



---

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

$\alpha$ -HIDROXIFOSZFONÁTOK: A SZINTÉZISÜK  
RACIONALIZÁLÁSÁTÓL A BIOLÓGIAI AKTIVITÁSIG

Tézisfüzet

Szerző:

**Rádai Zita**

Témavezető:

**Dr. Keglevich György**

Konzulens:

**Dr. Kiss Nóra Zsuzsa**

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2019

## 1. Bevezetés

Doktori kutatómunkámat a *Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Környezetbarát és Foszforkémiai Kutatócsoportjában* végeztem Dr. Keglevich György témavezetésével. Kutatásunk középpontjában az  $\alpha$ -hidroxifoszfónátok előállításának lehetőségeinek, illetve reakcióinak vizsgálata állt.

Az  $\alpha$ -hidroxifoszfónátok elsősorban szerteágazó biológiai aktivitásukkal hívták fel magukra a figyelmet. A szakirodalomból ismertek enzim inhibitor, növényvédőszer, antibiotikus, antibakteriális, illetve antioxidáns hatású származékok is.

Az  $\alpha$ -hidroxifoszfónátok legáltalánosabb előállítási módja a Pudovik-reakció, vagyis dialkil-foszfít addíciója oxovegyületre.<sup>1</sup> A módszer előnye, hogy egyszerű, atomhatékony, illetve bázis katalizátor jelenlétében enyhe körülmények között megvalósítható, vagyis minden adott egy környezetbarát reakcióhoz. Ennek jegyében a Pudovik-reakciót a szakirodalomban általában szerves oldószer nélkül valósították meg.<sup>2</sup> Azt azonban nem vették tekintetbe, hogy a reakció lejátszódása után szükség van a reakcióelegy feldolgozására, illetve a termék tisztítására. Ezek általában többlépcsős folyamatok, az esetek többségében extrakció után oszlopkromatográfia és/vagy átkristályosítás következik, melyek nagy mennyiségű szerves oldószer alkalmazását igénylik. Tehát az oldószermentes reakciómegvalósítás ellenére a szakirodalomban ismert módszerek túlnyomó többsége nem tekinthető zöld eljárásnak. Ez a felismerés volt a doktori kutatómunkám kiindulópontja, amely során elsődleges célunk egy új, környezetbarát eljárás kidolgozása volt  $\alpha$ -hidroxifoszfónátok előállítására.

Az  $\alpha$ -hidroxifoszfónátok – elsősorban szabad hidroxilfunkciójuk révén – könnyen reakcióba vihetők,<sup>3</sup> így célul tűztük ki a vegyületcsalád továbbalakítási lehetőségeinek vizsgálatát. Elsősorban olyan átalakításokat szerettünk volna górcső alá venni, amelyek a szakirodalomban nem ismertek, vagy csak néhány példa található rájuk, ezáltal új vegyületeket kívántunk hozzáférhetővé tenni. Emellett célunk volt az is, hogy ismert, de kevésbé környezetbarát szintézisutakra új, „zöld” megvalósítási módokat találjunk.

Az  $\alpha$ -hidroxifoszfónátok a szakirodalomból biológiailag aktív vegyületként ismertek, azonban citotoxikus hatásukat kevésbé tanulmányozták. Ebből kiindulva az is célunk volt, hogy együttműködések kiépítésével lehetőséget találjunk a vegyületek biológiai hatásának vizsgálatára különféle humán rákos sejtvonalakkal szemben.

---

1. Pudovik, A. N.; Zametaeva, G. A. *Izv. Akad. Nauk SSSR Seriya Khimicheskaya*, **1952**, 1952, 932–939.

2. Olszewski, T. K. *Synthesis*, **2014**, 46, 403–429.

3. Sobhani, S.; Tashrifi, Z. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1429–1439.

## 2. Kísérleti módszerek

A reakciók lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával, illetve  $^{31}\text{P}$  NMR mérésekkel követtük. Az előállított vegyületeket  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$  és  $^1\text{H}$  NMR spektroszkópiával, illetve tömegspektrometriás mérésekkel jellemeztük. Néhány  $\alpha$ -hidroxifoszfónát szerkezetét röntgenkristallográfiás mérésekkel is meghatároztuk.

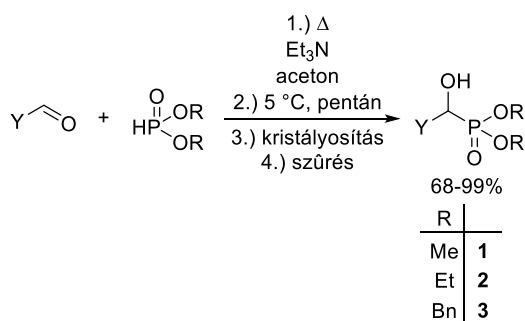
A mikrohullámú besugárzással végzett reakciókat 300 W maximális teljesítményű, CEM Discover típusú, nyomásfeltétellel ellátott reaktorban hajtottuk végre.

A kvantumkémiail számításokhoz Gaussian09 programcsomagot használtunk. A számításokat B3LYP/6-31G(d,p), illetve B3LYP/6-31++G(d,p) elméleti szinteken végeztük.

## 3. Eredmények

### 3.1. $\alpha$ -Hidroxifoszfónátok előállítása a Pudovik-reakció egy új, környezetbarát variációjával<sup>(1)</sup>

Kutatómunkám kiindulópontja, hogy egy új, környezetbarát eljárást dolgoztunk ki  $\alpha$ -hidroxifoszfónátok előállítására. Új módszerünk szerint szubsztituált benzaldehid és dialkil-foszfít elegyét katalitikus mennyiségű trietil-amin jelenlétében forraltuk. A reakcióelegyhez pentán kicsapószert csepegtettünk, így hűtés hatására a várt termék kristályosodása megindult a reakcióelegyből. Az  $\alpha$ -hidroxifoszfónátokat (**1–3**) egyszerű szűrés után jó termeléssel (68–99%) és nagy tisztasággal (> 99%), kaptuk (1. ábra). Módszerünk újdonsága, hogy a szakirodalomban fellelhető módszerekkel ellentétben nincsen szükség a termékek további tisztítására, így az oldószer-felhasználást a minimumra csökkentettük.

