

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Potenciálisan véralkadásgátló heparin-analóg  
oligoszacharidok szintézise**

Demeter Fruzsina

Témavezető: Dr. Herczeg Mihály



DEBRECENI EGYETEM

Kémia Tudományok Doktori Iskola

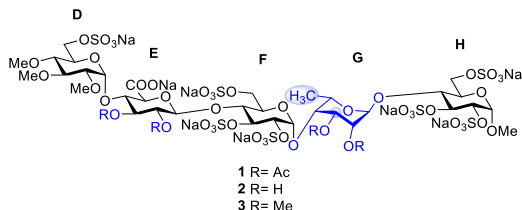
Debrecen, 2021.



## 1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

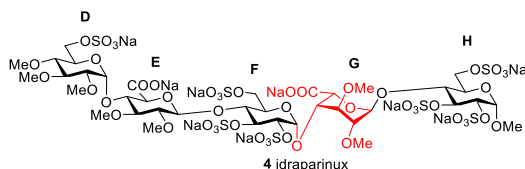
Régóta ismert tény, hogy a heparin-analóg oligoszacharidok L-iduronsav és D-glükuronsav egységeket tartalmaznak, melyekben a biológiailag aktív térszerkezet kialakulásához elengedhetetlen az L-iduronsav konformációs flexibilitása, valamint nagymértékben befolyásolja az időz egység konformációját a hozzá kapcsolódó cukoregységek szulfatálttsági foka is. Korábban számos módszert fejlesztettek ki az ilyen típusú oligoszacharidok szintézisére, azonban a legnagyobb kihívást minden esetben az L-idóz, vagy L-iduronsav építőelem hatékony előállítását jelenti. Annak ellenére, hogy már rengeteg kutatást végeztek az L-idóz szintézisére irányulóan, még mindig nem sikerült kifejleszteni egy hatékony módszert, glikozilezési reakciók kivitelezésére közvetlenül alkalmazható, ortogonálisan védett L-idozil donorok szintézisére. Ebből kiindulva doktori munkám során kettős célt fogalmaztunk meg.

1. Egyrészt kísérletet tettünk az L-iduronsav egység helyettesítésére egy egyszerűbben előállítható építőelemmel. Feltételezéseink szerint a biológiai aktivitáshoz szükséges csavart kád konformációt a 6-dezoxi-L-talopiranozid is biztosíthatja, ami a C-3 helyzetű szénatom konfigurációjában és a 6-OH hiányában különbözik az L-idóztól. Ezen cél megvalósításához olyan idraparinux-analóg pentaszacharidokat terveztünk előállítani, melyekben az L-iduronsav egységet a jóval egyszerűbben szintetizálható 6-dezoxi-L-talopiranoziddal helyettesítjük (**1-3**, **1. ábra**).



**1. ábra:** A tervezett 6-dezoxi-L-talopiranozid tartalmú pentaszacharidok szerkezete

2. Az oligoszacharid szintézisekkel párhuzamosan a korábban *O*-glikozidokra leírt C-5 epimerizációs, szintézis stratégiát (hidroborálás/oxidáció reakció-kombináció) továbbfejlesztve, egy hatékony reakcióutat terveztünk kidolgozni és optimalizálni, D-glükózból kiindulva, L-idozil tioglikozil donorok előállítására, melyek alkalmasak lehetnek oligoszacharidok szintézisére. Az így előállított donor molekulákat végül heparinoid oligoszacharidokba, köztük az idraparinuxba (**4**) terveztük beépíteni.



**2. ábra:** Az idraparinux szerkezete

## 2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

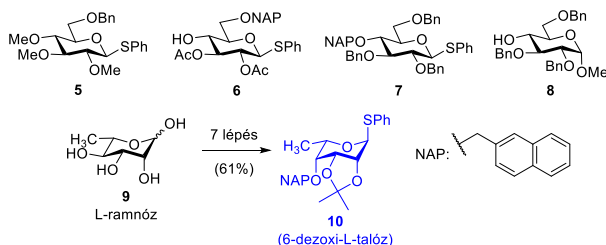
A szintetikus munka során a preparatív szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit alkalmaztuk. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére és a termékarányok meghatározására vékonyréteg kromatográfias módszert használtunk, a nyerstekek tisztítását és az izomerek szétválasztását kristályosítással, valamint oszlopkromatográfiával hajtottuk végre. Az előállított vegyületek jellemzésére, azonosítására és szerkezetének igazolására elemanalízist, olvadáspont- és fajlagos forgatóképesség meghatározást, egy- és kétdimenziós ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ -HSQC, TOCSY, ROESY) NMR spektroszkópiát és MALDI/ESI-TOF tömegspektrometriai módszert használtunk.

