



---

BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM  
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR  
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

Trifluoretil-foszfónatok előállítására gyakorolt  
hatásuk a Horner-Wadsworth-Emmons-reakcióban

TÉZISFÜZET

Szerző:

**Molnár Katalin**

Témavezető: **Dr. Faigl Ferenc**  
Konzulens: **Dr. Kardos Zsuzsanna**

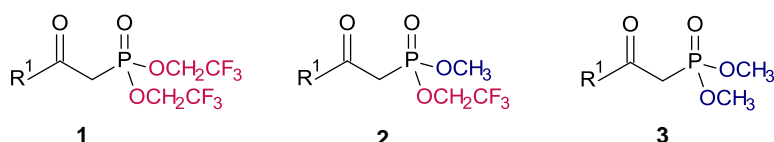
Készült a Sanofi / Chinoïn Zrt. Prosztaglandin Üzletág Kémiai Fejlesztésén  
Budapest, 2017

# 1. BEVEZETÉS

A Chinoin gyógyszergyár Prostaglandin üzletága a világ élvonalába tartozik a prosztoglandin (PG) hatóanyagok előállításában. A PG-k szintézisének egyik kulcslépése az oldalláncokban található kettős kötések kialakítása Wittig- és/vagy Horner-Wadsworth-Emmons- (HWE) reakcióval. Ezen reakciók azonban szinte soha nem teljesen szelektívek, ezért a kedvező biológiai hatást hordozó vegyület nemkívánatos izomerje is megjelenhet a termékben. Szigorú hatásági előírások vonatkoznak a végtermékek szennyezésprofiljára, ezért analitikai vizsgálatokkal meg kell határozni az összes lehetséges izomer szennyező jelenlétét és mennyiségét.

A PG-k előállítása bonyolult, soklépéses folyamat, és az izomer szennyezők szintézise sokszor még nehezebb, mint a termékek, az általában természetes anyagok előállítása. Kutatásunk célja az volt, hogy a HWE-reakcióban a reagensek és a reakciókörülmények minél egyszerűbb megváltoztatásával igény szerint állíthassunk elő az alsó láncban *E*, illetve *Z* kettős kötésű prosztoglandinokat és prosztoglandin analogonokat. Minél egyszerűbben tudjuk befolyásolni a reakció sztereoszelektivitását, annál hatékonyabban és gazdaságosabban tudjuk előállítani az eladni kívánt gyógyszerhatóanyagot és a szükséges izomer szennyezőket. Az *E*- és *Z*-szelektivitású HWE-reakció tanulmányozásához PG intermedierekhez hasonló modellvegyületek felhasználását választottuk.

Köztudott, hogy a dimetil-foszfónátok HWE-reakcióban magas szelektivitással eredményezik az *E* termék keletkezését, míg irodalmi adatok szerint bisz(2,2,2-trifluoretil)-2-oxo-alkilfoszfónátokkal magas *Z*-szelektivitást lehet elérni. Ezen irodalmi ismeretek birtokában célunk a HWE-reakció szelektivitásának további vizsgálata volt. Munkánk során dimetil- (**3**), 2,2,2-trifluoretil-metil- (**2**) és bisz(2,2,2-trifluoretil)-2-oxo-alkilfoszfónátokat (**1**) reagáltattunk különböző aldehidekkel, és meghatároztuk a keletkező kettős kötésű vegyületek izomerarányát.



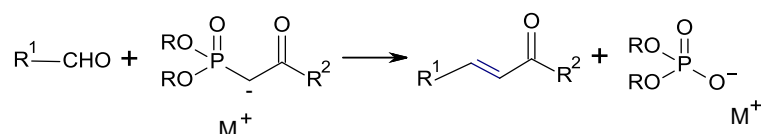
1. ábra: A HWE-reakcióban alkalmazott foszfónátok<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A tézisfüzet vegyületeinek számozása megegyezik a disszertáció vegyületszámozásával.

## 2. IRODALMI HÁTTÉR

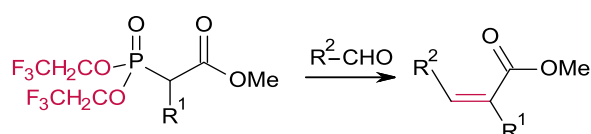
### 2.1. Horner-Wadsworth-Emmons- (HWE) reakció<sup>2</sup>

A HWE-reakció (2. ábra) a Wittig-reakció egyik módosított változata. Az alkalmazott foszforvegyület egy 2-oxo- vagy  $\alpha$ -(alkoxi-karbonil)foszfonsav dialkil észterének lítium, nátrium vagy kálium sója, amit aldehiddel vagy ketonnal reagáltatva magas *E*-szelektivitással  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok vagy észterek állíthatók elő.



