

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise

Hudákné Debreczeni Nóra

Témavezető: Prof. Dr. Borbás Anikó



DEBRECENI EGYETEM

Kémia Tudományok Doktori Iskola

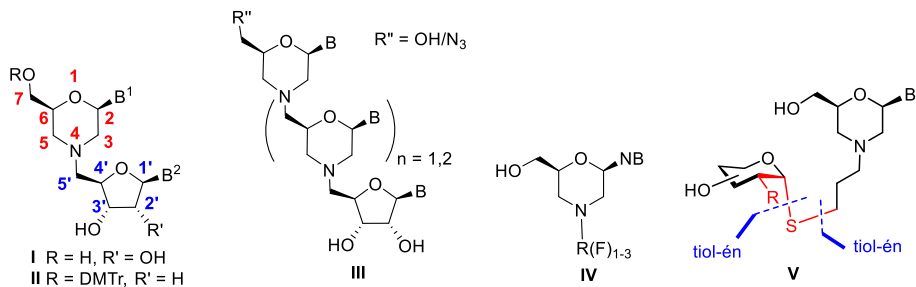
Debrecen, 2022

1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

A nukleozidok és nukleotid-analógok hosszú és gazdag múltra tekintenek vissza az orvosi kémia területén. A természetben előforduló nukleozidok egyedülálló kiindulópontot jelentenek a gyógyszertervezésben, mivel részt vesznek számos kulcsfontosságú biológiai folyamatban, valamint azért is, mert nélkülözhetetlen építőkövei mind a DNS, mind az RNS szintézisének. A nukleinsavaknak polianionos foszfodiészter gerincük miatt magas a nukleázokkal szembeni érzékenyséjük, valamint alacsony a sejtpenetrációs készségük, ezért a természetes oligonukleotidok biológiai alkalmazhatósága korlátozott. A foszfodiészter kötés helyettesítése lehetőséget teremt mesterséges oligonukleotidok előállítására, és azok jobb tulajdonságainak kihasználására.

A morfolinó egy olyan nukleozidból származtatott vegyület, mely a ribóz gyűrű helyett tetrahydro-1,4-oxazin (morfolin) vázat tartalmaz, és hozzá 2-es pozícióban kapcsolódik a nukleobázis *N*-glikozidos kötéssel. Ezen vegyületeket előnyös fizikai-kémiai, biológiai és metabolikus tulajdonságai miatt gyakran alkalmazzák az orvosi kémia területén. Doktori munkám során olyan nukleozid-analógok szintézisével foglalkoztam, melyekben jelen volt a morfolin gyűrű (1. ábra):

- nukleozid-morfolinó dimerek és oligomerek szintézise (I-III)
- fluortartalmú morfolingyűrűs származékok előállítása (IV)
- morfolingyűrűt tartalmazó potenciális glikoziltranszferáz inhibitorok szintézise (V)



1. ábra A tervezett célvegyületek szerkezete

2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

A szintetikus munka során a reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztük, a nyerstermékek tisztítását egy vegyület kivételével Flash oszlopkromatográfiával végeztük, a **48**-as vegyület tisztítását vastagrétegen hajtottuk végre. A szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottuk, majd szűrést követően csökkentett nyomáson, rotációs vákuum bepárló segítségével koncentráltuk 40-50 °C-os vízfürdőn. Az előállított vegyületek azonosítására fajlagos forgatóképesség meghatározást, egy- és két dimenziós (¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC és ¹H-¹³C HMBC) NMR spektroszkópiát, valamint MALDI-TOF, és ESI-QTOF tömegspektroszkópiát alkalmaztunk.

3. Az értekezés új tudományos eredményei

3.1 Morfolinó-nukleozid kimérék

Di-, és oligonukleotidokat állítottunk elő különböző bázisszekvenciákkal, mely vegyületekben a ribóz 5-ös szénatomja és a morfolin gyűrű nitrogénje

Hudákné Debreczeni Nóra: Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise

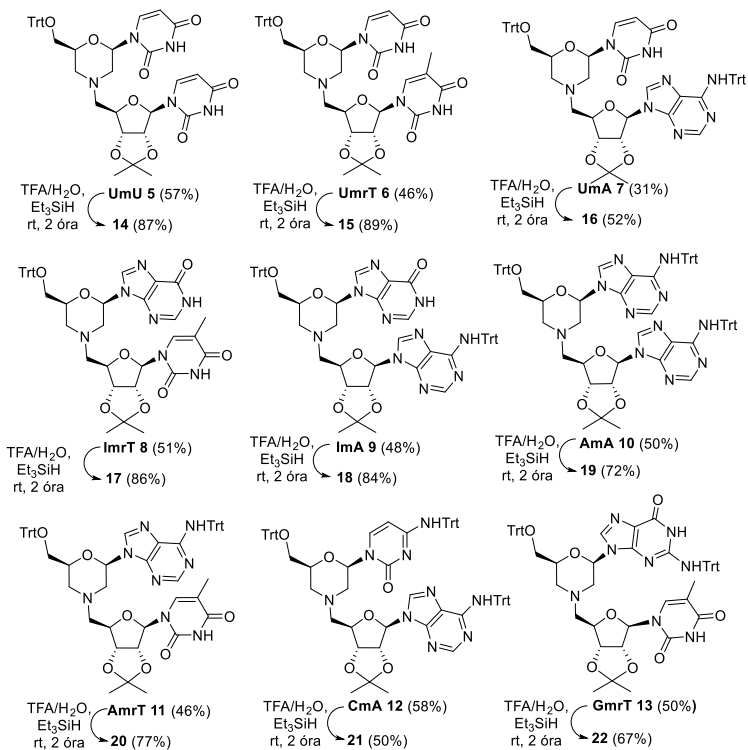
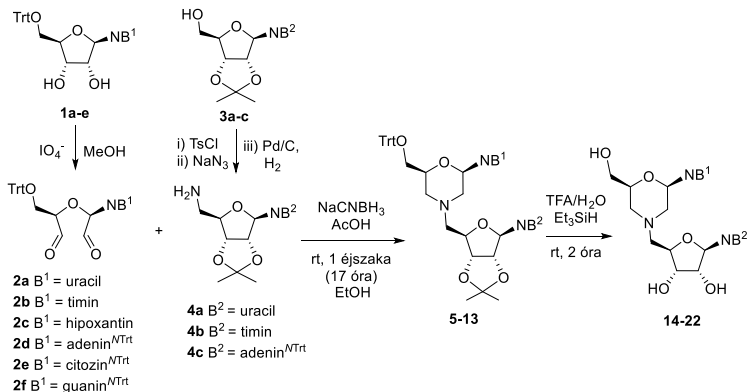
közvetlenül kapcsolódik egymáshoz. Továbbá ezen vegyületekben a nitrogén egy tercier alkil-amin része, mely bázikus tulajdonságú, így megkönnyítheti a

