



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Országos Tudományos Diákköri Konferencia

Butil-fenil-*H*-foszfinát szintézisének vizsgálata és hasznosítása α -aminofoszfonátok előállításával

Készítette: Nagy Dorka

vegyéssz mérnök hallgató (BSc)

gyógyszeripari szakirány

Témavezető: Dr. Keglevich György

egyetemi tanár

2024.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, **Dr. Keglevich György** egyetemi tanárnak, hogy a Szerves Kémia és Technológia Tanszék foszforkémiai kutatócsoportjában munkámat lehetővé tette, laboratóriumi feladataimat és dolgozatom megírását egyaránt segítette, valamint hasznos tanácsaival és ötleteivel mindvégig ellátott.

Köszönettel tartozom **Dr. Schindler József** egyetemi adjunktusnak, hogy laboratóriumi munkámat segítette, és hasznos tanácsokkal látott el.

Hálával tartozom a **Családomnak, Páromnak** és a **Barátaimnak**, hogy végig mellettem álltak és támogattak.

Végül, de nem utolsó sorban köszönetet szeretnék mondani **Szalai Zsuzsannának, Bajusz Bencének**, továbbá a laborban dolgozó összes hallgatótársamnak, hogy laboratóriumi munkám során mindig a segítségemre voltak, és bármikor bizalommal fordulhattam hozzájuk.

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	3
Bevezetés.....	5
1. Irodalmi összefoglaló:	6
1.1. Foszfinsavészterek előállításának módszerei	6
• Foszfinsav-kloridok észteresítése alkoholokkal	6
• Foszfinsavak alkilező észteresítése	7
• Foszfinátok előállítása Arbuzov-reakcióval	8
1.2. Különleges észteresítések	9
• Észteresítés trialkil-foszfítokkal	9
• Észteresítés ortoészterrel és ortoformáttal	9
• Észteresítés klórformáttal	10
1.3. α -Aminofoszfónátok előállítása	10
1.3.1. Kabachnik-Fields reakció	10
1.3.2. Aza-Pudovik reakció	14
1.4. A mikrohullámú technika alkalmazása	16
2. Kísérleti rész	19
2.1. Alkilező észteresítés	19
2.2. Direkt észteresítés	20
2.3. Recirkuláltatott folyamatos észteresítés	22
2.4. Termikus észteresítés	22
2.5. α -Aminofoszfónátok előállítása	26
2.5.1. Iminek előállítása	26
2.5.2. Aza-Pudovik reakció	26
2.5.3. Kabachnik-Fields reakció	28
2.6. Az α -aminofoszfónát biológiai aktivitásának vizsgálata	29
3. Kísérletek részletes leírása	30
3.1. Előírat a n-butil-fenil- <i>H</i> -foszfinát előállítására alkilező észteresítéssel	30
3.2. Általános előírat a n-butil-fenil- <i>H</i> -foszfinát előállítására direkt észteresítéssel.....	30
3.3. Variációk a n-butil-fenil- <i>H</i> -foszfinát előállítására termikus észteresítéssel	30
3.3.1. <i>n</i> -Butil fenil- <i>H</i> -foszfinát (2)	31
3.4. Általános előírat iminek előállítására	31

3.5.	Általános előirat az α -aminofoszfónát előállítására Pudovik-reakcióval.....	31
3.6.	Általános előirat az α -aminofoszfónát előállítására Kabachnik-Fields reakcióval.....	32
3.7.	<i>Bioaktivitási vizsgálatok:</i>	34
4.	Összefoglalás	37
5.	Irodalomjegyzék	40

Bevezetés

A foszfortaralmú vegyületek fontos szereplők a szerves kémiában, így a vegyiparban is. Alkalmazzák őket növényvédőszerként, illetve égésgátlókban, valamint egyes vegyületek biológiai aktivitásának köszönhetően akár a gyógyászatban is. A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszék Környezetbarát és Foszfororganikus Kutatócsoportjának munkájába 2023/24/ II. félévében kapcsolódtam be, Dr. Keglevich György egyetemi tanár, mint témavezető segítségével.

A csoport fő tevékenysége egyes szintézisek környezetbaráttabbá tétele a mikrohullámú (MW) technika alkalmazásával, valamint az oldószert, és a katalizátort zöldebbre, egyszerűbbre cserélni, vagy akár teljesen elhagyni. Munkám során törekedtem arra, hogy minél környezetbarátabb megoldásokat alkalmazzak, mint például ionos folyadék használata katalizátorként, halogénmentesség, illetve az MW technika igénybevétele.

A csoportban régóta foglalkoznak foszfinátok előállításával. A foszfinsavak észteresítése alkohollal nem játszódik le oly módon, mint a karbonsavak (savkatalizált) direkt észteresítése alkohollal. Emiatt savhalogenidekből indulnak ki, amely során hidrogénhalogenid is keletkezik. Ez a módszer nem költséghatékony, nem egyszerű és nem környezetbarát megvalósítás. Egy kiválasztott észteren vizsgáltuk, annak előállítási módszereit zöldebb utakon.

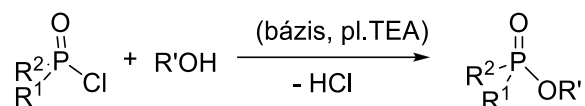
Az α -aminofoszfonátok előállítását is vizsgálták a csoportban, amit többek között az a-Pudovik, illetve Kabachnik-Fields reakcióval állítottak elő. A szintézis során kapott terméket, és annak származékait antibiotikumként, vírusellenes és rákellenes szerként, illetve enziminhbitorként is alkalmazhatják. Az általunk előállított észtert is hasznosítottuk α -aminofoszfonátok szintézisében.

1. Irodalmi összefoglaló:

1.1. Foszfinsavészterek előállításának módszerei

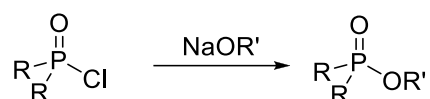
- Foszfinsav-kloridok észteresítése alkoholokkal

A legelterjedtebb észteresítési reakció, ha a savhalogenidet (általában kloridot) savmegkötő jelenlétében alkohollal reagáltatjuk.^[1-3]

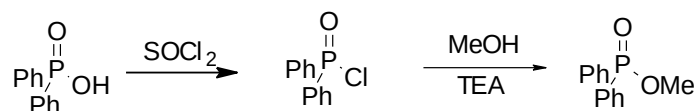


Bár a reakció könnyen megy, a P-klorid alkalmazása drága és a reakció során hidrogénklorid szabadul fel, amit bázissal meg kell kötni. Emiatt a reakció nem atomhatékony, és nem mondható környezetbarát eljárásnak, mégis általánosan használt módszer. Számos foszfinátot tettek hozzáférhetővé ily módon.

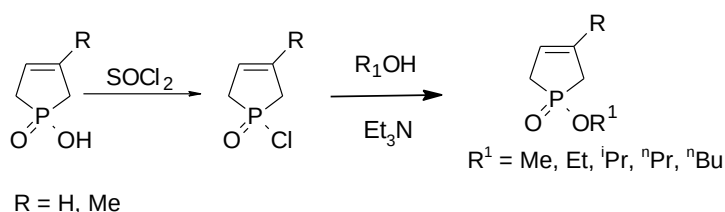
A módszer egyik változata, mikor foszfinsav-klorid reagál nátrium-alkohollal.



A foszfinsavat először tionil-kloriddal majd az így képzett vegyületet savmegkötő jelenlétében alkohollal reagáltatva is észterhez jutottak.^[1-3]



Gyűrűs foszfinsav-klorid is lehetséges kiindulási anyag, melyeket a megfelelő foszfinsav tionil-kloriddal való reakciójával lehet előállítani. Az így kapott foszfinsav-kloridok reakciója alkohollal foszfináthoz vezet.^[4]

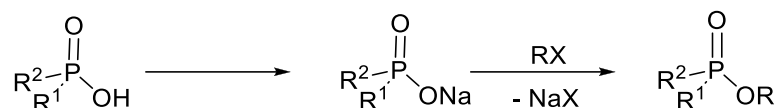


A előző reakcióban öttagú telítetlen foszfor-heterociklusok (foszfolén-oxidok) alkoxiszármazékainak szintézisére találunk példát, de hattagú foszfor-heterociklusok (pl. 1,2,3,4,5,6-hexahidrofoszfinin-oxidok) hasonló származékait is előállították.^[5]

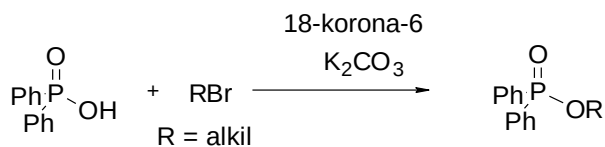
A foszfinsav-kloridon kívül más foszfinsav-származék is lehet kiindulási anyag az észter előállítása során. Egyrészt a foszfinát alkohollal való reakcióban átészteresíthető, másrészt foszfinsav-amid alkohollal megvalósított reakciója szintén észter képződéséhez vezet.^[6]

- **Foszfinsavak alkilező észteresítése**

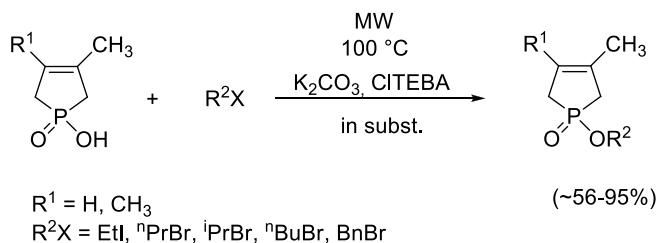
A foszfinsavak is észteresíthetők O-alkilezéssel a karbonsavakhoz hasonlóan.^[1-3] Az első lépésben a savat a megfelelő (nátrium- vagy kálium-) sóvá alakítják, majd az alkil-halogeniddel reagáltatják. Régebben inkább ezüst-sót képeztek az első lépésben, ma már nátrium-són keresztül valósítják meg a szintézist.^[7]



Környezetbarát megoldást kínál a koronaéterek fázistranszfer katalizátorként való alkalmazása, amely esetben közvetlenül a savak lehetnek a kiindulási anyagok.^[8] Ez egy korszerű megvalósítási forma.

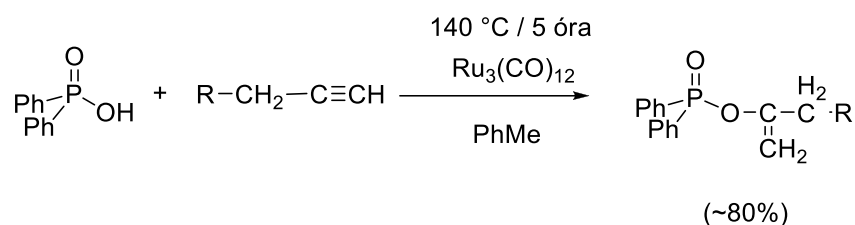


Kutatócsoportunkban a gyűrűs foszfinsavak (pl. 1-hidroxi-foszfolén-oxidok) alkilező észteresítését MW besugárzás mellett és szilárd–folyadék fázisban megvalósított fázistranszfer katalízis (PTC) mellett valósították meg.^[9]



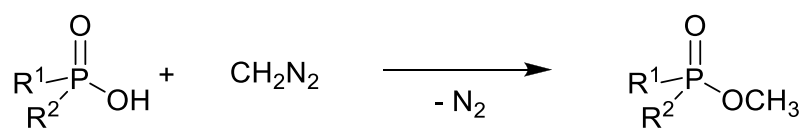
Az 1-hidroxi-3-foszfórolén-oxidok észteresítési reakcióját fokozott reakcióképességű alkilezőszerrel, pl. benzil-bromiddal végezték el és fázistranszfer katalizátor nélkül is hatékonyan játszódott le. A szintén reakcióképesebb etil-jodiddal is jó konverzióval ment végbe, de ebben az esetben a CITEBA bemérése már kismértékben javította a termelést. A propil- és butil-bromid használata esetén a jó termelés és a teljes lejátszódás érdekében feltétlenül szükséges volt az óniumsó alkalmazása. A szterikusan gátoltabb alkilezőszerrel pl. izopropil-bromiddal végzett kísérletek gyenge termeléssel szolgáltatták a megfelelő foszfinátot. Ebben az esetben CITEBA bemérésével sem tudtak megfelelő termelést elérni. A fázistranszfer katalizátor jelenléte növelte a hatékonyságot a normál reakcióképességű alkil-halogenidek (pl. PrBr és BuBr) használata esetén, a MW besugárzás pedig teljesebb reakciót tett lehetővé.

Telítetlen vegyületeket, például terminális acetilén-származékokat foszfinsavra addícionáltatva foszfinátok tudunk előállíthatók.



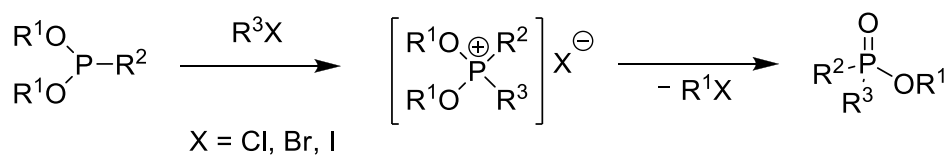
Az módszer hátránya, hogy átmenetifém katalizátor, pl. ruténium-komplex szükséges. Az így kapott terméket ééégsgátlókhöz, illetve gyógyszeripari alapanyagokhoz használják fel.^[10]

Laboratóriumi méretben metil-észterek előállítása diazometánnal is történhet.^[11] Hátránya a reakciónak, hogy a diazometánnal való munkavégzés veszélyes, ezért ipari méretben kerülendő.



• Foszfínátok előállítása Arbuzov-reakcióval

Foszfonsav-diészterek és alkil-halogenidek Arbuzov-reakciója elegáns módszere a foszfinátok szintézisének.^[12]

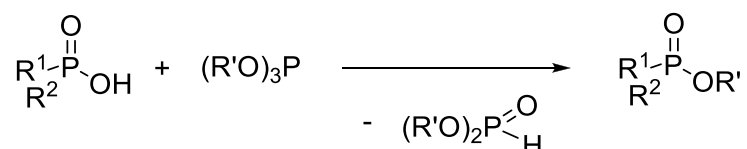


Megfelelő P-vegyületből kiindulva a módszert széles körben alkalmazzák, foszfonátok, foszfinátok illetve foszfin-oxidok előállítására.