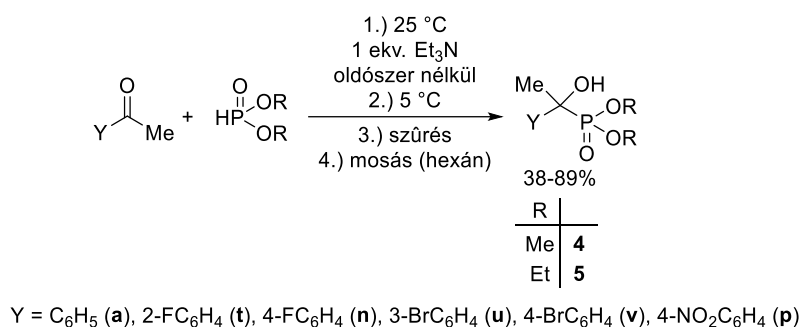


Y = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**), 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**), 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**), 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**), 3,4-diMeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**h**), 3,4,5-triMeOC<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (**i**), 2-BnOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**j**), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**k**), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**l**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**m**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**n**), 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**o**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**p**), 1-naftil (**q**), 9-antranil (**r**), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH (**s**)

**1. ábra** Új, környezetbarát megoldásunk  $\alpha$ -hidroxifoszfónátok (**1–3**) előállítására.

### 3.2. A módszer kiterjesztése $\alpha$ -metil- $\alpha$ -hidroxifoszfónátok előállítására

Új módszerünket szeretnénk volna kiterjeszteni ketonok és dialkil-foszfitek reakciójára, ami szterikus gátlás miatt nagyobb kihívást jelent. Tapasztalataink szerint a ketonokra történő addíció lejátszódásához egy ekvivalens trietil-aminra van szükség, azonban ekkora mennyiségű katalizátor jelenlétében az acetone oldószer is reakcióba lépett a  $>P(O)H$  reagenssel. Az  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -hidroxifoszfónátok előállítására végül azt a megoldást találtuk, hogy a Pudovik-reakciót oldószer nélkül hajtottuk végre, a reakcióelegyből kivált kristályos anyagot pedig hexános mosással tisztítottuk (2. ábra).<sup>(3),(6)</sup>



2. ábra  $\alpha$ -Metil- $\alpha$ -hidroxifoszfónátok (4 és 5) előállítása.

### 3.3. A trietil-amin-katalizált Pudovik-reakció elméleti háttere<sup>(2)</sup>

Annak érdekében, hogy megértsük a trietil-amin szerepét a reakcióban, illetve az aldehidek és ketonok között tapasztalt reaktivitásbeli különbséget, kvantumkémiai számításokkal vizsgáltuk a trietil-amin-katalizált Pudovik-reakció mechanizmusát.

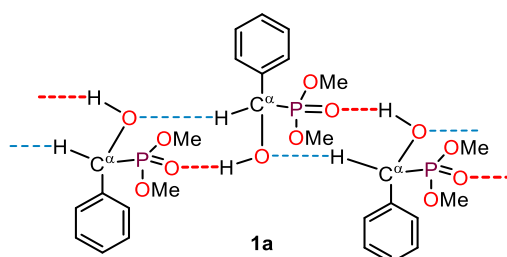
A számítások rámutattak arra, hogy a trietil-amin nem elég erős bázis ahhoz, hogy deprotonálja a dialkil-foszfítot, azonban segíti a proton vándorlását a *P*-reagensről az oxovegyület karbonilcsoportjára, és ezáltal csökkenti az aktiválási entalpiagátat, vagyis katalizálja a reakciót. A számítások alátámasztották a kísérleti tapasztalatainkat, miszerint acetofenonból kiindulva az addíció mind kinetikai, mind termodinamikai szempontból kevésbé kedvezményezett, mint benzaldehid kiindulási oxovegyület esetén.

### 3.4. $\alpha$ -Hidroxifoszfónátok szerkezetvizsgálata röntgenkristallográfiás mérésekkel<sup>(3)</sup>

Hét  $\alpha$ -hidroxifoszfónátból (1a, 1h, 3d, 3l, 3o, 4a és 4p) sikerült egykristályokat előállítanunk, így lehetőségünk nyílt a molekulák szerkezetvizsgálatára röntgenkristallográfiás mérésekkel. Megállapítottuk, hogy a kristályrácsban a molekulák kétféle rendező elvet követtek. Míg az  $\alpha$ -helyzetben hidrogént tartalmazó származékok (1a, 1h, 3d és 3l) esetében a monomerek láncasszociátumokat képeztek,

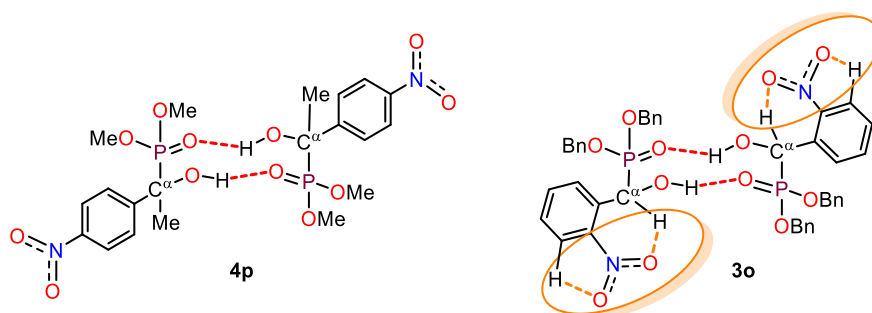
addig az  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -hidroxifoszfónátok (**4a** és **4p**) kristályszerkezetében a molekulák dimereket képeztek. Az előbbi szabály alól csupán egyetlen kivétel volt: a dibenzil-1-hidroxi-1-(2-nitrofenil)metilfoszfónát (**3o**) molekulái – a várakozásunkkal ellentétben – láncasszociátumok helyett dimereket képeztek.

