



**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA**

VIZSGÁLATOK A BIOLÓGIAILAG HASZNOS HATÁSÚ ALKALOIDOK KÖRÉBEN

Tézisfüzet

Szerző: Gorka-Kereskényi Álmos
Témavezető: Dr. Hazai László
Konzulens: Dr. Szántay Csaba

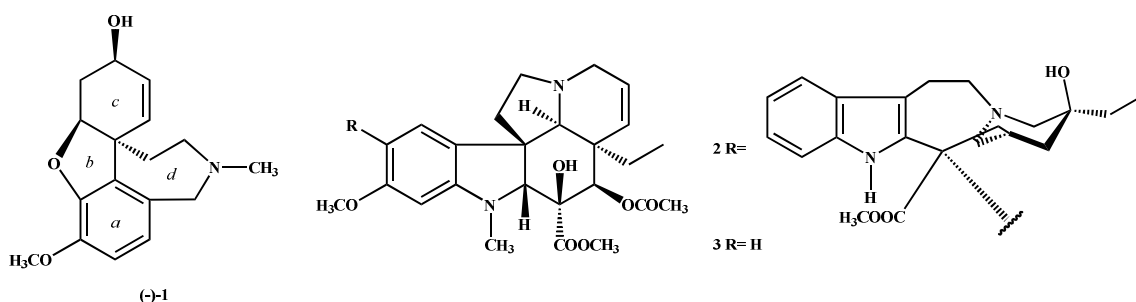
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2009

1. Bevezetés

A biológiailag aktív természetes anyagokkal foglalkozó reakciók két nagy csoportra oszthatók: (i) totálszintézis kidolgozása a hatásos szerkezet előállítására, (ii) valamint a már meglévő struktúra módosításával hatékonyabb, szelektívebben kötődő, kevésbé mérgező stb. származékok szintetizálása.

PhD értekezésemben két ismert természetes anyag kutatásai során elért eredményeimet ismertetem, a fenti csoportosításnak megfelelően. (i) A (-)-galantamin (**1**) és az aromás a gyűrűben, illetve azepin-nitrogénen helyettesített analogonjainak előállítására egyszerű reakciókat alkalmazó flexibilis szintézissort dolgoztunk ki, (ii) valamint az ismert rákellenes hatású vinblasztinnak (**2**), valamint az egyik ezidáig kevésbé hatásosnak talált komponensének a vindolinnak (**3**) olyan új származékait szintetizáltuk, amelyek jelentős citosztatikus aktivitásúnak bizonyultak.



2. Irodalmi háttér

2.1. Galantamin

A (-)-galantamin (**1**) az *Amaryllidaceae* alkaloidok sorába tartozik, és hatása kettős: az acetilkolin-észteráz gátlásán valamint az agyban a nikotin-receptorok modulációján alapul¹. Az Alzheimer-kór kialakulásában nagy szerepet játszik a csökkent acetilkolin-szint, ezért a nikotin-receptorok modulációjára kifejtett szerepe révén az acetilkolin felszabadulása lassíthatja a betegség progresszióját. Emellett az egyetlen olyan Alzheimer-kór kezelésére szolgáló szer, amely pozitív hatással van a kognitív teljesítményre (tanulás, emlékezés folyamata), a mindennapi élet tevékenységeire és magatartási zavarokra. A napjainkban egyre időszerűbbé vált hatásterület, a növekvő igények, a magas ár és a korlátozott alapanyag-ellátás indokolja

¹ Maelicke, A.; Samochocki, M.; Jostock, R.; Fehrenbacher, A.; Ludwig, J.; Albuquerque, E. X.; Zerlin, M.: *Biol. Psychiatry*, **2001**, 49, 279-288

azokat az erőfeszítéseket, amelyeket különböző kutatócsoportok tesznek a hatékony ipari szintézismódszerek kidolgozására.

A galantaminról 2006-ban összefoglaló közlemény² jelent meg, amely részletesen foglalkozik a galantamin szintézismódszereivel, származékaival és farmakológiájával.

Bár számos kutatócsoport tett kísérletet a galantamin előállítására, azonban csak a publikációk egy csekély része alkalmas a galantamin illetve származékainak előállítására. A közlemények három nagy csoportra oszthatóak: (i) az *Amaryllidaceae* alkaloidokra jellemző tetraciklus kialakítása fenolos oxidatív kapcsolással történt³; (ii) a benzofurán-vázatot intramolekuláris Heck-reakcióval szintetizálták, majd ezt követte az azepingyűrű bezárása⁴; (iii) egyéb módszerek⁵ (pl. fotokémiai reakció, Grewe-ciklizáció, stb.) alkalmazásával valósították meg a spiro-származékok előállítását.

A sikeres acetilkolinészteráz inhibitorok kifejlesztésére irányuló érdeklődés olyan származékok szintézisét célozza, amelyek alapját a galantamin, mint "lead" molekulaszervezet képezi. Az eddig ismert szintézismódszerek azonban kevésbé teszik lehetővé a szerkezet szélesebb körű variációját.

Kutatócsoportunkban olyan új, egyszerű reakciókból álló szintézismódszert dolgoztunk ki, amely alkalmas nemcsak a galantamin, hanem más származékainak előállítására is.

