



3-Alkoxi-6,6-dihalo-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidok előállítása és hasznosítása gyűrűbővítésben

Szakdolgozat

Készítette: Örkényi Róbert Zoltán

BSc IV. évf. Vegyészmérnök hallgató, Gyógyszeripari Szakirány

Témavezető: Keglevich György, tanszékvezető egyetemi tanár

Konzulensek: Kiss Nóra Zsuzsa, doktoráns

Grün Alajos, egyetemi adjunktus

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémiai és Technológia Tanszék

2012

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik kísérleti munkám és dolgozatom elkészítését segítették.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Keglevich György tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy a Szerves Kémia és Technológia Tanszék foszforkémiai kutatócsoportjában munkámat lehetővé tette, laboratóriumi feladataimat és dolgozatom megírását egyaránt segítette. Köszönöm Dr. Grün Alajos egyetemi adjunktusnak hogy munkám során segítségemre volt.

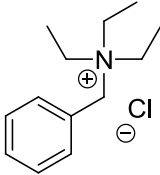
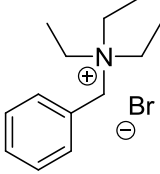
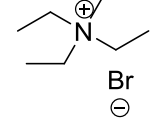
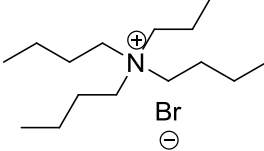
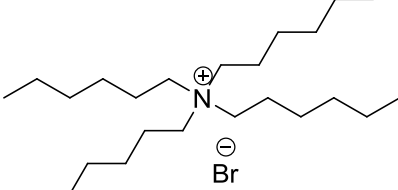
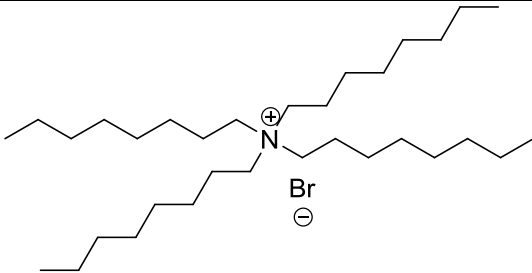
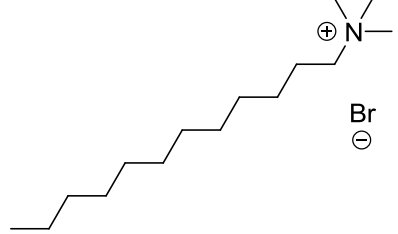
Hálával tartozom Kiss Nóra Zsuzsa doktoránsnak, aki időt és fáradságot nem sajnálva segítette munkámat.

Köszönöm továbbá a labor összes dolgozójának, különösen Török Ildikó technikusnak, akik preparatív munkám során nyújtottak segítséget, valamint köszönöm Édesanyámnak és barátaimnak a támogatásukat.

Tartalomjegyzék

1. Rövidítésjegyzék	3
2. Bevezetés	4
3. Irodalmi áttekintés	5
3.1. Karbénokról általában	5
3.2. Karbének típusai és reakciói	5
3.3. Dihalokarbénezési reakciók	7
3.3.1. Diklórkarbén addíciója kettőskötésre	7
3.3.2. Dibrómkarbén addíciója kettőskötésre	12
4. Kísérleti rész	21
4.1. A kiindulási 1-alkoxi-3-foszfolén-oxidok előállítása	21
4.2. 1-Alkoxi-3-foszfolén-oxidok diklórkarbénnel történő reakciójának vizsgálata	21
4.3. 1-Alkoxi-3-foszfolén-oxidok dibrómkarbénnel történő reakciójának vizsgálata	27
4.4. 3-Alkoxi-6,6-diklór-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidok továbbalakítása	30
5. Kísérletek részletes leírása	32
5.1. 1-Alkoxi-3-foszfolén-oxidok előállítása	32
5.2. 3-Alkoxi-6,6-diklór-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidok előállítása	34
5.3. 3-Alkoxi-6,6-dibróm-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidok előállítása	36
5.4. 3-Metil-4-klór-1,2-dihidro-1-alkoxifoszfinin-1-oxidok előállítása	38
6. Összefoglalás	40
7. Irodalomjegyzék	43

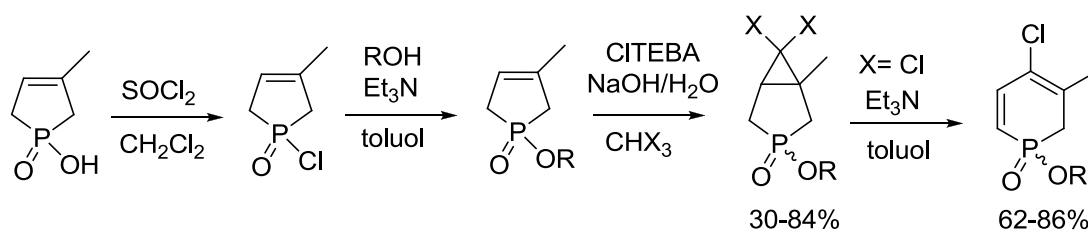
1. Rövidítésjegyzék

Rövidítés	Képlet	Név
CITEBA		Benziltriethylammónium-klorid
BTEAB		Benziltriethylammónium-bromid
TEAB		Tetraethylammónium-bromid
TBAB		Tetrabutylammónium-bromid
THAB		Tetrahexylammónium-bromid
TOAB		Tetraoktilammónium-bromid
Cetrimid		Cetiltrimetillammónium-bromid
18-C-6	$[C_2H_4O]_6$	1,4,7,10,13,16-hexaoxaciklooktadekán

2. Bevezetés

Munkámat 2010 őszén kezdtem a Budapest Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémiai és Technológia Tanszéken Dr. Keglevich György tanszékvezető egyetemi tanár irányításával. A Tanszéken működő kutatócsoport már hosszú évtizedek óta foglalkozik foszforheterociklusokkal [1–4]. Ehhez kapcsolódóan, témám új, 3-alkoxi-6,6-dihalo-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidok szintézise volt dihalokarbénezéssel, valamint a diklórkarbén adduktok továbbalakítása 1,2-dihidrofoszfinin-oxidokká. Feladatom volt továbbá a szükséges kiindulási anyagok, az 1-alkoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxidok előállítása, melyek az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxidból nyerhetők.

Munkámat az alábbi reakciósor foglalja össze:



	X=Cl	X=Br
R=	- dodecil - oktil - izooktil - 3-pentil - izopentil	- dodecil - oktil

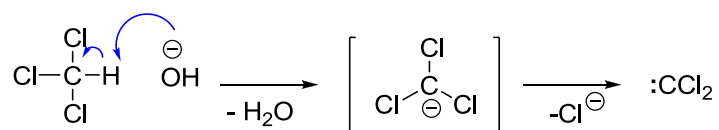
Az alkoxi-3-foszfolén-oxidokat fázistranszfer katalitikus körülmények között generált dihalokarbénnel reagáltattam. A lipofil láncot tartalmazó dodeciloxi-észter kiemelt modellvegyületként szerepelt.

3. Irodalmi áttekintés

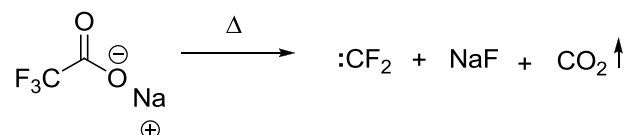
3.1. A karbénokról általában

A karbének ($RR'C:$) olyan semleges, nemionos molekulák, melyek két vegyértékű szénatomot tartalmaznak, aminek az elektronszámát mindössze hat elektron helyezi el (elektronszextett). Ebből kifolyólag rendkívül reaktívak, és inkább csak intermediereként állíthatók elő, mintsem izolálható molekulaként [5].

A legegyszerűbb karbén a metilén: $:CH_2$, amit dijódmétánból, fém cinkkel lehet előállítani. A metilén a kettőskötéssel reagálva ciklopropán-származékot eredményez. A diklórkarbén előállítására több módszer is ismert, melyek közül a legegyszerűbb a kloroform valamilyen bázissal történő reagáltatása. Ez a bázis lehet $tBuOK$, KOH , $NaOH$, $NaOEt$, $BuLi$ [6]. Első lépésben a bázis egy protont hasít le a kloroformról, és így kialakul a triklórkarbanion, mely ezt követően klorid-ion veszteség közben diklórkarbént eredményez [7].



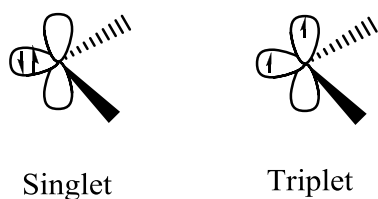
Ez a módszer analóg módon a dibromkarbén előállítására is alkalmas bromoformból kiindulva. A difluorkarbént inkább trifluorecetsav sójából, hevítéssel állítják elő [8].



3.2. Karbének típusai és reakciói

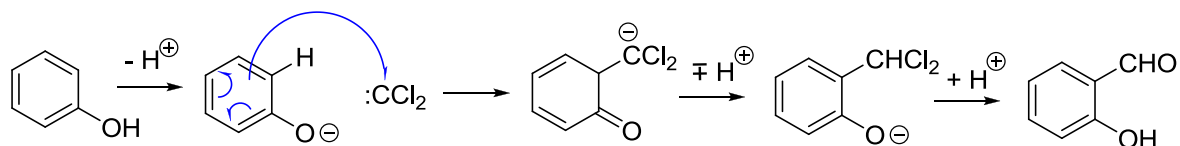
A karbéneknek alapvetően két típusát különböztetjük meg: a singlet és triplet karbént.

1. ábra: A karbének típusai



A karbének talán egyik legfontosabb reakciója a $C=C$ kettőskötésre történő addíció.

Fenolok és fenol-éterek a diklórkarbénnel S_E -Ar reakcióban aromás aldehideket eredményeznek. A reakció lényeges eleme a diklórkarbén addíciójából származó diklórmetil csoport hidrolízise.

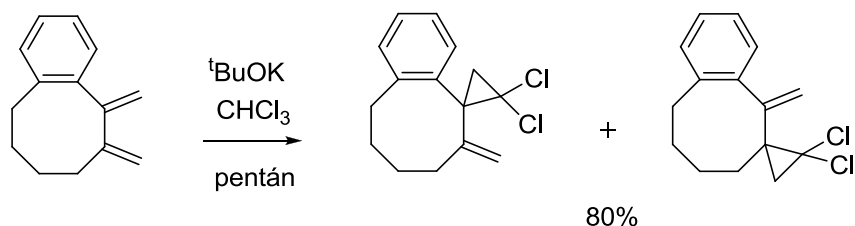


3.3. Dihalokarbénezési reakciók

3.3.1. Diklórkarbén addíciója kettőskötésre

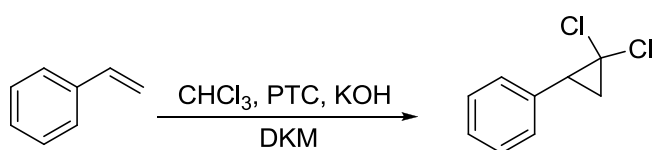
Az irodalomban számos példa ismert diklórkarbének előállítására, és diklórkarbénezési reakciók vizsgálatára [14–23].

Például Eis és munkatársai kloroform és $t\text{BuOK}$ reagáltatásával képeztek *in situ* diklórkarbént [24].



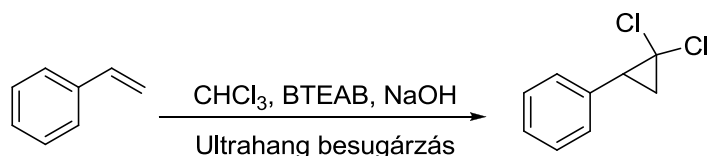
Az olefin 4,5 ekvivalens kloroformot tartalmazó pentános oldatát 0°C -ra hűtötték, majd 4 ekvivalens $t\text{BuOK}$ -t adagoltak a reakcióelegyhez 1,5 óra alatt. Ezután 1 órát szobahőmérsékleten kevertették, majd megint 0°C -ra hűtötték a reakcióelegyet, és a kloroform, valamint a bázis eredeti mennyiségének a felét adagolták a reakcióelegyhez. Az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertették. A termék izomereinek 3:2 arányú elegyét 80%-os termeléssel kapták.

Nicolas és munkatársai sztirol diklórkarbénezését írták le különböző fázistranszfer katalizátorok jelenlétében [25].



Kloroformból generáltak diklórkarbént *in situ* szilárd KOH-dal, DKM-ban. A legjobb fázistranszfer katalizátornak a 18-C-6 és a TBAB bizonyult, melyekkel 100%-os konverziót, és 95% feletti termelést értek el.

Wang és társai a sztirol és diklórkarbén reakciójának kinetikáját vizsgálták fázistranszfer körülmények között, ultrahang besugárzás mellett [26].



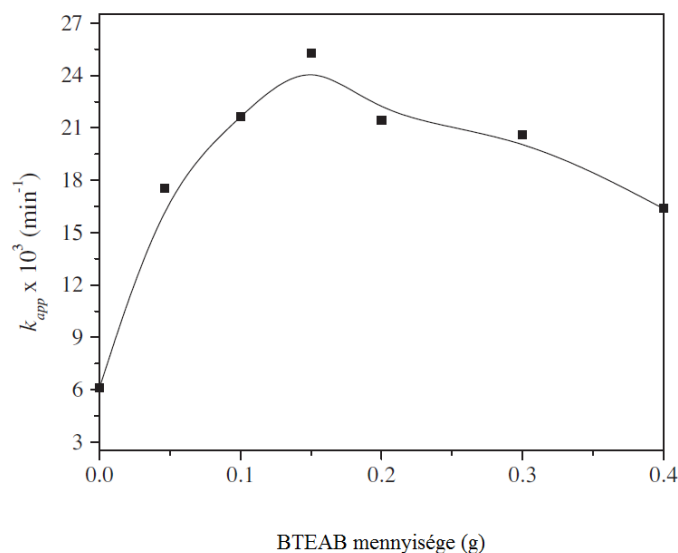
Vizsgálták a keverési sebesség változásának hatását a látszólagos sebességi állandóra. 20 mmól sztirolt, 20 ekvivalens (35 ml) kloroformot, 15 ml 40 m/m%-os NaOH-oldatot, valamint 1% BTEAB katalizátort mértek össze, majd 35°C-on kevertették 60 percet az elegyet különböző fordulatszámon, 28 kHz-es ultrahang besugárzás mellett. Azt tapasztalták, hogy minél gyorsabb a kevertetés, annál gyorsabb a reakció.

