



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar
Oláh György Doktori Iskola

Aminofoszfin-oxidok, gyűrűs aminofoszfónátok és rokonvegyületeik szintézise és felhasználási lehetőségei

Doktori értekezés

Zwillinger-Tripolszky Anna

okleveles

gyógyszervegyész-mérnök

Témavezető:

Dr. Keglevich György

egyetemi tanár

Társtémavezető:

Dr. Bálint Erika

tudományos munkatárs

BME Szerves Kémia és Technológia tanszék

Budapest, 2020

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, **Dr. Keglevich Györgynek**, amiért kutatómunkámat a Szerves Kémia és Technológia Tanszék foszfororganikus és környezetbarát szintézisekkel foglalkozó kutatócsoportjában lehetővé tette, figyelemmel kísérte és hasznos tanácsaival mindvégig segítette. Köszönetemet fejezem ki **Dr. Bálint Erikának** a kutatás során nyújtott iránymutatásért és rengeteg segítségért.

Köszönöm **Tóth Emesének**, **Zoboki Lilinek** és **Széles Eszternek**, hogy kiváló hallgatóimként sok örömet és büszkeséget szereztek nekem közös munkánk során. Hálás vagyok a laborban eltöltött idejükért, mellyel hozzájárultak az eredmények létrejöttéhez.

Köszönet illeti társszerzőimet: **Dr. Czugler Mátyást** a röntgenkrisztallográfiás mérések kiértékelésében nyújtott segítségével, **Dr. Konstantin Karaghiosoffot** a röntgendiffrakciós mérések elvégzéséért, **Dr. Mucsi Zoltánt**, amiért kvantumkémiai számításokkal színesítette munkámat, **Dr. Kollár Lászlót** és **Dr. Pongrácz Pétert** a katalitikus vizsgálatok elvégzéséért, **Dr. Hegedűs Lászlót** a hidrogénezésekben nyújtott segítségével, **Németh Krisztinát**, **Dr. Szabó Pált** és **Kóti Jánost** a nagyfelbontású tömegspektrometriás mérésekért, az **Avidin Kft.** munkatársait: **Dr. Puskás Lászlót**, **Dr. Hackler Lászlót** és **Dr. Kari Beátát** és, a bioaktivitás mérések megtervezéséért és elvégzéséért, illetve közös cikkeink írása során nyújtott segítségükért.

Szeretném megköszönni közvetlen kollégáimnak, **Dr. Grün Alajosnak**, **Dr. Bagi Péternek**, **Dr. Mireiszné Kiss Nóra Zsuzsának**, **Dr. Jablonkai Erzsébetnek**, **Dr. Sőregi-Nagy Dávid Illésnek**, **Dr. Tajti Ádámnak**, **Dr. Rádai Zitának**, **Gutiné Csuka Anitának**, valamint a kutatócsoportban dolgozó valamennyi munkatársamnak az évek során nyújtott segítségüket és a jó munkahelyi légkört, amelyben dolgozhattam. Köszönetemet szeretném kifejezni **Tóth Nórának** és **Harsági Nikolettának**, amiért vidámságukkal megkönnyítették a nehezebb pillanatokot is. Hálával tartozom **Henyecz Rékának** a munkám során nyújtott tanácsaiért és barátságáért. Köszönöm, hogy – ígéretéhez híven – mindvégig mellettem állt.

Hálával tartozom a Tanszék valamennyi dolgozójának, különösen **Dr. Pálovics Emesének**, **Frank Zsuzsannának**, **Timári Lizandrának**, **Dr. Mátravölgyi Bélának** és **Dr. Marosi Györgynek** a munkám során nyújtott támogatásukért és segítségükért.

Szeretném megköszönni a **Családomnak**, hogy hittek bennem és mindvégig támogattak és segítettek abban, hogy céljaimat elérhessem.

Végül, de nem utolsó sorban, köszönöm férjemnek, **Zwillinger Mártonnak** szakmai támogatását, türelmét, és ami a legfontosabb, biztosságot nyújtó, önzetlen, óvó szeretetét.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1
2. Irodalmi áttekintés	2
2.1. α -Aminofoszfónatok és származékaik.....	2
2.1.1. α -Aminofoszfónatok és származékaik jelentősége	2
2.1.2. A Kabachnik–Fields-reakciókról általánosságban	2
2.1.3. Primer aminok Kabachnik–Fields-reakciója	4
2.1.3.1. Kabachnik–Fields-reakciók dialkil-foszfítokkal.....	4
2.1.3.2. Kabachnik–Fields-reakciók szekunder foszfin-oxidokkal.....	14
2.1.4. Amid-funkciót tartalmazó vegyületek Kabachnik–Fields-reakciója	17
2.1.4.1. Karbamátok Kabachnik–Fields-reakciója.....	17
2.1.4.2. Karbamid-származékok Kabachnik–Fields-reakciója.....	20
2.1.4.3. Amidok Kabachnik–Fields-reakciója.....	21
2.1.5. Primer aminok kétszeres Kabachnik–Fields-reakciója.....	21
2.1.5.1. Kétszeres Kabachnik–Fields-reakciók dialkil-foszfítokkal	21
2.1.5.2. Kétszeres Kabachnik–Fields-reakciók szekunder foszfin-oxidokkal.....	24
2.1.6. Bisz(foszfinoilmetil)aminok deoxigénezése, a foszfinok stabilizálása és felhasználása	27
2.1.6.1. Foszfortartalmú ligandumokról általában.....	27
2.1.6.2. Kétfogú bisz(aminofoszfin)-ligandumok előállítása deoxigénezéssel.....	27
2.1.6.3. Stabilizálás borán-kompleként	28
2.1.6.4. Bisz(aminofoszfinok) hasznosítása átmenetifém-komplexekben	29
2.2. Gyűrűs aminofoszfónatok, azaz 1,2,3-triazoilfoszfónatok, -foszfinátok és származékaik	31
2.2.1. Az 1,2,3-triazoilfoszfónatok és származékaik jelentősége	31
2.2.2. Az 1,2,3-triazolilfoszfónatok és származékaik előállítási lehetőségei.....	31
2.2.2.1. Az 1,2,3-triazolilfoszfónatok és származékaik előállítása 1,3-dipoláris cikloaddícióval.....	31
2.2.2.2. Az 1,2,3-triazolilfoszfónatok előállítása dominó-reakcióval	41
2.3. A mikrohullámú technika alkalmazása a szerves kémiában	43

3. Eredmények bemutatása	45
3.1. α -Aminofoszfin-oxidok és bisz(foszfinoilmetil)aminok szintézise.....	45
3.1.1. Szekunder foszfin-oxidok előállítása.....	45
3.1.2. Primer aminok és szekunder foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-reakciója	46
3.1.3. Primer aminok és szekunder foszfin-oxidok kétszeres Kabachnik–Fields-reakciója.....	48
3.1.4. A bisz(foszfinoilmetil)aminok felhasználása kétfogú foszfin-ligandumként...50	
3.1.4.1. <i>Deoxigénezés</i>	50
3.1.4.2. <i>Borán-komplexek előállítása</i>	52
3.1.4.3. <i>Platina-komplexek előállítása</i>	53
3.1.4.4. <i>Platina-komplexek térszerkezete</i>	54
3.1.4.5. <i>A platina-komplexek katalitikus aktivitásának vizsgálata</i>	56
3.1.5. Szimmetrikus és nem szimmetrikus <i>N,N</i> -bisz- és <i>N,N,N</i> -trisz(foszfinoilmetil)aminok szintézise α -aminofoszfin-oxidokból kiindulva.....	59
3.1.6. Kabachnik–Fields-reakciók megvalósítása amidokból kiindulva	61
3.2. (1,2,3-Triazolil)metil-foszfinátok és -foszfátok, valamint 1,2,3-triazolilfoszfonátok	66
3.2.1. Szerves azidok előállítása	66
3.2.2. Prop-2-inil-difenilfoszfinát és dietil-prop-2-inil-foszfát előállítása.....	67
3.2.3. (1,2,3-Triazol-4-il)metil-foszfinátok és (1,2,3-triazol-4-il)metil-foszfátok szintézise klikk-reakcióval.....	68
3.2.4. 1,2,3-Triazol-5-il-foszfonátok előállítása dominó-reakcióval	72
3.2.5. Az 1,2,3-triazol-5-il-foszfonátok antibakteriális hatásának és <i>in vitro</i> citotoxicitásának vizsgálata	82
4. A kísérletek részletes leírása.....	85
4.1. Rövidítésjegyzék	85
4.2. Alkalmazott készülékek, analitikai és szerkezetvizsgálati leírások.....	86
4.3. Általános előirat szekunder foszfin-oxidok előállítására Grignard-reakcióval	87
4.4. Általános előirat α -aminofoszfin-oxidok előállítására	88
4.5. Általános előirat az <i>N,N</i> -bisz(foszfinoilmetil)alkilaminok előállítására	88
4.6. Általános előirat a [bisz(dibenzil- vagy (di- <i>p</i> -tolilfoszfinometil)benzilamin]-borán-komplex előállítására.....	89

4.7. Általános előirat a gyűrűs platina-komplexek előállítására.....	89
4.8. Hidroformilezési kísérletek általános előirata	90
4.9. Általános előirat a nem szimmetrikus <i>N,N</i> -bisz(foszfinoilmetil)alkilaminok előállítására.....	90
4.10. A benzilaminometil-difenilfoszfin-oxid hidrogénezése	91
4.11. Általános előirat a <i>N,N</i> -bisz(foszfinoilmetil)aminok előállítására	91
4.12. Általános előirat a <i>N,N,N</i> -trisz(foszfinoilmetil)aminok előállítására	91
4.13. Általános előirat acilezett α -aminofoszfin-oxidok előállítására	92
4.14. Általános előiratok szerves azidokra	92
4.14.1. „A” módszer	92
4.14.2. „B” módszer.....	93
4.14.3. Fenil-azid előállítása	93
4.15. Általános előirat prop-2-inil-difenilfoszfinát és dietil-prop-2-inil-foszfát szintézisére.....	93
4.16. Általános előirat klikk-reakciókra	94
4.17. Általános előirat dominó-reakciókra	95
4.18. Biológiai aktivitás mérések	96
4.18.1. Sejttenyészet	96
4.18.2. Antibakteriális hatás	96
4.18.2. <i>In vitro</i> citotoxicitás	96
5. Összefoglalás	98
6. Tézisek	102
7. Közlemények.....	103
7.1. Az értekezés alapját képező teljes tudományos közlemények	103
7.2. A doktori értekezés tárgyában készült rövid elő- és összefoglaló közlések, review cikkek, illetve könyvfejezetek	103
7.3. Az értekezéshez tágabb értelemben kapcsolódó közlemények	104
8. Irodalomjegyzék	105

1. Bevezetés

Az α -aminofoszfónatok és származékaik a szakirodalomból ismert, szerteágazó biológiai hatásuknak köszönhetően fontos kutatási területet képviselnek a foszforvegyületek családján belül.¹ Az aminofoszfín-oxidok és bisz(foszfinoilmetil)aminok – deoxigénezést követően – foszfín-ligandumként történő alkalmazása átmenetifém-komplexekben szintén jelentős.^[9] A gyűrűs aminofoszfónatnak tekinthető 1,2,3-triazolilfoszfónatok, valamint a foszfínat vagy foszfát oldallánccal rendelkező rokonvegyületeik többféle hatásterületen is potenciális biológiai aktivitással rendelkeznek.² A származékok széleskörű felhasználhatósága a vegyületkönyvtárak további bővítésére és a szintézismódszerek folyamatos fejlesztésére ösztönöz minket, kutatókat.

A Szerves Kémia és Technológia Tanszék Környezetbarát és Foszforkémiai Kutatócsoportjának egyik fő célkitűzése környezetbarát módszerek kidolgozása különféle foszfororganikus vegyületek előállítására. Az α -aminofoszfónatok szintézisének vizsgálata már komoly múltra tekint vissza csoportunkban. Munkám előzményeként Dr. Keglevich György irányítása alatt Dr. Prauda Ibolya, Dr. Szekrényi Anna, Dr. Bálint Erika és Dr. Tajti Ádám is tanulmányozta az α -aminofoszfónat-származékok előállítását, utóbbi két csoporttag a témában szerezte PhD fokozatát.

Doktori munkámat Dr. Keglevich György és Dr. Bálint Erika irányításával végeztem. Kutatómunkám során egyrészt új α -aminofoszfín-oxid-származékok előállítását tűztük ki célul. A vegyületek szintézisét Kabachnik–Fields-reakcióval, katalizátor nélkül, mikrohullámú (MW) körülmények között kívántunk megvalósítani. Az új vegyületek preparálásán és jellemzésén túlmenően, vizsgálni kívántuk az előállított bisz(foszfinoilmetil)aminok foszfín-ligandumként történő hasznosíthatóságát átmenetifém-komplexek szintézisében. Másrészt – a téma kiterjesztéseként – terveink között szerepelt gyűrűs aminofoszfónatok, 1,2,3-triazolilfoszfónatok, valamint 1,2,3-triazolilfoszfínatok és 1,2,3-triazolilfoszfátok szintézise réz(I)-katalizált dominó-reakciókkal és klikk-reakciókkal. Célul tűztük ki az előállított 1,2,3-triazolilfoszfónatok biológiai aktivitásának vizsgálatát.

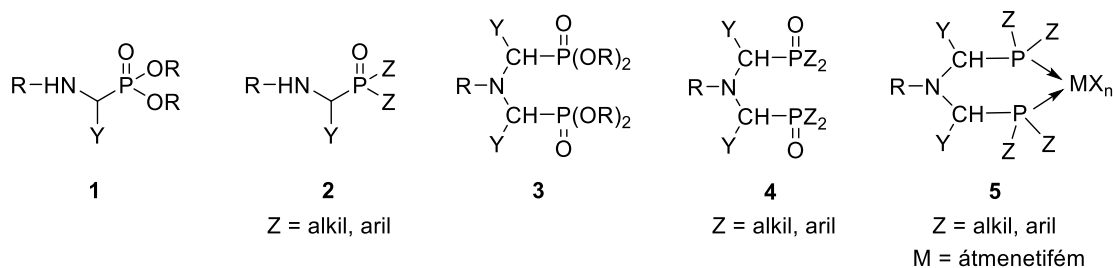
Doktori disszertációm felépítés tekintetében a hagyományos tagolást – Irodalmi áttekintés, Eredmények bemutatása, Kísérletek részletes leírása, Összefoglalás – követi, melyet az értekezésem alapját képező 5 közleményt tartalmazó Melléklettel egészítettem ki.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. α -Aminofoszfónátok és származékaik

2.1.1. α -Aminofoszfónátok és származékaik jelentősége

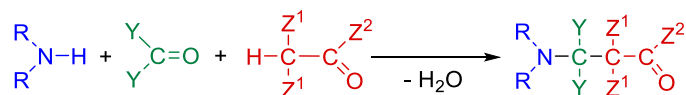
Az α -aminosavak foszfor-analógjainak tekinthető α -aminofoszfónátok (1) és származékaik, az α -aminofoszfín-oxidok (2), az utóbbi évtizedekben kiemelkedő figyelemnek örvendenek széles körű felhasználhatóságuknak köszönhetően (1. ábra). Az α -aminofoszfónátok (1) és α -aminofoszfín-oxidok (2) sok esetben biológiai aktivitással rendelkeznek.^{1,3,4} Egyes α -aminofoszfónátok fontos gyomirtó és gombaölő készítmények hatóanyagaként szolgálnak a mezőgazdaságban.⁵⁻⁷ Míg más származékok vírusellenes,⁸ illetve rákellenes⁹ hatást mutatnak vagy antibiotikumként,¹⁰ enzimgátlóként^{11,12} alkalmazhatók. Az N,N -bisz(foszfónometil)amin- (3) és N,N -bisz(foszfinoilmetil)amin-származékok (4) ugyancsak potenciális bioaktivitással rendelkeznek.¹ Szintén fontos felhasználási terület az aminofoszfín-oxidok (2) és bisz(foszfinoilmetil)aminok (4) deoxigénezést követően foszfín-ligandumként történő alkalmazása átmenetifém-komplexekben (5).^{[9],13-19} Amellett, hogy az előállított komplexek jó néhány reakcióban hatékony katalizátornak bizonyultak,²⁰⁻²⁴ egyes platina-, ruténium- és arany-komplexek rákellenes hatással is rendelkeznek.^{25,26}



1. ábra: Az α -aminofoszfónátok (1), α -aminofoszfín-oxidok (2), bisz(foszfónometil)aminok (3), bisz(foszfinoilmetil)aminok (4) és biszfoszfín-átmenetifém-komplexek (5) általános képlete

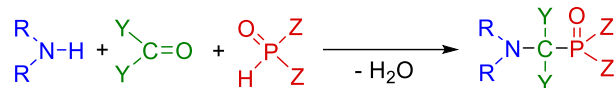
2.1.2. A Kabachnik–Fields-reakciókról általánosságban

A hagyományos Mannich-reakció három komponens, egy amin, egy aldehid vagy keton és egy α -hidrogénnel rendelkező keton kondenzációján alapul (2. ábra).



2. ábra: A Mannich-reakció általános sémája

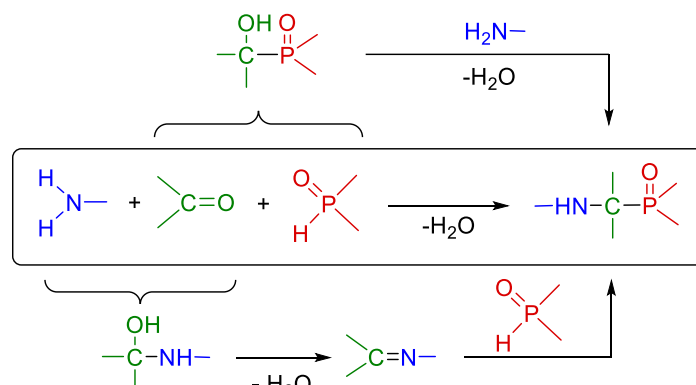
A Kabachnik–Fields-, vagy más néven foszfa-Mannich reakció, valamelyest analóg átalakítás, de az α -hidrogénnel rendelkező keton helyett egy foszfortartalmú vegyület, egy $>\text{P(O)H}$ reagens vesz részt a kondenzációban (3. ábra).²⁷⁻²⁹



3. **ábra:** A Kabachnik–Fields-reakció általános sémája

A reakció mechanizmusát tekintve két lehetséges reakcióút merül fel (4. *ábra*).^{30–34} Az egyik lehetőség, amikor először a >P(O)H reagens addicionálódik a karbonilvegyület C=O-kötésére, majd az így keletkezett α -hidroxifoszfónát hidroxilcsoportja szubsztitúciós reakcióban aminocsoportra cserélődik (4. *ábra* /1. reakcióút). A másik út szerint, először az amin és az aldehid komponensek lépnek kölcsönhatásba a Mannich-reakcióval analóg módon, ezután a képződött α -aminoalkohol reagál a >P(O)H vegyülettel (4. *ábra* /2. reakcióút). Primer aminok esetén a folyamat az α -aminoalkohol dehidratációjára során keletkező imin intermedieren keresztül megy végbe.

1. reakcióút (addíció-szubsztitúció)

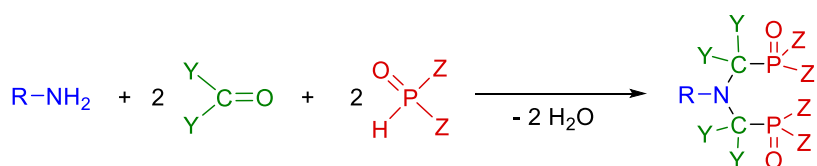


2. reakcióút (addíció-elimináció-addíció)

4. **ábra:** A Kabachnik–Fields-reakció lehetséges mechanizmusa

Az aktuális mechanizmust a kondenzációban résztvevő mindhárom komponens befolyásolja, erősen függ azok kémiai sajátosságaitól.

A kétszeres Kabachnik–Fields-reakciók során – primer aminok alkalmazása esetén – az egyszeres reakcióban keletkezett α -aminofoszfónát vagy α -aminofoszfín-oxid tovább reagál a feleslegben lévő aldehiddel vagy ketonnal, illetve >P(O)H vegyülettel (5. *ábra*). A reakció eredményeképpen bisz(foszfonometil)- vagy bisz(foszfinoilmetil)aminok keletkeznek.



5. **ábra:** A kétszeres Kabachnik–Fields-reakció általános sémája

Az α -aminofoszfónátok, bisz(foszfónometil)aminok és analóg származékok előállítására Kabachnik–Fields-reakcióval zöldkémiai szempontból előnyös megoldás. A háromkomponensű reakció lehetővé teszi, hogy a kétlépéses szintéziseket egy edényben (*one-pot*), atomhatékonyan és a köztitermék izolálása nélkül hajtsuk végre.^{35–37} Így a hagyományos szerves szintézisekhez képest ezen reakció egyik előnye, hogy egyszerűbben megvalósítható. Ráadásul elmarad az intermedier izolálása és tisztítása, így költséget (pl. oldószer) és időt takaríthatunk meg.

A reakció felfedezése óta rengeteg közlemény jelent meg a témában, melyek nemcsak a molekulakönyvtárak létrehozására, hanem – változatos reakciókörülményeket alkalmazva – a reakciók optimalizálására is hangsúlyt fektettek.^[10] Egy sereg cikk foglalkozik különféle katalizátorok és oldószeres jelenlétében végzett kondenzációval, míg egyre több publikáció tárgyal környezetbarát módszereket, melyekben a drága katalizátorokat és oldószereseket mellőzik a szintézis során.³⁸

Doktori értekezésem következő fejezeteiben arra törekszem, hogy az olvasó egy általános képet kapjon a Kabachnik–Fields-reakciók lehetséges megvalósításairól, az általános és népszerű tendenciákról, valamint a régebbi és az újabb keletű módszerekről. A 2.1.3. fejezetben a primer aminokból, aldehidekből és dialkil-foszfítokból vagy szekunder foszfin-oxidokból kiinduló kondenzációkat, majd ezt követően az amid-funkciót tartalmazó vegyületek Kabachnik–Fields-reakcióit mutatom be (2.1.4. fejezet). A 2.1.5. fejezetben a primer aminok kétszeres Kabachnik–Fields-kondenzációit tárgyalom.

2.1.3. Primer aminok Kabachnik–Fields-reakciója

2.1.3.1. Kabachnik–Fields-reakciók dialkil-foszfítokkal

Felfedezésük óta a Kabachnik–Fields-reakciókat leggyakrabban valamilyen adalék (katalizátor és/vagy oldószer) jelenlétében hajtották végre.^{[10].39} Általánosságban igaz, hogy a kondenzációkat leginkább vagy szobahőmérsékleten, vagy 50-100 °C-on valósították meg. Oldószerként például diklórmétánt,⁴⁰ tetrahidrofuránt,⁴¹ acetonitrilt,⁴² toluolt vagy etanolt⁴³ használták. A bázis vagy sav katalizátor jelenlétével a dialkil-foszfítok addícióját kívánták elősegíteni a köztiterméként keletkezett iminekre.^{44,45}

A Kabachnik–Fields-kondenzációkat gyakran Lewis-sav katalizátorok jelenlétében valósították meg (1. táblázat/1-6. sorok), az esetek többségében szobahőmérsékleten (1. táblázat/1-4. sorok). A módszer hátránya, hogy a reakcióelegyben lévő amin és a keletkező víz a Lewis-savakat elbontja, deaktiválja. Ezt kiküszöbölendő néhány esetben a víz megkötése

céljából – a katalizátor mellett – molekulaszitát is adtak a reakcióelegyhez (1. táblázat/3. és 6. sorok).

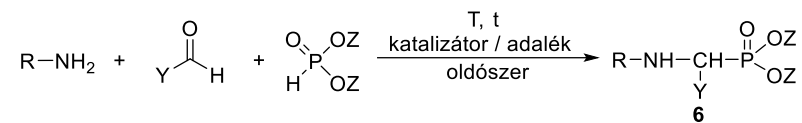
A fém-triflátok – főként a lantanida-triflátok – szintén hatékony katalizátornak bizonyultak a Kabachnik–Fields-reakciók során (1. táblázat/7-12. sorok). Az említett katalizátorok a hagyományos Lewis-savakhoz képest előnyösebbek, mert vízben stabilak, azonban felettébb drágák. α -Aminofoszfónátok (6) szintézisét triflát katalizátorok jelenlétében szokványos szerves oldószerekben (pl. diklórometán vagy tetrahidrofurán) jó termeléssel valósították meg (1. táblázat/7-9. sorok). Az itterbium-triflát stabilitása azt is lehetővé tette, hogy a reakciókat vízben, felületaktív anyag (polietilén-glikollal funkcionizált α -tokoferil-szebacát, PTS) jelenlétében hajtsák végre (1. táblázat/10. sor). Abban az esetben, amikor anilin, különböző aldehidek és dietil-foszfít Kabachnik–Fields-reakcióját lantanoida-triflát katalízis mellett ionos oldószerben végezték, kiváló termeléssel jutottak a kívánt vegyületekhez (6) (1. táblázat/11. és 12. sorok). A kondenzációt MW besugárzással végrehajtva, a reakcióidő jelentősen rövidebb volt (1. táblázat/12. sor).

Primer aminok, aldehidek és dialkil-foszfítok reakcióját bizonyos esetekben egyszerűbb savkatalizátor, például trifluorecetsav is elősegítheti (1. táblázat/13. sor). A háromkomponensű kondenzációt foszfor-wolframsavval ($H_3PW_{12}O_{40}$) impregnált szilikagél (1. táblázat/14. sor), valamint polianilin-metánszulfonsav-sóval (PANI-MSA) borított üveglemez (1. táblázat/15. sor) jelenlétében egyaránt végrehajtották. A hordozós katalizátorok alkalmazásának előnye, hogy leegyszerűsítik a reakció feldolgozását.

Számos α -aminofoszfónát (6) előállítását valósították meg acetonitrilben 40 °C-on katalizátorként arany-bipiridin komplexet alkalmazva (1. táblázat/16. sor). Anilinek, benzaldehidek és difenil-foszfít kondenzációja során a cink-di(L-prolin) is hatékony katalizátornak bizonyult (1. táblázat/17. sor).

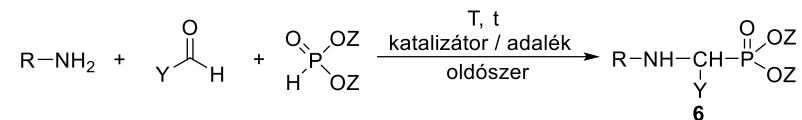
Több olyan példa is fellelhető az irodalomban, melyekben a háromkomponensű reakciót valamilyen felületaktív anyaggal (1. táblázat/18. sor) vagy ionos oldószerrel (IF) (1. táblázat/19. sor) tették hatékonyabbá. A savkatalízis kiváltására jó alternatívának bizonyult az ionos folyadékok és az ultrahangos besugárzás kombinációja (1. táblázat/19. sor). A szinergikus hatásnak köszönhetően a reakciók metanolban, szobahőmérsékleten már 5-10 perc alatt lejáródtak.

1. táblázat: Primer aminok, aldehidek és dialkil-foszfitek Kabachnik–Fields-reakciója katalizátor és oldószer jelenlétében



Sorszám	R	Y	Z	Katalizátor / adalék	Oldószer	Körülmények	Termelés [%]
1 ⁴⁰	Bn, Ph 4-MeOC ₆ H ₄	Ph, PhCH=CH, 4-BrC ₆ H ₄ , 2-NO ₂ C ₆ H ₄ , 2-furil	Et	GaI ₃ (10 mol%)	DKM	25 °C, 2-3,5 óra	80-95
2 ⁴⁶	Pr, ⁱ Pr, ^c Hex, Bn, Ph, PhCH(Me)	ⁱ Pr, PrCH=C(Et), Ph, PhCH=CH, 3-HOC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 2-piridil	Et	InCl ₃ (10 mol%)	THF	25 °C, 10-15 óra	82-95
3 ⁴⁷	Bn, Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 2-piridil, benzotiazol-2-il	Pr, Bn, Ph, PhCH=CH, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ , 4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ ,	Me, Et	SbCl ₃ /Al ₂ O ₃ (5 mol%), 5 Å molekulaszita	MeCN	25 °C, 2,5-7 óra	65-92
4 ⁴⁸	Hex, Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄	^c Hex, Ph, PhCH=CH, 4-MeC ₆ H ₄ , 3-MeOC ₆ H ₄ , 4-CF ₃ C ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Et	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆ (33 mol%)	MeCN	25 °C, 3-3,5 óra	76-90
5 ⁴⁹	Bn, Ph, 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄	Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄	Et	Mg(ClO ₄) ₂ (5 mol%)	EtOH	50 °C, 5-24 óra	75-99
6 ⁴²	Bu, ^t Bu, Hex, ^c Hex, Bn, Ph	Bn, Ph, PhCH=CH, 4-MeC ₆ H ₄ , 2-furil	Et, ⁱ Pr	SmI ₂ (10 mol%), 4 Å molekulaszita	MeCN	80 °C, 24 óra	42-96
7 ⁵⁰	Pr, Bn, Ph	Non, Ph, PhCH=CH, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 2-furil	Et	Yb(OTf) ₃ (5 mol%), MgSO ₄ v. 4 Å molekulaszita	DKM	25 °C, 5 óra	71-93
8 ⁵¹	Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 3-ClC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 2-BrC ₆ H ₄ , 3-CF ₃ C ₆ H ₄ , 4-CF ₃ C ₆ H ₄ , 3-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NMe ₂ C ₆ H ₄	Et	Cu(OTf) ₂ (5 mol%), bisz(oxazolin) ligandum (5 mol%)	DKM	25 °C, 6 óra	73-94
9 ⁴¹	ⁱ Pr, Non, Ph, PhCH=CH, 3-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Bn, Ph, 3-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Et	In(OTf) ₃ (5 mol%), MgSO ₄	THF	66 °C, 12-54 óra	16-99
10 ⁵²	Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 2-ClC ₆ H ₄ , 3-ClC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 2-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Et	Yb(OTf) ₃ (1 mol%)	PTS/H ₂ O	25 °C, 1 óra	83-96

1. táblázat: Primer aminok, aldehidek és dialkil-foszfitok Kabachnik–Fields-reakciója katalizátor és oldószer jelenlétében (folytatás)



Sorszám	R	Y	Z	Katalizátor / adalék	Oldószer	Körülmények	Termelés [%]
11 ⁵³	Ph	Ph, 2-MeC ₆ H ₄ , 3-MeC ₆ H ₄ , 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-CF ₃ C ₆ H ₄ , 1-naftil, 3-furil, tiofén-3-il	Et	Sc(OTf) ₃ (1 mol%)	[bmim][PF ₆]	20 °C, 27 óra	90-99
12 ⁵⁴	Ph	Ph, 2-MeC ₆ H ₄ , 3-MeC ₆ H ₄ , 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 1-naftil	Et	Yb(OTf) ₃ (10 mol%)	[bmim][BF ₄]	2 perc ^a	83-99
13 ⁵⁵	^t Bu, 3-MeC ₆ H ₄	pirén-1-il	Me	CF ₃ COOH	MeOH v. MeCN	65 v. 82 °C, 24 óra	28-98%
14 ⁵⁶	Ph, 2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 3-ClC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄	Me, Et, Bn	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ /SiO ₂ (20 mol%)	MeCN	25 °C, 1 óra	93-98
15 ⁵⁷	Ph, 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-BrC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄ , 4-OHC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	PANI-MSA bevonatú üveglemez	hexán	25 °C, 3 óra	73-98
16 ⁵⁸	Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄	Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-BrC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Et	[AubpyCl ₂]Cl (5 mol%)	MeCN	40 °C, 3-10 óra	85-95
17 ⁵⁹	Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 2,6-Me ₂ C ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-BrC ₆ H ₄ , 4-IC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 3-HOC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-BrC ₆ H ₄ , 4-CF ₃ C ₆ H ₄ , 3-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NMe ₂ C ₆ H ₄	Ph	Zn(L-Pro) ₂ (10 mol%)	DKM	25 °C, 20-60 perc	87-98
18 ⁶⁰	Ph, 2-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-BrC ₆ H ₄ , 2-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	6-nirobenzo[d]-[1,3]dioxol-5-il	Et	polioxietilén(20)-szorbitán-laurát (5 mol%)	H ₂ O	60 °C, 25-60 perc	82-91
19 ⁶¹	Ph, 4-MeC ₆ H ₄	Ph, 2-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 2-ClC ₆ H ₄ , 3-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	[bmim][AlCl ₄] (10 mol%)	MeOH	25 °C, 5-10 perc ^b	87-93

^aHáztartási MW készülékkel történő besugárzás.

^bUltraszagos besugárzás.

Számos olyan publikáció található, amely a Kabachnik–Fields-reakciók valamilyen katalizátor jelenlétében történő, ugyanakkor oldószer nélküli megvalósítását tárgyalja.^[10]

Primer aminok, aldehidek és dialkil-foszfátok reakciója oldószer nélkül hatékonyan megvalósítható katalizátorként természetes foszfátokat, vagy foszfátok és nátrium-fluorid keverékét alkalmazva (2. táblázat/1. sor).

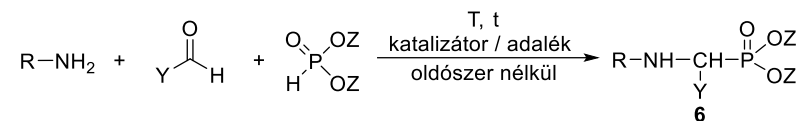
Több kutatócsoportban is megmutatták, hogy az α -aminofoszfónátok (6) Lewis-sav katalízissal oldószermentes körülmények között is hatékonyan előállíthatók (2. táblázat/2-4. sorok). Katalizátorként bizmut-nitrátot alkalmazva a kondenzációt szobahőmérsékleten és konyhai MW sütőben is elvégezték. MW besugárzás mellett a reakcióidő 5-10 órától 1-4 percre csökkent (2. táblázat/4. sor).

Alkil-, aralkil-, valamint aril-aminok, aldehidek és dietil-foszfát kondenzációját különböző fém-triflátok jelenlétében 80 °C-on valósították meg. A kívánt α -aminofoszfónátokhoz (6) 60-92%-os termeléssel jutottak (2. táblázat/5. sor).

Az eddigieknél valamivel zöldebb megoldás, amikor a kondenzációkat 7-10 mol% ionos folyadék hozzáadásával hajtották végre (2. táblázat/6-9. sorok). A reakciók szobahőmérsékleten is már 1-2 óra alatt lezajlottak (2. táblázat/6-8. sorok).

Az utóbbi években a Kabachnik–Fields-reakciók területén is igen elterjedt a nano részecskék alkalmazása (2. táblázat/10-13. sorok). A foszfor-wolframsavval ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$), illetve dehidroaszorbinsavval (DHA) bevont részecskék (Fe_3O_4) ötvözik a savkatalizátorok és a mágneses nano részecskék előnyös tulajdonságait (1. táblázat/10. és 11. sorok). A reakciók feldolgozását könnyíti, hogy a katalizátor a reakcióelegyből könnyen kiszűrhető. Reddy és munkatársai MW körülmények között, katalizátorként gadolínium-oxid nanorészecskéket alkalmazva egyes α -aminofoszfónátok (6) előállítását már 2 perc alatt megvalósították (1. táblázat/13. sor).

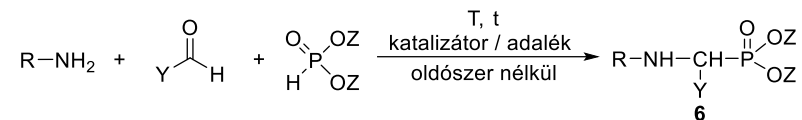
2. táblázat: Primer aminok, aldehidek és dialkil-foszfitek Kabachnik–Fields-reakciója katalizátor jelenlétében, oldószer nélkül



Sorszám	R	Y	Z	Katalizátor / adalék	Körülmények	Termelés [%]
1 ⁶²	Bn, Ph, 2-MeC ₆ H ₄	Ph, PhCH=CH, 4-MeC ₆ H ₄ , 2-HOC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ ,	Me, Et	(Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ F ₂ v. (Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ F ₂ /NaF	25 °C, 14-30 óra	43-87
2 ⁶³	^t Hex, CH ₂ CH(OMe) ₂ , Bn, Ph, 4-HOC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ , 4-(COOMe)C ₆ H ₄ , 2-NO ₂ C ₆ H ₄ , 3-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ , 4-CNC ₆ H ₄ , benzotiazol-2-il, 4-morfolinetil, 1-adamantil	ⁱ Pr, Ph, PhCH ₂ CH ₂ , PhCH=CH, 4-HOC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 2,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ , 2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NMe ₂ C ₆ H ₄ , 1-naftil, 2-furil, tiofén-2-il, 2-piridil	Me, Et	Mg(ClO ₄) ₂ (5 mol%)	25 v. 80 °C, 2-30 perc	75-98
3 ⁶⁴	4-FC ₆ H ₄ , 3,4-F ₂ C ₆ H ₃	4-FC ₆ H ₄ , 2-F,4-ClC ₆ H ₃	Et	BF ₃ ·Et ₂ O (40 mol%)	70 °C, 2 óra	83-96
4 ⁶⁵	Bn, Ph, 2-HOC ₆ H ₄	Ph, PhCH=CH, 4-MeC ₆ H ₄ , 2-HOC ₆ H ₄ , 2,5-(HO) ₂ C ₆ H ₃ , 3-MeOC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ , 3-MeO,4-OHC ₆ H ₃ , 3-OH,4-MeOC ₆ H ₃ , 2-OH,3-MeOC ₆ H ₃ , HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ OC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 3-ClC ₆ H ₄ , 4-NMe ₂ C ₆ H ₄ , 1,3-benzodioxol-5-il	Et	BiNO ₃ ·5 H ₂ O (10 mol%)	25 °C, 5-10 óra v. MW (2350 W) ^a , 1-4 perc	85-95 v. 88-98
5 ⁶⁶	^t Bu, Bn, Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 2-ClC ₆ H ₄ , 3-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ ,	Ph, PhCH=CH, 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 1-naftil, 2-furil, 3-indolil	Et	M(OTf) _n [M = Li, Mg, Al, Cu, Ce] (10 mol%)	80 °C, 1-6 óra	60-92

^aHáztartási MW készülékkel történő besugárzás.

2. táblázat: Primer aminok, aldehidek és dialkyl-foszfitok Kabachnik–Fields-reakciója katalizátor jelenlétében, oldószer nélkül (folytatás)



Sorszám	R	Y	Z	Katalizátor / adalék	Körülmények	Termelés [%]
6 ⁶⁷	Bn, Ph, 4-FC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-BrC ₆ H ₄	Ph, 4-HOC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 2-ClC ₆ H ₄ , 3-ClC ₆ H ₄ , 3-BrC ₆ H ₄ , 4-BrC ₆ H ₄ ,	Et	C ₅ H ₁₄ ClNO·2ZnCl ₂ IF (15 mol%)	25 °C, 0,5-2 óra	70-98
7 ⁶⁸	4-NMe ₂ C ₆ H ₄ , 4-NEt ₂ C ₆ H ₄	benzotiazol-2-il, 5-Me-benzotiazol-2-il, 5-MeO-benzotiazol-2-il, 5-EtO-benzotiazol-2-il, 5-NO ₂ -benzotiazol-2-il	Et	szulfonsavas IF (10 mol%)	25 °C, 1-2,5 óra	85-96
8 ⁶	ⁿ Pr, Bn, Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph, 4-PhC ₆ H ₄ , 4-HOC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-BrC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Et	MWCNT-[mpIm]HSO ₄ (7 mol%)	25 °C, 33-80 perc	89-96
9 ⁶⁹	Ph, 4-ClC ₆ H ₄	Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 3-ClC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 3-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Et	savas IF (10 mol%)	50 °C, 1-2,5 óra	85-96
10 ⁷⁰	Bn, Ph	Ph, 2-MeC ₆ H ₄ , 2-MeOC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 2-ClC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 2-CF ₃ C ₆ H ₄ , 2-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me, Et	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (5 mol%)	25 °C, 3-6 óra	72-97
11 ⁷¹	Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-BrC ₆ H ₄	Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , PhCH=CH, 2-tienil	Me	DHA-Fe ₃ O ₄ (0,9 mol%)	40 °C, 1-2 óra	75-95
12 ⁷²	2-naftil, 2-fluorenil	Et, Pr, Bu, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-HOC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-EtOC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ 4-BrC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	TiO ₂ -SiO ₂ (5 mol%)	70 °C, 3-5 perc	85-97
13 ⁷³	4-morfolinoetil	2-OHC ₆ H ₄ , 2,4-(OH) ₂ C ₆ H ₃ , 2-OH,5-ClC ₆ H ₃ , 2-OH,5-BrC ₆ H ₃ , 2-OH,5-NO ₂ C ₆ H ₃ , 2-OH,4-Et ₂ NC ₆ H ₃ , 2-OH,3,5- ⁱ Bu ₂ C ₆ H ₂ , 2-OH,3,5-Br ₂ C ₆ H ₂	Me	nano-Gd ₂ O ₃ (5 mol%)	MW (180 W) ^a , 2 perc	93-99

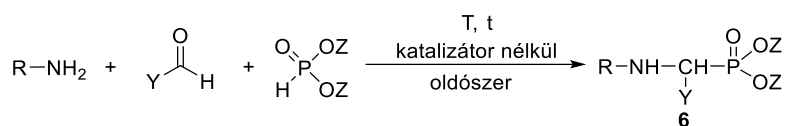
^aHáztartási MW készülékkel történő besugárzás.

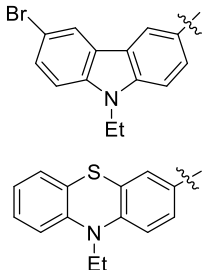
Érdekes azonban, hogy az említettek közül számos publikáció annak ellenére jelent meg, hogy a 2000-es évek elején már több kutatócsoportban bizonyították, hogy primer aminok, aldehidek és dialkil-foszfitek kondenzációja katalizátor, sőt sok esetben oldószer nélkül is megvalósítható.

A katalizátormentes, de oldószerben végrehajtott Kabachnik–Fields-kondenzációra példa, amikor Yadav és munkatársai különböző aminok, benzaldehid-származékok és dietil-foszfitek reakcióját 1-butil-3-metilimidazólium-tetrafluoroborát vagy -hexafluorofoszfát ionos oldószerekben valósították meg (3. táblázat/1. sor). Ezekben az esetekben az ionos folyadék a reakció során nem csupán oldószerként, hanem katalizátorként is szolgált.

Kumar kutatócsoportjában aromás aminok, nagy térkitöltésű aldehidek és dietil-foszfitek kondenzációját polietilén-glikolban hajtották végre (3. táblázat/2. sor). A reakció lejátszódásához 6-7 órára volt szükség, ugyanakkor jó termeléssel jutottak a kívánt α -aminofoszfátokhoz (6).

3. táblázat: Primer aminok, aldehidek és dialkil-foszfitek Kabachnik–Fields-reakciója katalizátor nélkül és oldószer jelenlétében

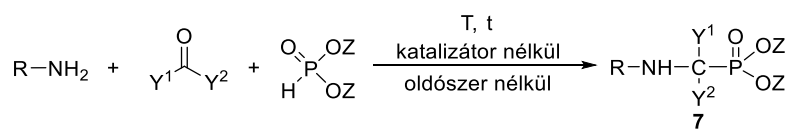


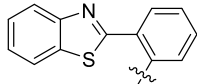
Sorszám	R	Y	Z	Oldószer	Körülmények	Termelés [%]
1 ⁷⁴	Non, MeCH=CH, Ph, PhCH=CH, 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 4- ClC ₆ H ₄ , 4- NO ₂ C ₆ H ₄ , 2-furil, tiofén-2-il, 2-naftil	Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄	Et	[bmim][PF ₆] v. [bmim][BF ₄]	25 °C, 4,5-9,5 óra	81-90
2 ^{75,76}	Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4- ⁱ PrC ₆ H ₄ , 4-HOC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 4- ClC ₆ H ₄ , 4-BrC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-CNC ₆ H ₄		Et	PEG-400	100 °C, 6-7 óra	78-93

Ranu és Hajra 2002-es cikkének tanulsága szerint, katalizátor és oldószer nélkül is megvalósítható primer aminok, aldehidek és dietil-foszfitek Kabachnik–Fields-reakciója (4. táblázat/1. sor). A kondenzációk 75-80 °C-on 25-30 perc alatt lejátszódtak, és a várt termékeket (7) ~80% fölötti termeléssel kapták.

A katalizátor- és oldószermentes körülmények között végrehajtott Kabachnik–Fields-reakciókat gyakran ultrahangos vagy MW besugárással⁷⁷ teszik hatékonyabbá. Az ultrahangos besugárzás pozitív hatását aromás aminok, aldehidek dietil-foszfít reakciójával bizonyították (4. táblázat/2. sor). A kondenzációk oldószer- és katalizátormentes körülmények között, szobahőmérsékleten 0,5-6,5 óra alatt mentek végbe. (Aminofenil)benzotiazol, aromás és heteroaromás aldehidek, dietil-foszfít vagy etilfenil-*H*-foszfinát reakcióját konyhai MW készülékben valósították meg (4. táblázat/3. sor). Szintén háztartási MW készülékben tanulmányozták különféle α -aminofoszfónatok (7) előállítását (4. táblázat/4. sor). A katalizátor és oldószer nélküli alternatív módszerrel, 73-92%-os termeléssel jutottak a várt származékokhoz (7). Egy kínai kutatócsoportban anilin, benzaldehid és dimetil-foszfít reakcióját optimalizálták.⁷⁸ A legjobb eredményt MW besugárzás mellett, 80 °C-on érték el. Ezt követően a kondenzációt más aminokra és aldehidekre is kiterjesztették, és a kívánt célvegyületekhez (7) 40-98%-os termeléssel jutottak (4. táblázat/5. sor).

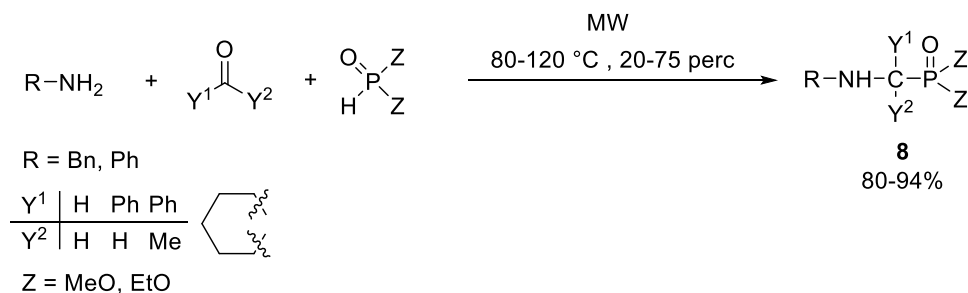
4. táblázat: Primer aminok, aldehidek/ketonok és dialkil-foszfítok Kabachnik–Fields-reakciója katalizátor és oldószer nélkül



Sorszám	R	Y ¹	Y ²	Z	Körülmények	Termelés [%]
1 ⁷⁹	Bu, ^c Hex, Bn, Ph, 2-MeOC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 3-ClC ₆ H ₄	ⁱ Pr, Ph, 2-OHC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-NMe ₂ C ₆ H ₄	H	Et	75-80 °C, 25-30 perc	82-93
2 ⁸⁰	Ph, 4-MeOC ₆ H ₄ , 2-ClC ₆ H ₄ , 3-ClC ₆ H ₄ , 3-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph, 4-MeOC ₆ H ₄ , 2-ClC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	Et	ultrahangos besugárzás, 26 °C, 0,5-6,5 óra	61-97
3 ⁸¹		3,4-F ₂ C ₆ H ₃ , 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ , 2-Cl,5-NO ₂ C ₆ H ₃ , 4-piridil, imidazol-2-il, 2-NO ₂ -tiofén-2-il	H	Et ^a	háztartási MW, 455 W, 5-10 perc	80-93
4 ⁸²	^t Bu, ^c Hex, Bn	^c Hex, ^t Pr, Ph, 5-Me-2-purinil, 5-Me-2-tienil, 1-naftil, 7-MeO-1,2,3,4-tetrahidronaftil-2	^t Bu, ^c Hex, Bn	Et	háztartási MW, 102 W, 8-20 perc	73-92
		adamantán-karbaldehid				
5 ⁷⁸	^c Hex, Bn, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ , 2-ClC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 3-BrC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 1-naftil	ⁱ Pr, ^t Bu, Ph, 4-MeOC ₆ H ₄ , 2-füril, tiofén-2-il	H	Me	MW, 80 °C, 2 perc	40-98

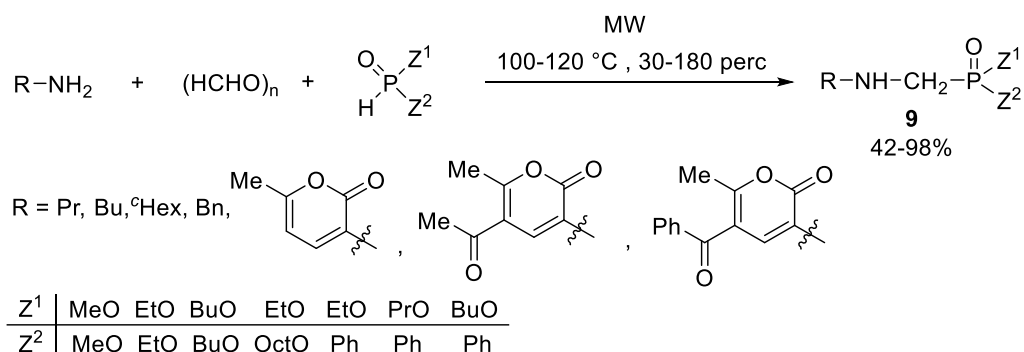
^aA reakciót etilfenil-*H*-foszfináttal is megvalósították.

