

ebalint\_448\_26

# TÉZISPONTOK

ÚJ SZINTETIKUS STRATÉGIÁK FEJLESZTÉSE:  
TÖBBKOMPONENSŰ REAKCIÓK, ÁRAMLÁSOS  
KÉMIA ÉS CIKLODEXTRINEK INTEGRÁLT  
ALKALMAZÁSA

DEVELOPMENT OF NOVEL SYNTHETIC  
STRATEGIES: INTEGRATION OF  
MULTICOMPONENT REACTIONS, FLOW  
CHEMISTRY AND CYCLODEXTRINS

című MTA doktori értekezéshez

---

BÁLINT ERIKA, PhD

BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM  
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR  
SZERVES KÉMIA ÉS TECHNOLOGIA TANSZÉK

2026



ebalint\_448\_26



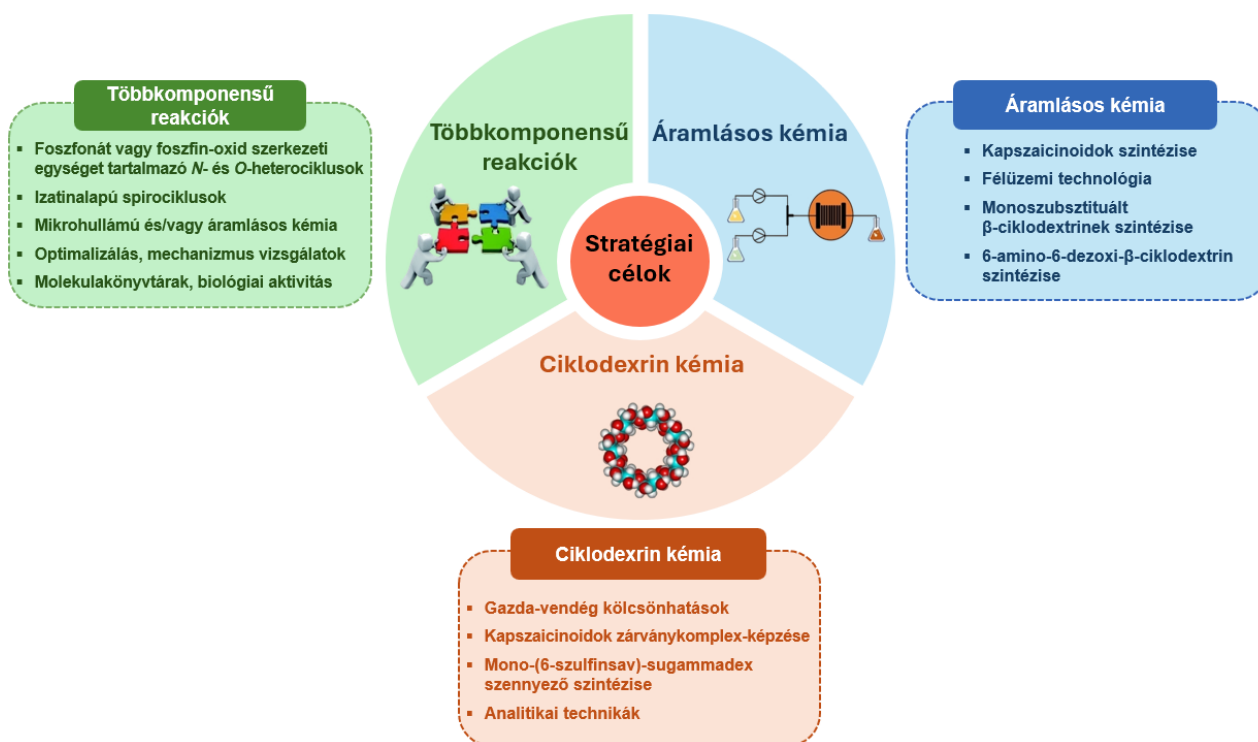
## 1. Bevezetés és célkitűzések

A modern szerves kémiai kutatások egyik legfontosabb kihívása az új és értékes molekulák hatékony, fenntartható és iparilag releváns szintézisére szolgáló módszerek kidolgozása. A gyógyszerkutatás, az anyagtudomány és a molekuláris biológia területén egyre nagyobb az igény olyan jól definiált szerkezetű kis molekulákra, amelyek specifikus biológiai aktivitást mutatnak, és amelyek fejlett, korszerű és fenntartható technológiák alkalmazásával állíthatók elő. Ebben az összefüggésben a heterociklusos vegyületek kulcsszerepet játszanak, ugyanis szerkezeti sokféleségük és kedvező farmakológiai tulajdonságaik nélkülözhetetlen építőelemekké teszik őket a modern gyógyszerkémiai kutatásokban. Továbbá a foszfonát vagy foszfin-oxid funkciós csoportok heterociklusos vázakra történő beépítése, további lehetőségeket kínál a molekuláris tulajdonságok módosítására, mint például a stabilitás növelésére, a szerkezeti sokféleség bővítésére és a biológiai aktivitás potenciális javítására. Ezen vegyületek szintézisének megvalósítását és a hatékony szintetikus útvonalainak fejlesztését nagyban támogatják az innovatív, környezetbarát és fenntartható technológiák, mint például a többkomponensű reakciók, a mikrohullámú (MW) szintézis és az áramlásos kémia.

