

Glikomimetikumok előállítása

(A D 45927 OTKA Posztdoktori Kutatási Pályázat zárójelentése)

Munkánk első részében olyan szénhidrátszármazékok előállítása volt a cél, melyek potenciális inhibitorai lehetnek a glikozil-transzferáz enzimeknek, ezáltal szerepet játszhatnak ezen enzimek működési mechanizmusának felderítésében. Emellett terápiás alkalmazásuk is nagy lehetőségeket rejt magában, szerepük lehet például a *rák*, és egyes *lizoszomális tárolási betegségek* (*Gaucher and Tay-Sachs kór*) gyógyításában.

A glikozil-transzferázok természetes szubsztrátumai egyebek mellett a különböző UDP-cukrok, melyeket szerkezetükben utánzó cukorszármazékok ezen enzimek inhibitorai lehetnek. Kutatásaink két fő iránya ennek megfelelően a következő volt:

– Terminális nitrogénjein glikozilezett, illetve 5'-uridilezett biuretszármazékok, valamint *N*-glikozilezett allofánsav-5'-uridilészterek előállítása. Így eddig ismeretlen származékok szintézisét végezhetjük el, melyek szerkezetükben utánozzák az UDP-cukrok pirofoszfát egységét.

Munkacsoportunk és a Szlovák Tudományos Akadémia Kémiai Intézete (Igor Tvaroška munkacsoportja) közötti kooperáció keretében végzett *in silico* vizsgálatok megmutatták, hogy a terminális nitrogénjeiken glikozilezett biuretszármazékok (*N,N''*-bisz-glikozil-biuretek) várhatóan jó glikogén foszforiláz gátlószerrek lehetnek. Mivel ezek a származékok a fentiekkel analóg kémiai átalakításokkal készíthetők, és a vegyületek potenciális *antidiabetikumok* lehetnek, vizsgálataimat kiterjesztettem ilyen anyagok, illetve – a szerkezet-hatás összefüggések tanulmányozása érdekében – *N*-glükopiranozil-*N'*-glikozilkarbonil-karbamidok szintézisére is.

– C-Glikozil-foszfónátok szintézise anhidro-aldiminek foszfitészterekkel történő reakciójával. Az addíció során keletkező C–N kötés hasítása után olyan származékokhoz juthatunk, melyekben az UDP-cukorszármazékok glikozidos oxigénjét CH₂ csoporttal helyettesítenénk.

Munkánk második részében célul tűztük ki különböző C-glikozil-imin típusú származékok (C-glikozil-aldehid-tozilhidrazonok, -benzoihidrazonok, -szemikarbazonok, oximok, -*O*-benzil-oximok) nukleofil gyökökkel való reakcióinak vizsgálatát. Az így kapott C-glikozil származékok ugyanis hatékony glikozidáz inhibitorok lehetnek, és így szerepük lehet a *diabetes*, a *rák*, valamint az *AIDS* gyógyításában is.

Munkánk harmadik részében *C*-glikozil-imin típusú származékok (*C*-glikozil-aldehid-tozilhidrazonok, -benzoihidrazonok, -szemikarbazonok, oximok, -*O*-benzil-oximok) *C*-nukleofilekkel történő reakcióit kívántuk vizsgálni. A $C=N$ kötésre történő nukleofil addíciók α - és β -aminosav származékokhoz vezethetnek, melyek a természetben gyakran előforduló szénhidrát-aminosav kapcsolatot modellezik. Ezek segítségével a glikokonjugátumok jobb megértése válhat lehetővé. Vizsgálandó, hogy mely imin származékok alkalmazhatók a vázolt átalakítások megvalósítására.

Munkánk utolsó részében megvizsgáltuk az anhidro-aldóz-benzoihidrazonok oxidatív gyűrűzárásának lehetőségét, melyek a kutatócsoportunk fő profiljához kapcsolódva potenciális glikogén foszforiláz inhibitorokat (2-glikopiranozil-5-aryl-1,3,4-oxadiazolokat) eredményezhetnek.

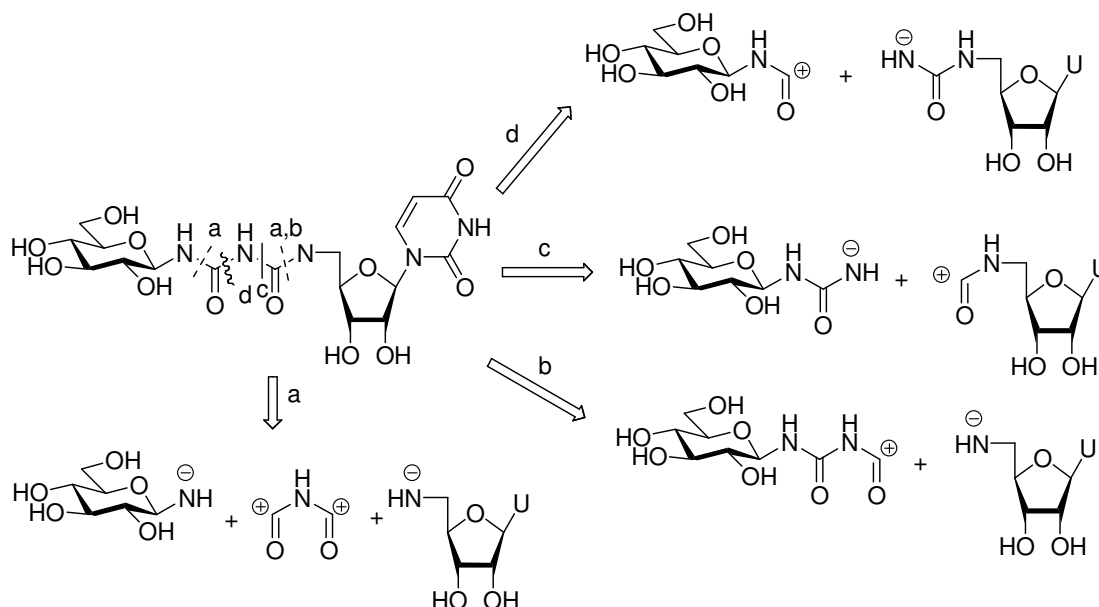
A támogatás időszaka alatt elért eredményeimet az alábbiakban foglalom össze:

