



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyésmérnöki és Biomérnöki kar

Szerves kémia és Technológia Tanszék

α -Hidroxi-benzilfoszfonátok reakciója dialkil- acetiléndikarboxiláttal

TDK dolgozat

Szerző: Bese Cintia

vegyésmérnök MSc, I. évfolyam

Témavezető: Dr. Keglevich György

egyetemi tanár, Szerves Kémiai és Technológiai Tanszék

Konzulens: Dr. Milen Mátyás

vezető kutató, EGIS Gyógyszergyár Zrt.

2025.01.03.

Tartalomjegyzék

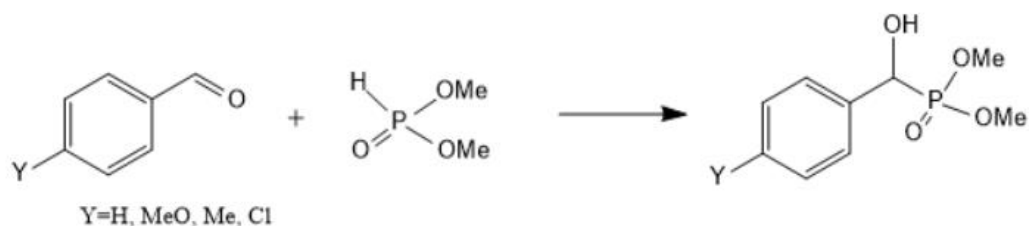
Tartalom

1. Bevezetés	3
2. Irodalmi áttekintés	4
2.1 α -Hidroxifoszfónátok előállítási reakciói	4
2.2 α -Hidroxifoszfónátok reakciói	8
2.3 α -Hidroxifoszfónátok bioaktivitása	13
2.4 α -Aminofoszfónátok	17
3. Kísérleti rész	20
3.1 Tanszéki előzmények	20
3.2 Az α -hidroxibenzilfoszfónát kiindulási anyagok előállítása	22
3.3 Az α -hidroxibenzilfoszfónátok reakciója acetilén-származékokkal	23
3.4 Szerkezetfelderítés 2D NMR használatával	25
3.5 Katalitikus hidrogénezés	26
3.6 További tervek: α -Aminofoszfónátok	27
4. Kísérletek részletes leírása	29
4.1 Általános előirat α -hidroxifoszfónátok előállítására	29
4.2 Általános előirat α -hidroxifoszfónátok „acetilénezési” reakcióira	29
4.3 Általános előirat a katalitikus redukcióhoz	42
5. Összefoglalás	48
6. Irodalomjegyzék	50

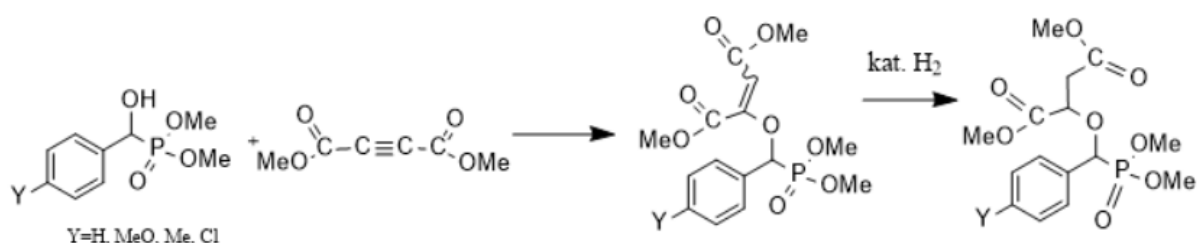
1. Bevezetés

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszék Környezetbarát és Foszforkémiai Kutatócsoportjának munkájába 2022 januárjában kapcsolódtam be, ahol azóta is részt veszek a kutatómunkában. Fő kutatási témám a különféle α -hidroxifoszfónátok módosítása lett, ami a dimetil-, és dietil-acetiléndikarboxiláttal történő addíciós reakcióik és az így kapott termékek hidrogénezésének megvalósításából állt. A hidroxifoszfónát vegyületek jelentős bioaktivitással rendelkeznek, melyek közül a legígéretesebb tulajdonságuk az enzim inhibíció, ami több hatásterületen is hasznosítható.

Az α -hidroxifoszfónátok előállítására a csoportunk már korábban kidolgozott egy új, környezetbarát módszert, melynek során minimális acetonban, trietil-amin katalizátor jelenlétében reagáltattak szubsztituált benzaldehid-származékokat dialkil-foszfittal, így a termék jó termeléssel állítható elő.



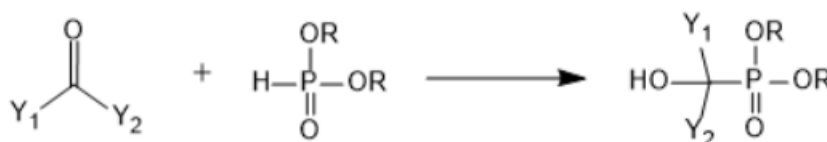
Kutatómunkám során α -hidroxi-benzilfoszfónát-származékokat szándékoztam reagáltatni dialkil-acetiléndikarboxiláttal katalizátor jelenlétében. A kapott termékeket hidrogénezéssel terveztük telíteni.



2. Irodalmi áttekintés

2.1 α -Hidroxifoszfónátok előállítási reakciói

Az α -hidroxifoszfónátok ismert enzimgátló hatású vegyületek, ezzel összefüggésben alkalmazzák őket gyomirtó, antibakteriális, gombaellenes és antioxidáns szerként, másrészt hasznos intermedierek lehetnek értékes vegyületek előállításához. Az igen széleskörű felhasználásuknak köszönhetően fontos, hogy előállításuk minél egyszerűbb, gyorsabb, hatékonyabb, és nem utolsósorban zöldebb legyen. Az egyik leggyakrabban alkalmazott előállítási mód a Pudovik-reakció (1. ábra), melynek során dialkil- vagy diaril-foszfít nukleofil addíciója történik oxovegyületre.



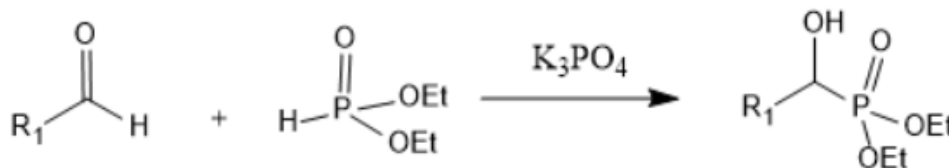
1. ábra: α -Hidroxifoszfónát előállítása Pudovik-reakcióval

A Pudovik által leírt módszer óta, ahol a katalizátor alkáli-alkoholát volt, számos más katalizátor és reakciókörülmény került kidolgozásra. A legújabb módszerek célja, hogy minél egyszerűbb katalizátorokat és enyhébb körülményeket használva történjen az előállítás. A zöldkémia elvei is fontos szempontnak számítanak a reakciókörülmények megválasztása során, így gyakran oldószermentes körülmények között végzik a reakciót.¹

Számos oxo-vegyületből indulhatunk ki, ám gyakran egzotikus katalizátorokat és extrémebb reakciókörülményeket kell alkalmazni. Ahhoz, hogy viszonylag enyhe körülmények használatával jussunk el a hidroxifoszfónát vegyülethez, legcélszerűbb aldehidet választani, mivel a ketonok az aldehideknél kisebb elektrofilítással rendelkeznek, és szterikusan is gátoltak. Ennélfogva jellemzően nagyobb mennyiségű katalizátor alkalmazása szükséges ketonok reakcióihoz.

Az irodalomban számos katalizátor használata került már bemutatásra az egyszerűbbektől kezdve egészen a rendkívül egzotikus változatokig, a gyengébb bázikus tulajdonságúaktól az igen erős bázisokon át.

Jól alkalmazható katalizátornak bizonyult a K_3PO_4 , mellyel egyszerűen, jó termeléssel tudtak előállítani α -hidroxifoszfónátot indiai kutatók (2. ábra).²



2. ábra: A Pudovik-reakció megvalósítható egyszerű katalizátor segítségével is, mint például a K_3PO_4

A megfelelően erős bázikus tulajdonsága mellett a katalizátor jó koordinációs készséggel rendelkezik, így oldószermentes közegben is megfelelő kontaktus tud kialakulni az aldehid és a foszfit között. A reakció kiváló termeléssel (98%) ment végbe mindössze 10 perc alatt. A katalizátort diklórmétános extrakcióval nyerték ki, ami szárítás után néhányszor újra felhasználható, viszont minden ismételt használat kissé csökkenti a termék hozamát.

Benzaldehid-származékok és dietil-foszfit reakciójához alkalmaznak még katalizátorként $Ba(OH)_2$ -ot illetve $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ -ot is.¹ Hatékonyságát ellensúlyozza a körülményes feldolgozási folyamata, mely magában foglal extrakciót, mosást és átkristályosítást, ellenben a regenerált katalizátor jelentősebb termeléscsökkenés nélkül felhasználható volt.

A leggyakrabban használt bázikus katalizátorok közé tartoznak továbbá a MgO , Al_2O_3 , KF , Et_3N , illetve más egzotikusabb megoldások is vannak, például polietilén-glikol (PEG) alapú fázistranszfer katalizátor.³

Savas karakterű katalizátorok ritkán használatosak α -hidroxifoszfónátok előállítására, de azért néhány példát említ az irodalom, mint például a $KHSO_4$.⁴ A katalizátort 20 mol% mennyiségben adták hozzá dietil-foszfithoz és szubsztituált aldehidhez. A terméket vizes etil-acetáttal extrahálták, majd vízmentes Na_2SO_4 -al szárították és vákuumdesztillálták.

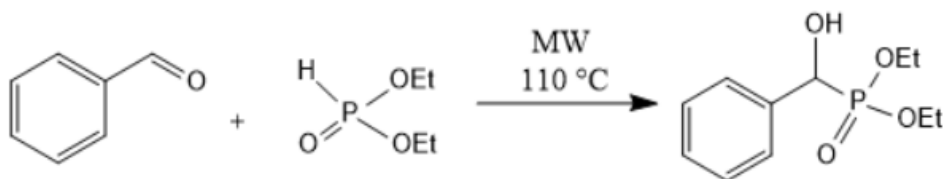
Benzaldehid-származékok és dimetil-foszfit reakciója során volfrámsavat használtak katalizátorként, mely szilika hordozón volt (STA; silica supported tungstic acid).⁵ Az STA előnye, hogy nagy hatékonyságú, regenerálható, olcsó és környezetbarát katalizátor.

Fémorganikus katalizátorokat is sikeresen alkalmaztak, mint például a butil-lítium.⁶ A katalizátort 0,1 mol% arányban használták hexán oldószerben. A módszer hátránya, hogy nagy odafigyelést és körütekintést igényel, illetve bonyolult a reakció feldolgozása is, viszont előnye, hogy kevésbé reakcióképes kiindulási anyagok esetén is rövid idő alatt nagy

hatékonysággal kapható meg a termék, így például ketonok esetén is kiválóan alkalmas. Bár akár 5-20 perc alatt >99%-os termelés is elérhető, a tisztítási lépés oldószerigénye nagy volt.

Kutatócsoportunkban foglalkoznak mikrohullámú (MW) körülmények között végrehajtott reakciókkal is.⁷ Az irodalomban található MW reakciók egy része kontrollálatlan körülmények között zajlik mikrohullámú sütőkben, azaz nincs meghatározott hőmérséklet, amin az adott reakció zajlott, ami problémát jelent reprodukálhatóság szempontjából. Az általunk használt MW készülékeken beállítható a kívánt hőmérséklet, illetve a reakcióidő. A berendezés kijelzőjén jól nyomon követhető a reakció, melyet minden esetben hőmérséklet kalibrálás előz meg.

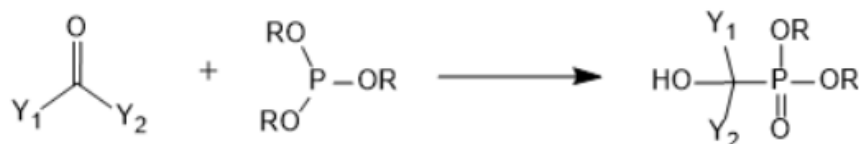
Az α -hidroxifoszfónátok előállítására csoportunkban kidolgoztak egy MW módszert, mely során Na_2CO_3 katalizátort használva, aldehidből kiindulva, oldószermentes körülmények között végezték el a Pudovik-reakciót 80%-os termeléssel (3. ábra). Katalizátor távollétében a reakcióidő 3,5 óra volt. 5% katalizátor használatával ez 45 percre csökkent, 75% katalizátor esetén 20 percre.



3. ábra: α -Hidroxifoszfónát előállítása mikrohullámú reaktorban, oldószermentes körülmények között

Kutatócsoportunk kidolgozott egy környezetbarát és hatékony módszert α -hidroxifoszfónátok előállítására. Az irodalomban található módszerekhez képest csökkenteni kívántuk a szerves oldószer felhasználást nem csak a reakció, de annak feldolgozása során is. A reakció során a reagenseken kívül minimális acetont használunk oldószerként trietil-amin katalizátorral. A reakció végeztével pentán hozzáadásával és jeges vízfürdő használatával a termék csapadékként kiválik a reakcióelegyből.⁸ A reakció részletes leírása a **3.1 fejezetben** található.

Egy másik gyakori előállítási mód még az Abramov reakció, melynek során trialkil-foszfítot reagáltatunk oxovegyülettel (4. ábra).



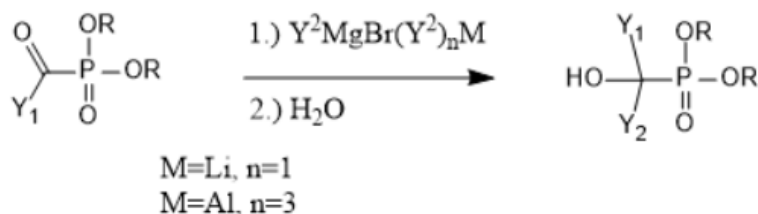
4. ábra: α -Hidroxifoszfónát előállítása Abramov-reakcióval

Míg a Pudovik-reakció esetében általában bázis a katalizátor, az Abramov-reakció során savat alkalmaznak. Mindkét reakció szobahőmérsékleten, esetleg enyhe melegítéssel zajlik, és általában rövid idő alatt végbemegy. A Pudovik-reakció atomhatékonysága jobbnak tekinthető, mivel nem képződik melléktermék a reakció során, így ezt a megközelítést gyakrabban alkalmazzák.³

Az Abramov-reakció esetén alkalmazott katalizátorok javarészt savas karakterűek, ezek közé tartoznak a KH_2PO_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, I_2 , guanidin-hidroklorid, oxálsav, de használtak β -ciklodextrineket is.³ A KH_2PO_4 , a jód és a $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ esetében a reakcióidő igen rövid volt (<30 perc) és a termelés is 90% fölöttinek adódott. A guanidin-hidroklorid és az oxálsav alkalmazása is jó termeléseket eredményezett, a reakcióidő viszont kissé hosszabb volt, kb. 3 óra. A β -ciklodextrin esetében 8-12 órás reakcióidővel, 60-70 °C-en tudtak elérni 80-93%-os termelést.

Egy sor különböző sav közül (ecetsav, trifluorecetsav, p-toloulszulfonsav, tejsav, fumársav, borkósav) a borkósav és a fumársav bizonyult a legjobb választásnak. Egy tanulmány szerint⁹ a gyenge savak (4,5 körüli pKa értékűek) a legjobb katalizátorai az Abramov-reakciónak. Az Abramov-reakció jelentősége kisebb, mint a Pudovik-reakcióé, mivel atomhatékonysága kisebb, és a kiindulási vegyületként használt trialkil-foszfítoknak kellemetlen a szaga.

