

**Áthidalt P-heterociklusok szintézise és
hasznosításuk foszforilezési reakciókban**

című

**PhD ÉRTEKEZÉS
TÉZISEI**

Készítette: Szelke Helga

Témavezető: Dr. Keglevich György

tanszékvezető, egyetemi tanár

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémiai Technológia Tanszék

2004

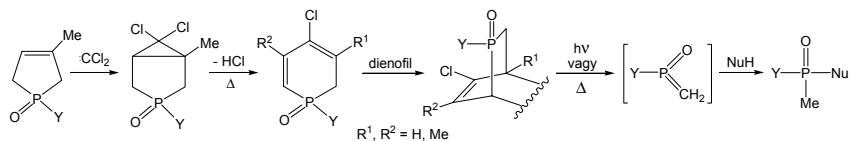
1. Előzmények és célkitűzések

A heterociklusos vegyületek életünk minden terén jelen vannak, így a kémiai kutatásokban is kitüntetett szerepük van, hiszen nagy részük lényeges élettani hatással bír. 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. Ezek között talán a legfontosabbak a foszforatomot tartalmazó heterociklusos vegyületek. A természetben a foszfor megtalálható szervetlen foszfátként a sziklákból, a csontokban és a fogakban. Végül pedig meg kell említeni a biológiai rendszerek működéséhez elengedhetetlen szerves foszforsav-származékokat. Ilyenek például a foszfolipidek és az adenzin-trifoszfát, amelyből energiefelszabadulás közben adenzin-difoszfát és foszforsav rész keletkezik, így biztosítva egyes életfolyamatok energiaszükségletét. Foszforsav egységek kötik össze a genetikai információt hordozó DNS és RNS nukleozidjait is. Ezen természetes vegyületek mindegyike foszforilezéssel keletkezik. Léteznek azonban természetes foszfonsav-származékok is, mint a 2-aminoetil-foszfonsav és az antibiotikus hatással bíró Fosfomicin.

A foszforsav-, foszfonsav- és foszfinsav-származékok előállítására – a foszforilezések, foszfonilezések és a foszfinilezések – egy foszforil-csoport bevitelét jelenti valamilyen O-, N-, S-, vagy C-nukleofilre. Az egyszerűség kedvéért ezeket a reakciókat összefoglalóan foszforilezéseknek nevezem a dolgozatomban.

Kutatómunkámat a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémiai Technológia Tanszékén *Dr. Keglevich György*

irányításával végeztem, diplomamunkámat is ebben a témában készítettem el. Kutatócsoportunkban már hosszú évek óta foglalkoznak áthidalt foszfor-heterociklusok fragmentációjával képzett reakcióképes intermediereket hasznosító foszforilezésekkel. Ehhez a munkához kapcsolódva célul tűztük ki olyan áthidalt P-heterociklusok előállítását, amelyek energiaközlés hatására áthidaló részüket elveszítve alkalmasak metilénfoszfin-oxid típusú intermedierek generálására. Az áthidaló rész kilökődése hő és UV fény hatására is bekövetkezhet. Az így képződő intermediert különféle nukleofilek foszforilezésében kívántuk hasznosítani. Így szerettünk volna három különböző szubsztituenst tartalmazó metilfoszfinsav és metilfoszfonsav-származékokhoz jutni, mivel az ilyen vegyületek szelektív előállítása más módokon nem könnyű.



Az általunk szintetizált áthidalt P-heterociklusok várhatóan herbicid hatással rendelkeznek.

2. Új kutatási eredmények

2.1 A prekursorok alapanyagául szolgáló új 1,2-dihidrofoszfinin-oxid származékok előállítása

Először a foszfabiciklooptén-származékok szintéziséhez szükséges dihidrofoszfinin-oxidokat (3) állítottuk elő a kutatócsoport által korábban kidolgozott két lépéses, „diklórkarbénos” gyűrűbővítéssel.