### 3. Az értekezés új tudományos eredményei

#### 3.1. 6-Dezoxi-L-talopiranoz tartalmú idraparinux-analóg pentaszacharidok szintézise

##### 3.1.1. Az alkalmazott szintézis stratégia

- A tervezett pentaszacharidok szintéziséhez a már korábbi kutatások során alkalmazott monoszacharid építőelemeket (**5-8**, **3. ábra**), valamint a **10**-es 6-dezoxi-L-talopiranozid donort használtuk fel.
- A **G**-egységet (**10**) L-ramnózból kiindulva 7 lépésben tudtuk szintetizálni, 61%-os összhozammal, ami valóban jóval egyszerűbbnek és jobb hozamúnak mutatkozott, mint az L-idóz egység előállítás. (A tanszéken korábban alkalmazott módszerrel az L-idóz glikozil donort 9 lépésben, 15% összhozammal állították elő.)



**3. ábra:** A védett pentaszacharid szintéziséhez használt monoszacharid építőelemek szerkezete

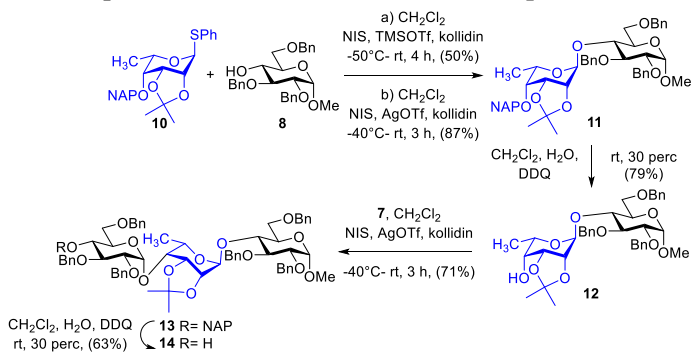
- Állandó védőcsoportként benzil, ideiglenes védőcsoportként pedig acetil, izopropilidén-acetál és (2-naftil)metil-éter csoportok (NAP) használatát terveztük.
- Azokat a hidroxil csoportokat, melyek a végtermékekben szulfatálva vannak, benzil-éterként védtük.
- Azokban a pozíciókban, ahol C-2-helyzetű résztvevő csoportokra volt szükségünk a szelektív 1,2-*transz*-interglikozidos kötések kialakításához acetil védőcsoportokat alkalmaztunk.
- Mivel korábban a kutatócsoportban azt tapasztalták, hogy a monoszacharid uronsav donorok csökkent reaktivitásuk miatt csak

korlátozottan alkalmazhatóak glikozilezési reakciókban, ezért az **E**-egységen a karboxil funkciót pentaszacharid szinten terveztük kialakítani.

- A tervezett vegyületek szintézise során a kutatócsoportban már korábban sikeresen alkalmazott [2+3] blokk szintézis stratégiát követtük.
- Ehhez a **3. ábrán** feltüntetett monoszacharidokból (**7**, **8**, **10**) két különböző útvonalon is felépítettük a védett **FGH** triszacharidot.

### 3.1.2. Az **FGH** triszacharid szintézise I.

Először úgy állítottuk elő a **13**-as vegyületet (**4. ábra**), hogy az L-ramnóz → L-talóz átalakítást monoszacharid szinten végeztük el, és az izopropilidén-csoportot tartalmazó **10**-es 6-dezoxi-L-talopiranozid származékot kapcsoltuk a **8**-as monoszacharid akceptorral.



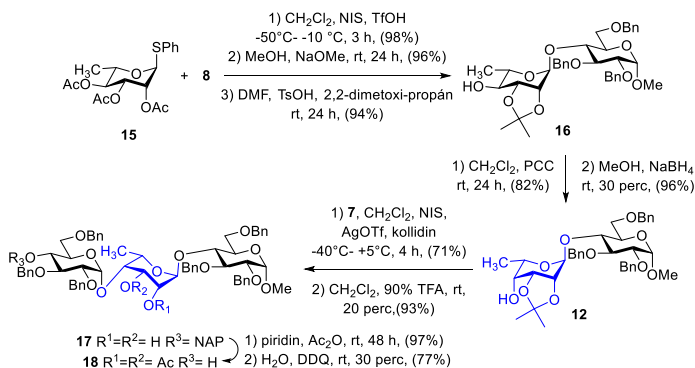
**4. ábra:** Az **FGH** triszacharid akceptor szintézise I.

A reakció során annak ellenére, hogy a donor molekula (**10**) C-2 helyzetben nemrésztvevő acetál védőcsoportot tartalmazott, kiváló hozammal és sztereoszelektivitással sikerült előállítanunk a **11**-es vegyületet, melyet ezt követően a 4-*O*-NAP-éter csoport oxidatív eltávolításával alakítottunk akceptorra. Ezután elvégeztük a **12**-es diszacharid glikozilezését a **7**-es monoszachariddal, melynek eredményeként szintén kiváló hozammal és sztereoszelektivitással

képződött a **13**-as védett triszacharid, amit egy lépésben alakítottunk akceptorrá (**14**). A **13**-as vegyület szintézise ezen az útvonalon 20 lépést vett igénybe L-ramnózból, metil- $\alpha$ -D-glükopiranozidból és D-glükózból kiindulva 7,1 % összhozammal.

