



---

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

**Hidroxifoszfónátok és biszfoszfónátok szintézise,  
módosítása és biológiai aktivitása**

Tézisfüzet

Készítette:

*Szalai Zsuzsanna*

Témavezető:

*Dr. Keglevich György*  
egyetemi tanár

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

**Budapest, 2026.**

## 1. Bevezetés

Széleskörű biológiai aktivitásuk és gyógyszerészeti alkalmazhatóságuk miatt a hidroxifoszfónatok témája „örökzöldnek” tekinthető. A foszfónatok farmakológiai aktivitása a molekulában található P–C egységnek, valamint a karbonsav-származékokkal való szerkezeti hasonlóságuknak köszönhető. A biszfoszfónatokról ismeretes, hogy a két foszfonsav-funkció komplexet képezhet a  $\text{Ca}^{2+}$  ionokkal, ami elősegíti azok csontokba való beépülését. Az értékes anyagokat például csontritkulás, Paget-kór és tumor által kiváltott hiperkalcémia kezelésére is használják. A hatóanyagok nagy előnye, hogy kis dózisban lehet őket alkalmazni (hetente néhány  $\mu\text{g}$ / fél évente néhány mg), viszont nehézkes előállításuk és bonyolult tisztításuk miatt az árak igen magasak. Ennek okán, hatékony és robusztus szintézisük kulcsfontosságú feladat.

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén, a Környezetbarát és Foszfororganikus Kutatócsoportban a szerves foszforkémia fontos területeivel, például potenciálisan biológiailag aktív foszfónatok, foszfinátok, foszfin-oxidok és P-heterociklusok szintézisével, módosításukkal foglalkozunk. A másik fő irányunk a reakciók környezetbarát megvalósíthatóságának vizsgálata, például mikrohullámú reaktorokban végzett hatékony és szelektív átalakítások, fázistranszfer-katalizátorok vagy ionos folyadék adalékok alkalmazása.

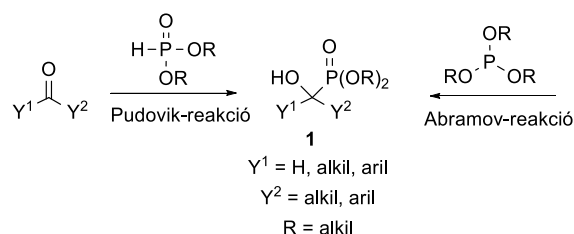
Kutatómunkámat *Dr. Keglevich György* témavezetésével végeztem, melynek során elsődleges célunk volt olyan új hidroxil- és biszfoszfónat típusú vegyületek hatékony előállítása és módosítása, amelyek potenciálisan biológiai aktivitással rendelkezhetnek. Csoportunkban nagy múltra tekint vissza az ( $\alpha$ -hidroxibenzil)foszfónatok témakörének vizsgálata. Ennek kiegészítéseként, szerettem volna ( $\alpha$ -hidroxialkil)foszfónatokat is előállítani, valamint különböző reakcióikat vizsgálni. Hidroxil-metilénbiszfoszfónatok szintézisére  $\alpha$ -oxofoszfónatokból Pudovik-reakcióval szerettem volna sort keríteni. A preparatív munka kiegészítéseként számos előállított vegyület citotoxicitásának vizsgálata is céljaim között szerepelt.

## 2. Irodalmi háttér

### 2.1. $\alpha$ -Hidroxifoszfónatok

Az  $\alpha$ -hidroxifoszfónatok **(1)** olyan szerves foszforvegyületek, amelyekben a foszfónatcsoporthoz kapcsolódó  $\alpha$ -szénatomon hidroxicsoprot található. Ezek a vegyületek számos biológiailag aktív tulajdonsággal rendelkeznek enzim-inhibitor tulajdonságuknak

köszönhetően.<sup>1,2</sup> Az  $\alpha$ -hidroxifoszfónátok (**1**) előállítására talán a legnépszerűbb megközelítés a Pudovik-reakció, amely egy dialkil-foszfít addíciója aldehidek vagy ketonok karbonil-csoportjára. Lehetőség van trialkil-foszfít oxovegyülettel történő kondenzációjára is, ezt Abramov-reakciónak nevezzük. Előbbit általában bázikusan katalizálják, utóbbi esetben savas katalizátorokat alkalmaznak (*1. ábra*).

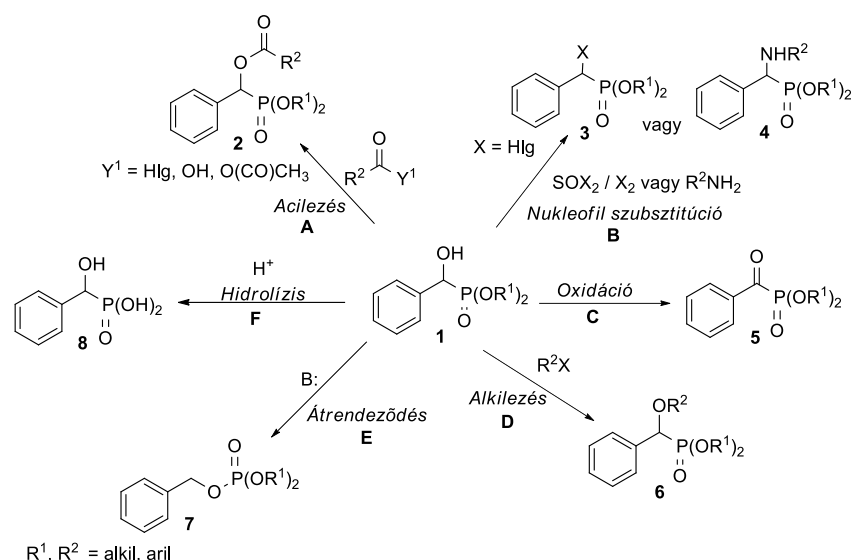


### 1. Ábra. $\alpha$ -Hidroxifoszfónátok (**1**) előállítása Pudovik- vagy Abramov-reakcióval

A hidroxifoszfónátok (**1**) jelentősége nemcsak közvetlen biológiai aktivitásukban, hanem szintetikus közti termékként betöltött szerepükben is rejlik, mivel könnyen alakíthatók más értékes foszfortartalmú vegyületekké. Legismertebb reakcióik közé tartozik például az alkoholos hidroxicsoprot acilezése (**A**), vagy az  $\alpha$ -szénatomon történő nukleofil szubsztitúció (**B**), amellyel  $\alpha$ -halogeno- (**3**) vagy  $\alpha$ -aminofoszfónátokat (**4**) állíthatunk elő. Az  $\alpha$ -hidroxifoszfónátok (**1**) oxidációval (**C**)  $\alpha$ -ketofoszfónátokká (**5**) alakíthatóak, *O*-alkilezéssel (**D**) pedig  $\alpha$ -alkoxifoszfónátokat (**6**) kaphatunk, amely egy kevésbé kutatott terület. A hidroxifoszfónátok (**1**) benzilfoszfátokká (**7**) történő átrendeződése (**E**) egy érdekes átalakulás, amelyet kutatócsoportunk is vizsgált korábban. Csakúgy, mint az észter-funkció hidrolízisét (**F**), amely  $\alpha$ -hidroxifoszfonsavakat (**8**) eredményez (*2. ábra*).<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rádai, Z.; Keglevich, G. *Molecules* **2018**, *23*, 1493.

<sup>2</sup> Frechette, R.F.; Ackerman, C.; Beers, S.; Look, R.; Moore, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2169–2172.



## 2. Ábra. $\alpha$ -Hidroxifoszfónátok (1) reakciói

Az  $\alpha$ -hidroxifoszfónátok és származékaik sokrétű biológiai aktivitásuk miatt napjainkban is kiemelt figyelmet kapnak.<sup>3,4</sup> A szakirodalom számos biológiai hatást tárgyal, többek között peszticid,<sup>5</sup> inszekticid<sup>6,7</sup> és herbicid<sup>5,8</sup> tulajdonságaikat. Gyógyszerészeti szempontból különösen figyelemre méltóak antibakteriális,<sup>9,10</sup> antimikrobiális,<sup>9,11</sup> gombaellenes<sup>9,10,12</sup> és antioxidáns<sup>13,14</sup> hatásaik. Az utóbbi években fontos kutatási irányná vált, hogy a hidroxifoszfónát-származékok alkalmazhatók-e daganatos megbetegedések kezelésében. E területen több vizsgálat is ígéretes citotoxikus aktivitásra utal.<sup>15,16</sup>

<sup>3</sup> Kolodiazhnyi, O.I. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, 75, 227–253.

<sup>4</sup> Chen, X.B.; Shi, D.Q. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 1134–1144.

<sup>5</sup> Song, H.; Mao, H.; Shi, D. *Chin. J. Chem.* **2010**, 28, 2020–2024.

<sup>6</sup> Wang, W.; Wang, L.P.; Ning, B.K.; Mao, M.Z.; Xue, C.; Wang, H.Y. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, 191, 1362–1367.

