

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Primer aminok kétszeres foszforilezésének vizsgálata

Szakdolgozat

Készítette: *Rádai Zita*

BSc IV. évfolyam, gyógyszeripari szakirányos hallgató

Témavezető: *Dr. Keglevich György*

egyetemi tanár

Konzulens: *Kiss Nóra Zsuzsa*

doktoráns

Budapest, 2013

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS	4
2. IRODALMI RÉSZ	5
2.1. 5-ÉS 6-TAGÚ FOSZFORHETEROCIKLUSOK SZINTÉZISE.....	5
2.1.1. Öttagú P-heterociklusok szintézise.....	5
2.1.1.1. Foszfolén-oxidok és foszfolén-származékok előállítása McCormack cikloaddícióval	5
2.1.1.2. Foszfolán-oxidok előállítása	6
2.1.1.3. Foszfolok előállítási módjai	7
2.1.2. Hattagú P-heterociklusok előállítási módjai	7
2.1.2.1. Hattagú foszforheterociklusok előállítása gyűrűbővítéses reakciókkal	7
2.1.2.2. Hexahidrofoszfinin-oxidok előállítása.....	10
2.1.2.3. Hattagú, aromás P-heterociklusok (foszfininek) előállítási módjai.....	11
2.1.3. Héttagú P-heterociklusok előállítási módjai.....	12
2.1.4. A P-atomon lévő funkcióscsoport módosítása	13
2.2. FOSZFINSAV-AMIDOK ELŐÁLLÍTÁSI LEHETŐSÉGEI	15
2.2.1. Foszfinsav-amidok előállítása savhalogenidekből kiindulva.....	16
2.2.2. Speciális módszerek foszfinsav-amidok előállítására.....	17
3. KÍSÉRLETI RÉSZ.....	19
3.1. A KIINDULÁSI ANYAGOK ELŐÁLLÍTÁSA	21
3.1.1. A kiindulási gyűrűs foszfinsavak előállítása	21
3.1.2. A kiindulási foszfinsavak savkloriddá alakítása.....	21
3.1.3. Biszfoszfolén-amidok előállítása	22
3.1.4. NMR-érdekességek	26
3.1.5. További terveink.....	29
4. KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA.....	31
4.1. ALKOXI-FOSZFOLÉN-OKSIDOK (1 ÉS 2) ÁLTALÁNOS ELŐÁLLÍTÁSA	31
4.2. FOSZFINSAV-MONOAMIDOK (5 ÉS 6) ÁLTALÁNOS ELŐÁLLÍTÁSA	31
4.3 SZIMMETRIKUS BISZ-SZÁRMAZÉKOK (7 ÉS 8) ÁLTALÁNOS ELŐÁLLÍTÁSA	33
4.4. „ASZIMMETRIKUS” BISZ-SZÁRMAZÉKOK (9-11) ÁLTALÁNOS ELŐÁLLÍTÁSA	34
5. ÖSSZEFOGLALÁS.....	38
6. IRODALOMJEGYZÉK	40

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék hálás köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Keglevich György egyetemi tanárnak, hogy munkámat lehetővé tette a Szerves Kémia és Technológia Tanszék foszforkémiai laboratóriumában, folyamatos szakmai odafigyeléséért és hasznos tanácsaiért, melyek nélkül ez a szakdolgozat nem készülhetett volna el.

Köszönettel tartozom konzulensemnek, Kiss Nóra Zsuzsa doktoránsnak munkám során nyújtott folyamatos segítségéért.

Köszönet illeti Dr. Drahos Lászlót a tömegspektrometriai vizsgálatok elvégzéséért.

Köszönetemet fejezem ki a foszforkémiai laboratórium minden dolgozójának segítőkészségükért és hasznos tanácsaikért.

Hálával tartozom Marton András Dénes évfolyamtársamnak, aki a német nyelvű cikkek fordításában segített.

1. Bevezetés

A 2012/2013-as tanév őszi félévében kapcsolódtam be a Szerves Kémia és Technológia Tanszéken a Környezetbarát és Foszfórorganikus Kutatócsoport munkájába Dr. Keglevich György egyetemi tanár és Kiss Nóra Zsuzsa doktoráns vezetésével. Kutatócsoportunkban foglalkozunk foszforheterociklusok, valamint foszfonátok, foszfinátok, foszfin-oxidok szintézisével, foszforilezési reakciókkal és potenciálisan biológiailag aktív foszforvegyületek szintézisével. A reakciók környezetbarát megvalósításának vizsgálata szintén fontos célkitűzés, ezért a kutatási témák között szerepelnek mikrohullámú reaktorokban megvalósítható reakciók vizsgálata, fázistranszfer katalizátorok alkalmazása, valamint új katalizátorok szintézise és tesztelése.

Munkám előzményeként kutatócsoportunkban már korábban foglalkoztak primer aminok egyszeres és kétszeres foszforilezésének vizsgálatával. Ebbe a munkába bekapcsolódva célul tűztük ki korábban már szintetizált foszfolén-amidok előállításának reprodukcióját, valamint új, az irodalomban eddig le nem írt foszfolén-amidok hozzáférhetővé tételét és spektroszkópai jellemzését. Ezek az új vegyületek kiindulási anyagok lehetnek későbbi munkám során.

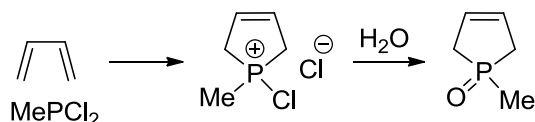
2. Irodalmi rész

2.1. 5- És 6-tagú foszforheterociklusok szintézise

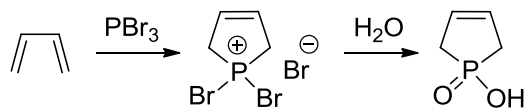
2.1.1 Öttagú P-heterociklusok előállítási módjai

2.1.1.1. Foszfolén-oxidok és foszfolén-származékok előállítása McCormack cikloaddícióval

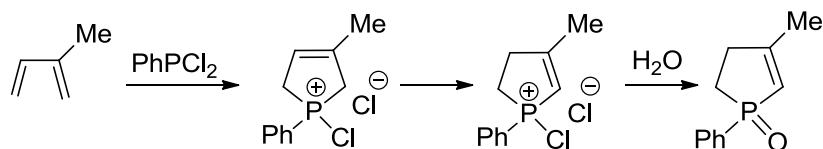
Az 1953-ban leírt McCormack reakció nagyszámú, változatos foszfolén-származék előállítására alkalmas. A dién és a metilfoszfonossav-diklorid cikloaddíciója foszfónium-sót eredményez, melynek hidrolízisével juthatunk a kívánt foszfolén-származékhoz [1, 2].



Foszfor-tribromiddal végezve a reakciót, a hidrolízis 1-hidroxi-3-foszfolén-oxidot szolgáltat [1].



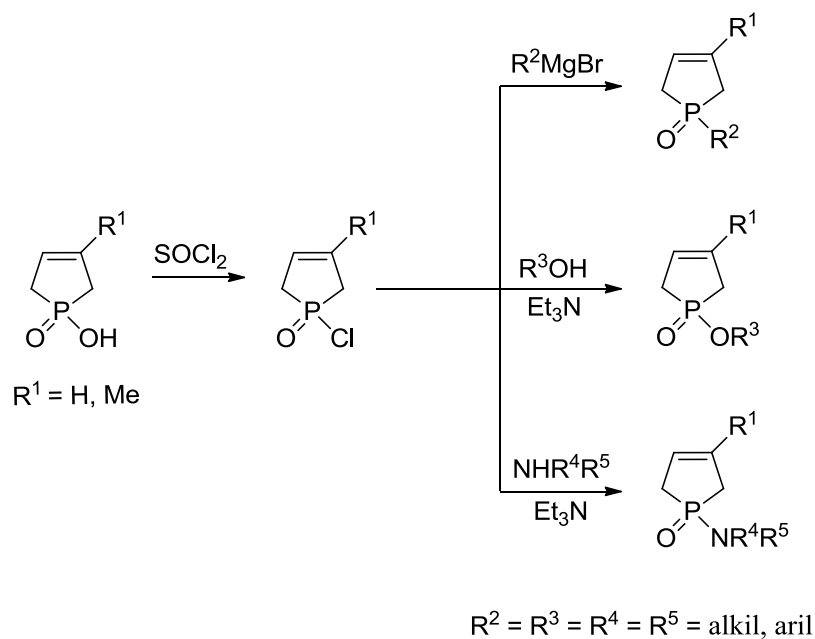
Izoprénből és fenilfoszfonossav-dikloridból indulva, a fenti reakciósor 1-fenil-3-metil-2-foszfolén-oxidhoz vezet.



Az átrendeződés szándékosan is előidézhető, változtatva ezzel a hidrolízis után nyert terméket. A 2,3-diszubsztituált butadiének azonban minden esetben 3-foszfolén-származékokat eredményeznek.

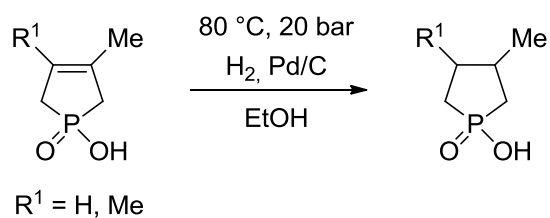
Számos kísérlet irányult a cikloaddíciós reakciók optimalizálására. A reakciót általában szobahőmérsékleten végzik, azonban bizonyos esetekben akár hetekbe is telhet a megfelelő konverzió elérése. A dién polimerizációját inhibitor, általában réz-sztearát hozzáadásával kerül el [1].

Az előállított ciklikus foszfinsavat savkloriddá alakítva, majd a savkloridot Grignard-reagenssel [3], alkoholokkal [4] vagy aminokkal [5, 6] reagáltatva foszfin-oxidokat, foszfinátokat, vagy foszfinsav-amidokat állíthatunk elő.

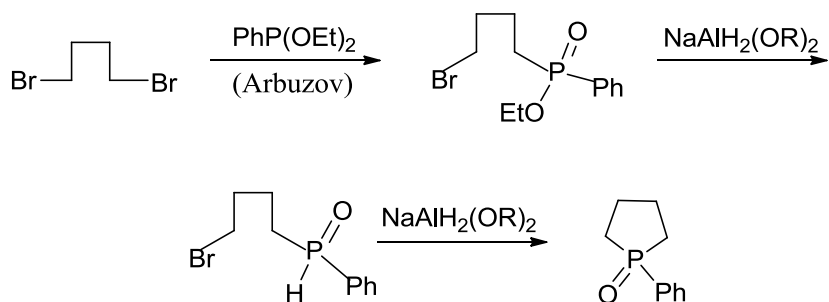


2.1.1.2. Foszfolán-oxidok előállítása

A foszfolén-oxidok katalitikus hidrogénezéssel a megfelelő foszfolán-oxidokká alakíthatók. Kutatócsoportunk eredménye, hogy erélyes körülmények között (80 °C-on, 20 bar nyomáson) a hidroxifoszfolén-oxidok is redukálhatók [7].

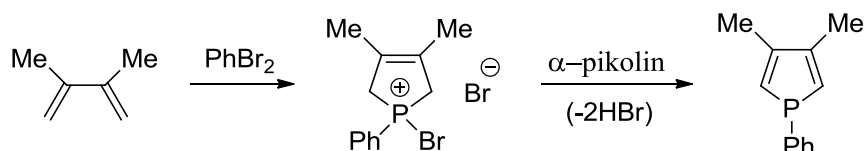


Öttagú foszfor-heterociklusok előállíthatók 1,4-bifunkciós vegyületek felhasználásával, pl. 1,4-dihalovegyületekből Arbuzov-reakciót követő hidrides redukcióval is, amit gyűrűzárás követ [1, 8].

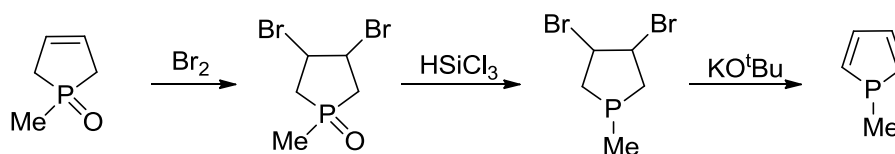


2.1.1.3. Foszfolok előállítási módjai

Foszfol-származékokat leginkább a McCormack reakció cikloadduktjaiból és hidrolízis-termékeiből állítanak elő. A foszfolok előállításának legközvetlenebb útja, hogy a McCormack reakcióban kapott cikloadduktot erős bázissal, például DBU-val reagáltatják, így hidrogén-halogenid kilépése közben foszfol keletkezik [1, 9].



A McCormack reakció utáni hidrolízissel előállított 3-foszfolén-oxidból indul ki a következő eljárás. A foszfolén-oxid kettőskötésére brómot addicionálnak. Az így kapott származékot triklór-szilánnal deoxigénezik, majd a dibrómfoszfolánt kálium-tercbutiláttal reagáltatva keletkezik a foszfol-származék [1, 10].



Van azonban más módja is a foszfol-származékok előállításának. Ezek egyike, mikor diacetilén-származékot reagáltatnak alkil-foszfínekkal bázis jelenlétében. A foszfol-származék cikloaddíciós reakcióban keletkezik [1, 11].



2.1.2. Hattagú P-heterociklusok előállítási módjai

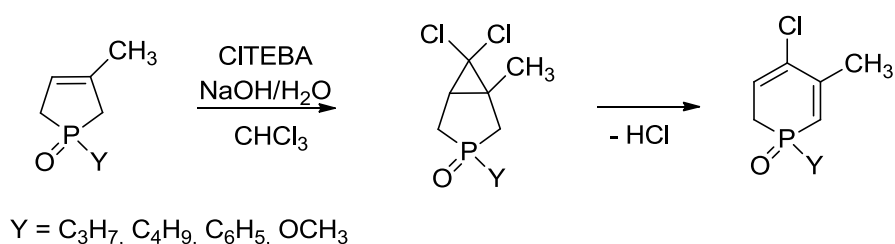
2.1.2.1. Hattagú foszforheterociklusok előállítása gyűrűbővítéssel

A gyűrűbővítés történhet diklórkarbénzési reakcióval [12, 13]. A diklórkarbén előállítására a legegyszerűbb módszer kloroform valamilyen bázissal történő reagáltatása. A bázis lehet többek között $^t\text{BuOK}$, KOH , NaOH , NaOEt , BuLi [14]. Az általam említett példákban 50%-os vizes NaOH oldatot használtak [12, 13]. Az első lépésben a bázis egy protont hasít le a kloroformról, majd az így kialakult triklórkarbonból kloridion-vesztés következtében diklórkarbén keletkezik [15]. Mivel a

diklórkarbén elektronhiányos species, elektrofilként viselkedik, és így nukleofil ágensekkel könnyen reakcióba lép.

A diklórkarbénezési reakciókat gyakran fázistranszfer katalitikus (PTC) körülmények között végzik. Ezek kimenetele nagyban függ a katalizátor minőségétől. A legjobb konverziót ezekben az esetekben trietilbenzilammónium-klorid (CITEBA) katalizátorral lehet elérni [16].