sejtbe való bejutást. A szintézist a megfelelően védett nukleozid-dialdehidek és 5'-amino nukleozidok redukzív aminálási gyűrűzárási reakciójával és az azt követő védőcsoport eltávolítással valósítottuk meg.

A **14-22** dinukleotid analógok szintéziséhez tritil (Trt)-védett uridin-, ribotimidin-, inozin-, adenzin-, citidin- és guanozin-származékok (**1a-e**) oxidatív hasításával képeztük a megfelelő szekodialdehideket (**2a-e**). Ezzel párhuzamosan 2',3'-izopropilidén-uridinból, ribotimidinből és adenzinből (**3a-c**) állítottuk elő a nukleozid-5'-aminokat (**4a-c**) három lépésben. A szintetikus protokoll kulcslépése a **2a-e** dialdehidek gyűrűzáró kettős redukzív aminálása **4a-c** aminokkal, nátrium-cianobórhidrid (NaCNBH₃) redukálószerrel, ecetsav jelenlétében, ami az **5-13** védett dinukleotid analógokat eredményezte. A szabad származékokat (**14-22**) az izopropilidén és tritil védőcsoportok egyidejű eltávolításával nyertük 90%-os trifluor-ecetsav (TFA) és trietil-szilán (Et₃SiH) alkalmazása mellett (2. ábra).

A védett UmA dimer (**7**) esetében tapasztalt rosszabb hozam miatt optimalizálási reakciókat hajtottunk végre, vizsgáltuk az amin mennyiségének, a redukálószer mennyiségének és minőségének, valamint a sav és oldószer minőségének a hatását, és a 12 optimalizálási reakció közül a legmegfeleleőbbnek a 1.5 ekv. amin, 2.5 ekv. NaCNBH₃, TFA (1.0 ekv.) alkalmazása bizonyult etanolban, így a kezdeti 31%-ot 62%-ra javítottuk. A nem optimalizált reakciók esetében melléktermékek képződtek, melyek létrejöttére reakciómechanizmust javasoltunk.

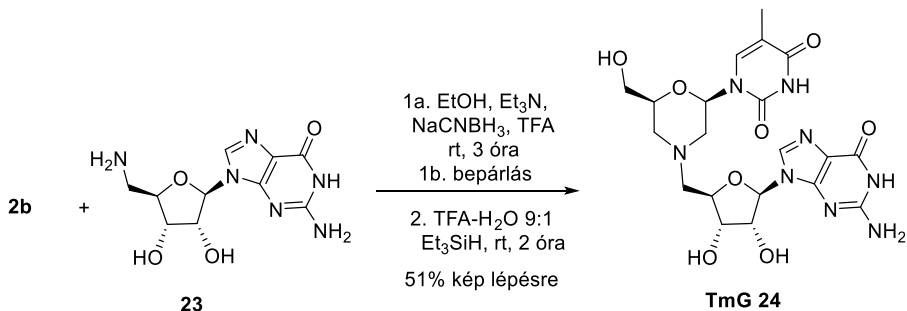
Hudákné Debreczeni Nóra: Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise



2. ábra A morfolinó-nukleozid dimerek szintézise

Hudákné Debreczeni Nóra: Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise

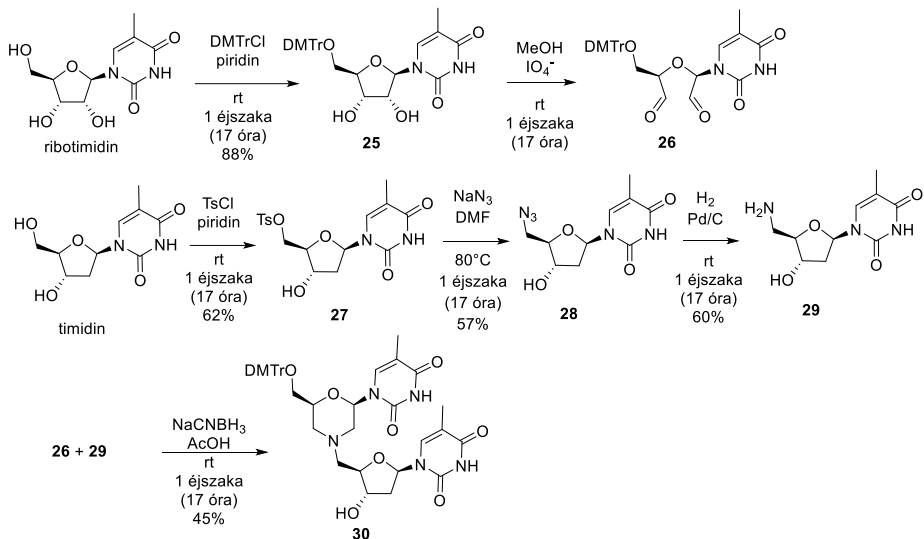
A **2b** és **23** reaktánsokból kiindulva kidolgoztunk egy hatékony, ún. egyfazék módszert a szabad származék előállítására a védett termék izolálása nélkül (3. ábra). A redukív aminálási lépés után a reakcióelegyet bepároltuk, és tisztítás nélkül végeztük el a védőcsoportok eltávolítását. Így a várt **24**-es dimert 51%-os összhozammal izoláltuk.