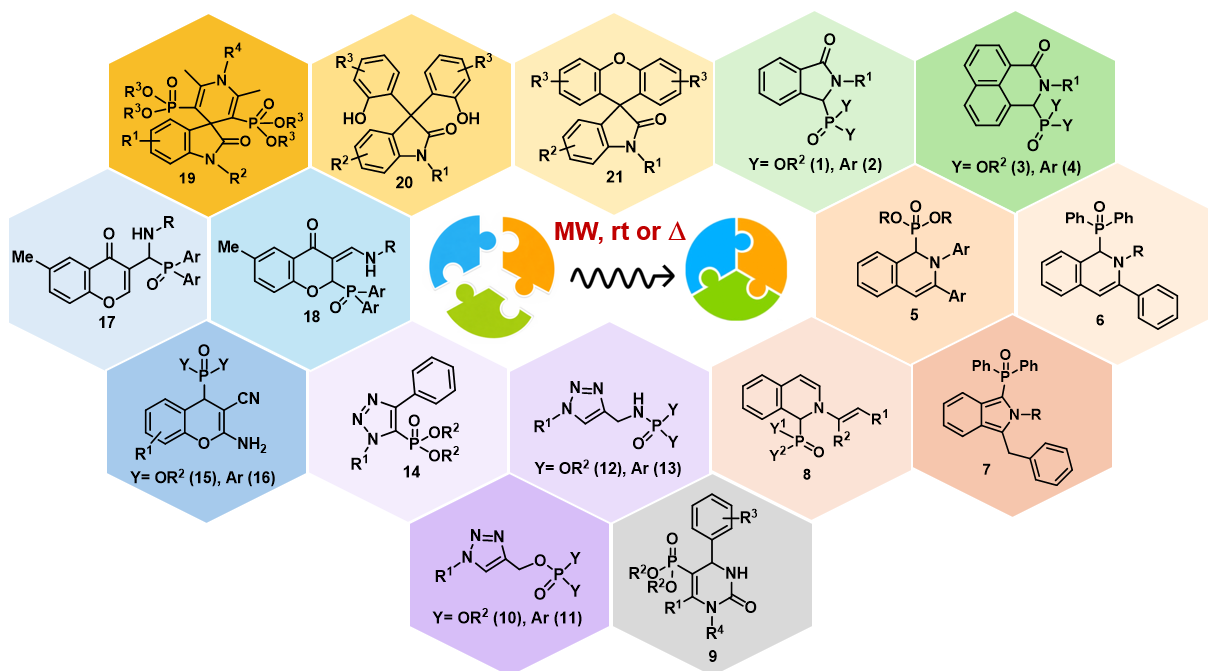
A legtöbb kismolekula vízben való oldhatósága sokszor korlátozott, azonban ez nagymértékben javítható ciklodextrinekkel (CD-kkel) képzett zárványkomplexek segítségével. A CD-k ciklikus oligoszacharidok, amelyek képesek különféle vendégmolekulákkal zárványkomplexeket képezni, ezáltal javítva az egyébként rosszul oldódó vegyületek oldhatóságát, stabilitását és biohasznosulását.

A fentiek alapján a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén folytatott kutatómunkám során, kutatócsoportommal új, hatékony, fenntartható és releváns szintetikus stratégiák kidolgozásával foglalkoztunk. Szerkezetileg eltérő, biológiailag aktív, főként heterociklusos vegyületek előállítását tűztem ki célul, innovatív gyógyszeripari technológiák, úgymint többkomponensű reakciók, MW melegítés és áramlásos kémia alkalmazásával. Ezenkívül a CD kémiát is beépítettem a kutatásaink fókuszába, a vízben rosszul oldódó vegyületek CD-zárványkomplex-képzésén, valamint különféle CD-származékok szintetikus módosításán keresztül (*1. ábra*).

Kutatásaink egyik középpontjában egyrészt új foszfonát vagy foszfin-oxid szerkezeti egységet tartalmazó *N*-, illetve *O*-heterociklusok, másrészt izatinalapú heterociklusok és spirociklusok MW melegítéssel elősegített szintézise állt többkomponensű reakciókon keresztül (*2. ábra*). A heterociklusos szerkezeteket farmakológiai és gyógyszerkémiai jelentőségük alapján, a szerves foszfonát és foszfin-oxid szerkezeti egységek beépítését kedvező biológiai hatásaik alapján választottuk ki.



1. Ábra. A kutatási munka stratégiai céljai



2. Ábra. Kiválasztott célvegyületek

Céлом volt minden egyes többkomponensű reakció szisztematikus optimalizálása, a reakciók lehetőség szerint oldószer-, katalizátor- és/vagy adalékanyag-mentes megvalósítása, majd szerkezetileg változatos molekulakönyvtárak létrehozása. További céлом volt a többkomponensű reakciók és az áramlások kémia integrációja, valamint az átalakítások mélyebb megértését célzó mechanizmus vizsgálatok végzése kísérletek, *in situ* Fourier-transzformációs infravörös (FT-IR) spektroszkópia,

valamint kvantumkémiai számítások segítségével. Az együttműködés keretében végzett, kiválasztott molekulák *in vitro* citotoxicitásának és antibakteriális hatásának vizsgálata révén, lehetőség nyílt számunkra, hogy a molekulák alap biológiai viselkedéséről információt nyerjünk, és megfigyeljünk esetleges szerkezet-hatás összefüggést, ami hasznos kiindulópontként szolgálhat jövőbeli kutatásokhoz.

