



Országos Tudományos Diákköri Dolgozat

**Bisz(>P(O)CH₂)-aminok szintézise kétszeres Kabachnik-Fields reakcióval;
a termékek NMR tulajdonságai és felhasználása kétfogú P-ligandként**

Készítette: Fazekas Eszter

IV. évf. BSc. vegyészmérnök hallgató, gyógyszeripari szakirány

Témavezető: Dr. Keglevich György

egyetemi tanár

Konzulensek: Bálint Erika

doktoráns

és

Dr. Szöllősy Áron

egyetemi docens

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2011

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, *Dr. Keglevich György* egyetemi tanárnak, amiért munkámat a Szerves Kémia és Technológia Tanszék foszfororganikus és környezetbarát szintézisekkel foglalkozó kutatócsoportjában lehetővé tette, mindvégig figyelemmel kísérte és rengeteg hasznos tanáccsal segítette.

Hálával tartozom konzulensemnek, *Bálint Erika* doktoránsnak a kísérleti munkámban nyújtott támogatásáért, kimeríthetetlen segítőkészségéért és türelméért.

Köszönet illeti *Dr. Szöllősy Áron* docent és *Pintér György* hallgatótársamat az NMR spektrumok felvételéért és a kiértékelés során nyújtott segítségükért.

Köszönettel tartozom *Bagi Péter* doktoránsnak, aki értékes tanácsokkal látott el a komplexképzési reakciók megvalósítása során.

A kvantumkémiai számítások elvégzéséért *Dr. Körtvélyesi Tamásnak*, a röntgendiffrakciós mérésekért pedig *Dr. Czugler Mátyásnak* és *Holczbauer Tamásnak* szeretnék köszönetet mondani.

Köszönetemet fejezem ki *Dr. Drahos Lászlónak* a tömegspektroszkópiai vizsgálatok elvégzéséért, *Dr. Kollár Lászlónak* és *Pongrácz Péternek* pedig a katalitikus vizsgálatokban nyújtott segítségükért.

Végül szeretnék köszönetet mondani *Dr. Grün Alajosnak*, *Török Ildikónak* és a laborban dolgozó összes hallgatónak, akik munkám során sok segítséget nyújtottak és bármikor bizalommal fordulhattam hozzájuk.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	4
2. Irodalmi előzmények	5
2.1. A Kabachnik-Fields (foszfa-Mannich) reakciókról általában.....	5
2.1.1. A Kabachnik-Fields reakciók csoportosítása.....	6
2.1.2. A Kabachnik-Fields reakció lehetséges mechanizmusai.....	7
2.1.3. A Kabachnik-Fields reakciók megvalósítása katalizátorokkal és anélkül.....	8
2.2. A kétszeres Kabachnik-Fields reakciók	11
2.3. A P-ligandumokról általában	14
2.3.1. Foszfinok előállítása deoxigénezéssel	15
2.3.2. Stabilizálás borán-komplekként	16
2.3.3. Átmenetifém-komplexek.....	16
2.4. A mikrohullámú technika alkalmazása szerves szintézisekben.....	17
3. Kísérleti rész	19
3.1. Dialkil-foszfitokkal végzett reakciók	19
3.1.1. Reakciók ciklohexil-aminnal	20
3.1.2. Reakciók benzil-aminnal	20
3.1.3. Reakció benzaldehiddel.....	21
3.2. Etil-fenil- <i>H</i> -foszfináttal végrehajtott reakciók.....	22
3.2.1. Reakció ciklohexil-aminnal	22
3.2.1. Reakció benzil-aminnal.....	22
3.3. Difenilfoszfin-oxiddal végrehajtott reakciók	22
3.3.1. Reakció ciklohexil-aminnal	22
3.3.2. Reakció benzil-aminnal.....	23
3.4. A bisz(>P(O)CH ₂)-aminok spektrális jellemzése.....	23
3.5. Borán- és platina-komplexek szintézise	24
3.5.2. Borán-komplex előállítása	25
3.5.3. Platina-komplexek előállítása.....	26
3.6. A platina-komplex térszerkezete egyedi molekulaként, ill. a kristályban	27
3.7. A platina-komplexek katalitikus aktivitásának vizsgálata.....	29
4. Kísérletek részletes leírása	30
4.1. Az alkalmazott készülékek leírása	30

4.2. Általános előírat a bisz(dialkilfoszfonometil)-aminok előállítására.....	30
4.2.1. Bisz(dimetilfoszfonometil)-ciklohexil-amin	30
4.2.2. Bisz(dietilfoszfonometil)-ciklohexil-amin	31
4.2.3. Bisz(dibutilfoszfonometil)-ciklohexil-amin	31
4.2.4. Bisz(dibenzilfoszfonometil)-ciklohexil-amin.....	31
4.2.5. Bisz(dimetilfoszfonometil)-benzil-amin.....	32
4.2.6. Bisz(dietilfoszfonometil)-benzil-amin.....	32
4.2.7. Bisz(dibutilfoszfonometil)-benzil-amin.....	33
4.2.8. Bisz(dibenzilfoszfonometil)-benzil-amin	33
4.3. Általános előírat a bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-aminok előállítására.....	34
4.3.1. Bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-ciklohexil-amin.....	34
4.3.2. Bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-benzil amin.....	35
4.4. Általános előírat a bisz(difenilfoszfinoxidometil)-aminok előállítására	35
4.4.1. Bisz(difenilfoszfinoxidometil)-ciklohexil-amin.....	36
4.4.2. Bisz(difenilfoszfinoxidometil)-benzil-amin	36
4.5. Általános előírat a bisz(difenilfoszfinometil)-ciklohexil-amin-borán-komplex előállítására	37
4.6. Általános előírat a bisz(difenilfoszfinometil)amin-platina-komplexek előállítására	37
4.6.1. Bisz(difenilfoszfinoxidometil)-ciklohexil-amin-platina-komplex	38
4.6.2. Bisz(difenilfoszfinoxidometil)-benzil-amin-platina-komplex.....	38
5. Összefoglalás	39
6. Irodalomjegyzék	41

1. Bevezetés

2010 szeptemberében kapcsolódtam be a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén a Dr. Keglevich György egyetemi tanár által vezetett kutatócsoport munkájába. Bálint Erika doktoráns volt a konzulensem, az NMR spektrumok kiértékelése során pedig Dr. Szöllősy Áron egyetemi docens és Pintér György hallgatótársam volt segítségemre.

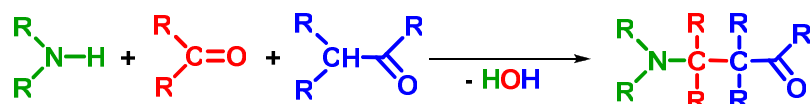
A csoportban már korábban is foglalkoztak *Kabachnik-Fields* (más néven foszfa-*Mannich*) reakciókkal, melyek termékei az α -aminofoszfónátok. Közülük jónéhány származék rendelkezik biológiai aktivitással. Ehhez a témához kapcsolódva a kétszeres *Kabachnik-Fields* reakciók, azaz bisz(foszfa-*Mannich*) kondenzációk mikrohullámú körülmények közötti megvalósítását, illetve a keletkező biszfoszfónátok további hasznosítását kaptam feladatul.

Célunk a keletkező új vegyületek kipreparálása és jellemzése volt, valamint fontos szempontnak tartottuk azt is, hogy a reakciókat minél „zöldebbé” tegyük. Utóbbihoz kiváló eszközként szolgált a manapság egyre szélesebb körben elterjedt mikrohullámú technika, mely sok esetben oldószermentes megvalósítást tesz lehetővé.

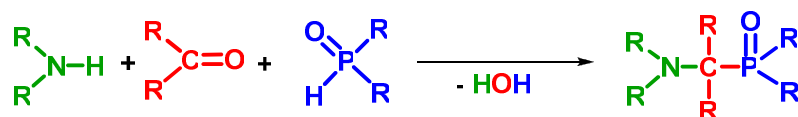
2. Irodalmi előzmények

2.1. A Kabachnik-Fields (foszfa-Mannich) reakcióról általában

A hagyományos Mannich-reakció három komponens, egy amin, egy oxovegyület (aldehid vagy keton) és egy alkilcsoportot tartalmazó keton kondenzációján alapul.



A Kabachnik-Fields, vagy más néven foszfa-Mannich reakció ennek analógiájára megy végbe oly módon, hogy az aktív metilencsoportot tartalmazó oxovegyület helyett egy >P(O)H-csoporttal rendelkező reagenst (általában a könnyen hozzáférhető dialkil foszfitokat) használják. Amin helyett ammónia is alkalmazható. A termékek az α -aminoalkilfoszfonátok, melyeket általában α -aminofoszfonátoknak (AP) rövidítenek.



A Kabachnik-Fields reakciókkal is előállítható α -aminofoszfonátok és származékaik az α -aminosavak strukturális analogonjai [1,2], így potenciális biológiai hatásuk [3] miatt szintézisük az utóbbi időben erősen felértékelődött. Bioaktivitásuknak köszönhetően felhasználhatók növényvédőszerekként [4,5], antibiotikumokként [6] és különböző enziminhibitorokként is [7-9].

Először 1952-ben került sor a foszfa-Mannich reakciók leírására, amikor *Martin I. Kabachnik* és *Ellis K. Fields* kutatócsoportjai egymástól függetlenül feltalálták ezt a fajta kondenzációt. A reakciót az α -aminofoszfonátok új, az addigiaknál hatékonyabb és kényelmesebb előállítási módszereként publikálták [10,11]. Felfedezői tiszteletére általában *Kabachnik-Fields* reakcióként említik a szakirodalomban.

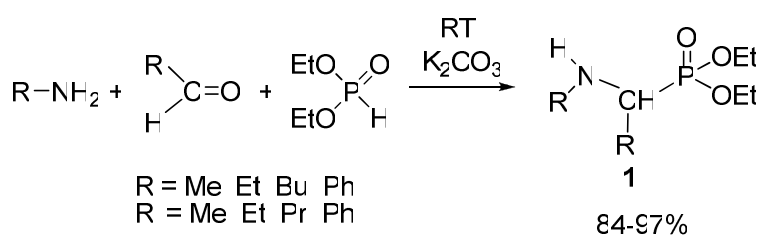
A reakció mechanizmusára nincs általánosan elfogadott elmélet, ráadásul különböző modellvegyületek esetén különbözhet is [12].

Felfedezése óta számos cikk jelent meg a témában, melyekben a komponensek változtatása mellett a reakció optimálásával is foglalkoznak, igen változatos reakciókörülményeket felvonultatva. Esetenként oldószerben, katalizátor jelenlétében hajtják végre a kondenzációt [13-15], újabban azonban már zöldebb körülmények között is jó termelésről számolnak be [16]. Mikrohullámú reaktor segítségével akár oldószer és katalizátor nélkül, egy edényben („one pot”) is megvalósítható a háromkomponensű kondenzáció [17-19].

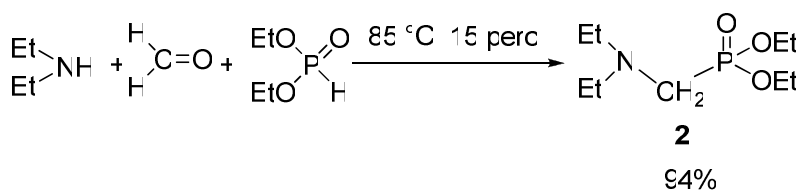
2.1.1. A Kabachnik-Fields reakciók csoportosítása

A Kabachnik-Fields reakciókat a résztvevő amin rendűsége alapján sorolhatjuk csoportokba: léteznek ammóniával, primer aminnal és szekunder aminnal lejártsódó változatok.

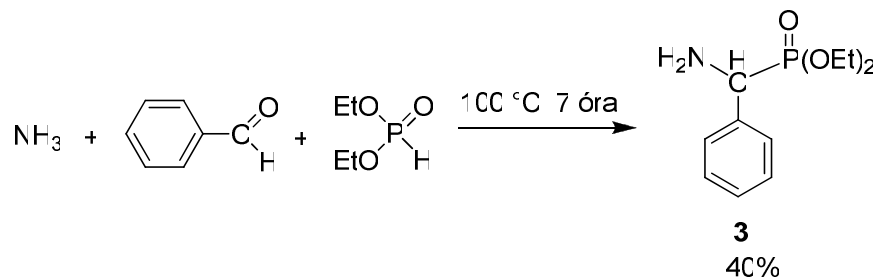
Az irodalom nagy része a primer aminokkal végrehajtott foszfa-Mannich kondenzációkkal foglalkozik, hiszen a primer aminok viszonylag könnyen kezelhetők és reakcióképességük is elég nagy. Elsőként Fields és kutatócsoportja számolt be erről a reakcióról, mint az α -aminofoszfónátok előállításának eddigiekhez képest kíméletesebb és hatékonyabb megvalósításáról [11]. A szintézisekben dietil-foszfít, egy aldehid vagy keton, és egy primer amin keverékét reagáltatták, mely során exoterm reakcióban, magas hozammal keletkeztek a várt termékek (**1**).



Fields és munkatársai szekunder aminokkal is végeztek kísérleteket [11]. Álljon itt példaként a dietil-amin, formaldehid és dietil-foszfít reakciója, melyet 94%-os termeléssel hajtottak végre.



A harmadik, viszonylag keveset kutatott típus, amikor ammóniával végzik a *Kabachnik-Fields* kondenzációt. *Kabachnik* kutatócsoportjában kezdték vizsgálni ezeket a szintéziseket az ötvenes években [20]. Ekvimoláris arányban reagáltattak ammóniát, aldehideket vagy ketonokat és dialkil foszfitokat. Az aminokkal végrehajtott foszfa-*Mannich* reakciókhoz képest jóval kisebb hatékonyságot tapasztaltak, amit jól bizonyít az alábbi példa, melyben csupán 40%-os termelést értek el.



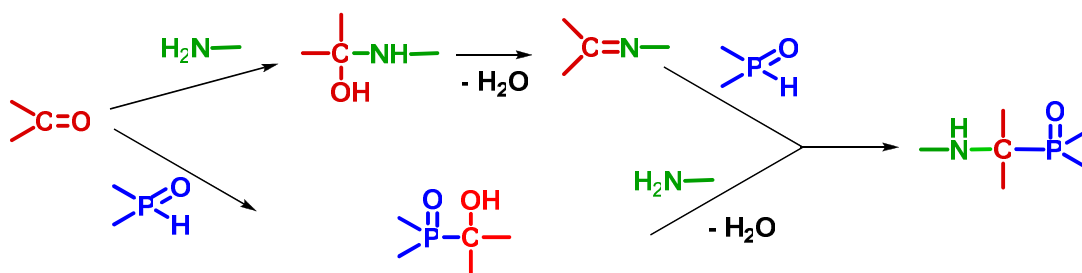
2.1.2. A *Kabachnik-Fields* reakció lehetséges mechanizmusai

Kezdeti publikációikban sem *Kabachnik*, sem *Fields* kutatócsoportja nem fektetett külön hangsúlyt a mechanizmus vizsgálatára, csupán preparatív tapasztalataik alapján próbáltak a konszekutív reakció lépéseinek sorrendjére következtetni. Már ekkor felmerült a foszfa-*Mannich* reakció lejátszódásának két lehetséges útja.

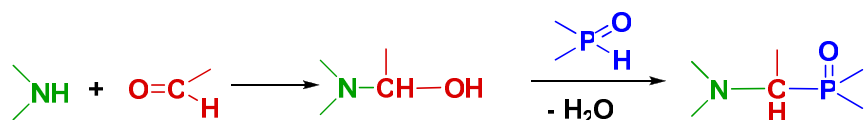
Fields azt feltételezte, hogy (a *Mannich*-reakcióval analóg módon) először az aldehid az aminnal lép kölcsönhatásba, majd a képződött α -aminoalkohol a >P(O)H vegyülettel reagál.