2.2. Vindolin irodalmak

Annak ellenére, hogy a vinkrisztin és vinblasztin az alkaloidkémiai kutatások talán leginkább vizsgált vegyületei, mégis a vindolin vagy rokon származékai aromás A gyűrűjén végrehajtott egyszerű elektrofil szubsztitúciós reakciókról, mint pl. a nitrálás, halogénezés, nagyon kevés irodalmi adat található⁶. A vindolint elsősorban dimer alkaloidok előállítására alkalmazzák.

² Marco-Contelles, J.; Carreiras, M.; Rodríguez, C.; Villaroya, M.; Garcia, A. G.: *Chem. Rev.*, **2006**, *106* (1), 116-133

³ (a) Czollner, L.; Frantsits, W.; Küenburg, B.; Hedenig, U.; Fröhlich, J.; Jordis, U.: *Tetrahedron Letters*, **1998**, *39*, (15), 2087-2088. (b) Kodama, S.; Hamashima, Y.; Nishide, K.; Node, M.: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43* (20), 2659-2661. (c) Node, M.; Kodama, S.; Hamashima, Y.; Katoh, T.; Nishide, K.; Kajimoto, T.: *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, *54* (12), 1662-1679

⁴ (a) Trost, B. M.; Tang, W.; Toste, F. D.: *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127* (42), 14785-14803. (b) Guillou, C.; Beunard, J.—L.; Gras, E.; Thal, C.: *Angew. Chem.*, **2001**, *113* (24), 4881-4882

⁵ (a) Holton, R. A.; Sibi, M. P.; Murphy, W. S.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110* (1), 314-316. (b) Sanchez, I. H.; Soria, J. J.; Lopez, F. J.; Larraza, M. I.; Flores, H. J.: *J. Org. Chem.*, **1984**, *49* (1), 157-163. (c) Lukács, A.; Szabó, L.; Hazai, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Mák, M.; Gorka Á.: *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5843-5850.

⁶ (a) Bölcskei, H.; Ifj. Szántay, Cs.; Mák, M.; Balázs, M.; Szántay, Cs.: *Acta Pharm. Bull.*, **1998**, 6887-93. (b) Kutney, J. P.; Bunzli-Trepp, U.; Honda, T.; Katsube, J.; Worth, B. R.: *Helv. Chim. Acta*, **1987**, *61*. (c) Lewin, G.; Rolland, Y.; Schaffer, C.; Poisson, J.: *Heterocycles*, **1994**, *38* (11), 2401-2405. (d) Kutney, J. P.; Beck, J.; Bylisma, F.; Cook, J.; Cretney, W. J.; Fuji, K.; Imhof, R.; Treasurywala, A. M.: *Helv. Chim. Acta*, **1975**, *58* (6), 1690-1719. (e) Fekete, M.; Kolonits, P.; Novák, L.: *Heterocycles*, **2005**, *65* (1), 165-171.

Bár a monomer alkaloid vindolint eddig meglehetősen inaktívnak tekintették és találták, felmerült annak a lehetősége, hogy a struktúra reakcióképes részeinek módosításával újabb, biológiailag hatásos vindolin-származékokhoz jussunk. Tekintettel arra, hogy a vinblasztin vindolin részéhez aminosavésztereket kapcsolva⁷ a citotoxikus hatás előnyösebb lett, elsősorban a 16-os helyzetű észtercsoport módosításával kívántunk eljutni új származékokhoz, amelyekben szintén aminosavszármazékokkal kapcsoltuk össze a molekulát. Vizsgáltuk továbbá az aromás gyűrű elektrofil ágensekkel támadható 10-es és 12-es helyzetének reaktivitását is nitrálási és halogénezési reakciókban.

3. Kísérleti módszerek

Szintetikus munkám során a „klasszikus” szerves kémia preparatív és elválasztás-technikai módszereit alkalmaztam. A reakciók követésére vékonyréteg-kromatográfiát használtam. A nyerstelemek tisztítására kristályosítást, desztillációt, és preparatív vékonyréteg- valamint oszlopkromatográfiát vettem igénybe.

Az előállított vegyületek szerkezetét spektroszkópai módszerek (IR, ¹H- és ¹³C-NMR, MS) segítségével határoztam meg.

4. Eredmények

A disszertációban leírt szerves preparatív kutatási munkám a következő fő részekre tagolható:

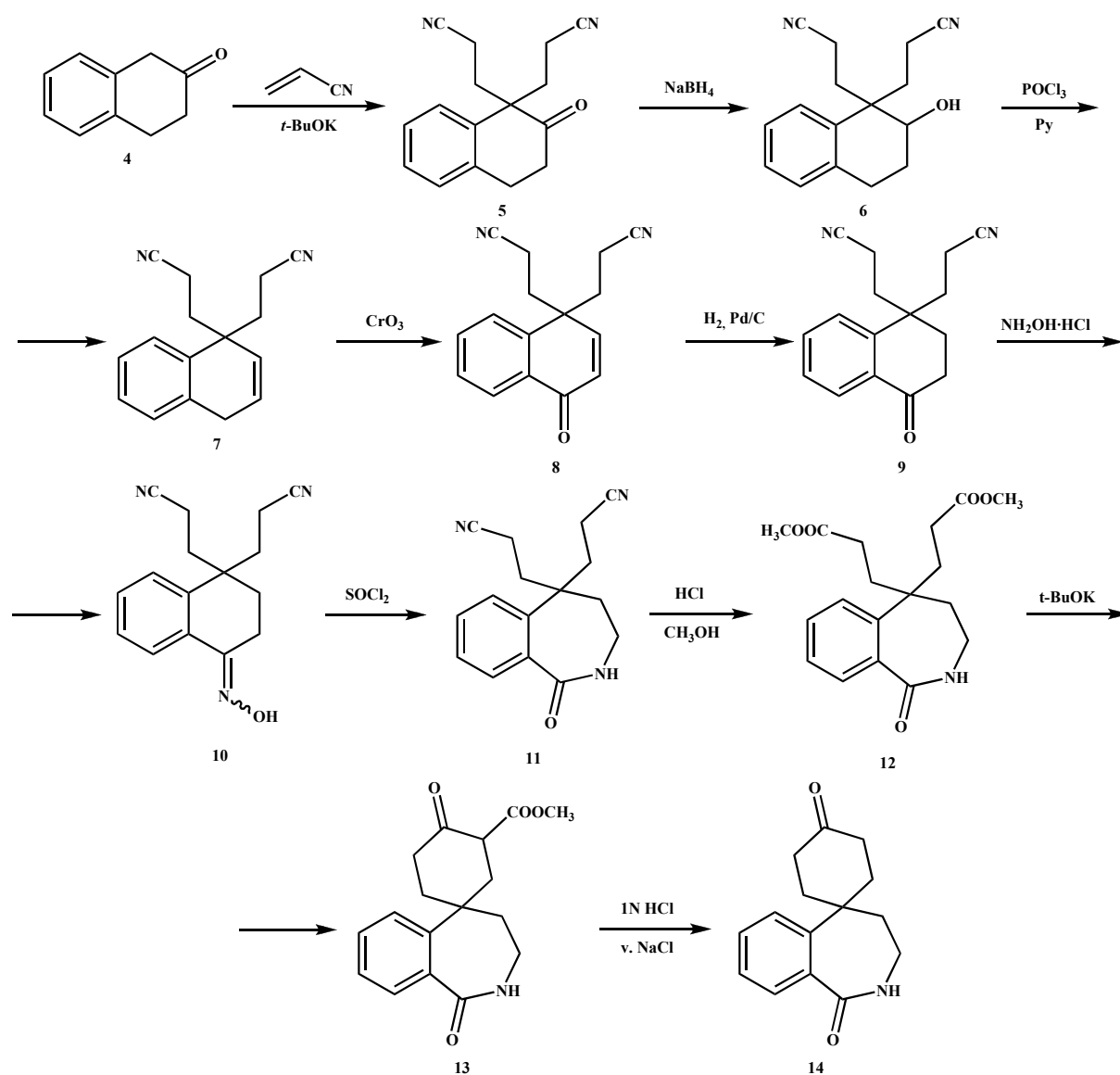
4.1. Galantaminhoz vezető modellszintézis kidolgozása, valamint a szintézis kulcsintermediereinek előállítására

4.2. Vindolin és vinblasztin származékok előállítása

⁷ Rao, B. K. S. P.; Collard, M. P. M.; Dejonghe, J. P. C.; Atassi, G.; Hannart, J. A.; Trouet, A.: *J. Med. Chem.*, **1985**, 28 (8), 1079–1088

