

1949

# Természetes és szintetikus heterociklusok kiroptikai, NMR és mechanizmus vizsgálata

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

**Kovács Tibor** 

Témavezető: **dr. Mándi Attila**, egyetemi adjunktus Konzulens: **dr. Kurtán Tibor**, egyetemi tanár

DEBRECENI EGYETEM Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács Kémia Tudományok Doktori Iskola Debrecen, 2023 Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács Kémiai Tudományok Doktori Iskola "Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája" (K/5) programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi/műszaki doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából. Nyilatkozom arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.

Debrecen, 2024. ....

a jelölt aláírása

.....

Tanúsítom, hogy Kovács Tibor doktorjelölt 2018 – 2022 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/5 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét. Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2024. ....

.....

a témavezető aláírása

# Természetes és szintetikus heterociklusok kiroptikai, NMR és mechanizmus vizsgálata

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

Írta: Kovács Tibor okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai tudományok doktori iskolája (K/5 programja) keretében

Témavezető: Dr. Mándi Attila

Az értekezés bírálói:

Dr	
Dr	

A bírálóbizottság:

Dr	
Dr	
Dr	
Dr	
Dr	
	Dr Dr Dr Dr Dr

Az értekezés védésének időpontja: 2024. .....

# Tartalomjegyzék

Т	artalomjegyzék	3
R	övidítések jegyzéke	5
1	. Bevezetés	6
2	. Elméleti bevezető	8
	2.1.Kiroptikai spektroszkópia	8
	2.2. Abszolút konfiguráció meghatározás ECD spektroszkópiával	9
	2.3. Abszolút konfiguráció meghatározás VCD spektroszkópiával	.14
	2.4. Molekulák konformációs analízise	.15
	2.4.1. Véletlenen alapuló konformációs keresési módszerek	.16
	2.4.2. Molekuladinamika alapú konformációs keresések	17
	2.5. Nyers molekuladinamikai trajektorián alapuló ECD számítások	.19
	2.6. ECD számítások sTDA módszerrel	20
	2.7. Molekulák NMR paramétereinek számítása	20
	2.7.1. Molekulák kémiai eltolódás számítása	20
	2.7.2. Számolt és mért NMR eltolódások statisztikai értékelése	21
	2.7.3. NMR csatolási számítások	23
	2.8. Reakciómechanizmusok számítása	23
	2.9. A használt elméleti kémiai módszerek	25
3	. Vizsgált anyagok irodalmi előzményei	28
	3.1.Idegsejtvédő izokromán-2 <i>H</i> -kromén konjugátumok	28
	3.2. Glikopeptid antibiotikum származékok	32
	3.4. Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reakciók és lehetséges termékeik	39
4	. A számítások eredményei, értékelésük és következtetések	41
	4.1. Idegsejtvédő izokromán-2 <i>H</i> -kromén konjugátumok sztereokémiai vizsgálata	.41
	4.1.1.ECD és VCD mérések és értékelésük	41

4.1.2. Konformációs analízis70	0
4.1.3. Spektrumszámítások72	2
4.2. Glikopeptid antibiotimukok aglikonjainak molekuladinamikai és sTDA	
vizsgálata88	8
4.2.1. Molekuladinamikai vizsgálatok88	8
4.2.2. sTDA számítások88	8
4.3. Lobatolid H szerkezet-meghatározása és NMR eltolódás paraméterek fejlesztése	
exometilén származékokra9	1
4.3.1. Meglévő funkcionál párok tesztelése volenolra (10), $8\beta$ -	
izovaleroiloxireinosin-re (21) és lobatolid H-ra (22)	1
4.3.2. NMR korrekciós paraméter fejlesztés90	6
4.3.3. A fejlesztett paraméterek validálása10	1
4.4. Reakciómechanizmusok vizsgálata104	4
4.4.1. 2 <i>H</i> -kromén származék [2+2] cikloaddíciós reakciójának vizsgálata104	4
4.4.2. Domino Knoevenagel hetero-Diels-Alder reakció vizsgálata107	7
5. Kísérleti rész11	1
5.1. Általános kísérleti rész11	1
5.2. Idegsejtvédő izokromán-2H-kromén konjugátumok sztereokémiai vizsgálata .11	1
5.3. Glikopeptid antibiotimukok aglikonjainak molekuladinamikai és sTDA	
vizsgálata11	1
5.4. Lobatolid H szerkezet-meghatározása és NMR eltolódás paraméterek fejlesztése	
exometilén származékokra112	2
5.5. Reakciómechanizmusok vizsgálata112	2
6. Összegzés11	3
7. Summary11:	5
8. Köszönetnyilvánítás11	7
9. Irodalomjegyzék11	8

# Rövidítések jegyzéke

AC	abszolút konfiguráció		
BH&HLYP	Becke és Lee–Yang–Parr kicserélődési funkcionál		
B3LYP	Becke 3 paraméteres Lee–Yang–Parr funkcionálja		
B97D	Grimme Becke 1997-es funkcionáljából fejlesztett diszperziós		
korrekciót tartaln	nazó funkcionálja		
CAM-B3LYP	Coulomb csillapított B3LYP		
CBS	teljes bázis szett módszer (Complete Basis Set)		
CMAE	korrigált átlagos négyzetes eltérés		
DFT	sűrűség-funkcionál elmélet		
ECD	elektronikus cirkuláris dikroizmus		
FDCD	fluoreszcens detektált cirkuláris dikroizmus		
GAFF	általánosított Amber erőtér (Generalized Amber Force Field)		
GIAO	méret független atompálya módszer		
M06-2X	Minnesota '06 funkcionál, 2-szeres nem-lokális kicserélődési		
funkcionállal			
MAE	átlagos négyzetes eltérés		
MMFF	Merck molekuláris erőtér (Merck Molecular Force Field)		
mPW1PW91	módosított Perdew-Wang kicserélési funkcionál, Perdew/Wang 91		
korrelációs funkcionállal			
NMR	mágneses magrezonancia		
OR	optikai rotáció		
ORD	optikai rotációs diszperzió		
PBE0	Perdew–Burke–Ernzerhof funkcionálja		
PEM	fotoelasztikus modulátor		
ROA	Raman optikai aktivitás spektroszkópia		
sTDA	egyszerűsített Tamm–Dancoff közelítés		
TDDFT	időfüggő sűrűség funkcionál elmélet		
TS	átmeneti állapot		
VCD	vibrációs cirkuláris dikroizmus		

## 1. Bevezetés

A természetben számtalan királis molekulával találkozhatunk. Az elsődleges metabolitok közül a fehérjék és a szénhidrátok is királis vegyületek, a fehérjék monomer egységei közül pedig a glicint kivéve szintén valamennyi királis molekula. A primer metabolitok mellett a szekunder metabolitok között is számos királis vegyület található, melyek jelentős része az élő szervezetekben enantiomertiszta formában képződik.<sup>1,2,3</sup>

A természetes vegyületek mellett szintetikusan is egyre több királis, optikailag aktív vegyületet állítanak elő és használnak, elsősorban a gyógyszeriparban.<sup>4</sup> A királis gyógyszerhatóanyagok vizsgálatának fontosságára a Contergan botrány világított rá. A thalidomid (Contergan) egy olyan királis hatóanyag, melynek egyik enantiomere analgetikus, míg a másik teratogén hatású, ezen felül a vegyület fiziológiás körülmények között racemizálódik.<sup>5</sup> Ez a probléma hívta fel először az FDA, majd az egész világ figyelmét és vezetett el oda, hogy ma már az új királis gyógyszermolekulák esetén mindkét enantiomert és a racemizáció lehetőségét is vizsgálni kell.

A királis vegyületek vizsgálatára a röntgendiffrakciós módszerek mellett spektroszkópiai módszerek, valamint a bioszintézis és szintetikus reakciók mechanizmusának vizsgálta nyújt lehetőséget. Abszolút módszerként a kiroptikai spektroszkópiai módszerek, többek között az ECD vagy VCD spektroszkópia, valamint az optikai forgatásmérésén alapuló módszerek emelendők ki. Dolgozatomban spektroszkópiai paraméterek és reakciómechanizmusok *in silico* számításaival foglalkoztam a következő négy nagy témakör alapján. Értekezésem első részében szintetikus vegyületek klasszikus megközelítéssel történő ECD és VCD spektrum számításait mutatom be, a második részben molekuladinamika alapú ECD számítások módszerfejlesztéséről írok, a harmadik részben nagyrészt optikailag aktív, exometilén molekularészt tartalmazó molekulák NMR számításainak funkcionál függését vizsgáltam, és új funkcionálpárokhoz fejlesztettem skálázási paramétereket, a negyedik részben pedig sztereoszelektív intramolekuláris Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reakciók mechanizmusának vizsgálatával foglalkoztam.

Az első téma választása igen kézenfekvő volt, ugyanis kutatócsoportunkban

elsősorban potenciálisan farmakológiailag aktív vegyületek sztereoszelektív szintézisével és szerkezetvizsgálatával foglalkozunk. Az abszolút és relatív konfiguráció meghatározására ECD, VCD, OR és NMR méréseket és számolásokat használunk.

Az ECD spektrumok számításai során esetenként problémaként merül fel, hogy a számolt spektrumok nem megfelelően reprodukálják a mért spektrumokat, ezért az egyezés javításának érdekében egy új oldószeres molekuladinamikán alapuló megközelítést teszteltünk nagyobb rendszereken.

Szegedi kooperációs partnereink több természetes származékot is izoláltak, melyek sztereokémiáját NMR és ECD mérésekkel és számításokkal vizsgáltuk. Az exometilén molekularészt tartalmazó vegyületek NMR számításainál az exometilén csoport körüli szenek kémiai eltolódásait nem sikerült megfelelően reprodukálni, ezért az egyezések javítása érdekében 80 funkcionál párt próbáltunk ki, elsősorban a <sup>13</sup>C kémiai eltolódások egyezésének javítása érdekében. Továbbá új funkcionálpárok fejlesztését is elvégeztük.

A kutatócsoportunkban előállított vegyületeknek nemcsak a sztereokémiáját, hanem képződésük reakciómechanizmusát is vizsgáltuk, melynek segítségével hasonló, a későbbiekben végrehajtani tervezett reakciók sztereokémiai és energetikai lefolyására vonatkozó információt is szeretnénk nyerni.

# 2. Elméleti bevezető

### 2.1. Kiroptikai spektroszkópia

A kiroptikai módszerek közül elsőként az optikai forgatást fedezték fel a XIX. század elején, ami a század második felétől terjedt el szélesebb körben.<sup>6</sup> Először főleg a nátrium D vonalán mértek optikai forgatást, mivel ezen a hullámhosszon a legtöbb szerves vegyületnek nincs elnyelése, valamint ez egy karakterisztikus és könnyen előállítható elektromágneses hullám. Bár a nátrium D vonalán történő mérés jól alkalmazható nagy forgatású anyagok esetén, a kisebb fajlagos forgatással rendelkező anyagok esetében célszerűbb, ha a forgatást több hullámhosszon is lemérjük (pl. ORD). A CD (cirkuláris dikroizmus) spektroszkópia története szintén a XIX. században kezdődött, azonban csak a XX. század közepétől nyerte el méltó helyét az abszolút konfiguráció meghatározására gyakran alkalmazott módszerek között.<sup>6</sup> Az ECD (elektronikus cirkuláris dikroizmus) spektroszkópia során UV-látható tartományba eső elektromágneses sugárzással elektronátmeneteket, míg VCD (vibrációs cirkuláris dikroizmus) spektroszkópia során infravörös tartományú elektromágneses hullámokkal rezgési átmeneteket gerjesztünk. Lehetőség van a CD spektrum fluoreszcens detektálására is, ilyenkor FDCD (fluoreszcens detektált cirkuláris dikroizmus) spektroszkópiáról beszélünk. A Raman spektroszkópiának szintén létezik királis változata, ezt Raman optikai aktivitás (ROA) spektroszkópiának nevezzük.

Ha optikailag aktív (királis, nem racém) anyagra vagy oldatára síkban polarizált fényt bocsátunk, akkor ez a fény polarizációs síkját elforgatja, vagy elliptikusan polarizálttá teszi. Ezeknek a jelenségeknek a hátterében a cirkuláris kettőstörés és a cirkuláris dikroizmus áll. A cirkuláris kettőstörést a fény anyagban történő lassulása okozza, ez a jelenség az alapja az optikai rotációnak, míg a cirkuláris dikroizmus a fény anyagban történő abszorpciója miatt jelentkezik, a jelenség a cirkulárisan polarizált fény elliptikusan polarizálttá válásáért felel.

A síkban polarizált fény felbontható két azonos amplitúdójú, cirkulárisan balra, illetve jobbra polarizált fény összegére. Az optikailag aktív anyagok a síkban polarizált fény egyik komponensét nagyobb mértékben nyelik el, mint a másikat, így a síkban

polarizált fény elliptikusan polarizálttá válik. Ezt a jelenséget használja ki a CD spektroszkópia.<sup>7,8,9</sup>

A cirkuláris dikroizmus spektroszkópia során a jobbra- és a balra cirkulárisan polarizált fénykomponens abszorbancia különbségét mérjük, majd ezt az optikai úthossz és a koncentráció segítségével abszorpciós együttható különbségre ( $\Delta \epsilon$ ) alakítjuk át. A  $\Delta \epsilon$ -t a hullámhossz függvényében ábrázolva kapjuk az ECD spektrumot.

Az ECD és a VCD spektroszkópiát gyakran használják egymás megerősítésére, de egymást kiegészítő használatukra is találhatunk példát.<sup>10</sup>

#### 2.2. Abszolút konfiguráció meghatározás ECD spektroszkópiával

ECD spektroszkópiával az abszolút konfiguráció meghatározása többféleképpen történhet.<sup>11</sup> Lehetőség van félempirikus szabályok alkalmazására, exciton csatolt ECD módszer használatára, alkalmazhatunk kémiai korrelációt (hasonló vegyülethez történő hasonlítás), és lehetőségünk van a spektrumok kvantumkémiai úton történő számítására is.

A XX. század közepe óta nagyszámú vegyület spektrumát mérték le és gyűjtötték össze, ami lehetőséget nyújtott különböző szabályszerűségek felfedezésére, úgy mint a Cotton-effektusára vonatkozó szabály <sup>12</sup> vagy benzol a szubsztituált benzolszármazékokra kidolgozott szabályok.<sup>13</sup> A szektorszabályok azon alapulnak, hogy az akirális kromofort körülvevő teret szimmetria és csomósíkok vagy csomófelületek által szektorokra osztjuk. Ezek csoportok a perturbáló elhelyezkedésüktől függően befolyásolják a Cotton-effektus (CE) előjelét.

A Cotton-effektus definíciója a következő: Az ORD görbék monoton változása az anyag UV-látható abszorpciós sávjának közelében anomáliát mutat; egy pozitív és negatív sáv jelenik meg, míg a  $[\Phi] = 0$  pont közel egybeesik az UV spektrum  $\varepsilon$  max értékével, feltéve, ha az UV maximum nem több egymással átfedő UV átmenet eredménye. Az anomáliát Cotton effektusnak nevezzük.

A Cotton-effektus előjele alapján a következő fontosabb szabályokat állapították meg:

Oktáns szabálynak<sup>14</sup> nevezzük az α-haloketon szabály<sup>15</sup> kiterjesztését egyéb szubsztituenseket tartalmazó telített gyűrűs ketonokra. A szabály elméleti

megfontolásokon nyugszik, de empirikus jellegű. Ha balsodrású koordinátarendszerben úgy ábrázoljuk a keto-csoportot, hogy a koordinátarendszer origója a C=O kettőskötés felezési pontjában van, majd a teret három síkkal nyolc részre (oktánsra) osztjuk úgy, hogy az x,z sík a cikloalkanon gyűrű és a keto-csoport szimmetriasíkja, az y,z sík pedig a  $\pi$  és  $\pi$ \* pályák csomósíkja, a harmadik sík pedig a  $\pi$ \* pálya csomósíkja, akkor a CE előjele a szektorokban az 1. ábra szerint változik. A szabály alól azonban vannak kivételek, például a fluor nem követi az oktáns szabályt vagyis antioktáns viselkedést mutat.



1. ábra: A Cotton effektus (CE) előjele az oktáns szabály esetén a hátsó (1) és az első (2) oktánsokban

További lehetőséget nyújtanak az abszolút konfiguráció és konformáció asszignálására a helicitási szabályok. A szabályokat inherensen királis kromoforokra dolgozták ki. Léteznek ilyen szabályok pl. enonok, diének, diszulfidok és helicének kiroptikai sajátságainak értelmezésére.

Az ECD spektrum bizonyos karakterisztikus részei a helicitástól függnek. A molekulák helicitása az alapvázhoz kapcsolódó ligandumok térállásától, vagyis az abszolút konfigurációtól és konformációtól is függ, ezért a Cotton-effektus előjeléből az abszolút konfigurációra és konformációra is következtetések vonhatók le.

A félempirikus szabályok mellett a kémiai korreláció<sup>16</sup> is használható az abszolút konfiguráció meghatározására. Ennek alapja, hogy homokirális, kémiailag hasonló vegyületek valószínűleg hasonló ECD spektrumokat adnak. Tehát egy ismert sztereokémiájú vegyület és egy hozzá kémiailag hasonló, ismeretlen sztereokémiájú vegyület spektrumának összehasonlításával következtetéseket vonhatunk le az új vegyület sztereokémiájára.

A fenti módszerek mellett az ECD spektrumok elméleti számítása is lehetőséget nyújt az abszolút konfiguráció meghatározására. Az ECD spektrumok számításának elméleti alapjai a következők. <sup>17</sup> A síkban polarizált fény polarizációs síkja elforgatásának mértéke arányos a beeső fény mágneses összetevője által indukált elektromos nyomatékkal ( $\beta_e$ ). Ez az érték megegyezik a mágneses összetevő által indukált mágneses nyomatékkal ( $\beta_m$ ), vagyis  $\beta_e = \beta_m = \beta$ .  $\beta$  nagyszámú, a térben véletlenszerűen elhelyezkedő molekula esetén az alábbi egyenlettel számolható:

$$\beta = \frac{2c}{3} \sum_{m \neq n} \frac{\widetilde{R}_{mn}}{\nu_{mn}^2 - \nu^2}, \quad (1)$$

az egyenletben: c a fénysebesség,  $v_{mn}$  az m-edik és n-edik elektronállapot közötti frekvencia, v a beeső fény frekvenciája,  $\tilde{R}_{mn}$  a rotátorerősség, ami a következőképpen számítható:

$$\widetilde{\mathbf{R}}_{\mathrm{mn}} = \mathrm{Im}(\mathbf{R}_{\mathrm{mn}}\mathbf{M}_{\mathrm{mn}}), \quad (2)$$

melyben Im azt jelöli, hogy az utána álló rész képzetes részét kell venni,  $\mathbf{R}_{mn}$  az elektromos átmeneti dipólusnyomaték,  $\mathbf{M}_{mn}$  az elektronok pályanyomatékától származó mágneses nyomaték operátora.  $\mathbf{M}_{mn}$  a következőképpen számlható:

$$\mathbf{M}_{\mathrm{mn}} = \int_0^\infty \Psi_{\mathrm{m}}^* \boldsymbol{M} \Psi_{\mathrm{n}} \mathrm{dv}. \quad (3)$$

 $\widetilde{R}_{mn}$  pedig az (5) alapján így számítható:

A rotátorerősség kvantumkémiai meghatározása a következőképpen történik. R<sub>mn</sub> az elektromos átmeneti dipólusnyomaték. A mágneses dipólusnyomaték operátor a Born–Oppenheimer közelítés segítségével a következő:

$$M = \beta_e L, \quad (4)$$

ahol  $\beta_e$  a Bohr-magneton, L a pálya impulzusnyomaték. A (3) egyenletben szereplő M<sub>mn</sub> a mágneses átmeneti dipólusnyomaték. R<sub>mn</sub> és M<sub>mn</sub> egyszerre csak akkor különbözhet nullától, ha a molekula diszimmetrikus, tehát nincs forgási-tükrözési

szimmetriatengelye. Ilyenek a királis molekulák.

Az  $\mathbf{R}_{mn}$  és  $\mathbf{M}_{mn}$  vektormennyiségek, a rotátorerősség ezen mennyiségek skaláris szorzatától függ. A rotátorerősség a (4) egyenlet alapján összefüggésbe hozható a CDgörbe (mn) átmenetéhez tartozó moláris ellipticitással.

$$\widetilde{R}_{mn} = 0,2295 \cdot 10^{-38} \int_0^\infty \frac{\Delta \varepsilon_{mn}(\lambda)}{\lambda} d\lambda, \quad (5)$$

ahol  $\Delta \epsilon_{mn}$  az mn elektronátmenethez tartozó moláris ellipticitás és  $\lambda$  a fény hullámhossza.

Az  $\tilde{R}_{0n}$  rotátorerősség kiszámításához ismerni kell az alapállapot, valamint az nedik gerjesztett állapot hullámfüggvényét. Ennek ismeretében számolhatjuk az elektromos és mágneses átmeneti dipólusnyomatékokat. A számolás során problémát okoz, hogy az M<sub>mn</sub> számított értéke nem független a koordináta-rendszer kezdőpontjától, de a (6) egyenletet felhasználva függetlenné tehető:

$$R_{0n} = i \frac{\hbar}{2\pi m(E_n - E_0)} \int \Psi_0^* P \Psi_n dv, \quad (6)$$

mely egyenletben  $i = \sqrt{-1}$ ,  $\hbar$  a Planck-állandó, m az elektron tömege, E<sub>0</sub> az alapállapot, E<sub>n</sub> az n-edik gerjesztett állapot energiája, P pedig a molekula teljes impulzusoperátora. A fenti egyenlettel ugyanis az elektromos átmeneti nyomatékot dipólussebesség alakjában számoljuk, és ilyenkor a rotátorerősség kezdőpont invariáns lesz.

A fentiekből a hullámhosszokhoz tartozó moláris ellipticitás a következőként számolható:<sup>18</sup>

$$\Delta \varepsilon(\sigma) = \left(\frac{\sigma_0}{2,296 \times 10^{-39} \sqrt{\pi} \Delta \sigma}\right) \times \tilde{R}_{\rm mn} e^{\left(-\left[\frac{\sigma - \sigma_0}{\Delta \sigma}\right]^2\right)}, \quad (7)$$

az egyenletben  $\frac{\sigma_0}{2,296 \times 10^{-39} \sqrt{\pi} \Delta \sigma} * \tilde{R}_{mn}$  a moláris ellipticitás maximuma,  $e^{\left(-\left[\frac{\sigma-\sigma_0}{\Delta\sigma}\right]^2\right)}$  a Gauss-görbe illesztéséhez szükséges formula,  $\tilde{R}_{mn}$  a rotátorerősség. A fenti képlet segítségével összerakott spektrum, esetlegesen szükséges x irányú eltolás (UV shift)

után, összevethető a mért spektrummal.

A klasszikus TDDFT-ECD módszerrel történő abszolút konfiguráció hozzárendelés lépéseit a 2. ábra mutatja.



2. ábra: Az abszolút konfiguráció meghatározása klasszikus TDDFT-ECD módszerrel

ECD számításhoz általában szükséges a vegyület relatív konfigurációjának ismerete, amit a legtöbb esetben NMR vagy röntgen mérésekből nyerünk. Amennyiben nem ismert a relatív konfiguráció, akkor maximum (2<sup>n</sup>)/2 sztereoizomerre kell számolni, ahol ebben az esetben n az ismeretlen relatív konfigurációjú sztereogén egységek száma. A számolást konformációs kereséssel kezdjük, majd ezt követi a kapott konformerek DFT szintű optimálása. Nagyszámú konformer esetén a DFT optimálást egy szemiempirikus előoptimálás és klaszterezés előzheti meg. Az optimálások során nemcsak az alacsony energiájú szerkezeteket, hanem azok relatív energiáját is meghatározzuk, ez lehetőséget nyújt a szerkezetek Boltzmann-eloszlásának becslésére. Erre azért van szükség, mert mérés során konformerek sokaságát mérjük, melyek időben állandóan egymásba alakulnak, a számolásokat azonban kvázi-stacionárius állapotra végezzük, és a Boltzmann súlyozás segítségével modellezhetjük a legegyszerűbben a valóságot. Ezt követi az optimált szerkezetekre történő TDDFT szintű rotátorerősség számítás, mely rotátorerősségekre Gauss típusú burkológörbét húzva nyerjük a konformerek ECD spektrumait. Utóbbiak Boltzmann súlyozott átlagából kapjuk a számolt spektrumot. A számolt és a mért spektrumok összevetésével, optimális esetben, az abszolút konfiguráció meghatározható. Amennyiben nem, a kapott konformereket más

módszerekkel is újraoptimálhatjuk, majd azokra ismételten rotátorerősséget számíthatunk, akár más ECD szinteken is. Ezután újraszámítjuk a spektrumokat, és ismételten összevetjük a mért spektrumokkal. Ha ez sem vezet eredményre, szükség lehet más kísérleti módszerek alkalmazására is, vagy más alapokon nyugvó számítási módszerek használatára, amik lehetőséget nyújtanak az abszolút konfiguráció meghatározására.

ECD spektroszkópiával jellemzően enantiomereket lehet egyszerűen megkülönböztetni, diasztereomerek megkülönböztetésére csak speciális esetekben van lehetőség.<sup>7,19,20</sup>

#### 2.3. Abszolút konfiguráció meghatározás VCD spektroszkópiával

A VCD spektrumokban sokkal több átmenet található, mint az ECD spektrumokban, ezért problémás esetekben biztosabb az abszolút konfiguráció hozzárendelése, valamint több információ nyerhető a vegyületek konformációjára vonatkozóan. Azonban VCD spektroszkópia esetén kevésbé ismertek félempirikus szabályok, azaz az abszolút konfiguráció meghatározására elsősorban a kémiai korreláció és a spektrumok elméleti számítása áll rendelkezésünkre. Ezen kívül a VCD mérések jóval nagyobb mennyiségű és koncentrációjú mintát igényelnek, melyek miatt főleg természetes származékok esetén döntően máig az ECD spektroszkópia a meghatározó.

A kémiai korreláció hasonlóan képzelhető el, mint az ECD spektroszkópia esetén, azaz kémiailag hasonló, homokirális vegyületek esetén hasonló VCD spektrumokat várunk. Vagyis hasonló kémiai szerkezettel rendelkező vegyületek esetén a spektrumok összehasonlításával az ismeretlen sztereokémiájú anyag térszerkezetére következtetéseket vonhatunk le.

A VCD spektrumok számításának az elmélete és gyakorlata is nagyon hasonlít az ECD spektrumszámításnál elmondottakhoz. A VCD spektrumok elméleti számításának menetét a 3. ábra mutatja. Fontos különbség az ECD és a VCD számítások között, hogy míg ECD esetén az optimálás után tetszőleges szinten számíthatunk ECD spektrumot, addig VCD számítás esetén a spektrum számításának az optimálás szintjén, esetleg az optimálás szintjéhez nagyon hasonló szinten kell történnie a rezgési artefaktok elkerülése érdekében. További különbség, hogy a kapott spektrumot nem eltoljuk,

14

hanem egy 1-hez közeli értékkel skálázzuk. Míg ECD esetén az eltolás mértéke az alkalmazott számítási szint mellett erősen függ az adott anyagtól is, addig VCD esetén főként a számítási szint határozza meg a skálafaktor értékét, pl. B3LYP funkcionál esetén ez 0,97 - 0,99 körüli értéket jelent.<sup>21</sup>



3. ábra: Az abszolút konfiguráció meghatározása klasszikus DFT-VCD módszerrel

### 2.4. Molekulák konformációs analízise

A molekulák egymással kapcsolatban nem lévő részeinek egymáshoz viszonyított relatív viszonyát konformációnak nevezzük. A molekulák konformerei az egyszeres kötések mentén történő rotációval egymásba vihetők. A molekulák kémiai, fizikai, biológiai és farmakológiai tulajdonságai a konfiguráció mellett alapvetően függnek a konformációtól is. <sup>22</sup> A vegyületek konformációs viszonyainak jellemzésére a konformációs analízist használjuk. Ennek célja a globális minimumot jelentő konformer, valamint a vegyület további alacsony energiájú konformereinek megtalálása, majd ezek segítségével a konformerek energetikai viszonyainak és Boltzmann-eloszlásuknak felderítése. A Boltzmann-eloszlás ismeretében pedig nemcsak az egyes molekulák, hanem az egész minta makroszkopikus tulajdonságaira (mint például ECD spektrum) is következtethetünk.

A konformációs analízis első és erősen meghatározó lépése a konformációs keresés, <sup>23</sup> ennek célja a molekula konformációs terének felderítése egy alacsony

elméleti szinten. A konformációs keresés elvégezésére több lehetőségünk is van, használhatunk különböző szisztematikus keresési technikákat vagy véletlenen alapuló módszereket, de alkalmazhatunk pl. molekuladinamikán alapuló módszereket is.

A konformációs keresés során a többszörös kötések körül nem, csak az egyszeres kötések mentén végzünk rotációt, így a vegyületek abszolút konfigurációja általában változatlan marad. Kivételt képeznek a magas rotációs energiagáttal rendelkező atrop izomerek, melyek axiális kiralitáselemét a legtöbb konformációs kereső szoftver nem képes azonosítani.

#### 2.4.1. Véletlenen alapuló konformációs keresési módszerek

A véletlenen alapuló keresési metódusok<sup>23</sup> a leggyakrabban úgy működnek, hogy felderítik a molekulák rotálható kötéseit, majd az azokat meghatározó torziós szögeket véletlenszerűen megváltoztatják. Egy másik véletlenen alapuló keresési módszer, hogy az atomok vagy atomcsoportok Descartes koordinátáit (de lehetőség van polárkoordináták használatára is) változtatjuk meg véletlenszerűen. Így véletlenen alapuló keresési módszer alkalmazásával a konformációs tér egyik pontjából kiindulva, a konformációs tér egészen más pontjába juthatunk egyetlen lépésben. A gyűrűk kezelése kitüntetett figyelmet igényel, azok esetében gyakran úgy járunk, el hogy a gyűrűt felbontjuk (pszeudo-aciklusos molekulát hozunk létre), és megadunk egy úgynevezett gyűrűzárási kritériumot. Ilyenkor a kapott szerkezetet csak ennek a feltételnek a teljesülése esetén vizsgáljuk tovább.

A fenti folyamat során kapott szerkezeteket általában molekulamechanikai szinten optimáljuk, majd az optimált szerkezeteket klaszterezzük (egyes programok a szerkezet generálása után automatikusan optimálnak, majd az optimált szerkezetet összehasonlítják a meglévő már elfogadott szerkezetekkel). A klaszterezés során akkor tekintünk két szerkezetet azonosnak, ha azok valamilyen előre beállított geometriai paraméternél (pl. nehézatomok távolsága, torziós szög, RMSD) kisebb mértékben térnek el egymástól. Ha két szerkezet különbözik, akkor külön klaszterbe kerülnek, ha azonos, akkor a kisebb energiájú szerkezetet fogadjuk el talált szerkezetnek. A molekulamechanikai számítások során a szerkezetek energiáját is számítjuk, ennek segítségével a szerkezetek sorba rendezhetők, és Boltzmann eloszlásuk is meghatározható. A beállításoktól függően a túl magas energiájú konformerek elvethetők. Ennek a fajta keresési módszernek akkor van vége, amikor a kereséssel kellően nagy számban bejárjuk a konformációs felületet. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy valamennyi alacsony energiájú konformeret legalább hatszor megtaláltunk, mivel ebben az esetben feltételezhetjük, hogy a keresés a konformációs tér minden régióját bejárta.<sup>7,23,24</sup>

#### 2.4.2. Molekuladinamika alapú konformációs keresések

A molekuladinamika<sup>23</sup> széles körben elterjedt molekulák tulajdonságainak, elsősorban térszerkezetének vizsgálatára, főleg biológiai makromolekulák estén. A molekuladinamikában a molekulák mozgását a klasszikus Newton-i mozgásegyenletek segítségével modellezzük, míg a molekula energiáját adott időpillanatban molekulamechanikai erőterek (force field-ek) segítségével számítjuk. A fentiekből következik, hogy molekuladinamikával a molekulák mozgását tudjuk vizsgálni. Amennyiben a szimulációt végtelen hosszú ideig futtatnánk, úgy a szimuláció során kapott szerkezetek idővel súlyozott átlaga megegyezne a stacionárius szerkezeteket számító módszerrel kapott konformerek Boltzmann átlagával. Mivel a gyakorlatban nincs lehetőség végtelen hosszú dinamika futtatására, így a szimulációs idő megválasztása kritikus pontja ezeknek a módszereknek.