1.2.Különleges észteresítések

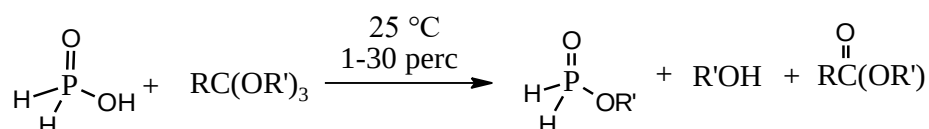
- Észteresítés trialkil-foszfítokkal

Foszfinsavakat trialkil-foszfítokkal reagáltatva is P-észterekhez lehet jutni.^[13] A módszert azonban csak különleges esetekben alkalmazzák.

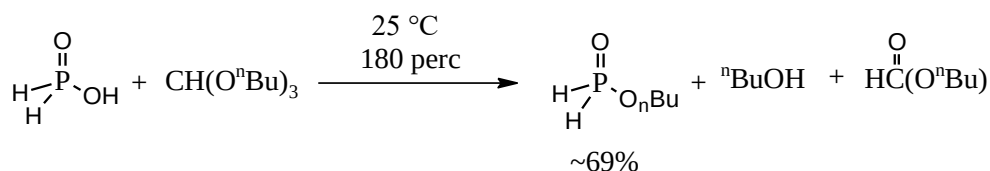


- Észteresítés ortoészterrel és ortoformáttal

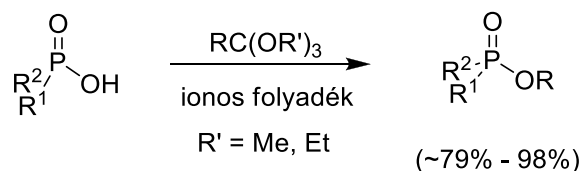
Hipofoszforosav és ortoészter reakciója alkil-észterek előállítását teszi lehetővé.^[14] A bemutatott észteresítés a legtöbb esetben közel kvantitatív.



Butil-észtert tributil-ortoformáttal állítottak elő. A reakció lejátszódásához ebben az esetben 3 órára volt szükség, és a butil-észtert 69%-os termeléssel sikerült kinyerni.^[14]



Egy japán kutatócsoport cikke szerint az ortoészterrel megvalósított reakciót [bmim]PF₆-ban végezve 80 °C-on, rövidebb reakcióidő mellett, magasabb termelés érhető el, mint a trialkil-ortoformátos módszerrel.^[15]

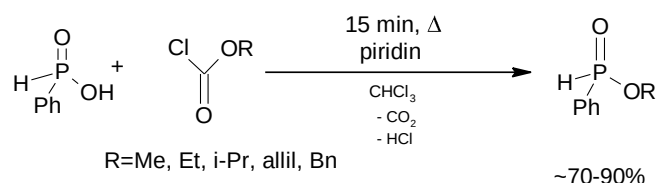


A közölt adatokból azonban az is kiderült, hogy az ionos folyadék – a szubsztituensektől függően – nem mindig előnyös más oldószerekkel, vagy akár az oldószermentes megvalósítással szemben.

- Észteresítés klórformáttal

Egy további észteresítési módszer, amikor fenil-foszfinsavból etil-klórformáttal kloroformban piridin jelenlétében etil-észtert állítanak elő. Ily módon azonban mindössze 20-28%-os termeléssel tudták a célvegyületet izolálni.^[16]

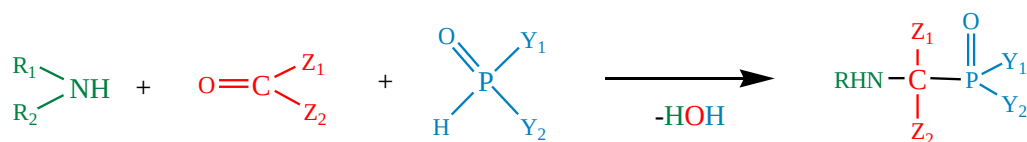
Azonban diklór-metánban végezve a reakciót, kiváló termeléssel kaptak allil- és benzil-észtert. A kedvezőbbnek bizonyult körülmények között sikerült további észtereket is előállítani és ezzel kiterjeszteni a reakciót.^[17]



1.3. α -Aminofoszfónátok előállítása

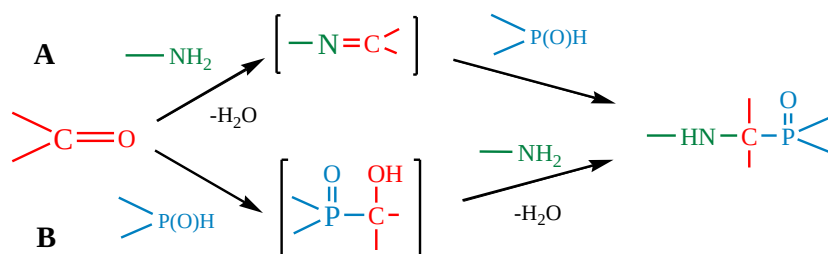
1.3.1. Kabachnik-Fields reakció

A Kabachnik-Fields (másképpen foszfa-Mannich) reakció során egy primer vagy szekunder amin, egy karbonilvegyület (aldehid vagy keton) és egy $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ reagens, különösen dialkil-foszfít, vagy szekunder foszfin-oxid kondenzációjával járó folyamat,^[18-22] ami hasonló a Mannich-reakcióhoz, annyi különbséggel, hogy $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ reagens helyett egy α -hidrogént tartalmazó keton reagál a többi reagenssel. A reakció α -aminofoszfónátok szintézisére alkalmas, amelyek biológiai aktivitásuk miatt jelentősek.^[23,24] Alkalmazzák őket, mint antibiotikum^[25], rákellenes szer^[26], gyomirtó szer^[27], illetve farmakológiai hatóanyagként.^[28]

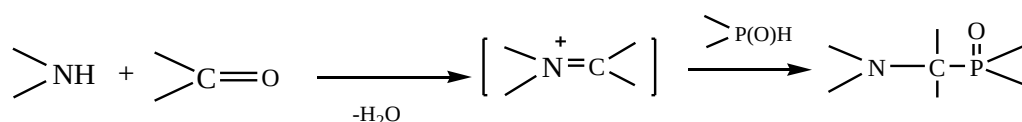


1952-ben írták le először a reakciót^[1e9,29], Kabachnik és Fields kutatócsoportja egymástól függetlenül tanulmányozta a kondenzáció lejátszódását. Emiatt említik az irodalomban Kabachnik-Fields reakcióként.

A reakció kétféleképpen is lejátszódhat. Fields azt feltételezte (A), hogy az oxovegyület először az aminnal reagálva imint képez, majd a C=N kettőskötésre történik a >P(O)H reagens addíciója^[19]. Azonban Kabachnik azt állította (B), hogy első lépésben egy α-hidroxifoszfónát képződik, amely azután az aminnal nukleofil szubsztitúciós reakcióban eredményezi a terméket.^[29]

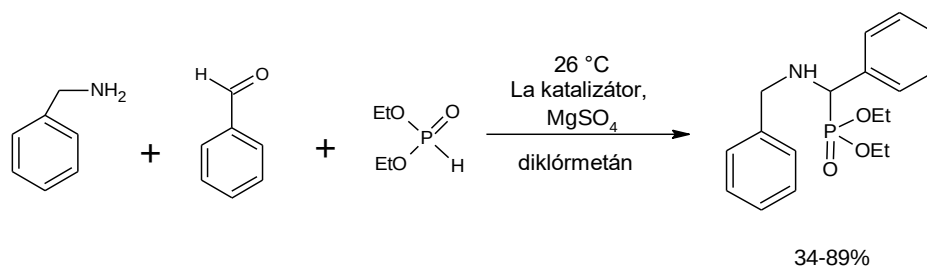


Szekunder aminok esetében az A úton először az aminból és az oxovegyületből egy imínium kation képződik, majd ez reagál tovább a >P(O)H reagenssel.



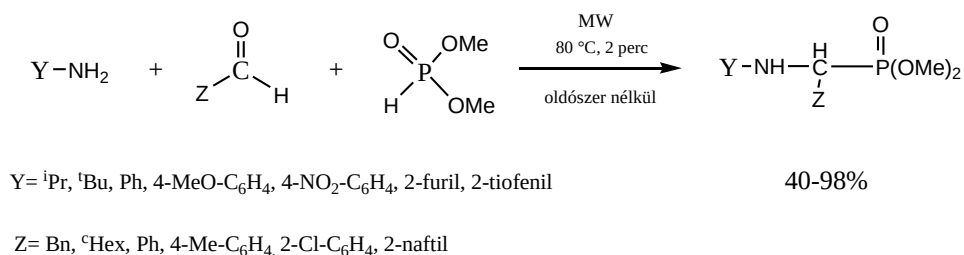
A Kabachnik–Fields-reakciók végbemenetléhez általában különböző oldószerre vagy katalizátorra van szükség. A megjelent tanulmányok többsége speciális katalizátorokat használatát írta le, mint például fém-triflátok^[30], kadmium-jodid^[31], szamárium(II)-jodid^[32], itterbium-perfluorooktán^[33], β-ciklodextrin.^[34] Oldószerként diklórmétánt, tetrahidrofuránt, acetonitrilt, toluolt vagy etanolt használtak, melyekre sokszor épp a katalizátor jelenléte miatt volt szükség. Néhány esetben a szerves oldószereket ionos oldószerre cserélték, vagy fázistranszfer katalízist alkalmaztak.

Kínai kutatók különböző lantanoid-triflát (Sm, Sc, La, Yb) katalizátorokat alkalmaztak.^[35] Lewis-bázisokhoz képest előnyösebbnek bizonyultak, ugyanis regenerálhatóak a reakció végén. Hátrányuk, hogy ritka fémeket tartalmaznak, emiatt pedig drágák.

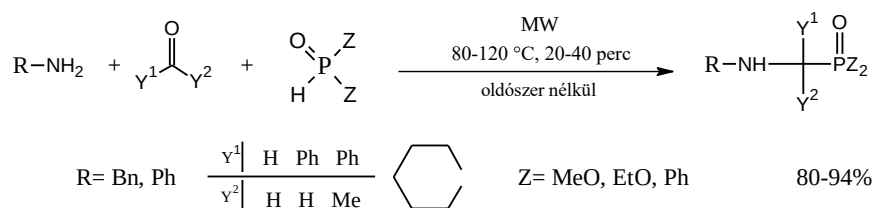


Egyre inkább előtérbe helyezik a környezetbarát megvalósításokat a Kabachnik-Fields reakció esetében is. Az irodalomban számos példa van, amikor jó termeléssel valósítják meg a reakciót katalizátor és oldószer használata nélkül, mikrohullámú körülmények között.

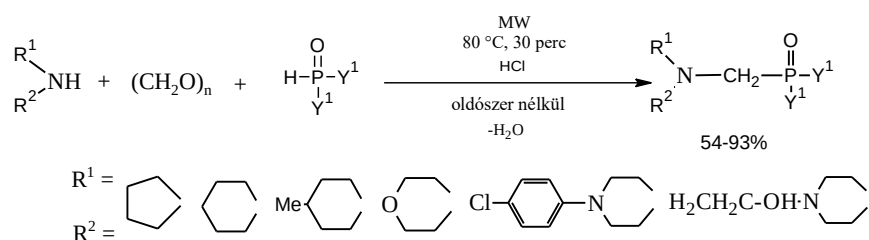
Kínai kutatók a dimetil-foszfít, különböző aminok és aldehidek kondenzációját vizsgálták katalizátor és oldószer nélkül.^[36] A reakciót 80 °C-on 2 percig végezték egy MW berendezésben. Az α -aminofoszfónátokat változó (40-98%) termeléssel kapták.



Csoportunkban is vizsgálták az oldószer- és katalizátortmentes Kabachnik-Fields reakciót MW körülmények között.^[37] Benzilamin vagy anilin, aldehidek vagy ketonok és dialkil-foszfítok vagy difenilfoszfin-oxid kondenzációja során 80-94%-os termeléssel kapták az α -aminofoszfónátokat.

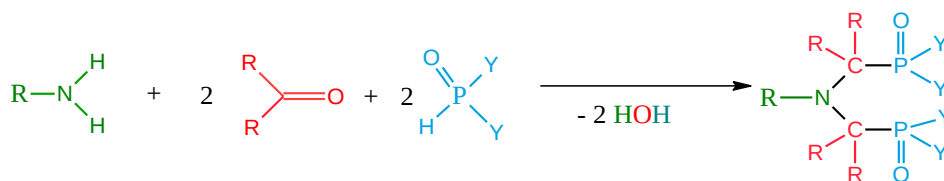


A módszert kiterjesztették különféle heterociklusos aminokat tartalmazó foszfa-Mannich kondenzációkra, P-komponensként difenilfoszfin-oxidot, és dietil-foszfítot alkalmaztak, amelyekkel 54-93% közötti termelést tudtak elérni.^[38]

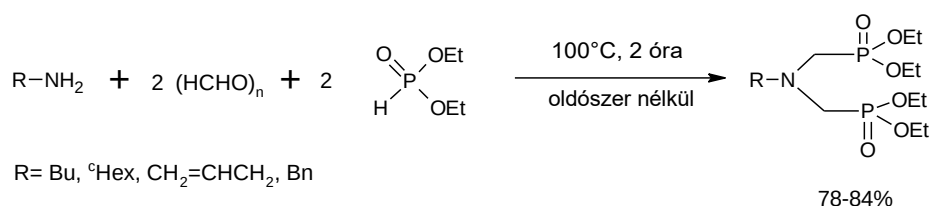


A kétszeres Kabachnik-Fields (bisz(foszfa-Mannich)) kondenzáció során egy primer amin 2 ekvivalens karbonilvegyülettel (aldehid vagy keton), illetve 2 ekvivalens P-reagenssel, például

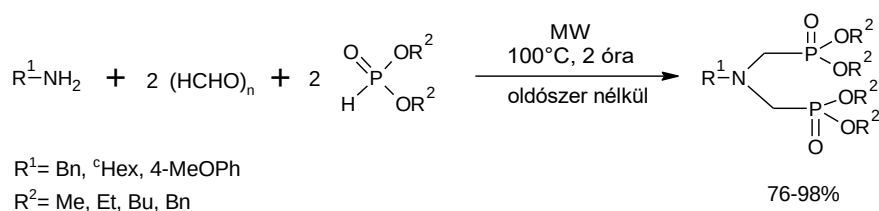
dialkil-foszfittal vagy szekunder foszfin-oxiddal reagál.^[39] Ez a reakció egy megfelelő szintetikus út a bisz-(>P(O)-alkil)-aminok és rokon származékok előállítására.