3. ábra Egyfazék reakció

Előállítottunk egy olyan nukleozil-morfolinó-dinukleotid-származékot (**30**), amely alkalmas DNS-oligonukleotidokba való beépítésre szilárd fázisú automatizált módszerrel. E cél elérése érdekében a tritil védőcsoportot dimetoxitritilre (DMTr), a ribonukleozidot pedig 2'-dezinukleozidra cseréltük (4. ábra). A DMTr-védett **25**-ös nukleozidot **26**-os dialdehiddé oxidáltuk, majd redukív aminálási-ciklizálásnak vetettük alá a timidinből nyert **29**-es 5'-amino-származékkal, ami a **30** dinukleotid célvegyületet eredményezte.

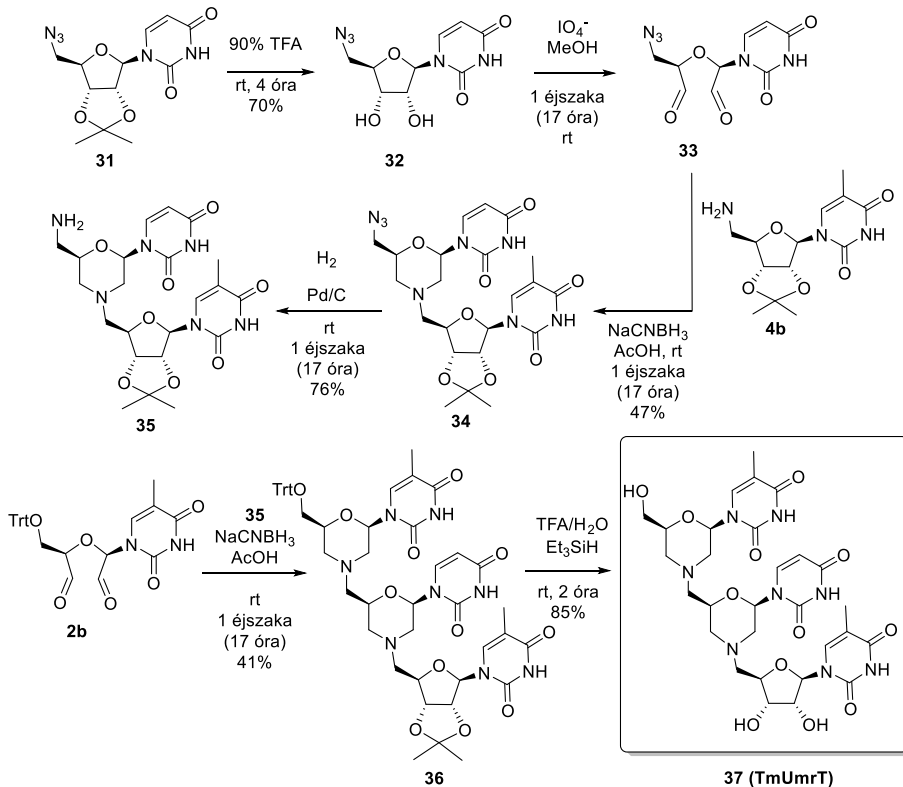
Hudákné Debreczeni Nóra: Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise



4. ábra 2'-Dezoxi dimer szintézise szilárd fázisú oligonukleotid szintézishez

Kiterjesztettük módszerünket nagyobb tagszámú oligomerek szintézisére is. Először a **34**-es dinukleotid-származékot állítottuk elő a **33**-as 5'-azido-dialdehid **4b**-vel végzett kettős redukzív aminálásával (5. ábra). A **34** vegyület azido funkcióját katalitikus hidrogénezéssel aminná alakítottuk. Az így nyert **35**-ös dimer amino építőelem és **2b** dialdehid redukzív aminálási ciklizációs reakciója jó hozammal eredményezte a **36** trinukleotidot. A **36** védőcsoportjainak egy lépéses eltávolításával pedig megkaptuk a szabad **37** (TmUmrT) származékot.

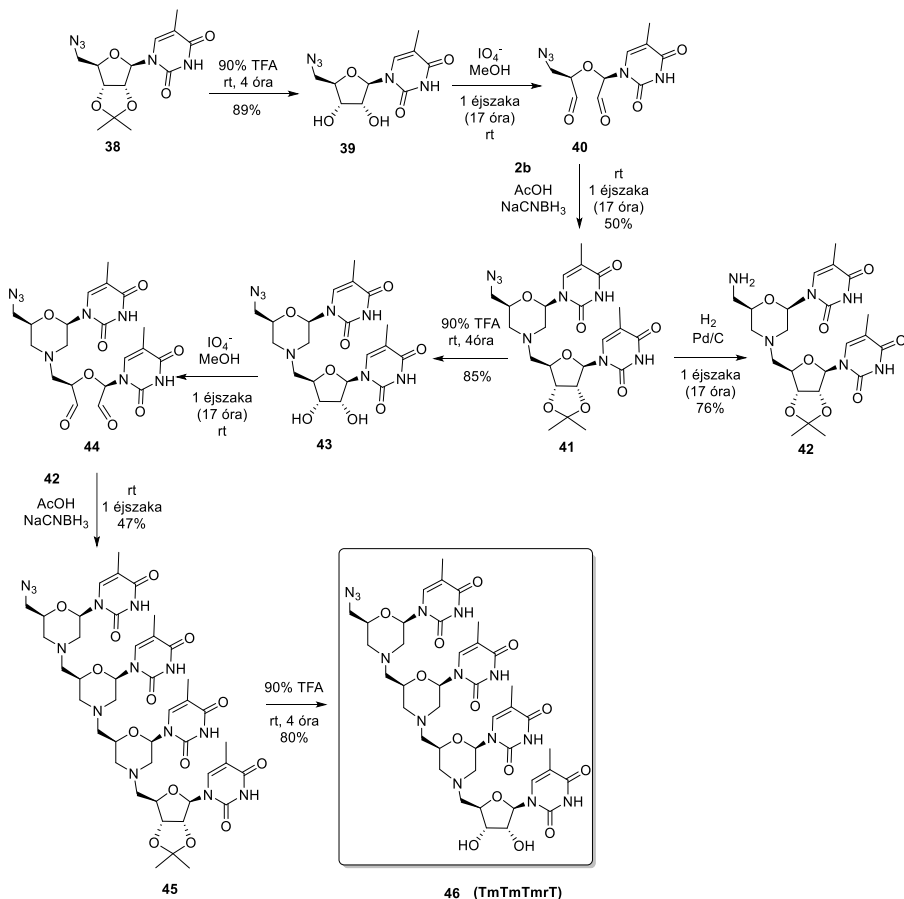
Hudákné Debreczeni Nóra: Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise



