



## **Nitrogéntartalmú glikomimetikumok szintézise**

*Doktori (PhD) értekezés tézisei*

***Kovács László Zsolt***

Témavezető: Dr. Györgydeák Zoltán

## **Synthesis of *N*-containing glycomimetics**

*Ph.D. Theses*

***László Zsolt Kovács***

Supervisor: Dr. Zoltán Györgydeák

Debreceni Egyetem, Természettudományi Kar

Debrecen, 2004.

## 1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

Az utóbbi évtizedekben jelentősen bővült a szénhidrátok biológiai szerepéről kialakult felfogás. A korábban felismert és széleskörűen tanulmányozott vázanyag, illetve (tartalék)tápanyag funkcionálisan túlmenően megállapították, hogy a szénhidrát-származékok: oligoszacharidok és konjugátumaik (glikolipidek és glikoproteinek) a főszereplői olyan, az élő sejtek felületén lejátszódó normális és patológias folyamatoknak, mint pl. a sejtadhézió, a sejtosztódás kontaktgátlása, vírusok, baktériumok, hormonok, toxinok megkötődése a sejteken, az immunválasz kialakulása, az ivarsejtek egymásra találása, stb. E jelenségekben - melyek szénhidrát-szénhidrát, illetve szénhidrát-fehérje kölcsönhatáson alapulnak - a szénhidrátok a felismeréshez szükséges információk hordozói, melyek változatosságát és specificitását regio- és sztereokémiai szempontból is eltérő kapcsolódási lehetőségeik biztosítják. Az említett jelenségek minél alaposabb megismeréséhez a kulcsfontosságú szénhidrátok molekuláris biológiai szerepének vizsgálata vihet közelebb. Ezért az adott vegyület-típusok, illetve lényegi alkotóelemeik kémiai szintézise, valamint az ezekkel szerkezetükben és/vagy hatásukban analóg vegyületek (mimetikumok) előállításának és szerkezet-hatás összefüggések feltárása elengedhetetlen.

Az élő szervezet sejtjeinek energiaszükségletét a glükóz fedezi, melynek metabolizmusa két fő irányt jelent: az egyik a glükoneogenezis, illetve a glükóz lebontása, a másik a glikogén metabolizmusa. Ezeket a folyamatokat enzimek és hormonok egymással is bonyolult rendszere szabályozza, amelyek együttesen biztosítják az egészséges szervezet normális vércukorszintjét. Ha ezek az enzimek, illetve hormonok nem termelődnek megfelelő mennyiségben, illetve működésük elégtelen, akkor a vércukorszint megváltozik, általában kórosan megemelkedik, ezáltal cukorbetegség alakul ki.

A betegség kiváltó okait, kialakulásának biológiai, biokémiai hátterét nem ismerjük. Mivel minden tünete és szövődménye a kórosan magas, illetve változó vércukorszintre vezethető vissza, a kezelés a normálist megközelítő, állandó vércukorszint biztosítását jelenti. A kezelés jelenleg csak tüneti szinten lehetséges változó sikerrel.

A vércukorszint szabályozása a glükózmetabolizmus enzimeinek befolyásolásával érhető el. A vércukorszintet főként a glikogénmetabolizmus határozza meg, melynek egyik legfontosabb enzime a glikogénlebontást végző glikogén foszforiláz. Ha ezeknek az enzimeknek a működését képesek vagyunk szelektív gátlószerekkel hatásosan módosítani, esetleg kiiktatni, akkor gyógyászati célok elérésére nyílik lehetőség.

A glükopiranozilidén-spiro-(tio)hidantoinok a ma ismert legjobb glikogén foszforiláz enzim inhibitorok közé tartoznak. Munkánk egyik célja a glükopiranozilidén-spiro-(tio)hidantoinok képződési reakció-mechanizmusának tanulmányozása volt.

Munkánk másik célja olyan nitrogéntartalmú glikomimetikumok (glikozil-amidok) szintézise volt, amelyek potenciális glikogén foszforiláz enzim inhibitorok, illetve ezek előállítására alkalmas intermedierek (glikozil-iminek, -karbodiimidek, -ciánamidok) lehetnek.

## 2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

Szintetikus munkánk során a modern preparatív szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit egyaránt alkalmaztuk. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyrétegekromatográfiát, míg a reakcióelegyek tisztítására oszlop-kromatográfiát alkalmaztunk. Az előállított vegyületek jellemzésére, azonosítására és szerkezetük igazolására a klasszikus analitikai eljárások (elemanalízis, olvadáspont és fajlagos forgatóképesség meghatározása) mellett a modern IR,  $^1\text{H}$ -  $^{13}\text{C}$ - és  $^{15}\text{N}$ -NMR spektroszkópiai módszereket alkalmaztunk.

