

Alkil-foszfinátok és foszfinamidok szintézise mikrohullámú körülmények között

KISS Nóra Zsuzsa*

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budafoki út 8., 1111 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A foszfinsav-észterek (foszfinátok) és foszfinsav-amidok klasszikus szintézismódszere a megfelelő savklorid alkohollal/fenollal, illetve aminnal megvalósított reakciója. Az irodalomban ezen kívül számos más – főként laboratóriumi – módszer is fellelhető foszfinátok előállítására.¹⁻⁶ Ezek azonban általában nem merítik ki maradéktalanul az egyszerűség, az olcsó kivitelezhetőség, a magas hozam és a környezetbarát reakciómegvalósítás kritériumait. A zöldkémia alapelveit⁷ szem előtt tartva ugyanis már a szintézisek tervezésénél olyan reakciókat célszerű választani, melyekben az alkalmazott és a keletkező anyagok a környezetre nem ártalmasak. Ennek értelmében a segédanyagok használatát minimalizálni, a felesleges származékképzést kerülni kell, vagyis a lehető legkevesebb lépésszámú reakcióutat célszerű választani. Ezen alapelvek szem előtt tartásával, kutatómunkám a mikrohullámú (MW) technikával megvalósítható reakciók kutatásához kapcsolódik. A módszer alkalmazásával többek között a kémiai átalakítások hatékonyabbá tehetők, illetve sok esetben elkerülhető az oldószerek vagy katalizátorok használata.⁸

Kutatómunkám során foszfinsavak egyszerű funkcionálizációs lehetőségeit vizsgáltam. Amellett, hogy egy környezetbarát szintézismódszer kidolgozását tűztük ki célul, új vegyületek előállításával kívántuk bővíteni az elérhető foszfinsav-származékok körét. Munkám másik célja a mikrohullám szerves kémiai átalakításokban való alkalmazhatóságának feltérképezése volt. Megjegyzendő, hogy napjainkban is vitát vált ki a MW hatásának értelmezése.⁹

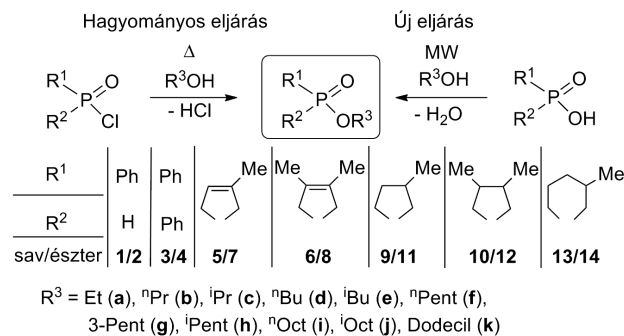
2. Eredmények

2.1. Foszfinsavak direkt észteresítése alkoholokkal

A karbonsavakkal ellentétben a foszfinsavak hagyományos körülmények között nem lépnek reakcióba alkoholokkal. Munkám során azonban sikeresen valósítottuk meg különféle gyűrűs és aciklusos foszfinsavak direkt észteresítését MW besugárzás segítségével, mellyel elkerülhető a drága és környezetre ártalmas savkloridok alkalmazása (1. ábra).¹⁰

A választott foszfinsav (1, 3, 5, 6, 9, 10 és 13) és a 15 ekvivalens feleslegben alkalmazott – lehetőleg magas forráspontú – alkohol elegyét zárt rendszerben 160-235 °C-on sugároztuk be egy 300 W maximális teljesítményű CEM Discover típusú, nyomásfeltétellel ellátott MW reaktorban. Így a modelltől függően általában ~60-100%-os konverzióval jutottunk a kívánt foszfinátokhoz.¹¹ Az 1. táblázatban a

* e-mail: zsnkiss@mail.bme.hu



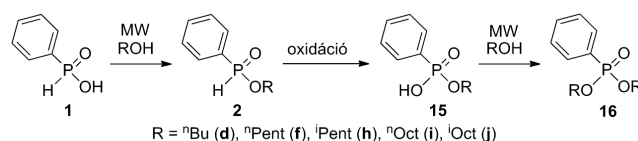
1. Ábra. Foszfinsav észterek előállítása hagyományos, illetve az általunk kidolgozott új, környezetbarát eljárással.