Megállapítottuk, hogy a láncasszociátumok létrejöttéhez két kölcsönhatás megléte nélkülözhetetlen: a  $\text{P}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}$  között létrejövő  $\text{H}$ -híd (3. ábra, piros szaggatott vonalak), illetve a  $\text{C}^\alpha-\text{H}\cdots\text{O}-\text{C}^\alpha$  másodlagos rácsösszetartó kölcsönhatás (3. ábra, kék szaggatott vonalak).



**3. ábra** A láncasszociátum létrejöttéhez szükséges fő kristályrác összetartó erők.

Az  $\alpha$ -helyzetben metilcsoportot tartalmazó származékok (**4a** és **4p**), illetve a dibenzil-1-hidroxi-1-(2-nitrofenil)metilfoszfónát (**3o**) esetében a  $\text{C}^\alpha-\text{H}\cdots\text{O}-\text{C}^\alpha$  másodlagos rácsösszetartó erő nem tud létrejönni. Ezeknek a származékoknak a kristályrácát dimerek építik fel.

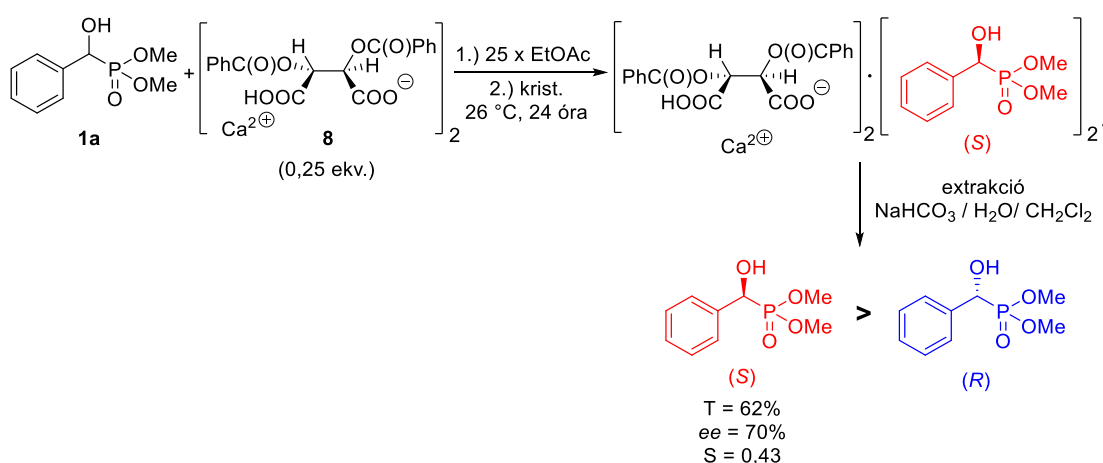


**4. ábra** A dimereket képező  $\alpha$ -hidroxifoszfónátok rácsszerkezete.

### 3.5. $\alpha$ -Hidroxifoszfónátok rezolválása borkósav-származékokkal

Kutatómunkám során Dr. Bagi Péterrel együttműködésben egy új módszert dolgoztunk ki dimetil-1-hidroxi-1-fenilmetilfoszfónát (**1a**) borkósav származékokkal való rezolválására. Először a rezolválás körülményeit optimalizáltuk a rezolválószer, illetve az oldószer típusának és mennyiségének tekintetében. A legjobb eredményt 0,25 ekvivalens  $O,O'$ -dibenzoil-( $R,R$ )-borkósav savanyú kalciumsó ( $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$  (**8**)) rezolválószerrel, a rezolválószerre vonatkoztatott 25x-ös mennyiségű etil-acetát oldószerben, 26 °C-on, 24 órás kristályosítási idővel értük el.

Új módszerünkkel a dimetil-1-hidroxi-1-fenilmetilfoszfonát (*S*) enantiomerét 70% enantiomertisztasággal és  $S = 0,43$  rezolválhatósággal kaptuk (5. ábra).



5. ábra Dimetil-1-hidroxi-1-fenilmetilfoszfonát (**1a**) rezolválása  $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$  rezolválószerrel.

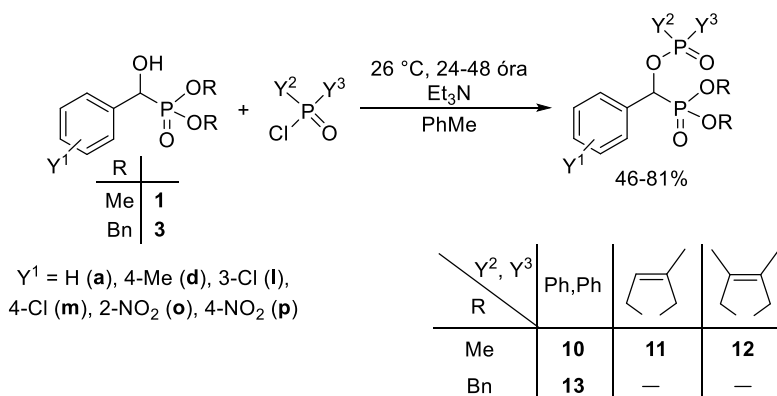
A rezolválás körülményeinek optimalizálása után dimetil-1-hidroxi-1-fenilmetilfoszfonát (**1a**) enantiomerkeverékek tisztítási lehetőségeit vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy az enantiomerkeverék hatékonyan tisztítható a diasztereomer komplex átkristályosításán keresztül ( $ee \geq 91\%$ ), illetve minimum 80% enantiomertisztaságú enantiomerkeverék átkristályosítása is sikerre vezetett ( $ee = 85\text{--}99\%$ ).

