



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Az Arbuzov- és Pudovik-reakciók tanulmányozása

**Hidroxi-biszfoszfónát típusú vegyületek és aszimmetrikus származékaik
szintézise**

TDK dolgozat

Szerző: Szalai Zsuzsanna

II. évfolyamos gyógyszervegyész-mérnök szakos MSc hallgató

Témavezető: Dr. Keglevich György

Egyetemi tanár

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

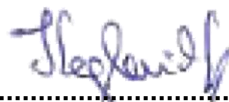
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Lezárva: 2022.06.05.

Témavezetői nyilatkozat a dolgozat beadhatóságáról

Alulírott Keglevich György témavezető nyilatkozom, hogy Szalai Zsuzsanna, Neptun kódja: RSCYHQ, Hidroxi-biszfoszfónát típusú vegyületek szintézise Pudovik-reakcióval című dolgozata ahallgató témavezetésem mellett önállóan készített írásműve és megfelel a BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar Szakdolgozat és diplomamunka szabályzatban előírt tartalmi és formai követelményeknek, így a dolgozat beadható.

Budapest, 2021. 12. 08.



Dr. Keglevich György
Témavezető

Hallgatói nyilatkozat a dolgozat önálló tevékenységéről

Alulírott Szalai Zsuzsanna hallgató (Neptun kód: RSCYHQ) nyilatkozom, hogy a Hidroxibiszfoszfónát típusú vegyületek szintézise Pudovik-reakcióval című dolgozatom készítése során betartottam a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. tv. szabályait, valamint a BME TVSZ és a BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kara által előírt, a dolgozat készítésére vonatkozó szabályokat, különösen a hivatkozások és idézések tekintetében.

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

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

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

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

Budapest, 2021. 12. 08.



.....
Szalai Zsuzsanna

Hallgató

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Keglevich György témavezetőmnek, hogy kutatómunkám elvégzéséhez lehetőséget biztosított, dolgozatom megírásához segítséget nyújtott.

Köszönöm Varga Petra Reginának a HPLC-MS, Dr. Drahos Lászlónak a HRMS mérések elvégzését, Dr. Simon Andrásnak és Kiss Erzsébetnek az NMR spektrumok, valamint Igricz Tamásnak a DSC görbe felvételét.

Köszönöm Csuka Anita technikusnak, Harsági Nikoletta és Varga Petra Regina doktoránsoknak, Sepsey Für Csillának és a csoport többi dolgozójának a segítségét, hogy kérdéseimmel mindig fordulhattam hozzájuk.

Végül, de nem utolsó sorban köszönetet mondanék a családomnak, hogy megfelelő háttért biztosítottak tanulmányaim elvégzéséhez, és végig kísérték ezen az úton.

TARTALOM

1.	Bevezetés.....	7
2.	Irodalmi áttekintés	8
2.1	Az osteoporosis és kezelési lehetőségei.....	8
2.2	A biszfoszfonátok története	11
2.3	Biszfoszfonátok hatása és alkalmazása.....	13
2.4	Az α -hidroxi-metilénbiszfoszfonátok előállítási lehetőségei	17
2.5	Michaelis-Arbuzov-reakció	20
2.6	Pudovik-reakció.....	23
2.7	Tanszéki előzmények.....	25
2.7.1	Hidroxi-biszfoszfonátok előállítása direkt szintézist követve	25
2.7.2	Dietil-acetilfoszfonát (11a) és dietil-foszfit termikus reakciója	27
2.7.3	Dietil-acetilfoszfonát (11a) és dietil-foszfit MW reakciója.....	29
2.7.4	Dimetil-acetilfoszfonát (23) és dimetil-foszfit MW reakciója	30
2.7.5	Dietil-benzoilfoszfonát (26) és dietil-foszfit MW reakciója.....	31
2.7.6	Dimetil-benzoilfoszfonát (11b) és dimetil-foszfit MW reakciója.....	32
2.7.7	Dimetil-fenilacetilfoszfonát (29) és dimetil-foszfit MW reakciója.....	33
2.7.8	Hidroxi-metilénbiszfoszfonátok (33) vegyes észter-származékainak előállítása....	34
2.7.9	Acetilfoszfonátok (32) átalakulása	36
3.	Saját munka	38
3.1	Célkitűzés	38
3.2	A kiindulási α -oxofoszfonátok (3 és 4) előállítása	38
3.3	Dietil-acetilfoszfonát (3) és dietil-foszfit reakciója	39
3.4	Dietil-acetilfoszfonát (3) és dimetil-foszfit reakciója	41
3.5	Dietil-benzoilfoszfonát (4) és dietil-foszfit reakciója	43
3.6	Dietil-benzoilfoszfonát (4) és dimetil-foszfit reakciója	45
3.7	Dietil-acetilfoszfonát (3) és difenilfoszfin-oxid reakciója	47
3.8	Dietil-benzoilfoszfonát (4) és difenilfoszfin-oxid reakciója.....	49
4.	Kísérletek részletes leírása.....	51
4.1	A mérések során alkalmazott készülékek ismertetése.....	51
4.2	Előiratok.....	52
5.	Összefoglalás	59
6.	Irodalomjegyzék	61
7.	Ábrajegyzék	64
8.	Táblázatjegyzék.....	65

JELÖLÉSJEGYZÉK

[bmim][PF₆]	butil-metil-imidazolium-hexafluorofoszfát
[bmim][BF₄]	butil-metil-imidazolium-tetrafluoroborát
DBA	dibutil-amin
DEA	dietil-amin
DSC	differentiális pásztázó kalorimetria
HPLC-MS	folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektroszkópia
HRMS	nagyfelbontású tömegspektroszkópia
i.v.	intravénás
MSzS	metánszulfonsav
MW	mikrohullámú körülmények
NaOEt	nátrium-etilát
TEBAC	trietyl-benzil-ammónium-klorid

1. BEVEZETÉS

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén már több mint 10 éve foglalkoznak dronsav-származékok szintézisével a Richter Gedeon Nyrt.-vel közös együttműködésben. Ezek a vegyületek rendkívül hatásosak osteoporosis és csontdaganatok kezelésében. Óriási előnyük, hogy kis dózisban alkalmazhatóak (hetente néhány μg /fél évente néhány mg), viszont nehézkes előállításuk és bonyolult tisztításuk miatt az árak igen magas. A Környezetbarát és Foszforkémiai Kutatócsoportban 2018 szeptembere óta végzett munkám során dietil-karbonátban, metánszulfonsavban, illetve ezek elegyében, különböző mennyiségű foszfor-triklorid és foszforosav hozzáadásával szintetizáltam egy harmadik generációs biszfoszfónátot, a zoledronsavat. Munkám célja a reakciókörülmények optimalizálása volt, hogy minél jobb termelést és minél nagyobb tisztaságot érjünk el környezetbarát körülmények között. Eredményeinkből Tudományos Diákköri Dolgozat (2019), Szakdolgozat, valamint eredetileg előadásként benyújtott, de a pandémia okán írásban kezelt beadvány (XVII. Országos Környezettudományi Diákkonferencia, Gödöllő, 2020. ápr. 6-7.), szakcikk (Szalai Zs., Grün A., Keglevich Gy.; Lett. Org. Chem.; **2021**; 18; 8.) és poszter (Keglevich Gy., Szalai Zs., Gulyás K. V., Zahár R., Grün A., Sepsey-Für Cs.; ICPC23; 2021. júl. 5-9.) is készült.

Az értékes hidroxibiszfoszfónát típusú vegyületeket és különböző P-funkciós csoportot tartalmazó analógjaikat más módszerekkel is elő lehet állítani. Kutatásaim során indirekt szintézissel valósítottam ezt meg.

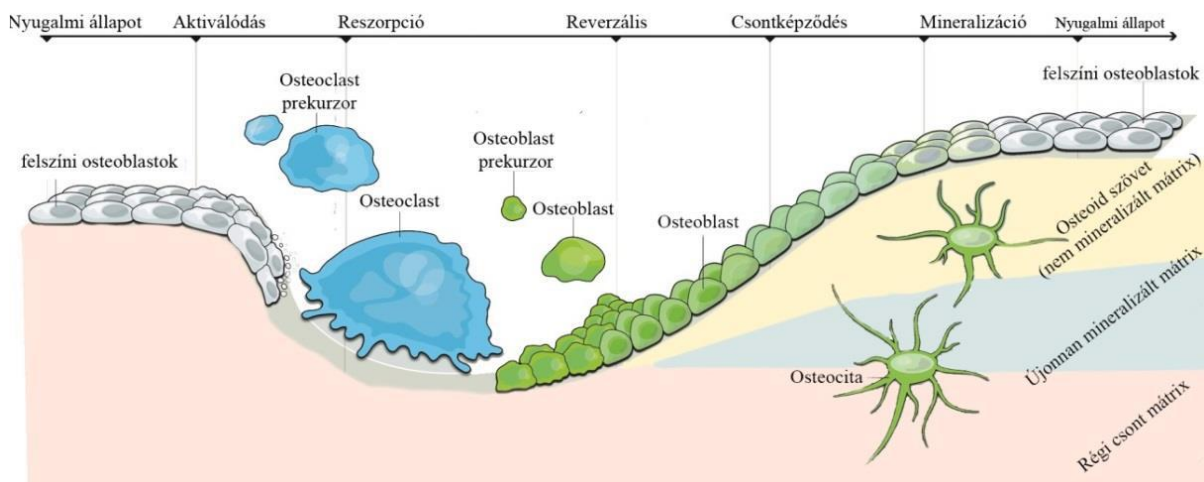
Munkám során acetyl-klorid, valamint benzoyl-klorid trietil-foszfittal történő Arbuzov-reakciójával α -oxofoszfónátokat képeztem, majd azokat Pudovik-reakcióban dimetil- és dietil-foszfittal, illetve difenilfoszfin-oxiddal reagáltattam különböző körülmények (hőmérséklet, oldószer) között, dietil-amin vagy dibutil-amin katalizátorok jelenlétében. A reakciók optimalizálásra szorultak (a bázis minőségének és mennyiségének tekintetében, valamint a hőmérséklet vonatkozásában), mert átrendeződés is kísérheti a hidroxibiszfoszfónát képződését.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 Az osteoporosis és kezelési lehetőségei

Az emberi szervezet nagyjából 1000-2000 g kalciumot tartalmaz, ennek döntő része (98%-a) leginkább a csontszövetben, hidroxiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ formában található. A szervezetben megtalálható kb. 700 g foszfor kötődik a csontokhoz. A kalciumnak rendkívül fontos szerepe van, hiszen biztosítja a csontszövet szilárdságát, ami azért is lényeges, mert minden sejtnak és szövetnek szüksége van rá a megfelelő működés fenntartásához. A szervezetbe jutó kalcium mennyiségét döntően befolyásolja a táplálék bevitel gyakorisága és minősége, viszont koncentrációja jelentősen ingadozna, ha csak ettől függene. A kalcium a csontból szükség esetén mobilizálható, illetve oda deponálható is. Ezt a szabályozást hormonok végzik, tehát a csontanyagcsere változásai alapjaiban tudják befolyásolni a szervezet működését. ^[1]

A csontszövet életünk során folyamatosan megújul. Ennek az az oka, hogy a mechanikai erőhatások miatt az anyag előbb-utóbb elfáradna, és ez csonttörést okozna. Felnőttkorban állandó átépülés, remodeling lép fel, melynek során egy adott helyen megjelennek a csontbontó osteoclastok, amik csontreszorpcióba kezdenek. Egy kis üreg kialakítása után a monocyta/macrophagok eltakarítják a felszínt, majd a csontépítő osteoblastok megkezdik az új csont mátrix felépítését, amely a későbbiekben fog mineralizálódni (1. ábra). A folyamatban a csontbontásnak és csontépítésnek egyensúlyban kell maradnia, ha ez az egyensúly bármilyen irányban eltolódik, betegségek alakulnak ki. Például fokozott csontbontás esetén osteoporosis a következmény. ^[1]



1. ábra: Remodeling folyamata ^[1]

A kalcium- és foszforanyagcserében a parathormonnak és a D-vitaminnak fontos szerepe van. Ezeken kívül az ásványi anyagcserére jelentős hatása van a kalcitoninnak, a szexuálissteroidoknak, a pajzsmirigyhormonoknak, a glükokortikoidoknak, az inzulinnak és a növekedési hormonoknak is. Ezek közül néhányat terápiás céllal is alkalmaznak. A csontanyagcserére ható gyógyszereket tüntettem fel az 1. táblázatban. ^[1]

1. táblázat: Csontanyagcserére ható gyógyszerek ^[1]

Gyógyszer	Csontbontást gátló hatás	Csontképzést serkentő hatás
Kalcium	+	-
D-vitamin	+	+
Női nemi hormonok	++	+
Biszfoszfonátok	+++	-
Kalcitonin	++	-
Teriparatid (parathormon)	+	+++
Denosumab	+++	-

+hatásos

-nincs hatása

A parathormon egy 84 aminosavból álló hormon, melyet a mellékpajzsmirigy sejtjei termelnek. A csontreszorpció legfontosabb aktivátora, farmakológiai hatása *időszakos adagolás* esetén a csontképződés jelentős mértékben való fokozása. *Állandó jelenléte* a csontban azonban fokozza a csontbontást, ezzel kalcium kerül a keringésbe, ahol megemelkedik annak koncentrációja. A parathormon nem direkt módon fejti ki hatását az osteoclastokon, hanem az osteoblastokon lévő receptorokra kötődik, és ott különböző faktorok termelődését váltja ki, amelyek serkentik az osteoclastok aktivitását. ^[1]

Selye János 1932-ben arra jött rá, hogy a *kis dózisú, időszakosan adagolt* parathormon jelentősen fokozza a csontképzést, ezáltal növekszik a csonttömeg. Ezt használják ki osteoporosis kezelésére terápiás céllal, Teriparatid néven injekciós gyógyszerkészítményként alkalmazzák. ^[1]

Kétféle D-vitamin fordulhat elő a természetben: a növényekben keletkező ergocalciferol (D2) és az állatok bőr faggyúmirigyeiben keletkező cholecalciferol (D3). A kétféle D-vitamin oldalláncában különbözik egymástól. Egyrészt az emberi szervezetben keletkezik, másrészt a táplálékkal jut be. A már szervezetben lévő D-vitamin aktívvá válásához két hidroxilációs reakció szükséges. Az aktív D-vitamin legfontosabb hatása a kalcium- és a foszforfelszívódásnak a növelése. Csontanyagcsere betegségek kezelésére olaj vagy tableta formájában alkalmazzák. ^[1]

Egy elmélet szerint a korral járó csonttriturálás kialakulásának középpontjában az ösztrogénhiány áll. Először a csontszövetben felszaporodnak a csontbontó citokinek és növekedési faktorok. Később csökken a kalcium felszívódása a bélből, és nő a kiválasztása a vizelettel. Emiatt a keringésben a kalcium koncentrációja csökkeni fog, és ez végső soron fokozott csontreszorpciót, osteoporosist okoz. ^[1]

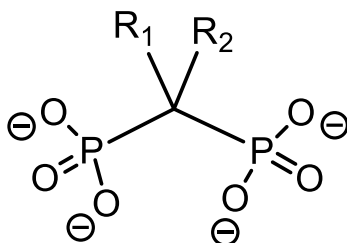
A kalcitonin 32 aminosavból áll, a pajzsmirigy sejtjei termelik. A szén-terminális végén prolinamid van, és az 1. és 7. pozíciójú ciszteint diszulfidhíd köti össze, ezek a részek döntő jelentőségűek a hatékonyságban. Leglényegesebb élettani hatása a szérumkalciumszint csökkentése. Ennek osteoclastok reverzibilis bénítása az alapja, így a csontreszorpció gátlása. Ezt a hatást osteoporosis kezelésében lehet alkalmazni. Paget-kór kezelésében is hatásosnak bizonyult, de a biszfoszfonátok már megelőzték. ^[1]

A denosumab egy humán monoklonális antitest, amely még a biszfoszfonátoknál is hatásosabban gátolja a csontreszorpciót. A kezelés előnye, hogy reverzibilis. 6 hónap után a hatás megszűnik, ennek akkor van jelentősége, amikor más hatásmechanizmusú készítménnyel folytatódik a kezelés. ^[1]

2.2 A biszfoszfónatok története

Régóta ismeretes, hogy a mosóporokban gyakran használt polifoszfát gátolja a kalciumfoszfátok és -karbonátok kicsapódását. Ha ennek P–O–P kötésében az oxigén helyett szénatom foglal helyet (P–C–P), akkor egy új szintetikus vegyületcsalád keletkezik, amelyek in vivo gátolják az osteoclastok hatását, tehát a csontbontást. Ezeket az anyagokat nevezzük biszfoszfónatoknak. ^[1]

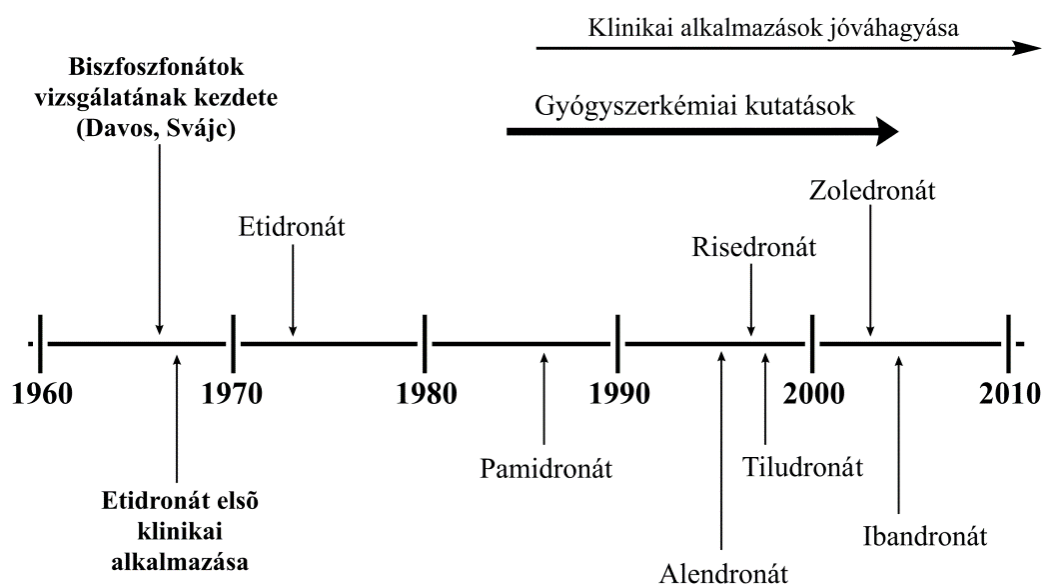
Közülük már rengeteg került gyógyszerként forgalomba: ezek egymástól kémiaiilag csak oldalláncaikban különböznek, és utóbbiak is felelnek a biológiai hatásért (2. ábra, 2. táblázat). ^[1]



2. ábra: Biszfoszfónatok általános szerkezete

Biszfoszfónatok előállításával már az 1850-es évek óta foglalkoznak. Elsőként az etidronátot állították elő 1865-ben. Korrozio gátlóként, illetve komplexképzőként használták őket, kihasználva detergens tulajdonságaikat a műtrágya-, textil-, kozmetikai és olajiparban. Ezen kívül a mosószeripar vízlágyítóként tudta őket alkalmazni. Biológiai hatásukat az 1960-as években fedezték fel. ^{[2] [3] [4] [5] [6]}

