

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Természetes és szintetikus heterociklusok kiroptikai, NMR és mechanizmus vizsgálata

Kovács Tibor

Témavezető: **dr. Mándi Attila**, egyetemi adjunktus

Konzulens: **dr. Kurtán Tibor**, egyetemi tanár



Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023

1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

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 enantiomer tiszta formában képződik.

A szintetikusan előállított vegyületek közül is egyre több királis, optikailag aktív vegyületet állítanak elő és használnak, elsősorban a gyógyszeriparban.

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.

A disszertációm négy nagy témakörre épül. Az első témakörben klasszikus TDDFT-ECD és DFT-VCD számításokkal foglalkoztam. Céлом volt újonnan előállított, potenciálisan farmakológiailag aktív izokromán-2*H*-kromén származékok abszolút konfigurációjának meghatározása és a vegyületek konformációs viszonyainak feltérképezése. Az eredmények későbbiekben hatékony segítséget nyújthatnak a szerkezet-hatás összefüggések felderítéséhez.

A második nagy témakörben nyers MD trajektóriákon alapuló sTDA-ECD módszerfejlesztéssel foglalkoztam. Céлом volt olyan módszer tesztelése, amely relatíve kis számítási kapacitás mellett a klasszikus megközelítésekkel összevethető eredményeket szolgáltat, ezáltal nagyobb, klasszikus módszerrel nem számítható molekulák vizsgálatára is alkalmas. Az újonnan fejlesztett módszerrel céлом volt egy nagyméretű teikoplanin-aglikon szerkezetének a meghatározása, kiemelt figyelemmel az EF aminosavak közötti amid kötés sztereokémiájára.

Disszertációm harmadik részében NMR korrekciós paraméterek fejlesztésével foglalkoztam. A számolások célja a lobatolid H abszolút konfigurációjának meghatározása volt. Az irodalomból és korábbi tapasztalatainkból ismert exometilén problémát három úton igyekeztem megközelíteni: a) három, korábban jól bevált módszerpár célmolekulán történő tesztelése, b) 80, az irodalomban leírt módszerpár tesztelése két modell vegyületen, majd a legjobban teljesítők alkalmazása a lobatolid H-n, c) két új módszerpár fejlesztése ismert szerkezetű, exometilén tartalmú származékokon, majd az új paraméterek alkalmazása a

célmolekulán.

Az utolsó nagy témakörben pedig sztereoszelektív reakciók mechanizmusának felderítését terveztem megvalósítani. Ezen belül a Dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók két útvonalát: egy ciklobutánnal kondenzált származék keletkezésének mechanizmusát és egy hidroxindol származék keletkezésének mechanizmusát terveztem vizsgálni.

2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

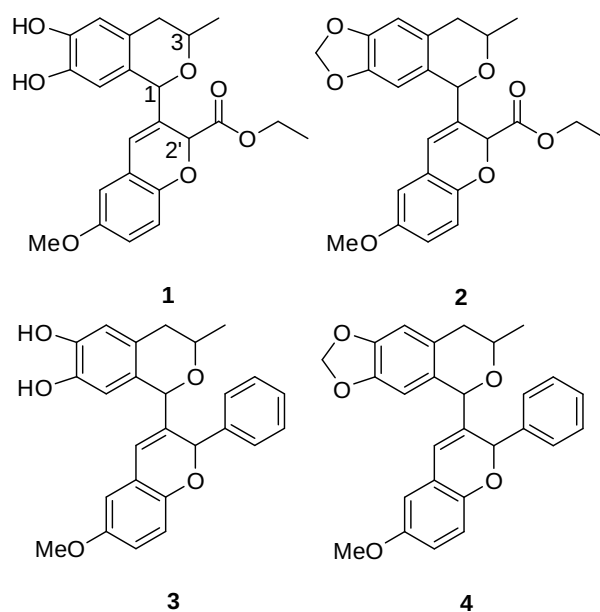
A kutatások során elsősorban *in silico* módszereket használtam, szoftverek tekintetében pedig a Gaussian09 kvantumkémiai programcsomagot, a Schrödinger programcsomag MacroModel modulját és az Amber16 molekuladinamikai programcsomagot használtam.

Az *in silico* módszerek mellett a kiroptikai méréseket a Szerves Kémiai Tanszéken található ECD spektropolariméteren és VCD spektrométeren végeztem.

3. Új tudományos eredmények

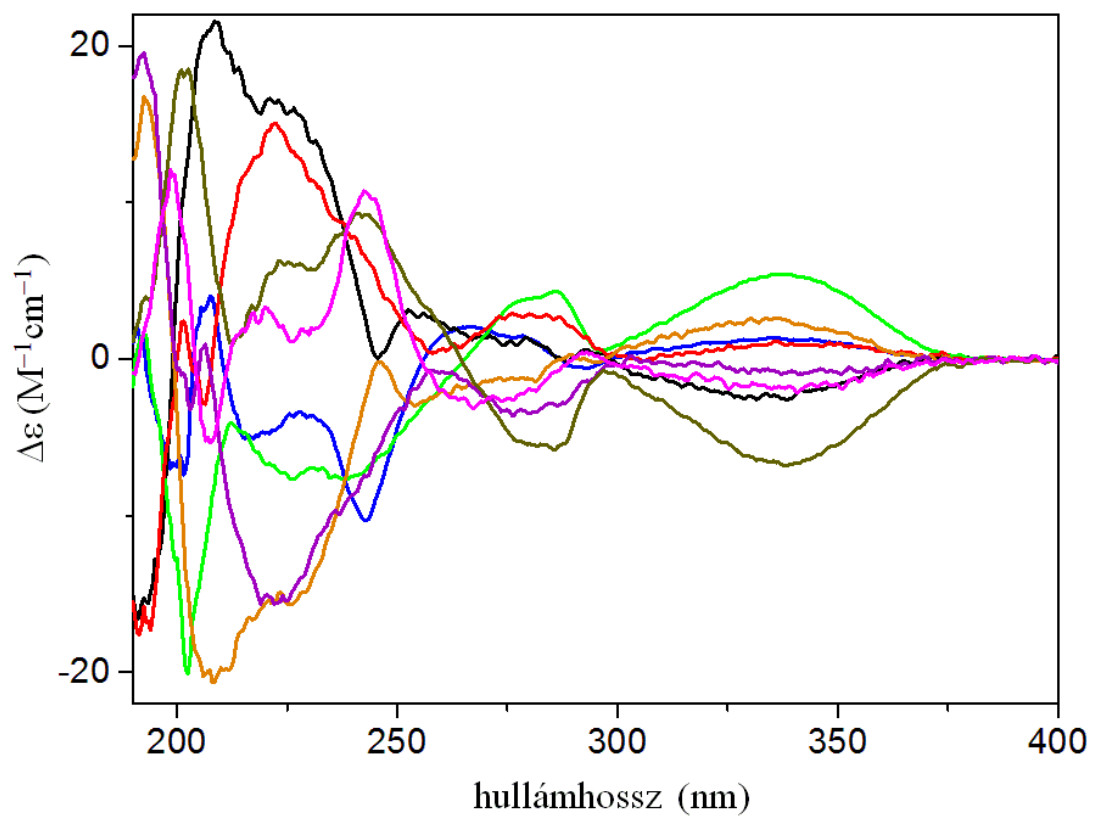
3.1. Idegsejtvédő izokromán-2*H*-kromén konjugátumok sztereokémiai vizsgálata

Kutatócsoportunkban 4 idegsejtvédő izokromán-2*H*-kromén konjugátumot szintetizáltak, melyek közül kettőnek valamennyi lehetséges sztereoizomerét előállították (**1-2**), további kettőnek pedig 4 illetve 5 sztereoizomerét sikerült szintetizálni (**3-4**).