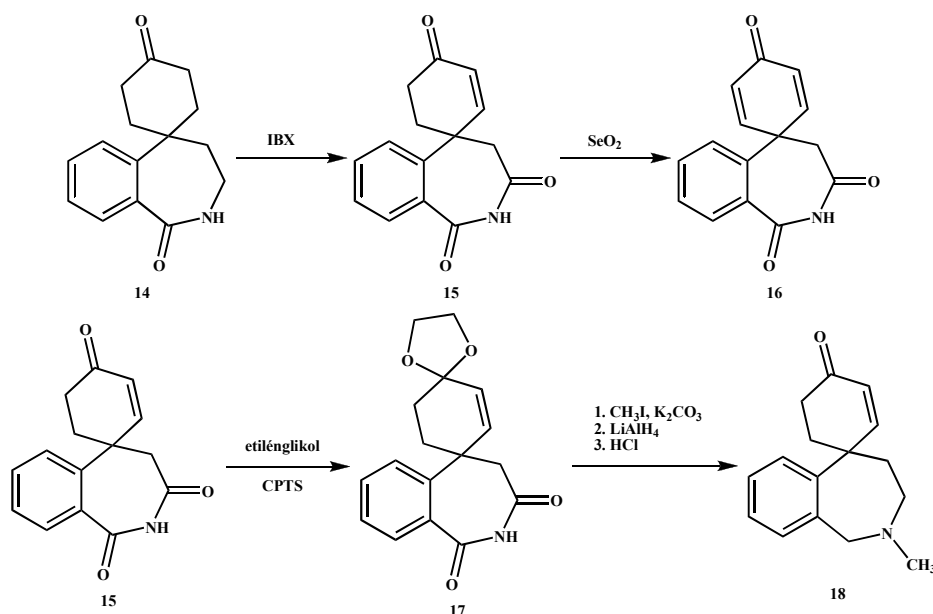
4.1.1. Modellszintézis kidolgozása

A szintézis során a kiindulási β -tetralon (**4**) cianetilézésekor kapott keton (**5**) redukciója, majd **6** dehidratálása a **7** telítetlen vegyülethez vezetett. Ennek allil-helyzetű oxidációjával nyert ketont (**8**) katalitikusan hidrogéneztem, és a telített ketonból (**9**) készített oxim (**10**) Beckmann-átrendeződése a kívánt bis(cianoetil)benzo[*c*]azepinont (**11**) eredményezte. A dinitril (**11**) Pinner-reakciójában kapott diésztert (**12**) ezután Dieckmann-kondenzációval a (**13**) ketoészterré alakítottam, amelynek hidrolízise és dekarboxilezése vagy demetoxikarbonileződése vezetett a várt spiro-helyettesített benzo[*c*]azepinonhoz (**14**).



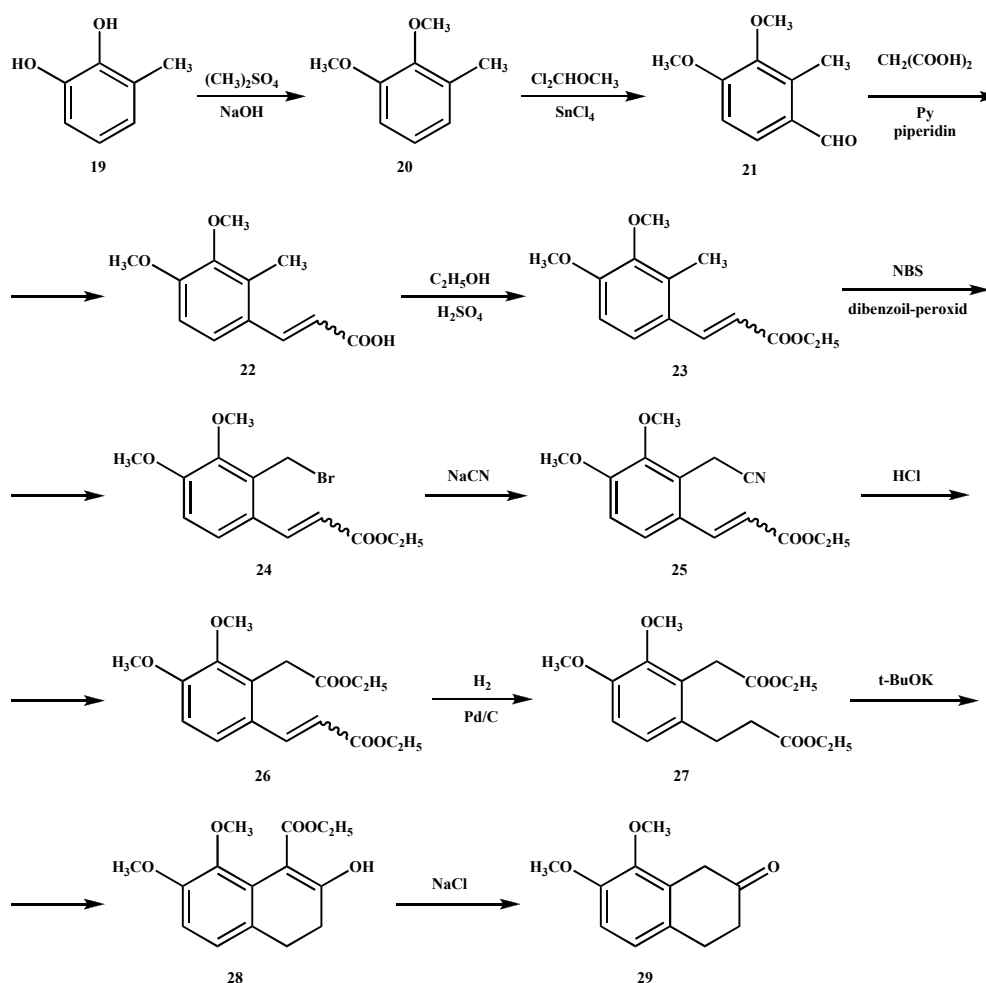
A kapott spiroketon-laktámot *o*-jodil-benzoessavval reagáltattam, és a **15** enonhoz jutottam. A második kettős kötést nem sikerült ezzel a módszerrel kialakítani, ezt lépést szelén-dioxiddal történő oxidációval valósítottam meg, és kaptam a **16** $\alpha,\beta : \alpha',\beta'$ -dienont. Az egy kettős kötést tartalmazó spiroketonnál (**15**) valósítottam meg a ketálcépzést etilén-glikollal reagáltatva,

kolidinium-*p*-toluolszulfonát jelenlétében. Ezt követően kidolgoztam egy metilezési illetve egy redukálási lépést, amellyel sikerült előállítani a metoxicsoportot nem tartalmazó modell-kísérletek célmolekuláját (**18**) 15 lépésben, 3,3%-os össztermeléssel.