A biológiai makromolekulák esetén számos módszert dolgoztak ki a konformációs terük vizsgálatára, melyek kis szerves molekulák esetén csak viszonylag kis hatékonysággal és nagy számítási költségek árán működnek. Ezért a biológiai makromolekulák esetén használt módszerek helyett a kis szerves molekulák konformációs keresésére rendszerint egyszerű gázfázisú vagy implicit oldószermodellt alkalmazó molekuladinamikát használunk. A szimulációs és számítási idő csökkentése érdekében pedig gyakran irreálisan magas hőmérsékleten (akár 1000 K vagy magasabb hőmérsékleten) végezzük a szimulációt.<sup>25</sup>

A magas hőmérsékletű molekuladinamika után a kapott trajektóriából véletlenszerűen választunk ki szerkezeteket, vagy gyakran a trajektóriából minden nedik szerkezetet tartunk meg, amelyeket valamilyen molekulamechanikai vagy kvantumkémiai módszerrel optimálunk, majd a továbbiakban a 2.2. bekezdésben a

17

klasszikus konformációs keresés során nyert szerkezetekhez hasonlóan használjuk a kapott szerkezeteket.<sup>7</sup>

#### 2.5. Nyers molekuladinamikai trajektorián alapuló ECD számítások

A nyers molekuladinamikai trajektórián alapuló ECD számítások során megpróbáljuk az oldószer molekulák torzító hatását is figyelembe venni a számításokban. Ennek megfelelően az ehhez szükséges molekuladinamikát explicit oldószermodellel és szobahőmérséklet környékén végezzük. Majd a trajektóriából kivett szerkezetekre optimálás nélkül számolunk ECD spektrumot. A módszer nemcsak az oldószer molekulák torzító hatásának és a hidrogénkötesek figyelembevételére, hanem az oldószermolekulákkal esetlegesen képződő komplexek, sőt dimerek és aggregátumok vizsgálatára is használható.

A módszer fejlesztését Bouř és munkatársai kezdték 2014-ben.<sup>26</sup> Amikor is három aminosav, fenilalanin, tirozin és triptofán, vizes közegben végzett dinamikájából nyert trajektóriából vett, parciálisan optimált vizes klaszterekre végeztek TDDFT ECD és MCD (mágneses cirkuláris dikroizmus) számításokat.

2016-ban Grimme és kutatócsoportja kloroformos molekuladinamikát futtatott [16]helicénekre,<sup>27</sup> majd a trajektóriából kivett nyers szerzetekre végeztek sTDDFT ECD számításokat. Konklúzióként levonták, hogy a nyers trajektóriákból kivett szerzetekre számolt ECD spektrumok jobb egyezést mutattak a kísérleti spektrumokkal.

Szintén a 2016-os évben Polavarapu és munkatársai molekuladinamikát futtattak explicit metanol molekulákkal, valamint ECD és VCD számításokat végeztek az (–)-agathisflavon abszolút konfigurációjának meghatározására.<sup>28</sup> Az ECD számításokat optimált és nem optimált szerkezetekre is elvégezték: az optimált szerkezetekre CAM-B3LYP/6-311++G(2d,2p) PCM/MeOH szinten, sTDA módszerrel pedig az optimált és nem optimált szerkezetekre is számoltak. A VCD számításokat, mivel a rezgések számítása csak egyensúlyi geometriára pontosak, csak optimált szerkezetekre végezték, B3LYP/6-311++G(2d,2p) PCM/MeOH szinten. A vizsgálatok eredményeiből az a követeztetés vonható le, hogy az optimálatlan szerkezetekre végzett ECD számítások, az oldószer molekulák torzító hatásának figyelembevétele miatt, jobban reprodukálják a mért spektrumokat, mint az optimált szerkezetekre számolt spektrumok.

Zając és munkatársai 2018-ban az astaxanthin aggregációját vizsgálták oldószerkeverékekben számolt molekuladinamikával és ECD számításokkal.<sup>29</sup> A molekuladinamikai szimulációkat acetonban valamint 1:9 és 3:7 arányú aceton-víz

keveréket tartalmazó oldószeres dobozokban végezték. A monomer szerkezet dinamikáját csak acetonban, a dimer és dekamer dinamikáját mind a két oldószeres dobozban elvégezték. A trajektóriákból kivett szerkezetekre ECD számításokat végeztek ZINDO/S szemiempirikus számítási szinten. A monomer és dimer szerkezetekre CAM-B3LYP/Def2SVP szinten is elvégezték a számításokat.

#### 2.6. ECD számítások sTDA módszerrel

Az sTDA módszer fejlesztését Stefan Grimme kezdte el 2013-ban.<sup>30</sup> A módszer célja a számítási kapacitásigények jelenetős csökkentése az eredmények pontosságának lehető legkisebb csökkenésével. A módszer lényege, hogy a kételektron integrálokat jelentősen egyszerűsíti, és az egyszeres gerjesztési teret masszívan, de intelligensen, csonkolja.

A fejlesztők nagyobb, klasszikus TDDFT módszerekkel nem kezelhető molekulákon (például helicéneken<sup>27</sup>, porfirineken<sup>30</sup> vagy fulleréneken<sup>31</sup>) is bizonyították a módszer teljesítőképességét. Kutatócsoportunkban 2019-ben és 2020ban szintén tesztelték az sTDA módszert. Egy nagy, klasszikus TDDFT módszerrel nehezen kezelhető természetes vegyület, egy brómtartalmú azofilon származék abszolút konfigurációjának meghatározásakor a lehetséges diasztereomerek egyikének ECD spektrumát nem csak sTDA számításokkal, hanem TDDFT szinten is reprodukálták, ezzel igazolva a módszer helyességét. <sup>32</sup> Emellett több, axiális királitáselemmel rendelkező természetes biaril származék, ún. leukobrinok, esetén is sikeresen használták csoportunkban az sTDA módszert abszolút konfiguráció meghatározására.<sup>33</sup>

## 2.7. Molekulák NMR paramétereinek számítása

#### 2.7.1. Molekulák kémiai eltolódás számítása

A molekulák DFT-NMR számolásait leggyakrabban a molekulák relatív konfigurációjának eldöntésére használjuk, de lehetőség van az atomok konstitúciójának megállapítására is. A molekulák NMR eltolódás számolása<sup>34</sup> a konformációs analízis tekintetében nagyon hasonlít az ECD és VCD számolásoknál elmondottakhoz, azonban ebben az esetben nem enantiomerekre, hanem diasztereomerekre, esetleg konstitúciós izomerekre számolunk. Van egy lényeges különbség is a TDDFT-ECD valamint a DFT-VCD számításokhoz képest, mégpedig az, hogy NMR számolásoknál a kapott eredményeket minden esetben korrigálni kell. A korrekció kétszeresen is módszerfüggő, vagyis függ az optimálási szinttől és a kémiai eltolódás számítási szintjétől is. Minden számolásnál az adott módszerpárhoz tartozó korrekciós paraméterekkel kell korrigálni a kapott értékeket. Lehetőség van saját korrekciós faktorok fejlesztésére is, de már sok módszerpárra elérhetőek a <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR eltolódás értékek esetén a gyakorlatban általában jól használható korrekciós paraméterek.<sup>35,36</sup> A korrekció többnyire az alábbi egyenlet alapján történik:

$$\delta = \frac{metszet - \sigma}{-meredekség} \ , \ (8)$$

ahol  $\delta$  a korrigált kémiai eltolódás,  $\sigma$  a számolt izotróp árnyékolási állandó, a "metszet" a korrigáló egyenes tengelymetszete, a "meredekség" pedig a meredeksége.

A korrekciós paraméterek helyett lehetőség van referenciavegyületre (leggyakrabban TMS) történő izotróp árnyékolási állandó számítására, és a számolt árnyékolási állandó segítségével korrigálni a kapott eltolódás értékeket a következő egyenlet szerint:

$$\delta_i = \sigma_{\rm ref} - \sigma_i + \delta_{\rm ref}, \quad (9)$$

ahol  $\delta_i$  a kérdéses kémiai eltolódás,  $\sigma_{ref}$  a referenciavegyület izotróp árnyékolási állandója,  $\sigma_i$  a kérdéses vegyületre számolt izotróp árnyékolási állandó és  $\delta_{ref}$  a referenciavegyület kémiai eltolódása.<sup>36</sup>

A dolgozat során az első korrekciós megközelítést alkalmaztam az NMR számolásra széles körben elterjedt GIAO módszerrel együtt.<sup>37,38,39</sup>

#### 2.7.2. Számolt és mért NMR eltolódások statisztikai értékelése

Smith és Goodman 2009-ben megjelent közleményében MMFF szinten optimált szerkezetekre DFT szinten (B3LYP/6-31G(d,p)) számolt NMR eltolódások statisztikai

értékelését vizsgálta. <sup>40</sup> A vizsgálatuk szerint a korrelációs koefficiens, az átlagos abszolút hiba és a korrigált átlagos abszolút hiba nem nyújt megfelelő biztonságot a mért és számolt paraméterek megfeleltetéséhez, ezért a Bayes-tétel felhasználásával három új összehasonlítási paramétert hoztak létre CP1, CP2 és CP3 néven, melyek közül a CP3 paraméter mutatkozott a leghatékonyabbnak. A CP1 nem tartalmaz korrekciós függvény, míg CP2 és CP3 esetén különböző korrekciós függvényeket használnak.

A CP3 paraméter legnagyobb hátránya, hogy elsősorban természetes vegyületek esetén jellemzően csak egy mért spektrum áll rendelkezésünkre, melyhez több számolt spektrum tartozik, és ezek közül szeretnénk kiválasztani a mérttel legjobban korrelálót. Ezért Smith és Goodman továbbfejlesztette CP3 paraméterét a fenti probléma megoldására. Az így létrehozott DP4<sup>41</sup> valószínűség a (10) egyenlet alapján ad lehetőséget a mért és számolt spektrumok összevetésére:

$$P(i|\delta_{1},\delta_{2},...,\delta_{N}) = \frac{\prod_{k=1}^{N} (1 - T^{\upsilon}(|(\delta_{scaled,k}^{i} - \delta_{exp,k}) - \mu|/\sigma)))}{\sum_{j=1}^{m} [\prod_{k=1}^{N} (1 - T^{\upsilon}(|(\delta_{scaled,k}^{j} - \delta_{exp,k}) - \mu|\sigma))]}, (10)$$

ahol i a jelölt szerkezet (az m jelölt közül),  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ , ...  $\delta_N$  a mért kémiai eltolódások, T<sup>o</sup> a kommulatív t eloszlást létrehozó operátor  $\upsilon$  szabadsági fokkal (a fejlesztők a t eloszlást pontosabbnak találták a normál eloszlásnál),  $\delta_{exp,k}$  a mért kémiai eltolódás (k 1-tők N-ig fut),  $\delta_{scaled,k}^{j}$  a skálázott számolt kémiai eltolódás k magra a j szerkezetben,  $\mu$  a kommulatív t eloszlás közepe,  $\sigma$  pedig a standard deviációja.

2015-ben Sarotti és munkatársai továbbfejlesztették a DP4 módszert.<sup>42</sup> Az általuk kifejlesztett DP4+ módszer a skálázatlan számolt eltolódásokat is figyelembe veszi, illetve jóval magasabb elméleti szinteken történő vizsgálatokra nyújt lehetőséget, mint az eredeti DP4 módszer. A DP4+ módszert 24 különböző módszerkombinációra fejlesztették ki.<sup>43</sup> A 24 elméleti szint 2 különböző funkcionál (B3LYP és mPW1PW91) és 6 különböző bázis (6-31G(d), 6-31G(d,p), 6-31+G(d,p), 6-311G(d), 6-311G(d,p) és 6-311+G(d,p)) kombinációjával áll elő.

#### 2.7.3. NMR csatolási számítások

Az elektronok által közvetített indirekt csatolások folyadékfázisban jól mérhetők. A háromkötéses proton-proton csatolásokból a Karplus-egyenlet <sup>44, 45</sup> segítségével meghatározható a szubsztituensek által bezárt diéderes szög. A diéderes szög meghatározására a Karplus-egyenlet mellett lehetőség van a csatolási állandók elméleti számítására is.

Az NMR csatolási állandó számítása<sup>46,47,48,49,50</sup> a következő megfontolásokon alapul. Az NMR csatolás négy csatolási mechanizmussal valósulhat meg. A különböző típusú molekulák csatolásainál a különböző csatolási mechanizmusok különböző mértékben érvényesülnek. A mágneses momentum és pályamágneses momentum kölcsönhatásán alapul a diamágneses spin-pálya kölcsönhatás (DSO) és paramágneses spin-pálya kölcsönhatás (PSO). A Fermi kontakt (FC) és a spin-dipólus kölcsönhatás (SD) tagok a mag- és elektronspin kölcsönhatásán alapulnak. A számítási idő lineárisan változik a számolt magok számával. A csatolás számításánál pontosabban kell leírni a mag környezetét, ezért megfelelően kell bázist választani.

#### 2.8. Reakciómechanizmusok számítása

Egy kémiai reakció kvantumkémiai jellemzéséhez a reakció potenciális energiafelületének kitüntettet jelentőségű pontjának ismerete szükséges. Ezek a kiindulási vegyület vagy vegyületek szerkezete, az átmeneti állapot(ok) és intermedier(ek), valamint a képződő termék(ek) szerkezete. A kiindulási anyag(ok) és termék(ek) esetén fontos lehet a vegyületek konformációs terének ismerete is.

A reakciómechanizmusok számításának általános sémája a következő: a kalkulációk a kiindulási vegyületek, valamint termék konformációs analízisével kezdődik. Majd a reakció potenciális energia felületének felderítése következik a kiindulási anyagból vagy a termékből kiindulva, (hogy pontosan melyikből indulunk ki praktikusan, az adott reakció típusa határozza meg). A scanelés eredményeiből becsülhetjük meg a potenciálfelület nyeregpontjainak közelítő helyét, melyek a reakció átmeneti állapotainak feleltethetők meg. Az átmeneti állapotokat az erre megfelelően kialakított módszerekkel tudjunk megkeresni.

A reakciószámításokhoz szükséges konformációs analízist a spektroszkópiai módszereknél tárgyaltakkal azonos módszerekkel végezhetjük el.

A scanelés <sup>51</sup> a reakció potenciális energiafelületének felderítésére használható módszer. A távolságalapú scanelés alapja, hogy a számunkra érdekes kötések hosszát rögzítjük, és az adott szerkezetet ezzel a megszorítással optimalizáljuk. A potenciálfelület felderítése során több rögzített kötéstávval is kiszámítjuk az energiát, majd az energiát a kötéstávok függvényében ábrázolva kapjuk meg a számunkra érdekes potenciális energiafelület(ek)et.

Az átmeneti állapot egy elsőrendű nyeregpontként mutatkozik a reakció potenciálisenergia felületén. A valódi elsőrendű nyeregpont igazolásához, ki kell számolni az ún. Hesse mátrixot, ami valós többváltozós függvények másodrendű parciális deriváltjaiból álló kvadratikus mátrix. Ha az összes gradiens nulla és a Hesse-mátrixnak csak egyetlen eleme negatív érték, az azt jelzi, hogy az adott geometria a potenciálisenergia felület egy elsőrendű nyeregpontjában van. (A Hesse-mátrix elemeiből származtatható a frekvencia is, mely átmenti állapot esetén az adott molekularészre komplex szám.) Egy nyeregpont lehet akár egy konformációs változás átmeneti állapota is, ezért minden esetben ellenőrizni kell, hogy a megfelelő sajátvektorhoz tartozó sajátértéket találtuk-e meg. Amennyiben igen, akkor az így számolt szerkezet az átmeneti állapothoz rendelhető geometria, energiájából pedig kiszámíthatók a reakció aktiválási paraméterei.<sup>51</sup>

Az IRC<sup>51,52,53,54,55</sup> (intrinsic reaction coordinate) számítások segítségével a reakció útvonalát vizsgáljuk. A módszer alkalmazása során az átmeneti állapot geometriájából indulunk ki, és a számítások során a nyeregpontból vezető mindkét negatív meredekségű irányba infinitezimális lépéseket teszünk. A számolás kiemelten fontos része, hogy minden egyes lépésben elvesszük az összes atom transzlációs és kinetikus energiáját, így adott esetben a módszer esetlegesen kísérleti úton nem izolált intermedierek megtalálására is alkalmas.

Az előző lépések eredményeként már ismerjük a kiindulási anyag(ok), az átmeneti állapot(ok), intermedier(ek) és a termék(ek) szerkezetét és energiáját. Ezek ismeretében a termodinamikai összefüggések segítségével könnyen számolható a reakció aktiválási energiája, a reakcióentalpia és valamennyi energia jellegű aktiválási paraméter.<sup>7</sup>

### 2.9. A használt elméleti kémiai módszerek

A mikrorendszerek állapotát a Schrödinger-egyenlet írja le, az egyenlet azonban egzaktul legfeljebb a hidrogénmolekula-ionra oldható meg,<sup>56</sup> így a vegyészek számára érdekes rendszerek hullámfüggvény általi leírásához közelítő megoldások szükségesek. Ilyen közelítő módszerek közé tartozik a Hartree-Fock módszer, valamint a post-Hartree-Fock módszerek, melyek közül utóbbiakkal nagy pontosságú számítások végezhetők, de számítási kapacitásigényük is sokkal nagyobb. Az előzőekből következik, hogy a vegyészek számára érdekes rendszerekre csak korlátozottan alkalmazhatók.

A HF módszer mellett használhatunk szemi-empirikus számítási módszereket is, melyeket a nagyméretű rendszerek problémájának megoldására fejlesztették ki. Ezek a módszerek bizonyos számítások elvégzése helyett előre illesztett paramétereket használnak, illetve különböző elhanyagolásokkal operálnak, ennek köszönhetően a számítási idő jelentősen csökken. Hátrányuk, hogy jellemzően azokra a vegyülettípusokra és tulajdonságokra adnak megfelelően pontos eredményeket, amelyekre parametrizálták a módszereket, a többi tulajdonságra és vegyülettípusra azonban általában rossz eredményeket szolgáltatnak.

A konformációs keresés során nyert szerkezeteket a programok jellemzően molekulamechanikai (MM) szinten optimálják, majd klaszterezik. Az MM módszerek a klasszikus fizika elvein alapulnak, de a tulajdonságok pontosabb leírása érdekében sok empirikusan vagy számítás útján illesztett paramétert tartalmaznak. A molekuladinamikai módszerek szintén molekulamechanikai módszereket használnak energiaszámításra. A doktori kutatásaim során az MMFF<sup>57</sup> és GAFF<sup>58</sup> erőtereket használtam.

Ebben a dolgozatban konformációs keresés utáni geometria-optimalizálásra DFT funkcionálokat használtam. A DFT módszerek alapja, hogy egy mikrorendszer alapállapoti tulajdonságai az alapállapot elektronsűrűségének egyértelmű funkcionáljai. A DFT módszerek a számítási kémia igen hatékony módszerei, mivel viszonylag kis számítási igénnyel szolgáltatnak jó eredményeket. Az egyik, kvantumkémiai számításokra leggyakrabban használt B3LYP <sup>59</sup> módszer kicserélődési korrelációs funkcionálja a 11 egyenletben látható. A kicserélődési és korrelációs funkcionálok

25

pontos alakja nem ismert. Ezek a funkcionálok felelnek az elektronkicserélődésből származó energia, valamint az elektronkorreláció energiájának becsléséért.

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_x^{LDA} + a_0(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + a_x(E_x^{GGA} + E_x^{LDA}) + E_c^{LDA} + a_c(E_c^{GGA} + E_x^{LDA}),$$
(11)

ahol  $a_0 = 0,20$ ,  $a_x = 0,72$  és  $a_c = 0,81$ . Az  $E_x^{GGA}$  és  $E_c^{GGA}$  általános grandiens közelítések,  $E_x^{GGA}$  a Becke 88 kicserélődési,  $E_c^{GGA}$  a Lee, Yang, Parr korrelációs funkcionálja.  $E_c^{LDA}$  a Vosko-Wilk-Nusair funkcionál korrelációs funkcionáljának lokális spin sűrűség közelítése,  $E_x^{LDA}$  a lokális spin sűrűség közelítés kicserélődési funkcionálja,  $E_x^{HF}$  pedig a Hartree-Fock kicserélődési funkcionál. A dolgozatban további, gyakran használt B97D, <sup>60, 61</sup> CAM-B3LYP, <sup>62</sup> PBE0<sup>63, 64, 65, 66</sup> és BH&HLYP<sup>67</sup> funkcionálok szintén hasonlóan épülnek fel.

A kicserélődési és korrelációs funkcionálok pontos alakja nem ismert. Ezek a funkcionálok felelnek az elektronok felcserélhetőségéért, valamint az elktronkorráláció figyelembe vételéért.

A kvantumkémiai számítási szinteket a módszer mellett az elektronpályák vagy sűrűségek kifejtésére használt bázis minősége határozza meg. Azon függvények összességét, melyeket a számolás során a hullámfüggvény sorbafejtésére használunk, bázisnak nevezzük. A bázisfüggvények szolgáltatják a molekula elektronjainak helyzetét leíró vektortér bázisát. A kvantumkémiai számítások során a legelterjedtebb bázisok a Pople-féle bázisok, úgy mint a 6-31G bázis,<sup>68,69,70,71,72,73,74,75,76,77</sup> és ennek módosításai, mint például a 6-31G(d) bázis<sup>75,76,77,78,79</sup> amit a CBS (Complete Basis Set) módszer részeként alkottak meg. A 6-31G bázis a Gauss-típusú bázisok közé tartozik, ezeknél a bázisoknál nem a hidrogén atomra egzakt Slater-típusú bázisfüggvényeket használjuk, hanem Gauss-típusú függvények lineáris kombinációjaként állítjuk elő a bázisfüggvényeket. Az előzőekből következik, hogy általában 4-szer annyi bázisfüggvényt kell alkalmazni, mint a Slater-típusú bázisfüggvények esetén, de a számítási kapacitásokat tekintve a tapasztaltok szerint így is megéri, mivel a Gausstípusú függvények analitikusan integrálhatók, szemben a Slater-típusú függvényekkel, melyek esetén csak numerikus integrálás alkalmazható. A dolgozat során spektrumszámításokra leggyakrabban használt TZVP<sup>80,81</sup> bázis szintén a Gauss típusú bázisok közé tartozik.7

# 3. Vizsgált anyagok irodalmi előzményei

## 3.1. Idegsejtvédő izokromán-2H-kromén konjugátumok

Az Alzheimer kór idegsejtvédő anyagokkal történő kezelése az utóbbi évek kedvelt kutatási témája.<sup>82,83,84</sup> A reaktív oxigén specieszekkel vagy szabadgyökökkel indukált neurodegeneratív betegségek, mint például az Alzheimer kór, kialakulásában számos tényező mellett jelentős szerepet játszhat az oxidatív stressz jelensége.<sup>85,86,87</sup> Az egyik vizsgált alternatíva az Alzheimer kór olyan antioxidánsokkal történő kezelése,<sup>88,89</sup> mint a C és E vitaminok keveréke,<sup>90</sup> a kurkumin<sup>91</sup> vagy a *Gingko biloba* levél kivonata (EGb761).<sup>92</sup> Az ígéretes kutatások ellenére jelenleg nem érhető el ilyen jellegű terápia Alzheimer kór kezelésére.<sup>93,94</sup>

A természetes izokromán és kromén származékok gyakran rendelkeznek érdekes biológiai aktivitással, úgy mint gyulladásgátló tulajdonság, <sup>95,96,97,98</sup> rákellenes hatás, <sup>99,100</sup> anti-mikrobiális, <sup>101,102,103,104</sup> neuroprotektív aktivitás, <sup>105,106</sup> antibiotikus, <sup>107</sup> citotoxikus, <sup>108,109,110,111</sup> α-glikozidázgátló<sup>112</sup> és anti-oxidatív hatás. <sup>112,113</sup>

A természetben az élő szervezetek különböző bioaktív vegyületeiket gyakran dimerizálják, oligomerizálják vagy polimerizálják, ezzel új tulajdonságú vegyületeket létrehozva. A fenti jelenségre legismertebb példák a fehérjék, az oligo- és poliszacharidok, ill. a nukleinsavak.

A természetes biokatív vegyületek és szintetikus analógjaik dimerizációját gyakran használják új biológiai aktivitással bíró vegyületek előállítására. A nukleotidok önmagukban illetve oligomerizált és polimerizált változatban is jelentős biológiai hatásokkal rendelkeznek, de szintetikus módosításaiknak is ismertek különböző farmakológiai hatásaik, alkalmazásaik, úgy, mint citotoxikus és antivirális hatás,<sup>114</sup> géncsendesítő terápiai alkalmazások<sup>115</sup> vagy rák immunterápiás eljárásokban történő alkalmazások,<sup>116</sup> de kimutatták antibiotikus hatásukat<sup>117</sup> is.

Az elsődleges metabolitok mellett a másodlagos metabolitoknak és dimereiknek számos érdekes biológiai aktivitása van. Izoláltak például dimerizált szekszviterpéneket sejtadhéziót inhibiáló hatással, <sup>118</sup> de ilyennek tekinthetők a dolgozatban leírt szintetikusan előállított izokromán-2*H*-kromén konjugátumok is.

A szintetikus, biológiailag aktív molekulák dimerizálása jól ismert módszer a farmakológiai aktivitás növelésére, homodimer molekulák alkalmazása egy gyakran használt metódus.<sup>119</sup>

Kutatócsoportunkban izokromán-2*H*-kromén heterodimer vegyületet állítottak elő kiváló neuroprotektív és gyulladás gátló hatással. <sup>120</sup> Az (1*R*,3*R*,2'*S*)-**1** vegyület farmakológiai aktivitását H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> és A $\beta_{25-35}$  amiloid modellekkel vizsgálták kínai kooperációs partnereink. A vegyület abszolút konfigurációját TDDFT-ECD számításokkal határoztuk meg. (6. ábra) A későbbiekben kutatócsoportunkban az **1** és **2** vegyületnél minden lehetséges sztereoizomert előállítottak, míg további két hasonló származék (**3** és **4**) estén több lehetséges sztereoizomer szintézise történt meg oxa-Pictett-Spengler reakcióval.<sup>121</sup>

Az egyes vegyületek esetén előállított különböző sztereoizomerek lehetőséget nyújtanak a sztereokémia-hatás összefüggések vizsgálatára.

A 4. ábrán az 1 vegyület különböző sztereoizomereinek előállítása látható. Az 5. ábra a dolgozatban vizsgált vegyületek szerkezetét mutatja.



4. ábra: Az 1 vegyület disztereomereinek előállítása



5. ábra: A dolgozatban vizsgált hibrid izokromán-2H-kromén vegyületek szerkezete



6. ábra: (1*R*,3*R*,2'*S*)-1 vegyület CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált szerkezeteire PBE0/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt ECD spektruma és számolt rotátorerősségei, valamint acetonitrilben mért ECD spektruma és CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt legalacsonyabb energiájú konformere<sup>120</sup>

Bár egyes átmenetek helyét és relatív intenzitását nem becsülte megfelelően a számítás, a főbb átmenetek reprezentációja alapján meghatározható volt a vegyület abszolút konfigurációja, ill. a három fő rész közötti konformációs viszony.

Az adott témában a kiroptikai spektrumok mérése, illetve a szükséges számolások kivitelezése volt a feladatom.

### 3.2. Glikopeptid antibiotikum származékok

A baktériumok szaporodását vagy növekedését gátló, ill. a baktériumokat elpusztító anyagokat antibiotikumoknak nevezzük. Terápiás alkalmazásban ezek az anyagok a magasabb rendű növényekre és állatokra nem, vagy csak alig hatnak. A legtöbb antibiotikum természetes eredetű, de manapság egyre több félszintetikus és szintetikus antibiotikumot is használnak.

A nagyméretű és bonyolult szerkezetű glikopeptideknek is van antibiotikus hatásuk. A glikopeptidek kémiailag glikokonjugátumoknak tekinthetők, és jellemzően Grampozitív baktériumokra van hatásuk. A humán gyógyászatban jelenleg a vankomicin és a antibiotikumokat teikoplanin glikopeptid használják, melvek elsősorban а Staphylococcus baktériumok ellen hatásosak. 122 A risztocetin egy ma már antibiotikumként nem használt glikopeptid antibiotikum a vérlemezke agglutinációt serkenető hatása miatt,<sup>123</sup> de a von Willebrand-szindróma diagnosztizálásában ma is használják.<sup>124</sup> A risztocetin vérlemezke aggregáló sajátsága az egyik rajta lévő cukoregységhez köthető, így az aglikon vagy annak származékai már nem rendelkeznek ezzel a mellékhatással. A vankomicinnel szemben több ellenálló baktériumtörzset is azonosítottak, így fontos lehet új glikopeptid antibiotikumok előállítása.<sup>125,126</sup>

A teikoplanin sokkal könnyebben hozzáférhető, mint a risztocetin, ezért indokolt lehet risztocetin aglikonok szintézise teikoplanin aglikonokból kiindulva. A Debreceni Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Tanszékén teikoplanin és risztocetin aglikon antibiotikumokkal is foglalkoznak. A Gyógyszerészi Kémiai Tanszéken végzett kutatások szerint a teikoplanin aglikon és módosított származékai jelentős antimikrobális hatással bírnak, de influenzavírusokkal szemben hatástalanok, míg a risztocetin aglikon származékai jelentős influenzavírus elleni hatással, de csekélyebb antimikrobális hatással rendelkeznek. Teikoplaninból kiindulva előállítottak egy, a

32

risztocetin aglikonra hasonlító köztes szerkezetet is, melynél jobb influenzaellenes de csökkent baktériumellenes hatást tapasztaltak. aktivitást, Kísérleti ECD spektrumukat tekintve pedig a köztes szerkezet igen hasonló volt a risztocetin aglikon spektrumával. A különbség elvileg adódhat a halogén jelenlétéből vagy hiányából, ill. ezekből fakadó konformációs változásokból, melyeket gázfázisú az molekuladinamikából nyert és a nagy méret miatt B3LYP/6-31G PCM/H2O szinten optimált szerkezetekre történő ZINDO ECD számításokkal vizsgáltak a 7 és 9 vegyületek esetén. Mivel a ZINDO nem képes kezelni a Cl atomot, ezért 8 esetén a klórt fluorra cserélték, illetve B3LYP/6-31G PCM/H2O és B3LYP/6-31G(d) PCM/H2O szintű ECD számításokat is végeztek. 127 A halogén közvetlen ECD-re gyakorolt hatásának kizárására H-halogén cserét is végeztek az optimált szerkezeteken. A csere csak minimális eltérést eredményezett, ami a konformációs eltérést nevezi meg a molekulák közötti fő különbségnek. A ZINDO és a B3LYP/6-31G PCM/H2O szinten számolt spektrumokat a 8-10. ábrák mutatják. A vizsgálatokból kiderült, hogy az E és az F aminosavak közötti amidkötés sztereokémiája cisz és transz is lehet. Erre a két lehetséges konformerre a későbbiekben EF cisz és EF transz-ként fogok hivatkozni.

Rimóczi Aliz 2021-es diplomamunkájában<sup>128</sup> a **7** és **9** vegyületekre (7. ábra) nyers vizes MD trajektórián alapuló sTDA számításokat végzett, melyek eredményeit a 11-12. ábrák mutatják. Jól látható, hogy az új számítási módszerrel számolt spektrumok jobb egyezést szolgáltattak a mért spektrummal, mint az optimált szerkezetekre számolt ECD spektrumok. Az egyezés jelentős javulása lehetőséget adhat a konformációs különbségek vizsgálatára, ami a korábbi gyenge egyezés miatt nem volt kivitelezhető. A korábbi alacsony szintű vizsgálatokat leíró cikkben<sup>127</sup> két lehetséges régiót adtak meg a konformációs különbségek helyeként, melyek között szeretnénk különbséget tenni.



