

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

VÉRALVADÁSGÁTLÓ HATÁSÚ PENTASZACHARIDOK MODULÁRIS SZINTÉZISE

Mező Erika

Témavezető Dr. Borbás Anikó

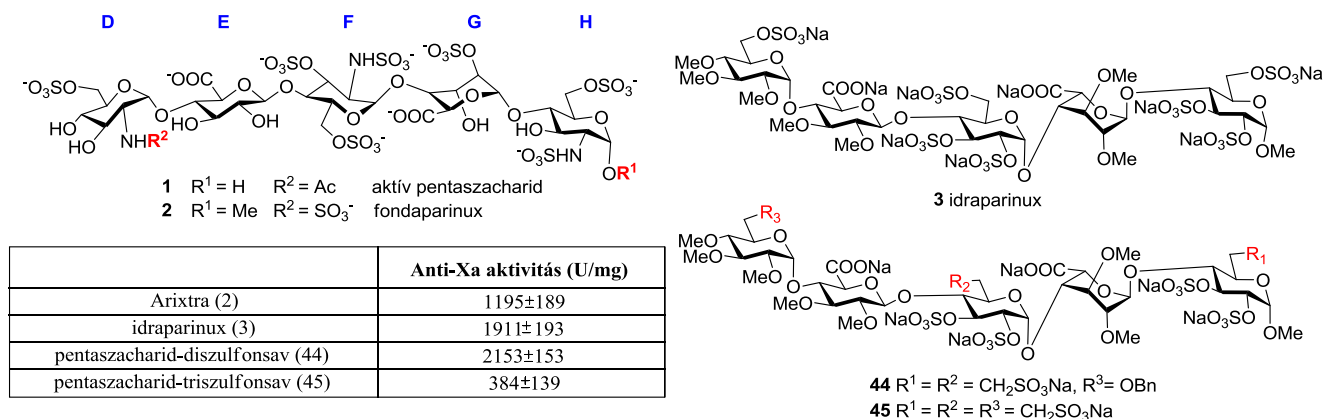


DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi Doktori Tanács
Kémiai Doktori Iskola
Debrecen, 2015

1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

A tromboembóliás megbetegedések globális problémaként jelentkeznek mai társadalmunkban. A véráramban a vér megalvadása az ereket elzáró vérrögök képződéséhez vezet, mely leggyakrabban mélyvénás trombózis és/vagy tüdőembólia formájában jelentkezik. A nem kezelt tromboembólia súlyos esetben szív- vagy agyi infarktust okoz, és akár végzetes is lehet. A kórházi halálozások mintegy 10%-áért ezen rendellenességek a felelősek. Kísérő problémaként is jelentkezhet műtétek után, de sok esetben külső beavatkozás nélkül is kialakulhat. A tromboembólia megelőzésére és kezelésére különböző véralvadásgátló készítményeket alkalmaznak, melyek a nem kívánt véralvadási folyamatokat gátolják. A leggyakrabban alkalmazott antikoagulánsok a heparin származékok és a K-vitamin antagonisták. Így ezen vegyületeknek a kutatása a mai napig töretlen.

A heparin glükózamin és hexuronsav (D-glükuronsav és L-iduronsav) egységekből felépülő polianionos, lineáris poliszacharid, mely a sejtek felületén és az extracelluláris mátrixban fordul elő proteoglikánok formájában. Antikoaguláns hatását az antitrombin (szerin-proteáz inhibitor) allosztérikus aktiválásával fejt ki. A hatás kiváltásához elengedhetetlen a molekulán belül előforduló egyedi pentaszacharid szekvencia (**1, DEFGH**) jelenléte, melynek anionos jellegű csoportjai (szulfátészter és karboxil) erős ionos kölcsönhatásokat alakítanak ki az antitrombin bázikus csoportjaival. A pentaszacharid egy szintetikusan előállított változatát 2001 óta alkalmazzák a gyógyászatban Arixtra® (**2**, fondaparinux-nátrium) néven. Az elmúlt másfél évtizedben a vegyület számos mimetikumát állították elő, melyek elődjénél egyszerűbben és könnyebben szintetizálhatóak voltak. A vezérmolekula teljesen O-metilezett és O-szulfatált változata az idraparinux, mely kiemelkedő antikoaguláns aktivitással rendelkezik (**1. ábra**).

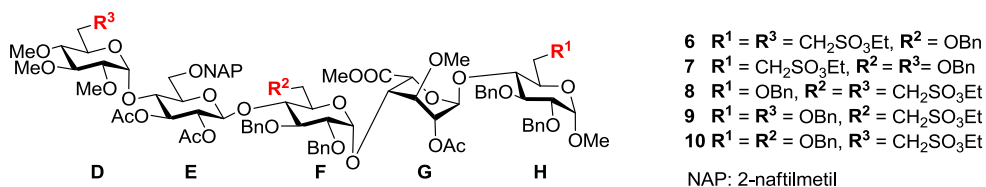


1. ábra: A heparin antikoaguláns hatású doménje (1) és szintetikus származékai (2, 3) valamint a korábban előállított pentaszacharid-szulfonsavak (44,45) szerkezete

Kutatócsoportunkban az idraparinux azon származékainak szintézisével foglalkozunk, melyeken az egyes szulfátészter-csoportok helyett bioizoszter szulfonátometil-csoport található. A vegyületek előnye a szulfatázokkal és hidrolázokkal szembeni nagyobb ellenállóság, aminek következtében stabil, állandó szintű antikoaguláns hatás kifejtésére képesek.

Az elmúlt években a kutatócsoportunk két pentaszacharid szulfonsavat állított elő, melyeken az **F**, **H** és a **D**, **F**, **H** glükóz egységek 6-O-szulfát-csoportjait metánszulfonsavra cserélték. Az *in vitro* vizsgálatok során a vegyületek antikoaguláns aktivitása jelentős eltérést mutatott. A diszulfonsav származék (**44**) hatékonyabb volt a referencia vegyületeknél (**2**, **3**), a pentaszacharid-triszulfonsav (**45**) viszont lényegesen kisebb aktivitást mutatott (**1. ábra**). Látva, hogy a lecserélni kívánt szulfát-észter csoportok helyzete és száma meghatározó a vegyületek aktivitását illetően, elhatároztuk újabb izoszter szulfonsav származékok szintézisét, és antikoaguláns hatáának vizsgálatát.