Biszfoszfonátok története



3. ábra: Biszfoszfonátok története ^[7]

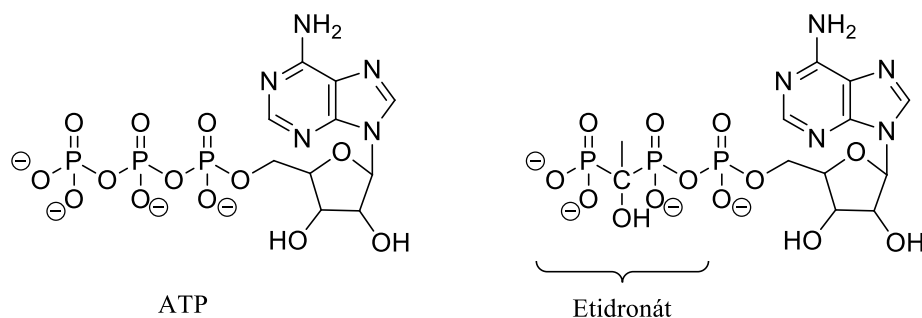
Oldalláncuktól függően három csoportjukat különböztethetjük meg; első, második és harmadik generációs vegyületek. Az első csoportban lévő biszfoszfonátok nem tartalmaznak N atomot az oldalláncukban, például az *etidronát* (1973), *clodronát* (1986) és *tiludronsav* (1998). A második generációs dronátok, melyek N-tartalmú alifás helyettesítővel rendelkeznek, az 1980-as években kerültek forgalomba. Például a *pamidronát* (1987), *alendronát* (1993) és az *ibandronát* (1996) tartozik ebbe a csoportba. A harmadik generációs hatóanyagok oldalláncukban N-heterociklust tartalmaznak, például a *risedronát* (1998) és a *zoledronsav* (2000) (2. ábra, 2. táblázat). ^{[3] [8] [4] [9]}

2.3 Biszfoszfónátok hatása és alkalmazása

A hatóanyagokban az a közös, hogy ellenállnak a kémiai és enzimatis hidrolízisnek, kötődni tudnak a kalcium-foszfát kristályokhoz, gátolják a növekedésüket és oldódásukat. Ezzel tulajdonképpen a csontmineralizáció folyamatába avatkoznak be, viszont sajnos ez nem minden esetben pozitív hatás (főleg a régebbi hatóanyagoknál).^[1]

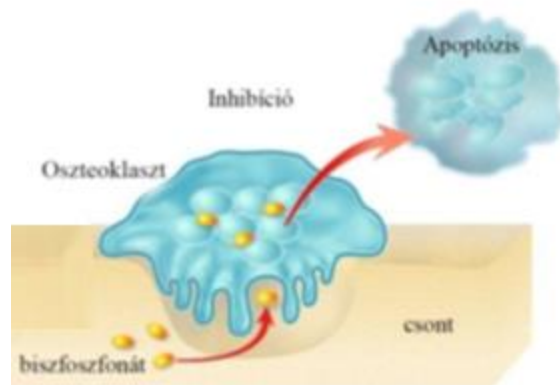
A csontreszorpciót a fent említett módon kívül, az osteoclastokra közvetlenül hatva is gátolhatják. A hatás az újabb vegyületek esetében akár ezerszerese is lehet a régebbiekhez képest, emiatt terápiás dózisuk nagyon eltérő (3. táblázat).^[1]

Azok a biszfoszfónátok, amelyek nem tartalmaznak N-heteroatomot, ATP-analógokká alakulnak, melyek nem hidrolizálhatók (AMP-biszfoszfónátok). Ezek gátolják a sejtek anyagcseréjében fontos enzimeket, így citotoxikusak (4. ábra).^[1]



4. ábra: ATP-analógok kialakulása^[1]

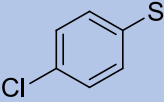
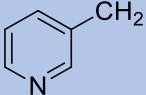
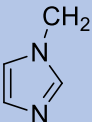
A nitrogént tartalmazó biszfoszfónátok viszont a koleszterin szintézisének egyik lépésében gátolják a farnezil-pirofoszfát-szintetázt, ezzel csökkentik a prenilációt, ami fontos lenne a GTP hidroláz enzimek működéséhez. Ennek hiányában az osteoclast nem tud a kötődni csont felületéhez és azt reszorbeálni (5. ábra).^[1]



5. ábra: Biszfoszfónátok beépülése a csontba ^[10]

Az *etidronát* volt az első forgalomba kerülő biszfoszfónát. Sajnos negatív hatása, hogy a csontmineralizációt gátolja, ami csontlágyuláshoz vezethet. Emiatt csak kis adagokban, megszakításokkal alkalmazták. Az újabb származékoknak lényegesen jobb a csontreszorpciót gátló hatása, és nem okoznak mineralizációs zavart. A *clodronát* és a *tiludronsav* az etidronátnál tízszer, az *alendronát* ötezerszer hatékonyabb a csontbontás gátlásában. Nagyon hatékony a *risedronát* és az *ibandronát* is, előbbi naponta 5 mg-os vagy hetente egyszer 35 mg-os dózisban, utóbbit havonta egyszer 150 mg-os dózisban alkalmazzák tabletta vagy injekció formájában. A leghatékonyabb az évente egyszer 5 mg-os dózisban alkalmazott *zoledronsav* infúzió. A *risedronát* és az *ibandronát* tízezerszer, a *zoledronsav* húszezerszer hatékonyabb az etidronátnál. Hatásukra csökken a csontból kiáramló kalcium mennyisége (2. táblázat). ^[1]

2. táblázat: Különböző biszfoszfonátok csontreszorpciót gátló hatása és alkalmazása ^{[1] [2]}

Biszfoszfonát	R ₁	R ₂	Csontreszorpciót gátló hatás	Alkalmazás	Hatóanyag formája
Etidronát	OH	CH ₃	1x	per os	dinátrium só
Clodronát	Cl	Cl	10x	per os, i.v.	dinátrium só
Tiludronsav	H		10x	i.v.	sav
Alendronát	OH	H ₂ C—CH ₂ —NH ₂	5.000x	per os	mononátrium só
Risedronát	OH		10.000x	per os	mononátrium só
Ibandronát	OH	H ₂ C—N(CH ₃)—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	10.000x	per os, i.v.	mononátrium só
Zoledronsav	OH		20.000x	i.v.	sav

A 3. táblázatban néhány biszfoszfonát hatóanyag terápiás dózisát tüntettem fel.

3. táblázat: Különböző biszfoszfonátok terápiás dózisa ^[2]

Biszfoszfonát	ED ₅₀ (µg/testtömeg kg) ^[a]
Etidronát	19950
Clodronát	1960
Pamidronát	61
Alendronát	8
Ibandronát	1,1
Risedronát	1,4
Zoledronsav	0,04

^[a]Az ED₅₀ megadja azt a dózist (koncentrációt), amely a maximális hatás 50%-áért felelős.

A készítmények rendkívül rosszul oldódnak a biológia membránokban, emiatt rossz a biohasznosulásuk. Ennek oka, hogy a két foszfonát-csoportnak igen erős az ionos karaktere és nagyon alacsony a lipofilitása, ami problémát okoz a készítmény-technológiában. ^[1]

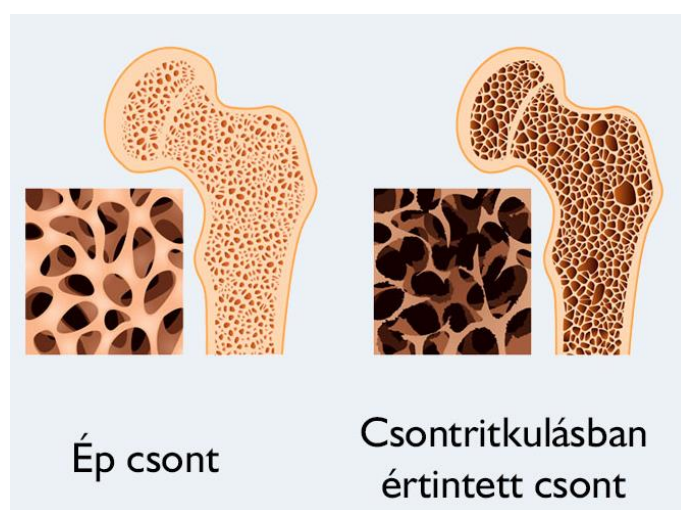
A hatóanyagok a Biofarmáciai Osztályozási Rendszer III. csoportjába tartoznak, ami azt jelenti, hogy oldhatóságuk jó, viszont a permeabilitásuk rossz. Ezért a forgalomban lévő

készítményeket intravénásan (pamidronát, zoledronsav), más esetekben pedig bevont tablettaként, per os (etidronát, risedronát, alendronát, ibandronát) alkalmazzák. ^{[11] [12]}

Az értékes hatóanyagok szájon keresztül adagolva nagyon rosszul szívódnak fel, viszont a szervezetben nem metabolizálódnak. A felszívódott vagy intravénásan beadott gyógyszer nagyjából 60%-a néhány órán belül kötődik a csontszövethez, a nem hasznosuló gyógyszerhányad a vesén keresztül eliminálódik. A csonthoz kötődött biszfoszfonátok 10-25 évig is a csontban maradnak. Ennek az akkumulációnak toxikus hatását eddig még nem tapasztalták. De antireszorptív hatásuk az adagolás befejezése után is kimutatható még néhány évig, hiszen a remodeling során felszabaduló csontfelületen kötődött biszfoszfonát is gátolni tudja a csontreszorpciót. ^{[1] [13]}

A Magyarországon élő nők közül kb. 600 ezret, a férfiak közül pedig kb. 300 ezret érint a csontritkulás enyhébb vagy súlyosabb formája. A hölgyeket a változókori, a férfiakat 55 éves kor felett kezdi fenyegetni a betegség, amelyet „néma kórként” is szokás emlegetni, ugyanis maga a csontritkulás nem jár fájdalommal, csak a következményként bekövetkező törés. ^[14]

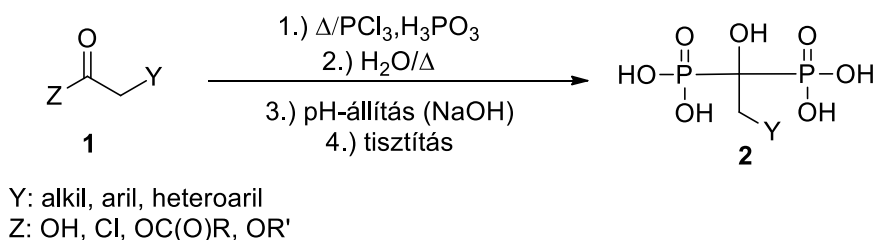
A csontritkulás folyamatát megelőzni vagy lassítani a kezdeti csontsűrűség mérésével (állandó ellenőrzésével), a kalcium- és D-vitamin-tartalmú, illetve amennyiben szükséges, a fentebb felsorolt csontanyagcserét befolyásoló készítmények (1. táblázat) rendszeres szedésével lehetséges. ^[14]



6. ábra: Egy ép és egy csontritkulásban érintett csont szerkezete ^[15]

2.4 Az α -hidroxi-metilénbiszfoszfónatok előállítási lehetőségei

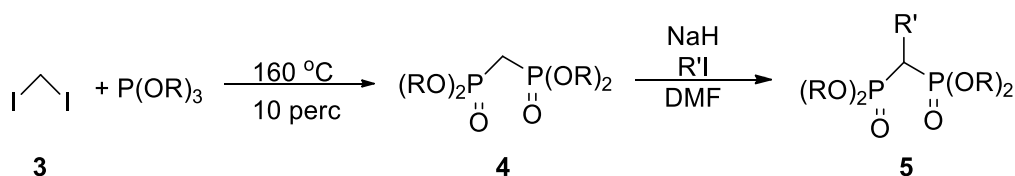
Az α -hidroxi-metilénbiszfoszfónatok (2) szintézisére az iparban leggyakrabban alkalmazott megoldás az ún. „direkt” szintézis, ekkor a megfelelő aminosavat, heteroaril-karbonsavat vagy karbonsav-származékot -ami lehet savklorid vagy anhidrid- (1) reagáltatnak különböző P-reagensekkel (7. ábra). Ez a reagens általában foszfor-triklorid, foszforosav, esetleg foszfor-oxiklorid, vagy ritkábban foszfor-pentaklorid, foszfor-trioxid. A reakció hőmérséklete, 60-100 °C. A reakcióidő széles skálán mozog, talán mondható, hogy a leghosszabb 24 óra. Ezután hidrolízissal és pH állítással jutnak a kívánt biszfoszfónáthoz. A tiszta terméket általában kicsapással, digerálással vagy átkristályosítással nyerik (például zoledronsav esetében sósavból). Oldószerként leggyakrabban metánszulfonsavat, szulfolánt, klórbenzolt, toluolt, 1,4-dioxánt, 1,2-dimetoxietánt, PEG-400-at, valamint n-oktánt használnak. Illetve környezetbarátabb megoldásként megemlíthető a dietil-karbonát oldószer alkalmazása is. [16] [17] [18] [19] [20]



7. ábra: α -hidroxi-metilénbiszfoszfónatok (2) direkt szintézise [19]

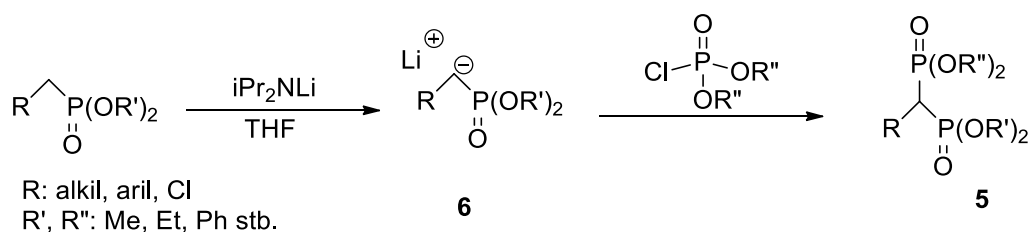
A foszfortartalmú reagenseket, illetve az oldószert sokszor nagy feleslegben alkalmazzák. Ezek a reagenták könnyen beszerezhetőek és viszonylag olcsók. Viszont terhelik a környezetet, az elegy a bemérés után rendkívül heterogén, ragacsos, nehezen keverhető, illetve nagy mennyiségű sósav gáz szabadul fel a hidrolízis során. Laborméreteknél ezek a problémák még kezelhetők, de iparban már gondot okoz a kiküszöbölésük, nehéz a reakciót biztonságos körülmények között végrehajtani. Az irodalomban megtalálható termelési adatok skálája rendkívül széles, viszont sokszor a nyerstermékre vonatkoznak, de tisztasági adatokat nem mellékelnek a szerzők. Ezek hiányában az eredményeket nehéz összehasonlítani. Előfordul, hogy a magas termelési százalékok a sav-só keverékre vonatkoznak, valamint szennyezést is tartalmazhatnak. [8] [21]

Azok a biszfoszfónát-származékok, amelyek nem tartalmaznak hidroxi-csoportot α -szénatomjukon, előállíthatók diiodometán (**3**) és trialkil-foszfít reakciójával is (8. ábra). Először dupla Arbuzov-reakció zajlik, majd a tetraalkil-biszfoszfónátot (**4**) alkilezik alkálifém-hidrid bázis jelenlétében a megfelelő alkilező ágenssel dimetil-formamid oldószerben. Így α -szubsztituált-metilénbiszfoszfonsav-észter (**5**) lesz a keletkező termék. [22] [23]



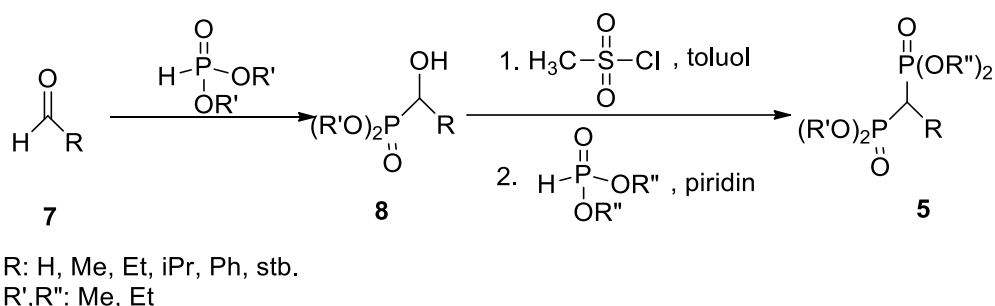
8. ábra: Biszfoszfónát-származékok (**5**) előállítása diiodometán (**3**) és trialkil-foszfít felhasználásával [22] [23]

Hasonlóképpen, ha litiált dialkylfoszfónátot (**6**) reagáltatunk dialkil-klorofoszfáttal, akkor is α -szubsztituált-metilénbiszfoszfonsav-észtert (**5**) kapunk termékként (9. ábra). [24]



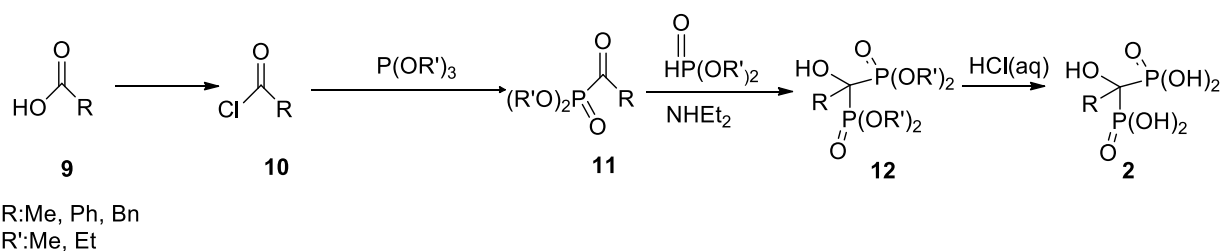
9. ábra: Litiált dialkylfoszfónátok (**6**) és dialkil-klorofoszfátok reakciója α -szubsztituált-metilénbiszfoszfonsav-észterekké (**5**) [24]

Egy alternatív szintetikus módszer szerint aldehidekből (7) Pudovik-reakcióban, dialkil-foszfittal reagáltatva α -hidroxifoszfónát (8) képződik (10. ábra). A keletkezett terméket metil-kloriddal reagáltatva (jobb távozó csoport létrehozása céljából), majd újabb dialkil-foszfítot hozzáadva jutnak a tetraalkil-biszfoszfónát észterekhez (5).^[25]



10. ábra: Aldehid (7) és dialkil-foszfít Pudovik-reakciója^[25]

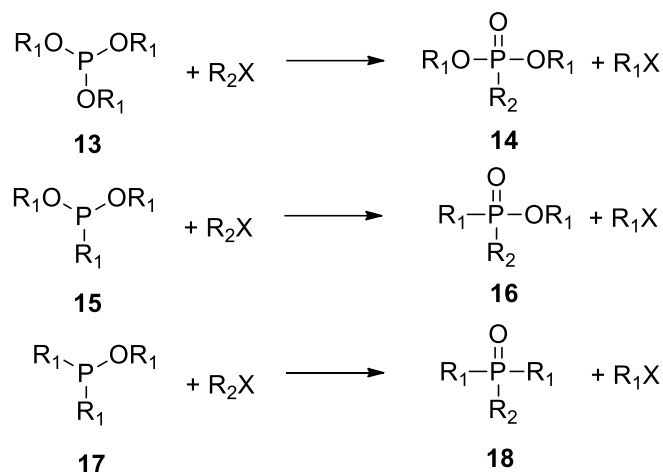
Az ún. „indirekt” előállítás során a kiindulási karbonsavból (9) savkloridot (10) állítunk elő, majd Michaelis-Arbuzov reakcióban trialkil-foszfít hozzáadásával α -ketofoszfónáttá (11) alakítjuk át a keletkezett terméket (10). Ezután dialkil-foszfittal addíciós reakcióban, majd pedig savas hidrolízissel juthatunk el a kívánt termékhez (2) (11. ábra).^{[26] [27] [28]}



