



# Leinamicin antibiotikum analógok szintézise

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Szilágyi Ákos**

Témavezető: Prof. Dr. Herczegh Pál

Debreceni Egyetem  
Természettudományi Kar  
Debrecen, 2007.

## 1. Az értekezés előzményei és célkitűzések

A tudatos gyógyítás az ókor népei (kínaiak, indiaiak, egyiptomiak) által alkalmazott kezdetleges eszközökkel, módszerekkel és hatóanyagokkal kezdődött. Fejlődését a középkorban az alkímia és a jatrokémia segítette elő.

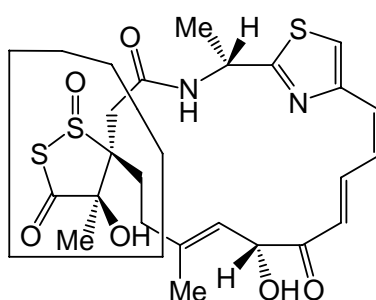
A gyógyszerkutatás és az erre épülő gyógyszeripar a XIX.-XX. század fordulóján erősödött meg jelentősen. Az első antibiotikum, a penicillin 1929-es FLEMING által való felfedezését azok rohamos elterjedése követte a XX. században. Térhódításukat az is elősegítette (s ezáltal tovább emelte értéküket és fokozta az ezirányú kutatások intenzitását), hogy esetenként nehezen, vagy egyáltalán nem pótolhatóak más vegyületekkel.

Mára az antibiotikumok félszintetikus és szintetikus analógjainak előállítása és módosítása önálló tudományággá vált, és szoros kapcsolatban áll a mikrobiológiával és a biokémiával. Az antibiotikumok kutatása nagymértékben hozzájárult a biotechnológiai eljárások és a fermentációs ipar korszerűsödéséhez. Napjainkig több, mint 10.000 antibiotikumot izoláltak, s ezek közül körülbelül kb. 100 nyert gyógyászati alkalmazást. Ezekből különféle kémiai és biológiai átalakítással több, mint 100.000 származékot készítettek. Világviszonylatban az antibiotikumok a gyógyszerforgalomból 25-30%-ban részesednek.

Az alkalmazásukat kísérő rezisztencia jelensége azonban megfontolt használatra int. Egyre több új származékot állítanak elő ugyan, a rezisztencia elleni küzdelem azonban központi kérdéssé vált.

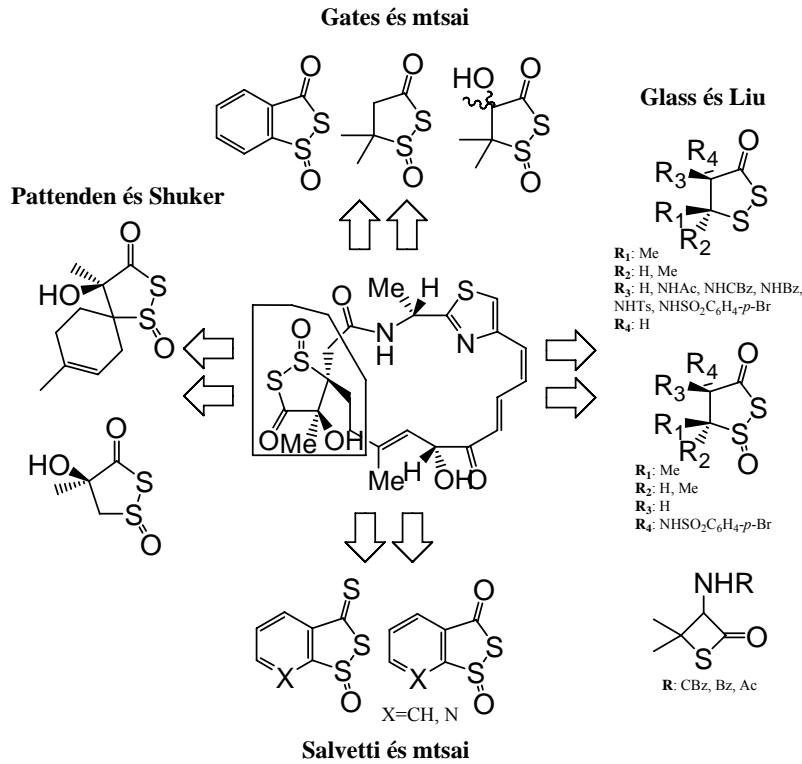
Vizsgálataim tárgyának – az **1. ábrán** látható leinamicin antibiotikumnak – választását több tényező indokolta:

- A makrolid ciklusához kapcsolódó heterogyűrű unikum az antibiotikumok körében, jóllehet léteznek más kéntartalmú antibakteriális vegyületek is. A heterociklus szintézise ezért önmagában is értékes lehet. Első célunk tehát a heterogyűrű új típusú szintézisének a kidolgozása volt.
- A makrociklikus szerkezetű molekulának csak egy kis része felelős az aktivitásért, s ez az analógok előállítását is megkönnyíti. Munkánk során egyszerű analógok előállítására törekedtünk, a biológiailag értékes részletek megtartásával.