Vizsgálták a fázistranszfer katalizátor minőségének hatását a látszólagos sebességi állandóra. Azonos körülmények között végezték el a reakciót, csak a fázistranszfer katalizátor minőségét változtatták. Az eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze (k_{app} : Látszólagos sebességi állandó):

Katalizátor	$k_{app} \times 10^3$ (1/min)
TEAB	21,31
BTEAB	17,52
TBAB	14,21
THAB	13,91
TOAB	11,40

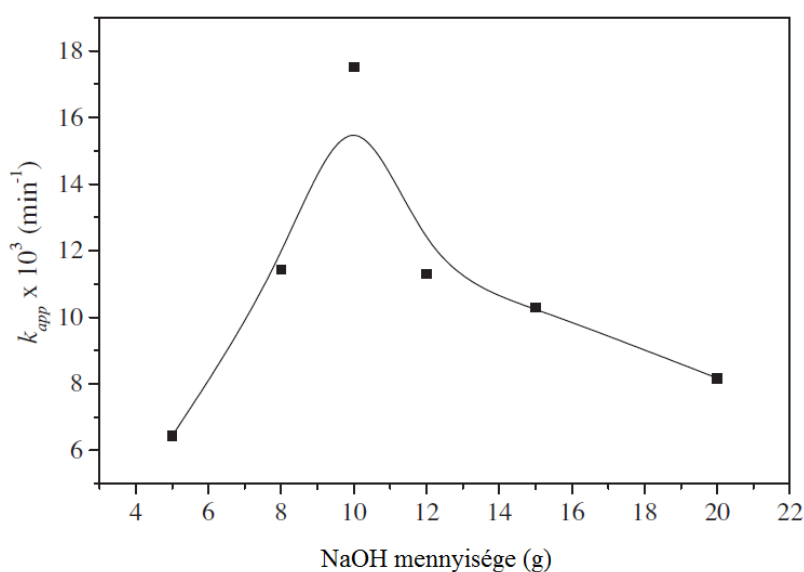
Azt tapasztalták, hogy a kisebb szénatomszámú láncot tartalmazó kvaterner ammónium sónak a legjobb a reaktivitása. Tehát a katalizátor aktivitása függ a katalizátor minőségétől [27].

BTEAB katalizátor segítségével vizsgálták a katalizátor mennyiségének hatását a reakcióra. Az eredményeket a következő diagram ábrázolja:



Fázistranszfer katalizátor nélkül alacsony volt a konverzió, viszont egy kevés katalizátor használata is nagyban elősegítette a reakció végbemenetelét. A katalizátor mennyiségének további növelése azonban a konverzió csökkenéséhez vezetett. Ez valószínűleg annak tulajdonítható, hogy $Q^+CCl_3^-$ (Q^+ = kvaterner ammónium kation) egyensúlyi reakcióban történő átalakulása kvaterner ammónium sóvá, és diklórkarbén né egy másik egyensúlyi állapotba áll be. A Q^+Cl^- só koncentrációjának emelése a $Q^+CCl_3^-$ ionpár képződésének irányába tolhatja el a reakciót, így a karbén mennyisége csökkenni fog a rendszerben.

Vizsgálták a diklórkarbén keletkezéséhez szükséges lúg mennyiségének hatását a reakcióra. Az eredményeket az alábbi ábra foglalja össze :



A NaOH mennyiségének emelése egy bizonyos szintig (10g NaOH/15g H₂O, ami 12,5 ekvivalens 40 m/m%-os NaOH-oldatot jelent) emelte a reakciósebességet, konverziót, majd ezt az értéket tovább növelve a konverzió jelentősen csökkent. Ennek oka a magas NaOH-koncentráció okozta katalitikus bomlás, illetve a kisózás hatás lehet [28-29].

A reakció hőmérsékletének hatását is vizsgálták a reakcióra. A kísérlet eredményeit a következő táblázat tartalmazza (k_{app} : Látszólagos sebességi állandó):

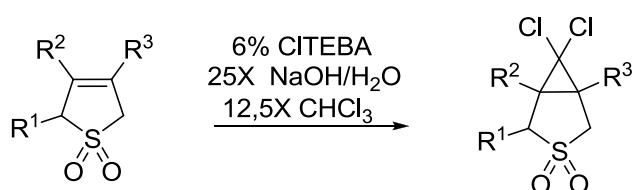
Hőmérséklet (°C)	$k_{app} \times 10^3$ (1/min)
30	13,06
35	17,52
40	18,69
45	20,36

A reakció hőmérsékletének emelésével a konverzió is nőtt. Magasabb hőmérsékleten a molekulák gyorsabban mozognak, többször ütköznek, így megnő a sikeres ütközésnek, a reakció lejárásának az esélye.

Úgy találták, hogy az ultrahang besugárzás fokozza ezt PTC (Phase Transfer Catalic/Catalysis) folyadék-folyadék kétfázisú reakciót. Az ultrahangnak helyi hatásai vannak: kavitációs buborékképződés, gócképződés-eltűnés, de első sorban az anyagátadást segíti. Az ultrahang hatására a képződött buborékok összeomlanak, megzavarva ezzel a két fázis közötti határfelületet, és finom emulziót hoznak létre, ami nagyban megnöveli a két fázis határfelületét [30].

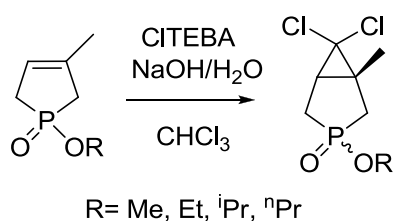
Azonos körülmények között végzett reakcióknál, ahol csak az ultrahang besugárzáson változtattak azt tapasztalták, hogy míg ultrahang nélkül csak 56%-os volt a konverzió, addig 28 kHz és 50 kHz-es ultrahang besugárzásnál 73% illetve 82%-os konverziót értek el. Tehát az ultrahang által támogatott PTC nagymértékben növelte a hozamot, ahogy ezt Entezari és munkatársai is leírták [31].

Gaoni és munkatársai a foszfolének szerkezetére emlékeztető szulfolének (2,5-dihidrotiofén-1,1-dioxidok) diklórkarbénezését írták le [32].



A szulfolének kloroformos, 6% CITEBA fázistranszfer katalizátort tartalmazó oldatához adagoltak 12 ekvivalens 45°C -os, 33 m/m%-os NaOH-oldatot. A diklórkarbén adduktokat 60-90%-os termeléssel kapták.

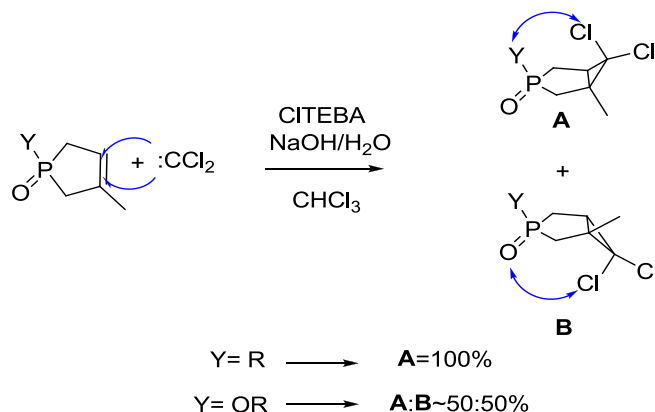
Tanszéki kutatások szerint, az 1-alkoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxidok diklórkarbén addíciójával 3-alkoxi-6,6-dikloro-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidokat állíthatunk elő. Az alkoxi-foszfolén-oxidok fázistranszfer katalizátort (CITEBA) tartalmazó kloroformos oldatához 50 m/V%-os NaOH-oldattal *in situ* generált diklórkarbénnel lehet a foszfolén-oxid-diklórkarbén-adduktokat előállítani [1–4, 33–44].



Az eddigiek során azonban csak rövid szénláncú modellvegyületeket (R= Me, Et, Pr, ⁱPr) vizsgáltak [36–37, 39, 43–44].

A reakcióban mindkét lehetséges diasztereomer keletkezik (1. táblázat), szemben az 1-fenil- és 1-alkil-3-metil-3-foszfolén-1-oxidokkal, ahol csak az **A** izomer képződik.

4. ábra: Diklórkarbén addíciója 1-alkil- és 1-alkoxi-3-foszfolén-1-oxidokra



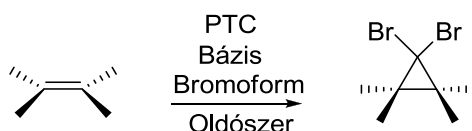
1. táblázat: Alkoxi-foszfolén-oxidok diklórkarbénezése az irodalomban

Kísérlet	R=	CITEBA [%]	CHCl ₃ [ekv.]	Karbénezések száma	NaOH/H ₂ O [ekv.] / (m/m%)	Izomerek aránya [%]		Termelés [%]	Ref.
						A	B		
1	Me	6,4	24,4	1	18,2 /(45)			27	[44]
2	Me	1. 9,2 2. 5,4	39	2	1. 25,8 /(45) 2. 25,8 /(50)	75	25	59	[33]
3	Et					42	58	71	
4	ⁱ Pr					42	58	66	
5	ⁿ Pr					42	58	59	

Mivel azonban az első karbénezés során nem játszódik le teljesen a reakció, az elegy egy második adag karbénnel történő reagáltatása volt szükséges. A táblázatból jól látható, hogy az R=Me modellnél, ha két lépésben végezték el a karbénezést (1. táblázat, 2. kísérlet), nagyobb termelést értek el, mintha csak egyszer reagáltatták volna a metoxi-2,5-dihidro-1*H*-foszfol-oxidot diklórkarbénnel (1 táblázat, 1. kísérlet). A termelés növelésének érdekében a karbénezést nem túl erélyes körülmények között két lépésben végezték, ezzel biztosítva a kátrányosodás és hidrolízis elkerülése mellett a jó konverziót (59-71%).

3.3.2. Dibrómkarbén addíciója kettőskötésre

Az irodalomban számos példa található dibrómkarbénezési reakciókra, melyek az alábbi általános sémával írhatók le:

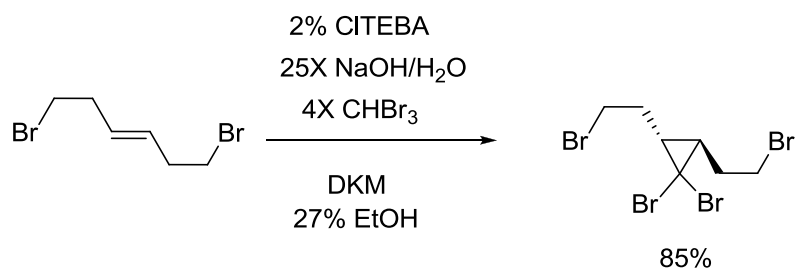


A kettőskötést tartalmazó vegyületeket fázistranszfer katalizátor jelenlétében, bromoformból valamilyen bázzissal generált dibrómkarbénnel reagáltatva ciklopropán-származékot kapunk. Irodalmazásom során különböző vegyületek dibrómkarbénezésénél elsősorban a következő paraméterek hatását figyeltem: bázis minősége, mennyisége, fázistranszfer katalizátor minősége és mennyisége, oldószer, hőmérséklet, reakcióidő.

Ezek alapján több csoportba sorolhatjuk a dibrómkarbénezési reakciókat. A legtöbb esetben bázisként NaOH tömény (40-50 m/m%-os) vizes oldatát, oldószerként diklórmetánt (DKM), valamint CITEBA fázistranszfer katalizátort alkalmaztak.

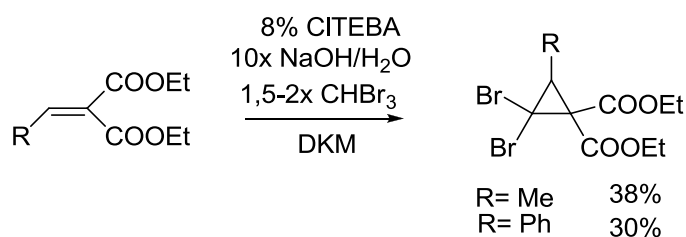
Az alábbiakban nyíltláncú kettőskötést tartalmazó származékokra dibrómkarbénezéseire láthatunk példákat.

Gassmann és munkatársai az alábbi olefin dibromkarbénezési reakcióját írták le, ahol 50 m/m%-os NaOH-oldatot alkalmaztak [45].



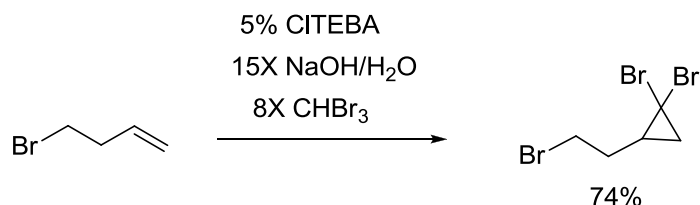
Másfél órán keresztül csepegtették be az oldatba a lúgoldatot, majd 15 órán keresztül refluxáltatták a reakcióelegyet (45-50°C). A dibromkarbén adduktot így 85%-os termeléssel kapták.

Az alábbi esetben a kiindulási anyag diklórmétános oldatát CITEBA fázistranszfer katalizátor jelenlétében kevertették, majd jeges vizes hűtés közben 10 ekvivalens 50 m/m% NaOH-oldattal reagáltatták. A beadagolás végeztével a hűtést megszüntették, és az elegyet további 2,5 órán át szobahőmérsékleten kevertették [46].



