

ÚJ L-NUKLEOZIDOK MINT POTENCIÁLIS ANTIVIRÁLIS ÉS TUMORGÁTLÓ SZEREK SZINTÉZISE

(A doktori értekezés tézisei)

Sendula Róbert



ELTE TTK, Kémia Doktori Iskola
Vezető: Dr. Inzelt György DSc.

Szintetikus Kémia, Anyagtudomány, Biomolekuláris Kémia Program
Vezető: Dr. Perczel András DSc.

Témavezetők:

Dr. Sági Gyula és Dr. Jablonkai István

2013

Az értekezés előzményei és célkitűzései

Vírusfertőzések elleni terápiás szerek jelen arzenálja évtizedek kémiai és biológiai kutatásának eredményeként jött létre és számos nukleozidot és nukleozid analógot tartalmaz.¹ Bár az első L-nukleozid szintézist már 1964-ben leírták, a lamivudin (HIV és HBV elleni szer) felfedezéséig az L-nukleozidok szintézisét nem kísérte nagyobb érdeklődés. Ezután viszont nagy számú L-nukleozid analógot állítottak elő és antivirális hatásukat tesztelték. A kutatási eredmények egyértelműen jelezték, hogy az L-nukleozid analógok antivirális aktivitása sok esetben hasonló, de általában meghaladja a D-konfigurációjú analógok hatását és e származékok kedvezőbb toxikológiai profillal és nagyobb metabolikus stabilitással bírnak. Az L-nukleozidok terápiás potenciálja azonban nem korlátozódik csak az antivirális hatásmódhoz, az L-adenozin és az L-timidin malária elleni, a troxacitabin hasnyálmirigy tumor és mieloid leukémia elleni hatással rendelkezik.

A D-nukleozidok körében eddig felismert szerkezet-hatás összefüggések alapján ezért olyan új L-nukleozidok szintézisét tűztük ki célul, melyek potenciális antivirális és/vagy tumorgátló hatással rendelkezhetnek. A pirimidin bázisok 5-szubsztitúciójával és a cukorrész (L-ribóz) 2'-módosításának különböző kombinációival két kisebb vegyületkönyvtárat terveztünk előállítani. Az egyik az 5-halogén, 5-tienil és 5-(5-halogéntien-2-il)-*ara*-L-uridineket valamint a megfelelő citidin származékait tartalmazza, a másik a 2' szénatomon különböző szubsztituensekkel (halogén, azid) módosított ribo konfigurációjú 2'-dezoxi-2'-(halogén- illetve azid-)-L-uridinek és ezek 5-jód illetve 5-tienil származékait foglalja magába. További célunk az előállított vegyületek citotoxicitásának és antivirális hatásának vizsgálata, valamint annak megállapítása, hogy milyen mértékben köthető a bázisrész illetve a cukorrész módosításához az esetleg megjelenő citotoxicitás illetve antivirális hatás.

Egy kooperációs munka keretében a PGK-katalizált enzimreakciók vizsgálatához modellvegyületek (L-adenozin- és L-citidin-5'-difoszfátok) előállítása is szerepelt terveink között.

Alkalmazott módszerek

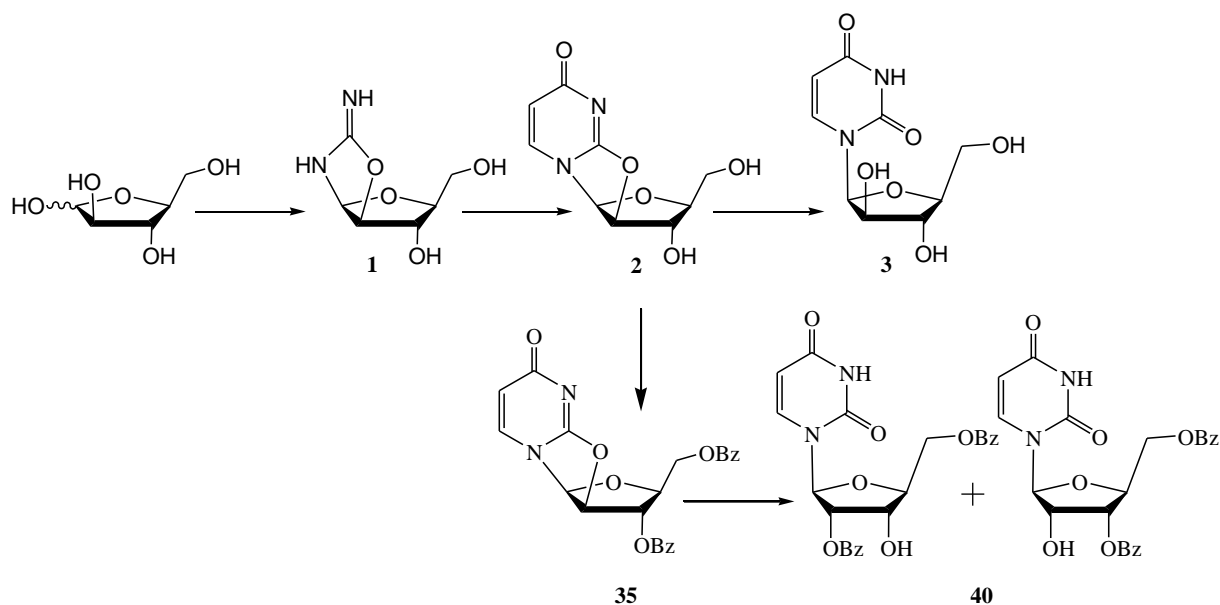
A szintetikus munka során a preparatív szerves kémia makro- és félmikro-módszereit egyaránt alkalmaztuk. A reakciók követésére vékonyréteg kromatográfiát, a reakcióelegyek tisztítására HPLC és szilikagél oszlop-kromatográfiás technikát használtunk. Az előállított vegyületek jellemzésére és szerkezetük igazolására a klasszikus analitikai eljárások (olvadáspont, fajlagos forgatóképesség) mellett tömegspektrometriai, egy- és többdimenziós NMR spektroszkópiai méréseket (¹H-, ¹³C- és ¹⁹F-NMR, HSQC) alkalmaztuk. A vegyületek

citotoxicitását MTT teszttel, az antivirális hatását pedig citopatikus hatásvizsgálattal (CPE) végeztük.

