



Tudományos diákköri dolgozat

3,3-Diszubsztituált oxindolok előállítása és a termékek felhasználhatóságának vizsgálata

Készítette:

Steinsits Dániel
II. évf. MSc. gyógyszervegyész-mérnök hallgató

Témavezető:

Dr. Bálint Erika
egyetemi docens

Konzulens:

Rávai Bettina
doktoráns

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2023

Köszönetnyilvánítás

Először is köszönetemet fejezem ki Dr. Bálint Erika, egyetemi docensnek, témavezetőmnek, hogy lehetővé tette kutatómunkám elvégzését, illetve a dolgozat elkészítését az Innovatív Gyógyszeripari és Kirootechnológiai Kutatócsoportban. Emellett hálásan köszönöm a munkám során általa nyújtott szakmai tanácsokat és támogatást.

Kiemelendő köszönetet érdemel konzulensem, Rávai Bettina doktoráns, a kutató- és laboratóriumi munka során nyújtott tanácsaiért, útmutatásaiért és támogatásáért, valamint a dolgozat elkészítésében nyújtott segítségéért.

Köszönet illeti még Dr. Popovics-Tóth Nórát a dolgozat során nyújtott szakmai segítségéért, illetve a kutatócsoport többi tagját is a labormunkában nyújtott támogatásukért és társaságukért.

Szintén köszönet illeti Dr. habil. Hegedűs László, egyetemi docenst, a Szerves Kémia és Technológia Tanszék vezetőjét, hogy lehetőséget adott kutatómunkám elvégzéséhez és dolgozatom elkészítéséhez.

Végül köszönöm Családomnak és Barátaimnak az általuk létrehozott szerető, támogató és stabil háttérrel, mely lehetővé tette kutatómunkám végzését és a dolgozat elkészítését.



A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal, NKFIH FK-142712 pályázat és a Nemzeti Laboratórium PharmaLab, RRF-2.3.1-21-2022-00015 pályázat finanszírozásával készült.

Tartalomjegyzék

1.	Rövidítések jegyzéke.....	2
2.	Bevezetés.....	3
3.	Irodalmi előzmények.....	4
3.1.	Xanténvázis vegyületek általános jellemzése	4
3.2.	Xanténvázis vegyületek jelentősége és felhasználási lehetőségeik	8
3.2.1.	Színképző és fluoreszcens anyagok.....	8
3.2.2.	Biológiai aktivitással rendelkező xanténvázis molekulák	10
3.3.	Xanténvázis vegyületek előállítási és módosítási lehetőségei	11
3.4.	Izatinalapú származékok	13
3.4.1.	Spirooxindol-alapú vegyületek jelentősége.....	14
3.4.2.	Xanténalapú spirooxindol-származékok előállítási lehetőségei	14
3.4.3.	3,3-Diszubsztituált oxindolalapú vegyületek jelentősége.....	15
3.4.4.	3,3-Diszubsztituált oxindolalapú vegyületek szintetikus lehetőségei	16
3.5.	Ciklodextrinkomplexek és -konjugátumok	19
3.5.1.	Ciklodextrinekről általánosságban	19
3.5.2.	Xanténszármazékok CD komplexei	20
3.5.3.	Xanténfestékek CD-konjugátumai	21
4.	Kísérleti rész.....	23
4.1.	3,3-Diszubsztituált non-spiro- és spirooxindolok előállítása	24
4.1.1.	Az izatin és <i>p</i> -krezol reakciójának optimalizálása	24
4.1.2.	A reakció kiterjesztése további izatinokra és fenolokra	28
4.2.	A származékok potenciális felhasználásának vizsgálata	33
4.2.1.	CD-konjugátumok előállítása.....	33
5.	Kísérletek részletes leírása	36
5.1.	Alkalmazott készülékek jellemzése.....	36
5.2.	Általános előirat az optimalizáláshoz elvégzett tesztreakciókhoz (1. táblázat 1.-22. kísérletek)	36
5.3.	Általános előirat 3,3-diariloxindolok előállításához mikrohullámú reaktorban (112-124).....	37
5.4.	Általános előirat 3,3-spirooxindolok előállításához mikrohullámú reaktorban (113-134)	39
5.5.	Előirat 6-deoxi-6-monotozil- β -ciklodextrin előállításához (97).....	42
5.6.	Előirat 6-deoxi-6-azido- β -ciklodextrin előállításához (109)	43
5.7.	Előirat az alkinilezett származék előállításához (138)	43
5.8.	Előirat a 6-monokonjugált β -ciklodextrin előállításához (139).....	44
6.	Összefoglalás.....	45
7.	Irodalomjegyzék.....	47

1. Rövidítések jegyzéke

CD:	Ciklodextrin
dba:	Dibenzilidén-aceton
DCE:	1,2-Diklóretán
DMSO:	Dimetil-szulfoxid
DMF:	Dimetilformamid
DIPEA:	<i>N,N</i> -Diizopropiletilamin
EDC:	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid
EDG:	Elektronküldő csoport
EWG:	Elektronszívó csoport
EtOAc:	Etil-acetát
GC:	Gázkromatográfia
GVL:	γ -Valerolakton
HOBt:	1-Hidroxibenzotriazol
HRMS:	Nagyfelbontású tömegspektrometria
IR:	Infravörös spektroszkópia
MeCN:	Acetonitril
MS:	Tömegspektrometria
MeOH:	Metanol
2-Me-THF:	2-Metil-tetrahidrofurán
NMR:	Mágneses magrezonancia spektroszkópia
<i>p</i> -TsOH:	<i>para</i> -Toluolszulfonsav
PhMe:	Toluol
R _f :	Retenciósfaktor
RT:	Szobahőmérséklet
RP-HPLC:	Fordított fázisú folyadékkromatográfia
TFA:	Trifluorecetsav
TfOH/OTf ⁻ :	Trifluormetánszulfonsav/triflát
T ₃ P [®] :	Propánfoszfonsav-anhidrid
UV:	Ultraibolya tartomány
VRK:	Vékonyréteg kromatográfia

2. Bevezetés

A gyógyszervegyész-mérnöki mester képzési szakom megkezdésekor, a 2022/2023-as tanév őszi félévében csatlakoztam a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszékén, Dr. Bálint Erika egyetemi docens vezetésével működő Innovatív Gyógyszeripari és Kirootechnológiai Kutatócsoportba. Munkám során témavezetőm, Dr. Bálint Erika és konzulensem, Rávai Bettina doktoráns nyújtott iránymutatást és segítséget.

Kutatási témám egyrészt a kutatócsoportban jelenleg is vizsgált, potenciális bioaktivitással rendelkező oxindolszármazékok szintéziséhez kapcsolódik, másrészt egy hasonlóan jelentős vegyületcsalád előállításához, a xanténvázas vegyületekhez. Míg az oxindolszármazékok számos képviselője bízató rákellenes, antimikrobiális és antioxidáns tulajdonságokat mutat, addig a xanténvázas vegyületek képviselői többek között felhasználhatók festékeként a textiliparban, nyomdászatban, humán diagnosztikában, valamint a kemo- és bioanalitikában is. Emellett rákellenes, antimikrobiális, antivirális vagy gyulladásgátló tulajdonságokkal rendelkező bioaktív anyagokat is találunk közöttük. Kutatómunkám során elsődlegesen a xanténvázas spirooxindolok szintézisét kaptam feladatul, mely az említett két vegyületcsalád együtteseként értelmezhető.

A célvegyületek szintézisének tanulmányozásaként először az izatin és *p*-krezol modellreakcióját vizsgáltuk és optimalizáltuk. A kísérletek során célunk volt a már meglévő irodalmi analógiákhoz képest, egy zöldebb és hatékonyabb technológiai eljárás kidolgozása. Célunk volt továbbá az optimalizált reakciókörülmények mellett a szintézis kiterjesztése további izatinokra és fenolszármazékokra is. Emellett egy modellreakción keresztül a ciklodextrin-konjugátumok szintézisét is tanulmányozni kívántuk, valamint a későbbiekben célunk az előállított vegyületek ciklodextrinnekkel történő zárványkomplex képzéseinek vizsgálata is.

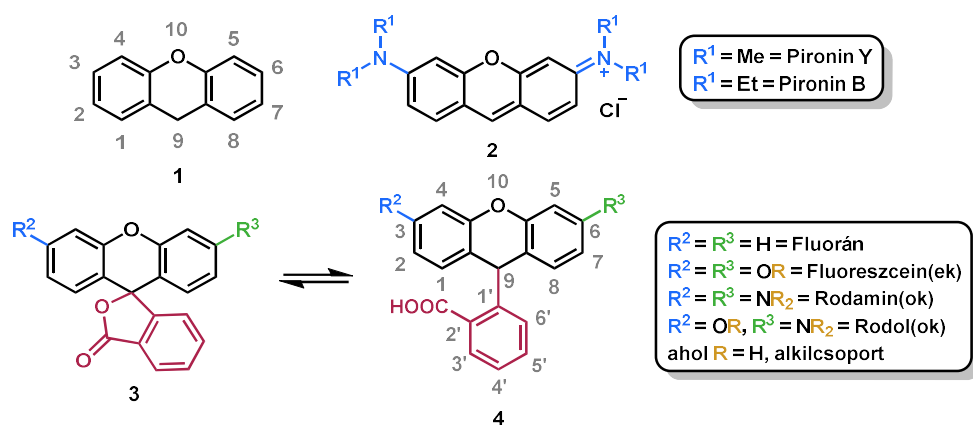
3. Irodalmi előzmények

3.1. Xanténvázaz vegyületek általános jellemzése

Az emberiség történelme során, a különböző emberi civilizációk életében és kultúrájában mindig is kiemelt szerepe és nagy hagyománya volt a festőművészeteknek és az öltözködésnek. Így esztétikai célokból már régóta használatosak a különböző, természetes alapú festékanyagok, melyek tárháza a szintetikus kémia fejlődésével robbanásszerű növekedésnek indult a 19. század közepe óta.¹

A szintetikus festékanyagok egyik legrégebbi és legelterjedtebb képviselői a xanténfestékek.² A vegyületcsalád közös eleme a xantén alapváz (**1**), de mind szerkezeti, mind felhasználási szempontból tekintve igen szerteágazóak (1. ábra). A xantén (**1**) önmagában is létező, kromofór és fluoreszcens tulajdonságú sárga, szilárd anyag. Különböző származékai fluoreszcensek, színük általában narancssárga vagy vöröses, de további a váz szubsztitúciójával kék, kékes-piros, zöld, fekete vagy szinte bármilyen színű vegyület előállítható.³ Ezen festékek számos, tudományos célú alkalmazással is rendelkeznek, melyek a fluoreszcens tulajdonságaikból adódnak. Emellett nagy népszerűségük oka a jó vízdékonyságuk, az előnyös fotokémiai tulajdonságaik és könnyű kémiai módosíthatóságuk.⁴

A xanténfestékek legegyszerűbb képviselői a 3-as és/vagy 6-os pozícióban szubsztituált származékok, mint például a pironinek (**2**) (1. ábra). Összetettebb és gyakoribb vegyületcsoport a ftálsav-anhidridből származtatott fluoránok (**3**), melyekben a 3-as és 6-os szubsztituensek mellett, a 9-es pozícióban egy *orto*-karboxifenil-csoport is található a xanténvázon (1. ábra). A fluoránok (**3**) gyűrűzárt spirolakton formában fordulnak elő, mely a nyíltláncú karbonsavszármazékkal (**4**) tart egyensúlyt (1. ábra).

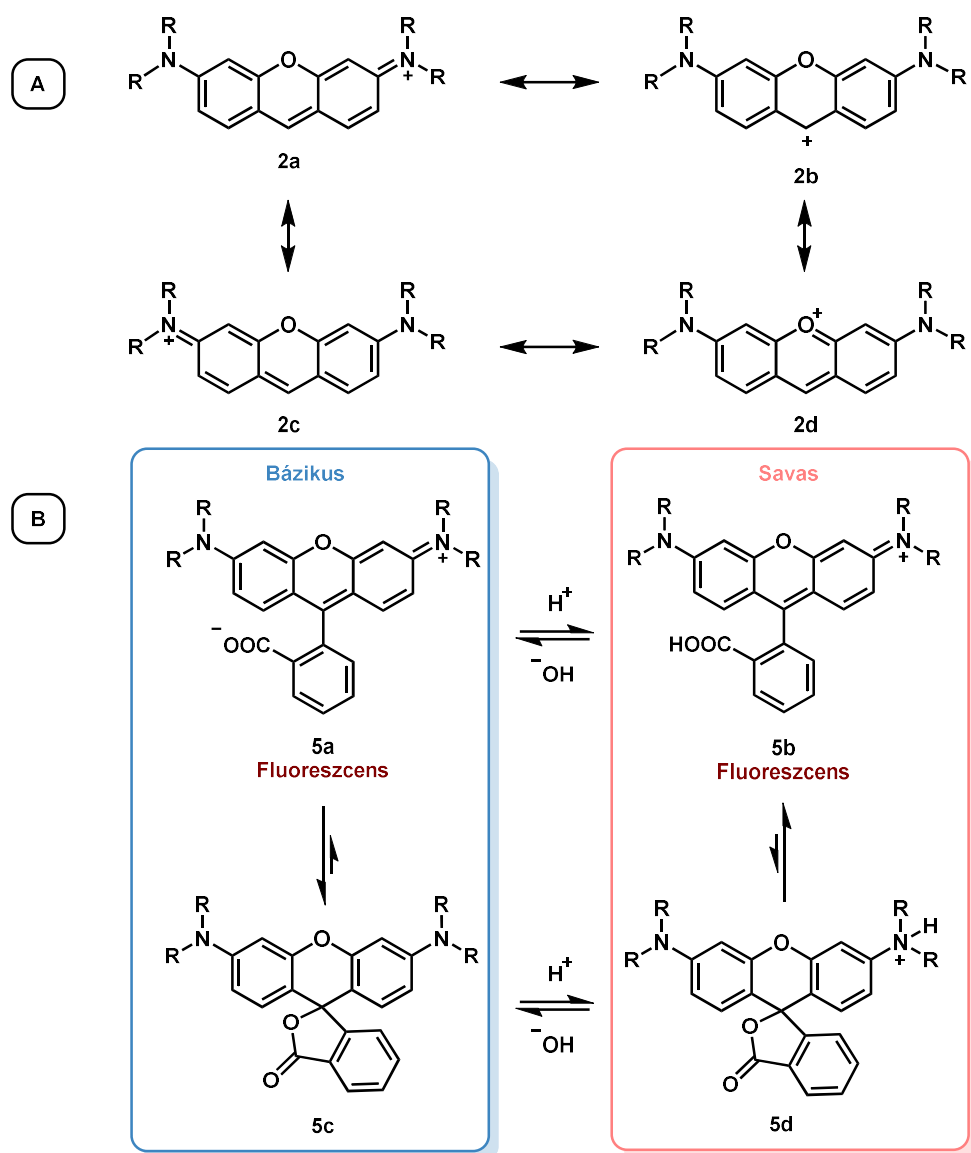


1. ábra: Főbb xanténfesték típusok

A tudományos szóhasználatban a „xanténfesték” megnevezés általában az utóbbi, spirolakton egyensúlyra képes xanténszármazékokra (**3**) vonatkozik, melyek a xanténvázaz vegyületek túlnyomó részét képezik (1. ábra). Az angol szakirodalomban a „non-spiro”, nyílt formák 9-es pozíciójú aromás

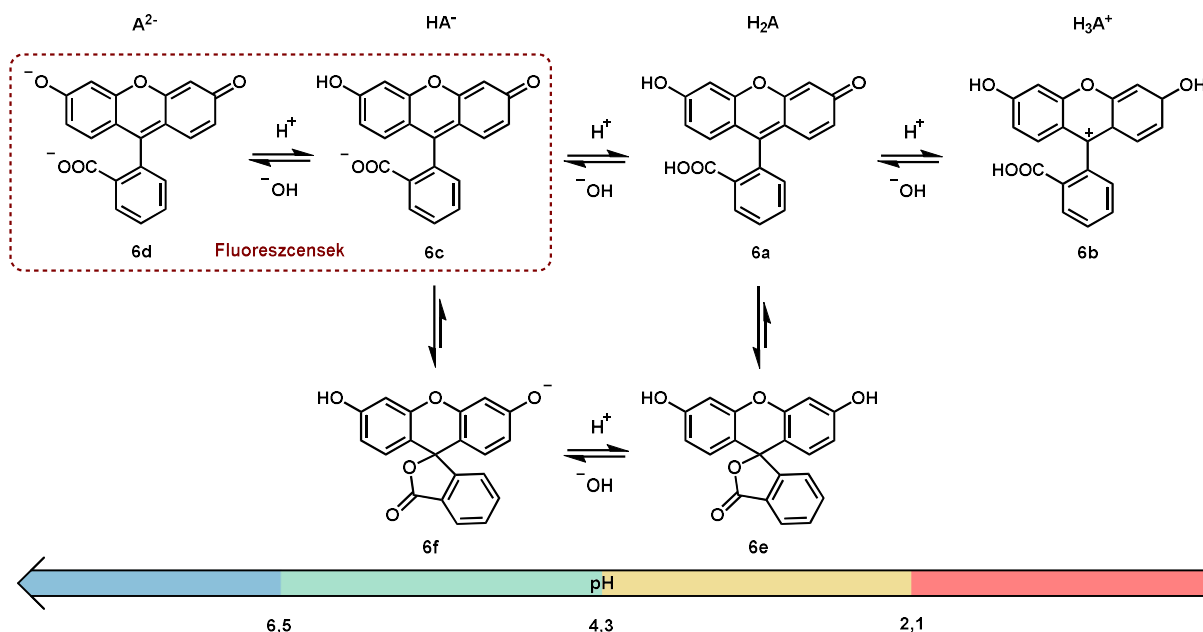
szubsztituens részleteit „*pendant*” gyűrű megnevezéssel illetik. Ezen két szóhasználatot dolgozatomban további részében én is ekképpen fogom használni.

A pironinek (**2**), mint imíniumsó, pozitív töltése delokalizálódni tud a kiterjedt konjugált kettős kötéses rendszeren (2. ábra, A).⁵ Mivel a rodamin típusú származékok (**5**) önmagukban ikerionos szerkezetűek, ezért e szerkezeti sajátosság itt is felfedezhető.⁴ A rodaminoknál (**5**) a pH függvényében négy forma tart egymással egyensúlyt (2. ábra, B): bázikus közegben a zárt lakton forma (**5c**) felé, savas közegben pedig a nyílt, kationos forma (**5b**) felé tolódik el az egyensúly.^{4,6} Megemlítendő, hogy a *pendant* gyűrű karboxilcsoportját amidálva vagy észterezve permanensen kationos szerkezet alakítható ki.³



2. ábra: A pironiek mezomer határszerkezetei és a rodaminok egyensúlyi reakciói

Ehhez hasonlóan a fluoreszcein típusú származékok (6) esetében is a pH függvényében több forma tart egymással egyensúlyt (3. ábra).⁷

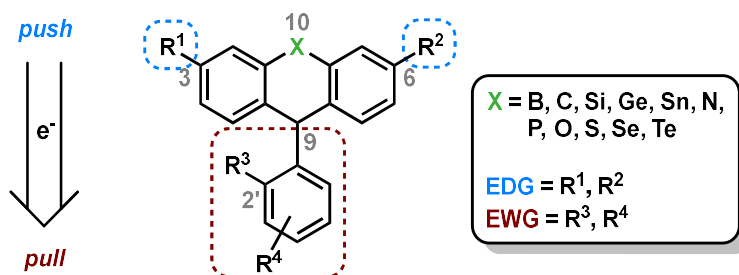


3. ábra: A fluoreszcein egyensúlyi formái

A tautomer egyensúly igen fontos tulajdonsága a xanténfestékeknek, hiszen kizárólag a nyílt, *non-spiro* forma színes és fluoreszcens. Kiemelendő, hogy míg a rodaminok (5) inkább savasabb közegben, addig a fluoreszcein típusú festékek (6) inkább bázikusabb közegben mutatnak optimális fluoreszcens tulajdonságokat.^{4,7,8}

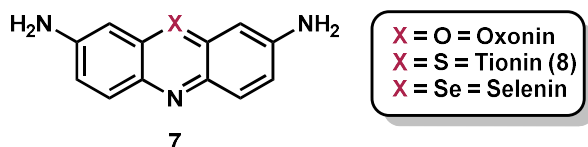
Rodaminok (5) esetében a közeg pH-ján kívül az egyensúlyt befolyásolja az oldószer polaritása, a hidrogénkötésre való hajlama, jelenlévő Lewis-savas tulajdonságú anyagok, valamint a xanténvázat szubsztituáló csoportok, vagyis a festék kémiai szerkezete is.⁴

A kémiai szerkezet szempontjából az ikerionos, nyílt formának kedvez, ha a 3-as és 6-os pozícióban valamilyen elektron- és töltésdonor csoport vagy heteroatom van, illetve, ha a *pendant* gyűrűn erősen elektronszívó csoportok helyezkednek el (4. ábra).⁹ Ezen tulajdonságok az ún. „*push-pull*” hatásnak nevezett kvantummechanikai modell eredményei.¹⁰



4. ábra: A xanténfestékek általános szerkezete és a „*push-pull*” hatás

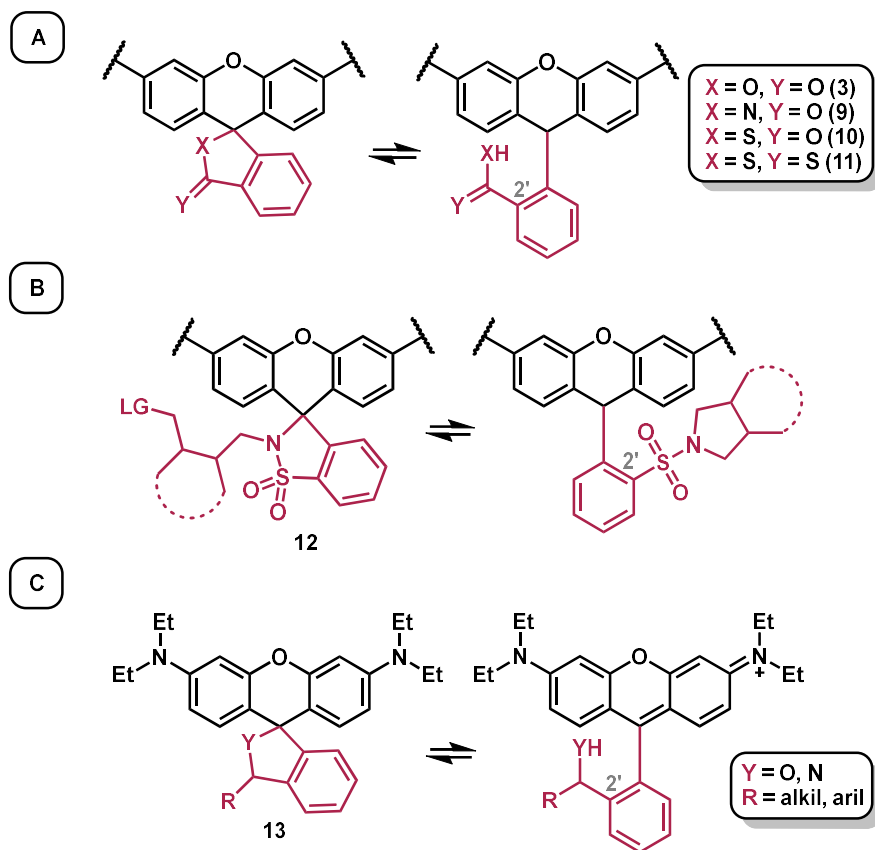
Érdekes szerkezeti hasonlóság figyelhető meg a pironinek (2) és a fenotiazínium festékek (7) (5. ábra) között, melyek szintén kromofór és fluoreszcens tulajdonságú vegyületek. A vegyületcsalád egyik fontos képviselője a metilénkék, más néven tionin (8), mely festékként kromoendoszkópiában, hatóanyagként pedig redukálóképessége miatt régebben cián- és szén-monoxid-mérgezés,^{11,12} manapság pedig methemoglobémia kezelésére alkalmaznak (5. ábra).¹³ Mindezek mellett már egy évszázada potenciálisan maláriaellenes hatóanyagok kifejlesztését célzó kutatások egyik alapvázaként szolgál.¹⁴