7. ábra: Az előzetesen vizsgált glikopeptid antibiotikum aglikonok:<sup>127</sup> risztocetinaglikon (**7**), teikoplanin-aglikon-metilészter (**8**) és didekloroteikoplanin-aglikonmetilészter (**9**)



8. ábra: A risztocetin-aglikon (7) B3LYP/6-31G PCM/víz szinten optimált szerkezeteire ZINDO szinten számolt ECD spektrum, valamint vízben mért ECD spektruma<sup>127</sup>



9. ábra: A teikoplanin-aglikon (8) B3LYP/6-31G PCM/víz szinten optimált szerkezeteire B3LYP/6-31G szinten számolt ECD spektrum, valamint vízben mért ECD spektruma<sup>127</sup>



10. ábra: A didekloroteikoplanin-aglikon-metilészter (9) B3LYP/6-31G PCM/víz szinten optimált szerkezeteire ZINDO szinten számolt ECD spektrum, valamint vízben mért ECD spektruma<sup>127</sup>


 11. ábra: A risztocetin-aglikon (7) vizes molekuladinamikából nyert nyers szerkezeteire sTDA módszerrel számolt, és vízben mért ECD spektrumai<sup>128</sup>



12. ábra: A didekloroteikoplanin-aglikon-metilészter (**9**) vizes molekuladinamikából nyert nyers szerkezeteire sTDA módszerrel számolt, és vízben mért ECD spektrumai<sup>128</sup>

## 3.3. Exometilén származékok NMR eltolódás számításának problémái

Doktori munkám során az NMR eltolódás számításoknak két célja volt. Nyolcvan DFT funkcionál pár tesztelése exometilén molekularészletet tartalmazó molekulákra, valamint két új funkcionál párhoz történő paraméterfejlesztés, szintén exometilén részletet tartalmazó molekulákra. Az irodalomból ismert, hogy az exometilén származékok jellemzően kihívást jelentenek NMR eltolódás számolás szempontjából, ugyanis az exometilént tartalmazó gyűrűben gyakran a szokásosnál jóval nagyobb különbséget lehet tapasztalni a mért és számolt értékek között, ami jelentősen megnehezíti az NMR eltolódásértékek alapján történő RC/AC meghatározást.<sup>129,130</sup>

A funkcionál párok tesztelése az ismert sztereokémiájú volenol-ra<sup>130,131</sup> (**10**) történt. A fejlesztéshez több, ismert sztereokémiájú vegyületet vettünk alapul, így két ismert sztereokémiájú exometilén részt tartalmazó cukor származékot (**11**,<sup>132,133,134</sup> **12**<sup>135,136</sup>), a biciklomicint <sup>137,138,139</sup> (**13**), egy helenalin származékot<sup>131</sup> (**14**), a mexikanin I-  $t^{36,129,140,141,142}$  (15), a neurolenin A- $t^{143,144}$  (16), a swinhoeiszterol F-et<sup>145</sup> (17), a lobatolid A- $t^{130}$  (18), valamint két exometilén részletet tartalmazó dién monomert, a 3-metilénciklopent-1-ént (MCP)<sup>146,147</sup> (19) és a 4-izopropil-1-metil-3-metilénciklohex-1-ént (T1)<sup>146,148</sup> (20).

A legjobban teljesítő már meglévő funkcionál párokat és az újonnan fejlesztett funkcionál párt 8 $\beta$ -izovaleroiloxireinosin<sup>130</sup> (**21**) és egy új germakrolid származék, a lobatolid H (**22**) sztereokémiájának meghatározására használtuk. A lobatolid H a *Neurolaena lobata* föld feletti részeiből izolált anyag, amelynek gyulladás gátló, rákellenes és HPV ellenes hatása is van.<sup>149</sup>

A szerkezet-meghatározás során igen fontos lehet a számítások alkalmazása. Például a tanítókészletben használt lobatolid A-hoz szerkezetileg hasonló lobatolid B esetén a planáris szerkezetet az NOE eredményekkel kombinálva a H-8 és H-11 hidrogének térállását először *transz*nak feltételezték, ám a NOE méréseket a DFT-<sup>13</sup>C NMR számításokból nyert alacsony energiájú szerkezetekkel kombinálva, ill. a szén NMR eltolódás értékek alapján is az említett hidrogének relatív konfigurációja *cisz*nek adódott. A lobatolid B-hez hasonló lobatolid D esetén a fent említett módszerek igazolták a H-8-H-11 hidrogének térállását, mely a lobatolid D esetén már *transz* volt.<sup>130</sup>



13. ábra: A DFT-NMR teszteléshez és fejlesztéshez használt vegyületek

### 3.4. Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reakciók és lehetséges termékeik

Tetraszubsztituált annulációs pontot tartalmazó, királis, benzollal kondenzált *O*- és *O*,*N*-heterociklusos természetes vagy szintetikus vegyületek gyakran rendelkeznek rákellenes hatással.<sup>150,151,152,153,154,155</sup> Az ilyen típusú vegyületek szintézise sok esetben bonyolult, többlépéses reakciósort igényel.<sup>156,157,158,159,160,161,162</sup> Az intra- vagy intermolekuláris Diels-Alder, ill. hetero-Diels-Alder reakciók elterjedten használtak policiklusos kondenzált vázak előállítására mind a természetben,<sup>163,164,165,166,167</sup> mind biomimetikus szintézisek<sup>168,169,170,171,172,173,174,175</sup> során. Tietze és munkatársai valamint kutatásaik alapján más kutatócsoportok is Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reakciókat használtak királis dihidropirán származékok idő-, lépés- és atomhatékony szintézisére.<sup>172,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187</sup> Egyes reakciókörülmények között a hetero-Diels-Alder reakció után egy Cadogan-reakcióval analóg lépés is lejátszódhat, ami *N*-hidroxiindol molekularész kialakulásával jár.<sup>188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198</sup>

A 24 vegyülethez hasonló származék képződésének intramolekuláris hetero-Diels-Alder reakció mechanizmusát már BSc szakdolgozatomban is vizsgáltam, ahol az aktiválási paraméterek mellett a reakció sztereoszelektivitását is vizsgáltam.<sup>199</sup>

A fentiek alapján kutatócsoportunkban a 14. ábrán szereplő reakciósémának megfelelően több vegyületet is előállítottak, <sup>200</sup> melyek közül a doktori dolgozat részeként két származék (**25**, **26**) képződésének elméleti vizsgálatát végeztem el.



14. ábra: Domino reakciókban előállított vegyületek szerkezete

## A számítások eredményei, értékelésük és következtetések

# 4.1. Idegsejtvédő izokromán-2*H*-kromén konjugátumok sztereokémiai vizsgálata

4.1.1. ECD és VCD mérések és értékelésük

Az ECD mérésekhez általában pár száz mikrogramm anyagra, míg VCD méréshez 10-15 mg anyagra van szükség. Valamint ECD mérés esetén 10<sup>-4</sup> mol/dm<sup>3</sup> nagyságrendű, míg VCD esetén 10<sup>-1</sup> mol/dm<sup>3</sup> körüli koncentrációjú oldatokat készítünk. Az előbbiekből következik, hogy a VCD spektrumok mérése sokkal problémásabb, egyrészről olyan nagy mennyiségű anyagra van szükség, ami természetes anyagokból nem mindig áll rendelkezésre, másrészről VCD esetén többször merülhetnek fel oldódási problémák. Összességében tehát, míg ECD spektrumok a legtöbb esetben rendelkezésre állnak, addig VCD spektrumokat nem mindig van lehetőségünk mérni és használni.

1 és 2 esetén valamennyi (nyolc lehetséges) sztereoizomer előállításra került, illetve minden sztereoizomernek lemértem mind az ECD, mind a VCD spektrumát. A vártnak megfelelően négy tükörképi ECD spektrumpárt kaptam (16. és 30. ábra), ezekből arra következhetünk, hogy az anyagok tisztasága megfelelő és a mérések minősége is jó. Az 1 vegyületnél (16 ábra) a szteroizomerek ECD alapján is megkülönböztethetők. A 17. ábrán az 1 vegyület valamennyi lehetséges sztereoizomerének VCD spektruma látszik, az enantiomerek spektrumai itt is a vártnak megfelelően közel tükörképi viszonyban állnak.

A 2 vegyület sztereoizomerjeit az 1 vegyület sztereoizomerjeihez hasonlóan vizsgáltam. A sztereoizomerek mért ECD spektrumai a 30. ábrán, mért VCD spektrumai a 31. ábrán láthatók.

A sztereokémiai vizsgálatoknak több célja volt:

1. Vizsgáltam, hogy a szetereoizomerek csak ECD ill. csak VCD

módszerekkel megkülönböztethetők-e?<sup>201</sup> (1 és 2 esetén)

2. A nyolc sztereoizomerhez ECD és VCD mérések és számolások segítségével hozzárendeltem a sztereoizomerek abszolút konfigurációját, amely lehetőséget nyújt a sztereokémia-hatás összefüggések felderítésére.

3. Vizsgáltam az apoláris csoport poláris csoportra cserélését (**2**-ből **1**, metiléndioxi cseréje hidroxira) és ennek hatását a molekulák aggregációjára, valamint az ECD és VCD spektrumokra.

4. Vizsgáltam a 2*H*-kromén egységen az etoxikarbonil csoport fenil csoportra cserélésének hatását a kísérleti spektrumokra, az előállított származékok esetén.

5. Célom volt az izolált sztereogén egységek sztereokémiájának meghatározása a vizsgált vegyületeken, mint modellvegyületek.

Az 1 vegyület sztereoizomereinek ECD spektrumokhoz történő hozzárendelése a későbbiekben ismertetett TDDFT-ECD számításokkal történt. A VCD spektrumokhoz a sztereokémiát DFT-VCD számításokkal rendeltem hozzá, melyeket részleteiben szintén később ismertetek. A DFT-VCD számítások segítségével a rezgési modusokat is hozzárendeltem, a valamennyi spektrumban karakterisztikusan megtalálható rezgéséket a 16. ábrán számokkal jelöltem.



15. ábra: A dolgozatban vizsgált hibrid izokromán-2H-kromén vegyületek szerkezetei



16. ábra: **1** sztereoizomereinek acetonitrilben mért ECD spektruma (fekete – (1R,3R,2'R), narancssárga - (1S,3S,2'S), piros- (1S,3R,2'R), sötétlila - (1R,3S,2'S), lila - (1R,3R,2'S), kék - (1S,3S,2'R), barna - (1S,3R,2'S), zöld - (1R,3S,2'R))

A VCD spektrumok alapvonala gyakran nem olyan megbízható, mint ECD esetén, ez a 17. ábrán is megfigyelhető, így VCD spektrumok esetén érdemes enantiomer korrekciót végezni, amennyiben erre van lehetőség.

A hozzárendelt rezgési modusok segítségével olyan régiókat is kerestem, melyek segítségével a diasztereomerek abszolút konfigurációja a jövőben számítások nélkül is megmondható. Azt, hogy a molekulák melyik részéhez tartoznak a rezgési átmenetek, számítások segítségével határoztam meg. A számítások részleteit a dolgozat későbbi fejezetében részletezem. A karakterisztikus tartományokat szintén a 17. ábrán jelöltem. Jól látszik, hogy az **1** vegyület esetén a VCD spektrumok a C-1 kiralitáscentrum abszolút konfigurációjára csak mérsékelten érzékenyek, ennek megfelelően a C-1 centrumra jellemző régiót nem találtam, míg a többi centrum AC-ja, ismert referenciavegyület mellett, a mért VCD spektrumok összehasonlítása alapján hozzárendelhető.



17. ábra: **1** sztereoiozmereinek CDCl<sub>3</sub>-ban, valamint a (1R,3R,2'R)-**1** és (1S,3S,2'S)-**1** sztereoizomerek esetén aceton-d6-ban mért VCD spektruma (A különböző színű négyszögek a különböző centrumokra jellemző régiókat jelölik)

Az 1450 cm<sup>-1</sup> körüli (19-20) és az 1400 cm<sup>-1</sup> alatti (17-18) sávok a C-3 kiralitáscentrum abszolút konfigurációjáról adhatnak felvilágosítást, míg az 1200 cm<sup>-1</sup> körüli (9-12) sávok a 2*H*-kromén egység sztereokémiájára jellemzőek.

A 17. ábrán ezek alapján megfigyelhető, hogy VCD módszerrel az (1R,3R,2'S)-1 és (1S,3R,2'S)-1 valamint az (1S,3S,2'R)-1 és (1R,3S,2'R)-1 diasztereomerek nem különböztethetők meg.

A 2*H*-kromén részhez tartozó karakterisztikus sávok megkereséséhez egymás mellé raktam azokat a spektrumokat, amelyeknél az említett rész abszolút konfigurációja (R) illetve (S). (18. és 19. ábra) Az ábrákon megjelölt sávok a 2' kiralitáscentrumra jellemzőek.



18. ábra: **1** (2'*R*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért VCD spektruma. A keretek színe csak a jobb átláthatóságot szolgálja



19. ábra: **1** (2'*S*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért VCD spektruma. A keretek színe csak a jobb átláthatóságot szolgálja

A 3-as kiralitáscentum esetén a 2' kiralitáscentrumnál leírtak szerint jártam el. Az ábrákon kiemelt sávok ebben az esetben a 3-as kiralitáscentrumra jellemzőek. (20. és 21. ábra) Érdemes megfigyelni, hogy az 1300 cm<sup>-1</sup> alatti sáv csak (3*R*) abszolút konfiguráció esetén konzisztens.



20. ábra: **1** (*3R*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért VCD spektruma. A keretek színe csak a jobb átláthatóságot szolgálja



21. ábra: **1** (3*S*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért VCD spektruma. A keretek színe csak a jobb átláthatóságot szolgálja

Az 1-es kiralitáscentrum esetén is az előzőekben leírtakhoz hasonlóan jártam el. (22. és 23. ábra) Azonban ebben az esetben nem találtam a kiralitáscentrumra jellemző sávokat, tehát a VCD módszer ennél a vegyületnél nem érzékeny a 1-es kiralitáscentrum abszolút konfigurációjára.



22. ábra: **1** (1*R*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért VCD spektruma



23. ábra: **1** (1*S*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért VCD spektruma

A VCD spektrumok után az ECD spektrumokat is hasonlóan vizsgáltam.

A 2*H*-kromén egységre jellemző ECD sávok kereséséhez egymás mellé raktam az azonos abszolút konfigurációjú 2*H*-kromén egységet tartalmazó vegyületek spektrumait. (24. és 25. ábra) A 2' kiralitáscentrumra jellemző részeket nem találtam a spektrumokon.



24. ábra: 1 (2'*R*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért ECD spektruma



25. ábra: **1** (2'*S*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért ECD spektruma

A 3-as kiralitáscentum esetén a 2' kiralitáscentrumnál leírtak szerint jártam el. A 26. és 27. ábrán megfigyelhető, hogy a 3-as kiralitáscentrum esetén sem találtam konzisztensen változó sávokat.



26. ábra: **1** (3*R*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért ECD spektruma



27. ábra: **1** (3*S*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért ECD spektruma

Az 1-es kiralitáscentrum esetén is az előzőekben leírtakhoz hasonlóan jártam el. (28. és 29. ábra) Az 1 kiralitáscentrum esetén a 190-210 nm-es tartományban konzisztensen változó sávok fedezhetők fel. (1R) esetén negatív, (1S) esetén pozitív sáv található.



28. ábra: **1** (1*R*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért ECD spektruma



29. ábra: **1** (1*S*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért ECD spektruma

Konklúzióként levonható, hogy VCD spektroszkópiával a 3 és 2' kiralitáscentrumok abszolút konfigurációjára kaphatunk felvilágosítást, míg az ECD spektroszkópia az 1 centrum abszolút konfigurációjára érzékeny. Vagyis az ECD és a VCD kiegészítő módszerként használható ennél a vegyületnél.

A VCD spektrumokhoz számítások segítségével a 2 vegyület esetén szintén hozzárendeltem a rezgési modusokat, és a rezgési modusok segítségével pedig a vegyület egyes részeire karakterisztikus tartományokat kerestem.



30. ábra: **2** sztereoizomereinek acetonitrilben mért ECD spektruma (fekete - (1S,3R,2'S), narancssárga - (1R,3S,2'R), piros-(1R,3R,2'S), sötétlila - (1S,3S,2'R), lila - (1S,3R,2'R), kék - (1R,3S,2'S), barna - (1R,3R,2'R), zöld - (1S,3S,2'S))



31. ábra: **2** sztereoizomereinek CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma. (A különböző színű négyszögek a különböző centrumokra jellemző régiókat jelölik)

A 30. ábrán megfigyelhető a várt négy tükörképi spektrumpár. A 31. ábráról leolvasható, hogy **2** vegyület esetén a VCD módszer a C-3 kiralitáscentrumra érzékeny kevésbé. Az 1450 cm<sup>-1</sup> alatt található sávpár (18-19) a C-1 kiralitáscentrum abszolút konfigurációjára adhat felvilágosítást, az 1200 és 1250 cm<sup>-1</sup> közötti sávok (12 környéke) a C-2' kiralitáscentrum konfigurációjára utalnak, az 1200 cm<sup>-1</sup> alatti sávokból (10-11) a C-1 és C-3 kiralitáscentrum együttes térállásáról nyerhetünk információkat, míg az ez alatt lévő 1100 és 1275 cm<sup>-1</sup> közötti sávok (5-9) szintén a C-1 kiralitáscentrumra jellemzőek.

A 2*H*-kromén részhez tartozó karakterisztikus sávok megkereséséhez egymás mellé raktam azokat a spektrumokat, amelyeknél az említett rész abszolút konfigurációja (R) illetve (S). (32. és 33. ábra) Az ábrákon megjelölt sávok a 2' kiralitáscentrumra jellemzőek.



32. ábra: **2** (2'*R*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért VCD spektruma



33. ábra: **2** (2'*S*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért VCD spektruma

A 3-as kiralitáscentum esetén a 2' kiralitáscentrumnál leírtak szerint jártam el. Az ábrákon kiemelt sávok ebben az esetben a 3-as kiralitáscentrumra jellemzőek. (34. és 35. ábra) Érdekes módon ebben az esetben viszonylag kevés konzisztensen változó sávot lehet találni, tehát a VCD módszer ennél a vegyületnél nem érzékeny a C-3 kiralitáscentrumra.



34. ábra: **2** (*3R*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért VCD spektruma. A keretek színe csak a jobb átláthatóságot szolgálja



35. ábra: **2** (3*S*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért VCD spektruma. A keretek színe csak a jobb átláthatóságot szolgálja

Az 1-es kiralitáscentrum esetén is az előzőekben leírtakhoz hasonlóan jártam el. (36. és 37. ábra) Érdekes módon itt az 1-gyel ellentétben a 2-nél találhatóak az 1-es kiralitáscentrumra jellemző karakterisztikus sávok.



36. ábra: **2** (1*R*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért VCD spektruma. A keretek színe csak a jobb átláthatóságot szolgálja



37. ábra: **2** (1*S*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért VCD spektruma. A keretek színe csak a jobb átláthatóságot szolgálja

A VCD spektrumok után az ECD spektrumokat is hasonlóan vizsgáltam.

A 2*H*-kromén egységre jellemző ECD sávok kereséséhez egymás mellé raktam az azonos abszolút konfigurációjú 2*H*-kromén egységet tartalmazó vegyületek spektrumait. (38. és 39. ábra) A C-2' kiralitáscentrumra jellemző részeket nem találtam a spektrumokon.



38. ábra: **2** (2'*R*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért ECD spektruma



39. ábra: **2** (2'*S*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért ECD spektruma

A 3-as kiralitáscentum esetén a 2' kiralitáscentrumnál leírtak szerint jártam el. A 40. és 41. ábrán megfigyelhető, hogy a 190-210 nm közötti tartományban van egy 3-as kiralitáscentrumra jellemző sávpár, mely (3*R*) esetén negatív-pozitív, míg (3*S*) esetén pozitív negatív.



40. ábra: **2** (3*R*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért ECD spektruma



41. ábra: **2** (3*S*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért ECD spektruma

Az 1-es kiralitáscentrum esetén is az előzőekben leírtakhoz hasonlóan jártam el. (42. és 43. ábra) Az C-1 kiralitáscentrum abszolút konfigurációjára jellemző részeket nem találtam a spektrumokon.



42. ábra: **2** (1*R*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért ECD spektruma



43. ábra: **2** (1*S*) abszolút konfigurációjú molekularészt tartalmazó diasztereomereinek mért ECD spektruma

Konklúzióként levonható, hogy VCD spektroszkópiával a C-1 és C-2' kiralitáscentrumok abszolút konfigurációjára kaphatunk felvilágosítást, míg az ECD spektroszkópia a C-3 centrum abszolút konfigurációjára érzékeny. Vagyis az ECD és a VCD kiegészítő módszerként használható ennél a vegyületnél is.<sup>10</sup>

Az 1 és 2 vegyületek esetén vizsgáltam a hidroxi-metiléndioxi csere hatását a VCD (44. és 45. ábra). Megfigyelhető, hogy az átmenetek többsége azonos előjellel jelentkezik a két vegyület spektrumában, de előfordulnak jelentős különbségek is, VCD esetén leginkább az 1000-1100 cm<sup>-1</sup> közötti tartományban.



44. ábra: **1** és **2** azonos abszolút konfigurációjú szeteroizomereinek összevetése (fekete – (1R,3R,2'R)-**1**, lila – (1R,3S,2'S)-**1**, magenta – (1R,2R,2'S)-**1**, zöld – (1R,2S,2'R)-**1**, narancs – (1R,3R,2'R)-**2**, piros – (1R,3S,2'S)-**2**, kék – (1R,2R,2'S)-**2**, barna – (1R,2S,2'R)-**2**)



45. ábra: **1** és **2** azonos abszolút konfigurációjú szeteroizomereinek összevetése (fekete – (1S,3S,2'S)-**1**, lila – (1S,3R,2'R)-**1**, magenta – (1S,2S,2'R)-**1**, zöld – (1S,2R,2'S)-**1**, narancs – (1S,3S,2'S)-**2**, piros – (1S,3R,2'R)-**2**, kék – (1S,2S,2'R)-**2**, barna – (1S,2R,2'S)-**2**)

A **3** vegyületnek a lehetséges 8-ból csak 4 sztereoizomerét sikerült előállítani. A 4 sztereoizomerből 2-2 enantiomer viszonyban áll. A kiroptikai mérések és elméleti számítások segítségével igazoltam, hogy a 4 nem szintetizált sztereoizomer ECD és VCD spektruma különbözik a mért vegyületek spektrumaitól. Mivel még nincs szintetizálva és lemérve valamennyi sztereoizomer, a karakterisztikus VCD régiók keresését nem végeztem el, de a szükséges ECD és VCD spektrumait a 46. és 47. ábra mutatja. A VCD spektrumok felvétele során mérési problémák léptek fel, így az alapvonal nem egyenes, ezért az enantiomerek spektrumai nem teljesen tükörképiek. Az ide vonatkozó számolások eredményeit ebben a dolgozatban nem közlöm, csak a mérési eredményeket mutatom be.



46. ábra: **3** diasztereomereinek acetonitrilben mért ECD spektruma (fekete - (1S,3R,2'S), narancssárga - (1R,3S,2'R), piros - (1S,3S,2'R), sötétlila - (1R,3R,2'S))



47. ábra: 3 diasztereomereinek CDCl3-ban mért VCD spektruma

A 4 vegyület lehetséges 8 sztereoizomeréből csak 5-öt sikerült előállítani. Az 5 sztereoizomerből 4, azaz 2-2, enantiomer viszonyban áll. A kiroptikai mérések és elméleti számítások segítségével igazoltam, hogy a 3 nem szintetizált sztereoizomer ECD és VCD spektruma különbözik a mért vegyületek spektrumaitól. Mivel még nincs szintetizálva és lemérve valamennyi sztereoizomer, a karakterisztikus VCD régiók keresését itt sem végeztem el, de az ehhez szükséges ECD és VCD számítások készen vannak. A rendelkezésünkre álló izomerek ECD és VCD spektrumait a 48. és 49. ábra mutatja. Az (1R,3S,2'R)-4 és (1S,3R,2'S)-4 enantiomer pár VCD felvétele során szintén mérési problémák merültek fel. A mérések elkészítése során csak 1 PEM állt rendelkezésre, ami rosszabb alapvonalat és nagyobb jel/zaj viszonyt szokott eredményezni a 2 PEM-es mérésekhez képest. Az enantiomerkorrekció itt is jelentősen javíthat a spektrumok megbízhatóságán és felhasználhatóságán.



48. ábra: **4** diasztereomereinek acetonitrilben mért ECD spektruma (fekete - (1*R*,3*S*,2'*R*), narancssárga - (1*S*,3*R*,2'*S*), piros - (1*S*,3*R*,2'*R*), sötétlila - (1*R*,3*S*,2'*S*), kék - (1*R*,3*R*,2'*R*))



49. ábra: 4 diasztereomereinek CDCl3-ban mért VCD spektruma

#### 4.1.2. Konformációs analízis

A konformációs keresést 10.000 konformer generálásával végeztem. Az így kapott klaszterek legalacsonyabb energiájú képviselőit optimáltam DFT szinten. A DFT optimálás utáni klaszterezésre a témavezetőm által írt, az MM szinthez hasonló távolság alapú klaszterező algoritmust használtam, és a későbbiekben, az 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű szerkezetekre számoltam a kiroptikai paramétereket.

A vizsgált vegyületeket B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* és B97D/TZVP PCM/acetonitril szinteken optimáltam az ECD számításokhoz, és B3LYP/TZVP PCM/kloroform szinten a VCD számításokhoz. Ahol nem sikerült megfelelően reprodukálni a mért ECD spektrumokat, további optimálási szinteket is használtam (CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril) és ωB97X/TZVP PCM/acetonitril). A számolásokat enantiomerpáronként egy önkényesen kiválasztott enantiomerre végeztem, mivel az enantiomerek kiroptikai paraméterei között mindig –1-szeres viszony van.

A számolt vegyületek 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű szerkezetei a Függelék F.1.-F.60. ábráin láthatók.

A 2 vegyület (1R,3S,2'S), (1S,3S,2'S), (1R,3S,2'R) és (1S,3R,2'S)diasztereomereiről röntgen szerkezetekkel is rendelkezünk, ezeket a szerkezeteket a 50. ábrán a megfelelő sztereoizomerek vagy enantiomerek B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, legnagyobb Boltzmann részesdésű számolt szerkezeteivel vetettem össze (az (1S,3S,2'S) mért diasztereomert a (1R,3R,2'R) számolt diasztereomerrel vetettem össze, de a szerkezetet invertáltam a megfelelő abszolút konfigurációra). Megfigyelhető, hogy a szubsztituensek térállása a röntgen- és a számolt szerkezetekben azonosak. A mért és számolt szerkezetek RMSD-eit az 1. táblázatban részletezem.



50. ábra: A 2 vegyület röntgen szerkezetei és B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt legnagyobb Boltzmann részesedésű konformerei

Vegyület	RMSD
(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,2' <i>S</i> )- <b>2</b> (összes atom)	1,8056
(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,2' <i>R</i> )- <b>2</b> (azonos atomok)	1,0854
(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,2' <i>R</i> )- <b>2</b> (összes atom)	1,1088

1. táblázat: 2 vegyület mért röntgen szerkezeteinek és legalacsonyabb energiájú számolt konformereinek RMSD értékei
### 4.1.3. Spektrumszámítások

#### 4.1.3.1. TDDFT-ECD számítások

A fentebb ismertetett, optimált szerkezetek TDDFT-ECD számításához három funkcionált használtam, melyeket szükség esetén egy negyedik funkcionállal egészítettem ki. A gázfázisban optimált szerkezetekre *in vacuo* számoltam ECD spektrumot, az oldószermodellel optimált szerkezetekre pedig PCM oldószermodellt és acetonitril oldószert használtam. A mindig használt elméleti szintek a B3LYP/TZVP, BH&HLYP/TZVP és PBE0/TZVP voltak, amelyeket szükség esetén CAM-B3LYP/TZVP szinttel egészítettem ki.

Az (1*R*,3*R*,2'*R*)-1 vegyületre mindkét optimálási szint (B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* és B97D/TZVP PCM/acetonitril) esetén 4 szinten számoltam ECD spektrumot. Az 51. ábrán a B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* szinten optimált szerkezetekre számolt és a mért ECD spektrumok láthatók. Az 52. ábrán a B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált szerkezetekre számolt és a mért ECD spektrumok láthatók. Az ábrákon jól megfigyelhető, hogy valamennyi szinten számolt ECD spektrum megfelelően vagy jól korrelál a mért ECD spektrummal, bár a 200-240 nm közötti sávpár intenzitásait több módszer is fordítva reprodukálja. Jó egyzésnek tekinthetjük, amikor a mért és a számolt görbe lefutása hasonló, a sávok előjelei megegyeznek és intenziásuk is összevethető. A relatív intenzitásbeli eltérések ellenére a számolásokból az abszolút konfiguráció egyértelműen hozzárendelhető. Az 53. ábrán a legjobban egyező mért és számolt ECD spektrumok láthatók, valamint a legnagyobb Boltzmann részesedésű konformer rotátorerősségei jelennek meg. (A konformer szerkezete, ahogy a többi esetben is, a Függelék konformer ábráin látható.) A többi vegyületnél már csak a legjobban egyező kombinációkat mutatom be a dolgozatban.



51. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-1 vegyület B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* szinten optimált 18 legalacsonyabb energiájú konformerére négy különböző szinten számolt átlag és acetonitrilben mért ECD spektruma



52. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-1 vegyület B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált 14 legalacsonyabb energiájú konformerére négy különböző szinten számolt átlag és acetonitrilben mért ECD spektruma

Az (1R,3R,2'R)-1 vegyület esetén mindkét optimálási szint minden módszere megfelelően reprodukálta a mért spektrumot, ezért az abszolút konfiguráció a számolásból egyértelműen meghatározható.



53. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-1 vegyület B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált konformereire B3LYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt ECD spektruma és a legalacsonyabb energiájú konformer számolt rotátorerősség értékei, valamint acetonitrilben mért ECD spektruma

Az (1*R*,3*S*,2'*S*)-**1** vegyületre mindkét optimálási szint (B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* és B97D/TZVP PCM/acetonitril) esetén 3 szinten számoltam ECD spektrumot. A különböző szinteken számolt spektrumok ebben az esetben is megfelelően korreláltak a mért spektrummal, ezért az abszolút konfiguráció egyértelműen hozzárendelhető volt. Megfigyelhető, hogy a 250 nm körüli lokális maximum intenzitását a legjobban korreláló BH&HLYP módszer túlbecsüli, míg a 280 nm körülit alul. A számolt és mért spektrumpár az 54. ábra b) részén látható.

Az (1*S*,3*R*,2'*S*)-**1** vegyületre B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* és B97D/TZVP PCM/acetonitril DFT optimálási szint esetén 3 TDDFT szinten, míg CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril és ωB97X/TZVP PCM/acetonitril szintek esetén 4 TDDFT szinten számoltam ECD spektrumot. Bár a különböző szinteken számolt spektrumok egyes esetekben rosszul korreláltak a mért spektrummal, valamint a legjobban egyező BH&HLYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt spektrum a 350 nm körüli sáv előjelét ellentétesen adja, a részleges egyezések alapján, valamint kizárásos alapon (a másik három diasztereomert egyértelműen hozzá tudtam rendelni) az abszolút konfiguráció hozzárendelhető. A legjobb egyezést mutató számolt és mért spektrumpár az 54. ábra c) részén látható. Az (1R,3R,2'S)-1 vegyület spektrumszámítását már az irodalmi előzmények során bemutattam.<sup>120</sup>



54. ábra: a) (1R,3R,2'R)-1 vegyület B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált konformereire B3LYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt ECD spektruma és a legalacsonyabb energiájú konformer számolt rotátorerősség értékei, valamint acetonitrilben mért ECD spektruma; b) (1R,3S,2'S)-1 vegyület B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált konformereire BH&HLYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt ECD spektruma és a legalacsonyabb energiájú konformer számolt rotátorerősség értékei, valamint acetonitrilben mért ECD spektruma; c) (1S,3R,2'S)-1 vegyület ωB97X/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált konformereire BH&HLYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt ECD spektruma és а legalacsonyabb energiájú konformer számolt rotátorerősség értékei, valamint acetonitrilben mért ECD spektruma

Az (1*R*,3*S*,2'*R*)-2 vegyületre B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* optimálási szinten 4 módszerrel, B97D/TZVP PCM/acetonitril optimálás esetén 3 szinten számoltam ECD spektrumot. A különböző szinteken számolt spektrumok megfelelően korreláltak a mért spektrummal, ezért az abszolút konfiguráció egyértelműen hozzárendelhető, bár a 250-300 nm közötti átmeneteket nem sikerült reprodukálni. A legjobb egyezést mutató számolt és mért spektrumpár az 55. ábra a) részén látható.