## 3. Az értekezés új tudományos eredményei

### 3.1. A glükopiranozilidén-spiro-(tio)hidantoinok kialakulásának vizsgálata

A **35-38**\* 2-bróm-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsavamidok (továbbiakban 1-bróm-amidok) gyűrűzárási reakciói cianát- és tiocianáttal sajátos sztereoselektivitást mutattak: cianáttal főtermékként a **39-42** retenciós hidantoinok, míg tiocianáttal kizárólag a **46-49** inverziós tiohidantoinok keletkeztek. Melléktermékként minden esetben a megfelelő **50-53** ald-2-ulopiranozonsavamidokat (továbbiakban 1-hidroxi-amidok) izolálták.

A reakciómechanizmus felderítése céljából az alábbi kísérleteket végeztük el:

1. A **35** 1-bróm-amid kálium-cianáttal és szilárd hordozóra felvitt ezüstsókatalizátorokkal (ezek blokkolják az anomer szénatom axiális oldalát, így lehetőség van a cianáttal ekvatoriális oldalú támadására) való reakcióiban nem sikerült megnövelni az inverziós hidantoin mennyiségét.

---

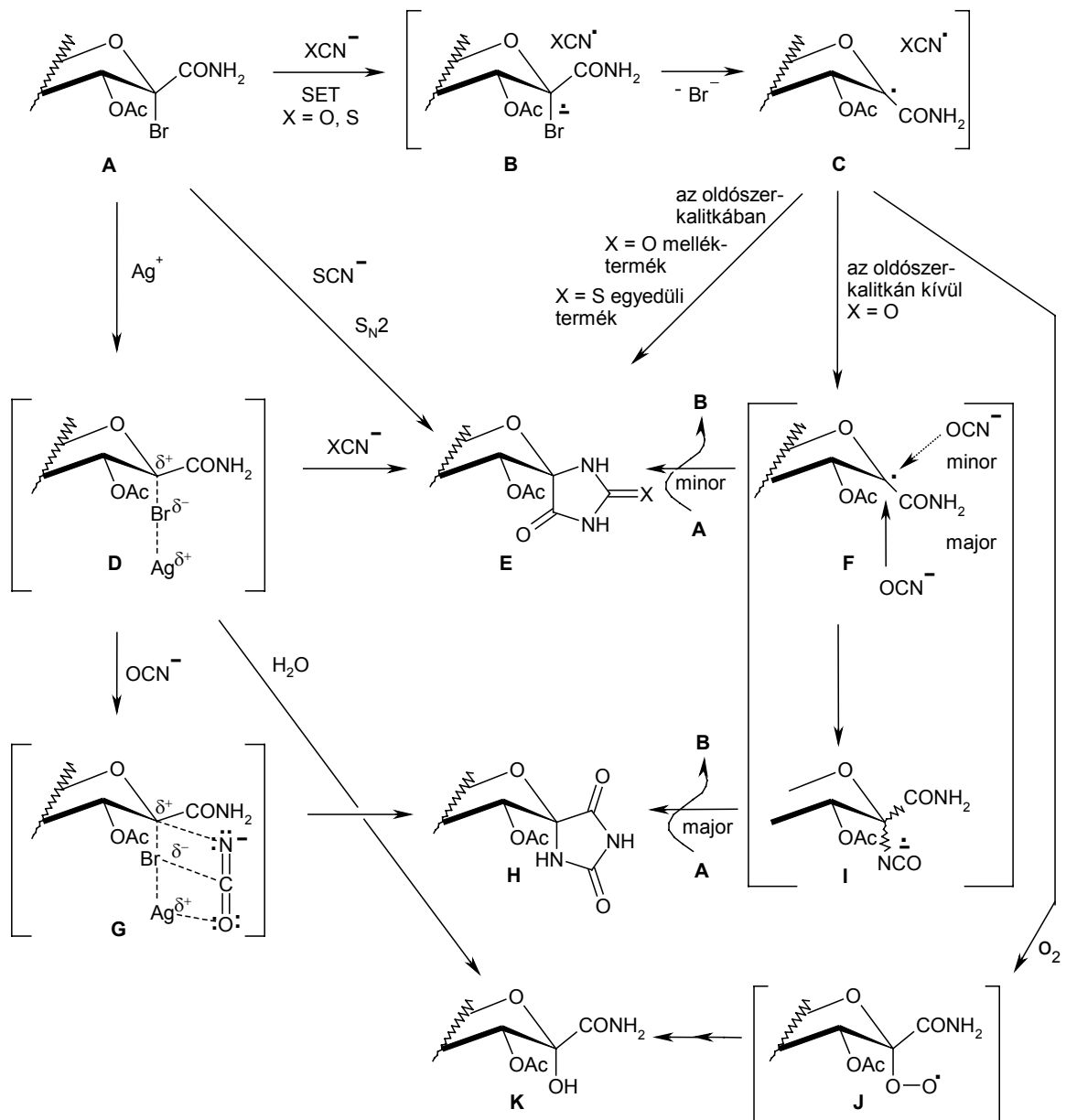
\* A tézisekben a vegyületek számozása megegyezik a disszertációban használttal.

