



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2024

OTDK DOLGOZAT

α -Hidroxi-alkilfoszfónátok szintézise, rezolválása és reakciói

Készítette:

Kis Anna Sára

BSc, vegyészmérnök hallgató

Témavezető:

Dr. Keglevich György

Egyetemi tanár

Konzulenseim:

Szalai Zsuzsanna

PhD-hallgató

Dr. Schindler József

Adjunktus

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, *Dr. Keglevich György* Tanár Úrnak, és konzulensemnek, *Szalai Zsuzsanna* PhD-hallgatónak, hogy munkám során végig támogattak, és rengeteg figyelemmel láttak el. Külön köszönettel tartozom *Dr. Keglevich Györgynek*, aki lehetővé tette, hogy a kutatócsoportjában, a Környezetbarát és Foszforkémiai Kutatócsoportban végezhessem a Szakdolgozatom írását. Köszönöm konzulensemnek, *Szalai Zsuzsanna* PhD-hallgatónak, azt a rengeteg hasznos tanácsot, amivel ellátott a kutatómunkám során továbbá, hogy kérdéseimmel bátran fordulhattam hozzá. Nagy öröm volt tőle tanulni.

Szeretném megköszönni *Dr. Schindler József* Tanár Úrnak, mint második konzulensem, hogy a rezolválásban és a királis kromatográfiás mérések során segítséget nyújtott.

Köszönettel tartozom *Dr. Simon András* Tanár Úrnak és *Kiss Erzsébet*nek az NMR, és *Dr. Drahos Lászlónak* a HRMS, valamint *Tóth Lászlónének* a DSC mérések elvégzéséért.

Végül pedig szeretném megköszönni mindazoknak, akik hittek bennem, akik önbizalommal láttak el a nehéz helyzetekben is az egyetemi tanulmányaim során, és azoknak, akik miatt a BSc tanulmányaimra mosolyogva fogok visszagondolni.

Nyilatkozatok

Témavezetői nyilatkozat a dolgozat beadhatóságáról

Alulírott Dr. Keglevich György témavezető nyilatkozom, hogy Kis Anna Sára, Neptun kódja: CAUSYV; *α -Hidroxi-alkilfoszfonátok szintézise, rezolválása és reakciói* című dolgozata a hallgató témavezetésem mellett önállóan készített írásműve és megfelel a BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar Szakdolgozat és diplomamunka szabályzatban előírt tartalmi és formai követelményeknek, így a dolgozat beadható.

Budapest, 2024. 10. 14.


Dr. Keglevich György

Konzulensi nyilatkozat a dolgozat beadhatóságáról

Alulírott Szalai Zsuzsanna konzulens nyilatkozom, hogy Kis Anna Sára, Neptun kódja: CAUSYV; *α -Hidroxi-alkilfoszfonátok szintézise, rezolválása és reakciói* című dolgozata a hallgató konzultációval segített munkája alapján készített írásmű, amely szakmai tartalma alapján beadható.

Budapest, 2024. 10. 14.


Szalai Zsuzsanna

Alulírott Dr. Schindler József konzulens nyilatkozom, hogy Kis Anna Sára, Neptun kódja: CAUSYV; *α -Hidroxi-alkilfoszfonátok szintézise, rezolválása és reakciói* című dolgozata a hallgató konzultációval segített munkája alapján készített írásmű, amely szakmai tartalma alapján beadható.

Budapest, 2024. 10. 14.


Dr. Schindler József

Hallgatói nyilatkozat a dolgozat önálló tevékenységéről

Alulírott Kis Anna Sára hallgató (Neptun kód: CAUSYV) nyilatkozom, hogy a *α -Hidroxi-alkilfoszfonátok szintézise, rezolválása és reakciói* című dolgozatom készítése során betartottam a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. tv. szabályait, valamint a BME TVSZ és a BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kara által előírt, a dolgozat készítésére vonatkozó szabályokat, különösen a hivatkozások és idézések tekintetében.

Tudomásul veszem, hogy szakdolgozat esetén plágiumnak/szerzői jogsértésnek számít:

- szó szerinti idézet közlése idézőjel és hivatkozás megjelölése nélkül;
- tartalmi idézet hivatkozás megjelölése nélkül;
- más szerző publikált gondolatainak saját gondolatként való feltüntetése.

Tudomásul veszem, hogy a dolgozatban közölt módszerek, eredmények a kutatásban, fejlesztésben résztvevő kutatók és intézmények/cégek közös szellemi tulajdonát képezik, ezek hasznosítása, publikálása, csak az összes érintett egyetértésével történhet meg.

Kijelentem továbbá, hogy a dolgozat készítése során a konzulens, illetve a témavezetőt nem tévesztettem meg.

Budapest, 2024. 10. 14.


Kis Anna Sára

Tartalomjegyzék

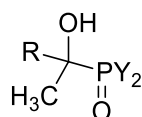
Köszönetnyilvánítás	2
Nyilatkozatok	3
Tartalomjegyzék	4
1. Bevezetés	5
2. Irodalmi áttekintés	6
2.1: Fenntarthatósági fejlődési célok	6
2.2. Hidroxifoszfónátok jelentősége, biológiai aktivitása	11
2.3. α -Hidroxifoszfónátok előállítása	13
2.3.1: α -Hidroxifoszfónátok előállítása Pudovik- reakcióban	14
2.3.2 α -Hidroxifoszfónátok előállítása Pudovik reakcióban, KHSO_4 katalizátorral	17
2.3.3 α -Hidroxifoszfónátok előállítása Abramov-reakcióban	18
2.3.2 α -Hidroxifoszfónátok szintézise fémorganikus reakcióval	20
2.4. Előállítás oldószermentes környezetben.....	22
2.4.1 Szilárd fázison	22
2.4.2 Szintézis MW körülmények között	23
2.5. α -Hidroxifoszfónátok reakciói	24
2.5.1 <i>O</i> -acilezés	26
2.5.2 Szulfonilezés	28
2.6. α -Hidroxifoszfónátok rezolválása	29
2.6.1 A rezolválás és körülményei.....	30
8. Saját Munka	32
3.1. Célkitűzés	32
3.2. α -Hidroxi-alkilfoszfónátok előállítása acetaldehidből.....	33
3.3. α -Hidroxi-alkilfoszfónátok előállítása acetontól.....	35
3.4. Királis származékok rezolválása	37
3.4.1 Rezolválás menete.....	37
3.5. <i>O</i> -acilezési reakciók vizsgálata	42
3.6. Szulfonilezés, majd biszfoszfónáttá alakítás	44
3.7: A termékek biológiai hatásvizsgálatának eredményei:	46
4. Kísérletek részletes leírása	48
4.1 Az alkalmazott készülékek ismertetése	48
4.2 Előiratok	49
5. Összefoglalás:.....	57
Irodalomjegyzék:.....	60

1. Bevezetés

A kutatásom a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszék Környezetbarát és Foszfororganikus Kutatócsoportjában végeztem. A foszfor tartalmú vegyületek, így a foszforkémia a mindennapjaink fontos szereplője. Jelentős biológiai aktivitásuk miatt gyógyszerkészítmény formában találkozhatunk velük, de növény és gombaölőszerként is használatosak. A biológiai hatásukkal a dolgozat későbbi részében részletesen foglalkozom. Az iparban is találkozhatunk foszforvegyületekkel, legtöbb esetben szerves reakciók katalizátoraként, illetve a már említett gyógyszerhatóanyagok szintézise során.

A kutatócsoportban a zöld kémiának meghatározó szerepe van. A szintézis módszerek kidolgozása során környezetbarát oldószerekben vagy oldószermentes reakciókban gondolkozunk, olyan technológiákat alkalmazunk, mint a mikrohullámú (MW) és a szilárd szintézis. Emellett energia és költséghatékonyságra törekszünk, mindezt a reakcióparaméterek gondos beállításával, és oldószereink regenerálásával érjük el.

Kutatásom célja az volt, hogy **α -hidroxi-alkilfoszfonát típusú vegyületekre környezetbarát szintézismódszert dolgozzak ki, az irodalomban még nem közölt származékokat állítsak elő, továbbá különböző reakciókba vigyem a termékeket.** Kísérleteket végeztem *O*-acilezésre, mezilezésre, rezolválásra, és biszfoszfonáttá alakításra is. Az előállított új vegyületeket teljeskörűen jellemeztem (^{31}P , ^{13}C és ^1H NMR, tömegspektroszkópiás módszerekkel). A vegyületek biológiai hatásvizsgálata jelenleg folyamatban van együttműködés keretében.



R = H (1), CH₃ (2)

Y = OMe, OEt, OBu, Ph, 4-MePh, 3,5-diMePh

1. **ábra:** α -Hidroxi-alkilfoszfonát típusú vegyületek

2. Irodalmi áttekintés

2.1: Fenntarthatósági fejlődési célok

A Fenntartható Fejlődési Célok (*SDG, azaz Sustainable Development Goals*) egy jobb és fenntarthatóbb jövő elérésére céljából jöttek létre. 2015-ben az ENSZ hozta létre, és 193 ország által egyhangúlag elfogadott. 17 pontja, azaz 17 célja van, melyek összefüggenek egymással. Ebben a 17 pontban azokkal a globális kihívásokkal foglalkoznak, amelyek az emberiség legfőbb megoldandó problémáit tartalmazzák. Az SDG-k közt találunk a szegénységgel, egyenlőtlenséggel, éghajlatváltozással, környezetromlással, békével és igazságossággal kapcsolatosakat is. Ezen célokat 2030-ra szeretnék elérni. [1,2] Az SDG-khez a **2. ábrán** látható piktogramokat társították.



2. ábra: Fenntarthatósági Fejlődési Célok

A Fenntartható Fejlődési Célok közül **11 darab** a vegyiparhoz / gyógyszeriparhoz, a hidroxifoszfónát vegyületcsalád tulajdonságaihoz és előállítási módjához, azaz általam végzett kutatáshoz köthető.

A Fenntartható Fejlődési Célok 17 pontja látható, vastagított betűvel pedig azok a célok (SDG-k), melyek a fentebb említett okok miatt kapcsolódnak a kutatásomhoz:

1. A szegénység megszüntetése
2. **Az éhezés megszüntetése**
3. **Egészség és jóllét/jólét**
4. Minőségi oktatás
5. Nemek közötti egyenlőség
6. **Tiszta víz és közegészségügy**
7. **Megfizethető és tiszta energia**
8. **Tisztességes munka és gazdasági növekedés**
9. **Ipar, innováció és infrastruktúra**
10. Egyenlőtlenségek csökkentése
11. **Fenntartható városok és közösségek**
12. **Felelős fogyasztás és termelés**
13. **Fellépés az éghajlatváltozás ellen**
14. **Óceánok és tengerek védelme**
15. **Szárazföldi ökoszisztémák védelme**
16. Béke, igazság és erős intézmények
17. Partnerség a célok eléréséért

A dolgozat következő részében részletesen ismertetem, hogy a vastag betűvel jelölt SDG-k hogyan kapcsolódnak kutatásomhoz.

2. Az éhezés megszüntetése: Ezen pont célja elérni az élelmezésbiztonságot, javítani a táplálkozást és előmozdítani a fenntartható mezőgazdaságot. A foszforvegyületek és az általam kutatott hidroxifoszfónát vegyületcsalád tagjai közt is találkozhatunk peszticidekkel. [3] A rovarölőszerek segítségével a termés kártevőktől mentes marad, ezáltal javul a mezőgazdasági termelés, és a több termés több emberhez jut el.



3. Egészség és jóllét/jólét: Az egészséges élet része, hogy betegségeinket időben felismerjük, és legfőképpen kezeljük. A gyógyszerkészítmények közt számos foszfortartalmú vegyülettel találkozhatunk, legismertebb képviselőik a biszfoszfónátok, melyek csonttritkulás kezelésében hatékonyak. [4,5] Kutatásom során én is állítottam elő biszfoszfónát típusú vegyületeket, illetve az előállított α -hidroxi-alkilfoszfónát vegyületeim potenciálisan biológiailag aktívak lehetnek.



6. Tiszta víz és közegészségügy: Munkám során a reakciók kivitelezéséhez vagy tisztításához használt oldószereket az arra kijelölt tárolókba öntöttem, ezáltal a vízhálózatba nem került szerves oldószer. Továbbá az oldószereket regeneráltam, azaz a szennyezőktől való megtisztítás (desztilláció) után újból használhatóvá tettem őket. Kímélve ezzel is a környezetet.



7. Megfizethető és tiszta energia: A szintézis utak kifejlesztése során, ahol lehet alacsony hőmérsékletet alkalmaztam, ezzel fűtési költséget, energiát spóroltam.



8. Tisztességes munka és gazdasági növekedés: Ezen pont célja előmozdítani a fenntartható gazdasági növekedést, a teljes és eredményes foglalkoztatást, valamint méltó munkát biztosítani mindenki számára. A vegyipar/ gyógyszeripar egy olyan iparág, amely sok embernek munkát ad, gazdaságilag fejlődik. [6]



9. Ipar, innováció és infrastruktúra: Az ipari innováció folyamatosan jelen van a gyógyszeriparban. Az ott dolgozó mérnökök különböző egységek összehangolt munkájával hozzák meg döntéseiket. A vegyészmérnökök folyamatos újításokat visznek véghez a technológia terén. A mesterséges intelligencia alkalmazása pedig jelentős reformokhoz fog vezetni. [7]



11. Fenntartható városok és közösségek: Célja a városokat és a településeket befogadóvá, biztonságossá, ellenállóvá és fenntarthatóvá tenni. A települések fenntarthatóságához a vegyiüzemek szakszerű és biztonságos működése elengedhetetlen.



12. Felelős fogyasztás és termelés: A felelős termelési mód erősen jellemzi a vegyipart/gyógyszeripart. A szakaszos termelési módnak köszönhetően egy adott terméket addig gyártanak, és annyit gyártanak belőle, amennyit a fogyasztók hasznosítani tudnak.



13. Fellépés az éghajlatváltozás ellen: A kísérletek során a fűtésre használt villamosenergia használatának csökkentése, a zöldebb oldások alkalmazása, tehát az anyag- és energiafelhasználás minimalizálása volt a célom. Ez a folyamat mind-mind hozzájárul az ökoszisztéma megőrzéséhez, és ezáltal az éghajlatváltozást mérsékli.



14. Óceánok és tengerek védelme: A vegyigyárak gáz, folyadék, és szilárd melléktermékeinek és szennyezőinek kezelése kulcsfontosságú feladat. Azzal, hogy nem bocsátunk a levegőbe súlyosan mérgező anyagot, illetve nem juttatunk vegyszert természetes vizeinkbe a vegyipar és a vegyészmérnökök egyik fő kötelessége.



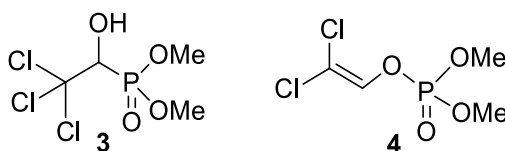
15. Szárazföldi ökoszisztémák védelme: A 14. pontnál említett tényezők mind igazak a szárazföldi ökoszisztémák védelméhez is.



2.2. Hidroxifoszfónátok jelentősége, biológiai aktivitása

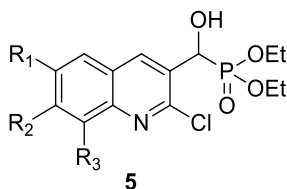
Az α -hidroxifoszfónátok jelentős biológiai aktivitással rendelkező vegyületcsalád. Vannak közöttük enzim inhibitorok, ezáltal antibakteriális és gombaellenes hatású vegyületek is [8,9]. Továbbá rovarölőszerként [3] és növényvédőszerként [10] is alkalmazhatóak. Ezen felül egyes származékaik antioxidáns [11,12], mások vírusellenes hatásúak [13]. Némely származékok bizonyítottan citotoxikus hatással bírnak. [14] Széleskörű felhasználási lehetőségeik miatt a későbbiekben jelentős áttörést hozhatnak gyógyszerkészítményként, akár rák kezelésében is. A dolgozatom következő részében néhány ismertebb hidroxifoszfónát fogok jellemezni, illetve a már bizonyítottan rákellenes hatással bíró vegyületeket részletesebben fogom tárgyalni.

Fontosabb képviselőik közé tartozik a rovarölőként használt triklórfon (*O,O*-dimetil-2,2,2-triklór-1-hidroxiethylfoszfónát) (**3**), ami 2,2-diklórvinil-dimetilfoszfónát (**4**) formában fejt ki hatását (**3. ábra**). Manapság már nem használják, mert az ember számára toxikus hatású. [3]



3.ábra: A triklórfon, és annak aktív formája, mint rovarölő

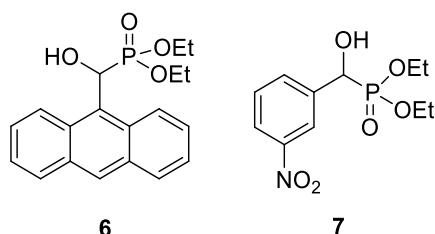
Az α -hidroxifoszfónátok antibakteriális hatást mutattak számos baktérium ellen, többek között Gram pozitív *Staphylococci*, *Bacillus megterium-I* és Gram negatív *Escherichia coli*, *Salmonella*, and *Proteus vulgaris* ellen is (**4. ábra**). [8]



$R_1, R_2, R_3 = H, Cl, alkil$

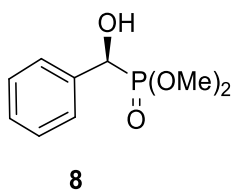
4. ábra: Antibiotikus hatással rendelkező α -hidroxifoszfónát [8]

Az α -hidroxifoszfónát család néhány tagja antioxidáns hatással is rendelkezhet (**5. ábra**). Ezalatt azt értjük, hogy gátolják vagy mérséklik a sejtjeinkben zajló túlzott mértékű oxidációs folyamatokat. Ilyen folyamatok során szabadgyökök keletkeznek, amiket, ha nem pusztítanak el a sejtjeink akkor gyulladást okozhatnak a szervezetünkben. [11]



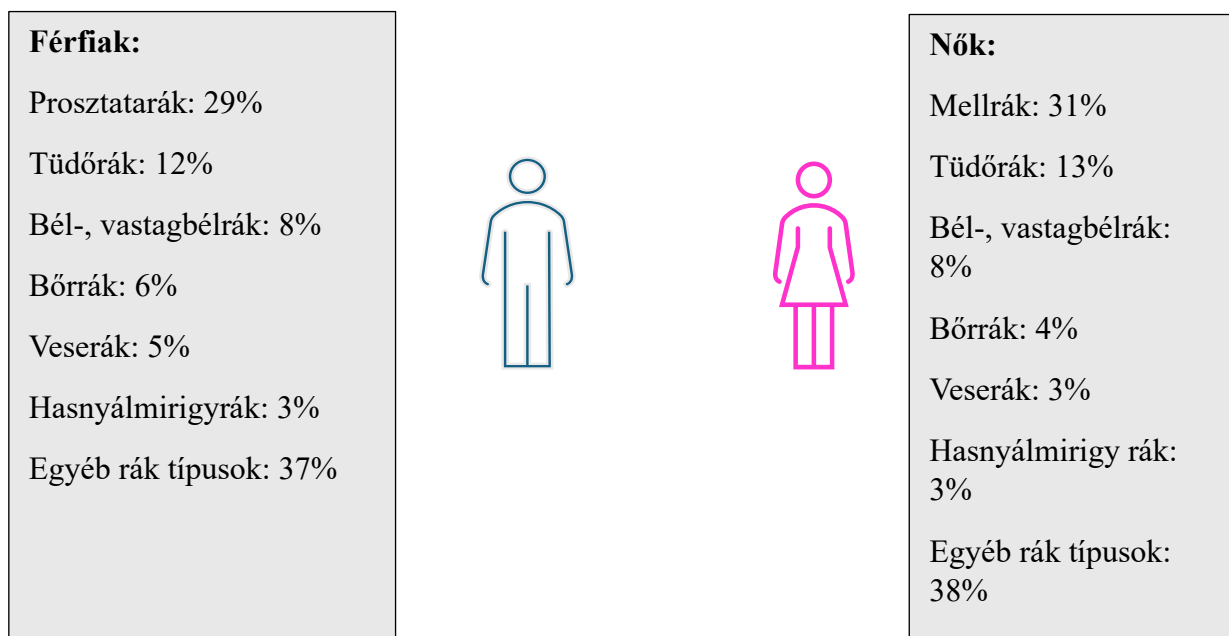
5. ábra: Antioxidáns tulajdonságú vegyületek [11]

Az α -hidroxi-**benzil**foszfónátok és acilezett származékaik citotoxikus hatását már többféle sejtvonalon vizsgálták $c = 50 \mu\text{M}$ koncentrációban. Általánosságban elmondható, hogy a bevitt acilcsoport növelte a citotoxicitást. Ellenben arra is találunk példát, hogy az acilezés rontott a vegyület sejtpusztító hatásán. A dimetoxi-benzilfoszfónát esetében (**8**) Ebc-1 sejtvonalon 30% feletti citotoxicitást mértek, míg a benzoilezett származék esetében ugyanezen sejtvonalon 10%-ra csökkent a sejtpusztító hatás. [15]



6. ábra: Tumorellenes acilezett hidroxi-benzilfoszfónát [15]

A daganatos betegségek nagyon gyakoriak, és sokszor halálos kimenetelűek. 2023-ban az USA-ban 1958310 új rákos esetet diagnosztizáltak, és ebben az évben 609820-an haltak meg a kórban. Sokféle típusa létezik, a leggyakoribbak a mellrák, prosztatarák, tüdőrák, a vastagbélrák. [16] Ezeknek eloszlását az **7. ábra** szemlélteti.