5. ábra: A fenotiazínium festékek általános szerkezete

Az oxigénatomtól eltérő heteroatomot tartalmazó xanténfestékek nagy előnye, hogy a szubsztituenseken kívül a heteroatom megváltoztatása is nagyban befolyásolhatja az abszorbeált és emittált fény hullámhosszát.^{9,15} Ez lehetővé teszi a hullámhossz tartományok finomhangolását és jelentős felhasználási előnyöket is teremthet. Például az oxigén-hidalt rodaminfestékek abszorpciós és emissziós hullámhosszai az 500-600 nm-es tartományba esnek, míg heteroatom-cserével és megfelelő szubsztituensekkel a 885-936 nm-es tartományba is eltolhatóak.¹⁵ Ezen hullámhossz tartomány már a közeli infravörös, NIR-tartományba esik, így kis energia és jó szöveti penetráció miatt igen előnyösek lehetnek biológiai alkalmazhatóság szempontjából.¹⁶

A xanténvázon kívül a *pendant* gyűrű is módosítható. Fő módosítási lehetőség a 2'-es pozíciójú intramolekuláris nukleofilnek számító csoport, mely karboxilcsoport esetén kialakítja a spirolakton szerkezetet (3) (6. ábra, A). Oxigénatom helyett nitrogénatom esetén laktámokról (9), kénatom esetén tio- (10) és ditiolaktonokról (11) beszélhetünk (6. ábra, A), de akár szultámok (12) is képezhetőek szulfonamid-részletekből (6. ábra, A).³ Laktámok (9) esetén a spirolaktám forma igen stabil, emiatt az egyensúlyt a gyűrűnyílás fele a nitrogénatomra való elektronszívó csoport beépítésével lehet eltolni.³ A tiolaktonok (10) csak Lewis-savas körülmények között, míg a szultámok (12) (6. ábra, B) csak akkor nyithatók, ha a nitrogénatom a gyűrűnyíláskor intramolekuláris szubsztitúcióban tud részt venni.³ Ezeken kívül lehetséges hidroximetil- vagy aminometil-csoportok (13) (6. ábra, C) beépítése is a 2'-es pozícióba, mellyel egy éterkötéses, felnyílásra képes vegyület is kialakítható.⁶ Módosítás történhet olyan csoportok kialakításával is, amelyek nem képesek a spirolakton forma létrehozására. Ilyenek lehetnek a szulfonátok,³ vagy alkilcsoportok,^{9,15} de az egész *pendant* gyűrű is lecserélhető bármilyen aromás vagy önmagában is fluoreszcens csoportra.^{9,15,17}



6. ábra: A xanténfestékek főbb *pendant* gyűrűn módosított változatai

3.2. Xanténvázas vegyületek jelentősége és felhasználási lehetőségeik

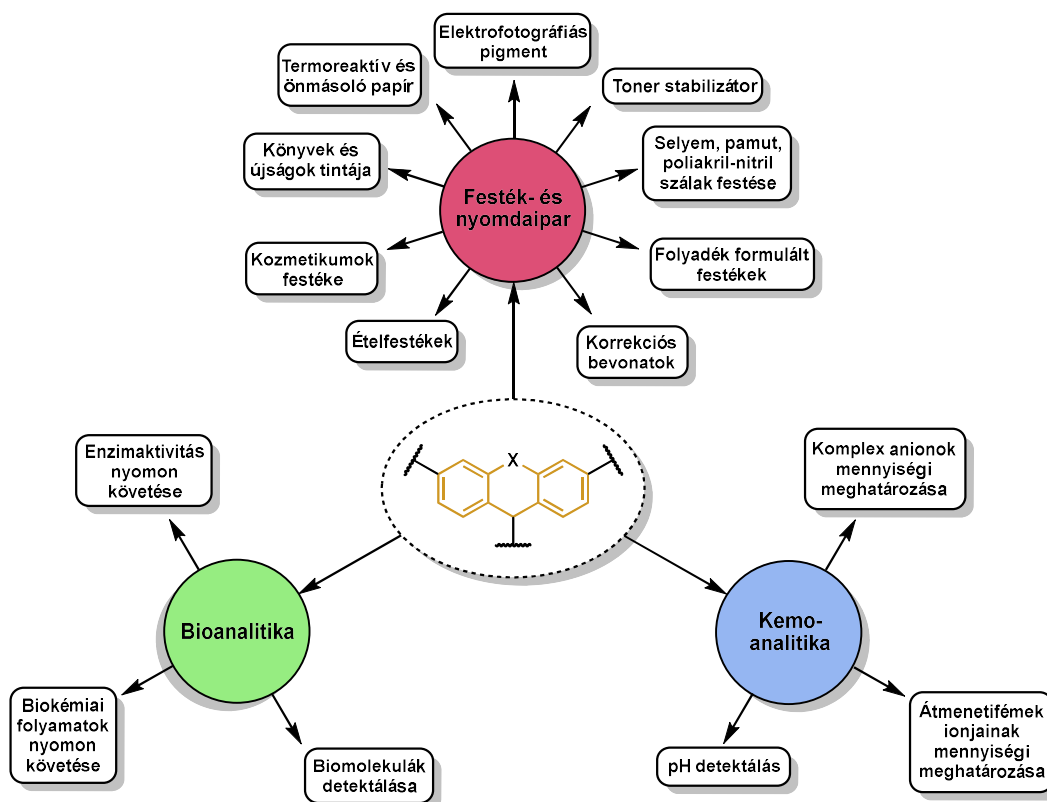
3.2.1. Színképző és fluoreszcens anyagok

Számos manapság is használt színképző-, illetve festékanyag úgynevezett leukofesték, melyek két forma között tartanak egyensúlyt.¹⁸ A leukofestékek egyik jelentős alcsoportja, a halokróm anyagok, melyek sav vagy bázis hatására képesek átalakulni a színtelen leuko formából a színes változatba.¹⁸ Egy másik alcsoport a termokróm festékek, melyek hőközlés hatására alakulnak át színes formájukba.¹⁸ Mindkét típusra számos példa található a xanténvázas vegyületek között, melyek változatos gyakorlati alkalmazásokkal is rendelkeznek (7. ábra).³

A tradicionális festékek terén megemlítendő a pironinek (2), melyek az elektrofotográfiában pigmentként és tonerekben töltéssztabilizátorokként, valamint lézerfestékként is alkalmazhatók.³ A ciano-pironinek pamut, selyem és poliakril-nitril szálak festésénél fordulnak elő.³ A rodaminok (5) egyes képviselőit tonerekben lézerfestékként, valamint papírszínezéshez használják, az észterszármazékok pedig jó vízdékonyságuk miatt folyadék formulált festékekhez is alkalmazhatók.³ A szulfonamid-alapú xantének (12) korrekciós és élesítő bevonatként alkalmazhatók fotográfiában,³ míg az eozinok (38) ételfestékek és kozmetikumok színyanyagaiként, valamint

könyvek és újságok tintájában fordulnak elő.³ Egyéb fluoránszármazékokat is előszeretettel használnak a papíriparban termoreaktív és önmásoló papírok színeképzőanyagaként.³

Az előbbieken ismertetett felhasználási módszerekben (lézerfestékek kivételével) a festékek, mint színeképzőanyagok fordultak elő, de a xanténvegyületek fluoreszcens tulajdonságai is széles körben kihasználhatók. Analitikai célokra, például a pironinek (2) kemoszenzorként ionpár képzés révén különböző komplex anionok (pl. TiCl_4^- , HgI_4^{2-} , CdI_4^{2-} , BF_4^-) kvantitatív mérésére is alkalmazható,³ míg a rodamin- (5) és fluoresceinszármazékok (6) számos fémion (pl.: Cu^{2+} , Fe^{2+} , Ag^+ , Pb^{2+}) fluoreszcens, kvantitatív meghatározása,¹⁹ és pH detektálására is használhatók.²⁰ A legtöbb kemoszenzoros alkalmazás a nyílt és zárt forma közötti egyensúly eltolásán alapul. Számos biológiailag releváns molekula vagy folyamat kimutatására és nyomon követésére is xanténfestékeket használnak.⁴ A pironinekkal (2) szelektíven RNS,³ rodaminszármazékokkal (5) linkerén keresztül pedig DNS, tubulin vagy aktin fluoreszcens jelölése lehetséges.^{3,4} Különféle rodol- (1. ábra, 4) és rodaminszármazékokat (5) lizoszomális HClO (hipoklórossav),²¹ ATP,²² GSH (glutathion),²³ szalicilsav,²⁴ mitokondriális tiofenolok²⁵ és számos más biomolekula detektálására, illetve többek közt γ -glutamiltranszferáz,²⁶ karboxipeptidázok²⁷ és β -galaktozidáz²⁸ enzimek aktivitásának nyomon követésére is felhasználtak már. Ezeken kívül xanténvázis vegyületeket alkalmaznak STED („stimulált emissziós kimerülés”) mikroszkópiához²⁹, és fotoredoxi katalizátorként is.³⁰

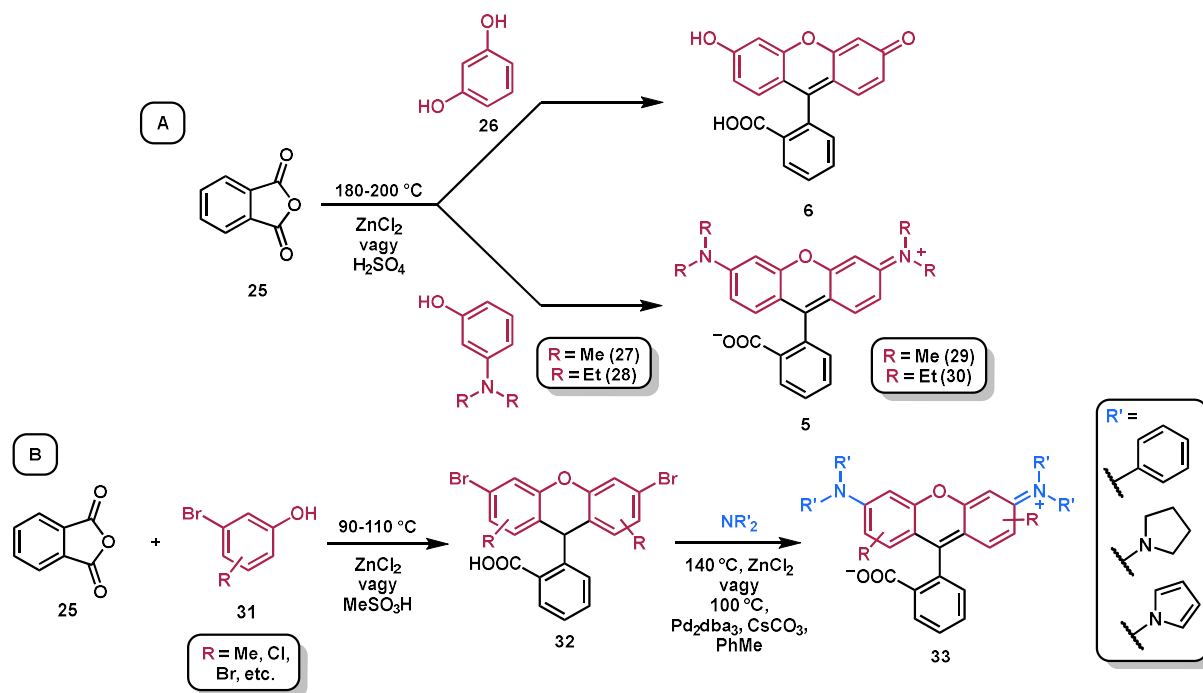


7. ábra: Összefoglaló ábra a xanténvázis vegyületek felhasználási lehetőségeiről

3.3. Xanténvázasképző vegyületek előállítási és módosítási lehetőségei

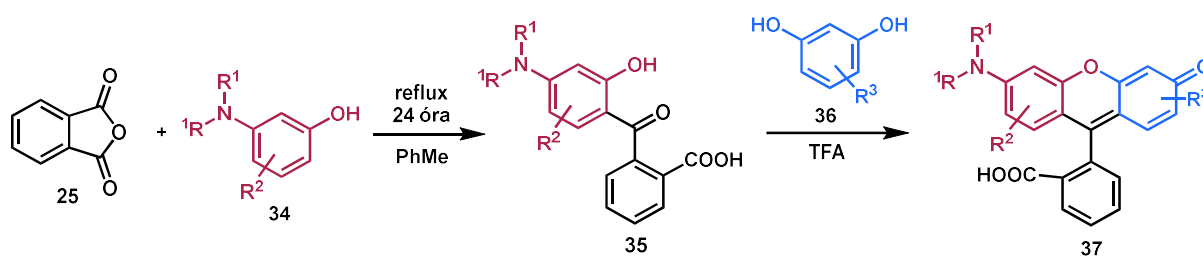
Felfedezésük óta számtalan változatos szerkezetű xanténfestéket fejlesztettek már ki, így a következőkben, a teljesség igénye nélkül, csak a főbb előállítási és módosítási stratégiákat tárgyalom.

Az első xanténfesték a fluoreszcein (**6**) volt, melyet *Adolf von Baeyer* állított elő 1871-ben, mely ftálsav-anhidrid (**25**) és rezorcin (**26**) reakciójával Lewis- vagy Brønsted-sav katalizátorral képezhető (9. ábra, A).³⁹ A rodaminok (**5**) előállítása *Maurice Cérésolle* munkásságához köthető, mely során *N,N*-dimetil- (**27**) vagy *N,N*-diethyl-*meta*-aminofenolokat (**28**) reagáltatott ftálsav-anhidriddel (**25**), és a módszert 1887-ben szabadalmaztatta is (9. ábra, A).⁴⁰ A rodaminok (**5**) előállítása *meta*-brómfenolokból (**31**) és ftálsav-anhidridből (**25**) kiindulva is megvalósítható (9. ábra, B).⁴¹ Ilyenkor a keletkező brómtartalmú xanténszármazékokból (**32**) Buchwald-Hartwig-féle aminációs reakcióval alakíthatók ki az aminocsoportok (**33**) (9. ábra, B).^{41a}



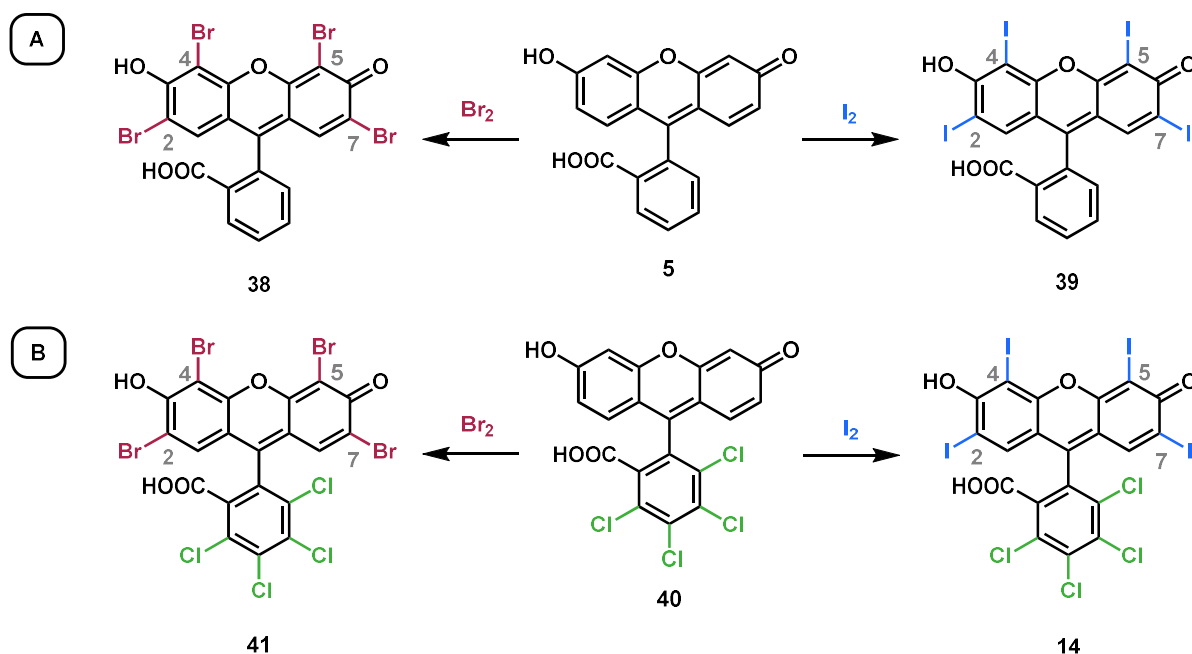
9. ábra: A fluoreszceinek és rodaminok általános előállítási módja ftálsav-anhidridből kiindulva

A xanténfestékek másik fontos csoportja, a rodolok (**37**), melyek két lépésben szintetizálhatók (10. ábra). Először a ftálsav-anhidridet (**25**) *meta*-aminofenol-származékkal (**34**) reagáltatják, majd a keletkező benzofenon intermedierből (**35**) egy rezorcinszármazékkal (**36**) alakítható ki a kívánt célmolekula (**37**).⁴² A kétlépéses módszer közepes, illetve jó termelésekkel (54-77%) vihető véghez, könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból.⁴²



10. ábra: A rodolok általános szintézise ftálsav-anhidridből kiindulva

Népszerűségük miatt fontos kiemelni néhány halogénezett xanténvázas vegyületet is. Az első ilyen származék *Emil Fischer* nevéhez fűződik, aki fluoreszceinből (5) elemi brómmal végzett reakcióban az eozint (38), míg elemi jóddal az eritrozint (39) kapta (11. ábra, A).^{39b} Mindkét esetben a szubsztitúció először a 4-es és 5-ös pozícióban valósul meg és csak ezután szubsztituálódik a gyűrű 2-es és 7-es pozícióiban.^{39b} Ehhez hasonlóan a tetraklórozott ftálsav-anhidridből képzett fluoreszceinszármazék (40) bóromozásával kapjuk a floxint (41), jóddal végezve pedig a bengálvöröset („*Rose Bengal*”) (14), melyek napjainkban is népszerű festékanyagok (11. ábra, B).^{39b}



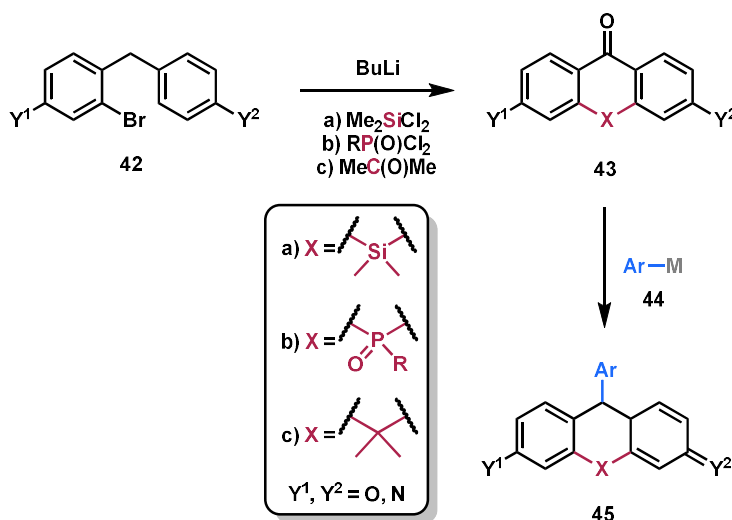
11. ábra: A fluoreszcein halogénezett változatai

Ezen alapvázak a prekursorok megválasztásával a xanténváz kialakítása előtt vagy utólag a xanténvázon vagy a *pendant* gyűrűn módosíthatók. A főbb stratégiák az alábbiak lehetnek.

A xanténvázon többek között acilezhetők⁴³ és alkilezhetők,⁴⁴ illetve szulfonáláson keresztül boronálhatóak.⁴⁵ Összetettebb, például policiklusos vagy hibridtípusú xantének a klasszikus módszerhez (9. ábra, A) hasonlóan ftálsav-anhidridből (25) és előre módosított fenolokból állíthatók elő.^{15,46} Aszimmetrikus esetekben, összetettebb xantének a rodoloknál ismert módszerhez (10.

