Doktori (PhD) értekezés tézisei

# *Bisz*-izokromán származékok sztereoszelektív szintézise és szerkezetvizsgálata

**Czenke Zoltán**

Témavezető: **Dr. Kurtán Tibor**

Konzulens: **Dr. Kicsák Máté**

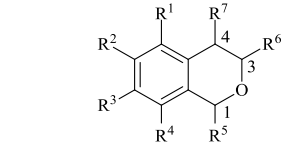
DEBRECENI EGYETEM

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

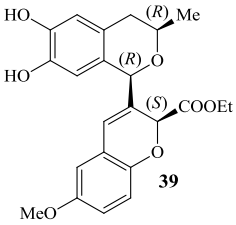
Debrecen, 2025.

## 1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

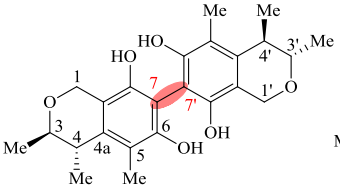
A természetben megtalálható szekunder metabolitok egyik csoportját alkotják a királis, szubsztituált izokromán (3,4-dihidro-1*H*-2-benzopirán) származékok (**A**). Ezek a benzolgyűrűvel kondenzált *O*-heterociklusos vegyületek leggyakrabban hidroxil- vagy alkoxi funkciós csoportokat tartalmaznak a kondenzált aromás gyűrűn vagy a C-1, C-3, C-4 pozíciókban. Egyes természetes és szintetikus származékaik jelentős farmakológiai aktivitást mutatnak (pl. antibakteriális, gyökfogó, gyulladáscsökkentő, idegsejtvédő, citotoxikus, sejtosztódásgátló hatás). A kutatócsoportunk tapasztalt az izokromán vázas vegyületek szintézisében. Előállították és vizsgálták az optikailag aktív szintetikus idegsejtvédő hatású izokromán-2*H*-kromén hibridmolekulát (**39**), továbbá elvégezték az összes sztereoizomer szintézisét és ECD, VCD analízisét. Annak ellenére, hogy a természetben megtalálható izokromán vázas vegyületek benzolgyűrűje gyakran aktiváló szubsztituenseket (hidroxil- és/vagy alkoxicsoportokat) tartalmaz, a szakirodalomban nem sok példa ismert az oxidatív kapcsolással létrejövő biaril típusú *bisz*-izokromán származékokra. Az aszperbifenil (**46**) volt az első publikált, tengeri eredetű gombából izolált, axiális kiralitású *bisz*-izokromán. A kutatócsoportunk együttműködések keretében számos biológiailag aktív, axiális kiralitású *bisz*-izokromán szerkezetmeghatározásában vett részt (**47-50**), amely nem triviális napjainkban (1. ábra). Tekintettel az ilyen típusú vegyületek említésre méltó farmakológiai aktivitására, valamint a kihívást jelentő szerkezetmeghatározásra, optikailag aktív, axiális kiralitású *bisz*-izokrománok előállítását, teljes karakterizálását és farmakológiai vizsgálatát tűztük ki célul.



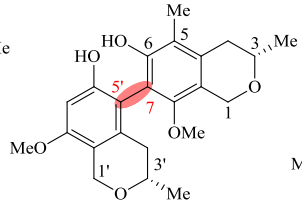

izokromán (3,4-dihidro-1*H*-2-benzopirán) (**A**)



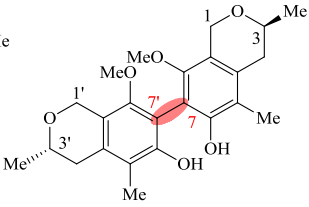

**39**




aszperbifenil (**46**)




(a*S*,3*S*,3'*S*)-**47**: penicisztekin A
(a*R*,3*S*,3'*S*)-**48**: penicisztekin B




(a*R*,3*S*,3'*S*)-**49**: penicisztekin C
(a*S*,3*S*,3'*S*)-**50**: penicisztekin D

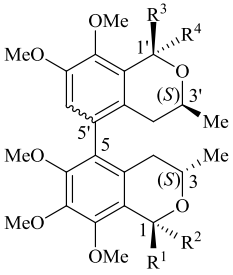
**1. ábra** Izokromán vázas vegyületek (**A**, **39**) és axiális kiralitású *bisz*-izokrománok (**46-50**).

## 2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

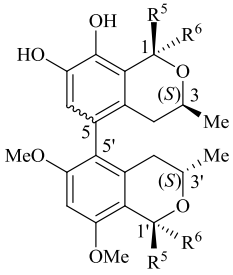
A reakciók követésére és az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát alkalmaztunk. Az előállított vegyületek elválasztását és tisztítását rendszerint oszlopkromatográfiás technikával (hagyományos/flash) és/vagy preparatív HPLC kolonnával végeztük el. Az előállított új vegyületek fizikai állandóit (olvadáspont, retenciós faktor) jellemeztük, szerkezetüket 1D és 2D NMR mérésekkel, infravörös spektroszkópiával, tömegspektrometriás módszerekkel, egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatokkal és kiroptikai mérésekkel (OR, ECD, VCD) igazoltuk. A vegyületek relatív, és egyben abszolút konfigurációját 2D $^{1}$H-$^{1}$H NOESY és ROESY NMR, ECD, VCD mérésekkel, továbbá egykristály röntgenkrisztallográfiás vizsgálatok alapján határoztuk meg. A budapesti Semmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézetével együttműködés keretében *in vitro* farmakológiai vizsgálatokat végeztünk az előállított **Y** célvegyületeken négy Gram-pozitív (*B. subtilis*, MSSA, MRSA és *E. faecalis*) és egy Gram-negatív (*A. baumannii*) baktériumtörzsre.

## 3. Az értekezés új tudományos eredményei

Két különböző szintézis stratégiával előállítottuk az **X** (6,7,8,7',8'-pentametoxi-*bisz*-izokromán) és **Y** (7,8-dihidroxi-6',8'-dimetoxi-*bisz*-izokromán) célvegyületeket (2. ábra).




**X**




**Y**

$R^1$, $R^2$: H, 4-F-$C_6H_4$
$R^3$, $R^4$: H, COOEt, $CH_2COOEt$

$R^5$, $R^6$: H, 4-F-$C_6H_4$; 4-Br-$C_6H_4$; 3,4,5-$(OMe)_3$-$C_6H_2$; 3,4-$(OCH_2O)$-$C_6H_3$

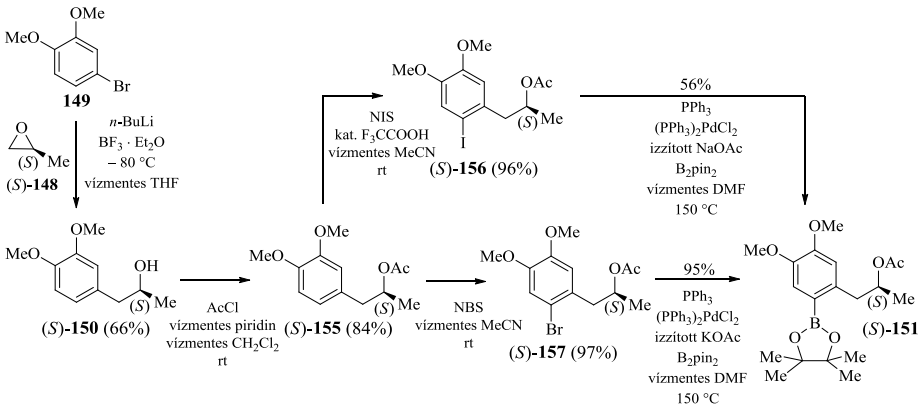
**2. ábra** Doktori munkám során előállított *bisz*-izokromán célvegyületek (**X**, **Y**) általános szerkezete.

Az **X** célvegyületek előállításakor először kialakítottuk az izokromán egységet oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióval, majd ezt követően alakítottuk ki a biaril tengelyt Suzuki keresztkapcsolással. Az **Y** célvegyületek szintézisénél a biaril tengely létrehozása előzte meg mindkét izokromán váz kiépítését.