7. ábra: 2023-ban az új rákos megbetegedések eloszlása az USA-ban [16]

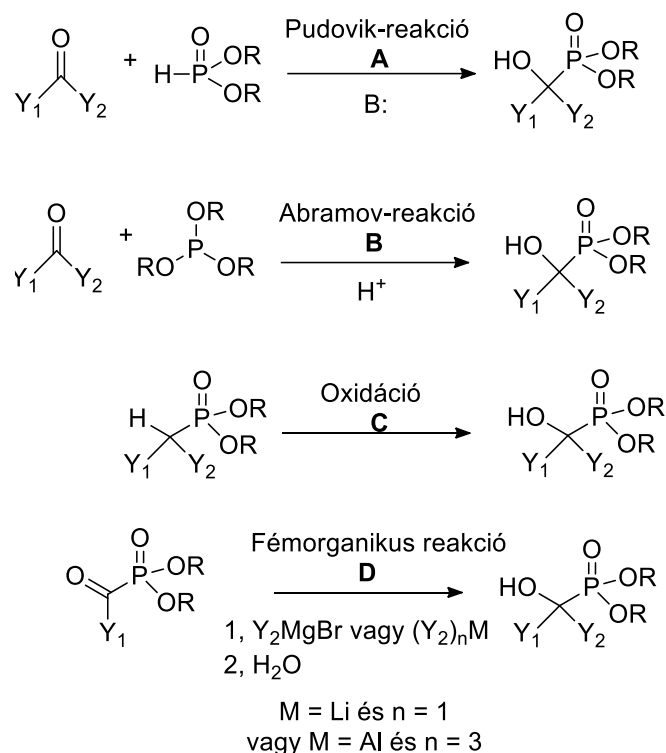
A nagyszámú daganatos megbetegedések miatt a lehetséges rákellenes hatással bíró vegyületek felkutatására szükség van. Ilyenek lehetnek az α -hidroxifoszfónát vegyületcsalád tagjai is, például az **α -hidroxi-alkilfoszfónátok** is.

2.3. α -Hidroxifoszfónátok előállítása

Az α -hidroxifoszfónátok előállítására több lehetőség is ismert az irodalomban. A legismertebb eljárás a Pudovik- (A) [17,18] és az Arbamov-reakció (B) [19]. Előbbi esetben bázis-, utóbbiban savkatalízis hatására megy végbe az átalakítás. A körülményeket és mechanizmusokat a későbbiekben részletesebben is tárgyalni fogom.

Az α -hidroxifoszfónátok szintézise [20] továbbá lehetséges α -alkilfoszfónátból oxidációval (C) [21,22], és Grignard-reagenssel, vagy más fémorganikus vegyülettel (D) is α -hidroxifoszfónáthoz juthatunk (**8. ábra**). Emellett környezetbarát módszerek is rendelkezésre

állhatnak, mint a szilárd fázison történő szintézis [23], illetve a mikrohullámú (MW) [24] technika.

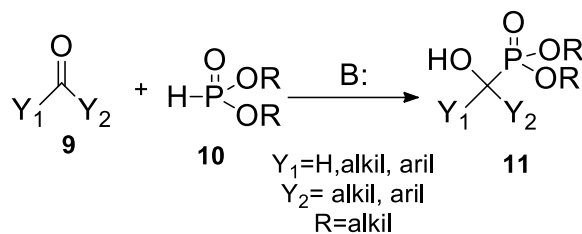


Y₁ = H, alkil, aril
Y₂ = alkil, aril
R = alkil

8.ábra: α-Hidroxifoszfónátok előállításának módszerei

2.3.1: α-Hidroxifoszfónátok előállítása Pudovik- reakcióban

A Pudovik-reakcióban egy oxovegyületet (**9**) reagáltatunk dialkil-foszfittal (**10**) nukleofil addíciós reakcióban (**9. ábra**). A foszforatom nukleofil támadást indít a parciálisan pozitív töltésű karbonil szénatomra. A reakciók során enyhe melegítést és báziskatalízist alkalmaznak. Ketonból általában nehezebben mennek a reakciók, mint aldehidből kiindulva. [20]



9.ábra: Pudovik reakció

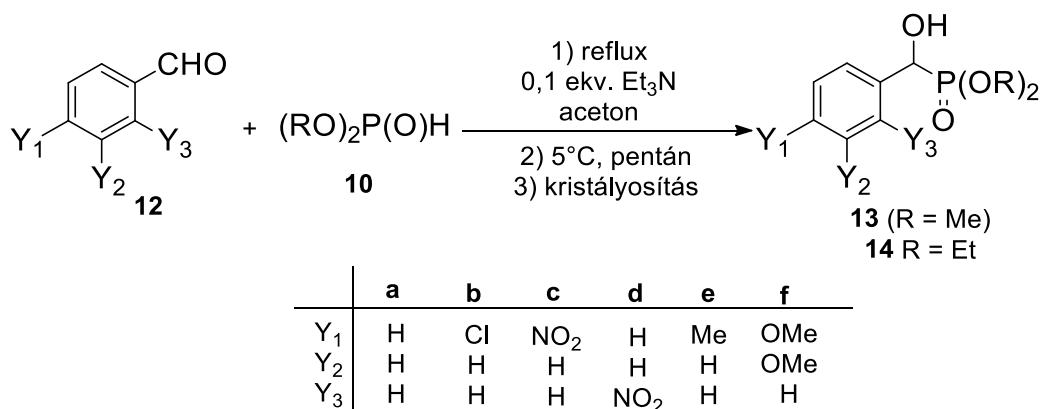
Katalizátorként számos vegyületet használhatunk például K_3PO_4 , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, MgO , Al_2O_3 , Na_2CO_3 , Al_2O_3 , KF , trietilamin. A katalizátorok anyagi minősége befolyásolja a konverziót (1. táblázat). [20].

1. Táblázat: Különböző **bázikus** katalizátorok alkalmazása P-tartalmú reakciókban

Sorszám	Y ₁	Y ₂	R	Katalizátor	Kat. mennyisége	Körülmények	Termelés (%)	Ref.
1	<i>i</i> Pr, <i>c</i> Hex, C ₆ H ₅ , 4-MeC ₆ H ₄ , 4- <i>i</i> PrC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 3,4-diMeOC ₆ H ₃ , 4-ClC ₆ H ₄ , 2-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-CNC ₆ H ₄ , C ₆ H ₅ CH=CH, 3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃ , 4-CH ₂ =CHCH ₂ OC ₆ H ₄ , 4- PhCH ₂ OC ₆ H ₄ , 2-furyl, 2- thienyl	H	Me, Et, <i>i</i> Pr	K ₃ PO ₄	5 mol%	25°C, 4-8 perc aromás aldehid esetében, 24 óra alifás aldehid esetében	20-98	[25]
2	C ₆ H ₅ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 3,4-diMeOC ₆ H ₃ , 2-ClC ₆ H ₄ , 4- ClC ₆ H ₄ , 2,3- diClC ₆ H ₃ , 2,4-diClC ₆ H ₃ , 2,6-diClC ₆ H ₃ , 2-BrC ₆ H ₄ , 4- BrC ₆ H ₄ , 3-FC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 2-NO ₂ C ₆ H ₄ , 3-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4- CNC ₆ H ₄ , C ₆ H ₅ CH=CH, 2- thienyl, 4-pyridy	H	Et	Ba(OH) ₂	10 mol%	25°C, 4- 10perc	70-98	[26]
3	<i>i</i> Bu, C ₆ H ₅ , 2-MeC ₆ H ₄ , 3-MeC ₆ H ₄ , 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 2,3,4-triMeOC ₆ H ₂ , 2-ClC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 2,6-diClC ₆ H ₃ , 3-BrC ₆ H ₄ , 4-BrC ₆ H ₄ , 3-FC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , stb.	H	Et, Bu, Bn	Ba(OH) ₂ * H ₂ O	2-7 mol%	25°C, 15 min, THF	72-99	[27]
4	C ₆ H ₅ , 4-MeC ₆ H ₄ , 3-MeOC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 3-HOC ₆ H ₄ , 2- ClC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , stb.	H	Et	MgO	1 ekv.	25°C, 2perc- 4 óra	80-100	[28]

Fontos megemlíteni, hogy a táblázatban összefoglalt szilárd fázisú szintéziseknek is van hátrányuk. Mégpedig az, hogy a termékeket el kell választani a szilárd katalizátortól. Így az extrakció, illetve a termékek tisztítása igényel némi oldószert. Ezen művelet is „zöldebbé” tehető, ha környezetbarát oldószert választunk.

Kutatócsoportunkban kifejlesztettek egy környezetbarát eljárást az α -hidroxibenzilfoszfonátok (**13**) előállítására (**10. ábra**). A reakcióban 10% trietilamin katalizátort és kis mennyiségű acetont oldószert alkalmaztak, és az elegyet forralták. (1,2-1,8 g aldehidhez 1 mL acetont). A megfelelő reakcióidő letelte után, az elegyet lehűtötték, majd pentánt csepegtettek hozzá, amelynek hatására a kívánt hidroxifoszfonát kikristályosodott. Elmondható, hogy reagensként dimetil-foszfítot használva rövidebb reakcióidő is elegendő volt, mint dietil-foszfít esetében. A benzaldehidet (**12**) különböző szubsztituensek (Y_1 , Y_2 , Y_3) foglalhatnak helyet, amelyek hatással vannak a termelésre és a reakciósebességre. Az elektronszívó nitrocsoporthoz gyorsította az átalakulást, és jótékony hatással volt a reakció kihozatalára, míg az elektronszállító alkil- és alkoxi-csoport hosszabb reakcióidőhöz és némileg alacsonyabb termeléshez vezetett. (**2. Táblázat.**) [29]



10. ábra: „Zöld” módszer α -hidroxibenzilfoszfonátok előállítására

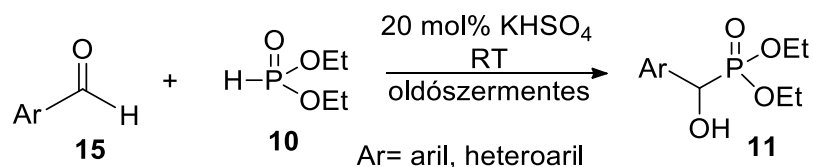
2. Táblázat: Szubsztituensek hatása a termelésre [29]

Sorszám	R	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Reakció idő (perc)	Termelés (%)
1	Me	H	H	H	10	95
2	Et	H	H	H	60	78
3	Me	Cl	H	H	10	90
4	Me	NO ₂	H	H	5	95
5	Me	H	H	NO ₂	5	95
6	Me	Me	H	H	30	89
7	Me	OMe	OMe	H	120	86
8	Et	NO ₂	H	H	45	88

2.3.2 α -Hidroxifoszfónatok előállítása Pudovik reakcióban, KHSO₄ katalizátorral

A Pudovik reakcióban általában bázikus katalizátort szoktak alkalmazni. Azonban egy 2011-ben közölt publikáció szerint KHSO₄ katalizátort [30] használva, szobahőmérsékleten, oldószermentes körülmények közt állíthatunk elő α -hidroxifoszfónatokat (**11**).

A katalizátort 20 mol%-ban adva az aldehidhez (**15**) és a dialkil-foszfíthoz (**10**) érték el a legmagasabb termelést (**11. ábra, 3. táblázat, 2. sor**). Különböző oldószerekben is megvizsgálták a reakció hatékonyságát, tetrahidrofuránt és toluolt alkalmazva 80% körüli termeléssel kapták a kívánt terméket, a legjobb eredményt viszont oldószermentes körülmények között sikerült elérni (91%-os kihozatal) (**4. táblázat, 3, 6, 7. sor**). [30]



11.ábra: α -Hidroxifoszfónatok előállítása KHSO₄ katalizátor alkalmazásával

3. táblázat: Alkalmazandó KHSO₄ katalizátor mennyisége [30]

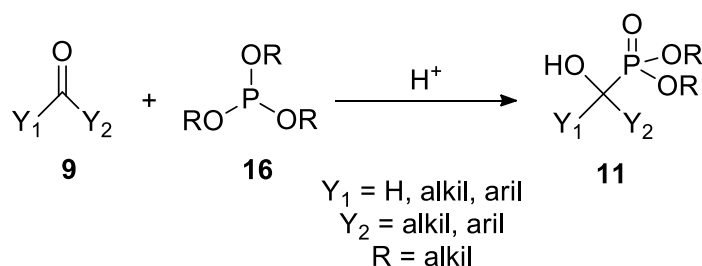
Sor	Katalizátor (mol%)	Idő (óra)	Termelés (%)
1	10	3,5	85
2	20	2	91
3	30	2,5	80
4	40	2,5	80

4. táblázat: 20mol% KHSO₄ és különböző oldószerek használatánál kapott termelések [30]

Sor	Oldószer	Idő (óra)	Termelés (%)
1	Etanol	7	40
2	dioxán	6	65
3	THF	6	84
4	Acetonitril	6	50
5	Diklórmétán	6	60
6	Toloul	6	80
7	oldószer nélkül	2	91

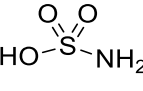
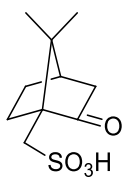
2.3.3 α -Hidroxifoszfónátok előállítása Abramov-reakcióban

Az Abramov-reakció esetében az oxovegyületet (**9**) trialkil-foszfítokkal (**16**) reagáltatjuk, savas katalizátor jelenlétében (**5. táblázat**). Ilyen savas katalizátor például az ecetsav, trifluor-ecetsav, p-toloulszulfonsav, tejsav, fumársav, és a borkősav. Leghatékonyabbnak a 4,5 körüli pKa értékkel rendelkező gyenge savak bizonyultak. [20]



12. ábra: Abramov-reakció

5. táblázat: Különböző savas katalizátorok hatása a kihozatalra Abramov-reakcióban

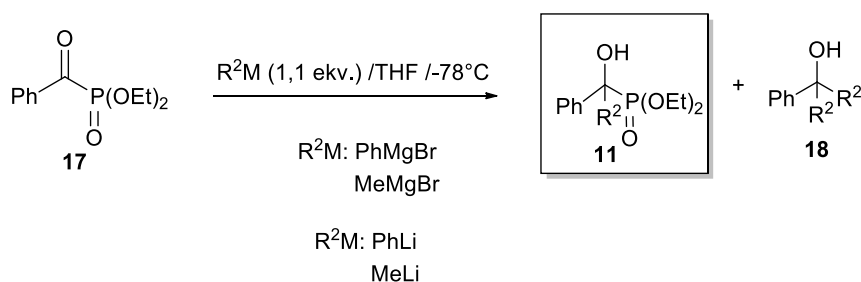
Sorszám	Y ₁	Y ₂	R	Katalizátor	Kat. mennyisége	Körülmények	Termelés (%)	Ref.
1*	C ₆ H ₅ , 4-MeC ₆ H ₄ , 4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 2-ClC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-BrC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-Me ₂ NC ₆ H ₄ , CH ₂ C ₆ H ₅ , (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	H, Me, Et, Ph	Me, Et	-	-	Ultrahangos besugárzás, 25°C, 10-35 perc	84-94	[31]
2	Pr, <i>i</i> Bu, C ₆ H ₅ , 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 3-HOC ₆ H ₄ , 2-ClC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , C ₆ H ₅ CH=CH, 3-chromonyl, 6-Cl-7-Me-3-chromonyl, 2-Cl-3-quinolinyll	H	Et	KH ₂ PO ₄	5 mol%	Ultrahangos besugárzás, 25 °C, 5-45 perc	48-92	[32]
3	C ₆ H ₅ , 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 3-pyridil, 3-chromonil, 6,8-diCl-3-chromonyll, 6-Br-3-chromonyll, 6,7-diCl-3-chromonyll, 6,8-diCl-3-chromonyll, stb.	H	Me, Et		25 mol%	Ultrahangos besugárzás, 25 °C, 1-60 perc	78-98	[33]
4	C ₆ H ₅ , 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-OHC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃ , C ₆ H ₅ CH=CH, 2-furyll, 2-thienyll, 2-Cl-3-quinolinyll, 4-tetrazolo(1,5-a)quinolinyll	H	Et		10 mol%	Ultrahangos besugárzás, 25 °C, 8-20 perc	85-93	[34]

Az Pudovik- és az Arbamov-reakció közül a *Pudovik-reakció* az, amely fenntarthatóbb és környezetkímélőbb. Az Abramov-reakció hátrányai közé sorolható, hogy a reakcióban használt fő reagens, azaz a trialkil-foszfitek elég bűdösek, valamint melléktermék képződésével is számolni kell. Mivel keletkezik melléktermék, ezért atomhatékonyság szempontjából az Abramov-reakció rosszabbnak mondható, mint a Pudovik. Ráadásul az Abramov-reakcióban használt reagensok mérgezőbbek is, mint a Pudovik-reakcióban alkalmazott dialkil-foszfitek.

Ezen okok miatt az α-Hidroxi-alkilfoszfónátjaim előállítása Pudovik-reakció szerint történt.

