

Abszolút konfiguráció meghatározása kiroptikai spektroszkópiával oldatban és szilárd fázisban.

KURTÁN Tibor*

Szerves Kémiai Tanszék, Debreceni Egyetem, Egyetem tér 1, 4032 Debrecen, Magyarország

1. Bevezetés

Az optikailag aktív természetes és szintetikus vegyületek abszolút konfigurációjának meghatározása szerkezetvizsgálatuk utolsó lépése, és elengedhetetlen a szerkezet-farmakológiai hatás összefüggések feltárásához. A farmakológiailag aktív vegyületek jelentős hányada királis és így legalább két sztereoiszomer formájában létezik. A szerkezetünk olyan királis szerveződésnek tekinthető, amely a hatóanyagok célpontjaként királis, nem racém enzimeket, receptorokat és ionszatórnákat tartalmaz. Ha a királis hatóanyagot kizárólag az egyik enantiomerje hordozza a teljes farmakológiai hatást, a racém elegy gyógyászati szempontból 50%-os tisztaságúnak tekinthető. A farmakológiailag aktív királis anyagoknál az enantiomerek elválasztása, a rezolválás (pl. optikailag aktív állófázisú HPLC-en) és az abszolút konfigurációjuk meghatározása elkerülhetetlen a gyógyszerhatóanyag engedélyezéséhez. A természetből izolált anyagoknál, melyek gyakran a gyógyszerfejlesztések vezérmolekulái lehetnek, az abszolút konfiguráció meghatározása a hatás-szerkezet összefüggések megismerésénél nélkülözhetetlen. Az utóbbi 25 évben a kereskedelemben lévő gyógyszerhatóanyagok kb. 40%-a közvetve vagy közvetlenül kapcsolódik a természetes anyagokhoz.

Az abszolút konfiguráció meghatározásának a legszélesebb körben alkalmazható lehetősége a királis, nem racém vegyületek abszolút sztereokémiáját tükröző optikai paraméterek mérésén alapul. Ezek az alábbiak:

- 1) *Optikai forgatás vagy fajlagos forgatóképesség* egy adott hullámhosszon, leggyakrabban a Na D vonalán (589,3 nm).
- 2) *Optikai rotációs diszperzió* (ORD) a moláris forgatóképesség változása az UV-látható tartományban.
- 3) *Elektronikus cirkuláris dikroizmus* (ECD) a moláris abszorpciós koefficiens különbségének ($\Delta\epsilon$) változása az UV-látható tartományban.
- 4) *Fluoreszcens detektált cirkuláris dikroizmus* (FDCD)
- 5) *Vibrációs cirkuláris dikroizmus* (VCD)
- 6) *Raman optikai aktivitás* (ROA)

A fenti kiroptikai módszerek közül az elektronikus cirkuláris dikroizmust (ECD) több mint fél évszázada használják az abszolút konfiguráció meghatározására, és ez a leginkább elterjedt és a legjobban vizsgált módszer. Az ECD spektroszkópia révén a molekula abszolút konfigurációja vagy konformációja határozható meg az alábbi eljárások alkalmazásával:

I) *Félempirikus szabályok alapján*: az ECD spektroszkópia történe során számos, elméleti alapokon nyugvó tapasztalati

szabályt vezettek be a különböző kromoforokra. Ide tartoznak a szektor és helicitási szabályok; pl. az oktáns szabály optikailag aktív ketonok konfigurációjának meghatározására vagy a második (harmadik) szférában kiralitást hordozó benzolszármazékok helicitási szabályai (tetralin, kromán, és egyéb helicitási szabályok).

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

III) *Rotátorerősség és ECD spektrum számított és mért adatainak összehasonlításával*: a kvantummechanika fejlődése lehetővé tette az elektronátmenetekhez kapcsolódó rotátorerősség és az ECD spektrum számítását, ami a kísérleti spektrummal összevetve, egyezés esetén megadja az abszolút konfigurációt. Félempirikus kvantummechanikai módszerekkel (pl. ZINDO/S) viszonylag gyorsan és elfogadható pontossággal lehetett számítani az ECD spektrumokat, majd a múlt évtizedben ennek továbbfejlesztéseként vezették be az *ab initio* TDDFT (Time-Dependent Density Functional Theory) kvantum-mechanikai módszert, mellyel a közepes méretű molekulák (~ 30 nehéz atom) ECD spektrumai megengedhető számítógépidő ráfordítással jóval nagyobb biztonsággal számíthatók. A CD számításra alapuló abszolút konfiguráció-meghatározás lépései a következők:

- a) relatív konfiguráció meghatározása (NMR, röntgendiffrakció)
- b) konformációanalízis: oldatban jelen lévő konformerek és képződéshőjük meghatározása
- c) egyes konformerek ECD spektrumainak számítása a kiválasztott enantiomerre
- d) konformerek ECD spektrumainak Boltzman súlyozása a képződéshők alapján
- e) súlyozott ECD spektrum összevetése a kísérleti ECD spektrummal

Az oldatban mért ECD spektrumot az oldatban egymással egyensúlyban lévő konformációs izomerek ECD

*Tel.: (52)316666/22466 mellék; fax: (52) 512744; e-mail: kurtan@tigris.unideb.hu.

spektrumainak súlyozott átlaga adja. 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 gyakran ellentétes Cotton-effektust (CE) adnak a karakterisztikus ECD átmenetre; így minőségük és pontos arányuk meghatározó az eredő ECD spektrum biztonságos számolásához. A konformációs flexibilis molekulák esetén a konformációanalízis gyakran túl sok, kis energiakülönbségű konformációs izomert eredményez, melyekből az eredő ECD spektrum nem számolható biztonsággal és így a számolás nem alkalmas az abszolút konfiguráció meghatározására.

A jelen összefoglaló keretében az elmúlt öt évben publikált kutatási eredményeit mutatom be tézisek formájában a kiroptikai spektroszkópia és a sztereokémia területén, különös tekintettel a természetes anyagok és szintetikus származékok oldat és szilárd fázisú ECD vizsgálatának összehasonlítására.

2. Szilárd fázisú ECD módszer

2.1. Szilárd fázisú ECD módszer kidolgozása és alkalmazása izolált természetes anyagok abszolút konfigurációjának meghatározására.

2.1.1. Kimutattuk, hogy a KCl pasztillában mért szilárd fázisú mikrokristályos ECD a röntgendiffrakciós szerkezetre számolt TDDFT ECD spektrummal összevetve hatékony módszer a természetes anyagok abszolút konfigurációjának meghatározására, és a KCl pasztillában történő méréshez optimalizáltuk a mérési körülményeket és vizsgáltuk a makroszkópikus anizotrópia hozzájárulását a szilárd ECD spektrumhoz.¹⁻¹⁸

A szilárd fázisú mikrokristályos ECD a kristályban lévő rögzített konformációjú konformertől származik, és így az ECD számolásánál csak ezt a konformert kell figyelembe venni, melynek a szerkezete (atomok koordinátái, relatív konfiguráció) a röntgendiffrakciós vizsgálatból ismert. Az ECD spektrum számolásához a szilárd fázisú konformer röntgendiffrakciós koordinátáit használjuk, így a mért és a számoláshoz tartozó konformációs izomer megegyezik és a konformációanalízis feleslegessé válik. Így az oldatban konformációs flexibilis molekulákat is biztonsággal vizsgálhatjuk, mivel nem kell számolnunk a konformációs egyensúllyal. A szilárd és oldat ECD spektrumok összehasonlítása azt is megmutatja, hogy a szilárd fázisban a termodinamikailag legkedvezőbb konformáció valósul meg. A kristályosodás során ugyanis a molekulák megfelelő illeszkedésének elérése érdekében gyakran nem a legalacsonyabb energiájú konformer válik ki az oldatból. A szilárd fázisban mért ECD-vel olyan vegyületek sztereokémiáját is biztonsággal meghatározhatjuk, melyek oldatban egyensúlyi tautomerek és/vagy diasztereomerek formájában jelennek meg. A szilárd fázisú ECD spektrum méréséhez a vizsgált kromofortól függően 30-250 µg mennyiségű minta elegendő, ami a kis mennyiségben (gyakran 1-2 mg) izolált természetes anyagok vizsgálatánál nagy előnyt jelent. Összehasonlításuk kis molekulatömegű szerves vegyületek oldat VCD spektrumának méréséhez

általában 10 mg körüli anyag szükséges, ami nem mindig elérhető.^{19,20} A módszer alkalmazásának feltételei:^{16,18}