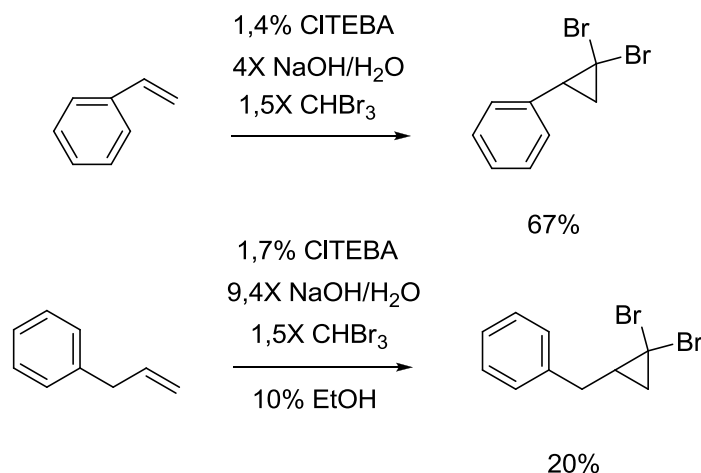
Gyakran alkalmazzák a fentiekben leírt tömény NaOH-oldatot bázisisként, CITEBA katalizátorral, ám külön oldószer nélkül, csak bromoformot használva.

Molander és munkatársai az 1-brom-butén dibromkarbénezését írták le [47].



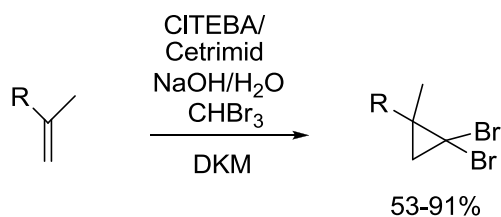
4-Bróm-butén és 8 ekvivalens bromoform elegyében, 5% CITEBA fázistranszfer katalizátor jelenlétében 15 ekvivalens 50 m/m%-os NaOH-oldatot adagoltak be 1,5 óra alatt, majd 60°C-on egy éjszakán át kevertetve a reakcióelegyet, 74%-os termeléssel kapták a terméket.

Clayden és munkatársai a sztirol és a 3-benzil-propén dibromkarbénezését írták le, ahol szintén 50 m/m%-os NaOH-oldatot alkalmaztak bázisként [48].



A lúgoldat becsepegtetéséig 50°C-on tartották a reakcióelegyet, majd 2 órán keresztül 60°C-on kevertették. A termelési adatokból látható, hogy a kettőskötés reaktivitása nagyban függ a szomszédos csoportoktól.

Sherrill és társai nem hűtötték a reakcióelegyet, hanem hagyták, hogy a kezdeti exoterm szakaszban a reakcióelegy felmelegedjen. A reakció nem tudott túlmelegedni a bromoform:diklórmetán 1:1 arányú elegyének köszönhetően, melynek forráspontja 40-50°C. A reakció végén az elegyet 50°C-ra melegítve, kiforralták a DKM-t, majd rövidutas vákuumbepárlóval a maradék bromoformot is kidesztillálták a reakcióelegyből.



Megfigyelték, hogy a fázistranszfer katalizátor minőségétől függően nagymértékben változik a habzás és az emulzió-képződés a feldolgozás során. Annak ellenére, hogy a legnagyobb konverziót a CITEBA katalizátorral érték el, intenzív habzást és stabil emulzió-képződést tapasztaltak. Ezzel szemben sokkal könnyebb elválasztást biztosított a hexadecil-, vagy tetradeciltrimetilammónium só alkalmazása. A termeléseket a 2. táblázat foglalja össze [49].

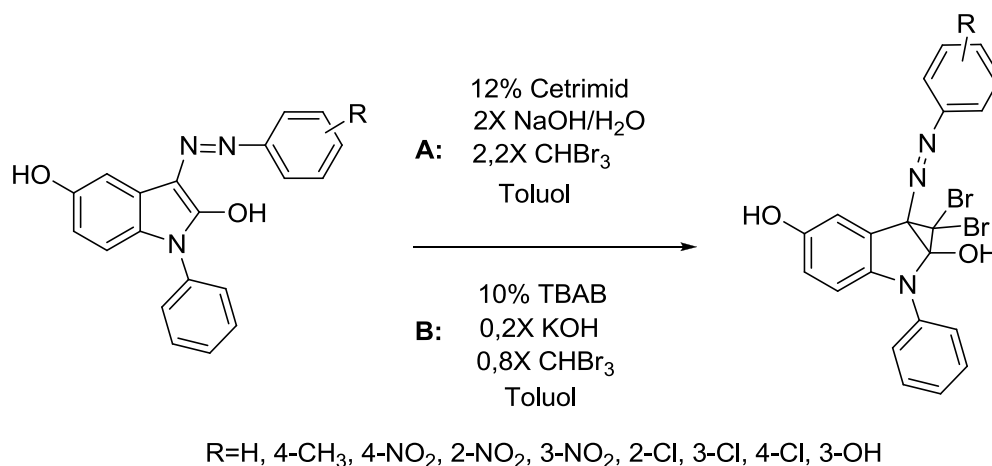
2. táblázat

Kísérlet	R	Reakcióidő (óra)	Termelés (%)
1	p-MeC ₆ H ₄	120	56
2	m-MeC ₆ H ₄	36	65
3	o-MeC ₆ H ₄	48	53
4	p-(^t Bu)C ₆ H ₄	24	72
5	p-ClC ₆ H ₄	24	91
6	o-ClC ₆ H ₄	48	74
7	p-CF ₃ C ₆ H ₄	216	58
8	1-naftil	72	61
9	p-FC ₆ H ₄	48	71
10	p-MeOC ₆ H ₄	48	79
11	o-MeOC ₆ H ₄	48	55

Látható, hogy a különbözően szubsztituált, eltérő reakciókészségű vegyületek dibromkarbénezéséhez szükséges reakcióidők igen eltérőek (1-9 nap). A legjobb termeléseket a para- szubsztituált, +M effektussal rendelkező csoportok (például Cl, OMe) esetében tapasztalták (2. táblázat, 5. és 10. kísérlet).

A fentiektől eltérően más oldószer (például benzol, toluol vagy különböző alkoholok) alkalmazására is található irodalmi példa.

Sharma és munkatársai az alábbi indol származékot reagáltatták dibromkarbénnel. Két különböző módszert is leírtak [50].

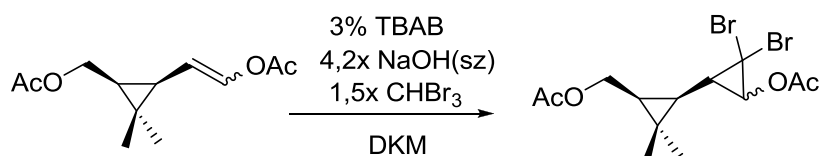


Az egyik módszer szerint cetrimid fázistranszfer katalizátort alkalmaztak 50 m/m%-os NaOH-oldat és bromoform reakciójában generált dibromkarbénnel, toluolban. A bázist 30 perc alatt adagolták be 0°C-on tartva a reakcióelegyet, majd az elegyet 2 napon át 20-30°C-on kevertették. Ekkor 43-62%-os termelést értek el.

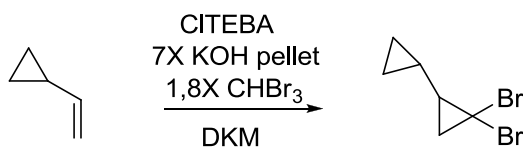
A második módszernél frissen kalcinált KOH bázist használtak TBAB fázistranszfer katalizátor jelenlétében. A reakcióelegyet 3 órán át az exoterm reakció során spontán elért hőmérsékleten termosztálva kevertették. A termelés ez esetben 65-74%-os volt.

A fent említett második módszerhez hasonlóan gyakran használnak szilárd bázist (általában NaOH-ot vagy KOH-ot) a bromoformból történő dibromkarbén generálásához.

Dehmow és munkatársai 1,5 ekvivalens bromoformot, 4,2 ekvivalens frissen kalcinált NaOH-ot, 3% TBAB katalizátort valamint DKM-t alkalmaztak a dibromkarbénezési reakcióhoz. Ezen kívül 30% etanolt is adtak a reakcióelegyhez, hogy a tribrom-metilidin-benzil-trietilammónium ionpárt szolvatálja [51]. A reakcióelegyet 72 órán át refluxáltatták, majd hasonlóan a fenti feldolgozásokhoz, 41%-os termeléssel kapták a dibromkarbén-adduktot.

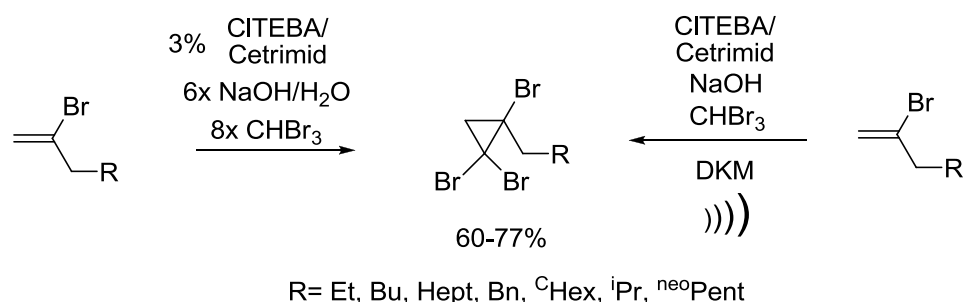


A következő esetben 3 részletben, összesen 7 ekvivalens szilárd KOH pelletet adtak az olefin DKM-os, bromoformot tartalmazó hűtött oldatába. A beadagolást követően külső hűtéssel 20-25 °C-on tartva az elegy hőmérsékletét, azt további 2 órán át intenzíven kevertették. Ezt követően hexánt adtak hozzá, szűrték és bepárolták. Így 82%-os termeléssel jutottak a megfelelő dibrom-ciklopropán-származékot [52].



A dibromkarbénezési reakciókban gyakran használnak ultrahangos besugárzást (USI) is, mely elősegíti a folyadék-folyadék kétfázisú rendszer közti minél jobb anyagátadást.

A következő esetben nem csak a hagyományos Makosza-eljárással (PTC) [6], hanem az úgynevezett Xu–Brinker-módszerrel is elvégezték a reakciót, amikor is ultrahangos besugárzást (USI= Ultrasound Irradiation=)))) alkalmaztak [53].

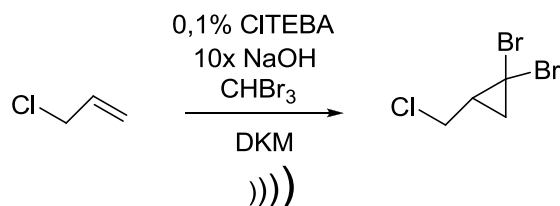


Az első esetben 8 ekvivalens bromoformot, 3% CITEBA vagy Cetrimid katalizátort, és 6 ekvivalens 50 m/m%-os NaOH-oldatot reagáltattak. A lúgolat beadagolásánál jeges vizes hűtést alkalmaztak, ezután szobahőmérsékleten 15-36 órán át kevertették a reakcióelegyet. A második esetben az olefint DKM-ban oldva, katalizátort és szilárd NaOH-ot tartalmazó is tartalmazó oldatához adagolták a bromoformot, majd egy óráig vizes ultrahangos fürdőbe helyezték a reakcióelegyet. A termeléseket a 3. táblázat tartalmazza [54].

3. táblázat

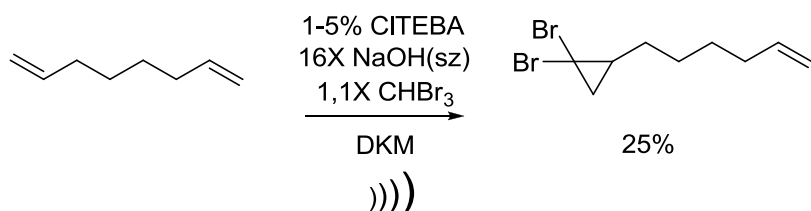
R	Termelés (%)	
	PTC	PTC + USI
Et	77	77
Bu	70	57
Hept	72	-
Bn	77	-
^C Hex	68	77
ⁱ Pr	69	-
^{neo} Pent	60	-

Hasonlóan az előző Xu-Brinker módszerhez, az alábbi esetben is ultrahangos besugárzást (35 kHz) alkalmaztak minimum 40 percig.



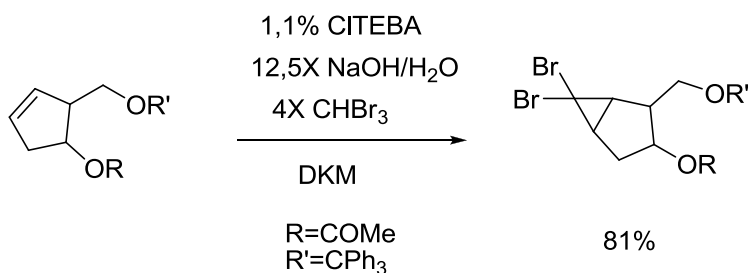
Az olefint, a finomra porított 10 ekvivalens NaOH-ot és a katalizátort tartalmazó DKM-os oldatot 1 órán át refluxáltatták ultrahang besugárzás mellett. Oszlopkromatográfiás tisztítás után 86% termelést értek el [55].

Az alábbi esetben Brinker és munkatársai okta-1,7-dién dibromkARBÉNEZÉSÉT írták le frissen kalcinált NaOH bázis alkalmazásával. A reakcióelegyet ultrahangos besugárzással 1 órán keresztül refluxáltatták, ami az oszlopkromatográfiás tisztítás után 25%-os termeléssel szolgáltatva az egyszeresen dibromo-ciklopropán származékot [56].



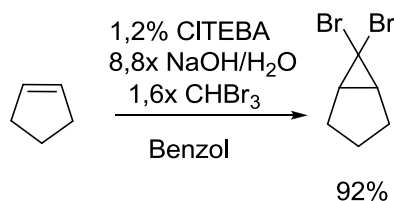
A nyílt láncú modellekre kidolgozott dibromkARBÉNEZÉSI módszerekhez hasonló eljárásokat írtak le gyűrűs olefin-származékokra is.

