



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

Foszfónát vagy foszfin-oxid szerkezeti egységet tartalmazó *N*-heterociklusok és ciklodextrin-alapú szupramolekuláris rendszerek: szintézis és formuláció

Tézisfüzet

Szerző:

Rávai Bettina

Témavezető:

Dr. Bálint Erika

Vállalati szakértők:

Dr. Szócs Levente

Dr. Puskás István



NATIONAL RESEARCH, DEVELOPMENT
AND INNOVATION OFFICE



„A KDP-IKT-2023-900-I1-00000957/0000003 számú projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a KDP-2023 pályázati program finanszírozásában valósult meg.”

Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

CycloLab Ciklodextrin Kutató-Fejlesztő Kft.

2026

1. Bevezetés

A modern kémiai kutatás egyik legfontosabb és egyben legnagyobb kihívása az új és értékes molekulák hatékony, fenntartható és ipari szempontból is alkalmazható szintézise. Napjainkban a gyógyszerkutatás, az anyagtudomány és a molekuláris biológia területén egyre nagyobb az igény olyan jól definiált szerkezetű, specifikus biológiai aktivitású kismolekulák iránt, amelyek korszerű és környezetbarát technológiák segítségével állíthatók elő.

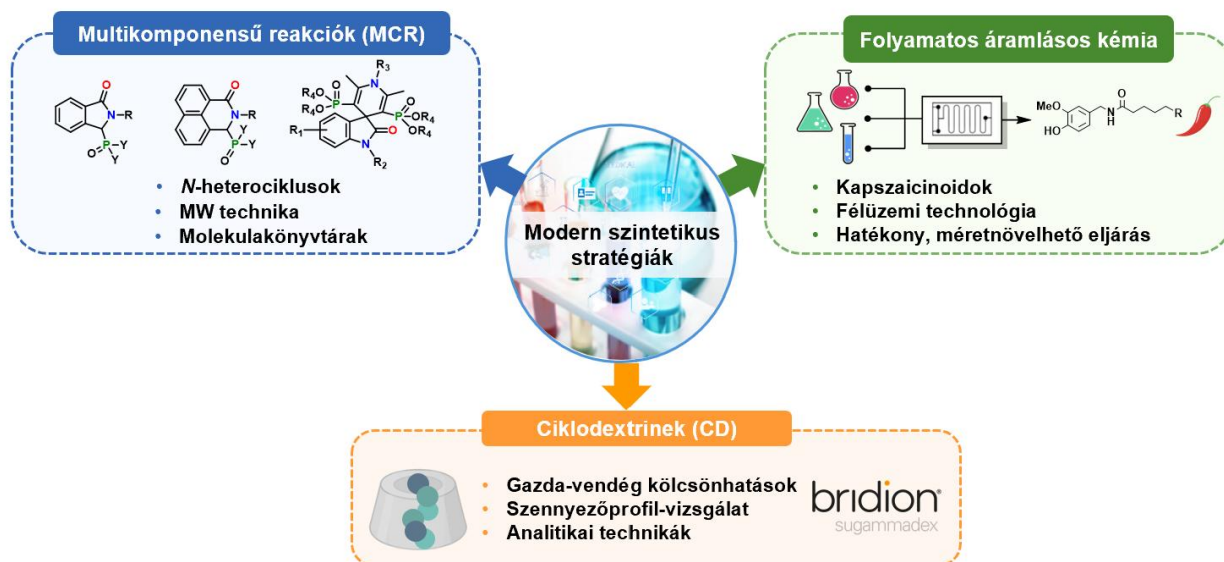
Ennek kapcsán a heterociklusos vegyületek központi szerepet játszanak, különösen a nitrogéntartalmú-(*N*)-heterociklusok. Ezek számos, a természetben is előforduló vegyület, valamint több hatóanyag és iparilag releváns molekula alapvázát is alkotják. A foszfonát vagy foszfin-oxid szerkezeti egység beépítése ezen szerkezetekbe, tovább növeli az előállítható vegyületek sokféleséget, és kedvezően befolyásolhatja stabilitásukat, illetve biológiai aktivitásukat. Az ilyen típusú vegyületek fejlesztését egyre inkább támogatják a modern, környezetbarát és fenntartható technológiák, mint például a mikrohullámú (MW) körülmények között végzett szintézisek és a folyamatos áramlásos (flow) kémiai technológiák.

Doktori kutatómunkámat egyrészt a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem (BME) Szerves Kémia és Technológia Tanszékén végeztem, Dr. Bálint Erika vezetésével működő Innovatív Gyógyszeripari és Kirechnológiai Kutatócsoportban, valamint ipari környezetben, a CycloLab Ciklodextrin Kutatási-Fejlesztési Kft.-nél, Dr. Szócs Levente, majd később Dr. Puskás István irányítása alatt. Az akadémiai és ipari kémiai kutatás határterületén végzett munkám erősen meghatározta kutatási témáim irányát is, ami arra ösztönzött, hogy olyan megoldásokat fejlesszek ki, amelyek túlmutatnak a tudományos kíváncsiságon, és ipari relevanciával, valamint technológiai megvalósíthatósággal is rendelkeznek.

A BME-n végzett munkám középpontjában új foszfonát vagy foszfin-oxid szerkezeti egységet tartalmazó *N*-heterociklusok MW körülmények között megvalósított multikomponensű szintézise állt, beleértve a gyógyszeripari szempontból releváns izoindolinon- és benz[*de*]izokinolinon-foszfonátokat és foszfin-oxidokat, valamint a spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfonátokat (1. ábra). Célunk volt, hogy lehetőség szerint oldószer-, katalizátor- és adalékanyag-mentes reakcióutakat fejlesszünk ki, optimalizáljuk a reakciók körülményeit és széles molekulakönyvtárakat építsünk fel, továbbá vizsgáljuk a reakciók mechanizmusát.

Doktori kutatásom másik fő irányvonala egy méretnövelt félfolyamatos áramlásos kémiai eljárás kifejlesztése volt a kapszaicin és a további rokon kapszaicinoidok háromlépéses szintézisére (1. ábra). A vegyületek korlátozott vízoldhatóságának megoldása érdekében, ciklodextrin (CD) alapú szupramolekuláris rendszereket is vizsgáltunk, mely során α - és β -CD-kkel végzett zárványkomplekképzések révén, jelentősen javítottuk a vegyületek oldhatóságát (1. ábra).