5. ábra Morfolinó-nukleozid trimer szintézise

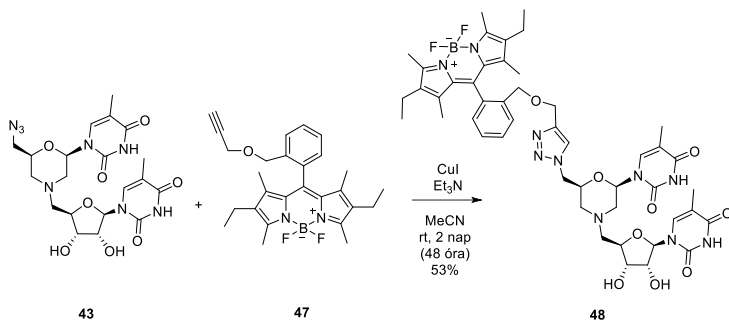
A nagyobb tagszámú oligomerek előállítására szolgáló eljárás hatékonyságának további tanulmányozására sikeresen előállítottunk egy tetramert egy dimer amin (**42**) és egy dimer dialdehid (**44**) redukzív aminociklizálásával (6. ábra).

Hudákné Debreczeni Nóra: Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise



6. ábra 7'-Azido funkcionizált tetramer szintézise

A morfolinó-nukleozid kimérák sejtpenetrációs képességének tanulmányozásához fluoreszcens konjugátumot (48) állítottunk elő a 7'-azido dimer (43) és propargil csoporttal funkcionizált BODIPY (47) Cu(I)-jodid-katalizálta cikloaddíciós reakciójával (7. ábra).



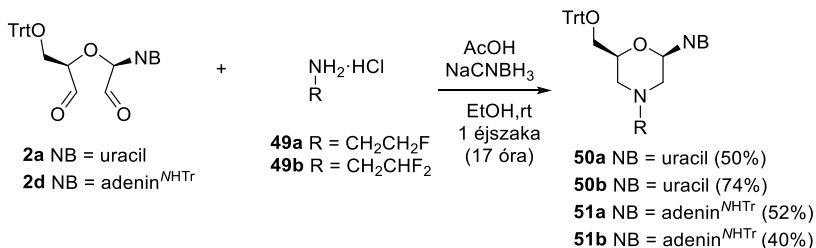
7. ábra 5'-Azido-dimer reakciója funkcionalizált BODIPY-vel

Immortalizált Caco-2 (kolorektális adenokarcinoma) intesztinális epitél sejtvonalon végezett fluoreszcens mikroszkópos vizsgálattal megállapítottuk, hogy a BODIPY-nukleotid dimer konjugátum (48) bejutott a citoplazmába, a sejtmagba viszont nem. A sejtmagok a mikroszkópos képeken kékre vannak festve, a BODIPY konjugátum pedig zöldre festi a citoplazmát.

3.2 *N*-fluoralkil-morfolinók- a nukleozid analógok új típusa

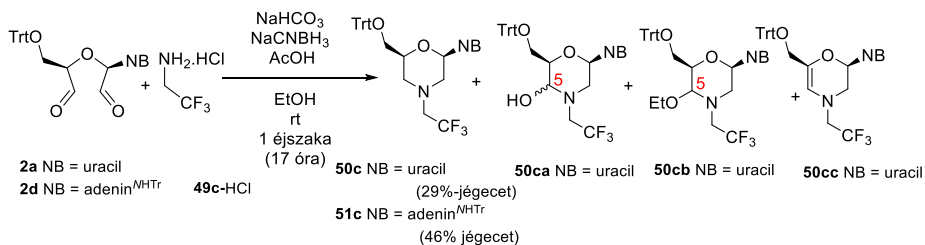
Elsőként állítottunk elő fluortartalmú morfolinó származékokat fluorozott etil-, és propilaminok, valamint nukleozid-dialdehidek reduktív aminálási ciklizációs reakciójában. A szintézisek során 5'-OTrt-uridin- (2a), és 5'-OTrt-NHTrt-adenozin-dialdehideket (2d) reagáltattunk kereskedelmi forgalomban kapható 2-fluoretil- (49a), 2,2-difluoretil- (49b), 2,2,2-trifluoretil- (49c), és 3,3,3-trifluorpropil- (49d) aminokkal. A mono-, és a difluor-etilaminok alkalmazása során közepes és jó hozamokkal mentek végbe a reakciók (8. ábra).

Hudákné Debreczeni Nóra: Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise



8. ábra N-fluoralkil-morfolinók előállítása reduktív aminálási ciklizációs reakcióval

A 2,2,2-trifluoetil-amininnal (**49c**-HCl) végzett reakciók során az irodalmi protokollt alkalmazva a várt termék nem képződött (9. ábra), ellenben etoxi- (**50cb**), és hidroxilcsoportot (**50ca**) tartalmazó, és eliminációs (**50cc**) termékeket izoláltunk.

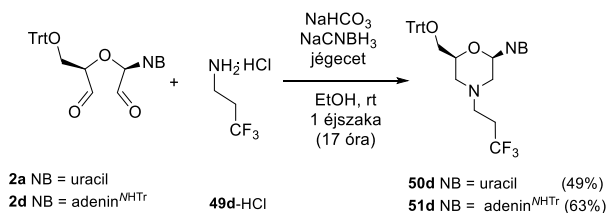


9. ábra Védett dialdehidok és trifluor-etilamin reakciói

Az **50c** előállítása céljából optimalizálási reakciókat hajtottunk végre, NaCNBH₃/jégecet kombinációt alkalmazva 29%-os hozammal izoláltuk **50c**-t, de a legjobb körülménynek a NaCNBH₃/ZnCl₂ kombináció adódott (71%). Adenozin esetében jégecet (2.5 ekv.), és feleslegben alkalmazott redukálószer (NaCNBH₃, 2.0 ekv.) jelenlétében 46%-os hozammal izoláltuk a várt terméket (**51c**) (9. ábra).