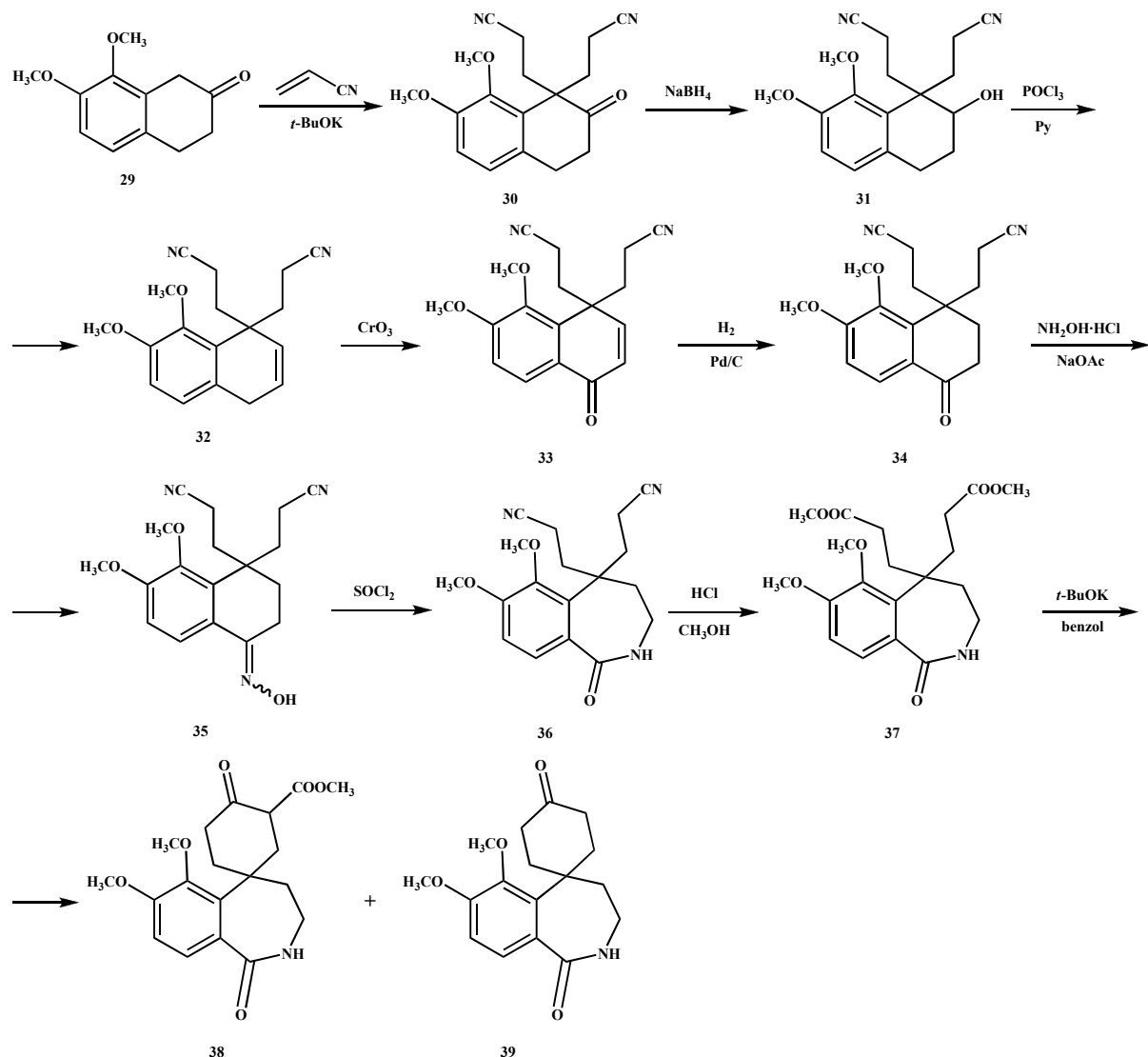
4.1.2. 7,8-Dimetoxi-2-tetralon szintézise

A 3-metilpirokatechint (**19**) metileztem, majd a megfelelő aldehiddé (**21**) alakítottam. Az aldehidet (**21**) Knoevenagel-kondenzációs reakcióban fahéjsav-származékká (**22**) alakítottam, amelynek észterezésével az etil-észterét (**23**) kaptam, és ennek benzil-helyzetű brómozásával a gyűrűzáráshoz szükséges diészter egyik kulcsintermedierjét (**24**) állítottam elő. A brómmetil-származékon (**24**) végrehajtottam egy halogén-cianid cserét, majd a kapott nitril-származékot (**25**) Pinner-reakció körülményei közt a telítetlen diészterre (**26**) alakítottam. Ezt katalitikusan hidrogéneztem, majd a diésztert (**27**) Dieckmann-reakcióban ciklizáltam, és az 1-es helyzetben dezetoxikarbonileztem. Így, egy új egyszerű lépésekből álló és könnyen hozzáférhető reagenseket alkalmazó szintézist valósítottam meg a 7,8-dimetoxi-2-tetralon (**29**) előállítására 24%-os termeléssel.