2. ábra: A HWE-reakció általános sémája

#### 2.1.1. Still-Gennari-reakció<sup>3</sup> és Jin-féle módosítása<sup>4</sup>



3. ábra: A *Z*-szelektív HWE-reakció Still-Gennari reagenssel

Still és Gennari talált elsőként gyakorlatban alkalmazható módszert di- és triszubsztituált telítetlen észterek, vagyis akril- és metakrilészterek magas *Z*-szelektivitással való előállítására HWE-reakcióban (3. ábra). Különféle aromás, alifás és telítetlen alifás aldehideket reagáltattak bisz(2,2,2-trifluoetil)-foszfonoészterekkel, és vizsgálták a bázisok hatását a szelektivitásra. A legjobb szelektivitást a KHMDS/18-korona-6 rendszer alkalmazásával érték el, vagyis amikor a foszfonát deprotonálását szinte teljes disszociációt biztosító reakciókörülmények között végezték.

A *Z*- $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok szintéziséhez Jin fejlesztette tovább Still és Gennari módszerét, és a bisz(2,2,2-trifluoetil)-2-oxo-propilfoszfonát reagenst számos aldehiddel reagáltatta. Aromás aldehidekkel 100%-os szelektivitást ért el, míg alifás láncú aldehidek esetén alacsonyabb szelektivitást figyelt meg (*Z/E* = 3-10:1).

<sup>2</sup> Bruckner, R.; Harmata, M. (ed.) *Organic mechanisms – Reactions, Stereochemistry and Synthesis*, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **2010**, pg. 457-467.

<sup>3</sup> Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-8.

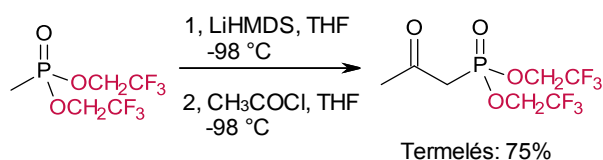
<sup>4</sup> Yu, W.; Su, M.; Jin, Zh. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6725-8.

## 2.2. Bisz(2,2,2-trifluoretil)-2-oxo-alkilfoszfonátok (1) előállítása

Dialkil-foszfonátok többlépéses átalakításával számos esetben állítottak elő bisz(2,2,2-trifluoretil)-metilfoszfonátot és –foszfonoésztereket. A szintézis első lépése a kiindulási foszfonát klórozása, majd ezt követi a foszfonsav-diklorid reakciója trifluoretanollal.<sup>3,5,6,7,8</sup> Azonban bisz(2,2,2-trifluoretil)-2-oxo-alkilfoszfonátok ezt az utat követő előállítása nem ismert az irodalomban.

A bisz(2,2,2-trifluoretil)-foszfonoésztereket, vagyis a Still-Gennari-féle foszfonátokat legtöbbször acilezéssel állítják elő. Savignac és csoportja<sup>8</sup> dolgozta ki az eljárást, amelyben a kiindulási bisz(2,2,2-trifluoretil)-metil- vagy -etil-foszfonátot LiHMDS-nal deprotonálták, majd a kialakuló foszfonát aniont etil-kloroformáttal acilezték.

A bisz(2,2,2-trifluoretil)-2-oxo-alkilfoszfonátok előállítására Jin módosította Savignac eljárását.<sup>3</sup> Nem egyszerre csepegtette a bázishoz a foszfonát és az észter oldatát, hanem a bázis lehűtött oldatához adagolta a bisz(2,2,2-trifluoretil)-metilfoszfonátot, majd ahhoz adagolta a megfelelő savkloridot az észter helyett (4. ábra). A reakcióelegyet  $-98^{\circ}\text{C}$ -ra hűtötte, mert a deprotonáláskor keletkező litiált foszfonoenolát még  $-78^{\circ}\text{C}$ -os hőmérsékleten is jelentős mértékben bomlik.



