

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

D- és L-hexózekből felépülő oligoszacharidok szintézise és biológiai jellemzése

Dr. Herczeg Mihály



DEBRECENI EGYETEM
Gyógyszerésztudományi kar
Gyógyszerészi Kémia Tanszék
2025.

1. Bevezetés

Mindennapi életünk szerves részét képezik a „cukrok”, de a szénhidrátok nemcsak a hétköznapijaink meghatározó vegyületei, hanem a tudomány színpadán is fontos szerepet játszanak. Az 1970-es évekig a „cukroknak” többnyire szerkezeti szerepet tulajdonítottak (pl.: vázanyagok), illetve az anyagcsere folyamatok szubsztrátumainak tekintették őket. A biokémia és a molekuláris biológia intenzív fejlődése során a szénhidrátok biológiai szerepe jelentősen átértékelődött. Felismerték, hogy különböző szénhidrátszármazékok a sejtek felületén elhelyezkedő glikokonjugátumok részeként biztosítják a sejt-sejt, sejt-külvilág, sejt-vírus közötti kommunikációs folyamatokat. A szemléletváltást a szerkezetvizsgálati módszerek lendületes fejlődése is elősegítette. A szintetikus szénhidrátkémia egyik alapfeladata lett a feltételezett szerkezetű, jelentős biológiai aktivitással bíró szénhidrát alapú vegyületek szintézise, illetve analógjaik előállítása.

Kutatómunkámat a DE TTK Szerves Kémiai Tanszékén működött MTA-DE Szénhidrátkémiai Kutatócsoportjában kezdtem Prof. Dr. Lipták András és később Prof. Dr. Antus Sándor, valamint Prof. Dr. Borbás Anikó vezetésével (A csoport a DE TTK Biokémiai Tanszékén alakult 1996-ban Prof. Dr. Lipták András vezetésével, majd 2005-ben Prof. Dr. Antus Sándor irányítása alatt a Szerves Kémiai Tanszékhez csatlakozott.), majd a DE GYTK Gyógyszerészi Kémia Tanszékén folytattam tovább Prof. Dr. Borbás Anikó irányításával 2025-ig. Jelenleg az egri Eszterházy Károly Katolikus Egyetemen folytatom oktató/kutató munkámat.

Akadémiai doktori értekezésemben a PhD fokozat megszerzése óta folytatott kutatásaim legfontosabb eredményeit foglaltam össze. Eddigi kutatásaim a PhD fokozat megszerzését követően is alapvetően, országosan egyedülálló módon, a biológiailag aktív oligoszacharidok szintézisére fókuszáltak. Ezeket az eredményeket az L-hexóz tartalmú, biológiailag aktív oligoszacharidok szintézisének területén, ezen belül heparin-analóg oligoszacharidok szintézisének és L-ramnóz tartalmú oligo-mimetikumok előállításának területén értem el.

2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

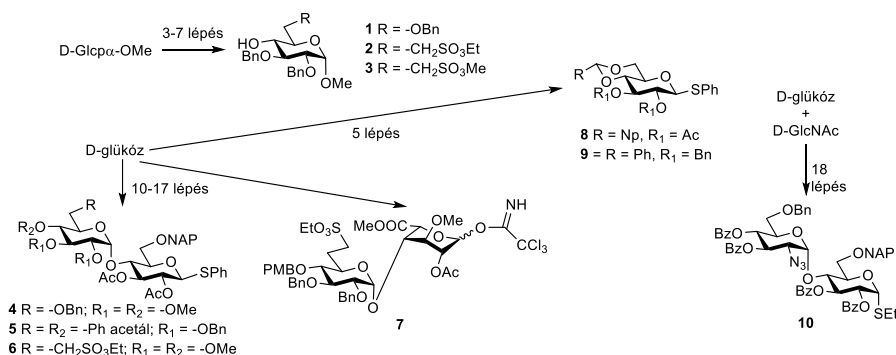
A szintetikus munka során a preparatív szerves kémia makro-, félmikro- és mikro-módszereit alkalmaztuk. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére és a termékarányok meghatározására vékonyréteg kromatográfiás módszert használtunk, a nyerstekek tisztítását és az izomerek szétválasztását kristályosítással, valamint oszlopkromatográfiával hajtottuk végre. Az előállított vegyületek jellemzésére, azonosítására és szerkezetének igazolására olvadáspont- és fajlagos forgatóképesség meghatározást, egy- és kétdimenziós (COSY, HSQC, HMBC, TOCSY, ROESY) NMR spektroszkópiai és MALDI/ESI-TOF/HRMS tömegspektrometriai módszereket használtunk. A doktori értekezés kísérleti részt nem tartalmaz, mivel a bemutatott eredmények teljes kísérleti anyaga megtalálható tudományos publikációk és PhD értekezések formájában.

3. Új tudományos eredmények

3.1. Heparin-analóg triszacharidok szintézise és biológiai vizsgálata

A kutatók egyre nagyobb figyelmet fordítanak a sejtekben, az extracelluláris mátrixban vagy a sejt falban található, nagy negatív töltésű heteropoliszacharidokra. Ilyen jellegű molekulák például a glikózaminoglikánok (pl. heparin, heparán-szulfát). Az irodalomból jól ismert, hogy a heparin és származékai véralvadásgátló, gyulladáscsökkentő, angiogén, metasztázis valamint növekedési faktort gátló aktivitással is rendelkezhetnek. Legújabb kutatásaink során sikeresen állítottunk elő olyan heparin-analóg oligoszacharidokat, melyek kiváló véralvadásgátló, sejtproliferáció-gátló és gyulladás-csökkentő hatással rendelkeznek.

3.1.1. Sikeresen szintetizáltunk 12 idraparinux és 1 fondaparinux fragmens triszacharidot, melyeket már a korábbi kutatásaink során is alkalmazott szulfonsav-tartalmú és szulfonsav csoport nélküli monoszacharid építőelemekből építettük fel (**1. ábra**).^[1,2] Az építőelemek egy részének szintézisét metil- α -D-glükopiranozidból kiindulva valósítottuk meg, és 3-7 lépésben jutottunk el az akceptorként használt szulfonsav csoport nélküli (**1**) és a szulfonsav-észtereket tartalmazó (**2, 3**) származékokig.^[3-5, K1,K2] Majd ezeket a vegyületeket glikozileztük vagy a **4, 5, 6, 7** és **10**-es diszacharid donorokkal vagy a **8**-as monoszacharid donorral, melyeket előzőleg 5, vagy 10-18 lépéses szintézisúton állítottunk elő D-glükózból vagy N-acetil-D-glükózaminból kiindulva.