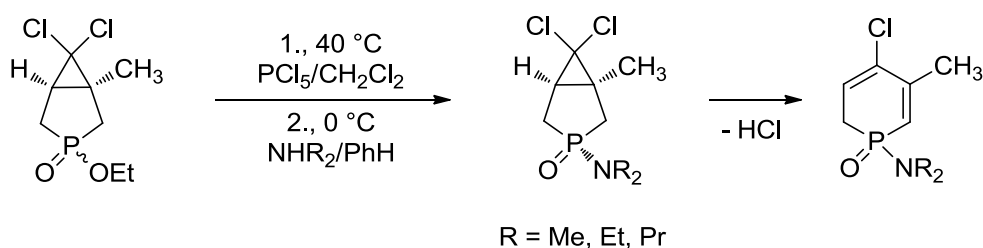
3-Metil-3-foszfolén-oxidokból indulva a diklórkarbén-addukt, majd ennek termolízisével az 1,2-dihidrofoszfinin-1-oxid képződését az alábbi reakcióegyenlet szemlélteti [12, 13].



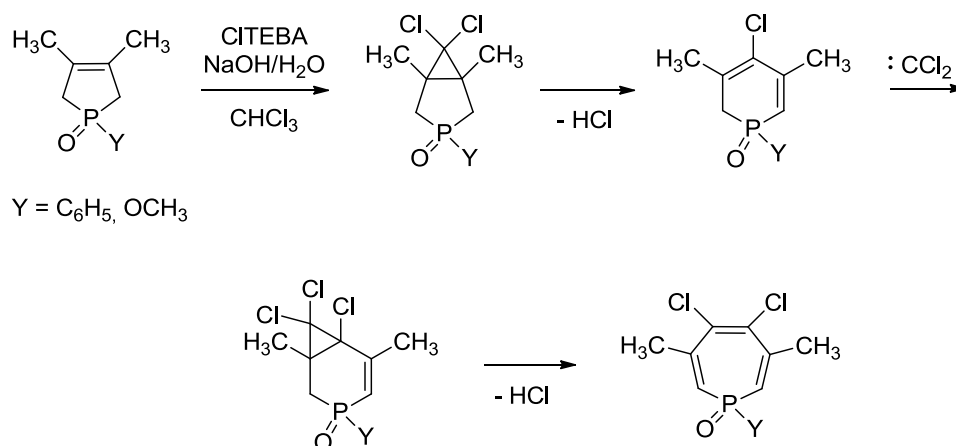
A tapasztalat azt mutatja, hogy foszfinsav-észterekkel ($Y = OR$) végezve a diklórkarbénezést, a reakció könnyen megy. Ha azonban *P*-alkil-, vagy különösen fenil-szubsztituált a kiindulási foszfolén-oxid, a kettőskötés kisebb reakciókészsége miatt erőlyes körülményeket igényel a diklórkarbén addíciója [12].

Fenil- és alkil-szubsztituált-származékok esetén egy izomerként kapjuk a terméket, azonban ha a foszfor-atomon alkoxi-csoport található, mindkét diasztereomer keletkezik.

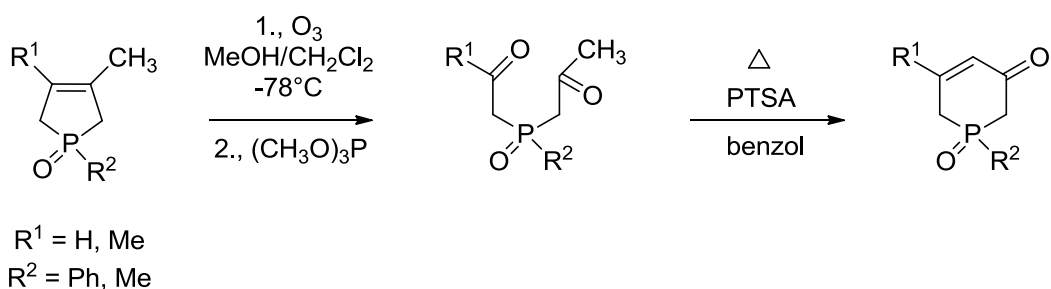
Az észterfunkció amiddá is alakítható. Az 1,2-dihidrofoszfinint csak kis mennyiségben sikerült kimutatni a reakcióelegyből [13].



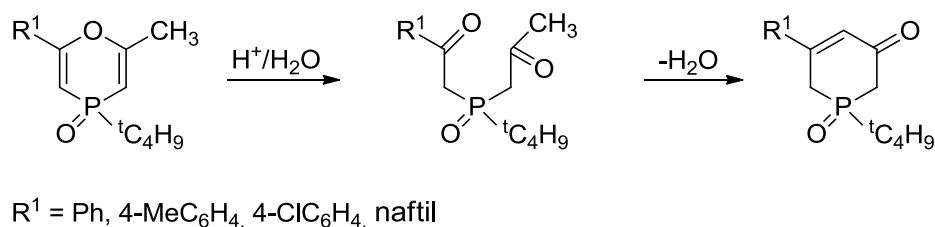
Olyan foszfolén-oxidokkal végezve a reakciót, melyek két metilcsoportot tartalmaznak, nem foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxidot, hanem – végeredményben – egy héttagú foszforheterociklust, foszfepin-oxidot kaptak. A termék keletkezésének magyarázata, hogy konszekutív reakcióban az első gyűrűbővülési lépésben képződött dihidrofoszfinin-oxid hattagú gyűrűje tovább bővül egy második diklórkarbén egységgel [12].



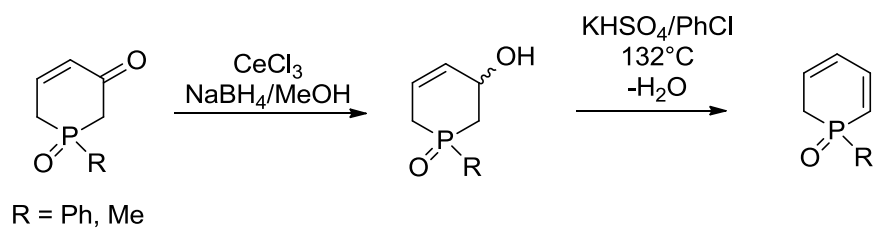
Quin és kutatócsoportja egy egyszerű, kétlépéses folyamatot dolgozott ki a gyűrűbővítésre. A módszer alapja a foszfolén-oxidok ozonolízise. A keletkező bisz(β-oxoalkil)-származék intramolekuláris aldol-kondenzációban gyűrűvé zárható [8]. Para-toluolszulfonsav hozzáadásával benzolban csaknem kvantitatívan nyerhető a kívánt termék.



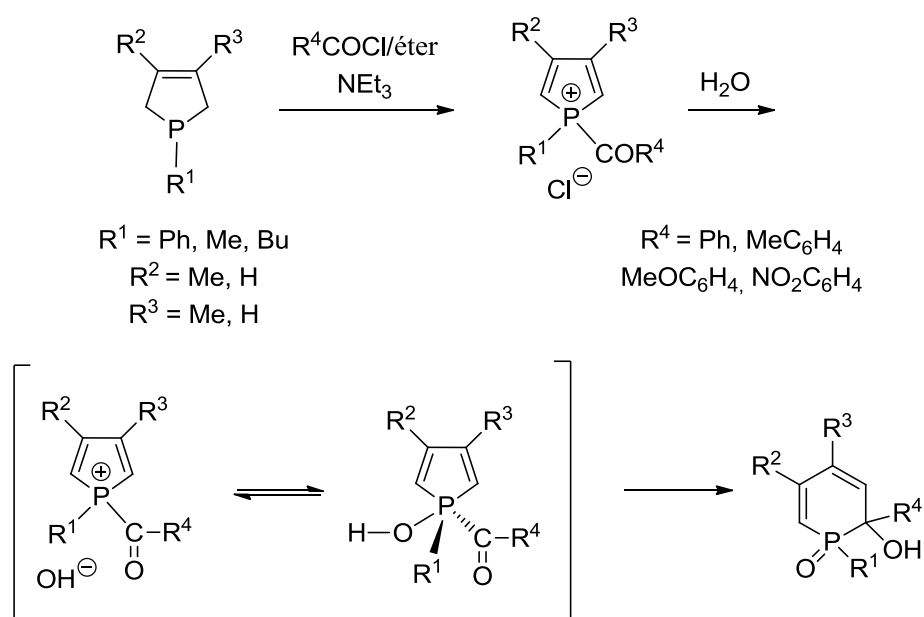
Märkl a fenti tetrahydrofoszfinin-oxidot az előzőtől merőben eltérő módon állította elő. Az 1,4-dihidro-1,4-oxafoszfinin-4-oxidból savas hidrolízis hatására bisz(2-oxoalkil) intermedier keletkezett, amely aldol-kondenzációban alakult a kívánt terméké [17].



A kapott terméket nátrium-borohidriddel redukálva a megfelelő alkoholt kapjuk, majd víz-eliminációval 1,2-dihidrofoszfinin-oxid képződik, csekély, mindössze 24-29%-os termeléssel [8, 18].

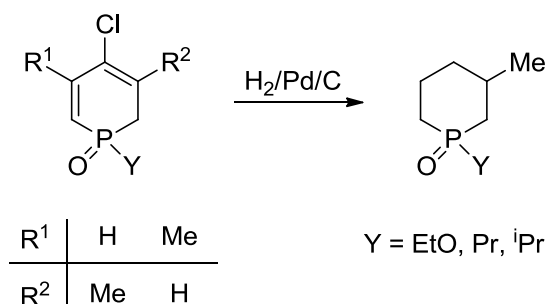


Mathey 1972-ben felfedezte, hogy a foszfolgyűrű acilfoszfónium-sóin keresztül bővíthető. Különböző foszfolokat reagáltatott benzoil-kloriddal trietil-amin jelenlétében, majd a kapott acilfoszfónium sókat elhidrolizálta, amikor is a megfelelő 1,2-dihidrofoszfinin-oxid keletkezett [19, 20].

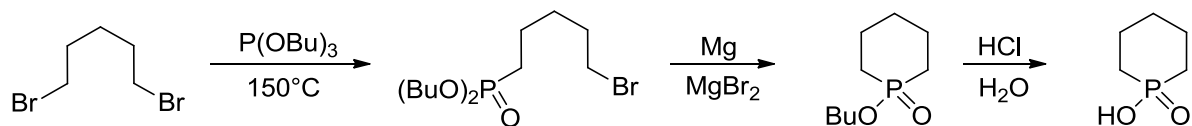


2.1.2.2. Hexahidrofoszfinin-oxidok előállítása

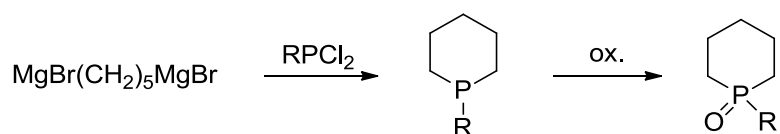
Kutatócsoportunk eredménye, hogy hexahidrofoszfinin-oxidok előállíthatók katalitikus hidrogénezéssel, a 4-klór-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxidok hidrogenolízisével [21, 22].



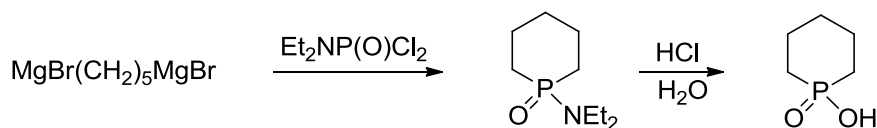
Hexahidrofoszfinin-oxidokat először 1,5-dibrómpentánból kiindulva állítottak elő [23]. A szintézis kezdeti lépése egy Arbuzov-reakció, melyet Grignard-reaktánsal alakítás, majd ciklizáció követ. A kapott észter hidrolízisével foszfinsavat nyerhetünk.



Bisz-Grignard-reagenst alkil-foszforhalogenidekkel reagáltatva, majd a kapott foszfaciklohexán-származékot oxidálva szintén hexahidrofoszfinin-oxidokhoz juthatunk [1].

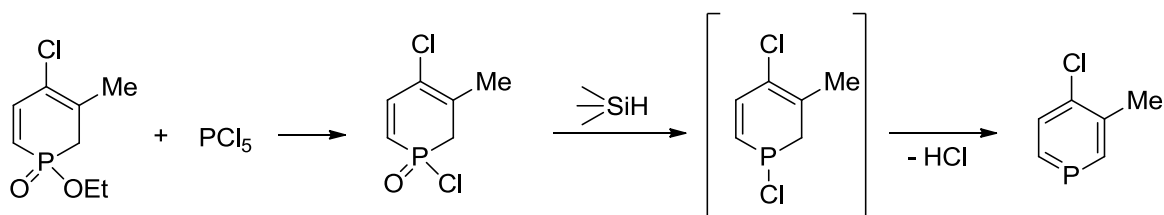


Másik lehetőség, hogy a bisz-Grignard-reagenst dietilamino-foszforsavamid-dikloriddal reagáltatjuk. A keletkezett *N,N*-dietil-hexahidrofoszfinin-oxid savas körülmények között a megfelelő foszfinsavvá alakítható [24].

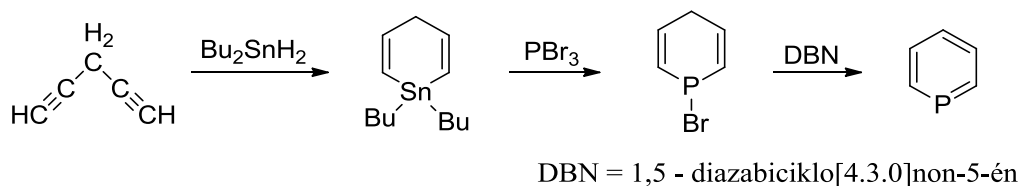


2.1.2.3. Hattagú, aromás *P*-heterociklusok (foszfininek) előállítási módjai

Hattagú, aromás foszforheterociklusokhoz, vagyis foszfininekhez juthatunk az 1,2-dihidrofoszfinin-oxid kétlépéses aromatiszálásával. Az 1-etoxi-1,2-dihidrofoszfinin-oxidokból foszfor-pentakloriddal savklorid képezhető. A foszfinsav-klorid deoxigénezése után kapott foszfinessav-klorid spontán aromatiszációjával képződik a foszfinin [21, 22].