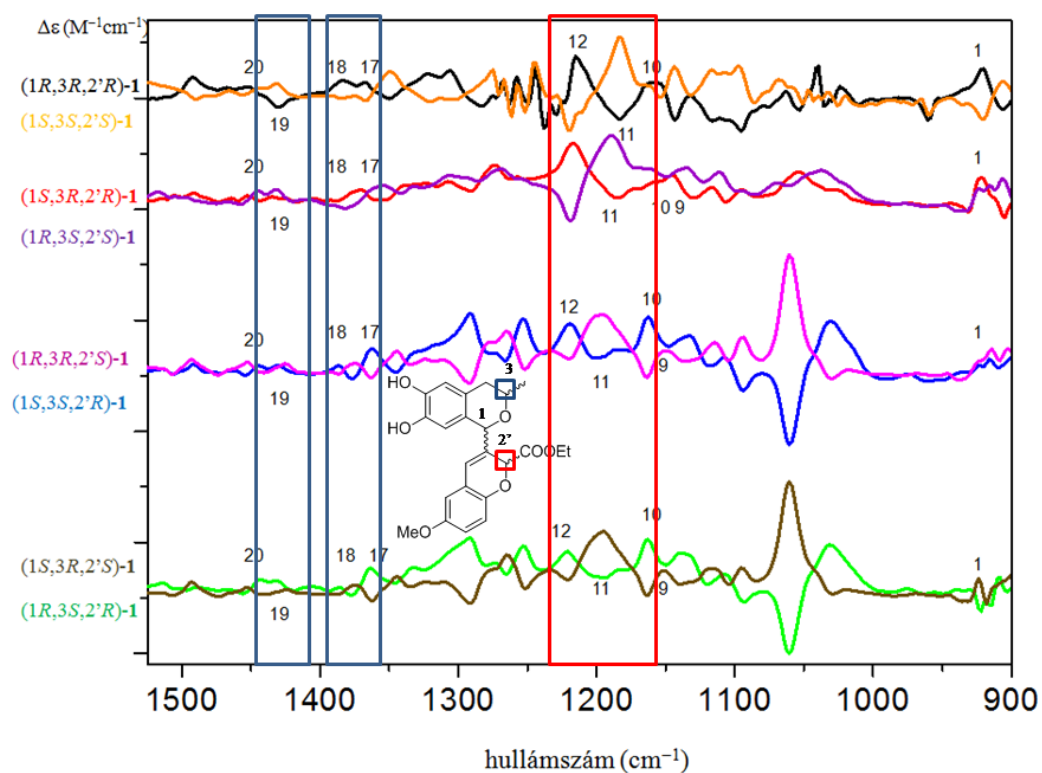


1. ábra: A dolgozatban vizsgált hibrid izokromán-2*H*-kromén vegyületek szerkezete

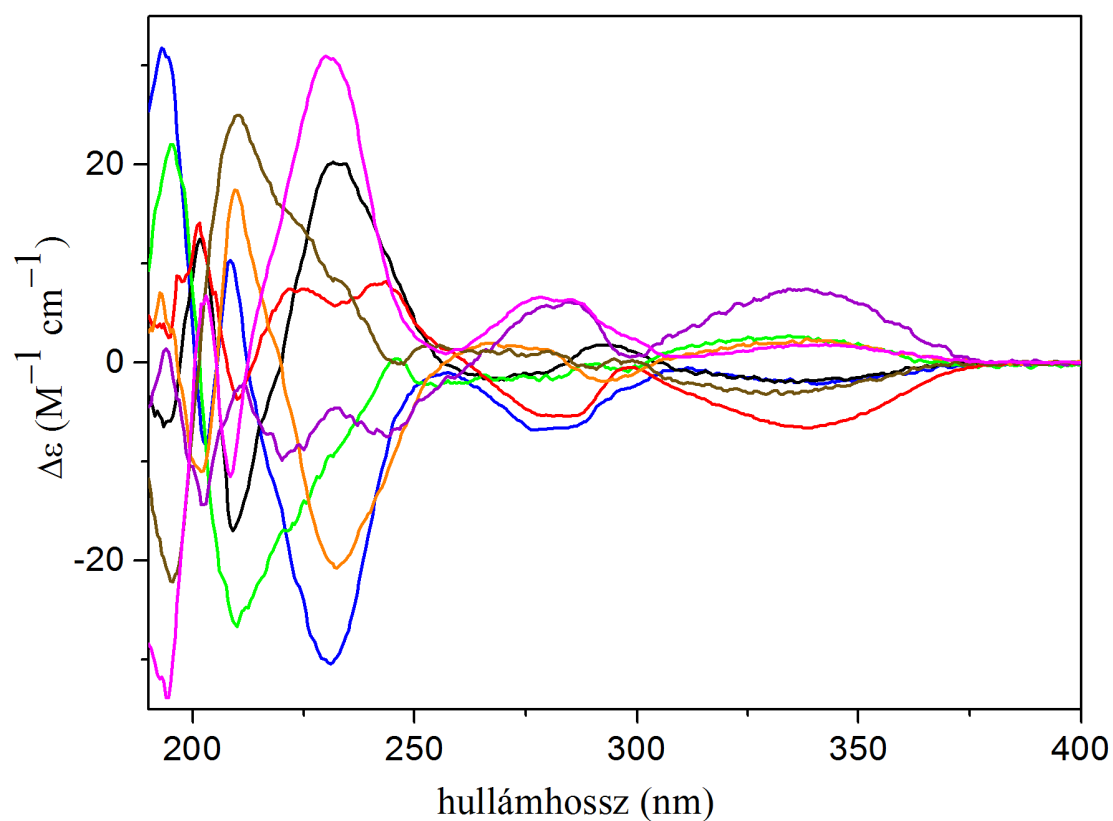
Valamennyi előállított sztereoizomer ECD és VCD spektrumát lemértem, valamint TDDFT-ECD és DFT-VCD számításokkal hozzárendeltem az izomerek abszolút konfigurációját. A számítások segítettek tisztázni, hogy a nem szintetizált sztereoizomerek spektrumai jelentősen különböztek az általunk mért spektrumoktól, tehát igazoltam, hogy 4 illetve 3 sztereoizomert (**3-4**) valóban nem szintetizáltak (nem mindig volt egyértelmű, mely izomerek keletkeztek a reakciókban). A mért spektrumok a hozzárendelt abszolút konfigurációkkal a 2-5. ábrákon láthatók.