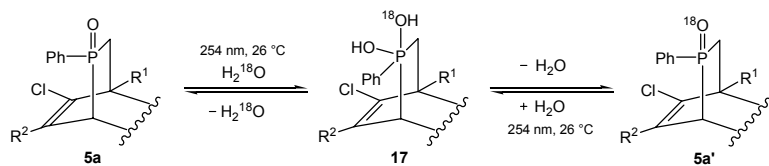
3. Közlemények az értekezés témaköréből

1. Keglevich, Gy., Szelke, H., Nagy, Z., Dobó, A., Novák, T., Tőke, L., *J. Chem. Res.*, **1999**, 35, 580.
2. Jankowski, S., Rudzinski, J., Szelke, H., Keglevich, Gy., *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 595, 109.
3. Keglevich, Gy., Szelke, H., Tőke, L., *Heterocyclic Comm.*, **2001**, 7, 365.
4. Keglevich, Gy., Szelke, H., Dobó, A., Nagy, Z., Tőke, L., *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 1737.
5. Keglevich, Gy., Szelke, H., Tamás, A., Harmat, V., Ludányi, K., Vaskó Á. Gy., Tőke, L., *Heteroatom Chem.*, **2002**, 13, 626.
6. Keglevich, Gy., Forintos, H., Szelke, H., Tamás, A., Vaskó Á. Gy., Kovács, J., Körtvélyesi, T., Kollár, L., Tőke, L., *Phosphorus Sulfur*, **2002**, 177, 1681.
7. Keglevich, Gy., Szelke, H., Bálint, Á., Imre, T., Ludányi, K., Nagy, Z., Hanusz, M., Simon, K., Harmat V., Tőke, L., *Heteroatom Chem.*, **2003**, 14, 443.
8. Keglevich Gy., Forintos H., Szelke H., Kovács J., Körtvélyesi T., *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2004**, nyomdában.
9. Keglevich, Gy., Szelke, H., Kovács J., *Current Org. Synth.*, **2004**, nyomdában.

Az értekezés témaköréhez szorosan nem kapcsolódó közlemények

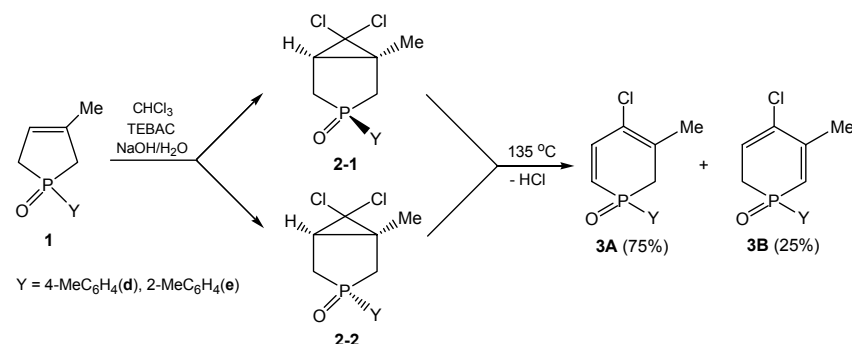
10. Denis, J-M., Forintos, H., Szelke, H., Keglevich, Gy., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5569.
11. Denis, J-M., Forintos, H., Szelke, H., Toupet, L., Pham, T-N., Madec, P-J., Gaumont, A-C., *Chem Commun.*, **2003**, 54.

A fenilfoszfabiciklootén (**5a**) fotolízisét ^{18}O izotóppal dúsított víz jelenlétében is elvégeztük. A reakció előrehaladtával **17** intermedieren keresztül **5a'** izotóppal jelzett forma is képződött. Sikertelt tehát kimutatni, hogy a foszforil-csoportra történő nukleofil addíció reverzibilis. Úgynevezett „sötétreakcióval” azt is igazoltuk, hogy **17** intermedier keletkezése UV fény nélkül nem következik be.



Összefoglalásképpen megállapíthatjuk tehát, hogy a termikus körülmények között megvalósított foszforilezések prekursoraiként a nagyobb gyűrűfeszültséggel rendelkező foszfabiciklootadiének tűntek a legalkalmasabbnak. Segítségükkel fenolokat és naftolokat foszforileztünk. A foszfabiciklootadiének fotokémiai fragmentációkban is hasznosíthatók, csakúgy mint a foszforatomon aromás szubsztituenst tartalmazó foszfabiciklootének. Ezen enyhe és szelektív reakciók alkoholok és primer aminok foszforilezésére alkalmasak. Úgynevezett „keresztzett” reakciók segítségével sikerült bizonyítanunk, hogy a fotolitikus úton kiváltott foszforilezések nem csak a már jól ismert metilénfoszfin-oxidon keresztül, hanem egy pentakoordinált intermedieren keresztül is lejátszódhatnak. Izotópjelöléses technikával azt is kimutattuk, hogy ezen intermedier keletkezése reverzibilis.