Kamata és munkatársai tromboxán receptor antagonisták intemedierjének szintézisében alkalmaztak dibromkARBÉNEZÉSÉT [57] az alábbi reakcióegyenlet szerint:



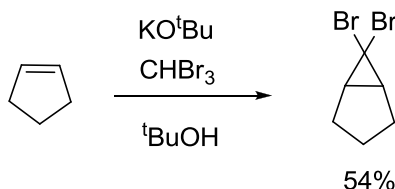
Az olefin bromoformos, diklórmétános oldatába fázistranszfer katalizátor jelenlétében 12,5 ekvivalens 40 m/m%-os NaOH-oldatot csepegtettek, majd 50°C on 20 órán át kevertették a reakcióelegyet. A terméket oszlopkromatográfiás tisztítás után 81%-os termeléssel kapták.

Banwell ciklopentént reagáltatott dibrómkabénnel, benzolban [58].



A reakcióelegyet a lúg beadagolása során jeges vízzel hűtötték, majd további 18 órán át szobahőmérsékleten kevertették. Oszlopkromatografiás tisztítás után 92%-os termeléssel kapták meg a dibrómkarbén adduktot.

Skell és munkatársai is vizsgálták az alábbi reakciót [59], ők azonban KO^tBu bázis alkalmazásával állították elő a 6,6-dibrómbiciklo[3.1.0]hexánt.



Ciklopentén és ekvivalens mennyiségű bromoform 0-3°C-os terc-butanolos oldatához adagolták a KO^tBu-ot. Ily módon a megfelelő adduktot 54%-os termeléssel kapták.

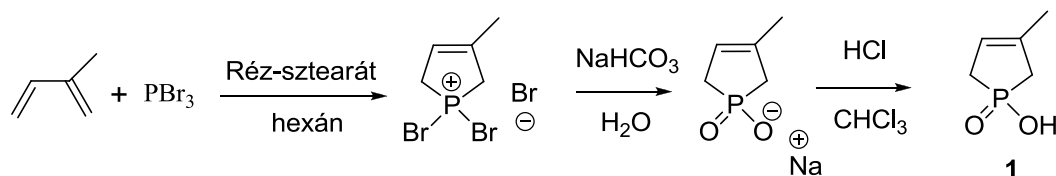
Összefoglalva a fentieket elmondható, hogy a legtöbb esetben bromoformból PTC körülmények között 50 m/m%-os NaOH-oldatból generálták a dibrómkarbént, de találtunk példát szilárd NaOH vagy KOH alkalmazására is. A PTC körülmények között végzett dihalokarbénezési reakciók kinetikája nagyban függ a fázistranszfer katalizátor minőségétől. Általában a legnagyobb konverziót a CITEBA katalizátorral lehet elérni. Sherill és munkatársai azonban azt tapasztalták, hogy azoknál a reakcióknál, ahol CITEBA-t alkalmaztak fázistranszfer katalizátorként, a reakcióelegy feldolgozását nagyban nehezíti stabil emulzió képződése, viszont a hexadecil- vagy tetradeciltrimetilammónium só alkalmazásakor kisebb mértékű az emulzióképződés, könnyebb a reakcióelegy feldolgozása és összességében nagyobb termelés érhető el [49]. A reakcióidő széles skálán változik (40 perctől egészen 9 napig). Oldószerként a leggyakrabban diklórmétánt használnak, mely a reakció kezdeti, erősen exoterm fázisában nem engedi túlmelegedni a reakciót. Emellett benzolban, toloulban és különféle alkoholokban, illetve oldószer hozzáadása nélkül is

végeztek dibrómkarbénezést. Az olefin reaktivitását nagyban befolyásolják a szomszédos csoportok is (elektronikus vagy szférikus hatások). A dibrómkarbén addíció mechanizmusát tekintve elektrofil addíció, ezért ami növeli a kettőskötés nukleofilitását (elektronküldő csoportok), várhatóan növelni fogja a reakciókészséget is.

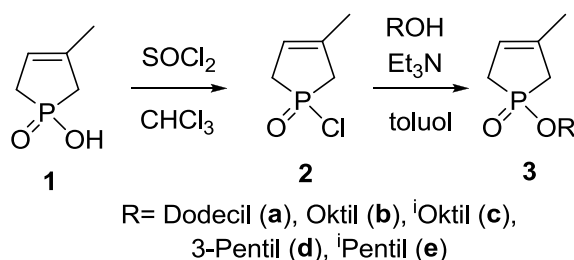
4. Kísérleti rész

4.1. A kiindulási anyag, 1-alkoxi-3-foszfolén-oxidok előállítása

Az általános kiindulási anyagunkat, az 1-hidroxi-3-metil-2,5-dihidro-1*H*-foszfol-oxidot (**1**), a McCormack cikloaddícióból származó foszfóniumsó hidrolíziséből nyerhetjük [32–33, 36].



Az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**1**) tionil-kloriddal történő reakciójából sav-klorid (**2**) keletkezik, melyet alkoholokkal reagáltatva a megfelelő 1-alkoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxidokat (**3**) kapjuk.



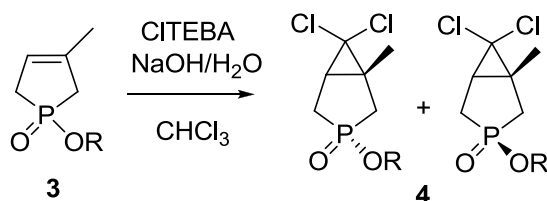
4.2. 1-Alkoxi-3-foszfolén-oxidok diklórkarbénrel történő reakciójának vizsgálata

A kutatócsoportunk már több évtizede foglalkozik P-heterociklusokkal, azon belül is 3-alkoxi-6,6-dihalo-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidok előállításával. Eddig azonban csak a rövid szénláncú ($R = \text{Me, Et, Pr, } ^i\text{Pr}$) alkoxi-foszfolén-oxidok diklórkarbénrel történő reakcióját vizsgálták [35–36, 38, 42–43].

Ebbe a kutatásba bekapcsolódva új modellvegyületeken vizsgáltuk a diklórkarbénezési reakciókat. Az volt a feltételezésünk, hogy esetleg egy hosszabb szénláncú észter funkció, jó elektronküldő csoport lévén aktiválni tudja a kettőskötést, így könnyebben végezhető el a karbénezés. E gondolatmeneten szerint, elsődleges kiindulási modellvegyületünk a dodeciloxi-foszfolén-oxid (**3a**) volt.

A reakcióban a karbén két oldalról támadhat a kettőskötésre. Ennek megfelelően két izomer képződik. A tapasztalatok azt mutatják, hogy az alkoxi-foszfolén-oxidok diklórkarbénezése során a megfelelő addukt két diasztereomer közel 1:1 arányú elegyként képződik. Ezt a nyersanyag ^{31}P NMR spektruma is bizonyítja. A diasztereomerek aránya a

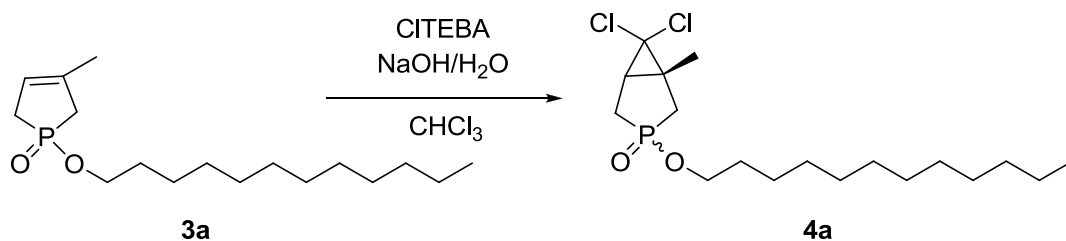
kromatográfiás tisztítás során azonban eltolódik, azaz az egyik feldúsul az elegyben, megkönnyítve ezzel számunkra a ^{13}C NMR jeleinek aszignációját.



R= Dodecil (**a**), Oktil (**b**), i Oktil (**c**),
3-Pentil (**d**), i Pentil (**e**)

Feladatomb volt tehát a hosszabb szénláncú észterek (**3**) dihalokarbénezési reakciójának vizsgálata, a reakció körülményeinek optimalizálása, és az új, az irodalomban eddig le nem írt termékek jellemzése.

Elsődleges modellvegyületünket, a dodexiloxi-foszfolén-oxidot (**3a**) az irodalomban leírt rövid szénláncú származékokra alkalmazott módszerrel kíséreltük meg először a megfelelő diklórkarbén addukttá (**4a**) alakítani. Ennek megfelelően **3a**-t 30 ekvivalens kloroformban oldottuk, majd 6,4% CITEBA jelenlétében, 26 ekvivalens 50 m/m%-os NaOH-oldatot csepegtettünk hozzá.



A reakció a kezdeti, exoterm szakaszában a reakcióelegy spontán felforrt. 8 órán át kevertettük a reakcióelegyet, majd szűrtük, elválasztottuk, bepároltuk, és 3-6 cm szilikagélen szűrtük. A nyersterméket ^{31}P NMR spektuma azt mutatta, hogy szemben az irodalomban leírtakkal, miszerint a reakciót 2 egymást követő karbénezéssel lehet teljessé tenni (ld. 1. táblázat), rendkívül jó, mintegy 94%-os konverzióval játszódott le az addíció, már az első adag karbénnel történő reagáltatás során. Eztán az elegyet, az előző adag karbén előállításához szükséges lúg, kloroform, és fázistranszfer katalizátor mennyiségének felével újra kezeltük, amikor is (^{31}P NMR alapján) az összes kiindulási anyag (**3a**) elreagált. Célul tűztük ki, hogy a körülmények optimalizálásával egylépéses módszert dolgozzunk ki. Az optimalizálás lépéseit a 4. táblázatban láthatjuk.

4. táblázat: Dodeciloxi-foszfolén-oxid (**3a**) diklórkarbénezése

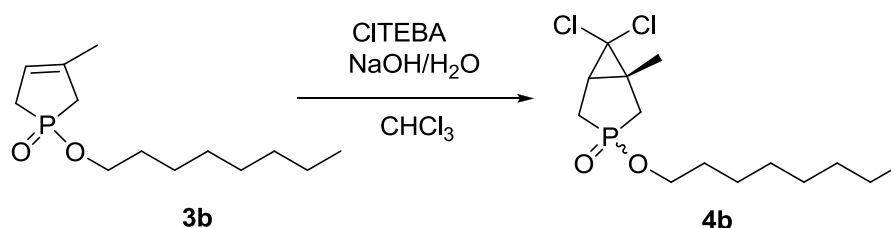
Kísérlet	Feleslegek, mennyiségek		Karbénezések száma	Izomerek aránya ¹ [%]	Konverzió ¹ [%]	Termelés [%]
	NaOH (50 m/m%) [ekv.]	CITEBA [%]				
1	42	10	1	52:48	99	84
2	30	5	1	48:52	95	71
3	30	10	1	52:48	96	65
4	35	6	1	48:52	100	75

¹ A nyers termék ³¹P NMR spektruma alapján (a nagyobb kémiai eltolódású szerepel elől).

A tapasztalatok alapján két fő dologra kell figyelnünk. Ez pedig a lúg felesleg és a fázistranszfer katalizátor mennyisége. Ha túlságosan erélyes körülmények között végezzük a reakciót, habár teljes konverziót érünk el, a reakciót bomlás kíséri (elhidrolizál az észter, kátrányosodik a reakcióelegy), így romlik a termelés. Ezzel szemben ha túlságosan enyhe körülmények között végezzük a reakciót, a kiindulási alkoxi-foszfolén-oxid nem reagál el teljesen, alacsonyabb konverzióval megy a reakció.

Az irodalmban leírt feleslegek [33] másfélszeresével kezdtük el az optimalizálást (4. táblázat, 1. kísérlet). Habár a reakció egy lépésben teljesen lejátszódott, ³¹P NMR-ben tapasztalt több jel alapján az észter hidrolízise feltételezhető (hiszen tömény 50 m/m%-os NaOH-oldattal kezeljük). A táblázatból látszik, hogy már 30 ekv. bázis alkalmazása esetén is közel teljes konverziót értünk el. A bázis mennyiségének növelésével és a fázistranszfer katalizátor mennyiségének optimális megválasztásával egy olyan módszert sikerült kidolgozni, ahol a konverzió teljes, de még nem jelentős a bomlás. Ezért **4a** addukt előállítására a 35 ekv. bázis, 6% CITEBA katalizátor alkalmazása bizonyult a legalkalmasabbnak, amikor is 75%-os termeléssel kaptuk a tiszta diklórkarbén adduktot (**4a**).

Következő modellvegyületünk az oktiloxi-foszfolén-oxid (**3b**) volt.



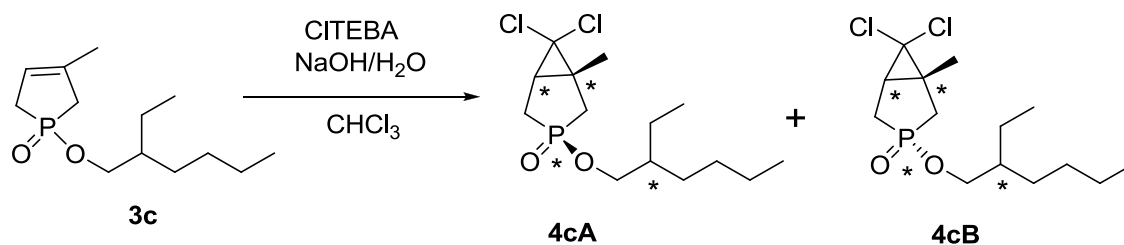
5. táblázat: Oktiloxi-foszfolén-oxid (**3b**) diklórkarbénezése

Kísérlet	Feleslegek, mennyiségek		Karbénezések száma	Izomerek aránya ¹ [%]	Konverzió ¹ [%]	Termelés [%]
	NaOH (50 m/m%) [ekv.]	CITEBA [%]				
1	42	10	1	57:43	100	53
2	42	5	1	43:57	100	60
3	35	6	1	43:57	98	51

¹ A nyertermék ³¹P NMR spektruma alapján (a nagyobb kémiai eltolódású szerepel elől).