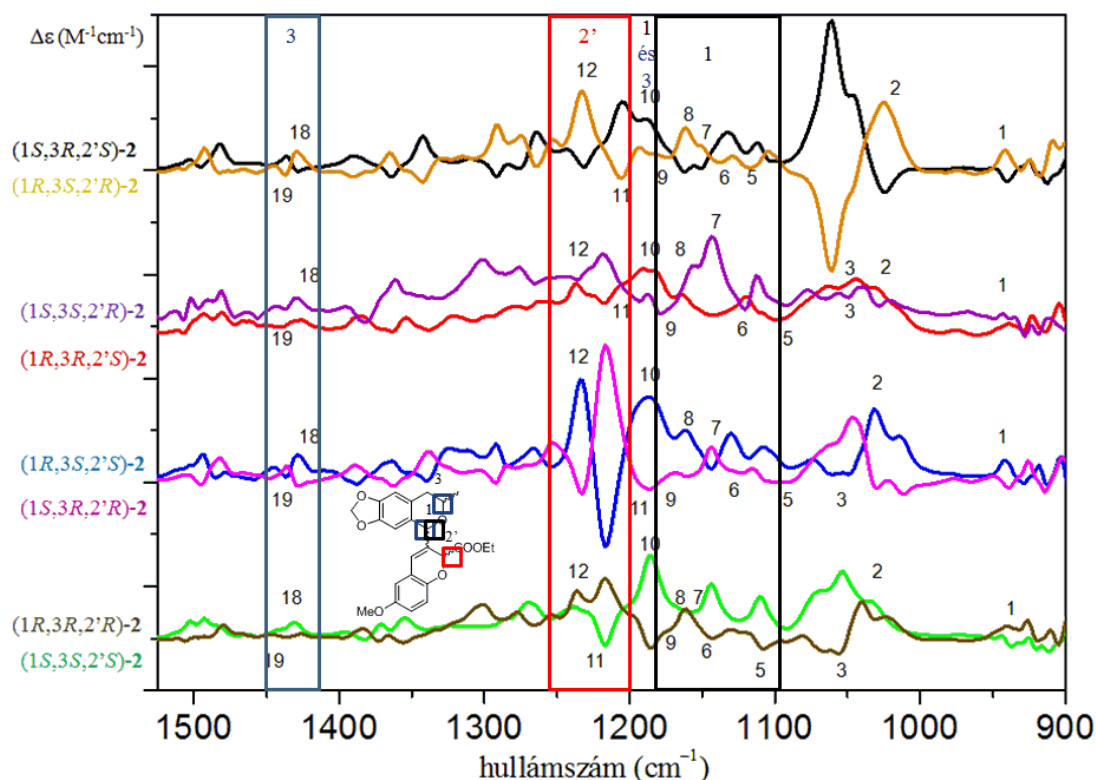
2. ábra: **1** sztereoizomereinek acetonitrilben mért ECD spektruma (fekete - (1*R*,3*R*,2'*R*), narancssárga - (1*S*,3*S*,2'*S*), piros- (1*S*,3*R*,2'*R*), sötétlila - (1*R*,3*S*,2'*S*), lila - (1*R*,3*R*,2'*S*), kék - (1*S*,3*S*,2'*R*), barna - (1*S*,3*R*,2'*S*), zöld - (1*R*,3*S*,2'*R*))



3. ábra: **1** sztereoizomereinek CDCl_3 -ban, valamint a $(1R,3R,2'R)-1$ és $(1S,3S,2'S)-1$ esetén aceton- d_6 -ban mért VCD spektruma (a különböző színű négyszögek az egyes kiralitáscentrumokra jellemző régiókat jelölik)



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



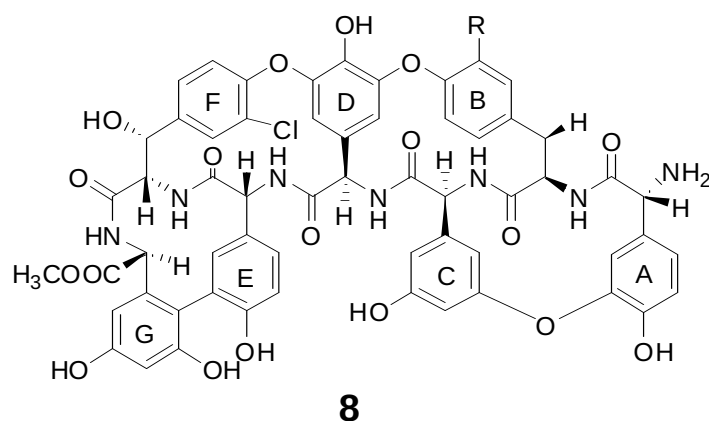
5. ábra: **2** sztereoizomereinek CDCl₃-ban mért VCD spektruma. (a különböző színű négyzetek az egyes kiralitáscentrumokra jellemző régiókat jelölik)

A mérések és számolások segítségével az **1** és **2** vegyületek spektrumain olyan karakterisztikus részeket kerestem, melyek segítségével a későbbiekben akár számolások nélkül is meghatározható lehetne hasonló vegyületek abszolút konfigurációja. A VCD spektrumokon sokkal szembetűnőbben jelentkeztek ezek a sávok, melyeket a 3. és 5. ábrán számokkal jelöltem. A karakterisztikus sávok keresése mellett vizsgáltam a különböző vegyületek sztereoizomereinek konformációs viszonyait, ami a későbbiekben segítheti a szerkezet-hatás összefüggések felderítését.

3.2. Glikopeptid antibiotikumok aglikonjainak molekuladinamikai és sTDA vizsgálata

A Gyógyszerészi Kémiai Tanszéken előállított glikopeptid antibiotikumok korábbi vizsgálata során igazolták, hogy a risztocetin-aglikon és a teikoplanin-aglikon (**8**) (6. ábra) eltérő biológiai és kiroptikai viselkedésének hátterében nem közvetlenül a halogén atomok megléte / nem léte, hanem közvetetten az eltérő konformációs viselkedés áll. A korábbi számítások alapján felmerült az E és F aminosavak közötti amid kötés relatív konfigurációjának kérdése is. A rendszer nagysága és flexibilitása miatt a klasszikus

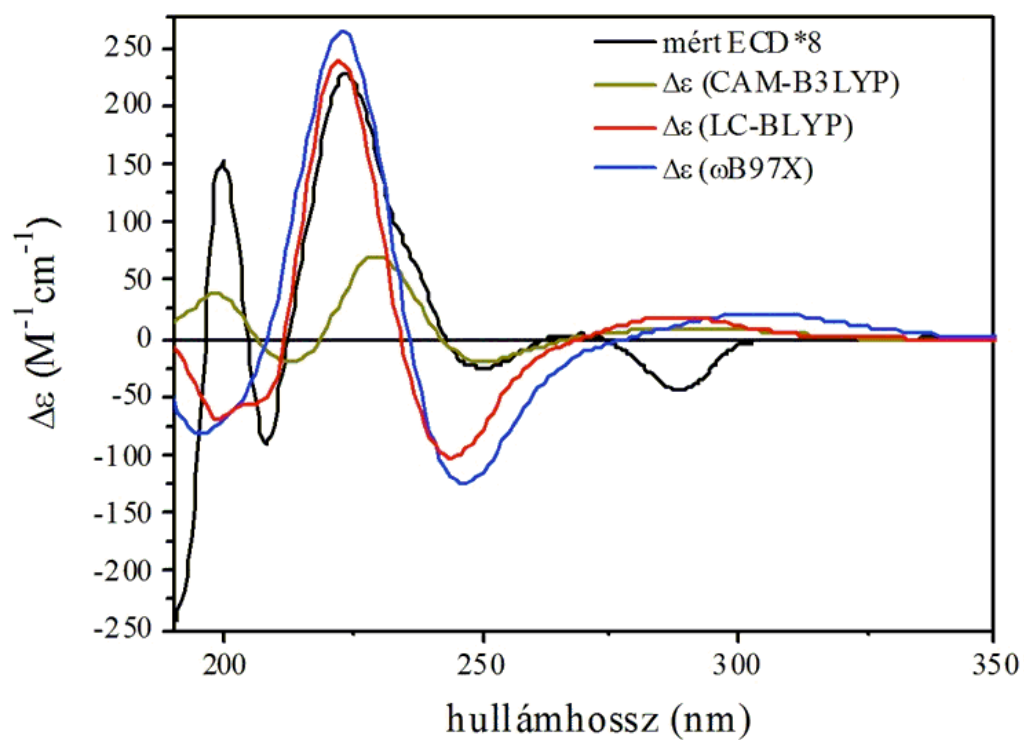
módszerek helyett új, molekula dinamikaalapú sTDA-ECD számításokat használó módszert alkalmaztam.