modellvegyületként választott foszfinsavak butanollal, illetve oktanollal történő direkt észterítésének optimális körülményei láthatók. Az eredményekről elmondható, hogy az aciklusos fenil-*H*-foszfinsav (1) lényegesen könnyebben reagál alkoholokkal, mint a gyűrűs származékok (5, 6, 9, 10 és 13). Összehasonlítva a telítetlen (5 és 6) és a telített (9 és 10) gyűrűs foszfinsavak észteríthetőségét, a tapasztalatok szerint az „alkén jellegű” foszfolén-oxidok (5 és 6) valamelyest reakcióképesebbek, mint az inkább „alkán jellegű” foszfolán-oxidok (9 és 10), ami azzal magyarázható, hogy az előbbi esetben a P=O-csoport *P*-atomja elektrofilebb. Továbbá megállapítható, hogy a két metilcsoportot tartalmazó vegyületek (6 és 10) nehezebben reagálnak alkoholokkal, mint az egy metilcsoportot tartalmazó analógok (5 és 9). A reaktivitási sort a sztérikusan leginkább gátolt difenilfoszfinsav (3) zárja. Ami az alkoholokat illeti, leginkább a magas forráspontú, sztérikusan kevésbé gátolt alkoholok bizonyultak alkalmas reakciópartnernek.

2.2. Foszfonsavak direkt észteresítése

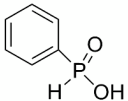
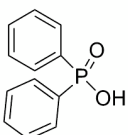
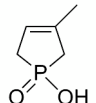
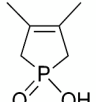
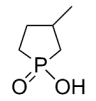
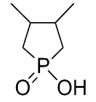
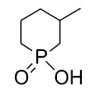
A *H*-fenilfoszfinsav (1) direkt észterítésével kapott *H*-fenilfoszfinátok (2) oxidációján keresztül fenilfoszfonsav-monoészterekhez (15) jutottunk, melyek ideális modellként szolgálták a direkt észterítési eljárás foszfonsavakra történő kiterjeszhetőségének vizsgálatához (2. ábra).

A félsav-félszter 15 és a feleslegben vett alkohol elegyét MW reaktorban besugározva elsőként valósítottuk meg foszfonsav-származékok direkt észterítését, amikor is foszfonsav-diészterekhez (16) jutottunk.¹²



2. Ábra. Az első péda foszfonsav-származékok direkt észterítésére.

1. Táblázat. Néhány foszfínát MW reaktorban végzett előállításának optimális körülményei

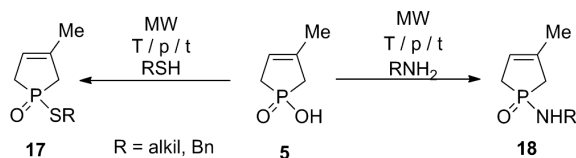
Foszfinsav	R	T [°C]	t [h]	Konverzió [%] ^a	Izomer arány ^b	Termelés [%] ^b	Termék	Kísérlet
	ⁿ Bu	160	1	100	–	85	2d	1
	ⁿ Oct	180	0,5	100	–	84	2i	2
	ⁿ Bu	200	3	28	–	20	4d	3
	ⁿ Oct	235	6	61	–	42	4i	4
	ⁿ Bu	200	2	62	–	58	7d	5
	ⁿ Oct	220	2	100	–	71	7i	6
	ⁿ Bu	220	3	65	–	60	8d	7
	ⁿ Oct	230	2	100	–	95	8i	8
	ⁿ Bu	230	3	~70°	50:50	54	11d	9
	ⁿ Oct	230	4	~82°	50:50	74	11i	10
	ⁿ Bu	210	3	~50°	60:20:20	45	12d	11
	ⁿ Oct	230	4	~77°	60:20:20	70	12i	12
	ⁿ Bu	230	3	~51°	70:30	45	14d	13
	ⁿ Oct	235	4	~72°	70:30	62	14i	14

^a ³¹P NMR alapján. ^b Vékony szilikagélen való átszűrés után. ^c Az NMR jelek átfedése miatt körülbelüli érték.

Megjegyzendő, hogy **15** direkt észterestése lényegesen erélyesebb körülményeket igényel, mint az **1**→**2** átalakítás.

2.3. Foszfinsavak direkt tioészterestése és amidálása

A foszfinsavak direkt észterestésére kidolgozott eljárást ezután foszfinsavak tioészterestésére és direkt amidálására is kiterjesztettük. Azonban az észterestésekkel szemben a tioészterestések és amidálások MW körülmények között is csak legfeljebb 33-50%-os konverzióval játszódtak le (3. ábra).¹³



3. Ábra. Tiofoszfínátok (**17**) és foszfinsav-amidok (**18**) közvetlen előállítása.

