

PhD értekezés tézisei

FENNTARTHATÓ KATALITIKUS ELJÁRÁSOK
KIDOLGOZÁSA FOLYAMATOS ÁRAMÚ
SZINTÉZISMÓDSZEREK ALKALMAZÁSÁVAL

Ötvös Sándor B.

Témavezető:
Prof. Dr. Fülöp Ferenc



Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerkémiai Intézet

2013

**Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola**

Gyógyszerkémia, Gyógyszerkutatás PhD program
Programvezető: Prof. Dr. Fülöp Ferenc

Gyógyszerkémiai Intézet

Témavezető: Prof. Dr. Fülöp Ferenc

Ötvös Sándor B.

*Fenntartható katalitikus eljárások kidolgozása folyamatos áramú
szintézismódszerek alkalmazásával*

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Dr. Molnár Árpád
Tagok: Dr. Dombi György
Dr. Dormán György

Bíráló Bizottság:

Elnök: Dr. Dombi György
Bírálok: Dr. Dormán György
Dr. Pálinkó István
Tagok: Dr. Perjési Pál
Dr. Tömböly Csaba

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A fenntartható vegyipari termelés olyan innovatív fejlesztéseket és újszerű megközelítéseket igényel, amelyek fokozzák a gyártási folyamatok hatékonyságát és javítják azok minőségét, illetve ezzel egyidejűleg csökkentik a környezeti hatásokat. A modern vegyipari eljárások iránti folyamatos igény új utakat nyitott a kompakt kémiai technológiák felé, és a konvencionális szakaszos termelés újszerű és fenntartható alternatívájaként megjelentek az áramlásos kémiai (ÁK) módszerek a finomvegyipari szintézisek körében.

Az ÁK szintézismódszerek számos előnnyel rendelkeznek a hagyományos szakaszos eljárásokhoz képest. Modern áramlásos reaktorokban a legfontosabb reakciókörülmények megnövekedett paraméter tere érhető el. Gyorsabb és egyenletesebb a hő és anyag átadás, hatékonyabb a reagensek keveredése, ami a kémiai reakciók fölötti példátlan szintű ellenőrzést tesz lehetővé. E tulajdonságoknak köszönhetően jelentősen növelhető a reakciósebesség és a szelektivitás, valamint biztonságosabb és környezettudatosabb kémiai termelés valósítható meg, mint a klasszikus mechanikusan kevertetett reaktorokban. Mivel az áramlásos eljárások technológiai alapjai a nagyiparban gyökereznek, ezért a méretnövelési és automatizálási lehetőségek is adóttak. A fenti jellemzők ismeretében, nem meglepő, hogy a laboratóriumi kísérletek köréből kilépve a finomvegyipari termelés számára is vonzóvá vált az ÁK technika.

Elsődleges célunk az volt, hogy heterogén katalitikus kémiai reakciók finomhangolása és végrehajtása során kihasználjuk az ÁK technológia előnyeit, és olyan modern, fenntartható szintézismódszereket alkossunk, amelyek akár a gyógyszeripar számára is hasznosak lehetnek. A kémiai teret olyan áramlásos átmenetifém-katalizált és organokatalitikus módszerekkel kívántuk szélesíteni, amelyekkel gyógyszerkémiai jelentős vegyületek, intermedierek vagy akár potenciálisan bioaktív anyagok előállítása egyszerűen, hatékonyan és biztonságosan megvalósítható. Céljaink eléréséhez az alábbi területekre kívántunk koncentrálni: (i) heterogén katalitikus deuterálások, (ii) azid–alkin cikloaddíciók Cu(I) katalizátorral és (iii) organokatalitikus aszimmetrikus aldol és konjugált addíciós reakciók.

Az enantiomertiszta szintézismódszerek fejlesztése a gyógyszerkémia egyik legfontosabb törekvése, hiszen királis vegyületek enantiomerjei szélsőségesen eltérő biológiai hatással is rendelkezhetnek. Az aszimmetrikus szintézisek terén elért előrelépésekhez az organokatalitikus módszerek jelentősen hozzájárultak. Azonban az organokatalitikus reakciók gyakorlati alkalmazhatóságát gyakran korlátozzák hosszú reakcióidők, gyenge szelektivitás vagy a termék elválasztásának nehézségei. E nehézségek kiküszöbölésére, célul tűztük ki egy olyan új ÁK organokatalitikus módszer kidolgozását, amely szilárd hordozóhoz kötött peptidkatalizátorokra