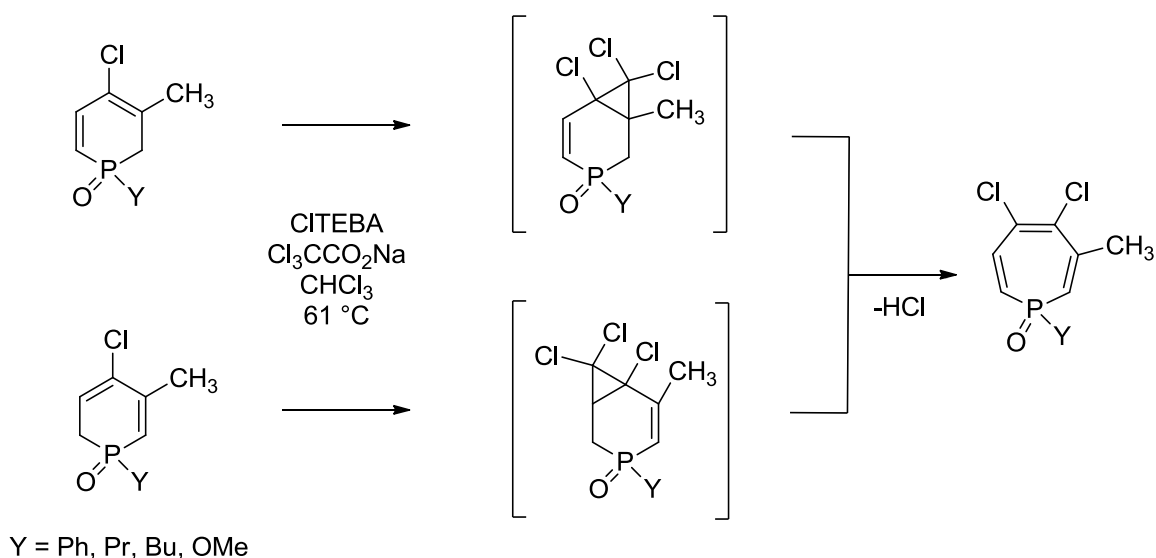


Szintén foszfininek keletkeznek, ha terminális acetilén-származékokat reagáltatnak dialkil-ónhidriddel, majd az így nyert *Sn*-heterociklus ónatomját foszfor-trihalogeniddel PBr egységre cserélik, végül az így kapott 1-bróm-1,4-dihidrofoszfinint bázissal aromatizálják [1, 25].



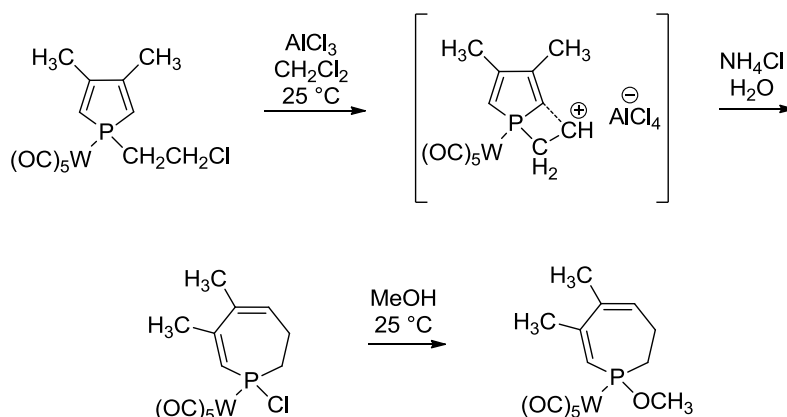
2.1.3. Héttagú *P*-heterociklusok előállítási módjai

Keglevich és munkatársai új módszert dolgoztak ki héttagú *P*-heterociklusok szintézisére hattagú származékokból kiindulva [21]. A dihidrofoszfinin-oxid két kettőskötés-izomerjét nátrium-triklóracetátból fázistranszfer körülmények között generált diklórkarbénnel reagáltatták. Mivel az így kapott biciklusos intermedierek a reakció körülményei között nem stabilak, a diklórciklopropán-gyűrű felnyílt és foszfepin-oxid keletkezett. A kiindulási anyag polimerizációja következtében azonban a foszfepin-oxidot csupán 10%-os termeléssel sikerült kinyerni.

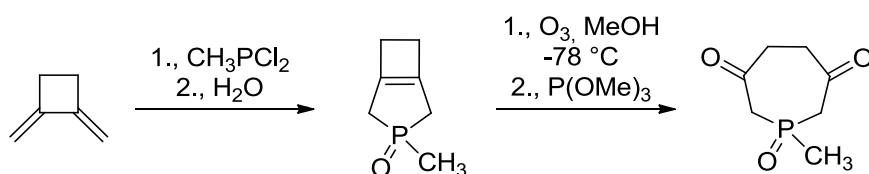


Ez a módszer hasonlít a 3,4-dimetilfoszfolén-1-oxid 2.1.2.1. fejezetben ismertetett kétszeres diklórkarbénezéséhez.

A következő szintézis egy foszfol dihidrofoszfeinné való átalakítását szemlélteti. A foszfol wolfram-származékát állították elő, ami alumínium-triklorid jelenlétében héttagú *P*-heterociklussá rendeződött át [26].

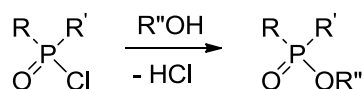


Quin és kutatócsoportja 1,2-dimetilén-ciklobutánból állított elő héttagú *P*-heterociklust. A McCormack cikloaddícióval kapott biciklusos intermediert ozonolízisnek vetették alá, majd trimetil-foszfít hozzáadása után dioxo-hexahidrofoszfein-oxidhoz jutottak [27].



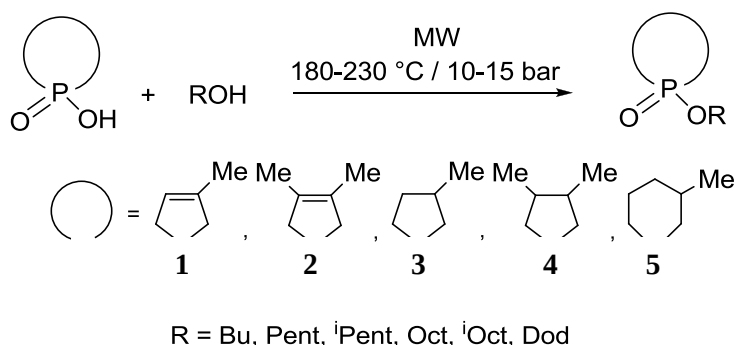
2.1.4. A *P*-atomon lévő funkcióscsoport módosítása

A foszfinátok és foszfinsav-amidok szintézise általában a megfelelő savkloridból kiindulva történik [1, 28]. Ez a hagyományos módszer azonban relatíve drága savkloridokat igényel és a felszabaduló hidrogén-klorid gázt is meg kell kötni.



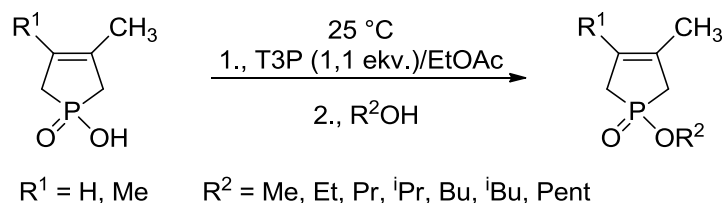
Kutatócsoportunkban újszerű, környezetbarát eljárást fejlesztettek ki foszfinsavak direkt észterezésére mikrohullámú (MW) körülmények között [29-32], valamint propilfoszfonsav anhidrid (T3P[®]) katalizátor alkalmazásával [33].

A MW technika lehetőségeinek kiaknázásaként gyűrűs foszfinsavak [foszfolén-oxidok (**1** és **2**), foszfolán-oxidok (**3** és **4**), hexahidrofoszfinin-oxid (**5**)] direkt észteresítését dolgozták ki különféle alkoholokkal. Azt tapasztalták, hogy az észteresítés eredményessége nagyban függ az alkohol minőségétől [32]. Minél kevésbé illékony alkoholt használtak, annál magasabb reakcióhőmérsékletet lehet beállítani, ugyanis a MW készülék maximum 25 bar nyomáson üzemeltethető. A legjobb eredményeket hosszú szénláncú alkoholokkal, úgy mint oktanollal illetve dodekanollal sikerült elérni (71-95%-os termelés).



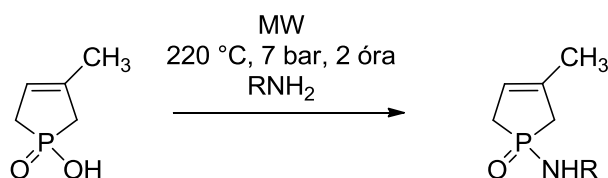
Kvantumkémiai számításokkal vizsgálták a reakció aktiválási entalpia-igényét, ami meglehetősen magasnak bizonyult (102-161 kJ/mol) [32]. Termikus úton ez az energiagát nem legyőzhető, azonban MW körülmények között megvalósítható a direkt észteresítés. A MW besugárzás hatására lokális túlmelegedési pontok keletkeznek, melyek mértéke 10 és 50 °C között lehet. Ez a jelenség elősegíti az aktiválási energiagát legyőzését [34].

Mivel a T3P[®] reagenst számos reakcióban igen eredményesen alkalmazzák kapcsoló ágensként, kutatócsoportunkban megkísérelték egyes ciklikus foszfinsavak alkoholokkal való észteresítését is T3P[®] jelenlétében. Azt találták, hogy egyszerű alkoholok, úgy mint metanol, etanol, propanol és butanol esetében a reakció 30 perc alatt teljesen lejártszódott. Sztérikusan gátolt alkoholok esetében azonban 3 óra reakcióidőre volt szükség [33].

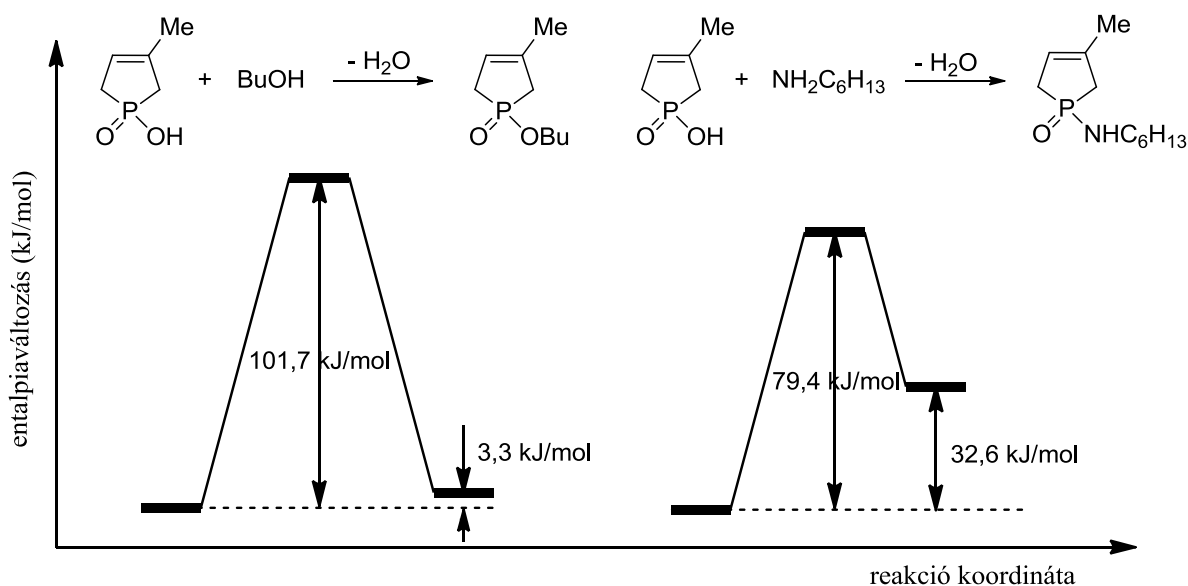


Az eljárás előnye, hogy enyhe körülmények között, magas konverzióval valósítható meg a foszfinsavak direkt észteresítése, hátránya viszont az ekvivalens mennyiségben alkalmazandó reagens viszonylag magas ára, illetve a MW direkt észteresítéshez képest nagymértékben csökkent atomhatékonysága.

Az észteresítés mintájára megkísérelték a direkt amidálást is MW körülmények között [35]. Különböző aminosavakkal végezve a reakciót minden esetben csupán 20-35% közötti konverziót sikerült elérni.



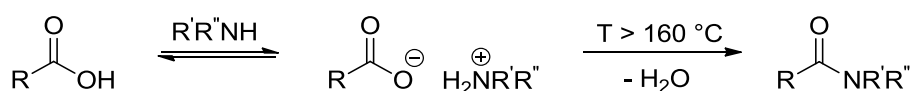
A MW technika jóval kisebb hatékonyságúnak bizonyult a direkt amidálás kivitelezésében, mint korábban a direkt észteresítésekénél. Kvantumkémiai számítások szerint a különbség oka a direkt amidálás endotermicitása. Az alábbi ábra az 1-hidroxi-3-metil-2-foszfolén-oxid butil-alkohollal történő észteresítésének és hexil-ammal történő amidálásának energiadiagramját mutatja be [35].



Az ábrából láthatjuk, hogy az észteresítés közel termoneutrális, míg az amidálás erősen endoterm folyamat. Ennek következtében MW körülmények között is csekély a direkt amidálás konverziója (~30%).

2.2. Foszfinsav-amidok előállítási lehetőségei

A foszfinsavak szén-analógjai, vagyis a karbonsavak és aminok közvetlen reakciója során először sóképzés történik, amit vízvesztés követ [36, 37].

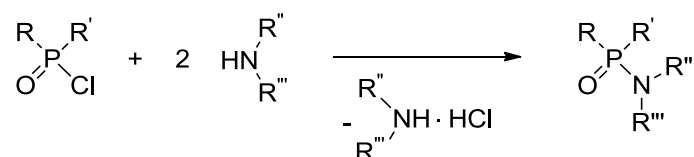


Az amid-kötés kedvező termodinamikai stabilitásának ellenére a karbonsavból és az aminből képződött só dehidratációjának aktiválási energiaigénye magas. A reakció végbemeneteléhez a karboxilát-só magas hőmérsékleten való hevítésére van szükség [36].

A karbonsavakkal ellentétben a foszfinsavak közvetlenül nem amidálhatóak, ami a 2.1.4. fejezetben bemutatott entalpiaváltozás-diagrammal magyarázható. A foszfinsav-amidok képződése termodinamikailag nem kedvező, ezért ezeket a vegyületeket kerülőúton lehet csak előállítani.

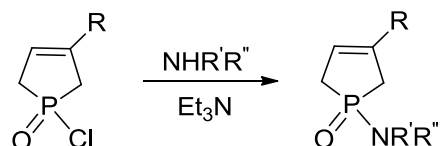
2.2.1. Foszfinsav-amidok előállítása savhalogenidekből kiindulva

A foszfinsav-amidok legáltalánosabb előállítási módja – csakúgy, mint a karbonsavamidoknál – hogy a savból savkloridot képeznek, és ezzel foszforilezik a kívánt amint. Az amidálási reakcióban savmegkötőt használnak a felszabaduló hidrogén-klorid gáz megkötésére [37, 38].

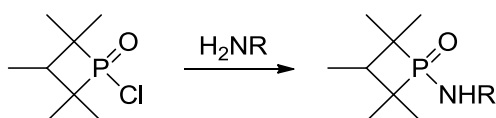


Maier és kutatócsoportja savmegkötőként egy második ekvivalens amint alkalmazott a foszfinsav-amidok előállítására [38].

A modellvegyületek lehetnek ciklikus foszfolén-származékok is [5, 6].