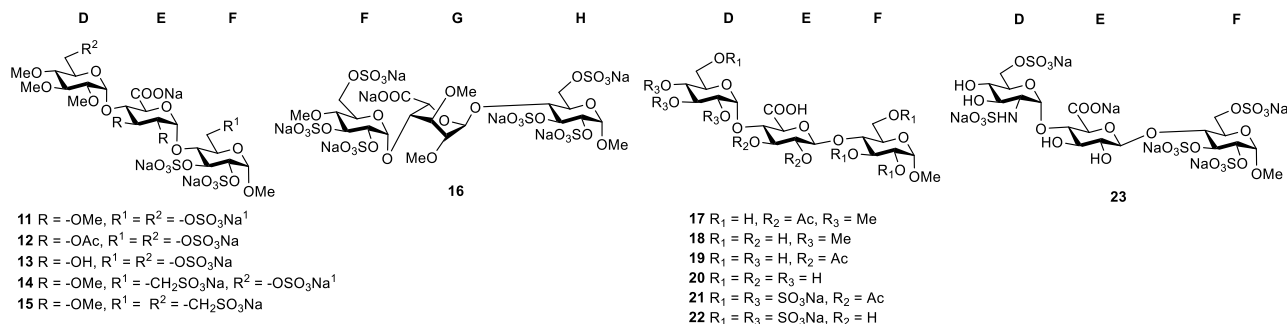


1 ábra: Az idraparinux és a fondaparinux analóg triszacharidok szintéziséhez használt építőelemek.

A glikozilezési reakciót követően, a védett származékokon kialakítottuk a végleges védőcsoportokat, ehhez származékonként 4-7 lépésre volt szükség. Így 22-25 lépésben sikeresen előállítottunk 13 heparin-analóg triszacharidot (**2. ábra, 11-23**). Ezen származékok bizonyítottan nem rendelkeznek véralvadásgátló hatással. Vizsgáltuk azonban vegyületeink sejt növekedésre gyakorolt hatását egészséges és tumoros sejt vonalakon, valamint néhány származék esetén a gyulladáscsökkentő hatást is.

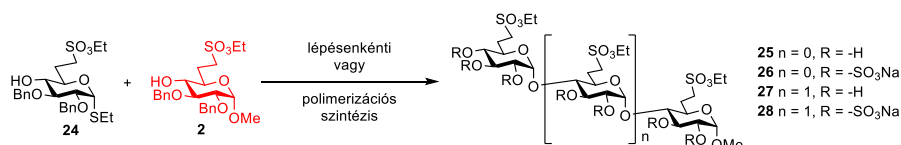
Két vegyületről (**12, 13**) sikeresen kimutattuk, hogy dózis-függő módon gátolták a humán tumoros sejt vonalak proliferációját (**12**: ovárium karcinóma: EC₅₀: 1,52 ± 0,42 μM, melanóma:

EC₅₀: 0,64 ± 0,33 µM; **13**: ovárium karcinóma: EC₅₀: 12,49 ± 2,94 µM, melanóma: EC₅₀: 6,61 ± 1,81 µM). Az egészséges sejteken viszont citotoxikus hatás nem volt kimutatható, vagyis a vizsgálatok alapján a vegyületek kiváló szelektivitással rendelkeznek.



2. ábra: A antitrombin-kötő heparin szekvencia triszacharid fragmenseinek szintézise.

3.1.2. A C-6 pozícióban metilénszulfonsav csoportot tartalmazó monoszacharid akceptor (**2**) és a **24**-es, szintén C-6-metilénszulfonsav tartalmú donor felhasználásával oligomereket szintetizáltunk (**3. ábra**), melyek közül a di- és triszacharid származékokat vizsgálható mennyiségben is elő tudtuk állítani. A szintézisek során elemeztük a lépésenkénti-, a blokk- és a polimerizációs reakciók kivitelezésének lehetőségeit. A preparált származékoknak (**25-28**) vizsgáltattuk a sejtnövekedés-gátló és gyulladáscsökkentő hatását is. Ezek alapján elmondható, hogy a szulfatált származékok (**26, 28**) diszkrét gyulladáscsökkentő hatással rendelkeznek és nem citotoxikusak.^[6]



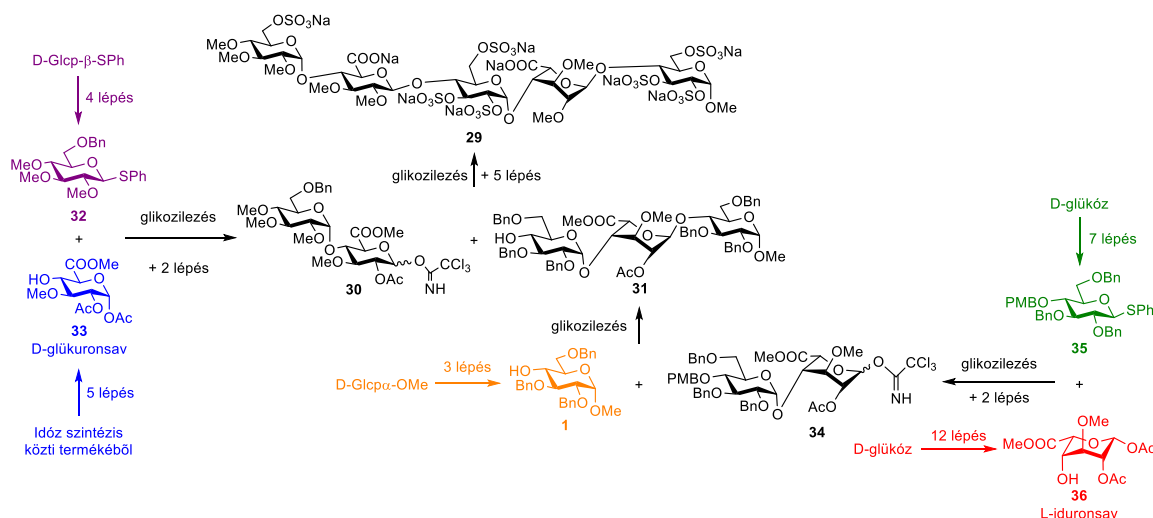
3. ábra: A szintetizált C-6-metilénszulfonsav tartalmú di- és triszacharidok szerkezete.