Munkámhoz kapcsolódó előzményként, csoportunkban egy általánosan alkalmazható és környezetbarát módszert fejlesztettek ki Kabachnik–Fields-reakciók megvalósítására (6. ábra).⁸³ Benzilamin és anilin reakcióját vizsgálták különféle oxovegyületekkel és dialkylfoszfítokkal. A kondenzációkat oldószer és katalizátor nélkül, MW reaktorban, 80-120 °C-on hajtották végre. A kívánt termékeket (**8**) 80-94%-os termeléssel izolálták.



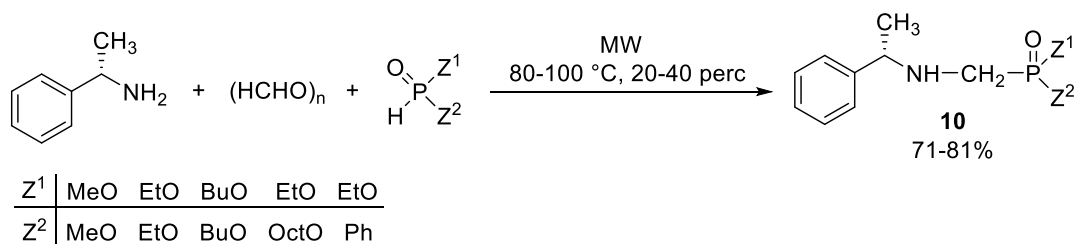
6. ábra: Kutatócsoportunkban kidolgozott eljárás Kabachnik–Fields-reakciók megvalósítására katalizátor és oldószer nélkül

Kutatócsoportunkban a reakciót számos további primer aminra, többek között 3-amino-2H-pirán-2-on-származékokra is kiterjesztették (7. ábra).⁸⁴⁻⁸⁶ Az aminokat paraformaldehiddel és különféle >P(O)H vegyületekkel MW körülmények között, 100-120 °C-on reagáltatták. A várt α-aminofoszfátokhoz (**9**) 42-98%-os termeléssel jutottak.



7. ábra: A kutatócsoportunkban kidolgozott eljárás kiterjesztése

A reakciót (S)-α-feniletilaminnal is elvégezték és jó termeléssel (71-91%) szintetizálták a kívánt optikailag aktív vegyületeket (**10**) (8. ábra).⁸⁷

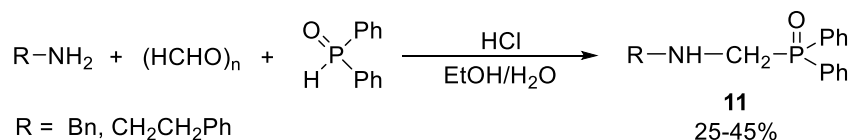


8. ábra: (S)-α-Feniletilamin, paraformaldehid és >P(O)H reagensek kondenzációja

2.1.3.2. Kabachnik–Fields-reakciók szekunder foszfin-oxidokkal

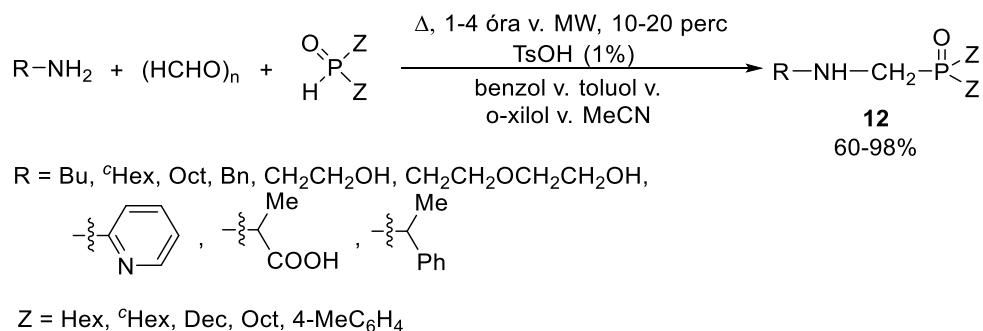
Míg a dialkil-foszfítokkal megvalósított Kabachnik–Fields-reakciók számos közleményben szerepelnek, addig az általában jóval reaktívabb szekunder foszfin-oxidokat, mint foszforreagenseket, csak kevesebb publikációban említik.

Aralkil-aminok, paraformaldehid és difenilfoszfin-oxid reakcióját sósav jelenlétében tanulmányozták (9. ábra).⁸⁸ Az elért gyengébb termelések (25-45%) valószínűleg az oldószerként választott etanol-víz elegynek köszönhetőek.



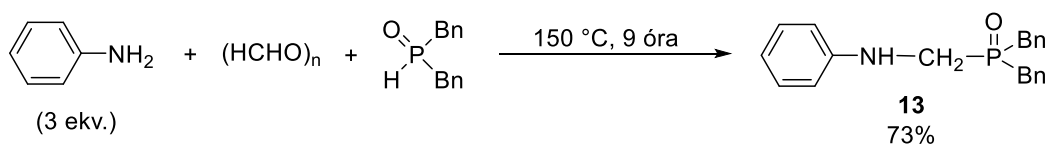
9. ábra: Kabachnik–Fields-reakció difenilfoszfin-oxiddal etanol/víz elegyben

Különböző primer aminokat, paraformaldehidet és szekunder foszfin-oxidokat *p*-toluolszulfonsav jelenlétében reagáltattak (10. ábra).⁸⁹⁻⁹² A reakciókat apoláris, magas forráspontú oldószerekben, illetve aminosav-származékok esetén acetonitrilben forralva végezték el. Kísérleteik során azt tapasztalták, hogy a reakcióidő MW besugárzás mellett jelentősen lecsökkent.



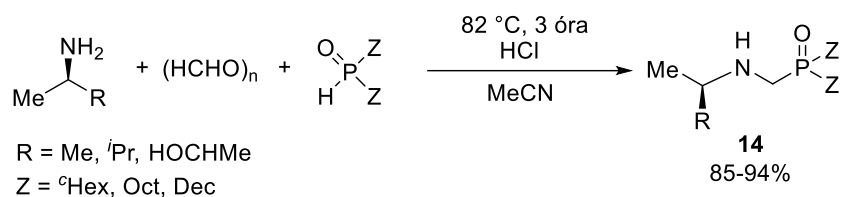
10. ábra: Primer aminok, paraformaldehid és szekunder foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-kondenzációja

Petrov kutatócsoportjában az anilin, paraformaldehid és dibenzilfoszfin-oxid kondenzációját tanulmányozták (11. ábra).⁹³ A reakció során az anilint háromszoros feleslegben alkalmazták. A várt termékhez (13) 73%-os termeléssel jutottak. A fenilaminometil-dibenzilfoszfin-oxidot (13) hidroximetil-foszfin-oxid intermediéren keresztül szintén előállították.⁹⁴



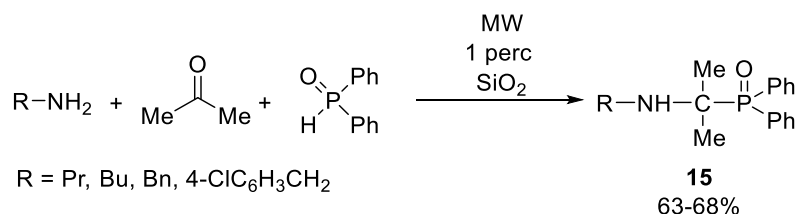
11. ábra: Fenilaminometil-dibenzilfoszfin-oxid előállítása

Királis aminosav-származékok, paraformaldehid és foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-reakcióját savkatalízis mellett, acetonitrilben forralva valósították meg (12. ábra).⁹⁵ A reakció teljessé tételéhez 3 órára volt szükség.



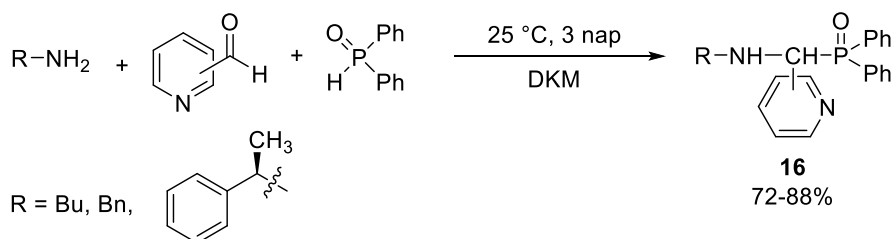
12. ábra: Királis aminosav-származékok Kabachnik–Fields-kondenzációja

Japán kutatók különböző primer aminokat, acetont és difenilfoszfin-oxidot reagáltattak szilikagél jelenlétében, oldószer nélkül, MW körülmények között (13. ábra).⁹⁶ Közleményükben nem említik a pontos hőmérsékletet, valamint az alkalmazott MW reaktor típusát.



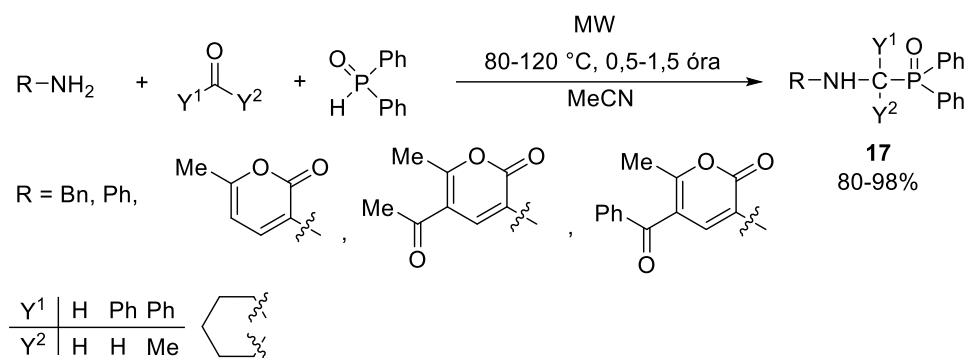
13. ábra: Szilikagél jelenlétében végzett Kabachnik–Fields-reakció

Primer aminok, piridin-karbaldehidok és difenilfoszfin-oxid reakciójával különféle piridin egységet tartalmazó α -aminofoszfin-oxidokat (16) szintetizáltak (14. ábra).⁹⁷ A butil- és benzilamin mellett egy királis aminnal, az (*R*)- α -feniletilaminnal is megvalósították a reakciót.



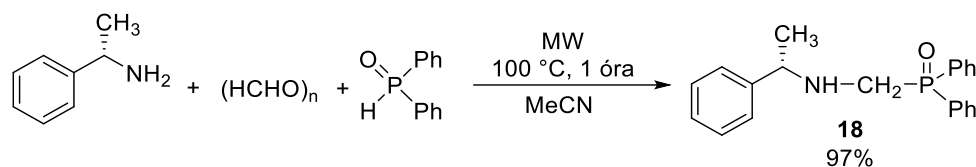
14. ábra: Primer aminok, piridin-karbaldehidok és difenilfoszfin-oxid kondenzációja

A közelmúltban több olyan cikk is született kutatócsoportunkban, melyekben szekunder foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-reakcióit tanulmányozták (15. ábra).^{83,86} A kondenzációkat MW besugárzás mellett, katalizátor nélkül, acetonitrilben valósították meg, és jó termeléssel jutottak a különféle α -aminofoszfin-oxidokhoz (17).



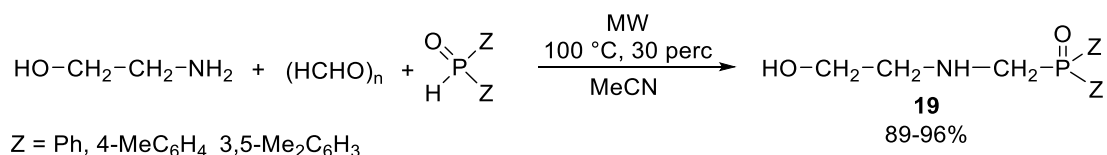
15. ábra: Kabachnik–Fields-reakciók difenilfoszfin-oxiddal MW körülmények között

A módszert egy optikailag aktív aminofoszfin-oxid (**18**) szintézisére is kiterjesztették, mely során (*S*)- α -feniletilamint reagáltattak paraformaldehiddel és difenilfoszfin-oxiddal (16. ábra).⁸⁷ A kívánt királis α -aminofoszfin-oxidot (**18**) 97%-os termeléssel izolálták.



16. ábra: (*S*)- α -Feniletilamin, paraformaldehid és difenilfoszfin-oxid reakciója

A kondenzációt etanolaminból kiindulva is megvalósították és kiváló termeléssel jutottak a várt α -aminofoszfin-oxidokhoz (**19**) (17. ábra).⁹⁸

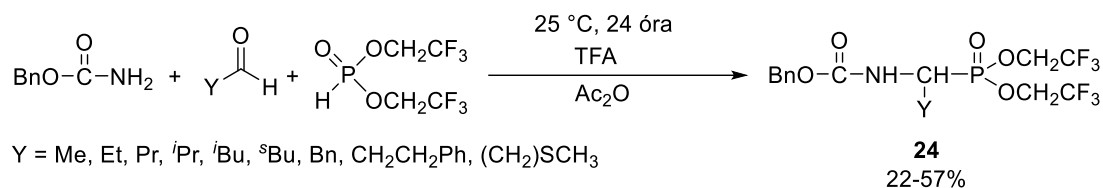


17. ábra: Aminoetanol, paraformaldehid és szekunder foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-kondenzációja

Olyan α -aminofoszfin-oxidok szintézisére, melyek a foszforatomon különböző szubsztituenseket hordoznak, csupán három irodalmi példa található.^{91,97,99,100} Az alábbiakban ezeket mutatom be.

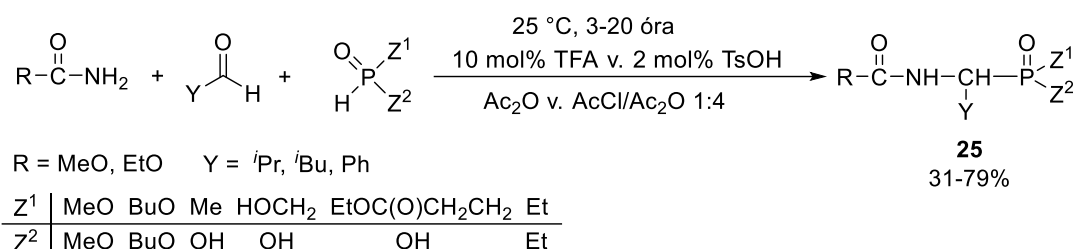
Egy orosz kutatócsoportban két lépésben valósították meg királis, tiazol egységet tartalmazó aminofoszfin-oxidok (**21**) szintézisét (18. ábra).⁹⁹ Első lépésként primer aminokat reagáltattak tiazol-2-karbaldehiddel, majd az így kapott imint (**20**) vitték Pudovik-reakcióba szekunder foszfin-oxidokkal.

bisz(2,2,2-trifluoetil)-észtereinek (**24**) előállítását (21. ábra).¹⁰¹ A szintetizált vegyületek (**24**) hatékony szerin-proteáz gátlónak bizonyultak.



21. ábra: [(Bisz(2,2,2-trifluoetoxil)foszforil)metil]karbamát-származékok szintézise

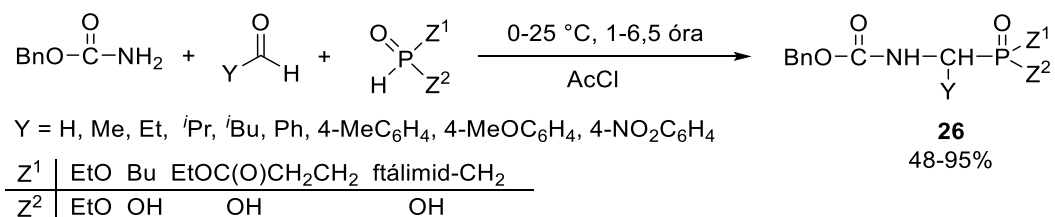
Különböző karbamátok, aldehidek és >P(O)H vegyületek reakcióját is végrehajtották trifluoecetsav, vagy *p*-toluolszulfonsav jelenlétében, oldószerként ecetsavanhidridet vagy acetil-klorid és ecetsavanhidrid 1:4 arányú elegyét alkalmazták (22. ábra).¹⁰²



22. ábra: Trifluoecetsav-, illetve *p*-toluolszulfonsav-katalizált háromkomponensű kondenzáció

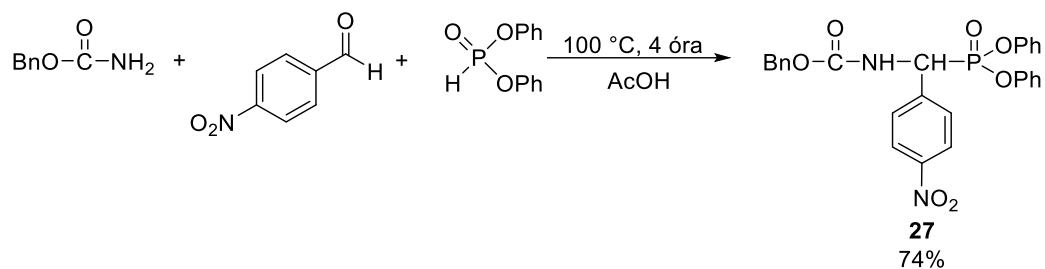
A karbamátokkal végzett Kabachnik–Fields-reakciók elterjedt kivitelezési módja, amikor a kondenzációt acetil-kloridban, ecetsavban vagy azok keverékében valósítják meg, egyéb katalizátor hozzáadása nélkül, mintegy az oldószer alkalmazva savkatalizátorként.

A 90-es években számos publikáció jelent meg, melyek benzil-karbamát, különböző aldehidek és foszforreagensek kondenzációjával foglalkoznak (23. ábra).^{103–105} A reakciókat acetil-klorid oldószerben, szobahőmérsékleten valósították meg, változatos termeléssel (48-95%) jutva a megfelelő benzil-karbamát-származékokhoz (**26**).



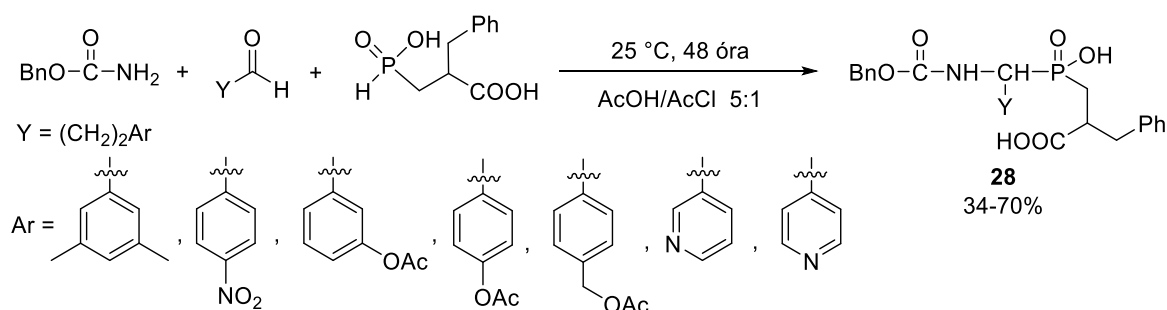
23. ábra: Benzil-karbamát Kabachnik–Fields-kondenzációja acetil-kloridban

Ugyancsak benzil-karbamátot *p*-nitrobenzaldehyddel és difenil-foszfitall reagáltattak (24. ábra).¹⁰⁶ A kondenzációt azonban – a korábbiaktól eltérő módon – magasabb hőmérsékleten, 100 °C-on, ecetsavban végezték el. A hőmérséklet emelésének hatására a reakcióidő 4 órára csökkent.



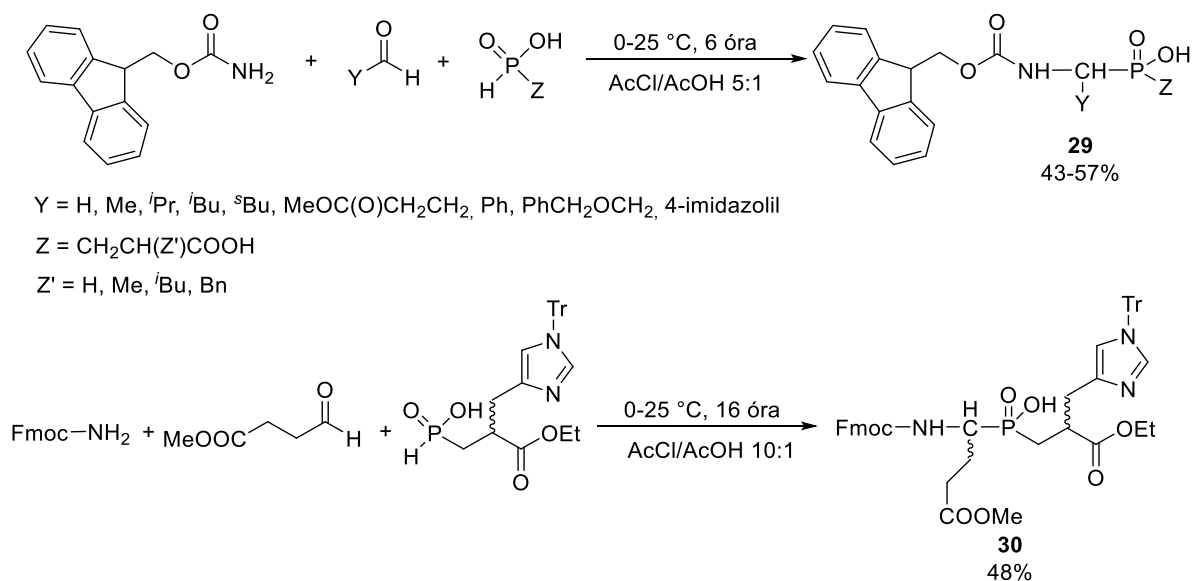
24. \acute{a}bra: Benzil-karbamát, *p*-nitrobenzaldehyd és difenil-foszfít reakciója

Mucha kutatócsoportja a benzil-karbamátot különböző benzaldehyd- vagy piridin-karbaldehyd-származékokkal, valamint *H*-foszfinsavval reagáltatta ecetsav és acetil-klorid 5:1 arányú elegyében (25. \acute{a}bra).¹⁰⁷ Az előállított védett aminofoszfónátokat (**28**) felszabadításukat követően aminoszféra gátlóként tesztelték.



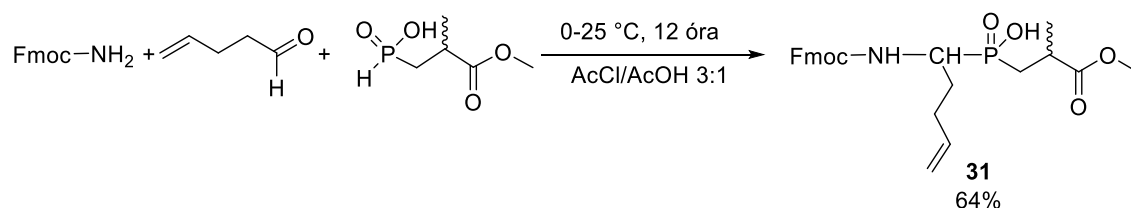
25. \acute{a}bra: Kabachnik–Fields-reakciók tanulmányozása benzil-karbamáttal, benzaldehyd- vagy piridin-karbaldehyd-származékokkal és *H*-foszfinsavval

Egy angol kutatócsoportban acetil-klorid és ecetsav 5:1, valamint 10:1 arányú elegyében valósították meg 9-fluorenil-metoxikarbamát (Fmoc-NH₂) Kabachnik–Fields-reakcióit, és állítottak elő ily módon védett pszeuropeptid blokkokat (**29** és **30**) (26. \acute{a}bra).^{108,109}



26. \acute{a}bra: Háromkomponensű kondenzációk 9-fluorenil-metoxikarbamáttól kiindulva

Ugyancsak ezen oldószerek más arányú elegyében (3:1) (3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)foszfinsav Kabachnik–Fields-reakcióját is vizsgálták (27. ábra).¹¹⁰ Hosszabb kevertetést követően, 64%-os termeléssel állították elő a kívánt Fmoc védett intermediert (31).

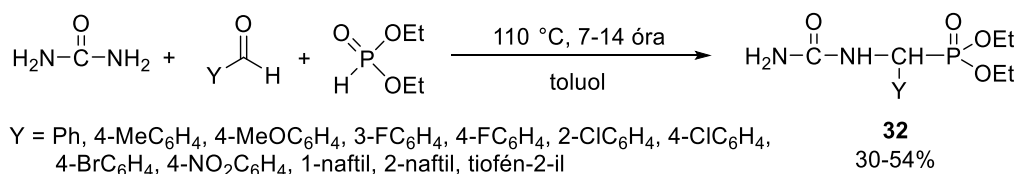


27. ábra: (3-Metoxi-2-metil-3-oxopropil)foszfinsav Kabachnik–Fields-kondenzációja

2.1.4.2. Karbamid-származékok Kabachnik–Fields-reakciója

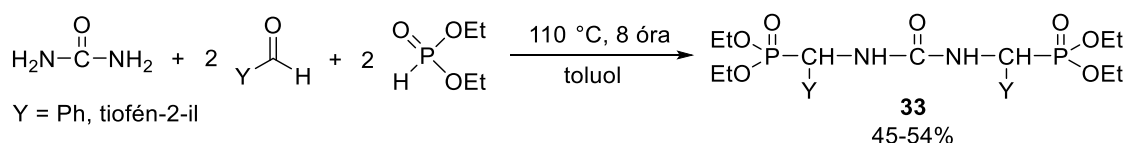
A karbamidból, illetve származékaiból kiinduló Kabachnik–Fields-reakciókat csupán szórványosan tanulmányozták.

Karbamid, különböző aldehidek és dietil-foszfít kondenzációját katalizátor nélkül, toluolban forralva valósították meg, amikor is az α -karbamidofoszfónátokat (32) közepes termeléssel izolálták (28. ábra).¹¹¹



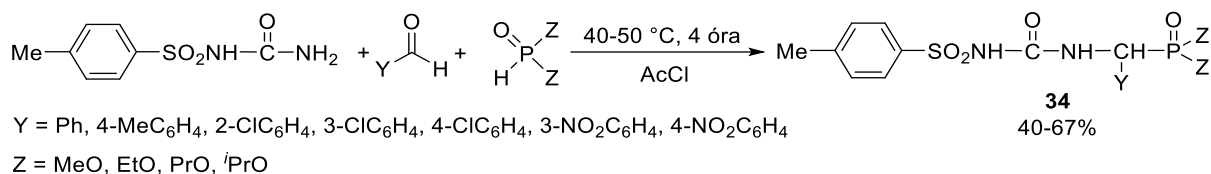
28. ábra: Karbamid, különböző aldehidek és dietil-foszfít kondenzációja

A karbamid szimmetriáját kihasználva – azonos körülmények között – két ekvivalens aldehiddel és dietil-foszfittal két foszfónát egységet tartalmazó vegyületeket (33) is előállítottak (29. ábra).¹¹¹



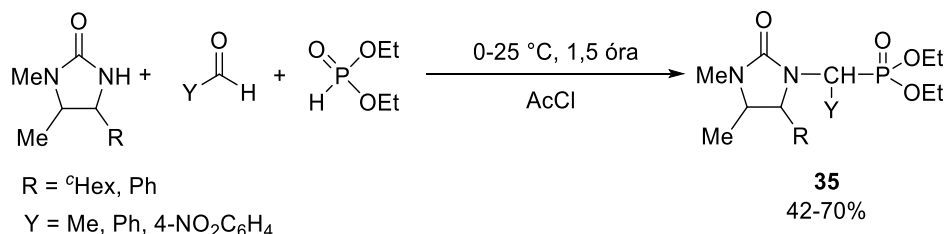
29. ábra: Bis-származékok szintézise karbamid, különböző aldehidek és dietil-foszfít reakciójával

Kínai kutatók az *N*-tozil-karbamid, különböző aromás aldehidek és dialkil-foszfítok reakcióját acetyl-klorid oldószerben végezték el (30. ábra).¹¹² Az általuk létrehozott molekulakönyvtár tagjai (34) herbicid hatású vegyületek.



30. \acute{a}bra: *N*-Tozil-karbamid Kabachnik–Fields-reakciója

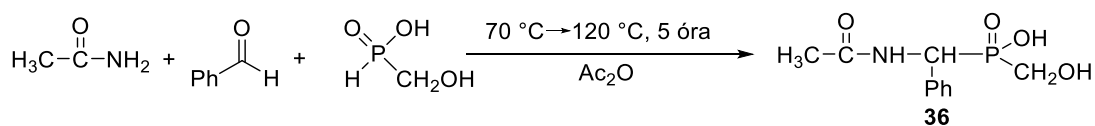
Szintén acetil-kloridban valósították meg gyűrűs karbamidok, aldehidek, és dietil-foszfít reakcióját is (31. \acute{a}bra).¹¹³



31. \acute{a}bra: Gyűrűs karbamid-származékok szintézise háromkomponensű kondenzációval

2.1.4.3. Amidok Kabachnik–Fields-reakciója

Amidok Kabachnik–Fields-reakciójára az irodalomban egyetlen példa található. Acetamid, benzaldehid és hidroximetil-foszfinsav kondenzációját ecetsav-anhidridben valósították meg (32. \acute{a}bra).¹¹⁴ (A publikációban termelési adat nem szerepel.)



32. \acute{a}bra: Acetamid, benzaldehid és hidroximetil-*H*-foszfinsav Kabachnik–Fields-reakciója

2.1.5. Primer aminok kétszeres Kabachnik–Fields-reakciója

2.1.5.1. Kétszeres Kabachnik–Fields-reakciók dialkil-foszfítokkal

A kétszeres Kabachnik–Fields-reakciók során a feleslegben vett aldehid vagy keton és a >P(O)H vegyület tovább reagál az első lépésben keletkező α -aminofoszfónáttal, bisz(foszfonometil)amint eredményezve. Az irodalmi adatok alapján ezen reakciókat leggyakrabban valamilyen oldószerben, katalizátor nélkül valósították meg.^[10] Találni azonban sav- vagy báziskatalízis jelenlétében végrehajtott reakciókra is példát.

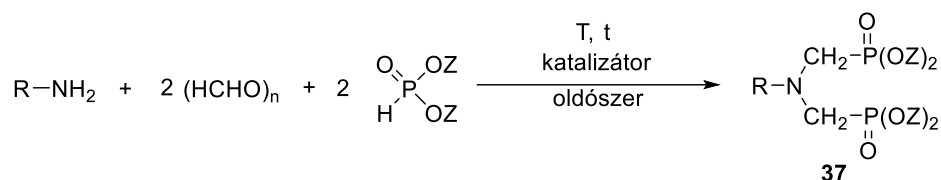
Cherkasov és kutatócsoportja lipofil szénláncot tartalmazó bisz(aminofoszfónátot) (**37**) állított elő oktilamin, két ekvivalens paraformaldehid és két ekvivalens dibutil-foszfít kondenzációjával, *p*-toluolszulfonsav katalizátor jelenlétében (5. táblázat/1. sor). A reakcióidő csökkentése érdekében, a kísérletek során MW besugárzást alkalmaztak. Az *N,N*-bisz(dibenzoxifoszfonometil)benzilamin szintézisét is elvégezték *p*-toluolszulfonsav

hozzáadásával, és 72%-os termeléssel jutottak a kívánt bisz(foszfonometil)aminhoz (**37**) (5. táblázat/2. sor).

A savkatalízis mellett, bázis jelenlétében is megvalósítható a kétszeres Kabachnik–Fields-kondenzáció (5. táblázat/3. sor). Adalékként nagy mennyiségű kálium-karbonátot alkalmazva valósították meg különböző primer aminok, kétszeres feleslegben vett paraformaldehid és dietil-foszfít kondenzációját.

Izotópjelölt komplexek szintézisének első lépéseként, benzilamin, két ekvivalens deuterált paraformaldehid és két ekvivalens dietil-foszfít reakcióját katalizátor nélkül tanulmányozták (5. táblázat/4. sor). A kondenzáció során nehézvizet alkalmaztak oldószerként, hogy a nem kívánt deutérium-hidrogén cserét elkerüljék. A propargilamin, kétszeres feleslegben vett paraformaldehid és dimetil-foszfít Kabachnik–Fields-reakcióját is hatékonyan valósították meg katalizátor nélkül (5. táblázat/5. sor). A reaktánsokat 70 °C-on 12 órán át tetrahydrofuranban kevertetve, két kutatócsoportban is jó termeléssel jutottak a kívánt bisz(aminofoszfónatokhoz) (**37**). Két ekvivalens paraformaldehid és dimetil-foszfít reakcióját etanolammal és 4-(aminometil)benzoesavval egyaránt vizsgálták (5. táblázat/6. sor). A reakcióelegyeket egy órán át forralták tetrahydrofuranban, majd a tisztítást követően, kiváló termeléssel jutottak a kívánt vegyületekhez (**37**).

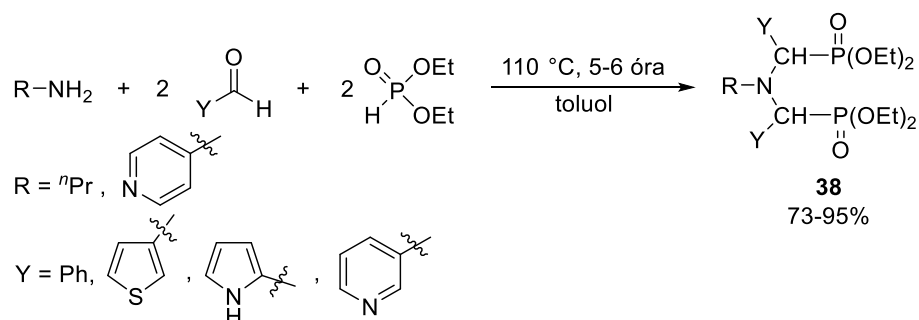
5. táblázat: Primer aminok, paraformaldehid és dialkil-foszfítok kétszeres Kabachnik–Fields-reakciója katalizátor és/vagy oldószer jelenlétében



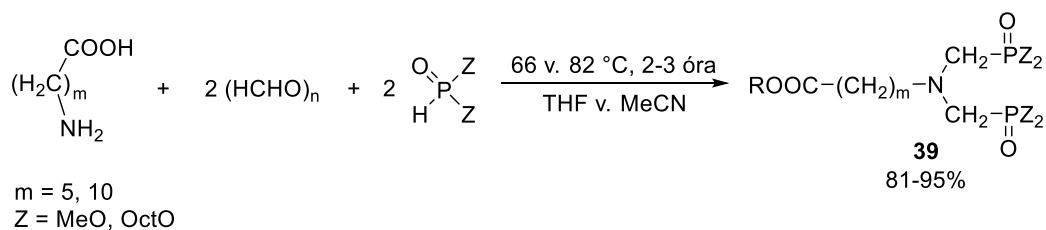
Sorszám	R	Z	Katalizátor	Oldószer	Körülmények	Termelés [%]
1 ⁹⁰	Oct	Bu	TsOH (1 mol%)	benzol v. toluol v. o-xilol v. MeCN	Δ, 10-20 perc	90
2 ¹¹⁵	Bn	Bn	TsOH (15 mol%)	toluol	110 °C, 24 óra	72
3 ¹¹⁶	allil, Bu, ^c Hex, Bn	Et	K ₂ CO ₃ (143 mol%)	–	100 °C, 4 óra	78-84
4 ^{117,a}	Bn	Et	–	D ₂ O	0 °C → 100 °C, 72 óra	57
5 ^{118,119}	propargil	Me	–	THF	70 °C, 12 óra	60 v. 86
6 ¹²⁰	HOCH ₂ CH ₂ , 4-COOHC ₆ H ₄ CH ₂	Me	–	THF	66 °C, 1 óra	92-96

^aA reakciót deuterált paraformaldehyddel valósították meg.

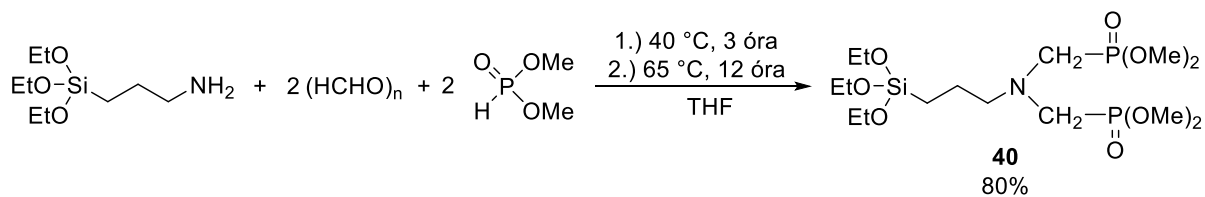
Algír kutatók bebizonyították, hogy propilamin, illetve 4-aminopiridin, aromás és heteroaromás aldehidek, valamint dietil-foszfít kétszeres Kabachnik–Fields-reakciója is megvalósítható jó (73-95%) termeléssel, katalizátor nélkül, toluolban (33. ábra).¹²¹



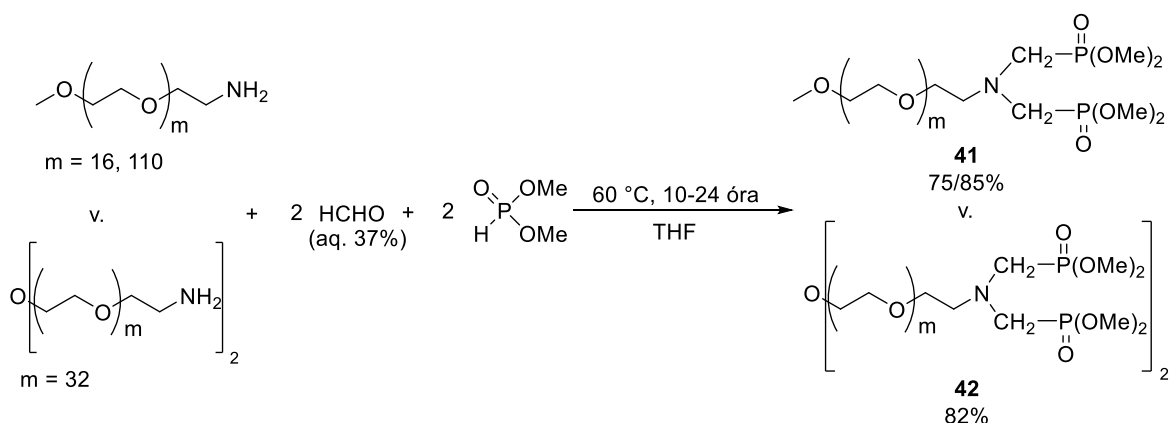
33. ábra: Primer aminok, heterociklusos aldehidek és dietil-foszfít kétszeres Kabachnik–Fields-kondenzációja
 Több kutatócsoportban is tanulmányozták már hosszú szénláncú aminosav-származékok kétszeres Kabachnik–Fields-reakcióját (34. ábra).^{120,122} A kondenzációkat tetrahydrofuranban vagy acetonitrilben, reflux hőmérsékleten, katalizátor nélkül végezték el.



34. ábra: Hosszú szénláncú aminosav-származékok kétszeres Kabachnik–Fields-kondenzációja
 Kínai kutatók 3-aminopropil-trietoxiszilán, paraformaldehid és dimetil-foszfít kétszeres Kabachnik–Fields-kondenzációját szintén tetrahydrofuranban, katalizátor nélkül valósították meg (35. ábra).¹²³ Az előállított bis(foszfonometil)amint (40) égésgátlóként alkalmazták.

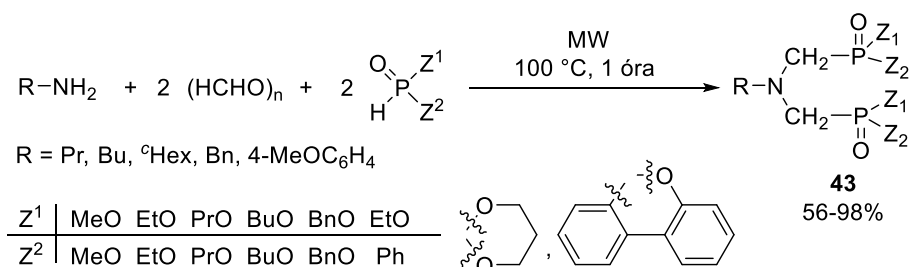


35. ábra: Egy égésgátló bis(aminofoszfónát) előállítása kétszeres Kabachnik–Fields-reakcióval
 Egy francia kutatócsoportban aminfunkciót tartalmazó polietilén-glikol-származékok, két ekvivalens formaldehid és két ekvivalens dimetil-foszfít kondenzációját tanulmányozták (36. ábra).¹²⁴



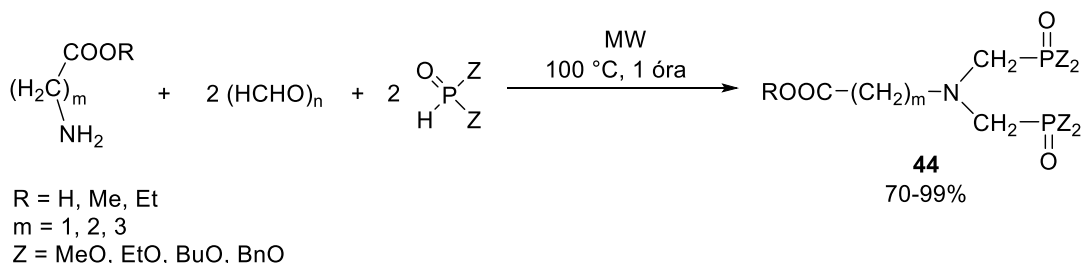
36. ábra: Aminfunkciót tartalmazó polietilén- glikol-származékok kétszeres Kabachnik–Fields-kondenzációja

Munkám előzményeként, kutatócsoportunkban is foglalkoztak már kétszeres Kabachnik–Fields-reakciók vizsgálatával (37. ábra).^{18,19,85,87,125} Keglevich és kollégái propil-, butil-, ciklohexil-, illetve benzilamint, valamint 4-metoxi-anilint reagáltattak két ekvivalens paraformaldehiddel és különböző >P(O)H reagensekkel. A kondenzációkat MW besugárzás mellett, 100 °C-on, katalizátor és oldószer nélkül valósították meg, és 56-98%-os termeléssel jutottak a megfelelő bisz(aminofoszfónátokhoz) (43).



37. ábra: Katalizátor- és oldószermentes kétszeres Kabachnik–Fields-reakciók

A reakciót különböző aminosavakra és észtereikre is kiterjesztették (38. ábra).^{86,126} A sav és észter-funkciót tartalmazó biszfoszfónátokat (44) 70-99%-os termeléssel izolálták.

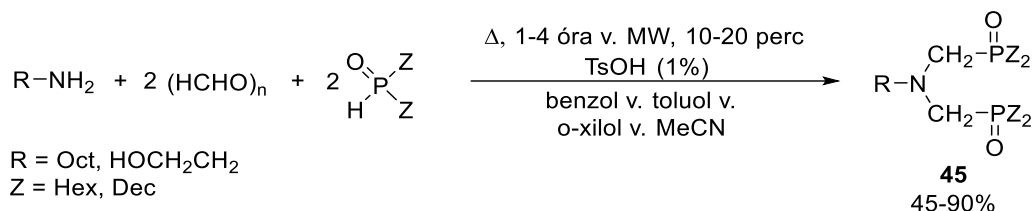


38. ábra: Kabachnik–Fields-reakciók tanulmányozása α -, β - és γ -aminosavakkal és észtereikkel

2.1.5.2. Kétszeres Kabachnik–Fields-reakciók szekunder foszfin-oxidokkal

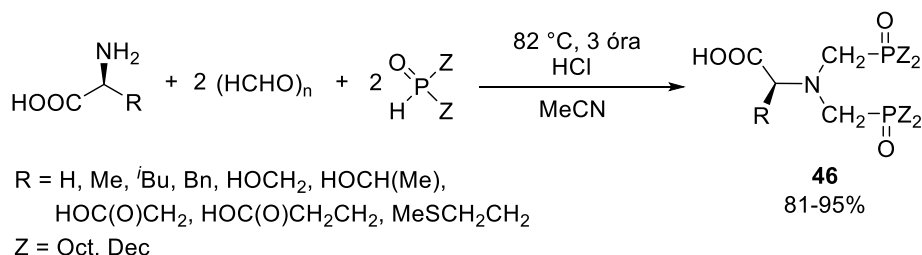
A szekunder foszfin-oxidokkal végzett kétszeres Kabachnik–Fields-reakciók a dialkil-foszfítokkal megvalósított kondenzációkhoz képest az irodalomban kevésbé tárgyaltak.

Primer aminok és kétszeres feleslegben vett paraformaldehid reakcióját, két ekvivalens dihexil-, illetve didecilszfoszfin-oxiddal is elvégezték (39. ábra).^{90,127} A reakciókat *p*-toluolszulfonsav jelenlétében nemcsak hagyományos melegítés mellett, hanem MW besugárzás mellett is végrehajtották.



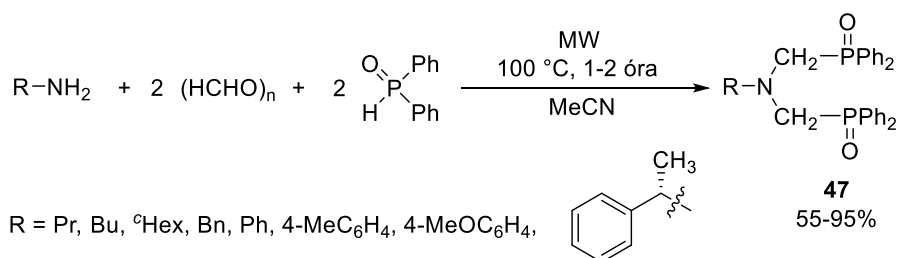
39. ábra: *p*-Toluolszulfonsavval katalizált kétszeres Kabachnik–Fields-reakció

A kondenzációt kiterjesztették királis aminosav-származékokra is (40. ábra).⁹⁵ Ebben az esetben katalizátorként sósavat alkalmaztak, amikor is 81-95%-os termeléssel jutottak a kívánt bisz(aminofoszfin-oxidokhoz) (46).



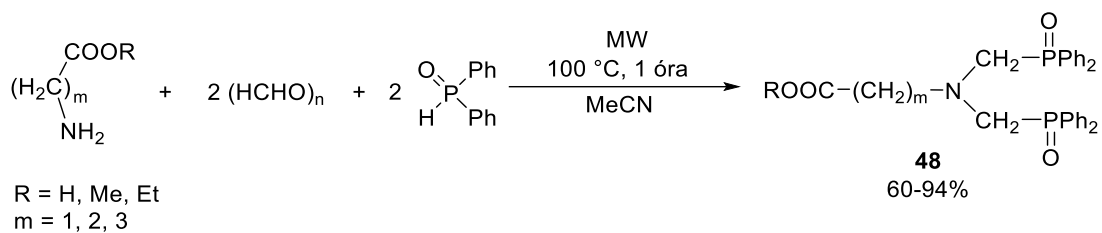
40. ábra: Királis aminosav-származékok, paraformaldehid és foszfin-oxidok kétszeres Kabachnik–Fields-kondenzációja

Kutatócsoportunkban a szekunder foszfin-oxidok közül leginkább a difenilfoszfin-oxiddal vizsgálták a kétszeres Kabachnik–Fields-reakciókat (41. ábra).^{18,19,85,87,125} A kondenzációkat MW körülmények között, katalizátor nélkül, 100 °C-on, acetonitril oldószerben valósították meg.



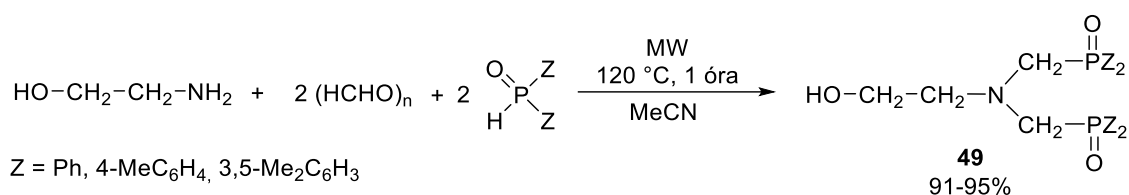
41. ábra: Kétszeres Kabachnik–Fields-kondenzációk tanulmányozása difenilfoszfin-oxiddal

Hasonló körülményeket alkalmazva, a reakciót α -, β - és γ -aminosavakkal és észterekkel is elvégezték (42. ábra).^{86,126}



42. ábra: Aminosav-származékok, paraformaldehid és difenilfoszfin-oxid Kabachnik–Fields-reakciója

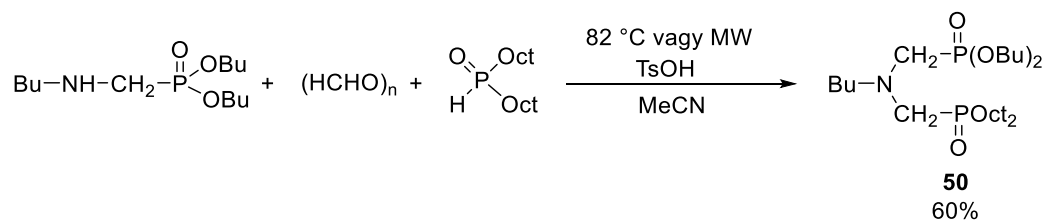
A kétszeres Kabachnik–Fields-kondenzációt etanolaminnal, paraformaldehiddel és különböző szekunder foszfin-oxidokkal végrehajtva, 91-95%-os termeléssel jutottak kívánt bisz(aminofoszfin-oxidokhoz) (**49**) (43. ábra).⁹⁸



43. ábra: Aminoetanol, paraformaldehid és szekunder foszfin-oxidok kétszeres Kabachnik–Fields-kondenzációja

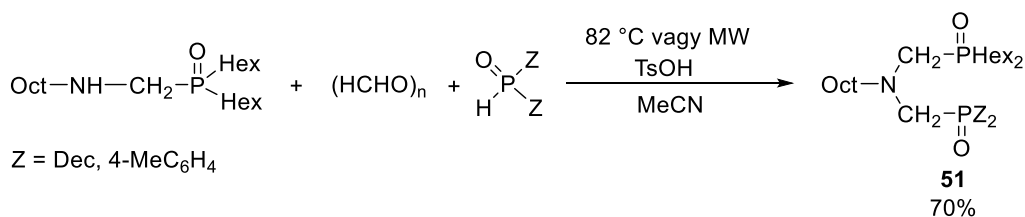
A két lépésben végrehajtott kétszeres Kabachnik–Fields-reakciók lehetővé teszik olyan bisz(aminofoszfinoxid)-származékok szintézisét, melyekben a foszforatomok különböző szubsztituenseket hordoznak. Ilyen nem szimmetrikus bisz(aminofoszfin-oxidok) előállításáról egyedül Cherkasov kutatócsoportjában számoltak be.