ábra) hasonlóan, többlépéses módon szintetizálhatók. Ez jellemzően benzofenonhoz (**35**) (11. ábra) hasonló ketontípusú intermedieren keresztül fenol-, keton-, vagy aldehidszármazék segítségével lehetséges.^{15,47} A *pendant* gyűrű karboxilcsoportja pedig aminokkal és hidrazinokkal amidálható,⁴³ vagy azidálható.⁴³ Ezek mellett biológiai jelölési célokból beépíthetők izotiocianát és különböző imid- és amidrészetek is.⁴⁸

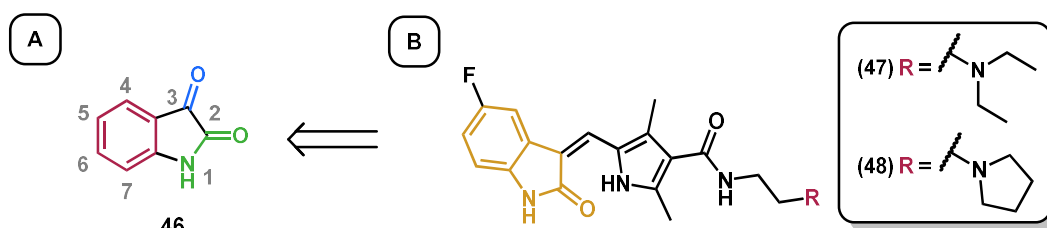
Az oxigéntől eltérő heteroatomot tartalmazó analógok szintézise mind többlépéses módszer. A szilícium-, foszfor- vagy szénanalógok (**45**) (12. ábra) előállítása megvalósítható például bifeniltípusú származékból (**42**) kiindulva, melynél butil-lítium jelenlétében először beépítik a kívánt heteroatomot, majd az így kapott xantonon (**43**) valamilyen organometallikus reagenssel (**44**) alakítják ki a *pendant* gyűrűt.^{42,49} A kén- és szelénanalógok is előállíthatók hasonló módon.⁵⁰



12. ábra: A szilícium-, foszfor- és szén-xanténanalógok egy „klasszikus” szintézismódszere

3.4. Izatinalapú származékok

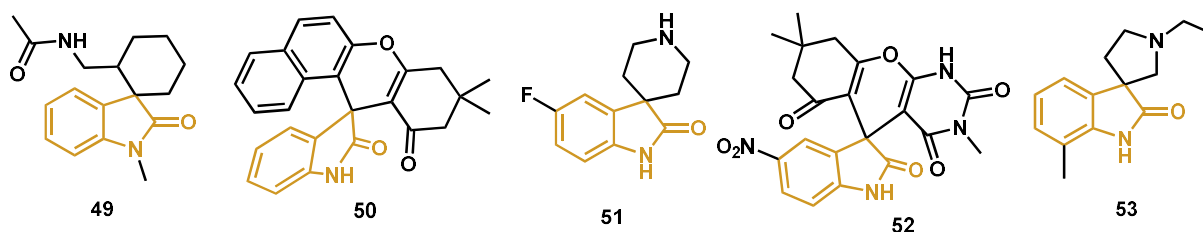
Az izatin (**46**) (13. ábra, A) a természetben is előforduló, többek között az emberi metabolizmus során is keletkező indolszármazék. Aromás gyűrűje, ketocsoportja és laktám részlete miatt kémiaiailag könnyen és változatosan módosítható, a belőle képzett származékok pedig különféle bioaktivitással rendelkeznek.⁵¹ Jelenleg két klinikailag elfogadott származékát (**47**, **48**) használják rákterápiás célokra Európában és az Egyesült Államokban (13. ábra, B).⁵²



13. ábra: Az izatin (**46**) és két klinikailag elfogadott származéka a Sunitinib (**47**) és a Toceranib (**48**)

3.4.1. Spirooxindol-alapú vegyületek jelentősége

A természetben számos C3-szubsztituált biológiailag aktív spirociklusos izatinszármazék fordul elő, melyek alapul szolgáltak különféle szintetikus hatóanyagoknak.⁵³ Ezen spirooxindolok többek között tumorellenes (**49**), antimikrobiális (**50**), gyulladáscsökkentő (**51**), antioxidáns (**52**) és fájdalomcsillapító (**53**) aktivitással rendelkezhetnek (14. ábra).⁵³ A spirovegyületek különleges térszerkezete konformációs előnyöket nyújthat a gyógyszermolekuláknak, ami miatt manapság is széleskörben kutatott az előállításuk és a hatásuk vizsgálata.⁵⁴

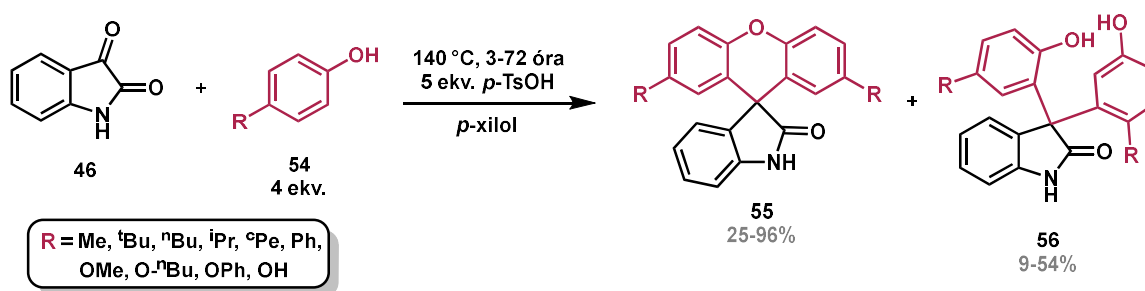


14. ábra: Példák biológiailag aktív spirooxindolokra

3.4.2. Xanténalapú spirooxindol-származékok előállítási lehetőségei

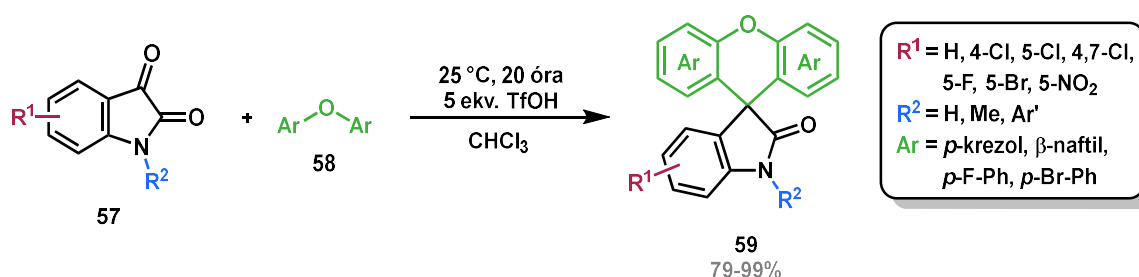
Mind a xanténszármazékok, mind a spirooxindol típusú vegyületek sokrétű biológiai aktivitással rendelkeznek, mely alapján felvetődik a gondolat a két vegyületcsalád egyesítésére, vagyis spirooxindol-xantének előállítására. Az irodalomban csak néhány példa található erre az esetre.

Yang és munkatársai a korábbiakban tárgyalt klasszikus, savkatalizált szintézismódszert tanulmányozták (15. ábra).⁵⁵ Az izatin- (**46**) és *p*-fenolszármazékok (**54**) reakciójával a savkatalizátor minőségétől és a reakcióidő hosszától függően vizsgálták a keletkező termékek arányát, majd azokat preparálták.⁵⁵ Összességében úgy találták, hogy a non-spiroszármazékok (**56**) kinetikusan, míg a spiroszármazékok (**55**) termodinamikusan kontrollált módon keletkeznek, így magasabb hőmérsékleten a spiroszármazék képződése felé tolható el a reakció.⁵⁵ Vizsgáltak alkoxi- és *tert*-butilezett származékokat is, melyek a savas közeg miatt hidrolizálódtak vagy dealkileződtek.⁵⁵ Optimalizálás után 5 ekvivalens *p*-toluolszulfonsav katalizátor és 4 ekvivalens *p*-fenolszármazék (**54**) felhasználásával 140 °C-on toluolban refluxáltatva állítottak elő 10 xanténvázasterméket (**55**) változó termeléssel (25-96%) (15. ábra).⁵⁵



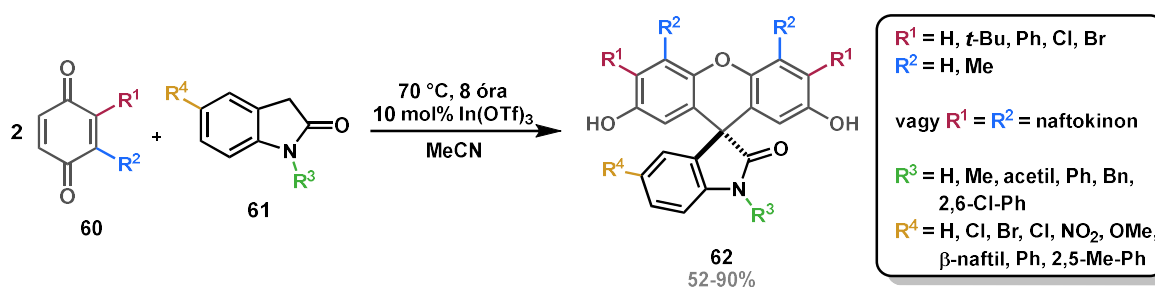
15. ábra: Yang és munkatársai által vizsgált és optimalizált reakció

Ferreria és munkatársai különböző izatinokat (**57**) reagáltattak biaril-éterekkel (**58**) kloroformban, trifluormetánszulfonsav (TfOH) katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, 20 órán át (16. ábra).⁵⁶ A kívánt vegyületeket (**59**) jó termeléssel (78-99%) izolálták.⁵⁶



16. ábra: Különböző izatinok és biaril-éterek reakciója

Az előbbiektől eltérően *Aslam* és munkatársai Lewis-sav-katalizált reakció során vizsgálták a vegyületcsalád előállítását (17. ábra). Munkájuk során 24 vegyületet (**62**) szintetizáltak benzokinonokból (**60**) és oxindolszármazékokból (**61**) kiindulva, $\text{In}(\text{OTf})_3$ katalizátor és acetonitril jelenlétében, 70 °C-on 8 órás reakcióidővel, mely során közepes és kiváló hozamokat (52-90%) értek el (17. ábra).⁵⁷

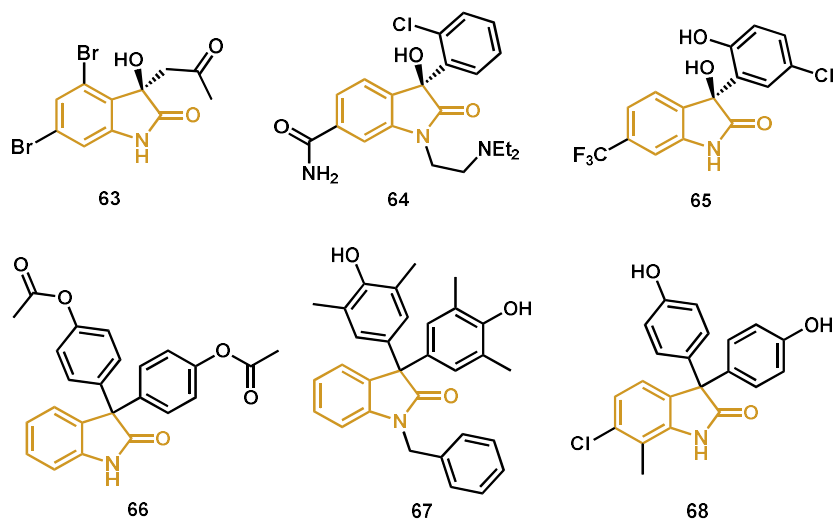


17. ábra: Benzokinonok és oxindolok Lewis-sav-katalizált reakciója

3.4.3. 3,3-Diszubsztituált oxindolalapú vegyületek jelentősége

A bemutatott 3,3-spirooxindolokon kívül a non-spiro 3,3-diszubsztituált oxindolok szintén értékes bioaktív tulajdonságokat mutatnak. A heteroszubsztituált 3-hidroxiszármazékok között előfordulnak gyulladáscsökkentő alkaloidok (**63**),⁵⁸ növekedési hormon termelését serkentő (**64**) és

káliumcsatornát nyitó vegyületek is **(65)** (18. ábra).⁵⁹ A homoszubsztituált 3,3-diarilszármazékok között pedig hashajtó hatású **(66)**,⁶⁰ szív- és érrendszerre ható **(67)**,⁶⁰ valamint számos rákellenes hatású **(68)** vegyület található (18. ábra).⁶¹

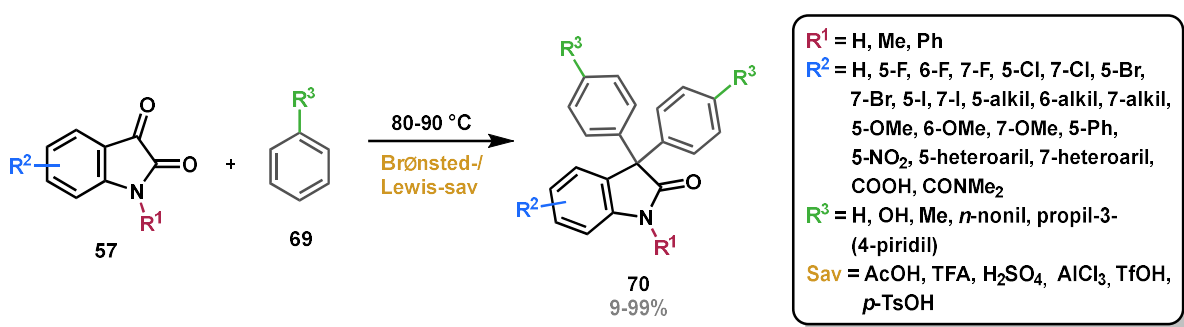


18. ábra: Biológiailag aktív 3-szubsztituált-3-hidroxi- (**63-65**) és 3,3-diarilszármazékok (**66-68**)

3.4.4. 3,3-Diszubsztituált oxindolalapú vegyületek szintetikus lehetőségei

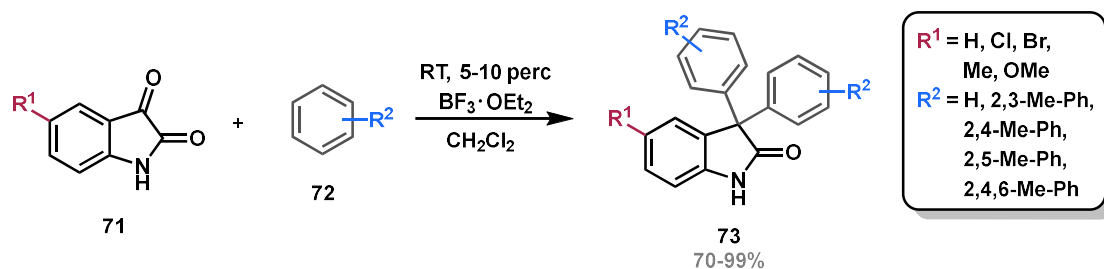
A 3,3-diszubsztituált oxindolalapú vegyületek előállítására már számos szintézismódszer kifejlesztésre került, biztató biológiai aktivitásuknak köszönhetően.

A legegyszerűbb módszer a spiroszármazékoknál (**55**) is bemutatott izatinok (**57**) és fenolok (**69**) savkatalizált Friedel-Crafts-reakciója, mely változó termeléssel (9-99%) eredményezi a kívánt vegyületeket (**70**) (19. ábra).^{61,62}



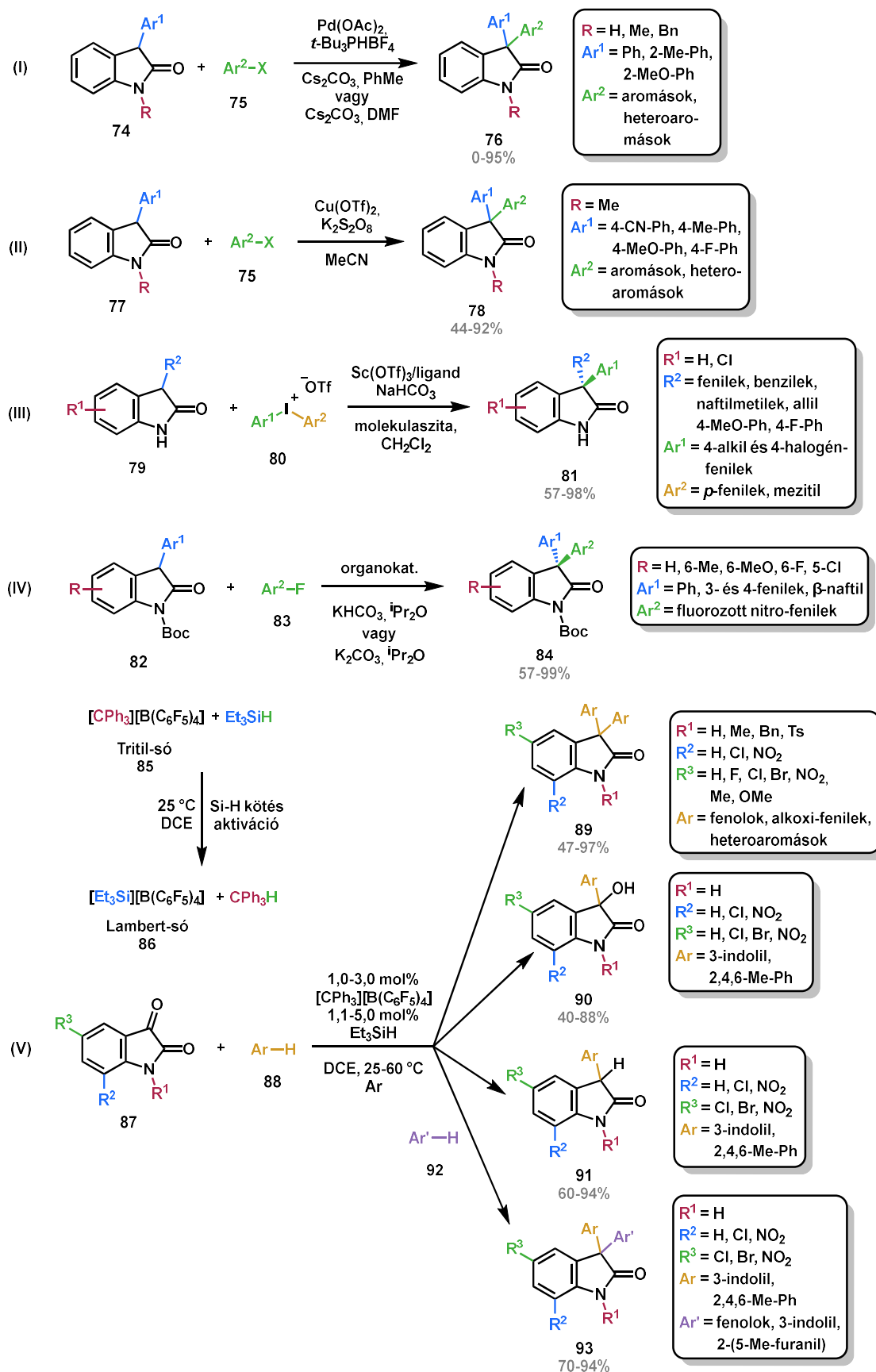
19. ábra: Homoszubsztituált 3,3-diariloxindolok (**70**) általános szintézismódszere izatinok és fenolok savkatalizált reakciójában

Sasikala és munkatársai bór-trifluoridot használtak Lewis-típusú savkatalizátorként. Izatinokból (**71**) és aromás vegyületekből (**72**) kiindulva, szobahőmérsékleten rövid reakcióidő (5-10 perc) alatt, diklórmetán oldószerben di- és trimetoxifenol-alapú származékokat (**73**) állítottak elő jó, illetve kiváló termeléssel (72-93%) (20. ábra).⁶³ A vegyületek közül kettő biztató citotoxikus hatást is mutatott.⁶³



20. ábra: Sasikala és munkatársai által vizsgált Lewis-sav-katalizált reakció

Az előbb említett hagyományos módszerekhez képest, számos más, speciálisabb szintézisút is ismert az irodalomban. Sok esetben használnak Pd(II)-, Cu(II)-, Sc(III)-, vagy más átmeneti fémsót (21. ábra: I, II, és III),⁶⁴ de előfordulnak speciális reagenseket alkalmazó módszerek is, melyek diaril-jodóniumsókkal (21. ábra: III) vagy organokatalizátorokkal (21. ábra: IV) állítanak elő enantiomertiszta termékeket.⁶⁵ Khan és munkatársai *in situ* generált Lambert-só (86) (21. ábra: V) segítségével izatinokból (87) és aromás vegyületekből (88) állítottak elő több, mint 60 származékot (89, 90, 91, 93).⁶⁰ A homoszubsztituált oxindolokat (89) 1,0-3,0 mol% tritil-só ($[\text{CPh}_3][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$) (85) és 2,0-5,0 mol% trietil-szilán (Et_3SiH) segítségével 25-60 °C-on, 0,5-5 órás reakcióidő mellett 47-97%-os termeléssel tudták előállítani (21. ábra: V). A heteroszubsztituált 3-hidroxi-3-aryl-származékok (90) 1,0 mol% tritil-só (85) és 2,0 mol% trietil-szilán Et_3SiH segítségével, alacsonyabb hőmérsékleten (25 °C), 12 óra alatt hasonlóan jó termeléssel (40-88%) képződtek (21. ábra: V). A mono-arilszubsztituált származékok (91) 3,0 mol% tritil-só (85) és 1,1 mol% Et_3SiH felhasználásával 25-60 °C-on 15 órás reakcióidővel jó és kiváló termeléssel (60-94%) lehetett előállítani (21. ábra: V). Végül a heteroszubsztituált diarilszármazékok (93) 3,0 mol% tritil-só (85) és 5,0 mol% Et_3SiH jelenlétében, egy második aromás reagens (92) hozzáadásával „egy-üst” eljárással képződtek 25-60 °C-on, 15 órás reakcióidővel (21. ábra: V).

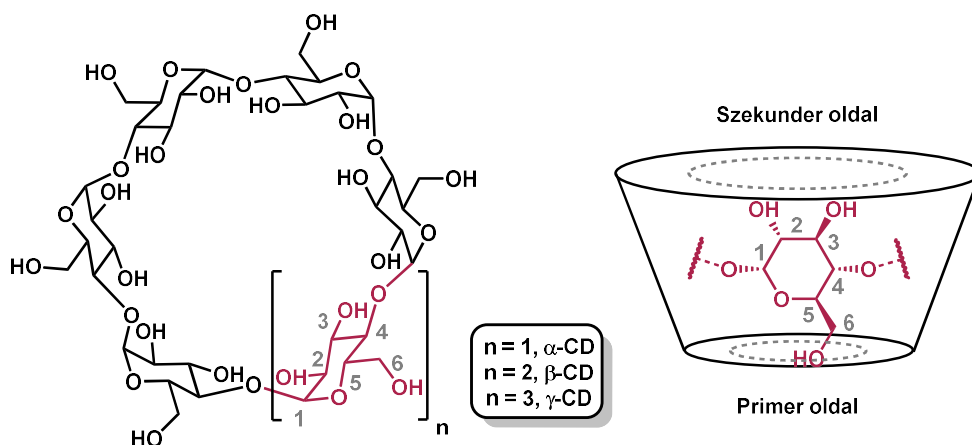


21. ábra: További speciális szintézisstratégiák 3,3-diszubsztituált oxindolalapú vegyületek előállítására

3.5. Ciklodextrinkomplexek és -konjugátumok

3.5.1. Ciklodextrinekről általánosságban

A ciklodextrinek (CD-ek) természetben is előforduló ciklikus oligoszacharidok. Keményítőből bakteriális emésztés útján képződnek, mellyel a hat-, hét- és a nyolctagú (α -, β -, γ -) CD-ek állíthatók elő (22. ábra).⁶⁶ Szerkezetükben keményítőhöz hasonlóan *D*-glukopiranoz monomer egységek találhatók, melyek 1,4- α -glikozidos kötésekkel kapcsolódnak egymáshoz, kialakítva a jellegzetes üreges, csonka kúpszerű alakot. A kúp szűkebb része a primer, míg a szélesebb a szekunder oldal. Mindkét végükön szabad hidroxilcsoportok helyezkednek el, melyek nem vesznek részt a glikozid-kötésekben (22. ábra). A kúp belsejében található az apoláris C3- és C5-szénatomok és az éterkötéses oxigénatom. Ebből adódóan a CD-ek külseje hidofil, míg belsejük inkább hidrofób tulajdonságú.⁶⁷



22. ábra: A ciklodextrinek három fő típusa és általános szerkezetük

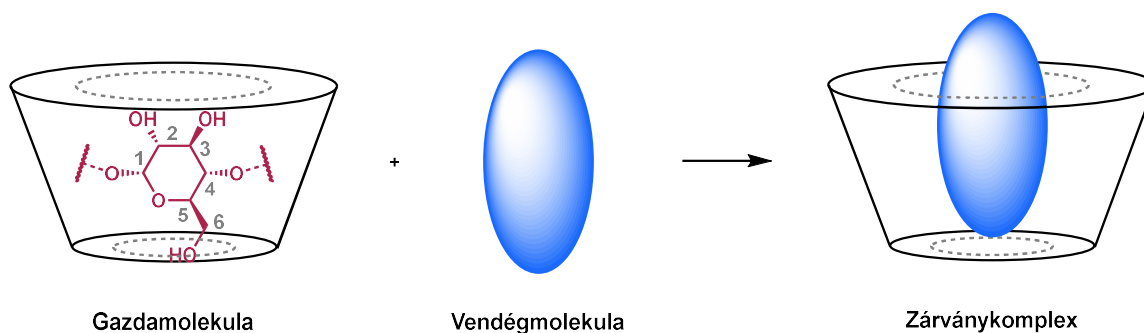
A CD-ek felhasználása az említett poláris kettősségből adódik, ami lehetővé teszi hidrofób molekulák vízoldhatóvá tételét, zárványkomplexek képződése révén. Az oldhatóságot és stabilitást növelő hatásuk miatt jelenleg már több, mint 30 klinikailag elfogadott és forgalmazott gyógyszerkészítmény tartalmaz CD-eket segédanyagként.⁶⁸ A gyógyszeriparon kívül a komplexképzéssel járó előnyeik miatt kozmetikumoknál, illatszerekknél, illetve az élelmiszeriparban, a vegyiparban és festékeknél is felhasználják őket.⁶⁹