3.2. Az idraparinux szintézisének optimalizálásai

A heparin poliszacharid antikoaguláns tulajdonságainak köszönhetően felbecsülhetetlen gyógyszer a tromboembóliás betegségek megelőzésére és kezelésére. Alkalmazása azonban számos korlátba ütközik polianionos és heterogén természete miatt. A kutatások során mérföldkő volt egy szintetikus heparin-pentaszacharid gyógyszer (Arixtra, fondaparinux) kifejlesztése, amellyel sikeresen minimalizálták az antikoaguláns terápia mellékhatásait. A fondaparinuxnak azonban van néhány klinikai hiányossága (pl. rövid felezési idő), és szintézise is roppant bonyolult. Az egyszerűbben előállítható és aktívabb idraparinuxnak (**29**) viszont a túl hosszú felezési ideje miatt az orvosi alkalmazása kockázatosnak bizonyult, klinika II. fázisban leállították a vizsgálatokat. Ennek ellenére, viszonylag egyszerű szintézise miatt, mi mégis ezt a molekulát választottuk

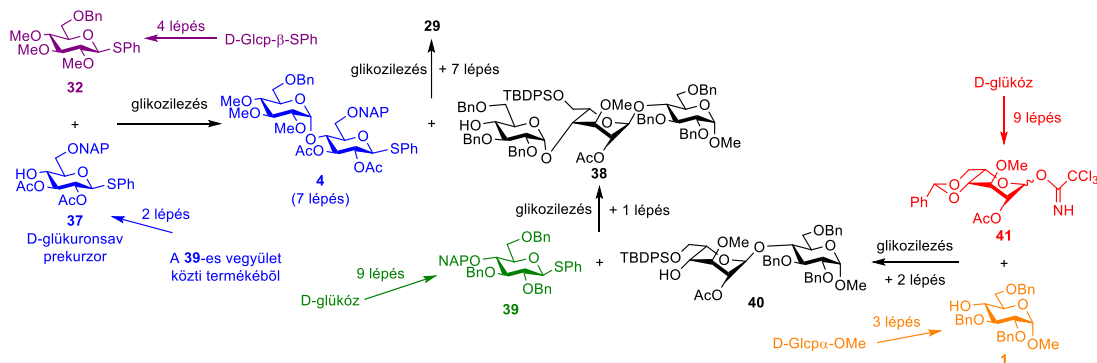
standard származéknak.

3.2.1. Az idraparinux szintézisére több utat is kidolgoztunk. Az első reakcióúton (**4. ábra**), már monoszacharid szinten kialakítottuk mindkét vegyület (**33**, **36**) karboxil funkciós csoportját. A legproblematikusabb és egyben legrosszabb hozamú része az előállításnak a **36**-os iduronsav akceptor szintézise volt (D-glükózból kiindulva 12 lépés, összhozam kevesebb, mint 10%). A végleges csoportok (metil és szulfátészter) kialakításánál ismét az uronsav egységekkel volt gond, mivel azok bázikus körülmények között (metilezési reakció NaH-del) eliminációra hajlamosak a C-5-ös pozícióban, így alternatív úton kellett kialakítanunk a metil csoportokat, ami hatással volt a reakciók hozamára is. Végül sikeresen szintetizáltuk az idraparinuxot 42 lépésben.^[7]



4. ábra: Az idraparinux (**29**) szintézise uronsav építőelemek alkalmazásával.

3.2.2. Mivel a felmerülő nehézségek miatt az előző úton csak csekély mennyiségben sikerült szintetizálnunk a várt pentaszacharidot, kidolgoztunk egy újabb és rövidebb reakcióutat.

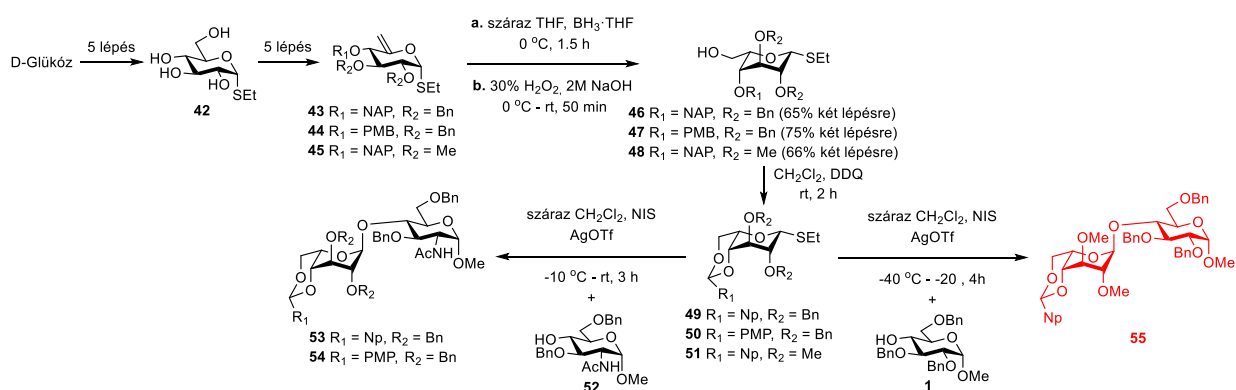


5. ábra: Az idraparinux (**29**) szintézise uronsav-prekursorok felhasználásával.

Igyekeztünk kiküszöbölni az előző szintézis kritikus lépéseit, így a védett di- és triszacharidokat uronsav prekursor egységek (**37**, **41**) használatával építettük fel (**5. ábra**). Végül pentaszacharid szinten kialakítva az uronsav részeket 39 lépésben sikeresen szintetizáltuk az

idraparinuxot nagyobb tételben.^[8-10]

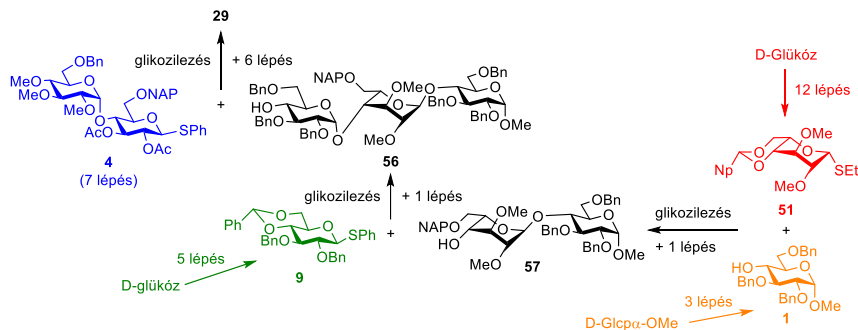
3.2.3. Az eddigi eredményekből kitűnt számunkra, hogy az L-időz egység szintézise jelenti a legnagyobb kihívást az építőelemek közül. Ezt orvosolandó sikeresen továbbfejlesztettünk egy irodalomban már régebben leírt C-5 epimerizációs módszert (5,6-telítetlen O-glikozidok hidroborálása/oxidációja), melyet elsőként mi alkalmaztunk tioglikozidokon. A mi újításunk az volt, hogy α -tioglükozidokat használtunk kiindulási vegyületekként, melyekből előállítottuk az 5,6-exometilén származékokat (**6. ábra, 43, 44, 45**), majd a hidroborálás és az azt követő oxidáció eredményeként közvetlenül megkaptuk az aktiválható anomer csoporttal rendelkező (vagyis glikozil donorként alkalmazható) L-időz származékokat (**46, 47, 48**).^[11]



6. ábra: Az L-idóz tioglikozid donorok (**49**, **50**, **51**) új szintézise és glikozilezési reakciójuk.