További kulcsfontosságú célom volt áramlásos kémiai technológiák fejlesztése kapszaicin és származékainak szintézisére, valamint a szupramolekuláris kémiában értékes és drága CD alapanyagként ismert 6-amino-6-dezoxi- $\beta$ -CD előállítására.

Mivel a kapszaicinoidok vízben rosszul oldódnak, kutatómunkánk további célja ezen vegyületek fizikai-kémiai tulajdonságainak, úgymint vízoldhatóságának és stabilitásának javítása volt különféle  $\alpha$ - és  $\beta$ -CD-vel való zárványkomplex-képzése révén. Végül a CD kémia területén, további cél volt, a sugammadex, mint  $\gamma$ -CD alapú hatóanyag előállítása során potenciálisan képződő, új oxidatív eredetű szennyező, a mono-(6-szulfinsav)-sugammadex szintézisének megvalósítása és szerkezetének részletes analitikai jellemzése. Ezzel támogatva a gyógyszerészeti minőségellenőrzést és a szabályozási folyamatoknak való megfelelést.

## 2. Kísérleti módszerek és eszközök

A MW besugárással végzett reakciókat egy 300 W-os CEM Discover<sup>®</sup>, illetve egy Anton Paar Monowave 400 típusú, nyomásfeltétellel ellátott MW reaktorokban hajtottuk végre. Az áramlásos kémiai kísérletekhez Syrris Asia<sup>®</sup> folyamatos fecskendőpumpákat, Syrris Asia<sup>®</sup> fűthető reaktort és a ThalesNano Zrt. által kifejlesztett H-Cube Pro<sup>®</sup> folyamatos hidrogénező reaktort használtuk. Az *in situ* FT IR méréseket a Mettler-Toledo ReactIR 1000 készülékkel végeztük.

A vegyületek tisztításához hagyományos oszlopkromatográfiát vagy flash kromatográfiát alkalmaztunk, Teledyne Isco Combi Flash NextGen 300+, illetve Biotage<sup>®</sup> Selekt flash készülékekkel. A vizualizálást UV/VIS, illetve ELSD detektor segítette, meghatározott eluens-rendszerek segítségével.

A kísérlettervezés számításaihoz, valamint a Pareto-diagram és a 3D felületi ábra elkészítéséhez a Statistica<sup>®</sup> szoftvert alkalmaztuk. A kvantumkémiai számításokat a Gaussian 16 programmal, a  $\omega$ B97X-D/def2SVP elméleti szinten végeztük.

A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiával (VRK), gázkromatográfiával (GC), nagynyomású folyadékkromatográfiával (HPLC) és <sup>31</sup>P NMR spektroszkópiával követtük. A reakciók nyomon követéséhez és a vegyületek azonosításához szükség esetén tömegspektrometriás detektálást is alkalmaztunk, így GC-MS vagy HPLC-MS méréseket is végeztünk.

A termékek szerkezetét <sup>31</sup>P, <sup>13</sup>C és <sup>1</sup>H NMR spektroszkópiával, valamint nagyfelbontású tömegspektrometriával (HRMS) jellemeztük. Szükség esetén, különösen a részletes szerkezeti

azonosításokhoz és a CD komplexek interakciós vizsgálataihoz, 2D NMR technikákat is alkalmaztunk, beleértve a 2D  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  és 2D  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  korrelációs, valamint a 2D NOE és ROESY méréseket.