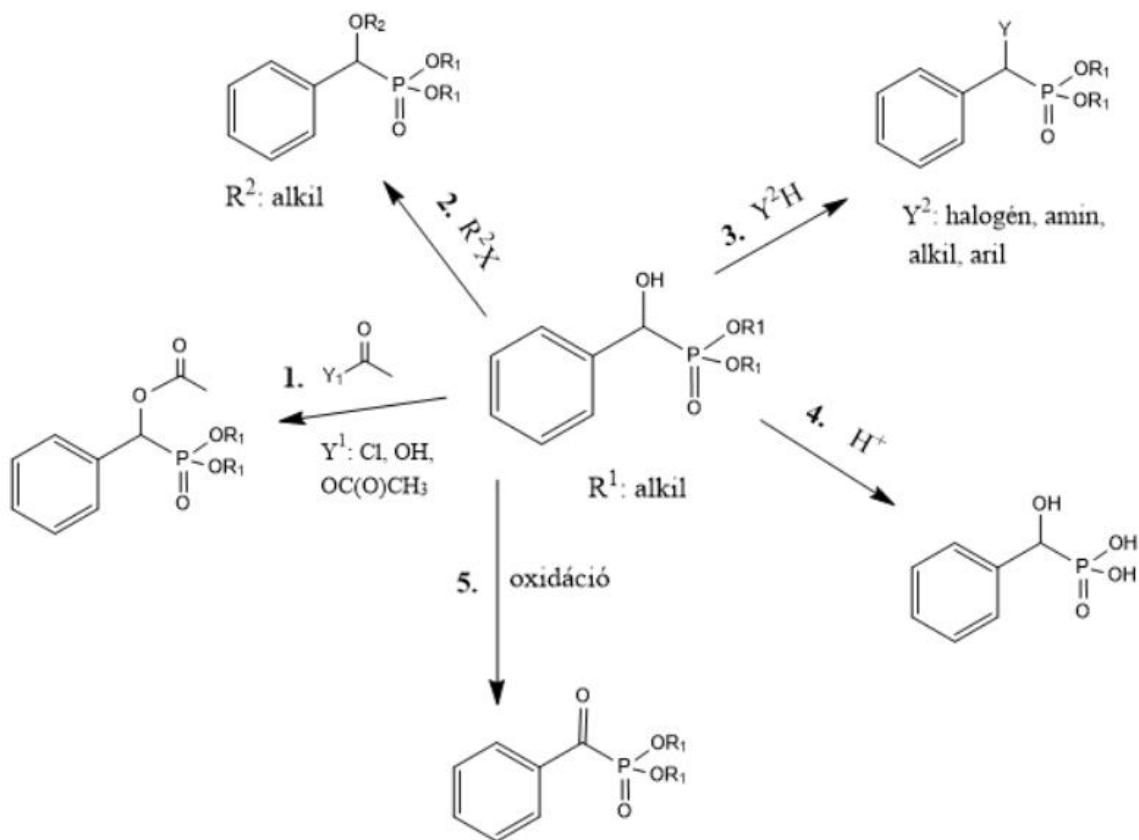
α -Ketofoszfónát kiindulási vegyületből Grignard-reagens vagy más fémorganikus vegyület alkalmazásával, hidrolízist követően is előállítható α -hidroxifoszfónát. A reakció egy lehetséges megvalósítását szemlélteti az 5. ábra tetrahidrofurán oldószerben, – 78 °C-on.¹⁰



5. ábra: α -Hidroxifoszfónát előállítása α -ketofoszfónát kiindulási vegyületből

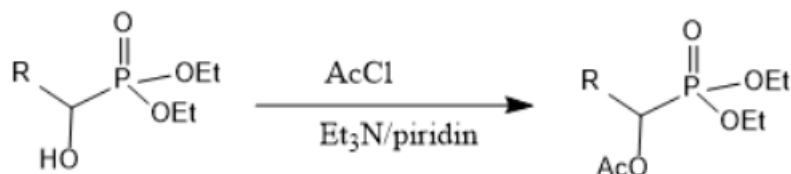
2.2 α -Hidroxifoszfónátok reakciói

Az α -hidroxifoszfónátokat nem csak jelentős bioaktív hatásaiért (enzim inhibitor, herbicid, fungicid, antibiotikum) kutatják és állítják elő, hanem számos más értékes vegyület kiindulási vegyületeként szolgál (6. ábra). A hidroxilcsoport módosításával új vegyülethez juthatunk, de átrendeződéses reakció is előfordulhat. A legmélyebben kutatott terület az α -hidroxifoszfónátok reakció közül a hidroxil funkcióscsoport acilezése (1.), de emellett gyakran építenek be különböző alkil-csoportokat is a hidroxil-csoport oxigénjére (2.). Egy másik alaposan tanulmányozott terület a hidroxil-csoport nukleofil szubsztitúciója (3.), mellyel számos származék előállítható. Gyakori szubsztituensek lehetnek a halogének, aminok, különböző alkil és aril csoportok. Az így nyert vegyületek bioaktív hatása már többször beigazolódott, a még fel nem kutatott vegyületek pedig hatalmas potenciált rejtenek magukban. A P-funkciós csoport hidrolízisével (4.) α -hidroxifoszfonsavakhoz, oxidációjával (5.) α -ketofoszfónátokhoz juthatunk.¹



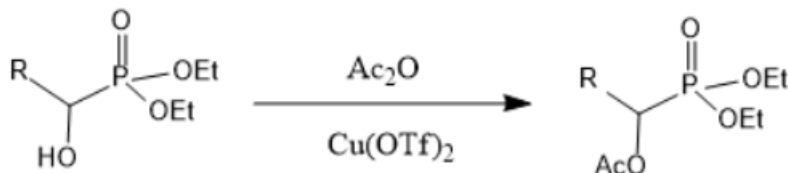
6. ábra: α -Hidroxifoszfónátok leggyakoribb átalakításai

A hidroxifoszfónátok acilezési reakcióihoz célszerű savkloridokat használni. A reakciót bázis jelenlétében végzik, ami általában trietil-amin vagy piridin,^{1,3} mely egyszerre tölti be a katalizátor és a savmegkötő szerepét. A reakciót általánosan toluol oldószerben végzik, 3-6 óra reakcióidővel. Acilezőszerként használtak az irodalomban acetil-kloridot (7. ábra) és ecetsav-anhidridet is (8. ábra), de gyengébb acilezőszerekkel is végbemegy a reakció megfelelő katalizátor használatával.



7. ábra: α -Hidroxifoszfónát acilezési reakciója acetil-kloriddal bázis jelenlétében

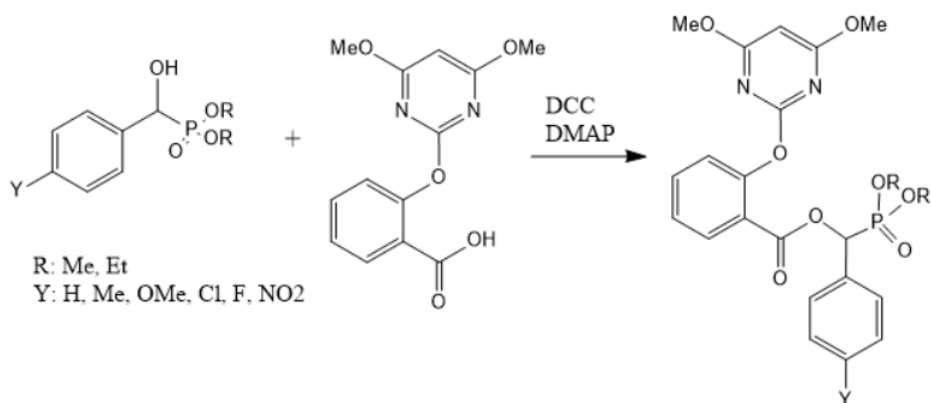
Iráni kutatók¹¹ ecetsavanhidridet használtak α -hidroxifoszfónátok acilezéséhez oldószermentes körülmények között szobahőmérsékleten, réz-triflátot $[\text{Cu}(\text{OTf})_2]$ alkalmazva. A reakció termelése 90-98 % között adódott, reakcióideje alacsony volt (30-90 perc).



8. ábra: α -Hidroxifoszfónát acilezési reakciója ecetsavanhidriddel, réz-triflát katalizátor jelenlétében

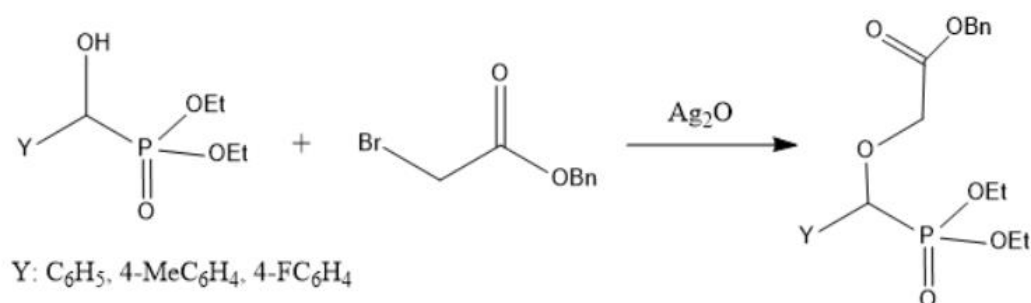
Ugyanez a kutatócsoport megvalósította a reakciót MW körülmények között is hasonló termeléssel.¹² A reakció oldószermentes körülmények között, katalizátor nélkül 5 perc alatt lejártszódott. A cikk szerzői nem közöltek hőmérséklet adatot, így a reakció reprodukálhatósága megkérdőjelezhető.

A karbonsavak is hatékony acilezőszernek bizonyultak N,N'-diciklohexilkarbodiimid (DCC) aktiválószer és 4-dimetil-aminopiridin bázis jelenlétében, diklórmétán oldószerben (9.ábra).¹³ A reakció szobahőmérsékleten zajlott 10-24 óra alatt. A nyerstermék termelése oszlopkromatográfiás tisztítás után 53-88%-nak adódott.



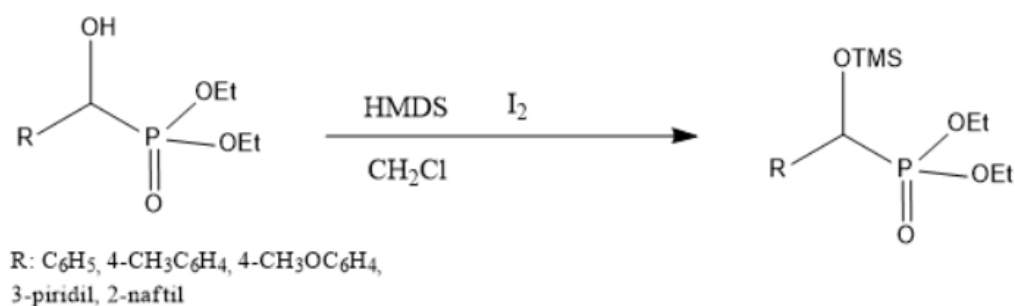
9. ábra: α -Hidroxifoszfónát acilezési reakciója karbonsav származékkal

Az α -hidroxifoszfónátokat alkilezni is lehet a hidroxil funkciós csoporton. Egy maláriaellenes vegyületeket kutató publikációban.¹⁴ O-alkilezést hajtottak végre egy hidroxifoszfónáton benzil-brómacetáttal ezüst-oxid jelenlétében, dimetil-formamid oldószerben (10. ábra). A reakció szobahőmérsékleten zajlott, 24 órán keresztül.



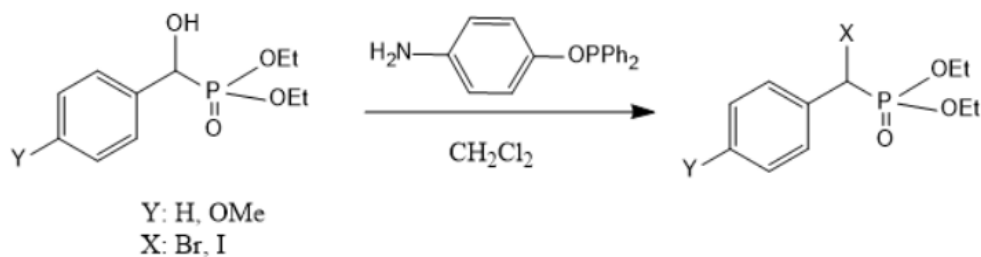
10. ábra: α -Hidroxifoszfónát O-alkilezése benzil-brómacetáttal

Az O-alkilezést használják a -OH csoport védelmére is. Egy kutatásban tetrahidropiranol védőcsoportot tettek a hidroxifoszfónát vegyületre úgy, hogy 3,4-dihidro-2H-piránnal reagáltatták para-toloulszulfonsav katalizátor jelenlétében.¹⁵ Egy másik hasznos módszer a hidroxilcsoport védelmére a szililezés. Gyakori szililezőszerek a dietil-trimetil-sziloxifoszfít (DTMSP) vagy a trimetilszilil-klorid, bár ezekhez gyakran magasabb hőmérséklet szükséges és gyengébb termelés várható (~60%). Hatékonyabbnak bizonyult az 1,1,1,3,3,3-hexametildiszilazán (HMDS), katalitikus mennyiségű jóddal, mellyel szobahőmérsékleten pillanatszerű reakció során 92-98% termelés érhető el (11. ábra).¹⁶



11. ábra: Trimetil-szilil védőcsoport felvitele az α -hidroxifoszfónát -OH funkciós csoportjára

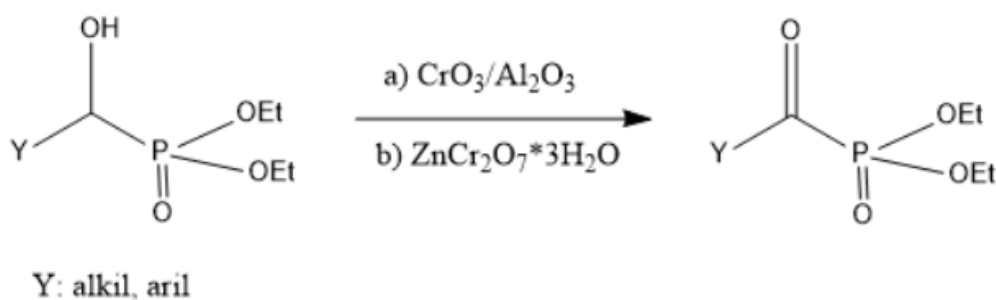
Az α -hidroxifoszfónátok további reakciótípusa a nukleofil szubsztitúció. Tipikus példa erre a hidroxil-csoport cseréje halogén atomra, mely az egyik legjelentősebb válfaja ezen reakcióknak bioaktivitásuk miatt. Az α -halobenzilfoszfónátok potenciális inhibitorai a tirozin foszfatáz fehérjéknek.¹⁷ Klór- vagy brómatom bevezetése végrehajtható tionil-klorid¹⁸ illetve tionil-bromid¹⁹ reagensekkel. Megvalósítható a halogénes szubsztitúció elemi halogénekkal is (Br₂, I₂),²⁰ ehhez 4-aminofenil-difenilfoszfinit reagenst alkalmaztak (12. ábra). A molekula amin-funkciós csoportja tette lehetővé a keletkező hidrogén-halogenid megkötését ammóniumsó formájában.



12. ábra: α -Hidroxifoszfónát nukleofil szubsztitúciós reakciójában α -halofoszfónát keletkezik

Számos más nukleofil szubsztitúciós reakció lehetséges még, ezek közül az egyik legjelentősebb az α -aminofoszfónátok előállítása, melyről az **2.4-es fejezetben** olvasható részletesebb leírás.

Az α -hidroxifoszfónátok oxidációja során a megfelelő α -ketofoszfónát keletkezik, melyek változatos prekursorai számos szerves foszforvegyületnek. Az irodalomban túlnyomórészt változó vegyértékű fém katalizátorokat alkalmaznak. Két lehetséges megvalósítást szemléltet a **13. ábra**, ahol egyik esetben alumínium hordozón lévő króm-(III)-oxid ($\text{CrO}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$),²¹ másik esetben pedig egy krómsó, a cink-dikromát-trihidrát ($\text{ZnCr}_2\text{O}_7 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$)²¹ tölti be a katalizátor szerepét. Mindkét esetben alacsony volt a reakció hőmérséklete, oldószermentes környezetben zajlott és kiváló termeléssel szolgáltatva a terméket. Az a) esetben a reakcióidő 5-12 óra, a b) esetben 1 perc volt.



13. ábra: α -Hidroxifoszfónát oxidációs reakciója

2.3 α -Hidroxifoszfónátok bioaktivitása

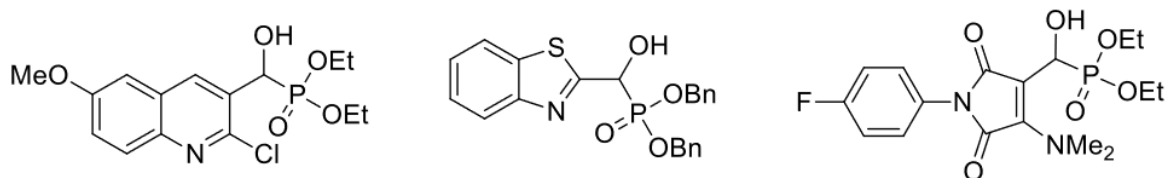
Az α -hidroxifoszfónátok jelentősége bioaktivitásukban rejlik. Számos területen fedezték már fel jelentőségüket, így például baktérium-,^{23,24} vírus-,^{25,26} gomba-,^{23,24} és rovarellenes²⁷ hatásukat. Ezen kívül beszámoltak antioxidáns²⁸ és citotoxikus²⁹ hatásairól is. Ezen hatásai mind enzim-inhibitor hatásaira vezethetőek vissza.

A széles körben elterjedt rovarölőszer, melyet már betiltottak, a dimetil-2,2-diklórvinil-foszfát (DDVP) is a hidroxifoszfónátokhoz köthető.²⁷ Az O,O-dimetil-1-(1-hidroxi-2,2,2-triklóretil)-foszfónát, közismertebb nevén triklórfon vegyület átrendeződéses reakcióban dimetil-2,2-diklórvinil-foszfáttá (DDVP) alakul, így azt prodrugként használták inszekticid készítményekben az 1950-es évektől. Szerkezeti képletüket a 14. ábra szemlélteti. A DDVP forgalmazását a 2000-es évek elején betiltották, mivel potenciálisan karcinogén hatással rendelkezik, illetve káros az emberi idegrendszerre is, tekintve, hogy hatásmechanizmusa az acetilkolin-észteráz enzim bénító hatásán alapszik.



14. ábra: A triklórfon és a DDVP kémiai szerkezete

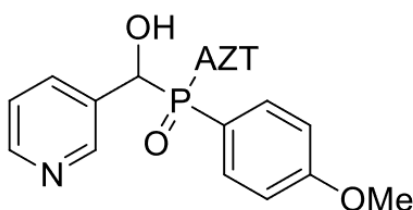
In vitro vizsgálatokat végeztek Gram-pozitív (*Bacillus subtilis*), Gram-negatív (*Escherichia coli*) baktériumok és egyes gombafajok, a *Candida albicans*, *Aspergillus niger*,²³ illetve a *Candida tropicalis* és *Aspergillus clavatus* fajokon,²⁴ és egyes hidroxifoszfónát származékok hatásosnak bizonyultak (15. ábra). Egy kutatás szerint³⁰ tiazol-vázás α -hidroxifoszfónátokat használtak sikeresen egy antibiotikum-rezisztens baktérium, a *Staphylococcus aureus* ellen.