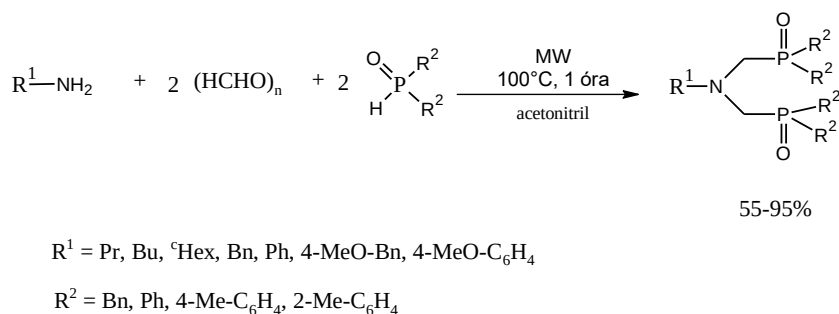
A kondenzációs reakcióban különböző primer aminokat 2 ekvivalens paraformaldehiddel és 2 ekvivalens dietil-foszfittal reagáltattak, így bisz(foszfonoilmetil)-aminokat tudtak előállítani.^[40]



Kutatócsoportunkban is tanulmányozták a bisz(foszfa-Mannich-reakciót). A kondenzációt MW körülmények között, katalizátor és oldószer nélkül valósították meg.^[41,43] A bisz(foszfonoilmetil)-aminokat 76-98%-os termeléssel kapták.



Szekunder foszfin-oxidok reakciójában N,N-bisz(foszfinoilmetil)aminokhoz jutottak. A heterogén reakcióelegy miatt volt szükség az acetonitril használatára. Így 100 °C-on, 1 óra után 55-95% közötti termeléssel tudták a célvegyületet előállítani.^[41-43]



1.3.2. Aza-Pudovik reakció

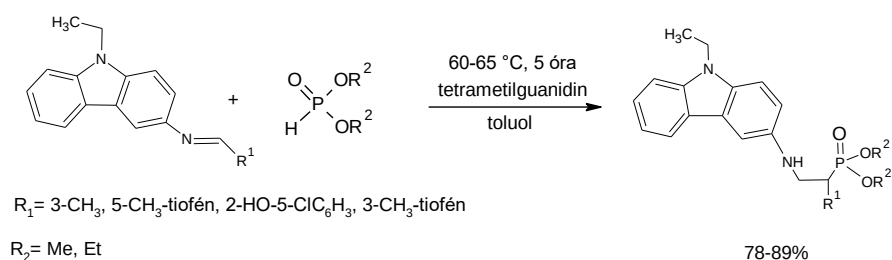
Az aza-Pudovik reakció is egy jól ismert szintézis módszer α -aminofoszfónátok előállítására. A reakció során $>P(O)H$ vegyületek addíciója játszódik le iminek (Schiff-bázisok) – melyek tulajdonképpen a Kabachnik–Fields-reakció lehetséges intermedierei – $C=N$ kettőskötésére.^[44]



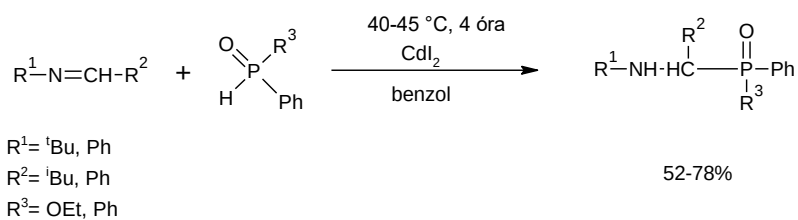
A Pudovik-reakcióban általában α -aril- vagy α -hetaril-iminek szolgálnak kiindulási anyagként. α -Helyzetben alkilcsoportot tartalmazó α -aminofoszfónátok aza-Pudovik-reakcióval történő előállítására kevesebb példa található.^[39] A $>P(O)H$ -reagens szerepét a legtöbb esetben dialkil-foszfít tölti be, azonban néhány alkil-fenil-*H*-foszfinátból vagy szekunder foszfin-oxidból kiinduló szintézist is leírtak.

Az addíciókat a legtöbb esetben valamilyen katalizátor jelenlétében oldószerben valósították meg,. Katalizátorként hangyasavat, bázisokat (nátrium-hidroxidot vagy 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-ént), *p*-toluolszulfonil-kloridot, kadmium-jodidot vagy tetrametilguanidint használtak.^[39]

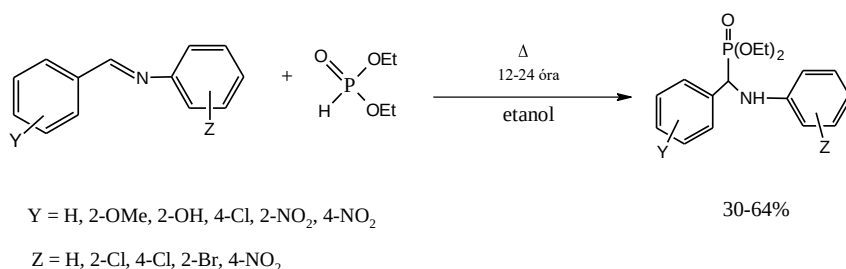
Karbazol imin-származékot reagáltatva dialkil-foszfittal, illetve difenilfoszfin-oxiddal tetrametilguanidin katalizátor jelenlétében és toluol oldószerben aminofoszfónáthoz jutottak.^[45]



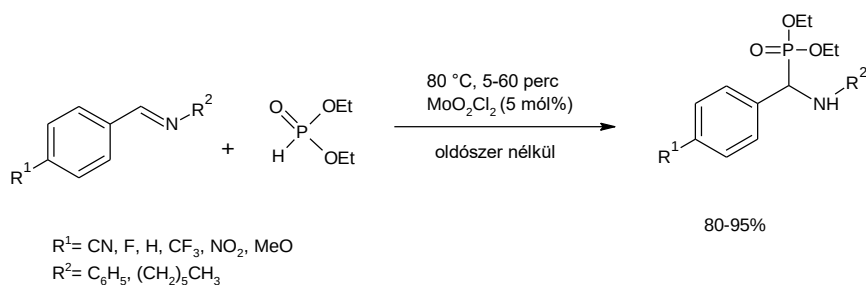
Irodalomban található kadmium-jodid jelenlétében megvalósított reakció is, ahol etil-fenil-*H*-foszfinátot, illetve difenilfoszfin-oxidot addicionáltattak iminekre.^[31] A szintézist benzol oldószerben valósították meg. Ma már ez nem egy elfogadható módszer.



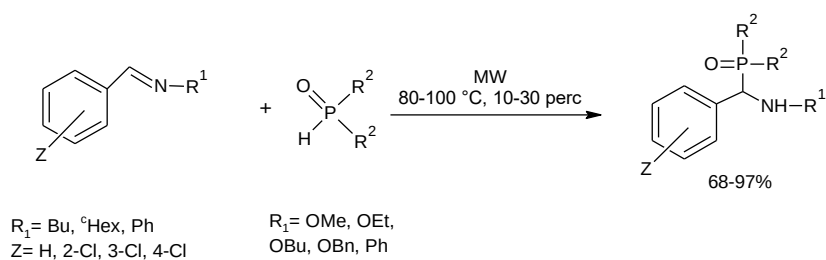
Ahogy a foszfa-Mannich szintézis, úgy az aza-Pudovik-reakció is megvalósítható környezetbarát módszerekkel. A csoportunkban katalizátormentes Pudovik-reakciót etanolos oldószerben hajtották végre.^[46,47] Számos α -aril- és N-aril-amino-foszfónátot állítottak elő, annak ellenére, hogy hosszú reakcióidő mellett is csak mérsékelt hozamot értek el (30-64%).



Benzilidén-iminekre dietil-foszfítot addicionáltattak MoO_2Cl_2 katalizátor jelenlétében, oldószer használata nélkül, 80°C -on különböző reakcióidővel.^[48]



A legzöldebb módszer, amikor oldószer-, katalizátormentes közegben valósítjuk meg a reakciókat MW besugárzással. Kutatócsoportunkban α -aril-iminiket $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ reagensekkel reagáltattak, $80\text{-}100\text{ }^\circ\text{C}$ -on, így 68-97%-os hozammal tudtak α -aminofoszfónátokat, illetve α -aminofoszfín-oxidokat előállítani.^[49]

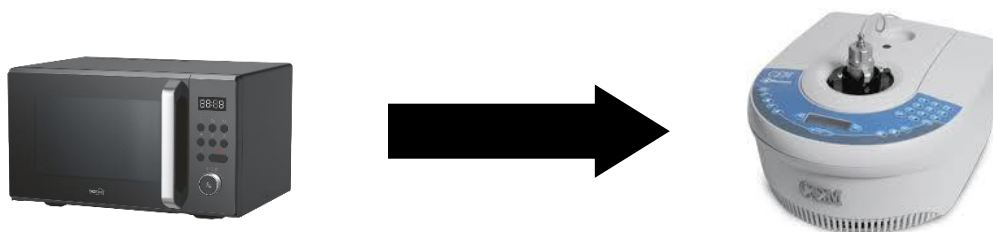


1.4.A mikrohullámú technika alkalmazása

Napjainkban környezetünk és egészségünk védelme egyre fontosabbá vált, emiatt a zöldkémia világméretű elterjedésnek indult meg. A zöldkémia 12 alapelve^[50] szerint az ártalmatlan termékek elkészítése, és környezetbarát technológiák fejlesztése a fő feladat. Egyes esetekben a MW technika különleges előnyöket kínál a hagyományos melegítéssel végzett reakciókkal szemben. A rövidebb reakcióidők, a nagyobb hozamok és a szelektivitás általános előnyei mellett bizonyos reakciók csak MW körülmények között mennek végbe. További előny, hogy számos szerves kémiai átalakítás végezhető oldószermentes körülmények között.

A MW sütők első szerves kémiai alkalmazása 1986-ra tehető.^[51] Különböző, magas hőmérsékletet igénylő reakciókat (amid-hidrolízis, észterezés, oxidáció, szubsztitúció, Diels-Alder-reakciók, Claisen-átrendeződések) végeztek egy háztartási MW sütőben, és a hagyományos módszerekhez képest előnyös viselkedést mutattak. Az MW fűtés zárt nyomástartó edényben is történhet, ami sokkal magasabb hőmérsékletet eredményezett, mint az oldószer forráspontján végzett kísérletek.^[52]

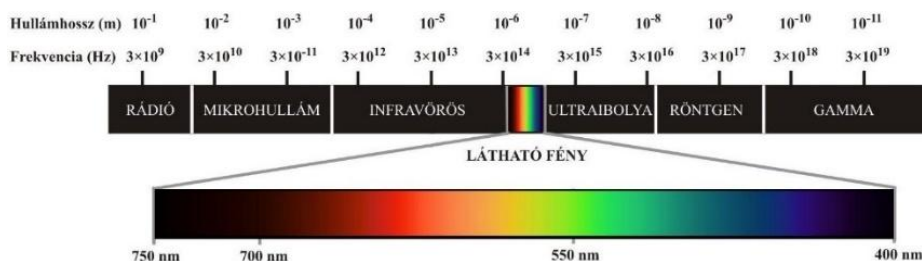
A MW kémia korai eredményei módosított háztartási MW készülékekben születtek meg, azonban az ilyen készülékek szintetikus szerves kémiai alkalmazása reprodukálhatósági és biztonságtechnikai okokból elfogadhatatlanná vált mára.



A 2000-es évek elején kezdtek megjelenni a piacon a professzionális MW berendezések, amelyek képesek kémiai reakciók ellenőrzött körülmények között történő végrehajtására.^[53,54]

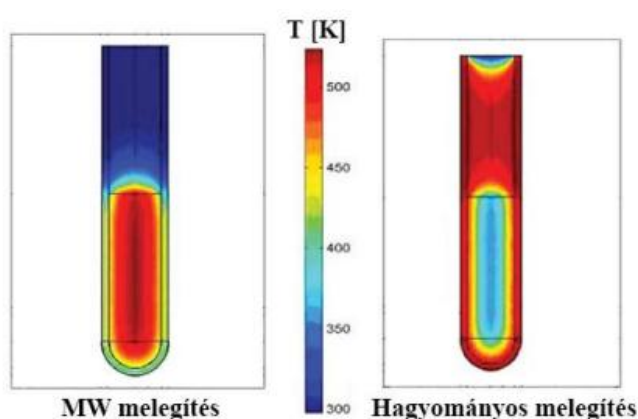
Kereskedelemben kapható készülékek MW üregből, mágneses keverőből, érzékelő szondából (IR-érzékelő vagy száloptikás szonda) és olyan szoftverből állnak, amelyek képesek az on-line hőmérséklet/nyomás-szabályozásra az MW teljesítmény szabályozásával. A berendezés legfontosabb alkatrésze a MW tér létrehozására szolgáló magnetron (az elektromos energiát MW sugárzássá átalakító, különleges kialakítású elektroncső).

Maga a MW az elektromágneses sugárzás, infravörös és rádiófrekvencia közé eső tartományát öleli fel, ami a 300 és 300000 MHz-es frekvenciatartományban helyezkedik el.



A kémiai tulajdonságok, valamint a méret és a forma befolyásolják az elegy viselkedését mikrohullámokkal való besugárzáskor. Többnyire dipólus vagy ionos anyagok lépnek kölcsönhatásba a MW sugárzással. A dipólus molekulák a sugárzás frekvenciájának megfelelően igyekeznek beállni a sugárzás irányába. A MW hatására oszcilláló molekulák közötti ütközés és sűrűlódás hatására hő fejlődik. Minél nagyobb polaritással rendelkezik egy molekula, annál nagyobb hatást gyakorol rá a MW mező. Ionok esetén a töltött részecskék kölcsönhatásba lépnek az oszcilláló sugárzással. Ionos oldatok esetében fontos befolyásoló tényező az ionkoncentráció.

A MW reaktorban úgynevezett „molekuláris fűtés” valósul meg, vagyis a MW közvetlenül a reaktív részecskéknek közvetít energiát, így olyan kémiai átalakításokat is elősegít, melyek elképzelhetetlenek hagyományos termikus körülmények mellett, ahol a hő konvekcióval terjed és először az edény falán kell áthatolnia.^[55]



Ehhez szükség van arra, hogy a reagens, oldószer vagy a katalizátor elnyelje és hővé alakítsa a sugárzást. A reakciók tervezésénél fontos szempont a megfelelő oldószer kiválasztása, hiszen a komponensek dielektromos tulajdonságai fogják meghatározni a fűtési karakterisztikát. A

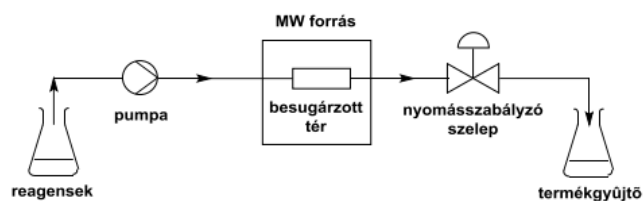
komponensek azon képességét, hogy az elektromágneses energiát milyen mértékben képesek hővé alakítani, a veszteségi tényezőjük ($\tan\delta$) határozza meg. Magas $\tan\delta$ gyors melegedést és hatékony abszorpciót eredményez.