4. ábra: Jin módszere 2-oxo-alkilláncú bisz(2,2,2-trifluoretil)-foszfonátok szintézisére

Az irodalomban mindössze néhány esetben közölték bisz(2,2,2-trifluoretil)-2-oxo-alkilfoszfonátok előállítását, minden esetben Jin módszerét alkalmazva.

## 2.3. 2,2,2-Trifluoretil-metil-2-oxo-alkilfoszfonátok (2) előállítása

A „vegyesészter”, vagyis *Z*- és *E*-szelektív tulajdonságot hordozó (metil- és 2,2,2-trifluoretil-csoportot tartalmazó) foszfonátok hatását korábban nem vizsgálták klasszikus HWE-reakcióban, és a vegyesészter 2-oxo-alkilfoszfonátok is ismeretlen vegyületek.

<sup>5</sup> Gutch, P. K.; Singh, R.; Acharya, J. *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, *121*, 2250-6.

<sup>6</sup> Bechtold, W. E.; Dahl, A. R. *J. Labelled Compd. Rad.* **1985**, *22*, 1181-6.

<sup>7</sup> Patois, C.; Savignac, P.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Org. Synth.* **1996**, *73*, 152-8.

<sup>8</sup> Patois, C.; Savignac, P.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synthetic Commun.* **1991**, *21*, 2391-6.

## 2.4. Bisz(2,2,2-trifluoretil)-metilfoszfonát (7) környezetbarát előállítása

Célul tűztük ki olyan eljárás kidolgozását, amellyel olcsó reagensek felhasználásával környezetbarát módon állítható elő a bisz(2,2,2-trifluoretil)-metilfoszfonát, ami a Z-szelektív HWE-reakcióhoz szükséges foszfonátok gyakran használt kiindulási anyaga. Ez a vegyület az irodalom szerint két lépésben állítható elő, foszfonsav-dikloridon keresztül.<sup>5-8</sup> A klórozási lépés nem tekinthető környezetbarátnak, ezért annak elhagyásával, vagyis a kiindulási dimetil-metilfoszfonát direkt átészterezésével kívántuk előállítani a molekulát. Az irodalmi ismereteink szerint a trifluoretanollal való direkt észterezés a hagyományos kémiai módszerekkel nem megvalósítható.

A mikrohullámú reaktorok és a folyamatos áramlású reaktorok mint környezetbarát és biztonságos munkavégzést lehetővé tevő alkalmazások használata napjainkban egyre inkább terjed. A mikrohullámú aktiválásra jellemző, hogy alkalmazásával a kémiai átalakulások hatékonysága növelhető, a reakciók szelektívebbé és gyorsabbá tehetők, és olyan reakciók is megvalósíthatóak, amelyek elvégzése hagyományos körülmények között nem megoldható. A flow reaktorok nagy előnye pedig a kémiai anyagok reaktortérben egyszerre jelen levő kis térfogata, a hőmérséklet-kontroll, így a biztonságos munkavégzés, a kontrollálható tartózkodási idő, a hatékony keverés, a gyors optimalizálás, illetve a reakciók magasabb termelése és/vagy szelektivitása. A könnyűszerrel megvalósítható nagy nyomáson való reakcióvégzés hatására a reakció hőmérséklete az alkalmazott oldószer forráspontja fölé emelhető, ezáltal olyan reakciók is elvégezhetőek, amelyek normál körülmények között nem megvalósíthatóak.

## 3. KÍSÉRLETI ÉS SZÁMÍTÁSI MÓDSZEREK

A reakciók követését és a tisztaságvizsgálatokat gázkromatográfiás vizsgálatokkal Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra és Agilent 6890N (GC-FID) készülékeken végeztük.

A termékek szerkezetének meghatározása  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  és  $^{31}\text{P}$  NMR mérésekkel Bruker AvanceIII típusú készüléken történt 500,15 MHz, 125,8 MHz és 202,5 MHz-en tetrametilszilán (TMS) belső standarddal.

A pontos molekulatömeg (HRMS) meghatározásokat egy Acquity UPLC-hez kötött Micromass, Q-TOF Premier spektrométerrel végeztük.

