



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

*PhD ÉRTEKEZÉS
TÉZISEI*

**A FOSZFORATOMON TRIALKILFENIL-HELYETTESÍTŐT
TARTALMAZÓ GYŰRŰS FOSZFIN-OXIDOK ÉS
DIMETIL ACETILÉNDIKARBOXILÁT REAKCIÓJA**

Készítette: Forintos Henrietta

Témavezető: Dr. Keglevich György

tanszékvezető, egyetemi tanár

**Készült a Magyar Tudományos Akadémia
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémiai Technológia Tanszékén működő
Akadémiai Kutatócsoportjában**

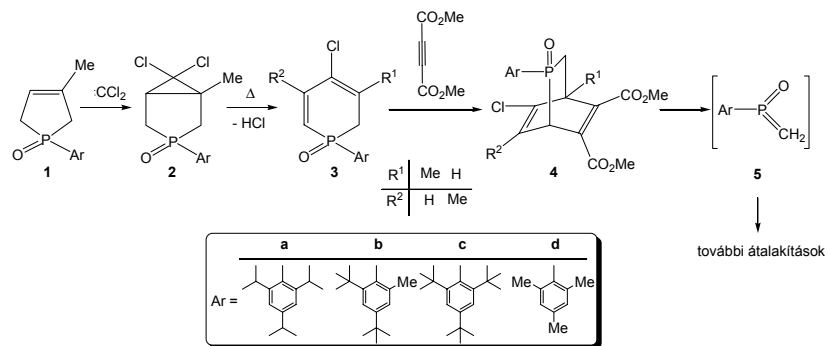
2003

1. Előzmények és célkitűzések

A heterociklusos vegyületek kitüntetett szerepet játszanak a kémiában és nagy számban fordulnak elő a természetben is. Jelentős részüknek kifejezett élettani és gyógyszeres hatás, vagyis biokémiai jelentősége van. Nagyszámú oxigén-, kén-, és nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületet írtak le már korábban, de az utóbbi időben egyre nő más heteroatomokat (pl. foszfor, bór, szelén és tellúr stb.) tartalmazó gyűrűs vegyületek száma is. Talán ezek között a legfontosabbak a foszforatomot tartalmazó heterociklusos vegyületek. Elméleti fontosságukon kívül gyakorlati jelentőséggel is rendelkeznek. A szintetikus kémiában gyakran alkalmaznak ilyen reagenseket, pl. a *Wittig*-reagenseket olefinek szintézisében, a *Lawesson*-reagenst kénbevitelre, vagy a különböző foszfinokat redukálószerként. Potenciálisan biológiailag aktív anyagok is vannak közöttük, melyek gyógyszerként vagy növényvédőszerként hasznosíthatók. Az utóbbi időben egyre gyakrabban használnak foszforheterociklusokat nukleofilek foszforilező reagenseinek prekursoraként és az átmeneti fémkomplex katalizátorok ligandumaiként is.

Kutatómunkámat a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémiai Technológia Tanszékén a **Dr. Tőke László** vezetésével működő Akadémiai Kutatócsoport tagjaként **Dr. Keglevich György** irányításával végzem három éve és megelőzően a diplomamunkámat is itt készítettem el. A foszforheterociklusos kutatócsoportban a közel két évtizedben jónéhány 5-, 6- és 7-tagú, valamint áthidalt foszfor-heterociklusos vegyületcsalád szintézisét dolgozták ki. Az eddigi munkának egyrészt szintetikus jelentősége van, másfelől várhatóan biológiai aktivitással rendelkező vegyületeket tett hozzáférhetővé.

Munkám során célul tűztük ki új nagy térkitöltésű helyettesítőt tartalmazó (**a-d**) 5- és 6-tagú (**1-3**), majd áthidalt foszfor-heterociklusok (**4**) előállítását. A foszfabiciklooktadiének (**4**) ígéretesnek tünnek várhatóan bizonyos stabilitással rendelkező metilén-foszfin-oxidok (**5**) előállítására. Kutatásunk azonban új irányt vett, amikor egy nem várt reakciót tapasztaltunk.