Az értekezés új tudományos eredményei

1. Az 5-halogén-*ara*-L-uridinek előállítása

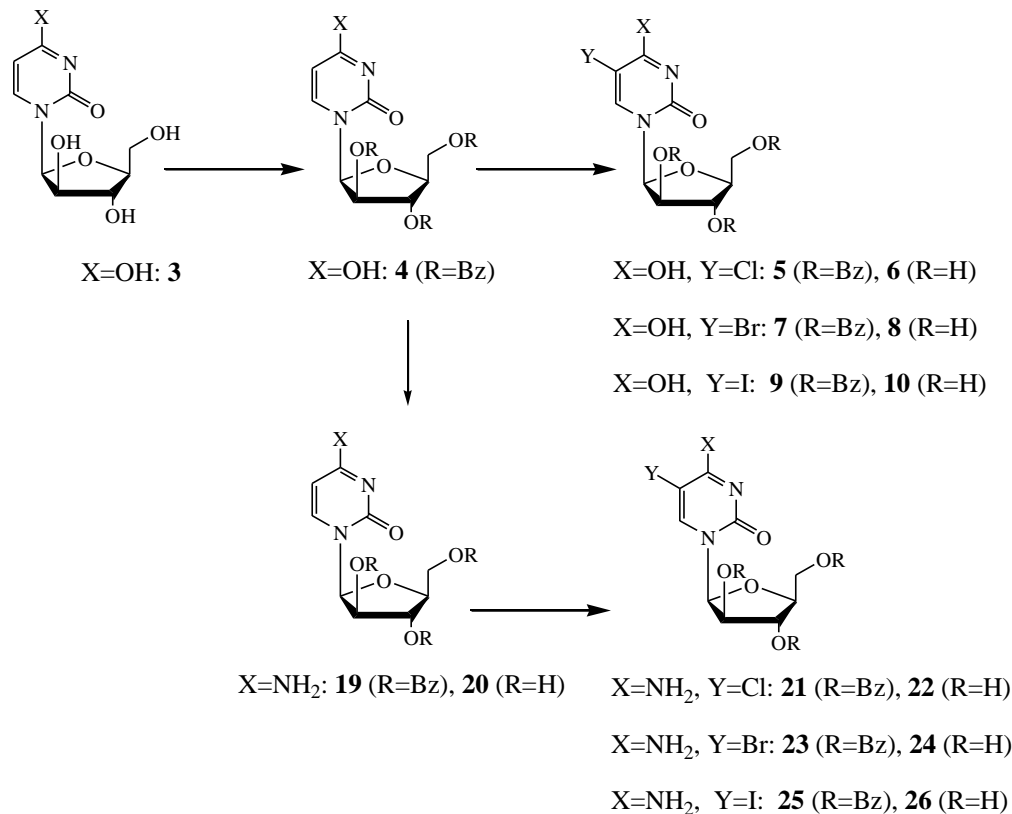
Az *ara*- és a *ribo*- konfigurációjú L-uridinek előállítását a Holy és munkatársai² által kidolgozott módszer módosításával végeztük (1. ábra). Az L-arabinóz és ciánamid reakciójában képződő **1** anhidro származékból metil-propioláttal kondenzációs reakcióban nyerjük a 2,2'-anhidro-L-uridint (**2**, 63%). A **2** származék kulcsintermedier a tervezett szintézisek során, mert kiindulási anyaga mind az *ara*- mind pedig a *ribo*-konfigurációjú származékoknak. Az *ara*-L-uridinhez (**3**, 98%) a **2** anhidro származék anhidro gyűrűjének lúgos felnyitásával jutunk. A *ribo*-konfigurációjú L-uridin származékokat (**40**) a **2** vegyület benzoil védett származékából (**35**) Lewis sav katalizált izomerizációval állíthatjuk elő (77%).



1. ábra Az *ara*- és *ribo*-konfigurációjú L-nukleozidok előállítása L-arabinózból.

Az 5-halo-L-uridinek előállítása a 2. ábra szerinti reakcióséma alapján történt. Az *ara*-L-uridin (**3**) benzoilezésével nyert 2',3',5'-tri-*O*-benzoil-*ara*-L-uridin (**4**) kiindulási anyag volt az 5-halogén módosított származékok előállítása során. A benzoil-védett 5-klór származékot (**5**, 87%) **4** származékból cérium(IV)-ammóniumnitrát³ és lítium-klorid reakciójával állítottuk elő. Hasonló körülmények között lítium-bromiddal nyerhető a **7** védett 5-bróm származék