A komplexálás mellett molekulakonjugátumok is képezhetők CD-ekkel, ami egy kívánt vegyület és CD-ek közötti kovalens kötés kialakítását jelenti. A xanténfestékekkel kialakított CD-konjugátumok felhasználhatóak gyógyszerhatóanyagok CD komplexeinek vizualizációjára és így farmakokinetika vizsgálatukra,⁷⁰ fotodinámiás terápiára,⁷⁰ pH vizualizációra,⁷¹ illetve

kemoszenzorként biomolekulák detektálására a zárványkomplex képzése és az abból adódó spektrális változások révén.⁷²

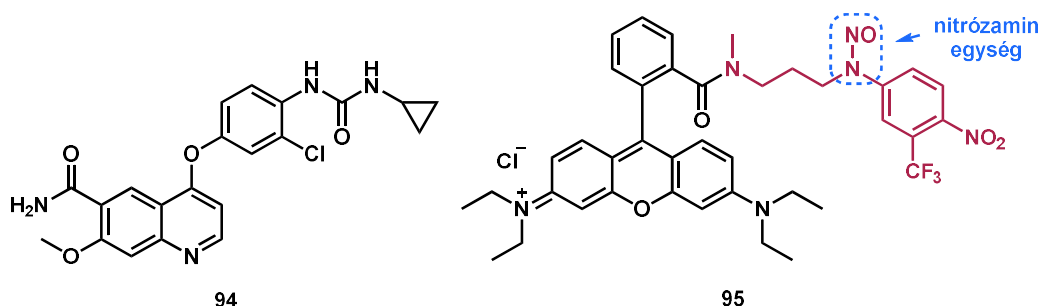
3.5.2. Xanténszármazékok CD komplexei

A CD-ek jellegzetessége a már korábban is említett zárványkomplexek képzése (23. ábra). Az ilyen komplexek létrejötte gazda- és vendég molekulák („*host-guest*”) kölcsönhatásaként értelmezhető, mely során egy hidrofób vendégmolekula a CD – környezethez képest hidrofóbabb – üregébe beékelődik.⁶⁶ A komplex stabilitásának oka, hogy a hidrofób vendégmolekula a gazdamolekulával a poláris közeghez képest energetikailag jelentősen kedvezőbb apoláris kölcsönhatásokat tud kiépitni.^{66,73} Az ilyenfajta komplexképzés következménye a megnövekedett oldhatóság, a vendégmolekula stabilizálódása és reakciókészségének csökkenése, valamint egyes spektrális tulajdonságainak (NMR, UV) megváltozása.⁶⁶ Leggyakrabban 1:1 arányú vendégmolekula-CD komplexek alakulnak ki, de a komplexek sztöchiometriája a méretarányoktól is függ. Emiatt van példa 1:2, 2:1, de 2:2 arányú vagy más magasabb rendű rendszerekre is.^{66,73}



23. ábra: A gazda- és vendégmolekula zárványkomplexének képződése

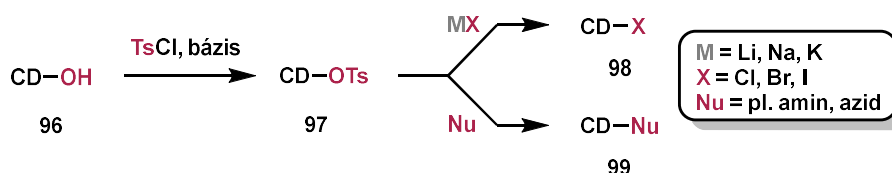
A xanténszármazékok CD-zárványkomplexei az említett szolubilizáló és stabilizáló hatásuk miatt felhasználhatók biológiailag aktív vegyületek esetén a gyógyszerhatóanyag hatékonyabb célba juttatása érdekében. Erre példaként szolgál *Laneri* és munkatársainak kutatása mely során β -CD egységekből epiklórhidrin segítségével létrehoztak egy poli- β -CD mátrixot, melybe egy forgalomban lévő daganatellenes hatóanyagot (Lenvatinib, **94**) és egy nitrózaminegységgel módosított rodaminszármazékot (**95**) zártak (24. ábra).⁷⁴ A rodaminszármazék gyökképző, fototoxikus tulajdonságának köszönhetően a bevilágítás során az elnyelt energia az instabilis nitrózaminrészlethez vezetődik, melynek bomlásakor NO-gyök képződik.⁷⁵ Vizsgálataik alapján az összeállított szupramolekuláris rendszer jelentősen hatásosabbnak bizonyult, mindkét hatóanyaghoz képest.⁷⁴ A rendszer előnye, hogy a CD mátrix miatt a hatóanyagok oldhatósága és a rodaminszármazék fluoreszcencia-hatásfoka is jelentősen megnőtt, valamint a térbeli elválasztásuk a hátrányos intermolekuláris kölcsönhatásokat is kizárta.⁷⁴



24. ábra: A Lenvatinib (94) és a nitrozaminegységet tartalmazó rodaminszármazék (95)

3.5.3. Xanténfestékek CD-konjugátumai

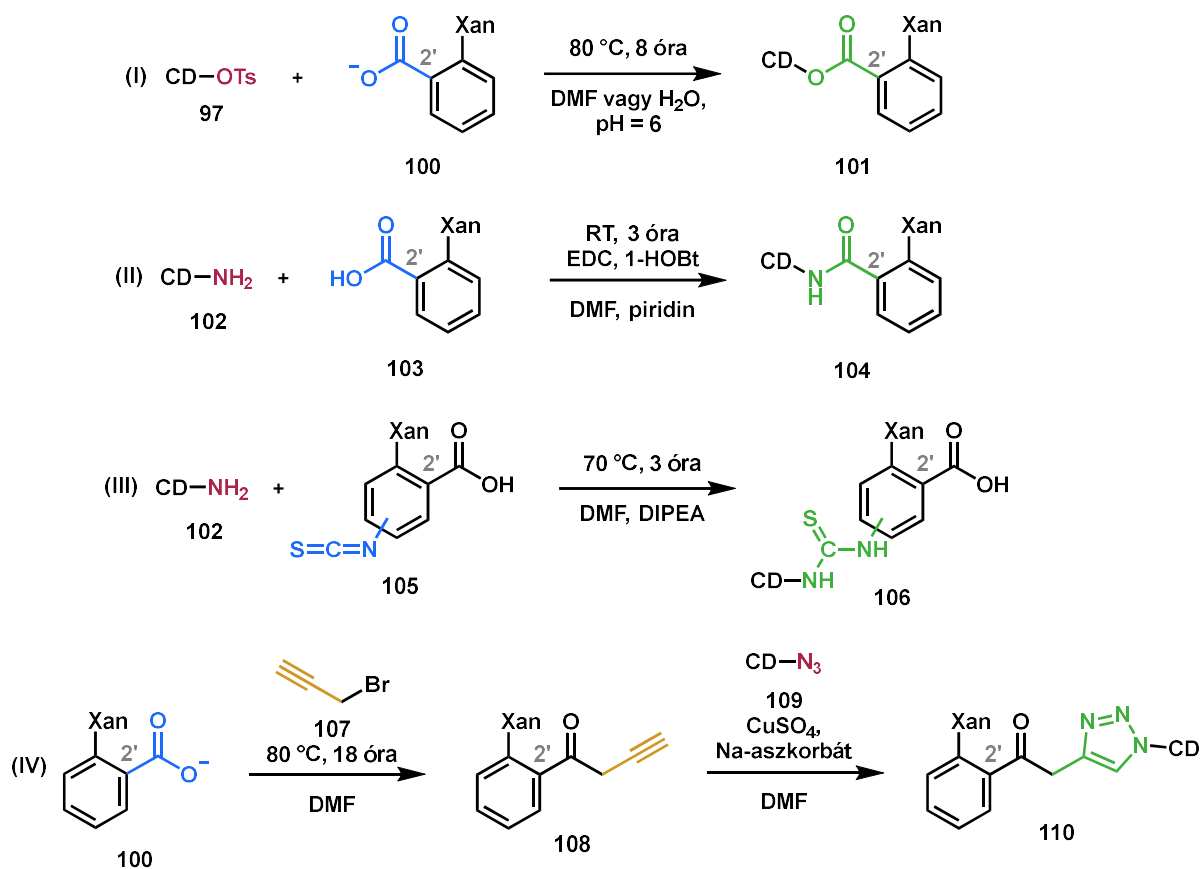
A kiindulási monoszubsztituált CD módosított hidroxilcsoportjának pozíciójától függően a CD-konjugátumok C2-, C3- vagy C6-helyzetben módosított termékek lehetnek.⁷⁰ A monoszubsztituált CD-eket általában többlépéses eljárásokban állítják elő, melyek első lépése a CD hidroxilcsoportjának (96) szelektív átalakítása jó távozócsoporttá (pl.: tozilcsoporttá 97, vagy halogénatommá 98), majd azok szubsztitúciója nukleofilekkel (99) (általában aminokkal vagy azidokkal) (25. ábra).^{70,76} Általánosságban elmondható, hogy a primer oldali C6-os helyzetű módosítás könnyebben véghezvihető, valamint a szekunder oldali átalakítás esetén mind a C2-es és a C3-as termék is képződik, mely megnehezíti a feldolgozást.⁷⁰ Továbbá a módosítás pozíciója a konformáció különbség miatt jelentősen befolyásolhatja a termék felhasználhatóságát.⁷⁷



25. ábra: Monoszubsztituált CD-ek általános előállítási módja

A xanténfestékek monoszubsztituált CD-ekhez való hozzákötése a linker típusától függően négyféleképpen valósulhat meg (26. ábra). Az észtercsoportot tartalmazó származékok (101) távozócsoporttal módosított CD-ekből (97) és a xanténfestékek karboxilát formáiból (100) állíthatók elő (26. ábra, I.).^{72,78} Az észterek (101) alacsony biostabilitása miatt ez a módszer kevésbé használatos. A második esetben amidcsoportot tartalmazó származékok (104) hozhatók létre amin funkcionális CD-ekből (102) és semleges xanténfestékekből (103) kapcsolószer segítségével (26. ábra, II.).⁷⁹ A harmadik csoportban található tiokarbamid egységet tartalmazó vegyületek (106) amin funkcionális CD-ek (102) és izotiocianát-csoportot tartalmazó xanténfesték (105) reakciójával állíthatók elő (26. ábra, III.).⁸⁰ Az ilyen származékok (106) biostabilitása igen jó, viszont az izotiocianát-csoport kialakítása a xanténfestékeken szintetikus nehézségeket okozhat.⁷⁰ Utolsó

példaként a triazol szerkezeti egységet tartalmazó konjugátumok (**110**) előállítása szerepel, melyek azid funkcionizált CD-ekből (**109**) és a xanténfestékek alkinilszármazékaiból (**108**) állíthatók elő klikk-reakcióval (26. ábra, IV.).⁸¹

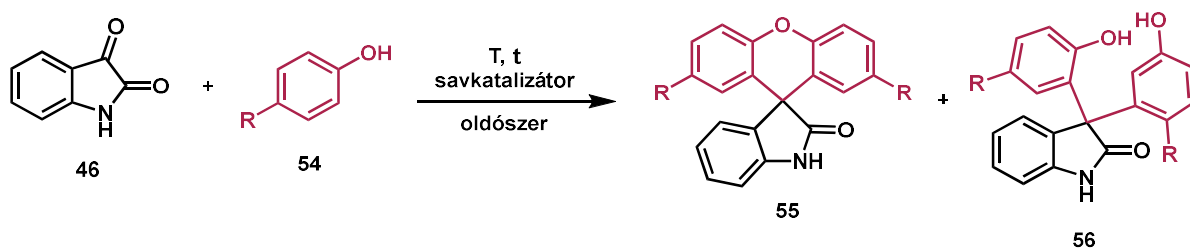


26. ábra: A monoszubsztituált CD-ek különböző típusú xanténfestékekkel való konjugátumképzése

4. Kísérleti rész

Kísérleti munkám célkitűzése izatinalapú 3,3-diariloxindolok és xanténvázas spirooxindolok előállítása volt, illetve az előállított vegyületek felhasználhatóságának vizsgálata CD-kel történő konjugálási lépésen keresztül. A szintetizálni kívánt származékok sokrétű felhasználási lehetőségeinek és biológiai aktivitásuknak köszönhetően napjainkban is intenzíven kutatott vegyületeknek számítanak. Emellett a CD-ek konjugálási képességük révén további fontos szerepet töltenek be, különösen a formulációk területén például a gyógyszer-, a kozmetikai és az élelmiszeriparban.

Az izatinalapú, xanténvázas 3,3-spirooxindolok (**55**) legegyszerűbben a fenolok és izatinok savkatalizált reakciójával állíthatók elő, azonban a reakció xanténváz nélküli 3,3-diariloxindolokat (**56**) is eredményez (27. ábra). Kutatómunkám első felében a *p*-krezol és izatin modellreakcióján keresztül tanulmányoztuk és optimalizáltuk a reakciót. Kísérleteink során a körülmények (hőközlés, hőmérséklet, reakcióidő, molarányok, katalizátorok, oldószerek) hatását vizsgáltuk zöldkémiai szempontok figyelembevételével. A reakciókat RP-HPLC-MS módszerrel követtük.



27. ábra: Fenolok és izatinok 3,3-diszubsztituált oxindolokat eredményező reakciója

Munkám következő részében a 3,3-spirooxindolok (**55**) és a 3,3-diariloxindolok (**56**) előállítására külön-külön optimálisnak talált körülmények között kiterjesztési vizsgálatokat végeztünk. Ennek során további, különböző fenolszármazékok (fenol, *p*-krezol, *p*-aminofenol és hidrokinon) és változatos izatinok (5-fluor-, 5-bróm-, 6-klór-, 7-trifluorometil-, *N*-metil- és *N*-acetilizatin) reakcióját valósítottuk meg. A reakciókat RP-HPLC-MS módszerrel analizáltuk, illetve a reakcióelegyeket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

Végül célunk volt a preparált származékok felhasználhatóságának vizsgálata is, egy propargilezési, majd egy klikk modellreakciókon keresztül, melyhez egy általunk előállított, módosított β -CD-származék konjugálását végeztük el.

4.1. 3,3-Diszubsztituált non-spiro- és spirooxindolok előállítása

4.1.1. Az izatin és *p*-krezol reakciójának optimalizálása

Kutatómunkám első lépésében az izatin és *p*-krezol reakcióját tanulmányoztuk, az eredmények a 28. ábrán és az 1. táblázatban találhatók.

Először Yang és munkatársai által optimalizált reakció reprodukálását végeztük el,⁵⁵ termikus hőközlés mellett 4 ekvivalens *p*-krezol, 5 ekvivalens *p*-TsOH katalizátorral 140 °C-on 4 órán át *p*-xilolban refluxáltatva (1. táblázat, 1. kísérlet). A HPLC-MS mérések alapján teljes konverzió mellett, az elegy 9% diaril- (**112**) és 56% xanténvázis származékot (**113**) tartalmazott, továbbá 35% ismeretlen melléktermék is jelen volt. A reakciót rövidebb, 1 órás reakcióidővel is elvégeztük, mely a nyílt formájú diarilszármazék (**112**) képződésének kedvezett (33%), míg a spirotermék (**113**) aránya lecsökkent (7%), azonban az ismeretlen melléktermék aránya megnövekedett (60%) (1. táblázat, 2. kísérlet).

A reakciót 4 órán át toluolban refluxáltatva (110 °C) is megvalósítottuk, mellyel 60% diaril- (**112**) és 35% xanténvázis termék (**113**) képződött, csupán 5% melléktermék mellett (1. táblázat, 3. kísérlet). A reakcióidőt 1 órára csökkentve, 58% diaril- (**112**), 2% spirotermék (**113**) és 40%-ban az ismeretlen komponens képződött (1. táblázat, 4. kísérlet).

A következő lépésekben alternatív oldószerként a γ -valerolaktont (GVL) alkalmaztuk, mely egy ígéretes „zöld”, környezetkímélő, szerves oldószer. Termikus hőközlés mellett, 140 °C-on 4 órás reakcióidővel, az izatin teljes mennyisége elreagált, illetve 83% nyílt formájú diariltermék (**112**) és 11% xanténvázis termék (**113**) keletkezett (1. táblázat, 5. kísérlet). Azonos hőmérsékleten, rövidebb idővel (1 óra) csupán a nyílt formájú diariltermék (**112**) keletkezését tapasztaltuk (86%) (1. táblázat, 6. kísérlet). A reakciót magasabb hőmérsékleten, hosszabb reakcióidővel is vizsgáltuk (160 °C, 6 óra), melynek során a diarilszármazék (**112**) aránya 29%-ra csökkent, míg a spirociklusos termék (**113**) részaránya 63%-ra nőtt (1. táblázat, 7. kísérlet). Kiemelendő még, hogy a *p*-xilolban végzett reakcióknál tapasztalt nagy mennyiségű melléktermék a GVL-ben végzett reakcióknál nem volt jelen, csupán kis mennyiségű, egyéb melléktermékek képződését figyeltük meg.

Először a reakciót 140 °C-on 1 órás reakcióidővel MW körülmények között végeztük el, azzal a céllal, hogy a nyílt formájú diarilszármazék (**112**) előállítására szelektív körülményeket találjunk. A HPLC mérések alapján teljes konverziót értünk el, és 80%-ban a diaril- (**112**) és 5%-ban a spirotermék (**113**) képződött, melyek mellett 15%-ban melléktermékek is megjelentek (1. táblázat, 8. kísérlet). A következőkben 30 perccel is végeztünk kísérletet, mely során 83%-ra nőtt a nyílt forma (**112**) aránya (1. táblázat, 9. kísérlet). Az utóbbi reakciót alacsonyabb hőmérsékleten (120 °C-on) is megismételtük,

így 79%-ban a diariltermék (**112**) képződését tapasztaltuk, ami mellett nem volt jelen a xanténvázas termék (**113**), ugyanakkor 21% izatint (**46**) is tartalmazott az elegy (1. táblázat, 10. kísérlet). Az eddigi eredmények alapján a 3,3-diariloxindolok (**112**) előállítására a 140 °C-on és fél órás reakcióidő (1. táblázat, 9. kísérlet) bizonyult a leghatékonyabbnak, így a további reakciókat ezen körülmények mellett végeztük.

A következőkben a katalizátor és a *p*-krezol molarányának hatását vizsgáltuk (1. táblázat, 11. és 12. kísérletek). A *p*-TsOH mennyiségét 2,5 ekvivalensre csökkentve, a reakció nem játszódott le teljesen (22% izatin), viszont 74% 3,3-diariloxindol (**112**) és 4% melléktermék keletkezett (1. táblázat, 11. kísérlet). Hasonló eredményeket értünk el a *p*-krezol mennyiségének csökkentése (2 ekvivalens) esetén is (1. táblázat, 12. kísérlet). Ezek alapján továbbra is a 9. kísérlet körülményeit találtuk a legkedvezőbbnek a xanténvázas nem tartalmazó, diariltermék (**112**) előállítása szempontjából.

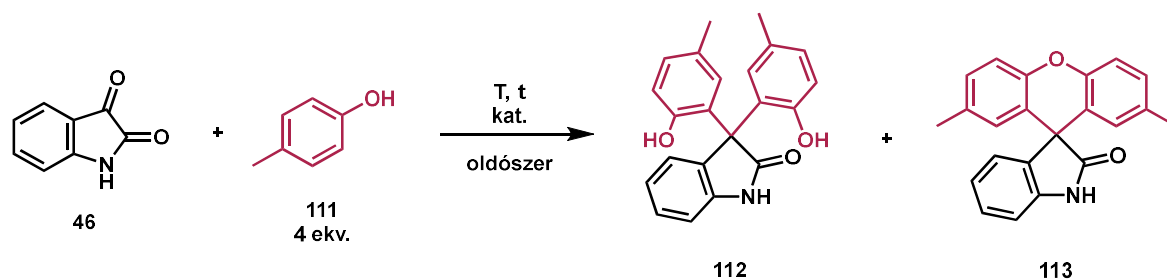
A következőkben a spirociklusos, xanténvázas termék (**113**) szelektív előállítására alkalmas körülményeket kerestük. Első lépésben a Yang és munkatársai által optimálisnak talált körülményekkel (140 °C, 4 óra) ismételtük meg a reakciót MW reaktorban GVL jelenlétében (1. táblázat, 13. kísérlet). Ebben az esetben 61% nyílt (**112**) és 21% spirotermék (**113**) keletkezett, 8% melléktermék képződése mellett (1. táblázat, 13. kísérlet). Mivel a termikus, GVL-ben végzett kísérletek esetében 160 °C-on képződött a legnagyobb mennyiségű zárt formájú termék (**113**) (1. táblázat, 7. kísérlet), ezért MW reaktorban 160 °C-on 2 órás reakcióidővel is elvégeztük a reakciót (1. táblázat, 14. kísérlet). Így rövidebb idő alatt közel azonos összetételű reakcióelegyet kaptunk, ezért a MW technika alkalmazása előnyösnek bizonyult. A reakcióidőt tovább növelve (4 óra) azonban nem nőtt jelentősen a várt származék (**113**) mennyisége, míg a melléktermékek aránya növekedésnek (12%) indult (1. táblázat, 15. kísérlet). Még tovább emelve a hőmérsékletet (180 °C), jelentős mennyiségű (61%) melléktermék keletkezett (1. táblázat, 16. kísérlet). Ezen adatok alapján a xanténvázas termékre (**113**) nézve a legjobb eredményeket 160 °C-on 2 órás reakcióidővel értük el (1. táblázat, 14. kísérlet), így a következőkben is ezzel dolgoztunk tovább.

További kísérleteinkben a katalizátor és a *p*-krezol mennyiségének hatását is vizsgáltuk (1. táblázat, 17. és 18. kísérletek). A *p*-TsOH-at 2,5 ekvivalensre csökkentve, 60% diariloxindol (**112**) és 27% spirooxindol (**113**) képződött, 12% különböző melléktermékek mellett (1. táblázat, 17. kísérlet). A *p*-krezol mennyiségének csökkentése (2 ekvivalens) 46% diaril- (**112**) és 45% spiroterméket (**113**) eredményezett, összesen 9% melléktermék mellett (1. táblázat, 18. kísérlet). Ezen eredmények alapján továbbra is a 14. kísérlet körülményeit találtuk leghatékonyabbnak a 3,3-spirooxindolok (**113**) előállítása szempontjából.