2. A (tio)cianátion nukleofilicitásának növelésével a reakció  $S_N2$  jellegűvé tételét szeretttük volna elérni, ezért tetrabutilammóniumsókat és az anionokat kevésbé solvatáló és jól vízmentesíthető oldószereket (benzol, acetone, acetonitril) alkalmaztunk. Ilyen körülmények között sem sikerült befolyásolni a reakció sztereokémiai lefutását.
3. A lehetséges gyökös köztitermékek kialakulását úgy követtük, hogy vizsgáltuk a gyök-, illetve gyökanion csapdák, továbbá az inert atmoszféra hatását a reakció lejátszódására. Azt tapasztaltuk, hogy a retenciós hidantoinok, illetve az 1-hidroxi-amidok főként gyökös intermediereken keresztül alakulnak ki. A tiohidantoinok képződésére nem voltak hatással a gyökfogók, illetve az inert atmoszféra.

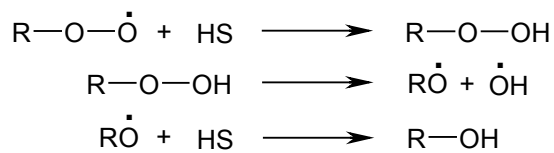
A tapasztalatokat felhasználva az alábbi mechanizmust javasoltuk (1. ábra). A reakció kezdő lépése egy egyelektron-transzfer (SET) a (tio)cianátionról az **A** 1-bróm-amidra, amelyet megkönnyít az alacsony energiaszintű LUMO-val rendelkező karboxamido-csoport jelenléte. A keletkező **B** gyökanionból bromidion vesztéssel **C** kaptodatív glikozilgyök alakul ki, amely rekombinálódik a tiocianátgyökkel az oldószerkalitkában, majd az ezt követő gyűrűzárással kialakul az **E** ( $X=S$ ) inverziós tiohidantoin. Ez a reakcióút megkülönböztethetetlen a klasszikus bimolekulás szubsztitúciótól, azaz **E** kialakulhat  $S_N2$  reakcióban (**A**→**E**) is, amely teljes inverzióval jár. Amennyiben a **C** gyök kilép az oldószerkalitkából, reagálhat a cianátionnal az **I** gyökaniont eredményezve. A jól ismert sztereoelektronikus okok miatt a cianátion axiális helyzetű támadása a valószínűbb, és a gyűrűzáródás után kialakul főtermékként a **H** retenciós hidantoin, melléktermékként pedig izomerje **E** ( $X=O$ ) keletkezhet. Az **I** gyökaniont a kiindulási 1-bróm-amid redukálhatja, ezáltal láncreakció indulhat el. Erre utal az is, hogy az ekvivalensnél jóval kisebb mennyiségű gyök-, illetve gyökanionfogók teljes mértékben megállíthatják a reakciót.

Az oldószerkalitkán kívül a **C** reagálhat a triplett oxigénnel **J** hidroperoxilgyököt eredményezve, amelyből az oldószertől vagy az amidcsoporttól való hidrogénabsztrakció után a megfelelő hidroperoxid alakul ki. Ebből a származékból az ismert termikus bomlás (2. ábra) következtében keletkezik a **K** 1-hidroxi-amid.

A reakciómechanizmus feltárásának eredményeképpen sikerült a **47** acetilezett glükopiranozilidén-spiro-tiohidantoint a **36** 1-bróm-amidból 79%-os hozammal előállítani, míg az **51** 1-hidroxi-amid mennyiségét 4%-ra leszorítani. (Az eredeti szintézisben a **47** tiohidantoint 57%-os, míg az **51** 1-hidroxi-amidot 19%-os hozammal izolálták).