Doktoranduszi kutatásom keretében feladatom volt az idraparinux primer helyzetű szulfátészter csoportjainak szisztematikus cseréjével a **6-10** mono- és diszulfonsavak szintézise (**2. ábra**). Feladatul kaptam továbbá a **45**-ös pentaszacharid-triszulfonsav hatékonyabb útvonalon történő előállítását is nagyobb mennyiségben, fehérje-kötődési vizsgálatok céljából.



2. ábra: A tervezett védett di- és monoszulfonsav-pentaszacharidok szerkezete

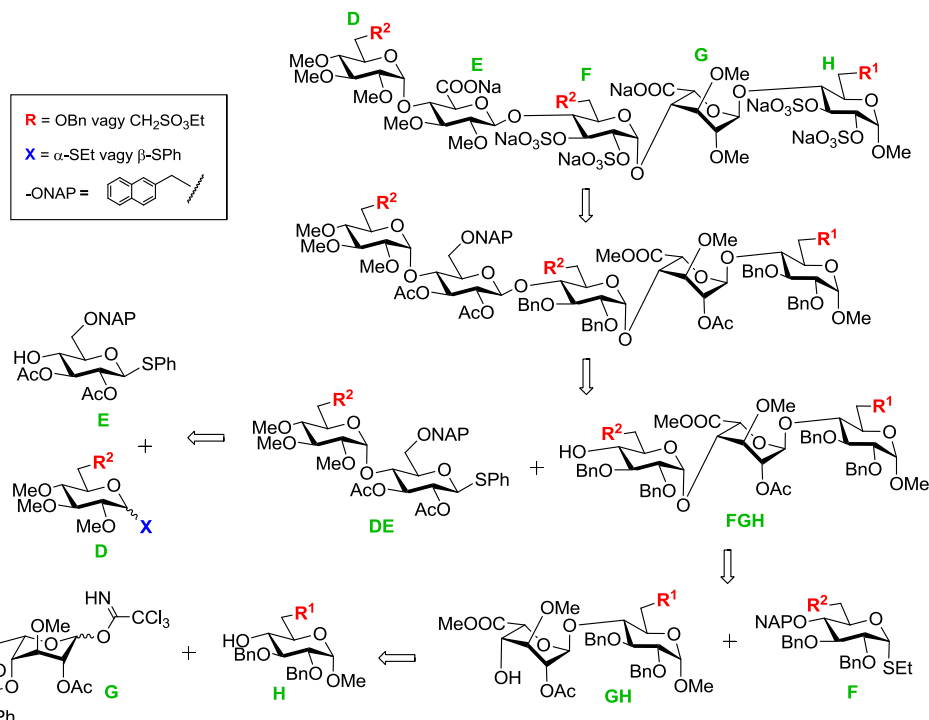
2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

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 kromatográfiás módszert használtunk, a nyerstermékek tisztítását és az izomerek szétválasztását kristályosítással, valamint oszlopkromatográfiával, gélszűrőssel és ioncserés kromatográfiával hajtottuk végre. Az előállított vegyületek jellemzésére, azonosítására és szerkezetének igazolására elemanalízist, olvadáspont- és fajlagos forgatóképesség meghatározást, egy- és kétdimenziós (^1H - ^1H -COSY, ^{13}C - ^1H -HSQC) NMR spektroszkópiát és MALDI/ESI-TOF tömegspektrometriai módszert használtunk.

3. Az értekezés új tudományos eredményei

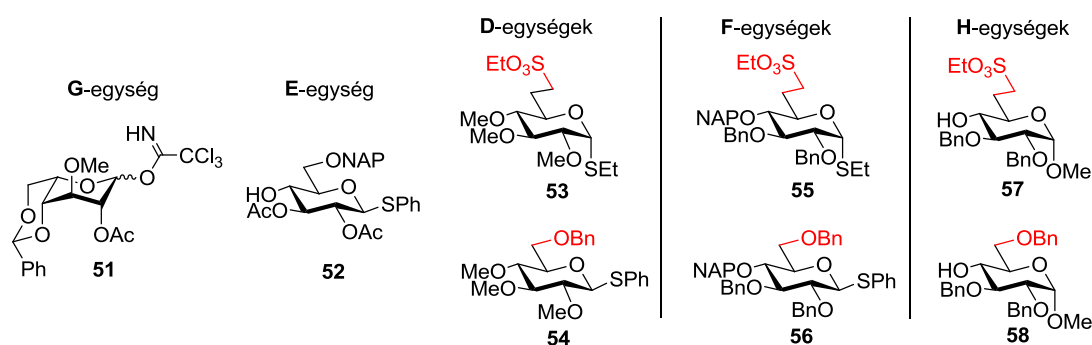
3.1. Moduláris szintézisterv kidolgozása

A tervezett pentaszacharid sorozat retroszintetikus analízise alapján moduláris szintézistervet dolgoztam ki, a melynek alapján valamennyi vegyület előállítható néhány közös di- és triszacharid építőelem felhasználásával (**3. ábra**).



3. ábra: A 6-szulfonsav-tartalmú pentaszacharidok sorozatának retroszintetikus analízise

A reakciótervet követve nyolc monoszacharid építőelem, 2 uronsav prekursor, 3-3 szulfonsav-tartalmú és szulfonsavat nem tartalmazó glükóz származék (4. ábra). kombinációjából két **DE** diszacharid donor és három **FGH** triszacharid akceptor modul építhető fel, melyek [2+3]-as glikozilezési reakciójával előállítható a védett pentaszacharid-sorozat.