### 3.1 X célvegyületek előállítása

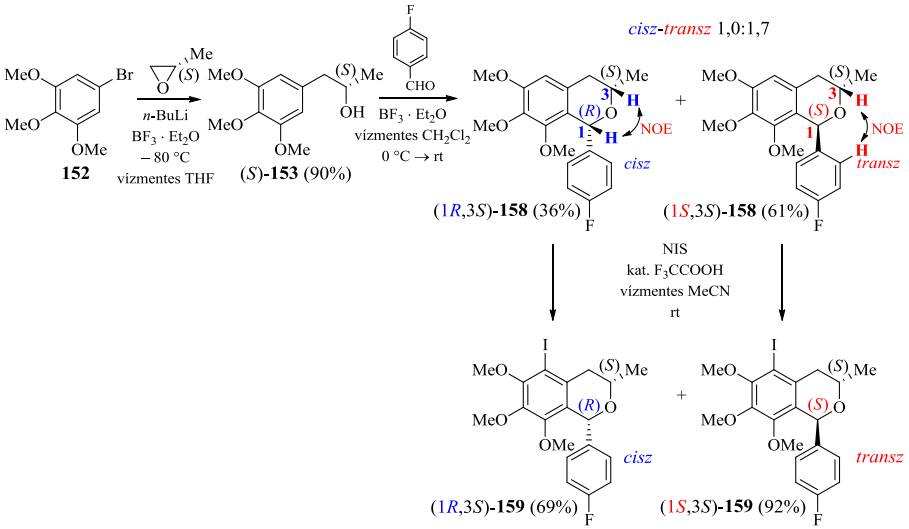
#### 3.1.1 A Suzuki keresztkapcsolási reakcióhoz az optikailag aktív 1-arilpropán-2-ol boronátészter és 1-aril-5-jódizokroman kapcsolópartnereket több lépésben előállítottuk.

Az (*S*)-**151** boronátészter kapcsolópartner előállításához első lépésként az 1-bróm-3,4-dimetoxibenzolból (4-brómveratrol, **149**) *in situ* nyert aril-lítium reagens és (*S*)-propilén-oxid regioszelektív gyűrűnyitási reakciójával előállítottuk a megfelelő (*S*)-1-arilpropán-2-ol származékot [(*S*)-**150**], majd a szekunder hidroxilcsoportot acetilcsoporttal védtük [(*S*)-**150** → (*S*)-**155**)]. Az epoxid gyűrűnyitási reakció nem érintette a kiralitáscentrumot, ezért az változatlan (*S*) abszolút konfigurációval jelent meg a termékben. A védett származékon regioszelektív jódozást [(*S*)-**155** → (*S*)-**156**] hajtottunk végre *N*-jódszukcinimiddel (NIS) sav-katalízis mellett és *bisz*-(pinakoláto)diboronnal végzett Miyaura boronálással [(*S*)-**156** → (*S*)-**151**] a kapcsolópartnert 56%-os kitermeléssel kaptuk meg. Az alacsony kitermelés oka a (*S*)-**156** jódvegyület mellékreakciója a boronálási reakció körülményei között, melynek során jód-hidrogén csere játszódott le. A kitermelés növelésére a (*S*)-**157** brómvegyület alkalmazása nyújtott megoldást, amelyet az acetilvédett származékon [(*S*)-**155**] *N*-brómszukcinimiddel (NBS) végrehajtott regioszelektív brómozással [(*S*)-**155** → (*S*)-**157**] nyertünk. A brómozott származékkal elvégezve a Miyaura boronálási reakciót [(*S*)-**157** → (*S*)-**151**] a kívánt kapcsolópartnert kiváló hozammal (95%) állítottuk elő (3. ábra).




**3. ábra** Az (*S*)-**151** 3,4-dimetoxi boronátészter kapcsolópartner előállítása bróm- és jódszármazékokból.

Az 1-aril-5-jódizokroman diasztereomer kapcsolópartnerek [(1*R*/*S*,3*S*)-**159**] előállítására 1-bróm-3,4,5-trimetoxibenzol (**152**) és (*S*)-propilén-oxid gyűrűnyitási reakciójával állítottuk elő az (*S*)-**153** alkohol származékot (4. ábra).




**152** (*S*)-**153** (90%) (1*R*,3*S*)-**158** (36%) (1*S*,3*S*)-**158** (61%) (1*R*,3*S*)-**159** (69%) (1*S*,3*S*)-**159** (92%)

**4. ábra** Sztereoegységes 1-(4-fluorfenil)-5-jódiizokromán diasztereomer kapcsolópartnerek [(1*R*,3*S*)-**159**, (1*S*,3*S*)-**159**] előállítása Suzuki reakcióhoz.

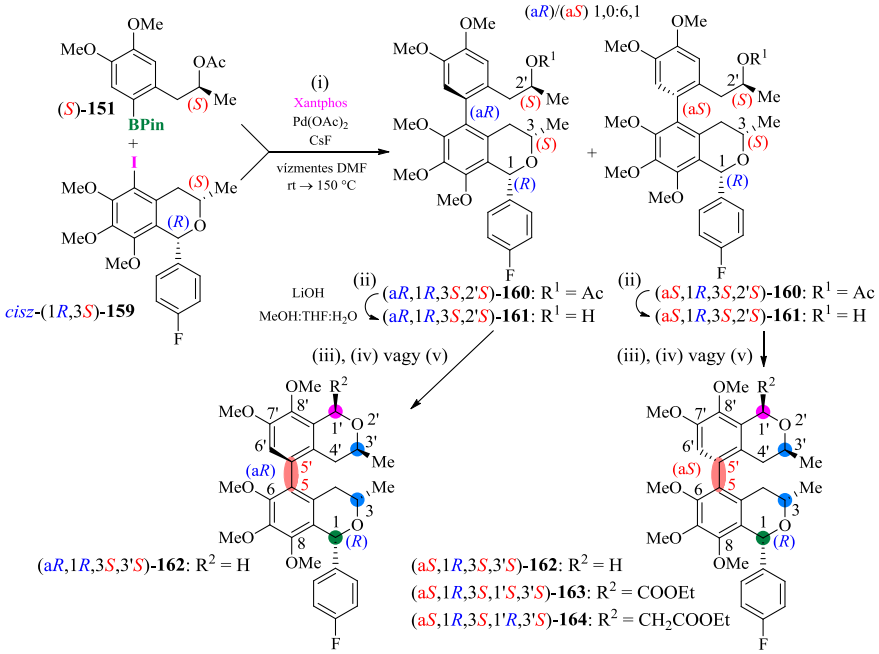
Az (*S*)-1-arilpropán-2-ol származékot [(*S*)-**153**] 4-fluorbenzaldehiddel Lewis-sav katalizátor mellett oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióba vittük, mellyel *cisz*/*transz* diasztereomereket [(*S*)-**153** → *cisz*-(1*R*,3*S*)-**158** és *transz*-(1*S*,3*S*)-**158**] kaptunk 1:1,7 arányban. A *cisz*-(1*R*,3*S*)-**158** és *transz*-(1*S*,3*S*)-**158** diasztereomereket oszlopkromatográfiásian elválasztottuk, a relatív és egyben abszolút konfigurációjukat 2D $^{1}$H-$^{1}$H NOESY NMR mérésekkel határoztuk meg a *cisz pszeudoaxiális* H-1 és H-3 protonok NOESY korrelációja alapján. Az 5-jódizokromán kapcsolópartnereket [(1*R*,3*S*)-**159**, (1*S*,3*S*)-**159**] NIS reagenssel végrehajtott regioszelektív jódozással kaptuk meg [(1*R*,3*S*)-**158** → (1*R*,3*S*)-**159**, illetve (1*S*,3*S*)-**158** → (1*S*,3*S*)-**159**] jó/közepes és kiváló hozamokkal.

### 3.1.2 A Suzuki keresztkapcsolási reakciót elvégeztük az ismert abszolút konfigurációjú kapcsolópartnerekkel, majd a védőcsoportok eltávolítását követően végrehajtottuk a második oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciót.

Az ismert abszolút konfigurációjú kapcsolópartnerek birtokában külön-külön elvégeztük az 5-jódizokromán diasztereomerek [(1*R*,3*S*)-**159**, (1*S*,3*S*)-**159**] és a boronátészter [(*S*)-**151**] Suzuki keresztkapcsolási reakcióit (5-6. ábra). A *cisz*-(1*R*,3*S*)-**159** jódizokrománnal elvégezve a keresztkapcsolási reakciót királis indukció valósult meg centrálisról az axiális kiralitáselemre,

melynek révén az (a*S*,1*R*,3*S*,2'*S*)-**160** atropizomer keletkezése bizonyult preferáltnak [(a*R*/a*S*) 1,0:6,1].