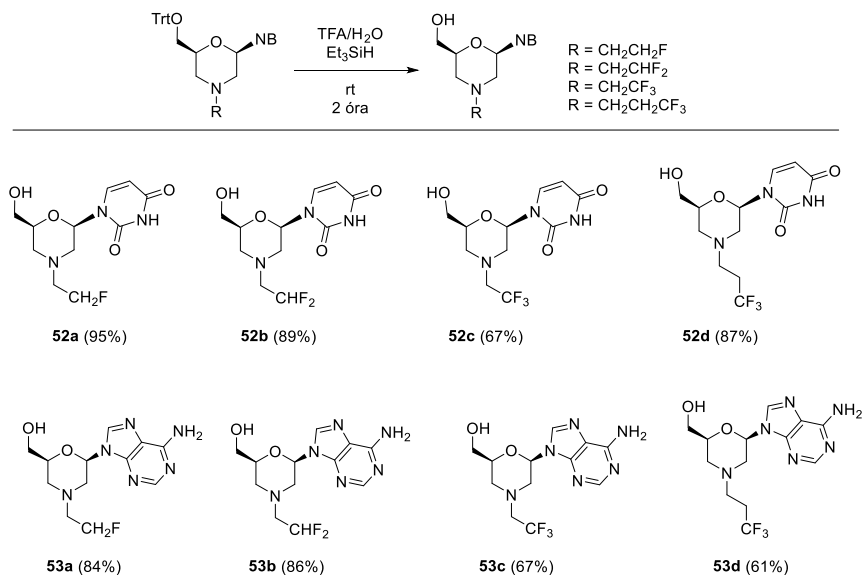
Hudákné Debreczeni Nóra: Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise

A 3,3,3-trifluorpropil-amin (**49d-HCl**) esetében jégecet alkalmazása mellett mindkét dialdehidből jó hozammal izoláltuk a várt termékeket (**50d**, **51d**) (10. ábra).



10. ábra: 3,3,3-Trifluorpropil-amin tartalmú morfolinók szintézise

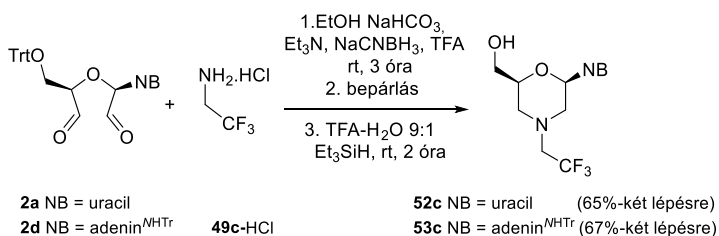
90%-os TFA és Et₃SiH redukálószer alkalmazása mellett kiváló hozammal állítottuk elő a 8 fluoros morfolinót szabad formában (**52a-d**, **53a-d**) (11. ábra).



11. ábra Szabad *N*-fluoralkil-morfolinók szerkezete

Hudákné Debreczeni Nóra: Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise

A nukleozil-morfolínó hibridek szintézise során kidolgozott egyfázék szintézist alkalmaztuk a legrosszabb hozamokat produkáló 2,2,2-trifluor-etilamin-hidroklorid (**49c**-HCl) esetében is mind uridin-, mind pedig adenzin-dialdehidekkel, és így kiváló hozammal nyertük a fluoros morfolínó végtermékeket (12. ábra).



12. ábra Egyfázék szintézisek

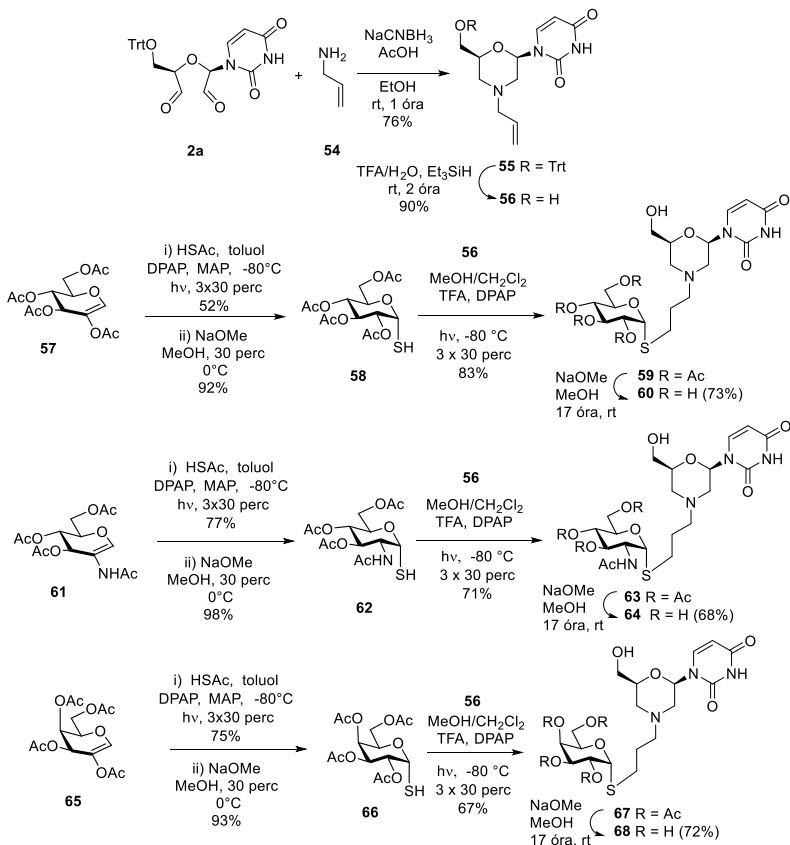
3.3 Potenciális glikoziltranszferáz inhibitorok szintézise tio-click reakciókkal

Potenciális donor-szubsztrát analóg glikoziltranszferáz inhibitorokat állítottunk elő, mely vegyületekben a ribóz gyűrűt morfolínóval, a foszfátészter kötést pedig egy tioéter-linkerrel helyettesítettük, melyben a kén és a szénhidrát rész anomer szénatomja α -glikozidos kötéssel kapcsolódnak egymáshoz, mint a természetes donor-szubsztrátumokban.