15. ábra: Néhány baktérium ellenes bioaktivitást mutató hidroxifoszfónát

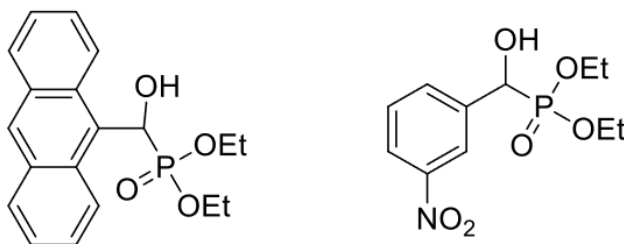
Vírusellenes hatásáról is beszámoltak már, például az akut gyomor- és bélrendszeri megbetegedést okozó, súlyos hányással és hasmenéssel járó norovírus ellen is bizonyított

aktivitással rendelkeznek némely dipeptidil- α -hidroxifoszfónátok,²⁵ mivel a vírussejtekben szelektíven gátolják az egyes fehérjék felépítéséhez szükséges proteázt. Ezenkívül készült tanulmány²⁶ a hidroxifoszfónátok HIV vírus elleni hatásáról is. A kutatók 3'-azido-3'-deoxitimidin- α -hidroxifoszfónátokat (AZT- α -hidroxifoszfónát) tanulmányoztak ex vivo kísérlet során, és az találták, hogy a vegyületek HIV-ellenes hatása összefügg a sejt tenyészetben keletkezett bomlástermékeikkel. Egy lehetséges HIV-ellenes hatású vegyületet mutat be a 16. ábra. További kutatásra és gyógyszerfejlesztésre ad okot stabilitásuk, savas pH tűrésük és lipofilitásuk.



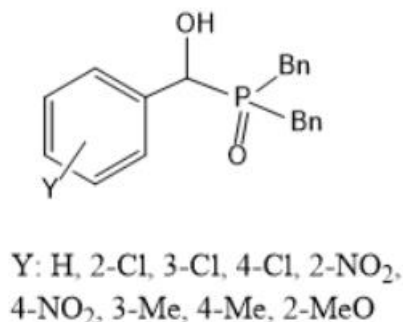
16. ábra: HIV vírus ellenes hatással rendelkező hidroxifoszfónát

Vizsgálták az α -hidroxifoszfónátokat antioxidáns hatás szempontjából is.²⁸ Több vegyületet megvizsgálva kimutatták, hogy egyes származékok (17. ábra) még az aszkorbinsavnál is hatásosabb szabadgyök megkötő tulajdonságokkal rendelkeznek. Egy másik kutatásban³¹ is vizsgálták egyes α -hidroxifoszfónát-származékok gyökfogó tulajdonságait 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) molekulákon, melyek stabil szabadgyökökből állnak. A vizsgált vegyületek egy elektron átadásával hatástalanítják a DPPH molekulákat, köszönhetően a foszfor oxigénhez való affinitásának. A nemkötő elektronpárokkal rendelkező heteroatomok jelenléte növeli az antioxidáns tulajdonságot, ugyanis kötőhelyként funkcionálnak a biológiai mátrixban. Ezek alapján a -NO₂ funkcióscsoportot tartalmazó hidroxifoszfónátok mutatkoztak a leghatékonyabb antioxidánsnak a vizsgált vegyületek közül. A -NO₂ funkcióscsoport befolyásolja az elektronszállító kapacitást, ezzel megnöveli a reaktív oxigén species (ROS) vegyületek távozását az élő szervezetből.



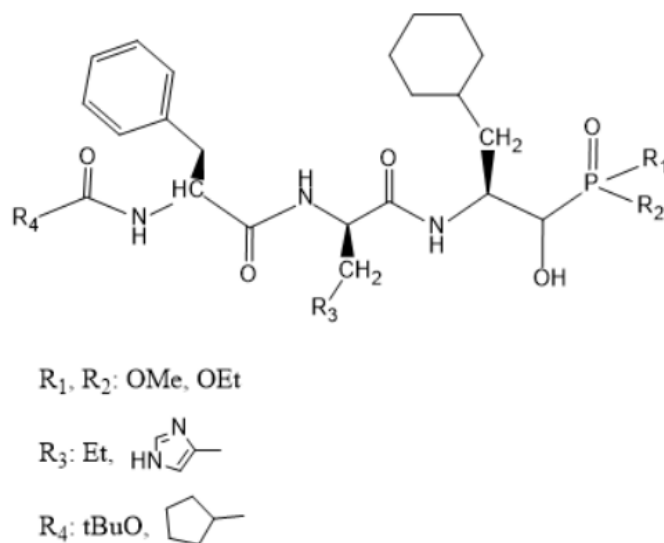
17. ábra: Antioxidáns hatással rendelkező α -hidroxifoszfónátok

Citotoxikus hatásuk is figyelemre méltó. A Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Környezetbarát és Foszforkémiai Kutatócsoportjában előállított dibenzil- α -hidroxifoszfónát vegyületek közül (18. ábra) 8 mutatott legalább 50%-os sejtnövekedés gátlást a megfelelő koncentrációban alkalmazva.²⁹ Összehasonlították őket ismert kemoterápiás vegyületekkel, és az in vitro citotoxikus aktivitásuk összemérhető volt velük Mes-Sa humán méh szarkóma rákos sejtvonalon.



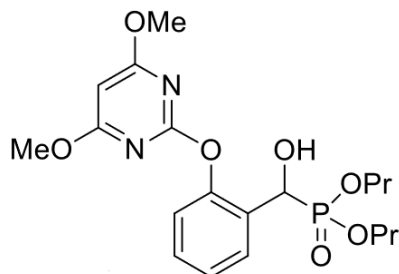
18. ábra: Citotoxikus aktivitást mutató dibenzil- α -hidroxifoszfónátok

Az α -hidroxifoszfónátok széleskörű enzim inhibíciós tulajdonságokkal rendelkeznek. Gátolják a működését például a farnezil-protein-észteráz (FPT), tirozin fehérje foszfatáz (PTP), purin nukleozid foszforiláz (PNP) és 5-enolpiruvilsikimát-3-foszfátáz szintáz (EPSP) enzimeknek.²⁸ Amerikai kutatók a tripeptid α -hidroxifoszfónátok aszpartil proteáz reninre kifejtett inhibitoros hatását vizsgálták, és megállapították, hogy ezek a vegyületek (19. ábra) hatékony gátlószerei a humán renin enzimnek.³² A különböző analógokon való vizsgálat során felfedezték, hogy legalább 1 alkoxi-csoport jelenléte a foszfor atomon kulcsfontosságú volt az enzimgátló hatás eléréséhez.



19. ábra: Tripeptid egységet tartalmazó, enzim inhibíciós aktivitással rendelkező hidroxifoszfónátok

Egyes hidroxifoszfónátokat alkalmaznak gyomirtó vagy növényvédőszerként is. Kínai kutatók³³ pirimidin vázas hidroxifoszfónátokat vizsgáltak ilyen célból, melyek közül néhány mérsékelt, néhány pedig jó és szelektív hatást ért el. Egy ilyen vegyületet mutat be a 20. ábra.

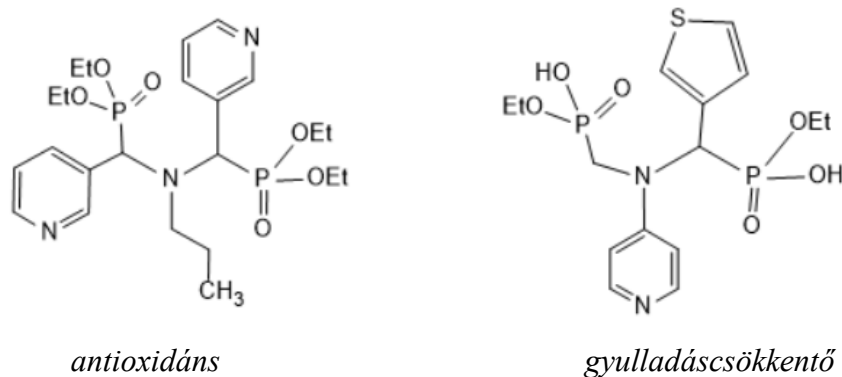


20. ábra: Gyomellenes tulajdonságú, pirimidin-vázás α -hidroxifoszfónát

Az α -hidroxifoszfónátok számos területen mutatnak ígéretes eredményeket, különösen enzim inhibíciós készségük lehet fontos gyógyszerkutatás szempontjából. A már korábban említett renin enzimatis gátlásával nagyban hozzájárulhat a magas vérnyomás, illetve a szív- és érrendszeri betegségek kezelésében. A foszfónát csoport jelenlétének köszönhetően stabil kölcsönhatás tud kialakulni az enzimek aktív centrumaival, mely jelentős szerepet játszik az inhibícióban. Ennek köszönhetően a különbözően szubsztituált α -hidroxifoszfónát vegyületek potenciális gyógyszerjelöltek lehetnek olyan betegségek kezelésében is, mint a rák, autoimmun betegségek, vírusos megfertőzések, de akár olyan neurodegeneratív rendellenességek kezelésében is sikeresen lehetne alkalmazni, mint az Alzheimer-kór. További előnyük, hogy szintézisük viszonylag egyszerű és gyors, továbbá kémiai szerkezetük széles körben módosítható, ami lehetővé teszi különböző származékok előállítását, melyek szintén potenciális gyógyszerhatóanyagként szolgálhatnak.

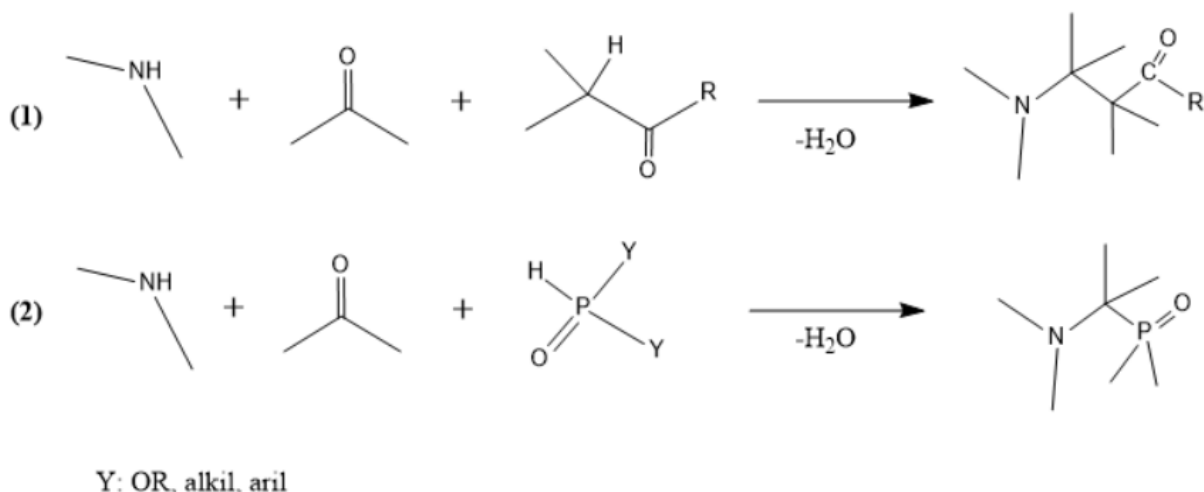
2.4 α -Aminofoszfónátok

Az α -hidroxifoszfónátok mellett szintén kiemelkedő biológiai aktivitást mutató vegyületek az α -aminofoszfónátok. Kémiai szerkezetük hasonlít az α -aminosavakéhoz, melyek rendkívül fontos vegyületek az élő szervezet szempontjából, hiszen az azt felépítő fehérjék építőelemei. A szerkezeti hasonlóság kiemelten fontos, ha az élőszervezetek biokémiáját vizsgáljuk, ugyanis egyes molekuláriszletek morfológiáján múlhat az enzim-szubsztrát kölcsönhatás megléte. Az α -aminofoszfónátok biológiai hatásait már több mint 60 éve felfedezték, így azok vírusellenes, rákellenes, antimikrobiális, antioxidáns és antibakteriális hatásai ismertek.³⁴ Egy kutatás során³⁴ számos α -aminofoszfónát származékról kimutatták, hogy igen jelentős biológiai aktivitással bírnak. Így például a 21. ábra bal oldalán található molekula jobb antioxidáns tulajdonságokkal rendelkezik, mint a C-vitamin, az ábra jobb oldalán található vegyület pedig jobb gyulladáscsökkentő, mint a diklofenák.



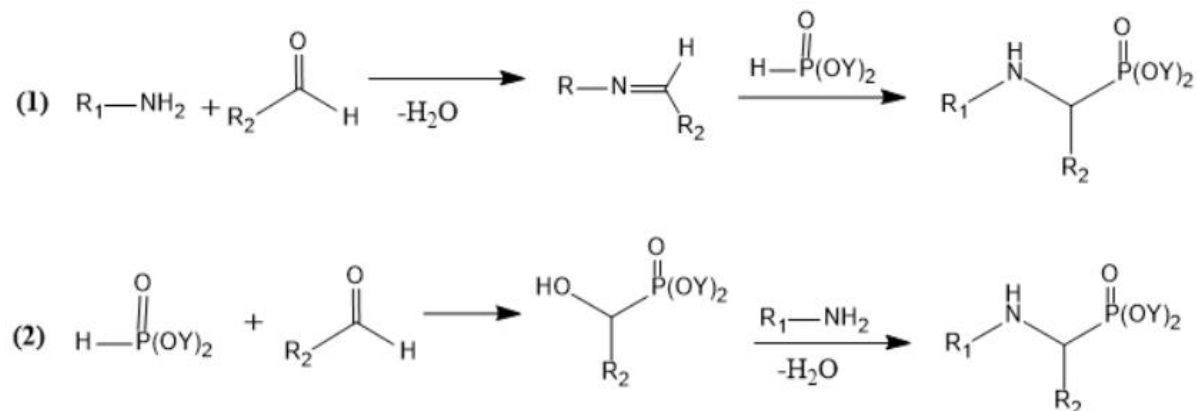
21. ábra: Jelentős biológiai aktivitással rendelkező α -aminofoszfónát származékok

Az α -aminofoszfónátok előállítását tekintve főként a Kabachnik-Fields reakciót használják széleskörűen, melyet két különböző kutatócsoport fedezett fel 1952-ben.³⁶ A reakciót másnéven foszfa-Mannich reakciónak is hívják, mert a reakció analóg módon zajlik, mint a Mannich-reakció. A két eljárásról összehasonlítást ad a 22. ábra. A reakció során 3 komponens; egy amin, egy karbonil vegyület és egy $>P(O)H$ vegyület kondenzációja során keletkezik az α -aminofoszfónát. Az amin lehet primer vagy szekunder, az oxovegyület aldehid vagy keton, a foszfortartalmú vegyület pedig általában dialkil-foszfít.



22. ábra: Mannich-reakció (1) és foszfa-Mannich vagy Kabachnik-Fields reakció (2)

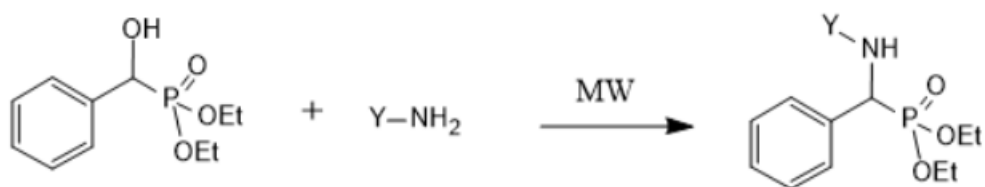
A Kabachnik-Fields két lehetséges úton is végbemehet, melyet a 23. ábra szemléltet. A reakciókörülményektől függően változik a reakció köztiterméke. Az egyik esetben egy imin (Schiff bázis) képződik az amin és az aldehid kondenzációjából (1), a másik esetben pedig egy α -hidroxifoszfonát képződik a dialkil-foszfit aldehidre való addíciójával (2).³⁷



23. ábra: Kabachnik-Fields reakció kétféle reakciútípusa: (1) imin köztiterméken keresztüli, illetve (2) α -hidroxifoszfonát köztiterméken keresztüli reakciók

Az irodalomban számtalan megközelítést találhatunk a Kabachnik-Fields reakció megvalósítására. Gyakoriak a fém- és savkatalizált reakciók, ám napjainkban már a környezetbarát megközelítés kerül előtérbe, így kidolgoztak katalizátortmentes eljárásokat is. Ilyen eljárás például a MW reaktorban végzett reakció, de használhatók ionos folyadékok is katalizátorként szerves oldószerben.³⁸

Az α -aminofoszfónátok α -hidroxifoszfónátok aminoszármazékokkal való nukleofil szubsztitúciós reakciójának termékeként is nyerhetőek. Kutatócsoportunkban vizsgálták ennek MW körülmények közötti megvalósítását is (24. ábra).³⁹ A reakció 110-135 °C-on, 90 perces reakcióidővel zajlott oldószermentes körülmények között. A reakciót a szomszédcsoporthatás segíti.