Az orosz kutatók dibutil- α -butilaminometilfoszfonátot reagáltattak paraformaldehiddel és dioktilfoszfin-oxiddal *p*-toluolszulfonsav jelenlétében acetonitrilben (44. ábra).⁹⁰



44. ábra: Kabachnik–Fields-reakció dibutil- α -butilaminometilfoszfonátból kiindulva

A két lépésben végrehajtott Kabachnik–Fields-reakciót oktilaminometil-diciklohexilfoszfin-oxidból kiindulva is elvégezték (45. ábra).^{90,127} Ebben az esetben az α -aminofoszfin-oxidot, paraformaldehiddel és didecil-, illetve di(*p*-tolil)foszfin-oxiddal vitték reakcióba.



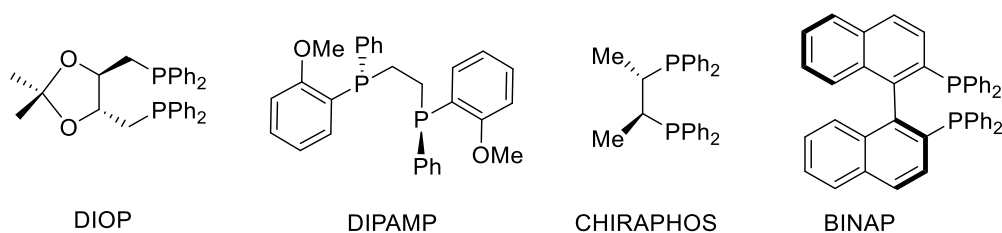
45. ábra: Nem szimmetrikus bisz(aminofoszfin-oxid) előállítása Kabachnik–Fields-kondenzációval

2.1.6. Bisz(foszfinoilmetil)aminok deoxigénezése, a foszfinok stabilizálása és felhasználása

2.1.6.1. Foszfortartalmú ligandumokról általában

A szerves ligandumok (karbonil, karbén, karbin, stb.) mellett a foszfinokat mint egyéb ligandumokat tartják számon. A foszfin-ligandumok elterjedésének egyik oka, hogy a foszforatom körül igen sokféle szubsztituens helyezkedhet el, így a ligandumok elektronikus és térszerkezeti tulajdonságai szisztematikusan változtathatók, így az adott igényeknek megfelelően optimalizálhatók.^{128,129} Mindez lehetővé teszi szélesebb körben történő felhasználásukat. A centrumhoz kapcsolódó atomok száma szerint megkülönböztethetünk egyfogú, kétfogú, valamint többfogú ligandumokat.

A kétfogú foszfin-ligandumok történetében az első jelentős fejlesztés Kagan és Dang nevéhez köthető, akik DIOP felhasználásával dehidroaminosav-származékok enantioszelektív redukcióját valósították meg.¹³⁰ Áttörő munkájukat követően sorra jelentek meg a kétfogú, merev foszfin-ligandok, melyek közül a DIPAMP, a CHIRAPHOS és a BINAP váltak a legismertebbekké (46. ábra).



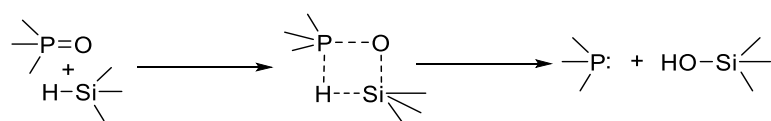
46. ábra: Ipari jelentőségű kétfogú foszfin-ligandumok

A kétfogú foszfin-ligandumok családján belül szignifikáns csoportot képeznek a bisz(aminofoszfinok). Származékaik fontos szerepet játszanak homogén katalitikus reakciókban alkalmazott átmenetifém-komplexek szintézisében.^{20,21,24}

2.1.6.2. Kétfogú bisz(aminofoszfin)-ligandumok előállítása deoxigénezéssel

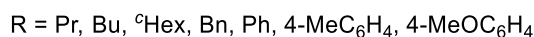
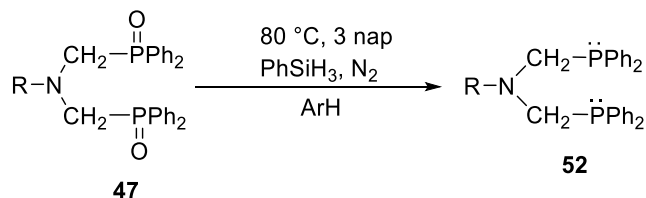
A kétfogú bisz(aminofoszfinok) egyik lehetséges előállítási módja, amikor az aminokat és aldehideket H-atomot tartalmazó foszfinokkal reagáltatjuk.^{131–133} A másik lehetséges út, hogy a kétszeres Kabachnik–Fields-reakciók során előállított bisz(aminofoszfin-oxidokat) redukálva jutunk foszfin-ligandumokhoz.^{18,19,125} Mivel a foszfin-oxidokban található

P=O-kettőskötés rendkívül stabil – hidrogénezéssel nem távolítható el az oxigénatom – a deoxigénezést leggyakrabban szilánokkal végzik.^{134,135} A módszer előnye, hogy a redukció már alacsonyabb hőmérsékleten is jó termeléssel lejártszódik, valamint hogy optikailag aktív vegyületek esetén közel 100%-os sztereoselektivitás érhető el. A szilícium-vegyületek családjából – a legalább egy Si-H kötést tartalmazó szilánok – a fenilszilán (PhSiH₃), a trifenilszilán (Ph₃SiH), a triklórszilán (Cl₃SiH), illetve a metil-polisziloxán (MPS) a leggyakrabban alkalmazott redukálószer. A reakció során a P=O-csoport oxigénatomja a Si-H kötésbe ékelődik (47. ábra).



47. ábra: Deoxigénezés szilán vegyületekkel

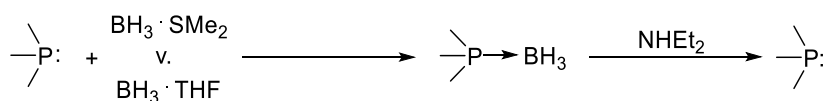
Munkám közvetlen előzményeként kutatócsoportunkban már foglalkoztak kétfogú foszfin-ligandumok szintézisével.^{18,19,125} A Kabachnik–Fields-reakcióval MW körülmények között előállított bisz(difenilfoszfinoilmetil)aminokat (47) fenilszilánnal deoxigéneztek (48. ábra). A redukció teljes lejártszódásához hosszú reakcióidőre, három napos kevertetésre volt szükség.



48. ábra: Bisz(difenilfoszfinoilmetil)aminok deoxigénezése fenilszilánnal

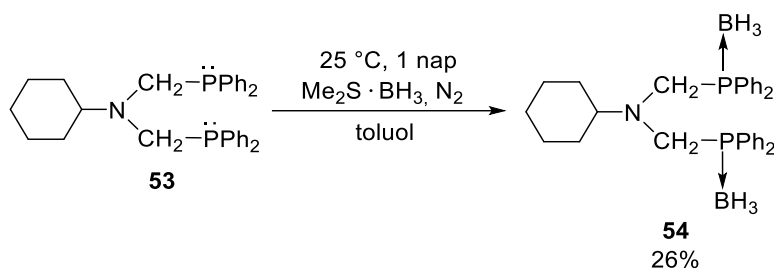
2.1.6.3. Stabilizálás borán-komplekként

A borán-komplexek jól használhatók foszfin-ligandumok átmeneti stabilizálására (49. ábra).¹³⁶ A foszfinok reakciója boránokkal stabil adduktokat eredményez, amelyek tisztítása levegő kizárása nélkül is elvégezhető. Ugyanakkor szekunder aminnal történő melegítéssel a borán-csoport eltávolítható, és így a foszfin felszabadítható (49. ábra). A legáltalánosabban használt eljárás a foszfin-boránok előállítására a foszfinok reagáltatása dimetil-szulfid-boránnal vagy tetrahydrofuran boránnal.¹³⁷



49. ábra: Stabilizálás borán-komplekként és a foszfin felszabadítása szekunder aminokkal

Kutatócsoportunkban a bisz(difenilfoszfinoilmetil)ciklohexilamint (**53**) kettős deoxigénezést követően borán-komplekként stabilizálták (50. ábra).¹⁹ A komplexhez (**54**) 26%-os termeléssel jutottak.

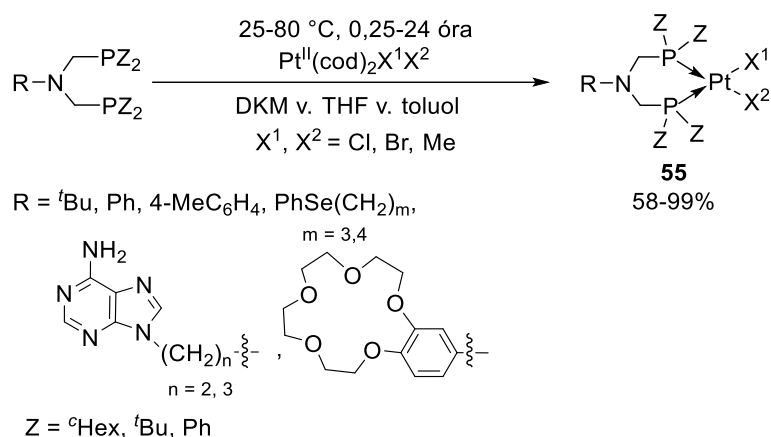


50. ábra: Egy bisz(aminofoszfin) stabilizálása borán-komplekként

2.1.6.4. Bisz(aminofoszfinok) hasznosítása átmenetifém-komplexekben

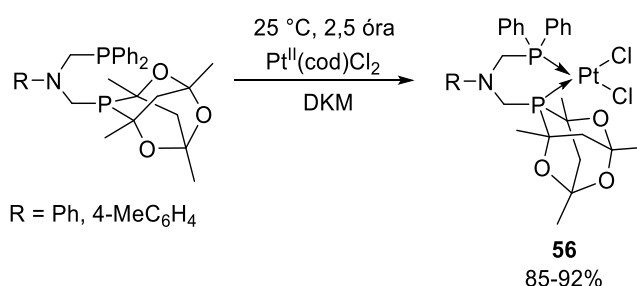
Az átmenetifém-komplex katalizátorok kiemelkedő jelentőségük a klasszikus, illetve a szén-szén, szén-heteroatom kapcsolási reakciókban egyaránt. Egy jól megválasztott ligandum nagymértékben hozzájárulhat a reakció kemo-, regio-, vagy sztereoselektivitásának növeléséhez. A bisz(foszfinoilmetil)aminok aminocsoportja új lehetőséget biztosít az átmenetifém-komplexek funkcionálizálására.^{13–19} Az így nyert komplexek számos reakcióban alkalmazhatók katalizátorként.^{[9],20–24} A foszfin-platina-komplexeket például (önmagukban vagy ón (II)-kloriddal kombinálva) homogén katalizátorként használják izomerizációs, hidroformilezési és egyéb karbonilezési reakciókban, valamint alkének és alkinek aszimmetrikus hidrogénezésében.^{138–140} Ezen felül a közelmúltban az átmenetifém-komplexek gyógyszerként való felhasználása is kiemelkedő szerephez jutott. Számos platina-, ruténium- és arany-komplex rákellenes aktivitással rendelkezik.^{25,26}

A kétfogú foszfin-ligandumokat tartalmazó platina-komplexek általános előállítási módja, hogy a foszfit valamilyen platina katalizátor prekuzorral reagáltatják (51. ábra).^{15,141–144} A komplexképzéseket a leggyakrabban diklór(1,5-ciklooktadién)platina(II) segítségével, diklórmetánban, tetrahidrofuránban vagy toluolban végzik. Az esetek többségében a reakció már szobahőmérsékleten is lejátszódik, és a várt platina-komplexek (**55**) 58-99%-os termeléssel nyerhetők.



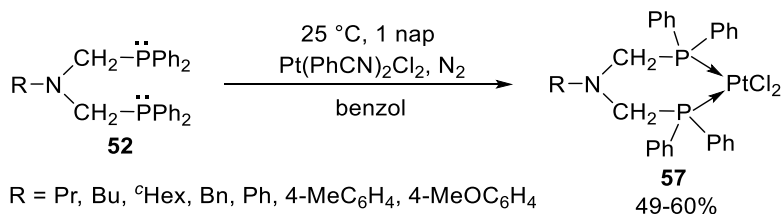
51. ábra: Platina-komplexek szintézise Pt^{II}(cod)X₂ katalizátor prekursor hozzáadásával

Az amin-részlet funkcionizálása mellett a kétfogú foszfin-ligandumok komplexitása a foszfin szubsztituensek változtatásával tovább növelhető. Angol kutatók egyedülálló módon valósították meg nem szimmetrikus foszfin-ligandumok komplexképzését (52. ábra).¹⁴⁵ Az adamantil- és fenilcsoportokat tartalmazó platina-komplexekhez (56) 85-92%-os termeléssel jutottak.



52. ábra: Nem szimmetrikus bisz(aminofoszfin) ligandum komplexálása Pt^{II}(cod)Cl₂ prekuzorral

Munkám előzményeként, csoportunkban is foglalkoztak már kétfogú foszfin-ligandumok átmenetifém-komplexekben történő hasznosításával. Munkájuk során bisz(difenilfoszfinokból) (52) gyűrűs platina-komplexeket (57) állítottak elő (53. ábra).^{18,19,125}



53. ábra: Platina-komplexek szintézise bisz(difenilfoszfinokból) kiindulva

Az előállított platina-komplexek (57) katalitikus aktivitását sztirol hidroformilezési reakciójában vizsgálták, mely során jó konverziót, kemoszelektivitást és regioszelektivitást tapasztaltak, ugyanis minden esetben az elágazóalánú aldehyd keletkezett nagyobb arányban.¹⁸

2.2. Gyűrűs aminofoszfónátok, azaz 1,2,3-triazoilfoszfónátok, -foszfinátok és származékaik

2.2.1. Az 1,2,3-triazoilfoszfónátok és származékaik jelentősége

Az 1,2,3-triazolok kutatási területe napjainkban egyre inkább előtérbe kerül a vegyületcsalád széleskörű felhasználhatóságának köszönhetően.^{146–148} Egyes triazolszármazékokat a műanyagiparban fotostabilizátorként alkalmaznak,¹⁴⁹ míg mások fluoreszcens jelzőmolekulaként¹⁵⁰ vagy LCD kijelzők építőelemeiként¹⁵¹ hasznosíthatók. Több triazoltartalmú növényvédőszer is ismeretes.¹⁵² Mindemellett az 1,2,3-triazolokat – biológiai aktivitásuknak köszönhetően – a gyógyászatban számos indikációban alkalmazzák, például gombaellenes, rákellenes, vírusellenes vagy gyulladáscsökkentő szerként.^{153–155}

A heterociklusos vegyületek biológiai hatását nagymértékben befolyásolják a gyűrűhöz kapcsolódó funkciós csoportok. A származékok biológiai aktivitása valamely foszfortartalmú részlet beépítésével tovább növelhető.^{4,156} A foszfónátcsoportokat hordozó heterociklusos vegyületek nagy jelentőséggel bírnak a mezőgazdaságban, a műanyagiparban, valamint a szintetikus és gyógyszerkémiában egyaránt.^{2,157–159} Az 1,2,3-triazolilfoszfónátok és rokon vegyületeik fontos építőelemek például regiospecifikus antitestek és peptidek előállításánál.^{160,161} Triazoltartalmú foszfohisztidin-analógokat fehérjekötődési vizsgálatokban teszteltek.¹⁶² Egyes triazolilfoszfónát-származékokról pedig bebizonyosodott, hogy HIV-ellenes hatással rendelkeznek.^{163,164}

2.2.2. Az 1,2,3-triazolilfoszfónátok és származékaik előállítási lehetőségei

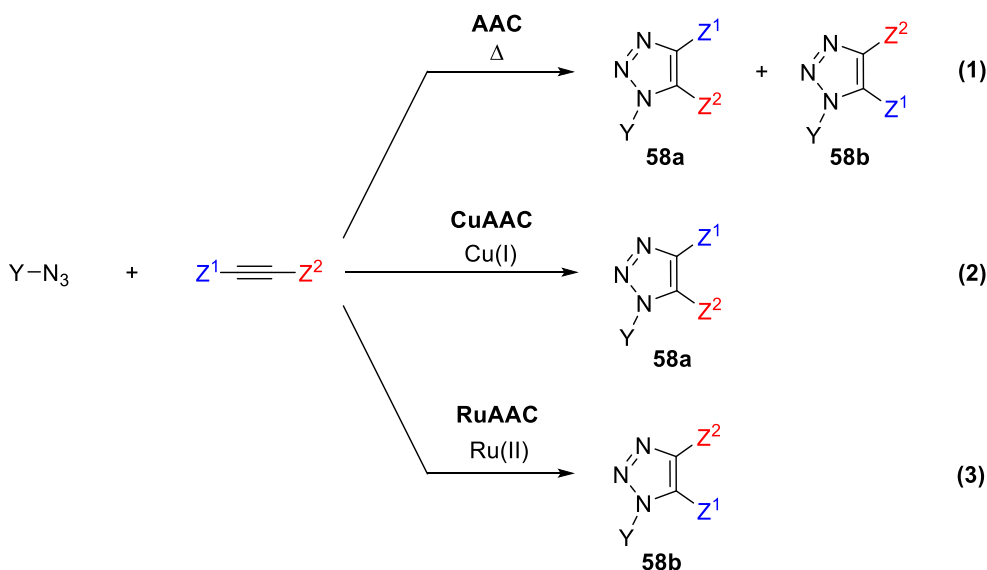
2.2.2.1. Az 1,2,3-triazolilfoszfónátok és származékaik előállítása 1,3-dipoláris cikloaddícióval

Az 1,2,3-triazolok egyik legkézenfekvőbb előállítási módja a Huisgen 1,3-dipoláris azid–alkin cikloaddíció (54. ábra/1, AAC).^{165–167} A hagyományos, katalizátormentes reakció során nem szimmetrikusan szubsztituált alkinek esetén két regioizomer (**58a** és **58b**) keletkezik. Terminális acetiléneket alkalmazva 1,4- ($Z^2 = H$, **58a**), illetve 1,5-diszubsztituált triazolokhoz ($Z^2 = H$, **58b**) juthatunk.

Meldal és Sharpless nevéhez köthető a réz(I)-katalízis első alkalmazása az 1,3-dipoláris cikloaddícióban (54. ábra/2, CuAAC).^{168,169} Munkájuk nem csupán azért hozott áttörést, mert a Cu(I)-katalizált reakció a hagyományos Huisgen cikloaddícióhoz képest 10^7 -szer gyorsabban lejátsszódik, hanem mert a reakció során csak az egyik regioizomer (**58a**) keletkezik. Azidokat és terminális acetiléneket Cu(I)-katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten reagáltatva szelektíven állíthatunk elő 1,4-diszubsztituált triazolokat ($Z^2 = H$, **58a**). Belső acetilének alkalmazásával pedig lehetőség nyílik triszubsztituált triazolok (**58a**) szintézisére.¹⁷⁰ A CuAAC

reakció robusztus, nincs oldószerhatás, valamint a funkciós csoport toleranciája is nagy. Rövid reakció idő után, szelektíven, jó termeléssel juthatunk a kívánt triazolokhoz.¹⁷¹ A Cu(I)-katalizált 1,3-dipoláris azid–alkin cikloaddíció kimeríti a klikk-reakció Sharpless által megfogalmazott definícióját, így mára leginkább ezen a néven említik az irodalomban.¹⁷²

A ruténium(II)-katalizált cikloaddíciók lehetőséget biztosítanak a komplementer regioizomerek (**58b**), terminális alkinek esetén az 1,5-diszubsztituált triazolok ($Z^2 = \text{H}$, **58b**) előállítására (54. ábra/3, RuAAC).¹⁷³



54. ábra: 1,3-Dipoláris azid–alkin cikloaddíciók

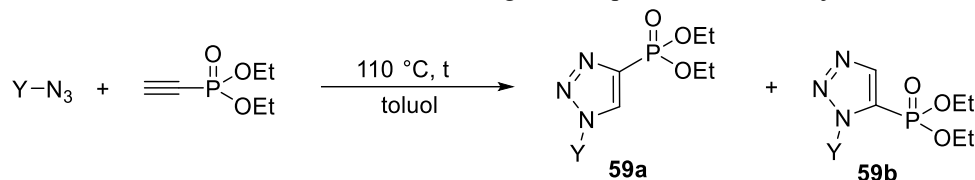
Abban az esetben, ha a célunk foszforfunkciót tartalmazó triazolszármazékok szintézise, a kívánt oldalláncot foszfortartalmú azidon^{174–177} vagy foszfortartalmú acetilénen keresztül építhetjük be a molekulába. Mivel kutatómunkám során foszfortartalmú acetilének és azidok 1,3-dipoláris cikloaddícióját vizsgáltam, ezért a továbbiakban ezt az esetet tárgyalom részletesen. Először azidok és terminális acetilének, majd azidok és belső acetilének katalizátor nélkül végrehajtott reakcióit mutatom be. Ezt követően a Cu(I)-katalizált cikloaddíciókat ismertetem előbb terminális, majd belső alkinekkel. Végezetül kitérek azidok és foszfortartalmú acetilének ruténium(II)-katalízissal megvalósított reakcióira is.

Az irodalomban számos példa található azidok és foszfortartalmú terminális alkinek katalizátor nélkül végzett Huisgen 1,3-dipoláris cikloaddíciójára.

Benzil-azid és dietil-etinilfoszfonát reakcióját toluolban refluxáltatva hajtották végre (6. táblázat/1. sor). A reakció során a két regioizomer, az (1,2,3-triazol-4-il)foszfonát (**59a**) és az (1,2,3-triazol-5-il)foszfonát (**59b**) körülbelül 1:1 arányban képződött. Azonos körülmények között dietil-etinilfoszfonát és 2-(azidometoxi)etil-acetát reakcióját szintén tanulmányozták (6. táblázat/2. sor). Az eltérő azid alkalmazása komoly hatással volt a reakció

regioszelektivitására, ugyanis ebben az esetben 94%-ban az 1,4-es helyzetben diszubsztituált triazolilfoszfonát (**59a**) keletkezett. Foszfortartalmú acetilénként ugyancsak dietil-etinilfoszfonátot alkalmazva, a reakciót számos királis aminosav egységet tartalmazó aziddal is elvégezték (6. táblázat/3. sor). Változó regioszelektivitással és jó termeléssel jutottak a kívánt heterociklusos vegyületekhez (**59a** és **59b**).

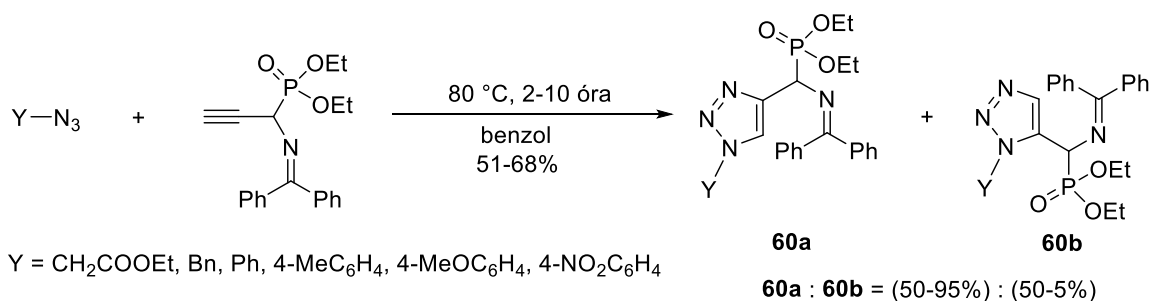
6. táblázat: Azidok és dietil-etinilfoszfonát Huisgen 1,3-dipoláris cikloaddíciója



Sorszám	Y	Reakcióidő [óra]	Termékarány [%]		Termelés [%]
			59a	59b	
1 ¹⁷⁸		24	59	41	73
2 ¹⁶³		72	94	6	70
3 ¹⁶¹		5	51-73	49-27	79-88

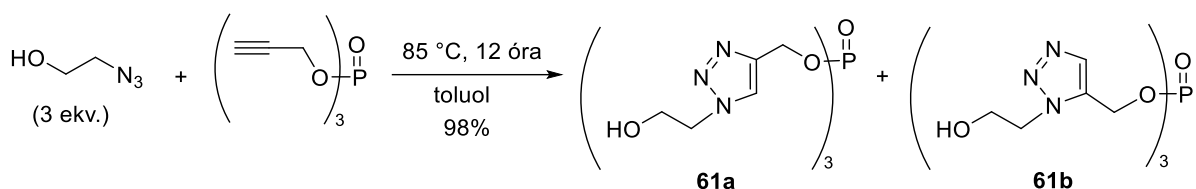
Y¹ = Ac, Boc, Fmoc
Y² = Me, allil, Bn

Egy 1999-es cikk különböző azidok és propargilszubsztituált dietil-foszfonát 80 °C-on benzolbanvégrehajtott 1,3-dipoláris cikloaddícióját dokumentálta (55. ábra).¹⁷⁹ Az alkalmazott azidok függvényében a regioizomerek (**60a** és **60b**) aránya jelentősen eltérő volt.



55. ábra: Azidok és propargil-szubsztituált dietil-foszfonát Huisgen cikloaddíciója

Indiai kutatók azidoetanol és tripropinil-foszfát 1,3-dipoláris cikloaddíciójával állítottak elő speciális – három triazolgyűrűt tartalmazó – foszfátszármazékokat (**61a** és **61b**), melyeket égésgátló polimerek szintézisében hasznosítottak (56. ábra).¹⁸⁰

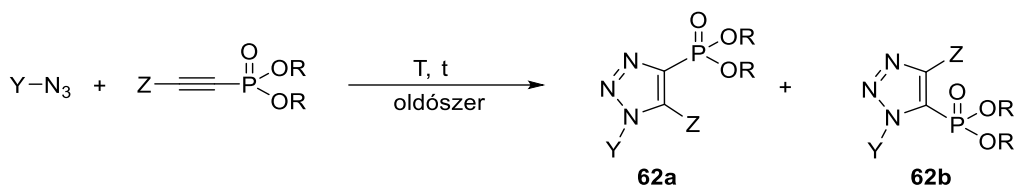


56. \u00e1bra: Triazolcsoporttal rendelkező foszfát-monomerek szintézise

A foszfortartalmú terminális acetilének alkalmazásán túlmenően az irodalomban láncközi hármaskötést tartalmazó alkinekkal végzett, katalizátormentes 1,3-dipoláris cikloaddíciókra is több példát találhatunk.

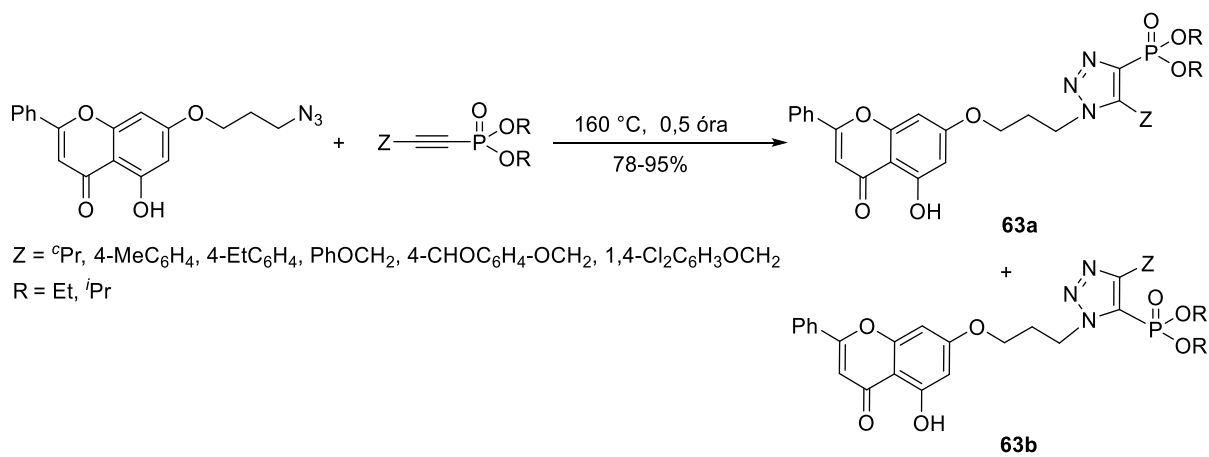
Metil-azidoacetát és egy alkinilfoszfonát-származék 1,3-dipoláris cikloaddícióját toluolban tanulmányozták (7. táblázat/1. sor). A reakció során a megfelelő triazolilfoszfonát regioizomerek (**62a** és **62b**) 4:7 arányú elegye keletkezett. Azidokarboxilátok és dietil-propinilfoszfonát cikloaddíciója toluolban szintén jó termeléssel volt megvalósítható (7. táblázat/2. sor). A reakció hátránya a meglehetősen hosszú (4 nap) reakcióidő. Kínai kutatók trifluormetilcsoportot tartalmazó heterociklusokat (**62a** és **62b**) szintetizáltak *tert*-butil-azidoacetát és alkinilfoszfonát reakciójával (7. táblázat/3. sor). A cikloaddíciót katalizátor nélkül, dietiléterben, szobahőmérsékleten hajtották végre. Foszfortartalmú azidokkal szintén végeztek kísérleteket triszubsztituált triazolok (**62a** és **62b**) előállítására. Dietil-(2-azidometil)foszfonát alkalmazása esetén a legjobb eredményt MW besugárzás mellett, oldószer és katalizátor nélkül érték el 90 °C-on (7. táblázat/4. sor). A reakció során az **62a** izomer valamivel nagyobb arányban keletkezett. Dietil(2-azidoetil)foszfonátot tetrametil-acetilén-difoszfonáttal reagáltattak vizes közegben (7. táblázat/5. sor). Az alkalmazott acetilén szimmetriájának köszönhetően a cikloaddíció során csak egyféle triazolilfoszfonát (**62a=62b**) keletkezhetett.

7. táblázat: Triazolilfoszfonátok szintézise Huisgen 1,3-dipoláris cikloaddícióval



Sorszám	Y	R	Z	Oldószer	Körülmények	Termékarány [%]		Termelés [%]
						62a	62b	
1 ¹⁸¹	MeOOC-CH ₂ -	Et	COOEt	toluol	110 °C	36	64	-
2 ¹⁸²	EtOOC-CH- Y ¹	Et	Me	toluol	110 °C, 4 nap	30-50	70-50	70-75
Y ¹ = H, Me								
3 ¹⁸³	^t BuOOC-CH ₂ -	ⁱ Pr	CF ₃	DEE	25 °C, 20 óra	25	75	90
4 ¹⁸⁴	EtO-P(=O)(EtO)-CH ₂ -	Et	Me	-	MW, 90 °C, 20 perc	66	34	78
5 ¹⁷⁴	EtO-P(=O)(EtO)-(CH ₂) ₂ -	Me	P(O)(OMe) ₂	H ₂ O	25 °C, 36 óra v. 60 °C, 2 óra	100		95

Foszfortartalmú krizinsav-származékok (**63a** és **63b**) szintézisét katalizátor és oldószermentes körülmények között 160 °C-on valósították meg (57. ábra).¹⁸⁵ Fél órás reakcióidőt alkalmazva, jó termeléssel (78-95%) állították elő a regioizomer triazolilfoszfonátok (**63a** és **63b**) keverékét.



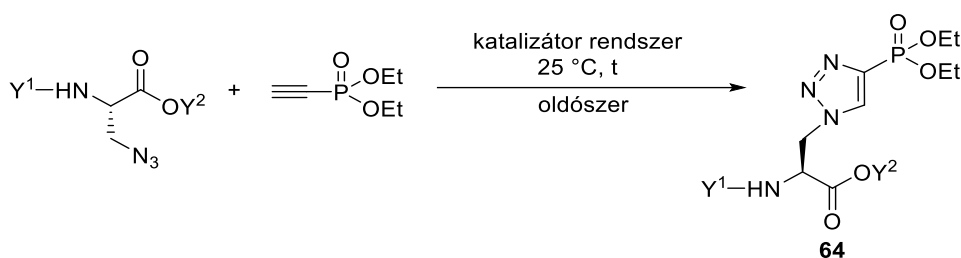
63a : **63b** = (40-75%) : (25-60%)

57. ábra: Foszfortartalmú krizinsav-származékok szintézise

Abban az esetben, ha azidok és terminális acetilének 1,3-dipoláris cikloaddícióját Cu(I)-katalizátor jelenlétében valósítjuk meg, szelektíven állíthatunk elő (1,2,3-triazol-4-il)foszfonát-származékokat.

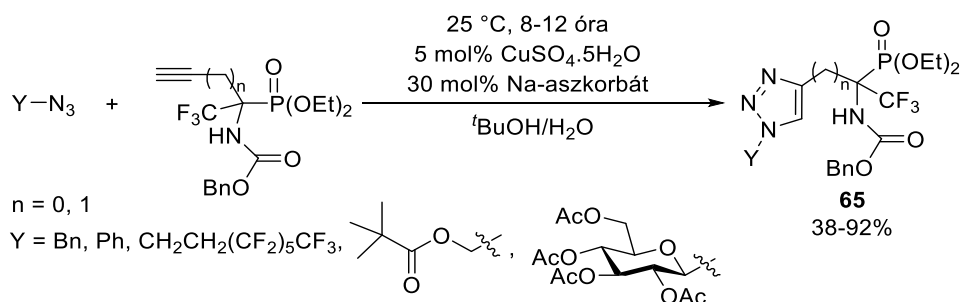
Dietil-etinilfoszfonát és aminosavfunkciót hordozó azidok Cu(I)-katalizált cikloaddícióját szobahőmérsékleten tanulmányozták (8. táblázat/1. sor). A cikloaddíciót a klikk-reakciók során gyakran alkalmazott réz(II)-szulfát/nátrium-aszkorbát katalizátorrendszer jelenlétében, *tert*-butanol és víz elegyében valósították meg. A triazol-4-il-foszfonátokhoz (**64**) 84-95%-os termeléssel jutottak. Dietil-etinilfoszfonát és Boc-védett aminosav egységet tartalmazó azid klikk-reakcióját Cu(I)-jodid katalizátor és *N,N*-diizopropil-etilamin bázis hozzáadásával, dimetilformamidban is elvégezték (8. táblázat/2. sor).¹⁶⁰

8. táblázat: Aminosav funkciót hordozó azidok és dietil-etinilfoszfonát klikk-reakciója



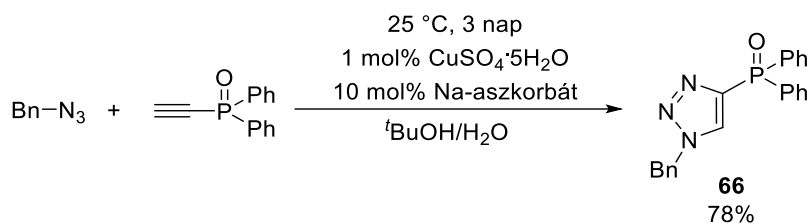
Sorszám	Y ¹	Y ²	Katalizátorrendszer	Oldószer	Reakcióidő [óra]	Termelés [%]
1 ¹⁶¹	Ac, Boc, Fmoc	Me, allil, Bn	CuSO ₄ ·5H ₂ O (10 mol%) Na-aszkorbát (10 mol%)	<i>t</i> BuOH/H ₂ O	24	84-95
2 ¹⁶⁰	Boc	H	CuI (20 mol%) DIPEA (2 ekv.)	DMF	4	72

Azidok és etinil- vagy propargilfoszfonát-származékok cikloaddícióját CuSO₄·5H₂O/nátrium-aszkorbát katalizátorrendszerrel hajtották végre (58. ábra).¹⁸⁶ A reakciók teljessé tételéhez szobahőmérsékleten 8-12 órára volt szükség.



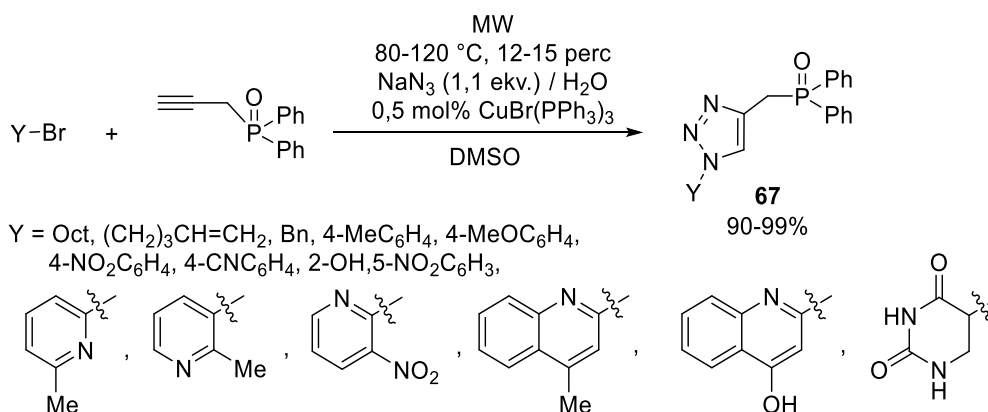
58. ábra: Triazolgyűrűs α -CF₃- α -aminofoszfonátok előállítása

Azidok és a megfelelő acetilén-származékok reakciójával megvalósítható (1,2,3-triazol-4-il)foszfin-oxidok szintézise is. Egy friss publikációban arról számoltak be, hogy benzil-azid valamint etinil(difenilfoszfin-oxid) Cu(I)-katalizált cikloaddíciója már szobahőmérsékleten is jó termeléssel lejátszódott (59. ábra).¹⁸⁷



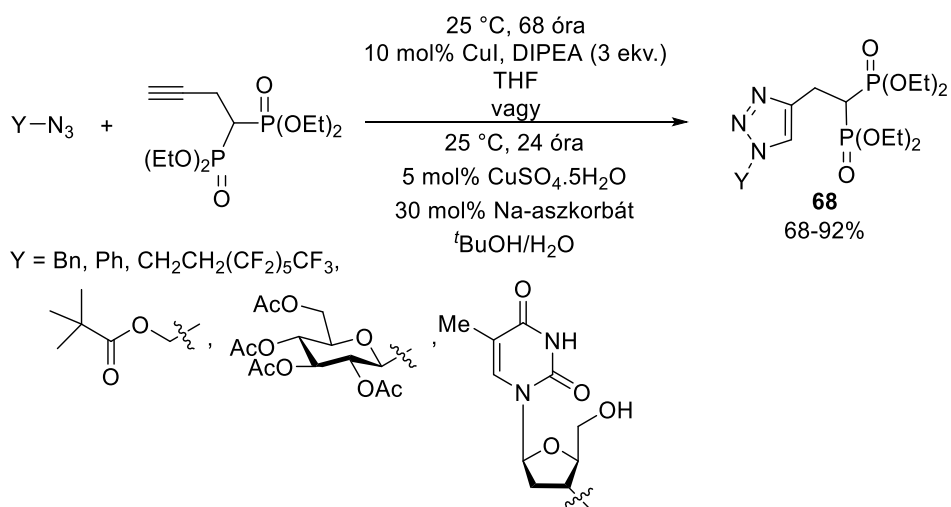
59. ábra: Benzil-azid és etinil(difenilfoszfin-oxid) klikk-reakciója

Indiai kutatók a megfelelő halogenidből és nátrium-azidból *in situ* generált szerves azidok és difenil(prop-2-in-1-il)foszfin-oxid reakcióját tanulmányozták (60. ábra).¹⁸⁸ A cikloaddíció során katalizátorként trisz(trifenilfoszfin)-réz(I)-bromid-komplexet alkalmaztak.



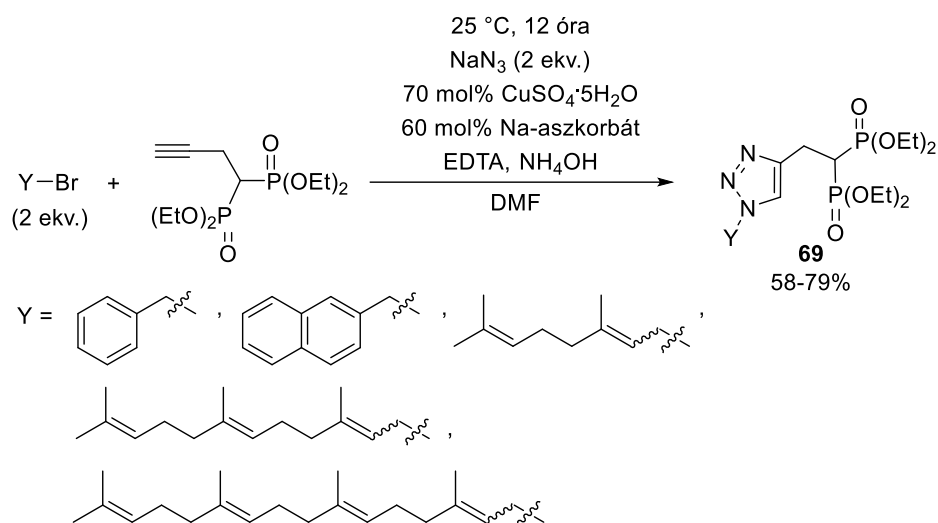
60. ábra: *In situ* generált szerves azidok és propinil(difenilfoszfin-oxid) klikk-reakciója

A Cu(I)-katalizált klikk-reakció lehetőséget nyújt triazolgyűrűs biszfoszfonátok előállításra is. Szerves azidok és propargil-biszfoszfonát CuAAC reakcióját Cu(I)-jodid és *N,N*-diizopropil-etilamin jelenlétében, tetrahydrofuranban vagy CuSO₄·5H₂O/nátrium-aszkorbát katalizátorrendszerrel *tert*-butanol-víz elegyben egyaránt elvégezték (61. ábra).¹⁸⁹



61. ábra: Triazolgyűrűs biszfoszfonátok szintézise klikk-reakcióval

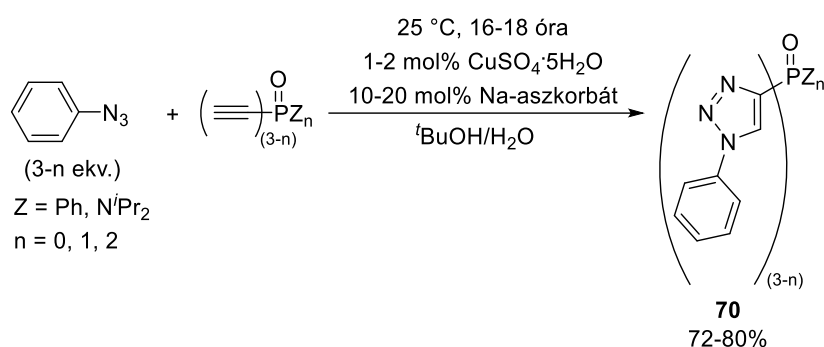
Triazolgyűrűs biszfoszfonátok (**69**) szintézisét *in situ* generált szerves azidokkal is végrehajtották (62. ábra).¹⁹⁰ Ebben az esetben a cikloaddíció hatékony megvalósításához a $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /nátrium-aszkorbát felül bázis jelenlétére is szükség volt.



62. ábra: *In situ* generált szerves azidok és propargil-biszfoszfonát CuAAC reakciója

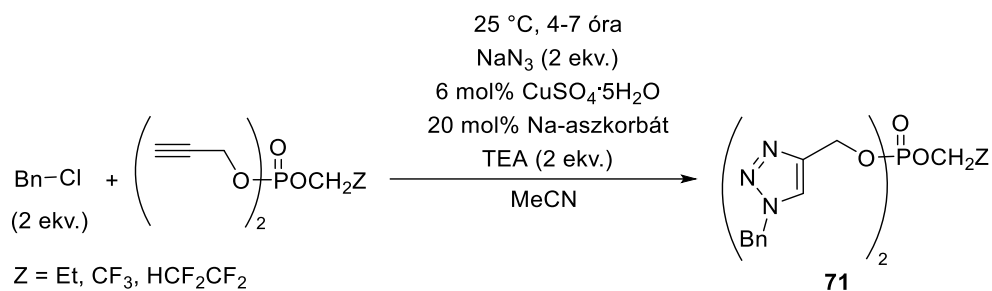
Amennyiben az azidokat olyan foszfonát- vagy foszfin-oxid-származékokkal reagáltatjuk, melyek több acetilénfunkciót is tartalmaznak, a várt termékekben több triazolgyűrű kialakítására is lehetőség van.

Holland kutatók fenil-azid és egy, kettő vagy három etinilcsoportot tartalmazó foszforvegyületek klikk-reakcióit vizsgálták $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /nátrium-aszkorbát katalizátorrendszerrel (63. ábra).¹⁹¹ A cikloaddíciót követően az előállított származékokat (**70**) deoxigéneztek és foszfin-ligandumként hasznosították.



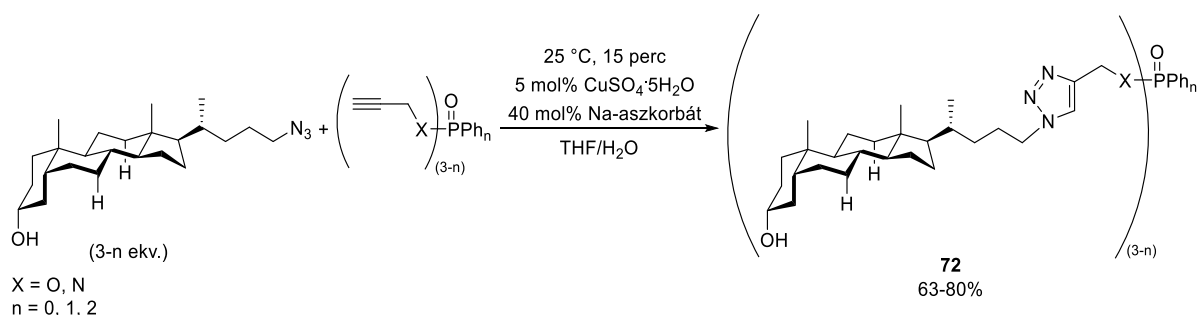
63. ábra: Fenil-azid és foszfortartalmú acetilének 1,3-dipoláris cikloaddíciója

In situ generált szerves azidok és polifluor-alkilfoszfát-származékok 1,3-dipoláris cikloaddícióját Cu(I)-katalízis és trietilamin bázis jelenlétében acetonitril oldószerben vitték véghez (64. ábra).¹⁹² A publikációban az előállított triazolilfoszfátra (**71**) vonatkozó termelési adat nem szerepel.



64. ábra: Triazolgyűrűs polifluor-alkil-foszfát származékok előállítása

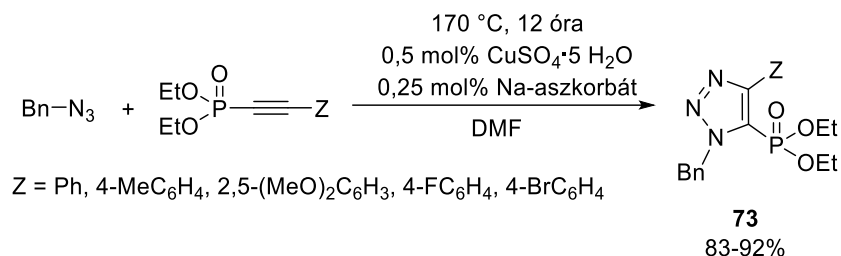
A közelmúltban szteránvázas azidok és a foszforegységhez oxigén vagy nitrogén atomon keresztül kapcsolódó egy, kettő vagy három propinilcsoportot tartalmazó vegyületek klikk-reakcióit is megvalósították (65. ábra).¹⁹³ A szintézis következő lépéseként a vegyületeket (72) triazolium sókká alakították és vizsgálták komplexálási tulajdonságaikat.



65. ábra: Szteránvázas azidok alkalmazása modellvegyületként a klikk-reakcióban

Azidok és foszfortartalmú belső alkinek Cu(I)-katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíciójára csupán egy példa található az irodalomban.