A kevesebb szénatomot tartalmazó észterek karbénezésénél azt tapasztaltuk, hogy a dodeciloxi-észterhez képest a termelés hasonló körülmények között kisebb volt. **4b** Esetében a nagyobb bázisfelesleg és a csökkentett fázistranszfer katalizátor bizonyult optimálisnak (42 ekv. bázis, 5% CITEBA). A lúgfelesleg növelése a csökkent reaktivitást hivatott ellensúlyozni, míg a fázistranszfer katalizátor mennyiségének csökkentésére a kátrányosodás és a hidrolízis visszaszorítása miatt volt szükség.

4c Esetében is a **4b**-nél alkalmazott módszert (42 ekv. bázis, 5% CITEBA) találtuk a legeredményesebbnek (6. táblázat, 1. kísérlet). Mivel **4c** már 4 sztereocentrumot tartalmaz, ezért 4 izomert várunk. A nyertermékben meg is jelent mind a 4 izomer ³¹P NMR alapján (11:28:45:16 arányban) azonban a feldolgozás során a kettő minor izomer elveszett és csak a kettő fő izomer maradt. Mivel a fő izomerek aránya és kémiai eltolódása (³¹P NMR spektrum alapján) hasonlít a többi alkoxi-foszfolén-oxid diklórkarbénezésénél tapasztalt izomerarányra és eltolódásra, arra lehet következtetni, hogy a két major izomer a gyűrűs foszfor atomon lévő kiralitáscentrumban eltérő diasztereomerek (**4cA** és **4cB**).

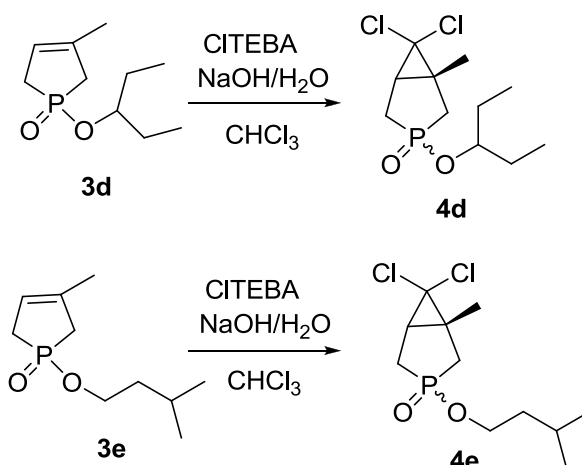


6. táblázat: Izooktiloxi-foszfolén-oxid (**3c**) diklórkarbénezése

Kísérlet	Feleslegek, mennyiségek		Karbénezések száma	Izomerek aránya ¹ [%]	Konverzió ¹ [%]	Termelés [%]
	NaOH (50 m/m%) [ekv.]	CITEBA [%]				
1	42	5	1	44:56	94	76
2	35	6	1	44:56	96	59

¹ A feldolgozás utáni ³¹P NMR spektruma alapján (a nagyobb kémiai eltolódású szerepel elől).

Következő két, 5 szénatomszámú aldalláncot tartalmazó modellvegyületünk az 3-pentiloxi- és izopentiloxi-foszfolén-oxid (**3d** és **3e**) volt.



Ezekben az esetekben a termelés alacsonyabb volt (30-50%, ld. 7. táblázat), mert ilyen körülmények között már jobban kátrányosodik a reakcióelegy. Az alábbi két vegyületet a jövőben kétlépéses karbénezési reakcióban szeretnénk előállítani, kevésbé erélyes körülmények között, és összehasonlítani a termelési eredményeket az egy lépéses karbénezés eredményeivel.

7. táblázat: 3-Pentiloxi- (**3d**) és izopentiloxi-foszfolén-oxid (**3e**) diklorkarbénezése

Kísérlet	Sorszám	Feleslegek, mennyiségek		Karbénezések száma	Izomerek aránya ¹ [%]	Konverzió ¹ [%]	Termelés [%]
		NaOH (50 m/m%) [ekv.]	CITEBA [%]				
1	3d	42	5	1	42:58	94	50
2		35	6	1	41:59	90	61
3	3e	42	5	1	51:49	96	39
4		35	6	1	51:49	85	30

¹ A nyerstermék ³¹P NMR spektruma alapján (a nagyobb kémiai eltolódású szerepel elől).

Végül összehasonlításképpen két ismert vegyület az 1-metoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**3f**) és 1-etoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**3g**) esetében is elvégeztük a diklorkarbénezést az erélyesebb körülmények között, hogy összehasonlítsuk a kétlépéses irodalmi módszerrel.

8. táblázat: Metoxi- (**3f**) és etoxi-foszfolén-oxid (**3g**) diklorkarbénezése

Kísérlet	Sorszám	Feleslegek, mennyiségek		Karbénezések száma	Izomerek aránya ¹ [%]	Konverzió ¹ [%]	Termelés [%] (irodalmi)[21]
		NaOH (50 m/m%) [ekv.]	CITEBA [%]				
1	3f	42	5	1	48:52	99	29 (71)
2	3g	42	5	1	55:45	100	25 (59)

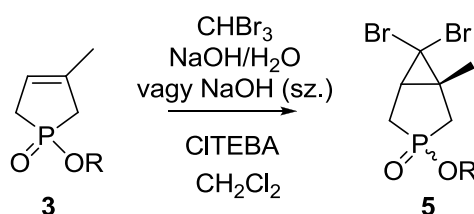
¹ A nyerstermék ³¹P NMR spektruma alapján (a nagyobb kémiai eltolódású szerepel elől).

Habár az erélyes körülmények alkalmazásával már az első lépésben teljesen konverzió érhető el ezeknél a modelleknél is, ilyen erélyes körülményeket ezen származékok már nem tolerálnak. Jóval nagyobb mértékű a kátrányosodás és az észter hidrolízise, mint a hosszabb oldallánccal rendelkező származékoknál, így a kétlépéses karbénezésnél csak gyengébb termelést sikerült elérnünk.

4.3. 1-Alkoxi-3-foszfolén-oxidok dibrómkarbénnel történő reagáltatása

Érdekes lehetőségnek kínálkozott a diklórkarbénezések mintájára az 1-alkoxi-3-foszfolén-oxidok dibrómkarbén adduktjainak előállítása.

A reakcióhoz szükséges dibrómkarbént bromoformból valamilyen bázissal generálhatjuk. Az általános sémát az alábbi reakcióegyenlet írja le:

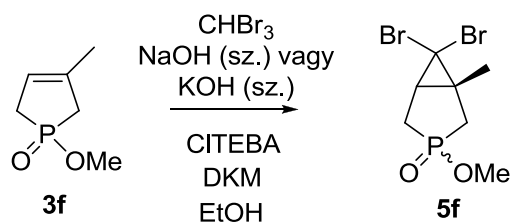


R= Dodecil (a), Oktil (b)
Metil (f), Etil (g)

Mivel az alkoxi-foszfolén-oxidok (3) dibrómkarbénezését még nem írták le, ezért az irodalmi analógiák alapján indultunk el. Ezen körülményeket alkalmazva azt tapasztaltuk, hogy általános problémát jelent a foszfolén-oxidok csekély reakcióképessége és a reakcióelegy kátrányosodása. A feldolgozás során is problémákba ütköztünk. Nehéz volt az elegy szűrése, stabil emulzió keletkezett, melyet nehezen lehetett megszüntetni. A legnagyobb problémát azonban a dibrómkarbén-adduktok (5a,b,f,g) érzékenysége okozta. Oszlopkromatográfiás tisztítás során az anyag elbomlott. Ebből kifolyólag a relatíve alacsony konverzióval képződött adduktokat nem sikerült kipreparálni.

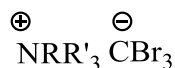
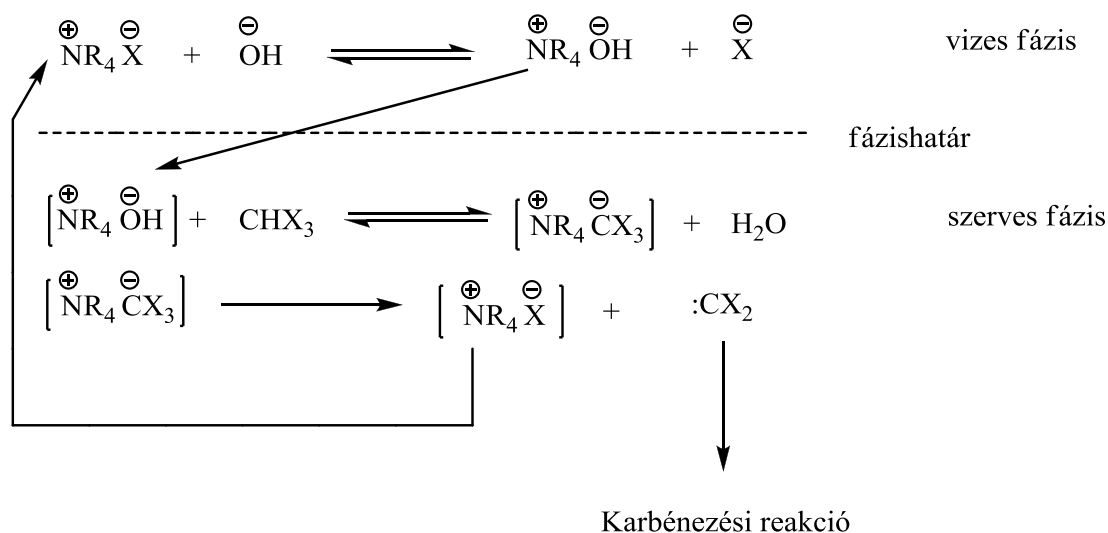
A dibrómkarbénezési reakciót a konverzió teljesebbé tételével kívántuk hatékonyabbá tenni. 3f Esetében a reakciót szilárd bázis alkalmazásával is megkíséreltük. A 9. táblázat alapján elmondható, hogy fontos lehet a bázis minősége, feleslege és alakja is. A 30%-al nagyobb feleslegben alkalmazott mikroszemcsés NaOH-dal akár ötször akkora konverzió is elérhető, mint a KOH pellettel. Mivel itt több paramétert is változtattunk, további kísérleteket igényel, hogy kiderítsük, pontosan minek köszönhető a konverzió javulása.

Oldószernek DKM-t választottuk, amely alacsony forráspontja miatt nem engedi az erősen exoterm reakciót 45-50 °C fölé melegedni.



Fontos megemlíteni, hogy a reakcióelegybe 2 ekvivalens etanolt is tettünk, ami irodalmi leírások szerint segíti szolvatálni a tribrómmetilidin-benziltriethylammónium ionpárt [37].

5. ábra: Fázistranszfer katalizátor működése dihalokarbénezési reakciókban



tribrómmetilidin-benziltriethylammónium ionpár

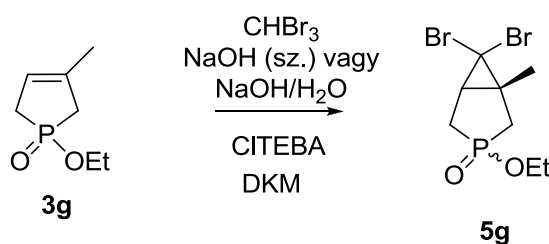
Ezt bizonyítandó kontroll kísérleteket is végeztünk alkohol nélkül, és valóban azt tapasztaltuk, – a diklórkarbénezésnél megfigyelt tapasztalatokkal szemben – hogy az etanollal végzett kísérletben 5-10%-kal nagyobb konverziót értünk el (9. táblázat, 1-2. kísérlet).

9. táblázat: Metoxi-foszfolén-oxid (**3f**) dibromkarbénézése

Kísérlet	Feleslegek, mennyiségek					Konverzió ³ [%]
	CHBr ₃ [ekv.]	Bázis (szilárd)		CITEBA [%]	Oldószer	
		Minőség	[ekv.]			
1	10	NaOH ¹	15	5	DKM (+2 ekv. EtOH)	53-59
2	10	NaOH ¹	15	5	DKM	40-45
3	15	KOH ²	10	5	DKM	5-9

¹ Mikroszemcsés² Pellet³ A nyertermék ³¹P NMR spektruma alapján.

3g Esetében 50 m/m %-os NaOH-oldattal is kipróbáltuk a reakciót, ám itt is a szilárd bázis alkalmazásával kaptuk a legjobb konverziót. A körülményeket a 10. táblázat foglalja össze.

**10. táblázat:** Etoxi-foszfolén-oxid (**3g**) dibromkarbénézése

Kísérlet	Feleslegek, mennyiségek					Konverzió ¹ [%]
	CHBr ₃ [ekv.]	NaOH (50 m/m%) [ekv.]	NaOH (szilárd) [ekv.]	CITEBA [%]	Oldószer	
1	17	20	-	5-7	DKM	12-20
2	25	32	-	5	DKM	18
3	10	-	15	5	DKM	28

¹ A nyertermék ³¹P NMR spektruma alapján.

A szilárd bázis alkalmazása itt is kedvezőbbnek bizonyult. A korábbi tapasztalatok, miszerint a hosszabb oldalláncú észtereket tartalmazó származékok reaktivitása nagyobb a

metoxi-, illetve az etoxi-foszfolén-oxidokhoz képest, arra ösztönöztek bennünket, hogy **3a** és **3b** dibromkarbénezését is megkíséreljük.

11. táblázat: Dodeciloxi- (**3a**) és oktiloxi-foszfolén-oxid (**3b**) dibromkarbénezése

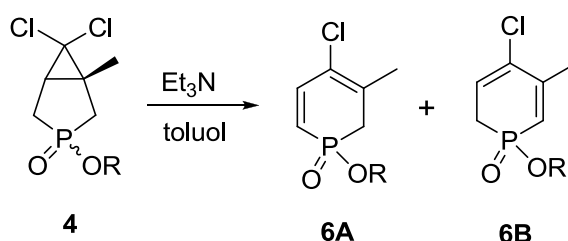
Kísérlet	Sorszám	Feleslegek, mennyiségek					Konverzió ¹ [%]
		CHBr ₃ [ekv.]	NaOH (50 m/m%) [ekv.]	NaOH (szilárd) [ekv.]	CITEBA [%]	Oldószer	
1	4a	31	26	-	13	-	25
2	4b	13	-	15	4	DKM	70

¹ A nyertermék ³¹P NMR spektruma alapján.