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

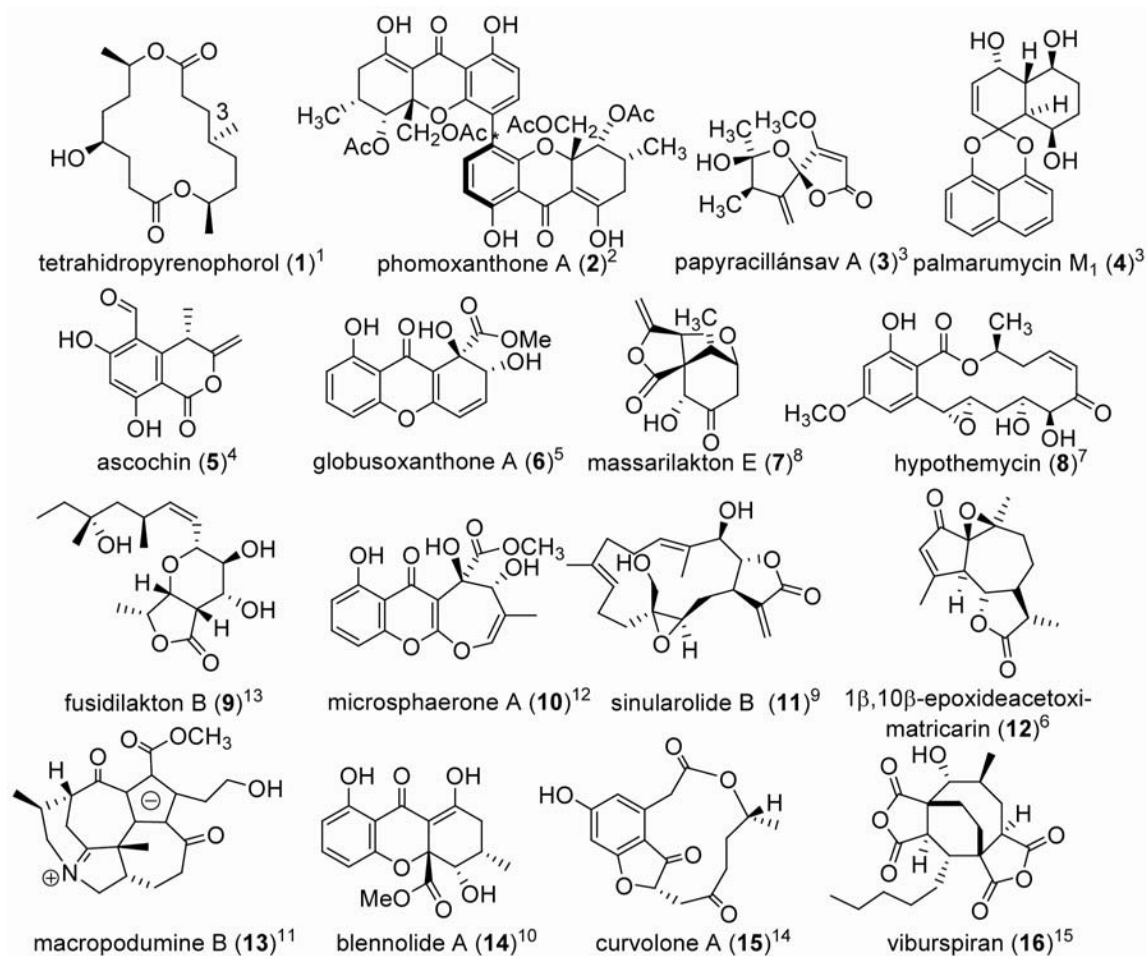
Ha a vizsgált vegyületekben nehéz atom (pl. Br, S) van, a röntgendiffrakciós vizsgálatok megadják a vizsgált vegyület abszolút konfigurációját. Az izolált természetes anyagok jelentős része azonban csak H, C, O és N atomokat tartalmaz, és a röntgendiffrakciós szerkezetük az esetek többségében csak a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

A Cambridge CSD adatbázisban 2010 márciusáig közel 8000 királis pontcsoportba tartozó vegyület röntgendiffrakcióval meghatározott abszolút konfigurációja található meg (az adatbázis összesen 68600 királis vegyület röntgendiffrakciós szerkezetét tartalmazza), melyből mindössze 586 vegyület tartalmazott csak „könnyű atomokat, H, C, O és N atomokat, és 51 vegyület H, C, O, N és F atomokat. Az adatok alapján jelentős mozgástér van a szilárd fázisú ECD módszer alkalmazásával történő abszolút konfiguráció meghatározásra az ismert röntgendiffrakciós szerkezetű vegyületek esetén, mivel az esetek kevesebb, mint 8%-ában határozták meg az abszolút konfigurációt nehéz atom vagy ismert konfigurációjú kiralitáselem hiányában. Nemzetközi együttműködések keretében az elmúlt öt évben közel 30, különböző kromoforokat tartalmazó természetes anyag abszolút konfigurációját határoztuk meg a módszer révén (1.ábra).¹⁸ A példák között vannak konformációs flexibilis vegyületek [pl. tethidropirenophorol (1),¹ hypothemycin (8),⁷ fusidilakton B (9), curvolone A (15)], ikerionos természetes anyagok [macropodumine B (13)] és oldatban tautomeres és diasztereomer egyensúlyt mutató vegyületek is [papyracillánsav A (3)], melyeknél az oldat ECD módszer alkalmazása nehézségekbe ütközött volna (1.ábra).

