 nm, which confirmed that the absolute configuration of the ketal carbon reflects the exciton coupling between the naphthalene and the *p*-methoxyphenyl chromophores. The absolute configuration of (*1'R*)-**93** was also confirmed by X-ray diffraction, which also explains the similarity of its solution and solid-state CD spectra. In the single crystal, every two proximal molecules of (*1'R*)-**93** are closely stacked in a head-to-head and tail-to-tail fashion, namely two naphthyls are stacked somewhat displaced and two anisoles are stacked aligned. Due to such an orientation, no ECCD is possible between the stacking chromophores, since the projection angles of their long axis transitions are 0° or 180°. Distinct stacking pairs of the same chromophore are arranged parallel on top of one another somewhat rotated, but the projection angles are again close to 0° or 180°. The solid-state CDs of (*1'R*)-**93** and (*1'S*)-**93** were measured with the KCl pellet technique, and correlated with the solid-state X-ray structures and the solution CDs. Since the results of DeVoe-type calculations proved that the X-ray structure of (*1'R*)-**93** was also dominant and/or determined the CD properties in solution. In accordance, the solid-state CDs of (*1'R*)- and (*1'S*)-**93** were almost identical with the solution ones supporting prevalent intramolecular origin of the solid-state CD.

In contrast, the solution and solid-state CDs of (*1'R*)-**95** were very different and the CD calculations proved that this difference can not derive from different conformations in solution and solid state, but instead is due to intermolecular ECCDs between neighboring aromatic chromophores in the solid state. In the crystal lattice of (*1'R*)-**95**, intermolecular exciton couplings are responsible for intense ECCD that may override the intramolecular one. A DeVoe calculation of a solid-state cluster extracted from the X-ray data reproduced the large negative exciton couplet of (*1'R*)-**95**. This example emphasized that the intermolecular ECCD of strong aromatic chromophores have to be considered as a possible reason for differences between solid-state and solution CDs.

Reaction of *p*-methoxyphenyl β -D-glucopyranoside (**98**) with **84c** resulted in the formation of (1'*R*)-**99**, which gave a *positive* CE at 225 nm and a *negative* one at 194 nm due to the interaction of naphthyl 1B_b and phenyl 1B transitions. Their CD data suggested that the naphthyl group of (1'*R*)-**99** was oriented *equatorially* which was also confirmed by its X-ray analysis. The X-ray diffraction analysis of (1'*R*)-**99** also showed that the naphthyl group adopts *equatorial parallel* conformation in the crystal. An MMFF conformational analysis of (1'*R*)-**99** showed that all the calculated solution low-energy conformers have a *perpendicular* orientation of the naphthyl ring. By means of torsional energy scans, the *parallel* orientation was estimated to have a much higher energy [2.20 kcal/mol (MMFF)] than the *perpendicular* one. The unfavourable *parallel* orientation of the naphthyl group may have been induced during the crystallization to produce a closely stacked head-to-head/tail-to-tail pairs in the single crystal. Similarly to (1'*R*)-**93**, no ECCD was possible within each stacking pair. Thus the solid-state CD should be mainly of intramolecular origin and derives from a different conformer from that being predominant in solution.

The reaction of **98** with **84e** in the presence of PTS afforded a mixture of the *axial* and *equatorial* 1-naphthyl ketals which could be separated after acetylation as (1'*S*)-**100** and (1'*R*)-**100**, respectively. Due to steric crowding, (1'*R*)-**100** was quite unstable and it was slowly decomposing in solution and partially rearranging to the thermodynamically more stable *axial* ketal (1'*S*)-**100**. Its X-ray data showed that its 1-naphthyl group has *axial* orientation. The similarity of the solution and solid-state CDs, as well as the CD calculations results, demonstrate that the solid-state CD of (1'*S*)-**100** is mainly determined by the same intramolecular effects that are prevalent in solution.

7. Kísérleti rész

Általános kísérleti eljárások: A vegyületek olvadáspontját Kofler készüléken mértük, és korrekció nélkül adtuk meg. Az oszlopkromatográfiás tisztításokhoz 0.063-0.200 szemcseméretű szilikagél (Merck) használtunk. A preparatív rétegekromatográfiás elválasztásokat Kieselgel 60 F₂₅₄ 0.25 mm és 0.5 mm rétegvastagságú (Merck) vékony- és vastagrétegen végeztük. A ¹H- és ¹³C-NMR spektrumokat Bruker WP 200 SY, Bruker Aspect 3000 (¹H: 360 MHz), és Bruker AMX 500 készülékeken vettük fel 25 °C-on, oldószerként deuterált kloroformot, belső standardként TMS-t használtunk. A kémiai eltolódásokat (δ) ppm-ben, a csatolási állandókat (J) Hz-ben adtuk meg. Az IR spektrumokat Perkin-Elmer 16 PC FTIR készüléken vettük fel és az abszorpciós sávokat cm⁻¹-ben adtuk meg. A nagy felbontású FAB tömegspektrumok JEOL JMS-DX303 HF spektrométeren készültek glicerín mátrix és Xe ionizációs gáz alkalmazásával. Az ESI-TOF MS méréseket MicroTOF-Q készüléken (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany) végeztük. Az elemanalízist Carlo Erba Tpy 1106 készülékkel készítettük. Az optikai forgatási értékeket Perkin-Elmer 241 típusú polariméteren mértük, a minták koncentrációját g/100 ml egységben adtuk meg. A CD spektrumokat Jasco-810 spektropolariméteren vettük fel, millifokban mértük és Δε_{max} [l mol⁻¹cm⁻¹]/λ [nm] egységben normalizáltuk.

Röntgen krisztallográfia

Az adatokat Bruker-Nonius MACH3 négykörös egykristály diffraktométeren gyűjtöttük, Mo Kα sugárzással. Az adatgyűjtésre, az elemi cella adataira, illetve a finomításra vonatkozó adatokat lásd a 7. és 8. Táblázatban. A szerkezetet a SIR-92 software¹²⁸ segítségével oldottuk meg és az F² értékek felhasználásával a SHELX-97¹²⁹ programmal finomítottuk, az ábrákat a WINGX-97 csomag¹³⁰ segítségével készítettük. A hidrogén atomokat általában geometriai pozícióba helyeztük. A nem hidrogén atomokat anizotróp módon finomítottuk. A krisztallográfiai számításokhoz a PLATON¹³¹ programot használtuk.

7. táblázat

	(1'S)-100	(1'S)-99	(1'R)-95	(1'R)-93
Összegképlet	C ₂₉ H ₃₀ O ₉	C ₂₉ H ₃₀ O ₉	C ₂₇ H ₂₈ O ₇	C ₂₇ H ₂₈ O ₇
Molekulatömeg	522.53	522.53	464.49	464.49
Kristály osztály	Monoklin	Monoklin	Ortorombos	Ortorombos
Tércepoport	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> / Å	13.812 (4)	5.6715 (10)	12.0219 (10)	6.1398 (10)
<i>b</i> / Å	6.413 (7)	8.411 (1)	12.489 (2)	7.684 (2)
<i>c</i> / Å	15.666 (6)	27.6179 (10)	15.6533 (10)	50.5601 (10)
<i>α</i>	90	90	90	90
<i>β</i>	97.43 (3)	91.899 (10)	90	90
<i>γ</i>	90	90	90	90
<i>V</i> / Å ³	1376.0 (16)	1316.7 (3)	2350.8 (4)	2385.4 (7)
<i>Z</i>	2	2	4	4
<i>D_c</i> / g cm ⁻³	1.261	1.318	1.312	1.293
<i>μ</i> / mm ⁻¹	0.09	0.10	0.10	0.09
Kristály színe/morfológiája	színtelen tű	színtelen hasáb	színtelen tömb	színtelen tömb
Kristály mérete (mm)	0.56 x 0.03 x 0.02	0.36 x 0.2 x 0.15	0.36 x 0.25 x 0.2	0.3 x 0.26 x 0.2
Gyűjtött reflexiók száma	2954	2192	2585	2650
Független reflexiók száma <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>),	1048	811	1456	2099
Finomított paraméterek száma	343	343	307	307
Megkötések száma	1	1	0	0
Jósági tényező	1.36	0.90	0.86	1.29
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²)]	0.086	0.094	0.056	0.090
w <i>R</i> (<i>F</i> ²)	0.239	0.216	0.219	0.243
Δ <i>ρ</i> _{max} Δ <i>ρ</i> _{min} / e Å ⁻³	0.35, -0.32	0.24, -0.25	0.25, -0.23	0.35, -0.34

8. táblázat

	(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-85a	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-86f	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-86d	(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-85e
Összegképlet	C ₁₉ H ₂₂ O ₃	C ₂₂ H ₂₂ O ₃	C ₂₂ H ₂₂ O ₃	C ₂₃ H ₂₄ O ₃
Molekulatömeg	298.37	334.4	334.4	348.42
Kristály osztály	Ortorombos	Monoklin	Monoklin	Ortorombos
Tércepoport	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> / Å	11.780 (1)	7.7292 (10)	11.6653 (10)	8.3012 (10)
<i>b</i> / Å	7.914 (1)	9.2664 (10)	5.4363 (10)	11.8818 (10)

	(1S,3S)- 85a	(1R,3S)- 86f	(1R,3S)- 86d	(1S,3S)- 85e
$c / \text{\AA}$	17.648 (1)	12.8795 (10)	14.0864 (10)	19.2023 (10)
α	90	90	90	90
β	90	105.453 (10)	97.73 (1)	90
γ	90	90	90	90
$V / \text{\AA}^3$	1645.3 (3)	889.11 (16)	885.19 (19)	1894.0 (3)
Z	4	2	2	4
$D_c / \text{g cm}^{-3}$	1.205	1.249	1.255	1.222
μ / mm^{-1}	0.08	0.08	0.08	0.08
Kristály színe/morfológiája	színtelen hasáb	színtelen hasáb	színtelen hasáb	színtelen tömb
Kristály mérete (mm)	0.2 x 0.2 x 0.1	0.28 x 0.25 x 0.17	0.35 x 0.2 x 0.12	0.38 x 0.34 x 0.3
Gyűjtött reflexiók száma	2239	1955	1843	2024
Független reflexiók száma $I > 2\sigma(I)$,	792	1683	1223	1653
Finomított paraméterek száma	203	229	229	239
Megkötések száma	0	1	1	0
Jósági tényező	0.96	1.18	1.05	1.06
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0.081	0.073	0.082	0.055
$wR(F^2)$	0.194	0.200	0.221	0.152
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} / \text{e \AA}^{-3}$	0.23, -0.22	0.34, -0.29	0.39, -0.35	0.27, -0.23

Általános leírat 62a-g, 61h és 60 vegyületek előállítására.

Az adott alkohol (1mmol) metoximetil-kloridos (MOMCl) oldatához (27 mmol) vízmentes ZnCl₂-ot (0.45 mmol) adtunk nitrogén atmoszférában, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 15 percen át. Víz hozzáadása után tovább kevertettük 15 percen át. Ezt követően dietil-éterrel (3 x 10 ml) extraháltuk és az egyesített szerves fázist telített NaHCO₃ oldattal, vízzel mostuk, CaCl₂-on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával illetve preparatív vékonyrétegekromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 7:1).

(+)-(3S)-3-Metilizokromán [(+)-62a]

A termék szintelen olaj (76 mg, 74 %): $[\alpha]_D^{20} +134.6$ (c 2.20, CH₂Cl₂);

¹H NMR (200 MHz): δ 1.36 (d, J = 6.2, 3H, CH₃), 2.71 (d, J = 6.8, 2H, CH₂-CH), 3.74-3.87 (m, 1H, CH), 4.83 (s, 2H, OCH₂), 6.97-7.18 (m, 4H, Ar-H).

(+)-(3S)-3-Metil-6,8-dimetoxiizokromán [(+)-62b]

Fehér kristály (90 %): op.: 54-56 °C; $[\alpha]_D^{20} +82.5$ (c 0.40, CH₂Cl₂);

¹H NMR (200 MHz): δ 1.33 (d, J = 6.2, 3H, CH₃), 2.63 (d, J = 6.8, 2H, CH₂-CH), 3.66-3.88 (m, 1H, CH), 3.76 (s, 6H, 2 x Ar-OCH₃), 4.57 (d, J = 15.3, 1H, OCH₂a), 4.86 (d, J = 15.3, 1H, OCH₂b), 6.22 (d, J = 2.2, 1H, Ar-H), 6.28 (d, J = 2.2, 1H, Ar-H).

C₁₂H₁₆O₃ (208.25): Elemanalízis: számított: C 69.21, H 7.74; mért: C 69.32, H 7.72.

(+)-(3S)-3-Metil-6,7-dimetoxiizokromán [(+)-62d]

Fehér kristály (94 %): op.: 57-59 °C; $[\alpha]_D^{20} +111.0$ (c 1.29, CH₂Cl₂); [irod. (R)-8d $[\alpha]_D^{22} -21.7$ (c 0.40, CHCl₃)]¹³²

¹H NMR (200 MHz): δ 1.35 (d, J = 6.1, 3H, CH₃), 2.63 (d, J = 6.65, 2H, CH₂-CH), 3.71-3.81 (m, 1H, CH), 3.85 (s, 6H, 2 x Ar-OCH₃), 4.76 (s, 2H, OCH₂), 6.49 (s, 1H, Ar-H), 6.58 (s, 1H, Ar-H).

C₁₂H₁₆O₃ (208.25): Elemanalízis: számított: C 69.21, H 7.74; mért: C 69.15, H 7.75.

(+)-(3S)-3-Metil-6,7-metiléndioxiizokromán [(+)-62e]

Fehér kristály (77 %): op.: 101-104 °C; $[\alpha]_D^{20} +123.3$ (c 1.27, CH₂Cl₂);

¹H NMR (200 MHz): δ 1.32 (d, J = 6.2, 3H, CH₃), 2.61 (d, J = 6.6, 2H, CH₂-CH), 3.68-3.84 (m, 1H, CH), 4.72 (s, 2H, OCH₂), 5.89 (s, 2H, OCH₂O), 6.46 (s, 1H, Ar-H), 6.55 (s, 1H, Ar-H).

C₁₁H₁₂O₃ (192.21): Elemanalízis: számított: C 68.74, H 6.29; mért: C 68.64, H 6.30.

(+)-(3S)-5-Bróm-3-metil-8-metoxiizokromán [(+)-62f] és (2S)-1-bróm-4-metoxi-2-(2-metoximetoxipropil)benzol (61h) az (S)-61f gyűrűzárásából.

(+)-62f: Fehér kristály (73 %): op.: 41-43 °C; $[\alpha]_D^{20} +92.2$ (c 1.56, CH₂Cl₂);

¹H NMR (500 MHz): δ 1.38 (d, $J = 6.2$, 3H, CH₃), 2.47 (dd, $J = 17.0$, 10.7, 1H, CH₂ax), 2.76 (dd, $J = 17.0$, 1.8, 1H, CH₂ekv), 3.70-3.74 (m, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.57 (d, $J = 16.0$, 1H, OCH₂a), 4.90 (d, $J = 16.0$, 1H, OCH₂b), 6.59 (d, $J = 8.7$, 1H, H-7), 7.37 (d, $J = 8.7$, 1H, H-6).

C₁₁H₁₃BrO₂ (257.12): Elemanalízis: számított: C 51.38, H 5.10; mért: C 51.49, H 5.12.

61h: Színtelen olaj (15 %): ¹H NMR (200 MHz): δ 1.22 (d, $J = 6.2$, 3H, CH₃), 2.81 (dd, $J = 13.4$, 6.1, 1H, CH₂a), 2.97 (dd, $J = 13.4$, 6.1, 1H, CH₂b), 3.21 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.99-4.09 (m, 1H, CH), 4.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH₂a), 4.63 (d, $J = 6.8$, 1H, OCH₂b), 6.64 (dd, $J = 8.7$, 3.1, 1H, H-5), 6.82 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-3), 7.40 (d, $J = 8.7$, 1H, H-6).

MS: számított: C₁₂H₁₇BrO₃ [M+Na]⁺ 311.0253, mért: 311.0264.

(+)-(3S)-3-Metil-6-metoxiizokromán [(+)-62g] és (+)-(3S)-3-metil-8-metoxiizokromán [(+)-62c] az (S)-61c gyűrűzárásából.

(+)-62g: Fehér kristály (71 %): op.: 44-46 °C; $[\alpha]_D^{20} +103.9$ (c 1.36, CH₂Cl₂);

¹H NMR (200 MHz): δ 1.35 (d, $J = 6.2$, 3H, CH₃), 2.68 (d, $J = 7.0$, 2H, CH₂-CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.71-3.87 (m, 1H, CH), 4.78 (s, 2H, OCH₂), 6.62-6.93 (m, 3H, Ar-H).

C₁₁H₁₂O₃ (178.23): Elemanalízis: számított: C 74.13, H 7.92; mért: C 74.05, H 7.94.

(+)-62c: Színtelen olaj (19 %): $[\alpha]_D^{20} +133.6$ (c 1.38, CH₂Cl₂);

¹H NMR (200 MHz): δ 1.34 (d, $J = 6.1$, 3H, CH₃), 2.67 (d, $J = 6.6$, 2H, CH₂), 3.74-3.78 (m, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.64 (d, $J = 15.9$, 1H, OCH₂a), 4.93 (d, $J = 15.9$, 1H, OCH₂b), 6.67 (d, $J = 7.9$, 1H, Ar-H), 6.70 (d, $J = 7.9$, 1H, Ar-H), 7.13 (t, $J = 7.9$, 1H, H-6).

(-)-(3R,4S)-3,4-Ciklohexánoizokromán [(-)-(60)] a [(-)-(1R,2S)-59] gyűrűzárásából.

Színtelen olaj (76 %): $[\alpha]_D^{20} -123.5$ (c 1.49, CH₂Cl₂);

¹H NMR (500 MHz): δ 1.36-1.54 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.89 (t, $J = 11.9$, 2H, CH₂), 2.07 (dd, $J = 12.2$, 3.1, 1H, CH₂), 2.45 (d, $J = 13.2$, 1H, CH₂), 2.57 (t, $J = 9.9$, 1H, H-4), 3.27 (dt, $J = 10.3$, 3.8, 1H, H-3), 4.86 (d, $J = 15.0$, 1H, 1-CH₂a), 4.93 (d, $J = 15.0$, 1H, 1-CH₂b), 6.97 (d, $J =$

7.3, 1H, Ar-H), 7.16 (t, $J = 7.3$, 1H, Ar-H), 7.20 (t, $J = 7.3$, 1H, Ar-H), 7.27 (d, $J = 7.3$, 1H, Ar-H).

(+)-(3S)-3-Metil-3,4-dihidroizokumarin [(+)-76a]

Az (S)-**62a** vegyület (17 mg, 0.12 mmol) jégecetes oldatához (0.6 ml) hozzácepegtettünk Jones reagenst (6 csepp) 16 °C-on. A reakcióelegyet kevertettük 2 órán át, majd vizet (5 ml) adtunk hozzá és diklórmetánnal (3 x 10 ml) extraháltuk. Az összevont szerves fázist telített NaHCO_3 -os oldattal és telített NaCl oldattal mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A nyersterméket preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (hexán:aceton = 19:1). A termék (+)-**76a** (13.8 mg, 74 %) sárga olaj: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +128.5$ (c 0.71, CHCl_3) [irodalom: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +280.0$ (c 0.23, CHCl_3)];¹³³

^1H NMR (200 MHz): δ 1.52 (d, $J = 6.3$, 3H, CH_3), 2.94-2.98 (m, 2H, CH_2), 4.64-4.74 (m, 1H, CH), 7.23 (dd, $J = 7.6$, 1.4, 1H, H-5), 7.39 (dt, $J = 7.6$, 1.4, 1H, H-7), 7.54 (dt, $J = 7.6$, 1.4, 1H, H-6), 8.1 (dd, $J = 7.6$, 1.4, 1H, H-8).

^{13}C NMR (50 MHz): δ 20.83 (CH_3), 34.80 (C-4), 75.02 (C-3), 124.97 (C-Ar), 127.26 (C-Ar), 127.58 (C-Ar), 130.20 (C-Ar), 133.61 (C-Ar), 139.07 (C-Ar), 165.56 (C-1); IR (KBr): 2978, 2934, 1728, 1280, 1238, 1122.