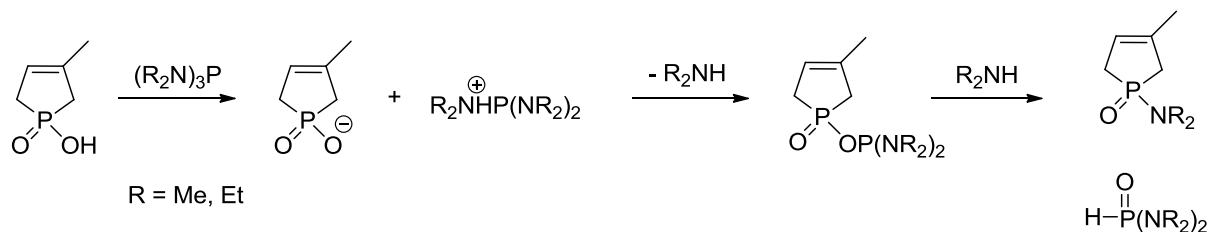
Ennek a módszernek egy speciális variációja, mikor a foszfinsav-kloridot 2,2,4-trimetilpent-2-énből kiindulva állítják elő. Ehhez a kiindulási reagenst foszfor-trikloriddal és alumínium-kloriddal reagáltatják. A kapott savkloridot különféle aminokkal reagáltatva gyűrűs foszfinsav-amidokhoz juthatunk [39, 40].



Az irodalomban nem csak savkloridból, hanem speciális esetekben savbromidból kiinduló eljárásokra is találunk példát [41]. Ennél a módszernél a bromid érzékenysége jelent problémát.

2.2.2. Speciális módszerek foszfinsav-amidok előállítására

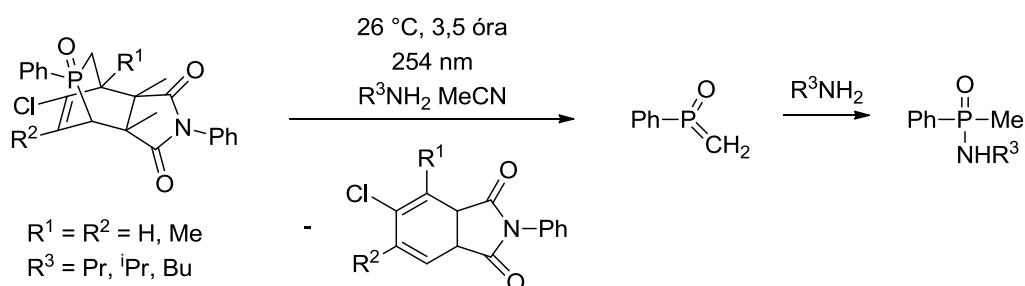
Trisz(*N,N*-dialkilamino)foszfinok és 1-hidroxi-3-foszfolén-oxid transzaminálási reakciójával különböző foszfinsav-amidok állíthatók elő [42].



A reakciót *N,N*-dimetil- és *N,N*-dietil-származékkal is végrehajtották. Azt tapasztalták, hogy a dimetil-származékkal akkor érték el a legnagyobb termelést, amikor a foszforosav-triamidot és a savat 1:1 arányban reagáltatták szobahőmérsékleten, valamint, ha 1:2 arányban benzolban refluxáltatva. A dietil-származék esetében az optimális arány 1:2 vagy 1:3 volt.

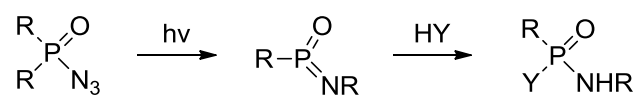
A reakciót nyílt szénláncú foszfinsavakkal is megkísérelték végrehajtani. A dimetil-származékkal végzett reakció során nem keletkezett amid. A dietil-származékkal végzett reakció termékét ^{31}P NMR-rel vizsgálva megjelent a kívánt amidhoz tartozó jel. A terméket azonban nem sikerült izolálni a reakcióelegyből.

Áthidalt heterociklusos vegyületek UV-fénnyel való besugárzás hatására fragmentálódnak, melynek során metilénfoszfin-oxidok keletkeznek. A besugárzást acetonitriles oldatban, primer aminok, például alkil-aminok jelenlétében végezve foszfinsavamidok nyerhetők [43].



A foszforilezést szekunder aminokkal (dialkilaminokkal) is megkísérelték ugyanezen körülmények között. Így azonban csak alacsony, 6-11%-os termeléssel jutottak a várt termékhez. A dialkil-aminok alacsony termelésének valószínűsíthetően szterikus okai vannak [43].

Dialkilfoszfinsav-azidokat alkoholban oldva és higanygőz lámpával megvilágítva a termékek között amidatok, észterek és *N*-metoxifoszfinsav-amidok mellett amidok is megjelennek [44].



R = ^tBu, ⁱPr, Et

Y = MeO, EtO, ⁱPrO, ^tBuO, ^tBuNH

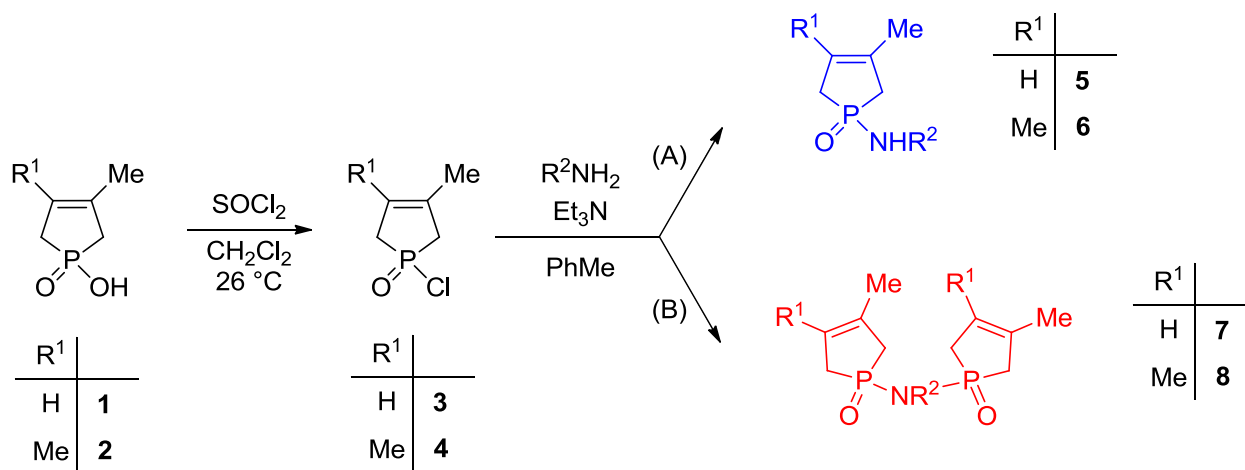
A módszernek a termék inhomogenitása miatt inkább csak elméleti jelentősége van.

3. Kísérleti rész

Kutatócsoportunkban az észterezés mintájára megkísérelték a foszfinsavak direkt amidálását is MW körülmények között, de azt tapasztalták, hogy a direkt amidálások során MW körülmények jóval kevésbé hatékonyak, mint a direkt észterezések során. A kiindulási foszfinsavakat csupán kb. 35% körüli konverzióval sikerült amiddá alakítani [28].

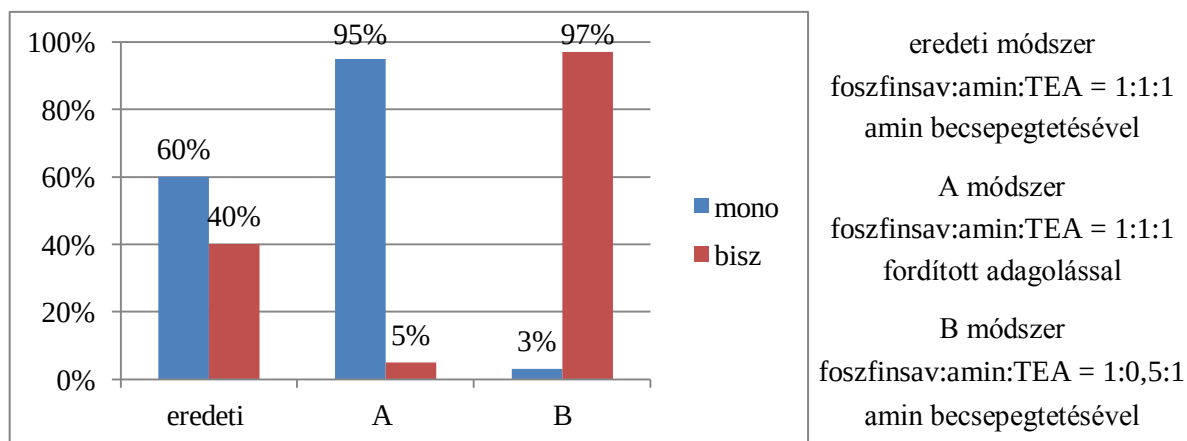
A foszfinsav-amidok előállításához a hagyományos, savkloridon át vezető eljárást választották, amikor is azt tapasztalták, hogy a foszfinsav-klorid és primer-aminok reakciója során nem csak a várt foszfinsav-amid (**5b-h**, **6b-h**) keletkezett, hanem az amin kétszeres foszforilezésével keletkező ún. biszfoszfolén-amidok is (**7b-h**, **8b-h**).

Megállapították, hogy foszfinsavak és primer aminok reakciójában a molarányokat és a reagensek adagolási sorrendjét változtatva meghatározható a reakció végterméke [45]. A savamidok szintéziséhez a kiindulási foszfinsavat (**1** és **2**) tionil-kloriddal diklórmétánban vízmentes körülmények között savkloriddá (**3** és **4**) alakították. Az eredeti eljárás szerint a savklorid toluolos oldatához egy ekvivalens primer amint adva trietil-amin savmegkötő jelenlétében mindkét termék képződött. A várt mono-foszfolén-amid (**5b-h**, **6b-h**) csupán 35-46%-ban volt jelen a termékben, míg a bisz-termék (**7b-h**, **8b-h**) 54-65%-ban jelent meg mint fő komponens. Ezt követően a savklorid toluolos oldatát adva a primer amin és trietil-amin 1:1 arányú toluolos oldatához, majdnem kizárólagosan a monovegyület (**5b-h**, **6b-h**) képződött [(A) reakció út]. Az eredeti adagolási sorrendhez visszatérve, de csak fél ekvivalens primer amint adva a foszfinsav-klorid (**1** és **2**) oldatához egy ekvivalens trietil-amin jelenlétében, szelektíven a bisz-termékhez (**7b-h**, **8b-h**) jutottak [(B) reakció út].



R² = Bu (**b**), ⁱBu (**c**), Hex (**d**), ^cHex (**e**), Bn (**f**), PhCH₂CH₂ (**g**), Ph (**h**)

Az 1. ábra a mono- és biszfoszfolén-amidok keletkezési arányát szemlélteti a különböző módon végrehajtott foszforilezések során. A diagram 1-klór-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (3) és butil-amin reakciójában keletkezett termék-arányokat mutatja be.



1. ábra: Mono- és biszfoszfolén-amidok képződésének aránya

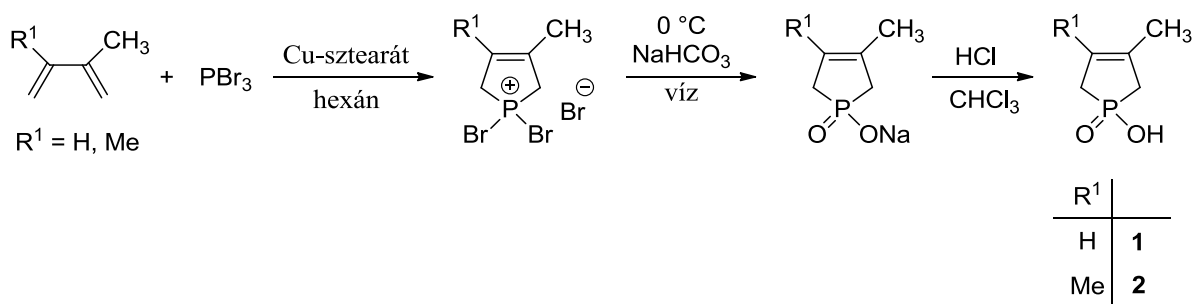
Kevés példa található az irodalomban hasonló vegyületek előállítására. Kenn és kutatócsoportja 1979-ben reakciókinetikai vizsgálatok során mono- és biszfoszfolén-amidok képződését is megfigyelte [46]. Cikkükben azonban sem recepteket, sem termelési adatokat nem közöltek és a foszfolén-amidok jellemzése is hiányzik.

Kutatócsoportunk munkájába bekapcsolódva célul tűztük ki, hogy primer aminokat foszfinsav-kloriddal reagáltatva új, az irodalomban eddig le nem írt egyszeresen, illetve kétszeresen foszforilezett amidokat állítsunk elő. Terveink között szerepelt a reakciók közül a legígéretesebbek optimalizálása és a keletkezett vegyületek spektroszkópiai jellemzése is. Modellvegyületként elsősorban ciklikus foszfinsavakat (pl. 1-hidroxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid és 1-hidroxi-3,4-dimetil-3-foszfolén-1-oxid) választottunk. Munkám során kétlépéses eljárást dolgoztunk ki a primer aminok acilezésére, melynek következtében lehetőség nyílt „aszimmetrikus” származékok előállítására. A második acilezési lépést több különböző savkloriddal hajtottuk végre, melyek között foszfinsav- és karbonsav-kloridok is szerepeltek.

3.1 A kiindulási anyagok előállítása

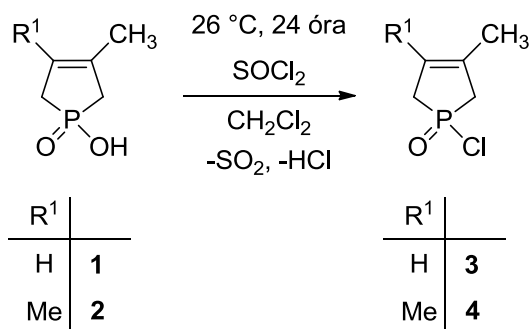
3.1.1. A kiindulási gyűrűs foszfinsavak előállítása

A modellvegyületként választott 1-hidroxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxidot és 1-hidroxi-3,4-dimetil-3-foszfolén-1-oxidot (**1** és **2**) izoprénből vagy butadiénből állíthatjuk elő az irodalomból ismert McCormack cikloaddícióval [2]. A keletkezett foszfóniumsó lúgos hidrolízisével, majd savanyítással nyerhetjük a megfelelő foszfinsavat.



3.1.2. A kiindulási foszfinsavak savkloriddá alakítása

Az így kapott foszfinsav-származékokat (**1** és **2**) tionil-kloriddal savkloriddá (**3** és **4**) alakítottuk. A reakciót foszfor-pentoxidról desztillált diklórmetánban, szobahőmérsékleten végeztük. A képződött gázokat elvezettük.