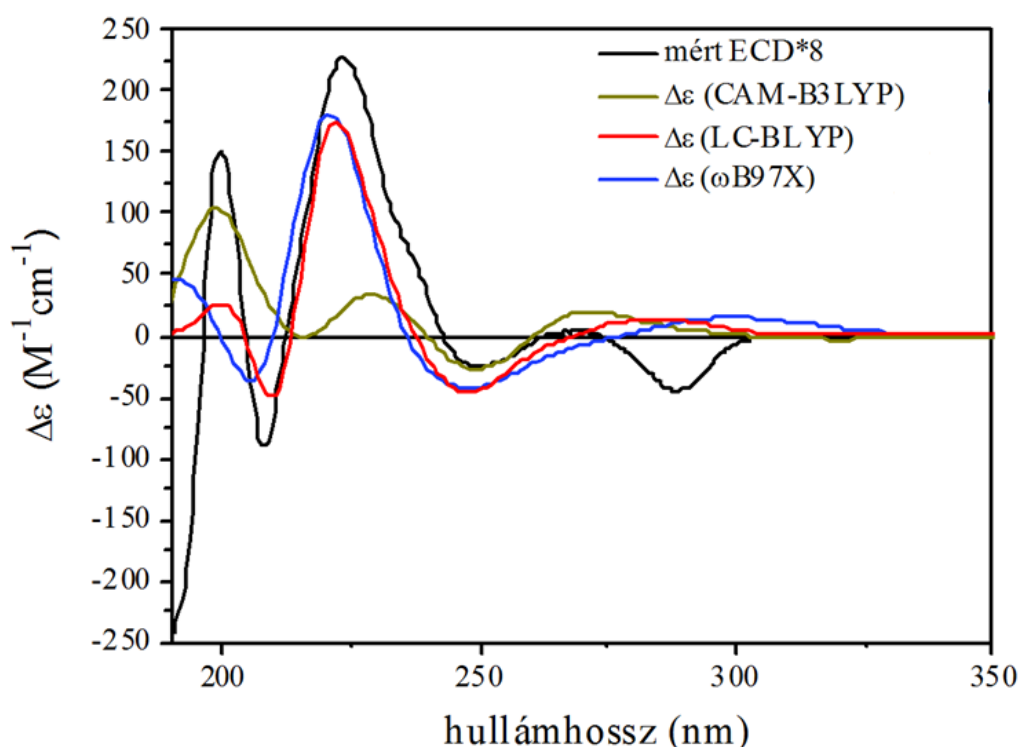
6. ábra: A vizsgált teikoplanin-aglikon szerkezete

A sztereoizoméria eldöntésére a teikoplanin-aglikon legalacsonyabb energiájú EF *cisz* és EF *transz* konformereiből kiindulva 100 ns-os molekuladinamikai szimulációkat futtattam 310 K-en, 2 fs-os lépésekkel. A molekuladinamikai trajektóriákból 1-1 ns-onként összesen 100-100 szerkezetet vettem ki oldószer-molekulák nélkül, melyekre a későbbiekben sTDA számításokat végeztem több szinten.

A molekuladinamikai szimulációból nyert nyers szerkezetekre single point számítást végeztem CAM-B3LYP/TZVP, LC-BLYP/TZVP és ω B97X/TZVP szinteken, majd az sTDA programmal ECD spektrumokat számoltam LC-BLYP és ω B97X szinteken 10 eV-os, míg CAM-B3LYP szinten 15 eV-os energiaablakot használva. A számolt átlagspektrumok a 7. és 8. ábrán láthatók.



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



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

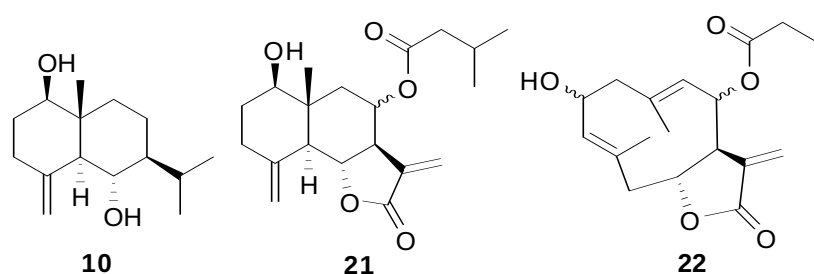
Bár mindkét számolás jól reprodukálta a mért spektrumot, a kérdéses izoméria, ill. a konformációs különbség helyének eldöntése nem lehetséges, mivel a CD-t elsősorban a B, D és F aminosavak konformációja határozza meg, mely a két forma esetén hasonló. A rendszer mérete és flexibilitása alapján azonban szép példa az MD alapú ECD módszer egyezés javítását illető teljesítőképességére a normál módszerekkel nehezen vizsgálható tartományban.

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

Az exometilén származékok NMR számítási nehézségei ismertek az irodalomban. Ezért az exometilén molekularészt tartalmazó lobatolid H szerkezet-meghatározásához a csoportunkban rendszerint használt és általában jól teljesítő 3 kombináción túl olyan funkcionálpárokat kerestem, amelyek megfelelőek lehetnek ilyen származékok számításához. 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.

A volenolra legjobban teljesítő funkcionál párok az 1. táblázatban láthatók. A funkcionál párokat a **21** vegyületen tovább teszteltem (2. táblázat) és az itt legígéretesebbnek mutató 2. és 3. funkcionál párokkal próbáltam meghatározni a lobatolid H relatív konfigurációját.



9. ábra: A statisztikai módszerekkel vizsgált vegyületek szerkezete

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

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

	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)	sDP4+ ((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)
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%

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

A lobatolid H relatív konfigurációját a tesztelt funkcionál párok mellett (3. táblázat) a kutatócsoportunkban eredményesen alkalmazott funkciólnálpárokkal (4. táblázat) sem sikerült egyértelműen meghatározni, ezért új korrekciós paraméterek fejlesztésébe kezdtem.

	MAE ((2S,6R,7S,8R)-22; (2R,6R,7S,8R)-22; (2R,6R,7S,8S)-22; (2S,6R,7S,8S)-22)	sDP4+ ((2S,6R,7S,8R)-22; (2R,6R,7S,8R)-22; (2R,6R,7S,8S)-22; (2S,6R,7S,8S)-22)
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%

3. táblázat: A **22** vegyület négy diasztereomerére a két legjobb tesztelt funkcionál párral számolt ^{13}C NMR kémiai eltolódásértékek kísérletivel való összevetése alapján származtatott statisztikai értékelése

	MAE ((2S,6R,7S,8R)-22; (2R,6R,7S,8R)-22; (2R,6R,7S,8S)-22; (2S,6R,7S,8S)-22)	sDP4+ ((2S,6R,7S,8R)-22; (2R,6R,7S,8R)-22; (2R,6R,7S,8S)-22; (2S,6R,7S,8S)-22)
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 ₃ // 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 ₃ // mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD /CHCl ₃	2,15; 1,89; 2,38; 2,41	3,40%; 96,26%; 0,19%; 0,16%

4. táblázat: A **22** vegyület négy diasztereomerére kutatócsoportunkban bevált funkcionál párokkal számolt ^{13}C NMR kémiai eltolódásértékek kísérletivel való összevetése alapján származtatott statisztikai értékelése

A korrekciós paraméterek fejlesztéséhez 11 ismert sztereokémiájú vegyületre konformációs keresését végeztem, a kapott MM konformereket $\omega\text{B97XD/6-31+G(d,p)}$ *in vacuo* és $\omega\text{B97XD/6-31+G(d,p)}$ SMD/CHCl₃ szinteken optimáltam, majd mPW1PW91/6-311+G(2d,p) *in vacuo* és mPW1PW91/6-311+G(2d,p) SMD/CHCl₃ szinteken NMR eltolódást számolt GIAO módszerrel. A számolt kémiai eltolódásokat a mért kémiai eltolódások függvényében ábrázolva kapott egyenesek meredekségéből és tengelymetszetéből kaptam meg a korrekciós paramétereket.

