BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNŐKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

OXINDOL- ÉS 1,3-DIAZAOXINDOL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS REAKCIÓINAK VIZSGÁLATA

Tézisfüzet

Szerző:

Kókai Eszter

Témavezető:

Dr. Volk Balázs

Konzulensek:

Dr. Simig Gyula

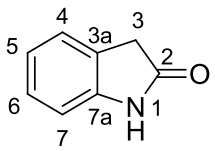
Dr. Nagy József

Készült az Egis Gyógyszergyár Zrt. Hatóanyagfejlesztési Igazgatóságán

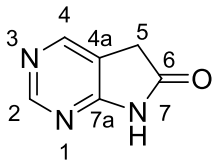
Budapest, 2017

1. Bevezetés és irodalmi háttér

Az 1,3-dihidro-2*H*-indol-2-on (oxindol, **1**, 1. ábra) származékok gyakori szereplői szerves- és gyógyszerkémiai publikációknak, változatos biológiai hatásuknak köszönhetően. Az oxindol (**1**) vegyületcsaládra vonatkozó irodalom több tíz éves múltra tekint vissza. Az oxindolokhoz szerkezetileg közel álló 5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6(7*H*)-on (1,3-diazaoxindol, **2**, 1. ábra) származékok előállításával és a humán gyógyászatban való lehetséges alkalmazásával kapcsolatos publikációk, szabadalmai bejelentések az elmúlt pár évben megszaporodtak, ami azt mutatja, hogy az 1,3-diazaoxindol (**2**) vegyületcsalád tagjainak felhasználása a humán betegségek gyógyításában felértékelődhet.



1, oxindol



2, 1,3-diazaoxindol

1. ábra. Oxindol (**1**) és 1,3-diazaoxindol (**2**) alapvázak[1]

Az oxindol (**1**) szerkezeti részlet számos piaci forgalomban lévő gyógyszermolekulában megtalálható. A D_2 agonista hatású ropinirole[2] a Parkinson-kór, a nyugtalan láb szindróma vagy a fibromyalgia kezelésében; az atípusos antipszichotikumok csoportjába tartozó ziprasidone[3] bipoláris zavar esetén; míg a sunitinib[4] és nintedanib[5] rákos megbetegedések terápiájában használatosak.

Az oxindolok (**1**) mellett az 1,3-diazaoxindol-származékok (**2**) is jelentősek a humán gyógyszerjelöltek kutatásában, azonban jelenleg még nincsen piaci forgalomban lévő olyan gyógyszermolekula, mely diazaoxindol vázat tartalmaz. Sok szabadalmi bejelentés számol be 1,3-diazaoxindol-származékok protein kináz inhibíciós hatásáról,[6] valamint kardiovaszkuláris rendellenességek kezelésében vagy megelőzésében való alkalmazhatóságáról.[7]

---

[1] A tézisfüzet vegyületeinek számozása megegyezik a disszertáció vegyületszámozásával.

[2] S. Murayama, H. Narabayashi, H. Furukazu, N. Yanagisawa, Y. Mizuno, M. Nakajima, I. Kanazawa *Jap. Pharmacol. Ther.* **1996**, *24*, 221.

[3] C. Prakash, A. Kamel, J. Gummerus, K. Wilner *Drug Metab. Dispos.* **1997**, *25*, 863−872.

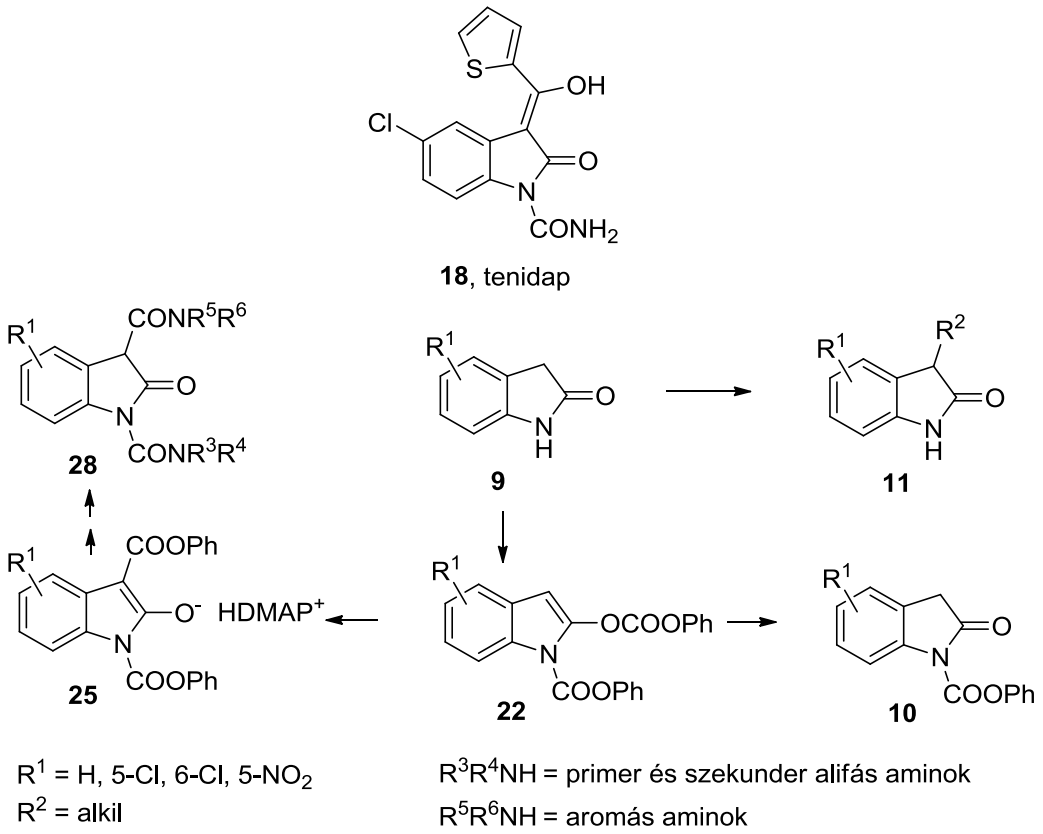
[4] A.-M. O'Farrell, T. J. Abrams, H. A. Yuen, T. J. Ngai, S. G. Louie, K. W. Yee, L. M. Wong, W. Hong, L. B. Lee, A. Town, B. D. Smolich, W. C. Manning L. J. Murray, M. C. Heinrich, J. M. Cherrington *Blood* **2003**, *101*, 3597−3605.