(+)-(3S)-3-Metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokumarin [(+)-76b]

Az (S)-**62d** (70 mg, 0.34 mmol) acetonos oldatához (10 ml) hozzáadtuk a dimetildioxirán (DMDO) acetonos oldatát (0.08 M, 43 ml), és a reakcióelegyet kevertettük 24 órán át. Telített NaHCO_3 -os oldattal mostuk, etil-acetáttal extraháltuk (3 x 15 ml), majd telített NaCl oldattal mostuk és Na_2SO_4 -on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A nyersterméket preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 2:5). A kapott termék hexánból történő átkristályosítása során fehér kristályos anyagot kaptunk (49.5 mg, 66 %): op.: 92-93°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +109.5$ (c 0.58, CHCl_3);

^1H NMR (500 MHz): δ 1.50 (d, $J = 6.3$, 3H, CH_3), 2.76-2.93 (m, 2H, CH_2), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 4.57-4.74 (m, 1H, H-3), 6.65 (s, 1H, H-5), 7.54 (s, 1H, H-8); IR (KBr): 2970, 2940, 2838, 1712, 1268, 1134.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (222.24): Elemanalízis: számított: C 64.85, H 6.35; mért: C 64.97, H 6.33.

(+)-(3S)-3-Metil-8-metoxi-3,4-dihidroizokumarin [(+)-76c]

Az (S)-**62c** vegyületet (26 mg, 0.15 mmol) ecetsav és aceton 2:1 arányú elegyében (3 ml) oldottuk és a rendszert lehűtöttük 0 °C-ra. A Jones reagens (1 ml) ecetsav/acetonos oldatát

(2:1, 3 ml) hozzácepegettük és a reakcióelegyet 20 percen át kevertettük, majd hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Ezt követően diklórmétánnal (3 x 15 ml) extraháltuk, telített NaHCO₃-os (3 x 20 ml) és telített NaCl oldattal mostuk, majd MgSO₄-on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A kapott nyerterméket preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (toluol:etil-acetát = 1:1). A termék (+)-**76c** (14.5 mg, 52 %) fehér kristály: op.: 81-83 °C; $[\alpha]_D^{20} +238.1$ (c 0.58, CHCl₃) [irodalom: $[\alpha]_D^{26} +261.0$ (c 0.52, CHCl₃)]¹³⁴; ¹H NMR (500 MHz): δ 1.48 (d, $J = 6.3$, 3H, CH₃), 2.85 (dd, $J = 16.0$, 3.2, 1H, CH_{2a}), 2.89 (dd, $J = 16.0$, 10.9, 1H, CH_{2b}), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.54-4.58 (m, 1H, CH), 6.79 (d, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 6.91 (d, $J = 8.0$, 1H, Ar-H), 7.45 (t, $J = 8.0$, H-6). C₁₁H₁₂O₃ (192.21): Elemanalízis: számított: C 68.74, H 6.29; mért: C 68.81, H 6.30.

(–)-(1R,3S)-3-Metil-1-metoxiizokromán [(–)-80a] és (+)-(3S)-3-metil-3,4-dihidroizokumarin [(+)-76a]

Az (S)-**62a** (73 mg, 0.50 mmol) CH₂Cl₂-os (8 ml) oldatához hozzáadtuk a DDQ (150 mg, 0.66 mmol) metanolos (5 csepp) oldatát, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 20 órán át. Ezt követően telített NaHCO₃-os oldattal kezeltük és CH₂Cl₂-nal (3 x 10 ml) extraháltuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A kapott nyerterméket preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 19:1).

(–)-**80a**: Színtelen olaj (42 mg, 48 %); $[\alpha]_D^{20} -2.5$ (c 1.59, CHCl₃);

¹H NMR (200 MHz): δ 1.37 (d, $J = 6.2$, 3H, CH₃), 2.67 (d, $J = 7.4$, 2H, CH₂), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 4.18-4.28 (m, 1H, H-3), 5.48 (s, 1H, H-1), 7.06-7.11 (m, 1H, Ar-H), 7.19-7.25 (m, 3H, Ar-H);

¹³C NMR (50 MHz): δ 20.48 (CH₃), 34.84 (C-4), 54.49 (OCH₃), 62.39 (C-3), 97.89 (C-1), 125.62 (C-Ar), 126.62 (C-Ar), 127.47 (C-Ar), 127.61 (C-Ar), 132.98 (C-Ar), 133.57 (C-Ar); IR (KBr): 2978, 2934, 1728, 1280, 1238, 1122.

C₁₀H₁₀O₂ (178.23): Elemanalízis: számított: C 74.06, H 6.21; mért: C 74.01, H 6.22.

(+)-**76a**: Sárga olaj (18 mg, 27 %): (¹H NMR, ¹³C NMR: lásd: 65. oldal);

(–)-(1R,3S)-3-Metil-1,6,7-trimetoxiizokromán [(–)-80b]

A (S)-**62d** (40 mg, 0.19 mmol) CH₂Cl₂-os (5 ml) oldatához hozzáadtuk a DDQ (50 mg, 0.22 mmol) metanolos (4 ml) oldatát és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 5 órán át. Ezt követően telített NaHCO₃-os oldattal kezeltük és CH₂Cl₂-nal (3 x 10 ml) extraháltuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A kapott nyerterméket preparatív

rétegcromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 3:2). A termék (–)-**80b** (31 mg, 68 %) fehér kristályos anyag, melyet hexánból kristályosítottunk át: op.: 91-92 °C; $[\alpha]_D^{20} -16.1$ (c 0.33, CHCl₃);

¹H NMR (500 MHz): δ 1.36 (d, J = 6.2, 3H, CH₃), 2.58-2.61 (m, 2H, CH₂), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.87 (s, 3H, Ar-OCH₃), 4.15-4.25 (m, 1H, H-3), 5.42 (s, 1H, H-1), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.72 (s, 1H, H-8);

¹³C NMR (125 MHz): δ 20.51 (CH₃), 34.42 (C-4), 54.61 (OCH₃), 55.12 (2 x Ar-OCH₃), 62.83 (C-3), 98.05 (C-1), 109.83 (C-8), 110.06 (C-5), 124.53 (C-8a), 126.08 (C-5a), 145.91 (C-6), 148.12 (C-7).

³J_{C3,1H} = 6.0, ³J_{C1,3H} = 1-2, ³J_{C8,1H} = 2.2;

IR (KBr): 2966, 2928, 2834, 1260, 1078.

C₁₃H₁₈O₄ (238.28): Elemanalízis: számított: C 65.53, H 7.61; mért: C 65.65, H 7.58.

Általános leirat (+)-61a-c, (–)-61a-c-Ac vegyületek előállítására.

A megfelelő racém alkohol (4.41 mmol) diizopropiléteres (30 ml) oldatához hozzáadtuk a *Pseudomonas Cepacia* lipázt (300 mg), a vinilacetátot (1.6 ml) és szobahőmérsékleten kevertettük 4 órán át. Ezt követően az enzimet kiszűrtük, CH₂Cl₂-nal mostuk. Az oldószer eltávolítása után a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

(+)-(2S)-1-Fenilpropán-2-ol [(+)-61a] és **(–)-(1R)-(1-metil-2-feniletetil)-acetát [(–)-61a-Ac]**
(+)-**61a** színtelen olaj (282 mg, ee > 95 %): $[\alpha]_D^{20} +41.7$ (c 0.28, CHCl₃) [irod.. $[\alpha]_D^{27} +41.8$ (c 2.15, CHCl₃)]¹³⁵;

¹H NMR (200 MHz): δ 1.21 (d, J = 6.4, 3H, CH₃), 1.99 (s, 1H, OH), 2.74 (dd, J = 13.6, 6.5, 1H, CH₂a), 2.93 (dd, J = 13.5, 6.7, 1H, CH₂b), 5.06-5.16 (m, 1H, CH), 7.16-7.34 (m, 5H, Ar-H).

(–)-**61a-Ac** színtelen olaj (281 mg): $[\alpha]_D^{20} -3.35$ (c 0.62, CH₂Cl₂); ¹H NMR (200 MHz): δ 1.21 (d, J = 6.4, 3H, CH₃), 1.99 (s, 3H, OAc), 2.74 (dd, J = 13.6, 6.5, 1H, CH₂a), 2.93 (dd, J = 13.5, 6.7, 1H, CH₂b), 5.06-5.16 (m, 1H, CH), 7.16-7.34 (m, 5H, Ar-H). (irod. ¹H NMR)¹³⁵

(+)-(2S)-1-(3,5-Dimetoxifenil)propán-2-ol [(+)-61b] és **(–)-(1R)-[1-metil-2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-acetát [(–)-61b-Ac]**

(+)-**61b** színtelen olaj (ee > 95 %): $[\alpha]_D^{20} +23.1$ (c 0.88, CH₂Cl₂); ¹H NMR (200 MHz): δ 1.25 (d, J = 6.1, 3H, CH₃), 1.60 (s, 1H, OH), 2.60 (dd, J = 13.4, 8.1, 1H, CH₂a), 2.75 (dd, J =

13.4, 4.7, 1H, CH₂b), 3.79 (s, 6H, 2 x Ar-OCH₃), 4.00-4.14 (m, 1H, CH), 6.35-6.38 (m, 3H, Ar-H). (irod. ¹H NMR)¹³⁶

(-)-**61b-Ac** színtelen olaj: $[\alpha]_D^{20} -2.3$ (c 1.13, CH₂Cl₂); ¹H NMR (200 MHz): δ 1.21 (d, $J = 6.3$, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, OAc), 2.66 (dd, $J = 13.5$, 6.7, 1H, CH₂a), 2.89 (dd, $J = 13.5$, 6.6, 1H, CH₂b), 3.78 (s, 6H, 2 x Ar-OCH₃), 5.06-5.15 (m, 1H, CH), 6.34-6.37 (m, 3H, Ar-H).

(+)-(2S)-1-(3-Metoxifenil)propán-2-ol [(+)-61c] és (-)-(1R)-[1-metil-2-(3-metoxifenil)etil]-acetát [(-)-61c-Ac]

(+)-**61c** (ee > 95 %): $[\alpha]_D^{20} +32.6$ (c 0.71, CH₂Cl₂) [irod. $[\alpha]_D^{12} +31.8$ (c 1.53, CHCl₃)¹³⁷; ¹H NMR (200 MHz): δ 1.25 (d, $J = 6.2$, 3H, CH₃), 1.62 (s, 1H, OH), 2.65 (dd, $J = 13.4$, 7.9, 1H, CH₂a), 2.77 (dd, $J = 13.4$, 4.8, 1H, CH₂b), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.98-4.07 (m, 1H, CH), 6.76-6.82 (m, 3H, Ar-H), 7.23 (t, $J = 8.4$, 1H, H-5).

(-)-**61c-Ac**: $[\alpha]_D^{20} -2.5$ (c 1.11, CH₂Cl₂); ¹H NMR (200 MHz): δ 1.21 (d, $J = 6.3$, 3H, CH-CH₃), 2.01 (s, 3H, OAc), 2.71 (dd, $J = 13.4$, 6.6, 1H, CH₂a), 2.91 (dd, $J = 13.4$, 6.6, 1H, CH₂b), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 5.06-5.16 (m, 1H, CH), 6.75-6.80 (m, 3H, Ar-H), 7.2 (t, $J = 8.4$, 1H, H-5).

MS: számított: C₁₂H₁₆O₃ [M+Na]⁺ 231.0992, mért: 231.1013.

(+)-1-(2-Bróm-5-metoxifenil)propán-2-ol [(+)-61f]

A (+)-**61c** (600 mg, 3.6 mmol) CH₂Cl₂-os (50 ml) oldatához hozzáadtuk a vasport (250 mg, 4.48 mmol) nitrogén atmoszféra alatt, szobahőmérsékleten. Ezt követően a 48 ml CH₂Cl₂-os bróm (0.1 M) oldatát csepegtettük hozzá 3 óra alatt, majd a reakcióelegyet 3 órán keresztül kevertettük. Na₂S₂O₅ oldatával kezeltük és CH₂Cl₂-nal (3 x 40 ml) extraháltuk, majd NaHCO₃-os és telített NaCl oldattal mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 4:1). Az izolált termék (+)-**61f** (760 mg, 86 %) fehér kristályos anyag. op.: 41-43 °C; $[\alpha]_D^{20} +26.4$ (c 1.38, CH₂Cl₂);

¹H NMR (360 MHz): δ 1.28 (d, $J = 6.0$, 3H, CH₃), 1.54 (s, 1H, OH), 2.78 (dd, $J = 13.2$, 8.2, 1H, CH₂a), 2.93 (dd, $J = 13.2$, 4.8, 1H, CH₂b), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.08-4.17 (m, 1H, CH), 6.67 (dd, $J = 8.8$, 3.2, 1H, Ar-H), 6.82 (d, $J = 3.2$, 1H, Ar-H), 7.43 (d, $J = 8.8$, 1H, Ar-H). C₁₀H₁₃BrO₂ (208.25): Elemanalízis: számított: C 49.00, H 5.35; mért: C 49.49, H 5.37.

Általános leirat (–)-72a, (–)- 72b, rac-72a, rac-72b vegyületek előállítására.

(–)-(1S)-(2R)-[1-Metil-2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-(2-fenil-2-metoxi)acetát (–)-72a

Az (R)- α -metoxifenilecetsav (23.74 mg, 0.14 mmol) CH_2Cl_2 -os (10 ml) oldatához hozzáadtunk EDC-t (31.3 mg, 0.16 mmol), DMAP-t (2.7 mg, 0.02 mmol) és (+)-**61b**-t (7.2 mg, 0.04 mmol). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 3 órán át. Az oldószer eltávolítása után a kapott nyerste-terméket preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 2:1). A kapott termék színtelen olaj (–)-**72a** (13 mg, 100 %): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -20.5$ (c 0.29, CHCl_3);

^1H NMR (200 MHz): δ 1.12 (d, $J = 6.2$, 3H, CH_3), 2.70 (dd, $J = 13.6$, 6.5, 1H, CH_2a), 2.89 (dd, $J = 13.6$, 7.0, 1H, CH_2b), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 6H, 2 x Ar- OCH_3), 4.69 (s, 1H, CH-OCH_3), 5.15-5.24 (m, 1H, CH-CH_3), 6.33-6.34 (m, 3H, Ar-H), 7.31-7.42 (m, 5H, Ar-H). HRFABMS: számított: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.1624, mért: 344.1616.

[1-Metil-2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-(2-fenil-2-metoxi)acetát (rac-72a) [rac-61b (R)-MPA észtere]

Színtelen olaj; ^1H NMR (200 MHz): δ 1.12 [d, $J = 6.2$, 3H, $\text{CH}_3(\text{S})$], 1.24 [d, $J = 6.2$, 3H, $\text{CH}_3(\text{R})$], 2.55-2.94 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.35 [s, 3H, $\text{OCH}_3(\text{S})$], 3.36 [s, 3H, $\text{OCH}_3(\text{R})$], 3.72 [s, 6H, 2 x Ar- $\text{OCH}_3(\text{R})$], 3.76 [s, 6H, 2 x Ar- $\text{OCH}_3(\text{S})$], 4.69 [s, 1H, $\text{CH-OCH}_3(\text{S})$], 4.70 [s, 1H, $\text{CH-OCH}_3(\text{R})$], 5.15-5.24 (m, 2H, 2 x CH-CH_3), 6.23-6.27 [m, 3H, Ar-H(R)], 6.32-6.34 [m, 3H, Ar-H(S)], 7.28-7.42 (m, 10H, Ar-H).

HRFABMS: számított: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.1624, mért: 344.1612.

(–)-(1S)-(2R)-[1-Metil-2-(3-metoxifenil)etil]-(2-fenil-2-metoxi)acetát [(–)-72b]

Színtelen olaj (100 %): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -25.1$ (c 0.60, CHCl_3); ^1H NMR (200 MHz): δ 1.12 (d, $J = 6.3$, 3H, CH_3), 2.74 (dd, $J = 13.7$, 6.3, 1H, CH_2a), 2.91 (dd, $J = 13.7$, 7.1, 1H, CH_2b), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, Ar- OCH_3), 4.68 (s, 1H, CH-OCH_3), 5.14-5.24 (m, 1H, CH-CH_3), 6.73-6.77 (m, 3H, Ar-H), 7.13-7.41 (m, 6H, Ar-H).

MS: számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 337.1410, mért: 337.1397 és $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 651.2928, mért: 651.2909.

[1-Metil-2-(3-metoxifenil)etil]-(2-fenil-2-metoxi)acetát [(rac)-72b)] [(rac)-61c (R)-MPA észtere]

Szintelen olaj; ^1H NMR (200 MHz): δ 1.12 [d, J = 6.3, 3H, $\text{CH}_3(\text{S})$], 1.23 [d, J = 6.3, 3H, $\text{CH}_3(\text{R})$], 2.62-2.69 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.34 [s, 3H, $\text{OCH}_3(\text{S})$], 3.36 [s, 3H, $\text{OCH}_3(\text{R})$], 3.74 [s, 3H, $\text{Ar-OCH}_3(\text{R})$], 3.78 [s, 3H, $\text{Ar-OCH}_3(\text{S})$], 4.68 [s, 1H, $\text{CH-OCH}_3(\text{S})$], 4.70 [s, 1H, $\text{CH-OCH}_3(\text{R})$], 5.14-5.24 (m, 2H, 2 x CH-CH_3), 6.53-6.67 [m, 2H, $\text{Ar-H}(\text{R})$], 6.73-6.77 [m, 4H, $\text{Ar-H}(\text{S})$], 7.06 [t, J = 8.1, 1H, $\text{Ar-H}(\text{R})$], 7.17 [t, J = 8.1, 1H, $\text{Ar-H}(\text{S})$], 7.30-7.39 (m, 10H, Ar-H).

(+)-(3S)-3-Metil-8-metoxiizokromán [(+)-62c]

A (+)-**62f** (200 mg, 0.78 mmol) THF-es (15 ml) oldatához kevertetés közben, nitrogén atmoszféra alatt hozzáadtuk az *n*-BuLi-ot (0.6 ml, 1.17 mmol) -70°C -on, 30 perc alatt. Ezt követően telített NH_4Cl (15 ml) vizes oldatával kevertettük szobahőmérsékleten 15 percen keresztül. A fázisokat elválasztottuk és a vizes fázist extraháltuk dietil-éterrel (3 x 20 ml). Az egyesített szerves fázist CaCl_2 -on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A kapott nyersteget preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2). A kapott termék (+)-**62c** szintelen olaj (100.4 mg, 73 %): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +133.6$ (c 1.38, CH_2Cl_2);

^1H NMR (500 MHz): δ 1.34 (d, J = 6.1, 3H, CH_3), 2.67 (d, J = 6.6, 2H, CH_2), 3.74-3.78 (m, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.64 (d, J = 15.9, 1H, OCH_2a), 4.93 (d, J = 15.9, 1H, OCH_2b), 6.67 (d, J = 7.9, 1H, Ar-H), 6.7 (d, J = 7.9, 1H, Ar-H), 7.13 (t, J = 7.9, 1H, H-6).

(+)-(3S)-3-Metil-6,7-dimetoxiizokromán [(+)-62d]

A (+)-**61d** (50 mg, 0.25 mmol) és a formaldehid dimetilacetál (0.03 ml, 0.31 mmol) dietil-éteres (5 ml) oldatához 0°C -on hozzáadtuk a $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ -ot (0.1 ml, 0.81 mmol). Ezt követően hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és 5 órán keresztül kevertettük. A reakcióelegyet vízzel (8 ml) hígítottuk, Et_2O -rel (3 x 12 ml) extraháltuk. A szerves fázist telített NaHCO_3 -os és NaCl oldattal mostuk, Na_2SO_4 -on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A kapott nyersteget preparatív rétegekromatográfiával (hexán:etil-acetát = 2:1) tisztítottuk. A termék (+)-**62d** (43 mg, 81 %) fehér kristályos anyag: op.: $58-60^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +105.3$ (c 1.43, CH_2Cl_2);

^1H NMR (200 MHz): δ 1.35 (d, J = 6.1, 3H, CH_3), 2.63 (d, J = 6.6, 2H, H-4), 3.71-3.81 (m, 1H, CH), 3.85 (s, 6H, 2 x Ar-OCH_3), 4.76 (s, 2H, H-1), 6.49 (s, 1H, Ar-H), 6.58 (s, 1H, Ar-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (208.25): Elemanalízis: számított: C 69.21, H 7.74; mért: C 69.14, H 7.58.