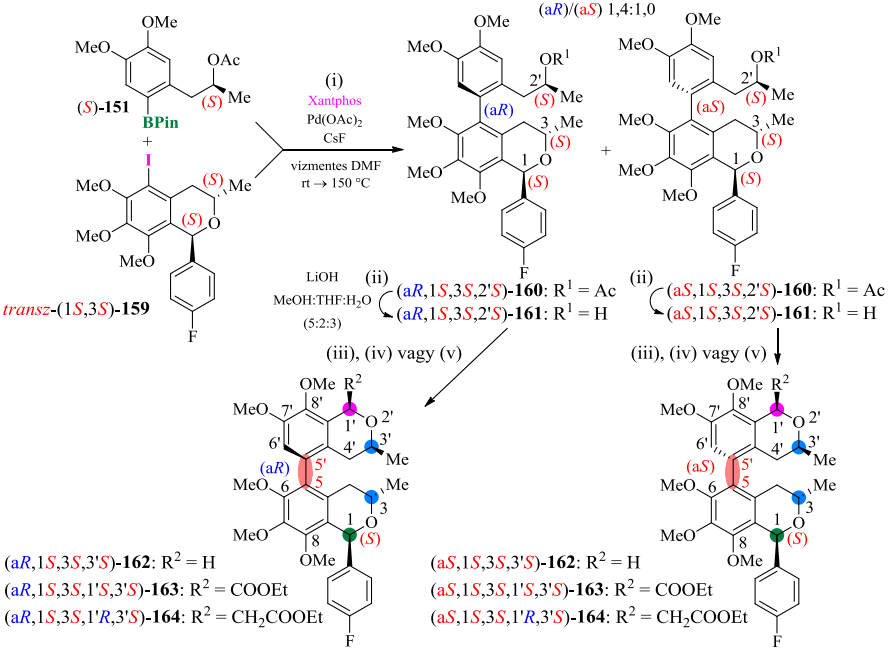
A kapcsolási reakcióban keletkező (a*S*,1*R*,3*S*,2'*S*)-**160** és (a*R*,1*R*,3*S*,2'*S*)-**160** atropdiasztereomereket oszlopkromatográfiásan el tudtuk választani, így sztereoegységes vegyületekkel végezhettük el az acetil védőcsoportok eltávolítását és a második gyűrűzárási reakciót, ami diasztereoszelektíven a *cisz*-1',3' konfigurációjú (a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163** és (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**164** vegyületeket eredményezte (5. ábra).




**5. ábra** Suzuki kapcsolási reakció elvégzése a *cisz*-(1*R*,3*S*)-**159** jódizokrománnal és (*S*)-**151** boronátészterrel, majd a védőcsoportok eltávolítását követően a második oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció végrehajtása. Reakciókörülmények: (i) (a) *cisz*-(1*R*,3*S*)-**159**, Xantphos, Pd(OAc)*2*, Ar/N$_2$, DMF, rt, 1 óra; (b) (*S*)-**151**, CsF, Ar/N$_2$, DMF, rt 30 perc; (c) a + b, Ar/N$_2$, 150 ◦C, 1,5 óra, (a*R*,1*R*,3*S*,2'*S*)-**160** (11%), (a*S*,1*R*,3*S*,2'*S*)-**160** (68%) (*dr* 1,0:6,1). (ii) LiOH, MeOH:THF:H$_2$O (1,0:0,8:0,5), rt, 4 óra, (a*R*,1*R*,3*S*,2'*S*)-**161** (94%), MeOH:THF:H$_2$O (5:2:3), rt, 4 óra (a*S*,1*R*,3*S*,2'*S*)-**161** (96%). (iii) MOMCl, ZnCl$_2$, Et$_2$O, 0 °C, 3 óra, (a*R*,1*R*,3*S*,3'*S*)-**162** (89%), 4 óra, (a*S*,1*R*,3*S*,3'*S*)-**162** (97%). (iv) (Et$_2$O)$_2$CHCOOEt, BF$_3$·Et$_2$O, toluol, (SI) (a*S*,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163** (23%). (v) (Et$_2$O)$_2$CHCH$_2$COOEt, BF$_3$·Et$_2$O, toluol, 0 ℃ → rt, 16 óra, (a*S*,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**164** (91%).

A *transz*-(1*S*,3*S*)-**159** jódizokromán és (*S*)-**151** boronátészter Suzuki keresztkapcsolási reakciója esetében a királis indukció hiányában gyenge diasztereoszelektivitást tapasztaltunk az (a*R*,1*S*,3*S*,2'*S*)-**160** atropizomerre [(a*R*/a*S*) 1,4:1,0]. Az acetil védőcsoportok eltávolítását köve-

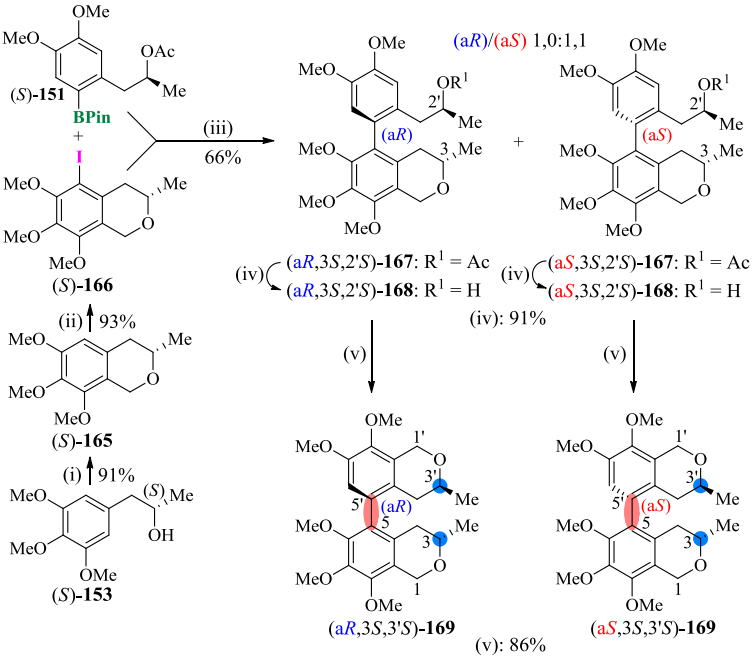
tően az (a*R*,1*S*,3*S*,2'*S*)-**161** és (a*S*,1*S*,3*S*,2'*S*)-**161** atropizomerek oszlopkromatográfiás elválasztása lehetővé vált, így a második izokromán váz kiépítését sztereoegységes vegyületekkel tudtuk végrehajtani, ami sztereoszelektíven szintén a *cisz* konfigurációjú termékeket [(a*S*/a*R*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163**, (a*S*/a*R*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**164**] eredményezte (6. ábra).




**6. ábra** Suzuki kapcsolási reakció elvégzése a *transz*-(1*S*,3*S*)-**159** jódizokrománnal és (*S*)-**151** boronátészterrel, majd a védőcsoportok eltávolítását követően a második oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció végrehajtása. Reakciókörülmények: (i) (a) *transz*-(1*S*,3*S*)-**159**, Xantphos, $Pd(OAc)_2$, Ar/$N_2$, DMF, rt, 1 óra; (b) (*S*)-151, CsF, Ar/$N_2$, DMF, rt 30 perc; (c) a + b, Ar/$N_2$, 150 °C, 1,5 óra, (a*R*,1*S*,3*S*,2'*S*)-**160** és (a*S*,1*S*,3*S*,2'*S*)-**160** keveréke (79%) (*dr* 1,4:1,0). (ii) LiOH, MeOH:THF:$H_2O$ (5:2:3), rt, 4 óra, (a*S*,1*S*,3*S*,2'*S*)-**161** (40%), (a*R*,1*S*,3*S*,2'*S*)-**161** (53%). (iii) MOMCl, $ZnCl_2$, $Et_2O$, 0 °C, 4 óra, (a*R*,1*S*,3*S*,3'*S*)-**162** (99%), 6 óra, (a*S*,1*S*,3*S*,3'*S*)-**162** (96%). (iv) $(Et_2O)_2CHCOOEt$, $BF_3{\cdot}Et_2O$, toluol, (SI) (a*R*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163** (71%), (a*S*,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**163** (38%). (v) $(Et_2O)_2CHCH_2COOEt$, $BF_3{\cdot}Et_2O$, toluol, 0 °C → rt, 3 óra, (a*R*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**164** (94%), 4 óra, (a*S*,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**164** (90%).

A Suzuki keresztkapcsolási reakciót C-1 szubsztituálatlan 5-jódizokromán származékkal [(*S*)-**166**] is elvégeztük. A megfelelő 1-arilpropán-2-ol [(*S*)-**153**] származékon klórmetil-metil-éterrel elvégzett oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciót [(*S*)-**153** → (*S*)-**165**] követően a C-5 pozícióba jódot vittünk be $S_EAr$ reakcióban [(*S*)-**165** → (*S*)-**166**]. A Suzuki biaril kapcsolási reakciót elvégezve a C-1 szubsztituálatlan [(*S*)-**166**] jódvegyülettel és [(*S*)-**151**] védett boronátészter származékkal atropizomerek [(a*S*/a*R*,3*S*,2'*S*)-**167**] közel 1:1 arányú keverékét kaptuk termékként, melyeket oszlopkromatográfisan nem tudtunk elválasztani. Az atropdiasztereomer keverék

dezacetilezését követően [(aS/aR,3S,2'S)-**167** → (aS/aR,3S,2'S)-**168**)] elvégeztük a második izokromán egység kialakítását MOMCl-dal, melynek révén C-1 és C-1' helyzetben metiléncsoportot tartalmazó, 5,5'-kapcsolt *bisz*-izokrománokat [(aS/aR,3S,3'S)-**169**] kaptunk (7. ábra). Az (aS) és (aR) axiális kiralitású vegyületek elválasztását királis preparatív HPLC-vel Chiralpak IC oszlopon valósítottuk meg, ami lehetővé tette a vegyületek kiroptikai vizsgálatát.