[5] C. Dallinger et al. *J. Clin. Pharmacol.* **2016**, *56*, 1387−1394.

[6] T. A. Shepherd et al. *US* 2010120801 U.S. Pat. Appl.; *WO* 2010056563 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 568154.

[7] (a) M. Follmann et al. *US* 2014249168 U.S. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2014**, *161*, 404656.

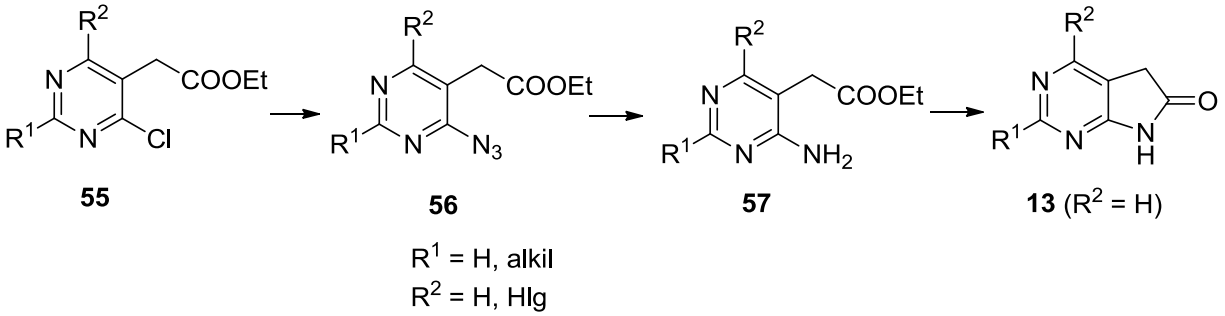
Az Egis Gyógyszergyár Zrt-ben, a tenidap (**18**) új gyártó szintézisének kidolgozása során kezdtek foglalkozni az oxindolok funkcionalizálásának problémáival (2. ábra).[8] Az oxindol alapváz bázis hatására az *N* és *C*(3) atomokon deprotonálható és anionként ambidens nukleofilként viselkedik. Kutatásaik során azt tapasztalták, hogy az oxindol (ill. az aromás gyűrűn szubsztituált származékai) nem acilezhetők szelektíven. Jó termeléssel sikerült viszont *N,O*-diacilszármazékot (**22**) előállítaniuk, mely vegyületekből az *N*-acilezett (**10**) és az *N,C*(3)-diacilezett (**25**) származékok is könnyen, jó hozammal előállíthatók voltak.[9] Mindez lehetőséget adott oxindol-1,3-karboxamidok (**28**) széles körben alkalmazható szintézisének kidolgozására is.[10] Új reakciókörülmények kidolgozásával általánosan alkalmazhatóvá tették Wenkert „Raney-nikkeles módszerét" oxindolok alkoholokkal történő szelektív *C*(3)-alkilezésére (**11**, 2. ábra).[11]



2. ábra. Az Egisben végzett kutatások eredményei oxindolok átalakításával kapcsolatban

[8] M. Porcs-Makkay, Gy. Simig *Org. Proc. Res. Dev*. **2000**, *4*, 10–16.
[9] M. Porcs-Makkay et al.*Tetrahedron* **2000**, *56*, 5893–5903.
[10] M. Porcs-Makkay et al. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7017–7027.
[11] B. Volk et al. *Synthesis* **2002**, 595–597.