Általános leirat 69a-c vegyületek előállítására.

(1-Metil-2-feniletil)-[N-(3-aminopropil)glicinát] (69a)

A (+)-**61a** (40 mg, 0.248 mmol) és a **68** (123 mg, 0.372 mmol) kétfogú ligandum vízmentes CH₂Cl₂-os (1 ml) oldatához hozzáadtuk az EDC-t (95 mg, 0.496 mmol) és a DMAP-t (6 mg, 0.050 mmol), majd kevertettük szobahőmérsékleten egy éjszakán át. Ezt követően CH₂Cl₂-nal (5 ml) hígítottuk, 5 %-os NaHCO₃-os és telített NaCl oldattal mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk. Az oldószer eltávolítása után a keveréket flash oszlopkromatográfiával elválasztottuk és kaptuk a Boc védőcsoportot tartalmazó konjugátumot, amelyet azután feloldottunk CH₂Cl₂ (1 ml) és TFA (0.4 ml) elegyében szobahőmérsékleten. 2 órás kevertetés után az oldatot bepároltuk, így kaptuk az analitikai tisztaságú **69a** vegyületet, a TFA sójaként. **69a** teljes hozama 73 %.

A **69a** Di-Boc származéka: ¹H NMR (300 MHz): δ 1.25 (d, *J* = 6.0, 3H), 1.35-1.50 (m, 18H), 1.52-1.60 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.10-3.40 (m, 4H), 3.70-4.00 (m, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 5H).

69a TFA sója: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.28 (d, *J* = 6.3, 3H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.80-2.95 (m, 2H), 2.95-3.15 (m, 2H), 3.87 (d, *J* = 17.0, 1H), 3.99 (d, *J* = 17.0, 1H), 5.20-5.35 (m, 1H), 7.15-7.35 (m, 5H).

HRFABMS: számított: C₁₄H₂₃N₂O₂ [M+H]⁺ 251.1760, mért: 251.1752.

[1-Metil-2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-[N-(3-aminopropil)glicinát] (69b)

A **69b** Di-Boc származéka: ¹H NMR (400 MHz): δ 1.23 (d, *J* = 6.0, 3H), 1.31-1.53 (m, 18H), 1.52-1.62(m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.10-3.40 (m, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.70-3.80 (m, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 6.30-6.40 (m, 3H).

69b TFA sója: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.29 (d, *J* = 6.0, 3H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.80-3.00(m, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.88 (d, *J* = 17.0, 1H), 3.99 (d, *J* = 17.0, 1H), 5.20-5.30 (m, 1H), 6.30-6.40 (m, 3H).

HRFABMS: számított: C₁₆H₂₇N₂O₄ [M+H]⁺ 311.1971, mért: 311.1956.

[1-Metil-2-(3-metoxifenil)etil]-[N-(3-aminopropil)glicinát] (69c)

Teljes hozam 60 %. A **69c** Di-Boc származéka: ¹H NMR (300 MHz): δ 1.25 (d, *J* = 6.0, 3H), 1.32-1.52 (m, 18H), 1.52-1.62(m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.10-3.40 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.70-3.80 (m, 2H), 5.20-5.30 (m, 1H), 6.70-6.80 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 6.0, 1H).

69c TFA sója: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.32 (d, $J = 6.3$, 3H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (d, $J = 17.0$, 1H), 4.01 (d, $J = 17.0$, 1H), 5.25-5.40 (m, 1H), 6.75-6.80 (m, 3H), 7.20-7.30 (m, 1H). HRFABMS: számított: $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.1865, mért: 281.1855.

*Általános leírat a **71a-c** komplex előállítására.*

A **69a** TFA sója MeOH-os (0.5 ml) oldatához Na_2CO_3 -ot (10 mg) adva a **69a** (1.8 mg, 3.54 μmol) szabad amin metanolos oldatához jutottunk, melyből bepárlással eltávolítottuk a metanolt. Ezt követően vízmentes CH_2Cl_2 -t (1 ml) hozzáadva megkaptuk a **69a** (3.54 mM) szabad amin oldatát, aminek 10 μl -ét az 1 μM -os **70** Zn-porfirin dimer CH_2Cl_2 -os oldatához adva megkaptuk a **71a** dimer komplexet.

71a CD: [nm ($\Delta\epsilon$), CH_2Cl_2]: 431 (+ 51), 420 (– 46); (Metilciklohexán) 430 (+ 44), 420 (– 36)

71b CD: [nm ($\Delta\epsilon$), CH_2Cl_2]: 431 (+ 31), 419 (– 25); (Metilciklohexán) 430 (+ 58), 420 (– 41)

71c CD: [nm ($\Delta\epsilon$), CH_2Cl_2]: 432 (+ 45), 419 (– 50); (Metilciklohexán) 430 (+ 34), 420 (– 39)

(+)-Etil-[(1S,3S)-3-metil-6,7-dimetoxiizokromán-1-il]acetát [(+)-81a], (+)-Etil-[(1R,3S)-3-metil-6,7-dimetoxiizokromán-1-il]acetát [(+)-82a]

Az (S)-**61d** (300 mg, 1.53 mmol) és az etil-(3,3-dietoxi)propionát (0.44 ml, 2.28 mmol) acetonitriles (10 ml) oldatához hozzáadtuk a trimetilszililtriflátot (50 μl). A reakcióelegyet 30 percen keresztül forraltuk, majd mostuk telített NaHCO_3 oldattal, és a vizes fázist CH_2Cl_2 -nal (3 x 15 ml) extraháltuk. Az összevont szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A nyersterméket (568 mg), amely két komponenst (**82a:81a**) tartalmazott (5:3 arányban), oszlopkromatográfiával (hexán:etil-acetát = 4:1) tisztítottuk.

(1R,3S)-**82a**: fehér kristályos anyag (225 mg, 50 %), hexánból kristályosítva: op.: 92-94 °C, $[\alpha]_D^{20} +108.2$ (c 1.27, CHCl_3);

^1H NMR (500 MHz) δ 1.29 (t, $J = 7.5$, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.30 (d, $J = 6.0$, 3H, CH-CH_3), 2.56 (dd, $J = 13.9$, 2.0, 1H, H-4b), 2.67-2.70 (m, 2H, H-4a, H-1'b), 2.89 (dd, $J = 15.0$, 4.0, 1H, H-1'a), 3.76-3.83 (m, 1H, H-3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.21 (q, $J = 7.5$, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 5.17 (m, 1H, H-1), 6.55 (s, 1H, Ar-H), 6.57(s, 1H, Ar-H);

^{13}C NMR (125 MHz) δ 14.20 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 21.55 (CH-CH_3), 35.96 (C-1'), 42.18 (C-4), 55.84 (OCH_3), 55.96 (OCH_3), 60.51 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 70.62 (C-3), 73.54 (C-1), 107.18 [$\text{CH}_2(\text{Ar})$], 111.45 [$\text{CH}_2(\text{Ar})$], 126.57 (C-5a), 128.65 (C-8a), 147.20 (C-6), 147.78 (C-7), 171.50 (CO);

$^3J_{\text{C}3,1\text{H}} = 2.0$, $^3J_{\text{C}1,3\text{H}} = 1-2$;

IR (KBr): 2990, 2968, 2832, 1734, 1248, 1234.

Elemanalízis: számított: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$; C, 65.29; H, 7.53, mért: C, 65.43; H, 7.50.

(1S,3S)-**81a**: fehér kristályos anyag (140.7 mg, 31 %), hexánból kristályosítva: op.: 98-101 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +30.2$ (c 1.25, CHCl_3);

^1H NMR (500 MHz) δ 1.26-1.33 (m, 6H, CH-CH_3 , $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.58-2.62 (m, 2H, H-4), 2.69 [dd, $J = 14.5$, 4.0, 1H, $\text{CH}_2\text{a}(\text{CO})$], 2.90 [dd, $J = 15.0$, 10.5, 1H, $\text{CH}_2\text{b}(\text{CO})$], 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (m, 1H, H-3), 4.23 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 5.30 (m, 1H, H-1), 6.53 (s, 1H, Ar-H), 6.57 (s, 1H, Ar-H);

^{13}C NMR (125 MHz) δ 14.27 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 21.24 (CH-CH_3), 35.26 [$\text{CH}_2(\text{CO})$], 41.79 (C-4), 55.86 (OCH_3), 55.96 (OCH_3), 60.63 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 64.33 (C-3), 71.98 (C-1), 107.86 [$\text{CH}_2(\text{Ar})$], 111.42 [$\text{CH}_2(\text{Ar})$], 125.50 (C-5a), 128.17 (C-8a), 146.50 (C-7), 147.20 (C-6), 171.12 (CO);

$^3J_{\text{C}3,1\text{H}} = 6.0$, $^3J_{\text{C}1,3\text{H}} = 1-2$;

IR (KBr): 2972, 2932, 2836, 1732, 1278, 1252, 1230, 1106.

Elemanalízis: számított: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$; C, 65.29; H, 7.53, mért: C, 65.26; H, 7.52.

*Általános leírát a **81b**, **82b** vegyületek előállítására.*

(+)-[(1R,3S)-3-Metil-6,7-dimetoxiizokromán-1-il]ecetsav [(+)-82b**]**

A **82a** (50 mg, 0.17 mmol) THF-es (5 ml) oldatához LiOH vizes oldatát (0.3 M, 2.2 ml) adtuk és a reakcióelegyet 18 órán keresztül kevertettük. A THF-et bepárlással eltávolítottuk és a maradékot HCl oldattal (1N) megsavanyítottuk, majd CH_2Cl_2 -nal (3 x 15 ml) extraháltuk. Az összevont szerves fázist telített NaCl oldattal mostuk és Na_2SO_4 -on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A nyersterméket preparatív rétegekromatográfiával (toluol:ecetsav = 9:1) tisztítottuk. A termék **82b** (43 mg, 95 %) fehér kristályos anyag, melyet CH_2Cl_2 :hexán (1:10) elegyből kristályosítottuk: op.: 119-121 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +117.5$ (c 1.28, CH_2Cl_2);

^1H NMR (500 MHz) δ 1.35 (d, $J = 6.2$, 3H, CH_3), 2.59 [dd, $J = 15.7$, 2.2, 1H, $\text{CH}_2\text{a}(\text{CO})$], 2.70 (dd, $J = 15.7$, 11.4, 4- CH_2a), 2.76 [dd, $J = 15.7$, 8.5, 1H, $\text{CH}_2\text{b}(\text{CO})$], 3.00 (dd, $J = 15.7$, 3.6, 4- CH_2b), 3.81-3.88 (m, 7H, H-3, 2 x OCH_3), 5.16 (dd, $J = 8.5$, 3.3, 1H, H-1), 6.55 (s, 1H, Ar-H), 6.58 (s, 1H, Ar-H);

^{13}C NMR (125 MHz) δ 21.62 (CH_3), [36.23 ($\text{CH}_2(\text{CO})$), 42.28 (C-4), 56.49 (OCH_3), 71.60 (C-3), 73.59 (C-1), 107.62 (C-Ar), 112.10 (C-Ar), 126.71, 127.87 (C-8a, C-5a), 143.97 (C-7), 148.13 (C-6), 175.69 (CO);

$^3J_{\text{C}3,1\text{H}} = 2.0$, $^3J_{\text{C}1,3\text{H}} = 1-2$;

IR (KBr): 2972, 2934, 2836, 1740, 1316, 1252, 1104.

Elemanalízis: számított: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$; C, 63.15; H, 6.81, mért: C, 63.03; H, 6.83.

(+)-[(1S,3S)-3-Metil-6,7-dimetoxiizokromán-1-il]ecetsav [(+)-81b]

Fehér szilárd anyag (93 %), amelyet hexánból kristályosítottuk: op.: 135-136 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +21.1$ (c 0.88, CH_2Cl_2);

^1H NMR (500 MHz) δ 1.32 (d, $J = 6.2$, 3H, CH_3), 2.62 [m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CO})$], 2.77 (d, $J = 14.5$, 4- CH_2a), 2.76 (m, 1H, 4- CH_2b), 3.84(s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 1H, OCH_3), 4.08 (m, 1H, H-3), 5.32 (d, $J = 8.5$, 1H, H-1), 6.53 (s, 1H, Ar-H), 6.58 (s, 1H, Ar-H);

^{13}C NMR (125 MHz) δ 21.29 (CH_3), 35.40 [$\text{CH}_2(\text{CO})$], 38.22 (C-4), 56.49 (OCH_3), 65.28 (C-3), 72.10 (C-1), 108.11 (C-Ar), 111.77 (C-Ar), 125.88, 128.20(C-8a, C-5a), 148.08, 148.53 (C-6, C-7), 170.05 (CO);

$^3J_{\text{C}3,1\text{H}} = 6.0$, $^3J_{\text{C}1,3\text{H}} = 1-2$;

IR (KBr): 3160, 2966, 2926, 2832, 1714, 1294, 1250, 1108.

Elemanalízis: számított: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$; C, 63.15; H, 6.81, mért: C, 63.08; H, 6.80.

Általános leírat a 81c, 82c vegyületek előállítására.

(+)-2-[(1S,3S)-3-Metil-6,7-dimetoxiizokromán-1-il]-1-(4-metoxifenilpiperazin-1-il)etanon [(+)-81c]

A **81b** (22 mg, 0.08 mmol) és az N-(*p*-metoxifenil)piperazin (20.6 mg, 0.11 mmol) 0 °C-ra lehűtött CH_2Cl_2 -os (5 ml) oldatához EDC-t (47.5 mg, 0.25 mmol) és N,N-dimetilaminopiridint (DMAP) (5 mg, 0.04 mmol) adtunk. A reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és 2 órát kevertettük. Az oldószert bepároltuk, a maradékhoz vizet (5 ml) adtunk és CH_2Cl_2 -nal (3 x 15 ml) extraháltuk. Az összevont szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A kapott nyersterméket preparatív rétegekromatográfiával (toluol:ecetsav = 8:1) tisztítottuk. A termék **81c** (35 mg, 96 %) vörös olaj: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +6.4$ (c 1.35, CHCl_3);

^1H NMR (200 MHz) δ 1.30 (d, $J = 6.0$, 3H, CH_3), 2.72 [dt, $J = 16.0$, 3.5, 2H, $\text{CH}_2(\text{CO})$], 3.11 [átfed, 4H, 2 x N- $\text{CH}_2(\text{CO})$], 3.12 [átfed, 2H, N- $\text{CH}_2(\text{Ar})$], 3.65-3.67 [m, 2H, N- $\text{CH}_2(\text{Ar})$],

3.74 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.87-3.92 (m, 2H, H-4), 3.97-4.02 (m, 1H, H-3), 5.39-5.40 (m, 1H, H-1), 6.56 (s, 1H, Ar-H), 6.65 (s, 1H, Ar-H), 6.85 (d, *J* = 9.0, 2H, Ar-H), 6.91 (d, *J* = 9.0, 2H, Ar-H);

¹³C NMR (125 MHz) δ 21.00 (CH₃), 35.15 [CH₂(CO)], 39.73 [N-CH₂(CO)], 41.91 (C-4), 46.10 [N-CH₂(CO)], 50.85 [N-CH₂(Ar)], 51.47 [N-CH₂(Ar)], 55.45 (OCH₃), 55.79 (OCH₃), 55.94 (OCH₃), 64.90 (C-3), 72.02 (C-1), 108.02 (C-5), 111.09 (C-8), 114.42 (C-Ar), 118.89 (C-Ar), 125.09 (C-5a), 128.45 (C-8a), 145.00 (C-6), 147.45 (C-7), 147.75 (C-q-Ar), 154.39 (C-q-Ar), 169.70 (CO);

IR (KBr): 2930, 2856, 2834, 1634, 1250, 1076.

(+)-2-[(1R,3S)-3-Metil-6,7-dimetoxiizokromán-1-il]-1-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)etanon [(+)-82c]

Rózsaszín olaj (96 %): $[\alpha]_D^{20} +79.5$ (c 1.47, CHCl₃);

¹H NMR (500 MHz) δ 1.28 (d, *J* = 6.0, 3H, CH₃), 2.62 (m, 2H, H-4), 2.91 [átfed, 2H, N-CH₂(CO)], 3.08-3.13 [átfed, 4H, 2 x N-CH₂(Ar)], 3.64-3.66 [átfed, 2H, CH₂a(CO), H-3], 3.67-3.68 [átfed, 2H, N-CH₂(CO)], 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.08 [m, 1H, CH₂b(CO)], 5.20 (m, 1H, H-1), 6.57 (s, 1H, Ar-H), 6.69 (s, 1H, Ar-H), 6.86 (d, *J* = 9.0, 2H, Ar-H), 6.92 (d, *J* = 9.0, 2H, Ar-H);

¹³C NMR (125 MHz) δ 21.77 (CH₃), 35.99 (C-4), 40.35 [N-CH₂(CO)], 41.92 [CH₂(CO)], 46.44 [N-CH₂(CO)], 50.90 [N-CH₂(Ar)], 51.30 [N-CH₂(Ar)], 55.42 (OCH₃), 55.78 (OCH₃), 55.94 (OCH₃), 70.43 (C-3), 74.83 (C-1), 107.33 (C-5), 111.19 (C-8), 114.39 (C-Ar), 118.87 (C-Ar), 126.12 (C-5a), 128.84 (C-8a), 145.07 (C-6), 147.41 (C, C-7), 147.64 (C-q-Ar), 154.30 (C-q-Ar), 170.38 (CO);

IR (KBr): 2964, 2832, 1634, 1248, 1104.

Általános leirat a 81d, 82d vegyületek előállítására.

(+)-(1S,3S)-1-[2-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]etil-3-metil-6,7-dimetoxiizokromán [(+)-81d]

A **81c** (40 mg, 0.09 mmol) 0 °C-ra hűtött THF-es (15 ml) oldatához borán THF-es (0.27 ml, 1M, 0.27 mmol) oldatát adtuk. A reakcióelegyet forraltuk 4 órán keresztül, majd további borános oldatot (0.1 ml, 0.1 mmol) adtunk a reakcióelegyhez és 3 órán keresztül forraltuk. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtöttük és HCl oldattal (1N, 1.05 ml) kezeltük, majd 1.5 órán át forraltuk. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre és az oldószert

bepároltuk. A vizes maradékhoz telített NaCl oldatot adtunk és NaOH vizes oldatával a pH-t beállítottuk 14-re, CH₂Cl₂-nal (3 x 15 ml) extraháltuk. Az összevont szerves fázist telített NaCl oldattal mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A kapott nyersteget preparatív rétegekromatográfiával (toluol:ecetsav = 2:1) tisztítottuk. A termék **81d** (33.2 mg, 86 %) fehér kristályos anyag, hexánból kristályosítottuk: op.: 123-124 °C; $[\alpha]_D^{20} +14.9$ (c 0.11, CHCl₃);

¹H NMR (500 MHz) δ 1.34 (d, J = 6.2, 3H, CH₃), 1.90 (m, 1H, CH_{2a}), 2.14 (m, 1H, CH_{2b}), 2.60 (dd, J = 16.0, 9.7, 2H, H-4), 2.67 [átfed, 3H, CH₂(pip)(Ar), N-CH_{2a}], 2.68 (átfed, 1H, N-CH_{2b}), 2.69 [átfed, 2H, CH₂(pip)], 2.70 [átfed, 2H, CH₂(pip)(Ar)], 3.13 [átfed, 2H, CH₂(pip)], 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4.04-4.07 (m, 1H, H-3), 4.86 (dd, J = 10.7, 2.5, 1H, H-1), 6.56 (s, 1H, Ar-H), 6.59 (s, 1H, Ar-H), 6.86 (d, J = 9.1, 2H, Ar-H), 6.93 (d, J = 9.1, 2H, Ar-H);

¹³C NMR (125 MHz) δ 21.38 (CH₃), 33.34 (CH₂), 35.46 (C-4), 50.62 [CH₂(pip)], 53.55 [CH₂(pip)(Ar)], 55.57 (OCH₃), 55.77 (N-CH₂), 55.89 (OCH₃), 56.02 (OCH₃), 63.71 (C-3), 73.44 (C-1), 108.24 (C-5), 111.41 (C-8), 114.46 (C-Ar), 118.18 (C-Ar), 125.29 (C-5a), 129.81 (C-8a), 145.73 (C-7), 147.43 (C-6), 147.68 (N-C-q-Ar), 153.82 (C-q-Ar);

³J_{C3,1H} = 4.9, ³J_{C1,3H} = 1-2;

IR (KBr): 2940, 2820, 1246, 1106.