Míg a 4-metilfenil-foszfabiciklohexán (**2d**) esetén kizárólag a *cis*z izomer (**2-1**) képződött, addig – érdekes módon – a 2-metilfenil-addukt (**2e**) 80% *cis*z (**2-1**) és 20% *trans*z diasztereomer (**2-2**) keverékéből állt. A korábbi tapasztalatok szerint a nagy térkitöltésű trialkilfenil helyettesítőt tartalmazó foszfolén-oxidok diklórkarbén addíciójában keletkezett két foszfabiciklohexán diasztereomer közül a *trans*z geometriájú (**2-2**) volt a fő izomer. Végülis azonban a ciklopropángyűrű termikus felnyitása során mindkét foszfabiciklohexán diasztereomerből ugyanazon dihidrofoszfinin-oxidok (**3**) képződtek, amelyek kb. 3:1 arányban tartalmazták a két kettőskötés izomert (**A** és **B**).



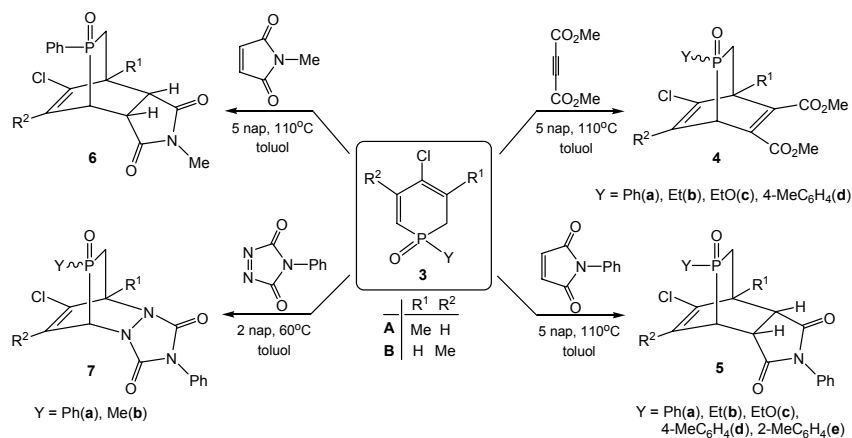
2.2 A prekursorok létrehozása *Diels-Alder* cikloaddícióval

Második lépésként reakcióképes intermedierek képzésére alkalmas prekursorokat (**4-7**) szintetizáltunk. A dihidrofoszfinin-oxidok (**3**) konjugált kettőskötése igen reakcióképes *Diels-Alder* cikloaddíciókban.

Dimetil-acetiléndikarboxilátot alkalmazva dienofil partnerként a két kettőskötés-izomer (**A** és **B**) 4:1 arányú keverékéből álló dihidrofoszfinin-

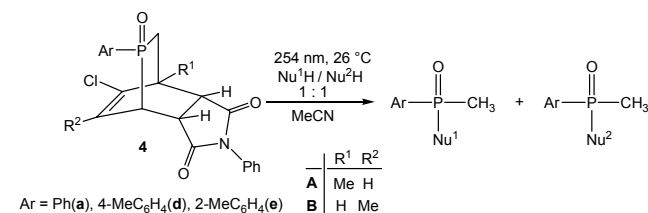
oxidokból (**3**) a [4+2] cikloaddíció során foszfabicikloktadién regioizomerek (**4A** és **B**) keletkeztek. Mivel a foszfabicikloktadiének sztereoizomerek keverékéből álltak, minden esetben összesen négy izomert kaptunk. A dihidrofoszfinin-oxidokat (**3**) N-fenil-maleinimiddel reagáltatva a megfelelő foszfabicikloktadiének (**5**) keletkeztek. A kiindulási anyag izomer összetétele miatt a termékek ebben az esetben is két regioizomer (**5A** és **B**) keveréként képződtek, sztereoizoméria viszont nem lépett fel.

A foszforilezések hatékonyságának növelése céljából új típusú prekursorokat állítottunk elő a dienofilek variálásával. A fenildihidrofoszfinin-oxid izomerekből (**3A** és **B**) N-metil-maleinimiddel foszfabicikloktadién regioizomereket (**6A** és **B**) állítottunk elő. Vizsgálni kívántuk továbbá, hogy heteroatom bevitel a molekulába milyen hatással van annak fragmentációs tulajdonságára, ezért a következő kísérletben 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-diont használtam dienofilként. Diazafoszfabicikloktadiéneket (**7a,b**) kaptam termékként, amelynek regioizomerjei (**A** és **B**) ebben az esetben sztereoizomerekből álltak.