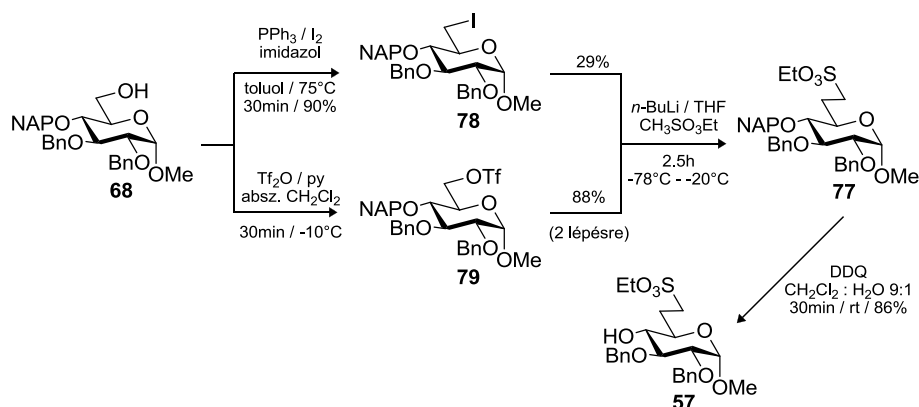
4. ábra: A pentaszacharidok építőelemeinek szerkezete

3.2. Szulfonsav-tartalmú építőelemek szintézise

3.2.1. A H-egység szintézise több útvonalon

A szulfonátometil-csoport tartalmazó vegyületek nagy mennyiségű szintézisére hatékony módszert dolgoztam ki azért, hogy elegendő mennyiségben rendelkezésre álljon valamennyi pentaszacharid szintéziséhez. Mind a három monoszacharid-szulfonsavat litiált metánszulfonsav-etilészterrel végzett nukleofil szubsztitúciós reakcióban állítottam elő a megfelelő glükozid-6-O-triflát származékokból. Azt tapasztaltam, hogy O-glükozidok szintézisére kiválóan alkalmas ez a módszer és a **H**-egységet (57) közel 10 grammos mennyiségben szintetizáltam. A 57-es vegyület szintézisét a **78**

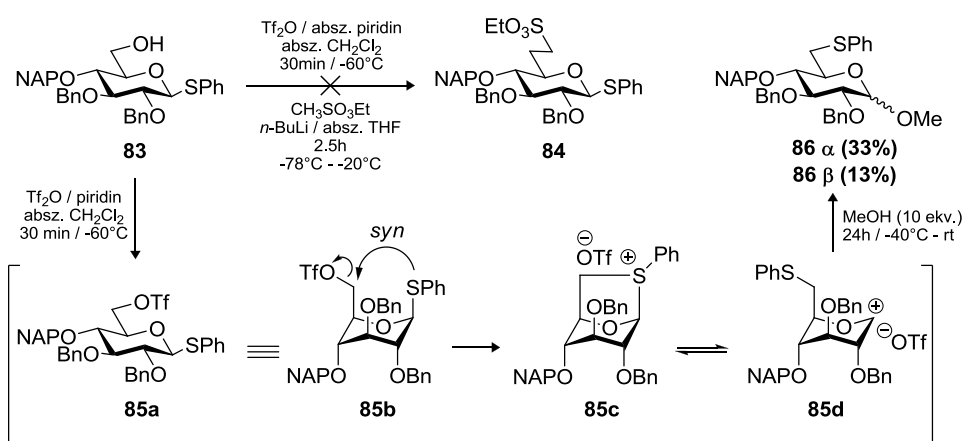
6-dezoxi-6-jód származékon keresztül is megvalósítottam, de jóval szerényebb hozamot sikerült így elérnem, mint a jobb távozó csoportot tartalmazó **79** triflát-származékkal (5. ábra).



5. ábra: A szulfonsav tartalmú H-egység szintézisének optimalizálása

3.2.2. A F-egység szintézise kétféle időleges védőcsoport felhasználásával

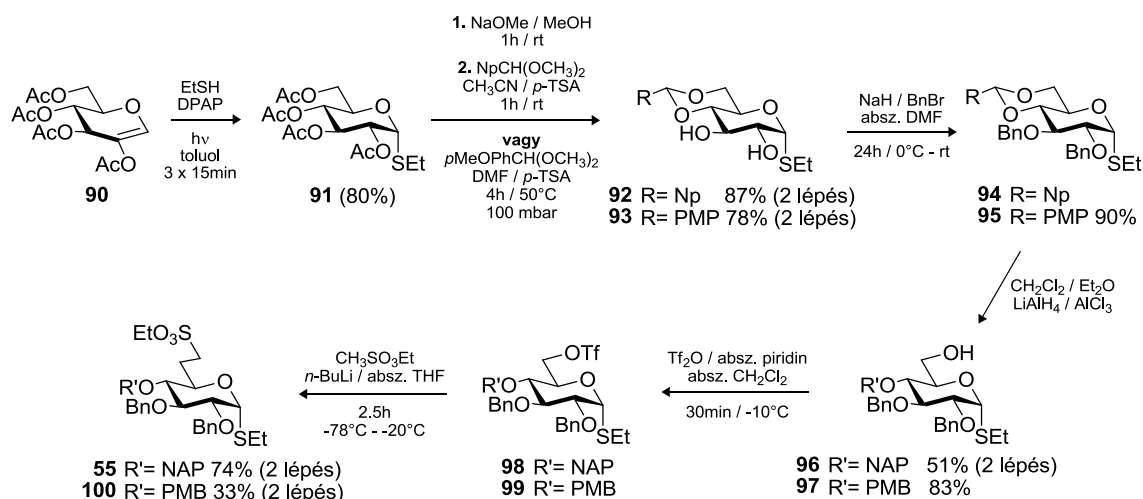
A szulfonsav-tartalmú **F** és **D** glikozil donorok kiindulási vegyületeként a könnyen előállítható **83**-as β -tioglikozidot választottam, azonban a nukleofil szubsztitúciós szulfonsav-beviteli módszer ennél a vegyületnél sikertelen volt. A reakció első lépésében kialakított triflát ugyanis a β -helyzetű fenilszulfanil aglikon intramolekuláris támadása következtében azonnal átalakult a **85c/d** szulfónium ionná (6. ábra). A reakció mechanizmusát MeOH hozzáadásával, és a képződő **86**-os vegyület szerkezetének meghatározásával igazoltuk.