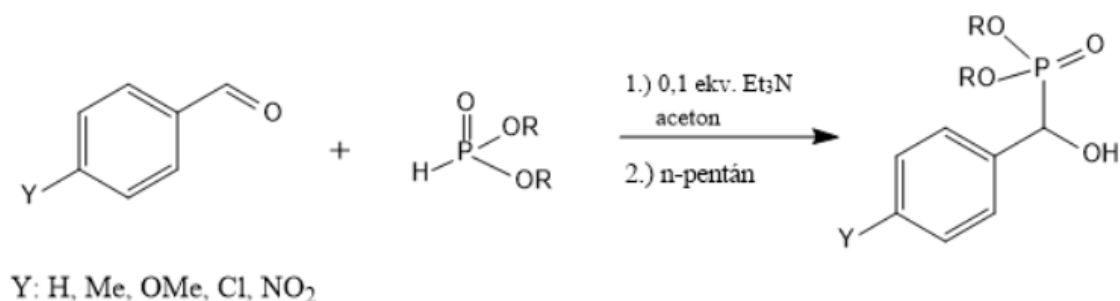
Y: Pr, Bu, ⁱPr, ⁱBu, Bn, PhCH₂CH₂

24. ábra: α -Aminofoszfónát előállítása α -hidroxifoszfónát nukleofil szubsztitúciójával

3. Kísérleti rész

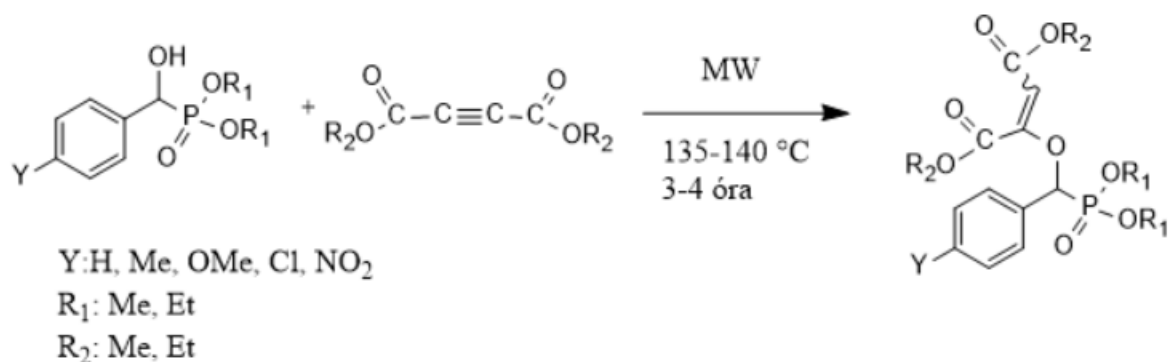
3.1 Tanszéki előzmények

Kutatócsoportunk már évek óta foglalkozik α -hidroxifoszfónátok előállításával. Először MW körülmények között valósították meg sikeresen a Pudovik-reakciót Na_2CO_3 katalizátor mellett.⁷ A MW technika számos előnye mellett megemlíthető hátrányuk, hogy csak kis anyagmennyiségekkel lehet dolgozni a reakció edény véges térfogata miatt. Ennek következtében a MW alkalmazása kiváló, ha a végterméket nem szeretnénk további reakciók sorozatának alávetni, ám esetemben szükség volt egy olyan módszerre, ahol a kiindulási hidroxifoszfónát vegyületeket nagyobb mennyiségben lehetett előállítani. Csoportunkban kidolgoztak egy nem MW alapú, gyors, hatékony és környezetbarát szintézist α -hidroxifoszfónátok előállítására,⁸ mely módszer segítségével elegendően nagy anyagmennyiségben tudtam elkészíteni a kiindulási anyagokat. A módszer szerint benzaldehid származék és dialkil-foszfít ekvimoláris elegyét minimális mennyiségű acetonban, 10 mol% trietil-amin katalizátor mellett forralták (25. ábra). A reakcióidő az aromás gyűrűn található szubsztituenstől függ, de általánosságban 5-120 perc között volt. Az elektronszívó NO_2 - csoport jelenléte elősegítette a reakció lezajlását, míg az elektronszállító alkil illetve alkoxi csoportok lassabb reakcióidőhöz és alacsonyabb termeléshez vezettek, még nagyobb mennyiségű katalizátor (20-30%) alkalmazása mellett is. A reakcióidő dietil-foszfít alkalmazásával hosszabbnak adódott, mint dimetil-foszfittal. A feldolgozási eljárás egyszerű és gyors: a forró reakcióelegyet lehűtötték, majd n-pentánt adtak hozzá, ennek hatására a kívánt hidroxifoszfónát nagy tisztaságban (>99%) vált ki az elegyből kristályos formában. A terméket szűrés után kiváló termeléssel (78-95%) kapjuk meg.



25. ábra: α -Hidroxifoszfónátok előállítása egy új, zöld eljárással

Kutatómunkám második részeként a kapott α -hidroxifoszfónátokat addíciós reakcióban alakítottam tovább, melyhez dialkil-acetiléndikarboxilát (DAAD) származékokat alkalmaztam (26. ábra). Az ehhez kapcsolódó tanszéki előzmények rövidebb múltra tekintenek vissza, mint maguknak a kiindulási hidroxifoszfónátoknak az előállítási reakciói, azonban munkámat megelőzően is folytak már kutatások α -hidroxifoszfónátok és DAAD vegyületek termikus, illetve MW körülmények közötti reakció vizsgálatára a Keglevich-csoportban.⁴⁰

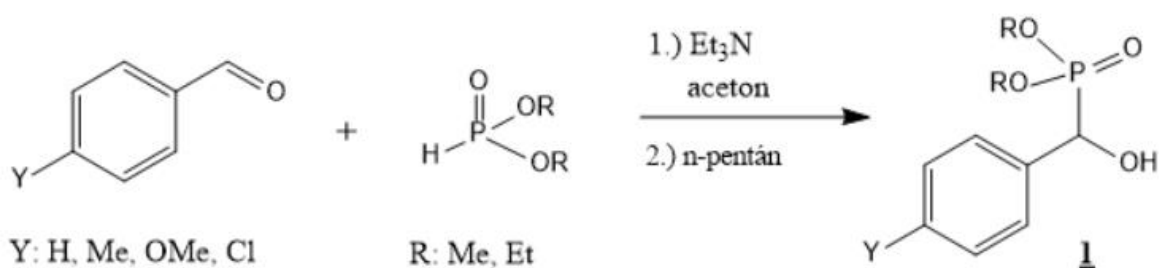


26. ábra: α -Hidroxifoszfónátok reakció DAAD vegyületekkel MW körülmények között

A termikus megoldásnál (bombacső, 140 °C) lényegesen hatékonyabb megközelítésnek bizonyult a reakció MW körülmények közti lejátszódása. A fent látható reakció előkísérletekkel optimalizálásra került, mely alapján szubsztituensből függően 135-140 °C-os hőmérsékleten, 3-4 óra reakcióidő bizonyult a legmegfelelőbbnek. A DAAD minden esetben 8 ekvivalens mennyiségben volt jelen a kiindulási anyaghoz képest, ennél kevesebb mennyiség esetén jelentős kiindulási anyag maradt a reakció végeztével. A szubsztituálatlan hidroxifoszfónát-származékok esetén sokkal magasabb arányban keletkezett a várt termék (>80%), mint szubsztituenssel rendelkező kiindulási vegyület esetében. A metil- és metoxi helyettesítők esetében 40% körüli, a többi szubsztituens esetében <5% termeléssel játszódtott le a reakció. Az aromás gyűrű elektronszívó és elektronszállító szubsztituensei egyaránt szennyező melléktermékek keletkezését segítették elő a várt termékkel szemben, mely a hőmérséklet további emelésével még inkább igaz volt. Segíti a várt termék keletkezését, ha a kiindulási α -hidroxifoszfónát alkoxycsoportja metoxi- és nem etoxycsoport. Hasonló módon előnyösebb a metilcsoportokat tartalmazó DMAD használata az etilcsoportokat tartalmazó DEAD-al szemben. E két hatás magyarázata az etilcsoportok nagyobb térigénye, és az ebből következő szterikus gátló hatása lehet. A módszer továbbfejlesztett, nem MW reaktorban zajló változatát az **3.3. fejezetben** közlöm.

3.2 Az α -hidroxibenzilfoszfonát kiindulási anyagok előállítása

Kutatómunkám során elsőként a kiindulási α -hidroxibenzilfoszfonátokat (**1**) állítottam elő a **3.1 fejezetben** ismertetett módszertan alapján. A Pudovik-reakcióhoz kiindulási komponensként benzaldehydet, 4-metilbenzaldehydet, 4-metoxibenzaldehydet és 4-klórbenzaldehydet használtam, melyeket dimetil-, és dietil-foszfittal reagáltattam minimális mennyiségű acetonban, trietil-amin katalizátor jelenlétében (27. ábra). A reakció 80 °C-on, 2 órán keresztül zajlott.



27. ábra: Kiindulási α -hidroxibenzilfoszfonátok előállítási reakciója

A komponensek mennyiségének meghatározásához a csoportunk által kidolgozott módszer publikációjából indultam ki.³⁹ Ez alapján a katalizátor mennyisége minden esetben körülbelül 10 mol% volt. Az **1. táblázatban** foglaltam össze a 7 kiindulási α -hidroxibenzilfoszfonátot (**1a-1g**), melyek előállítási körülményei (katalizátor mennyisége, hőmérséklet, reakcióidő) azonosak voltak.

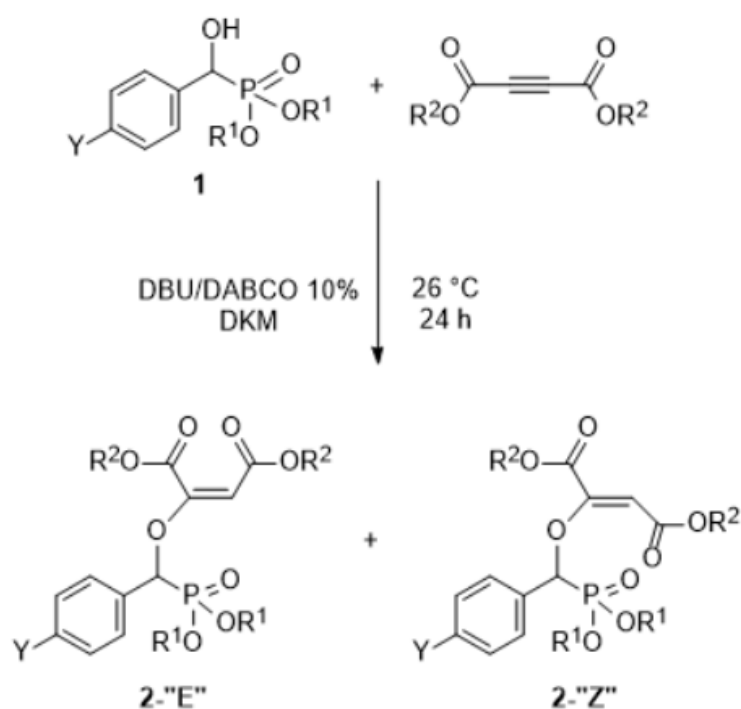
	Y	R
1	H	Me
2	H	Et
3	Me	Me
4	Me	Et
5	OMe	Me
6	OMe	Et
7	Cl	Me

1. táblázat: Előállított kiindulási α -hidroxibenzilfoszfonát vegyületek

A reakció végeztével a lehűtött reakcióelegyhez n-pentán adtam, és a jeges vízfürdőben tartva kapargatásra a termék kristályos formában kivált az elegyből. Abban az esetben, amikor a szubsztituens klór volt, a kristályosodás nehézkesen történt meg. Viszonylag hosszú ideig kellett kapargatni (>20 perc), vagy éjszakára állni hagyni az elegyet, hogy a terméket szilárd formában kapjuk meg. A többi esetben a kiválás pillanatszerű volt, mely után szűrtem a csapadékot. Néhány esetben szükség volt átkristályosítási lépésre is, mivel kevés benzaldehid-származék maradt a termékben, melynek tisztaságát vékonyréteg kromatográfiával (VRK) ellenőriztük, majd ^{31}P NMR vizsgálatra küldtük, mely alapján a termék egyértelműen azonosítható volt, mivel mind a 7 hidroxifoszfónát (**1**) a szakirodalomban ismert vegyület.

3.3 Az α -hidroxibenzilfoszfónátok reakciója acetilén-származékokkal

A **3.1 fejezetben** bemutatott módszer az α -hidroxifoszfónátok (**1**) és dialkil-acetiléndikarboxilát vegyületek reakciójára megbízhatóan működik, viszont hátránya, hogy a szubsztituenssel rendelkező α -hidroxibenzilfoszfónátok (**1**) csökkent reakciókészséget mutatnak, és a várt termék helyett nagyrészt melléktermékek keletkeznek. Mivel kutatómunkám célja *szubsztituált* α -hidroxibenzilfoszfónátok (**1**) acetilénezési reakciója volt, szükség volt a reakció más megközelítésére, hiszen felhasználható mennyiségű tiszta adduktokra volt szükség. Az új megközelítés szerint a reakciót 10 mol% 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-oktán (DABCO) vagy diazabicyclo-undekén (DBU) katalizátor jelenlétében végeztük diklórmétán oldószerben. A két katalizátor közül a DBU valamivel jobbnak bizonyult. Tapasztalataink szerint a reakció 24 óra alatt teljesen lejátszódott, a ^{31}P NMR spektrum alapján a termék E-Z izomer keverék volt. Míg a korábbi MW megközelítés esetében gyakorlatilag kizárólag az E-izomer keletkezett, a katalitikus reakció során jellemzően keletkezett egy major és egy minor izomer, melyek közül az E-izomer volt jelen nagyobb mennyiségben. A 28. ábra szemlélteti a reakció általános sémáját, míg a 2. táblázat összesíti az általam szintetizált 12 vegyületet (**2**). A termelés oszlopkromatográfiás tisztítás után 60-90% közöttinek adódott, a major és minor diasztereomerek aránya (59-80%) – (20-41%) volt. Az alacsonyabb termelések oka, hogy a kívánt tisztaság eléréséhez néhány anyagot többször is tisztítani kellett oszlopkromatográfián.



28. ábra: α -Hidroxibenzilfoszfonátok reakciója DAAD-al DBU/DABCO katalizátor jelenlétében

	Y	R ¹	R ²		Termelés (%)	Izomerarány (% , E)
1a	H	Me	Me	2Aa	65	63
1b	MeO	Me	Me	2Ab	60	61
1c	Me	Me	Me	2Ac	90	60
1d	Cl	Me	Me	2Ad	78	64
1e	H	Et	Me	2Ae	63	59
1f	MeO	Et	Me	2Af	61	65
1g	Me	Et	Me	2Ag	72	69
1a	H	Me	Et	2Ba	60	64
1b	MeO	Me	Et	2Bb	74	80
1c	Me	Me	Et	2Bc	65	67
1d	Cl	Me	Et	2Bd	75	74
1e	H	Et	Et	2Be	64	75

2. táblázat: Előállított dialkil-acetiléndikarboxilát adduktok

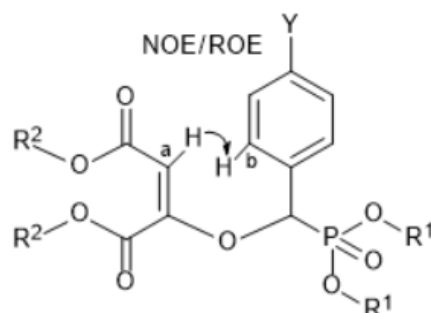
3.4 Szerkezetfelderítés 2D NMR használatával

Az előállított vegyületek mindegyikét elsőként ^{31}P NMR vizsgálatra küldtük, melyből rövid idő alatt megbízható információt nyerhettünk arra nézve, hogy keletkezett-e a várt termékünk, volt-e foszfortartalmú melléktermék, illetve a termék E/Z izomer aránya is látszott a spektrumon. A termékeket vizsgáltuk ^{13}C és ^1H NMR, illetve nagyfelbontású folyadékkromatográfia-tömegspektrometria (HRMS) kapcsolt technikával is. A szén és proton NMR vizsgálatok mellett speciális NMR vizsgálati módokat is felhasználtunk, melyekkel a kapott termékek teljeskörű szerkezetfelderítése lehetővé vált, beleértve a geometriai izomerek eltérő molekulárszleteinek vizsgálatát is.

A szerkezetvizsgálat során felhasználtuk a termékek COSY, HSQC, HMBC, ROESY és NOESY spektrumait. A COSY (Correlated Spectroscopy) spektrum arról ad információt, hogy mely H atomok csatolnak egymással maximum 4 kötés távolságán belül. A H-C kötés egy kötésen keresztüli csatolásáról a HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) spektrum, a H-C kötés több kötésen keresztüli csatolásáról a HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) spektrum nyújtott információkat. A termék E/Z izomerek keveréke, így ezek szerkezeti megkülönböztetéséhez szükség volt NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) és ROESY (Rotating-frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) mérésekre is. Ezeknek a méréseknek a lényege abban rejlik, hogy a kapott jelek nem a kötésen keresztüli közelségben lévő atomok, hanem a térben egymáshoz közel eső atomok rezonanciáit mutatják. A ROESY mérés a NOESY mérésnek egy olyan fajtája, ahol a kiindulási állapot különbözik. A mágnesezettséget elforgatják és rögzítik (spin-lock), így a kereszt-relaxációs jel mindig pozitív marad, ami alkalmassá teszi olyan molekulák vizsgálatára is, ahol a NOESY túl gyenge jelet adna.