<sup>7</sup> Lorenz, W.; Henglein, A.; Schrader, G. *Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2554–2556.

<sup>8</sup> Wang, W.; Zhou, Y.; Peng, H.; He, H. W.; Lu, X. T. *J. Fluor. Chem.* **2017**, 193, 8–16.

<sup>9</sup> Pokalwar, R.U.; Hangarge, R.V.; Maske, P.V.; Shingare, M.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010** 11, 196–204.

<sup>10</sup> Kategaonkar, A.H.; Pokalwar, R.U.; Sonar, S.S.; Gawali, V.U.; Shingatem, B. B.; Shingare, M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1128–1132.

<sup>11</sup> Sampath, S.; Raju, C.N.; Rao, C.V. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, 191, 95–99.

<sup>12</sup> Reddy, G.S.; Sundar, C.S.; Prasad, S.S.; Dadapeer, E.D.; Raju, C.N.; Reddy, C.S. *Pharma Chem.* **2012**, 4, 2208–2213.

<sup>13</sup> Rao, K.U.M.; Sundar, C.S.; Prasad, S.S.; Rani, C.R.; Reddy, C.S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32, 3343–3347.

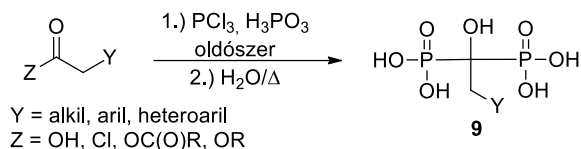
<sup>14</sup> Naidu, K.R.M.; Kumar, K.S.; Arulselvan, P.; Reddy, C.B.; Lasekan, O. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2012**, 345, 957–963.

<sup>15</sup> Yang, J.; Ma, J.; Che, W.; Li, M.; Li, G.; Song, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 2566–2571.

<sup>16</sup> Bagchi, S.; Rathee, P.; Jayaprakash, V.; Banerjee, S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, 18, 1611–1623.

## 2.2. Biszfoszfónatok

A biszfoszfónatok (dronátok) (9) előállításának leggyakrabban alkalmazott ipari módszere az aminosavak vagy heteroaril-karbonsavak reakciója foszfortartalmú reagensekkel, amelyek lehetnek foszfor-triklorid, foszforosav vagy esetenként foszfor-oxiklorid (3. ábra). A foszforreagenseket és oldószereket gyakran nagy feleslegben alkalmazzák. Ez két okból is problémás: bár ezek az anyagok általában könnyen hozzáférhetőek és nem túl drágák, mégis terhelik a környezetet. Emellett a reakcióelegy rendkívül heterogén, nagy mennyiségű hidrogén-klorid gáz fejlődik, ami a reakció biztonságos kivitelezését kis léptékben is megnehezíti. Ezek a problémák laboratóriumi körülmények között még kezelhetők, de ipari méretben komoly kihívást jelentenek.<sup>17</sup>



### 3. Ábra. Biszfoszfónatok (9) előállításának ipari módszere

$\alpha$ -Hidroxi-metilénbiszfoszfónatok (9) szintézisét Pudovik-reakcióval is megvalósíthatjuk (4. ábra). McConnel és Coover szerint dietil- $\alpha$ -acetilfoszfónát (10) dialkil-foszfitokkal végzett Pudovik-reakciója bázis jelenlétében  $\alpha$ -szubsztituált hidroxi-biszfoszfónatokat (9) eredményez.<sup>18</sup> Néhány évvel később Fitch és Moedritzer megcáfolták ezeket az eredményeket. A reakció megismétlése után azt állították, hogy a várt addukt helyett a megfelelő foszfónát – foszfát (11) keletkezik átrendeződés során.<sup>19</sup> Kutatócsoportunkban korábban célul tűzték ki a megfelelő hidroxi-metilénbiszfoszfónatok (9) dietil- $\alpha$ -acetilfoszfónát (10) és dietil-foszfit reakciójával történő előállítását. A két lehetséges termék, az addukt (9) és a foszfónát – foszfát (11) képződését <sup>31</sup>P NMR spektroszkópiával vizsgálták. A kutatás célja a katalizátor fajtájának és mennyiségének felderítése volt.<sup>20,21</sup>

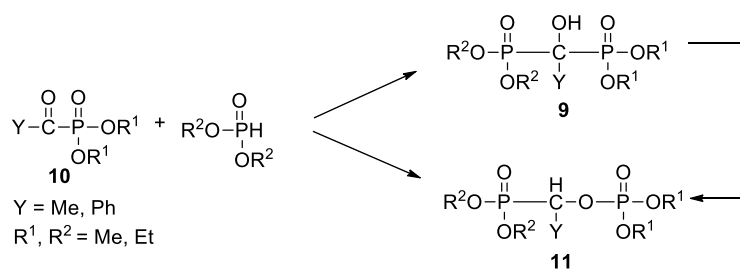
<sup>17</sup> Nagy, D.I.; Grün, A.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. *Molecules* **2016**, *21*, 1046.

<sup>18</sup> McConnel, R.L.; Coover, H.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4450.

<sup>19</sup> Fitch, S.J.; Moedritzer, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1876.

<sup>20</sup> Grün, A.; Molnár, I. G.; Bertók, B.; Greiner, I.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2009**, *20*, 350–354.

<sup>21</sup> Keglevich, G.; Grün, A.; Molnár, I. G.; Greiner, I. *Heteroatom Chem.* **2011**, *22*, 640–648.



#### 4. Ábra. Hidroxi-metilénbiszfoszfónátok (9) szintézise Pudovik-reakcióval

Az  $\alpha$ -hidroxi-metilénbiszfoszfónátokat széles körben alkalmazzák az oszteoporózis gyógyszeres kezelésében. Ismert, hogy a mosószerekben lágyítóként használt polifoszfátok gátolják a kalcium-foszfát és kalcium-karbonát kicsapódását. Ha a pirofoszfátokban jelen lévő P–O–P kötést P–C–P kötésre cseréljük, olyan új vegyületcsalád jön létre, amely gátolja az oszteoklasztok aktivitását.<sup>22</sup>

Egy sereg hidroxi-biszfoszfónát került már gyógyszerként forgalomba: ezek kizárólag oldalláncukban különböznek egymástól, amely a biológiai hatásért is felelős. Az oldallánc szerkezete alapján a hidroxi-biszfoszfónátokat három csoportba sorolhatjuk. Az első generációba tartozó származékok oldalláncukban nem tartalmaz nitrogént (pl.: etidronát, klodronát, tiludronsav). A második generációs dronátok az 1980-as évektől kerültek forgalomba, amelyek nitrogéntartalmú alifás oldalláncsal rendelkeznek (pl.: pamidronát, alendronát, ibandronát). A harmadik generációs biszfoszfónátok nitrogén-heterociklust tartalmaznak oldalláncukban (pl. zoledronsav, rizedronát).<sup>23,24,25,26</sup>

#### 2.3. Hidroxi-tetrahidrofoszfinin-oxidok, mint $\beta$ -hidroxifoszfonátok

A 3-hidroxi-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-oxidok (14) tulajdonképpen speciális gyűrűs  $\beta$ -hidroxifoszfonát-származékok, amelyek előállítását kutatócsoportunkban dolgozták ki. A szintézist diklórkarbén-addukton (13) keresztül kétlépéses gyűrűbővítéssel valósították meg (5. ábra). A 3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid-származékokat (13) a megfelelő 2,5-dihidro-1*H*-foszfol-oxidokból (12) fázistranszfer-katalitikus körülmények között, *in situ* kloroformból generált diklórkarbén addíciójával nyerték. Második lépésként, a 3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidok (13) ciklopropán-gyűrűjének felnyitása következett, amelyre szolvolitikus eljárást

<sup>22</sup> Gyires, K.; Fürst; Z. *A farmakológia alapjai*; Medicina kiadó **2011**.

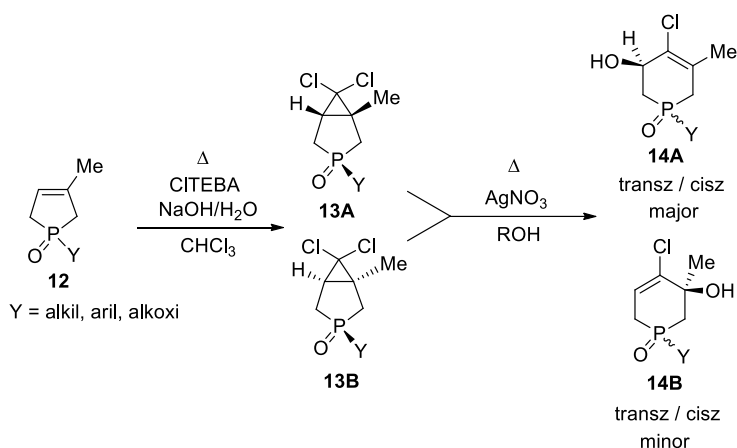
<sup>23</sup> Russel, R.G.G. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone* **2011**, 2–19.