1. ábra



HS = oldószer, esetleg amidcsoport

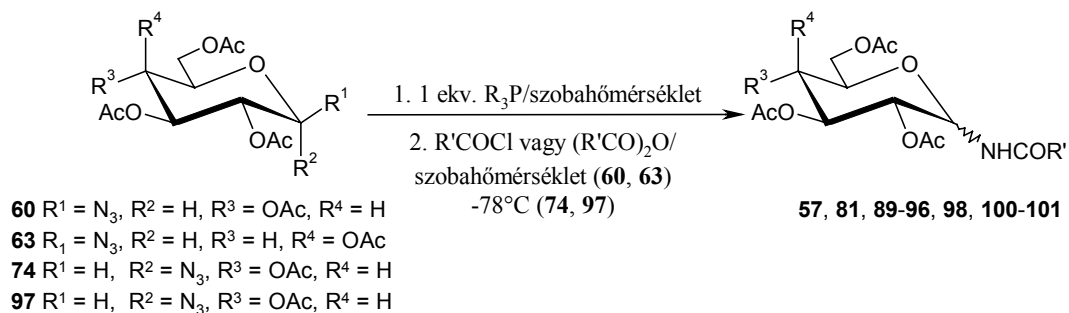
2. ábra

### 3.2. Glikopiranozil-amidok szintézise glikopiranozil-azidokból kiindulva módosított Staudinger reakcióval

Peracetylizett D-glüko- és D-galaktopiranozil-azidokból (**60**, **63**, **74**, **97**) különböző trialkil-, illetve triarilfoszfinokkal (Ph, nBu, Me, Et, NMe<sub>2</sub>) a megfelelő glikozil-iminofoszforánokat állítottuk elő. Ezeket a származékokat *in situ* reagáltattuk aktivált karbonsavszármazékokkal (savklorid, savanhidrid). A kapott reakcióelegyet szárazra pároltuk, majd oszlopkromatográfiás tisztítással vagy kristályosítással izoláltuk fehér, kristályos anyagként a megfelelő glikopiranozil-amidokat (**57**, **81**, **89-96**, **98**, **100-101**) 60-85%-os hozammal (1. táblázat).

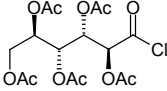
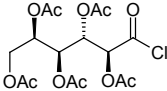
Az esetek többségében a kiindulási azid anomer konfigurációjától függetlenül 1,2-*transz* amidok keletkeztek. 1,2-*Cisz* amidokat (**93**, **94**, **100**, **101**) csak erősen elektronszívó csoportot tartalmazó acilezőszerekkel tudtunk előállítani.

1. táblázat 1-*N*-Acil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glikopiranozil)-aminok előállítása 1.



Sor	Kiind. azid	R	Oldószer	Acilezőszer (R'COCl vagy (R'CO) <sub>2</sub> O)	Reakcióidő (perc)	Termékek (izolált hozam, %)	
						α-amid	β-amid
1.	<b>60</b>	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	PhCOCl	120	-	<b>81</b> (82)
2.	<b>74</b>	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(PhCO) <sub>2</sub> O	180	-	<b>81</b> (74)
3.	<b>74</b>	Me	1,4-dioxán	(PhCO) <sub>2</sub> O	600	-	<b>81</b> (87)
4.	<b>74</b>	Me <sub>2</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(PhCO) <sub>2</sub> O	20 óra	-	<b>81</b> (40)
5.	<b>60</b>	nBu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	15	-	<b>89</b> (72)
6.	<b>74</b>	nBu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	360	-	<b>89</b> (72)
7.	<b>60</b>	nBu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(tBuCO) <sub>2</sub> O	7 nap	-	<b>90</b> (15)
8.	<b>74</b>	nBu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(tBuCO) <sub>2</sub> O	3 nap	<b>91</b> (5)	<b>90</b> (21)
9.	<b>74</b>	Et	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(tBuCO) <sub>2</sub> O	3 nap	-	<b>90</b> (15)

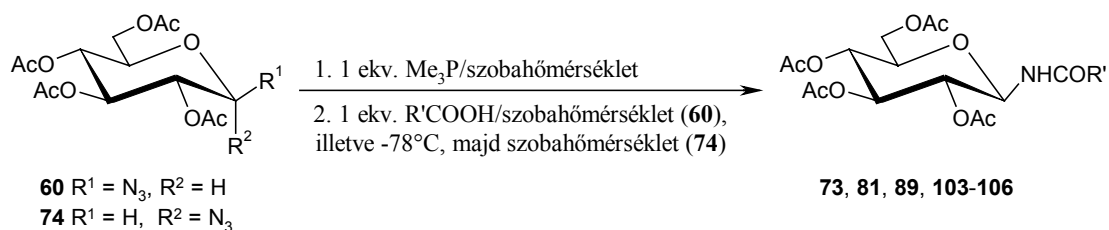
1. táblázat *1-N-Acil-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glikopiranozil)-aminok előállítása 1. (folytatás)*