11. ábra: α -hidroximetilénbiszfoszfónátok (2) szintézise α -oxofoszfónát (11) intermediéren keresztül^{[26] [27] [28]}

2.5 Michaelis-Arbuzov-reakció

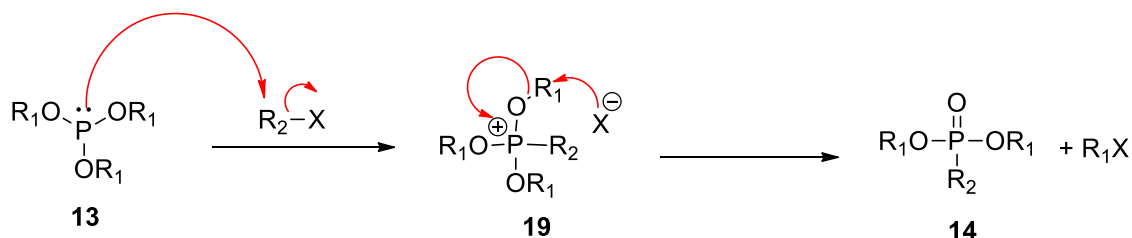
A Michaelis-Arbuzov-reakció egy háromértékű foszforsav-észter és egy alkil-halogenid reakciója, amelynek eredményeként ötvegyértékű foszforvegyület és egy másik alkil-halogenid keletkezik. A leggyakoribb reakciótípusokat a 12. ábrán szemléltettem. ^{[29] [30]}



12. ábra: Példák a Michaelis-Arbuzov reakcióra ^{[29] [30]}

A reakciót 1898-ban fedezte fel Michaelis, majd az ő kutatásait folytatta Arbuzov, széles körben alkalmazzák különféle foszfonátok, foszfinátok és foszfin-oxidok szintézisére. ^{[29] [30]}

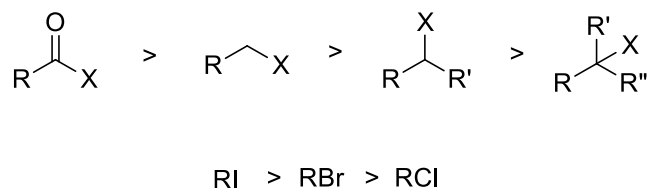
A Michaelis-Arbuzov-reakció a nukleofil foszforágensnek (**13**, **15**, **17**) alkil-halogenid α -helyzetű C-atomján történő $\text{S}_\text{N}2$ -támadásával indul, amikor a közti termék foszfóniumsó (**19**) (13. ábra). Ezek az intermedierek esetenként elég stabilak ahhoz, hogy izolálják őket, de legtöbbször igen könnyen bomlanak. A kilépő halogenid anion ezután egy újabb $\text{S}_\text{N}2$ reakcióban reagál az egyik R_1 α -helyzetű szénatomján, így a kívánt $\text{R}_1\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{R}_2)-\text{OR}_1$ vegyület (**14**, **16**, **18**) és egy másik alkil-halogenid keletkezik.



13. ábra: A Michaelis-Arbuzov reakció mechanizmusa ^[31]

Általában a tercier alkil-halogenidek, aril-halogenidek és vinil-halogenidek nem reagálnak, kivétel ezek közül az 1,2-diklóretén, a tritil-halogenidek és egyes aktivált heteroaril-halogenidek. A szekunder alkil-halogenidek reakciókészsége kicsi, és melléktermékként alkének is keletkeznek. Primer alkil-és acil-halogenidekkel általában simán halad a reakció. [31]

Az alkalmazott vegyületek reakciókészsége tehát a következő:



14. ábra: Az alkalmazott vegyületek reakciókészsége [31]

Az arilfoszfonátok Arbuzov-reakcióval történő szintézisét akadályozza az aril-halogenidek csökkent reakcióképessége. Fotokémiai körülmények között azonban az aril-jodidok és trialkil-foszfítok reakciója dialkil-arilfoszfonátokat eredményezett. Az olyan katalizátorok, mint a nikkel-klorid, szintén elősegíthetik a tárgyalt reakciókat. Aril-bromidok és trietil-foszfít 150-160 °C-on történő reakciója az arilfoszfonátokat 60-90%-os kihozattal eredményezte. Később az Arbuzov-reakciót oldószermentes mikrohullámú körülmények között is végrehajtották 62-98%-os termeléssel. [32] [33] [34] [35] [36]

A Szerves Kémia és Technológia Tanszéken trietil-foszfít és brómbenzol Arbuzov-reakcióját részletesen vizsgálták ekvimoláris mennyiségű reagensek alkalmazásával, oldószermentes körülmények között. Megállapították, hogy a katalitikus MW Arbuzov-reakció optimális hőmérséklete 160 °C. Előnyös, ha a trietil-foszfít 1,2 ekvivalens mennyiségben, a NiCl₂ katalizátor pedig 10% moláris mennyiségben van jelen a reakcióelegyben. 2 órás reakcióidő után az átalakítás dietil-fenilfoszfonáttá kvantitatív volt, és 90%-os kihozattal sikerült elérni. Az optimális körülményeket alkalmazták más arilfoszfonátok szintézisére is. Az orto-szubsztituált modellvegyületek esetében hosszabb, 3 órás reakcióidőt kellett alkalmazni a szterikus gátlásból eredő csökkent reaktivitás leküzdésére. [37]

A háromértékű foszforreagens általános formája YZP-OR, ahol Y és Z általában alkil-, alkoxi- vagy ariloxicsoportok. Az elektronszívó csoportok lassítják a reakció sebességét, az elektron küldő csoportok pedig növelik. Ez összhangban van azzal, hogy a reakció

sebességmeghatározó lépése a foszforreagens támadása az alkil-halogenid α -helyzetű szénatomján. A reakció problémamentesen megy, ha R alifás csoport, amennyiben arilcsoport, stabil foszfóniumsó képződik, és a reakció normál körülmények között nem folytatódik tovább.^[31]

A foszfit-észterek (**13**) a legkevésbé reaktívak, belőlük foszfonátok (**14**) képződnek. A reakció lejátszódásához a legtöbbször hevítésre van szükség (120-160 °C). A reakcióelegyből frakcionált desztillációval távolítják el a keletkező, illetve az esetlegesen el nem reagált alkil-halogenidet. Leggyakrabban oldószermentesen végzik a reakciót.

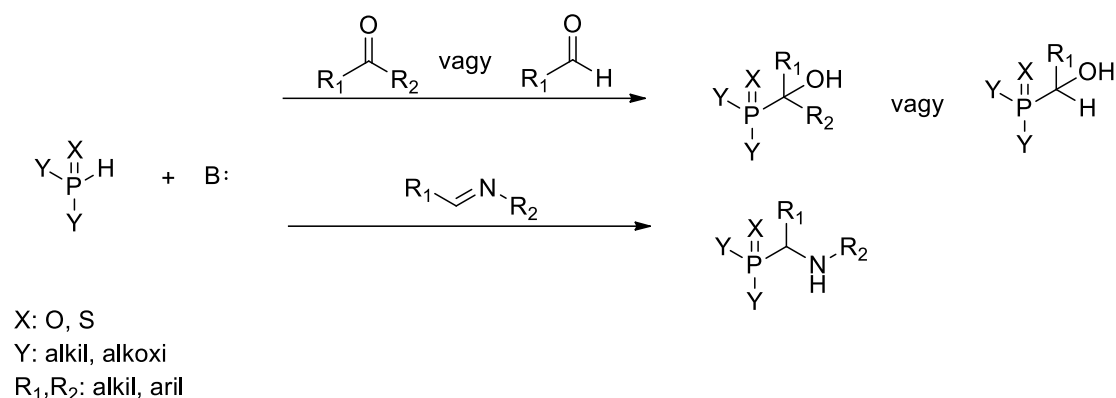
A foszfonitok (**15**) általában reaktívabbak, mint a foszfitok. A reakcióban foszfinátokat (**16**) kapunk. A szubsztituált foszfonitok nem könnyen hozzáférhetőek, ami korlátozza használatukat az Arbuzov-reakcióban.^[31]

A foszfinitek (**17**) reakciójában foszfin-oxidok (**18**) keletkeznek. Gyakran melegítést igényelnek (45 °C) a reakció lejátszódásához.^[31]

A Michaelis-Arbuzov reakció kulcsszerepet játszik a dialkil- vagy diarilfoszfonátok szintézisében, illetve a P-C kötés kialakításában.^[38]

2.6 Pudovik-reakció

A Pudovik-reakció a szén-foszfor kötés kialakításának módszere, melynek során $C=X$ telítetlen vegyület (pl. karbonil- vagy imincsoportokat tartalmazó szubsztrátum) kettőskötésére addíciónáljuk a labilis foszfor-hidrogén kötést tartalmazó reagenst (15. ábra).^[39]



15. ábra: C-P kötés kialakításának lehetőségei Pudovik-reakcióban^[39]

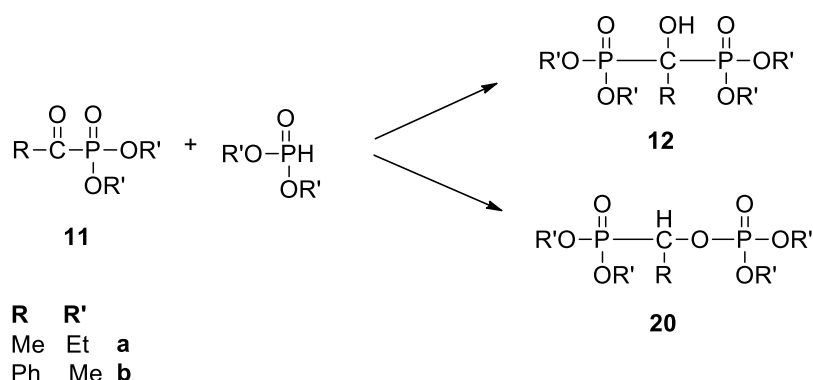
A foszfororganikus kémiában az aza-Pudovik-reakció szolgál az α -amino-metilfoszfonátok előállítására. Bázis katalizátor jelenlétében a dialkil-foszfít foszfor-hidrogén kötés addíciónálódik az imin szén-nitrogén kettőskötésére (hidrofoszfonilezési reakció) (15. ábra, 2. sor). A reakció szorosan kapcsolódik a háromkomponensű Kabachnik-Fields reakcióhoz, amelyben egy amin, egy foszfít és egy oxo-vegyület kondenzációs reakciójáról beszélhetünk.^{[40] [41] [42] [43]}

McConnel és Coover szerint dietil-acetilfoszfonát (**11a**) és dialkil-foszfítok reakciója bázis jelenlétében α -szubsztituált-hidroxi-biszfoszfonátokat (**12a**) eredményez (16. ábra). Az acetilfoszfonátot (**11a**) cseppenként adagolták ekvimoláris dietil-foszfít és dietil-amin (DEA) keverékhez intenzív kevertetés közben oldószermentes körülmények között, mialatt a hőmérsékletet 70 °C-ra emelték. A terméket forráspont, törésmutató, elemanalízis és infravörös spektrális adatok alapján azonosították.

Néhány évvel később, Fitch és Moedritzer megcáfolta a fenti eredményeket, a kísérletek reprodukálása után azt állították, hogy a reakcióban átrendeződéssel a megfelelő foszfonát-foszfát (**20a**) képződik. A ³¹P NMR spektrumban két jelet kaptak (δ_P -1.3 és 20.2). Az IR spektrum azonos volt a korábban leírttal. Azt is megfigyelték, hogy ha a reakcióelegyet nem

hevítették 80 °C fölé, akkor biszfoszfonátot (δ_p 20.8) kaptak, amit 0 °C-on végzett kristályosítással nyertek ki. A terméket katalitikus mennyiségű nátrium-etilát (etanolban) hozzáadásával is előállították az oxofoszfonát (**11a**) és dietil-foszfit oldatának ekvivalens keverékéből. A reakció hőmérséklete 72 °C volt, majd 0 °C-ra visszahűtve a termék kristályos formában kivált az elegyből.

Nicholson és Vaughn pontos leírást adott a biszfoszfonát (**12b**) előállításáról, melynek során dimetil-benzoilfoszfónátot (**11b**) csepegtettek dimetil-foszfit és 0,05 ekvivalens dibutil-amin (DBA) éteres oldatához 0 °C-on, kevertetés közben. [44] [45] [26]



16. ábra: α -oxofoszfonátok (**11**) és dialkil-foszfitok reakciója [27]

Látható, hogy a hidroxi-biszfoszfonátok (**12**) szintézisét α -oxofoszfonátból (**11**) és a dialkil-foszfitból legjobban bázis katalizátor (DEA, DBA, NaOEt) jelenlétében lehet megvalósítani. Oldószer alkalmazása elősegítheti a szelektivitást, valamint a reakcióhőmérsékletet 100 °C alatt szükséges tartani. Következésképpen nem tisztíthatók desztillációval. [27]

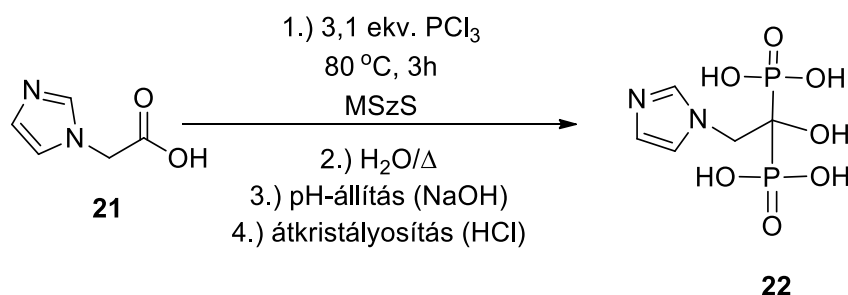
Az α -oxofoszfonátokat (**11**) elő lehet állítani karbonsav-kloridok és trialkil-foszfitok Arbuzov-reakciójával, ahogy a 2.5 fejezetben is szó volt róla. A legtöbb esetben a reakció 0-35 °C-on történik. Az oxofoszfonátok (**11**) tisztíthatók vákuumban végzett desztillációval. [26]

[46]

2.7 Tanszéki előzmények

2.7.1 Hidroxi-biszfoszfónatok előállítása direkt szintézist követve

A Szerves Kémia és Technológia Tanszéken már egy évtizedes múltra tekint vissza a biszfoszfonsavak előállításának optimalizálása. Először a zoledronsav (22) és a risedronsav szintézisét tanulmányozták. A cél az optimális körülmények feltárása volt, valamint a legjobb molarányok megtalálása. Rájöttek arra, hogy a foszforossav kis nukleofilitása miatt nem vesz részt a reakcióban, valamint a heteroaril-ecetsavat és a foszfor-trikloridot 1:3,1 molarányban alkalmazva érhető el a legjobb termelés. Optimalizálták a zoledronsav (22) metánszulfonsavban (MSzS) történő előállításának reakciókörülményeit (17. ábra). A reakciók hőmérséklete 80 °C volt, a reakcióidő pedig 3 óra. Ezt hidrolízis követte, majd az elegy pH-ját tömény vizes NaOH oldattal 1,8-ra állították, a kiváló csapadékot kiszűrték és megszáritották. A nyersterméket, amelyben mind a nátrium-só és sav is megtalálható, 1 M-os sósav oldatból történő átkristályosítással alakították zoledronsavvá (22). A foszfor-triklorid 3,1 ekvivalens mennyiségben történő alkalmazásával 53%-os termelést értek el a tiszta termékre nézve. A tisztaságot sav-bázis potenciometriás titrálással határozták meg. ^[16]



17. ábra: Zoledronsav (22) szintézise ^[16]

Ezt a módszert kiterjesztették több más dronátra (etidronát, fenidronát, pamidronát, alendronát, ibandronát) is, és ezekben az esetekben is arra a következtetésre jutottak, hogy MSzS oldószer alkalmazásakor a foszforossav elhagyható. ^{[19] [47] [48] [49]}

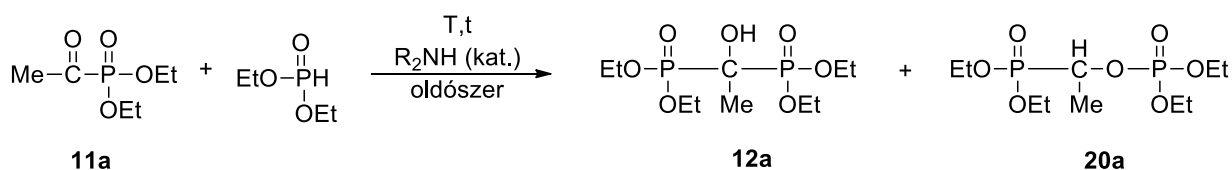
A pamidronsav és az alendronát szintézisét MSzS mellett szulfolánban is megvizsgálták. Az eredmények alapján azt a következtetést vonták le, hogy szulfolán oldószer alkalmazásakor foszfor-trikloridra és foszforossavra is szükség van. Ha valamelyik P-reagenst elhagyjuk a reakcióelegyből nem keletkezik a kívánt termék. Ezek optimális aránya mind a pamidronsav,

mind az alendronát esetén 2:2-nek és 3:2-nek adódott. A két oldószer közötti eltérés pedig a reakciómechanizmussal magyarázható, ugyanis a MSzS nem csak, mint közeg, hanem mint reakciópartner is jelen van. ^[47] ^[48]

Emellett a pamidronsav és az alendronát szintézisét ionos folyadékokban (IF) is vizsgálták. Azt állapították meg, hogy az IF-kat nem oldószerként, hanem katalizátorként vagy adalékként érdemes alkalmazni. Ezekben az esetekben a foszfor-triklorid és foszforosav együttes alkalmazása elengedhetetlen. Előbbi hatóanyagot 72%-os, az utóbbit pedig 66%-os hozammal kapták meg 0,3 ekvivalens [bmim][PF₆] vagy [bmim][BF₄] jelenlétében. ^[48] ^[50]

2.7.2 Dietil-acetilfoszfonát (11a) és dietil-foszfít termikus reakciója

A Tanszéken az indirekt reakciót követve, dietil-acetilfoszfonát (**11a**) és dietil-foszfít reakciójával kívánták előállítani a megfelelő hidroxibiszfoszfonátot (**12a**) (18. ábra). A két lehetséges termék, az addukt (**12a**) és a foszfonát-foszfát (**20a**) képződését, valamint a kiindulási oxofoszfonát (**11a**) konverzióját ^{31}P NMR spektroszkópiával és/vagy GC-vel vizsgálták. A cél a katalizátor minőségének és mennyiségének tanulmányozása volt. [27]



18. ábra: Dietil-acetilfoszfonát (11a) és dietil-foszfít reakciója [27]

Dietil-acetilfoszfonát (**11a**) és dietil-foszfít reakciója éterben, 20% DEA jelenlétében, 8 órás reakcióidővel 0 °C-on 95% biszfoszfonátot (**12a**) és 5% foszfonát-foszfátot (**20a**) eredményezett (4. táblázat, 1. sor). A reakcióidő rövidítése céljából a hőmérsékletet 120 °C-ra emelték. 50% DEA bázist alkalmazva, a konverzió 20 perc után teljes volt, és kizárólag a foszfonát-foszfát (**20a**) keletkezett (4. táblázat, 2. sor). DEA helyett DBA katalizátort alkalmazva 5%-os mennyiségben a termékek aránya (**12a:20a**) 94:6-nak adódott, de a konverzió nem vált teljessé. Az adduktot (**12a**) 83%-os termeléssel kapták (4. táblázat, 3. sor).