<sup>24</sup> Breuer, E. *In Analogue-based drug discovery* **2006**, 371–384.

<sup>25</sup> Hudson, H.R.; Wardle, N.J.; Bligh, S.W.A.; Greiner, I.; Grün, A.; Keglevich, G. *Mini Rev. Med. Chem.* **2012**; *12*; 313–325.

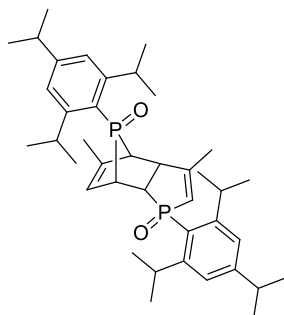
<sup>26</sup> Catterall, J.B.; Cawston, T. E. *Arthritis Res. Ther.*; **2002**; *5*; 12–24.

alkalmaztak. Vízben, ezüst-nitrát jelenlétében a 3-hidroxi-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-oxidok major (**14A**) és minor (**14B**) regioizomerek keverékékként képződtek, amelyek mindegyike két diasztereoizomert tartalmazott.<sup>27,28,29,30,31</sup>



**5. Ábra.** Hidroxi-tetrahidrofoszfinin-oxidok (**14**) szintézise

Vizsgálták a különböző P-heterociklusok biológiai aktivitását. A National Cancer Institute 60 sejtvonalas paneljén végzett tesztek bizonyították, hogy bizonyos foszfol-oxid dimerek és foszfinin-oxid-származékok μM tartományban többféle sejtvonalon tumorellenes hatást mutatnak. Legaktívabb vegyület a **6. ábrán** látható foszfanorbornén-származék (**15**) volt, amely esetében 1-1,5 μM tartományba eső GI<sub>50</sub> (50%-os növekedésgátláshoz szükséges koncentráció) értékeket mértek a következő sejtvonalakon: leukémia (RPMI-8226 és SR), nem kissejtes tüdőrák (NCI-H460), vastagbélrák (COLO 205), melanoma (SK-Mel-5 és UACC-62).<sup>32</sup>



**6. Ábra.** A biológiai vizsgálatokon legaktívabb foszfanorbornén-származék (**15**)

<sup>27</sup> Keglevich, G.; Petneházy, I.; Miklós, P.; Almásy, A.; Tóth, A.; Tőke, L.; Quin, L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3983–3986.

<sup>28</sup> Keglevich, G.; Tóth, G.; Petneházy, I.; Miklós, P.; Tőke, L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5721–5727.

<sup>29</sup> Keglevich, G.; Brlik, J.; Janke, F.; Tőke, L. *Heteroatom Chem.* **1990**, *1*, 419–424.

<sup>30</sup> Keglevich, G.; Janke, F.; Fülöp, V.; Kálmán, A.; Tóth, G.; Tőke, L. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1990**, *54*, 73–79.

<sup>31</sup> Keglevich, G.; Tőke, L.; Kovács, A.; Tóth, G.; Újszászy, K. *Heteroatom Chem.* **1993**, *4*, 61–72.

<sup>32</sup> Hudson, H.R.; Keglevich, G. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 2256–2261.

### 3. Kísérleti módszerek

A mikrohullámú (MW) reakciókat CEM Discover (300 W) mikrohullámú reaktorban végeztük. A preparatív HPLC-vel történő tisztításokhoz CombiFlash EZ Prep (Teledyne ISCO) készüléket alkalmaztam. A vegyületeket oszlopkromatográfiával vagy átkristályosítással tisztítottam, majd  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$  és  $^1\text{H}$  NMR spektrális adatokkal jellemeztem. A molekulatömegek igazolására HPLC–MS és HRMS méréseket alkalmaztam. A diasztereomer- és enantiomerfelesleg (*de* és *ee*) értékeket királis HPLC-vel határoztam meg.

A DFT-számításokat M062X/6–31+G(d,p) elméleti szinten végeztük, Gaussian 16 programcsomag segítségével.

A vegyületek biológiai aktivitását MTT teszt alkalmazásával, xCELLigence rendszer, illetve CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay rendszer segítségével mértük.

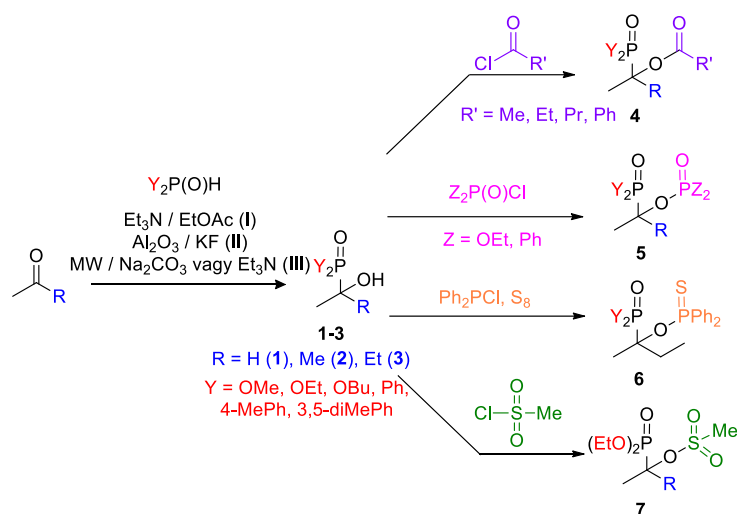
### 4. Eredmények

Doktori munkám során célul tűztem ki olyan új hidroxil- és biszfoszfonát-származékok lehetőség szerint hatékony előállítását, melyek potenciálisan biológiai aktivitással rendelkezhetnek. A vegyületek számozását a [4. fejezetben](#) újrakezdttem.

#### 4.1. ( $\alpha$ -Hidroxialkil)foszfonátok előállítása és módosítása

Csoportunkban nagy múltra tekint vissza az ( $\alpha$ -hidroxibenzil)foszfonátok témakörének vizsgálata, ezt szerettem volna bővíteni alifás hidroxifoszfonátokkal is. Az acetaldehid – dialkil-foszfit, illetve – difenilfoszfin-oxid adduktokat (**1**) etil-acetát oldószerben trietil-amin jelenlétében különböző P-reagensek felhasználásával állítottam elő. Az acetontól (**2**) és etil-metil-ketontól (**3**) dialkil-foszfitokkal képzett adduktokat  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$  szilárd fázison nyertem, míg a foszfin-oxidok (**2** és **3**) szintézisére MW-körülmények között kerítettem sort  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , illetve  $\text{Et}_3\text{N}$  bázis jelenlétében. Két esetben sikeresen végeztem rezolválást *O,O'*-diaril-(*2R,3R*)-borkósav kalciumsóval történő diasztereomer-sópár képzésén keresztül. Vizsgáltam az előállított származékok *O*-acilezési reakcióját különböző sav-kloridokkal (acetyl-, propionil- és butiril-

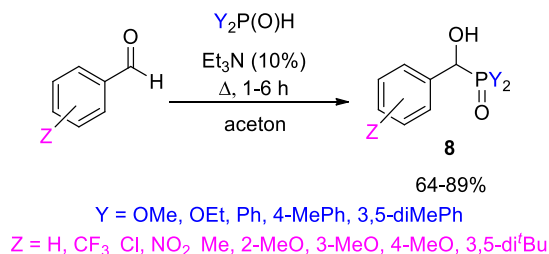
kloriddal), valamint foszforilezéssel, foszfinoilezéssel, tiofoszfinoilezéssel és szulfonilezéssel is végeztem rajtuk átalakításokat (7. ábra).<sup>33,34,35</sup>



7. Ábra. (α-Hidroxiálkil)foszfonátok (1-3) előállítása és módosítása

#### 4.2. (α-Hidroxibenzil)foszfonátok előállítása és módosítása

Ezt követően (α-hidroxibenzil)foszfonátokat, illetve (α-hidroxibenzil)foszfin-oxidokat (8), köztük három új származékot állítottam elő csoportelőzményeink alapján (8. ábra).<sup>36,37</sup>



8. Ábra. (α-hidroxibenzil)foszfonátok, illetve -foszfin-oxidok (8) szintézise

A hidroxifoszfin-oxidokat ezután difenilfoszfinsav-kloriddal vittem reakcióba, amikoris (α-foszfinoiloxibenzil)foszfin-oxidokat (9) nyertem (9. ábra).

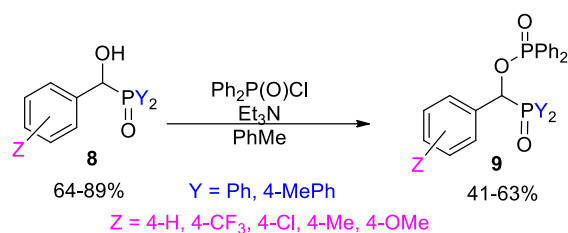
<sup>33</sup>Szalai, Z.; Kis, A.S.; Takács, A.; Kőhidai, L.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Molecules* **2025**, *30*, 428.