Elemanalízis: számított: C₂₅H₃₄N₂O₄: C, 70.39; H, 8.03; N, 6.57, mért: C, 70.32; H, 8.06; N, 6.58.

(+)-(1R,3S)-1-[2-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]etil-3-metil-6,7-dimetoxiizokromán
[(+)-82d]

Szintelen olaj (87 %): $[\alpha]_D^{20} +67.1$ (c 0.54, CHCl₃);

¹H NMR (500 MHz) δ 1.15 (d, J = 6.1, 3H, CH₃), 2.00 (m, 1H, CH_{2a}), 2.23 (átfed, 1H, CH_{2b}), 2.56 (átfed, 1H, H-4a), 2.59 [átfed, 2H, CH₂(pip)(Ar)], 2.63 (átfed, 1H, H-4b), 2.67 [átfed, 2H, CH₂(pip)(Ar)], 2.70 [átfed, 4H, 2 x CH₂(pip)], 3.15 (átfed, 2H, N-CH₂), 3.39 (átfed, 1H, H-3), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.70 (m, 1H, H-1), 6.48 (s, 1H, Ar-H), 6.54 (s, 1H, Ar-H), 6.73-6.85 (m, 4H, Ar-H);

¹³C NMR (125 MHz) δ 22.20 (CH₃), 33.60 (CH₂), 36.50 (C-4), 50.70 (N-CH₂), 53.70 [CH₂(pip)], 54.86 [CH₂(pip)(Ar)], 55.90 (OCH₃), 56.30 (2 x OCH₃), 70.90 (C-3), 75.50 (C-1), 107.70 (C-5), 111.71 (C-8), 114.70 (C-Ar), 118.50 (C-Ar), 127.16 (C-5a), 129.85 (C-8a), 145.40 (C-6), 147.05 (C-7), 147.81 (N-C-q-Ar), 153.42 (C-q-Ar);

³J_{1H-C3} = 2.0, ³J_{3H-C1} = 1-2;

IR (KBr): 2930, 2830, 1248, 1104.

Általános leirat a 84a-f vegyületek előállítására.

Acetofenon (8.33 mmol) és trimetil-ortoformiát (1.37 ml, 12.5 mmol) metanolos oldatához (15 ml) hozzáadtuk a katalitikus mennyiségű H_2SO_4 -at. 20 órán át kevertettük szobahőmérsékleten, majd trietil-aminnal semlegesre állítottuk a pH-t. Az oldószert bepároltuk, a maradékhoz vizet adtunk (15 ml) és dietil-éterrel extraháltuk (3 x 20 ml). Az összevont szerves fázist mostuk telített NaCl oldattal, Na_2SO_4 -on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A kapott nyertermék további tisztítást nem igényelt.

(1,1-Dimetoxietil)benzol (84a)

Szintelen olaj. (Irodalmi ^1H NMR)¹³⁸

^1H NMR (200 MHz) δ 1.52 (s, 3H, CH_3), 3.17 (s, 6H, 2 x OCH_3), 7.23-7.51 (m, 5H, Ph).

2-(1,1-Dimetoxietil)naftalin (84c)

Szintelen olaj. (Irodalmi ^1H NMR)

^1H NMR (200 MHz) δ 1.59 (s, 3H, CH_3), 3.21 (s, 6H, 2 x OCH_3), 7.40-7.48 (m, 2H, naftil), 7.55 (dd, $J = 6.1$, 3H, 8.8, 1.8, 1H, naftil), 7.76-7.88 (m, 3H, naftil), 7.99 (s, 1H, naftil).

2-(Dimetoximetil)naftalin (84d)

Szintelen olaj. (Irodalmi ^1H NMR)¹³⁹

^1H NMR (200 MHz) δ 3.35 (s, 6H, 2 x OCH_3), 5.54 (s, 1H, CH), 7.40-7.58 (m, 3H, naftil), 7.78-7.97 (m, 4H, naftil).

1-(1,1-Dimetoxietil)naftalin (84e)

Szintelen olaj. (Irodalmi ^1H NMR)¹⁴⁰

^1H NMR (200 MHz) δ 1.77 (s, 3H, CH_3), 3.24 (s, 6H, 2 x OCH_3), 7.39-7.55 (m, 3H, naftil), 7.76-7.92 (m, 3H, naftil), 8.60-8.67 (m, 1H, naftil).

1-(Dimetoximetil)naftalin (84f)

Szintelen olaj. (Irodalmi ^1H NMR)¹⁴¹

^1H NMR (200 MHz) δ 3.36 (s, 6H, 2 x OCH_3), 5.89 (s, 1H, CH), 7.41-7.85 (m, 6H, naftil), 8.24 (d, $J = 7.1$, 1H, naftil).

Általános leirat a 85a-f és a 86a-f vegyületek előállítására.

Az (S)-**61d** (1.02 mmol) és az acetál (1.51 mmol) 0 °C-os dietil-éteres oldatához (15 ml) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -ot (0.5 ml) adtunk. Szobahőmérsékletre hagytuk felmelegedni és 5 órán keresztül

kevertettük. Ezt követően vizet (15 ml) adtunk hozzá és dietil-éterrel (3 x 15 ml) extraháltuk. Az összevont szerves fázist telített NaHCO₃, majd telített NaCl oldattal mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

(1S,3S)-1-Fenil-1,3-dimetil-6,7-dimetoxiizokromán [(1S,3S)-85a] és (1R,3S)-1-Fenil-1,3-dimetil-6,7-dimetoxiizokromán [(1R,3S)-86a]

(1S,3S)-85a: Fehér kristály (52 %), $[\alpha]_D^{20} -60.2$ (c 1.64, CHCl₃); op.: 122-125 °C;

¹H NMR (360 MHz) δ 1.13 (d, $J = 6.1$, 3H, CH-CH₃), 1.78 (s, 3H, CH₃), 2.47 (dd, $J = 16.2$, 3.6, 1H, CH₂ekv), 2.62 (dd, $J = 16.2$, 10.8, 1H, CH₂ax), 3.40-3.52 (m, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 6.55 (s, 1H, Ar-H), 6.64 (s, 1H, Ar-H), 7.18-7.28 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (50 MHz) δ 21.64 (CH-CH₃), 31.37 (CH₃), 35.99 (CH₂), 55.83 (OCH₃), 56.02 (OCH₃), 64.89 (CH-CH₃), 78.81 (Ph-C-CH₃), 110.35, 111.28 (2 x CH, Ph), 126.57 (C, Ph), 127.82 (5 x CH, Ph), 131.08 (C, Ph), 146.71, 146.87, 147.78 (2 x C-OCH₃).

(1R,3S)-86a: Színtelen olaj (8 %);

¹H NMR (360 MHz) δ 1.35 (d, $J = 5.7$, 3H, CH-CH₃), 1.92 (s, 3H, CH₃), 2.62 (dd, $J = 15.8$, 2.8, 1H, CH₂ekv), 2.77 (dd, $J = 15.8$, 10.8, 1H, CH₂ax), 3.65 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.83 (s, 3H, 6-OCH₃), 4.09-4.18 (m, 1H, CH), 6.26 (s, 1H, H-8), 6.54 (s, 1H, H-5), 7.18-7.49 (m, 5H, Ph-H).

(1S,3S)-1-Fenil-3-metil-6,7-dimetoxiizokromán [(1S,3S)-85b] és (1R,3S)-1-Fenil-3-metil-6,7-dimetoxiizokromán [(1R,3S)-86b]

(1S,3S)-85b: Fehér kristály (14 %), op.: 121-125 °C;

¹H NMR (500 MHz) δ 1.14 (d, $J = 6.0$, 3H, CH₃), 2.63-2.73 (m, 2H, CH₂), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.70-3.75 (m, 1H, H-3), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 5.78 (s, 1H, H-1), 6.35 (s, 1H, H-8), 6.58 (s, 1H, H-5), 7.15-7.30 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (125 MHz) δ 21.33 (CH₃), 35.32 (CH₂), 55.88 (OCH₃), 55.91 (OCH₃), 63.95 (CH-CH₃), 76.79 (CH), 109.78, 111.20 (2 x CH, Ph), 126.48, 126.75 (2 x Ph-C), 127.71, 128.09, 129.14 (5 x CH, Ph), 142.46 (Ph-C), 147.46 (Ph-C), 147.16, 148.03 (2 x C-OCH₃).

(1R,3S)-86b: Fehér kristály (47 %), op.: 74-77 °C;

(1R,3S)-86b: ¹H NMR (500 MHz) δ 1.58 (d, $J = 6.0$, 3H, CH₃), 2.87 (dd, $J = 14.8$, 1.5, 1H, CH₂ekv), 3.03 (dd, $J = 14.8$, 11.0, 1H, CH₂ax), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 3H, OCH₃),

4.15-4.22 (m, 1H, H-3), 5.85 (s, 1H, H-1), 6.33 (s, 1H, Ar-H), 6.80 (s, 1H, Ar-H), 7.47-7.54 (m, 5H, Ph);

^{13}C NMR (125 MHz) δ 21.85 (CH_3), 36.03 (CH_2), 71.34 (CH-CH_3), 80.75 (CH), 109.55 110.92 (2 x CH, Ph), 126.20 (Ph-C), 128.44, 128.55, 128.60 (5 x CH, Ph), 129.78 (Ph-C), 142.40 (Ph-C), 147.19, 147.72 (2 x C-OCH₃).

(1R,3S)-1,3-Dimetil-6,7-dimetoxi-1-(naftalin-2-il)izokromán [(1R,3S)-86c] és (1S,3S)-1,3-Dimetil-6,7-dimetoxi-1-(naftalin-2-il)izokromán [(1S,3S)-85c]

(1S,3S)-85c: 42 %, Színtelen olaj;

^1H NMR (360 MHz) δ 1.18 (d, $J = 6.1$, 3H, CH-CH₃), 1.92 (s, 3H, CH₃), 2.54 (dd, $J = 16.2$, 3.2, 1H, CH₂ekv), 2.70 (dd, $J = 16.2$, 11.2, 1H, CH₂ax), 3.50-3.60 (m, 1H, H-3), 3.85 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.90 (s, 3H, 6-OCH₃), 6.65 (s, 1H, H-5), 6.78 (s, 1H, H-8), 7.35-7.48 (m, 3H, naftil), 7.61-7.73 (m, 2H, naftil), 7.75-7.88 (m, 2H, naftil);

^{13}C NMR (90 MHz) δ 21.58 (CH-CH₃), 31.03 (CH₃), 35.96 (CH₂), 55.68 (OCH₃), 56.01 (OCH₃), 64.94 (CH-CH₃), 78.90 (naftil-C-CH₃), 110.32 (CH, Ph), 111.29 (CH, Ph), 124.59, 125.82, 126.46, 127.21, 127.88, 128.11 (7 x naftil-CH), 126.65, 130.95, 132.37, 144.16 (2 x Ph-C, 3 x naftil-C), 146.68, 147.78 (2 x C-OCH₃).

(1R,3S)-86c: Fehér kristály (8 %), op.: 83-87 °C;

^1H NMR (360 MHz) δ 1.36 (d, $J = 6.1$, 3H, CH-CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 2.66 (dd, $J = 15.5$, 2.2, 1H, CH₂ekv), 2.83 (dd, $J = 15.5$, 10.8, 1H, CH₂ax), 3.57 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.83 (s, 3H, 6-OCH₃), 4.10-4.23 (m, 1H, H-3), 6.25 (s, 1H, H-8), 6.57 (s, 1H, H-5), 7.35-7.47 (m, 3H, naftil), 7.69 (d, $J = 8.6$, 1H, naftil), 7.74 (d, $J = 8.3$, 1H, naftil), 7.81 (d, $J = 8.3$, 1H, naftil), 7.95 (s, 1H, naftil);

^{13}C NMR (90 MHz) δ 22.11 (CH-CH₃), 25.97 (CH₃), 36.61 (CH₂), 55.78 (OCH₃), 65.89 (CH-CH₃), 78.85 (naftil-C-CH₃), 110.17 (CH, Ph), 110.85 (CH, Ph), 124.13, 125.77, 126.32, 127.38, 127.96, 128.24 (7 x naftil-CH), 125.56, 132.65, 132.95, 133.85, 144.81 (2 x Ph-C, 3 x naftil-C), 147.40, 147.46 (2 x C-OCH₃).

(1S,3S)-3-Metil-6,7-dimetoxi-1-(naftalin-2-il)izokromán [(1S,3S)-85d] és (1R,3S)-3-Metil-6,7-dimetoxi-1-(naftalin-2-il)izokromán [(1R,3S)-86d]

(1S,3S)-85d: Fehér kristályos anyag (25 %), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -52.7$ (c 1.17, CHCl₃); op.: 123-126 °C;

^1H NMR (360 MHz) δ 1.33 (d, $J = 6.1$, 3H, CH₃), 2.64 (dd, $J = 15.8$, 1.8, 1H, CH₂ekv), 2.83 (dd, $J = 15.8$, 11.5, 1H, CH₂ax), 3.46 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.79 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.94-4.03 (m,

1H, CH-CH₃), 5.76 ((s, 1H, H-1), 6.08 (s, 1H, H-8), 6.57 (s, 1H, H-5), 7.28 (dd, *J* = 8.6, 1.4, 2H, naftil), 7.35-7.43 (m, 2H, naftil), 7.68-7.83 (m, 4H, naftil);

¹³C NMR (50 MHz) δ 21.90 (CH₃), 36.10 (CH₂), 55.84 (2xOCH₃), 71.41 (CH-CH₃), 80.94 (CH), 109.57, 110.99, (2 x CH, Ph), 125.96, 126.39, 127.66, 128.02, 128.52 (7 x naftil-CH), 126.33, 129.57, 133.21, 133.35, 139.73 (2 x Ph-C, 3 x naftil-C), 147.31, 147.83 (2 x C-OCH₃).

(1R,3S)-**86d**: Fehér kristályos anyag (60 %), $[\alpha]_D^{20}$ -35.0 (*c* 0.77, CHCl₃); op.: 124-126 °C;

¹H NMR (200 MHz) δ 1.21 (d, *J* = 6.0, 3H, CH₃), 2.65-2.75 (m, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.80-3.92 (m, 1H, CH-CH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 6.02 (s, 1H, H-1), 6.48 (s, 1H, Ph-H), 6.71 (s, 1H, Ph), 7.42-7.58 (m, 4H, naftil), 7.67-7.89 (m, 3H, naftil);

¹³C NMR (50 MHz) δ 21.30 (CH₃), 35.36 (CH₂), 55.90 (2 x OCH₃), 63.99 (CH-CH₃), 76.92 (CH), 109.81, 111.25, (2 x CH, Ph), 126.04, 128.11, 128.18, 128.77, 130.85 (7 x naftil-CH), 126.09, 132.82, 132.95, 139.91 (2 x Ph-C, 3 x naftil-C), 147.18, 148.09 (2 x C-OCH₃).

(1R,3S)-1,3-Dimetil-6,7-dimetoxi-1-(naftalin-1-il)izokromán [(1R,3S)-85e]

Fehér kristályos anyag (62 %), $[\alpha]_D^{20}$ -184.9 (*c* 0.87, CHCl₃); op.: 184-185 °C;

¹H NMR (360 MHz) δ 1.08 (d, *J* = 6.1, 3H, CH-CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.48 (dd, *J* = 16.2, 3.9, 1H, CH₂ekv), 2.62 (dd, *J* = 16.2, 10.8, 1H, CH₂ax), 3.51-3.59 (m, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.72 (s, 1H, H-8), 6.85 (d, *J* = 7.2, 1H, naftil), 7.09 (t, *J* = 7.9; 1H, naftil), 7.37-7.45 (m, 2H, naftil), 7.62 (d, *J* = 8.3, 1H, naftil), 7.76 (d, *J* = 8.3, 1H, naftil), 9.12 (d, *J* = 8.3, 1H, H-8');

¹³C NMR (50 MHz) δ 21.93 (CH-CH₃), 29.33 (CH₃), 35.92 (CH₂), 55.82 (OCH₃), 56.19 (OCH₃), 65.61 (CH-CH₃), 81.76 (naftil-C-CH₃), 111.05 (CH, Ph), 111.61 (CH, Ph), 124.24, 125.25, 125.31, 127.80, 128.67, 128.77, 128.85 (7 x naftil-CH), 126.79, 131.06, 132.92, 134.95, 141.77 (2 x fenil-C, 3 x naftil-C), 146.62, 148.01 (2 x C-OCH₃).

(1S,3S)-3-Metil-6,7-dimetoxi-1-(naftalin-1-il)izokromán [(1S,3S)-86f]

Fehér kristályos anyag (40 %), op.: 160-162 °C;

¹H NMR (360 MHz) δ 1.43 (d, *J* = 6.1, 3H, CH₃), 2.80 (dd, *J* = 15.8, 2.2, 1H, CH₂ekv), 3.00 (dd, *J* = 15.8, 10.8, 1H, CH₂ax), 3.34 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.87 (s, 3H, 6-OCH₃), 4.09-4.17 (m, 1H, H-3), 6.11 (s, 1H, H-8), 6.25 (s, 1H, H-1), 6.67 (s, 1H, H-5), 7.36-7.48 (m, 3H, naftil), 7.53 (d, *J* = 6.8; 1H, naftil), 7.82-7.84 (m, 2H, naftil), 8.07 (d, *J* = 7.9, 1H, 2'-H, naftil).

(1'R)/(1'S)-p-Metoxifenil-6-deoxi-2,3-O-(1-naftil)etilidén- α -L-ramnopiranozid[(1'R)-92] és (1'S)-p-metoxifenil-6-deoxi-2,3-O-(1-naftil)etilidén- α -L-ramnopiranozid [(1'S)-92]

A **91** (201.6 mg, 0.75 mmol) acetonitriles (5 ml) szuszpenziójához hozzáadtuk az 1-(1,1-dimetoxietil)naftalin (**84c**) (915 mg, 4.24 mmol) és a kámforszulfonsav (98.3 mg, 0.39 mmol) katalitikus mennyiségét, majd szobahőmérsékleten kevertettük 2.5 órán át. A reakcióelegyhez diklórmetánt (10 ml) adtunk és telített Na₂CO₃ és NaCl oldattal mostuk, majd a szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk. Az oldószert bepároltuk és így 264 mg (84 %) habos terméket kaptunk. Spektroszkópiai karakterizálásra 100 mg anyagot preparatív rétegekromatográfiával tisztítottunk (hexán:etil-acetát = 4:1). 90 %-ban (1'R)-**92**-t és 10 %-ban (1'S)-**92**-t izoláltuk.

(1'R)-**92**: ¹H-NMR (200 MHz) δ 0.95 [d, J = 6.2, 3H, CH₃(C-5)], 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.94 (s, 1H, OH), 3.06 (dd, J = 9.8, 7.6, 1H, H-4), 3.60-3.70 (m, 1H, H-5), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (dd, J = 7.6, 5.3, 1H, H-3), 4.48 (d, J = 5.3, 1H, H-2), 5.70 (s, 1H, H-1), 6.75-6.97 (m, 4H, Ph), 7.39-7.98 (m, 7H, naftil);

¹³C NMR (50 MHz) δ 17.1 (C-6), 28.9 (CH₃), 55.6 (OCH₃), 66.4 (C-5), 72.7-79.2 (C-2, C-3, C-4), 96.2 (C-1), 109.8 (C acetál), 114.6 (C-t Ph), 117.8 (C-t Ph), 123.2-128.4 (C-t naftil), 132.9 (2 x C-q naftil), 141.6 (C-q naftil), 150.2 (C-q Ph), 155.0 (C-q Ph).

MS: mért: C₂₇H₂₈O₇ [M+Na]⁺ 445.162.