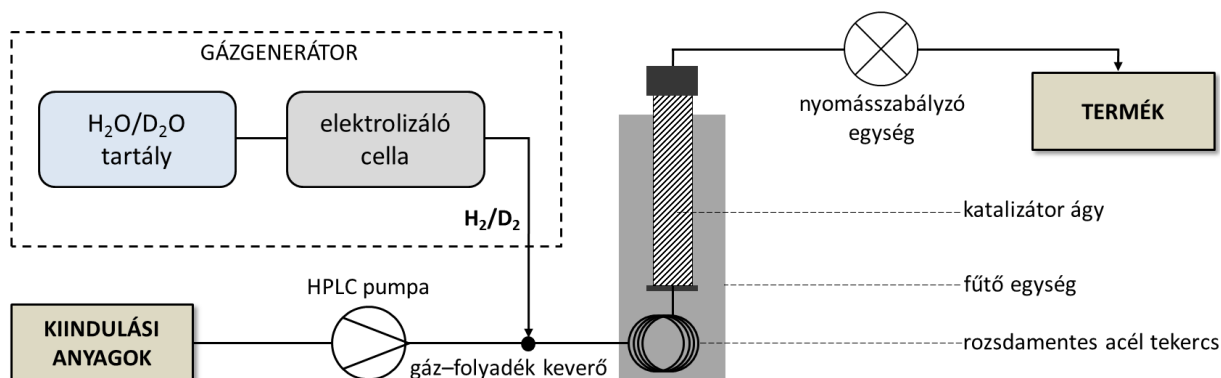
támaszkodik. A moduláris felépítésű peptidek alkalmazása nagymértékben előnyös, ugyanis az építőelemek (aminosavak) tetszés szerinti változtatásával egyszerűen létrehozhatók kedvező tulajdonságokkal rendelkező katalizátorok.

Az 1,2,3-triazol gyűrű potenciális célpontja a gyógyszerkutatásnak, ugyanis az utóbbi években számos triazol vázat tartalmazó vegyületet írtak le, amelyek antibakteriális, antivirális, antifungális, és egyéb hatásokat mutatnak. Az 1,2,3-triazolgyűrű kialakításának legelterjedtebb módja a Cu(I)-katalizált azid–alkin cikloaddíció, amit folyamatos áramban is megvalósítottak. Azonban a legtöbb ÁK eljárás költséges berendezésekre vagy drága speciális katalizátorokra támaszkodik, ezért olyan könnyen hozzáférhető és olcsó módszer kidolgozását tűztük ki célul, amely egyben hatékony és biztonságos is. Az eljárással szemben további elvárás volt, hogy potenciálisan bioaktív 1,2,3-triazol vegyületek előállítására is felhasználható legyen.

Nitrogén tartalmú heterociklusos molekulák fontos építőelemei gyógyszerkémiai és orvosilag jelentős vegyületeknek. A deuterálás széleskörűen alkalmazott izotópjelzési technológia, és a deutérium-jelzett heterociklusok felhasználása elterjedt a gyógyszerkutatásban. A deutérium beépítési eljárások hagyományosan számos nehézséggel járnak. Ezért célunk volt egy egyszerű és egyben hatékony ÁK eljárás kidolgozása nitrogén tartalmú heterociklusok szelektív deuterálására. A módszer megbízhatóságát D₂ gáz helyben történő elektrolitikus fejlesztésével kívántuk fokozni.

2. KÍSÉRLETI RÉSZ

Az ÁK kísérleteket egy H-Cube[®] reaktor segítségével hajtottuk végre (1. ábra). A rendszer egy tölthető rozsdamentes acél oszlopot tartalmazott katalizátorágyként, amely egy fűtő egységben foglalt helyet. A katalizátorágyba lépés előtt a folyadék fázis előmelegítését a fűtő térben elhelyezett rozsdamentes acél tekercsen való áthaladás tette lehetővé. A reagensek folyamatos áramát egy HPLC pumpa biztosította, és a készülék egy nyomásszabályzó egységet is tartalmazott. Heterogén katalitikus hidrogénezések biztonságos végrehajtásához a berendezés egy elektrolitikus gázgenerátort is tartalmazott. A helyben képződő gáz a kiindulási anyagok oldatával egy speciális keverőn egyesült, ahonnan a kétfázisú rendszer a katalizátor ágyra jutott. Az ÁK deuterálási reakciók végrehajtásához ioncserélt víz helyett egyszerűen D₂O-t alkalmaztunk az elektrolizáló cella folyadék tartályában. ÁK organokatalízis és ÁK azid–alkin cikloaddíciók esetén a gázgenerátort lekapcsoltuk, így a rendszer egyszerű átfolyós reaktorként üzemelt tovább. Az optimális reakciókörülmények meghatározásához a legfontosabb paramétereket (hőmérséklet, nyomás, áramlási sebesség és koncentráció) szisztematikusan finomhangoltuk.



1. Ábra. A folyamatos áramú berendezés vázlatja.

A peptidkatalizátorok szintézisét szilárd hordozón végeztük Fmoc/*t*Bu védőcsoport technika alkalmazásával. Speciális, nem trifluorecetsav labilis gyantatípusokat választottunk: 4-metilbenzhidrilamin linkerrel rendelkező térhálóított polisztirol gyantát (PS-MBHA), és linker csoport nélküli polietilén-glikol-polisztirol kopolimert (TentaGel). Az immobilizált katalizátorok karakterizálása szuszpenziós ^{13}C NMR vizsgálatokkal, vagy a gyantáról történő hasítás után MS és fordított fázisú HPLC alkalmazásával történt.