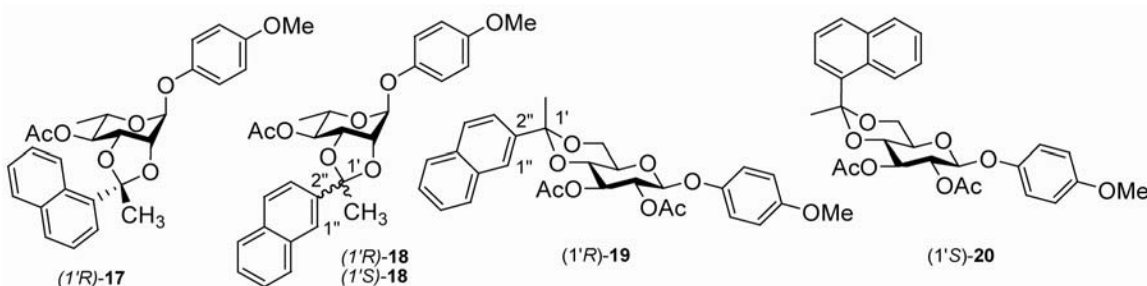
2.2. Szilárd fázisú ECD módszer alkalmazása szintetikus anyagok abszolút sztereokémiájának vizsgálatára.

2.2.1. 1,3-dioxolán [(1'R)-17, (1'R)-18, (1'R)-18] és 1,3-dioxán típusú [(1'R)-19, (1'S)-20] (1- és 2-naftil)etilidén ketál származékok szintézisét végeztük el p-metoxifenil-α-L-ramnopiranozidból és p-metoxifenil-β-D-glikopiranozidból kiindulva, és sztereokémiájukat oldat és szilárd ECD mérésekkel, röntgendiffrakcióval és ECD számolásokkal vizsgáltuk (2.ábra).²¹

Az oldat és szilárd fázisú CD spektrumok közötti eltéréseket a szilárd fázisban az egymáshoz közeli kromoforok között fellépő intermolekuláris exciton kölcsönhatással és az oldat és szilárd fázisú konformerek közötti eltérésekkel magyaráztuk.



1. **Ábra.** Természetes anyagok szerkezetei, melyek abszolút konfigurációját szilárd fázisú ECD módszerrel határoztuk meg.¹⁻¹⁸

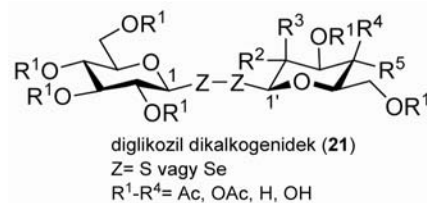


2. **Ábra.** 1,3-dioxolán és 1,3-dioxán típusú (1- és 2-naftil)etilidén ketal származékok szerkezete.²¹

Az (1'R)-17 esetén oldatban és szilárd fázisban ellentétes előjelű exciton sávpárt mértünk, amit úgy értelmeztünk, hogy a kristályrácsban kölcsönható szomszédos molekulák kromoforjai között intermolekuláris exciton kölcsönhatás jön létre. Ezzel szemben az oldatban mért exciton sávpár a naftil és *p*-metoxifenil kromoforok közötti intramolekuláris exciton csatolás eredménye. Az (1'R)-17 szilárd ECD vizsgálata a csak szilárd fázisban megvalósuló optikai aktivitás egyik ritka példáját derítette fel.²¹

2.2.2. Diglikozil dikalkogenidek (21) oldat és szilárd fázisú ECD spektrumaival vizsgáltuk az alacsony energiájú $n_1-\sigma^*$ és $n_2-\sigma^*$ átmenetek előjele és az önmagában királis diszulfid és diszelenid kromofor helicitása közötti összefüggést (3. ábra).²²

A 21 diglikozil dikalkogenidekben lévő -Z-Z- szerkezeti elem önmagában királis kromofor az R-Z-Z-R torziós szög preferált *P* vagy *M* helicitásának köszönhetően (3. ábra). Ha az R csoport királis, nem racém egység (pl. egy monoszacharid), az egymással egyensúlyban lévő *P* és *M*



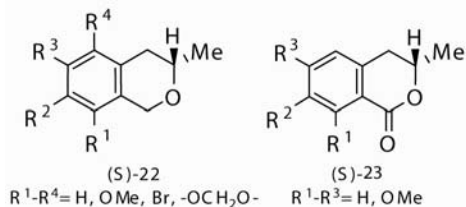
3. **Ábra.** Vizsgált diglikozil dikalkogenidek általános szerkezete.