Ezek alapján a méréseink során a ^1H - ^1H 2D COSY spektrum, az ^1H - ^{13}C 2D HSQC spektrum és az ^1H - ^{13}C 2D HMBC spektrumok rendre információt szolgáltatnak az ^1H - ^1H és ^1H - ^{13}C egy kötés közti, illetve az ^1H - ^{13}C több kötésen keresztüli csatolásról. Az E izomeren belül található vinil H atom és az aril csoport 2-H atomja közti szomszédságot ^1H - ^1H 2D ROESY, ^1H - ^1H 1D szelektív ROESY és ^1H - ^1H 1D szelektív NOESY spektrumok igazolták. Ezek alapján megállapítottuk a foszfonoilbenziloxi- és a kettős kötés szomszédos szénatomjához kapcsolódó

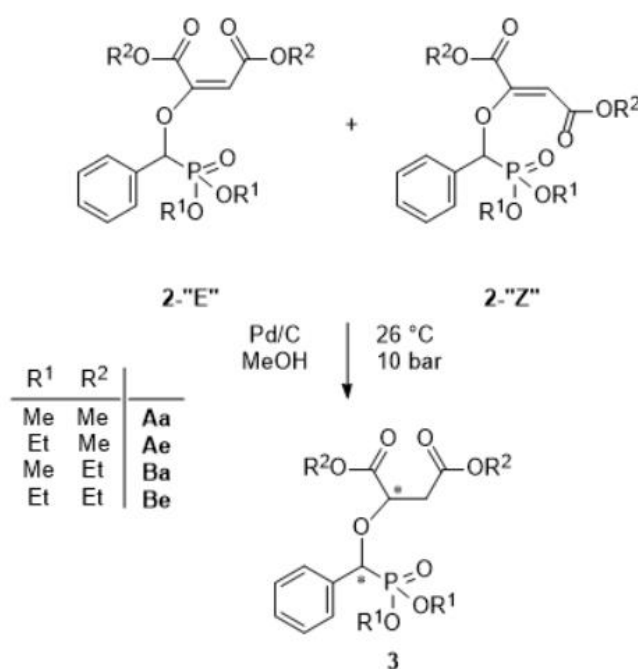
alkoxikarbonil csoport transz diszpozícióját (29. ábra). A minor izomer a Z elrendeződésként lett asszignálva.



29. ábra: Távoli H atomok csatolásának igazolása NOESY és ROESY 2D NMR mérésekkel

3.5 Katalitikus hidrogénezés

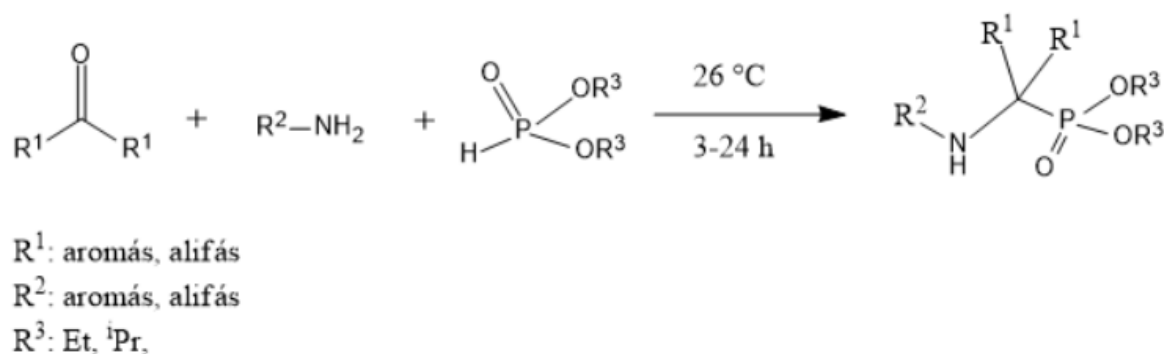
Az α -hidroxifoszfonát – dialkil acetiléndikarboxilát adduktok közül néhányval (2Aa, 2Ae, 2Ba és 2Be) katalitikus hidrogénezési reakciót hajtottunk végre (30. ábra). Katalizátorként 10% csontszénes palládiumot használtunk 26 °C-on, 10 bar nyomáson metanol oldószerben. A telített láncú termékeket (**3**) oszlopkromatográfiás tisztítás után 85-90%-os termeléssel kaptuk. A ^{31}P NMR spektrum 2 diasztereomer jelenlétét mutatta, melyek aránya tisztítás után 55-90%/10-45%-nak adódott. A kapott termékeket különböző rákos sejtvonalakon való tesztelésre küldtük, mely eredményekre még várunk.



30. ábra: α -Hidroxifoszfonát – DAAD adduktok katalitikus hidrogénezése

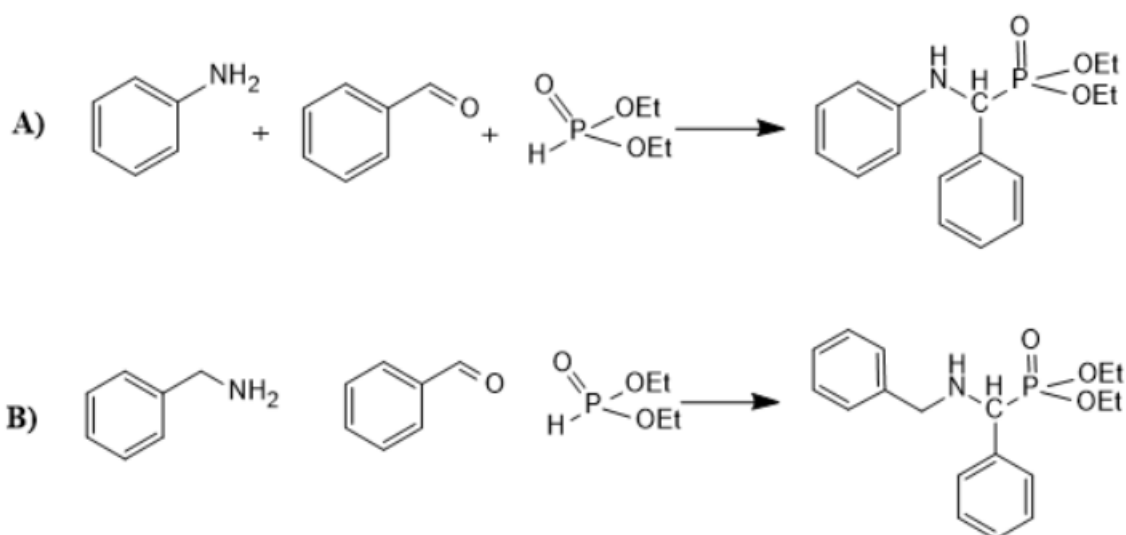
3.6 További tervek: α -Aminofoszfónátok

Kutatásom folytatásaként α -aminofoszfónátokkal tervezzük megvalósítani a DAAD-al való reakciókat. Ehhez első lépésként kiindulási α -aminofoszfónátokat (**4**) kell előállítani. A dolgozat elkészülte előtt néhány hónapon át el is kezdtem dolgozni a témán egy francia vendéghallgatóval, Loélia Perrault-al együtt. Mint ahogy azt már a **2.4 fejezetben** bemutattam, az α -aminofoszfónátok előállítására a Kabachnik-Fields reakciót célszerű használni. Az irodalomban fellelhető előállítási módok közül számos tartalmaz valamilyen katalizátort, például savakat vagy fém-komplexekeket, ám a reakció esetenként katalizátor nélkül is megfelelően végbemehet. Az általunk választott megközelítés szerint, melyet iráni kutatók dolgoztak ki,⁴¹ a 3 komponens tartalmazó reakció oldószermentes körülmények között zajlott, katalizátor nélkül, szobahőmérsékleten (31. ábra).



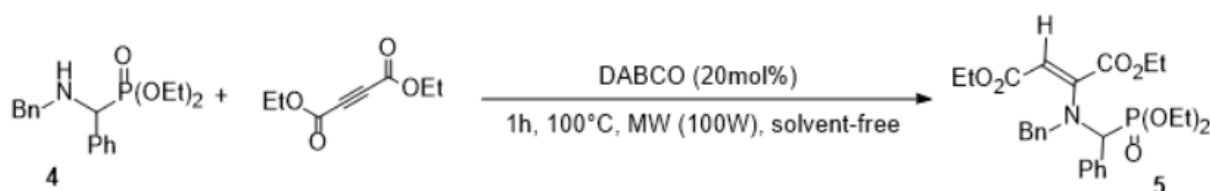
31. ábra: α -Aminofoszfónát előállítási reakciója környezetbarát megközelítéssel

Első megközelítésben anilint (32.ábra/A) és benzil-amint (32.ábra/B) reagáltattunk benzaldehiddel és dietil-foszfittal, hogy megkapjuk a megfelelő α -aminofoszfónátot (**4**). Az amin és az aldehid ekvimoláris mennyiségben, a dietil-foszfít kétszeres feleslegben volt jelen.



32. ábra: Anilin és benzil-amin Kabachnik-Fields reakciója benzaldehid és dietil-foszfít komponensekkel

A kapott termékeket VRK-val vizsgáltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, hogy megszabaduljunk a feleslegben maradt dietil-foszfittól. Ezt követően ^{31}P NMR és LC-MS vizsgálatokra küldtük a kapott anyagokat, melyek igazolták a várt termék (**4**) keletkezését. Az A) esetben fehér kristályos anyagot, a B) esetben átlátszó folyadékot kaptunk. A következő lépés a DAAD vegyületekkel való reagáltatás volt, melyet először az α -hidroxifoszfónátoknál leírtakkal analóg módon végeztünk. Miután többféle megközelítéssel is megvalósítottuk a reakciókat, a reakciókörülmények enyhébbé tétele (hőmérséklet csökkentése) és a MW technikára való áttérés bizonyult a leghatékonyabb eljárásnak, így ily módon sikeresen állítottuk elő a 33. ábrán látható acetilénszármazékot (**5**). A termék keletkezését ^{31}P , ^{13}C , ^1H NMR, illetve LC-MS vizsgálatokkal igazoltuk. A jövőben további származékok előállítását tervezzük megvalósítani és optimalizálni.



33. ábra: dietil[(benzilamino)(fenil)metil]foszfónát reakciója acetilénszármazékkal

4. Kísérletek részletes leírása

Preparatív munkám során az α -hidroxifoszfónát vegyületek kialakulását vékonyréteg-kromatográfiás úton, szilikagél állófázison ellenőriztem. A bepárlásokat csökkentett nyomáson, rotációs vákuumbepárló készüléken végeztem.

A tisztított vegyületek azonosítására ^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR vizsgálatokat alkalmaztunk. A spektrumok Bruker Avance III HD 600 (600, 150 és 242 MHz) típusú készülékkel készültek deuterált kloroformban 5 mm-es csövekben. A csatolási állandók (J) Hz-ben, a kémiai eltolódások (δ) ppm-ben értendők.

A nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) mérésekhez Agilent 7250 Q-TOF tömegspektrométert használtunk egy Agilent 8890 gázkromatográfiás készülékhez kapcsolva.

4.1 Általános előirat α -hidroxifoszfónátok előállítására

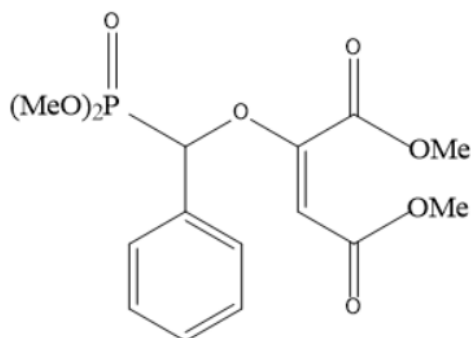
Egy 25 ml-es gömblombikba bemértünk 11,0 mmol aldehidet (benzaldehyd: 1,2 g, 4-metilbenzaldehyd: 1,3 g, 4-metoxibenzaldehyd: 1,5 g, 4-klórbenzaldehyd: 1,5 g) ezt feloldottam 1 ml vízmentes acetonban, majd hozzáadtam 1 ekvivalens mennyiségű dialkil-foszfítot (dimetil-foszfít: 1,0 ml, dietil-foszfít: 1,3 ml) és 0,1 ekvivalens trietilamin (0,15 ml) katalizátort. A lombikot 80 °C-ra melegített olajfürdőbe engedtem, majd 2 órán keresztül kevertettem mágneses keverő segítségével. A kevertetés és fűtés leállítását követően a reakcióelegyet jeges vízfürdőbe segítségével 0-5 °C-ra hűtöttem, majd 5 ml pentánt adtam hozzá. A kapargatásra kivált fehér kristályos anyagot üvegszűrő segítségével szűrtem, azután infralámpa alatt tömegállandóságig szárítottam. A száraz termékekről összehasonlító VRK elemzést készítettem a csoportban már korábban előállított α -hidroxifoszfónátok referenciaként való felhasználásával, melyek alapján a várt termék keletkezett a reakció során.

4.2 Általános előirat α -hidroxifoszfónátok „acetilénezési” reakcióira

Egy 25 ml-es gömblombikba bemértem 1,85 mmol α -hidroxifoszfónátot (**1a**: 0,40 g, **1b**: 0,42 g, **1c**: 0,43 g, **1d**: 0,46 g, **1e**: 0,44 g, **1f**: 0,51 g, **1g**: 0,48 g) melyhez 10,0 ml diklórmétánt adtam. A kevertetést elindítása után hozzáadtam 2,8 mmol (1,5 ekvivalens) dialkilacetiléndikarboxilátot (DMAD: 0,34 ml, DEAD: 0,45 ml) és 32 mg DABCO-t. Ezután a reakcióelegyet 26 °C-on kevertettem 1 napon keresztül. A reakció végeztével az oldószert bepároltam, majd a nyersterméket először durva oszlopkromatográfiás módszerrel előtisztítottam, melyhez kb. 1 cm szilikagél állófázist és eluensként diklórmétán:metanol = 97:3

arányú elegyét alkalmaztam. Ezt követően hosszabb szilikagél állófázison is tisztítottam a terméket, ehhez kb. 30-40 cm szilikagélt használtam. Az oszlopra felvitt anyag sötétbarna színű volt, mely az oszlopon végig haladva több színre vált szét, a fenti régiókban piros és kék zónák maradtak, míg a várt termék citromsárga színű volt, és bepárlás után viszkózusnak bizonyult.

Dimetil 1,2-Di(metoxikarbonil)etilénoksi-benzilfoszfónát (2Aa)



Termelés: 65%, halványsárga olaj

2Aa-,E''

Arány: 63%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 17.09; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.44 (m), 7.42 (m), 7.38 (m), 5.29 (d, J = 15.8 Hz), 5.11 (s), 3.89 (s), 3.74 (d, J = 10.6 Hz), 3.68 (d, J = 10.7 Hz), 3.62 (s); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.33, 163.15, 159.46 (d, J = 15.5 Hz), 131.25 (d, J = 3.3 Hz), 129.29 (d, J = 3.2 Hz), 129.02 (J = 2.2 Hz), 127.07 (d, J = 5.4 Hz), 96.71, 77.61 (d, J = 170.3 Hz), 54.65 (d, J = 6.6 Hz), 54.02 (d, J = 6.8 Hz), 53.04, 51.66.

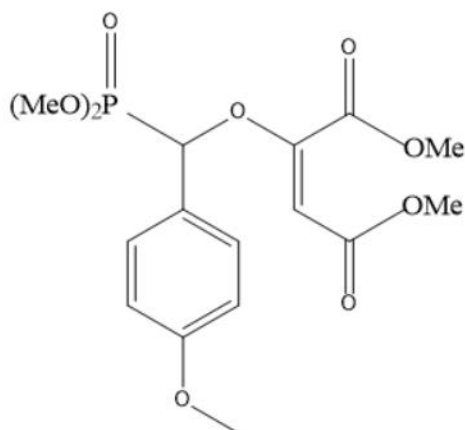
2Aa-,Z''

Arány: 37%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 18.92; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50 (m), 7.37 (m), 7.36 (m), 6.17 (d, J = 11.9 Hz), 6.14 (s), 3.77 (d, J = 9.9 Hz), 3.77 (s), 3.77 (s), 3.76 (d, J = 9.9 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.25, 162.55, 151.64 (d, J = 10.6 Hz), 132.72 (d, J = 4.0 Hz), 129.07 (d, J = 2.7 Hz), 128.47 (d, J = 2.1 Hz), 128.40 (d, J = 5.6 Hz), 110.09, 78.49 (d, J = 167.2 Hz), 54.07 (d, 6.7 Hz), 53.88 (d, J = 6.6 Hz), 52.85, 51.71.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 358$

Dimetil 1,2-Di(metoxikarbonil)etilénoksi-4-metoxibenzilfoszfónát (2Ab)



Termelés: 60%, halványsárga olaj

2Ab-“E”

Arány: 61%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 17.44; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.36 (dd, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz), 5.23 (d, $J = 15.2$ Hz), 5.12 (s), 3.88 (s), 3.82 (s), 3.76 (d, $J = 10.6$ Hz), 3.66 (d, $J = 10.6$ Hz), 3.62 (s); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.60, 163.20, 160.27 (d, $J = 3.3$ Hz), 159.51 (d, $J = 15.4$ Hz), 128.66 (d, $J = 5.4$ Hz), 123.01 (d, $J = 3.4$ Hz), 114.94 (d, $J = 2.2$ Hz), 96.65, 77.30 (d, $J = 173.6$ Hz), 55.25, 54.58 (d, $J = 6.9$ Hz), 53.97 (d, $J = 6.7$ Hz), 53.01, 51.65.