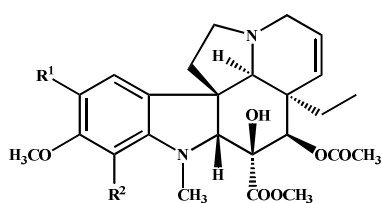
4.1.3. Kísérletek a galantaminhoz vezető intermedierek előállítására

A modellvegyületen kidolgozott szintézis, valamint a 7,8-dimetoxi-2-tetralon (**29**) előállítása lehetőséget adott a galantamin kulcsintermedierjeinek előállítására. A 7,8-dimetoxi-2-tetralont (**29**) akrilnitrillel ciánetileztem, majd a oxocsoportot redukáltam, és a hidroxivegyületen (**31**) víz eliminációt hajtottam végre. A kapott olefint (**32**) allil-helyzetben oxidáltam, majd katalitikusan hidrogénezett termékét (**34**) hidroxilamin-hidrokloriddal oximmá (**35**) alakítottam. A Beckmann-átrendeződési reakcióban az oximból (**35**) a kívánt benzo[*c*]azepinont (**36**) kaptam. A dinitril (**36**) Pinner-reakciója a diésztert (**37**) eredményezte, amelynek ciklizálása során a spiro- β -oxo-észter (**38**) keletkezése mellett meglepő módon a demetoxikarbonileződött spiroketon (**38**) is izolálható volt a reakcióelegyből. A kapott vegyületek (**38**, **39**) a galantamin prekursorának, a narvedinnek előállításában kulcsintermediereknek tekinthetők.



4.2.1. Aromás gyűrűben történő szubsztitúciós reakciók vizsgálata

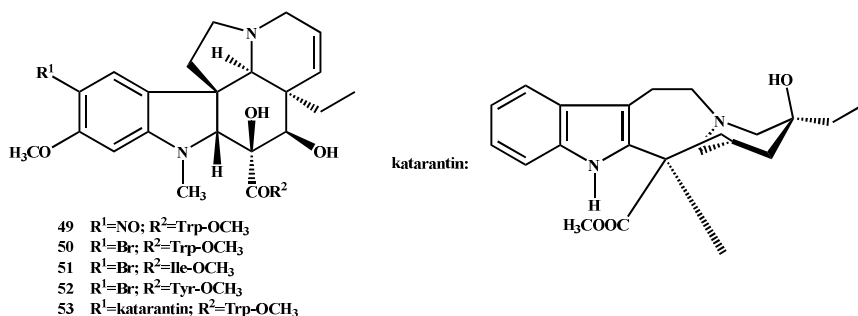
Az aromás gyűrű elektrofil szubsztitúciójával 10,12-dinitro- (**40**); 10-nitro- (**41**); 10-nitrozo- (**42**); 10-bróm- (**47**) és 10-klórvindolint (**46**) sikerült előállítanom. A 10-brómvindolin nitrálása során egy váratlan átrendeződési reakciót tapasztaltam, amely az irodalomban Reverdin-reakcióként ismeretes, és így a 10-nitro-12-brómvindolint (**48**) kaptam meg. A 10-nitro- (**41**), illetve a 10-nitrozo-vindolin (**42**) redukciójával a 10-amino-vindolint (**43**) is előállítottam, amelynek acilezésével mezilamino- (**44**), és acetilaminovindolinhoz (**45**) jutottam. A 10-es helyzetű aminocsoport lehetőséget nyújt aromás gyűrűhöz különböző aminosavak kapcsolására.



- 3 R¹=H; R²=H
- 40 R¹=NO₂; R²=NO₂
- 41 R¹=NO₂; R²=H
- 42 R¹=NO; R²=H
- 43 R¹=NH₂; R²=H
- 44 R¹=MsNH; R²=H
- 45 R¹=AcNH; R²=H
- 46 R¹=Cl; R²=H
- 47 R¹=Br; R²=H
- 48 R¹=NO₂; R²=Br

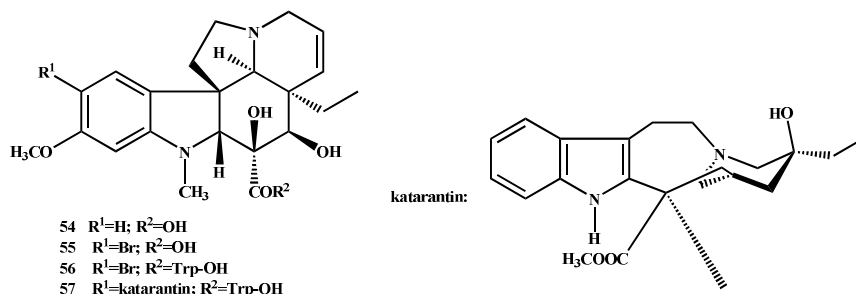
4.2.2. Vindolin és származékainak észtercsoportján végrehajtott kapcsolási reakciók

A vindolin, illetve vinblasztin 16-os pozícióban lévő észter-csoportot savazidként aktiválva a vindolinyűrűhöz aminosav-észtereket kötöttem, így sikerült előállítani a 10-nitrozovindolin triptofán-metil-észterrel (**49**), valamint 10-brómvindolin triptofán-metil-észterrel (**50**), izoleucin-metil-észterrel (**51**), tirozin-metil-észterrel (**52**) és a vinblasztin—triptofán-metil-észterrel (**53**) kapcsolt származékát.



