

**Egyetemi Doktori (PhD) értekezés tézisei**  
**These of doctoral (PhD) dissertation**

***O*-Heterociklusos vegyületek szerkezetvizsgálata kiroptikai  
spektroszkópiával**

**Structure study of *O*-heterocyclic compounds by chiroptical  
spectroscopy**

**Kerti Gábor**

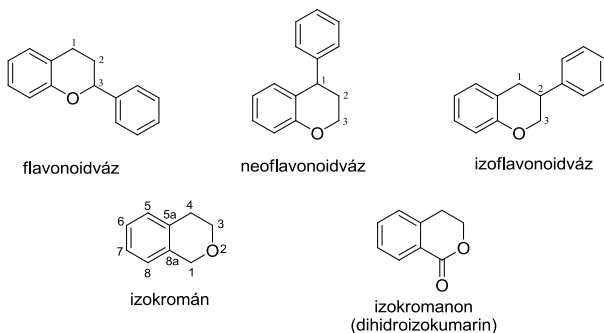
**Témavezető / Supervisor: Antus Sándor akadémikus**  
**Konzulens / Consultant: Dr. Kurtán Tibor egyetemi adjunktus**



Debreceni Egyetem  
Természettudományi Doktori Tanács  
Kémiai Doktori Iskola  
Debrecen, 2011.

## 1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

A növényi eredetű természetes anyagok egyik jelentős csoportját a flavonoidok képviselik. Napjainkban a flavonoid összefoglaló névvel nem csupán az 1,3-difenilpropánvázú ( $C_6-C_3-C_6$ ) *O*-heterociklusos vegyületeket jelölik, hanem tágabban értelmezve ezt a gyűjtőnevet használják a szerkezeti felépítésében rokon *O*-heterociklusos vegyületcsaládra: az 1,1-difenilpropánvázú neoflavonoidokra, az 1,2-difenilpropánvázú izoflavonoidokra is. Az utóbbi vegyületcsalád egyik biológiailag is értékes alcsoportját képezik az izokromán, izokromanon származékok és glikozidjaik (1. ábra).



1. ábra

Doktori munkámban izokrománok, izokromanonok (3,4-dihidroizokumarinok) enantioszelektív szintézisével és kiroptikai (CD) vizsgálatával foglalkoztam, azzal a célkitűzéssel, hogy kiroptikai sajátágaik feltárásával lehetőséget teremtsék az abszolút konfigurációjuk meghatározására. E vizsgálatokat kiterjesztettem a *p*-metoxifenil glikozidok naftil-metil-ketáljainak előállítására és kiroptikai vizsgálatára is.

## 2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

A kísérleti munka során a modern preparatív szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit alkalmaztuk. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát (TLC), a reakcióelegyek tisztítására kristályosítást, oszlopkromatográfiát és preparatív vékonyréteg-kromatográfiát használtunk.

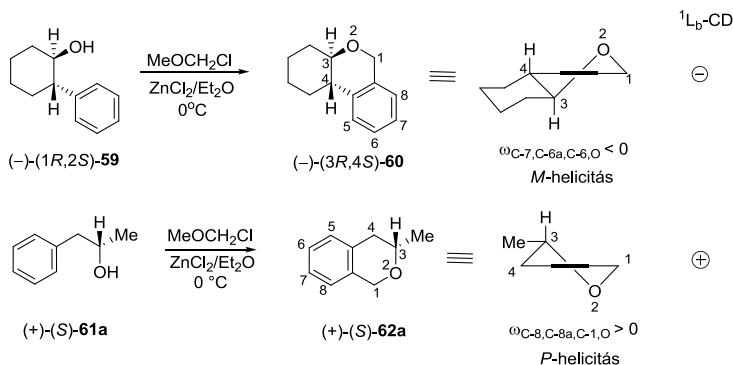
Az előállított vegyületek jellemzése, azonosítása és szerkezetük igazolása a klasszikus analitikai eljárásokkal (elemanalízis, olvadáspont és fajlagos forgatóképesség meghatározása), valamint  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroszkópiás módszerekkel és egykristály

röntgendiffrakciós vizsgálatokkal történt. Az NMR vizsgálatok során a termékek teljes  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR hozzárendelését kétdimenziós technikák alkalmazásával ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, TOCSY és  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HSQC) végeztük, a relatív konfiguráció meghatározására homo- és heteronukleáris három kötéses csatolási állandókat és NOE effektusokat használtunk. Az ECD spektrumokat oldat és mikrokristályos szilárd pasztillás CD technikával mértük.

### 3. Új tudományos eredmények

#### 3.1.1. 3-Metilizokrománok enantioszelektív szintézise és kiroptikai vizsgálata

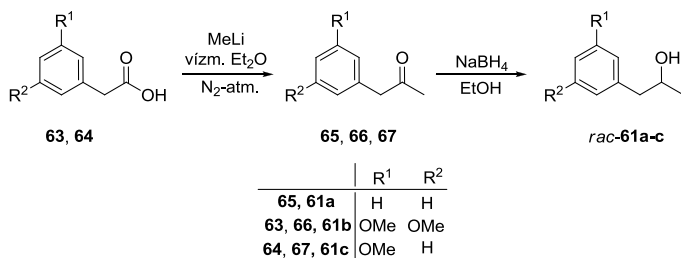
Izokromán kromofor kiroptikai sajátságainak felülvizsgálata érdekében a  $(3R,4S)$ -**60** és  $(3S)$ -**62a** rögzített konformációjú izokrománokat állítottuk elő a  $(-)$ - $(1R,2S)$ -**59** és a  $(+)$ - $(S)$ -**61a** optikailag aktív szekunder alkoholokból MOMCl-dal  $\text{ZnCl}_2$  jelenlétében. E vegyületek heterogyűrűjének a Dreiding modell alapján jósolt abszolút konformációját NMR vizsgálatokkal is igazoltuk. A kiroptikai vizsgálatok egyértelműen igazolta, hogy az izokromán kromofor, jó egyezésben a kutatócsoportunk korábbi megfigyelésével, kiroptikai szempontból az aromás gyűrűn szubsztituátlan királis tetralin származékokkal megegyező módon viselkedik, azaz  $P$ -helicitású heterogyűrű *pozitív*,  $M$ -helicitású *negatív*  $^1\text{L}_b$  CE-t eredményez (2. ábra).