A folyamat primer aminok esetén az α -aminoalkohol dehidratációja során keletkező imin intermedieren át megy végbe [11].

A *Kabachnik* és munkatársai által javasolt séma szerint először a >P(O)H vegyület a karbonilvegyület C=O kettőskötésére addíciónálódik, majd az így keletkezett α -hidroxifoszfónát hidroxilcsoportja aminocsoportra cserélődik [20].



Szekunder aminokkal megvalósított reakciókra - ahol nincs lehetőség az imin képződésére - *Fields* az alábbi utat javasolta [11]:



A pontos mechanizmus megfejtésével leginkább az elmúlt néhány évtizedben kezdtek foglalkozni, számos reakciókinetikai és spektroszkópiás vizsgálatot végeztek. Valószínűsíthető, hogy a kiindulási anyagok (amin, karbonilvegyület és >P(O)H reagens) kémiai szubsztanciájától függ a reakció mechanizmusa [21-23].

Krutikov és kutatócsoportja ³¹P NMR vizsgálatok alapján azt a lehetőséget vetette fel, hogy a résztvevő amin báziserőssége döntő szerepet játszik a mechanizmusban [24]. Magas bázicitású (pK_a > 6) aminok esetén hidroxifoszfónaton át, míg alacsonyabb bázicitású (pK_a < 6) aminokkal imin intermediereken keresztül valószínűbb az α-aminofoszfínátok képződése.

Cherkasov és *Galkin* összefoglaló cikkükben finomították ezt a feltételezést [12]. Munkatársaikkal úgy vizsgálták a háromkomponensű kondenzáció kinetikáját, hogy a kiindulási anyagokat (benzaldehyd, anilin és dialkil-foszfít) páronként, az összes lehetséges kombinációban reagáltatták. Arra a következtetésre jutottak, hogy nem csak az amin, hanem mindhárom reagens befolyásolja a mechanizmust.

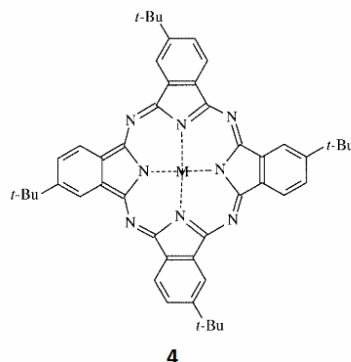
2.1.3. A *Kabachnik-Fields* reakciók megvalósítása katalizátorokkal és anélkül

Bár a reakció mechanizmusa még nem teljesen tisztázott, az egyik lehetséges reakcióút a dialkil-foszfítok nukleofil addíciója az átmenetileg keletkezett iminekre, mely legegyszerűbben savakkal és bázisokkal segíthető elő. *Laschat* és *Pudovik* kutatócsoportjaiban bizonyították, hogy a Lewis-savak és egyes alkálifém-alkoxidok is katalizálják a folyamatot [14, 25].

Bizonyos esetekben egyszerűbb katalizátorok, például természetes foszfátok és nátrium-fluorid [26], valamint szintetikus foszfátok [27] is elősegíthetik az oxovegyület, az amin, és a dialkil-foszfít kondenzációját.

A 2000-es években sorra jelentek meg cikkek, melyekben a *Kabachnik-Fields* reakció végrehajtásához nagyrészt egzotikus, különleges katalizátorokat kerestek. *Matveeva* és

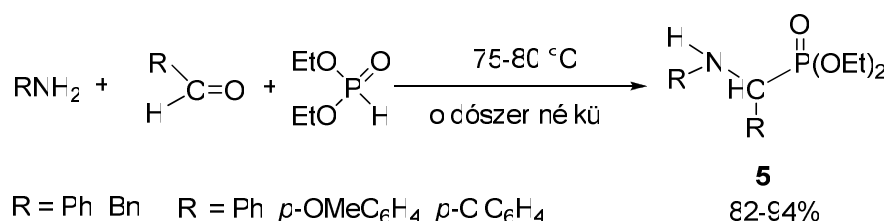
munkatársai kísérletében például tetra-tercbutil-szubsztituált ftalocianin alumínium-komplexének (**4**) jelenléte segítette elő a kondenzációt [28].



Számos olyan cikket publikáltak, melyekben a használt Lewis savak valamilyen ritka, nehezen hozzáférhető, ezért drága fémeket tartalmaztak. Példaként említhetőek a különböző lantanoid-triflátok (Yb, Sm, Sc, La) [29], a gallium(III)-jodid [30], a samárium(III)-jodid, [31] és a cérium-ammónium-nitrát (CAN) [32]. Ezen reakciók jelentős részéhez nagy mennyiségű hagyományos oldószert (főleg halogénezett szénhidrogéneket) használtak, amik szintén terhelik a környezetet.

Az előbbieknél zöldebb, de szintén költséges módon *Yadav* ionos folyadékokat is alkalmazott a *Kabachnik-Fields* reakció elősegítéséhez, itt az ionos folyadék oldószerként és katalizátorként is szolgált [33].

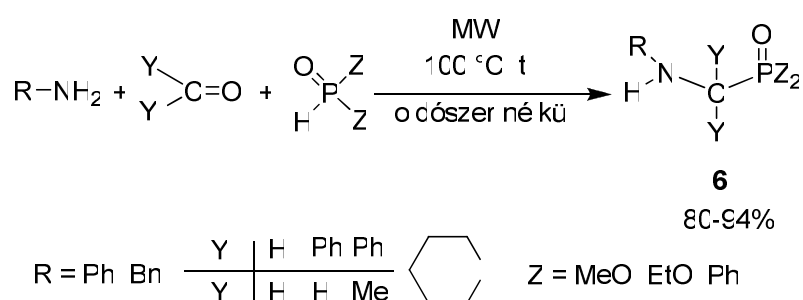
Mindezen publikációk annak ellenére jelentek meg, hogy *Ranu* és *Hajra* kutatócsoportja már 2002-ben kidolgozott egy gyors, tiszta és atomhatékony módszert, melyhez nincs szükség sem oldószerre, sem katalizátorra [16]. Primer amin, aldehidek és dietil-foszfát keverékét melegítették 75-80 °C-ra, és néhány perces reakcióidő után 82-94%-os termelést értek el.



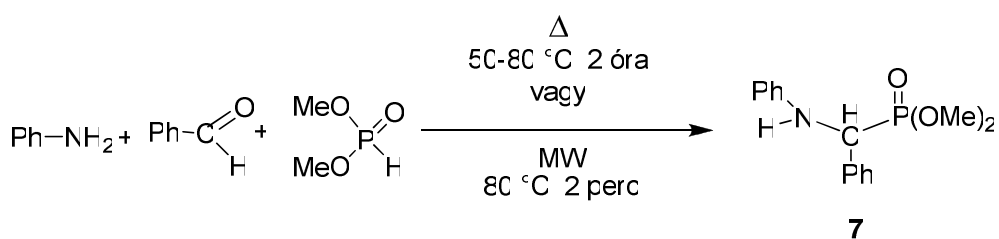
Több olyan publikáció is született, melyekben a manapság egyre szélesebb körben elterjedő mikrohullámú (MW) technikával oldják meg az α -aminofoszfónátok és α -aminofoszfín-oxidok előállítását. A hagyományos 0,5-10 órás reakcióidők MW körülmények

között akár néhány percesre is csökkenthetők. *Zahouily*-nak és munkatársainak például már 1-3 perces MW besugárzással sikerült 74-97%-os termelést elérni [17], *M. Kabachnik* kutatócsoportjában pedig különböző ketonokat (köztük természetes porfirinvázis származékokat is) foszfa-*Mannich* reakcióba tudtak vinni [18].

A *Keglevich*-csoport is tanulmányozta a *Kabachnik-Fields* reakció megvalósíthatóságát oldószer és katalizátor nélkül, MW reaktorban [19]. A kondenzációkat a legáltalánosabb kiindulási anyagok különböző kombinációiból kiindulva 100 °C-on, 15-40 perces reakcióidővel 80-94%-os termeléssel sikerült megvalósítani. Bizonyították, hogy oldószermentes MW körülmények között nincs szükség katalizátorra.



Mu és munkatársai 2006-ban anilin, benzaldehid és dimetil-foszfát kondenzációját vizsgálták, mely az általuk választott etanol oldószerben nem a kívánt terméket szolgáltatotta [34]. Később különböző hőmérsékleteken és más oldószerekkel is kísérleteztek, de a várt eredményt csak oldószermentes körülmények között sikerült elérniük.



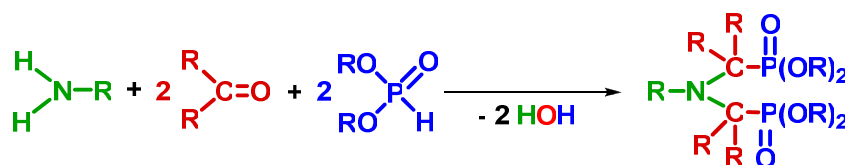
Az alkalmazott reakciókörülményeket az alábbi táblázatban láthatók:

	T [°C]	Fűtés módja	Reakcióidő [min]	Termelés [%]
1	50	Δ	120	76
2	80	Δ	120	85
3	80	MW	2	98

Megfigyelhető, hogy a MW besugárzás hatására drasztikusan csökkent a reakcióidő és kiemelkedően jó termelést értek el. A fent említett reakción kívül más kiindulási anyag kombinációkkal is elvégezték a kísérletet. A MW körülmények minden esetben jó termeléssel szolgáltatták a termékeket, kivéve amikor a sztérikusan gátolt vegyületeket próbálták reagáltatni.

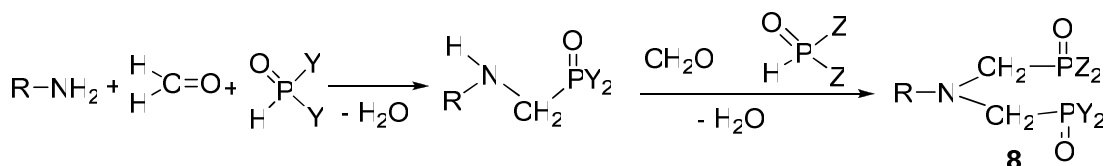
2.2. A kétszeres *Kabachnik-Fields* reakciók

A kettős *Kabachnik-Fields* reakció esetében a keletkező α-aminofoszfónát tovább reagál a feleslegben lévő aldehiddel és dialkil-foszfittal, amikor is ún. bisz(foszfonometil)aminok és származékaik keletkeznek.



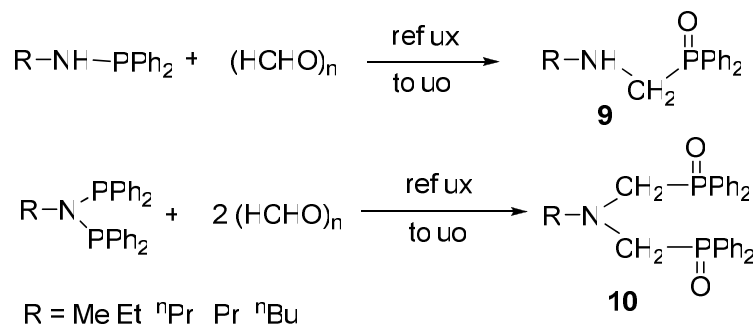
Ez a reakciótípus egyelőre még kevésbé ismert a szakirodalomban.

Cherkasov és munkatársai kétszeres foszfa-*Mannich* reakciókat is felhasználtak lipofil szénláncot tartalmazó (CH₂P(O)<)₂NR típusú vegyületeik előállításához [35]. Céljuk a keletkezett termékek sav-bázis és membrántranszport tulajdonságaik tanulmányozása volt. Munkájuk során a vegyületcsalád számos tagját előállították, közülük néhány egyszerűbb molekula látható a táblázatban. A reakciók körülményeit (oldószer, katalizátor, hőmérséklet) a reagensek típusai alapján változtatták, és a reakcióidő csökkentése érdekében a kísérleteket MW körülmények között is elvégezték. Tisztítás után az aminofoszfónátokat VRK és ³¹P-NMR alapján csaknem 100%-os tisztasággal kapták meg.

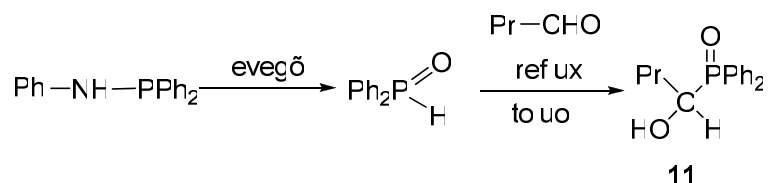


8	R	Y	Z
a	C ₄ H ₉	OC ₃ H _{7-i}	C ₈ H ₁₇
b	C ₄ H ₉	OC ₄ H ₉	C ₈ H ₁₇
c	C ₈ H ₁₇	OC ₄ H ₉	OC ₄ H ₉
d	C ₈ H ₁₇	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃

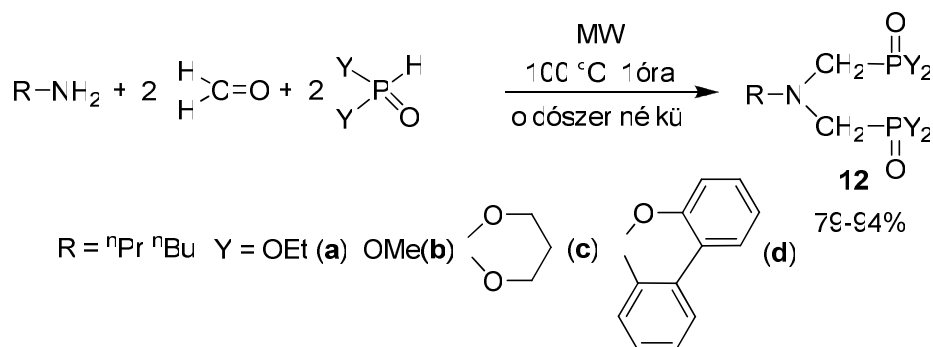
Priya kutatócsoportjában egy különleges, P-N kötésbe történő metilén beékelődési reakcióra lettek figyelmesek, mely során a molekulában található foszfor atom P(III)-ról P(V)-re oxidálódik [36]. Aminofoszfinokból és paraformaldehidből toluolban forralva α-aminofoszfin-oxidok (**9**) keletkeztek, bisz(aminofoszfin)okból és paraformaldehidből pedig bisz(foszfinoxidometil)aminok (**10**) képződtek.