### 3.1.3. Az **FGH** triszacharid szintézise II.

A hozam javítása és a szintézis rövidítése céljából a **13**-as triszacharidot olyan útvonalon is előállítottuk, melynek során a fenil-1-tio- $\alpha$ -L-ramnopiranozid származékot (**15**) használtuk talóz-prekurzor építőelemként, és a C-4 epimerizációt (oxidáció/sztereoszelektív redukció) diszacharid szinten valósítottuk meg (**5. ábra**). Ezen a reakcióúton 18 lépésben sikerült előállítanunk a védett triszacharidot (**13**) 11% összhozammal a már említett építőelemek használatával. A védett triszacharidot ezután 3 lépésben alakítottuk át a **G**-egységen acetil csoportot tartalmazó akceptorrá (**18**).

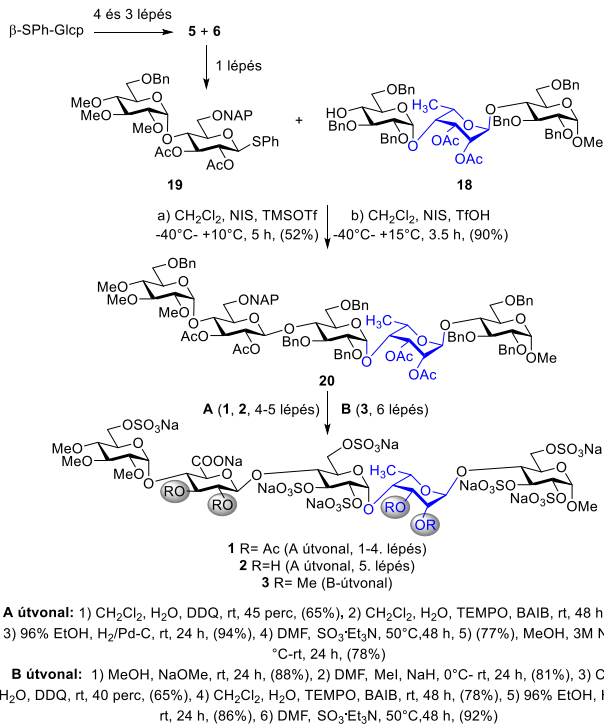


**5. ábra:** Az **FGH** triszacharid akceptor szintézise II.

### 3.1.4. A védett pentaszacharid szintézise és átalakításai

A következőkben elvégeztük a **18**-as **FGH** akceptor glikozilezési reakcióját a kutatócsoportban már korábban szintetizált és sikeresen alkalmazott **19**-es diszacharid donorral (**6. ábra**). A reakcióban jó hozammal és sztereoszelektivitással képződött a védett pentaszacharid (**20**), melyet a végleges csoportok (metil, karboxil, szulfátészter) kialakításával sikeresen átalakítottunk mind a három 6-dezoxi-L-

talopiranozid tartalmú pentaszacharid származékká (**1-3**) 33-35 lépésben (**1**: 33 lépés, 0,9 %, **2**: 34 lépés, 0,7 %, **3**: 35 lépés, 0,8%).



**6. ábra:** A 6-dezoxi-L-talopiranozid tartalmú pentaszacharidok szintézise és átalakításai

### 3.1.5. Biológiai és NMR vizsgálatok

Elvégezve a szintetizált pentaszacharidok (**1-3**) Xa-faktor gátlási vizsgálatait kiderült, hogy az általunk eszközölt változtatások a véralvadásgátló hatás teljes elvesztéséhez vezettek. Ez valószínűleg a kötődéshez esszenciális karboxil csoport hiányával magyarázható a G-egységen, valamint azzal hogy a bioaktív <sup>2</sup>S<sub>0</sub> konformer, az NMR vizsgálatok alapján, kisebb arányban van jelen az <sup>1</sup>C<sub>4</sub>, <sup>2</sup>S<sub>0</sub> és <sup>4</sup>C<sub>1</sub> konformációs egyensúlyban.

### **3.2. L-Idozil tioglikozil donorok új szintézise**

- Ezen vizsgálatok keretében a korábban már *O*-glikozidokra leírt szintézismódszert terjesztettük ki tioglükozid származékokra.
- A módszer kulcslépése a megfelelően védett szénhidrát származékokból képzett hex-5-enopiranozidok diasztereoselektív hidrobórlása/oxidációja.
- Az epimerizációs reakciók elvégzéséhez az 5,6-telítetlen vegyületeket a megfelelő 6-dezoxi-6-jód származékok eliminációs reakciójával állítottuk elő.

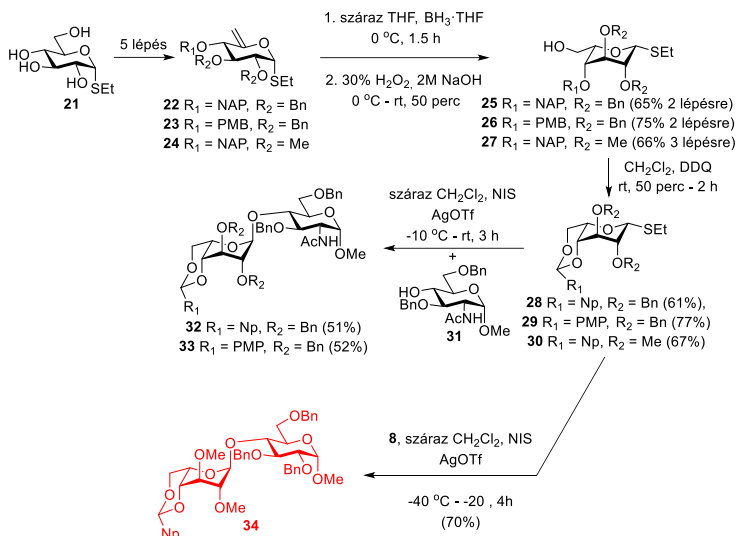
#### *3.2.1. A tioaglikon kompatibilitási vizsgálatai*

