



Országos Tudományos Diákköri Dolgozat

Foszfa-Michael-reakciók mikrohullámú körülmények között

Készítette: Takács Judit

IV.évf. BSc. vegyészmérnök hallgató

gyógyszeripari szakirány

Témavezető: Dr. Keglevich György

egyetemi tanár

Konzulens: Bálint Erika

doktoráns

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2011

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, *Dr. Keglevich György* egyetemi tanárnak, hogy kutatómunkámat a Szerves Kémia és Technológia Tanszék foszfororganikus és környezetbarát szintézisekkel foglalkozó kutatócsoportjában lehetővé tette, illetve mindvégig figyelemmel kísérve azt, rengeteg hasznos tanáccsal látott el.

Köszönettel tartozom konzulensemnek, *Bálint Erika* doktoránsnak a munkámban nyújtott rengeteg segítségért és támogatásért.

Köszönetemet fejezem ki továbbá *Dr. Drahos Lászlónak* a tömegspektroszkópiai vizsgálatok elvégzéséért.

Végül szeretnék köszönetet mondani *Dr. Grün Alajosnak, Török Ildikónak* és a laborban dolgozó összes hallgatónak, akik laboratóriumi munkám során segítségemre voltak, és sok hasznos tanácsokkal láttak el.

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés	5
2.	Irodalmi előzmények	6
2.1.	A Michael-addícióról általában	6
2.2.	A foszfa-Michael-addíció	7
2.2.1.	Mikrohullámú körülmények között megvalósított foszfa-Michael-reakciók.....	17
2.3.	A mikrohullámú technika alkalmazása szerves szintézisekben	19
3.	Kísérleti rész	21
3.1.	<i>N</i> -fenilmaleimidre történő foszfa-Michael-addíció mikrohullámú körülmények között.....	22
3.1.1.	Dialkil-foszfitor addíciója <i>N</i> -fenilmaleimidre	22
3.1.2.	Difenilfoszfin-oxid addíciója <i>N</i> -fenilmaleimidre	23
3.1.3.	Etil-fenilfoszfinát addíciója <i>N</i> -fenilmaleimidre	24
3.2.	<i>N</i> -metilmaleimidre történő foszfa-Michael-addíció mikrohullámú körülmények között	25
3.2.1.	Dialkil-foszfitor addíciója <i>N</i> -metilmaleimidre	25
3.2.2.	Difenilfoszfin-oxid addíciója <i>N</i> -metilmaleimidre.....	26
3.2.3.	Etil-fenilfoszfinát addíciója <i>N</i> -metilmaleimidre	27
3.3.	Maleinsavanhidridre történő foszfa-Michael-addíció mikrohullámú körülmények között...28	
3.3.1.	Dialkil-foszfitor addíciója maleinsavanhidridre	28
3.3.2.	Difenilfoszfin-oxid addíciója maleinsavanhidridre	29
4.	Termikus összehasonlító kísérletek	30
4.1.1.	<i>N</i> -fenilmaleimidre történő foszfa-Michael-addíció hagyományos körülmények között 30	
4.1.2.	<i>N</i> -metilmaleimidre történő foszfa-Michael-addíció hagyományos körülmények között 31	
4.2.	Az irodalomban leírt és az általunk megvalósított előállítási módszerek összehasonlítása ..32	
5.	Kísérletek részletes leírása	34
5.1.	Általános előírat 2-(dialkilfoszfonil)-szukcinimid-származékok előállítására	34
5.2.	Általános előírat 3-(difenilfoszfinoil)-szukcinimid származékok előállítására	35

5.3.	Általános előírat 3-(etilfenilfoszfinil)szukcinimid-származékok előállítására	36
5.4.	Általános előírat a 2-(dialkilfoszfonil)-szukcinanhidrid előállítására	37
5.5.	Általános előírat a 2-(difenilfoszfinoil)-szukcinanhidrid előállítására	37
6.	Analitikai és szerkezetvizsgálati leírások.....	39
7.	Összefoglalás	40
8.	Referenciák.....	43

1. Bevezetés

A szerves foszforvegyületek az élet számos területén töltenek be fontos szerepet, akár természetes, akár szintetikus vegyületeként. Az élő szervezetben alapvető fontosságúak a különböző foszforsav-származékok: a nukleotidok, a nukleinsavak (DNS, RNS), a foszfolipidek, a cukorfoszfátok és nem utolsósorban az energiatermelésben kulcsfontosságú ATP. A "nitrogén-mustárok" családjába tartozó, 1958-ban felfedezett citosztatikus aktivitású ciklofoszfamidot a gyógyászatban a mai napig használják. Sok más foszfororganikus is vegyületet használnak gyógyszerként. A foszforsavak származékait növényvédő- és rovarölő szerként hasznosítják, más típusú vegyületeket a műanyagiparban égésgátlóként, a textiliparban pedig lángmentesítőként alkalmaznak. A szintetikus szerves kémiában gyakran használnak foszfortartalmú reagenseket, - a teljesség igénye nélkül - pl. *Wittig*-reagenseket olefinek szintézisében, foszfinokat/foszfítokat redukálószerként vagy kvaterner foszfóniumsókat fázistranszfer katalizátorként (PTC). A foszforatomnak azonban nemcsak a reagensekben játszott szerepe jelentős, hanem átmeneti fémek ligandjainak donoratomjaként is találkozhatunk vele.

A 2010/2011. tanév őszi félévében kapcsolódtam be a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszék egyik kutatócsoportjának munkájába Dr. Keglevich György egyetemi tanár és Bálint Erika doktoráns vezetésével.

Munkánk során különböző $>P(O)H$ -funkciót tartalmazó foszforvegyületek Michael-addícióját tanulmányoztuk telítetlenséget tartalmazó imidekre és anhidridekre. Törekedve a zöldkémia alaptörvényeinek való megfelelésre, a reakciókat mikrohullámú (MW) körülmények között oldószer és katalizátor alkalmazása nélkül kívántuk megvalósítani. Célunk volt továbbá az optimális reakciókörülmények megtalálása után a termékek azonosítása és jellemzése.

2. Irodalmi előzmények

2.1. A Michael-addícióról általában

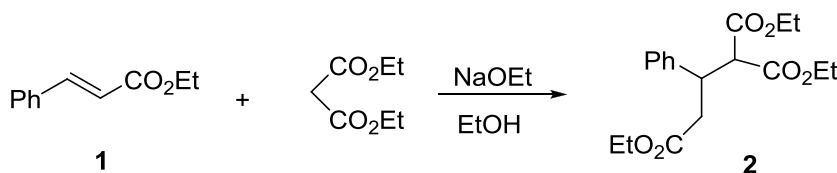
A Michael-addíció a konjugált addíciók csoportjába tartozik, melynek során egy karbanion, vagy egyéb nukleofil addíciónálódik egy elektronban elszegényített kettőskötésre. Ez egy igen hasznos módszer C-C kötés enyhe körülmények között történő kialakítására.

A reakció általános jellemzői [1]:

- nukleofil (Michael-donor): leggyakrabban deprotonált, CH aktivált komponens, például aldehidek, ketonok, nitrilek, vagy β -dikarbonil komponensek
- reakció kimenetele függ az elektronvonzó csoport erősségétől és típusától, illetve a reakcióban használható gyenge bázistól is, mint pl. Et_3N
- a reakció lejátsszódik katalitikus mennyiségű bázis hatására is, de ekvivalens bázis alkalmazásakor a termék egy anion, amely a további reakcióban elektrofilként viselkedik
- az alkének és alkinek (Michael-akceptor) szerkezete nagyon sokszínű lehet, de elektronszívó csoportot kell tartalmazniuk
- a reakció lejátsszódhat protikus, vagy aprotikus oldószerben is
- a reakció lehet intra- vagy intermolekuláris
- a reakció nagy diasztereoselektivitással játszódik le, ha a Michael-donor és akceptor meghatározott sztereokémiával rendelkezik
- a reakció aszimmetrikus is lehet.

Az első példát megszívott kettőskötésre történő nukleofil addícióra 1883-ban Komnenos publikálta, aki a dietil-malonát etilidén-malonátra történő addícióját valósította meg [2].

1887-ben *Michael* dietil-malonátot addíciónáltatott a fahéjsavetilészter (1) kettőskötésére nátrium-etilát jelenlétében [3,4].



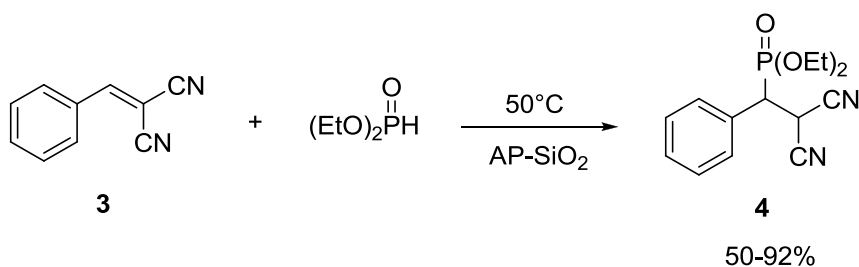
Néhány évvel később *Michael*nek hármas kötésre is sikerült addicionálnia a dietilmalonátot [5].

2.2. A foszfa-Michael-addíció

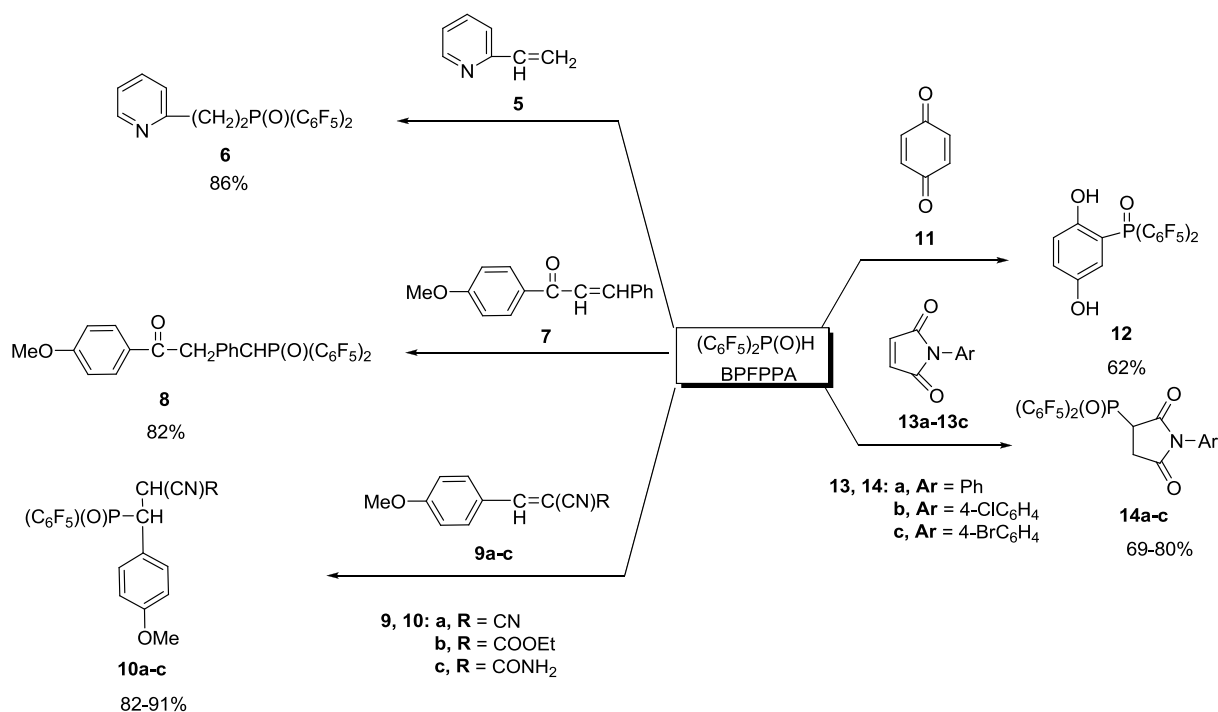
A foszfa-Michael-addíció a Michael-addíció egy speciális esete, melynek során egy foszfortartalmú nukleofil addicionálódik egy elektronban elszegényített kettőskötésre. Ez egy igen hatékony módszer P-C kötés kialakítására, mivel nagyszámú elektrofil és P-tartalmú nukleofil léphet egymással reakcióba. Az addíció segítségével egyszerű módon juthatunk különféleképpen funkcionizált vegyületekhez. Az alkalmazott P-species lehet például foszfin, foszfinit, foszfonit vagy különböző foszfitok. A $>P(O)H$ speciesek α,β -telítetlen $C=O$ vagy $P=O$ vegyületekre történő addíciója olyan származékok keletkezéséhez vezethet, melyek potenciálisan biológiailag aktívak, vagy kétfogú P-ligandok prekursorai.

Az ezen reakciókkal kapcsolatos irodalmakban szereplő kísérletek többségében valamilyen módon aktiválták a P-speciest, hogy enyhe körülmények között, gyorsan lépjen reakcióba a telítetlenséget tartalmazó vegyülettel. E célra használták például az alkáli hidroxidok [6,7], vagy nátrium-alkoholát alkoholos oldatait [8], de hasonló célt értek el például 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undek-7-én (DBU), fázistranszfer katalizátor (PTC) vagy trimetil-alumínium [9] használatával, illetve litiálással is [10].

Iráni kutatók dietil-foszfit benzilidén-malononitrilre (**3**) történő Michael-addícióját tanulmányozták 3-aminopropilált szilikagél katalizátor jelenlétében, melyet szilárd bázis katalizátorként hatékonyan alkalmaznak különféle szerves szintézisekben [11]. A kísérleteket oldószerben és oldószermentes körülmények között is megvalósították, változtatva a katalizátor molarányát. Oldószerként toluolt, *n*-hexánt, etanolt és vizet használtak. A legjobb eredményt (92%) oldószer nélkül, 30 mol% 3-aminopropilált szilikagél jelenlétében kapták.