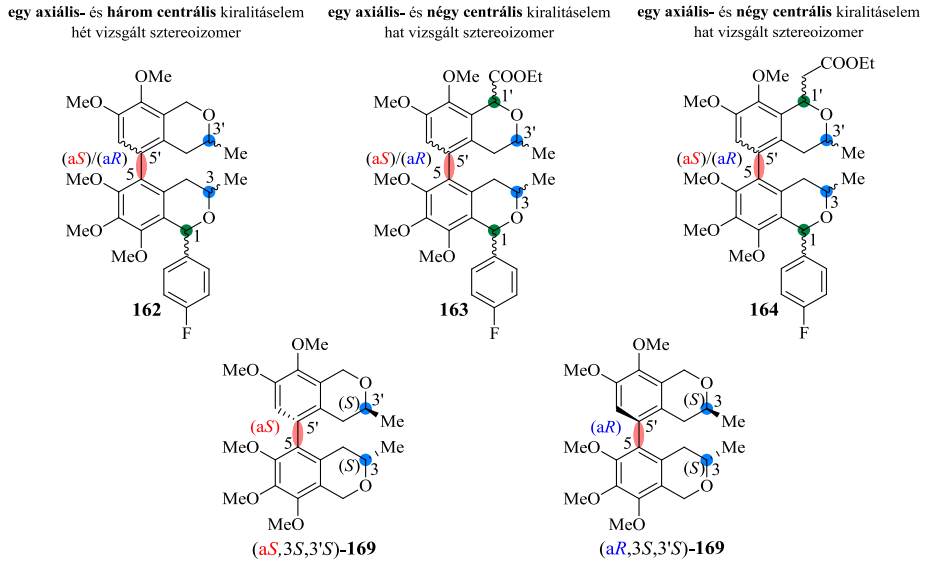



**7. ábra** C-1 és C-1' pozícióban metiléncsoportot tartalmazó 5,5'-kapcsolt *bisz*-izokrománok (**169**) előállítása. Reakciókörülmények: (i) MOMCl, $ZnCl_2$, $Et_2O$, 0 °C, 4 óra, (*S*)-**165** (91%). (ii) NIS, TFA, MeCN, rt, 1,5 óra, (*S*)-**166** (93%). (iii) (a) (*S*)-**166**, SPhos, $Pd(OAc)_2$, Ar, DMF, rt, 1 óra; (b) (*S*)-**151**, CsF, Ar, DMF, rt, 30 perc; (c) a + b, Ar, 150 °C, 1,5 óra, (aR,3S,2'S)-**167** és (aS,3S,2'S)-**167** keveréke (66%). (iv) LiOH, MeOH:THF:$H_2O$ (7:2:2), rt, 3 óra, (aR,3S,2'S)-**168** és (aS,3S,2'S)-**168** keveréke (91%). (v) MOMCl, $ZnCl_2$, $Et_2O$, 0 °C, 4 óra, (aR,3S,2'S)-**169** és (aS,3S,2'S)-**169** keveréke (86%), elválasztva preparatív HPLC kolonnán (Chiralpak IC).

### 3.1.3 Az előbbiekben bemutatott szekvencia alapján (*R*)-propilén-oxidból kiindulva előállítottuk a (162, 163, 164) enantiomerjeit is, melyek ECD és VCD spektrumai további segítségül szolgáltak az axiális és centrális kiralitáselemek egymás melletti meghatározására. Az enantiomerpárok VCD mérése lehetővé tette a kis intezitású VCD átmenetek validálását és a mérési artefaktok azonosítását.

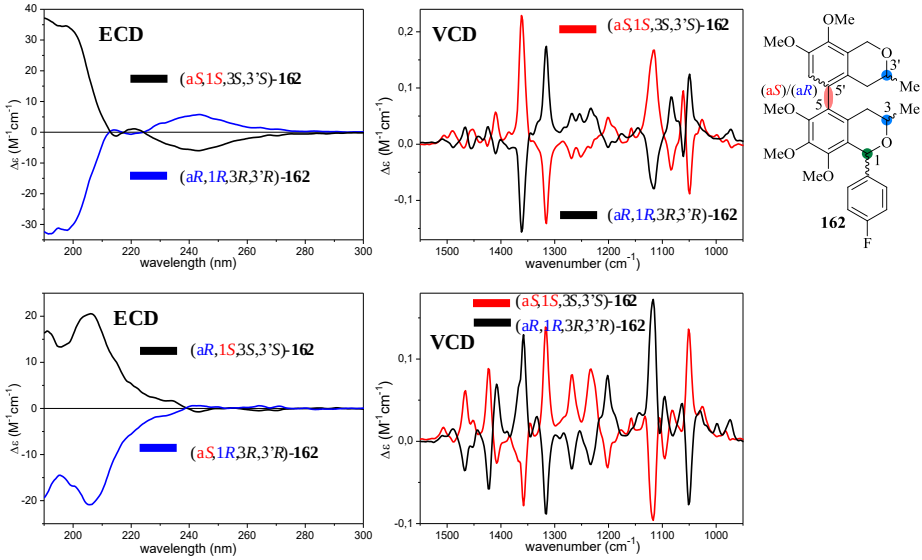
### 3.1.4 Elvégeztük az X célvegyületek kiroptikai vizsgálatát, hogy következtetéseket tudjunk levonni az axiális és centrális kiralitás egymás melletti meghatározására.

A **162** hét sztereoizomerjét modellvegyületként használtuk fel ECD, VCD, OR mérésekhez és DFT számolásokhoz az axiális és centrális kiralitáselemek egymás melletti meghatározására. A **163** és **164** hat-hat sztereoizomerjét is összevetettük, amelyek öt ismert sztereogén centrumot tartalmaznak. Tanulmányoztuk az (a*S*/a*R*)-**169** atropizomereket, amelyek csak az axiális kiralitásban térnek el, nem tartalmaznak sztereogén centrumot a C-1 és C-1' helyzetekben, továbbá azonos konfigurációval (3*S*,3'*S*) írhatók fel (8. ábra).



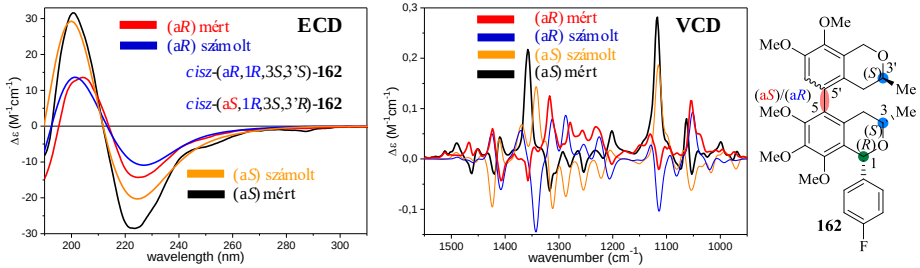

**8. ábra** Kiroptikai spektroszkópiával vizsgált **X** célvegyületek bemutatása.

A **162** és **164** származékok enantiomerjei közel tükörképi ECD és VCD spektrumokat adtak, amelyek lehetővé tették a gyenge Cotton-effektusok (CE-ok), az artefaktok és a VCD mérési módszer validálását. Szemléltetésül mutatom be **162**-es származék két-két enantiomerpárjának [(a*S*,1*S*,3*S*,3'*S*)-**162** és (a*R*,1*R*,3*R*,3'*R*)-**162**, illetve (a*R*,1*S*,3*S*,3'*S*)-**162** és (a*S*,1*R*,3*R*,3'*R*)-**162**] gyakorlatilag tükörképi egyezést mutató mért ECD és VCD spektrumait (9. ábra).




**9. ábra** Gyakorlatilag tükörképi ECD és VCD spektrumokat adó enantiomerpárok [(a*S*,1*S*,3*S*,3'*S*)-**162**–(a*R*,1*R*,3*R*,3'*R*)-**162**] és [(a*R*,1*S*,3*S*,3'*S*)-**162**–(a*S*,1*R*,3*R*,3'*R*)-**162**].

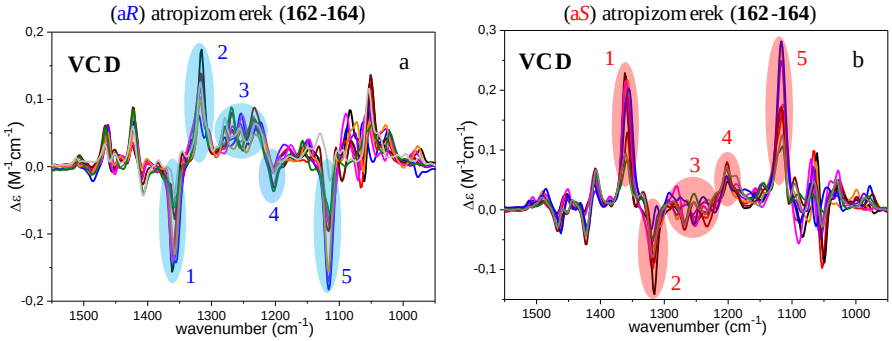
További példaként mutatom be a *cisz*-(a*R*,1*R*,3*S*,3'*S*)-**162** és *cisz*-(a*S*,1*R*,3*S*,3'*S*)-**162** atropdiasztereomerek mért és számolt ECD, VCD spektrumait a 10. ábrán.