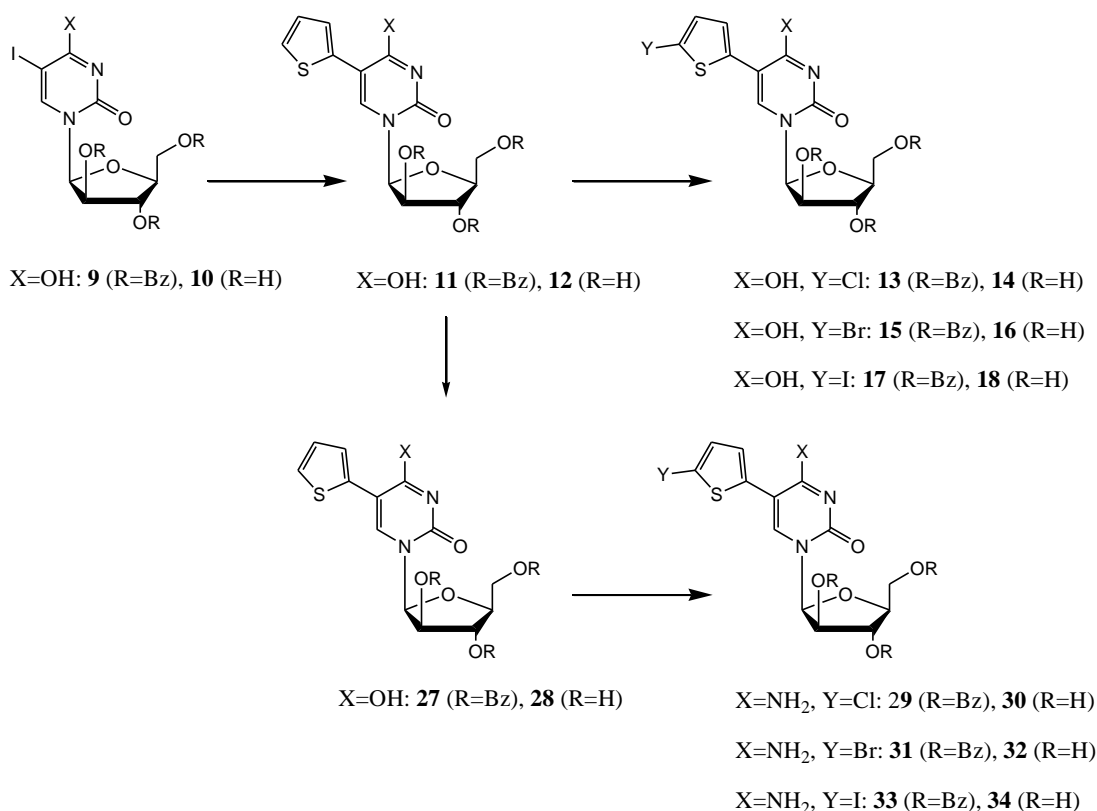
(88%). A **9** 5-jód származék előállítására a **4** származék és NIS reagens reakciójában történt (97%). A védett halogén származékok (**5**, **7**, **9**) Zemlén féle debenzoilezésével jutottunk három az irodalomban nem közölt 5-klór- (**6**, 81%), 5-bróm- (**8**, 85%) és 5-jód-*ara*-L-uridinhez (**10**, 89%).



2. ábra Az 5-(klór, bróm, jód)-*ara*-L-uridinek illetve citidinek előállítása.

2. Az 5-(tien-2-il)- és az 5-(5-halo-tien-2-il)-*ara*-L-uridinek előállítása

Az 5-(tien-2-il)- és az 5-(5-halo-tien-2-il)-*ara*-L-uridinek előállítását a 3. ábrán ismertetett reakcióúton végeztük. A benzoil védett 5-(tien-2-il)-*ara*-L-uridint (**11**) az 5-jód-2',3',5'-tri-*O*-benzoil-*ara*-L-uridin (**9**) és a tri-*n*-butilsztannil-tiofén Stille-féle⁴ keresztkapcsolásos reakciójával állítottuk elő (64%). A **11** tienil-származékból NCS halogénezéssel a védett 5-klór származékot (**13**, 90%), elemi bróm reagenssel a védett 5-bróm származékot (**15**, 92%), míg NIS reagenst használva a védett 5-jód származékot (**17**, 97%) kaptuk. A **11**, **13**, **15** és **17** származékok debenzoilezésével nyertük a négy új az 5-(tien-2-il)- (**12**, 86%), az 5-(5-klór-tien-2-il)- (**14**, 79%), az 5-(5-bróm-tien-2-il)- (**16**, 89%) és az 5-(5-jód-tien-2-il)-*ara*-L-uridint (**18**, 50%).



3. ábra Az 5-(tien-2-il)- valamint az 5-(5-(klór, bróm, jód)-tien-2-il)-ara-L-uridinek illetve citidinek előállítására.

2. Az 5-halogén-ara-L-citidinek előállítására

Az 5-halogén-ara-L-citidinek előállítására során (2. ábra) a 2',3',5'-tri-*O*-benzoil-ara-L-citidint (**19**, 70%) a 2',3',5'-tri-*O*-benzoil-ara-L-uridinből (**4**) nyertük a 4-(1,2,4-triazol-1-il)-2',3',5'-tri-*O*-benzoil-ara-L-uridin intermedier ammonolízisével. A **19** származék halogénezése NCS reagenssel a védett 5-kór származékot (**21**, 94%), elemi bróm reagenssel a védett 5-bróm származékot (**23**, 82%), míg az NIS reagens használatával a védett 5-jód származékot (**25**, 77%) eredményezte. A **20**, **21**, **23** és **25** származékok Zemplén debenzoilezésével nyertük a három új az 5-klór- (**22**, 82%), az 5-bróm- (**24**, 91%), és az 5-jód-ara-L-citidint (**26**, 86%), valamint az irodalomban már leírt ara-L-citidint (**20**, 86%).