Az általunk kidolgozott rezolválási módszert sikerrel terjesztettük ki öt dimetil-1-hidroxi-1-arilmetilfoszfonát (**1b**, **1e**, **1g**, **1j** és **1k**) rezolválására.

### 3.6. $\alpha$ -Hidroxifoszfonátok acilezése *P*-kloridokkal<sup>(4)</sup>

Mivel az  $\alpha$ -hidroxifoszfonátok reakcióját *P*-kloridokkal a szakirodalomban csak érintőlegesen vizsgálták,<sup>4</sup> megvalósítottuk dimetil-, illetve dibenzil-1-hidroxi-1-arilmetilfoszfonátok (**1** és **3**) foszfinoilezési reakcióját 1-klór-3-foszfolén-1-oxidokkal, illetve difenilfoszfinsav-kloriddal, és így új  $\alpha$ -foszfinoiloxifoszfonátokat (**10–13**) tettünk hozzáférhetővé (6. ábra). A reakciót szobahőmérsékleten, – a reagenstől függően – 24–48 órás reakcióidővel hajtottuk végre, a termékeket (**10–13**) pedig tisztítás után 46–81%-os termeléssel kaptuk.

4. Dimukhametov, M. N.; Bayandina, E. V.; Litvinov, I. A.; Alfonsov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 287–291.



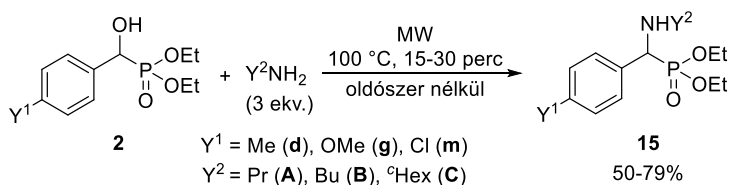
6. ábra  $\alpha$ -Hidroxfoszfónátok (1 és 3) acilezése foszfinsav-kloridokkal.

Az acilezést egy foszforsav származékkal, difenilfoszforil-kloriddal is megkíséreltük, azonban ez a reagens a foszfinsav-kloridokhoz képest csökkent reakciókészséget mutatott, illetve az  $\alpha$ -foszforiloxifoszfónátok könnyen elhidrolizáltak. Ezzel a módszerrel két  $\alpha$ -foszforiloxifoszfónátot (14a és 14m) állítottunk elő szerény (~16%) termeléssel.

### 3.7. $\alpha$ -Hidroxfoszfónátok nukleofil szubsztitúciója primer aminokkal<sup>(2)</sup>

Kutatócsoportunkban korábban megvalósították dietil-1-alkilamino-1-fenilmetilfoszfónátok előállítását a megfelelő hidroxifoszfónát és különféle primer aminok reakciójában.<sup>5</sup>

Doktori munkám során ezt a módszert kiterjesztettük aromás gyűrűn szubsztituált származékok (15) előállítására. Dietil-1-hidroxi-1-arilmetilfoszfónátokat (2) mikrohullámú (MW) körülmények között, 100 °C-on 3 ekvivalens primer aminnal reagáltattunk, katalizátor és oldószer hozzáadása nélkül (7. ábra). A reakció a várakozáshoz képest rövidebb idő (15–30 perc) alatt lejáródott. Ezt azzal magyaráztuk, hogy a nukleofil szubsztitúciót egy kedvező szomszédcsoporthatás segíti.<sup>5</sup> Az  $\alpha$ -aminofoszfónátokat tisztítás után 50–79%-os termeléssel kaptuk.



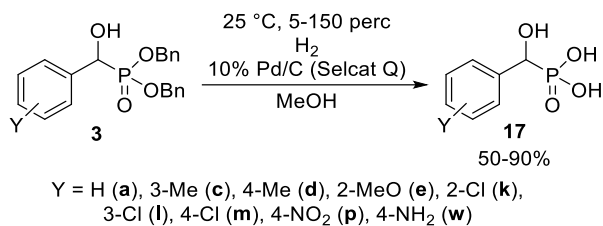
7. ábra  $\alpha$ -Hidroxfoszfónátok (2) nukleofil szubsztitúciója primer aminokkal.

### 3.8. Dibenzil-1-hidroxi-1-arilmetilfoszfónátok katalitikus hidrogénezése<sup>(5)</sup>

Az általunk előállított dibenzil-1-hidroxi-1-arilmetilfoszfónátokat (3) katalitikus hidrogénezéssel  $\alpha$ -hidroxifoszfonsavakká (17) alakítottuk. A hidrogénezéseket

5. Kiss, N. Z.; Kaszás, A.; Drahos, L.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 207–209.

5 tömeg% 10% Pd/C katalizátor jelenlétében, szobahőmérsékleten (25 °C), 10 bar nyomáson végeztük (8. ábra).

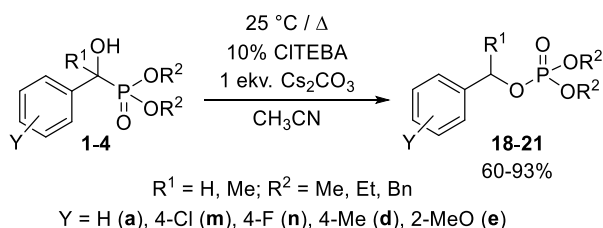


8. ábra  $\alpha$ -Hidroxifoszonsavak (17) előállítása katalitikus hidrogénezéssel.