**10. ábra** A *cisz*-(a*R*,1*R*,3S,3'*S*)-**162** és *cisz*-(a*S*,1*R*,3S,3'*S*)-**162** atropdiasztereomerek közel azonos mért és számolt ECD, VCD spektrumai.

Látható, hogy az (a*R*) és (a*S*) atropizomerek közel azonos lefutású ECD spektrumokat mutattak, amit megerősít a B3LYP/TZVP PCM/MeCN számolt adatokkal való jó egyezés. Megállapítható, hogy az axiális kiralitás hozzárendelése nem kivitelezhető ECD mérésekkel. Az (a*R*/a*S*,1*R*,3*S*,3'*S*)-**162** atropizomerjei mért és számolt VCD spektrumai közel tükörképi egyezést adtak 1100-1450 $cm^{-1}$ hullámszám tartományban, ami az atropdiasztereomerek eltérő axiális kiralitásából ered. A kísérleti és számolt VCD spektrumok jó egyezésével az axiális kiralitás egyértelműen hozzárendelhető a VCD spektrumok alapján. Összehasonlítottuk a **162**-

**164** izokromán származékok (a*R*) és (a*S*) atropizomerjeinek mért VCD spektrumait, amelyek az adott axiális kiralitásra jellemző karakterisztikus VCD-átmeneteket mutattak (11. ábra). Tapasztalataink alapján, függetlenül a C-1' pozíció szubsztituáltságától (H, COOEt vagy $CH_2COOEt$) és a centrális kiralitáselemek (C-1, C-1', C-3, C-3') abszolút konfigurációjától, a mért VCD spektrumok révén a sztereogén biaril tengely axiális kiralitása hozzárendelhető. Öt fő karakterisztikus hullámszám tartományt azonosítható, de további jellegzetes sávokat is megfigyelhetünk 1400 $cm^{-1}$ felett és 1100 $cm^{-1}$ alatt.




**11. ábra** Azonos axiális kiralitású, (a*R*, a) és (a*S*, b) atropizomerek (**162**-**164**) VCD spektrumainak összevetése.

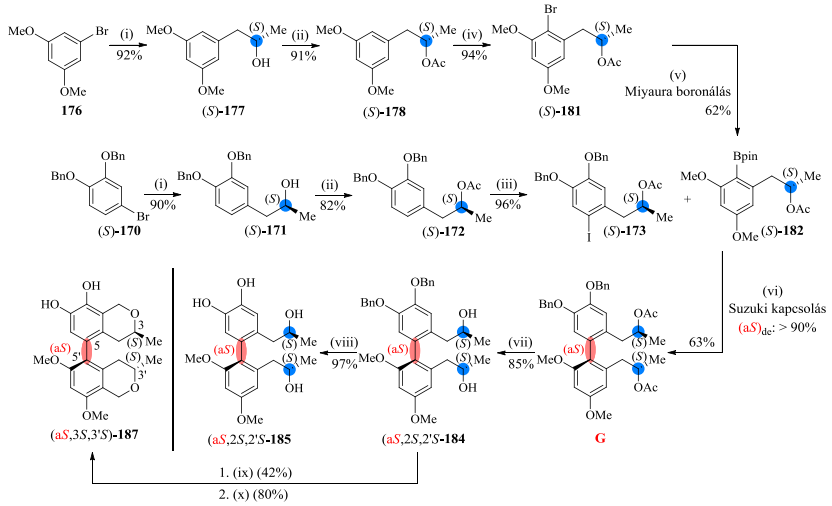
A kiroptikai módszerekkel vizsgált **X** célvegyület kapcsán általánosságban elmondható, hogy az ECD spektrumok elsősorban a centrális, a VCD mérések az axiális kiralitásról biztosítanak információt.

### 4.1 Y célvegyületek előállítása

#### 4.1.1 Az előbbiekben bemutatott reakcióséma szerint hasonlóan előállítottuk a megfelelő szubsztitúciós mintázatú jódizokormán és boronátészter származékokat, majd elvégeztük a Suzuki keresztkapcsolási reakciót. Az védőcsoportok eltávolításával aktivált aromás gyűrűvel rendelkező biaril alkohol származékhoz jutottunk. C-1 és C-1' szubsztituálatlan *bisz*-izokromán előállítását is elvégeztük.

A 12. ábrán bemutatott szintézisút során az (*S*)-**173** jódizokromán és (*S*)-**182** boronátszter vegyületekkel a Suzuki kapcsolás 150 °C hőmérsékleten is 90% fölötti diasztereoszelektivitással játszódott le a reakcióban megvalósuló királis indukció révén. A sztereogén biaril tengely kialakításakor az ismert (*S*) abszolút konfigurációjú kapcsolópartnerek magas atropdiasztereomerfelesleggel (de > 90%) az (a*S*) axiális kiralitású **G** vegyületet eredményezték, amit egyes célvegyületeken elvégzett röntgendiffrakciós szerkezettel és VCD mérésekkel tudtunk egyértelműen

igazolni. A **G** biaril vegyület acetil védőcsoportjait lúgos hidrolízissel, a benzilcsoportok eltávolítását katalitikus hidrogénezéssel végeztük el. Az így kapott **185** diol származék elektronküldő fenolos hidroxilcsoportjai már kellően elősegítették a Brønsted-sav katalizált oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció lejátszódását. A **184** benzil-védett származékon elvégeztük klórmetil-metil-éterrel a gyűrűzárási reakciót, majd a benzil védőcsoportok eltávolításával C-1, C-1' szubsztituálatlan *bisz*-izokrománt (**187**) állítottunk elő.

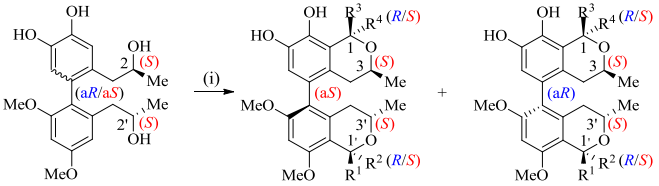



**12. ábra** Kapcsolópartnerek szintézise és előkészülés az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióhoz az **Y** célvegyületek előállításához. Reakciókörülmények: (i) *n*-BuLi, (*S*)-propilén-oxid, $BF_3 \cdot Et_2O$, vízmentes THF, − 78 °C, (*S*)-**177** (92%), (*S*)-**171** (90%). (ii) vízmentes piridin, AcCl, vízmentes $CH_2Cl_2$, rt, (*S*)-**178** (91%), (*S*)-**172** (82%). (iii) NIS, TFA, vízmentes MeCN, rt, (*S*)-**173** (96%). (iv) NBS, vízmentes MeCN, rt, (*S*)-**181** (94%). (v) $PPh_3$, $(PPh_3)_2PdCl_2$, izzított KOAc, $B_2pin_2$, vízmentes DMF, 150 °C, (*S*)-**182** (62%). (vi) (a) (*S*)-**173**, Xantphos, Pd(OAc)2, vízmentes DMF, rt; (b) (*S*)-**182**, CsF, vízmentes DMF, rt; a + b, 150 °C, **G** (63%). (vii) LiOH, MeOH, rt, (aS,2S,2'*S*)-**184** (85%). (viii) $H_2$/Pd-C, THF, rt, (aS,2S,2'*S*)-**185** (97%). (ix) MOMCl, $ZnCl_2$, vízmentes THF, rt (42%). (x) $H_2$/Pd-C, THF, rt, (aS,3S,3'*S*)-**187** (80%).

### 4.1.2 Az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciót különböző aromás aldehidekkel elvégezve sikeresen előállítottuk a 7,8-dihidroxi-6',8'-dimetoxi szubsztitúciós mintázatú *bisz*-izokromán származékokat.

A gyűrűzárási reakciót optimalizálva négy különböző aromás aldehiddel (4-fluorbenzaldehid; 4-brómbenzaldehid; 3,4,5-trimetoxibenzaldehid és piperonál) hajtottunk végre a két izokromán egység kialakítását. A főtermékként keletkező 4-fluorfenil [(aS,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190**], 4-brómfenil [(aS,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190**] és 3,4-metiléndioxifenil [(aS,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**194**] származékokat oszlopkromatográfiásan is tudtuk sztereoegységesen izolálni, a többi származék tisztításához preparatív HPLC kolonnát is alkalmaznunk kellett. A Brønsted-sav katalizált oxa-Pictet-

Spengler reakciók kimenetele elsősorban a szubsztrátok szerkezetétől és sztereokémiájától függ. Adott körülmények között a keletkező sztereoizomereket és arányukat a fennálló sztérikus hatások és elektroneltolódási effektusok (*I, M*) együttesen határozták meg (13. ábra).