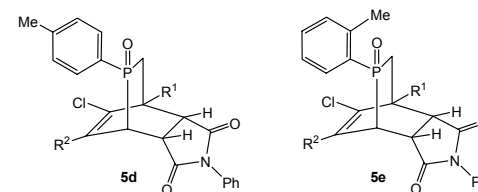


2.9 A fotokémiai reakció mechanizmusának vizsgálata

Az általunk valószínűsített mechanizmust bizonyítandó, először úgynevezett „keresztetett” reakciókat végeztünk. Tapasztalatunk szerint a termékarányra hatással volt a nukleofil fajtája. A foszfabicikloktadiének (**5a,d** és **5e**) mindig a nukleofilebb illetve a kisebb térkitöltésű reagenssel léptek gyorsabban reakcióba, ami az AE reakcióút és így a pentakoordinált intermedier (**15**) szerepére utalt a fotolitikus fragmentációk során.

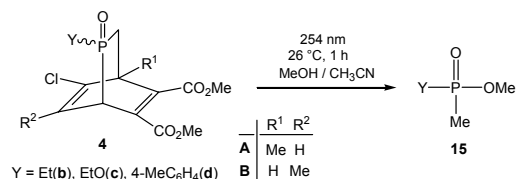


A foszforatomon 4- és 2-metilfenil-helyettesítőt tartalmazó modellvegyületek (**5d,e**) segítségével is igyekeztünk új bizonyítékokat szerezni. Megvizsgáltuk, hogy csupán a toлил-helyettesítő metilcsoportjának helyzetében különböző **5d** és **5e** prekursorok milyen reaktivásbeli különbséget mutatnak a fotokémiai reakcióban. Megfigyeléseink szerint a 4-metilfenil-cikloaddukt (**5d**) valamivel gyorsabban reagált, mint a 2-metilfenil-analóg (**5e**).



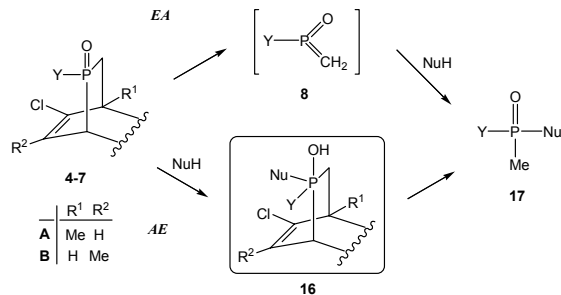
2.7 A foszfabicikloktadiének alkalmazása fotokémiai úton kiváltott fragmentációs foszforilezésekben

A hatékonyabban előállítható etil- és etoxi-foszfabicikloktadiének (5) reakcióképtelensége miatt a megfelelő alkil-foszfinátot (15b) és foszfonátot (15c) csak foszfabicikloktadién prekursor (4b és 4c) alkalmazásával tudtuk szintetizálni. 14d Vegyületet azonban nemcsak 4d foszfabicikloktadién, hanem 5d foszfabicikloktadién fotolitikus fragmentációjával is előállítottuk.



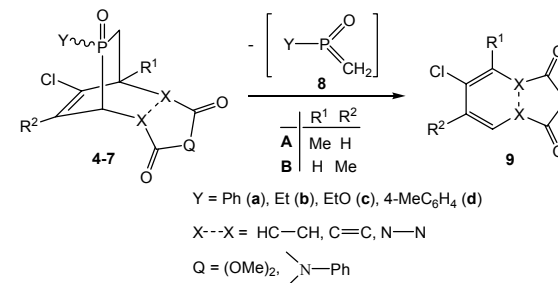
2.8 A fotokémiai reakció mechanizmusa

A fotokémiai reakciók – a termikusan indukált fragmentációkkal ellentétben – mind az ismert eliminációs-addíciós (EA), mind pedig egy újszerű, addíciós-eliminációs (AE) mechanizmus szerint lejátszódhatnak. Mivel ez az AE reakcióút korábban nem szerepelt az irodalomban, szeretnénk volna minél alaposabban megvizsgálni.