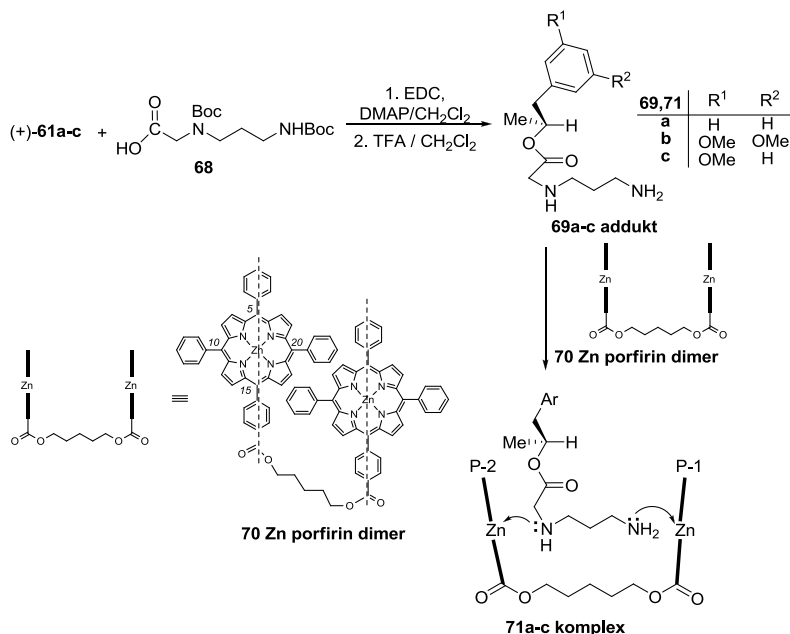
2. ábra

Ezen szabály szubsztituens függésének tanulmányozásához a kereskedelmi forgalomban könnyen hozzáférhető fenilecetsav származékokból (**63**, **64**) kiindulva két lépésben a *rac*-**61a-c** alkoholokat állítottuk elő. A keletkező szekunder alkoholok enzimkatalizált rezolválását *Pseudomonas cepacia* lipázzal (*PCL*) vinilacetát (*VA*) jelenlétében végezve jutottunk a jobbra forgató alkoholokhoz  $[+)$ - $(S)$ -**61a-c** (3. ábra), melyek abszolút

konfigurációját, az enzim irodalomban jól dokumentált (*S*) szelektivitása mellett Nakanishi és munkatársai által kidolgozott cink porfirin dimer ECD (4. ábra) és a módosított Mosher-féle NMR módszerekkel is meghatároztuk.

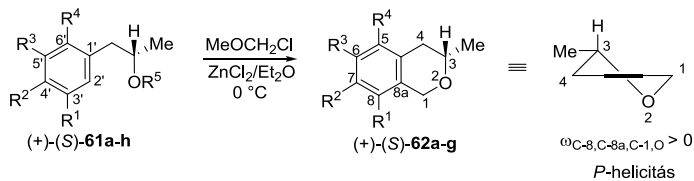


3. ábra



4. ábra

Az optikailag aktív alkoholokat [(+)-**61a-h**] oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióban a megfelelő (*S*)-3-metilzokrománokká [(+)-(*S*)-**62a-g**] alakítottuk (5. ábra). Megjegyzendő, hogy **61c** MOMCl-dal végzett reakciójában a (+)-(*S*)-**62c** és **62g** 1:4 arányú keveréke keletkezett, melyek elválasztása és szerkezetigazolása nem jelentett problémát.



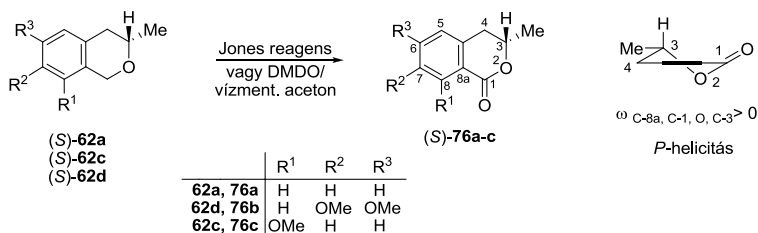
61,62	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
a	H	H	H	H	H
b	OMe	H	OMe	H	H
c	OMe	H	H	H	H
d	H	OMe	OMe	H	H
e	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H
f	OMe	H	H	Br	H
62g	H	H	OMe	H	H
61h	OMe	H	H	Br	MOM

### 5. ábra

Az így nyert aromás gyűrűn különböző helyzetben nagy spektroszkópiai momentumú csoportokat (OMe, -OCH<sub>2</sub>O-, Br) tartalmazó (S)-izokrománok ECD vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a fentebb már említett királis tetralin kromofortól eltérően a kiroptikai sajátságukat (a helicitási szabályt) e szubsztituensek nem befolyásolják, azaz a heterogyűrű *P/M*-helicitásához *pozitív/negatív* <sup>1</sup>L<sub>b</sub> CE tartozik. Így ez az összefüggés a természetes izokrománok széles körében használható az abszolút konfiguráció meghatározására.

#### 3.1.2. Dihidroizokumarin származékok

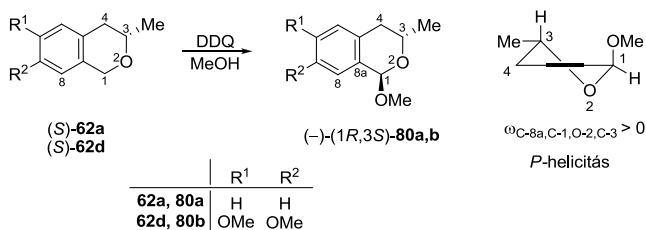
Az (S)-62a,c,d izokrománokból Jones reagenssel vagy DMDO-val a megfelelő (S)-76a-c 3,4-dihidroizokumarin származékokat állítottuk elő (6. ábra). Ezek CD szinképében a karbonil csoporthoz tartozó n-π\* átmenetnél (252-268 nm) mért CE előjele (*pozitív*) a heterogyűrű *P*-helicitását és jó egyezésben kutatócsoportunk korábbi eredményeivel a kiralitáscentrum (S) abszolút konfigurációját igazolta.