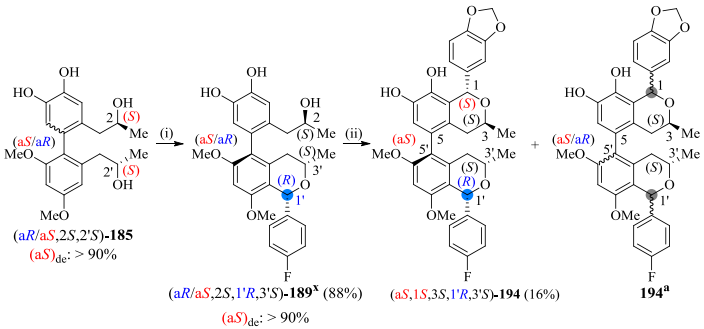

| Vegyület | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | Hozam |
|---|---|---|---|---|---|
| (aS,1R,3S,1'R,3'S)-**190**$^{x,y}$ | H | 4-F-$C_6H_4$ | 4-F-$C_6H_4$ | H | **59%** |
| (aS,1R,3S,1'R,3'S)-**191**$^{x}$ | H | 4-Br-$C_6H_4$ | 4-Br-$C_6H_4$ | H | **66%** |
| (aS,1R,3S,1'S,3'S)-**191** | H | 4-Br-$C_6H_4$ | H | 4-Br-$C_6H_4$ | **8%** |
| (aS,1S,3S,1'R,3'S)-**191** | 4-Br-$C_6H_4$ | H | 4-Br-$C_6H_4$ | H | **6%** |
| (aR,1R,3S,1'R,3'S)-**191** | H | 4-Br-$C_6H_4$ | 4-Br-$C_6H_4$ | H | **2%** |
| (aS,1R,3S,1'R,3'S)-**192** | H | 3,4,5-$(MeO)_3$-$C_6H_2$ | 3,4,5-$(MeO)_3$-$C_6H_2$ | H | **5%** |
| (aS,1R,3S,1'S,3'S)-**192**$^{x,y}$ | H | 3,4,5-$(MeO)_3$-$C_6H_2$ | H | 3,4,5-$(MeO)_3$-$C_6H_2$ | **12%** |
| (aS,1S,3S,1'R,3'S)-**192** | H | 3,4,5-$(MeO)_3$-$C_6H_2$ | 3,4,5-$(MeO)_3$-$C_6H_2$ | H | **5%** |
| (aS,1S,3S,1'S,3'S)-**192** | 3,4,5-$(MeO)_3$-$C_6H_2$ | H | H | 3,4,5-$(MeO)_3$-$C_6H_2$ | **6%** |
| (aS,1S,3S,1'R,3'S)-**194** | 3,4-$(OCH_2O)$-$C_6H_3$ | H | 3,4-$(OCH_2O)$-$C_6H_3$ | H | **10%** |
| (aS,1S,3S,1'S,3'S)-**194** | 3,4-$(OCH_2O)$-$C_6H_3$ | H | H | 3,4-$(OCH_2O)$-$C_6H_3$ | **36%** |
| (aR,1S,3S,1'S,3'S)-**194** | 3,4-$(OCH_2O)$-$C_6H_3$ | H | H | 3,4-$(OCH_2O)$-$C_6H_3$ | **3%** |

**13. ábra** Optimalizált gyűrűzárási reakcióval előállított **Y** célvegyületek. Reakciókörülmények: (i) ArCHO, (1*S*)-(+)-10-kámforszulfonsav, toluol:MeOH (4:1), 80 °C. $^{x}$: a szerkezet röntgenkrisztallográfiás vizsgálattal is igazolt. $^{y}$: fluoreszcens vegyület.

### 4.1.3 A 185 vegyület 3,5-dimetoxi alegységének fokozott reaktivitását kihasználva változatos szubsztitúciós mintázatú heterodimer *bisz*-izokrománok előállítását valósítottuk meg.

Tapasztalataink alapján egy ekvivalens 4-fluorbenzaldehiddel végrehajtva a gyűrűzárási reakciót szelektíven vihető reakcióba a **185** molekula 3,5-dimetoxi alegysége, ami által lehetőség nyílt változatos szubsztitúciós mintázatú *bisz*-izokromán származékok előállítására. Az optimalizált körülményekkel elvégzett mono-gyűrűzárási reakció sztereoszelektíven a *cisz* konfigurációjú monobezárt **189** vegyületet eredményezte. A második izokromán váz kiépítéséhez piperonált alkalmaztunk és oszlopkromatográfiásan sikeresen elválasztottuk az (aS,1S,3S,1'*R*,3'*S*)-**194** (16%) vegyes kapcsolt heterodimer *bisz*-izokrománt (14. ábra). A reakcióban a vártnál nagyobb

mennyiségben keletkeztek eltérő konfigurációjú **194** diasztereomerek, amire magyarázatot ad a reakció során végbemenő epimerizáció/izomerizáció.

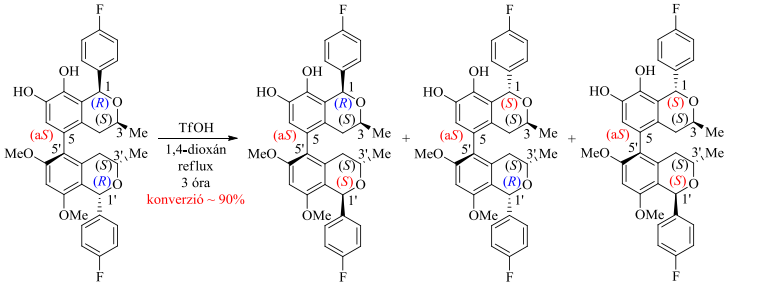



**14. ábra** Monobezárt származékon elvégzett oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakció vegyes-kapcsolt *bisz*-izokrománok előállítására. **194**[a]: további lehetséges sztereoizomerek az izomerizáció révén. Reakciókörülmények: (i) 1,2 ekv. 4-fluorbenzaldehid; 0,5 ekv. (+)-kámforszulfonsav; toluol:MeOH (4:1); 80 °C. (ii) 2 ekv. piperonál; 1 ekv. (+)-kámforszulfonsav; toluol:MeOH (4:1); 80 °C. [x]: a szerkezet röntgenkristallográfiás vizsgálattal is igazolt.

### 4.1.4 Epimerizációs/izomerizációs reakciók fejlesztésével a gyűrűzárási reakciók során limitált mennyiségben, vagy nem keletkező lehetséges sztereoizomerek vizsgálatát egyes származékokon sikeresen megvalósítottuk. Lehetőség nyílt olyan sztereoizomerek teljes analitikai és farmakológiai vizsgálatára, amelyet az adott gyűrűzárási reakció körülményeivel nem lehetett volna kivitelezni.

Az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakciókban végbemenő epimerizációs/izomerizációs folyamatok elemzésére a sztereoegységes (aS,1*R*,3S,1'*R*,3'S)-**190** és (aS,1*R*,3S,1'*R*,3'*S*)-**191** *cisz-cisz* konfigurációjú célvegyületeket használtuk fel. Vizsgáltuk a hőmérsékletnek, a Brønsted-sav minőségének és mennyiségének, továbbá a reakcióidőnek a hatását. Az epimerizációs reakciót a 4-fluorfenil (aS,1*R*,3S,1'*R*,3'*S*)-**190** származékon dioxánban refluxáltatva sikeresen elvégeztük, amely a 90% fölötti konverzió mellett bomlással is járt (15. ábra). A nagy mennyiségű bomlástermékek elkerülésére az ecetsav:víz 9:1 arányú oldószerelegy alkalmazása nyújtott megoldást a többi paraméter megtartása mellett. A 80% körüli konverziónál bomlástermékeket nem detektáltunk, a reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük.

| Vizsgált paraméterek | Hatások |
|---|---|
| Hőmérséklet | Adott oldószerben, adott szubsztrát esetén a kritikus hőmérséklet elérése Brønsted-sav jelenlétében nagymértékben fokozza az izomerizációs folyamatot. |
| Sav minősége | A trifluormetánszulfonsav minősült a leghatékonyabbnak adott oldószer és hőmérséklet esetén: TfOH > HCl > (+)-kámforszulfonsav. |
| Sav mennyisége | Nagyobb savmennyiség gyorsítja a folyamatot. |
| Reakcióidő | Önmagában nincs (észrevehető) hatással, de adott sav és adott hőmérséklet mellett szükséges a hosszabb idő a teljes folyamathoz. |

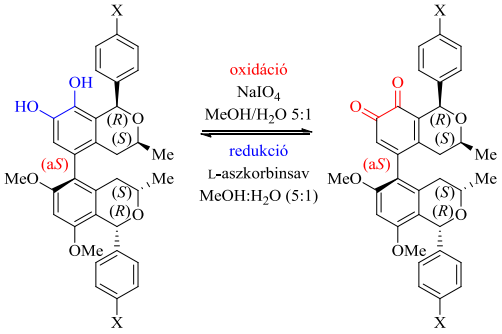



(aS,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190** (aS,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**190** (7%) (aS,1*S*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190** (6%) (aS,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**190** (18%)

**15. ábra** Epimerizációs/izomerizációs reakció végrehajtása a sztereoegységes (aS,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190** 4-fluorfenil *bisz*-izokromán származékon.

