



# **BIOAKTÍV MOLEKULÁK SZERKEZETVIZSGÁLATA KORSZERŰ NMR MÓDSZEREKKEL**

doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**Bokotey Sándor**

Témavezető: **Dr. Szilágyi László**

DEBRECENI EGYETEM  
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR  
SZERVES KÉMIA TANSZÉK  
DEBRECEN, 2001

**Bioaktív molekulák szerkezetvizsgálata korszerű NMR  
módszerekkel**

**Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei**

**Bokotey Sándor**

**Témavezető: Dr. Szilágyi László egyetemi tanár**

**Debreceni Egyetem, Természettudományi Kar  
Szerves Kémiai Tanszék**

**Debrecen, 2001.**

## I. Az értekezés előzményei és célkitűzései

Az értekezésemet egy kutatócsoport tagjaként végzett munkára alapoztam. “A prolil-endopeptidáz (PEP) inhibitorok szerkezetvizsgálata NMR módszerekkel” és “A 3(2H)-benzofuranon származékok vizsgálata NMR módszerekkel” című fejezetekben szerepelő szerves molekulák előállítását a Chinoin Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.-nél Dr. Bátori Sándor, Dr. Horváth Ágnes és Dr. Kánai Károly irányításával végezték. A dolgozatom “3-Szubsztituált flavanon származékok szerkezet és térszerkezet vizsgálata NMR módszerek segítségével” című fejezetben szerepelő szerves molekulákat a debreceni Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén Dr. Litkei György és Dr. Antus Sándor irányításával jómagam állítottam elő. Ezekbe a témákba bekapcsolódva célkitűzésem az volt, hogy az NMR vizsgálatokra általam szintetizált és a kutatócsoport tagjai által átadott mintákról a rendelkezésemre álló technikai feltételek maximális kihasználásával ne csak a szerves vegyész számára szükséges (sokszor csak szerkezeti igen-nem) információkat szerezzem meg, hanem minél több spektrális adat meghatározásán keresztül a vegyületek relatív konfigurációjára és konformációjára vonatkozóan is adatokat szolgáltatassak. Ezek az eredmények, illetve értelmezésük ugyanakkor bővítették a reakciók mechanizmusára vonatkozó ismereteinket is.

### *Prolil-endopeptidáz (PEP) inhibitorok:*

PEP a szerin peptidázok csoportjába tartozó 710 aminosavat tartalmazó monomer szerkezetű fehérje, melynek mérete kb. 80kD, amely a prolin tartalmú oligopeptideket a prolin karboxi terminális helyén hasítja. A prolil-endopeptidáz nem mutat szekvencia homológiát a többi ismert szerin peptidázzal (*tripszin (His-Asp-Ser)*, *szubtilizin (Asp-His-Ser)*), különbözik a katalitikus triád sorrendjében (*Ser-Asp-His*), továbbá abban is különbözik a szerin peptidáz család többi tagjától, hogy nem tartalmaz szabad NH csoportot. Így ez az enzim a szerin proteázok egy új családjának képviselője.

Az 1971-ben felfedezett, prolil-endopeptidáz (PEP) enzim, az *oxytocin* Pro-Lys (prolin-lizin) kötését hasítja. Azóta kimutatták, hogy a PEP az emlős szervezetben számos helyen előfordul, legnagyobb mennyiségben és koncentrációban az agy *hippocampus* és

*cerebrális cortex* részében. A prolil-endopeptidáz egyaránt megtalálható a *citoszolban* és membránhoz kötött formában is.

A PEP endogén szubsztátjaként számos prolin-tartalmú neuropeptid és hormon szerepelhet. A *Substance P* (*H-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>*) és *vasopressin-arginin* (*NH<sub>2</sub>-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>*) neuropeptidek fontos szerepet játszanak a tanulásban és a memória javításában. E két neuropeptid szintje csökkent az Alzheimer típusú megbetegedésekben szenvedőknél. A TRH (*Thyreotrop-Releasing Hormon: pGlu-His-Pro-NH<sub>2</sub>*) igen fontos szerepet játszik ugyancsak a tanulási folyamatoknál és a memória javításánál.

A fentiek alapján feltételezhető, hogy egy hatékony prolil-endopeptidáz gátló értékes farmakon lehet tanulási folyamatok befolyásolására és neurodegeneratív megbetegedések gyógyítására, szerencsésebb esetben megelőzésére. Így a Chinoin Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára RT. K+F osztályán 1993-ban új PEP gátlók kutatásába kezdtünk, ami magába foglalta a PEP addig nem ismert háromdimenziós szerkezetének meghatározását. Utóbbi téma 1998-ban sikerrel zárult.

A prolil-endopeptidáz inhibitorok kutatása során kettős célt állítottunk magunk elé: - a szubsztát-inhibitor kölcsönhatás felderítése céljából, a már ismert, PEP inhibitor tulajdonságokkal bíró SUAM-1221 jelű molekula szerkezetének és oldatbeli konformációjának meghatározását, valamint ezzel párhuzamosan - az eddig ismert inhibitor hatással rendelkező molekuláknál hatékonyabb, új molekulák kutatását és fejlesztését.