Sor	Kiind. azid	R	Oldószer	Acilezőszer (R'COCl vagy (R'CO) <sub>2</sub> O)	Reakcióidő (perc)	Termékek (izolált hozam, %)	
						α-amid	β-amid
10.	60	nBu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	15	-	92 (76)
11.	74	nBu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	30	93 (52)	92 (9)
12.	74	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	60	93 (68)	92 (19)
13.	74	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(CCl <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	10	94 (69)	-
14.	60	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		15	-	95 (84)
15.	60	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		15	-	96 (55)
16.	63	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(PhCO) <sub>2</sub> O	40	-	97 (57)
17.	97	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(PhCO) <sub>2</sub> O	40	-	97 (57)
18.	63	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	40	-	57 (80)
19.	97	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	60	-	57 (59)
20.	97	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	30	100 (60)	-
21.	97	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(CCl <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	40	101 (66)	-

Kihasználtuk a D-glükopiranozil-trimetil-foszfinimidek reaktivitását, és egyszerű *karbonsavakkal* végzett acilezési reakcióikban *enyhe körülmények között* sikerült számos glükopiranozil-amidot (**73**, **81**, **89**, **103-106**) 50-90%-os hozammal előállítani (2. táblázat). A reakcióelegyeket szárazra pároltuk, majd a nyerstermékeket kristályosítással tisztítottuk. A kiindulási azid anomer konfigurációjától függetlenül 1,2-*transz* amidok keletkeztek.

Az ilyen típusú reakciókban nem szükséges aktivált karbonsav, aminosav, illetve komplikált és költséges kapcsoló ágens alkalmazása, és nem kell számolnunk melléktermékek képződésével sem, amelyek megnehezítik a főtermék izolálását.

2. táblázat 1-N-Acyl-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glikopiranozil)-aminok előállítása 2.



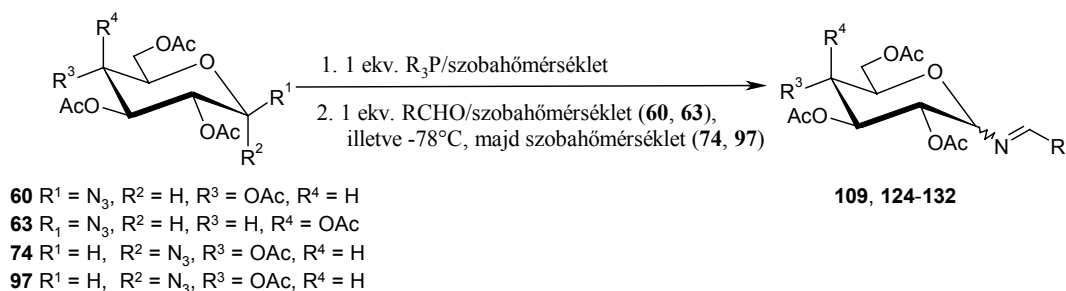
Sor	Kiind. azid	R'	Reakcióidő (óra)	Termékek (izolált hozam, %)
1.	<b>60</b>		16	<b>73</b> (83)
2.	<b>74</b>		18	<b>73</b> (70)
3.	<b>60</b>	Ph	15	<b>81</b> (82)
4.	<b>74</b>	Ph	48	<b>81</b> (91)
5.	<b>60</b>	Me	3	<b>89</b> (58)
6.	<b>60</b>	pMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	24	<b>103</b> (85)
7.	<b>74</b>	pMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	<b>103</b> (41)
8.	<b>60</b>	pNO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	16	<b>104</b> (57)
9.	<b>74</b>	pNO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	<b>104</b> (23)
10.	<b>60</b>	pCl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	16	<b>105</b> (83)
11.	<b>74</b>	pCl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19	<b>105</b> (47)
12.	<b>60</b>	Et	3	<b>106</b> (52)

### 3.3. Glikopiranozil-iminek (Schiff bázisok) előállítása

Peracetilezett glikopiranozil-azidok (**60**, **63**, **74**, **97**) és trimetilfoszin reakciójával nyert D-glikopiranozil-trimetil-foszfinimideket *in situ* reagáltattuk 1 ekvivalens aromás, illetve alifás aldehidekkel, melyek során a kívánt iminek (Schiff-bázisok) igen jó hozammal (69-97%) keletkeztek *enyhe körülmények* között (3. táblázat). A termékeket kristályosítással, illetve oszlopkromatográfias tisztítással nyertük ki fehér, kristályos anyagként.

