



**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémiai Technológia Tanszék**

**α -Aminofoszfonsavak és származékaik
sztereoszelektív szintézise**

Szabó Andrea

Ph.D. értekezés tézisei

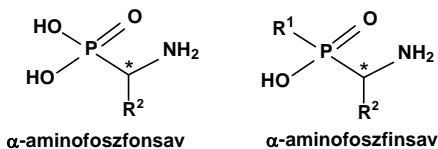
Témavezető: Dr. Petneházy Imre

Konzulens: Dr. Jászay M. Zsuzsa

2004

1. Előzmények és célkitűzések

Az α -amino-foszonsavak és -foszfinsavak (1. ábra) az α -aminokarbonsavak szerkezetanalogonjai, ezért számos érdekes kémiai és biológiai felhasználási területtel rendelkeznek. Különös jelentősége van a királis centrumot tartalmazó foszfon-, és foszfinsavak tiszta enantiomerjeinek előállításának. Míg a foszonsavak előállítására számos diasztereoselektív, illetve enantioszelektív eljárás létezik, az α -aminofoszfinsavakból tiszta enantiomereket eddig csak egy esetben tudtak előállítani.

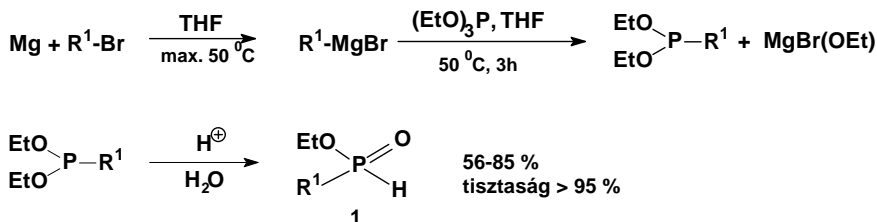


1. ábra

Munkám célja az aminofoszfinsavak enantiomertiszta formában történő előállítása volt. Az aminofoszfínatok előállításához a H-foszfínatok addícióját választottam akirális és királis iminekre (Kabachnik-Field reakció), katalizátor alkalmazása nélkül, majd ebből a védőcsoportok eltávolításával jutottam az α -aminofoszfinsavakhoz.

2. Eredmények

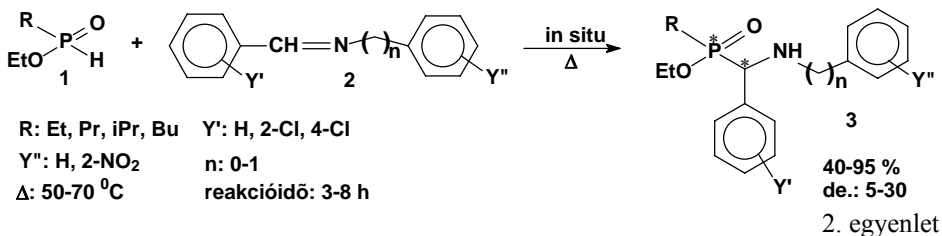
2.1 Az aminofoszfínatok prekursorai a **1** H-foszfínatok, ezért először ezek előállítására dolgoztam ki egy általánosan alkalmazható módszert az irodalomban található szintézisút módosításával (1. egyenlet).



R^1 : Et, Pr, iPr, Bu, Ph

1. egyenlet

2.2 Munkám további részében **3** α -aminofoszfínátokat állítottam elő, **1** H-foszfínátok addíciójával **2** akirális iminekre oldószermentes közegben, mely során vizsgáltam a reakció diasztereoselektivitását (2. egyenlet).

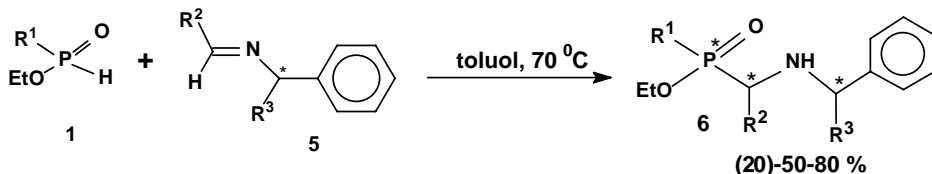


Az addíció során két új kiralitás centrum alakul ki, P és C kiralitás. ³¹P-NMR segítségével mérsékelt diasztereoselektivitást állapítottam meg. A legjobb diasztereomerfelesleget orto-helyzetű szubsztituenset tartalmazó **12** származéknál tapasztaltam.

