

*Hármas helyzetben P-funkcióval rendelkező
tetra- és hexahidrofoszfinin-oxidok
szintézise és térszerkezet vizsgálata*

című

PhD értekezés tézisei

Készítette: Sipos Melinda

Témavezető: Dr. Keglevich György
tanszékvezető, egyetemi tanár

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2007

1. Előzmények és célkitűzések

A szerves foszforvegyületek elméleti fontosságukon kívül gyakorlati jelentőséggel is rendelkeznek. A szintetikus kémiában gyakran alkalmaznak P-tartalmú reagenseket, pl. a *Wittig*-reagenseket olefinek szintézisében, a *Lawesson*-reagenst kénbevitelre, vagy a különböző foszfinokat redukálószerként. Az utóbbi időben egyre gyakrabban használnak trivalens P-vegyületeket, elsősorban foszfinokat, átmenetifém komplexek ligandumaiként, amely vegyületeket különböző kémiai transzformációkban katalizátorként hasznosítanak. Számos biológiailag aktív P-vegyület ismeretes, melyek gyógyszerként vagy növényvédőszerként hasznosíthatók.

Kutatómunkámat a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén *Dr. Keglevich György* irányításával végeztem. A foszforheterociklusos kutatócsoportban az elmúlt több, mint két évtizedben jónéhány 5-, 6- és 7-tagú, valamint áthidalt foszforheterociklusos vegyületcsalád szintézisét dolgozták ki.

Munkám során célul tűztük ki, hogy hattagú foszforheterociklusokat módosítsunk exociklusos P-funkciócsoport bevezetésével. A P-funkció bevitelére az elektronban elszegényített kettőskötésre történő nukleofil addíció (foszfa-*Michael* addíció) tűnt a legalkalmasabbnak. Vizsgáltuk a *Michael*-reakciót egyszerű modellvegyületeken, majd az optimális reakciókörülmények megállapítása után az addíciót dihidrofoszfinin-oxidokra is végrehajtottuk. A két (exociklusos és gyűrűs) foszforfunkciót tartalmazó tetrahidrofoszfinin-oxidok gyűrűjének telítését is megvalósítottuk. Az előállított kétszeres foszfin-

oxidok deoxigénezésével kapott difoszfínokat platina komplexekké kívántunk átalakítani, melyeket katalizátorként szeretnénk alkalmazni.

Az értekezés témakörében megjelent közlemények

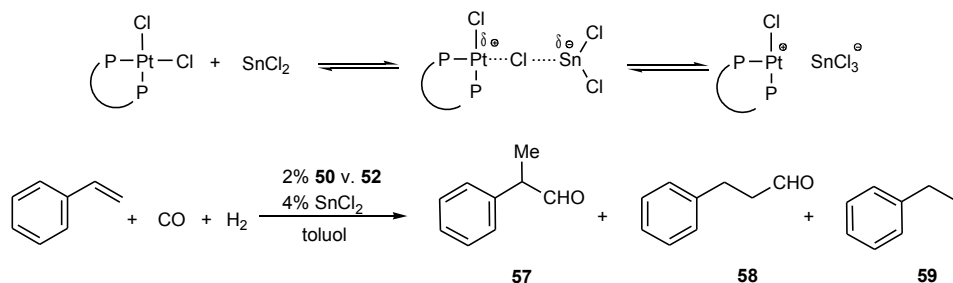
- [1] Keglevich, Gy., **Sipos, M.**, Imre, T., Ludányi, K., Szieberth, D., Tőke, L., *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 8515.
- [2] Keglevich, Gy., **Sipos, M.**, Szieberth, D., Nyulászi, L., Imre, T., Ludányi, K., Tőke, L., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6619.
- [3] Keglevich, Gy., **Sipos, M.**, Szieberth, D., Petőcz, Gy., Kollár, L., *Journal of Organometallic Chemistry* **2004**, *689*, 3158.
- [4] Keglevich, Gy., **Sipos, M.**, Körtvélyesi, T., Imre, T., Tőke, L., *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 1655.
- [5] Körtvélyesi, T., **Sipos, M.**, Keglevich, Gy., *Heteroatom Chem.* **2005**, *16*, 520.
- [6] Keglevich, Gy., **Sipos, M.**, Ujj, V., Körtvélyesi, T., *Lett. In Org. Chem.* **2005**, *2*, 398.
- [7] Keglevich, Gy., **Sipos, M.**, Takács, D., Greiner, I., *Heteroatom Chem.* **2007**, *18*, 227.
- [8] Czugler, M., Fábrián, L., Körtvélyesi, T., **Sipos, M.**, Keglevich, Gy., **2007**, nyomdában.
- [9] **Sipos, M.**, Körtvélyesi, T., Ujj, V., Ludányi, K., Vékey, K., Keglevich, Gy., *Heteroatom Chem.* **2007**, közlésre elfogadva.
- [10] Keglevich, Gy., Kerényi, A., **Sipos, M.**, Ujj, V., Dudás, E., Hohmann, E., Makó, A., Csontos, I., Novák, T., Bakó, P., Greiner, I., *Periodica Polytechnica* **2007**, nyomdában.
- [11] Keglevich, Gy., Kerényi, A., **Sipos, M.**, Balassa, A., Mayer, B., Körtvélyesi, T., *Phosphorus Sulfur and Silicon* **2007**, közlésre elfogadva.