A fejlesztett paraméterek validálásához a **21** vegyület kémiai eltolódásait a két új szintkombinációval is kiszámoltam, és a statisztikai kiértékelésüket elvégeztem. (5. táblázat) Majd a **22** vegyület sztereoizomereinek számítását és kiértékelését is elvégeztem a két új

módszerpárral, (6. táblázat) ami a (2*S**,6*R**,7*S**,8*R**) relatív konfigurációt valószínűsíti.

	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)	sDP4+ ((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)
gáz	1,82; 1,87	66,38%; 33,62%
SMD	1,60; 1,91	99,26%; 0,74%

5. táblázat: A **21** vegyület új módszerpárokkal számolt ¹³C kémiai eltolódásainak statisztikai értékelése

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

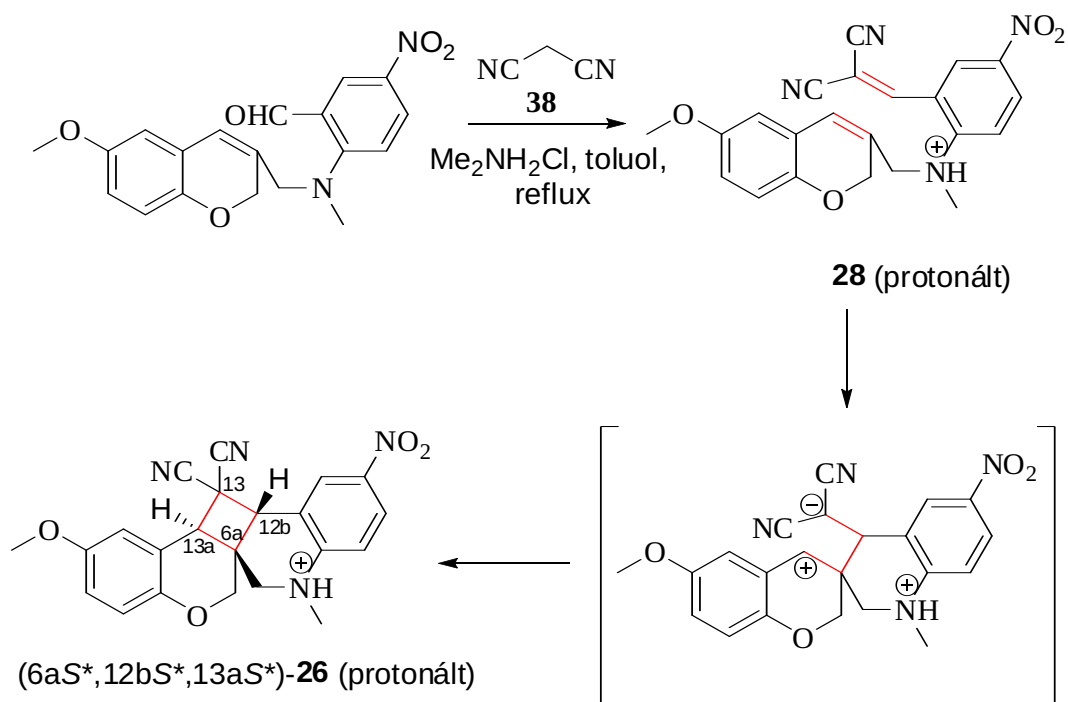
6. táblázat: A **22** vegyület új módszerpárokkal számolt ¹³C kémiai eltolódásainak statisztikai értékelése

Az új kombinációk alapján javasolt relatív konfigurációt csatolási állandók számításával is megerősítettük, valamint ECD számítások alapján bizonyítottuk a lobatin és lobatolid vegyületeknél konzervált C-6 és C-7 centrumok homokirális voltát. A lobatolid H abszolút konfigurációja: (2*S*,6*R*,7*S*,8*S*).

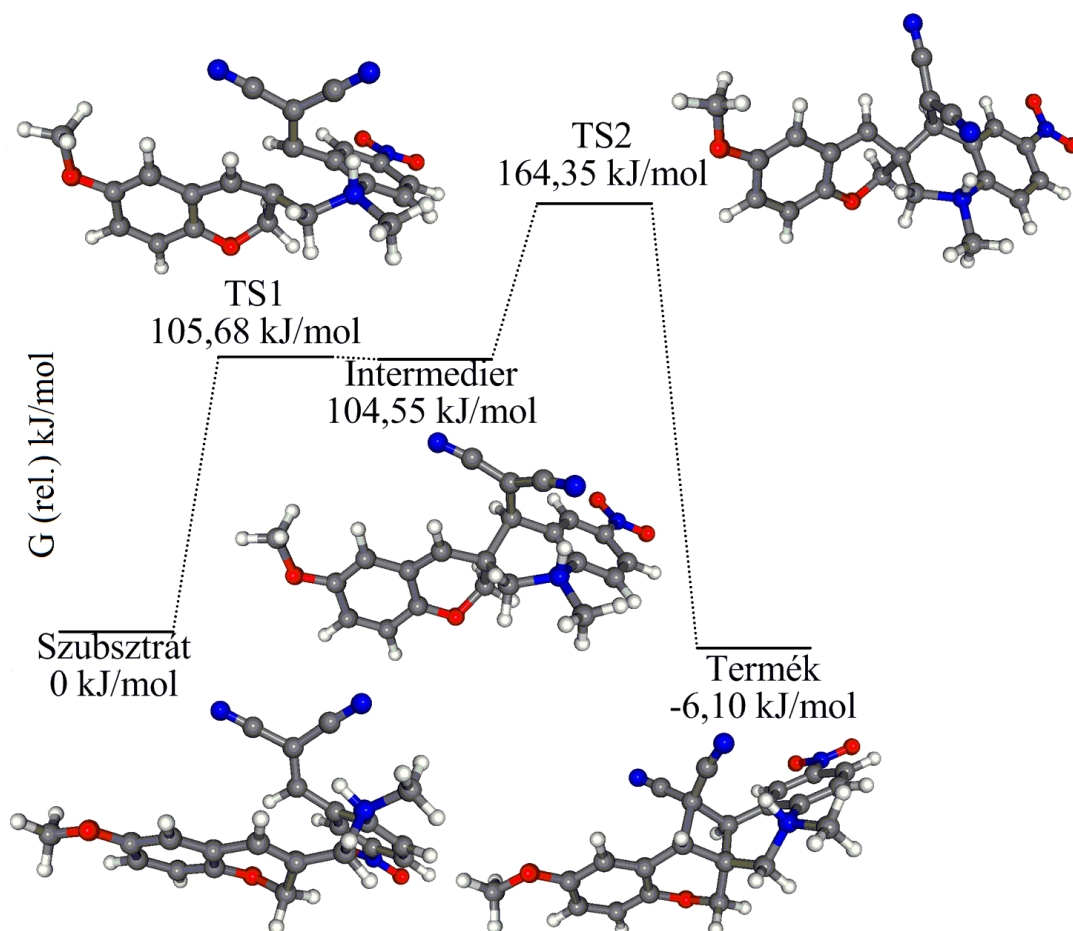
3.4. Reakciómechanizmusok vizsgálata

A reakciómechanizmusok elméleti vizsgálata fontos mind a vegyületek képződésének és sztereokémiájának megértése, mind a szintézisek fejlesztése szempontjából. Disszertációmban a dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakció két útvonalának mechanizmusát vizsgáltam.