### 3. Tézispontok

1. Egy egyszerű, katalizátor- és oldószermentes, MW besugárással elősegített eljárást dolgoztunk ki *N*-alkil-szubsztituált izoindolin-1-on-3-foszfónatok szintézisére, a 2-formil-benzoészav, primer aminok és dialkil-foszfitek Kabachnik–Fields reakciót követő gyűrűzárásával. Meghatároztuk a reakciókomponensek időfüggő koncentrációprofiljait *in situ* FT-IR spektroszkópiával, valamint az eljárás méretnövelésére egy folyamatos MW eljárást fejlesztettünk. **B1**
2. Elsőként dolgoztunk ki multikomponensű eljárást új foszfinoil-funkcionalizált izoindolin-1-onok szintézisére, a 2-formil-benzoészav, primer aminok és akirális vagy *P*-királis szekunder foszfin-oxidok katalizátormentes és szobahőmérsékleten végzett reakcióján keresztül. Az egyik izoindolin-1-on-3-foszfin-oxidot foszfin ligandumként alkalmaztuk egyfogú platina(II) komplex szintézisében. A biológiai vizsgálatok során azt találtuk, hogy a foszforatomon *p*-tolil-, 3,5-dimetilfenil- vagy 2-naftilcsoportokat tartalmazó vegyületek, enyhe antibakteriális aktivitást és mérsékelt *in vitro* citotoxicitást mutattak. **B2**
3. Egy új, egyszerű,  $\text{T}_3\text{P}^{\text{®}}$  adalékanyaggal elősegített többkomponensű módszert fejlesztettünk ki, egy új vegyületcsalád, a benzo[*de*]izokinolin-1-on-3-foszfónatok és a benzo[*de*]izokinolin-1-on-3-foszfin-oxidok szintézisére. **B3**
  - 3.1. A benzo[*de*]izokinolin-1-on-3-foszfónatok szintézisét statisztikai kísérleti tervezési modell segítségével optimalizáltuk, és a reakciót számos szerkezetileg eltérő primer aminra és dialkil-foszfitra is kiterjesztettük. A reakció mechanizmusvizsgálata során megállapítottuk, hogy míg az egyik reakcióút nem járható, addig a másik esetben a szintézis egy kulcsfontosságú köztiterméken, a 3-hidroxi-benz[*de*]izokinolinon keresztül játszódik le. **B3**
  - 3.2. Az 1,8-naftalaldehidsav, butil-amin és difenil-foszfin-oxid kondenzációját a reakciómechanizmus és a  $\text{T}_3\text{P}^{\text{®}}$  szerepének megértése érdekében *in situ* FT-IR spektroszkópiával követtük, ahol a kiindulási anyagok adagolási sorrendje szerint, két fontos intermedier képződését azonosítottuk, ami két eltérő lejátszódási útvonalat eredményezett, melyek közül mindkettő a kívánt benzo[*de*]izokinolin-1-on-3-foszfin-oxidok képződéséhez vezetett. **B3**
  - 3.3. Megállapítottuk, hogy a foszforatomon *p*-tolil-, 3,5-dimetilfenil- vagy 2-naftilcsoportokat tartalmazó származékok jó rákellenes aktivitást mutattak, a Hs578T emlőrák sejtvonalon 1–5  $\mu\text{m}$  közötti  $\text{IC}_{50}$ -értékekkel. **B3**

4. Kimutattuk, hogy a 2-alkinilbenzaldehyde, anilin és dialkil-foszfitok háromkomponensű reakciója jelentősen függ az alkalmazott katalizátortól. Amikor a reakciót  $T_3P^{\text{®}}$ -vel szobahőmérsékleten végeztük, nyílt szénláncú  $\alpha$ -amino-(2-alkinilfenil)metilfoszfonátok képződtek, míg CuCl jelenlétében, enyhe körülmények között, ciklikus 1,2-dihidroizokinolin-1-ilfoszfonátok állíthatók elő szelektíven. A  $T_3P^{\text{®}}$ -vel elősegített eljárás egy új és egyszerű megközelítés az  $\alpha$ -amino-(2-alkinilfenil)metil-foszfonátok szintéziséhez, ami nem igényel kromatográfiás elválasztást. Az 1,2-dihidroizokinolin-1-ilfoszfonátok előállítására kidolgozott CuCl-katalizált eljárás olcsóbb, gyorsabb és hatékonyabb az irodalmi módszerekhez képest.<sup>B4</sup>
5. Elsőként vizsgáltuk a 2-(feniletinil)benzaldehyde, primer aminok és szekunder foszfin-oxidok többkomponensű reakcióját, és megállapítottuk, hogy a reakciókörülményektől függően három különböző termék állítható elő szelektíven. Katalizátor nélkül,  $\alpha$ -aminofoszfin-oxidokat szintetizáltunk. Katalizátorként  $ZrCl_4$ -ot használva dihidroizokinolin-1-ilfoszfin-oxidok, míg AgOAc jelenlétében 2*H*-izoindol-1-ilfoszfin-oxidok szelektív előállítása valósítható meg. A reakciómechanizmus vizsgálatok kimutatták, hogy a dihidroizokinolin-1-ilfoszfin-oxidok az  $\alpha$ -aminofoszfin-oxidokból egy lépéses gyűrűzárási reakcióval, míg a 2*H*-izoindol-1-ilfoszfin-oxidok egy többlépéses útvonalon képződhetnek, mely során egy destabilizált köztitermék és egy aromás izoindolin gyűrű képződése által vezérelt protonmigráció játszódik le.<sup>B5</sup>
6. Egyszerű, praktikus és gyors, katalizátormentes módszert fejlesztettünk ki új dialkil-(*E*)-2-1-[diarilfoszforil]-izokinolin-2(1*H*-il)]maleátok előállítására izokinolin, dialkil-acetiléndikarboxilátok és szekunder foszfin-oxidok Reissert-típusú reakciójával, szobahőmérsékleten és rövid reakcióidő alatt. Megállapítottuk, hogy a foszforatomon nagyobb térkitöltésű csoportokat tartalmazó vegyületek ígéretes citotoxikus aktivitást mutattak.<sup>B6</sup>
7. Az első, oldószermentes, MW besugárzással elősegített eljárást dolgoztuk ki  $\beta$ -ketofoszfonátok, benzaldehyde és karbamidszármazékok Biginelli-reakciójára, mely a korábbi példákhoz képest enyhébb, gyorsabb és környezetbarátabb körülmények között teszi lehetővé 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on-foszfonátok szintézisét. Az átfogó optimalizálásnak köszönhetően egy új, sztirilcsoportot tartalmazó mellékterméket is azonosítottunk. Módszerünk alkalmasnak bizonyult alifás aldehidek reakciójára is, amelyet korábban az irodalmi példák alapján nem tudtak megvalósítani.<sup>B7</sup>
8. Enyhe reakciókörülmények között, szerves azidok és dietilprop-2-inilfoszfát vagy prop-2-inilfoszfinát CuAAC reakciójával új vegyületcsaládokat, mint (1,2,3-triazol-4-il)metilfoszfátokat és (1,2,3-triazol-4-il)metil-foszfinátokat állítottunk elő.<sup>B8</sup>
9. Egy biztonságos, hatékony, háromlépéses teleszkópos CuAAC áramlásos eljárást fejlesztettünk új (1,2,3-triazol-4-il)metil-foszforamidátok és (1,2,3-triazol-4-il)metil-foszfinamidok