2. Új kutatási eredmények

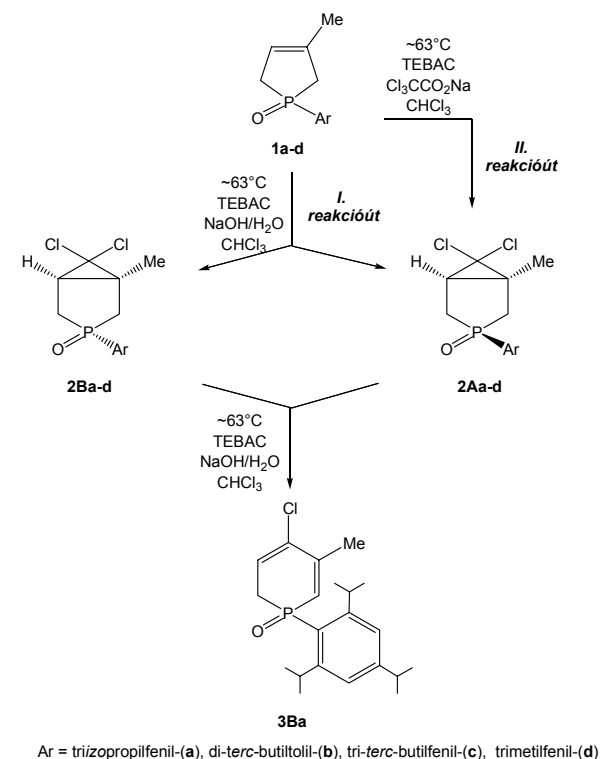
2.1 Nagy térkitöltésű helyettesítőt tartalmazó dihidrofoszfin-oxidok szintézise

Triizopropilfenil-(**1a**), di-*tert*-butiltolil-(**1b**), tri-*tert*-butilfenil-(**1c**), illetve trimetilfenil-(**1d**)-foszfolén-oxidokból indultam ki. A megfelelő dihidrofoszfol-oxid (**1**) kloroformból fázistranszfer körülmények között generált diklórkarbénnel megvalósított reakciójában (**I. reakcióút**) a két foszfabiciklohexán (**2**) izomer (**B:A**) 4:1 arányú keveréke keletkezett. Az izomerösszetétel valószínűleg a nagy térkitöltésű helyettesítők jelenlétének a

4. Közlemények az értekezés témaköréből

- ¹ Keglevich Gy., Keserű Gy. M., **Forintos H.**, Szöllősy Á., Ludányi K., Tőke L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, **1999**, 1801; *Magyar Kémiai Folyóirat*, 107, **2001**, 12, 544.
- ² Keglevich Gy., **Forintos H.**, Szöllősy Á., Tőke L., *Chem. Commun.*, **1999**, 1423.
- ³ Kollár L., Berente Z., **Forintos H.**, Keglevich Gy., *Tetrahedron Asym.*, **2000**, 11, 4433.
- ⁴ Keglevich Gy., **Forintos H.**, Keserű Gy. M., Hegedűs L., Tőke L., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4823.
- ⁵ Keglevich Gy., **Forintos H.**, Sipos M., Dobó A., Ludányi K., Vékey K., Tungler A., Tőke L., *Heteroatom Chem.*, **2001**, 12, 6, 528.
- ⁶ Keglevich Gy., Körtvélyesi T., **Forintos H.**, Tamás A., Ludányi K., Izvekov V., Tőke L., *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 4417.
- ⁷ Keglevich Gy., **Forintos H.**, Körtvélyesi T., Tőke L., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, **2002**, 26.
- ⁸ Keglevich Gy., Körtvélyesi T., **Forintos H.**, Lovas S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.*, **2002**, 1645.
- ⁹ Keglevich Gy., **Forintos H.**, Szelke H., Tamás A., Vaskó Á. Gy., Kovács J., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2002**
- ¹⁰ Keglevich Gy., Körtvélyesi T., **Forintos H.**, Vaskó Á. Gy., Vladiszlav I., Tőke L., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 3721.