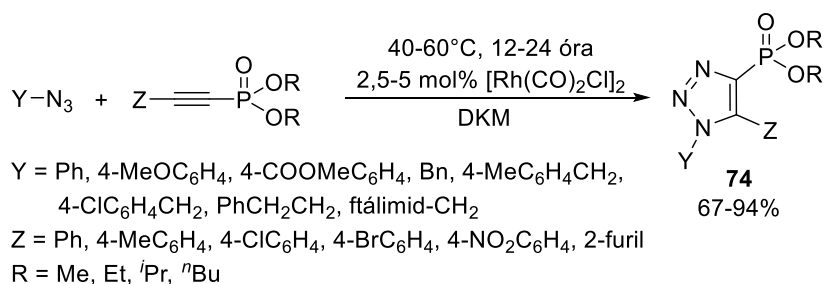
A triszubsztituált öttagú azaciklusos vegyületeket CuSO₄·5H₂O/nátrium-aszkorbát katalizátorrendszer jelenlétében szintetizáltak (66. ábra).¹⁹⁴ Benzil-azid és különféle alkinilfoszfonátok reakcióját dimetilformamidban, 170 °C-on hajtották végre. A várt triazolilfoszfonátokat (73) kiváló termeléssel (83-92%) állították elő.



66. ábra: Benzil-azid és különféle belső acetilének klikk-reakciója

Kínai kutatók egyedülálló módon benzil-azid és egy belső acetilén, dietil(feniletinil)-foszfonát cikloaddícióját ruténium(II)-, irídium(I)-, ródium(I)- és ródium(III) katalizátorok jelenlétében is tanulmányozták.¹⁹⁵ A legjobb eredményeket Rh(I)-katalízissal diklórmétánban

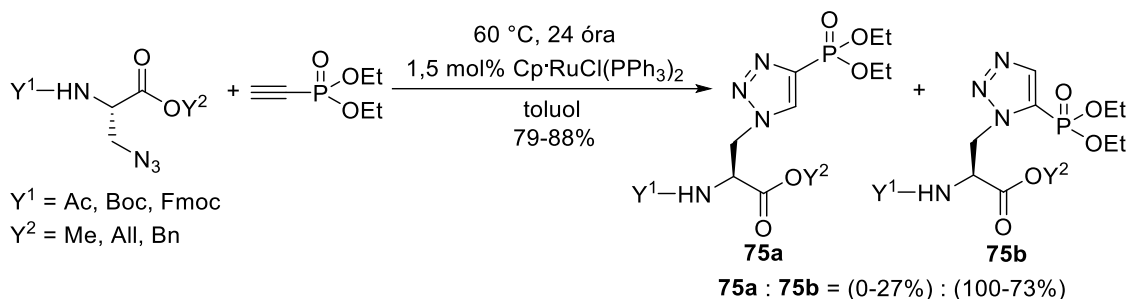
érték el (67. ábra). A reakciót egy sereg különféle szerves azidra és foszfortartalmú belső acetilénekre is kiterjesztették. A regioizomerek aránya minden esetben >20:1 volt a (triazol-4-il)foszfonátok (**74**) javára.



67. ábra: Szerves azidok és foszfortartalmú belső acetilének Rh(I)-katalizált cikloaddíciója

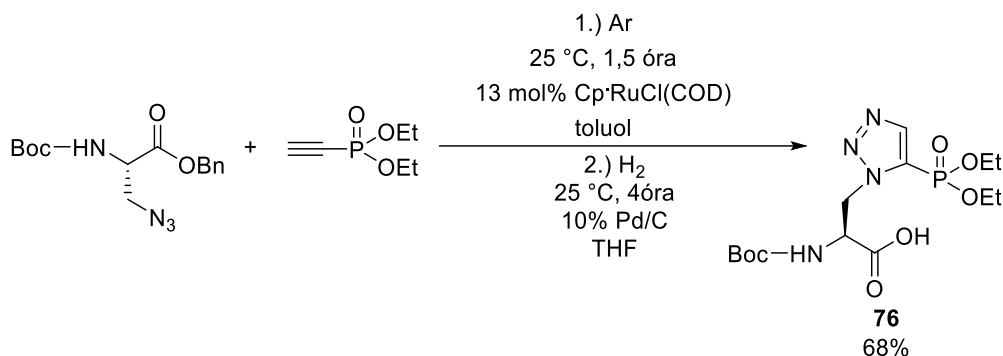
A komplementer izomerek, az 5-ös helyzetben foszfonát oldalláncot tartalmazó triazol vegyületek szintézisére a ruténium(II)-katalízis nyújt lehetőséget.

Aminosavakból származtatható azidok és dietil-etinilfoszfonát cikloaddícióját Ru(II)-katalizátor jelenlétében is megvalósították (68. ábra).¹⁶¹ A módszerrel magas regioselektivitást értek el, de a cikloaddíció nem volt regio-specifikus az azonos szubsztrátok CuAAC reakciójával ellentétben.



68. ábra: Triazolilfoszfonátok előállítása ruténium(II)-katalizátor jelenlétében

Egy másik kutatócsoport megmutatta, hogy Boc-védett aminosav egységet tartalmazó azid és dietil-etinilfoszfonát RuAAC reakciója regio-specifikusan is kivitelezhető (69. ábra).¹⁶⁰ Az előállított (triazol-5-il)foszfonátot *one-pot* kivitelezésben debenzilezték, és így 68%-os termeléssel jutottak a kívánt vegyülethez (**76**).



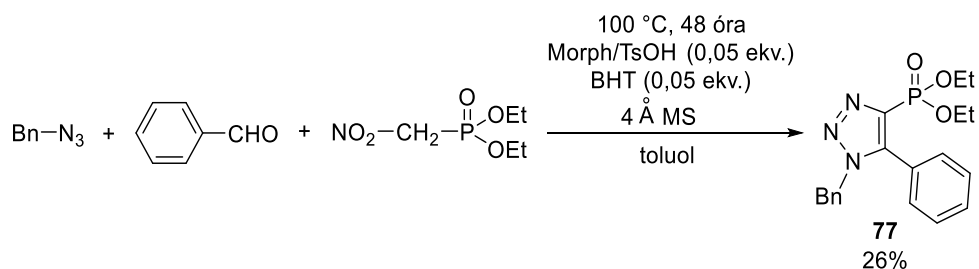
69. ábra: Egy triazolgyűrűt tartalmazó Boc-védett aminosav egységet tartalmazó triazol *one-pot* előállítása és debenzilezése

2.2.2.2. Az 1,2,3-triazolilfoszfonátok előállítása dominó-reakcióval

A dominó-reakciók olyan többkomponensű reakciók, melyek során két- vagy több kötés alakul ki változatlan körülmények között anélkül, hogy a reakcióelegyhez időközben további reagenseket vagy katalizátorokat adnánk.^{35–37,196,197} A tandem folyamat során az első reakció hozza létre a második reakcióhoz szükséges funkcionalitást és geometriát. Minden egyes részlépés az azt közvetlenül megelőző részlépés következménye. A dominó-reakció alkalmazásával – a Kabachnik–Fields-kondenzációhoz hasonlóan – elkerülhető a köztitermékek izolálása, minimalizálható a felhasznált oldószerek, reagensek és energia mennyisége. A dominó-reakció kézenfekvő megoldást jelent molekulakönyvtárak szintézisére.

Számos előnye ellenére az irodalomban csupán néhány olyan példa található, amikor az 1,2,3-triazolilfoszfonátok szintézisét dominó-reakcióval valósították meg.

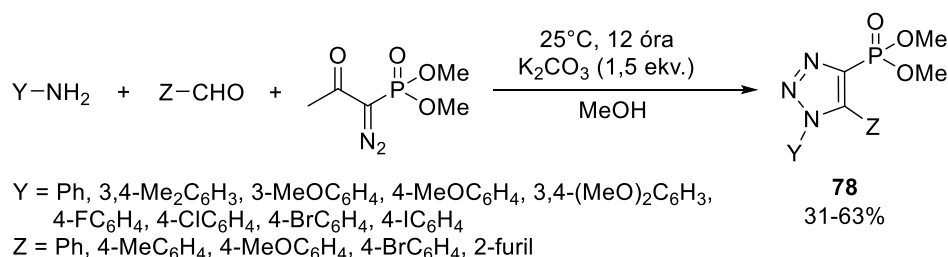
Benzil-azid, benzaldehyd és dietil-(nitrometil)foszfonát dominó-reakciójával hajtották végre dietil(1-benzil-5-fenil-1,2,3-triazol-4-il)foszfonát (**77**) előállítását (70. ábra).¹⁹⁸ Katalizátorként morfolinium-*p*-toluol-szulfonátot, adalékként 2,6-di-*terc*butil-4-metilfenolt (BHT) alkalmaztak 0,4 Å-ös molekulaszitán. Kísérleteik alapján a reakció nitroalkén intermedieren keresztül játszódik le.



70. ábra: Dietil(1-benzil-5-fenil-1,2,3-triazol-4-il)foszfonát előállítása dominó-reakcióval

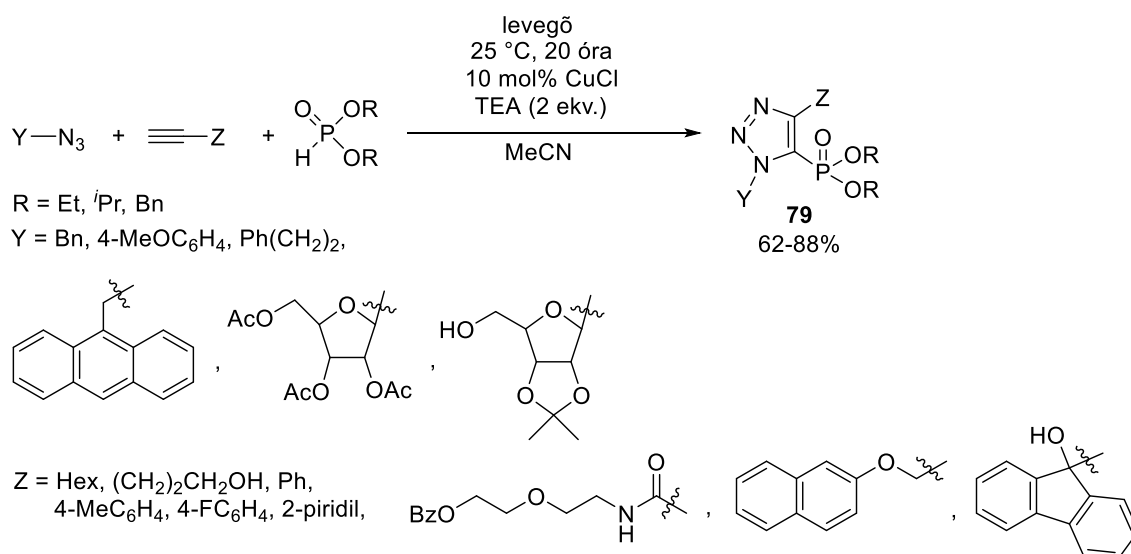
Egy indiai kutatócsoportban a 4-es helyzetben foszfonát oldalláncot tartalmazó triazolok (**78**) szintézisét vizsgálták (71. ábra).¹⁹⁹ Aminokat, aldehideket és dimetil(1-diazo-2-

oxopropil)foszfonátot szobahőmérsékleten reagáltattak kálium-karbonát jelenlétében, metanolban. A reakció teljessé tételéhez 12 órára volt szükség, és 31-63%-os termeléssel jutottak a kívánt triazol-származékokhoz (**78**).



71. ábra: Triazol-4-il-foszfonátok előállítása többkomponensű reakcióval

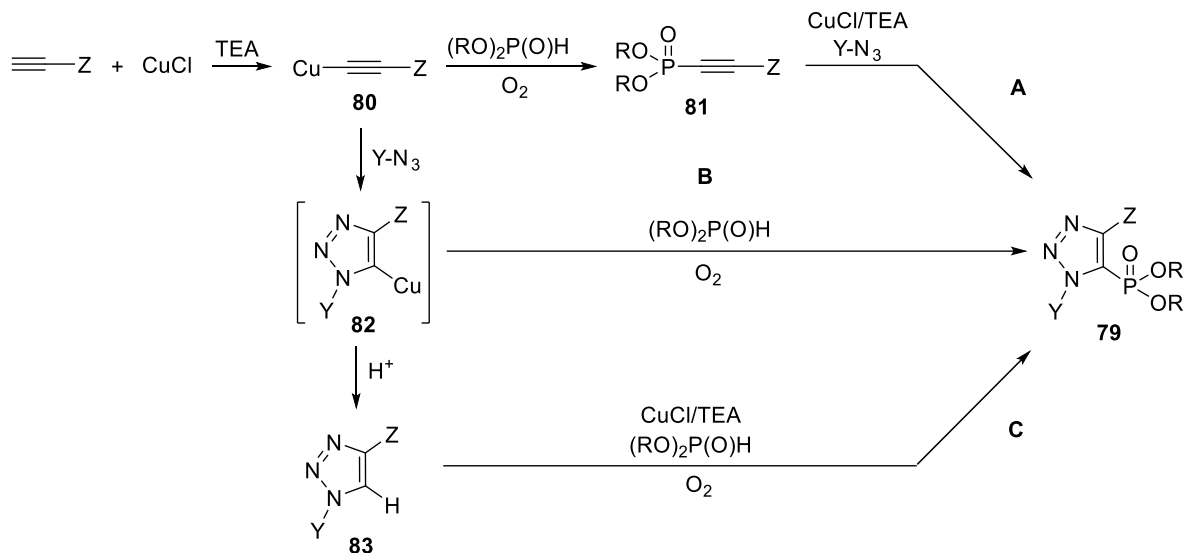
Li és munkatársai elsőként állítottak elő (1,2,3-triazol-5-il)foszfonátokat (**79**) háromkomponensű dominó-reakcióval (72. ábra).¹⁵⁶ Azidokat, terminális acetilének és dialkil-foszfitokat *one-pot* reagáltattak réz-katalizátor jelenlétében. Az optimális körülményeket keresve vizsgálták a különböző oldószerek (acetonitril, diklórmetán, nitrometán, tetrahidrofurán, dimetilformamid) és katalizátorok (Cu(II)-klorid, Cu(I)-klorid, Cu(I)-bromid, Cu(I)-jodid) hatását. A legjobb eredményt szobahőmérsékleten Cu(I)-klorid és trietilamin jelenlétében acetonitrilben, levegőre nyitott rendszerben érték el.



72. ábra: Azidok, alkinek és dialkil-foszfitok dominó-reakciója

A kutatócsoportban a dominó-reakció mechanizmusát is vizsgálták és a reakció lejátszódásának három lehetséges útját is felvázolták (73. ábra).¹⁵⁶ Az „A” út alapján az alkin és a dialkil-foszfit oxidatív kapcsolásával alkinilfoszfonát (**81**) jön létre, melyet az aziddal történő 1,3-cikloaddíció követ. A „B” út szerint a triazol-5-il-foszfonátot (**79**) a dialkil-foszfit és az *in situ* előállított rézorganikus vegyület (**82**) oxidatív kapcsolása eredményezi. Az „C” út szerint az első lépés az alkin és azid klikk-reakciója, majd a triazolgyűrűs köztitermék (**83**) reagál

tovább a dialkyl-foszfittal. Kísérleteik során arra jutottak, hogy a reakció a „B” úton játszódik le, ugyanis a dominó reakció körülményei között sem a kipreparált alkinilfoszfonátot (**81**) aziddal reagáltatva, sem a diszubsztituált triazolt (**83**) dialkyl-foszfittal reakcióba víve nem keletkezett a kívánt triazol-5-yl-foszfonát (**79**).



73. ábra: A Cu(I)-katalizált dominó-reakció lehetséges mechanizmusai

2.3. A mikrohullámú technika alkalmazása a szerves kémiában

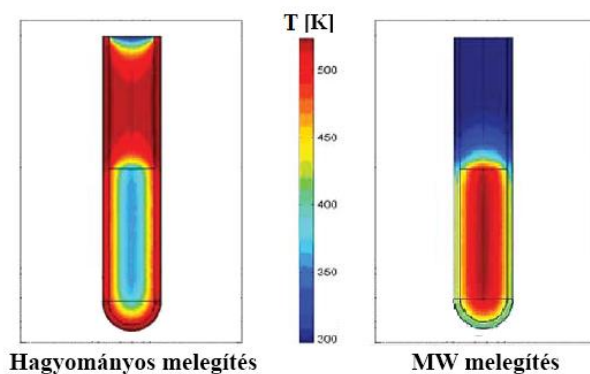
A mikrohullám elektromágneses sugárzás, melynek frekvenciatartománya 0,3 GHz-től 300 GHz-ig terjed. A MW technika első kémiai jellegű alkalmazására a mintaelőkészítés, valamint az analitikai feltárás területén került sor közel négy évtizede.²⁰⁰ Az első szerves kémiai átalakításokban történő felhasználása 1986-ra tehető.^{201,202} A kezdeti úttörő próbálkozások során háztartási MW készülékekben végeztek reakciókat, melyekben a hőmérséklet és nyomás mérésére és szabályozására nem volt lehetőség, ebből adódóan a kísérletek nem voltak reprodukálhatóak, illetve biztonságtechnikai szempontból sem feleltek meg napjaink elvárásainak.

Ezen problémák kiküszöbölésére, a 2000-es évektől kezdődően fokozatosan jelentek meg a biztonságos, kémiai célokra tervezett MW reaktorok.^{203,204} Az új, professzionális készülékek alkalmasak a reakcióelegy hőmérsékletének és nyomásának pontos mérésére, valamint szabályozására is (74. ábra).



74. ábra: CEM Discover® MW reaktor

A MW besugárzás mára egy széles körben alkalmazott hőátadási technika, melyet számos területen például az analitikában, az élelmiszeriparban és a gyógyszeriparban is eredményesen hasznosítanak.^{205,206} A MW technika legnagyobb előnye a hagyományos melegítéssel szemben, hogy a MW sugarak közvetlenül a besugárzott anyaggal lépnek kapcsolatba, ezáltal lényegesen hatékonyabb hőátadást tesznek lehetővé (75. ábra).^{207,208}



75. ábra: Hagyományosan és MW besugárzással melegített reakciók hőmérsékletprofilja egy perc után²⁰⁷

A MW technika számos reakciótípus (kondenzációk, addíciók, többkomponensű reakciók, kapcsolási reakciók, eliminációk) megvalósítása során igazolta hatékonyságát.²⁰⁹ Azok a reakciók amelyek aktiválási entalpiaigénye nem túl magas hagyományos termikus melegítés alkalmazása esetén is lejátszódnak, míg magasabb aktiválási entalpiaigény esetén a MW fűtés jelenthet megoldást. A MW besugárzás hasznosításának szempontjából a nagy aktiválási gáttal (≥ 120 kJ/mol) rendelkező termoneutrális átalakulások az optimálisak. A MW besugárzás következtében a reakcióelegy belsejében statisztikusan előforduló „nano-méretű” helyi túlmelegedések („hot spots”) általában a reakció sebességének növekedését okozzák.^{210–212} Ráadásul az átalakítások sok esetben szelektívebben és jobb termeléssel játszódnak le, valamint lehetővé válik a katalizátorok és oldószerek mennyiségének csökkentése vagy akár teljes mellőzése.²¹³

3. Eredmények bemutatása*

3.1. α -Aminofoszfín-oxidok és bisz(foszfinoilmetil)aminok szintézise

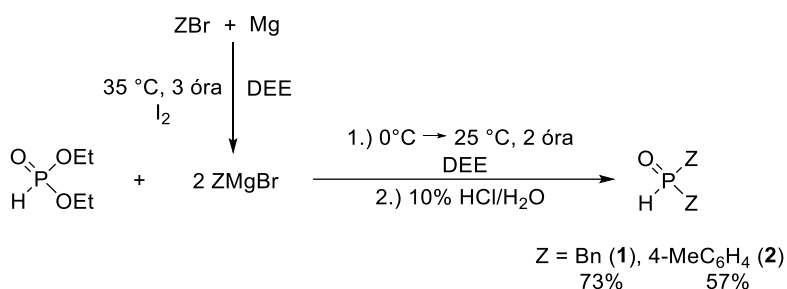
Kutatómunkám első részében α -aminofoszfín-oxidok és bisz(foszfinoilmetil)aminok szintézisét tűztük ki célul. A vegyületeket egyszeres, kétszeres és két lépésben végrehajtott kétszeres Kabachnik–Fields-reakciókkal terveztük előállítani. A kondenzációk elvégzésekor fontos szempontnak tartottuk a zöld kémia alapelveit, ezért környezetbarát reakciókörülmények alkalmazására törekedtünk. A reakciókat katalizátor nélkül, MW körülmények között kívántuk megvalósítani.

Céljaink között szerepelt a bisz(foszfinoilmetil)aminok borán- és platina-komplexekben történő felhasználása kettős deoxigénezést követően, valamint az előállított Pt-komplexek katalitikus aktivitásának vizsgálata. A fentiekén kívül célunk volt a deoxigénezési lépés optimalizálása is.

Az előállított új vegyületeket ^{31}P , ^1H és ^{13}C NMR spektroszkópiával, valamint nagyfelbontású tömegspektroszkópiás (HRMS) vizsgálatokkal jellemeztük. A Pt-komplexek térszerkezetét kvantumkémiai számításokkal és röntgendiffrakciós mérésekkel is alátámasztottuk.

3.1.1. Szekunder foszfín-oxidok előállítása^[8]

A Kabachnik–Fields-reakciók kiindulási anyagaként szolgáló foszfín-oxidokat (**1,2**) Grignard-reakcióval állítottuk elő dietil-foszfítból (76. ábra). A megfelelő alkil-halogenidből és magnéziumból előállított Grignard-reagens dietiléteres oldatát dietil-foszfittal reagáltattuk, majd a hidrolízist és a feldolgozást követően, a nyerste mékeket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk. A várt szekunder foszfín-oxidokhoz (**1** és **2**) 73 és 57%-os termeléssel jutottunk.



76. ábra: Szekunder foszfín-oxidok előállítása Grignard-reakcióval

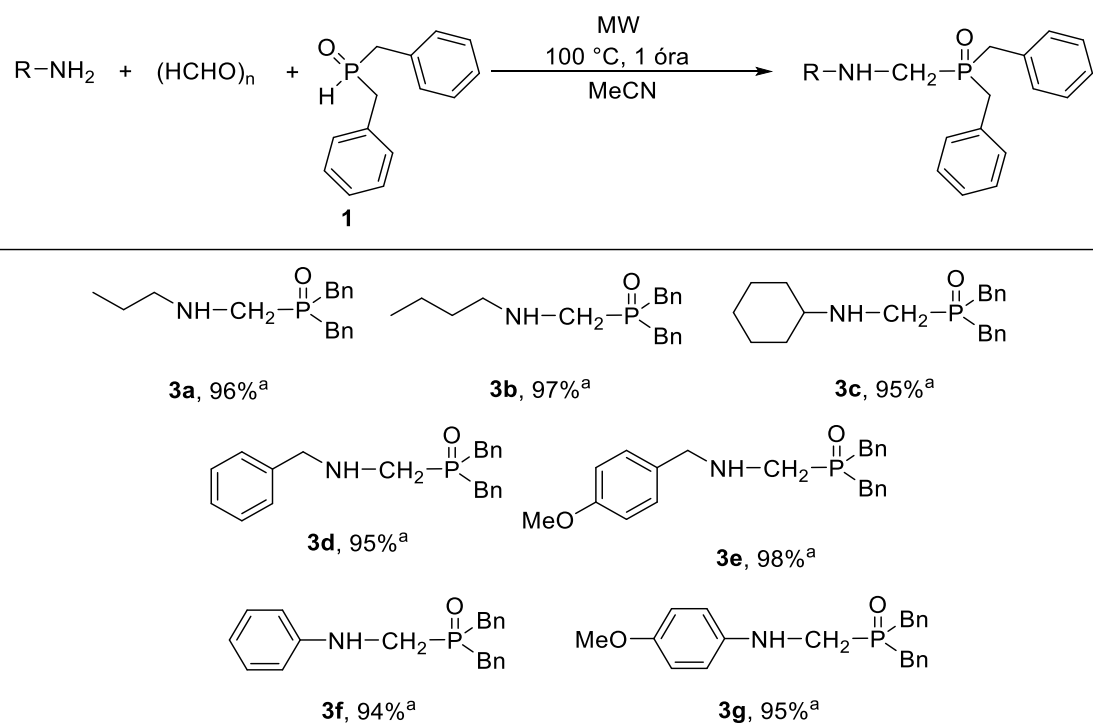
* A könnyebb áttekinthetőség kedvéért a vegyületek számozását az *Eredmények bemutatása* című fejezetben újrakezdttem.

3.1.2. Primer aminok és szekunder foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-reakciója^[1]

A Kabachnik–Fields-reakciók során különböző primer aminokat (propil-, butil-, ciklohexil-, benzil- és 4-metoxibenzilamint, valamint anilint és 4-metoxianilint) reagáltattunk ekvivalens mennyiségű paraformaldehiddel és dibenzil- (**1**), valamint di(*p*-tolil)foszfin-oxiddal (**2**) (77. és 78. ábrák). A kondenzációkat MW reaktorban a kutatócsoportban korábban már optimálisnak talált körülmények között, 100 °C-on, 1 órás reakcióidővel hajtottuk végre. Mivel a kiindulási anyagok közül kettő szilárd halmazállapotú és olvadáspontjuk meghaladja a reakciók során alkalmazott hőmérsékletet (100 °C), kis mennyiségű oldószerre volt szükség a reakcióelegy homogenitásának biztosítása érdekében. A kondenzációkat minden esetben katalizátor nélkül, acetonitrilben valósítottuk meg.

Először alifás aminok, propil- és butilamin reakcióit tanulmányoztuk paraformaldehiddel és dibenzilfoszfin-oxiddal (**1**). A kondenzáció után a nyerstermékeket 1 cm-es szilikagél rétegen „átszűrve” tisztítottuk, aminek eredményeképpen 96, valamint 97%-os termeléssel jutottunk a kívánt aminometil-dibenzilfoszfin-oxidokhoz (**3a** és **3b**). A kondenzációt ciklohexilaminnal végezve 95%-os termeléssel izoláltuk a ciklohexilaminometil-dibenzilfoszfin-oxidot (**3c**). Benzil-, illetve 4-metoxibenzilamint paraformaldehiddel és dibenzilfoszfin-oxiddal (**1**) reagáltatva kiváló termeléssel állítottuk elő a kívánt α -aminofoszfin-oxidokat (**3d** és **3e**). Aromás aminok (anilin és 4-metoxianilin), paraformaldehid és dibenzilfoszfin-oxid (**1**) reakcióját követően 94 és 95%-os termeléssel jutottunk a várt származékokhoz (**3f** és **3g**).

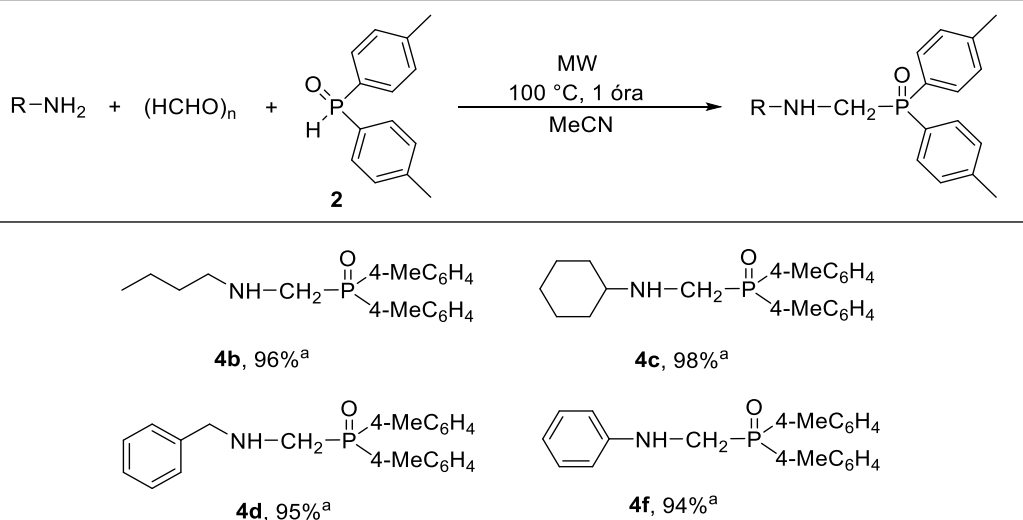
77. ábra: Primer aminok, paraformaldehid és dibenzilfoszfin-oxid Kabachnik–Fields-reakciója



^aIzolált termelés.

Ezt követően a reakciót di(*p*-tolil)foszfin-oxiddal (**2**) is elvégeztük (78. ábra). A reakciókörülményeken (100 °C, 1 óra, MW besugárzás) nem változtattunk. A di(*p*-tolil)foszfin-oxidot, paraformaldehiddel és butil-, ciklohexil-, benzilaminnal, illetve anilinnel reagáltattuk, majd a feldolgozás után kiváló termeléssel (94-98%) jutottunk a kívánt α -aminofoszfin-oxidokhoz (**4b-d** és **4f**).

78. ábra: Primer aminok, paraformaldehid és dibenzilfoszfin-oxid Kabachnik–Fields-reakciója



^aIzolált termelés.

Ahogy azt már a 2.1.3.2. fejezetben említettem, orosz kutatócsoportokban sikeresen állítottak elő fenilaminometil-dibenzilfoszfin-oxidot (**3f**),⁹³ valamint butilaminometil-di(*p*-tolil)foszfin-oxidot (**4b**).⁸⁹ A reakciók teljessé tételéhez – hagyományos, termikus körülmények között – 9, illetve 4 órára volt szükség. Mi azonban a MW besugárzás előnyeit kihasználva, a szükséges reakcióidőt jelentősen (1 órára) csökkentettük, és a korábban leírtaknál jobb termeléssel (94% és 96%) jutottunk a kívánt vegyülethez (**3f** és **4b**).

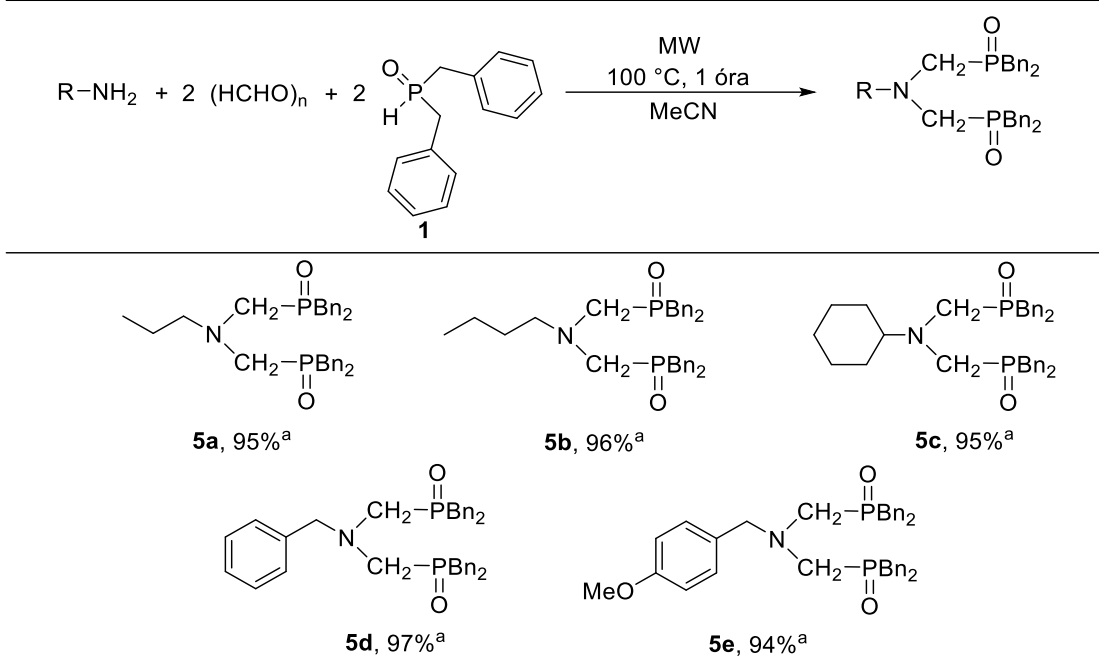
Az általunk szintetizált származékok (**3a-g**, **4b-d** és **f**) közül kilenc új, kettő pedig csak részlegesen jellemzett vegyület, ezért a termékeket ³¹P, ¹H és ¹³C NMR spektroszkópiával, valamint nagyfelbontású tömegspektroszkópiás (HRMS) vizsgálatokkal jellemeztük. A kristályos vegyületek olvadáspontját is meghatároztuk.

3.1.3. Primer aminok és szekunder foszfin-oxidok kétszeres Kabachnik–Fields-reakciója^[1]

Az *N,N*-bisz(difoszfinoilmetil)aminok szintézise során az egyszeres Kabachnik–Fields-reakciók esetén is optimálisnak talált körülményeket alkalmaztuk (100 °C, 1 óra). A propil-, butil-, ciklohexil-, benzil- és a 4-metoxibenzilamint két ekvivalens paraformaldehiddel és két ekvivalens dibenzil- (**1**), illetve di(*p*-tolil)foszfin-oxiddal (**2**) reagáltattuk acetonitrilben MW besugárzás mellett (79. és 80. ábrák).

Az α -aminofoszfin-oxidok előállításához hasonlóan, először a propil-, butil-, illetve ciklohexilamint, paraformaldehiddel és dibenzilfoszfin-oxiddal (**1**) reagáltattuk. A nyerstermékek 1 cm-es szilikagél rétegen történő „átszűrését” követően, 95-96%-os termeléssel jutottunk a megfelelő *N,N*-bisz(dibenzilfoszfinoilmetil)aminokhoz (**5a-c**). A Kabachnik–Fields-reakció során benzilaminokat alkalmazva modellvegyületként, szintén kiváló termeléssel jutottunk a kívánt származékhoz (**5d** és **5e**).

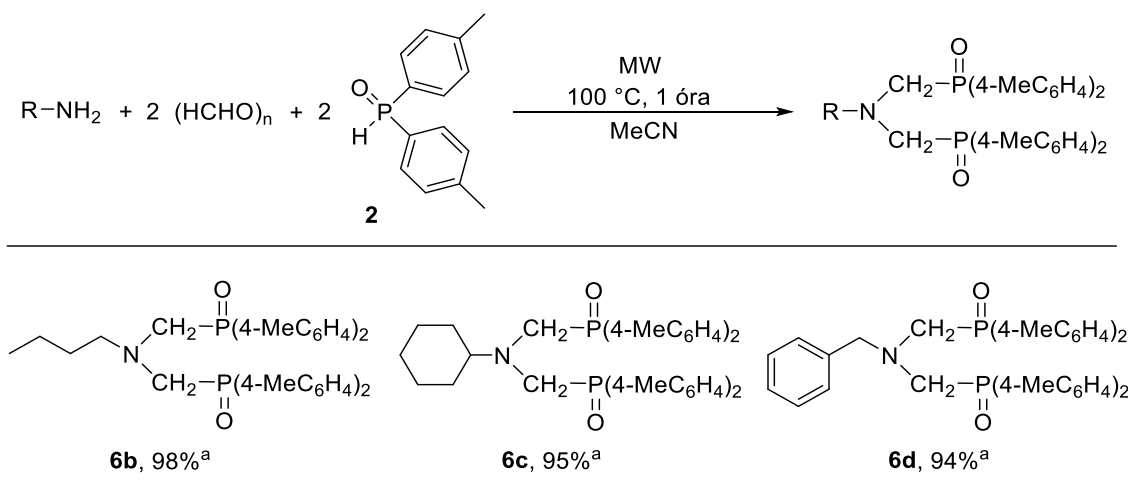
79. ábra: *N,N*-bisz(dibenzilfoszfinoilmetil)aminok előállítása kétszeres Kabachnik–Fields-reakcióval



^aIzolált termelés.

A butil-, ciklohexil- és a benzilamint két ekvivalens paraformaldehiddel és két ekvivalens di(*p*-tolil)foszfin-oxiddal (**2**) is reakcióba vittük, a feldolgozás után 94-98%-os termeléssel izoláltunk három új *N,N*-bisz[di(*p*-tolil)foszfinoilmetil]amin-származékot (**6b-d**) (80. ábra).

80. ábra: *N,N*-bisz[di(*p*-tolil)foszfinoilmetil]aminok előállítása kétszeres Kabachnik–Fields-reakcióval

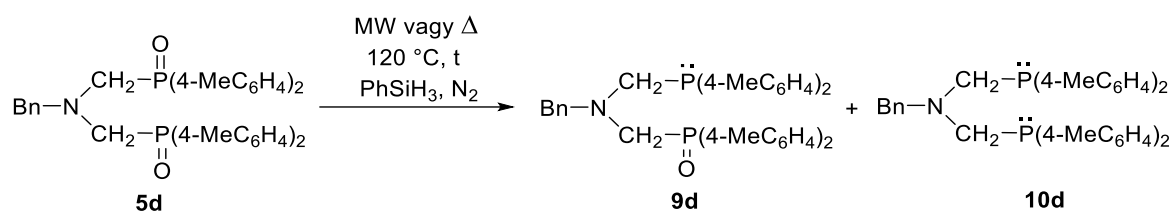


^aIzolált termelés.

A kétszeres Kabachnik–Fields-reakciók során az anilint két ekvivalens paraformaldehiddel és dibenzil-, vagy di(*p*-tolil)foszfin-oxiddal (**1**, vagy **2**) reagáltatva – az alkalmazott primer aminok közül egyedülálló módon – a várt bisz-termék (**5f**, vagy **6f**) mellett, a monoszámazék (**3f**, vagy **4f**) és egy melléktermék, a megfelelő hidroximetil-foszfin-

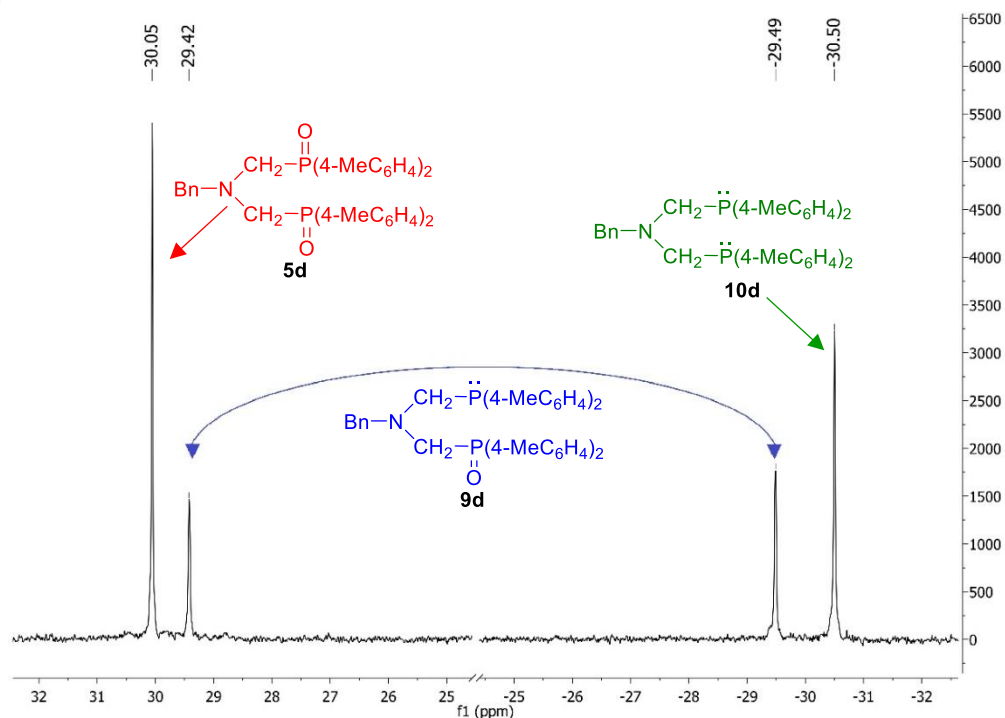
köveztük. A deoxigénezést 120 °C-on MW körülmények között végezve, a reakció 1 óra alatt nem volt teljes, és a 27% biszfoszfin (**10d**) mellett ugyanennyi foszfin-foszfin-oxid (**9d**) és 46% kiindulási anyag (**5d**) is maradt az elegyben (9. táblázat/1. kísérlet, 82. ábra). A reakcióidőt 2 órára növelve a redukció szinte teljesen végbement (9. táblázat/2. kísérlet), a legjobb eredményt pedig 2,5 óra alatt értük el (9. táblázat/3. kísérlet). Az oldószer hatásának vizsgálata közben arra jutottunk, hogy már pár csepp toluol is jelentősen rontja a deoxigénezés konverzióját (9. táblázat/4. kísérlet). A 2,5 órás, oldószerben végzett reakció során mindössze 74% biszfoszfin (**10d**) keletkezett. A termikus kontroll kísérlet során bebizonyítottuk, hogy a MW sugárzás pozitív hatással van a reakció lejátszódására, ugyanis olajfürdős melegítéssel végezve a redukciót, a kívánt biszfoszfin (**10d**) csupán 30%-ban keletkezett (9. táblázat/5. kísérlet).

9. táblázat: Deoxigénezési kísérletek bisz[di(*p*-tolil)foszfinoilmetil]benzilaminnal



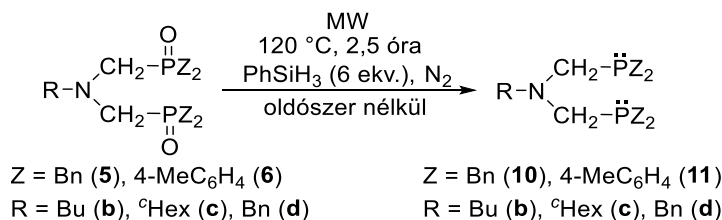
Kísérlet	Hőközlési mód	Oldószer	t [óra]	Termék összetétel [%] ^a		
				5d	9d	10d
1	MW	–	1	46	27	27
2	MW	–	2	5	15	80
3	MW	–	2,5	0	0	100
4	MW	toluol	2,5	13	13	74
5	Δ	–	2,5	40	30	30

^a ³¹P NMR intenzitás alapján.



82. ábra: A bisz[di(*p*-tolil)foszfinoilmetil]benzilamin deoxigénezése (^{31}P NMR spektrum, 9. táblázat/1. kísérlet)

A deoxigénezés optimalizálása során kapott eredmények alapján a további bisz(foszfinoilmetil)aminok (**5b-d**, **6b-d**) redukcióját oldószer nélkül 120 °C-on 2,5 órás reakcióidővel MW besugárzás mellett valósítottuk meg (83. ábra).

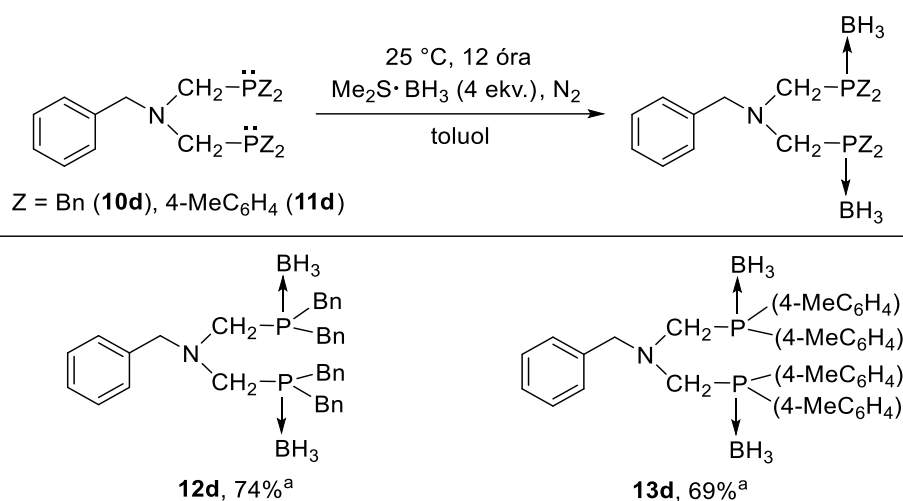


83. ábra: A deoxigénezés kiterjesztése további bisz(foszfinoilmetil)aminokra

3.1.4.2. Borán-komplexek előállítása

A deoxigénezés során keletkező foszfinok levegőre érzékeny vegyületek, borán-komplekként való stabilizálásuk szokásos eljárásnak számít. Ezt a lehetőséget is vizsgálni kívántuk modellvegyületeinkkel (**10d** és **11d**). A bisz(dibenzilfoszfinometil)- (**10d**) és bisz[di(*p*-tolil)foszfinometil]benzilamint (**11d**) szobahőmérsékleten dimetil-szulfid-boránnal reagáltattuk (84. ábra). A reagens beadagolását a lehető leggyorsabban végeztük nitrogén atmoszféra alatt, hogy megakadályozzuk a levegő bejutását és így a foszfinok (**10d** és **11d**) visszaoxidálódását. A nyerstermékek oszlopkromatográfiás tisztítását követően 74, illetve 69%-os termeléssel jutottunk a [bisz(dibenzilfoszfinometil)benzilamin]- (**12d**), illetve a [bisz[di(*p*-tolil)foszfinometil]benzilamin]-borán-komplexekhez (**13d**).

84. ábra: A biszfoszfinok stabilizálása borán-komplekként



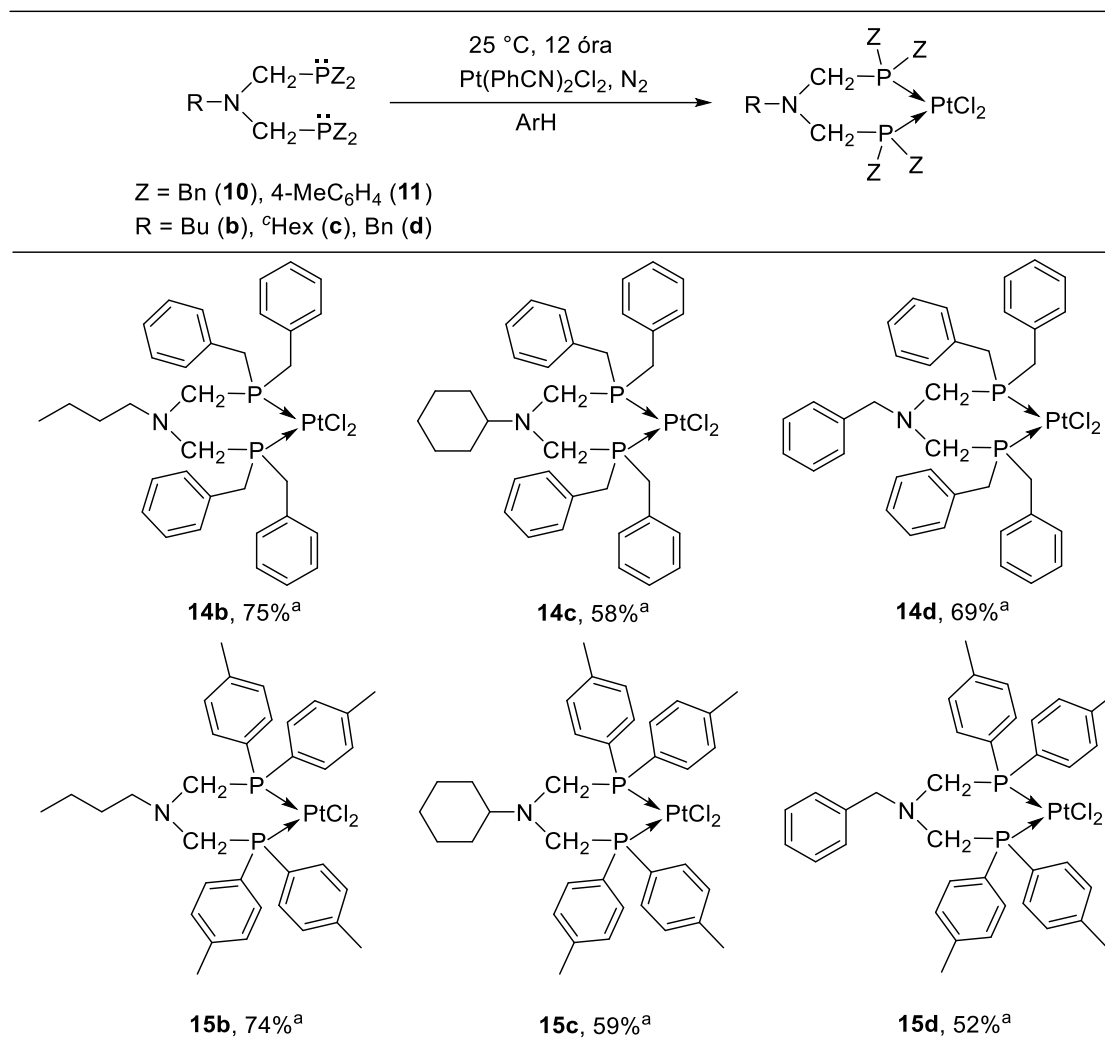
^aIzolált termelés.

Az előállított borán-komplexek (**12d** és **13d**) új, az irodalomban nem ismert vegyületek, melyeket ³¹P, ¹H és ¹³C NMR, valamint HRMS mérésekkel jellemeztünk.