Az (1*S*,3*S*,2'*R*)-**2** vegyületre mindhárom optimálási szint (B3LYP/6-31G(d) *in vacuo*, B97D/TZVP PCM/acetonitril és CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril) esetén 4 szinten számoltam ECD spektrumot. A különböző szinteken számolt spektrumok a legtöbb esetben elfogadhatóan korreláltak a mért spektrummal, bár az átmenetek intenzitását rendre túlbecsülik, és nem minden átmenetet sikerült számolással reprodukálni, de az abszolút konfiguráció hozzárendelhető. A legjobb egyezést mutató számolt és mért spektrumpár az 55. ábra b) részén látható.

Az (1*R*,3*S*,2'*S*)-2 vegyületre mindkét optimálási szint (B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* és B97D/TZVP PCM/acetonitril) esetén 4 szinten számoltam ECD spektrumot. A különböző szinteken számolt spektrumok a legtöbb esetben jól korreláltak a mért spektrummal, ezért az abszolút konfiguráció egyértelműen hozzárendelhető volt. A legjobb egyezést mutató számolt és mért spektrumpár az 55. ábra c) részén látható.

Az (1*R*,3*R*,2'*R*)-**2** vegyületre mindkét optimálási szint (B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* és B97D/TZVP PCM/acetonitril) esetén 4 szinten számoltam ECD spektrumot. A különböző szinteken számolt spektrumok jól korreláltak a mért spektrummal, bár a bemutatott számolt spektrum a 200 és 250 nm közötti sávot egy felhasadt sávpárként reprodukálja, az abszolút konfiguráció egyértelműen hozzárendelhető. A legjobb egyezést mutató számolt és mért spektrumpár az 55. ábra d) részén látható.



55. ábra: a) (1R,3S,2'R)-2 vegyület B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált konformereire BH&HLYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt ECD spektruma és a energiájú konformer számolt rotátorerősség értékei, legalacsonyabb valamint acetonitrilben mért ECD spektruma; b)  $(1S,3S,2^{2}R)$ -2 vegyület B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált konformereire BH&HLYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt ECD spektruma és a legalacsonyabb energiájú konformer számolt rotátorerősség értékei, valamint acetonitrilben mért ECD spektruma; c) (1R,3S,2'S)-2 vegyület B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált konformereire BH&HLYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt ECD spektruma és а legalacsonyabb energiájú konformer számolt rotátorerősség értékei, valamint acetonitrilben mért ECD spektruma; d) (1R,3R,2'R)-2 vegyület B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált konformereire BH&HLYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt ECD spektruma és a legalacsonyabb energiájú konformer számolt rotátorerősség értékei, valamint acetonitrilben mért ECD spektruma

Az (1*R*,3*S*,2'*R*)-**3** vegyületre mind a 4 DFT optimálási szint (B3LYP/6-31G(d) *in vacuo*, B97D/TZVP PCM/acetonitril, CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril és

ωB97X/TZVP PCM/acetonitril) esetén 4 szinten számoltam ECD spektrumot. A különböző szinteken számolt spektrumok többsége jól korrelál a mért spektrummal, bár a legnagyobb hullámhossznál jelentkező átmenet előjelét rendre ellentétesen becslik a módszerek, de az abszolút konfiguráció hozzárendelhető. A legjobb egyezést mutató számolt és mért spektrumpár az 56. ábra a) részén látható.

Az (1*R*,3*R*,2'*S*)-**3** vegyületre mind a 4 DFT optimálási szint (B3LYP/6-31G(d) *in vacuo*, B97D/TZVP PCM/acetonitril, CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril és  $\omega$ B97X/TZVP PCM/acetonitril) esetén 4 szinten számoltam ECD spektrumot. A különböző szinteken számolt spektrumok többsége jól korrelált a mért spektrummal, csak az <sup>1</sup>L<sub>b</sub> sáv előjelét becslik rosszul a módszerek, tehát az abszolút konfiguráció hozzárendelhető. A legjobb egyezést mutató számolt és mért spektrumpár az 56. ábra b) részén látható.



56. ábra: a) (1*R*,3*S*,2'*R*)-**3** vegyület B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált konformereire CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt ECD spektruma és a legalacsonyabb energiájú konformer számolt rotátorerősség értékei, valamint acetonitrilben mért ECD spektruma; b) (1*R*,3*R*,2'*S*)-**3** vegyület B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált konformereire BH&HLYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt ECD spektruma és a legalacsonyabb energiájú konformer számolt ECD spektruma és a legalacsonyabb energiájú konformer számolt rotátorerősség értékei, valamint acetonitrilben mért ECD spektruma és a legalacsonyabb energiájú konformer számolt rotátorerősség értékei, valamint acetonitrilben mért ECD spektruma

Az (1*R*,3*S*,2'*S*)-**3** és (1*R*,3*R*,2'*R*)-**3** vegyületekre mind a két DFT optimálási szint (B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* és B97D/TZVP PCM/acetonitril,) esetén 4 szinten számoltam ECD spektrumot. Ezek a diasztereomerek még nem kerültek előállításra, ezért a számolások méréssel történő összevetése nem lehetséges.

Az (1R,3S,2'R)-4 vegyületre B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* és B97D/TZVP PCM/acetonitril szint esetén 3 szinten, míg CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril és  $\omega$ B97X/TZVP PCM/acetonitril szint esetén 4 szinten számoltam ECD spektrumot. A legtöbb esetben a számolt spektrumok elfogadhatóan korreláltak a mért spektrummal, bár a 240 nm feletti átmenetek intenzitását és a 300 és 375 nm közötti sáv esetén az előjelet is rosszul becsli, azonban az abszolút konfiguráció hozzárendelhető. A legjobb egyezést mutató számolt és mért spektrumpár az 57. ábra a) részén látható.

Az (1*R*,3*S*,2'*S*)-**4** vegyületre mindkét optimálási szint (B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* és B97D/TZVP PCM/acetonitril) esetén 3 szinten számoltam ECD spektrumot. A különböző szinteken számolt spektrumok jól korreláltak a mért spektrummal, az <sup>1</sup>L<sub>b</sub> sáv kivételével minden átmenetet megfelelően reprodukálnak a módszerek, ezért az abszolút konfiguráció egyértelműen hozzárendelhető. A legjobb egyezést mutató számolt és mért spektrumpár az 57. ábra b) részén látható.

Az (1R,3R,2'R)-4 vegyületre B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* és B97D/TZVP PCM/acetonitril szint esetén 3 szinten, míg CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril és  $\omega$ B97X/TZVP PCM/acetonitril szint esetén 4 szinten számoltam ECD spektrumot. A legtöbb esetben a számolt spektrumok jól korreláltak a mért spektrummal, a 200 nm alatti és a 260 nm körüli sávok intenzitását a módszerek felülbecslik, de az abszolút konfiguráció hozzárendelhető. A legjobb egyezést mutató számolt és mért spektrumpár az 57. ábra c) részén látható.

Az (1*S*,3*S*,2'*R*)-**4** vegyületre mind a két DFT optimálási szint (B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* és B97D/TZVP PCM/acetonitril) esetén 3 szinten számoltam ECD spektrumot. A diasztereomer még nem került előállításra, ezért a számolások méréssel történő összevetése nem lehetséges.



57. ábra: a) (1R,3S,2'R)-4 vegyület B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált konformereire BH&HLYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt ECD spektruma és a legalacsonyabb energiájú konformer számolt rotátorerősség értékei, valamint acetonitrilben mért ECD spektruma; b) (1R,3S,2'S)-4 vegyület B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált konformereire B3LYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt ECD spektruma és a legalacsonyabb energiájú konformer számolt rotátorerősség értékei, valamint acetonitrilben mért ECD spektruma; c) (1R,3R,2'R)-4 vegyület B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált konformereire B3LYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt ECD spektruma; deten itrilben mért ECD spektruma; deten itrilben mért ECD spektruma; b) (1R,3R,2'R)-4 vegyület B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált konformereire B3LYP/TZVP PCM/acetonitril szinten számolt ECD spektruma és a legalacsonyabb energiájú konformer számolt rotátorerősség értékei, valamint acetonitrilben mért ECD spektruma

### 4.1.3.2. DFT-VCD számítások

A DFT-VCD számításokhoz a B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> illetve B3LYP/TZVP PCM/aceton szinten optimált szerkezetekre B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> illetve B3LYP/TZVP PCM/aceton szinten számoltam VCD spektrumot. A mért és számolt VCD spektrumok összevetése az alábbi ábrákon látható. Megfigyelhető, hogy a legtöbb esetben jó vagy kiváló egyezést sikerült elérni. A maradék néhány esetben is elfogadhatóan sikerült számolással reprodukálni a mért spektrumot.



58. ábra: a) (1*R*,3*R*,2'*R*)-1 vegyület B3LYP/TZVP PCM/aceton szinten optimált szerkezeteire B3LYP/TZVP PCM/aceton szinten számolt VCD spektruma, valamint aceton-d6-ban mért VCD spektruma; b) (1*R*,3*S*,2'*S*)-1 vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált szerkezeteire B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; c) (1*R*,3*R*,2'*S*)-1 vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált szerkezeteire B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; d) (1*S*,3*R*,2'*S*)-1 vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma; d) (1*S*,3*R*,2'*S*)-1 vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; d) (1*S*,3*R*,2'*S*)-1 vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma; valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; d) (1*S*,3*R*,2'*S*)-1 vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; d)

Az 58. ábra a) részén látható, hogy valamennyi főbb mért sávot sikerült számolással

reprodukálni. A mért spektrumban 1250 cm<sup>-1</sup> körüli "zaj" az aceton túl magas IR elnyelése miatt látszik, a 950 cm<sup>-1</sup> feletti negatív csúcs pedig mérési artefakt.

Az 58. ábra b) részén megfigyelhető, hogy bár a mért spektrum nem a legjobb minőségű, ennek ellenére valamennyi, a mért spektrumon jelentkező főbb sávot sikerült számolással reprodukálni.

Az (1R,3R,2'S)-1 számolása esetén szintén valamennyi főbb átmenetet sikerült számolással reprodukálni, bár az 1200 cm<sup>-1</sup> körüli sáv a számolásban egy sávpárra hasadt fel. (58. ábra, c) rész)

Az (1*S*,3*R*,2'*S*)-**1** számolása során szintén szép egyezést sikerült a főbb átmenetekre elérni. (58. ábra, d) rész)



59. ábra: a) (1*R*,3*S*,2'*R*)-2 vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált szerkezeteire B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; b) (1*S*,3*S*,2'*R*)-2 vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált szerkezeteire B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; c) (1*R*,3*S*,2'*S*)-2 vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált szerkezeteire B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; d) (1*R*,3*R*,2'*R*)-2 vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; d) (1*R*,3*R*,2'*R*)-2 vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; d) (1*R*,3*R*,2'*R*)-2 vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; d) (1*R*,3*R*,2'*R*)-2 vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; d)

Az (1*R*,3*S*,2'*R*)-**2**számolása során a főbb VCD átmeneteket sikerült jól reprodukálni, ami alapján meghatározható az abszolút konfiguráció. (59. ábra, a) rész)

Az (1S,3S,2'R)-**2** vegyület spektrumát szintén sikerült számolással reprodukálni, érdekesség, hogy a 950 cm<sup>-1</sup> alatti régiót is reprodukálják a számolások, ami sokszor problémás szokott lenni mérési problémák okán. Ezzel szemben 1050 cm<sup>-1</sup> körül nem igazán sikerült jól reprodukálni a mért spektrumot. (59. ábra, b) rész) Az (1*R*,3*S*,2'*S*)-**2**-re történő számolásokkal szintén valamennyi főbb átmenetet szépen sikerült reprodukálni. ((59. ábra, c) rész))

Az 59. ábra d) részén megfigyelhető, hogy a számolás szintén valamennyi főbb átmenetet reprodukálja, de az intenzitásokat főleg az 1250 cm<sup>-1</sup> és 1100 cm<sup>-1</sup> közötti régióban túlbecsli.



60. ábra: a) (1*R*,3*S*,2'*R*)-**3** vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált szerkezeteire B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; b) (1*R*,3*R*,2'*S*)-**3** vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált szerkezeteire B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma

Az (1R,3S,2'R)-**3** esetén a legtöbb átmenetet sikerült számolással reprodukálni, bár az intenzitásokat a számolás rendre túlbecsli. A többi összevetésnél rosszabb egyezés adódhat a mérés hibájából is, ennek ellenére az abszolút konfiguráció, a számolás segítségével itt is hozzárendelhető. (60. ábra, a) rész)

Az 60. ábra b) részén megfigyelhető, hogy a számolt átmenetek intenzitása nem megfelelően korrelál a mért spektruméval, de a sávok előjele megegyezik a mért és a számolt spektrumokban, ezért a VCD módszer ebben az esetben is az ECD-vel meghatározott abszolút konfigurációt támogatja.

A másik két enantiomerpárt még nem sikerült előállítani, így a számolt spektrumokkal való összevetésük sem történhetett meg.



61. ábra: a) (1*R*,3*S*,2'*R*)-**4** vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált szerkezeteire B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; b) (1*R*,3*S*,2'*S*)-**4** vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált szerkezeteire B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; c) (1*R*,3*R*,2'*R*)-**4** vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált szerkezeteire B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; c) (1*R*,3*R*,2'*R*)-**4** vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált szerkezeteire B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma; c) (1*R*,3*R*,2'*R*)-**4** vegyület B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált szerkezeteire B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt VCD spektruma, valamint CDCl<sub>3</sub>-ban mért VCD spektruma

Az (1R,3S,2'R)-4 számolása esetén (61. ábra a) rész) szintén elmondható, hogy a számolt spektrum intenzitása nem megfelelően korrelál a mért spektruméval, de a sávok előjele megegyezik a mért és a számolt spektrumokban, ezért a VCD módszer ebben az esetben is az ECD-vel meghatározott abszolút konfigurációt támogatja.

Az (1*R*,3*S*,2'*S*)-**4** számolása esetén szintén megfelelő egyezést sikerült elérni a mért és számolt spektrumok között. (61. ábra, b) rész)

A 61. ábra c) részén a kísérleti és számolt spektrumok szép egyezést mutatnak, ugyanakkor az 1000 cm<sup>-1</sup> alatti átmeneteket ebben az esetben nem sikerült megfelelően lemérni.

Összegzésként elmondható, hogy a mérések és számolások segítségével sikeresen azonosítottam karakterisztikus ECD és VCD átmeneteket. Így a későbbiekben az abszolút konfiguráció a két módszer kombinált alkalmazásával és megfelelő referenciavegyületek meglétével számolások nélkül is elvégezhető.

A számítások során problémák adódtak egyes átmenetek megfelelő reprodukciójával több elméleti szint alkalmazása mellett is, de az abszolút konfiguráció meghatározása lehetséges volt. Továbbá a VCD esetén az ECD-hez képest jobb egyezéseket sikerült elérni az elvégzett számításokkal.

# 4.2. Glikopeptid antibiotimukok aglikonjainak molekuladinamikai és sTDA vizsgálata

### 4.2.1. Molekuladinamikai vizsgálatok

A teikoplanin-aglikon (8) esetén egy-egy MD szimulációt futtattam a legalacsonyabb energiájú EF *cisz*, valamint legalacsonyabb energiájú EF *transz* konformerre (az E-vel és F-vel jelölt aminosavak között). Mindkét esetben vizes oldószeres dinamikát használtam, az oldószeres dobozokat 16 Å távolságig töltöttem fel oldószer-molekulákkal, így *cisz* esetben 3579, míg *transz* esetben 3487 oldószer-molekulát használtam. Az előoptimálást követően 100 ns-os molekuladinamikai szimulációkat futattam 310 K-en, GPU támogatással, 2 fs-os lépésekkel. A molekuladinamikai trajektóriákból 1 ns-onként összesen 100-100 szerkezetet vettem ki oldószer-molekulák nélkül, melyekre a későbbiekben sTDA számításokat végeztem több szinten.

### 4.2.2. sTDA számítások

A molekuladinamikából nyert szerkezetekre sTDA számításokat végeztem, mely során először a kapott nyers MD szerkezetekre single point számítást végeztem a Gaussian09 program csomaggal CAM-B3LYP/TZVP, LC-BLYP/TZVP és ωB97X/TZVP szinteken, majd ezekből LC-BLYP és ωB97X szinteken 10 eV-os tartományban, míg CAM-B3LYP szinten 15 eV-os tartományban számoltam az ECD spektrumokat. (CAM-B3LYP esetén az UV shiftet követően nem volt elég a 10 eV-os ablak a mért spektrum kis hullámhosszú régiójának reprodukciójára.)

A trajektóriákból kivett nyers szerkezetekre számolt spektrumok a korábbiakhoz képest az egyezést jelentősen javították (62-63. ábra).



62. ábra: Teikoplanin-aglikon (**8**) alacsony energiájú EF *cisz* konformerére futtatott vizes molekuladinamikájából nyert 100 nyers szerkezetre sTDA módszerrel számolt, ill. vízben mért ECD spektruma



63. ábra: Teikoplanin-aglikon (**8**) alacsony energiájú EF *transz* konformerére futtatott vizes molekuladinamikájából nyert 100 nyers szerkezetre sTDA módszerrel számolt, ill. vízben mért ECD spektruma

Az új módszerrel számolt spektrumok minden esetben javították a mért és számolt spektrumok egyezését. Elsősorban a 200 és 250 nm közötti tartományban sikerült jelentős javulást elérni. Azonban a **8** vegyület esetén a *cisz-transz* izoméria eldöntése ECD spektroszkópiai módszerekkel így sem lehetséges, mivel a *cisz* és *transz* formák spektruma között a várttal ellentétben nincs jelentős különbség. A CD-t elsősorban a B, D és F aminosavak konformációja határozza meg, mely a két forma esetén igen hasonló. A rendszer mérete és flexibilitása alapján azonban szép példa az MD alapú ECD módszer egyezés javítást illető teljesítőképességére a normál módszerekkel nehezen vizsgálható tartományban.

## 4.3. Lobatolid H szerkezet-meghatározása és NMR eltolódás paraméterek fejlesztése exometilén származékokra

4.3.1. Meglévő funkcionál párok tesztelése volenolra (10), 8β-izovaleroiloxireinosin-re
(21) és lobatolid H-ra (22)

Mivel korábban egyes lobatolid és más exometilén tartalmú származékok esetén a szokásostól csak jóval nagyobb eltérésekkel sikerült reprodukálni az exometilén csoportok közelében lévő atomok kémiai eltolódásértékeit,<sup>129</sup> olyan, már meglévő skálázási faktorokat szerettem volna találni, melyek megfelelőek lehetnek a flexibilis makrociklust és exometilén csoportot egyszerre tartalmazó lobatolid H vegyület sztereokémiájának meghatározására.

Ehhez a volenol molekulára 80 különböző funkcionál párt teszteltem az exometilénhez közeli szénatomok kémiai eltolódásának minél jobb reprodukálása érdekében. A módszerek jelentős része a Cheshire adatbázis 2018. 10. 05-i állapota alapján lett összeválogatva, figyelembe véve valamennyi lényeges elérhető kombinációt, melyeket elsősorban kloroformos kísérleti eredményekhez fejlesztettek.<sup>35</sup> Az oldószeres NMR szintet tartalmazó kombinációkból csak a Gaussian 09-es számításokon alapulókat vettük be a tesztelt szintek közé, ugyanis az oldószermodell kezelése a korábbi verziókban eltért. A 80 funkcionál pár listája a Függelék F.1. táblázatában található. Az eredmények alapján a 80 funkcionál párból kiválasztottam a 4 legkisebb átlagos kémiai eltolódás különbséget szolgáltató funkcionál párt, amelyeket az 2. táblázatban mutatok be.

	DFT optimálás szintje	NMR számolás szintje (GIAO)	MAE (ppm)	
1	M06-2X/6-31G(d) in vacuo	mPW1PW91/6-31G(d) in vacuo	1.35	
2	M06-2X/6-31G(d) in vacuo	mPW1PW91/6-31G(d) SMD/CHCl <sub>3</sub>	1.30	
3	B3LYP/6-31+G(d,p) in vacuo	M06/6-31G(d) in vacuo	1.32	
4	B3LYP/6-31+G(d,p) in vacuo	OPBE0/6-31G(d) in vacuo	1.51	

2. táblázat: A volenol molekulára legkisebb átlagos kémiai eltolódás különbséget mutató funkcionál párok

A későbbiekben a fenti négy funkcionál párt teszteltem az ismert relatív konfigurációjú lobatolid G-re. Mivel a lobatolidoknál a C-6, C-7, ill. C-10 centrumok abszolút konfigurációja bioszintetikus megfontolások alapján rögzített, az ismeretlen **22** származék esetén pedig a C-2 és C-8 centrumokat szeretnénk meghatározni. A **21** származék a C-8-as pozícióban szintén kiralitáscentrummal rendelkezik, így a két C-8 epimert igyekeztünk megkülönböztetni a vizsgált módszerekkel. A **21** két vizsgált sztereoizomerét az 64. ábrán láthatjuk. A funkcionál párok teljesítményét a 3. táblázat mutatja a kísérleti és számított <sup>13</sup>C NMR eltolódásértékeket figyelembe véve számolt MAE (átlagos négyzetes eltérés) és sDP4+ valószínűségek alapján. Azonban, mivel többnyire nem olyan optimálási és NMR számítási szintek kombinációi közül választottam módszerpárt, melyekre a DP4+ módszert fejlesztették, ezért a kapott DP4+ valószínűségi értékeket érdemes fenntartásokkal kezelni.<sup>42</sup>



64. ábra: A 21 vegyület lehetséges sztereoizomerei

	MAE((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>R</i> )- 21; (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- 21)	<b>sDP4</b> + ((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>R</i> )- <b>21</b> ; (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <b>21</b> )
1	1,63;1,68	69,35%; 30,65%
2	1,40; 1,54	93,58%; 6,42%
3	1,68; 2,01	99,13%; 0,87%
4	1,93; 2,35	99,79%; 0,21%

3. táblázat: A **21** vegyület két epimerére négy funkcionál párral számolt <sup>13</sup>C NMR kémiai eltolódásértékek kísérletivel való összevetése alapján származtatott statisztikai értékelése

A 3. táblázatból látható, hogy a 4. funkcionál pár szolgáltatta a legmagasabb MAE értékeket, ezért ezt a funkcionál párt nem vizsgáltam tovább. Az 1. és 2. kombinációk igen hasonlóak, csak abban különböznek, hogy 2. esetén az NMR számolási szint oldószermodellt tartalmaz, és mivel ez sokkal jobb eredményt adott, ezért ezt választottam ki a 3., legnagyobb MAE érték különbségeket adó funkcionál pár mellé. Ennek megfelelően a **22** vegyületre a 2. és 3. funkcionál párokat vizsgáltam. **22** sztereokémiáját kísérleti NMR adatok alapján feltételezték, de a NOE alapján elvégzett hozzárendelések nem voltak egyértelműek a makrolid gyűrű miatt. A **22** vegyület lehetséges sztereoizomereinek számát a fent említett bioszintetikus megfontolások és kísérleti NMR adatok alapján 4-re redukáltuk, így a C-2 és C-8 centrumok konfigurációjának megállapítását céloztuk meg. A 4 lehetséges sztereoizomert a 65. ábra mutatja, a funkcionál párok teljesítményét pedig a 4. táblázat az MAE és sDP4+ valószínűségek alapján. A táblázatból látszik, hogy egymásnak ellentmondó eredményeket kaptunk. Míg a 2. módszerkombináció MAE értékei alapján az 1. és 3. sztereoizomer lehetséges, a 3. alapján a 2., és 4.



65. ábra: A 22 vegyület lehetséges sztereoizomerei

	MAE ((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> )- <b>22</b> ; (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> )- <b>22</b> ; (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )- <b>22</b> ; (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )- <b>22</b> )	<b>sDP4</b> + ((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> )- <b>22</b> ; (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> )- <b>22</b> ; (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )- <b>22</b> ; (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )- <b>22</b> )
2	2,42; 2,59; 2,15; 2,85	90,66% 3,14% 5,16% 1,04%
3	3,12; 2,83; 3,19; 2,76	2,54%; 69,71%; 9,58%; 18,17%

4. táblázat: A 22 vegyület négy diasztereomerére két tesztelt funkcionál párral számolt <sup>13</sup>C NMR kémiai eltolódásértékek kísérletivel való összevetése alapján származtatott statisztikai értékelése

A tesztelt funkcionáloktól függetlenül kutatócsoportunkban korábban bevált funkcionálpárokat is kipróbáltam **22** kémiai eltolódásértékeinek reprodukálására, így B3LYP/6-31+G(d,p) *in vacuo* optimálási szint mellett mPW1PW91/6-311+G(2d,p) *in vacuo* és mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinteken számoltam <sup>13</sup>C NMR eltolódást, valamint mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> optimálási szint mellett mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinten is számoltam <sup>13</sup>C NMR eltolódást.<sup>202</sup> A számolások statisztikai értékelését az 5. táblázat mutatja.

	MAE ((2S,6R,7S,8R)-22; (2R,6R,7S,8R)-22; (2R,6R,7S,8S)-22; (2S,6R,7S,8S)-22)	<b>sDP4</b> + ((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> )- <b>22</b> ; (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> )- <b>22</b> ; (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )- <b>22</b> ; (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )- <b>22</b> )
mPW1PW91/6- 311+G(2d,p) // B3LYP/6-31+G(d,p)	2,32; 2,10; 2,57; 2,49	5,28%; 93,00%; 0,25%; 1,47%
mPW1PW91/6- 311+G(2d,p) SMD /CHCl <sub>3</sub> // B3LYP/6- 31+G(d,p)	2,06; 2,07; 2,16; 2,34	55,91%; 30,41%; 12,46%; 1,22%
mPW1PW91/6- 311+G(2d,p) SMD /CHCl <sub>3</sub> // mPW1PW91/6- 311+G(2d,p) SMD /CHCl <sub>3</sub>	2,15; 1,89; 2,38; 2,41	3,40%; 96,26%; 0,19%; 0,16%

5. táblázat: A **22** vegyület négy diasztereomerére kutatócsoportunkban bevált funkcionál párokkal számolt <sup>13</sup>C NMR kémiai eltolódásértékek kísérletivel való összevetése alapján származtatott statisztikai értékelése

A három módszer közül kettő a 2. sztereizomert valószínűsíti, egy esetén pedig a kísérleti adatok alapján legvalószínűbbnek ítélt 1. diasztereomer csak épp hogy megelőzi a 2. sztereoizomert.

A Cheshire adatbázisban feltüntetett kombinációk többségével két fő probléma van. Az egyik, hogy egy kombinációtól eltekintve nem használnak oldószermodellt az optimáláshoz, ill. régebbi típusú, nagyrészt B3LYP funkcionállal optimálnak, melyek nem feltétlenül jól írják le a flexibilis makrolidok gyűrűkonformációit. Az adatbázisban nem szereplő mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> // mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> kombinációhoz tartozó skálázási paramétereket pedig kis adathalmazokra fejlesztették, így nem várható, hogy a paraméterek általánosan jól használhatók legyenek. Így a **22** vegyület sztereokémiájának meghatározása érdekében új módszerpárok fejlesztésébe kezdtem.

### 4.3.2. NMR korrekciós paraméter fejlesztés

Mivel az előző fejezetben kipróbált funkcionál párok egyike sem szolgáltatott kielégítő eredményt, új módszerpárok fejlesztésébe kezdtem.

Az NMR módszerfejlesztést konformációs keresésekkel kezdtem a **10-20** molekulákra a Schrödinger programcsomag MacroModel moduljával. A keresést kloroform oldószerben MMFF erőtérrel 21 kJ/mol potenciális energiaablak beállításával, a molekula mértének megfelelő számú (2.500-30.000) konformer generálásával végeztem. A kapott konformereket ωB97XD/6-31+G(d,p) *in vacuo* és ωB97XD/6-31+G(d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinteken optimáltam Gaussian 09 programcsomag használatával. Az 1% Boltzmann-eloszlás feletti optimált és klaszterezett szerkezetekre NMR eltolódásértékeket számoltam az *in vacuo* optimált szerkezetekre mPW1PW91/6-311+G(2d,p) *in vacuo*, míg az oldószermodellel optimált szerkezetekre mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinteken, GIAO módszerrel.

Az így kapott szén és hidrogén eltolódási értékeket nem skáláztam, hanem a mért értékek függvényében ábrázoltam, külön az *in vacuo* és az oldószermodellel számolt szén és hidrogén eltolódási értékeket. Így nyertem a 66-69. ábrákat, melyeken az adatsorokra illesztett egyenesek meredekségéből és tengelymetszetéből a korrekciós paraméterek leolvashatók.



66. ábra: Az  $\omega$ B97XD/6-31+G(d,p) *in vacuo* szinten optimált szerkezetekre mPW1PW91/6-311+G(2d,p) *in vacuo* szinten számolt <sup>13</sup>C NMR eltolódásértékek a mért <sup>13</sup>C kémiai eltolódások függvényében



67. ábra: Az  $\omega$ B97XD/6-31+G(d,p) *in vacuo* szinten optimált szerkezetekre mPW1PW91/6-311+G(2d,p) *in vacuo* szinten számolt <sup>1</sup>H NMR eltolódásértékek a mért <sup>1</sup>H kémiai eltolódások függvényében



68. ábra: Az  $\omega$ B97XD/6-31+G(d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált szerkezetekre mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt <sup>13</sup>C NMR eltolódásértékek a mért <sup>13</sup>C kémiai eltolódások függvényében



69. ábra: Az ωB97XD/6-31+G(d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált szerkezetekre PW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt <sup>1</sup>H NMR eltolódásértékek a mért <sup>1</sup>H kémiai eltolódások függvényében

A 66-69. ábrákról látható, hogy a <sup>13</sup>C adatok kiválóan korrelálnak a kísérleti adatokkal, mindkét kombináció esetén. A <sup>1</sup>H eltolódások ezzel szemben nagyobb deviációt mutatnak. A <sup>1</sup>H eltolódások jelhozzárendelését ellenőriztük, de nem találtunk jobb hozzárendelési módot.

A gázfázisú számítások során az újonnan fejlesztett <sup>13</sup>C NMR korrekciós paraméterek a következők: a meredekség: –1,0392, a tengelymetszet: 186,2938; <sup>1</sup>H korrekciós paraméterek: meredekség: –1,0552, a tengelymetszet: 31,9069. Az oldószermodelles számolások esetén <sup>13</sup>C korrekciós paraméterek: a meredekség: –1,0576, a tengelymetszet: 187,3156; <sup>1</sup>H korrekciós paraméterek: meredekség: –1,0712, a tengelymetszet: 31,8528.

### 4.3.3. A fejlesztett paraméterek validálása

Ezek után a fejlesztett paraméterekkel újraszámoltam a volenol (**10**) kémiai eltolódás értékeit. A számolt <sup>13</sup>C kémiai eltolódások csak az exometilén szénnél mutatnak nagy eltérést, de az eltolódás az összes többi szénatomnál, így az exometilén szenek mellett is jó közelítéssel számolható.