Látható, hogy magas hőmérsékleten DEA katalizátort nagy mennyiségben alkalmazva az átrendeződött termék (**20a**) képződik, míg 5% DBA jelenlétében az addukt (**12a**) keletkezik.

A reakciót szilárd-folyékony fázistranszfer katalitikus körülmények között is elvégezték, bázisként K_2CO_3 -ot, oldószerként acetonitrilt, katalizátorként pedig trietilbenzilammónium-kloridot (TEBAC) alkalmaztak. 8 óra forralás után csak az átrendeződött termék (**20a**) képződött (4. táblázat, 4. sor). [27]

4. táblázat: Dietil-acetilfoszfonát (11a) és dietil-foszfit reakciója ^[27]

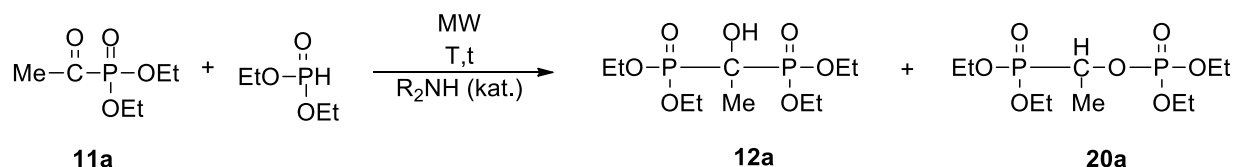
Sorszám	Katalizátor	T (°C)	t	Oldószer	Konverzió (%)	Termékösszetétel (%)		Termelés (%)
						12a	20a	
1.	DEA (20%)	0	8 h	éter	100	95 ^[a]	5	
2.	DEA (50%)	120	20 min	-	100	0 ^[b]	100	
3.	DBA (5%)	120	20 min	-	92	94 ^[b]	6	83 (12a)
4.	TEBAC (10%) K ₂ CO ₃	82	8 h	MeCN	100	0 ^[a]	100	

^[a] A ³¹P NMR csúcsok relatív intenzitása alapján.

^[b] GC alapján.

2.7.3 Dietil-acetilfoszfonát (11a) és dietil-foszfit MW reakciója

Ezután dietil-acetilfoszfonát (**11a**) és dietil-foszfit reakcióját megvizsgálták mikrohullámú (MW) körülmények között is 80 °C-on, illetve 120 °C-on (19. ábra).^[27]



19. ábra: Dietil-acetilfoszfonát (11a) és dietil-foszfit reakciója MW körülmények között^[27]

DEA katalizátort alkalmazva 5%, illetve 50%-ban a termékek aránya (**12a:20a**) 100:0-nak és 7:93-nak adódott, mindkét esetben teljes konverziót sikerült elérni (5. táblázat, 1-2. sor). Látszik, hogy amikor a DEA bázist 5%-ban adták a reakcióelegyhez, csak az addukt (**12a**) keletkezett, míg 50% DEA jelenlétekor az arány megfordult, nagyobb részben az átrendezett termék (**20a**) képződött. Ezután megvizsgálták a hőmérséklet változtatásának hatását MW reakciókban. 5% DEA felhasználásával 80 °C-on 30 percig végezve a reakciót, az átalakulás kvantitatív volt, és az addukt (**12a**) bizonyult az egyetlen terméknek (5. táblázat, 3. sor). 5% és 50% DBA jelenlétében végezve a reakciókat a termékek arányának tendenciája változatlan maradt, az arányok (**12a:20a**) 100:0-nak és 0:100-nak adódtak (5. táblázat, 4-5. sor).^[27]

5. táblázat: Dietil-acetilfoszfonát (11a) és dietil-foszfit reakciója MW körülmények között^[27]

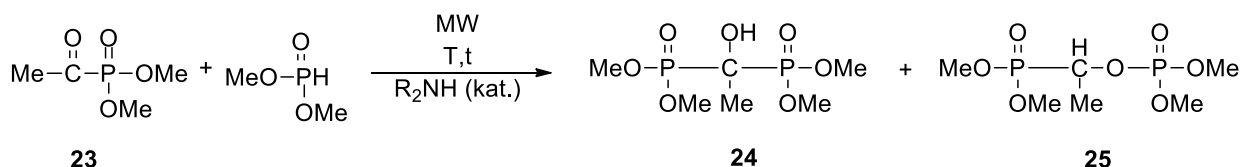
Sorszám	Katalizátor	T (°C)	t (min)	Konverzió (%)	Termékösszetétel (%) ^[a]		Termelés (%)
					12a	20a	
1.	DEA (5%)	120	20	100	100	0	81 (12a)
2.	DEA (50%)	120	20	100	7	93	
3.	DEA (5%)	80	30	100	100	0	
4.	DBA (5%)	120	20	100	100	0	76 (12a)
5.	DBA (50%)	120	20	100	0	100	

^[a] A ³¹P NMR csúcsok relatív intenzitása alapján.

A legjobban sikerült reakciókból 81%, illetve 76%-os termeléssel preparálták ki az adduktot (**12a**) (5. táblázat, 1. és 4. sor).^[27]

2.7.4 Dimetil-acetilfoszfonát (23) és dimetil-foszfit MW reakciója

Végül megvizsgálták, hogy az optimalizált körülmények felhasználhatók-e más rokon vegyületek szintézisében is (20. ábra). Megállapították, hogy dimetil-acetilfoszfónát (**23**) reakciója dimetil-foszfittal 120 °C-on 20 percig, vagy 100 °C-on 30 percig 5% DEA jelenlétében a várt biszfoszfónátot (**24**) adja 85%-os termeléssel. [27]

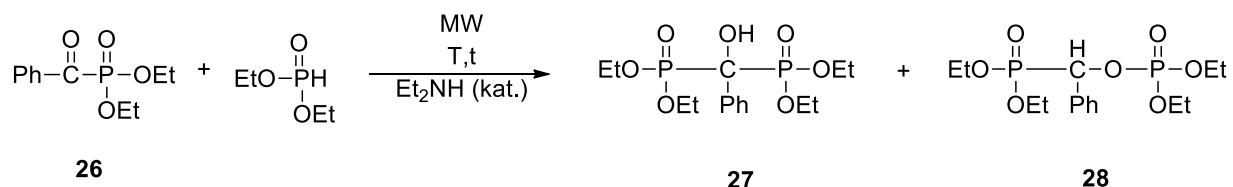


20. ábra: Dimetil-acetilfoszfonát (23) reakciója dimetil-foszfittal MW körülmények között [27]

Megállapítható tehát, hogy az optimalizálás után az α -oxofoszfónátok (**11** és **23**) oldószer nélküli MW reakciója dialkil-foszfátokkal a megfelelő α -hidroxi-metilénbiszfoszfónátokat (**12** és **24**) adja, a termikus reakciókhoz képest magasabb (leginkább kvantitatív) szelektivitással és teljes mértékű átalakulásokkal. [27]

2.7.5 Dietil-benzoilfoszfonát (26) és dietil-foszfít MW reakciója

Vizsgálták dietil-benzoilfoszfónát (**26**) és a dietil-foszfít reakcióját is oldószer nélkül MW körülmények között (21. ábra).^[51]



21. ábra: Dietil-benzoilfoszfónát (26) és dietil-foszfít reakciója MW körülmények között ^[51]

Katalizátorként 5% DEA-t alkalmazva, 10 perc MW besugárzással a termékek aránya **(27:28)** 60:40-nek adódott. Az adduktot **(27)** 40%-os kihozattal kapták (6. táblázat, 1. sor). A további besugárzás a melléktermék **(28)** relatív mennyiségének növekedését eredményezte. Ez azt jelenti, hogy a főtermék **(27)** MW besugárzás alatt a foszfonát-foszfáttá **(28)** alakulhat át. Magasabb hőmérsékleteken (80-100 °C) is az átrendeződött termék **(28)** képződött (6. táblázat, 2-3. sor).^[51]

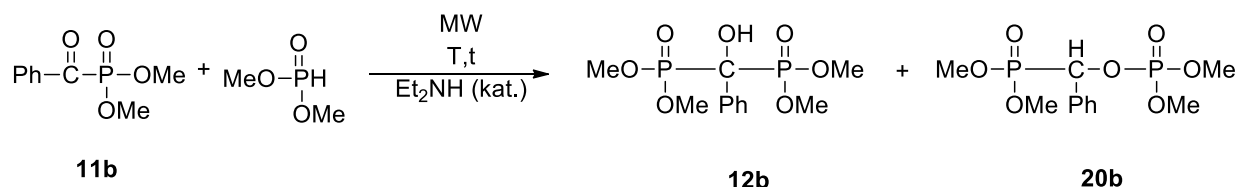
6. táblázat: Dietil-benzoilfoszfónát (26) és dietil-foszfít reakciója MW körülmények között [51]

Sorszám	T (°C)	t (min)	DEA (%)	Konverzió (%)	Termékösszetétel (%) [a]		Termelés (%)
					27	28	
1.	60	10	5	80	60	40	40 (27)
2.	80	10	5	100	6	94	
3.	100	<10	5	100	0	100	

^[a] A ³¹P NMR csúcsok relatív intenzitása alapján.

2.7.6 Dimetil-benzoilfoszfonát (11b) és dimetil-foszfít MW reakciója

Dimetil-benzoilfoszfonát (**11b**) és dimetil-foszfít reakciója nehezebben ment, mint azt az előző modell esetében láttuk (22. ábra).^[51]



22. ábra: Dimetil-benzoilfoszfonát (**11b**) és dimetil-foszfít reakciója MW körülmények között^[51]

60 °C-on 5% DEA felhasználásával az átalakulás 62%-nál megállt. A biszfoszfonát (**12b**) aránya 30 perc elteltével 72% volt, és 34%-os kihozattal sikerült kipreparálni (7. táblázat, 1. sor). Magasabb hőmérsékleten az átrendeződött termék (**20b**) keletkezett (7. táblázat, 2. sor).^[51]

7. táblázat: Dimetil-benzoilfoszfonát (**11b**) és dimetil-foszfít reakciója MW körülmények között^[51]

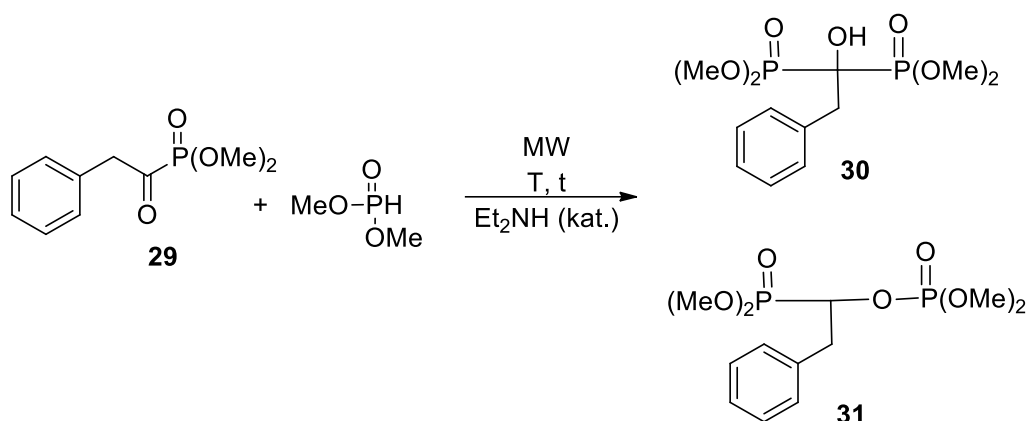
Sorszám	T (°C)	t (min)	DEA (%)	Konverzió (%)	Termékösszetétel (%) ^[a]		Termelés (%)
					12b	20b	
1.	60	30	5	62	72	28	34 (12b)
2.	120	20	5	100	2	98	

^[a] A ³¹P NMR csúcsok relatív intenzitása alapján.

Látható, hogy ellentétben dialkil-acetilfoszfonátok (**11a** és **23**) és dialkil-foszfítok reakciójával, a benzoilfoszfonátokat (**11b** és **26**) nem lehet szelektíven átalakítani hidroximetilénbiszfoszfonátokká (**12b** és **27**), mivel a fenil-szubsztituens jelenléte miatt az átrendeződés könnyebben végbemegy.^[51]

2.7.7 Dimetil-fenilacetilfoszfonát (29) és dimetil-foszfít MW reakciója

A következő vizsgált modell a dimetil-fenilacetilfoszfonát (29) és a dimetil-foszfít reakciója volt (23. ábra). A keto-foszfonát egyensúlyban van a megfelelő enol-foszfonát-formával. ^[51]



23. ábra: Dimetil-fenilacetilfoszfonát (29) és dimetil-foszfít reakciója MW körülmények között ^[51]

A fenilacetilfoszfonát (29) reakciókészsége a dimetil-foszfít felé kissé alacsonyabb volt, mint azt a benzoilfoszfonát (11b) esetében tapasztalták. 10 % vagy 20 % DEA-t használva már az átrendeződött termék (31) is megjelent, amelyet 52%-os hozammal nyertek ki a termékelegyből (8. táblázat, 1-2. sor). A hőmérséklet emelkedésével (≥ 100 °C) a reakció felgyorsult, de a foszfonát-foszfát (31) aránya nőtt, és 120 °C-on 10 perc alatt az egyetlen termékké (31) vált 20% DEA jelenlétében (8. táblázat, 3-4. sor). ^[51]

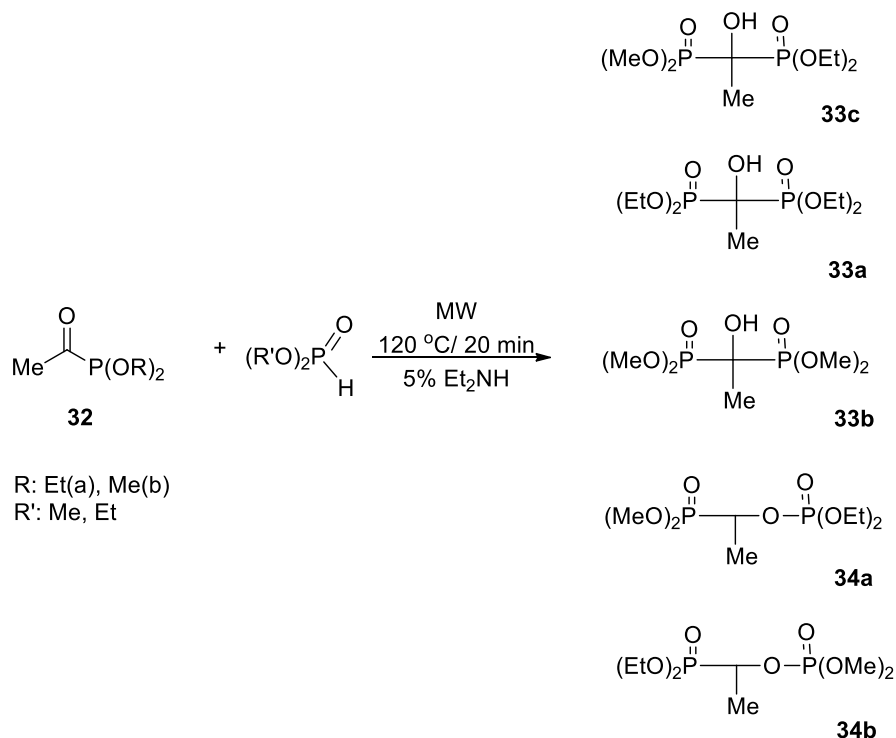
8. táblázat: Dimetil-fenilacetilfoszfonát (29) és dimetil-foszfít reakciója MW körülmények között ^[51]

Sorszám	T (°C)	t (min)	DEA (%)	Konverzió (%)	Termékösszetétel (%) ^[a]		Termelés (%)
					30	31	
1.	80	20	10	84	84	16	
2.	80	20	20	100	59	41	52 (31)
3.	100	10	20	92	23	77	
4.	120	10	20	100	0	100	

^[a] A ³¹P NMR csúcsok relatív intenzitása alapján.

2.7.8 Hidroxi-metilénbiszfoszfonátok (33) vegyes észter-származékainak előállítása

Ezután előállították hidroximetilénbiszfoszfónátok (33) vegyes észter-származékait (24. ábra).^[51]



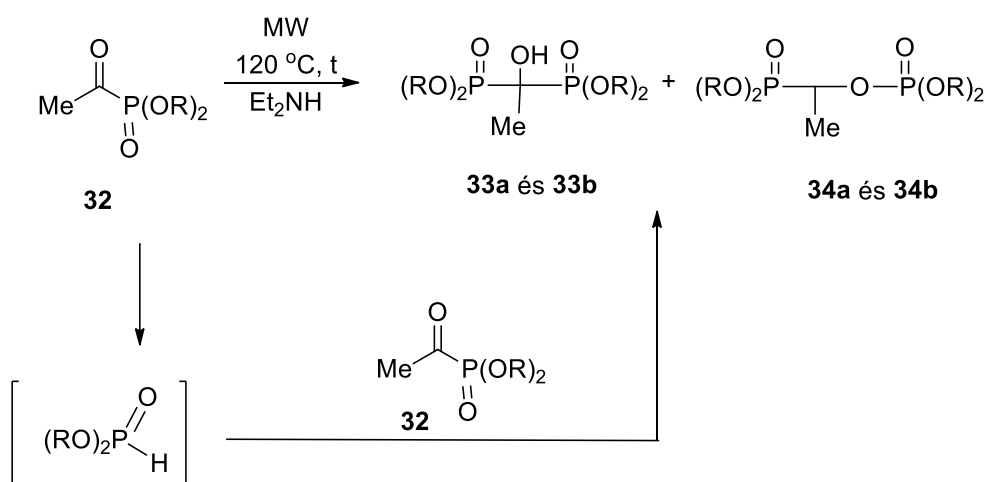
24. ábra: Dialkil-acetilfoszfónátok (32) és dialkil-foszfítok reakciója MW körülmények között [51]

Dietil-acetilfoszfonátot (**32a**) dimetil-foszfittal, illetve a dimetil-analógot (**32b**) dietil-foszfittal reagáltatták, 120 °C-on 20 percig 5% DEA jelenlétében. Mindkét reakcióban a várt dietil-dimetilbiszfoszfónát (**33c**) keletkezett kb. 80:20 arányban, 70%-os kihozattal. Az elegyben az átrendeződött termékek (**34a** és **34b**) is megjelentek. A tetraetil- és tetrametil-észterek (**33a** és **33b**) 7%, illetve 10%-ban keletkeztek. 25% DEA katalizátor felhasználásával a foszfónát-foszfátok (**34a** és **34b**) aránya meghaladta a 30%-ot (9. táblázat). A tetraetil- és tetrametil-észterek (**33a** és **33b**) képződése azzal magyarázható, hogy a reakció körülményei között az acetilfoszfonát (**33**) egy része elbomlik, így a megfelelő dialkil-foszfítot kapjuk, amely reakciója az oxofoszfónáttal (**32**) a tetraalkil-észtert (**33a** és **33b**) adja (25. ábra).^[51]

9. táblázat: Dialkil-acetilfoszfonátok (32) és dialkil-foszfitok reakciója MW körülmények között ^[51]

Sorszám	DEA (%)	Konverzió (%)	Termékösszetétel (%) ^[a]				
			33c	33a	33b	34a	34b
1.	5	95	81	7	0	4	8
2.	25	100	48	6	0	15	31
3.	5	94	79	0	10	7	4
4.	25	100	58	0	11	9	22

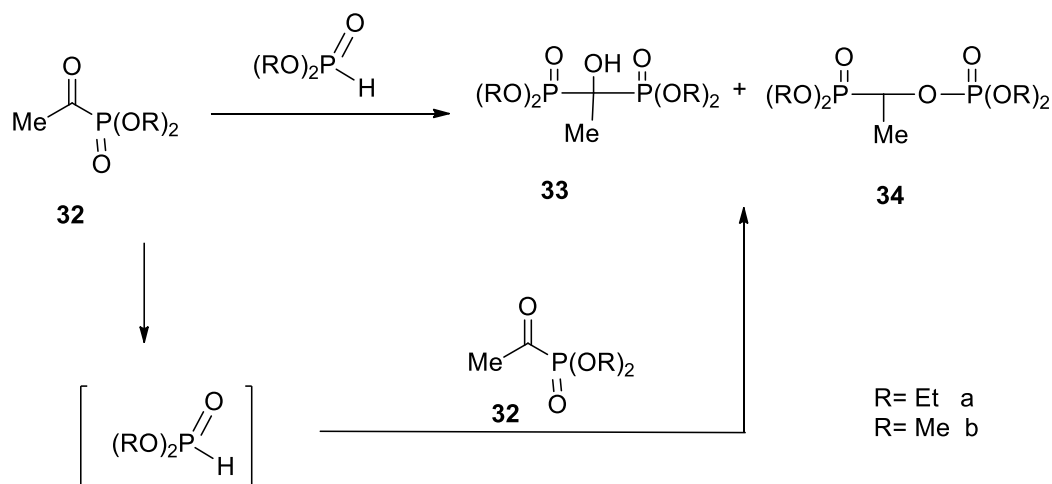
^[a] A ³¹P NMR csúcsok relatív intenzitása alapján.