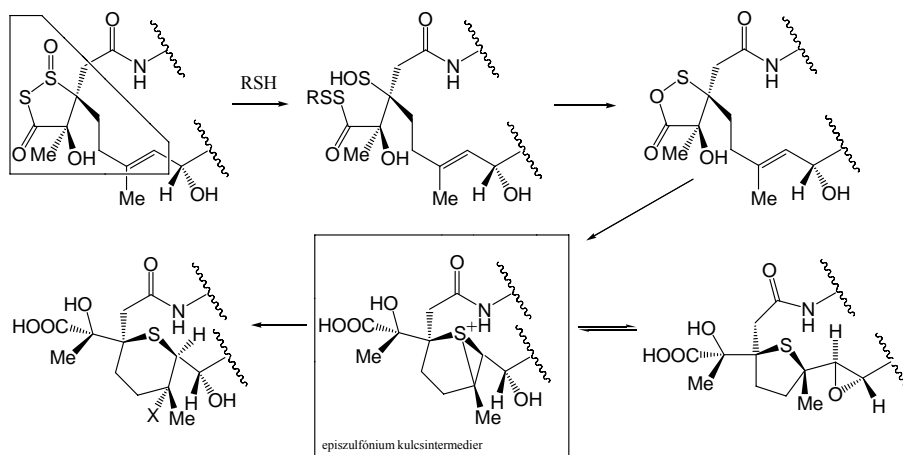
**1. ábra**

- Kései felfedezése (1989) miatt várható, hogy a különböző baktériumtörzsek nem, vagy alig rezisztensek vele szemben. Ez a tény a származékok esetében is beigazolódhat. Fontos tényező még, hogy ennek a – DNS-hasításra képes – antibiotikumnak és származékainak citotoxicitását - jelen ismereteink szerint - eddig mindössze egyetlen esetben vizsgálták, akkor sem behatóan és analógjainak száma is kevés (**2. ábra**). Munkánk során az aktivitásáért felelős molekuláris elemek egyszerű hordozókon történő kialakítását kívántuk megvalósítani, új típusú gyűrűszintézissel, valamint meg kívántuk vizsgálni az analógok citotoxikus aktivitásának a kémiai szerkezettel való összefüggését.



### A leinamicin hatásmechanizmusa:

A tiol hatására a ditiolanon gyűrű felnyílik és egy oxatiolán szerkezeten keresztül alakul ki az episzulfónium kulcsintermedier (**3. ábra**), mely a



DNS-hasításért felelős. Az episzulfónium szerkezet a nukleobázis és a báziskomponens közötti C-N kötést hasítja, gyököt hagyva hátra, mely a szerkezetben gyorsan oxidálódik.

## 2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

Kémiai módszerek: A kísérletes munka elvégzése során a modern szerves preparatív kémia mikro-, félmikro- és makro módszereit egyaránt alkalmaztuk. A reakciók előrehaladásának követésére és a képződött termékek előzetes azonosítására vékonyréteg-kromatográfiás módszert és UV-detektálást alkalmaztunk. Az egyes vegyületek nyerstermékekből történő izolálását kristályosítással, preparatív réteg-, valamint oszlopkromatográfiával valósítottuk meg. Az egyes vegyületek azonosítására és szerkezetének igazolására elemanalízist, olvadáspontmérést, valamint  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR, illetve tömegspektrometriai módszereket alkalmaztunk.

Biológiai módszerek (citotoxicitás-vizsgálat):

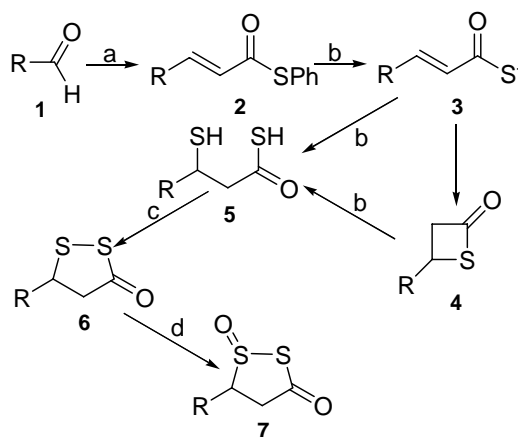
A *HeLa* emberi sejtvonal (A *HeLa* sejtek humán méhnyakdaganatból származó epitheliális morfológiájú sejtek.)

## 3. Kísérleti munkám új eredményei

Elsőként a leinamicin aktivitásáért felelős 1,2-ditiolán-3-on-*S*-oxid gyűrű új típusú szintézisét valósítottuk meg. Ezt a módszert használtuk fel arra, hogy különféle aromás, alifás, szénhidrát- és nukleozidhordozón a ditiolanon és a ditiolanon-*S*-oxid gyűrűt kialakítsuk. Az így nyert származékok citotoxicitását megvizsgáltuk, ugyanis feltételeztük, hogy biológiailag az oxidálatlan forma is aktív lehet. Igazolni kívántuk továbbá, hogy az *S*-oxid forma a hatékonyabb. Az elvégzett kísérleti munka főbb eredményei a következők:

### 3.1. Az 1,2-ditiolán-3-on-S-oxid gyűré szintézise

A **4. ábrán** látható módszerrel a kiindulási 1-es aldehidből feniltiokarbonil-metilén-trifenilfoszforánnal, Wittig-reakcióban  $\alpha,\beta$ -telítetlen *trans* (E) tiofenilésztereket állítottunk elő. A reakció előnye, hogy jól megválasztott Wittig-reagenssel gyakorlatilag 100%-os sztereoszelekcióval a 2-es *trans* származékot kapjuk. Másrészt a Wittig-származék  $-\text{CH}=\text{CH}-$  valamint  $\text{C}=\text{O}$  egysége már a heterogyűrű 2 szénatomját és a karbonil részletét is tartalmazza. Az észtert nukleofil  $\text{SH}^-$  anionnal reagáltatva konjugált addíciós és nukleofil addíciós reakciókban  $\beta$ -merkaptio-tiolsavat (**5**) nyertünk.



(a)  $\text{Ph}_3\text{PCHCOSPPh}$  (1,2 – 1,4 ekvivalens), szobahőmérséklet, 16-48 óra; (b)  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,1 ekvivalens),  $\text{H}_2\text{S}_{(\text{g})}$ , 1,4-dioxán, szobahőmérséklet, 2 óra; (c)  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (1,5 ekvivalens), 1,4-dioxán – víz, szobahőmérséklet, 12-16 óra; (d) dimetil-dioxirán (1 ekvivalens), aceton, szobahőmérséklet, 2 óra.