Az oxindolhoz szerkezetileg közel álló 1,3-diazaoxindol vegyületcsalád előállításával és további funkcionalizálásával kapcsolatban 2012-ben kezdtem a kutatómunkát, az Egis Gyógyszergyárral együttműködve. Az irodalom több különböző módszert ismer 1,3-diazaoxindol alapváz kialakítására, legismertebb az „azidos út”, melyet a 3. ábra mutat be.[12]



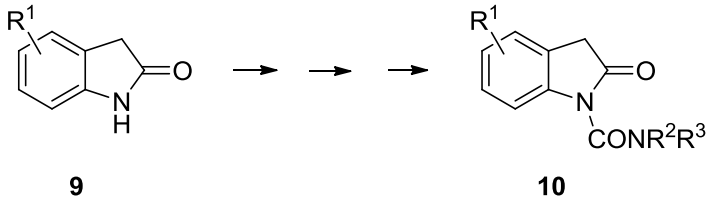
3. ábra. 1,3-Diazaoxindol (**13**) előállítása **56** azid intermedieren keresztül

Az irodalom áttekintése azt mutatja, hogy 1,3-diazaoxindolok *C*(5)-mono- és/vagy -dialkilezését szisztematikusan nem tanulmányozták. Magának az alapváznak (**2**, 2. ábra) az alkilezését nem írták le. Szabadalmi bejelentésekben ismertettek néhány speciális példát, ahol általában lítium-bázisokat, valamint nátrium-hidridet és cézium-karbonátot alkalmaztak bázisként.[13]

2. Célkitűzések

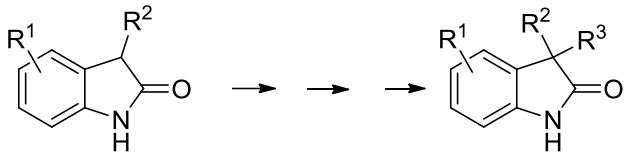
Az Egis Gyógyszergyár Zrt.-ben az oxindolok szintézisével és funkcionalizásával foglalkozó széleskörű kutatásokhoz kapcsolódva doktori munkám célkitűzései a következők voltak:

1. 3-szubsztituálatlan oxindol-1-karboxamidok (**10**) szintézisének kidolgozása a megfelelő aromás gyűrűn szubsztituált oxindolokból (**9**),



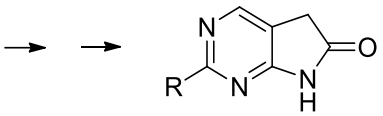
[12] J. T. Hunt et al. *WO* 0071129 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2000**, *134*, 17506.
[13] T. A. Shepherd et al. *US* 2010120801 U.S. Pat. Appl.; *WO* 2010056563 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 568154.

2. *N*-szubsztituálatlan 3-alkiloxindolok (**11**) szelektív 3-alkilezési reakcióinak kidolgozása és *N*-szubsztituálatlan 3,3-dialkiloxindolok (**12**) előállítása,



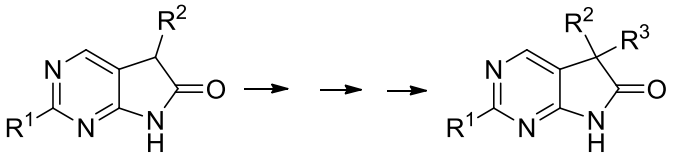
11 **12**

3. 2-szubsztituált diazaoxindolok (**13**) új szintézisének kidolgozása,



13

4. *N*-szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindolok alkilezési reakcióinak vizsgálata, különös tekintettel 5,5-dialkil-1,3-diazaoxindoloknak (**15**) 5-alkil-1,3-diazaoxindolok (**14**) regioszelektív 5-alkilezésével történő szintézisére.



14 **15**

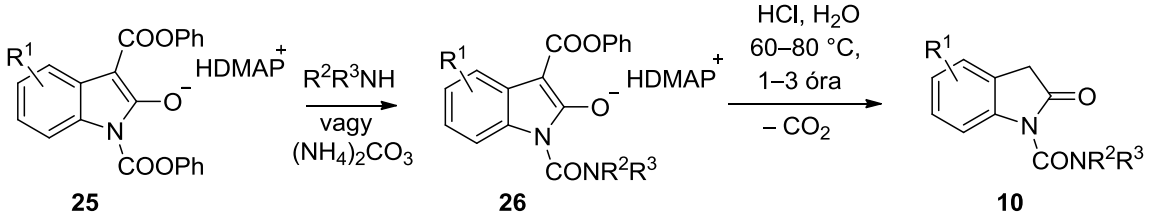
3. Kísérleti módszerek

Kísérleteinket a szokásos szerves kémiai laboratóriumi felszereléssel végeztük. A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiával és HPLC-MS mérésekkel követtük. A katalitikus hidrogénezésnél és az ammónia gázzal kivitelezett reakciókban autoklávot alkalmaztunk. Az előállított anyagokat oszlop- vagy flash kromatográfiával, illetve vákuumdesztillációval, valamint átkristályosítással tisztítottuk. Az előállított anyagok szerkezetét ^{1}H és ^{13}C NMR, MS

vagy HRMS, elemanalízis, IR és egy esetben egykristály röntgendiffrakciós módszerekkel igazoltuk.