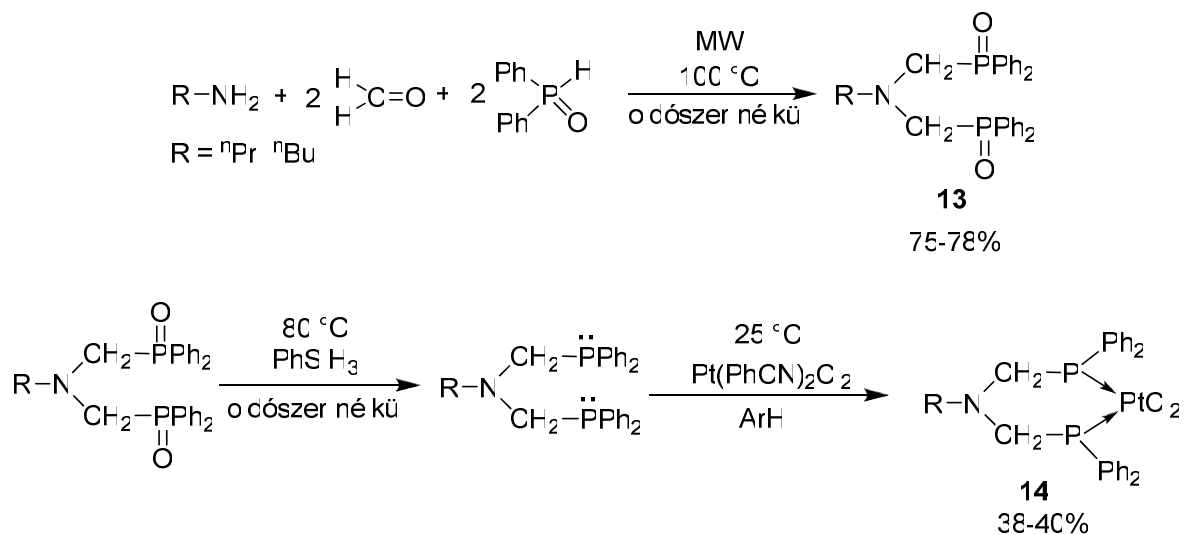
Paraformaldehid helyett aromás aldehideket (pl. benzaldehidet) használva szintén jó termeléssel „ArCH”-beékelődést sikerült elérni, viszont az alifás aldehid (pl. butanal) reakciópartner esetén levegő jelenlétében a fenilamino-difenilfoszfin P-N kötésének hasadásával keletkező difenilfoszfin-oxid az aldehid-funkcióra addicionálódva α-hidroxifoszfin-oxidokat (**11**) eredményezett.



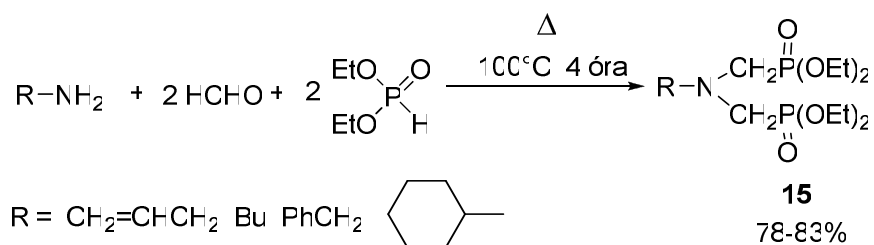
Csoportunkban is foglalkoztak már kétszeres *Kabachnik-Fields* reakciók megvalósításával, melyeket MW körülmények között hajtottak végre [37]. Sikerült kidolgozni a bisz(foszfonometil)- (**12a,b,c**), a bisz(foszfinátometil)- (**12d**) a bisz(foszfinoxidometil)-alkilaminok (**13**) és hasonló származékok egyszerű előállításai módszereit, valamint vizsgálták lehetséges felhasználásukat is. Propil-, vagy butil-amint kondenzáltattak MW körülmények között 100 °C-on 2 ekvivalens formaldehiddel és 2 ekvivalens dialkil-foszfittal, vagy 1,3,2-dioxafoszforinnal, illetve dibenzo[*c,e*][1,2]oxafoszforin-2-oxiddal. 1 órás reakcióidő után a nyerstekeket oszlopkromatográfiával és átkristályosítással tisztítva 75-94%-os termelést értek el.



A reakciót difenilfoszfin-oxiddal végezve bisz(difenilfoszfinoxidometil)-aminokat (**13**) kaptak, melyekből fenilszilánnal történő deoxigénezés után gyűrűs platina-komplexekeket (**14**) képeztek.



Prishchenko és munkatársai hagyományos termikus fűtés segítségével hajtottak végre kétszeres Kabachnik-Fields reakciókat 78-83%-os termeléssel [38].



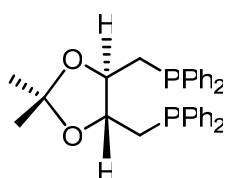
2.3. A P-ligandumokról általában

A ligandumok olyan molekulák, amelyek koordinációs kötésen keresztül elektronokat donálnak a központi atom vagy ion felé, így megváltoztatva annak elektronszerkezetét és tulajdonságait. Felhasználásuk igen változatos, leggyakrabban fémkomplexekben, reaktív vegyületek kezelhetővé tételében, illetve érzékeny funkcióscsoportok védésében játszanak szerepet. Többségük semleges vagy negatív töltésű (anionos).

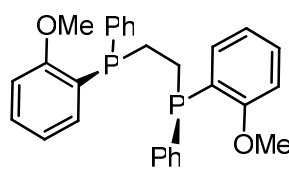
A centrumhoz kapcsolódó atomok száma szerint megkülönböztetnek egyfogú, kétfogú és többfogú ligandumokat, melyek közül az utóbbi kettőnek van nagy jelentősége a szerves kémiai komplexképzésekben.

A foszfortartalmú ligandumok elterjedésének oka, hogy a foszforatom körüli szubsztituensek rendkívül sokféleképpen változtathatók, az adott igényeknek megfelelően optimalizálhatók. Az így előállítható nagyszámú, különböző elektron- és térszerkezeti tulajdonságokkal rendelkező P-ligandum teszi lehetővé széles körben történő felhasználásukat.

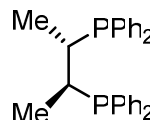
A P-ligandként leggyakrabban használt foszfinokban [PR₃] a foszforatom magányos elektronpárja koordinálódik a központi fématom megfelelő szimmetriájú üres pályájához („σ kötés”), a viszontkoordináció pedig a fématom megfelelő szimmetriájú *d* pályája és a ligandum üres σ* pályája közti kölcsönhatáson alapul („π kötés”) [39].



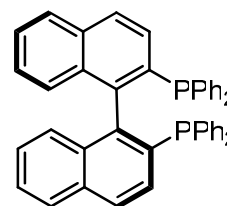
DIOP



DIPAMP



CHIRAPHOS



BINAP

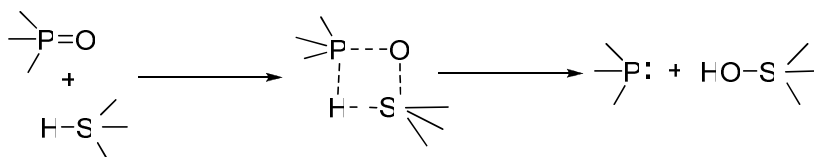
A P-ligandok térhódítása 1948-ban kezdődött, mikor *Reppe* és munkatársai elsőként ismerték fel [40], hogy a foszfinok jelentősen növelik egyes nikkel-katalizált karbonilezési és polimerizációs reakció sebességét. A következő jelentős előrelépést a *Wilkinson* komplex [RhCl(PPh₃)₃] 1965-ös felfedezése jelentette, mely homogén fázisú katalizátor segítségével akár szobahőmérsékleten és légköri nyomáson sikerült olefineket hidrogénezní [41]. Az ehhez hasonló ródium alapú katalizátorok a 80-as évekig uralták a piacot. A trifenilfoszfin típusú ligandumokat felváltó királis foszfinokkal lehetőség nyílt kémiai reakciók

aszimmetrikus indukciójára. *Kagan* és *Dang* elsők között alkalmazta ezt a módszert dehidroaminosav-származékok enantioszelktív redukálására (DIOP) [42]. Ezután a *Knowles* nevéhez köthető „monsanto-foszfinnak” is nevezett DIPAMP jelentett nagyobb áttörést [43], majd sorra jelentek meg a kétfogú, merev szerkezetű foszfin ligandok, melyek közül a CHIRAPHOS és a BINAP váltak a legismertebbek. Később *Noyori* kutatócsoportja felfedezésének hatására elterjedtek a ródium katalizátoroknál sokkal szélesebb körben használható ruténium alapú katalizátorcsaládok [44]. A felsorolt átmenetifém-foszfin komplexek segítségével számos természetes szerves molekula totálszintézisét oldották meg, valamint a C-C kötést kiépítő keresztkapcsolási reakciókban is fontos szerepet játszanak, így preparatív szerves kémiai jelentőségük tagadhatatlan.

2.3.1. Foszfinok előállítása deoxigénezéssel

A tercier foszfinoxidokat először redukálni kell, hogy alkalmassá váljanak komplexképzésre. Az alacsony oxidációs számú P(III) vegyületek azonban meglehetősen érzékenyek, gyakran már nyomnyi levegő hatására is oxidálódnak, ezért csak speciális, oxigénmentes körülmények között tárolhatók. A könnyebb kezelhetőség érdekében gyakran oxid, vagy borán-komplex formában stabilizálják, és a prekurból csak közvetlenül a reakció előtt szabadítják fel a foszfinokat.

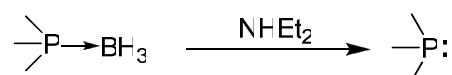
A foszfin-oxidokban található P=O kettőskötés rendkívül stabil, hidrogénezéssel például nem távolítható el az oxigénatom [45]. A deoxigénezést leggyakrabban a szilícium-vegyületek csoportjába tartozó, legalább egy Si-H kötést tartalmazó szilánokkal végzik. Ilyen típusú redukálószerkeztől a legelterjedtebb a trifenilszilán (Ph₃SiH), a fenilszilán (PhSiH₃), a triklórszilán (Cl₃SiH) és a metilpolisziloxán (MPS) [46]. A reakció során a P=O-csoport oxigénatomja tulajdonképpen a Si-H kötésbe ékelődik.



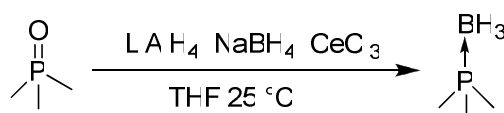
A módszer annak köszönheti népszerűségét, hogy egyszerűen megvalósítható (pl. triklórszilánnal) és jó termeléssel adja a foszfinokat.

2.3.2. Stabilizálás borán-komplekként

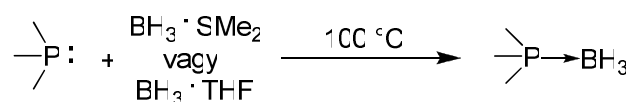
A foszfinokból előállított borán-komplexek a P-B kötés csökkent polaritása miatt meglehetősen inertek, oxidációnak és hidrolízisnek ellenállnak, bizonyos esetekben még át is kristályosíthatók. Jól használhatók a P-ligandok átmeneti stabilizálására, illetve a molekula szomszédos részének aktiválására is. Miután már nincs rá szükség, a BH₃-csoport szekunder aminnal történő melegítéssel távolítható el (dekomplexálás) [47].



A borán-komplexek előállításának korábbi változata szerint a foszfin-oxidokat LiAlH₄ és NaBH₄ keverékével CeCl₃ katalizátor jelenlétében reagáltatták.



Manapság a legáltalánosabban használt módszer a foszfin-boránok szintézisére a foszfin-oxidok deoxigénezésével kapott foszfinok reagáltatása dimetilszulfid-boránnal (BH₃·SMe₂) vagy tetrahidrofurán-boránnal (BH₃·THF), mely általában kiváló termeléssel megy végbe és nem racemizálja a foszfint.

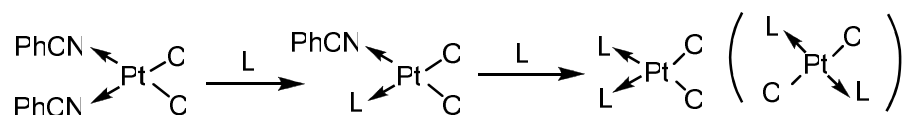


2.3.3. Átmenetifém-komplexek

Az átmenetifém-komplex katalizátorok kiemelkedő jelentőségűek a klasszikus, és a közelmúltban egyre inkább terjedő szén-szén és szén-heteroatom kapcsolási reakciókban egyaránt. Bár a ligandumok (L) elsődleges szerepe a fém oldatban tartása, gyakran nagyobb mértékű kemo-, regio-, vagy sztereoszelektivitás is elérhető segítségükkel. A fématom közelében az erős fém-ligandum kölcsönhatás miatt megváltozik a koordinációban résztvevő csoportok elektronszerkezete és reaktivitása. A foszfin-platina komplexeket (önmagukban vagy ón (II)-kloriddal kombinálva) homogén katalizátorként használják izomerizációs,

hidroformilezési és egyéb karbonilezési reakciókban, valamint alkének és alkinek aszimmetrikus hidrogénezésében [48].

Tercier foszfinokból általában L₂PtCl₂ típusú komplexeket állítanak elő - leggyakrabban *cis*-diklórdibenzonitril-platina(II) segítségével - az alábbi reakciósor szerint:



Első lépésben *cis*-monofoszfin-platina képződik, majd a második benzonitril ligandum is lecserélődik foszfinra L₂PtCl₂ komplexet eredményezve [49].

2.4. A mikrohullámú technika alkalmazása szerves szintézisekben

Az élelmiszer- és műanyagiparban már az 50-es, a szerves kémiai pedig a 70-es évektől kiaknázzák a mikrohullámú technikában rejlő lehetőségeket, első szerves kémiai alkalmazása csak 1986-ra tehető [50,51]. A kezdetben használt háztartási mikrohullámú sütők (illetve az ezek átalakításával nyert „reaktorok”) természetesen nehezen szabályozhatók, balesetveszélyesek és a hőmérséklet mérésére alkalmatlanok voltak. Nem csoda tehát, hogy az első néhány évben a reprodukálhatóság és ismételhetőség hiánya visszavetette a fejlődés ütemét. Az áttörést a már direkt kémiai célra gyártott, biztonságos, könnyen és jól szabályozható MW reaktorok megjelenése jelentette, melyek mára népszerűvé, széles körben elterjedtté váltak. A szakaszos MW készülékek mellett újabban már kaphatóak folyamatos üzemű berendezések is, amelyek akár a szerves vegyipari gyakorlatban is számításba jöhetnek [52].

A mikrohullám olyan elektromágneses sugárzás, melynek frekvenciatartománya 0,3 GHz-től 300 GHz-ig terjed. A más MW készülékekkel esetlegesen fellépő interferencia elkerülése érdekében tudományos célokra a 2,45 GHz frekvenciájú hullámot választották. Ennek energiatartalma csak a molekulák forgására van hatással, tehát kötések felszakadásával MW besugárzás esetén nem kell számolnunk.

A mikrohullám elektromos és mágneses mezővel is rendelkezik, melyek közül csak az elektromos vesz részt az energiaátadásban. A részecskék igyekeznek felvenni a változó elektromágneses tér irányát és frekvenciáját, miközben súrlódnak egymással, így hő keletkezik. A mikrohullámú besugárzás tehát egyfajta molekuláris fűtés, vagyis az energia (az

edény hővezetési képességétől függetlenül) közvetlenül a reagálandó anyagoknak adódik át, aminek következtében emelkedik a belső hőmérséklet. Ez előnyt jelent a hagyományos konduktív hőközléssel szemben, mely esetén a hőnek először át kell hatolnia az edény falán, feleslegesen túlmelegítve azt. A MW technika alkalmazásával lokális túlmelegedések léphetnek fel a reakcióelegyben statisztikus eloszlásban, az így kialakuló kíméletes melegítéssel hőérzékeny molekulák reakciója is megvalósítható. A mikrohullámú besugárzás különösen hatékony termodinamikusan kontrollált reakciók esetén.

A MW besugárzás legnagyobb előnye, hogy jelentősen növeli a reakciósebességet, tehát (esetenként drasztikus mértékben, több óráról néhány percre) csökkenti a reakcióidőt. A hatékonyabb energiafelvétel mellett általában a nagyobb szelektivitás is jellemző.