Az esetek többségében a kiindulási azid anomer konfigurációjától függetlenül 1,2-*transz* iminek (**109**, **124**, **125**, **127-131**) keletkeztek. 1,2-*Cisz* imineket (**126**, **132**) csak erősen elektronszívó csoportot tartalmazó tribrom-acetaldehiddel tudtunk előállítani.

3. táblázat 1-N-Arilidén(alkilidén)-[2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-gliko(galakto)-piranozil]-iminek előállítása



Sor	Kiindulási anyag	R	Reakcióidő (perc)	Termékek (izolált hozam, %)
1.	60	Ph	10	<b>109</b> (81), <i>transz</i>
2.	74	Ph	180	<b>109</b> (87), <i>transz</i>
3.	60	pCl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	<b>124</b> (73), <i>transz</i>
4.	74	pCl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	<b>124</b> (75), <i>transz</i>
5.	60	CBr <sub>3</sub>	10	<b>125</b> (95), <i>transz</i>
6.	74	CBr <sub>3</sub>	60	<b>126</b> (53), <i>cisz</i>
7.	63	Ph	10	<b>127</b> (97), <i>transz</i>
8.	97	Ph	10	<b>127</b> (96), <i>transz</i>
9.	63	pCl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	<b>128</b> (90), <i>transz</i>
10.	63	1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	10	<b>129</b> (87), <i>transz</i>
11.	63	pCN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	<b>130</b> (90), <i>transz</i>
12.	63	CBr <sub>3</sub>	5	<b>131</b> (69), <i>transz</i>
13.	97	CBr <sub>3</sub>	60	<b>132</b> (80), <i>cisz</i>

**3.3. Glikozil-karbodiimdek előállítása glikopiranozil-azidokból kiindulva módosított Staudinger reakcióval**

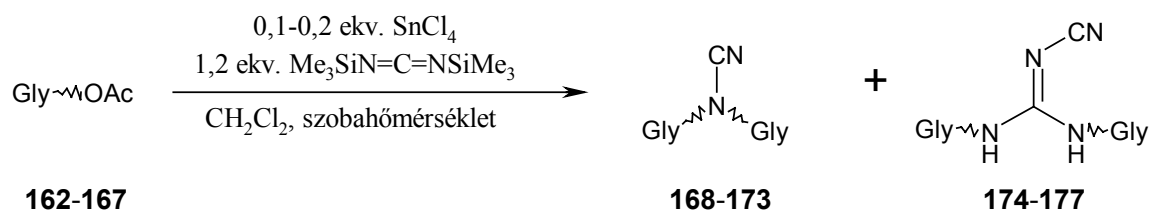
Az 1,2-*transz*-glikopiranozil-azidokból (**60**, **61**, **63**, **158**, **159**) trimetilfoszfinnal *in situ* keletkezett glikopiranozil-foszfimideket sikeresen alkalmaztuk szimmetrikus 1,2-*transz*-karbodiimdek (**134**, **154**, **155**, **157**, **161**) előállítására (4. táblázat). A reakcióelegyet szárazra pároltuk, majd a kapott nyerstermékeket átkristályosítottuk. A végtermékeket fehér,

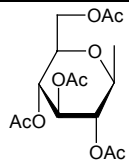
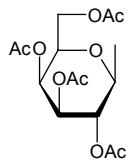
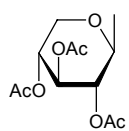
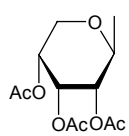
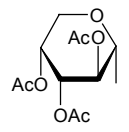
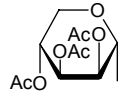


Az elvégzett kísérleteink azt mutatták, hogy a szimmetrikus karbodiimidek az alkalmazott Lewis sav hatására a megfelelő ciánamidokká izomerizálódtak.

A keletkezett glikopiranozil-ciánamidok és -cianoguanidinek a szénhidrátszármazékok egy új, az irodalomban eddig még nem ismert csoportját alkotják.