Munkám folytatásaként a reakciót 160 °C-on 2 órás reakcióidővel és GVL oldószerben, különböző katalizátorokkal is vizsgáltuk (*1. táblázat, 19-22. kísérletek*). Cink-trifláttal (20% Zn(OTf)₂) jelentős mennyiségű elreagálatlan izatin (**46**) (55%) maradt a reakcióelegyben, és csupán a diarilszármazék (**112**) képződését figyeltük meg (40%) (*1. táblázat, 19. kísérlet*). Vizsgáltuk még a metánszulfonsav hatását (5 ekvivalens MeSO₃H) is, mellyel 40% nyílt formájú (**112**) és 47% spirocilusos termék (**113**) képződött, összesen 13% különböző melléktermékek mellett (*1. táblázat, 20. kísérlet*). A metánszulfonsavval végzett reakciót a 9. kísérlet körülményei (140 °C, fél óra) között is megvalósítottuk, mely során a 9. kísérlethez képest hasonló eredményeket kaptunk (*1. táblázat, 21. kísérlet*). Vízelvonó tulajdonsága miatt vizsgáltuk még 2 ekvivalens mennyiségben a T₃P[®]-t (propánfoszfonsav-anhidrid) is, mellyel sem a nyílt formájú (**112**), sem a spirociklusos vegyület (**113**) keletkezését nem tapasztaltuk (*1. táblázat, 22. kísérlet*).

Az eredmények alapján a 3,3-diariloxindolok (**112**) előállítására nézve a 9. és 10. kísérlet körülményegyüttese is optimálisnak tekinthető, azonban eltérő szempontok alapján. A 10. kísérlet esetében a 3,3-spirooxindol (**112**) hiánya megkönnyítheti a feldolgozást, illetve a visszamaradó izatin potenciálisan visszaforgatható, míg az oszlopkromatográfiás tisztítás szempontjából a 9. kísérlet körülményei szolgáltatták a legnagyobb mennyiségben a kívánt terméket (**112**), így mi a 9. kísérlet körülményeivel (MW, 140 °C, fél óra) dolgoztunk tovább. A 3,3-spirooxindolok (**113**) előállítása szempontjából a 14. kísérlet körülményei (MW, 160 °C, 2 óra) bizonyultak optimálisnak, így azok felhasználásával dolgoztunk tovább. Kiemelendő, hogy mindkét származék esetén szükségesnek bizonyult a relatíve nagy mennyiségű 5 ekvivalens *p*-toluolszulfonsav, mint katalizátor, illetve a 4 ekvivalens *p*-krezol alkalmazása is. Emellett a 3,3-diariloxindolok (**112**) esetében a *p*-toluolszulfonsavhoz hasonló eredményeket tudtunk elérni metánszulfonsav alkalmazása esetében is (*1. táblázat, 21. kísérlet*).

Összeségében a tesztreakciók alapján az is elmondható, hogy az alacsonyabb hőmérséklet, rövidebb reakcióidő (*1. táblázat, 9. és 10. kísérletek*) a 3,3-diariloxindolok (**112**), míg a magasabb hőmérséklet, hosszabb reakcióidő (*1. táblázat, 14. kísérlet*) a 3,3-spirooxindolok (**113**) képződésének kedvez. Ez a tapasztalat egyezett a szakirodalomban talált információkkal, mely szerint először a nyílt forma (**112**) képződik, melyből egy lassú, gyűrűzárási lépésben kialakul a zárt forma (**113**). Továbbá elmondható, hogy a GVL alkalmazása jelentősen lecsökkentette a *p*-xilolban nagy mennyiségben képződő melléktermék mennyiségét, valamint a MW besugárzással jobb konverziókat értünk el, mint az irodalmi referenciához képest, így az általunk vizsgált technológia egy hatékonyabb, „zöldebb” és környezetkímélőbb alternatíva lehet a célvegyületek előállítására.



28. ábra: A vizsgált modellreakció általános reakcióegyenlete

1. táblázat: A vizsgált modellreakció optimalizálásához elvégzett kísérletek

Kísérlet	Hőközlés	Katalizátor	Oldószer	T [°C]	t [óra]	Összetétel ^a [%]			
						Izatin	112	113	Egyéb
1	Δ	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	<i>p</i> -xilol	140	4	0	9	56	35 ^b
2	Δ	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	<i>p</i> -xilol	140	1	0	33	7	60 ^b
3	Δ	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	PhMe	110	4	0	60	35	5 ^b
4	Δ	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	PhMe	110	1	0	58	2	40 ^b
5	Δ	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	GVL	140	4	0	83	11	6
6	Δ	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	GVL	140	1	4	86	0	10
7	Δ	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	GVL	160	6	0	29	63	8
8	MW	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	GVL	140	1	0	80	5	15
9	MW	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	GVL	140	0,5	1	83	6	10
10	MW	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	GVL	120	0,5	21	79	0	0
11	MW	<i>p</i> -TsOH, 2,5 ekv.	GVL	140	0,5	22	74	0	4
12 ^c	MW	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	GVL	140	0,5	18	75	0	7
13	MW	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	GVL	140	4	0	61	27	12
14	MW	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	GVL	160	2	0	36	59	5
15	MW	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	GVL	160	4	0	24	64	12
16	MW	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	GVL	180	2	0	0	39	61
17	MW	<i>p</i> -TsOH, 2,5 ekv.	GVL	160	2	1	60	27	12

^a A konverzió értékek RP-HPLC-MS (256 nm) méréssel kapott kromatogram csúcsintegráljai alapján.^b A kromatogramban ismeretlen melléktermék intenzív csúcsa jelent meg.^c A reakcióban 2 ekvivalens *p*-krezolt alkalmaztunk.

1. táblázat: A vizsgált modellreakció optimalizálásához elvégzett kísérletek (folytatás)

Kísérlet	Hőközlés	Katalizátor	Oldószer	T [°C]	t [óra]	Összetétel ^a [%]			
						Izatin	112	113	Egyéb
18 ^c	MW	<i>p</i> -TsOH, 5 ekv.	GVL	160	2	0	46	45	9
19	MW	Zn(OTf) ₂ , 20%	GVL	160	2	55	40	0	5
20	MW	MeSO ₃ H, 5 ekv.	GVL	160	2	0	40	47	13
21	MW	MeSO ₃ H, 5 ekv.	GVL	140	0,5	3	81	4	12
22	MW	T ₃ P, 2 ekv.	EtOAc	160	2	nincs reakció			

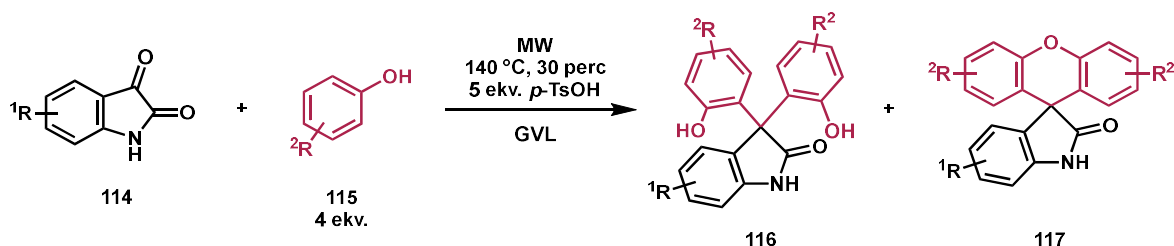
^a A konverzió értékek RP-HPLC-MS (256 nm) méréssel kapott kromatogram csúcsintegráljai alapján^b A kromatogramban ismeretlen melléktermék intenzív csúcsa jelent meg.^c A reakcióban 2 ekvivalens *p*-krezolt alkalmaztunk.**4.1.2. A reakció kiterjesztése további izatinokra és fenolokra**

A 3,3-diaril- (112) és a 3,3-spirooxindolokra (113) külön-külön optimalizált körülmények között mindkét vegyületcsalád esetén kiterjesztettük a reakciót különböző izatinokra (114) és fenolszármazékokra (115). A kísérleteket RP-HPLC-MS mérésekkel követtük, a termékeket pedig feldolgozás után oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

A 3,3-diariloxindolok esetén a reakciókat 4 ekvivalens fenolszármazékkal (115) és 5 ekvivalens *p*-TSOH-val végeztük GVL-ben, MW körülmények között, 140 °C-on fél órán át (2. táblázat, 29. ábra). A *p*-krezol (111) és izatin (46) reakciójában HPLC-MS alapján 87%-ban képződött a diariltermék (112), amely mellett 4% xanténvázas termék (113) és 9% melléktermék keletkezését tapasztaltuk (2. táblázat, 1. kísérlet). A 6-klórozott származék esetén 72%-ban képződött a megfelelő nyílt formájú származék (118) (2. táblázat, 2. kísérlet), míg az 5-fluorozott (119) és az 5-brómozott (120) termékek 85% és 89%-ban keletkeztek. (2. táblázat, 3. és 4. kísérletek). Az *N*-metilizatinnal elvégezve a reakciót, 73%-os volt az összetétel a nyílt formára (121) nézve (2. táblázat, 5. kísérlet). Amennyiben az *N*-acetilezett izatinból indultunk ki, az erősen savas közeg miatt az acetilsoport elhidrolizált, így az *N*-acilezett termékek (122 és 132) helyett a szubsztituálatlan izatinból (46) és *p*-krezolból (111) képződő termékek (112 és 113) keletkeztek (2. táblázat, 6. kísérlet). A 7-trilfuometilezett nyílt származék (123) kiemelkedően magas arányban (99%) képződött (2. táblázat, 7. kísérlet).

Az izatin és fenol reakciójában az HPLC-MS mérés alapján valószínűleg 2 diariltermék (124) is keletkezett, melyek a fenolos hidroxilcsoporthoz képest *orto* vagy *para* helyzetben szubsztituált termékek lehetnek, és egyesített arányuk 92% volt (2. táblázat, 8. kísérlet). Hidrokinonból kiindulva,

csupán 4%-ban képződött nyílt formájú termék (**125**), amely mellett 96%-ban a spirociklusos származék (**135**) volt jelen (2. táblázat, 9. kísérlet). Vizsgáltuk még a reakciót *p*-aminofenollal is, mely során nem tapasztaltunk termékképződést (2. táblázat, 10. kísérlet).



29. ábra: A 3,3-diariloxindolok előállítására optimalizált reakció

2. táblázat: A 3,3-diariloxindolok reakcióelegyeinek összetétele optimális körülmények között

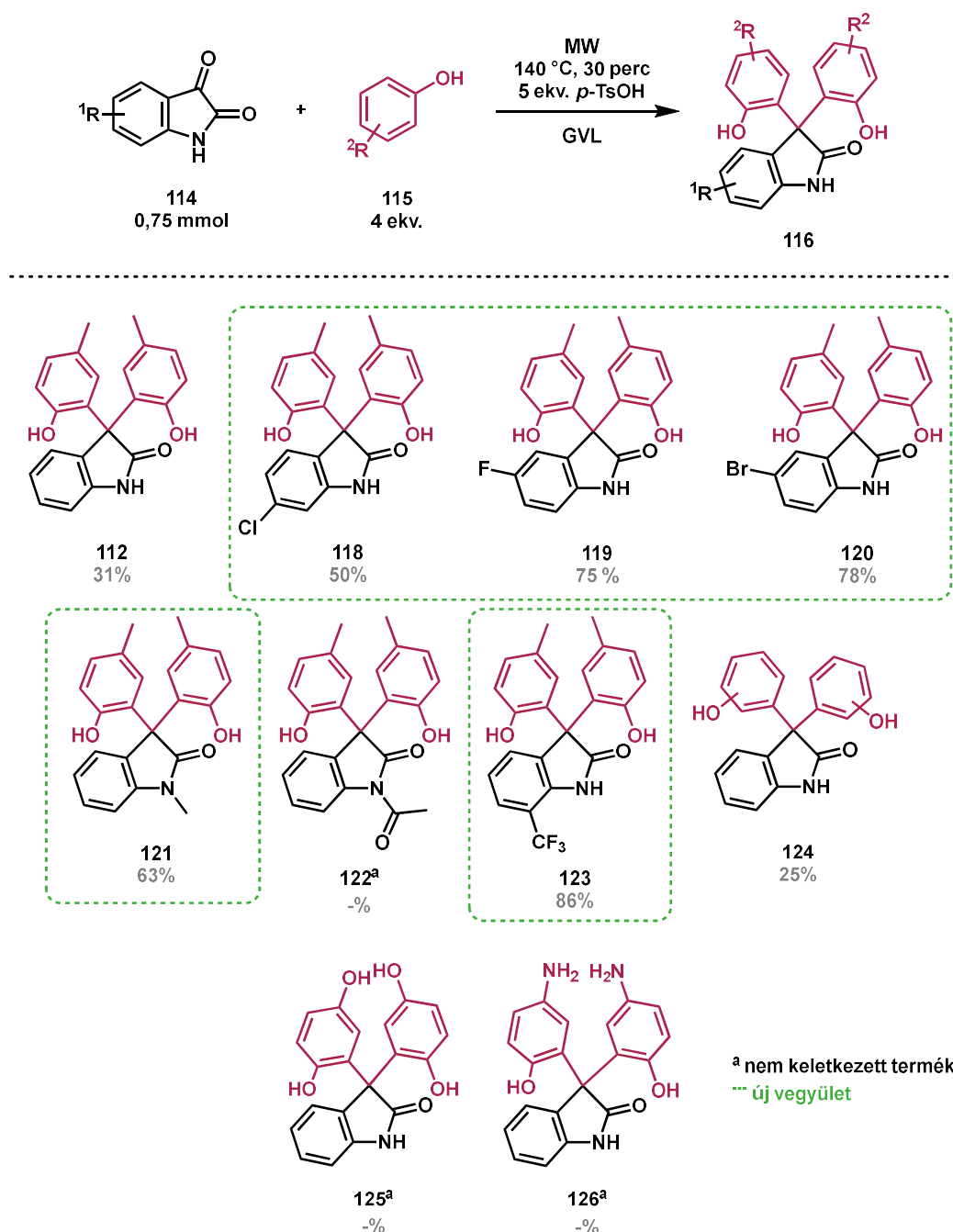
Kísérlet	R ¹	R ²	Összetétel ^a				Termelés (116) [%] ^c
			Izatin	116	117	Egyéb	
1	H	4-Me	0	87	4	9	31
2	6-Cl	4-Me	0	72	3	25	50
3	5-F	4-Me	5	85	3	7	75
4	5-Br	4-Me	0	89	4	7	78
5	<i>N</i> -Me	4-Me	8	73	2	17	63
6	<i>N</i> -Ac	4-Me	3	77 (112)	6 (113)	14	–
7	7-CF ₃	4-Me	0	99	1	0	86
8	H	H	0	92 ^b	0	8	35 ^b
9	H	4-OH	0	4	96	0	–
10	H	4-NH ₂	nincs reakció				

^a A konverzió értékek RP-HPLC-MS (256 nm) méréssel kapott kromatogram csúcsintegráljai alapján.

^b *Orto*- és *para*- származékok együttes összetétel, illetve termelés értékei.

^c Oszlopkromatográfiás tisztítás után.

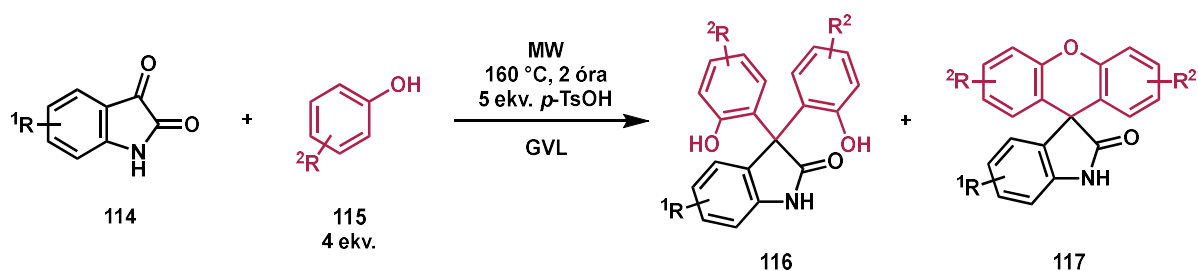
Míg a *p*-krezol (**111**) és izatin (**46**) reakciójában a 3,3-diarilterméket (**112**) 31%-ban izoláltuk, addig a 6-klór, 5-fluor és 5-brómizatinok, valamint a *p*-krezol (**111**) reakciója során szintetizált vegyületeket jelentősen jobb, rendre 50%-os (**118**), 75%-os (**119**) és 78%-os (**120**) hozammal állítottuk elő (30. ábra). Az *N*-metilizatinnal 63%-os termelést értünk el, míg a 7-trifluormetilezett származékhoz (**123**) 86%-os termeléssel jutottunk (30. ábra). A fenollal és izatinnal képzett terméket (**124**) alacsonyabb (35%) hozammal tudtuk kipreparálni (30. ábra).



30. ábra: Az optimalizált körülmények között előállított 3,3-bisz-diaryl-oxindolok

A 3,3-spirooxindolok előállítása során 4 ekvivalens fenolszármazékkal (**115**) és 5 ekvivalens *p*-TSOH-val dolgoztunk GVL oldószerben, MW körülmények között, 160 °C-on 2 órás reakcióidővel (3. táblázat, 31. ábra). A *p*-krezollal (**111**) és izatinnal (**46**) végzett reakció során 66% xanténvázas termék (**113**) keletkezett, amely mellett jelen volt 34%-nyi diariltermék is (**112**) (3. táblázat, 1. kísérlet). A 6-klorizatin és *p*-krezol reakciója esetén a 3,3-diaryl-oxindol vált főtermékké (**118**) (43%), amely mellett a spiroszármazék (**127**) 36%-ban volt jelen (3. táblázat, 2. kísérlet). Ezzel szemben az 5-fluorizatinnal a xanténvázas termék (**128**) 51%-ban keletkezett (3. táblázat, 3. kísérlet). Az 5-bromizatin esetében ismét a diariltermék (**120**) vált főtermékké (57%), mely mellett 37% spiroszármazék (**129**)

alakult ki (3. táblázat, 4. kísérlet). Az *N*-metilizatinnal jelentős mennyiségben (33%) melléktermékek keletkeztek, 30% nyílt formájú (**121**) és 37% spirociklusos termék (**130**) mellett (3. táblázat, 5. kísérlet). Az *N*-acetilizin a reakció során itt is deacetileződött, így a *p*-krezol (**111**) és izatin (**46**) reakciója játszódott le (3. táblázat, 6. kísérlet). A 7-trifluormetilizin esetén 59% diaril- (**123**) és 23% xanténváz (132) termék keletkezett (3. táblázat, 7. kísérlet). Fenol esetében ezen körülmények között is csak a nyílt formák képződtek (**124**) (összesen 84%-ban) (3. táblázat, 8. kísérlet). Ezzel ellentétben hidrokinonnal kizárólag csak a zárt termék (**134**) keletkezését tapasztaltuk (3. táblázat, 9. kísérlet). Emellett vizsgáltuk a reakciót *p*-aminofenollal is, mellyel ismét nem értünk el termékképződést (3. táblázat, 10. kísérlet).



31. ábra: A 3,3-spirooxindolok előállítására optimalizált reakció egyenlete

3. táblázat: A 3,3-spirooxindolok reakcióelegyeinek összetétele optimális körülményeken

Kísérlet	R ¹	R ²	Összetétel ^a				Termelés (117) [%] ^d
			Izatin	116	117	Egyéb	
1	H	4-Me	0	34	66	0	12
2	6-Cl	4-Me	0	43	36	21 ^b	14
3	5-F	4-Me	0	44	51	5	21
4	5-Br	4-Me	0	57	37	6	17
5	<i>N</i> -Me	4-Me	0	30	37	33 ^b	12
6	<i>N</i> -Ac	4-Me	0	35 (112)	55 (113)	10	0
7	7-CF ₃	4-Me	0	59	23	18 ^b	9
8	H	H	0	84 ^c	0	16	0
9	H	4-OH	0	0	100	0	35
10	H	4-NH ₂	nincs reakció				

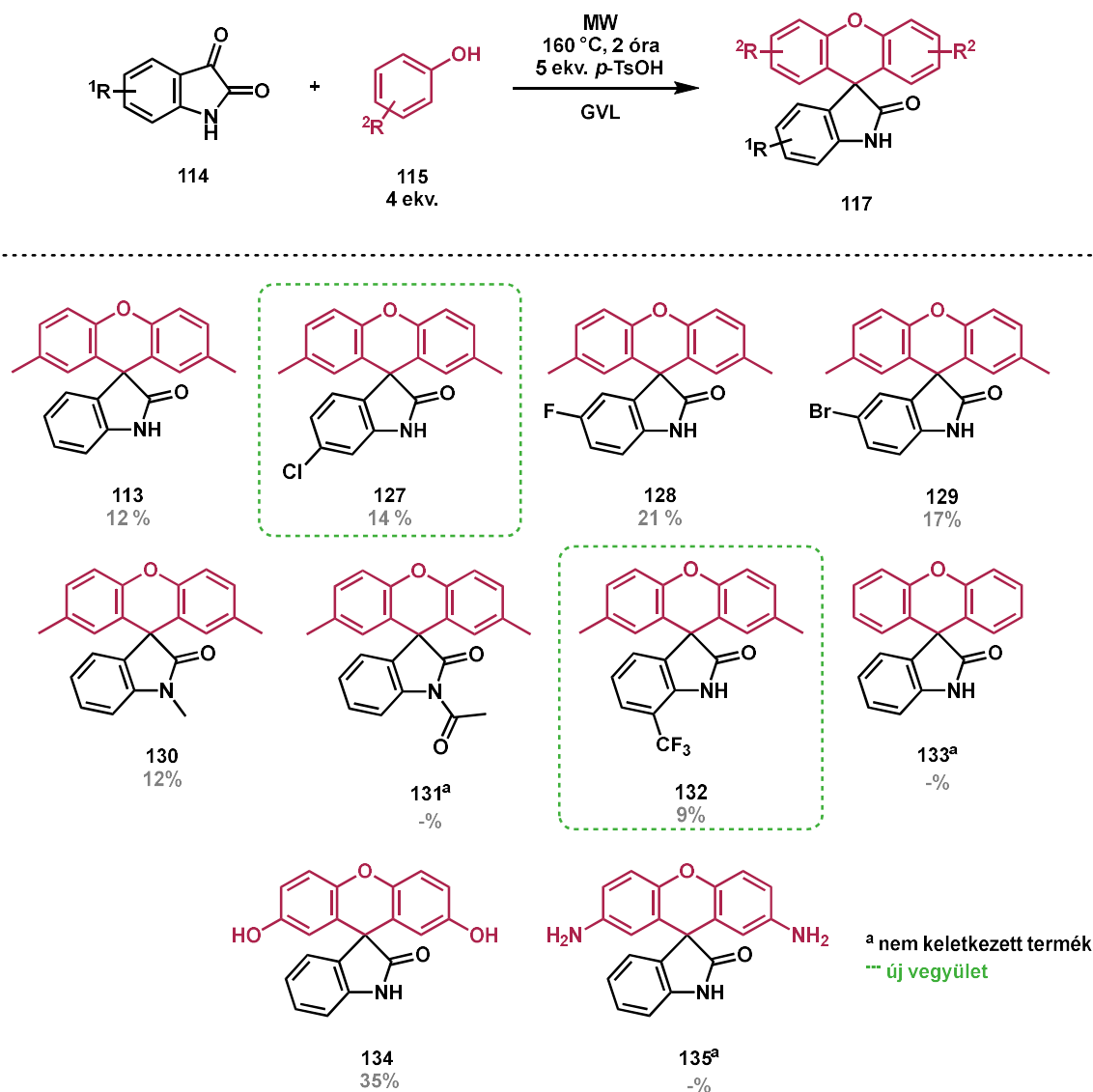
^a A konverzió értékek RP-HPLC-MS (256 nm) méréssel kapott kromatogram csúcsintegráljai alapján.

^b Az elegy bomlásnak indult, számos alacsony intenzitású csúcs jelent meg.

^c *Orto*- és *para*- származékok együttes konverzió és termelési értékei.