4. Eredmények

4.1. A 3-as helyzetben szubsztituálatlan oxindol-1-karboxamidok előállítása[14]



R^1 = H, 5-NO_2, 5-MeO, 5-Cl, 5-F, 6-F, 6-Cl
R^2R^3NH = alifás-, aralkil-aminok

4. ábra. Új **10** oxindol-1-karboxamidok előállítása

A 3-(fenoxikarbonil)-oxindol-1-karboxamidok dimetilaminopiridínium-sói (DMAP-sói) (**26**) alkalmas intermediernek ígérkeztek új oxindol-1-karboxamidok (**10**) előállítására (4. ábra). A **26** vegyületek enyhe savas hidrolízisével könnyen eltávolítható volt a 3-as helyzetű észter-csoport, így jó termeléssel sikerült **10** oxindol-1-karboxamidokat előállítani.

Az aromás gyűrűn különböző csoportokat tartalmazó oxindolszármazékoknál piperidint használtunk az amidálási lépésben (**25** → **26**, 3. ábra). Vizsgáltuk továbbá különböző aminok alkalmazhatóságát az 1-es helyzetű karboxamid-csoport kialakításában és bebizonyítottuk, hogy primer és szekunder alifás, illetve aralkil-aminok, valamint ammónium-karbonát is megfelelően használható az általunk kidolgozott szintézisben. A **25** vegyületek esetében négy (H, 5-F, 6-F, 5-MeO) új származékot, **26** vegyületek előállításánál pedig öt új amint próbáltunk ki a szintézisekben. Továbbá a **10** oxindol-1-karboxamidok szintézisét számos esetben sikeresen elvégeztük egy-edényes eljárásban is.

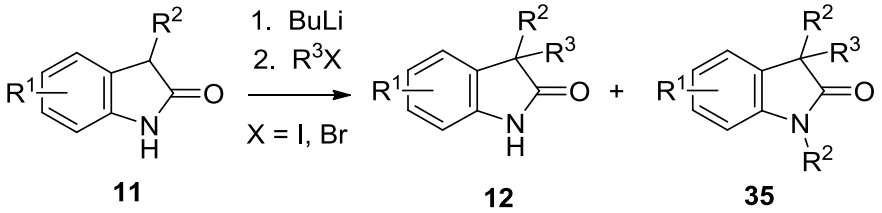
4.2. *N*-Szubsztituálatlan 3-alkiloxindolok regioszelektív *C*(3)-alkilezése és új szubsztitúciós mintázatok kialakítása az aromás gyűrűn[15]

Számos publikációt, szabadalmi bejelentést találunk *N*-szubsztituálatlan 3-alkiloxindolok 3-as helyzetű alkilezésére, azonban az irodalomkutatás során feltűnt, hogy egy olyan módszer sincs,

[14] M. Porcs-Makkay, B. Volk, E. Kókai, Gy. Simig *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1427–1435.
[15] E. Kókai, Gy. Simig, B. Volk *Molecules* **2017**, *22*, 1–18.

mely általánosan használható lenne a második alkilcsoport regioszelektív bevitelére a *C*(3) pozícióba.

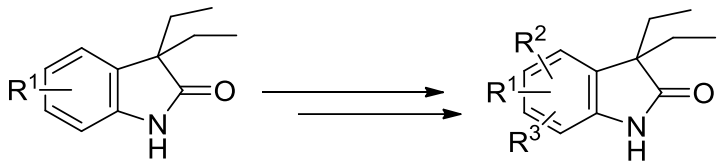
Kísérleteinkhez a 3-etiloxindolt (**11**, R^1 = H, R^2 = Et) választottuk modellvegyületként, melyet 2,5 ekv. BuLi-mal és 1,2–2,5 ekv. MeI-dal reagáltattunk. Azt tapasztaltuk, hogy 2,5 ekv. MeI használatakor *C*(3),*N*-dialkilezés is történik, míg 1,2 ekv. MeI-dal a reakció szelektív volt a *C*(3) helyzetben (5. ábra). A *C*(3) regioszelektív alkilezést etil-jodiddal és benzil-bromiddal is megvalósítottuk, valamint az aromás gyűrűn különböző szubsztituenseket tartalmazó 3-etiloxindolból és 3-izopropiloxindolból kiindulva is elvégeztük az alkilezést, így 56–90%-os termeléssel sikerült regioszelektíven előállítanunk a 3,3-dialkiloxindolokat. Az optimalizált körülmények között nem tapasztaltuk a **35** *C*(3),*N*-dialkilezett termékek keletkezését.



R^1 = H, 5-Me, 6-F, 7-Me
R^2 = Et, *i*-Pr
R^3 = Me, Et, Bn

5. ábra. A **11** 3-alkiloxindolok alkilezési reakciói

3,3-Dietiloxindolból kiindulva (**12**) az aromás gyűrűre olyan szubsztituenseket (Br, Cl, SO_2Cl, NO_2) vittünk be, amelyek butil-lítiumra érzékenyek. Az 5-nitro- és az 5-klórszulfonil-csoport átalakításával további új származékokat szintetizáltunk (6. ábra).