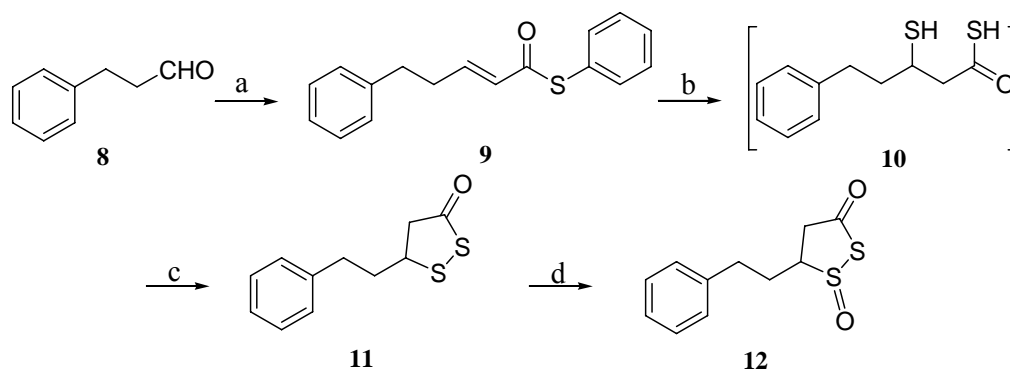
4. ábra

A tiolsavból  $\text{Fe}(\text{III})$ -ionokkal a **6**-os 1,2-ditiolán-3-on szerkezet képeztük. Ebből dimetil-dioxiránnal, enyhe körülmények között nyertük a **7**-es *S*-oxidot.

### 3.2. 3-fenil-propionaldehid és D-arabinóz ditiolanon származékainak előállítása

A **5. ábrán** látható módon (**8**→**11**, **12**) előállítottuk a 3-fenil-propionaldehid ditiolanon- és ditiolanon-*S*-oxid származékát.

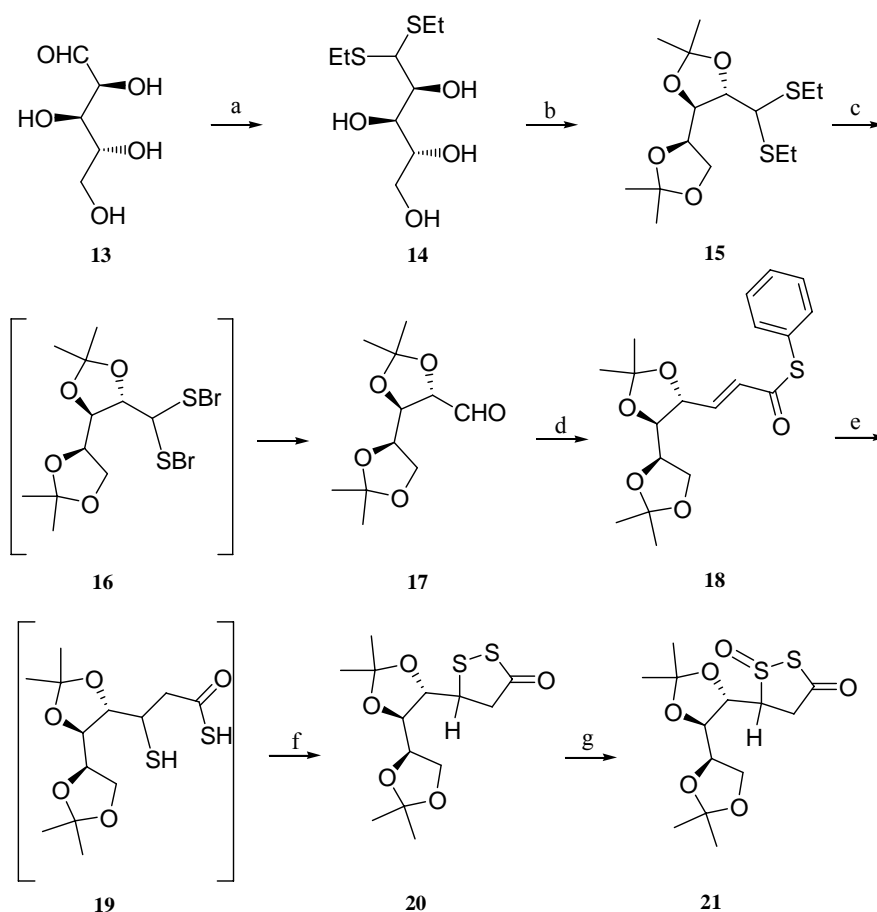
Megállapítottuk, hogy a semleges hordozó ellenére a származék jól definiált citotoxikus hatással bír. Megállapítottuk, hogy feltevésünknek megfelelően az oxidálatlan gyűrűs származék is aktív. Bizonyítottuk, hogy az oxidált forma hatékonyabb. Kimutattuk, hogy – az antibiotikumhoz hasonlóan – a tiol jelenléte tovább javítja a biológiai aktivitást.



(a) Ph<sub>3</sub>PCHCOPh (1,3 ekvivalens), toluol, szobahőmérséklet, 48 óra, 80%; (b) Et<sub>3</sub>N (2,1 ekvivalens), H<sub>2</sub>S, 1,4-dioxán, szobahőmérséklet, 2 óra; (c) K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (1,5 ekvivalens), 1,4-dioxán – víz, szobahőmérséklet, 12 óra, 60% (b+c); (d) dimetil-dioxirán (1 ekvivalens), aceton, szobahőmérséklet, 2 óra, 97%.

5. ábra

Megvalósítottuk a D-arabinóz ditiolanon- és ditiolanon-*S*-oxid származékainak (13→20, 21) előállítását a 6. ábrán látható módon. Megállapítottuk, hogy a származékok közepes citotoxicitással bírnak. Ez tovább erősítette a feltevést, hogy a heterogyűrű önmagában is aktív. A tiol ebben az esetben is javította az aktivitást.