Az oldószerek abszorpciós készség szempontjából három csoportba sorolhatók:

- nagy abszorpciós készségű oldószerek ($\tan\delta > 0,5$) Pl.: etilénlikol, MeOH, EtOH, i PrOH, n BuOH, DMSO
- közepes abszorpciós készségű ($0,1 < \tan\delta < 0,5$) Pl.: víz, ecetsav, DMF, N-metil-2-pirrolidon
- kis abszorpciós készségű oldószerek ($\tan\delta < 0,1$) Pl.: kloroform, diklórmétán, acetonitril, aceton, etil-acetát, toluol, hexán

A MW átalakítások során a legnagyobb kihívás a méretnövelés.^[56] A szabványos frekvenciájú (2450 MHz) MW sugárzást biztosító magnetron tekercs meghatározott geometriája, illetve a készülékek szerkezeti anyagaként alkalmazható speciális üvegek (pl. boroszilikát, Pirex®, stb.) vagy a Teflon® nem teszik lehetővé a reaktorok fizikai méretének tetszőleges növelését. A probléma egyik lehetséges megoldásaként kifejlesztettek egy multiüzemű reaktort, melyben 6-12 minta párhuzamos besugárzására van lehetőség, azonban a készülék továbbra sem teszi lehetővé az esetleges ipari méretnövelést. A területen áttörést lehet elérni a kémiai szintézishez tervezett MW reaktorok és az áramlásos rendszerek összekapcsolásával.

A folyamatos MW rendszerek általában három fő egységből állnak: az adagoló egységből, a besugárzott térből és a nyomásbeállítóból.^[56,57]



Az irodalomban számos példa található folyamatos MW reaktorban végzett észtereszintézisekre, acilezésekre, multikomponensű reakciókra, átrendeződésekre, kapcsolási reakciókra és polikondenzációkra is.^[58-62]

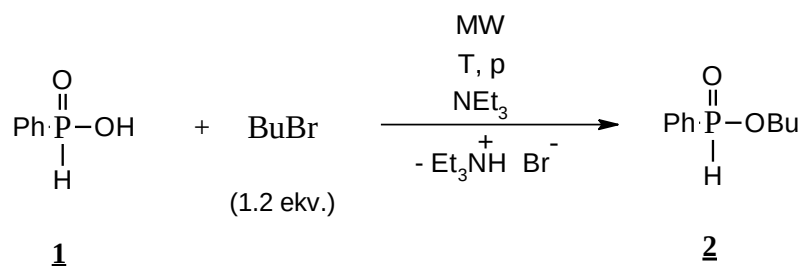
2. Kísérleti rész

Munkám során fenil-*H*-foszfinsav észteresítését vizsgáltam. Ez – első közelítésben - kétféleképpen valósítható meg: alkilező észteresítéssel vagy mikrohullámú (MW) körülmények közötti direkt észteresítéssel. A célvegyület a butil-származék, ugyanis ez nem kapható a kereskedelmi forgalomban. Célul tűztük ki továbbá a termék különféle reakcióban való hasznosítását.

2.1. Alkilező észteresítés

Az alkilező észteresítési reakciók során a fenil-*H*-foszfinsavat (**1**) 1,2 ekvivalens mennyiségben bemért butil-bromid (BuBr) alkilezőszerrel, oldószermentes közegben, bázisként trietil-amint (TEA) alkalmazva MW reaktorban végeztem. (1. táblázat/1. kísérlet) 80 °C-on 1,5 óra alatt csupán 46%-os konverziót értünk el, viszont 100°C -on és 3 órán keresztül besugározva, már 91% volt az átalakulás mértéke. Az észtert 76%-os termeléssel izoláltuk (1. táblázat/ 2. kísérlet).

1. Táblázat Fenil-*H*-foszfinsav (**1**) alkilező észteresítése mikrohullámú körülmények között.



T [°C]	p [bar]	t [h]	Konverzió [%]	Összetétel ^a		Termelés [%]	Kísérlet
				1	2		
80	13,5	1,5	46	54	46	45	1
100	15	3	91	9	91	76	2

^a₃₁P NMR integrálok alapján

A módszer alkalmas a célvegyület (**2**) előállítására, de nem környezetbarát az alkil-bromid alkalmazása miatt, ugyanis drága és a környezetünket szennyezi. Továbbá ez az átalakulás a HBr képződése miatt nem atomhatékony..

2.2. Direkt észterezés

A másik kézenfekvő lehetőség a fenil-*H*-foszfinsav (**1**) butil-alkohollal való észterezése volt MW besugárzással.

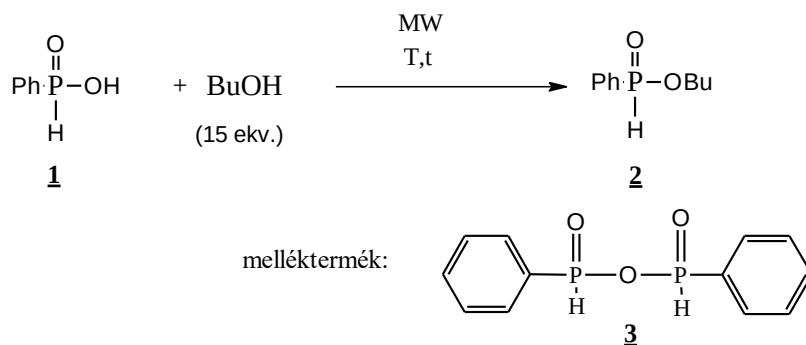
Ismeretes, hogy a heteroatomos savak, például a foszfinsavak ellenállnak a direkt észterezésnek. Azonban Keglevich és Kiss megállapította, hogy MW besugárzás hatására – magasabb hőmérsékleten - ezek az észterezések is végbemehetnek.^[63] További kísérletek bizonyították, hogy alkalmas ionfolyadékok (IF-ok), mint katalizátorok elősegítik a foszfinátok képződését.^[64] Az ionos folyadéknak kettős szerepe volt: MW abszorberként és katalizátorként szolgált.^[65]

A direkt észterezés során fenil-*H*-foszfinsavból (**1**) indultunk ki és 15-szörös feleslegben alkalmazott butil-alkohollal reagáltattuk MW körülmények között, 10% 1-butil-3-metil-imidazoliumhexafluoro-foszfátot ([bmim][PF₆]-ot) használva katalizátorként. A fenil-*H*-foszfinsavat (**1**) és feleslegben vett butil-alkoholt 160 °C-on, 1,5 órán át sugároztuk be zárt rendszerben. Bepároltuk az elegyet, majd flash kromatográfiás tisztítás után - ³¹P-NMR alapján - teljes konverzióval kaptuk meg a butil-fenil-*H*-foszfinátot (**2**) (2.táblázat/1.kísérlet). Ez a reakciók volt a méretnövelés kiindulópontja.

Kétféleképpen is reagáltattuk a kétszeres mennyiségű reakcióelegyet. 160 °C-on 2,5 órán át végezve a reakciót, 86%-os konverziót sikerült elérni (2.táblázat/2.kísérlet), a méretnövelés tehát sikeresnek mondható. 180°C, 1,5 órán végzett reakcióban viszont alacsonyabb konverziót, 78%-ot kaptunk (2.táblázat/3.kísérlet). A reakció során ráadásul kis mennyiségben melléktermék – pirofoszfinát (**3**) – is képződött, amit a ³¹P-NMR és LC-MS igazolt. A magasabb hőmérséklet tehát nem vezetett a hatékonyság növekedéséhez.

Négyszeres méretnövelt formát is megcéloztunk, szintén MW körülmények között. Ezzel a megvalósítással azonban nem értünk el magas konverziót. 160 °C-on 3 órán át végezve a reakciót mindössze 31% észter (**2**) volt az elegyben (2. táblázat/4. kísérlet). A hőmérsékletet 185 °C-ra és a reakcióidőt 3,5 órára növelve (2. táblázat/5.kísérlet) ez a szám 54% volt. A kisebb konverzió a túl nagy térfogatú elegy következménye, emiatt nem érdemes négyszeres méretnöveltet alkalmazni. A 4. és 5. kísérlet reakcióelegyeit egyesítettük és magasabb hőmérsékleten 200 °C-on tovább reagáltattuk (2. táblázat/6. kísérlet). Célunk ezzel az volt, hogy a maradék kiindulási anyag is átalakuljon. Ez azonban nem következett be, ugyanis bomlásnak indult az észter (**2**).

2. Táblázat Fenil-*H*-foszfinsav (**1**) direkt észteresítése mikrohullámú körülmények között.



1 (mmol)	IL (μl)	T (°C)	t (h)	2 Konverzió [%]	Összetétel ^a			Kísérlet
					1	2	3	
0.70	20	160	1,5	100	-	100	-	1
1.40	50	160	2,5	86	14	77	9	2
1.40	50	180	1,5	78	22	69	9	3
2.80	80	160	3	39	61	31	8	4
2.80	80	185	3,5	59	41	54	5	5
5.60 ^b	80	200	4	50	50	45	5	6

^a Relatív ³¹P NMR intenzitások alapján

^b Az előző 2 kísérlet egyesített elegyét hasznosítva kiindulási anyagként

A feldolgozás során vákuum desztillációval eltávolítottuk a butil-alkoholt a reakcióelegyből, majd az így kapott maradékot flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk, eluálószerként etil-acetátot alkalmazva. A terméket olajként kaptuk.

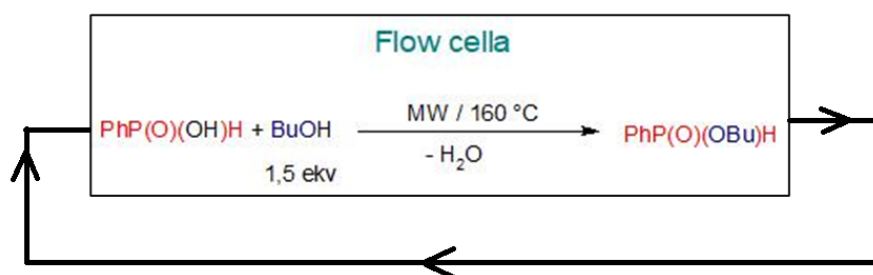
Kétszeres méret volt tehát tolerálható a termékünk előállítása során, 160 °C és a 2,5 óra alkalmazásával. Megfelelő mennyiségű termék előállítása céljából a sikeres kísérletet többször megismételtük és ezek együttes feldolgozásával 7 gramm terméket kaptunk.

Megállapítható, hogy a szakaszos MW megközelítés a méretnövelés szempontjából a nem teljes konverzió és a melléktermék képződése miatt nem ideális.

2.3. Recirkuláltatott folyamatos észterezés

Korábban folyamatos MW-észterezéseket is végeztek a kutatócsoportunkban. 10 mL-es átfolyó küvetta alkalmazásával a fenil-*H*-foszfinsav butil-alkohollal való észterezését ~1 g/óra termelékenységgel tudták megvalósítani.^[66]

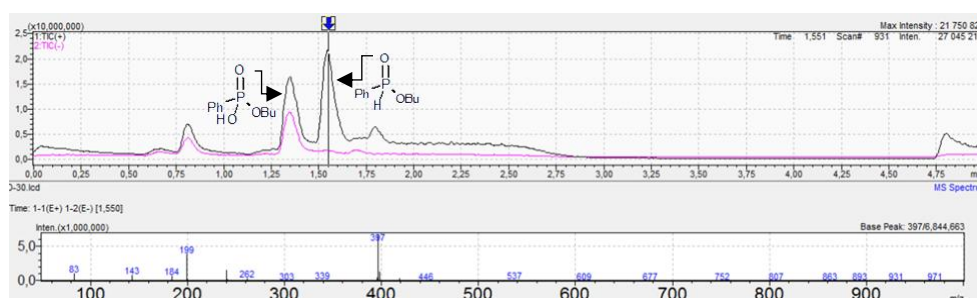
Ezen módszer továbbfejlesztéseként – egy újabb innovációval – nagyobb mennyiségű reagenseket tartalmazó reakcióelegyeket engednek rá a flow cellára, azután az elegyet – megfelelő konverzió eléréséig – recirkuláltatták. Ebben a kísérletsorozatba bekapcsolódva 20 ml (a fenil-*H*-foszfinsavat és a butil-alkoholt 1:16 arányban tartalmazó) elegyet – 5% [bmim][PF₆]-ot is tartalmazott - 160 °C-on 6,5 ml/perc térfogatáram mellett reagáltatva, 4,4 ciklusra volt szükség 80% konverzió eléréséhez. Ezen kísérletsorozatok végülis 6-9 g/óra termelékenységgel szolgáltatják a butil-fenil-*H*-foszfinátot (**2**).



2.4. Termikus észterezés

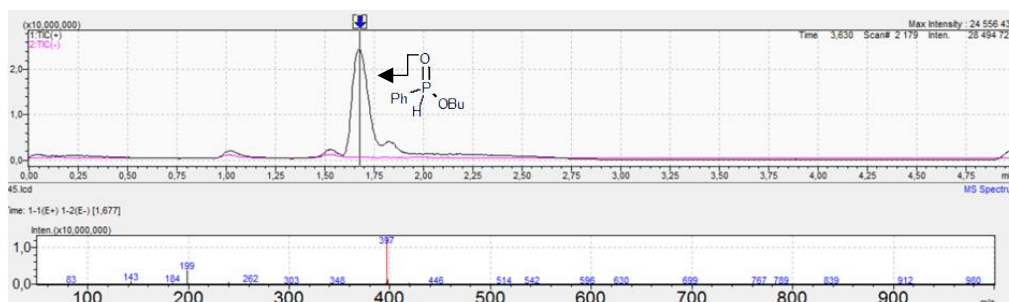
Habár az irodalmi leírások alapján az a várakozás, hogy hagyományos melegítésre nem megy végbe a direkt észterezés, mégis, megpróbáltuk a butil-fenil-*H*-foszfinát (**2**) előállítását termikus úton kivitelezni.