(1'S)-**92**: [α]_D +18.9 (c 0.1, CHCl₃);

¹H-NMR (200 MHz) δ 1.31 [d, J = 6.2, 3H, CH₃(C-5)], 1.70 (s, 1H, OH), 1.85 (s, 3H, CH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.60-3.90 (m, 2H), 4.07 (d, J = 6.4, 1H, H-2), 4.32 (t, J = 6.4, 1H), 5.68 (s, 1H, H-1), 6.78-6.97 (m, 4H, Ph), 7.47-7.99 (m, 7H, H-naftil);

¹³C NMR (125 MHz) δ 17.5 (C-6), 29.2 (CH₃), 55.6 (OCH₃), 66.6 (C-5), 75.2-78.4 (C-2, C-3, C-4), 96.1 (C-1), 109.8 (C acetál), 114.5 (C-t Ph), 117.5 (C-t Ph), 123.3-130.9 (C-t naftil), 132.8 (C-q naftil), 133.0 (C-q naftil), 140.8 (C-q naftil), 150.1 (C-q Ph), 154.9 (C-q Ph).

MS: mért: C₂₇H₂₈O₇ [M+Na]⁺ 445.163.

(1'R)-p-Metoxifenil-4-O-acetil-6-deoxi-2,3-O-(2-naftil)etilidén- α -L-ramnopiranozid [(1'R)-93] és (1'S)-p-metoxifenil-4-O-acetil-6-deoxi-2,3-O-(2-naftil)etilidén- α -L-ramnopiranozid [(1'S)-93]

Az (1'R)-**92** és az (1'S)-**92** (158 mg, 0.37 mmol) 9:1 arányú keverék piridines oldatához (1.5 ml) ecetsav-anhidridet (1.5 ml) adtunk, majd állni hagytuk szobahőmérsékleten 12 órán át. Az oldatot 10 %-os HCl-val megsavanyítottuk és etil-acetáttal (3 x 10 ml) extraháltuk. Az összevont szerves fázist telített NaHCO₃ (3x) és NaCl oldattal mostuk, MgSO₄-on

szárítottuk, és bepároltuk. Sárga olajos anyagot (221 mg, 85 %) kaptunk. Az (1'R)-**93** izomert hexánból kristályosítottuk és a maradékot preparatív rétegekromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 3:1), így kaptuk meg az (1'S)-**93** fehér kristályos anyagot.

(1'R)-**93**: $[\alpha]_D -91.9$ (c 0.8, CHCl₃), op.: 111-112 °C;

¹H-NMR (500 MHz) δ 0.93 [d, J = 6.24, 3H, CH₃(C-5)], 1.73 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, OAc), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (m, 1H, H-5), 4.59 (m, 1H, H-4), 4.64 (m, 2H, H-2, H-3), 5.73 (s, 1H, H-1), 6.82 (dd, J = 8.8, <1, 2H, Ar-H), 6.84 (dd, J = 8.8, <1, 2H, Ar-H), 7.46-8.05 (m, 7H, H-naftil);

¹³C NMR (125 MHz) δ 16.9 (C-6), 20.9 (acetyl), 28.6 (CH₃), 55.6 (OCH₃), 64.8 (C-5), 73.5-76.6 (C-2, C-3, C-4), 96.1 (C-1), 110.4 (C acetál), 114.7 (C-t Ph), 117.7 (C-t Ph), 123.4-128.6 (C-t naftil), 132.9 (C-q naftil), 133.1 (C-q naftil), 140.3 (C-q naftil), 150.2 (C-q Ph), 155.1 (C-q Ph), 169.3 (C acetyl);

IR (KBr): 2932, 1742, 1592, 1508, 1376, 1284, 1230, 1138, 1038, 826, 748.

MS: mért: C₂₇H₂₈O₇ [M+Na]⁺ 487.174.

(1'S)-**93**: $[\alpha]_D -25.8$ (c 1.0, CHCl₃), op.: 131-133 °C;

¹H-NMR (500 MHz) δ 1.12 [d, J = 6.4, 3H, CH₃(C-5)], 1.89 (s, 3H, CH₃), 2.18 (s, 3H, OAc), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (m, 1H, H-5), 4.09 (d, J = 6, 1H, H-2), 4.42 (dd, J = 7.5, 5.5, 1H, H-3), 5.09 (dd, J = 9.9, 7.5, 1H, H-4), 5.70 (s, 1H, H-1), 6.80 (dd, J = 9.3, <1, 2H, Ar-H), 6.94 (dd, J = 9.3, <1, 2H, Ar-H), 7.48-7.97 (m, 7H, H-naftil);

¹³C NMR (125 MHz) δ 17.1 (C-6), 21.1 (acetyl), 28.9 (CH₃), 55.6 (OCH₃), 64.9 (C-5), 74.9 (C-4), 76.0 (C-3, C-2), 96.0 (C-1), 110.0 (C acetál), 114.6 (C-t Ph), 117.5 (C-t Ph), 123.4-128.3 (C-t naftil), 132.8-133.0 (C-q naftil), 140.9 (C-q naftil), 150.2 (C-q Ph), 155.0 (C-q Ph), 170.2 (C acetyl);

IR (KBr): 2934, 1740, 1570, 1508, 1378, 1224, 1138, 1106, 1040, 768.

MS: mért: C₂₇H₂₈O₇ [M+Na]⁺ 487.175.

(1'R)-p-Metoxifenil-6-deoxi-2,3-O-(1-naftil)etilidén- α -L-ramnopiranozid[(1'R)-94**]**

A **91** (300 mg, 1.11 mmol) acetonitriles (10 ml) szuszpenziójához hozzáadtuk az 1-(1,1-dimetoxietil)naftalint (**84f**) (480 mg, 2.22 mmol), a *p*-toluolszulfonsav (10 mg, 0.053 mmol) katalitikus mennyiségét és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 5 órán át. Ezt követően a reakcióelegyet semlegesítettük trietil-amminnal és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 9:1). Habos anyagot kaptunk (419 mg, 89 %). $[\alpha]_D -74.9$ (c 0.9, CHCl₃);

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) δ 1.01 [d, $J = 6.2$, 3H, $\text{CH}_3(\text{C-5})$] 1.87 (s, 3H, CH_3), 1.88 (s, 1H, OH), 3.12 (dd, $J = 9.8$, 7.6, 1H, H-4), 3.71-3.77 (m, 1H, H-5), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.46 (dd, $J = 7.6$, 5.3, 1H, H-3), 4.60 (d, $J = 5.3$, 1H, H-2), 5.78 (s, 1H, H-1), 6.82-7.05 (m, 4H, Ph), 7.42-7.92 (m, 6H, H-naftil), 8.57 (d, $J = 9.3$, 1H, H-naftil);

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz) δ 29.0 (CH_3), 55.6 (OCH_3), 66.3-79.1 (C-2-C-5), 96.3 (C-1), 110.5 (C acetál), 114.6 (C-t Ph), 117.8 (C-t Ph), 122.6-129.0 (C-t naftil), 129.8 (C-q naftil), 134.4 (C-q naftil), 140.2 (C-q naftil), 150.3 (C-q Ph), 155.0 (C-q Ph), 16.9 (C-6);

MS: mért: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 445.163.

(1'R)-p-Metoxifenil-4-O-acetil-6-deoxi-2,3-O-(1-naftil)etilidén- α -L-ramnopiranozid [(1'R)-95]

Reakció menete: lásd 82. oldal [(1'R)-93 és (1'S)-93]

Nyerstermék habos anyag (93 %), hexánból kristályosítva. $[\alpha]_{\text{D}} -82.2$ (c 0.9, CHCl_3), op.: 144-145 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) δ 0.93 [d, $J = 6.24$, 3H, $\text{CH}_3(\text{C-5})$], 1.89 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, OAc), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (m, 1H, H-5), 4.62 (m, 1H, H-4), 4.64-4.66 (m, 2H, H-2, H-3), 6.84 (dd, $J = 9.2$, <1, 2H, Ar-H), 7.02 (dd, $J = 9.2$, <1, 2H, Ar-H), 7.47-8.51 (m, 7H, H-naftil);

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz) δ 16.8 (C-6), 20.7 (acetát), 28.6 (CH_3), 55.6 (OCH_3), 64.9 (C-5), 73.2 (C-4), 75.8-76.2 (C-3, C-2), 96.1 (C-1), 110.9 (C acetál), 114.6 (C-t Ph), 117.7 (C-t Ph), 123.2-129.1 (C-t naftil), 129.9 (C-q naftil), 134.3 (C-q naftil), 139.0 (C-q naftil), 150.2 (C-q Ph), 155.0 (C-q Ph), 169.1 (C acetil);

IR (KBr): 2932, 1744, 1508, 1370, 1288, 1228, 1128, 1102, 1038, 826, 780.

MS: mért: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 487.175.

(1'R)-p-Metoxifenil-2,3-di-O-acetil-4,6-O-(2-naftil)etilidén- β -D-glükopiranozid [(1'R)-99]

A **98** (175 mg, 0.62 mmol) DMF-os szuszpenziójához (5 ml) hozzáadtunk 2-(1,1-dimetoxietil)naftalint (710 mg, 3.29 mmol) (**84c**) és katalitikus mennyiségű (+)-10-kámforszulfonsavat (87 mg, 0.35 mmol), a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 3 órán át. Ezt követően semlegesítettük trietil-amminnal, bepároltuk és dietil-étert (15 ml) adtunk hozzá, majd telített NaCl oldattal mostuk (3x) és MgSO_4 -on szárítottuk, az oldószert bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 1:1). Habos anyagot kaptunk (93 mg, 35 %), melyet piridinben (1 ml) feloldottunk és ecetsav-

anhidridet (1 ml) adtunk hozzá. Állni hagytuk szobahőmérsékleten 12 órán át. Ezt követően az oldat pH-ját savasra állítottuk be 10 %-os HCl oldattal és etil-acetáttal extraháltuk (3 x 10 ml). Az összevont szerves fázist telített NaHCO₃ (3x) és NaCl oldattal mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, bepároltuk. A habos anyagot (101 mg, 91 %) ciklohexánból kristályosítottuk. $[\alpha]_D +7.1$ (c 0.4, CHCl₃), op.: 159-161 °C;

¹H-NMR (500 MHz) δ 1.80 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.16 (s, 3H, OAc), 3.57 (m, 1H, H-5), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (t, $J = 9.4$, 1H, H-4), 4.12 (m, 2H, H-6), 5.01 (d, $J = 7.9$, 1H, H-1), 5.28 (t, $J = 7.9$, 1H, H-2), 5.38 (t, $J = 9.4$, 1H, H-3), 6.81 (dd, $J = 9.1$, <1, 2H, Ar-H), 6.93 (dd, $J = 9.1$, <1, 2H, Ar-H), 7.47-7.97 (m, 7H, H-naftil);

¹³C NMR (125 MHz) δ 20.7 (acetil), 20.9 (acetil), 22.6 (CH₃), 55.6 (OCH₃), 62.5 (C-6), 67.8 (C-5), 70.9 (C-4), 72.3 (C-3, C-2), 100.5 (acetál), 100.9 (C-1), 114.6 (C-t Ph), 118.6 (C-t Ph), 123.1-128.5 (C-t naftil), 132.9 (C-q naftil), 133.1 (C-q naftil), 140.6 (C-q naftil), 150.9 (C-q Ph), 155.8 (C-q Ph), 169.6 (C acetil), 170.2 (C acetil);

IR (KBr): 2956, 2898, 1748, 1508, 1372, 1220, 1128, 1074, 1034, 830, 754.

MS: mért: C₂₉H₃₀O₉ [M+Na]⁺ 545.180.

(1'S)-p-Metoxifenil 2,3-di-O-acetil-4,6-O-(1-naftil)etilidén-β-D-glükopiranozid [(1'S)-100] és (1'R)-p-Metoxifenil 2,3-di-O-acetil-4,6-O-(1-naftil)etilidén-β-D-glükopiranozid [(1'R)-100]

A **98** (286 mg, 1 mmol) DMF-os szuszpenziójához (5 ml) hozzáadtuk az 1-(1,1-dimetoxietil)naftalint (276 mg, 1.3 mmol) (**84f**) és p-toluolszulfonsavat (19 mg, 0.1 mmol). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 40 órán át. Ezt követően semlegesítettük TEA-nal, bepároltuk és dietil-étert (10 ml) adtunk hozzá, majd vízzel mostuk (3x) és MgSO₄-on szárítottuk, bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán:etil-acetát = 1:1). Habos anyagot kaptunk (102 mg, 23 %), melyet piridinben (0.5 ml) feloldottunk és ecetsav-anhidridet (0.5 ml) adtunk hozzá. Állni hagytuk szobahőmérsékleten 12 órán át. Az oldat pH-ját savasra állítottuk be 10 %-os HCl oldattal és etil-acetáttal extraháltuk (3 x 10 ml). A szerves fázist telített NaHCO₃ (3x) és NaCl oldattal mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, bepároltuk. A habos anyagot (94.5 mg, 84 %) hexán:etil-acetát = 10:1 arányú elegyből kristályosítottuk.

A termék (1'S)-**100** fehér kristályos anyag, $[\alpha]_D -78.3$ (c 0.1, CHCl₃), op.: 154-156 °C;

¹H-NMR (500 MHz) δ 1.78 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.18 (s, 3H, OAc), 3.67 (m, 1H, H-4), 3.68 (m, 1H, H-5), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (m, 1H, H-6b), 4.12 (m, 1H, H-6a), 4.96-

5.01 (m, 2H, H-1, H-2), 5.37 (t, $J = 8.1$, 1H, H-3), 6.68 (dd, $J = 8.8$, <1, 2H, Ar-H), 6.85 (dd, $J = 8.8$, <1, 2H, Ar-H), 7.44-7.90 (m, 7H, H-naftil);

^{13}C NMR (125 MHz) δ 20.6 (acetyl), 21.0 (acetyl), 30.2 (CH_3), 55.6 (OCH_3), 63.1 (C-6), 67.0 (C-5), 72.0-72.4 (C-2, C-3, C-4), 100.7 (C-1), 103.4 (acetál), 114.5 (C-t Ph), 118.8 (C-t Ph), 125.1-129.8 (C-t naftil), 130.7 (C-q naftil), 134.3 (C-q naftil), 134.9 (C-q naftil), 150.9 (C-q Ph), 155.8 (C-q Ph), 169.4 (C acetyl), 170.3 (C acetyl);

IR (KBr): 3048, 2954, 1750, 1508, 1374, 1246, 1222, 1176, 1106, 1084, 1036, 760.

MS: mért: $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 545.180.

(1'R)-**100** spektroszkópiai azonosítására 50 mg habos anyagot preparatív rétegekromatográfiával tisztítottunk (hexán:etil-acetát = 2:1).

^1H -NMR (200 MHz) δ 1.93 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.19 (s, 3H, OAc), 3.55-3.64 (m, 1H), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.03-4.10 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 9.2$, 1H), 5.29 (t, $J = 9.2$, 1H), 5.39 (t, $J = 9.2$, 1H), 6.77-6.93 (m, 4H, Ph), 7.41-7.48 (m, 3H, H-naftil), 7.79-7.87 (m, 3H, H-naftil), 8.39-8.44 (m, 1H, H-naftil);

^{13}C NMR (50 MHz) δ 20.7 (acetyl), 20.8 (acetyl), 23.4 (CH_3), 55.6 (OCH_3), 62.5 (C-6), 67.8-72.3 (C-2-C-5), 100.9 (C-1), 101.3 (acetál), 114.6 (C-t Ph), 118.6 (C-t Ph), 124.1-129.4 (C-t naftil), 129.9 (C-q naftil), 134.4 (C-q naftil), 138.4 (C-q naftil), 150.9 (C-q Ph), 155.8 (C-q Ph), 169.6 (C acetyl), 170.1 (C acetyl).

MS: mért: $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 545.179.

Farmakológiai vizsgálat

Radioligandum kötés vizsgálata emberi rekombináns CHO-K1 sejteken (Dopamin $\text{D}_{4,2}$ receptor)

Inkubálási puffer: 50 mM Trisz-HCl, pH 7.4, 1.4 mM Aszcorbinsav, 0.001% BSA, 150 mM NaCl.

A mintákat 2 órán keresztül inkubálták 25 °C-on. Ligandum: 0.5 nM [^3H] Spiperon, közvetítő közeg: 1% DMSO, Nem-specifikus ligandum: 10 μM Haloperidol, K_D : 0.32 nM, B_{max} : 0.55 pmol/mg fehérje, Specifikus kötődés: 9 0%.

Radioligandum kötés vizsgálata emberi rekombináns CHO-K1 sejteken (Dopamin $\text{D}_{4,4}$ receptor)

Inkubálási puffer: 50 mM Trisz-HCl, pH 7.4, 1.4 mM Aszcorbinsav, 0.001% BSA, 150 mM NaCl.

A mintákat 2 órán keresztül inkubálták 25 °C-on. Ligandum: 1.2 nM [³H] Spiperon, közvetítő közeg: 1% DMSO, Nem-specifikus ligandum: 10 μM Haloperidol, K_D: 0.46 nM, B_{max}: 0.63 pmol/mg fehérje, Specifikus kötődés: 85 %.

Radioligandum kötés vizsgálata emberi rekombináns CHO-K1 sejteken (Dopamine D_{4,7} receptor)

Inkubálási puffer: 50 mM Trisz-HCl, pH 7.4, 1.4 mM Aszkorbinsav, 0.001% BSA, 150 mM NaCl.

A mintákat 2 órán keresztül inkubálták. Ligandum: 1.5 nM [³H] Spiperon, közvetítő közeg: 1% DMSO, Nem-specifikus ligandum: 10 μM Haloperidol, K_D: 0.48 nM, B_{max}: 0.77 pmol/mg fehérje, Specifikus kötődés: 85 %.