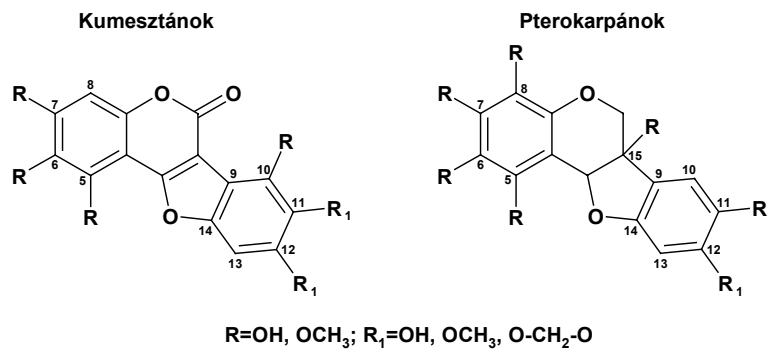
#### *Flavonoidok és benzofuranonok:*

A flavonoidokat biológiai fontosságuk miatt az utóbbi évtizedekben számos kutatócsoport tanulmányozta. Szent-Györgyi és iskolája vizsgálta először részletesen ezen növényi anyagok biológiai és farmakológiai hatását. Több szintetikus származék viszont már egyértelmű hatással rendelkezik (Venoruton, flavanon-8-ecetsav, stb).

A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén évtizedek óta tanulmányozzák különböző flavonoidok előállítási lehetőségeit, amelyek nemcsak elméleti szempontból jelentősek, hanem új farmakonok előállítása céljából is. Az 1970-es évektől intenzív kutatómunka folyik a 6-amil-piridazinonok előállítására, mivel az alapváz többféle farmakológiai hatással rendelkezik. Így a vérnyomáscsökkentő hatás mellett figyelemre méltó a szívglikozidokhoz hasonló pozitív inotrop hatásuk. Több szintetikus gyógyszer is forgalomban van (Amrinon, Mibrinon, Imadozon). Újabban kinolinon, tetralon és kromanon

származékokból is előállították piridazinon származékokat. Jelen témában a flavanononokból való piridazinon származékok előállítását és azok szerkezetének, illetve térszerkezetének meghatározását tűztem ki célul.

A természetes bioaktív flavonoidok és a rokonszerkezetű molekulák kutatása során, növekvő gyógyászati alkalmazásuk miatt, egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak a szintetikus úton előállított származékaiknak. Az újonnan szintetizált molekulák szerkezetében olyan aromás heterociklusos részegységek találhatók, amelyek a természetben is gyakran előfordulnak. A furán és benzofurán alegységként a különböző auron származékokban, szegfű olajban, krizantém és hortenzia virág magjaiban, citrus félékben és néhány alkaloidban is megtalálható. Ezen kívül a benzofurán egységet az izoflavonoidok családjához tartozó *kumesztán* és a *ptero karpán* származékok is tartalmazzák.



A szintetikus *izoflavonoidok* családjába tartozó *ipriflavont* a csontritkulás (osteoporosis) terápiában már évtizedek óta alkalmazzák. Az ipriflavon a Chinoin Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.-nek *Osteochin*<sup>®</sup> márkanéven forgalomba került eredeti készítménye. Az ipriflavon megváltoztatja a sejtek mitokondriális oxidációs foszforilációját, azaz javítja a sejtek oxigén felhasználását. Az ipriflavon feltételezhetően gátolja a csont leépülését, illetve növeli a csontsejtek kalcium visszatartását. Így a Chinoin Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.-nél az Osteochin kutatás-fejlesztési téma keretében már évtizedek óta folyik az új izoflavon vázú vagy azzal rokonszerkezetű molekulák kutatása. Mivel számos izoflavonoid molekula alegységként benzofuránt vagy annak származékait tartalmazza, célul tűztünk ki a 3(2*H*)-benzofuranon származékok előállítását, szerkezetük és térszerkezetük meghatározását különböző NMR módszerek segítségével.

## II. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

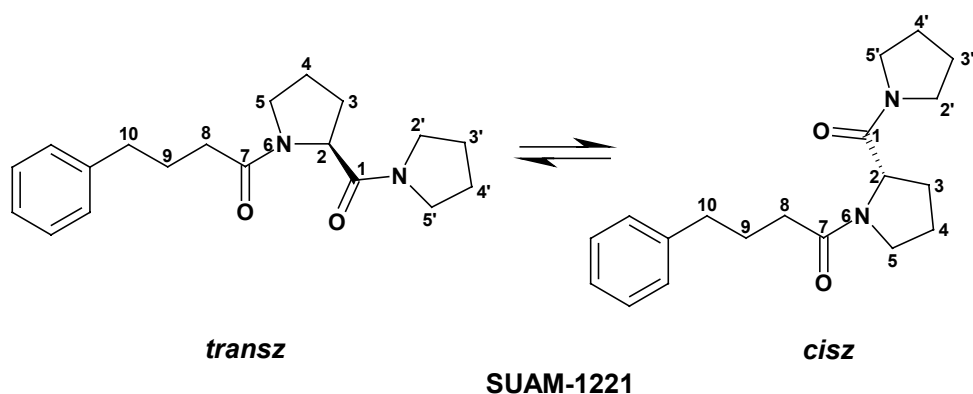
Szintetikus munkám során a klasszikus preparatív szerves kémia módszereit alkalmaztam. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg kromatográfiát használtam. A nyerstermékek tisztítása valamint az izomerek elválasztása kristályosítással és oszlopkromatográfia segítségével történt.