<sup>34</sup>Szalai, Z.; Facskó, R.; Gömör, Á.; Drahos, L.; Tekula, S.; Takács, A.; Kőhidai, L.; Keglevich, G. *Pharmaceuticals* **2026**, *19*, 396.

<sup>35</sup>Szalai, Z.; Kis, A.S.; Schindler, J.; Karaghiosoff, K.; Keglevich, G. *Symmetry* **2024**, *16*, 1557.

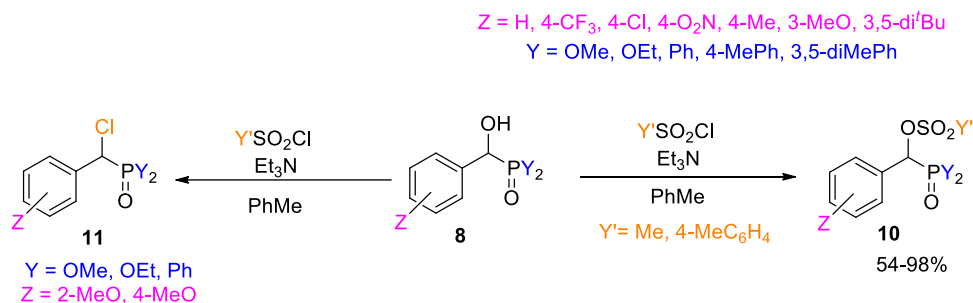
<sup>36</sup>Szalai, Z.; Debrei, M.; Ábrányi-Balogh, P.; Bősze, S.; Oláhné Szabó, R.; Drahos, L.; Keglevich, G. *ACS Omega* **2024**, *9*, 31043–31055.

<sup>37</sup>Szalai, Z.; Bednár, J.; Tóth, B.S.; Takács, A.; Tekula, S.; Kőhidai, L.; Karaghiosoff, K.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Pharmaceuticals* **2025**, *18*, 91.



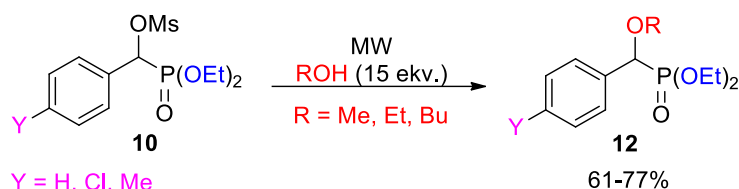
**9. Ábra.** ( $\alpha$ -hidroxibenzil)foszfin-oxidok (**8**) foszfinoilezése

Speciális acilszarmazékok szintézisét célozva ( $\alpha$ -hidroxibenzil)foszfonátok és ( $\alpha$ -hidroxibenzil)foszfin-oxidok (**8**) szulfonilezési reakcióit is elvégeztem. Meglepő módon az ( $\alpha$ -hidroxi-2-metoxibenzil)foszfonát (**8**: Y = OEt; Z = 2-MeO) és az ( $\alpha$ -hidroxi-4-metoxibenzil)foszfonátok, valamint az ( $\alpha$ -hidroxi-4-metoxibenzil)foszfin-oxid (**8**: Y = OMe/OEt/Ph; Z = 4-MeO) esetében a reakció a megfelelő  $\alpha$ -klór-szarmazékokhoz (**11**) vezetett. A váratlan reakciókészséget kísérletileg és kémiai számítási módszerekkel is igazoltuk. Megállapítottuk, hogy az  $\alpha$ -klórfoszfonátok (**11**) SN<sub>1</sub> típusú szubsztitúciós reakcióban keletkeznek. Ezzel szemben, a szubsztituálatlan (**10**: Z = H) és meta-metoxi helyettesítőt tartalmazó mezilátok (**10**: Z = 3-MeO) esetében ez a mellékreakció nem következik be (*10. ábra*).<sup>36,37</sup>



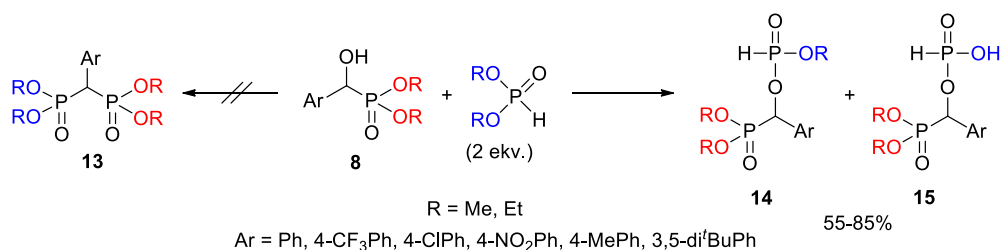
**10. Ábra.** ( $\alpha$ -hidroxibenzil)foszfonátok, illetve -foszfin-oxidok (**8**) szulfonilezése

A csoportunkban korábban vizsgált átésztereítések során a dimetil-( $\alpha$ -hidroxibenzil)foszfonát csak korlátozott reakciókészséget mutatott butil-alkohollal megkísérelt alkoholízis során. Az alkalmazott körülmények között a konverzió nem vált teljessé, illetve összetett reakcióelegy képződött. A meziloxifoszfonátokat (**10**) is reakcióba vittem különböző alkoholokkal, amikor is meglepetésre szelektíven a megfelelő  $\alpha$ -alkoxifoszfonátokat (**12**) kaptam MW körülmények között (*11. ábra*).<sup>36</sup>



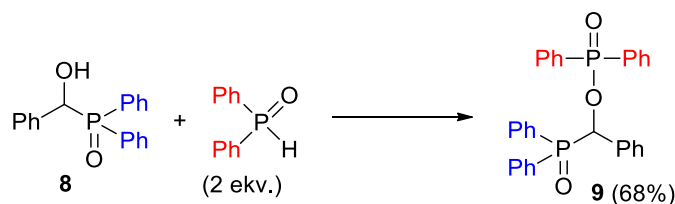
**11. Ábra.** ( $\alpha$ -meziloxibenzil)foszfonátok (**10**) váratlan reakciója alkoholokkal

Egy új megközelítésként ( $\alpha$ -hidroxibenzil)foszfonátok (**8**) és dialkil-foszfitok reakciójával terveztem a megfelelő biszfoszfonsav-észterek (**13**) előállítását. Azonban azt tapasztaltam, hogy a kívánt vegyület (**13**) helyett, annak átrendeződött (**14**) és részben hidrolizált származéka (**15**) képződött (12. ábra). Elméleti számításokat is segítségül hívtunk a reakció mechanizmusának feltérképezésére.<sup>38,39</sup>



**12. Ábra.** ( $\alpha$ -hidroxibenzil)foszfonátok (**8**) váratlan reakciója dialkil-foszfitokkal

A modellt kipróbáltam difenil-( $\alpha$ -hidroxibenzil)foszfin-oxid (**8**) és difenilfoszfin-oxid reakciójával is, amikor foszfinoilezett  $\alpha$ -hidroxifoszfin-oxidot (**9**) kaptam (13. ábra). Ebben az esetben is javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára.<sup>38,39</sup>



**13. Ábra.** ( $\alpha$ -hidroxibenzil)foszfin-oxid (**8**) váratlan reakciója difenilfoszfin-oxiddal

Ezt követően “vegyes” modellként difenil-( $\alpha$ -hidroxibenzil)foszfin-oxid dimetil- és dietil-foszfittal, illetve dietil-( $\alpha$ -hidroxibenzil)foszfonát difenilfoszfin-oxiddal történő reakcióját is megvizsgáltam, amikoris meglehetősen összetett elegyet kaptam. Az  $\alpha$ -hidroxifoszfin-oxid és dialkil-foszfitok, illetve az  $\alpha$ -hidroxifoszfonát és difenilfoszfin-oxid kondenzációjával kapott

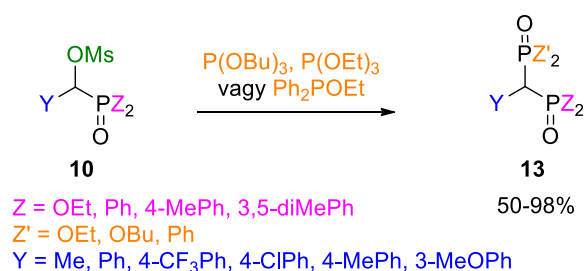
<sup>38</sup>Szalai, Z.; Ábrányi-Balogh, P.; Keglevich, G. *J. Org. Chem.* **2025**, *90*, 439–447.