2.3.2 α -Hidroxifoszfónatok szintézise fémorganikus reakcióval

A **13. ábrán** látható, hogy az α -hidroxifoszfónatok (**11**) előállítását különböző fémorganikus vegyületekkel is megvalósították már korábban α -oxofoszfónátból (**17**) kiindulva. A fémorganikus vegyületet (például: Grignard- vagy lítium organikus vegyületet) 1,1 ekvivalens mennyiségben alkalmazták, a reakciót -78°C -on végezték THF oldószerben. A fémorganikus vegyülettől függően hol csak az α -hidroxifoszfónát (**11**), hol csak alkohol (**18**), némely esetben mindkettő egyszerre képződött. (**6. Táblázat**) [35]

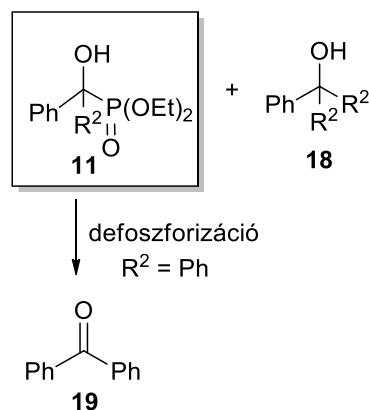


13. ábra: α -Hidroxifoszfónatok előállítása fémorganikus reakcióval [35]

6. Táblázat: A fémorganikus reagens hatása a reakció kimenetelére[35]

Fémorganikus vegyület	Hidroxi-foszfónát	Hidroxifoszfónát termelés (%)	Alkohol	Alkohol termelés (%)
PhMgBr	11a	50	18a	-
MeMgBr	11b	44	18b	-
PhLi	11c	-	18c	23
MeLi	11d	20	18d	26

A szintetizált α -hidroxifoszfónátot (**11**) defoszforizációval ketonná (**19**) ($\text{R} = \text{Ph}$, esetében benzofenonná) lehetett alakítani (**14. ábra**). A termelés 3-83% között változhat.[35]



14. ábra: α -Hidroxifoszfónát ketonná (benzofenonná) alakítása

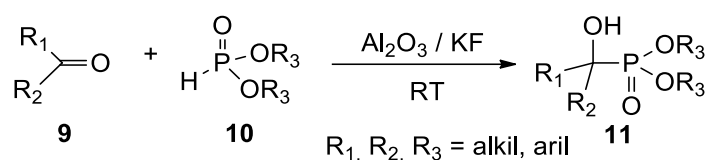
Egy másik tanulmány szerint alumíniumot tartalmazó fémorganikus vegyületeket reagáltatva aril-, alkil-, acil-foszfónátokkal szintén α -hidroxifoszfónátokat (**11**) kaphatunk, gyenge, közepes vagy jó termeléssel (9-85%). [36]

Kutatásom során nem használtam fémorganikus vegyületeket a szintézisutak kidolgozásánál. Ennek több oka is van. A fémorganikus reakciók exotermek, így a hűtés jelentős energiaköltséggel járt volna. Általában ezek a reakciók dietil-éterben vagy THF oldószerben valósulnak meg. Ezen az oldószerek pedig közel sem nevezhetők környezetbarátnak. Ha a Grignard reagens elkészítésére gondolunk, például PhMgBr , MeMgBr akkor szigorú biztonságtechnikai követelményeknek kellett volna eleget tennünk. Mivel a bróm vegyület nagyon reakcióképes, ha nem teljesen vízmentes oldószert alkalmazunk robbanáshoz vezet. A fémorganikus vegyületek másik hátránya, hogy drágák. Ez elsősorban a lítiumot tartalmazó vegyületekre értendő. A reakció lejátszódása után képződött fém tartalmú mellékterméket eltávolítani a termék mellől, illetve a melléktermékben lévő fémét újra felhasználhatóvá tenni nehézkes és költséges.

2.4. Előállítás oldószermentes környezetben

2.4.1 Szilárd fázison

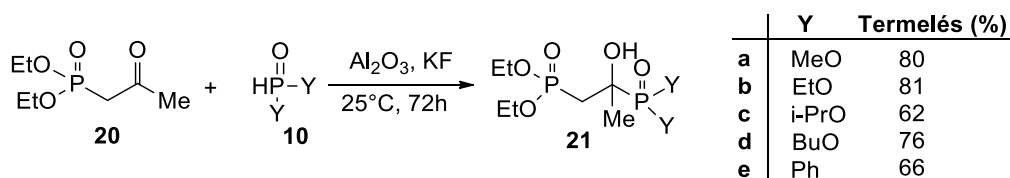
A Pudovik-reakció oldószermentes környezetben is megvalósítható. A reakcióban szilárd reagenseket használtak szobahőmérsékleten. Lásd a **15. ábrán**. [37]



15. ábra: Hidroxifoszfónátok előállítása szilárd fázison [37]

A **15. ábrán** oxovegyületet (**9**) 1,2 ekvivalens dietil-foszfittal (**10**) reagáltatva neutrális Al_2O_3 szilárd fázison 29% konverzióval kapták az α -hidroxifoszfónátokat (**11**). A rendszerben a kálium-fluorid nagyszerű katalizátornak bizonyult, ugyanis megnöveli az alumínium-oxid savas karakterét. [37]

A **16. ábrán** feltüntetett modellreakcióban az oxofoszfónátot (**20**) különböző dialkil-foszfítokkal, illetve difenilfoszfín-oxiddal (**10**) reagáltatva 62-81%-os termeléssel kapták a megfelelő hidroxibiszfoszfónát származékokat (**21**). Savas Al_2O_3 hatására nem játszódtott le a reakció. Semleges Al_2O_3 és hozzáadott KF hatására sem történt átalakulás. Azonban, amikor a savas alumínium-oxidhoz 1,75 ekv. arányban kálium-fluoridot adtak, már teljes konverzióval kapták a terméket. [38]



16. ábra: Szilárd fázisú szintézis α -oxofoszfónátokból kiindulva [38]

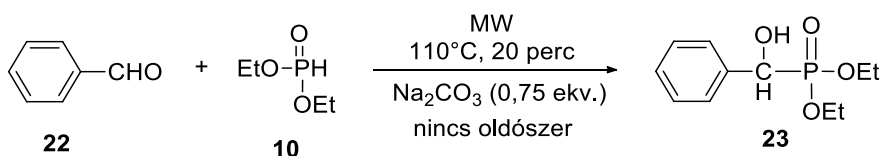
Ugyan a szilárd fázisú szintézis környezetbarát, mert nem használnak oldószert az előállítás során, a termék feldolgozása és tisztítása során sok oldószer szükséges. Így nem mondható teljesen „zöldnek”.

2.4.2 Szintézis MW körülmények között

MW technika alkalmazásával, oldószer jelenlétében és oldószermentes környezetben zajló reakciókat is megvalósíthatunk. Az irodalomban olvashatunk olyan cikket, amelyben kémiai szintézisekhez háztartási mikrohullámú sütőt használtak. [39] Egyik hátránya, hogy a háztartási mikrohullámú sütő változó teljesítményszintű. Ezekben a sütőkben nem szabályozható a hőmérséklet, ezért a kísérletek nem reprodukálhatóak. Emiatt a háztartási mikrohullámú sütő helyett dedikált reaktorokat alkalmaznak a vegyiparban. Ha az átalakulás MW körülmények között oldószermentesen is végezhető, akkor az jelentős hatású mind környezeti, mind gazdasági szempontból. További előnyei a hatékonyabb fűtés, rövidebb reakcióidő és az automatizálhatóság. [40]

Különböző alifás vagy aromás aldehideket reagáltatva dietil-foszfittal CaO vagy Na₂CO₃ jelenlétében dietil- α -hidroxifoszfónátokat kaphatunk magas konverzióval. A kísérleti eredmények alapján a két reagens közül a Na₂CO₃ jelenléte mutatkozott hatékonyabbnak. [41]

Kutatócsoportunkban készült tanulmány a reakció során használt szükséges Na₂CO₃ mennyiségének meghatározására. (17. ábra, 7. táblázat). A szintézist 110 °C-on végezték MW reaktorban, különböző mennyiségű Na₂CO₃-ot és reakcióidőt alkalmazva. Optimálisnak 0,75 ekvivalens bázis jelenléte és 20 perc reakcióidő bizonyult (7. táblázat, 5. sor). [42]



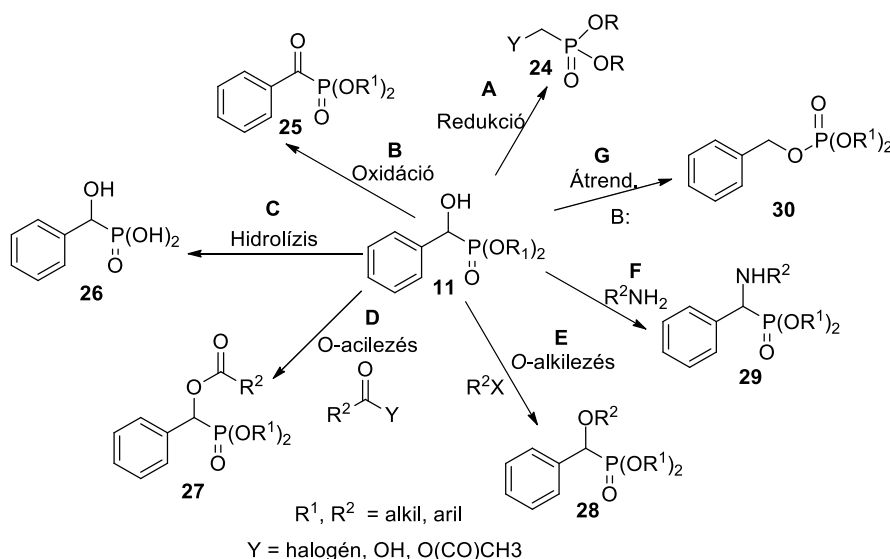
17. ábra: Benzaldehyd és dietil-foszfít MW-reakciója [42]

7. táblázat: Benzaldehid és dietil-foszfít MW-reakciójának körülményeinek optimalizálása [42]

Sor	Na ₂ CO ₃	Idő (perc)	Termelés (%)
1	-	240	46
2	0,05	45	84
3	0,25	45	89
4	0,5	30	86
5	0,75	20	85

2.5. α -Hidroxifoszfónatok reakciói

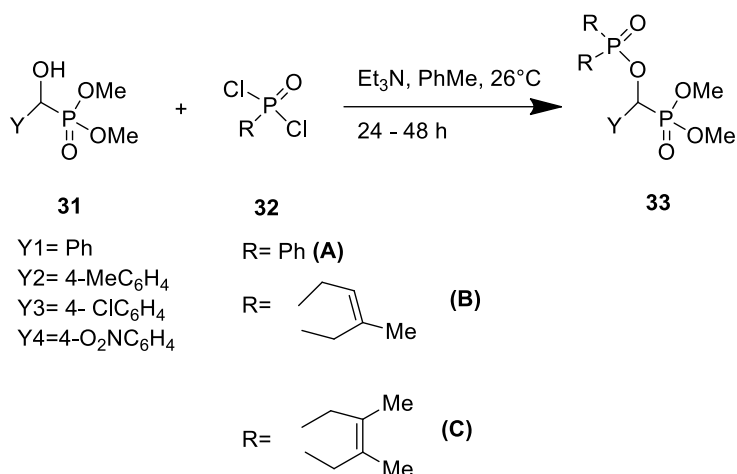
Az α -hidroxifoszfónatok értékes közttermékek lehetnek számos további biológiai aktivitással rendelkező vegyület szintézisének. Lehetőség van a hidroxifoszfónatok redukciójára (A) és oxidációjára (B), a hidroxilcsoport savas hidrolízisével foszfonsavakat állíthatunk elő (C), valamint O-acilezési reakciót is végezhetünk (D). Továbbá alkil-halogeniddel reagáltatva a hidroxilcsoport alkilezése történik meg (E), valamint aminálási (F) és átrendeződési (G) reakcióba is vihetők. A 18. ábra néhány lehetséges átalakítást mutat be. [43]



18. ábra: α -Hidroxifoszfónatok fontosabb reakciói [43]

Egy, az ábrán nem szereplő azonban lényeges átalakítás a hidroxifoszfónatok foszforilezése. Ez a reakció hasonlít az acilezéshez olyan szempontból, hogy ez esetben is a

hidroxifoszfónát -OH csoportján végzünk átalakítást. Ebben a tanulmányban **31** vegyületeket reagáltatták difenil-foszfín-kloriddal (**A**), 1-klor-3-metil-3-foszfólen-1-oxiddal (**B**) vagy 1-klor-3,4-dimetil-3-foszfólen-1-oxiddal. (**C**) Ezen reagensekkel a **19. ábrán** látható reakciókat végezték el. A foszforilezett származékokat közepes, vagy jó termeléssel kapták. (**8. Táblázat**) [44]



19.ábra: α-Hidroxifoszfónátok foszforilezése

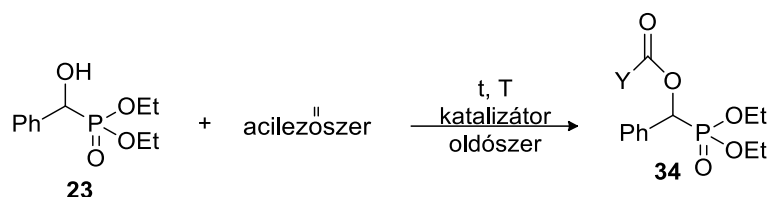
8.táblázat: Foszforilezési reakciók hatékonysága [44]

Sor	Y	R	Reakció idő (óra)	Termelés (%)
1	Ph	A	48	57
2	Ph	B	24	59
3	Ph	C	24	59
3	4-MeC ₆ H ₄	A	48	49
4	4-MeC ₆ H ₄	B	24	46
5	4-MeC ₆ H ₄	C	24	50
6	4- ClC ₆ H ₄	A	48	61
7	4- ClC ₆ H ₄	B	24	54
8	4- ClC ₆ H ₄	C	24	51
9	4-O ₂ NC ₆ H ₄	A	48	70
10	4-O ₂ NC ₆ H ₄	B	24	72
11	4-O ₂ NC ₆ H ₄	C	24	80

A táblázat alapján kijelenthetjük, hogy a difenil-foszfínsav-kloriddal végrehajtott reakciók hosszabb reakció időt igényeltek, ezért ezek a reakciók hatékonyság szempontjából rosszabbnak mondhatók. A különböző esetekben hasonló termékeket kaptak.

2.5.1 O-acilezés

A hidroxilcsoport acilezésével módosulhatnak a vegyületek tulajdonságai. A dolgozatomban elején egy acilezett és egy nem acilezett α -hidroxi-benzilfoszfonát citotoxikus hatását mutattam be. Ugyanezen cikkben találhatjuk az acilezőszereknek a termelésre gyakorolt hatását, és a királis származékok acilezését. [15] A tudományos publikáció szerint dietil- α -hidroxi-benzilfoszfonátok (**23**) acilezését hajtották végre különböző körülményeket és acilezőszereket alkalmazva (**20. ábra, 9.táblázat**) A **9. táblázatban** szereplő legjobb acilezőszernek az ecetsavanhidrid és a benzoészav-anhidrid bizonyult. Ecetsavanhidridet alkalmazva 98%-os termeléssel nyerték az acilezett terméket.



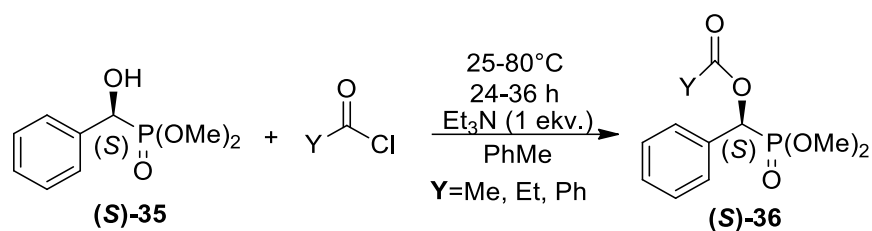
20. ábra: Dietil- α -hidroxi-benzilfoszfonát acilezése

9. táblázat: Dietil- α -hidroxi-benzilfoszfonát acilezésének körülmények

Sor	Acilezőszer *	Hőmérséklet (C°)	Idő	Katalizátor	Oldószer	Termelés (%)	Ref-
1	AcCl	90	35 perc	Fe	-	87	[45]
2	Ac ₂ O	MW/400W	5 perc	-	-	98	[46]
3	Ac ₂ O	26	30 perc	TiCl ₃	-	89	[47]
4	(PhCO) ₂ O	80	2 perc	TiCl ₃	-	90	[47]

*Az acilezőszer mennyisége 1-3 ekvivalens volt.

Optikailag aktív α -hidroxi-**benzil**foszfonát acilezésére is végeztek kísérletet. Dimetil- α -hidroxi-benzilfoszfonát *S* enantiomerjét (**(S)-35**) savkloridokkal (3 ekv. acetyl-klorid, 1,5 ekv. propionyl-klorid, 1,5 ekv. benzoyl-klorid) reagáltatták 1 ekvivalens trietilamin jelenlétében 25-80 °C közötti hőmérsékleteken (**21. ábra, 10. táblázat**). [15]



21. ábra: Optikailag aktív α -hidroxifoszfónát acilezése

10. táblázat: Dimetil- α -hidroxibenzilfoszfónát *S* enantiomerjének acilezése

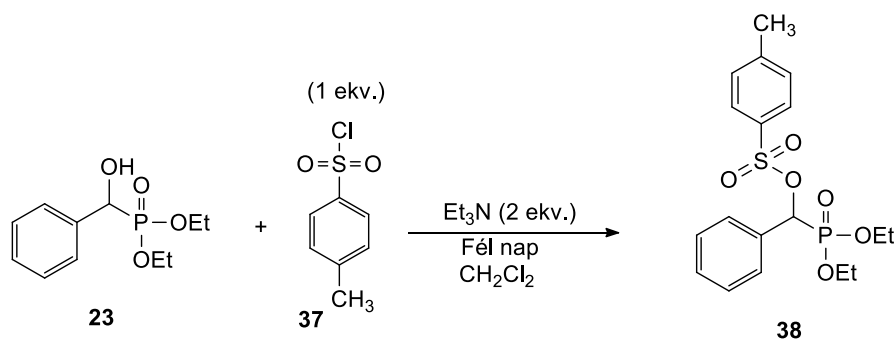
Sorszám	Y	T (°C)	t (óra)	Termelés (%)
1	Me	25	36	97
2	Et	80	24	95
3	Ph	80	24	85

A **10. táblázat** alapján megállapíthatjuk, hogy a három acilezőszerből (acetil-, propionil-, és benzoil-klorid) a leghatékonyabbnak az acetil-klorid bizonyult. Ugyanis ebben az esetben kapták a legmagasabb termelést már szobahőmérsékleten. A királis HPLC vizsgálat igazolta, hogy nem történt racemizáció a reakció során.[15]

2.5.2 Szulfonilezés

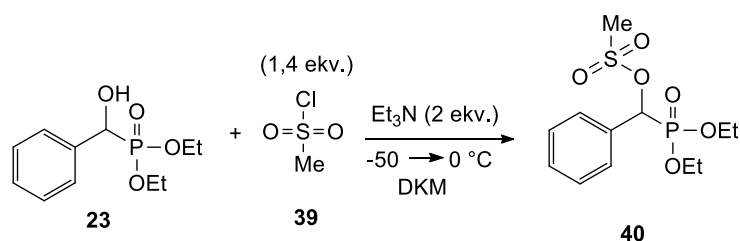
A hidroxifoszfónátok szulfonilezésére is lehetőség van. [48,49]

A tozil-klorid is jó reagensnek bizonyult. Trietilamint 30 percen át cseppenként adagolták az ekvivalens mennyiségű szulfonilezőszert tartalmazó oldathoz. Ez idő alatt a reakció hőmérséklete nem haladhatta meg a 25°C-t. Az elegyet további 30 percig kevertették, majd hagyták szobahőmérsékletre melegedni. Végül egy éjszakán át kevertették az elegyet. Ily módon a **22. ábrán** látható reakcióban 98% termeléssel kapták a várt terméket (**38**). [50]



22. ábra: α -Hidroxifoszfónát szulfonilezése tozil-kloriddal

Ugyanezen vegyület (**23**) szulfonilezését metánszulfonil-kloriddal (**39**) is elvégezték a **23. ábrán** bemutatott körülmények mellett. [20]



23. ábra: α -Hidroxifoszfónát szulfonilezése mezil-kloriddal [20]

2.6. α -Hidroxifoszfónátok rezolválása

A gyógyszerhatóanyagoknak sok esetben két sztereoizomerje lehet. Ha a lehetséges hatóanyagjelöltnek két sztereoizomerje van, és ezek keveréke keletkezik a szintézisben, akkor az izomereket szét kell választani. Az ilyen vegyületek esetében megkülönböztetünk R és S izomert. Ezen izomerek kristályaira, ha síkban polarizált fényt bocsátunk, akkor a fényt azonos mértékben, de ellentétes irányba forgatják el. Az izomerek szétválasztására azért van szükség, mert minden izomer különböző biológiai hatással bír, eltérő a toxicitásuk és a metabolizmusuk. [51]

Másképpen fogalmazva; lehetséges olyan, hogy az R enantiomer kiváló gyógyszerhatóanyagának minősül, de mellette a szintézisben S izomer is keletkezhet, ami teratogén hatásúnak minősül. Konkrét példa ilyen vegyületre a Contergan (hatóanyaga a thalidomide), melynek R enantiomerje nyugtató, S enantiomerje magzatkárosító hatású. [52]

A gyógyszeriparban gyakran a racém elegyet (S és R izomer együtt) állítják elő, mert olcsóbb, mint egy enantioszelektív szintézis kidolgozása. A rezolválás során egy a természetben megtalálható tiszta enantiomert adnak a racém elegyhez valamilyen oldószer jelenlétében. A rezolváló ágens az egyik enantiomerrel (általában a stabilabb enantiomerrel) képez komplexet és kristályosodik ki. Így kristály formában megkapjuk a számunkra hasznos izomert. A kevésbé hasznos izomer az oldatban marad. A nem hasznos izomer átalakítható a hasznos izomerré a kiralitáscentrum konfigurációjának megváltoztatásával. (Ilyenkor az asszimetriacentrumhoz kapcsolódó négy csoport közül egyet átmenetileg leszakítunk, majd a visszakapcsolódás során fele részben retenció, fele részben inverzió történik). Újbóli átkristályosítást követően az elegyből kivált kristályok a számunkra hasznos konfigurációs állapotban lesznek.