A megfelelő α -glikozidos UDP-cukor analógok előállítása érdekében a **58**, **62** és **66** α -glikozil-tiolokat a megfelelő 2-szubsztituált glikálokra történő fotoiniciált HSAc-addícióval, majd szelektív *S*-deacetilezéssel állítottuk elő (13. ábra). Iniciátorként 4-metoxiacetofenon (MAP) és DPAP szinergikus kombinációját alkalmazva a tioecatsav-addíciók jó hozammal mentek végbe.

Hudákné Debreczeni Nóra: Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise

Szelektív *S*-dezacetilezés után a kapott glikozil- α -1-tiolokat tiol-én kapcsolási reakciónak vetettük alá uracil-*N*-allil-morfolinóval (**56**), melyet tritil csoporttal védett uridin-dialdehid (**2a**) és allil-amin (**54**) redukív aminálási reakciójában, majd az azt követő védőcsoport eltávolítással nyertünk. A fotoiniciált tioladdíciós reakciók optimalizált körülmények között (TFA és DPAP jelenlétében, -80 °C-on 3x30 perc besugárzás UV-fénnyel, $\lambda_{\text{max}} = 365$ nm) a várt morfolinó-tiocukor konjugátumokat (**59**, **63** és **67**) eredményezték. A Zemplén-féle dezacetilezés után jó összhozammal kaptuk a **60**-os, **64**-as és **68**-es új UDP-cukor analógokat.

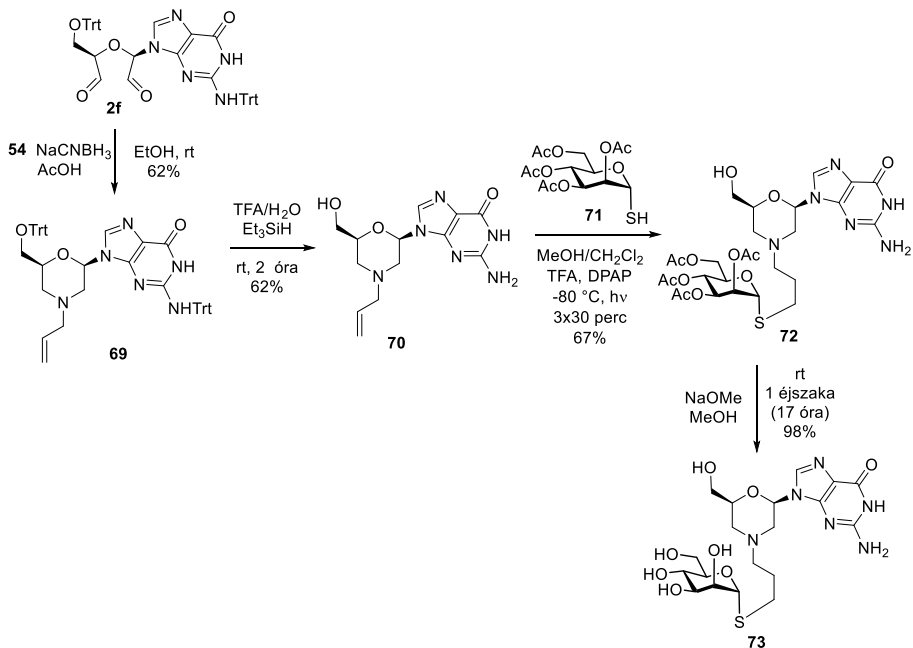


13. ábra UDP-cukor analógok szintézise

Az utóbbi tiol-én módszert kiterjesztettük guanozin-difoszfát-mannóz és citozin-monofoszfát szíalsav morfolingyűrűs mimetikumainak szintézisére. A korábban kialakított szintetikus utat követve az *N*-alil-guanin-morfolinót (**70**) a **2f** guanozin-szekodialdehidből két lépésben állítottuk elő, beleértve a kettős redukív aminálást allil-aminnal (**54**) és a kapott **69**-es detritilezését. A **70**-es származékra történő tioladdíció hatékonyan végbement az α -1-tiomannóz

Hudákné Debreczeni Nóra: Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise

származékkal (**71**) a **72**-es guanin-morfolinó-tiomannozid konjugátumot eredményezve 67%-os kitermeléssel, amelyből Zemplén körülmények között végrehajtott dezacetilezéssel állítottuk elő a szabad GDP-mannóz analógot (**73**) (14. ábra).

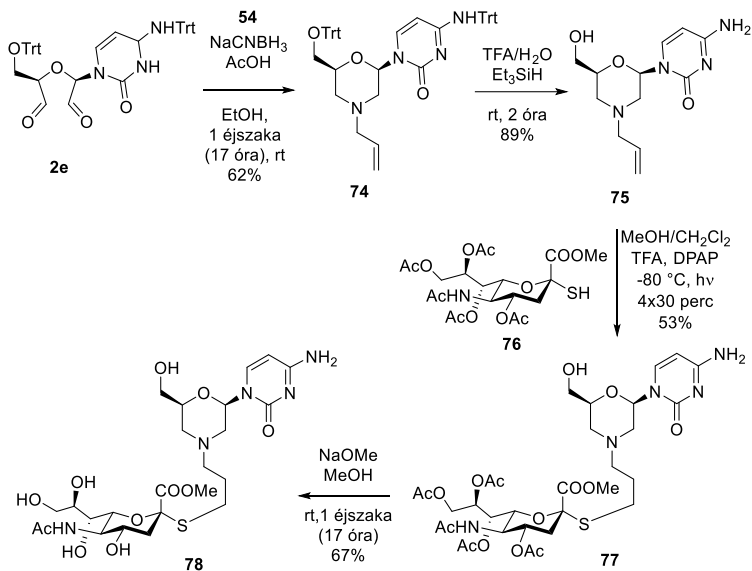


14. ábra GDP-cukor analóg szintézise

A CMP-sziálsav mimetikum szintéziséhez a megfelelő citozin-*N*-allil-morfolinót (**75**) állítottuk elő a citidinből származtatott dialdehidből (**2e**) és az **54**-es allil-aminból. A tioladdíciós lépésben a **75**-öt a **76**-os α -2-tiosziálsavval reagáltattuk $-80\text{ }^\circ\text{C}$ -on, UV-besugárzással, hogy a várt morfolinó-típusú tiosziazolidot (**77**) állítsuk elő, melyből Zemplén körülmények közötti

Hudákné Debreczeni Nóra: Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise

deacetilezést követően a szabad CMP-sziálsav analógot (**78**) kaptuk meg (15. ábra).