<sup>39</sup>Szalai, Z.; Karaghiosoff, K.; Hägele, G.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2025**, 1–5.

termékek képződését, a kiindulási adduktok szétesése kísérte. Ezt a reverzibilis adduktképződést a szakirodalomban korábban kizárólag hidroxifoszfónátok esetében írták le.<sup>38,39</sup>

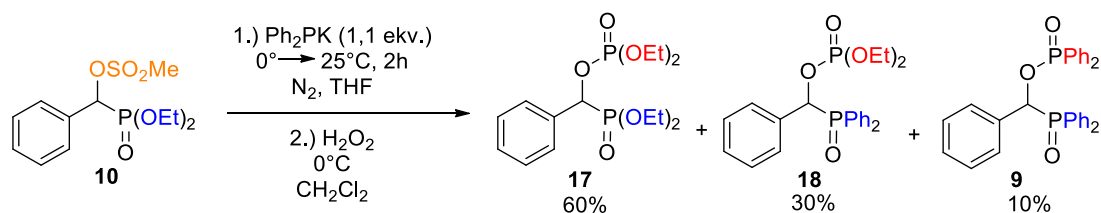
#### 4.3. Biszfoszfónátok előállítása és módosítása

Hidroxicsoportot nem tartalmazó biszfoszfónát típusú vegyületek (**13**) előállítása céljából ( $\alpha$ -klór- és ( $\alpha$ -brómbenzil)foszfónátokat (**11**) trivalens P-vegyületekkel vittem Arbuzov-reakcióba, viszont ezekben az esetekben a kívánt termék (**13**) csak alacsony konverzióval, illetve jelentős mennyiségű dehalogénezett melléktermékkel együtt képződött. Az irodalomban elsőként mezilátokból (**10**) is megkísértem az Arbuzov-reakciót, és meglepetésre a biszfoszfónát-származékokat (**13**) teljes konverzióval, melléktermék keletkezése nélkül nyertem. A módszerrel egy sereg új biszfoszfónátot, foszfónát – foszfin-oxidot és bisz(foszfin-oxidot) szintetizáltam és jellemeztem (14. ábra).<sup>36,37</sup>



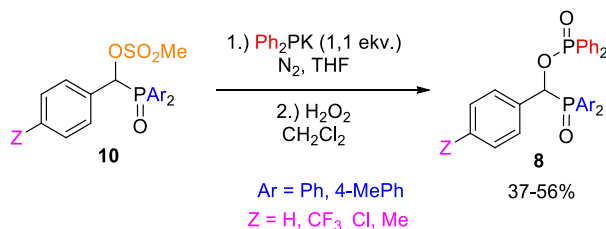
14. Ábra. Biszfoszfónát-típusú vegyületek (**13**) szintézise Arbuzov-reakcióval

Az ( $\alpha$ -klórbenzil)foszfónát (**11**) kálium-difenilfoszfiddal végzett reakciója, majd ezt követő oxidáció a várt foszfónát – foszfin-oxid terméket (**13**) csak minor komponensként szolgáltatva. Az ( $\alpha$ -metánszulfoniloxibenzil)foszfónát (**10**) hasonló reakciójában összetett elegy képződött (15. ábra). A váratlan termékek képződése átrendeződések, valamint a hidroximetilénbiszfoszfónát típusú intermedier reverzibilis kialakulásának feltételezésével magyarázható.



15. Ábra. ( $\alpha$ -metánszulfoniloxibenzil)foszfónát (**10**) reakciója Ph<sub>2</sub>PK reagenssel

A diaril-( $\alpha$ -meziloxibenzil)foszfin-oxidok (**10**) kálium-difenilfoszfiddal végzett reakciójával, majd azt követő oxidációval – tiszta reakcióban –  $\alpha$ -foszfinoilezett  $\alpha$ -hidroxifoszfin-oxidok (**9**) keletkeztek, amelyek az  $\alpha$ -hidroxifoszfin-oxid (**8**) közvetlen foszfinoilezésével is előállíthatók voltak (16. ábra).



**16. Ábra.** ( $\alpha$ -metánszulfoniloxibenzil)foszfin-oxidok (**10**) reakciója Ph<sub>2</sub>PK reagenssel

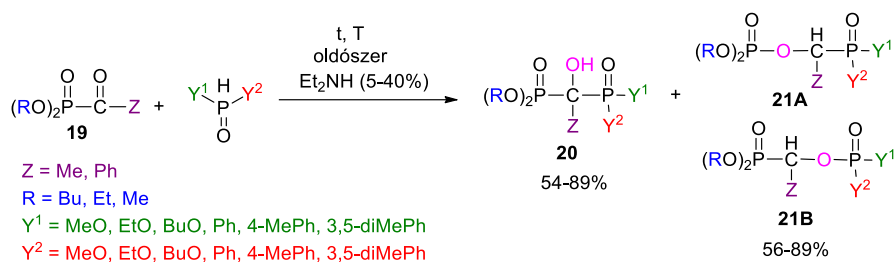
Hidroxi-metilénbiszfoszfonát típusú vegyületeket (**20**) is előállítottam  $\alpha$ -oxofoszfónátokból (**19**) különböző P-reagensek (dialkil-foszfitok vagy szekunder foszfin-oxidok) segítségével Pudovik-reakcióban (17. ábra). A reakció körülményeitől függően (amin mennyisége, hőmérséklet) az addukt (**20**) és annak átrendeződött származékai (**21**) is keletkeztek, ezért a kétféle termék képződésére optimalizált körülmények felderítése kulcsfontosságú feladat volt. Megállapítottam, hogy az átrendeződésre döntő hatással a Z szubsztituens (Me vagy Ph), illetve a dialkil-amin katalizátor mennyisége van. Amennyiben a központi szénatomon metilcsoport található, az adduktok stabilak, csak nagyobb mennyiségben (40%) alkalmazott katalizátor alkalmazása mellett rendeződhetnek át. Fenilcsoport esetében viszont a biszfoszfonátok valódi intermedierként viselkednek, állásra katalizátor jelenléte nélkül is átrendeződnek. Az átrendeződést kevésbé befolyásolják az Y szubsztituensek, a dialkil-amin fajtája, a hőmérséklet, valamint az oldószer megválasztása.<sup>40,41</sup>

A reakció kiterjesztéseként különböző aszimmetria centrumot tartalmazó P-reagensek felhasználásával (etil-fenil-*H*-foszfinát és butil-fenil-*H*-foszfinát), a körülmények megválasztásától függően az adduktot (**20**), valamint az átrendeződött termékeket (**21**) diasztereoiszomerek elegyeként kaptam (17. ábra).<sup>42</sup>

<sup>40</sup>Szalai, Z.; Keglevich, G. *Molecules* **2021**, *26*, 7575.

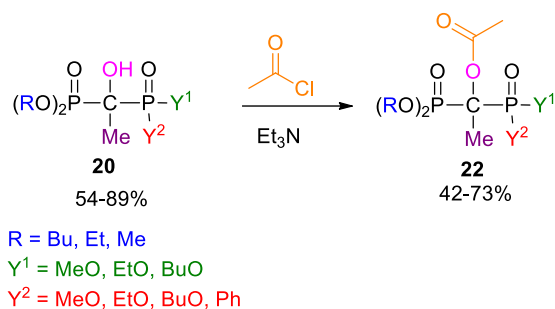
<sup>41</sup>Szalai, Z.; Tóth, B.; Oláhné Szabó, R.; Bősze, S.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Molecules* **2023**, *28*, 6037.

<sup>42</sup>Szalai, Z.; Tóth, B.S.; Horváth, C.; Bohus, M.; Takács, A.; Kőhidai, L.; Gömör, Á.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Asian J. Org. Chem.* **2025**, *14*, e00596.



**17. Ábra.**  $\alpha$ -Oxofoszfónátok (**19**) és  $>\text{P}(\text{O})\text{H}$  reagensek Pudovik-reakciója

Ezután a hidroxibiszfoszfónátok (**20**) *O*-acilezését is megvalósítottam, további potenciális biológiai aktivitással rendelkező vegyület (**22**) előállítása céljából (*18. ábra*).<sup>42</sup>