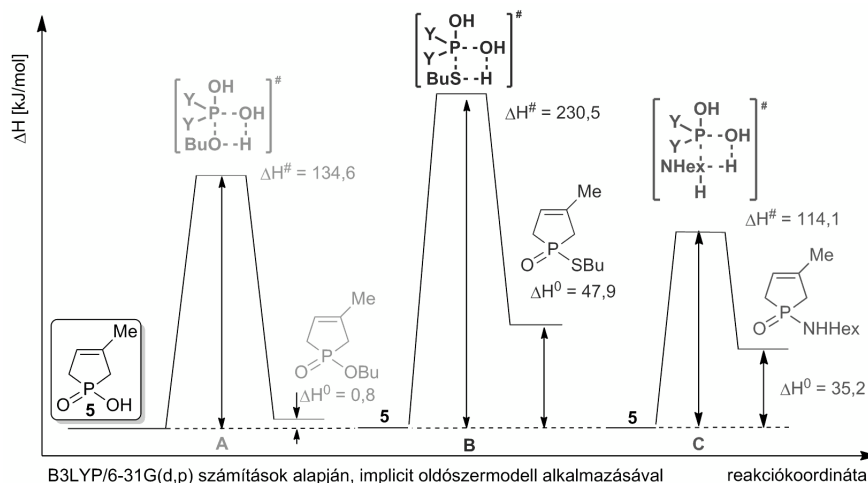
A foszfinsavak direkt tioészterestési, illetve amidálási reakcióiban elért eredményeink a szerény kihozatal ellenére elvi jelentőségűek, hiszen értékes információval szolgálnak

a MW technika alkalmazhatóságának és korlátainak feltérképezése során.

2.4. Foszfinsavak direkt származékképzési reakcióinak összehasonlítása

Eredményeinkből megfigyelhető, hogy míg a foszfinsavak alkoholokkal való reakciója MW besugárzás hatására teljessé tehető, addig aminokkal, illetve tiolokkal még erélyesebb körülmények között is csak szerény konverzió érhető el. A foszfinsavak különféle nukleofilekkel történő reakciója során megfigyelt különbségek okát kvantumkémiai számítások segítségével kívántuk vizsgálni.^{11,14} A számítások – a legtöbb esetben – B3LYP/6-31++G(d,p) és B3LYP/6-31G(d,p) módszerekkel készültek.

Összehasonlítva a foszfinsavak direkt észterestését (4. ábra/A út), tioészterestését (4. ábra/B út) és amidálását (4. ábra/C út), elmondható, hogy míg az észterestés magasabb, addig az amidálás valamelyest kisebb aktiválási energiájú átmeneti állapoton keresztül játszódik le. A direkt észterestés közel termoneutrális, a tioészterestés, valamint az amidálás meglehetősen endoterm reakciók. A 4. ábrán látható entalpiaprofilok alapján egy lehetséges magyarázat, hogy az észterestések során kinetikai, míg amidáláskor termodinamikai kontroll érvényesül.



B3LYP/6-31G(d,p) számítások alapján, implicit oldószermodell alkalmazásával

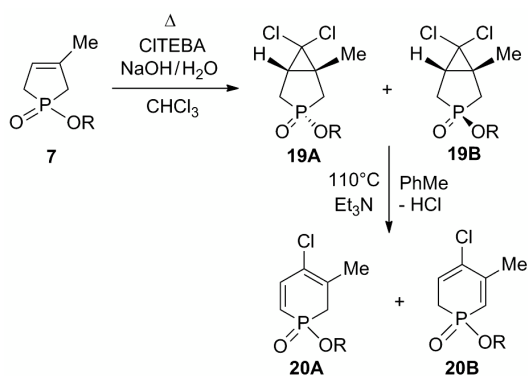
reakciókoordináta

4. Ábra. A különféle származékolások energetikája.