8. Irodalomjegyzék

1. R. A. Hill, *Naturally Occuring Isocoumarins*, 'Fortschritte der Chemie Organister Naturstoffe, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products', ed. By W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby, C. Tamm, Springer-Verlog, Wien New York, **1986**, 49, 1-78
2. I. Rahman, M. Arfan, G. A. Khan; „Naturally occurring isocoumarins” *J. Chem. Soc. Pak.*, **1998**, 20, 76-87
3. J. R. Anderson, E. L. Edwards, A. J. S. Whalley; „Metabolites of the higher fungi 21. 3-Methyl-3,4-dihydroisocoumarins and related compounds from the accomycete family xylariaceae” *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 2185-2192
4. H. W. Schroeder, R. D. Stipanovic; „Production of 3-methyl-6-methoxy-8-hydroxy-3,4-dihydroisocoumarin by *Aspergillus caespitosus*” *Applied Microbiology*, **1995**, 29, 706-707
5. T. C. Baker, R. Nishida, W. L. Roelofs; „Close-range attraction of female oriental fruit moths to herbal scent of male hairpencils” *Science*, **1981**, 214, 1359-1361
6. R. Nishida, T. C. Baker, W. L. Roelofs; „Hairpencil pheromone components of male oriental fruit moths, *grapholitha-molesta* (lepidoptera, tortricidae)” *J. Chem. Ecol.*, **1982**, 8, 947-959
7. H. Sato, T. Takishima, N. Otomo, S. Sakamura; „Phytotoxins produced by the fungus of the larch shoot blight” *Nippon Nogikagakukaishi*, **1982**, 56, 649-653
8. G. K. Poch, J. B. Gloer; „Helicascolide-A and helicascolide-B – new lactones from the marine fungus *helicasculus-kanaloanus*” *J. Nat. Prod.*, **1989**, 52, 257-260
9. H. S. Burton; „Antibiotics from *Aspergillus melleus*” *Nature*, **1950**, 165, 274-275
10. T. L. Hayne, M. S. Blum, R. M. Duffield; „Chemoreceptor responses of all castes of a carpenter ant to male-derived pheromones” *Ann. Entomal. Soc. Am.*, **1975**, 68, 385-386
11. M. T. Lafuente, G. Lopez-Galvarez, M. Contwell, S. F. Yang; „Factors influencing ethylene-induced isocoumarin formation and increased respiration in carrots” *J. Am. Soc. for Horticultura Science*, **1996**, 121, 537-542
12. R. Seljasen, G. B. Bengtsson, G. Skrede, G. Voght; „Rapid analysis of 6-methoxymellein in carrots by boiling water extraction, solid phase extraction and HPLC” *Food Chemistry*, **2000**, 70, 397-401

13. P. Condon, J. Kuc; „Isolation of a fungitoxic compound from carrot root” *Phytopathology*, **1960**, 50, 267-270
14. K. J. van der Merwe, P. S. Steyn, L. Fourie, B. de Scott, J. J. Theron; „Ochratoxin A, a Toxic Metabolite produced by *Aspergillus ochraceus* Wilh” *Wilh. Nature*, **1965**, 205, 1112-1113
15. S. B. Singh, M. G. Cordingley, R. G. Ball, J. L. Smith, A. W. Dobrowski, M. A. Goetz; „Structure of stereochemistry of thysanone: a novel human rhinovirus 3C-protease inhibitor from *Thysanophora penicilloides*” *Tetrahedron Letters*, **1991**, 32, 5279
16. J. M. Gwaltney, Jr., in *Viral Infection of Man; Epidermology and Control*, 2nd Edtn, E. A. Evans (Ed.), Plenum Publishing Co. New York, pp. **1982**, 491-517
17. C. D. Donner, M. Gill; „Synthesis and absolute stereochemistry of thysanone” *Tetrahedron*, **1999**, 40, 3921-3924
18. N. S. Narasimhan, B. H. Bhide; „A novel synthesis of (±)-mellein” *J. Chem. Soc. D. Chem. Commun.* **1970**, 22, 1552a
19. L. M. Harwood; „Trifluoroacetic-acid catalyzed Claisen rearrangement of 5-allyloxy-2-hydroxybenzoic acid and esters – an efficient synthesis of (±)-mellein” *J. Chem. Soc. Commun.*, **1982**, 1120-1122
20. M. P. Sibi, M. A. Jalil Miah, V. Snieckus; „Orto-lithiated tertiary benzamides – magnesium transmetalation and synthesis of phthalides and isocoumarins including mellein and kigelin” *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 737-742
21. R. S. Mali, P. G. Jagtap, S. R. Patil, P. N. Pawar; „Novel AlCl₃ catalysed syntheses of naturally occurring (±) 8-hydroxy-3-methyl-3,4-dihydroisocoumarins” *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 12, 883-884
22. A. C. Regan, J. Staunton; „Asymmetric synthesis of mellein methyl ether: use of *ortho*-toluate carbanions generated by chiral bases” *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 14, 764-765
23. N. Takeuchi, K. Goto, Y. Sasaki, T. Fujita, K. Okazaki, K. Kamata, S. Tobinaga; „Synthesis of (+)- and (-)-Mellein Utilkizing an Annelation Reaction of Isoxazoles with Dimethyl 3-Oxoglutarate” *Heterocycles*, **1992**, 33, 357-74

24. C. Dimitriadis, M. Gill, M. F. Harte; „The first stereospecific approach to both enantiomers of mellein” *Tetrahedron Asymm.*, **1997**, 8, 2153-2158
25. J. Clayden, C. C. Stimson, M. Helliwell, M. Keenan; „Addition of lithiated tertiary aromatic amides to epoxides and aziridines: Asymmetric synthesis of (S)-(+)-mellein” *Synlett*, **2006**, 6, 873-876
26. T. Schubert, M. Kula, M. Müller; „Chemoenzymatic synthesis of (S)-8-O-methylmellein by *Candida parapsilosis* carbonyl reductase” *Synthesis*, **1999**, 12, 2045-2048
27. Md. S. Islam, K. Ishigami, H. Watanabe; „Synthesis of (–)-mellein, (+)-ramulosin, and related natural products” *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1074-1079
28. N. Tabata, H. Tomoda, Y. Iwai, S. Ōmura; „Arohynapene-D, a new anticoccidial agent produced by *Penicillium* sp. FO-2295” *J. Antibiot.*, **1995**, 48, 83-84
29. L. Han, X. Huang, I. Sattler, U. Moellmann, H. Fu, W. Lin, S. Grabley; „New aromatic compounds from the marine mangrove *Bruguiera gymnorhiza*” *Planta Med.*, **2005**, 71, 160-164
30. T. Inagaki, K. Kaneda, Y. Suzuki, H. Hirai, E. Nomura, T. Sakakibara, Y. Yamauchi, L. H. Huang, M. Norcia, L. M. Wondrack, J. A. Sutcliffe, N. Kojima; „CJ-12,373, A novel topoisomerase II inhibitor: Fermentation, isolation, structure elucidation and biological activities” *J. Antibiotics*, **1998**, 51, 112-116
31. J. Malmstrøm, C. Christophersen, J. C. Frisvad; „Secondary metabolites characteristic of *Penicillium citrinum*, *Penicillium steckii* and related species” *Phytochemistry*, **2000**, 54, 301-309
32. A. Ogawa, C. Murakami, S. Kamisuki, I. Kuriyama, H. Yoshida, F. Sugawara, Y. Mizushima; „Pseudodefectusin, a novel isochroman derivative from *Aspergillus pseudodefectus* a parasite of the sea weed, *Sargassum fusiform*, as a selective human cancer cytotoxin” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 3539-3543
33. M. Tobe, T. Tashiro, M. Sasaki, H. Takikawa; „A concise synthesis of (±)-pseudodefectusin, an antitumor isochroman derivative isolated from *Aspergillus* sp.” *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9333-9337

34. D. A. Bianchi, N. E. Blanco, N. Carrillo, T. S. Kaufman; „Synthesis of 4-hydroxy-7,8-dimethoxyisochroman-3-one and its plant growth-regulating properties on tobacco (*Nicotiana tabacum* cv. Petit Havana)”, *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, 52, 1923-1927
35. P. Lorenz, M. Zeh, J. Martens-Lobenhoffer, H. Schmidt, G. Wolf, T. F. W. Horn; „Natural and newly synthesized hydroxy-1-aryl-isochromans: A class of potential antioxidants and radical scavengers” *Free Radical Res.*, **2005**, 39, 535-545
36. G. I. Togna, A. R. Togna, M. Franconi, C. Marra, M. Guiso; „Olive oil isochromans inhibit human platelet reactivity” *J. Nutr.*, **2003**, 133, 2532-2536
37. T. A. Dobson, L. G. Humber; „Pyrano heterocycles .1. syntheses of isochromans and novel thieno[3,2-C]pyran, benzothieno[3,2-C]pyran, benzothieno[2,3-C]pyran and pyrano[4,3-B]benzofuran systems” *J. Heterocyclic Chem.*, **1975**, 12, 591-594
38. M. Yamato, K. Hashigaki, S. Ishikawa, N. Kokubu, Y. Inoue, T. Tsuruo, T. Tashiro; „Synthesis and antitumor-activity of tropolone derivatives .2.” *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1026-1031
39. J. M. McCall, R. B. McCall, R. E. TenBrink, B. V. Kamdar, S. J. Humphrey, V. H. Sethy, D. W. Harris, C. Daenzer; „1-(Alkylamino)isochromans – hypotensives with peripheral and central activities” *J. Med. Chem.*, **1982**, 25, 75-81
40. M. D. Ennis, N. B. Ghazal, R. L. Hoffman, M. W. Smith, S. K. Schlachter, C. F. Lawson, W. B. Im, J. F. Pregenzer, K. A. Svensson, R. A. Lewis, E. D. Hall, D. M. Sutter, L. T. Harris, R. B. McCall; „Isochroman-6-carboxamides as highly selective 5-HT_{1D} agonists: Potential new treatment for migraine without cardiovascular side effects” *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 2180-2183
41. I. Bouchelet, B. Case, A. Olivier, E. Hamel; „No contractile effect for 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor agonists in human and bovine cerebral arteries: similarity with human coronary artery” *Br. J. Pharm.*, **2000**, 129, 501-508
42. A. Bhattacharya, K. W. Schenck, Y-C Xu, L. Nisenbaum, E. Galbreath, M. C. Cohen; „5-Hydroxytryptamine(1B) receptor-mediated contraction of rabbit saphenous vein and basilar artery: Role of vascular endothelium” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2004**, 309, 825-832
43. M. P. DeNinno, R. Schoenleber, K. E. Asin, R. MacKenzie, J. W. Keabian; „(1R,3S)-1-(Aminomethyl)-3,4-dihydro-5,6-dihydroxy-3-phenyl-1H-2-benzopyran – a potent and selective D₁ agonist” *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 2948-2950

44. M. P. DeNinno, R. Schoenleber, R. J. Perner, L. Lijewski, K. E. Asin, D. R. Britton, R. MacKenzie, J. W. Keabian; „Synthesis and dopaminergic activity of 3-substituted 1-(aminomethyl)-3,4-dihydro-5,6-dihydroxy-1H-2-benzopyrans – characterization of an auxiliary binding region in the D₁ receptor” *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 2561-2569
45. M. P. DeNinno, R. J. Perner, H. E. Morton, S. Jr. DiDomenico; „The enantioselective synthesis of the potent dopamine D₁ agonist (1R,3S)-3-(1'-adamantyl)-1-(aminomethyl)-3,4-dihydro-5,6-dihydroxy-1H-2-benzopyran (A77636)” *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 7115-7118
46. R. Isacson, B. Kull, C. Wahlestedt, P. Salmi; „A 68930 and dihydrexidine inhibit locomotor activity and d-amphetamine-induced hyperactivity in rats: A role of inhibitory dopamine D-1/5 receptors in the prefrontal cortex?” *Neuroscience*, **2004**, 124, 33-42
47. R. E. TenBrink, C. L. Bergh, J. N. Duncan, D. W. Harris, R. M. Huff, R. A. Lahti, C. F. Lawson, B. S. Lutzke, I. J. Martin, S. A. Rees, S. K. Schlachter, J. C. Sih, M. W. Smith; „(S)-(-)-4-[4-[2-(isochroman-1-yl)ethyl]-piperazin-1-yl] benzenesulfonamide, a selective dopamine D₄ antagonist.” *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 2435-2437
48. R. G. F. Giles, R. W. Rickards, B. S. Senanayake; „Stereoselective isomerisations of 4-(2',5'-dimethoxyphenyl)-2,5-dimethyl-1,3-dioxolanes and their 2'-chloro-5'-methoxyphenyl analogues. Temperature-dependent diastereoselective formation of isochromanes.” *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3361-3370
49. S. Bräse; „Intramolecular transition-metal catalyzed cyclizations of electron rich chloroarenes” *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6757-6759
50. C. Len, S. Pilard, E. Lipka, C. Vaccher, M.-P. Dubois, Y. Shrinska, V. Tran, C. Rabiller; „Synthesis of diastereoisomeric pairs of novel analogues of d4T having an isochroman glycon moiety; their enzymatic kinetic resolution, their enantiopure synthesis, molecular modeling and NMR structural study” *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10583-10595
51. G. J. Quallich, T. W. Makowski, A. F. Sanders, F. J. Urban, E. Vazquez; „Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines containing electron – withdrawing groups” *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4116-4119
52. B. H. Bhide, K. K. Shah; „Isocoumarins 3. Synthesis of methyl-dihydroisocoumarins and methylenedioxy-dihydroisocoumarins and a new synthesis of (+/-)-5-methylmellein” *Indian J. Chem., Sect. B*, **1980**, 19, 9-12

53. D. L. Mohler, D. W. Thompson; „Synthesis of isochromans via the titanium tetrachloride assisted cyclization of acetals of phenethyl alcohols” *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 2567-2570
54. M. Guiso, C. Marra, C. Cavarischia; „Isochromans from 2-(3',4'-dihydroxy)phenylethanol” *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6531-6534
55. B. Wunsch, M. Zott; „Chirale 2-Benzopyran-3-carbonsäure-Derivate durch Oxa-Pictet-Spengler-Reaktion von (S)-3-Phenylmilchsäure-Derivaten” *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 39-45
56. M. Guiso, A. Bianco, C. Marra, C. Cavarischia; „One-Pot Synthesis of 6-Hydroxyisochromans: The Example of Demethyl-oxa-coclaurine” *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3407-3411
57. A. Chimirri, G. De Sarro, A. De Sarro, R. Gitto, S. Grasso, S. Quartarone, M. Zappala, P. Giusti, V. Libri, A. Constanti, A.G. Chapman; „1-Aryl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones. Novel AMPA receptor antagonists” *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 1258-1269
58. P. Kalaritis, R. W. Regenye, J. J. Partridge, D. L. Coffen; „Kinetic resolution of 2-substituted esters catalyzed by a lipase ex. *Pseudomonas fluorescens*” *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 812-815
59. T. Sugai, H. Ohta; „Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution of 2-Hydroxyhexadecanoic Acid and Its Esters” *Agric. Biol. Chem.*, **1990**, 54, 3337-3338
60. E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander; *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, New York, **1994**, 409-410
61. P. A. Fitzpatrick, A. M. Klivanov; „How can the solvent affect enzyme enantioselectivity?” *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 3166-3171
62. C. Laane; „Medium-engineering for bio-organic synthesis” *Biocatalysis*, **1987**, 1, 17-22
63. C. Laane, S. Boeren, K. Vos, C. Veeger; „Rules for optimization of biocatalysis in organic solvents” *Biotechnol. Bioeng.*, **1987**, 30, 81-87
64. G. Snatzke; „Cirkulardichroismus und absolute Konfiguration: Anwendung der qualitativen MO-theorie auf die chiroptischen Phänomene.” *Angew. Chem.*, **1979**, 91, 380-393

65. G. Snatzke, R. W. Woody; Circular Dichroism: An Introduction, in *Circular Dichroism: Principles and Applications*, K. Nakanishi, N. Berova, R. W. Woody; Wiley-VCH, New York, 2nd ed., **2000**, 1–35
66. L. Z. Rosenfeld; „Quantum-mechanical theory of the natural optical activity of liquids and gases.” *Zeitschrift für Physik*, **1928**, 52, 161-174
67. K. Krohn, K. Beckmann, U. Flörke, H.-J. Aust, S. Draeger, B. Schultz, S. Busemann, G. Bringmann; „Biologically active metabolites from fungi, 9. New palmarumycins CP_{4a} and CP₅ from *Coniothyrium palmarum*: Structure elucidation, crystal structure analysis and determination of the absolute configuration by CD calculations” *Tetrahedron*, **1997**, 53, 3101-3110
68. G. Bringmann, S. Busemann, K. Krohn, K. Beckmann; „Quantumchemical calculation of CD spectra: the absolute configuration of palmarumycins CP₃ and C₂” *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1655-1664
69. A. Moscovitz; „Some applications of the kronig-kramers theorem to optical activity” *Tetrahedron*, **1961**, 13, 48-56
70. G. Snatzke; „Circulardichroismus-VIII : Modifizierung der octantenregel für α,β -ungesättigte ketone: theorie” *Tetrahedron*, **1965**, 21, 413-419
71. G. Snatzke, P. C. Ho; „Circular dichroism-XLVI : Rules for benzene cotton-effects” *Tetrahedron*, **1971**, 27, 3645-3653
72. S. Antus, E. Baitz-Gács, G. Snatzke, T. S. Tóth; „Synthesis and circular dichroism of steroids with a 1,4-benzodioxane chromophore: On the absolute configuration of (-)-silandrin” *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 633-641
73. S. Antus, E. Baitz-Gács, J. Kajtár, G. Snatzke, A. L. Tőkés; „Circular dichroism and absolute configuration of Aza- and Thiaflavanones” *Liebigs Ann. Chem.*, **1994**, 497-502
74. S. Antus, G. Snatzke, I. Steinke; „Circulardichroismus, LXXXI. Synthese und Circulardichroismus von Steroiden mit Isochromanon-Chromophor” *Liebigs Ann. Chem.*, **1983**, 2247-2261
75. T. Kurtán, E. Baitz-Gács, Zs. Májer, S. Antus; „Synthesis and circular dichroism of steroids with 2,3-dihydro-1-benzofuran and 4H-benzopyran chromophores, revision of the

absolute configuration of some norneolignans from *Krameria cystisoides*” *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, **2000**, 453-461

76. J. Schulte, G. Snatzke; „Proof of the sector rule for a band CD of the O-dialkyl-substituted benzene chromophore” *Chem. Ber.*, **1989**, 122, 1373-1374

77. S. Hagishita, K. Kuriyama; „Confirmation of the Sector Rule of the Benzenoid Chromophore” *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, 55, 3216-3224

78. G. Snatzke, M. Kajtár, F. Snatzke; Relationship of chiroptical properties with structure; Part I, Organic compounds, Chapter 3.4; Aromatic chromophores, in F. Ciardelli, P. Salvadori (Eds.); *Fundamental aspects and recent development in optical rotatory dispersion and circular dichroism*, Hyden and Son; **1973**, 148-172

79. G. Snatzke, M. Kajtár, F. Werner-Zemojska; „Circular dichroism-XLVII : Influence of substitution pattern on the benzene 1L_b -band Cotton effect” *Tetrahedron*, **1972**, 28, 281-288

80. J. R. Platt; „Classification of spectra of cata condensed hydrocarbons” *J. Chem. Phys.*, **1949**, 17, 484-495

81. J. R. Platt; „Spectroscopic Moment: A Parameter of Substituent Groups Determining Aromatic Ultraviolet Intensities” *J. Chem. Phys.*, **1951**, 19, 263-266

82. A. Petruska; „Changes in the electronic transitions of aromatic hydrocarbons on chemical substitution. II. Application of perturbation theory to substituted benzene spectra” *J. Chem. Phys.*, **1961**, 34, 1120-1136

83. S. F. Mason; „The absolute configuration of calycanthine”, *Proceedings of the Chemical Society*, **1962**, 362-363

84. N. Harada, K. Nakanishi; „A method for determining the chiralities of optically active glycols” *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 3989-3991

85. A. S. Davidov; „Theory of absorption spectra of molecular crystals” *Zhur. Eksptl. I Teoret. Fiz.*, **1948**, 18, 210-218

86. A. S. Davidov; *Theory of Molecular Excitons*, McGraw-Hill, New York, **1962**

87. R. V. Heinzelman; *Org. Synth. Coll.*, Wiley, New York, **1963**, 4, 575

88. U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas; *Hydrolases in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**

89. T. Kurtán, N. Nesnas, Y-Q. Li, X. Huang, K. Nakanishi, N. Berova; "Chiral Recognition by CD-Sensitive Dimeric Zinc Porphyrin Host. Part 1. Chiroptical Protocol for Absolute Configurational Assignments of Monoalcohols and Primary Monoamines" *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5962-5973
90. X. Huang, N. Fujioka, G. Pescitelli, F. E. Koehn, T. R. Williamson, K. Nakanishi, N. Berova; „Absolute Configurational Assignments of Secondary Amines by CD-Sensitive Dimeric Zinc Porphyrin Host" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10320-10335
91. G. Pescitelli, S. Gabriel, Y. Wang, J. Fleischhauer, R. W. Woody, N. Berova; „Theoretical Analysis of the Porphyrin – Porphyrin Exciton Interaction in Circular Dichroism Spectra of Dimeric Tetraarylporphyrins" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7613-7628
92. M. Seco, E. Quinoá, R. Riguera; „A practical guide for the assignment of the absolute configuration of alcohols, amines and carboxylic acids by NMR" *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 2915-2925
93. K. Burgess, L. D. Jennings; „Enantioselective esterifications of unsaturated alcohols mediated by a lipase prepared from *Pseudomonas* sp" *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129-6139
94. J. T. Vicenzi, M. J. Zmijewski, M. R. Reinhard, B. E. Landen, W. L. Muth, P. G. Marler; „Large-scale stereoselective enzymatic ketone reduction with *in situ* product removal via polymeric adsorbent resins" *Enzyme Microb. Tech.* **1997**, *20*, 494-499
95. I. Kock, S. Draeger, B. Schulz, B. Elsasser, T. Kurtan, A. Kenez, S. Antus, G. Pescitelli, P. Salvadori, J. B. Speakman, J. Rheinheimer, K. Krohn; „Pseudoanguillosporin A and B: Two New Isochromans Isolated from the Endophytic Fungus *Pseudoanguillospora* sp." *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *9*, 1427-1434
96. P. S. Steyn, C. W. Holzapfel; „The synthesis of ochratoxins A and B : Metabolites of *aspergillus ochraceus* Wilh" *Tetrahedron* **1967**, *23*, 4449-4461
97. P. Bovicelli, A. Sanetti, R. Bernini; „Oxyfunctionalisation of activated methylenes by dimethyldioxirane: an easy conversion of isochromans into isocoumarins" *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9755-9760
98. P. Salvadori, S. Superchi, F. Minutolo; „Anomalous Face-Selectivity in Sharpless Asymmetric Dihydroxylation of *o*-Allylbenzamides" *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4190-4191