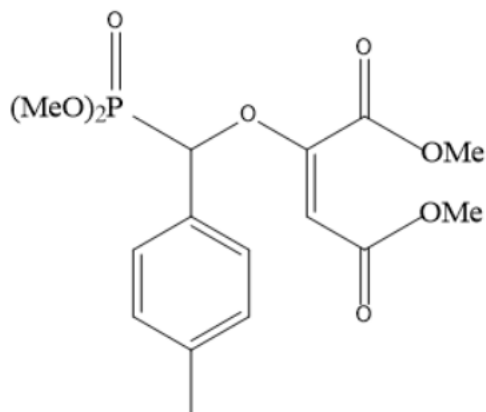
2Ab-“Z”

Arány: 39%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 19.28; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.41 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz), 6.13 (s), 6.09 (d, $J = 11.6$ Hz), 3.80 (s), 3.78 (d, $J = 10.6$ Hz), 3.77 (s), 3.76 (d, $J = 10.6$ Hz), 3.76 (s); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.26, 162.62, 160.18 (d, $J = 2.6$ Hz), 151.65 (d, $J = 11.8$ Hz), 130.14 (d, $J = 6.6$ Hz), 124.49 (d, $J = 4.2$ Hz), 113.93 (d, $J = 1.8$ Hz), 110.37, 78.12 (d, $J = 170.8$ Hz), 55.17, 54.04 (d, $J = 7.4$ Hz), 53.84 (d, $J = 6.7$ Hz), 52.83, 51.71.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 388$

Dimetil 1,2-Di(metoxikarbonil)etilénoksi-4-metilbenzilfoszfónát (2Ac)



Termelés: 90%, halványsárga olaj

2Ac-“E”

Arány: 60%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 19.08; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.32 (~d, $J=8.1$ Hz), 7.22 (~d, $J=7.9$ Hz), 5.27 (d, $J=15.5$ Hz), 5.12, 3.88, 3.75 (d, $J=10.2$ Hz), 3.61, 2.35; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.38, 163.00, 159.33 (d, $J=15.5$ Hz), 139.09 (d, $J=3.4$ Hz), 129.53 (d, $J=2.2$ Hz), 128.01 (d, $J=3.4$ Hz), 126.91 (d, $J=5.5$ Hz), 96.42, 77.33 (d, $J=171.3$ Hz), 54.38 (d, $J=7.0$ Hz), 53.78 (d, $J=7.0$ Hz), 52.79, 51.41, 21.01.

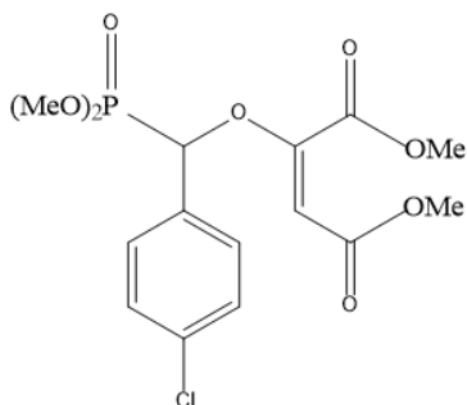
2Ac-“Z”

Arány:40%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 17.30; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=8.0$ Hz), 7.16 (d, $J=7.9$ Hz), 6.13, 6.12 (d, $J=11.7$ Hz), 3.77, 3.76, 3.76, 3.75, 2.33; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.04, 162.38, 151.50 (d, $J=11.9$ Hz), 138.88 (d, $J=3.0$ Hz), 129.41 (d, $J=4.0$ Hz), 129.03 (d, $J=2.2$ Hz), 128.28 (d, $J=5.9$ Hz), 109.95, 78.21 (d, $J=168.9$ Hz), 53.83 (d, $J=7.5$ Hz), 53.80, 53.66 (d, $J=6.4$ Hz), 52.64, 21.03.

$[\text{M}+\text{H}]^+=372$

Dimetil 1,2-Di(metoxikarbonil)etilénoksi-4-klórbenzilfoszfónát (2Ad)



Termelés: 78%, halványsárga olaj

2Ad-“E”

Arány: 64%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 16.59; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.40, 7.40, 5.33 (d, $J = 16.0$ Hz), 5.12, 3.77 (d, $J = 10.8$ Hz), 3.89, 3.71 (d, $J = 11.0$ Hz), 3.62; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.14, 162.81, 158.92 (d, $J = 15.0$ Hz), 135.03 (d, $J = 3.6$ Hz), 128.81 (d, $J = 3.6$ Hz), 129.05 (d, $J = 2.3$ Hz), 128.29 (d, $J = 5.2$ Hz), 96.77, 76.54 (d, $J = 171.1$ Hz), 54.49 (d, $J = 7.6$ Hz), 53.83 (d, $J = 7.0$ Hz), 52.86, 51.49.

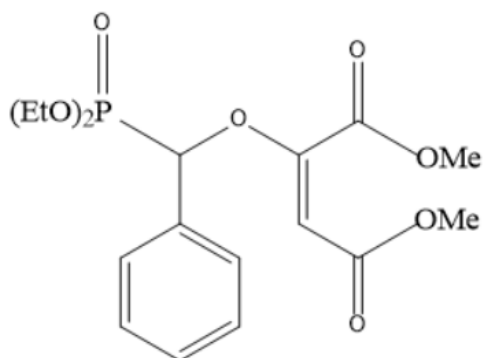
2Ad-“Z”

Arány: 36%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 18.32; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.48 (~d, $J = 8.6$ Hz), 7.35 (~d, $J = 8.4$ Hz), 6.18, 6.17 (d, $J = 12.1$ Hz), 3.79 (d, $J = 11.0$ Hz), 3.78, 3.77 (d, $J = 11.0$ Hz), 3.76; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 163.90, 162.22, 151.25 (d, $J = 10.4$ Hz), 134.76 (d, $J = 3.6$ Hz), 131.31 (d, $J = 3.9$ Hz), 128.50 (d, $J = 2.2$ Hz), 129.51 (d, $J = 5.9$ Hz), 110.18, 77.56 (d, $J = 168.0$ Hz), 53.87 (d, $J = 7.1$ Hz), 53.71 (d, $J = 6.6$ Hz), 51.52.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 392$

Dietil 1,2-Di(metoxikarbonil)etilénoksi-benzilfoszfónát (2Ae)



Termelés: 63%, halványsárga olaj

2Ae-“E”

Arány: 59%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 14.78; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43 (m), 7.41 (m), 7.36 (m), 5.26 (d, $J = 15.8$ Hz), 5.11 (s), 4.10 (m), 4.08 (m), 4.07 (m), 3.97 (m), 3.89 (s), 3.62 (s), 1.27 (t, $J = 6.8$ Hz), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.64, 163.20, 159.77 (d, $J = 15.2$ Hz), 131.52 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.14 (d, $J = 2.9$ Hz), 128.89 (d, $J = 2.5$ Hz), 127.14 (d, $J = 5.5$ Hz), 96.50, 77.78 (d, $J = 170$ Hz), 64.2 (d, $J = 7.1$ Hz), 63.66 (d, $J = 7.1$ Hz), 53.00, 51.65, 16.34 (d, $J = 5.9$ Hz), 16.23 (d, $J = 6.0$ Hz).

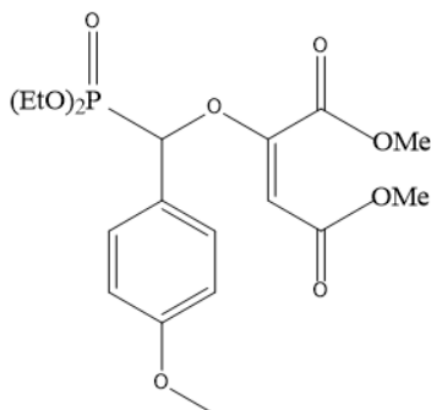
2Ae-“Z”

Arány: 41%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 14.78; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.51 (m), 7.36 (m), 7.34 (m), 6.14 (d, $J = 11.2$ Hz), 6.13 (s), 4.13 (m), 4.10 (m), 3.77 (s), 3.76 (s), 1.26 (t), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.35, 162.67, 151.84 (d, $J = 10.0$ Hz), 133.01 (d, $J = 3.4$ Hz), 128.89 (d, $J = 2.5$ Hz), 128.39 (d, $J = 6.0$ Hz), 128.34 (d, $J = 2.2$ Hz), 109.74, 78.71 (d, $J = 166.1$ Hz), 63.49 (d, $J = 7.3$ Hz), 63.34 (d, $J = 6.6$ Hz), 52.82, 51.68, 16.34 (d, $J = 5.9$ Hz), 16.27 (d, $J = 6.0$ Hz).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 385$

Dietil 1,2-Di(metoxikarbonil)etilénoksi-4-metoxibenzilfoszfónát (2Af)



Termelés: 61%, halványsárga olaj

2Af-“E”

Arány: 65%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 15.12; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.36 (~d, $J = 8.8$ Hz), 6.93 (~d, $J = 8.7$ Hz), 5.22 (d, $J = 15.5$ Hz), 5.13, 4.17, 3.90, 3.88, 3.81, 3.62, 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.55, 163.11, 160.04 (d, $J = 2.8$ Hz), 159.65 (d, $J = 15.5$ Hz), 128.58 (d, $J = 5.6$ Hz), 123.16 (d, $J = 3.3$ Hz), 114.20 (d, $J = 2.2$ Hz), 96.28, 77.28 (d, $J = 173.2$ Hz), 63.94 (d, $J = 7.0$ Hz), 63.44 (d, $J = 6.5$ Hz), 55.10, 52.82, 51.47, 16.24 (d, $J = 5.9$ Hz), 16.12 (d, $J = 6.1$ Hz).

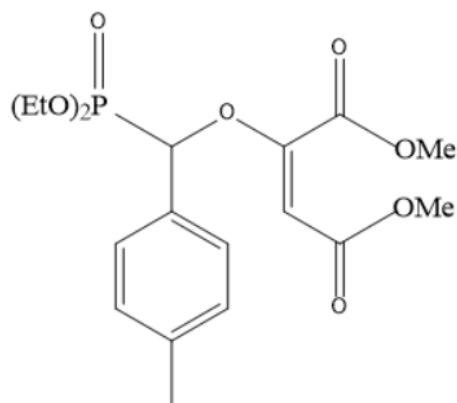
2Af-“Z”

Arány: 35%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 16.89; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43 (~d, $J_2 = 8.7$ Hz), 6.8 (~d, $J = 8.8$ Hz), 6.12, 6.06 (d, $J = 11.1$ Hz), 4.17, 3.90, 3.79, 3.76, 3.76, 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.20, 162.56, 159.94 (d, $J = 2.7$ Hz), 151.70 (d, $J = 11.1$ Hz), 128.98 (d, $J = 6.0$ Hz), 124.63 (d, $J = 3.8$ Hz), 113.65 (d, $J = 2.3$ Hz), 109.87, 78.18 (d, $J = 170.0$ Hz), 63.31 (d, $J = 7.1$ Hz), 63.15 (d, $J = 6.5$ Hz), 55.03, 52.66, 51.54, 16.24 (d, $J = 5.4$ Hz), 16.20 (d, $J = 5.3$ Hz).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 416$

Dietil 1,2-Di(metoxikarbonil)-etilénoksi-4-metilbenzilfoszfónát (2Ag)



Termelés: 72%, halványsárga olaj

2Ag-“E”

Arány: 69%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 14.99; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.31 (~d, $J = 8.1$ Hz), 7.20 (~d, $J = 8.0$ Hz), 5.22 (d, $J = 15.5$ Hz), 5.11 (s), 4.09 (m), 4.07 (m), 3.96 (m), 3.88 (s), 3.62 (s), 2.35 (d, $J = 1.8$ Hz), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.71, 163.25, 159.85 (d, $J = 15.4$ Hz), 139.13 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.62 (d, $J = 2.2$ Hz), 128.41 (d, $J = 2.6$ Hz), 127.13 (d, $J = 5.3$ Hz), 96.39, 77.77 (d, $J = 168$ Hz), 64.14 (d, $J = 7.0$ Hz), 63.60 (d, $J = 6.9$ Hz), 52.98, 51.64, 21.25, 16.37 (d, $J = 5.8$ Hz), 16.26 (d, $J = 5.7$ Hz).

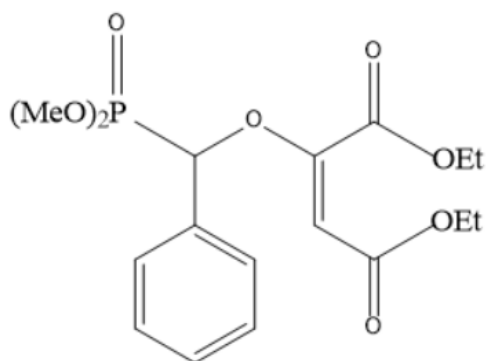
2Ag-“Z”

Arány: 31%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 16.79; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.38 (~d, $J = 8.1$ Hz), 7.15 (~d, $J = 8.0$ Hz), 6.12 (s), 6.09 (d, $J = 11.3$ Hz), 4.13 (m), 4.09 (m), 3.76 (s), 3.76 (s), 2.33 (d, $J = 1.5$ Hz), 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.38, 162.71, 151.87 (d, $J = 10.2$ Hz), 138.85 (d, $J = 2.8$ Hz), 129.87 (d, $J = 3.9$ Hz), 129.11 (d, $J = 2.2$ Hz), 128.44 (d, $J = 5.6$ Hz), 109.82, 78.65 (d, $J = 168.0$ Hz), 63.46 (d, $J = 7.2$ Hz), 63.30 (d, $J = 6.7$ Hz), 52.80, 51.69, 21.27, 17.37 (d, $J = 5.8$ Hz), 16.31 (d, $J = 5.8$ Hz).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 400$

Dimetil 1,2-Di(etoxikarbonil)etilénoksi-benzilfoszfonát (2Ba)



Termelés: 60%, halványsárga olaj

2Ba-“E”

Arány: 64%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 19.01; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.45 (m), 7.43 (m), 7.39 (m), 5.29 (d, $J = 15.9$ Hz), 5.10 (s), 4.35 (m), 4.08 (m), 3.75 (d, $J = 10.6$ Hz), 3.69 (d, $J = 10.7$ Hz), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.03, 162.73, 159.52 (d, $J = 14.9$ Hz), 131.43 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.21 (d, $J = 3.3$ Hz), 128.99 (d, $J = 2.6$ Hz), 127.07 (d, $J = 5.4$ Hz), 96.98, 72.61 (d, $J = 170.1$ Hz), 62.31, 60.55, 54.69 (d, $J = 6.7$ Hz), 54.00 (d, $J = 7.0$ Hz), 14.03, 13.77.

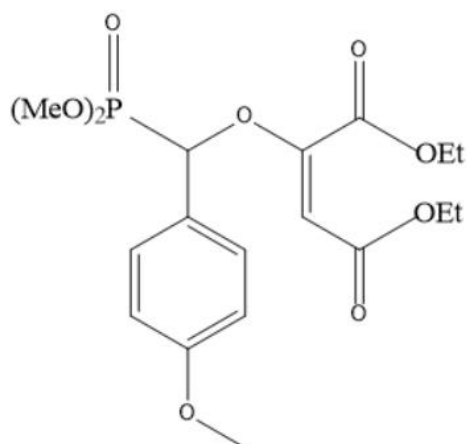
2Ba-“Z”

Arány: 36%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 17.16; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50 (m), 7.37 (m), 7.36 (m), 6.19 (d, $J = 12.0$ Hz), 6.12 (s), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz), 3.78 (d, $J = 10.6$ Hz), 3.76 (d, $J = 10.5$ Hz), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 163.91, 162.08, 151.69 (d, $J = 11.1$ Hz), 132.84 (d, $J = 4.1$ Hz), 128.45 (d, $J = 3.7$ Hz), 128.42 (d, $J = 5.9$ Hz), 128.39 (d, $J = 3.1$ Hz), 110.29, 62.12, 60.63, 54.09 (d, $J = 6.6$ Hz), 53.84 (d, $J = 6.6$ Hz), 14.13, 13.92.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 386$

Dimetil 1,2-Di(etoxikarbonil)etilénoksi-4-metoxibenzilfoszfónát (2Bb)



Termelés: 74%, halványsárga olaj

2Bb-“E”

Arány: 80%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 17.48; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37 (~d, $J = 8.8$ Hz), 6.94 (~d, $J = 8.6$ Hz), 5.24 (d, $J = 15.3$ Hz), 5.11, 4.34, 4.08, 3.77 (d, $J = 10.8$ Hz), 3.67 (d, $J = 10.7$ Hz), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.05, 162.73, 160.19 (d, $J = 3.1$ Hz), 159.51 (d, $J = 15.2$ Hz), 128.61 (d, $J = 5.5$ Hz), 123.14 (d, $J = 3.5$ Hz), 114.41 (d, $J = 2.3$ Hz), 96.85, 77.22 (d, $J = 173.8$ Hz), 62.22, 60.48, 55.20, 54.55 (d, $J = 7.6$ Hz), 53.88 (d, $J = 7.0$ Hz), 13.99, 13.73.