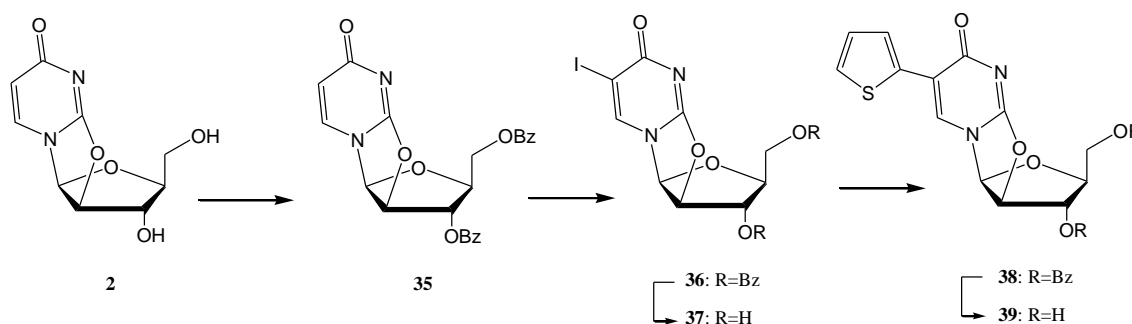
4. Az 5-(tien-2-il)- és az 5-(5-halo-tien-2-il)-ara-L-citidinek előállítására

Az 5-(tien-2-il)- és az 5-(5-halo-tien-2-il)-ara-L-citidinek előállítására a 3. ábrán feltüntetett reakciósema alapján végeztük. Az 5-(tien-2-il)-2',3',5'-tri-*O*-benzoil-ara-L-citidint (**27**, 57%) az 5-(tien-2-il)-2',3',5'-tri-*O*-benzoil-ara-L-uridinből (**11**) állítottuk elő a 4-(1,2,4-triazol-1-il)-5-(tien-2-il)-2',3',5'-tri-*O*-benzoil-ara-L-uridin intermedier ammonolízisével. A **27**

származékból halogénezését NCS reagenssel végezve a védett 5-kór származékhoz (**29**, 81%), NBS reagenssel a védett 5-bróm származékhoz (**31**, 91%), míg NIS reagenst használva a védett 5-jód származékhoz (**33**, 61%) jutottunk. A **27**, **29**, **31** és **33** származékok debenzoilezésével nyertük a négy új L-nukleozidot az 5-(tien-2-il)- (**28**, 81%), az 5-(5-klór-tien-2-il)- (**30**, 79%), az 5-(5-bróm-tien-2-il)- (**32**, 78%) és az 5-(5-jód-tien-2-il)-*ara*-L-uridint (**34**, 39%).

5. Az 5-(jód, tienil)-2,2'-anhidro-L-uridin származékok előállítása

A bázismódosított 2,2'-anhidro-L-uridinek előállítását a 4. ábrán feltüntetett reakcióséma alapján végeztük.

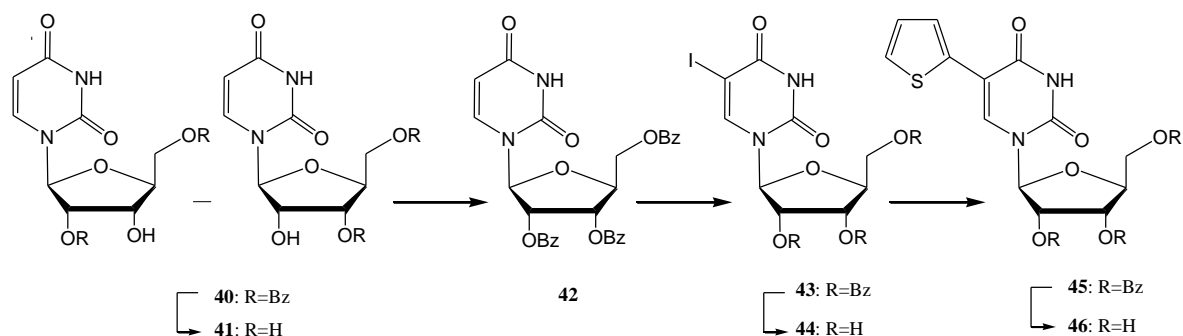


4. ábra 5-Jód- és 5-tienil-anhidro-L-uridinek előállítása.

A benzoil védett 2,2'-anhidro-L-uridin (**35**) és NIS reakcióját TFA/DCE oldószerben végezve nyertük a **36** védett 5-jód-származékot (78%), amelyből a **38** védett-5-tienil származékot Stille keresztkapcsolási reakcióban nyertük (61%). A **36** és **37** köztitermékekből védőcsoport eltávolítása után jutottunk a két új, az irodalomban nem közölt nukleozidhoz a 5-jód-2,2'-anhidro- (**37**, 64%) és az 5-tienil-2,2'-anhidro-L-uridinhez (**39**, 88%).

6. Az 5-(jód és tienil)-L-uridin származékok előállítása

A **40** dibenzoil származékok elegyét a 3',5'-di-*O*-benzoil-2,2'-anhidro-L-uridin (**35**) Lewis sav (bórt trifluorid-éterát) katalizált izomerizációjával⁵ állítottuk elő (1.ábra, 99%), A bázismódosított L-uridinek előállítása a 5. ábra szerinti reakcióséma alapján történt a **40** dibenzoil származékok elegyéből.