Az eddigi irodalmi adatok alapján valószínűsíthető, hogy nagyon sokféle kémiai reakcióra alkalmazhatjuk a MW besugárzással történő fűtést [53]. Egyetlen feltétel, hogy a reakcióelegy tartalmazzon olyan komponenst, mely elnyeli a sugárzást (legyen MW aktív). Ha az oldószer, a reagensek és a katalizátor sem ilyen, akár MW aktív keverőmagok is használhatóak.

Kappe részletes irodalmi összefoglalása, melyet a 2000-es évek elején MW témában megjelent leírásokból készített, jól hangsúlyozza a mikrohullámú besugárzás előnyeit [54]. Rendkívül hatékonyan és rövid reakcióidővel sikerült végrehajtani többek között kondenzációs és polikondenzációs reakciókat, észtereszintéziseket, C-C kapcsolási reakciókat, karbonilezéseket, heterociklusok szintézisét, cikloaddíciókat, oxidációkat illetve különböző szilárdfázisú reakciókat is.

3. Kísérleti rész

Az α -aminofoszfónátok potenciális bioaktivitásuknak köszönhetően napjainkban a kutatások előterébe kerültek. Egyik legkényelmesebb előállítási módjuk a három komponens (amin, oxovegyület és dialkil-foszfít) kondenzációján alapuló *Kabachnik-Fields* (foszfa-Mannich) reakció. Kiterjesztett változata a kétszeres *Kabachnik-Fields* [bisz(foszfa-Mannich)] reakció, melynek termékei (a bisz(foszfónometil)-aminok) hasznos építőkövek lehetnek a szintetikus szerves kémiában. Ebből kifolyólag kétszeres *Kabachnik-Fields* reakciók megvalósítását kaptam feladatul MW besugárzás mellett, valamint vizsgáltam a keletkező termékek további hasznosítási lehetőségeit.

Fontos szempontnak tartottuk a „zöld kémiát”, ezért környezetbarát reakciókörülmények alkalmazására törekedtünk, igyekeztünk kerülni az oldószerek és katalizátorok használatát.

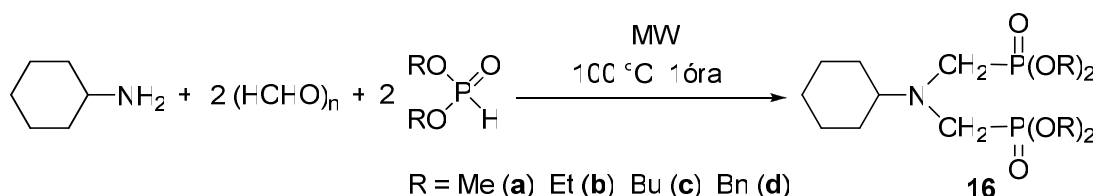
Munkánk során különböző primer aminok (ciklohexil-amin és benzil-amin), aldehidek (paraformaldehid és benzaldehid), valamint >P(O)H csoportot tartalmazó reagensek (dimetil-foszfít, dietil-foszfít, dibutil-foszfít, dibenzil-foszfít, etil-fenil-*H*-foszfinát, és difenil-foszfinoxid) szolgáltak kiindulási anyagként. A keletkezett vegyületek azonosítását ³¹P, ¹H és ¹³C NMR-rel, illetve nagyfelbontású tömegspektroszkópiával (HRMS) végeztük. Vizsgáltuk a képződő termékek felhasználhatóságát P-ligandumokként, ezért a difenilfoszfinoxid-származékokból deoxigénezés után borán- és platina-komplexet képeztünk. Az egyik platina-komplex térszerkezetét kvantumkémiai számításokkal, kristályszerkezetét pedig röntgendiffrakciós méréssel igazoltuk.

3.1. Dialkil-foszfítokkal végzett reakciók

A reakciókörülmények megválasztásánál a csoportunkban korábban elvégzett kutatások eredményeiből indultunk ki [19]. Propil- illetve butil-aminnal 100 °C-on, 1 órás reakcióidővel jó termeléssel valósítottak meg kétszeres *Kabachnik-Fields* reakciókat. Ezen paraméterek megfelelőnek bizonyultak számos általunk vizsgált modellreakció kivitelezéséhez is. Néhány esetben azonban a hőmérséklet és a reakcióidő növelésére volt szükség a jobb eredmények elérése érdekében.

3.1.1 Reakciók ciklohexil-ammal

Első modellreakciónkban a ciklohexil-amint, 2 ekvivalens paraformaldehiddel és 2 ekvivalens dialkil-foszfittal (dietil-foszfittal, dimetil-foszfittal, dibutil-foszfittal, valamint dibenzil-foszfittal) reagáltattuk oldószermentes körülmények között, 100 °C-on MW besugárzás közben. A kondenzációk 1 óra alatt játszódott le az 1. táblázatban látható termelésekkel. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, az így kinyert bisz(dialkilfoszfonometil)-ciklohexil-aminok **16a-d** sárgás színű olajok voltak.

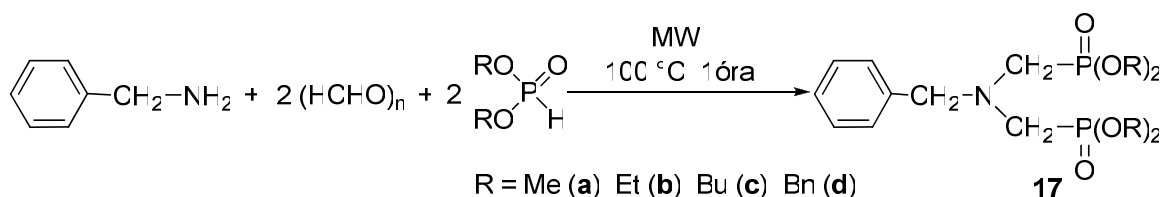


1. Táblázat: A bisz(dialkilfoszfonometil)-ciklohexil-aminok előállítása során elért eredmények

Termék	Termelés [%]
16a	65
16b	86
16c	96
16d	76

3.1.2 Reakciók benzil-ammal

A kétszeres *Kabachnik-Fields* reakciókat benzil-ammal is végrehajtottuk a korábbiakkal azonos körülmények között. A 2. táblázatban látható, hogy a ciklohexil-amin származékokhoz képest nagyobb termeléssel kaptuk a bisz(dialkilfoszfonometil)-benzil-aminokat **17a-d**. Ez feltehetően a benzil-amin megnövekedett reakcióképességének köszönhető.

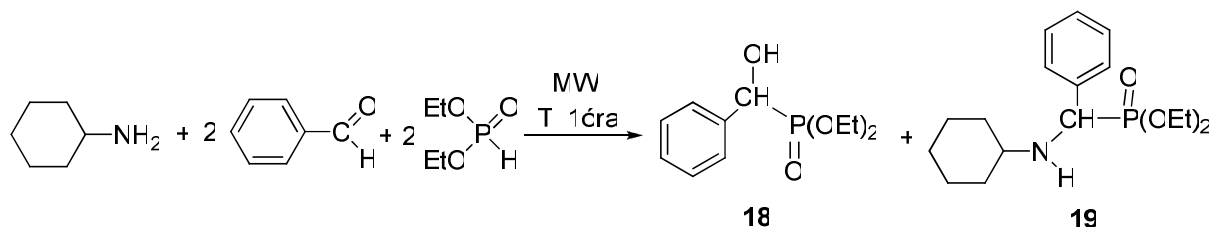


2. Táblázat: A bisz(dialkilfoszfonometil)-benzil-aminok előállítása során elért eredmények

Termék	Termelés [%]
17a	82
17b	98
17c	98
17d	91

3.1.3. Reakció benzaldehiddel

Paraformaldehid helyett benzaldehid alkalmazásával is megpróbáltuk megvalósítani a reakciót, azonban a várt termék helyett dietil- α -hidroxi-benzilfoszfonát (**18**) és dietil- α -(ciklohexilamino)-benzilfoszfonát (**19**) 77:33 arányú elegye keletkezett. A hőmérséklet 150 °C-ra történő emelésével kizárólag a hidroxifoszfonát (**18**) képződött. Valószínűleg a benzaldehid fenilcsoportja és az amin ciklohexil része által okozott szterikus gátlás akadályozta meg a kétszeres foszfa-Mannich kondenzáció lejátszódását.



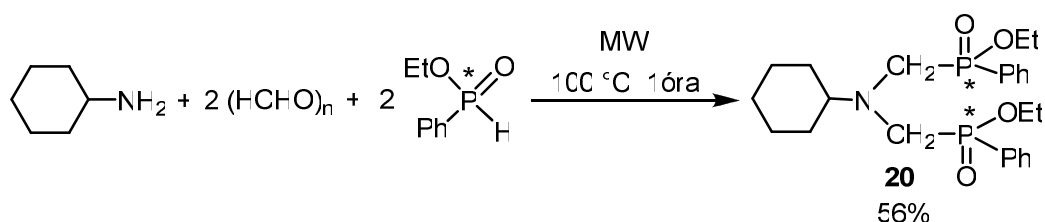
3. Táblázat: A benzaldehiddel végzett reakció során elért eredmények

Kísérlet	T [°C]	18 [%]	19 [%]
1	100	77	33
2	150	100	0

3.2. Etil-fenil-*H*-foszfináttal végrehajtott reakciók

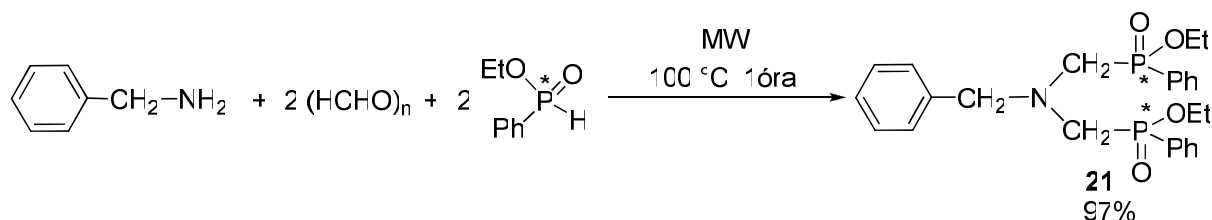
3.2.1. Reakció ciklohexil-aminnal

A kétszeres *Kabachnik-Fields* reakció ciklohexil-amint és etil-fenil-*H*-foszfinátot alkalmazva 100 °C-on, 1 órás reakcióidővel ment végbe. A reakció során 56%-os termeléssel kaptuk a bisz(etil-fenilfoszfinátometil)ciklohexil-amint (**20**), de ebben az esetben a >P(O)H reagensben található sztereogén centrum miatt a termék (**20**) diasztereomerek 1:1 arányú keverékeként képződött.



3.2.1. Reakció benzil-aminnal

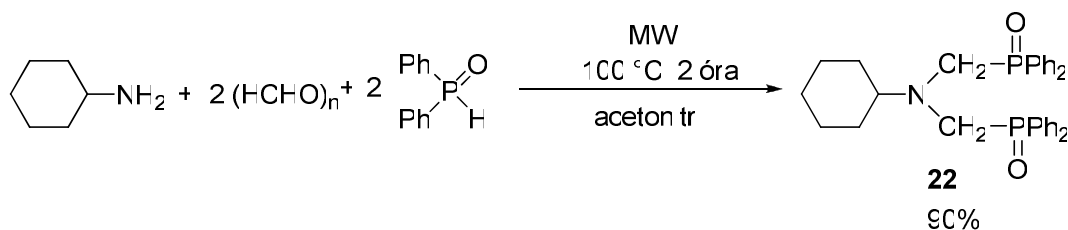
A jóval reakcióképesebb benzil-aminnal hasonló körülmények között 97%-os termelést értünk el. A várt terméket (**21**) ebben az esetben is diasztereomerek 1:1 arányú keverékeként kaptuk.



3.3. Difenilfoszfin-oxiddal végrehajtott reakciók

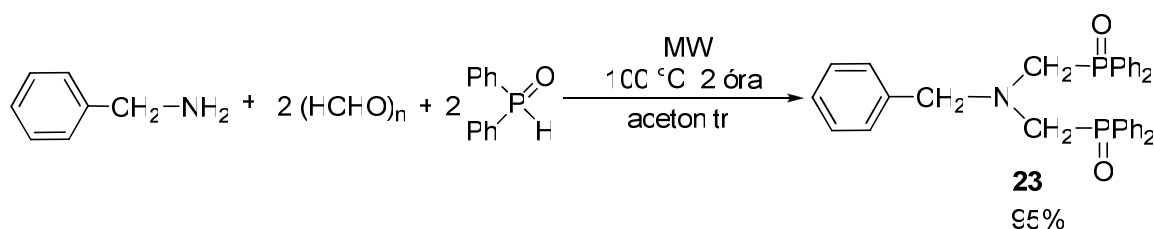
3.3.1. Reakció ciklohexil-aminnal

A szilárd halmazállapotú difenilfoszfin-oxiddal a heterogenitás miatt nem sikerült oldószermentes körülmények között megvalósítani a reakciót. Acetonitril oldószerben, 2 óra reakcióidő után azonban 90%-os termeléssel kaptuk a várt terméket (**22**). A keletkező bisz(difenilfoszfinoxidometil)-ciklohexil-amin (**22**) sárgásfehér színű, szilárd halmazállapotú anyag.



3.3.2. Reakció benzil-ammal

A benzil-ammal végzett reakciónál szintén szükség volt oldószerre. Az előző pontban leírt körülmények között 95%-os termeléssel kaptuk a várt bisz(difenilfoszfinoxidometil)-ciklohexil-amint (**23**), mely sárgásfehér színű, sűrű olajos anyag.



3.4. A bisz(>P(O)CH₂)-aminok spektrális jellemzése

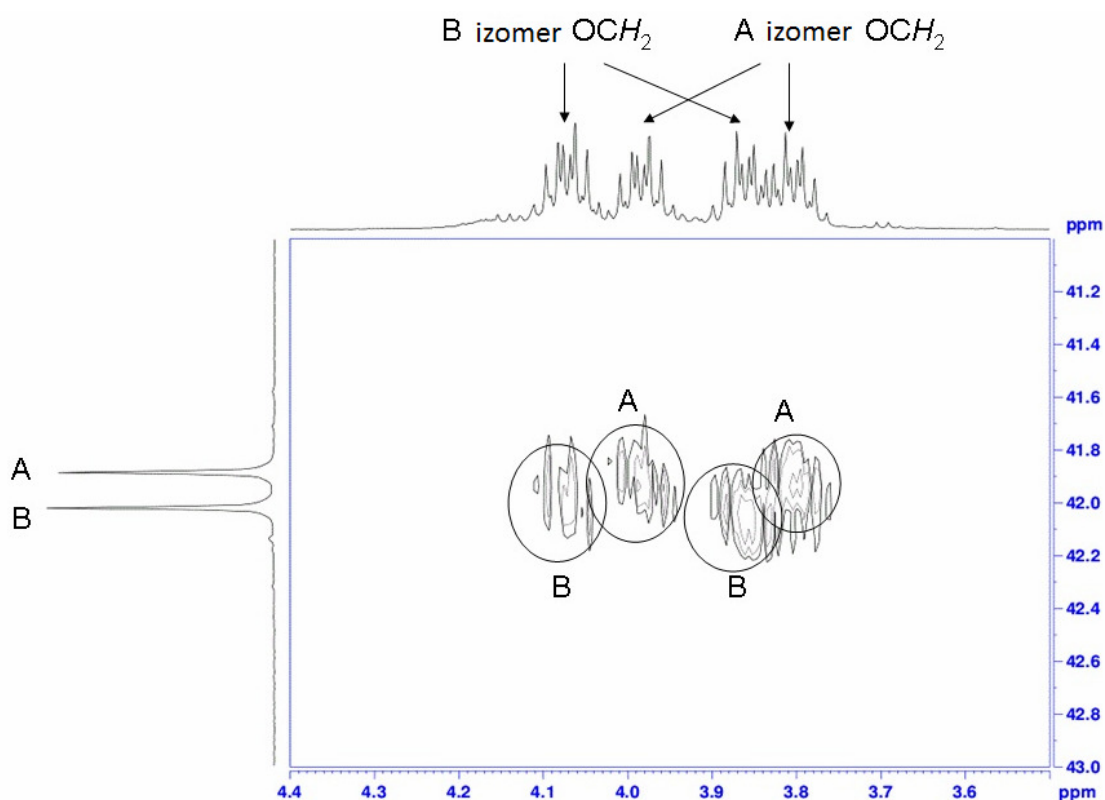
Mivel az előállított molekulák nagy része új vegyület, pontos szerkezetigazolásra volt szükség. A rutin ³¹P, ¹H és ¹³C NMR mérések mellett ³¹P-lecsatolt ¹H spektrumokat és 2 dimenziós (COSY, HMQC, HMBC) spektrumokat is készítettünk.