A tényleges donorra alakításhoz még szükséges volt a 6-os hidroxil csoport védelme, amit oxidatív acetál-képzéssel valósítottunk meg (49, 50, 51). Az új metódus hatékonyságát bizonyítandó, az előállított tiidozid donorok (49, 50) felhasználásával, glikozilezési próba reakciókkal, heparinoidok szintézisére alkalmas védett diszacharidokat (53, 54) állítottunk elő.

3.2.4. Az **51-es** tiidozid donor felhasználásával, az **55-ös** diszacharidon keresztül, a korábbiakban már bevált útvonalon (2+3-as blokk szintézis), pedig sikeresen szintetizáltuk az idraparinuxot (**29**) az eddigi legrövidebb úton, 38 lépésben (**7. ábra**).^[12]

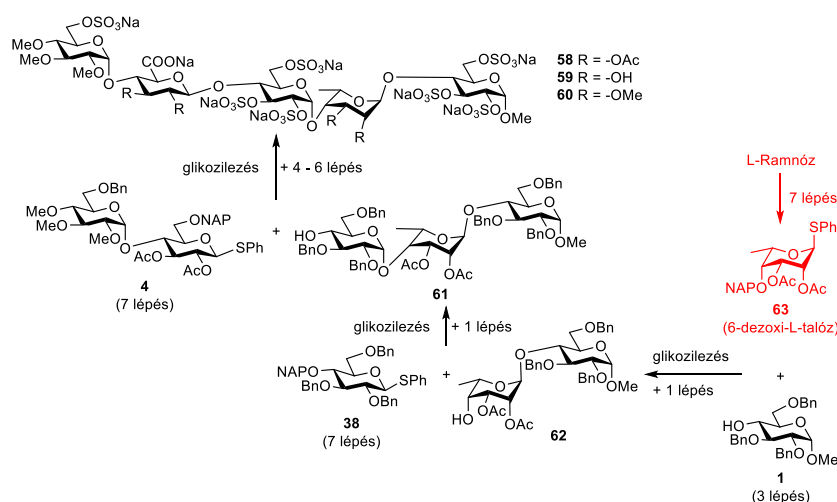


7. ábra: Az idraparinux (29) eddigi legrövidebb szintézise.

3.3. 6-Dezoxi-L-talóz tartalmú idraparinux analóg pentaszacharidok szintézise

Előállítottunk három (permetilezett, acetil csoportokat vagy szabad –OH-kat tartalmazó) 6-

dezoxi-L-talopiranozid tartalmú pentaszacharidot is, hogy vizsgálni tudjuk, hogy a legbonyolultabban szintetizálható, L-iduronsav rész helyettesíthető-e más, hasonlóan flexibilis, szerkezeti elemmel. Ehhez, a már korábban is alkalmazott mono- és diszacharid építőelemeket használtuk fel (**8. ábra**, **1**, **4**, **38**), valamint követtük az eddig alkalmazott szintézis-stratégiák legjobb elemeit. A 6-dezoxi-L-talopiranozid részt (**63**) 7 lépésben fel tudtuk építeni, ami valóban jóval egyszerűbbnek és jobb hozamúnak mutatkozott, mint az L-idóz egység előállítása. A monoszacharid elemekből sikeresen felépítettük az **FGH** triszacharid akceptort (**61**), majd a már a korábbi szintézisekben is sikeresen alkalmazott **4-es** diszacharid donorral glikozileztük. A reakcióban jó hozammal és sztereoszelektivitással képződött a várt védett pentaszacharid, mely védőcsoportjai révén alkalmas volt mindhárom célvegyület előállítására. A végleges csoportok (metil, karboxil, szulfátészter) kialakításával végül sikeresen előállítottuk mind a három 6-dezoxi-L-talopiranozid tartalmú pentaszacharidot (**58**, **59**, **60**) 32-34 lépésben.^[13]



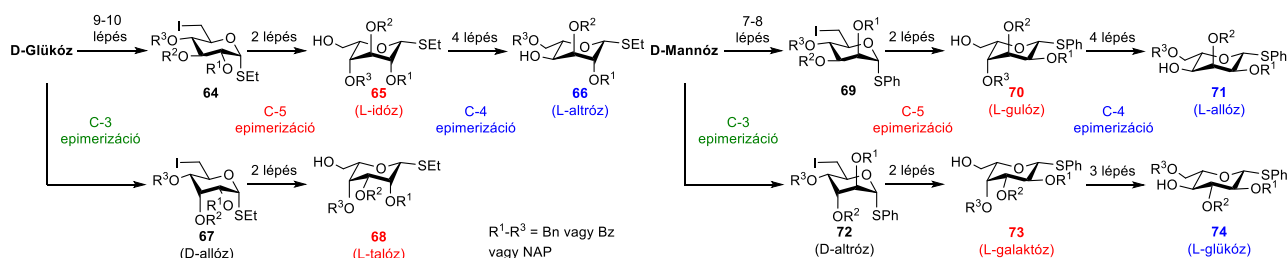
8. ábra: A 6-dezoxi-L-talopiranozid tartalmú pentaszacharidok (**58**, **59**, **60**) szintézise.

Elvégezve a véralvadásgátlási vizsgálatokat sajnos kiderült, hogy az általunk eszközölt változtatások a gátló hatás szinte teljes elvesztéséhez vezettek. Ez valószínűleg a kötődéshez esszenciális karboxil csoport hiányával magyarázható a **G**-egységen, valamint azzal hogy a bioaktív ²S₀ konformer, méréseink alapján, jóval kisebb arányban van jelen a konformációs egyensúlyban.^[K3,K4]

3.4 L-hexózik új szintézise

Az L-idóz tioglikozidok szintézisére kidolgozott eliminációs-hidroborálási-oxidációs reakció kombináció felhasználhatóságát megpróbáltuk kiterjeszteni a többi L-hexóz előállítására is. Ehhez két olcsó monoszacharidból, D-glükózból és D-mannózból, kiindulva igyekeztünk szintetizálni a megfelelően védett nyolc L-hexóz származékot. A védőcsoportok változtatásával (benzil, benzoil, (2-naftil)metil) vizsgáltuk a módszer teljesítőképességét, használhatóságát. D-Glükózból kiindulva, a