A CyloLabban a sugammadex gyártásához kapcsolódóan, előállítottuk a mono-(6-szulfinsav)-sugammadexet, mint újonnan azonosított, oxidatív eredetű ipari szennyezőt. A vegyületet analitikailag is teljeskörűen jellemeztük, ezáltal hozzájárulva a gyógyszeripari szennyezők alapos feltérképezéséhez (1. ábra).



1. ábra: Doktori kutatómunkám fő célkitűzései.

2. Irodalmi háttér

A multikomponensű reakciók (MCR-ek) – különösen az 1990-es évektől kezdődően – a modern szintetikus kémia meghatározó eszközeivé váltak. Elterjedésük szorosan összefügg azzal, hogy a gyógyszeripari kutatásban jelentősen megnőtt az igény a szerkezetileg változatos, új vegyületek gyors és hatékony előállítására. A kezdetektől meghatározó szerepet játszott például az Ugi négykomponensű reakció (4-CR)¹, majd később a Kabachnik–Fields-kondenzáció,² amelyek lehetővé tették komplex molekulák, köztük sokoldalúan funkcionalizálható heterociklusok és α -aminofoszfónatok hatékony, egy edényes előállítását. A legtöbb esetben ezek a reakciók MW-besugárzás hatására³ és áramlásos kémiai technológiákkal⁴ tovább javíthatók, melyek növelhetik a szelektivitást, gyorsíthatják a reakciót és a méretnövelést is lehetővé tehetik.

Az *N*-heterociklusok a gyógyszerkémia meghatározó építőelemei, a legtöbb engedélyezett, kis molekulatömegű hatóanyag legalább egy nitrogéntartalmú gyűrűt tartalmaz.⁵ A vegyületcsoporton belül az izoindolinon alapváz különösen nagy jelentőségű, mivel számos klinikailag elfogadott gyógyszer szerkezetében is megtalálható, többek között a talidomid, az apremilast és a lenalidomid gyűrűs szerkezetében.⁶ Az izoindolinon-foszfónatok, mint a vegyületcsalád foszforanalógjai, Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzárásban állíthatók elő, azonban a legtöbb leírt módszer oldószereket, katalizátorokat vagy erélyes reakciókörülményeket alkalmaz.^{7,8} Ezzel szemben az izoindolinon-foszfinoxidok ritkán kerülnek említésre, és általában több lépéses eljárásokkal állítják elő őket.⁹

Az 1,8-naftálimid típusú vegyületekkel szerkezetileg rokon benz[*de*]izokinolinon-származékok egyaránt nagy jelentőségűek a rákkutatás¹⁰ és az anyagtudomány területén,¹¹ sokoldalú szerkezeti és funkcionális tulajdonságaiknak köszönhetően. Az amonafid és a mitonafid vegyületek meghatározó rákellenes hatást mutattak, azonban toxicitásuk korlátozta klinikai sikerüket.¹² Szintetikus előállításukat tekintve, ezen vegyületek főként Ugi-típusú reakciókkal¹³ vagy ciklizációs stratégiákkal¹⁴ állíthatók elő, míg a foszfortartalmú analógok ismeretlenek a szakirodalomban.

A spirooxindol-dihidropiridinek két fontos farmakofór egységet tartalmaznak: az oxindol alapvázat, amely olyan gyógyszerekben található meg, mint például a szunitinib,¹⁵ és az 1,4-dihidropiridin egységet, amely olyan kalciumcsatorna-blokkolóknak fordul elő, mint az amlodipin.¹⁶ Bár a szakirodalomban több MCR-alapú módszer is található a spirooxindol-dikarboxilátok előállítására,¹⁷ az α -aminofoszfónát típusú biszfoszfónát analógokról még nem számoltak be.

A vízoldhatatlan szerves vegyületek oldhatósági problémáinak leküzdésére jelenthetnek megoldást a CD-k, amelyek olyan speciális ciklikus oligoszacharidok, amelyek a hidrofób molekulákkal zárványkomplexekeket tudnak képezni, ezáltal javítva az oldhatóságot és a stabilitást.¹⁸ Széles körben alkalmazzák őket különböző gyógyszerekben, kozmetikumokban és élelmiszerekben, amelyekben bizonyos származékaik, pl. a 2-hidroxi-propil- β -CD (HPBCD) és a szulfobutil-éter- β -

CD (SBEB CD) segédanyagokként szolgálnak,¹⁹ míg a sugammadex kiemelkedő sikert ért el a CD-alapú hatóanyagok között.²⁰ A CD-k ígéretesek olyan rosszul oldódó vegyületek, mint például a kapszaicinoidok vízoldhatóságának javításában is, amelyek biológiai hozzáférhetősége és stabilitása központi kérdés az ipar számos területén.

3. Kísérleti módszerek és eszközök

A MW besugárással végzett reakciókat egy 300 W-os CEM Discover[®] típusú, nyomásfeltétellel ellátott MW reaktorban hajtottuk végre.

Az *in situ* FT IR méréseket a Mettler-Toledo ReactIR 1000 készülékkel végeztük.

A különböző kapszaicinoidok előállításához a Syrris Asia[®] folyamatos fecskendőpumpát, a Syrris Asia[®] fűthető reaktort és a ThalesNano Inc. által kifejlesztett H-Cube Pro[®] folyamatos hidrogénező reaktort használtuk.

A vegyületek tisztításához hagyományos oszlopkromatográfiát vagy flash kromatográfiát alkalmaztunk, Teledyne Isco Combi Flash NextGen 300+, illetve Biotage[®] Selekt flash készülékekkel. A vizualizálást UV/VIS vagy ELSD detektor segítette, meghatározott eluensrendszerek alkalmazásával.

A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiával (VRK), gázkromatográfiával (GC), nagynyomású folyadékromatográfiával (HPLC) és ³¹P 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.

¹ Marcaccini, S.; Torroba, T. *Nat. Protoc.* **2007**, *2* (3), 632–639.

² Ahmed Fouad, M.; Abdel-Hamid, H.; Salah Ayoup, M. *RSC Adv.* **2020**, *10* (70), 42644–42681.