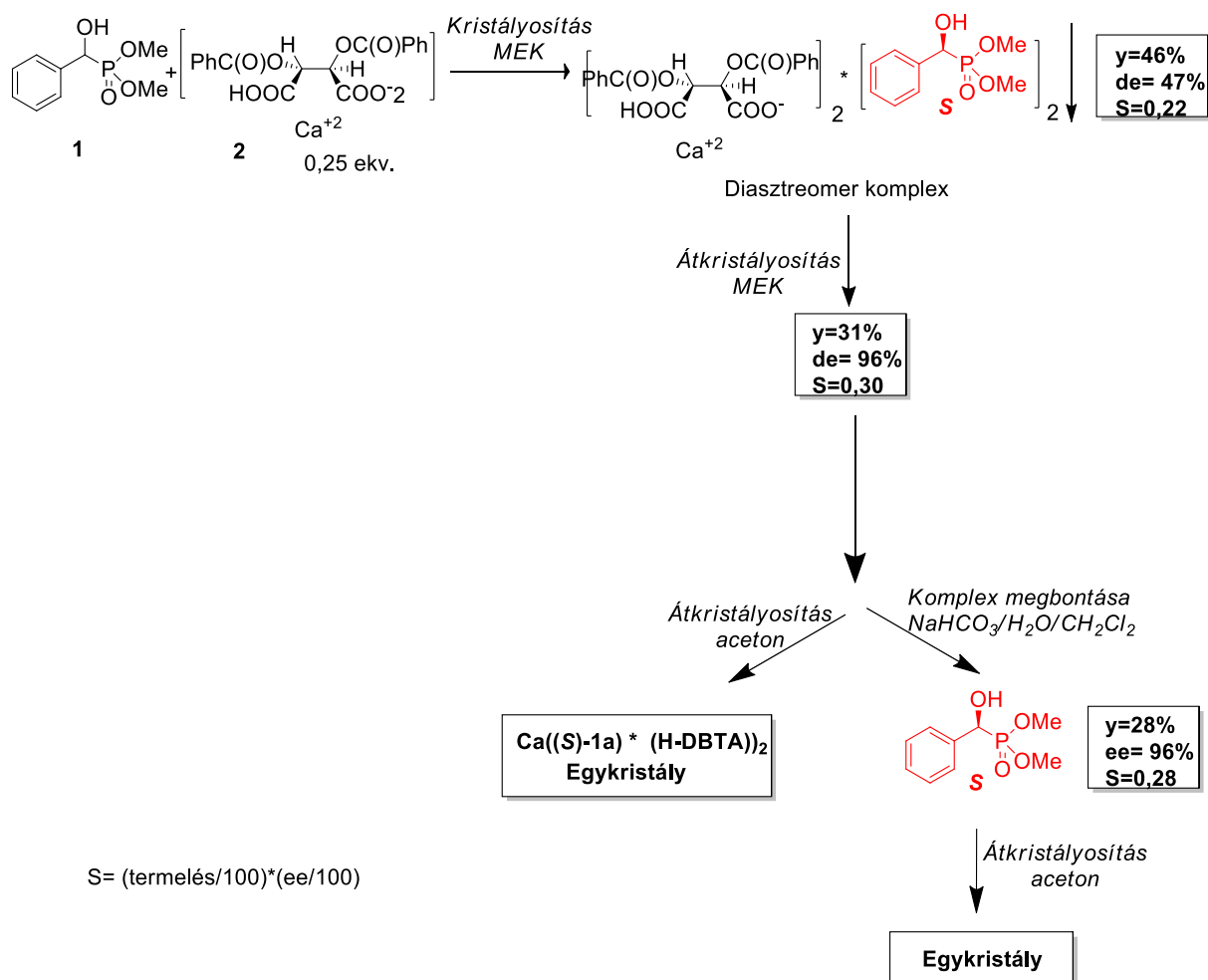
A rezolválás nagy jelentőséggel bíró, környezettudatos és gazdaságilag előnyös lépése a szerves kémiai szintéziseknek. Környezettudatos, mert a rezolválás során a természetben megtalálható, optikailag aktív, tiszta enantiomereket használunk rezolváló ágensként. Ilyen rezolváló ágens a borkősav, és annak származékai, melyeket én is használtam a kutatásom során. Emellett gazdaságosság szempontjából is jövedelmező lépés. Képzeljük el, hogy csak a hasznos izomert vonnánk ki a reakcióelegyből, majd újból előállítanánk az elegyet és abból is csak hasznos izomert vonnánk ki. Lehetséges, hogy a kért mennyiségű királis vegyületet csak kétszeri szintézissel tudnánk előállítani. A reakció kétszeri kivitelezése pedig jelentős

költséggel járna! Ellenben, ha az első előállítás során keletkezett nem hasznos izomert át tudjuk alakítani a számunkra értékes izomerre, akkor rengeteg időt, pénzt és energiát takaríthatunk meg.

2.6.1 A rezolválás és körülményei

A rezolválás lehetővé teszi, hogy enantiomer elegyekből vagy diasztereomer elegyekből egy izomert izoláljunk jó esetben 50%-nál magasabb termeléssel. [53] Ez történhet valamilyen enzim jelenlétében [54], vagy királis organokatalízissel [55], a nem hasznos enantiomert érintetlenül hagyva. Másik megoldás, hogy rezolválóágensként egy optikailag aktív vegyületet választunk, ilyen például az *O,O*-dibenzoil-(2*R*,3*R*)-borkősav kalcium-sója ($\text{Ca}(\text{H-DBTA})_2$).

Csoportunkban 0,25 ekvivalens $\text{Ca}(\text{H-DBTA})_2$ rezolválóágenst alkalmaztak etil-metil-keton (MEK) oldószerben a dimetil- α -hidrox-benzilfoszfonát rezolválása céljából. A reakcióban a hidroxifoszfonát *S* enantiomerje képzett diasztereomer komplexet. A diasztereomer felesleg (de) 47%-nak adódott. A komplexet MEK-ból történő átkristályosítással tisztították, miután, de = 96% eredményt értek el (**24. ábra**). [56]



24. ábra: Dimetil- α -hidroxi-benzilfoszfonát rezolválása diasztereomer komplex képzéssel
 [56]

8. Saját Munka

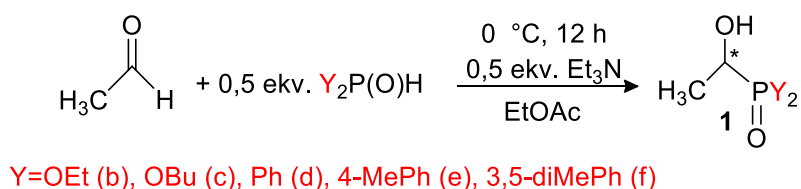
3.1. Célkitűzés

Kutatásom céljául azért a hidroxifoszfónát vegyületcsalád tanulmányozását tűztük ki, mert ezen vegyületcsalád tagjai igen kedvező biológiai hatással bíró vegyületek, melyek áttörést hozhatnak gyógyszerkészítményként a gyógyászat különböző területein. Továbbá a Környezetbarát és Foszforkémiai Kutatócsoportban már foglalkoztak az α -hidroxibenzilfoszfónátok rákellenes hatásának bizonyításával. Munkám során a palettát az α -hidroxialkilfoszfónátok tanulmányozásával szerettem volna bővíteni.

Kutatómunkám során α -hidroxialkilfoszfónátok környezetbarát szintézisével, a királis származékok rezolválásával, valamint a vegyületek különböző reakcióival (acilezés, szulfonilezés és biszfoszfónáttá alakítás) foglalkozom. A szintéziseknél a reakcióparaméterek megválasztása során a környezetbarát és energia- és költséghatékony alapelveket vettem figyelembe. Számos kísérletem során igyekeztem, hogy megtaláljam az optimális körülményeket ezen vegyületek előállítására. A környezettudatosság, a kevesebb oldószerhasználat és a kevesebb energetikai használat jellemzik a kutatómunkám során elvégzett reakciókat.

3.2. α -Hidroxi-alkilfoszfonátok előállítása acetaldehidből

A dialkil- α -hidroxi-etilfoszfonátok (**1**), illetve foszfin-oxidok előállítását acetaldehidből kiindulva különböző foszforreagenseket alkalmazva (dialkil-foszfitok és szekunder foszfin-oxidok), etil-acetátban, trietilamin bázis alkalmazásával végeztem. A reakcióelegyet 12 órán keresztül, 0 °C-on kevertetem, majd az oldószert bepárlással eltávolítottam. A tisztítás környezetbarátnak mondható oldószerben (etil-acetátban) történt.

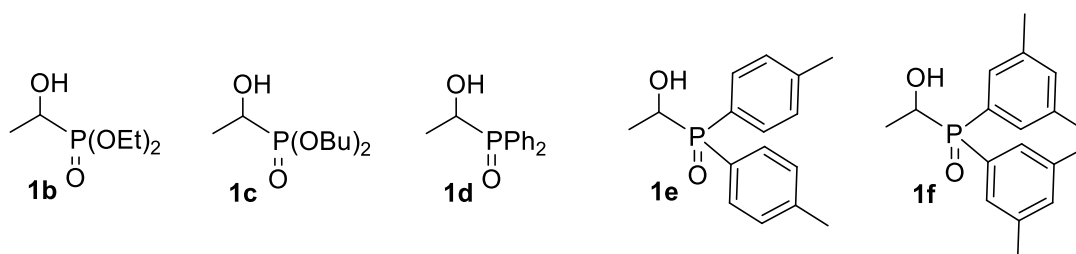


25. ábra: α -Hidroxi-etilfoszfonát típusú vegyületek (**1**) előállítása

A termékek a kiralitás centrum miatt racemátként keletkeznek. Három esetben (**1d**, **1e** illetve **1f**) rezolválására is tettem kísérletet a tiszta enantiomer előállítása céljából.

Az **1b**, **1c** és **1e** esetekben a nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam szilikagél állófázison. Eluensként etil-acetát oldószert alkalmaztam. Tisztítás után a termékeket 76-98% termeléssel kaptam. Az **1d** és **1f** vegyület tisztítását egy másik módszer szerint, átkristályosítással végeztem, ez azért lehetséges, mert ők kristályos származékok. Továbbá az átkristályosítás „zöldebb” módszernek mondható, mint az oszlopkromatográfiás tisztítás. A nyersterméket toluolban történő melegítéssel feloldottam, és 5% aktív szén adtam hozzá. Az elegyet leszűrtem, és toluollal mostam. Az oldószer nagy részét elpárologtattam, és hexánt csepegtettem az elegyhez. 2 óra keverés után a kivált terméket kiszűrtem és hexánnal mostam, így magas termeléssel (97%, illetve 98%) kaptam az **1d** és **1f** vegyületeket. Az **1b**, **1c** és **1e** termékek halványsárga, illetve színtelen olajok, az **1d**, **1f**, hidroxi-foszfin-oxidok pedig fehér kristályos vegyületek.

Az előállított foszfonátokat és foszfin-oxidokat a **26. ábrán** láthatjuk. A vegyületek azonosítására szolgáló adatokat pedig a **11. táblázatban** foglaltam össze. Az **1f** vegyület az irodalomban eddig még nem ismert, új vegyület. Jellemzését ^{31}P , ^{13}C , ^1H NMR spektroszkópiával, illetve tömegspektroszkópiás módszerekkel (HRMS, HPLC-MS), valamint az olvadáspont mérését DSC technikával végeztük.



26. ábra: Szintetizált dialkil- α -hidroxietilfoszfonát (**1b** és **1c**) és dialkil- α -hidroxietil-foszfin-oxidok (**1d-f**)

11. Táblázat: A dialkil- α -hidroxi-etilfoszfonátok és -foszfin-oxidok analitikai jellemzése

Sor	Termék	Y	Termelés (%)	$\delta^{31}\text{P}$ (CDCl_3)	$\delta^{31}\text{P}$ (CDCl_3) _{lit.}	$[\text{M} + \text{H}]^+$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	Referencia
1	1b	OEt	93	25,9	25,5	183	205,0506	[57]
2	1c	OBu	76	25,8	25,8	239	261,1227	[58]
3	1d	Ph	97	33,5	32,9	247	269,0704	[59]
4	1e	4-MePh	84	33,8	33,4	275	297,1018	[60]
5	1f	3,5-diMePh	98	35,2	-	303	325,1330	-

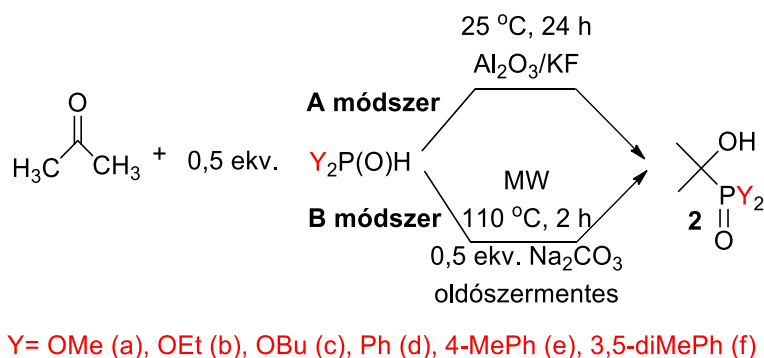
3.3. α -Hidroxi-alkilfoszfonátok előállítása acetontól

Az 1-hidroxi-1-metiletilfoszfonátok és foszfin-oxidok (**2**) előállítását kutatócsoportunk korábbi eredményei alapján 2 féle szintézisúton valósítottam meg, szilárd fázison, illetve MW technikát alkalmazva. [38,42]. Tudomásunk szerint korábban az irodalomban MW körülmények között még nem állítottak elő alifás ketonokból α -hidroxi-alkilfoszfonát típusú vegyületeket.

Az **A módszer** esetében szilárd fázisú szintézisről beszélhetünk, amely oldószermentes körülmények közt zajlott. Zárt rendszerben $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ 1:1 arányú szilárd porkeverékéhez 25°C -on acetont és 0,5 ekvivalens dialkil-foszfitot adtam, és 1 napig állni hagytam. A zárt rendszer alkalmazására azért volt szükség, hogy a reagens aceton ne párologjon el. A terméket extrakcióval távolítottam el a szilárd fázisról, ehhez etil-acetát oldószert alkalmaztam. Ezzel az eljárással dialkil-1-hidroxi-1-metiletilfoszfonátokat (**2a-c**) kaptam.

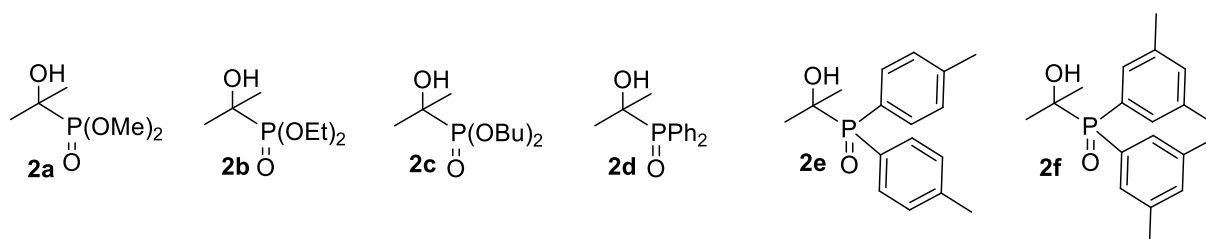
A **B módszer** esetében az acetont 0,5 ekvivalens foszfin-oxiddal reagáltattam MW körülmények között, 110°C -on, zárt rendszerben 2 órán keresztül. Katalizátorként 0,5 ekvivalens Na_2CO_3 bázist alkalmaztam. Így ez esetben is oldószermentes körülmények között sikerült szintetizálnom a diaril-1-hidroxi-1-metiletilfoszfin-oxidokat (**2d-f**).

A termékeket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk az előző fejezetben leírtakhoz hasonlóan. Tisztítás után a foszfonátokat (**2a-c**) 65-76% termeléssel, míg a foszfin-oxidokat (**2d-f**) még ennél is jobb, 86-96% kihozattal nyertem. A dietil- és dibutil-1-hidroxi-1-metiletilfoszfonát (**2b,c**) szintelen olaj, míg a többi vegyület (**2a** és **2d-f**) fehér kristályos anyag.



27. ábra: 1-hidroxi-1-metiletilfoszfonát típusú vegyületek (**2a-f**) előállítása

Az előállított foszfonátokat és foszfin-oxidokat a **28. ábrán**, a származékok azonosítására szolgáló adatokat pedig a **12. táblázatban** foglaltam össze. A **2f** vegyület az irodalomban eddig még nem ismert, új vegyület, amelyet teljeskörűen jellemeztünk NMR és tömegspektroszkópiás módszerekkel.



28. ábra: Szintetizált Dialkil-1-hidroxi-1-metiletil-foszfonátok (**2a-c**) és diaril-1-hidroxi-1-metiletilfoszfin-oxidok (**2d-f**)

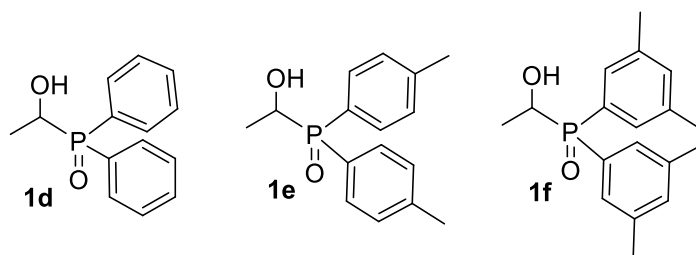
12. Táblázat: Dialkil-1-hidroxi-1-metiletil-foszfonátok (**2a-c**) és diaril-(1-hidroxi-1-metiletil-foszfin-oxidok (**2d-f**) analitikai jellemzése

Sor	Termék	Y	Termelés (%)	$\delta^{31}\text{P}$ (CDCl_3)	$\delta^{31}\text{P}$ (CDCl_3) _{lit.}	$[\text{M} + \text{H}]^+$	$[\text{M} + \text{Na}]^+$	Referencia
1	2a	OMe	65	29,7	30,3	169	191,0447	[61]
2	2b	OEt	71	27,6	27,4	197	219,759	[62]
3	2c	OBu	76	27,5	27,3	253	275,1391	[63]
4	2d	Ph	86	34,5	34,6	261	283,0860.	[64]
5	2e	4-MePh	96	35,4	34,9	289	311,1170	[65]
6	2f	3,5-diMePh	94	34,9	-	317	339,1490	-

3.4. Királis származékok rezolválása

3.4.1 Rezolválás menete

Az acetaldehidből kiinduló α -hidroxi-alkilfoszfónát (**1**) szintézisek során a keletkező termékben kiralitás centrum alakult ki. Emiatt a vegyület *R* és *S* izomer 1:1 arányú elegyként lesz jelen. Mivel ezen izomerek különböző biológia hatással rendelkezhetnek szükséges az enantiomerek elválasztása, azaz a rezolválás. A rezolválni kívánt vegyületeket a **29. ábrán** tüntettem fel.