3.1.4.3. Platina-komplexek előállítása

A biszfoszfinokat (**10b-d**, **11b-d**) kétfogú foszfin-ligandumként Pt-komplexek szintézisében kívántuk hasznosítani. A deoxigénezést követően a kapott biszfoszfinokat (**10b-d**, **11b-d**) tartalmazó nyers reakcióelegyet diklór-dibenzonitril-platina prekuzorral reagáltattuk (85. ábra). A 12 órán át történő kevertetés, majd szűrés és átkristályosítás után jó termeléssel (52-75%) jutottunk a gyűrűs *cis*-z platina-komplexhez (**14b-d**, **15b-d**). A termékeket fehér vagy sárgásfehér kristályos formában kaptuk.

85. ábra: Platina-komplexek szintézise



^aIzolált termelés.

A gyűrűs Pt-komplexet (**14b-d**, **15b-d**) ³¹P, ¹³C, ¹H NMR spektroszkópiával, illetve HRMS mérésekkel jellemeztük.

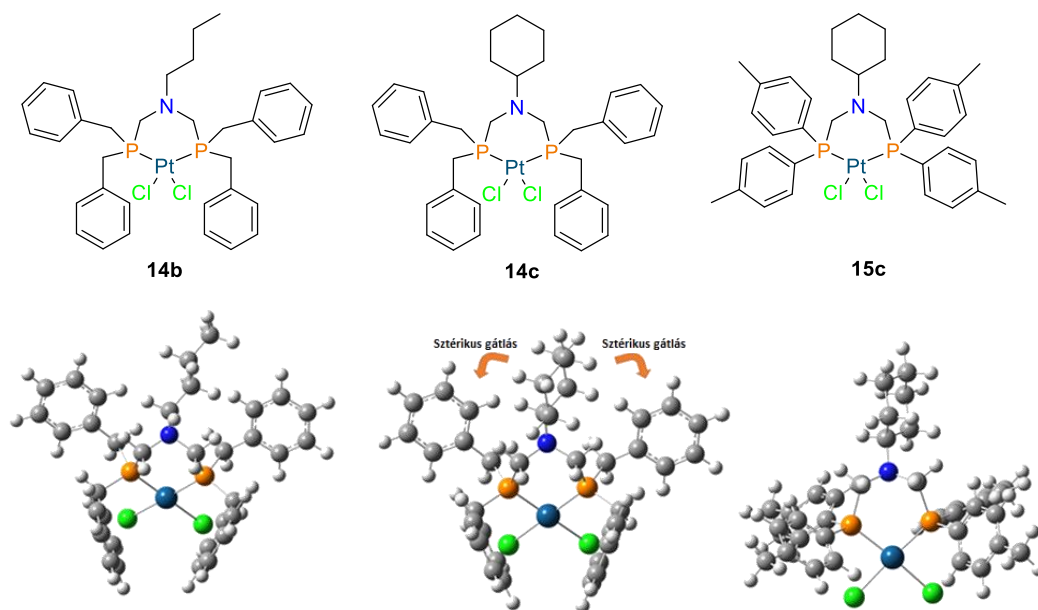
3.1.4.4. Platina-komplexek térszerkezete*

Három Pt-komplex, a [bisz(dibenzilfoszfinometil)butilamin]- (**14b**), a [bisz(dibenzilfoszfinometil)ciklohexilamin]- (**14c**), és a [bisz[di-(*p*-tolil)foszfonometil]-ciklohexilamin]-diklór-platina (**15c**) térszerkezetét kvantumkémiai számításokkal, valamint röntgenkristallográfiás mérésekkel is felderítettük.

A kvantumkémiai számítások alapján a **14b** és a **14c** – a foszforatomokon benzil-szubsztituenseket hordozó – platina-komplexek térszerkezete közel tükörszimmetrikusnak adódott (86. ábra). A bisz[(dibenzilfoszfinometil)ciklohexilamin]- (**14c**) és

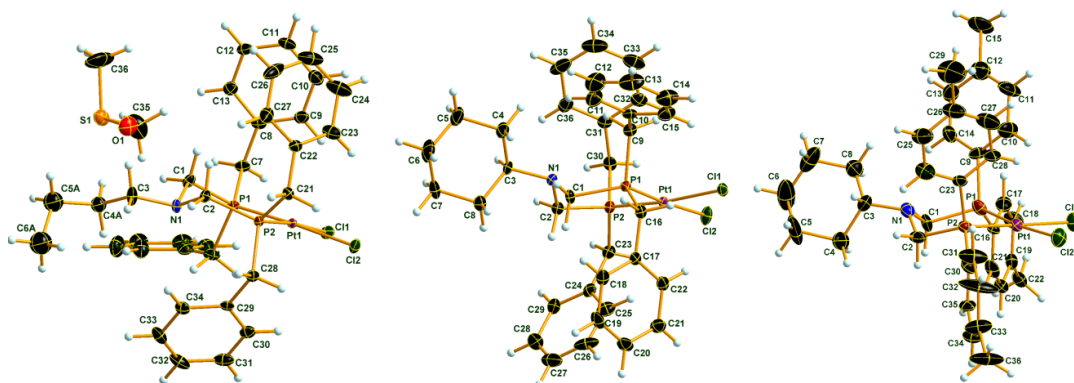
*A 3.1.4.4. fejezetben található kvantumkémiai számításokat Dr. Mucsi Zoltánnal, a röntgenkristallográfiás méréseket Prof. Konstantin Karaghiosoffal és Prof. Czungler Mátyással együttműködésben végeztük.

a [bis[di-(*p*-tolil)foszfinometil]ciklohexilamin]-diklór-platina (**15c**) esetén a központi gyűrű konformációja eltérő. Míg a benzilcsoportok és az *N*-helyettesítő között fellépő jelentős sztérikus gátlás miatt a foszforatomokon aralkilcsoportokat tartalmazó hattagú heterogyűrű (**14c**) fél-szék konformációt mutat, addig a bisz[di-(*p*-tolil)foszfonometil]-származék (**15c**) torz szék konformációt vesz fel (86. ábra).



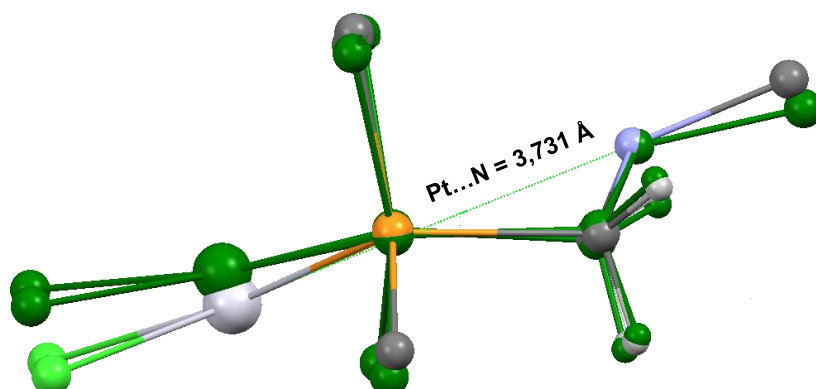
86. ábra: A **14b**, **14c** és **15c** platina-komplexek kvantumkémiai számítással meghatározott térszerkezete

A fent említett három Pt-komplexből (**14b**, **14c** és **15c**) egykristályt növesztettünk, majd térszerkezetüket röntgenkristallográfiás mérésekkel is alátámasztottuk (87. ábra). Annak ellenére, hogy a komplexek elemi cellájában az egykristály növesztéshez használt DMSO és egyéb oldószermolekulák is megtalálhatók voltak, a röntgendiffrakciós mérések jól használhatónak bizonyultak a hattagú heterociklus konformációjának meghatározására. Megállapítható, hogy a Pt-atom körül a foszfor- és klóratomok mindhárom esetben síknégyszetes elrendeződésben helyezkednek el, valamint a hattagú heterociklus fél-székhez közeli konformációjú (88. ábra).



87. ábra: A **14b**, **14c** és **15c** platina-komplexek röntgendiffrakcióval meghatározott szerkezete

Oldalnézetből összehasonlítva a **14b** és **15c** komplexek központi gyűrűjének térállását, megfigyelhető, hogy a foszforatomokon található benzil- (**14b**) és *p*-tolil-helyettesítők (**15c**) különböző mértékben torzítják a fél-szék konformációt (88. ábra).



88. ábra: A **14b** (sötétzöld) és **15c** (színes) platina-komplexek konformációjának összehasonlítása oldalnézetből

Az irodalomban található néhány – más módon előállított, de – hasonló szerkezetű, hattagú heterogyűrűt tartalmazó komplex, melyek konformációja megegyezik az általunk előállított Pt-komplexek (**14b**, **14c**, **15c**) térszerkezetével.^{215–217}

A kvantumkémiai számítások során kapott modelleket a röntgendiffrakciós vizsgálatok eredményeivel összehasonlítva elmondható, hogy míg a [bisz(dibenzilfoszfinometil)butilamin]- (**14b**) és a [bisz(dibenzilfoszfinometil)ciklohexilamin]-diklór-platina (**14c**) komplexek esetén a két módszer eredményei megegyeztek, a [bisz[di-*p*-tolil]foszfonometil]-származék (**15c**) esetén kismértékű eltérést tapasztaltunk. Ennek magyarázata, hogy a kvantumkémia számítások gáz fázisra vonatkoznak, a röntgenkristallográfiás mérések viszont szilárd fázisban történnek, illetve hogy a térszerkezetet az elemi cellában szintén megtalálható oldószer is befolyásolja.

3.1.4.5. A platina-komplexek katalitikus aktivitásának vizsgálata*

Az előállított Pt-komplexek (**14b-d**, **15b-d**) katalitikus aktivitását sztirol hidroformilezési reakciójában teszteltük. A hidroformilezési kísérletek során elért eredményeket a 10. táblázatban és az 1. diagramon tüntettem föl.

A katalitikus ciklusban résztvevő aktív sztannát-komplexek a Pt-katalizátorok (**14b-d**, **15b-d**) és ón(II)-klorid (SnCl_2) reakciójával *in situ* jönnek létre. A reakciók hatékony megvalósításához két ekvivalens ón(II)-kloridra volt szükség (10. táblázat/3. vs. 4. kísérletek). Ennek magyarázata, hogy a komplexekben (**14b-d**, **15b-d**) található tercier nitrogén koordinál

*A 3.1.4.5. fejezetben található katalitikus aktivitás vizsgálatokat Prof. Kollár Lászlóval és Dr. Pongrácz Péterrel együttműködésben végeztük.

az ón(II)-kloridhoz, így egy ekvivalens ón vegyület alkalmazása esetén nem volt lehetőség az aktív trikórsztannát-komplex kialakulására.

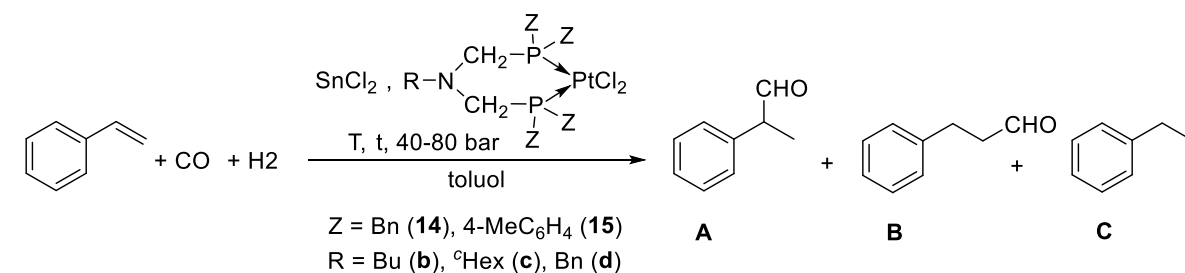
A foszforatomokon benzil- (**14b-d**) vagy *p*-tolilcsoportokat tartalmazó Pt-komplexek (**15b-d**) jelentősen eltérő katalitikus aktivitást mutattak. Azonos körülmények között (40 °C, 24 óra, illetve 100 °C, 3 óra) a [bisz(dibenzilfoszfinometil)amin]-diklór-platina-származékokkal (**14b-d**) kisebb volt a konverzió, mint a *p*-tolil-helyettesítővel rendelkező katalizátorokkal (**15b-d**) (10. táblázat/1., 2. és 4-7. vs. 8., 9., 1., 13., 15. és 16. kísérletek). A [bisz(dibenzilfoszfinometil)amin]-diklór-platina-vegyületekkel (**14b-d**) szemben a bisz(di-*p*-tolilfoszfinometil)-aminok gyűrűs platina-komplexeivel (**15b-d**) katalizált hidroformilezések esetén 100 °C-on, 3-8 óra alatt csaknem teljes konverziót értünk el (10. táblázat/11., 14. és 16. kísérletek).

A hidroformilezés során a várt 2-fenilpropanal (**A**) és 3-fenilpropanal (**B**) mellett etilbenzol (**C**) melléktermék is keletkezett, így a kemoszelektivitás nem volt teljes. A reakciót 100 °C-on végrehajtva a kemoszelektivitás jellemzően 70-80%-nak adódott (10. táblázat/2., 5., 7., 9., 13. és 16. kísérletek, 1. diagram), míg alacsonyabb hőmérsékleten (40 °C) 88% fölötti kemoszelektivitással jutottunk az aldehidekhez (10. táblázat/1., 4., 6., 8., 12. és 15. kísérletek).

A reakciók során, minden esetben a két főtermék közül az elágazó láncú aldehyd (**A**) képződött nagyobb arányban, ugyanakkor a hőmérséklet megválasztása jelentős hatást gyakorolt a regioszelektivitás alakulására (10. táblázat, 1. diagram). Míg 100 °C-on 60% körüli (10. táblázat/2., 5., 7., 9., 13. és 16. kísérletek, 1. diagram), addig 40 °C-on jóval magasabb regioszelektivitást értünk el (10. táblázat/1., 4., 6., 8., 12. és 15. kísérletek).

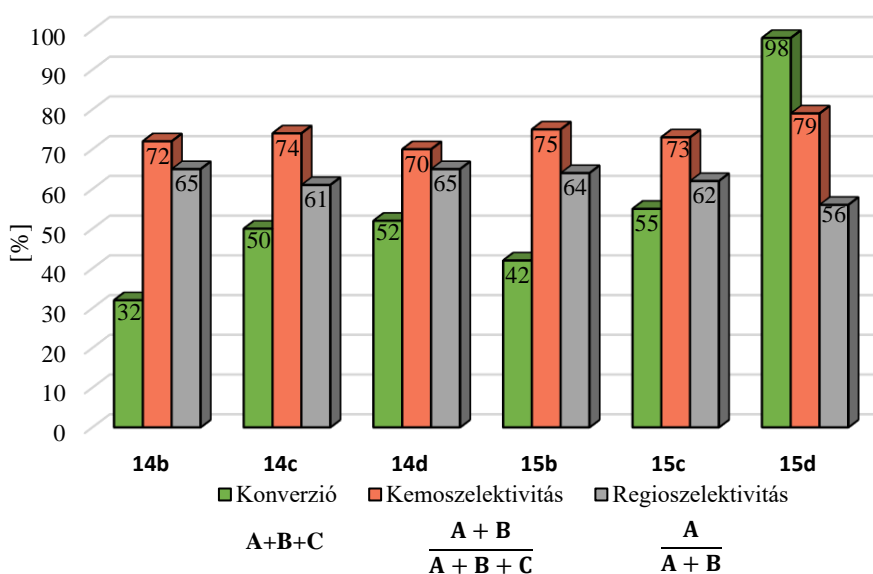
Összességében megállapítható, hogy az általunk előállított Pt-komplexek közül a [bisz(di-*p*-tolil)foszfonometil]-származékok (**15b-d**) bizonyultak hatékonyabbnak sztirol hidroformilezési reakciójában (10. táblázat/1-7. vs. 8-16. kísérletek). A hidroformilezés a [bisz(di-*p*-tolil)foszfonometil]benzilamin]-diklór-platina-katalizátor (**15d**) jelenlétében játszódott le a leggyorsabban (10. táblázat/16. kísérlet), ugyanakkor a butil- (**15b**) és ciklohexil-származékokkal (**15c**) nagyobb regioszelektivitás érhető el hosszabb reakcióidő esetén (10. táblázat/11. és 14. kísérletek).

10. táblázat: A Pt-komplexek katalitikus aktivitása



Kísérlet	Z	R	Pt/SnCl ₂	T [°C]	t [óra]	Konverzió [%]	S _{kemo} [%]	S _{regió} [%]	
1	Bn	Bu	1/2	40	24	6	73	82	
2			1/2	100	3	32	72	65	
3			1/1	40	24	<1	–	–	
4		°Hex	1/2	40	24	18	82	76	
5			1/2	100	3	50	74	61	
6		Bn	1/2	40	24	21	81	79	
7			1/2	100	3	52	70	65	
8			1/2	40	24	31	87	75	
9		Bu	1/2	100	3	42	75	64	
10			1/2	100	6	85	72	63	
11			1/2	100	8	98	75	63	
12		4-MeC ₆ H ₄	°Hex	1/2	40	24	13	88	76
13				1/2	100	3	55	73	62
14		Bn	1/2	100	6	98	74	63	
15			1/2	40	24	22	88	76	
16			1/2	100	3	98	79	56	

1. diagram: A Pt-komplexek (14b-d és 15b-d) katalitikus aktivitása (100 °C, 3 óra)

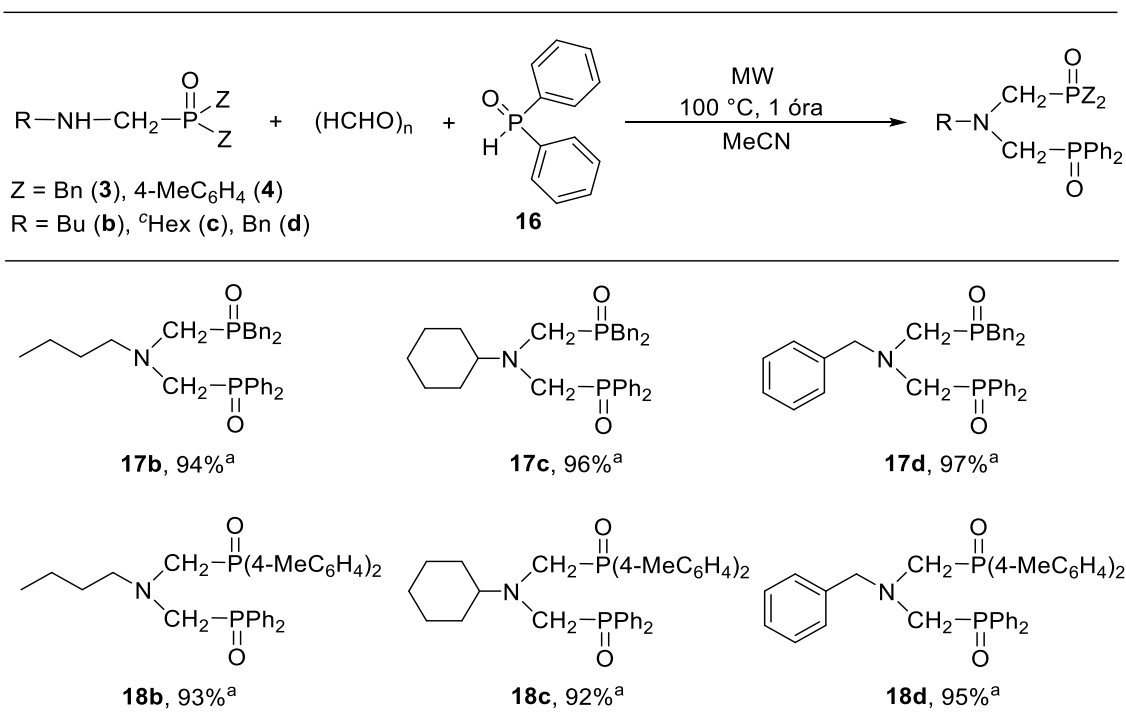


Eredményeinket összehasonlítva a kutatócsoportunkban korábban már előállított, a bisz(difenilfoszfinometil)amin]-diklór-platina-komplexekkel elértekkel,^{18,19} elmondható, hogy a fenil-, illetve *p*-tolil-helyettesítőkkel rendelkező Pt-katalizátorok (**15b-d**) hasonló aktivitást mutattak.

3.1.5. Szimmetrikus és nem szimmetrikus *N,N*-bisz- és *N,N,N*-trisz(foszfinoilmetil)aminok szintézise α -aminofoszfin-oxidokból kiindulva^[2]

Munkám folytatásaként célul tűztük ki az egyszeres Kabachnik–Fields-reakciókkal előállított α -aminofoszfin-oxidok hasznosítását olyan bisz(aminofoszfinoxid)-származékok szintézise során, melyek a foszforatomokon eltérő szubsztituenseket hordoznak. A korábban előállított α -aminofoszfin-oxidokat (**3b-d** és **4b-d**) ekvimoláris mennyiségű paraformaldehiddel és difenilfoszfin-oxiddal (**16**) reagáltattuk katalizátor nélkül, acetonitrilben (89. ábra). A két lépésben végrehajtott kétszeres Kabachnik–Fields-kondenzációk nyerstermékeit 1 cm-es szilikagél rétegen „átszűrve” tisztítottuk, majd kiváló termeléssel (92-97%) jutottunk a kívánt nem szimmetrikus bisz(aminofoszfin-oxidokhoz) (**17b-d** és **18b-d**).

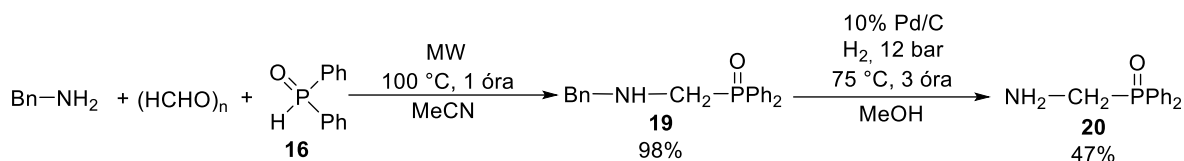
89. ábra: A nem szimmetrikus *N,N*-bisz(foszfinoilmetil)alkilaminok előállítása



^aIzolált termelés.

Céljaink között szerepelt *N,N,N*-trisz(foszfinoilmetil)aminok előállítása is. Ehhez első lépésként a kiindulási anyagként szolgáló aminometil-difenilfoszfin-oxidot (**20**) szintetizáltuk (90. ábra). A benzilamin, paraformaldehid és difenilfoszfin-oxid (**16**) Kabachnik–Fields-

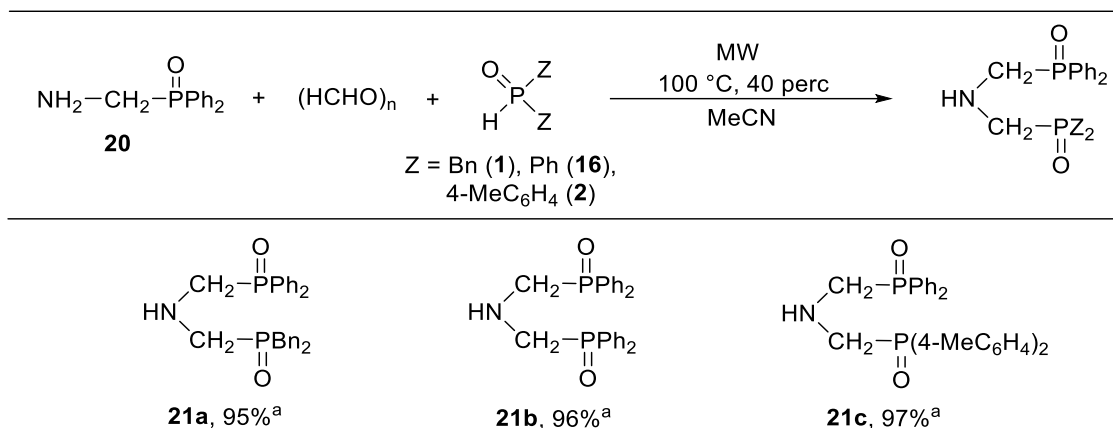
reakciójával előállított (benzilaminometil)difenilfoszfin-oxidot (**19**) katalitikus hidrogénezéssel 12 bar nyomáson, 75 °C-on debenzileztük.*



90. ábra: Az (aminometil)difenilfoszfin-oxid (**20**) előállítása

A továbbiakban az így kapott szabad aminfunkciót tartalmazó vegyület Kabachnik–Fields-kondenzációját tanulmányoztuk katalizátor nélkül MW körülmények között (91. ábra). Azt tapasztaltuk, hogy a reakciók 100 °C-on 40 perc alatt hatékonyan lejáródtak, és a foszforatomokon egyforma (**21b**), illetve különböző helyettesítőket tartalmazó bisz(aminometilfoszfin-oxidokat) (**21a** és **21c**) is kiváló termeléssel izolálhatóak.

91. ábra: Nem szimmetrikus *N,N*-bisz(foszfinoilmetil)aminok szintézise

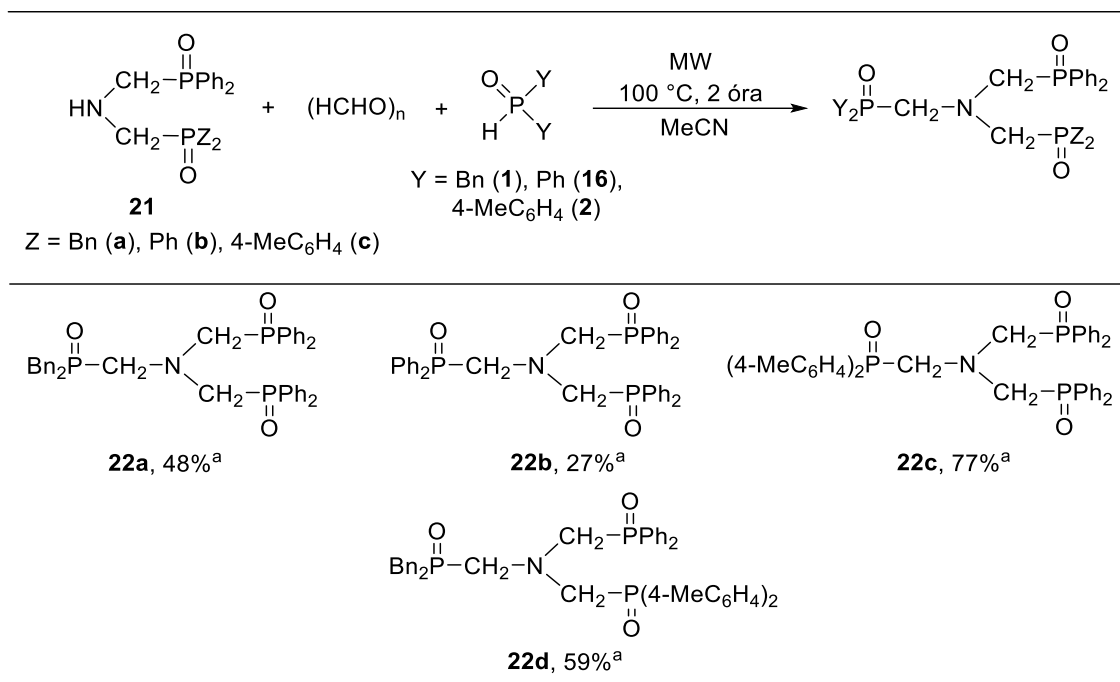


^aIzolált termelés.

A bisz(aminometilfoszfin-oxidokat) (**21a-c**) újabb Kabachnik–Fields-reakcióban tovább reagáltatva paraformaldehiddel és szekunder foszfin-oxidokkal megvalósítottuk négy trisz(aminometilfoszfin-oxid) (**22a-d**) előállítását (92. ábra). A nyerstermékek oszlopkromatográfiás tisztítását követően 27-77%-os termeléssel jutottunk a kívánt vegyületekhez (**22a-d**).

*A 3.1.5. fejezetben található katalitikus hidrogénezés során dr. Hegedűs László volt segítségünkre.

92. **ábra:** *N,N,N*-trisz(foszfinoilmetil)aminok előállítása



^aIzolált termelés.

Összességében elmondható, hogy egy hatékony, katalizátormentes eljárást dolgoztunk ki olyan bisz(aminometilfoszfin-oxidok) (**17b-d**, **18b-d** és **21a-c**) és trisz(aminometilfoszfin-oxidok) (**22a-d**) előállítására, melyek a foszforatomjaikon egyforma vagy különböző szubsztituenseket hordoznak. Az aminometilfoszfin-oxidok vegyületsaládját ezáltal 13 új származékkal bővítettük, melyeket teljesen jellemeztünk (³¹P, ¹H és ¹³C NMR, HRMS és olvadáspont).

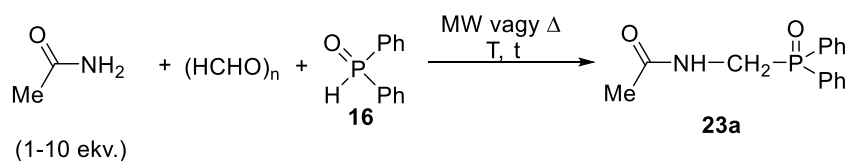
3.1.6. Kabachnik–Fields-reakciók megvalósítása amidokból kiindulva^[3]

A Kabachnik–Fields-kondenzációk kiindulási anyagaként a leggyakrabban aminok, illetve ritkábban karbamátok szolgálnak. Az irodalomban csupán egy olyan közlemény található, melyben a reakciót amiddal hajtották végre. Orosz kutatók acetamid, benzaldehid és hidroximetil-foszfinsav [HP(O)OH(CH₂OH)] kondenzációját ecetsav-anhidridben valósították meg.¹¹⁴ A téma felderítetlenségére való tekintettel – az amidok csökkent nukleofilitása ellenére – munkám során célul tűztük ki az amidok, paraformaldehid és szekunder foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-reakciójának tanulmányozását. A reakciókat lehetőség szerint – a MW besugárzás előnyeit kihasználva – katalizátor nélkül kívántuk megvalósítani.

A kondenzáció optimalizálását az acetamid, paraformaldehid és difenilfoszfin-oxid (**16**) modellreakcióján keresztül végeztük (11. táblázat). A reakciót először a primer aminok esetén optimálisnak talált körülmények között, 100 °C-on, 1 órás reakcióidővel hajtottuk végre, azonban ebben az esetben nem keletkezett a várt termék (**23a**) (11. táblázat/1. kísérlet).

A hőmérséklet emelése és a reakcióidő növelése önmagában nem hozott pozitív eredményt (11. táblázat/2. kísérlet). A megoldást a sztöchiometriai arányok változtatása jelentette. A reakciót 5 ekvivalens acetamiddal végezve már kimutatható volt a kívánt termék (**23a**) (11. táblázat/3. kísérlet). Az amid felesleget tovább növelve (10 ekv.) pedig már 11%-os konverziót értünk el (11. táblázat/4. kísérlet). Mivel az acetamid feleslegben való alkalmazása kedvező hatással volt a konverzió alakulására, ezért a további kísérleteinkben 10 ekvivalens acetamidot alkalmaztunk, amely így oldószerként is szolgált a reakció során. Következő lépésként, a kondenzációt 2 és 3,5 óránál vett minták analizálásával követtük 180, 200, valamint 220 °C-on (11. táblázat/5-10. kísérletek, 2. diagram). A konverzió-idő grafikonon jól látható a hőmérséklet reakciósebességre gyakorolt pozitív hatása, valamint az, hogy 220 °C-on 3,5 óra alatt teljes konverzió érhető el (11. táblázat/10. kísérlet, 2. diagram). A reakciót az optimálisnak talált körülmények között, azaz 220 °C-on 3,5 órás reakcióidővel közönséges melegítéssel is elvégeztük (11. táblázat/11. kísérlet). Míg mikrohullámú besugárzás mellett csaknem teljes átalakulást értünk el, addig a termikus kontrollkísérlet során csupán 57%-os konverzióval jutottunk a kívánt vegyülethez (**23a**).

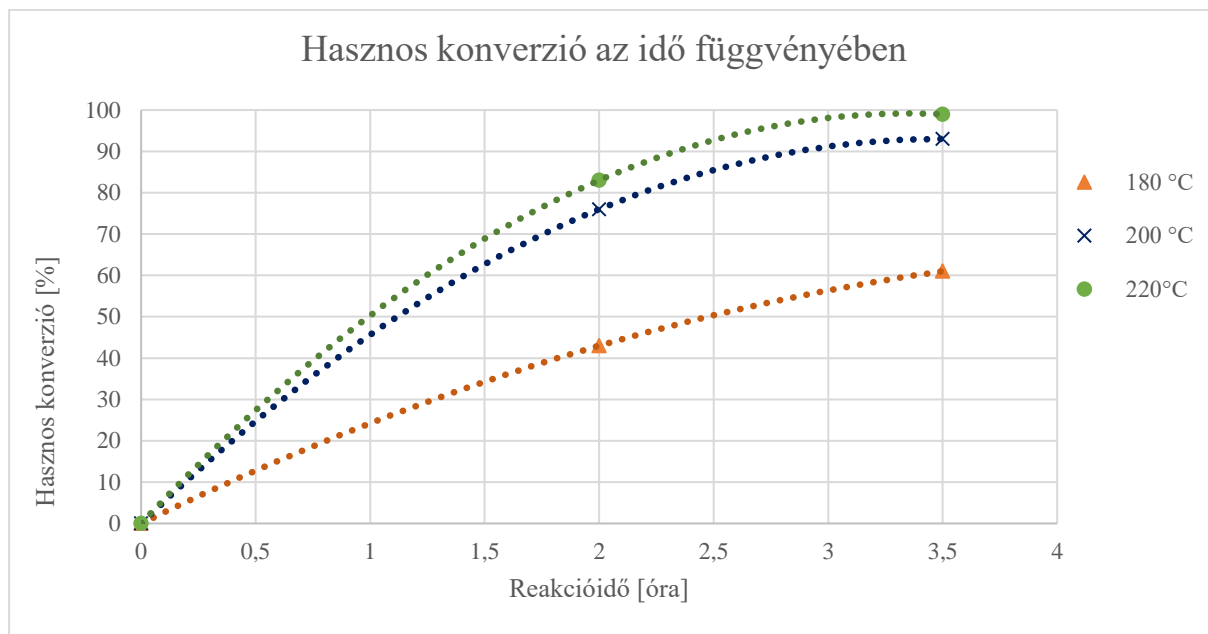
11. táblázat: A Kabachnik–Fields-reakció optimalizálása acetamiddal



Kísérlet	Acetamid molaránya [ekv.]	T [°C]	t [óra]	Konverzió [%] ^a
1	1	100	1	–
2	1	150	2	–
3	5	150	2	2
4	10	150	2	11
5	10	180	2	43
6	10	180	3,5	61
7	10	200	2	76
8	10	200	3,5	93
9	10	220	2	83
10	10	220	3,5	99
11 ^b	10	220	3,5	57

^a³¹P NMR alapján. ^bTermikus kontrollkísérlet olajfürdőben.

2. diagram: Hasznos konverzió az idő függvényében



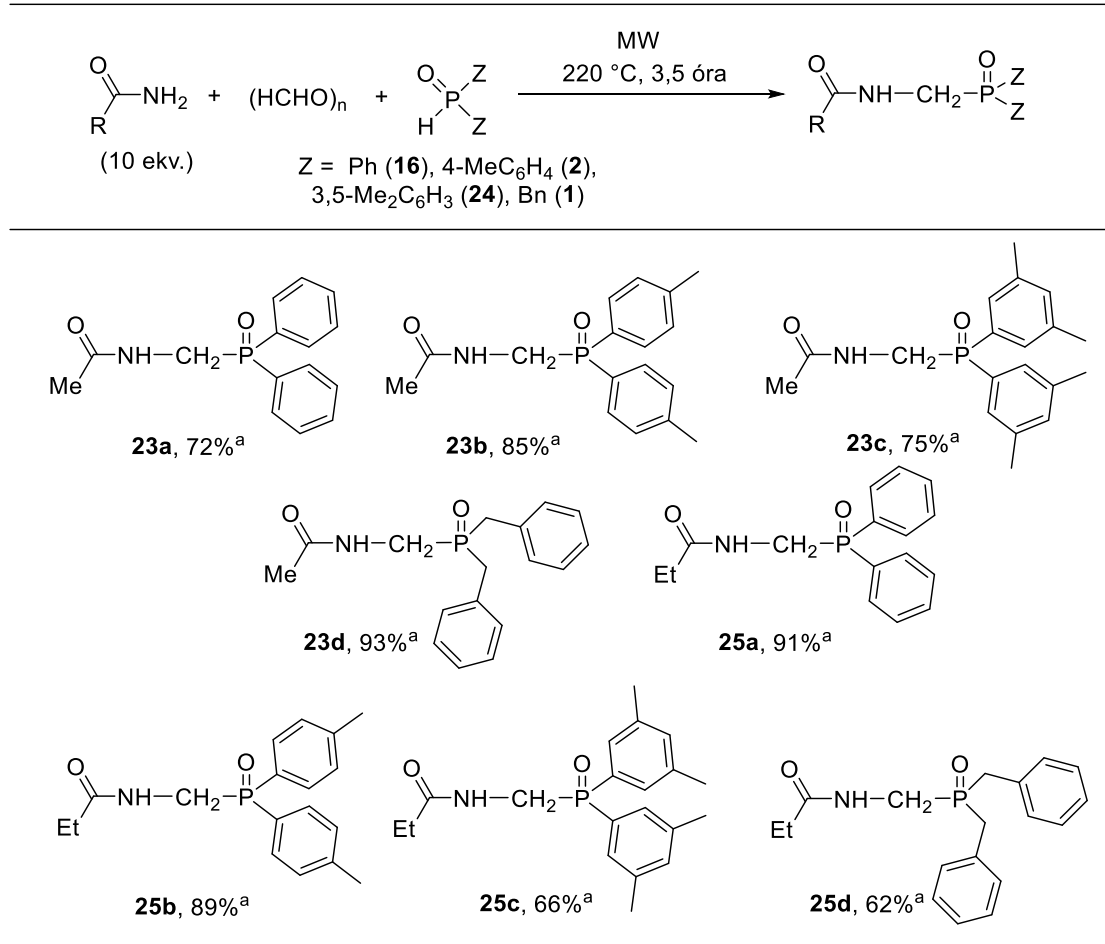
Az optimalizálást követően, kutatómunkám folytatásaként vizsgálni kívántuk a reakció kiterjeszhetőségét különböző primer amidokra és szekunder foszfin-oxidokra. A kondenzációt az acetamid mellett propionamiddal és benzamiddal is elvégeztük. A reakciók során foszforreagensként difenil- (**16**), di(*p*-tolil)- (**2**), bisz(3,5-dimetilfenil)- (**24**), valamint dibenzilfoszfin-oxidot (**1**) alkalmaztunk. Az acetamiddal és propionamiddal végzett kondenzációkat követően az amidfelesleget vizes extrakcióval, míg a benzamid felesleget oszlopkromatográfiás tisztítással távolítottuk el.

Az acetamid, paraformaldehid és difenilfoszfin-oxid (**16**) kondenzációját az optimális körülmények között (220 °C, 3,5 óra) végezve, 72%-os termeléssel jutottunk az [(acetilamino)metil]difenilfoszfin-oxidhoz (**23a**). Ezt követően di(*p*-tolil)foszfin-oxiddal (**2**), valamint bisz(3,5-dimetilfenil)foszfin-oxiddal (**24**) is megvalósítottuk a kondenzációt, és a kívánt acilaminofoszfin-oxidokat (**23b** és **23c**) 85%-os, illetve 75%-os hozammal izoláltuk. A legjobb eredményt >P(O)H reagensként dibenzilfoszfin-oxidot (**1**) alkalmazva értük el, ugyanis ebben az esetben a termelés 93%-nak adódott.

A Kabachnik–Fields-reakciót egy másik alifás amiddal, propionamiddal is tanulmányoztuk. Propionamidot, paraformaldehidet és difenilfoszfin-oxidot (**16**) az acetamiddal végzett reakciók során optimálisnak talált körülmények között reagáltatva azt tapasztaltuk, hogy a kondenzáció teljesen lejátszódott. A feldolgozást követően 91%-os termeléssel jutottunk a kívánt acilaminofoszfin-oxidhoz (**25a**). A háromkomponensű kondenzációt di(*p*-tolil)foszfin-oxiddal (**2**) végrehajtva, oszlopkromatográfiás tisztítás után szintén kiváló termeléssel kaptuk a [(propionilamino)metil]di(*p*-tolil)foszfin-oxidot (**25b**). A

propionamid, paraformaldehid és bisz(3,5-dimetilfenil)- (24), illetve dibenzilfoszfin-oxid (1) reakciója a korábbiakhoz képest valamivel gyengébben játszódott le, ugyanis tisztítást követően 66%-os, illetve 62%-os termeléssel jutottunk a megfelelő származékokhoz (25c és 25d).

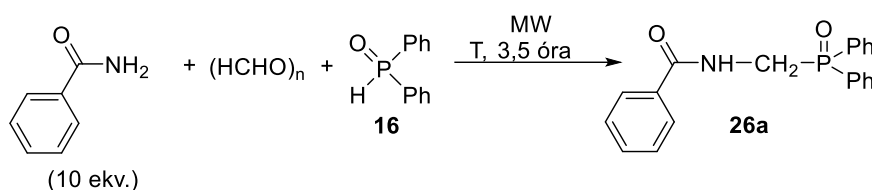
93. ábra: Acetamid vagy propionamid, paraformaldehid és foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-reakciója



^aIzolált termelés.

A következőkben a benzamid Kabachnik–Fields-reakcióját tanulmányoztuk. Kísérleteink során a reakciót először az acetamid és a propionamid esetén megfelelőnek bizonyult reakciókörülmények között hajtottuk végre, vagyis 220 °C-on, 3,5 órás reakcióidővel (12. táblázat/1. kísérlet). Ekkor azonban csupán 40%-os hasznos konverziót értünk el, így a továbbiakban a hőmérséklet emelése mellett döntöttünk. A kondenzációt 240 °C-on végezve, 3,5 órán át tartó MW besugárzás mellett a kondenzáció csaknem teljesen lejátszódott (12. táblázat/2. kísérlet).

12. táblázat: Benzamid, paraformaldehid és difenilfoszfin-oxid kondenzációja 220 és 240 °C-on

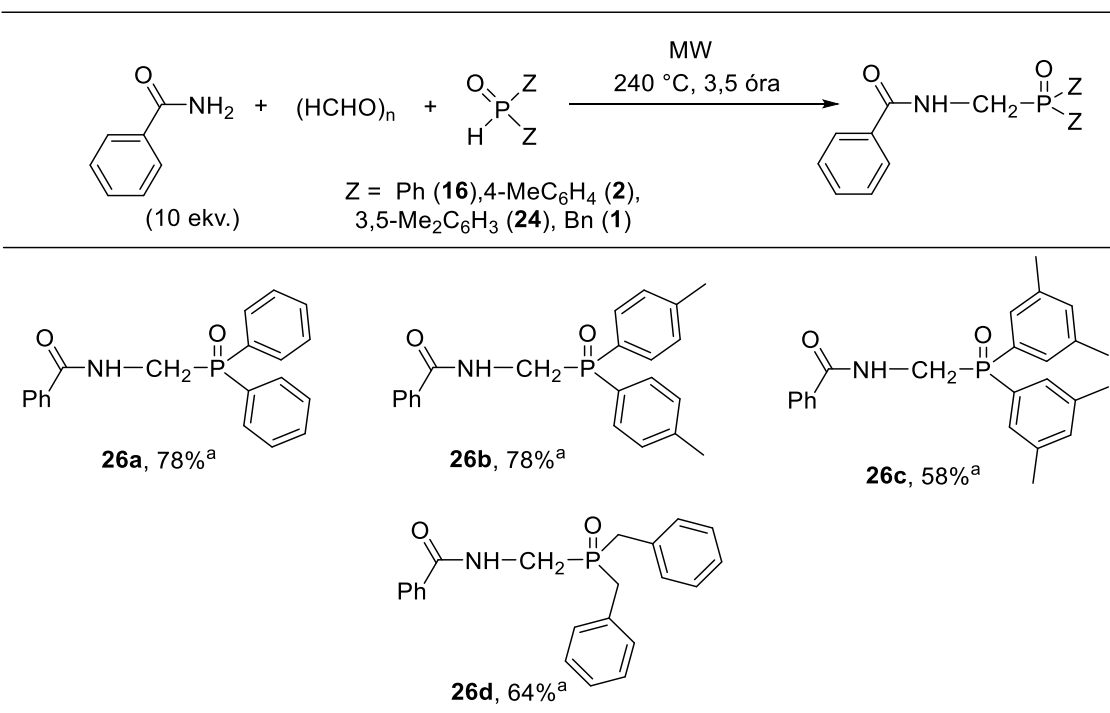


Kísérlet	T [°C]	Konverzió [%] ^a
1	220	40
2	240	98

^a³¹P NMR alapján.

Az optimális körülményeket alkalmazva, tisztítás után 78%-os termeléssel jutottunk a [(benzoylamino)metil]difenilfoszfin-oxidhoz (**26a**) (94. ábra). Ezután a benzamidot paraformaldehiddel és di(*p*-tolil)- (**2**), bisz(3,5-dimetilfenil)- (**24**), vagy dibenzilfoszfin-oxiddal (**1**) reagáltattuk 240 °C-on, 3,5 órán át (94. ábra). Tisztítás után mindhárom esetben közepes termeléssel kaptuk a kívánt vegyületeket (**26b-d**).

94. ábra: Benzamid, paraformaldehid és foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-reakciója



^aIzolált termelés.

Munkám során hatékonyan valósítottuk meg csökkent reakcióképességű amidok Kabachnik–Fields-reakcióit katalizátor nélkül, MW reaktorban. A sztöchiometriai arányokon változtatva, az amidokat nagyobb feleslegben, oldószerként is alkalmazva végeztük el a kondenzációkat. Vizsgáltuk a hőmérséklet hatását a reakciósebességre és meghatároztuk az optimális reakcióidőt is. A kondenzációt jó néhány szekunder foszfin-oxidra kiterjesztettük.

Kísérleteink során összesen 12 acilaminofoszfin-oxidot (**23a-d**, **25a-d** és **26a-d**) szintetizáltunk, melyek közül mind új vegyület, ezért a termékeket ^{31}P , ^{13}C és ^1H NMR spektroszkópiával, valamint HRMS adatokkal jellemeztük.

3.2. (1,2,3-Triazolil)metil-foszfinátok és -foszfátok, valamint 1,2,3-triazolilfoszfonátok

Terveink között szerepelt az aminofoszfonátok vegyületcsaládjának bővítése – a Kabachnik–Fields-reakcióval szintetizált aminofoszfin-oxid-származékok mellett – gyűrűs aminofoszfonátokkal, azaz 1,2,3-triazolilfoszfonátokkal és rokonvegyületeikkel.

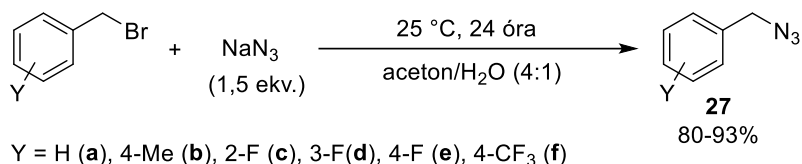
A diszubsztituált 1,2,3-triazol-4-il-foszfonátok az irodalomban komoly érdeklődésre tartanak számot. Szerves azidok és etinil- vagy propinil-foszfonát-származékok Cu(I)-katalizált klikk-reakciójával történő előállításukra több példa is található, annak ellenére, hogy a kiindulási anyagként szolgáló foszfortartalmú-acetilének szintézise sok esetben kihívást jelent.^{160,161,186} Ugyanakkor az észteresítéssel könnyen előállítható propinil-foszfinátok vagy propinil-foszfátok és szerves azidok klikk-reakcióira az irodalomban kevés példa található,¹⁹³ így célul tűztük ki a klikk-reakció tanulmányozását ezen származékokból kiindulva. Ily módon nemcsak új vegyületcsaládok szintézisét valósítottuk meg, hanem tapasztalatot szereztünk a Cu(I)-katalizált reakciók területén.

A megszerzett ismeretekre építve tanulmányoztuk és valósítottuk meg a szintén Cu(I)-katalízissal előállítható triszubsztituált 1,2,3-triazol-5-il-foszfonát célvegyületeink szintézisét. A kívánt származékokhoz egyrészt azidok és belső acetilének cikloaddíciójával, másrészt a többkomponensű dominó-reakcióval juthatunk. Zöldkémiai szempontokat szem előtt tartva, kutatómunkánk során a többkomponensű dominó-reakció tanulmányozását tűztük ki célul, mivel ezen reakció alkalmazásával elkerülhető a cikloaddícióhoz szükséges alkinil-foszfonátok külön előállítása, valamint csökkenthető a reakciók oldószer- és energiaigénye.

A klikk- és dominó-reakciók optimalizálása, kiterjesztése és az előállított vegyületek teljes jellemzése (^{31}P , ^1H , ^{13}C NMR, illetve HRMS) mellett, céljaink között szerepelt a szintetizált triazolilfoszfonát-származékok biológiai hatásvizsgálata is.

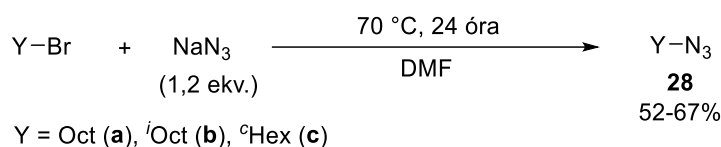
3.2.1. Szerves azidok előállítása

Munkám első lépéseként a klikk- és dominó-reakciók közös kiindulási anyagként szolgáló azidok előállítását valósítottuk meg.²¹⁸ A megfelelő benzil-bromid származékokat 1,5 ekvivalens nátrium-aziddal vittük reakcióba szobahőmérsékleten, aceton-víz elegyében (95. ábra).²¹⁹ Feldolgozás után 80-93%-os termeléssel jutottunk a kívánt aralkil-azidokhoz (**27**).