A ³¹P lecsatolásnak köszönhetően nagymértékben egyszerűsödött ¹H spektrum megfejtésekor egy érdekes jelenségre lettünk figyelmesek. Bár a bisz(dietilfoszfonometil)-aminok (**16b** és **17b**), bisz(dibutilfoszfonometil)-aminok (**16c** és **17c**) és a bisz(dibenzilfoszfonometil)-aminok (**16d** és **17d**) nem tartalmaznak kiralitáscentrumot, spektrumaikban az OCH₂ jelek diasztereotóp viszonyt mutatnak.

A „bisz” struktúra következményeként néhány ¹³C jel nem várt multiplicitással jelentkezett. Ebből a megfigyelésből arra következtettünk, hogy a ¹³C jel egy AXX' spinrendszer „A” része, azaz a molekulákban található két foszforatom mágneselesen nem ekvivalens, csatolásai nem azonosak.

A bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-aminok (**20**, **21**) előállításakor a királisan szubsztituált foszforatom miatt diasztereomerek 1:1 arányú keveréke képződött. Mivel a ³¹P spektrumban a két izomer jele jól elkülönült, a protonspektrum jeleinek hozzárendelését egy ¹H–³¹P

heteronukleáris korrelációs HMBC spektrum alapján kezdtük el (1. ábra), majd további kétdimenziós spektrumok (COSY, HMQC) segítségével sikerült az izomerek ¹H és ¹³C jeleit elkülöníteni.



1. ábra: ¹H-³¹P HMBC felvétel részlete a bis(etil-fenilfoszfinátometil)-ciklohexil-aminról

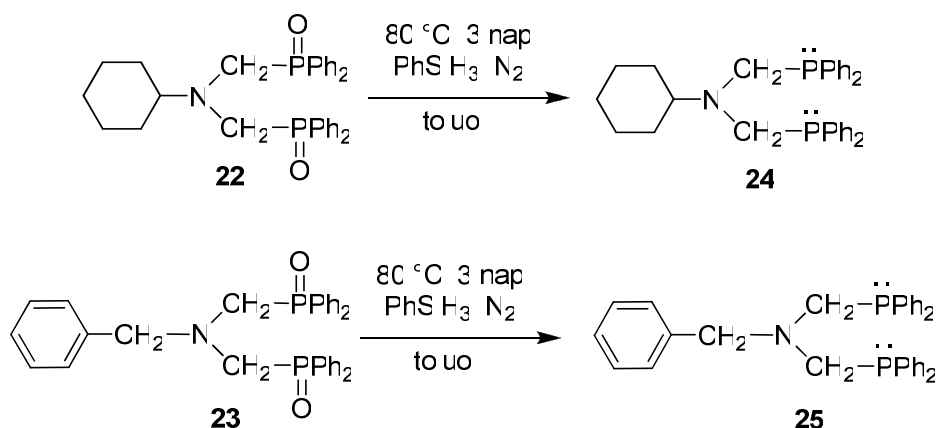
3.5. Borán- és platina-komplexek szintézise

Csoportunkban korábban sikerrel állítottak elő heterociklusos P-ligandot tartalmazó katalizátor-prekursorokat, melyek hatékonynak bizonyultak sztirol-származékok regioszelektív hidroformilezésében [55]. Ebből kifolyólag mi is megkíséreltünk vegyületeinkből potenciális katalizátor-prekursorokat előállítani. A foszfin-platina-komplexek mellett egy foszfin-borán-komplexet is előállítottunk, melyből az adott foszfin szükség esetén szekunder aminokkal melegítve könnyen felszabadítható [47].

A difenilfoszfinoxidometil-származékokból (**22** és **23**) kettős deoxigénezést követően borán- és platina-komplexekeket képeztünk.

3.5.1. Deoxigénezés

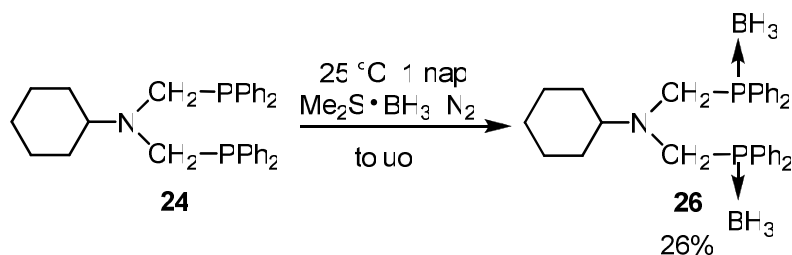
A deoxigénezés megvalósításánál nagyon fontos volt, hogy inert körülmények között dolgozzunk, ne kerüljön oxigén a rendszerbe. Ennek érdekében a felhasznált edényeket nitrogénnel öblítettük át, az oldószereket pedig nitrogén átbuborékolatással levegőmentesítettük. Első lépésként a bisz(difenilfoszfinoxidometil)-ciklohexil- (**22**) illetve -benzil-amint (**23**) toluolban oldottuk. Először egy gömblombikban 0 °C-on 3 órás reakcióidővel triklórszilán hozzáadásával próbáltuk megvalósítani a deoxigénezést, azonban ilyen reakciókörülmények között nem képződtek a várt foszfinok. Később a vegyületek toluolos oldatait egy bombacsőbe töltöttük és 80 °C-ra melegítettük. Nitrogén atmoszféra alatt 3 ekvivalens fenil-szilánt adtunk hozzá, és három napig kevertettük a reakcióelegyet. Az így képződött foszfin-származékok levegőre rendkívül érzékenyek, könnyen oxidálódnak. Ennek elkerülése érdekében azonnal tovább alakítottuk, azaz borán- vagy platina-komplex formájában stabilizáltuk őket.



3.5.2. Borán-komplex előállítása

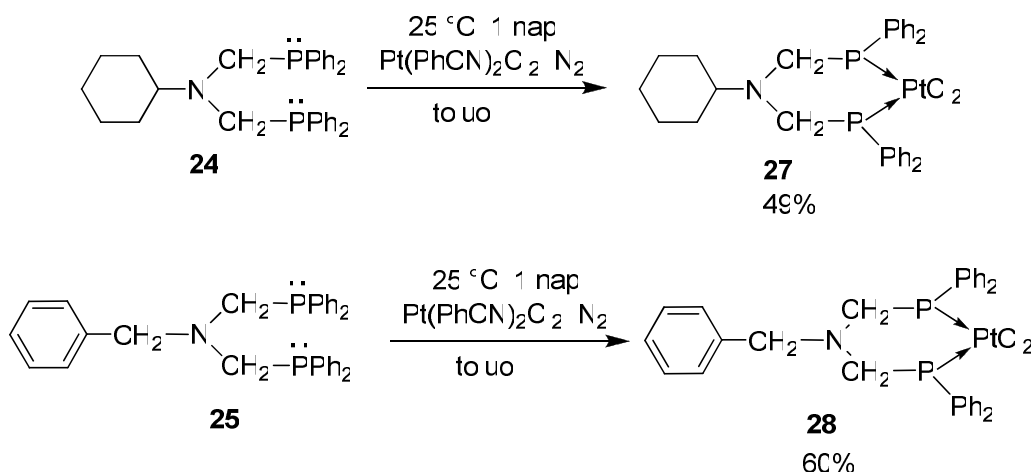
Az előző pontban leírt egyik deoxigénezett származékot (**24**) tartalmazó toluolos oldathoz szobahőmérsékleten BH₃·SMe₂-komplex 2M-os tetrahidrofurános oldatát adtuk 4 ekvivalens mennyiségben. A reagens beadagolását a lehető leggyorsabban végeztük, hogy megakadályozzuk a levegő bejutását és a foszfin visszaoxidálódását. Az elegyet egy napig szobahőmérsékleten kevertettük, majd a bombacsőből egy kisebb gömblombikba mostuk át. Intenzív kevertetés mellett víz hozzáadásával bontottuk el a borán feleslegét, mely erős habzás kíséretében bórsavként vált ki az oldatból. Üvegszűrő segítségével eltávolítottuk a

bórsavat, majd a két fázisválasztótölcsérben elválasztottuk. A termék maximális mennyiségének kinyerése érdekében a vizes fázist néhányszor toluollal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázist szárítottuk és leszűrtük. A szűrlet bepárlása után a bisz(difenilfoszfinometil)-ciklohexil-amin-borán-komplex (**26**) halványsárga sűrű olajként maradt vissza.



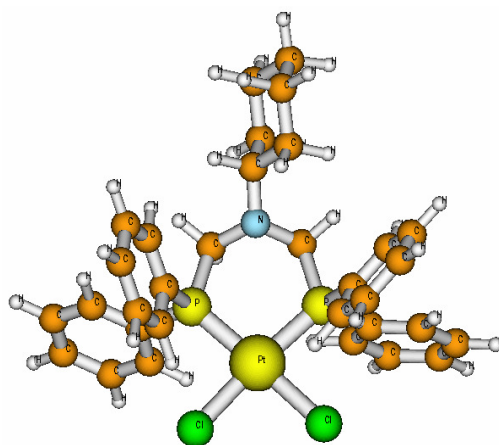
3.5.3. Platina-komplexek előállítása

A deoxigénezéssel nyert foszfinok (**24** és **25**) toluolos oldatát a bombacsőből áttöltöttük egy kisméretű gömblombikba, miközben fenntartottuk az inert körülményeket. Ezután szobahőmérsékleten 1,05 ekvivalens diklór-dibenzonitril-platinát [(PhCN)₂PtCl₂] adtuk az elegyhez (a [(PhCN)₂PtCl₂]-t előre feloldottuk kis mennyiségű inertizált toluolban). Egy nap kevertetés után a platina-komplex (**27** és **28**) fehér kristályként vált ki, melyet az oldatból kiszűrtünk, majd pentán-aceton 8:2 arányú keverékével mostuk.



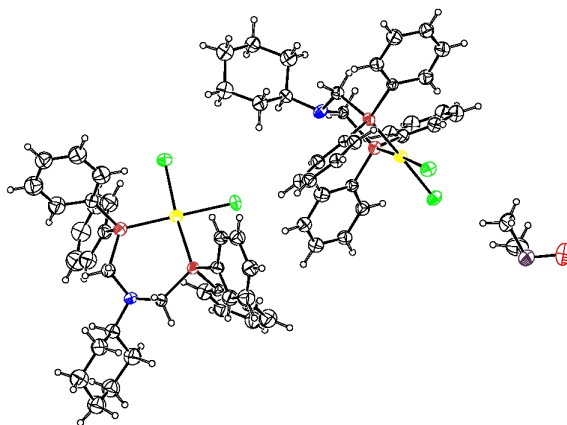
3.6. A platina-komplex térszerkezete egyedi molekulaként, ill. a kristályban

A kvantumkémia számításokban Dr. Körtvélyesi Tamás docens nyújtott segítséget. A bisz(difenilfoszfonometil)-ciklohexil-amin-platina-komplex (**27**) gázfázisú térszerkezetét B3LYP/6-31G** típusú kvantumkémiai számításokkal modelleztük. A 2. ábrán látható, hogy a platinaatomot is magába foglaló hattagú heterociklus deformált szék konformációjú, a fenilgyűrűk pedig torzult T alakot vesznek fel.



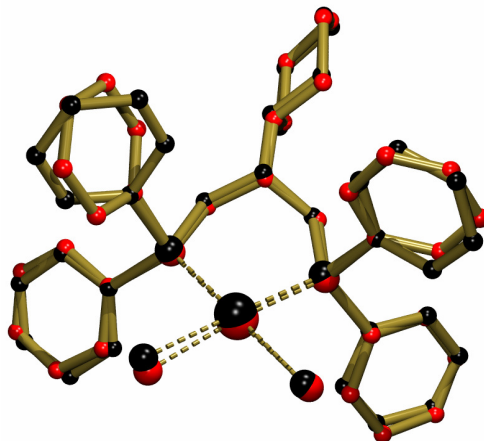
2. ábra: A platina-komplex (**26**) szerkezetének kvantumkémiai modellje

A röntgenkristallográfiai vizsgálatokat Dr. Czugler Mátyás tud. tanácsadó és Holczbauer Tamás doktoráns segítségével végeztük. A komplex kristályszerkezetét röntgendiffrakcióval tanulmányoztuk. Ehhez DMSO oldószerből sikerült egykristályt növesztenünk, melynek elemi cellájában (3. ábra) két komplex molekula (**27**) és egy DMSO molekula található.



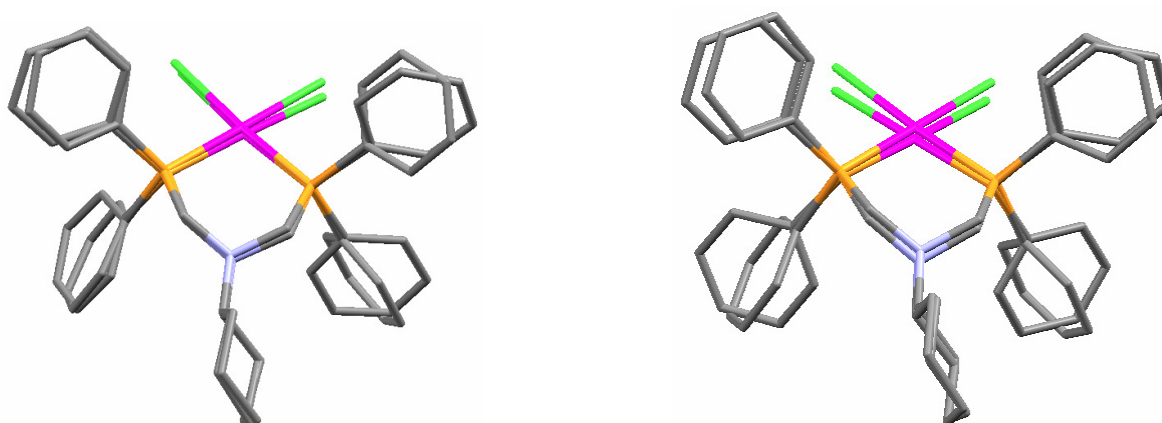
3. ábra: A platina-komplex kristályrácsának elemi cellája

A kristályrácsban a komplexmolekula két egymástól kissé különböző konformációban volt jelen, amelyek között az eltérést valószínűleg a DMSO jelenléte okozhatta. A 4. ábrán a két konformációt egymásra vetítettük, így jól megfigyelhetők a kisebb eltérések.