Az áramlásos reakciók eredményeként kapott termékeket NMR spektroszkópiával (^1H , ^{13}C , ^{13}C HMBC and ^{13}C HSQC), MS mérésekkel és elemanalízissel jellemeztük. Az optikailag aktív vegyületek esetén az *ee* meghatározása királis normál fázisú HPLC-vel történt, a *dr* hozzárendelését pedig a nyers termékek ^1H NMR spektrumából végeztük. ÁK azid-alkin cikloaddíciók esetén a termékek réz tartalmát ICP-MS segítségével határoztuk meg.

3. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK*

A doktori munka során új, fenntartható heterogén katalitikus eljárásokat fejlesztettünk gyógyszerkémiaileg jelentős intermedierek és potenciálisan bioaktív vegyületek előállítására.

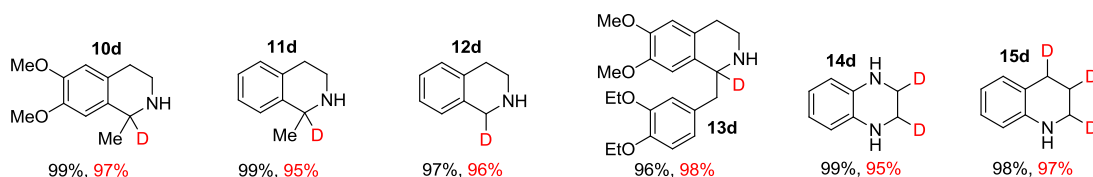
3.1. Nitrogén tartalmú heterociklusos vegyületek ÁK deuterálása¹

- A nitrogén tartalmú heterociklusok ÁK deuterálása helyben történő elektrolitikus D_2 fejlesztéssel történt. Ez a megközelítés jóval hatékonyabb D_2 gáz kezelést és fokozott biztonságot tett lehetővé a hagyományos szakaszos eljárásokhoz képest.
- A reakciókhoz aprotikus oldószerként etil-acetátot használtunk, így megelőzve a D–H cserét és maximálva a deutérium beépülést. Kezdetben 5% Pd/BaSO₄ katalizátorra esett a választásunk, amely még magas hőmérsékleten sem bizonyult kellőképpen aktívnak, ezért a

*A vegyületszámolás megegyezik a disszertációban alkalmazottal.

későbbiekben 5% Pt/Al₂O₃-at alkalmaztunk. Azt tapasztaltuk, hogy minimum 50 bar nyomás szükséges kellően magas konverziók eléréséhez.

- Heterociklusos alapvegyületeken, és különböző szubsztituált származékaikon túl, egy simaizomgörcsoldó hatású gyógyszer, a drotaverin deutérium jelzését is elvégeztük (**13d**, 2. ábra). Az alkalmazott módszer hatékonynak bizonyult, ugyanis a deutérium beépülése a nitrogén tartalmú gyűrűbe szelektíven történt, közel teljes konverziók és minimum 95%-os deutérium beépülési arányok elérése mellett.



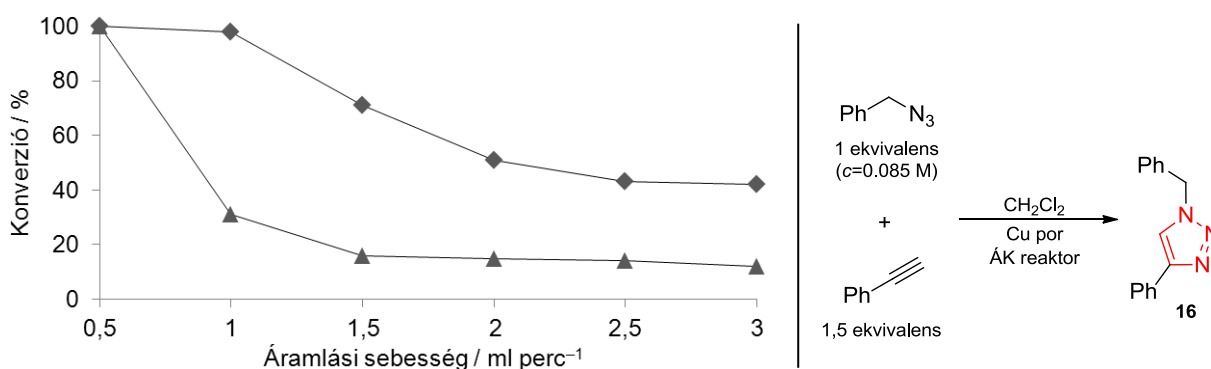
2. Ábra. Deuterált heterociklusok a konverzió és a deutérium beépülési arányok (pirossal) feltüntetésével.