6. ábra: 1→6 Anomercsoport-vándorlás szulfónium ion intermedieren keresztül

A mechanizmus szerint a nem kívánt intramolekuláris mellékreakció feltétele a ${}^4C_1 \rightarrow {}^1C_4$ konformáció-inverzió és az anomer csoport β -térállása, és ennek alapján elkerülésére két reakcióutat dolgoztunk ki. β -Tioglikozidok esetében sikeresen megvalósítottuk a szulfonátometilezési reakciót a gyűrűkonformáció rögzítésével. Másik megoldásként α -tioglikozidot alkalmaztunk, és nagyobb hatékonysága miatt az utóbbi módszert alkalmazva nagy mennyiségben előállítottam a szulfonsav-

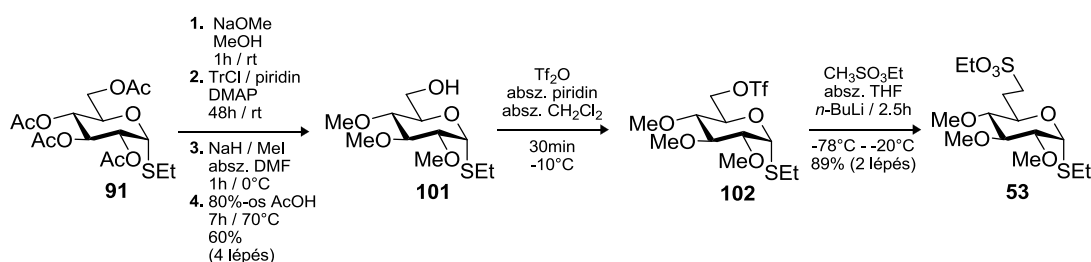
tartalmú tioglikozid **F** donort (7. ábra). Az reakcióút során kétféle időleges védőcsoportot is kipróbáltam. Megfigyeltem, hogy a nukleofil csere a 2-naftilmetil-éter védőcsoportot tartalmazó **98**-as származékkal nagyon jó hozammal működött, míg a *p*-metoxibenzil (PMB) származék esetében jelentős mennyiségű bomlástermék képződését tapasztaltam, így a várt terméket csak alacsony hozammal sikerült izolálni. Ezért az **F** építőelem szintézisét a 2-naftilmetil védőcsoport alkalmazásával valósítottam meg.



7. ábra: Az szulfonsavtartalmú **F** monoszacharid szintézise α -tioglikozidból kiindulva kétféle acetál védőcsoport alkalmazásával

3.2.2. A *D*-egység szintézise

A korábbi vegyületekből nyert tapasztalatokat felhasználva a szulfonsav tartalmú **D**-egység szintézisét szintén α -tioglikozidból (**91**) valósítottam meg (7. ábra). A nukleofil szubsztitúció kiváló hozammal működött, és a várt terméket több mint 10 grammos tételben sikerült szintetizálni.



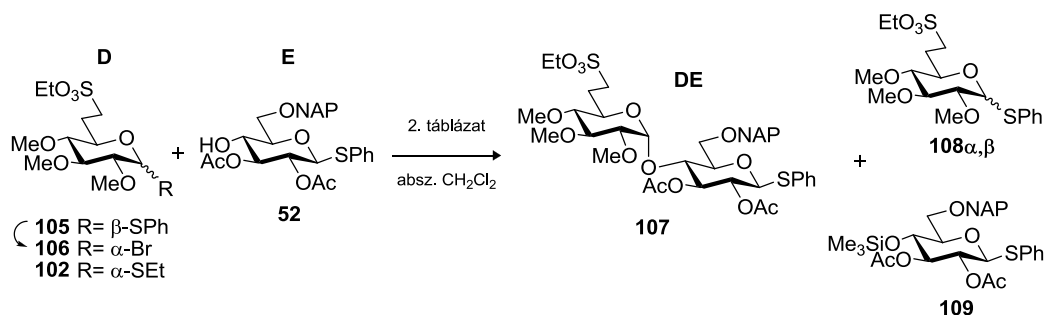
8. ábra: A szulfonsav tartalmú **D**-egység szintézise

A további szükséges, szulfonátometil-csoportot nem tartalmazó monoszacharid építőelemeket (**51**, **52**, **54**, **56**, **58**) az irodalomból ismert módszerekkel és útvonalakon állítottam elő.

3.3. A *DE* diszacharid donor nagy mennyiségű szintézise, glikozilezési reakció optimalizálása

A **D** egységen szulfonsavat tartalmazó pentaszacharidokhoz (**6**, **8**, **10**) szükséges **107**-es **DE** diszacharid donor szintéziséhez hatékony kemoselektív glikozilezési módszert dolgoztam ki

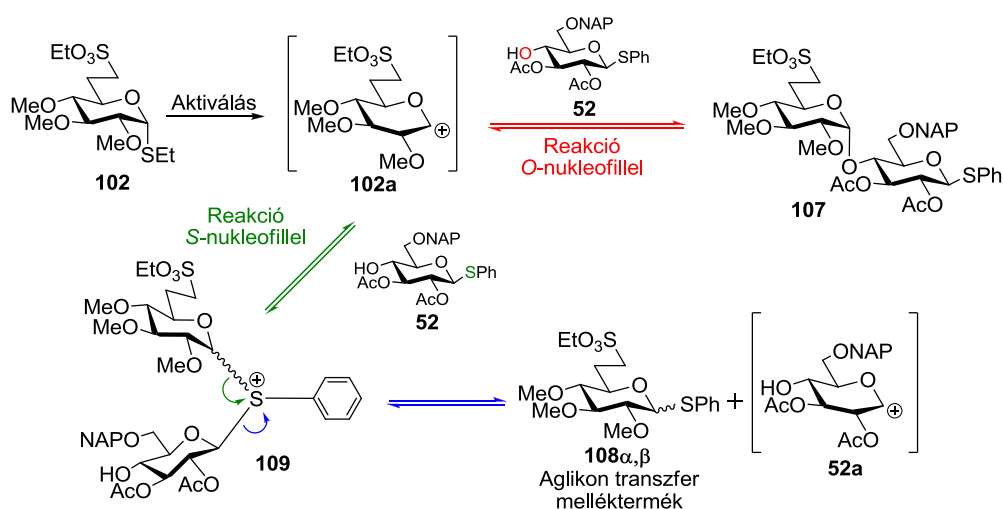
(9. ábra). A reakciókörülmények optimalálása során az 52-es tioglikozid akceptort különböző glikozil donorokkal reagáltattam (102, 105, 106).