4. ábra: A platina-komplex két konformációjának egymásra vetített képe

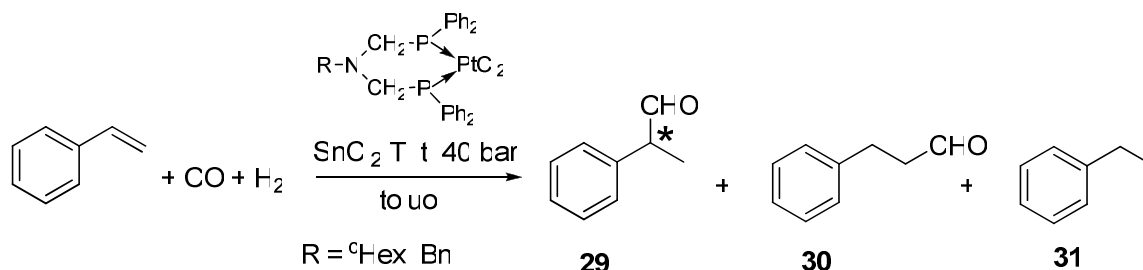
A röntgendiffrakciós vizsgálat két konformációját a kvantumkémiai számítással kapott modellel is összehasonlítottuk. Az 5. ábrán jól kivehető, hogy a 6 tagú metallo-heterociklus majdnem teljesen illeszkedik, a fenil-gyűrűk elfordulása pedig a C-P kötés körüli rotációval magyarázható.



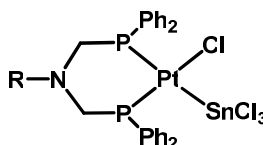
5. ábra: A platina-komplex két konformációjának összehasonlítása a kvantumkémiai modellel

3.7. A platina-komplexek katalitikus aktivitásának vizsgálata

A katalitikus vizsgálatok elvégzésében Dr. Kollár László egyetemi tanár és Pongrácz Péter doktoráns (PTE) nyújtottak segítséget. A platina-komplexek (**27** és **28**) katalitikus aktivitását a sztirol hidoformilezési reakciójában tanulmányoztuk.



A katalizátor-prekursorokat ón(II)-kloriddal kombinálva jön létre a reakcióban részt vevő aktív komplex:



A kísérleteket p(CO) = p(H₂) = 40 bar nyomáson, 40 és 100°C között változó hőmérsékleteken, változó Pt-komplex/SnCl₂ arányokkal végeztük. Az elért csaknem teljes konverzió vetekszik a korábbi legjobb platina-difoszfin-ón-klorid katalizátor-rendszerek eredményeivel. A legjobb eredményeket az alábbi táblázatban foglaltuk össze:

4. Táblázat: A katalizátor tesztek legjobb eredményei

	R	Pt/SnCl ₂	T [°C]	t [h]	Konv. [%]	Szelektivitás [%]	
						Kemo	Regio
1	ⁿ Hex	1/1	60	20	>99,8	78	74
2	Bn	1/1	80	2	>99,8	64	73

A várt 2- és 3- fenilpropanal (**29** és **30**) mellett etilbenzol (**31**) is képződött melléktermékként. A két főtermék közül az elágazó láncú aldehyd (**29**) képződött nagyobb arányban, annak ellenére, hogy a Pt-katalizátorok regioszelektivitása általában az egyenes láncú termék képződésének kedvez. A sztirolból levezethető elágazó láncú aldehydeiket (pl. az Ibuprofen és Naproxen szintézise során) általában a jóval drágább ódium-tartalmú katalizátorokkal állítják elő. Módszerünk tehát alternatívát nyújthat ezek kiváltására.

4. Kísérletek részletes leírása

4.1. Az alkalmazott készülékek leírása

A reakciókat nyomástartó feltétellel ellátott 300W-os CEM Discover típusú mikrohullámú reaktorban hajtottuk végre 10-20 W teljesítményen.

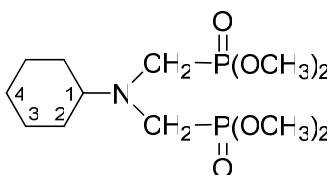
A ¹³C és ¹H NMR spektrumokat Bruker DRX-500 spektrométerrel 125,7 ill. 500,1 MHz-en vettük fel, referenciaanyagként TMS-t használtunk. A ³¹P és ¹¹B NMR felvételeket Bruker AV-300 készüléken 121,50 ill. 160,46 MHz-en készítettük, a kémiai eltolódásokat 85%-os foszforsavhoz ill. bórt trifluorid-éteráthoz viszonyítottuk.

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

4.2. Általános előírat a bisz(dialkilfoszfonometil)-aminok előállítására

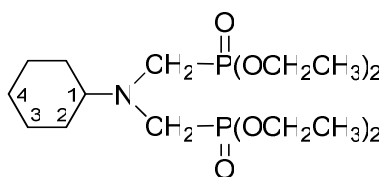
1,7 mmol amin (0,20 ml ciklohexil-amin, 0,19 ml benzil-amin), 0,10 g (3,4 mmol) paraformaldehid és 3,4 mmol dialkil-foszfit (0,31 ml dimetil-foszfit, 0,44 ml dietil-foszfit, 0,67 ml dibutil-foszfit, vagy 0,76 ml dibenzil-foszfit) elegyét 100 °C-on 1 óráig kevertettük nyomástartó feltétellel ellátott CEM Discover típusú mikrohullámú reaktorban. A képződött vizet vákuumban eltávolítottuk, majd az így kapott nyersteget oszlopkromatográfiával (szilikagél, eluens: 3% metanol tartalmú CH₂Cl₂) tisztítottuk. Az alábbi olaj halmazállapotú, sárgás színű termékekhez jutottunk:

4.2.1. Bisz(dimetilfoszfonometil)-ciklohexil-amin



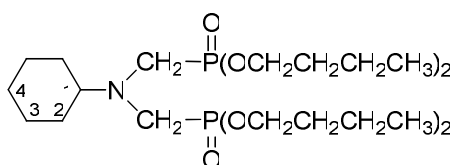
Termelés: 65%; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 27,8; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 25,8 (C₃), 26,2 (C₄), 28,5 (C₂), 46,2 (dd, ¹J_{CP} = 164,7, ³J_{CP} = 8,5, CH₂P), 53,0 (d, ²J_{CP} = 7,3, OCH₃), 61,5 (t, ³J_{CP} = 6,8, C₁); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,06 (m, 1H, C₄H_{ax}), 1,11 (m, 2H, C₂H_{ax}), 1,28 (m, 2H, C₃H_{ax}), 1,63 (m, 1H, C₄H_{eq}), 1,79 (m, 2H, C₃H_{eq}), 1,85 (m, 2H, C₂H_{eq}), 2,97 (tt, ³J_{HH} = 11,5, ³J_{HH} = 3,2, 1H, C₁H_{ax}), 3,12 (d, ²J_{PH} = 10,0, 4H, CH₂P), 3,80 (t, ³J_{PH} = 10,7, 12H, OCH₃); [M+H]⁺_{mért} = 343,1400, a C₁₂H₂₇NO₆P₂-re számított 343,1314.

4.2.2. Bisz(dietilfoszfometil)-ciklohexil-amin



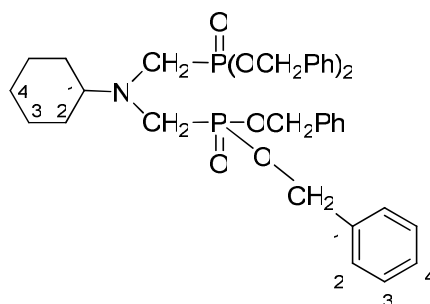
Termelés: 86%; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 27,3; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 16,6 (d, ³J_{CP} = 6,2, CH₂CH₃), 25,8 (C₃), 26,1 (C₄), 28,6 (C₂), 46,8 (dd, ¹J_{CP} = 163,6, ³J_{CP} = 8,7, CH₂P), 61,1 (t, ³J_{CP} = 6,9, C₁), 62,1 (d, ²J_{CP} = 7,1, CH₂CH₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,05 (m, 1H, C₄H_{ax}), 1,12 (m, 2H, C₂H_{ax}), 1,27 (m, 2H, C₃H_{ax}), 1,33 (t, ³J_{HH} = 6,3, 12H, CH₂CH₃), 1,62 (m, 1H, C₄H_{eq}), 1,78 (m, 2H, C₃H_{eq}), 1,85 (m, 2H, C₂H_{eq}), 2,97 (tt, ³J_{HH} = 11,5, ³J_{HH} = 3,2, 1H, C₁H_{ax}), 3,11 (d, ²J_{PH} = 9,6, 4H, CH₂P), 4,15 (dq, ²J_{HH} = 7,1, ³J_{HH} = 3,0, ³J_{PH} = 5,0, 4H, CH₂CH₃), 4,17 (dq, ²J_{HH} = 7,1, ³J_{HH} = 3,0, ³J_{PH} = 5,0, 4H, CH₂CH₃); [M+H]⁺_{mért} = 399,2009, a C₁₆H₃₅NO₆P₂-re számított 399,1940.

4.2.3. Bisz(dibutilfoszfometil)-ciklohexil-amin



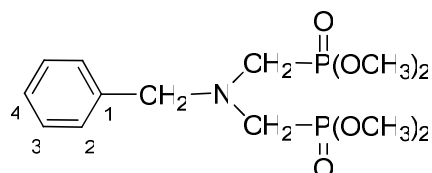
Termelés: 96%; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 25,7; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13,8 (s, CH₂CH₃), 18,9 (s, CH₂CH₃), 25,9 (C₃), 26,3 (C₄), 28,8 (C₂), 32,8 (t, ³J_{CP} = 3,0, OCH₂CH₂), 46,8 (dd, ¹J_{CP} = 162,7, ³J_{CP} = 8,4, CH₂P), 61,1 (t, ³J_{CP} = 6,8, C₁), 65,8 (t, ²J_{CP} = 3,6, OCH₂); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,89 (t, ³J_{HH} = 7,3, 12H, CH₂CH₃), 0,97-1,24 (m, 5H, C₃H, C₄H), 1,38 (m, 8H, CH₂CH₃), 1,62 (m, 8H, OCH₂CH₂), 1,71-1,82 (m, 4H, C₂H) 2,92 (t, ³J_{HH} = 11,5, 1H, C₁H), 3,07 (d, ²J_{PH} = 9,6, 4H, CH₂P), 4,03 (m, 8H, OCH₂); [M+H]⁺_{mért} = 512,3247, a C₂₄H₅₂NO₆P₂-re számított 512,3270.

4.2.4. Bisz(dibenzilfoszfometil)-ciklohexil-amin



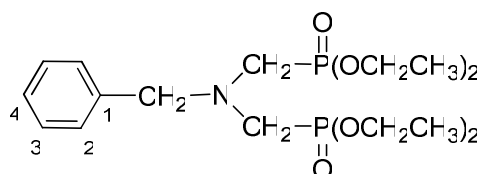
Termelés: 76%; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 27,0; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 25,8 (C₃), 26,2 (C₄), 28,6 (C₂), 47,3 (dd, ¹J_{CP} = 163,5, ³J_{CP} = 8,5, CH₂P), 61,3 (t, ³J_{CP} = 6,1, C₁), 67,7 (d, ²J_{CP} = 7,3, CH₂Ph), 128,1 (C_{3'}), 128,4 (C_{4'}), 128,7 (C_{2'}), 136,6 (C_{1'}); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,98 (1H, C₄H_{ax}), 1,02 (2H, C₂H_{ax}), 1,15 (2H, C₃H_{ax}), 1,55 (1H, C₄H_{eq}), 1,69 (2H, C₃H_{eq}), 1,76 (2H, C₂H_{eq}), 2,96 (t, ³J_{HH} = 11,3, 2H, C₁H_{ax}), 3,16 (d, ²J_{HP} = 9,4, 4H, CH₂P), 4,98 (dd, ²J_{HH} = 11,8, ³J_{PH} = 8,4, 4H, OCH₂), 5,03 (dd, ²J_{HH} = 11,8, ³J_{PH} = 7,4, 4H, OCH₂), 7,27–7,29 (m, ArH); [M+H]⁺_{mért} = 647,2642, a C₃₆H₄₃NO₆P₂-re számított 647,2566.

4.2.5. Bisz(dimetilfoszfonometil)-benzil-amin



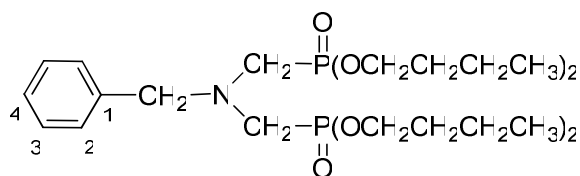
Termelés: 82%; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 27,3; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 48,9 (dd, ¹J_{CP} = 158,0, ³J_{CP} = 7,7, CH₂P), 52,8 (m, OCH₃), 61,3 (t, ³J_{CP} = 7,7, CH₂N), 127,8 (C₄), 128,6 (C₃)*, 129,5 (C₂)*, 138,0 (C₁), *felcserélhetők; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3,17 (d, ²J_{PH} = 9,4, 4H, CH₂P), 3,74 (d, ³J_{PH} = 10,7, 12H, OCH₃), 3,95 (s, 2H, CH₂N), 7,26–7,39 (m, 5H, ArH); [M+H]⁺_{mért} = 352,1083, a C₁₃H₂₄NO₆P₂-re számított 352,1079.

4.2.6. Bisz(diethylfoszfonometil)-benzil-amin



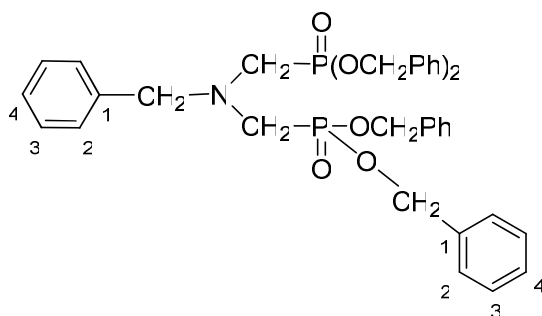
Termelés: 98%; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 26,1; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 16,6 (m, CH₂CH₃), 49,7 (dd, ¹J_{CP} = 156,0, ³J_{CP} = 6,7, CH₂P), 61,2 (t, ³J_{CP} = 7,9, CH₂N), 62,1 (m, CH₂CH₃), 127,6 (C₄), 128,4 (C₃)*, 129,4 (C₂)*, 138,2 (C₁), *felcserélhetők; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,31 (t, ³J_{HH} = 6,9, 12H, CH₂CH₃), 3,16 (d, ²J_{PH} = 9,4, 4H, CH₂P), 3,97 (s, 2H, CH₂N), 4,07–4,16 (m, 8H, CH₂CH₃), 7,25–7,39 (m, 5H, ArH); [M+H]⁺_{mért} = 408,1706, a C₁₇H₃₂NO₆P₂-re számított 408,1705.

4.2.7. Bisz(dibutilfoszfometil)-benzil-amin



Termelés: 98%; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 25,1; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13,8 (s, CH₂CH₃), 18,9 (s, CH₂CH₃), 32,8 (m, OCH₂CH₂), 49,6 (dd, ¹J_{CP} = 156,1, ³J_{CP} = 7,3, CH₂P), 61,1 (t, ³J_{CP} = 7,9, CH₂N), 65,8 (m, OCH₂), 127,6 (C₄), 128,4 (C₃)*, 129,4 (C₂)*, 138,2 (C₁), *felcserélhetők; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0,94 (t, ³J_{HH} = 7,4, 12H, CH₂CH₃), 1,34–1,46 (m, 8H, CH₂CH₃), 1,60–1,69 (m, 8H, OCH₂CH₂), 3,17 (d, ²J_{PH} = 9,1, 4H, CH₂P), 3,97–4,10 (m, 10H, OCH₂, CH₂N (átfedés)), 7,26–7,40 (m, 5H, ArH); [M+H]⁺_{mért} = 520,2963, a C₂₅H₄₈NO₆P₂-re számított 520,2957.