Az előzőekkel összefüggésben a szóban forgó reakciók mechanizmusát is feltérképeztük kvantumkémiai számításokkal, melyek alapján A_{AC}^2 mechanizmust valószínűsítettünk. Az acilezések során egy relatíve nagy energiájú négycentrumos gyűrűs átmeneti állapot lép fel (4. ábra), mely szintén új megfigyelés. Megjegyzendő, hogy a számítások szerint hasonló átmeneti állapot léphet fel a karbonsavak észterítésénél is.¹⁴

2.5. Az előállított gyűrűs foszfinátok hasznosítása gyűrűbővítési reakciókban

Az általunk direkt észterítéssel előállított 1-alkoxi-3-metil-3-foszfólen-1-oxidokat (7) gyűrűbővítési reakcióban hasznosítottuk. Ennek első lépéseként egy egylépéses diklórciklopropanálási eljárást dolgoztunk ki. Két esetben (19g és 19h) a diasztereomereket oszlopkromatográfias módszerrel elválasztottuk és azokat korábbi analógiák alapján¹⁵ külön-külön is azonosítottuk (5. ábra).



R = 3-Pent (g), ⁱPent (h), ⁿOct (i), ⁱOct (j), Dodecil (k)

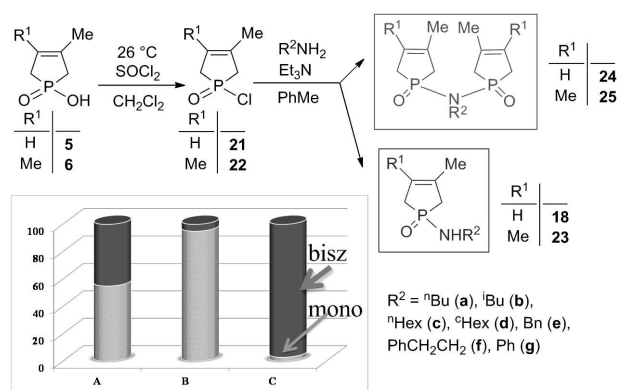
5. Ábra. 1-Alkoxi-foszfólen-oxidok gyűrűbővítése.

Az új 6,6-diklór-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxidokat (19) termikus gyűrűnyitási reakcióban a megfelelő 1,2-dihidrofoszfinin-oxidokká (20) alakítottuk át, melyek értékes intermedierek más P-heterociklusok szintézisé során.¹⁶

A 19 és 20 vegyületek izomerjeinek térszerkezetét és relatív energiáikat kvantumkémiai számításokkal határoztuk meg.¹⁷

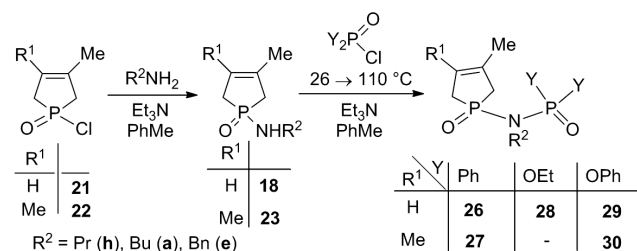
2.6. Primer aminok foszforilezésének vizsgálata

A foszfinsav-amidok előállítását a hagyományos, savkloridon keresztül vezető eljárással is megvalósítottuk, mely során a várt 1-amino-foszfólen-oxid (18, illetve 23) képződése mellett ún. „bisfoszfólen-amid” vagy inkább „imid” (24 vagy 25) képződését is megfigyeltük. A foszforilezési reakciót a molarányok és az adagolási sorrend megválasztásával sikerült finomhangolni, így akár az egyszerűen, akár a kétszeresen foszforilezett amin is előállítható mint kizárólagos termék (6. ábra).¹⁸



6. Ábra. 21/22 Primer aminokkal megvalósított reakciójának különféle kimenetelei.

A reakciót két egymást követő lépésben megvalósítva lehetőség adódott különböző $>P(O)$ -csoportot tartalmazó $>P(O)NR(O)P<$ típusú vegyületek (26-30) szintézisére is.¹⁹



7. Ábra. $>P(O)NR(O)P<$ típusú „foszfimidek” szintézise.

A primer aminok foszforilezési lehetőségeinek vizsgálata során előállított „biszfoszfolén-amidok” (24 és 25), bisz(foszfinoil)-aminok (26 és 27), illetve foszfinoil-foszforil-aminok (28-30) jó termeléssel sikerült előállítani és így egy új vegyületcsaládot tettünk hozzáférhetővé (7. ábra).¹⁹

3. Összefoglalás

Doktori munkám¹ elsődleges célja foszfinsavak funkcionálizálási lehetőségeinek vizsgálata volt a „zöldkémiai” elvek szem előtt tartásával. A reakciók során több mint 100, többségében új vegyületet állítottunk elő és jellemeztünk, melyek a rendelkezésre álló foszfinsavszármazékok körét szélesítik.