25. ábra: Tetraalkil-észterek (33a és 33b) képződése ^[51]

2.7.9 Acetilfoszfonátok (32) átalakulása

Tanulmányozták az acetilfoszfonátok (32) átalakulását hidroximetilénbiszfoszfonátokká (33) és az átrendezett termékekké (34) (26. ábra).^[51]



26. ábra: Dialkil-acetilfoszfonátok (32) átalakulása hidroximetilénbiszfoszfonátokká (33) és az átrendeződött termékekké (34) dialkil-foszfitek jelenlétében, különböző körülmények között^[51]

Figyelemre méltó, hogy a dietil-acetilfoszfonát (32a) hidroximetilénbiszfoszfonáttá (33a) alakult 26 °C-on, zárt lombikban 2 hónapig tartó tárolás során. A terméket (33a) 95%-os termeléssel izolálták (10. táblázat, 1. sor). MW körülmények között 120 °C-on a prekursor (32a) átalakulása gyorsabb volt, de messze nem volt teljes. A reakcióidő növekedésével az átrendezett termék (34a) aránya megnőtt (10. táblázat, 2-3. sor). Katalizátorként 5% DEA-t alkalmazva a transzformáció gyorsabbá vált és a kívánt addukt (33a) képződött (10. táblázat, 4. sor).

Dimetil-acetilfoszfonát (32b) transzformációja lassabb volt. 120 °C-on katalizátor hiányában az átalakulások 15% alatt maradtak (10. táblázat, 5. sor). 5% DEA jelenlétében, 1 óra elteltével 59%-os konverziót tudtak elérni, amely 90%-ban a hidroximetilénbiszfoszfonátot (33b) eredményezte (10. táblázat, 6. sor).^[51]

10. táblázat: Dialkil-acetilfoszfónatok (32) átalakulása hidroxi-metilénbiszfónátokká (33) és az átrendeződött termékekké (34) dialkil-foszfítok jelenlétében, különböző körülmények között ^[51]

Sorszám	Prekurzor	Melegítés	T (°C)	t	Katalizátor (%)	Konverzió (%)	Termék- összetétel (%) ^[a]		Termelés (%)
							33	34	
1.	32a	-	26	2 hónap	-	100	100	0	95 (33)
2.	32a	MW	120	20 min	-	29	90	10	
3.	32a	MW	140	1 h	-	33	50	50	
4.	32a	MW	120	20 min	5% DEA	65	91	9	
5.	32b	MW	120	20 min	-	10	100	0	
6.	32b	MW	120	1 h	5% DEA	59	90	10	

^[a] A ³¹P NMR csúcsok relatív intenzitása alapján.

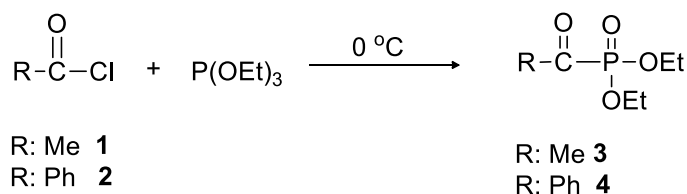
3. SAJÁT MUNKA

3.1 Célkitűzés

Kutatómunkám során célul tűztük ki α -oxofoszfónátok (**3** és **4**) dialkil-foszfítokkal és difenilfoszfin-oxiddal történő addíciós reakcióinak tanulmányozását. A kiindulási anyagokat (**3** és **4**) különböző savkloridok (**1** és **2**) és trietil-foszfít reakciójával állítottuk elő. A Pudovik-reakciókat különböző körülmények között hajtottuk végre (katalizátor mennyisége/minősége, hőmérséklet, oldószer). A reakciók optimalizálásra szorultak, mert -a tanszéki előkísérletek szerint- a várt biszfoszfónát termékek képződése mellett, átrendeződés is kísérheti őket. Katalizátorként dietil-és dibutil-amint alkalmaztunk különböző mennyiségekben. Az előállított új vegyületek szerkezetének azonosítására és jellemzésére ^{31}P , ^{13}C és ^1H NMR, tömegspektroszkópiás módszereket (HPLC-MS, HRMS), illetve az olvadáspont mérésére differenciális pásztázó kalorimetria mérést (DSC) alkalmaztunk.

3.2 A kiindulási α -oxofoszfónátok (**3** és **4**) előállítása

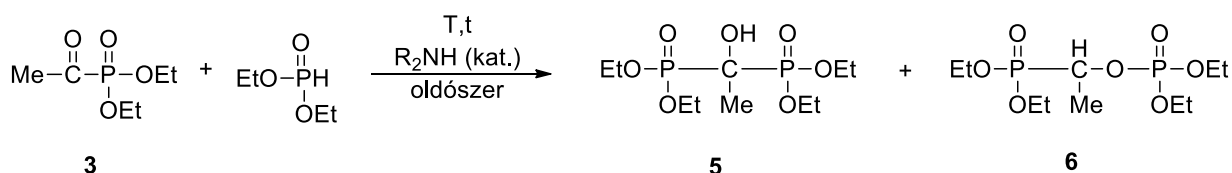
Az α -oxofoszfónátokat (**3** és **4**) a megfelelő savklorid (**1** és **2**) trietil-foszfíttal való Arbuzov-reakciójával állítottuk elő. Először acetyl-kloriddal (**1**), majd benzoil-kloriddal (**2**) végeztük el a reakciókat (27. ábra). A foszfítot lassan (kb. fél óra alatt) csepegtettük a savkloridhoz (**1** és **2**) 0°C -on, mert heves gázfejlődés volt tapasztalható. Ezután az elegyet hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Az acetylfoszfónátot (**3**) vákuumdesztillációval, a benzoilfoszfónátot (**4**) oszlopkromatográfiával (eluens: diklórmétán:metanol 97:3) tisztítottuk, és ^{31}P NMR spektroszkópiával, valamint folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektroszkópiával (HPLC-MS) jellemeztük.



27. ábra: Az α -oxofoszfónátok (**3** és **4**) előállítása

3.3 Dietil-acetilfoszfonát (3) és dietil-foszfit reakciója

A Pudovik-reakciók tanulmányozását egy már ismert modellel kezdtük. Dietil-acetilfoszfónátot (**3**) reagáltattunk dietil-foszfittal különböző körülmények között (28. ábra). Katalizátorként 5%, 20%, illetve 40% DEA, valamint 5% DBA bázist alkalmaztunk. A reakciókat elvégeztük éterben 0 °C-on, oldószermentesen és toluolban forralva is. A reakcióelegyet bepárlást követően 2-3 cm szilikagélen átszűrtük, majd a bepárlás után kapott nyerstermék ³¹P NMR spektruma alapján megállapítottuk a termékelegy százalékos összetételét. Az eredményeket a 11. táblázatban foglaltam össze.



28. ábra: Dietil-acetilfoszfónát (3) és dietil-foszfít reakciója

5% DEA jelenlétében kizárólag a várt biszfoszfónát addukt **(5)** képződött (11. táblázat, 1. sor). Katalizátorként 20% DEA bázist alkalmazva éterben 0 °C-on, 8 óras reakcióidővel már 2% átrendezett termék **(6)** is keletkezett (11. táblázat, 2. sor). 40% DEA katalizátort használva a foszfónát-foszfát **(6)** már kissé nagyobb mennyiségben képződött, a termékarány ekkor 87:13 volt (11. táblázat, 3. sor). 5% DBA jelenlétében is szinte kizárólagosan a kívánt terméket **(5)** kaptuk (11. táblázat, 4. sor). Ezután megvizsgáltuk a hőmérséklet emelésének hatását. 40% DEA jelenlétében, oldószermentes körülmények között, 120 °C-on 20 percig végezve a reakciót az említett termékek aránya 66:34 volt **(5:6)**, tovább növelve a hőmérsékletet 135 °C-ra, az arány 51:49-re változott (11. táblázat, 5-6. sor). 5% DBA hozzáadásával, 120 °C-on végezve a reakciót a termékösszetétel **(5:6)** 94:6-nak adódott, ebben az esetben nem befolyásolta túlzottan a magasabb hőmérséklet a reakció végbemenetelét (11. táblázat, 7. sor). Toluolban 40% DEA jelenlétében 7 óráig forralva viszont 95%-ban kaptuk az átrendeződött **(6)** terméket. Ezzel szemben 20% DEA jelenlétében 88%-ban az addukt **(5)** keletkezett (11. táblázat, 8-9. sor). Láthatjuk, hogy a DEA mennyiségének növelése, illetve a hőmérséklet emelése rontja a szelektivitást. Valamint DBA bázisból kevesebb is elég, illetve ebben az esetben a hőmérséklet emelése kevésbé rontja a szelektivitást.

11. táblázat: Dietil-acetilfoszfonát (3) és dietil-foszfát reakciója

Sorszám	Katalizátor (%)	Oldószer	T (°C)	t	Konverzió (%)	Termékösszetétel (%) ^[a]		Termelés (%)
						5	6	
1.	Et ₂ NH (5)	Et ₂ O	0	8 h	87	100	0	86 (5)
2.	Et ₂ NH (20)	Et ₂ O	0	8 h	95	98	2	
3.	Et ₂ NH (40)	Et ₂ O	0	8 h	97	87	13	
4.	Bu ₂ NH (5)	Et ₂ O	0	8 h	82	99	1	81 (5)
5.	Et ₂ NH (40)	-	120	20 min ^[b]	95	66	34	
6.	Et ₂ NH (40)	-	135	20 min	90	51	49	
7.	Bu ₂ NH (5)	-	120	20 min	81	94	6	
8.	Et ₂ NH (40)	PhMe	110	7 h	83	5	95	75 (6)
9.	Et ₂ NH (20)	PhMe	110	5 h	75	88	12	

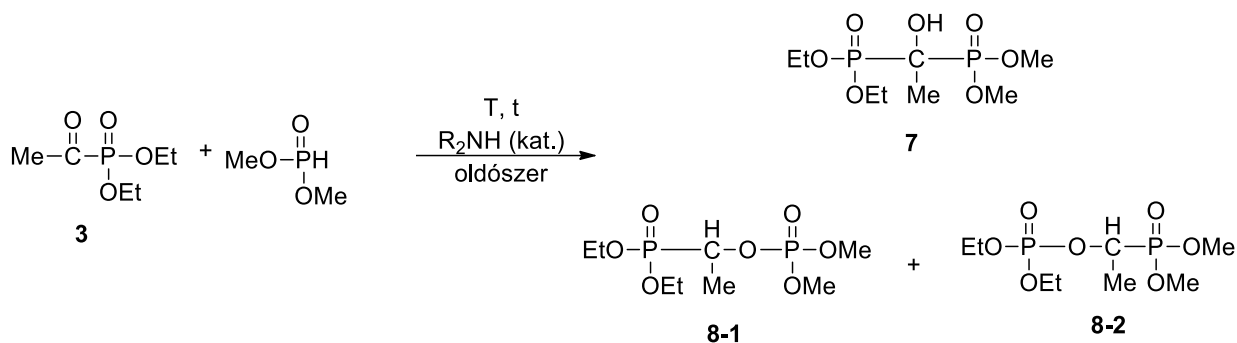
^[a] A ³¹P NMR spektrum relatív intenzitásai alapján.

^[b] 3 órán keresztül 135 °C-on melegítve az arány 32-68%-ra változott.

A legjobban sikerült reakciók termékelegeiből oszlopkromatográfiás tisztítást követően kaptuk a tiszta adduktot (5), illetve foszfonát-foszfátot (6). Az adduktot (5) 86%, illetve 81%-os termeléssel sikerült kipreparálnunk (11. táblázat, 1. és 4. sor). Az átrendeződött terméket (6) pedig 75%-os kihozattal kaptuk (11. táblázat, 8. sor). A tiszta anyagokat (5 és 6) ³¹P, ¹³C, ¹H NMR spektroszkópiával, illetve tömegspektroszkópiás módszerekkel (HPLC-MS, HRMS) jellemeztük.

3.4 Dietil-acetilfoszfonát (3) és dimetil-foszfit reakciója

Ezután dietil-acetilfoszfonátot (3) dimetil-foszfittal reagáltattunk az előzőhöz leírtakhoz hasonlóan. A nyerstermékek ^{31}P NMR jeleinek relatív intenzitásai alapján meghatározott eredményeket a 12. táblázatban, a reakciósémát pedig 29. ábrán láthatjuk.



29. ábra: Dietil-acetilfoszfonát (3) és dimetil-foszfit reakciója

Katalizátorként 5% DEA bázist alkalmazva éterben $0\text{ }^\circ\text{C}$ -on, 8 órás reakcióidővel 94%-ban képződött a megfelelő addukt (7), a kétféle átrendezett termék (8-1 és 8-2) pedig 4%, illetve 2%-ban (12. táblázat, 1. sor). 20% DEA jelenlétében már a foszfonát-foszfatok (8-1 és 8-2) képződése dominált, az egyik (8-1) 71%-ban, a másik (8-2) pedig 17%-ban keletkezett (12. táblázat, 2. sor). 40% DEA hozzáadásával már szinte teljes mértékű átrendeződés kísérte a reakciót, a három termék aránya (7:8-1:8-2) 3:76:21-nek adódott (12. táblázat, 3. sor). 5% DBA jelenlétében is elvégeztük a reakciót éterben $0\text{ }^\circ\text{C}$ -on, 8 órás reakcióidővel. Ebben az esetben kizárólag az addukt (7) képződött (12. táblázat, 4. sor). Ennél a modellnél is vizsgáltuk a hőmérséklet hatását. 5% DBA katalizátorral oldószermentes körülmények között, $120\text{ }^\circ\text{C}$ -on 20 perc alatt a három termék aránya (7:8-1:8-2) 79:17:4 volt (12. táblázat, 5. sor). Végül megvizsgáltuk a reakciót 20% DEA bázist alkalmazva, toluolban 5 órán keresztül történő reflux után is. Várakozásunknak megfelelően, az átrendeződött termékek (8-1 és 8-2) képződése volt megfigyelhető, a termékarány (8-1:8-2) 64:21-nek adódott (12. táblázat, 6. sor).

Láthatjuk, hogy ellentétben a 3.3 fejezetben leírt homogén modellel, ez utóbbi sokkal érzékenyebb a hőmérséklet emelésére, valamint az amin mennyiségének növelésére, hiszen nagyobb mértékű az átrendeződés. Az eredmények alapján megállapíthatjuk, hogy ha dietil-acetilfoszfonátot (3) és dimetil-foszfitot reagáltatunk egymással, sokkal nagyobb a hajlam az átrendeződésre, mint azt a dietil-acetilfoszfonát (4) és dietil-foszfit esetében megfigyelhettük.

A DEA mennyiségének növelése ebben az esetben is rontotta a szelektivitást.

12. táblázat: Dietil-acetilfoszfonát (3) és dimetil-foszfit reakciója

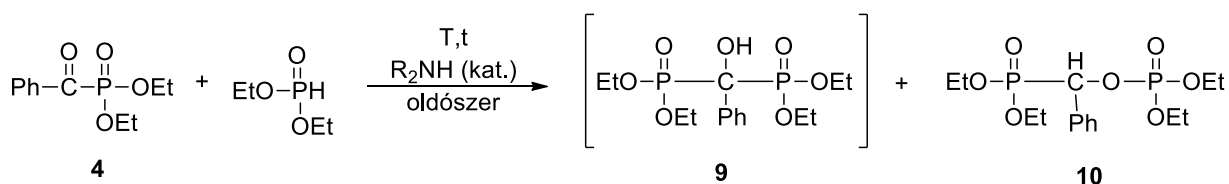
Sorszám	Katalizátor (%)	Oldószer	T (°C)	t	Konverzió (%)	Termékösszetétel (%) ^[a]			Termelés (%)
						7	8-1	8-2	
1.	Et ₂ NH (5)	Et ₂ O	0	8 h	90	94	4	2	
2.	Et ₂ NH (20)	Et ₂ O	0	8 h	85	12	71	17	
3.	Et ₂ NH (40)	Et ₂ O	0	8 h	87	3	76	21	76 (8)
4.	Bu ₂ NH (5)	Et ₂ O	0	8 h	97	100	0	0	87 (7)
5.	Bu ₂ NH (5)	-	120	20 min	85	79	17	4	
6.	Et ₂ NH (20)	PhMe	110	5h	81	15	64	21	

^[a] A ³¹P NMR spektrum relatív intenzitásai alapján.

A tisztítást ebben az esetben is oszlopkromatográfiával végeztük. Az átrendezett termék izomerjeit (**8-1** és **8-2**) nem tudtuk egymástól elválasztani, a termelést a két foszfonát-foszfátra (**8-1** és **8-2**) nézve együttesen határoztuk meg, amely 76%-nak adódott (12. táblázat, 3. sor). Az adduktot (7) pedig 87%-os kihozattal kaptuk (12. táblázat, 4. sor). A tiszta termékek azonosítását ³¹P, ¹³C, ¹H NMR spektroszkópiával, illetve tömegspektroszkópiás módszerekkel (HPLC-MS, HRMS) végeztük.