29. ábra: Kiralítás centrumot tartalmazó α -hidroxi-etilfoszfín-oxidok

Esetemben diasztereomersó-pár képzéses rezolválásról beszélhetünk. Ez a rezolválási mód az egyik legelterjedtebb a gyakorlatban. Gyakori, hogy borkósav származékokat alkalmaznak, mint rezolváló ágens. A rezolválás sikeressége leginkább a rezolválószer-től és az oldószer-től függ, így ezek megtalálása jelenti a legnagyobb feladatot az ilyen típusú kutatómunka során.

A rezolválást először **1d** modellvegyületen kíséreltem meg. Először etil-metil-keton (MEK) oldószerben dolgoztam, kutatócsoportunk korábbi eredményeit felhasználva (**13. táblázat, 1. sor**) [56]. Rezolváló ágensként 0,25 ekvivalens *O,O'*-dibenzoil-(2*R*,3*R*)-borkósav kalcium sóját alkalmaztam. Ezesetben a racém anyag kristályosodott ki koordinációs komplexként. A következő kísérletek során más oldószer-t választottam, így próbáltam meg a tiszta enantiomerhez jutni.

0,25 Ekvivalens *O,O'*-dibenzoil-(2*R*,3*R*)-borkósav kalcium sóját alkalmazva, etil-acetát oldószerben is kísérletet tettem. Az **1d** Hidroxifoszfín-oxid viszont csak kevésbé oldódott EtOAc-ban, ezért különböző alkoholokkal (MeOH, EtOH, PrOH, *i*PrOH, BuOH), oldószerelegyeket is kipróbáltam, illetve vizsgáltam az alkohol hatását az elválasztásokra. MeOH/EtOAc oldószerelegyben nem történt királis megkülönböztetés (**13. táblázat, 2. sor**).

Ezután a metanolt etanolra cseréltem, ekkor az egyik enantiomerrel képződött stabil diasztereomer komplex (termelés = 48%; de = 38%; S = 0,18) (13. táblázat, 3. sor). PrOH, iPrOH, illetve BuOH esetében egymáshoz közel azonos eredmények születtek (termelés = 8-16%; de = 45-50%; S = 0,04-0,08) (13. táblázat, 4-6. sor). A rezolválásokat megkíséreltük tetrahidrofuránban (THF), acetonitrilben (MeCN) és dimetil-szulfoxidban (DMSO) is, egyik esetben sem keletkezett a diasztereomer komplex, míg 1,4-dioxánban volt komplexképződés, de nem történt királis megkülönböztetés (13. táblázat, 7-10. sor).

Az **1d** vegyület után **1e** és **1f** vegyületek rezolválására is kísérletet tettem, *O,O'*-dibenzoil-(2*R*,3*R*)-borkősav kalcium sóját alkalmazva rezolválószerként. Az **1e** hidroxifoszfin-oxid esetében EtOAc/EtOH oldószerkeletben nem keletkeztek kristályok, míg **1f** vegyület rezolválása során a racém anyag kristályosodott ki (13. táblázat, 11, 12. sor). Végül **1f** vegyületet megpróbáltam metil-izobutil-eton (MIBK), illetve DMSO oldószerkeletben is rezolválni, egyik esetben sem képződött a diasztereomer komplex, csak a racém hidroxifoszfin-oxid kristályosodott ki (13. táblázat, 13, 14. sor).

13. Táblázat: Különböző oldószerkelet hatása a rezolválásra

Rezolválni kívánt vegyület	Oldószer	Termelés [%]	de [%] ^a	S = Termelés [%] × de [%]	Megjegyzés	Ref.	Sor
1d	MEK	20	0	0	nincs királis megkülönböztetés	[56]	1
	EtOAc (10x) + MeOH (2.5x)	19	0	0	nincs királis megkülönböztetés	-	2
	EtOAc (10x) + EtOH (2.5x)	48 (28 ^b)	38 (77 ^b)	0,18 (0,22 ^b)	-	-	3
	EtOAc (10x) + PrOH (2.5x)	8	50	0,04	-	-	4
	EtOAc (10x) + iPrOH (2.5x)	16	45	0,07	-	-	5
	EtOAc (10x) + BuOH (2.5x)	15	50	0,08	-	-	6
	THF	-	-	-	nem keletkezett diasztereomer komplex	-	7
	1,4-dioxane	14	0	0	nincs királis megkülönböztetés	-	8
	MeCN	-	-	-	nem keletkezett diasztereomer komplex	-	9

	DMSO	-	-	-	nem keletkezett diasztereomer komplex	-	10
1e	EtOAc (10x) + EtOH (2.5x)	-	-	-	nem keletkezett diasztereomer komplex	-	11
1f	EtOAc (10x) + EtOH (2.5x)	75	0	0	nem keletkezett diasztereomer komplex, a racém anyag kristályosodott ki	-	12
	MIBK	48	0	0	nem keletkezett diasztereomer komplex, a racém anyag kristályosodott ki	-	13
	DMSO	-	-	-	nem keletkezett diasztereomer komplex	-	14

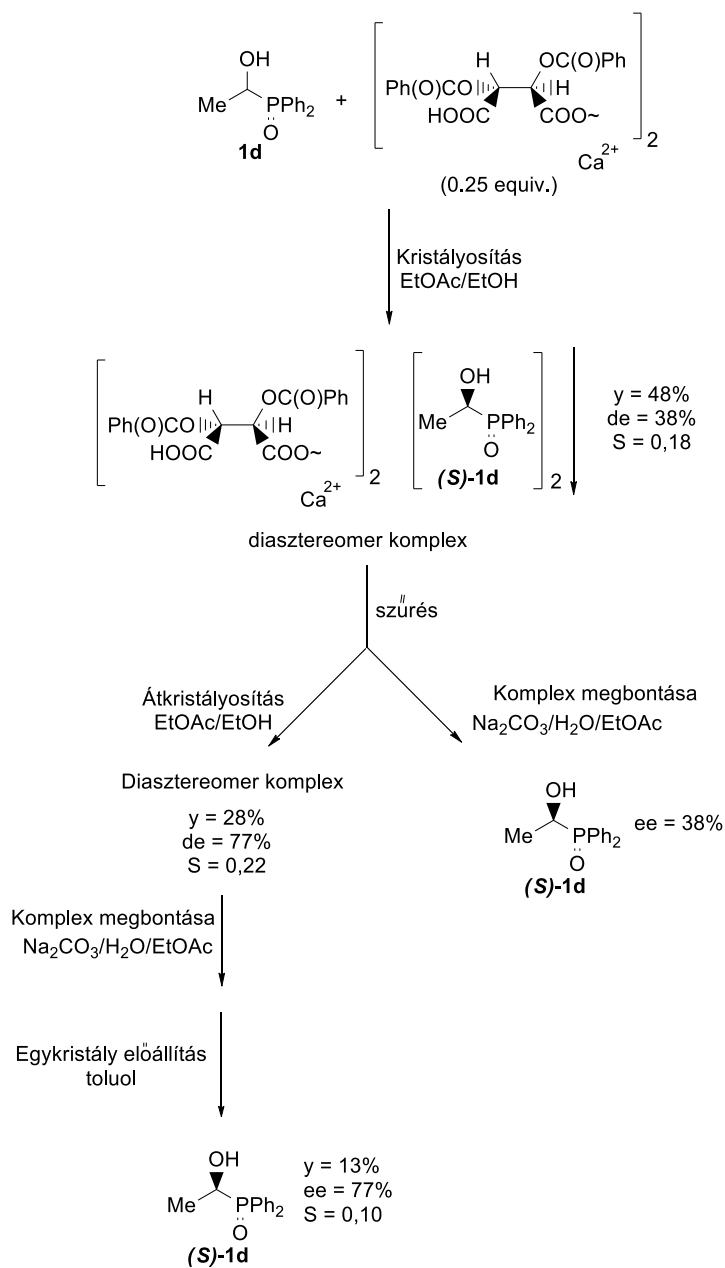
^aA diasztereomer felesleg (*de* [%]) értékét királis HPLC segítségével határoztuk meg.

^bA termelés (%), *de* (%) és S értékek a diasztereomer komplex átkristályosítása utáni esetre vonatkoznak.

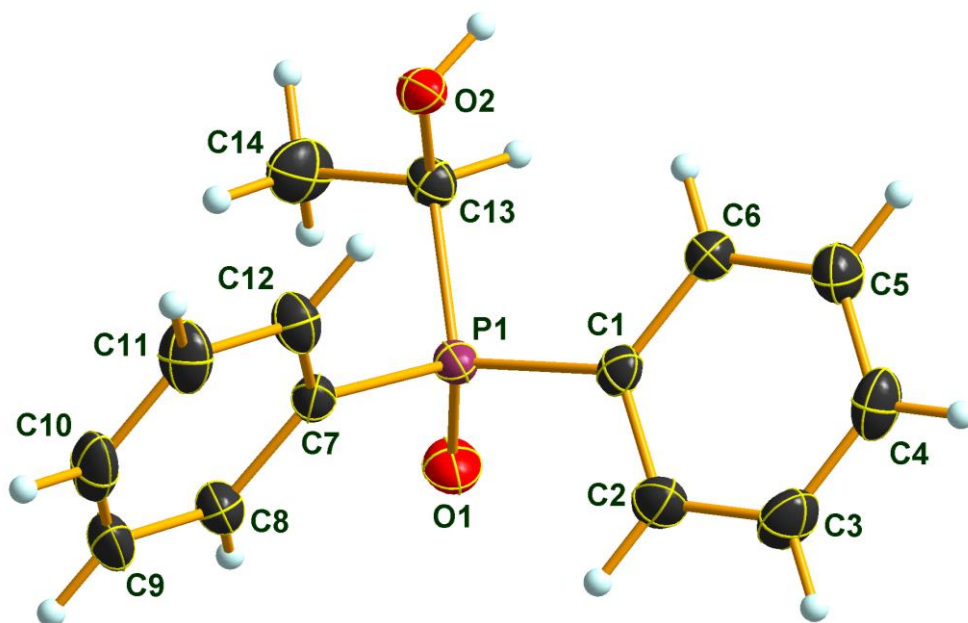
A **13. táblázat** adatai alapján is láthatjuk, hogy mindent összevetve, legjobbnak az EtOAc/EtOH oldószerkelet bizonyult. A képződött diasztereomer komplexet kiszűrtem az oldószerből. Egy kis mintát tömény Na₂CO₃ oldat segítségével elbontottam, meghatároztam a minta *ee* (%) értékét, amely 38%-nak adódott. A komplex többi részét átkristályosítottam EtOAc/EtOH oldószerkeletben, hogy minél tisztább termékhez jussak, illetve minél nagyobb enantiomerfelesleget (%) érjek el. Az újonnan kapott diasztereomer komplexet 28%-os termeléssel és 77% diasztereomer felesleggel nyertem, a rezolválás hatékonysága pedig 0,22-nek adódott.

Az egykristály előállításához fent leírt módon kapott diasztereomer komplexet tömény Na₂CO₃ oldat hozzáadásával elbontottam. Az **(S)-1d** terméket toluolban fél órán keresztül forraltam, majd az oldószer lassan (kb. két hét alatt) elpárologtattam, ezzel nyerve az egykristályt (**30. ábra**). Az abszolút konfigurációt röntgendiffrakciós analízissel határoztuk meg, együttműködés keretében. A mérés alapján megállapítható továbbá, hogy a molekulák egymáshoz hidrogén kötésekkel kapcsolódva lineáris láncot alkotnak a kristályrácsban (**31. és 32. ábra**).

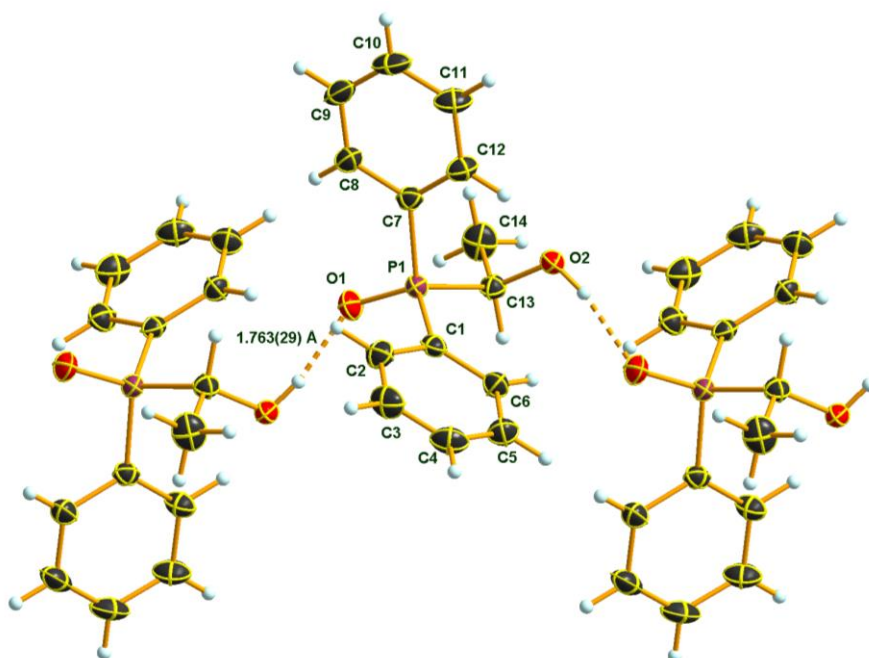
A rezolválások során a diasztereomer, illetve enantiomerfeleség (de, ill. ee [%]) értékét királis HPLC segítségével határoztuk meg.



30. ábra: 1d vegyület rezolválása



31. ábra: Az (*S*)-1d vegyület molekulaszerkezete a kristályrácsban



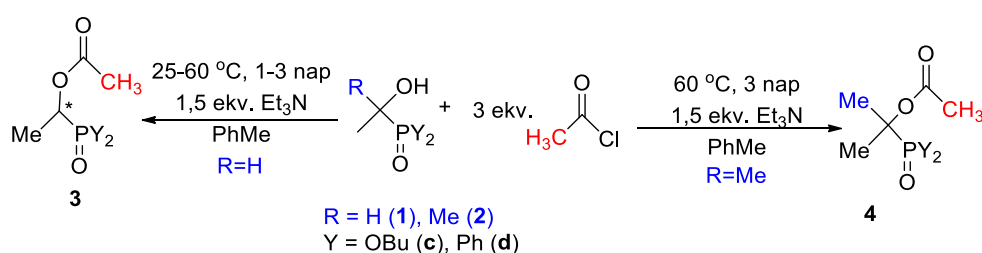
32. ábra: Az (*S*)-1d vegyület kristályszerkezete; H-kötések kialakulásával lineáris lánc képződése

3.5. O-acilezési reakciók vizsgálata

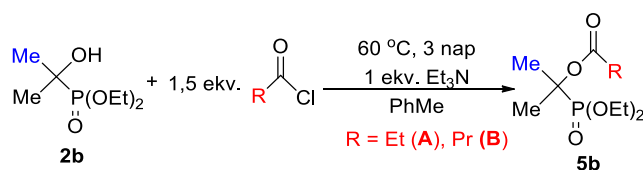
Kutatócsoportomban az α -hidroxi-benzilfoszfonátok acilezésére már végeztek kísérleteket különböző savkloridokkal. Ezen előzmény alapján 3 α -hidroxi-alkilfoszfonát (**1c**, **1d**, **2c**) acilezését acetil-kloriddal valósítottam meg (**33. ábra**), illetve egy modellen (**2b**) propionil-kloriddal, illetve butiril-kloriddal is végeztem reakciókat (**34. ábra**).

A 3 ekvivalens acetil-kloriddal történő átalakítások során először a dibutil- α -hidroxi-etilfoszfonát (**1c**) acilezését végeztem el. A teljes konverzió eléréséhez 2 nap volt szükséges szobahőmérsékleten, difenil- α -hidroxi-etilfoszfín-oxid (**1d**) esetében ehhez 3 nap és 60 °C vált szükségessé (**14. táblázat, 1-2. sor**). A dibutil- α -hidroxi-metiletilfoszfonát (**2c**) acilezéséhez szintén hosszabb reakcióidő, illetve magasabb hőmérséklet kellett (**14. táblázat, 3. sor**). Ezután a **2b** hidroxifoszfonátot 1,5 ekvivalens propionil-, illetve butiril-kloriddal vittük reakcióba, a termékeket (**5bA** és **5bB**) 60 °C-on, 3 nap letelte után teljes konverzióval kaptuk (**14. táblázat, 4-5. sor**).

Láthatjuk, hogy az acetil-kloriddal történő acilezés során az etilfoszfonát esetében enyhébb körülmények is elegendőek, mint az etilfoszfín-oxid (**1d**), vagy a metiletilfoszfonát (**2c**) esetében is. Valamint a hosszabb szénláncot tartalmazó savkloridok esetében is erélyesebb körülmények voltak szükségesek. Ezekre a szterikus gátoltság lehet a magyarázat.



33. ábra: α -Hidroxi-alkilfoszfonátok (**1c**, **1d**, **2c**) acilezése acetil-kloriddal

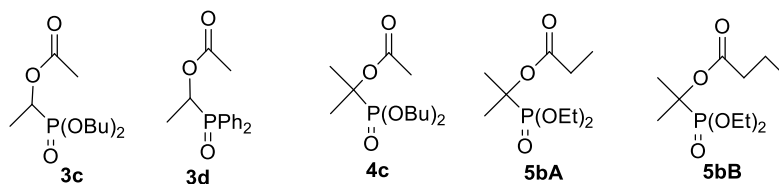


34. ábra: A **2b** vegyület acilezése propionil-, illetve butiril-kloriddal

14. Táblázat: α -Hidroxi-alkilfoszfonátok acilezése

Sor	R ¹	Y	Kiinduló anyag	Z	ZC(O)Cl [ekv.]	t [nap]	T [°C]	Termék	δ_P	[M+H] ⁺	Termelés [%]
1	H	OBu	1c	Me	3	2	25	3c	21,5	281	65
2	H	Ph	1d	Me	3	3	60	3d	31,4	289	85
3	Me	OBu	2c	Me	3	3	60	4c	22,9	295	61
4	Me	OEt	2b	Et	1,5	3	60	5bA	23,2	253	40
5	Me	OEt	2b	Pr	1,5	3	60	5bB	23,2	267	88

Az acilezett származékokat (**3c**, **3d**, **4c**, **5bA**, **5bB**) oszlopkromatográfiás technikával tisztítottuk szilikagél állófázison, eluensként etil-acetátot alkalmaztunk. A termelés 40-88% között adódott. Ily módon 5 db, az irodalomban eddig még nem ismert α -aciloxifoszfonátot (**3c**, **3d**, **4c**, **5bA**, **5bB**) állítottam elő és jellemeztem teljeskörűen (³¹P, ¹³C, ¹H NMR, LC-MS, HRMS). Az előállított vegyületeket a **35. ábrán** gyűjtöttem össze.