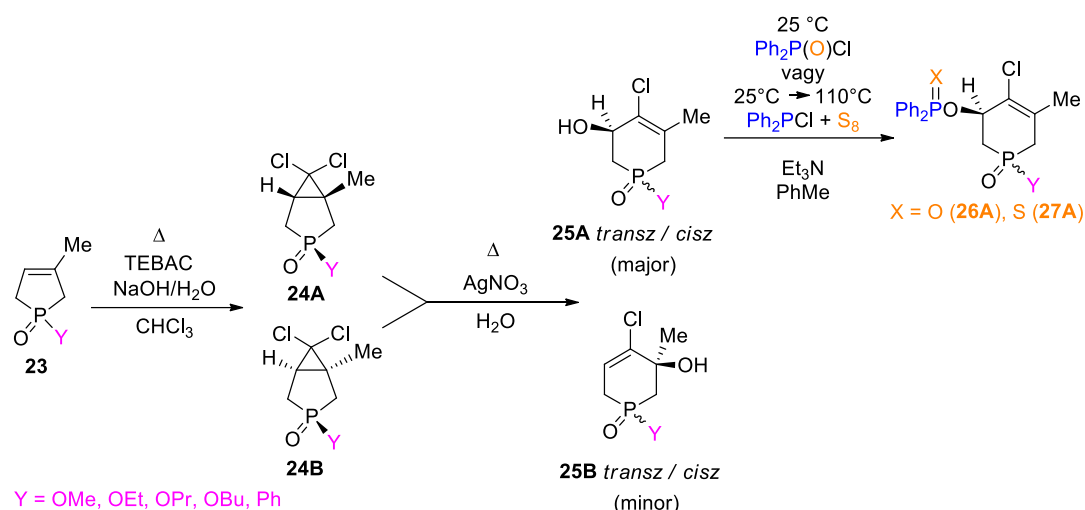


**18. Ábra.** Hidroxibiszfoszfónátok (**20**) *O*-acilezése

*4.4. Hidroxitetrahydrofoszfinin-oxidok előállítása és módosítása*

Végül, de nem utolsó sorban P-heterociklusok új családját, foszfinoilezett és tiofoszfinoilezett 3-hidroxi-1,2,3,6-tetrahydrofoszfinin-oxidokat (**26** és **27**) állítottam elő három lépésben 1-szubsztituált 3-foszfólen-1-oxidokból (**23**) kiindulva. A kiindulási vegyületek kettőskötésére történő diklórkarbén-addíció a megfelelő 3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidokat (**24**) adta, amelyek  $\text{AgNO}_3/\text{H}_2\text{O}$  jelenlétében végbemenő szolvolitikus gyűrűfelynyílása 3-hidroxi-tetrahydrofoszfinin-oxidokhoz (**25**) vezetett. A hidroxitetrahydrofoszfinin-oxidok (**25**) foszfinoilezése és tiofoszfinoilezése  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ , illetve  $\text{Ph}_2\text{PCl} + \text{S}_8$  reagensekkel a két foszforfunkciót tartalmazó célvegyületeket (**26A** és **27A**) szolgáltatva (*19. ábra*).<sup>43</sup>

<sup>43</sup>Szalai, Z.; Szloboda, K.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Takács, A.; Kőhidai, L.; Gömör, Á.; Drahos, L.; Keglevich, G. *ACS Omega* **2026**, *in press*



### 19. Ábra. Hidroxi-tetrahydrofosphinin-oxidok (**25**) előállítása és (tio)foszfinoilezése

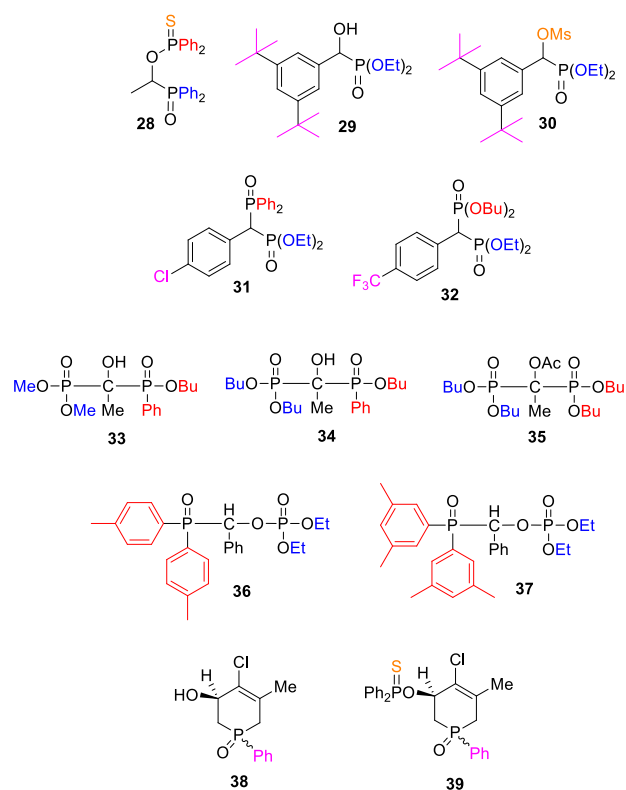
#### 4.5. Az előállított P-vegyületek biológiai aktivitása

Néhány szintetizált vegyület biológiai aktivitását PANC-1 (hasnyálmirigy adenokarcinoma), U266 (myeloma multiplex), A431 (epidermoid karcinoma), PC-3 (prosztata adenokarcinoma), MDA-MB-231 (emlő adenokarcinoma), Ebc-1 (tüdőlaphám-karcinoma) és A2058 (melanoma) humán tumoros sejtvonalakon vizsgáltuk együttműködés keretében.<sup>33,34,36,37,41,42,43</sup>

Az előzetes várakozásokkal összhangban az U266 sejtvonal bizonyult a legérzékenyebbnek. Egy tiofoszfinoilezett hidroxifoszfin-oxid (**28**), valamint három biszfoszfonát-származék (**33-35**) 100 μM koncentrációban 90%-ot meghaladó sejtpusztító hatást fejtett ki, míg egy foszfin-oxid – foszfin-oxid (**31**) esetében 44%-os citotoxikus hatást figyeltünk meg. A heterociklusos vegyületek közül egy hidroxi-tetrahydrofosphinin-oxid (**38**), illetve annak tiofoszfinoilezett származéka (**39**) 100 μM koncentrációban letálisnak bizonyult az U266 sejtpopulációra nézve, IC<sub>50</sub> értékeik 15 μM és 17 μM-nak adódtak.<sup>33,34,36,37,41,42,43</sup>

A PANC-1 sejtvonalon egy biszfoszfonát-származék (**32**), valamint egy foszfin-oxid – foszfát (**36**) mutatott szignifikáns citosztatikus aktivitást; 100 μM koncentrációban mért citosztázis értékeik rendre 69%, illetve 57% voltak. Az MDA-MB-231 sejtvonal esetében **29** és **30** hidroxi- és meziloxifoszfonátok bizonyultak a leghatékonyabbnak, IC<sub>50</sub> értékeik 16 μM, illetve 28 μM voltak. A **37** foszfin-oxid – foszfát mind az MDA-MB-231, mind az Ebc-1 sejtvonalakon számottevő citotoxikus hatást mutatott (IC<sub>50</sub> = 38 μM, illetve 26 μM).<sup>33,34,36,37,41,42,43</sup>

Ezzel szemben az A2058, A431 és PC-3 sejtvonalak összességében alacsony érzékenységet mutattak a vizsgált foszfortartalmú vegyületekkel szemben. A legjobb hatást mutató származékokat a *20. ábrán* szemléltetem.<sup>33,34,36,37,41,42,43</sup>



**20. Ábra.** A vizsgált sejt kultúrákon legjobb hatást mutató P-vegyületek

## 5. Tézisek

1. Folyadékfázisban,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  felületén, vagy mikrohullámú körülmények között megvalósított robusztus szintetikus módszert dolgoztam ki ( $\alpha$ -hidroxialkil)foszfonátok és ( $\alpha$ -hidroxialkil)foszfin-oxidok előállítására, acetaldehid, aceton és etil-metil-keton  $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ -reagenssekkel történő Pudovik-reakciójával [2].
2. Módszert dolgoztam ki két diaril-( $\alpha$ -hidroxietil)foszfin-oxid *O, O'*-diaril-(2*R*,3*R*)-borkősav kalciumsóval diasztereomer komplexképzés útján megvalósított rezolválására, amely során az optikailag aktív vegyületeket 77%, illetve 90% enantiomerfelesleggel nyertem [3].
3. Hatékony módszereket dolgoztam ki ( $\alpha$ -hidroxialkil)foszfonátok és ( $\alpha$ -hidroxialkil)foszfin-oxidok acilezésére, foszfinoilezésére/foszforilezésére és tiofoszfinoilezésére [2].
4. Megvalósítottam ( $\alpha$ -hidroxialkil- és -benzil)foszfonátok, valamint ( $\alpha$ -hidroxibenzil)foszfin-oxidok szulfonilezését. 2- és 4-metoxi-szubsztituens esetén a megfelelő  $\alpha$ -klór-származék képződött, amit számításhoz is magyaráztunk. A meziloxifoszfonátok primer alkoholokkal történő váratlan reakciójával  $\alpha$ -alkoxifoszfonátokhoz jutottam [2,4,5].
5. ( $\alpha$ -Hidroxibenzil)foszfonátok és dialkil-foszfitok kondenzációja során a várt biszfoszfonát helyett meglepetésre átrendeződött és részlegesen hidrolizált termékek képződtek. Elméleti számítások segítségével javaslatot tettünk a váratlan reakció lejátszódására [6,7].
6. Számos új biszfoszfonátot, foszfonát – foszfin-oxidot és bisz(foszfin-oxidot) szintetizáltam ( $\alpha$ -metánszulfoniloxibenzil)foszfonátok vagy -benzil)foszfin-oxidok és trivalens foszforvegyületek Michaelis–Arbuzov-reakciójával [4,5].
7. Foszfinoilezett  $\alpha$ -hidroxifoszfin-oxidok szintézisét kétféle módszerrel valósítottam meg: ( $\alpha$ -hidroxibenzil)foszfin-oxidok közvetlen foszfinoilezésével, illetve ( $\alpha$ -meziloxibenzil)foszfin-oxidok kálium-difenilfoszfiddal történő reakcióját követő oxidációval. Az ( $\alpha$ -metánszulfoniloxibenzil)foszfonát hasonló reakciója összetett termékelegyet szolgáltatott, amelyet átrendeződéses folyamatokkal, valamint reverzibilitással magyaráztam.