5. táblázat *N,N*-Bisz glikopiranozil-ciánamidok előállítása



Sor	Kiindulási azid		Reakcióidő	Termékek	
	Szám	Gly		Izolált hozam, (%)	
1.	<b>162</b>		48 óra	<b>168</b> (20) <sup>a</sup>	<b>174</b> (26) <sup>a</sup>
2.	<b>163</b>		48 óra	<b>169</b> (42)	<b>175</b> (20)
3.	<b>164</b>		12 óra	<b>170</b> (43)	<b>176</b> (29)
4.	<b>165</b>		12 óra	<b>171</b> (51)	<b>177</b> (11)
5.	<b>166</b>		12 óra	<b>172</b> (53)	<b>178</b> (18) <sup>b</sup>
6.	<b>167</b>		12 óra	<b>173</b> (58)	-

a: 90%-os konverzió

b: melléktermékként a *N*-(2,3,4-tri-O-acetil-α-D-arabinopiranozil)-ciánamidot izoláltuk

## 4. Az eredmények alkalmazási lehetőségei

A bemutatott munka elsősorban szénhidrátkémiai alaputatás, melynek során metodikai fejlesztést végeztünk.

A glikopiranozilidén-spiro-(tio)hidantoinok keletkezési mechanizmusának ismerete lehetővé teszi ezen származékok gazdaságosabb előállítását, akár grammos tételben is.

A glikozil-amidok előállítására kidolgozott módszerrel egy újabb lehetőség nyílt *N*-glikoproteinek szintézisére.

A glikozil-iminek, -karbodiimidek, mint királis segédanyagok, fontos köztitermékei lehetnek biológiailag fontos trehazolin típusú glikozidáz inhibitorok, glükocinnamoil-spermidin antibiotikumok, tetrahidro-piridin,  $\beta$ -laktám, illetve aminosav-analagonok szintézisében.

## 5. Publikációk

### Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. László Somsák; **László Kovács**; Marietta Tóth; Erzsébet Ősz; László Szilágyi; Zoltán Györgydeák; Zoltán Dinya; Tibor Docsa; Béla Tóth; Pál Gergely:  
Synthesis of and a comparative study on the inhibition of muscle and liver glycogen phosphorylases by epimeric pairs of D-gluco- and D-xylopyranosylidene-spiro-(thio)hydantoins and N-(D-gluco-pyranosyl) amides.  
*J. Med. Chem.* **44**, 2843-2848, (2001).
2. **László Kovács**; Erzsébet Ősz; Valéria Domokos; Wolfgang Holzer; Zoltán Györgydeák:  
An easy access to anomeric glycosyl amides and imines (Schiff bases) via transformation of glycopyranosyl trimethylphosphinimides.  
*Tetrahedron* **57**, 4609-4621, (2001).
3. **László Kovács**; Erzsébet Ősz; Zoltán Györgydeák:  
Convenient syntheses of symmetrical and unsymmetrical glycosyl carbodiimides and N,N-bis(glycosyl)cyanamides.  
*Carbohydr. Res.* **337**, 1171-1178, (2002).

## Egyéb közlemények

1. László Somsák; **László Kovács**; Viktor Gyóllai; Erzsébet Ősz:  
Novel glycosylidene-spiro-heterocycles from unprecedented solvent incorporation in Koenigs-Knorr-like reactions of C-(1- bromo-1-deoxy-beta-D-glycopyranosyl)-formamides.  
*Chem. Commun.* 591-592, (1999).
2. Erzsébet Ősz; László Somsák; László Szilágyi; **László Kovács**; Tibor Docsa; Béla Tóth; Pál Gergely:  
Efficient inhibition of muscle and liver glycogen phosphorylases by a new glycopyranosylidene-spiro-thiohydantoin.  
*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **9**, 1385-1390, (1999).
3. E. D. Chrysiná; N. G. Oikonomakos; S. E. Zographos; M. N. Kosmopoulou; N. Bischler; D. D. Leonidas; **László Kovács**; Tibor Docsa; Pál Gergely; László Somsák:  
Crystallographic Studies on  $\alpha$ - and  $\beta$ -D-glucopyranosyl Formamide Analogues, Inhibitors of Glycogen Phosphorylase.  
*Biocatalysis and Biotransformation* **21**, 233-242, (2003).

## Az értekezés témájához kapcsolódó előadások (E) és poszterek (P)

1. **László Kovács**, László Somsák:  
Mechanistic studies on the formation of glycosylidene-spiro-hidantoin  
MTA Kém. Tud. Oszt., Szénhidrátkémiai Munkabizottság előadóülése, Mátrafüred, 1998. május 14-15. (E)
2. Viktor Gyóllai, **László Kovács**, László Somsák:  
Unprecedented solvent participation in Koenigs-Knorr-like reactions  
MTA Kém. Tud. Oszt., Szénhidrátkémiai Munkabizottság előadóülése, Mátrafüred, 1998. május 14-15. (E)
3. Somsák László, Ősz Erzsébet, **Kovács László**, Gyóllai Viktor, Tóth Marietta, Szilágyi László:  
Glikozilidén-spiro-heterociklusok: glikomimetikumok újabb képviselői  
MTA Kém. Tud. Oszt., Heterociklusos Munkabizottság előadóülése, Balatonszemes, 1999. május 27-28. (E)