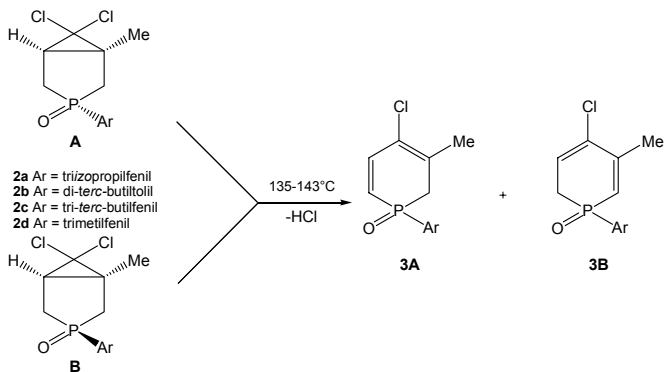
következménye: a diasztereomer, ahol a diklórciklopropán-gyűrű és a *P*-aril csoport *transz* elrendeződésű könnyebben képződik, mint a másik, *cisz* izomer. Érdekes, hogy nátrium-triklóracetát használata prekuzorként (**II. reakcióút**) kizárólagosan a másik, **A** izomert eredményezte. A szelektivitást még nem sikerült teljesen megmagyarázni, de valószínűsíthető, hogy a két különböző forrásból származó diklórkarbén egység eltérő reakciókészsége az oka.



Megfigyeltük továbbá, hogy a triizopropilfenil-foszfóloxid (**1a**) **I. reakcióút** szerinti ciklopropánszármazékká alakítása során a

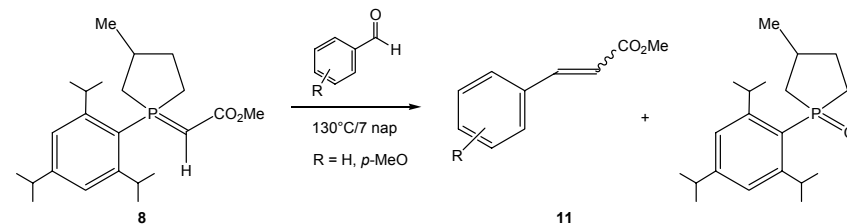
foszfabiciklohexánok (**2Aa** és **2Ba**) mellett **3Ba** dihidrofoszfinin-oxid is jelentős mennyiségben keletkezett, feltehetően az izomerek diklór-ciklopropángyűrűjének bázis által kiváltott felnyílásával. A foszfabiciklohexánok előállításánál korábban sohasem figyeltek meg bázis által előidézett ciklopropángyűrű felnyílást. Az is figyelemre méltó, hogy a dihidrofoszfinin-oxid (**3a**) egyetlen izomerként (**B**) keletkezett.

A foszfabiciklohexánok (**2**) termolízise hasznos módszer dihidrofoszfinin-oxidok (**3**) előállítására, ezért ezt alkalmaztuk a diklór-karben cikloadduktok (**2a-d**) ciklopropángyűrűjének felnyitására is. A triizopropilfenil-helyettesítőt tartalmazó addukt (**2a**) **A** izomerjének 143°C-on megvalósított termolízise érdekes módon egyetlen izomerként (**A**) adta a várt dihidrofoszfinin-oxidot (**3a**). Még csak a nyomait sem lehetett észlelni a másik (**B**) izomernek. Ezek után már nem volt meglepő, hogy a **2Ba** termolízise is ugyanezt a dihidrofoszfinin-oxidot (**3Aa**) eredményezte. A di-*tert*-butiltolil-(**2b**) és a mezitil-(**2d**)-analógoknál a termolízis a kettőskötés izomerek 3:1 arányú keverékét adta. A tri-*tert*-butilfenil-(**2c**)-diklór-karben esetében meglepetésünkre az aril-csoporton *para*-helyzetben lévő *tert*-butil-csoport a termolízis során hidrogénre cserélődött.