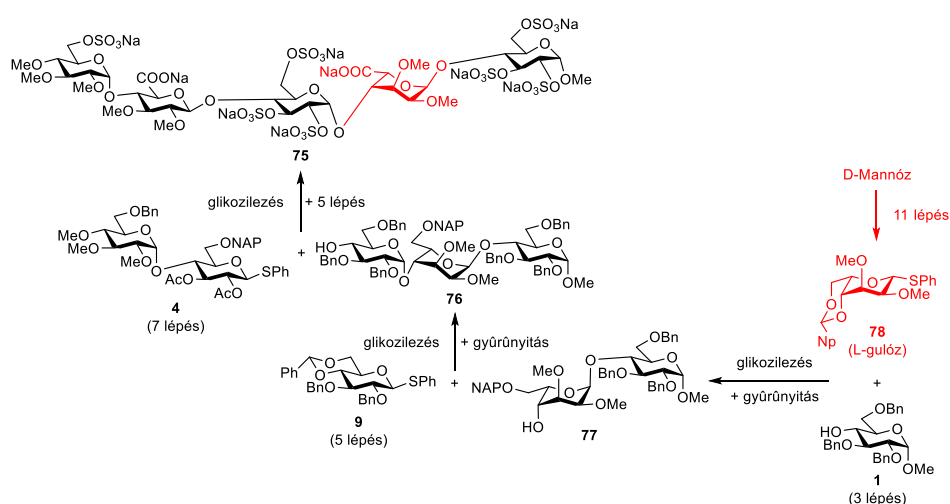
C-3, C-4 és C-5 epimerizációs reakciókat alkalmazva elő tudtuk állítani az L-ido (65), L-altro (66) és L-talo (68) konfigurációjú tioglikozid származékokat. Ezzel a módszerrel azonban sajnos az L-manno konfigurációjú származékok nem voltak előállíthatók. D-Mannózból kiindulva, az előzőekkel megegyező reakcióúton viszont elő tudtuk állítani mind a 4 hiányzó L-hexózt (L-gulo (70), L-allo (71), L-galakto (73) és L-glüko (74)).^[14,15] Az epimerizációs reakciók vizsgálata közben képződött, DBU-val konjugált kvaterner ammóniumsókról pedig kiderült, hogy kiváló gombaellenes hatással rendelkeznek.^[16]



9. ábra: Hét L-hexóz tioglikozid donor szintézise D-glükózból és D-mannózból kiindulva.

3.5. Az L-guluronsav tartalmú idraparinux analóg pentaszacharid szintézise

Az előzőekben bemutatott módszert használva, viszonylag rövid, 11 lépéses (összhozam: 27%) szintézisben sikerült előállítanunk a **78**-as L-gulóz donort ami az L-idóz C-2 epimere, hasonlóan flexibilis szerkezetű, de szintézise jóval könnyebb és hatékonyabb. Ezen származék felhasználásával sikeresen felépítettünk egy L-guluronsav tartalmú, idraparinux analóg pentaszacharidot (**10. ábra, 75**), melyről igazoltuk, hogy ~50%-ban megtartotta véralvadásgátló hatását, az idraparinuxhoz (**29**) képest, de szintézise jóval egyszerűbb és hatékonyabb (36 lépés), mint az anya molekuláé.^[17]



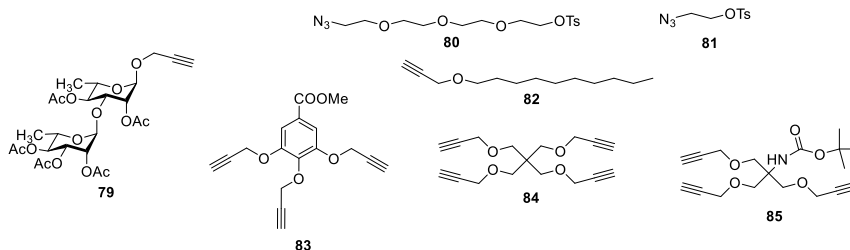
10. ábra: Az L-guluronsav tartalmú pentaszacharid (75) szintézise.

3.6. L-ramnóz tartalmú rHPL lektin-kötő származékok szintézise

Egy tajvani orvos-biológus kutatócsoporttal együttműködésben a törfarkú rák plazma lektin

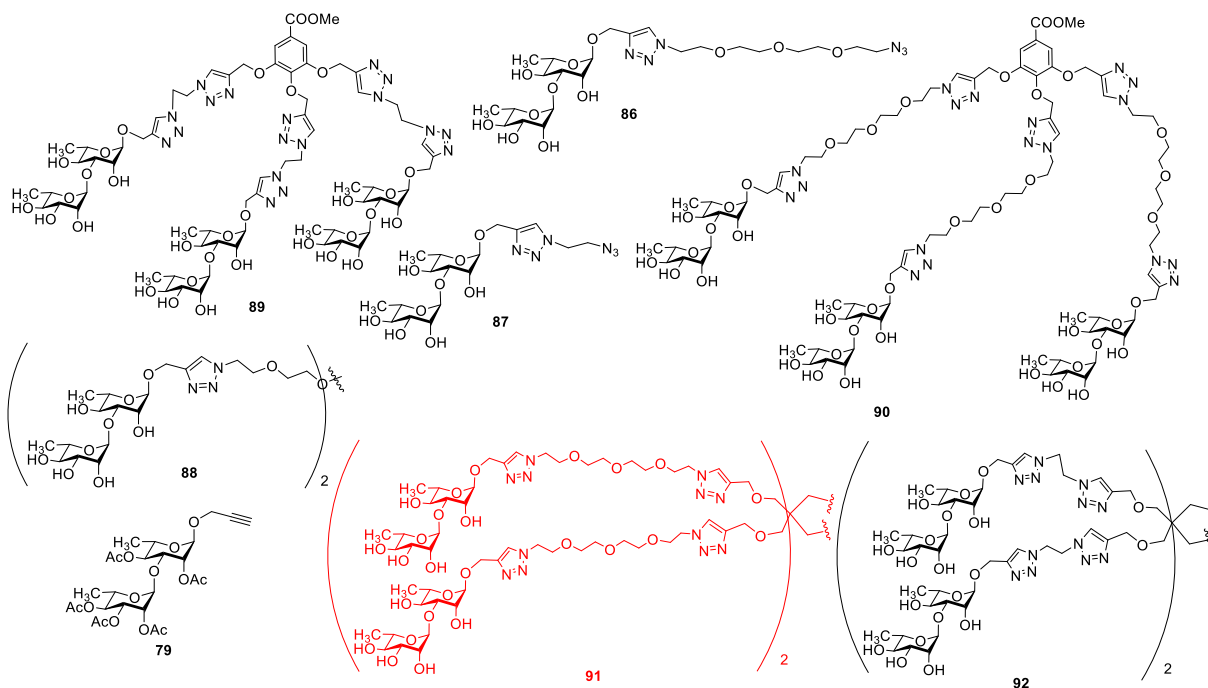
(rHPL) kötődési vizsgálataihoz előállítottunk több L-ramnóz tartalmú oligoszacharid származékot.

3.6.1. Elsőként multivalens ramnobiozidokat szintetizáltunk. Az előzetes biológiai vizsgálatok alapján már tudtuk azt, hogy a lektinnek az α -(1,3)-kötésű diramnozidhoz van a legnagyobb affinitása, ezért ezt a vegyületet állítottuk elő nagyobb mennyiségben a multivalens származékok szintézisére alkalmas formában (**11. ábra, 79**). A hordozóhoz (**83, 84, 85**) való kapcsolást click-reakcióval oldottuk meg többféle lánchosszúságú linkerrel keresztül (**80, 81, 82**).