### 6. ábra

### 3.1.3. 1-Metoxiizokromán származékok

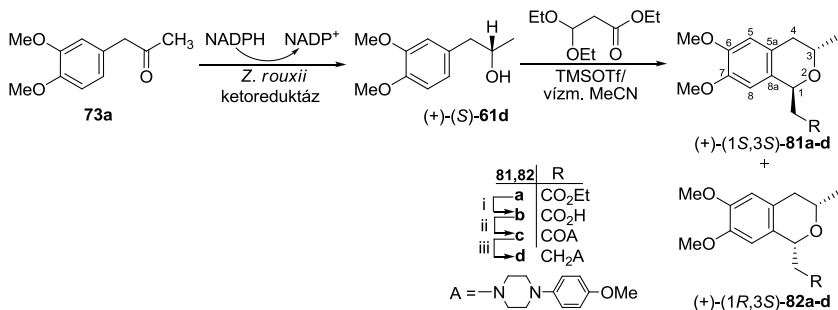
Benzil helyzetű szubsztituens hatásának vizsgálatára az (S)-**62a,d** izokrománokat DDQ-val metanolban a **80a,b** 1-metoxi származékokká alakítottuk (7. ábra), melyekben a háromkötéses szén-proton csatolási állandók alapján ( $^3J_{C,H}$ ) a metoxicsoport *axiális* térállását igazoltuk. Ez egyben azt is mutatta, hogy a (3S)-**62a,d** származékokhoz hasonlóan a heterogyűrű P-helicitású. Minthogy e vegyületeknél is az  $^1L_b$  ECD átmenetre *pozitív* CE-t mértünk, így kimutattuk, hogy a benzil helyzetű *axiális* szubsztituens sincs hatással az izokromán kromofor kiroptikai viselkedésére.



7. ábra

### 3.1.4. A dopamin D<sub>4</sub> antagonistista aktivitású optikailag aktív 1,3-diszubsztituált izokrománok szintézise és CD vizsgálata

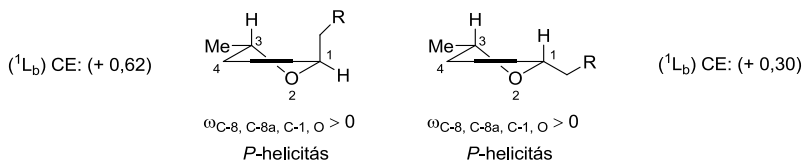
A dopamin receptorokon ható molekulák számos betegség (pl. skizofrénia, fejfájás, Parkinson kór, stb.) gyógyításában potenciális farmakonoknak tekinthetők. A korábban tárgyalt (3S)-metilizokrománok könnyű hozzáférhetősége jó lehetőséget kínált arra, hogy irodalmi analógiák alapján a potenciálisan dopaminerg (1S,3S)-**81d** és (1R,3S)-**82d** izokromán származékok előállítását is megkíséreljük.



**8. ábra:** Reagensok: i: LiOH, THF; ii: 4-metoxifenilpiperazin, EDC, vízmentes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; iii:

BH<sub>3</sub>·THF

A könnyen hozzáférhető (+)-(*S*)-**61d** szekunder alkoholból etil-3,3-dietoxipropionáttal végzett oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárással, trimetilszilil triflát (TMSOTf) jelenlétében az (1*S*,3*S*)-**81a** és az (1*R*,3*S*)-**82a** epimerek 1:2 arányú elegyét kaptuk meg, melyek szerkezetét elválasztásukat követően <sup>1</sup>H-NMR vizsgálatokkal igazoltuk (8. ábra). Jó egyezésben a fentebb ismertetett helicitási szabállyal (heterogyűrű helicitása *P/M*, a benzol kromofor <sup>1</sup>L<sub>b</sub> sáv CE-a *pozitív/negatív*) mindkét származék [(1*S*,3*S*)-**81a**, (1*R*,3*S*)-**82a**] esetében *pozitív* <sup>1</sup>L<sub>b</sub> CE-t mértünk (9. ábra).



**9. ábra**

Ezekből [(1*S*,3*S*)-**81a**, (1*R*,3*S*)-**82a**] a várhatóan dopaminerg aktivitású (1*S*,3*S*)-**81d** és (1*R*,3*S*)-**82d** izokromán származékok szintézisét három lépésben oldottuk meg (8. ábra).

A **81a-d** és **82a-d** vegyületek vizsgálatát dopamin D<sub>4,2</sub>, D<sub>4,4</sub>, D<sub>4,7</sub> receptorokon a Richter Gedeon Gyógyszergyárban végezték el. Ezek közül az (1*S*,3*S*)-**81d** származék a dopamin D<sub>4,2</sub> receptoron mutatott figyelemre méltó (66 %) gátlást 10 μM-os koncentrációnál (1. táblázat).

Vegyület	Gátlás (%) (10 μM-os koncentrációnál)		
	Dopamin D <sub>4,2</sub>	Dopamin D <sub>4,4</sub>	Dopamin D <sub>4,7</sub>
<b>83a</b>	10	-1	6
<b>84a</b>	0	1	3
<b>83c</b>	-2	3	-1
<b>84c</b>	6	1	4
<b>83d</b>	66	46	34

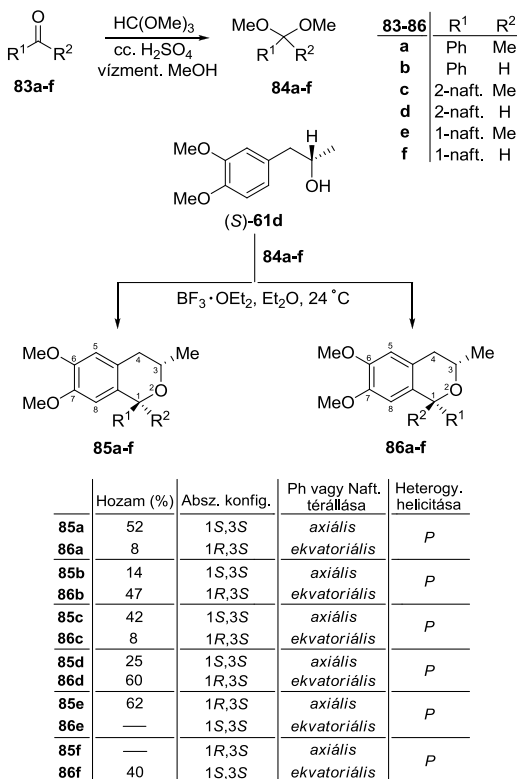
**1. táblázat**

Hatékonyabb származékok előállítására irányuló kísérleteink folyamatban vannak.