1. Terminális nitrogénjeiken glikozilezett, illetve 5'-uridilezett biuret származékok szintézise

származékok szintézise

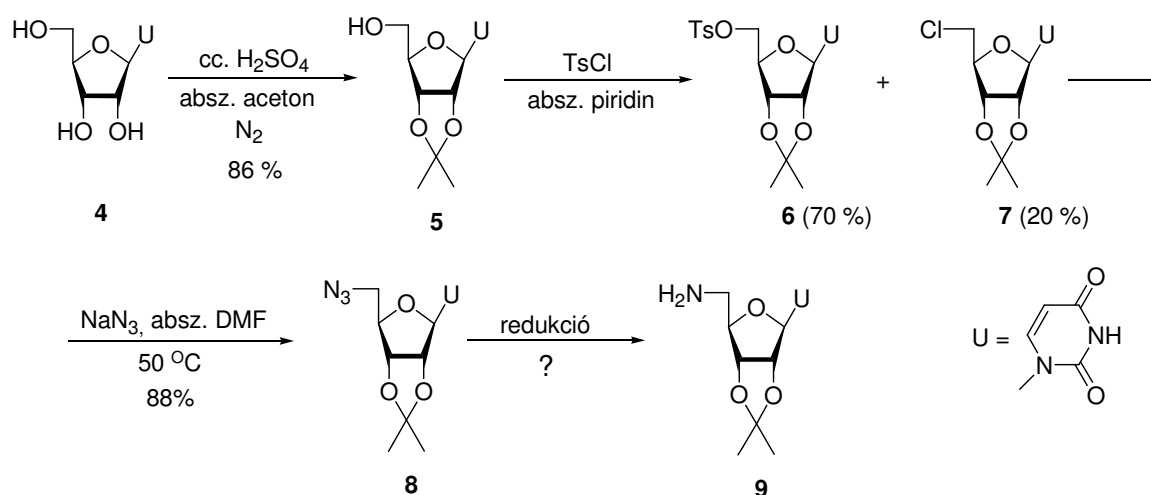
Az irodalomból ismert eljárások alapján a biuret származékok szintézisét a következő utakon kívántuk megvalósítani (1. ábra):

- (a) Glikozil-aminok reakciója 5'-amino-5'-dezoxi-uridinnel klórkarbonil-izocianát jelenlétében.
- (b) Glikozilezett biuret származékok reakciója 5'-amino-5'-dezoxi-uridinnel.
- (c) Glikopiranozil-karbamidok reakciója 5'-izocianáto-5'-dezoxi-uridinnel.
- (d) Glikopiranozil-izocianátok reakciója 5'-ureido-5'-dezoxi-uridinnel.



Kísérletek terminális nitrogénjeiken glikozilezett, illetve 5'-uridilezett biuret származékok előállítására az (a) módszer szerint

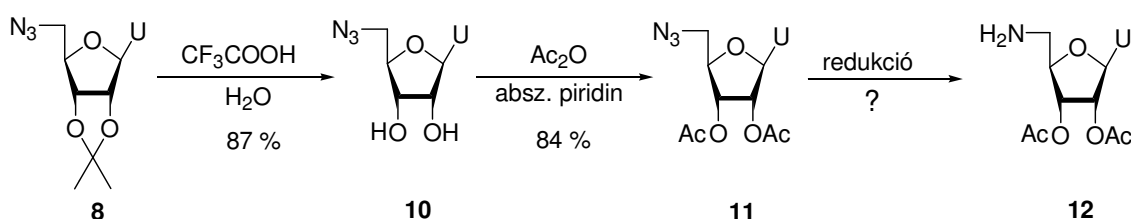
Első lépésben a reakcióhoz szükséges glikozil-aminokat (2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil-amin (1), 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galaktopiranozil-amin (2) és 2,3,5-tri-*O*-acetil- β -D-xilopiranozil-amin (3)) állítottuk elő jó hozamban az irodalomból ismert eljárás szerint: a megfelelő glikopiranozil azidok vízmentes etil-acetátban, Raney Ni mellett történő hidrogénezésével. Ezt követte a klórkarbonil-izocianátos kapcsoláshoz szükséges másik reagens, az 5'-amino-5'-dezoxi-2',3'-izopropilidén-uridin (9) szintézise. E vegyület előállítására vonatkozólag az irodalomban egymásnak ellentmondó közleményeket találtunk. Míg egyesek szerint a vegyület a 8 azid Pd(C) jelenlétében történő hidrogénezésével előállítható, addig mások szerint a vegyület sem az említett módon sem Staudinger reakcióval nem szintetizálható. A 9 amin előállításához szükséges 5'-azido-5'-dezoxi-2',3'-izopropilidén-uridint (8) 3 lépésben állítottuk elő a 4 uridinből kiindulva jó hozamban. Az 5'-azido-5'-dezoxi-2',3'-izopropilidén-uridin (8) 9 aminná történő átalakítását először az irodalomban leírt módszer alapján Pd(C) jelenlétében végzett hidrogénezéssel próbáltuk meg, a reakció során azonban több foltos reakcióelegyet kaptunk, melyből nem sikerült izolálnunk a 9 amint. Nem vezetett eredményre a 8 azid Staudinger reakcióval, trifenil-, illetve trimetil-foszfinnal történő átalakítása sem. A reakciók során alkalmazott reakciókörülményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze.



1. táblázat: A **8** azid redukciójánál alkalmazott körülmények

Sorszám	Reakciókörülmények	Eredmény
1.	H ₂ , Pd (C), absz. MeOH, RT	több foltos reakcióelegy
2.	1. Ph ₃ P, absz. piridin 2. cc. NH ₃ oldat	több foltos reakcióelegy
3.	1. Me ₃ P (1M)/toluol, absz. CH ₂ Cl ₂ 2. H ₂ O	több foltos reakcióelegy

A több komponensű reakcióelegyek egyik oka lehet a molekulában lévő acetál csoport érzékenysége, ezért az amino csoport kialakítását, a **11** acetilezett azid származék redukciójával is megpróbáltuk. A **11** azidot a **8** vegyületből állítottuk elő két lépésben jó hozamban. A **11** azidot azonban sem katalitikus hidrogénezéssel, sem annak Staudinger reakciójával nem sikerült a kívánt **12** terméké alakítani. Az alkalmazott reakciókörülményeket a 2. táblázatban foglaltuk össze.