A fejlesztett paraméterek validálásához a 21 vegyület előzetesen vizsgált két sztereoizomerét is optimáltam @B97XD/6-31+G(d,p) in vacuo és @B97XD/6-31+G(d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinteken, majd mPW1PW91/6-311+G(2d,p) in vacuo és mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinteken NMR eltolódásokat számoltam, melyeket a fejlesztett paraméterekkel korrigáltam. Ezzel vizsgálva, hogy az újonnan fejlesztett paraméterek is a helyes sztereoizomert valószínűsítik-e, mint a funkcionál párok tesztelésénél kiválasztott módszerek. A <sup>13</sup>C NMR eltolódásértékek eredményét az 6. táblázat mutatja. Mind a két új szintkombináció ugyanazt a helyes izomert valószínűsíti, mint amit az előzetes számolások is valószínűsítettek, ám az oldószeres kombináció jóval nagyobb különbséget mutat a két epimer között. Az újonnan fejlesztett <sup>1</sup>H kémiai eltolódások eltérése jelentősen javult a volenol eltéréseihez képest, de az exometilén csoport protonjainak eltérése még így is nagynak mondható. Az <sup>1</sup>H eltolódások statisztikai értékelése mind a CMAE (korrigált átlagos négyzetes eltérés, a korrekciót a metil protonok kémiai eltolódásának átlagolásával végeztük) mind az sDP4+  $^{13}C$ valószínűségek alapján а eltolódásokkal azonos (1R.5S.6R.7S.8R.10R)sztereokémiát valószínűsít. Az <sup>1</sup>H adatok statisztikai értékelése az F.62. táblázatban található.

	<b>MAE</b> ((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>R</i> )- <b>21</b> ; (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <b>21</b> )	<b>sDP4</b> + ((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>R</i> )- <b>21</b> ; (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <b>21</b> )
gáz	1,82; 1,87	66,38%; 33,62%
SMD	1,60; 1,91	99,26%; 0,74%

6. táblázat: A **21** vegyület új módszerpárokkal számolt <sup>13</sup>C kémiai eltolódásainak statisztikai értékelése

A 22 vegyület 4 sztereoizomerének konformereit szintén ωB97XD/6-31+G(d,p) *in vacuo* és ωB97XD/6-31+G(d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinteken optimáltam, majd mPW1PW91/6-311+G(2d,p) *in vacuo* és mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinteken NMR eltolódásokat számoltam. A számolások statisztikai kiértékelése a 7. táblázatban látható. Mivel az sDP4+ értékek a fentebb leírt okokból jelentős eltérést mutattak az MAE értékektől, így az előbbieket elvetettem.

	<b>MAE</b> ((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> )- <b>22</b> ; (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> )-
	<b>22</b> ; (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )- <b>22</b> ; (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )- <b>22</b> )
gáz	2,33; 2,48; 2,58; 3,11
SMD	2,26; 2,42; 2,48; 3,23

7. táblázat: A **22** vegyület új módszerpárokkal számolt <sup>13</sup>C kémiai eltolódásainak statisztikai értékelése

A 7. táblázatból látható, hogy a gázfázisú és oldószermodelles számolások is az 1. izomert valószínűsítik a MAE értékek alapján. (Ezzel szemben a <sup>1</sup>H eltolódások a (2*R*,6*R*,7*S*,8*R*) konfigurációt (2. izomer) valószínűsítik.) A <sup>13</sup>C kémiai eltolódás számítások eredményének megerősítésére csatolási állandó számolásokat is végezetem a két legvalószínűbb sztereoizomerre. Ugyanis a 4. izomer az NMR számítások alapján, míg a 3. izomer ECD számítások alapján zárható ki. (70. ábra) Illetve, mivel a <sup>13</sup>C eltolódások már fejlesztés során is sokkal jobb egyezéseket mutatnak, ezért ellentmondás esetén elsősorban azokat érdemes figyelembe venni.

A csatolási állandó számolás statisztikai értékelése a 8. táblázatban látható. Az eredmények a <sup>13</sup>C kémiai eltolódás számolás MAE értékeihez hasonlóan az 1. izomert valószínűsítik.

Csatoló atomok	Kísérleti csatolási állandó	J(I1)(Hz)	J(I2)(Hz)	Δ Ι1	Δ Ι2
1aH-2H	5.90	6.62	0.93	0.72	4.97
2H-3H	9.80	10.08	6.51	0.28	3.29
5aH-6H	5.10	6.58	2.82	1.48	2.28
7H-8H	7.90	4.33	3.28	3.57	4.62
8H-9H	9.90	7.36	8.73	2.54	1.17
Átlag eltérés				1.72	3.27

8. táblázat: 22 vegyület számolt és mért <sup>1</sup>H csatolási állandói

A négy lehetséges izomerre elvégzett TDDFT-ECD számítások izomer 1, 2 és 4 esetén elfogadható azonossági, míg 3 esetén tükörképi egyezést eredményeztek. Miután a lobatin származékok C-6 és C-7 szenének abszolút konfigurációja ismert, izomer 3 kizárható a lehetséges sztereoizomerek közül. A **22** molekulára elvégzett NMR és ECD

számítások összegzéseként elmondható, hogy a vegyület abszolút konfigurációja (2*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-ként meghatározható.



70. ábra: A lobatolid H (22) mért és 4 lehetséges izomerére számolt ECD spektrumai

### 4.4. Reakciómechanizmusok vizsgálata

4.4.1. 2H-kromén származék [2+2] cikloaddíciós reakciójának vizsgálata

A 26 vegyület képződésének mechanizmusát [2+2] cikloaddíciónak feltételezték, de az elméleti vizsgálatok inkább az 1. séma szerinti többlépéses gyűrűzárását valószínűsítik.



1. séma: A 26 vegyület képződésének sémája

A 26 vegyület képződésének vizsgálatát a kiindulási vegyület (28 Knoevenagel intermedier) és a termék (26) konformációs keresésével kezdtem Schrödinger MacroModel programmal. A keresést kloroform oldószerben, MMFF erőtér használatával, 21 kJ/mol potenciális energiaablak beállításával a kiindulási vegyületre 30.000, a termékre 10.000 konformer generálásával. A kapott szerkezeteket B3LYP/ 6-31G(d) szinten optimáltam, majd 2D scant indítottam a termék legalacsonyabb energiájú konformeréből a két kialakuló C-C kötés mentén, vagyis a C13-C13a, valamint a C6a-C12b kötésekre. A kapott potenciális-energia felületet a 71. ábra mutatja.



71. ábra: A **26** vegyület B3LYP/6-31G(d) szintű scanelésével kapott potenciális energiafelület. 1: C13-C13a. 2: C6a-C12b

A potenciálfelület feltételezett nyeregpontja környezetéből kivett pontokra TS számolást indítottam, majd a megtalált TS-ből IRC számolást, melynek eredményeként kiderült, hogy a reakció nem [2+2] cikloaddíciós mechanizmus szerint, hanem egy ionos intermedieren át játszódik le. Azonban a számított aktiválási paraméterek alapján ez a mechanizmus energetikailag nem lehetséges, vagyis a számolt aktiválási enenergia túl magas a reakció lejátszódásáhz, ezért a számításokat CAM-B3LYP/6-31G(d) szinten is megismételtem, de hasonló eredményre jutottam. A fentiek alapján feltételeztük, hogy a reakció valamilyen katalizátor segítségével játszódik le. Kézenfekvő feltételezés volt a savkatalízis, ezért egy olyan vizsgálatba kezdtem, ahol az alifás nitrogén protonálva van.

A protonált vegyület vizsgálatát szintén konformációs keresésekkel kezdtem a protonált Knoevenagel intermedierre és a protonált termékre, majd a kapott szerkezeteket UB3LYP/6-31G(d) szinten optimáltam. Ezután a külső (1-es) kötést UB3LYP/6-31G(d) szinten scaneltem, majd a potenciálgörbe maximuma körüli pontokból TS számolásokat indítottam azonos szinten. A megtalált TS-re IRC számítást

végeztem, majd a megtalált intermedierből újabb scant indítottam a belső (2-es) kötésre, és a potenciálgörbe maximuma környéki pontokból újabb TS számolást indítottam, a megtalált TS-t pedig IRC számításokkal ellenőriztem. Az így kapott szerkezetekre termokémiai számításokat végeztem, a potenciális energiadiagramot a szabadentalpiákkal együtt a 72. ábra mutatja. A **26** vegyületet a termék deprotonálásával kapjuk.



72. ábra: A 26 vegyület képződésének potenciális energia diagramja

### 4.4.2. Domino Knoevenagel hetero-Diels-Alder reakció vizsgálata



A 25 vegyület egy többlépéses mechanizmus szerint keletkezik a 2. séma szerint.

2. séma: A 25 vegyület képződésének sémája

A 2. séma A-val jelölt vegyülete Knoevenagel kondenzációban keletkezik, melynek mechanizmusát nem vizsgáltam. A B szerkezet egy intramolekuláris hetero-Diels-Alder reakcióban keletkezik, melyből a C szerkezet a N-O kötés hasadásával jön létre, mely az oxigén protonálódása után spontán lejátszódik. Az F jelzésű *N*-hidroxiindol származék a tercier szén deprotonálódása és a nitrozo oxigén protonálódása után játszódik le, a 25 vegyület keletkezése az F vegyület deprotonálódását követő rearomatizációval történik.

Az i lépés vizsgálatához a **B** szerkezetből indultam ki, és mindkét kialakuló kötést scaneltem B3LYP/6-31G(d) szinten. A vizsgálat során egy átmeneti állapotot találtam, amit IRC-vel ellenőriztem, és igazoltam, hogy ez a lépés tényleg egy átmeneti állapoton keresztül megy végbe. A ii lépés vizsgálatát a N-O kötés scanelésével kezdtem, több elméleti szintet is kipróbálva, de az aktiválási energia minden szinten irreálisan magas volt. Ezután a gyűrűs oxigént protonáltam, majd a protonált szerkezetet optimáltam,
B3LYP/6-31G(d) szinten, ekkor a N-O kötés spontán felbomlott.

A hidroxiindol gyűrűzárás vizsgálatát a N-C kötés scanelésével kezdtem, de csak több próbálkozás után sikerült megtalálni azt az intermediert, amiből a gyűrűzárás a reális aktiválási energiával végbe mehet. A megvizsgált szerkezeteket a 73. ábra mutatja.



73. ábra: Az SAr gyűrűzárás vizsgált útvonalai

Először a N-C kötés scanjével kezdtem protonálatlan nitrozó oxigén mellett, de ekkor hidroxiindol gyűrű helyett, 1,2-oxazol és 1,2-oxazin gyűrűket kaptam a scanek eredményeként (a szerkezetek vázai a 73. ábra alján láthatók). Ezek után a NO oxigén

protonálásával próbálkoztam, de ekkor a kétszeres pozitív töltés miatt nagyon magas lett a szerkezet energiája. Próbálkoztam az aromás gyűrű deprotonálásával és a NO oxigén együttes protonálásával is, de ekkor is túl magas volt az aktiválási szabadentalpia. Végül a tercier szén deprotonálásával és a NO oxigén együttes protonálásával sikerült eljutni ahhoz a szerkezethez, melyből a hidroxiindol gyűrűzárás megvalósulhat.

A gyűrűzárás után a fenil gyűrű deprotonálódásával történik meg a rearomatizáció és kapjuk meg a végterméket. A reakció során megvalósuló szerkezetek energetikai viszonyait a 74. ábra mutatja.



74. ábra: A **25** vegyület keletkezésének mechanizmusa és B3LYP/6-31G(d) szinten számolt energetikai viszonyai

A 74. ábrán érdemes megfigyelni, hogy a reakció jelentős energianyereséggel jár. Továbbá megfigyelhető, hogy a legnagyobb aktiválási szabadentalpiája, vagyis sebesség-meghatározó lépése az i-vel jelölt, azaz első lépésnek van. A ii lépés a gyűrűbe zárt O protonálása után spontán lejátszódik. A iii lépésben a tercier szén deprotonálódása játszódik le, majd a iv lépésben a NO oxigén protonálása történik. Ezzel a lépéssel keletkezik a hidroxiindol gyűrűzáráshoz szükséges intermedier. Az v gyűrűzárási lépés aktiválási szabadentalpiája szintén viszonylag magasnak tekinthető. A vi lépésben játszódik le a hattagú gyűrű rearomatizációja, ami deprotonálódással történik és így kapjuk meg a reakciósor végtermékét, a **25** vegyületet.

#### 5. Kísérleti rész

#### 5.1. Általános kísérleti rész

A dolgozat során a mért ECD spektrumok egy JASCO-810 típusú ECD spektropolariméteren kerületek rögzítésre, míg a kísérleti VCD spektrumokat egy BioTools ChiralIR-2X típusú készüléken mértük.

A számításokat a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén található számítógép klaszteren és a KIFÜ szuper-számítógépein végeztem.

A vegyületek konformációs kereséséhez a Schrödinger MacroModel<sup>203</sup> programot használtam, a kereséseket kloroform oldószerben, MMFF erőtér használatával, 21 kJ/mol potenciális energiaablak beállításával végeztem. A program minden szerkezetet automatikusan optimalizál és klaszterez. A klaszterezést nehéz atomokra, és OH / SH hidrogénekre 0,5 Å-ös cutoff értékkel végeztem.

A DFT szintű optimálásokat, a spektrumszámítások jelentős részét valamint a reakciómechanizmus számításokat Gaussian09<sup>204</sup> programcsomag segítségével végeztem.

A molekulák megjelenítéséhez a Molekel programot használtam.<sup>205</sup>

## 5.2. Idegsejtvédő izokromán-2*H*-kromén konjugátumok sztereokémiai vizsgálata

A izokromán-2*H*-kromén származékok vizsgálta során az 5.1. fejezetben leírt módszereket használtam.

## 5.3. Glikopeptid antibiotimukok aglikonjainak molekuladinamikai és sTDA vizsgálata

A glikopeptid antibiotikum aglikonjainak molekuladinamikai vizsgálatához Amber<sup>206,207</sup> programcsomagot használtam.

Az sTDA számításokat az sTDA 1.6 programmal végeztem.<sup>208</sup>

# 5.4. Lobatolid H szerkezet-meghatározása és NMR eltolódás paraméterek fejlesztése exometilén származékokra

Az új vegyületek ECD spektrumait az 5.1. fejezetben említett ECD spektropolariméteren mértük.

Az új vegyületek NMR spektrumait szegedi kooperációs partnereink mérték, az ismert vegyületek eltolódásértékeihez a vonatkozó irodalmakból nyertem az adatokat.

#### 5.5. Reakciómechanizmusok vizsgálata

A számításokat az 5.1. fejezetben leírt programokkal és számítógépekkel végeztem.

### 6. Összegzés

Doktori munkám során sztereokémiai és mechanisztikus vizsgálatokat végeztem elsősorban *in silico*, illetve kiroptikai spektroszkópiai módszerekkel (főként ECD és VCD mérésekkel).

A dolgozatban tárgyalt első nagy témakörben az izokromán-2*H*-kromén származékok sztereokémiai vizsgálatával foglalkoztam. Az **1** és **2** vegyületek esetén mind a 8 lehetséges diasztereomer előállításra került, melyek ECD és VCD spektrumát lemértem. A 4-4 enantiomerpárból egy-egy önkényesen kiválasztott, tehát összesen 4-4 diasztereomerre, végeztem TDDFT-ECD valamint DFT-VCD számításokat. A számítások segítségével valamennyi diasztereomer esetén hozzárendeltem a vegyületek abszolút konfigurációját, karakterisztikus VCD és ECD átmeneteket állapítottam meg, melyek segítenek a szerkezet-hatás összefüggések felderítésében is.

A **3** és **4** vegyületek esetén 4 illetve 5 diasztereomer előállítására és ECD valamint VCD spektrumának mérésére került sor. A szükséges TDDFT-ECD és DFT-VCD számításokat szintén 4-4 enantiomerpárból önkényesen kiválasztott 4-4 diasztereomerre végeztem. A számítások segítségével hozzárendeltem az előállított diasztereomerek sztereokémiáját.

A dolgozatban vizsgált második nagy témakör a nyers molekuladinamikai trajektórián alapuló sTDA-ECD számítások voltak nagyméretű szerves molekulákra, glikopeptid antibiotikum aglikonnokra. A teikoplanin aglikon vizsgálatánál két szerkezetre végeztem molekuladinamikai szimulációt szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten, majd a molekuladinamikai trajektóriából egyenlő időközönként kivett optimálatlan szerkezetekre végeztem sTDA-ECD számításokat. Bár a kísérleti spektrummal való egyezés mindkét esetben jelentősen javult, a *cisz-transz* izoméria eldöntésére ez a módszer sem nyújtott lehetőséget a két forma hasonló ECD spektruma miatt.

A dolgozatban leírt harmadik nagy kutatási téma DFT-NMR számításokhoz használt funkcionálpárok tesztelése és új korrekciós paraméterek fejlesztése volt. A vizsgálatok során 80 DFT funkcionálpár tesztelését végeztem el egy exometilén részletet tartalmazó molekula kémiai eltolódásának lehető legkisebb hibával történő számítása céljából, majd egy másik ismert szerkezetű származékon finomítottam a legjobban teljesítő párokat. A kipróbált funkcionál párok azonban nem tették lehetővé egy új flexibilis germakrolid származék, a lobatolid H relatív konfigurációjának eldöntését, ezért új korrekciós paraméterek fejlesztésébe kezdtem, melynek során egy gázfázisú és egy SMD oldószermodelles optimálást és NMR számítási szintet használó módszerpárra határoztam meg <sup>13</sup>C és <sup>1</sup>H NMR eltolódási paramétereket. Az újabb számolások segítségével hozzárendeltem a farmakológiai szempontból is érdekes lobatolid H abszolút konfigurációját.

A dolgozatban tárgyalt utolsó nagy témakörben több szerves kémiai reakció mechanizmusának vizsgálatával foglalkoztam, elsősorban intramolekuláris gyűrűzárási reakciókat vizsgáltam. A [2+2] cikloaddíciónak feltételezett **26** ciklobutánnal kondenzált heterociklus képződési mechanizmusvizsgálatánál a számítások azt mutatták, hogy a vegyület ehelyett egy kétlépéses mechanizmussal egy ionos intermedieren keresztül képződik. A **25** vegyület egy többlépéses, több gyűrűzárást és gyűrűnyitást is tartalmazó mechanizmus szerint képződik, melynek vizsgálatát a több lehetséges protonálási és deprotonálási lépés nehezítette.

#### 7. Summary

During my doctoral research, I performed stereochemical and mechanistic studies with *in silico* and chiroptical spectroscopy (mainly ECD and VCD) methods.

The first topic of my thesis is the stereochemical study of isochromane-2*H*-chromene derivatives. In case of **1** and **2**, all the 8 possible diastereomers were synthesized and their ECD and VCD spectra were measured. The compounds have 4-4 pairs of enantiomers from which I selected onediasteromer arbitrary in each case, so altogether4-4 diastereomers were chosen for the calculations. TDDFT-ECD and DFT-VCD spectra were computed for the selected diastereomers, with the help of which I could assign the absolute configuration of all diaseteromers, and also found characteristic VCD and ECD bands, which can help to explore the structure-effect relationships.

In case of 3 and 4, only 4 and 5 diasereomers were prepared respectively, the ECD and VCD spectra of which were measured. TDDFT-ECD and DFT-VCD calculations were performed in similar manner as for 1 and 2 for the arbitrarily chosen 4-4 diastereomers allowing elucidation of the absolute configuration of the synthesized derivatives.

The second major topic described in the thesis is sTDA-ECD calculations based on raw molecular dynamics trajectories for larger organic compounds, namely glycopeptide antibiotic aglycons. I investigated two initial structures of the teicoplanin aglycone with molecular dynamics around room temperature. ECD spectra were computed with the sTDA-ECD method for equidistantly taken structures from the trajectories. Although the agreement with the experimental spectrum was significantly improved in comparison to the classical approach, the question of the possible *cis-trans* ismomerism could not be answered due to the high similarity of their computed ECD spectra.

The third topic of the thesis is dealing with DFT-NMR calculations performed on exomethlyene derivatives. 80 NMR level combinations were tested for volenol to reproduce the experimental shift values with the possible minimum average error. The best 4 combinationswere further tested on a larger molecule (**21**) containing two exomethylene units, and the better two combinations were tested on a novel, flexible compound, lobatolide H (22), to assign its relative configuration.

The tested functionals did not allow the assignment of the relative configuration of lobatolide H, thus correction factors for two novel combinations were developed utilizing *in vacuo* and SMD solvent model optimized structures. With the newly developed <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H correction factors the relative configuration of lobatolide H could be successfully elucidated. The results were verified by TDDFT-ECD and NMR coupling constant calculations.

The last topic of my thesis deals with reaction mechanism studies of intramolecular cyclization reactions. The reaction mechanism of the formation of **26** was assumed to be a [2+2] cycloaddition, but the calculations suggested that the reaction is taking place through an ionic, stepwise mechanism. The formation of **25** accomplishes by a multistep reaction mechanism including multiple ring-closure, ring-opening and several protonation and deprotonation steps.

### 8. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm dr. Mándi Attilának és dr. Kurtán Tibornak, hogy dolgozatom megírását lehetővé tették és értékes szakmai tanácsaikkal segítették munkámat.

Köszönöm Magyar Lászlónénak és Vargáné Szalóki Dórának az 1-4 vegyületek szintézisét.

Köszönöm az új természetes származékok izolálását és kísérletes szerkezetvizsgálatát dr. Vasas Andreának és dr. Hohmann Juditnak.

Köszönöm Király Sándor Balázsnak a 25 és 26 vegyületek szintézisét.

Köszönöm Dr. Bényei Attilának a röntgen-diffrakciós méréseket.

A disszertáció az OTKA FK-134653 pályázat anyagi támogatásával készült.

Az **1-4** vegyület sztereokémiai vizsgálata a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

A processzoridőt a KIFÜ / NIIFI biztosította.

### 9. Irodalomjegyzék

<sup>2</sup> R. Pereda-Miranda, E. Bautista, L. Martínez-Fructuoso, M. Fragoso-Serrano, From Relative to Absolute Stereochemistry of Secondary Metabolites: Applications in Plant Chemistry, *Rev. Bras. Farmacogn.*, **2023**, *33*, 1

<sup>3</sup> J. K Nunnery, E. Mevers, W. H. Gerwick, Biologically active secondary metabolites from marine cyanobacteria, *COBIOT*, **2010**, *21*, 787

<sup>4</sup> M. M. M. Pinto, C. Fernandes, M. E. Tiritan, Chiral Separations in Preparative Scale: A Medicinal Chemistry Point of View, *Molecules*, **2020**, *25*, 1931

<sup>5</sup> G.-Q. Lin, Q.-D. You, J.-F. Cheng: Chiral Drugs, Chemistry and Biological Action; John Wiley & Sons, Inc., **2011**, ISBN 978-1-118-07564-7

<sup>6</sup> N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi, R. W. Woody, Comprehensive Chiroptical Spectroscopy, John Wiley and Sons Inc., New Jersey, **2011**, ISBN 978 0 470 64135 4

<sup>7</sup> T. Kovács: Szintetikus heterociklusok abszolút konfigurációjának és konstitúciójának meghatározása elméleti számításokkal, Diplomamunka, Debreceni Egyetem, **2018** 

<sup>8</sup> T. Kurtán: Online HPLC-CD mérés műszeres analitika gyakorlat keretében, Debreceni Egyetem, oktatási segédanyag, **2009** 

<sup>9</sup> T. Kurtán, A. Mándi: Cirkuláris dikroizmus (CD) műszeres analitika gyakorlat, Debreceni Egyetem, oktatási segédanyag, **2017** 

<sup>10</sup> V. P. Nicu, A. Mándi, T. Kurtán, P. L. Polavarapu, On the Complementarity of ECD and VCD Techniques, *Chirality*, **2014**, *26*, 525

<sup>11</sup> M. Hollósi, I. Laczkó, Zs. Majer: A sztereokémia és a kiroptikai spektroszkópia alapjai; Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, **2004**, ISBN 963 19 4959 1

<sup>12</sup> G. Snatzke, P.C. Ho, Circular dichroism-XLVI: Rules for benzene cotton-effects, *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 3645

<sup>13</sup> G. Snatzke, M. Kajtár, F. Werner-Zamojska, Circular dichroism—XLVII: Influence of substitution pattern on the benzene <sup>1</sup>L<sub>b</sub>-band Cotton effect, *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 281

<sup>14</sup> N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody; Circular Dichroism: Principles and Applications; Wiley-VCH: New York, **2000** 

<sup>15</sup> C. Djerassi, W. Klyne, Optical Rotatory Dispersion Studies. X.<sup>1</sup> Determination of Absolute Configuration of  $\alpha$ -Halocyclohexanes<sup>2</sup>, J. Am. Chem. Soc., **1957**, 79, 1506

<sup>16</sup> Z. Szabó, A. Paczal, T. Kovács, A. Mándi, A. Kotschy, T. Kurtán, Synthesis and Vibrational Circular Dichroism Analysis of N-Heterocyclic Carbene Precursors Containing Remote Chirality Centers, *Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, *23*, 3471

<sup>17</sup> G. Náray-Szabó: Alkalmazott kvantumkémia; Műszaki Könyvkiadó, Budapest, **1979**, ISBN 963-10-2764-3

<sup>18</sup> P. J. Stephens, N. Harada, ECD cotton effect approximated by the Gaussian curve and other methods, *Chirality*, **2010**, *22*, 229

<sup>19</sup> Q. Zhang, A. Mándi, S. Li, Y. Chen, W. Zhang, X. Tian, H. Zhang, H. Li, W. Zhang, S. Zhang, J. Ju, T. Kurtán, C. Zhang, N–N-Coupled Indolo-sesquiterpene Atropo-Diastereomers from a Marine-Derived Actinomycete, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2012, 5256

<sup>20</sup> E. Ancheeva, L. Küppers, S. H. Akone, W. Ebrahim, Z. Liu, A. Mándi, T. Kurtán, W. Lin, R. Orfali, N. Rehberg, R. Kalscheuer, G. Daletos, P. Proksch, Expanding the

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> L. A. Nguyen, H. He, C. Pham-Huy, Chiral Drugs: An Overview, *Int. J. Biomed. Sci.*, **2006**, *2*, 85

Metabolic Profile of the Fungus *Chaetomium sp.* through Co-culture with Autoclaved *Pseudomonas aeruginosa, Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 2017, 3256

<sup>22</sup> I. Németh, A, Kiss-Szikszai, T. Z. Illyés, A. Mándi, I. Komáromi, T. Kurtán, S. Antus, Oxidative Rearrangement of Flavanones with Thallium(III) Nitrate, Lead Tetraacetate and Hypervalent Iodines in Trimethyl Orthoformate and Perchloric or Sulfuric Acid, *Z. Naturforsch.*, **2012**, *67b*, 1289

<sup>23</sup> A. R. Leach: Molecular Modelling, Principles and Applications; Second editions, Pearson Education Limited, **2001**, ISBN 0-582-38210-6

<sup>24</sup> A. K. Ghose, E. P. Jaeger, P. J. Kowalczyk, M. L. Peterson, A. M. J. Treasurywala, Conformational searching methods for small molecules. I. Study of the sybyl search method, *J. Comput. Chem.*, **1993**, *14*, 1050

<sup>25</sup> R. E. Bruccoleri, M. Karplus, Conformational sampling using high-temperature molecular dynamics, *Biopolymers*, **1990**, *29*, 1847

<sup>26</sup> P. Štěpánek, P. Bouř, Multi-scale modeling of electronic spectra of three aromatic amino acids: importance of conformational averaging and explicit solute–solvent interactions, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2014**, *16*, 20639

<sup>27</sup> C. Bannwarth, J. Seibert, S. Grimme, Electronic Circular Dichroism of [16]Helicene
With Simplified TD-DFT: Beyond the Single Structure Approach, *Chirality*, **2016**, *28*, 365

<sup>28</sup> C. L. Covington, F. M. S. Junior, J. H. S. Silva, R. M. Kuster, M. B. de Amorim, P. L. Polavarapu, Atropoisomerism in Biflavones: The Absolute Configuration of (–)-Agathisflavone via Chiroptical Spectroscopy, J. Nat. Prod., **2016**, 79, 2530

<sup>29</sup> G. Zając, E. Machalska, A. Kaczor, J. Kessler, P. Bouř, M. Barańska, Structure of supramolecular astaxanthin aggregates revealed by molecular dynamics and electronic circular dichroism spectroscopy, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2018**, *20*, 18038

<sup>30</sup> S. Grimme, A simplified Tamm-Dancoff density functional approach for the electronic excitation spectra of very large molecules, *J. Chem. Phys.*, **2013**, *138*, 244104 <sup>31</sup> C. Bannwarth, S. Grimme, *Comput. Theor. Chem.*, **2014**, *1040–1041*, 45

<sup>32</sup> M. Frank, R. Hartmann, M. Plenker, A. Mándi, T. Kurtán, F. Can Özkaya, W. E. G. Müller, M. U. Kassack, A. Hamacher, W. Lin, Z. Liu, P. Proksch, Brominated Azaphilones from the Sponge-Associated Fungus *Penicillium canescens* Strain 4.14.6a, *J. Nat. Prod.*, **2019**, *82*, 2159

<sup>33</sup> D. Csupor, T. Kurtán, M. Vollár, N. Kúsz, K. E. Kövér, A. Mándi, P. Szűcs, M. Marschall, S. A. Senobar Tahaei, I. Zupkó, J. Hohmann, Pigments of the Moss *Paraleucobryum longifolium*: Isolation and Structure Elucidation of Prenyl-Substituted 8,8'-Linked 9,10-Phenanthrenequinone Dimers, *J. Nat. Prod.*, **2020**, *83*, 268

<sup>34</sup> M. W. Lodewyk, M. R. Siebert, D. J. Tantillo, Computational Prediction of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C Chemical Shifts: A Useful Tool for Natural Product, Mechanistic, and Synthetic Organic Chemistry, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 1839

<sup>35</sup> CHESHIRE CCAT, the Chemical Shift Repository for computed NMR scaling factors, http://cheshirenmr.info/index.htm (2018. 10. 05-i állapot)

<sup>36</sup> G. Pierens, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR scaling factors for the calculation of chemical shifts in commonly used solvents using density functional theory, *J. Comp. Chem.*, **2014**, *35*, 1388

<sup>37</sup> F. London, Théorie quantique des courants interatomiques dans les combinaisons

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> A. Mándi, T. Kurtán, Applications of OR/ECD/VCD to the structure elucidation of natural products, *Nat. Prod. Rep.*, **2019**, *36*, 889

aromatiques, J. Phys. Radium, 1937, 8, 397

<sup>38</sup> R. Ditchfiel, Molecular Orbital Theory of Magnetic Shielding and Magnetic Susceptibility, *J. Chem. Phys.*, **1972**, *56*, 5688

<sup>39</sup> K. Wolinski, J. F. Hinton, P. Pulay, Efficient implementation of the gaugeindependent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8251

<sup>40</sup> S. G. Smith, J. M. Goodman, Assigning the Stereochemistry of Pairs of Diastereoisomers Using GIAO NMR Shift Calculation, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4597

 <sup>41</sup> S. G. Smith, J. M. Goodman, Assigning Stereochemistry to Single Diastereoisomers by GIAO NMR Calculation: The DP4 Probability, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *123*, 12946
 <sup>42</sup> N. Grimblat, M. M. Zanardi, A. M. Sarotti, Beyond DP4: an Improved Probability for the Stereochemical Assignment of Isomeric Compounds using Quantum Chemical Calculations of NMR Shifts, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 12526

<sup>43</sup> M. O. Marcarino, S. Cicetti, M. M. Zanardi, A. M. Sarotti, A critical review on the use of DP4+ in the structural elucidation of natural products: the good, the bad and the ugly. A practical guide, *Nat. Prod. Rep.*, **2022**, *39*, 58

<sup>44</sup> M. Karplus, Contact Electron-Spin Coupling of Nuclear Magnetic Moments, *J. Chem. Phys.*, **1959**, *30*, 11

<sup>45</sup> M. Karplus, Vicinal Proton Coupling in Nuclear Magnetic Resonance, J. Am. Chem. Soc., **1963**, 85, 2870

<sup>46</sup> T. Helgaker, M. Watson, N. C. Handy, Analytical calculation of nuclear magnetic resonance indirect spin–spin coupling constants at the generalized gradient approximation and hybrid levels of density-functional theory, *J. Chem. Phys.*, **2000**, *113*, 9402

<sup>47</sup> V. Sychrovský, J. Gräfenstein, D. Cremer, Nuclear magnetic resonance spin-spin coupling constants from coupled perturbed density functional theory, *J. Chem. Phys.*, **2000**, *113*, 3530

<sup>48</sup> V. Barone, J. E. Peralta, R. H. Contreras, J. P. Snyder, DFT Calculation of NMR J<sub>FF</sub> Spin–Spin Coupling Constants in Fluorinated Pyridines, *J. Phys. Chem. A*, **2002**, *106*, 5607