Termikus megvalósításnál – az előbbi molarányt alkalmazva – egy próbareakciót végeztünk, abból a célból, hogy refluxáltatással megvalósítható-e a folyamat. Az reakcióelegyet 5 órán át forraltuk. ^{31}P -NMR alapján 66% konverzióval képződött az észter **(2)** (3.táblázat/ 1. kísérlet). A sikeres kísérleten felbuzdulva hosszabb reakcióidővel egy méretnövelt formában is elvégeztük a reakciót, ami hatékonynak bizonyult (95% konverzió), viszont a termék **(2)** mellett kis mennyiségben – nyilván a levegő hatására - az észter oxidált formája **(4)** is keletkezett (3.táblázat/ 2. kísérlet). Az oxidált melléktermék jelenlétét LC-MS vizsgálattal mutattuk ki. Az ábrán két nagyobb csúcs látható, a kisebb az oxidált melléktermék **(4)** jelenlétét jelzi.



Termikus reakció (3.táblázat/2.kísérlet) LC-MS eredménye, termék (2) csúcs

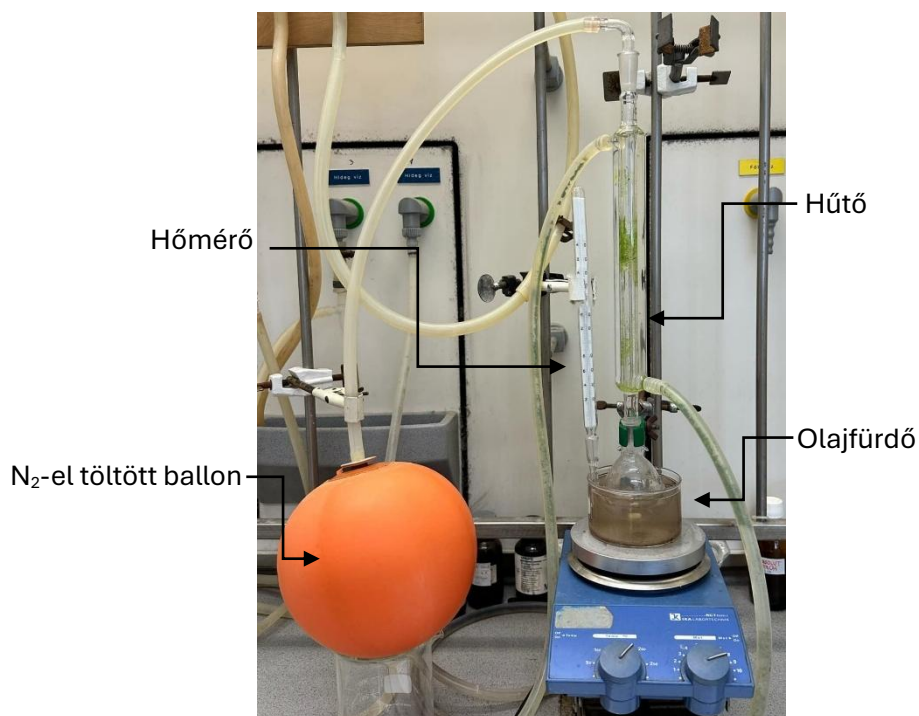
Az oxidált melléktermék **(4)** keletkezésének elkerülése céljából a következő kísérletben az észteresítési reakciót inert (N_2) atmoszféra alatt valósítottuk meg egy bombában (3.táblázat/ 3. kísérlet). Az olajfürdőt $110\text{ }^\circ\text{C}$ -on tartva, 3 napon át végeztük az észteresítést. Ez esetben oxidált termék nem keletkezett reakció során. Az alábbi kromatogrammon látható, hogy csak a várt észter **(2)** volt az elegyben. A hosszabb reakció idő is kedvezett a teljes átalakulásnak.



Termikus reakció (3.táblázat/4.kísérlet) LC-MS eredménye, termék (2) csúcs

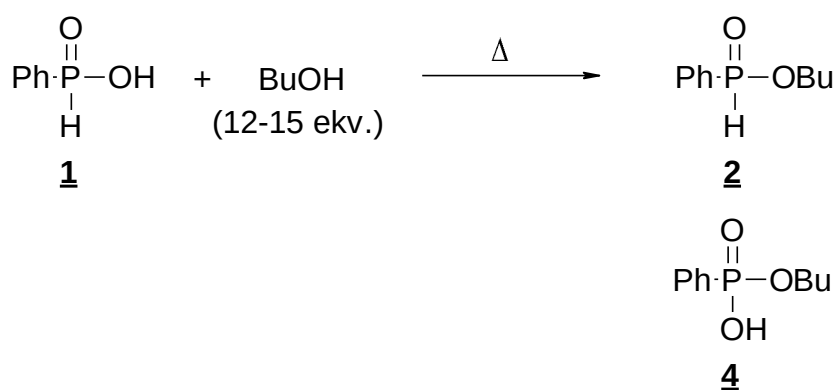
Az előző inert atmoszférás reakciót méretnövelt formában is elvégeztem egy napos, illetve 2,5 napos reakcióidővel. Táblázatból jól látható, hogy a hosszabb idő kedvezett az észter **(2)** képződésnek. A hűtő végén a N_2 -el töltött ballon pedig biztosította az inert atmoszférát a teljes reakció során (3.táblázat/ 4. és 5. kísérlet).

A reakció hátránya, hogy hosszú reakcióidővel kell számolni, amit katalizátor alkalmazásával szerettünk volna kiküszöbölni. Inert atmoszférát biztosítva, 10% [bmim][PF₆]-ot hozzáadva, az oldószer forróján valósítottuk meg a reakciót. 30 órás reakcióidővel 100% átalakulással kaptuk meg az észtert (3.táblázat/ 6. kísérlet).



Termikus észteresítés készülék képe

4. Táblázat Fenil-*H*-foszfinsav (**1**) termikus észteresítése.



<u>1</u> mmol	BuOH (ekv.)	Hőmérséklet [°C]	Idő [h]	N ₂ atmoszféra	Konverzió [%]	Összetétel [%] ^a			Termelés [%]	Kísérlet
						<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>		
1.76	15	Δ ^c	5	-	66	34	66	-	-	1
14.1	12	Δ ^c	18	-	95	5	86	9	-	2
2.82	15	110 ^b	72	+	100	0	100	-	81	3
14.1	12	Δ ^{c,d}	24	+	50	50	50	-	51	4
14.1	12	Δ ^{c,d}	60	+	100	0	100	-	98	5
3.52	12	Δ ^{c,d,e}	30	+	100	0	100	-	80	6

^a ³¹P NMR relatív intenzitások alapján

^b az olajfürdő hőmérséklete (bombában végezve)

^c az oldószer forróján végezve

^d hűtő végére N₂-vel töltött ballont helyeztünk

^e 10% [bmim][PF₆]

Megállapítható, hogy bár az alkilező észterezés hatékonyan szolgáltatja a "target" butil-észtert (**2**), a reakció nem zöld, mert drága alkil-bromidot alkalmaz és a reakció során hidrogén-bromid keletkezik, ami környezetre ártalmas, ezért meg kell kötni, így nem atomhatékony.

A szakaszos MW megvalósítást nem tudtuk méretnövelni ráadásul kevés pirofoszfinát (**3**) melléktermék is képződött. Azonban – egy új megközelítésként – a recirkulációs-flow módszerrel figyelemreméltó eredményt értünk el. Ezzel könnyen hozzáférhetővé tehető néhány g-os mennyiség.

A recirkuláltatott folyamatos észterezéssel relatíve magas termelékenységet 6-9 g/h-át sikerült elérni.

Negyedik lehetőségként – meglepetésre – a termikus észterezés is szóbajön. Ezzel a módszerrel is hatékonyan juthatunk a nagyobb mennyiségű és tiszta butil-észterhez (**2**).

Azonban hátrányt jelent a viszonylag hosszú reakcióidő (2,5 nap). Katalizátor alkalmazásával sikerült lerövidíteni.

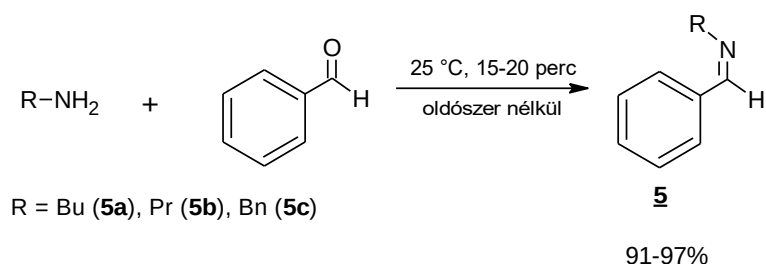
2.5. α -Aminofoszfónátok előállítása

Kutatócsoportunkban régóta vizsgálják a különböző α -aminofoszfónátok előállítási lehetőségeit Kabachnik–Fields-reakcióval, aza-Pudovik reakcióval, illetve α -hidroxifoszfónát intermedieren keresztül szubsztitúciós reakcióval. Sokrétű felhasználhatóságuk, illetve kedvező biológiai hatásuk indokolja ezeket a kutatásokat. A kísérletek nagy részét MW körülmények között, katalizátor és oldószer alkalmazása nélkül valósították meg.

A témához kapcsolódva feladatom az előzőekben előállított butil-fenil-*H*-foszfinát (**2**) alkalmazása volt aza-Pudovik, illetve Kabachnik-Fields reakciókban.

2.5.1. Iminek előállítása

Először a aza-Pudovik reakcióban kiindulási anyagként használható imineket állítottuk elő. Az aminokat (butil-amint, propil-amint és benzil-amint) és a benzaldehidet ekvivalens mennyiségben mértük össze, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 15-20 percen át kevertettük, amíg a reakció teljesen le nem játszódott. Ezután nátrium-szulfát szárítószerrel adtuk hozzá, majd azt szűréssel eltávolítottuk azt az elegyből. Az olajos termékeket 91-97%-os termeléssel kaptuk meg.



2.5.2. Aza-Pudovik reakció

Kutatócsoportunk korábbi eredményei alapján választottuk meg a butil-fenil-*H*-foszfinát iminekre való addíciójának körülményeit. Katalizátor, és oldószermentes módon MW berendezésben valósítottuk meg a reakciót.

Végül a 3. modellvegyülethez (**5c**) az észtert 1,5-szeres feleslegben adtuk hozzá (**2**), ekkor 100°C-on, 1,5 órán át reagáltatva 88%-os termelést értünk el (4.táblázat/6.kísérlet). Majd a kiindulási anyagainkból kétszeres mennyiségeket bemérve 100°C-on, 2 órán át besugározva 92%-kal sikerült kinyerni a terméket (4.táblázat/7.kísérlet).

Reaction scheme showing the synthesis of phosphoramidate **6** from imine **5** and diethyl phosphite **2** under microwave irradiation (MW, T, t).

Imine **5** (R-N=CH-Ph) reacts with diethyl phosphite **2** (BuO-P(=O)(H)-Ph) to form phosphoramidate **6** (R-NH-CH(Ph)-P(=O)(OBu)-Ph). The reaction is catalyzed by Pd(PPh₃)₄ and Et₃N.

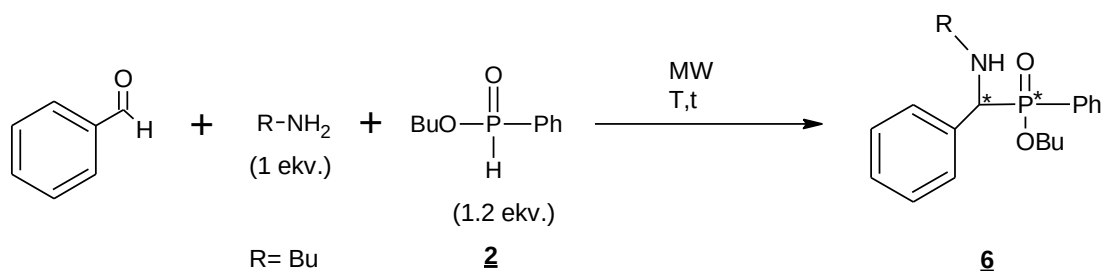
27 | Oldal

Imin (5) [R-mmol]	2 [ekv.]	T [°C]	t [h]	Termelés (6) [%]	Kísérlet
Bu (5a)	1.30	100	2,5	71	1
Bu (5a)	2.52	100	3	67	2
Bu (5a)	2.52	80	2	78	3
Pr (5b)	1.50	100	1,5	88	4
Pr (5b)	3.00	100	2	95	5
Bn (5c)	1.50	100	1,5	88	6
Bn (5c)	3.00	100	2	92	7

2.5.3. Kabachnik-Fields reakció

A Kabachnik-Fields reakció során ekvivalens mennyiségben összemért benzaldehydhez és butil-aminhoz 1,2 ekvivalens mennyiségben adtuk hozzá a butil-fenil-*H*-foszfinátot (**2**). Az első modell reakciónk során 100°C-on 3 órán át sugároztuk be. A terméket feldolgozás során flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk és eluensként 2:8 arányú hexán-aceton oldószerkeveréket használtunk. Tisztítás után csupán 42%-os termelést értünk el (5.táblázat/1.kísérlet). Ezt követően 135 °C-on, 1,5 órán át besugározva a reakcióelegyet 80%-os termelést értünk el (5.táblázat/2.kísérlet).

6. Táblázat α -aminofoszfónátok előállítása Kabachnik-Fields reakcióval

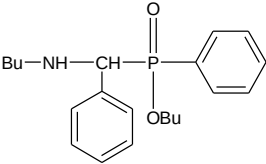


R	<u>2</u> (mmol)	T (°C)	t (h)	Termelés [%]	Kísérlet
Bu	2.17	100	3	42	1
Bu	2.17	135	1,5	80	2

Eredmények alapján elmondható, hogy az aza-Pudovik reakcióval hatékonyabban tudtuk előállítani az α -aminofoszfónátokat. Annak ellenére, hogy külön lépésben kellett előállítani az imint, még így is egyszerűbben kivitelezhető volt, mint a Kabachnik-Fields reakció, ugyanis így az addíciós módszernél kétkomponensű reakcióeleggyel dolgozhattunk. Aza-Pudovik addíció esetén 100 °C is elég volt a reakció lejátszódásához, míg a foszfa-Mannich reakciónál magasabb hőmérsékletet kellett biztosítani. Mindkettő módszer esetén oldószer és katalizátor nélkül dolgoztunk.