99. K. Krohn, R. Bahramsari, U. Flörke, K. Ludewig, C. Kliche-Spory, A. Michel, H-J. Aust, S. Draeger, B. Schulz, S. Antus; „Dihydroisocoumarins from fungi: Isolation, structure elucidation, circular dichroism and biological activity” *Phytochemistry* **1997**, 45, 313-320
100. K. Krohn, I. Kock, B. Elsasser, U. Florke, B. Schulz, S. Draeger, G. Pescitelli, S. Antus, T. Kurtan; „Bioactive natural products from the endophytic fungus *Ascochyta* sp from *Melilotus dentatus* - Configurational assignment by solid-state CD and TDDFT calculations” *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 7, 1123-1129
101. H. Hussain, N. Akhtar, S. Draeger, B. Schulz, G. Pescitelli, P. Salvadori, S. Antus, T. Kurtan, K. Krohn; „New Bioactive 2,3-Epoxy cyclohexenes and Isocoumarins from the Endophytic Fungus *Phomopsis* sp from *Laurus Azorica*” *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5, 749-756
102. Y-C. Xu, E. Lebeau, J.W. Gillard, G. Attardo; „Regio- and stereoselective, DDQ-induced oxidative coupling of isochromans and isothiochroman with alcohols” *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3841-3844
103. P. E Hansen; „Carbon-hydrogen spin-spin coupling constants” *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1981**, 14, 175-296
104. R. T. Williamson, B. L. Márquez, W. H. Gerwick, K. E. Kövér; „One- and two-dimensional gradient-selected HSQMBC NMR experiments for the efficient analysis of long-range heteronuclear coupling constants” *Magn. Reson. Chem.* **2000**, 38, 265-273
105. P. Deslongchamps; *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press: New York, **1983**, 37-39
106. A. Hegedűs, Z. Hell; „Zeolite-catalyzed simple synthesis of isochromans via the oxa-Pictet–Spengler reaction” *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 1220–1222
107. L. E. Larghi, S. T. Kaufman; „The Oxa-Pictet-Spengler cyclization: Synthesis of isochromans and related pyran-type heterocycles” *Synthesis*, **2006**, 2, 187-220
108. D. Neuhaus, M. P. Williamson; *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, **1989**, 2nd ed., VCH, New York
109. G. Kerti, T. Kurtán, T. Z. Illyés, K. E. Kövér, S. Sólyom, G. Pescitelli, N. Fujioka, N. Berova, S. Antus; „Enantioselective synthesis of 3-methylisochromans and determination of their absolute configurations by circular dichroism” *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2, 296-305

110. H. H. M. Van Tol, C. M. Wu, H.-C. Guan, K. Ohara, J. R. Bunzow, O. Civelli, J. Kennedy, P. Seeman, H. B. Niznik, V. Jovanovic; „Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population” *Nature*, **1992**, 358, 149-152
111. M. Nógrádi; *Bevezetés a sztereokémiába*, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, **1975**, 105-113
112. K. B. Wiberg, H. Castejon, W. F. Bailey, J. Ochterski; „Conformational studies in the cyclohexane series. 2. Phenylcyclohexane and 1-methyl-1-phenylcyclohexane” *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 1181-1187
113. Gy. Hajós; Magánközlemény, MTA Kémiai Kutatóközpont Biomolekuláris Kémiai Intézet, **2011**
114. H. Paulsen; „Conformations and X-Ray Structure Analyses of the Saccharide Chains from the Core Regions of Glycoproteins” *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 823-939
115. A. Lipták, Z. Szirmai, V. A. Oláh, J. Harangi, L. Szabó, P. Nánási; „Synthesis and hydrogenolysis of the methylene, ethylidene, isopropylidene, and diastereoisomeric 1-phenylethylidene acetals of β -l-arabino- and α -l-rhamnopyranoside derivatives” *Carbohydr. Res.* **1985**, 138, 1-15
116. A. Lipták, A. Borbás, L. Jánossy, L. Szilágyi; „Preparation of (2-naphthyl)methylene acetals of glycosides and their hydrogenolytic transformation into 2-naphthylmethyl (NAP) ethers” *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4949-4953
117. A. Borbás, B. Z. Szabó, L. Szilágyi; A. Bényei; A. Lipták; „Dioxane-type (2-naphthyl)methylene acetals of glycosides and their hydrogenolytic transformation into 6-O- and 4-O-(2-naphthyl)methyl (NAP) ethers” *Tetrahedron* **2002**, 58, 5723-5732
118. T. Kurtán, A. Borbás, B. Z. Szabó, A. Lipták, A. Bényei, S. Antus; „Circular dichroism of 1,3-dioxane-type (2'-naphthyl)methylene acetals of glycosides” *Chirality* **2004**, 16, 244-250
119. K. Kónya, T. Kurtán, A. Kiss-Sziksai, L. Juhász, S. Antus; „A general CD method for the configurational assignment of erythro-8.O.4'-neolignans” *Arkivoc* **2004**, XIII, 72-78
120. L. Kiss, T. Kurtán, S. Antus, A. Bényei; „Chiroptical properties and synthesis of enantiopure *cis* and *trans* pterocarpan skeleton” *Chirality* **2003**, 6, 558-563

121. S. Antus, T. Kurtán, L. Juhász, L. Kiss, M. Hollósi, Zs. Májer; „Chiroptical Properties of 2,3-Dihydrobenzo[b]furan and Chromane Chromophores in Naturally Occurring O-heterocycles” *Chirality* **2001**, *13*, 493-506
122. A. Borbás, B. Z. Szabó, L. Szilágyi, A. Bényei, A. Lipták; „Stereoselective (2-naphthyl)methylation of sugar hydroxyls by the hydrogenolysis of diastereoisomeric dioxolane-type (2-naphthyl)methylene acetals” *Cabohydr. Res.* **2002**, *337*, 1941-1951
123. N. Berova, K. Nakanishi; Exciton Chirality Method: Principles and Application, in *Circular Dichroism: Principles and Applications*. K. Nakanishi, N. Berova, R. W. Woody; Wiley-VCH, New York, 2nd ed., **2000**, 337–382
124. N. Berova, L. Di Bari, G. Pescitelli; „Application of electronic circular dichroism in configurational and conformational analysis of organic compounds” *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 914-931
125. B. Schreder, Z. Lukacs, M. Schmitt, P. Schreier, H.-U. Humpf; „1-Naphthoic acid: A new type of asymmetric chromophore for exciton-coupled circular dichroism (ECCD)” *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 1543-1546
126. H. DeVoe; „Optical Properties of Molecular Aggregates. I. Classical Model of Electronic Absorption and Refraction” *J. Chem. Phys.*, **1964**, *41*, 393-400
127. V. V. Borovkov, T. Harada, Y. Inoue, R. Kurada; „Phase-sensitive supramolecular chirogenesis in bisporphyrin systems” *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1378-1381
128. A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi; „Completion and refinement of crystal-structures with sir92” *J. Appl. Cryst.*, **1993**, *26*, 343–350
129. G. M. Sheldrick; „A short history of SHELX” *Acta Crystallogr.*, **2008**, *A64*, 112-122
130. L. J. Farrugia, WINGX-97 system, University of Glasgow, U.K. **1996**
131. A.L. Spek, PLATON: An Integrated Tool for the Analysis of the Results of Single Crystal Structure Determination, *Acta Crystallogr.*, **1993**, *A46*, C-34
132. K. Inoue, Y. Makino, N. Itoh; „Production of (R)-chiral alcohols by a hydrogen-transfer bioreduction with NADH-dependent *Leifsonia* alcohol dehydrogenase (LSADH)” *Tetrahedron:Asymmetry*, **2005**, *16*, 2539-2549

133. R. Thangarasa, J. R. Green, T. T. Nadashi; „Diastereoselectivity in chiral (arene)tricarbonylchromium homobenzylic alcohol complexes – asymmetric-synthesis of dihydroisochoumarins” **1994**, *4*, 501-502
134. S. Easwar, N. P. Argade; „Amano PS-catalysed enantioselective acylation of ($\pm$)-alpha-methyl-1,3-benzodioxole-5-ethanol: an efficient resolution of chiral intermediates of the remarkable antiepileptic drug candidate, (-)-talampanel” *Tetrahedron:Asymmetry*, **2003**, *14*, 333-337
135. X.-X. Shi, J.-Z. Yan, L. Kang, C.-L. Shen, F. Yi; „Asymmetric syntheses of both enantiomers of amphetamine hydrochloride via bakers' yeast reduction of phenylacetone” *J. Chem. Res. Synop.*, **2004**, *10*, 681-683
136. H. Shigemori, M. Tenma, K. Shimazaki, J. Kobayashi; „Three new metabolites from the marine yeast *Aureobasidium pullulans*” *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 696-698
137. Z.-Y. Cai, Y. Ni, J.-K. Sun, X.-D. Yu, Y.-Q. Wang; „Total synthesis of optically-active 17-beta-t-butoxy-3-methoxy-7-alpha or 7-beta-18-dimethyl-1,3,5(10)-estratriene” *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, *19*, 1277-1278
138. B. T. Gregg, K. C. Golden, J. F. Quinn; „Indium(III)trifluoromethanesulfonate as a mild, efficient catalyst for the formation of acetals and ketals in the presence of acid sensitive functional groups” *Tetrahedron*, **2008**, *64* (15), 3287-3295
139. C. Wiles, P. Watts, S. J. Haswell; „Acid-catalysed synthesis and deprotection of dimethyl acetals in a miniaturised electroosmotic flow reactor” *Tetrahedron*, **2005**, *61* (22), 5209-5217
140. H. Mansilla, D. Regás; „Simple Method for the Preparation of Dimethyl Acetals from ketones with Montmorillonite K 10 and *p*-Toluenesulfonic Acid” *Synthetic Communications*, **2006**, *36* (15), 2195-2201
141. N. Sakai, K. Moritaka, T. Konakahara; „A Novel Approach to the Practical Synthesis of Sulfides: An $\text{InBr}_3\text{-Et}_3\text{SiH}$ Catalytic System Promoted the Direct Reductive Sulfidation of Acetals with Disulfides” *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, *24*, 4123-4127

9. Függelék

9.1. Publikációk

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. G. Kerti, T. Kurtán, Z. Illyés-Tünde, K. E. Kövér, S. Sólyom, G. Pescitelli, N. Fujioka, N. Berova, S. Antus; Enantioselective synthesis of 3-methylisochromans and determination of their absolute configurations by circular dichroism. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2, 296-305. (IF.: 2.914)
2. G. Kerti, T. Kurtán, A. Borbás, Z. B. Szabó, A. Lipták, L. Szilágyi, Z. Illyés-Tünde, A. Bényei, S. Antus, M. Watanabe, E. Castiglioni, G. Pescitelli, P. Salvadori; Synthesis and chiroptical properties of (naphthyl)ethylidene ketals of carbohydrates. *Tetrahedron* **2008**, 64(8), 1676-1688. (IF.: 2.897)
3. G. Kerti, T. Kurtán, K. E. Kövér, S. Sólyom, I. Greiner, S. Antus; Synthesis and circular dichroism of optically active 1,3-disubstituted isochromans of dopamine D₄ antagonist activity. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 2356-2360. (IF.: 2.625)
4. G. Kerti, T. Kurtán, K. E. Kövér, S. Sólyom, A. Bényei, S. Antus; Synthesis and CD study of optically active 1-aryl isochromans. *Eur. J. Org. Chem.* (közlemény összeállítás alatt/ manuscript in preparation)

Egyéb közlemények

1. G. Kerti, T. Kurtán, S. Antus; Study on the reaction mechanism of Heck-oxyarylation of 2H-chromenes. *Arkivoc*, **2009**, (vi), 103-110. (IF.: 1.090)
2. J. Dai, K. Krohn, U. Flörke, G. Pescitelli, G. Kerti, T. Papp, K. E. Kövér, A. C. Bényei, S. Draeger, B. Schulz, T. Kurtán; Curvularin-type Metabolites from the Fungus, *Curvularia* sp., Isolated from a Marine Alga. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6928-6937. (IF.: 3.096)
3. G. Kerti, T. Kurtán, K. E. Kövér, S. Sólyom, G. Pescitelli, S. Antus; Study of the Oxa-Pictet-Spengler cyclization for the preparation isochromans *Eur. J. Org. Chem.* (közlemény összeállítás alatt/ manuscript in preparation)

Tudományos rendezvényeken bemutatott munkák/ Presentation at scientific meetings

Előadások/ Oral lectures

1. Kerti G., Kurtán T., Antus S.; 3,4-Dihidroizokumarin származékok enantioszelektív szintézise. MTA Flavonoidkémiai Munkabizottságának tudományos előadóülése, Budapest, 2003. XII. 03.

2. T. Kurtán, G. Kerti, S. Antus, N. Fujioka, N. Berova, K. Nakanishi, G. Pescitelli, B. Elsässer, K. Krohn; Benzene chromophores in flavonoids. 10th International Conference on Circular Dichroism. Sandestin, 2005. VIII. 22.
3. Kerti G., Kurtán T., E. Kövér K., Illyés T.-Z., Sólyom S., N. Fujioka, N. Berova, K. Nakanishi, Antus S.; 3-Metilizokromán származékok enantioszelektív szintézise és szerkezetvizsgálata. Flavonoid Munkabizottsági Ülés, Budakalász, 2005. X. 11.
4. T. Kurtán, G. Kerti, T-Z. Illyés, K.E. Kövér, S. Sólyom, G. Pescitelli, N. Fujioka, N. Berova, S. Antus; Configurational assignment by circular dichroism. 2nd German-Hungarian Workshop, 2006, Debrecen.
5. T. Kurtán, G. Kerti, T.-Z. Illyés, K. E. Kövér, S. Antus; O-heterociklusok abszolút konfigurációjának meghatározása, MTA Heterociklusos Munkabizottság előadóülése, 2006, Balatonszemes.
6. T. Kurtán, G. Kerti, A. Kiss-Szikszai, S. Antus, G. Pescitelli, B. Elsässer, J. Dai, U. Flörke, K. Krohn; Application of circular dichroism for the configurational assignment of O-heterocycles. 2nd International Conference on Heterocyclic Chemistry, 2006, Jaipur.
7. T. Kurtán, G. Kerti, A. Kiss-Szikszai, S. Antus, G. Pescitelli, B. Elsässer, J. Dai, U. Flörke, K. Krohn; Heterociklusok konfigurációjának meghatározása kiroptikai spektroszkópiával. Centenáriumi Vegyészkonferencia 2007, Sopron.
8. Kerti G., Kurtán T., Kiss L., Antus S.: Gondolatok a Heck-féle oxiarilezési reakció mechanizmusáról, Elméleti Szerves Kémiai Munkabizottsági „Messmer András Emlékülés” 2007. nov. 30.
9. T. Kurtán, G. Kerti, A. Kenéz, A. Kiss-Szikszai, S. Antus, G. Pescitelli, K. Krohn; Solution and solid-state circular dichroism for stereochemical studies. 3rd German-Hungarian Workshop, 2008, Paderborn.
10. G. Kerti, T. Kurtán, T. Z. Illyés, K. E. Kövér, G. Pescitelli, S. Antus; Synthesis of Isochromane Derivatives of Potential Dopaminerg Activity. 3rd German-Hungarian Workshop, 2008, Paderborn.
11. G. Kerti, T. Kurtán, S. Antus; Pontenciálisan dopaminerg aktivitású izokrománok szintézise. Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Ülése, 2008, Balatonszemes.
12. Kerti G., Kurtán T., E. Kövér K., Illyés T. Z., Sólyom S., Antus S.; Várhatóan dopaminerg aktivitású izokrománok enantioszelektív szintézise; MTA Flavonoidkémiai Munkabizottság tudományos előadóülése Debrecen, MTA DAB Székház 2008. október 20.

13. Kerti G., Kurtán T., Illyés T. Z., E. Kövér K., Pescitelli G., S. Antus; Potenciálisan dopaminerg aktivitású izokromán származékok szintézise, Kisfaludy Lajos Alapítvány előadóülés, Budapest 2009.
14. Hevesi Zs., Pilling D., Kerti G., Antus S., Kurtán T.: Oxa-Pictet- Spengler reakció izokromán és ftalan származékok előállítására. Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Ülése, 2010, Balatonszemes.

Poszterek/ Posters

1. Kerti G., Kurtán T., Antus S.; 3,4-Dihidroizokumarin származékok enantioszelektív szintézise. Vegyészkonferencia 2003, Hajdúszoboszló.
2. Kerti G., Kurtán T., Borbás A., Szabó B. Z., Lipták A., Illyés T. Z., Bényei A., Antus S.: Glikozidok metil-naftil ketáljainak szintézise és kiroptikai vizsgálata, 2005. jún. 28. Vegyészkonferencia 2005 Hajdúszoboszló.
3. G. Kerti, T. Kurtán, K. E. Kövér, T-Z. Illyés, S. Sólyom, N. Fujioka, N. Berova, K. Nakanishi, S. Antus; 3-Metilizokromán származékok enantioszelektív szintézise és szerkezetvizsgálata. Vegyészkonferencia 2005, Hajdúszoboszló.
4. G. Kerti, T. Kurtán, Z. Illyés-T., S. Sólyom, N. Fujioka, N. Berova, K. Nakanishi, S. Antus, Enantioselective synthesis and circular dichroism of 3-methylisochromans, European School of Medical Chemistry, 2005, Urbino.
5. G. Kerti, T. Kurtán, T-Z. Illyés, K.E. Kövér, S. Sólyom, G. Pescitelli, N. Fujioka, N. Berova, K. Nakanishi, S. Antus; Enantioselective synthesis and circular dichroism of 3-methylisochromans. 2nd German-Hungarian Workshop, 2006, Debrecen.
6. G. Kerti, T. Kurtán, T.-Z. Illyés, K. E. Kövér, S. Sólyom, G. Pescitelli, N. Fujioka, N. Berova, K. Nakanishi, S. Antus; Enantioselective synthesis and circular dichroism of 3-methylisochromans. 13th FEChem Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry. 2006, Sopron.
7. G. Kerti, T. Kurtán, G. Pescitelli, S. Antus, K. Krohn; Configurational assignment of O-heterocycles by circular dichroism. XXII. European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, 2006, Bari.
8. G. Kerti, T. Kurtán, L. Kiss, S. Antus, Újabb adatok a 3-kromén származékok Heck-féle oxiarilezési reakciójának mechanizmusára. Vegyészkonferencia, 2008, Hajdúszoboszló.