### 3.1.5. 3-Metil-1-arilizokrománok szintézise és kiroptikai vizsgálata

Az (*S*)-**61d** alkoholból kiindulva oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárással a megfelelő aldehidekből (**83b,d,f**), illetve ketonokból (**83a,c,e**) katalitikus mennyiségű kénsav jelenlétében trimetiltorfoformiáttal képzett acetálokkal (**84b,d,f**), illetve ketálokkal (**84a,c,e**)

a megfelelő **85a-f** és **86a-f** 1-substituíált izokromán származékokat kaptuk meg. E vegyületek szerkezetét  $^1\text{H-NMR}$  és röntgendiffrakciós vizsgálatok alapján határoztuk meg. Ezek alapján kimutattuk: a) a heterogyűrű konformációja minden esetben *P*-helicitású volt, b) a fenil-, 1- és 2-naftil-metil ketálokkal (**84a,c,e**) végzett gyűrűzárás során a fenil- illetve a naftil-csoportok *axiális* állásban tartalmazó epimer keletkezése volt a kedvezményezett (diasztereoselektivitás: **84a**  $\rightarrow$  **85a**: 86 %, **84c**  $\rightarrow$  **85c**: 84 %, **84e**  $\rightarrow$  **85e**: 100 %), c) a reakció diasztereoselektivitása a **84b,d,f** acetálokkal végzett gyűrűzárásnál megfordult (diasztereoselektivitás: **84b**  $\rightarrow$  **86b**: 77 %, **84d**  $\rightarrow$  **86d**: 70 %, **84f**  $\rightarrow$  **86f**: 100 %). A kísérleti eredményeinket irodalmi adatokra támaszkodó szemiempirikus kvantumkémiai számítással végzett konformációanalízis alapján értelmeztük.



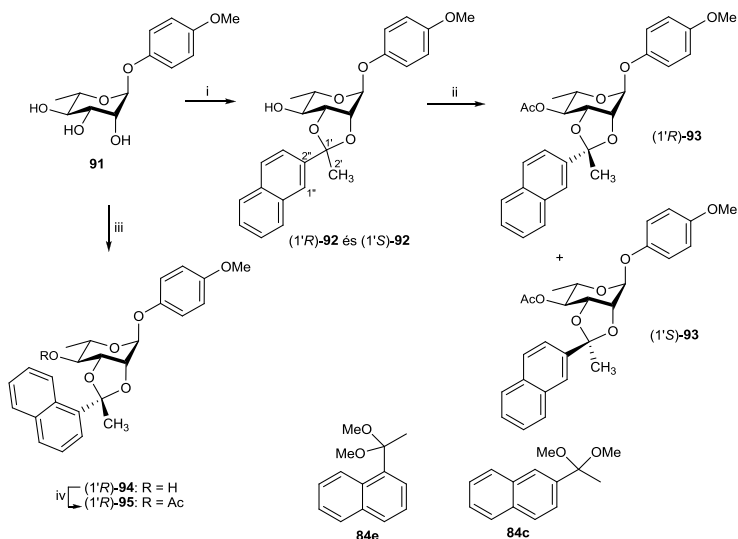
**10. ábra**

A C-1 helyzetben fenil-, 1- vagy 2-naftilcsoportot viselő (3*S*)-metilizokrománok oldat és szilárd fázisú CD vizsgálata egyértelműen arról tanúskodott, hogy a C-1

kiralitáscentrum abszolút konfigurációjának megadása az előző fejezetekben tárgyalt helicitási szabály alapján már nem lehetséges. E molekulákban ugyanis két királis második szférajú izolált aromás kromofor van, melynek térbeli elrendeződése határozza meg e vegyületek kiroptikai viselkedését.

### 3.2.1. 1,3-Dioxolán típusú naftiletilidén ketálok előállítása és sztereokémiájuk vizsgálata kiroptikai módszerrel

*p*-Metoxifenil- $\alpha$ -L-ramnopiranozidból (**91**) kiindulva a 2-(1,1-dimetoxietil)naftalinnal (**84c**) nyert epimer ketálokat az acetátjaik [(1'*R*)-**93** és (1'*S*)-**93**] formájában választottuk el. Az 1-(1,1-dimetoxietil)naftalinnal (**84e**) végrehajtva a reakciót csak az (1'*R*)-epimert kaptuk meg, melyet az acetátjaként [(1'*R*)-**95**] izoláltuk (11. ábra).



**11. ábra** i: 2-(1,1-Dimetoxietil) naftalin (**84c**) / (+)-10-kámforszulfonsav / vízment.

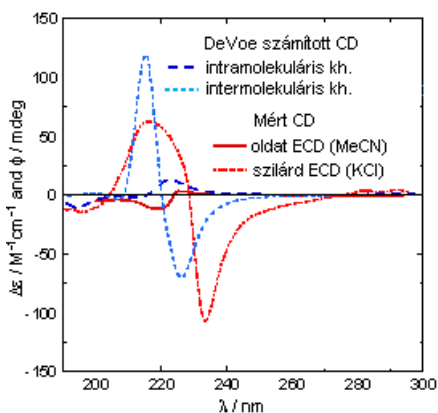
MeCN ii: Ac<sub>2</sub>O / vízment, piridin, kristályosítás iii: 1-(1,1-dimetoxietil) naftalin (**84e**) /

PTS, vízment, MeCN iv: Ac<sub>2</sub>O / vízment, piridin

E vegyületek oldatban mért CD szinképek elemzése megmutatta, hogy az (1'*R*)-**93** és (1'*S*)-**93** epimerekben a naftil és *p*-metoxifenil kromoforok közötti exciton csatolásból származó CE közel tükörképi exciton sávpárok előjele (*negatív/pozitív*) alapján a C-1' acetál szénatom abszolút konfigurációját tudtuk meghatározni. A hozzárendelésünket e

vegyület egykristályának röntgendiffrakciós vizsgálata is megerősítette. Míthogy az (1'R)-**93** és (1'S)-**93** epimerek KCl-os szilárd fázisú ECD spektrumai jó egyezést mutattak az oldatban mérttel, és az (1'R)-**93** epimer esetében a röntgenszerkezetére számolt ECD spektrum a szilárd fázisban mért spektrummal egyezett meg, így e vizsgálataink igazolták, hogy e vegyületek esetében az intramolekuláris exciton kölcsönhatások határozzák meg mind az oldatban, mind pedig a szilárd fázisban a kiroptikai sajátosságokat.