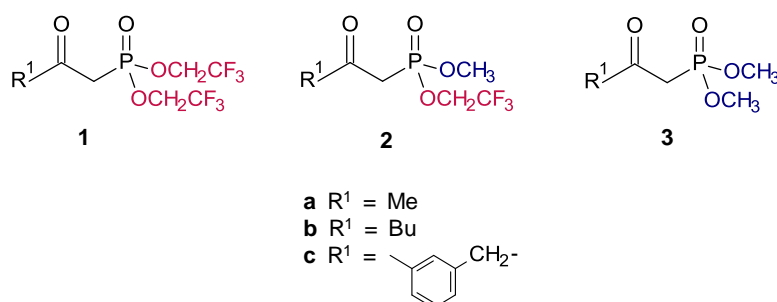
A mikrohullámú (MW) technológiát igénylő kísérleteket egy CEM Discover-Explorer típusú MW reaktorban hajtottuk végre.

A folyamatos áramlású reaktorban végzett kísérletekhez a ThalesNano cég Phoenix típusú reaktorát használtuk.

Az elméleti kémiai számításokat Gaussian09 programcsomag (G09) használatával B3LYP/6-31G(d,p) elméleti szinten végeztük.

## 4. EREDMÉNYEK

A Horner-Wadsworth-Emmons-reakció szelektivitására ható tényezők vizsgálatához első lépésben elő kellett állítanunk a modellvegyületeknek választott foszfonátokat (5. ábra), mivel közülük egyedül a dimetil-2-oxo-propilfoszfonát (**3a**) kapható kereskedelmi forgalomban.



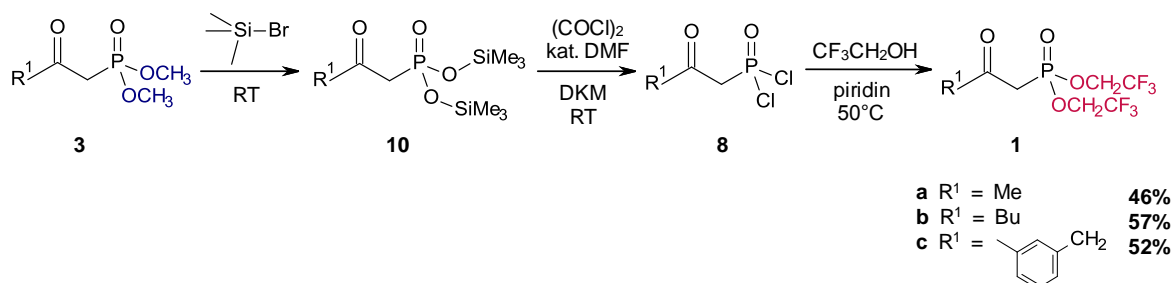
5. ábra: Modellfoszfonátok szintézise

### 4.1. Bisz(2,2,2-trifluoetil)-2-oxo-alkilfoszfonátok (1) előállítása

#### 4.1.1. Dimetil-2-oxo-alkilfoszfonátok (3) többlépéses átalakításával

A dimetil-2-oxo-alkilfoszfonátokat (**3**) ismert módon állítottuk elő a dimetil-metilfoszfonát acilezési reakciójával. A **1** foszfonátok átalakítását ezt követően három lépésben sikerült megvalósítanunk. Az első lépés egy szobahőmérsékleten, oldószermentes körülmények között végrehajtott szililezési reakció, amely kvantitatíven lejátsszódik. Ezt követi a klórozási lépés, amellyel előállítjuk a megfelelő foszfonsav-dikloridot. Továbbra is szobahőmérsékleten oxalil-kloriddal, katalitikus mennyiségű DMF jelenlétében diklórmétán oldószerben a reakció szintén kvantitatíven végbement. Az utolsó lépés a trifluoetanollal történő észteresítési

reakció, amit piridinben (oldószer és bázis) végzünk 50°C-on 4-dimetil-aminopiridin (DMAP) katalizátor segítségével, oszlopkromatográfiás tisztítást követően kb. 50%-os termeléssel (6. ábra). A háromlépéses átalakítással így kb. 50%-os termeléssel állítható elő mindhárom vizsgált **1** foszfonát.