Érdekes még, hogy az észtercsoportok alkoholos forralással átésztereződtek (**9**), míg nátriumborohidrides kezeléssel lakton-gyűrűt tartalmazó származékot (**10**) kaptunk.

A **8** foszforánt *Wittig*-reakcióba tudtuk vinni különféle benzaldehid származékokkal.



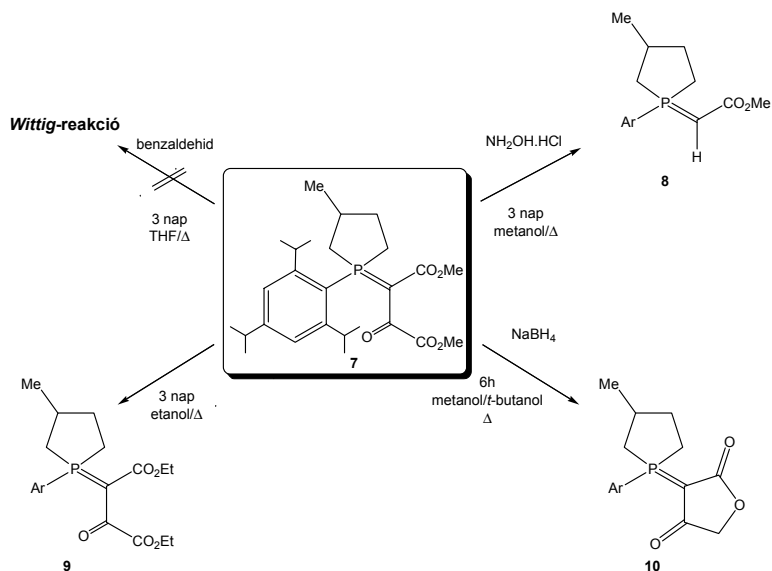
3. Összefoglalás

Összefoglalásként megállapíthatjuk tehát, hogy egy új típusú reakció jóvoltából heterociklusos foszfónium-ildeket állítottunk elő, és vizsgáltuk ezen vegyületek reakciókészségét is. Kvantumkémiai számításokat végeztünk a termékek, köztitermékek szerkezetének felderítése, valamint a váratlan reakció mechanizmusának tanulmányozása céljából.

Reakciónk általánosnak bizonyult: 5- és 6-tagú gyűrűvel rendelkező heterociklusok egyaránt lehetnek kiindulási anyagok, úgymint a foszfolén-oxidok, illetve telített-származékaik, valamint dihidrofoszfinin-oxidok is. A foszforatomon 2,4,6-triizopropilfenil-, vagy 2,4-di-*tert*-butiltolil-, illetve 2,4,6-trimetilfenil-csoport lehet a helyettesítő. Néhány esetben dietil-acetiléndikarboxiláttal is elvégeztük a reakciót.

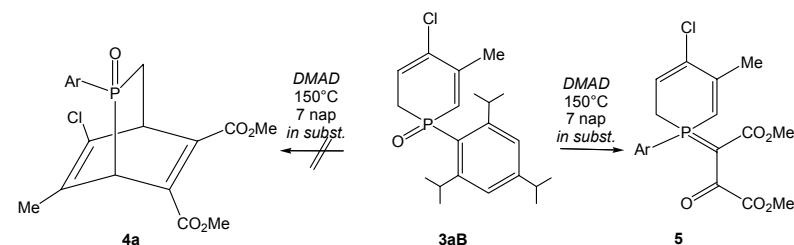
2.5 A foszfónium ilidek reakciókészsége

Vizsgáltuk a foszfónium ilidek reakciókészségét is. Azt tapasztaltuk, hogy a konjugáció miatt nem tudtuk azokat *Wittig*-reakcióba vinni. Hidroxil-amin hidrokloriddal nem lehetett oximot képezni, helyette az ábrán látható termék (**8**) keletkezett, amit a hidroxil-amin hidroklorid támadása váltott ki.