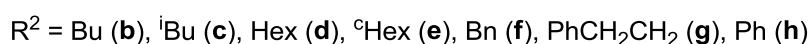
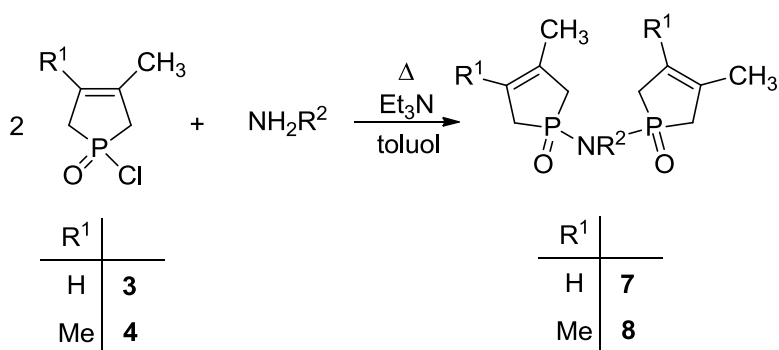


Ezen savkloridok (**3** és **4**) kiindulási alapanyagként szolgáltak különféle mono- és biszfoszfolén-amidok előállításához. A foszfinsav-kloridok vízzel érintkezve könnyen elhidrolizálnak, ezért a savkloridot minden esetben újra előállítottuk.

3.1.3. Biszfoszfolén-amidok előállítása

Kutatócsoportunk munkáját folytatva célul tűztük ki a csoportban már korábban szintetizált biszfoszfolén-amidok reprodukcióját, valamint új származékok szintézisét. Megkíséreltük egyenes és elágazó alkiláncot tartalmazó primer aminokkal, illetve aromás és aralkil szénláncú primer aminokkal végrehajtani a kétszeres foszforilezési reakciót.

A modellvegyületként választott gyűrűs foszfinsavak (**1** és **2**) tionil-kloriddal generált savkloridjából (**3** és **4**) toluolos oldatot készítettünk, majd ehhez az oldathoz csepegtettük a savkloridra vonatkoztatott fél ekvivalens amint. Savmegkötőként trietil-amint használtunk. A reakció és a feldolgozás során is vízmentes körülmények között dolgoztunk. Erre azért volt szükség, mert a foszfinsav-kloridok már a levegő nedvességtartalmával érintkezve könnyen elhidrolizálnak, valamint víz hatására a savamidok is hidrolizálhatnak. A reakcióelegyeket 4 órán keresztül toluolban forraltuk. A reakció lejátszódása után az elegyből a kivált trietilamin-hidroklorid sót kiszűrtük, majd a szűrletet bepároltuk. A nyersterméket (**7b-h**, **8b-h**) oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.



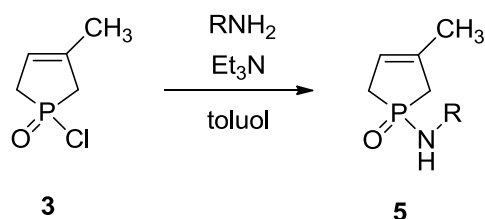
A reakció lejátszódását ^{31}P NMR segítségével igazoltuk. Míg izobutil- és hexil-aminnal végezve a reakciót 55% körüli termelést sikerült elérni, butil-, ciklohexil-, benzil-, feniletil- és fenil-aminnal a termelés 70-95% volt. Ezeket a vegyületeket kutatócsoportunkban már korábban előállították és jellemezték, ezért ezeket csak ^{31}P NMR-rel azonosítottuk.

Miután sikerült reprodukálni a kutatócsoportunkban előállított biszfoszfolén-amidok szintézisét (**7b-h**, **8b-h**), következő kísérletünk annak felderítésére irányult, hogy konszekutív módon megoldható-e a kétszeres foszforilezés.

Első lépésként kísérletet tettünk monofoszforilezett primer aminok (**5a-h**) előállítására. Ismeretes, hogy a reagensek molarányával és adagolási sorrendjével befolyásolható, hogy az egyszeresen vagy kétszeresen foszforilezett amin keletkezik a foszfinsav-kloridok primer aminnal való reakciójában.

Ezennel a Kísérleti rész bevezetőjében említett (A) reakcióút szerint hajtottuk végre a foszforilezést, tehát a foszinsav-klorid (**3** és **4**) toluolos oldatát adagoltuk a primer amin és trietil-amin keverékéhez. Így biztosítottuk, hogy az adagolás során minden pillanatban az amin legyen feleslegben, elkerülve ezzel a bisz-vegyület képződésének lehetőségét. A primer amin mennyiségét úgy választottuk meg, hogy a savkloridra nézve 1,2 ekvivalens legyen.

A monoamidok előállításához az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxidot (**3**) választottuk modellvegyületként. A reakciót úgy hajtottuk végre, hogy a savkloridot a feleslegben lévő primer aminhoz csepegtettük hozzá, majd a reakciólegyet 2 órán keresztül forraltuk.

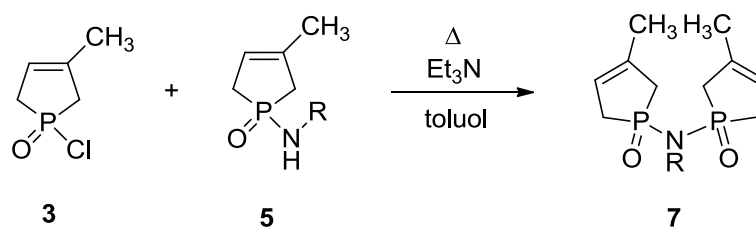


R = Pr (**a**), Bu (**b**), ⁱBu (**c**), Hex (**d**), ^cHex (**e**), Bn (**f**), PhCH₂CH₂ (**g**), Ph (**h**)

A reakciók idejét befolyásolja a reagáló amin nukleofilitása és a szterikus gátlás. Az aminok közül a benzil-amin bizonyult a legreakcióképesebbnek, ebben az esetben már 30 perc alatt is lejátszódott a reakció. A kis szénatomszámú aminok közepes reakcióképességűnek bizonyultak, a szterikusan gátolt aminokkal volt a leglassabb a reakció.

Az így kapott mono-amidot (**5a-h**) oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk. A mono-amid szelektív képződését ³¹P NMR-rel igazoltuk. Ezeket a mono-amidokat (**5a-h**) kutatócsoportunkban már korábban is előállították és teljes jellemzés is készült róluk, ezért mi csak ³¹P NMR segítségével azonosítottuk.

Miután sikerült a mono-amidokat (**5a-h**) szelektíven előállítani, a következő lépésben ezen savamidokat reagáltattuk tovább egy második ekvivalens foszfinsav-kloriddal. A reakciót úgy hajtottuk végre, hogy a savamidot toluolban oldottuk fel, majd az oldathoz a mono-amidra vonatkoztatott 1,1 ekvivalens trietil-amin savmegkötőt adtunk. A szintén 1,1 ekvivalens savklorid (**3**) toluolos oldatát becsepegtettük az amid toluolos oldatához. A reakciólegyet 4 órán keresztül forraltuk. Ezzel a kétlépéses módszerrel is a várt termékekhez (**7b-h**) jutottunk, melyeket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottunk.

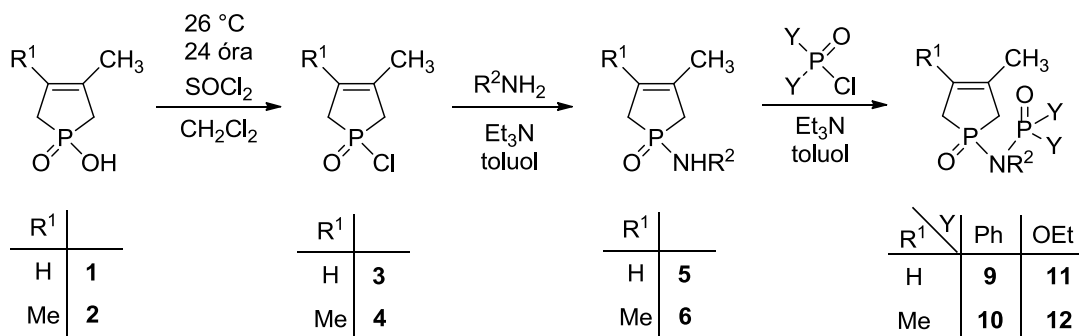


R = Bu (**b**), ⁱBu (**c**), Hex (**d**), ^oHex (**e**), Bn (**f**), PhCH₂CH₂ (**g**), Ph (**h**)

Összehasonlítva a két módszer termelési adatait, megállapítható, hogy az egylépéses módszernél 53-95%-os termeléssel kaptuk a terméket, míg a kétlépéses szintézisben valamivel csekélyebb, 27-80%-os termelést sikerült elérni. A különbség oka, hogy a kétlépéses módszer esetében a kétszeri feldolgozás miatt nagyobb a veszteség. A szimmetrikus biszfoszfolén-amidok előállítására tehát az egylépéses (B reakcióút) bizonyult alkalmasabbnak. A reakció sikeres megvalósítása két egymást követő lépésben azonban ötletet adott „aszimmetrikus” származékok (**9a-b**, **9f**, **10b**, **11b** és **11f**) előállítására, ami munkám fő újdonságát képezi. Az „aszimmetrikus” származékok csak a kétlépéses reakcióúton állíthatók elő.

Az „aszimmetrikus” vegyületeket szintén savkloridból (**1** és **2**) kiindulva, az eddigiekhez hasonló módon állítottuk elő. A második foszforilezési lépéshez kiindulásként a propil-, butil- és benzil-amin mono-amidját választottuk, mivel korábban ezek bizonyultak a legreakcióképesebbek. Második foszforilezőszerként difenilfoszfinsav-kloridot, illetve dietil-klórfoszfátot használtunk.

A reakció végrehajtása során a mono-amid (**5a**, **5b**, **5f** és **6b**) toluolos oldatához hozzáadtuk a megfelelő mennyiségű savmegkötőt (triethyl-amint), majd a foszfinsav-klorid toluolos oldatát. A reakcióelegyet az amintól és foszforilezőszerrel függően 3-5,5 órán keresztül forraltuk. Az egyes származékokhoz szükséges reakcióidőt és a termelési adatokat az 1. táblázat tartalmazza.



R² = Pr (**a**), Bu (**b**), Bn (**f**)

1. táblázat: „Aszimmetrikus” foszfinsav-amidok előállításának körülményei

R ¹	R ²	Y	reakcióidő (óra)	termelés (%)	termék száma
H	Bu	Ph	5,5	78	9b
		OEt	5	27*	11b
	Pr	Ph	3,5	75	9a
	Bn	Ph	3	62	9f
		OEt	3	29*	11f
Me	Bu	Ph	3	80	10b

* A termelés még kb. 25-30%-kal javítható az elő- és utófrakciók ismételt oszlopkromatografálásával

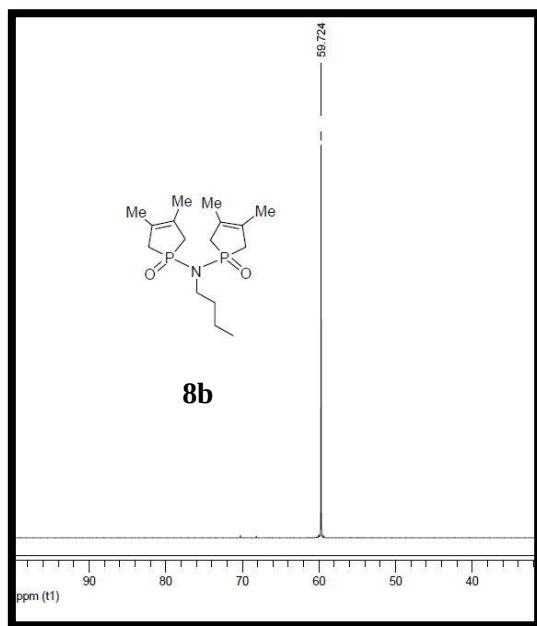
A benzil-amin mono-amidjából (**5f**) kiinduló foszforilezések esetében rövidebb időre volt szükség a reakció teljes lejátszódásához. A korábbi tapasztalatok azt mutatták, hogy a benzil-amid (**5f**) fokozott reakciókészségű. Ez a tapasztalat a mono-amid szelektív előállításánál hátrányt jelentett, a második foszforilezési lépésnél azonban előny. Ezekben az esetekben a reakció már 3 óra alatt teljesen lejátszódott.

A reakcióelegyből a keletkezett trietilamin-hidroklorid sót kiszűrtük, majd a szűrletet bepároltuk. A kapott terméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

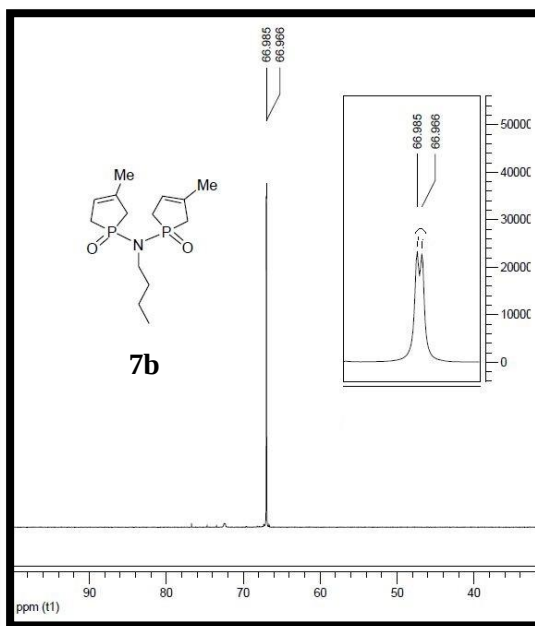
Az így előállított bisz-származékok (**9a-b**, **9f**, **10b**, **11b** és **11f**) új, az irodalomban eddig le nem írt vegyületek, ezért ezeket minden esetben ³¹P, ¹³C és ¹H NMR, valamint HR-MS adatokkal jellemeztük.

3.1.4. NMR-érdekességek

A **8b** és **7b** NMR spektrumait összehasonlítva látható, hogy míg a szimmetrikus **8b** vegyület esetében a ^{31}P NMR spektrumon mindössze egy szingulett látható, a *P*-kiralitáscentrumot tartalmazó **7b** vegyület *P*-jele megduplázódik.