	Donor	Promoter (ekv.)	T (°C)	Idő	Hozam (39)	Melléktermék
1	β -SPh (105)	NIS (1.1) – AgOTf (0.2)	-75 – -15	1.5h	11	108 α,β (9%)
2	α -Br (106)	AgOTf (1.5)	-30	1.5h	21	108 α,β (6%)
3	α -SEt (102)	NIS (1.5) – TfOH (0.1)	-75 – -50	3h	31	bomlástermék
4	α -SEt (102)	NIS (1.5) – TMSOTf (0.2)	-75 – -55	2h	44	109 (8%)
5	α -SEt (102)	NIS (1.1) – AgOTf (0.2)	-75 – -55	45min	66	
6	α -SEt (102)	NIS (1.1) – AgOTf (0.2)	-75 – -65	45min	89	

9. ábra: Szulfonsav-tartalmú DE diszacharid donor szintézise és a reakciókörülmények

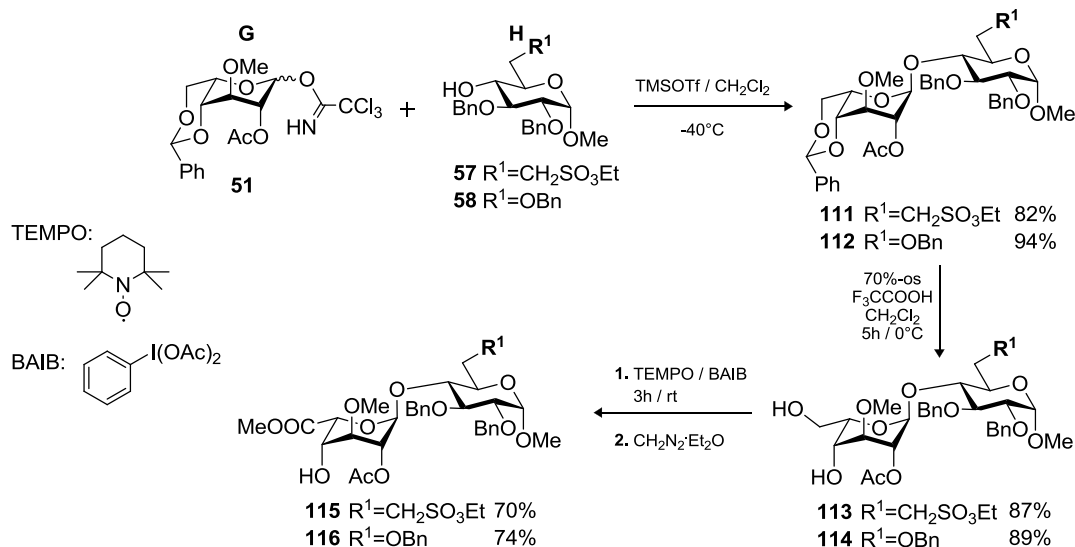
Az 1.-es és 2.-es sorszámú reakciók esetén glikozil transzfer (108 α,β) melléktermék képződését tapasztaltam, ami gyakori mellékreakció tioglikozid akceptorokkal végzett glikozilezési reakciókban (10. ábra). A melléktermék elkerülésére különböző anomer távozó csoportokat és promoter rendszereket is kipróbáltam. NIS-TMSOTf promoter eleggyel végzett glikozilezési reakcióban a glikozil akceptor szililezett termékét (109) is izoláltam melléktermékként. A leghatékonyabb donor az etil- α -tioglikozid (102) volt, melyet NIS-AgOTf promoter rendszerrel aktiváltunk alacsony hőmérsékleten, így a kívánt diszacharidot (107) 89%-os hozammal nyertük.



10. ábra: A glikozil transzfer mellékreakció mechanizmusa a DE diszacharid donor szintézise esetében

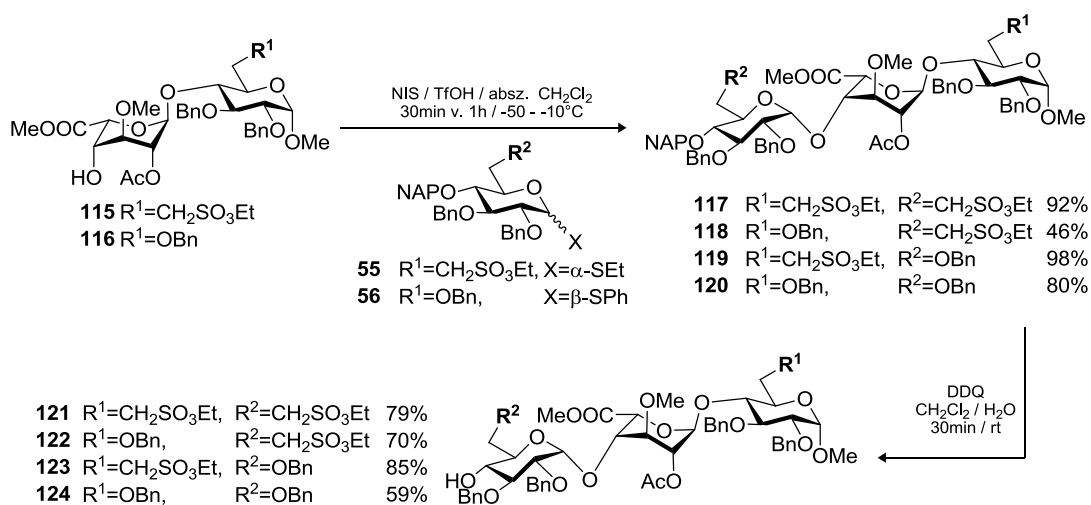
3.4. A GH diszacharidok előállítása

A szulfonsavas és a szulfonsavat nem tartalmazó **H**-egységeket (**57**, **58**) glikozileztem az iduronsav prekursorával (**51**) és így előállítottam kétféle **GH** diszacharidot (**111**, **112**; **11. ábra**). A karboxil-csoportot a szénhidrátok ezen formájában, diszacharid szinten alakítottam ki (**115**, **116**).