12d, R^1 = H
12g, R^1 = 6-F

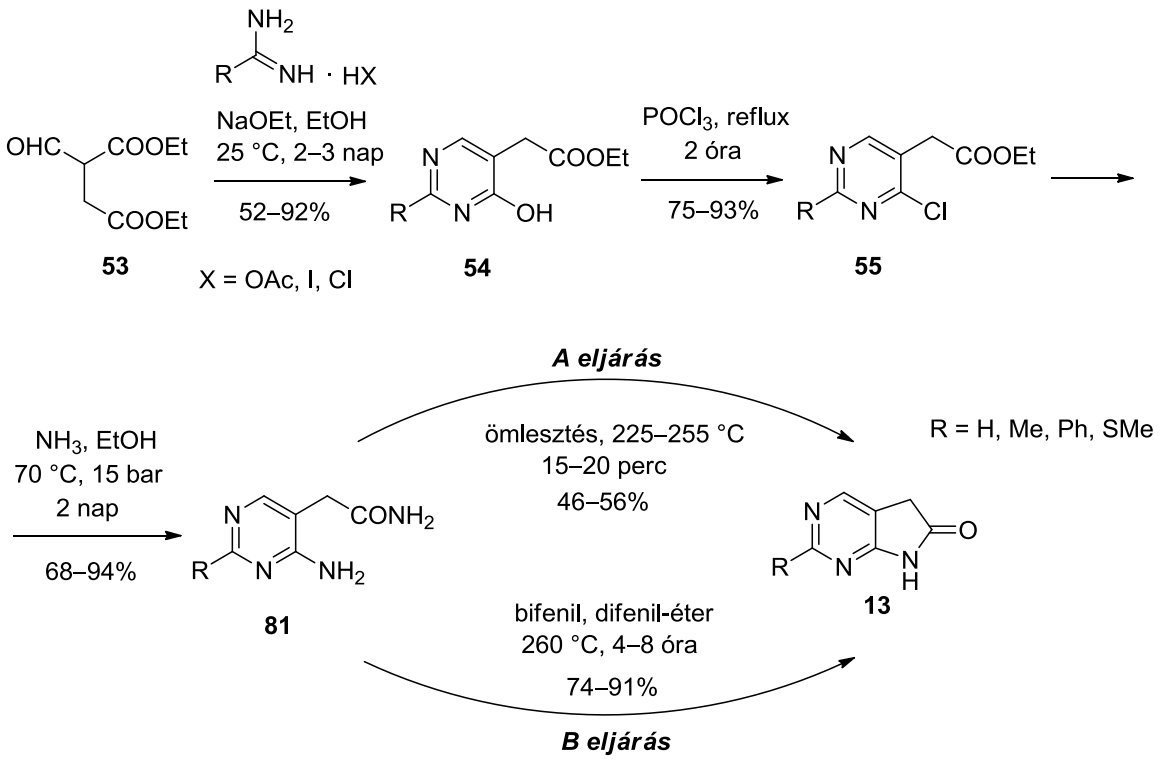
12l–s

R^2, R^3 = 5-Cl, 5-Br, 5-NO_2, 5-NH_2, 5,7-diCl, 5,7-diCl-6-F, 5-SO_2Cl, 5-SO_2NH_2 stb.

6. ábra. 3,3-Dialkiloxindolok (**12d, g**) funkcionalizálása az aromás gyűrűn

4.3. *N*(7)-Szubsztituálatlan *C*(2)-szubsztituált-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-6-onok (2-szubsztituált-1,3-diazaoxindolok) szintézise[16]

Az irodalomban ismertetett „azidos” módszert használva nem sikerült jó termeléssel előállítanunk a 2-es helyzetben szubsztituálatan 1,3-diazaoxindolt. Így a második gyűrűzárási reakciót az **55** klór-észter származékból kiindulva ammónia segítségével kívántuk megvalósítani (7. ábra). Első kísérleteinkben termékként anyagkeveréket kaptunk, melyekben minden esetben **81** amino-amid származék keletkezett legnagyobb mennyiségben. A reakciókat ebbe az irányba optimalizáltuk és a kapott **81** amino-amidokat sikerült ömlesztéses eljárásban **13** 1,3-diazaoxindol származékká alakítanunk. A gyűrűzárási reakciókat bifenil és difenil-éter oldószerkeverékben, magas hőmérsékleten végezve még jobb hozamokkal sikerült megvalósítanunk.



7. ábra. A **13** 1,3-diazaoxindolok előállítása

[16] (a) E. Kókai, J. Nagy, T. Tóth, J. Kupai, P. Huszthy, Gy. Simig, B. Volk *Monatsh. Chem. (Chem. Monthly)* **2016**, *147*, 767−773. (b) Kókai E., Nagy J., Huszthy P., Simig Gy., Volk B. *Tavaszi Szél 2016 Tanulmánykötet* **2016**, Pirrolopirimidinon származékok szintézise 121–131.

4.4. *N*(7)-Szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindolok alkilezési reakcióinak vizsgálata[17]

Az irodalom áttekintése azt mutatja, hogy 1,3-diazaoxindolok *C*(5)-mono- és/vagy -dialkilezését szisztematikusan nem tanulmányozták.