2.6. Az α -aminofoszfónát biológiai aktivitásának vizsgálata

Az előállított α -aminofoszfónátokból a butil-(α -butilamino-benzil-)fenil-foszfínátot (**6a**) rákos sejtvonalakon tesztelték 3 dózisban, mégpedig a PANC-1 hasnyálmirigy és a U266 mielóma sejtvonalon. A legerősebb antiproliferatív aktivitást a PANC-1 sejteken 100 μ M koncentrációban mutatta, ahol a sejtek életképességét a kontroll 30%-ára csökkentette. A vegyület szintén szignifikáns csökkenést mutatott az U266 sejtek életképességében 10 μ M-ben, 81%-ra csökkentve az életképességet.

	PANC-1			U266		
	1 μ M	10 μ M	100 μ M	1 μ M	10 μ M	100 μ M
	0.96 $\pm$ 0.02	0.93 $\pm$ 0.12	0.30 $\pm$ 0.15	1.06 $\pm$ 0.04	0.81 $\pm$ 0.09	0.91 $\pm$ 0.02

3. Kísérletek részletes leírása

A MW besugárzással végzett reakciókat egy 300 W-os CEM Discover® típusú, nyomásfeltétellel ellátott MW reaktorban hajtottuk végre. A nyerstermék összetételét ^{31}P , illetve LC-MS-el, majd a tisztított terméket ^{13}C és ^1H NMR spektroszkópiával jellemeztük. A reakcióelegyek tisztítása oszlopkromatográfiás elválasztással szilikagél adszorbensen történt.

3.1. Előírat a n-butil-fenil-*H*-foszfinát előállítására alkilező észteresítéssel

0,28 g (1,97 mmol) fenil-*H*-foszfinsavat (**1**), 0,26 ml (2,37 mmol) butil-bromidot és 0,31 ml (2,20 mmol) trietil-amin elegyét egy nyomástartó feltétellel ellátott CEM Discover típusú mikrohullámú reaktorban besugároztuk. A butil-bromid felesleget vákuumban eltávolítottuk, utána a nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk, amihez szilikagél abszorbenst és etil-acetát eluenst használtunk. Az észtert (**2**) olajként kaptuk. (1. táblázat)

Termelés: 80% (0,31 g); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 25,1; δ [67]: 24,9;

3.2. Általános előírat a n-butil-fenil-*H*-foszfinát előállítására direkt észteresítéssel

0,10 g (0,70 mmol) fenil-*H*-foszfinsavat (**1**) és 1 ml (10,9 mmol) butil-alkoholt és 20 μl [bmim][PF6]-ot mértünk be a reakcióedénybe, majd az így kapott elegyet egy nyomáskontrollált feltétellel ellátott CEM mikrohullámú reaktorban besugároztuk. A butil-alkohol felesleget vákuum desztillációval eltávolítottuk, majd az így kapott nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Ehhez szilikagél abszorbenst és etil-acetát eluenst alkalmaztunk. A butil-fenil-*H*-foszfinsavat (**2**) színtelen olajként kaptuk. (2. táblázat)

Termelés: 79% (0,11 g); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 24,8; δ [67]: 24,9; $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS) = 199 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{P}$).

3.3. Variációk a n-butil-fenil-*H*-foszfinát előállítására termikus észteresítéssel

- 1) 0,25 g (1,76 mmol), vagy 2,00 g (14,1 mmol) fenil-*H*-foszfinsavat (**1**) és 2 ml (21,9 mmol), illetve 15 ml (164,2 mmol) butil-alkoholt mértünk be egy lombikba, utóbbi esetben 5 órán át refluxáltattuk a reakcióelegyet, az előbbinél 18 órán át. (3. táblázat/1. és 2. kísérlet)
- 2) 0,40 g (2,82 mmol) fenil-*H*-foszfinsavat (**1**) és 3 ml (32,8 mmol), butil-alkohol elegyét reagáltattuk egy bombacsőben, hagyományos (olajfürdőben történő) melegítéssel 3 napot át, és N_2 -el inertizáltuk a reakcióelegyet. (3. táblázat/3. kísérlet)

3) 2,00 g (14,1 mmol) fenil-*H*-foszfinsavat (**1**) és 15 ml (164,2 mmol) butil-alkoholt reagáltattunk N₂ atmoszférában, hagyományos (olajfürdőben történő) melegítéssel 1, illetve 2,5 napon át. (3. táblázat/4. és 5. kísérlet)

A butil-alkohol felesleget vákuum desztillációval eltávolítottuk, majd az így kapott nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Ehhez szilikagél abszorbenst és etil-acetát eluenst alkalmaztunk.

3.3.1. *n*-Butil fenil-*H*-foszfinát (**2**)

³¹P NMR (CDCl₃) δ 24.8; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.5 (s, CH₃), 18.7 (CH₂), 32.4 (d, J = 6.4 Hz, OCH₂CH₂), 65.7 (d, J = 6.5 Hz, OCH₂), 128.7 (d, J = 14.1 Hz, meta)*, 129.9 (d, J = 132.1 Hz, ipso), 130.8 (d, J = 11.8 Hz, orto)*, 133.0 (d, J = 2.9 Hz, para), *megfordítható; ¹H NMR δ 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.38-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.69-1.77 (m, 2H, CH₂), 4.05-4.17 (m, 2H, OCH₂), 7.61 (d, J = 562.7 Hz, 1H PH), 7.50-7.58 (m), 7.60-7.66 (m), 7.77-7.85 (m), 5H, ArH; [M+H]⁺ = 199 (C₁₀H₁₅O₂P).

Az előállított butil-fenil-*H*-foszfinát (**2**) tisztaságát illusztrálendő, a Kísérletek részletes leírása után mellékelem az észter NMR spektrumait.

3.4. Általános előírat iminek előállítására

25 mmol primer-amin (2,50 ml butil-amin, 2,72 ml benzil-amin, 2,05 ml propil-amin) és 25 mmol aldehid (2,54 ml benzaldehid, 3,51 g 4-klórbenzaldehid, 2,94 ml 4-metilbenzaldehyd) elegyét szobahőmérsékleten kevertettük 15-20 percig. A kapott nyersterméket nátrium-szulfáttal szárítottuk. Sárga olajként kaptuk meg a terméket.

N-benzilidén-butil-amin (**5a**)

Termelés: 92% (3,7 g), halványsárga olaj; [M+H]⁺ (LC-MS) = 162

N-benzilidén-propil-amin (**5b**)

Termelés: 97% (3,8 g), élénksárga olaj; [M+H]⁺ (LC-MS) = 148

N-benzilidén-benzil-amin (**5c**)

Termelés: 94% (5,6 g), élénksárga olaj; [M+H]⁺ (LC-MS) = 196

3.5. Általános előírat az α-aminofoszfónát előállítására Pudovik-reakcióval

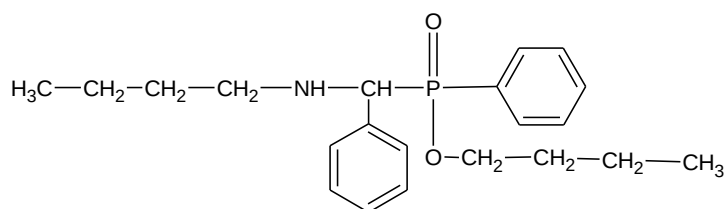
1 mmol imin (0,16 g N-benzilidén-butil-amin, 0,19 g N-benzilidén-benzil-amin, 0,15 g N-benzilidén-propil-amin, és 1,3 mmol (0,26 g), illetve 1,5 mmol (0,30 g) butil-fenil-*H*-foszfinát

elegyét 80-100 °C-on 90-180 percig kevertettük nyomástartó feltétellel ellátott CEM Discover típusú MW reaktorban. A kapott nyersterméket szilikagél abszorbensen 2:8 arányú hexán-aceton oldószerkeverékkel tisztítottuk meg.

3.6. Általános előírat az α -aminofoszfónát előállítására Kabachnik-Fields reakcióval

1,7 mmol (0,2 ml) benzaldehidet és 1,7 mmol (0,2 ml) butil-amint, és 2,2 mmol (0,43 g) butil-fenil-*H*-foszfinát elegyét 100-135 °C-on 90-180 percig kevertettük nyomástartó feltétellel ellátott CEM Discover típusú MW reaktorban. A kapott nyersterméket szilikagél abszorbensen 2:8 arányú hexán-aceton oldószerkeverékkel tisztítottuk meg.

3.6.1. Butil-fenil-(butilamino-benzil)foszfinát (**6a**)



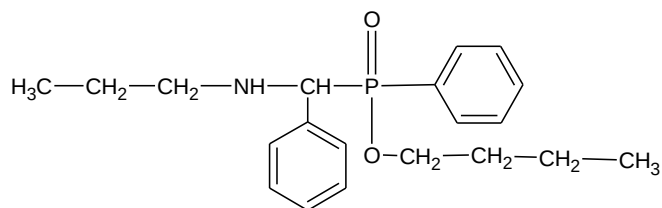
Termelés: 78% (0,70 g) sárga színű olaj;

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 39.7 (52%); ^{13}C NMR (CDCl_3) 13.62 (s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 13.91 (s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 18.8 (s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 20.2 (s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.9 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 32.6 (d, $J = 6.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 47.9 (d, $J = 13.9$ Hz, CH_2N), 64.0 (d, $J = 107.1$ Hz, CHPh), 65.2 (d, $J = 7.6$ Hz, CH_2O), 127.4 (b, δ)^a, 127.8 (d, $J = 13.9$ Hz, β'), 127.9 (s, γ'), 128.8 (d, $J = 3.8$ Hz, β)^b, 129.4 (d, $J = 126.0$ Hz, α), 132.1 (b, δ')^a, 132.7 (d, $J = 8.8$ Hz, γ)^b

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 38.0 (48%); ^{13}C NMR (CDCl_3) 13.55 (s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 13.86 (s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 18.7 (s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 20.1 (s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.8 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 32.5 (d, $J = 6.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 47.6 (d, $J = 15.1$ Hz, CH_2N), 63.9 (d, $J = 108.4$ Hz, CHPh), 65.0 (d, $J = 6.3$ Hz, CH_2O), 127.6 (b, δ)^a, 128.05 (d, $J = 12.6$ Hz, β'), 128.06 (s, γ'), 128.6 (d, $J = 5.0$ Hz, β)^c, 132.15 (b, δ')^a, 132.4 (d, $J = 8.8$ Hz, γ)^c ^{a,b,c}felcserélhető

A diasztereomer keverékre: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz) és 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz) 3H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, 0.860 (t, $J = 7.3$ Hz) és 0.865 (t, $J = 7.3$ Hz) 3H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, 1.18-1.75 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CH}_2)_2$), 2.39-2.66 (m, 2H, NCH_2), 3.83-4.20 (m, 2H, OCH_2), részben átfedte 4.15 (d, $J = 16.9$ Hz) és 4.26 (d, $J = 16.9$ Hz) 1H, PhCH , 7.10-7.74 (m, 5H, Ar); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS) = 360 ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NP}$)

3.6.2. Butil-fenil-(propilamino-benzil)foszfinát (**6b**)



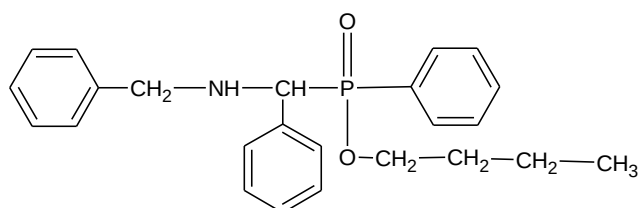
Termelés: 95% (0,34 g), színtelen olaj;

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 37.9 (51%); ^{13}C NMR (CDCl_3) 11.5 (s, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2}$), 13.5 (s, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2}$), 18.7 (s, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2}$), 22.8 (s, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}}$), 32.5 (d, $J = 6.0$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}}$), 49.8 (d, $J = 14.8$ Hz, CH_2NH), 63.8 (d, $J = 107.8$ Hz, CHPh), 65.0 (d, $J = 7.2$ Hz, CH_2O), 127.6 (d, $J = 3.1$ δ^{a}), 127.8 (d, $J = 12.5$ Hz, β'), 128.05 (d, $J = 2.5$ Hz, γ')^b, 128.8 (d, $J = 5.4$ Hz, β), 129.4 (d, $J = 126.0$ Hz, α), 132.2 (d, $J = 2.8$, δ')^a, 132.4 (d, $J = 9.0$ Hz, γ)^b, 135.77 (s, α')

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 39.7 (49%); ^{13}C NMR (CDCl_3) 11.6 (s, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2}$), 13.6 (s, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2}$), 18.8 (s, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2}$), 22.9 (s, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}}$), 32.6 (d, $J = 6.0$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}}$), 50.0 (d, $J = 14.2$ Hz, CH_2NH), 63.9 (d, $J = 106.9$ Hz, CHPh), 65.1 (d, $J = 7.1$ Hz, CH_2O), 127.4 (d, $J = 3.3$ δ^{c}), 128.04 (d, $J = 12.4$ Hz, β'), 127.9 (d, $J = 2.7$ Hz, γ')^d, 128.6 (d, $J = 5.4$ Hz, β), 132.1 (d, $J = 2.8$, δ')^c, 132.7 (d, $J = 9.0$ Hz, γ)^d, 135.80 (s, α'), ^{a,b,c,d}felcserélhető

A diasztereomer keverékre: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz) és 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz) 3H, $(\text{CH}_2)_3\underline{\text{CH}_3}$, 0.860 (t, $J = 7.4$ Hz) és 0.865 (t, $J = 7.4$ Hz) 3H, $(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_3}$, 1.25-1.75 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_2$, CH_2), 2.36-2.61 (m, 2H, NCH_2), 3.82-4.20 (m, 2H, OCH_2) részben átfedte 4.16 (d, $J = 16.9$ Hz) és 4.26 (d, $J = 16.9$ Hz) 1H, PhCH , 7.15-7.75 (m, 5H, Ar); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS) = 346 ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NP}$).

3.6.3. Butil-fenil-(benzilamino-benzil)foszfinát (**6c**)



Termelés: 92% (1,05 g), fehér kristály;

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 37.9 (65%); ^{13}C NMR (CDCl_3) 13.6 (s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 18.7 (s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 32.5 (d, $J = 5.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 50.9 (d, $J = 15.9$ Hz, CH_2NH), 61.4 (d, $J = 109.8$ Hz, CHPh), 65.0 (d, $J = 7.0$ Hz, CH_2O), 126.97 (s, δ''), 127.8 (d, $J = 2.9$ Hz, δ), 128.1 (d, $J = 12.8$ Hz, β'), 129.0 (s, β), 129.5 (d, $J = 126.5$ Hz, α), 132.21 (d, $J = 3.1$, δ'), 132.5 (d, $J = 9.4$ Hz, γ), 135.3 (bs, α') 139.2 (s, α'')

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 39.6 (35%) ; ^{13}C NMR (CDCl_3) 13.7 (s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 18.9 (s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 32.7 (d, $J = 6.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 51.3 (d, $J = 15.0$ Hz, CH_2NH), 62.6 (d, $J = 107.5$ Hz, CHPh), 65.2 (d, $J = 7.1$ Hz, CH_2O), 127.04 (s, δ''), 127.6 (d, $J = 3.2$ Hz, δ), 127.9 (d, $J = 12.6$ Hz, β'), 128.8 (s, β), 132.19 (d, $J = 3.4$, δ'), 132.7 (d, $J = 9.1$ Hz, γ), 135.4 (bs, α') 139.3 (s, α'').