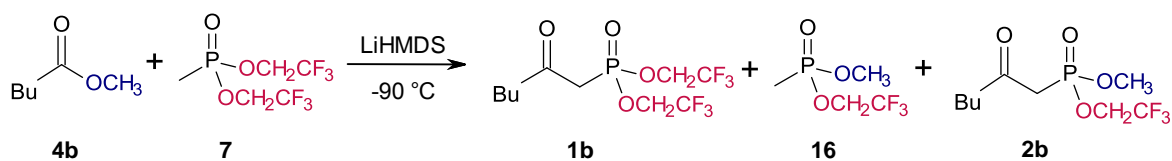


6. ábra: Bis(2,2,2-trifluoretil)-2-oxo-alkilfoszfonátok (**1**) előállítása három lépésben

Gyakorlati szempontból azért előnyös a módszer, mert pusztán az *E*-szelektivitást okozó **3** dimetil-foszfonátok észterfunkciójának átalakításával előállíthatók a *Z*-szelektivitást eredményező **1** bis(2,2,2-trifluoretil)-foszfonátok. Ezen kívül az előállítás enyhe reakciókörülményeket alkalmaz, nem igényel extrém hőmérsékletet vagy nyomást, és méretnövelhető lépésekből áll.<sup>1</sup>

#### 4.1.2. Bis(2,2,2-trifluoretil)-metilfoszfonát (**7**) acilezési reakciójával

Az irodalomban számos esetben alkalmazott acilezési módszer optimalizálását tűztük ki célul, ugyanis a módszer alkalmazásával alacsony termeléssel állítottuk elő az **1** foszfonátokat. Az optimalizálást a bis(2,2,2-trifluoretil)-2-oxo-hexilfoszfonát (**1b**) előállítására végeztük. Vizsgáltuk a hőmérséklet, a bázis, a molarányok, a savszármazék, az adagolás módjának és a reagensek hőmérsékletének hatását a reakcióra, azonban számottevő javulást nem sikerült elérnünk. Az adagolási sorrend megváltoztatásával és az acilezőszer lecserélésével ellenben sikerült elérni a várt magasabb hozamot. A legelőnyösebbnek a LiHMDS-nal -90°C-on végrehajtott reakció bizonyult (7. ábra).



7. ábra: Az optimalizált acilezési reakció az **1b** foszfonát előállítására

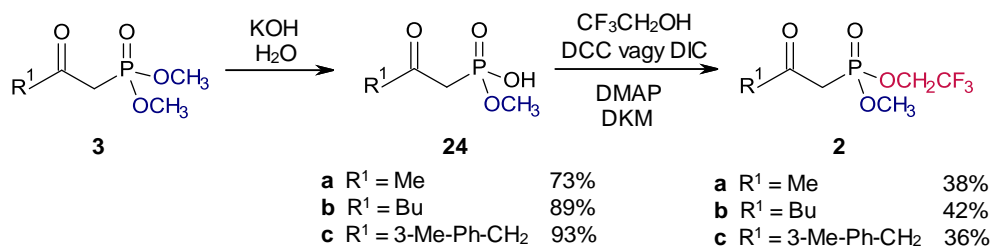
Az optimalizált reakciókörülmények alkalmazásával, oszlopkromatográfiás tisztítást követően számos új bisz(2,2,2-trifluoretil)-2-oxo-alkilfoszfonátot (**1**) állítottunk elő. Eljárásunk szerint az acilezési reakció rövidebb reakcióidővel és enyhébb körülmények között valósítható meg, mint az irodalomban leírt módszer, ami tisztább reakciót, ezáltal egyszerűbb tisztítást tesz lehetővé.<sup>III</sup>

Az acilezési reakció során keletkező **16** és **2b** jelű melléktermékeket izoláltuk, a keletkezésük valószínűségét kvantumkémiai számításokkal alátámasztottuk, és a számításokat független preparatív kísérletekkel igazoltuk. Megállapítottuk, hogy a 2,2,2-trifluoretil-metil-metilfoszfonát (**16**) a kiindulási **7** bisz(2,2,2-trifluoretil)-foszfonátból keletkezik a reakció során *in situ* keletkező LiOMe-ból, míg a 2,2,2-trifluoretil-metil-2-oxohexilfoszfonát (**2b**) csak a **16** melléktermék acilezésével jöhet létre, az **1b** foszfonátból nem. A reakció során két másik szennyező is megjelent, két „dimer”, egy Claisen-típusú melléktermék a **4b** észterből, illetve a bisz(2,2,2-trifluoretil)-((2,2,2-trifluoretoksi(metil)foszfinoil)metil)-foszfonát (**19**) a **7** kiindulási foszfonátból.

Ezen kívül további kvantumkémiai számításokkal igazoltuk az alkalmazott karbonsavészterek reaktivitása közti különbségeket is.