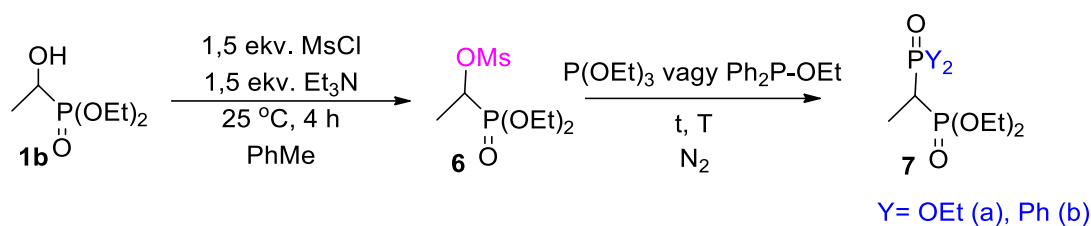
35. ábra: Az előállított acilezett származékok

3.6. Szulfonilezés, majd biszfoszfonáttá alakítás

Speciális acilezési reakció megvalósítása, illetve jobb kilépő csoport létrehozása céljából az **1b** vegyület hidroxicsoportját mezil-kloriddal történő szulfonilezéssel meziloxi-csoportra cseréltem (**36. ábra**). Az átalakításhoz 1,5 ekvivalens trietilamin bázist alkalmaztam, szobahőmérsékleten 4 órán át toluol oldószerben kevertettem az elegyet. Szűrést és bepárlást követően a mezilátot (**6**) oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam szilikagél állófázison, és teljeskörűen jellemeztem.

Reakcióimban a mezil-kloriddal történő szulfonilezés során minden esetben a meziloxi-csoport került a hidroxicsoport helyére. Ennek hangsúlyozására azért van szükség, mert egy korábban született tanulmány szerint ritkán, de lehetséges olyan is, hogy a hidroxifoszfonát hidroxicsoportja. nem a meziloxi-csoportra, hanem szulfonilező vegyületből származó klórra cserélődött le. [66]

A meziloxi-foszfonátból (**6**) Arbuzov-reakcióban biszfoszfonát típusú vegyületeket (**7**) kíséreltem meg előállítani (**36. ábra**). Először 5 ekvivalens trietil-foszfittal 135 °C-on zárt rendszerben (N₂ atmoszférában) 2 napig kevertettem az elegyet (**15. táblázat, 1. sor**). Ilyen körülmények között a konverzió csupán 25%-nak adódott, ezért a hőmérsékletet 150 °C-ra emeltem, valamint 9 ekvivalens P-reagens jelenlétében 3 napig végeztem a reakciót, így 50%-ra nőtt az átalakulás mértéke. A reakcióelegyből oszlopkromatográfiával sikerült kinyernem a terméket (**7a**) 35%-os termeléssel (**15. táblázat, 2. sor**). Ezután az Arbuzov-reakciót etoxi-difenilfoszfínnal is elvégeztem. 5 Ekvivalens reagens jelenlétében, 135 °C-on, 2 nap után a konverzió 74% volt, és sajnos 9 ekvivalens Ph₂POEt alkalmazásával, 150 °C-on, 3 napos reakcióidővel sem sikerült növelni az átalakulás mértékét (**15. táblázat, 3.,4. sor**). A terméket (**7b**) 50%-os kihozattal nyertem oszlopkromatográfiás tisztítást követően.



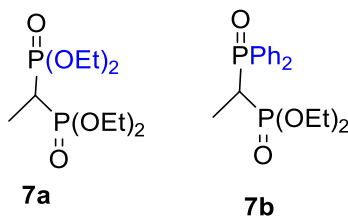
36. ábra: Szulfonilezés, majd biszfoszfónáttá alakítás

15. Táblázat: Biszfoszfónáttá alakítás Arbuzov-reakcióban

Sor	P-reagens [ekv.]	t [nap]	T [°C]	Termék	δ_{P}	$\delta_{\text{P, lit.}}$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Konverzió ^a [%]	Termelés [%]	Ref.
1	5	2	135	7a				25	-	
2	9	3	150	7a	24,0	21,4	303	50	35	[67]
3	5	2	135	7b	24,2	21,5				
4	9	3	150	7b	és 30,2	és 26,5	367	74	50	

^aA ³¹P NMR spektrumok relatív intenzitás értékei alapján.

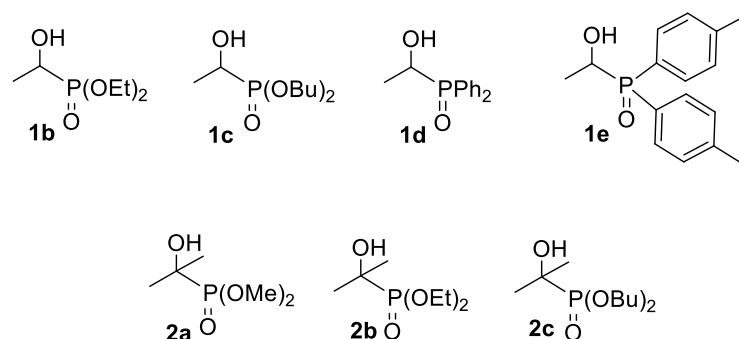
Az Arbuzov-reakcióban előállított származékokat (**7a** és **7b**) oszlopkromatográfiás technikával tisztítottuk szilikagél állófázison, eluensként diklórmétán-metanol 97:3 térfogatarányú elegyét alkalmaztuk. A vegyületeket ³¹P NMR és LC-MS, valamint HRMS adatokkal jellemeztük. Az előállított vegyületeket a **37. ábrán** tüntettem fel.



37. ábra: Szintetizált biszfoszfónátok

3.7. A termékek biológiai hatásvizsgálatának eredményei

Az előállított termékek közül a **38. ábrán** látható vegyületek citotoxicitásának vizsgálata valósult meg PANC-1 (hasnyálmirigy adenokarcinóma) és U266 (mielóma multiplex) sejtvonalakon.



38. ábra: Bioaktivitás vizsgálatnak alávetett vegyületek

A sejteket a vizsgált vegyületekkel 1, 10 és 100 μM koncentrációban kezelték. (Kezelés ideje 72 óra). A vizsgálat során kontrollként a kezeletlen tápközeget használták. Minden kísérletet háromszor végeztek el, a mérések közti eltérést a táblázatban $\pm$ jellel tüntettem fel. (16. Táblázat)

16. Táblázat: Sejtéletképességi vizsgálatok eredményei

Vegyület	PANC-1			U266		
	1 μM	10 μM	100 μM	1 μM	10 μM	100 μM
1b	0.95 $\pm$ 0.04	1.08 $\pm$ 0.01	1.02 $\pm$ 0.03	0.88 $\pm$ 0.12	0.90 $\pm$ 0.03	0.85 $\pm$ 0.01
1c	0.97 $\pm$ 0.03	1.02 $\pm$ 0.04	0.94 $\pm$ 0.05	1.23 $\pm$ 0.26	0.94 $\pm$ 0.03	0.91 $\pm$ 0.02
1d	1.07 $\pm$ 0.09	1.07 $\pm$ 0.01	1.02 $\pm$ 0.01	1.09 $\pm$ 0.09	0.97 $\pm$ 0.03	0.85 $\pm$ 0.02
1e	1.09 $\pm$ 0.11	1.07 $\pm$ 0.03	1.01 $\pm$ 0.02	1.14 $\pm$ 0.01	1.00 $\pm$ 0.02	0.85 $\pm$ 0.04
2a	1.04 $\pm$ 0.06	1.02 $\pm$ 0.04	1.02 $\pm$ 0.06	0.95 $\pm$ 0.07	1.00 $\pm$ 0.05	0.84 $\pm$ 0.08
2b	0.94 $\pm$ 0.08	1.07 $\pm$ 0.02	0.99 $\pm$ 0.06	0.91 $\pm$ 0.04	1.01 $\pm$ 0.01	0.77 $\pm$ 0.06
2c	0.96 $\pm$ 0.10	1.11 $\pm$ 0.04	1.00 $\pm$ 0.04	1.01 $\pm$ 0.02	0.99 $\pm$ 0.05	0.95 $\pm$ 0.07

A legtöbb esetben 1-hez közeli vizsgálati eredményeket kaptunk. U266 sejtvonal esetében a 100 μM -re növelt koncentrációnál mutatnak a legintenzívebb sejtpusztító hatást a vegyületek. Itt 5-23% közötti sejtpusztító hatásról beszélhetünk. A **2b** vegyület esetében sikerült a legjobb eredményt kapnunk. Ez a vegyület ugyanis a rákos sejtek 23%-át elpusztította U266-os sejtvonalon.

Az eredmények azt mutatják, hogy a szintetizált α -hidroxi-foszfónátok és α -hidroxi-foszfin-oxidok 100 μM koncentrációban alacsony citotoxikus hatással bírnak U266 (mielóma multiplex) sejtvonalakon.

4. Kísérletek részletes leírása

4.1 Az alkalmazott készülékek ismertetése

A MW-reakciókat keverővel és nyomásszabályozóval felszerelt CEM Discover (300 W) fókuszált MW reaktorban (CEM Microwave Technology Ltd., Buckingham, U.K.) végeztük, 80-100 W-os besugárzással izoterm körülmények között. A reakcióelegyeket CEM lezárt üvegedényekben (10 ml térfogatú) sugároztuk be. A reakcióhőmérsékletet külső infravörös érzékelővel mértük.

A ^{31}P , ^{13}C , ^1H NMR spektrumok Bruker 500 típusú (^{31}P : 202 MHz, ^{13}C : 126 MHz, ^1H : 500 MHz) spektrométerrel készülnek, deuterált kloroformban, a csatolási állandók Hz-ben értendők.

A folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometriás (HPLC-MS) mérések Shimadzu LCMS-2020 típusú készülékkel készültek 50-1000 m/z tartományban, amely Reprospher 100 C18 (5 μm ; 100x3mm) oszlopot, pozitív és negatív kettős ionforrást (DUIS $\pm$) és kvadrupól MS analizátort tartalmaz.

A pontostömeg meghatározás nagyfelbontású Waters QTOF Premier (Manchester,UK) tömegspektrométeren, pozitív elektroporlasztásos üzemmódban történtek.

Az olvadáspont meghatározás Setaram DSC92 típusú készülékkel történt, inert nitrogén atmoszférában.

A diasztereomer és enantiomerfelesleg (de és ee) értékeket királis HPLC-vel határoztuk meg Perkin Elmer Series 200 műszeren. Oszlop: Phenomenex Lux® i-Amylos-3 5 μm (150 x 4,6 mm); Eluens: hexán/izopropil alkohol 90:10; Áramlási sebesség: 1 ml/perc; T = 25 °C, UV detektor: α = 254 nm. Retenciósidők: 13,6 perc (S)-**1d** esetén (a másik enantiomer t_{ret} értéke 16,8 perc).

4.2 Előiratok

Általános előirat dialkil α -hidroxi-etilfoszfonátok vagy diaril α -hidroxi-etilfoszfin-oxidok (1b-f) szintézisére:

11,0 Mmol acetaldehidet (0,62 mL) és 5,5 mmol dialkil-foszfitot (dietil-foszfit 0,70 mL, dibutil-foszfit 1,0 mL) vagy 5,5 mmol diarilfoszfin-oxidot (difenilfoszfin-oxid 1,1 g, bisz(4-metilfenil)foszfin-oxid 1,3 g, bisz(3,5-dimetilfenil)foszfin-oxid 1,4 g) és 5,5 mmol (0,75 mL) trietilamint 3 mL etil-acetátban 0 °C-on kevertettünk. 12 óra elteltével az elegyet vákuumban bepároltuk, és a nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (etil-acetát eluens szilikagélen). Az **1b,c,e** termékek halványsárga, illetve színtelen olajok, míg az **1d** és **1f** származékok fehér, kristályos anyagok.

Az **1d** és **1f** terméket egy másik módszer szerint átkristályosítással is tisztítottuk: Az **1c** (~12 g) és **1e** (~15 g) nyerstermékeket toluolban (100 ml) melegítéssel feloldottuk és 750 mg (5%) aktív szenet adtunk hozzá. Az elegyet leszűrtük és 10 mL toluollal mostuk. Az oldószer nagy részét elpárologtattuk (kb. 30 g visszamaradó tömegig), és az elegyhez cseppenként hexánt (100 mL) adtunk. 2 Óra keverés után a kicsapódott terméket leszűrtük és 10 mL hexánnal mostuk, így 97%-os hozammal (11,9 g) kaptuk az **1d**, és 98%-os termeléssel (14,8 g) az **1f** vegyületet.

Dietil α -hidroxi-etil-foszfonát (1b). Termelés: 0,85 g (93%); halványsárga olaj; ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 25,9; $\delta_{\text{P,lit.}}$ [57] 27,9; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 183$; HRMS m/z: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számított: ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}_4\text{PNa}$) 205,0606; mért 205,0506.

Dibutil- α -hidroxi-etil-foszfonát (1c). Termelés: 0,90 g (76%); halványsárga olaj; ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 25,8; $\delta_{\text{P,lit.}}$ [58] 25,8; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 239$; HRMS m/z: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számított: ($\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{PNa}$) 261,1232; mért: 261,1227.

Difenil α -hidroxi-etil-foszfin-oxid (1d). Termelés: 1,2 g (97%); fehér kristály; o.p.: 130-131 °C; o.p. [68] 131-132 °C; ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 33,5; $\delta_{\text{P,lit.}}$ [59] 32,9; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 247$; HRMS m/z: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számított ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{PNa}$) 269,0707; mért: 269,0704. $[\text{M} + \text{H}]^+$ számított $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{P}$ 247,0888; mért: 247,0878.

Bisz(4-metilfenil)(α -hidroxietil)-foszfin-oxid (1e). Termelés: 1,2 g (84%); sűrű, színtelen olaj; ^{31}P { ^1H } NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 33,8; $\delta_{\text{p, lit.}}$ [60] 33,3; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 275$; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számított: ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{PNa}$) 297,1020; mért: 297,1018; $[\text{M} + \text{H}]^+$ számított: ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{PNa}$) 275,1201; mért: 275,1198.

Bisz(3,5-dimetilfenil)(α -hidroxietil)-foszfin-oxid (1f). Termelés: 1,3 g (76%); fehér kristály; o.p.: 192-193 °C; ^{31}P { ^1H } NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 35,5; ^{13}C { ^1H } NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 16,7 (d, $J = 2,7$ Hz, CHCH_3), 21,2 (d, $J = 3,6$ Hz, ArCH_3), 66,2 (d, $J = 83,4$ Hz, CP), 128,7 (d, $J = 9,0$ Hz, C_β), 129,2 (d, $J = 8,7$ Hz, C_β), 129,4 (d, $J = 95,2$ Hz, C_α), 130,3 (d, $J = 92,7$ Hz, C_α), 133,7 (d, $J = 2,8$ Hz, C_δ), 133,8 (d, $J = 2,9$ Hz, C_δ), 138,1 (d, $J = 12,2$ Hz, C_γ), 138,3 (d, $J = 11,9$ Hz, C_γ); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,48 és 1,51 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, CHCH_3), 2,31 (s, 1H, OH), 2,38 (d, $J = 3,8$ Hz, 12H, ArCH_3), 4,70-4,75 (m, 1H, CH), 7,23-7,50 (m, 6H, ArH); $[\text{M} + \text{H}]^+ = 303$; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számított ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{PNa}$) 325,1333; mért: 325,1330.

Általános előírat a dialkil-1-hidroxi-1-metiletilfoszfonátok (2a-c) szintézisére (A módszer [38]):

11,0 Mmol (0,81 mL) aceton és 5,5 mmol dialkil-foszfit (dimetil-foszfit: 0,50 mL, dietil-foszfit: 0,70 mL, dibutil-foszfit: 1,0 mL) elegyét finomra porított, 1,3 g savas Al_2O_3 (Brockmann I.) és 1,3 g kálium-fluorid keverékéhez adtuk. A reakcióelegyet 26 °C-on 24 órán át állni hagytuk. A terméket a szilárd fázisról etil-acetáttal (4×25 ml) extraháltuk. Az oldószert bepároltuk, és a nyers terméket szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítottuk, etil-acetát eluenst alkalmazva. A **2a** vegyületeket fehér kristályként kaptuk, míg a **2b,c** termékek színtelen olajok voltak.

Általános előírat diaril-1-hidroxi-1-metiletilfoszfin-oxidok (2d-f) szintézisére (B módszer [42]):

2,0 Mmol (0,15 mL) aceton és 1,0 mmol diarilfoszfin-oxid (difenilfoszfin-oxid 0,21 g, bisz(4-metilfenil)foszfin-oxid 0,23 g, bisz(3,5-dimetilfenil)foszfin-oxid 0,26 g) és 1,0 mmol Na_2CO_3 (0,11 g) elegyét 110 °C-on CEM Discover mikrohullámú reaktorban 2 órán keresztül kevertettük. A reakcióelegyet 20 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist bepároltuk, és a

nyers terméket szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítottuk etil-acetát eluens alkalmazásával. A **2d-f** termékeket fehér kristályos vegyületként kaptuk.

Dimetil-1-hidroxi-1-metiletilfoszfónát (2a). Termelés: 1,1 g (65%); fehér kristály; o.p.: 73-74 °C; m.p. [31] 68,6-70,2 °C; ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 29,7; $\delta_{\text{P,lit.}}$ [61] 30,3; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 169$; HRMS m/z: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számított: ($\text{C}_5\text{H}_{13}\text{O}_4\text{PNa}$) 191,0449; mért: 191,0447.

Dietil-1-hidroxi-1-metiletilfoszfónát (2b). Termelés: 1,4 g (71%); színtelen olaj; ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 27,6; $\delta_{\text{P,lit.}}$ [62] 27,4; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 197$; HRMS m/z: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számított: ($\text{C}_7\text{H}_{17}\text{O}_4\text{PNa}$) 219,0762; mért: 219,0759.

Dibutil-1-hidroxi-1-metiletilfoszfónát (2c). Termelés: 1,9 g (76%); színtelen olaj; ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 27,5; $\delta_{\text{P,lit.}}$ [63] 27,3; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 253$; HRMS m/z: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számított: ($\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{PNa}$) 275,1388; mért: 275,1391.

1-hidroxi-1-metileildifenilfoszfín-oxid (2d). Termelés: 0,22 g (86%); fehér kristály; o.p.: 136-137 °C; o.p. [64] 136-138 °C; ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 34,5; $\delta_{\text{P,lit.}}$ [64] 34,6; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 261$; HRMS m/z: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számított: ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{PNa}$) 283,0864; mért: 283,0860.

Bisz(4-metilfenil)(1-hidroxi-1-metiletil)foszfín-oxid (2e). Termelés: 0,28 g (96%); fehér kristály; o.p.: 122-123 °C; o.p. [65] 125,2-125,6; ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 35,4; $\delta_{\text{P,lit.}}$ [65] 34,9; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 289$; HRMS m/z: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számított: ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{PNa}$) 311,1177; mért: 311,1170.

Bisz(3,5-dimetilfenil)(1-hidroxi-1-metiletil)foszfín-oxid (2f). Termelés: 0,30 g (94%); fehér kristály; m.p.: 112-113 °C; ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 34,9; ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21,3 (s, ArCH_3), 25,3 (d, $J = 6,9$ Hz, CCH_3), 72,1 (d, $J = 86,8$ Hz, CP), 129,9 (d, $J = 8,2$ Hz, C_β), 130,2 (d, $J = 89,9$ Hz, C_α), 133,4 (d, $J = 2,6$ Hz, C_δ), 137,7 (d, $J = 11,5$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,51 és 1,54 (s, 6H, CCH_3), 2,19 (s, 1H, OH), 2,39 (s, 12H,

ArCH₃), 7,23-7,62 (m, 6H, ArH); [M + H]⁺ = 317; HRMS m/z: [M + Na]⁺ számított: (C₁₉H₂₅O₂PNa) 339,1498; mért: 339,1490.

Előírat az optikailag aktív Ca[(S)-1d - H-DBTA]₂ komplex előállítására:

3,70 Mmol (0,92 g) difenil- α -hidroxi-etilfoszfin-oxid (**1d**) és 0,93 mmol (0,69 g) Ca(H-DBTA)₂ keverékét 3,0 ml etanolban és 30 ml etil-acetátban melegítve feloldottunk. Miután az oldat átlátszóvá vált, hagytuk 26 °C-ra hűlni. 24 órán át 26 °C-on kevertettük, majd a kristályos diasztereomer komplexet leszűrtük, és 3×1,5 mL etil-acetáttal mostuk, így 0,55 g (termelés = 48%) Ca[(S)-**1d** - H-DBTA]₂ diasztereomer komplexet kaptunk.