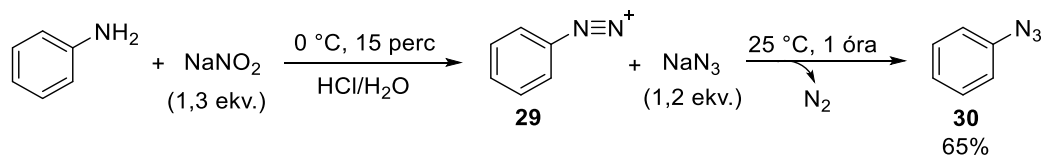
95. ábra: Benzil-azidok szintézise

Az oktil- (**28a**), *izo*-oktil- (**28b**) és ciklohexil-azid (**28c**) előállítása során valamivel erélyesebb körülményekre volt szükség (96. ábra).²²⁰ Ezen származékok esetén a reakciót dimetil-formamidban 70 °C-on hajtottuk végre.



96. ábra: Oktil- *izo*-oktil- és ciklohexil-azid előállítása

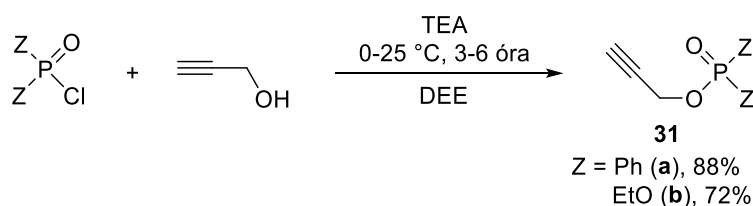
A fenil-azidot (**30**) két lépésben szintetizáltuk anilinből.²¹⁹ Az amin diazotálását követően, az intemedier diazónium só (**29**) nátrium-aziddal reagáltattuk (97. ábra). A feldolgozást követően az aromás azidot 65%-os termeléssel izoláltuk.



97. ábra: Fenil-azid szintézise

3.2.2. Prop-2-inil-difenilfoszfinát és dietil-prop-2-inil-foszfát előállítása

A 4-es helyzetben foszfor-helyettesítővel rendelkező heterociklusok közül, új (1,2,3-triazolil)metil-foszfinátok és (1,2,3-triazolil)metil-foszfátok előállítását tűztük ki célul. A kívánt oldallánc beépítéséhez szükséges, kulcsfontosságú propargil-észtereket difenil-foszfinsav-kloridból és dietil-klór-foszfónátból, propargil-alkohollal történő észteresítéssel állítottuk elő (98. ábra).^{193,221,222} A reakciókat TEA bázis jelenlétében, dietil-éterben valósítottuk meg. A kívánt prop-2-inil-difenilfoszfináthoz (**31a**) 88%-os, míg a dietil-prop-2-inil-foszfáthoz (**31b**) 72%-os termeléssel jutottunk.

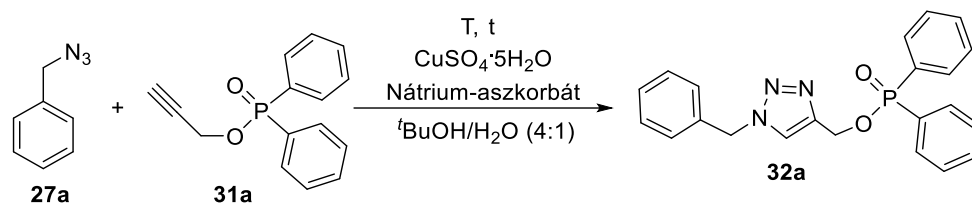


98. ábra: Prop-2-inil-difenilfoszfinát és dietil-prop-2-inil-foszfát előállítása

3.2.3. (1,2,3-Triazol-4-il)metil-foszfinátok és (1,2,3-triazol-4-il)metil-foszfátok szintézise klick-reakcióval^[4]

Munkám során a klick-reakciót a benzil-azid és prop-2-inil-difenil-foszfinát modellreakcióján keresztül tanulmányoztuk (13. táblázat). Az 1,3-dipoláris cikloaddíciót minden esetben réz(II)-szulfát-pentahidrát ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) és nátrium-aszkorbát jelenlétében, *terc*-butanol-víz (4:1) elegyében hajtottuk végre. A klick-reakció 5 mol% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ -ot és 30 mol% nátrium-aszkorbátot alkalmazva szobahőmérsékleten már 1 óra alatt lejátszódott, és oszlopkromatográfiás tisztítást követően 84%-os termeléssel állítottuk elő az (1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil-difenil-foszfinátot (**32a**) (13. táblázat/1. kísérlet). A redukáló ágens (nátrium-aszkorbát) mennyiségét 10 mol%-ra csökkentve megismételtük a cikloaddíciót, ekkor azonban 1 óra alatt csupán 78%-os volt a konverzió (13. táblázat/2. kísérlet). Az átalakulás teljessé tétele érdekében 3 órás reakcióidőre volt szükség, ugyanakkor jobb, 89%-os izolált termelést értünk el (13. táblázat/3. kísérlet). Ezt követően a hőmérséklet emelésével kíséreltük meg a reakcióidőt lerövidíteni. A cikloaddíciót olajfürdőben 60 °C-on, 5 perc alatt végrehajtva már 93%-os konverziót értünk el (13. táblázat/4. kísérlet). A reakciót szintén 60 °C-on, de MW reaktorban végezve hasonló eredményhez jutottunk (13. táblázat/5. kísérlet). Mivel nem tapasztaltunk jelentős különbséget a hagyományos termikus és a MW besugárzással történő melegítés között, a további kísérleteink során a hőközlést olajfürdővel valósítottuk meg. A reakcióidőt 10 percre növelve a cikloaddíció teljesen lejátszódott, és a kívánt 1,4-diszubsztituált triazol (**32a**) tisztítás után 89%-os termeléssel izoláltuk (13. táblázat/6. kísérlet). A következő lépésben a szükséges katalizátor pontos mennyiségét kívántuk meghatározni. A $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ és a redukáló ágens mennyiségének 3 mol%-ra, illetve 5 mol%-ra való csökkentése nem befolyásolta szignifikánsan a reakció kimenetelét (13. táblázat/7. kísérlet). Azonos körülmények között kevesebb $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ bemérése azonban már a konverzió romlásához vezetett (13. táblázat/8. kísérlet). A kapott eredmények alapján, a 60 °C, 10 perces reakcióidő és a 3 mol% $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, valamint 5 mol% nátrium-aszkorbát alkalmazása bizonyult optimálisnak (13. táblázat/7. kísérlet).

13. táblázat: A klikk-reakció optimalizálása benzil-azid és prop-2-inil-difenil-foszfinát reakcióján keresztül

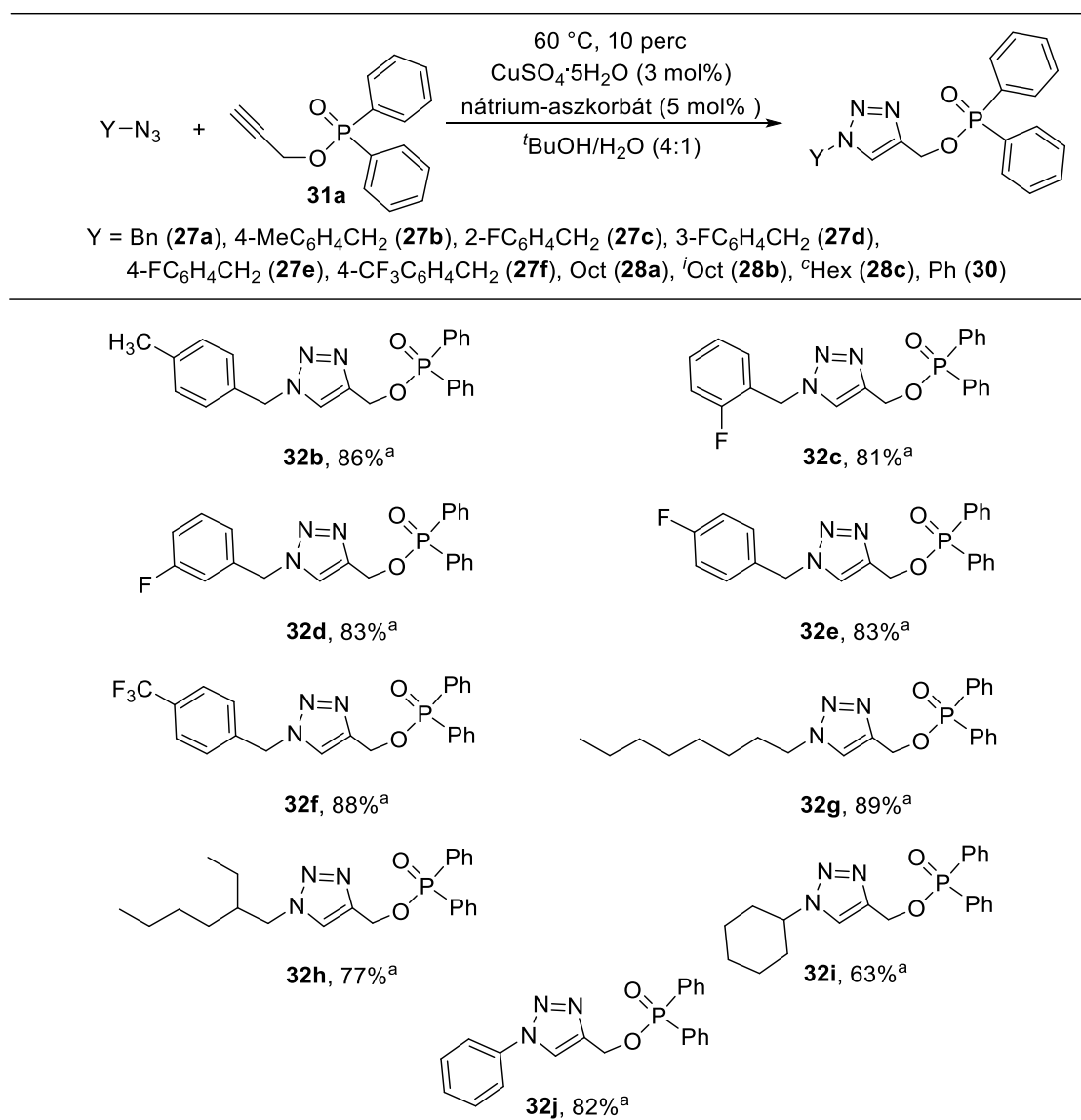


Kísérlet	Hőközlési mód	T [°C]	t [perc]	Katalizátor [mol%]		Konverzió [%] ^a	Termelés [%] ^b
				CuSO ₄ ·5H ₂ O	Nátrium-aszkorbát		
1	–	25	60	5	30	100	84
2	–	25	60	5	10	78	–
3	–	25	180	5	10	100	89
4	Δ	60	5	5	10	93	–
5	MW	60	5	5	10	92	–
6	Δ	60	10	5	10	100	89
7	Δ	60	10	3	5	100	91
8	Δ	60	10	2	5	90	–

^a³¹P NMR alapján. ^bIzolált termelés.

A következőkben az 1,3-dipoláris cikloaddíciót az optimálisnak talált körülmények között számos szerves aziddal (**27b-f**, **28a-c** és **30**) elvégeztük (99. ábra). A klikk-reakciót prop-2-inil-difenil-foszfináttal (**31a**) és 4-metilbenzil-aziddal (**27b**) végrehajtva az [1-(4-metilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metil-difenilfoszfináthoz (**32b**) 86%-os termeléssel jutottunk. A cikloaddíciót fluor-szubsztituált azidokkal (2-, 3-, illetve 4-fluorbenzil-azid) (**27c-e**) is megvalósítottuk, és oszlopkromatográfias tisztítást követően a megfelelő triazolszármazékokat (**32c-e**) 81-83%-os termeléssel izoláltuk. Prop-2-inil-difenil-foszfinát (**31a**) és 4-(trifluorometil)benzil-azid (**27f**) reakciója után is kiváló termeléssel kaptuk a várt triazolt (**32f**). A klikk-reakciót oktil-aziddal (**28a**) végrehajtva, 89%-os hozammal jutottunk az (1-oktil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil-difenilfoszfináthoz (**32g**), míg az *izo*-oktil-azid (**28b**) esetén 77%-os termeléssel kaptuk a kívánt izomert (**32h**). A prop-2-inil-difenil-foszfinátot (**31a**) ciklohexil-aziddal (**28c**) reagáltatva – vélhetően a ciklohexilcsoport sztérikus hatása miatt – az eddigiéknél valamivel kiesőbb termeléssel (63%) jutottunk a megfelelő triazolilfoszfináthoz (**32i**). Végezetül a klikk-reakciót fenil-aziddal (**30**) is végrehajtottuk, és oszlopkromatográfias tisztítás után az (1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil-difenilfoszfinátot (**32j**) 82%-os termeléssel állítottuk elő.

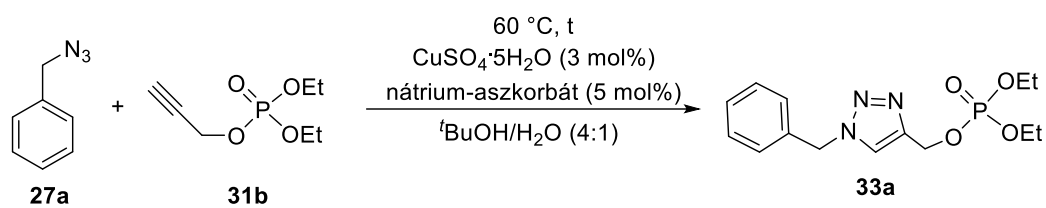
99. **ábra:** Prop-2-inil-difenil-foszfínát és szerves azidok klikk-reakciója



^aIzolált termelés.

A klikk-reakciót – a prop-2-inil-difenil-foszfínát (**31a**) mellett – dietil-prop-2-inil-foszfáttal (**31b**) is tanulmányoztuk (14. táblázat). A benzil-azid (**27a**) és dietil-prop-2-inil-foszfát (**31b**) reakciója a korábban optimálisnak talált körülmények között (3 mol% $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ és 5 mol% nátrium-aszkorbát, $60\text{ }^\circ\text{C}$, 10 perc) nem volt teljes, csupán 40%-os konverziót értünk el (14. táblázat/1. kísérlet). A reakcióidőt 20 percre növelve már 59%-os átalakulást tapasztaltuk (14. táblázat/2. kísérlet), 30 perc elteltével pedig a cikloaddíció csaknem teljesen lejátszódott (14. táblázat/3. kísérlet). A feldolgozást követően 75%-os termeléssel jutottunk a kívánt (1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metil-dietil-foszfáthoz (**33a**).

14. táblázat: Az optimális reakcióidő meghatározása a benzil-azid és dietil-prop-2-inil-foszfát cikloaddíciója során

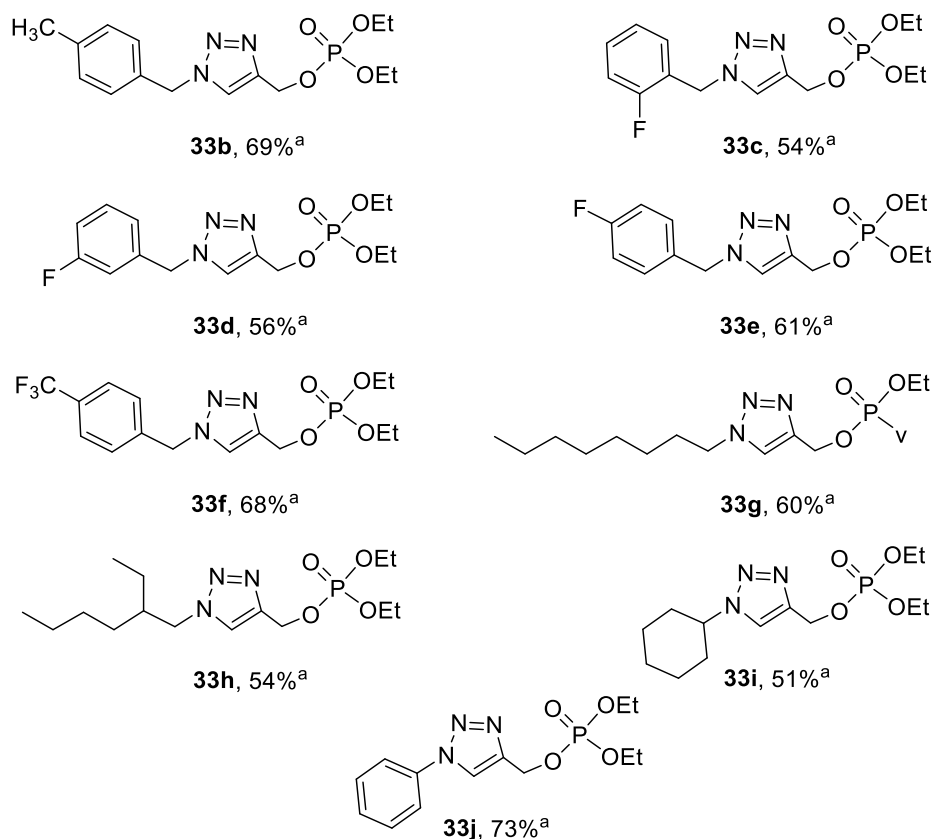
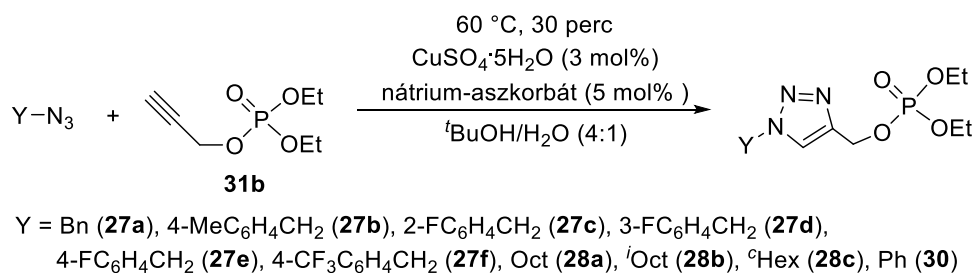


Kísérlet	t [perc]	Konverzió [%] ^a	Termelés [%] ^b
1	10	40	–
2	20	59	–
3	30	98	75

^a³¹P NMR alapján. ^bIzolált termelés.

A dietil-prop-2-inil-foszfát (**31b**) klikk-reakcióját elvégeztük számos szerves aziddal (**27b-f**, **28a-c** és **30**) (100. ábra). A cikloaddíciókat 3 mol% $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ és 5 mol% nátrium-aszkorbát jelenlétében, 60 °C-on, 30 perces reakcióidővel valósítottuk meg. Szubsztituált benzil-azidok (4-metil-, 2-, 3- vagy 4-fluorbenzil-azid és 4-(trifluormetil)benzil-azid) (**27b-f**) alkalmazásakor 54-69%-os termeléssel szintetizáltuk a megfelelő triazolilfoszfát-származékokat (**33b-f**). Dietil-prop-2-inil-foszfát (**31b**) és oktil-azid (**28a**), valamint *izo*-oktil-azid (**28b**) reakcióját követően az (1-oktil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil- (**33g**), illetve az (1-*izo*-oktil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil-dietil-foszfáthoz (**33h**) 60%-os, illetve 54%-os izolált termeléssel jutottunk. Abban ez esetben amikor a cikloaddíciót ciklohexil-aziddal (**28c**) valósítottuk meg, 51%-os termeléssel állítottuk elő a kívánt triazolt (**33i**). Fenil-azid (**30**) és dietil-prop-2-inil-foszfát (**31b**) klikk-reakcióját követően 73%-os termeléssel kaptuk az (1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil-dietil-foszfátot (**33j**).

100. ábra: Prop-2-inil-difenil-foszfínát és szerves azidok klikk-reakciója



^aIzolált termelés.

Kutatómunkám során hatékony eljárást dolgoztunk ki a 4-es helyzetben foszfínát, illetve foszfát oldalláncot tartalmazó triazolok szintézisére. A szerves azidok (**27b-f**, **28a-c**, illetve **30**) és foszfortartalmú acetilének (**31a-b**) Cu(I)-katalizált klikk-reakciójával összesen 20 új triazol-származékot (**31a-j** és **33a-j**) szintetizáltunk jó, illetve kiváló termeléssel. Az előállított vegyületeket (**31a-j**, **33a-j**) minden esetben ³¹P, ¹H és ¹³C NMR, illetve HRMS vizsgálatokkal jellemeztük, valamint a szilárd anyagok olvadáspontját is meghatároztuk.

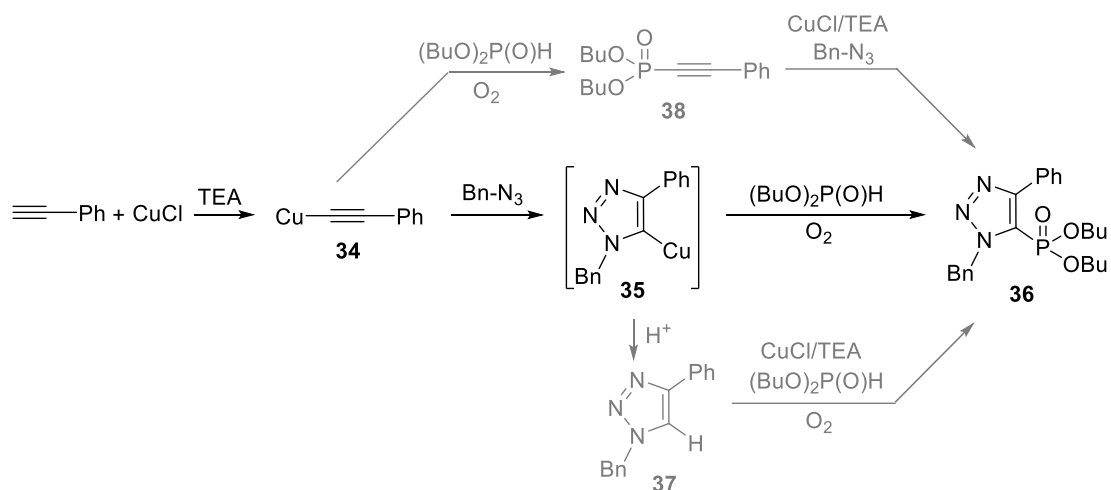
3.2.4. 1,2,3-Triazol-5-il-foszfónátok előállítása dominó-reakcióval^[5]

Kutatómunkám folytatásaként tanulmányozni kívántuk gyűrűs aminofoszfónátok, az 1,2,3-triazol-5-il-foszfónátok szintézisét is. A klikk-reakciók vizsgálata során szerzett

tapasztalatainkra támaszkodva, a vegyületek előállítását Cu(I)-katalizált dominó reakcióval terveztük megvalósítani.

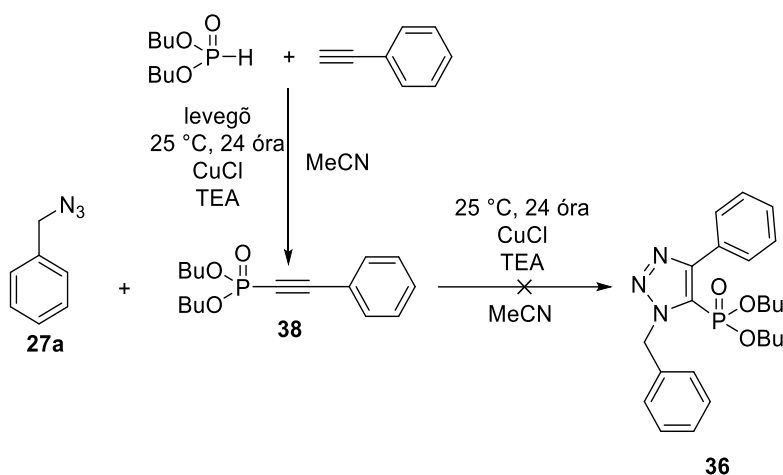
Az irodalomban csupán egyetlen példa található az 1,2,3-triazol-5-il-foszfónatok dominó reakcióval történő előállítására. Kínai kutatók azidok, terminális acetilének és dietil-, di-*iso*-propil-, valamint dibenzil-foszfít reakcióját vizsgálták Cu(I)-klorid és trietilamin jelenlétében (2.2.2.2. fejezet, 72. ábra).¹⁵⁶ A dietil-foszfittal végzett dominó-reakció lehetséges mechanizmusait is vizsgálták és arra jutottak, hogy a kívánt triazol-5-il-foszfónatot a dietil-foszfít és az *in situ* előállított rézorganikus vegyület oxidatív kapcsolása eredményezi (2.2.2.2. fejezet, 72. ábra, „B” út).

Közleményüket alapulvéve kezdtük meg a dominó-reakció részletes tanulmányozását. Modellreakcióként a benzil-azid (27a), fenil-acetilén és dibutil-foszfít (DBF) háromkomponensű reakcióját választottuk. Mivel a kínai kutatók dibutil-foszfittal nem végeztek kísérleteket, így munkám első lépéseként a reakció egyes részlépéseit külön is vizsgáltuk (101. ábra).



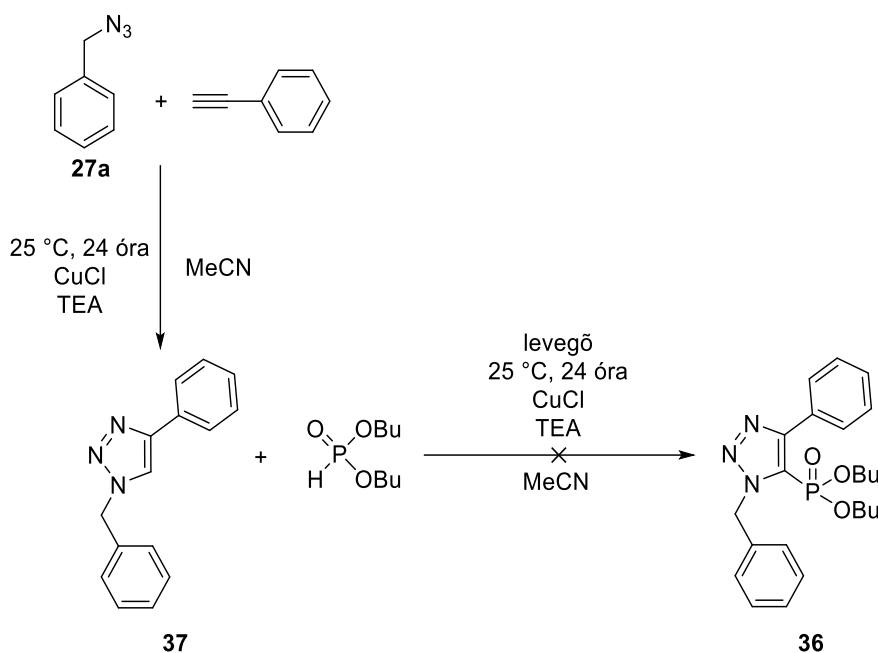
101. ábra: A Cu(I)-katalizált dominó-reakció feltételezett mechanizmusa és a keletkező melléktermékek

Első kísérletünk során a dibutil-foszfítot fenil-acetilénnel reagáltatva állítottunk elő dibutil(feniletinil)foszfónatot, majd kísérletet tettünk a preparált dibutil(feniletinil)foszfónat (38) és a benzil-azid klikk-reakciójára Cu(I)-katalízis és bázis jelenlétében (102. ábra). Azt tapasztaltuk, hogy szobahőmérsékleten 24 óra elteltével sem keletkezett kimutatható mennyiségben a kívánt triszubsztituált triazol (36), csupán az azid és a dibutil(feniletinil)foszfónat voltak jelen a reakcióelegyben.



102. ábra: Kísérlet a benzil-azid és a dibutil(feniletinil)foszfonát cikloaddíciójára

Ezt követően – a másik lehetséges reakciótat vizsgálva – megvalósítottuk benzil-azid (**27a**) és fenil-acetilén Cu(I)-katalizált klikk-reakcióját és az izolált diszubsztituált triazolgyűrűs vegyületet (**37**) dibutil-foszfittal vittük reakcióba CuCl és TEA jelenlétében, folyamatos levegő beburékolatás mellett (**103. ábra**). Azt tapasztaltuk, hogy a kívánt termék (**36**) nem keletkezett, kizárólag a kiindulási diszubsztituált triazol (**37**) és a foszfitot nyertük vissza.



103. ábra: Kísérlet a triazolilfoszfonát előállítására a diszubsztituált triazol és a dietil-foszfit reakciójával

Tapasztalataink alapján elmondható, hogy szobahőmérsékleten Cu(I)-katalízis jelenlétében a kívánt 1,2,3-triazol-5-il-foszfonát (**36**) előállítása sem a belső acetilén (**38**) és az azid (**27a**) cikloaddíciójával, sem a diszubsztituált triazol (**37**) és a dibutil-foszfit reakciójával nem volt lehetséges. Mivel eredményeink alapján valószínűsíthető, hogy a célvegyületek szintézise során kulcsfontosságú szerepet játszik a rézorganikus triazol intermeder (**35**)

kialakulása, az 1,2,3-triazol-5-il-foszfónátok előállítására a vegyületek *one-pot* reakciója, a többkomponensű dominó-reakció jelent működő alternatívát. A dibutil(feniletinil)foszfónát (**38**), valamint a diszubsztituált triazol (**37**) a reakció során melléktermékként keletkezhetnek.

Az egyes részlépések vizsgálatát követően megkeztük a dominó-reakció optimalizálását. Kísérleteink során több paraméter hatását is vizsgáltuk, így a kiindulási anyagok sztöchiometriai arányát, az alkalmazott atmoszférát, katalizátort és oldószert, valamint a hőmérséklet és a reakcióidő szerepét egyaránt (15. táblázat).

A háromkomponensű reakciót először 10 mol% réz(I)-klorid (CuCl) és két ekvivalens trietilamin (TEA) jelenlétében szobahőmérsékleten acetonnitrilben valósítottuk meg, és az alkalmazott bebuborékolatott gáz minőségét változtattuk. A három komponenst 1,1:1:1,1 mólarányban nitrogén alatt reagáltatva az ötös helyzetben szubsztituálatlan 1-benzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**37**) {[M+H]_{+mért} = 236,1165, C₁₅H₁₄N₃ számított 236,1188} kaptuk fő termékként, és a kívánt triazolilfoszfónát (**36**) csupán 22%-ban keletkezett (15. táblázat/1. kísérlet). A reakció során az alkinilfoszfónát típusú melléktermék (**38**) {³¹P NMR (CDCl₃) δ -5.8; [M + H]_{+mért} = 295,1440, C₁₆H₂₄O₃P számított 295,1463} képződését is megfigyeltük. A dominó-reakciót folyamatos levegő buborékolatás mellett megismételve a di- (**37**) és triszubsztituált triazolok (**36**) aránya megfordult. A triazol-5-il-foszfónát (**36**) 55%-ban, az 5-ös helyzetben szubsztituálatlan triazol (**37**) pedig 42%-ban keletkezett (15. táblázat/2. kísérlet). Folyamatos oxigén buborékolatás alkalmazása esetén a (feniletinil)foszfónát (**38**) mennyisége megnőtt (6%) és az 1,2,3-triazol-5-il-foszfónához (**36**) csak 24%-ban jutottunk (15. táblázat/3. kísérlet). Mivel tapasztalataink alapján a kívánt (1,2,3-triazol-5-il)foszfónát (**36**) előállítását leginkább a levegő atmoszféra alkalmazása segítette, további kísérleteinket folyamatos levegő bebuborékolatás mellett valósítottuk meg.

Ezt követően vizsgálni kívántuk a különböző bázisok dominó-reakcióra gyakorolt hatását, így a TEA mellett, a reakciót dipropilamin (DPA), diizopropilamin (DIPA), illetve *N,N*-diizopropil-etilamin (DIPEA) jelenlétében is elvégeztük (15. táblázat/2. és 4-6. kísérletek). Azt találtuk, hogy a kívánt (1,2,3-triazol-5-il)foszfónát (**36**) képződésének szempontjából a leghatékonyabb bázisnak a TEA bizonyult (15. táblázat/2. kísérlet).

Tanulmányoztuk az oldószerhatást is. A kipróbált oldószerek (MeCN, DMF, DKM, THF és EtOH) közül az acetonnitril bizonyult a legmegfelelőbbnek (15. táblázat/2. és 7-10. kísérletek).

A következőkben a különböző rézkatalizátorok hatékonyságát kívántuk összehasonlítani. A reakciót réz(I)-klorid (CuCl), -bromid (CuBr) és -jodid (CuI), valamint réz(II)-szulfát-pentahidrát (CuSO₄·5H₂O)/nátrium-aszkorbát jelenlétben is elvégeztük

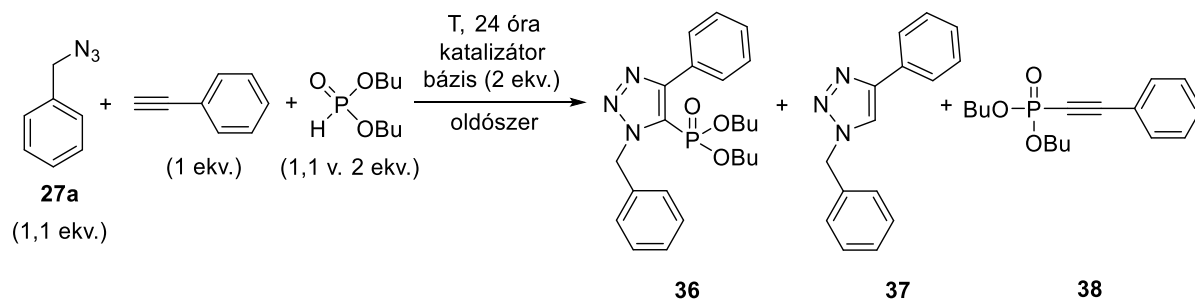
(15. táblázat/2. és 11-13. kísérletek). A legjobb eredményt CuCl hozzáadása esetén érték el (15. táblázat/2. kísérlet).

Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy 1,1 helyett 2 ekvivalens dibutil-foszfít alkalmazása esetén, a kívánt trisubsztituált heterociklus (**36**) aránya tovább növelhető (59%) (15. táblázat/14. kísérlet), ugyanakkor a foszfít még nagyobb feleslegben történő bemérése, illetve több Cu(I)-katalizátor hozzáadása már nem segítette a triazol-5-il-foszfónát (**36**) képződését (15. táblázat/15. és 16. kísérletek).

A dominó-reakciót különböző hőmérsékleteken elvégezve azt figyeltük meg, hogy sem a hőmérséklet csökkentése (0 °C), sem annak emelése (50 °C) nem vezetett az (1,2,3-triazol-5-il)foszfónát (**36**) nagyobb arányú képződéséhez (15. táblázat/17. és 18. kísérletek).

A legjobb eredményt 2 ekvivalens dibutil-foszfittal, 10 mol% CuCl katalizátor jelenlétében, szobahőmérsékleten, acetonitrilben és folyamatos levegőbuborékoltatás mellett érték el (15. táblázat/14. kísérlet).

15. táblázat: A benzil-azid, fenil-acetilén és dibutil-foszfít dominó-reakciójának optimalizálása

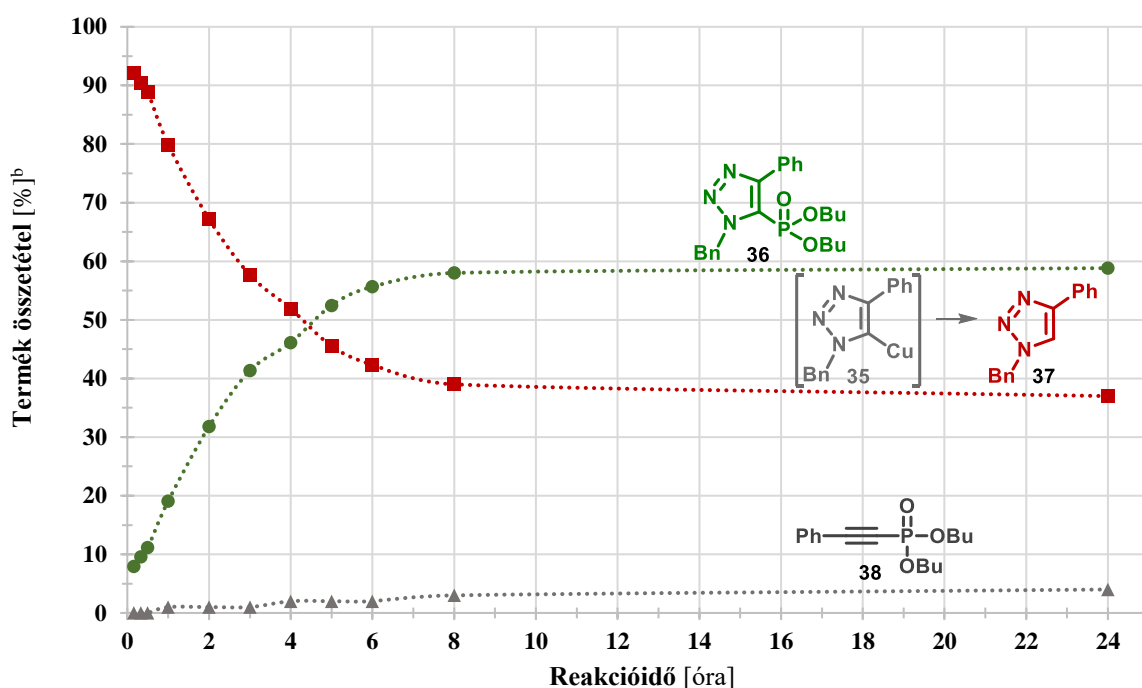


Kísérlet	DBP [ekv]	T [°C]	Buborékoltatás	Katalizátor [10 mol%]	Bázis	Oldószer	Termék összetétel [%] ^a		
							36	37	38
1	1,1	25	N ₂	CuCl	TEA	MeCN	22	77	1
2	1,1	25	levegő	CuCl	TEA	MeCN	55	42	3
3	1,1	25	O ₂	CuCl	TEA	MeCN	24	70	6
4	1,1	25	levegő	CuCl	DPA	MeCN	46	49	5
5	1,1	25	levegő	CuCl	DIPA	MeCN	54	44	2
6	1,1	25	levegő	CuCl	DIPEA	MeCN	35	63	2
7	1,1	25	levegő	CuCl	TEA	DMF	41	57	2
8	1,1	25	levegő	CuCl	TEA	DKM	43	56	1
9	1,1	25	levegő	CuCl	TEA	THF	21	78	1
10	1,1	25	levegő	CuCl	TEA	EtOH	39	59	2
11	1,1	25	levegő	CuBr	TEA	MeCN	42	56	2
12	1,1	25	levegő	CuI	TEA	MeCN	26	72	2
13	1,1	25	levegő	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ NaAsc	TEA	MeCN	0	100	0
14	2	25	levegő	CuCl	TEA	MeCN	59	37	4
15	3	25	levegő	CuCl	TEA	MeCN	51	45	4
16 ^b	2	25	levegő	CuCl	TEA	MeCN	49	49	2
17	2	0	levegő	CuCl	TEA	MeCN	36	62	2
18	2	50	levegő	CuCl	TEA	MeCN	23	75	2

^aHPLC (222 nm) alapján. ^b15 mol% CuCl jelenlétében végzett reakció.

Az optimális körülmények meghatározását követően a szükséges reakcióidőt tanulmányoztuk. A dominó-reakció reakcióidejének vizsgálata során a reakciót HPLC mérésekkel követtük. A dominó-reakció során a Cu-komplex (**35**) vélhetően pillanatszerűen képződik, a HPLC mérés során azonban a rézorganikus intermedier (**35**) nem detektálható, mert a mérés körülményei között 1-benzil-4-fenil-triazollá (**37**) alakul. A HPLC mérések során, a reakció előrehaladtával, a minta 1-benzil-4-fenil-triazol (**37**) tartalmának csökkenése közvetetten jelzi a Cu-komplex (**35**) fogyását a reakcióelegyben. A vizsgált 24 óra alatt a dibutil(feniletinil)foszfonát (**38**) aránya jelentősen nem változott. A termékösszetétel alakulása alapján az optimális reakcióidőt 8 órának határoztuk meg.

2. **diagram:** A termékösszetétel időfüggése a benzil-azid, fenil-acetilén és dibutil-foszfit reakciójában^a

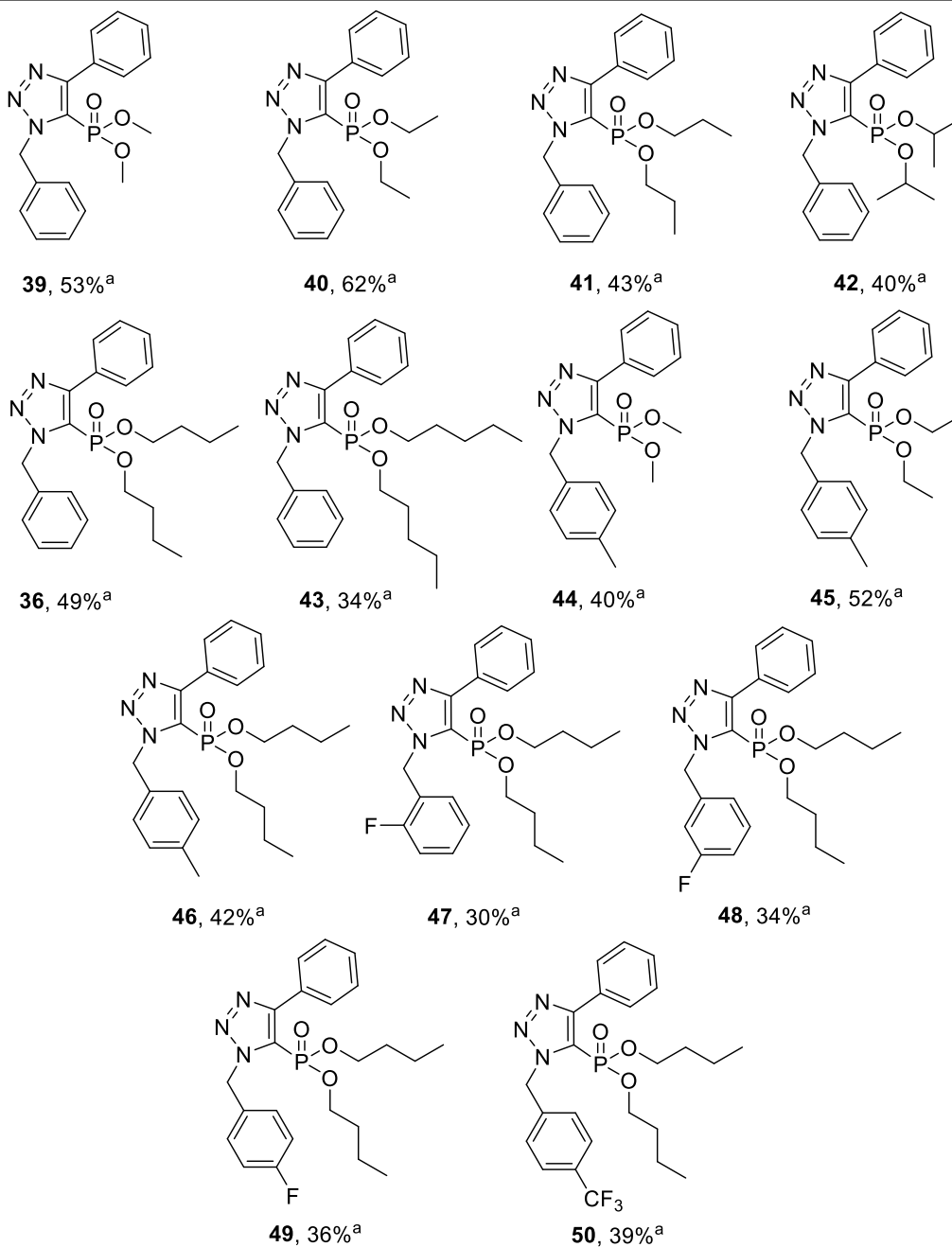
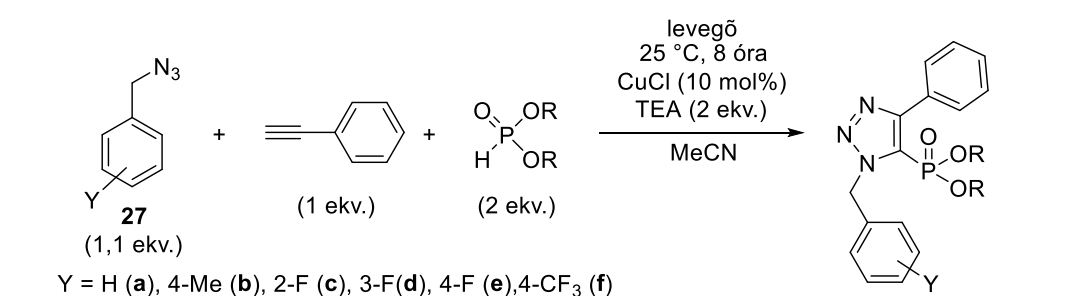


^aKörülmények: Benzil-azidot (1,1 ekv.), fenil-acetilént (1 ekv.), dibutil-foszfitot (2 ekv.) CuCl (0,1 ekv.) és TEA jelenlétében (2 ekv.), acetonitrilben, folyamatos levegő bebuborékoltatás mellett, 25 °C-on kevertettünk. ^bHPLC (222 nm) alapján.

Kutatómunkám következő fázisában a dominó-reakciót kiterjesztettük és a különböző azid-származékokat fenil-acetilénnel és dialkil-foszfitokkal reagáltattuk (104. ábra). Először benzil-azid (**27a**), fenil-acetilén és különböző dialkil-foszfitok reakcióját tanulmányoztuk. Foszforreagensként dimetil- vagy dietil-foszfitot alkalmazva, a dimetil- (**39**) és dietil(1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il)-foszfonáthoz (**40**) tisztítást követően 53%-os, illetve 62%-os termeléssel jutottunk. A többkomponensű reakciót dipropil-, illetve diizopropil-foszfittal végezve, a kívánt izomereket (**41** és **42**) 43%-os, illetve 40%-os hozammal állítottuk elő. A dibutil(1-benzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)foszfonátot (**36**) 49%-os termeléssel izoláltuk a benzil-azid, fenil-acetilén és dibutil-foszfit dominó-reakcióját követően (15. táblázat/14.

kísérlet). A reakciót dipentil-foszfittal is megvalósítottuk, és oszlopkromatográfiás tisztítást követően 34%-os termeléssel jutottunk a kívánt triazolszármazékhoz (**43**). Ezt követően a dominó-reakciót szubsztituált benzil-azidokkal is megvalósítottuk. A 4-metil-benzil-azid (**27b**), fenil-acetilén és dimetil-, dietil- vagy dibutil-foszfít reakciója során a várt triazol-5-il-foszfónatokhoz (**44-46**) 40%, 52% és 42%-os hozammal jutottunk. A dominó-reakciót 2-, 3-, illetve 4-fluor-benzil-aziddal (**27c-e**), fenil-acetilénnel és dibutil-foszfittal is elvégeztük, majd a kívánt származékokat (**47-49**) 30-36%-os termeléssel izoláltuk. Végül 4-trifluormetil-benzil-aziddal (**27f**) valósítottuk meg a reakciót, mely során a dibutil[1-(4-trifluormetilbenzil)-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il]foszfónáthoz (**50**) tisztítást követően 39%-os termeléssel jutottunk.

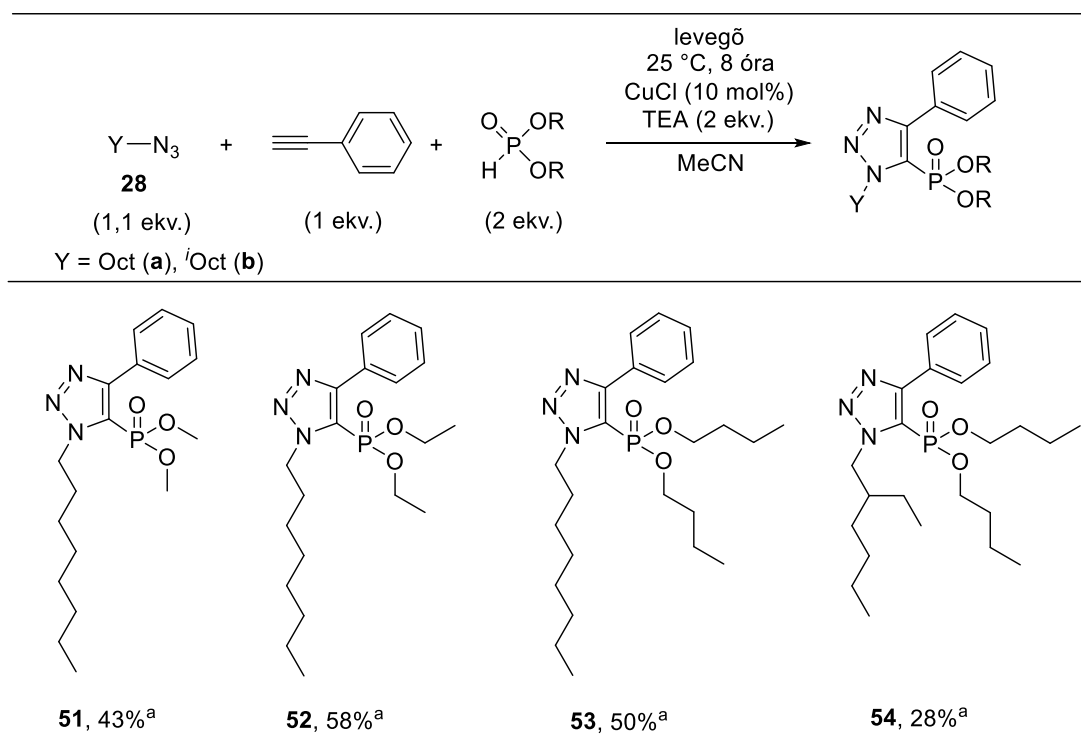
104. ábra: Benzil-azidok, fenil-acetilén és dialkil-foszfitek dominó-reakciója



^aIzolált termelés.