Annak ellenére, hogy a korábbi eredményekből ismert volt, hogy az  $\alpha$ -anomer konfiguráció nélkülözhetetlen a nagyfokú *L*-ido szelektivitáshoz, a kezdeti kompatibilitási vizsgálatokat az  $\alpha$ -izomereknél könnyebben szintetizálható  $\beta$ -tioglükozidokon tanulmányoztuk. A reakciók elvégzése során, különféle védőcsoport stratégiákat alkalmazva, azt tapasztaltuk, hogy minden esetben nagy hatékonysággal ment végbe a hidrobórlás és az oxidáció, az *O*-glikozidokon sikeresen alkalmazott oxidációs körülmények megfelelőnek bizonyultak a vizsgált tioglükozid származékok esetén is, mivel a reakciókban a kénatom nem, vagy nagyon kis mértékben oxidálódott. A várakozásoknak megfelelően főtermékként a *D*-glükó konfigurációjú termékek keletkeztek.

#### *3.2.2 L-idoz szintézis $\alpha$ -D-tioglükozidokból kiindulva*

A továbbiakban az  $\alpha$ -tioglükozidok reakcióit is tanulmányoztuk. Ehhez különböző pozíciókban éter csoportokkal (Bn, PMB, NAP, Me) védett exometilén származékok (7. ábra, 22, 23, 24) hidrobórlást követő oxidációs reakcióit vizsgáltuk. Elvégezve ezeken a vegyületeken a háromlépéses (elimináció-hidrobórlás-oxidáció) C-5 epimerizációt, jó hozammal keletkeztek az *L*-ido konfigurációjú termékek (25, 26, 27), melyek aktiválható anomer csoporttal rendelkeznek, és további átalakítást követően glikozil donorként alkalmazhatók. A 25, 26 és 27-es vegyületeket 11 lépésben szintetizáltuk *D*-glükózból kiindulva, rendre

16%, 15% és 28% összhozammal.



**7. ábra:** Ortogonálisan védett L-idóz tioglikozid donorok új szintézise és glikozilezési reakciói - válogatás

### 3.2.2. Glikozilezési próbareakciók

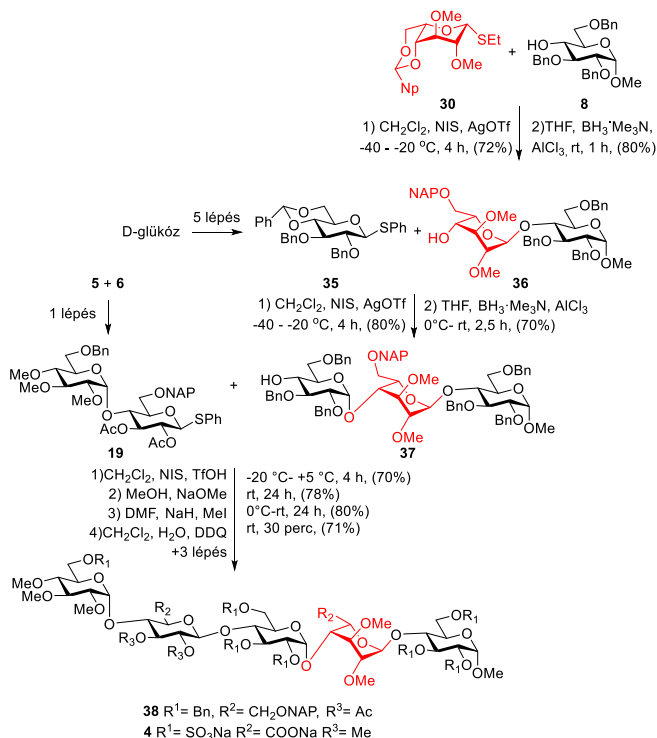
Annak érdekében, hogy vizsgálni tudjuk a szintetizált L-idóz származékok alkalmazhatóságát, glikozilezési próbareakciókat is végrehajtottunk. Ehhez az előállított vegyületeket egy lépésben, oxidatív gyűrűzárásos reakcióban donorrá tudtuk alakítani (**28**, **29**, **30**, **7. ábra**).

Az így nyert L-idozil tioglikozil donorok alkalmazásával kapcsolási reakciókat hajtottunk végre, melyekben jó hozammal és sztereoselektivitással sikerült előállítanunk védett heparin-analóg diszacharidokat (**32**, **33**, **34**). A kutatások során előállított tioglikozid származékokról az elvégzett reakciók alapján elmondhatjuk, hogy alkalmasak heparin-analóg oligoszacharidok szintézisére.