- A kidolgozott ÁK deuterálási eljárás a hagyományos megközelítésekhez képest számos előnnyel rendelkezik. Amellett, hogy egyszerű, biztonságos és gyors, gyógyszerkémiailag értékes deuterált vegyületek nyerését fáradságos tisztítási lépések nélkül teszi lehetővé.

3.2. Azid–alkin cikloaddíciók Cu(I) katalizátorral^{V,VI}

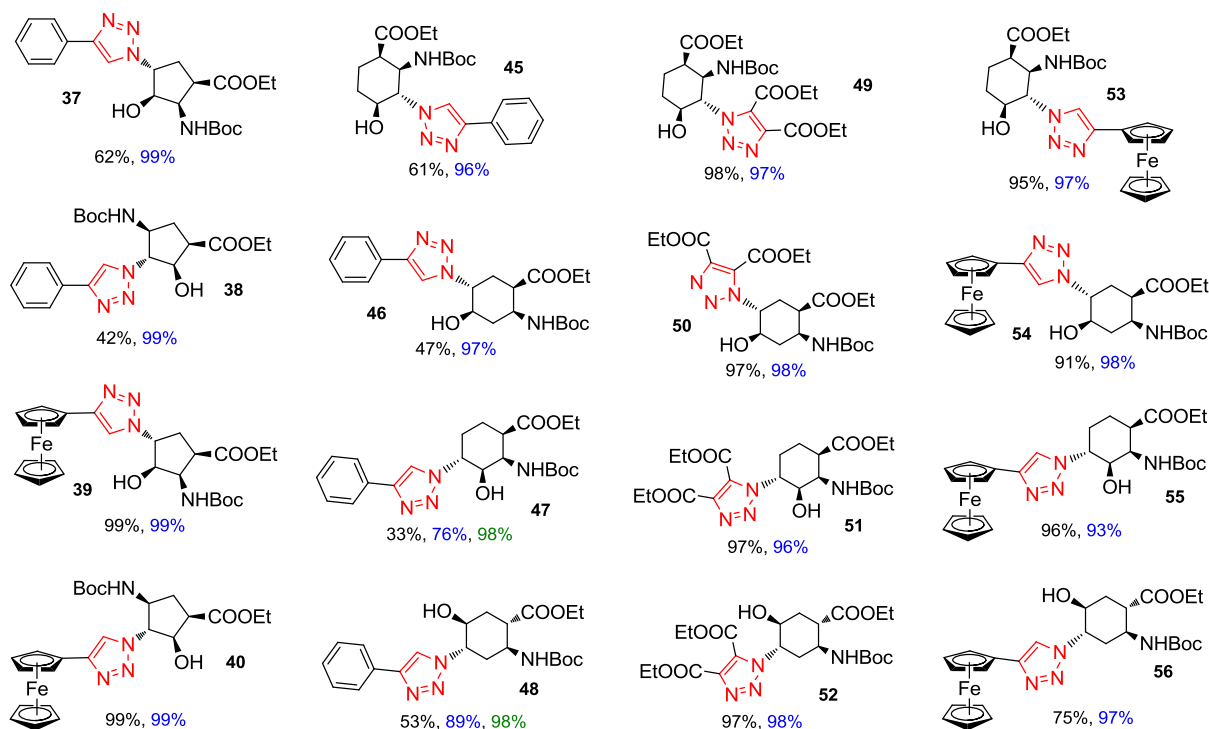
- Egyszerű, olcsó és gyors ÁK eljárást fejlesztettünk 1,3-dipoláris azid–alkin cikloaddíciós reakciókhoz. A módszer nem igényli költséges berendezések és speciális katalizátorok alkalmazását, és Cu port alkalmaz könnyen hozzáférhető Cu(I) forrásként.
- Kezdetben magas hőmérsékletű és nyomású körülményeket alkalmazva kaptunk jó eredményeket: 100 bar nyomáson, 100 °C-on és 0,5 ml perc⁻¹ áramlási sebességgel kvantitatív konverziót sikerült elérnünk a benzil-azid-fenilacetilén tesztreakcióban.
- Ezután kimutattuk, hogy a magas reakcióhőmérséklet praktikusán kiváltható bázikus és savas segédanyagok egyidejű alkalmazásával, ezáltal az áramlásos cikloaddíció szobahőmérsékleten maximális üzembiztonság mellett hajtható végre (3. ábra).
- Az ÁK módszer széleskörűen alkalmazhatónak bizonyult különböző azidok és alkinok reakcióihoz. Alifás és aromás kiindulási anyagok esetén egyaránt magas termeléseket (72–99%) értünk el. Azt tapasztaltuk, hogy savas és bázis adalékok alkalmazásával bizonyos esetekben jobb eredmények érhetők el, mint segédanyagok nélkül magas hőmérsékleten.
- Az eljárást kiterjesztettük 1,2,3-triazol módosított aliciklusos β-aminosav származékok ÁK előállítására is, így hatékonyan nyerhettünk új potenciálisan bioaktív vegyületeket (4. ábra). A szintézisek során akár 99%-os termeléseket értünk el. A termékként kapott anyagokban mért réztartalmak jó egyezést mutattak az irodalmi értékekkel, legyen szó akár hagyományos

szakaszos vagy ÁK eljárásról. A katalizátor ágyon töltött nagyon rövid (1,5 perc) tartózkodási időnek köszönhetően termék epimerizáció jelensége még bázikus segédanyag alkalmazása mellett sem állt fenn.