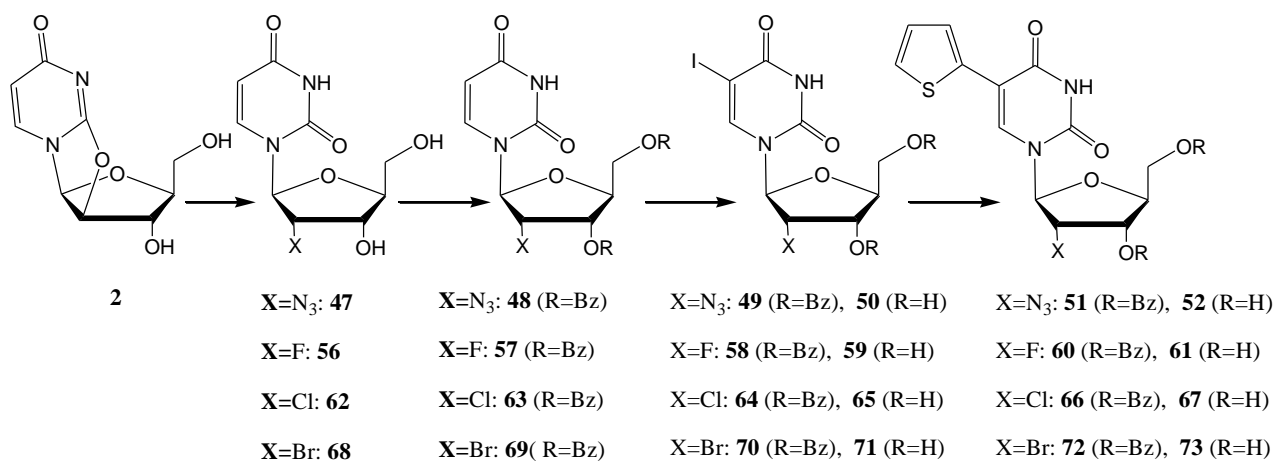


5. ábra Az *L*-uridin valamint 5-jód- és 5-tienil-*L*-uridinek előállítása.

A **40** származék benzoilezésével előállított 2',3',5',-tri-*O*-benzoil-ribo-*L*-uridint (**42**, 81%) NIS reagenssel jódózva nyertük a **43** védett 5-jód-*L*-uridint (96%), amelyből tributylsztannil-tiofénnel Stille kapcsolás után jutottunk a védett 5-(tien-2-il)-*L*-uridin származékhoz (**45**, 75%). A **40**, **43** és **45** származékok Zemplén debenzoilezésével az irodalomban még nem leírt **46** (87 %) és két ismert származékot (**41**, 77%; **44**, 89%) nyertük.

7. Az 5-(jód és tienil)-2'-dezoxi-2'-azido-*L*-uridin származékok előállítása

A bázismódosított 2'-dezoxi-2'-azido-*L*-uridinek előállítása során (6. ábra) a köztitermék 2,2'-anhidro-*L*-uridin (**2**) és lítium-azid reakciójában⁶ állítottuk elő az irodalomban még nem ismert 2'-dezoxi-2'-azido-*L*-uridint (**47**, 41%).

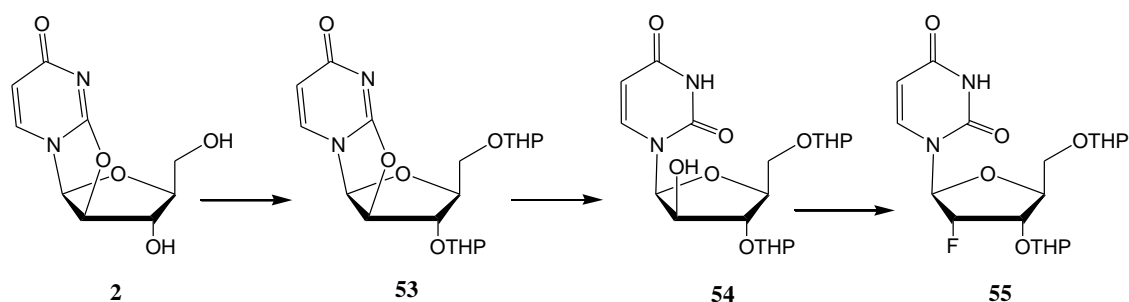


6. ábra A 2'-dezoxi-2'-(azido, fluor, klór, bróm, jód)-*L*-uridin, valamint ezek 5-jód- és 5-tienil- származékainak előállítása.

A **47** származék benzoilezése után a **48** jódozását NIS reagenssel végezve kaptuk a **49** védett 5-jód származékot (95%). A **49** vegyület és tri-*n*-butilsztannil-tiofén Stille reakciójával jutottunk az **51** védett 5-tienil származékhoz (54%). A **49** és **51** intermedierek debenzoilezésével az irodalomban még nem ismert 5-jód-2'-dezoxi-2'-azido-L-uridint (**50**, 78%) és 5-(tien2-il)-2'-dezoxi-2'-azido-L-uridint (**52**, %) nyertük.

8. Az 5-(jód és tienil)-2'-dezoxi-2'-fluor-L-uridinek előállítása

A tetrahidropiranyl-védett 2'-dezoxi-2'-fluor-L-uridin (**55**) előállítása során (7. ábra) a 2'-anhidro-L-uridin (**2**) hidroxil csoportjainak védésével nyert **53** THP-éter lúgos hidrolízisével nyertük a védett *ara*-L-uridin származékot (**54**, 96%). Az **54** vegyület és a DAST reagens reakciója⁷ eredményezte a 3',5'-di-*O*-tetrahidropiranyl-2'-dezoxi-2'-fluor-L-uridint (**55**, 71%). A tetrahidropiranyl védőcsoportok *p*-toluolszulfonsavval történő eltávolításával állítottuk elő a 2'-dezoxi-2'-fluor-L-uridint (**56**, 84%).