2. táblázat: A **11** azid redukciójánál alkalmazott körülmények

Sorszám	Reakciókörülmények	Eredmény
1.	H ₂ , Pd (C), absz. MeOH, RT	több foltos reakcióelegy
2.	1. Ph ₃ P, absz. piridin 2. cc. NH ₃ oldat	több foltos reakcióelegy
3.	1. Me ₃ P (1M)/toluol, absz. CH ₂ Cl ₂ 2. cc. NH ₃ oldat	több foltos reakcióelegy
4.	1. Me ₃ P (1M)/toluol, absz. CH ₂ Cl ₂ 2. H ₂ O	több foltos reakcióelegy

Kísérletek terminális nitrogénjeiken glikozilezett, illetve 5'-uridilezett biuret származékok előállítására a (b) módszer szerint

Az előző reakciókkal párhuzamosan elkezdtük a (b) módszerhez szükséges glikopiranozil-biuretek szintézisének kidolgozását is. Ehhez a 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-amint (**1**) biurettel reagáltattuk vízmentes acetonban, illetve vízmentes DMF-ben; a kívánt 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-biuret (**13**) azonban ilyen körülmények között nem sikerült előállítani. A biuret származékok szintézisének másik lehetséges útja a megfelelő

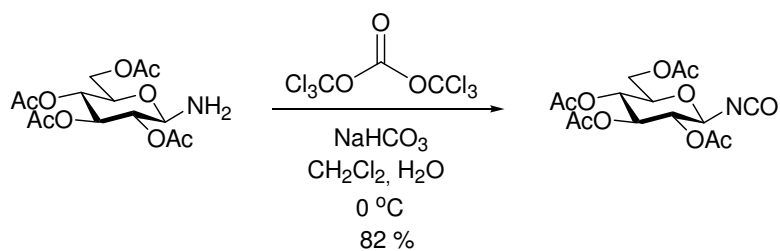
glikopiranozil-karbamidok izocianáttal ecetsavban végzett reakciója. Az átalakításhoz szükséges glikopiranozil-karbamidokat (2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-karbamid (**14**), 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil-karbamid (**15**), és 2,3,5-tri-*O*-acetyl- β -D-xilopiranozil-karbamid (**16**)) a megfelelő glikopiranozil-azidok vízmentes etil-acetátban, trifenil-foszfín, ammónia és szén-dioxid gáz jelenlétében végzett Staudinger reakciójával állítottuk elő. A **14** karbamid azonban a fent vázolt körülmények között nem alakult át. Mivel időközben kiderült, hogy e reakciót a **9** és **12** amin előállításának nehézségei miatt egyébként sem kivitelezhető, ezért nem végeztünk további kísérleteket.

Kísérletek terminális nitrogénjeiken glikozilezett, illetve 5'-uridilezett biuret származékok előállítására a (c) módszer szerint

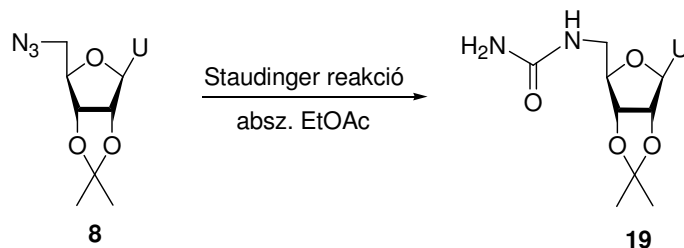
Mivel a (c) reakcióúthoz szükséges glikopiranozil karbamidok (**14**, **15**, **16**) szintézisét az előzőekben már elvégeztük, ezért már csak az 5'-izocianato-5'-dezoxi-2',3'-izopropilidén-uridin (**17**) szintézisét kellett megoldanunk. Ennek előállítását a 2',3'-izopropilidén-5'-*O*-tozil-uridin (**6**) kálium-cianáttal vízmentes acetonban diciklohexil-18-korona-6 jelenlétében, illetve tetrabutil-ammónium-cianáttal vízmentes DMF-ben, valamint vízmentes acetonban próbáltuk megvalósítani. A keletkezett több foltos reakcióelegyekből a kívánt **17** izocianát származékot nem sikerült izolálnunk.

Kísérletek terminális nitrogénjeiken glikozilezett, illetve 5'-uridilezett biuret származékok előállítása a (d) módszer szerint

A (d) módszer kivitelezéséhez a következő vegyületekre volt szükségünk: 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-izocianát (**18**) és az 5'-ureido-5'-dezoxi-2',3'-izopropilidén-uridin (**20**). A **18** vegyület szintézisét, az irodalomból ismert eljárás szerint végeztük: a megfelelő glikopiranozil-amint (**1**) trifoszfénnel diklór-metán – víz elegyében reagáltattuk 0 °C-on.



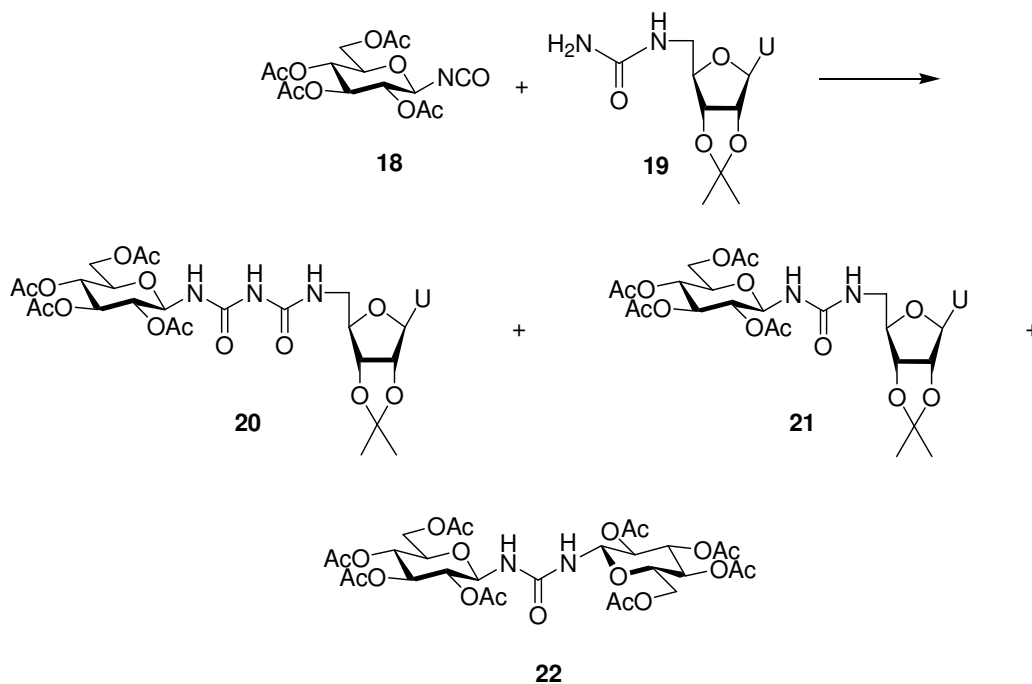
A **19** karbamid származékot a **8** azidból kiindulva Staudinger reakcióval állítottuk elő. Az alkalmazott reakciókörülményeket a 3. táblázatban tüntettük fel.