Az értekezés témájához nem kapcsolódó közlemény

- Keglevich, Gy., Forintos, H., **Sipos, M.**, Dobó, A., Ludányi, K., Vékey, K., Tungler, A., Tőke, L., *Heteroatom Chem.* **2001**, *6*, 528.
- Keglevich, Gy., **Sipos, M.**, Lengyel, D., Forintos, H., Körtvélyesi, T., Imre, T., Tőke, L., *Synthetic Communications* **2004**, *34*, 22, 4159.
- Keglevich, Gy., Dudás, E., **Sipos, M.**, Lengyel, D., Ludányi, K., *Synthesis* **2006**, *8*, 1365.

Az előállított **50** és **52** *cisz*-kelát komplexeket oxo-szintézisben próbáltuk ki katalizátorként. Modellreakcióként a sztírol hidroformilezése szolgált.

A komplexeket ón(II) kloriddal *in situ* triklorosztannát-származékká alakítottuk, azért, hogy elősegítsük a hidroformilezési reakciók lejátszódását.



A kísérletek mindkét komplex estén váratlanul magas regioselektivitást mutattak. Azt tapasztaltunk, hogy **50** telítetlen heterogyűrűt tartalmazó platina komplex jelenlétében végrehajtott oxo-szintézis nagyobb regioselektivitást mutat elágazó aldehidre, mint **52** telített gyűrűs analógon. Megállapítható, hogy a regioselektivitás az elágazó aldehidre nézve szokatlanul magas, holott platina komplexek estén inkább a lineáris aldehid szokott keletkezni.

A munkához kapcsolódóan 11 cikket publikáltunk angol nyelvű, nemzetközi folyóiratokban [1-11].

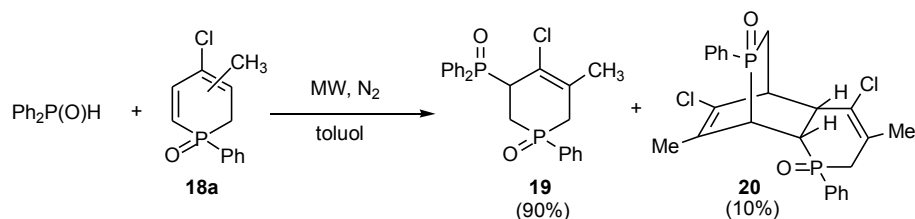
2. Új kutatási eredmények

Munkám során hattagú foszforheterociklusok gyűrűjének 3-as helyzetébe foszfortartalmú funkcióscsoport bevitelét, majd a vegyületek módosítását tűztük ki célul. A P-funkció bevitelére a legalkalmasabb módszernek a foszfa-*Michael* addíció tűnt.