3 mg Ca[(S)-**1d** - H-DBTA]₂ komplexhez 0,5 ml etil-acetátot és 0,05 ml telített Na₂CO₃ oldatot adtunk. Alapos keverés után a szerves fázist megszárítottuk és bepároltuk, így 38%-os enantiomer felesleggel keletkezett az (S)-**1d**.

A diasztereomer komplexet (de = 38%) átkristályosítással tisztítottuk: Ehhez 1,4 ml etanolt és 5.5 ml etil-acetátot adtunk, majd a szuszpenziót reflux hőmérsékleten addig kevertettük, amíg átlátszóvá nem vált. Az oldatot 26 °C-ra hagytuk hűlni, majd 24 órán át kevertettük. A kristályos diasztereomer komplex szűrésével 0,32 g (termelés = 28%) Ca[(S)-**1d** - H-DBTA]₂ komplexet nyertünk.

3 mg Ca[(S)-**1d** - H-DBTA]₂ komplexhez 0,5 ml etil-acetátot és 0,05 ml telített Na₂CO₃ oldatot adtunk. Alapos keverés után a szerves fázist megszárítottuk és bepároltuk, így 77%-os enantiomerfelesleggel kaptuk az (S)-**1d** enantiomert.

Eljárás optikailag aktív (S)-1d egykristály előállítására:

A fenti módszer szerint előállított 0,32 g Ca[(S)-**1d** - H-DBTA]₂ (de = 77%) oldathoz 5,0 ml telített Na₂CO₃ oldatot adtunk. A vizes fázist 2 × 10,0 mL diklórmétánnal extraháltuk, így 60 mg (termelés = 6%, S = 0.05) (S)-**1d** keletkezett. Ezt 0,5 ml toluolban feloldottuk, fél órás reflux hőmérsékleten történő kevertetés közben. Az oldószer lassú elpárologtatásával (kb. két hét alatt) kaptuk a (S)-**1d** egykristályt.

Általános előírat az acilezett dietil-, dibutil- α -hidroxifoszfónátok (3c, 4c, 5bA, 5bB) vagy difenil α -hidroxi-etilfoszfín-oxid (3d) szintézisére:

1,2 Mmol α -hidroxifoszfónáthoz (dibutil- α -hidroxi-etilfoszfónát (**1c**): 0,29 g, difenil- α -hidroxi-etilfoszfín-oxid (**1d**): 0,30 g, dietil-1-hidroxi-1-metiletilfoszfónát (**2b**): 0,24 g, dibutil-1-hidroxi-1-metiletilfoszfónát (**2c**): 0,30 g) és 1,8 mmol (0,25 ml) trietilaminhoz toluolban (4,0 ml), 3,6 ml (0,26)) acetil-kloridot vagy 1,8 mmol egyéb acil-kloridot (propionil-klorid: 0,16 ml, butiril-klorid: 0,19 ml) adunk, majd az elegyet 25-60 °C-on 2-3 napig kevertetjük (Lásd a **14. táblázatban**) bombacsőben. A kivált trietilamin-hidrokloridot kiszűrjük, az anyalúgot bepároljuk. Az így kapott nyerterméket szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluensként etil-acetátot alkalmazva. A **3c**, **3d**, **4c**, **5bA** és **5bB** terméket 40-88%-os hozammal kapjuk olaj formájában.

Dibutil 1-acetiloxi-etilfoszfónát (3c). Termelés: 0,15 g (65%); halványsárga olaj; ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 21,5; ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13,5 (s, CH_2CH_3), 15,1 (s, CHCH_3), 18,6 (s, CH_2CH_3), 20,8 (s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 32,4 és 32,5 (d, $J = 5,8$ Hz, OCH_2CH_2), 64,4 (d, $J = 172,1$ Hz, CH), 66,4 és 66,6 (d, $J = 6,9$ Hz, OCH_2), 169,6 (d, $J = 8,1$ Hz, $\text{C}=\text{O}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H, CH_2CH_3), 1,39–1,44 (m, 4H, CH_2CH_3), 1,64–1,71 (m, 4H, OCH_2CH_2), 1,48 (dd, $J_1 = 16,7$, $J_2 = 7,1$ Hz, 3H, CHCH_3), 2,13 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 5,25–5,32 (m, 1H, CHCH_3); $[\text{M} + \text{H}]^+ = 281$.

Difenil 1-acetiloxi-etilfoszfín oxid (3d). Termelés: 0,29 g (85%); halványsárga olaj; ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 31,4; ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 15,1 (s, CHCH_3), 20,7 (s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 62,2 (d, $J = 88,9$ Hz, CH), 128,58 és 130,0 (d, $J = 99,4$ Hz, C_α), 128,6 és 128,8 (d, $J = 11,8$ Hz, C_β), 131,2 és 131,8 (d, $J = 9,4$ Hz, C_γ), 132,40 és 132,43 (d, $J = 1,28$ Hz, C_δ), 169,5 (d, $J = 6,7$ Hz, $\text{C}=\text{O}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,50 (dd, $J_1 = 14,4$, $J_2 = 7,1$ Hz, 3H, CHCH_3), 1,93 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 5,86–5,90 (m, 1H, CHCH_3); 7,49–7,63, 7,77–7,81 és 7,89–7,93 (m, 10H, ArH); $[\text{M} + \text{H}]^+ = 289$.

Dibutil (1-acetiloxi-1-metiletil)foszfónát (4c). Termelés: 0,22 g (61%); halványsárga olaj; ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 22,9; ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13,6 (s, CH_2CH_3), 18,7 (s, CH_2CH_3), 21,6 (s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 22,2 (s, CCH_3) 32,6 (d, $J = 5,8$ Hz, OCH_2CH_2), 79,6 (d, $J = 174,7$ Hz, CP), 66,7 (d, $J = 7,3$ Hz, OCH_2), 169,8 (d, $J = 14,3$ Hz, $\text{C}=\text{O}$); ^1H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 6H, CH₂CH₃), 1,40–1,48 (m, 4H, CH₂CH₃), 1,65–1,73 (m, 4H, OCH₂CH₂), 1,75 and 1,78 (s, 6H, CCH₃), 2,06 (s, 3H, C(O)CH₃), 4,13–4,17 (m, 4H, OCH₂); [M + H]⁺ = 295.

Dietil (1-propioniloxi-1-metiletil)foszfonát (5bA). Termelés: 0,12 g (40%); halványsárga olaj; ³¹P {¹H} NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 23,2; ¹³C {¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 8,9 (s, CH₂CH₃), 16,5 (d, J = 5,6 Hz, CH₂CH₃), 21,6 (s, CCH₃), 28,5 (s, C(O)CH₂), 63,1 (d, J = 7,1 Hz, OCH₂), 79,2 (d, J = 174,4 Hz, CP), 173,3 (d, J = 14,0 Hz, C=O); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 6H, CH₂CH₃), 1,75 és 1,79 (s, 6H, CCH₃), 2,32–2,37 (m, 2H, C(O)CH₂), 4,20–4,25 (m, 4H, OCH₂); [M + H]⁺ = 253.

Dietil (1-butiloxi-1-metiletil)foszfonát (5bB). Termelés: 0,28 g (88%); halványsárga olaj; ³¹P {¹H} NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 23,2; ¹³C {¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13,5 (s, CH₂CH₃), 16,5 (d, J = 5,6 Hz, CH₂CH₃), 18,4 (s, CH₂CH₃), 21,6 (s, CCH₃), 37,1 (s, C(O)CH₂), 63,1 (d, J = 7,2 Hz, OCH₂), 79,1 (d, J = 174,1 Hz, CP), 172,4 (d, J = 13,8 Hz, C=O); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 6H, CH₂CH₃), 1,53–1,63 (m, 2H, CH₂CH₃), 1,66 és 1,69 (s, 6H, CCH₃), 2,21 (t, J = 7,4 Hz, 2H, C(O)CH₂), 4,10–4,16 (m, 4H, OCH₂); [M + H]⁺ = 267.

Dietil α -metánszulfoniloxi-etilfoszfonát szintézise

1,0 mmol (0,21 g) dietil- α -hidroxi-etilfoszfonátot, 1,5 mmol (0,12 ml) metánszulfonil-kloridot és 1,5 mmol (0,21 ml) trietilamint 5 ml toluolban 4 órán át kevertettünk szobahőmérsékleten. A kicsapódott trietilamin-hidroklorid sót leszűrtük, a szűrletet vákuumban bepároltuk, és a nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk szilikagél állófázison (eluens: EtOAc).

Termelés: 0,18 g (69%); sárga olaj; ³¹P {¹H} NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 18,2; ¹³C {¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 16,4 (t, J = 5,5 Hz, CH₂CH₃), 16,7 (s, CHCH₃), 38,9 (s, SCH₃), 63,3 (d, J = 7,3 Hz, OCH₂), 72,3 (d, J = 172,1 Hz, CH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 6H, CH₂CH₃), 1,63 és 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H, CHCH₃), 4,20–4,26 (m, 4H, OCH₂), 4,91–4,97 (m, 1H, CH); [M + H]⁺ = 261.

Előírat tetraetil etilidénbiszfoszfónát (7a) és dietil α -(difenilfoszfinoil)-etilfoszfónát (7b) előállítására

1,0 Mmol (0,26 g) dietil- α -metánszulfoniloxi-etilfoszfónátot és 9 mmol (1,5 ml) trietilfoszfítot vagy 5 mmol etoxi-difenilfoszfint 135-150 °C-on (Lásd **15. táblázat**) 3 napig bombacsőben kevertettünk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk szilikagélén (eluensként etil-acetátot használva).

Tetraetil-etilidénbiszfoszfónát (7a). Termelés: 0,11 g (35%); színtelen olaj; ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 24,0; $\delta_{\text{P,lit.}}$ [66] 21,4; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 303$.

Dietil α -(difenilfoszfinoil)-etilfoszfónát (7b). Termelés: 0,18 g (50%); színtelen olaj; ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 24,2 és 30,2 (d, $J = 5,5$ Hz); $\delta_{\text{P,lit.}}$ [66] 21,5 és 26,5; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 367$.

Egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatok

A röntgen diffrakciós vizsgálatához szükséges kristályokat toluolból történő lassú kristályosítással nyertük. A kristályokat perfluorozott olajba juttattuk, majd a megfelelő egykristályt vékony üveghuzal tetejére rögzítettük. Oxford Xcalibur 3 típusú diffraktométeren történt az adatgyűjtés, ami Spellman generátorral (50 kV 40 ma) és Kappa CCD detektorral volt ellátva. Az adatgyűjtést $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda = 0,71071 \text{ \AA}$) sugárzás mellett végeztük. Az adatgyűjtés a CrysAlisPro szoftverrel történt. Multiscan módszerrel végeztük az abszorpciós korrekciót. A szerkezet megfejtése és finomítása SHELXS-97 program segítségével történt, a végső ellenőrzés PLATON programmal történt. A szerkezet ábrázolása DIAMOND kiértékelőprogrammal történt [69-73].

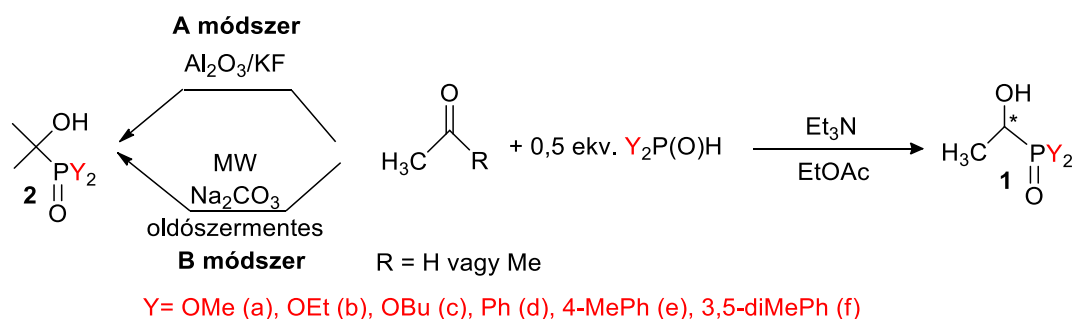
17. Táblázat: Röntgen adatgyűjtés és szerkezet finomítás részletei

(S)-1d	
Empirikus formula	C ₁₄ H ₁₅ O ₂ P
Moláris tömeg [g/mol]	246,23
T[K]	123(2)
Kristály méret [mm]	0,20 × 0,10 × 0,05
Kristály megjelenése	színtelen rúd
Kristályrendszer	Monoklin
Térceport	<i>P</i> 21
a [Å]	7,0846(2)
b [Å]	10,8324(3)
c [Å]	9,1135(2)
α [°]	90,0
β [°]	105,677(3)
γ [°]	90,0
V [Å ³]	673,38(3)
Z	2
ρ _{számított} [g/cm ³]	1,214
μ [mm ⁻¹]	0,192

5. Összefoglalás:

Munkám során az α -hidroxi-alkilfoszfonát vegyületsalád tagjainak bővítése, reakcióinak tanulmányozása, és új „zöld” szintézisutak kifejlesztése volt a célom. A Fenntarthatósági Fejlődési Célok közül a kutatásom 11 céllal hozható összefüggésbe. Ebbe beleérthetők azok a kritériumok is melyeket a vegyipar és a gyógyszeripar fed le. Az általam végzett kutatás szorosan összekapcsolódik ezen iparággal.

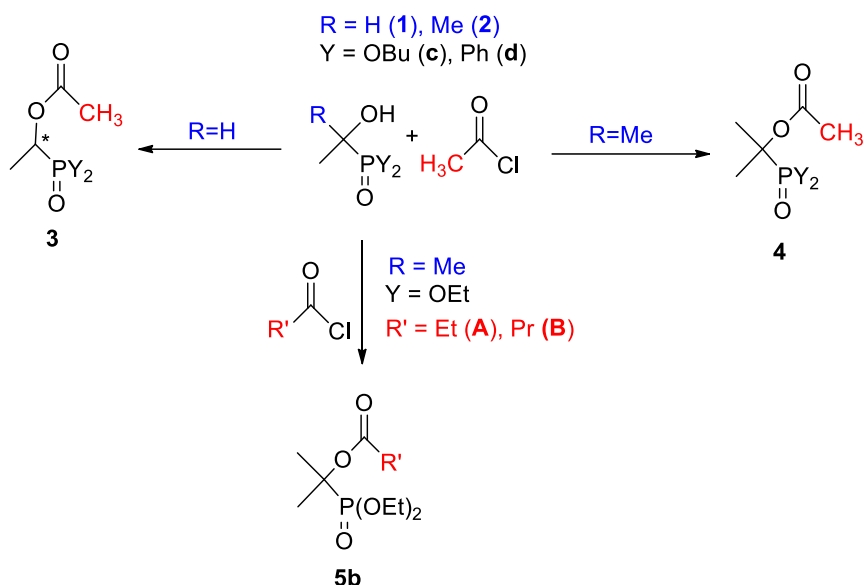
Az α -hidroxi-alkilfoszfonátokat (**1** és **2**) acetaldehidből, valamint acetonból kiindulva, különböző P-reagensek (dialkil-foszfítok, diarilfoszfin-oxidok) alkalmazásával állítottam elő, három különböző szintézisúton. Az α -hidroxi-etilfoszfonátok (**1b,c**) és foszfin-oxidok (**1d-f**) szintézisére etil-acetát oldószerben, trietil-amin jelenlétében került sor. Az α -hidroxi-metiletilfoszfonátokat (**2a-c**) $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ szilárd fázison, míg a foszfin-oxidokat (**2d-f**) MW körülmények között nyertük, oldószermentes reakcióban. (39. ábra)



39. ábra: α -Hidroxi-alkilfoszfonát típusú vegyületek (**1** és **2**) előállítása

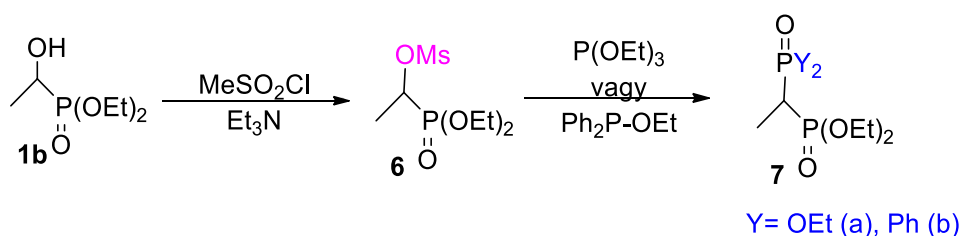
Az acetaldehidből induló, dialkil-foszfítokkal és diarilfoszfin-oxidokkal végzett reakciók esetén termékként racém α -hidroxi-alkilfoszfonát típusú vegyületeket (**1**) kaptam. Az *R* és *S* enantiomerek elválasztását, azaz rezolválását 3 vegyületen (**1d**, **1e**, és **1f**) kíséreltem meg. Ezen vegyületek közül a rezolválást **1d** modellvegyületen sikerült sikeresen megvalósítanom. Vizsgáltam továbbá különböző oldószereknek a rezolválásra gyakorolt hatását.

A szintetizált hidroxi-alkilfoszfonátjaimat O-acilezési reakcióba vittem. Az irodalomban eddig még nem ismert α -aciloxifoszfonátokat (**3c**, **3d**, **4c**, **5bA** és **5bB**) állítottam elő. (40. ábra)



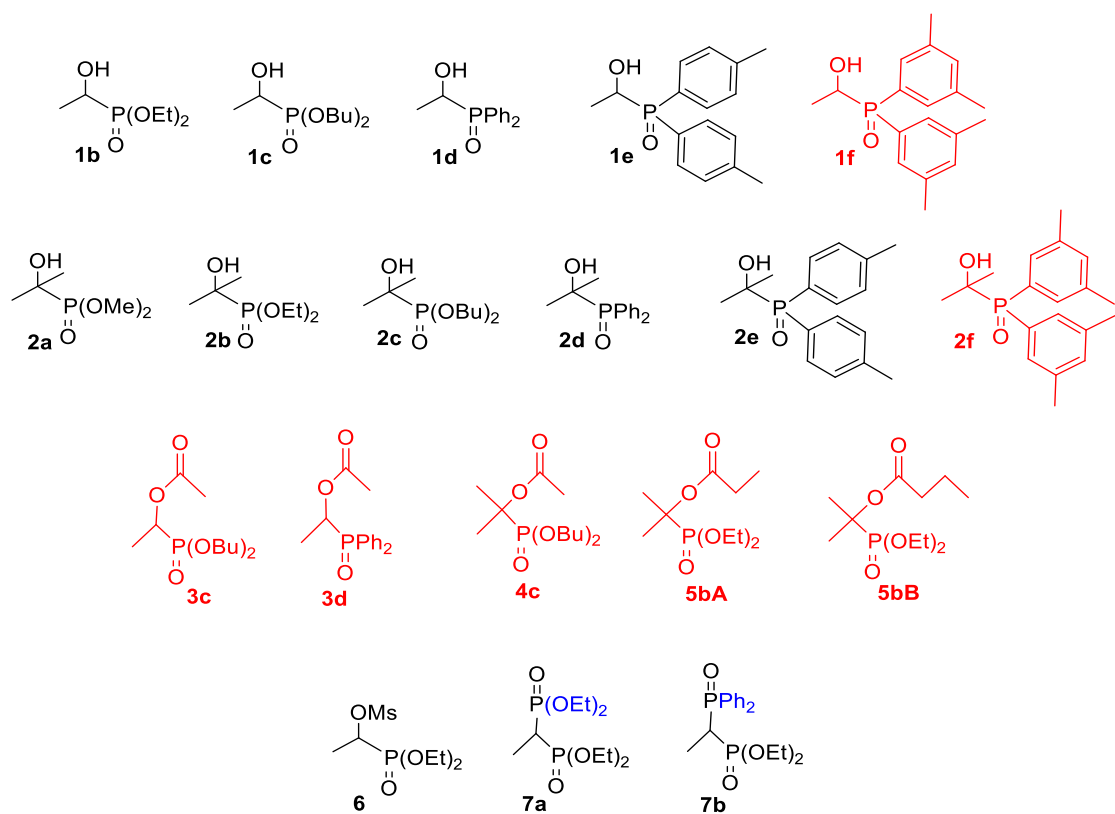
40. ábra: α -Hidroxi-alkilfoszfonát típusú vegyületek O-acilezése

A hidroxi-alkilfoszfonátok közül **1b** vegyület hidroxicsoportját mezil-kloriddal történő szulfonilezéssel meziloxi-csoporttá alakítottam. A meziloxi-foszfonátból (**6**) Arbuzov-reakcióban biszfoszfonát típusú vegyületeket (**7a** és **7b**) szintetizáltam. (**41. ábra**)



41. ábra: Dietil α -hidroxi-etilfoszfonát (**1b**) mezilése és a keletkező termék (**6**) biszfoszfonáttá alakítása (**7**)

Összegzésképpen, kísérleteket végeztem hidroxi-alkilfoszfonátok szintézisére, rezolválására, O-acilezésére, mezilezésére, és biszfoszfonáttá alakításra is. Az előállított új vegyületeket (^{31}P , ^{13}C és ^1H NMR, tömegspektroszkópiás módszerekkel teljeskörűen jellemeztem). 11 α -Hidroxi-alkilfoszfonátot (**1b-f** és **2a-f**), 5 acilezett α -hidroxi-alkilfoszfonát származékot (**3c**, **3d**, **4c**, **5bA** és **5bB**), 1 szulfonilezett származékot (**6**) és 2 biszfoszfonátot (**7a** és **7b**) állítottam elő. Ebből 7 származék az irodalomban nem ismert vegyület. Az általam szintetizált vegyületeket a **42. ábrán** tüntettem fel, pirossal jelölve az irodalomban eddig még nem közölt származékokat.