### 3.3 Az idraparinux új szintézise

Végül annak érdekében, hogy bizonyítsuk az új L-idóz szintézismódszer hatékonyságát, a **30**-as tioidozid donor felhasználásával

terveink között szerepelt a legjobb aktivitású heparin-analóg pentaszacharid, az idraparinux szintézise is a korábbiaknál rövidebb és hatékonyabb útvonalon(4, 8. ábra).



**8. ábra:** Az idraparinux legrövidebb szintézise az új,  $\alpha$ -szelektív L-idóz tioglikozil donor alkalmazásával

Az új szintézis kulcslépése a megfelelő 4,6-acetál védőcsoport tartalmú L-idóz donor (**30**) szintézise mellett a **GH** diszacharid (**36**) előállítására történő felhasználása volt. Az L-idóz donor előállításához a szükséges exometilén származékot (**24**) D-glükózból kiindulva 10 lépésben szintetizáltuk, és az ezt követő hidrobórlás, majd oxidáció jó hozammal eredményezte az *L-ido* konfigurációjú vegyületet (**27**), melyet oxidatív gyűrűzárási reakcióban alakítottunk donorrá (**30**).

Ezt használva a glikozilezési lépésben, a 4,6-acetálgűrű irányító

hatása miatt jó hozammal és teljes sztereoselektivitással képződött az  $\alpha$ -interglikozidos kötést tartalmazó **GH** diszacharid (**34**). A következőkben sikeresen szintetizáltuk az **FGH** triszacharid akceptort (**37**), majd a védett pentaszacharidot (**38**) az előzőekhez hasonlóan a **37**-es triszacharid és a **DE** diszacharid donor (**19**) [2+3] blokk szintézisével (**8. ábra**). A védett pentaszacharidot (**38**) végül 6 lépésben alakítottuk végtermékké (**4**). Ezzel a módszerrel az idraparinuxot 0,15% összhozammal szintetizáltuk D-glükózból, valamint metil- $\alpha$ -D-glükopiranozidból kiindulva 38 lépésben, melyből a leghosszabb lineáris útvonal 23 lépést vett igénybe. Ezen kívül fontos megemlíteni, hogy a **GH** diszacharid és az L-idóz donor szintézise során számos köztitermék kristályos formában képződött.

A diszacharidok és az idraparinux sikeres szintézisével alátámasztottuk, hogy a 4,6-acetál gyűrűt tartalmazó glikozil donorok a C2-helyzetű résztvevő csoport hiányában is alkalmazhatók 1,2-transz- $\alpha$ -szelektív glikozilezési reakciók kivitelezésére, ami új utat nyithat még változatosabb védőcsoport stratégiák tervezésére a heparinoid oligoszacharidok szintézisében.

#### **4. Az eredmények hasznosíthatósága**

- PhD kutatásaim során egyrészt új módszereket fejlesztettünk ki heparin-analóg oligoszacharidok előállítására.
- Másrészt kidolgoztunk egy új eljárást L-idóz tioglikozid donorok előállítására, amely közvetlenül felhasználhatók oligoszacharidok és glikokonjugátumok szintézisére.
- Ezen kívül ez a módszer kiterjeszhető más hexózok előállítására, és általánosan alkalmazható ritka L-hexózok szintézisére.
- Továbbá az általunk előállított, szénhidrát-származékok biológiai és NMR vizsgálataival alaposabban megismerhettük a kutatásainkhoz kapcsolódó fehérjék (pl.: antitrombin) szénhidrátokkal való kölcsönhatásának természetét.
- Mindezek mellett a vegyületeink szintézise során kidolgozott módszerek nagyban hozzájárulnak a szénhidrátkémiai

szintézismódszerek (glikozilezési reakciók, védőcsoport manipulációk, L-hexózok szintézise) fejlődéséhez.

## 5. Publikációk jegyzéke

### 5.1 Közlemények az értekezés témájában/ Publications in the subject of the Ph.D. thesis

1. M. Herczeg, **F. Demeter**, T. Balogh, V. Kelemen, A. Borbás: Rapid Synthesis of L-Idosyl Glycosyl Donors from  $\alpha$ -Thioglucosides for the Preparation of Heparin Disaccharides, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 25, 3312-3316., **IF: 3.029**
2. **F. Demeter**, T. Gyöngyösi, Zs. Bereczky, K. E. Kövér, M. Herczeg and A. Borbás, Replacement of the L-iduronic acid unit of the anticoagulant pentasaccharide idraparinux by a 6-deoxy-L-talopyranose – Synthesis and conformational analysis, *Sci. Rep.*, 2018, 8, (1), 13736., **IF: 4.011**
3. **F. Demeter**, F. Veres, M. Herczeg and A. Borbás, Short synthesis of idraparinux by applying a 2-O-methyl-4,6-O-arylmethylene thiodoside as a 1,2-trans  $\alpha$ -selective glycosyl donor, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 48, 6901-6912. **IF: 3.029**
4. **F. Demeter**, A. Borbás, M. Herczeg, Synthesis of an orthogonally protected L-idose derivative using hydroboration/oxidation, Carbohydrate Chemistry, Proven Synthetic Methods, Paul Kosma, Tanja M. Wrodnigg and Arnold Stütz, ISBN: 9780815367888, CRC Press, 2021, Volume 5, Chapter 29, 233-240. **IF: 0.000**