### 4.1.5 Redox kémiai reakcióval reverzibilisen *orto*-kinon származékokat állítottunk elő.

További farmakológiai vizsgálatok és szerkezet-hatás összefüggések felderítése céljából elvégeztük az (aS,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190** és (aS,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**191** vegyületek oxidációját $NaIO_4$-tal, melynek révén reaktív *orto*-kinon egységet tartalmazó biaril származékokat állítottunk elő (16. ábra).




(aS,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190**$^{X,Y}$: X = F
(aS,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**191**$^{X}$: X = Br

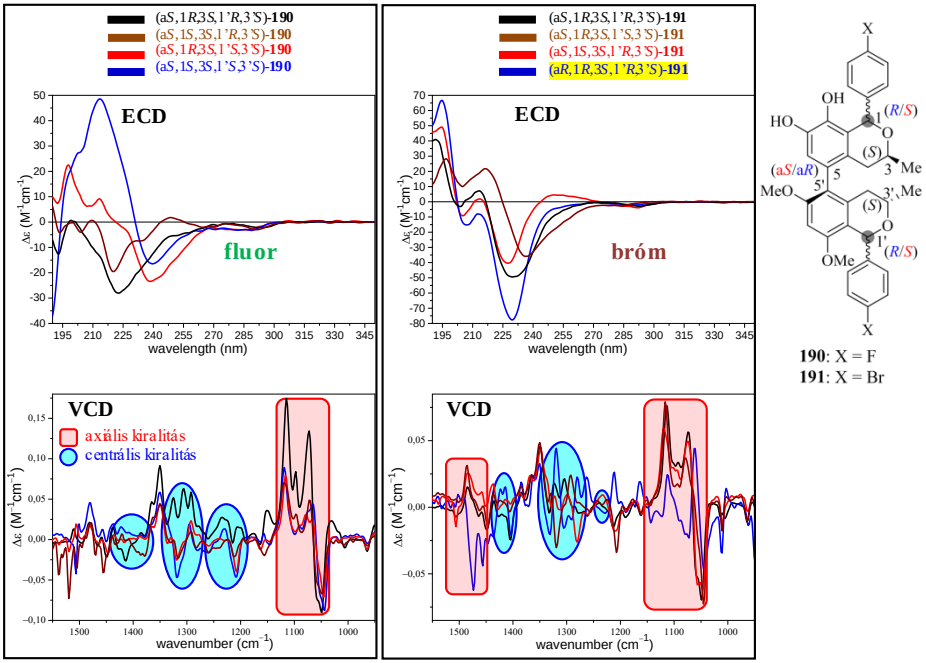
(aS,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**195**$^{X}$ (96%): X = F
(aS,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**196**$^{X}$ (98%): X = Br

**16. ábra** *Orto*-kinon egységet tartalmazó *orto*-triszubsztituált heterodimer *bisz*-izokromán származékok előállítása és redukciója. $^{X}$: a szerkezet röntgenkrisztallográfiás vizsgálattal is igazolt. $^{Y}$: fluoreszcens vegyület.

Az így nyert *o*-kinon származékok L-aszkorbinsavval visszaalakíthatók az eredeti pirokatechin egységet tartalmazó vegyületekké. Az optimalizált oxidációs és redukciós folyamatok pillanatreakcióként játszódtak le, és a molekula más szerkezeti egységében nem okoztak változást. Az L-aszkorbinsav alkalmazása lehetőséget biztosíthat az oxidációs folyamatok elkerülésére is, ugyanis oldatfázisban az oxidáció bizonyos mértékben spontán zajlik. Az *o*-kinon származékok nem csak farmakológiai vizsgálatok, hanem szerves kémiai átalakítások szempontjából is értékes vegyületek.

### 4.1.6 Az Y célvegyületek kiroptikai vizsgálati eredményei alapján az X vegyületcsaládhoz hasonló következtetések vonhatók le a centrális és axiális kiralitás meghatározásához. Az ECD mérések elsősorban a centrális, a VCD mérések az axiális kiralitásról biztosítanak információt.

Az előállított 4-fluorfenil (a*S*,1*R*/*S*,3*S*,1'*R*/*S*,3'*S*)-**190** és 4-brómfenil (a*S*/a*R*,1*R*/*S*,3*S*,1'*R*/*S*,3'*S*)-**191** *bisz*-izokromán származékok mért ECD és VCD spektrumait a 17. ábrán mutatom be. Meglepő módon a halogénatomokban különböző (F, Br) vegyületek ECD spektrumai jelentős eltérést mutattak. Erre magyarázatot adhat a F és Br atomok méretkülönbsége és eltérő elektronegativitása, amik eltérő elektronátmeneteket hozhatnak létre az aromás kromofor rendszerben (C-1 és C-1' pozíció → 4-fluorfenil vagy 4-brómfenil egységek). A VCD spektrumok esetében az eddig azonosított, axiális kiralitást meghatározó 1150-1025 $cm^{-1}$ karakterisztikus hullámszám tartomány mellett további, axiális kiralitáshoz köthető régiót is azonosítottunk. A vizsgált (a*S*,1*R*/*S*,3*S*,1'*R*/*S*,3'*S*)-**190** és (a*S*/a*R*,1*R*/*S*,3*S*,1'*R*/*S*,3'*S*)-**191** négy-négy sztereoizomernél az axiális kiralitás egyértelműen hozzárendelhető a VCD spektrumok alapján. A centrális kiralitásról (C-1 és C-1' abszolút konfigurációjáról) következtetéseket tudtunk levonni a 4-fluorfenil (a*S*,1*R*/*S*,3*S*,1'*R*/*S*,3'*S*)-**190** sztereoizomerek esetében, míg a 4-brómfenil (a*S*/a*R*,1*R*/*S*,3*S*,1'*R*/*S*,3'*S*)-**191** származékok megbízható módon nem különböztethetőek meg ECD mérésekkel.



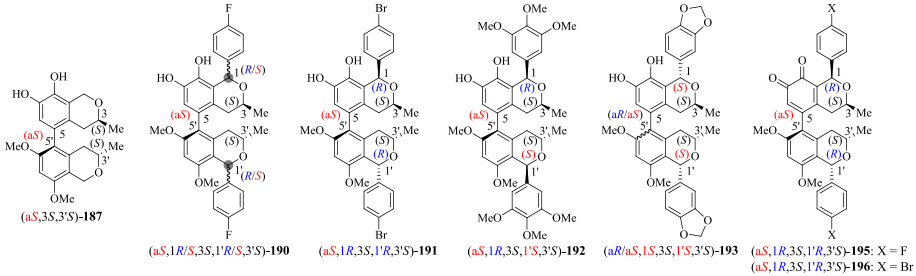

**17. ábra** 4-fluorfenil (aS,1*R*/*S*,3*S*,1'*R*/*S*,3'*S*)-**190** és 4-brómfenil (aS/aR,1*R*/*S*,3*S*,1'*R*/*S*,3'*S*)-**191** *bisz*-izokromán származékok mért ECD és VCD spektrumai.

### 4.1.7 Együttműködés keretében *in vitro* antibakteriális aktivitás vizsgálatokat végeztünk az előállított Y célvegyületeken.