<sup>49</sup> J. E. Peralta, G. E. Scuseria, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, Basis set dependence of NMR spin–spin couplings in density functional theory calculations: first row and hydrogen atoms, *Chem. Phys. Lett.*, **2003**, *375*, 452

<sup>50</sup> W. Deng, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, J. Chem. Theory Comput., **2006**, 2, 1028

<sup>51</sup> J. B. Foresman and Æ. Frisch: Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, Second editions **1996**, ISBN 0-9636769-3-8, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA,

<sup>52</sup> C. Gonzalez, H. B. Schlegel, An improved algorithm for reaction path following, *J. Chem. Phys.*, **1989**, *90*, 2154

<sup>53</sup> C. Gonzalez, H. B. Schlegel, Reaction path following in mass-weighted internal coordinates, *J. Chem. Phys.*, **1990**, *94*, 5523

<sup>54</sup> C. Gonzalez, H. B. Schlegel, Improved algorithms for reaction path following: Higher-order implicit algorithms, *J. Chem. Phys.*, **1991**, *95*, 5853

<sup>55</sup> P. v. R. Schleyer, N.L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P.A. Kollman, H. F. Schaefer III, P. R. Schreiner, C. Wiley: Encyclopedia of Computational Chemistry; First editions **1998**, ISBN 978-0-471-96588-6

<sup>56</sup> J.-P. Grivet, The Hydrogen Molecular Ion Revisited, J. Chem. Ed., 2002, 79, 127

<sup>57</sup> T.A. Halgren: Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization,

and performance of MMFF94. Journal of Computational Chemistry, **1996**, *17*, 490

<sup>58</sup> J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollamn, D. A. Case, Development and testing of a general amber force field, *J. Comput. Chem.*, **2004**, *25*, 1157

<sup>59</sup> A. D. Becke, Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 5648

<sup>60</sup> S. Grimme, J. Comp. Chem., 2006, 27, 1787

<sup>61</sup> P. Sun, D. X. Xu, A. Mándi, T. Kurtán, T. J. Li, B. Schulz, W. Zhang, Structure, Absolute Configuration, and Conformational Study of 12-Membered Macrolides from the Fungus *Dendrodochium sp.* Associated with the Sea Cucumber *Holothuria nobilis* Selenka, *J. Org. Chem.*, **2013**, *14*, 1050

<sup>62</sup> T. Yanai, D. Tew, N. Handy, A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP), *Chem. Phys. Lett.*, **2004**, *393*, 51

<sup>63</sup> C. Adamo, V. Barone, Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model, *J. Chem. Phys.*, **1999**, *110*, 6158

<sup>64</sup> M. Ernzerhof, G. E. Scuseria, Assessment of the Perdew–Burke–Ernzerhof exchangecorrelation functional, *J. Chem. Phys.*, **1999**, *110*, 5029

<sup>65</sup> J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Generalized Gradient Approximation Made Simple, *J. Chem. Phys.*, **1996**, *77*, 3865

<sup>66</sup> J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Erratum: J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Generalized Gradient Approximation Made Simple, *Phys. Rev. Lett.*, **1997**, *78*, 1396

<sup>67</sup> A. D. Becke, A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 1372

<sup>68</sup> R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules, *J. Chem. Phys.*, **1971**, *54*, 724

<sup>69</sup> W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules, *J. Chem. Phys.*, **1972**, *56*, 2257

<sup>70</sup> P. C. Hariharan, J. A. Pople, The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies, *Theor. Chem. Acc.*, **1973**, *28*, 213

<sup>71</sup> P. C. Hariharan, J. A. Pople, Accuracy of AH<sub>n</sub> equilibrium geometries by single determinant molecular orbital theory, *Mol. Phys.*, **1974**, *27*, 209

<sup>72</sup> M. S. Gordon, The isomers of silacyclopropane, *Chem. Phys. Lett.*, **1980**, *76*, 163

<sup>73</sup> M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, D. J. DeFrees, J. A. Pople, M. S. Gordon, Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements, *J. Chem. Phys.*, **1982**, *77*, 3654

<sup>74</sup> R. C. Binning Jr., L. A. Curtiss, Compact contracted basis sets for third-row atoms: Ga–Kr, *J. Comp. Chem.*, **1990**, *11*, 1206

<sup>75</sup> J.-P. Blaudeau, M. P. McGrath, L. A. Curtiss, L. Radom, Extension of Gaussian-2 (G2) theory to molecules containing third-row atoms K and Ca, *J. Chem. Phys.*, **1997**, *107*, 5016

<sup>76</sup> V. A. Rassolov, J. A. Pople, M. A. Ratner, T. L. Windus, 6-31G\* basis set for atoms K through Zn, *J. Chem. Phys.*, **1998**, *109*, 1223

<sup>77</sup> V. A. Rassolov, M. A. Ratner, J. A. Pople, P. C. Redfern, L. A. Curtiss, 6-31G\* basis set for third-row atoms, *J. Comp. Chem.*, **2001**, *22*, 976

<sup>78</sup> G. A. Petersson, A. Bennett, T. G. Tensfeldt, M. A. Al-Laham, W. A. Shirley, J. Mantzaris, A complete basis set model chemistry. I. The total energies of closed-shell

atoms and hydrides of the first-row elements, J. Chem. Phys., 1988, 89, 2193

<sup>79</sup> G. A. Petersson, M. A. Al-Laham, A complete basis set model chemistry. II. Open-shell systems and the total energies of the first-row atoms, *J. Chem. Phys.*, **1991**, *94*, 6081

<sup>80</sup> A. Schaefer, H. Horn, R. Ahlrichs, Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *97*, 2571

<sup>81</sup> A. Schaefer, C. Huber, R. Ahlrichs, Fully optimized contracted Gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr, *J. Chem. Phys.*, **1994**, *100*, 5829

<sup>82</sup> Y. Zhao, B. Zhao, Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer's Diseas, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2013**, 2013:316523

<sup>83</sup> P. Poprac, K. Jomova, M. Simunkova, V. Kollar, C. J. Rhodes, M. Valko, Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases, *Trends Pharmacol. Sci.*, **2017**, *38*, 592

<sup>84</sup> T. Jiang, Q. Sun, S. Chen, Oxidative stress: A major pathogenesis and potential therapeutic target of antioxidative agents in Parkinson's disease and Alzheimer's disease, *Prog. Neurobiol.*, **2016**, *147*, 1

<sup>85</sup> X. Wang, W. Wang, L. Li, G. Perry, H. G. Lee, X. Zhu, Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease, *Biochim. Biophys. Acta.*, **2014**, *1842*, 1240

<sup>86</sup> J. Li, O. Wuliji, W. Li, Z. G. Jiang, H. A. Ghanbari, Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders, *Int. J. Mol. Sci.*, **2013**, *14*, 24438

<sup>87</sup> M. Pohanka, Oxidative stress in Alzheimer disease as a target for therapy, *Bratisl. Med. J.*, **2018**, *119*, 535

<sup>88</sup> F. Di Domenico, E. Barone, M. Perluigi, D. A. Butterfield, Strategy to reduce free radical species in Alzheimer's disease: an update of selected antioxidants, *Expert Rev. Neurother.*, **2015**, *15*, 19

<sup>89</sup> Y. Feng, X. Wang, Antioxidant Therapies for Alzheimer's Disease, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2012**, 2012:472932

<sup>90</sup> S. Arlt, T. Muller-Thomsen, U. Beisiegel, A. Kontush, Effect of One-Year Vitamin C- and E-Supplementation on Cerebrospinal Fluid Oxidation Parameters and Clinical Course in Alzheimer's Disease, *Neurochem. Res.*, **2012**, *37*, 2706

<sup>91</sup> L. Baum, C. W. K. Lam; S. K.-K. Cheung, T. Kwok, V. Lui, J. Tsoh, L. Lam, V. Leung, E. Hui, C. Ng, J. Woo, H. F. K. Chiu, W. Goggins, B. C.-Y. Zee, K. F. Cheng, C. Y. S. Fong, A. Wong, H Mok, M. S. S. Chow, P. C. Ho, S. P. Ip, C. S. H, X. W. Yu, C. Y. L. Lai, M.-H. Chan, S. Szeto, I. H. S. Chan, V. Mok, Six-Month Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Pilot Clinical Trial of Curcumin in Patients With Alzheimer Disease, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **2008**, *28*, 110

<sup>92</sup> B. E. Snitz, E. S. O'Meara, M. C. Carlson, A. M. Arnold, D. G. Ives, S. R. Rapp, J. Saxton, O. L. Lopez, L. O. Dunn, K. M. Sink, S. T. DeKosky, *Ginkgo biloba* for Preventing Cognitive Decline in Older Adults, *JAMA*, **2009**, *302*, 2663

<sup>93</sup> T. Persson, B. O. Popescu, A. Ce dazo-Minguez, Oxidative Stress in Alzheimer's Disease: Why Did Antioxidant Therapy Fail?, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2014, 2014:427318

<sup>94</sup> L. S. Schneider, F. Mangialasche, N. Andreasen, H. Feldman, E. Giacobini, R. Jones, V. Mantua, P. Mecocci, L. Pani, B. Winblad, M. Kivipelto, Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014, *J. Intern. Med.*, **2014**, *275*, 251

<sup>95</sup> W. Li, C. Lee, S. H. Bang, J. Y. Ma, S. Kim, Y.-S. Koh, S. H. Shim, Isochromans and Related Constituents from the Endophytic Fungus *Annulohypoxylon truncatum* of *Zizania caduciflora* and Their Anti-Inflammatory Effects, *J. Nat. Prod.*, **2017**, *80*, 205

<sup>96</sup> A. R. Togna, V. Latina, G. Trefiletti, M. Guiso, S. Moschini, G. I. Togna, 1-Phenil-6,7-dihydroxy-isochroman inhibits inflammatory activation of microglia, *Brain Res. Bull.*, **2013**, *95*, 33

<sup>97</sup> R. S. Orfali, A. H. Aly, W. Ebrahim, Rudiyansyah, P. Proksch, sochroman and isocoumarin derivatives from hypersaline lake sediment-derived fungus *Penicillium sp.*, *Phytochem. Lett.*, **2015**, *13*, 234

<sup>98</sup> S. H. Kurma, S. Karri, M. Kuncha, R. Sistla, C. R. Bhimapaka, Synthesis and antiinflammatory activity of 2-oxo-2*H*-chromenyl and 2*H*-chromenyl-5-oxo-2,5dihydrofuran-3-carboxylates, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2020**, *30*, 127341

<sup>99</sup> K. Habartová, L. Cahlíková, M. Řezáčová, R. Havelek, The Biological Activity of Alkaloids from the Amaryllidaceae: From

Cholinesterases Inhibition to Anticancer Activity, Nat. Prod. Comm., 2016, 11, 1587

<sup>100</sup> P. Sakthivel, A. Ilangovan, M. P. Kaushik, Natural product-inspired rational design, synthesis and biological evaluation of 2,3-dihydropyrano[2,3-f]chromen-4(8*H*)-one based hybrids as potential mitochondrial apoptosis inducers, *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *122*, 302

<sup>101</sup> A. G. Omokhua-Uyi, M. A. Abdalla, C. M. Leonard, A. Aro, O. O. Uyi, J. v. Staden, L. J. McGaw, Flavonoids isolated from the South African weed *Chromolaena odorata* (Asteraceae) have pharmacological activity against uropathogens, *BMC Complement*. *Med. Ther.*, **2020**, *20*, 233

<sup>102</sup> Y. Rusman, B. W. Held, R. A. Blanchette, S. Wittlin, C. E. Salomon, Soudanones A–G: Antifungal Isochromanones from the Ascomycetous Fungus *Cadophora sp.* Isolated from an Iron Mine, *J. Nat. Prod.*, **2015**, *78*, 1456

<sup>103</sup> I. Kock, S. Draeger, B. Schulz, B. Elsässer, T. Kurtán, Á. Kenéz, S. Antus, G. Pescitelli, P. Salvadori, J.-B. Speakman, J. Rheinheimer, K. Krohn, Pseudoanguillosporin A and B: Two New Isochromans Isolated from the Endophytic Fungus *Pseudoanguillospora sp., Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, *9*, 1427

<sup>104</sup> K. R. Reddy, Y. Poornachandra, G. J. Dev, G. Mallareddy, J. B. Nanubolu, C. G. Kumar, B. Narsaiah, Synthesis of novel amide functionalized 2H-chromene derivatives by Ritter amidation of primary alcohol using HBF<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> as a mild and versatile reagent and evaluation of their antimicrobial and anti-biofilm activities, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, *25*, 2943

<sup>105</sup> N. Rasheed, A. Ahmad, M. Al-Sheeha, A. Alghasham, G. Palit, Neuroprotective and anti-stress effect of A68930 in acute and chronic unpredictable stress model in rats, *Neurosci. Lett.*, **2011**, *504*, 151

<sup>106</sup> Y.-Z. Wu, F. Qiao, G.-W. Xu, J Zhao, J.-F. Teng, C. Li, W.-J. Deng, Neuroprotective metabolites from the endophytic fungus *Penicillium citrinum* of the mangrove *Bruguiera gymnorrhiza*, *Phytochem. Lett.*, **2015**, *12*, 148

<sup>107</sup> S.-I. Niaza, P. Zhanga, H. Shena, J. Lia, B. Chena, S. Chena, L. Liu, J. He, Two new isochromane derivatives penisochromanes A and B from ascidian-derived fungus *Penicillium sp.* 4829, *Nat. Prod. Res.*, **2019**, *33*, 1262

<sup>108</sup> X.-H. Li, X.-H. Han, L.-L. Qin, J.-L. He, Z.-X. Cao, Y.-C. Gu, D.-L. Guo, Y. Deng, Isochromanes from *Aspergillus fumigatus*, an endophytic fungus from *Cordyceps sinensis*, *Nat. Prod. Res.*, **2019**, *33*, 1870 <sup>109</sup> R. S. Orfali, A. H. Aly, W. Ebrahim, Rudiyansyah, P. Proksch, Isochroman and isocoumarin derivatives from hypersaline lake sediment-derived fungus *Penicillium sp.*, *Phytochem. Lett.*, **2015**, *13*, 234

<sup>110</sup> A. Ogawa, C. Murakami, S. Kamisuki, I. Kuriyama, H. Yoshida, F. Sugawaraa, Y. Mizushina, Pseudodeflectusin, a novel isochroman derivative from *Aspergillus pseudodeflectus* a parasite of the sea weed, *Sargassum fusiform*, as a selective human cancer cytotoxin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 3539

<sup>111</sup> S. Rahmani-Nezhad, M. Safavi, M. Pordeli, S. K. Ardestani, L. Khosravani, Y. Pourshojaei, M. Mahdavi, S. Emami, A. Foroumadi, A. Shafiee, Synthesis, in vitro cytotoxicity and apoptosis inducing study of 2-aryl-3-nitro-2*H*-chromene derivatives as potent anti-breast cancer agents, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *86*, 562

<sup>112</sup> P. Liu, C. Wang, Z. Lu, T. Zhu, K. Hong, W. Zhu, New Isochromane Derivatives from the Mangrove Fungus *Aspergillus ustus* 094102, *Nat. Prod. Comm.*, **2015**, *10*, 2123

<sup>113</sup> P. Lorenz, M. Zeh, J. Martens-Lobenhoffer, H. Schmidt, G. Wolf, T. F. W. Horn, Natural and newly synthesized hydroxy-1-aryl-isochromans: A class of potential antioxidants and radical scavengers, *Free Radic. Res.*, **2005**, *39*, 535

<sup>114</sup> M. Bege, A. Kiss, I. Bereczki, J. Hodek, L. Polyák, G. Szemán-Nagy, L. Naesens, J. Weber, A. Borbás, Synthesis and Anticancer and Antiviral Activities of C-2'-Branched Arabinonucleosides, *Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, *23*, 12566

<sup>115</sup>M. Bege, A. Borbás, The Medicinal Chemistry of Artificial Nucleic Acids and Therapeutic Oligonucleotides, *Pharmaceuticals*, **2022**, *15*, 909

<sup>116</sup> T. Su, Y. Zhang, K. Valerie, X.-Y. Wang, S. Lin, G. Zhu, STING activation in cancer immunotherapy, *Theranostics*, **2019**, *9*, 7759

<sup>117</sup> Z.-Q. Xiong, Y.-Z. Fan, X. Song. X.-X. Liu, Y.-J. Xia, L.-Z. Ai, The second messenger c-di-AMP mediates bacterial exopolysaccharide biosynthesis: a review, *Mol. Biol. Rep.*, **2020**, *47*, 9149

<sup>118</sup> O. E.Kwon, H. S. Lee, S. W. Lee, K. Bae, K. Kim, M. Hayashi, M. C. Rho, Y. K. Kim, Dimeric sesquiterpenoids isolated from *Chloranthus japonicus* inhibited the expression of cell adhesion molecules, *J. Ethnopharmacol.*, **2006**, *104*, 270

<sup>119</sup> G. Bérubé, Natural and Synthetic Biologically Active Dimeric Molecules: Anticancer Agents, Anti-HIV Agents, Steroid Derivatives and Opioid Antagonists, *Curr. Med. Chem.*, **2006**, *13*, 131

<sup>120</sup> L.-X. Tao, S.-S. Ji, D. Szalóki, T. Kovács, A. Mándi, S. Antus, X. Ding, T. Kurtán, H.-Y. Zhang, An optically active isochroman-2*H*-chromene conjugate potently suppresses neuronal oxidative injuries associated with the PI3K/Akt and MAPK signaling pathways, *Acta Pharmacol. Sin.*, **2021**, *42*, 36

<sup>121</sup> E. L. Larghi, T. S. Kaufman, The Oxa-Pictet-Spengler Cyclization: Synthesis of Isochromans and Related Pyran-Type Heterocycles, *Synthesis*, **2006**, *2*, 187

<sup>122</sup> K. Gyires, Zs. Fürst, A farmakológia alapjai, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2011

<sup>123</sup> E. J. Gangarosa, T. R. Johnson, H. S. Ramos, Ristocetin-Induced Thrombocytopenia: Site and Mechanism of Action, *Arch. Intern. Med.*, **1960**, *105*, 83

<sup>124</sup> Z. Boda, N. O. Solum, F. Sztaricskai, K. Rak, Actinoidin: A new inhibitor of ristocetin- and ristomycin-induced platelet agglutination, *Thromb. Res.*, **1980**, *17*, 603

<sup>125</sup> F. Bager, M. Madsen, J. Christensen, F. M. Aarestrup, Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms, *Prev. Vet. Med.*, **1997**, *31*, 95

<sup>126</sup> D. H. Williams, M. S. Westwell, The fight against antibiotic-resistant bacteria, *Chemtech.*, **1996**, *26*, 17

<sup>127</sup> I. Bereczki, A. Mándi, E. Rőth, A. Borbás, Á. Fizil, I. Komáromi, A. Sipos, T. Kurtán, Gy. Batta, E. Ostorházi, F. Rozgonyi, E. Vanderlinden, L. Naesens, F. Sztaricskai, P. Herczegh, A few atoms make the difference: Synthetic, CD, NMR and computational studies on antiviral and antibacterial activities of glycopeptide antibiotic aglycon derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *94*, 73

<sup>128</sup> A. Rimóczi, Oldószeres dinamika alapú ECD módszer fejlesztése és tesztelése nagyméretű rendszereken és dimerizáció vizsgálata, Diplomamunka, Debreceni Egyetem, **2021**.

<sup>129</sup> M. Dracínsky, M. Budesínsky, B. Warzajtis, U. Rychlewska, Solution and Solid-State Effects on NMR Chemical Shifts in Sesquiterpene Lactones: NMR, X-ray, and Theoretical Methods, *J. Phys. Chem. A*, **2012**, *116*, 680

<sup>130</sup> A. Vasas, I. Lajter, N. Kúsz, S. B. Király, T. Kovács, T. Kurtán, N. Bózsity, N. Nagy, Z. Schelz, I. Zupkó, G. Krupitza, R. Frisch, A. Mándi, J. Hohmann, Isolation, Structure Determination of Sesquiterpenes from *Neurolaena lobata* and Their Antiproliferative, Cell Cycle Arrest-Inducing and Anti-Invasive Properties against Human Cervical Tumor Cells, *Pharmaceutics*, **2021**, *13*, 2088

<sup>131</sup> K. H. Lee, Y. D. Min, S. Z. Choi, H. C. Kwon, O. R. Cho, K. C. Lee, K. R. Lee, A new sesquiterpene lactone from *Artemisia rubripes* nakai, *Arch. Pharm. Res.*, **2004**, *27*, 1016

<sup>132</sup> B. Doboszewski, P. Herdewijn, Carbohydrate chiral-pool approach to four enantiomerically pure 2-naphthylmethyl 3-hydroxy-2-methylbutanoates, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5551

<sup>133</sup> L. Lázár, M. Csávás, Á. Hadházi, M. Herczeg, M. Tóth, L. Somsák, T. Barna, P. Herczegh, A. Borbás, Systematic study on free radical hydrothiolation of unsaturated monosaccharide derivatives with exo- and endocyclic double bonds, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 5339

<sup>134</sup> Z. Kondor, M. Herczeg, A. Borbás, T. Patonay, K. Kónya, Application of Carbohydrates with Methylene or Vinyl Groups in Heck–Mizoroki Cross-Coupling Reactions with O-Heterocycles, *Synlett.*, **2016**, *27*, 2709

<sup>135</sup> L. Hough B. Otte, Furanoid Vinyl Ethers, *Chem. Comm.*, **1966**, *6*, 173

<sup>136</sup> N. A. Ivanova, Z. R. Valiullina, O. V. Shitikova, M. S. Miftakhov, eaction of methyl-4-methylene-2,3-O-isopropylidene- $\beta$ -D-ribofuranoside with *N*-bromosuccinimide in aqueous tetrahydrofurane, *Russ. J. Org. Chem.*, **2007**, *43*, 742

<sup>137</sup> T. Miyoshi, N. Miyairi, H. Aoki, M. Kohsaka, H.-I Sakai, H. Imanaka, Bicyclomycin, a new antibiotic I. Taxonomy, isolation and characterization, *J. Antibiot.*, **1972**, *25*, 569

<sup>138</sup> A. S. Zektzer, G. E. Martin, Structural studies of bicyclomycin, *J. Heterocyclic. Chem.*, **1988**, 25, 1511

<sup>139</sup> B.-S. Park, W. Widger, H. Kohn, Fluorine-substituted dihydrobicyclomycins: Synthesis and biochemical and biological properties, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *13*, 1

<sup>140</sup> E. Domínguez, J. Romo, Mexicanin—I. A new sesquiterpene lactone related to tenulin, *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 1415

<sup>141</sup> K.-H. Lee, S.-H. Kim, H. Furukawa, C. Piantadosi, Antitumor Agents. 11. Synthesis and cytotoxic activity of epoxides of helenalin related derivatives, *J. Med. Chem.*, **1975**, *18*, 59

<sup>142</sup> E. Błoszyk, A. Dudek, Z. Kusturkiewicz, U. Rychłewska, W. M. Daniewski, M.

Gumulka, J. Nawrot, M. Budesínsky, S. Vasíckowá, M. Holub, Sesquiterpene lactones of *Cephalophora aromatica* (HOOK.) SCHRADER and their deterrent activity. The stereostructure of geigerinin, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1989**, *54*, 1903

<sup>143</sup> P.S. Manchand, J. F. Blount, Chemical constituents of tropical plants. 11. Stereostructures of neurolenins A and B, novel germacranolide sesquiterpenes from *Neurolaena lobata* (L.) R.Br, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4352

<sup>144</sup> W. Hertz, N. Kumar, Sesquiterpene lactones of *Calea zacatechichi* and *C. urticifolia*, *Phytochem.*, **1980**, *19*, 593

<sup>145</sup> J. Li, H. Tang, T. Kurtán, A. Mándi, C.-L. Zhuang, L. Su, G.-L. Zheng, W. Zhang, Swinhoeisterols from the South China Sea Sponge *Theonella swinhoei*, *J. Nat. Prod.*, **2018**, *81*, 1645

<sup>146</sup> A. Matsumoto, D. Yamamoto, Radical copolymerization of *N*-phenylmaleimide and diene monomers in competition with diels–alder reaction, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, **2016**, *54*, 3616

<sup>147</sup> S. Kobayashi, C. Lu, T. R. Hoye, M. A. Hillmyer, Controlled Polymerization of a Cyclic Diene Prepared from the Ring-Closing Metathesis of a Naturally Occurring Monoterpene, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7960

<sup>148</sup> T. Nishida, K. Satoh, M. Kamigaito, Biobased Polymers via Radical Homopolymerization and Copolymerization of a Series of Terpenoid-Derived Conjugated Dienes with exo-Methylene and 6-Membered Ring, *Molecules*, **2020**, *25*, 5890

<sup>149</sup> T. Kovács, I. Lajter, N. Kúsz, Z. Schelz, N. Bózsity-Faragó, A. Borbás, I. Zupkó, G. Krupitza, R. Frisch, J. Hohmann, A. Vasas, A. Mándi, *Int. J. Mol. Sci.*, **2023**, *24*, 5841
<sup>150</sup> J. Zhang, L. Liu, B. Wang, Y. Zhang, L. Wang, X. Liu, Y. Che, J. Nat. Prod., 2015, 78, 3058

<sup>151</sup> J. Jin, J. X. Wang, F. F. Chen, D. P. Wu, J. Hu, J. F. Zhou, J. D. Hu, J. M. Wang, J. Y. Li, X. J. Huang, J. Ma, C. Y. Ji, X. P. Xu, K. Yu, H. Y. Ren, Y. H. Zhou, Y. Tong, Y. J. Lou, W. M. Ni, H. Y. Tong, H. F. Wang, Y. C. Mi, X. Du, B. A. Chen, Y. Shen, Z. Chen, S. J. Chen, Homoharringtonine-based induction regimens for patients with denovo acute myeloid leukaemia: a multicentre, open-label, randomised, controlled phase 3 trial, *Lancet Oncol.*, **2013**, *14*, 599

<sup>152</sup> H. C. Brastianos, E. Vottero, B. O. Patrick, R. Van Soest, T. Matainaho, A. G. Mauk, R. J. Andersen, Exiguamine A, an Indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) Inhibitor Isolated from the Marine Sponge *Neopetrosia exigua*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16046

<sup>153</sup> Y. Gao, M. Y. Fan, Q. X. Geng, D. W. Ma, Total Synthesis of Lapidilectine B Enabled by Manganese(III)-Mediated Oxidative Cyclization of Indoles, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 6547

<sup>154</sup> K.-I. Takao, S. Noguchi, S. Sakamoto, M. Kimura, K. Yoshida, K.-i. Tadano, Total Synthesis of (+)-Cytosporolide A via a Biomimetic Hetero-Diels–Alder Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 15971

<sup>155</sup> K. Otake, K. Yamada, K. Miura, Y. Sasazawa, S. Miyazaki, Y. Niwa, A. Ogura, K.-I. Takao, S. Simizu, Identification of topoisomerases as molecular targets of cytosporolide C and its analog, *Bioorg. & Med. Chem.*, **2019**, *27*, 3334

<sup>156</sup> P. L. Wang, Y. Gao, D. W. Ma, Divergent Entry to Gelsedine-Type Alkaloids: Total Syntheses of (–)-Gelsedilam, (–)-Gelsenicine, (–)-Gelsedine, and (–)-Gelsemoxonine, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 11608

<sup>157</sup> D. S. Ni, Y. Wei, D. W. Ma, Thiourea-Catalyzed Asymmetric Michael Addition of Carbazolones to 2-Chloroacrylonitrile: Total Synthesis of 5,22-Dioxokopsane, Kopsinidine C, and Demethoxycarbonylkopsin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 10207 <sup>158</sup> H. Y. Shi, I. N. Michaelides, B. Darses, P. Jakubec, Q. N. N. Nguyen, R. S. Paton, D.