### 5.2 Közlemények egyéb témában/ Publications in other subject

1. M. Herczeg, **F. Demeter**, E. Mező, M. Pap, A. Borbás: Simultaneous Application of Arylmethylene Acetal and Butane Diacetal Groups for Protection of Hexopyranosides: Synthesis and Chemoselective Ring-Opening Reactions, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 26, 5730-5741., **IF: 3.068**
2. T.-K. Fu, S.-K. Ng, Y.-E. Chen, Y.-C. Lee, **F. Demeter**, M. Herczeg, A. Borbás, C.-H. Chiu, C.-Y. Lan, C.-L. Chen, M. D.-T. Chang, Rhamnose Binding Protein as an Anti-Bacterial Agent-Targeting

- Biofilm of *Pseudomonas aeruginosa*, *Mar. Drugs*, **2019**, *17*, 355, 1-19., **IF: 4.073**
3. **F. Demeter**, T. Balogh, T.-K. Fu, M. D.-T. Chang, Y.-C. Lee, A. Borbás, M. Herczeg, Preparation of  $\alpha$ -L-rhamnobioides by open and conventional glycosylations for studies of the rHPL lectin, *Synlett*, **2019**, *30*, (19), 2185-2192., **IF: 2.006**
  4. **F. Demeter**, M. D.-T. Chang, Y.-C. Lee, A. Borbás, M. Herczeg, An efficient synthesis of the pentasaccharide repeating unit of *Pseudomonas aeruginosa* Psl exopolysaccharide, *Synlett*, **2020**, *31*, (05), 469-474., **IF: 2.006**
  5. **F. Demeter**, M. D.-T. Chang, Y.-C. Lee, T.-K. Fu, M. Herczeg, A. Borbás, Synthesis of  $\alpha$ -1,2- and  $\alpha$ -1,3-linked di-rhamnolipids for biological studies, *Carbohydr. Res.* **2020**, *496*, 108102., **IF: 1.841**
  6. E. Lisztes, E. Mező, **F. Demeter**, L. Horváth, Sz. Bősze, B. I. Tóth, A. Borbás, M. Herczeg, Synthesis and cell growth inhibitory activity of six non-glycosaminoglycan-type heparin-analogue trisaccharides, *ChemMedChem*, **2021**, DOI: 10.1002/cmdc.202000917., **IF: 3.124**

### **5.3 Előadások és poszterek/Lectures and Posters**

#### **5.3.1. Konferencia előadások az értekezés témájában/ Lectures in the subject of the Ph.D. thesis**

1. **F. Demeter**, A. Borbás, M. Herczeg, Synthesis of 6-deoxy-L-talopyranoside-containing analogues of the anticoagulant pentasaccharide idraparinux, *Working Committee for Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics of the Hungarian Academy of Sciences, Mátraháza, May 31– June 02, 2017.*
2. Herczeg M., **Demeter F.**, Balogh T., Borbás A: Hatékony szintézismódszer kidolgozása ortogonálisan védett L-idóz donor előállítására, *Gyógyszerkémiiai és gyógyszertechnológiai Szimpózium '17, Szeged, 2017. szeptember 11-12.*

3. **F. Demeter**, T. Balogh, V. Kelemen, M. Herczeg, A. Borbás: Rapid Synthesis of L-Idosyl Glycosyl Donors from Thioglucosides for the Preparation of Heparin Disaccharides, *Working Committee for Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics of the Hungarian Academy of Sciences, Mátrafüred, May 23 – May 25, 2018.*
4. M. Herczeg, **F. Demeter**, F. Veres, A. Borbás: Application of the new idose synthesis: the preparation of Idraparinux, *Working Committee for Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics of the Hungarian Academy of Sciences, Mátrafüred, May 23 – May 25, 2018.*

5.3.2. *Posztterek az értekezés témájában/ Posters in the subject of the Ph.D. thesis*

1. M. Herczeg, **F. Demeter**, A. Borbás: Synthesis of 6-deoxy-L-talopyranoside-containing analogues of the anticoagulant pentasaccharide idraparinux, *14<sup>th</sup> Bratislava Symposium on Saccharides „Glycochemistry for biology and medicine”, Smolenice Castel, Slovakia, June 25 – 30, 2017. (page 78)*
2. **F. Demeter**, T. Gyöngyösi, K. Kövér, A. Borbás, M. Herczeg: Synthesis of 6-deoxy-L-talopyranoside-containing idraparinux-analogue pentasaccharide, *19<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium „Eurocarb”, Barcelona, Spain, July 2 – 6, 2017. (page 657)*
3. **F. Demeter**, T. Balogh, M. Herczeg and Anikó Borbás: A new and efficient synthesis of orthogonally protected L-idose/L-iduronic acid glycosyl donors from D-glucose, *25<sup>th</sup> International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry, Oxford, United Kingdom, July 17 – 20, 2017. (page P03)*
4. M. Herczeg, **F. Demeter**, A. Borbás: Synthesis of 6-deoxy-L-talopyranoside-containing analogues of the anticoagulant pentasaccharide idraparinux, *7th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences, Balatonfüred, Hungary, 5 – 7 October, 2017. (page 164)*