#### 4.2. 2,2,2-Trifluoretil-metil-2-oxo-alkilfoszfonátok (**2**) előállítása

A vegyesészter-foszfonátok előállításához a dimetil-foszfonátok többlépéses bisz(2,2,2-trifluoretil)-foszfonátokká történő átalakítását vettük alapul. A dimetil-2-oxo-alkilfoszfonátokat (**3**) első lépésben lúgos hidrolízissel foszfonsav monoészterre (**24**) alakítottuk KOH vizes oldatával 50°C-on. 70-95%-os termeléssel állítottuk elő a félsav-félésztereket a nagyfokú vízőldékonyságuk miatt. Ezt követte az észteresítés trifluoretanollal, amit a Steglich-féle észteresítéssel sikerült véghezvinni. A diciklohexil- (DCC) vagy diizopropil-karbodiimiddel (DIC) DMAP katalizátor jelenlétében végzett reakcióval kb. 40%-os termeléssel állítottuk elő a **2** foszfonátokat (8. ábra).<sup>II</sup>



8. ábra: 2,2,2-trifluoretil-metil-2-oxo-alkilfoszfonátok (**2**) előállítása



### 4.3. Bisz(2,2,2-trifluoretil)-metilfoszfonát (7) előállítása környezetbarát módon

Irodalom szerint hagyományos módon direkt észterezésel nem állítható elő a **7** bisz(2,2,2-trifluoretil)-foszfonát az analóg dimetil-metilfoszfonátból (**6**). Folyamatos áramlású technológia alkalmazásával azonban magas hőmérsékleten és nyomáson sikerült elvégeznünk a direkt átészterezést, ráadásul környezetbarát módon, mivel a kiindulási dimetil-foszfonát mellett mindössze az átészterezéshez szükséges trifluoretanol reagenst használtuk. A ThalesNano cég Phoenix flow reaktorával optimalizálási kísérleteket végeztünk, és vizsgáltuk a hőmérséklet, a nyomás és katalizátor (0,05 ekv. kénsav) hatását a reakcióra. Megállapítottuk, hogy extrém reakciókörülményekre van szükség a reakció lejátszódásához, azonban a katalizátorra nincs szükség a megfelelő átalakuláshoz. 80% feletti konverziót értünk el 450°C-on és 200 bar nyomáson, ezért méretnövelést hajtottunk végre ezekkel a paraméterekkel. 100 ekvivalens trifluoretanollal (0,016 g/ml alkoholos oldat) végeztük az átalakítást, és 0,4 ml/perc áramlási sebességgel, 20 perces tartózkodási idővel kb. 370 ml reakcióelegyet gyűjtöttünk. Desztillációval visszanyertük a felesleg trifluoretanolt, oszlopkromatográfiás tisztítással pedig megkaptuk a bisz(2,2,2-trifluoretil)-metilfoszfonátot (**7**) kb. 55%-os termeléssel.

### 4.4. Horner-Wadsworth-Emmons-reakciók

Az előállított 2-oxo-propil, 2-oxo-hexil és 3-(3-metilfenil)-2-oxo-propil láncú bisz(2,2,2-trifluoretil)- (**1**), 2,2,2-trifluoretil-metil- (**2**) és dimetil-foszfonátokkal (**3**) kísérleteket végeztünk az *E*- és *Z*-szelektivitású HWE-reakciók tanulmányozására. A foszfonátokat három aldehiddel reagáltattuk: benzaldehiddel (**31**), valamint a prosztaglandin kémiában fontos, gyakran használt tetrahidropiranyl- (THP) (**32**) és *para*-fenilbenzoil- (PPB) Corey aldehiddel (**33**). Kétféle reakciókörülmény alkalmazásával vizsgáltuk a reakciókat. „*Cisz*” protokollnak neveztük a Still és Gennari által bevezetett módszert (KHMDs, 18-korona-6, -78°C, THF), amivel a legjobb *Z*-szelektivitás érhető el a reakcióban, míg a „*transz*” protokoll alatt egy saját, általánosan használt módszerünket (KOH, 0°C, toluol) értjük, amivel *E*-szelektíven alakíthatóak ki kettős kötések.