Megfigyeltük, hogy ezek a nagyobb C-atomszámú helyettesítővel rendelkező vegyületek kevésbé kátrányosodnak. A reakció szelektívebben játszódik le, ³¹P NMR alapján kevesebb melléktermék keletkezik.

4.4. 3-Alkoxi-6,6-dihalo-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidok továbbalakítása

Az előállított 3-alkoxi-6,6-diklór-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidokat trietil-amin savmegkötő jelenlétében, toluolban termolizáltuk, így a megfelelő 1-alkoxi-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxidokat (**6**) kaptuk.



R= Dodecil (**a**), Oktil (**b**), ¹Oktil (**c**),
3-Pentil (**d**), ¹Pentil (**e**)

A reakció során **6A** és **6B** izomerek 3:1 arányban keletkeznek (a ³¹P NMR intenzitások alapján). A termeléseket a 12. táblázat foglalja össze:

12. táblázat: 1-Alkoxi-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxidok (**6a-e**) előállítása

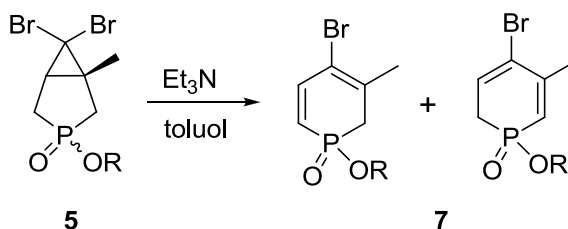
Kísérlet	Sorszám	Izomerek aránya ¹		Termelés [%]
1	6a	3	1	86
2	6b			80
3	6c			73
4	6d			62
5	6e			80

¹ Relatív ³¹P NMR intenzitások alapján.

Az így kapott **6a-e** vegyületek az irodalomban eddig nem ismertek, ezért ³¹P és ¹³C NMR, valamint HRMS spektrumokkal jellemeztük őket.

Az 1-alkoxi-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxidok (**6a-e**) értékes kiindulási anyagok további *P*-heterociklusok szintéziséhez.

A továbbiakban tervezzük a **4** → **6** reakció mintájára a 3-alkoxi-6,6-dibróm-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidok (**5a-b** és **5f-g**) termolízisét a nyerstermékből megkísérelni.



Reményeink szerint a dibróm adduktok (**5**) termolízisével sikerül olyan bróm-1-alkoxi-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxid (**7a-b** és **7f-g**) származékok előállítása, amik már kevésbé érzékenyek, így talán kinyerhetők az erősen kátrányos reakcióelegyből szerkezetazonosításra megfelelő tisztaságban.

5. Kísérletek részletes leírása

5.1. 1-Alkoxi-foszfolén-oxidok előállítása

A McCormack cikloaddíció során 48,0 ml (0,48 mól) izoprén és 45 ml (0,48 mól) PBr_3 elegyét 40 ml (0,3 mól) hexánban egy spatulahegynyi Cu-sztearát katalizátorral reagáltattuk kis üvegben. Az összerázott elegyet egy hónapon keresztül állni hagytuk, amikor is a foszfóniumsó kialakult. A fellazított foszfóniumsót száraz n-hexánnal fedtük le, majd N_2 atmoszféra alatt, vákuumban leszívattuk. Egy háromnyakú, KPG-keverővel ellátott 2 l-es lombikba üvegenként 176,0 g (2,1 mól) NaHCO_3 -ot és jeges vizet (600 g) tettünk. Keverés közben lassan beadagoltuk a foszfóniumsót. Az 1 órás reakcióidő letelte után az elegyet szűrtük, és a szűrőn maradt NaBr -ot kevés vízzel mostuk. Az egyesített vizes fázist 120 ml kloroformmal extraháltuk. 20 perc kevertetés után a két fázist elválasztottuk. A foszfolén-oxid Na -sóját tartalmazó vizes oldathoz újabb adag 150 ml kloroformot adtunk, és kevertetés közben lassan kb. 40 ml cc. HCl -ot adagoltunk hozzá pH=1 eléréséig. A két fázist elválasztottuk, majd a vizes oldatot ismét kloroformmal (5×150 ml) extraháltuk. A kloroformos extraktumokat egyesítettük és Na_2SO_4 -on szárítottuk. Szűrtük, a szárítószerrel kevés kloroformmal mostuk, a szűrletet és a mosó folyadékot bepároltuk és az így kapott maradékot membránszivattyúval, majd motorvákuummal is megszívattuk. A terméket (**1**) 51,0 g (80%) sűrű, barna olajként kaptuk.

26,8 g (0,2 mól) 1-hidroxi-3-metil-3-foszfolén-oxidot (**1**) egy 500 ml-es refluxhűtővel ellátott lombikba mértünk és 80 ml száraz (P_2O_5 -ről desztillált) kloroformot adtunk hozzá. Ezután 18 ml (0,25 mól) tionil-kloridot öntöttünk az oldathoz óvatosan 3 részletben a refluxhűtőn keresztül. Az intenzíven fejlődő SO_2/HCl gázokat gumicsővel elvezettük. 1 Napon át kevertetjük, majd másnap a refluxhűtőt desztilláló feltételre cseréltük, és olajfürdő használatával vízvákuummal bepároltuk az elegyet. Az olajfürdővel 10-15 perc alatt melegítettük fel kb. 85 °C-ra, teljes bepárlás után 4-5 perc alatt melegítettük fel 110 °C-ra, majd vákuumot N_2 bevezetéssel megszüntettük. A reakcióelegyet még melegen membránszivattyúval szívva kb. 30 percig kevertettük. Ez esetben is N_2 bevezetéssel szüntettük meg a vákuumot. Sötétbarna olajként, kvantitatív termeléssel kapjuk meg a foszfinsav-kloridot (**2**).

A 30,1 g (0,2 mól) nyers foszfinsav-kloridhoz (**2**) 60 ml toluolt, és 28 ml (0,2 mól) trietil-amint adtunk, majd 0,4 mól alkoholt (89,8 ml dodekanolt, 62,8 ml oktanolt, 62,5 ml

izooktanolt, 43,3 ml 3-pentanolt, 43,5 ml izopentanolt) csepegtettünk az elegyhez. A beadagolást követően az elegyet 4 órán át refluxáltattuk, majd szűrtük, toluollal mostuk, bepároltuk. Az így kapott nyersterméket szilikagélen kloroform eluenssel oszlopkromatografáltuk, majd ezt követően etil-acetát eluenssel is oszlopkromatografáltuk, hogy a feleslegben alkalmazott magas forráspontú, hosszú szénláncú alkoholoktól megtisztítsuk. Az alkoxi-foszfolén-oxidokat **3a**: 66%, **3b**: 62%, **3c**: 53%, **3d**: 68%, **3e**: 56% termeléssel kaptuk. **3a** és **3b** ismert vegyületek voltak, így ezeket csak ^{31}P NMR eltolódásuk alapján, míg az új alkoxi-foszfolén-észtereket (**3c**, **3d**) ^{31}P , ^{13}C , ^1H NMR és HRMS spektrumok segítségével azonosítottuk. **3a**: $\delta^{31}\text{P} = 74,8$; $\delta^{31}\text{P}$ [61]= 74,8. **4a**: $\delta^{31}\text{P} = 74,7$; $\delta^{31}\text{P}$ [61]= 74,6. **3e** is ismert vegyület [62], azonban NMR és MS spektrumait még nem írták le az irodalomban.

A ^{31}P , ^{13}C és ^1H NMR spektrumok felvétele Bruker DRX-500 típusú spektrofotométeren történtek 300 MHz-en, deuterált kloroformban, a csatolási állandók Hz-ben értendők; a tömegspektrometriai méréseket pedig ZAB-2SEQ típusú készüléken végezték.

1-Dodeciloxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**3a**):

Termelés: 66%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 74,8; $\delta_{\text{irod.}}$ [61]: 74,8.

1-Oktiloxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**3b**):

Termelés: ^{31}P NMR (CDCl_3) 62%; δ : 74,7; $\delta_{\text{irod.}}$ [61]: 74,6.

1-(2-Etilhexiloxi)-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**3c**):

Termelés: 53%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 74,6; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 10,8 (CH_2CH_3), 13,9 (CH_2CH_3), 20,7 ($^3J = 12,9$, $\text{C}_3\text{--CH}_3$), 22,9 (CH_2), 23,2 (CH_2), 28,8 (CH_2), 29,8 (CH_2), 30,6 ($^1J = 88,3$, C_2), 33,3 ($^1J = 92,2$, C_5), 40,1 ($^3J = 6,4$, OCH_2CH), 66,9 ($^2J = 7,0$, OCH_2), 120,3 ($^2J = 10,8$, C_4), 136,2 ($^2J = 16,9$, C_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 7,3$, 6H, CH_2CH_3), 1,18–1,44 (m, 8H, 4x CH_2), 1,47–1,62 (m, 1H, OCH_2CH), 1,78 (s, 3H, $\text{C}_3\text{--CH}_3$), 2,23–2,51 (m, 4H, PCH_2), 2,84–2,97 (m, 2H, OCH_2), 5,51 (d, $J = 35,8$, 1H, CH); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 245,1670$, $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{P}$ -re számított: 245,1670.

1-(3-Pentiloxi)-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**3d**):

Termelés: 68%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 74,8. A további jellemzés folyamatban van.

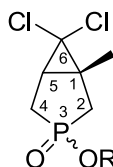
1-(3-Metilbutoxi)-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (3e):

Termelés: 56%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 74,7; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 20,7 ($^3J = 12,9$, $\text{C}_3\text{--CH}_3$), 22,3 ($2x\text{CH}_3$), 24,6 (CH), 30,7 ($^1J = 88,2$, C_2), 33,4 ($^1J = 92,2$, C_5), 39,3 ($^3J = 6,0$, OCH_2CH_2), 63,3 ($^2J = 6,7$, OCH_2), 120,3 ($^2J = 10,8$, C_4), 136,3 ($^2J = 16,8$, C_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,90 (d, $J = 6,6$, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,51–1,61 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1,62–1,74 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 1,78 (s, 3H, $\text{C}_3\text{--CH}_3$), 2,23–2,51 (m, 4H, PCH_2), 3,99–4,09 (m, 2H, OCH_2), 5,50 (d, $J = 35,8$, 1H, CH); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 203,1203$, $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{P}$ -re számított: 203,1203.

5.2. 3-Alkoxi-6,6-dikloro-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidok (4) előállítása

Egy 50 ml-es 2 nyakú, refluxhűtővel ellátott lombikba bemértem 3 mmól (**3a**: 0,90 g, **3b,c**: 0,73 g, **3d,e**: 0,61 g) 1-alkoxi-3-metil-2,5-dihidro-1*H*-foszfol-oxidot, 0,06 ekvivalens (0,18 mmól, 0,041 g) CITEBA fázistranszfer katalizátort és 50 ekvivalens (0,15 mól, 12 ml) száraz kloroformot. A lombikot ronggyal bebugyolálva, maximum fordulatszámon kevertetve becsepegtettem 35 ekvivalens (0,105 mól, 8,4 g) 50 m/m%-os NaOH-oldatot. 4 Óra intenzív kevertetés után az elegyhez további 20 ml-kloroformot adtam, 20 percig kevertettem, majd a kivált NaCl-ot üvegszűrőn szűrtem, 20 ml kloroformmal mostam. Az elegyet elválasztottam, a vizes fázist 2x 20 ml kloroformmal extraháltam. Az egyesített szerves fázist bepároltam, és egy 3-6 cm-es szilikagél rétegen, kloroform eluenssel átszűrtem. A termékeket sötétbarna olajként 30-75 % termeléssel kaptam.

Az alábbi ábrán a 3-alkoxi-6,6-dikloro-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidok szénatomjainak számozása látható:

3-Dodeciloxi-6,6-dikloro-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (4a):

Termelés: 84% (4. táblázat, 1. kísérlet); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 83,0 (B: 48%), 86,8 (A: 52%); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : a fő izomerre (A): 14,0 (CH_2CH_3), 21,7 ($^3J = 8,2$, $\text{C}_1\text{--CH}_3$), 22,6 (CH_2CH_3), 25,4 (CH_2), 26,4 ($^1J = 91,5$, C_4), 29,0 (CH_2), 29,2 (CH_2), 29,38 (CH_2), 29,42 (CH_2), 29,5 ($3x\text{CH}_2$), 31,8 ($^2J = 14,3$, C_1), 32,2 ($^1J = 91,5$, C_2), 33,1 ($^2J = 12,1$, C_5), 66,0 ($^2J = 7,1$, OCH_2), 71,5 ($^3J = 10,9$, C_6); a másik izomerre (B): 14,0 (CH_2CH_3),

21,5 ($^3J = 7,6$, C_1-CH_3), 22,6 ($\underline{CH_2CH_3}$), 25,0 ($^1J = 95,3$, C_4), 25,4 (CH_2), 29,0 (CH_2), 29,2 (CH_2), 29,38 (CH_2), 29,42 (CH_2), 29,5 ($3 \times CH_2$), 30,6 ($^1J = 90,3$, C_2), 31,0 ($^2J = 13,0$, C_1), 32,3 ($^2J = 11,1$, C_5), 64,6 ($^2J = 6,7$, OCH_2), 72,0 ($^3J = 13,1$, C_6); 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0,85 (t, 3H, $J = 6,9$, CH_2CH_3), 1,23 (s, 3H, C_1-CH_3), 1,19–1,73 (m, 20H, CH_2), 1,75–2,43 (m, 5H, PCH_2 , CH), 3,88–4,09 (8m, 2H, OCH_2). $[M+H]^+_{mért} = 383,1677$, $C_{18}H_{34}O_2PCl_2$ -ra számított: 383,1673. Az izotóp eloszlás a 2 Cl-nak megfelelő.