Az egyik reakcióban egy ciklobutánnal kondenzált származék képződik egy kétlépéses reakcióban. A vegyület képződésének folyamatát az 1. séma mutatja. A mechanizmus vizsgálta során először nem protonált N mellett végeztem 2D scant, de a reakció energiagátja irreálisan magas volt, ezért protonált nitrogén mellett is elvégeztem a megfelelő scant, aminek eredményeként reális energiagátat kaptam. A scan nyeregponjtjára TS számolást végeztem, majd a kapott átmeneti állapotot IRC módszerrel vizsgáltam, melynek eredményeként egy intermediert is találtam. Az intermedierből kiindulva pedig a reakció másik átmenti állapotát is megtaláltam. A reakció energiaprofilját a 10. ábra mutatja.

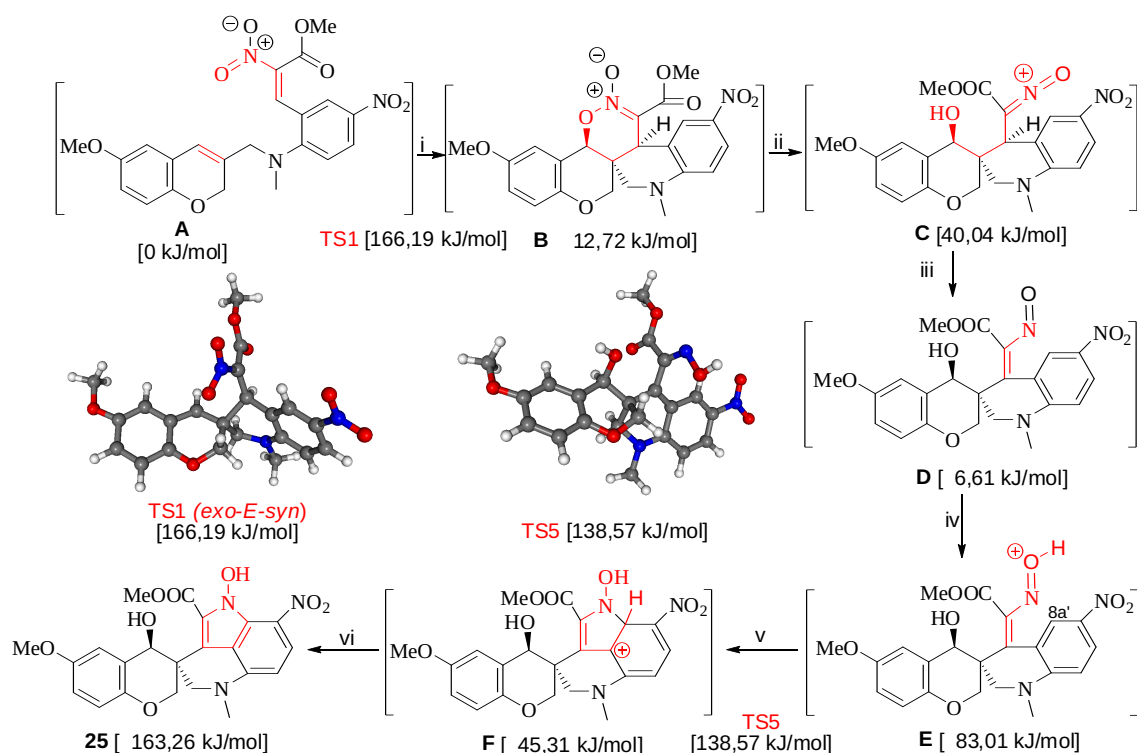


1. séma: A **26** vegyület képződésének sémája



10. ábra: A **26** vegyület képződésének potenciális energia diagramja

A második vizsgált mechanizmus egy többlépéses, ciklizációs, protonálódási és deprotonálódási lépések sorozatából álló reakciómechanizmus. A reakció sémáját és energetikai viszonyait a 11. ábra mutatja. A ii lépés az oxigén protonálása után spontán lejátsszódik. A hidroxiindol gyűrűzárás egy bonyolult deprotonálódási és protonálódási lépéseket is tartalmazó reakciósorban történik.



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

4. Az eredmények alkalmazási lehetőségei

A dolgozat eredményei a későbbiekben felhasználhatók eddig ismeretlen, új vegyületek szerkezetvizsgálatához.

Az izokromán-2*H*-kromén származékok vizsgálatai a későbbiekben felhasználhatók lehetnek hasonló vegyületek abszolút konfigurációjának számolások nélkül történő meghatározására.

A nagy rendszerekre tesztelt új, nyers MD trajektórián alapuló sTDA számításokkal a klasszikus TDDFT-ECD módszerrel nem vizsgálható mérettartományba eső vegyületek ECD számításai válnak megvalósíthatóvá mérsékelt számítási kapacitások mellett, melyek jobban reprodukálják a kísérleti eredményeket, mint a méret miatt alkalmazható kis bázissal vagy szemiempirikus szinten számított spektrumok.

A disszertáció elkészítése során 80 funkcionál párt és a hozzájuk tartozó NMR skálázási faktorok teljesítőképességét teszteltem exometilén molekularészt tartalmazó vegyületekre. Ezek az adatok a későbbiekben segíthetnek a hasonló vegyületek NMR számolásánál a rigid esetekben alkalmazható funkcionálpárok kiválasztásában. Emellett új skálázási faktorokat fejlesztettem két szintkombinációra, melyek alkalmasak lehetnek akár flexibilis exometilén származékok szerkezetének meghatározására is. Illetve egy, a későbbiekben is használható példát mutattam NMR eltolódás, csatolási állandó és ECD számítások kombinált alkalmazására.

Végezetül az elvégezett mechanizmus számítások lehetőséget nyújtanak hasonló reakciók mechanizmusának és sztereokémiai lefutásának magyarázatára, és ezek alapján a kísérleti hozamok optimalizálására.



Nyilvántartási szám: DEENK/1/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kovács Tibor
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10067933

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

1. **Kovács, T.**, Lajter, I., Kúsz, N., Schelz, Z., Bózsity-Faragó, N., Borbás, A., Zupkó, I., Krupitza, G., Frisch, R., Hohmann, J., Vasas, A., Mándi, A.: Isolation and NMR Scaling Factors for the Structure Determination of Lobatolide H, a Flexible Sesquiterpene from *Neurolaena lobata*. *Int. J. Mol. Sci.* 24 (6), 1-19, 2023. EISSN: 1422-0067.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24065841>
IF: 5.6 (2022)
2. Király, S. B., Tóth, L., **Kovács, T.**, Bényei, A., Lisztes, E., Tóth, I. B., Bíró, T., Kiss-Szikszai, A., Kövér, K. E., Mándi, A., Kurtán, T.: Multifaceted Domino Knoevenagel-Cyclization Reactions; Four Movements for 2H-Chromenes and Chromans. *Adv. Synth. Catal.* 365, 1-20, 2023. ISSN: 1615-4150.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.202300083>
IF: 5.4 (2022)

További közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (6)

3. Kopatz, V., Wen, K., **Kovács, T.**, Keimowitz, A. S., Pichler, V., Widder, J., Vethaak, A. D., Hollóczki, O., Kenner, L.: Micro- and Nanoplastics Breach the Blood-Brain Barrier (BBB): Biomolecular Corona's Role Revealed. *Nanomaterials.* 13 (8), 1-10, 2023. EISSN: 2079-4991.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nano13081404>
IF: 5.3 (2022)
4. Alekszi-Kaszás, A., Käfer, B. K., Varga, T. R., Bényei, A., **Kovács, T.**, Mándi, A., Kurtán, T., Simon, A., Nemes, P.: Regio- and Stereoselective Synthesis of Benzoquinolizidines. *ChemistrySelect.* 7 (9), 1-6, 2022. ISSN: 2365-6549.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/slct.202104286>
IF: 2.1