helicitású formák eltérő energiájú diasztereomerek és oldatban arányuk eltérő az 1:1-től. Kristályosítás során az egyensúly a gyorsabban kristályosodó diasztereomer irányába tolódik el, ami lehetővé teszi izolálását és szerkezetvizsgálatát szilárd fázisú CD-vel és röntgendiffrakcióval. A röntgendiffrakciós eredmények, oldat és szilárd fázisú ECD mérések összevetése alapján megállapítottuk, hogy a diszulfid és diszelenid származékokra azonos ECD szabály érvényes; a magasabb hullámhossznál megjelenő n_{π}^* - σ^* -ECD átmenet előjele pozitív P helicitású ($0 < \omega < 90^\circ$) és negatív M helicitású ($-90 < \omega < 0^\circ$) dikalkogénid kromofor esetén.²²

3. Abszolút konfiguráció meghatározása oldatban

3.1. Optikailag aktív (S)-1-arylpropán-2-olokból az aromás gyűrűben különböző szubsztitúciójú (S)-3-metilizokromán [(S)-22] és 3,4-dihidroizokumarin [(S)-23] származékokat állítottunk elő, melyek oldat ECD vizsgálata alapján általános érvényű helicitási szabályt fogalmaztunk meg az izokromán kromoforra (4. ábra).²³

A benzol kromofort tartalmazó kondenzált O-heterociklusok (kromán, 2,3-dihidrobzeno[b]furán,²⁴ pterokarpán²⁵)^{26, 27} sztereokémiai vizsgálatának folytatása-ként az izokromán kromofor ECD helicitási szabályát vizsgáltuk, ami lehetővé teszi természetes és szintetikus izokrománok abszolút konfigurációjának meghatározását a mért oldat ECD spektrumból. Ennek érdekében optikailag aktív (S)-1-arylpropán-2-ol származékokat állítottunk elő kinetikus rezolválással, és az ismert konfigurációjú alkoholokat oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióban (S)-3-metilizokrománokká [(S)-22] alakítottuk (4. ábra).



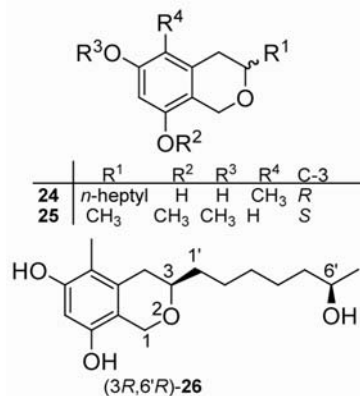
4. Ábra. Szubsztituált izokromán és 3,4-dihidroizokumarin származékok.

Az aromás gyűrűben különböző pozícióban nagy spektroszkópiai momentumú csoportokat²⁸ tartalmazó (S)-22 izokrománok ECD vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a királis tetralin és 2,3-dihidrobzeno[b]furán kromoforoktól eltérően a benzol gyűrű nagy spektroszkópiai momentumú akirális szubsztituensei nem változtatják meg a szubsztituálatlan izokromán kromoforra vonatkozó helicitási szabályt. Ennek alapján az izokromán heterogyűrűjének (P)/(M) helicitásához pozitív/negatív 1L_b CE tartozik az aromás szubsztituensek minőségétől és helyzetétől függetlenül.²³ A helicitási szabály alapján az izokromán vázat tartalmazó természetes anyagok abszolút konfigurációja ECD spektrumuk 1L_b CE-a alapján biztonsággal hozzárendelhető.

Az optikailag aktív (S)-22 izokrománokat Jones reagenssel vagy dimetildioxiránnal (DMDO) az (S)-23 3,4-dihidroizokumarin származékokká alakítottuk (4. ábra), melyek pozitív $\pi-\pi^*$ és $n-\pi^*$ átmeneteket mutattak a 278-307 nm-es és a 252-268 nm-es tartományokban az oldat ECD spektrumaikban. Kimutattuk, hogy a 252-268 nm-es

tartományban jelentkező $n-\pi^*$ átmenet nem érzékeny az aromás gyűrű szubsztitúciójára, és pozitív CE-ához a 3-alkil-dihidroizokumarin kromofor heterogyűrűjének P helicitása és (S) abszolút konfigurációja tartozik.²³ Az $n-\pi^*$ átmenet tehát felhasználható 3,4-dihidroizokumarin vázú természetes anyagok abszolút konfigurációjának meghatározására.

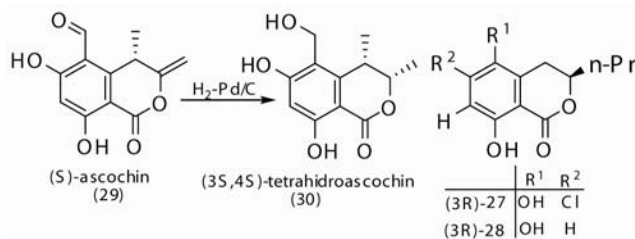
3.2. A *Pseudoanguillosprin* sp. endofita gombából izolált pseudoanguillosprin A és B izokromán vázas természetes anyagok (24, 26) heterogyűrűjének C-3 abszolút konfigurációját az izokromán helicitási szabály, az oldallánc hidroxil csoportjának abszolút konfigurációját a Mosher módszer révén határoztuk meg (5. ábra).¹⁹



5. Ábra. Pseudoanguillosporin A (24) és B (26) szerkezete.