3.5 Dietil-benzoilfoszfónát (4) és dietil-foszfít reakciója

A következőkben dietil-benzoilfoszfónát (**4**) és dietil-foszfít reakcióját vizsgáltuk különböző körülmények között (30. ábra). A termékelegy százalékos összetételét ebben az esetben is a relatív ^{31}P NMR intenzitások alapján határoztuk meg. Az eredményeket a 13. táblázatban szemléltettem.



30. ábra: Dietil-benzoilfoszfónát (4) és dietil-foszfít reakciója

Először 5% DBA jelenlétében 8 órán keresztül 0 °C-on kevertettük az elegyet. Eltérően a dietil-acetilfoszfonáttal (3) végzett Pudovik-reakciótól, ebben az esetben már kevés katalizátor jelenlétében is 80%-ban kaptuk az átrendezett terméket (10), és csak 20%-ban az adduktot (9) (13. táblázat, 1. sor). Bízunk benne, hogy esetleg rövidebb reakcióban megfigyelhetjük az adduktot (9). És valóban 3 óra után megszakítva a reakciót, 95%-ban a várt vegyület (9) volt jelen, ami viszont szobahőmérsékleten való tárolás során lassan átrendeződött foszfónát-foszfáttá (10) (13. táblázat, 2. sor). 1 hét alatt a termékarány (9:10) 65:35-re változott, 2 hét után az addukt (9) már csak 37%-ban, 3 hét után pedig már csak 13%-ban volt megfigyelhető a termékelegyben (31. ábra). 5% DEA jelenlétében 8 órán keresztül 0 °C-on végezve a reakciót kizárólag az átrendeződött terméket (10) kaptuk (13. táblázat, 3. sor). Ezután megvizsgáltuk a hőmérséklet emelésének hatását is. 5% DBA alkalmazásával oldószermentes körülmények között 120 °C-on 20 percig végezve a reakciót csak a foszfónát-foszfát (10) keletkezett (13. táblázat, 4. sor).

Az eredményekből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy dietil-benzoilfoszfónát (**4**) és dietil-foszfít reakciójában a fenil-szubsztituens jelenléte miatt sokkal nagyobb a hajlam az átrendeződésre. Már kis mennyiségű katalizátor jelenlétében is az átrendezett termék (**10**) keletkezett. Ebben az esetben az addukt (**9**) valódi intermedier.

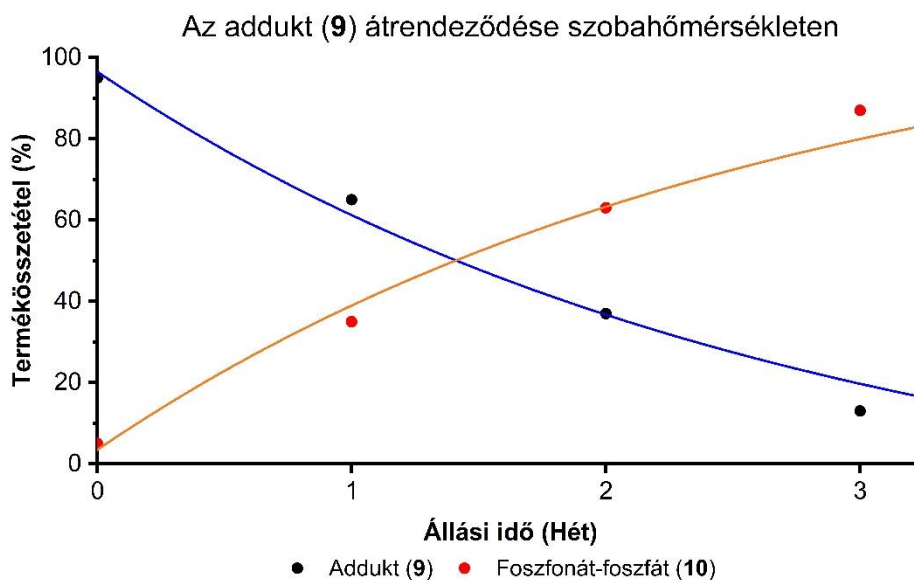
13. táblázat: Dietil-benzoilfoszfonát (4) és dietil-foszfit reakciója

Sorszám	Katalizátor (%)	Oldószer	T (°C)	t	Konverzió (%)	Termékösszetétel (%) ^[a]		Termelés (%)
						9	10	
1.	Bu ₂ NH (5)	Et ₂ O	0	8 h	84	20	80	
2.	Bu ₂ NH (5)	Et ₂ O	0	3 h	76	95 ^[b]	5	
3.	Et ₂ NH (5)	Et ₂ O	0	8 h	98	0	100	73 (10)
4.	Bu ₂ NH (5)	-	120	20 min	93	0	100	

^[a] A ³¹P NMR spektrum relatív intenzitásai alapján.

^[b] Szobahőmérsékleten való tárolás közben átrendeződött.

Oszlopkromatográfiás tisztítással 73%-os termeléssel sikerült izolálnunk az átrendeződött terméket (10) (13. táblázat, 3. sor). A tiszta anyag (10) jellemzésére ³¹P, ¹³C, ¹H NMR spektroszkópiás, illetve tömegspektroszkópiás módszereket (HRMS, HPLC-MS) alkalmaztunk. Az adduktot (9) instabilitása miatt nem tudtuk kinyerni a termékelegyből, jellemzését ³¹P NMR spektroszkópiával, HRMS és HPLC-MS módszerekkel végeztük.

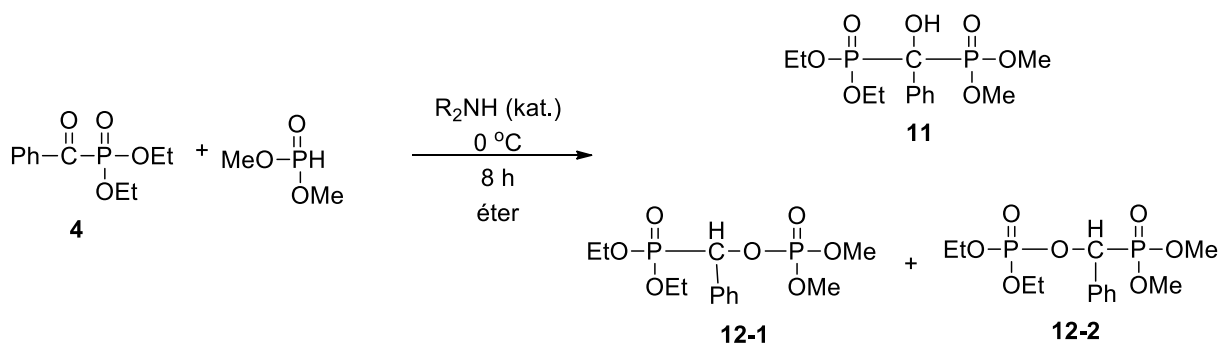


Addukt	$y = A1 \cdot \exp(-x/t1) + y0$	Foszfónát-foszfát	$y = A1 \cdot \exp(-x/t1) + y0$
y0	-18,88955 ± 27,38109	y0	116,20089 ± 27,03504
A1	115,37724 ± 25,90488	A1	-112,73302 ± 25,57641
t1	2,73939 ± 1,23168	t1	2,64488 ± 1,22508
Adj. R-Square	0,96908	Adj. R-Square	0,96531

31. ábra: Az addukt (9) átrendeződése szobahőmérsékleten való tárolás során

3.6 Dietil-benzoilfoszfonát (4) és dimetil-foszfít reakciója

Ezt követően a dietil-benzoilfoszfonátot (4) dimetil-foszfittal is reakcióba vittük különböző körülmények között. A ^{31}P NMR spektrum relatív intenzitás értékei alapján meghatározott százalékos összetételeket láthatjuk a 14. táblázatban, a reakcióséma pedig a 32. ábrán szerepel.



32. ábra: Dietil-benzoilfoszfonát (4) és dimetil-foszfít reakciója

A reakciókat éterben 5% DBA és 5% DEA jelenlétében 0 °C-on 8 órás reakcióidővel végeztük. DEA alkalmazásával csak a kétféle átrendeződött termék (12-1:12-2) keletkezett 81:19 arányban (14. táblázat, 1. sor). DBA katalizátorral végezve a reakciót a foszfonát-foszfátok (12-1 és 12-2) aránya hasonlóan alakult, de ekkor 2%-nyi addukt (11) is maradt a reakcióelegyben (14. táblázat, 2. sor).

Ebben a modellben is, hasonlóan a 3.5 fejezetben leírtakhoz, a fenil-szubsztituens jelenléte miatt nő a hajlam az átrendeződésre.

14. táblázat: Dietil-benzoilfoszfonát (4) és dimetil-foszfít reakciója

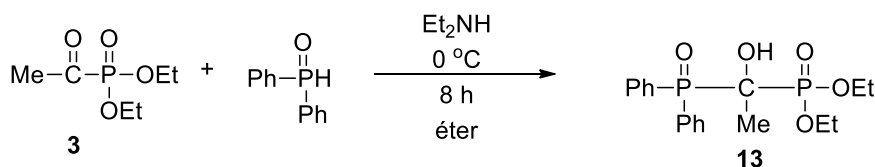
Sorszám	Katalizátor (%)	T (°C)	t	Konverzió (%)	Termékösszetétel (%) ^{1a)}			Termelés (%)
					11	12-1	12-2	
1.	Et ₂ NH (5)	0	8 h	81	-	81	19	80 (12)
2.	Bu ₂ NH (5)	0	8 h	81	2	79	19	

^{1a)} A ³¹P NMR spektrum relatív intenzitásai alapján.

A nyers termék tisztítását ebben az esetben is oszlopkromatográfiával végeztük. A foszfonát-foszfátokat (12-1 és 12-2) nem tudtuk elválasztani egymástól, a kétféle termékre (12-1 és 12-2) nézve a kihozatal 80%-nak adódott (14. táblázat, 1. sor). A két átrendeződött termék (12-1 és 12-2) jellemzése ³¹P, ¹³C, ¹H NMR spektroszkópiás, illetve tömegspektroszkópiás módszerekkel (HRMS, HPLC-MS) történt.

3.7 Dietil-acetilfoszfonát (3) és difenilfoszfin-oxid reakciója

A következő modell, amit vizsgáltunk dietil-acetilfoszfonát (3) és difenilfoszfin-oxid reakciója volt (33. ábra). A reakciókat 0 °C-on, éterben végeztük 8 órán keresztül. Az eredményeket a 15. táblázatban foglaltam össze.

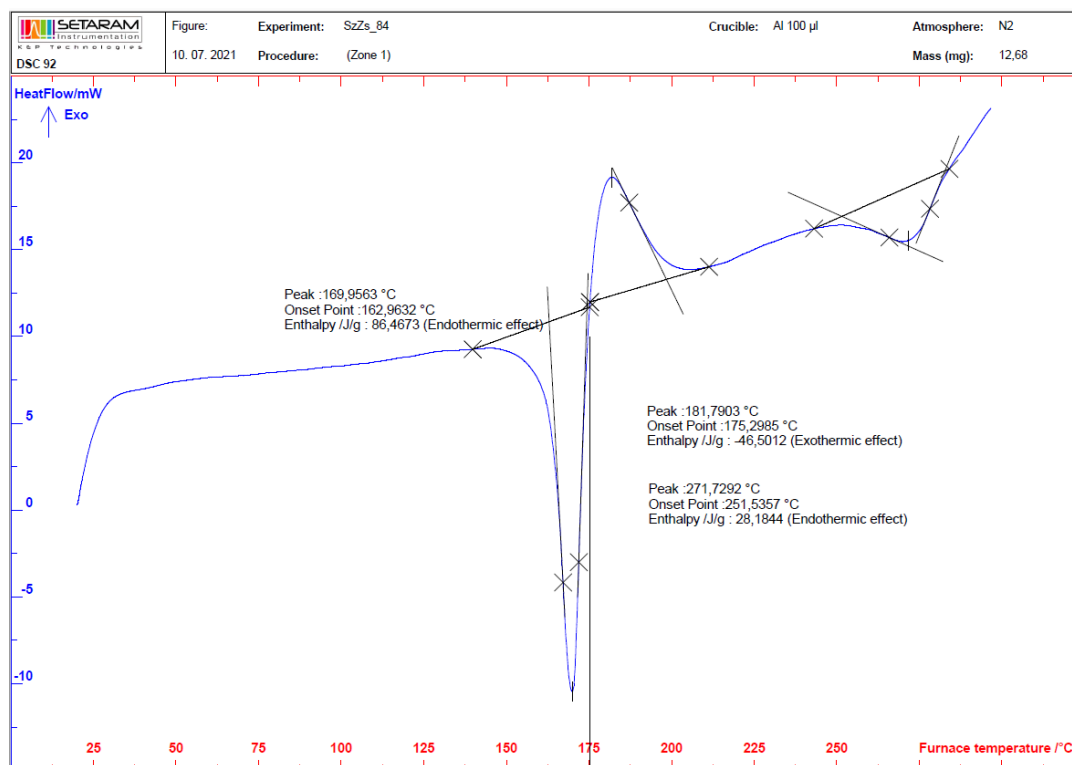


33. ábra: Dietil-acetilfoszfonát (3) és difenilfoszfin-oxid reakciója

A reakciót 5% DEA jelenlétében végezve kizárólag az addukt (13) keletkezett (15. táblázat, 1. sor). Ezután az amin mennyiségét 40%-ra növeltük, de ekkor sem történt átrendeződés (15. táblázat, 2. sor). A kapott vegyületet (13) szűrés, oszlopkromatográfiával történő tisztítás és átkristályosítás után 82%-os termeléssel kaptuk (15. táblázat, 2. sor). Az eredményekből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy ebben a reakcióban az amin mennyiségének növelésének hatására sem keletkeztek a megfelelő átrendeződött termékek, kizárólagosan az adduktot (13) kaptuk. A vegyület (13) jellemzésére ^{31}P , ^{13}C , ^1H NMR spektroszkópiát, tömegspektroszkópiás módszereket (HRMS, HPLC-MS), illetve az olvadáspont meghatározására DSC mérést használtunk (34. ábra).

15. táblázat: Dietil-acetilfoszfonát (3) és difenilfoszfin-oxid reakciója

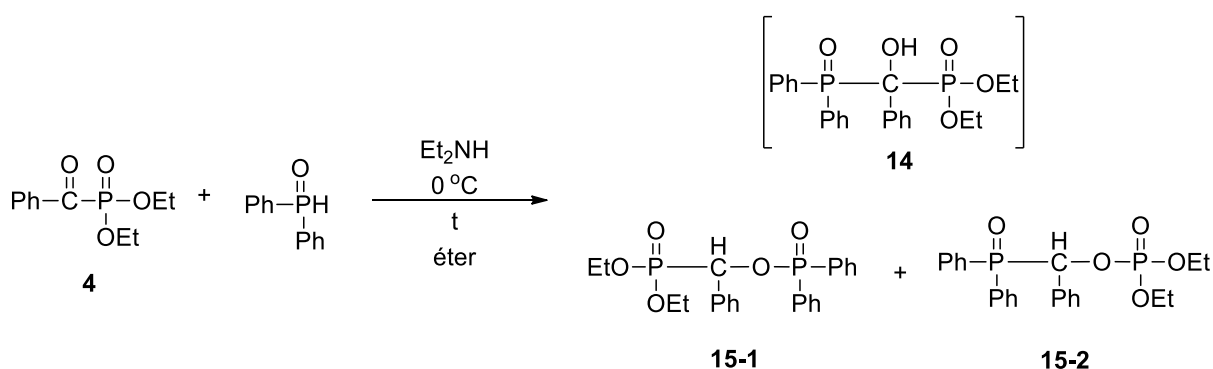
Sorszám	Katalizátor (%)	T (°C)	t	Konverzió (%)	Termelés (%)
1.	Et ₂ NH (5)	0	8 h	94	
2.	Et ₂ NH (40)	0	8 h	93	82



34. ábra: Az addukt (13) olvadáspont mérése DSC technikával

3.8 Dietil-benzoilfoszfónát (4) és difenilfoszfín-oxid reakciója

Végül dietil-benzoilfoszfónát (**4**) és difenilfoszfin-oxid reakcióját tanulmányoztuk különböző körülmények között, DEA katalizátor jelenlétében (35. ábra). A reakcióelegyet bepároltuk, majd 2-3 cm szilikagélen átszűrtük. A nyerstermékek ^{31}P NMR spektruma alapján meghatároztuk a termékelegyek összetételét, amelyeket a 16. táblázatban szemléltetünk.



35. ábra: Dietil-benzoilfoszfónát (4) és difenilfoszfín-oxid reakciója

A reakciót először 20% DEA jelenlétében 0 °C-on végeztük. 8 óra elteltével a három termék (**14:15-1:15-2**) aránya 7:45:48-nak adódott, az átrendeződés jelentős volt (16. táblázat, 1. sor). 40% DEA hozzáadásával végezve a reakciót kizárólag a két átrendeződött termék (**15-1:15-2**) keletkezett 61:39 arányban (16. táblázat, 2. sor). 5% DEA alkalmazásával éterben 0 °C-on, 8 órás reakció után a megfelelő addukt (**14**) dominált a reakcióelegyben (62%), viszont a konverzió csak 40%-os volt. Ezért az említett vegyület (**14**) előállítására céljából, megismételtük a reakciót 5% DEA bázissal és hosszabb reakcióidővel. Azt tapasztaltuk, hogy 6 nap elteltével a konverzió még mindig csak 50%-os volt, tehát a reakcióidő növelése nem kedvezett a teljes lejátszódásnak. Az alacsony konverzió miatt az utóbbi két eredmény nem szerepel a 16. táblázatban.

Az eredmények alapján ebben az esetben is megállapítható, hogy a fenil-szubsztituens jelenléte fokozza az átrendeződésre való hajlamot.

16. táblázat: Dietil-benzoilfoszfónát (4) és difenilfoszfin-oxid reakciója

Sorszám	Katalizátor (%)	T (°C)	t	Konverzió (%)	Termékösszetétel (%) ^{la}			Termelés (%)
					14	15-1	15-2	
1.	Et ₂ NH (20)	0	8 h	82	7	48	45	
2.	Et ₂ NH (40)	0	8 h	95	-	61	39	81 (15)

^{la} A ³¹P NMR spektrum relatív intenzitásai alapján.

Az oszlopkromatográfiás tisztítás során az izomer elegyet (15-1 és 15-2) 81%-os termeléssel sikerült kipreparálnunk (16. táblázat, 2. sor). A termékeket ³¹P, ¹³C, ¹H NMR spektroszkópiával és tömegspektroszkópiás módszerekkel (HPLC-MS, HRMS) jellemeztük.

4. KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA

4.1 A mérések során alkalmazott készülékek ismertetése

A ^{31}P , ^{13}C , ^1H NMR spektrumok Bruker 300 típusú (^{31}P : 121,5 MHz, ^{13}C : 75,5 MHz, ^1H : 300 MHz) spektrométerrel készültek, deuterált kloroformban, a csatolási állandók Hz-ben értendők.

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

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

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

4.2 Előiratok

Dietil-acetilfoszfonát (3) előállítása

Trietil-foszfítot (0,05 mol; 8,7 ml) adagolunk csepegtetve acetyl-kloridhoz (0,05 mol; 3,6 ml) 0 °C-on, intenzív kevertetés közben. Miután az összes trietil-foszfítot beadagoltuk kb. fél óra alatt, a jeget hagyjuk elolvadni és a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni (8 óra). A terméket vákuumdesztillációval nyerjük ki az elegyből. Termelés: 4,9 g (55%); fp. 130-132 °C/40 Torr; fp. ^[27] 86-88 °C/6 Torr.