J. Dixon, Total synthesis of (-)-himalensine A, J. Am. Chem. Soc., 2017, 139, 17755

<sup>159</sup> L. Min, Y. J. Hu, J. H. Fan, W. Zhang, C. C. Li, Synthetic applications of type II intramolecular cycloadditions, *Chem. Soc. Rev.*, **2020**, *49*, 7015

<sup>160</sup> G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli, Forty Years after "Heterodiene Syntheses with  $\alpha$ ,β-Unsaturated Carbonyl Compounds": Enantioselective Syntheses of 3,4-Dihydropyran Derivative, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 2080

<sup>161</sup> L. D. Guo, Y. Y. Chen, J. Xu, Total Synthesis of *Daphniphyllum* Alkaloids: From Bicycles to Diversified Caged Structures, *Acc. Chem. Res.*, **2020**, *53*, 2726

<sup>162</sup> J. S. Li, K. Gao, M. Bian, H. F. Ding, Recent advances in the total synthesis of cyclobutane-containing natural products, *Org. Chem. Front.*, **2020**, *7*, 136

<sup>163</sup> Z. H. Tian, P. Sun, Y. Yan, Z. H. Wu, Q. F. Zheng, S. X. Zhou, H. Zhang, F. T. Yu, X. Y. Jia, D. D. Chen, A. Mándi, T. Kurtán, W. Liu, An enzymatic [4+2] cyclization cascade creates the pentacyclic core of pyrroindomycins, *Nat. Chem. Biol.*, **2015**, *11*, 259

<sup>164</sup> T. Kurtán, R. Jia, Y. Li, G. Pescitelli, Y. W. Guo, Absolute Configuration of Highly Flexible Natural Products by the Solid-State ECD/TDDFT Method: Ximaolides and Sinulaparvalides, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2012, 6722

<sup>165</sup> T. Ose, K. Watanabe, T. Mie, M. Honma, H. Watanabe, M. Yao, H. Oikawa, I. Tanaka, Insight into a natural Diels–Alder reaction from the structure of macrophomate synthase, *Nature*, **2003**, *422*, 185

<sup>166</sup> R. Zhang, C. Tang, H.-C. Liu, Y. Ren, C.-Q. Ke, S. Yao, Y. Cai, N. Zhang, Y. Ye, Tetramerized Sesquiterpenoid Ainsliatetramers A and B from *Ainsliaea fragrans* and Their Cytotoxic Activities, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 8211

<sup>167</sup> M.-Y. Wei, D. Li, C.-L. Shao, D.-S. Deng, C.-Y. Wang, (±)-Pestalachloride D, an Antibacterial Racemate of Chlorinated Benzophenone Derivative from a Soft Coral-Derived Fungus *Pestalotiopsis sp., Mar. Drugs*, **2013**, *11*, 1050

<sup>168</sup> K. A. Miller, S. Tsukamoto, R. M. Williams, Asymmetric total syntheses of (+)-and (-)-versicolamide B and biosynthetic implications, *Nat. Chem.*, **2009**, *1*, 63

<sup>169</sup> E. K. Davison, P. A. Hume, J. Sperry, Total Synthesis of an *Isatis indigotica*-Derived Alkaloid Using a Biomimetic Thio-Diels–Alder Reaction, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 3545

<sup>170</sup> X. W. Long, Y. M. Ding, J. Deng, Total synthesis of asperchalasines A, D, E, and H, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 14221

<sup>171</sup> C. C. Yuan, B. A. Du, L. Yang, B. Liu, Bioinspired total synthesis of bolivianine: A Diels–Alder/intramolecular hetero-Diels–Alder cascade approach, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 9291

 $^{172}$  V. Arredondo, D. E. Roa, S. Y. Yan, F. Liu-Smith, D. L. Van Vranken, Total synthesis of (±)-pestalachloride C and (±)-pestalachloride D through a biomimetic knoevenagel/hetero-diels–alder cascade, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 1755

<sup>173</sup> H. C. Lam, J. T. J. Spence, J. H. George, Biomimetic Total Synthesis of Hyperjapones A-E and Hyperjaponols A and C, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 10368

<sup>174</sup> M. Uroos, W. Lewis, J. Blake, C. J. Hayes, Total Synthesis of (+)-Cymbodiacetal: A Re-evaluation of the Biomimetic Route, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 8465

<sup>175</sup> P.-J. Li, G. Dräger, A. Kirschning, A General Biomimetic Hetero-Diels–Alder Approach to the Core Skeletons of Xenovulene A and the Sterhirsutins A and B, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 998

<sup>176</sup> L. F. Tietze, S. Brand, T. Brumby, J. Fennen, Intramolecular Hetero-Diels–Alder Reactions of Oxadienes: Influence of Substituents of the Tether on the Diastereoselectivity, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1990**, *29*, 665

<sup>177</sup> L. F. Tietze, J. Wolfling, G. Schneider, Inter- and Intramolecular Hetero Diels-Alder Reactions, 31. Synthesis of D-Homoestrone Derivatives by Tandem Knoevenagel Hetero Diels-Alder Reactions from Natural Estrone, *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 591

<sup>178</sup> L. F. Tietze, Domino reactions in organic synthesis, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 115

<sup>179</sup> L. F. Tietze, Y. F. Zhou, Highly Efficient, Enantioselective Total Synthesis of the Active Anti-Influenza A Virus Indole Alkaloid Hirsutine and Related Compounds by Domino Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2045

<sup>180</sup> L. F. Tietze, N. Rackelmann, Domino reactions in the synthesis of heterocyclic natural products and analogs, *Pure Appl. Chem.*, **2004**, *76*, 1967

<sup>181</sup> L. F. Tietze, N. Rackelmann, I. Müller, Enantioselective Total Syntheses of the *Ipecacuanha* Alkaloid Emetine, the *Alangium* Alkaloid Tubulosine and a Novel Benzoquinolizidine Alkaloid by Using a Domino Process, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2722

<sup>182</sup> L. F. Tietze, S. Dietz, N. Böhnke, M. A. Düfert, I. Objartel, D. Stalke, Three-Component Domino Knoevenagel/Hetero-Diels–Alder Reaction for the Synthesis of the Amino Sugars 2-Acetoxyforosamine and 2-Acetoxyossamine – Experimental and Theoretical Results, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *2011*, 6574

<sup>183</sup> P. Martin-Acosta, G. Feresin, A. Tapia, A. Estevez-Braun, Microwave-Assisted Organocatalytic Intramolecular Knoevenagel/Hetero Diels–Alder Reaction with *O*-(Arylpropynyloxy)-Salicylaldehydes: Synthesis of Polycyclic Embelin Derivatives, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 9738

<sup>184</sup> V. Arredondo, D. E. Roa, S. Yan, F. Liu-Smith, D. L. Van Vranken, Total synthesis of  $(\pm)$ -pestalachloride C and  $(\pm)$ -pestalachloride D through a biomimetic knoevenagel/hetero-diels–alder cascade, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 1755

<sup>185</sup> S. Ning, Z. L. Liu, Z. C. Wang, M. J. Liao, Z. X. Xie, Biomimetic Synthesis of Psiguajdianone Guided Discovery of the Meroterpenoids from *Psidium guajava*, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 8700

<sup>186</sup> M. Tsanakopoulou, E. Tsovaltzi, M. A. Tzani, P. Selevos, E. Malamidou-Xenikaki, E. G. Bakalbassis, L. R. Domingo, Site-selectivity control in hetero-Diels–Alder reactions of methylidene derivatives of lawsone through modification of the reactive carbonyl group: an experimental and theoretical study, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 692

<sup>187</sup> M. Suri, F. L. Hussain, C. Gogoi, P. Das, P. Pahari, Magnetically recoverable silica catalysed solvent-free domino Knoevenagel-hetero-Diels–Alder reaction to access divergent chromenones, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 2058

<sup>188</sup> J. I. G. Cadogan, M. Cameron-Wood, Reduction of Nitro-Compounds by Triethyl Phosphite - New Cyclisation Reaction, *Proc. Chem. Soc. London*, **1962**, 361

<sup>189</sup> P. Bunyan, J. Cadogan, 7. The reactivity of organophosphorus compounds. Part XIV. Deoxygenation of aromatic *C*-nitroso-compounds by triethyl phosphite and triphenylphosphine: a new cyclisation reaction, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 42

<sup>190</sup> R. J. Sundberg, Deoxygenation of nitro groups by trivalent phosphorus. Indoles from

O-nitrostyrenes, J. Org. Chem., 1965, 30, 3604

<sup>191</sup> J. Cadogan, R. Mackie, Tervalent phosphorus compounds in organic synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, **1974**, *3*, 87

<sup>192</sup> E. Merisor, J. Conrad, I. Klaiber, S. Mika, U. Beifuss, Triethyl Phosphite Mediated Domino Reaction: Direct Conversion of ω-Nitroalkenes Into *N*-Heterocycles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3353

<sup>193</sup> R. Sanz, J. Escribano, M. R. Pedrosa, R. Aguado, F. J. Arnaiz, Dioxomolybdenum(VI)-Catalyzed Reductive Cyclization of Nitroaromatics. Synthesis of Carbazoles and Indoles, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 713

194 Suzuki–Miyaura Cross-Coupling J. Kuethe. K. G. Childers, T. of Synthesis 2-Nitroarenediazonium Tetrafluoroborates: Unsymmetrical of 2-Nitrobiphenyls and Highly Functionalized Carbazoles, Adv. Synth. Catal., 2008, 350, 1577

<sup>195</sup> H. Majgier-Baranowska, J. D. Williams, B. Li, N. P. Peet, Studies on the mechanism of the Cadogan–Sundberg indole synthesis, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 4785

<sup>196</sup> F. Ferretti, M. A. El-Atawy, S. Muto, M. Hagar, E. Gallo, F. Ragaini, Synthesis of Indoles by Palladium-Catalyzed Reductive Cyclization of β-Nitrostyrenes with Carbon Monoxide as the Reductant, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *2015*, 5712

<sup>197</sup> M. Kaur, R. Kumar, C-N and N-N bond formation via Reductive Cyclization: Progress in Cadogan/Cadogan-Sundberg Reaction, *Chemistryselect*, **2018**, *3*, 5330

<sup>198</sup> Z. Y. Su, B. Liu, H. Z. Liao, H. W. Lin, Synthesis of *N*-Heterocycles by Reductive Cyclization of Nitroalkenes Using Molybdenum Hexacarbonyl as Carbon Monoxide Surrogate, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 2020, 4059

<sup>199</sup> T. Kovács, Kondenzált *O*,*N*-heterociklusok gyűrűzárási reakciójának vizsgálata TDDFT módszerekkel, Szakdolgozat, Debreceni Egyetem, 2016.

<sup>200</sup> S. B. Király, L. Tóth, T. Kovács, A. Bényei, E. Lisztes, B. I. Tóth, T. Bíró, A. Kiss-Szikszai, K. E. Kövér, A. Mándi, T. Kurtán, Multifaceted Domino Knoevenagel-Cyclization Reactions; Four Movements for 2*H*-Chromenes and Chromans, Adv. Synth. Catal., *Adv. Synth.Catal.*, **2023**, *365*, 3301

<sup>201</sup> K. H. Hopmann, J: Šebestík, J. Novotná, W. Stensen, M. Urbanová, J. Svenson, J. S. Svendsen, P. Bouř, K. Ruud, Determining the absolute configuration of two marine compounds using vibrational chiroptical spectroscopy, *J. Org. Chem.*, 2012, *77*, 858

<sup>202</sup> S. Qiu, E. de Gussem, K. A. Tehrani, S. Sergeyev, P. Bultinck and W. Herrebout, Stereochemistry of the tadalafil diastereoisomers: a critical assessment of vibrational circular dichroism, electronic circular dichroism, and optical rotatory dispersion, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 8903

<sup>203</sup> MacroModel, Schrödinger, LLC, New York, NY

<sup>204</sup> M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta Jr., F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P.

Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, GAUSSIAN 09 (Revision B.01 és C.01), Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2010**.

<sup>205</sup> U. Varetto, MOLEKEL 5.4., Swiss National Supercomputing Centre, Manno, Svájc, **2009** 

<sup>206</sup> D.A. Case, T.A. Darden, T.E. Cheatham, III, C.L. Simmerling, J. Wang, R.E. Duke, R.Luo, R.C. Walker, W. Zhang, K.M. Merz, B. Roberts, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, J. Swails, A.W. Götz, I. Kolossváry, K.F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, R.M. Wolf, J. Liu, X. Wu, S.R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, Q. Cai, X. Ye, J. Wang, M.-J. Hsieh, G. Cui, D.R. Roe, D.H. Mathews, M.G. Seetin, R. Salomon-Ferrer, C. Sagui, V. Babin, T. Luchko, S. Gusarov, A. Kovalenko, P.A. Kollman (2012), AMBER 12, University of California, San Francisco.

<sup>207</sup> D.A. Case, R.M. Betz, D.S. Cerutti, T.E. Cheatham, III, T.A. Darden, R.E. Duke, T.J. Giese, H. Gohlke, A.W. Goetz, N. Homeyer, S. Izadi, P. Janowski, J. Kaus, A. Kovalenko, T.S. Lee, S. LeGrand, P. Li, C. Lin, T. Luchko, R. Luo, B. Madej, D. Mermelstein, K.M. Merz, G. Monard, H. Nguyen, H.T. Nguyen, I. Omelyan, A. Onufriev, D.R. Roe, A. Roitberg, C. Sagui, C.L. Simmerling, W.M. Botello-Smith, J. Swails, R.C. Walker, J. Wang, R.M. Wolf, X. Wu, L. Xiao and P.A. Kollman (2016), AMBER 2016, University of California, San Francisco.

<sup>208</sup> S. Grimme, A simplified Tamm-Dancoff density functional approach for the electronic excitation spectra of very large molecules, *J. Chem. Phys.*, **2013**, *138*, 244104

## Függelék



F.1. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-1 B3LYP/6-31G(d) *in vacou* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.2. ábra: (1*R*,3*S*,2'*S*)-**1** B3LYP/6-31G(d) *in vacou* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.3. ábra: (1*R*,3*R*,2'*S*)-1 B3LYP/6-31G(d) *in vacou* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.4. ábra: (1*S*,3*R*,2'*S*)-**1** B3LYP/6-31G(d) *in vacou* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.5. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-1 B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.6. ábra (1*R*,3*S*,2'*S*)-1 B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.7. ábra: (1*R*,3*R*,2'*S*)-1 B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.8. ábra: (1*S*,3*R*,2'*S*)-**1** B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.9. ábra: (1*R*,3*R*,2'*S*)-1 CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.10. ábra: (1S,3R,2'S)-1 CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.11. ábra: (1*R*,3*R*,2'S)-1 ωB97X/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.12. ábra: (1*S*,3*R*,2'*S*)-1 ωB97X/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.13. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-1 B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei


F.14. ábra: (1*R*,3*S*,2'*S*)-**1** B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.15. ábra: (1*R*,3*R*,2'*S*)-1 B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.16. ábra: (1*S*,3*R*,2'*S*)-**1** B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.17. ábra: (1*R*,3*S*,2'*R*)-**2** B3LYP/6-31G(d) *in vacou* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.18. ábra: (1*S*,3*S*,2'*R*)-**2** B3LYP/6-31G(d) *in vacou* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.19. ábra: (1*R*,3*S*,2'*S*)-**2** B3LYP/6-31G(d) *in vacou* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.20. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-2 B3LYP/6-31G(d) *in vacou* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.21. ábra: (1*R*,3*S*,2'*R*)-**2** B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.22. ábra: (1*S*,3*S*,2'*R*)-**2** B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.23. ábra: (1*R*,3*S*,2'*S*)-**2** B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.24. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-**2** B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.25. ábra: (1*R*,3*S*,2'*R*)-**2** B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.26. ábra: (1*S*,3*S*,2'*R*)-**2** B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.27. ábra: (1*R*,3*S*,2'*S*)-**2** B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.28. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-**2** B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.29. ábra: (1*R*,3*S*,2'*R*)-**3** B3LYP/6-31G(d) *in vacou* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.30. ábra: (1*R*,3*R*,2'*S*)-**3** B3LYP/6-31G(d) *in vacou* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.31. ábra: (1*R*,3*S*,2'*S*)-**3** B3LYP/6-31G(d) *in vacou* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.32. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-**3** B3LYP/6-31G(d) *in vacou* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.33. ábra: (1*R*,3*S*,2'*R*)-**3** B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.34. ábra: (1*R*,3*R*,2'*S*)-**3** B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.35. ábra: (1*R*,3*S*,2'*S*)-**3** B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.36. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-**3** B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.37. ábra: (1*R*,3*S*,2'*R*)-**3** CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.38. ábra: (1*R*,3*R*,2'*S*)-**3** CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.39. ábra: (1*R*,3*S*,2'*R*)-**3** ωB97X/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.40. ábra: (1*R*,3*R*,2'S)-**3** ωB97X/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.41. ábra: (1*R*,3*S*,2'*R*)-**3** B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.42. ábra: (1*R*,3*R*,2'*S*)-**3** B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.43. ábra: (1*R*,3*S*,2'*S*)-**3** B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.44. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-**3** B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.45. ábra: (1*R*,3*S*,2'*R*)-**4** B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.46. ábra: (1*R*,3*S*,2'*S*)-**4** B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.47. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-**4** B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.48. ábra: (1*S*,3*S*,2'*R*)-**4** B3LYP/6-31G(d) *in vacuo* szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.49. ábra: (1*R*,3*S*,2'*R*)-**4** B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.50. ábra: (1*R*,3*S*,2'*S*)-**4** B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.51. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-**4** B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.52. ábra: (1*S*,3*S*,2'*R*)-**4** B97D/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.53. ábra: (1*R*,3*S*,2'*R*)-**4** CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.54. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-**4** CAM-B3LYP/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.55. ábra: (1*R*,3*S*,2'*R*)-**4** ωB97X/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.56. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-**4** ωB97X/TZVP PCM/acetonitril szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.57. ábra: (1*R*,3*S*,2'*R*)-**4** B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.58. ábra: (1*R*,3*S*,2'*S*)-**4** B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.59. ábra: (1*R*,3*R*,2'*R*)-**4** B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.60. ábra: (1*S*,3*S*,2*'R*)-4 B3LYP/TZVP PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei

F.1. táblázat: A volenolra (10) tesztelt funkcionál párok listája az [1] hivatkozás alapján.
Az 1-42 közötti skálázási faktorok a [2] hivatkozáson alapulnak, a 43-61 funkcionálpárok skálázási faktorai alapja [3] referenciában leírtakon alapulnak, a 62-79 funkcionálpárok a [4] hivatkozáson és a 80-as az [5] hivatkozáson alapul.

No.	DFT optimálás szintje	NMR számítás szintje	MAE	$\Delta\delta_{max}$
1	B3LYP/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	2.09	5.88
2	B3LYP/6-31G(d)	B3LYP/6-31+G(d,p)	3.18	8.33
3	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/6-311+G(2d,p)	2.57	9.06
4	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/aug-cc-pVDZ	3.41	9.51
5	B3LYP/6-31+G(d,p)	mPW1PW91/6-311+G(2d,p)	1.76	7.61
6	B3LYP/6-31+G(d,p)	PBE0/6-311+G(2d,p)	1.78	7.76
7	B3LYP/6-31+G(d,p)	WC04/aug-cc-pVDZ	3.07	10.63
8	B3LYP/6-311+G(2d,p)	B3LYP/6-311+G(2d,p)	2.61	9.21
9	B3LYP/6-311+G(2d,p)	mPW1PW91/6-311+G(2d,p)	1.76	7.76
10	B3LYP/6-311+G(2d,p)	PBE0/6-311+G(2d,p)	1.80	7.90
11	M06-2X/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)	2.26	6.48
12	M06-2X/6-31G(d)	M06-2X/6-31+G(d,p)	2.20	8.56
13	M06-2X/6-31G(d)	M06-L/6-31G(d)	2.48	6.43
14	M06-2X/6-31G(d)	M06-L/6-31+G(d,p)	3.93	6.33
15	M06-2X/6-31G(d)	mPW1PW91/6-31G(d),	1.35	4.78
16	M06-2X/6-31G(d)	mPW1PW91/6-31+G(d,p)	1.84	7.30
17	M06-2X/6-31+G(d,p)	M06-2X/6-311+G(2d,p)	2.29	9.55
18	M06-2X/6-31+G(d,p)	M06-L/6-311+G(2d,p)	1.99	8.20
19	B3LYP/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d) SMD/CHCl <sub>3</sub>	2.03	5.28
20	B3LYP/6-31G(d)	B3LYP/6-31+G(d,p) SMD/CHCl <sub>3</sub>	3.14	7.51
21	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/6-311+G(2d,p)	2.52	8.09
		SMD/CHCl <sub>3</sub>		
22	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/aug-cc-pVDZ SMD/CHCl <sub>3</sub>	3.34	8.61
23	B3LYP/6-31+G(d,p)	mPW1PW91/6-311+G(2d,p)	1.88	6.60
25		SMD/CHCl <sub>3</sub>		

24	B3LYP/6-31+G(d,p)	PBE0/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl <sub>3</sub>	1.89	6.74
25	B3LYP/6-31+G(d,p)	VSXC/aug-cc-pVDZ SMD/CHCl <sub>3</sub>	4.29	16.32
26	B3LYP/6-31+G(d,p)	WC04/aug-cc-pVDZ SMD/CHCl <sub>3</sub>	3.41	10.36
27	B3LYP/6-311+G(2d,p)	B3LYP/6-311+G(2d,p)	2.54	8.22
		SMD/CHCl <sub>3</sub>		
20	B3LYP/6-311+G(2d,p)	mPW1PW91/6-311+G(2d,p)	1.82	6.73
28		SMD/CHCl <sub>3</sub>		
29	B3LYP/6-311+G(2d,p)	PBE0/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl <sub>3</sub>	1.82	6.87
30	M06-2X/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d) SMD/CHCl <sub>3</sub>	2.26	5.25
31	M06-2X/6-31G(d)	M06-2X/6-31+G(d,p) SMD/CHCl <sub>3</sub>	2.08	7.56
32	M06-2X/6-31G(d)	M06-L/6-31G(d) SMD/CHCl <sub>3</sub>	2.52	6.02
33	M06-2X/6-31G(d)	M06-L/6-31+G(d,p) SMD/CHCl <sub>3</sub>	3.31	8.26
24	M06-2X/6-31G(d)	mPW1PW91/6-31G(d)	1.30	4.17
54		SMD/CHCl <sub>3</sub>		
25	M06-2X/6-31G(d)	mPW1PW91/6-31+G(d,p)	1.84	6.49
55		SMD/CHCl <sub>3</sub>		
36	M06-2X/6-31+G(d,p)	M06-2X/6-311+G(2d,p)	3.36	12.17
50		SMD/CHCl <sub>3</sub>		
37	M06-2X/6-31+G(d,p)	M06-L/6-311+G(2d,p)	2.48	7.99
51		SMD/CHCl <sub>3</sub>		
38	M06-2X/6-31+G(d,p)	mPW1PW91/6-311+G(2d,p)	1.87	7.33
38		SMD/CHCl <sub>3</sub>		
20	M06-2X/6-311+G(2d,p)	M06-2X/6-311+G(2d,p)	2.14	8.54
39		SMD/CHCl <sub>3</sub>		
40	M06-2X/6-311+G(2d,p)	M06-L/6-311+G(2d,p)	2.11	7.52
40		SMD/CHCl <sub>3</sub>		
41	M06-2X/6-311+G(2d,p)	mPW1PW91/6-311+G(2d,p)	1.82	7.42
		SMD/CHCl <sub>3</sub>		
42	B3LYP/6-31+G(d,p)	mPW1PW91/6-311+G(2d,p)	1.75	6.69
72	SMD/CHCl <sub>3</sub>	SMD/CHCl <sub>3</sub>		
ı			ı	1
43	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/6-31G(d)	1.48	5.35
----	---	---	------	-------
44	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/6-31G(d,p)	1.95	6.06
45	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/6-31+G(d,p)	2.87	8.06
46	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/6-31++G(d,p)	2.65	7.69
47	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/6-311G(d)	2.24	8.48
48	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/6-311G(d,p)	2.26	8.82
49	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/6-311+G(d,p)	2.44	9.90
50	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/6-311+G(2d,p)	2.35	8.57
51	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/6-311++G(d,p)	2.26	8.53
52	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/cc-pVDZ	2.44	6.92
53	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/aug-cc-pVDZ	2.83	7.76
54	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/cc-pVTZ	2.23	7.80
55	B3LYP/6-31+G(d,p)	BMK/6-31G(d)	1.71	7.60
56	B3LYP/6-31+G(d,p)	BMK/6-311G(d)	4.49	10.52
57	B3LYP/6-31+G(d,p)	M06/6-31G(d)	1.32	3.31
58	B3LYP/6-31+G(d,p)	M06-L/6-31G(d)	1.98	5.09
59	B3LYP/6-31+G(d,p)	OPBE/6-31G(d)	1.51	2.99
60	B3LYP/6-31+G(d,p)	VSXC/6-31G(d)	4.85	10.34
61	B3LYP/6-31+G(d,p)	WC04/6-31G(d)	2.95	7.97
62	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/6-31G(d)	8.23	11.61
63	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/6-31G(d) PCM/CHCl <sub>3</sub>	8.28	12.75
64	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/6-311+G(2d,p)	2.83	10.04
65	$\mathbf{B3I} \mathbf{VP}/6 31 + \mathbf{G}(\mathbf{d} \mathbf{n})$	B3LYP/6-311+G(2d,p)	2.62	8.51
05	D3L1170-31+O(u,p)	PCM/CHCl <sub>3</sub>		
66	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/cc-pVDZ	3.22	9.41
67	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/cc-pVDZ PCM/CHCl <sub>3</sub>	3.07	8.25
68	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/aug-cc-pVDZ	3.60	10.07
69	B3LYP/6-31+G(d,p)	B3LYP/aug-cc-pVDZ PCM/CHCl <sub>3</sub>	3.40	8.66
70	B3LYP/6-31+G(d,p)	BMK/6-31G(d)	2.40	9.53
71	B3LYP/6-31+G(d,p)	BMK/6-31G(d) PCM/CHCl <sub>3</sub>	2.25	8.17

72	B3LYP/6-31+G(d,p)	BMK/6-311G(d)	2.01	11.52	
73	B3LYP/6-31+G(d,p)	BMK/6-311G(d) PCM/CHCl <sub>3</sub>	1.84	10.01	
74	B3LYP/6-31+G(d,p)	mPW1PW91/6-311+G(2d,p)	2.00	9.88	
75	B3LYP/6-31+G(d.p)	mPW1PW91/6-311+G(2d,p)			
, e	20211/0 011 0(0,p)	PCM/CHCl <sub>3</sub>			
76	B3LYP/6-31+G(d,p)	PBE0/6-311+G(2d,p)	2.05	10.03	
77	B3LYP/6-31+G(d,p)	PBE0/6-311+G(2d,p) PCM/CHCl <sub>3</sub>	1.77	7.17	
78	B3LYP/6-31+G(d,p)	WC04/6-31G(d)	2.79	7.35	
79	B3LYP/6-31+G(d,p)	WC04/6-31G(d) PCM/CHCl <sub>3</sub>	2.87	7.21	
80	mPW1PW91/6-311+G(2d,p)	mPW1PW91/6-311+G(2d,p)	1.66	8.50	



F.61. ábra: (2*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** ωB97XD/6-31+G(d,p) PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.62. ábra: (2*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** ωB97XD/6-31+G(d,p) PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.63. ábra: (2*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** ωB97XD/6-31+G(d,p) PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.64. ábra: (2*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** ωB97XD/6-31+G(d,p) PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.65. ábra: (1R,5S,6S,7S,10R)-10  $\omega$ B97XD/6-31+G(d,p) PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.66. ábra: (1R,5S,6R,7R,8R,10R)-**21**  $\omega$ B97XD/6-31+G(d,p) PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei



F.67. ábra: (1R,5S,6R,7R,8S,10R)-**21**  $\omega$ B97XD/6-31+G(d,p) PCM/CHCl<sub>3</sub> szinten optimált, 1%-nál nagyobb Boltzmann részesedésű konformerei

F.2. táblázat: A **21** vegyület két tesztelt funkcionál párral számolt <sup>1</sup>H kémiai eltolódásainak statisztikai értékelése

	CMAE (Izomer1; Izomer2)	sDP4+ (Izomer1; Izomer2)
1	0.21; 0.23	94.56%; 5.44%
2	0.16; 0.19	98,67%; 1.33%

F.3. táblázat: A **22** vegyület-re tesztelt funkcionál párral számolt <sup>1</sup>H kémiai eltolódásainak statisztikai értékelése

	CMAE (Izomer1; Izomer2; Izomer3, Izomer4)	sDP4+ (Izomer1; Izomer2; Izomer3, Izomer4)
2	0.24; 0.19; 1.00; 0.23	0.00%; 96.62%; 0.00%; 3.38%

F. 4. táblázat: Kísérleti és mPW1PW91/6-31G(d) // M06-2X/6-31G(d) szinten számolt <sup>13</sup>C NMR adatok összevetése (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*,10*R*)-**21** és (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,10*R*)-**21** vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 2,5-nél nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 5-nél nagyobbakat pirossal jelöltem.

Szón	$\delta_{Exp}$	$\delta_{calc}$ (8 <i>R</i> )-epimer	$\delta_{calc}$ (8S)-epimer	$\Delta\delta$ (8 <i>R</i> )-epimer	$\Delta\delta$ (8S)-epimer
Szen	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
C-1	78.80	79.24	78.81	0.44	0.01
C-2	31.10	31.78	31.53	0.68	0.43
C-3	33.50	33.88	33.95	0.38	0.45
C-4	142.00	144.08	144.19	2.08	2.19
C-5	53.70	54.53	53.22	0.83	0.48
C-6	75.20	73.49	75.69	1.71	0.49
C-7	52.20	54.57	52.70	2.37	0.50
C-8	65.90	66.65	71.18	0.75	5.28
C-9	40.60	40.28	41.13	0.32	0.53
C-10	42.80	43.43	42.85	0.63	0.05
C-11	134.80	138.03	140.55	3.23	5.75
C-12	170.00	168.47	168.48	1.53	1.52
C-13	119.60	126.66	123.76	7.06	4.16
C-14	13.80	13.73	12.81	0.07	0.99
C-15	111.10	117.12	117.39	6.02	6.29
C-1'	172.30	173.08	172.95	0.78	0.65
C-2'	43.80	43.51	42.63	0.29	1.17
C-3'	25.60	27.38	26.12	1.78	0.52
C-4'	22.60	22.30	21.62	0.30	0.98
C-5'	22.60	21.18	21.41	1.42	1.19
MAE	N/A	N/A	N/A	1.63	1.68

F. 5. táblázat: Kísérleti és mPW1PW91/6-31G(d) SMD/CHCl<sub>3</sub> // M06-2X/6-31G(d) szinten számolt <sup>13</sup>C NMR adatok összevetése (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*,10*R*)-**21** és (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,10*R*)-**3** vegyültekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 2,5-nél nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 5-nél nagyobbakat pirossal jelöltem.

Szón	$\delta_{Exp}$	$\delta_{\text{calc}}$ (8 <i>R</i> )-epimer	$\delta_{\text{calc}}$ (8 <i>S</i> )-epimer	$\Delta\delta$ (8 <i>R</i> )-epimer	$\Delta\delta$ (8 <i>S</i> )-epimer
Szen	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
C-1	78.80	78.21	77.78	0.59	1.02
C-2	31.10	31.66	31.47	0.56	0.37
C-3	33.50	33.83	33.87	0.33	0.37
C-4	142.00	145.98	145.94	3.98	3.94
C-5	53.70	53.85	52.62	0.15	1.08
C-6	75.20	73.88	75.79	1.32	0.59
C-7	52.20	54.14	52.24	1.94	0.04
C-8	65.90	66.93	71.04	1.03	5.14
C-9	40.60	40.14	41.08	0.46	0.48
C-10	42.80	43.85	43.35	1.05	0.55
C-11	134.80	137.25	139.48	2.45	4.68
C-12	170.00	168.92	168.89	1.08	1.11
C-13	119.60	125.85	123.35	6.25	3.75
C-14	13.80	14.18	13.07	0.38	0.73
C-15	111.10	113.03	113.42	1.93	2.32
C-1'	172.30	172.46	172.41	0.16	0.11
C-2'	43.80	43.58	42.66	0.22	1.14
C-3'	25.60	27.89	26.81	2.29	1.21
C-4'	22.60	22.26	21.55	0.34	1.05
C-5'	22.60	21.20	21.40	1.40	1.20
MAE	N/A	N/A	N/A	1.40	1.54

F. 6. táblázat: Kísérleti és M06/6-31G(d) // B3LYP/6-31+G(d,p) szinten számolt <sup>13</sup>C NMR adatok összevetése (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*,10*R*)-**21** és (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,10*R*)-**21** vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 2,5-nél nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 5-nél nagyobbakat pirossal jelöltem.

Szán	$\delta_{Exp}$	$\delta_{\text{calc}}$ (8 <i>R</i> )-epimer	$\delta_{calc}$ (8S)-epimer	$\Delta\delta$ (8 <i>R</i> )-epimer	$\Delta\delta$ (8 <i>S</i> )-epimer
Szen	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
C-1	78.80	78.21	77.77	0.59	1.03
C-2	31.10	30.05	29.90	1.05	1.20
C-3	33.50	31.94	32.01	1.56	1.49
C-4	142.00	141.61	141.55	0.39	0.45
C-5	53.70	52.22	50.43	1.48	3.27
C-6	75.20	72.79	74.89	2.41	0.31
C-7	52.20	51.23	50.17	0.97	2.03
C-8	65.90	64.55	69.26	1.35	3.36
C-9	40.60	39.84	41.42	0.76	0.82
C-10	42.80	42.35	41.83	0.45	0.97
C-11	134.80	134.37	136.79	0.43	1.99
C-12	170.00	167.08	167.15	2.92	2.85
C-13	119.60	125.14	124.74	5.54	5.14
C-14	13.80	13.44	12.64	0.36	1.16
C-15	111.10	116.71	116.85	5.61	5.75
C-1'	172.30	172.18	171.55	0.12	0.75
C-2'	43.80	40.89	40.82	2.91	2.98
C-3'	25.60	23.60	23.79	2.00	1.81
C-4'	22.60	21.28	21.15	1.32	1.45
C-5'	22.60	21.17	21.25	1.43	1.35
MAE	N/A	N/A	N/A	1.68	2.01

F. 7. táblázat: Kísérleti és OPBE0/6-31G(d) // B3LYP/6-31+G(d,p) szinten számolt <sup>13</sup>C NMR adatok összevetése (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*,10*R*)-**21** és (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,10*R*)-**21** vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 2,5-nél nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 5-nél nagyobbakat pirossal jelöltem.

Szón	$\delta_{Exp}$	$\delta_{\text{calc}}$ (8 <i>R</i> )-epimer	$\delta_{calc}$ (8S)-epimer	$\Delta\delta$ (8 <i>R</i> )-epimer	$\Delta\delta$ (8 <i>S</i> )-epimer
Szen	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
C-1	78.80	80.80	80.57	2.00	1.77
C-2	31.10	30.68	30.55	0.42	0.55
C-3	33.50	33.73	33.81	0.23	0.31
C-4	142.00	141.53	141.53	0.47	0.47
C-5	53.70	53.44	51.70	0.26	2.00
C-6	75.20	75.11	77.27	0.09	2.07
C-7	52.20	53.79	52.29	1.59	0.09
C-8	65.90	68.60	72.30	2.70	6.40
C-9	40.60	39.27	39.82	1.33	0.78
C-10	42.80	45.31	44.77	2.51	1.97
C-11	134.80	136.56	139.17	1.76	4.37
C-12	170.00	166.04	166.15	3.96	3.85
C-13	119.60	122.17	121.53	2.57	1.93
C-14	13.80	10.79	9.94	3.01	3.86
C-15	111.10	115.49	115.56	4.39	4.46
C-1'	172.30	170.46	170.04	1.84	2.26
C-2'	43.80	40.96	40.90	2.84	2.90
C-3'	25.60	26.10	26.40	0.50	0.80
C-4'	22.60	19.64	19.46	2.96	3.14
C-5'	22.60	19.42	19.67	3.18	2.93
MAE	N/A	N/A	N/A	1.93	2.35

F. 8. táblázat: Kísérleti és mPW1PW91/6-31G(d) SMD/CHCl<sub>3</sub> // M06-2X/6-31G(d) szinten számolt <sup>13</sup>C NMR adatok összevetése (2*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 1), (2*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 2), (2*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 3) és (2*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 4) vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 2,5-nél nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 5-nél nagyobbakat pirossal jelöltem.