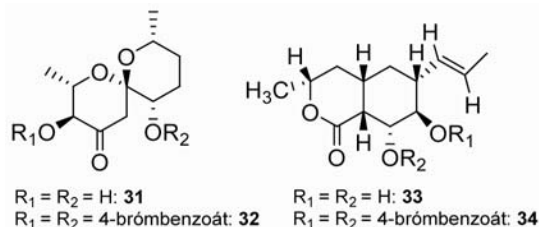
A *Pseudoanguillosprin* sp. endofita gombából izolált pseudoanguillosporin A (24) és B (26) természetes anyagok a benzol gyűrű szubsztitúcióját tekintve hasonlóak az általunk előállított (S)-25 izokrománhoz, mivel a nagy spektroszkópiai momentumú szubsztituensek (OMe, OH) azonos helyzetben vannak (5. ábra). A 24 és 25 vegyületek oldat ECD spektrumában 280 nm környékén negatív 1L_b CE-t mértünk, amihez az izokromán helicitási szabályunk alapján M helicitású heterogyűrű és a C-3 oldallánc igazolt ekvatoriális térállása esetén (3R) abszolút konfiguráció tartozik. A 26 vegyület oldalláncában lévő C-6' kiralitáscentrum abszolút konfigurációját az ECD spektrumból nem lehet meghatározni, ezért ezt az optikailag aktív α -metoxifenilecetsav enantiomerekkel képzett észtereinek NMR vizsgálatával (Mosher módszer) végeztük el.¹⁹

3.3. Dihidroizokumarin kromofor karakterisztikus $n-\pi^*$ ECD átmenete alapján meghatároztuk a phomolakton A, B (27, 28) természetes anyagok és az ascochin (29) természetes anyag redukciójával kapott tetrahidroascochin (30) abszolút konfigurációját (6. ábra).^{5, 29}



6. Ábra. (S)-ascochin (29) hidrogénezése a (3S,4S)-tetrahidroascochin (30) származékká és phomolakton A [(3R)-27] és B [(3R)-28] szerkezete.^{5, 29}

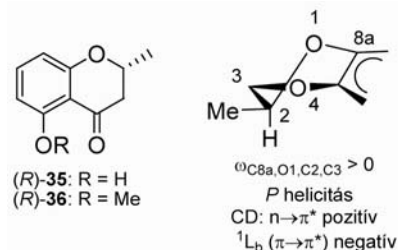
3.4. A *Dinemasporium strigosum* endofita gombából izolált dinemason A (31) és B (33) természetes anyagok abszolút konfigurációját a keton és lakton kromoforjuk $n-\pi^*$ ECD átmenetének félempirikus szabályai és a 32, 34 dibenzoát származékaik exciton csatolt sávpárjának előjele alapján határoztuk meg (7. ábra).³⁰



7. Ábra. Dinemason A (31) és B (33) és 32, 34 bis(4-brómbenzoátjaik) szerkezete.³⁰

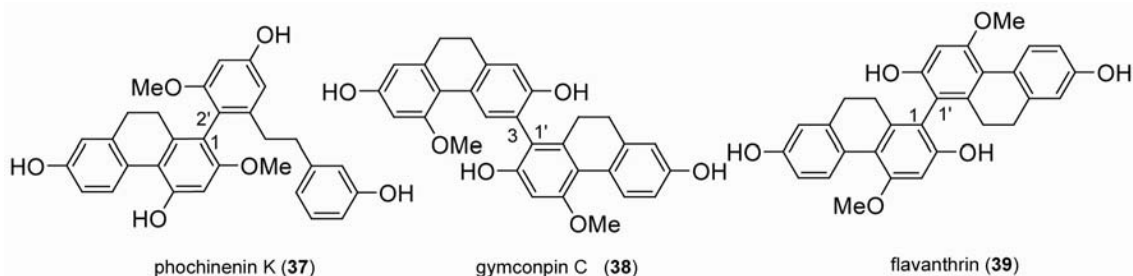
3.5. A *Nodulisporium sp.* gombából alacsony enantiomerfelesleggel izolált 5-hidroxi-2-metil-kromán-4-on [(R)-35] és metil-éter származéknál [(R)-36] az optikailag

aktív állófázison, on-line HPLC-CD módszerrel felvett ECD spektrumok alapján meghatároztuk az elválasztott enantiomerek abszolút konfigurációját (8. ábra).³¹