Az (1'R)-**95** oldat spektrumában gyenge pozitív exciton sávpárt mértünk, ami összhangban volt (a röntgendiffrakciós szerkezetből) a naftil és *p*-metoxifenil kromoforok elektromos átmeneti momentumai által meghatározott pozitív projekciós szöggel. A röntgenszerkezetre és oldat konformerekre DeVoe módszerrel számolt ECD spektrumok is jól reprodukálták a kísérleti oldatban mért adatokat. A szilárd fázisban mért ECD spektrum viszont intenzív negatív sávpárt adott, amit a kristályban lévő konformer kromoforjainak intermolekuláris exciton kölcsönhatásaival tudunk értelmezni.

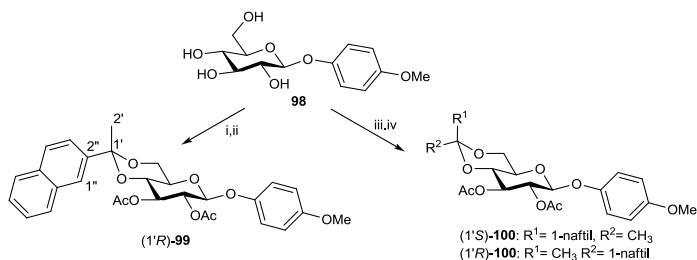


12. ábra

### 3.2.2. 1,3-Dioxán típusú naftiletilidén ketálok előállítás és sztereokémiájuk vizsgálata kiroptikai módszerrel

A **98** *p*-metoxifenil- $\beta$ -D-glükopiranozidból a **84c** reagenssel az *ekvatoriális* 2-naftilcsoportot tartalmazó (1'R)-**99** epimer keletkezett (13. ábra), melynek oldat és szilárd ECD spektrumaiban a naftil  ${}^1B_b$  és a fenil  ${}^1L_a$ ,  ${}^1B_a$  átmeneteinek kölcsönhatásaként egy *pozitív* sávpár jelent meg a 240-200 nm-es tartományban. Az (1'R)-**99** röntgendiffrakciós vizsgálata azonban azt is megmutatta, hogy a naftilcsoport az egykristályban *ekvatoriális*

párhuzamos térállású, jóllehet az MMFF konformációs analízis szerint oldatban a naftil *ekvatoriális* merőleges orientáció ( $\omega_{C-2',C-1',C-2'',C-1''} \approx \pm 90^\circ$  torziós szöggel) 2.2 kcal/molal alacsonyabb energiájú, mint az *ekvatoriális* párhuzamos konformer.



**13. ábra:** i: **84c**, (+)-10-CSA, vízment. DMF ii: Ac<sub>2</sub>O / vízment. piridin iii: **84e**, PTS, vízment. DMF iv: Ac<sub>2</sub>O / vízment. piridin

Az oldat és szilárd fázisú ECD spektrumok összehasonlításával és a szilárd szerkezetre és oldat konformerekre végzett ECD számításokkal igazoltuk, hogy a magasabb energiájú *ekvatoriális* párhuzamos konformációt a kristályosodás során azért veszi fel a molekula, hogy a szomszédos molekulák közötti kedvező szoros illeszkedés kialakuljon. Az **(1'R)-93**-hoz hasonlóan az intermolekuláris kölcsönhatások a kristályrácsban elhanyagolhatóak és az intramolekuláris kölcsönhatások határozzák meg a szilárd ECD spektrumot. Az oldatban és szilárd fázisban eltérő konformációs viszonyokat az <sup>1</sup>L<sub>a</sub> átmenet ellentétes előjele tükrözi.

A **98** reakciója az 1-(1,1-dimetoxietil)naftalinnal (**84e**) PTS jelenlétében *axiális* és *ekvatoriális* 1-naftil ketálok keverékét szolgáltatta, melyeket acetilezés után, mint **(1'S)-100** és **(1'R)-100** választottuk el (13. ábra). A termodinamikailag stabilabb **(1'S)-100**-acetátból röntgendiffrakciós vizsgálatokra sikerült egykristályt előállítani. Ez a naftil-csoport közel merőleges térállásáról tanúskodott. A konformációanalízis alapján oldatban is ez a konformer valósul meg, amit igazolt az oldat és szilárd fázisú ECD spektrumok azonossága és az ECD számításaink is.

#### 4. Az eredmények alkalmazási lehetőségei

1) Az izokromán kromoforra megadott kiroptikai szabály alapján a természetben előforduló biológiailag aktív izokromán származékok abszolút konfigurációja meghatározható és ez lehetőséget ad a hatás-szerkezet összefüggések alaposabb megismerésére.

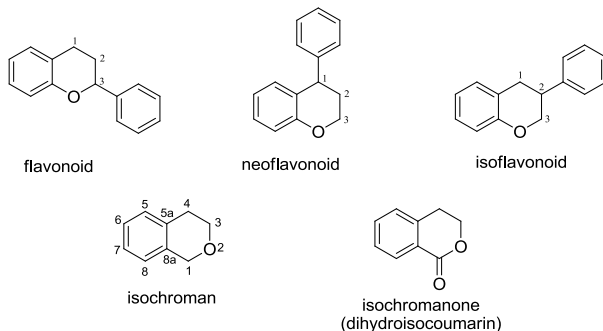
2) Megállapítottuk, hogy e szabály a 3-alkil-3,4-dihidroizokumarin származékok és az 1-metoxiizokromán származékok körében is érvényes.

3) Az (1*S*,3*S*)-**81d** izokromán származék szintézise és farmakológiai vizsgálata dopaminerg vegyületek hatás-szerkezet összefüggéseket is feltáró „felfedező” kutatást alapozott meg.

4) A **85a-f** és **86a-f** izokromán származékok, az 1,3-dioxán és 1,3-dioxolán típusú glikozidok [(1'*R*)-**93**, (1'*S*)-**93**, (1'*R*)-**95** és (1'*R*)-**99**, (1'*S*)-**100**] szintézise és kiroptikai vizsgálata pedig rámutatott a szilárd fázisú CD alkalmazásának korlátaira.