Általánosságban elmondható, hogy két Gram-pozitív baktériumtörzsre (*B. subtilis* ATCC 6633 és *E. faecalis* ATCC 51299) tapasztaltunk bizonyos mértékű aktivitást. A 4-fluorfenil egységeket tartalmazó (aS,1*R*/*S*,3*S*,1'*R*/*S*,3'*S*)-**190** vegyületek közül három sztereoizomer is jelentős aktivitást mutatott (MIC = 4, 1 és 0,5 µg/ml) szelektíven az *E. faecalis* ATCC 51299 törzsre, azonban az (aS,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**190** inaktívnak bizonyult (MIC > 64 µg/ml). Figyelemre méltó, hogy a 4-brómfenil **191** származékok közül csak az (aS,1*R*,3*S*,1'*R*,3'*S*)-**191** mutatott erőteljes aktivitást (MIC = 1 µg/ml), szintén szelektív módon az *E. faecalis* ATCC51299 baktériumra. A **190** és **191** vegyületek kapcsán, a halogénatomok különbsége (F, Br) tehát nem csak az analitikai, hanem a farmakológiai eredményekre is nagy hatással van. A csak axiális kiralitásban eltérő (aS,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**193** és (aR,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**193** atropizomerek egyaránt aktívnak bizonyultak, melyek közül az (aR,1*S*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**193** szelektíven az *E. faecalis* ATCC 51299 törzsre hatott 1 µg/ml MIC értékkel. A 3,4,5-trimetoxifenil **192** származékok közül egyedül az (aS,1*R*,3*S*,1'*S*,3'*S*)-**192** vegyülethez köthető közepes mértékű antibakteriális hatás. Enyhébb

baktériumellenes hatás a C-1/C-1' szubsztituálatlan (aS,3S,3'S)-**187** származéknál is észlelhető volt (18. ábra).

| **Y** célvegyület | MIC [µg/mL] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | *B. subtilis* ATCC 6633 | MSSA ATCC 29213 | MRSA ATCC 33591 | *E. faecalis* ATCC 51299 | *A. baumannii* ATCC BAA1605 |
| (aS,3S,3'S)-**187** | 8 | > 64 | > 64 | 4 | > 64 |
| (aS,1S,3S,1'*R*,3'S)-**190** | 16 | > 64 | > 64 | 0,5 | > 64 |
| (aS,1*R*,3S,1'S,3'S)-**190** | 4 | > 64 | > 64 | 4 | > 64 |
| (aS,1S,3S,1'S,3'S)-**190** | 4 | > 64 | > 64 | 0,5 | > 64 |
| (aS,1*R*,3S,1'*R*,3'S)-**191** | 4 | > 64 | > 64 | 1 | > 64 |
| (aS,1*R*,3S,1'S,3'S)-**192** | 4 | > 64 | > 64 | 4 | > 64 |
| (aS,1S,3S,1'S,3'S)-**193** | 4 | > 64 | > 64 | 4 | > 64 |
| (a*R*,1S,3S,1'S,3'S)-**193** | 16 | > 64 | > 64 | 1 | > 64 |
| (aS,1*R*,3S,1'*R*,3'S)-**195** | 8 | > 64 | > 64 | 8 | > 64 |
| (aS,1*R*,3S,1'*R*,3'S)-**196** | 8 | > 64 | > 64 | 8 | > 64 |
| teikoplanin * | 0,64 | 0,32 | 0,32 | 4 | > 64 |
| vankomicin * | 0,64 | 0,64 | 0,64 | 128 | > 64 |
| ciprofloxacin * | 0,05 | 0,25 | 2 | 2 | > 64 |
| kolisztin (polimixin E) * | > 64 | > 64 | > 64 | > 64 | 1 |




**18. ábra** Említésre méltó farmakológiai aktivitást mutató **Y** célvegyületek. Teikoplanin, vankomicin: glikopeptid; ciprofloxacin: fluorokinolon; kolisztin (polimixin E): ciklolipopeptid antibiotikumok. *: referencia.

## 5. Az eredmények alkalmazási lehetőségei

Két különböző szintézisstratégiával sikeresen előállítottunk összesen 40, a szakirodalomban eddig nem ismert 6,7,8,7',8'-pentametoxi (21 **X** célvegyület) és 7,8-dihidroxi-6',8'-dimetoxi (19 **Y** célvegyület) szubsztitúciós mintázatú *bisz*-izokromán származékot. Tanulmányoztuk a kiralitástranszfert, hogy a már meglévő centrális/axiális kiralitáselem milyen hatással van az újonnan kialakuló axiális/centrális kiralitáselemekre. Változatos szubsztitúciós mintázatú (vegyes aromás aldehidekkel kapcsolt) analógok előállítását valósítottuk meg. Epimerizációs reakciók optimalizálásával növeltük az előállított sztereoizomerek számát. Redox kémiai reakcióval reverzibilisen *orto*-kinon származékokat állítottunk elő. A vegyületek jelhozzárendelését, a

relatív és abszolút konfigurációkat 1D és 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC, ROESY, NOESY), ECD, VCD mérések és egykristály röntgendiffrakciós szerkezetek alapján adtuk meg. Együttműködés keretében az előállított **Y** célvegyületeken *in vitro* antibakteriális aktivitás vizsgálatokat végeztünk, amelyekben tíz származékunk említésre méltó antibakteriális aktivitást mutatott *E. faecalis* ATCC 51299 törzsön.

## 6. Publikációs lista és szakmai előadások

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények:

1. Z. Czenke, A. Mándi, S. B. Király, A. Kiss-Szikszai, A. Kónya-Ábrahám, A. Kurucz-Szabados, K. Cserepes, A. Bényei, C. Zhang, M. Kicsák, T. Kurtán: VCD Analysis of Axial Chirality in Synthetic Stereoisomeric Biaryl-Type *bis*-Isochroman Heterodimers with Isolated Blocks of Central and Axial Chirality; *Int. J. Mol. Sci.*; **2024**, *25*, 9657. doi: 10.3390/ijms25179657.

2. Z. Czenke, A. Mándi, G. M. Fedics, R. A. Barta, A. Kiss-Szikszai, A. Kurucz-Szabados, I. Timári, A. Bényei, S. B. Király, E. Ostorházi, C. Zhang, M. Kicsák, T. Kurtán: Stereoselective Synthesis of Axially Chiral 5,5'-Linked *bis*-1-Arylisochromans with Antibacterial Activity; *Int. J. Mol. Sci.*; **2025**, *26*, 7777. doi: 10.3390/ijms26167777.

Szabadalmi bejelentés:

1. T. Kurtán, M. Kicsák, Z. Czenke, E. Ostorházi, S. B. Király, L. Magyar, **Biaryl-type heterocyclic compounds and anti-bacterial uses thereof**, PCT/HU2024/050130.

Szakmai előadások:

1. Czenke Zoltán, Kurtán Tibor: *Bisz*-izokromán származékok sztereoszelektív szintézise és szerkezetvizsgálata. Zechmeister László előadói díj (Budapest, 2022.11.18.).

2. Czenke Zoltán, Kicsák Máté, Mándi Attila, Timári István, Kovács Maximilián, Kurtán Tibor. *Bisz*-izokromán származékok sztereoszelektív szintézise és szerkezetvizsgálata. Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2022.10.06-07.).

3. Czenke Zoltán, Kicsák Máté, Mándi Attila, Timári István, Varga Flóra Judit, Kurtán Tibor: *Bisz*-izokromán származékok sztereoszelektív szintézise és szerkezetvizsgálata. MKE Vegyészkonferencia (Eger, 2022.06.15-17.).

4. Czenke Zoltán, Kicsák Máté, Mándi Attila, Kurtán Tibor: *Bisz*-izokromán származékok sztereoszelektív szintézise és szerkezetvizsgálata. Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2021.10.07-08.).

5. Czenke Zoltán, Kicsák Máté, Mándi Attila, Kurtán Tibor. *Bisz*-izokromán származékok sztereoszelektív szintézise és szerkezetvizsgálata. Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium (Herceghalom, 2021.09.20-21.).

6. Zoltán Czenke, Máté Kicsák, Attila Mándi, Tibor Kurtán: Preparation of biaryl isochroman derivatives and structural analysis. Young Researchers' International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, YRICCCE III (Online konferencia, 2021.06.04-05.).

7. Czenke Zoltán, Kurtán Tibor: Axiális és centrális kiralitáselemet tartalmazó biaril származékok előállítása és szerkezetvizsgálata. Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2020.10.01-02.).

8. Czenke Zoltán, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Naftil származékok átalakítása biaril- és kalkon analógokká. Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2019.04.11-12.).

9. Czenke Zoltán, Kurtán Tibor, Szappanos Ádám: Morfolin- és tiazol gyűrűvel kondenzált 2-arilkromán származékok előállítása. Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2018.04.12-13.).

DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/486/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Czenke Zoltán
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10101361

## A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

1. **Czenke, Z.**, Mándi, A., Fedics, G. M., Barta, R. A., Kiss-Szikszai, A., Szabados, A., Timári, I., Bényei, A., Király, S. B., Ostorházi, E., Zhang, C., Kicsák, M., Kurtán, T.: Stereoselective Synthesis of Axially Chiral 5,5'-Linked *bis*-1-Arylisochromans with Antibacterial Activity. *Int. J. Mol. Sci. 26* (16), 1-34, 2025. ISSN: 1661-6596.
   DOI: http://dx.doi.org/10.3390/ijms26167777
   IF: 4.9 (2024)
2. **Czenke, Z.**, Mándi, A., Király, S. B., Kiss-Szikszai, A., Ábrahám, A., Szabados, A., Cserepes, K., Bényei, A., Zhang, C., Kicsák, M., Kurtán, T.: VCD Analysis of Axial Chirality in Synthetic Stereoisomeric Biaryl-Type *bis*-Isochroman Heterodimers with Isolated Blocks of Central and Axial Chirality.
   *Int. J. Mol. Sci. 25* (17), 1-22, 2024. ISSN: 1661-6596.
   DOI: http://dx.doi.org/10.3390/ijms25179657
   IF: 4.9

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,8**
**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 9,8**

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

Debrecen, 2025.08.22.