szintézisére,  $\gamma$ -valerolakton, mint biológiailag lebomló, zöld és nem toxikus oldószer felhasználásával. Az áramlásos folyamatba a reakció végén a rézszó eltávolítását is beépítettük. Mindhárom lépést zöld kémiai paraméterek segítségével értékeltük, melyek az irodalmi példákhoz képest hatékonyabbnak bizonyultak. Az áramlásos kémiai eljárás stabilitását és robusztusságát több órás kísérletekkel igazoltuk. Kidolgozott módszerünk alkalmazhatóságát, a görcsgátló gyógyszerhatóanyag, a rufinamid áramlásos kémiai szintéziséen keresztül igazoltuk, kiemelve a többlépéses áramlásos kémia és a megújuló oldószerek kombinálásában rejlő lehetőségeket a fenntartható heterociklusos szintézisek érdekében.<sup>B9</sup>

10. A fenilacetilén, benzil-azid és dibutil-foszfít dominó reakciójának átfogó vizsgálata során megfigyeltük, hogy a kívánt 1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il-foszfónát mellett melléktermékként szubsztituálatlan triazol és alkinil-foszfónát is keletkezik, azonban a körülmények megfelelő megválasztásával a céltermék feldúsítható. A kidolgozott eljárást számos azid és  $>P(O)H$  származék reakciójára is kiterjesztettük, és minden esetben sikeresen izoláltuk a megfelelő 1,2,3-triazol-5-il-foszfónátokat. Több vegyület is alacsony vagy közepes aktivitást mutatott a vizsgált rákos sejtvonalakkal szemben, két származék  $IC_{50}$ -értéke pedig a 10  $\mu\text{m}$ -es tartományba esett HL-60 sejtekkel szemben.<sup>B10</sup>
11. Egy gyors, olcsó és egyszerű, oldószermentes, pentametildietilén-triamin (PMDTA)-katalizált módszert fejlesztettünk ki (2-amino-3-ciano-4*H*-kromén-4-il)foszfónátok szintézisére, szalicilaldehidek, malononitril és dialkil-foszfítok többkomponensű reakcióján keresztül, ami nem igényel kromatográfiás elválasztást. Módszerünk lehetővé tette a szekunder foszfin-oxidokkal történő kondenzációt is, mely reakcióról korábban nem számoltak be az irodalomban. Egyes vegyületek szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós mérésekkel is igazoltuk. Számos kromenil-foszfónát közepes vagy ígéretes aktivitást mutatott a tesztelt rákos sejtvonalakkal szemben. Kiemelendők a dibenzil-(2-amino-3-ciano-4*H*-kromén-4-il)foszfónátok, melyek  $IC_{50}$ -értékei a 3–7  $\mu\text{m}$  tartományban voltak HL-60 sejtekkel szemben. A kromenil-foszfin-oxidok közül a foszforatomon 3,5-dimetilfenil-csoportokat tartalmazó vegyületek bizonyultak hatékonyak a *B. subtilis* baktériumokkal, valamint a HL-60 rákos sejtekkel szemben is, 10  $\mu\text{M}$ -os tartományban.<sup>B11</sup>
12. Bebizonyítottuk, hogy a 3-formil-6-metil-kromon, primer aminok és szekunder foszfin-oxidok katalizátormentes Kabachnik–Fields-reakciója során, a körülményektől függően két különböző termék keletkezik. Alifás és aromás aminokkal szobahőmérsékleten végrehajtott reakcióban kromonil-szubsztituált  $\alpha$ -aminofoszfin-oxidok állíthatók elő. Ezzel szemben alifás aminokkal magasabb hőmérsékleten (80 °C) foszfinoil-funkcionalizált 3-(amino)metilén-kromanonok keletkeztek, amelyek egy új vegyületcsaládot alkotnak. Mindkét termék

képződésének valószínűsíthető útvonalait kísérletileg és kvantumkémiai számításokkal is alátámasztottuk, melyek során két lehetséges útvonalat is azonosítottunk. <sup>B12</sup>