A dibenzil-1-hidroxi-1-arilmetilfoszfonátok (3) katalitikus hidrogénezésének az a jelentősége, hogy a debenzilezés szobahőmérsékleten, rövid idő alatt (5–150 perc) lejátszódott, így ez a módszer jó alternatívája a sav jelenlétében végzett, hosszú reakcióidőt igénylő hidrolízisnek, amit a szakirodalomban előszeretettel alkalmaznak  $\alpha$ -hidroxifoszonsavak előállítására.<sup>6,7</sup>

### 3.9. $\alpha$ -Hidroxifoszfonátok foszfa-Brook-átrendeződése

$\alpha$ -Hidroxifoszfonátok (1a, 1d, 1e, 1m, 1n, 2a, 3a és 4a) foszfa-Brook-átrendeződését benzil-foszfátokká (18–21) cézium-karbonát jelenlétében, acetonitril oldószerben valósítottuk meg fázistranszfer katalitikus körülmények között (9. ábra).<sup>(7)</sup>



9. ábra  $\alpha$ -Hidroxifoszfonátok (1–4) átrendeződése benzil-foszfátokká (18–21).

Megállapítottuk, hogy elektronszívó szubsztituensek az aromás gyűrűn segítik az átrendeződést, míg elektronküldő funkciós csoportok lassítják a reakciót. Ezt a tapasztalatot kvantumkémiai számításokkal is alátámasztottuk. Számításos kémiai módszerekkel az átrendeződés mechanizmusát is feltérképeztük.

Cézium-karbonát jelenlétében „one-pot” módon tudtuk megvalósítani a Pudovik-reakciót és a foszfa-Brook-átrendeződést, amely során négy benzil-foszfátot (18a, 18m, 18d és 18g) állítottunk elő szubsztituált benzaldehid és dialkil-foszfát reakciójában.

A dimetil-1-hidroxi-1-fenilmetilfoszfonát (1a) átrendeződését aceton oldószerben is megkíséreltük. Azt tapasztaltuk, hogy a reakcióban az aceton és dialkil-foszfát reakciójában képződő  $\alpha$ -hidroxifoszfonát (22) is keletkezett melléktermékként, amit

6. Forlani, G.; Occhipinti, A.; Berlicki, L.; Dziedziola, G.; Wieczorek, A.; Kafarski, P. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 3193–3199.

7. Nesterov, V. V.; Kolodiazhnyi, O. I. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6720–6731.



azzal magyaráztunk, hogy bázis jelenlétében a kiindulási  $\alpha$ -hidroxifoszfónát (**1a**) részben visszaalakul aldehiddé és dimetil-foszfittá, az utóbbi reagens pedig reakcióba lép az oldószerrel. Ezek a tapasztalatok bizonyítékot jelentenek a Pudovik-reakció reverzibilitására.

### 3.10. $\alpha$ -Hidroxifoszfónatok és származékaik citotoxicitás-vizsgálata<sup>(6)</sup>

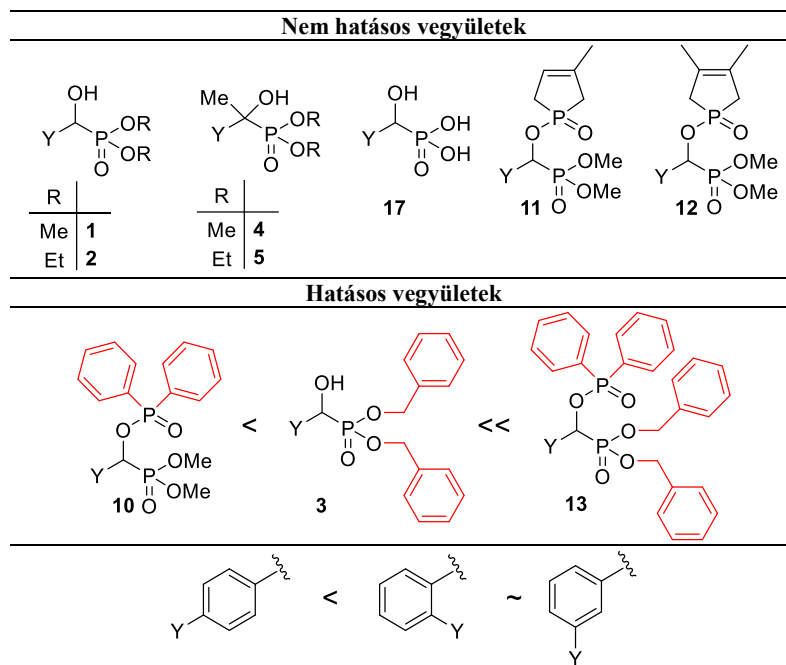
Együttműködő partnereink (MTA-TTK, Enzimológia Intézet, Membrán Fehérje Kutatócsoport munkatársai) segítségével ötvenhat  $\alpha$ -hidroxifoszfónát (**1–5**),  $\alpha$ -hidroxifoszfonsav (**17**) és  $\alpha$ -foszfinoiloxifoszfónát (**10–13**) tesztelését végeztük el öt humán rákos sejtvonalakon (Mes-Sa mCh és Mes-Sa/Dx5 mCh humán méhszarkóma, HT-29 vastagbélrák, HOP-62 tüdőrák és MALME-3M melanoma). Először 200  $\mu$ M koncentrációban előszűrést végeztünk, melynek során megállapítottuk, hogy a mért koncentrációban a dibenzil-1-hidroxi-1-arilmetilfoszfónatok (**3**), illetve a megfelelő  $\alpha$ -hidroxifoszfónát és difenilfoszfinsav-klorid reakciójában keletkező  $\alpha$ -foszfinoiloxifoszfónatok (**10** és **13**) biológiailag aktívnak bizonyultak. Ez utóbbi három vegyületcsaládra (**3**, **10** és **13**) meghatároztuk az  $IC_{50}$  értékeket. Azok a származékok, melyek tartalmazták mindkét, biológiai hatásért felelős szerkezeti elemet – a dibenzil-foszfónát és a difenilfoszfinoil szerkezeti egységet is (**13**) – fokozott aktivitást ( $IC_{50} \sim 10 \mu$ M) mutattak minden vizsgált sejtvonallal szemben.