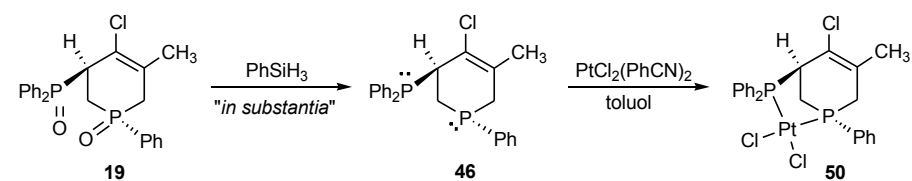
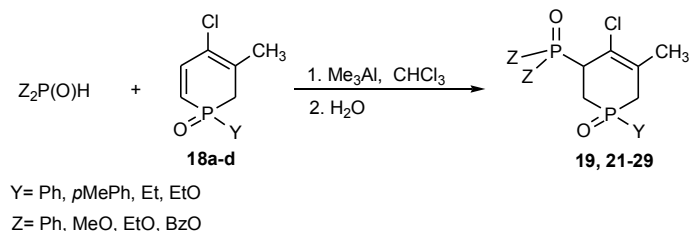
Megvizsgáltuk a foszfa-*Michael* addíciót egyszerű modellvegyületekkel annak eldöntésére, hogy különböző $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ reagensek milyen körülmények között képesek kettőskötésre addicionálódni. Modellreakcióként a dietilfoszfít metilvinilketonra történő addícióját választottuk. Azt tapasztaltuk, hogy mind a nátrium-alkoholát alkalmazásával, mind fázistranszfer körülmények között, valamint DBU jelenlétében végrehajtott reakciók a várt 3-oxo-butilfoszfonátot eredményezték, de az utóbbi esetben más termékek is keletkeztek. Trimetil-alumínium alkalmazása esetén főtermékként α -hidroxi-foszfonátot kaptunk. Mikrohullámú körülmények között csak a reakcióképesebb reagenst, a difenilfoszfin-oxidot sikerült metilvinilketonra addicionáltatnunk.

Kísérleteket végeztünk a foszfa-*Michael* reakciót gyűrűs H-foszfinsav és H-foszfonsav modellvegyületekkel is elvégezni az egyszerűbb modellvegyületek esetében bevált reakciókörülmények között. Ezeknél a vegyületeknél a DBU alkalmazása vagy a mikrohullámú besugárzás vezetett a várt termékek képződéséhez.

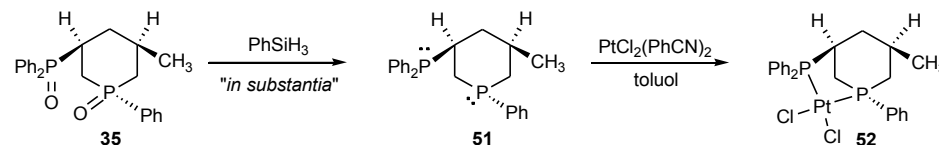
Megállapítottuk, hogy 1,2-dihidrofoszfinin-oxid (**18a**) elektronhiányos kettőskötésére az egyszerűbb modellvegyületek esetén bevált körülmények mellett nem lehet difenilfoszfin-oxidot addicionáltatni. Tapasztalataink szerint csak mikrohullámú besugárzást alkalmazva keletkezett a várt P-heterociklus (**19**).



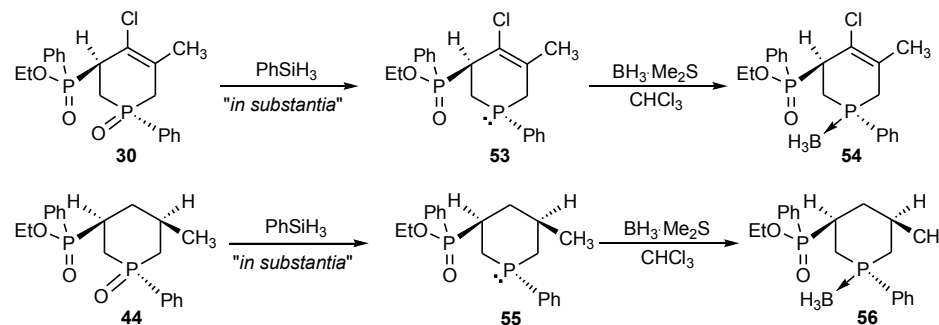
Különböző szubsztituenseket tartalmazó dihidrofoszfinin-oxidok (**18a-d**) kettőskötésére trimetil-alumínium aktiválásával sikerült dialkylfoszfitot, difenilfoszfin-oxidot, etil-fenil-*H*-foszfinátot, valamint dibenzo-oxafoszforin-oxidot (**8**) addicionáltatnunk. A reakció érdekessége, hogy a várt 3-as helyzetben helyettesített tetrahidrofoszfinin-oxidok diasztereoselektív módon képződtek.