5. Szabó, Z., Paczal, A., **Kovács, T.**, Mándi, A., Kotschy, A., Kurtán, T.: Synthesis and Vibrational Circular Dichroism Analysis of N-Heterocyclic Carbene Precursors Containing Remote Chirality Centers.
Int. J. Mol. Sci. 23 (7), 1-12, 2022. ISSN: 1661-6596.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23073471>
IF: 5.6
6. Tao, L., Ji, S. s., Vargáné Szalóki, D., **Kovács, T.**, Mándi, A., Antus, S., Ding, X., Kurtán, T., Zhang, H. Y.: An optically active isochroman-2H-chromene conjugate potently suppresses neuronal oxidative injuries associated with the PI3K/Akt and MAPK signaling pathways.
Acta Pharmacol. Sin. 42 (1), 36-44, 2021. ISSN: 1671-4083.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41401-020-0391-9>
IF: 7.169
7. Vasas, A., Lajter, I., Kúsz, N., Király, S. B., **Kovács, T.**, Kurtán, T., Bózsity, N., Nagy, N., Schelz, Z., Zupkó, I., Krupitza, G., Frisch, R., Mándi, A., Hohmann, J.: 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. 13 (12), 1-25, 2021. EISSN: 1999-4923.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13122088>
IF: 6.525
8. Tóth, L., Mándi, A., Váradi, D., **Kovács, T.**, Szabados, A., Kiss-Szikszai, A., Gong, Q., Zhang, H. Y., Mátyus, P., Antus, S., Kurtán, T.: HPLC-ECD and TDDFT-ECD study of hexahydropyrrolo[1,2-a]quinoline derivatives.
Chirality. 30 (7), 866-874, 2018. ISSN: 0899-0042.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/chir.22969>
IF: 1.927

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 39,621

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
11

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

Debrecen, 2024.01.08.



A Ph.D. értekezés anyagához kapcsolódó előadások, poszterek

- [53] A. Mándi, , T. Kovács, A. Rimóczi, R. A. Barta, T. Kurtán: TDDFT-EDC and DFT-NMR Methods of the Relative and Absolut Configuration of Natural Prudoct, **2023**, Hiroshima, Japán. (P)
- [52] A. Mándi, T. Kovács, A. Rimóczi, R. A. Barta, T. Kurtán: Application of TDDFT-ECD and DFT-NMR methods to elucidate the relative and absolute configuration of natural products, **2023**, Róma, Olaszország. (P)
- [51] A. Mándi, A. Rimóczi, T. Kovács, A. Borbás, T. Kurtán: Szintetikus és természetes származékok sztereokémiai vizsgálata, HPC User Forum 2022, **2022**, Budapest, Magyarország. (E)
- [50] A. Mándi, T. Kovács, S. B. Király, Z. Szabó, A. Paczal, A. Kotschy, T. Kurtán: Szintetikus és természetes heterociklusok DFT-VCD vizsgálata oldatban és szilárd fázisban, Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2022**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [49] A. Mándi, T. Kovács, S. B. Király S. B., T. Kurtán: Izolált természetes származékok sztereokémiai vizsgálata *in silico* kiroptikai és NMR módszerekkel, Vegyészkonferencia 2022, **2022**, Eger, Magyarország. (E)
- [48] A. Mándi, T. Kovács, S. B. Király, T. Kurtán: Természetes és szintetikus származékok sztereokémiai vizsgálata kiroptikai és NMR módszerekkel, Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés, **2022**, Balatonszemes, Magyarország. (E)
- [47] S. B. Király, A. Mándi, T. Kovács, M. Kajtár, T. Kurtán, Multi-step domino reactions for the preparation of antiproliferative O,N-heterocycles, The 3rd Annual Conference of the Pan-Balkan Alliance of Natural Products and Drug Discovery Associations (PANDA), **2021**, Online. (E)
- [46] T. Kovács: Synthesis and stereochemical analysis of isochroman-2H-chromene conjugates with neuroprotective activities; Neurotech 3MT Competition's pre-selection event, **2021**, On-line. (P)
- [45] S. B. Király, M. Kajtár, A. Mándi, T. Kovács, T. Kurtán: Domino gyűrűzárási reakciók új alapvázat képviselő kondenzált heterociklusok előállítására, Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '21, **2021**, Herceghalom. (E)
- [44] T. Kovács, A. Mándi, T. Kurtán: Hibrid izokromán-2H-kromén származékok VCD és

- ECD vizsgálata; MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2021**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [43] A. Mándi, T. Kovács, A. Rimóczi, S. B. Király, T. Kurtán: Természetes és szintetikus heterociklusok TDDFT-ECD, OR és DFT-NMR vizsgálata; MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2021**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [42] A. Mándi, T. Kovács, A. Rimóczi, S. B. Király, T. Kurtán: Természetes és szintetikus származékok relatív és abszolút konfigurációjának meghatározása kiroptikai és NMR számításokkal, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2020**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [41] T. Kovács, S. B. Király, T. Kurtán, A. Mándi: Szintetikus heterociklusok *in silico* kiroptikai vizsgálata, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2020**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [40] T. Kovács, S. Király, A. Kiss-Szikszai, S. Antus, T. Kurtán, A. Mándi: Szintetikus és természetes heterociklusok VCD, NMR és ECD vizsgálata, MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés, **2019**, Balatonszemes, Magyarország. (E)
- [39] S. B. Király, T. Kovács, A. Mándi, S. Antus, T. Kurtán: Domino Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók 2H-kromén és dihidrokinolin származékokon, MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés, **2019**, Balatonszemes, Magyarország. (E)
- [38] A. Mándi, T. Kovács, S. Király, G. Schaff, A. Rimóczi, S. Antus, T. Kurtán: Természetes származékok relatív és abszolút konfigurációjának meghatározása TDDFT-ECD, sTDA-ECD és DFT-NMR módszerek segítségével, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2019**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [37] T. Kovács, S. Király, A. Kiss-Szikszai, A. Vasas, J. Hohmann, S. Antus, T. Kurtán, A. Mándi: Szintetikus és természetes heterociklusok VCD, NMR és ECD vizsgálata, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2019**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [36] S. Király, T. Kovács, A. Mándi, S. Antus, T. Kurtán: Domino Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók 2H-kromén és dihidrokinolin származékokon, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2019**, Mátrafüred, Magyarország. (E)

Egyéb előadások, poszterek

- [35] T. Kovács, S. Király, L. Tóth, Á. Szappanos, S. Antus, T. Kurtán, A. Mándi: DFT számítások sztereokémia és sztereoselektivitás meghatározására, XXIV. Nemzetközi Vegyészkonferencia, **2018**, Szovátafürdő, Románia. (L)
- [34] S. Király, M. Kajtár, T. Kovács, A. Mándi, S. Antus, T. Kurtán: Domino gyűrűzárási reakciók *O,N*-heterociklusok előállítására, XXIV. Nemzetközi Vegyészkonferencia, **2018**, Szovátafürdő, Románia. (E)
- [33] S. Király, L. Tóth, T. Kovács, M. Kajtár, D. Szalóki, A. Mándi, S. Antus, T. Kurtán, Stereoselective cascade reactions of *2H*-chromenes and related analogues, 22nd International Conference on Organic Synthesis, **2018**, Florence, Olaszország. (P)
- [32] S. B. Király, M. Kajtár, T. Kovács, A. Mándi, S. Antus, T. Kurtán: Domino cyclization reactions for the preparation of *O,N*-heterocycles, 22nd International Conference on Organic Synthesis, **2018**, Florence, Olaszország. (P)
- [31] S. Király, T. Kovács, M. Kajtár, A. Mándi, S. Antus, T. Kurtán: Cyclization reactions of *2H*-chromene analogues, XXVIII European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, **2018**, Lecce, Olaszország. (E)
- [30] S. Király, S. Antus, T. Kovács, A. Mándi, T. Kurtán: Királis *O,N*-heterociklusok előállítása sztereoselektív domino gyűrűzárási reakciókkal, MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés, **2018**, Balatonszemes, Magyarország. (E)
- [29] A. Mándi, T. Kovács, A. Rimóczi, G. Schaff, S. Király, S. Antus, T. Kurtán: Természetes vegyületek relatív és abszolút konfigurációjának meghatározására kiroptikai módszerek kombinált alkalmazásával, MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés, **2018**, Balatonszemes, Magyarország. (E)
- [28] S. Király, S. Antus, T. Kovács, A. Mándi, T. Kurtán: *O,N*-heterociklusok előállítása domino reakciókkal, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2018**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [27] T. Kovács, S. Király, L. Tóth, Á. Szappanos, S. Antus, T. Kurtán, A. Mándi: Szintetikus heterociklusok abszolút és relatív konfigurációjának meghatározása kvantumkémiai számításokkal, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2018**, Mátrafüred, Magyarország. (E)