3.5. A FGH triszacharidok előállítása

A védett pentaszacharidokhoz szükséges **FGH** triszacharidok prekursorait (**117-120**) a **115**-ös és **116**-os **GH** diszacharid akceptorok szulfonsav-tartalmú és szulfonsav nélküli glikozil donorokkal (**55**, **56**) történő glikozilezésében állítottam elő (**12. ábra**).

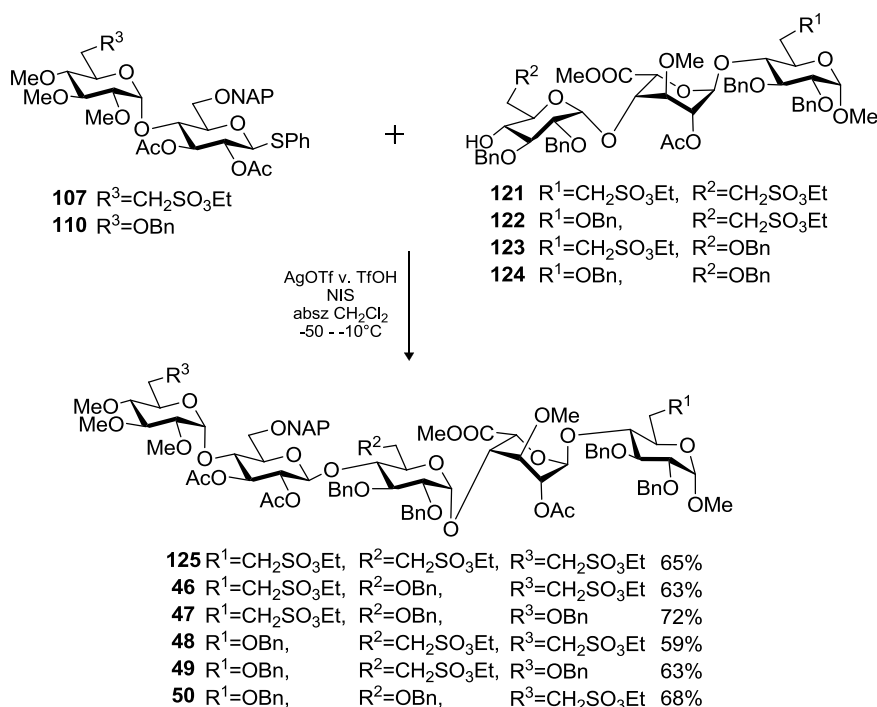


A kapcsolási reakciók egy kivételével kiváló hozammal működtek, az aktiválására NIS-TfOH promoter elegyet alkalmaztam. A **118**-as triszacharid hozamát NIS-AgOTf promoter rendszerrel 73%-

ra tudtuk növelni. A triszacharidokról oxidatív módon távolítottam el a (2-naftil)metil-éter védőcsoport, a termékeket közepes és jó hozamokkal kaptam. A változó hozamok magyarázhatók azzal, hogy a 30 perces reakció során a konverzió nem mindig teljes, ugyanakkor a reakcióidő növekedésével a benzil-csoportok lehasadása is megkezdődik.

3.6. Az új szulfonsav-tartalmú pentaszacharidok szintézise

A négy **FGH** triszacharid akceptor (**121-124**) és a két **DE** diszacharid donor (**107**, **110**) glikozilezésével előállítottam az öt új védett pentaszacharidot (**46-50**) valamint a pentaszacharid-triszulfonsavat (**125**; **13. ábra**). A glikozilezési reakciók jó hozammal teljes sztereoszelektivitással mentek végbe.

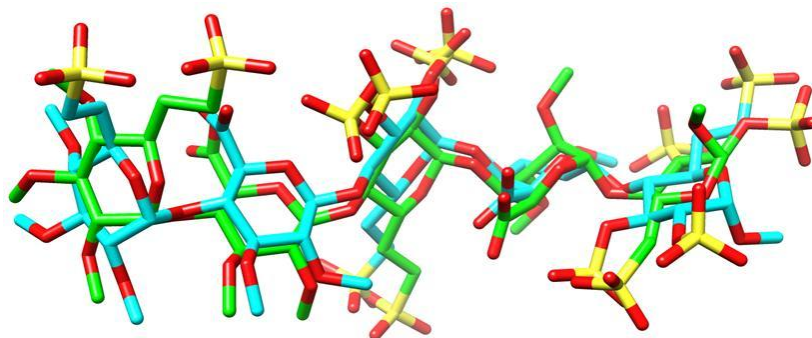


13. ábra: A védett pentaszacharidok előállítása

3.7. Új reakcióút kidolgozása: az *L*-idóz tartalmú pentaszacharid szintézise

Egy új iduronsav-kialakítási stratégia céljából megvalósítottam egy hatodik pentaszacharid származék (**126**) szintézisét is, mely az **50**-es származék analógja (**14. ábra**). Mivel ennél a származéknál a **G**-egység *L*-idóz formában van jelen, ezért tanulmányozhatjuk, hogy az *L*-iduronsav és *D*-glükuronsav funkció kialakítása megvalósítható-e egyidejűleg pentaszacharid szinten. A vegyület előállításához a **114**-es GH-diszacharidot használtam fel, melynek szabad 6-hidroxil-csoportját ebben az esetben az oxidáció helyett *tert*-butil-difenil-szilil éter védőcsoporttal védtem. A továbbiakban elvégeztem a soron következő glikozilezéseket: először a szulfonátometil-csoportot nem tartalmazó **F**-egységgel (**56**), majd a (2-naftil)metil-éter védőcsoport eltávolítását követően a szulfonsav-tartalmú **DE** diaszacharid donorral (**107**) kapcsoltam össze.