13. Egy új, 19 tagú spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfonát molekulakönyvtárat állítottunk elő MW besugárzással elősegített, katalizátor- és oldószermentes multikomponensű eljárással. A reakciómechanizmus vizsgálatok során kimutattuk és szerkezetileg is igazoltuk egy kulcsfontosságú iminofoszfonát köztitermék képződését. A javasolt reakcióútvonalat DFT-számítások is alátámasztották. <sup>B13</sup>
14. Egy egyszerű, oldószermentes, MW besugárzással elősegített, metánszulfonsav-katalizált eljárást fejlesztettünk ki a 3,3-bisz(hidroxi-aryl)oxindolok és xantén szerkezeti egységet tartalmazó spirooxindolok előállítására, izatinok és fenolok reakcióján keresztül. Módszerünk gyorsabb, atomhatékonyabb és környezetbarátabb az irodalomban ismertetett példákhoz képest. <sup>B14</sup>
  - 14.1. Megállapítottuk, hogy a 3,3-bisz(hidroxi-aryl)oxindolok 0,6 ekvivalens metánszulfonsav jelenlétében, 60 °C-on 30 alatt állíthatók elő szelektíven, míg a spiroxantének 1,5 ekvivalens metánszulfonsavval, 150 °C-on 1 óra alatt. Kísérletekkel és DFT-számításokkal is alátámasztottuk, hogy a spirooxindolok képződése a 3,3-bisz(hidroxi-aryl)oxindolok gyűrűzáródásán keresztül megy végbe. <sup>B14</sup>
  - 14.2. Mindkét reakció kiterjeszhetőségét számos szubsztituált izatinon és fenolszármazékon vizsgáltuk, és szinte minden esetben sikeresen izoláltuk a megfelelő 3,3-bisz(hidroxi-aryl)-oxindolokat vagy spiroxanténeket. Kimutattuk, hogy mindkét vegyületcsalád rákellenes és antibakteriális aktivitással is rendelkezik. Citotoxikus hatás esetén a legjobb IC<sub>50</sub> érték ~11 μM-nak adódott HL60 sejtekkel szemben, míg a *B. subtilis* baktériummal szemben kiemelkedő, 0,75–6 μM IC<sub>50</sub> értékeket kaptunk. <sup>B14</sup>
15. Elsőként dolgoztuk ki a kapszaicin és származékainak félfolyamatos és méretnövelt áramlásos szintézisét, kereskedelmi forgalomban kapható, olcsó benzaldehydekből kiindulva, oximképzésen, redukción és karbonsavakkal végzett *N*-acilezésen keresztül. Megállapítottuk, hogy az oximképzés és redukciós lépés egy folyamatba integrálhatóak voltak, kiváló hozammal eredményezve a megfelelő benzil-aminokat. A hidrogénezés után oldószercserére volt szükség az acilezés hatékony lejátszódásához. Megállapítottuk, hogy a kifejlesztett áramlásos kémiai eljárásunk stabilnak és robusztusnak bizonyult, mely során 0,21–0,36 g/h termelékenységet sikerült elérnünk, a méretnövelt eljárásban pedig 3,3–4 g/h-t. A kidolgozott áramlásos reakció biztonságosabb, gyorsabb, atomhatékonyabb és környezetbarátabb a korábban leírt szakaszos módszerekhez képest. Bizonyítottuk továbbá, hogy a 3D nyomtatott polipropilén áramlásos kémiai reaktorok alternatív és olcsóbb reaktornak bizonyultak a nonivamid folyamatos szintéziséhez. <sup>B15,B16</sup>

16. Elsőként fejlesztettünk ki a 6<sup>A</sup>-amino-6<sup>A</sup>-dezoxi-β-CD előállítására egy félfolyamatos eljárást β-CD-ből kiindulva, három lépésen (tozilezés, azidálás, redukció) keresztül. Mindenegyik lépést külön optimalizáltunk, és a szakaszos eljárásokhoz hasonló hozamokat értünk el, azonban a reakcióidőket órákról percekre csökkentettük. Megállapítottuk, hogy a tozilezés után oldószercserére van szükség, azonban az azidálási és redukciós lépések sikeresen kombinálhatók. Megállapítottuk továbbá, hogy a kifejlesztett félfolyamatos eljárás biztonságosabb és sokkal gyorsabb, mint a megfelelő szakaszos szintézisek.. <sup>B17</sup>
17. Kimutattuk, hogy a kapszaicin, dihidrokapszaicin és nonivamid különböző α- és β-CD-származékokkal képzett zárványkomplexei jelentősen növelték az eredetileg lipofil molekulák vízoldhatóságát és csökkentették a vegyületek csípősségét. A fázisoldhatósági vizsgálatok, a Jobs-diagram elemzések és a 2D ROESY NMR jellemzések megerősítették, hogy az α-CD-k stabilabb komplexeket képeznek a lineáris szénláncú, flexibilis nonivamiddal, míg a β-CD-k előnyösebbek a telítetlenséget vagy az elágazó oldalláncot tartalmazó kapszaicin és a dihidrokapszaicin befogadására. <sup>B16</sup>
18. Elsőként állítottunk elő γ-CD-ből kiindulva, többlépéses szintetikus eljárással egy új mono-(6-szulfinsav)-sugammadex szennyezőt, melyet széleskörű analitikai vizsgálatokkal jellemeztünk. Bizonyítottuk, hogy a mono-(6-szulfinsav)-sugammadex jelentős szennyezőként képződhet a sugammadex ipari előállításában a perbrómozás és az azt követő 3-merkaptopropionsavval való reakció során, ahol mind a PPh<sub>3</sub>, mind pedig a NaOMe/MeOH rendszer hozzájárulhat a szennyező képződéséhez. Továbbá kimutattuk, hogy különböző szervetlen és szerves bázisok elősegítik a szulfoncsoport szulfinsavvá történő átalakulását. <sup>B18</sup>