Az előállított irodalmi és új vegyületek szerkezetét elsősorban NMR mérésekkel igazoltam (BRUKER WP-200SY, BRUKER DRX-400). Emellett klasszikus eljárásokat is alkalmaztam (elemanalízis, olvadáspontmérések) az IR spektroszkópiás és tömegspektrometriás módszereket, valamint egykristály röntgen diffrakciót. Az NMR vizsgálatok során különböző oldószerekben a termékek teljes  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR hozzárendelését egy- illetve két-dimenziós standard, valamint gradiens technikák (DEPT-135, szelektív INEPT,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  1D és 2D COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  1D differencia NOE,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  1D(gradiens) és 2D NOESY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  1D(gradiens) és 2D TOCSY,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HMQC,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HMBC, 2D  $^1\text{H}$  spin-rács relaxációs mérések) alapján végeztem el. Az említett mérési technikák mellett ASIS (*Aromatic Solvent Induced Shifts*) NMR módszert is alkalmaztam.

A vegyületek térszerkezetére vonatkozóan molekulamechanikai (MM<sup>+</sup>, HyperChem programcsomag) számításokat is alkalmaztam. A SUAM-1221 molekula konformációs analízisét molekulamechanikai és félempirikus kvantum kémiai számításokkal (Sybyl programcsomag) végeztük el. Az összegyűjtött adatok tárolását és a velük való számítások elvégzésére az Origin és Excel programokat használtam.

## III. Az értekezés tudományos eredmények összefoglalása

1, a) Elvégeztem a SUAM-1221 jelű molekula azonosítását a különböző oldószerekben felvett  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , 2D NOESY, 2D TOCSY, továbbá 2D HMBC és 2D HMQC NMR spektrumok alapján.



b) Az oldatfázisban kialakuló *transz* és *cisz* amid rotamerek jelhozzárendelését döntően a NOESY és  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumok segítségével oldottam meg. Egy jellegzetes érdekességre lettem figyelmes, miszerint az amid rotamereket számos esetben a prolin  $\delta(\text{C}(5))$  protonjai közötti  $^2J$  csatolási állandó értéke alapján is meg lehet különböztetni. Az utóbbi módszer segítségével azonosítottam a pirrolidil  $2'$ -H<sub>2</sub> és  $5'$ -H<sub>2</sub> protonpárokat. Tudomásom szerint, peptideknél a prolin konformerek azonosítására ezt a módszert még nem használták.

c) Az oldószerhatást a *transz/cisz* arányra vizsgálva arra a következtetésre jutottam, hogy az apoláros oldószerektől poláros oldószerek felé haladva a *transz/cisz* arány jelentősen változik a *cisz* izomer javára. Megállapítottam, hogy a mért és a molekulamechanikai számításokkal kapott izomer arányok jelentősen eltérnek, míg a mért és félempirikus kvantumkémiai módszerrel nyert eredmények elfogadható egyezést adnak.

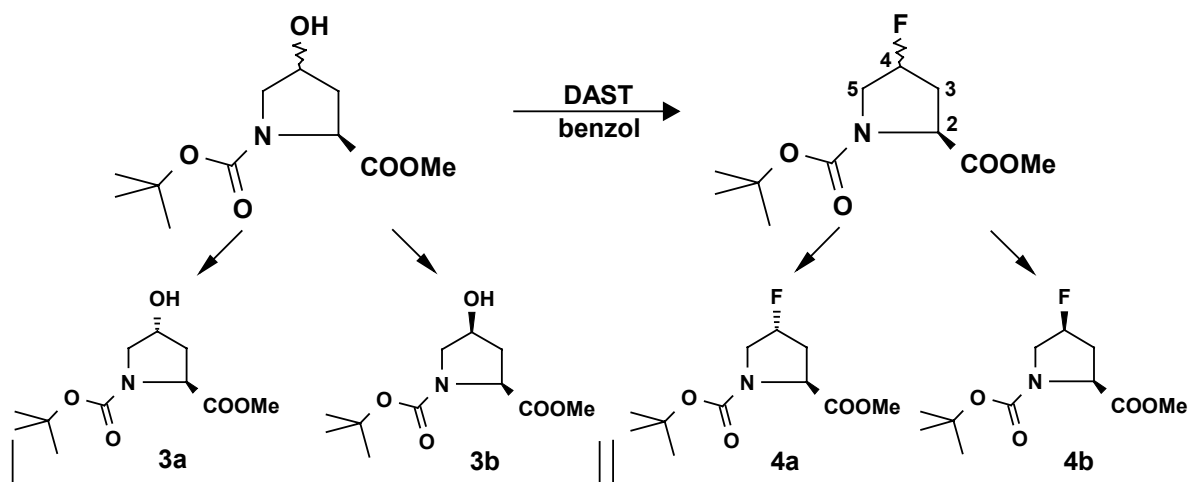
d) Mivel a proлил- és a pirrolidilgyűrű amid csoportjainak gátolt rotációja az NMR időskálán lassú folyamat, meghatároztam a *transz-cisz* reakció átalakulási sebességi állandóit és *transz* illetve a *cisz* rotamerek átlagélettartamát. Megfigyeltem, hogy a polárosabb oldószerek felé haladva a *transz-cisz* átalakulás sebessége egyre lassúbb lesz.