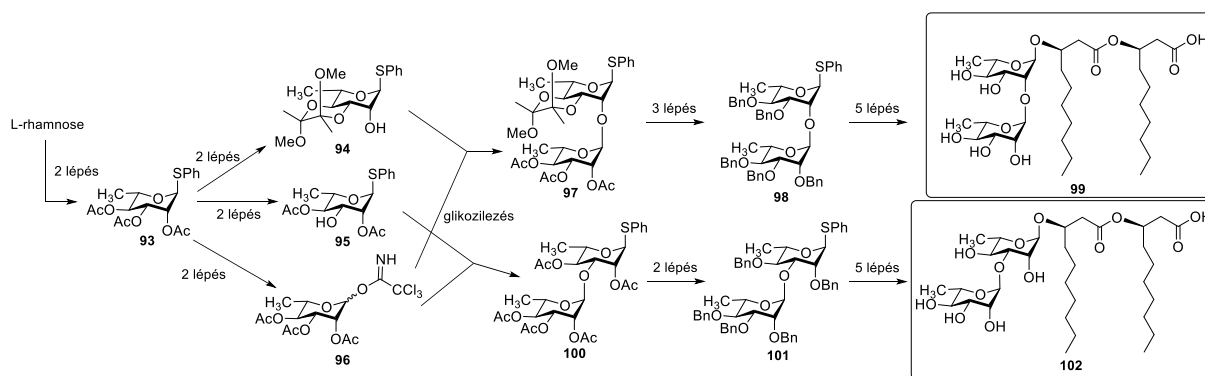
11. ábra: Az α -(1,3)-kötésű diramnozid (**79**), a hordozók (**83, 84, 85**) és a linkerek szerkezete (**80, 81, 82**).

Végül a védőcsoportok eltávolításával sikeresen állítottunk elő monovalens (**86, 87**), bivalens (**88**), trivalens (**89, 90**) és tetravalens (**91, 92**) származékokat a rövid és a hosszú linker felhasználásával is (**12. ábra**). A lektin-kötődési vizsgálatok szerint a hosszabb linkert (**80**, TEG) tartalmazó tetravalens vegyület (**91**) gátolta legnagyobb mértékben az rHPL-*P.aeruginosa* PAO1 kötődést. Ezen származékaink és az elvégzett vizsgálatok hozzájárultak a lektin kötőhelyeinek pontosabb felderítéséhez.^[18,19]



12. ábra: Az előállított multivalens ramnobiozid és monovalens referencia vegyületek szerkezete.

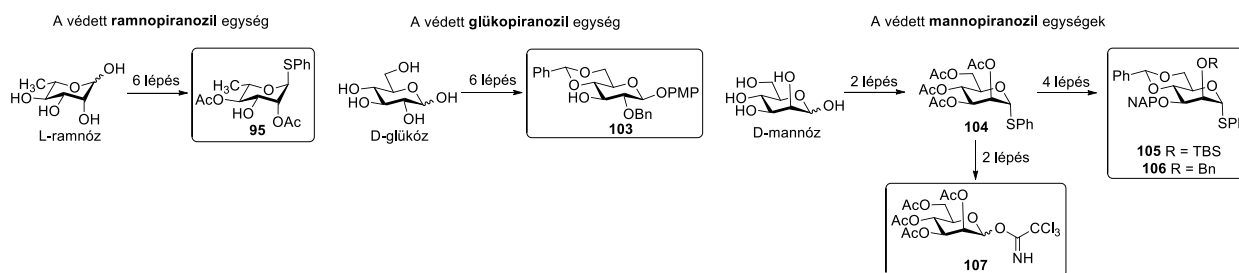
3.6.2. Előállítottunk egy α -(1,2)- és egy α -(1,3)-kötésű ramnolipid származékot (**13. ábra**, **99**, **102**) is az rHPL lektin biofilm-képződés gátló hatásának pontosabb feltérképezéséhez. A tervezett diramnolipidek (**99**, **102**) szintéziséhez először a megfelelően védett diszacharid egységeket állítottuk elő három védett L-ramnóz származékból (**94**, **95**, **96**). Szabad L-ramnopiranozból kiindulva ezeknek az egységeknek a szintézise összesen 4-4 lépést vett igénybe. Ezen három vegyület kombinálásával állítottuk elő a tervezett, α -(1,2)- (**97**) és α -(1,3)-kötésű (**100**) védett diramnozidot. A továbbiakban az előállított diramnozid építőelemeket (**97**, **100**) átalakítottuk (**98**, **101**), ezáltal alkalmassá tettük őket a zsírsavlancok beépítésére. A dekánsav részek beépítése után eltávolítottuk a védőcsoportokat (metil-észter és benzil-éter) előállítva így a biológiai vizsgálatra alkalmas célvegyületeket (**99**, **102**).



13. ábra: Az α -(1,2)- (**99**) és az α -(1,3)-kötésű (**102**) ramnolipid származékok szintézise.

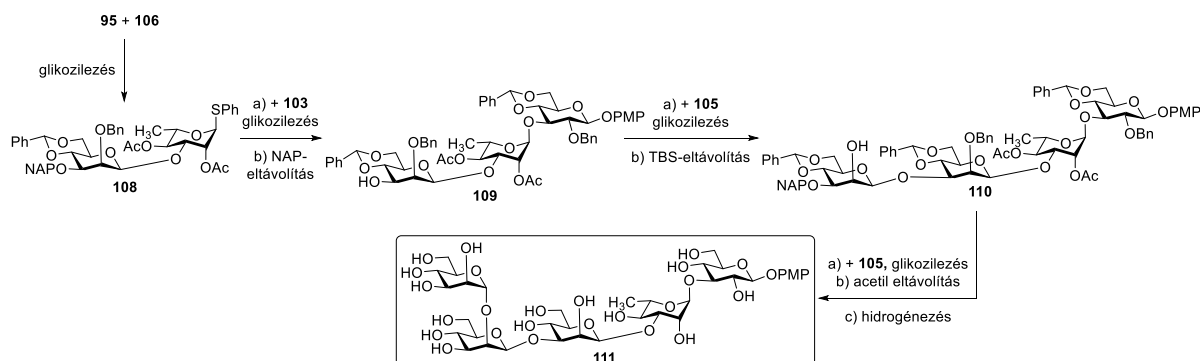
A tajvani partnereink által elvégzett biológiai vizsgálatok alapján az α -(1,3)-kötésű diramnolipid (**102**) szignifikánsan erősebben kötődik az rHPL lektinhez, mint akár a szintetikus (**99**), akár a bakteriális eredetű α -(1,2)-kötésű származék.^[20,21]

3.6.3. A munka folytatásaként a *Pseudomonas aeruginosa* Psl exopoliszacharid pentaszacharid részének (**15. ábra**, **111**) hatékony szintézisét valósítottuk meg. A tervezett molekula (**111**) előállításához elsőként a megfelelően védett monoszacharid egységeket szintetizáltuk (**14. ábra**). Az oligomer öt egysége előállítható volt három kiindulási szénhidrátból (L-ramnóz, D-glükóz, D-mannóz).