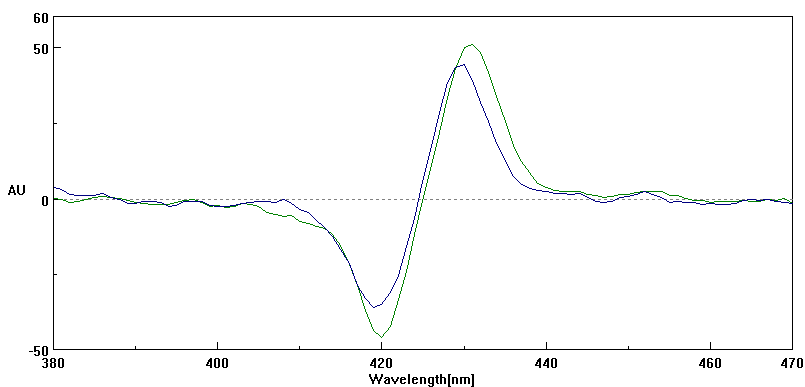
9.2. Rövidítések jegyzéke

CPCR	<i>Candida parapsilosis</i>
HPLC	High-performance liquid chromatography (nagy nyomású folyadék kromatográfia)
DMSO ₄	Dimetilszulfát
HMPA	Hexametilfoszforamid
THF	Tetrahidrofurán
TBDMSCl	<i>tert</i> -Butildimetilsziliklorid
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolszulfonsav
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
TMSCl	Trimetilsziliklorid
DMF	Dimetilformamid
PTS	<i>p</i> -Toluolszulfonsav
CD	Cirkuláris dikroizmus
ORD	Optikai rotációs diszperzió
CE	Cotton-effektus
UV	Ultraviolet (ultraibolya)
μ	Elektromos momentum
m	Mágneses momentum
R	Rotátorerősség
ECD	Elektronikus cirkuláris dikroizmus
EC-CD	Exciton-csatolt cirkuláris dikroizmus
IR	Infrared (infravörös)
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (mag mágneses rezonancia spektroszkópia)
PCL	<i>Pseudomonas cepacia</i>
VA	Vinil-acetát
VRK	Vékonyréteg kromatográfia
DIPE	Diizopropil-éter
Boc	<i>Terc</i> -butoxikarbonil
EDC	1-[3-(Dimetilamino)propil]-3-etilkarbodiimid
TFA	Trifluorecetsav
MMFF	Merck Molecular Force Field

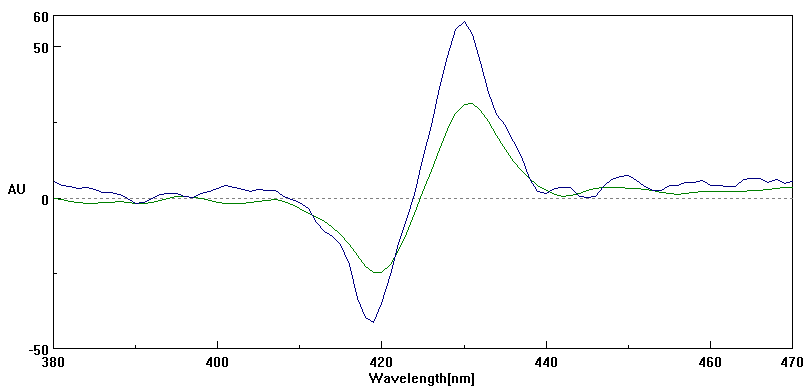
(R)-MPA	(R)-Metoxifenilecetsav
MOMCl	Metoximetilklorid
sh	Shoulder (váll)
TDDFT	Time-dependent density functional theory
NOE	Nuclear Overhauser-effect
NOESY	Nuclear Overhauser-effect spectroscopy
ONAP	O-naftil
CSA	Kámforszulfonsav
PMP	<i>p</i> -Metoxifenil
MS	Mass spectrometry (tömeg spektrometria)
DMB	1,4- Dimetoxibenzol
δ	Kémiai eltolódás
<i>J</i>	Csatolási állandó
DMDO	Dimetil-dioxirán
DDQ	2,3-Diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinon
TMSOTf	Trifluormetánszulfonsav-trimetilszili-észter
TEA	Trietil-amin
DMSO	Dimetilszulfoxid
Op.	Olvadáspont
sh	Shoulder (váll)

9.3. CD spektrumok

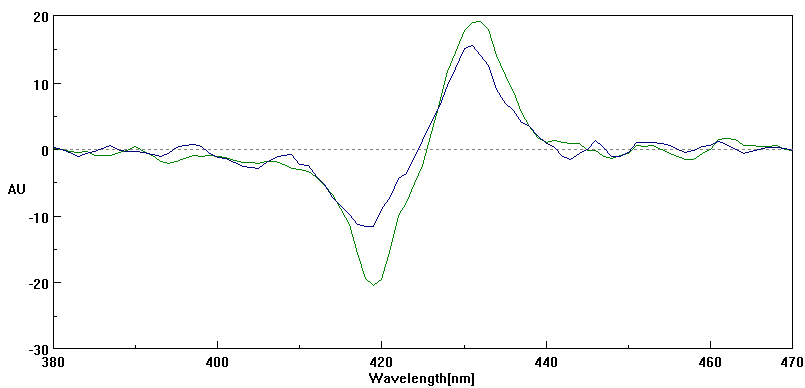
A **71a** CD spektruma diklórmétánban (zöld görbe) és metilciklohexánban (kék görbe).



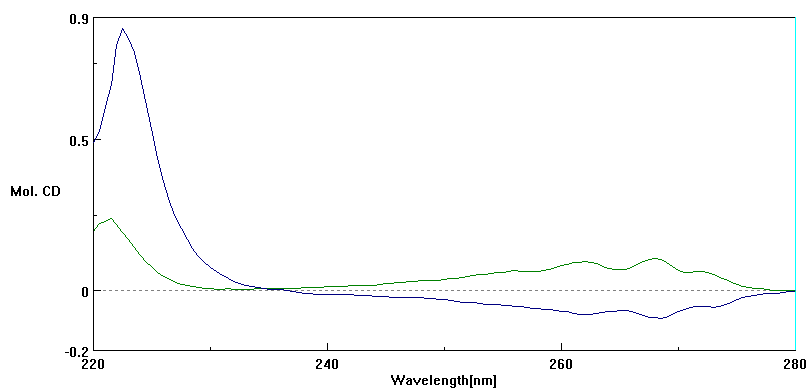
A **71b** CD spektruma diklórmétánban (zöld görbe) és metilciklohexánban (kék görbe).



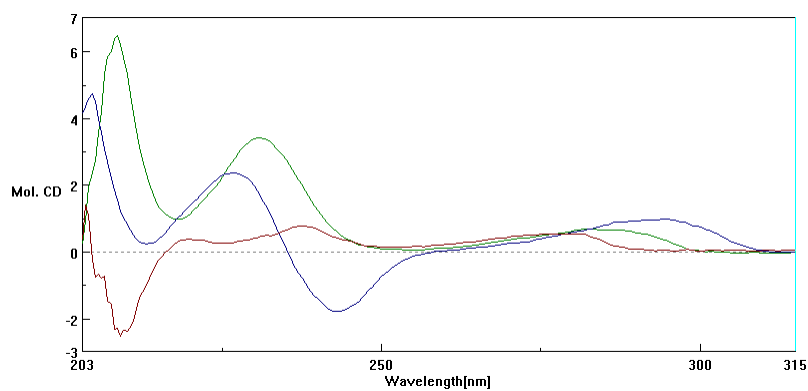
A **71c** CD spektruma diklórmétánban (zöld görbe) és metilciklohexánban (kék görbe).



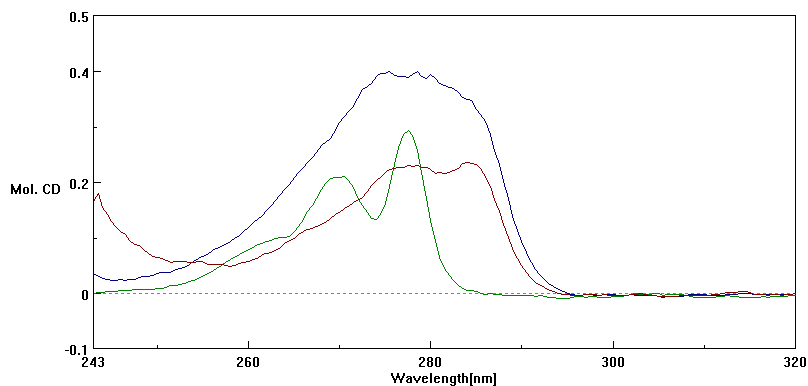
Az (*S*)-**62a** (zöld görbe) és a (3*R*,4*bS*)-**60** (kék görbe) CD spektruma acetonitrilben.



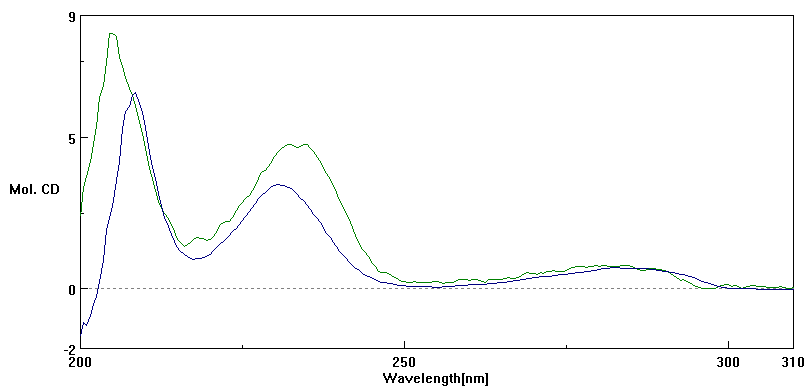
Az (*S*)-**62b** (barna görbe), (*S*)-**62d** (zöld görbe) és az (*S*)-**62e** (kék görbe) CD spektruma acetonitrilben.



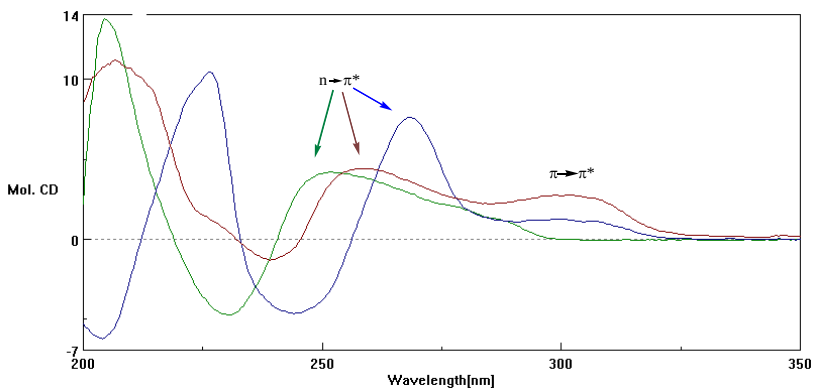
Az (*S*)-**62c** (zöld görbe), (*S*)-**62f** (barna görbe) és az (*S*)-**62g** (kék görbe) 1L_b CE-a acetonitrilben.



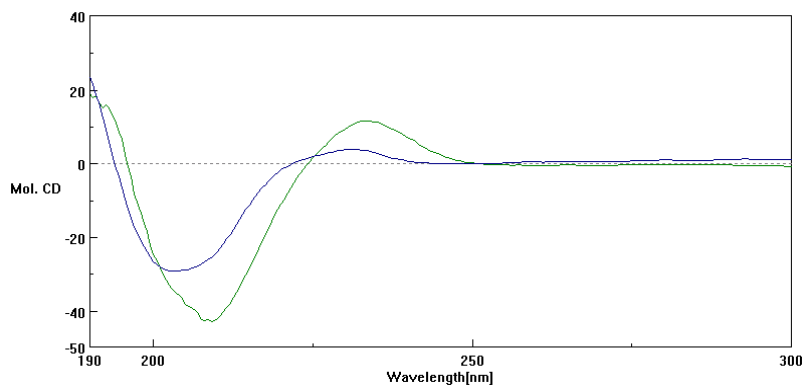
Az (1*R*,3*S*)-**80b** (zöld görbe) és az (*S*)-**62d** (kék görbe) CD spektruma acetonitrilben.



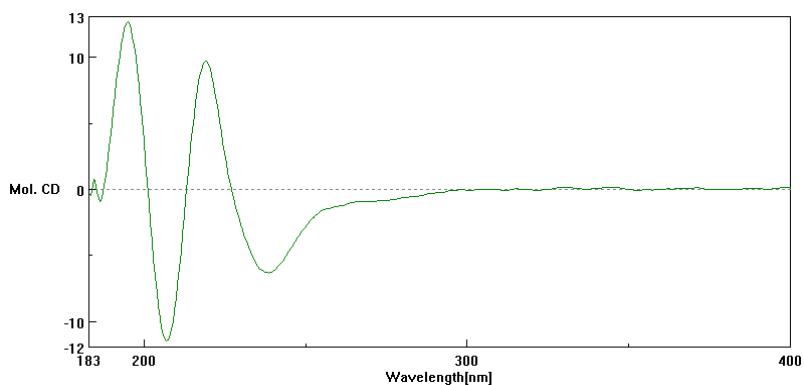
Az (*S*)-**76a** (zöld görbe), (*S*)-**76b** (kék görbe) és az (*S*)-**76c** (barna görbe) CD spektruma acetonitrilben.



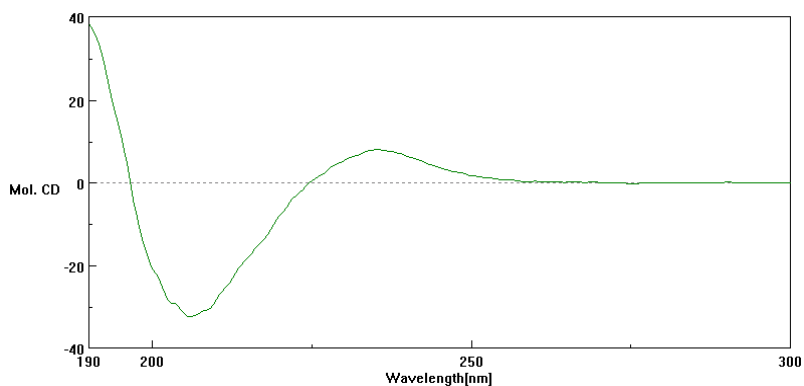
Az (1*S*,3*S*)-**85a** CD spektruma acetonitrilben (kék görbe) és KCl pasztillában mérve (zöld görbe).



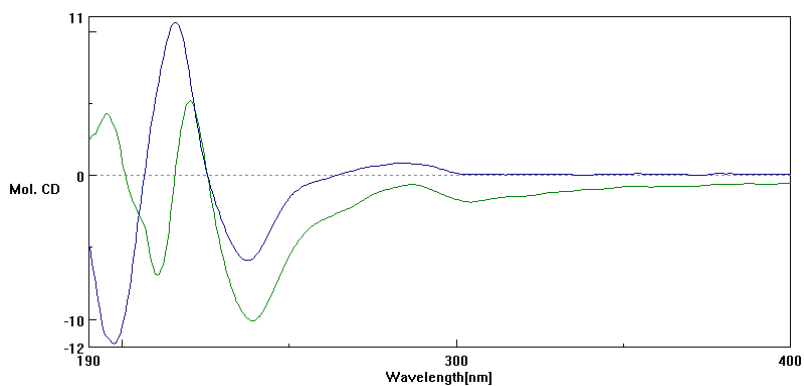
Az (1*R*,3*S*)-**86a** CD spektruma acetonitrilben.



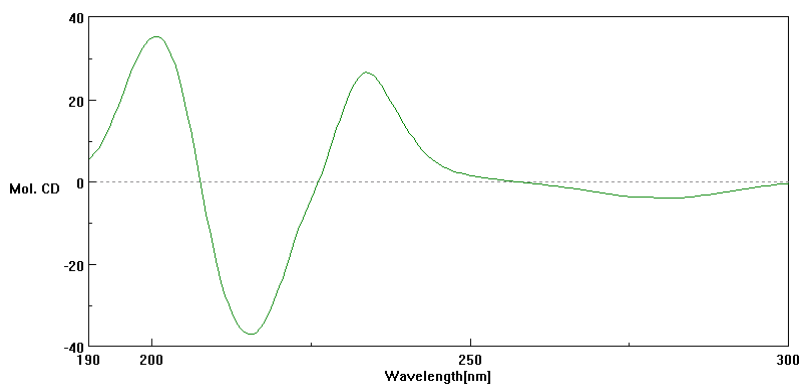
Az (1*S*,3*S*)-**85b** CD spektruma acetonitrilben.



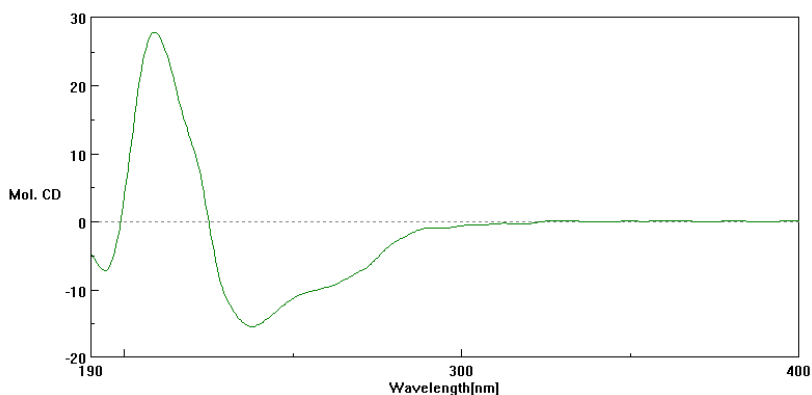
Az (1*R*,3*S*)-**86b** CD spektruma acetonitrilben (kék görbe) és KCl pasztillában mérve (zöld görbe).



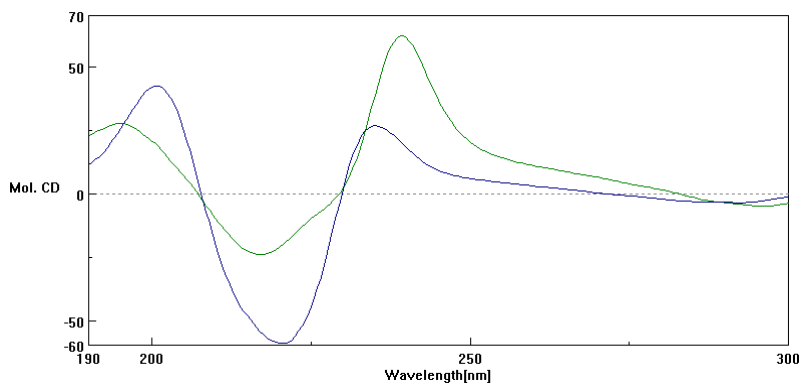
Az (1S,3S)-85c CD spektruma acetonitrilben.



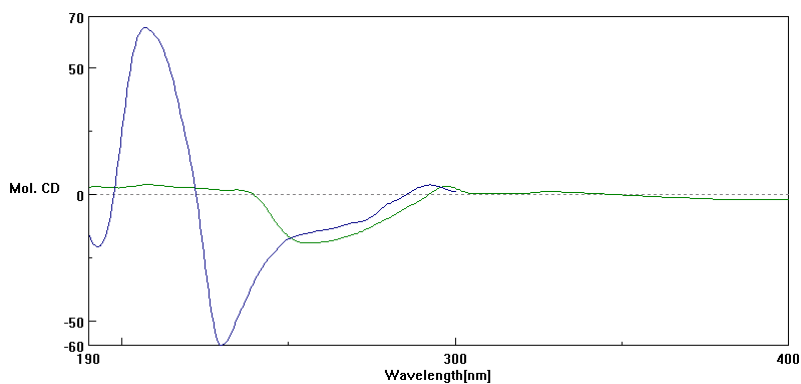
Az (1R,3S)-86c CD spektruma acetonitrilben.



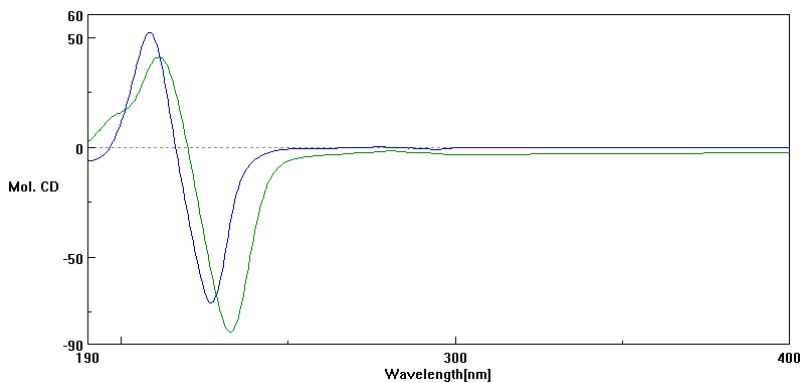
Az (1S,3S)-85d CD spektruma acetonitrilben (kék görbe) és KCl pasztillában mérve (zöld görbe).



Az (1*R*,3*S*)-**86d** CD spektruma acetonitrilben (kék görbe) és KCl pasztillában mérve (zöld görbe).



Az (1*R*,3*S*)-**85e** CD spektruma acetonitrilben (kék görbe) és KCl pasztillában mérve (zöld görbe)



Az (1*S*,3*S*)-**86f** CD spektruma acetonitrilben (kék görbe) és KCl pasztillában mérve (zöld görbe).