3. táblázat: A **19** karbamid előállításánál alkalmazott körülmények

Sorszám	Foszfín reagens	Reagens	Hozam (%)
1.	Ph ₃ P	NH ₃ (g), CO ₂ (g)	70
2.	Ph ₃ P	NH ₄ OCONH ₂ (3 ekv.)	47
3.	Me ₃ P/toluol	NH ₄ OCONH ₂ (3 ekv.)	52

Az ily módon előállított kiindulási vegyületeket egymással reagáltatva a kívánt **20** biurethez jutottunk. Melléktermékként izoláltuk a **21** és **22** karbamidokat, melyek keletkezését a reakcióelegyben *in situ* képződő **1** glükopiranozil-aminnak a **19** karbamiddal (a **21** esetén), valamint a **18** izocianáttal való reakciójával magyarázhatunk (a **22** esetén).



A biuret szintézis során alkalmazott reakciókörülményeket a 4. táblázatban tüntettük fel.

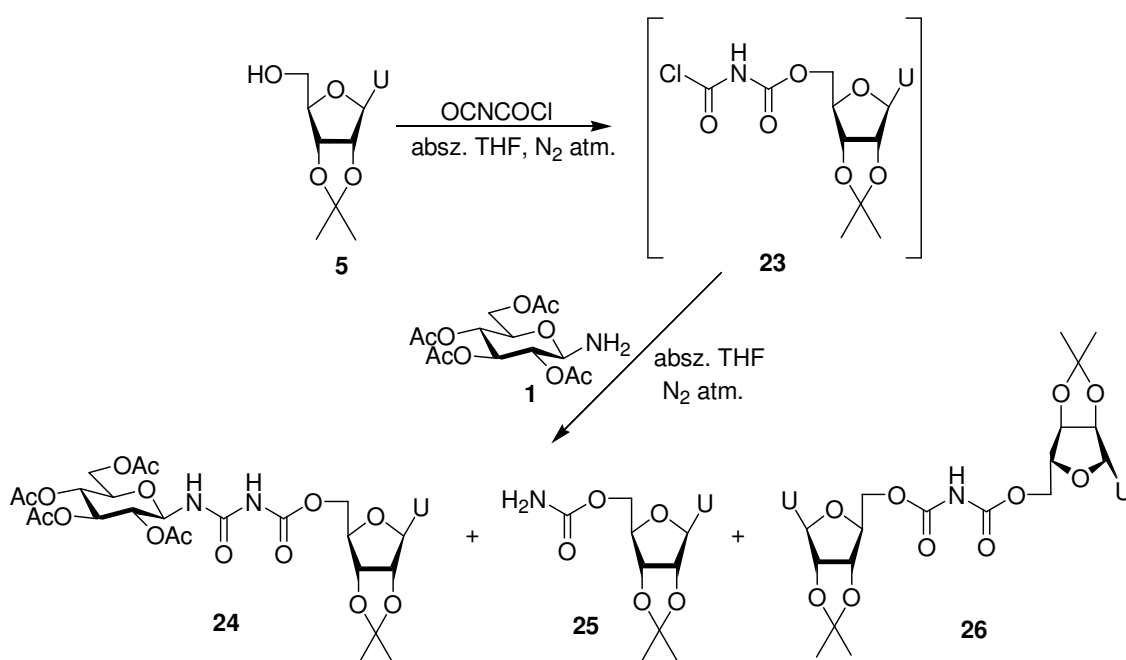
4. táblázat: A **20** biuret származék előállításánál alkalmazott körülmények

Sorszám	Reakciókörülmények			Konverzió (%)	Hozam (%)	
	Oldószer	T (°C)	18 (ekv.)		20	21
1.	absz. EtOAc	25	1	nincs átalakulás	-	-
2.	absz. EtOAc	77	1.1	34	85	15
3.	absz. toluol	110	2.2	100	63	4

A **20** biuret származék acetil csoportjainak eltávolítását a Zemplén-féle módszerrel (NaOMe, vízmentes metanol) végeztem. Az acetál csoport eltávolítása jelenleg folyamatban van.

2. N-Glikozilezett allofánsav-5'-uridilészterek előállítása

Az N-glikozilezett allofánsav-5'-uridilészterek előállítását első lépésben az **5** uridin **1** aminnal klórkarbonil-izocianát jelenlétében történő reakciójával végeztük. A reakcióelegyből a kívánt **24** allofanát mellett két mellékterméket (**25**, **26**) is izoláltunk. A reakciókörülmények változtatásával sikerült a reakciót optimalizálni, és így a melléktermékek mennyiségét minimálisra csökkenteni (5. táblázat).