14. ábra: A védett pentaszacharid szintéziséhez szükséges monoszacharid egységek előállítása.

A megfelelően védett L-ramnóz egység (95) már rendelkezésünkre állt a korábbi munkánkból, az akceptorként használt glükóz építőelemet (103) 6 lépésben állítottuk elő. Az α -mannozidos kötés kialakítását a peracetilezett triklóracetimidát donorral (107) valósítottuk meg. Ezen molekula szintézisének köztitermékéből (104) elő tudtuk állítani a másik két, speciálisan védett mannóz részt is a β -mannozidos kötések kialakításához (105, 106). A továbbiakban, ezen egységekből építettük fel a védett pentaszacharidot (15. ábra), melyet végül 2 lépésben sikeresen alakítottunk át a biológiai vizsgálatokra alkalmas végtermékké (111). A tervezett pentaszacharidot 26 lépésben, lineáris szintézis stratégiát alkalmazva állítottuk elő. A tajvani partnereink elvégezték a biológiai vizsgálatokat, melyek alapján az általunk előállított molekula (111) kiváló affinitást mutatott az rHPL lektinhez. Az eredményekből kiderült, hogy a Psl pentaszacharid 6,7-szer nagyobb affinitással kötődik a lektinhez, mint a referenciaként használt L-ramnóz.^[22]



15. ábra: A Psl pentaszacharid (111) szintézise.

4. Az értekezésben összefoglalt kutatási munka folytatása, az eredmények hasznosíthatósága

Vegyületeink szerkezetéből adódó sejtnövekedés-gátló és gyulladáscsökkentő hatásait alapul véve, kutatási munkánk folytatásaként jelenleg olyan oligoszacharid könyvtár szintézisével foglalkozunk, mely triszacharidtól heptaszacharidig tartalmaz vegyületeket, változatos uronsav egységek (D-glükuronsav, D-mannuronsav, L-iduronsav, L-guluronsav) beépítésével. Tervezzük továbbá ezen származékaink biológiai vizsgálatait (sejtnövekedés-gátlás, gyulladáscsökkentő, véralvadásgátlás, antioxidáns, vírus és baktérium-ellenes hatás) hazai és nemzetközi együttműködésben elvégezni. Továbbá a fondaparinux pentaszacharid új és hatékony szintézisének kidolgozása is terveink között szerepel. Vegyületeink biológiai aktivitása mellett az előállított származékok szintézise során kidolgozott módszerek hozzájárultak és a továbbiakban is jelentősen hozzájárulhatnak a szénhidrátkémiai szintézismódszerek (glikozilezési reakciók, védőcsoport manipulációk, L-hexózok szintézise) fejlődéséhez. Az L-hexózok felhasználásával a későbbiekben készülhetnek biológiailag hatásos molekulák (pl. aminodezoxi-L-cukrok, aminoglikozid-antibiotikumok), melyek gyógyszerkémiailag fejlesztés alapját képezhetik.

5. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. 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**, 16, (9), 1467-1476. **IF: 3.540**
2. F. Demeter, Zs. Peleskei, K. Kútvölgyi, Á. Rusznyák, F. Fenyvesi, R. Kajtár, É. Sipos, I. Lekli, P. Molnár, A. G. Szöllősi, E. Lisztes, B. I. Tóth, A. Borbás, **M. Herczeg**, Synthesis and Biological Profiling of Seven Heparin and Heparan Sulphate Analogue Trisaccharides, *Biomolecules*, **2024**, 14, (9), 1052. **IF: 4.800**
3. **M. Herczeg**, E. Mező, D. Eszenyi, L. Lázár, M. Csávás, I. Bereczki, S. Antus, A. Borbás, 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. **IF: 3.154**
4. E. Mező, **M. Herczeg**, D. Eszenyi, A. Borbás, 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.*, **2014**, 388, (1), 19-29. **IF: 1.929**
5. **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**
6. **M. Herczeg**, F. Demeter, T. Nagy, Á. Rusznyák, J. Hodek, É. Sipos, I. Lekli, F. Fenyvesi, J. Weber, S. Kéki, A. Borbás, Block Synthesis and Step-Growth Polymerization of C-6-Sulfonatomethyl-Containing Sulfated Malto-Oligosaccharides and Their Biological Profiling, *Int. J. Mol. Sci.*, **2024**, 25, 677. **IF: 5.600**
7. **M. Herczeg**, E. Mező, L. Lázár, A. Fekete, K. E. Kövér, S. Antus, A. Borbás, Novel syntheses of Idraparin, the anticoagulant pentasaccharide with indirect selective factor Xa inhibitory activity, *Tetrahedron*, **2013**, 69, (15), 3149-3158. **IF: 2.817**

- 8. M. Herczeg**, E. Mező, D. Eszenyi, S. Antus, A. Borbás, New synthesis of idraparinux, the non-glycosaminoglycan analogue of the antithrombin-binding domain of heparin, *Tetrahedron*, **2014**, 70, (18), 2919-2927. **IF: 2.641**
- 9.** L. Lázár, E. Mező, **M. Herczeg**, A. Lipták, S. Antus, A. Borbás, Synthesis of the non-reducing end trisaccharide of the antithrombin-binding domain of heparin and its bioisosteric sulfonic acid analogues, *Tetrahedron*, **2012**, 68, (36), 7386-7399. **IF: 2.803**
- 10. Herczeg M.**, Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása, *Acta Pharmaceutica Hungarica*, **2012**, 3, 82, 113-119. **IF 0.0**
- 11. M. Herczeg**, F. Demeter, T. Balogh, V. Kelemen, A. Borbás, Rapid Synthesis of L-Idosyl Glycosyl Donors from α -Thioglucosides for the Preparation of Heparin Disaccharides, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 25, 3312-3316. **IF: 3.029**
- 12.** F. Demeter, F. Veres, **M. Herczeg**, A. Borbás, Short synthesis of idraparinux by applying a 2-O-methyl-4,6-O-arylmethylene thioidoside as a 1,2-trans α -selective glycosyl donor, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 48, 6901-6912. **IF: 3.029**
- 13.** F. Demeter, T. Gyöngyösi, Zs. Bereczky, K. E. Kövér, **M. Herczeg**, 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: 4.122**
- 14.** F. Demeter, I. Bereczki, A. Borbás, **M. Herczeg**, Synthesis of Four Orthogonally Protected Rare L-Hexose Thioglycosides from D-Mannose by C-5 and C-4 Epimerization, *Molecules*, **2022**, 27, (11), 3422. **IF: 4.927**
- 15.** F. Demeter, A. Bényei, A. Borbás, **M. Herczeg**, Synthesis of the three most expensive L-hexose thioglycosides from D-glucose, *Synthesis*, **2023**, 55, (07), 1087-1111. **IF: 3.019**
- 16.** F. Demeter, P. Török, A. Kiss, R. Kovásznai-Oláh, Zs. Máthéné Szigeti, V. Baksa, F. Kovács, N. Balla, F. Fenyvesi, J. Váradi, A. Borbás, **M. Herczeg**, First Synthesis of DBU-Conjugated Cationic Carbohydrate Derivatives and Investigation of Their Antibacterial and Antifungal Activity, *Int. J. Mol. Sci.*, **2023**, 24, (4), 3550. **IF: 6.208**