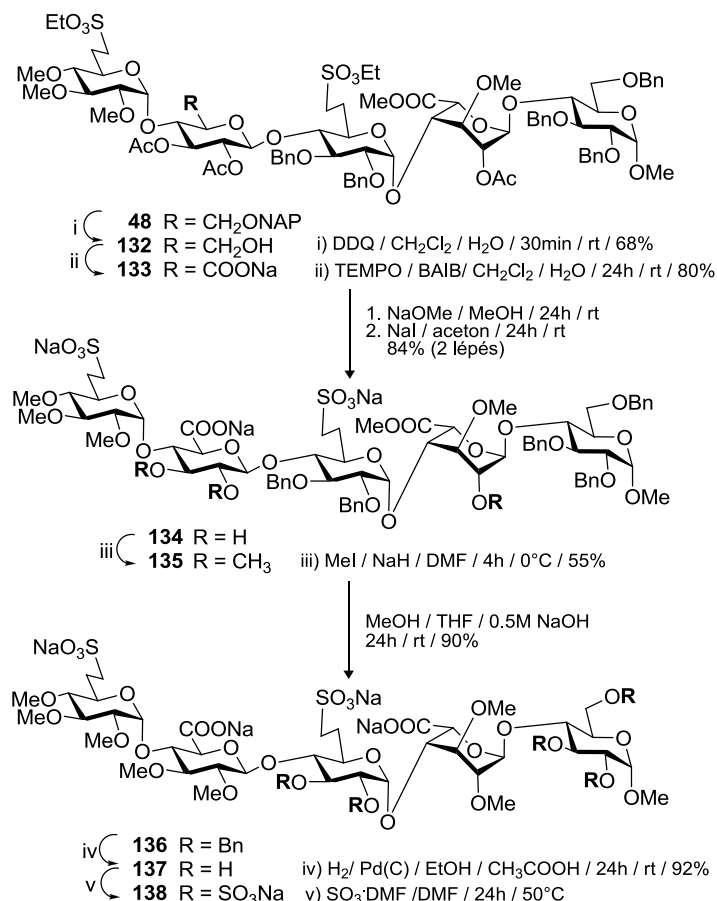
Az általam előállított vegyülettel együttműködő partnereink elvégezték a szénhidrát-antitrombin komplex részletes NMR-vizsgálatát és a molekula dinamika szimuláció segítségével meghatározták a szabad és az AT-hoz kötött pentaszacharid konformációs adatait (**16. ábra**). Az így nyert eredmények azt mutatták, hogy a fehérjéhez kötött és a szabad állapotú forma szerkezete jelentősen eltér egymástól. Így a gyenge antikoaguláns hatás azzal magyarázható, hogy a fehérjéhez történő bekötődés jelentős konformációváltozást igényel.



16. ábra: A 45-ös pentaszacharid-triszulfonsav antitrombinhoz kötött (kék) és szabad állapotú formájának (zöld) molekulamodellje

3.9. Az idraparinux új szulfonsav mimetikumának szintézise

Doktoranduszi munkám folytatásaként tervezem a védett pentaszacharidok jövőben történő átalakítását. Ennek első fázisaként a **48**-as származékból (**D** és **F** egységen tartalmaz szulfonátometil csoportot) előállítottam az első új pentaszacharid-diszulfonsav végterméket (**138**, **17. ábra**).



17. ábra: A védett pentaszacharid-diszulfonsav (**48**) átalakítása végtermékké



Nyilvántartási szám: DEENK/178/2015.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Mező Erika
Neptun kód: ZSN98G
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegem nyelvű tudományos közlemény(ek) külföldi folyóiratban (4)

1. **Mező, E.**, Herczeg, M., Eszenyi, D., Borbás, A.: Large-scale synthesis of 6-deoxy-6-sulfonatomethyl glycosides and their application for novel synthesis of a heparinoid pentasaccharide trisulfonic acid of anticoagulant activity.
Carbohydr. Res. 388, 19-29, 2014. ISSN: 0008-6215.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carres.2014.02.012>
IF:1.929
2. Herczeg, M., **Mező, E.**, Eszenyi, D., Antus, S., Borbás, A.: New synthesis of idraparinux, the non-glycosaminoglycan analogue of the antithrombin-binding domain of heparin.
Tetrahedron. 70 (18), 2919-2927, 2014. ISSN: 0040-4020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2014.03.033>
IF:2.641
3. Herczeg, M., **Mező, E.**, Eszenyi, D., Lázár, L., Csávás, M., Bereczki, I., Antus, S., Borbás, A.: Synthesis of 6-Sulfonatomethyl Thioglycosides by Nucleophilic Substitution: Methods to Prevent 1,6 Anomeric Group Migration of Thioglycoside 6-O-Triflates.
Eur. J. Org. Chem. 2013 (25), 5570-5573, 2013. ISSN: 1434-193X.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajoc.201300681>
IF:3.154
4. Herczeg, M., **Mező, E.**, Lázár, L., Fekete, A., Kövér, K.E., Antus, S., Borbás, A.: Novel syntheses of Idraparinux, the anticoagulant pentasaccharide with indirect selective factor Xa inhibitory activity.
Tetrahedron. 69 (15), 3149-3158, 2013. ISSN: 0040-4020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2013.02.076>
IF:2.817



További Közlemények

Magyar nyelvű közlemény(ek) hazai folyóiratban (1)

5. **Mező E.**, Herczeg M., Eszenyi D., Antus S., Borbás A.: Antikoaguláns hatású pentaszacharidszulfonsav sorozat moduláris szintézise: Problémák és megoldások. *Magyar Kém. L.* 69 (6), 184-187, 2014. ISSN: 0025-0163.

Idegen nyelvű közlemény(ek) külföldi folyóiratban (1)

6. Lázár, L., **Mező, E.**, Herczeg, M., Lipták, A., Antus, S., Borbás, A.: Synthesis of the non-reducing end trisaccharide of the antithrombin-binding domain of heparin and its bioisosteric sulfonic acid analogues. *Tetrahedron*. 68 (36), 7386-7399, 2012. ISSN: 0040-4020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.081>
IF:2.803

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 13,344

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 10,541

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

Debrecen, 2015.09.07.