e) A proлилgyűrű térszerkezetét vizsgálva azt találtam, hogy a molekulamechanikai számításokból kapott konformer készletben az „északi” (N), míg az oldatfázisban a „déli” (S) konformer család dominál.

f) A mért NOE térfogati integrál értékek és az atom távolságokból számolt elméleti NOE intenzitások alapján meghatároztam a két öttagú gyűrű egymáshoz viszonyított helyzetét. A mért és számolt NOE adatok összhangban voltak egymással, tehát a két öttagú gyűrű egymáshoz viszonyított helyzete oldatban megfelelt a számításokból kapott konformációknak.

g) Az U-alakú/lineáris konformer arány meghatározását a Haigh-Mallion egyenlet David A. Case által parametrizált formájának alkalmazásával próbáltam megoldani. Azt találtam, hogy a módszer adott esetben alkalmatlan a számolt konformerekben az aromás gyűrűáram okozta kémiai eltolódás változásának kvantitatív értékelésére. A mért és számított adatok alapján feltételeztem, hogy az oldatban az U-alakú konformerek részaránya feltehetően kisebb, mint gáz fázisban.

2. Szubsztituált  $4\alpha,\beta$ -hidroxi-prolinokat dietilamino-szulfurtrifluoriddal (DAST) reagáltatva, várhatóan PEP inhibitor hatással rendelkező  $4\alpha,\beta$ -fluoro-prolin származékokat kívántuk előállítani. Az új vegyületek előállításán kívül, az említett reakció mechanizmusának tisztázását is megcéloztuk.



a) Elvégeztem a  $4\alpha,\beta$ -hidroxi- illetve  $4\alpha,\beta$ -fluoro-prolin származékok azonosítását különböző oldószerekben felvett  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , 2D NOESY, 1D TOCSY (gradiens változata), 2D TOCSY, továbbá 2D HMBC és 2D HMQC NMR spektrumok alapján.

b) Az oldatfázisban kialakuló *transz* és *cisz* amid rotamerek jelhozzárendelését a NOESY  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumok segítségével határoztuk meg. Megfigyeltem, hogy a négyes helyzetben elektronegatív szubsztituenst tartalmazó prolin származékokban az  $5\text{-H}_2$  protonok geminális csatolási állandója alapján nem lehet a *cisz* és a *transz* rotamereket megkülönböztetni. A vizsgált négy vegyületben az NOE adatok és a csatolási állandók igazolták a hidroxil és a fluor csoportok relatív térállását.

c) A 4-fluoro-prolin származékoknál a  $^{19}\text{F}\text{-}^1\text{H}$  spin-spin csatolások meghatározására alkalmazott 1D gradiens TOCSY módszer révén egy érdekességre figyeltem

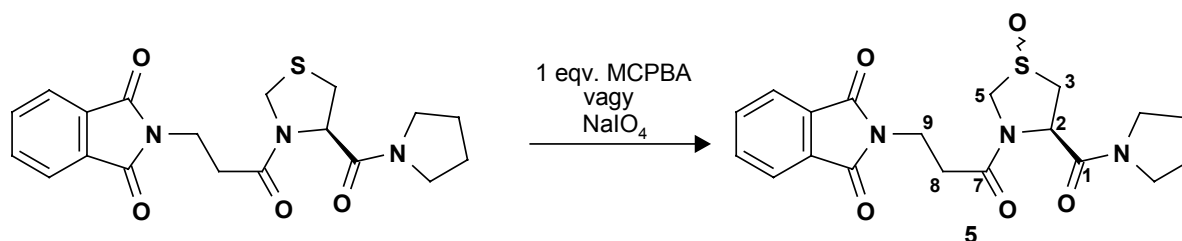
föl, miszerint a proton frekvencián szelektíven besugározva a *transz* rotamer 4-H proton fluor csatolás szerinti dublett jelének egyik komponensét, egy olyan spektrumot kaptunk, amelyben a jelek a proton spektrum multiplettjeinek csak az egyik száránál jelentek meg. Az így elvégzett 1D gradiens TOCSY kísérlet analóg a 2D HETLOC kísérlettel, illetve annak egydimenziós változata. A fentebb említett eljárás hasznos lehet a spin-spin csatolások meghatározásakor azokban az esetekben, amikor az 1D  $^1\text{H}$  NMR spektrum jelei jelentősen átfednek egymással; egy másik előny a kísérlet rövidegsége.