7. ábra A 2'-dezoxi-2'-fluor-3',5'-di-tetrahidropiranyl-L-uridin előállítása.

Az 5-jód- valamint az 5-tienil-2'-dezoxi-2'-fluor-L-uridin származékok előállítása a 6. ábra szerint történt. Az **56** vegyület benzoilezésével nyert a **57** származékból (89%) NIS reagenssel a védett 5-jód származékot (**58**, 95%) nyertük. Az **58** vegyület és a tri-*n*-butilsztannil-tiofén Stille kapcsolásával kiváló hozammal szolgáltatva a védett 5-tienil származékot (**60**, 91%). Ezután az **58** és a **60** vegyületek debenzoilezésével jutottunk az irodalomban már ismert 5-jód származékhoz (**59**, 88%) és egy új 5-(tien2-il)-2'-dezoxi-2'-fluor-L-uridin (**61**, 89%) célvegyülethez.

9. Az 5-(jód és tienil)-2'-dezoxi-2'-klór-L-uridinek előállítása

A bázismódosított 2'-dezoxi-2'-klór-L-uridinek előállítása során (6. ábra) a 2,2'-anhidro-L-uridin (**2**) és HCl/DMF reakciójában⁶ állítottuk elő a 2'-dezoxi-2'-klór-L-uridint (**62**, 91%) amelynek benzoilezésével a **63** benzoil-védett származékot nyertük (98%). A **63** vegyület

NIS-jódozásával TFA/DCE oldószerben a **64** védett 5-jód-származék képződött (98%), amelyből tri-*n*-butilsztannil-tiofén reagenssel Stille keresztkapcsolással jutottunk a **66** védett-5-tienil származékhoz (94%). A **64** és **66** származék Zemplén debenzoilezésével kaptuk az irodalomban még nem ismert 5-jód-2'-dezoxi-2'-klór- (**65**, 67%) és az 5-tienil-2'-dezoxi-2'-klór-L-uridint (**67**, %).

10. Az 5-(jód és tienil)-2'-dezoxi-2'-bróm-L-uridinek előállítása

A bázismódosított 2'-dezoxi-2'-bróm-L-uridinek előállításának köztitermékét 2'-dezoxi-2'-bróm-L-uridint (**68**, 6. ábra) a 2,2'-anhidro-L-uridin (**2**) és HBr/ecetsav reakciójában⁶ nyertük. A **68** brómvegyület benzoilezése eredményezte a **69** benzoil-védett származékot amelyből NIS reagenssel végzett jódozással nyertük a **70** védett 5-jód-2'-bróm származékot (80%). A következő reakciólépésben tri-*n*-butilsztannil-tiofénnel Stille kapcsolási reakcióban kaptuk a **72** védett-5-tienil-2'-bróm-L-uridint (82%). A **70** és **72** származékok Zemplén debenzoilezésével az irodalomban nem ismert 5-jód-2'-dezoxi-2'-bróm- (**71**, 81%) és az 5-tienil-2'-dezoxi-2'-bróm-L-uridint (**73**, 37%) nyertük.

11. Az L-citidin- és az L-adenozin-5'-*O*-difoszfátok előállítása és tisztítása

Az L-citidin és L-adenozin származékokat 1-*O*-acetyl-2',3',5'-tri-*O*-benzoil-L-ribofuranozidból a megfelelő nukleobázissal (citozin, *N*⁶-benzoil-adenozin) Vorbrüggen kapcsolással⁸ állítottuk elő a közölnél (96% és 93%) jóval alacsonyabb (70% és 19%) bruttó hozammal. A monofoszfátok előállítását Yoshikawa féle⁹ módszerrel, a difoszfátok szintézisét pedig Gondeau és munkatársai¹⁰ által leírt módszerrel állítottuk elő. Az általunk kidolgozott új tisztítási módszernek köszönhetően jobb hozammal (L-CMP, 81%) izoláltuk monofoszfátokat az irodalomban közölthöz (L-CMP, 48%) képest.¹⁰ A módszer lényege, hogy a szilárd halmazállapotú szervesen só és termék keverékét vízben oldva pH 2 értékre savanyítjuk 1N HCl hozzáadásával és egy Dowex 50W H8 H⁺ oszlopra adszorbeáljuk. A felesleges szervesen komponenseket (HCl, H₃PO₄) vízzel, az értékes foszfát származékot tömény NH₄OH oldattal eluálva kapjuk meg a megfelelő foszfát származékot ammónium só formájában. A módszer előnye, hogy akár más, a bázison amino csoportot tartalmazó nukleozid-foszfát tisztítására is alkalmazható.