42. ábra: Az általam szintetizált származékok

Az α -hidroxi-alkilfoszfónátok olyan vegyületek, melynek biológia hatását csak szórványosan vizsgálták. Azonban a hidroxi-foszfónátok, mint egy nagyobb vegyületcsalád tagjai bőven büszkélkednek kedvező biológiai hatással. Korábbi publikációk igazolják, hogy az α -hidroxi-benzilfoszfónátok között vannak rákellenes hatással rendelkező vegyületek, ezért termékeink egy részét együttműködő partnereink, a HUN-REN-ELTE és a SOTE laborjai citotoxicitás hatásvizsgálatnak vetették alá különböző rákos sejtvonalakon többek között PANC-1 (hasnyálmirigy adenokarcinóma) és U266 (mielóma multiplex) sejtvonalakon. A bioaktivitás vizsgálatok alapján a vegyületek a vizsgált rákos sejteket kis százalékban képesek elpusztítani, így csekély citotoxicitást mutatnak.

Kutatási eredményeimből egy publikáció közlésre került, illetve egy második kézirat bírálat alatt áll.

Z. Szalai, **A.S. Kis**, J. Schindler, K. Karaghiosoff, G. Keglevich, „Synthesis of α -Hydroxyethylphosphonates and α -Hydroxyethylphosphine oxides; Role of Solvents during Optical Resolution”, *Symmetry*, 2024, 16(11), 1557

Z. Szalai, **A.S. Kis**, A. Takács, S. Tekula, L. Kőhidai, K. Karaghiosoff, M. Czugler, L. Drahos, G. Keglevich „The Synthesis, Modification and Cytotoxic Activity of α -Hydroxyalkylphosphonates”, *Molecules*, *under review*

TDK dolgozatommal BME-ZÖLD TDK, Műszaki Fenntarthatósági szekciójában értem el helyezést. (2024)

LEZÁRÁS DÁTUMA: 2025. január. 3.

Irodalomjegyzék:

- [1] https://unis.unvienna.org/unis/hu/topics/sustainable_development_goals.html
- [2] <https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/>
- [3] Lorenz, W.; Henglein, A.; Schrader, G. J. „The New Insecticide O,O-Dimethyl 2,2,2-Trichloro-1-hydroxyethylphosphonate” *Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2554–2556.
- [4] Russel R. G. G.; „Bisphosphonates: The first 40 years”, *Elsevier Bone*; **2011**; 49; 2.
- [5] Gyires K., Fürst Z; Farmakológia; *Medicina kiadó*; **2007**; 4; 886.
- [6] <https://www.precedenceresearch.com/pharmaceutical-chemicals-market>
- [7] Timothy C Hardman ,corresponding Rob Aitchison, Richard Scaife, Jean Edwards, and Gill Slater, „The future of clinical trials and drug development: 2050”, *PubMed*, **2023 Jun 8:12:2023-2-2**.
- [8] Pokalwar, R. U.; Hangarge, R. V.; Maske, P. V.; Shingare, M. S. „Synthesis and antibacterial activities of α -hydroxyphosphonates and α -acetyloxyphosphonates derived from 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde” *Arkivoc*, **2006**, 11, 196–204. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0007.b20>
- [9] Kategaonkar, A. H.; Pokalwar, R. U.; Sonar, S. S.; Gawali, V. U.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. „Synthesis, in vitro antibacterial and antifungal evaluations of new alpha-hydroxyphosphonate and new alpha-acetoxyphosphonate derivatives of tetrazolo [1, 5-a] quinoline.” *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1128–1132. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.013>
- [10] Song, H.; Mao, H.; Shi, D. „Synthesis and Herbicidal Activity of α -Hydroxy Phosphonate Derivatives Containing Pyrimidine Moiety” *Chin. J. Chem.* **2010**, 28, 2020–2024.

- [11] Rao, K. U. M.; Sundar, C. S.; Prasad, S. S.; Rani, C. R.; Reddy, C. S. Bull. , Neat Synthesis and Anti-oxidant Activity of α -Hydroxyphosphonates". *Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3343–3347. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2011.32.9.3343>
- [12] Naidu, K. R. M.; Kumar, K. S.; Arulselvan, P.; Reddy, C. B.; Lasekan, O. „Synthesis of α -Hydroxyphosphonates and Their Antioxidant Properties" *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2012**, *345*, 957–963. <https://doi.org/10.1002/ardp.201200192>
- [13] B. Stowasser, K.-H. Budt, L. Jian-Qi, A. Peyman, D. Ruppert, " New hybrid transition state analog inhibitors of HIV protease with peripheric C2-symmetry" *Tetrahedron Lett.*, *33* (**1992**), pp. 6625-6628
- [14] Lewkowski, J.; Moya, M. R.; Wrona-Piotrowicz, A.; Zakrzewski, J.; Kontek, R.; Gajek, G. Beilstein „Synthesis, fluorescence properties and the promising cytotoxicity of pyrene–derived aminophosphonates" *J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1229–1235.
- [15] Petra R. Varga , Alexandra Belovics , Péter Bagi , Szilárd Tóth , Gergely Szakács , Szilvia Bősze , Rita Szabó, László Drahos and György Keglevich *, „Efficient Synthesis of Acylated, Dialkyl α -Hydroxy-Benzylphosphonates and Their Anticancer Activity" *Molecules* **2022**, *27*(7), 2067
- [16] Rebecca L. Siegel MPH, Kimberly D. Miller MPH, Nikita Sandeep Wagle MBBS, MHA, PhD, Ahmedin Jemal DVM, PhD, "Cancer statistics, 2023" *American Cancer Society Journal*, Volume 73, Issue 1, January/February **2023**, Pages 17-48
- [17] Pudovik, A.N.; Konovalova, I.V. „Addition reactions of esters of phosphorus(III) acids with unsaturated systems." *Synthesis* **1979**, *2*, 81–96
- [18] Pudovik, A.N.; Zametaeva, G.A. „New synthesis of esters of phosphonic and thiophosphonic acids. XIII. Addition of diethyl thiophosphite to ketones and aldehydes." *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1952**, *1952*, 932–939
- [19] Abramov, V.S.; Kiryukhina, L.I.; Kudryavtseva, N. „Reaction of dialkyl esters of phosphorus acids with aldehydes and ketones." XXV. Esters of α -hydroxy- β -(2,2,3-trimethyl-3-cyclopentenyl) ethylphosphonic and α -hydroxynitrobenzylphosphonic acids. *Zh. Obshch. Khim.* **1964**, *34*, 2235–2238.
- [20] Zita Rádai and György Keglevich „Synthesis and Reactions of α -Hydroxyphosphonates" *Molecules* **2018**, *23*(6), 1493
- [21] Gu, L.; Jin, C.; Zhang, H. „The catalytic aerobic synthesis of quaternary α -hydroxy phosphonates via direct hydroxylation of phosphonate compounds." *New J. Chem.* **2015**, *39*, 1579–1582.
- [22] Li, X.; Jin, C.; Gu, L. " C–H hydroxylation of phosphonates with oxygen in [bmIm]OH to produce quaternary α -hydroxy phosphonates." *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2443–2447.
- [23] Kong, D.L.; Liu, R.D.; Li, G.Z.; Zhang, P.W.; Wu, M.S. „A rapid, convenient, solventless green approach for the synthesis of α -hydroxyphosphonates by grinding." *Asian J. Chem.* **2014**, *26*, 1246–1248.

- [24] Kumari, S.; Shekhar, A.; Pathak, D.D. „A new catalyst and solvent-free green synthesis of α -hydroxy phosphonates and α -aminophosphonates”. *Chem. Sci. Trans.* **2014**, *3*, 45–54.
- [25] Kulkarni, M.A.; Lad, U.P.; Desai, U.V.; Mitragotri, S.D.; Wadgaonkar, P.P. „Mechanistic approach for expeditious and solvent-free synthesis of α -hydroxy phosphonates using potassium phosphate as catalyst. „*C. R. Chim.* **2013**, *16*, 148–152.
- [26] Nandre, K.P.; Nandre, J.P.; Patil, V.S.; Bhosale, S.V. „Barium hydroxide catalyzed greener protocol for the highly efficient and rapid synthesis of α -hydroxyphosphonates under solvent free conditions.” *Chem. Biol. Interface* **2012**, *2*, 314–321.
- [27] Pandi, M.; Chanani, P.K.; Govindasamy, S. „An efficient synthesis of α -hydroxy phosphonates and 2-nitroalkanols using Ba(OH)₂ as catalyst.” *Appl. Catal. A* **2012**, 441–442, 119–123
- [28] Sardarian, A.R.; Kaboudin, B. „Surface-mediated solid phase reactions: Preparation of diethyl 1-hydroxyarylmethylphosphonates on the surface of magnesia.” *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 543–551.
- [29] „To date the greenest method for the preparation of α -hydroxyphosphonates from substituted benzaldehydes and dialkyl phosphites, „György Keglevich*, Zita Rádai and Nóra Zsuzsa Kiss, *Green Process Synth* **2017**; *6*: 197–201
- [30] „Neat Synthesis and Anti-oxidant Activity of α -Hydroxyphosphonates,, K. Uma Maheswara Rao, Ch. Syama Sundar, S. Siva Prasad, C. Radha Rani, and C. Suresh Reddy
- [31] Bouzina, A.; Aouf, N.E.; Berredjem, M. „Ultrasound assisted green synthesis of α -hydroxyphosphonates under solvent-free conditions. „*Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 5993–6002
- [32] Mandhane, P.G.; Joshi, R.S.; Nagargoje, D.R.; Gill, C.H. „Ultrasound-promoted greener approach to synthesize α -hydroxy phosphonates catalyzed by potassium dihydrogen phosphate under solvent-free condition.” *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1490–1492
- [33] Sadaphal, A.S.; Sonar, S.S.; Pokalwar, R.U.; Shitole, N.V.; Shingare, M.S. „Sulphamic acid: An efficient catalyst for the synthesis of α -hydroxy phosphonates using ultrasound irradiation.” *J. Korean Chem. Soc.* **2009**, *53*, 536–541.
- [34] Shinde, P.V.; Kategaonkar, A.H.; Shingate, B.B.; Shingare, M.S. „An organocatalyzed facile and rapid access to α -hydroxy and α -amino phosphonates under conventional/ultrasound technique. „*Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2889–2892.
- [35] Maeda, H.; Takahashi, K.; Ohmori, H.” Reactions of acyl tributylphosphonium chlorides and dialkyl acylphosphonates with Grignard and organolithium reagents „*Tetrahedron* **1998**, *54*, 12233–12242
- [36] Seven, O.; Polat-Cakir, S.; Hossain, M.S.; Emrullahoglu, M.; Demir, A.S. „Reactions of acyl phosphonates with organoaluminum reagents: A new method for the synthesis of secondary and tertiary α -hydroxy phosphonates. „*Tetrahedron* **2011**, *67*, 3464–3469.

- [37] F. Texier-Boullet, M. Lequitte, "An unexpected reactivity of simple heterogeneous mixture of γ -alumina and potassium fluoride : 1-hydroxyalkane phosphonic esters synthesis from non-activated ketones in "dry media". *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 3515–3516.
- [38] Petra R. Varga, Gerhard Hägele, György Keglevich, „Synthesis of 3-diethylphosphonyl-2-hydroxy-prop-2-ylphosphonate and -phosphine oxide derivatives via the Pudovik reaction of diethyl 2-oxopropylphosphonate on the surface of $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ ” *Tetrahedron Letters*, 2021, Volume 68, 152902
- [39] Gedye R., Smith F., Westaway K. *Educ. Chem.* (1988), p. 55, Ali M., Bond S.P., Mbogo S.A., McWhinnie W.R., Watts P.M., *J. Organometallic Chemistry*, 371 (1989), p. 11
- [40] S. Caddick, „Microwave Assisted Organic Reactions,” *Tetrahedron*, 1995, 51, 10403.
- [41] Babak Kaboudin* and Rahman Nazari, „The synthesis of α -hydroxyphosphonates mediated by microwave irradiation under solvent-free conditions” *J. Chem. Research (S)*, 2002, 291–292
- [42] György Keglevich, Viola Roza Tóth, and László Drahos, „Microwave-Assisted Synthesis of α -Hydroxy benzylphosphonates and -benzylphosphine Oxides” *Heteroatom Chemistry*, 2011 Volume 22, Number 1,
- [43] Zita Rádai, "α-Hidroxifoszfónátok előállítása, reakciói és biológiai aktivitása," *Magyar Kémiai Folyóirat*, 2020 vol. 126, no. 1, pp. 19-26.
- [44] Z.; Hodula, V.; Kiss, N.Z.; Kóti, J.; Keglevich, „G. Phosphorylation of (1-aryl-1-hydroxymethyl) phosphonates”. Rádai *Mendeleev Commun.* 2019, 29, 153–154.
- [45] Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Farahi, S. „Solid Trichlorotitanium(IV) trifluoromethanesulfonate $\text{TiCl}_3(\text{OTf})$ catalyzed efficient acylation of –OH and –SH: Direct esterification of alcohols with carboxylic acids and transesterification of alcohols with esters under neat conditions.” *J. Mol. Catal. Chem.* 2008, 289, 61–68
- [46] Yang, J.; Ma, J.; Che, W.; Li, M.; Li, G.; Song, B. „Microwave-assisted synthesis and antitumor activity of salicyl acyloxy phosphonate derivatives.” *Chin. J. Org. Chem.* 2014, 34, 2566–2571
- [47] Rostami, A.; Atashkar, B.; Moradi, D. „Synthesis, Characterization and catalytic properties of magnetic nanoparticle supported guanidine in base catalyzed synthesis of α -hydroxyphosphonates and α -acetoxyposphonates.” *Appl. Catal. A* 2013, 467, 7–16
- [48] X. Creary, C. C. Geiger and K. Hilton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 2851
- [49] L. Hu, S. Lu, F. Yang, J. Feng, Z. Liu, H. Xu and H. He, „Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.”, 2002, 177, 2785
- [50] Kong, D.L.; Li, G.Z.; Liu, R.D. „Synthesis and crystal structure of diethyl tosyloxybenzylphosphonate.” *Asian J. Chem.* 2014, 26, 2138–2140.
- [51] Faigl Ferenc, „Gyógyszerkémiai alapfolyamatok, egyetemi jegyzet.” https://oszkdk.oszk.hu/storage/00/00/59/42/dd/1/Gyogyszerkemiai_alapfolyamatok_animacio_k_nelkul.pdf

- [52] American Chemical Society, *Molecule of the Week Archive*, September 02, **2014**, *Thalidomide*,
- [53] „Dynamic kinetic resolution,” Robert S. Ward, *Tetrahedron: 1995 Asymmetry Volume 6, Issue 7, Pages 1475-1490*
- [54] Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. „An efficient route to chiral α - and β -hydroxyalkanephosphonates.” *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4815–4818
- [55] Demizu, Y.; Moriyama, A.; Onomura, O. „Nonenzymatic kinetic resolution of racemic α -hydroxyalkanephosphonates with chiral copper catalyst” *Tetrahedron Letters*, **2009**, Volume 50, Issue 37, Pages 5241-5244
- [56] Rádai, Z.; Bagi, P.; Czugler, M.; Karaghiosoff, K.; Keglevich, G. „Optical Resolution of Dimethyl α -Hydroxy-Arylmethylphosphonates via Diastereomer Complex Formation Using Calcium Hydrogen *O,O'*-Dibenzoyl-(2*R*,3*R*)-Tartrate; X-Ray Analysis of the Complexes and Products” *Symmetry* **2020**, 12, 758
- [57] Zhao, Z.; Xue, W.; Gao, Y.; Tang, G.; Zhao, Y. *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 713–716.
- [58] Mary, F.; Arrachart, G.; Leydier, A.; Pellet-Rostaing, P. *Tetrahedron* **2019**, 75, 3968–3976
- [59] Stankevic, M.; Pisklak, J.; Wlodarczyk, K. *Tetrahedron* **2016**, 72, 810–824.
- [60] Li, B.; Liu, M.; Rehman, S. U.; Li, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 2893–2898.
- [61] Wang, C.; Zhou, J.; Lv, X.; Wen, J.; He, H. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2013**, 188, 1334–1339.
- [62] Santacroce, V.; Paris, E.; Cauzzi, D.; Maggi, R.; Maestri, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 463–466.
- [63] Li, C.; Yano, T.; Ishida, N.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9801–9804
- [64] Morgalyuk, V.; Strelkova, T.; Brel, V. *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly* **2019**, 150, 1993–1997.
- [65] Sowa, S.; Stankevic, M.; Szmigielska, A.; Maluszynska, H.; Koziol, A. E.; Pietrusiewicz, K. *M. J. Org. Chem.* 2015, 80, 1672–1688.
- [66] Zsuzsanna Szalai, Márton Debrei, Péter Á brányi-Balogh, Szilvia Bösze, Rita Oláhne Szabó,* Konstantin Karaghiosoff, László Drahos, and György Keglevich* „Synthesis of Mesylated and Tosylated α Hydroxy-Benzylphosphonates; Their Reactivity and Cytostatic Activity” *ACS Omega*, **2024**, Volume 9, Issue 28, Pages 29953-31195
- [67] MARIE-PAULE TEULADE, PHILIPPE SAVIGNAC,” ALKYLIDKNEDIPHOSPHONATES ET VINYLPHOSPHONATES: UNE DKMARCHE SYNTHI ZTIQUE SKLECTIVE PAR VOIE CARBANIONIQUE” *Journal of Organometailic Chemistry*, 304 (**1986**) 283-300 Elsevier Sequoia S.A., Lausanne - Printed in The Netherlands,”
- [68] Emoto, T.; Gomi, H.; Yoshifuji, M.; Okazaki, R.; Inamoto, N. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1974**, 47, 2449–2452

- [69] Program package 'CrysAlisPro 1.171.40.82a (Rigaku OD, 2020)'.
- [70] Sheldrick, G. M. (1997) SHELXS-97: Program for Crystal Structure Solution, University of Göttingen, Germany.
- [71] Sheldrick, G. M. (1997) SHELXL-97: Program for the Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany.
- [72] Spek, A. L. (1999) PLATON: A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.
- [73] DIAMOND, Crystal Impact GbR., Version 3.2i.