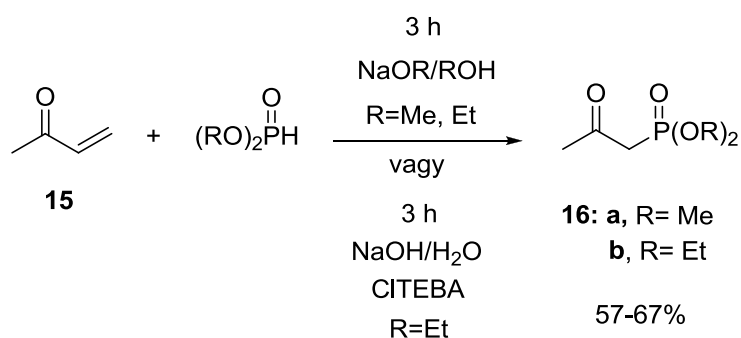


Frolova és társai a bisz(pentafluorofenil)foszfinsav (BPFPPA) különböző aktivált C-C kettőskötést tartalmazó vegyületekre történő addícióját vizsgálták [12]. A BPFPPA egy hidrofoszforil-vegyület (HPC), ezáltal nagyon fontos szinten pentavalens foszforatomot tartalmazó szerves foszforvegyületek előállításában. Ezen vegyület addícióját különböző nyíltláncú alkénekre (**5**, **7**, **9a-c**) (mono-, di- és triszubsztituált etilénekre), benzokinonra (**11**) illetve *N*-arilmaleimidekre (**13a-c**) végezték el. Mindegyik elegyet kloroformban refluxáltatták, katalizátor illetve iniciátor jelenléte nélkül. A legnagyobb addíciós rátát a gyűrűs rendszerek esetén érték el. A benzokinonnal (**11**) végzett reakció 15 perc, a maleimidekkel végzett reakciók pedig 2 óra alatt mentek végbe. Nyíltláncú alkének esetén a reakcióidő 9-18 órára emelkedett. A kívánt termékeket magas (62-91%) termeléssel kapták. Az izolált foszfin-oxidok szilárd, levegőn stabil kristályos vegyületek, melyek bomlás nélkül megolvadnak.

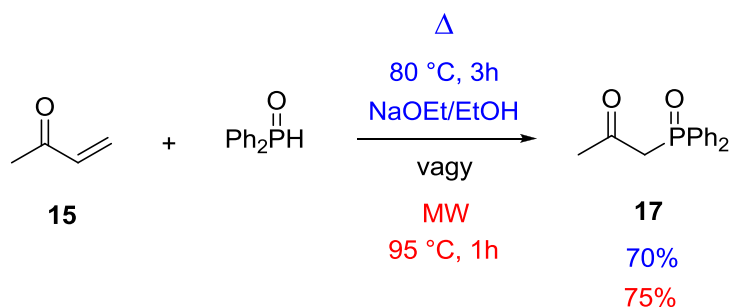


A Keglevich-csoport a metilvinil-keton (**15**) (MVK) reakcióját valósította meg dialkilfoszfitokkal [13]. A reakciókat kétféle közegben, nátrium-alkoholát alkoholos oldatában illetve NaOH vizes oldatában végezték PTC, DBU illetve trimetil- és trietil-alumínium

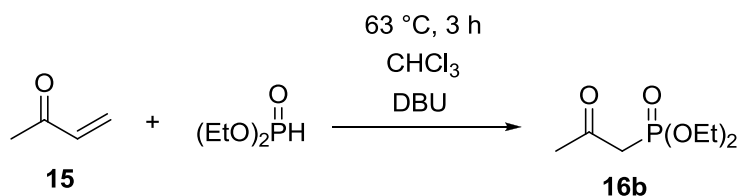
katalizátorok jelenlétében. A dietil-foszfitos reakciót nátrium-etilát vagy nátrium-metilát alkoholos oldatában végezve 3 órás reakcióidő után 67%-os termeléssel jutottak a várt termékhez (**16b**). Az addíciót trietilbenzilammónium-klorid (CITEBA) jelenlétében, NaOH vizes oldatában megvalósítva 57%-os termelést kaptak, azonban ez a reakció nem volt teljesen szelektív. Növelve a NaOH mennyiségét illetve a reakcióidőt, nőtt a melléktermék mennyisége is.



A reakciót difenil-foszfinoxiddal végezve Na-etilát etanolos oldatában szintén a várt terméket (**17**) kapták. A kiindulás anyagokat MW reaktorban 95 °C-on, 1 órán át reagáltatva jobb termeléssel jutottak a várt termékhez (**17**).

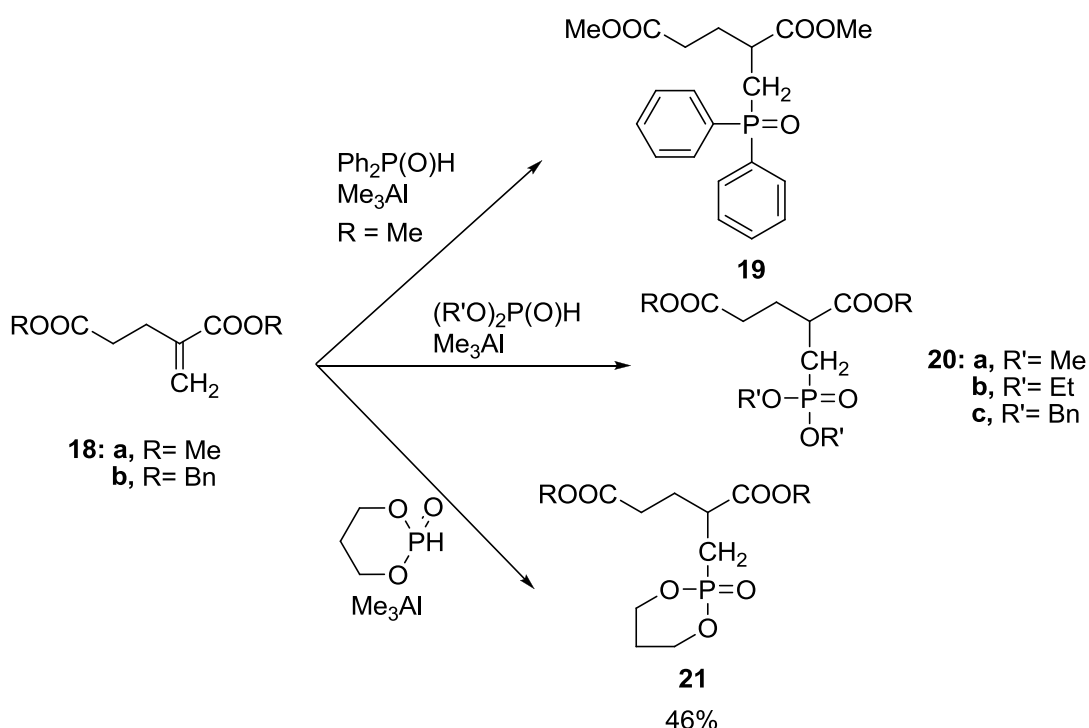


A dietil-foszfít és a MVK (**15**) reakcióját elvégezték DBU katalizátor mellett kloroformban refluxáltatva is. Ebben az esetben a DBU mennyisége volt a döntő, az optimális mennyiség 0,5 ekvivalens volt. Ennél kisebb mennyiség esetében csökkent a konverzió, nagyobb mennyiségnél pedig egy keverék keletkezett, mely csak 60%-ban tartalmazta a kívánt terméket (**16b**).

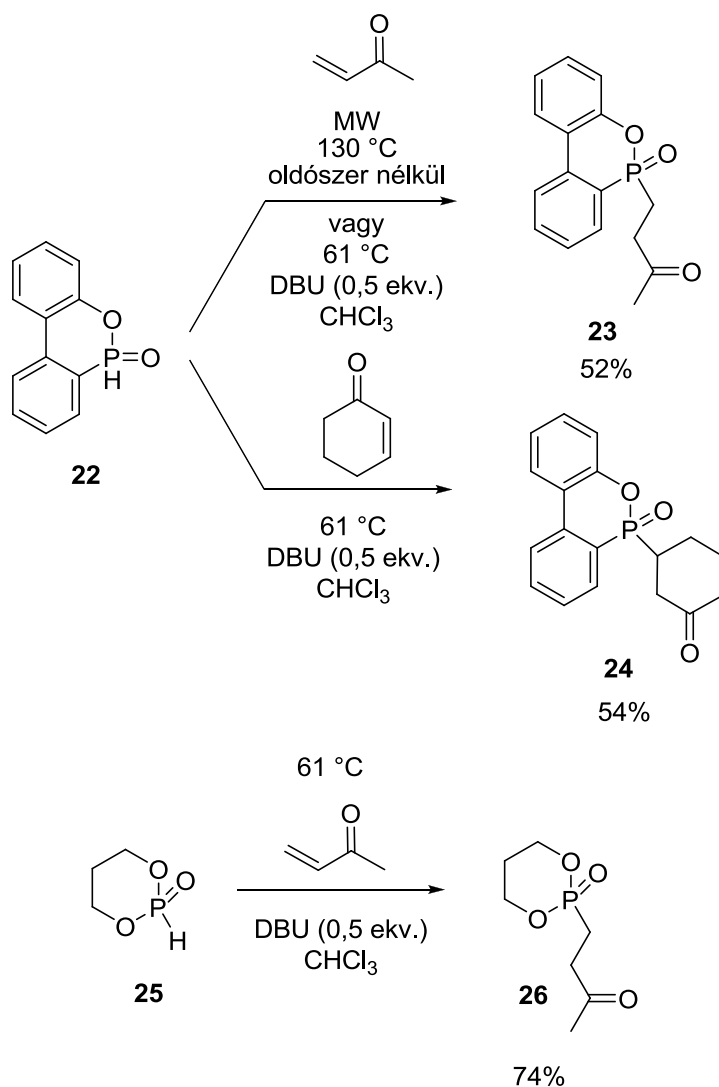


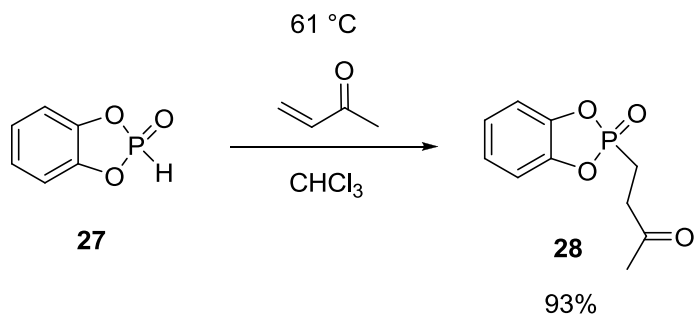
A reakciót MW körülmények között, 95 °C-on, oldószer hozzáadása nélkül is megvalósították, de azt tapasztalták, hogy a reakció egy óra alatt nem játszódott le.

A 2-foszfonometil-1,5-pentán-disav (2-PMPA) hatékony szernek bizonyult a stroke kockázatának csökkentésében, ami az NAALAD-áz enzimet gátló hatásának köszönhető [14,15]. Ehhez a témához kapcsolódva a már említett kutatócsoportban olyan glutársavakat és észtereket állítottak elő, melyek $Y_2P(O)CH_2$ -szubsztituenseket tartalmaznak (ahol Y lehet fenil, alkoxi vagy H) [17]. Modellvegyületként α -metilén-glutársav-észterek (**18a-b**) illetve difenil-foszfinoxid és dialkil-foszfitek szolgáltak. A $>P(O)H$ reagenseket trimetil-alumínium katalizátor segítségével aktiválták, ezzel növelve reakciókészségüket. A termékeket (**19**, **20a-c**) oszlopkromatográfia után 48-65%-os termeléssel kapták. Ezt követően a reakciót kiterjesztették egy ciklikus foszfitra, az 1,3,2-dioxafoszfínán-2-oxidra, ami 46%-os termeléssel eredményezte a várt terméket (**21**).

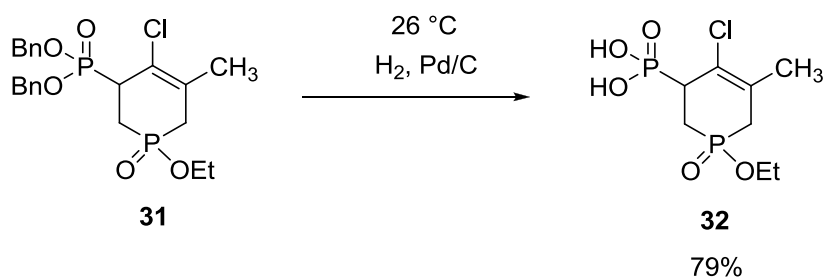
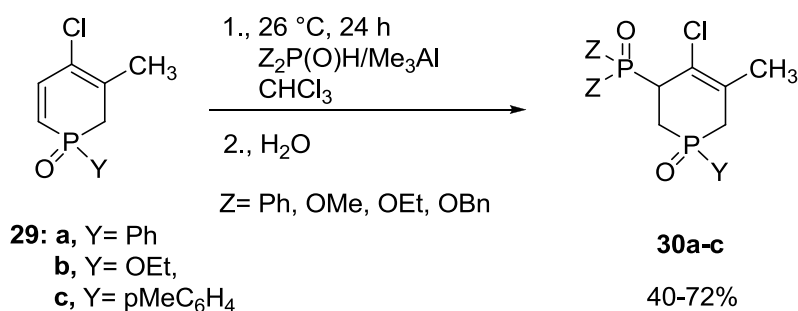


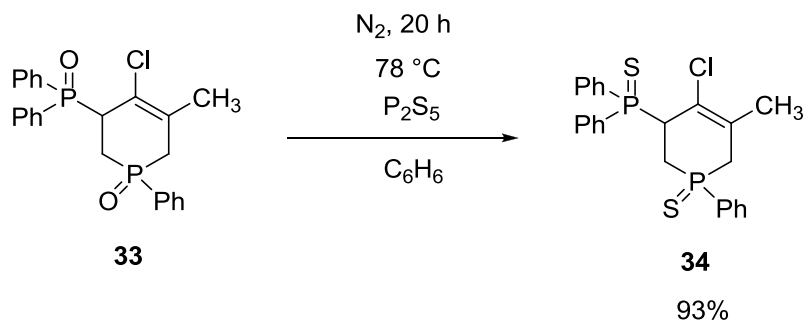
További kísérletek során γ -ketofoszfónátokat dibenzo-1,2-oxafoszforin-2-oxid (**22**), 1,3,2-dioxafoszforin-2-oxid (**25**) illetve benzo-1,3,2-dioxafoszfólán-2-oxid (**27**) MVK-ra (**15**) történő addíciójával is előállítottak [16]. Az első modellreakció a dibenzo-1,2-oxafoszforin-oxid (DBOP) (**22**) MVK-ra (**15**) történő addíciója volt, mely hagyományos körülmények között, DBU katalizátor jelenlétében kloroformban a várt terméket eredményezte (**23**). A reakció MW besugárzás hatására, oldószermentes közegben is könnyedén lejáródott. A DBOP ciklohexenonra történő addíciója azonban MW körülmények között nem, csak DBU jelenlétében, kloroformban refluxáltatva játszódott le. Az 1,3,2-dioxafoszforin-2-oxid (**25**) és a MVK (**15**) reakciója a fentiekkel azonos körülmények között ment végbe, a benzo-1,3,2-dioxafoszfólán-2-oxid (**27**) viszont katalizátor jelenléte nélkül is reakcióba lépett a MVK-al.