12. A két molekula-könyvtár vegyületeinek citotoxicitás vizsgálata

Az általunk előállított a cukor- és bázismódosított-L-nukleozidokkal négy rákos sejtvonalon (Hel, HeLa, Vero, MDCK) a bázismódosított-ara-L-nukleozidok esetében az említett négy sejtvonalon kívül még az L1210 sejtvonalon is *in vitro* citotoxicitás vizsgálatokat végeztünk a vegyületek tumorgátló hatásának megállapítására. A vizsgált vegyületek közül csak a **12** származék volt citotoxicikus (HEL: EC₅₀; 0.8 µM és HeLa: EC₅₀; 20 µM). Az MDCK sejtvonalon szintén a **12** származék citotoxikus hatása (EC₅₀; 20 µM) volt a legnagyobb, azonban a vegyületek többsége már 100 µM koncentrációban hatásosnak bizonyult. Az L1210 sejtvonalon végzett vizsgálatok szerint az *ara*-L-uridin (**3**) enyhe citotoxicitását az 5-halogén módosított származékai (**6**, **8**, **10**) nem múlták felül és csak 200 µM feletti EC₅₀ értékkel rendelkeztek. Az 5-(2-tienil)-*ara*-L-uridin **12** ezen a sejtvonalon is jelentős (IC₅₀ 13.8 µM) citotoxicitást mutatott, a hasonlóan bázismódosított *ara*-L-citidin **28** viszont inaktív volt. Az 5-(5-halotien-2-il)-*ara*-L-uridin származékok közül csak a klór (**14**) és a jód (**18**) származék volt citotoxikus, míg a bróm (**16**) származék nem. Az 5-(5-halotien-2-il)-*ara*-L-citidin származékok között viszont csak a klór (**30**) származék volt citotoxikus (IC₅₀ 37.6 µM). A vizsgált származékok közül három vegyület (**12**, **14**, **30**) mutatott említésre érdemes IC₅₀<50 µM citotoxicitást. A **12** származék minden általunk vizsgált sejtvonalon citotoxikusnak bizonyult. A legnagyobb hatást a HEL sejtvonalon mutatta (EC₅₀ 0.8 µM). Annak ellenére hogy a leghatásosabb anyag is egy nagyságrenddel nagyobb koncentrációban bizonyult hatásosnak mint a referenciaként alkalmazott anyagok, úgy gondoljuk, hogy a **12** származékon érdemes lenne további módosításokat végezni a hatás fokozása érdekében.

13. A két molekula-könyvtár vegyületeinek antivirális vizsgálata

Az antivirális vizsgálatokat 14 vírustörzsön (herpes simplex-1 (KOS), herpes simplex-1 (TK⁻ KOS ACV^f), herpes simplex-2 (G), vaccinia vírus, vesicular stomatitis vírus, coxsackie vírus B4, respiratory syncytal vírus, parainfluenza-3 vírus, reovírus-1, Sindbis vírus, punta toro, influenza A H1N1 altípus (A/PR/8), influenza A H3N2 altípus (A/HK/7/87) és influenza B (B/HK/5/72) vírus) a Leuveni Katolikus Egyetem Riga Intézetben végezték citopátikus hatás vizsgálattal (CPE). A legtöbb vegyület nem mutatott antivirális hatást egyik vírustörzsön sem. A herpes simplex-1 (KOS) vírustörzsön csak a **71** származék volt hatásos (EC₅₀ 100 µM), a Respiratory Syncytal vírustörzsön 11 vegyület (**2**, **10**, **16**, **34**, **37**, **44**, **47**, **56**, **62**, **65**, **68**) mutatott gyenge (EC₅₀ 100 µM) antivirális hatást. A reovírus-1 és a punta toro vírustörzseken csak a 5-(2-tienil)-*ara*-L-uridinnak (**12**) volt hatása (EC₅₀ 100 µM), ami a sindbis vírustörzsön szintén aktívnek (EC₅₀ 45 µM) bizonyult.

14. Az enzimkinetikai vizsgálatok eredményei

A PGK (3-foszfoglicerát kináz) enzim szubsztrátspecificitását a piruvát kináz (PK) és a kreatin kináz (CK) enzimekével *in vitro* kinetikai vizsgálatokkal és szerkezeti modellezéssel (dokkolás) hasonlítottuk össze. A kötődésvizsgálatok megerősítették a már korábban publikált eredményeket, miszerint a PGK a purin nukleozidokat (GDP) hatékonyabban foszforilálja mint a PK és a CK. Ezzel ellentétben a pirimidin nukleozidok esetében a PK és a CK sokkal aktívabb, mint a PGK. Az L-CDP viszont a PGK enzim jobb szubsztrátjának bizonyult mint a D-CDP. Megállapítottuk, hogy a PGK a PK és CK enzimekkel ellentétben a D/L-konfigurációjú nukleozidok közül az L-formát (akár purin- vagy pirimidin-bázisú) kiválóan tolerálja.

Eredmények hasznosíthatósága, további célkitűzések

A munka során előállított 34 L-nukleozid származékból 24 új az irodalomban még nem leírt vegyületet. Bár a vegyületek többsége nem mutatott citotoxikus és antivirális aktivitást a vizsgált tumor sejtvonalakon és vírustörzseken azonban HIV valamint hepatitis B és C vírusokkal szemben érdemes lenne további biológiai tesztek elvégzése, hiszen az L-nukleozidok főleg ezen vírustörzsekkel szemben hatékonyak. Mivel az 5-(2-tienil)-*ara*-L-uridin (**12**) mind az antitumor mind az antivirális tesztekben a vizsgált vegyületek közül a legaktívabbnak mutatkozott e vegyület cukorrészének módosításával feltételezhetően a bioaktivitása is növelhető lenne.