³ Gulati, S.; John, S. E.; Shankaraiah, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17* (1), 819–865.

⁴ Carvalho, M. H. R.; de Castro, P. P.; de Oliveira, K. T.; Amarante, G. W. *ChemSusChem* **2025**, *18* (4), e202401840.

⁵ Marshall, C. M.; Federice, J. G.; Bell, C. N.; Cox, P. B.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2024**, *67* (14), 11622–11655.

⁶ Jha, M.; Youssef, D.; Sheehy, H.; Jha, A. *Organics* **2025**, *6* (1), 3.

⁷ Reyes-González, M. Á.; Zamudio-Medina, A.; Ramírez-Marroquín, O. A.; Ordonez, M. *Monatshhefte Für Chem.-Chem. Mon.* **2014**, *145* (6), 1001–1007.

⁸ Milen, M.; Dancsó, A.; Földesi, T.; Slégel, P.; Volk, B. *Tetrahedron* **2016**, *72* (33), 5091–5099.

⁹ Deniau, E.; Enders, D.; Couture, A.; Grandclaudeon, P. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (4), 875–881.

¹⁰ Tandon, R.; Luxami, V.; Tandon, N.; Paul, K. *Bioorganic Chem.* **2022**, *121*, 105677.

¹¹ Noirbent, G.; Dumur, F. *Eur. Polym. J.* **2020**, *132*, 109702.

¹² Saez, R.; Craig, J. B.; Kuhn, J. G.; Weiss, G. R.; Koeller, J.; Phillips, J.; Havlin, K.; Harman, G.; Hardy, J.; Melink, T. *J. Clin. Oncol.* **1989**, *7* (9), 1351–1358.

¹³ Zhang, J.; Jacobson, A.; Rusche, J. R.; Herlihy, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (3), 1074–1076.

¹⁴ Zhang, Y.; Kindelin, P. J.; DeSchepper, D. J.; Zheng, C.; Klumpp, D. A. *Synthesis* **2006**, *2006* (11), 1775–1780.

¹⁵ Chow, L. Q.; Eckhardt, S. G. *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25* (7), 884–896.

¹⁶ Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, *72* (1), 1–42.

¹⁷ Gao, H.; Sun, J.; Yan, C.-G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (9), 4131–4136.

¹⁸ Szejtli, J. *Akad. Kiadó* **1982**, *25*.

¹⁹ Crini, G.; Aleya, L. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2022**, *29* (1), 167–170.

²⁰ Yang, L. P. H.; Keam, S. J. *Drugs* **2009**, *69* (7), 919–942.

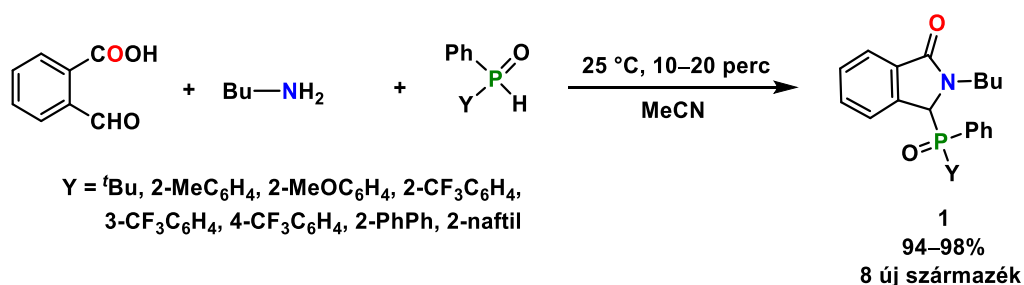
A termékek szerkezetét ^{31}P , ^{13}C és ^1H NMR spektroszkópiával, valamint nagyfelbontású tömegspektrometriával (HRMS) jellemeztük. Szükség esetén, különösen a részletes szerkezeti azonosításokhoz és a CD komplexek interakciós vizsgálataihoz, 2D NMR technikákat is alkalmaztunk, beleértve a 2D ^1H - ^1H és 2D ^1H - ^{13}C korrelációs kísérleteket, valamint a 2D NOE és ROESY méréseket. A CD komplexek kapszaicinoidokkal való sztöchiometriáját a Jobs-módszer folyamatos variációs modelljével vizsgáltuk.

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

4. Eredmények

4.1. P-Királis izoindolinon-foszfin-oxidok új és hatékony, katalizátormentes szintézise Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzárással^[1]

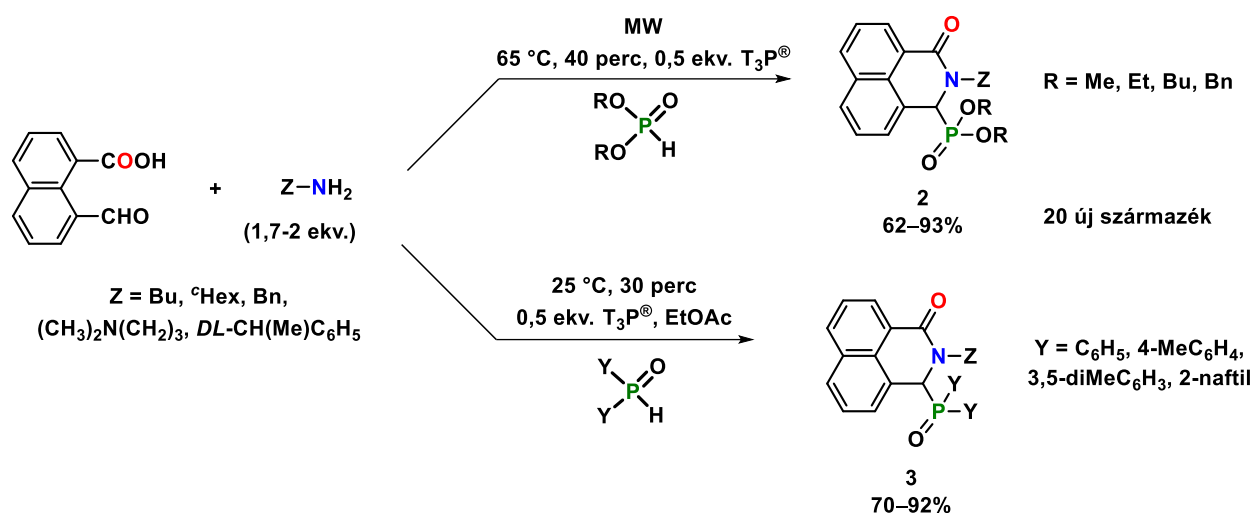
Az első kutatási téma célja P-királis izoindolinon-foszfin-oxidok (**1**) tervezése és előállítása volt, mely során a 2-formilbenzoésav, butil-amin, valamint változatos P-királis szekunder foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzárását valósítottuk meg (2. ábra). Ezzel a stratégiával kiváló termeléssel (94–98%) és változó diasztereoselektivitással állítottunk elő nyolc, korábban még nem ismert 3-oxoizoindolin-1-il-foszfin-oxidot (**1**). A sztereogén foszfor centrum jelenléte lehetővé tette számunkra, hogy vizsgáljuk a különböző P-szubsztituensek hatását a reakció hatékonyságára és a diasztereoselektivitásra, kiemelve, hogy a P-királis egységek hatékony eszközök a molekuláris sokféleség bővítésére.