## 1. Antecedents and Aims

Flavonoids represent one of the most important groups of plant natural products of biological activity. Nowadays, the term flavonoid includes heterocycles with as well as related *O*-heterocycles such as neoflavonoids with 1,1-diphenylpropane skeleton and isoflavonoids with 1,2-diphenylpropane skeleton. Isochroman, isochromanone derivatives and their glycosides represent a bioactive subgroup of the latter category (Scheme 1).



**Scheme 1**

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.

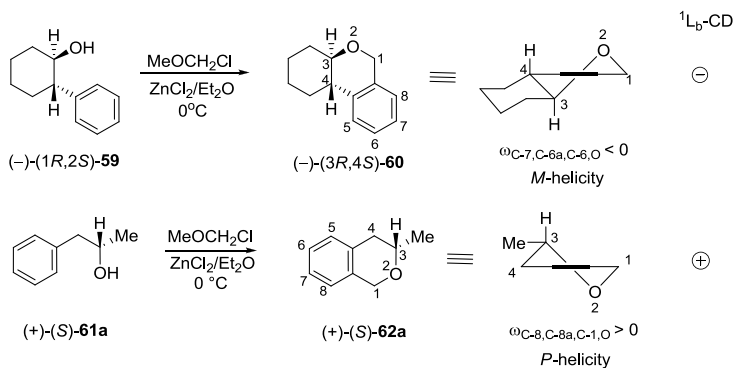
## 2. Applied methods

The macro, semi-micro and micro methods of modern preparative organic chemistry were applied in the synthetic work. Reactions were monitored by thin layer chromatography; isolation, purification and separation of the crude products were carried out by preparative and column chromatography or crystallisation. Elemental analysis, melting points, optical rotation, IR spectroscopy, one- and two dimensional  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopic methods ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HSQC), mass spectrometry measurements were applied for the identification and characterization of the prepared compounds. For the determination of the relative and absolute configuration three-bond homo- and heteronuclear coupling constants, NOE effects and CD spectroscopy were used.

### 3. New results

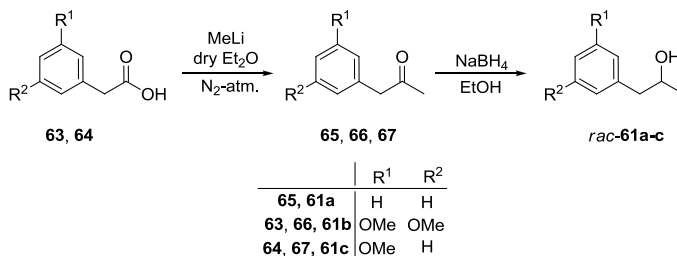
#### 3.1.1. Enantioselective synthesis and CD study of 3-methylisochromans

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 ZnCl<sub>2</sub>. The absolute conformation of the hetero rings of these compounds assumed by building the Dreiding model was proved with detailed NMR investigations as well. 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* <sup>1</sup>L<sub>b</sub> Cotton effects (CE) (Scheme 2).



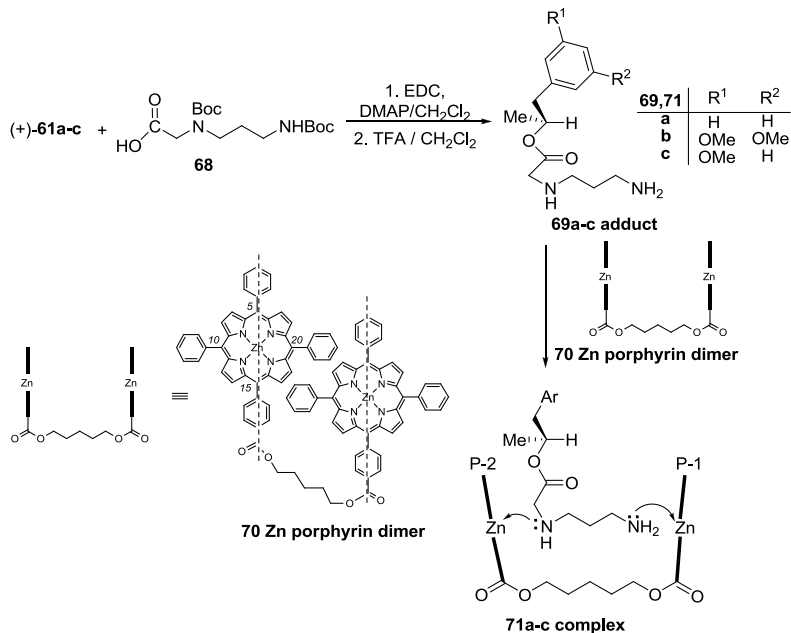
**Scheme 2**

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 (Scheme 3), whose enzymatic kinetic resolution was performed by the lipase from *Pseudomonas cepacia* with vinyl-acetate as acetate donor.



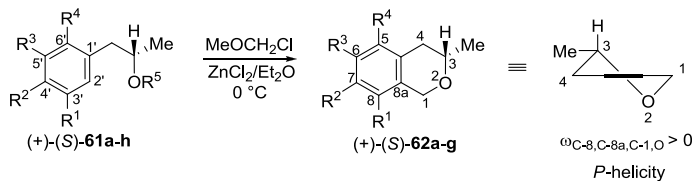
**Scheme 3**

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 followed by complexation with zinc porphyrin tweezer. The application of the modified Mosher's NMR method afforded the same conclusion as the zinc porphyrin tweezer method (Scheme 4).



**Scheme 4**

3-Methylisochroman derivatives (+)-(*S*)-**62a-g** were synthesized by an oxa-Pictet-Spengler cyclization of the optically active secondary alcohols (+)-**61a-h** (Scheme 5). 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, -OCH<sub>2</sub>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* <sup>1</sup>L<sub>b</sub> band CE), and hence the <sup>1</sup>L<sub>b</sub> band can safely be used for the configurational assignment of natural substituted isochromans.