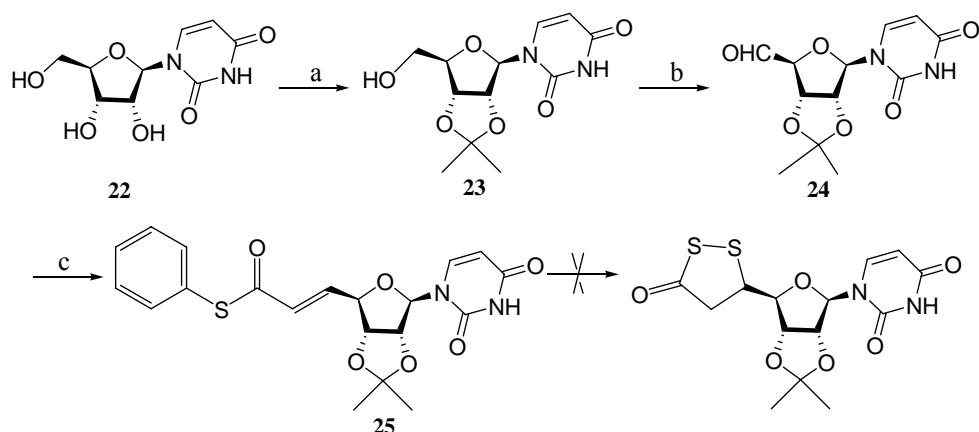


(a) cc. HCl, EtSH, 0 °C, 15 perc; (b) 2,2-dimetoxipropán (1 ekvivalens), *p*TsOH (kat. menny.), aceton, szobahőmérséklet, 6 óra, 97%; (c) CdCO<sub>3</sub>, NBS (2,2 ekvivalens), aceton:víz 9:1, szobahőmérséklet, 45 perc, 98%; (d) Ph<sub>3</sub>PCHCOPh (1,3 ekvivalens), toluol, szobahőmérséklet, 48 óra, 81%; (e) Et<sub>3</sub>N (2,1 ekvivalens), H<sub>2</sub>S, 1,4-dioxán, szobahőmérséklet, 2 óra; (f) K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (1,5 ekvivalens), 1,4-dioxán – víz, szobahőmérséklet, 14 óra, 73% (e+f); (g) dimetil-dioxirán (1 ekvivalens), aceton, szobahőmérséklet, 2 óra, 95%.

6. ábra

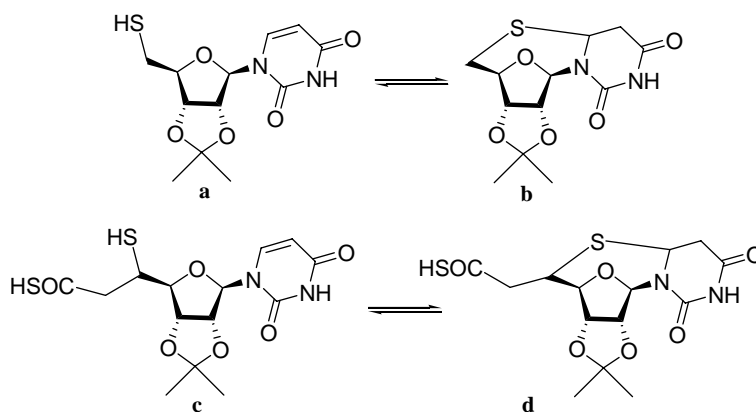
### 3.3. Nukleozidok ditiolanon származékainak előállítása

Az uridin esetében (7. ábra, 22→25) megállapítottuk, hogy izopropilidén védőcsoport esetén a reakció egy áthidalt gyűrűs szerkezethez vezet, mely a konjugált addíciós lépés során képződik (7a. ábra). Megállapítottuk, hogy ezt a feszített térszerkezet teszi lehetővé azáltal, hogy a nukleozid báziskomponensének kettőskötése térben elég közel kerül az 5'-tiolcsoportához ahhoz, hogy áthidalt gyűrűs szerkezet jöjjön létre (a→b és c→d).



(a)  $\text{HC}(\text{OEt})_3$  (2 ekvivalens), *p*TsOH (kat. menny.), aceton, szobahőmérséklet, 1,5 óra, 97%; (b) DCC (1 ekvivalens), diklórecetsav (1 ekvivalens),  $\text{DMSO}:\text{EtOAc} = 1:5$ , szobahőmérséklet, 1,5 óra; oxálsav, szobahőmérséklet, 30 perc; piridin, szobahőmérséklet, 14 óra; (c)  $\text{Ph}_3\text{PCHCOSPh}$  (1,2 ekvivalens), etilacetát, szobahőmérséklet, 15 óra, 71% (b+c).