8.  $\alpha$ -Oxofoszfónátok és  $>P(O)H$ -reagensek Pudovik-reakciójával hidroximetilénbiszfoszfónát típusú vegyületek és átrendezett származékok nyerhetők. Finomhangolással szelektívvé tettem az átalakítást, hogy kizárólag a biszfoszfónát vagy annak átrendeződött származéka keletkezzen. Módszert dolgoztam ki hidroxibiszfoszfónátok acetilezésére is [[8,9,10](#)].
9. Foszfor-heterociklusok új családját, (tio)foszfinoilezett 3-hidroxi-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-oxidokat, mint  $\beta$ -hidroxifoszfónát analogonokat állítottam elő három lépésben foszfolén-oxidokra történő diklórkarbén-addícióval, szolvolitikus gyűrűbővítéssel, valamint (tio)foszfinoilezéssel [[11](#)].
10. Az előállított foszfor-vegyületek biológiai aktivitását PANC-1, U266, A431, PC-3, MDA-MB-231, Ebc-1, A2058 sejtvonalakon vizsgáltuk. A származékok közül több jelentős citotoxikus hatást mutatott, különösen myeloma multiplex (U266) sejtvonalon. Az eredmények alapján szerkezet – hatás összefüggéseket, valamint sejtvonal-függő biológiai választ azonosítottunk [[2,4,5,9,10,11](#)].

## 6. Alkalmazási lehetőségek

Összességében kutatómunkám során 215 db vegyületet szintetizáltam, amelyből 146 db új, az irodalomban még nem ismert származék. A kidolgozott robusztus eljárások hatékony alternatívát kínálnak  $\alpha$ -hidroxifoszfónátok és biszfoszfónátok előállítására, jól reprodukálható, szelektív reakcióutakat biztosítanak, több esetben melléktermékmentes átalakításokat tesznek lehetővé.

A vizsgált foszfortartalmú vegyületek biológiai aktivitása kifejezetten szerkezet- és sejtvonal-függőnek bizonyult, melyek közül az U266 humán myeloma multiplex sejtkultúra mutatta a legnagyobb érzékenységet. A vegyületek hatékonysága arra utal, hogy ezek a molekulák ígéretes kiindulópontként szolgálhatnak új tumorellenes hatóanyagjelöltek fejlesztéséhez. A szerkezet – hatás összefüggések feltárása lehetőséget biztosít például célzott szerkezetoptimalizálásra, vagy hatásmechanizmus-vizsgálatok elvégzésére.

## 7. Közlemények

### 7.1. Az értekezés alapját képező tudományos közlések

(IF: impakt faktor; Scimago-besorolás; FI: független idézetek; százalékos részesedés)

[1] **Szalai, Z.**; Kis, A.S.; Takács, A.; Kőhidai, L.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Drahos, L.; Keglevich, G. The Synthesis, Crystal Structure, Modification and Cytotoxic Activity of  $\alpha$ -Hydroxy-Alkylphosphonates. *Molecules* **2025**, *30*, 428. <https://doi.org/10.3390/molecules30020428> (IF: 4,6, Q1, FI: 3; SzZs: 90%)

[2] **Szalai, Z.**; Facskó, R.; Gömör, Á.; Drahos, L.; Tekula, S.; Takács, A.; Kőhidai, L.; Keglevich, G. The Synthesis of  $\alpha$ -Hydroxy-Alkylphosphonate Derivatives and Evaluation of Their Cytotoxic Activity. *Pharmaceuticals* **2026**, *19*, 396. <https://doi.org/10.3390/ph19030396> (IF: 4,8, Q1, FI: 0; SzZs: 80%)

[3] **Szalai, Z.**; Kis, A.S.; Schindler, J.; Karaghiosoff, K.; Keglevich, G. Synthesis of  $\alpha$ -Hydroxyethylphosphonates and  $\alpha$ -Hydroxyethylphosphine Oxides: Role of Solvents During Optical Resolution. *Symmetry* **2024**, *16*, 1557. <https://doi.org/10.3390/sym16111557> (IF: 2,2; Q2; FI: 0; SzZs: 95%)

[4] **Szalai, Z.**; Debrei, M.; Ábrányi-Balogh, P.; Bősze, S.; Oláhné Szabó, R.; Drahos, L.; Keglevich, G. Synthesis of Mesylated and Tosylated  $\alpha$ -Hydroxy-Benzylphosphonates; Their Reactivity and Cytostatic Activity. *ACS Omega* **2024**, *9*, 31043–31055. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c04382> (IF: 4,3, Q2, FI: 1, SzZs: 90%)

[5] **Szalai, Z.**; Bednárík, J.; Tóth, B.S.; Takács, A.; Tekula, S.; Kőhidai, L.; Karaghiosoff, K.; Drahos, L.; Keglevich, G. Cytotoxic Activity of Bisphosphonic Derivatives Obtained by the Michaelis–Arbuzov or the Pudovik Reaction. *Pharmaceuticals* **2025**, *18*, 91. <https://doi.org/10.3390/ph18010091> (IF: 4,8, Q1, FI: 1; SzZs: 80%)

[6] **Szalai, Z.**; Ábrányi-Balogh, P.; Keglevich, G. Unexpected Reaction of Dialkyl  $\alpha$ -Hydroxy-benzylphosphonates with Dialkyl Phosphites and a Few Related Reactions. *J. Org. Chem.* **2025**, *90*, 439–447. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c02355> (IF: 3,6; Q2; FI: 1; SzZs: 100%)

[7] **Szalai, Z.**; Karaghiosoff, K.; Hägele, G.; Drahos, L.; Keglevich, G. New evidences on the reversible formation of an  $\alpha$ -hydroxyphosphine oxide and  $\alpha$ -hydroxyphosphonates; on the trail

of a new reaction. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2025**, 1–5. <https://doi.org/10.1080/10426507.2025.2515871> (IF: 1,6; Q4; FI: 0; SzZs: 100%)

[8] **Szalai, Z.**; Keglevich, G. Tetraalkyl Hydroxymethylene-Bisphosphonate and Dialkyl 1-Diphenylphosphinoyl-1-Hydroxy-Ethylphosphonate Derivatives by the Pudovik Reaction and Their Rearranged Products. *Molecules* **2021**, *26*, 7575. <https://doi.org/10.3390/molecules26247575> (IF: 4,927; Q1; FI: 4; SzZs: 100%)

[9] **Szalai, Z.**; Tóth, B.; Oláhné Szabó, R.; Bősze, S.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Drahos, L.; Keglevich, G. A study on bisphosphonic derivatives coming from the Pudovik reaction of dialkyl  $\alpha$ -oxophosphonates and  $>P(O)H$  reagents; X-ray structure and bioactivity. *Molecules* **2023**, *28*, 6037. <https://doi.org/10.3390/molecules28166037> (IF: 4,2; Q1; FI: 0; SzZs: 90%)

[10] **Szalai, Z.**; Tóth, B.S.; Horváth, C.; Bohus, M.; Takács, A.; Kőhidai, L.; Gömör, Á.; Drahos, L.; Keglevich, G. The Synthesis of Nonsymmetric  $\alpha$ -hydroxy-ethylidenebisphosphonic Derivatives by the Pudovik Reaction, Their Reactions, and Cytotoxic Activity. *Asian J. Org. Chem.* **2025**, *14*, e00596. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202500596> (IF: 2,7; Q2; FI: 0; SzZs: 75%)

[11] **Szalai, Z.**; Szloboda, K.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Takács, A.; Kőhidai, L.; Gömör, Á.; Drahos, L.; Keglevich, G. Cytotoxic Agents by the Phosphinoylation and Thiophosphinoylation of 3-Hydroxy-1,2,3,6-tetrahydrophosphinine 1-Oxides as  $\beta$ -Hydroxyphosphonates and -phosphine Oxides. *ACS Omega* **2026**, *in press* <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c11546> (IF: 4,3; Q1; FI: 0; SzZs: 90%)

7.2. Az értekezés tárgyában készült összefoglaló közlések, könyvfejezetek

[12] **Szalai, Z.** Új foszfonát-származékok szintézise, *Magyar Kémiai Folyóirat* **2025**, *131*, 109–113. <https://doi.org/10.24100/MKF.2025.02-04.109> (SzZs: 100%)

[13] **Szalai, Z.**; Keglevich, G. Synthesis of phosphonates for pharmaceutical applications *in Phosphonate Chemistry, Technology, and Applications* Ed. Demadis, K.D. (Elsevier) **2026**, 67–87. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-33374-3.00040-2>