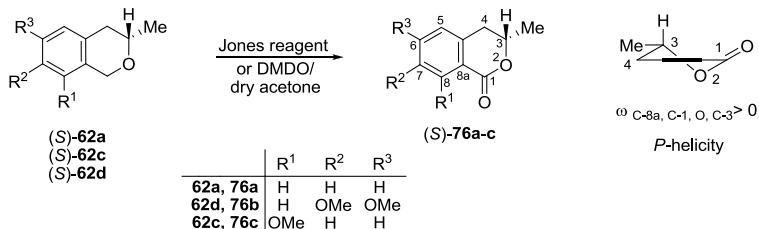


61,62	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
<b>a</b>	H	H	H	H	H
<b>b</b>	OMe	H	OMe	H	H
<b>c</b>	OMe	H	H	H	H
<b>d</b>	H	OMe	OMe	H	H
<b>e</b>	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H
<b>f</b>	OMe	H	H	Br	H
<b>62g</b>	H	H	OMe	H	H
<b>61h</b>	OMe	H	H	Br	MOM

Scheme 5

### 3.1.2. Dihydroisocoumarin derivatives

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) (Scheme 6).

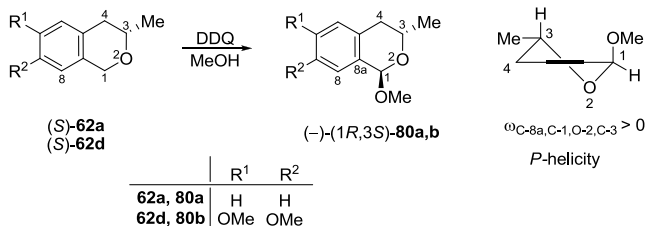


Scheme 6

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.

### 3.1.3. 1-Methoxyisochroman derivatives

The 1-methoxy derivatives (*-*)-(1*R*,3*S*)-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 (Scheme 7).

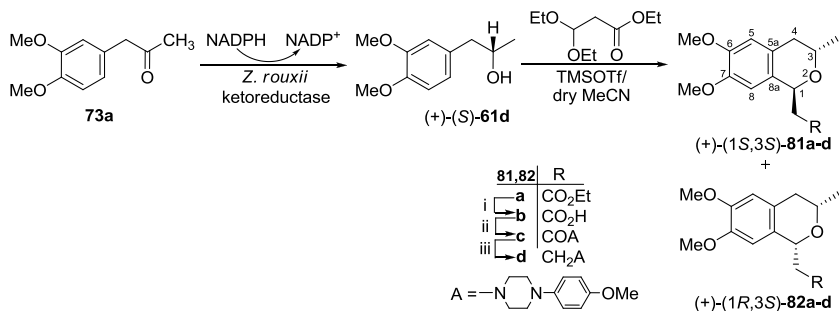


**Scheme 7**

The three-bond carbon-proton coupling constants ( $^3J_{C,H}$ ) of  $(-)-(1R,3S)$ -**80a,b** were measured, which proved that 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  $^1L_b$  CE are practically the same as that of  $(3S)$ -**62a,d**, which proved that the introduction of an *axial* benzylic alkoxy group does not change the isochroman helicity rule.

### 3.1.4. Synthesis and circular dichroism of optically active 1,3-disubstituted isochromans of dopamine D<sub>4</sub> antagonist activity

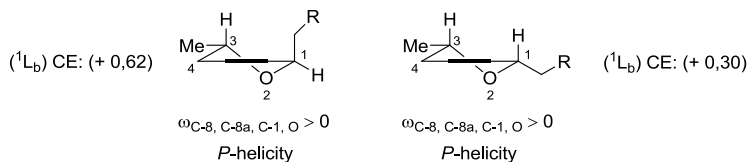
The easy access to  $(3S)$ -methylisochromans offered a good opportunity to synthesize isochroman derivatives [ $(1S,3S)$ -**81d**,  $(1R,3S)$ -**81d**] with potential dopaminergic activity by following a literature analogy. This was achieved by an oxa-Pictet-Spengler cyclization of the optically active 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** and their structures were proved by  $^1H$ -NMR measurements (Scheme 8).



**Scheme 8** Reagents: i: LiOH, THF; ii: 4-methoxyphenylpiperazine, EDC, dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; iii:

BH<sub>3</sub>·THF

In agreement with the isochroman helicity rule (*P/M*-helicity of the hetero ring results in *positive/negative*  $^1L_b$  band CE), both derivatives [(1*S*,3*S*)-**81a**, (1*R*,3*S*)-**82a**] showed *positive*  $^1L_b$  CE in the CD spectra (Scheme 9).



**Scheme 9**

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 (Scheme 8). **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  $\mu$ M concentration (Table 1.).

Compound	Inhibition (%) (10 $\mu$ M)		
	Dopamin $D_{4,2}$	Dopamin $D_{4,4}$	Dopamin $D_{4,7}$
<b>83a</b>	10	-1	6
<b>84a</b>	0	1	3
<b>83c</b>	-2	3	-1
<b>84c</b>	6	1	4
<b>83d</b>	66	46	34

**Table 1.**

Derivatives for efficient experiments are in progress.

### 3.1.5. Synthesis and CD study of 3-methyl-1-arylisochromans

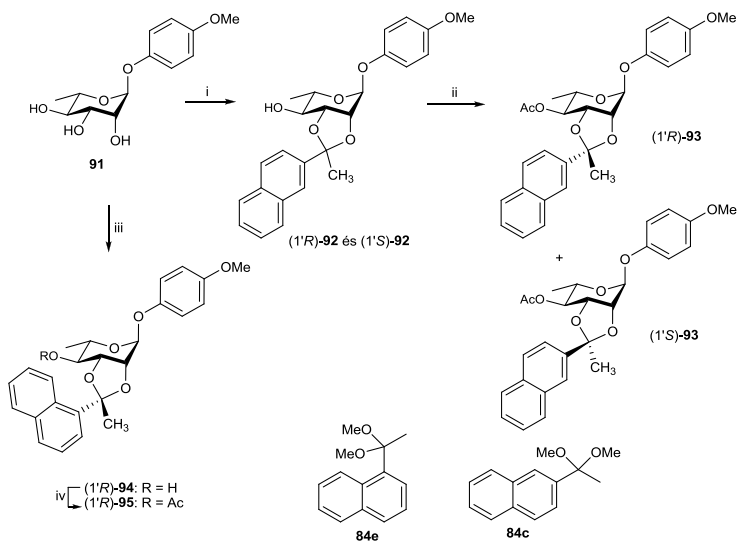
The acetals **84b,d,f** and ketals **84a,c,e** were prepared by the reaction of aldehydes **83b,d,f** and ketones **83a,c,e** with triethylorthoformate in the presence of catalytic amount of  $H_2SO_4$ . 3-Methyl-1-arylisochroman derivatives (**85a-f**, **86a-f**) were synthesized by an oxapictet-Spengler cyclization of the optically active alcohol (+)-**61d** with acetals **84b,d,f** and ketals **84a,c,e** in the presence of  $BF_3 \cdot OEt_2$  (Scheme 10) and their structures were determined by  $^1H$ -NMR measurements and X-ray diffraction.



sphere, the spatial arrangement of which determines the chiroptical behavior of these compounds.