³¹P NMR (CDCl₃) δ -2.8; δ ^[27] 2.9; [M+H]⁺=181; C₆H₁₄O₄P

Dietil-benzoilfoszfonát (4) előállítása

Trietil-foszfítot (0,05 mol, 8,7 ml) csepegtetünk a benzoil-kloridhoz (0,05 mol, 5,8 ml) intenzív kevertetés közben, 0 °C-on. Miután az összes trietil-foszfít kb. fél óra alatt becspege, megvárjuk amíg a jég elolvad, és a reakcióelegy szobahőmérsékletre melegszik (8 óra). A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követjük. A terméket oszlopkromatográfiás tisztítással nyerjük ki (szilikagél állófázison, eluens: diklórmétán-metanol 97:3). Ily módon 8,9 g (73%) dietil-benzoilfoszfonátot kapunk. Tapasztalataink szerint a dietil-benzoilfoszfonát szobahőmérsékleten jelentősen bomlik, ezért hűtőben kell tárolni.

³¹P NMR (CDCl₃) δ -1.31; δ ^[51] -1.1; [M+H]⁺=243; C₁₁H₁₆O₄P

Tetraetil-(α -hidroxiethylidénbiszfoszfónát) (5) előállítása (11. táblázat, 1. sor)

Dietil-foszfít (2,2 mmol, 0,30 ml) és dietil-amin (0,11 mmol, 0,01 ml¹) éteres (10 ml) oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd intenzív kevertetés mellett dietil-acetilfoszfónát (2,2 mmol, 0,40 g) 3 ml éterrel készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet 8 órán keresztül 0 °C-on kevertetjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. A reakcióelegyet bepároljuk, a terméket szilikagél állófázison oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: diklórmétán:metanol 97:3). Termelés: 0,60 g (86%).

³¹P NMR (CDCl₃) δ 20.3; δ_P [27] 20.8; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 16.5 (t, J=3.1 Hz, OCH₂CH₃), 20.0 (t, J=2.2 Hz, CCH₃), 63.60-63.69 (m, OCH₂CH₃), 71.43 (t, J=155.2 Hz, CCH₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.35 (t, J=7.1 Hz, 12H, OCH₂CH₃), 1.64 (t, J=16.1 Hz, 3H, CCH₃), 4.20-4.27 (m, 8H, OCH₂CH₃); [M+H]⁺=319; [M + Na]⁺_{mért} = 341.0891, a C₁₀H₂₄O₇P₂Na-ra számított: 341.0895

Dietil-[1-(dietilfoszfonoil)etil]-foszfát (6) előállítása (11. táblázat, 8. sor)

Dietil-foszfít (2,2 mmol, 0,30 ml) és dietil-amin (0,88 mmol, 0,09 ml²) toluolos (10 ml) oldatát melegíteni kezdjük, majd intenzív kevertetés közben dietil-acetilfoszfónát (2,2 mmol, 0,40 g) 3 ml toluallal készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet 7 órán keresztül 110 °C-on kevertetjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Az oldószert desztillációval eltávolítjuk, majd a terméket szilikagél állófázison oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: diklórmétán:metanol 97:3). Termelés: 0,53 g (75%).

³¹P NMR (CDCl₃) δ_1 -1.2 és δ_2 20.3 (d, J=32.0 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 16.0 (d, J=7.1 Hz, OCH₂CH₃), 16.4 és 16.5 (d, J=5.7 Hz, OCH₂CH₃), 16.6 (d, J=1.5 Hz, CHCH₃), 62.9 és 63.0 (d, J=6.8 Hz, OCH₂CH₃), 64.0 és 64.1 (d, J=6.0 Hz, OCH₂CH₃), 69.2 (dd, J=7.1 Hz, J=174.3 Hz, CHCH₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30-1.37 (m, 12H, OCH₂CH₃), 1.57 (dd, J=7.0 Hz, J=16.6 Hz, 3H, CHCH₃), 4.10-4.24 (m, 8H, OCH₂CH₃), 4.67-4.72 (m, 1H, CHCH₃); [M+H]⁺=319; [M + Na]⁺_{számított} = 341.0896, a C₁₀H₂₄O₇P₂Na-ra számított: 341.0895

¹ 0,10 ml DEA-t tiszszerezésre hígítunk éterrel, a törzsoldatból 0,10 ml-t mérünk be.

² 0,90 ml DEA-t tiszszerezésre hígítunk éterrel, a törzsoldatból 0,90 ml-t mérünk be.

Dietil-dimetil-(α -hidroxiethylidénbiszfoszfonát) (7) előállítása (12. táblázat, 4. sor)

Dimetil-foszfít (2,2 mmol, 0,20 ml) és dibutil-amin (0,11 mmol, 0,02 ml³) éteres (10 ml) oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd kevertetni kezdjük. Közben dietil-acetilfoszfónát (2,2 mmol, 0,40 g) 3 ml éterrel készült oldatát hozzácsepegtetjük. Az elegyet 8 órán keresztül 0 °C-on kevertetjük, majd megvárjuk, amíg szobahőmérsékletre melegszik. A reakcióelegyet bepároljuk, a terméket szilikagél állófázison oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: diklórmétán:metanol 97:3). Termelés: 0,55 g (87%).

³¹P NMR (CDCl₃) δ_1 20.0 és δ_2 22.8 (d, J=35.0 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 16.4 (d, J=5.6 Hz, OCH₂CH₃), 20.4 (bs, CCH₃), 54.2 (dd, J=7.1 Hz, J=9.7 Hz, OCH₃), 63.8 (dd, J=4.9 Hz, J=7.2 Hz, OCH₂CH₃), 71.6 (t, J=156.4 Hz, CCH₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (t, J=7.0 Hz, 6H, CH₂CH₃), 1.68 (t, J=16.1 Hz, 3H, CCH₃), 3.88 (d, J=10.5 Hz, 6H, OCH₃), 4.21-4.32 (m, 4H, OCH₂CH₃); [M+H]⁺=291; [M + H]⁺_{mért} = 291.0756, a C₈H₂₁O₇P₂-re számított: 291.0763; [M + Na]⁺_{mért}=313.0574, a C₈H₂₀O₇P₂Na-ra számított: 313.0582

Dimetil-[1-(dietilfoszfonoil)etil]-foszfát (8-1) és Dietil-[1-(dimetilfoszfonoil)etil]-foszfát (8-2) előállítása (12. táblázat, 3. sor)

Dimetil-foszfít (2,2 mmol, 0,20 ml) és dietil-amin (0,88 mmol, 0,09 ml⁴) éteres (10 ml) oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd intenzív kevertetés közben dietil-acetilfoszfónát (2,2 mmol, 0,40 g) 3 ml éteres oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet 8 órán keresztül 0 °C-on kevertetjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az oldószert bepárlással eltávolítjuk, a terméket szilikagél állófázison oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: diklórmétán:metanol 97:3). Termelés: 0,48 g (76%).

³¹P NMR (CDCl₃) **major:** δ_1 1.1 és δ_2 20.1 (d, J=31.2 Hz), **minor:** δ_1 -1.2 és δ_2 22.7 (d, J=29.7 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) **major:** δ 16.38 és 16.43 (d, J=5.5 Hz, OCH₂CH₃), 16.6 (CCH₃), 54.4 és 54.5 (d, J=6.2 Hz, OCH₃), 63.0 és 63.1 (d, J=6.5 Hz, OCH₂CH₃), 69.4 (dd, J=6.8 Hz, J=174.5 Hz, CCH₃), **minor:** δ 16.0 (d, J=6.8 Hz, OCH₂CH₃), 16.6 (CCH₃), 53.4 és 53.6 (d, J=6.5 Hz, OCH₃), 64.1 és 64.2 (d, J=6.1 Hz, OCH₂CH₃), 68.8 (dd, J=7.0 Hz, J=174.1 Hz, CCH₃); ¹H NMR (CDCl₃) **major:** δ 1.32 (t, J=7.0 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 1.54 (dd, J=7.0 Hz, J=16.7 Hz, 3H, CCH₃), 3.75 és 3.77 (d, J=11.5 Hz, 6H, OCH₃), 4.13-4.20 (m, 4H, OCH₂CH₃); [M+H]⁺=291; [M + Na]⁺_{mért}=313.0581, a C₈H₂₀O₇P₂Na-ra számított: 313.0582

³ 0,20 ml DBA-t tízszeresére hígítunk éterrel, a törzsoldatból 0,20 ml-t mérünk be.

⁴ 0,90 ml DEA-t tízszeresére hígítunk éterrel, a törzsoldatból 0,90 ml-t mérünk be.

Tetraetil-(α -hidroxibenzilidénbiszfoszfónát) (9) előállítása (13. táblázat, 2. sor)

Dietil-foszfít (1,7 mmol, 0,20 ml) és dibutil-amin (0,085 mmol, 0,014 ml⁵) éteres (10 ml) oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd kevertetni kezdjük. Eközben dietil-benzoilfoszfónát (1,7 mmol, 0,40 g) 3 ml éterrel készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet 3 órán keresztül 0 °C-on kevertetjük, majd várunk amíg szobahőmérsékletre melegedik. Az elegyet bepároljuk, a terméket szilikagél állófázison oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: diklórmétán:metanol 97:3). Tapasztalataink szerint, a termék szobahőmérsékleten néhány hét alatt átrendeződik.

³¹P NMR (CDCl₃) δ 17.6; [M+H]⁺=381; [M + H]⁺_{mért}=381.1228, a C₁₅H₂₇O₇P₂-re számított: 381.1232; [M + Na]⁺_{mért}= 403.1049, a C₁₅H₂₆O₇P₂Na-ra számított: 403.1051

Dietil-[1-(dietilfoszfonoil)benzil]-foszfát (10) előállítása (13. táblázat, 3. sor)

Dietil-foszfít (1,7 mmol, 0,20 ml) és dietil-amin (0,085 mmol, 8,8 μ l⁶) éteres (10 ml) oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd kevertetés mellett dietil-benzoilfoszfónát (1,7 mmol, 0,40 g) 3 ml éterrel készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet 8 órán keresztül 0 °C-on kevertetjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az oldószert bepárlással eltávolítjuk, a terméket szilikagél állófázison oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: diklórmétán:metanol 97:3). Termelés: 0,47 g (73%).

³¹P NMR (CDCl₃) δ_1 -1.1 és δ_2 16.7 (d, J=34.9 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 15.8 és 15.9 (d, J=7.2 Hz, OCH₂CH₃), 16.3 és 16.4 (d, J=5.8 Hz, OCH₂CH₃), 63.4 és 63.5 (d, J=6.8 Hz, OCH₂CH₃), 63.9 és 64.1 (d, J=5.8 Hz, OCH₂CH₃), 75.2 (dd, J=7.1 Hz, J=172.2 Hz, CHPh), 128.0 (J=6.0 Hz, C _{β}), 128.4 (J= 2.1 Hz, C _{γ}), 129.0 (C _{δ}), 133.7 (C _{α}); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.12 (t, J=7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.23 (t, J=7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.27 (t, J=7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 3.82-4.19 (m, 8H, OCH₂CH₃), 5.55 (dd, J=10.5 Hz, J=13.6 Hz, 1H, CHPh), 7.34-7.40 és 7.50-7.54 (m, 5H, ArH); [M+H]⁺=381; [M + H]⁺_{mért}=381.1239, a C₁₅H₂₇O₇P₂-re számított: 381.1232; [M + Na]⁺_{mért} =403.1057, a C₁₅H₂₆O₇P₂Na-ra számított: 403.1051

⁵ 0,14 ml DBA-t tízszeresére hígítunk éterrel, a törzsoldatból 0,14 ml-t mérünk be.

⁶ 0,88 ml DEA-t százszorosára hígítunk éterrel, a törzsoldatból 0,88 ml-t mérünk be.

Dietil-dimetil-(α -hidroxibenzilidénbiszfoszfónát) (11) előállítása (14. táblázat, 2. sor)

Dimetil-foszfít (0,83 mmol, 0,10 ml) és dibutil-amin (0,042 mmol, 7,0 μ l⁷) éteres (10 ml) oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd kevertetés mellett dietil-benzoilfoszfónát (0,83 mmol, 0,20 g) 3 ml éterrel készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet 0 °C-on kevertetjük 8 órán keresztül, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet bepároljuk, a terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk szilikagél állófázison (eluens: diklórmétán:metanol 97:3).

³¹P NMR (CDCl₃) δ_1 17.2 és δ_2 19.7 (d, J=42.1 Hz); [M+H]⁺=353; [M + Na]_{mért}⁺=375.0735, a C₁₃H₂₂O₇P₂Na-ra számított: 375.0738

Dimetil-[1(dietilfoszfonoil)benzil]-foszfát (12-1) és Dietil-[1-(dimetilfoszfonoil)benzil]-foszfát (12-2) előállítása (14. táblázat, 1. sor)

Dimetil-foszfít (0,83 mmol, 0,10 ml) és dietil-amin (0,0415 mmol, 4,3 μ l⁸) éteres (10 ml) oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd intenzív kevertetés mellett dietil-benzoilfoszfónát (0,83 mmol, 0,20 g) 3 ml éterrel készült oldatát hozzácsepegtetjük. Az elegyet 8 órán keresztül 0 °C-on kevertetjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. A reakcióelegyet bepároljuk, a terméket szilikagél állófázison oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: diklórmétán:metanol 97:3). Termelés: 0,23 g (80%)

³¹P NMR (CDCl₃) **major:** δ_1 1.3 és δ_2 16.6 (d, J=34.0 Hz), **minor:** δ_1 -1.2 és δ_2 19.1 (d, J=33.6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) **major:** δ 16.4 és 16.5 (d, J=5.8 Hz, OCH₂CH₃), 54.4 és 54.7 (d, J=5.9 Hz, OCH₃), 63.68 és 63.70 (d, J=6.8 Hz, OCH₂CH₃), 75.1 (dd, J=6.9 Hz, J=172.4 Hz, CHPh), 128.1 (J=5.9 Hz, C _{β}), 128.6 (J=2.1 Hz, C _{γ}), 129.27 (C _{δ}), 133.6 (C _{α}), **minor:** δ 15.9 és 16.1 (d, J=7.2 Hz, OCH₂CH₃), 54.1 és 54.2 (d, J=6.9 Hz, OCH₃), 64.2 és 64.4 (d, J=5.8 Hz, OCH₂CH₃), 74.5 (dd, J=6.8 Hz, J=172.3 Hz, CHPh), 128.1 (J=5.9 Hz, C _{β}), 128.7 (J=2.0 Hz, C _{γ}), 129.32 (C _{δ}), 133.5 (C _{α}); ¹H NMR (CDCl₃) **major:** δ 1.22 és 1.30 (t, 7.1 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 3.54 és 3.75 (d, J=10.7 Hz, 6H, OCH₃), 3.84-4.18 (m, 4H, OCH₂CH₃), 5.56 (dd, J=10.5 Hz, J=13.4 Hz, 1H, CHPh), 7.34-7.42 és 7.50-7.54 (m, 5H, ArH), **minor:** δ 1.10 és 1.27 (t, J=7.1 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 3.68 és 3.77 (d, J=10.7 Hz, 6H, OCH₃), 5.60 (dd, J= 10.5 Hz, 13.4 Hz, 1H, CHPh); [M+H]⁺=353; [M + Na]_{mért}⁺=375.0735, a C₁₃H₂₂O₇P₂Na-ra számított: 375.0738

⁷ 0,70 ml DBA-t százszorosára hígítunk éterrel, a törzsoldatból 0,70 ml-t mérünk be.

⁸ 0,43 ml DEA-t százszorosára hígítunk éterrel, a törzsoldatból 0,43 ml-t mérünk be.

Dietil-[(1-difenilfoszfinoil)-(α-hidroxietyl)]-foszfonát (13) előállítása (15. táblázat, 2. sor)

Difenilfoszfin-oxid (1,50 mmol, 0,30 g) és dietil-amin (0,60 mmol, 0,06 ml⁹) éteres (10 ml) oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd kevertetni kezdjük. Közben dietil-acetilfoszfonát (1,50 mmol, 0,27 g) 3 ml éterrel készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet 8 órán keresztül 0 °C-on kevertetjük, majd megvárjuk, amíg szobahőmérsékletre melegedik. A kiváló kristályos szilárd anyagot kiszűrjük. A terméket oszlopkromatográfiával és átkristályosítással tisztítjuk. Termelés: 0,47 g (82%)

Op.: 173-174 °C; ³¹P NMR (CDCl₃) δ₁ 21.8 és δ₂ 29.1 (d, J=22.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 16.0 és 16.4 (d, J=5.7 Hz, OCH₂CH₃), 20.4 (s, CCH₃), 63.4 és 63.6 (d, J=7.2 Hz, OCH₂CH₃), 74.4 (dd, J=79.0 Hz, J=154.9 Hz, CCH₃), 127.8 és 128.0 (d, J=11.7 Hz, C_γ), 128.9 (d, J=13.0 Hz, C_α), 131.5 (s, C_δ), 131.6 (d, J=3.0 Hz, C_δ), 132.5 és 132.7 (d, J=8.6 Hz, C_β); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.08 és 1.25 (t, J=7.05 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 1.68 (t, J=16.0 Hz, 3H, CCH₃), 1.87 (s, 1H, OH), 3.74-4.26 (m, 4H, OCH₂CH₃), 7.38-7.68 és 8.04-8.25 (m, 10H, ArH), [M+H]⁺=383; [M + H]⁺_{mért}=383.1179, a C₁₈H₂₅O₅P₂-re számított: 383.1177; [M + Na]⁺_{mért}=405.1000, a C₁₈H₂₄O₅P₂Na-ra számított: 405.0997

Dietil-[(1-difenilfoszfinoil)-(α-hidroxibenzil)]-foszfonát (14) előállítása (16. táblázat, 1. sor)

Difenilfoszfin-oxid (1,50 mmol, 0,30 g) és dietil-amin (0,3 mmol, 0,03 ml¹⁰) éteres (10 ml) oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd intenzív kevertetés mellett dietil-benzoilfoszfonát (1,50 mmol, 0,36 g) kb. 3 ml éterrel készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet 8 órán keresztül 0 °C-on kevertetjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. A reakcióelegyet bepároljuk. A tisztítást oszlopkromatográfiával végezzük (szilikagél állófázison, eluens: diklórmetán:metanol 97:3).

³¹P NMR (CDCl₃) δ₁ 18.2 és δ₂ 29.1 (d, J=19.72 Hz); [M+H]⁺=445; C₂₃H₂₇O₅P₂

⁹ 0,60 ml DEA-t tízszeresére hígítunk éterrel, a törzsoldatból 0,60 ml-t mérünk be.

¹⁰ 0,30 ml DEA-t tízszeresére hígítunk éterrel, a törzsoldatból 0,30 ml-t mérünk be.