8. Ábra. (R)-35 és (R)-36 kromanon származékok szerkezete és összefüggés a heterogvűrűjük helicitása és a karakterisztikus ECD átmenetek előjele között.³¹

3.6. A *phochinenin K* (37), *gymconpin C* (38) és *flavanthrin* (39) axiális kiralitású, racém formában izolált természetes anyagok enantiomerjeit Chiralpak IA királis HPLC oszlopon elválasztottuk, és az enantiomerek online HPLC-CD spektrumai alapján CD számolással hozzárendeltük az enantiomerek abszolút konfigurációját (9. ábra).³²



10. Ábra. Phochinenin K (37), gymconpin C (38) és flavanthrin (39) szerkezete.³²

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007 számú projekt és az NKTH (K-68429) támogatta. A projekt az Új Magyarország Fejlesztési Terven keresztül az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg. A szerző szintén köszönettel tartozik az MTA Bolyai János kutatási ösztöndíjért.

Hivatkozások

- Krohn, K.; Farooq, U.; Flörke, U.; Schulz, B.; Draeger, S.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Antus, S.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3206-3211.
- Elsasser, B.; Krohn, K.; Florke, U.; Root, N.; Aust, H. J.; Draeger, S.; Schulz, B.; Antus, S.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4563-4570.
- Dai, J.; Krohn, K.; Elsaesser, B.; Flörke, U.; Draeger, S.; Schulz, B.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Antus, S.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4845-4854.
- Hussain, H.; Krohn, K.; Floerke, U.; Schulz, B.; Draeger, S.; Pescitelli, G.; Antus, S.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 292-295.
- Krohn, K.; Kock, I.; Elsaesser, B.; Flörke, U.; Schulz, B.; Draeger, S.; Pescitelli, G.; Antus, S.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1123-1129.
- Hassan, Z.; Hussain, H.; Ahmad, V. U.; Anjuni, S.; Pesciteffi, G.; Kurtán, T.; Krohn, K., *Tetrahedron-Asymmetry* **2007**, *18*, 2905-2909.
- Hussain, H.; Krohn, K.; Flörke, U.; Schulz, B.; Draeger, S.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Antus, S.; Kurtán, T., *Tetrahedron-Asymmetry* **2007**, *18*, 925-930.
- Krohn, K.; Ullah, Z.; Hussain, H.; Flörke, U.; Schulz, B.; Draeger, S.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Antus, S.; Kurtán, T., *Chirality* **2007**, *19*, 464-470.
- Zhang, W.; Krohn, K.; Ding, J.; Miao, Z. H.; Zhou, X. H.; Chen, S. H.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Kurtán, T.; Guo, Y. W., *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 961-966.
- Zhang, W.; Krohn, K.; Ullah, Z.; Flörke, U.; Pescitelli, G.; Di Bari, L.; Antus, S.; Kurtán, T.; Rheinheimer, J.; Draeger, S.; Schulz, B., *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4913-4923.
- Guo, Y. W.; Kurtán, T.; Krohn, K.; Pescitelli, G.; Zhang, W., *Chirality* **2009**, *21*, 561-568.
- Krohn, K.; Kouam, S. F.; Kuigoua, G. M.; Hussain, H.; Cludius-Brandt, S.; Flörke, U.; Kurtán, T.; Pescitelli, G.; Di Bari, L.; Draeger, S.; Schulz, B., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12121-12132.
- Qin, S.; Krohn, K.; Flörke, U.; Schulz, B.; Draeger, S.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Antus, S.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3279-3284.
- Dai, J. Q.; Krohn, K.; Flörke, U.; Pescitelli, G.; Kerti, G.; Papp, T.; Kövér, K. E.; Bényei, A. C.; Draeger, S.; Schulz, B.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6928-6937.
- Saleem, M.; Hussain, H.; Ahmed, I.; Draeger, S.; Schulz, B.; Meier, K.; Steinert, M.; Pescitelli, G.; Kurtán, T.; Flörke, U.; Krohn, K., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 808-812.