d) A  $4\alpha$ -hidroxi- illetve  $4\alpha$ -fluoro-prolin származék esetében, összhangban az irodalmi adatokkal, oldatban a proliilgyűrű N konformációja a domináns térszerkezet, míg a  $4\beta$ -hidroxi- illetve  $4\beta$ -fluoro-prolin származéknál az S konformáció dominál. Így oldatban a proliilgyűrű konformációja erősen függ a négyes helyzetben lévő szubsztituens térhelyzetétől, míg az amid gátolt rotáció következtében kialakult *transz* illetve *cisz* rotamerek egymásba való átalakulása lényegesen nem befolyásolja a gyűrű konformációját.

e) Megfigyeltem, hogy a proliilgyűrű 4-es helyzetű elektronegatív szubsztituensének térállása hatással van a *transz-cisz* átalakulás sebességére: a  $4\alpha$ -szubsztituált származékokban a *transz-cisz* átalakulás lassúbb, mint a  $4\beta$ -szubsztituált származékok esetében, feltehetően szterikus effektus miatt. Összehasonlítva a **3**, **4** vegyületek *transz-cisz* átalakulás sebességi állandójának értékét a SUAM-1221 (**1**) molekula *transz-cisz* átalakulás sebességi állandóival arra a következtetésre jutottam, hogy az előbbi molekuláknál a *transz-cisz* izomerek egymásba alakulása kisebb aktiválási energiagáton megy keresztül. Ezt talán azzal lehetne magyarázni, hogy az amid karbonil melletti elektronegatív oxigén atom lecsökkenti az amid C-N kettős kötés jellegét.

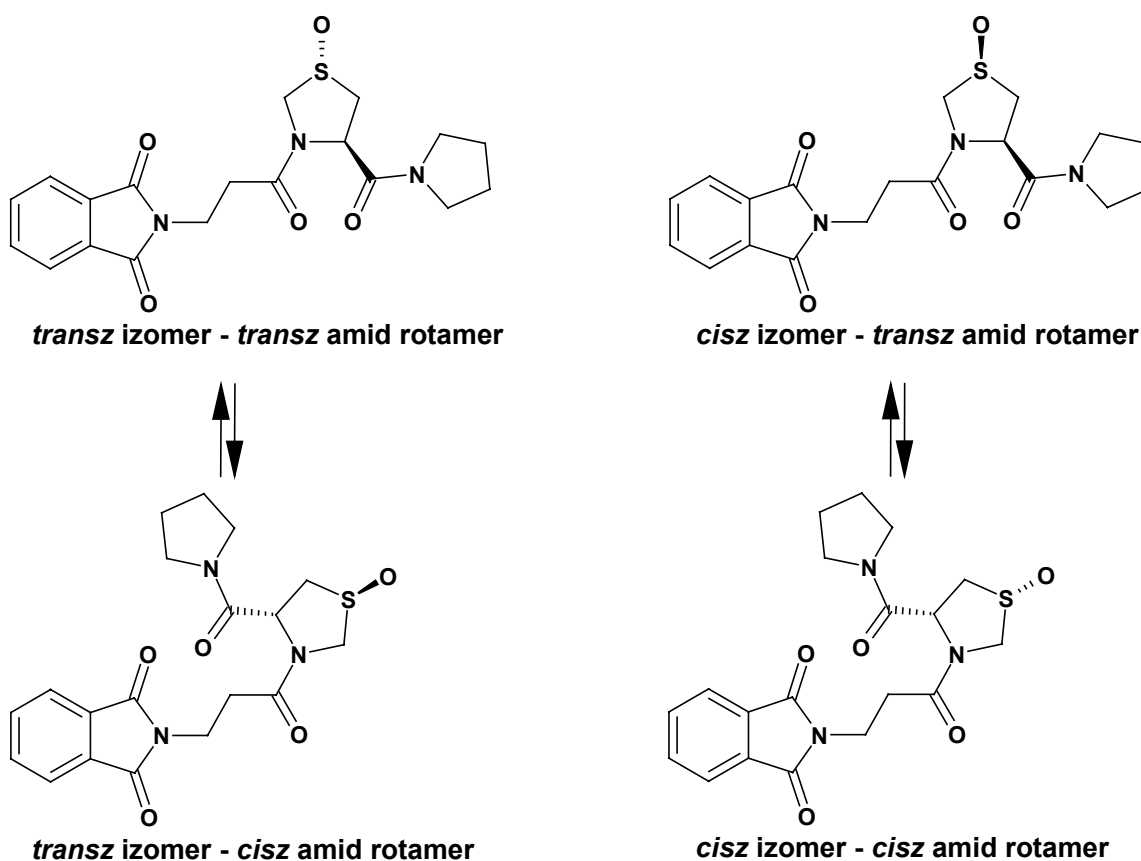
f) A kapott eredmények igazolják, hogy az N-tercier-butoxikarbonil- $4\alpha$ - illetve N-tercier-butoxikarbonil- $4\beta$ -hidroxi-prolinmetilészter és a DAST közötti reakció inverzióval megy végbe, más szerkezeteken vegyületek irodalomban leírt viselkedéséhez hasonlóan.