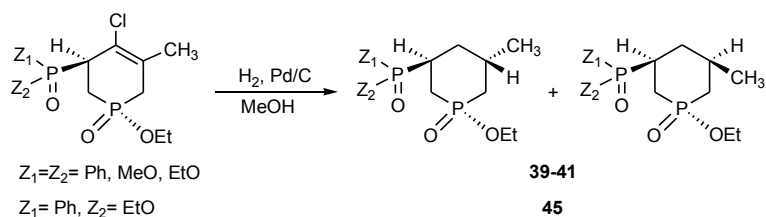


A difenilfoszfinoxido-hexahidrofoszfinin-oxiddal (**35**) is elvégeztük a redukción. A kapott difoszfit (**51**) diklórdibenzonitril-platinával komplexáltuk, és ebben az esetben is *cis*-kelát komplex (**52**) képződését tapasztaltuk.



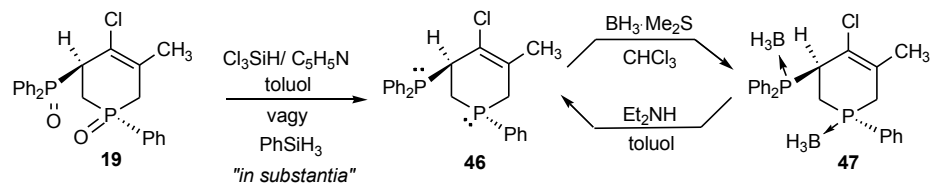
A 3-etil-fenilfoszfináto tetra- és hexahidrofoszfinin-oxid izomerelegyek (**30** és **44**) deoxigénezését szintén elvégeztük fenilszilánnal bombacsőben, a kapott foszfinokat (**53** és **55**) borán komplexként stabilizáltuk. Ekkor mindkét esetben monoborán komplexek (**54** és **56**) képződését tapasztaltuk.



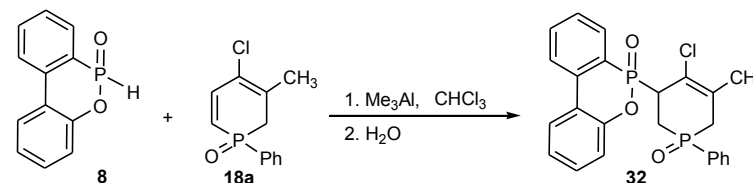
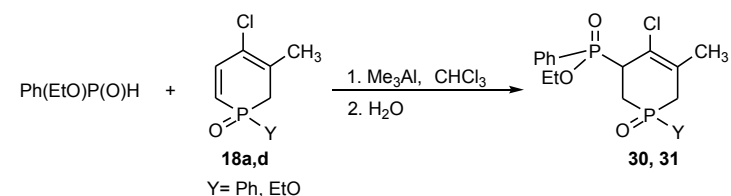


Kvantumkémiai számítások azt mutatták a hármashelyzetben P-funkcióval rendelkező mindkét foszforatomon alkoxi helyettesítőt tartalmazó hexahidrofoszfinin-oxidok legkedvezőbb konformációja a *szék* forma.

A difenilfoszfinoxido-tetrahidrofoszfinin-oxidot (**19**), triklórszilánnal vagy fenilszilánnal deoxigénezve difoszfinhoz jutottunk (**46**), amelyet boránnal stabilizáltunk, és ez által tárolhatóvá tettünk. A borán komplexből, amikor szükséges dietil-aminnal felszabadítható a difoszfin.