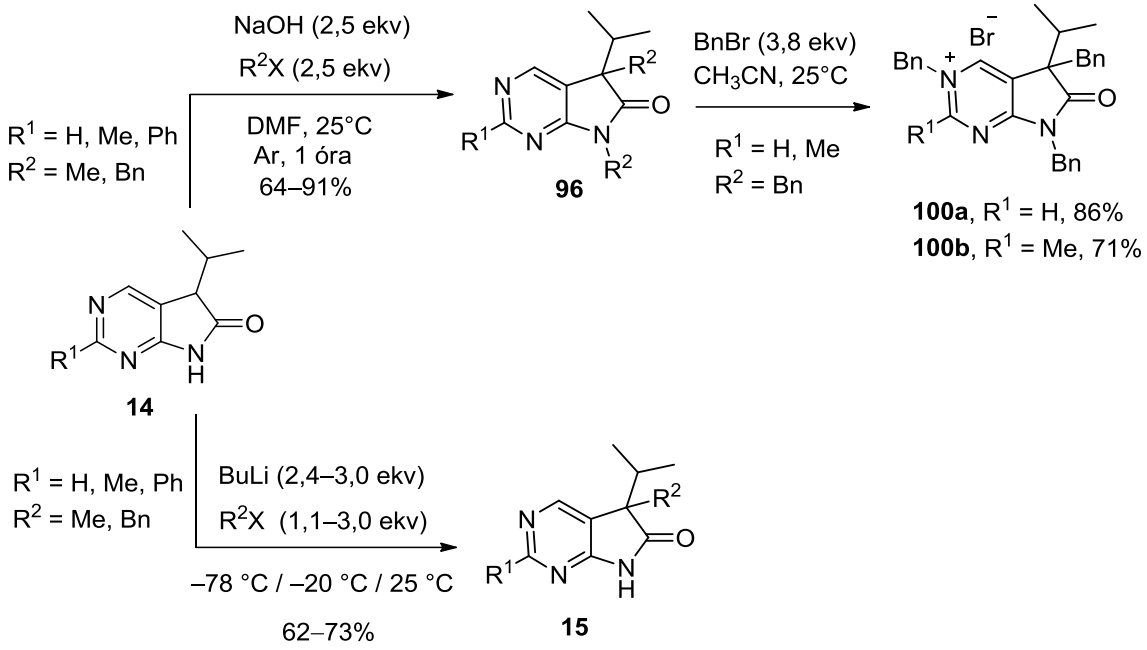
Munkánk során a **14** képletű (8. ábra) 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok alkilezési reakcióit vizsgáltuk. Első kísérleteink során nátrium-hidroxidot alkalmaztunk bázisként és megfelelő arányú bázis és alkilezőszer használatával közepes és jó termeléssel *C*(5),*N*(7)-dialkiloxindolokat állítottunk elő (**96**, 8. ábra).

Az oxindolok regioszelektív *C*(3)-alkilezése során szerzett tapasztalataink alapján BuLi bázis alkalmazásával kívántuk megoldani 1,3-diazaoxindolok *C*(5) regioszelektív alkilezését. Kísérleteink során megállapítottuk, hogy ez esetben a jó regioszelektivitás eléréséhez alkalmazandó bázis és alkilezőszer mennyisége a kiindulási anyag 2-es helyzetében lévő szubsztituenstől (H, Me, Ph) függ (**15**, 8. ábra).

A **100a**,**b** 3,5,7-tribenzilezett kvaterner bromid sókat – melyek képződését nagy feleslegű BuLi és BnBr alkalmazásakor minor komponensként észleltük – az 5,7-dibenzil származékokból kiindulva is előállítottuk (8. ábra). A reakciót acetonitrilben 3,8 ekvivalens benzil-bromiddal szobahőmérsékleten végeztük, így 86% (**100a**) és 71%-os (**100b**) termeléssel sikerült előállítanunk a **100a,b** 3,5,7-tribenzilezett kvaterner sókat. A **100a** vegyület szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós méréssel bizonyítottuk.

A **14** 5-izopropil-1,3-diazaoxindol deprotonálásakor – a 3-alkiloxindoloknál tapasztaltakhoz hasonlóan – a nem megfelelően inert körülmények között kivitelezett alkilezési reakciókban, 5-hidroxilezett melléktermékeket is sikerült kinyernünk minor komponensként. Ezeket az 5-hidroxi-származékokat célzottan is jó termeléssel előállítottuk.