4. **Kovács László**, Wolfgang Holzer, Györgydeák Zoltán:  
1,2-*cisz*-Glikopiranozil-amidok előállítása  
MKE, Vegyészkonferencia, Eger, 1999. június 22-24. (P)
5. **Kovács László**, Gyóllai Viktor, Somsák László:  
Glikopiranozilidén-spiro-dioxolánok és anomer  $\alpha$ -aminosavszármazékok előállítása C-(1-bróm-1-dezoxi-D-glikopiranozil)-formamidokból oldószerrészvétellel Koenigs-Knorr típusú reakcióiban  
MKE, Vegyészkonferencia, Eger, 1999. június 22-24. (P)
6. **Kovács László**, Tóth Marietta, Ósz Erzsébet, Somsák László, Szilágyi László, Docsa Tibor, Tóth Béla, Gergely Pál:  
Glikopiranozilidén-spiro-(tio)hidantoinok szintézise és glikogén foszforiláz inhibíciós hatásuk vizsgálata  
MKE, Vegyészkonferencia, Eger, 1999. június 22-24. (P)
7. Viktor Gyóllai, **László Kovács** and László Somsák:  
Glycopyranosylidene-spiro-dioxolanes and anomeric  $\alpha$ -amino acid derivatives from solvent incorporation in Koenigs-Knorr-like reactions of C-(1-bromo-1-deoxy-D-glycopyranosyl)formamides  
Eurocarb 10, Galway, Ireland, 1999. július 11-16. (P)
8. Tibor Docsa, Béla Tóth, Pál Gergely, Erzsébet Ósz, **László Kovács**, Marietta Tóth, László Somsák and László Szilágyi:  
Inhibition of muscle and liver glycogen phosphorylases by glycopyranosylidene-spiro-(thio)hydantoins – *in vitro* and *in vivo* studies  
Eurocarb 10, Galway, Ireland, 1999. július 11-16. (P)
9. **Kovács László**, Wolfgang Holzer, Györgydeák Zoltán:  
1,2-*cisz*-Glikopiranozil-amidok előállítása  
XXII: Kémiai Előadói Napok, Szeged, 1999. november 1-3. (E)
10. **Kovács László**, Ósz Erzsébet, Domokos Valéria, Wolfgang Holzer, Györgydeák Zoltán:  
Anomer glikozil-amidok és –imidek előállítása / Simple method for the synthesis of glycosylamides and imides *via* a modified Staudinger reaction  
MTA Kém. Tud. Oszt., Szénhidrátkémiai Munkabizottság előadójelentése, Mátrafüred, 2000. május 31-június 1. (E)

11. **László Kovács**, Erzsébet Ósz, Valéria Domokos, Wolfgang Holzer, Zoltán Györgydeák:  
An easy access to anomeric glycosylamides and imides (Schiff-bases) *via* acylation of trialkylphosphinimides  
Symposium on Biological Chirality, Szeged, 2000. augusztus 27-31. (P)
12. **László Kovács**, Erzsébet Ósz, Valéria Domokos, Wolfgang Holzer, Zoltán Györgydeák:  
An easy access to anomeric glycosylamides and imides (Schiff-bases) *via* acylation of trialkylphosphinimides  
20<sup>th</sup> International Carbohydrate Symposium, Hamburg, 2000. augusztus 27-szeptember 1. (P)
13. **Kovács László**, Györgydeák Zoltán:  
A glikozil-karbodiimidek előállításának lehetőségei  
MKE, Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2001. június 27-29. (P)
14. **László Kovács**, Erzsébet Ósz, Zoltán Györgydeák:  
Convenient synthesis of symmetric and asymmetric glycosylcarbodiimides and *N,N*-bis-glycosylcyanamides  
11<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium, Lisszabon, 2001. szeptember 2-7. (P)
15. **László Kovács**, Erzsébet Ósz, Zoltán Györgydeák:  
Convenient synthesis of symmetric and asymmetric glycosylcarbodiimides and *N,N*-bis-glycosylcyanamides  
Glycostructures in Biological Systems VII, Hamburg, 2001. december 10-11. (P)
16. **László Kovács**, Katalin Czifrák, Marietta Tóth, László Somsák:  
Anomeric  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives as Glycogen Phosphorylase Inhibitors  
1<sup>st</sup> Austrian-Hungarian Carbohydrate Conference, Burg Schlaining, 2003. szeptember 24-26. (P)