17. M. Herczeg, F. Demeter, E. Lisztes, M. Racskó, B. I. Tóth, I. Timári, Zs. Bereczky, K. E. Kövér, A. Borbás, Synthesis of a heparinoid pentasaccharide containing L-guluronic acid instead of L-iduronic acid with preserved anticoagulant activity, *J. Org. Chem.*, **2022**, 87, (23), 15830-15836. **IF: 4.198**

18. M. Herczeg, E. Mező, N. Molnár, S.-K. Ng, Y.-C. Lee, M. D.-T. Chang, A. Borbás, Inhibitory Effect of Multivalent Rhamnobiosides on Recombinant Horseshoe Crab Plasma Lectin Interaction with *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *Chem. Asian J.*, **2016**, 11, (23), 3398-3413. **IF: 4.083**

19. F. Demeter, T. Balogh, T.-K. Fu, M. D.-T. Chang, Y.-C. Lee, A. Borbás, **M. Herczeg**, Preparation of α -L-rhamnobiosides by open and conventional glycosylations for studies of the rHPL lectin, *Synlett*, **2019**, 30, (19), 2185-2192. **IF: 2.006**

20. 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 and M. D.-T. Chang, Rhamnose Binding Protein as Anti-Bacterial Agent - Targeting Biofilm of *Pseudomonas aeruginosa*, *Mar. Drugs*, **2019**, 17, 355, 1-19. **IF: 4.082**

21. F. Demeter, M. D.-T. Chang, Y.-C. Lee, T.-K. Fu, **M. Herczeg**, A. Borbás, Synthesis of α -1,2- and α -1,3-linked di-rhamnolipids for biological studies, *Carbohydr. Res.*, **2020**, 496, 108102. **IF: 2.104**

22. 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**

6. Az értékezés témájához kapcsolódó közlemények

K1. D. Eszenyi, A. Mándi, **M. Herczeg**, A. Bényei, I. Komáromi, A. Borbás, Synthesis of C-2- and C-3-Sulfonatomethyl O- and S-Glycosides by Horner-Wadsworth-Emmons Olefination, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 22, 3884-3893. **IF: 2.834**

K2. E. Mező, D. Eszenyi, E. Varga, **M. Herczeg**, A. Borbás, A Modular Synthetic Approach to Isosteric Sulfonic Acid Analogues of the Anticoagulant Pentasaccharide Idraparinux, *Molecules*, **2016**, 21, (11), 1497. **IF: 2.861**

K3. G. Balogh, T. Gyöngyösi, I. Timári, **M. Herczeg**, A. Borbás, K. Fehér, K. E. Kövér, Comparison of carbohydrate force fields using Gaussian Accelerated Molecular Dynamics simulations and development of force field parameters for heparin-analogue pentasaccharides, *J. Chem. Inf. Mod.*, **2019**, 59, (11), 4855-4867. **IF: 4.549**

K4. G. Balogh, T. Gyöngyösi, I. Timári, **M. Herczeg**, A. Borbás, S. K. Sadiq, K. Fehér, K. E. Kövér, Conformational Analysis of Heparin-Analogue Pentasaccharides by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Molecular Dynamics Simulations, *J. Chem. Inf. Mod.*, **2021**, 61, (6), 2926-2936. **IF: 6.162**

7. Köszönetnyilvánítás

Kutatóvá válásomért és kutatási szemléletem kialakulásáért, valamint kutatómunkám megvalósíthatóságáért őszinte hálával tartozom mentoraimnak: **Dr. Lipták András[†]** és **Dr. Antus Sándor[†]** professzor uraknak és legfőképpen **Dr. Borbás Anikó** professzor asszonynak, akiktől, a kutatómunka mellett, elsajátíthattam a tudományos munka iránti alázatot és szeretetet, és inspiráló személyiségükkel mindvégig tanítottak és támogattak. Kísérleti munkámhoz nyújtott elévülhetetlen segítségéért és baráti támogatásáért óriási köszönettel és hálával tartozom első PhD hallgatónak: **dr. Demeter Fruzsínának**. Köszönettel tartozom továbbá közvetlen munkatársaimnak: **Prof. dr. Herczegh Pálnak, dr. Bakai-Bereczki Ilonának, dr. Csávás Magdolnának, Prof. dr. E. Kövér Katalinnak[†], Prof. dr. Kurtán Tibornak, Prof. dr. Batta Gyulának, dr. Mező Erikának, dr. Bege Miklósnak, Kútvölgyi Katalinnak, Peleskei Zsófiának, Varga Mariannak, Bodza Mártának, Róth Józsefné Erzsikének, Fekete Dórának, Jánossy Lórántnak** valamint **Molnár-Koszorus Zsuzsának** a kísérletes munkához nyújtott segítségükön túl a rengeteg baráti beszélgetésért, támogatásért, bátorításért. Köszönöm továbbá minden társszerzőm értékes szakmai hozzájárulását és segítségét. Köszönettel tartozom a MTA-DE Szénhidrátkémiai Kutatócsoportban, a DE TTK Szerves Kémiai Tanszékén, a DE GYTK Gyógyszerészi Kémiai Tanszékén és a DE Gyógyszerésztudományi Karán dolgozó volt kollégáimnak és barátaimnak, akik munkám megvalósításában segítséget nyújtottak.

Köszönettel tartozom barátaimnak: **Gábornak, Zolinak, Robinak, Attilának, Tibinek, Lórinak és Szabolcsnak**, akik mindig bátorítottak és kellően megszállottnak tartottak ahhoz, hogy ide eljuthassak, valamint családomnak, **Édesanyámnak** és **Testvéreimnek**, akik mindig támogattak.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetemet és hálámat kifejezni **Feleségemnek, Erikának és Gyermekeinknek, Csengének, Zalánnak és Jázminnak** a rengeteg önfeláldozó támogatásért és végtelen türelmükért és hogy végig hittek bennem.

Kutatásaim anyagi támogatásáért köszönettel tartozom az alábbi szervezeteknek: **OTKA** (PD 115645, FK 137924), **MTA** (Bolyai János Posztdoktori Ösztöndíj, Prémium Posztdoktori Kutatási Program, PPD 461038).