3. Ábra. Az ÁK azid–alkin cikloaddíció áramlási sebesség függését ábrázolva jól látható, hogy a magas reakcióhőmérséklet kiváltható bázikus és savas segédanyagok egyidejű alkalmazásával. (▲: 100 bar, 100 °C, segédanyagok nélkül; ◆: 100 bar, szobahőmérséklet, 0,04 ekvivalens DIEA + 0,04 ekvivalens ecetsav; DIEA = *N,N*-diizopropiltilamin)

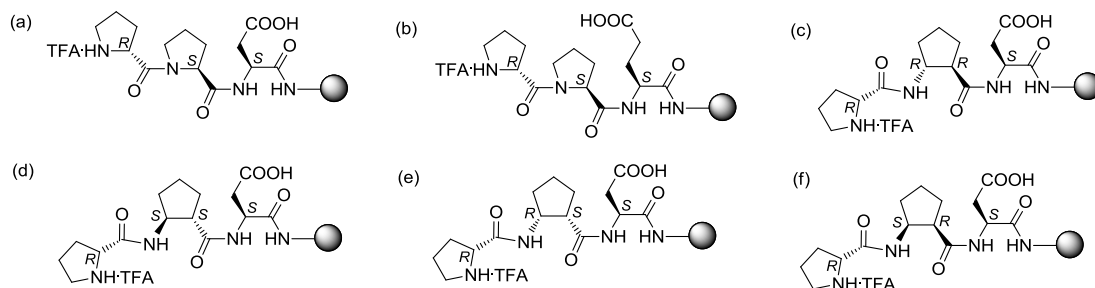
- A hatékony ÁK technikának köszönhetően méretnövelt szintéziseket egyszerűen és biztonságosan hajthattunk végre, melyek során 3 g triazol **16**-ot izoláltunk 3 óra alatt, és 2,06 g triazol **52** állítottunk elő 100 perc alatt.
- A hatékony Cu(I) katalízisnek köszönhetően 1,4-diszubsztituált 1,2,3-triazol regioizomerek képződtek szelektíven a terminális alkinekkal történő ÁK reakciók során.



4. Ábra. 1,2,3-Triazol módosított aliciklusos β -aminosav származékok. A különböző körülményeken elért termelések színes számokkal vannak jelölve. (Fekete: 100 bar, 100 °C, segédanyagok nélkül; kék: 100 bar, szobahőmérséklet, 0,04 ekvivalens DIEA + 0,04 ekvivalens ecetsav; zöld: 100 bar, 100 °C, 0,04 ekvivalens DIEA + 0,04 ekvivalens ecetsav.)

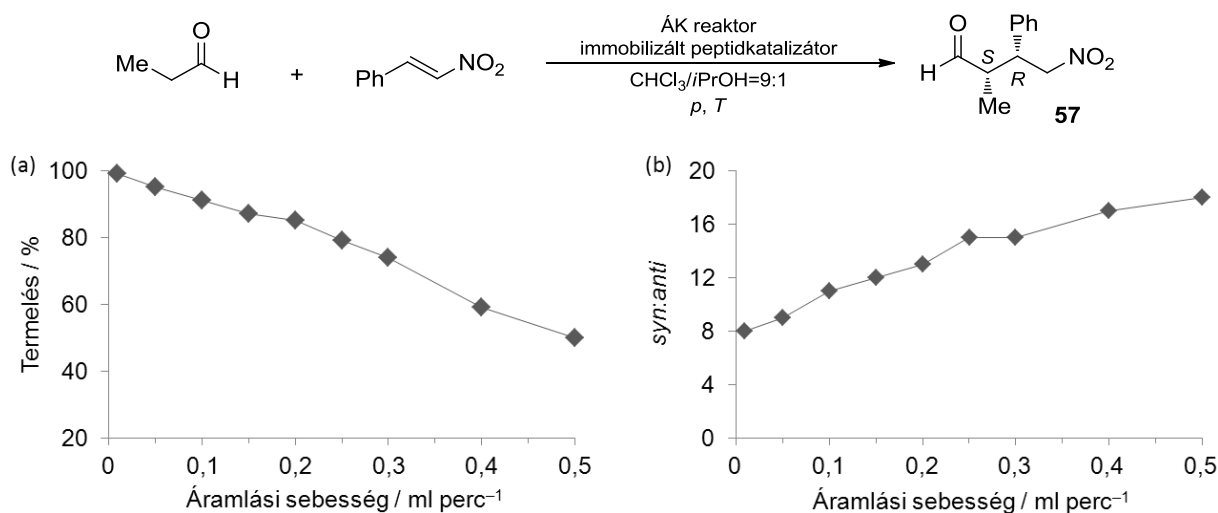
3.3. ÁK organokatalízis szilárd hordozós peptidkatalizátorokkal^{II-IV}