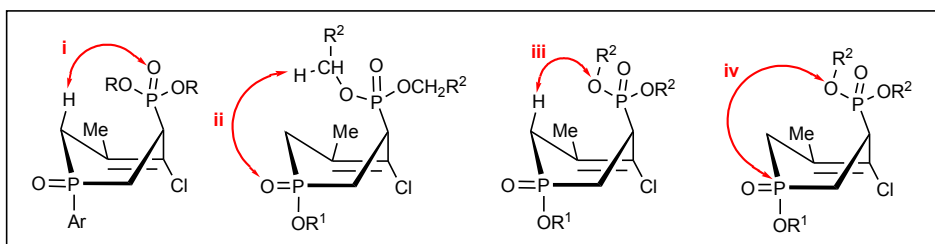
A redukció után kapott difoszfin (**46**) diklórdibenzonitril-platinával komplexképzési reakcióba vittük. Frakcionált kristályosítás után *cisz*-kelát komplexhez (**50**) jutottunk.



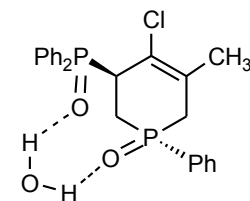
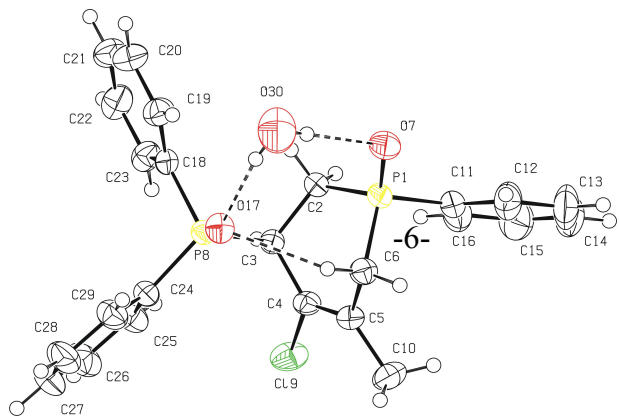
Kvantumkémiai számítások azt mutatták, hogy a 3-as helyzetben helyettesített tetrahidrofoszfinin-oxidok (**19**, **21-29**) *csavart-kád* konformációban léteznek.

A tetrahidrofoszfinin-oxidok térszerkezetének vizsgálata során érdekes, eddig még nem tapasztalt intramolekuláris kölcsönhatásokat találtunk, melyeket négy fő csoportba sorolhatunk. Ilyen H-híd típusú kölcsönhatások: (i) az exociklusos P=O csoport oxigénatomja és a gyűrűben lévő egyik metilencsoport hidrogénatomja között alakul ki a gyűrűs foszforatomon aril-helyettesítőt tartalmazó **19**, **21** és **22** vegyületek esetén, (ii) az endociklusos P=O csoport oxigénatomja és az exociklusos alkoxi-csoport

metilénsoportjának egyik hidrogénatomja között a gyűrűs foszforatomon alkoxi-csoportot tartalmazó **27** és **28** vegyületek esetén kialakuló kölcsönhatás, (iii) az exociklusos foszforatomon lévő alkoxi-csoport oxigénatomja és a gyűrűben lévő metilénsoport hidrogénatomja közötti, míg **27** és **28** vegyületek esetében egy negyedik kölcsönhatás is kialakulhat az endociklusos $P^1=O$ csoport foszforatomja és az exociklusos POR csoport oxigénatomja között (iv).



3-Difenilfoszfinoxido-1-fenil-tetrahydrofoszfinin-oxid (**19**) röntgen-diffrakciós vizsgálata azt mutatta, hogy (i) **19** vegyület monohidrát formában kristályosodott, (ii) a molekula konformációja *csavart-kád/cisz*₁, a $P^1=O$ csoport oxigénatomja és az exociklusos $P(O)Ph_2$ csoport *cisz* helyzetben a gyűrű azonos oldalán helyezkedik el, valamint (iii) a molekulán belül megfigyelhető volt intramolekuláris kölcsönhatás az exociklusos foszforatomon lévő oxigénatom és a C_6 metilénsoport hidrogénatomja között.



A 3-as helyzetben helyettesített 1,2,3,6-tetrahydrofoszfinin-oxidok katalitikus hidrogénezésével 1,2,3,4,5,6-hexahydrofoszfinin-oxidokhoz (**35-41** és **44, 45**) jutottunk. A gyűrűs foszforatomon fenil helyettesítőt tartalmazó tetrahydrofoszfinin-oxid gyűrűk telítése esetén egyetlen izomer keletkezett.