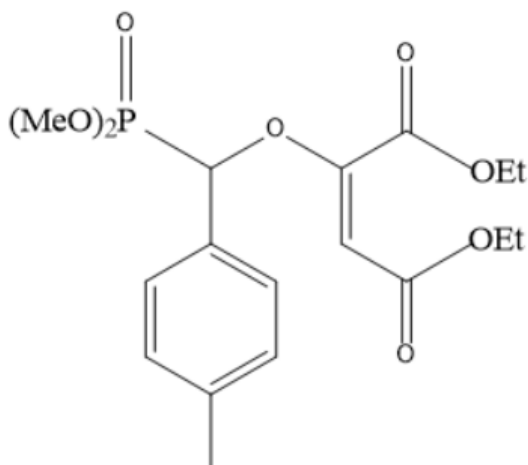
2Bb-“Z”

Arány: 20%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 19.35; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.42 (~d, $J = 8.8$ Hz), 6.88 (~d, $J = 8.7$ Hz), 6.12 (d, $J = 11.7$ Hz), 6.11, 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz), 3.78 (d, $J = 11.2$ Hz), 3.77 (d, $J = 10.7$ Hz), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 163.37, 162.08, 160.11 (d, $J = 2.7$ Hz), 151.65 (d, $J = 12.4$ Hz), 130.11 (d, $J = 6.6$ Hz), 124.55 (d, $J = 4.0$ Hz), 113.87 (d, $J = 2.2$ Hz), 110.54, 77.85 (d, $J = 170.5$ Hz), 62.05, 60.57, 55.13, 54.02 (d, $J = 7.1$ Hz), 53.74 (d, $J = 6.7$ Hz), 14.10, 13.90.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 416$

Dimetil 1,2-Di(etoxikarbonil)etilénoksi-4-metilbenzilfoszfónát (2Bc)



Termelés: 65%, halványsárga olaj

2Bc-“E”

Arány: 67%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 17.38; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.33 (~d, $J = 8.2$ Hz), 7.22 (~d, $J = 8.0$ Hz), 5.25 (d, $J = 15.6$ Hz), 5.10 (s), 4.33 (m), 4.08 (m), 3.76 (d, $J = 10.7$ Hz), 3.68 (d, $J = 10.6$ Hz), 2.36 (d, $J = 1.7$ Hz), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.12, 162.80, 159.61 (d, $J = 15.5$ Hz), 139.25 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.74 (d, $J = 3.2$ Hz), 128.33 (d, $J = 3.4$ Hz), 127.08 (d, $J = 5.5$ Hz), 96.88, 77.60 (d, $J = 170$ Hz), 62.30, 60.55, 54.68 (d, $J = 6.7$ Hz), 53.99 (d, $J = 7.0$ Hz), 21.26, 14.06, 13.80.

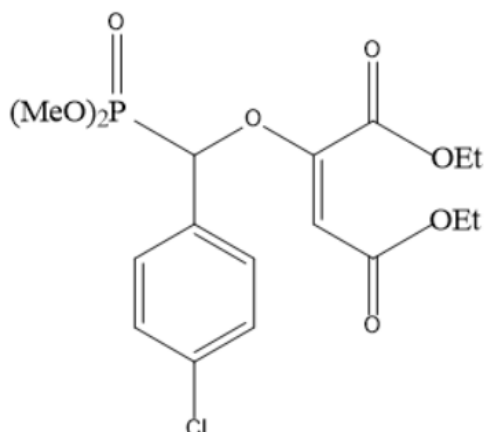
2Bc-“Z”

Arány: 33%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 19.23; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37 (~d, $J = 8.2$ Hz), 7.16 (~d, $J = 8.0$ Hz), 6.14 (d, $J = 12.0$ Hz), 6.11 (s), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz), 3.78 (d, $J = 10.6$ Hz), 3.77 (d, $J = 10.6$ Hz), 2.33 (d, $J = 1.3$ Hz), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 163.96, 162.14, 151.73 (d, $J = 12.2$ Hz), 139.03 (d, $J = 2.6$ Hz), 129.70 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.23 (d, $J = 2.2$ Hz), 128.50 (d, $J = 5.9$ Hz), 110.40, 78.22 (d, $J = 168.8$ Hz), 62.12, 60.65, 54.11 (d, $J = 7.2$ Hz), 53.85 (d, $J = 6.7$ Hz), 21.26, 14.16, 13.95.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 400$

Dimetil 1,2-Di(etoxikarbonil)etilénoksi-4-klórbenzilfoszfónát (2Bd)



Termelés: 75%, halványsárga olaj

2Bd-“E”

Arány: 74%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 16.66; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.40 (~d, $J = 8.9$ Hz), 7.39 (~d, $J = 8.8$ Hz), 5.25 (d, $J = 16.0$ Hz), 5.06 (s), 4.35 (m), 4.09 (m), 3.75 (d, $J = 10.06$ Hz), 3.72 (d, $J = 10.8$ Hz), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.88, 162.61, 159.22 (d, $J = 15.0$ Hz), 135.28 (d, $J = 3.7$ Hz), 130.08 (d, $J = 3.2$ Hz), 129.32 (d, $J = 2.5$ Hz), 128.44 (d, $J = 5.3$ Hz), 97.28, 76.89 (d, $J = 170.8$ Hz), 62.43, 60.70, 54.82 (d, $J = 7.0$ Hz), 54.05 (d, $J = 7.0$ Hz), 14.06, 13.80.

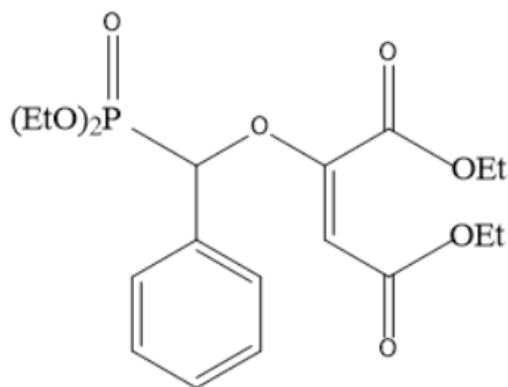
2Bd-“Z”

Arány: 26%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 18.54; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.47 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz), 6.18 (d, $J = 12.0$ Hz), 6.16 (s), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz), 3.79 (d, $J = 10.8$ Hz), 3.76 (d, $J = 10.7$ Hz), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 163.83, 162.01, 151.49 (d, $J = 10.6$ Hz), 135.01 (d, $J = 3.6$ Hz), 131.57 (d, $J = 4.0$ Hz), 129.74 (d, $J = 5.9$ Hz), 128.75 (d, $J = 2.1$ Hz), 110.66, 77.62 (d, $J = 167.3$ Hz), 62.27, 60.73, 54.16 (d, $J = 7.3$ Hz), 59.93 (d, $J = 6.7$ Hz), 14.16, 13.96.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 420$

Dietil 1,2-Di(etoxikarbonil)etilénoksi-benzilfoszfonát (2Be)



Termelés: 64%, halványsárga olaj

2Be-“E”

Arány: 75%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 16.84; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.44, 7.40, 7.36, 5.26 (d, $J = 15.9$ Hz), 5.09, 4.34, 4.10, 4.07, 4.07, 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz), 1.26, 1.24, 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.13, 162.78, 159.81 (d, $J = 15.3$ Hz), 131.66 (d, $J = 3.1$ Hz), 129.06 (d, $J = 3.0$ Hz), 128.85 (d, $J = 3.2$ Hz), 127.14 (d, $J = 5.3$ Hz), 96.72, 77.70 (d, $J = 170.5$ Hz), 64.18 (d, $J = 6.8$ Hz), 63.61 (d, $J = 6.6$ Hz), 62.24, 60.51, 16.35 (d, $J = 5.6$ Hz), 16.24 (d, $J = 5.5$ Hz), 14.04, 13.78.

2Be-“Z”

Arány: 25%

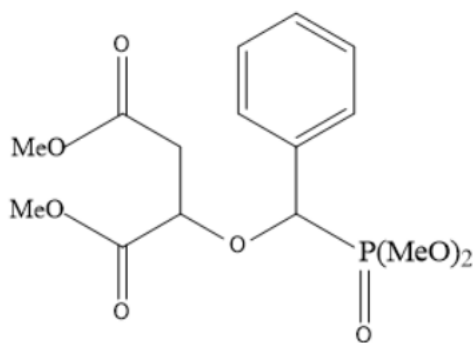
^{31}P NMR (CDCl_3) δ 16.68; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.51, 7.35, 7.33, 6.16 (d, $J = 11.6$ Hz), 6.11, 4.23, 4.21, 4.08, 3.97, 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz), 1.27, 1.25, 1.25; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.01, 162.19, 151.86 (d, $J = 10.0$ Hz), 133.12 (d, $J = 4.1$ Hz), 128.82 (d, $J = 3.0$ Hz), 128.42 (d, $J = 6.0$ Hz), 128.31 (d, $J = 2.4$ Hz), 109.92, 78.51 (d, $J = 165.9$ Hz), 63.50 (d, $J = 7.2$ Hz), 63.28 (d, $J = 6.8$ Hz), 62.07, 60.60, 16.32 (d, $J = 5.0$ Hz), 16.24 (d, $J = 5.0$ Hz), 14.15, 13.93.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 414$

4.3 Általános előírat a katalitikus redukcióhoz

A telítetlen vegyület 0,15 mmol (2Aa: 54 mg, 2Ae: 58 mg, 2Ba: 58 mg, 2Be: 62 mg) mennyiségét 5 ml metanolban feloldottuk és egy acél autoklávba helyeztük, katalizátorként 10 m/m% (10 mg) Pd/C-ot használtunk argon atmoszférában. A készülék lezárását követően az argont hidrogénre cseréltük, és a reakcióelegyet 10 bar nyomáson kevertettük 1 napon keresztül szobahőmérsékleten (26 °C). Ezt követően a katalizátort szűréssel eltávolítottuk és metanollal mostuk (2x5 ml). Az oldószer elpárologtatása után a nyersterméket preparatív vékonyrétegekromatográfiával tisztítottuk (hexán-EtAc = 4:1).

1,4-Dimetil-2-[(Dimetoxifoszforil)(fenil)metoxi]butándioát (3Aa)



Termelés: 85%, színtelen olaj

Major diasztereomer

Arány: 64%

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 7.43 (m, 2H, H-2'), 7.39 (m, 2H, H-3'), 7.37 (m, 1H, H-4'), 5.04 (d, J = 17.0 Hz, 1H, H-1), 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 1H, H-2), 3.81 (d, J = 10.7 Hz, 3H, POCH_3), 3.78 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.65 (d, J = 10.7 Hz, 3H, POCH_3), 3.63 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H, H-3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 170.9 (C4), 169.8 (C5), 133.1 (d, J = 2.3 Hz, C1'), 129.1 (d, J = 2.9 Hz, C4'), 128.6 two signals [128.61 (d, J = 6.0 Hz, C2'), 128.59 (d, J = 3.0 Hz, C3')], 77.7 (d, J = 168.0 Hz, C1), 72.7 (d, J = 15.7 Hz, C2), 54.3 (d, J = 6.7 Hz, POCH_3), 53.3 (d, J = 6.6 Hz, POCH_3), 52.3 (CO_2CH_3), 51.9 (CO_2CH_3), 37.8 (C3).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 242 MHz): δ = 20.0.

Minor diasztereomer

Arány: 36%

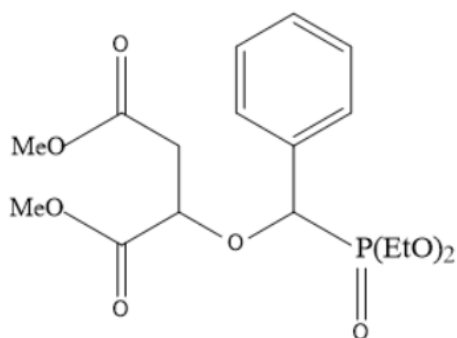
^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 7.47 (m, 2H, H-2'), 7.36 (m, 2H, H-3'), 7.33 (m, 1H, H-4'), 4.91 (d, J = 14.2 Hz, 1H, H-1), 4.53 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H-2), 3.73 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.70 (d, J = 10.5 Hz, 3H, POCH_3), 3.66 (d, J = 10.5 Hz, 3H, POCH_3), 3.52 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.89 (d, J = 6.2 Hz, 2H, H-3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 170.7 (C4), 170.3 (C5), 133.9 (d, J = 2.2 Hz, C1'), 128.7 (d, J = 2.7 Hz, C4'), 128.3 (d, J = 2.3 Hz, C3'), 128.2 (d, J = 6.0 Hz, C2'), 79.0 (d, J = 167.7 Hz, C1), 75.8 (d, J = 11.4 Hz, C2), 53.8 (d, J = 7.1 Hz, POCH_3), 53.7 (d, J = 6.9 Hz, POCH_3), 52.1 (CO_2CH_3), 52.0 (CO_2CH_3), 37.3 (C3).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 242 MHz): δ = 20.5.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 415$

1,4-Dimetil 2-[(Dietoxifoszforil)(fenil)metoxi]butándioát (3Ae)



Termelés: 90%, színtelen olaj

Major diasztereomer

Arány: 55%

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 7.42 (m, 2H, H-2'), 7.38 (m, 2H, H-3'), 7.35 (m, 1H, H-4'), 5.01 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H-1), 4.23 (t, J = 6.1 Hz, 1H, H-2), 4.16 (m, 2H, (POCH_2CH_3)), 4.04 (m, 1H, POCH_2CH_3), 3.93 (m, 1H, POCH_2CH_3), 3.77 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.63 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.82 (dd, J_1 = 5.6 Hz, J_2 = 16.1 Hz, 1H, H-3), 2.80 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 16.1 Hz, 1H, H-3), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, POCH_2CH_3), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H, POCH_2CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 170.8 (C4), 169.9 (C5), 133.3 (d, J = 2.7 Hz, C1'), 128.9 (d, J = 3.4 Hz, C4'), 128.7 (d, J = 6.4 Hz, C2'), 128.4 (d, J = 1.9 Hz, C3'), 77.9 (d, J = 169.1 Hz, C1), 72.8 (d, J = 15.5 Hz, C2), 63.6 (d, J = 6.6 Hz, POCH_2CH_3), 63.0 (d, J = 6.5 Hz, POCH_2CH_3), 52.2 (CO_2CH_3), 51.9 (CO_2CH_3), 37.8 (C3), 16.4 (d, J = 5.9 Hz, POCH_2CH_3), 16.2 (d, J = 6.6 Hz, POCH_2CH_3).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 242 MHz): δ = 17.7.

Minor diasztereomer

Arány: 45%

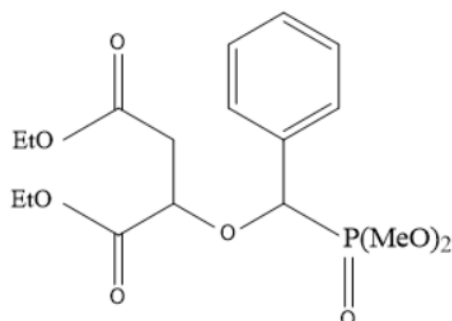
^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 7.46 (m, 2H, H-2'), 7.35 (m, 2H, H-3'), 7.31 (m, 1H, H-4'), 4.88 (d, J = 14.0 Hz, 1H, H-1), 4.55 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H-2), 4.04 (m, 2H, POCH_2CH_3), 3.93 (m, 2H, POCH_2CH_3), 3.72 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.52 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.90 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H-3), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, POCH_2CH_3), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H, POCH_2CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 170.8 (C4), 170.3 (C5), 134.1 (d, J = 2.0 Hz, C1'), 128.5 (d, J = 3.3 Hz, C4'), 128.2 [két jel: 128.17 (d, J = 5.8 Hz, C2'), 128.15 (d, J = 2.1 Hz, C3')], 79.1 (d, J = 167.4 Hz, C1), 75.7 (d, J = 11.2 Hz, C2), 63.1 (d, J = 7.0 Hz, $2 \times \text{POCH}_2\text{CH}_3$), 52.1 (CO_2CH_3), 52.0 (CO_2CH_3), 37.3 (C3), 16.4 (d, J = 5.6 Hz, POCH_2CH_3), 16.3 (d, J = 5.8 Hz, POCH_2CH_3).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 242 MHz): δ = 18.2.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 389$

1,4-Dietil-2-[(Dimetoxifoszforil)(fenil)metoxi]butándioát (3Ba)



Termelés: 88%, színtelen olaj

Major diastereomer

Arány: 90%

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 7.43 (m, 2H, H-2'), 7.39 (m, 2H, H-3'), 7.36 (m, 1H, H-4'), 5.06 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H-1), 4.24 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.20 (m, 1H, H-2), 4.12 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.07 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.81 (d, J = 10.6 Hz, 3H, POCH_3), 3.65 (d, J = 10.7 Hz, 3H, POCH_3), 2.80 (d, J = 6.1 Hz, 2H, H-3), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 170.4 (C4), 169.5 (C5), 133.1 (d, J = 2.6 Hz, C1'), 129.0 (d, J = 3.2 Hz, C4'), 128.6 [two signals: 128.60 (d, J = 6.0 Hz, C2'), 128.58 (d, J = 2.0 Hz, C3'), 77.6 (d, J = 169.2 Hz, C1), 72.8 (d, J = 15.5 Hz, C2), 61.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 54.4 (d, J = 6.7 Hz, POCH_3), 53.5 (d, J = 6.6 Hz, POCH_3), 38.1 (C3), 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 242 MHz): δ = 20.1.