Megállapítottuk, hogy a HWE-reakció sztereoszelektivitására a legnagyobb hatást a foszforatomhoz kapcsolódó alkoxi-csoport, vagyis a foszfonát észterfunkciója fejt ki. Magas *Z*-szelektivitás eléréséhez azonban egyaránt szükséges a megfelelő, bisz(2,2,2-trifluoretil)-foszfonát (**1**) és a „*cisz*” protokoll reakciókörülményeinek (-78°C, KHMDs, 18-korona-6) alkalmazása. Már vegyesészter-foszfonáttal (**2**) is nagyságrendileg a felére csökken a *Z*-

szelektivitás, tehát *Z* és *E* termékek elegye keletkezik a reakcióban, dimetil-foszfónátok (3) használatával pedig még a „*cisz*” protokoll alkalmazása esetén is csak minimális *Z* termék jelenik meg a reakcióelegyben.

Nagymértékben befolyásolja a kialakuló kettős kötés sztereokémiáját a reakcióban alkalmazott aldehid térigénye és elektronikus tulajdonságai. A benzaldehyddel „*cisz*” protokoll során elért közel 100%-os *Z*-szelektivitás kb. 60-70%-ra csökkent a PPB- és THP-Corey aldehid és az 1 foszfónátok reakciójában. A foszfónát  $R^1$  alkilánca ellenben csekély mértékben hat a *Z/E* arányra, de esetenként elérheti a 20%-os különbséget.<sup>V</sup>

## 5. TÉZISEK

1. Elsőként dolgoztuk ki dimetil-2-oxo-alkilfoszfónátok többlépéses átalakítását bisz(2,2,2-trifluoretil)-2-oxo-alkilfoszfónátokká. Az általánosan alkalmazható szintézis bisz(trimetilszilil)-foszfónáton és foszfonsav-dikloridon keresztül megy végbe, enyhe reakciókörülményeket alkalmaz és méretnövelhető lépésekből áll. [I]
2. Új eljárást dolgoztunk ki a bisz(2,2,2-trifluoretil)-2-oxo-alkilfoszfónátok acilezési módszerrel történő előállítására. Az új eljárással rövidebb reakcióidővel és enyhébb körülmények között valósítható meg az acilezés, mint az irodalomban korábban alkalmazott módszerrel. [III]
3. Kísérletekkel és kvantumkémiaili számításokkal elsőként vizsgáltuk és igazoltuk a bisz(2,2,2-trifluoretil)-metilfoszfónát acilezési reakciója során képződő melléktermékek keletkezési körülményeit, továbbá kvantumkémiaili számításokkal igazoltuk az egyes karbonsavésztereknek a reakció során megfigyelt reaktivitása közti különbségeket.
4. Elsőként állítottunk elő 2,2,2-trifluoretil-metil-2-oxo-alkilfoszfónátokat és vizsgáltuk a HWE-reakció sztereoszelektivitására gyakorolt hatásukat. Megállapítottuk, hogy megfelelő reakciókörülmények és reagensek alkalmazása esetén a vegyesészter-foszfónátokkal elérhető a kb. 65%-os *Z*-szelektivitás. [II, IV, V]
5. A szakirodalomban elsőként sikeresen valósítottuk meg a dimetil-metilfoszfónát direkt átészterését trifluoretanollal bisz(2,2,2-trifluoretil)-metilfoszfónáttá hozzáadott reagens vagy katalizátor alkalmazása nélkül. A reakció folyamatos áramlású technológia alkalmazásával, környezetbarát módon ment végbe.

## 6. ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEK

A doktori munka során kidolgozott két új szintézis módszerrel bisz(2,2,2-trifluoetil)-2-oxo-alkilfoszfonátok állíthatók elő, amelyekkel a Horner-Wadsworth-Emmons-reakcióban Z-szelektíven alakíthatóak ki  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok. A két módszer eltérő kiindulási anyagokat, reagenseket és körülményeket alkalmaz, így szabadon megválasztható a foszfonátképzés módja. Az egyszerű módszerrel előállítható vegyesészter, 2,2,2-trifluoetil-metil-2-oxo-alkilfoszfonátokkal a megfelelő reakciókörülmények és reagensek használatakor 50% fölötti Z-szelektivitást lehet elérni, ami alkalmassá teszi őket Z- és E- $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok egy reakcióval, egymás mellett történő előállítására.

Az új szintézis-módszerek elsősorban a proszttaglandinok ipari szintézisének tervezésekor, illetve a termékek minősítéséhez szükséges izomer szennyezők előállításakor jelenthetnek jelentős idő- és költségmegtakarítást. Alkalmazható lehet még növényvédőszer iparban olyan molekulák előállításához, amelyek Z/E kettős kötéseket tartalmaznak.