Dietil-[(difenilfoszfinoiloxi)benzil]-foszfonát (15-1) és Dietil-[(difenilfoszfinoil)benzil]-foszfát (15-2) előállítása (16. táblázat, 2. sor)

Difenilfoszfin-oxid (1,50 mmol, 0,30 g) és dietil-amin (0,60 mmol, 0,06 ml¹¹) éteres (10 ml) oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd intenzív kevertetés közben dietil-benzoilfoszfonát (1,50 mmol, 0,36 g) 3 ml éteres oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet 0 °C-on kevertetjük 8 órán keresztül, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az oldószeret bepárlással eltávolítjuk. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (szilikagél állófázison, eluens: diklórmetán:metanol 97:3). Termelés: 0,54 g (81%)

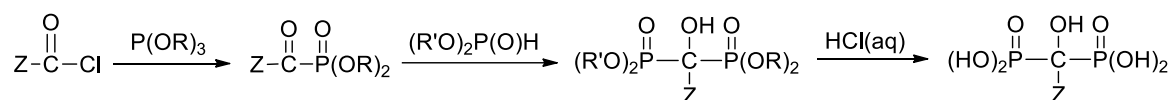
15-1: ³¹P NMR (CDCl₃) δ₁ 17.2 és δ₂ 34.7 (d, J=26.7 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 16.2 és 16.3 (d, J=5.8 Hz, OCH₂CH₃), 63.3 és 63.5 (d, J=6.9 Hz, OCH₂CH₃), 72.0 (dd, J=7.0 Hz, J=172.6 Hz, CHPh), 128.0-132.6 (m, Ar); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.09 és 1.18 (t, J= 7.1 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 3.78-4.15 (m, 4H, OCH₂CH₃), 5.63 (dd, J=11.2 Hz, J=13.5 Hz, 1H, CHPh), 7.15-7.98 (m, 30H, ArH); **15-2:** ³¹P NMR (CDCl₃) δ₁ -1.5 és δ₂ 28.6 (d, J=31.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 15.6 és 15.8 (d, J=7.4 Hz, OCH₂CH₃), 63.8 és 63.9 (d, J=6.0 Hz, OCH₂CH₃), 77.4 (dd, J=7.9 Hz, J=85.7 Hz, CHPh), 128.0-132.6 (m, Ar); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 és 0.96 (t, 7.1 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 3.41-3.70 (m, 4H, OCH₂CH₃), 6.06 (dd, J=4.4 Hz, 9.7 Hz, 1H, CHPh), 7.15-7.98 (m, 30H, ArH); [M+H]⁺=445; [M + H]_{mért}⁺ = 445.1334, a C₂₃H₂₇O₅P₂-re számított: 445.1334; [M + Na]_{mért}⁺ = 467.1154, a C₂₃H₂₆O₅P₂Na-ra számított: 467.1153

¹¹ 0,60 ml DEA-t tízszeresére hígítunk éterrel, a törzssoldatból 0,60 ml-t mérünk be.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

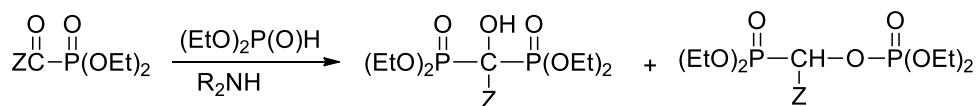
Az osteoporosis és más csontbetegségek (pl. daganatok) gyógyszeres kezelésében igen gyakran alkalmazzák a hidroxi-biszfoszfonsav-származékokat. Ezen vegyületeket általában a megfelelő α -szubsztituált karbonsavból kiindulva, foszforosavval és foszfor-trikloriddal megvalósított reakcióban állítják elő.

Egy másik módszer a hidroxi-biszfoszfonsav-származékok előállítására az ún. „indirekt” szintézis, melynek során először egy sav-klorid és trialkil-foszfít Arbuzov-reakciójában α -oxofoszfónátot állítanak elő. A keletkező terméket Pudovik-reakcióban viszik tovább dialkil-foszfítokkal vagy szekunder foszfin-oxidokkal. A reakcióban hidroxi-biszfoszfónát típusú vegyületeket kapnak, amelyből hidrolízissel nyerhetők az értékes hatóanyagok.



A reakció körülményei viszont optimalizálásra szorulnak, mert az előzetes eredmények alapján átrendeződés is kísérheti az addukt képződését.

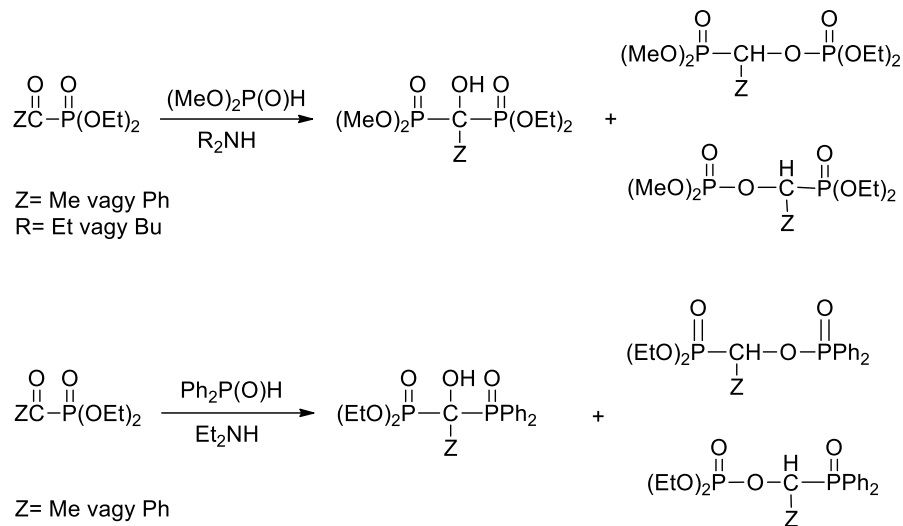
Kutatómunkám során acetyl-klorid, valamint benzoyl-klorid trietil-foszfittal történő Arbuzov-reakciójával α -oxofoszfónátokat képeztem, majd azokat dietil-foszfittal reagáltattam dietil-amin vagy dibutil-amin katalizátorok jelenlétében, különböző körülmények (hőmérséklet, oldószer) és molarányok között. Az optimális körülményeket a katalizátor mennyiségének és a hőmérséklet változtatásával derítettük fel.



Z = Me vagy Ph

R = Et vagy Bu

Megvalósítottuk továbbá vegyes származékok előállítását dimetil-foszfít és difenilfoszfin-oxid addíciójával.



Összességében 9 új vegyületet szintetizáltunk, amelyek szerkezetének azonosítását és jellemzését ^{31}P , ^{13}C és ^1H NMR, valamint tömegspektroszkópiás módszerekkel (HRMS) végeztük.

A projekt teljesebb kibontása, további modellek kipróbálása, újabb hidroxifoszfónátok előállítása, illetve ezek bioaktivitásának vizsgálata jövőbeni kutatómunkánk célja.

6. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] K. Gyires, Z. Fürst; *A farmakológia alapjai*; Budapest; Medicina kiadó; **2011**; 886-899.
- [2] L. Widler, K. A. Jaeggi, M. Glatt, K. Müller, R. Bahmann, M. Bisping, A. R. Born, R. Cortesi, G. Guiglia, H. Jeker, R. Klein, U. Ramseier, J. Schmid, G. Schreiber, Y. Seltenmeyer, J. R. Green; *J. Med. Chem.*, **2002**; 45, 3721-3738.
- [3] R. G. G. Russel; *Bone*; **2011**; 2-19.
- [4] E. Breuer, In *Analogue-based drug discovery*; **2006**; 371-384.
- [5] N. Menshutkin; *Eur. J. Org. Chem.*; **1865**; 133; 317.
- [6] R. G. G. Russel; *Pediatrics*; **2007**; 119, 150-162.
- [7] D. I. Sörégi-Nagy; *Doktori értekezés*, **2018**; 9.
- [8] H. R. Hudson, N. J. Wardle, S. W. A. Bligh, I. Greiner, A. Grün, Gy. Keglevich; *Mini Rev. Med. Chem.*; **2012**; 12; 313-325.
- [9] J. B. Catterall és T. E. Cawston; *Arthritis Res. Ther.*; **2002**; 5; 12-24.
- [10] K. Lévy; *Diplomamunka*; **2017**; 5.
- [11] R. Gradinger, R. Graf, J. Grifka, J. Löhr; *Orthophäde*; **2008**; 37; 595-614.
- [12] J. Biernacka, K. Belewjeska, E. Klosinska, P. A. Mazurek; *Acta. Pol. Pharm.*; **2013**; 70; 877-882.
- [13] H. Fleisch, R. G. G. Russel, F. Straumann; *Nature*; **1966**; 212; 901-903.
- [14] <https://szabadfold.hu/ország-vilag/megroppant-a-nema-kor-csipotaji-toressek-csigolya-osszeroppanasok-tizezrevel-265624/>
- [15] <https://medicover.hu/gyakori-betegsegek/csontritkulas/>
- [16] Gy. Keglevich, A. Grün, K. Aradi, S. Garadnay, I. Greiner; *Tetrahedron Lett.*; **2011**; 52, 2744-2746.
- [17] Gy. Keglevich, A. Grün, R. Kovács, S. Garadnay, I. Greiner; *Current Org. Synt.*; **2013**; 10; 640-644.
- [18] D. I. Nagy, *Magyar Kémiai Folyóirat*; **2018**; 124; 6-12.
- [19] D. I. Nagy, A. Grün, I. Greiner, Gy. Keglevich; *Current Org. Chem.*; **2017**; 21; 1567-1578.
- [20] A. Grün, Zs. Szalai, Gy. Keglevich; *Lett. Org. Chem.*; **2021**; 18, 8.

- [21] G. Kieczkowski, R. Jobson, D. Melillo, D. Reinhold, V. Grenda, I. Shinkai; *J. Org. Chem.*; **1995**; 60, 8310-8312.
- [22] D. R. Magnin, J. K. Dickson, J. V. Logan, R. M. Lawrence, Y. Chen, R. B. Sulsky, C. P. Ciosek, S. A. Biller, T. W. Harrity; *J. Med. Chem.*; **1995**; 38; 2596-2605.
- [23] G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.*; **1953**; 75; 1500-1501.
- [24] M. P. Teulade, P. Savignac, E. E. Aboujaoude, S. Li; *Organomet.Chem.*; **1986**; 304; 283-300.
- [25] C. Li, C. Yuan; *Tetrahedron Lett.*; **1993**; 34; 1515-1516.
- [26] D. A. Nicholson, H. Vaughn; *J. Org. Chem.*; **1971**; 36; 3843-3845.
- [27] A. Grün, G. I. Molnár, B. Bertók, I. Greiner, Gy. Keglevich; *Heteroatom Chem.*; **2009**; 20; 350-354.
- [28] L. M. Nguyen, E. Niesor, C. L. Bentzen; *J. Med. Chem.*; **1987**; 30; 1426-1433.
- [29] A. E. Arbuzov; *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*; **1906**; 38; 687.
- [30] A. E. Arbuzov; *Chem. Zentr. II*; **1906**; 1639.
- [31] A. K. Bhattacharya, G. Thyagarajan; *Chem. Rev.*; **1981**; 81; 415-430.
- [32] J. B. Plumb, C. E. Griffin; *J. Org. Chem.*; **1962**; 27; 4711-4712.
- [33] J. B. Plumb, R. Obrycki, C. E. Griffin; *J. Org. Chem.*; **1966**; 31; 2455-2458.
- [34] R. Obrycki, C. E. Griffin; *J. Org. Chem.*; **1968**; 33; 632-636.
- [35] C. Yuan, H. Feng; *Synthesis*; **1990**; 140-141.
- [36] D. Villemain, A. Elbilali, F. Siméon, P.-A. Jaffrès, G. Maheut, M. Mosaddak, A. Hakiki, *J. Chem. Res.*; **2003**; 436-437.
- [37] Gy. Keglevich, A. Grün, A. Bölcskei, L. Drahos, M. Kraszni, Gy. T. Balogh; *Heteroatom Chem.*; **2012**; 23; 574-582.
- [38] H. B. Boppudi, S. P. Gandavaram, N. R. Chamarthi, V. Mandava, R. Basaveswara; *Current Organic Synthesis*; **2017**; 14; 883-903.
- [39] <https://www.rsc.org/Merck-Index/reaction/r354/pudovik-reaction>
- [40] R. Engel; *Organic Reactions*; Flushing, New York, City University of New York, Queens College; **2004**; 175-248.
- [41] Gy. Keglevich, E. Bálint; *Molecules*; **2012**; 17; 12821-12835.
- [42] E. K. Fields; *J. Am. Chem. Soc.*; **1952**; 74; 1528-1531.
- [43] T. E. Ali, S. M. Abdel-Kariem; *Arkivoc*; **2015**; 6; 246-287.

- [44] R. L. McConnel, H. W. Coover; *J. Am. Chem. Soc.*; **1956**; 78; 4450.
- [45] S. J. Fitch, K. Moedritzer; *J. Am. Chem. Soc.*; **1962**; 84; 1876.
- [46] K. D. Berlin, H. A. Taylor; *J. Am. Chem. Soc.*; **1964**; 86; 3862.
- [47] Gy. Keglevich, A. Grün, R. Kovács, O. Németh, S. Garadnay, I. Greiner; *Heteroatom Chem.*; **2014**; 25; 186-193.
- [48] D. I. Nagy, A. Grün, I. Greiner, Gy. Keglevich; *Heteroatom Chem.*, **2017**; 28
- [49] A. Grün, D. I. Nagy, O. Németh, Z. Mucsi, I. Greiner, Gy. Keglevich; *Curr. Org. Chem.*; **2016**, 20; 1745-1752.
- [50] A. Grün, D. I. Nagy, S. Garadnay, I. Greiner, Gy. Keglevich; *Lett. Drug Des. Discov.*; **2016**; 13; 475-478.
- [51] Gy. Keglevich, A. Grün, I. G. Molnár, I. Greiner; *Heteroatom Chem.*; **2011**; 22; 640-648.
- [52] H. Wynberg, A. Smaardijk; *Tetrahedron Lett.*; **1983**; 244; 5899.

7. ÁBRAJEGYZÉK

1. ábra: Remodeling folyamata ^[1]	8
2. ábra: Biszfoszfónátok általános szerkezete	11
3. ábra: Biszfoszfónátok története ^[7]	12
4. ábra: ATP-analógok kialakulása ^[1]	13
5. ábra: Biszfoszfónátok beépülése a csontba ^[10]	14
6. ábra: Egy ép és egy csontritkulásban érintett csont szerkezete ^[15]	16
7. ábra: α -hidroxi-metilénbiszfoszfónátok (2) direkt szintézise ^[19]	17
8. ábra: Biszfoszfónát-származékok (5) előállítása dijódmétán (3) és trialkil-foszfít felhasználásával ^{[22] [23]}	18
9. ábra: Litiált dialkilfoszfónátok (6) és dialkil-klorofoszfátok reakciója α -szubsztituált-metilénbiszfoszfonsav-észterekké (5) ^[24]	18
10. ábra: Aldehid (7) és dialkil-foszfít Pudovik-reakciója ^[25]	19
11. ábra: α -hidroxi-metilénbiszfoszfónátok (2) szintézise α -oxofoszfónát (11) intermediéren keresztül ^{[26] [27] [28]}	19
12. ábra: Példák a Michaelis-Arbuzov reakcióra ^{[29] [30]}	20
13. ábra: A Michaelis-Arbuzov reakció mechanizmusa ^[31]	20
14. ábra: Az alkalmazott vegyületek reakciókészsége ^[31]	21
15. ábra: C-P kötés kialakításának lehetőségei Pudovik-reakcióban ^[39]	23
16. ábra: α -oxofoszfónátok (11) és dialkil-foszfítok reakciója ^[27]	24
17. ábra: Zoledronsav (22) szintézise ^[16]	25
18. ábra: Dietil-acetilfoszfónát (11a) és dietil-foszfít reakciója ^[27]	27
19. ábra: Dietil-acetilfoszfónát (11a) és dietil-foszfít reakciója MW körülmények között ^[27]	29
20. ábra: Dimetil-acetilfoszfónát (23) reakciója dimetil-foszfíttal MW körülmények között ^[27] ..	30
21. ábra: Dietil-benzoilfoszfónát (26) és dietil-foszfít reakciója MW körülmények között ^[51]	31
22. ábra: Dimetil-benzoilfoszfónát (11b) és dimetil-foszfít reakciója MW körülmények között ^[51]	32
23. ábra: Dimetil-fenilacetilfoszfónát (29) és dimetil-foszfít reakciója MW körülmények között ^[51]	33
24. ábra: Dialkil-acetilfoszfónátok (32) és dialkil-foszfítok reakciója MW körülmények között ^[51]	34
25. ábra: Tetraalkil-észterek (33a és 33b) képződése ^[51]	35
26. ábra: Dialkil-acetilfoszfónátok (32) átalakulása hidroxi-metilénbiszfoszfónátokká (33) és az átrendeződött termékekké (34) dialkil-foszfítok jelenlétében, különböző körülmények között ^[51]	36
27. ábra: Az α -oxofoszfónátok (3 és 4) előállítása	38
28. ábra: Dietil-acetilfoszfónát (3) és dietil-foszfít reakciója	39
29. ábra: Dietil-acetilfoszfónát (3) és dimetil-foszfít reakciója	41
30. ábra: Dietil-benzoilfoszfónát (4) és dietil-foszfít reakciója	43
31. ábra: Az addukt (9) átrendeződése szobahőmérsékleten való tárolás során	44
32. ábra: Dietil-benzoilfoszfónát (4) és dimetil-foszfít reakciója	45
33. ábra: Dietil-acetilfoszfónát (3) és difenilfoszfín-oxid reakciója	47
34. ábra: Az addukt (13) olvadáspont mérése DSC technikával	48
35. ábra: Dietil-benzoilfoszfónát (4) és difenilfoszfín-oxid reakciója	49

8. TÁBLÁZATJEGYZÉK

1. táblázat: Csontanyagcserére ható gyógyszerek ^[1]	9
2. táblázat: Különböző biszfoszfonátok csontreszorpciót gátló hatása és alkalmazása ^{[1] [2]}	15
3. táblázat: Különböző biszfoszfonátok terápiás dózisa ^[2]	15
4. táblázat: Dietil-acetilfoszfonát (11a) és dietil-foszfit reakciója ^[27]	28
5. táblázat: Dietil-acetilfoszfonát (11a) és dietil-foszfit reakciója MW körülmények között ^[27] ..	29
6. táblázat: Dietil-benzoilfoszfonát (26) és dietil-foszfit reakciója MW körülmények között ^[51] .	31
7. táblázat: Dimetil-benzoilfoszfonát (11b) és dimetil-foszfit reakciója MW körülmények között ^[51]	32
8. táblázat: Dimetil-fenilacetilfoszfonát (29) és dimetil-foszfit reakciója MW körülmények között ^[51]	33
9. táblázat: Dialkil-acetilfoszfonátok (32) és dialkil-foszfitok reakciója MW körülmények között ^[51]	35
10. táblázat: Dialkil-acetilfoszfonátok (32) átalakulása hidroximetilénbiszfoszfonátokká (33) és az átrendeződött termékekké (34) dialkil-foszfitok jelenlétében, különböző körülmények között ^[51]	37
11. táblázat: Dietil-acetilfoszfonát (3) és dietil-foszfit reakciója	40
12. táblázat: Dietil-acetilfoszfonát (3) és dimetil-foszfit reakciója	42
13. táblázat: Dietil-benzoilfoszfonát (4) és dietil-foszfit reakciója	44
14. táblázat: Dietil-benzoilfoszfonát (4) és dimetil-foszfit reakciója	46
15. táblázat: Dietil-acetilfoszfonát (3) és difenilfoszfin-oxid reakciója	47
16. táblázat: Dietil-benzoilfoszfonát (4) és difenilfoszfin-oxid reakciója.....	50