^d Oszlopkromatográfiás tisztítás után.

A reakcióelegyek oszlopkromatográfiás tisztításával a modellvegyületek (*p*-krezol, **111** és izatin, **46**) esetében elvégzett reakcióban a xanténvázas terméket (**113**) 12%-ban tudtuk izolálni (32. ábra). Hasonló mennyiségű (14%) terméket (**127**) preparáltunk ki a 6-klórizatin esetében is (32. ábra). Az 5-fluorizatin (**128**) és 5-bromizatin (**129**) esetén kicsivel jobb értékeket (21% és 17%) tudtunk elérni (32. ábra). Az *N*-metilizatinnal (**130**) és a 7-trifluormetilézett izatinnal (**132**) képzett termékeket 12%-ban és 9%-ban tudtuk előállítani (32. ábra), míg a hidrokinonnal és izatinnal kapott származékot (**134**) jelentősen jobb termeléssel (35%) izoláltuk (32. ábra).



32. ábra: Az optimalizált körülmények között előállított 3,3-spirooxindolok

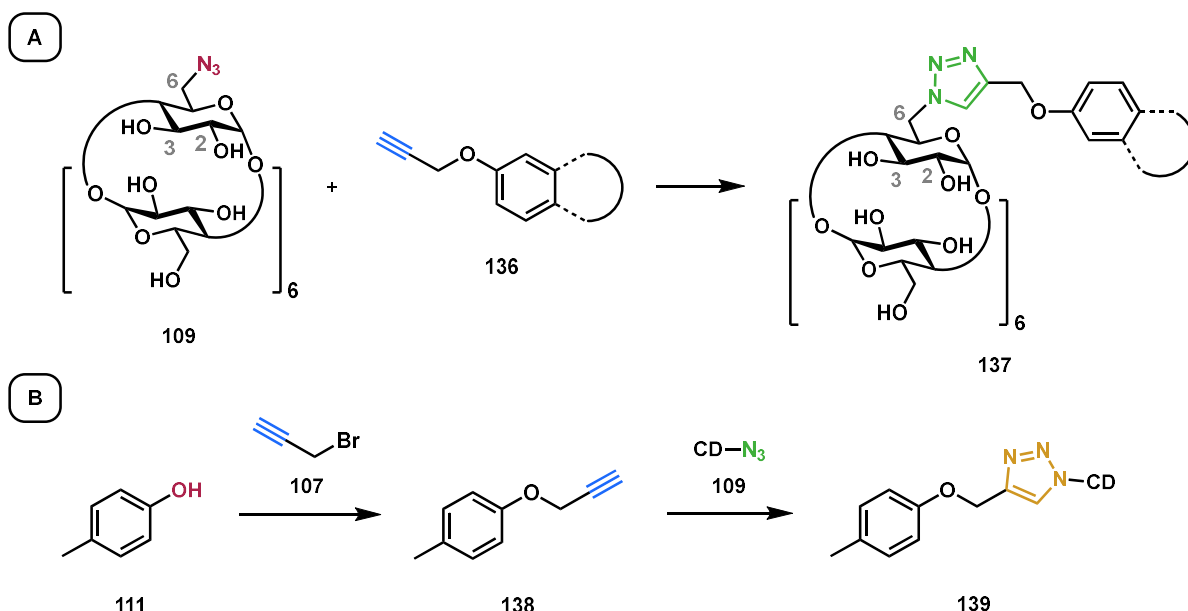
Összességében a 3,3-diariloxindolok (**116**) esetén az optimális reakciókörülmények között (4 ekv. fenolszármazék, 5 ekv. *p*-TSOH, GVL, MW besugárzás, 140 °C, fél óra) 25-86%-os termeléssel állítottunk elő 7 vegyületet, melyek közül 5 új, az irodalomban nem ismert származék (31. ábra). A 3,3-spirooxindolokból (**117**) az előállításukra optimálisnak talált körülmények között (4 ekv.

fenolszármazék, 5 ekv. *p*-TSOH, GVL, MW besugárzás, 160 °C, 2 óra) 9-40%-os hozamok mellett szintén 7 származékot szintetizáltunk, melyek közül 2 az irodalomban új vegyület (32. ábra). A HPLC-MS mérések alapján a diariloxindolok (116) esetében jobbnak bizonyultak az optimalizálás során meghatározott reakcióparaméterek, mint a spirooxindolok (117) esetében, így az előbbivel közel szelektíven a diariltermékek (116) képződését értük el (2. táblázat). Ezzel ellentétben a spirooszámazékok (117) esetében mindig keletkezett jelentős mennyiségű nyílt formájú (116) termék is (3. táblázat). Kivételt képezett a fenol, mely inkább a diaril- (124), és a hidrokinon, mely inkább a xanténvázast (134) szolgáltatva (2. és 3. táblázatok).

4.2. A származékok potenciális felhasználásának vizsgálata

4.2.1. CD-konjugátumok előállítása

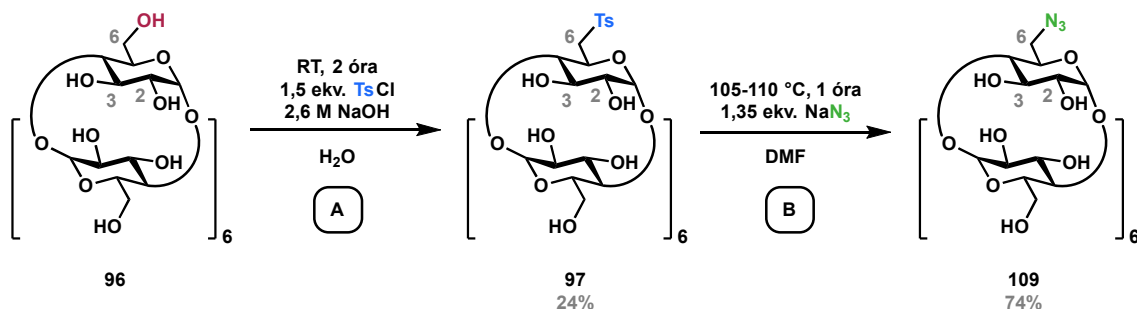
Kutatómunkám egyik hosszútávú célja az előállított oxindolok CD-konjugátumainak (137) képzése klikk-reakció segítségével (35. ábra, A). Az ilyenfajta konjugátumok fluorofór tulajdonságú csoport esetén a CD-ek vizualizációjára, így számos bio- és kemoanalitikai felhasználásra alkalmasak lehetnek.⁷⁰⁻⁷² A konjugálást 6-deoxi-6-azido- β -CD-en (109) kívántuk megvalósítani egy előre propargilezett oxindolszármazékkal (136) (35. ábra, A). Ennek modellezése érdekében a *p*-krezollal (111) egy propargilezési kísérletet, majd a kapott termékkel (138) egy klikk-modellreakciót valósítottunk meg (35. ábra, B).



33. ábra: Az oxindolok CD-konjugátumainak képzése és az azt modellezni kívánó reakciók sémája

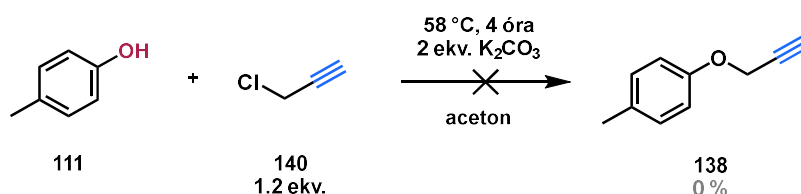
A konjugáláshoz szükséges CD-származék előállításához az irodalmi részben is ismertett CD módosítási reakciósorozatot végeztük el (26. ábra). Először β -CD-ből (96) vizes közegben 1,5

ekvivalens *p*-toluol-szulfonil-kloriddal (TsCl) szobahőmérsékleten 2 órán át történő kevertetés után nátrium-hidroxid oldat segítségével előállítottuk a tozilezett származékot (**97**) (34. ábra). A tozilezett CD (**97**) feldolgozása után 1,35 ekvivalens nátrium-aziddal, dimetilformamidban (105-110 °C-on, 1 órán át) reagáltatva kaptuk a kívánt 6-deoxi-6-azido- β -CD-t (**109**). A tozilezési lépést irodalmi példák alapján általában alacsony termelés jellemzi, melyet mi is tapasztaltunk (24%) (34. ábra, A).⁸² Ezzel szemben az azidálási lépés könnyebben és magas termeléssel megvalósítható, mely a mi esetünkben 74%-nak adódott (34. ábra).



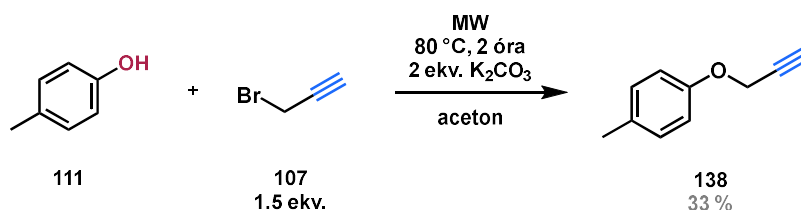
34. ábra: A 6-deoxi-6-azido- β -CD (**109**) előállításához véghez vitt reakciósor

A konjugáláshoz szükség volt egy propargilezett fenolszármazék (**138**) előállítására is. Munkám során a *p*-krezolból (**111**) indultunk ki a fenolhoz és a hidrokinonhoz viszonyított nagyobb stabilitása miatt. A reakció során a *p*-krezolt (**111**) 2 ekvivalens bázis (K₂CO₃) jelenlétében reagáltattuk propargil-kloriddal (**140**) acetonban refluxáltatva 4 órán át, de ezen körülmények között a termék keletkezését nem tapasztaltuk (35. ábra).



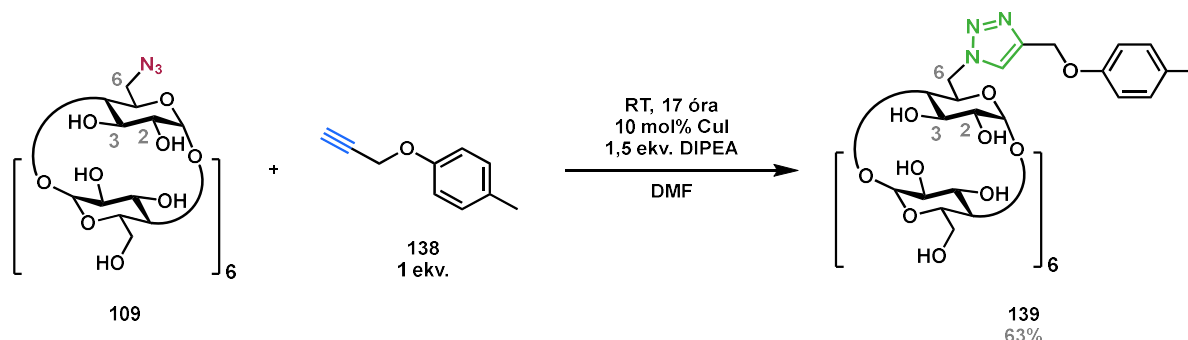
35. ábra: A konjugáláshoz szükséges alkinil-származék előállítása propargil-kloriddal

A reakciót megismételtük 1,5 ekvivalens propargil-bromiddal (**107**), 80 °C-on MW reaktorban, és a feldolgozási, valamint oszlopkromatográfiás tisztítási lépések után 33%-os termeléssel kaptuk meg az alkinilezett terméket (**138**) (36. ábra).



36. ábra: A konjugáláshoz szükséges alkinil funkcionáliszt származék előállítása

Az alkinilszármazékot (**138**) tisztítás után az előállított 6-deoxi-6-azido- β -CD-nel (**109**) reagáltattuk 1-1 ekvivalens mennyiségben, szobahőmérsékleten, dimetilformamidban, 10 mol% réz(I)-jodid és 1,5 ekvivalens mennyiségű DIPEA (*N,N*-diizopropiletilamin) jelenlétében (37. ábra).⁸¹ A reakcióelegyet 17 óra után feldolgoztuk, majd a kapott nyersteget újrakristályosítottuk, mellyel így 61%-os termeléssel kaptuk meg a kívánt konjugátumot (**139**) (37. ábra).



37. ábra: A konjugátum előállításának tervezett reakcióegyenlete

A konjugáláson kívül elvégeztük az előállított oxindolok biológiai aktivitásának vizsgálatát, valamint CD-kel történő zárványkomplex képzésüknek vizsgálatát is fázisoldhatósági vizsgálatok során. Ezeken kívül jövőbeli terveink közé tartozik hidroxilcsoportot tartalmazó oxindolszármazékok konjugálása CD-ekhez klikk-reakció segítségével.

5. Kísérletek részletes leírása

5.1. Alkalmazott készülékek jellemzése

A mikrohullámú reakciókat nyomástartó feltétellel ellátott 300 W-os CEM® Discover típusú mikrohullámú reaktorban hajtottuk végre 10-40 W teljesítményen, és a reakcióelegyeket oszlopkromatográfia segítségével választottuk el szilikagél állófázison.

A HPLC-MS vizsgálatokat egy Agilent® 1200 folyadékkromatográfiás készüléken végeztük, melyhez egy 6130 kvadrupól tömegspektrométert csatoltak ESI ionforrással (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA). A vizsgálatokat 40 °C-on végeztük Gemini C18 típusú oszlopon (150 mm x 4,6 mm, 3 µm; Phenomenex®, Torrance, CA, USA), ahol a mozgófázis áramlási sebessége 0,60 mL/min volt. A használt eluenskeverék két összetevője: A: 0,1% ammónium-formiát tartalmú víz, B: 0,1% ammónium-formiát és 8% víz tartalmú acetonitril. A mérések a következő program szerint történtek: 0→3 perc 5% B, 3→13 perc gradiens elúció, 13→20 perc 100% B. Az injektált térfogat 2 µL. A kromatográfiás profil 222 nm-en lett rögzítve. A MSD működési paraméterei a következők: pozitív ionizációs mód, szkennelési spektrum $m/z = 120-1200$ -ig, szárítógáz hőmérséklete 300 °C, nitrogénáramlási sebesség 10 L/min, porlasztónyomás 60 psi, kapilláris feszültség 2500 V.

Az előállított vegyületek szerkezetét ^{13}C és ^1H NMR spektroszkópiával igazoltuk. A ^{13}C és ^1H NMR spektrumok Bruker® AV-300 vagy DRX-500 típusú spektrométerrel 75,5 és 300, vagy 125,7, illetve 500 MHz-en készültek, referenciaanyagként TMS szolgált.

A nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) mérések TripleTOF® 5600+ típusú készülékekkel készültek, ESI pozitív ionizációs módban.

5.2. Általános előírat az optimalizáláshoz elvégzett tesztreakciókhoz

(1. táblázat 1.-22. kísérletek)

Termikus hőközléssel végzett reakciókat mágneses fűtőlap segítségével, olajfürdőben, csiszolatos reflux hűtővel felszerelt 25 mL-es gömblombikban vittük véghez. A gömblombikba a keverőmagnak hozzáadása után 0,25 mmol (0,0368 g) izatint, 1,00 mmol (0,1081 g) *p*-krezolt és 1,25 mmol (0,7133 g) *p*-toluolszulfonsav-monohidrárt mérünk be, melyhez oldószerként 0,7 mL *p*-xilolt, vagy 0,7 mL toluolt, vagy 0,7 mL γ -valerolaktont adtunk. Az elegyet kevertetés mellett 110-160 °C-on 1-6 órán át reagáltattuk. A reakcióelegy összetételét RP-HPLC-MS mérés alapján határoztuk meg.

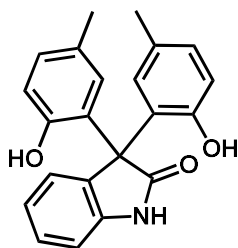
Mikrohullámú reakciókhoz az erre alkalmas kémcsőbe keverőmagnak hozzáadása után 0,25 mmol (0,0368 g) izatint, 0,50 mmol (0,0540 g) vagy 1,00 mmol (0,1081 g) *p*-krezolt és katalizátorként 0,625 mmol (0,3567 g) vagy 1,25 mmol (0,7133 g) *p*-toluolszulfonsav-monohidrárt, vagy 0,05 mmol

(0,0182 g) cink-triflátot, vagy 1,25 mmol (81,2 μ L) metán-szulfonsavat, vagy 0,5 mmol (298 μ L az 50 tömeg%-os etil-acetátos oldatából) propánfoszfonsavanhidrid-trimert mértünk, melyhez oldószerként 0,7 mL γ -valerolaktont, vagy 0,7 mL 2-metiltetrahydrofuránt adtunk. Az elegyet nyomástartó feltétellel ellátott, 300 W-os CEM[®] Discover típusú mikrohullámú reaktorban 120-180 °C-on 0,5-4 órán át reagáltattuk. A reakcióelegy összetételét RP-HPLC-MS mérés alapján határoztuk meg.

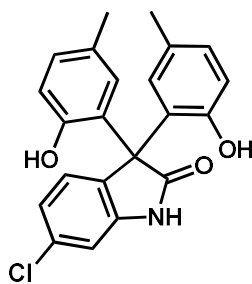
5.3. Általános előírat 3,3-diariloxindolok előállításához mikrohullámú reaktorban (112-124)

Mikrohullámú reakciókhoz az erre alkalmas kémcsőbe keverőmag hozzáadása után 0,75 mmol (0,1104 g) izatint vagy 0,75 mmol (0,1362 g) 6-klórizatint vagy 0,75 mmol (0,1239 g) 5-fluorizatint vagy 0,75 mmol (0,1695 g) 5-brómizatint vagy 0,75 mmol (0,1209 g) *N*-metilizatint vagy 0,75 mmol (0,1419 g) *N*-acilizatint vagy 0,75 mmol (0,1613 g) 7-(trifluormetil)izatin, 3,75 mmol (0,7133 g) *p*-toluolszulfonsav-monohidráttal és 3,00 mmol (0,3243 g) *p*-krezolt vagy 3,00 mmol (0,2823 g) fenolt vagy 3,00 mmol (0,3303 g) hidrokinont vagy 3,00 mmol (0,3274 g) *p*-aminofenolt mértünk, melyhez oldószerként 1,875 ml γ -valerolaktont adtunk. Az elegyet nyomástartó feltétellel ellátott, 300 W-os CEM[®] Discover típusú mikrohullámú reaktorban 140 °C-on 30 percen át reagáltattuk. A reakcióelegy összetételét RP-HPLC-MS mérés alapján határoztuk meg. A nyersterméket vízre öntést követően oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk.

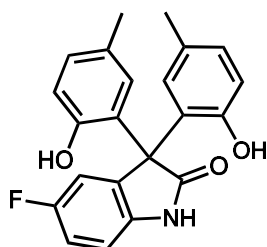
3,3-Bisz(2-hidroxi-5-metifenil)-indol-2-on (112)



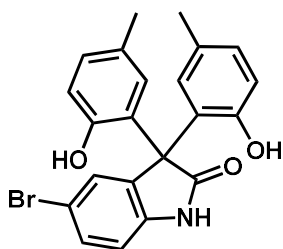
Termelés: 31% (80,3 mg). **Tul.:** fehér, szilárd anyag. **Op.:** >219 °C, [55]: 355 – 358 °C. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,08 (s, 6H), 6,53 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (td, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (td, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,95 (s, 1H). [55]: (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 2,06 (s, 6H), 6,50 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,76 – 6,87 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,98 – 7,03 (m, 2H), 7,23 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,94 (s, 1H). **¹³C NMR** (125,7 MHz, DMSO-*d*₆) δ 20,4, 60,0, 110,1, 115,4, 118,9, 121,9, 123,8, 125,2, 126,2, 126,9, 128,0, 128,1, 128,8, 128,9, 129,3, 130,1, 131,9, 141,9, 152,3, 154,9, 183,5. [55]: (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 21,2, 60,7, 110,8, 116,0, 119,6, 122,6, 124,5, 126,9, 127,6, 128,8, 129,6, 130,0, 130,7, 132,6, 142,5, 153,0, 155,6, 184,2. **HRMS:** [*M* + *H*]⁺_{mért} = 346,1449, C₂₂H₂₀NO₃-re számított 346,1443.

6-Klór-3,3-bisz(2-hidroxi-5-metilfenil)-indol-2-on (118)

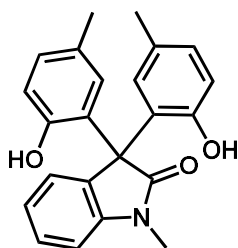
Termelés: 50% (142,2 mg). **Tul.:** sárga, szilárd anyag. **Op.:** >219 °C. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,21 (s, 3H) 1,24 (s, 3H), 5,69 (s, 2H), 5,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,88 – 5,96 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 8,0, 2,1 Hz, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,22 (s, 1H). **¹³C NMR** (125,7 MHz, DMSO-*d*₆) δ 20,4, 59,7, 110,0, 115,5, 118,7, 121,6, 124,6, 126,8, 127,5, 128,1, 128,8, 129,2, 129,4, 130,1, 131,21, 132,3, 143,4, 152,4, 183,2. **HRMS:** [M + H]⁺_{mért} = 380,1069, C₂₂H₁₉ClNO₃-re számított 380,1053.

5-Fluor-3,3-bisz(2-hidroxi-5-metilfenil)-indol-2-on (119)

Termelés: 75% (204,4 mg). **Tul.:** sárga, szilárd anyag. **Op.:** >219 °C. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,08 (s, 6H), 6,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,75 – 6,78 (m, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 2H), 7,02 – 7,06 (m, 1H), 7,08 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 10,95 (s, 1H). **¹³C NMR** δ 20,4, 59,8, 110,6 (d, *J*_{C-F} = 8,1 Hz), 113,6 (d, *J*_{C-F} = 24,7 Hz), 114,4 (d, *J*_{C-F} = 23,2 Hz), 115,6, 118,5, 134,3 (d, *J*_{C-F} = 8,0 Hz), 138,2 (d, *J*_{C-F} = 1,4 Hz), 157,1, 158,9, 183,0, 206,5. **HRMS:** [M + H]⁺_{mért} = 364,1367, C₂₂H₁₉FNO₃-re számított 364,1348.

5-Bróm-3,3-bisz(2-hidroxi-5-metilfenil)-indol-2-on (120)

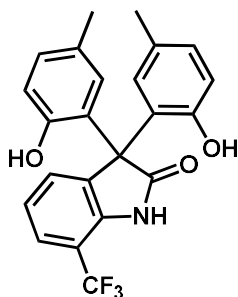
Termelés: 78% (248,2 mg). **Tul.:** fehér, szilárd anyag. **Op.:** >219 °C. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,10 (s, 6H), 6,56 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 9,45 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 11,02 (s, 1H). **¹³C NMR** (125,7 MHz, DMSO-*d*₆) δ 20,4, 60,2, 111,7, 113,4, 115,7, 118,2, 123,4, 124,3, 127,2, 127,8, 128,3, 128,9, 129,3, 129,5, 129,9, 130,7, 135,2, 141,4, 152,6, 154,2, 182,2. **HRMS:** [M + H]⁺_{mért} = 424,0558, C₂₂H₁₉BrNO₃-re számított 424,0548.