### 3.2.1. Synthesis of 1,3-dioxolane type (1- and 2-naphthyl)ethylidene ketals and their stereochemistry studied by circular dichroism

The reaction of *p*-methoxyphenyl  $\alpha$ -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** (Scheme 11). The ketals were characterized as their acetates [( $1'R$ )-**93**, ( $1'S$ )-**93** and ( $1'R$ )-**95**].

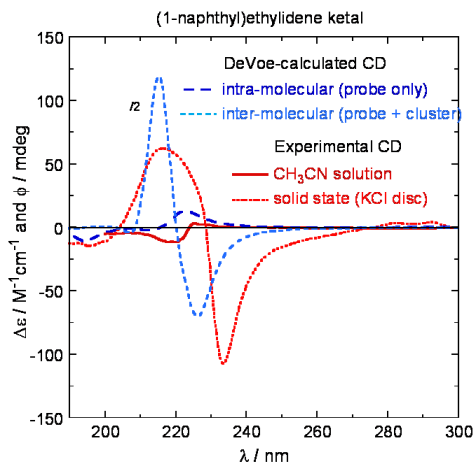


**Scheme 11** i: 2-(1,1-Dimethoxyethyl) naphthalene (**84c**) / (+)-10-camphorsulfonic acid/dry MeCN ii: Ac<sub>2</sub>O / dry pyridine, crystallization iii: 1-(1,1-dimethoxyethyl) naphthalene (**84e**) / PTS, dry MeCN iv: Ac<sub>2</sub>O / dry pyridine

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. Thus 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.

A weak *positive* exciton couplet was observed in the solution CD spectrum of (1'*R*)-**95** which was in accordance with the positive projection angle of the electrical transition momentums of naphthyl and *p*-methoxyphenyl chromophores (determined from the X-ray diffraction structure). ECD spectra calculated for the X-ray structure and solution conformers with the DeVoe method reproduced well the CD data the measured in solution. The ECD spectrum measured in the solid state gave an intensive *negative* couplet, which could be interpreted by the intermolecular exciton coupled interaction between the chromophores of neighboring molecules in the crystal lattice (Scheme 12).

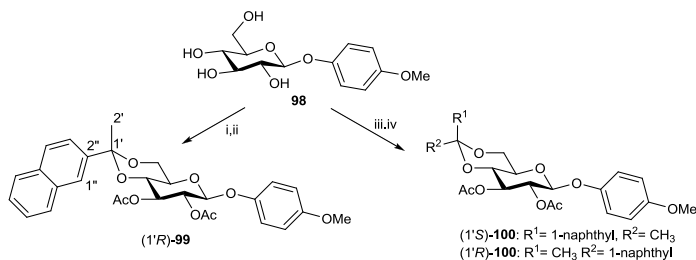


**Scheme 12**

### 3.2.2. Synthesis of 1,3-dioxane type (1- and 2-naphthyl)ethylidene ketals and their stereochemistry studied by circular dichroism

Reaction of *p*-methoxyphenyl β-D-glucopyranoside (**98**) with **84c** resulted in the formation of (1'*R*)-**99** (Scheme 13), which gave a *positive* CE at 225 nm and a *negative* one at 194 nm due to the interaction of naphthyl <sup>1</sup>B<sub>b</sub> and phenyl <sup>1</sup>B 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 ( $\omega_{C-2',C-1',C-2'',C-1''} \approx \pm 90^\circ$ ). 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.



**Scheme 13:** i: **84c**, (+)-10-CSA, dry DMF ii: Ac<sub>2</sub>O / dry. pyridine iii: **84e**, PTS, dry DMF  
iv: Ac<sub>2</sub>O / dry pyridine

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** (Scheme 13). 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.

#### **4. Possible applications of the results**

1) The isochroman helicity rule can be safely used for the configurational assignment of the natural or synthetic substituted isochroman derivatives of pharmacological interest, which may give a better understanding of the structure-activity relationship.

2) We found that this helicity rule can be also applied to the 3-alkyl-3,4-dihydroisocoumarin derivatives and 1-methoxyisochroman derivatives.

3) Synthesis and pharmacological investigation of the (1*S*,3*S*)-**81d** isochroman derivative provided a good basis for further research.

4) Synthesis and solution and solid-state chiroptical study of isochroman derivatives (**85a-f** és **86a-f**), 1,3-dioxolane- and -dioxane-type glycosides [(1'*R*)-**93**, (1'*S*)-**93**, (1'*R*)-**95** and (1'*R*)-**99**, (1'*S*)-**100**] were achieved.

## 5. Publikációk/ Publications

### Az értekezés alapjául szolgáló közlemények/ Papers underlying the Thesis

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. Béneyei, 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 D<sub>4</sub> antagonist activity. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 2356-2360. (IF.: 2.625)
4. G. Kerti, T. Kurtán, K. E. Kövér, S. Sólyom, A. Béneyei, S. Antus; Synthesis and CD study of optically active 1-aryl isochromans. *Eur. J. Org. Chem.* (közlemény összeállítás alatt/ manuscript in preparation)

### Egyéb közlemények/ Other papers

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. Béneyei, 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 előadójelentése, 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. 10<sup>th</sup> 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. 2<sup>nd</sup> 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 előadójelentése, 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. 2<sup>nd</sup> 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. Centenárium 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. 3<sup>rd</sup> 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. 3<sup>rd</sup> 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 előadói ülése 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 előadói ülése, 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-Dihydroizokumarin 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. 2<sup>nd</sup> 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. 13<sup>th</sup> FECHM 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 oxarilezési reakciójának mechanizmusára. Vegyészkonferencia, 2008, Hajdúszoboszló.