16. Pescitelli, G.; Kurtán, T.; Flörke, U.; Krohn, K., *Chirality* **2009**, *21*, E181-E201.
17. Dai, J. Q.; Hussain, H.; Drager, S.; Schulz, B.; Kurtán, T.; Pescitelli, G.; Flörke, U.; Krohn, K., *Nat. Prod. Commun.* **2010**, *5*, 1175-1180.
18. Pescitelli, G.; Kurtán, T.; Krohn, K., Assignment of the Absolute Configurations of Natural Products by means of Solid-State Electronic Circular Dichroism and Quantum-Mechanical Calculations. In *Comprehensive chiroptical spectroscopy*, Berova, N.; Polavarapu, P.; Nakanishi, K.; Woody, R. W., Eds. John Wiley & Sons, Inc.: **2011**.
19. Kock, I.; Draeger, S.; Schulz, B.; Elsaesser, B.; Kurtán, T.; Kenéz, A.; Antus, S.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Speakman, J. B.; Rheinheimer, J.; Krohn, K., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1427-1434.
20. Polavarapu, P. L.; Jeirath, N.; Kurtán, T.; Pescitelli, G.; Krohn, K., *Chirality* **2009**, *21*, E202-E207.
21. Kerti, G.; Kurtán, T.; Borbás, A.; Szabó, Z. B.; Lipták, A.; Szilágyi, L.; Illyés-Tünde, Z.; Bényei, A.; Antus, S.; Watanabe, M.; Castiglioni, E.; Pescitelli, G.; Salvadori, P., *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1676-1688.
22. Kurtán, T.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Kenéz, A.; Antus, S.; Szilágyi, I.; Illyés, T. Z.; Szabó, I., *Chirality* **2008**, *20*, 379-385.
23. Kerti, G.; Kurtán, T.; Illyés, T. Z.; Kövér, K. E.; Sólyom, S.; Pescitelli, G.; Fujioka, N.; Berova, N.; Antus, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 296-305.
24. Kurtán, T.; Baitz-Gács, E.; Májer, Z.; Antus, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 453-461.
25. Kiss, L.; Kurtán, T.; Antus, S.; Bényei, A., *Chirality* **2003**, *15*, 558-563.
26. Antus, S.; Kurtán, T.; Juhász, L.; Kiss, L.; Hollósi, M.; Májer, Z., *Chirality* **2001**, *13*, 493-506.
27. Kurtán, T.; Antus, S.; Pescitelli, G., Electronic CD of Benzene and Other Aromatic Chromophores for Determination of Absolute Configurations. In *Comprehensive chiroptical spectroscopy*, Berova, N.; Polavarapu, P.; Nakanishi, K.; Woody, R. W., Eds. John Wiley & Sons, Inc.: **2011**.
28. Deninno, M. P.; Perner, R. J.; Morton, H. E.; Didomenico, S., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7115-7118.
29. Hussain, H.; Akhtar, N.; Draeger, S.; Schulz, B.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Antus, S.; Kurtán, T.; Krohn, K., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 749-756.
30. Krohn, K.; Sohrab, M. H.; van Ree, T.; Draeger, S.; Schulz, B.; Antus, S.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5638-5646.
31. Dai, J.; Krohn, K.; Flörke, U.; Draeger, S.; Schulz, B.; Kiss-Szikszai, A.; Antus, S.; Kurtán, T.; van Ree, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3498-3506.
32. Yao, S.; Tang, C. P.; Ye, Y.; Kurtán, T.; Kiss-Szikszai, A.; Antus, S.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Krohn, K., *Tetrahedron-Asymmetry* **2008**, *19*, 2007-2014.
33. Kerti, G.; Kurtán, T.; Kövér, K. E.; Sólyom, S.; Greiner, I.; Antus, S., *Tetrahedron-Asymmetry* **2010**, *21*, 2356-2360.

Determination of absolute configuration in solution and solid state by chiroptical spectroscopy

The configurational assignment of optically active natural and synthetic derivatives is the final step of their structural elucidation and it is inevitable for the exploration of the structure-activity relationship. A solid-state ECD method was developed for the determination of absolute configuration, which was applied for near 30 natural products of versatile structures, such as conformationally flexible or zwitterionic ones, as well as natural products existing as equilibrating diastereomers or tautomers in solution (I.chart). The microcrystalline solid-state ECD is measured as KCl disc and compared with the TDDFT ECD spectrum calculated for the geometry of the X-ray structure. Thus the measured and calculated conformational isomers are identical making the demanding

conformational analysis redundant. The solid-state ECD method was also utilized for the stereochemical study of synthetic 1,3-dioxolane- and 1,3-dioxane-type (1- and 2-naphthyl)ethylidene ketals of carbohydrates (**17-20** in 2.chart). Optically active 3-methylisochromans [(*S*)-**22**] and 3,4-dihydroisocoumarins [(*S*)-**23**] with different substitution pattern of the aromatic ring were synthesized and their ECD study allowed formulating general helicity rules. The absolute configurations of pseudoanguilsporin A and B (**24**, **26**), dihydroisocoumarins **27**, **28** and **30**, dinamason A and B (**31**, **33**) were determined by their solution ECD spectra using semiempirical rules. The HPLC-CD analysis of racemic natural products (**37-39**) was proved a powerful method to study the stereoisomers of natural products.