2.3 A prekursorok termikus vizsgálata

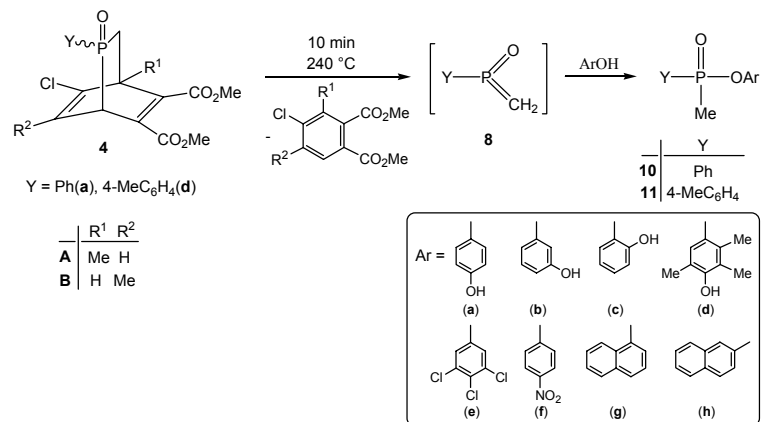
A fent előállított cikloadduktokat (4-7) foszforilezési reakciókban kívántuk felhasználni, ezért a prekursorokat termikus vizsgálatoknak (TG és DTG) vetettük alá. Hőközlés hatására az áthidaló rész levált a molekuláról és metilénfoszfin-oxid (8), valamint egy ftalát-származék (9) keletkezett. Megállapítható, hogy a foszfabicikloktadiének (4) alacsonyabb hőmérsékleten (190-280°C) fragmentálódtak, mint a foszfabicikloktadiének (5) (320-440°C). Az N-metil-foszfabicikloktadién (6) esetén az áthidaló rész a 335-410°C között vált le a molekuláról, hasonlóan az N-fenil analóghoz (5a), tehát a nitrogén atomon történt szubsztituenscseré nem volt jelentős hatással a termikus stabilitásra. A diaza-származék (7a) azonban alacsonyabb hőmérsékleten (228-315°C) veszítette el az áthidaló részt, mint a karbociklusos analóg (5a, 350-440°C).



2.4 A foszfabicikloktadiének alkalmazása termikusan indukált fragmentációs foszforilezésekben

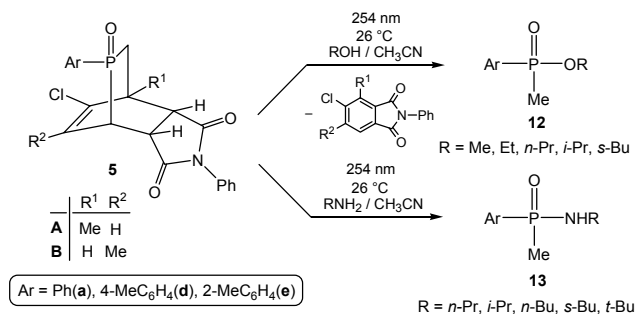
A foszfabicikloktadiéneket (4a,d) – nagyobb gyűrűfeszültségükből eredő kisebb termikus stabilitásuk révén – fenolok és naftolok

foszforilezésében tudtuk hasznosítani. Mivel a metilénfoszfín-oxid (**8**) kilépéséhez 240°C alkalmazására volt szükség, módszerünk csak kevésbé illékony hidroxi-vegyületek foszforilezésére jöhetett szóba.



2.5 A P-aril-foszfabicikloktének alkalmazása fotokémiai úton kiváltott fragmentációs foszforilezésekben

A foszforatomon aromás szubsztituenst tartalmazó foszfabicikloktének (**5a,d** és **5e**) acetonitriles oldatát alkoholok és primer aminok jelenlétében 254 nm-es UV fényel besugározva a megfelelő foszfínátok (**12**) és foszfinsav-amidok (**13**) keletkeztek. Ezzel a módszerrel már szobahőmérsékleten szelektív és tiszta reakcióban juthatunk metilfoszfinsav-származékokhoz.



2.6 Az etil- és etoxi-foszfabicikloktének dehalogénezés mellékreakciója

A foszforatomon etil- és etoxi-helyettesítőt tartalmazó foszfabicikloktének (**5b** és **5c**) azonban nem tudtuk fotoindukált fragmentációs foszforilezésekben hasznosítani. Megfigyeltük azonban, hogy fotokémiai körülmények között a prekursorok (**5b** és **5c**) deklórozott származékokká (**14b** és **14c**) alakultak át. A P-szubsztituens tehát nagy jelentőséggel bír a prekursor fotokémiai fragmentációs tulajdonságait illetően. A termikus reakciók esetében a foszforatomon történt szubsztituenscseré nem volt ilyen mértékű hatással a termikus stabilitásra.