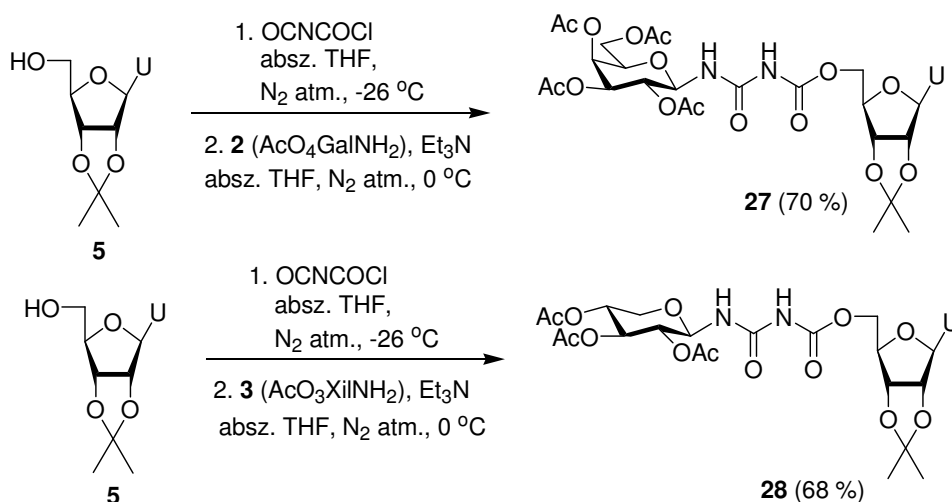
5. táblázat: A **24** allofanát előállításánál alkalmazott körülmények

Sorszám	Reakciókörülmények	Hozam (%)		
		24	25	26
1.	1. -20 °C → 0 °C, absz. THF* 2. 0 °C → 25 °C, Et ₃ N, absz. THF	45	23	10
2.	1. -26 °C (1 nap), absz. THF * 2. 0 °C (1 h), absz. THF	10	14	24
3.	1. -26 °C (1 day), absz. THF ** 2. 0 °C → 25 °C, Et ₃ N, absz. THF	81	nyomokban	nyomokban

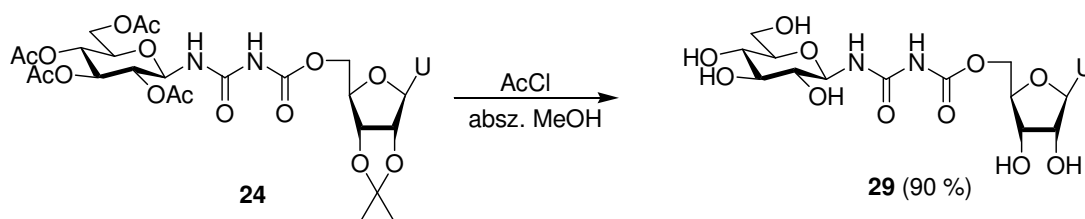
* A OCNCOCl oldatához csepegtettük az **5** uridin oldatát.

** A OCNCOCl-t egy részletben adtuk az **5** uridin oldatához.

A reakciót később kiterjesztettük a **2** galaktopiranozil-amin, illetve a **3** xilopiranozil-amin származékokra is. A kívánt **27** és **28** termékeket jó hozamban izoláltuk. A **25** és **26** melléktermékek kis mennyiségben itt is keletkeztek (VRK), de azokat nem izoláltuk.



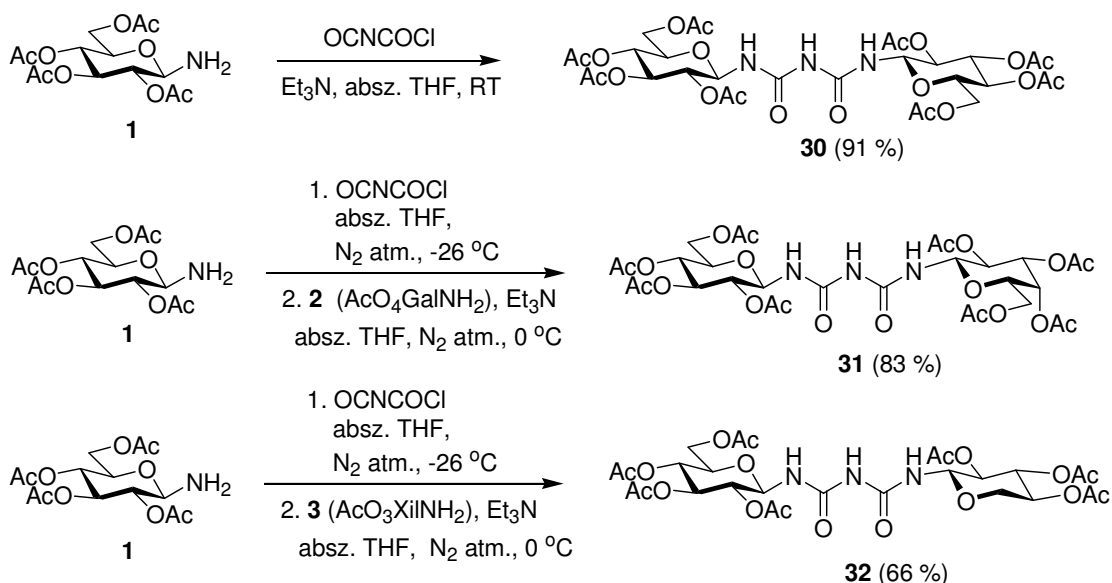
A **24**, **27** és **28** származékok védőcsoportjainak eltávolítását vízmentes metanolban, katalitikus mennyiségű acetil-klorid jelenlétében végeztük.