[17] E. Kókai, J. Halász, A. Dancsó, J. Nagy, Gy. Simig, B. Volk *Molecules* ***2017****, 22, 846; doi: 10.3390/molecules22050846*



8. ábra. A **14** 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok alkilezési reakciói

5. Tézisek

1. Új eljárást dolgoztunk ki számos új, az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált oxindol-1-karboxamid előállítására a könnyen hozzáférhető 1,3-di(fenoxikarbonil)oxindolokból kiindulva. Az 1-es helyzetű fenoxikarbonil-csoportot szelektíven amidáltuk, majd a 3-as helyzetű észtercsoportot eltávolítottuk. A szintézist egyedényes eljárásban az 1,3-di(fenoxikarbonil)oxindolok prekurzorából, *N,O*-difenoxikarbonil-oxindolokból kiindulva is sikeresen elvégeztük. [I]

2. Új módszert dolgoztunk ki *N*-szubsztituálatlan-3-alkiloxindolok szelektív *C*(3)-alkilezésére bázisként butil-lítiumot használva. Meghatároztuk a reakciókban alkalmazandó butil-lítium és az alkilezőszer optimális feleslegét. A módszert az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált oxindolokra is kiterjesztettük. [II]

3. Az előző tézisben ismertetett módszer szerint előállított *N*-szubsztituálatlan-3,3-dialkiloxindolokból kiindulva olyan szubsztituenseket vezettünk be az oxindolok aromás gyűrűjébe, melyek jelenlétében nem alkalmazhattuk volna az előnyös bázisnak bizonyult butil-lítiumot a *C*(3)-alkilezési reakcióban. Ezzel jelentősen kibővítettük a módszereinkkel előállítható, az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált *N*-szubsztituálatlan-3,3-dialkiloxindolok körét. [II]

4. Új eljárást dolgoztunk ki *N*-szubsztituálatlan-1,3-diazaoxindolok szintézisére. A könnyen hozzáférhető etil-2-(4-klórpiridin-5-il)acetát származékok és ammónia reakciójában kapott 2-(4-aminopirimidin-5-il)acetamidok termikus gyűrűzárásával sikeresen előállítottuk az *N*-szubsztituálatlan-1,3-diazaoxindolokat. [III]
5. Tanulmányoztuk *N*-szubsztituálatlan-5-izopropil-1,3-diazaoxindolok alkilezési reakcióit azzal a céllal, hogy megállapítsuk a második 5-alkil szubsztituens szelektív bevezetésének optimális körülményeit. Metil-jodiddal és benzil-bromiddal nátrium-hidroxid bázis jelenlétében 5,7-dialkilezés történt. Megállapítottuk, hogy ez esetben is a butil-lítium bázis alkalmazásával érhető el jó *C*(5)-regioszelektivitás, így meghatároztuk a szubsztrátum, a bázis és az alkilezőszer optimális arányát. [IV]

6. Alkalmazási lehetőségek

Számos olyan gyógyszerhatóanyagot ismerünk, melyek oxindol vázat tartalmaznak. A diazaoxindol vegyületcsalád biológiai jelentőségét pedig azok a szabadalmi bejelentések bizonyítják, melyek potenciális gyógyszerhatóanyagként tartják számon ezeket a vegyületeket. A doktori munkám során kidolgozott új eljárások és az előállított új oxindol- és 1,3-diazaoxindol származékok lehetőséget adnak további, a vegyületcsaládokban eddig még nem ismert származékok előállítására, melyek szintén potenciális gyógyszerhatóanyagok lehetnek. A bemutatott szintézisek többsége könnyen kiterjeszthető más származékok előállítására is, ezáltal biztosítva az általunk kidolgozott szintézisek széleskörű felhasználhatóságát. A 3-alkil-3-hidroxioxindol és az 5-alkil-5-hidroxi-1,3-diazaoxindolból kiindulva pedig további, eddig nem vizsgált származékok előállítása is lehetséges.

7. Közlemények

7.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

[I.] M. Porcs-Makkay, B. Volk, **E. Kókai**, Gy. Simig. Convenient synthesis of 3-unsubstituted oxindole-1-carboxamides. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1427−1435. IF: 2,817, F.i.: 1 [KE: 100%]

[II.] **E. Kókai**, Gy. Simig, B. Volk. Literature survey and further studies on the 3-alkylation of *N*-unprotected 3-monosubstituted oxindoles. Practical synthesis of *N*-unprotected 3,3-disubstituted oxindoles and subsequent transformations on the aromatic ring. *Molecules* **2017**, *22*, 24−41. IF (2015): 2,465 [KE: 100%]

[III.] (a) **E. Kókai**, J. Nagy, T. Tóth, J. Kupai, P. Huszthy, Gy. Simig, B. Volk. Convenient synthesis of 2-substituted 5,7-dihydro-6*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-ones. *Monatshefte für Chemie (Chemical Monthy)* **2016**, *147*, 767−773. IF (2015): 1,131 [KE: 100%]

(b) **Kókai E.**, Nagy J., Huszthy P., Simig Gy., Volk B. Pirrolopirimidinon származékok szintézise. *Tavaszi Szél 2016 Tanulmánykötet, II. kötet* (ISBN:978-615-5586-09-5) **2016**, 121–131, Doktoranduszok Országos Szövetsége, 2016. IF: 0 [KE: 100%]

[IV.] **E. Kókai**, J. Halász, A. Dancsó, J. Nagy, Gy. Simig, B. Volk. Study on the alkylation reactions of *N*(7)-unsubstituted 1,3-diazaoxindoles. *Molecules* ***2017****, 22, 846; doi: 10.3390/molecules22050846* IF (2015): 2,465 [KE: 100%]