4.2.8. Bisz(dibenzilfoszfometil)-benzil-amin

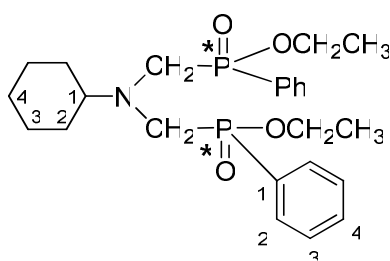


Termelés: 91%; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 26,4; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 50,1 (dd, ¹J_{CP} = 156,3, ³J_{CP} = 7,5, CH₂P), 61,1 (t, ³J_{CP} = 7,8, CH₂N), 67,6 (m, OCH₂), 128,0 (C₃)^a, 128,2 (C_{3'})^b, 128,50 (C₄), 128,55 (C_{4'}), 128,6 (C₂)^a, 128,7 (C_{2'})^b, 136,46 (d, ³J_{CP} = 3,1), 136,50 (d, ³J_{CP} = 3,2) (C_{1'}), 137,9 (C₁), ^{a,b} felcserélhetők; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,20 (d, ²J_{HP} = 8,8, 4H, CH₂P), 3,95 (s, 2H, CH₂N), 4,91–5,03 (m, 8H, OCH₂), 7,19–7,37 (m, ArH); [M+H]⁺_{mért} = 656,2311, a C₃₇H₄₀NO₆P₂-re számított 656,2331.

4.3. Általános előírat a bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-aminok előállítására

1,7 mmol amin (0,20 ml ciklohexil-amin vagy 0,19 ml benzil-amin), 0,10 g (3,4 mmol) paraformaldehid és 0,51 ml (3,4 mmol) etil-fenil-*H*-foszfinát elegyét 100 °C-on 1 óráig kevertettük nyomástartó feltétellel ellátott CEM Discover típusú mikrohullámú reaktorban. A képződött vizet vákuumban eltávolítottuk, majd az így kapott nyerstermékeket oszlopkromatográfiával (szilikagél, eluens: 3% metanol tartalmú CH₂Cl₂) tisztítottuk.

4.3.1. Bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-ciklohexil-amin



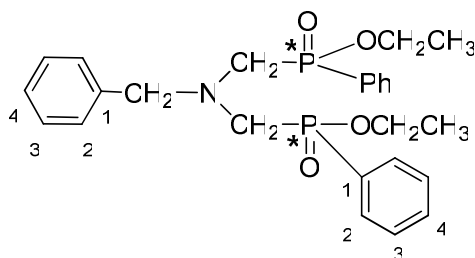
Termelés: 56%, olajos anyag, ami a két izomer 54:46 arányú keveréke. $[M+H]^+_{\text{mért}} = 463,2115$, a C₂₄H₃₅NO₄P₂-re számított 463,2041.

A izomer: ³¹P NMR (CDCl₃) δ 41,9 (54%); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 16,6 (CH₂CH₃), 25,8–29,6 (C₂, C₃, C₄), 50,9 (dd, ¹J_{CP} = 120,0, ³J_{CP} = 9,7, CH₂P), 60,76 (d, ²J_{CP} = 6,1, CH₂CH₃), 60,5–60,9 (C₁), 128,4 (d, ²J_{CP} = 12,1, C_{2'}), 130,5 (d, ¹J_{CP} = 122,3, C_{1'}), 132,1 (d, ⁴J_{CP} = 2,4, C_{4'}), 132,4 (d, ³J_{CP} = 9,7, C_{3'}); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,82–1,72 (m, 10H, C₂H, C₃H, C₄H), 1,25 (t, ³J_{HH} = 7,0, 6H, CH₂CH₃), 2,95–3,05 (tt, ³J_{HH} = 11,7, ³J_{HH} = 3,2 1H, C₁H), 3,22 (dd, ²J_{HH} = 15,6, ²J_{PH} = 4,0, 2H, CH₂P), 3,24 (dd, ²J_{HH} = 15,6, ²J_{PH} = 4,0, 2H, CH₂P), 3,80 (dq, ²J_{HH} = 10,1, ³J_{HH} = 7,0, ³J_{PH} = 2,5, 2H, CH₂CH₃), 3,98 (dq, ²J_{HH} = 10,1, ³J_{HH} = 7,0, ³J_{PH} = 2,5, 2H, CH₂CH₃), 7,44 (td, ³J_{HH} = 7,5, ⁴J_{HP} = 3,2, 4H, C₃H), 7,54 (t, ³J_{HH} = 7,3, 2H, C₄H), 7,75 (dd, ³J_{HH} = 7,0, ³J_{PH} = 7,5, 4H, C₂H)

B izomer: ³¹P NMR (CDCl₃) δ 42,0 (46%); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 16,6 (CH₂CH₃), 25,8–29,6 (C₂, C₃, C₄), 50,5 (dd, ¹J_{CP} = 122,3, ³J_{CP} = 8,5, CH₂P), 60,6 (d, ²J_{CP} = 6,5, CH₂CH₃), 60,5–60,9 (C₁), 128,2 (d, ²J_{CP} = 12,1, C_{2'}), 130,1 (d, ¹J_{CP} = 123,4, C_{1'}), 132,2 (d, ⁴J_{CP} = 2,4, C_{4'}), 132,5 (d, ³J_{CP} = 9,7, C_{3'}); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,82–1,72 (m, 10H, C₂H, C₃H, C₄H), 1,29 (t, ³J_{HH} = 7,0, 6H, CH₂CH₃), 2,95–3,05 (tt, ³J_{HH} = 11,7, ³J_{HH} = 3,2, 1H, C₁H), 3,12 (dd, ²J_{HH} = 15,0, ²J_{PH} = 10,0, 2H, CH₂P), 3,33 (dd, ²J_{HH} = 15,0, ²J_{PH} = 10,0, 2H, CH₂P), 3,86 (dq, ²J_{HH} = 10,1, ³J_{HH} = 7,0, ³J_{PH} = 2,5, 2H,

CH₂CH₃), 4,07 (dq, $^2J_{\text{HH}} = 10,1$, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$, $^3J_{\text{PH}} = 2,5$, 2H, CH₂CH₃), 7,39 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7,6$, $^4J_{\text{HP}} = 3,1$, 4H, C₃H), 7,51 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,6$, 2H, C₄H), 7,61 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$, $^3J_{\text{PH}} = 7,5$, 4H, C₂H)

4.3.2. Bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-benzil amin



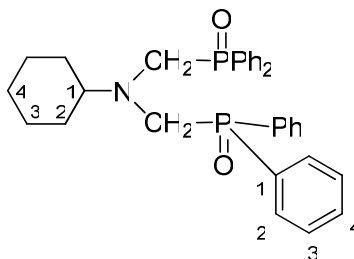
Termelés: 97%, olajos anyag, ami a két izomer 51:49 arányú keveréke. $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 472,1807$, a C₂₅H₃₂NO₄P₂-re számított 472,1807.

A két izomer jelei az alábbi sorrendben jelentek meg: ^{31}P NMR (CDCl₃) δ 41,2 és 41,3; ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 16,7 és 16,8 (CH₂CH₃), 53,9 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 126,3$, $^3J_{\text{CP}} = 8,9$) és 54,0 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 123,9$, $^3J_{\text{CP}} = 8,0$) (CH₂P), 60,7 és 60,9 (m, CH₂CH₃), 61,8 és 61,9 (m, CH₂N), 128,2 (C₄), 128,3 (d, $J_{\text{CP}} = 11,7$) és 128,6 (d, $J_{\text{CP}} = 12,6$) (C_{2'})^a, 128,5 (C₃)^b, 129,3 (C₂)^b, 130,0 (d, $^1J_{\text{CP}} = 123,8$) és 130,6 (d, $^1J_{\text{CP}} = 122,6$) (C_{1'}), 132,1 (d, $^4J_{\text{CP}} = 2,7$) és 132,2 (d, $^4J_{\text{CP}} = 2,7$) (C_{4'}), 132,3 (d, $J_{\text{CP}} = 10,1$) és 132,5 (d, $J_{\text{CP}} = 10,0$) (C_{3'})^a, 137,9 (C₁); ^1H NMR (CDCl₃) δ : 1,25 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$, 6H, CH₂CH₃), 3,00–3,08 és 3,39–3,51 (m, 4H, CH₂P), 3,77–3,87 és 3,98–4,09 (m, 4H, CH₂CH₃), 3,96 (s, 2H, CH₂N), 6,91–7,71 (m, 15H, ArH), ^{a,b} felcserélhetők.

4.4. Általános előírat a bisz(difenilfoszfinoxidometil)-aminok előállítására

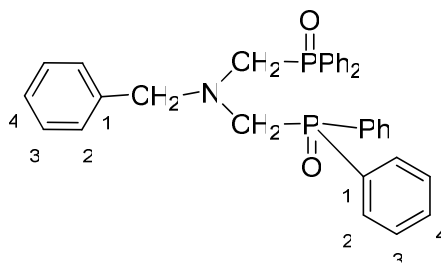
0,85 mmol amin (0,1 ml ciklohexil-amin vagy 0,09 ml benzil-amin), 0,050 g (1,7 mmol) paraformaldehid, 0,34 g (1,7 mmol) difenilfoszfin-oxid és 3 ml acetonitril elegyét 100 °C-on 2 óráig kevertettük zárt rendszerben mikrohullámú besugárzás mellett. A képződött vizet és az oldószert vákuumban eltávolítottuk, majd az így kapott nyerstermékeket oszlopkromatográfiával (szilikagél, eluens: 3% metanol tartalmú CH₂Cl₂) tisztítottuk. Fehér kristályos termékekhez jutottunk.

4.4.1. Bisz(difenilfoszfinoxidometil)-ciklohexil-amin



Termelés: 90%; olvadáspont: 68-70 °C; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 29,9; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 25,8 (C₃), 26,3 (C₄), 27,9 (C₂), 52,0 (dd, ¹J_{CP} = 87,0, ³J_{CP} = 8,0, CH₂P), 61,9 (C₁), 128,5 (d, ³J_{CP} = 12,1, C_{3'}), 131,4 (d, ²J_{CP} = 8,5, C_{2'}), 131,7 (d, ⁴J_{CP} = 2,3, C_{4'}), 132,4 (d, ¹J_{CP} = 97,0, C_{1'}); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,92 (m, 2H, C₂H_{ax}), 0,98 (m, 1H, C₄H_{ax}), 1,26 (m, 2H, C₃H_{ax}), 1,58 (m, 2H, C₂H_{eq}), 1,60 (m, 1H, C₄H_{eq}), 1,67 (m, 2H, C₃H_{eq}), 3,40 (tt, ³J_{HH} = 11,6, ³J_{HH} = 3,1, 1H, C₁H_{ax}), 3,75 (d, ²J_{PH} = 6,3, 4H, CH₂P), 7,36 (t, ³J_{HH} = 7,6, 8H, C₃H), 7,44 (t, ³J_{HH} = 7,6, 4H, C₄H), 7,76 (dd, ³J_{HH} = 7,5, ³J_{PH} = 7,9, 8H, C₂H); [M+H]⁺_{mért} = 527,2221, a C₃₂H₃₅NO₂P₂-re számított 527,2143.

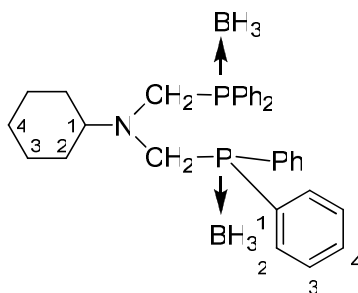
4.4.2. Bisz(difenilfoszfinoxidometil)-benzil-amin



Termelés: 95%; olvadáspont: 80-82 °C; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 29,8; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 55,1 (dd, ¹J_{CP} = 84,4, ³J_{CP} = 7,7, CH₂P), 63,1 (t, ³J_{CP} = 7,7, CH₂N), 127,3 (C₄), 128,1 (C₃)^a, 128,4 (d, J_{CP} = 12,3, C_{3'})^b, 129,8 (C₂)^a, 131,2 (d, J_{CP} = 9,2, C_{2'})^b, 131,6 (d, ⁴J_{CP} = 2,2, C_{4'}), 132,0 (d, ¹J_{CP} = 98,0, C_{1'}); 137,6 (C₁); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3,74 (d, ²J_{PH} = 6,4, 4H, CH₂P), 4,09 (s, 2H, CH₂N), 6,80–7,66 (m, 25H, ArH), ^{a,b}may be reversed; [M+H]⁺_{mért} = 536,1905, a C₃₃H₃₂NO₂P₂-re számított 536,1908.

4.5. Általános előírat a bisz(difenilfoszfinometil)-ciklohexil-amin-borán-komplex előállítására

0,15 g (0,28 mmol) bisz(difenilfoszfinoxidometil)-ciklohexil-amint 2 ml inertizált toluolban feloldottunk és nitrogén atmoszféra alatt hozzáadtunk 0,11 ml (0,85 mmol) fenilszilánt. 3 Napig 80 °C-on kevertettük az elegyet, szobahőmérsékleten 0,56 ml 2M-os THF-es BH₃·SMe₂ oldatot (1,12 mmol) adtunk hozzá, és 2 órán át kevertettük nitrogén alatt szobahőmérsékleten. A borán feleslegét 3 ml desztillált víz lassú becsepegtetésével bontottuk el. Tíz perc kevertetés után a kivált szilárd bórsavat szűréssel eltávolítottuk, és a fázisokat elválasztottuk. A vizes fázist háromszor kiráztuk toluollal, majd az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, eluens: CH₂Cl₂)

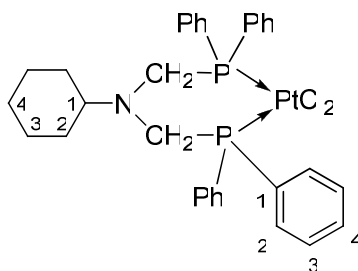


Termelés: 26%, ¹¹B NMR (CDCl₃) δ -35,3; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 11,5; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 25,5 (C₃), 25,8 (C₄), 28,6 (C₂), 51,0 (dd, ¹J_{CP} = 43,0, ³J_{CP} = 4,5, CH₂P), 64,3 (C₁), 128,6 (d, ³J_{CP} = 9,4, C_{3'}), 131,1 (d, ⁴J_{CP} = 2,4, C_{4'}), 132,9 (d, ²J_{CP} = 8,2, C_{2'}); [M+H]⁺_{mért} = 523,2994, a C₃₂H₄₁B₂NP₂-re számított 523,2900.

4.6. Általános előírat a bisz(difenilfoszfinometil)amin-platina-komplexek előállítására

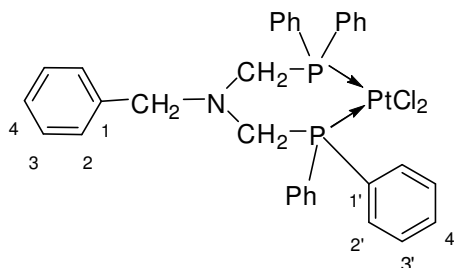
Az előző pontban leírtak szerint deoxigénezük a bisz(difenilfoszfinoxidometil)-amin származékokat. Ezután 2-3 ml légtelenített toluolban oldottunk 0,14g (0,29 mmol) diklórodibenzonitril-platinát. Hozzáadtuk a foszfin oldatához és 1 napig 26 °C-on kevertettük az elegyet. Az oldatból kivált a fehér, szilárd platina-komplex, amit szűréssel választottunk el.