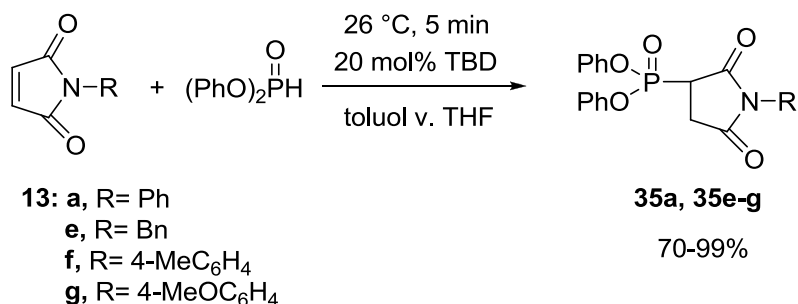
Tanszékünkön szintén Michael-addícióval állítottak elő 1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-1-oxidokat (**30a-c**), melyek 3-as helyzetben egy exocikulosos P=O-funkciót tartalmaznak [17,18]. A reakciót 1,2-dihidrofoszfinin oxidokból (**29a-c**) kiindulva difenil-foszfinoxid illetve dialkil-foszfitok addíciójával végezték. A >P(O)H vegyületeket először 0 °C-on kloroformban trimetilalumíniummal reagáltatták, hogy a reaktívabb anionhoz jussanak, amely aztán könnyen addíciónálódott a dihidrofoszfinin α,β -kettőskötésére. Említésre méltó, hogy a reakciók szelektíven, csak az egyik diasztereomer keletkezésével mentek végbe. A 3-P(O)Z₂-tetrahidrofoszfininioxidokat (**30a-c**) oszlopkromatográfiás tisztítás után 50% körüli termeléssel kapták. Az egyes termékek továbbalakítási lehetőségeit is vizsgálták. A dibenzil-foszfitból képzett származékot (**31**) katalitikus hidrogénezéssel sikerült debenzilezni. A difenil-foszfinoxido-tetrahidrofoszfinin-oxidot (**33**) foszforpentaszulfiddal kezelve pedig egy diszulfid-származékhoz jutottak (**34**).



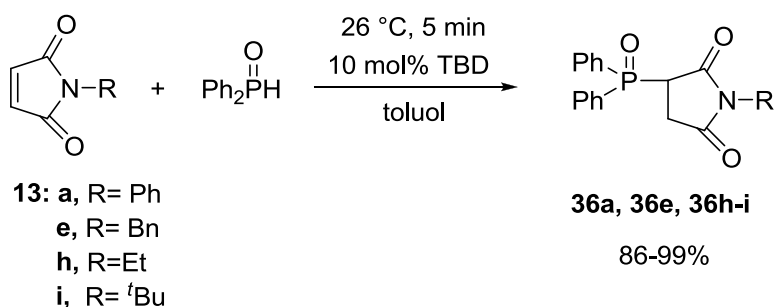


Ezt követően a kutatócsoport az 1,2,3,4,5,6-hexahidrofoszfinin-oxidokat állított elő a megfelelő tetrahidrofoszfinin-származékok katalitikus hidrogénezésével [19].

Szingapúri kutatók difenil-foszfít és difenilfoszfin-oxid addícióját vizsgálták különböző maleimid-származékokra (**13a**, **13e-g**) 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dek-5-én (TBD) katalizátor jelenlétében [20]. Ily módon enyhe körülmények között, gyors és hatékony módon jutottak a várt termékekhez. A difenil-foszfít és különböző szubsztrátok reakcióját 20 mol% TBD katalizálta. Oldószerként toluolt, esetenként THF-et használtak. Szobahőmérsékleten, 5 perces reakcióidő után 70-99%-os termeléssel jutottak a kívánt termékekhez (**35a**, **35e-g**).

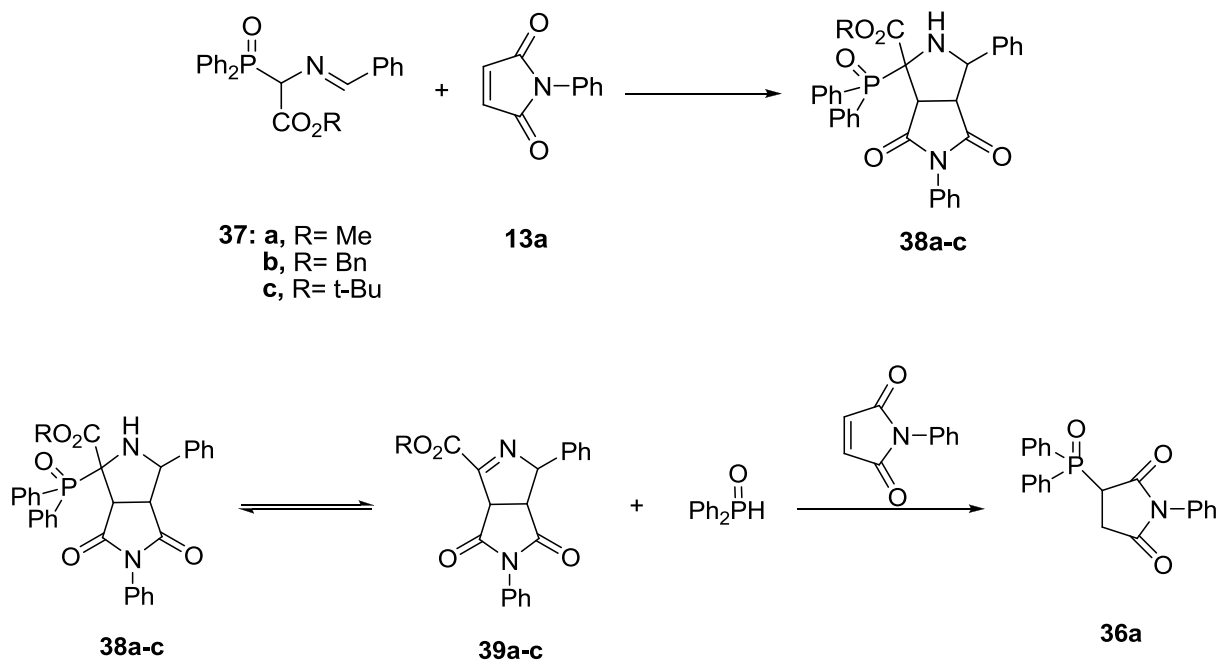


Az arilfoszfin-oxidok P(O)H protonja savasabb, mint a foszfitoké. Ez a megfelelő anionok nukleofilitásában, ezáltal a reakcióidőben is megmutatkozik. A difenilfoszfin-oxid és a különböző maleimidek (**13a**, **13e**, **13h-i**) reakciója már 10 mol% katalizátor jelenlétében végbement 5 perc alatt, 86-99%-os termeléssel eredményezve a várt termékeket (**36a**, **36e**, **36h-i**).



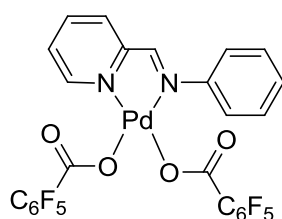
A fent említett reakciókat katalizátor jelenléte nélkül is megkísérelték, de 5 perc alatt nem tapasztaltak termékképződést.

Az egyik számunkra is érdekes vegyületet (**36a**) holland kutatók már 1990-ben izolálták egy cikloaddíciós reakció melléktermékeként [21]. A kutatás során *N*-benzilidén- α -(difenilfoszfinoil)glicinsav észtereit (**37a-c**) reagáltatták *N*-fenilmaleimiddel (**13a**). Ha azonban az *N*-fenilmaleimid feleslegben volt, a termékről (**38a-c**) egyensúlyi reakcióban távozó difenilfoszfin-oxid reakcióba lépett az *N*-fenilmaleimiddel (**13a**) és a 3-(difenilfoszfinoil)-*N*-fenilszukcinimid (**36a**) keletkezett.



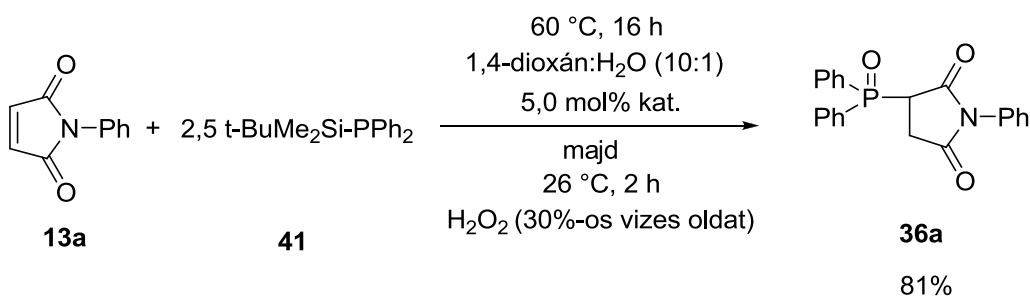
Az eddig említett kísérletek többségében valamilyen módon aktiválták a P-speciest, hogy az reakcióba lépjen a telítetlen rendszerrel. E célra alkalmas volt például az alkáli hidroxidos, vagy az ennél még erélyesebb alkáli hidroxid/alkoholos közeg, de hasonló célt értek el valamilyen katalizátor, például DBU, PTC vagy trimetil-alumínium használatával.

Német és japán kutatók a P-tartalmú funkcióscsoportok bevitelét α,β -telítetlen karbonil vagy karboxil akceptorokra átmeneti fém katalizálta reakciókban hajtották végre [22]. Az addíció során szililfoszfinok szolgáltatták a nukleofil P-speciest. Katalizátorként az alábbi palládium-komplex szolgált:

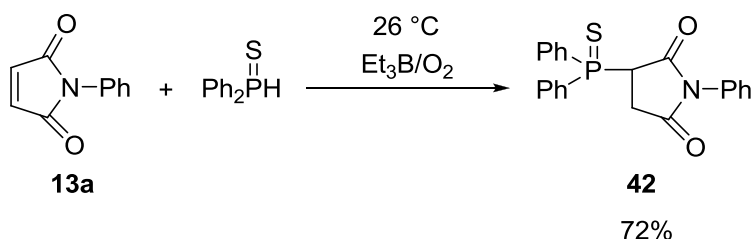


40

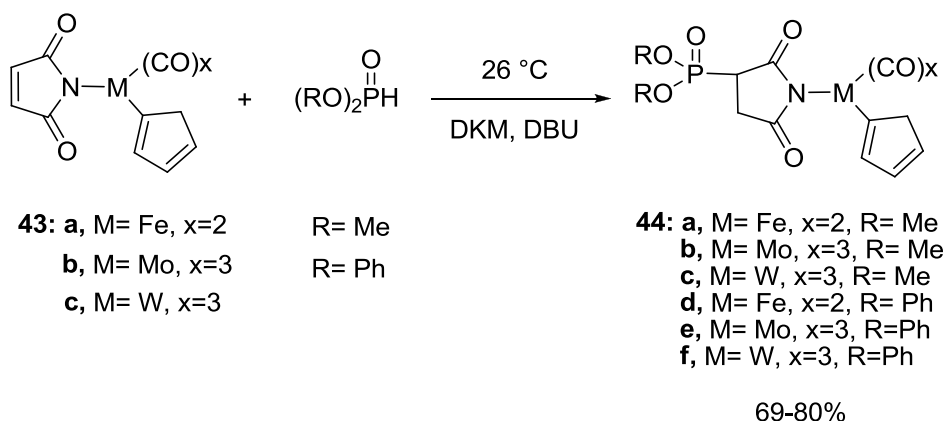
A difenilfoszfinil-csoport *N*-fenilmaleimidre (**13a**) történő konjugált addíciójával a már említett 3-(difenilfoszfinoil)-*N*-fenilszukcinimidhez (**36a**) jutottak.



Amerikai kutatók a difenilfoszfin-oxid helyett difenilfoszfin-szulfidot használva hajtottak végre addíciós reakciókat, melyek a fent említett termék szulfid-származékát (**42**) 72%-os termeléssel eredményezték [23]. A reakciókat szobahőmérsékleten hajtották végre, Et₃B-t használva gyökös iniciátorként.