Az aromás gyűrű szubsztituensének és a biológiai hatásnak az összefüggését is megvizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy az általunk vizsgált vegyületkönyvtár esetében a szubsztituens pozíciójának nagyobb hatása van a citotoxikus hatás szempontjából, mint annak, hogy mi az adott szubsztituens. Ami a szubsztituens pozícióját illeti, a *para*-helyzetű helyettesítő volt a legkevésbé kedvező a biológiai hatás szempontjából. Az *orto*, illetve *meta* pozícióban szubsztituált vegyületekre kisebb  $IC_{50}$  értékeket kaptunk.

Az általunk talált szerkezet-citotoxikus hatás összefüggéseket az 1. táblázatban foglaltam össze.

Ezek az eredmények az eddigi legátfogóbb kutatás, mely egy  $\alpha$ -hidroxifoszfónát alapú vegyületkönyvtár citotoxikus hatását vizsgálja.

1. táblázat Szerkezet-citotoxikus hatás összefüggések a vegyületkönyvtárunk tagjaira.



#### 4. Tézisek

1. Új, környezetbarát eljárást dolgoztam ki  $\alpha$ -hidroxifoszfónátok előállítására szubsztituált benzaldehidekből és dialkil-foszfítokból kiindulva.<sup>(1)</sup>
2. Kvantumkémiai számításokkal kimutattuk, hogy a trietil-amin-katalizált Pudovik-reakcióban az amin a dialkil-foszfít protonjával kölcsönhatásba lépve segíti a reakció lejárását.<sup>(2)</sup>
3. Röntgenkristallográfiás mérésekkel kimutattuk, hogy az  $\alpha$ -helyzetben H-atomot tartalmazó hidroxifoszfónátok kristályszerkezetében a monomerek láncasszociátumokat, míg az  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -hidroxifoszfónátok kristályrácsában a molekulák dimereket képeznek.<sup>(3)</sup>
4. Eljárást dolgoztunk ki dimetil-1-hidroxi-1-fenilmetilfoszfónát rezolválására *O,O'*-dibenzoil-(*R,R*)-borkősav savanyú kalciumsóval. A módszert kiterjesztettük öt további 1-hidroxi-1-arilmetilfoszfónát rezolválására.
5. Új vegyületcsaládokat,  $\alpha$ -foszfinoiloxifoszfónátokat és  $\alpha$ -foszforiloxifoszfónátokat állítottunk elő dialkil-1-hidroxi-1-arilmetilfoszfónátok acilezésével foszfinsav-, illetve foszforsav-kloridokkal.<sup>(4)</sup>
6. Igazoltuk, hogy dietil-1-hidroxi-1-arilmetilfoszfónátok és primer aminok mikrohullámmal segített, katalizátor- és oldószermentes reakciója egy kedvező szomszédcsoport hatás következtében a várakozáshoz képest könnyebben vezet dietil-1-alkilamino-1-arilmetilfoszfónátokhoz.<sup>(2)</sup>

7. Az általunk előállított dibenzil-1-hidroxi-1-arilmetilfoszfonátokat egy új, környezetbarát módon, katalitikus hidrogénezéssel a megfelelő  $\alpha$ -hidroxifoszonsavakká alakítottuk át.<sup>(5)</sup>
8. Új eljárást dolgoztunk ki dialkil-1-hidroxi-1-arilmetilfoszfonátok benzil-foszfátokká történő átrendeződésére, bázis jelenlétében, fázistranszfer katalitikus körülmények között.<sup>(7)</sup>
9. Igazoltuk, hogy a dimetil-1-hidroxi-1-fenilmetilfoszfonát szervesen karbonátok jelenlétében visszaalakul aldehiddé, illetve dialkil-foszfittá. A Pudovik-reakció reverzibilitását a képződő dialkil-foszfitt egy másik oxovegyülettel történő csapdázásával bizonyítottuk.
10. Megállapítottuk, hogy a dibenzil-1-hidroxi-1-arilmetilfoszfonátok, illetve a difenilfoszfinoil egységet tartalmazó  $\alpha$ -foszfinoiloxifoszfonátok szignifikánsan citotoxikusak humán rákos sejtvonalakkal szemben.<sup>(6)</sup>

## 5. Alkalmazási lehetőségek

Kutatómunkám során mintegy 85 vegyületet állítottunk elő, melyek nagy része új. Ezáltal új vegyületcsaládokat tettünk hozzáférhetővé, vagyis szélesítettük a szakirodalomban fellelhető  $\alpha$ -hidroxifoszonsav-származékok palettáját. Az általunk előállított vegyületek értékes kiindulási anyagok lehetnek további átalakításokhoz, így további, potenciálisan bioaktív vegyületek állíthatók elő.

A citotoxicitás-vizsgálatok biztató eredményei arra engednek következtetni, hogy az előállított származékoknak gyógyszeripari jelentősége is lehet.