Továbbá megállapítottam, hogy nem kell katalizátor vagy só alkalmazása ahhoz, hogy a reakció diasztereoselektív legyen és enyhén befolyásolható oldószer változtatásával.

2.3 Munkám további célja α -aminofoszfínátok és α -aminofoszfínsavak sztereoselektív előállítását volt, ehhez olyan enantiomertiszta iminből indultam ki, amely jó királis indukciót okoz, valamint egyszerűen lebontható.

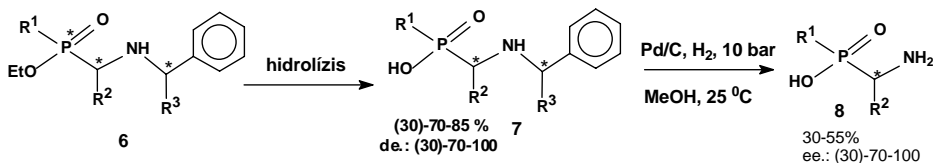
Az optikailag aktív **5** imineket feniletilaminból, fenilglicinol-metiléterből és fenilglicinol-benziléterből állítottam elő, majd reagáltattam **1** fenil- és propil-H-foszfínáttal, termikus körülmények között, katalizátor alkalmazása nélkül (3. egyenlet), mely jó termeléssel eredményezte a **6** α -aminofoszfínátokat.



R¹: Ph, Pr, **R²:** Ph, szubszt. Ph, C₆H₁₁, CH₂CH(CH₃)₂, **R³:** Me, CH₂OMe, CH₂OBz

3. egyenlet

2.4 A **6** α -aminofoszfínatok védőcsoportjainak eltávolítását deetilezéssel és hidrogénezéssel végeztem el, a deetilezést $R^3=Me$ szubsztituenst tartalmazó származékoknál sósavval, míg $R^3=CH_2OMe$ és CH_2OBz esetében jégecetes hidrogén-bromiddal szobahőmérsékleten; a katalitikus hidrogénezést nyomás alatt, metanolban, 5-6 óra alatt (4. egyenlet).



Hidrolízis: $R^3=Me$: cc. HCl, reflux, 8 h; $R^3=CH_2OMe, CH_2OBz$: jégecetes HBr, 1 nap, 25 °C

4. egyenlet

Az optikailag aktív **8** α -aminofoszfínsavak enantiomerfeleslegeit (30)-70-100 % között állapítottam meg. Vizsgáltam az imin felépítésében alkalmazott aldehid (R^2), a királis segédcsoport részét képező szubsztituens (R^3) és a H-foszfínat foszforatomhoz kapcsolódó R^1 csoport hatását a diasztereoselektivitásra. A legjobb eredményeket szubsztituálatlan $R^1=Ph$ szubsztituens esetén értem el (ee.: 100 %), de az orto-szubsztituált fenilcsoportok esetében is 70 % felett volt az enantiomerfelesleg. Alifás R^2 csoportok esetén már jelentősen kisebb enantiomerfelesleget tapasztaltam (ee.: ~50-60 %). Az R^3 csoportok hatását tekintve, a legjobb eredményeket $R^3: Me$ esetén értem el, míg az $R^1: Ph$ szubsztituens szintén magasabb diasztereoselektivitást eredményezett, mint $R^1: Pr$.

Irodalmi analógia alapján megállapítottam a **8** α -aminofoszfínsavak abszolút konfigurációját is. Az általam előállított **8** vegyületek *R* konfigurációjúként voltak azonosíthatók, így mindhárom (*S*)-királis reagens az *R*-konfigurációt indukálta az α -szénatomon.