5. **F. Demeter**, T. Balogh, F. Veres, V. Kelemen, A. Borbás and M. Herczeg, An efficient synthesis of orthogonally protected L-idosyl glycosyl donors from thioglucosides for the preparation of heparin oligosaccharides, *Chemistry towards Biology "Biomolecules as potential drugs"*, Budapest, Hungary, 24-27 September, 2018. (page 99)
6. Veres Fanni, **Demeter Fruzsina**, Korponai Dóra, Borbás Anikó, Herczeg Mihály, Ortogonálisan védett L-idóz tioglikozidok hatékony szintézise, *MKE Vegyészkonferencia, Eger, 2019. június 24.-26.*

### 5.3.3. Konferencia előadások egyéb témában/ Lectures in other subject

1. **Demeter F.**, Herczeg M., Borbás A.: Kemoszelektív gyűrűnyitási reakciók vizsgálata kétféle dioxán típusú acetál védőcsoportot tartalmazó glüko- és galaktopiranozid származékokon, *Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológiai Kar, 2014. évi Tavaszi Tudományos Diákköri Konferencia, 2014. május 16.*
2. **Demeter F.**: Csináltam egy anyagot! *Kutatók Éjszakája, Világító antibiotikumok, édes-savanyú oligoszacharidok, molekuláris kimerák – Felfedező gyógyszerkutatók a Debreceni Egyetem Gyógyszerészi Kémia Tanszékén c. program, Programfüzet, 2014. szeptember 26., 17.*
3. **Demeter F.**, Mező E., Pap M., Herczeg M., Borbás A.: Kemoszelektív gyűrűnyitási reakciók vizsgálata kétféle dioxán-acetál védőcsoportot tartalmazó monoszacharidokon, *XXXVII. Kémiai Előadói napok, Program és előadás-összefoglalók, 2014. november 3-5., 219-223. (ISBN: 978-963-9970-53-3)*
4. **Demeter F.**, Herczeg M., Borbás A.: Kemoszelektív gyűrűnyitási reakciók vizsgálata kétféle dioxán acetált tartalmazó glikozidokon, *Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológiai Kar, 2014. évi Őszi Tudományos Diákköri Konferencia, 2014. november 28.*
5. M. Herczeg, E. Mező, **F. Demeter**, R. Pataki, A. Borbás: Simultaneous application of 1,3- and 1,4-dioxane acetal groups for protection of hexopyranosides. Synthesis and chemoselective ring opening reactions,

*Working Committee for Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics of the Hungarian Academy of Sciences, Mátraháza, May 21–23, 2014.*

6. E. Mező, M. Herczeg, **F. Demeter**, A. Borbás: Simultaneous application of 1,3- and 1,4-dioxane acetal groups for protection of hexopyranosides. Synthesis and chemoselective ring opening reactions, *Symposium on Synthetic Carbohydrate Chemistry, Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Debrecen, Debrecen, 2014. July 22.*
7. **Demeter F.**, Herczeg M., Borbás A., Kemoszelektív gyűrűnyitási reakciók vizsgálata kétféle dioxán acetált tartalmazó glikozidokon, *XXXII. Tudományos Diákköri Konferencia, Kémiai és Vegyipari Szekció, Veszprém, Pannon Egyetem, Mérnöki Kar, Kivonatok, 2015. április 9-11, 241. (ISBN: 978-963-396-070-7)*
8. **F. Demeter**, A. Borbás, M. Herczeg: An efficient synthesis of the pentasaccharide repeating unit of *Pseudomonas Aeruginosa* Psl exopolysaccharide for lectin-binding studies, *International Workshop on Chemistry and Chemical Biology of Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics, Mátrafüred, Hungary, 22-24 May, 2019.*

#### 5.3.4. *Posztterek egyéb témában/ Posters in other subject*

1. E. Mező, M. Herczeg, **F. Demeter**, R. Pataki, A. Borbás: Simultaneous application of two different dioxane-acetal groups for protection of hexopyranosides, *13th Bratislava Symposium on Saccharides „Recent Advances in Glycomics”, Smolenice, Slovakia, 2014. June 22-26. (Page 103; ISBN: 978-80-971665-0-2, ISSN 1339-7036)*
2. **F. Demeter**, M. Herczeg, A. Borbás: Synthesis of sulfonic acid-containing maltooligomers with potential antitumor and antimetastatic activity, *Debrecen Colloquium on Carbohydrates 2015, András Lipták Memorial Conference, Debrecen, Hungary, 6-8. November, 2015. (page 53.)*