**3.** A tioprolin származékból kiindulva, várhatóan PEP inhibitor tulajdonságokkal rendelkező 4-szulfoxidot kívántunk előállítani.



a) Az  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  és 2D NOESY NMR spektrumokban négy jelsorozatot detektáltunk, amelyeket az  $\alpha$ - és  $\beta$ - szulfoxid diasztereomerekhez, illetve azok *transz* és *cisz* amid rotamerjeihez rendeltünk hozzá.

b) A szulfoxid diasztereomereket ASIS módszer alkalmazásával különböztettem meg. A két szulfoxid izomer egyértelmű hozzárendelése és konfigurációjának megállapítása után, az oxidációs reakció körülményeit változtatva, HPLC segítségével meghatároztuk a *transz/cisz* (major/minor) izomerek arányát. Vizsgálataink során kiderült, hogy az oxidációs reakció sztereoselektivitása erősen függ az alkalmazott reakció körülményeitől. MCPBA (Metaklórperbenzoesav (*MetaChlorPerBenzoic Acid*)) reagenssel gyakorlatilag csak a *transz*, illetve  $\alpha$ -szulfoxid izomer keletkezik (>99%), miközben a  $\text{NaIO}_4$  a *transz* és a *cisz* izomerek keverékéhez vezet. Megfigyeltem, hogy a reakció hőmérsékletének növelése a sztereoselektivitás csökkenéséhez vezetett.



4. A 2-fenyl-2,3-dihidro-4*H*-kromen-4-onból (6) kiindulva az ábrán látható piridazinon származékokat kívántam előállítani. Részletesebben a 3,3-*bisz*-(toziloxi-metilén)-flavanon reakcióját cianid nukleofil jelenlétében vizsgáltam.

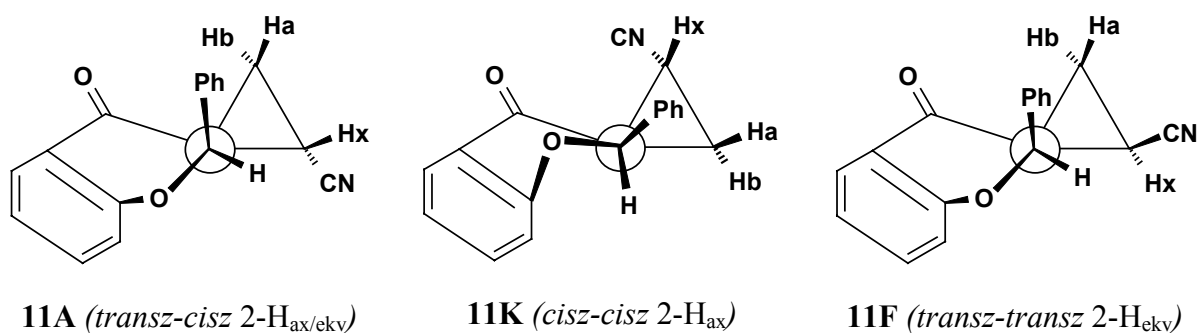


a) Megállapítottam, hogy egyéb nukleofilekkel ellentétben, nem egyszerű  $S_N$  reakció játszódik le, hanem  $S_{Ni}$  reakció eredményeként három CN-szubsztituált 3,3-spiro-ciklopropán-flavanon sztereoiszomer keletkezik.

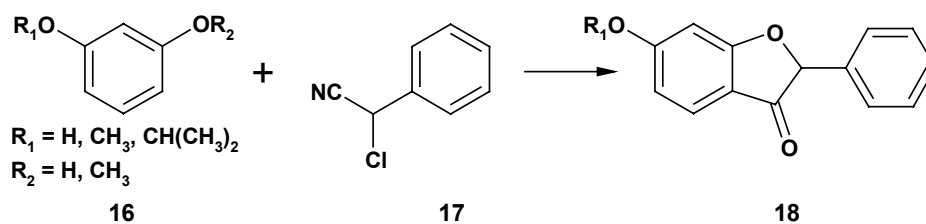
b) Módszert dolgoztam ki a sztereoiszomer nitrilek elválasztására és hidrolízissel a megfelelő savamidok illetve karbonsavak előállítására. A karbonsavakból diazo-metánnal sztereoiszomer metilésztereket nyertem. A karbonsavakból hidrazin-hidráttal potenciális farmakológiai hatással rendelkező piridazinon-spiro-ciklopropán-flavanon származékokat állítottam elő.