## 7. KÖZLEMÉNYEK

### 7.1. Az értekezés alapját képező tudományos közlemények

- I. Molnár, K.; Takács, L.; Kádár, M.; Kardos, Zs.; Faigl, F.: A Practical Route for the Preparation of Bis(2,2,2-trifluoroethyl) 2-Oxoalkylphosphonates; *Synthesis* **2015**, 47, 1085-90. [IF: **2,689**]
- II. Molnár, K.; Behra, J.; Takács, L.; Kádár, M.; Kardos, Zs.; Faigl, F.: A Convenient Procedure For the Synthesis of 2,2,2-Trifluoroethyl Methyl 2-Oxoalkylphosphonates; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, 190, 677-80. [IF: **0,561**]
- III. Molnár, K.; Takács, L.; Kádár, M.; Faigl, F.; Kardos, Zs.: A Practical Process for the Preparation of Bis(2,2,2-trifluoroethyl) 2-Oxoalkylphosphonates by Acylation with Carboxylic Esters; *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4877-9. [IF: **2,379**]
- IV. Molnár, K.; Takács, L.; Kardos, Zs.; Faigl, F.: Út a proszttaglandin kettős kötések tetszőleges geometriájú kialakítása felé; *IV. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia*, Pécs, **2015**.05.14-15. konferenciakötet (ISBN 978-963-642-830-3), pp. 511-523. [IF: - ]

- V. Molnár, K.; Takács, L.; Kádár, M.; Faigl, F.; Kardos, Zs.: *Z- and E-selective Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reactions*; *Synth. Commun.* [2016 IF: **1,065**] – beküldve 2017. február 28.-án.

## 7.2. Előadások

- I. Molnár, K.; Behra, J.; Takács, L.; Kardos, Zs.; Faigl, F.: Stabilizált foszfonátok Wittig-reakciói – avagy cisz vagy transz kettős kötést parancsol, uram?; *XXXVI. Kémiai Előadói Napok, Szeged*, **2013.10.28-30.**
- II. Molnár, K.; Behra, J.; Takács, L.; Kardos, Zs.; Faigl, F.: HWE-reactions of Stabilized Phosphonates: Investigating the Scope and Limitations of the Still-Gennari Method; *International Conference on Phosphorous Chemistry (ICPC)*, Dublin, Írország, **2014.06.28.-07.02.**
- III. Molnár, K.; Takács, L.; Kardos, Zs.; Faigl, F.: Új módszerek trifluoetil-foszfonátok előállítására, és cisz-transz szelektivitásuk vizsgálata HWE-reakciókban; *Oláh György Doktori Iskola Konferenciája*, Budapest, **2015.02.05.**
- IV. Molnár, K.; Takács, L.; Kardos, Zs.; Faigl, F.: Út a prosztaglandin kettős kötések tetszőleges geometriájú kialakítása felé; *IV. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia*, Pécs, **2015.05.14.-15.**
- V. Molnár, K.; Takács, L.; Kardos, Zs.; Faigl, F.: Trifluoetil 2-oxoalkilfoszfonátok előállítása új módszerekkel, és hatásuk vizsgálata a Horner-Wadsworth-Emmons reakciókban; *MKE 2. Nemzeti Konferencia*, Hajdúszoboszló, **2015.08.31.-09.02.**

## 7.3. Poszterek

- I. Molnár, K.; Behra, J.; Takács, L.; Kardos, Zs.; Faigl, F.: Stabilizált foszfonátok HWE-reakciói – A Still-Gennari protokoll kiterjeszhetőségének vizsgálata; *Oláh György Doktori Iskola Konferenciája*, Budapest, **2014.02.06.**
- II. Molnár, K.; Behra, J.; Takács, L.; Kardos, Zs.; Faigl, F.: Novel Methods for the Preparation of Trifluoroethyl-phosphonates and their Use in HWE-reactions; *European Association for Chemical and Molecular Sciences Chemistry Congress (EuCheMS)*, Isztambul, Törökország, **2014.08.31.-09.04.**
- III. Molnár, K.; Takács, L.; Kardos, Zs.; Faigl, F.: Route to the Controlled Formation of Prostaglandin Double Bonds; *SCS Fall Meeting*, Lausanne, Svájc, **2015.09.04.**