3. **Demeter Fruzsina**, Borbás Anikó, Herczeg Mihály: A *Pseudomonas aeruginosa* Psl exopoliszacharid pentaszacharid részének hatékony szintézise az rHPL lektin biofilmképzés-gátló hatásának vizsgálatához, *MKE Vegyészkonferencia, Eger, 2019. június 24.-26.*
4. **Fruzsina Demeter**, Anikó Borbás, **Mihály Herczeg**, An efficient synthesis of the pentasaccharide repeating unit of *Pseudomonas aeruginosa* Psl exopolysaccharide for lectin-binding studies, *Eurocarb XX., Leiden, The Netherlands, June 30. - July 4., 2019.*



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

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

Nyilvántartási szám: DEENK/112/2021.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Demeter Fruzsina  
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10064786

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

#### Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (3)

1. Herczeg, M., **Demeter, F.**, Balogh, T., Kelemen, V., Borbás, A.: Rapid Synthesis of I-Idosyl Glycosyl Donors from  $\alpha$ -Thioglucosides for the Preparation of Heparin Disaccharides. *Eur. J. Org. Chem.* 2018 (25), 3312-3316, 2018. ISSN: 1434-193X.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201800425>  
IF: 3.029
2. **Demeter, F.**, Gyöngyösi, T., Bereczky, Z., Kövér, K. E., Herczeg, M., Borbás, A.: Replacement of the L-iduronic acid unit of the anticoagulant pentasaccharide idraparinux by a 6-deoxy-L-talopyranose: synthesis and conformational analysis. *Sci Rep.* 8 (1), 1-10, 2018. EISSN: 2045-2322.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-31854-z>  
IF: 4.011
3. **Demeter, F.**, Veres, F., Herczeg, M., Borbás, A.: Short Synthesis of Idraparinux by Applying a 2-O-Methyl-4,6-O-arylmethylene Thioiodoside as a 1,2-trans- $\alpha$ -Selective Glycosyl Donor. *Eur. J. Org. Chem.* 48, 6901-6912, 2018. ISSN: 1434-193X.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201801349>  
IF: 3.029





**További közlemények**

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (6)

4. Lisztes, E., Mező, E., **Demeter, F.**, Horváth, L., Bősze, S., Tóth, I. B., Borbás, A., Herczeg, M.:  
Synthesis and cell growth inhibitory activity of six non-glycosaminoglycan-type heparin-analogue trisaccharides.  
*ChemMedChem*. [Epub ahead of print], 2021. ISSN: 1860-7179.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cmdc.202000917>  
IF: 3.124 (2019)
5. **Demeter, F.**, Dah-Tsyr Chang, M., Lee, Y. C., Fu, T. K., Herczeg, M., Borbás, A.: Synthesis of  $\alpha$ -1,2- and  $\alpha$ -1,3-linked di-rhamnolipids for biological studies.  
*Carbohydr. Res.* 496, 1-17, 2020. ISSN: 0008-6215.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carres.2020.108102>  
IF: 1.841 (2019)
6. **Demeter, F.**, Chang, M. D. T., Lee, Y. C., Borbás, A., Herczeg, M.: An Efficient Synthesis of the Pentasaccharide Repeating Unit of *Pseudomonas aeruginosa* Psl Exopolysaccharide.  
*Synlett.* 31 (05), 469-474, 2019. ISSN: 0936-5214.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1690747>  
IF: 2.006
7. **Demeter, F.**, Balogh, T., Fu, T. K., Chang, M. D. T., Lee, Y. C., Borbás, A., Herczeg, M.:  
Preparation of  $\alpha$ -l-Rhamnobiosides by Open and Conventional Glycosylations for Studies of the rHPL Lectin.  
*Synlett.* 30 (19), 2185-2192, 2019. ISSN: 0936-5214.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1690710>  
IF: 2.006
8. Fu, T. K., Ng, S. K., Chen, Y. E., Lee, Y. C., **Demeter, F.**, Herczeg, M., Borbás, A., Chiu, C. H., Lan, C. Y., Chen, C. L., Dah-Tsyr Chang, M.: Rhamnose Binding Protein as an Anti-Bacterial Agent-Targeting Biofilm of *Pseudomonas aeruginosa*.  
*Mar. Drugs.* 17 (6), 1-19, 2019. ISSN: 1660-3397.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/md17060355>  
IF: 4.073
9. Herczeg, M., **Demeter, F.**, Mező, E., Pap, M., Borbás, A.: Simultaneous Application of Arylmethylene Acetal and Butane Diacetal Groups for Protection of Hexopyranosides: Synthesis and Chemoselective Ring-Opening Reactions.  
*Eur. J. Org. Chem.* 2015 (26), 5730-5741, 2015. ISSN: 1434-193X.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201500732>  
IF: 3.068





**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikacio@lib.unideb.hu

Idegen nyelvű absztrakt kiadványok (1)

10. **Demeter, F.**, Herczeg, M., Borbás, A.: Synthesis of sulfonic acid-containing maltooligomers with potential antitumor and antimetastatic activity.  
In: Debrecen colloquium on carbohydrates 2015 András Lipták Memorial Conference :  
Program and abstracts. Ed.: Csávás Magdolna, Debreceni Egyetem, Debrecen, 53, 2015.  
ISBN: 9789634738848

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 26,187**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
10,069**

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, 2021.03.25.