Konferencia részvétel

Előadások a témában

- 1.) Borbás. A., Herczeg. M., Lázár. L., Mező. E., Bereczky. Zs., Lipták. A., Antus S.: **Sulfonic acid analogues of the antithrombin-binding domain of Heparin.** *4th European Conference on Chemistry for Life Sciences. Budapest. Hungary. August 31.- September 3. 2011*
- 2.) Mező E., Lázár L., Herczeg M., Borbás A., Lipták A., Antus S.: **Szulfonsav-tartalmú heparinoid triszacharid szintézise.** *XXXIV. Kémiai Előadói Napok. Szeged. 2011.11.02.-04. (konferencia kiadvány 166. oldal)*
- 3.) Herczeg M., Mező E., Lázár L., Borbás A., Antus S.: **Szulfonátometil-csoportot tartalmazó heparin analóg oligoszacharidok szintézise és biológiai vizsgálata.** *Molekulatudomány. Egészség- és környezettudomány alprojektek előadói ülése. Debrecen. 2012. 04. 19.*
- 4.) Herczeg M., Mező E., Lázár L., Borbás A., Antus S.: **Antitrombotikus hatású szulfonátometil-csoportot tartalmazó heparin analóg pentaszacharidok szintézise.** *Bruckner-termi előadások. Budapest. 2012. 04. 27.*
- 5.) Mező E., Herczeg M., Lázár L., Antus S., Borbás A.: **Szulfonátometil-csoportot tartalmazó építőelemek szintézise heparinoid oligoszacharidokhoz.** *MTA Szénhidrát-, Antibiotikum- és Nukleotidkémiai Munkabizottsági ülés. Debrecen. 2012. 05. 31.-06. 01.*
- 6.) Herczeg M., Mező E., Lázár L., Antus S., Borbás A.: **Az antitrombotikus hatású idraparinux szulfonsav-tartalmú analogonjainak újabb szintézise.** *MTA Szénhidrát-, Antibiotikum- és Nukleotidkémiai Munkabizottsági ülés. Debrecen. 2012. 05. 31.-06. 01.*
- 7.) E. Mező., M. Herczeg., D. Eszenyi., L. Lázár., I. Bereczki., A. Borbás: **Synthesis of 6-sulfonatomethyl thioglycosides by nucleophilic substitution and their application in the synthesis of heparinoid trisaccharides.** *Working Committee for Carbohydrates. Nucleic Acids and Antibiotics. Mátrafüred. May 22–24. 2013*
- 8.) M. Herczeg., E. Mező., D. Eszenyi., L. Lázár., S. Antus., A. Borbás: **Synthesis of new 6-sulfonic-acid-containing analogues of Idraparinux.** *Working Committee for Carbohydrates. Nucleic Acids and Antibiotics. Mátrafüred. May 22–24. 2013*
- 9.) Herczeg M., Mező E., Eszenyi D., Pataki R., Borbás A., Antus S.: **Újabb eredményeink a heparinoid szulfonsavak szintézisében.** *Bruckner-termi előadások. Budapest. 2013. 05. 31.*
- 10.) Herczeg M., Mező E., Eszenyi D., Lázár L., Borbás A., Antus S.: **Antitrombotikus hatású heparin-analóg pentaszacharid-szulfonsavak szintézise.** *Vegyészkonferencia. Hajdúszoboszló. 2013. 06. 26-28.*
- 11.) Mező E., Herczeg M., Eszenyi D., Borbás A.: **Újabb eredmények a szulfonsav-tartalmú heparinoid pentaszacharidok szintézisének terén.** *XXXVI. Kémiai Előadói Napok. Szeged. 2013.10.28.-30. (konferencia kiadvány 362. oldal)*

- 12.) Mező E., Herczeg M., Eszenyi D., Antus S., Borbás A.: **Antikoaguláns hatású pentaszacharid-szulfonsav-sorozat moduláris szintézise. Problémák és megoldások.** *Bruckner-termi előadások. Budapest. 2013. 11. 29.*
- 13.) D. Eszenyi., M. Herczeg., E. Mező., A. Borbás: **Toward synthesis of a C-2 sulfonatomethyl group containing anticoagulant pentasaccharide.** *Working Committee for Carbohydrates. Nucleic Acids and Antibiotics of the Hungarian Academy of Sciences. Mátrafüred. May 21–23. 2014*

Poszterek a témában

- 1.) E. Mező., L. Lázár., M. Herczeg., A. Borbás., A. Lipták., S. Antus: **Synthesis of Bioisoteric Sulfonic Acid Analogues of the Nonreducing-end Trisaccharide of the Antithrombin-binding Domain of Heparin.** *4th European Conference on Chemistry for Life Sciences. Budapest. Hungary. August 31.- September 3. 2011*
- 2.) Mező. E., Herczeg. M., Eszenyi. D., Borbás A.: **Building blocks for heparinoid pentasaccharide sulfonic acids of anticoagulant activity.** *5th European Conference on Chemistry for Life Sciences. Barcelona. Spain. Juny 9.-12. 2013*
- 3.) Mező. E., Herczeg. M., Eszenyi. D., Lázár. L., Bereczki. I., Borbás A.: **Synthesis of 6-sulfonatomethyl thioglycosides by nucleophilic substitution and their application in the synthesis of heparinoid trisaccharides.** *5th European Conference on Chemistry for Life Sciences. Barcelona. Spain. Juny 9.-12. 2013*
- 4.) Eszenyi. D., Herczeg. M., Mező. E., Borbás A.: **Toward synthesis of a C-2 sulfonatomethyl group containing anticoagulant pentasaccharide.** *13th Bratislava Symposium on Saccharides „Recent Advances in Glycomics”. Smolenice. Slovakia. June 22-26. 2014*
- 5.) D. Eszenyi, M. Herczeg, E. Mező, Borbás A.: **Toward synthesis of an idraparinux analogue bearing a secondary sulfonatomethyl moiety.** *18th European Carbohydrate Symposium. Moskow, Russia, August 2-6. 2015*

Előadások más témában

- 1.) Csávás M., Lázár L., Hadházi Á., Demeter T., Nábrádi P., Herczeg M., Eszenyi D., Mező E., Herczegh P., Borbás A.: **Tio-diszacharidok és glikokonjugátumok szintézise tio-click módszerrel.** *Bruckner-termi előadások. Budapest. 2013. 05. 31.*
- 2.) 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. Mátrafüred. May 21–23. 2014*

Poszter más témában

- 3.) 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. June 22-26. 2014*