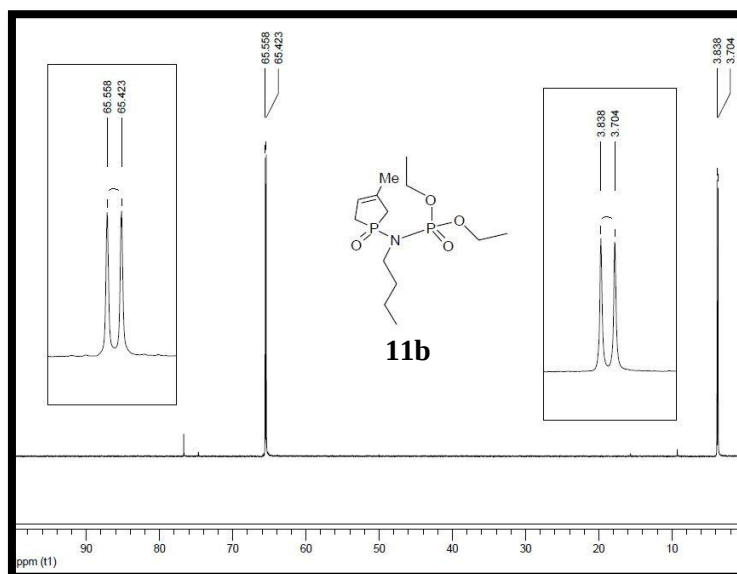


2. ábra: A **8b** vegyület ^{31}P NMR spektruma



3. ábra: A **7b** vegyület ^{31}P NMR spektruma

Ugyanakkor az „aszimmetrikus” származék (**11b**) esetében a ^{31}P NMR spektrumon két dublett jelenik meg, hiszen a két foszforatom kémiaiag különböző. A két foszforatom két kötés távolságra van egymástól, ezért egymás jelét felhasítják.



4. ábra: A **11b** vegyület ^{31}P NMR spektruma

A **7b**, **8b** és **11b** vegyületek ^{13}C NMR spektrumát összehasonlítva látszik, hogy a jelek multiplicitásában nagy eltérések mutatkoznak, mely leginkább a gyűrűs szénatomok jelein mutatkozik.

A „legszimmetrikusabb” **8b** vegyület ^{13}C NMR spektrumán (5. ábra), mely két 3,4-dimetil-2,5-dihidro-1*H*-foszfol-1-il egységet tartalmaz, a C_3 és a $\text{C}_3\text{-CH}_3$ szénatomok különleges multipllett formájában jelentek meg, amikben a középső csúcs intenzitása jóval kisebb, mint a másik két csúcsé. A multiplicitás oka, hogy a két gyűrű P_1 , C_2 , C_3 és $\text{C}_3\text{-CH}_3$ atomjai páronként kémiaiag ekvivalensek, mágnesesen azonban nem. Ezeknek az atomoknak a multiplicitása egy magasabb rendű spin-rendszerrel írható le.

A két 3-metil-2,5-dihidro-1*H*-foszfol-1-il egységet tartalmazó származék (**7b**) esetében a ^{13}C NMR spektrumban a jelek multiplicitása hasonló volt, azonban a C_3 és C_4 szénatomok multipllett jelei a **8b** vegyület jeleihez képest megkettőződtek. Ez a jelenség azzal magyarázható, hogy a vizsgált származék a *P*-kiralitáscentrumok jelenléte miatt racém (RR/SS) és mezo (RS) diasztereomerek 1:1 arányú elegye. Megjegyzendő, hogy a ^{31}P NMR-ben megfigyelhető jelkettőződés is ezzel a jelenséggel magyarázható (3. ábra).

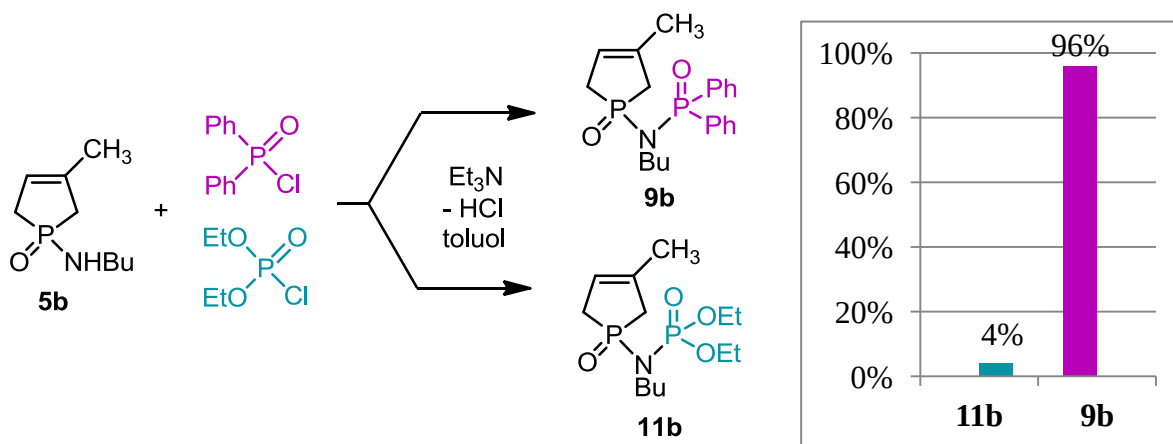
Az „aszimmetrikus” származék (**11b**) esetében az előbbi két esettel ellentétben két kémiaiag eltérő *P*-atom található, ezért a ^{13}C spektrumban mindössze a szokásos $^{13}\text{C} - ^{31}\text{P}$ csatolásokat láthatjuk a gyűrűhöz tartozó atomok esetében. Ebben az esetben elsőrendű spektrumot kaptunk.

Lengyel együttműködő partnereink segítségével ^{31}P -lecsatolt spektrumok is készültek a **7b** és **8b** vegyületekről, amelynek során a ^{13}C NMR spektrum multipllett jelei a várakozásoknak megfelelően egyszerűsödtek.



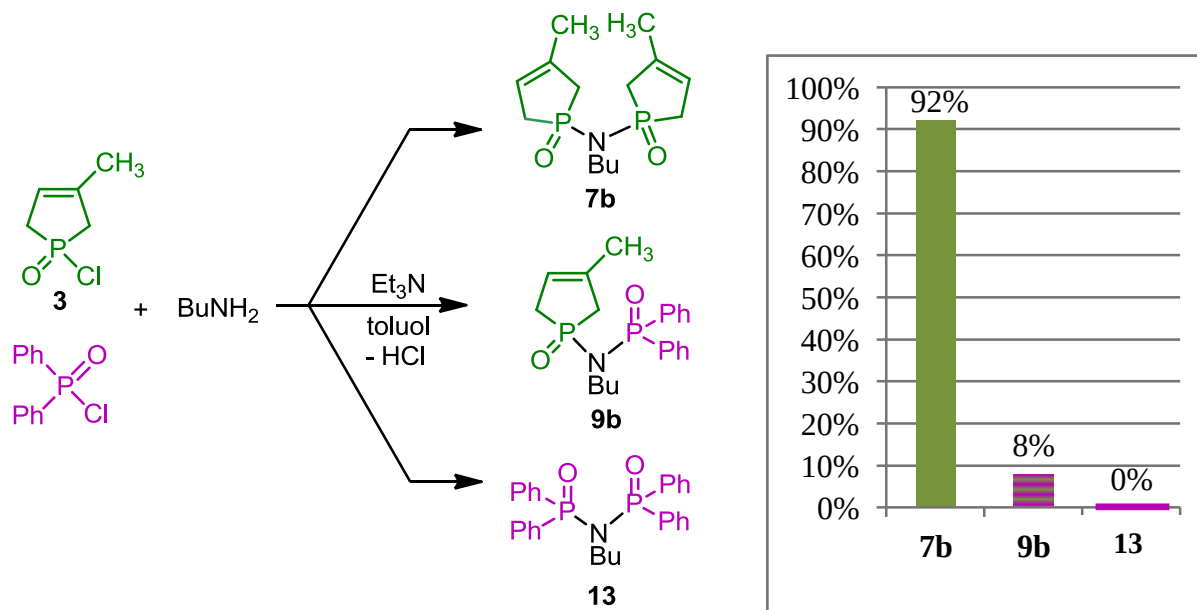
3.1.5. További terveink

További terveink között szerepel az eddigi kísérletek során alkalmazott foszfinsav-kloridok reakciókészségének összehasonlítása. Ennek vizsgálatára már végeztünk előkísérleteket. Egyik előkísérletünkben difenilfoszfinsav-kloridot és dietil-klórfoszfátot versenyeztettünk egymással úgy, hogy monoamiddal (**5b**) reagáltattuk őket. Ebben a reakcióban a difenilfoszfinsav-klorid bizonyult reakcióképesebbnek, mivel túlnyomórészt (96%) a belőle képződött **9b** származék keletkezett.



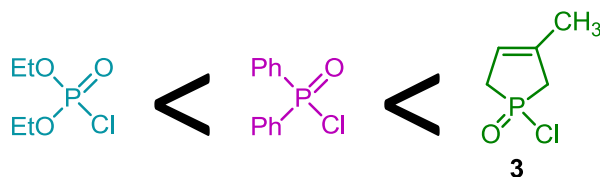
8. ábra: Difenilfoszfinsav-klorid és dietil-klórfoszfát reakciókészségének összehasonlítása

Következő előkísérletünkben ciklikus foszfinsav-klorid (**3**) és difenilfoszfinsav-klorid 1:1 arányú toluolos oldatához trietil-amin jelenlétében butil-amint csepegtettünk. Ebben a kísérletünkben a ciklikus foszfinsav-klorid (**3**) bizonyult reakcióképesebbnek, mivel a belőle képződött bisz-származék (**7b**) volt jelen túlnyomórészt a termékben. A difenilfoszfinsav-kloridból keletkező bisz-terméket egyáltalán nem sikerült kimutatni a termékben, míg a vegyes származék csupán 8%-ban képződött.



9. ábra: Difenilfoszfinsav-klorid és ciklikus foszfinsav-klorid reakciókészségének összehasonlítása

Az eddigi kísérletek alapján azt állapítottuk meg, hogy a három savklorid közül a legreakcióképesebbnek a ciklikus foszfinsav-klorid (**3**) bizonyult, ezt követi a nagy térigényű fenil-csoportokat tartalmazó difenil-foszfonsavklorid, a legkevésbé reakcióképes pedig a dietil-klórfoszfát.

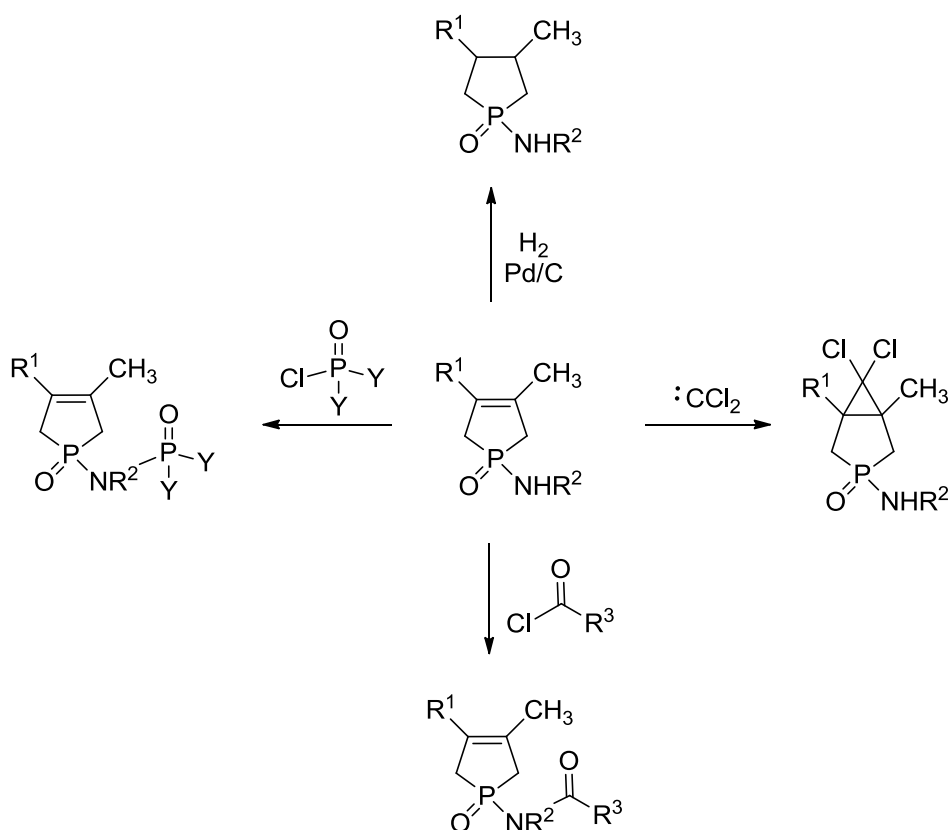


Különböző foszfinsav-kloridok reakciókészségének összehasonlítására további kísérleteket tervezünk végrehajtani.

A foszfinsavamidok acilezése számos további lehetőséget kínál. Munkám során már tettünk kísérletet monofoszfolén-amidok karbonsav-kloridokkal való acilezésére, azonban a keletkezett terméket eddig még nem sikerült tisztán előállítani. Ezeknek a reakcióknak az optimalizálása még folyamatban van.

További célunk telített foszfinsavakból kiindulva biszfoszfolén-amidok előállítása, ahol kihívást jelenthet a keletkezett királis vegyületek jellemzése.

Távlati terveink között szerepel foszfinsav-amidokból diklórkarbén-addukt előállítása, majd az intermedier hasznosítása.



4. Kísérletek részletes leírása

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

4.1. Alkoxi-foszfolén-oxidok (1 és 2) általános előállítása

Az alkoxi-foszfolén-oxidok előállítása McCormack cikloaddícióval történik. Ehhez 45 ml (0,48 mol) PBr_3 és 48,0 ml (0,48 mol) izoprén elegyét egy kis sötét üvegbe tettük és egy spatulahegynyi rézsztearát katalizátorral hexánban reagáltattuk. A reakcióelegyet egy hónapon keresztül állni hagytuk, amíg a kialakult foszfónimsó miatt a reakcióelegy be nem szilárdult. A fellazított foszfóniumsót száraz n-hexánnal fedtük le és nitrogén áramban vákuum segítségével leszívattuk. Egy 2 l-es háromnyakú, KPG keverővel ellátott lombikba üvegenként 176,0 g (2,1 mol) NaHCO_3 -ot és 600 g jeges vizet tettünk. Lassan, keverés közben beadagoltuk a foszfóniumsót. Az egy órás reakcióidő után az elegyet szűrtük és a szűrőn maradt NaBr -ot vízzel mostuk. A vizes fázisokat egyesítettük és 120 ml diklórmétánnal extraháltuk. A két fázist 20 percig kevertettük, végül elválasztottuk. A foszfolén-oxid Na -sóját tartalmazó vizes oldathoz újra 150 ml diklórmétánt adtunk, majd kevertetés közben lassan, kb. 40 ml cc. HCl -ot csepegtettünk hozzá, amíg el nem értük az 1-es pH-t. A két fázis elválasztása után a vizes fázist ismét diklórmétánnal (5x150 ml) extraháltuk. A diklórmétános fázisokat egyesítettük és Na_2SO_4 -on szárítottuk. Ezt leszűrve a szűrőpapíron maradt szárítószer diklórmétánnal mostuk, a szűrletet és a mosó folyadékot bepároltuk, a terméket membránszivattyúval és motorvákuummal is megszívattuk. A terméket sűrűn folyó, barna olajként kaptuk, tömege 51 g (80%) volt.

Dimetilfoszfolén-oxid előállításához izoprén helyett 25 ml (0,22 mol) dimetilbutadiént használtunk, amit ekvivalens mennyiségű (19,8 ml; 0,22 mol) PBr_3 -al reagáltattuk. Ez esetben a McCormack cikloaddíció már 2 napos reakcióidővel lejátszódik. Termékként 14,7 g (47%) szilárd terméket kaptunk.