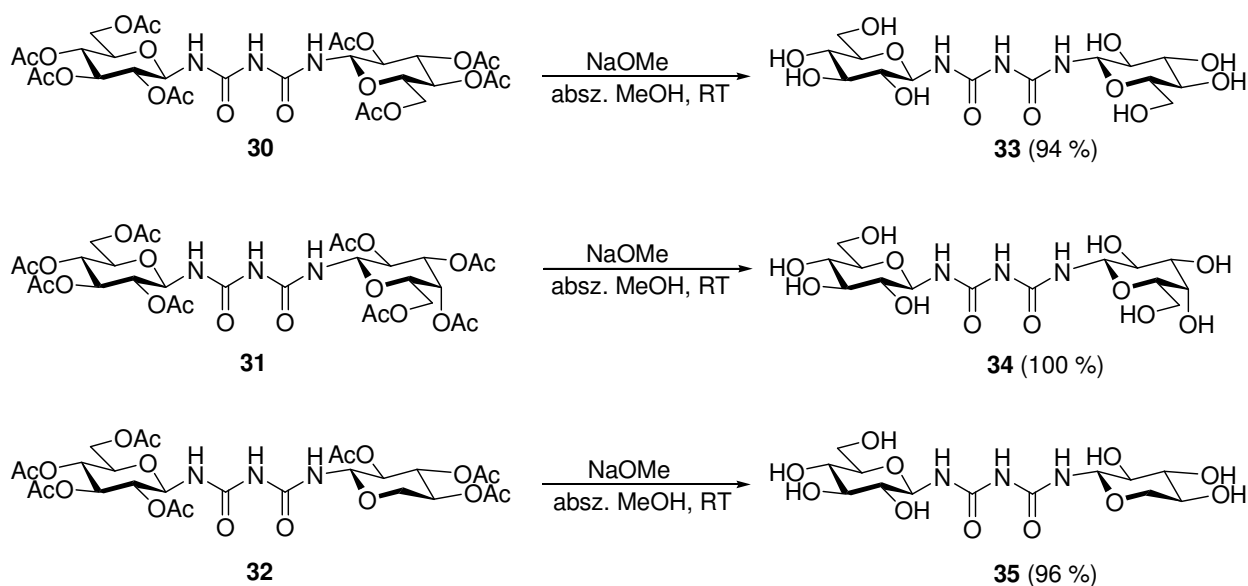
A **29** terméket jó hozamban izoláltuk, a másik két származék esetén (**27**, **28**), azonban több foltos reakcióelegyet kaptunk, melyek oszlopkromatográfiás tisztítása jelenleg folyamatban van. A **29** vegyület enzimkinetikai vizsgálata jelenleg folyamatban van a Szlovák Tudományos Akadémia Kémiai Intézetében.

3. *N,N'*-Bisz-glikopiranozil-biuretek szintézise

A *N,N'*-bisz-glikopiranozil-biureteket a megfelelő glikopiranozil-aminok klórkarbonil-izocianát jelenlétében végzett reakciójával állítottuk elő egy (**30**) vagy két lépésben (**31**, **32**).

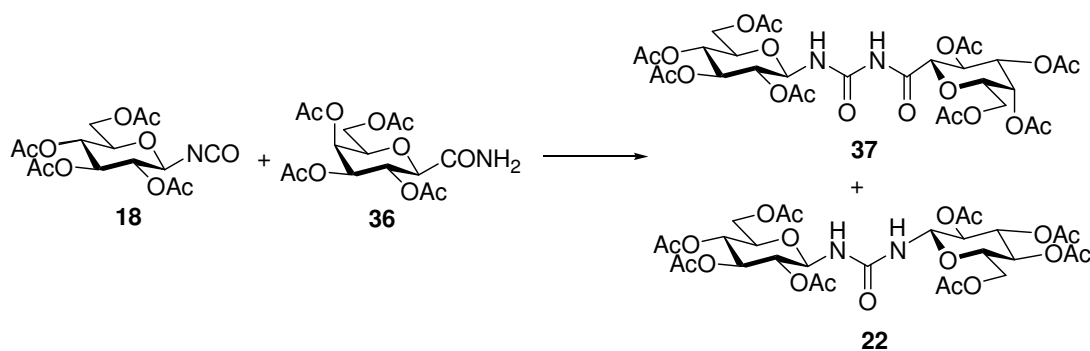


A **30**, **31**, **32** biuret származékok elszappanosítását a Zemplén-féle módszer szerint végeztük. A termékeket (**33**, **34**, **35**) kiváló hozamban izoláltuk, a vegyületek enzimkinetikai vizsgálata folyamatban van a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében, illetve a DE TTK Biokémiai Tanszékén.



4. *N*-glükopiranozil-*N'*-glikopiranozilkarbonil-karbamidok szintézise

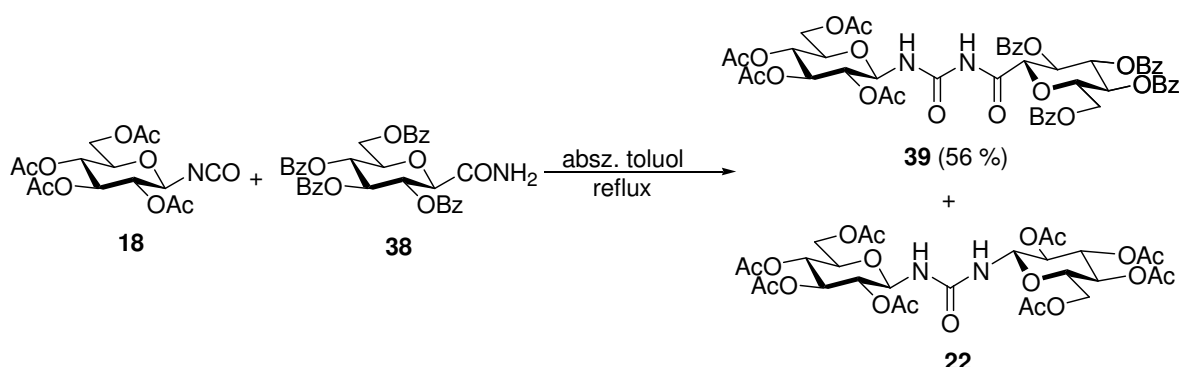
Az *N*-glükopiranozil-*N'*-glikopiranozilkarbonil-karbamidok szintézisének kidolgozását a 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-izocianát (**18**) és a **36** galaktopiranozil-karboxamid reakciójával végeztük. A reakciókörülmények optimalizálásával jó hozamban sikerült a **37** acil-karbamid szintézisét megvalósítani (6. táblázat). Melléktermékként itt is izoláltuk a **22** diglükozil-karbamid származékot.



6. táblázat: A **37** acil-karbamid előállítására alkalmazott körülmények

Sorszám	Reakciókörülmények			Konverzió (%)	Hozam (%)
	Oldószer	T (°C)	18 (ekv.)		
1.	absz. EtOAc	77	1	25	32
2.	absz. toluol	110	1.1	56	50
3.	absz. toluol	110	2.2	100	89

A **18** izocianátot a **38** amiddal reagáltatva az optimalizált reakciókörülmények között (6. táblázat, 3. sor) a **39** acil-karbamidot szintetizáltuk közepes hozamban.



Az **37**, **39** acil-karbamidok védőcsoportjainak eltávolítása jelenleg folyamatban van.