Irodalomjegyzék

1. De Clercq, E., *Current Opinion in Virology* **2012**, 2 (5), 572-579.
2. Holy, A., *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1972**, 37 (12), 4072-4086.
3. Asakura, J. I.; Robins, M. J., *J. Org. Chem.* **1990**, 55 (16), 4928-4933.
4. Wigerinck, P.; Pannecouque, C.; Snoeck, R.; Claes, P.; De Clercq, E.; Herdewijn, P., *J. Med. Chem.* **1991**, 34 (8), 2383-2389.
5. Holy, A., *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1973**, 38 (2), 423-427.
6. Hrebabecky, H.; Holy, A., *Carb. Res.* **1991**, 216, 179-186.
7. Sato, Y.; Utsumi, K.; Maruyama, T.; Kimura, T.; Yamamoto, I.; Richman, D. D., *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42 (3), 595-598.
8. Vorbrüggen, H.; Lagoja, I. M.; Herdewijn, P., *Curr. Protoc. Nucleic Acid Chem.* John Wiley & Sons Inc.: 2006; Vol. 1.13 fejezet.
9. Yoshikawa, M.; Kato, T.; Takenishi, T., *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8 (50), 5065-5068.
10. Gondeau, C.; Chaloin, L.; Lallemand, P.; Roy, B.; Périgaud, C.; Barman, T.; Varga, A.; Vas, M.; Lionne, C.; Arold, S. T., *Nucleic Acids Res.* **2008**, 36 (11), 3620-3629.

Publikációk:

1. Andrea Varga, Laurent Chaloin, Gyula Sági, Róbert Sendula, Éva Grácz, Károly Liliom, Péter Závodszy, Corinne Lionne, Mária Vas: Nucleotide promiscuity of 3-phosphoglycerate kinase in focus: implications for the design of better anti-HIV analogues. *Molecular Biosystems*, **2011**, 7, 1863-1873.
2. Róbert Sendula, Erika Orbán, Ferenc Hudecz, Gyula Sági, István Jablonkai: Synthesis and Cytotoxic Activity of Novel 5-Substituted-1-(β -L-Arabinofuranosyl) Pyrimidine Nucleosides, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **2012**, 31, 6, 482-500.

Poszterek:

1. Sendula Róbert, Sági Gyula : Új szintézisutak L-ribonukleozidok előállítására MKE Centenáriumi Vegyészkonferencia, Sopron, 2007. máj. 29.- jun. 1., 369. old.
2. Varga, A., Szabó, J., Lionne, C., Arold, S., Roy, B., Sendula, R., Sági, Gy., Závodszy, P., Barman, T., Vas, M.: Structure-based distinction in antiviral drug activation: 3-phosphoglycerate kinase (PGK) and nucleoside diphosphate kinase (NDPK) 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, Athén (Görögország), 2008. jún. 28.-júl. 3. , FEBS Journal 275 Suppl. 1., 468 old. YSF-120
3. Sendula Róbert, Sági Gyula : Synthesis of Novel 5-(2-thienyl)-pyrimidine-L-nucleosides, IRT2010, Lyon (Franciaország) 2010. aug. 29.-szept. 3., 226.old
4. Róbert Sendula, Erika Orbán, Ferenc Hudecz and Gyula Sági: Linear synthesis of new 5-substituted pyrimidine L-nucleosides, 4ECCLS, Budapest, 2011. aug. 31-szept. 3., 225.old.

Előadások hazai fórumon:

1. Sendula Róbert, Sági Gyula : Új szintézisutak L-ribonukleozidok előállítására X. Kémiai Doktori Iskola, Mátraháza, 2007. máj. 7-9.
2. Sendula Róbert, Sági Gyula : Új szintézisutak módosított L-ribonukleozidok előállítására, XXX. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2007. okt. 29-31., 65-69. old.

3. Sendula Róbert, Sági Gyula : Kísérletek módosított L-ribofuranozil-acetátok szintézisére, XI. Kémiai Doktori Iskola, Mátrafüred, 2008. ápr. 21-22, 13. old.
4. Sendula Róbert, Sági Gyula : Konvergens és lineáris stratégiák új L-nukleozidok, előállítására XXXI. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2008.okt.27-29., 93-97. old.
5. Sendula Róbert, Sági Gyula : Konvergens és lineáris stratégiák új L-nukleozidok előállítására, Kutatóközponti Tudományos Napok 2008, Budapest, 2008. dec. 3-5., 11-12. old.
6. Sendula Róbert, Sági Gyula : Új L-nukleozidok szintézise, XII. Kémiai Doktori Iskola, Mátraháza, 2009.ápr.20-21., 16. old.
7. Sendula Róbert, Sági Gyula : Synthesis of New L-Nucleosides. Convergent and Linear Strategies, Szénhidrátkémiai Munkabizottság, Mátrafüred, 2009.máj.28-29.
8. Sendula Róbert, Sági Gyula : Új L-nukleozidok, mint potenciális antivirális szerek szintézise, XXXII. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2009.okt.26-28., 93-97. old.
9. Sendula Róbert, Sági Gyula : Új L-nukleozidok szintézise, Nukleotidkémiai és Antibiotikumkémiai Munkabizottság, Debrecen, 2009. nov. 19-20.
10. Sendula Róbert, Sági Gyula : Új 5-(2-tienil)-pirimidin-L-nukleozidok szintézise, XIII. Kémiai Doktori Iskola, Balatonkenese, 2010. ápr. 22-23., 19. old.
11. Sendula Róbert, Sági Gyula : Linear synthesis of new 5-(2-thienyl)-pyrimidine-L-nucleosides, Szénhidrátkémiai Munkabizottság, Mátrafüred, 2010. máj. 27-28.
12. Sendula Róbert, Sági Gyula : Új L-nukleozidok, mint potenciális antivirális és tumorgátló szerek szintézise, Biororganikus Munkabizottság, Budapest, 2010. okt. 15.
13. Sendula Róbert, Sági Gyula : Bázis- és cukorrészen módosított új L-nukleozidok szintézise, XXXIII. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2010. okt. 25-27., 117-121. old.