#### 4. Az eredmények gyakorlati alkalmazhatósága

Kutatásaink eredményei mellett, hogy gyakorlati jelentőséggel bírnak, széles körűen hasznosíthatók gyógyszerkémiail, gyógyszertechnológiai és formulációs kutatások során. Hatékony, fenntartható többkomponensű szintézisstratégiákat dolgoztunk ki, amelyekkel 270 (241 új), foszfonát- vagy foszfin-oxid szerkezeti egységet tartalmazó *N*- és *O*-heterociklust, valamint izatinalapú heterociklusos és spirociklusos vegyületeket állítottunk elő, jelentősen bővítve a foszfororganikus és a heterociklusos molekulakönyvtárakat. A szintetizált vegyületek közül több biztató citotoxikus és antibakteriális hatást mutatott, ami alátámasztja az új vegyületkönyvtárak gyógyszerkutatási jelentőségét. A mikrohullámú és áramlásos technológiák integrálása a többkomponensű szintézisekbe, nemcsak az eljárások hatékonyságát növelte, hanem megteremtette a méretnövelés lehetőségét is.

A fentieken kívül, elsőként valósítottuk meg a kapszaicin és analógjai félfolyamatos és

félüzemi léptékű, háromlépéses szintézisét, valamint a gyógyszeriparban fontos 6-amino-6-dezoxi- $\beta$ -ciklodextrin áramlásos kémiai előállítását. Mindkét új eljárás a hagyományos szakaszos módszerekhez képest jóval hatékonyabbnak bizonyult, alátámasztva ipari alkalmazhatóságukat.

A ciklodextrinokkal történő zárványkomplex-képzés hatására jelentősen nőtt a méretnövelt folyamatos eljárással előállított kapszaicinoidok (kapszaicin, dihidrokapszaicin, nonivamid) vízdoldhatósága, ami csökkentette a vegyületek irritáló hatását is, kiszélesítve potenciális felhasználásukat gyógyszerészeti, élelmiszeripari és mezőgazdasági készítményekben.

Végül megvalósítottuk egy új, korábban nem ismert sugammadex-alapú szennyezőanyag (mono-(6-szulfinsav)-sugammadex) többlépéses szintézisét és szerkezetének teljeskörű analitikai jellemzését, ami közvetlenül hozzájárul a sugammadex hatóanyag ipari minőségellenőrzéséhez és a szabályozási előírások betartásához.

## 5. A tézisek alapjául szolgáló közlemények

- B1.** Tajti, Á.; Tóth, N.; Rávai, B.; Csontos, I.; Szabó, P. T.; Bálint, E.\* Study on the microwave-assisted batch and continuous flow synthesis of N-alkyl-isoindolin-1-one-3-phosphonates by a special Kabachnik–Fields condensation. *Molecules* **2020**, *25*, 3307.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25143307> [IF: 4,411, Q1, IC: 17]
- B2.** Popovics-Tóth, N.; Rávai, B.; Tajti, Á.; Varga, B.; Bagi, P.; Perdih, F.; Szabó, P. T.; Hackler, L.; Puskás, L. G.; Bálint, E.\* Three-component synthesis, utilization and biological activity of phosphinoyl-functionalized isoindolinones. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 8754-8760.  
DOI: <https://doi.org/10.1039/D1OB01610E> [IF: 3.89, Q1, IC: 12]
- B3.** Rávai, B.; Popovics-Tóth, N.; Komka, K.; Csontos, I.; Szokol, B.; Örfi, Z.; Örfi, L.; Bálint, E.\* Phosphoryl- or phosphinoyl-functionalized benzo[de]isoquinolinones: Synthesis, experimental design, mechanism and biological activity. *React. Chem. Eng.* **2024**, *9*, 583-593.  
DOI: <https://doi.org/10.1039/D3RE00489A> [IF: 3.10, Q2]
- B4.** Szabó, K.; Kelemen, Z.; Szabó, P. T.; Bálint, E.\* Synthetic and mechanistic studies of the multicomponent reaction of 2-(phenylethynyl)benzaldehyde, primary amine and diphenylphosphine oxide. *React. Chem. Eng.* **2024**, *9*, 3222-3230.  
DOI: <https://doi.org/10.1039/D4RE00387J> [IF: 3.10, Q2]
- B5.** Popovics-Tóth, N.; Szabó, K. E.; Bálint, E.\* Study of the three-component reactions of 2-alkynylbenzaldehydes, aniline and dialkyl phosphites - the significance of the catalyst system. *Materials*, **2021**, *14*, 6015.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/ma14206015> [IF: 3.748, Q2, IC: 1]
- B6.** Popovics-Tóth, N.; Turpanova, M.; Németh, K.; Hackler, L.; Puskás, L. G.; Bálint, E.\* Synthesis of arylphosphinoyl-functionalized dihydroisoquinolines by Reissert type reaction and their biological evaluation. *Tetrahedron*, **2022**, *111*, 132720.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132720> [IF: 2.1, Q2, IC: 4]