5. Kísérletek C-glikozil-foszfónátok szintézisére

Az irodalomból ismert olyan eljárás, ahol különböző alifás-, illetve aromás-aldehid-tozilhidrazonokat dimetil-foszfittal reagáltatva, majd a képződött tozilhidrazin köztiterméket nátrium-tetrahidrido-boráttal reagáltatva alkil-, illetve aril-foszfónátokat állítottak elő. E kísérletek reprodukciója sikeres volt. A módszert ezután megpróbáltuk cukrokra is kiterjeszteni, azonban a 3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2,6-anhidro-D-glicero-L-manno-heptóz-tozilhidrazonnal (**40**) végzett kísérletek során átalakulást sem szobahőmérsékleten, sem forrás hőmérsékleten nem tapasztaltunk.

6. C-Glikozil-imin típusú származékok nukleofil gyökökkel való reakcióinak

vizsgálata

Számos olyan eljárás ismert az irodalomból, ahol különböző imin típusú származékokat, imineket, oximokat, *O*-benzil-oximokat, tozil-imineket alakítanak át a C=N kötésre történő gyökös addícióval. Munkánk során e reakciók cukorszármazékokra való kiterjesztése volt a cél. A számos eljárás közül a kivitelezés szempontjából legegyszerűbb módszert választottuk, ahol is az imin származékokat trietil-boránnal reagáltatják diklór-metánban Lewis sav jelenlétében, illetve anélkül. A reakció általában gyors és jó hozamban szolgáltatja az etilezett származékot.

Az első kísérleteket az *O*-benzil-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2,6-anhidro-D-glicero-L-manno-heptóz)-oximmal (**41**) végeztük diklórmetánban különböző körülmények között (7. táblázat),

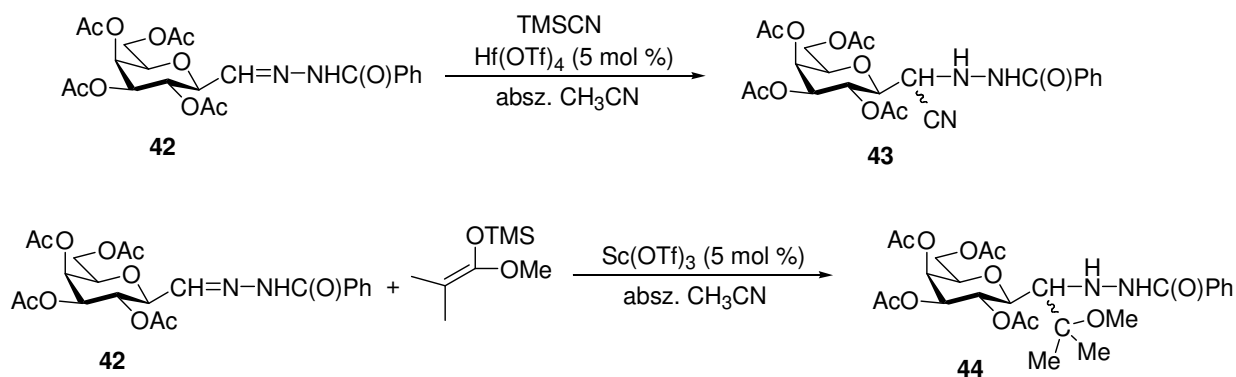
átalakulást azonban egyik esetben sem tapasztaltunk. Tervezzük egyéb imin származék, mint például anhidro-aldóz-tozilhidrazonok, -benzoilhidrazonok és -szemikarbazonok alkalmazhatóságának vizsgálatát, illetve egyéb reakciókörülmények kipróbálását (pl.: Bu_3SnH vagy Zn és In jelenlétében végzett gyökös addíciók).

7. táblázat: A **41** származék gyökös átalakítási lehetőségeinek vizsgálata

Sorszám	Reakciókörülmények				Eredmény
	Et_3B /hexán (ekv.)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (ekv.)	T (°C)	N_2 atm.	
1.	4	–	25	–	nincs átalakulás
2.	4	5	25	–	nincs átalakulás
3.	4	5	25	+	nincs átalakulás
4.	4	5	40	–	nincs átalakulás

7. C-Glikozil-imin típusú származékok C-nukleofilekkel történő reakcióinak vizsgálata

A $\text{C}=\text{N}$ kötésre történő nukleofil addíciók területén korábban már végeztünk előkísérleteket: CN iont hafnium-triflát katalízissel sikerült addicionálnunk a **42** benzoilhidrazonra, míg szkandium-trifláttal egy ketén-szilil-acetál Mannich-típusú reakcióját valósítottuk meg.



A konverzió és a hozamok növelése érdekében további kísérleteket végeztünk (8. és 9. táblázat), ezek eredménye azonban elmaradt a várakozástól, ezért az e vegyületekből tervezett további átalakításokat (**43** \rightarrow C-glikozil- α -aminosav, **44** \rightarrow C-glikozil- β -aminosav) egyelőre nem végeztük el.

8. táblázat: Kísérletek a **43** származék előállítására

Sorszám	Reakciókörülmények			Konverzió (%)	Hozam (%)
	TMSCN (ekv.)	Hf(OTf) ₄ (ekv.)	t		
1.	3	0.05	2.5 h	70	56
2.	3	0.05	1 hét	73	61
3.	6	0.05	24 h	72	59