4.2. Foszfinsav-monoamidok (5 és 6) általános előállítása

A foszfinsavamidok előállításához a kiindulási alkoxi-foszfolén-oxidot először savkloriddá alakítottuk. Ehhez 3,8 mmol foszfinsavat (0,5 g **1** vagy 0,55 g **2**) mértünk be egy kis göblombikba, majd 5 ml P_2O_5 -ről desztillált diklórmétánt adtunk hozzá. Ezt követően 0,35 ml (4,7 mmol) tionil-

kloridot adtunk az oldathoz. A reflux-hűtő tetejére kotyogót erősítettünk, amibe szintén P₂O₅-ről desztillált diklórmetán került. A fejlődő kén-dioxid és hidrogén-klorid gázokat elvezettük.

A kevertetést egy napon keresztül folytattuk, majd az elegyet olajfürdő segítségével vákuum alatt bepároltuk. Az olajfürdőt először 85 °C-ra melegítettük fel. Amikor a reakcióelegy bepárolódott, a hőmérsékletet hirtelen (4-5 perc alatt) 110 °C-ra növeltük. A fűtés leállítása után a vákuumot nitrogén-gáz bevezetésével szüntettük meg. A reakcióelegyet még melegen nagyobb vákuumban 30 percen át szívattuk. Ezután ez esetben is nitrogén-gáz bevezetésével szüntettük meg a vákuumot. Barna olajként, kvantitatív termeléssel kaptuk meg a foszfinsav-kloridot.

A foszfinsav savamiddá történő alakításához egy kétnyakú gömblombikba 2 ml toluolt, 3,8 mmol (0,53 ml) trietil-amint 4,5 mmol amint (propil-amin: 0,38 ml, butil-amin: 0,45 ml, izobutil-amin: 0,45 ml, hexil-amin: 0,59 ml, ciklohexil-amin: 0,55 ml, feniletil-amin: 0,57 ml, benzil-amin: 0,51 ml, anilin: 0,39 ml) mértünk be. Az elegyet kevertetés közben 50 °C-ra melegítettük. Kerülővezetékes csepegtetőtölcsér segítségével lassan az elegyhez csepegtettük a savklorid 3 ml toluollal készült oldatát. A csepegtetőtölcsér eltávolítása után nitrogén-gázt engedtünk a lombikba, a lombik száját üvegdugóval dugtuk be, majd egy órán át refluxáltattuk az elegyet. Az egy óra leteltével kiszűrtük a kivált trietilamin-hidroklorid sót, majd a terméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk, melyhez eluensként diklórmetán és metanol 97:3 arányú elegyét használtuk.

1-(propilamino)-3-metil-2,5-dihidro-1H-foszfol-1-oxid (5a)

Termelés: 42%

³¹P NMR (CDCl₃) δ 63,2; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 11,2 (CH₂CH₃), 20,6 (d, ³J = 12,1, C₃–CH₃), 25,2 (d, ³J = 6,3, NHCH₂CH₂), 32,1 (d, ¹J = 82,1, C₅), 35,0 (d, ¹J = 85,6, C₂), 42,4 (d, ²J = 1,7, NCH₂), 120,7 (d, ²J = 9,7, C₄), 136,6 (d, ²J = 15,2, C₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,90 (t, ³J_{H,H} = 7,4, 3H, CH₂CH₃), 1,42–1,64 (m, 4H, CH₂), 1,77 (s, 3H, C₃–CH₃), 2,19–2,61 (m, 5H, PCH₂, NH), 2,78–2,98 (m, 2H, NHCH₂), 5,49 (d, ³J_{P,H} = 33,8, 1H, CH=); a dolgozat beadásának időpontjáig nem készült el a HRMS mérés.

1-(butilamino)-3-metil-2,5-dihidro-1H-foszfol-1-oxid (5b)

Termelés: 58%; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 63,1; δ_{irod.} [45] 63,2.

1-(izobutilamino)-3-metil-2,5-dihidro-1H-foszfol-1-oxid (5c)

Termelés: 74%; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 63,6; δ_{irod.} [45] 63,6.

1-(benzilamino)-3-metil-2,5-dihidro-1*H*-foszfol-1-oxid (5f)

Termelés: 67%; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 63,5; δ_{irod.} [45] 63,5.

1-(butilamino)-3,4-dimetil-2,5-dihidro-1*H*-foszfol-1-oxid (6b)

Termelés: 66%; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 56,3; A vegyület további jellemzése a dolgozat beadásakor még folyamatban van.

4.3. Szimmetrikus bisz-származékok (7 és 8) általános előállítása

3,8 mmol (0,57 g **3** vagy 0,62 g **4**) savklorid 5 ml toluollal készült oldatához 3,8 mmol (0,53 ml) trietil-amin savmegkötőt adtunk, majd az így kapott oldathoz kerülővezetékes csepegtetőtölcsér segítségével hozzácsepegtettünk 1,9 mmol amint (butil-amin: 0,19 ml, izobutil-amin: 0,19 ml, hexil-amin: 0,25 ml, ciklohexil-amin: 0,22 ml, feniletil-amin: 0,24 ml, benzil-amin: 0,20 ml, anilin: 0,17 ml). A reakcióelegyet 6 órán keresztül forraltuk, majd a kivált trietilamin-hidroklorid söt üvegszűrő segítségével eltávolítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk, melyhez eluensként diklórmétán és metanol 97:3 arányú elegyét használtuk. A termékeket 53-95%-os termeléssel kaptuk.

Butilbisz(3-metil-2,5-dihidro-1*H*-foszfol-1-il)amin-*P,P'*-dioxid (7b)

³¹P NMR (CDCl₃) δ 66,72 és 66,74; δ_{irod.} [45] 66,97 és 66,99.

Hexilbisz(3-metil-2,5-dihidro-1*H*-foszfol-1-il)amin-*P,P'*-dioxid (7d)

Termelés: 58%; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 67,38 és 67,39; δ_{irod.} [45] 66,67 és 66,68.

Benzilbisz(3-metil-2,5-dihidro-1*H*-foszfol-1-il)amin-*P,P'*-dioxid (7f)

³¹P NMR (CDCl₃) δ 68,85 és 68,88; δ_{irod.} [45] 68,85 és 68,87.

Bisz(3-metil-2,5-dihidro-1*H*-foszfol-1-il)feniletilamin-*P,P'*-dioxid (7g)

³¹P NMR (CDCl₃) δ 67,5; δ_{irod.} [45] 67,6.

Bisz(3-metil-2,5-dihidro-1*H*-foszfol-1-il)fenilamin-*P,P'*-dioxid (7h)

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 65,86 és 65,89; $\delta_{\text{irod.}}$ [45] 64,6.

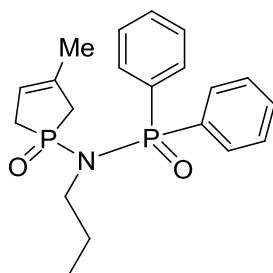
Butilbisz(3,4-dimetil-2,5-dihidro-1*H*-foszfol-1-il)amin-*P,P'*-dioxid (8b)

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 59,7; $\delta_{\text{irod.}}$ [45] 59,7.

4.4. „Aszimmetrikus” bisz-származékok (9-11) általános előállítása

A másik módszer szerint a bisz-származékokat monofoszfolén-amidokból állítottuk elő. Ehhez egy kis gömblombikba 1,6 mmol *N*-szubsztituált 3-metilfoszfol-3-én-amidot mértünk be (0,28 g **5a**, 0,30 g **5b**, 0,36 g **5f**, 0,32 g **6b**). A savamidot 3 ml toluolban oldottuk fel. Az oldathoz hozzáadtunk 1,8 mmol savkloridot (difenilfoszfinsav-klorid: 0,34 ml, dietil-klórfoszfát: 0,26 ml), valamint 1,8 mmol (0,25 ml) trietil-amin savmegkötőt. Az elegyet öt órán keresztül refluxáltattuk, majd a reakcióelegyből üvegszűrő segítségével kiszűrtük a keletkezett trietilamin-hidroklorid sót, a szűrlet bepárlása után azt oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk, melyhez eluensként diklórmetán és metanol 97:3 arányú elegyét használtuk. A termékeket 27-80%-os termeléssel kaptuk.

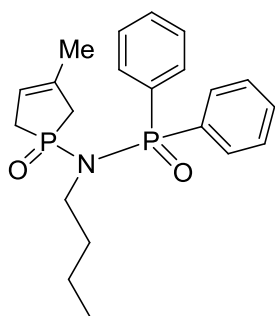
n-propil-(3-metil-2,5-dihidro-1*H*-foszfol-1-il)-(difenilfoszfinoil)amin *P*-oxid (9a)



Termelés: 75%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 32,0 (d, $^2J = 7,2$), 65,9 (d, $^2J = 7,2$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10,9 (CH_2CH_3), 20,5 (d, $^3J = 12,8$, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 24,2 (CH_2CH_3), 35,6 ($^1J = 80,5$, C_5), 38,3 ($^1J = 84,1$, C_2), 47,3 (NCH_2), 120,1 ($^2J = 10,4$, C_4), 128,6 (d, $^3J = 13,1$, C_3)*, 131,4 (d, $^1J = 124,4$, C_1), 132,03 (d, $^2J = 10,4$), 132,05, (d, $^2J = 10,5$), C_2^* , 132,5 (d, $^4J = 2,2$, C_4'), 136,1 ($^2J = 16,4$, C_3), *felcserélhetőek; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,51 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7,3$, 3H, CH_3CH_2), 1,18–1,28 (m, 2H, CH_2), 1,78 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 2,23–2,53 (m, 2H, PCH_2), 2,82–2,98 (m, 2H, PCH_2), 3,11–3,28 (m, 2H, NCH_2), 5,52 (d, $^3J_{\text{P,H}} = 36,1$, 1H, CH), 7,43–7,63 (m, 6H, Ar), 7,70–7,83 (m, 4H, Ar); a dolgozat beadásának időpontjáig nem készült el a HR-MS mérés.

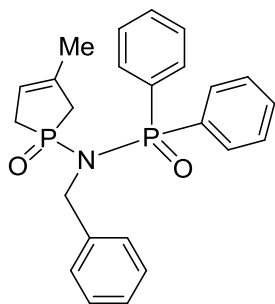
n-butil-(3-metil-2,5-dihidro-1H-foszfol-1-il)-(difenilfoszfinoil)amin P-oxid (9b)



Termelés: 78%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 32,0 (d, $^2J = 7,3$), 65,8 (d, $^2J = 7,3$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,1 (CH_2CH_3), 19,6 (CH_2CH_3), 20,4 (d, $^3J = 12,9$, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 32,7 (NCH_2CH_2), 35,5 ($^1J = 80,5$, C_5), 38,2 ($^1J = 84,2$, C_2), 45,4 (NCH_2), 120,0 ($^2J = 10,5$, C_4), 128,5 (d, $^3J = 13,1$, C_3)*, 131,3 (d, $^1J = 124,3$, C_1), 131,88 (d, $^2J = 10,4$), 131,90 (d, $^2J = 10,6$), C_2 *, 132,4 (d, $^4J = 1,8$, C_4), 135,7 ($^2J = 16,3$, C_3), *felcserélhetőek; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,58 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7,3$, 3H, CH_2CH_3), 0,87–0,98 (m, 2H, CH_2), 1,15–1,24 (m, 2H, CH_2), 1,79 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 2,27–2,51 (m, 2H, PCH_2), 2,85–2,97 (m, 2H, PCH_2), 3,18–3,29 (m, 2H, NCH_2), 5,53 (d, $^3J_{\text{P,H}} = 36,0$, 1H, CH=), 7,45–7,63 (m, 6H, Ar), 7,72–7,81 (m, 4H, Ar); $(\text{M} + \text{H})^+$ mért = 388,1599, a $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P}_2$ -re számított 388,1595.

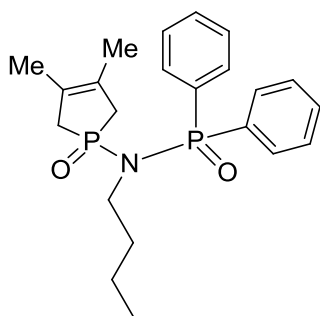
benzil-(3-metil-2,5-dihidro-1H-foszfol-1-il)-(difenilfoszfinoil)amin P-oxid (9f)



Termelés: 62%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 32,6 (d, $^2J = 5,8$), 66,7 (d, $^2J = 5,8$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 20,3 (d, $^3J = 12,7$, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 34,9 ($^1J = 80,4$, C_5), 37,6 ($^1J = 84,0$, C_2), 48,5 (NCH_2), 120,0 ($^2J = 10,6$, C_4), 127,0 $\text{C}_{1'}$, 127,1 $\text{C}_{3'}$ ^a, 128,1 $\text{C}_{2'}$ ^a, 128,5 (d, $^3J = 13,2$, C_3)^b, 130,9 (d, $^1J = 124,6$, C_1), 132,22 (d, $^2J = 10,4$), 132,23 (d, $^2J = 10,6$), C_2 ^b, 132,4 (d, $^4J = 2,8$, C_4), 136,0 ($^2J = 16,4$, C_3), 137,5 $\text{C}_{4'}$, ^{a,b} felcserélhetőek; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,72 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 2,15–2,43 (m, 2H, PCH_2), 2,72–2,91 (m, 2H, PCH_2), 4,50–4,66 (m, 2H, NCH_2), 5,47 (d, $^3J_{\text{P,H}} = 36,0$, 1H, CH=), 6,98–7,85 (m, 15H, Ar); $(\text{M} + \text{H})^+$ mért = 422,1441, a $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{P}_2$ -re számított 422,1439.

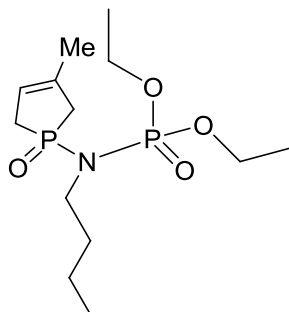
n-butyl-(3,4-dimetil-2,5-dihidro-1H-foszfol-1-il)-(difenilfoszfinoil)amin P-oxid (10b)



Termelés: 80%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 31,7 (d, $^2J = 6,9$), 59,1 (d, $^2J = 7,0$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,3 (CH_2CH_3), 16,5 (d, $^3J = 15,5$, $\text{C}_3\text{--CH}_3$), 19,7 (CH_2CH_3), 32,9 (NCH_2CH_2), 40,3 ($^1J = 82,8$, C_2), 45,6 (NCH_2), 127,2 ($^2J = 12,3$, C_3), 128,6 (d, $^3J = 13,1$, C_3)*, 131,5 (d, $^1J = 124,5$, C_1), 132,1 (d, $^3J = 10,4$, C_2)*, 132,4 (d, $^4J = 2,8$, C_4), *felcserélhetőek; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,58 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7,4$, 3H, CH_2CH_3), 0,88–0,97 (m, 2H, CH_2), 1,17–1,26 (m, 2H, CH_2), 1,69 (s, 6H, $\text{C}_3\text{--CH}_3$), 2,30–2,41 (m, 2H, PCH_2), 2,91–3,01 (m, 2H, PCH_2), 3,16–3,27 (m, 2H, NCH_2), 7,47–7,53 (m, 6H, Ar), 7,56–7,61 (m, 4H, Ar); $(\text{M} + \text{H})^+$ mért = 402,1750, a $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{P}_2$ -re számított 402,1752.