Lengyel és francia kutatók közösen vizsgálták a dimetil- és difenilfoszfitok η^1 -*N*-maleimidát ligandokra történő addícióját [24]. A $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{M}(\text{CO})_x(\eta^1\text{-N-maleimidát})$ -komplex (**43a-c**) telítetlensége könnyen támadható nukleofilokkal, mint például tiolokkal, aminokkal és imidazolokkal, de akár dialkil-foszfitokkal is. A $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{M}(\text{CO})_x(\eta^1\text{-N-maleimidát})$ -kompleket sztöchiometrikus mennyiségű DBU jelenlétében, diklórmétánban, szobahőmérsékleten dimetil- és difenilfoszfittal reagáltatva foszfonátok képződtek (**44a-f**).

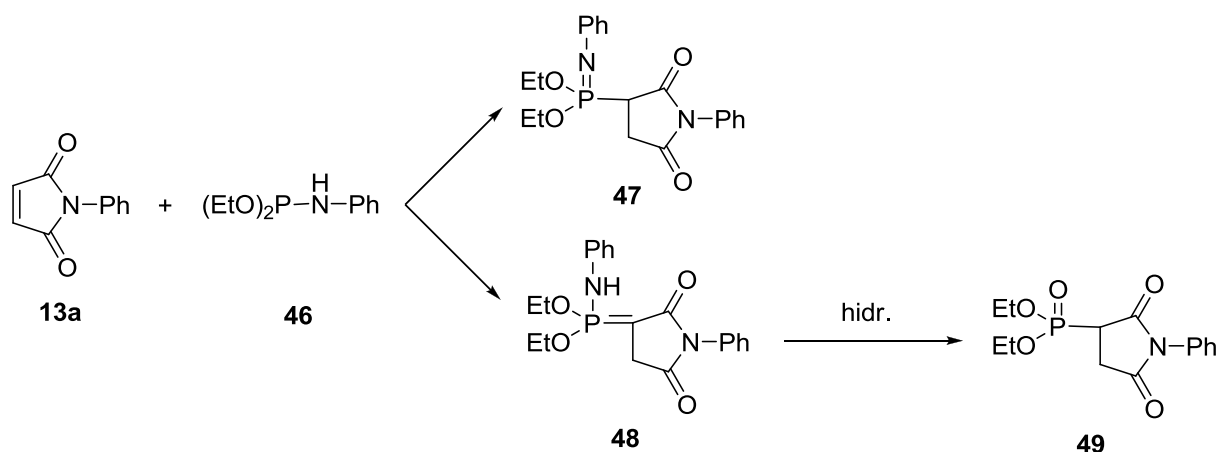


A **44a** észter-csoportjainak hasítását trimetilszilil-bromiddal (TMSBr) valósították meg.



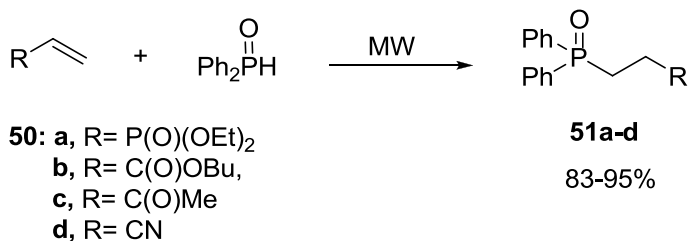
Egy másik számunkra érdekes vegyület (**49**) előállítására is találtunk példát az irodalomban [25]. Pudovik és társai egy foszforsav diészter monoamid (**46**) és *N*-fenilmaleimid (**13a**) reakciójával két termékhez, egy iminofoszfónáthoz (**47**) és egy ilidhez

(48) jutottak. Az ilidet nedves levegőn elhidrolizálva a 2-(diethylfoszfonil)-*N*-fenilszukcinimidet (49) kapták.

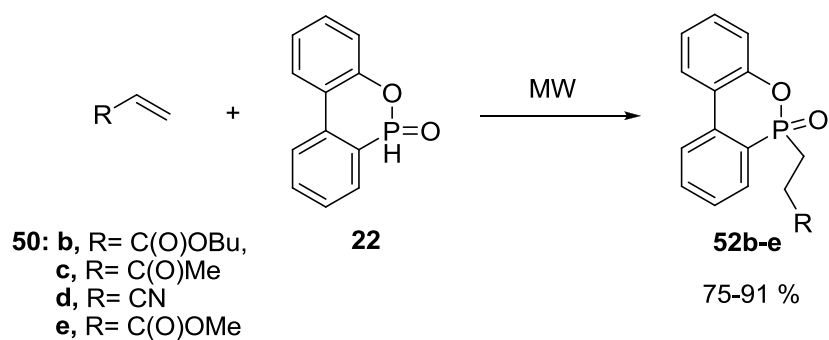


2.2.1. Mikrohullámú körülmények között megvalósított foszfa-Michael-reakciók

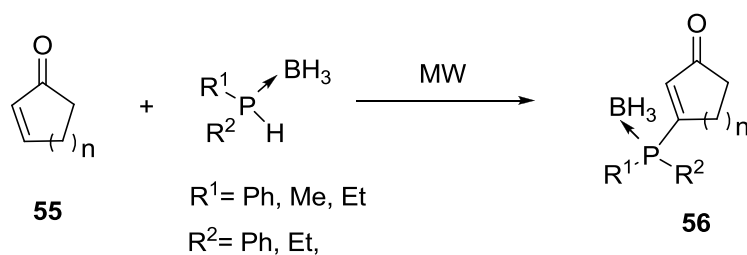
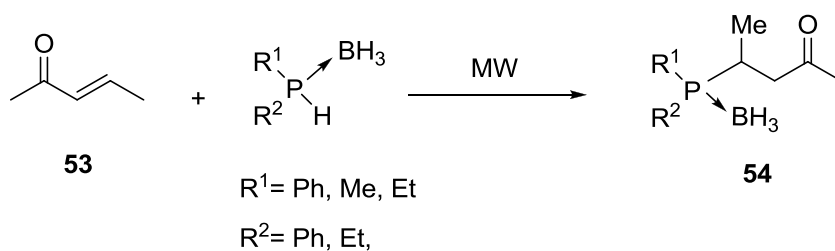
A „klasszikus” módszerek szerint foszforfunkció bevitele alkénekre katalizátor és oldószer alkalmazásával történik. Azonban MW besugárzással az elektronban szegény α,β -kettőskötésekre történő addíció oldószer és a katalizátor jelenléte nélkül is végbemegy. Stockland és társainak kísérleteiben a reakciók akkor játszódtak le nagyobb termeléssel, ha az alkén (50a-e) aktiváló csoportot tartalmazott [26].



Dibenzooxafoszfordin-oxid (22) és alkének (50b-e) MW besugárzás hatására megvalósított addíciója jó termeléssel szolgáltatta a kívánt foszfinátokat (52b-e) [26].



Hasonló reakciókat figyelték meg nyíltláncú (**53**), valamint ciklikus ketonok (**55**) és szekunder foszfin-boránok között is [27,28]. A szintézishez nem használtak katalizátort csak MW besugárzást (50-80 °C). A várt vegyületeket (**54**, **56**) 53-75%-os termeléssel kapták.



2.3. A mikrohullámú technika alkalmazása szerves szintézisekben

A kémiai reaktorok működését befolyásoló tényezők között fontosak azok, amelyek a berendezés hőmérsékleti viszonyait határozzák meg, elsősorban az alkalmazott fűtési mód [29]. Az iparban használt készülékek általában közvetett fűtésűek, ezért a felfűtési idő általában hosszú, a fűtendő elegynek közvetlen kapcsolatban kell lenni a fűtő felülettel, amelynek a veszteségek miatt nagyobb a hőmérséklete, mint magának a reakció elegynek. A hő általában mechanikai keveréssel oszlik el az elegyben. Nyitott rendszer esetében az elérhető legmagasabb hőmérsékletet az alkalmazott oldószer forráspontja korlátozza.

A kémiai reaktorok fűtésének újabb módja az 1950-es évek óta a háztartásokban is használt mikrohullámú melegítés, melynek első szerves kémiai alkalmazása a nyolcvanas évekre tehető [30,31]. Ezen fűtési mód fejlődését és ezzel együtt térhódítását az a tény tette lehetővé, hogy a kezdeti, jórészt a háztartási berendezések módosításával dolgozó, ezért nehezen szabályozható és így alig reprodukálható eredményeket adó készülékeket egyre inkább felváltották a közvetlen kémiai célra készített, biztonságos, jól szabályozható berendezések.

A mikrohullám az elektromágneses energia egy formája, amelynek frekvenciája 300 MHz-től 30 GHz-ig terjed. Annak érdekében, hogy a többi mikrohullámmal működő készülékkel való interferenciát elkerüljék, a gyakorlatban tudományos célra a 2450 MHz-es frekvenciájú hullámot használják. Mivel az ilyen energiatartalmú sugárzás csak a molekulák forgására van hatással, a kötések felszakadásával mikrohullámú besugárzás esetén nem kell számolni.

A mikrohullámú besugárzás során a mikrohullámok az energiát egyenesen a reagálandó anyagokhoz juttatják, aminek következtében emelkedik a belső hőmérséklet, ennek köszönhetően olyan átalakulások is lejátszódnak, melyek hagyományos hőközlés mellett nem valósulnának meg. A MW technika alkalmazásával statisztikus eloszlásban lokális túlmelegedések léphetnek fel a reakcióelegyben, az így kialakuló kíméletes melegítéssel hőérzékeny molekulák reakciója is megvalósítható. A MW besugárzás jótékony hatása különösen a termodinamikusan kontrollált reakciók esetén érvényesül.

A MW technika legnagyobb előnye, hogy jelentősen csökkenti a reakcióidőt, vagyis növeli a reakciósebességet. Ez elsősorban a molekulák ütközéseinek gyorsításával hozható kapcsolatba.

Ez a technika nemcsak a hagyományos oldat fázisban használható, hanem oldószermentes körülmények között is. Ezek a reakciók kevésbé veszélyesek, és környezetileg biztonságos eljárásokat tesznek lehetővé.

A mikrohullámú fűtés előnyei a hagyományoshoz képest tehát a következőkben foglalhatók össze:

- gyorsabb a reakció (a statisztikusan előforduló lokális túlmelegedés miatt),
- a fűtés közvetlenül történik a rendszer besugárzása által,
- gyorsabb és hatékonyabb az energiafelvétel,
- kisebb hőmérsékleti gradiens alakul ki az elegyben,
- könnyen szabályozható a hőmérséklet,
- a végső hőmérséklet meghaladhatja a 240°C-ot,
- alkalmas oldószermentes reakciók elvégzésére.

A mikrohullámú reaktorok az elmúlt évtizedben nagy fejlődésen mentek át. A háztartási mikrohullámú berendezésektől eljutottak a mono- és multiüzemű laboratóriumi berendezésekig. Az ipari gyakorlatban leginkább a folytonos üzemű reaktorok jöhetnek számításba, ezért újabban ilyen reaktorok kifejlesztésén dolgoznak a kutatók [32].

3. Kísérleti rész

A szerves foszforvegyületek az elmúlt évek során egyre nagyobb jelentőségre tettek szert, az élet egyre több területén bizonyultak hasznosnak, ezért előállításukra is nagyobb figyelem terelődik. Mind környezetvédelmi, mind gazdasági megfontolásból, a kutatók igyekeznek minél enyhébb körülmények között, minél kevesebb segédanyag, úgy mint katalizátor vagy oldószer nélkül előállítani szerves foszforvegyületeket.

A foszfa-Michael addíció egy széleskörben alkalmazott módszer a P-C kötés kialakítására, melynek során bázis vagy katalizátor alkalmazásával enyhe körülmények között juthatunk különféle termékekhez. Abban az esetben azonban, amikor aktivált szubsztrátra történik az addíció, a reakció MW besugárzás hatására is könnyen lejátszódhat, és nincs szükség katalizátorra. Magam is ilyen reakciók megvalósítását kaptam feladatul, melyek során katalizátor, sőt oldószer alkalmazása nélkül, kizárólag a MW besugárzás hatására kívántunk bizonyos Michael-addíciókat megvalósítani.

Munkánk során különböző maleimid-származékok szolgáltak kiindulási anyagként. P-speciesként dialkil-foszfítokat (dimetil-foszfítot és dietil-foszfítot), difenilfoszfin-oxidot, illetve etil-fenil-foszfinátot alkalmaztunk. Összehasonlításuképpen az addíciókat hagyományos melegítés mellett is végrehajtottuk.

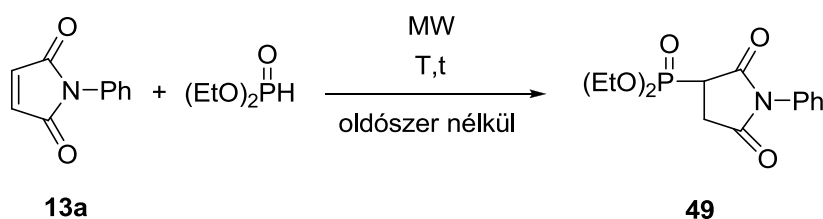
Az optimális reakciókörülmények feltárása érdekében tanulmányoztuk a hőmérséklet, illetve a reakcióidő konverzióra gyakorolt hatását.

Az egyes reakciók végbemenetelét gázkromatográfiás vizsgálatokkal (GC, GC-MS) ellenőriztük. A keletkezett termékek azonosítását NMR spektroszkópiás és nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) jellemzéssel végeztük.