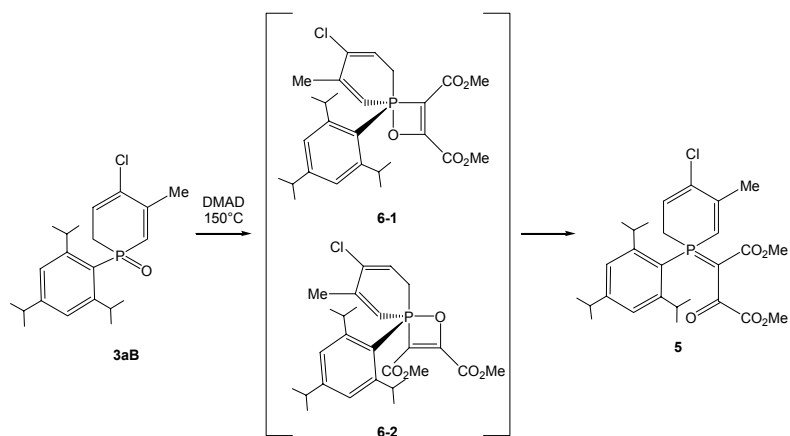
2.2 A dihidrofoszfinin-oxidok reakciókészségének vizsgálata

A kísérleteink során egy új reakciót fedeztünk fel, amely szerint a triizopropilfenil-dihidrofoszfinin-oxid (**3aB**) és dimetil acetiléndikarboxilát (DMAD) 150°C-on megvalósított reakciója nem a várt cikloadduktot (**4a**) adta, hanem meglepetésre a vele az izoméria viszonyában álló **5** vegyület képződéséhez vezetett. A terméket (**5**) tulajdonképpen egy stabilizált foszfónium ilidnek tekinthetjük, mivel a foszfóniumsó karakter dominál. A várt cikloadduktot (**4a**) az adott körülmények között még nyomokban sem lehetett észlelni.



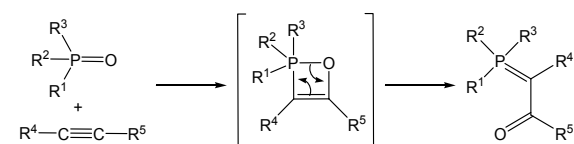
2.3 A váratlan termék képződésének magyarázata

A termék (**5**) képződésének egyik lehetséges magyarázata, hogy első lépésként a dihidrofoszfinin-oxid (**3aB**) P=O egységének és a DMAD acetilén (-C≡C-) egységének [2+2] cikloaddíciójával egy oxafoszfetén (**6**) keletkezik. Először azt feltételeztük, hogy ez a spirociklusos vegyület (**6**) a termékünk, csak később derült ki, hogy inkább ennek izomerje, a stabilizált foszfónium-ilid (**5**) van a kezünkben.



A négytagú gyűrű nagyon feszült az oxafoszfeténben (**6**), és a trigonális bipiramisos geometria a központi foszforatom körül tekintélyesen eltorzul a feszült spirociklusos gyűrűrendszer, és a nagy térkitöltésű *P*-helyettesítő következtében. *Ab initio* kvantumkémiai számításokat végeztünk, és arra a következtetésre jutottunk, hogy a spirociklusos köztitermék (**6**) stabilabb, ha az oxigénatom ekvatoriális (**6-2**), mint ha axiális (**6-1**) pozíciót foglal el. A nagy gyűrűfeszültséggel rendelkező oxafoszfetén (**6**) könnyen felnyílik és egy stabilisabb termék (**5**) keletkezik. Az átalakulás aktiválási entalpiája csak 0.88 kJ/mol volt, míg az entalpia nyereség 28 kJ/mol.

Lényegét tekintve az oxafoszfetén (**6**) gyűrűfelnyílása egy intramolekuláris inverz *Wittig*-reakció, amely során a P-O kötés felszakad, míg egy P=C és egy C=O kettőskötés képződik. Ezt az átalakulást korábban sohasem figyelték meg.



2.4 A reakció kiterjesztése további *P*-heterociklusokra

Megvizsgáltuk, hogy a fent említett reakció kiterjeszhető-e más trialkilfenil-helyettesítőt tartalmazó *P*-heterociklusokra.