7.2. Egyéb publikációk

1. Gyűjtő I., **Kókai E.**, Hegedűs L., Nagy J. Aktív metilcsoportot tartalmazó heteroaromás vegyület alfa-aminosavvá történő átalakítása *XXXVII. Kémiai Előadói Napok, Konferenciakötet* (ISBN:978-963-9970-53-3) **2014**, 169. IF: 0 [KE: 20%]

2. Z. Weltsch, J. Hlinka, **E. Kókai**. Wetting Properties of Silver Based Alloys. *World Academy of Science Engineering and Technology* (ISSN: 2010-376X) **2015**, *9*, 402–405. IF: 0 [KE: 25%]

3. D. Weiser, L. C. Bencze, G. Bánóczi, F. Ender, R. Kiss, **E. Kókai**, A. Szilágyi, B. G. Vértessy, Ö. Farkas, C. Paizs, L. Poppe. Phenylalanine ammonia-lyase catalyzed deamination of an acyclic amino acid - Enzyme mechanistic studies aided by a novel microreactor filled with magnetic nanoparticles. *ChemBioChem* **2015**, 16, 2283–2288. IF: 2,850 F.i: 1 [KE: 5%]

4. Gyűjtő I., **Kókai E.**, Hegedűs L., Sátorhelyi P., Poppe L., Nagy J. *Pc*PAL fermentációja és új heteroaromás szubsztrátanalogonok előállítása biokatalízishez. *Tavaszi Szél 2016 Tanulmánykötet, II. kötet* (ISBN:978-615-5586-09-5) **2016**, 111–120, Doktoranduszok Országos Szövetsége, 2016. IF: 0 [KE: 20%]

7.3. Előadások

1. Porcs-Makkay Márta, **Kókai Eszter**. A 3-as helyzetben szubsztituálatlan oxindol-1-karboxamidok előállítása aminolízissel. *XXXIV. Kémiai előadói Napok*, Szeged, 2011. 11. 2–4.

2. Porcs-Makkay Márta, **Kókai Eszter**. A 3-as helyzetben szubsztituálatlan oxindol-1-karboxamidok előállítása aminolízissel. *BME Tudományos Diákköri Konferencia*, Budapest, 2011. 11. 16. Szerves Kémia Szekció, I. helyezés.

3. Porcs-Makkay Márta, Volk Balázs, **Kókai Eszter**, Simig Gyula. A 3-as helyzetben szubsztituálatlan és 3-alkilezett oxindol-1- karbamidok előállítása. *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése*. Balatonszemes, 2012. 06. 06–08.

4. **Kókai Eszter**, Nagy József, Poppe László. Vizsgálatok nem-természetes alfa- és béta-aminosavak előállításához, *XVIII. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, Félixfürdő, Románia, 2012. 11. 22–24.

5. Farkas Emese, **Kókai Eszter**, Nagy József, Kovács Péter, Hornyánszky Gábor, Poppe László. Enantiomerek enzimatikus elválasztása click-kémia segítségével. *XXXVI. Kémiai Előadói Napok*, Szeged, 2013. 10. 28-30.

6. **Kókai Eszter**, Farkas Emese, Boros Zoltán, Nagy József, Kovács Péter, Hornyánszky Gábor, Poppe László. Szekunder alkoholok enzimatikus elválasztása click-kémia segítségével. *Oláh György Doktori Iskola XI. konferenciája*, Budapest, 2014. 02. 06.

7. **Kókai Eszter**, Farkas Emese, Hornyánszky Gábor, Nagy József. Szekunder alkoholok enantiomerjeinek elválasztása click-kémia segítségével. *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése,* Balatonszemes, 2014. 05. 21-23.

8. Zoltán Weltsch, József Hlinka, **Eszter Kókai**, Wetting Properties of Silver Based Alloys. *WASET, ICMMME 2015: International Conference on Mechanical, Mechatronics and Materials Engineering*; Miami, USA, 2015. 03. 9–10.

9. **Kókai Eszter**, Simig Gyula, Nagy József, Volk Balázs. Oxindol- és 1,3-diazaoxindol-származékok előállítása és reakcióinak vizsgálata. *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése,* Balatonszemes, 2017. 05. 15–17.

7.4. Poszterek

1. **Kókai E.**, Poppe L., Nagy J. Vizsgálatok nem-természetes alfa-aminosavak előállításához, *MKE Vegyészkonferencia*, Hajdúszoboszló, 2013. 06. 26–28.

2. **Kókai E.**, Volk B., Nagy J. A pirrolopirimidin váz szintézise tandem-gyűrűzárási reakcióval. *Oláh György Doktori Iskola XI. konferenciája*, Budapest, 2014. 02. 06.

3. **E. Kókai**, E. Farkas, Z. Boros, J. Nagy, P. Kovács, G. Hornyánszky, L. Poppe. Separation of secondary alcohol enantiomers aided by click chemistry. *5th EuCheMS Chemistry Congress*, Istanbul, Törökország, 2014. 08. 31.- 09. 04.