Minor Diastereomer

Arány: 10%

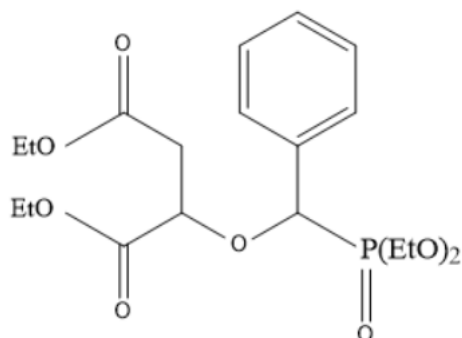
^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 7.47 (m, 2H, H-2'), 7.37 (m, 2H, H-3'), 7.32 (m, 1H, H-4'), 4.93 (d, J = 14.1 Hz, 1H, H-1), 4.51 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H-2), 4.18 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.96 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.69 (d, J = 10.6 Hz, 3H, POCH_3), 3.67 (d, J = 10.2 Hz, 3H, POCH_3), 2.88 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H-3), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 170.3 (C4), 169.9 (C5), 134.1 (d, J = 2.1 Hz, C1'), 128.6 (C4'), 128.3 (d, J = 2.3 Hz, C3'), 128.1 (d, J = 5.7 Hz, C2'), 79.0 (d, J = 167.4 Hz, C1), 76.1 (d, J = 11.3 Hz, C2), 61.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 61.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 53.8 (d, J = 7.1 Hz, POCH_3), 53.7 (d, J = 6.9 Hz, POCH_3), 37.6 (C3), 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 242 MHz): δ = 20.6.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 389$

1,4-Dietil-2-[(Dietoxifoszforil)(fenil)metoxi]butándioát (3Be)



Termelés: 90%, színtelen olaj

Major diasztereomer

Arány: 77%

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 7.43 (m, 2H, H-2'), 7.37 (m, 2H, H-3'), 7.35 (m, 1H, H-4'), 5.03 (d, J = 16.7 Hz, 1H, H-1), 4.23 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.21 (m, 1H, H-2), 4.15 (m, 2H, POCH_2CH_3), 4.11 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.07 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.05 (m, 2H, POCH_2CH_3), 2.80 (dd, J_1 = 5.8 Hz, J_2 = 15.9 Hz, 1H, H-3), 2.78 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 15.9 Hz, 1H, H-3), 1.29 (m, 6H, $2\times\text{POCH}_2\text{CH}_3$), 1.21 (m, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.19 (m, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 170.4 (C4), 169.5 (C5), 133.4 (d, J = 2.7 Hz, C1'), 128.9 (d, J = 3.0 Hz, C4'), 128.7 (d, J = 6.4 Hz, C2'), 128.4 (d, J = 2.0 Hz, C3'), 77.8 (d, J = 168.0 Hz, C1), 72.8 (d, J = 15.6 Hz, C2), 63.6 (d, J = 6.8 Hz, POCH_2CH_3), 63.0 (d, J = 6.7 Hz, POCH_2CH_3), 61.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 38.0 (C3), 16.4 (d, J = 5.7 Hz, POCH_2CH_3), 16.2 (d, J = 6.1 Hz, POCH_2CH_3), 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 242 MHz): δ = 17.8.

Minor diasztereomer

Arány: 23%

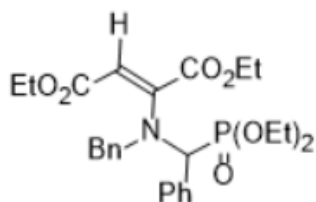
^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 7.47 (m, 2H, H-2'), 7.34 (m, 2H, H-3'), 7.31 (m, 1H, H-4'), 4.90 (d, J = 14.0 Hz, 1H, H-1), 4.53 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H-2), 4.21 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.17 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.95 (m, 2H, POCH_2CH_3), 3.93 (m, 2H, POCH_2CH_3), 2.89 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H-3), 1.27 (m, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.24 (m, 3H, POCH_2CH_3), 1.23 (m, 3H, POCH_2CH_3), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 170.4 (C4), 169.9 (C5), 134.3 (d, J = 1.8 Hz, C1'), 128.4 (C4'), 128.1 [two signals: 128.14 (d, J = 6.0 Hz, C2'), 128.12 (d, J = 2.3 Hz, C3')], 79.1 (d, J = 167.2 Hz, C1), 76.0 (d, J = 10.9 Hz, C2), 63.1 [two signals: 63.13 (d, J = 6.8 Hz, POCH_2CH_3), 63.10 (d, J = 6.7 Hz, POCH_2CH_3)], 61.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 37.6 (C3), 16.4 (d, J = 4.9 Hz, POCH_2CH_3), 16.3 (d, J = 5.8 Hz, POCH_2CH_3), 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 242 MHz): δ = 18.4.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 417$

Dietil-2-(benzil[(dietoxifoszforil)(fenil)metil]amino)fumarát



Termelés: 75%

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 1.17 (t, J = 7.0 Hz CH_2CH_3), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, CH_2CH_3), 3.57 (s, OMe), 3.98 (s, OMe), 4.05-4.25 (m, OCH_2 , 4H), 4.73 (dd, J_1 = 97.9 Hz, J_2 = 17.1 Hz, NCH_2), 4.91 (d, J = 23.3 Hz, ChPh), 6.92-7.73 (m, ArH^+ $\text{CH}=\text{}$).

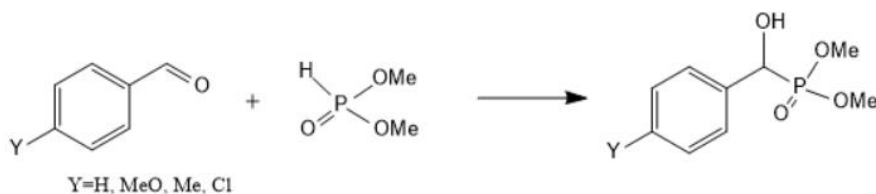
^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 16.2 (d, J = 5.5 Hz, CH_2CH_3), 16.5 (d, J = 5.7 Hz, CH_2CH_3), 50.9 (s, OMe), 51.0 (s, NCH_2), 53.0 (s, OMe), 61.4 (d, J = 158.5 Hz, CHPh), 62.9 (d, J = 7.1 Hz CH_2CH_3), 63.1 (d, J = 7.1 Hz CH_2CH_3), 91.1 (d, J = 2.6 Hz, $\text{CH}=\text{}$), 126.2 (s, $\text{C}^{\gamma,\text{a}}$), 126.8 (s, $\text{C}^{\delta,\text{b}}$), 128.2 (s, $\text{C}^{\gamma,\text{a}}$), 128.8 (s, $\text{C}^{\beta,\text{a}}$), 128.9 (s, $\text{C}^{\delta,\text{b}}$), 129.9 (d, J = 8.8 Hz, C_β), 132.8 (d, J = 6.0 Hz, C_α), 135.2 (s, $\text{C}_{\alpha'}$), 153.2 (s, $\text{NC}=\text{}$), 160.1 (s, $\text{C}=\text{O}$), 167.5 (s, $\text{C}=\text{O}$).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 242 MHz): δ = 19.0

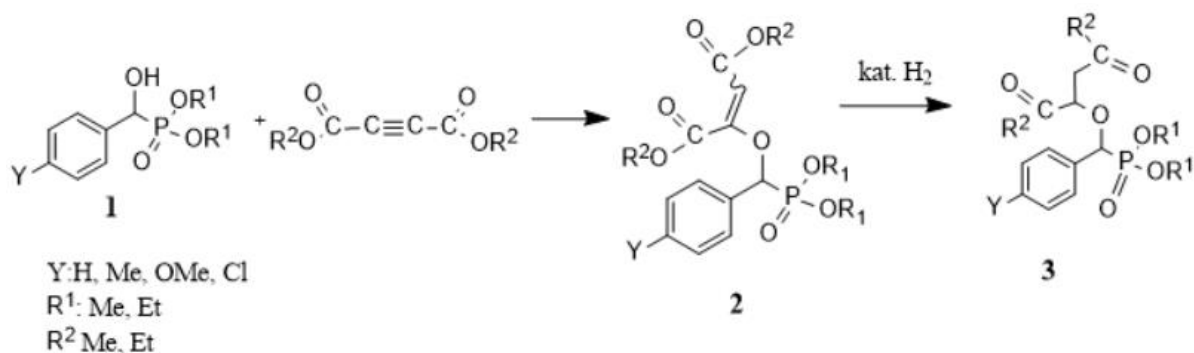
$[\text{M}+\text{H}]^+ = 476$

5. Összefoglalás

Kutatómunkám előzményeként a csoportunkban kidolgoztak egy új, környezetbarát módszert α -hidroxifoszfónátok előállítására, melynek során minimális acetonban, trietil-amin katalizátor jelenlétében reagáltatunk szubsztituált benzaldehid származékokat dialkil-foszfittal. A forralás utáni lehűtésre a termék kristályos formában kiválik.



Munkám során a fenti α -hidroxibenzilfoszfónátokat (**1**) reagáltattam dimetil- és dietil-acetiléndikarboxiláttal (DMAD, DEAD) DABCO katalizátor jelenlétében. A kapott termékeket (**2**) kromatográfiásan tisztítottam, és a termékeket különböző analitikai vizsgálatok (^{31}P -, ^{13}C - és 1H NMR, 2D NMR és LC-MS) segítségével vizsgáltam és elemeztem. A keletkezett termék E/Z izomer keverék volt, melyek pontos arányát NOESY és ROESY 2D NMR mérések segítségével határoztuk meg. A termékeket katalitikusan hidrogéneztek, amikor is diasztereomer elegyeket kaptunk (**3**).



Munkám folytatásaként α -aminofoszfónát (**4**) vegyületekkel szeretnénk hasonló reakciókat elvégezni. A dolgozat elkészültéig az alábbi α -aminofoszfónát-acetilén adduktot (**5**) sikeresen állítottuk elő és jellemeztünk.

Összeségében elmondható, hogy 12 új α -hidroxifoszfónát-acetilén adduktot (**2**), 5 hidrogénezett adduktot (**3**), 2 α -aminofoszfónátot (**4**) és 1 aminofoszfónát-acetilén adduktot (**5**) állítottam elő és jellemeztem.

Az α -hidroxifoszfónátok és származékaik általában jelentős bioaktivitással rendelkezhetnek, mely enzim inhibíciós tulajdonságaira vezethetők vissza. Emiatt fontos kutatási terület különböző, az irodalomban még nem jegyzett származékaik szintézise és vizsgálata.

A kapott vegyületeket hasnyálmirigy- és csontvelőrákos sejttenyészetben végzett bioaktivitási vizsgálatra küldtük melyek eredményeire még várunk.

A dolgozat eredményeinek egy részét nemzetközi szakfolyóiratban közzétettük (Milen Mátyás, Bese Cintia, Kovács Csenge, Dancsó András, Keglevich György., Synthesis **2024** 56, 3074-3082).

6. Irodalomjegyzék

- 1 Rádai, Z.; Keglevich, G. *Molecules* 2018, **23**, 1493.
- 2 Kulkarni, M. A., Lad, U. P., Desai, U. V., Mitragotri, S. D., Wadgaonkar, P. P. *Comptes Rendus. Chimie*, 2013, **16**, 148-152.
- 3 Hodula Viktória: α -Hidroxifoszfónátok acilezési reakcióinak vizsgálata, Diplomamunka, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
- 4 Rao, K.U.M.; Sundar, C.S.; Prasad, S.S.; Rani, C.R.; Reddy, C.S. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2011, **32**, 3343–3347.
- 5 Santhisudha, S.; Sreelakshimi, P.; Jayaprakash, S.H.; Kumar, B.V.; Reddy, C.S. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2015, **190**, 1479–1488
- 6 Liu, C.; Zhang, Y.; Qian, Q.; Yuan, D.; Yao, Y. *Org. Lett.* 2014, **16**, 6172–6175.
- 7 Keglevich, Gy., Tóth, V. R., Drahos, L. *Heteroatom Chemistry*, 2010. **22**, 15-17.
- 8 Keglevich, Gy.; Rádai, Z.; Kiss, N. Zs. *Green Proc. Synth.* 2017, **6**, 197-201.
- 9 Vangala, V.B.; Pati, H.N. *Synth. Commun.* 2016, **46**, 374–378.
- 10 Maeda, H., Takahashi, K., Ohmari, H. *Tetrahedron* 1998, 12233-12242.
- 11 Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Sobhani, S.; Ghassamipour, S.; Amoozgar, Z. *Tetrahedron Lett.* 2003, **44**, 891–893
- 12 Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Sobhani, S.; Amoozgar, Z. *Synthesis* 2004, **11**, 1771–1774.
- 13 Jin, C.; He, H. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2011, **186**, 1397–1403.
- 14 Brücher, K.; Illarionov, B.; Held, J.; Tschan, S.; Kunfermann, A.; Pein, M.K.; Bacher, A.; Gräwert, T.; Maes, L.; Mordmüller, B. *J. Med. Chem.* 2012, **55**, 6566–6575.
- 15 Guan, Q.; Yang, F.; Guo, D.; Xu, J.; Jiang, M.; Liu, C.; Bao, K.; Wu, Y.; Zhang, W. *J. Med. Chem.* 2014, **87**, 1–9.
- 16 Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Sobhani, S. *Tetrahedron Lett.* 2002, **43**, 3653–3655
- 17 Taylor, W.P.; Zhang, Z.Y.; Widlanski, T.S. *Bioorg. Med. Chem.* 1996, **4**, 1515–1520.

- 18 Caplan, N.A.; Pogson, C.I.; Hayes, D.J.; Blackburn, G.M. *J. Chem. Soc.* 2000, 421–437.
- 19 Tulsi, N.S.; Downey, A.M.; Cairo, C.W. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, **18**, 8679–8686.
- 20 Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Gholinejad, M. *Can. J. Chem.* 2006, **84**, 1006–1012.
- 21 Kaboudin, B. *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 3169–3171.
- 22 Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Sobhani, S.; Sardarian, A.R. *Tetrahedron Lett.* 2001, **42**, 4369–4371.
- 23 Amol H. Kategaonkar, Rajkumar U. Pokalwar, Swapnil S. Sonar, Vaibhav U. Gawali, Bapurao B. Shingate, Murlidhar S. Shingare. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, **45**, 1128-1132
- 24 Nilesh S. Patil, Ganesh B. Deshmukh, Sambhaji V. Patil, Avinash D. Bholay, Nitin D. Gaikwad. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, **83**, 490-497
- 25 Mandadapu, S. R., Gunnam, M. R., Kankanamalage, A., C., G., Uy, R., A. Z., Alliston, K. R. Lushington, G. H., Kyeong-Ok Chang, Y. K., Groutas, W. C. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2013, **23**, 5941-5944,
- 26 Szymańska, A., Szymczak, M., Boryski, J., Stawiński, J., Kraszewski, A., Collu, G., Sanna, G., Giliberti, G., Loddo, R., La Colla, P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2006, **14**, 1924-1934,
- 27 Lorenz, W.; Henglein, A.; Schrader, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, **77**, 2554–2556
- 28 Naidu, K. R. M.; Kumar, K. S.; Arulselvan, P.; Reddy, C. B.; Lasekan, O. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2012, **345**, 957–963.
- 29 Rádai, Z.; Szeles, P.; Kiss N. Z.; Hegedűs, L.; Windt, T.; Nagy, V.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem* 2018, **29**, e21436
- 30 Yeswanth, S.; Chandra Sekhar, K.; Chaudhary, A.; Sarma, P. V. G. K, *Med. Chem. Res.* 2018, **27**, 785–795
- 31 Rao, K. U. M.; Sundar, C. S.; Prasad, S. S.; Rani, R.; Reddy, C. S., *Bull. Korean Chem. Soc.* 2011, **32**, 3343-3347

- 32 Patel, D. V., Rielly-Gauvin, K., Ryono, D. E., Free, C. A., Rogers, W. L., Smith, S. A., DeForrest, J. M., Oehl, R. S., Petrillo Jr, E. W. *J. Med. Chem* 1995, **38**, 4557-4569
- 33 Song, H.; Mao, H.; Shi, D. *Chin. J. Chem.* 2010, **28**, 2020–2024.
- 34 Kocsis, D.; Varga, P.R.; Keshwan, R.; Nader, M.; Lengyel, M.; Szabó, P.; Antal, I.; Kánai, K.; Keglevich, G.; Erdő, F. *Pharmaceutics* 2023, **15**, 1464.
- 35 Damiche, R. and Chafaa. S. *Journal of Molecular Structure*, 2017, **1130**, 1009-1017,
- 36 Cherkasov R. A. and Galkin, V. I. *Russ. Chem. Rev.* 1998, **67**, 10, 857–882.
- 37 Matveeva E. D and Zefirov, N. S. *Dokl. Chem.* 2008, **420**, 2, 137–140.
- 38 Varga Petra Regina: Amino- és hidroxifoszfónatok: szintézis és biológiai aktivitás, doktori disszertáció
- 39 Kiss, N. Z.; Kaszás, A.; Drahos, L.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. *Tetrahedron Lett.* 2012, **53**(2), 207–209.
- 40 Kovács Csenge: α -Hidroxifoszfónatok előállítása és addíciós reakcióinak vizsgálata, Diplomamunka, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
- 41 Kaboudin, B., Faghieh, S., Alavi, S., Naimi-Jamal, M. R., Fattahi, A. *Synthesis*, 2023, **55**, 121-130