## 6. Közlemények

### 6.1. Az értekezés alapját képező teljes tudományos közlemények

- (1). Keglevich, G.; **Rádai, Z.**; Kiss, N. Z. To date the greenest method for the preparation of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates from substituted benzaldehydes and dialkyl phosphites. *Green Process. Synth.* **2017**, *6*, 197–201. [IF: 0,736, Szerzői részarány: 85%]
- (2). Kiss, N. Z.; **Rádai, Z.**; Mucsi, Z.; Keglevich G. Synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates from  $\alpha$ -hydroxyphosphonates; A theoretical study. *Heteroatom Chem.* **2016**, *27*, 260–268. [IF: 1,221, Független idézet: 3, Szerzői részarány: 51%]
- (3). **Rádai, Z.**; Kiss, N. Z.; Czugler, M.; Karaghiosoff, K.; Keglevich, G. The typical crystal structure of a few representative  $\alpha$ -aryl- $\alpha$ -hydroxyphosphonates. *Acta Crystallogr. C Struct. Chem.* **2019**, *75*, 283–293. [IF: 0,930 (2018), Szerzői részarány: 65%]
- (4). **Rádai, Z.**; Hodula, V.; Kiss, N. Z.; Kóti, J.; Keglevich, G. Phosphorylation of (1-aryl-1-hydroxymethyl)phosphonates. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 153–154. [IF: 2,010 (2018), Szerzői részarány: 65%]
- (5). **Rádai, Z.**; Szeles, P.; Kiss, N. Z.; Hegedűs, L.; Windt, T.; Nagy, V.; Keglevich, G. Green synthesis and cytotoxic activity of dibenzyl  $\alpha$ -hydroxyphosphonates and  $\alpha$ -hydroxyphosphonic acids. *Heteroatom Chem.* **2018**, *29*, e21436. [IF: 1,011, Szerzői részarány: 75%]
- (6). **Rádai, Z.**; Windt, T.; Nagy, V.; Füredi, A.; Kiss, N. Z.; Randelović, I.; Tóvári, J.; Keglevich, G.; Szakács, G.; Tóth, S. Synthesis and anticancer cytotoxicity with structural context of an  $\alpha$ -hydroxyphosphonate based compound library derived from substituted benzaldehydes. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 14028–14035. [IF: 3,069 (2018), Szerzői részarány: 55%]

### 6.2. Az értekezés tárgyában készült rövid közlések és előközlések

- (7). Kiss, N. Z.; **Rádai, Z.**; Szabó, R.; Aichi Y.; Laasri, L.; Sebti, S. Synthesis of organophosphates starting from  $\alpha$ -hydroxyphosphonates. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2019**, *194*, 370–371. [IF: 0,781 (2018), Szerzői részarány: 70%]
- (8). Kiss, N. Z.; **Rádai, Z.**; Keglevich, G. Green syntheses of potentially bioactive  $\alpha$ -hydroxyphosphonates and related derivatives. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2019**, *194*, 1003–1006. [IF: 0,781 (2018), Szerzői részarány: 40%]

- (9). **Rádai, Z.**; Kiss, N. Z.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. Synthesis of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates and  $\alpha$ -aminophosphonates. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 1564–1565. [IF: 0,809, Független idézet: 2, Szerzői részarány: 100%]
- (10). Grün, A.; **Rádai, Z.**; Nagy, D. I.; Greiner, I.; Keglevich, G. Rational synthesis of  $\alpha$ -hydroxyphosphonic derivatives including dronic acids. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2019**, *193*, 386–387. [IF: 0,781 (2018), Szerzői részarány: 40%]
- (11). Hodula, V.; **Rádai, Z.**; Kiss, N. Z.; Keglevich, G.  $\alpha$ -Hidroxifoszfónátok acilezési reakcióinak vizsgálata. Ádám Anna Adél, Ziegenheim Szilveszter (szerk.), I. Fialat Kémikusok Fóruma Konferencia Kiadvány. **2019**, 154–158. ISBN: 978-615-6018-00-7 [IF: –, Szerzői részarány: 60%]

### 6.3. Az értekezés tárgyában készült összefoglaló közlések

- (12). **Rádai, Z.**; Keglevich, G. Synthesis and reactions of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates. *Molecules* **2018**, *23*, 1439. [IF: 3,060, Független idézet: 3, Szerzői részarány: 100%]
- (13). **Rádai, Z.**  $\alpha$ -Hydroxyphosphonates as versatile starting materials. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2019**, *194*, 425–437. [IF: 0,781 (2018), Szerzői részarány: 100%]
- (14). **Rádai, Z.**; Kiss, N. Z.; Keglevich, G. Synthesis of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates, an important class of bioactive compounds. Keglevich György (szerk.), *Organophosphorus Chemistry: Novel developments*. Berlin/Boston: Walter de Gruyter, **2018**, 91–107. ISBN: 978-3-11-053453-5 [IF: –, Szerzői részarány: 85%]
- (15). **Rádai, Z.**; Kiss N. Z.; Keglevich, G. Green syntheses of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates and  $\alpha$ -aminophosphonates. Woodrow Phillips (szerk.), *Chalcogenides: Advances in Research and Application*. New York, USA: NOVA Science Publishers, **2018**, 1–25. ISBN: 978-1-53614-372-0 [IF: –, Szerzői részarány: 100%]
- (16). **Rádai, Z.**  $\alpha$ -Hidroxifoszfónátok előállítása, reakciói és biológiai aktivitása. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2019**, megjelenés alatt [IF: –, Szerzői részarány: 100%]
- (17). **Rádai, Z.** Zöld módszerekkel a biológiailag aktív anyagokért: Egy értékes vegyületcsalád előállítása. *Élet és tudomány*, **2018**, *10*, 303–305. [IF: –, Szerzői részarány: 100%]