2. ábra: A 2-formilbenzoésav, butil-amin és P-királis szekunder foszfin-oxidok háromkomponensű reakciója.

4.2. Foszforil- és foszfinil-csoporttal szubsztituált benz[de]izokinolinonok szintézise, illetve a reakciók mechanizmusának tanulmányozása^[2]

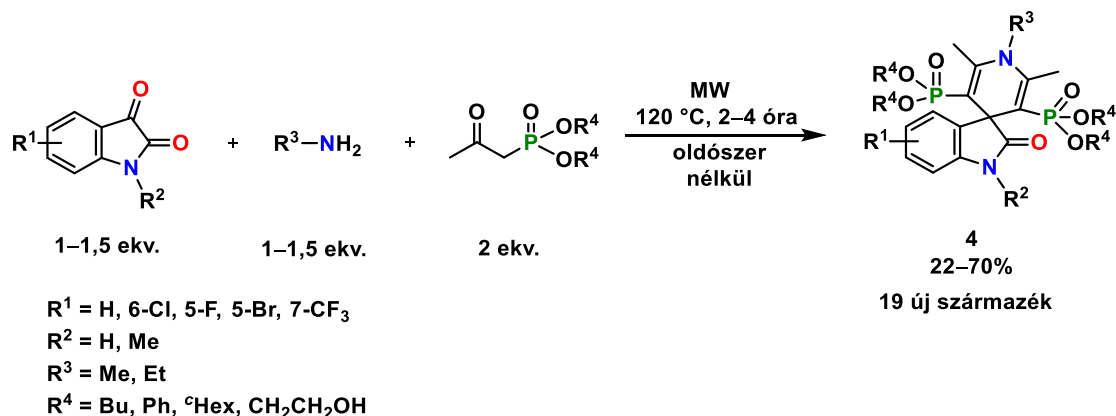
Munkám során egy T₃P[®] jelenlétében végzett, háromkomponensű reakciót dolgoztunk ki benz[de]izokinolinon-foszfonátok (**2**) és -foszfin-oxidok (**3**) szintézisére, kiindulási anyagként 8- formil-1-naftalénkarbonsavat, primer aminokat, valamint dialkil-foszfitokat vagy szekunder foszfin-oxidokat alkalmazva (3. ábra). A reakciót először különböző katalizátorok jelenlétében vizsgáltuk, majd statisztikai kísérlettervezési modellel határoztuk meg a reakció hatékonyságát leginkább befolyásoló tényezőket. A kondenzáció mechanizmusát *in situ* FT-IR spektroszkópiával tanulmányoztuk, mely lehetővé tette a két különböző reakcióútvonalon keletkező kulcsintermedierek azonosítását és jellemzését. Összesen 20 új származékot (**2,3**) állítottunk elő jó, illetve kiváló termelésekkel.



3. ábra: Új, benz[de]izokinolinon-foszfónátok és -foszfin-oxidok többkomponensű szintézise.

4.3. Spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónátok mikrohullámú besugárzás hatására végzett katalizátor- és oldószermentes szintézise^[3]

A spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónátok (3) multikomponensű szintézisét katalizátor- és oldószermentes körülmények között, MW reaktorban valósítottuk meg, különböző izatinok, primer aminok és β -ketofoszfónátok reakciójában (4. ábra). Ezzel a módszerrel 19, korábban nem ismert származékot (4) állítottunk elő. Emellett egy lehetséges reakciómechanizmust is meghatároztunk, amelyet sűrűségfüggvény-elméleti (DFT) számításokkal tovább igazoltunk.



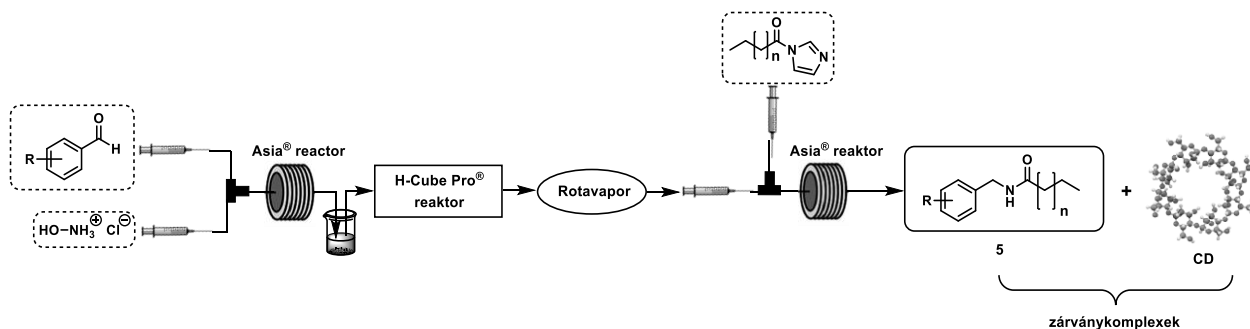
4. ábra: Különböző izatinok, primer aminok és β -ketofoszfónátok multikomponensű reakciója.