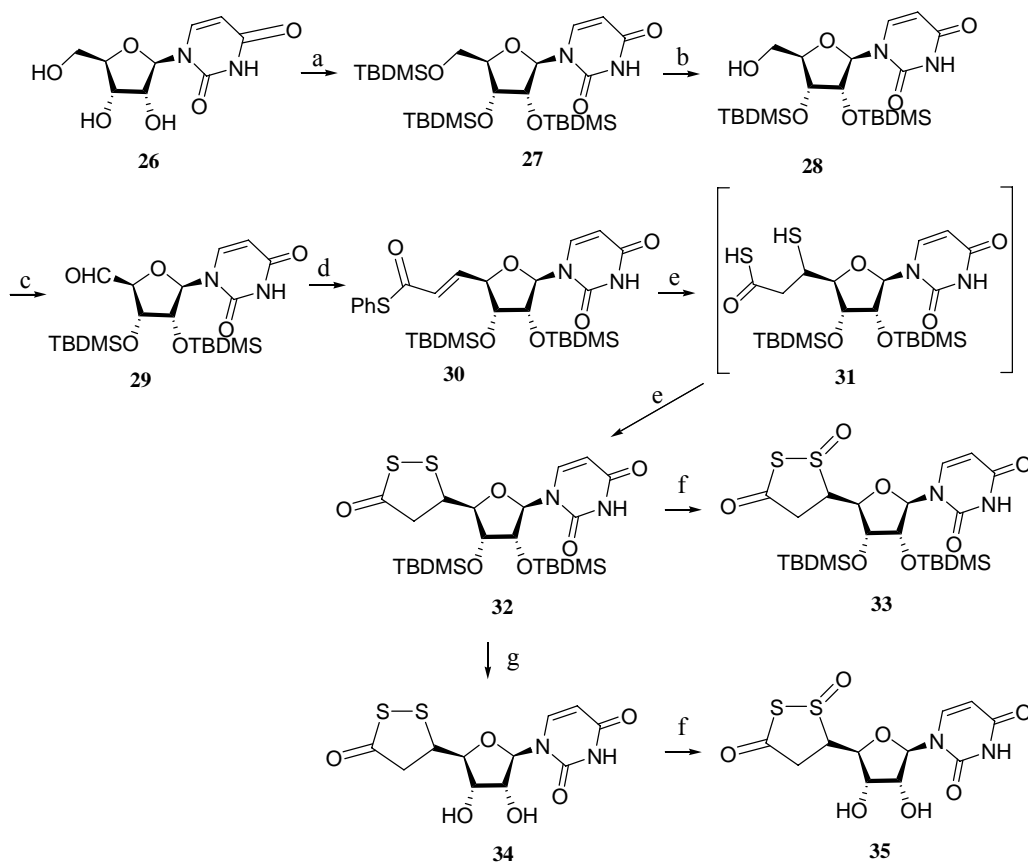
7. ábra



7a. ábra

PADRÓN és mtsai korábban beszámoltak arról, hogy a szililéter védőcsoportok esetenként növelik a citotoxikus aktivitást. Ennek nyomán az izopropilidén védőcsoportot *tercier*-butil-dimetilszilire cseréltük és összevetettük a védőcsoportos és a védőcsoportmentes nukleozid-származékok aktivitását. Az uridin 5'-ditiolanon és ditiolanon-*S*-oxid származékai (8. ábra: 32, 33, 34, 35) a referenciaként vizsgált daunomicinnel összemérhető, illetve azt meghaladó citotoxikus aktivitást mutattak. Ez megerősítette elméletünket, miszerint a nukleozidok esetében a módosított hordozómolekula báziskomponense hidrogénhidás komplexet képez a DNS bázisával, azaz a „hatóhelyen”

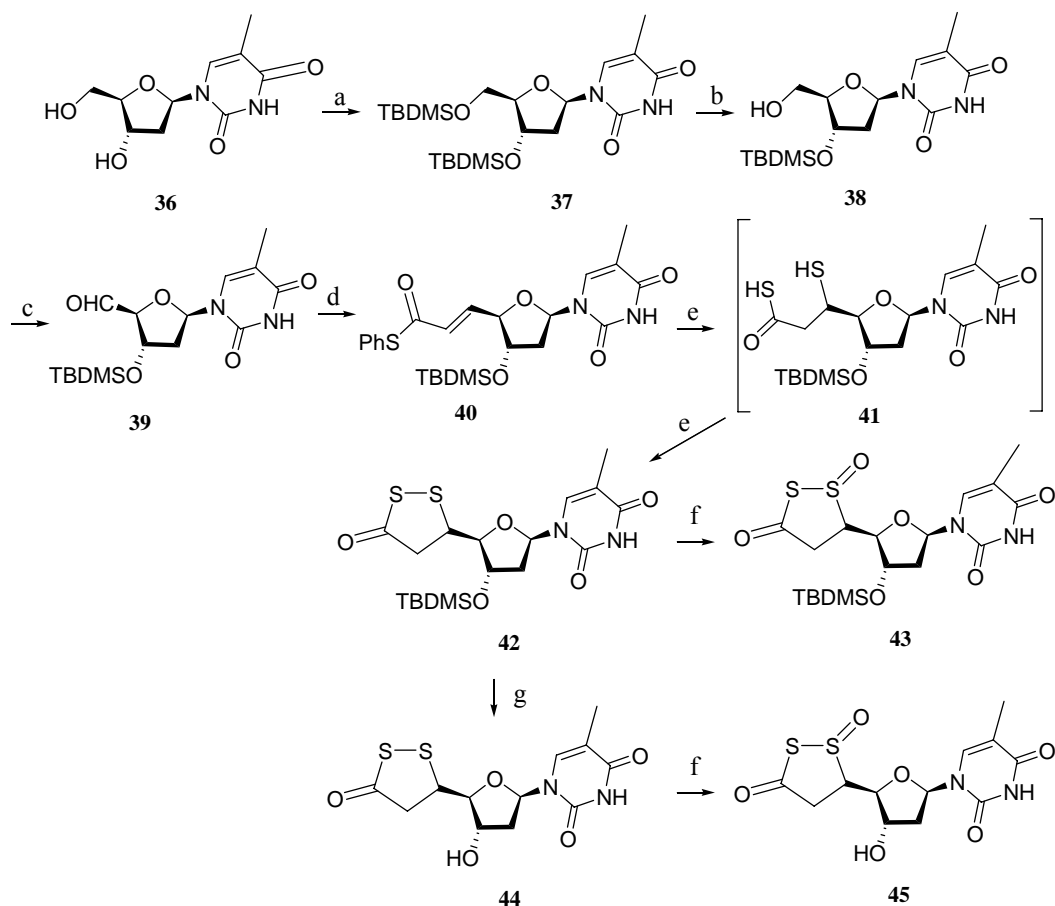
rögzíti a molekulát, s ezáltal a DNS-hasítás hatékonysága megnövekedhet.