4.6.1. Bisz(difenilfoszfinoxidometil)-ciklohexil-amin-platina-komplex



Termelés: 49%, ³¹P NMR (CDCl₃) δ -7 (¹J_{P,Pt} = 3411); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 24,4–27,8 (C₄, C₃), 25,3 (C₂), 53,8 (dd, ¹J_{CP} = 62,0, ³J_{CP} = 5,4, CH₂P), 68,6 (³J_{CP} = 9,8, C₁), 127,9 (dd, ¹J_{CP} = 68,7, ³J_{CP} = 4,9, C_{1'}), 128,0 (C_{3'}), 131,1 (C_{4'}), 133,5 (C_{2'}); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,90–2,20 (m, 6H, C₄, C₃), 1,05 (m, 2H, C₂H_{ax}), 1,51 (m, 2H, C₂H_{eq}), 2,45 (t, ³J_{HH} = 11,5, 1H, C₁H_{ax}), 3,45 (d, ²J_{HP} = 2,4, ³J_{HPt} = 16,3, 4H, CH₂P), 7,44 (t, ³J_{HH} = 7,3, 4H, C_{4'}H), 7,50 (t, ³J_{HH} = 7,5, 8H, C_{3'}H), 7,84 (dd, ³J_{HH} = 6,9, ³J_{PH} = 7,7, 8H, C_{2'}H); [M+H]⁺_{mért} = 759,1560, a C₃₂H₃₅NP₂PtCl₂-re számított 760,1269.

4.6.2. Bisz(difenilfoszfinoxidometil)-benzil-amin-platina-komplex



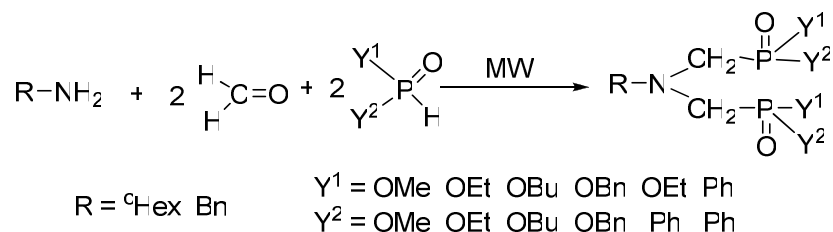
Termelés: 60%, ³¹P NMR (CDCl₃) δ: -7,9 (¹J_{P,Pt} = 3395); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 55,7 (dd, ¹J_{CP} = 62,0, ³J_{CP} = 5,7, CH₂P), 69,9 (t, ³J_{CP} = 12,1, CH₂N), 127,9 (dd, ¹J_{CP} = 72,0, ³J_{CP} = 5,7, C_{1'}), 128,4 (C₄), 128,6 (C_{3'})^a, 128,9 (C₃)^b, 129,9 (C₂)^b, 131,6 (C_{4'}), 134,0 (C_{2'})^a, 135,2 (C₁); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3,42 (d, ²J_{HP} = 2,5, ³J_{HPt} = 36,4, 4H, CH₂P), 3,59 (s, 2H, CH₂N), 6,92 (d, ⁴J_{HH} = 7,5, 2H, C₂H)^a, 7,20 (t, ³J_{HH} = 7,3, 2H, C₃H)^a, 7,28 (t, ⁴J_{HH} = 7,5, C₄H), 7,34 (t, ³J_{HH} = 7,5, 8H, C_{3'}H)^b, 7,44 (t, ³J_{HH} = 7,2, 4H, C_{4'}H), 7,70 (dd, ³J_{HH} = 7,5, ³J_{PH} = 10,7, 8H, C_{2'}H)^b, ^{a,b} felcserélhető; [M-Cl]⁺_{mért} = 732,1269, a C₃₃H₃₁NP₂PtCl-re számított 732,1247.

5. Összefoglalás

Munkánk során kétszeres *Kabachnik-Fields* [bisz(foszfa-Mannich)] reakciók megvalósítását tanulmányoztuk mikrohullámú besugárzás mellett. Célunk a keletkező vegyületek kipreparálása és jellemzése, valamint a termékek hasznosíthatóságának vizsgálata volt, mindvégig szem előtt tartva a környezetbarát kémia elveit.

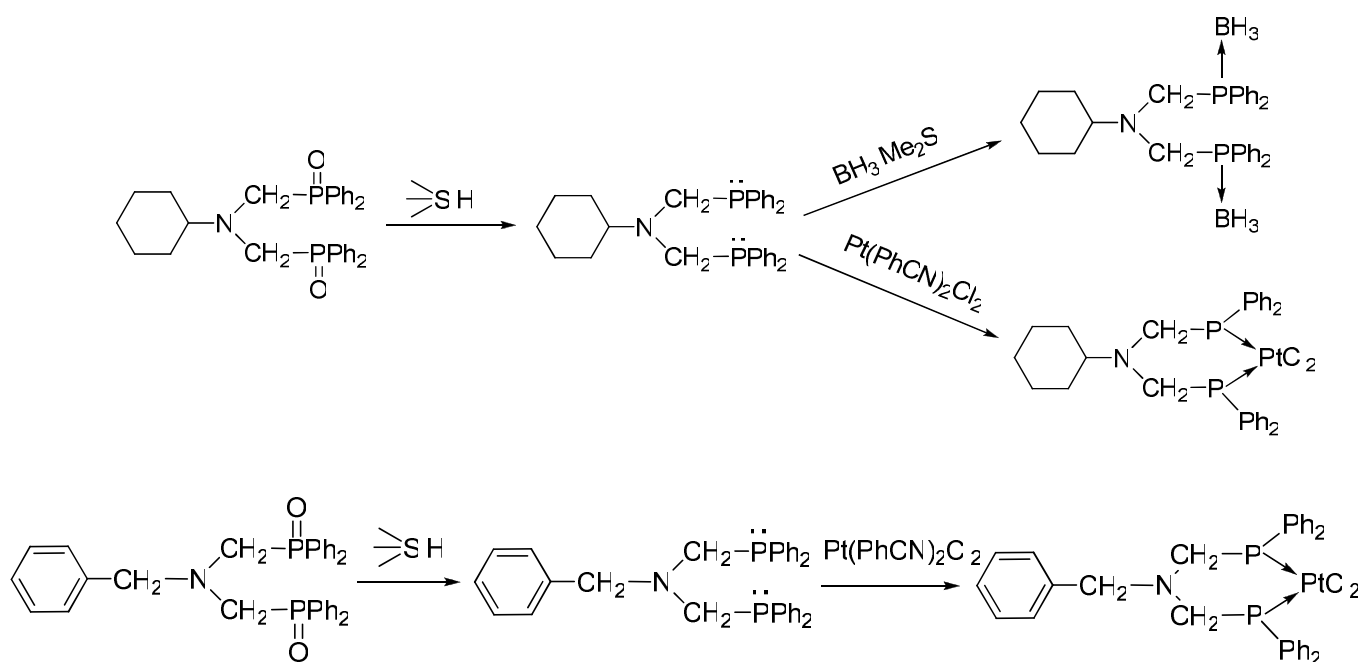
Kísérleteinkkel bizonyítottuk, hogy az irodalomban ajánlott - sok esetben a környezetet terhelő - katalizátorok és oldószerek a MW módszer alkalmazásával elhagyhatók. A legtöbb esetben ugyanis katalizátor-, sőt oldószertmentes körülmények között jó termeléssel játszódtak le a kondenzációk.

Különböző kiindulási anyagokat alkalmazva 15 vegyületet szintetizáltunk, melyek közül 14 új. A kivételt képező bisz(dietilfoszfonometil)-ciklohexil-amint (**16b**) az irodalomban leírtnál [38] rövidebb idő alatt, nagyobb termeléssel és jóval „zöldebb” reakciókörülmények között sikerült előállítanunk.



Kutatásaink alapján megállapítható, hogy a kétszeres *Kabachnik-Fields* reakciók benzil-ammal valamelyest jobb termeléssel mennek végbe, mint ciklohexil-ammal, ami valószínűleg a benzil-amin nagyobb reakcióképességének köszönhető.

Az általunk előállított vegyületek potenciális katalizátor prekursorok, mivel P-ligandumként hasznosíthatók különböző átmenetifém-komplexekben. Ennek vizsgálatához a bisz(difenilfoszfinoxidometil)-származékokból (**22** és **23**) deoxigénezés után borán- és platina-komplexeket (**26,27,28**) képeztünk. Az egyik platina-komplex térszerkezetét kvantumkémiai számításokkal modelleztük és röntgenkristallográfiás módszerrel is felderítettük. A platina-komplexek katalitikus aktivitását sztriol hidroformilezési reakciójában vizsgáltuk, mely során rendkívül jó konverziót és magas szelektivitást tapasztaltunk.



A molekulák szerkezetazonosítását NMR és nagyfelbontású tömegspektrometriás vizsgálatokkal végeztük. A bisz(dietilfoszfonometil)-aminok (**16b** és **17b**), bisz(dibutylfoszfonometil)-aminok (**16c** és **17c**), és a bisz(dibenzilfoszfonometil)-aminok (**16d** és **17d**) esetében meglepő NMR tulajdonságokat tapasztaltunk, ugyanis spektrumaikban diasztereotóp viszonyban álló jelek találhatók annak ellenére, hogy a molekulák nem tartalmaznak kiralitáscentrumot.

Eredményeink egy része a *Current in Organic Chemistry* című folyóiratban kerül publikálásra (Bálint, E.; Fazekas, E.; Pintér, Gy.; Szöllősy, Á.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Drahos, L.; Körtvélyesi, T.; Keglevich, Gy. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 547.

6. Irodalomjegyzék

- [1] Hanessian, S.; Bennani, Y. L. *Synthesis* **1995**, 1272-74.
- [2] Gancarz, R.; Wieczorek, J. S. *Synthesis* **1977**, 625-628.
- [3] Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. (Eds.), *Wiley, Chichester*, **2000**.
- [4] Atherton, F. R.; Hassal, C. H.; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1603-1610.
- [5] Fields, S. C. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12237-12272.
- [6] Allen, M. C.; Fuhrer, W.; Tuck, B.; Wade, R. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652-1661.
- [7] Grembecka, J.; Mucha, A.; Cierpicki T.; Kafarski, P. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 2641-2655.
- [8] Bird, J.; De Mello, R. C.; Harper, G. P.; Hunter, D.J.; Karran, E.H.; Markwell, R.E.; Miles-Williams, A. J.; Rahman, S. S.; Ward, R. W. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 158-169.
- [9] Liu, W.; Royers, C. J.; Fisher, A. J.; Toney, M. *Biochemistry*, **2002**, *41*, 12320-12328.
- [10] Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nauk SSSr*, **1952**, 689-692.
- [11] Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528-1531.
- [12] Cherkasov, R. A.; Galkin, V. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1998**, *67*, 857-882.
- [13] Kukhar, V. P.; Solodenko, V. A. *Rus. Chem. Rev.* **1987**, *56*, 859-874.
- [14] Laschat, S.; Kunz, H. *Synthesis* **1992**, 90-95.
- [15] Atmani, A.; Combret, J. C.; Malhiac, C.; Kajima Mulengi, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6045-6048.
- [16] Ranu, B. C.; Hajra, A. *Green Chem.*, **2002**, *4*, 551-554.
- [17] Zahouily, M.; Elmakssoudi, A.; Mezdar, A.; Rayadh, A.; Sebti, S. *J. Chem. Res.*, **2005**, 324-327.
- [18] Kabachnik, M. I.; Zobnina, E. V.; Beletskaya, I. P. *Synlett*, **2005**, 1393-1396.
- [19] Keglevich, Gy.; Szekrényi, A. *Lett. Org. Chem.*, **2008**, *5*, 616-622.
- [20] Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. *Izv. Akad. Nauk. SSSR (Khim.)* **1953**, 816-868.
- [21] Petrov, A.; Chauzov, V. A.; Erokhina, T. S. *Zh. Obshch. Khim.* **1975**, *45*, 737-748.
- [22] Soroka, M.; Zygmunt, J. *Synthesys*, **1988**, 370-1372.
- [23] Kotovich, B. I. *Zh. Obshch. Khim.* **1987**, *57*, 1416-1417.
- [24] Krutikov, V. I.; Sukhanovskaya, E. V.; Tsar'kova, I.L. *Zh. Obshch. Khim.* **1992**, *62*, 2708-2712.
- [25] Pudovik, A. M.; Konovalova, I. V. *Synthesis*, **1979**, 81-96.

- [26] Zahouily, M.; Elmakssoudi, A.; Mezdar, A.; Rayadh, A.; Sebti, S. *Catal. Commun.*, **2007**, *8*, 225-230.
- [27] Zahouily, M.; Elmakssoudi, A.; Mezdar, A.; Rayadh, A.; Sebti, S., Lazrek H. B. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 428-432.
- [28] Matveeva, E. D.; Podrugina, T. A.; Tishkovskaya, E. V.; Tomilova, L. G.; Zefirov, N. S. *Synlett*, **2003**, 2321-2324.
- [29] Lee, S.; Park, J. H.; Kang, J.; Lee, J. K. *Chem. Commun.*, **2001**, 1698-1699.
- [30] Sun, P.; Hu, Z., Huang, Z. *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 4293-4299.
- [31] Xu, F.; Luo, Y.; Deng, M.; Shen, Q. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4728-4730.
- [32] Ravinder, K.; Vijender, A. R.; Krishnaiah, P. *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 1677-1683.
- [33] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sreedhar, P. *Green Chem.*, **2002**, *4*, 436-438.
- [34] Mu, X. J.; Lei, M. Y.; Zou, J. P.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 1125-1127.
- [35] Cherkasov, R. A.; Garifzyanov, A. R.; Talan, A. S.; Davletshin, R. R.; Kurnosova, N. V. *Russ. J. Gen. Chem.*, **2009**, *79*, 1480-1494.
- [36] Priya, S.; Balakrishna, M. S.; Mague, J. T.; Mobin, S. M. *Inorg. Chem.*, **2003**, *42*, 1272-1281.
- [37] Keglevich, Gy.; Szekrényi, A.; Szöllősy, Á.; Drahos, L. *Synthetic Commun.*, **2011**, *41*, 2265-2272.
- [38] Prishchenko, A. A.; Livantsov, M. V.; Novikova, O. P.; Livantsova, L. I., Petrosyan, V. S. *Het. Chem.* **2010**, *21*, 430-440.
- [39] Faigl, F.; Kollár, L.; Kotschy, A.; Szepes, L. *Szerves fémvegyületek kémiája*, **2001**
- [40] Reppe, W.; Schweckendiek, W. J. *Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 104-116.
- [41] Young, J. F.; Osborn, J. A., Jardine, F. H.; Wilkinson, G. J. *Chem. Soc., Chem. Comm.* **1965**, 131-132.
- [42] Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481-482.
- [43] Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachmann, G. L.; Weinkauff, D. J. *Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946-5952.
- [44] Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174-3176.
- [45] *Methoden Der Organische Chemie* (Houben-Weyl), Band E1: Organische Phosphor-Verbindungen I. 164-172.
- [46] Keglevich, Gy. *Magy. Kém. Lapja* **1998**, *53*, 385-388.

- [47] Gourdel, Y.; Ghanimi, A.; Pellon, P.; LeCorre, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1011-1012.
- [48] Holt, M.S.; MacDougall, J.J.; Mathey, F.; Nelson, J.H. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 449-453.
- [49] Csók, Zs.; Keglevich, Gy.; Petőcz, Gy.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 586, 79-84.
- [50] Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945-4958.
- [51] Gedye, R.; Smith, F.; Westway, K.; Ali, H.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279-282.
- [52] Keglevich Gy.; Sallay P.; Greiner I. *Magy. Kém. Lapja* **2008**, 63, 10, 259-264.
- [53] Lidstörn, P.; Tinerney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225-9283.
- [54] Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250 -6284.
- [55] Keglevich, Gy.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.*, **2010**, 7, 612-620.