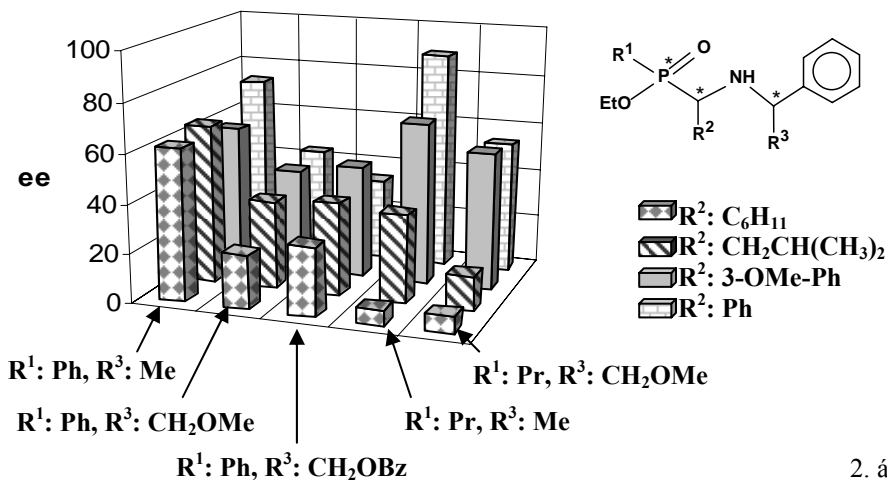
2.5 Analitikai módszert dolgoztam ki a reakció enantioszelektivitásának mérésére, felhasználva az addícióban kapott reakcióelegy ^{31}P -NMR spektrumában mért **6** származék négy diasztereomerjének megfelelő négy jelet, valamint az etilcsoport eltávolítása után mért **7** származék két diasztereomerjének megfelelő két jelet. Az összehasonlítás során megállapítottam, hogy a hidrolízis és a hidrogénezés során nem

történt racemizáció, vagyis a kiindulási **6** aminofoszfinát három aszimmetria centrumából kettőt eltávolítva sikerült optikailag aktív **8** aminofoszfinsavat előállítani. A módszert alkalmazva azt is megállapítottam, hogy a foszforatomon kialakuló enantioszelektivitás is számítható. Arra következtettem, hogy a beépített királis molekularésznek a foszforatomra kevés a hatása, az imin addícióban a királis indukció főleg az α -szénatomon jelentkezik.

2.6 További összefüggéseket állapítottam meg a fenti számítást alkalmazva (2. ábra). Az oszlopdiaagrammon a reakcióelegyben mért diasztereomerarányból számolt enantiomerfelesleg van feltüntetve (az α -szénatomra nézve) a szubsztituensek függvényében.

Azt tapasztaltam, hogy az oxigén tartalmú királis segédanyagok kisebb királis indukciót okoznak az α -szénen, mint a feniletilamin, mind fenil-, mind propil-H-foszfinát alkalmazásakor. A 2. ábra azt is mutatja, hogy az addíció során a diasztereoselektivitás kialakulásában nemcsak a királis segédanyag, hanem a H-foszfinát szubsztituense is szerepet játszik.

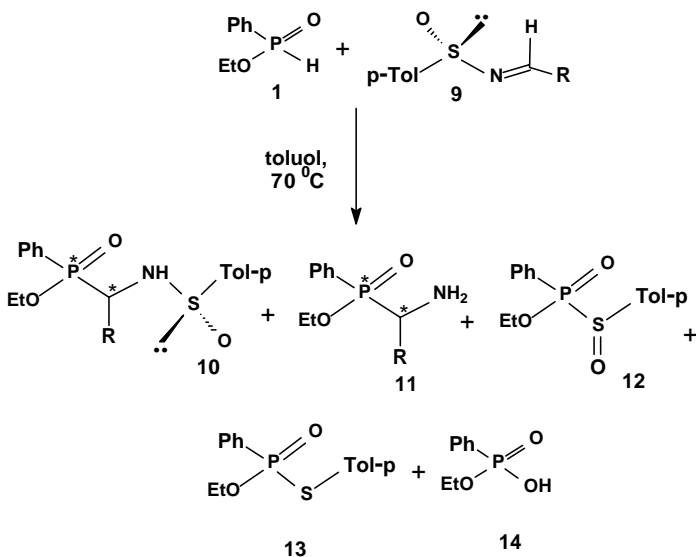
Az enantiomerfelesleg összehasonlítása a szubsztituensek függvényében