15. ábra CMP-cukor analóg szintézise

4. Az eredmények hasznosíthatósága

- Az általunk előállított nukleozid-kimérákat a jövőben RNS, illetve DNS oligomerbe kívánjuk beépíteni, és vizsgálni a hibridizációs képességeiket a komplementer szálakkal.
- Az irodalomban közölt nukleozid analógoknak igazoltan lehet vírus-, parazita-, illetve tumorellenes hatásuk, ezért a jövőben az általunk előállított fluoros morfolinók antivirális, malária ellenes, valamint citotoxikus hatását kívánjuk megvizsgálni.
- Az eddig előállított potenciális GT inhibitorok körét bővíteni szeretnénk, továbbá együttműködés keretében vizsgálni szeretnénk glikozidáz-gátló hatásukat Leloir glikozil-transzferázok ellen.

5. Publikációk jegyzéke

5.1 Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **N. Debreczeni**, M. Bege, M. Herczeg, I. Bereczki, Gy. Batta, P. Herczegh, A. Borbás; *Tightly linked morpholino-nucleoside chimeras: new, compact cationic oligonucleotide analogues*, Org. Biomol Chem. **2021** (19) 8711-8721. IF: 3.89
2. **N. Debreczeni**, M. Bege, A. Borbás; *Synthesis of Potential Glycosyl Transferase Inhibitors by Thio-Click Reactions*, Eur. J. Org. Chem. **2021** (48) 6743-6747. IF: 3.261

5.2 Egyéb közlemények

1. V. Kelemen, M. Bege, D. Eszenyi, **N. Debreczeni**, A. Bényei, T. Stürzer, P. Herczegh, A. Borbás; *Stereoselective Thioconjugation by Photoinduced Thiol-ene Coupling Reactions of Hexo- and Pentopyranosyl D- and L-Glycals at Low Temperature-Reactivity and Stereoselectivity Study*, Chem. Eur. J. **2019** (25) 14555-14571. IF: 4.857
2. M. Csávás, D. Eszenyi, E. Mező, L. Lázár, **N. Debreczeni**, M. Tóth, L. Somsák, A. Borbás; *Stereoselective Synthesis of Carbon-Sulfur-Bridged Glycomimetics by Photoinitiated Thiol-Ene Coupling Reactions*; Int. J. Mol. Sci. **2020** (21), 573-600. IF: 5.923
3. J. József, **N. Debreczeni**, D. Eszenyi, A. Borbás, L. Juhász, L. Somsák; *Synthesis and photoinitiated thiol-ene reactions of exo-mannals - a new route to C-β-D-mannosyl derivatives*; RSC Adv. **2020** (57) 34825-34836. IF: 3.361

Hudákné Debreczeni Nóra: Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise

4. S. T. Le, D. Páll, E. Róth, T. Tran, **N. Debreczeni**, M. Bege, I. Bereczki, E. Ostorházi, M. Milánkovits, P. Herczegh, A. Borbás, M. Csávás; *The Very First Modification of Pleuromutilin and Lefamulin by Photoinitiated Radical Addition Reactions-Synthesis and Antibacterial Studies*, *Pharmaceutics* **2021** (13) 2028-2049. IF: 6.525

5.3 Poszterek

1. **N. Debreczeni**, A. Borbás; *Synthesis of nucleoside conjugates by photoinduced thio-click reactions*, 1st International Conference on Integrative Chemistry, Biology and Translational Medicine, 25-26 February **2019**, New Delhi, India
2. József J., **Debreczeni N.**, Eszenyi D., Juhász L., Borbás A., Somsák L.; *Exo-mannálok fotoiniciált tiol-én reakciója*; I. Fialat Kémikusok Fóruma Szimpózium, **2019** 04. 3-5. Debrecen, Magyarország
3. **Debreczeni N.**, Bege M., Buzás L., Herczegh P., Borbás A.; *Ikernukleozidok és nukleozid-dipeptidek szintézise*, MKE Vegyészkonferencia, **2019**. 06. 24-26. Eger, Magyarország
4. József J., **Debreczeni N.**, Eszenyi D., Juhász L., Borbás A., Somsák L.; *Exo-mannál származékok szintézise és fényiniciált tioladdícióinak vizsgálata*, MKE Vegyészkonferencia, **2019**. 06. 24-26. Eger, Magyarország
5. L. Juhász, J. József, **N. Debreczeni**, D. Eszenyi, A. Borbás, L. Somsák; *Synthesis and photoinitiated thiol-ene reaction of exo-mannal derivatives*. 20th EUROCARB, 30 June-04 July, **2019**, Leiden, Netherlands

Hudákné Debreczeni Nóra: Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise

6. M. Bege, **N. Debreczeni**, P. Herczegh, A. Borbás; *Synthesis of twin-nucleosides*, Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XVI, 23-25 April, **2020**, Debrecen, Hungary