4.4. Kapszaicinoidok méretnövelt, félfolyamatos áramlásos kémiai szintézise és ciklodextrinokkal képzett zárványkomplexeinek vizsgálata^[4]

Az új *N*-heterociklusok szintézisének tanulmányozásán túl, doktori kutatásaim során a lipofil kismolekulákkal kapcsolatos gyakorlati kihívásokkal is foglalkoztunk. Ezen munka középpontjában a paprika csípősségéért felelős kapszaicinoidok álltak, amelyek rossz vízoldékonysággal és irritáló hatással rendelkeznek. Ezen korlátok leküzdése érdekében, a méretnövelt félfolyamatos áramlásos kémiai előállításuk után, a CD-alapú zárványkomplexeik képződését tanulmányoztuk (5. ábra).

A kutatás első lépésében egy háromlépéses félfolyamatos áramlásos kémiai eljárást

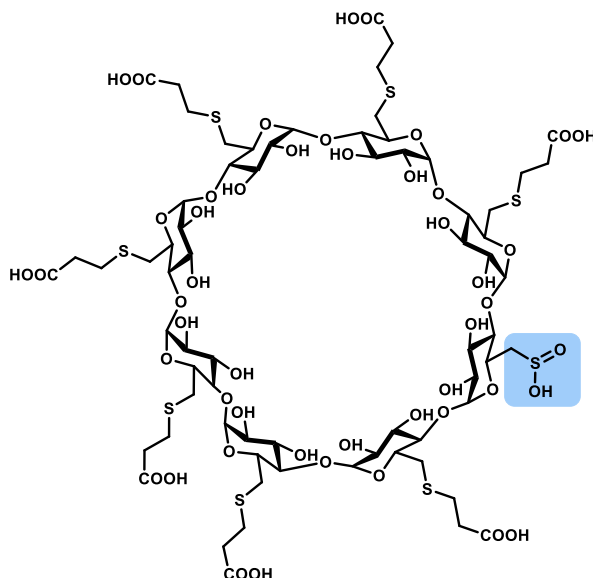
dolgoztunk ki, amely egy oximképzésből, egy hidrogénezésből és egy *N*-acilezésből állt, amellyel a kapszaicin, a dihidrokapszaicin és a nonivamid előállítása gramm/órás hatékonyságúvá vált. A munka következő részében az α - és β -CD-vel és azok származékaival végzett zárványkomplekképzési vizsgálatokat végeztük el fázisoldhatósági mérések segítségével, mellyel jelentősen javult a kapszaicinoidok (5) vízdoldékonysága. A komplexek képződését és sztöchiometriáját Jobs-diagramok elemzésével igazoltuk, míg a 2D ROESY NMR spektroszkópia molekuláris szinten bizonyította a gazda-vendég kölcsönhatásokat.



5. ábra: Kapszaicinoidok áramlásos kémiai szintézise és CD-vel végzett zárványkomplekképzése.

4.5. A mono-(6-szulfinsav)-sugammadex, mint ciklodextrin-alapú oxidatív szennyező előállítása és azonosítása ipari gyártásban^[5]

Végül sikeresen szintetizáltunk és jellemeztünk egy iparilag releváns gyógyszeripari szennyezőt, amely a γ -CD-alapú hatóanyaghoz, a sugammadexhez kapcsolódik. A munka során egy korábban nem publikált, mono-(6-szulfinsav)-sugammadex szennyezőt állítottunk elő többlépcsős szintetikus stratégiával (6. ábra). Az intermedierek, valamint a végső szennyező szerkezetét 1D- és 2D-NMR spektroszkópiával, HRMS és tandem MS-analízissel igazoltuk. Eredményeink részletesebb betekintést nyújtanak a sugammadex szennyezőprofiljába, hozzájárulva a biztonságosabb és következetesebb gyártási folyamatokhoz.



6. ábra: A mono-(6-szulfinsav)-sugammadex célszennyező.

Összefoglalva, több mint 80 új foszfonát vagy foszfin-oxid szerkezeti egységet tartalmazó *N*-heterociklusos vegyületet szintetizáltunk és teljeskörűen jellemeztünk, széles körben alkalmazható és egyszerű szintetikus módszerek kidolgozásával. Eredményeink kiterjednek a foszforkémia és a multikomponensű reakciók területére, új vegyületcsaládok előállítására.

Ezen túlmenően a részletes zárványkomplexbépző vizsgálatok és egy CD-alapú gyógyszeripari szennyező teljes körű jellemzése révén egy további fontos tudományterület, a szupramolekuláris CD-kémia területén is jelentős eredményeket értünk el.

5. Tézisek

1. Egy hatékony, egyszerű és katalizátormentes háromkomponensű szintézist fejlesztettem ki, új 3-oxoizindolin-1-il-foszfin-oxidok előállítására, a 2-formilbenzoesav, primer aminok és P- királis szekunder foszfin-oxidok Kabachnik-Fields-reakciót követő gyűrűzárásával. A kondenzációk szobahőmérsékleten, rövid reakcióidő alatt (10–20 perc), hatékonyan lejátszódtak, és kiváló hozamokkal (94–98%), valamint változatos diasztereomer arányokkal eredményezték a kívánt származékokat.^[1]
2. Egy új, háromkomponensű eljárást dolgoztam ki benz[de]izokinolinon-foszfonátok, mint egy új vegyületcsalád szintézisére, T₃P[®] adalék jelenlétében. A modellreakció optimalizálását katalizátorok vizsgálata mellett és egy statisztikai kísérlettervezési modell segítségével végeztem el. Emellett a reakciót kiterjesztettem további változatos primer aminokra és dialkilfoszfitokra. A reakció mechanizmusvizsgálata során megállapítottam, hogy míg az egyik reakcióút nem járható, addig a másik esetben a szintézis egy kulcsfontosságú köztiterméken, a 3-hidroxi-benz[de]izokinolinon vegyületen keresztül halad.^[2]
3. Elsőként valósítottam meg benz[de]izokinolinon-foszfin-oxidok előállítását 8-formil-1-naftalénkarbonsavból, primer aminokból és szekunder foszfin-oxidokból kiindulva, T₃P[®] jelenlétében, szobahőmérsékleten, rövid reakcióidő alatt (30 perc). *In situ* FT-IR spektroszkópiával igazoltam a T₃P[®] kulcsszerepét a kívánt termék képződésében, és az általam kimutatott két reakcióköztitermék alapján, két eltérő lejátszódási útvonalat is azonosítottam. Munkám eredményeként 14 új, benz[de]izokinolinon-foszfin-oxidot állítottam elő.^[2]
4. Az új spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfonátok előállítására MW reaktorban, katalizátor- és oldószermentes körülmények között egy eddig nem ismert szintetikus módszert dolgoztam ki, mellyel egy 19 tagú új molekulakönyvtárat állítottam elő. A reakciómechanizmus vizsgálatok során igazoltam és jellemeztem a kulcsfontosságú iminofoszfonát köztitermék képződését. A javasolt reakcióútvonalat DFT-számítások is alátámasztották.^[3]
5. Elsőként dolgoztam ki a kapszaicin, a dihidrokapszaicin és a nonivamid méretnövelt, félfolyamatos szintézisét egy fűthető áramlásos kémiai csőreaktor és egy folyamatos hidrogénező reaktor alkalmazásával. A három egymást követő lépésből álló eljárás lehetővé tette a biológiailag és iparilag is fontos kapszaicinoidok megvalósítható és jól méretnövelhető, áramlásos kémiai előállítását.^[4]