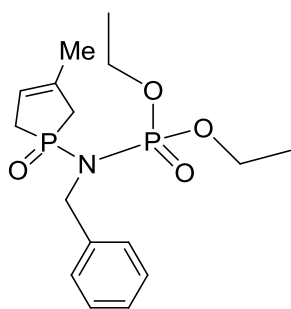
n-butyl-(3-metil-2,5-dihidro-1H-foszfol-1-il)-(diethoxifoszfinoil)amin P-oxid (11b)



Termelés: 27%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 3,8 (d, $^2J = 16,4$), 65,5 (d, $^2J = 16,4$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,7 (CH_2CH_3), 16,0 (d, $^3J = 7,2$, OCH_2CH_3), 20,0 (CH_2CH_3), 20,5 (d, $^3J = 12,9$, $\text{C}_3\text{--CH}_3$), 33,2 (NCH_2CH_2), 34,6 ($^1J = 81,7$, C_5), 37,2 ($^1J = 85,4$, C_2), 45,2 (NCH_2), 63,0 (d, $^2J = 5,4$, OCH_2), 120,1 ($^2J = 10,5$, C_4), 136,1 ($^2J = 16,6$, C_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,92 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7,4$, 3H, CH_2CH_3), 1,26–1,36 (m, 8H, CH_2 , CH_3), 1,62–1,72 (m, 2H, CH_2), 1,82 (s, 3H, $\text{C}_3\text{--CH}_3$), 2,32–2,60 (m, 2H, PCH_2), 2,78–2,92 (m, 2H, PCH_2), 3,26–3,38 (m, 2H, NCH_2), 4,03–4,17 (m, 4H, OCH_2), 5,55 (d, $^3J_{\text{P,H}} = 36,2$, 1H, CH=); $(\text{M} + \text{H})^+$ mért = 324,1497, a $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}_2$ -re számított 324,1494.

benzil-(3-metil-2,5-dihidro-1*H*-foszfol-1-il)-(dietoxifoszfinoil)amin *P*-oxid (11f)



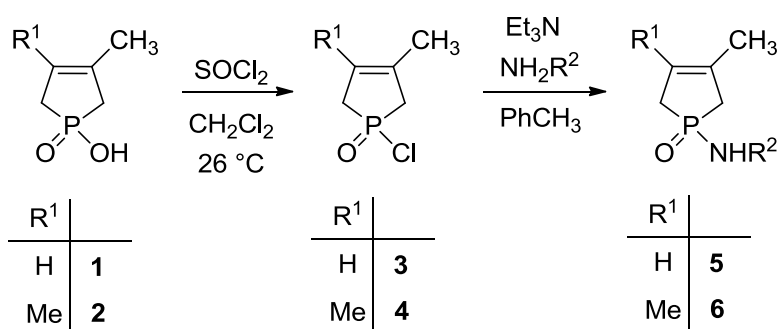
Termelés: 29%

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 3,1 (d, $^2J = 15,9$), 66,3 (d, $^2J = 15,9$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15,8 (d, $^3J = 7,4$, OCH_2CH_3), 20,5 (d, $^3J = 13,0$, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 34,6 ($^1J = 81,3$, C_5), 37,2 ($^1J = 85,0$, C_2), 47,6 (NCH_2), 63,1 (d, $^2J = 5,4$, OCH_2), 120,2 ($^2J = 10,7$, C_4), 127,4 C_1 , 128,3 C_2 , C_3 , 136,1 ($^2J = 16,7$, C_3), 138,4 C_4 ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,19 (m, 6H, CH_3), 1,79 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 2,36–2,58 (m, 2H, PCH_2), 2,77–2,92 (m, 2H, PCH_2), 3,73–3,86 (m, 2H, OCH_2), 3,96–4,06 (m, 2H, OCH_2), 4,56–4,63 (m, 2H, NCH_2), 5,54 (d, $^3J_{\text{P,H}} = 36,4$, 1H, CH=), 7,22–7,46 (m, 5H, Ar); $(\text{M} + \text{H})^+$ mért = 358,1340, a $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}_2$ -re számított 358,1337.

5. Összefoglalás

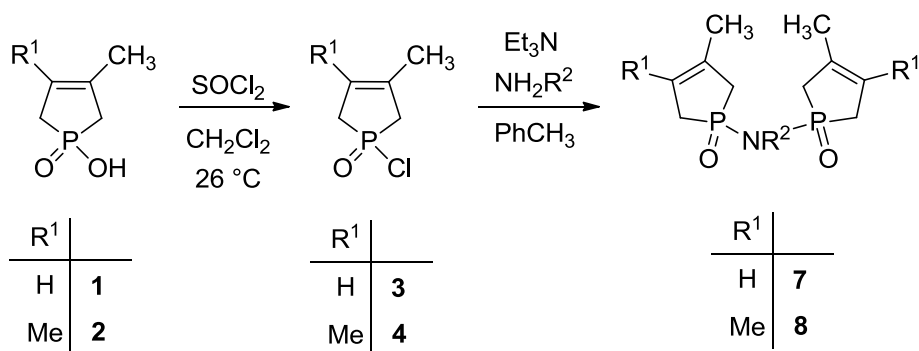
Munkám során foszfinsavakból képzett savkloridokból kiindulva különféle foszfolén-amidokat állítottunk elő. Azt találtuk, hogy primer aminok foszforilezése során a reagensek molarányát és adagolási sorrendjét változtatva befolyásolhatjuk a képződő termék összetételét.

Amennyiben a savklorid toluolos oldatát a megfelelő primer amin és trietil-amin 1:1 arányú toluolos oldatához csepegtettük, sikerült szelektíven a megfelelő monofoszfolén-amidokhoz (**5** és **6**) jutnunk.



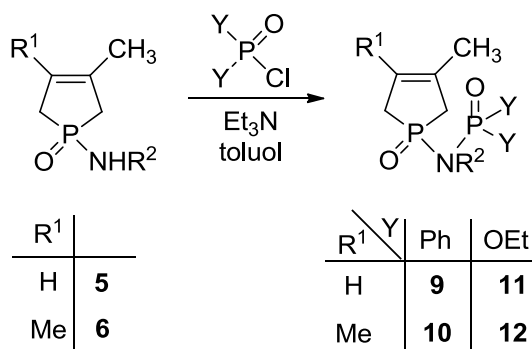
$R^2 = \text{Pr (a), Bu (b), }^i\text{Bu (c), Hex (d), }^o\text{Hex (e), Bn (f), PhCH}_2\text{CH}_2 \text{ (g), Ph (h)}$

Ezután a reagensek arányát és az adagolási sorrendet úgy változtattuk, hogy a reakció lejátszódása során mindvégig a savklorid legyen feleslegben a primer aminhoz képest, vagyis ezúttal fél ekvivalens primer aminet csepegtettünk a foszfinsav-klorid toluolos oldatához. Ily módon szelektíven a kétszeresen foszforilezett ún. bisz-termékekhez (**7** és **8**) jutottunk.



$R^2 = \text{Bu (b), }^i\text{Bu (c), Hex (d), }^o\text{Hex (e), Bn (f), PhCH}_2\text{CH}_2 \text{ (g), Ph (h)}$

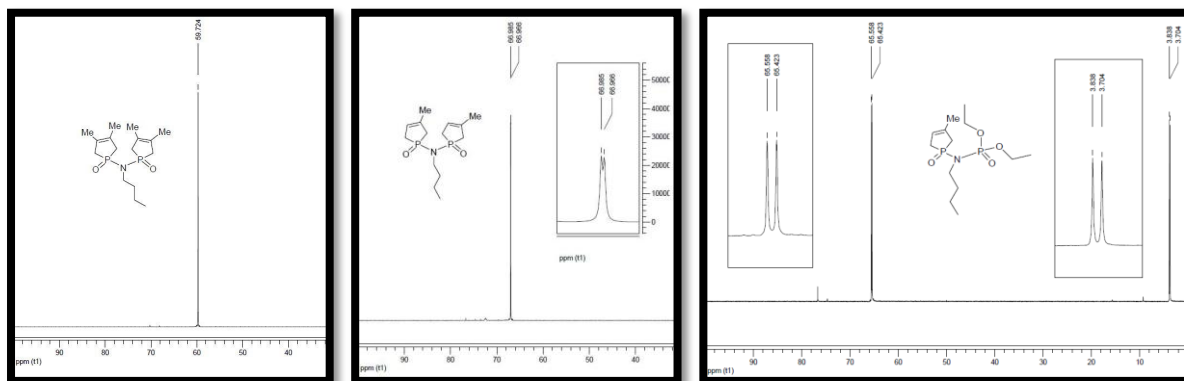
A reakciót úgy is megvalósítottuk, hogy a kétszeres foszforilezést két egymást követő lépésben hajtottuk végre. Amennyiben második foszforilező szerként az elsőtől különböző savkloridot használtunk, lehetőség nyílt „aszimmetrikus” származékok előállítására is.



R² = Pr (**a**), Bu (**b**), Bn (**f**)

Eddigi munkám során korábban szintetizált mono- és biszfoszfolén-amidok reprodukcióján túl hat új, az irodalomban eddig le nem írt „aszimmetrikus” származékot állítottunk elő. Az új vegyületeket ³¹P, ¹³C és ¹H NMR-rel valamint HR-MS módszerrel jellemeztük.

A különféle szimmetrikus és „aszimmetrikus” bisz-származékok jellemzése során felfigyeltünk a ³¹P és ¹³C NMR spektrumokon megjelenő érdekességekre. A biszfoszfolén-amidok ³¹P NMR spektrumán a *P*-kiralitáscentrum megjelenésével a foszforatom jele megduplázódott. Az „aszimmetrikus” származékokban a *P*-atomok jelei kölcsönösen felhasították egymást.



A ¹³C NMR felvételeken a C₂ és C₃ szénatomok jele különleges multipllett formájában jelent meg, ami egy magasabb rendű spinrendszer kialakulásával magyarázható.

6. Irodalomjegyzék

- [1] Quin, L. D. *Guide to organophosphorus chemistry*, Wiley, New York, **2000**
- [2] McCormack, W. B. USA szabadalom 2663737 **1953**
- [3] Keglevich, G.; Szelke, H.; Bálint, Á.; Imre, T.; Ludányi, K.; Nagy, Z.; Hanusz, M.; Simon, K.; Harmat, V.; Tőke, L. *Heteroatom Chem.* **2003**, *14*, 443
- [4] Keglevich, G.; Brlik, J.; Janke, F.; Tőke, L. *Heteroatom Chem.* **1990**, *1*, 419
- [5] Quin, L. D.; Szweczyk, J. *Phosphorus, Sulfur* **1984**, *21*, 161
- [6] Szweczyk, J.; Lloyd, John R.; Quin, L. D. *Phosphorus, Sulfur* **1984**, *21*, 155
- [7] Keglevich, G.; Bálint, E.; Kiss, N. Z.; Jablonkai, E.; Hegedűs, L.; Grün A.; Greiner I. *Curr. Org. Chem.*, **2011**, *15*, 1802
- [8] Quin, L. D.; Kisalus, J. C. *Phosphorus, Sulfur* **1985**, *22*, 35
- [9] Breque, A.; Mathey, F.; Savignac, P. *Synthesis* **1981**, 983
- [10] Quin, L. D.; Bryson, J. G.; Moreland, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3308
- [11] Mathey, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 429
- [12] Keglevich, G. *Synthesis* **1993**, 931
- [13] Keglevich, G.; Petneházy, I.; Miklós, P.; Almásy, A.; Tóth, G.; Tőke, L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3983
- [14] Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1399
- [15] De Selms, R. C.; Lin, T. W. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 1479
- [16] Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. *Phase Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications and Industrial Perspectives*, (Chapman & Hall), New York, **1994**
- [17] Märkl, G.; Matthes, D. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4385
- [18] Quin, L. D.; Hughes, A. N.; Kisalus, J. C.; Pete, B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1722
- [19] Mathey, F. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4171
- [20] Mathey, F. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 707
- [21] Keglevich, G. *Synthesis* **1993**, 931
- [22] Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1
- [23] Lambert, J. B.; Oliver, W. L. Jr. *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 4245
- [24] Kosolapoff, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *77*, 6658
- [25] Ashe, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3293
- [26] Deschamps, B.; Mathey, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3461
- [27] Quin, L. D.; Middlemas, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8370
- [28] Edmundson, R. S. In *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, D.; Sutherland, I. O. (Eds.); Pergamon: Oxford, UK, **1979**, *2*, 1291
- [29] Kiss, N. Z.; Böttger, É. V.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2013**, *24*, 283

- [30] Kiss, N. Z.; Ludányi, K.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Synth. Commun* **2009**, 39, 2392
- [31] Keglevich, G.; Bálint, E.; Kiss, N. Z.; Jablonkai, E.; Hegedűs, L.; Grün, A.; Greiner, I. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 1802
- [32] Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Mucsi, Z.; Körtvélyesi, T. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2011
- [33] Jablonkai, E.; Milen, M.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, nyomdában
- [34] Kranjc, K.; Kočevár, M. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1050
- [35] Keglevich, G.; Kiss, N. Zs.; Körtvélyesi, T. *Heteroatom Chem.* **2013**, 24, 91
- [36] Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2918
- [37] Keglevich, G.; Sallay, P. *Szerves vegyipari alapfolyamatok*, Typotex, Budapest, **2011**
- [38] Maier, L.; Diel, P. J. *Phosphorus, Sulfur* **1996**, 115, 273
- [39] Jungermann, E.; McBride, J. J. Jr.; Chutter, R.; Mais, A. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 606
- [40] Emsley, J.; Williams, J. K. *J. Chem. Soc., Dalton*, **1973**, 1576
- [41] Arbuzov, B. A.; Vizel, A. O.; Zvelreva, M. A.; Studentsova, I. A.; Zaraev, R. S. *Russ. Chem. Bull.* **1966**, 15, 1786
- [42] Szewczyk, J.; Lloyd, J. R.; Quin, L. D. *Phosphorus, Sulfur* **1984**, 21, 155
- [43] Keglevich, G.; Szelke, H.; Nagy, Z.; Dobó, A.; Novák, T.; Tőke, L. *J. Chem. Research* **1999**, 580
- [44] Harger, M. J. P.; Stephen, M. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1981**, 736
- [45] Kiss, N. Zs.; Simon, A.; Drahos, L.; Huben, K.; Jankowski, S.; Keglevich, G. *Synthesis* **2013**, 45, 199
- [46] Kenn, V. M.; Jansen, W.; Schmitz-DuMont, O. *Z. Annorg. Allg. Chem.* **1979**, 452, 176