c) Különböző NMR spektroszkópai módszerek segítségével meghatároztam a keletkező sztereoiszomerek szerkezetét. A térszerkezet meghatározásához NOE és kétdimenziós 2DJ-spektrumokat vettem fel.  $^1\text{H}$  csatolt  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumok segítségével az  $^1J_{C,H}$  spin-spin csatolási állandókat határoztam meg.  $^{13}\text{C}$  spin-rács relaxációs idő méréseket is elvégeztem. Tanulmányoztam az egyes NMR paraméterek és a vegyületek szerkezete és térszerkezete közötti összefüggéseket.

d) Az NMR mérések segítségével meghatároztam a három 3,3-spiro-ciklopropán-flavanon sztereoiszomer szerkezetét és térszerkezetét:



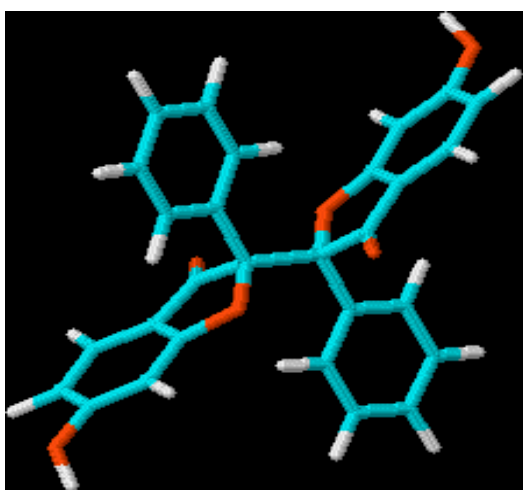
5. A csontitkulásra ható új anyagok kutatása során benzofuranon származékokat kívántunk előállítani az irodalomban leírtak alapján.



a) Megismételtük és továbbfejlesztettük az irodalmi módszereket, valamint javaslatot tettünk az egyik reakció mechanizmusára vonatkozóan.

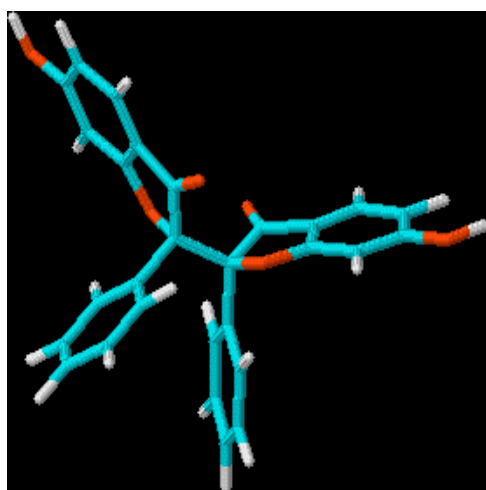
b) A reakciókban, a közleményekben szereplő termékek mellett, egyéb anyagok is keletkeztek, amelyeket izoláltunk és  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT-135, 1D gradiens TOCSY, 1D szelektív INEPT, 2D HMBC, 2D HMQC és 2D NOESY NMR, valamint IR és MS módszerek segítségével meghatároztuk a szerkezetüket, illetve térszerkezetüket.

c) Az eredményeink alapján megállapítottuk, hogy a 3(2*H*)-benzofuranon és származékai könnyen oxidálódnak és fő termékként a *mezo* és a *racém* dimerekhez vezetnek.



*mezo*

“R”, “S” vagy “S”, “R”



*racém (d,l-pár)*

“R”, “R” vagy “S”, “S”

#### IV. Közlemények, előadások, poszterek

##### *Az értekezés alapját képező közlemények:*

1. Gy. Litkei, B.P. Khilya, A.B. Turov, L. Szilágyi, **S. Bokotey**, S. Antus:  
 “Sintez spirociklopropankarbonovih kislot iz flavanonov i ih prevraschenie v sootvetstvujuschije piridazinoni”  
*Khim. Get. Sojed.*, **5.**, 616-623 (1995)
2. Benjamin Podányi, **Sándor Bokotey**, Károly Kánai, Miklós Fehér, István Hermeecz:  
 “The investigation of a flexible prolyl-endopeptidase inhibitor in solution by NMR techniques”  
*Magn. Res. Chem.* **37**, 346-352 (1998)
3. Károly Kánai, Benjamin Podányi, **Sándor Bokotey**, Félix Hajdú and István Hermeecz:  
 “Stereoselective sulfoxide formation from a thioproline derivative”  
*Tetrahedron Asymmetry*, **13**, 491-495 (2002)
4. **Sándor Bokotey**, Mária Kövari-Rádkai, Benjamin Podányi, Imola Ritz, Zsolt Böcskei and Sándor Bátori\*:  
 “Studies on synthesis of 3(2H)-benzofuranone derivatives”  
*Synthetic Communications*, közlésre elfogadva