3.1. *N*-fenilmaleimide történő foszfa-Michael-addíció mikrohullámú körülmények között

3.1.1. Dialkil-foszfitek addíciója *N*-fenilmaleimide

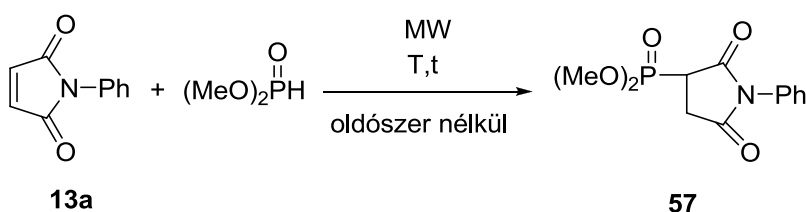
Első modellreakciónk során dialkil-foszfiteket addicionáltattunk *N*-fenilmaleimide (**13a**) MW körülmények között. Az addíciót először dietil-foszfittal végeztük el 100 °C-on 1 órás reakcióidővel, mely során nem tapasztaltunk termékképződést, a kiindulási anyagok nem léptek egymással reakcióba (1. táblázat/ 1. kísérlet). Ezt követően az addíciót 150 °C-on valósítottuk meg (1. táblázat/ 2. kísérlet). Ekkor már keletkezett a várt termék (**49**), azonban csak 18%-os konverzióval. A reakcióidőt 4 órára növelve, 54%-os konverziót értünk el (1. táblázat/ 3. kísérlet). Végül a 175 °C-os hőmérsékletet és a 2,5 órás reakcióidőt találtuk optimálisnak (1. táblázat/ 4. kísérlet). Ezen körülmények között végzett reakció során 93%-os konverzióval keletkezett a várt 2-(dietilfoszfonil)-*N*-fenilszukcinimid (**49**), amit preparálás után 83%-os termeléssel sikerült kinyernünk. Az említett kísérletek eredményeit az 1. táblázatban foglaltam össze.



1. táblázat: Az *N*-fenilmaleimid és a dietil-foszfit Michael-reakciója

Kísérlet	T [°C]	t [h]	Konverzió [%]	Termelés (49) [%]
1	100	1	0	-
2	150	1	18	-
3	150	4	63	-
4	175	2,5	93	83

A dimetil-foszfít esetében a dietil-foszfittal végzett kísérletek tapasztalatait vettük alapul. Elsőként 150 °C-on 3 órás reakcióidővel valósítottuk meg a reakciót, mely során 31%-os konverziót értünk el (2. táblázat/ 1. kísérlet). Ezt követően 175 °C-on 2,5 órán keresztül reagáltattuk a kiindulási anyagokat, melynek során 92%-os konverzióval kaptuk a várt 2-(dimetilfoszfonil)-*N*-fenilszukcinimidet (**57**) (2. táblázat/ 2. kísérlet). Preparálás után a termelés 81%-nak adódott. A kísérletek eredményeit a 2. táblázatban foglaltam össze.



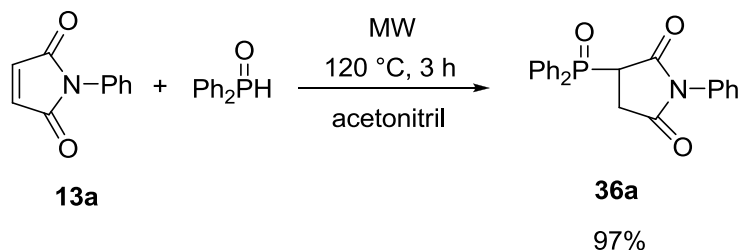
2. táblázat: Az *N*-fenilmaleimid és a dimetil-foszfít Michael-reakciója

Kísérlet	T [°C]	t [h]	Konverzió [%]	Termelés (57) [%]
1	150	3	33	-
2	175	2,5	92	81

3.1.2. Difenilfoszfin-oxid addíciója *N*-fenilmaleimidre

A difenilfoszfin-oxid fokozott reakciókészsége miatt e reakciók már alacsonyabb hőmérsékleten, 120 °C-on is jó konverzióval játszódtak le. A difenilfoszfin-oxid azonban nagyon érzékeny levegőre, ezért ezeket a reakciókat N₂-atmoszféra alatt végeztük. Mivel ebben az esetben mindkét kiindulási anyagunk szilárd halmazállapotú és magas olvadáspontú, a reakciót oldószerben, 3 ml acetonitril hozzáadásával valósítottuk meg, ami biztosította a homogenitást és a keverhetőséget. Először 2,5 órás reakcióidőt alkalmaztunk, ekkor még maradt minimális mennyiségű kiindulási anyag a reakcióelegyben, de 3 óra után már 100%-os konverzióval kaptuk a 3-(difenilfoszfinoil)-*N*-fenilszukcinimidet (**36a**). A preparálás után 97%-os termeléssel fehér színű, porszerű, kristályos anyagot kaptunk. Mivel

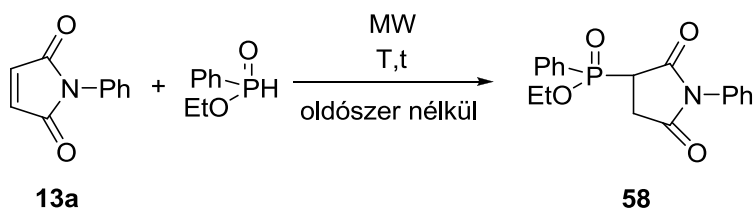
ezt a terméket már az irodalomban jellemezték [20,21], az azonosságot csupán ^{31}P -NMR és olvadáspont alapján igazoltuk.



3.1.3. Etil-fenilfoszfinát addíciója *N*-fenilmaleimidre

Az etil-fenilfoszfináttal végzett reakciók során a korábbi, dialkil-foszfitokkal végzett kísérletek eredményeit vettük alapul az optimális reakciókörülmények megtalálásához. Először 150 °C-on, négy órás reakcióidővel hajtottuk végre a reakciót, ami 41%-os konverzióval eredményezte a várt terméket (**58**) (3. táblázat/ 1. kísérlet). A következőkben 175 °C-on is lejátszottuk az addíciót 2,5 órás reakcióidővel (3. táblázat/ 2. kísérlet). Ennek eredményeképp közel 100%-os konverzióval és 92%-os termeléssel jutottunk a 3-(etilfenilfoszfinil)-*N*-fenilszukcinimidhez (**58**).

Mivel a reagens kiralitáscentrummal, a szubsztrátum pedig prokirális C-C kötéssel rendelkezik, a terméket (**58**) két diasztereomer 51:49 arányú elegyeként kaptuk. A kísérletek eredményeit a 3. táblázatban foglaltam össze.



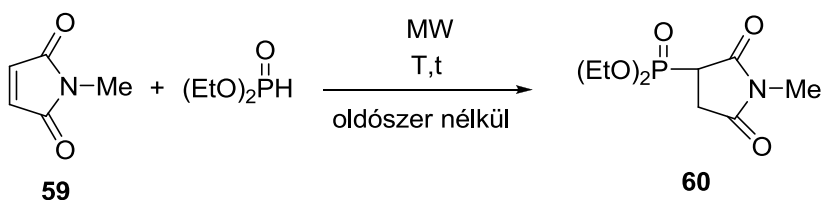
3. táblázat: Az *N*-fenilmaleimid és az etil-fenilfoszfinát Michael-reakciója

Kísérlet	T [°C]	t [h]	Konverzió [%]	Termelés (58) [%]
1	150	4	41	-
2	175	2,5	~100	92

3.2. *N*-metilmaleimide történő foszfa-Michael-addíció mikrohullámú körülmények között

3.2.1. Dialkil-foszfitek addíciója *N*-metilmaleimide

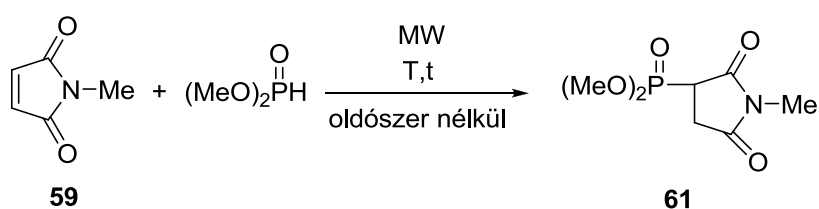
A dialkil-foszfitek *N*-metilmaleimide (59) történő addícióját is megvalósítottuk. Elsőként dietil-foszfittal végeztük el a kísérletet, mely során 150 °C-on 4 órás reakcióidő után a várt termék (60) 92%-os konverzióval keletkezett (4. táblázat/ 1. kísérlet). 175 °C-on 3 órás reagáltatás után azonban már 100%-os konverziót értünk el és preparálás után 95%-os termeléssel sikerült kinyernünk a 2-(dietilfoszfonil)-*N*-metilszukcinimidet (60) (4. táblázat/ 2. kísérlet). Tehát az *N*-metilmaleimiddel (59) végzett reakciók során a szükséges hőmérséklet nem változott, de az optimális reakcióidő megnőtt az *N*-fenilmaleimiddel (13a) végzett reakcióhoz képest. A kísérletek eredményeit az 4. táblázatban foglaltam össze.



4. táblázat: Az *N*-metilmaleimid és a dietil-foszfit Michael-reakciója

Kísérlet	T [°C]	t [h]	Konverzió [%]	Termelés (60) [%]
1	150	4	92	-
2	175	3	100	95

Dimetil-foszfittal is először 150 °C-on 4 órán át végeztük a reakciót, ami után csupán 12 %-os konverziót tapasztaltunk (5. táblázat/ 1. kísérlet). Ezt követően az előzőekben optimálisnak talált 175 °C-on 3 órás reakcióidővel hajtottuk végre a kísérletet, ami 88%-os konverzióval eredményezte a várt terméket (**61**), preparálás után pedig 71%-os termeléssel jutottunk a 2-(dimetilfoszfonil)-*N*-metilszukcinimidhez (**61**) (5. táblázat/ 2. kísérlet). Mivel az addíció nem játszódott le teljesen, így hosszabb reakcióidővel (4 óra) is elvégeztük, azonban nem értünk el jobb eredményt (5. táblázat/ 3. kísérlet). A kísérletek eredményeit az 5. táblázatban foglaltam össze.



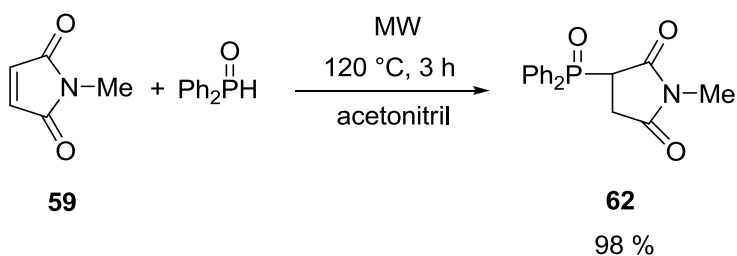
5. táblázat: Az *N*-metilmaleimid és a dimetil-foszfít Michael-reakciója

Kísérlet	T [°C]	t [h]	Konverzió [%]	Termelés (61) [%]
1	150	4	12	-
2	175	3	88	71
3	175	4	85	-

3.2.2. Difenilfoszfin-oxid addíciója *N*-metilmaleimidre

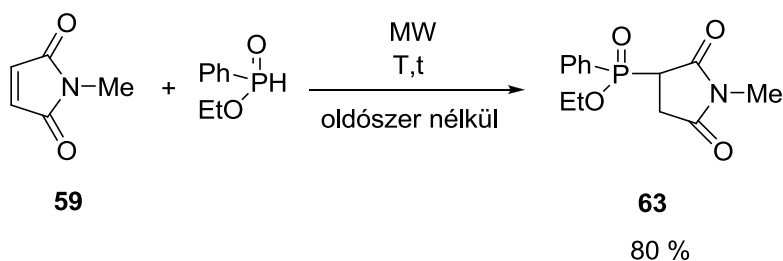
Difenilfoszfin-oxid esetében hasonlóan jártunk el, mint az *N*-fenilmaleimiddel (**13a**) végzett reakció során. A keverhetőség javítása érdekében a kísérletet 3 ml acetonitrilben végeztük. A reaktáns levegőre való érzékenysége miatt az oldatot N₂-el inertizáltuk a kiindulási anyagok bemérése után. Mivel a difenilfoszfin-oxid jóval reakcióképesebb, mint a többi felhasznált reaktáns, a reakció már 120 °C-on lejátszódott és 3 órás reakcióidő után 100%-os konverzióval eredményezte a várt terméket (**62**). A preparálást követően 98%-os termeléssel kaptuk a 3-(difenilfoszfinoil)-*N*-metilszukcinimidet (**62**). A difenilfoszfin-oxiddal

végzett kísérletek során azt tapasztaltuk, hogy a két különböző szubsztráttal végzett reakciók esetén nincs különbség az optimális reakcióidők között. Ez feltehetőleg a difenilfoszfin-oxid fokozott reakciókészségével magyarázható.



3.2.3. Etil-fenilfoszfinát addíciója *N*-metilmaleimidre

Az etil-fenilfoszfinát esetében a korábbi, *N*-fenilmaleimidre (**13a**) történő addíció tapasztalatait figyelembe véve a reakciót az ott optimálisnak talált $175\text{ }^\circ\text{C}$ -on, 3 órás reakcióidővel hajtottuk végre, melynek során 80%-os termeléssel jutottunk a 3-(etilfenilfoszfinil)-*N*-metilszukcinimidhez (**63**). Ebben az esetben is két diasztereomer 51:49 arányú keverékeként kaptuk a terméket (**63**).



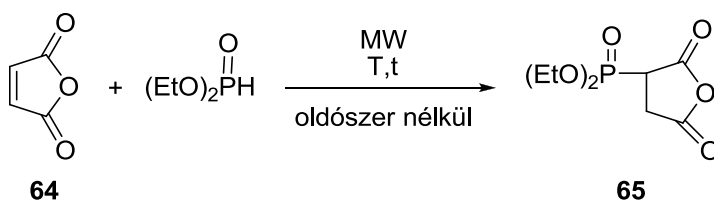
A difenilfoszfin-oxiddal végzett reakciókat kivéve a kísérletek során azt tapasztaltuk, hogy az *N*-metilmaleimidre (**59**) történő addíciók esetében az optimális reakcióidő fél órával megnőtt az *N*-fenilmaleimiddel (**13a**) végzett reakciókhoz képest. Ez az *N*-metilmaleimidben (**59**) található metilcsoport elektronküldő tulajdonságával magyarázható, ugyanis ebben az esetben a maleimid kettőskötése elektronban kevésbé szegény, mint az *N*-fenilmaleimidben (**13a**) lévő kettőskötés. Mivel a Michael-addíciók lejátszódásának az elektronban

elszegényített kettőskötés kedvez, ezért nagyobb a reakciósebesség a dialkil-foszfitek *N*-fenilmaleimidre (**13a**) történő addíciója során.