3-Oktiloxi-6,6-dikloro-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (4b):

Optimális körülmény: 42 ekvivalens 50 m/m%-os NaOH; Termelés: 60% (5. táblázat, 2. kísérlet); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ : 83,3 (A: 59%), 87,0 (B: 41%); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : a fő izomerre (A): 14,0 (CH_2CH_3), 21,9 ($^3J = 8,2$, C_1-CH_3), 22,6 ($\underline{CH_2CH_3}$), 25,5 (CH_2), 26,5 ($^1J = 91,4$, C_4), 29,2 (CH_2), 31,9 ($^2J = 15,5$, C_1), 32,3 ($^1J = 91,5$, C_2), 33,2 ($^2J = 12,1$, C_5), 66,1 ($^2J = 7,1$, OCH_2), 71,6 ($^3J = 11,0$, C_6); a másik izomerre (B): 14,0 (CH_2CH_3), 21,6 ($^3J = 7,6$, C_1-CH_3), 22,6 ($\underline{CH_2CH_3}$), 25,0 ($^1J = 89,6$, C_4), 25,5 (CH_2), 29,2 (CH_2), 30,8 ($^1J = 90,3$, C_2), 31,1 ($^2J = 12,9$, C_1), 32,4 ($^2J = 11,2$, C_5), 64,7 ($^2J = 6,7$, OCH_2), 72,9 ($^3J = 13,0$, C_6). $[M+H]^+_{mért} = 327,1051$, $C_{14}H_{26}O_2PCl_2$ -ra számított: 327,1047. Az izotóp eloszlás a 2 Cl-nak megfelelő.

3-(2-Etilhexiloxi)-6,6-dikloro-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (4c):

Optimális körülmény: 42 ekvivalens 50 m/m%-os NaOH; Termelés: 76% (6. táblázat, 1. kísérlet); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ : 83,6 (A: 53 %) és 86,9 (B: 47 %); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : a fő izomerre (A): 10,80 (CH_2CH_3), 13,9 ($\underline{CH_2CH_3}$), 21,7 ($^3J = 8,2$, C_1-CH_3), 22,8 (CH_2), 23,2 (CH_2), 26,3 ($^1J = 91,4$, C_4), 28,7 (CH_2), 29,7 (CH_2), 31,7 ($^2J = 14,4$, C_1), 32,1 ($^1J = 91,5$, C_2), 33,1 ($^2J = 12,0$, C_5), 40,0 ($^3J = 6,1$, CH), 68,0 ($^2J = 7,3$, OCH_2), 71,5 ($^3J = 10,5$, C_6); a másik izomerre (B): 10,84 (CH_2CH_3), 13,9 ($\underline{CH_2CH_3}$), 21,4 ($^3J = 7,5$, C_1-CH_3), 22,8 (CH_2), 23,2 (CH_2), 24,5 ($^1J = 88,7$, C_4), 28,8 (CH_2), 29,8 (CH_2), 30,5 ($^1J = 91,6$, C_2), 30,9 ($^2J = 12,9$, C_1), 32,2 ($^2J = 11,2$, C_5),

40,0 ($^3J = 6,1$, CH), 66,6 ($^2J = 7,0$, OCH₂), 72,0 ($^3J = 13,4$, C₆). $[M+H]^+_{\text{mért}} = 327,1049$, C₁₄H₂₆O₂PCl₂-ra számított: 327,1047. Az izotóp eloszlás a 2 Cl-nak megfelelő.

3-(3-Pentiloxi)-6,6-dikloro-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (4d):

Termelés: 61% (7. táblázat, 2. kísérlet); ^{31}P NMR (CDCl₃) δ : 81,5 (A: 80%) és 86,1 (B: 20%); ^{13}C NMR (CDCl₃) δ : a fő izomerre (A): 9,2 (2xCH₂CH₃), 21,6 ($^3J = 7,9$, C₁-CH₃), 26,9 ($^1J = 91,8$, C₄), 27,4 ($^2J = 3,3$, C₁), 32,7 ($^1J = 91,9$, C₂), 32,9 ($^2J = 12,6$, C₅), 71,8 ($^3J = 12,4$, C₆), 80,0 ($^2J = 7,5$, OCH); a másik izomerre (B): 9,2 (2xCH₂CH₃), 21,4 ($^3J = 7,5$, C₁-CH₃), 25,6 ($^1J = 89,6$, C₄), 27,6 ($^2J = 3,2$, C₁), 31,6 ($^2J = 91,4$, C₅), 31,5 ($^1J = 14,8$, C₂), 72,0 ($^3J = 13,8$, C₆), 79,2 ($^2J = 7,2$, OCH). $[M+H]^+_{\text{mért}} = 285,0579$, C₁₁H₁₉O₂PCl₂-ra számított: 285,0578. Az izotóp eloszlás a 2 Cl-nak megfelelő.

3-(3-Metilbutiloxi)-6,6-dikloro-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (4e):

Optimális körülmény: 42 ekvivalens 50 m/m%-os NaOH; Termelés: 39% (7. táblázat, 3. kísérlet); ^{31}P NMR (CDCl₃) δ : 83,1 (B: 49%) és 86,9 (A: 51%); ^{13}C NMR (CDCl₃) δ : a fő izomerre (A): 21,4 ($^3J = 7,6$, C₁-CH₃), 22,1 (2xCH₃), 24,1 (CH), 24,7 ($^1J = 89,8$, C₄), 30,5 ($^1J = 90,4$, C₂), 30,8 ($^2J = 12,9$, C₁), 32,1 ($^2J = 11,1$, C₅), 39,0 ($^3J = 6,0$, OCH₂CH₂), 63,0 ($^2J = 6,7$, OCH₂), 71,8 ($^3J = 13,0$, C₆); a másik izomerre (B): 21,6 ($^3J = 8,1$, C₁-CH₃), 22,1 (2xCH₃), 24,7 (CH), 26,3 ($^1J = 91,5$, C₄), 31,6 ($^2J = 14,4$, C₁), 32,0 ($^1J = 91,6$, C₂), 32,9 ($^2J = 12,1$, C₅), 38,9 ($^3J = 5,3$, OCH₂CH₂), 64,4 ($^2J = 7,0$, OCH₂), 71,3 ($^3J = 10,7$, C₆). $[M+H]^+_{\text{mért}} = 285,0583$, C₁₁H₁₉O₂PCl₂-ra számított 285,0578. Az izotóp eloszlás a 2 Cl-nak megfelelő.

5.3. 3-Alkoxi-6,6-bróm-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidok (5a-b, 5f-g) előállítása

Egy 25 ml-es 2 nyakú, refluxhűtővel ellátott lombikba bemértem 3 mmól 1-alkoxi-3-metil-2,5-dihidro-1H-foszfol-oxidot (**3a**: 0,90 g, **3b**., 0,73 g, **3f**: 0,44 g, **3g**: 0,48 g), 0,05 ekvivalens CITEBA fázistranszfer katalizátort (0,15 mmól, 0,034 g), 2,6 ml bromoformot (0,030 mól, 10 ekvivalens), 5 ml DKM-t és 0,04 ml etanolt (0,34 mmól, 0,2 ekvivalens). A lombikot ronggyal bebugyolálva, maximum fordulatszámon kevertetve hozzáadagoltam 0,045 mól (1,8 g, 15 ekvivalens) szilárd, mikroszemcsés

NaOH-ot. Az elegy magától felforrt, 3-4 órán keresztül közel 50°C-on refluxált. 4 Óra intenzív kevertetés után 10 ml-kloroformot adtam hozzá és 20 percig kevertettem, majd üvegszűrőn kiszűrtem a kiváló NaBr-ot, melyet 20 ml kloroformmal mostam. Az elegyet elválasztottam, a vizes fázist 2x 20 ml kloroformmal extraháltam. Az egyesített szerves fázist bepároltam, és egy 3-6 cm-es szilikagél rétegen, kloroform eluenssel átszűrtem. Az így kapott vörösesbarna olajat kaptam, mely több mint 56%-ban a várt terméket (**5f**) tartalmazza.

3-Dodeciloxi-6,6-dibróm-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (**5a**):

Optimális körülmények: 13 ekvivalens CHBr_3 , 15 ekvivalens szilárd NaOH, 4% ClTEBA. Konverzió: 25% (11. táblázat, 1. kísérlet); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 86,2 (B: 45%) és 87,1 (A: 55%).

3-Oktiloxi-6,6-dibróm-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (**5b**):

Optimális körülmények: 31 ekvivalens CHBr_3 , 26 ekvivalens 50 m/m%-os NaOH-oldat, 13% ClTEBA. Konverzió: 70% (11. táblázat, 2. kísérlet); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 83,7 (B: 49%) és 87,4 (A: 51%).

3-Etiloxi-6,6-dibróm-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (**5g**):

Optimális körülmények: 10 ekvivalens CHBr_3 , 15 ekvivalens szilárd NaOH, 2 ekvivalens EtOH, 5% ClTEBA. Konverzió: 28% (10. táblázat, 3. kísérlet); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 82,7 (B: 13%) és 87,1 (A: 87%).

3-Metiloxi-6,6-dibróm-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (**5f**):

Optimális körülmények: 10 ekvivalens CHBr_3 , 15 ekvivalens szilárd NaOH, 2 ekvivalens EtOH, 5% ClTEBA. Konverzió: 56% (9. táblázat, 1. kísérlet); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 83,0 (B: 10%) és 86,3 (A: 90%).

5.4. 3-Metil-4-klór-1,2-dihidro-1-alkoxifoszfinin-1-oxid (6a-e) előállítása

Egy 25 ml-es, refluxhűtővel, toluolos kotyogóval ellátott lombikba bemértem 1,3 mmól 3-alkoxi-6,6-diklór-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidot (**4a**: 0,50 g, **4b,c**: 0,42 g, **4d,e**: 0,37 g), majd hozzámértem 15 ml toluolt és 0,2 ml trietil-amint (1,43 mmól, 1,1 ekvivalens). A reakcióelegyet 8 órán át refluxáltattam. Ezt követően 3 ml vizet adtam hozzá. G3-as üvegszűrőn szűrtem, majd elválasztottam. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottam, majd desztilláló feltéttel bepároltam, 3-6 cm szilikagélen szűrtem. A terméket (**6**) vörösbarna olajként 62-86%-os termeléssel kaptam (12. táblázat).

3-Metil-4-klór-1,2-dihidro-1-dodeciloxi-foszfinin-1-oxid (6a):

Termelés: 91% (12. táblázat/1. kísérlet); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 31,2 (B: 24%) és 32,1 (A: 76%); ¹³C NMR (CDCl₃) δ a fő izomerre (A): 14,0 (CH₂CH₃), 22,6 (CH₂CH₃), 23,4 (³J = 10,6, C₃–CH₃), 25,4 (CH₂), 29,1 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,4 (CH₂), 29,5 (CH₂), 29,6 (2xCH₂), 30,6 (³J = 5,9, OCH₂CH₂), 31,8 (CH₂), 33,5 (¹J = 99,3, C₂), 64,8 (²J = 6,5, OCH₂), 119,0 (¹J = 121,0, C₆), 123,4 (²J = 21,8, C₃), 132,1 (³J = 8,7, C₄), 144,9 (C₅); minor izomerre (B): δ = 14,0 (CH₂CH₃), 22,6 (CH₂CH₃), 24,8 (³J = 14,8, C₅–CH₃), 25,4 (CH₂), 27,9 (¹J = 98,8, C₂), 29,1 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,4 (CH₂), 29,5 (CH₂), 29,6 (2xCH₂), 30,6 (³J = 5,9, OCH₂CH₂), 31,8 (CH₂), 64,7 (²J = 6,5, OCH₂), 118,3 (¹J = 126,0, C₆), 123,5 (²J = 10,1, C₃), 131,4 (³J = 22,6, C₄), 150,9 (C₅); [M+H]⁺_{mért} = 347,1910, C₁₈H₃₃O₂ClP-re számított: 347,1907.

3-Metil-4-klór-1,2-dihidro-1-oktiloxi-foszfinin-1-oxid (6b):

Termelés: 89% (12. táblázat/2. kísérlet); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 31,2 (B: 24%) és 32,1 (A: 76%); ¹³C NMR (CDCl₃) δ a fő izomerre (A): 13,9 (CH₂CH₃), 22,5 (CH₂CH₃), 23,3 (³J = 10,5, C₃–CH₃), 25,2 (CH₂), 28,9 (CH₂), 29,0 (CH₂), 30,5 (³J = 5,9, OCH₂CH₂), 31,6 (CH₂), 33,4 (¹J = 99,2, C₂), 64,7 (²J = 6,5, OCH₂), 118,9 (¹J = 120,9, C₆), 123,3 (²J = 21,8, C₃), 132,0 (³J = 8,7, C₄), 144,8 (C₅); minor izomerre (B): δ = 13,9 (CH₂CH₃), 22,5 (CH₂CH₃), 24,8 (³J = 14,8, C₅–CH₃), 25,2 (CH₂), 27,8 (¹J = 98,7, C₂), 28,9 (CH₂), 29,0 (CH₂), 30,5 (³J = 5,9, OCH₂CH₂), 31,6 (CH₂),

64,6 ($^2J = 6,5$, OCH_2), 118,2 ($^1J = 125,9$, C_6), 123,5 ($^2J = 10,0$, C_3), 131,3 ($^3J = 22,6$, C_4), 150,8 (C_5); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 291,1285$, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{ClP}$ -re számított: 291,1281.

3-Metil-4-klór-1,2-dihidro-1-izooktiloxi-foszfinin-1-oxid (6c):

Termelés: 73% (12. táblázat, 3. kísérlet); ^{31}P NMR (CDCl_3)
 δ : 31,1 (B: 24%) és 32,0 (A: 76%); A további jellemzés folyamatban van.

3-Metil-4-klór-1,2-dihidro-1-(3-pentiloxi)-foszfinin-1-oxid (6d):

Termelés: 62% (12. táblázat, 4. kísérlet); ^{31}P NMR (CDCl_3)
 δ : 30,0 (B: 25%) és 30,9 (A: 75%); A további jellemzés folyamatban van.