2. ábra

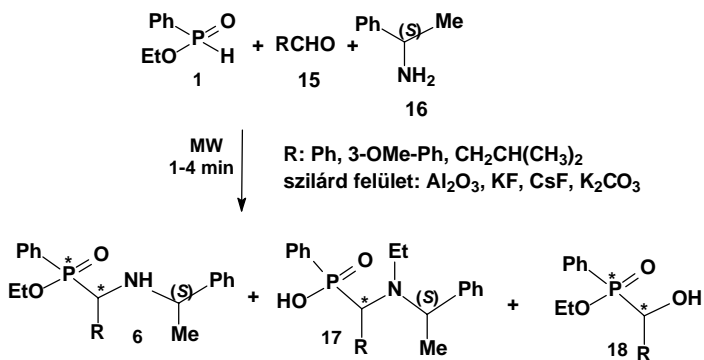
2.7 Megkísérletem a H-foszfinát addíciót optikailag aktív p-toluol-szulfinsavamidokból készült iminek esetére is kiterjeszteni (5. egyenlet). A várt diasztereoselektivitás helyett azt tapasztaltam, hogy **10** α -aminofoszfinát mellett **11** α -aminofoszfinsavészter, **14** fenil-foszfonsav monoészter, **13** tiofoszfonsavészter, és **12** foszfonil-p-tolilszulfoxid is keletkezett. Az R: izobutil és ciklohexil esetében nem keletkezett a várt α -aminofoszfinát, csak **13** és **14** vegyületek. Ezeknek a termékeknek és melléktermékeknek a keletkezésére egy reakciómechanizmust is valószínűsíttem.

Azokban az esetekben, amikor sikerült **10** α -aminofoszfinátot előállítani, megállapítottam a négy diasztereomer arányát, majd elvégeztem a termékek hidrolízisét, mellyel **8** α -aminofoszfinsavat kaptam 20-40 %-os enantiomerfelesleggel.



2.8 A termikus reakció mellett mikrohullámú gerjesztést is vizsgáltam az addíció során. Azt tapasztaltam **16** (*S*)-feniletilamin, **15** aldehyd és **1** fenil-H-foszfinát reakciójában, hogy nem csak a kívánt **6** α -aminofoszfinát, hanem **18** α -hidroxi-foszfinát és **17** triszubsztituált amin is képződik szilárd hordozó felületén (6. egyenlet).

Alumínium-oxid és kálium-fluorid felületén a reakcióidő növekedésével nőtt a **17** melléktermék aránya, és magasabb teljesítményen csökkent a diasztereoselektivitás is.



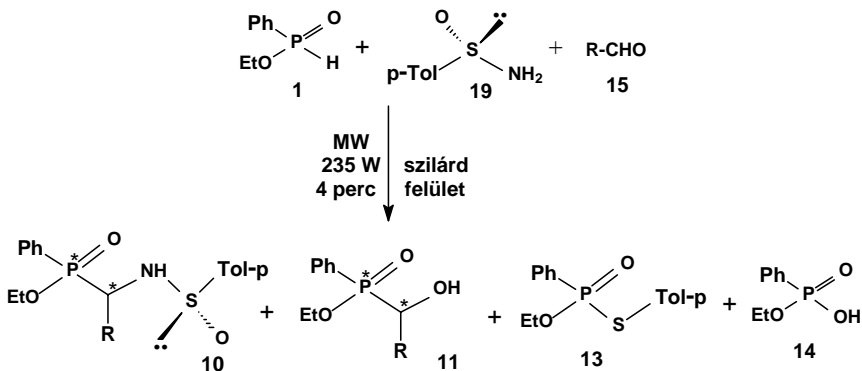
6. egyenlet

Cézium-fluorid jelenléte mellett az aminofoszfinát négy diasztereomerje közel azonos mennyiségben keletkezett. Kálium-karbonátot alkalmazva szilárd felületként, csak a **17** vegyület keletkezett magas konverzióval. Alifás aldehyd esetében nem keletkezett ez a melléktermék.