3.3. Maleinsavanhidridre történő foszfa-Michael-addíció mikrohullámú körülmények között

3.3.1. Dialkil-foszfitek addíciója maleinsavanhidridre

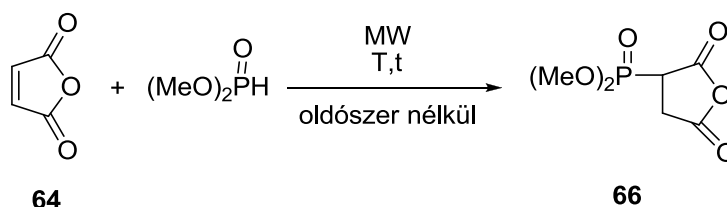
A dietil-foszfite és a maleinsavanhidrid (**64**) reakcióját MW körülmények között először 150 °C-on, oldószer alkalmazása nélkül, 2 órán keresztül végeztük (6. táblázat/ 1. kísérlet). Ekkor 46%-os konverzióval jutottunk a várt termékhez (**65**), de emellett melléktermékek képződését is tapasztaltuk, ezért alacsonyabb hőmérséklet és hosszabb reakcióidő alkalmazása mellett döntöttünk. 120 °C-on, 3 órán át végezve a reakciót már 73%-os konverzióval kaptuk a várt 2-(dietilfoszfonil)-szukcinanhidridet (**65**) (6. táblázat/ 2. kísérlet). Ugyanilyen hőmérsékleten a reakcióidő növelésével próbáltuk teljessé tenni a reakciót, de 4 óra után a konverzió nem javult, a reakció lefékeződött (6. táblázat/ 3. kísérlet). Ezek után megvizsgáltuk, hogy a hőmérséklet kisebb mértékű emelése hogyan befolyásolja a reakció kimenetelét. Azonban 135 °C-on, 3 óra alatt 57%-os konverzióval sikerült a kívánt termékhez (**65**) jutnunk, tehát a hőmérséklet 135 °C-ra való emelése nem kedvezett a termékképződésnek (6. táblázat/ 4. kísérlet). A kísérletek eredményeit a 6. táblázatban foglaltam össze.



6. táblázat: A maleinsavanhidrid és a dietil-foszfít Michael-reakciója

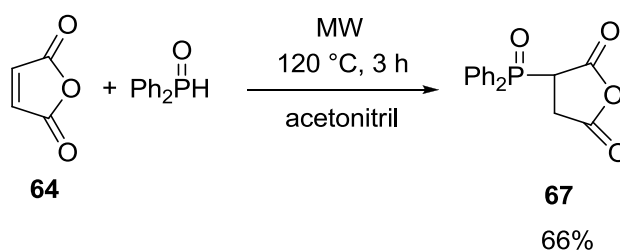
Kísérlet	T [°C]	T [h]	Konverzió [%]	Termelés (65) [%]
1	150	2	46	-
2	120	3	73	49
3	120	4	69	-
4	135	3	57	-

A dietil-foszfittal végzett reakciók eredményeit alapul véve, a kísérleteket dimetil-foszfittal is megvalósítottuk. Itt szintén a 120 °C-os hőmérséklet és a 3 órás reakcióidő bizonyult optimálisnak. A várt 2-(dimetilfoszfonil)-szukcinanhidridet (**66**) ³¹P NMR-rel és GC-MS analízissel sikerült azonosítani, kinyerése illetve jellemzése folyamatban van.



3.3.2. Difenilfoszfin-oxid addíciója maleinsavanhidridre

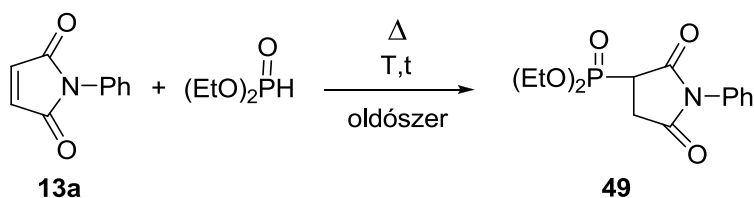
A maleimidekkel végzett reakciók során a difenilfoszfin-oxid a dialkil-foszfitokhoz képest jóval reakcióképesebbnek bizonyult, így addícióját maleinsavanhidridre (**64**) is elvégeztük. A várt terméket (**67**) 120 °C-on, 3 órás reakcióidő után 66%-os termeléssel sikerült kinyernünk. A homogenitás és a keverhetőség megvalósítása érdekében a reakciót acetonitrilben végeztük.



4. Termikus összehasonlító kísérletek

4.1.1. *N*-fenilmaleimdre történő foszfa-Michael-addíció hagyományos körülmények között

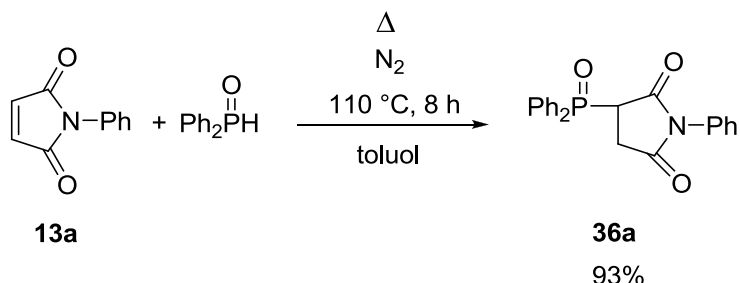
Annak érdekében, hogy össze tudjuk hasonlítani a mikrohullámú besugárzás és a hagyományos melegítés hatásait, termikus összehasonlító kísérleteket is végeztünk. Első modellreakciónk a dietilfoszfit *N*-fenilmaleimdre (**13a**) történő addíciója volt. A reakciókat oldószerben és oldószermentes körülmények között is megvalósítottuk. Először toluolban végeztük el a kísérletet, mely során 24 órán keresztül refluxáltattuk a reakcióelegyet, azonban ekkor nem tapasztaltunk termékképződést (7. táblázat/ 1. kísérlet). Toluol helyett o-xilolban forralva (fp.: 144°C), 12 óra után 32%-os konverziót értünk el (7. táblázat/ 2. kísérlet). Mivel a mikrohullámú reaktorban a 175 °C-os hőmérséklet bizonyult optimálisnak, így a továbbiakban bombacsőben, oldószer nélkül hajtottuk végre a reakciókat. Ekkor azt tapasztaltuk, hogy míg MW reaktorban 2,5 óra alatt 93%-os konverzióval játszódott le a reakció, addig hagyományos melegítés esetén ez a szám 3,5 óra után is csak 84% volt (7. táblázat/ 3. kísérlet). Hosszabb reakcióidővel próbáltuk a konverziót növelni, de 5 óra elteltével is csak 87%-ot sikerült elérnünk (7. táblázat/ 4. kísérlet). Elmondható tehát, hogy a reakció lefékeződése miatt a további melegítés nem vezetett eredményre. A kísérletek eredményeit a 7. táblázatban foglaltam össze.



7. táblázat: Az *N*-fenilmaleimid és a dietil-foszfít Michael-reakciója hagyományos melegítés mellett

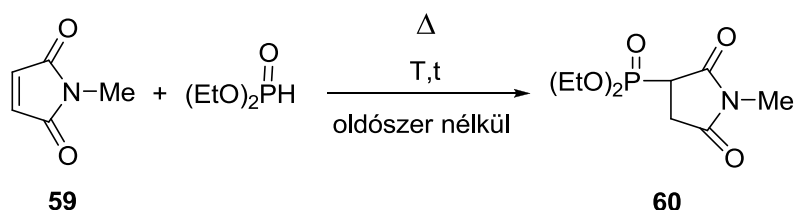
Kísérlet	Oldószer	T [°C]	t [h]	Konverzió [%]	Termelés (49) [%]
1	toluol	110	24	0	-
2	o-xilol	144	12	32	-
3	oldószer nélkül	175	3,5	84	72
4	oldószer nélkül	175	5	87	-

Az *N*-fenilmaleimid (**13a**) és a difenilfoszfin-oxid reakcióját is elvégeztük hagyományos körülmények között. Míg ez a reakció MW besugárzás hatására acetonitrilben 120 °C-on 3 óra alatt 100%-os konverzióval játszódott le, addig hagyományos melegítés mellett toluolban refluxáltatva csak 8 óra után értünk el közel 100%-os konverziót.



4.1.2. *N*-metilmaleimidre történő foszfa-Michael-addíció hagyományos körülmények között

Az *N*-metilmaleimid (**59**) és a dietil-foszfít Michael-reakciójára is végeztünk termikus összehasonlító kísérleteket. A reakciókat bombacsőben, oldószer nélkül valósítottuk meg. A kapott eredmények alapján elmondható, hogy míg MW reaktorban 2,5 órás reakcióidő után 92%-os konverzióval játszódott le a reakció, addig hagyományos melegítés esetén 4 óra után is csak 69%-os konverziót értünk el, amelyet hosszabb reakcióidővel (6 óra) sem tudtunk növelni (8. táblázat/ 1. és 2. kísérletek). A kísérletek eredményeit a 8. táblázatban foglaltam össze.



8. táblázat: Az *N*-metilmaleimid és a dietil-foszfít Michael-reakciója hagyományos melegítés mellett

Kísérlet	T [°C]	t [h]	Konverzió [%]	Termelés (60) [%]
1	175	4	69	58
2	175	6	72	-

A hagyományos fűtést a MW besugárzással összehasonlítva elmondható tehát, hogy MW reaktorban a hagyományos melegítéshez képest ugyanannyi idő alatt jobb konverziót tudtunk elérni. Továbbá a MW körülmények között elért eredményeket hagyományos fűtéssel még hosszabb reakcióidő alkalmazásával is csak megközelíteni tudtuk. Azonban olyan eset is előfordult, ahol ez egyáltalán nem sikerült, ugyanis azt tapasztaltuk, hogy a reakciók egy idő után lefékeződtek, a konverzió a reakcióidő jelentős növelésével sem változott.

4.2. Az irodalomban leírt és az általunk megvalósított előállítási módszerek összehasonlítása

Az általunk előállított vegyületek közül néhányat korábban már eltérő módszerekkel előállítottak és leírtak az irodalomban. Orosz kutatók a 2-(dietilfoszfonil)-*N*-fenilszukcinimidet (**49**) két lépésben, egy foszforsav diészter monoamid (**46**) és *N*-fenilmaleimid (**13a**) reakciójával, majd a két keletkezett termék közül az ilid (**48**) hidrolízisével állították elő [25]. Ehhez képest az általunk kidolgozott eljárás egy egy lépéses reakció, mely emellett még atomhatékony is, hiszen a kiindulási anyagok melléktermék keletkezése nélkül adják a várt terméket (**49**). Tehát a módszerünk minden tekintetben jobban megfelel a zöldkémia alaptörvényeinek.

A másik irodalomban ismert vegyület a 3-(difenilfoszfinoil)-*N*-fenilszukcinimid (**36a**), melynek előállítására már több módszer is ismert. Az egyik szerint egy Pd-komplex (**40**) által katalizált reakcióban *N*-fenilmaleimidet (**13a**) és egy szililfoszfint (**41**) alkalmazva két lépésben, dioxán, majd hidogén-peroxid felhasználásával kb. 18 óra alatt 81%-os termeléssel jutottak a fent említett termékhez (**36a**) [22]. Ez sem környezetvédelmi, sem pedig gazdasági szempontokat tekintve nem egy kedvező előállítási módszer, ugyanis túl sok és veszélyes adalékanyagot alkalmaz. Egy másik esetben *N*-fenilmaleimidet (**13a**) és difenilfoszfin-oxidot toluolban refluxáltattak 8 órán keresztül, mely során 73%-os termeléssel kapták a 3-(difenilfoszfinoil)-*N*-fenilszukcinimidet (**36a**) [21]. Ugyanezen kiindulási anyagokból szobahőmérsékleten 1,5,7-triazabiciklo[4.4.0]dek-5-én (TBD) katalizátor alkalmazásával toluolban 5 perc alatt sikerült előállítani az említett vegyületet (**36a**), ez azonban a katalizátor alkalmazása miatt szintén nem egy zöld előállítási módszer [20]. Az említett módszerekhez képest, nekünk MW körülmények között katalizátor alkalmazása nélkül 3 óra alatt, 97%-os termeléssel sikerült megvalósítanunk az addíciót.

5. Kísérletek részletes leírása

5.1. Általános előírat 2-(dialkilfoszfonil)-szukcinimid-származékok előállítására

2,0 mmol maleimid (0,35 g *N*-fenilmaleimid vagy 0,22 g *N*-metilmaleimid) és 2,0 mmol >P(O)H-species (0,26 ml dietil-foszfít vagy 0,18 ml dimetilfoszfít) keverékét egy kémcsőben 3 órán keresztül 175 °C-on melegítettük egy MW készülékben. A termék oszlopkromatográfiás tisztítása után (szilikagél, eluens: 3% metanolt tartalmazó diklórmétán) a végtermékeket olaj formájában kaptuk.