- Igazoltam, hogy a kapszaicin, a dihidrokapszaicin és a nonivamid különböző α - és β -CD-származékokkal képzett zárványkomplexei jelentősen növelik az eredetileg lipofil molekulák vízoldhatóságát. A fázisoldhatósági vizsgálatok, a Jobs-diagram elemzések és a 2D ROESY NMR mérések megerősítették, hogy az α -CD-k hatékonyabban képeznek komplexeket a lineáris szénláncú nonivamiddal, míg a β -CD-k előnyösebbek a telítetlenséget vagy az elágazó oldalláncot tartalmazó kapszaicin és dihidrokapszaicin befogadására.^[4]
- Elsőként állítottam elő többlépcsős szintetikus eljárásban, valamint széleskörű analitikai vizsgálatokkal jellemeztem egy új, mono-(6-szulfín-sav)-sugammadex szennyezőt, mely egy fontos szennyezőként jelenhet meg a sugammadex ipari gyártása során. Bizonyítottam, hogy a célvegyület a perbrómozási és az azt követő MPA-val való reakció során keletkezik, ahol mind a PPh_3 , mind a NaOMe/MeOH rendszer hozzájárulhat a célvegyület keletkezéséhez. Továbbá kimutattam, hogy különböző szervetlen és szerves bázisok elősegítik a szulfoncsoport szulfínsav funkcióvá történő átalakulását.^[5]

6. Alkalmazási lehetőségek

Doktori kutatómunkám eredményei széles körűen hasznosíthatók, és nemcsak közvetlen gyakorlati jelentőséggel bírnak, hanem a jövőbeli alkalmazások számára is ígéretes lehetnek, így a gyógyszerkémia és gyógyszer technológia, valamint a formulációs kutatások területén.

A foszfonát vagy foszfin-oxid szerkezeti egységet tartalmazó új *N*-heterociklusos vegyületek hatékony és általánosan alkalmazható többkomponensű szintézismódszereinek kidolgozása lehetővé tette több mint 80 új vegyület előállítását, jelentősen bővítve a foszfororganikus vegyületek molekulakönyvtárát.

Továbbá a kapszaicinoidok szintézisének első félfolyamatos technológiája egyértelműen bizonyítja a biológiailag aktív kis molekulák előállításának méretnövelhetőségét és ipari megvalósíthatóságát.

Emellett a ciklodextrin-alapú zárványkompleképzések növelték a zsírolható kapszaicinoidok gyakorlati hasznosíthatóságát azáltal, hogy javították azok vízoldékonyságát, amely tovább bővítheti ezen vegyületek potenciális alkalmazási területeit a gyógyszeripari, élelmiszeripari és mezőgazdasági készítményekben.

Végül egy korábban nem ismert CD-alapú szennyező szintézise és teljes analitikai jellemzése az sugammadex ipari gyártásban közvetlenül hozzájárul a gyógyszeripari minőségellenőrzéshez és a szabályozási előírások betartásához.

7. Közlemények

7.1. Az értekezés alapját képező teljes tudományos közlemények

[1] Popovics-Tóth, N.; **Rávai, B.**; Tajti, Á.; Varga, B.; Bagi, P.; Perdih, F.; Szabó, P. T.; Hackler, L.; Puskás G. L.; Bálint, E. Three-component synthesis, utilization and biological activity of phosphinoyl-functionalized isoindolinones, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 8754.

DOI: <https://doi.org/10.1039/D1OB01610E> IF: 3.89, **Q1**, IC: 9 (39%)

[2] **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.

DOI: <https://doi.org/10.1039/D3RE00489A> IF: 3.10, **Q2**, IC: 0 (100%)

[3] **Rávai, B.**; Németh, Á. S.; Kelemen, Zs.; 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: 2 (60%)

[4] **Rávai, B.**; Ujj, D. V.; Orosz J. M.; Revenco, E.; Béni, Sz.; 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**, IC: 0 (55%)

[5] **Rávai, B.**; Kесе, 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**, IC: 0 (60%) (MTA 2025. novemberi hónap kiemelt publikációja)

7.2. Az értekezéshez tágabb értelemben kapcsolódó közlemények

[6] Tajti, Á.; Tóth, N.; **Rávai, B.**; Csontos, I.; Szabó P.; 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: 15 (30%)

[7] Orosz, J. M.; **Rávai, B.**; Mátravölgyi, B.; Bálint, E. Flow synthesis of capsaicin and capsaicinoid analogues, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2024**, *12*, 7913.

DOI: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.4c01839> IF: 7.3, **D1**, IC: 5 (10%) (MTA 2024. júniusi hónap kiemelt publikációja)

[8] Steinsits, D.; **Rávai, B.**; Kelemen, Zs.; Hackler, Jr. L.; Vernyik, V.; Puskás G. L.; Bálint, E. 3,3-Bis(hydroxyaryl)oxindoles and spirooxindoles bearing a xanthene moiety: Synthesis, mechanism, and biological activity, *J. Org. Chem.* **2025**, *90*, 6454.

DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5c00270> IF: 3.6, **Q2**, IC: 2 (30%)

[9] **Rávai, B.**; Orosz J. M.; Péterfi, O.; Galata, D. L.; Bálint, E. Flow chemical laboratory practice for undergraduate students: Synthesis of paracetamol, *J. Flow Chem.* **2023**, *14*, 409.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s41981-023-00303-y> IF: 2.0, **Q2**, IC: 2 (50%)

[10] **Rávai, B.**; Orosz, J. M.; Steinsits, D.; Bálint, E. A BME Innovatív Gyógyszeripari és Kirechnológiai Kutatócsoport áramlásos kémia területén végzett kutatásai, *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2025**, *131*, 200.

DOI: <https://doi.org/10.24100/MKF.2025.02-04.200> IF: –, IC: 0 (33%)

7.3. Az értekezéshez tágabb értelemben kapcsolódó rövid közlések

[11] **Rávai, B.**; Popovics-Tóth, N.; Tajti, Á.; Bálint, E. Synthesis of isoindolinone phosphonates and their related derivatives by multicomponent reaction, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2022**, *197*, 599.

DOI: <https://doi.org/10.1080/10426507.2021.2012179> IF: 1.3, **Q4**, IC: 3 (70%)

7.4. Konferencia közlemények

[12] **Rávai, B.**; Kесе, I.; Ürögi, Zs.; Iványi, R.; Szócs, L.; Bálint, E. Synthetic production of impurities of sugammadex through various substitution and oxidation reactions, *XLVII. Chemistry Lectures*, Conference location, time: Szeged, Hungary, 29.10.2024–31.10.2024, Szeged: Szeged Academic Committee, **2024**, 90–95. (ISBN 978-615-6018-28-1).

[13] Bálint, E.; Popovics-Tóth, N.; Tajti, Á.; **Rávai, B.**; Szabó, K. E.; Perdih, F. Microwave-assisted multicomponent syntheses of heterocyclic phosphonates, *Chem. Proc.* **2021**, *3*, 108.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ecsoc-24-08548> IC: 2 (33%)

[14] **Rávai, B.**; Tóth, N.; Tajti, Á.; Bálint, E. P-oldalláncot tartalmazó izoindolin gyűrűs származékok előállítása mikrohullámú reaktorban, *XIII. Szent-Györgyi Albert Konferencia*, Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország, 2019.04.05–2019.04.06., Szent-Györgyi Albert Szakkollégium, **2019**, 38. (ISBN 978-963-313-338-5)

[15] Bálint, E.; Tajti, Á.; Tóth, N.; **Rávai, B.**; Szabó, K.; Javad, I.; Kovács, B. Foszfororganikus vegyületek szintézise multikomponensű reakciókkal, *I. FKF Szimpózium*, Fial Kémikusok Fóruma. Konferencia helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2019.04.03–2019.04.05., Magyar Kémikusok Egyesülete, **2019**, 93–96. (ISBN 978-615-6018-00-7)

[16] Tóth, N.; Hümpfner E.; **Rávai, B.**; Tajti, Á.; Bálint, E. Kabachnik–Fields- és Biginelli reakciók tanulmányozása mikrohullámú reaktorban, *I. FKF Szimpózium*, Fiatal Kémikusok Fóruma. Konferencia helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2019.04.03–2019. 04. 05., Magyar Kémikusok Egyesülete, **2019**, 142–147. (ISBN 978-615-6018-00-7)

[17] Tóth, N.; Hümpfner, E.; **Rávai, B.**; Tajti, Á.; Keglevich, G.; Bálint, E. Foszfónát oldalláncot tartalmazó *N*-heterociklusok előállítása multikomponensű reakciókkal, In: Ádám, A. A.; Kocsis, M.; Ziegenheim, Sz. (szerk.) *XLI. Kémiai Előadói Napok*. Konferencia helye, ideje: Szeged, Magyarország, 2018.10.15–2018.10.17. Szeged: Szegedi Akadémiai Bizottság, **2018**, 105–106. (ISBN 978-963-9970-95-3)

7.5. Könyvfejezetek

[18] Árvai, Cs.; **Rávai, B.**; Bálint, E.; Mika, L. T. Evaluating Greenness of Solvents. *Encyclopedia of Green Chemistry*; Török, B. Ed.; Elsevier, **2025**, 3, 1–16.

DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-15742-4.00051-X> IC: 0 (50%)

[19] Samra, A.; Radoua, A.; Tanaydin, E. S.; Alrustom, B.; Bordessoules, M.; Fischer, T.; Callot, M.; Georgsson, S.; **Rávai, B.**; Mátravölgyi, B.; Bálint, E.; Eriksson, L.; Chluba, J.; Plenchette, S.; Micheau, O. Quantifying loss of cell viability or adhesion using Methylene Blue. *Methods in Cell Biology*, Elsevier, **2026** (elfogadott)

DOI: – IC: 0 (100%)

7.6. Az értekezés tárgyához szorosan kapcsolódó konferencia előadások

[1] **Rávai, B.**; Tóth, N.; Tajti, Á.; Bálint, E. *Izoindolinon-foszfónátok és izoindolinon-foszfín-oxidok szintézisének tanulmányozása*, XLII. Kémiai Előadói Napok, Szeged, **2019**. október 28–30.

[2] **Rávai, B.**; Tóth, N.; Tajti, Á.; Bálint, E. *Izoindolinon-foszfónátok és izoindolinon-foszfín-oxidok szintézisének tanulmányozása*, BME VBK Kari Tudományos Diákköri Konferencia, Budapest, **2019**. november 12. (III. helyezés)

[3] **Rávai, B.**; Tóth, N.; Tajti, Á.; Bálint, E. *Izoindolinon-foszfónátok és izoindolinon-foszfín-oxidok szintézisének tanulmányozása*, 35. Országos Tudományos Diákköri Konferencia (online), Budapest, **2021**. május 17. (I. helyezés)

[4] **Rávai, B.**; Popovics-Tóth, N.; Bálint, E. *Foszfónát vagy foszfín-oxid-oldalláncot tartalmazó izoindolinon- és benz[de]izokinolinon-származékok előállítása*, BME VBK Kari Tudományos Diákköri Konferencia, Budapest, **2021**. november 16. (I. helyezés)

[5] **Rávai, B.**; Popovics-Tóth, N.; Bálint, E. *Foszfónát vagy foszfín-oxid szerkezeti egységet tartalmazó izoindolinon- és benz[de]izokinolinon-származékok előállítása*, XXV. Tavaszi szél konferencia, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, **2022**. május 6–8.