A benzil-azid-származékokon túlmenően a dominó-reakciót alifás-azidokkal, oktil- (**28a**) és *izo*-oktil-aziddal (**28b**) is elvégeztük (105. ábra). Oktil-azid (**28a**), fenil-acetilén és dimetil-, dietil-, illetve dibutil-foszfít reakciója során 43-58%-os termelést értünk el. Végül az *izo*-oktil-azidot (**28b**), fenil-acetilénnel és dibutil-foszfittal reagáltatva, oszlopkromatográfiás tisztítás után 28%-os hozammal jutottunk a kívánt heterociklushoz (**54**).

105. ábra: Oktil-azid, illetve *izo*-oktil-azid, fenil-acetilén és dialkil-foszfítok dominó-reakciója



^aIzolált termelés.

Munkám során a fenil-acetilén, benzil-azid (**27a**) és dibutil-foszfít modellreakcióján keresztül optimalizáltuk a dominó-reakciót, számos paraméter hatását vizsgáltuk, úgymint a kiindulási anyagok sztöchiometriai arányát, az alkalmazott atmoszférát, katalizátort és oldószert, valamint a hőmérsékletet és a szükséges reakcióidőt. A reakció kiterjesztésével 17 triazol-5-il-foszfónát (**36** és **39-53**) szintézisét valósítottuk meg azidok (**27a-f**, illetve **28a-b**), fenil-acetilén és dialkil-foszfítok dominó-reakcióján keresztül. Az előállított gyűrűs aminofoszfónátok (**36** és **39-53**) szerkezetét ³¹P, ¹³C és ¹H NMR spektroszkópia, valamint HRMS mérések segítségével teljesen jellemeztük.

3.2.5. Az 1,2,3-triazol-5-il-foszfónátok antibakteriális hatásának és *in vitro* citotoxicitásának vizsgálata^[5]

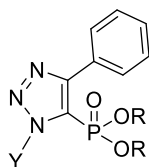
Az 1,2,3-triazolszármazékok jelentősége részben biológiai aktivitásukra vezethető vissza, ebből adódóan kutatómunkám során célul tűztük ki az általunk dominó-reakcióval előállított vegyületkönyvtár biológiai hatásának feltérképezését. A szakirodalomban több publikációban is beszámoltak triazolgyűrűs vegyületek antibakteriális hatásáról Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumtörzsekkel szemben.²²³⁻²²⁵ *In vitro* citotoxicitás vizsgálatok során pedig számos 1,2,3-triazolszármazék bizonyult hatásosnak rákos sejtvonalakkal szemben.²²⁶⁻²²⁸

Az Avidin Kft. (Szeged) munkatársaival együttműködésben tanulmányoztuk az általunk előállított 1,2,3-triazol-5-il-foszfónátok (**36** és **39-53**) antibakteriális hatását, valamint *in vitro* citotoxicitását. Referenciaként az adott indikációkban alkalmazott, már forgalomban lévő gyógyszerhatóanyagok szolgáltak. A mérések során meghatározott IC₅₀-értékeket a *16. táblázat* és a *3. diagram* tartalmazza. Az antibakteriális hatás vizsgálata GFP-t (zöld fluoreszcens protein) termelő Gram-pozitív (*Bacillus subtilis*) és Gram-negatív (*Escherichia coli*) baktériumsejteken történt. A GFP-t expresszáló baktériumsejtek alkalmazása hatékony módszer az antibakteriális aktivitás meghatározására, mivel a mért fluorometrikus jel arányos a baktériumsejtek számával és életképességével. Abban az esetben, ha a vizsgált hatóanyagok elpusztítják a baktériumsejteket, a GFP fluoreszcencia jel csökken, így a módszer alkalmas a különféle szerek antimikrobiális hatásának felmérésére. A vizsgált 1,2,3-triazolilfoszfónátok (**36** és **39-53**) csupán enyhe antibakteriális hatást mutattak az érzékenyebb *Bacillus subtilis* baktériumsejtekkel szemben.

Az előállított triazolilfoszfónát-származékok (**36** és **39-53**) *in vitro* citotoxicitási értékei három különféle sejtvonalon kerültek meghatározásra. A vizsgálatokat humán tüdő adenokarcinóma (A549), egér fibroblaszt (NIH/3T3) és humán mieloid leukémia (HL-60) sejtvonalakon végezték (*16. táblázat*). A triazolilfoszfónátok közül több is (**6**, **41**, **43**, **44**, **47-50**, **54**) aktivitást mutatott az egészséges NIH/3T3 és/vagy a HL-60 sejtvonalakkal szemben (*3. diagram*). A kapott IC₅₀ értékek az 9,7-27,5 µM-os tartományba estek. A HL-60 sejtekkel szemben a legaktívabb származékoknak a dimetil-[1-(4-metil-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il)]-foszfónát (**44**) és a dibutil-[1-(4-trifluor-metil)-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il]-foszfónát (**50**) bizonyultak, melyek IC₅₀: értéke 11,0 µM-nak, illetve 9,7 µM-nak adódott.

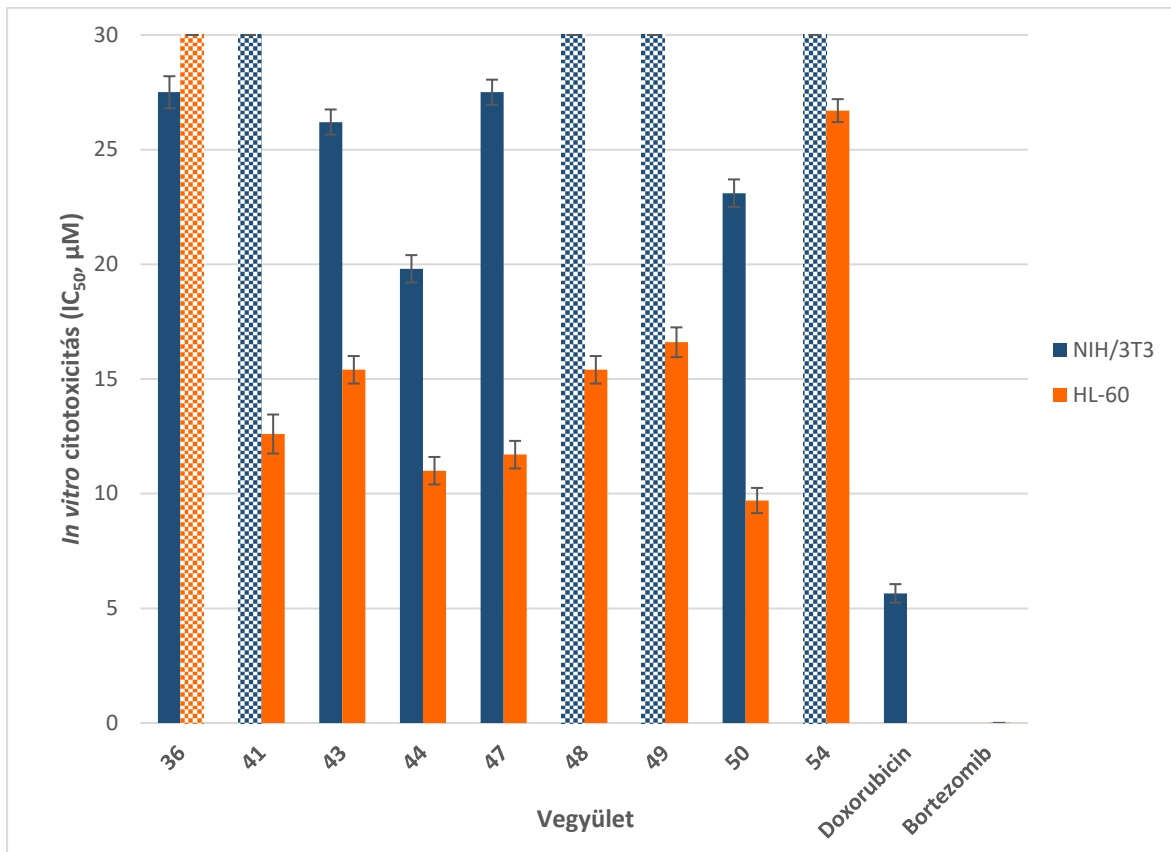
*A 3.2.5. fejezetben szereplő biológiai aktivitás vizsgálatokat a szegedi Avidin Kft.-vel együttműködésben végeztük.

16. táblázat: Az 1,2,3-triazol-5-il-foszfónátok antibakteriális aktivitás és *in vitro* citotoxicitás vizsgálatainak eredményei és azok szórása



Vegyület	Y	R	Antibakteriális hatás (IC ₅₀ , μM)		<i>In vitro</i> citotoxicitás (IC ₅₀ , μM)		
			<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	A549	NIH/3T3	HL-60
36	Bn	Bu	>30	>30	>30	27.5±1.4	>30
39	Bn	Me	>30	>30	>30	>30	>30
40	Bn	Et	>30	>30	>30	>30	>30
41	Bn	Pr	29.3±1.2	>30	>30	>30	12.6±1.7
42	Bn	ⁱ Pr	>30	>30	>30	>30	>30
43	Bn	Pn	23.9±1.0	>30	>30	26.2±1.1	15.4±1.2
44	4-MeC ₆ H ₄	Me	>30	>30	>30	19.8±1.2	11.0±1.2
45	4-MeC ₆ H ₄	Et	>30	>30	>30	>30	>30
46	4-MeC ₆ H ₄	Bu	18.2±1.0	>30	>30	>30	>30
47	2-FC ₆ H ₄	Bu	19.3±1.0	>30	>30	27.5±1.1	11.7±1.2
48	3-FC ₆ H ₄	Bu	>30	>30	>30	>30	15.4±1.2
49	4-FC ₆ H ₄	Bu	23.2±1.1	>30	>30	>30	16.6±1.3
50	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Bu	>30	>30	>30	23.1±1.2	9.7±1.1
51	Oct	Me	>30	>30	>30	>30	>30
52	Oct	Et	>30	>30	>30	>30	>30
53	Oct	Bu	>30	>30	>30	>30	>30
54	ⁱ Oct	Bu	29.6±1.0	>30	>30	>30	26.7±1.0
	Doxiciclin		0.04±0.01	0.10±0.02	–	–	–
	Gentamicin		0.49±0.14	4.23±0.99	–	–	–
	Doxorubicin		–	–	0.31±0.24	5.65±0.81	–
	Bortezomib		–	–	–	–	7.42×10 ⁻³ ±2.60×10 ⁻³

3. **diagram:** A triazolilfoszfonátok-származékok aktivitása NIH/3T3 és a HL-60 sejtvonallakkal szemben



Összességében elmondható, hogy az általunk szintetizált 1,2,3-triazol-5-il-foszfonátok csupán enyhe antibakteriális hatással és *in vitro* citotoxicitással rendelkeznek a már kereskedelmi forgalomban kapható gyógyszerhatóanyagokhoz képest. Ugyanakkor a humán mieloid leukémia (HL-60) sejtvonalak esetén elért IC₅₀ értékek biztatóak és indokoltá teszik a triazolilfoszfonátok vegyületcsaládjának további vizsgálatát.

4. A kísérletek részletes leírása

4.1. Rövidítésjegyzék

A549	emberi tüdő adenokarcinóma sejtvonala
AAC	azid-alkin cikloaddíció
BHT	2,6-di- <i>terc</i> butil-4-metilfenol
bmim	1-butil-3-metilimidazólium
Boc	<i>terc</i> -butoxikarbonil-
bpy	bipiridin
cod	1,5-ciklooktadienil
DBF	dibutil-foszfát
Dec	decil-
DEE	dietil-éter
DHA	dehidroaszcorbinsav
DIPA	diizopropilamin
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropil-etil-amin
DKM	diklórmétán
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
L-Pro	L-prolin
DPA	dipropilamin
ESI	elektrospray-ionizáció
FCS	újszülött borjú savó
FID	lángionizációs detektor
Fmoc	9-fluorenil-metiloxi-karbonil csoport
GC	gázkromatográf
GFP	zölden fluoreszkáló fehérje
Hex	hexil-
HL-60 sejtvonala	humán promielocitás leukémia sejtvonala
HPLC	nagy teljesítményű folyadékkromatográfia
IC ₅₀	azon koncentráció, amely elpusztítja a sejtvonalak 50%-át
IF	ionos oldószer/folyadék
IPTG	<i>Izopropil</i> β-D-1-tiogalaktopiranozid
IT-TOF	ioncsapdával kapcsolt repülési idő analízátor

LB táptalaj	Luria-Bertani táptalaj
MeCN	acetonitril
Morph/TsOH	morfolinium- <i>p</i> -toluol-szulfonát
mpIm	1-metil-3-(etoxiszililpropil)imidazólium
MPS	metil-polisziloxán
MS	tömegspektrométer
MSD	tömegszelektív detektor
MW	mikrohullámú
MWCNT	többsfalú szén nanocső
NIH/3T3 sejtvonala	egér fibroblaszt sejtvonala
NMR	mágneses magrezonancia spektroszkópia
Non	nonil
Oct	oktil
OTf	triflát
PANI-MSA	polianilin-metánszulfonsav-só
PBS	foszfáttal pufferolt sóoldat
PEG	polietilén-glikol
Pn	pentil
PTS	polietilén-glikollal funkcionizált α -tokoferil-szebacát
Q-TOF	quadrupollal kapcsolt repülésiidő analízátor
TEA	triethylamin
TFA	trifluoecetsavat
THF	terahidrofurán
TsOH	<i>para</i> -toluolszulfonsav

4.2. Alkalmazott készülékek, analitikai és szerkezetvizsgálati leírások

A mikrohullámú melegítéssel végzett reakciókat egy CEM Discover[®] típusú, 300 W maximális teljesítményű, nyomásfeltétellel ellátott MW reaktorban hajtottuk végre, izotermikus üzemmódban.

A GC méréseket HP 5890 típusú 2-es szériájú, FID detektorral felszerelt készülék segítségével végeztük el. A gázkromatográf egy 15 m \times 0,18 mm-es Restek, Rtx-5 típusú 0,20 μ m filmvastagságú kolonnát tartalmaz. A kolonna hőmérséklete 1 percig 40 °C, majd a hőmérsékletprogram percenként 25 °C-ot emelkedik, amíg el nem éri a 300 °C-ot, és ezt a

hőmérsékletet 10 percen keresztül állandó értéken tartja. Az injektor hőmérséklete 290 °C. A FID detektoré pedig 300 °C. A vivőgáz N₂.

Az HPLC-MS vizsgálatokat egy Agilent 1200 folyadékkromatográfiás készüléken végeztük, melyhez egy 6130 kvadrupól tömegspektrométert csatoltak ESI ionforrással. A vizsgálatokat 40 °C-on végeztük Gemini C18 típusú oszlopon (150 mm x 4,6 mm, 3 µm; Phenomenex), ahol a mozgófázis áramlási sebessége 0,60 ml/min volt. A használt eluenskeverék két összetevője: A: 0,1% ammónium-formiát tartalmú víz, B: 0,1% ammónium-formiát és 8% víz tartalmú acetonitril. A mérések a következő program szerint történtek: 0-3 perc 5% B, 3-13 perc gradiens elúció, 13-20 perc 100% B. Az injektált térfogat 2 µl. A kromatográfiás profil 222, illetve 254 nm-en lett rögzítve. A MSD működési paraméterei a következők: pozitív ionizációs mód, szkennelési spektrum m/z= 120-1200-ig, szárítógáz hőmérséklete 300 °C, nitrogén áramlási sebesség 10 l/min, porlasztónyomás 60 psi, kapilláris feszültség 2500 V.

Az előállított vegyületek szerkezetét ³¹P, ¹³C és ¹H NMR spektroszkópiával igazoltuk. A ³¹P NMR mérések Bruker AV-300 típusú készüléken, 121,5 MHz-en történtek, referenciaként 85%-os foszforsavat alkalmaztak. A ¹³C és ¹H NMR spektrumokat Bruker DRX-500 típusú készüléken 125,7, illetve 500 MHz-en rögzítették, a kémiai eltolódásokat pedig tetrametil-szilánhoz viszonyították.

A tömegspektroszkópiás mérések Shimadzu HPLCMS-IT-TOF, Q-TOF Premier, illetve Thermo Velos Pro Orbitrap Elite típusú készüléken készültek.

A kvantumkémiai számításokhoz Gaussian09 programcsomagot használtak. A számításokat B3LYP/6-31G(d,p), illetve B3LYP/SDD(MWB60) elméleti szinteken végezték.

Az egykristály röntgendiffrakciós felvételek Bruker D8 Venture diffraktométeren készültek. Az számítások elvégzése és az ábrák elkészítése PLATON, illetve SCHAKAL programokkal történt.

Az antibakteriális hatás, illetve citotoxicitás vizsgálatok esetén az IC₅₀ értékek meghatározására fluoreszcencia alapú méréssel került sor, melyet Victor™ 1420 Multilabel Counter, valamint Cytofluor4000, PerSeptive Biosystems típusú készülékekkel végeztek.

A közleményekben megtalálható származékokat a megfelelő publikációra történő hivatkozással jelöltem. Például a dibenzilfoszfin-oxid (**1**) [1-1]. Ennek jelentése, hogy ez a vegyület a [1] publikációban **1** jelöléssel található meg.

4.3. Általános előirat szekunder foszfin-oxidok előállítására Grignard-reakcióval

Refluxhűtővel ellátott gömblombikba mértünk 60,0 mmol (1,46 g) magnéziumot, jód kristályokkal és dietil-étert (50 ml). Rövid előkevertetés után 64,0 mmol alkil-halogenidet (7,6 ml

benzil-bromid, 7,7 ml 4-brómtoluol vagy 6,7 ml brómbenzol) csepegtetünk az elegyhez. A 1,5 órás refluxátatást követően a Grignard-reagenshez 20,0 mmol (2,60 ml) dietil-foszfít dietil-éteres oldatát (30 ml) csepegtettünk 0 °C-on. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd vízzel (10 ml) és 10%-os sósavval (60 ml) hidrolizáltuk. A vizes fázist dietil-éterrel (3 x 80 ml) extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottuk. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk diklórmétán:metanol (99:1) eluenssel, így fehér kristályos anyaghoz jutottunk:

Dibenzilfoszfin-oxid (1) [1–1] (84%).

Di(p-tolil)foszfin-oxid (2) [1–2] (86%).

4.4. Általános előirat α-aminofoszfin-oxidok előállítására

0,85 mmol amin (0,07 ml propilamin, 0,08 ml butilamin, 0,10 ml ciklohexilamin, 0,09 ml benzilamin, 0,11 ml 4-metoxibenzilamin, 0,08 ml anilin, 0,105 g 4-metoxianilin), 0,85 mmol (0,026 g) paraformaldehid és 0,85 mmol >P(O)H-vegyület (0,20 g dibenzil-foszfin-oxid, 0,20 g di(p-tolil)foszfin oxid vagy 0,20 g difenilfoszfin-oxid), 1,5 ml acetonitril elegyét 100 °C-on 1 óráig reagáltattuk MW reaktorban. A képződött vizet és az oldószert vákuumban eltávolítottuk, majd az így kapott nyerstermékeket 1 cm-es szilikagélen átengedve (eluens: etil-acetát) tisztítottuk. Az alábbi termékekhez jutottunk:

Propilaminometil-dibenzilfoszfin-oxid (3a) [1–3a] (96%).

Butilaminometil-dibenzilfoszfin-oxid (3b) [1–3b] (97%).

Ciklohexilaminometil-dibenzilfoszfin-oxid (3c) [1–3c] (95%).

Benzilaminometil-dibenzilfoszfin-oxid (3d) [1–3d] (98%).

4-Metoxibenzilaminometil-dibenzilfoszfin-oxid (3e) [1–3e] (95%).

Fenilaminometil-dibenzilfoszfin-oxid (3f) [1–3f] (94%).

4-Metoxianilinometil-dibenzilfoszfin-oxid (3g) [1–3g] (95%).

Butilaminometil-di(p-tolil)foszfin-oxid (4b) [1–4b] (96%).

Ciklohexilaminometil-di(p-tolil)foszfin-oxid (4c) [1–4c] (98%).

Benzilaminometil-di(p-tolil)foszfin-oxid (4d) [1–4d] (95%).

Fenilaminometil-di(p-tolil)foszfin-oxid (4f) [1–4f] (94%).

Benzilaminometil-difenilfoszfin-oxid (19) [2–8] (96%).

4.5. Általános előirat az N,N-bisz(foszfinoilmetil)alkilaminok előállítására

0,85 mmol amin (0,07 ml n-propil-amin, 0,08 ml n-butil-amin, 0,10 ml ciklohexil-amin, 0,09 ml benzil-amin, 0,11 ml 4-metoxibenzil-amin, 0,08 ml anilin, 0,11 g 4-metoxi-anilin),

1,7 mmol (0,05 g) paraformaldehid és 1,7 mmol >P(O)H vegyület (0,40 g dibenzilfoszfin-oxid, vagy 0,40 g di(*p*-tolil)foszfin-oxid), 2,5 ml acetonitril elegyét 100 °C-on 1 óráig reagáltattuk MW reaktorban. A képződött vizet és az oldószert vákuumban eltávolítottuk, majd az így kapott nyerstermékeket 1 cm-es szilikagélen átengedve (eluens: etil-acetát) tisztítottuk. Az alábbi termékekhez jutottunk:

N,N-Bisz(dibenzilfoszfinoilmetil)propilamin (**5a**) [1–5a] (95%).

N,N-Bisz(dibenzilfoszfinoilmetil)butilamin (**5b**) [1–5b] (96%).

N,N-Bisz(dibenzilfoszfinoilmetil)ciklohexilamin (**5c**) [1–5c] (95%).

N,N-Bisz(dibenzilfoszfinoilmetil)benzilamin (**5d**) [1–5d] (97%).

N,N-Bisz(dibenzilfoszfinoilmetil)-4-metoxibenzilamin (**5e**) [1–5e] (94%).

N,N-Bisz(di-*p*-tolilfoszfinoilmetil)butilamin (**6b**) [1–6b] (98%).

N,N-Bisz(di-*p*-tolilfoszfinoilmetil)ciklohexilamin (**6c**) [1–6c] (95%).

N,N-Bisz(di-*p*-tolilfoszfinoilmetil)benzilamin (**6d**) [1–6d] (94%).

4.6. Általános előirat a [bisz(dibenzil- vagy di-*p*-tolilfoszfinometil)benzilamin]-borán-komplex előállítására

0,20 mmol (0,12 g) bisz(>P(O)CH₂)benzilaminhoz 1,20 mmol (0,15 ml) fenilszilántadtunk nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet 120 °C-on 2,5 óráig kevertettük MW reaktorban. Ezt követően a terméket 1 ml légtelenített toluolban oldottuk és 0,80 mmol (0,4 ml) 2M-os BH₃·SMe₂/THF oldatot adtunk hozzá, és 12 órán át szobahőmérsékleten nitrogén alatt kevertettük. A borán feleslegét 3 ml desztillált víz becsepegtetésével elbontottuk. Tíz perc kevertetés után a kivált bórsavat szűréssel eltávolítottuk, és a fázisokat elválasztottuk. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk DKM:MeOH (97:3) eluenssel.

[Bisz(dibenzilfoszfinometil)benzilamin]-borán-komplex (**12d**) [1–14d] (74%).

[Bisz(di-*p*-tolilfoszfinometil)benzilamin]-borán-komplex (**13d**) [1–15d] (69%).

4.7. Általános előirat a gyűrűs platina-komplexek előállítására

0,20 mmol bisz(>P(O)CH₂)aminhoz (0,11 g *N,N*-bisz(dibenzil- vagy di-*p*-tolilfoszfinoilmetil)-butilamin vagy 0,11 g *N,N*-bisz(dibenzil- vagy di-*p*-tolilfoszfinoilmetil)-ciklohexilamin vagy 0,12 g *N,N*-bisz(dibenzil- vagy di-*p*-tolilfoszfinoilmetil)-benzilamin) 1,20 mmol (0,15 ml) fenilszilántadtunk nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet 120 °C-on 2,5 óráig kevertettük MW reaktorban. Ezt követően a terméket 1 ml légtelenített benzolban oldottuk és 0,21 mmol (0,10 g) diklór-

dibenzonitril-platinát adtunk hozzá, majd 12 órán át szobahőmérsékleten nitrogén alatt kevertettük. A kivált komplexet szűrtük, pentán-aceton elegyével (8:2) mostuk és szárítottuk.

[Bisz(dibenzilfoszfinometil)butilamin]-diklór-platina(II) (14b) [1–12b] (75%).

[Bisz(dibenzilfoszfinometil)ciklohexilamin]-diklór-platina(II) (14c) [1–12c] (58%).

[Bisz(dibenzilfoszfinometil)benzilamin]-diklór-platina(II) (14d) [1–12d] (69%).

[Bisz(di-p-tolilfoszfinometil)butilamin]-diklór-platina(II) (15b) [1–13b] (74%).

[Bisz(di-p-tolilfoszfinometil)ciklohexilamin]-diklór-platina(II) (15c) [1–13c] (59%).

[Bisz(di-p-tolilfoszfinometil)benzilamin]-diklór-platina(II) (15d) [1–13d] (52%).

4.8. Hidroformilezési kísérletek általános előirata

A kísérletek során 0,005 mmol vizsgált Pt-komplex és 0,01 mmol (1,9 mg) ón(II)-klorid toluolos oldatát (5 ml) argon atmoszféra alatt egy 100 ml-es rozsdamentes acél autoklávban 1,0 mmol (0,115 ml) sztirollal reagáltattuk. Az autoklávot 80 bar nyomáson (CO/H₂ = 1:1) tartva állandó hőmérsékletű olajfürdőbe helyeztük és a teljes reakcióidő alatt mágneseskeverővel kevertettük, miközben a nyomást ellenőriztük. A kapott halványsárga olajat GC-vel analizáltuk az autokláv hűtése és szétszerelése után közvetlenül.

4.9. Általános előirat a nem szimmetrikus *N,N*-bisz(foszfinoilmetil)alkilaminok előállítására

0,50 mmol (aminometil)foszfin-oxid [0,16 g (butilaminometil)dibenzilfoszfin-oxid, 0,17 g (ciklohexilaminometil)dibenzilfoszfin-oxid, 0,17 g (benzilaminometil)dibenzilfoszfin-oxid, 0,16 g (butilaminometil)di(*p*-tolil)foszfin-oxid, 0,17 g (ciklohexilaminometil)di(*p*-tolil)foszfin-oxid vagy 0,17 g (benzilaminometil)di(*p*-tolil)foszfin-oxid,], 0,50 mmol (0,015 g) paraformaldehid, 0,50 mmol (0,10 g) difenilfoszfin-oxid és 1,5 ml acetonitril elegyét 100 °C-on 1 óráig reagáltattuk MW reaktorban. A képződött vizet és az oldószert vákuumban eltávolítottuk, majd az így kapott nyerstermékeket 1 cm-es szilikagélen átengedve (eluens: etil-acetát) tisztítottuk. Az alábbi termékekhez jutottunk:

N,N-(dibenzilfoszfinoilmetil)(difenilfoszfinoilmetil)butilamin (**17b**) [2–10b] (94%).

N,N-(dibenzilfoszfinoilmetil)(difenilfoszfinoilmetil)ciklohexilamin (**17c**) [2–11b] (96%).

N,N-(dibenzilfoszfinoilmetil)(difenilfoszfinoilmetil)benzilamin (**17d**) [2–12b] (97%).

N,N-(di-*p*-tolilfoszfinoilmetil)(difenilfoszfinoilmetil)butilamin (**18b**) [2–10a] (93%).

N,N-(di-*p*-tolilfoszfinoilmetil)(difenilfoszfinoilmetil)ciklohexilamin (**18c**) [2–11a] (92%).

N,N-(di-*p*-tolilfoszfinoilmetil)(difenilfoszfinoilmetil)benzilamin (**18d**) [2–12a] (95%).

4.10. A benzilaminometil-difenilfoszfin-oxid hidrogénezése

5,00 mmol (1,6 g) benzilaminometil-difenilfoszfin-oxidot 100 ml metanolban oldottunk és 0,50 g 10% Pd/C (Selcat Q) katalizátort adtunk hozzá. A szuszpenziót rozsdamentes acél autoklávban 12 bar nyomáson 75 °C-on 3 órán át hidrogéneztük. A reakcióelegyet szűrtük és metanollal mostuk. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk diklórmétán:metanol (97:3) eluenssel.

(Aminometil)difenilfoszfin-oxid (**20**) [2–9] (47%).

4.11. Általános előirat a *N,N*-bisz(foszfinoilmetil)aminok előállítására

0,50 mmol (0,12 g) (aminometil)difenilfoszfin-oxid, 0,50 mmol (0,015 g) paraformaldehid, 0,50 mmol >P(O)H-vegyület (0,12 g dibenzil-foszfin-oxid, 0,12 g di(*p*-tolil)foszfin oxid vagy 0,10 g difenilfoszfin-oxid) és 1,5 ml acetonitril elegyét 100 °C-on 40 percig reagáltattuk MW reaktorban. A képződött vizet és az oldószert vákuumban eltávolítottuk, majd az így kapott nyerstermékeket 1 cm-es szilikagélen átengedve (eluens: etil-acetát) tisztítottuk. Az alábbi termékekhez jutottunk:

N,N-(difenilfoszfinoilmetil)(dibenzilfoszfinoilmetil)amin (**21a**) [2–13b] (97%).

N,N-bisz(difenilfoszfinoilmetil)amin (**21b**) [2–13a] (96%).

N,N-(difenilfoszfinoilmetil)(di-*p*-tolilfoszfinoilmetil)amin (**21c**) [2–13b] (95%).

4.12. Általános előirat a *N,N,N*-triszfoszfinoilmetil)aminok előállítására

0,50 mmol *N,N*-bisz(foszfinoilmetil)amin [0,22 g *N,N*-bisz(difenilfoszfinoilmetil)amin, vagy 0,24 g *N,N*-(difenilfoszfinoilmetil)(di-*p*-tolilfoszfinoilmetil)amin], 0,50 mmol (0,015 g) paraformaldehid, 0,50 mmol >P(O)H-vegyület (0,12 g dibenzil-foszfin-oxid, 0,12 g di(*p*-tolil)foszfin oxid vagy 0,10 g difenilfoszfin-oxid) és 1,5 ml acetonitril elegyét 100 °C-on 1 óráig reagáltattuk MW reaktorban. A képződött vizet és az oldószert vákuumban eltávolítottuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk diklórmétán:metanol (97:3) eluenssel

N,N,N-[bisz(difenilfoszfinoilmetil)(dibenzilfoszfinoilmetil)amin (**22a**) [2–16] (48%).

N,N,N-triszfoszfinoilmetil)amin (**22b**) [2–14] (27%).

N,N,N-[bisz(difenilfoszfinoilmetil)(di-*p*-tolilfoszfinoilmetil)amin (**22c**) [2–15] (77%).

N,N,N-(difenilfoszfinoilmetil)(di-*p*-tolilfoszfinoilmetil)(dibenzilfoszfinoilmetil)amin (**22d**) [2–17] (59%).

4.13. Általános előirat acilezett α -aminofoszfin-oxidok előállítására

5,0 mmol amid (0,29 g acetamid, 0,37 g propionamid, 0,61 g benzamid), 0,50 mmol (0,02 g) paraformaldehid és 0,50 mmol foszfin-oxid (0,11 g difenilfoszfin-oxid, 0,12 g di(*p*-tolil)foszfin-oxid, 0,13 g bisz(3,5-dimetil-fenil)foszfin-oxid vagy 0,12 g dibenzilfoszfin-oxid) elegyét 220 vagy 240 °C-on, 3,5 óráig MW reaktorban. A reakcióelegyet diklórmétánban oldottuk és az amid felesleget vizes extrakcióval (3x15 ml) eltávolítottuk. Az egyesített szerves fázist NaSO₄-en szárítottuk, bepároltuk, majd az így kapott nyerstermékeket 1 cm-es szilikagél rétegen átengedve (eluens: 9:1, diklórmétán:metanol) tisztítottuk. Szükség esetén a termékeket acetontól történő átkristályosítással vagy oszlopkromatográfiával tisztítottuk diklórmétán:metanol (97:3) eluenssel.

[(Acetilamino)metil]difenilfoszfin-oxid (**23a**) [3-1a] (72%).

[(Acetilamino)metil]di(*p*-tolil)foszfin-oxid (**23b**) [3-1b] (85%).

[(Acetilamino)metil]bisz-3,5-dimetilfenilfoszfin-oxid (**23c**) [3-1c] (75%).

[(Acetilamino)metil]dibenzilfoszfin-oxid (**23d**) [3-1d] (93%).

[(Propionilamino)metil]difenilfoszfin-oxid (**25a**) [3-2a] (91%).

[(Propionilamino)metil]di(*p*-tolil)foszfin-oxid (**25b**) [3-2b] (62%).

[(Propionilamino)metil]bisz-3,5-dimetilfenilfoszfin-oxid (**25c**) [3-2c] (66%).

[(Propionilamino)metil]dibenzilfoszfin-oxid (**25d**) [3-2d] (57%).

[(Benzoilamino)metil]difenilfoszfin-oxid (**26a**) [3-3a] (78%).

[(Benzoilamino)metil]di(*p*-tolil)foszfin-oxid (**26b**) [3-3b] (78%).

[(Benzoilamino)metil]bisz-3,5-dimetilfenilfoszfin-oxid (**26c**) [3-3c] (58%).

[(Benzoilamino)metil]dibenzilfoszfin-oxid (**26d**) [3-3d] (64%).

4.14. Általános előiratok szerves azidokra

4.14.1. „A” módszer

10,0 mmol alkil-halogenid (1,19 ml benzil-bromid, 1,85 g 4-metilbenzil-bromid, 1,21 ml 2-fluorbenzil-bromid, 1,23 ml 3-fluorbenzil-bromid, 1,25 ml 4-fluorbenzil-bromid vagy 1,55 ml 4-(trifluormetil)benzil-bromid) és 100 ml aceton/víz (4:1) elegyéhez hozzáadunk 15,0 mmol (0,98 g) nátrium-azidot. A reakciót szobahőmérsékleten 24 órán át kevertettük. A reakcióelegyet dietil-éterrel (3 x 50 ml) extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítottuk.

Benzil-azid (**27a**) [4-9a] (93%).

4-Metilbenzil-azid (**27b**) [4-9b] (80%).

2-Fluorbenzil-azid (27c) [4–9c] (68%).

3-Fluorbenzil-azid (27d) [4–9d] (76%).

4-Fluorbenzil-azid (27e) [4–9e] (83%).

4-Trifluorbenzil-azid (27f) [4–9f] (86%).

4.14.2. „B” módszer

10,0 mmol alkil-halogenid (1,76 ml oktil-bromid, 1,78 ml *izo*-oktil-bromid, 1,23 ml bróm-ciklohexán) és 20 ml DMF elegyéhez hozzáadunk 12,0 mmol (0,78 g) nátrium-azidot. A reakciót szobahőmérsékleten 24 órán át 70 °C-on kevertettük. A reakcióelegyet dietil-éterrel (3 x 50 ml) extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítottuk.

Oktil-azid (28a) [4–9g] (67%).

Izooktil-azid (28b) [4–9h] (55%).

Ciklohexil-azid (28c) [4–9i] (52%).

4.14.3. Fenil-azid előállítása

5,0 mmol (0,46 ml) anilin és 25 ml 17%-os HCl oldat elegyéhez 7,5 mmol (0,51 g) NaNO₂ vizes oldatát (3 ml) csepegtettünk 0 °C-on. A reakcióelegyet 15 percig 0 °C-on kevertettük, majd hozzácsepegtettünk 9,6 mmol (0,62 g) nátrium-azid vizes oldatát (2,5 ml). A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd dietil-éterrel (3 x 340 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítottuk.

Fenil-azid (30) [4–11] (65%).

4.15. Általános előirat prop-2-inil-difenilfoszfinát és dietil-prop-2-inil-foszfát szintézisére

10 mmol difenil-foszfin-klorid (1,91 ml) vagy dietil-klór-foszfát (1,44 ml) és 10 mmol (1,39 ml) TEA dietil-éteres oldatához (10 ml) 10,0 mmol (0,50 ml) propargil-alkoholt adagoltunk 0 °C-on, nitrogén atmoszféra alatt. Az oldatot szobahőmérsékleten 3–6 órán át keverjük, majd a reakcióelegyet 1 cm-es szilikagél rétegen dietil-éterrel szűrtük. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, és a következő vegyületeket állítottuk elő:

Prop-2-inil-difenilfoszfinát (31a) [4–12a] (88%).

Dietil-prop-2-inil-foszfát (31b) [4–12b] (72%).

4.16. Általános előírat klikk-reakciókra

1,0 mmol szerves azidot (0,13 g benzil-azid, 0,15 g 4-metilbenzil-azid, 0,15 g 2-fluorbenzil-azid, 0,15 g 3-fluorbenzil-azid, 0,15 g 4-fluorbenzil-azid, 0,20 g 4-(trifluorometil)benzil-azid, 0,16 g oktil-azid, 0,16 g *izo*-oktil-azid, 0,13 g ciklohexil-azid vagy 0,12 g fenil-azid) és 1,0 mmol acetilént (0,26 g prop-2-inil-difenilfoszfinát vagy 0,19 g dietil-prop-2-inil-foszfat) 2 ml *t*BuOH/H₂O (4: 1) elegyében szuszpendáltuk. A reakcióelegyhez 0,03 mmol (7,5 mg) CuSO₄·5H₂O-ot és 0,1 mmol (20 mg) nátrium-aszorbátot adunk. Az elegyet 60 °C-on 10 percig keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal (3 x 30 ml) extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottuk. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk diklórometán:metanol (97:3) eluenssel.

(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil-difenilfoszfinát (**32a**) [4–13a] (91%).

[1-(4-Metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil-difenilfoszfinát (**32b**) [4–13b] (86%).

[1-(2-Fluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil-difenilfoszfinát (**32c**) [4–13c] (81%).

[1-(3-Fluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil-difenilfoszfinát (**32d**) [4–13d] (83%).

[1-(4-Fluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil-difenilfoszfinát (**32e**) [4–13e] (83%).

[1-(4-Trifluorometilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil-difenilfoszfinát (**32f**) [4–13f] (88%).

(1-Oktil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil-difenilfoszfinát (**32g**) [4–13g] (89%).

(1-*Izo*-oktil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil-difenilfoszfinát (**32h**) [4–13h] (77%).

(1-Ciklohexil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil-difenilfoszfinát (**32i**) [4–13i] (63%).

(1-Fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil-difenilfoszfinát (**32j**) [4–13j] (82%).

(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil-dietil-foszfat (**33a**) [4–14a] (75%).

[1-(4-Metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil-dietil-foszfat (**33b**) [4–14b] (69%).

[1-(2-Fluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil-dietil-foszfat (**33c**) [4–14c] (54%).

[1-(3-Fluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil-dietil-foszfat (**33d**) [4–14d] (56%).

[1-(4-Fluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil-dietil-foszfat (**33e**) [4–14e] (61%).

[1-(4-Trifluorometilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil-dietil-foszfat (**33f**) [4–14f] (68%).

(1-Oktil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil-dietil-foszfat (**33g**) [4–14g] (60%).

(1-*Izo*-oktil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil-dietil-foszfat (**33h**) [4–14h] (54%).

(1-Ciklohexil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil-dietil-foszfat (**33i**) [4–14i] (51%).

(1-Fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil-dietil-foszfat (**33j**) [4–14j] (73%).

4.17. Általános előírat dominó-reakciókra

1,00 mmol (0,12 ml) fenil-acetilén, 1,10 mmol szerves azid (0,14 g benzil-azid, 0,17 g 4-metilbenzil-azid, 0,17 g 2-fluorbenzil-azid, 0,17 g 3-fluorbenzil-azid, 0,17 g 4-fluorbenzil-azid, 0,22 g 4-(trifluorometil)benzil-azid, 0,18 g oktil-azid, 0,18 g *izo*-oktil-azid), 2,0 mmol dialkil-foszfit (0,18 ml dimetil-foszfit, 0,26 ml dietil-foszfit, 0,33g dipropil-foszfit, 0,33 ml diizopropil-foszfit, 0,40 ml dibutil-foszfit, 0,44 g dipentil-foszfit), 2 mmol (0,28 ml) vízmentes trietilamin és 0,10 mmol (0,02 g) CuCl 20 ml vízmentes acetonitrillel készített oldatát szobahőmérsékleten, folyamatos levegő bebuborékoltatás mellett kevertettük. A reakcióelegyet etil-acetáttal (3 x 30 ml) extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottuk. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk etil-acetát:hexán (1:1) eluenssel. Szükség esetén a terméket fordított fázisú kromatográfiával tisztítottuk (állófázis: C₁₈-fordított fázisú szilikagél, eluens: 0,1% NH₄HCOO vízben, illetve 0,1% NH₄HCOO és 8% víz acetonitrilben). A következő vegyületeket állítottuk elő:

Dimetil(1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il)foszfonát (39) [5–11] (53%).

Dietil(1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il)foszfonát (40) [5–12] (62%).

Dipropil(1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il)foszfonát (41) [5–13] (43%).

Diizopropil(1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il)foszfonát (42) [5–14] (40%).

Dibutil(1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il)foszfonát (36) [5–8] (49%).

Dipentil(1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il)foszfonát (43) [5–15] (34%).

Dimetil[1-(4-metilbenzil)-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il]foszfonát (44) [5–16] (40%).

Dietil[1-(4-metilbenzil)-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il]foszfonát (45) [5–17] (52%).

Dibutil[1-(4-metilbenzil)-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il]foszfonát (46) [5–18] (42%).

Dibutil[1-(2-fluorbenzil)-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il]foszfonát (47) [5–19] (30%).

Dibutil[1-(3-fluorbenzil)-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il]foszfonát (48) [5–20] (34%).

Dibutil[1-(4-fluorbenzil)-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il]foszfonát (49) [5–21] (36%).

Dibutil[1-(4-trifluorometilbenzil)-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il]foszfonát (50) [5–22] (39%).

Dimetil(1-oktil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il)foszfonát (51) [5–23] (43%).

Dietil(1-oktil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il)foszfonát (52) [5–24] (58%).

Dibutil(1-oktil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il)foszfonát (53) [5–25] (50%).

Dibutil(1-izooktil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il)foszfonát (54) [5–26] (28%).

4.18. Biológiai aktivitás mérések

4.18.1. Sejttenyészet

Az Avidin Kft. (Szeged) a **39-54** vegyületek *in vitro* toxicitási vizsgálataihoz használt A549 (emberi tüdő adenokarcinóma) sejt vonalat DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Médium), míg a NIH/3T3 (egér fibroblaszt) és a HL-60 (humán promielocitás leukémia) sejt vonalakat 10% FCS-t (újszülött borjú savó) tartalmazó RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute 1640 Medium) tápfolyadékban növesztették. A tápközegeket 2 mM GlutaMAX, 100 U/ml penicillin és 100 µg/ml sztreptomycin hozzáadásával egészítették ki. A sejttenyészeteket 37 °C-on, 5% CO₂ és 100% relatív páratartalom mellett tenyésztették.

4.18.2. Antibakteriális hatás

Az antibakteriális vizsgálatok során használt *E. coli-GFP* és *B. subtilis-GFP* baktériumokat Lysogeny Broth (Luria-Bertani táptalaj, LB, 10 g tripton, 5 g élesztőkivonat, 10 g/l NaCl, pH 7,0) tápfolyadékban egy éjszakán át 37° C-os inkubátorban, folyamatos rázatás mellett növesztették. A baktériumtenyészetek törzsoldatát hígították (*E. coli-GFP*: 1: 10000, *B. subtilis-GFP*: 1: 1000) és 10 µg/ml ampicillint tartalmazó friss LB táptalajhoz adták. A sejteket 96 lyukú szövettenyésztő lemezre osztották és lyukanként 200 µl hígított *E. coli* szuszpenziót vittek át. A megfelelő reagensek hozzáadását követően a sejteket rázógépből (600 fordulat/perc) 37 °C-on, 3 órán át inkubálták. A sejteket a tesztvegyületek három különböző, növekvő koncentrációjú DMSO-s oldatával kezelték (1 µM - 30 µM). Pozitív kontrollként doxiciklint (IC₅₀ = 0,10 ± 0,02 és 0,04 ± 0,01 µM az *E. coli* és *B. subtilis* esetében) és a gentamicint (IC₅₀ = 4,23 ± 0,99 és 0,49 ± 0,14 µM az *E. coli* és *B. subtilis* esetében) alkalmazták. A GFP expresszió indukálásához IPTG-t (0,1 mM) adtak a mintához, és további 3 órán át, 37 °C-on inkubálták. Az inkubálást követően a mintákat 2750 fordulat/perc sebességgel, szobahőmérsékleten 3x5 percig centrifugálták és a centrifugálás között 200 µl PBS-sel mosták. A harmadik centrifugálási lépés után a baktériumsejteket 100 µl PBS-ben szuszpendálták. A baktériumok mennyiségét fluoreszcencia alapú méréssel határozták meg. A mérések Wallac 1420 Manager szoftver segítségével 485/535 nm-es hullámhosszon, mérőhelyenként 1 másodpercig történtek. Az IC₅₀ értékek meghatározása a GraphPad Prism[®] 5 alkalmazásával történt.

4.18.2. *In vitro* citotoxicitás

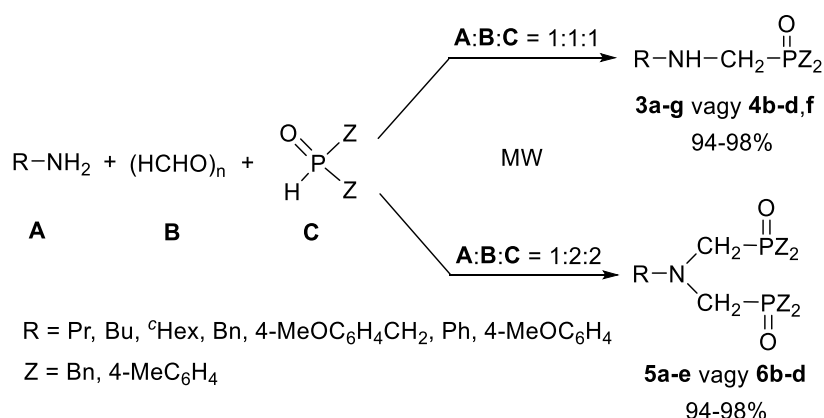
Az Avidin Kft. (Szeged) munkatársai a szintetizált molekulák *in vitro* citotoxicitását A549, NIH/3T3 és HL-60 sejt vonalakon határozták meg Resazurin teszt alkalmazásával.²²⁹ A sejteket (A549 és NIH/3T3: 6000, HL-60: 120 000 sejt/lyuk) 96 lyukú szövettenyésztő lemezre

a tápközegbe oltották és egy éjszakán át inkubálták, majd a tesztvegyületek három különböző, növekvő koncentrációjú DMSO-os oldatával kezelték. A pozitív kontrollként az A549 és NIH / 3T3 sejtvonalak esetében a doxorubicin ($IC_{50} = 0,31 \pm 0,24 \mu\text{M}$ és $5,65 \pm 0,81 \mu\text{M}$), valamint a HL60 sejtvonal esetén a bortezomib ($IC_{50} = 7,42 \pm 2,60 \text{ nM}$) szolgáltak. A sejtek életképességét 72 órás inkubálás után határozták meg. A mintákhoz Resazurin reagenst (Sigma-Aldrich) adtak ($25 \mu\text{g/ml}$) és $37 \text{ }^\circ\text{C}$ -on, $5\% \text{ CO}_2$ mellett 2 órán át inkubálták. A fluoreszcencia alapú mérést $530 \text{ nm}/580 \text{ nm}$ -en, microplate olvasóval (Cytofluor4000, PerSeptive Biosystems) végezték. Az életképesség számítása a kezeletlen kontroll sejtek és a sejt nélküli tápközegek összevetésével valósult meg. Az IC_{50} értékek meghatározása a GraphPad Prism[®]5 alkalmazásával történt. A kapott értékek ellenőrzésére Student-féle t-próbát végeztek.