(a) TBDMSCl (3 ekvivalens), piridin, szobahőmérséklet, 1 óra; 65 °C, 22 óra, 97%; (b) TFA:H<sub>2</sub>O 10:1, DKM, szobahőmérséklet, 45 perc; 0°C, 30 perc, 89%; (c) Dess-Martin-perjodinán (1,5 ekvivalens), DKM, 0 °C/szobahőmérséklet, 1,5 óra; (d) Ph<sub>3</sub>PCHCOPh (1,4 ekvivalens), 1,4-dioxán, szobahőmérséklet, 22 óra, 79% (c+d); (e) Et<sub>3</sub>N (2,1 ekvivalens), H<sub>2</sub>S, 1,4-dioxán, szobahőmérséklet, 2 óra; K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (1,5 ekvivalens), 1,4-dioxán – víz, szobahőmérséklet, 16 óra, 63%; (f) dimetil-dioxirán (1 ekvivalens), aceton, szobahőmérséklet, 2 óra, 96%, 95%; (g) TFA:H<sub>2</sub>O:THF 1:1:4, 0 °C, 6 óra, 94%;

8. ábra

A timidin esetében a **9. ábrán** látható módon előállítottuk a timidin 5'-ditiolanon és ditiolanon-*S*-oxid származékait (**42, 43, 44, 45**). A biológiai vizsgálatok jó, de az uridinnél gyengébb citotoxicitást mutattak. A **32, 33, 34, 35** és **42, 43, 44, 45** vegyületek citotoxicitás-értékeit összevetve megállapítottuk, hogy a szililcsoportok száma befolyásolja, több szililcsoport jelenléte pedig fokozza a citotoxikus hatást.



(a) TBDMSCl (2 ekvivalens), piridin, szobahőmérséklet, 1 óra; 65 °C, 22 óra, 94%; (b) TFA:H<sub>2</sub>O 10:1, DKM, szobahőmérséklet, 45 perc; 0 °C, 30 perc, 85%; (c) Dess-Martin-perjodinán (1,5 ekvivalens), DKM, 0 °C/szobahőmérséklet, 1,5 óra; (d) Ph<sub>3</sub>PCHCOPh (1,4 ekvivalens), 1,4-dioxán, szobahőmérséklet, 22 óra, 77% (c+d); (e) Et<sub>3</sub>N (2,1 ekvivalens), H<sub>2</sub>S, 1,4-dioxán, szobahőmérséklet, 2 óra; K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (1,5 ekvivalens), 1,4-dioxán – víz, szobahőmérséklet, 15 óra, 68%; (f) dimetil-dioxirán (1 ekvivalens), aceton, szobahőmérséklet, 2 óra, 94%, 95%; (g) TFA:H<sub>2</sub>O:THF 1:1:4, 0°C, 6 óra, 95%.

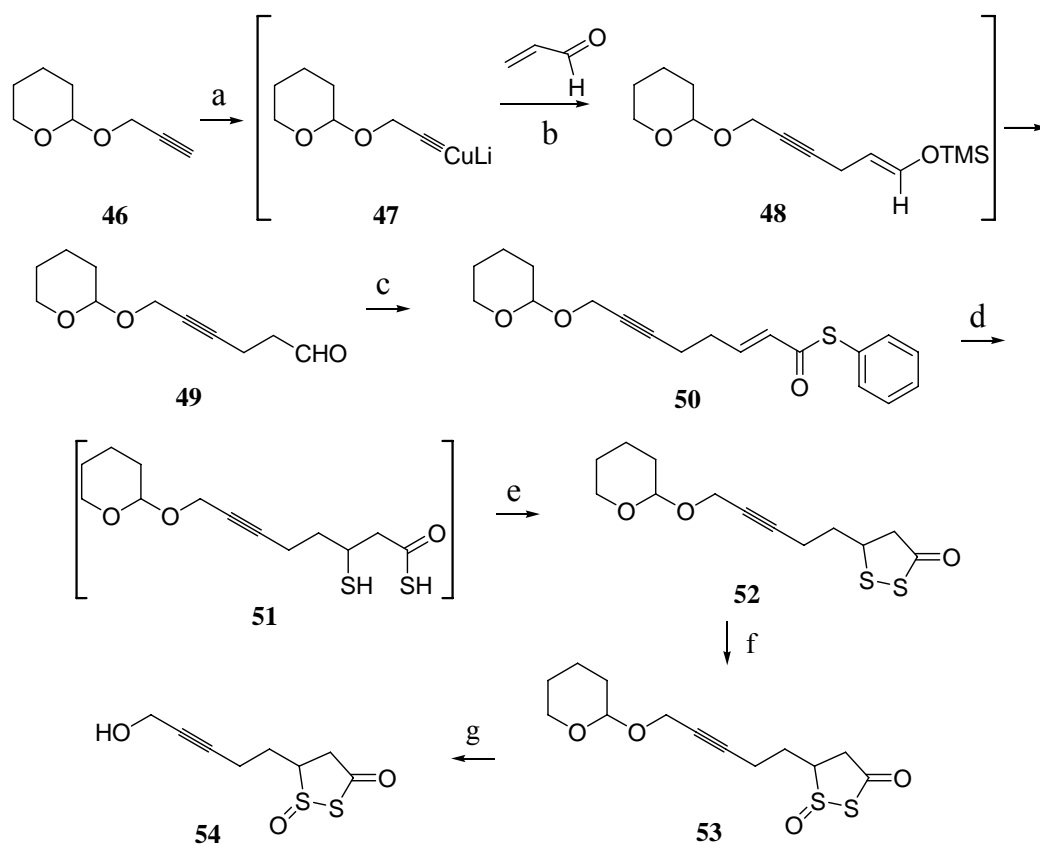
9. ábra

A kapott eredményeink alapján feltételezzük, hogy a hatásmechanizmus egyezik a leinamicinnél megállapítottal, csak itt a  $\gamma$ -pozíciójú kettőskötést a pirimidindion kettőskötése helyettesíti, biztosítva az episzulfónium kulcsintermedier kialakulását.