- [26] A. Mándi, T. Kovács, Király Sándor, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Kiroptikai módszerek kombinált alkalmazása természetes származékok relatív és abszolút konfigurációjának meghatározására, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2018**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [25] S. Király, M. Kajtár, T. Kovács, A. Mándi, S. Antu, T. Kurtán: Domino Knoevenagel reakciók kondenzált O,N - heterociklusok előállítására, Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium, **2017**, Szeged, Magyarország (E)
- [24] T. Kurtán, S. Király, T. Kovács., M. Kajtár, A. Mándi., S. Antus: (2*H*)-kromén származékok sztereoszelektív gyűrűzárási reakciói, Vegyészkonferencia 2017, **2017**, Hajdúszoboszló, Magyarország. (E)
- [23] A. Mándi, T. Kovács, S. Antus, T. Kurtán: Stereochemistry of natural products by calculation of their chiroptical parameters, 16th International Conference on Chiroptical Spectroscopy, **2017**, Rennes, Franciaország. (E)
- [22] S. Király, T. Kovács, A. Mándi, M. Kajtár, S. Antus, T. Kurtán: Domino gyűrűzárási reakciók O,N-heterociklusok előállítására., MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés, **2017**, Balatonszemes, Magyarország. (E)
- [21] T. Kovács, I. Komáromi, Á. Szappanos, S. Antus, T. Kurtán, A. Mándi: Heterociklusok kiroptikai és aktiválási paramétereinek DFT számítása, MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés, **2017**, Balatonszemes, Magyarország. (E)
- [20] A. Mándi, A. Rimóczi, T. Kovács, I. Komáromi, S. Antus, T. Kurtán: Természetes és szintetikus heterociklusok NMR és kiroptikai adatainak DFT számítása, MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés, **2017**, Balatonszemes, Magyarország. (E)
- [19] A.Mándi, A. Rimóczi, T. Kovács, S. Antus, T. Kurtán: Természetes heterociklusok sztereokémiai vizsgálata, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2017**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [18] T. Kovács, Á. Szappanos, S. Király, S. Antu, T. Kurtá, A. Mánd: Szintetikus heterociklusok kvantumkémi vizsgálatai, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2017**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [17] S. Király, T. Kovács, A. Mándi, M. Kajtár, S. Antus, T. Kurtán: Kondenzált O,N-heterociklusok előállítása domino reakcióval, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2017**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [16] T. Kurtán, S. Király, L. Tóth, T. Kovács, M. Kajtár, D. Szalóki, A. Mándi, S. Antus:

- Stereoselective transformations of (2*H*)-chromene derivatives, 27th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, **2016**, Amszterdam, Hollandia. (E)
- [15] A. Mándi, T. Kovács, S. Antus, T. Kurtán Természetes eredetű heterociklusok sztereokémiájának vizsgálata kiroptikai módszerekkel, MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése, **2016**, Balatonszemes, Magyarország. (E)
- [14] S. Király, M. Kajtár, A. Mándi, T. Kovács, S. Antus, T. Kurtán: 3-Formyl-2*H*-kromén származékok átalakításai, MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése, **2016**, Balatonszemes, Magyarország. (E)
- [13] A. Mándi, T. Kovács, S. Antus, T. Kurtán Természetes eredetű heterociklusok sztereokémiájának vizsgálata kiroptikai módszerekkel, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2016**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [12] D. Szalóki, A. Mándi, T. Kovács, L. Tóth, S. Antus, T. Kurtán: Optikailag aktív izokromán származékok előállítása és sztereokémiai vizsgálata, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2016**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [11] L. Tóth, B. Buglyó, T. Kovács, A. Mándi, T. Kurtán, S. Antus: Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reakció sztereoszelektivitásának vizsgálata, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2016**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [10] S. Király, M. Kajtár, A. Mándi, T. Kovács, S. Antus, T. Kurtán: 3-Formyl-2*H*-kromén származékok átalakításai, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2016**, Mátrafüred, Magyarország. (E)
- [9] L. Tóth, T. Kovács, A. Mándi, P. Mátyus, T. Kurtán, S. Antus: Knoevenagel-[1,5]-hidridvándorlás és Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reakciók vizsgálata, MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése, **2015**, Balatonszemes, Magyarország. (E)
- [8] T. Kovács, S. Antus, T. Kurtán, A. Mándi: Flexibilis molekulák konformációs analízise és TDDFT-ECD vizsgálata kvantumkémiai módszerekkel, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2015**, Balatonalmádi, Magyarország. (E)
- [7] L. Tóth, T. Kovács, A. Mándi, T. Kurtán, S. Antus: 2-Aril-2*H*-kromén származékok Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reakciói optikailag aktív O,N-heterociklusok előállítására, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2015**, Balatonalmádi, Magyarország. (E)
- [6] T. Kovács: Flexibilis molekulák konformációs analízise és TDDFT-ECD vizsgálata kvantumkémiai módszerekkel, XXXII. Országos Tudományos Diákköri Konferencia,

- Kémiai és vegyipari szekció, **2015**, Veszprém, Magyarország. (E)
- [5] T. Kovács: Flexibilis molekulák konformációs analízise és TDDFT-ECD vizsgálata kvantumkémiai módszerekkel, Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológiai Kar 2014. évi Őszi Tudományos Diákköri Konferencia, **2014**, Debrecen, Magyarország. (E)
- [4] A. Mándi, T. Kovács, P. Proksch, C. Zhang, D. Li, S. Antus, T. Kurtán: Axial chirality of biaryl natural products, 28th International Symposium on the Chemistry of Natural Products, **2014**, Shanghai, Kína. (P)
- [3] A. Mándi, T. Kovács, Y. W. Guo, B. G. Wang, D. Li, S. Antus, T. Kurtán: Stereochemical studies of natural products by TDDFT ECD approach, 26th International Symposium on Chiral Discrimination, **2014**, Prága, Cseh Köztársaság. (P)
- [2] A. Mándi, T. Kovács, S. Antus, T. Kurtán: Természetes és szintetikus heterociklusok sztereokémiai vizsgálata TDDFT-ECD számításokkal, MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés, **2014**, Balatonszemes, Magyarország. (E)
- [1] T. Kovács, D. Váradi, Gy. Hoffka, R. Kertiné Ferenczi, L. Tóth, S. Antus, T. Kurtán, A. Mándi: Szintetikus heterociklusos származékok konformációs és TDDFT-ECD vizsgálata, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, **2014**, Balatonalmádi, Magyarország. (E)