Meghatároztam az α -szélen bekövetkezett királis indukció nagyságát, alumínium-oxid felületén előállított **6** aminofoszfinátok deetilezése után. Így 60-80 %-os diasztereomerfelesleggel jutottam az N-védett aminofoszfinsavakhoz, vagyis a reakció termikus gyorsítása csak kevésbé rontja a diasztereoselektivitást.

2.8 Optikailag aktív **19** p-toluol-szulfínamidból végezve a háromkomponensű Kabachnik-Field reakciót mikrohullámú gerjesztéssel, mind aromás, mind alifás **15** aldehydből képződtek a megfelelő α -aminofoszfinátok, valamint a korábban tapasztalt mellékreakció is visszaszorult (7. egyenlet).

A kívánt **10** α -aminofoszfinátok kálium-karbonát felületén keletkeztek a legjobb konverzióval, számos modellnél a lehetséges diasztereomerekből csak kettő képződött, vagyis a p-toluol-szulfínamid kitűnő királis indukciót okozott. A védőcsoportok eltávolítása után csak kis/közepes enantiomerarányal sikerült izolálnom a **8** α -aminofoszfinsavakat.



R: Ph, 2-Cl-Ph, 3-OMe-Ph, CH₂CH(CH₃)₂, c-C₆H₁₁; szilárd felület: Al₂O₃, KF, K₂CO₃

7. egyenlet

Ez alapján valószínűsítettem, hogy ellentétben az oldószeres közegben végrehajtott reakciókkal, mikrohullámmal gerjesztett reakcióban a foszforatomon is jelentkezik a királis indukció hatása, amely a védőcsoportok eltávolítása után elvész.

Az értekezés témakörével kapcsolatos közlemények, előadások

Publikációk

1. Szabó, A.; Petneházy, I.; Jászay, M. Zs.; Tőke, L. *Heteroatom Chemistry* 2003, 14, 235.
2. Petneházy, I.; Jászay, M. Zs.; Szabó, A.; Everaert, K. *Synt. Com.* 2003, 33, 1665.
3. Szabó, A.; Jászay, Zs.; Tőke, L.; Hegedűs, L.; Petneházy, I. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4603.
4. Szabó, A.; Jászay, M. Zs.; Tőke, L.; Petneházy, I. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1991.
5. Szabó, A.; Petneházy, I.; Jászay, Zs.; Tőke, L. *Per. Pol. Chem. Eng.* 2003, 47/1, 85.

Konferenciák

1. α -Amino-foszfínátok szintézise, Szabó, A.; Petneházy I.; Jászay, M. Zs.; Tőke, L. *Vegyészkonferencia, 2001.*, Hajdúszoboszló.
2. α -Aminofoszfinsavak és származékaik, Szabó, A.; Petneházy, I.; Jászay, M. Zs.; Tőke, L. *XXV. Kémiai Előadói Napok, 2002.*, Szeged.
3. α -Amino-foszfinsavak szintézise, Szabó, A.; Petneházy, I.; Jászay, M. Zs. *VIII. Nemzetközi Vegyészkonferencia, 2002.*, Kolozsvár.
4. α -Amino-foszfinsavak enantioszelektív szintézise, Szabó, A.; Petneházy, I.; Jászay, M. Zs.; Tőke, L. *Vegyészkonferencia, 2003.*, Hajdúszoboszló.
5. α -Aminofoszfinsavak enantioszelektív szintézise, Szabó, A.; Petneházy, I.; Jászay, M. Zs.; Tőke L. *IX. Nemzetközi Vegyészkonferencia, 2003.*, Kolozsvár.
6. Optikailag aktív α -amino-foszfonsav származékok előállítására királis indukcióval, Nagy, É.; Petneházy, I.; Jászay, Zs.; Szabó, A. *IX. Nemzetközi Vegyészkonferencia, 2003.*, Kolozsvár.
7. α -Aminofoszfinsavak enantioszelektív szintézise, Szabó, A.; Petneházy, I.; Jászay, M. Zs.; Tőke, L. *Doktoráns Konferencia, BME, 2003.*, Budapest.
8. Enantioselective synthesis of α -aminophosphinates, Petneházy, I.; Szabó, A.; Jászay, M. Zs.; Tőke, L. *16. ICPC, 2004.*, Birmingham.