### 3.4. Egy második generációs leinamicin-analóg előállítása

Egy LEE és mtsai által 2003-ban közölt 15 lépéses szintézis nyomán tetrahidropiranyl-propargil-éterből 6 lépésben előállítottunk egy olyan

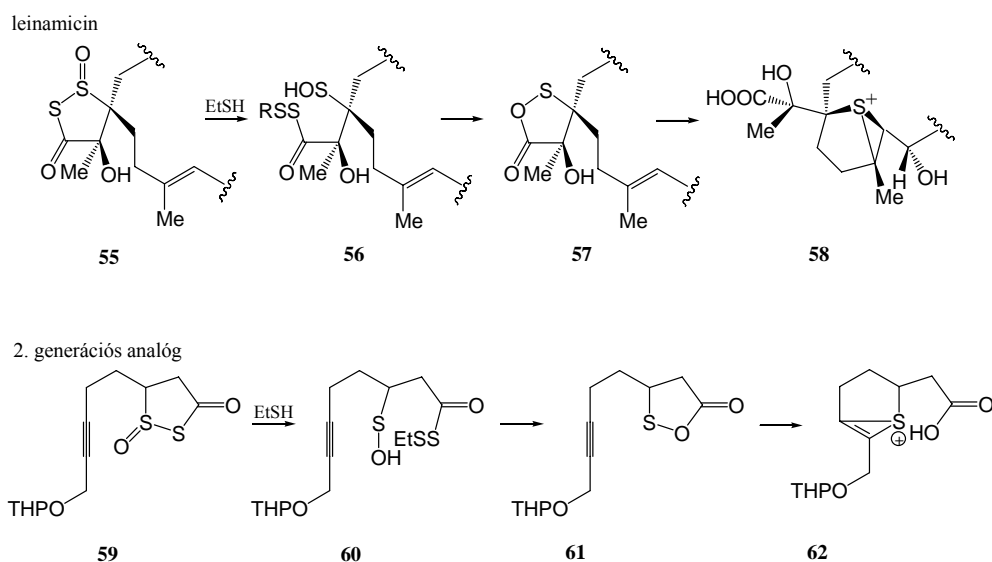
leinamicin analógot, amelyben a kettőskötést - a **10. ábrán** látható módon - reaktívabb hármaskötésre cseréltük.



(a) n-BuLi (1 ekvivalens), THF, -10 °C, 15 perc; Cu(I)I·0.75Me<sub>2</sub>S (1,1 ekvivalens), THF, -10 °C, 45 perc; (b) Me<sub>3</sub>SiI (1 ekvivalens), THF, -78 °C, 10 perc; akrolein (1 ekvivalens), THF, -78 °C; -30 °C, 2,5 óra, 42% (a+b); (c) Ph<sub>3</sub>PCHCOSPPh (1,25 ekvivalens), 1,4-dioxán, szobahőmérséklet, 16 óra, 75%; (d) Et<sub>3</sub>N (2,1 ekvivalens), H<sub>2</sub>S, 1,4-dioxán, szobahőmérséklet, 2 óra; (e) K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (1,5 ekvivalens), 1,4-dioxán – víz, szobahőmérséklet, 17 óra, 62% (d+e); (f) dimetil-dioxirán (1 ekvivalens), aceton, szobahőmérséklet, 2 óra, 98%; (g); Dowex 50W X4 ioncserélő gyanta, DKM, szobahőmérséklet, 2 óra, 94%.

**10. ábra**

A kapott jó citotoxicitási eredmények megerősítették feltételezésünket, miszerint megfelelő átrendeződéssel hármakötés jelenléte esetén is lehetséges az episzulfónium szerkezet **59**→**62** úton történő képződése (**11. ábra**).



11. ábra

### 3.5. A származékok biológiai vizsgálata és eredményei

Vegyület	IC <sub>50</sub>	IC <sub>50</sub> (+EtSH)	ClogP
<b>Daunomicin</b>	<b>2,96</b>	-	-1,621
<b>11</b>	257,7	65,54	3,607
<b>12</b>	68,43	24,75	1,875
<b>20</b>	35,93	16,87	2,338
<b>21</b>	18,15	12,60	0,634
<b>32</b>	10,04	7,84	5,397
<b>33</b>	3,68	2,67	3,694
<b>34</b>	62,23	20,72	-1,449
<b>35</b>	50,71	7,01	-3,152
<b>42</b>	n.a.	16,69	2,766
<b>43</b>	43,12	6,61	1,063
<b>44</b>	298,8	54,62	-0,615
<b>45</b>	118,7	29,69	-2,318
<b>52</b>	123,7	20,11	2,831
<b>53</b>	41,31	8,33	1,009

A kapott eredményeket IC<sub>50</sub>-értékekben (inhibition concentration) adtuk meg, a kapott gátlási értékek  $\mu\text{mol/l}$  mennyiségben vannak feltüntetve. Összehasonlító standardként a daganatellenes terápiában jól ismert és elterjedten használt *daunomicint* használtuk. A táblázatban található gátlási koncentráció-értékek 3 párhuzamos mérés átlagértékeit jelentik.

1. táblázat

- Feltételezésünket, miszerint a citotoxicitás a DNS-hasítás következtében manifesztálódik és ezt a tiol jelenléte elősegíti a biológiai vizsgálatok eredményei igazolták. Ezek után joggal feltételezhetjük, hogy a ditiolanon-S-oxid aktivitásához valóban szükség van a tiol jelenlétére.

- Ugyanakkor nagyon érdekes, hogy megvizsgálván a heterogyűrűt csak diszulfid formában tartalmazó szintetikus intermediereket (**11**, **20**, **32**, **34**, **42**, **44** és **52**), azok is mutattak aktivitást, bár kisebb mértékűt, mint a kémiaailag is reaktívabb *S*-oxid párjaik (**12**, **21**, **33**, **35**, **43**, **45** és **53**).

- Minden származékunk citotoxikusnak bizonyult mikromólos koncentrációban. Még a feltételezett hatásmechanizmus szempontjából érdektelen hordozómolekulákhoz történő kapcsolás esetében is tapasztaltunk aktivitást (**11** és **12**).

- Nukleozidszármazékaink (**32**, **33**, **34**, **35**, **42**, **43**, **44** és **45**) viszonylag erőteljes citotoxicitást mutattak. A szililétert tartalmazó **33** a daunomicinét meghaladó, míg a **32**, **35** és **43** a daunomicinével összemérhető aktivitással rendelkezik. Feltételezzük, hogy - munkahipotézisünknek megfelelően - e nukleozid-leinamicin analógok jó hatása a DNS-sel való bázispároképzéssel magyarázható.