- Kidolgoztuk az első ÁK organokatalitikus eljárást aldehidek nitroolefinekre történő aszimmetrikus 1,4-addíciójához, majd kiterjesztettük a módszert aldol reakciókra is.
- Olyan szilárd hordozós peptidkatalizátorokat alkalmaztunk, amelyek N-terminálisan egy prolin egységet tartalmaznak, C-terminálisan pedig egy savas oldalláncú aminosavat (5. ábra.)



5. Ábra. Az alkalmazott immobilizált peptidkatalizátorok szerkezete. *H-D-Pro-Pro-Asp-NH-gyanta* (a), *H-D-Pro-Pro-Glu-NH-gyanta* (b), *H-D-Pro-(1R,2R)-ACPC-Asp-NH-gyanta* (c), *H-D-Pro-(1S,2S)-ACPC-Asp-NH-gyanta* (d), *H-D-Pro-(1S,2R)-ACPC-Asp-NH-gyanta* (e), *H-D-Pro-(1R,2S)-ACPC-Asp-NH-gyanta* (f). (ACPC=2-aminociklopentán-karbonsav, gyanta=TentaGel vagy PS-MBHA különböző töltöttséggel.)

- Szilárd fázisú peptidszintézis alkalmazásával a katalizátorok szintézise és immobilizációja egy lépésben valósult meg a hordozóról történő lehasítás nélkül. Ez a kísérleti elrendezés egyszerű, gyors és költséghatékony, ugyanis nem igényel körülményes peptid feldolgozási és tisztítási lépéseket, ezáltal veszteség sem jelentkezik.
- Mindkét ÁK organokatalitikus folyamathoz egyszerű tesztreakciókat választottunk, amelyek segítségével beállítottuk az optimális reakciókörülményeket.
- Konjugált addíciós átalakulások során megfigyeltük, hogy az áramlási sebesség csökkentése a diasztereoselektivitás csökkenésével jár. Bebizonyítottuk, hogy maga a peptidkatalizátor epimerizálja a γ -nitroaldehyd terméket, így minél rövidebb a katalizátor ágyon töltött tartózkodási idő, annál magasabb a *dr* (6. ábra). Az *ee* nem változott az áramlási sebességgel.
- Mind a két organokatalitikus átalakulást elősegítette a nyomás 60 bar-ig történő növelése, azonban további emelés hatástalannak bizonyult. A Koros-Nowak teszt elvégzésével kimutattuk, hogy az ÁK reakciók diffúzió kontrolláltak, és a nyomás szerepe, hogy elősegítse a reagensek transzportját a katalizátorhordozó mátrixán belül.
- Azt tapasztaltuk, hogy a hőmérséklet emelése is jelentősen megnöveli az organokatalitikus átalakulások sebességét, viszont jelentősen rontja a sztereoselektivitást.
- 1,4-addíciós reakciók esetén vizsgáltuk *N*-metil-morfolin, mint bázikus segédanyag hozzáadásának hatását is. Kimutattuk, hogy a bázis alkalmazásával csökken a *dr*, ugyanis a termék epimerizációja következik be, ellenben a reakciósebesség változatlan marad. Így megállapítottuk, hogy a segédanyag alkalmazása indokolatlan.



6. Ábra. Az áramlási sebesség változtatása a propanal-*E*- β -nitrosztírol (BNS) tesztreakcióban nemcsak a termelést befolyásolja, hanem a *dr-t* is, mivel a katalizátor epimerizálja a γ -nitroaldehid terméket. (Reakcióköörülmények: 1 ekvivalens BNS ($c=8 \text{ mg ml}^{-1}$) és 5 ekvivalens propanal, 60 bar, szobahőmérséklet.)