- B7.** Popovics-Tóth, N.; Tajti, Á.; Hümpfner, E.; Bálint, E.\* Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one-phosphonates by the microwave-assisted Biginelli reaction. *Catalysts* **2021**, *11*, 45. DOI: <https://doi.org/10.3390/catal11010045> [IF: 4.501, Q2, IC:15]
- B8.** Tripolszky, A.; Németh, K.; Szabó, P. T.; Bálint, E.\* Synthesis of (1,2,3-triazol-4-yl)methyl Phosphinates and (1,2,3-Triazol-4-yl)methyl Phosphates by Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Molecules* **2019**, *24*, 2085. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24112085> [IF: 3.267, Q1, IC:13]
- B9.** Gerő, V.; Steinsits, D.; Szabó, P. T.; Bálint, E.\* Flow Chemistry Meets Green Solvents: Telescoped Synthesis of Triazolyl Phosphoramidates and Phosphinamides in  $\gamma$ -Valerolactone. *ChemSusChem* **2026** – *in press*. DOI: 10.1002/cssc.70680. [IF: 6.6, D1]
- B10.** Tripolszky, A.; Tóth, E.; Szabó, P. T.; Hackler, L.; Kari, B.; Puskás, L. G.; Bálint, E.\* Synthesis and in vitro cytotoxicity and antibacterial activity of novel 1,2,3-triazol-5-yl-phosphonates. *Molecules* **2020**, *25*, 2643. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25112643> [IF: 4.412, Q1, IC: 14]
- B11.** Tajti, Á.; Szabó, K. E.; Popovics-Tóth, N.; Iskanderov, J.; Perdih, F.; Hackler, L.; Kari, B.; Puskás, L. G.; Bálint, E.\* PMDTA-catalyzed multicomponent synthesis and biological activity of 2-amino-4H-chromenes containing a phosphonate or phosphine oxide moiety. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6883-6891. DOI: <https://doi.org/10.1039/D1OB01204E> [IF: 3.89, Q1, IC: 25]
- B12.** Popovics-Tóth, N.; Bao, T. D. T.; Tajti, Á.; Mátravölgyi, B.; Kelemen, Zs.; Perdih, F.; Hackler, L.; Puskás, L. G.; Bálint, E.\* Three-component reaction of 3-formyl-6-methylchromone, primary amines, and secondary phosphine oxides: A synthetic and mechanistic study. *ACS Omega*, **2023**, *14*, 2698-2711. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07333> [IF: 3.7, Q2, IC: 5]
- B13.** Rávai, B.; Németh, Á. S.; Kelemen, Z.; Bálint, E.\* Microwave-Assisted Multicomponent Synthesis of Spirooxindole Dihydropyridine Bisphosphonates. *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, e202400873. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.202400873> [IF: 2.7, Q2, IC:3]
- B14.** Steinsits, D.; Rávai, B.; Kelemen, Z.; Hackler Jr., L.; Vernyik, V.; Puskás, L.G.; Bálint, E.\* 3,3-Bis(hydroxyaryl)oxindoles and spirooxindoles bearing a xanthene moiety: Synthesis, mechanism and biological activity. *J. Org. Chem.* **2025**, *90*, 6454-6467. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5c00270> [IF: 3.3, Q2, IC: 2]
- B15.** Orosz, J. M.; Rávai, B.; Mátravölgyi, B.; Bálint, E.\* Flow Synthesis of Capsaicin and Capsaicinoid Analogues. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2024**, *12*, 7913-7923. DOI: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.4c01839> [IF: 7.3, D1, IC: 7]
- B16.** Rávai, B.; Ujj, D.V.; Orosz, M.J.; Revenco, E.; Béni, S.; Tajti, Á.; Bálint, E.\* Pilot-Scale Continuous Flow Synthesis of Capsaicinoids and Their Formulation with Cyclodextrins. *ACS Omega* **2026**, *11*, 4570. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c10910> [IF: 4.3, Q1]

- B17.** Orosz, J. M.; Ujj, D.; Kasal, P.; Benkovics, G.; Bálint, E.\* Continuous flow synthesis of 6-monoamino-6-monodeoxy- $\beta$ -cyclodextrin. *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *9*, 294-302.  
DOI: <https://doi.org/10.3762/bjoc.19.25> [IF: 2.2, Q2, IC: 1]
- B18.** Rávai, B.; Kese, I.; Szakály, P.S.; Herr, D.; Iványi, R.; Bálint, E.\*; Szócs, L.\* Mono-(6-sulfinic acid)-Sugammadex: A newly identified cyclodextrin-based oxidative impurity in industrial production. *Carbohydr. Polym.* **2025**, *362*, 123659.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2025.123659> [IF: 12.5, D1]