- Bizonyítást nyert továbbá az is, miszerint a lipofil szililcsoportok jelenléte minden esetben megnövelte az általunk szintetizált analógok emberi tumorsejtekkel szemben mutatott citotoxicitását. A **32-34**, **33-35**, valamint a **42-44** és a **43-45** szabad -OH-csoportot, illetve szilil védőcsoportot tartalmazó vegyületpárjaink esetében kitűnően megfigyelhető az, hogy a lipofil szililvegyületek citotoxicitása jobb, mint a negatív CLogP-vel bíró párjuké.

- A **53**-as vegyületünk, mely a leinamicin DNS-hasító hatásáért felelős molekularészletének  $-C\equiv C-$  hármaskötéses analógját tartalmazza, szerkezeti egyszerűsége – és a bázispároképzés lehetőségének hiánya ellenére - vegyületsorozatunknak viszonylag aktívabb tagja.

- Elmondhatjuk, hogy ugyan mindeddig nem vizsgálták meg egyszerű leinamicin-analógok citotoxicitását, mégis e munkánk alapján megállapíthatjuk, hogy az antibiotikum erősen leegyszerűsített szerkezetű analógjai is mutatnak olyan mértékű citotoxicitást, hogy az egyszerű ditiolanon-*S*-oxidok további - ilyen irányú - vizsgálata hasznos lehet. E célra alkalmasnak látszik az itt ismertetett egyszerű szintetikus módszerünk, mely könnyen alkalmazható más aldehidekre is.

- Véleményünk szerint az a tény, hogy a szililéterek citotoxicitás-növelő hatását PADRÓN és munkatársai után – azoktól teljesen eltérő szerkezetű vegyületeken – mi is bizonyítottuk, további ilyen irányú szisztematikus vizsgálatok szükségességére hívja fel a figyelmet.

## 4. Publikációk

### Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Ákos Szilágyi**, István F. Pelyvás, Orsolya Majercsik, Pál Herczegh, *Incorporation of the bioactive moiety of leinamycin into thymidine*, Tetrahedron Letters, 45, 4307-4309, **2004**. IF: **2.484**
2. **Ákos Szilágyi**, Ferenc Fenyvesi, Orsolya Majercsik, István F. Pelyvás, Ildikó Bácskay, Palma Fehér, Judit Váradi, Miklós Vecsernyés, Pál Herczegh, *Synthesis and cytotoxicity of leinamycin antibiotic analogs*, Journal of Medicinal Chemistry, 49, 5626-5630, **2006**. IF: **5.104**

### Tudományos rendezvényeken bemutatott munkák: előadások és poszterek

#### Előadások

1. Herczegh Pál, **Szilágyi Ákos**: *Leinamicin analógok szintézise*, A Magyar Kemoterápiai Társaság XVI. Konferenciája, Hajdúszoboszló, Magyarország, május 24-26., **2001**.
2. Herczegh Pál, **Szilágyi Ákos**: *Leinamicin analógok szintézise*, A Magyar Kemoterápiai Társaság XVII. Konferenciája, Szeged, Magyarország, június 7-8., **2002**.
3. Pál Herczegh, **Ákos Szilágyi**: *Synthesis of new leinamycin analogs*, 9th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Tatranská Lomnica, Szlovák Köztársaság, június 16-20., **2002**.
4. **Ákos Szilágyi**, Pál Herczegh: *Synthesis of new leinamycin analogs*, 1st Austria-Hungary Carbonhydrate Chemistry Conference, Burgsteining, Ausztria, szeptember 10-12., **2003**.
5. **Szilágyi Ákos**, Herczegh Pál: *Új leinamicin analógok szintézise*, Szénhidrátkémiai Munkabizottsági ülés, Debrecen, Magyarország, november 5., **2004**.
6. **Ákos Szilágyi**: *Synthesis of new leinamycin analogs*, Sugars in the Synthesis of Natural Products Conference, Paszkówka, Lengyelország, június 8-12., **2005**.

7. Gábor Pintér, **Ákos Szilágyi**, Gyula Batta, Pál Horváth, István Löki, Tibor Kurtán, Sándor Antus, Sándor Kéki, Miklós Zsuga, Gábor Nagy, János Aradi, Pál Herczegh, *Synthesis of New Polyethylene Glycol Derivatives: Aggregates, Antibiotics*, Second German-Hungarian Workshop, Somogyaszaló, Magyarország, április 4-8., **2006**.

8. Pál Herczegh, **Ákos Szilágyi**, István Pelyvás, Gyula Batta, Gábor Pintér, Pál Horváth, Sándor Antus, Tibor Kurtán, Sándor Kéki, Miklós Zsuga, *Nucleosides in antibiotic analogs and in new nano-aggregates*, VIII. Jornadas de carbohidratos (RSEQ), Alcalá de Henares (Madrid), Spanyolország, szeptember 13-15., **2006**.

9. **Szilágyi Ákos**, Fenyvesi Ferenc, Majercsik Orsolya, Pelyvás F. István, Bácskay Ildikó, Fehér Palma, Váradi Judit, Vecsernyés Miklós, Herczegh Pál, *A leinamicin antibiotikum analógjainak szintézise és biológiai vizsgálata*, MTA Antibiotikum Munkabizottsági Tudományos Ülés, Debrecen, Magyarország, Szeptember 21., **2006**.

#### **Poszterek**

1. **Ákos Szilágyi**, Ferenc Fenyvesi, Orsolya Majercsik, Ildikó Bácskay, Palma Fehér, Miklós Vecsernyés, Pál Herczegh, *Synthesis and cytotoxicity of leinamycin antibiotic analogs*, 1<sup>st</sup> BBBB Conference of Pharmaceutical Sciences, Siófok, Magyarország, szeptember 26-28., **2005**.

2. **Ákos Szilágyi**, Pál Herczegh, *Synthesis and cytotoxicity of leinamycin antibiotic analogs*, 9th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and other Bioactive Compounds (ICCA), Bordeaux-Arcachon, Franciaország, szeptember 25-29., **2005**.