4.2.3. Az észtercsoport hidrolízisének vizsgálata

Farmakológiai vizsgálatok céljából eltávolítottam a vinblasztin 17-es helyzetű acetoxi-csoportjáról az acetyl-csoportot, illetve vindolin (**3**), 10-brómvindolin (**47**), 10-bróm-vindolin-triptofán-metil-észter-származék (**50**), valamint a vinblasztin-triptofán-metil-észter-származék (**53**) esetében az észtercsoportot hidrolízisnek vettem alá.



4.2.4. Új származékok farmakológiai vizsgálatainak eredményei

Az előállított vegyületek farmakológiai tulajdonságait a NIH, a SE-MTA Peptidbiokémiai Kutatócsoport, valamint a ELTE-MTA Peptidkémiai Kutatócsoportban végezték.

Az előállított új vindolin, és vinblasztin származékok között több jelentős citotoxikus hatású vegyületet találtak. Ezek további vizsgálata jelenleg is folyamatban van.

5. Tézisek

1. Kidolgoztam egy szintézisutat a metoxi-csoportokat nem tartalmazó 2-tetralonból kiindulva, amely a galantamin spiro[N-metilbenzo[c]azepin-ciklohexanon] alapvázát eredményezi.⁸
2. Megvalósítottam a 7,8-dimetoxi-2-tetralon előállítását egyszerű lépéseket alkalmazva.⁹
3. Előállítottam a kidolgozott szintézisút alapján a 7,8-dimetoxi-2-tetralonból kiinduló galantamin-szintézis közti termékét, a spiro[dimetoxibenzo[c]azepinon-ciklohexanon]-t.
4. Elektrofil szubsztitúciós reakciók vizsgálata során aromás gyűrűben nitrált, halogénezett, valamint amino- és acilamino-csoportot tartalmazó származékokhoz jutottam.¹⁰
5. Vindolin-származékokat, illetve vinblasztint kapcsoltam különféle aminosav-észterekkel, valamint elvégeztem e származékok észtercsoportjának hidrolízisét is. Az így kapott vegyületek farmakológiai vizsgálatai biztató eredményeket mutattak.

⁸ Gorka, Á.; Hazai, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Háda, V.; Szabó, L.; Szántay, Cs.: Synthesis of spiro-substituted benzo[c]azepinones, *Heterocycles*, **2005**, 65 (6), 1359-1371

⁹ Gorka, Á.; Czuczai, B.; Szoleczky, P.; Hazai, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Háda, V.; Szántay, Cs.: Convenient synthesis of 7,8-dimethoxytetralin-2-one, *Synthetic Communications*, **2005**, 35 (18), 2371-2378

¹⁰ Gorka-Kereskényi, Á.; Szabó, L.; Hazai, L.; Lengyel, M.; Ifj. Szántay, Cs.; Sánta, Zs.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs.: Aromatic electrophilic substitutions on vindoline, *Heterocycles*, **2007**, 71 (7), 1553-1563

6. Közlemények

A doktori értekezés témájához kapcsolódó közlemények

Publikációk:

1. **Gorka, Á.**; Hazai, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Háda, V.; Szabó, L.; Szántay, Cs.: Synthesis of spiro-substituted benzo[c]azepinones, *Heterocycles*, **2005**, 65 (6), 1359-1371. [IF: 1,07; I: 2]
2. **Gorka, Á.**; Czuczai, B.; Szoleczky, P.; Hazai, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Háda, V.; Szántay, Cs.: Convenient synthesis of 7,8-dimethoxytetralin-2-one, *Synthetic Communications*, **2005**, 35 (18), 2371-2378. [IF: 0,86; I: 2]
3. **Gorka-Kereskényi, Á.**; Szabó, L.; Hazai, L.; Lengyel, M.; Ifj. Szántay, Cs.; Sánta, Zs.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs.: Aromatic electrophilic substitutions on vindoline, *Heterocycles*, **2007**, 71 (7), 1553-1563. [IF: 1,066; I: 0]

Előadások:

4. **Gorka, Á.**; Hajgató, J.; Szabó, L.; Hazai, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Szántay, Cs.: Vindolin nitrálása. MTA Alkaloidkémiai Munkabizottság, Balatonfüred, 2000.
5. Szabó, L.; **Gorka, Á.**; Hazai, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs.: Biológiailag aktív vindolinok szintézise. MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2001. Előadásvázlatok: 24. oldal
6. **Gorka, Á.**; Hazai, L.; Szabó, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Milen, M.; Mándi, R.; Szántay, Cs.: Kísérletek a galanthamin szintézisére. MTA Alkaloidkémiai Munkabizottság, Balatonfüred, 2002.
7. Novák, L.; Hazai, L.; Szabó, L.; Fekete, M.; **Gorka, Á.**; Szántay, Cs.: Új vindolin-származékok előállítása és vizsgálata. II. Medichem Konferencia, Kémiai Kutatóközpont, Budapest, 2002.
8. **Gorka, Á.**; Milen, M.; Mándi, R.; Czuczai, B.; Hazai, L.; Szabó, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Szántay, Cs.: Galanthamin és származékainak szintézise. MTA Alkaloidkémiai Munkabizottság, Balatonfüred, 2003.
9. Novák, L.; Hazai, L.; Szabó, L.; Fekete, M.; **Gorka, Á.**; Szántay, Cs.: Központi idegrendszerre ható és sejtnövekedést gátló új anyagok előállítása. III. Medichem Konferencia, MTA Kémiai Kutatóközpont, Budapest, 2004.
10. **Gorka, Á.**; Milen, M.; Czuczai, B.; Hazai, L.; Szabó, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Szántay, Cs.: Kísérletek a galanthamin és származékainak előállítására. MTA Alkaloidkémiai Munkabizottság, Balatonfüred, 2004.
11. Hazai, L.; **Gorka, Á.**; Milen, M.; Mándi, R.; Czuczai, B.; Szabó, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Szántay, Cs.: Kísérletek a galanthamin-típusú vegyületek előállítására. Bruckner termi előadások, Budapest, 2004.
12. Hazai, L.; Szabó, L.; **Gorka, Á.**; Tóth, A.; Ifj. Szántay, Cs.; Bökönyi, Gy.; Kéri, Gy.; Reményi, J.; Mező, G.; Hudecz, F.; Szántay, Cs.: Biológiailag aktív vindolin-származékok szintézise. MTA Alkaloidkémiai Munkabizottság, Balatonfüred, 2005.
13. **Gorka, Á.**: Új szintézis a 7,8-dimetoxi-2-tetralon előállítására. Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Doktoráns Konferencia, Budapest, 2006.

14. **Gorka-Kereskényi, Á.**; Czuczai, B.; Szoleczky, P.; Prepok, A.; Hudák, M. Sz.; Gorka-Kereskényi, L.; Hazai, L.; Szabó, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Szántay, Cs.: Galanthamin intermedierek szintézise. MTA Alkaloidkémiai Munkabizottság, Balatonfüred, 2006.
15. Novák, L.; Hazai, L.; Szabó, L.; **Gorka-Kereskényi, Á.**; Fekete, M.; Szántay, Cs.: Új vindolin-származékok szintézise. Medichem2 Konferencia, Kémiai Kutatóközpont, Budapest, 2006.
16. Hudák, M. Sz.; **Gorka, Á.**; Prepok, A.; Hazai, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Szántay, Cs.: Ciklohexán gyűrűvel spiro-helyettesített benzo[c]azepinekhez vezető reakcióutak vizsgálata. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2006. Előadásvázlatok: 90. oldal
17. **Gorka-Kereskényi, Á.**; Hudák, M. Sz.; Prepok, A.; Hazai, L.; Szabó, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Szántay, Cs.: Galanthamin-származékok szintézise. Újabb eredmények. MTA Alkaloidkémiai Munkabizottság, Balatonfüred, 2007.
18. Bánóczy, Z.; **Gorka-Kereskényi, Á.**; Reményi, J.; Szabó, L.; Hazai, L.; Hudecz, F.; Szántay, Cs.: Vinblasztin-származékot tartalmazó oligoarginin konjugátumok szintézise és in vitro tumorellenes hatásának vizsgálata szenzitív és rezisztens HL-60 sejteken. MKE Vegyészkonferencia, Sopron, 2007. Előadásvázlatok: 323. oldal
19. Novák, L.; Hazai, L.; Szabó, L.; Fekete, M.; Törincsi, M.; **Gorka-Kereskényi, Á.**; Hornyánszky, G.; Szántay, Cs.: Új sejtosztódást gátló és vírus ellenes anyagok szintézise. MediChem2, MTA Kémiai Kutatóközpont, Budapest, 2007.
20. **Gorka-Kereskényi, Á.**: Kísérletek a galanthamin előállítására. sanofi-aventis PhD beszámoló, Budapest, 2008.
21. Herke, K.; Hazai, L.; Milen, M.; Prepok, A.; **Gorka-Kereskényi, Á.**, Szabó, L.; ifj. Szántay, Cs.; Szántay, Cs.: Galanthamin-származékok szintézise, II. MTA Alkaloidkémiai Munkabizottság, Balatonfüred, 2008.

Poszterek:

22. Szabó, L.; **Gorka, Á.**; Hazai, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Kalas, Gy.; Szántay, Cs.: Biológiailag aktív vindolinok szintézise. Ipari Nyílt Nap, BME, 2002.
23. **Gorka-Kereskényi, Á.**: Synthesis and reactions of biologically active natural compounds. sanofi-aventis PhD ösztöndíjas beszámoló, Budapest, 2008.

A doktori értekezés témájához közvetlenül nem kapcsolódó közlemények

24. Lukács, A.; Szabó, L.; Hazai, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Mák, M.; **Gorka Á.**: *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5843-5850. [IF: 2,276; I: 4 (3 független)]