- [6] **Rávai, B.;** Popovics-Tóth, N.; Bálint, E. *Foszfónát vagy foszfin-oxid szerkezeti egységet tartalmazó izoindolinon- és benz[de]izokinolinon-származékok előállítása*, 36. Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Szeged, **2023**. április 12–15. (III. helyezés)
- [7] **Rávai, B.;** Popovics-Tóth, N.; Komka, K.; Csontos, I.; Bálint, E. *Új benz[de]izokinolinon gyűrűs vegyületek kísérlettervezési modellen alapuló előállítása; mechanizmus- és biológiai aktivitás vizsgálata*, Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, **2023**. május 31.–június 2.
- [8] **Rávai, B.;** Kese, I.; Ürögi, Zs.; Iványi, R.; Szócs, L.; Bálint, E. *Investigation of the synthesis of Sugammadex impurities through various substitution and oxidation reactions*, XLVII. Kémiai Előadói Napok, Szeged, **2024**. október 29–31.
- [9] **Rávai, B.;** Kese, I.; Iványi, R.; Szócs, L.; Bálint, E. *Mono-(6-szulfinsav)-Sugammadex, mint új ciklodextrin-alapú ipari szennyező szintetikus előállítása*, Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, **2025**. június 23.–június 25.
- [10] **Rávai, B.;** Kese, I.; Szakály, P. S.; Herr, D.; Iványi, R.; Bálint, E.; Puskás, I.; Szócs, L. *Identification and Characterization of Mono-(6-Sulfinic Acid)-Sugammadex: A Novel Oxidative Impurity in Sugammadex Production*, 8th European Cyclodextrin Conference, Budapest, **2025**. szeptember 9–12.
- [11] **Rávai, B.** *From N- and O-heterocycles to Cyclodextrins: Innovative and Green Technologies in Organic Chemistry*, Zechmeister László előadóverseny, MTA Kémiai Biológiai Munkabizottság, Budapest, **2025**. november 21.
- [12] **Rávai, B.** *Nitrogén-heterociklusok és ciklodextrinek a modern szintézisek és alkalmazások területén*, Patonay Tamás-díjas előadás, Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság nyílt ülése, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, **2025**. december 12.
- [13] **Rávai, B.** *Nitrogen Heterocycles and Cyclodextrins in Modern Syntheses and Applications*, 3rd Blue Danube PhD Symposium (online), Budapest, **2026**. február 13.

7.7. Az értekezés tárgyához szorosan kapcsolódó posztetek

- [1] **Rávai, B.;** Tóth, N.; Tajti, Á.; Bálint, E. *Synthesis of isoindolinone phosphonates and isoindolinone phosphine oxides*, Chemistry Conference for Young Scientists, Blankenberge, Belgium, **2020**. február 19–21.
- [2] **Rávai, B.;** Popovics-Tóth, N.; Tajti, Á.; Bálint, E. *Synthesis of isoindolinone phosphonates and their related derivatives by multicomponent reaction*, 23rd International Conference on Phosphorus Chemistry, Częstochowa, Lengyelország, **2021**. július 5–9.
- [3] **Rávai, B.;** Popovics-Tóth, N.; Bálint, E. *Izoindolinon-foszfónátok és izoindolinon-foszfin-*

oxidok szintézisének tanulmányozása, Vegyészkonferencia, Magyar Kémikusok Egyesülete, Eszterházy Károly Katolikus Egyetem, Eger, **2022.** június 15–17.

[4] **Rávai, B.;** Popovics-Tóth, N.; Bálint, E. *Foszfónát vagy foszfin-oxid szerkezeti egységet tartalmazó benz[de]izokinolinon-származékok előállítása*, Vegyészkonferencia, Magyar Kémikusok Egyesülete, Eszterházy Károly Katolikus Egyetem, Eger, **2022.** június 15–17.

[5] **Rávai, B.;** Ana Chkhetia; Németh Á.; Bálint, E. *Multicomponent reaction of isatins, β -ketophosphonates and primary amines*, 4th George Olah Conference, Budapest University of Technology and Economics, Budapest, **2022.** szeptember 26.

[6] **Rávai, B.;** Németh, Á., S.; Steinsits, D.; Bálint, E. *Izatin alapú spirooxindol-dihidropiridinek és spiroxantének előállítása*, MKE 4. Nemzeti Konferencia, Eger, **2023.** július 10–12.

[7] **Rávai, B.;** Orosz, J. M.; Ujj, D. V.; Szabó, K. E.; Revenco, E., Bálint, E. *Study of the synthesis of capsaicin derivatives, their complexation with cyclodextrins and their biological activity*, 6th European Cyclodextrin Conference, Budapest, **2023.** szeptember 5–8.

[8] **Rávai, B.;** Steinsits, D.; Ujj, D. V.; Szőcs, L.; Bálint, E. *Synthesis of 3,3-disubstituted oxindoles and their conjugation with cyclodextrines*, 9th EuChemS Chemistry Congress, Dublin, Írország, **2024.** július 7–11.

[9] **Rávai, B.;** Kесе, I.; Szakály, P. S.; Herr, D.; Iványi, R.; Bálint, E., Puskás, I.; Szőcs, L. *A novel cyclodextrin-based oxidative impurity in industrial manufacturing and further investigations in oxidative transformations*, 30th European Conference on Heterocycles in Chemistry, Budapest, **2025.** augusztus 24–28.

[10] **Rávai, B.;** Kесе, I.; Szakály, P. S.; Herr, D.; Iványi, R.; Bálint, E., Puskás, I.; Szőcs, L. *A novel cyclodextrin-based oxidative impurity in industrial manufacturing and further investigations in oxidative transformations*, New Trends in Chemistry Research, Temesvár, Románia, **2025.** szeptember 24–26.