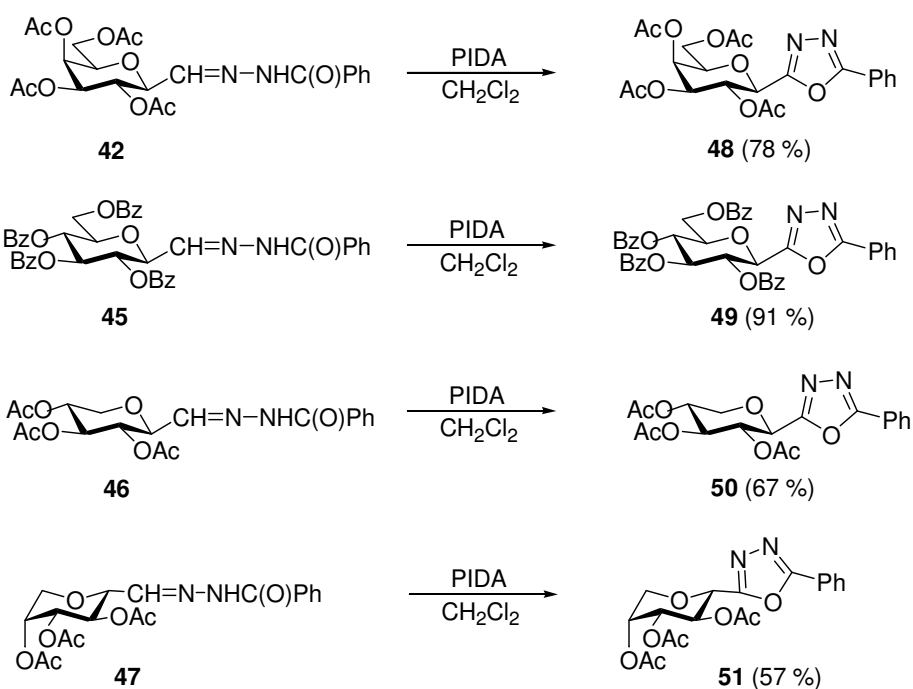
9. táblázat: Kísérletek a **44** származék előállítására

Sorszám	Reakciókörülmények			Konverzió (%)	Hozam (%)
	Ketén-szilil-acetál (ekv.)	Sc(OTf) ₃ (ekv.)	t		
1.	4	0.05	72 h	60	56
2.	8	0.05	11 nap	65	58
3.	4	0.05	1 hónap	68	56

8. 2-Glikopiranozil-5-aryl-1,3,4-oxadiazolok szintézise

A benzoilhidrazonok az irodalomból ismert módon átalakíthatók fenil-oxadiazolokká. A reakciót megpróbáltuk kiterjeszteni cukorszármazékokra is. Az anhidro-aldóz-benzoilhidrazonokat (**42** galakto, **45** glüko, **46** xilo és **47** arabino származék) diklór-metánban PIDA-val reagáltatva jó hozamban kaptuk a kívánt **48**, **49**, **50** és **51** fenil-oxadiazolokat.

A **49** oxadiazol Zemplén módszerrel történt elszappanosítása után megvizsgáltuk a glikogén foszforiláz inhibíciós hatását, azonban a vegyület nem gátolta az enzimet.



Publikációk:

1. L. Somsák, K. Czifrák, M. Tóth, É. Bokor, E. D. Chrysina, K.-M. Alexacou, J. M. Hales, E. Lazoura, D. D. Leonodas, E. S. Zographos, N. G. Oikonomakos: *New inhibitors of glycogene phosphorylase as potential antidiabetic agents*
Curr. Med. Chem., invited review, *in press* (2008)
2. M. Tóth, S. Kun, É. Bokor, M. Benlifa, G. Tallec, S. Vidal, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, J.-P.-Prally, *Synthesis and structure-activity relationships of C-glycosylated oxadiazoles as inhibitor of glycogene phosphorylase*, ChemMedChem, közlésre beküldve
3. M. Tóth, D. Mucs, I. Tvaroška, L. Somsák, *Design, synthesis and enzymatic evaluation of N-glycosyl-N''-(5'-uridyl) biuret and 5'-uridyl N-glycosylallophanate derivatives as potential glycosyl transferase inhibitors*, előkészületben
4. M. Tóth, D. Mucs, I. Tvaroška, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *Design, synthesis and enzymatic evaluation of N-β-D-glucopyranosyl-N''-β-D-glycopyranosyl biurets and related compounds as potential glycogene phosphorylase inhibitors*, előkészületben

Előadások és poszterek:

1. M. Tóth, D. Mucs, I. Tvaroška, L. Somsák:
New structures as potential glycoenzyme inhibitors
MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottság előadóülése, Mátrafüred, 2007. május 23-25., előadás
2. M. Tóth, D. Mucs, I. Tvaroška, L. Somsák:
Testing new structures as potential inhibitors of glycoenzymes
14th European Carbohydrate Symposium, Lübeck, Germany, Sep 2–7, 2007. PO-067, poszter
3. M. Tóth, D. Mucs, N. Felföldi, I. Tvaroška, L. Somsák:
Potential glycoenzyme inhibitors predicted by in silico studies
Third German-Hungarian Workshop – Synthesis, Isolation, and Biological Activity of Natural Products, Paderborn, Germany, May 15-17, 2008., előadás

4. É. Bokor, S. Kun, M. Tóth, T. Docsa, P. Gergely, N. G. Oikonomakos, L. Somsák:
Nitrogen-heterocyclic derivatives of D-glucose as inhibitors of glycogen phosphorylase
Third German-Hungarian Workshop – Synthesis, Isolation, and Biological Activity of Natural Products, Paderborn, Germany, May 15-17, 2008., előadás
5. É. Bokor, S. Kun, M. Tóth, L. Somsák:
New heterocyclic derivatives of D-glucose as inhibitors of glycogene phosphorylase
MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottság előadói ülése, Mátrafüred, 2008. május 29-30., előadás
6. M. Tóth, N. Felföldi, L. Somsák:
Preparation of glycosyl biuret and allophanate derivatives
MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottság előadói ülése, Mátrafüred, 2008. május 29-30., előadás
7. Tóth M., Felföldi N., Somsák L.:
N-Glikozil-N''-szubsztituált biuret származékok és analógjaik előállítása
Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2008. június 19-21., P-55, poszter
8. Bokor. É., Kun S., Vágvölgyiné Tóth M., Czece L., Somsák L.:
2-(β-D-Glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol származékok, mint glikogén foszforiláz inhibitorok előállítása
Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2008. június 19-21., P-7, poszter
9. M. Tóth, N. Felföldi, L. Somsák:
Synthesis of potential glycoenzyme inhibitors
24th Internatrional Carbohydrate Symposium, Oslo, Norway, Jul 27–Aug 1, 2008. A-P038, poszter
10. É. Bokor, S. Kun, M. Tóth, T. Docsa, P. Gergely, N. G. Oikonomakos, L. Somsák:
C- and N-glucopyranosyl heterocycles as inhibitors of glycogen phosphorylase
4th Central European Conference: Chemistry towards Biology, Dobogókő, Hungary, Sep 8-11, 2008, Book of Abstracts, p. 69, poszter