[14] **Szalai, Z.** Synthetic possibilities for hydroxy-methylenebisphosphonic acids and their derivatives *in The Future of Green Synthesis*. Ed. Kent, J. (New York: Nova Science Publishers) **2023**, 165–190. <https://doi.org/10.52305/YIWU6826>

### 7.3. Konferenciakiadványok

[15] Keglevich, G.; **Szalai, Z.**; Gulyás, K.V.; Zahár, R.; Grün, A.; Sepsey Für, C. The synthesis of hydroxymethylenebisphosphonic- (dronic-) and acylethoxycarbonyl-methylphosphonate derivatives. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2022**, *197*, 520. <https://doi.org/10.1080/10426507.2021.2011873> (IF: 1,3; Q4; FI: 0, SzZs: 45%)

### 7.4. Egyéb közlések, könyvfejezetek

[16] Grün, A.; **Szalai, Z.**; Keglevich, G. „Greener” Synthesis of Zoledronic Acid from Imidazol-1-yl-acetic acid and P-Reagents Using Diethyl Carbonate as the Solvent Component. *Lett. Org. Chem.* **2021**, *18*, 8. <https://doi.org/10.2174/1570178617999200730203738> (IF: 0,797; Q4; FI: 3, SzZs: 100%)

[17] Dormán, G.; **Szalai, Z.**; Keglevich, G. Cytotoxic activity of distinct families of phosphonic acid derivatives—A chemocentric approach to assess their molecular action. *ChemMedChem* **2024**, e202400370. (Concept) <https://doi.org/10.1002/cmdc.202400370> (IF: 3,4, Q1, FI: 3, SzZs: 100%)

[18] Bajusz, B.; Nagy, D.; Tóth, R.; **Szalai, Z.**; Gömör, Á.; Takács, A.; Kőhidai, L.; Keglevich, G. Synthesis of Alkyl  $\alpha$ -Amino-benzylphosphinates by the Aza-Pudovik Reaction: The Preparation of the Butyl Phenyl-H-phosphinate Starting P-Reagent. *Molecules* **2025**, *30*, 339. <https://doi.org/10.3390/molecules30020339> (IF: 4,6, Q1, FI: 1, SzZs: 5%)

[19] Keglevich, G.; Varga, P.R.; Dinnyési, E.; **Szalai, Z.**; Bősze, S.; Oláhné Szabó, R.; Drahos, L.; Karaghiosoff, K. N-Functionalization of  $\beta$ -aminophosphonates: cytotoxic effects of the new derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 3940. <https://doi.org/10.1039/D4OB00243A> (IF: 2,88; Q2; FI: 0, SzZs: 10%)

[20] Milen, M.; John, T.M.; Kis, A.S.; Garádi, Z.; **Szalai, Z.**; Takács, A.; Kőhidai, L.; Karaghiosoff, K.; Keglevich, G. Synthesis and Cytotoxic Activity of a New Family of  $\alpha$ -Hydroxyphosphonates with the Benzothiophene Scaffold. *Pharmaceuticals* **2025**, *18*, 949. <https://doi.org/10.3390/ph18070949> (IF: 4,8; Q1; FI: 1, SzZs: 5%)

[21] Keglevich, G.; **Szalai Z.**; Bese, C.; Bajusz, D.; Milen, M.; Schindler, J.  $\alpha$ -Hidroxi- és  $\alpha$ -aminofoszfónátok szintézise és módosítása. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2025**, *131*, 67–71. <https://doi.org/10.24100/MKF.2025.02-04.67> (SzZs: 50%)

[22] Banerjee, B.; Priya, A.; **Szalai, Z.**; Sharma, A.; Kaur, M.; Singh, A.; Keglevich, G. Organocatalytic Reactions in Water in *Organic Transformations in Water: Principles and Applications*. Ed. Anilkumar, G.; Harry, N.A. Ujwaldev, S.M. (Wiley-VCH GmbH) **2024**, 269–290. <https://doi.org/10.1002/9783527846849.ch14>

[23] Banerjee, B.; Singh, A.; Kaur, M.; Priya, A.; **Szalai, Z.** Phosphines and related P–C bonded compounds in *Organophosphorus Chemistry*. Ed. Allen, D.W. (Royal Society of Chemistry), **2025**, 53, 1–44. <https://doi.org/10.1039/9781837677931-00001>

## 8. Konferenciák

### 8.1. Előadások

[1] **Szalai, Z.** Zoledronsav előállítása oldószerkeverékekben, *XVII. Országos Környezettudományi Diákkonferencia*, Gödöllő, 2020. ápr. 6-7. (eredetileg szóbeli előadásként benyújtott, de a pandémia okán írásban kezelt beadvány)

[2] **Szalai, Z.**; Keglevich, G. Hidroxi-metilénbiszfosfonátok, analógiák és származékaik szintézise, *Vegyészkonferencia*, Eger, 2022. június 15-17.

[3] **Szalai, Z.**; Tóth, B.; Bősze, S.; Oláhné Szabó, R.; Drahos, L.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Ábrányi-Balogh, P.; Keglevich, G. Hidroxi-biszfosfonát típusú vegyületek szintézise Pudovik-reakcióval, *BME Szerves és Gyógyszerkémiai Nap*, Budapest, 2023. június 30. (II. díj)

[4] **Szalai, Z.**; Tóth, B.; Bősze, S.; Oláhné Szabó, R.; Ábrányi-Balogh, P.; Keglevich, G. Hidroxifosfonátok és származékaik szintézise, *Vegyészkonferencia*, Eger, 2024. június 10-12.

[5] **Szalai, Z.**; Tóth, S. B.; Bednárk, J.; Keglevich, G. Biszfosfonát-származékok vizsgálata: szintézis és bioaktivitás. XLVII. *KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK*, Szeged, 2024. október 29-31.

[6] **Szalai, Z.** A study of bisphosphonic derivatives: synthesis and bioactivity, *European 36Org-chem Challenge*, Katowice (Poland), 2024. december 2. (III. díj)

[7] **Szalai, Z.**; Tóth, S. B.; Szloboda, K.; Bednárk, J.; Kis, A. S.; Facskó, R. Hidroxi- és biszfosfonát származékok szintézise, reakciói és biológiai aktivitása, *Antus Sándor Emlékkülés*, Debrecen, 2025. január 24.

[8] **Szalai, Z.** Hidroxifosfonátok, metilénbiszfosfonátok és származékaik szintézise, „*A jövő Te vagy!*”-Kiválósági programok a Műegyetemen, Budapest, 2025. május 28.

## 8.2. Flash poszter prezentációk

[1] **Szalai, Z.;** Keglevich, G. A study of hydroxy-methylenebisphosphonates and their derivatives, *International Conference on Recent Advances on Green and Sustainable Developments*, India, 2023. szeptember 6-8.

[2] **Szalai Z.;** Kis, A. S.; Schindler, J.; Keglevich, G. Synthesis, reactions and optical resolution of  $\alpha$ -hydroxy-alkylphosphonates, *International Conference on Recent Advances on Green Catalysis and Drug Discovery*, India, 2024. szeptember 4-6.

## 8.3. Poszter prezentációk

[1] Keglevich, G.; **Szalai, Z.;** Gulyás, K. V.; Zahár, R.; Grün, A.; Sepsey Für, C. The synthesis of hydroxymethylenebisphosphonic and acyl-ethoxycarbonylmethylphosphonate derivatives, *23rd International Conference on Phosphorus Chemistry*, Częstochowa (Lengyelország), 2021. július 5-9.

[2] **Szalai, Z.;** Keglevich, G.; Sepsey Für, C. Synthesis of hydroxymethylenebisphosphonates and their asymmetric derivatives, *International Conference on Recent Trends in Green Chemistry*, India, 2021. szeptember 28-30.

[3] **Szalai, Z.;** Haraszi, B.; Varga, P. R.; Keglevich, G.  $\alpha$ -Szubsztituált-biszfoszfonsav-észterek és származékaik szintézise  $\alpha$ -hidroxifoszfónatok és dialkil-foszfitek reakciójával, *Vegyészkonferencia*, Eger, 2022. június 15-17.

[4] **Szalai, Z.;** Keglevich, G. The synthesis of hydroxy-methylenebisphosphonates derivatives and their rearranged products by the Pudovik reaction, *Oláh György Konferencia*, Budapest, 2022. szeptember 26.

[5] **Szalai, Z.;** Tóth, B.; Bősze, S.; Oláhné Szabó, R.; Drahos, L.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Ábrányi-Balogh, P.; Keglevich, G. Hidroxi-metilénbiszfoszfónatok és származékaik szintézise, *Nemzeti Konferencia*, Eger, 2023. július 10-12.

[6] **Szalai, Z.;** Kis, A. S.; Schindler, J.; Keglevich, G.  $\alpha$ -Hidroxi-alkilfoszfónát típusú vegyületek szintézise, reakciói és rezolválása, *Vegyészkonferencia*, Eger, 2024. június 10-12.

## 8.4. Részvétel

[1] *International Conference on Green Technologies, Environment and Drug Discovery*, India, 2025. szeptember 3-5.