- A katalizátor finomhangolása során azt kaptuk, hogy a PS-MBHA gyantán immobilizált H-D-Pro-Pro-Asp-NH-gyanta szekvencia a leghatásosabb 1,4-addíciós reakciókhoz. A középső prolin egységen különböző ACPC izomerekre történő izoszter cserét végrehajtva azt tapasztaltuk, hogy egyedül az 1*R*,2*R* izomer beépítése nyújt összemérhető eredményeket a kiindulási katalizátorral. Egyéb ACPC izomerek esetén a peptid konformáció jelentős torzulásával és ezáltal a reaktivitás csökkenésével kellett számolnunk.
- Aldol reakciók során a TentaGel hordozóhoz kötött H-Pro-Pro-Asp-NH-gyanta teljesített a legjobban. N-terminális D-prolin alkalmazásával jelentősen csökkent a katalizátor aktivitása és szelektivitása is, és a β -hidroxiketon termék konfigurációs inverziója következett be.
- Az ÁK aldol reakciók során alkalmazott immobilizált katalizátor nagymértékben újrahasználhatónak bizonyult, ugyanis 17 óra folyamatos használat után sem csökkent aktivitása és szelektivitása. Ezért egy meglehetősen robusztus ÁK eljárásról beszélhetünk.
- A konjugált addíciók esetén alkalmazott szilárd hordozós peptidkatalizátor szintén újrafelhasználható volt, azonban aktivitása idővel némi csökkenést mutatott.
- Az ÁK 1,4-addíciós eljárással királis γ -nitroaldehid termékeket magas termelés (akár 91%), *dr* (akár 36:1) és *ee* (akár 93%) értékek elérése mellett állítottuk elő. Az ÁK aldol reakciók során kapott β -hidroxiketonok esetében ugyancsak magas termelés (akár 91%) és *ee* (akár 85%) értékek adódtak. Áramlásos rendszerben elért eredményeink jó egyezést mutatnak a hagyományos szakaszos eljárásokat alkalmazó irodalmi referenciákkal, azonban az áramlásos módszer előnye, hogy jóval gyorsabb a hagyományos lombikos szintéziseknél.

Közlemények és tudományos előadások

Az értekezés anyagául szolgáló közlemények

- I. Sándor B. Ötvös, István M. Mándity, Ferenc Fülöp:
Highly selective deuteration of pharmaceutically relevant nitrogen-containing heterocycles: a flow chemistry approach
Mol. Diversity **2011**, 15, 605-611. IF.: 3,153
- II. Sándor B. Ötvös, István M. Mándity, Ferenc Fülöp:
Highly efficient 1,4-addition of aldehydes to nitroolefins: organocatalysis in continuous flow by solid supported peptidic catalysts
ChemSusChem **2012**, 5, 266-269. IF.: 7,475
- III. Ötvös Sándor, Mándity István, Fülöp Ferenc:
Organokatalízis folyamatos áramú reaktorban
Magy. Kém. Lapja **2012**, 67, 143-146. IF.: 0,000
- IV. Sándor B. Ötvös, István M. Mándity, Ferenc Fülöp:
Asymmetric aldol reaction in a continuous-flow reactor catalyzed by a highly reusable heterogeneous peptide
J. Catal. **2012**, 295, 179-185. IF.: 5,787
- V. Sándor B. Ötvös, István M. Mándity, Lóránd Kiss, Ferenc Fülöp:
Alkyne-azide cycloadditions with copper powder in a high-pressure continuous-flow reactor: high-temperature conditions vs. the role of additives
Chem. Asian. J. **2013**, 8, 800-808. IF.: 4,572*
- VI. Sándor B. Ötvös, Ádám Georgiádes, István M. Mándity, Lóránd Kiss, Ferenc Fülöp:
Efficient continuous-flow synthesis of novel 1,2,3-triazole-substituted β -aminocyclohexanecarboxylic acid derivatives with gram-scale production
Beilstein J. Org. Chem. **2013**, 9, 1508-1516. IF.: 2,801*

Egyéb közlemény

- VII. Sándor B. Ötvös, Ottó Berkesi, Tamás Körtvélyesi, István Pálincó:
Synthesis and spectroscopic and computational characterization of Zn_4O (alicyclic or aromatic carboxylate)₆ complexes as potential MOF precursors
Inorg. Chem. **2010**, 49, 4620-4625. IF.:4,325

Összesített impakt faktor: 28,113

*A 2012-es impakt faktorok vannak feltüntetve.

Értekezéssel kapcsolatos tudományos előadások

1. Sándor B. Ötvös, István M. Mándity, Ferenc Fülöp:
Highly selective deuteration of some heteroaromatic compounds, a flow chemistry approach
Advances in Synthetic Chemistry (ASC), München, Németország, 2010. április 8-9. P105.
2. Ötvös Sándor:
Gyógyszerkémiailag jelentős nitrogén tartalmú heterociklusos vegyületek deuterálása folyamatos áramban
A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány 10. Tudományos Előadói Ülése, Szeged, Magyarország, 2010. május 5. (II. díj)
3. Ötvös Sándor, Mándity István, Fülöp Ferenc:
Deuterált heterociklusok előállítására áramlásos kémiával
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Ülése, Balatonszemes, Magyarország, 2010. május 19-21.
4. Sándor B. Ötvös, István M. Mándity, Ferenc Fülöp:
Organocatalysis in flow: solid supported peptide catalyzed enantioselective synthesis of γ -nitroaldehydes
Organocatalysis, New Methodologies for Sustainable Chemistry, CATAFLU.OR Symposium, Bologna, Olaszország, 2011. március 24-25. Absztr.: o. 26, P14.
5. István M. Mándity, Sándor B. Ötvös, Ferenc Fülöp:
Bioinspired organocatalyst design harnessing flow chemistry technique
Organocatalysis, New Methodologies for Sustainable Chemistry, CATAFLU.OR Symposium, Bologna, Olaszország, 2011. március 24-25. Absztr.: o. 25, P13.
6. Ötvös Sándor:
Organokatalízis folyamatos áramú reaktorban
A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány 11. Tudományos Előadói Ülése, Szeged, Magyarország, 2011. április 18. (I. díj)
7. Sándor B. Ötvös, István M. Mándity, Ferenc Fülöp:
Effective continuous flow synthesis of chiral γ -nitroaldehydes utilizing solid supported peptide as organocatalyst
The 17th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC), Hersonissos, Kréta, Görögország, 2011. július 10-15. Absztr.: o. 251, P1.249.