5. Összefoglalás

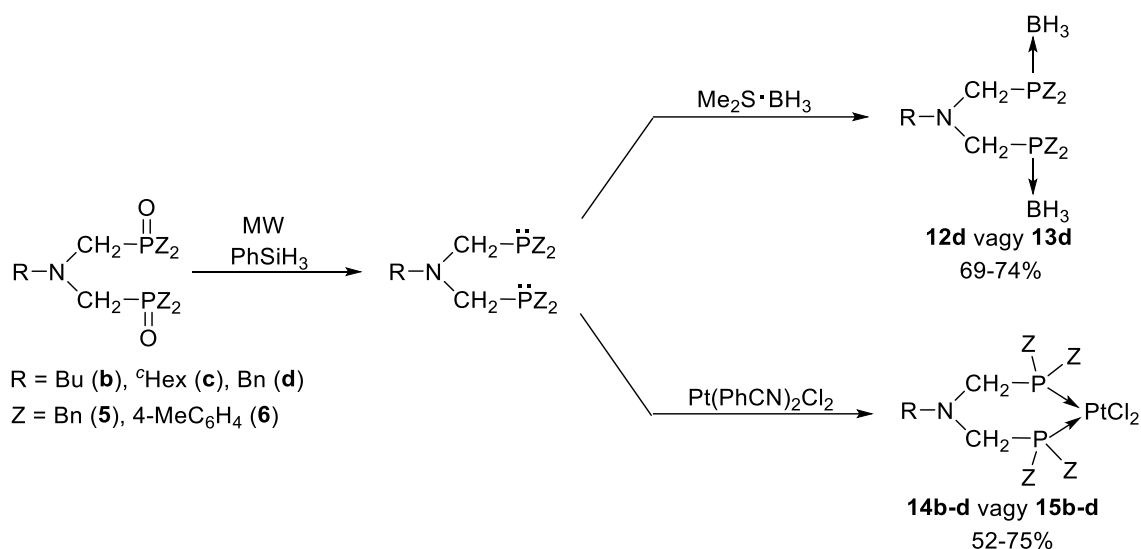
Kutatómunkám során célul tűztük ki potenciálisan biológiai aktivitással rendelkező új α -aminofoszfin-oxid-származékok és gyűrűs aminofoszfonátok, azaz 1,2,3-triazolilfoszfonátok, valamint foszfinát vagy foszfát oldallánccal rendelkező rokonvegyületeik előállítását. Az α -aminofoszfin-oxidok szintézisét MW besugárzás hatására, Kabachnik–Fields-reakciókkal kívántuk megvalósítani. Az (1,2,3-triazolil)metil-foszfinátokat, -foszfátokat és 1,2,3-triazolilfoszfonátokat réz(I)-katalizált klikk- és dominó-reakcióval terveztük előállítani.

Munkám első részeként különböző primer aminok, paraformaldehid és Grignard-reakcióval előállított, szekunder foszfin-oxidok egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-kondenzációit tanulmányoztuk (106. ábra). A reakciókat minden esetben katalizátor nélkül, MW körülmények között valósítottuk meg. Az egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-reakciók során 11 α -aminofoszfin-oxidot (**3a-g**, **4b-d** és **f**) és 8 új *N,N*-bisz(foszfinoilmetil)amint (**5a-e**, **6b-d**) szintetizáltunk kiváló termeléssel.



106. ábra: Primer aminok, paraformaldehid és szekunder foszfin-oxidok egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-reakciója

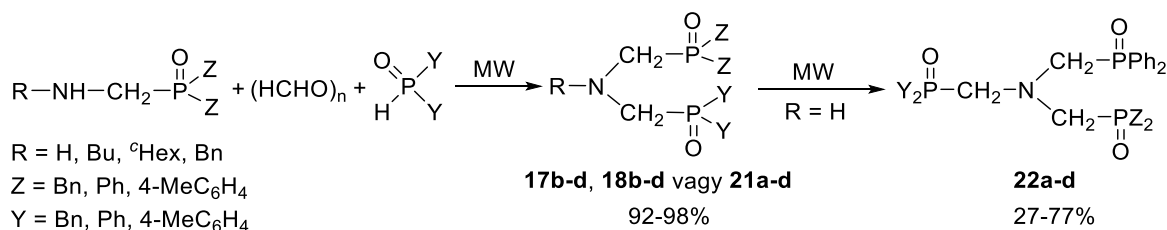
Céljaink között szerepelt az előállított *N,N*-bisz(foszfinoilmetil)aminok biszfoszfin-ligandumként történő alkalmazása. A vegyületek kettős deoxigénezésének optimalizálását követően, a biszfoszfinokat borán- és platina-komplexek szintézisében hasznosítottuk (107. ábra). Megvalósítottuk új borán- (**12d** és **13d**) és új gyűrűs platina-komplexek (**14b-d** és **15b-d**) szintézisét. Három platinaszármazék (**14b**, **14c**, illetve **15c**) szerkezetét röntgendiffrakciós analízis segítségével, valamint kvantumkémia számításokkal is alátámasztottuk.



107. ábra: Az *N,N*-bisz(foszfinoilmetil)aminok kettős deoxigénezése és hasznosítása foszfin-ligandumként

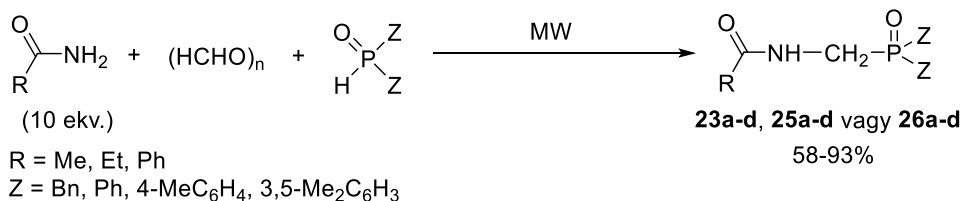
Az előállított Pt-komplexek (**14b-d** és **15b-d**) katalitikus aktivitását sztirol hidroformilezési reakciójában tesztelték együttműködő partnereink. Az általunk vizsgált Pt-komplexek közül a [bisz[di-(*p*-tolil)foszfonometil]-származékok (**15b-d**) bizonyultak hatékonyabbnak sztirol hidroformilezési reakciójában. A kísérletek során jó konverziót és kemoszelektivitást értünk el, valamint a megszokottól eltérő regioszelektivitást tapasztaltunk. A reakciók során minden esetben az elágazó láncú aldehid keletkezett nagyobb arányban.

Munkám folytatásaként hatékony, katalizátormentes eljárást dolgoztunk ki a foszforatomjaikon egyforma vagy különböző szubsztituenseket hordozó bisz(foszfinoilmetil)alkilaminok (**17b-d** és **18b-d**), bisz(foszfinoilmetil)aminok (**21a-c**) és trisz(foszfinoilmetil)aminok (**22a-d**) előállítására (108. ábra). Összesen 13 új származék szintézisét valósítottuk meg Kabachnik–Fields-reakciók sorozatával.



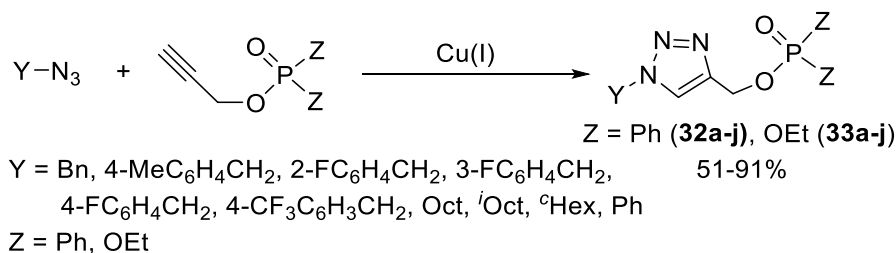
108. ábra: Bisz(foszfinoilmetil)aminok és trisz(foszfinoilmetil)aminok szintézise

Szekunder foszfin oxidok Kabachnik–Fields-kondenzációját a kisebb reakcióképességgel rendelkező amidokra is kiterjesztettük (109. ábra). A reakciókat MW reaktorban, az acetamidot feleslegben, oldószerként is alkalmazva valósítottuk meg. A kondenzációt három amiddal, paraformaldehiddel és számos szekunder foszfin-oxiddal elvégeztük, így összesen 12 új acilaminofoszfin-oxidot (**23a-d**, **25a-d** és **26a-d**) szintetizáltunk.



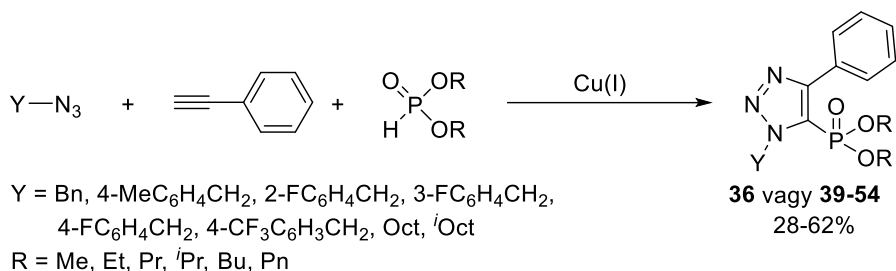
109. ábra: Amidok, paraformaldehid és szekunder foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-reakciója

Terveink között szerepelt az aminofoszfónátok vegyületcsaládjának bővítése gyűrűs aminofoszfónát, azaz 1,2,3-triazolilfoszfónát-származékokkal. A célvegyületek előállítását Cu(I)-katalizált dominó-reakcióval kívántuk megvalósítani. A többkomponensű reakció tanulmányozását megelőzően – a téma megalapozásaként – a Cu(I)-katalizált klikk-reakciók vizsgálatát benzil-azid és észteresítéssel előállítható propinil-foszfínát és propinil-foszfát modellreakcióján keresztül valósítottuk meg. A reakció optimalizálását követően 20 (1,2,3-triazol-4-il)metil-foszfínát (**32a-j**, Z = Ph) és (1,2,3-triazol-4-il)metil-foszfát (**33a-j**, Z = OEt) szintézisét végeztük el (110. ábra). Az általunk előállított származékok az irodalomban új vegyületcsaládot képeznek.



110. ábra: (1,2,3-Triazol-4-il)metil-foszfínát- és -foszfát-származékok előállítása klikk-reakcióval

A Cu(I)-katalízis jelenlétében megvalósított klikk-reakciókkal kapcsolatos tapasztalatainkra építve, tanulmányoztuk gyűrűs aminofoszfónátok, úgymint triazol-5-il-foszfónátok előállítását. A lehetséges szintézisutak vizsgálata során modellvegyületként fenil-acetilént, benzil-azidot és dibutil-foszfítot alkalmaztunk. Kísérleteink alapján arra jutottunk, hogy Cu(I)-katalízis jelenlétében, szobahőmérsékleten a kívánt 1,2,3-triazolilfoszfónát előállítása sem az alkinil-foszfónát és az azid cikloaddíciójával, sem a diszubsztituált triazol és a dibutil-foszfít reakciójával nem lehetséges. Az 1,2,3-triazol-5-il-foszfónátok előállítására a dominó-reakció jelentett működő alternatívát. A dominó-reakciót optimalizáltuk, majd különböző szerves azidokra és dialkil-foszfítokra kiterjesztve, megvalósítottuk 17 gyűrűs aminofoszfónát (**36**, illetve **39-54**) előállítását, melyek közül 15 új származék (111. ábra).



111. ábra: Triazol-5-il-foszfónátok előállítása dominó-reakcióval

Vizsgáltuk a szintetizált 1,2,3-triazol-5-il-foszfónátok (**36**, illetve **39-54**) antibakteriális hatását Gram-pozitív (*Bacillus subtilis*) és Gram-negatív (*Escherichia coli*) baktériumsejtekkel szemben, valamint a vegyületek *in vitro* toxicitását is meghatároztuk három különféle sejtvonalon. Az előállított 1,2,3-triazolilfoszfónátok enyhe antibakteriális hatással rendelkeztek az érzékenyebb *Bacillus subtilis* baktériumsejtekkel szemben. Valamint több származék is (**36**, **41**, **43**, **44**, **47-50**, **54**) aktivitást mutatott egészséges egér fibroblaszt (NIH/3T3) és mieloid leukémia (HL-60) sejtvonalakon. A kapott IC₅₀ értékek az 9,7-27,5 μM-os tartományba estek.

Összességében elmondható, hogy a célul kitűzött új α-aminofoszfín-oxidok (**3a-g**, **4b-d** és **f**), bisz(foszfinoilmetil)aminok (**5a-e**, **6b-d**, **17b-d**, **18b-d**, illetve **21a-c**) és trisz(foszfinoilmetil)aminok (**22a-d**) előállítását hatékonyan megvalósítottuk MW besugárzással elősegített egyszeres, kétszeres és több lépésben végrehajtott Kabachnik–Fields-reakciókkal. A bisz(foszfinoilmetil)aminokat (**17b-d** és **18b-d**) kettős deoxigénezést követően foszfin-ligandumként hasznosítottuk borán- (**12d** és **13d**) és platina-komplexek (**14b-d** és **15b-d**) szintézisében. Továbbá sikeresen szintetizáltunk számos foszfortartalmú oldallánccal rendelkező *N*-heterociklust, (1,2,3-triazol-4-il)metil-foszfinát- (**32a-j**), (1,2,3-triazol-4-il)metil-foszfát- (**33a-j**) és 1,2,3-triazolilfoszfónát-származékot (**36** és **39-54**) réz(I)-katalizált klikk- és dominó-reakciókkal. Munkám során közel 100 új vegyülettel bővítettem az aminofoszfin-oxid-, illetve triazolilfoszfónát-származékok és rokonvegyületeik családját.

6. Tézisek

1. Új, környezetbarát eljárást dolgoztunk ki α -aminofoszfin-oxidok, illetve *N,N*-bisz(foszfinoilmetil)alkilaminok előállítására MW besugárzással elősegített egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-reakciókkal.^[1]
2. Optimalizáltuk új bisz(foszfinoilmetil)amin-származékok kétszeres deoxigénezését, majd az előállított foszfinokat borán- és platina-komplexekben kétfogú foszfin-ligandumként hasznosítottuk. A módszerrel előállított gyűrűs platina-komplexek sztirol hidroformilezésében jó aktivitást, kemoszelektivitást és a megszokottól eltérő regioselektivitást mutattak.^[1]
3. Új vegyületcsaládokat, nem szimmetrikus *N,N*-bisz(foszfinoilmetil)aminokat, illetve *N,N,N*-trisz(foszfinoilmetil)aminokat állítottunk elő MW körülmények között szekunder foszfin-oxidok, paraformaldehid és (aminometil)foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-kondenzációjával.^[2]
4. Elsőként dolgoztunk ki hatékony eljárást a Kabachnik–Fields-reakciók amidokkal történő megvalósítására. Bizonyítottuk, hogy az acilezett α -aminofoszfin-oxidok, az amidokat feleslegben alkalmazva, MW körülmények között jó termeléssel előállíthatók.^[3]
5. Megvalósítottuk új vegyületcsaládok, 1,2,3-triazol-4-il-foszfinátok és -foszfátok szintézisét szerves azidok és prop-2-inil-difenilfoszfinát, illetve dietil-prop-2-inil-foszfát réz(I)-katalizált klikk-reakciójával.^[4]
6. Megfigyeltük, hogy a fenil-acetilén, benzil-azid és dibutil-foszfit dominó-reakciója során, a kívánt 1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il-foszfonát mellett melléktermékként az ötös helyzetben szubsztituálatlan triazol és alkinil-foszfonát is képződik, de a körülmények megfelelő megválasztásával főtermékké tehető a foszfonát oldalláncot tartalmazó triazol.^[5]
7. Megvalósítottuk a dominó-reakció kiterjesztését különböző szerves azidokra és dialkil-foszfitokra. Az általunk szintetizált új 4-fenil-1,2,3-triazol-5-il-foszfonátok közül több is enyhe antibakteriális hatást, valamint mérsékelt *in vitro* citotoxicitást mutatott.^[5]

7. Közlemények

7.1. Az értekezés alapját képező teljes tudományos közlemények

- [1] E. Bálint, **A. Tripolszky**, E. Jablonkai, K. Karaghiosoff, M. Czugler, Z. Mucsi, L. Kollár, P. Pongrácz, G. Keglevich, *J. Organomet. Chem.* **2016**, *801*, 111–121. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2015.10.029. [IF: 2,184, FI: 9, TA: 100%]
- [2] E. Bálint, **A. Tripolszky**, L. Hegedűs, G. Keglevich, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 469–473. DOI: 10.3762/bjoc.15.40. [IF(2018/2019): 2,595, FI: 1, TA: 100%]
- [3] **A. Tripolszky**, L. Zoboki, E. Bálint, J. Kóti, G. Keglevich, *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 1047–1054. DOI: 10.1080/00397911.2019.1584675. [IF(2018/2019): 1,439, FI: 2, TA: 60%]
- [4] **A. Tripolszky**, K. Németh, P. T. Szabó, E. Bálint, *Molecules* **2019**, *24*, 2085–2098. DOI: 10.3390/molecules24112085. [IF(2018/2019): 3,060, FI: 1, TA: 90%]
- [5] **A. Tripolszky**, E. Tóth, P. T. Szabó, L. Hackler, B. Kari, L. G. Puskás, E. Bálint, *Molecules* **2020**, *25*, 2643–2659. DOI: 10.3390/molecules25112643. [IF(2018/2019): 3,060, FI:0, TA: 70%]

7.2. A doktori értekezés tárgyában készült rövid elő- és összefoglaló közlések, review cikkek, illetve könyvfejezet

- [6] **A. Tripolszky**, E. Bálint, G. Keglevich, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **2019**, *194*, 345–348. DOI: 10.1080/10426507.2018.1541898. [IF(2018/2019): 0,781, FI:0, TA: 100%]
- [7] **A. Tripolszky**, E. Tóth, E. Bálint, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **2019**, *194*, 377–378. DOI: 10.1080/10426507.2018.1547727. [IF(2018/2019): 0,781, FI: 0, TA: 70%]
- [8] **A. Tripolszky**, G. Keglevich, *Lett. Org. Chem.* **2018**, *15*, 387–393. DOI: 10.2174/1570178615666171227144555. [IF(2018/2019): 0,723, FI: 1, TA: 100%]
- [9] E. Bálint, Á. Tajti, **A. Tripolszky**, G. Keglevich, *Dalt. Trans.* **2018**, *47*, 4755–4778. DOI: 10.1039/C8DT00178B. [IF(2018/2019): 4,052, FI: 11, TA: 30%]
- [10] E. Bálint, Á. Tajti, **A. Tripolszky**, Synthesis of α -aminophosphonates by the Kabachnik-Fields reaction and by the Pudovik reaction, In: *Organophosphorus Chemistry*; Keglevich, G. (ed.); Walter de Gruyter: Berlin, 2018, p 108. (ISBN 978-3-11-053583-9) [FI: 2, TA: 50%]

7.3. Az értekezéshez tágabb értelemben kapcsolódó közlemények

- [11] E. Bálint, **A. Tripolszky**, A. Ádám, Á. Tajti, G. Keglevich, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 1539–1540. DOI: 10.1080/10426507.2016.1212860. [IF: 0,809, FI: 0, TA: 60%]
- [12] E. Bálint, E. Fazekas, **A. Tripolszky**, R. Kangyal, M. Milen, G. Keglevich, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **2015**, *190*, 655–659. DOI: 10.1080/10426507.2014.984022. [IF: 0,723, FI: 11, TA: 60%]

8. Irodalomjegyzék

- [1] V. P. Kukhar, H. R. Hudson, *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2000**.
- [2] K. Moonen, I. Laureyn, C. V. Stevens, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6177–6215.
- [3] S. C. Fields, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12237–12273.
- [4] Á. Tajti, G. Keglevich, *The importance of organophosphorus compounds as biologically active agents*. In: *Organophosphorus Chemistry*; Keglevich, G. (ed.); Walter de Gruyter: Berlin, **2018**, pp. 53–65.
- [5] G. Forlani, Ł. Berlicki, M. Duò, G. Dziędzioła, S. Giberti, M. Bertazzini, P. Kafarski, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 6792–6798.
- [6] K. P. Boroujeni, E. R. Shirazi, M. M. Doroodmand, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 683–688.
- [7] Y. Qin, R. Xing, S. Liu, H. Yu, K. Li, L. Hu, P. Li, *Int. J. Biol. Macromol.* **2014**, *63*, 83–91.
- [8] J. Huang, R. Chen, *Heteroat. Chem.* **2000**, *11*, 480–492.
- [9] P. Kafarski, B. Lejczak, *Curr. Med. Chem. Anticancer. Agents* **2001**, *1*, 301–312.
- [10] T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, K. Wakisaka, S. Haga, H. Sugi, K. Tanigawa, Y. Suzuki, K. Fukawa, O. Irino, O. Saita, S. Yamabe, *Heterocycles* **1981**, *16*, 1205.
- [11] A. Mucha, P. Kafarski, Ł. Berlicki, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5955–5980.
- [12] M. Sienczyk, J. Oleksyszyn, *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1673–1687.
- [13] E. V. Goud, A. Sivaramakrishna, K. Vijayakrishna, *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 1–51.
- [14] M. B. Smith, S. H. Dale, S. J. Coles, T. Gelbrich, M. B. Hursthouse, M. E. Light, P. N. Horton, *CrystEngComm* **2007**, *9*, 165–175.
- [15] M. R. J. Elsegood, M. B. Smith, P. M. Staniland, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 6761–6770.
- [16] M. R. J. Elsegood, A. J. Lake, M. B. Smith, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2009**, 30–32.
- [17] M. B. Smith, S. H. Dale, S. J. Coles, T. Gelbrich, M. B. Hursthouse, M. E. Light, *CrystEngComm* **2006**, *8*, 140–149.
- [18] E. Bálint, E. Fazekas, P. Pongrácz, L. Kollár, L. Drahos, T. Holczbauer, M. Czugler, G. Keglevich, *J. Organomet. Chem.* **2012**, *717*, 75–82.
- [19] E. Bálint, E. Fazekas, G. Pinter, A. Szöllösy, T. Holczbauer, M. Czugler, L. Drahos, T. Körtvélyesi, G. Keglevich, *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 547–554.
- [20] J. Tsuji, *Transition Metal Reagents and Catalysts*; Wiley: Chichester, **2002**.
- [21] M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*, Wiley, Weinheim, **2004**.

- [22] F. Mathey (Ed.), *Phosphorus-Carbon Heterocyclic Chemistry: the Rise of a New Domain*, Pergamon, Amsterdam, **2001**.
- [23] H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis: with Transition Metal Compounds*; VCH, Weinheim, **1993**.
- [24] L. Kollár, G. Keglevich, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4257–4302.
- [25] S. J. Berners-Price, P. J. Sadler, Phosphines and metal phosphine complexes: Relationship of chemistry to anticancer and other biological activity. *Bioinorganic Chemistry. Structure and Bonding*; Springer: Berlin, Heidelberg, Germany, **1988**; Vol. 70, pp. 27–102.
- [26] A. A. Nazarov, P. J. Dyson, Metal Phosphorus Complexes as Antitumor Agents. In: *Phosphorus Compounds*; G. Luca, M. Peruzzini, M., Eds.; Springer: Dordrecht, Netherlands, **2011**; Vol. 37, pp. 445–461.
- [27] M. I. Kabachnik, T. Y. Medved, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1952**, 689. *Chem. Abstr.* **1953**, *47*, 2724b.
- [28] E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528–1531.
- [29] G. Keglevich, E. Bálint, *Molecules* **2012**, *17*, 12821–12835.
- [30] R. A. Cherkasov, V. I. Galkin, *Usp. Khim.* **1998**, *67*, 965–968.
- [31] G. Keglevich, A. Fehérvári, I. Csontos, *Heteroat. Chem.* **2011**, *22*, 599–604.
- [32] G. Keglevich, N. Z. Kiss, D. K. Menyhárd, A. Fehérvári, I. Csontos, *Heteroat. Chem.* **2012**, *23*, 171–178.
- [33] E. D. Matveeva, N. S. Zefirov, *Dokl. Chem.* **2008**, *420*, 137–140.
- [34] R. Gancarz, I. Gancarz, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 145–148.
- [35] A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083–3135.
- [36] M. Haji, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1269–1301.
- [37] T. J. J. Müller (Ed.), *Multicomponent Reactions 1*. In: *Science of Synthesis*, Thieme, Stuttgart, **2014**.
- [38] P. Kafarski, M. Gorny vel Gorniak, I. Andrasiak, *Curr. Green Chem.* **2015**, *2*, 218–222.
- [39] N. S. Zefirov, E. D. Matveeva, *Arkivoc* **2008**, *2008*, 1–17.
- [40] P. Sun, Z. Hu, Z. Huang, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4293–4299.
- [41] R. Ghosh, S. Maiti, A. Chakraborty, D. K. Maiti, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2004**, *210*, 53–57.
- [42] F. Xu, Y. Luo, M. Deng, Q. Shen, *European J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4728–4730.
- [43] E. D. Matveeva, T. A. Podrugina, E. V. Tishkovskaya, L. G. Tomilova, N. S. Zefirov, *Synlett* **2003**, 2321–2324.
- [44] A. N. Pudovik, I. V. Konovalova, *Synthesis (Stuttg.)* **1979**, *1979*, 81–96.

- [45] K. A. Petrov, V. A. Chauzov, T. S. Erokhina, *Russ. Chem. Rev.* **1974**, *43*, 984–1006.
- [46] B. C. Ranu, A. Hajra, U. Jana, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1141–1143.
- [47] S. Ambica, S. Kumar, S. C. Taneja, M. S. Hundal, K. K. Kapoor, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2208–2212.
- [48] K. Ravinder, A. V. Reddy, P. Krishnaiah, G. Venkataramana, V. L. N. Reddy, Y. Venkateswarlu, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1677–1683.
- [49] J. Wu, W. Sun, H. G. Xia, X. Sun, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1663–1666.
- [50] C. Qian, T. Huang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4125–4128.
- [51] H. Wang, T. Deng, C. Cai, *J. Fluor. Chem.* **2014**, *168*, 144–150.
- [52] M. Shen, S. Shang, Z. Song, D. Wang, X. Rao, H. Gao, J. Wang, *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 361–367.
- [53] S. G. Lee, J. H. Park, J. Kang, J. K. Lee, *Chem. Commun.* **2001**, *1*, 1698–1699.
- [54] S. G. Lee, J. K. Lee, C. E. Song, D. C. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 667–668.
- [55] J. Lewkowski, M. Rodriguez Moya, A. Wrona-Piotrowicz, J. Zakrzewski, R. Kontek, G. Gajek, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1229–1235.
- [56] S. A. R. Mulla, M. Y. Pathan, S. S. Chavan, S. P. Gamble, D. Sarkar, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 7666–7672.
- [57] B. Rajender, G. Ramesh, S. Palaniappan, *Catal. Commun.* **2014**, *43*, 93–96.
- [58] Y. Zhang, C. Zhu, *Catal. Commun.* **2012**, *28*, 134–137.
- [59] A. R. De Oliveira, R. Katla, M. P. D. Rocha, T. B. Albuquerque, C. D. G. Da Silva, V. L. Kupfer, A. W. Rinaldi, N. L. C. Domingues, *Synth.* **2016**, *48*, 4489–4494.
- [60] C. S. Sundar, D. Srinivasulu, S. K. Nayak, C. S. Reddy, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2012**, *187*, 523–534.
- [61] S. Rostamnia, M. Amini, *Chem. Pap.* **2014**, *68*, 834–837.
- [62] M. Zahouily, A. Elmakssoudi, A. Mezdar, *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 225–230.
- [63] S. Bhagat, A. K. Chakraborti, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1263–1270.
- [64] R. M. Abdel-Rahman, T. E. Ali, *Monatshefte für Chemie* **2013**, *144*, 1243–1252.
- [65] A. K. Bhattacharya, T. Kaur, *Synlett* **2007**, 745–748.
- [66] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, S. Sobhani, *Synthesis (Stuttg.)* **2004**, 2692–2696.
- [67] S. T. Disale, S. R. Kale, S. S. Kahandal, T. G. Srinivasan, R. V. Jayaram, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2277–2279.
- [68] M. Mirzaei, H. Eshghi, M. Hasanpour, R. Sabbaghzadeh, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 1351–1357.
- [69] H. Eshghi, M. Mirzaei, M. Hasanpour, M. Mokaber-Esfahani, *Phosphorus, Sulfur*

- Silicon Relat. Elem.* **2015**, *190*, 1606–1620.
- [70] M. Nazish, S. Saravanan, N. U. H. Khan, P. Kumari, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj, *Chempluschem* **2014**, *79*, 1753–1760.
- [71] D. Saberi, S. Cheraghi, S. Mahdudi, J. Akbari, A. Heydari, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6403–6406.
- [72] R. R. Chinthaparthi, I. Bhatnagar, C. S. R. Gangireddy, S. C. Syama, S. R. Cirandur, *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2013**, *346*, 667–676.
- [73] K. M. K. Reddy, S. Santhisudha, G. Mohan, K. Peddanna, C. A. Rao, C. Suresh Reddy, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 933–938.
- [74] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, P. Sreedhar, *Green Chem.* **2002**, *4*, 436–438.
- [75] M. Anil Kumar, Y.-K. Park, K. Duk Lee, *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 1531–1537.
- [76] M. A. Kumar, K. D. Lee, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2012**, *187*, 899–905.
- [77] T. Shilpa, N. Ann Harry, S. M. Ujwaldev, G. Anilkumar, *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 4422–4436.
- [78] X. J. Mu, M. Y. Lei, J. P. Zou, W. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1125–1127.
- [79] B. C. Ranu, A. Hajra, *Green Chem.* **2002**, *4*, 551–554.
- [80] M. Xia, Y. dong Lu, *Ultrason. Sonochem.* **2007**, *14*, 235–240.
- [81] S. Thaslim Basha, H. Sudhamani, S. Rasheed, N. Venkateswarlu, T. Vijaya, C. Naga Raju, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 1339–1343.
- [82] M. M. Kabachnik, E. V. Zobnina, I. P. Beletskaya, *Synlett* **2005**, 1393–1396.
- [83] G. Keglevich, A. Szekrényi, *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 616–622.
- [84] Á. Tajti, E. Bálint, G. Keglevich, *Curr. Org. Synth.* **2015**, *13*, 638–645.
- [85] E. Bálint, R. E. Tóth, G. Keglevich, *Heteroat. Chem.* **2016**, *27*, 323–335.
- [86] E. Bálint, J. Takács, L. Drahos, A. Juranovič, M. Kočevár, G. Keglevich, *Heteroat. Chem.* **2013**, *24*, 221–225.
- [87] E. Bálint, Á. Tajti, D. Kalocsai, B. Mátravölgyi, K. Karaghiosoff, M. Czugler, G. Keglevich, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5659–5667.
- [88] V. A. Frolovskii, Y. N. Studnev, G. G. Rozantsev, *Zhurnal Obs. Khimii* **1996**, *66*, 692–693.
- [89] A. R. Garifzyanov, R. I. Vasil'ev, R. A. Cherkasov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 217–224.
- [90] R. A. Cherkasov, A. R. Garifzyanov, A. S. Talan, R. R. Davletshin, N. V. Kurnosova, *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 1835–1849.
- [91] R. A. Cherkasov, A. R. Garifzyanov, S. A. Koshkin, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 782–784.
- [92] A. R. Garifzyanov, N. V. Davletshina, E. Y. Myatish, R. A. Cherkasov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83*, 267–273.

- [93] K. A. Petrov, V. A. Chauzov, T. S. Erokina, L. P. Chernobrovkina, *Zhur. Obs. Kim* **1976**, 7, 493.
- [94] K. A. Petrov, V. A. Chauzov, T. S. Erokina, *Khim. Elem. Soedin.* **1976**, 200.
- [95] S. A. Koshkin, A. R. Garifzyanov, N. V. Davletshina, O. N. Kataeva, D. R. Islamov, R. A. Cherkasov, *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1232–1244.
- [96] K. Shioji, M. Takao, K. Okuma, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 1332–1333.
- [97] W. Goldeman, T. K. Olszewski, B. Boduszek, W. Sawka-Dobrowolska, *Tetrahedron* **2006**, 62, 4506–4518.
- [98] Á. Tajti, E. Szatmári, F. Perdih, G. Keglevich, E. Bálint, *Molecules* **2019**, 24, 1640.
- [99] T. K. Olszewski, B. Boduszek, S. Sobek, H. Kozłowski, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2183–2189.
- [100] R. A. Cherkasov, A. R. Garifzyanov, S. A. Koshkin, *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, 81, 773–774.
- [101] M. Skoreński, J. Oleksyszyn, M. Sieńczyk, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1566–1568.
- [102] M. E. Dmitriev, V. V. Ragulin, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2613–2616.
- [103] S. Serim, P. Baer, S. H. L. Verhelst, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 2293–2299.
- [104] S. Chen, J. K. Cowark, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4335–4338.
- [105] C. Yuan, G. Wang, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **1992**, 71, 207–212.
- [106] H. Zimmert, D. W. Burkhouse, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **1993**, 80, 135–139.
- [107] S. Vassiliou, E. Węglarz-Tomczak, Berlicki, M. Pawełczak, B. Nocek, R. Mulligan, A. Joachimiak, A. Mucha, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 8140–8151.
- [108] M. Matziari, A. Yiotakis, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4049–4052.
- [109] M. Matziari, K. Bauer, V. Dive, A. Yiotakis, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8591–8593.
- [110] T. Huber, F. Manzenrieder, C. A. Kuttruff, C. Dorner-Ciossek, H. Kessler, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4427–4431.
- [111] B. Kaboudin, M. B. Afsharinezhad, T. Yokomatsu, *Arkivoc* **2012**, 2012, 44–53.
- [112] Q. Dai, R. Chen, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1997**, 122, 261–267.
- [113] G. H. P. Roos, S. Balasubramaniam, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 3877–3884.
- [114] L. F. Rozhko, V. V. Ragulin, *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, 75, 533–536.
- [115] M. Iqbal, R. G. Struijk, J. Huskens, M. Sypula, A. Wilden, G. Modolo, W. Verboom, *New J. Chem.* **2012**, 36, 2048–2059.
- [116] A. A. Prishchenko, M. V. Livantsov, O. P. Novikova, L. I. Livantsova, V. S. Petrosyan, *Heteroat. Chem.* **2010**, 21, 430–440.
- [117] N. Souri, P. Tian, C. Platas-Iglesias, K. L. Wong, A. Nonat, L. J. Charbonnière, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1456–1459.
- [118] P. Cao, L. Tong, Y. Hou, G. Zhao, G. Guerin, M. A. Winnik, M. Nitz, *Langmuir* **2012**,

- 28, 12861–12870.
- [119] E. Cavero, M. Zablocka, A. M. Caminade, J. P. Majoral, *European J. Org. Chem.* **2010**, 2759–2767.
- [120] K. Chougrani, G. Niel, B. Boutevin, G. David, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 364–368.
- [121] R. Damiche, S. Chafaa, *J. Mol. Struct.* **2017**, 1130, 1009–1017.
- [122] N. V. Davletshina, S. A. Koshkin, A. R. Garifzyanov, R. R. Davletshin, M. A. Filimonova, R. A. Cherkasov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, 85, 1791–1792.
- [123] S. Jiang, B. Yu, K. Zhou, H. Yang, Y. Shi, S. Lo, Y. Hu, Z. Gui, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2014**, 69, 418–428.
- [124] C. O. Turrin, A. Hameau, A. M. Caminade, *Synth.* **2012**, 44, 1628–1630.
- [125] G. Keglevich, A. Szekrényi, Á. Szöllösy, L. Drahos, *Synth. Commun.* **2011**, 41, 2265–2272.
- [126] E. Bálint, E. Fazekas, L. Drahos, G. Keglevich, *Heteroat. Chem.* **2013**, 24, 510–515.
- [127] R. A. Cherkasov, A. R. Garifzyanov, F. V. Devyatov, N. V. Kurnosova, A. I. Rahmaeva, R. R. Davletshin, *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, 82, 1492–1503.
- [128] M. M. Pereira, M. J. F. Calvete, R. M. B. Carrilho, A. R. Abreu, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6990–7027.
- [129] J. A. Gillespie, E. Zuidema, P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, In: *Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, **2012**, pp. 1-26.
- [130] T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* **1971**, 7, 481.
- [131] M. B. Smith, M. R. J. Elsegood, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1299–1301.
- [132] S. E. Durrán, M. R. J. Elsegood, N. Hawkins, M. B. Smith, S. Talib, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5255–5257.
- [133] M. R. J. Elsegood, T. A. Noble, S. Talib, M. B. Smith, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2013**, 188, 121–127.
- [134] D. Hérault, D. H. Nguyen, D. Nuel, G. Buono, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 2508–2528.
- [135] T. Kovács, G. Keglevich, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, 191, 359–366.
- [136] Y. Gourdel, A. Ghanimi, P. Pellon, M. Le Corre, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1011–1012.
- [137] B. Carboni, L. Monnier, *Tetrahedron* **1999**, 55, 1197–1248.
- [138] P. Pongrácz, I. D. Kostas, L. Kollár, *J. Organomet. Chem.* **2013**, 723, 149–153.
- [139] L. Kollár, P. Sándor, G. Szalontai, B. Heil, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 393, 153–158.
- [140] F. Agbossou, J.-F. Carpentier, A. Mortreux, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2485–2506.
- [141] M. Stickel, C. Maichle-Moessmer, L. Wesemann, H. A. Mayer, *Polyhedron* **2013**, 52, 1471–1480.

- [142] D. L. Davies, J. Neild, L. J. S. Prouse, D. R. Russell, *Polyhedron* **1993**, *12*, 2121–2124.
- [143] Q. Zhang, G. Hua, P. Bhattacharyya, A. M. Z. Slawin, J. D. Woollins, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2426–2437.
- [144] S. E. Durran, M. R. J. Elsegood, M. B. Smith, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1402–1408.
- [145] G. M. Brown, M. R. J. Elsegood, A. J. Lake, N. M. Sanchez-Ballester, M. B. Smith, T. S. Varley, K. Blann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 1405–1414.
- [146] A. R. Katritzky, C. W. Rees, C. W. V. Scriven, (Eds.), *Comprehensive heterocyclic chemistry*, vol. 4, Elsevier Science, **1996**, pp. 1–126.
- [147] P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905–4979.
- [148] A. Lauria, R. Delisi, F. Mingoia, A. Terenzi, A. Martorana, G. Barone, A. M. Almerico, *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3289–3306.
- [149] G. Q. Ali, G. A. El-Hiti, I. H. R. Tomi, R. Haddad, A. J. Al-Qaisi, E. Yousif, *Molecules* **2016**, *21*, 1–12.
- [150] K. Bouchemella, K. Fauché, B. Anak, L. Jouffret, M. Bencharif, F. Cisnetti, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 18969–18978.
- [151] D. Srividhya, S. Manjunathan, S. Thirumaran, C. Saravanan, S. Senthil, *J. Mol. Struct.* **2009**, *927*, 7–13.
- [152] A. Williams, *Pestic. Sci.* **1996**, *46*, 3–9.
- [153] D. Dheer, V. Singh, R. Shankar, *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 30–54.
- [154] E. Bonandi, M. S. Christodoulou, G. Fumagalli, D. Perdicchia, G. Rastelli, D. Passarella, *Drug Discov. Today* **2017**, *22*, 1572–1581.
- [155] A. Rani, G. Singh, A. Singh, U. Maqbool, G. Kaur, J. Singh, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 5610–5635.
- [156] L. Li, G. Hao, A. Zhu, X. Fan, G. Zhang, L. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14403–14406.
- [157] R. K. Bansal, I. M. Aladzheva, J. Drabowicz, *Phosphorous Heterocycles II.*, Springer, **2009**.
- [158] T. E. Ali, S. M. Abdel-Kariem, *Arkivoc* **2015**, *2015*, 246–287.
- [159] F. M. J. Tappe, V. T. Trepohl, M. Oestreich, *Synthesis (Stuttg.)* **2010**, 3037–3062.
- [160] J. M. Kee, B. Villani, L. R. Carpenter, T. W. Muir, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14327–14329.
- [161] S. Mukai, G. R. Flematti, L. T. Byrne, P. G. Besant, P. V. Attwood, M. J. Piggott, *Amino Acids* **2012**, *43*, 857–874.
- [162] T. E. McAllister, K. A. Horner, M. E. Webb, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 1088–1091.
- [163] S. Radi, H. B. Lazrek, *J. Chem. Res.* **2002**, *6*, 264–266.
- [164] C. C. P. Costa, N. Boechat, M. M. Bastos, F. de C. da Silva, A. Marttorelli, T. M. L. Souza, M. S. Baptista, L. V. B. Hoelz, E. R. Caffarena, *Curr. Top. Med. Chem.* **2018**, *18*, 1494–1505.

- [165] R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494–2507.
- [166] R. Huisgen, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1963**, *2*, 565–598.
- [167] R. Huisgen, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1963**, *2*, 633–645.
- [168] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- [169] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [170] L. Ackermann, H. K. Potukuchi, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4503–4513.
- [171] M. Juriek, P. H. J. Kouwer, A. E. Rowan, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8740–8749.
- [172] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- [173] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999.
- [174] O. I. Artyushin, E. V. Matveeva, I. S. Bushmarinov, I. L. Odinets, *Arkivoc* **2012**, *2012*, 252–263.
- [175] J. Veliscek-Carolan, A. Rawal, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1168–1171.
- [176] O. I. Artyushin, D. V. Vorob'eva, T. P. Vasil'eva, S. N. Osipov, G.-V. Röschenthaler, I. L. Odinets, *Heteroat. Chem.* **2008**, *19*, 293–300.
- [177] I. E. Głowacka, J. Balzarini, A. E. Wróblewski, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2012**, *31*, 293–318.
- [178] E. Thiery, V. You, A. S. Mora, M. Abarbri, *European J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 529–534.
- [179] R. E. L. Khalabi, A. E. L. Hallaoui, F. Ouazzani, A. Elachqar, S. E. L. Hajji, A. Atmani, M. L. Roumestanf, P. Viallefont, J. Martinez, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, *149*, 85–94.
- [180] K. Sykam, K. K. R. Meka, S. Donempudi, *ACS Omega* **2019**, *4*, 1086–1094.
- [181] R. G. Hall, S. Trippett, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2603–2604.
- [182] F. Palacios, A. M. O. de Retana, J. Pagalday, J. M. Sánchez, *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 603–612.
- [183] Y. Shen, J. Zheng, Y. Xin, Y. Lin, M. Qi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 997–999.
- [184] F. Louërat, K. Bougrin, A. Loupy, A. M. O. De Retana, J. Pagalday, F. Palacios, *Heterocycles* **1998**, *48*, 161–170.
- [185] S. Zhu, Y. Zhang, P. Li, W. Bi, X. Chen, Y. Zhao, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2017**, *192*, 1–8.
- [186] D. V. Vorobyeva, N. M. Karimova, T. P. Vasilyeva, S. N. Osipov, G. T. Shchetnikov, I. L. Odinets, G. V. Röschenthaler, *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131*, 378–383.
- [187] T. P. Seifert, S. Bestgen, T. J. Feuerstein, S. Lebedkin, F. Krämer, C. Fengler, M. T.

- Gamer, M. M. Kappes, P. W. Roesky, *Dalt. Trans.* **2019**, *48*, 15427–15434.
- [188] R. R. Chinthaparthi, C. S. R. Gangireddy, M. K. R. Kandula, S. K. Balam, S. R. Cirandur, *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 1876–1882.
- [189] H. Skarpos, S. N. Osipov, D. V. Vorob'eva, I. L. Odinets, E. Lork, G. V. Rösenthaller, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2361–2367.
- [190] X. Zhou, S. V. Hartman, E. J. Born, J. P. Smits, S. A. Holstein, D. F. Wiemer, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 764–766.
- [191] S. G. A. Van Assema, C. G. J. Tazelaar, G. De Bas Jong, J. H. Van Maarseveen, M. Schakel, M. Lutz, A. L. Spek, J. Chris Slootweg, K. Lammertsma, *Organometallics* **2008**, *27*, 3210–3215.
- [192] S. I. Verkhoturova, A. M. Nalibaeva, S. N. Arbuzova, T. I. Kazantseva, S. V. Zinchenko, V. L. Mikhailenko, N. A. Chernysheva, G. K. Bishimbaeva, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 708–712.
- [193] D. A. Erzunov, G. V. Latyshev, A. D. Averin, I. P. Beletskaya, N. V. Lukashev, *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6289–6297.
- [194] P. Huang, Q. Su, W. Dong, Y. Zhang, D. An, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4275–4284.
- [195] W. Song, N. Zheng, M. Li, K. Ullah, Y. Zheng, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2429–2434.
- [196] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.
- [197] L.-F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2006**.
- [198] J. Thomas, J. John, N. Parekh, W. Dehaen, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 10155–10159.
- [199] S. Ahamad, R. Kant, K. Mohanan, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 280–283.
- [200] E. Bálint, G. Keglevich, *The Spread of the Application of the Microwave Technique in Organic Synthesis*. In: *Milestones in Microwave Chemistry*; Keglevich, G. (ed.); Springer: Switzerland, **2016**, p 1.
- [201] R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945–4948.
- [202] R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279–282.
- [203] A. de la Hoz, A. Díaz-Ortiz, Nonconventional Techniques in Sustainable Flow Chemistry. In: *Sustainable Flow Chemistry: Methods and Applications*; Vaccaro, L. (Ed.); Wiley: Hoboken, **2017**. pp. 219–249.
- [204] N. E. Leadbeater, *Microwave Heating as a Tool for Sustainable Chemistry*, CRC Press, Boca Raton, **2011**.
- [205] S. Horikoshi, R. F. Schiffmann, J. Fukushima, N. Serpone, *Microwave Chemical and*

Materials Processing; Springer: New York, **2018**.

- [206] G. Cravotto, D. Carnaroglio, *Microwave Chemistry*; Walter de Gruyter: Berlin, **2017**.
- [207] C. O. Kappe, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250–6284.
- [208] C. O. Kappe, A. Stadler, D. Dallinger, *Microwaves in organic and medicinal chemistry*; Wiley: New Jersey, **2012**.
- [209] N. Z. Kiss, B. Erika, In: *Milestones in Microwave Chemistry – SpringerBriefs in Molecular Science*, G. Keglevich (Ed.), Springer: Switzerland, 2016, Ch. 2, pp. 11–46.
- [210] G. Keglevich, N. Z. Kiss, Z. Mucsi, *Curr. Phys. Chem.* **2017**, *6*, 307–311.
- [211] G. Keglevich, I. Greiner, Z. Mucsi, *Curr. Org. Chem.* **2015**, *19*, 1436–1440.
- [212] G. Keglevich, N. Z. Kiss, Z. Mucsi, *Pure Appl. Chem.* **2016**, *88*, 931–939.
- [213] G. Keglevich, Z. Mucsi, In: *Microwave Chemistry*, G. Cravotto, D. Carnaroglio, (Ed.), De Gruyter, Berlin, **2017**. pp. 53–64.
- [214] G. Keglevich, T. Kovács, F. Csatlós, *Heteroat. Chem.* **2015**, *26*, 199–205.
- [215] A. A. Karasik, R. N. Naumov, A. S. Balueva, Y. S. Spiridonova, O. N. Golodkov, H. V. Novikova, G. P. Belov, S. A. Katsyuba, E. E. Vandyukova, P. Lönnecke, E. Hey-Hawkins, O. G. Sinyashin, *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 499–513.
- [216] M. Stickel, C. Maichle-Moessmer, L. Wesemann, H. A. Mayer, *Polyhedron* **2012**, *46*, 95–104.
- [217] S. Osman, R. D. W. Kemmitt, J. Fawcett, D. R. Russell, *Transit. Met. Chem.* **1999**, *491*, 486.
- [218] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
- [219] A. W. Gann, J. W. Amoroso, V. J. Einck, W. P. Rice, J. J. Chambers, N. A. Schnarr, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2003–2005.
- [220] C. T. Womble, G. W. Coates, K. Matyjaszewski, K. J. T. Noonan, *ACS Macro Lett.* **2016**, *5*, 253–257.
- [221] Y. S. Arbisman, N. S. Rylyakova, V. V. Tarasov, Y. A. Kondat'ev, S. Z. Ivin, *Zs. Obs. Him.* **1967**, *37*, 1850–1853.
- [222] S. Jones, C. Smanmoo, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3271–3274.
- [223] B. Garudachari, A. M. Isloor, M. N. Satyanarayana, H.-K. Fun, G. Hegde, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 324–332.
- [224] A. H. Kategaonkar, P. V. Shinde, A. H. Kategaonkar, S. K. Pasale, B. B. Shingate, M. S. Shingare, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3142–3146.
- [225] K. Lal, P. Yadav, A. Kumar, A. Kumar, A. K. Paul, *Bioorg. Chem.* **2018**, *77*, 236–244.
- [226] K. S. S. Praveena, E. V. V. Shivaji Ramarao, N. Y. S. Murthy, S. Akkenapally, C. Ganesh

- Kumar, R. Kapavarapu, S. Pal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1057–1063.
- [227] M.-J. Wu, D.-M. Wu, J.-B. Chen, J.-F. Zhao, L. Gong, Y.-X. Gong, Y. Li, X.-D. Yang, H. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2543–2549.
- [228] E. M. de Souza-Fagundes, J. Delp, P. D. M. Prazeres, L. B. Marques, A. M. L. Carmo, P. H. F. Stroppa, N. Glanzmann, J. Kisitu, D. Szamosvári, T. Böttcher, M. Leist, A. D. da Silva, *Chem. Biol. Interact.* **2018**, *291*, 253–263.
- [229] G. J. Szebeni, Á. Balázs, I. Madarász, G. Pócz, F. Ayaydin, I. Kanizsai, R. Fajka-Boja, R. Alföldi, L. Hackler Jr., L. G. Puskás, *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 2105–2121

Nyilatkozat

Alulírott *Zwillinger-Tripolszky Anna* kijelentem, hogy ezt a doktori értekezést magam készítettem, és abban csak a megadott forrásokat használtam fel. Minden olyan részt, amelyet szó szerint, vagy azonos tartalomban, de átfogalmazva más forrásból átvettem, egyértelműen, a forrás megadásával megjelöltem.

Budapest, 2020.10.28.

Zwillinger-Tripolszky Anna