A diasztereomer keverékre: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz) és 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz) 3H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, 1.21-1.72 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 3.51-3.64 (m, 1H, NH), 3.80-3.97 + 4.11-4.17 (m, 3H, NH + OCH_2), 4.06 (d, $J = 15.5$ Hz) és 4.20 (d, $J = 16.9$ Hz) 1H, PhCH, 7.05-7.75 (m, 10H, Ar); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS) = 394 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{NP}$)

3.7. Bioaktivitási vizsgálatok:

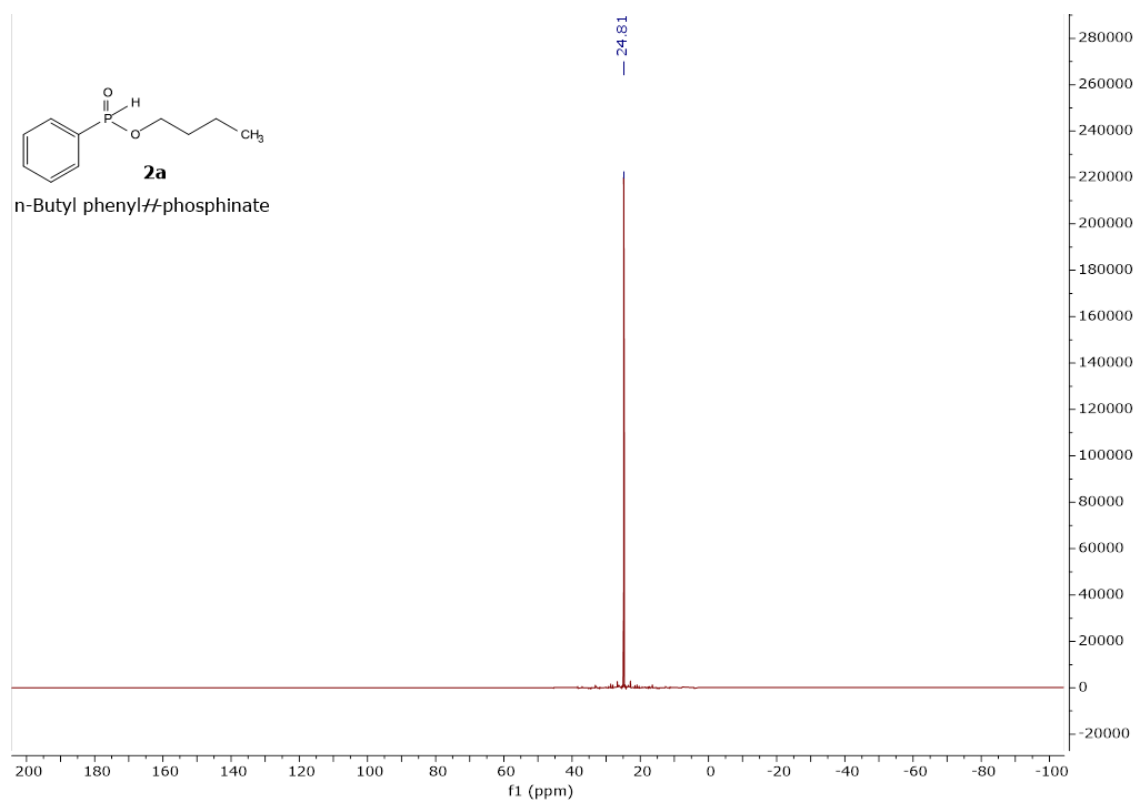
A vizsgálat során két sejtvonalat használtak az Semmelweis egyetem dolgozói: a humán mielómát (U266) és a humán hasnyálmirigy ductalis adenokarcinómáját (PANC-1), amelyek az European Collection of Authenticated Cell Cultures-ből (ECACC, Salisbury, UK) származnak. A PANC-1 sejtvonal adherens növekedési jellemzőket mutat, míg az U266 sejtek szuszpenzióban nőnek. A PANC-1 sejtek DMEM tápközegben, az U266 sejteit RPMI 1640 tápközegben tenyésztették. Mindkét tápközeget 10% borjúmagzat szérummal, 1% L-glutaminnal és 1% penicillinnel/ sztreptomomicinnel egészítették ki. A sejtleletképességi vizsgálat során a vizsgált vegyületeket dimetil-szulfoxidban (DMSO) oldottak fel 10^{-1} M törzskoncentrációban, biztosítva hogy a végső DMSO koncentráció 1% alatt maradjon.

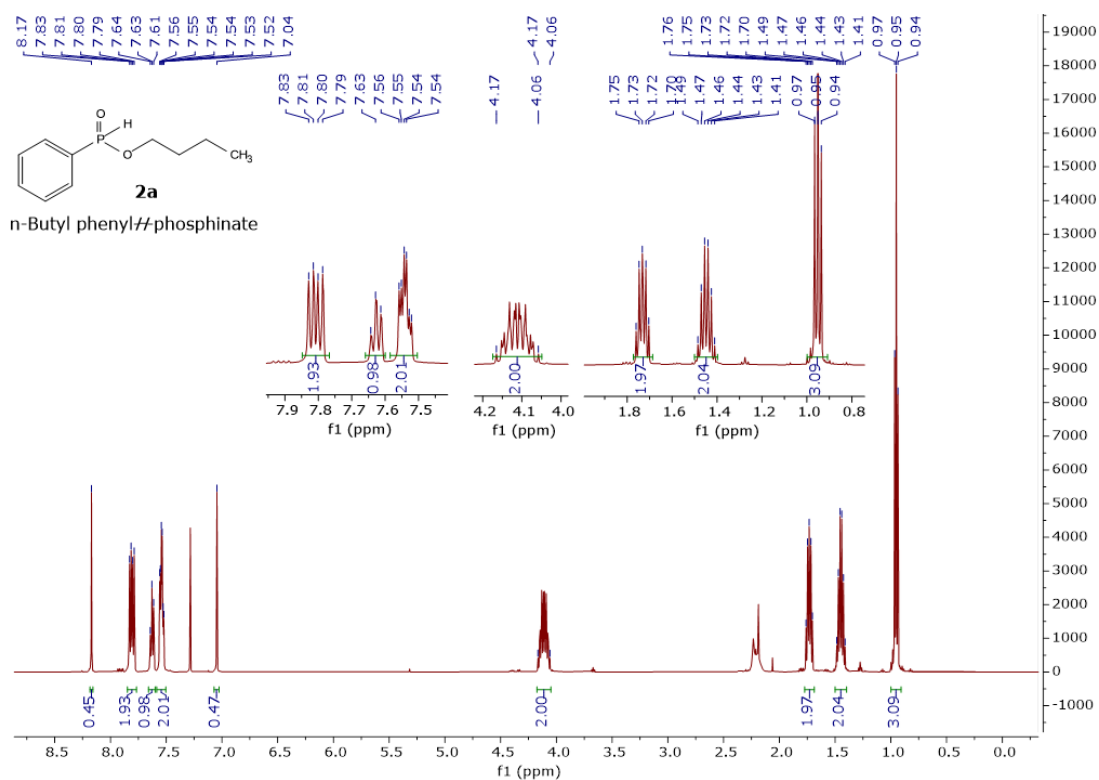
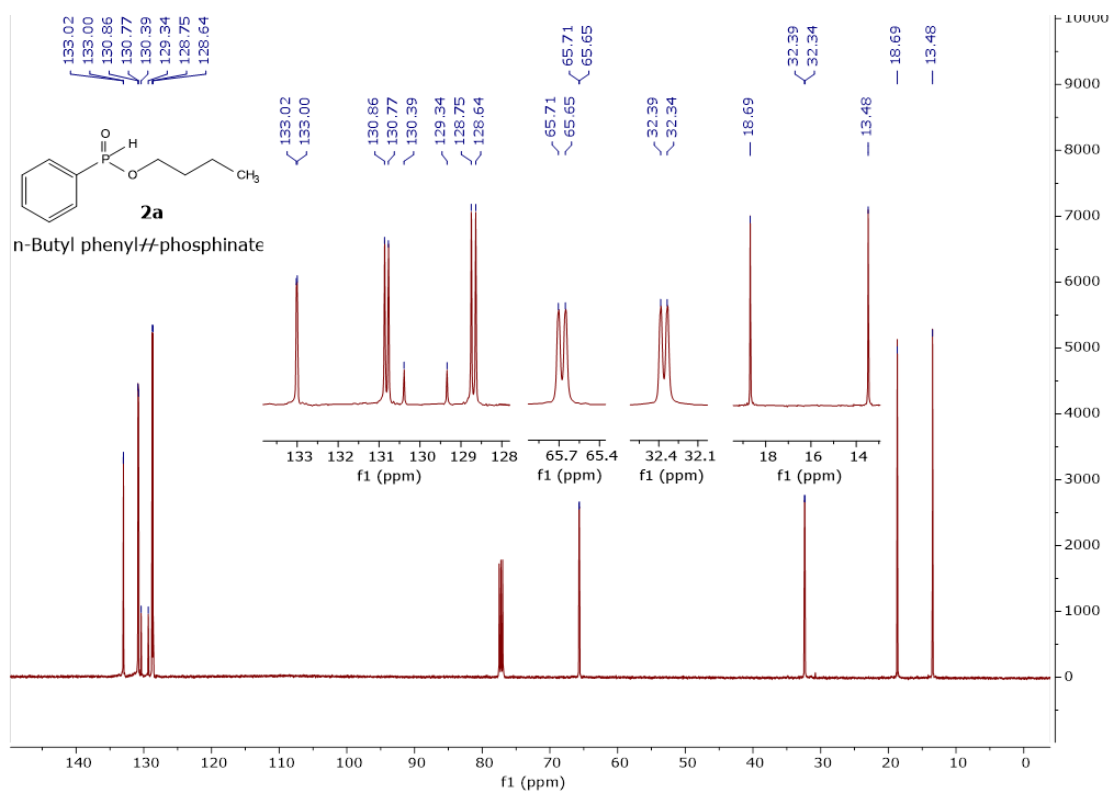
A PANC-1 sejtek életképességét a kezelést követően az xCELLigence rendszerrel, egy nem invazív impedimetriás módszerrel értékelték. A tapadó PANC-1 sejteket 105 sejt/ml sűrűségben oltottuk be 96 lyukú lemezekre, amelyek arany mikroelektrodákkal voltak felszerelve a sejtproliferációval kapcsolatos impedanciaváltozások kimutatására. A kiindulási impedancia leolvasásokat sejtmentes tápközegben vették fel az oltás előtt. Egy éjszakán át tartó inkubálás után a sejteket 1, 10 és 100 μM végkoncentrációjú vegyületekkel, valamint megfelelő

kontrollokkal (táptalaj és DMSO) tették ki. Az adatokat RTCA 2.0 szoftverrel gyűjtötték. A szuszpenzióban szaporodó U266 sejtek esetében az xCELLigence rendszer nem alkalmas. Ehelyett a sejtek életképességét a CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability alkalmazásával mértük. Az U266 sejteket 'white walled', 96 lyukú lemezekre oltották be 105 sejt/ml sűrűséggel. Egy éjszakán át tartó inkubálás után a sejteket 1, 10 és 100 μ M koncentrációjú tesztvegyületekkel, valamint a megfelelő kontrollokkal (táptalaj és DMSO) kezelték. 72 óra után inkubációs periódusban CellTiter-Glo reagenst adtunk minden egyes lyukhoz, és a lumineszcenciát Fluoroskan FL Microplate Fluorometer és Luminometer segítségével mérték.

Minden kísérletből három párhuzamos mérést végeztek, és az eredményeket a kezeletlen tápközeg kontrolljára normalizálták, átlag $\pm$ standard deviáció (SD) formájában.

A butil-fenil-*H*-foszfinát ^{31}P , ^{13}C , ^1H NMR spektrumai:

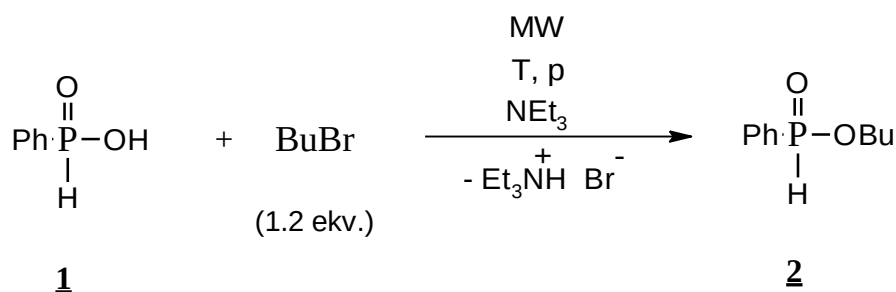




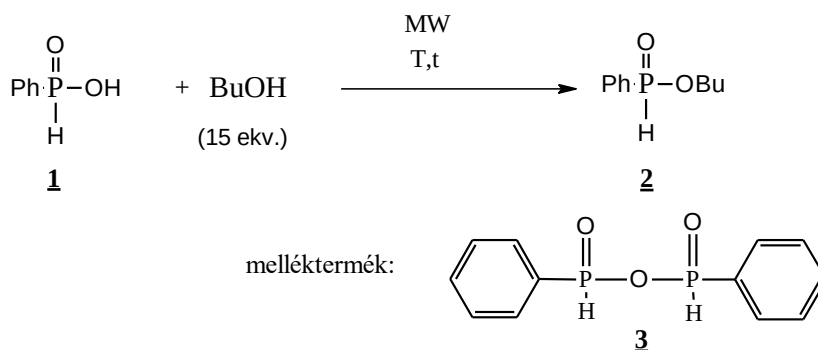
4. Összefoglalás

Munkám első feladata a butil-fenil-*H*-foszfinát (**2**) szintézise volt, amely a kereskedelmi forgalomban nem kapható. Csoportunkban is foglalkoztak már fenil-*H*-foszfinsavak észterezésével, mint MW körülmények között végbemenő reakcióval, vagy T3P aktiváló reagens hozzáadásával lejátszódó észterezéssel. Munkám során első közelítésben, alkilező észterezéssel, illetve MW besugárzással segített direkt észterezéssel kíséreltem meg nagyobb mennyiségben előállítani a terméket (**2**).