8. István M. Mándity, Sándor B. Ötvös, Ferenc Fülöp:
Bioinspired organocatalyst design with a flow chemistry approach
The 17th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC), Hersonissos, Kréta, Görögország, 2011. július 10-15. Absztr.: o. 270, P1.268.
9. Ötvös Sándor, Mándity István, Fülöp Ferenc:
Enantioszelektív organokatalízis folyamatos áramban
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Ülése, Balatonszemes, Magyarország, 2011. szeptember 26-28.
10. Ötvös Sándor:
Gyógyszerkémiailag jelentős vegyületek enantioszelektív szintézise hatékony folyamatos áramú technikával
XVIII. Szent-Györgyi Napok, Szeged, Magyarország, 2011. november 14-19.
11. Ötvös Sándor:
Enantioszelektív organokatalízis folyamatos áramban
PhD témák az SZTE Gyógyszerkémiailag Intézetben, Szeged, Magyarország, 2012. február 23.
12. Sándor B. Ötvös, István M. Mándity, Ferenc Fülöp:
Organocatalysis in continuous flow via proline mimetic peptides
FloHet, Heterocyclic and Synthetic Conference, Gainesville, Florida, USA, 2012. március 4-7. Absztr.: o. 81, P3.
13. István M. Mándity, Sándor B. Ötvös, Ferenc Fülöp:
Highly efficient deuteration of heterocyclic compounds in continuous flow
FloHet, Heterocyclic and Synthetic Conference, Gainesville, Florida, USA, 2012. március 4-7. Absztr.: o. 80, P2.
14. Sándor B. Ötvös, István M. Mándity, Ferenc Fülöp:
Organocatalysis in continuous flow via proline mimetic peptides
Molekulától a Gyógyszerig: Tudomány – gyakorlat és hatósági elvárások a gyógyszerfejlesztésben, Szeged, Magyarország, 2012. május 24-25. P4-GYKI.
15. Ötvös Sándor, Mándity István, Fülöp Ferenc:
Azid-alkin cikloaddíció áramlásos reaktorban
MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, Magyarország, 2012. június 6-8.

16. Ötvös Sándor, Georgiádes Ádám, Mándity István, Kiss Lóránd, Fülöp Ferenc:
Potenciálisan bioaktív 1,2,3-triazolok előállítása hatékony áramlásos technikával: az optimalizációtól a méretnövelésig
MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése,
Balatonszemes, Magyarország, 2013. június 5-7.
17. Ötvös Sándor, Georgiádes Ádám, Mándity István, Kiss Lóránd, Fülöp Ferenc:
Potenciálisan bioaktív 1,2,3-triazolok szintézise modern áramlásos technikával
Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, Magyarország, 2013. június 26-28. Absztr.: o. 28.
18. Sándor B. Ötvös, István M. Mándity, Ádám Georgiádes, Lóránd Kiss, Ferenc Fülöp:
Safe, efficient and scalable synthesis of novel potentially bioactive 1,2,3-triazoles in flow
4th Conference on Frontiers in Organic Synthesis Technology, Budapest,
Magyarország, 2013. október 16-18. Absztr.: o. 26-27.

Egyéb tudományos előadások

19. Sándor B. Ötvös, Péter Berenji, Zoltán Németh, Ottó Berkesi:
IR and theoretical investigations of aromatic basic zinc carboxylates, precursors for the most popular MOF-s
The 13th International Symposium for Students in Chemistry, Temesvár, Románia,
2008. november 21. Absztr.: o. 18.
20. Ötvös Sándor Balázs, Berkesi Ottó, Körtvélyesi Tamás:
Aliciklusos és aromás karbonsavak bázikus négymagvú cink karboxilátjainak előállítása, szerkezetük elméleti kémiai és infravörös spektroszkópiai vizsgálata
XXXII. Kémiai Előadói Napok, Szeged, Magyarország, 2009. október 26-28.
Absztr.: o. 45-46.