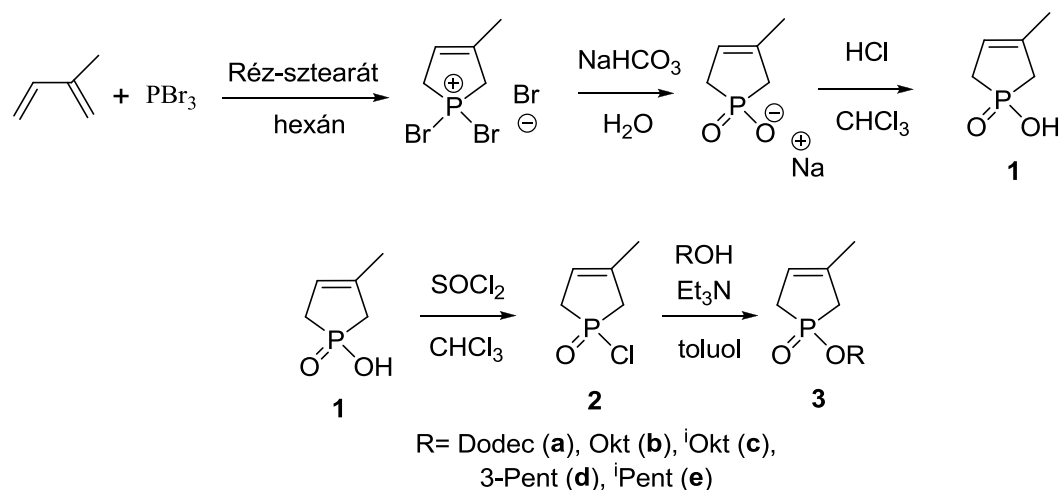
3-Metil-4-klór-1,2-dihidro-1-izopentiloxi-foszfinin-1-oxid (6e):

Termelés: 80% (12. táblázat, 5. kísérlet); ^{31}P NMR (CDCl_3)
 δ : 31,2 (B: 24%) és 32,1 (A: 76%); A további jellemzés folyamatban van.

6. Összefoglalás

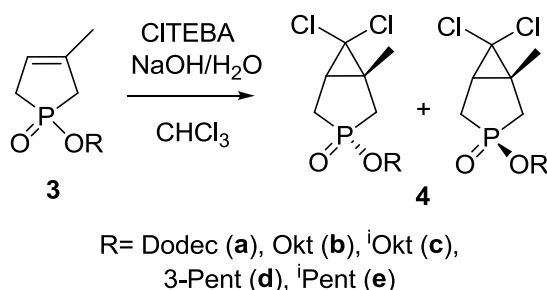
Célkitűzésünk volt új modellvegyületek előállítása és dihalokarbénezési reakcióinak vizsgálata.

Az ehhez szükséges kiindulási vegyületeket (**3a-e**) az alábbi reakciósornak megfelelően állítottam elő:



Az 1-alkoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxidok (**3a-e**) közül **3a** [60,61] és **3b** [61,63] már ismert vegyületek voltak. A **3c,d** és **3e** új vegyületek, melyet ³¹P, ¹³C és ¹H NMR, valamint HRMS spektrumokkal jellemeztünk.

Ezen foszforheterociklusok dihalokarbénezését részletesebben vizsgáltuk, a reakció körülményeit optimalizáltuk.

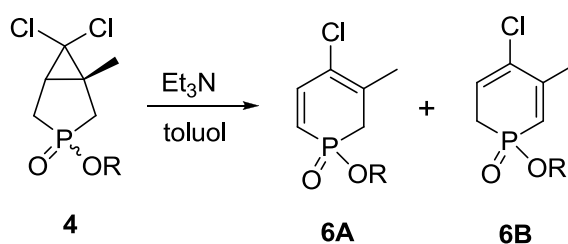


Összességében elmondható, hogy várakozásainknak megfelelően a lipofil oldalláncot (dodecil, oktil) tartalmazó 1-alkoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxidok megnövekedett reakciókészségűek diklórkarbénezési reakciókban, mint a rövidebb szénláncot tartalmazó származékok. Ennek feltehetően két oka van: egyrészt a hosszú alkoxi-csoportok

jó elektronküldő csoportként növelik a szén-szén kettőskötés elektronsűrűségét, így aktiválva ezzel az 1-alkoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxidokat (**3a–c**) a diklórciklopropán gyűrű kialakításában. Másrészt a fent említett vegyületek jobban ellenállnak a nagy feleslegben alkalmazott tömény lúgoldatoknak az alacsony szénatomszámú oldalláncot tartalmazó vegyületekkel szemben (**3e–f**), ahol egyéb mellékreakciók figyelhetők meg (például az észter hidrolízise, klór-hidroxid csere S_N -reakcióban a 6-os szénatomon, gyűrűfelnyílás, stb.), ami rontja a termelést.

A diklórciklobén adduktok (**4a–e**) új vegyületek, melyeket ^{31}P , ^{13}C , ^1H NMR, valamint HRMS spektrumokkal jellemeztünk. A ^1H NMR spektrum felvétele nem minden esetben (**4b–e**) készült el a dolgozat beadásáig.

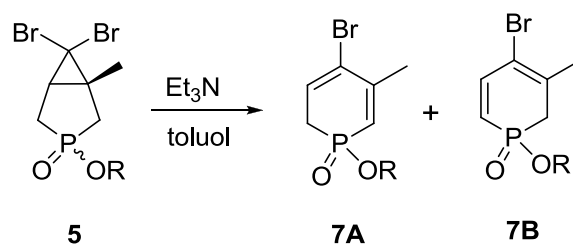
Az előállított 3-alkoxi-6,6-diklór-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidokat (**4a–e**) toluolos oldatban, trietil-amin jelenlétében termolizáltuk 110°C -on, mely reakció során a megfelelő 3-metil-4-klór -1-alkoxi-1,2-dihidro-foszfín-1-oxidokat (**6a–e**) kaptuk. Mivel ezek szintén új vegyületek, szerkezetazonosításukat ^{31}P és ^{13}C NMR, valamint HRMS spektrumokkal végeztük. Az ^1H NMR spektrum felvétele a dolgozat beadásáig nem készült el.



R= Dodecil (**a**), Oktil (**b**), i Oktil (**c**),
3-Pentil (**d**), i Pentil (**e**)

A dibrómkarben adduktokat (**5**) egyelőre nem sikerült kinyerni a reakcióelegyből. Ennek oka a nagymértékű kátrányosodás, illetve, hogy a 3-alkoxi-6,6-dibrom-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidok oszlopkromatográfiás tisztítás során bomlanak.

További terveink közt szerepel a dibrómkarben adduktok (**5**) nyerstermékből történő termolízise.



Reményeink szerint ezzel sikerül egy olyan bróm-1-alkoxi-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxid (7) származék előállítása, ami már kevésbé érzékeny, így talán kinyerhető az erősen kátrányos reakcióelegyből szerkezetazonosításra megfelelő tisztaságban.

7. Irodalomjegyzék:

- [1] Keglevich Gy. *Synthesis*, **1993**, 10, 931.
- [2] Keglevich Gy. *Rev. Heteroatom Chem.* **1996**, 14, 119.
- [3] Keglevich Gy. in „*Topics in heterocyclic Chemistry*” (Series Editor: R.R. Gupta, Volume Editor: R.K. Bansal) Springer-Verlag Berlin Hiedelberg **2009** volume 20: 'Phosphinine Derivates and their Use as Versatile intermediates in P-Heterocyclic Chemistry' 65-98
- [4] Keglevich Gy. *Rev. Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 93.
- [5] G. L. Closs, „*Topics in Stereochemistry*” ed. N. L. Allinger, E. L. Eliel, 3, Interscience, New York, **1968**, 193.
- [6] a) M. Makosza, *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1399; b) M. Makosza, I. Krylova, *Tetrahedron* **1999**, 55, 6395 c) M. Makosza, Y. Wawrzyniewicz, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 53, 4659.
- [7] R. C. De Selms, T.-W. Lin, *Tetrahedron*, **1967**, 23, 1479.
- [8] (a) K. Hunger, U. Hasserodt, F. Korte, *Tetrahedron*, **1964**, 20, 1593, (b) U. Hasserodt, K. Hunger, F. Korte; *Tetrahedron*, **1963**, 19, 1563.
- [9] Lempert K. *Szerves kémia*, Műszaki kiadó, Budapest **1976**. 299-300, 427, 523.
- [10] Hoffmann, Roald in „*Molecular Orbitals of Transition Metal Complexes*” **2005**. Oxford. 7.
- [11] M. Nic, J. Jirat, B. Kosata, eds. **2006**. „Carbenes” IUPAC Compendium of Chemical Terminology ISBN 0-9678550-9-8.
- [12] McMurry, *Organic Chemistry* (7th Edition) 227-229. ISBN 0495112585
- [13] H. Meerwein, H. Rathjen, H. Werner, *Bcr.*, **1942**, 75, 1610;
- [14] B. A. Levi , R. W. Taft , W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8454.
- [15] L. R. Pohl, J. W. George, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, 117, 367.
- [16] G. V. Krysthal, V. F. Kucherov, L. A. Yanovskaya, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khimich.* **1987**, 3, 681.
- [17] L. K. Sydnes, E. Bakstad, *Acta Chemica Scandinavica*, **1996**, 50, 446
- [18] W. Choi, M. Hoffmann, *Environ. Sci. Technol.* **1997**, 31, 89-95
- [19] H. Arasaki, M. Iwata, M. Makida, Y. Masaki. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 848.
- [20] D. C. Merrer, P. R. Rablen, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1630.
- [21] G. Chu, R. A. Moss, R. R. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14206.
- [22] J. L. Mieusset, U. H. Brinker, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10211.

- [23] R. A. Moss, L. Wang, C. M. Odorisio, M. Zhang, K. Krogh-Jepers, *J. Phys. Chem. A.* **2010**, *114*, 209.
- [24] M. J. van Eis, F. J. J. de Kanter, W. H. de Wolf, F. Bickelhaupt *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3371.
- [25] C. Nikolas, J. Lacour *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4343
- [26] M. L. Wang, G. S. Prasad, *Ultrason. Sonochem.* **2012**, *19*, 1139.
- [27] C.M. Starks, C.L. Liotta, M. Halpern, *Phase Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications and Industrial Perspectives*, **1994**, (Chapman & Hall), New York,
- [28] M. L. Wang, V. Rajendran, *Ultrason. Sonochem.* **2007**, *14*, 368.
- [29] V. Rajendran, M.L. Wang, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2008**, *228*, 23.
- [30] P. R. Gogate, P. A. Tatake, P. M. Kanthale, A. B. Pandit, *AIChE Journal* **2002**, *48*, 1542.
- [31] M. H. Entezari, A. Heshmati, A. S. Yazdi, *Ultrason. Sonochem.* **2005**, *12*, 137.
- [32] Y. Gaoni, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4502.
- [33] Keglevich Gy., Brlik J., Janke F., Tőke L. *Heteroatom Chem.*, **1990**, *1*, 419.
- [34] Keglevich Gy., Tőke L., *Trends in Org. Chem.* **1993**, *4*, 245.
- [35] Keglevich, Gy., Dvorszki, J., Ujj, V., Ludanyi K. *Heteroatom Chem.* **2010**, *21*, 271.
- [36] L. D. Quin; *The heterocyclic chemistry of phosphorus: system based on the phosphorus–carbon bond*; Wiley, New York, **1981**.
- [37] Keglevich Gy., Tőke L., Kovács A., Tóth G., Újszászy K., *Heteroatom Chem.*, **1993**, *4*, 61.
- [38] H. R. Hudson, Keglevich Gy., *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **2008**, *183*, 2256.
- [39] Keglevich Gy., Androsits B., Tőke L., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4106.
- [40] Keglevich Gy., Kovács A., Tőke L., Újszászy K., Argary G., Czugler M., Kálmán A. *Heteroatom Chem.* **1993**, *4*, 329.
- [41] Keglevich Gy., Vaskó Gy., Dobó A., Ludányi K., Tőke L., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **2001**, *1*, 1062.
- [42] Keglevich Gy., Forintos H., Sipos M., Dobó A., Ludányi K., Vékey K., Tungler A., Tőke L. *Heteroatom Chem.* **2001**, *12*, 528.
- [43] Keglevich Gy., Janke F., Fülöp V., Kálmán A., Tóth G., Tőke L. *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **1990**, *54*, 73.
- [44] Keglevich Gy., Petneházy I., Miklós P., Almásy A., Tóth G., Tőke L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3983.
- [45] P. G. Gassman, S. M. Bonser, K. Mlinaric-Majerski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2652.

- [46] V.M. Boitsov, R.R. Kostikov, A.P. Molchhanov, A.V. Stepakov, M.S. Baird, *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, 40, 1760.
- [47] G. A. Molander, E. P. Cormier, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2622.
- [48] J. Clayden, D. W. Watson, M. Chambers, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 3195.
- [49] W. M. Sherrill, R. Kim, M. Rubin, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 8610.
- [50] P. Sharma, A. Kumar, P. Pandey, *Indian J. Chem.* **2006**, 45, 2077.
- [51] Echard V. Dehmlow, *Angew. Chem. Int. Edit.* **1974**, 13, 170.
- [52] M. von Seebach, S. I. Kozhushkov, H. Schill, D. Frank, R. Boese, J. Benet-Buchholz, D. S. Yufit, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 167.
- [53] Xu L, U.H. Brinker In: Luche J-L (ed) *Synthetic Organic Sonochemistry*. Plenum Press, New York, **1998**, 344.
- [54] L. K. Sydnes, Karl F. S. Alnes, N. Erdogan, *Monatsh. Chem.* **2005**, 136, 1737.
- [55] U. H. Brinker. T. Miebach, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6085.
- [56] U. H. Brinker, T. Miebach, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8000.
- [57] S. Kamata, N. Haga, T. Tauri, K. Uchida, H. Kakushi, H. Arita, K. Hanasaki, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 232.
- [58] G. Banwell, X. Mark, R. M. Taylor, A. C. Willis, *Organic Lett.* **2006**, 8, 4959.
- [59] Skell, Garner, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5430.
- [60] Shell, Patent: BE631416, **1963**, *Chem. Abstr.* **1964**, 61, 688.
- [61] Keglevich Gy. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2011.
- [62] Arbuzov. et al. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, **1965**, 165, 91.
- [63] Vizel, A. O. et al. *Doklady Chem.* **1965**, 160, 120.