Szón	$\delta_{Exp}$	$\delta_{calc}$ izomer 1	$\delta_{calc}$ izomer 2	$\delta_{calc}$ izomer 3	$\delta_{calc}$ izomer 4	Δδ izomer 1	Δδ izomer 2	Δδ izomer 3	Δδ izomer 4
Szen	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
C-1	48.60	48.03	48.06	48.29	48.48	0.57	0.54	0.31	0.12
C-2	69.20	68.43	72.68	71.61	70.49	0.77	3.48	2.41	1.29
C-3	133.90	135.64	135.73	134.64	136.34	1.74	1.83	0.74	2.44
C-4	135.10	136.36	133.67	136.48	134.34	1.26	1.43	1.38	0.76
C-5	44.00	42.90	47.17	46.38	42.75	1.10	3.17	2.38	1.25
C-6	70.80	78.23	76.31	79.58	82.88	7.43	5.51	8.78	12.08
C-7	52.90	50.15	53.05	50.17	48.95	2.75	0.15	2.73	3.95
C-8	75.30	72.16	70.98	74.18	73.98	3.14	4.32	1.12	1.32
C-9	129.30	129.86	127.58	127.76	128.18	0.56	1.72	1.54	1.12
C-10	142.70	139.74	140.18	146.11	144.76	2.96	2.52	3.41	2.06
C-11	136.40	135.83	135.89	137.60	137.38	0.57	0.51	1.20	0.98
C-12	169.40	168.71	168.30	167.74	167.70	0.69	1.10	1.66	1.70
C-13	121.20	131.98	132.28	130.88	130.93	10.78	11.08	9.68	9.73
C-14	18.70	18.67	19.53	20.33	19.77	0.03	0.83	1.63	1.07
C-15	20.00	21.97	19.29	20.27	22.90	1.97	0.71	0.27	2.90
C-1'	171.80	172.42	172.30	171.90	172.19	0.62	0.50	0.10	0.39
C-2'	43.30	43.47	43.61	42.94	43.08	0.17	0.31	0.36	0.22
C-3'	25.40	27.48	27.82	27.53	27.76	2.08	2.42	2.13	2.36
C-4'	22.30	21.89	21.42	21.44	21.73	0.41	0.88	0.86	0.57
C-5'	22.30	22.35	22.30	22.07	21.75	0.05	0.00	0.23	0.55
MAE	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2.42	2.59	2.62	2.85

F. 9. táblázat: Kísérleti és M06/6-31G(d) // B3LYP/6-31+G(d,p) szinten számolt <sup>13</sup>C NMR adatok összevetése (2*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 1), (2*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 2), (2*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 3) és (2*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 4) vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 2,5-nél nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 5-nél nagyobbakat pirossal jelöltem.

Saón	$\delta_{Exp}$	$\delta_{calc}$ izomer 1	$\delta_{calc}$ izomer 2	$\delta_{calc}$ izomer 3	$\delta_{calc}$ izomer 4	$\Delta\delta$ izomer 1	Δδ izomer 2	Δδ izomer 3	$\Delta\delta$ izomer 4
Szeli	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
C-1	48.60	46.43	46.94	46.73	46.71	2.17	1.66	1.87	1.89
C-2	69.20	66.75	71.55	67.12	68.87	2.45	2.35	2.08	0.33
C-3	133.90	135.66	136.06	136.20	136.48	1.76	2.16	2.30	2.58
C-4	135.10	134.88	131.50	134.90	132.61	0.22	3.60	0.20	2.49
C-5	44.00	40.65	45.43	46.88	40.51	3.35	1.43	2.88	3.49
C-6	70.80	76.76	74.92	78.82	81.71	5.96	4.12	8.02	10.91
C-7	52.90	48.06	50.87	49.80	47.09	4.84	2.03	3.10	5.81
C-8	75.30	70.35	69.43	72.62	73.04	4.95	5.87	2.68	2.26
C-9	129.30	131.49	129.63	130.89	128.49	2.19	0.33	1.59	0.81
C-10	142.70	137.05	138.25	142.00	143.43	5.65	4.45	0.70	0.73
C-11	136.40	135.63	135.31	134.57	135.12	0.77	1.09	1.83	1.28
C-12	169.40	166.47	165.87	165.71	165.96	2.93	3.53	3.69	3.44
C-13	121.20	127.98	128.25	132.94	132.11	6.78	7.05	11.74	10.91
C-14	18.70	17.33	17.83	17.53	18.49	1.37	0.87	1.17	0.21
C-15	20.00	21.35	18.09	16.03	20.82	1.35	1.91	3.97	0.82
C-1'	171.80	170.77	170.81	170.90	170.86	1.03	0.99	0.90	0.94
C-2'	43.30	40.43	40.53	40.52	40.74	2.87	2.77	2.78	2.56
C-3'	25.40	23.91	23.54	23.62	23.82	1.49	1.86	1.78	1.58
C-4'	22.30	20.88	20.73	21.02	21.13	1.42	1.57	1.28	1.17
C-5'	22.30	20.86	21.28	21.42	21.24	1.44	1.02	0.88	1.06
MAE	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3.12	2.83	3.19	2.76

F. 10. táblázat: Kísérleti és mPW1PW91/6-311+G(2d,p) // B3LYP/6-31+G(d,p) szinten számolt <sup>13</sup>C NMR adatok összevetése (2*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 1), (2*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 2), (2*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 3) és (2*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 4) vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 2,5-nél nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 5-nél nagyobbakat pirossal jelöltem.

Szón	$\delta_{Exp}$	$\delta_{calc}$ izomer 1	$\delta_{calc}$ izomer 2	$\delta_{calc}$ izomer 3	$\delta_{calc}$ izomer 4	$\Delta\delta$ izomer 1	$\Delta\delta$ izomer 2	Δδ izomer 3	$\Delta\delta$ izomer 4
Szen	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
C-1	48.60	47.38	47.35	47.63	47.37	1.22	1.25	0.97	1.23
C-2	69.20	68.48	72.76	68.56	70.89	0.72	3.56	0.64	1.69
C-3	133.90	136.99	136.29	136.85	137.06	3.09	2.39	2.95	3.16
C-4	135.10	137.96	134.97	137.92	135.50	2.86	0.13	2.82	0.40
C-5	44.00	41.63	46.98	47.74	41.89	2.37	2.98	3.74	2.11
C-6	70.80	77.08	75.36	79.29	82.05	6.28	4.56	8.49	11.25
C-7	52.90	50.46	53.26	52.72	49.94	2.44	0.36	0.18	2.96
C-8	75.30	70.66	69.64	72.30	72.56	4.64	5.66	3.00	2.74
C-9	129.30	131.59	129.59	131.22	128.98	2.29	0.29	1.92	0.32
C-10	142.70	141.00	141.15	145.51	146.24	1.70	1.55	2.81	3.54
C-11	136.40	138.95	138.88	138.41	138.84	2.55	2.48	2.01	2.44
C-12	169.40	168.07	167.75	167.40	167.51	1.33	1.65	2.00	1.89
C-13	121.20	125.85	125.67	129.57	128.67	4.65	4.47	8.37	7.47
C-14	18.70	17.40	18.16	17.69	18.54	1.30	0.54	1.01	0.16
C-15	20.00	20.97	17.60	16.83	21.09	0.97	2.40	3.17	1.09
C-1'	171.80	173.10	172.98	172.65	172.60	1.30	1.18	0.85	0.80
C-2'	43.30	42.40	42.51	42.73	42.77	0.90	0.79	0.57	0.53
C-3'	25.40	27.51	27.53	27.60	27.80	2.11	2.13	2.20	2.40
C-4'	22.30	20.53	20.47	20.36	20.44	1.77	1.83	1.94	1.86
C-5'	22.30	20.34	20.43	20.63	20.61	1.96	1.87	1.67	1.69
MAE	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2.32	2.10	2.57	2.49

F. 11. táblázat: Kísérleti és mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD /CHCl<sub>3</sub> // B3LYP/6-31+G(d,p) szinten számolt <sup>13</sup>C NMR adatok összevetése (2*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 1), (2*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 2), (2*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 3) és (2*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 4) vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 2,5-nél nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 5-nél nagyobbakat pirossal jelöltem.

Szón	$\delta_{Exp}$	$\delta_{calc}$ izomer 1	$\delta_{calc}$ izomer 2	$\delta_{calc}$ izomer 3	$\delta_{calc}$ izomer 4	$\Delta\delta$ izomer 1	$\Delta\delta$ izomer 2	Δδ izomer 3	$\Delta\delta$ izomer 4
Szen	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
C-1	48.60	46.83	46.96	47.07	46.66	1.77	1.64	1.53	1.94
C-2	69.20	67.77	72.34	68.14	70.46	1.43	3.14	1.06	1.26
C-3	133.90	134.45	134.37	134.16	134.45	0.55	0.47	0.26	0.55
C-4	135.10	136.54	133.84	136.93	134.42	1.44	1.26	1.83	0.68
C-5	44.00	41.47	46.10	46.85	41.59	2.53	2.10	2.85	2.41
C-6	70.80	77.35	75.64	79.30	81.80	6.55	4.84	8.50	11.00
C-7	52.90	50.31	52.94	52.18	49.50	2.59	0.04	0.72	3.40
C-8	75.30	70.72	69.53	71.82	72.18	4.58	5.77	3.48	3.12
C-9	129.30	128.62	126.57	128.85	126.87	0.68	2.73	0.45	2.43
C-10	142.70	140.76	140.70	143.99	144.82	1.94	2.00	1.29	2.12
C-11	136.40	137.27	136.95	136.77	136.97	0.87	0.55	0.37	0.57
C-12	169.40	168.42	168.12	167.81	167.83	0.98	1.28	1.59	1.57
C-13	121.20	126.11	125.57	128.64	127.81	4.91	4.37	7.44	6.61
C-14	18.70	17.36	18.30	17.70	18.60	1.34	0.40	1.00	0.10
C-15	20.00	20.88	17.38	16.87	21.17	0.88	2.62	3.13	1.17
C-1'	171.80	172.41	172.26	171.84	171.97	0.61	0.46	0.04	0.17
C-2'	43.30	42.58	42.58	42.65	42.75	0.72	0.72	0.65	0.55
C-3'	25.40	27.99	28.14	28.32	28.54	2.59	2.74	2.92	3.14
C-4'	22.30	20.26	20.19	20.16	20.23	2.04	2.11	2.14	2.07
C-5'	22.30	20.14	20.22	20.43	20.40	2.16	2.08	1.87	1.90
MAE	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2.06	2.07	2.16	2.34

F. 12. táblázat: Kísérleti és mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD /CHCl<sub>3</sub> // mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD /CHCl<sub>3</sub> szinten számolt <sup>13</sup>C NMR adatok összevetése (2*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 1), (2*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 2), (2*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 3) és (2*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 4) vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 2,5-nél nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 5-nél nagyobbakat pirossal jelöltem.

Szón	$\delta_{Exp}$	$\delta_{calc}$ izomer 1	$\delta_{calc}$ izomer 2	$\delta_{calc}$ izomer 3	$\delta_{calc}$ izomer 4	$\Delta\delta$ izomer 1	Δδ izomer 2	Δδ izomer 3	Δδ izomer 4
Szen	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
C-1	48.60	48.53	48.46	48.23	48.10	0.07	0.14	0.37	0.50
C-2	69.20	67.60	72.83	67.90	69.65	1.60	3.63	1.30	0.45
C-3	133.90	136.96	135.38	136.09	136.34	3.06	1.48	2.19	2.44
C-4	135.10	136.39	134.99	137.49	135.59	1.29	0.11	2.39	0.49
C-5	44.00	41.23	47.03	47.83	41.89	2.77	3.03	3.83	2.11
C-6	70.80	78.46	76.47	79.92	82.14	7.66	5.67	9.12	11.34
C-7	52.90	49.68	52.53	53.22	49.57	3.22	0.37	0.32	3.33
C-8	75.30	72.32	70.60	71.39	71.96	2.98	4.70	3.91	3.34
C-9	129.30	130.41	128.73	130.43	128.69	1.11	0.57	1.13	0.61
C-10	142.70	142.52	141.97	145.03	146.70	0.18	0.73	2.33	4.00
C-11	136.40	139.21	139.02	137.63	138.23	2.81	2.62	1.23	1.83
C-12	169.40	169.88	169.48	169.24	169.33	0.48	0.08	0.16	0.07
C-14	18.70	17.94	18.88	18.14	19.35	0.76	0.18	0.56	0.65
C-13	121.20	127.80	127.21	130.83	129.86	6.60	6.01	9.63	8.66
C-15	20.00	22.00	18.21	17.51	22.10	2.00	1.79	2.49	2.10
C-1'	171.80	173.56	173.40	173.04	173.15	1.76	1.60	1.24	1.35
C-2'	43.30	43.71	43.83	43.95	43.73	0.41	0.53	0.65	0.43
C-3'	25.40	27.87	28.39	28.60	28.29	2.47	2.99	3.20	2.89
C-4'	22.30	21.59	21.47	21.53	21.61	0.71	0.83	0.77	0.69
C-5'	22.30	21.20	21.46	21.48	21.41	1.10	0.84	0.82	0.89
MAE	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2.15	1.89	2.38	2.41

F. 13. táblázat: Kísérleti és mPW1PW91/6-311+G(2d,p) //  $\omega$ B97XD/6-31+G(d,p) szinten számolt <sup>13</sup>C NMR adatok összevetése (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*,10*R*)-**21** és (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,10*R*)-**21** vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 2,5-nél nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 5-nél nagyobbakat pirossal jelöltem.

Szén	Exp.	calcd (8 <i>R</i> )-epimer	calcd (8S)-epimer	$\Delta\delta$ (8 <i>R</i> )-epimer	$\Delta\delta$ (8S)-epimer
C-1	78.80	77.74	77.34	1.06	1.46
C-2	31.10	33.15	33.46	2.05	2.36
C-3	33.50	35.02	35.12	1.52	1.62
C-4	142.00	145.15	145.14	3.15	3.14
C-5	53.70	54.85	53.24	1.15	0.46
C-6	75.20	71.76	74.36	3.44	0.84
C-7	52.20	54.01	52.63	1.81	0.43
C-8	65.90	64.32	68.43	1.58	2.53
C-9	40.60	40.66	41.54	0.06	0.94
C-10	42.80	44.86	44.03	2.06	1.23
C-11	134.80	136.67	140.52	1.87	5.72
C-12	170.00	166.26	166.31	3.74	3.69
C-13	119.60	122.64	120.08	3.04	0.48
C-14	13.80	12.65	11.33	1.15	2.47
C-15	111.10	112.54	112.83	1.44	1.73
C-1'	172.30	170.64	170.71	1.66	1.59
C-2'	43.80	43.59	43.23	0.21	0.57
C-3'	25.60	29.12	29.11	3.52	3.51
C-4'	22.60	21.97	21.44	0.63	1.16
C-5'	22.60	21.27	21.08	1.33	1.52
MAE	N/A	N/A	N/A	1.82	1.87

F. 14. táblázat: Kísérleti és mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> //  $\omega$ B97XD/6-31+G(d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt <sup>13</sup>C NMR adatok összevetése (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*,10*R*)-**21** és (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,10*R*)-**21** vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 2,5-nél nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 5-nél nagyobbakat pirossal jelöltem.

Szén	Exp.	calcd (8 <i>R</i> )-epimer	calcd (8S)-epimer	$\Delta\delta$ (8 <i>R</i> )-epimer	$\Delta\delta$ (8S)-epimer
C-1	78.80	77.51	77.35	1.29	1.45
C-2	31.10	32.71	32.86	1.61	1.76
C-3	33.50	35.50	35.66	2.00	2.16
C-4	142.00	147.87	147.33	5.87	5.33
C-5	53.70	53.78	52.42	0.08	1.28
C-6	75.20	73.68	75.76	1.52	0.56
C-7	52.20	52.82	52.47	0.62	0.27
C-8	65.90	65.40	68.45	0.50	2.55
C-9	40.60	40.43	41.66	0.17	1.06
C-10	42.80	45.90	45.11	3.10	2.31
C-11	134.80	136.25	139.09	1.45	4.29
C-12	170.00	168.02	168.04	1.98	1.96
C-13	119.60	120.91	120.30	1.31	0.70
C-14	13.80	13.46	11.55	0.34	2.25
C-15	111.10	108.45	108.51	2.65	2.59
C-1'	172.30	171.35	171.70	0.95	0.60
C-2'	43.80	44.08	43.81	0.28	0.01
C-3'	25.60	29.78	30.06	4.18	4.46
C-4'	22.60	21.78	21.49	0.82	1.11
C-5'	22.60	21.36	21.13	1.24	1.47
MAE	N/A	N/A	N/A	1.60	1.91

F. 15. táblázat: Kísérleti és mPW1PW91/6-311+G(2d,p) //  $\omega$ B97XD/6-31+G(d,p) szinten számolt <sup>1</sup>H NMR adatok összevetése (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*,10*R*)-**21** és (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,10*R*)-**21** vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 0,3-nál nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 0,6-nál nagyobbakat pirossal jelöltem.

Uidrogán	$\delta_{\text{Exp}}$	$\delta_{\text{calc}}$ (8 <i>R</i> )-epimer	$\delta_{calc}$ (8S)-epimer	$\Delta\delta$ (8 <i>R</i> )-epimer	$\Delta\delta$ (8 <i>S</i> )-epimer
mulogen	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
H-1	3.50	3.51	3.52	0.01	0.02
H-2a	1.81	1.74	1.72	0.07	0.09
H-2b	1.58	1.55	1.50	0.03	0.08
H-3a	2.35	2.34	2.33	0.01	0.02
H-3b	2.13	2.18	2.15	0.05	0.02
H-5	2.23	2.18	2.11	0.05	0.12
H-6	4.50	4.39	3.90	0.11	0.60
H-7	2.79	2.61	2.72	0.18	0.07
H-8	5.75	5.92	5.10	0.17	0.65
H-9a	2.31	2.40	2.77	0.09	0.46
H-9b	1.56	1.51	1.18	0.05	0.38
H-13a	6.15	6.34	6.24	0.19	0.09
H-13b	5.44	5.90	5.71	0.46	0.27
H-14a	5.01	5.24	5.23	0.23	0.22
H-14b	4.94	5.21	5.19	0.27	0.25
H-15 (3x)	0.96	1.24	0.99	0.28	0.03
H-2'a	2.17	2.22	2.24	0.05	0.07
H-2'b	2.16	2.19	2.17	0.03	0.01
H-3'	2.06	2.09	2.18	0.03	0.12
H-4' (3x)	0.93	0.99	1.05	0.06	0.12
H-5' (3x)	0.92	0.96	1.03	0.04	0.11
CMAE	N/A	N/A	N/A	0.12	0.16

F. 16. táblázat: Kísérleti és mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> //  $\omega$ B97XD/6-31+G(d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt <sup>1</sup>H NMR adatok összevetése (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*,10*R*)-**21** és (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,10*R*)-**21** vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 0,3-nál nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 0,6-nál nagyobbakat pirossal jelöltem.

Uidrogán	$\delta_{Exp}$	$\delta_{\text{calc}}$ (8 <i>R</i> )-epimer	$\delta_{calc}$ (8 <i>S</i> )-epimer	$\Delta\delta$ (8 <i>R</i> )-epimer	$\Delta\delta$ (8 <i>S</i> )-epimer
mulogen	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
H-1	3.50	3.46	3.42	0.04	0.08
H-2a	1.81	1.95	1.97	0.14	0.16
H-2b	1.58	1.57	1.53	0.01	0.05
H-3a	2.35	2.46	2.42	0.11	0.07
H-3b	2.13	2.29	2.27	0.16	0.14
H-5	2.23	2.45	2.38	0.22	0.15
H-6	4.50	4.63	4.21	0.13	0.29
H-7	2.79	2.93	2.98	0.14	0.19
H-8	5.75	5.79	5.21	0.04	0.54
H-9a	2.31	2.33	2.52	0.02	0.21
H-9b	1.56	1.66	1.36	0.10	0.20
H-13a	6.15	6.43	6.36	0.28	0.21
H-13b	5.44	5.83	5.92	0.39	0.48
H-14a	5.01	5.24	5.23	0.23	0.22
H-14b	4.94	5.12	5.05	0.18	0.11
H-15 (3x)	0.96	1.04	0.86	0.08	0.10
H-2'a	2.17	2.30	2.37	0.13	0.20
H-2'b	2.16	2.30	2.29	0.14	0.13
H-3'	2.06	2.17	2.25	0.11	0.19
H-4' (3x)	0.93	1.03	1.07	0.10	0.14
H-5' (3x)	0.92	0.99	1.06	0.07	0.14
CMAE	N/A	N/A	N/A	0.12	0.18

F. 17. táblázat: Kísérleti és mPW1PW91/6-311+G(2d,p) //  $\omega$ B97XD/6-31+G(d,p) szinten számolt <sup>13</sup>C NMR adatok összevetése (2*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-22 (izomer 1), (2*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-22 (izomer 2), (2*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-22 (izomer 3) és (2*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-22 (izomer 4) vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 2,5-nél nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 5-nél nagyobbakat pirossal jelöltem.

Szón	$\delta_{Exp}$	$\delta_{calc}$ izomer 1	$\delta_{calc}$ izomer 2	$\delta_{calc}$ izomer 3	$\delta_{calc}$ izomer 4	$\Delta\delta$ izomer 1	$\Delta\delta$ izomer 2	Δδ izomer 3	Δδ izomer 4
Szeli	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
C-1	48.60	46.77	46.08	46.72	46.34	1.83	2.52	1.88	2.26
C-2	69.20	66.68	71.23	69.48	67.98	2.52	2.03	0.28	1.22
C-3	133.90	135.65	134.65	133.52	136.61	1.75	0.75	0.38	2.71
C-4	135.10	135.59	134.98	138.17	133.87	0.49	0.12	3.07	1.23
C-5	44.00	42.07	46.79	46.43	41.95	1.93	2.79	2.43	2.05
C-6	70.80	75.81	73.77	77.99	79.54	5.01	2.97	7.19	8.74
C-7	52.90	49.23	51.87	50.53	48.71	3.67	1.03	2.37	4.19
C-8	75.30	68.81	67.68	70.70	70.36	6.49	7.62	4.60	4.94
C-9	129.30	130.05	127.40	128.03	127.67	0.75	1.90	1.27	1.63
C-10	142.70	140.30	140.09	145.65	146.05	2.40	2.61	2.95	3.35
C-11	136.40	136.82	137.00	137.39	137.54	0.42	0.60	0.99	1.14
C-12	169.40	165.94	165.56	165.16	165.30	3.46	3.84	4.24	4.10
C-13	121.20	127.40	127.72	127.76	127.56	6.20	6.52	6.56	6.36
C-14	18.70	17.83	18.60	18.90	19.21	0.87	0.10	0.20	0.51
C-15	20.00	21.50	18.16	19.72	22.21	1.50	1.84	0.28	2.21
C-1'	171.80	170.72	170.65	169.95	169.89	1.08	1.15	1.85	1.91
C-2'	43.30	43.61	43.65	43.55	43.33	0.31	0.35	0.25	0.03
C-3'	25.40	29.58	29.47	28.93	29.35	4.18	4.07	3.53	3.95
C-4'	22.30	20.97	21.11	21.18	21.44	1.33	1.19	1.12	0.86
C-5'	22.30	21.86	21.61	21.43	21.47	0.44	0.69	0.87	0.83
MAE	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2.33	2.48	2.58	3.11

F. 18. táblázat: Kísérleti és mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> //  $\omega$ B97XD/6-31+G(d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt <sup>13</sup>C NMR adatok összevetése (2*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 1), (2*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 2), (2*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 3) és (2*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 4) vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 2,5-nél nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 5-nél nagyobbakat pirossal jelöltem.

Saón	$\delta_{Exp}$	$\delta_{calc}$ izomer 1	$\delta_{calc}$ izomer 2	$\delta_{calc}$ izomer 3	$\delta_{calc}$ izomer 4	$\Delta\delta$ izomer 1	$\Delta\delta$ izomer 2	Δδ izomer 3	$\Delta\delta$ izomer 4
Szeli	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
C-1	48.60	46.44	45.88	46.06	46.06	2.16	2.72	2.54	2.54
C-2	69.20	66.23	71.22	67.92	67.30	2.97	2.02	1.28	1.90
C-3	133.90	134.81	133.29	133.53	135.28	0.91	0.61	0.37	1.38
C-4	135.10	134.03	134.25	135.28	133.42	1.07	0.85	0.18	1.68
C-5	44.00	40.78	46.05	46.42	41.18	3.22	2.05	2.42	2.82
C-6	70.80	77.55	75.60	78.61	80.11	6.75	4.80	7.81	9.31
C-7	52.90	48.94	51.26	51.60	48.62	3.96	1.64	1.30	4.28
C-8	75.30	71.28	69.48	70.58	70.79	4.02	5.82	4.72	4.51
C-9	129.30	127.74	125.79	126.84	125.74	1.56	3.51	2.46	3.56
C-10	142.70	141.54	140.81	143.93	146.64	1.16	1.89	1.23	3.94
C-11	136.40	136.40	136.65	135.51	136.39	0.00	0.25	0.89	0.01
C-12	169.40	167.28	166.94	166.82	167.11	2.12	2.46	2.58	2.29
C-13	121.20	126.40	127.11	129.14	128.38	5.20	5.91	7.94	7.18
C-14	18.70	18.12	18.79	18.64	19.63	0.58	0.09	0.06	0.93
C-15	20.00	21.80	18.26	18.52	22.12	1.80	1.74	1.48	2.12
C-1'	171.80	171.22	171.20	170.99	171.11	0.58	0.60	0.81	0.69
C-2'	43.30	43.93	44.06	43.90	43.89	0.63	0.76	0.60	0.59
C-3'	25.40	29.88	30.04	29.73	30.00	4.48	4.64	4.33	4.60
C-4'	22.30	21.14	21.21	21.55	21.35	1.16	1.09	0.75	0.95
C-5'	22.30	21.44	21.45	21.43	21.62	0.86	0.85	0.87	0.68
MAE	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2.26	2.42	2.48	3.23

F. 19. táblázat: Kísérleti és mPW1PW91/6-311+G(2d,p) //  $\omega$ B97XD/6-31+G(d,p) szinten számolt <sup>1</sup>H NMR NMR adatok összevetése (2*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 1), (2*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 2), (2*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 3) és (2*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 4) vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 0,3-nál nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 0,6-nál nagyobbakat pirossal jelöltem.

Uidrogán	$\delta_{\rm Exp}$	$\delta_{calc}$ izomer 1	$\delta_{calc}$ izomer 2	$\delta_{calc}$ izomer 3	$\delta_{calc}$ izomer 4	Δδ izomer 1	Δδ izomer 2	Δδ izomer 3	Δδ izomer 4
mulogen	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
H-1a	2.02	2.25	2.37	2.32	2.27	0.23	0.35	0.30	0.25
H-1b	2.72	2.68	2.55	2.49	2.56	0.04	0.17	0.23	0.16
H-2	4.75	4.69	4.87	4.70	4.80	0.06	0.12	0.05	0.05
H-3	5.15	5.23	5.28	5.33	5.27	0.08	0.13	0.18	0.12
H-5a	2.76	2.91	2.62	2.78	2.95	0.15	0.14	0.02	0.19
H-5b	2.32	1.68	2.07	2.15	1.73	0.64	0.25	0.17	0.59
H-6	5.76	4.51	4.43	3.91	4.10	1.25	1.33	1.85	1.66
H-7	2.93	2.76	2.78	3.02	2.93	0.17	0.15	0.09	0.00
H-8	5.50	6.34	6.47	5.14	5.05	0.84	0.97	0.36	0.45
H-9	4.98	5.28	4.96	5.04	5.18	0.30	0.02	0.06	0.20
H-13a	6.30	6.50	6.53	6.53	6.50	0.20	0.23	0.23	0.20
H-13b	5.60	5.82	5.94	6.10	5.96	0.22	0.34	0.50	0.36
H-14 (3x)	1.79	1.66	1.89	1.94	1.88	0.13	0.10	0.15	0.09
H-15 (3x)	1.53	1.86	1.65	1.77	1.77	0.33	0.12	0.24	0.24
H-2'	2.16	1.99	2.02	2.14	2.13	0.17	0.14	0.02	0.03
H-2'	2.16	2.14	2.10	2.23	2.18	0.02	0.06	0.07	0.02
H-3'	2.05	1.96	1.98	2.23	2.20	0.09	0.07	0.18	0.15
H-4' (3x)	0.92	0.94	0.91	0.98	0.97	0.02	0.01	0.06	0.05
H-5' (3x)	0.90	0.91	0.92	0.96	0.95	0.01	0.02	0.06	0.05
CMAE	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.22	0.19	0.22	0.21

F. 20. táblázat: Kísérleti és mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> //  $\omega$ B97XD/6-31+G(d,p) SMD/CHCl<sub>3</sub> szinten számolt <sup>1</sup>H NMR NMR adatok összevetése (2*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 1), (2*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-**22** (izomer 2), (2*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 3) és (2*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-**22** (izomer 4) vegyületekre. A jobb összehasonlíthatóság érdekében a 0,3-nál nagyobb  $\Delta\delta$  értékeket sárgával, az 0,6-nál nagyobbakat pirossal jelöltem.

Hidrogán	$\delta_{Exp}$	$\delta_{calc}$ izomer 1	$\delta_{calc}$ izomer 2	$\delta_{calc}$ izomer 3	$\delta_{calc}$ izomer 4	Δδ izomer 1	Δδ izomer 2	Δδ izomer 3	Δδ izomer 4
niurogen	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
H-1a	2.02	2.17	2.45	2.56	2.12	0.15	0.43	0.16	0.10
H-1b	2.72	2.59	2.46	2.18	2.61	0.13	0.26	0.16	0.11
H-2	4.75	4.57	4.87	4.76	4.79	0.18	0.12	0.01	0.04
H-3	5.15	5.10	5.33	5.19	5.21	0.05	0.18	0.04	0.06
H-5a	2.76	2.81	2.60	2.54	2.93	0.05	0.16	0.22	0.17
H-5b	2.32	1.60	2.15	2.39	1.80	0.72	0.17	0.07	0.52
H-6	5.76	4.39	4.57	3.98	4.32	1.37	1.19	1.78	1.44
H-7	2.93	2.67	2.95	3.15	3.15	0.26	0.02	0.22	0.22
H-8	5.50	6.19	6.25	5.24	4.87	0.69	0.75	0.26	0.63
H-9	4.98	5.15	4.96	5.08	5.34	0.17	0.02	0.10	0.36
H-13a	6.30	6.35	6.46	6.51	6.47	0.05	0.16	0.21	0.17
H-13b	5.60	5.69	6.00	6.14	6.05	0.09	0.40	0.54	0.45
H-14 (3x)	1.79	1.58	1.86	1.78	1.84	0.21	0.07	0.01	0.05
H-15 (3x)	1.53	1.79	1.67	1.83	1.81	0.26	0.14	0.30	0.28
H-2'	2.16	1.91	2.08	2.18	2.17	0.25	0.08	0.02	0.01
H-2'	2.16	2.06	2.18	2.26	2.27	0.10	0.02	0.10	0.11
H-3'	2.05	1.88	1.95	2.16	2.17	0.17	0.10	0.11	0.12
H-4' (3x)	0.92	0.88	0.88	0.95	0.94	0.04	0.04	0.03	0.02
H-5' (3x)	0.90	0.85	0.89	0.92	0.92	0.05	0.01	0.02	0.02
CMAE	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.23	0.18	0.19	0.21

Irodalomjegyzék

[1] CHESHIRE CCAT, The Chemical Shift Repository for computed NMR scaling factors, http://cheshirenmr.info/index.htm. (2018 október 5. állapot szerint)

[2] a) P. R. Rablen, S. A. Pearlman, J. Finkbiner, J. Phys. Chem. A, 1999, 103, 7357 b) R. J. Jain, T. Bally, P. R. Rablen, J. Org. Chem., 2009, 74, 4017 c) M. W. Lodewyk, M. R. Siebert and D. J. Tantillo, Chem. Rev., 2012, 112, 1839

[3] I. A. Konstantinov, L. J. Broadbelt, J. Phys. Chem. A, 2011, 115, 12364

[4] G. K. Pierens, J. Comput. Chem., 2014, 35, 1388

[5] S. Qiu, E. de Gussem, K. A. Tehrani, S. Sergeyev, P. Bultinck, W. Herrebout, J. Med. Chem., 2013, 56, 8903