##### *Egyéb közlemények:*

5. György M. Keserű, György T. Balogh, **Sándor Bokotey**, Géza Árvai, Béla Bertók:  
 “Metalloporphyrin catalysed biomimetic oxidation of aryl benzyl ethers. Implications for lignin peroxidase catalysis”  
*Tetrahedron*, **55**, 4457-4466, (1999)
6. Márton Varga, Mária Kövari-Rádkai, Ildikó Prohászka-Német, Magdolna Vitányi-Morvai, Zsolt Böcskei, **Sándor Bokotey**, Kálmán Simon, István Hermeecz and Sándor Bátori:  
 “Stability and chemical reactivity of 7-isopropoxyisoflavone, ipriflavone”  
*Eur.J.Org.Chem.*, 3911-3920, (2001)

***Az értekezés témájához kapcsolódó előadások és poszterek:***

1. **Bokotey Sándor**, Kőváriné Rádkai Mária, Bátori Sándor, Podányi Benjamin, Ritz Imola, Böcskei Zsolt:  
 “Benzfuranon származékok szerkezetvizsgálata”  
*Vegyészkonferencia, Eger, 1996. július 2-4.*
2. **Bokotey Sándor**, Podányi Benjamin, Kánai Károly, Fehér Miklós, Hermeicz István  
 “Egy flexibilis molekula oldatkonformációjának vizsgálata NMR módszerekkel”  
*NMR Munkabizottság előadói ülése, Budapest, SOTE 1997. május 28.*
3. **Bokotey Sándor**, Podányi Benjamin, Kánai Károly, Fehér Miklós, Hermeicz István  
 “Egy prolil-endopeptidáz inhibitor konformáció analízise”  
*Vegyészkonferencia, Siófok, 1997. szeptember 1-3.*
4. Hermeicz István, Kánai Károly, Susán Edit, Kapui Zoltán, Bátori Sándor, Erdő Sándor, Bence Judit, Fehér Miklós, Podányi Benjamin, Szeleczky Gábor, Böcskei Zsolt, Balogh Mária, Sipos Judit, Horváth Ágnes, Szappanos Andrea, Pappné Behr Ágnes, Szvobodáné Kanczel Ida, **Bokotey Sándor**, Bata Imre, Molnár Zsolt, Várkonyiné Schlovicskó Erika, Szatmári István, Simon Kálmán, Arányi Péter  
 “Prolil-endopeptidáz gátlók kutatása”  
*Vegyészkonferencia, Siófok, 1997. szeptember 1-3.*
5. **Bokotey Sándor**, Podányi Benjamin, Horváth Ágnes, Hermeicz István  
 “A hidroxil és fluortartalmú prolin származékok azonosítása és konformációs vizsgálata NMR módszerekkel”  
*XXI Kémiai Előadói Napok, Szeged, 1998. október 26-28.*
6. **Sándor Bokotey**, Benjamin Podányi, Károly Kánai, István Hermeicz  
 “Determination of the configuration of sulfoxide moiety in thioproline derivative by NMR methods”  
*Central European NMR Symposium and Bruker NMR Users Meeting, Szeged, 1999. szeptember 2-3.*
7. **Bokotey Sándor**, Szilágyi László, Litkei György, Antus Sándor  
 “3-Substituíált flavanon származékok szintézise; szerkezet- és térszerkezet meghatározása NMR módszerekkel”  
*MTA Flavonoidkémiai Munkabizottság tudományos előadó ülése, MTA Kémiai Kutatóközpont, Budapest, 2001. december 10.*

***Egyéb előadások, poszterek és szabadalmak***

8. Simon A., Hajdú F., **Bokotey S.**, Ritz I.:  
“Technológiai szennyező és bomlástermékek HPLC-s izolálása Buformin HCl-ből”  
*Elválasztástudományi Vándorgyűlés '98, Lilafüred, 1998. szeptember 30 – október 2.*
9. “Eljárás 1,5-diszubsztituált-3-amino-1,2,4-triazolok előállítására”, Sanofi~Synthelabo, Párizs, Franciaország. Képviselő: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.  
Feltalálók: **Bokotey Sándor**, Csikós Éva, dr Gönczi Csaba, Hajdú Félix, dr Héja Gergely, dr Hermecz István, dr Podányi Benjamin, Sántáné Csutor Andrea, Szomor Tiborné, Szvoboda Györgyné.  
Bejelentés száma: P0004154 (nem publikus), 2000. október 26.
10. “Kémiai eljárás és új intermedier”, Sanofi~Synthelabo, Párizs, Franciaország.  
Képviselő: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.  
Feltalálók: Sipos J., Szabó A., Horváth Á., Kiss Gy., Smelkó-Esek Á., Vasvári Á., Hermecz I., Nagy L., Hajdú F., Simon A., Podányi B., **Bokotey S.**, Galambos G., Ivanics J.  
Bejelentés száma: P0004741 (nem publikus), 2000. november 28.