5.4 Előadások

1. **Debreczeni N.**, Borbás A.; *Glükozil- és N-acetil-glükózaminil- transzferáz inhibitorok szintézise tioladdíciós reakcióval*, XLI. Kémiai Előadói Napok, **2018**. 10. 15-17. Szeged, Magyarország
2. **Debreczeni N.**, Bege M., Buzás L., Herczegh P., Borbás A.; *Új típusú nukleozid-dimer vegyületek előállítása biológiai hatásvizsgálatokhoz*, I. Fiatal Kémikusok Fóruma Szimpózium, **2019**. 04. 03-05. Debrecen, Magyarország
3. **N. Debreczeni**, M. Bege, L. Buzás, P. Herczegh, A. Borbás; *Synthesis of New Types of Nucleoside Dimer Compounds*, International Workshop on Chemistry and Chemical Biology of Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics, 22-24 May, **2019** Mátrafüred, Hungary
4. J. József, **N. Debreczeni**, D. Eszenyi, L. Juhász, A. Borbás, L. Somsák; *Exo-mannal Derivatives as Substrates of Thiol-ene Reactions*, International Workshop on Chemistry and Chemical Biology of Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics, 22-24 May, **2019** Mátrafüred, Hungary
5. V. Kelemen, M. Bege, D. Eszenyi, **N. Debreczeni**, A. Bényei, P. Herczegh, A. Borbás; *Photoinduced Thiol-ene Coupling reactions of Hexo- and Pentopyranosyl D- and L-Glycals at Low Temperature*,

Hudákné Debreczeni Nóra: Morfolingyűrűs nukleozid analógok szintézise

International Workshop on Chemistry and Chemical Biology of Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics, 22-24 May, **2019** Mátrafüred, Hungary

6. L. Juhász, J. József, **N. Debreczeni**, D. Eszenyi, A. Borbás, L. Somsák; *Synthesis and photoinitiated thiol-ene reaction of exo-mannal derivatives*. 20th EUROCARB, 30 June-04 July, **2019**, Leiden, Netherlands
7. Kelemen V., Bege M., Eszenyi D., **Debreczeni N.**, Herczegh P., Borbás A.; *Fotoiniciált tiol-én addíciós reakciók telítetlen mono- és diszacharidokon*, XLII. Kémiai Előadói Napok, **2019**.10.28-30. Szeged, Magyarország
8. M. Bege, **N. Debreczeni**, P. Herczegh, A. Borbás; *Synthesis of twin-nucleosides*; Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XVI; 23-25 April, **2020** Debrecen, Hungary
9. **N. Debreczeni**, A. Borbás; *Synthesis of arylalkylamine-nucleoside conjugates by double reductive amination cyclisation reactions*; UD in house selection for the 3 Minute Thesis competition at the Neuroinnovation Summit. 12 May, **2021**, Debrecen, Hungary
10. **Debreczeni N.**, Bege M., Bereczki I., Herczeg M., Batta Gy., Herczegh P., Borbás A.; *Kationos kiméra oligonukleotidok szintézise*, MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikukémiai Munkabizottság és szakmai előadónap, **2021**.06.14. Debrecen, Magyarország



Nyilvántartási szám: DEENK/380/2022.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Hudákné Debreczeni Nóra
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10067947

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idégen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

- 1. Debreczeni, N.,** Bege, M., Borbás, A.: Synthesis of Potential Glycosyl Transferase Inhibitors by Thio-Click Reactions.
Eur. J. Org. Chem. 2021 (48), 6743-6747, 2021. ISSN: 1434-193X.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.202101220>
IF: 3.261
- 2. Debreczeni, N.,** Bege, M., Herczeg, M., Bereczki, I., Batta, G., Herczegh, P., Borbás, A.: Tightly linked morpholino-nucleoside chimeras: new, compact cationic oligonucleotide analogues.
Org. Biomol. Chem. 19, 8711-8721, 2021. ISSN: 1477-0520.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D1OB01174J>
IF: 3.89

További közlemények

Idégen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (4)

- 3. Le Thai, S., Páll, D., Róth, E., Tran, T., Debreczeni, N.,** Bege, M., Bereczki, I., Ostorházi, E., Milánkovits, M., Herczegh, P., Borbás, A., Csávás, M.: The Very First Modification of Pleuromutilin and Lefamulin by Photoinitiated Radical Addition Reactions: synthesis and Antibacterial Studies.
Pharmaceutics. 13 (12), 1-21, 2021. EISSN: 1999-4923.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13122028>
IF: 6.525
- 4. Csávás, M., Eszenyi, D., Mező, E., Lázár, L., Debreczeni, N.,** Tóth, M., Somsák, L., Borbás, A.: Stereoselective Synthesis of Carbon-Sulfur-Bridged Glycomimetics by Photoinitiated Thiol-Ene Coupling Reactions.
Int. J. Mol. Sci. 21 (2), 1-27, 2020. ISSN: 1661-6596.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21020573>
IF: 5.923





**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400

Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

5. József, J., **Debreczeni, N.**, Eszenyi, D., Borbás, A., Juhász, L., Somsák, L.: Synthesis and photoinitiated thiol-ene reactions of exo-mannals - a new route to C- β -d-mannosyl derivatives.
RSC Adv. 10 (57), 34825-34836, 2020. ISSN: 2046-2069.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D0RA07115C>
IF: 3.361
6. Kelemen, V., Bege, M., Eszenyi, D., **Debreczeni, N.**, Béneyi, A., Stürzer, T., Herczegh, P., Borbás, A.: Stereoselective Thioconjugation by Photoinduced Thiol-ene Coupling Reactions of Hexo- and Pentopyranosyl D- and L-Glycals at Low-Temperature: Reactivity and Stereoselectivity Study.
Chem.-Eur. J. 25 (64), 14555-14571, 2019. ISSN: 0947-6539.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201903095>
IF: 4.857

Magyar nyelvű absztrakt kiadványok (1)

7. **Debreczeni, N.**, Bege, M., Buzás, L., Herczegh, P., Borbás, A.: Új típusú nukleozid-dimer vegyületek előállítása biológiai hatásvizsgálatokhoz.
In: I. FKF Szimpózium : Fialat Kémikusok Fóruma : Konferencia Kiadvány - Debrecen, 2019. április 3-5.. Szerk.: Ádám Anna Adél, Ziegenheim Szilveszter, Fialat kémikusok Fóruma, Debrecen, 82-87, 2019. ISBN: 9786156018007

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 27,817

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 7,151

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománytermetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2022.08.08.