### 6.4. Az értekezés témájához közvetlenül nem kapcsolódó közlemények

- (18). **Rádai, Z.**; Kiss, N. Z.; Keglevich G. An overview of the applications of ionic liquids as catalysts and additives in organic chemical reactions. *Curr. Org. Chem.* **2018**, *22*, 533–556. [IF: 2,029, Független idézet: 14, Szerzői részarány: 100%]
- (19). Kiss, N. Z.; **Rádai, Z.**; Tihanyi, I.; Szabó, T.; Keglevich, G. Microwave-assisted

direct esterification of a cyclic phosphinic acid with phenols. *Mendeleev Commun.* **2018**, 28, 31–32. [IF: 2,010, Független idézet: 2, Szerzői részarány: 60%]

(20). Keglevich, G.; **Rádai, Z.**; Harsági, N.; Szigetvári, Á.; Kiss, N. Z. A study on the acidic hydrolysis of cyclic phosphinates: 1-Alkoxy-3-phospholene 1-oxides, 1-ethoxy-3-methylphospholane 1-oxide, and 1-ethoxy-3-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrophosphinine 1-oxide. *Heteroatom Chem.* **2017**, 28, e21394. [IF: 1,137, Szerzői részarány: 60%]

(21). Harsági, N.; **Rádai, Z.**; Kiss, N. Z.; Szigetvári, Á.; Keglevich, G. A study on the two-step acidic hydrolysis of dialkyl arylphosphonates. *Mendeleev Commun.* **2019**, megjelenés alatt [IF: 2,010 (2018), Szerzői részarány: 5%]

(22). Kiss, N. Z.; **Rádai, Z.**; Mucsi, Z.; Keglevich, G. The synthesis of bis(phosphinoyl)amines and phosphinoyl–phosphorylamines by the *N*-phosphinoylation and *N*-phosphorylation of 1-alkylamino-2,5-dihydro-1H-phosphole 1-oxides. *Heteroatom Chem.* **2015**, 26, 134–141. [IF: 1,203, Szerzői részarány: 30%]

(23). Kiss, N. Z.; **Rádai, Z. G.**; Keglevich, G. Derivatization of phosphinic acids in the presence of ionic liquids. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, 191, 1494–1496. [IF: 0,809, Független idézet: 1, Szerzői részarány: 50%]

(24). Kiss, N. Z.; Mucsi, Z.; **Rádai, Z.**; Böttger, É. V.; Keglevich, G. The synthesis and potential use of cyclic phosphinic acid derivatives. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, 190, 668–671. [IF: 0,723, Független idézet: 1, Szerzői részarány: 15%]

## 6.5. Szóbeli előadások

[1]. **Rádai, Z.**  $\alpha$ -Hidroxifoszfónátok előállítása és szubsztitúciós reakciója primer aminokkal. *Tavaszi Szél Konferencia*, Budapest, **2016**. április 15–17.

[2]. **Rádai, Z.** Potenciálisan bioaktív foszfinsav és foszfonsav származékok előállítása környezetbarát módszerekkel. *Oláh György Doktori Iskola XV. Konferencia*, Budapest, **2018**. február 1.

[3]. **Rádai, Z.**; Kiss, N. Z.; Hodula, V.; Szabó, R.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. Green synthetic routes towards  $\alpha$ -hydroxyphosphonates and derivatives. *European Workshop in Phosphorus Chemistry*, Uppsala, Svédország, **2018**. március 14–16.

- [4]. **Rádai, Z.**; Kiss, N. Z.; Hodula, V.; Szabó, R.; Windt, T.; Nagy, V.; Keglevich, G.  $\alpha$ -Hydroxyphosphonates as versatile starting materials. *22nd International Conference on Phosphorus Chemistry*, Budapest, **2018**. július 8–13.
- [5]. **Rádai, Z.**; Kiss, N. Z.; Hodula, V.; Szabó, R.; Windt, T.; Nagy, V.; Mucsi, Z.; Keglevich, G.  $\alpha$ -Hidroxifoszfónátok előállítása és továbbalakítása bioaktív származékokká. *XLI. Kémiai Előadói Napok*, Szeged, **2018**. október 15–17.
- [6]. **Rádai, Z.**  $\alpha$ -Hidroxifoszfónátok: Zöld szintézis és bioaktivitás. *Akikre büszkék vagyunk – tudományos kiválóságaink*, Budapest, **2018**. november 21.

#### 6.6. Poszter előadások

- [7]. **Rádai, Z.**; Kiss, N. Z.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. Synthesis of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates and  $\alpha$ -aminophosphonates. *21st International Conference on Phosphorus Chemistry*, Kazan, Oroszország, **2016**. június 5–10.
- [8]. **Rádai, Z.**; Kiss, N. Z.; Hodula, V.; Tóth, S.; Windt, T.; Nagy, V.; Füredi, A.; Hegedűs, L.; Keglevich, G.  $\alpha$ -Hidroxifoszfónátok előállítása, továbbalakítása és citotoxicitás-vizsgálata. *Oláh György Doktori Iskola XVI. Konferencia*, Budapest, **2019**. január 31.
- [9]. **Rádai, Z.**; Szabó, R.; Kiss, N. Z.; Keglevich, G.  $\alpha$ -Hidroxifoszfónátok környezetbarát előállítása és bázis-katalizált átrendeződése benzil-foszfátokká. *I. Fiatal Kémikusok Fóruma*, Debrecen, **2019**. április 3–5.
- [10]. **Rádai, Z.**; Hodula, V.; Kiss, N. Z.; Windt, T.; Nagy, V.; Hegedűs, L.; Keglevich, G. Tailoring the structure of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates to target sarcoma cells. *2nd European Chemistry Conference*, Amszterdam, Hollandia, **2019**. május 15–16.