3,3-Bisz(2-hidroxi-5-metilfenil)-1-metilindol-2-on (121)

Termelés: 63% (169,8 mg). **Tul.:** halványsárga, szilárd anyag. **Op.:** >219 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,08 (s, 6H), 3,21 (s, 3H), 6,48 – 6,68 (m, 3H), 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (td, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (td, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,72 (s, 1H). **¹³C NMR** (125,7

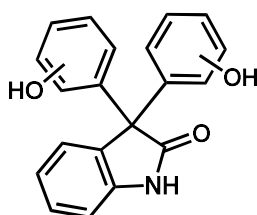
MHz, DMSO-*d*₆) δ 20,4, 26,7, 59,4, 109,2, 115,5, 118,9, 122,6, 123,5, 125,1, 126,0, 127,0, 128,1, 128,7, 129,0, 129,4, 130,2, 131,0, 143,4, 152,2, 154,8, 181,5, **HRMS:** [M + H]⁺_{mért} = 360,1598, C₂₃H₂₂NO₃-re számított 360,1592.

3,3-Bisz(2-hidroxi-5-metilfenil)-7-(trifluorometil)-indol-2-on (123)

Termelés: 86% (266,6 mg). **Tul.:** halványsárga, szilárd anyag. **Op.:** >219 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,10 (s, 6H), 6,50 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 5,1, 3,0 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 7,7, 2,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,13 – 7,24 (m, 2H), 7,54 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 11,37 (s, 1H). **¹³C NMR** (125,7 MHz, DMSO-*d*₆) δ 20,8, 59,1, 110,9 (d, *J*_{C-F} = 32,7 Hz), 115,5, 118,6, 121,9, 122,6,

123,0, 124,1, 124,5 (q, *J*_{C-F} = 4,6 Hz), 124,8, 127,1, 128,2, 128,9, 129,4 (d, *J*_{C-F} = 5,1 Hz), 130,0, 130,2, 134,3, 139,2, 152,5, 154,5, 170,3, 183,6. **HRMS:** [M + H]⁺_{mért} = 414,1328, C₂₃H₁₉F₃NO₃-re számított 414,1317.

3,3-Bisz(hidroxienil)-indol-2-on (124)

Termelés: 35% (82,8 mg). **Tul.:** halványsárga, szilárd anyag. **Op.:** >219 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H), 6,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 6H), 7,13 – 7,26 (m, 2H), 9,39 (s, 2H), 10,58 (s, 1H), **¹³C NMR** (125,7 MHz, DMSO-*d*₆) δ 60,7, 109,8, 115,0, 121,8, 125,9, 127,9, 129,1, 132,5,

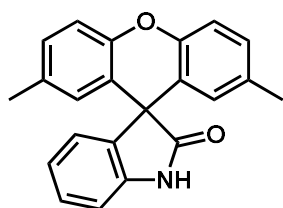
134,2, 141,3, 156,3, 179,1. A pontos szerkezet meghatározása még folyamatban van. **HRMS:** [M + H]⁺_{mért} = 318,1135, C₂₀H₁₆NO₃-re számított 318,1130.

5.4. Általános előírat 3,3-spirooxindolok előállításához mikrohullámú reaktorban (113-134)

Mikrohullámú reakciókhoz az erre alkalmas kémcsőbe keverőmag hozzáadása után 0,75 mmol (0,1104 g) izatint vagy 0,75 mmol (0,1362 g) 6-klórizatint vagy 0,75 mmol (0,1239 g) 5-fluorizatint vagy 0,75 mmol (0,1695 g) 5-brómizatint vagy 0,75 mmol (0,1209 g) *N*-metilizatint vagy 0,75 mmol

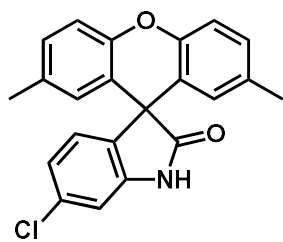
(0,1419 g) *N*-acetilizatin vagy 0,75 mmol (0,1613 g) 7-(trifluormetil)izatin, 3,75 mmol (0,7133 g) *p*-toluolszulfonsav-monohidrátot és 3,00 mmol (0,3243 g) *p*-krezolt vagy 3,00 mmol (0,2823 g) fenolt vagy 3,00 mmol (0,3303 g) hidrokinont vagy 3,00 mmol (0,3274 g) *p*-aminofenolt mértünk, melyhez oldószerként 1,875 ml γ -valerolaktont adtunk. Az elegyet nyomástartó feltétellel ellátott, 300 W-os CEM® Discover típusú mikrohullámú reaktorban 160 °C-on 2 órán át reagáltattuk. A reakcióelegy összetételét RP-HPLC-MS mérés alapján határoztuk meg. A nyersterméket vízre öntést követően oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk.

2',7'-Dimetilspiro-[indol-3,9'-xantén]-2-on (113)



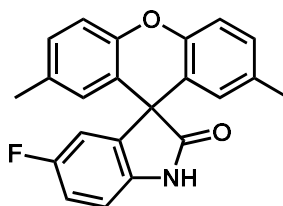
Termelés: 12% (30,4 mg). **Tul.:** fehér, szilárd anyag. **Op.:** >219 °C. [55]: 386 – 388 °C. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,12 (s, 6H), 6,38 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 6,92 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,9 Hz, 4H), 7,32 (td, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 10,65 (s, 1H). [55]: (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,10 (s, 6H), 6,35 (s, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (s, 4H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 10,63 (s, 1H). **¹³C NMR** (125,7 MHz, DMSO-*d*₆) δ 20,2, 52,6, 110,1, 116,5, 120,7, 122,9, 125,0, 126,9, 129,0, 132,5, 136,1, 142,3, 148,6, 178,7. [55]: (CDCl₃, 100 MHz) δ 20,9, 53,3, 110,8, 117,2, 121,3, 123,6, 125,7, 127,6, 129,7, 130,5, 133,1, 136,8, 142,9, 149,2, 179,4. **HRMS:** [M + H]⁺_{mért} = 328,1339, C₂₂H₁₈NO₂-re számított 328,1337.

6-Klór-2',7'-dimetilspiro-[indol-3,9'-xantén]-2-on (127)



Termelés: 14% (38,6 mg). **Tul.:** sárga, szilárd anyag. **Op.:** >219 °C. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,29 (s, 6H), 5,54 (s, 2H), 6,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,27 (s, 4H), 9,95 (s, 1H). **¹³C NMR** (125,7 MHz, DMSO-*d*₆) δ 20,2, 52,3, 110,3, 116,7, 120,0, 122,7, 126,6, 126,9, 130,0, 132,7, 133,2, 134,9, 143,9, 148,5, 178,6. **HRMS:** [M + H]⁺_{mért} = 362,0949, C₂₂H₁₇ClNO₂-re számított 362,0947.

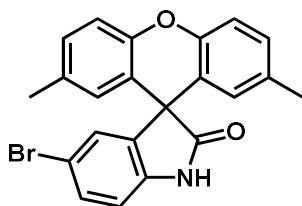
5-Fluor-2',7'-dimetilspiro-[indol-3,9'-xantén]-2-on (128)



Termelés: 21% (54,2 mg). **Tul.:** halvány narancssárga, szilárd anyag. **Op.:** >219 °C. [56]: >260 °C. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,14 (s, 6H), 6,39 (s, 2H), 6,86 (dd, *J* = 8,1, 2,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,10 – 7,20 (m, 5H), 10,65 (s, 1H). [56]: (300 MHz, CDCl₃) δ 2,20 (s, 6H), 6,47 (s, 2H), 6,77 (dd, *J* = 7,83 Hz, 2,43 Hz, 1H), 6,94 – 7,05 (m, 2H), 7,09 – 7,15 (m, 4H), 8,88 (s, 1H). **¹³C NMR** (125,7 MHz, DMSO-*d*₆) (125,7 MHz, DMSO-*d*₆) δ 20,2, 53,1, 111,1 (d, *J*_{C-F} = 8,1

Hz), 112,7 (d, $J_{C-F} = 24,5$ Hz), 115,6 (d, $J_{C-F} = 23,3$ Hz), 116,6, 120,0, 126,8, 130,0, 132,6, 137,4 (d, $J_{C-F} = 7,7$ Hz), 138,6 (d, $J_{C-F} = 2,0$ Hz) 148,5, 157,6, 159,5, 178,7. [56]: (75 MHz, $CDCl_3$) δ 20,7, 53,9, 111,0 (d, $J_{C-F} = 7,9$ Hz), 113,4 (d, $J_{C-F} = 24,6$ Hz), 115,5 (d, $J_{C-F} = 23,7$ Hz), 117,1, 119,4, 127,2, 130,3, 132,9, 136,9 (d, $J_{C-F} = 2,7$ Hz), 137,8 (d, $J_{C-F} = 7,9$ Hz), 149,1, 158,1, 161,3, 180,7. **HRMS**: $[M + H]^+_{mért} = 346,1250$ $C_{22}H_{17}FNO_2$ -re számított 346,1243.

5-Bróm-2',7'-dimetilspiro-[indol-3,9'-xantén]-2-on (129)

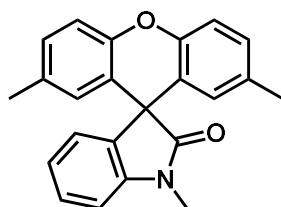


Termelés: 17% (51,8 mg). **Tul.:** törtfehér, szilárd anyag. **Op.:** >219 °C.

[56]: >260 °C. **1H NMR** (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,15 (s, 6H), 6,40 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,09 – 7,17 (m, 4H), 7,50 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 10,81 (s, 1H). [56]:

(500 MHz, $CDCl_3$) δ 2,21 (s, 6H), 6,47 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,10 – 7,15 (m, 5H), 7,45 (dd, $J = 8,30$ Hz, 1,90 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H). **^{13}C NMR** (125,7 MHz, $DMSO-d_6$) δ 20,21, 52,69, 112,28, 114,41, 116,74, 119,84, 126,88, 127,61, 130,11, 131,98, 132,71, 138,63, 141,62, 148,40, 178,39. [56]: (125 MHz, $CDCl_3$) δ 20,7, 111,5, 53,4, 116,3, 117,2, 119,3, 127,2, 128,9, 130,3, 131,8, 133,0, 138,5, 139,7, 149,1, 179,5. **HRMS**: $[M + H]^+_{mért} = 405,0449$, $C_{22}H_{17}BrNO_2$ -re számított 406,0442.

1,2',7'-Trimetilspiro-[indol-3,9'-xantén]-2-on (130)

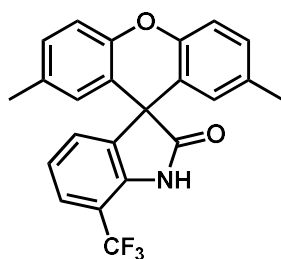


Termelés: 12% (30,7 mg). **Tul.:** fehér, szilárd anyag. **Op.:** >219 °C. [56]:

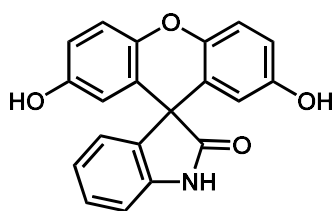
208 – 210 °C. **1H NMR** (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,11 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 6,30 – 6,45 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,06 (td, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,09 – 7,15 (m, 4H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,41 (td, $J = 7,7, 1,3$ Hz,

1H). [56]: (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,17 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 6,38 (d, $J = 1,17$ Hz, 2H), 7,02 – 7,13 (m, 7H), 7,39 – 7,44 (m, 1H). **^{13}C NMR** (125,7 MHz, $DMSO-d_6$) δ 20,2, 26,5, 52,1, 109,3, 116,6, 120,5, 123,5, 124,6, 127,0, 129,1, 129,9, 132,5, 135,5, 143,7, 148,6, 177,0. [56]: (75 MHz, $CDCl_3$) δ 20,7, 26,8, 53,0, 108,3, 116,7, 120,5, 123,8, 125,4, 127,1, 128,8, 129,8, 132,6, 135,8, 143,9, 149,4, 178,2.

HRMS: $[M + H]^+_{mért} = 342,1498$, $C_{23}H_{20}NO_2$ -re számított 342,1493.

1,2',7'-Trimetilspiro-[indol-3,9'-xantén]-2-on (132)

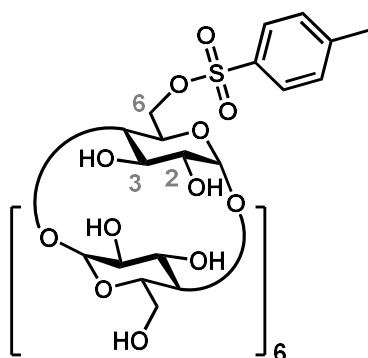
Termelés: 9% (26,7 mg). **Tul.:** sárga, szilárd anyag. **Op.:** >219 °C. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,13 (s, 6H), 6,36 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 7,15 (s, 4H), 7,16 – 7,27 (m, 2H), 7,64 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 11,14 (s, 1H). **¹³C NMR** (125,7 MHz, DMSO-*d*₆) δ 20,1, 51,8, 111,3 (d, *J*_{C-F} = 32,8 Hz), 116,8, 119,8, 122,5, 123,2, 124,7, 125,8 (q, *J*_{C-F} = 4,0 Hz), 126,7, 127,1, 129,3, 130,2, 132,8, 137,7, 139,7, 148,6, 155,0, 179,1. **HRMS:** [*M* + *H*]⁺_{mért} = 396,1218, C₂₃H₁₇F₃NO₂-re számított 396,1211.

2',7'-Dihydroxispiro-[indol-3,9'-xantén]-2-on (134)

Termelés: 35% (110,7 mg). **Tul.:** fehér, szilárd anyag. **Op.:** >219 °C. [55]. **¹H NMR** Mérés és kiértékelés folyamatban. [55]: (CD₃OD, 400 MHz) δ 5,98 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 6,67 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 2H), 6,94 – 7,05 (m, 5H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). **¹³C NMR** Mérés és kiértékelés folyamatban. [55]: (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 56,7, 110,5, 112,8, 117,0, 118,1, 121,4, 123,6, 125,7, 129,6, 136,6, 143,0, 144,5, 153,4, 179,4. **HRMS:** [*M* + *H*]⁺_{mért} = 332,0922, C₂₀H₁₄NO₄-re számított 332,0917.

5.5. Előírat 6-deoxi-6-monotozil-β-ciklodextrin előállításához (97)

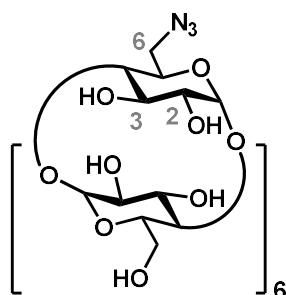
Egy 150 mL-es gömblombikba 2,00 g (1,76 mmol) β-ciklodextrint mértünk, melyhez 40 mL desztillált vizet adagoltunk és 5 perces kevertetés után 0,515 g (2,70 mmol) finoman elporított *p*-toluol-szulfonil-kloridot adtunk. Az elegyet intenzív kevertetés mellett szobahőmérsékleten 2 órán át reagálni hagytuk. A két óra leteltével 8 mL desztillált víz és 0,844 g (21,1 mmol) nátrium-hidroxid előre elkészített oldatát adagoltuk hozzá az elegyhez. 10 perces várakozás után az elegyet szűrtük és kevés hideg vízzel mostuk, majd sósavas semlegesítés után az oldatot hűtőszekrénybe helyeztük másnapig. A hűtőszekrényből kivéve jelentős mennyiségű csapadék vált ki, melyet acetonos mosás mellett leszűrtünk, az anyalúgot kétszer 80-80 mL-nyi acetonnal mostuk. A szűréssel kapott terméket szárítottuk, majd HPLC-MS (DAD) méréssel igazoltuk szerkezetét ([*M*+formiát][−] = 1334 *m/z*).

6-Deoxi-6-tozil- β -ciklodextrin (97)

Termelés: 24% (0,5503 g, 0,43 mmol) **Tul.:** fehér, szilárd anyag. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,44 (s, 3H), 3,19-3,75 (m, 40H), 4,18-4,53 (m, 8H), 4,75-4,83 (m, 7H), 5,62-5,79 (m, 14H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2H). **HRMS:** $[\text{M} + \text{H}]^+_{\text{mért}} = 1289,3853$, $\text{C}_{49}\text{H}_{77}\text{O}_{37}\text{S}$ -re számított 1289,3859.

5.6. Előirat 6-deoxi-6-azido- β -ciklodextrin előállításához (109)

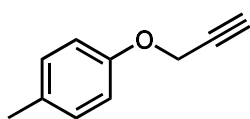
Egy 25 mL-es gömblombikba 0,5503 g (0,43 mmol) 6-deoxi-6-tozil- β -ciklodextrint mértünk (X), melyet 3 mL dimetilformamidban 105-110 °C-on 15 perces kevertetés mellett feloldottuk, majd 0,0375 g (0,58 mmol) nátrium-azidot adtunk. Az elegyet kevertetés mellett 105-110 °C-on 1 óráig át reagálni hagytuk. A reakcióidő leteltével az elegyet jeges-vizes fürdőben lehűtöttük, majd 25 mL acetonnal kicsaptuk a terméket, melyet leszűrtünk és az anyalúgot még további négyszer 25 mL-nyi acetonnal mostuk. A szűréssel kapott terméket szárítottuk, majd HPLC-MS (DAD) méréssel igazoltuk szerkezetét ($[\text{M} + \text{formiát}]^- = 1205 \text{ m/z}$).

6-Deoxi-6-azido- β -ciklodextrin (109)

Termelés: 74% (0,3681 g, 0,317 mmol) **Tul.:** fehér, szilárd anyag. ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 3,54-3,70 (m, 15H), 3,80-4,02 (m, 27H), 5,06-5,10 (m, 7H). **HRMS:** $[\text{M} + \text{H}]^+_{\text{mért}} = 1160,3802$, $\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{N}_3\text{O}_{34}$ -re számított 1160,3835.

5.7. Előirat az alkinilezett származék előállításához (138)

Mikrohullámú reakcióhoz alkalmas kémcsőbe keverőmagnak hozzáadása után 108,4 mg (0,75 mmol) *p*-krezolt és 276,4 mg (1,5 mmol) hevített kálium-karbonátot mértünk, melyhez oldószerként 3 ml acetont adtunk. Az oldószer hozzáadása után 90,0 μL (1,5 mmol) propargil-bromidot mértünk az elegyhez. Az elegyet nyomástartó feltétellel ellátott, 300 W-os CEM® Discover típusú mikrohullámú reaktorban 80 °C-on 2 óráig át reagáltattuk. A reakcióelegy összetételét RP-HPLC-MS mérés alapján határoztuk meg. A reakcióelegyet 30 mL víz és 3x45 mL diklórmétán segítségével extraháltuk, az egyesített szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk, majd szűrés és bepárlás után az anyagot oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk.

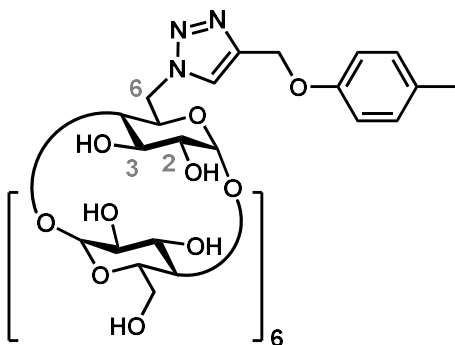
1-Metil-4-(prop-2-in-1-iloxi)-benzol (138)

Termelés: 33% (48,2 mg, 0,324 mmol) **Tul.:** halványsárga, folyékony anyag.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2,29 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,50 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 6,87 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H).

5.8. Előírat a 6-monokonjugált β-ciklodextrin előállításához (139)

Egy 25 mL-es gömblombikba 0,3681 g (0,317 mmol) 6-deoxi-6-azido-β-ciklodextrint (**109**) és 6,0 mg (0,0315 mmol) réz(I)-jodidot mértünk, majd kevertetés mellett az alkinilszármazékot (**138**) 5 mL dimetilformamiddal átmostuk a gömblombikba és végül 83 μL (0,476 mmol) *N,N*-diizopropil-etilamint mértünk az elegyhez. Az elegyet szobahőmérsékleten, kevertetés mellett 17 órán át reagálni hagytuk. A reakcióidő leteltével az elegyet először MeOH-lal gélesztett szilikarétegen leszűrtük a réztartalom eltávolítása érdekében, majd 25 mL acetonnal kicsaptuk a terméket, melyet leszűrtünk és az anyalúgot még további négyszer 25 mL-nyi acetonnal mostuk. A sárgászöld nyerterméket kevés DMF-ben feloldottuk, majd acetonnal cseppenként kicsaptuk. Az így kapott zavaros elegyet leszűrtük, majd acetonnal mostuk és szárítottuk. A kapott terméket szerkezetét HPLC-MS (DAD) méréssel igazoltuk ($[M]^+ = 1306$ m/z).

6-Monokonjugált β-ciklodextrin (139)

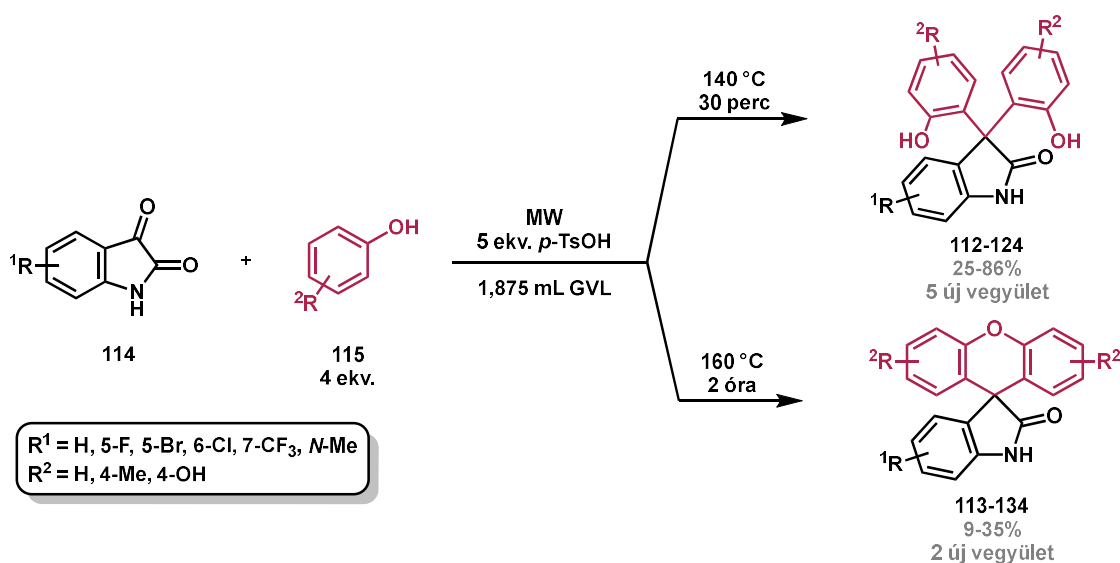
Termelés: 63% (260,0 mg, 0,199 mmol) **Tul.:** törtfehér, szilárd anyag. **¹H NMR** és **¹³C NMR** mérések folyamatban.