Ily módon a következő termékeket állítottuk elő:

2-(dietilfoszfonil)-*N*-fenilszukcinimid (49) Termelés: 83%; ^{31}P NMR (CDCl_3) 20,0; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16,45 ($J = 5,8$, CH_3), 16,50 ($J = 5,9$, CH_3), 30,9 ($J = 4,0$, C_4), 39,7 ($J = 141,4$, C_3), 63,4 ($J = 6,7$, OCH_2), 63,9 ($J = 6,6$, OCH_2), 126,5 (C_2)^{*}, 128,9 (C_4'), 129,3 (C_3')^{*}, 131,8 (C_1'), 171,4 ($J = 5,7$, C=O), 174,2 ($J = 5,7$, C=O), ^{*} esetleg fordítva; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,36 (t, $J = 7,3$, 3H, CH_3), 1,41 (t, $J = 7,3$, 3H, CH_3), 3,12-3,22 (m, 2H, C(4)H_2), 3,41-3,53 (m, 1H, C(3)H), 4,20-4,34 (m, 4H, OCH_2), 7,27-7,51 (m, 5H, Ar); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 312,1006$, a $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{P}$ -re számított 312,1001.

2-(dimetilfoszfonil)-*N*-fenilszukcinimid (57) Termelés: 81%; ^{31}P NMR (CDCl_3) 22,7; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 30,8 ($J = 3,9$, C_4), 39,4 ($J = 143,0$, C_3), 53,6 ($J = 6,8$, OCH_3), 54,5 ($J = 6,6$, OCH_3), 126,6 (C_2)^{*}, 129,1 (C_4'), 129,4 (C_3')^{*}, 131,7 (C_1'), 171,3 ($J = 5,4$, C=O), 174,0 ($J = 6,2$, C=O); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,10-3,27 (m, 2H, C(4)H_2), 3,43-3,56 (m, 1H, C(3)H), 3,87 ($J = 10,0$ 3H, OCH_3), 3,91 ($J = 10,8$ 3H, OCH_3), 7,27-7,51 (m, 5H, Ar); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 284,0681$, a $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{P}$ -re számított 284,0688.

2-(dietilfoszfonil)-*N*-metilszukcinimid (60) Termelés: 95%; ^{31}P NMR (CDCl_3) 20,1; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16,58 ($J = 5,9$, CH_2CH_3), 16,62 ($J = 5,8$, CH_2CH_3), 25,6 (N-CH_3), 30,9 ($J = 3,8$, C_4), 39,7 ($J = 143,2$, C_3), 63,3 ($J = 6,7$, OCH_2), 63,7 ($J = 6,6$, OCH_2), 172,4 ($J = 5,1$, C=O), 175,2 ($J = 6,2$, C=O); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,34-1,40 (m, 6H, CH_2CH_3), 2,97-3,05 (m, 2H, C(4)H_2), 3,03 (s, 3H,

N-CH₃), 3,25-3,38 (m, 1H, C(3)H), 4,17-4,28 (m, 4H, OCH₂); [M+H]⁺_{mért} = 250,0843, a C₉H₁₇NO₅P-re számított 250,0844.

2-(dimetilfoszfonil)-N-metilszukcinimid (61) Termelés: 71%; ³¹P NMR (CDCl₃) 20,7; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 25,4 (N-CH₃), 30,4 (*J* = 3,8, C₄), 38,8 (*J* = 144,7, C₃), 53,4 (*J* = 6,8, OCH₃), 54,2 (*J* = 6,6, OCH₃), 171,9 (*J* = 5,1, C=O), 174,8 (*J* = 6,7, C=O); ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,94-2,98 (m, 2H, C(4)H₂), 3,01 (s, 3H, N-CH₃), 3,29-3,42 (m, 1H, C(3)H), 3,70-3,93 (m, 6H, OCH₃); [M+H]⁺_{mért} = 222,0531, a C₇H₁₃NO₅P-re számított 222,0531.

5.2. Általános előírat 3-(difenilfoszfinoil)-szukcinimid származékok előállítására

2,0 mmol maleimid (0,35 g *N*-fenilmaleimid vagy 0,22 g *N*-metilmaleimid) és 2,0 mmol (0,40 g) difenilfoszfin-oxid keverékét 3 ml acetonitrilben 3 órán keresztül 120°C-on melegítettük egy MW reaktorban. A feldolgozás hasonlóan történt, mint a fentiekben ismertetett reakciók esetében. Oszlopkromatográfiás tisztítás után (szilikagél, eluens: 3% metanolt tartalmazó diklórometán) a végtermékek fehér, kristályos anyagok.

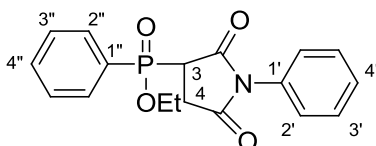
3-(difenilfoszfinoil)-N-fenilszukcinimid (36a) Termelés: 97%; Op.: 132-34, op [21]: 134-36 °C; ³¹P NMR (CDCl₃) 30,4 δ_{Pirodalmi} 31,2; [M+H]⁺_{mért} = 376,0934, a C₂₂H₁₉NO₃P-re számított 376,1024. Ez a vegyület már az irodalomból ismert [20,21]

3-(difenilfoszfinoil)-N-metilszukcinimid (62) Termelés: 98%; Op.: 164 °C; ³¹P NMR (CDCl₃) 30,4; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 25,3 (CH₃), 30,1 (*J* = 2,0, C₄), 42,6 (*J* = 63,1 C₃), 128,9 (*J* = 12,4, C_{3'})^a, 129,2 (*J* = 12,4, C_{3''})^a, 130,8 (*J* = 108,7, C_{1'})^b, 130,9 (*J* = 107,3, C_{1''})^b, 131,6 (*J* = 20,4, C_{2'})^a, 131,7 (*J* = 20,2, C_{2''})^a, 132,9 (*J* = 2,7, C_{4'})^c, 132,9 (*J* = 2,7, C_{4''})^c, 173,0 (*J* = 3,6, C=O), 174,9 (*J* = 4,3, C=O), ^{a,b,c} esetleg fordítva; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,83 (s, CH₃), 2,88-3,22 (m, 2H, C(4)H₂), 3,91-4,00 (m, 1H, C(3)H), 7,47-7,96 (m, 10H, Ar); [M+H]⁺_{mért}=314,0946, a C₁₇H₁₇NO₃P-re számított 314,0868

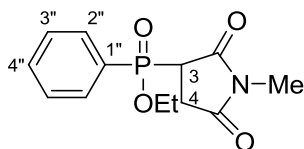
5.3. Általános előírat 3-(etilfenilfoszfinil)szukcinimid-származékok előállítására

A fent említett termékeket a dialkil-származékokhoz hasonlóan állítottuk elő, 2 mmol maleimid és 2,0 mmol (0,30 ml) etil-fenilfoszfonát keverékéből. A termék oszlopkromatográfiás tisztítása után (szilika gél, eluens: 3% metanolt tartalmazó diklórmetán) a végtermékeket olaj formájában kaptuk.

Ily módon a következő termékeket állítottuk elő:



3-(etilfenilfoszfinil)-N-fenilszukcinimid (58) Termelés: 92%;, ami a két izomer 49:51 arányú keveréke. A két izomer jelei az alábbi sorrendben jelentek meg: ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 35,1 (51%) és 35,5 (49%); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16,61 és 16,70 (CH_2CH_3), 30,3 ($J = 1,8$) és 30,5 ($J = 2,8$) (C_4) vagy 30,37 ($J = 15,0$) és 30,40 ($J = 16,1$) (C_4), 42,6 ($J = 92,7$) és 43,3 ($J = 92,5$) (C_3), 62,56 ($J = 5,7$) és 62,64 ($J = 6,2$) (OCH_2), 126,5 és 126,7 ($\text{C}_{3'}$)^a, 129,0 ($\text{C}_{4'}$), 129,05 ($J = 11,5$) és 129,11 ($J = 9,9$) ($\text{C}_{3''}$)^b, 129,3 és 129,4 ($\text{C}_{2'}$)^a, 131,7 és 131,9 ($\text{C}_{1'}$), 132,7 ($J = 10,2$) ($\text{C}_{2''}$)^b, 133,6 ($J = 2,9$) és 133,7 ($J = 2,8$) ($\text{C}_{4''}$), 171,7 ($J = 2,6$) és 171,9 ($J = 5,5$) ($\text{C}=\text{O}$), 173,9 ($J = 4,6$) és 174,2 ($J = 4,2$) ($\text{C}=\text{O}$)^{a,b} esetleg fordítva; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,36 (t, $J = 7,1$) (CH_2CH_3), 1,42 (t, $J = 7,1$) (CH_2CH_3) teljes intenzitás 3H, 2,98–3,37 (m, 2H, $\text{C}(4)\text{H}_2$), 3,50–3,73 (m, 1H, $\text{C}(3)\text{H}$), 4,00–4,34 (m, 2H, OCH_2), 6,98–7,94 (m, 10H, Ar); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 344,1045$, a $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{P}$ -re számított 344,1052.



3-(etilfenilfoszfinil)-N-metilszukcinimid (63) Termelés: 80%;, ami a két izomer 49:51 arányú keveréke. A két izomer jelei az alábbi sorrendben jelentek meg: ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 35,60 (51%) és 35,63 (49%); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16,46 és 16,53 (CH_2CH_3), 25,2 és 25,4 (N-CH_3),

29,9 ($J = 2,2$) és 30,2 ($J = 2,2$) (C_4) vagy 30,03 ($J = 24,7$) and 30,06 ($J = 24,7$) (C_4), 42,4 ($J = 94,9$) és 42,8 ($J = 94,3$) (C_3), 62,2 ($J = 6,2$) és 62,5 ($J = 6,4$) (OCH_2), 128,92 ($J = 13,4$) és 128,94 ($J = 13,2$) (C_3'')*, 132,37 ($J = 10,2$) és 132,41 ($J = 10,0$) (C_2'')*, 133,4 ($J = 2,8$) és 133,5 ($J = 2,9$) (C_4''), 172,5 (széles d, $J = 5,3$) ($C=O$), 174,9 ($J = 4,9$) és 175,0 ($J = 5,0$) ($C=O$) * esetleg fordítva; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,33 (t, $J = 7,1$) (CH_2CH_3), 1,39 (t, $J = 7,0$) (CH_2CH_3) teljes intenzitás 3H, 2,72–3,15 (m, $C(4)H_2$), 2,85 (s, NCH_3) és 3,00 (s, NCH_3) átlapolnak, teljes intenzitás 5H, 3,35–3,55 (m, 1H, $C(3)H$), 3,99–4,30 (m, 2H, OCH_2), 7,49–7,90 (m, 5H, Ar); $[M+H]^+_{mért} = 282,0898$, a $C_{13}H_{17}NO_4P$ -re számított 282,0895.

5.4. Általános előírat a 2-(dialkilfoszfonil)-szukcinanhidrid előállítására

6,0 mmol (0,6 g) maleinsavanhidrid és 6,0 mmol $>P(O)H$ -species (0,78 ml dietil-foszfít vagy 0,55 ml dimetil-foszfít) keverékét 3 órán keresztül $120^\circ C$ -on MW reaktorban melegítettük. A termékek oszlopkromatográfiás tisztítása után (szilikagél, eluens: 3% metanolt tartalmazó diklórmétán) a végterméket olaj formájában kaptuk.

Ily módon a következő termékeket állítottuk elő:

2-(dietilfoszfonil)-szukcinanhidrid (65) Termelés: 49%; ^{31}P NMR ($CDCl_3$) 21,8; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 16,56 ($J = 6,1$, CH_3), 16,59 ($J = 6,0$, CH_3), 31,6 ($J = 4,4$, C_4), 41,4 ($J = 131,1$, C_3), 64,2 ($J = 2,7$, OCH_2), 64,3 ($J = 2,9$, OCH_2), 171,5 ($J = 5,0$, $C=O$), 175,4 ($J = 19,2$, $C=O$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,30–1,36 (m, 6H, CH_3), 2,76–3,12 (m, 2H, $C(4)H_2$), 3,45–3,58 (m, 1H, $C(3)H$), 4,13–4,23 (m, 4H, OCH_2); $[M+H]^+_{mért} = 237.0533$, a $C_8H_{14}O_6P$ -ra számított 237.0528.

2-(dimetilfoszfonil)-szukcinanhidrid (66) ^{31}P NMR ($CDCl_3$) 24,4; $[M+H]^+ = 209$.

5.5. Általános előírat a 2-(difenilfoszfinoil)-szukcinanhidrid előállítására

6,0 mmol (0,6 g) maleinsavanhidrid és 6,0 mmol (1,2 g) difenilfoszfin-oxid keverékét 3 ml acetonitrilben 3 órán keresztül $120^\circ C$ -on melegítettük egy MW reaktorban. A termékek oszlopkromatográfiás tisztítása után (szilikagél, eluens: 3% metanolt tartalmazó diklórmétán) a végterméket fehér kristályos anyagként kaptuk.

2-(difenilfoszfinoil)-szukcinanhidrid (67) Termelés: 66%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 34,6; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 31,1 (C_4), 44,4 ($J = 59,8$, C_3), 128,9 ($J = 12,0$, C_3^* és $\text{C}_3''^*$), 130,8 ($J = 9,7$, C_2^*), 130,9 ($J = 88,3$, C_1''), 131,3 ($J = 9,7$, $\text{C}_2''^*$), 132,3 ($J = 2,8$, C_4'), 132,5 ($J = 2,9$, C_4''), 168,2 ($J = 2,9$, $\text{C}=\text{O}$), 171,1 ($J = 14,7$, $\text{C}=\text{O}$), * a fenil gyűrűkben lévő C_2 és C_3 szénatomok jelei felcserélhetők; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,78–2,90 és 3,22–3,32 (m, 2H, $\text{C}(4)\text{H}_2$), 3,99–4,17 (m, 1H, $\text{C}(3)\text{H}$), 7,45–7,90 (m, 10H, Ar); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 301.0610$, a $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{P}$ -ra számított 301.0630.

6. Analitikai és szerkezetvizsgálati leírások

Az ^{13}C , és ^1H NMR felvételeket Bruker DRX-300 és Bruker DRX-500 típusú készülékek segítségével vették fel TMS belső standard alkalmazásával, deuterokloroformos oldatból. A ^{31}P NMR felvételek pedig egy Bruker AV-300 típusú készüléken készültek, 85%-os H_3PO_4 belső standard alkalmazásával, szintén deuterokloroformos oldatból.