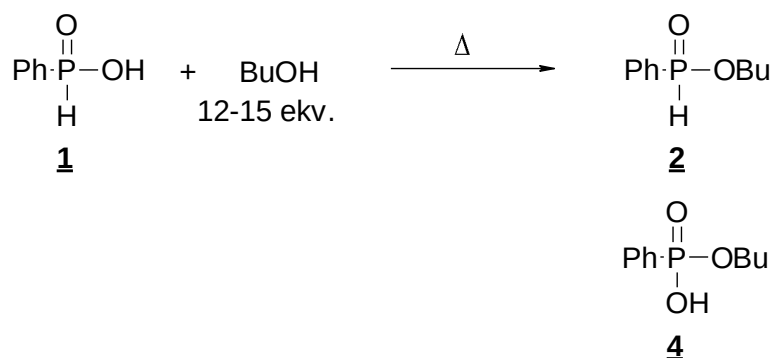
Az alkilező észterezés során a célvegyületet 91%-os átalakulással sikerült előállítani, azonban a reakció nem egy környezetbarát megoldás a butil-bromid reagens miatt.



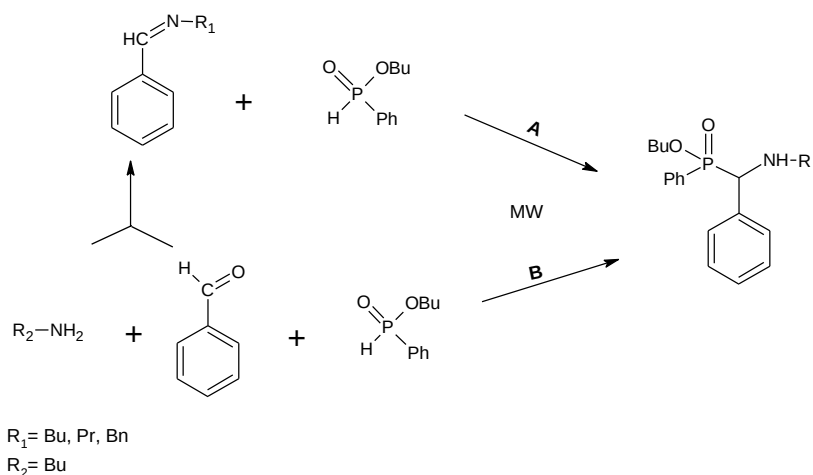
Kisméretű direkt észterezés során a terméket közel 100%-os konverzióval kaptuk meg, amit azután méretnövelésnek vetettünk alá. A méretnövelést kétszeres, illetve négyszeres formában kíséreltük meg. Kétszeres méretben elkészített modellreakciót sikerült optimalizálni, és jó termeléssel szintetizálni az észtert, bár kevés pirofoszfinát (**3**) is képződött. Azt találtuk viszont, hogy a négyszeres méretnövelés esetén nem segített a magasabb hőmérséklet, és a reakció idő növelése sem, ugyanis az észter bomlásnak indult. Ezért csak alacsonyabb konverziókat sikerült elérni.



Mivel szerettük volna nagyobb méretben is előállítani az észtert (**2**), megpróbáltuk - az első közelítésben reménytelen - termikus direkt észteresítést is, ami meglepetésre lejártsódott, sőt katalizátor sem kellett hozzá. Azt tapasztaltuk, hogy a reakció során oxidáció eredményeképpen egy melléktermék (**4**) is képződött. Utóbbi keletkezését inert atmoszféra biztosításával meggátoltuk. A módszer hátránya, hogy hosszú reakció idővel kell számolni, ennek következtében katalizátorral is elvégeztük a reakciót, melynek hatása érzékelhető volt.



A butil-fenil-*H*-foszfinátot α -aminofoszfonátokká kívántuk alakítani aza-Pudovik reakcióval, illetve Kabachnik-Fields kondenzációval. Mind kétféle reakciót megvizsgáltuk, az aza-Pudovik (**A**) reakcióhoz a különböző szubsztituenst (Bu, Bn, és Pr,) tartalmazó imineket magam állítottam elő 89-97%-os termeléssel. A Kabachnik-reakcióhoz (**B**) butil-amint, és benzaldehidet használtunk az általunk előállított foszfit mellett. Mindkettőt oldószer- és katalizátortmentesen sikerült végrehajtani.



Az addíciós módszer hatékonysága miatt előnyösebbnek bizonyosul a Kabachnik-Fields reakcióhoz képest.

A butil-fenil-(butilamino-benzil)-foszfinátnak a biológiai aktivitásának vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a PANC-1 sejtvonal esetén a daganatos sejtek 70%-a elpusztult a legnagyobb dózisban. AZ U266 sejt esetén alacsonyabb sejthalálozás történt, 19%-a pusztult el.

Jövőbeli terveink közé tartozik a butil-fenil-*H*-foszfinát előállításának vizsgálata T₃P reagens segítségével, és további α -aminofoszfónátok előállítása és azok biológiai aktivitásának vizsgálata.

5. Irodalomjegyzék

1. L. D. Quin; *Guide to organophosphorus chemistry*, Wiley, New York, **2000**.
2. G. M. Kosolapoff, L. Maier; *Organic phosphorus compounds*, Wiley, New York, Vol. 6. 44-45, **1973**.
3. D. Barton, W. D. Ollis; *Comprehensive organic chemistry, Phosphorus Compounds*, Pergamon, Oxford, Vol. 2. 1291–1300, **1979**.
4. B. A. Arbusov, A. O. Vizel, J. J. Szamitov, K. M. Ivanovszkaja, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 159, 582, **1964**
5. Gy. Keglevich, A. Kovács, K. Újszászy, A. Tungler, G. Tóth, L. Tőke; *Phosphorus and Sulfur* 70, 219-227, **1992**.
6. Ramage, R.; Atrash, B.; Hopton, D.; Parrott, M. J.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1985, 1217-1226
7. K. A. Andrianov, I. K. Kuznetsova; *Otd. Khim.* 56, 501, **1961**.
8. Z. E. Golubski; *Synthesis*, 632-634, **1980**.
9. E. Bálint, E. Jablonkai, M. Bálint, G. Keglevich; *Heteroatom Chem.* 21, 211-214, **2010**.
10. Ruimao, T. Masato; *Chemistry Letters*, 431-432, **1998**.
11. T. L. Emmick, R. L. Letsinger; *J. Am. Chem. Soc.* 90, 3459-3463, **1968**.
12. Edmundson, R. S. Phosphoric Acid Derivatives, In *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 2, Barton, D., Ollis, W. D. (Eds.), Sutherland, I. O. (Vol. Ed.); Pergamon, Oxford, Ch. 10.5, p. 1291. **1979**.
13. I. V. Berezovskaya, L. A. Eliseeva, E. V. Kuznetsov, E. Mukhametzyanova; *Ser. Khim.* 1369-1371, **1968**.
14. S. J. Fitch; *J. Am. Chem. Soc.* 86, 61-64, **1964**.
15. Y. Tomonori, I. Satomi, T. Hideo; *Tetrahedron*, 62, 1309-1317, **2006**.
16. D. G. Hewitt; *Aust. J. Chem.* 32, 463-464, **1979**.
17. A. Kamyar; Y. Hiu-wan, *Tetrahedron Lett.*, 44, 781-783, **2003**.
18. Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y.; *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 83, 689 , **1952**.
19. Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1528, **1952**.
20. Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. (Eds.), *Aminophosphonic and Aminophosphinic acids: Chemistry and Biological Activity*, Wiley, Chichester, **2000**.
21. Zefirov, N. S.; Matveeva, E. D. *Arkivoc* 1, **2008**.

22. Keglevich, G.; Bálint, E. *Molecules* 17, 12821, **2012**.
23. Caballero, F. J.; Navarrete, C. M.; Hess, S.; Fiebich, B. L.; Appendino, G.; Macho, A.; Munoz, E.; Sancho, R. *Biochem. Pharmacol.* 73, 1013, **2007**.
24. Zhang, H.; Lemley, A. T. *J. Agric. Food Chem.* 55, 407, **2007**.
25. Atherton, F. R.; Hassal, C. H.; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* 30, 1603, **1987**.
26. Abdel-Megeed, M. F.; Badr, B. E.; Azaam, M. M.; El-Hiti, G. A. *Bioorg. Med. Chem.* 20, 2252, **2012**.
27. Yu, Z. H.; Shi, D. Q. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 185, 1746, **2010**.
28. Atherton, F. R.; Hassal, C. H.; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* 29, 29, **1986**.
29. Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 689, **1952**.
30. S. Lee, J. H. Park, J. Kang, J. K. Lee, *Chem. Commun.*, 1698, **2001**.
31. Kabachnik, M. M.; Ternovskaya, T. N.; Zobnina, E. V.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* 38, 480, **2002**.
32. F. Xu, Y. Luo, M. Deng, Q. Shen, *Eur. J. Org. Chem.*, 24, 4728, **2003**.
33. Tang, J.; Wang, L.; Wang, W.; Zhang, L.; Wu, S.; Mao, D. *J. Fluorine Chem.* 132, 102, **2011**.
34. Kaboudin, B.; Sorbiun, M. *Tetrahedron Lett.* 48, 9015, **2007**.
35. Qian, C.; Huang, T. *J. Org. Chem.* 63, 4125-4128, **1998**.
36. Mu, X.-J.; Lei, M.-Y.; Zou, J.-P.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* 47, 1125, **2006**.
37. Keglevich, G.; Szekrenyi, A. *Lett. Org. Chem.* 5, 616, **2008**.
38. Prauda, I.; Greiner, I.; Ludányi, K.; Keglevich, G. *Synth. Commun.* 37, 317-322, **2007**.
39. Bálint, E.; Tripolszky, A.; Tajti, Á. Synthesis of α -aminophosphonates by the Kabachnik–Fields reaction and by the Pudovik reaction. In: *Organophosphorus Chemistry*; Keglevich, G. (ed.); Walter de Gruyter: Berlin, p 108, **2018**.
40. Prishchenko, A. A.; Livantsov, M. V.; Novikova, O. P.; Livantsova, L. I.; Petrosyan, V. S. *Heteroatom Chem.* 21, 430-440, **2010**.
41. Bálint, E.; Fazekas, E.; Pintér, Gy.; Szöllősy, Á.; Drahos, L.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Drahos, L.; Körtvélyesi, T.; Keglevich, Gy. *Curr. Org. Chem.* 16, 547-554, **2012**.
42. Bálint, E.; Fazekas, E.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Keglevich, Gy. *J. Organomet. Chem.* 717, 75-82, **2012**.
43. Bálint, E.; Tripolszky, A.; Jablonkai, E.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Mucsi, Z.; Kollár, L.; Pongrácz, P.; Keglevich, G. *J. Organomet. Chem.* 801, 111, **2016**.

44. Pudovik, A. N. Dokl. Akad. Nauk SSSR 83, 865, **1952**.
45. S. Subba Reddy; V. Koteswara Rao; B. Satheesh Krishna; C. Suresh Reddy; P. Visweswara Rao; C. Naga Raju, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements Volume 1411-1421, 186, **2011**
46. Q. Wang, L. Yang, H. Ding, X. Chen, H. Wang, X. Tang, Bioorg. Chem., 69, 132, **2016**.
47. Q. Wang, M. Zhu, R. Zhu, L. Lu, C. Yuan, S. Xing, X. Fu, Y. Mei, Q. Hang, Eur. J. Med. Chem., 49, 354, **2012**.
48. R. G. de Noronha, C. C. Romão, A. C. Fernandes, Chem. Commun., 12, 337, **2011**.
49. E. Bálint, Á. Tajti, A. Ádám, I. Csontos, K. Karaghiosoff, M. Czugler, P. Ábrányi-Balogh, G. Keglevich, Beilstein J. Org. Chem., 13, 76, **2017**.
50. Barta, K.; Csékei, M.; Csihony, Sz.; Mehdi, H.; Horváth, I. T.; Pusztai, Z.; Vlád, G. Magyar Kémikusok Lapja 55, 173, **2000**.
51. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. Tetrahedron Lett. 27, 279, **1986**.
52. R. N. Gedye, F. E. Smith, K. C. Westaway; Can. J. Chem. 66 (1), 17–26, **1988**.
53. Hayes, B. L. Chemistry at the Speed of Light; CEM Publishing: North Carolina, **2002**.
54. de la Hoz, A.; Loupy, A. Microwaves in Organic Synthesis Wiley-VCH: Weinheim, **2002**
55. L. B. Hayes; *Microwave Synthesis Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, USA, 11-25, 97-145, **2002**.
56. Bálint, E.; Keglevich, G. The Spread of the Application of the Microwave Technique in Organic Synthesis. In Milestones in Microwave Chemistry; Keglevich, G. (ed.); Springer: Switzerland, p 1, **2016**.
57. Bálint, E.; Tajti, Á.; Keglevich, G. Materials 12, 788, **2019**.
58. Baxendale, I. R.; Hayward, J. J.; Ley, S. V. Comb. Chem. High Throughput Screening, 10, 802, **2007**.
59. Öhrngren, P.; Fardost, A.; Russo, F.; Schanche, J.-S.; Fagrell, M.; Larhed, M. Org. Process Res. Dev. 16, 1053, **2012**.
60. Dressen, M. C. H. L.; van de Kruijs, B. H. P.; Meuldijk, J.; Vekemans, J. A. J. M.; Hulshof, L. A. Org. Process Res. Dev. 14, 351, **2012**.
61. Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. Macromol. Rapid Commun. 28, 395, **2007**.

62. Ergan, B. T.; Bayramoğlu, M. Chem. Eng. Commun. 205, 1665, **2018**.
63. G. Keglevich, N. Zs. Kiss, Z. Mucsi, T. Körtvélyesi, Org. Biomol. Chem. 10, 2011-2018, **2012**.
64. Yoshino, T.; Imori, S.; Togo, H. Tetrahedron 62, 1309, **2006**.
65. G. Keglevich, N. Harsági, S. Szilágyi Green Chemistry 25, 10372-10380, **2023**.
66. Kiss, N. Z.; Henyecz R.; Keglevich, G.; Molecules 25, 719, **2020**.
67. Kiss, N. Z.; Ludányi, K.; Drahos, L.; Keglevich, G. Synthetic Commun. 39, 2392- 2404, **2009**
- .