6. Összefoglalás

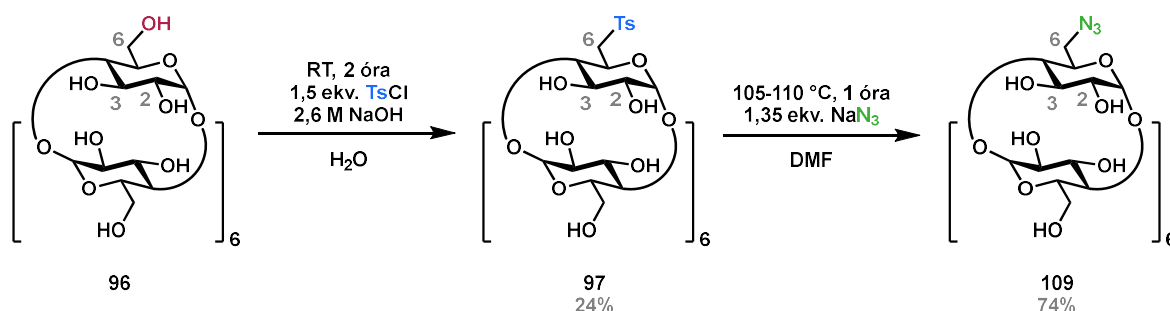
Kísérleti munkám célkitűzése 3,3-diaril- (**116**) és 3,3-spirooxindolok (**117**) előállítása volt, egy a szakirodalomban felelhető eljárás továbbfejlesztésének segítségével. Ezen előállítani kívánt termékek potenciális biológiai aktivitással rendelkezhetnek. Céljaink között szerepelt az előállított származékok felhasználhatóságának vizsgálata is CD-kel történő konjugálási modellreakción keresztül.

Munkám során először az izatin és *p*-krezol modellreakciójának optimalizálását végeztük el, mely során vizsgáltuk a hőközlési mód, oldószer, katalizátor, hőmérséklet, reakcióidő és a molarányok változtatásának hatását. A 3,3-diariloxindolok (**116**) előállítására MW besugárzás mellett 140 °C-on fél órás reakcióidő, 5 ekvivalens *p*-toluolszulfonsav katalizátorral és 4 ekvivalens fenolszármazékkal (**115**) való reagáltatás bizonyult optimálisnak GVL oldószerben, mely nagyfokú szelektivitást mutatott (1. táblázat, 9. kísérlet). Megemlítendő, hogy ezen vegyületcsalád előállítására alternatív módszernek bizonyult a 120 °C-on történő reagáltatás is, mely kevesebb termékkel és alacsonyabb konverzióval eredményezte a terméket, de feldolgozhatóság szempontjából előnyös lehet (1. táblázat, 10. kísérlet). A 3,3-spirooxindolok (**117**) esetében 160 °C-on 2 órás reakcióidővel tudtuk elérni a legmagasabb konverziót, mellyel viszont a 3,3-diariloxindolokhoz (**116**) képest rosszabb szelektivitás tudtunk elérni (1. táblázat, 14. kísérlet).

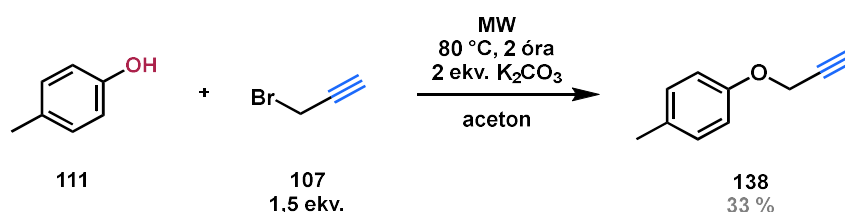
Az optimalizált körülményeket kiterjesztettük számos fenolszármazék (fenol, *p*-krezol, *p*-aminofenol és hidrokinon) és izatin (5-fluor-, 5-bróm-, 6-klór-, 7-trifluormetil-, *N*-metil- és *N*-acetilizin) reakciójára is. A 3,3-diariloxindolokból 25-86%-os termeléssel 7 vegyületet (**112-124**), a 3,3-spirooxindolokból pedig 9-40%-os termeléssel szintén 7 származékot (**113-134**) állítottunk elő, melyek közül összesen 7 új, az irodalomban nem ismert származék.



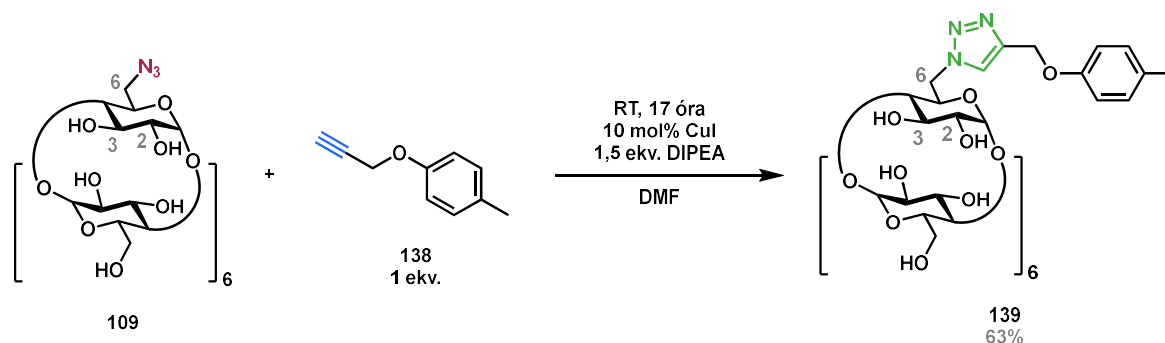
A ciklodextrinekkel történő konjugálás érdekében előállítottuk a β -ciklodextrin 6-os pozíciójában tozilezett származékot (**97**), melyet tovább alakítottunk a klikk-reakcióhoz szükséges 6-deoxi-6-azido-származékká (**109**).



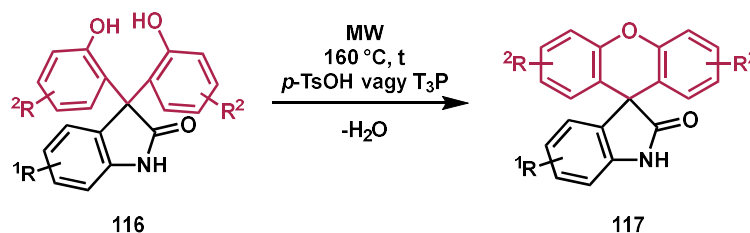
A klikk-reakcióhoz szükséges modell alkinilvegyületet (**138**) a *p*-krezol (**111**) és propargil-bromid (**107**) reakciójában állítottuk elő.



A klikk-reakcióhoz szükséges alkinil és azid vegyületet előállítva megvalósítottuk a kapcsolási reakciót is, mellyel megkaptuk a 6-os pozícióban kapcsolt származékot (**139**) is.



Jövőbeli tervünk az előállított származékok biológiai aktivitásának, potenciális fluoreszcenciájuknak és CD-kel történő komplexképzésüknek a vizsgálata, valamint a szabad hidroxilcsoportot tartalmazó származékok előállítása és azok CD-ekhez kapcsolása klikk-reakció segítségével. Emellett még tervezzük a 3,3-diariloxindolok (**116**) 3,3-spirooxindolokká (**117**) történő gyűrűzárásos átalakításának vizsgálatát is.



7. Irodalomjegyzék

- ¹ J. C. Barnett, *Stud. Conserv.*, **2007**, 52, 67-77.
- ² D. C. Neckers, O. M. Valdes-Aguilera, *Adv. Photochem.*, **1993**, 18, 315-394.
- ³ T. Gessner, U. Mayer, Triarylmethane and Diarylmethane Dyes, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2000**.
- ⁴ S. G. Keller, M. Kamiya, Y. Urano, *Molecules*, **2020**, 25, 5964-6015.
- ⁵ B. Reija, W. Al-Soufi, M. Novo, J. V. Tato, *J. Phys. Chem. B.*, **2005**, 109, 1364-1370.
- ⁶ R. Tachibana, M., Kamiya, S. Suzuki, K. Morokuma, A. Nanjo, Y. Urano, *Commun. Chem.*, **2020**, 3, 82.
- ⁷ F. Le Guern, V. Mussard, A. Gaucher, M. Rottman, D. Prim, *Int. J. Mol. Sci.*, **2020**, 21, 9217-9239.
- ⁸ H. Zhu, R. C. Derksen, C. R. Krause, R. D. Fox, R. D. Brazee, H. E. Ozkan, *J. ASTM Int.*, **2005**, 2
- ⁹ F. Deng, Z. Xu, *Chin. Chem. Lett.*, **2019**, 30, 1667-1681.
- ¹⁰ W. Chi, Q. Qi, R. Lee, Z. Xu, X. Liu, *J. Phys. Chem. C.*, **2020**, 124, 3793-3801.
- ¹¹ a) M. M. Brooks, *J. Am. Med. Assoc.*, **1933**, 100, 59. b) M. M. Brooks, *The Scientific Monthly*, **1936**, 43, 585-586.
- ¹² P. J. Hanzlik, *J. Am. Med. Assoc.*, **1933**, 100, 357-365.
- ¹³ J. Brent, K. Wallace, K. Burkhart, *Elsevier Sci.*, **2005**
- ¹⁴ M. Wainwright, L. Amaral, *Trop. Med. Int. Health.*, **2005**, 10, 501-511.
- ¹⁵ L. Wang, W. Du, Z. Hu, K. Uvdal, L. Li, W. Huang, *Angew. Chem. Int.*, **2019**, 58, 14026-14043.
- ¹⁶ a) S. A. Hilderbrand, R. Weissleder, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2010**, 14, 71-79 b) R. Weissleder, *Nat. Biotechnol.*, **2001**, 19, 316-317. c) R. Weissleder, V. Ntziachristos, *Nat. Med.*, **2003**, 9, 123-128. d) S. Jia, K. M. Ramos-Torres, S. Kolemen, C. M. Ackerman, C.J. Chang, *ACS Chem. Biol.*, **2018**, 13, 1844-1852. e) S. Wang, B. Li, F. Zhang, *ACS Cent. Sci.* **2020**, 6, 1302-1316.
- ¹⁷ Z. Lei, X. Li, X. Luo, H. He, J. Zheng, X. Qian, Y. Yang, *Angew. Chem Int.*, **2017**, 56, 2807-3107.
- ¹⁸ a) R. Muthyala, *Chemistry and Application of Leuco Dyes*, **2002**, New York, NY: Kluwer Academic Publishers b) C. Reichardt, *Chem. Soc. Rev.*, **1992**, 21, 147-153.
- ¹⁹ a) S. Ma, Y. Wang, M. She, S. Wang, Z. Yang, P. Liu, S. Zhang, J. Li, *Rev. Anal. Chem.*, **2017**, 36 b) X. Chen, T. Pradhan, F. Wang, J. S. Kim, J. Yoon, *Chem. Rev.*, **2011**, 112, 1910-1956.
- ²⁰ X. Li, X. Gao, W., Shi, H. Ma, *Chem. Rev.*, **2013**, 114, 590-659.
- ²¹ G.-J. Mao, Z.-Z. Liang, J. Bi, H. Zhang, H.-M. Meng, L. Su, Y.-J Gong, S. Feng, G. Zhang, *Anal. Chim. Acta*, **2019**, 1048, 143-153.
- ²² K. M. K. Swamy, S. Eom, Y. Liu, G. Kim, D. Lee, J. Yoon, *Sens. Actuators B Chem.*, **2019**, 281,

350-358.

- ²³ L. Tong, Y. Qian, *J. Mater. Chem. B*, **2018**, 6, 1791-1798.
- ²⁴ P.-Y. Wang, X. Luo, L.-L. Yang, Y.-C. Zhao, R. Dong, Z. Li, S. Yang, *Chem. Comm.*, **2019**, 55, 7691-7694.
- ²⁵ Q. Liu, A. Li, X. Li, B. Li, Y. Zhang, J. Li, Y. Guo, *Sens. Actuators B Chem.*, **2019**, 283, 820-830.
- ²⁶ R. Hino, N. Inoshita, T. Yoshimoto, M. Ogawa, D. Miura, R. Watanabe, K. Watanabe, M. Kamiya, Y. Urano, *Thyroid. Research*, **2018**, 11, 16.
- ²⁷ Y. Kuriki, M. Kamiya, H. Kubo, T. Komatsu, T. Ueno, R. Tachibana, K. Hayashi, K. Hanaoka, S. Yamashita, T. Ishizawa, K. Norihiro, Y. Urano, *JACS*, **2018**, 140, 1767-1773.
- ²⁸ M. Chiba, M. Kamiya, K. Tsuda-Sakurai, Y. Fujisawa, H. Kosakamoto, R. Kojima, M. Miura, Y. Urano, *ACS Cent. Sci.*, **2019**, 5, 1676-1681.
- ²⁹ A. N. Butkevich, G. Y. Mitronova, S. C. Sidenstein, J. L. Klocke, D. Kamin, D. N. H. Meineke, E. D'Este, P.-T. Kraemer, J. G. Danzl, V. N. Belov, S. W. Hell, *Angew. Chem. Int. Ed*, **2016**, 55, 3290-3294.
- ³⁰ N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 10075-10166.
- ³¹ M. Maia, D. I. S. P. Resende, F. Durães, M. M. M. Pinto, E. Sousa, *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, 210, 113085.
- ³² a) J. F. Thompson, S. S. Agarwala, B. M. Smithers, M. I. Ross, C. R. Scoggins, B. J. Coventry, S. J. Neuhaus, D. R. Minor, J. M. Singer, E. A. Wachter, *Ann. Surg. Oncol.*, **2014**, 22, 2135-2142. b) Y. Song, Y. Yang, L. Wu, N. Dong, S. Gao, H. Ji, X. Du, B. Liu G. Chen, *Molecules*, **2017**, 22, 517. c) E. Catanzaro, F. Seghetti, C. Calcabrini, A. Rampa, S. Gobbi, P. Sestili, E. Turrini, F. Maffei, P. Hreljad, A. Bisib, F. Bellutib, C. Fimognari, *Bioorg. Chem.*, **2019**, 86, 538-549.
- ³³ a) S. N. Richardson, T. K. Nsiama, A. K. Walker, D. R. McMullin, J. D. Miller, *Phytochem.*, **2015**, 117, 436-443. b) V. Y. Gorokhov, T. V. Makhova, *Pharm. Chem. J.*, **2016**, 50, 530-533.
- ³⁴ a) J. Lenard, R. Vanderloef, *Photochem. Photobiol.*, **1993**, 58, 527-531. b) A. A. Carr, J. F. Grunwell, A. D. Sill, D. R. Meyer, F. W. Sweet, B. J. Scheve, J. M. Grisar, R. W. Fleming, G.D. Mayer, *J. Med. Chem.*, **1976**, 19, 1142-1148. c) R. M. N. Kalla, B. S. Krishna, A. K. Mungara, P. Arulselvan, S. I. Khalivulla, O. Lasekan, *Molecules*, **2012**, 17, 7543-7555.
- ³⁵ T. Nishiyama, K. Sakita, T. Fuchigami, T. Fukui, *Polym. Degrad. Stab.*, **1998**, 62, 529-534.
- ³⁶ a) C.-P. Wu, D. A. van Schalkwyk, D. Taylor, P. J. Smith, K. Chibale, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2005**, 26, 170-175. b) S. N. Savvides, P. A. Karplus, *J. Biol. Chem.*, **1996**, 271, 8101-8107.

- ³⁷ C. Kaiser, A. M. Pavloff, E. Garvey, P. J. Fowler, D. H. Tedeschi, C. L. Zirkle, E. A. Nodiff, A. J. Saggiomo, *J. Med. Chem.*, **1972**, *15*, 665-673.
- ³⁸ a) A. G. Banerjee, L. P. Kothapalli, P. A. Sharma, A. B. Thomas, R. K. Nanda, S. K. Shrivastava, V. V. Khatanglekar, *Arab. J. Chem.*, **2016**, *9*, S480-S489. b) A. Naya, Y. Sagara, K. Ohwaki, T. Saeki, D. Ichikawa, Y. Iwasawa, K. Noguchi, N. Ohtake, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 1429-1435.
- ³⁹ a) A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1871**, *4*, 555-558. b) J. G. Waite, A. E., Yousef, *Adv. Appl. Microbiol.*, **2009**, 79-98.
- ⁴⁰ a) C. Cooksey, *Biotechnic & Histochemistry*, **2015**, *91*, 71-76. b) M. Ceresole, *Verfahren zur Darstellung von Farbstoffen aus der Gruppe des Metaamido-phenolphthaleins*, GER. Patent 44002, **1887**.
- ⁴¹ a) A. Méndez-Ardoy, J. J. Reina, J. Montenegro, *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, 7516-7536. b) C. C. Woodroffe, M. H., Lim, W Bu, S. J. Lippard, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 3097-3105.
- ⁴² Y. M. Poronik, K. V., Vygranenko, D. Gryko, D. T Gryko, *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, *48*, 5242-5265.
- ⁴³ M. Beija, C. A. M. Afonso, J. M. G. Martinho, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 2410-2433.
- ⁴⁴ L. D. Lavis, T. Y. Chao, R. T. Raines, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 521-530.
- ⁴⁵ B. C. Dickinson, C., Huynh, C. J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 5906-5915.
- ⁴⁶ J. Liu, Z. Diwu, W.-Y. Leung, Y. Lu, B. Patch, R. P. Haugland, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4355-4359.
- ⁴⁷ a) L. Yuan, W. Lin, Y. Yang, H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 1200-1211. b) J. Liu, Y.-Q. Sun, P. Wang, J. Zhang, W. Guo, *The Analyst*, **2013**, *138*, 2654-2660.
- ⁴⁸ L. D. Lavis, *Annu. Rev. Biochem.*, **2017**, *86*, 825-843.
- ⁴⁹ a) M. Sauer, V. Nasufovic, H.-D. Arndt, I. Vilotijevic, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 1567-1571. b) M. Fu, Y. Xiao, X. Qian, D. Zhao, Y. Xu, *Chem. Comm.*, **2008**, *15*, 1780.
- ⁵⁰ M. R. Detty, P. N. Prasad, D. J. Donnelly, T. Ohulchanskyy, S. L. Gibson, R. Hilf, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 2537-2544.
- ⁵¹ S. S. Girija, Y. D. Zelalem, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 6104-6155.
- ⁵² S. Chowdhary, Shalini, A. Arora, V. Kumar, *Pharmaceuticals*, **2022**, *15*, 536.
- ⁵³ L.-M. Zhou, R.-Y. Qu, G.-F. Yang, *Expert Opin. Drug Discov.*, **2020**, *15*, 603-625.
- ⁵⁴ K. Hiesinger, D. Dar'in, E. Proschak, M. Krasavin, *J. Med. Chem.*, **2020**, *64*, 150-183.
- ⁵⁵ H. Yang, K. Takrouiri, M. Chorev, *Curr. Org. Chem.*, **2012**, *16*, 1581-1593.
- ⁵⁶ J. C. Ferreira, J. C. Hood, D. A. Klumpp, *Tetrahedron*, **2022**, *128*, 133123.

- ⁵⁷ M. Aslam, S. Mohandoss, P. Subramanian, S. You, W.-G. Yang, S. H. Kim, Y. R. Lee, *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 1383-1387.
- ⁵⁸ T. Kawasaki, M. Nagaoka, T. Satoh, A. Okamoto, R. Ukon, A. Ogawa, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3493-3503.
- ⁵⁹ J. M. Hillgren, S. P. Marsden, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6459-6461.
- ⁶⁰ J. Khan, A. Tyagi, N. Yadav, R. Mahato, C. K. Hazra, *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 17833-17847.
- ⁶¹ M. K. Uddin, S. G. Reignier, T. Coulter, C. Montalbetti, C. Grånäs, S. Butcher, C. Krog-Jensen, J. Felding, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *17*, 2854-2857.
- ⁶² a) D. A. Klumpp, K. Y. Yeung, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4481-4484.
b) H. N. Song, H. J. Lee, H. R. Kim, E. K. Ryu, J. N. Kim, *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 3303-3311.
- ⁶³ M. Sasikala, G. Rajitha, K. G. Santhosh, *Int. Res. J. Pharm.*, **2019**, *10*, 190-195.
- ⁶⁴ a) C.-K. Mai, M. F. Sammons, T. Sammakia, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2306-2309. b) P. Basnet, M. B. Sebold, C. E. Hendrick, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 9524-9528. c) J. Guo, S. Dong, Y. Zhang, Y. Kuang, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 10245-10249.
- ⁶⁵ S. Shirakawa, K. Koga, T. Tokuda, K. Yamamoto, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 6220-6223.
- ⁶⁶ J. Szejtli, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1743-1753.
- ⁶⁷ E. M. M. Del Valle, *Process Biochem.*, **2004**, *39*, 1033-1046.
- ⁶⁸ A. Gu, N. J. Wheate, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2021**, *100*, 55-69.
- ⁶⁹ a) T. Wimmer, Cyclodextrins, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2003**. b) G. Crini, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 10940-10975. c) T. Loftsson, D. Duchêne, *Int. J. Pharm.*, **2007**, *329*, 1-11.
- ⁷⁰ G. Benkovics, M. Malanga, É. Fenyvesi, *Int. J. Pharm.*, **2017**, *531*, 689-700.
- ⁷¹ T. Hasegawa, Y. Kondo, Y. Koizumi, T. Sugiyama, A. Takeda, S. Ito, F. Hamada, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 6015-6019.
- ⁷² F. Hamada, K. Ishikawa, Y. Higuchi, Y. Akagami, A. Ueno, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **1996**, *25*, 283-294.
- ⁷³ a) K. A. Connors, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 1325-1358. b) T. Loftsson, M. E. Brewster, *J. Pharm. Sci.*, **1996**, *85*, 1017-1025.
- ⁷⁴ F. Laneri, N. Licciardello, Y. Suzuki, A. C. E. Graziano, F. Sodano, A. Fraix, S. Sortino, *Pharmaceutics*, **2023**, *15*, 96.
- ⁷⁵ C. Parisi, M. Failla, A. Fraix, B. Rolando, E. Gianquinto, F. Spyarakis, E. Gazzano, C. Riganti, L. Lazzarato, R. Fruttero, A. Gasco, S. Sortino, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 11080-11084.

- ⁷⁶ a) D. A. Shipilov, G. I. Kurochkina, I. I. Levina, M. A. Malenkovskaya, M. K. Grachev, *Russ. J. Org. Chem.*, **2017**, 53, 290-295. b) L. D. Melton, K. N. Slessor, *Carbohydr. Res.*, **1971**, 18, 29-37.
- ⁷⁷ a) Y. Wang, T. Ikeda, A. Ueno, F. Toda, *Chem. Lett.*, **1992**, 21, 863-866. b) Y. Wang, T. Ikeda, H. Ikeda, A. Ueno, F. Toda, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1994**, 67, 1598-1607.
- ⁷⁸ Y. Wang, T. Ikeda, A. Ueno, F. Toda, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 4971-4974.
- ⁷⁹ a) T. Hasegawa, Y. Kondo, Y. Koizumi, T. Sugiyama, A. Takeda, S. Ito, F. Hamada, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 6015-6019. b) M. Malanga, A. Darcsi, M. Balint, G. Benkovics, T. Sohajda, Sz. Beni, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2016**, 12, 537-548.
- ⁸⁰ N. Mourtzis, M. Paravatou, I. M. Mavridis, M. L. Roberts, K. Yannakopoulou, *Chemistry*, **2008**, 14, 4188-4200.
- ⁸¹ a) H. Hettegger, M. Gorfer, S. Sortino, A. Fraix, D. Bandian, C. Rohrer, W. Harreither, A. Potthast, T. Rosenau, *Cellulose*, **2015**, 22, 3291-3304. b) H. Guo, F. Yang, Y. Zhang, X. Di, *Synth. Commun.*, **2014**, 45, 338-347.
- ⁸² a) J. M. Orosz, D. Ujj, P. Kasal, G. Benkovics, E. Bálint, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2023**, 19, 294-302. b) L. Jicsinszky, R. Iványi, *Carbohydr. Polym.*, **2001**, 45, 139-145.