A reakcióelegyek feldolgozása után gázkromatográfiás és – esetenként – GC-MS analízist végeztünk. A gázkromatográfiás méréseket HP 4890A típusú gázkromatográfval, HP5 típusú kolonnán végeztük. A vivőgáz nitrogén volt, detektorként pedig FID detektort alkalmaztunk. Az injektor hőmérséklete $250\text{ }^\circ\text{C}$, a detektor hőmérséklete pedig $300\text{ }^\circ\text{C}$ volt.

A tömegspektroszkópiás (GC-MS) felvételeket Agilent 6890 N-GC-5973 N-MSD típusú készülékkel vettük fel. A készülék egy $30\text{ m} \times 0.25\text{ mm}$ Restek, Rtx-5SILMS típusú kolonnát tartalmaz, melyen $0,25\text{ m}$ vastagságú filmréteg van. Az injektor $250\text{ }^\circ\text{C}$ -os, az AUX hőmérséklete pedig $280\text{ }^\circ\text{C}$ volt. A vivőgáz hélium volt. A mérések Splitless üzemmódban mentek.

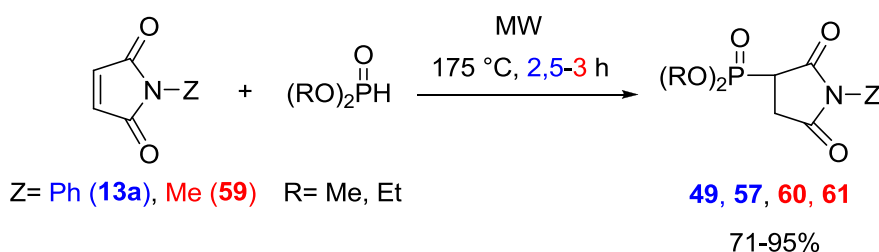
A nagyfelbontású tömegspektroszkópiás méréseket ZAB-2SEQ típusú készülékkel végezték.

A reakciókat egy 300 W teljesítményű, CEM Discover típusú, nyomásszabályozóval ellátott készülékben hajtottuk végre $30\text{--}50\text{ W-on}$.

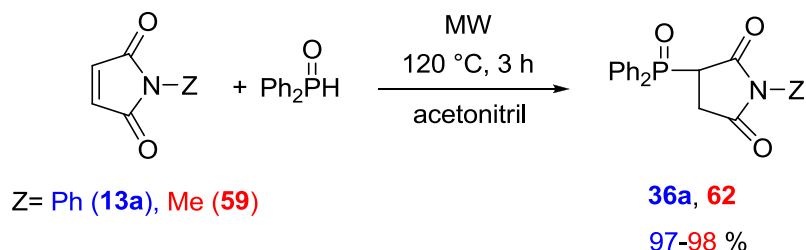
7. Összefoglalás

Munkánk során a foszfa-Michael-addíció MW körülmények közötti megvalósíthatóságát vizsgáltuk. Kiindulási anyagként különböző $>P(O)H$ -funkciót tartalmazó foszforvegyületek (pl. foszfitok vagy szekunder foszfin-oxidok) szolgáltak, amelyeket telítetlenséget tartalmazó gyűrűs imidekre és anhidridekre addicionáltattunk. A reakciókat MW reaktorban, oldószermentes közegben, katalizátor alkalmazása nélkül valósítottuk meg, ezzel is törekedve a zöldkémia alaptörvényeinek való megfelelésre. Célunk volt továbbá az optimális reakciókörülmények megtalálása után a termékek azonosítása és jellemzése.

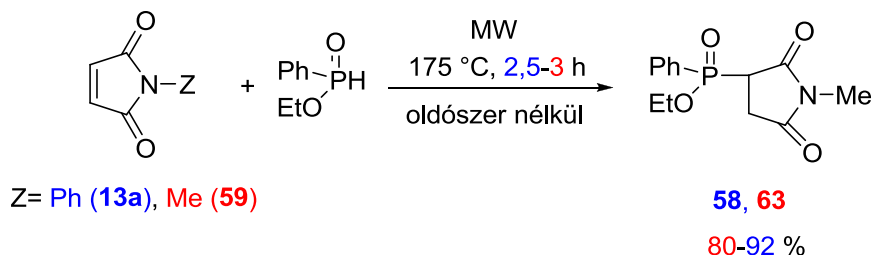
A modellvegyületek közül a dimetil- illetve a dietil-foszfit gyűrűs imidekre (**13a** és **59**) történő addíciója a reakciókörülményeket tekintve hasonló módon játszódott le, azzal a különbséggel, hogy az *N*-metilmaleimidre (**59**) történő addíciók esetén az optimális reakcióidő fél órával megnőtt. Ennek oka, hogy az *N*-metilmaleimidben (**59**) található metilcsoport elektronküldő tulajdonságú, ezáltal a maleimid kettőskötése ebben az esetben elektronban kevésbé szegény, mint az *N*-fenilmaleimid (**13a**) esetén. A Michael-addíciók lejátszódásának azonban a elektronban elszegényített kettőskötés kedvez, ezért nagyobb a reakciósebesség az *N*-fenilmaleimid (**13a**) és a dialkil-foszfitok reakciója során. A reakciók szelektíven, 90% körüli konverzióval és 71-95%-os termeléssel eredményezték a várt termékeket (**49**, **57**, **60** és **61**).



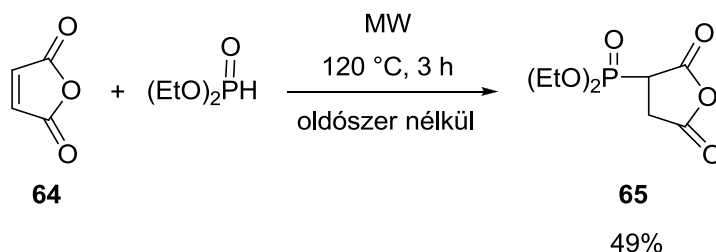
A difenilfoszfin-oxid fokozott reakciókészsége miatt az ezzel végzett reakciók esetén már jóval enyhébb reakciókörülmények között, $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, 100%-os konverzióval és 97-98%-os konverzióval jutottunk a várt termékekhez (**36a** és **62**). Ezeknél a reakciónál a keverhetőség biztosítása érdekében a kísérleteket acetonitrilben végeztük.



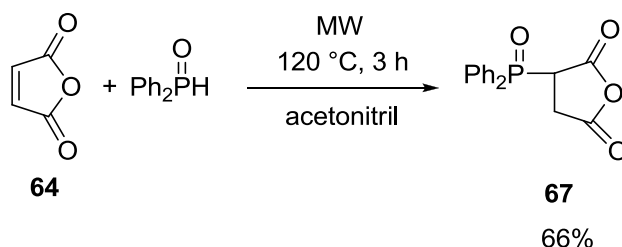
Az etil-fenil-foszfináttal végzett reakciók során a reagens királis centruma illetve a szubsztrátum prokirális C=C-kötése miatt a termékeket (58 és 63) két diasztereomer elegyeként kaptuk. Az optimális reakciókörülmények a dialkil-foszfitokkal végzett reakciókhoz hasonlóan alakultak.



A maleinsavanhidriddel (64) végzett reakciók során azt tapasztaltuk, hogy az addíció a maleimides kísérletekhez képest ugyan enyhébb körülmények között ment végbe, azonban az addíció kevésbé volt hatékony. A dietil-foszfittal végzett addíció esetén a terméket (65) 71%-os konverzióval, illetve az oszlopkromatográfiás tisztítást követően 49%-os termeléssel nyertük ki.



Dimetil-foszfittal és difenilfoszfin-oxiddal előkísérletek végeztünk, utóbbi esetben a terméket (67) 66%-os termeléssel sikerült kinyernünk, a dimetil-foszfittal végzett reakció termékének (66) kipreparálása pedig folyamatban van.



A termikus összehasonlító kísérletek elvégzése után elmondható, hogy az MW reaktorban a hagyományos melegítéshez képest ugyanannyi idő alatt jobb konverziót tudtunk elérni. Továbbá a MW körülmények között elért eredményeket hagyományos fűtéssel még hosszabb reakcióidővel sem tudtuk megközelíteni, ugyanis azt tapasztaltuk, hogy a reakciók egy idő után lefékeződtek.

Elmondható tehát, hogy az említett vegyületek előállítására a mikrohullámú technika hatékony módszernek bizonyult, ugyanis alkalmazásával sikerült elkerülnünk az oldószerek és katalizátorok alkalmazását. Nem utolsó sorban megemlítendő, hogy az imidekkel végzett reakciók során nem tapasztaltuk melléktermék képződését, így ezen reakciók atomhatékonyak.

Munkánk során 11 vegyületet állítottunk elő, melyek közül csak kettőről található említés az irodalomban, és csak egyről van teljes jellemzés, a többit mind mi állítottuk elő először, és adtuk meg jellemzésüket. A vegyületek előállítása során elvégeztük a reakciók optimalizálását valamint az irodalomban nem ismert vegyületek azonosítását és jellemzését a fent említett analitikai módszerekkel.

Eredményeinkből egy közlemény készült, amely a *Heteroatom Chemistry* című folyóiratban kerül megjelenésre (Bálint, E.; Takács, J.; Drahos, L.; Keglevich, Gy. *Heteroatom Chem.* – megjelenés alatt).

8. Referenciák

- [1] Kurti, L.; Czako, B. „*Strategic applications of named reactions in organic synthesis*”, Elsevier, Pennsylvania, **2005**.
- [2] Kommenos, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 218, 145.
- [3] Michael, A., *J. Prakt. Chem/ Chem.-Ztg.* **1887**, 35, 349.
- [4] Michael, A., *J. Am. Chem.* **1887**, 9, 115.
- [5] Michael, A., *J. Prakt. Chem/ Chem.-Ztg.* **1894**, 49, 20.
- [6] Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Suzuki, N.; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc* **1985**, 107, 5301 - 5303.
- [7] Imamoto, T.; Oshiki, T.; Onozawa, T.; Kusumoto, T.; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5244 - 5252.
- [8] Maruszewska-Wieczorkowska E.; Michalski J. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1886 - 1889.
- [9] Haynes, R. K.; Lan, W. W.-L.; Yeung, L.-L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4729 - 4732.
- [10] Green, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4807 - 4810.
- [11] Sobhani, S.; Parizi, Z. P.; Rezazadeh, S. *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, 696, 813 – 817.
- [12] Frolova, N. G.; Savin, E. D.; Goryunov, E. I.; Lysenko, K. A.; Nelyubina, Yu. V.; Petrovskii, P. V.; Nifant'ev, E. E. *Doklady Chem.* **2010**, 430, 18 – 23.
- [13] Keglevich, Gy.; Sipos, M.; Takács, D.; Greiner, I. *Heteroatom Chem.* **2007**, 18, 226 – 229.
- [14] Jackson P.F.; Cole D.C.; Slusher B.S.; Stetz S.L.; Ross L.E.; Donzanti B.A.; Trainor D.A. *J Med Chem* **1996**, 39, 619 - 622.
- [15] Slusher B. S.; Vornov J. J.; Thomas A. G.; Hurn P. D.; Harukuni I.; Bhardwaj A.; Traystman R. J.; Robinson M. B.; Britton P.; May Lu X-C; Tortella, F. C.; Wozniak, K. M.; Yudkoff, M.; Potter, B. M.; Jackson P. F. *Nature Medicine* **1999**, 5, 1396 - 1402.
- [16] Keglevich, Gy.; Sipos, M.; Takács, D.; Ludányi, K. *Heteroatom Chem.* **2008**, 19, 288 – 292.

- [17] Keglevich, Gy.; Sipos, M.; Szieberth, D.; Nyulászi, L.; Imre, T.; Ludányi, K.; Tőke, L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6619 – 6628.
- [18] Keglevich, Gy.; Sipos, M.; Imre, T.; Ludányi, K.; Szieberth, D.; Tőke, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8515 – 8518.
- [19] Keglevich, Gy.; Sipos, M.; Körtvélyesi, T.; Imre, T.; Tőke, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1655 – 1658.
- [20] Jiang, Z.; Zhang, Y.; Ye, W.; Tan, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 51-54.
- [21] Es, J. J. G. S.; Jaarsveld, K.; Gen, A. *Journal of Organic Chem.* **1990**, *55*, 4063 – 4069.
- [22] Trepohl, V. T.; Oestreich, M.; Mori, S.; Itami, K. *Organic Lett.* **2009**, *11*, 1091 – 1094.
- [23] Parsons, A. F.; Sharpe, D. J.; Taylor, P. *Synlett* **2005**, *19*, 2981 – 2983.
- [24] Rudolf, B.; Zakrzewski, J.; Salmain, M.; Palusiak, M. *Journal of Organometallic Chem.* **2009**, *694*, 1354-1358..
- [25] Pudovik, A. N.; Batyeva, E. S.; Grifanova, Y. N. *J Gen Chem USSR* **1973**, *43*, 1681–1683.
- [26] Stockland, R. A. Jr.; Taylor, R. I.; Thompson, L. E.; Patel, P. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 851 - 853.
- [27] Mimeau, D.; Delacroix, O.; Join, B.; Gaumont, A.-C. *Chimie* **2004**, *7*, 845 - 854.
- [28] Join, B.; Delacroix, O.; Gaumont, A.-C. *Synlett* **2005**, *12*, 1881 - 1884.
- [29] Sallay, P.; Keglevich, G. *Magy. Kém. Lapja* **2006**, *61*, 13 - 15.
- [30] Giuerre, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945 - 4958.
- [31] Gedye, R.; Smith, F.; Westway, K.; Ali, H.; Rousell, J. *Tetraherdron Lett.* **1986**, *27*, 279-282.
- [32] Keglevich G.; Sallay P.; Greiner I. *Magy. Kém. Lapja* **2008**, *63*, 259 - 264.