A foszfinsavak direkt funkcionálizálhatóságának vizsgálata során elért eredményeink jelentősen hozzájárulnak a MW technika alkalmazhatóságának és korlátainak feltérképezéséhez.

Kísérleti tapasztalatainkat összevetve a kvantumkémiai számítások eredményeivel, azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a MW besugárzás lehetővé teszi a magasabb aktiválási energiagát leküzdését, elősegítve ezzel olyan reakciók végbemenetelét, melyek hagyományos körülmények között nem, vagy csak nehezen játszódhatnak le. Magyarozatunk szerint a MW besugárzás következtében kialakuló lokális túlmelegedések tudják átsegíteni a reakciót az aktiválási gáton. Endoterm reakciók esetén ugyanakkor nem várhatunk teljes átalakulást.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani Dr. Keglevich Györgynek áldozatkész munkájáért, támogatásáért. Köszönöm Dr. Mucsi Zoltánnak és †Dr. Körtvélyesi Tamásnak a kvantumkémiai számítások elvégzését. Köszönettel tartozom a Richter Gedeon Talentum Alapítványnak a doktori tanulmányaimhoz nyújtott anyagi támogatásért.

Hivatkozások

1. Kiss, N. Z. *Foszfinsav-észterek és amidok szintézise; Környezetbarát megoldások*, PhD Értekezés, Budapest, 2014.
2. Kiss, N. Z.; Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 2673-2690.
3. Jablonkai, E.; Milen, M.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5873-5875.
4. Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Bálint, E.; Jablonkai, E.; Grün, A.; Milen, M.; Frigyes, D.; Greiner, I. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2011**, *186*, 802-803.
5. Bálint, E.; Jablonkai, E.; Bálint, M.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2010**, *21*, 211-214.
6. Jablonkai, E.; Bálint, E.; Balogh, G. T.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2012**, *187*, 357-363.
7. Anastas, P. T.; Warner, J. C. O. *In Green Chemistry: Theory and Practice*; University Press: Oxford, **1998**.
8. Keglevich, G.; Grün, A.; Bálint, E.; Kiss, N. Z.; Jablonkai, E. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 545-554.

9. Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088-1094.
10. Kiss, N. Z.; Ludányi, K.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2392-2404.
11. Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Mucsi, Z.; Körtvélyesi, T. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2011-2018.
12. Kiss, N. Z.; Mucsi, Z.; Böttger, É.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11*, 767-772.
13. Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Drahos, L.; Körtvélyesi, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 466-469.
14. Mucsi, Z.; Kiss, N. Z.; Keglevich, G. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 11948-11954.
15. Keglevich, G.; Kovács, A.; Töke, L.; Újszászy, K.; Argay, G.; Czugler, M.; Kálmán, A. *Heteroatom Chem.* **1993**, *4*, 329335.
16. Keglevich, G. *Synthesis* **1993**, *1993*, 931-942.
17. Kiss, N. Z.; Örkényi, R.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2014**, *25*, 265-273.
18. Kiss, N. Z.; Simon, A.; Drahos, L.; Huben, K.; Jankowski, S.; Keglevich, G. *Synthesis* **2013**, *45*, 199-204.
19. Kiss, N. Z.; Rádai, Z.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2015**, *26*, 134-141.

The synthesis of phosphinates and phosphinic amides; Environmentally friendly approaches

According to the twelve principles of green chemistry, synthetic methods should be designed to use and generate substances with little or no toxicity to human health and the environment, while maximizing the incorporation of all the materials used into the final product. Atom efficiency and sustainability are also important aspects. Unnecessary derivatizations should be minimized or avoided if possible, thus, the shortest reaction path should be chosen.⁷

During my research work, I focused on the development of environmentally friendly synthetic methods for the preparation of phosphinic acid derivatives.¹ The MW technique enables us to omit harmful solvent- and catalyst-free methods in agreement with the requirements of green chemistry. Another objective was to understand and interpret how microwaves promote organic reactions, as the existing interpretations are highly debated.⁹

The direct derivatization of phosphinic acids could be a green approach, however, direct esterification and amidation are not possible on conventional heating. During my work, a new method has been developed for the synthesis of phosphinates by the MW-assisted direct esterification (Figure 1).¹⁰ Applying this new method, various cyclic (**5**, **6**, **9**, **10** and **13**) and acyclic (**1** and **3**) phosphinic acids were esterified (Table 1). It was observed that the most suitable reaction partners are the longer carbon atom chain, and hence less volatile alcohols that are sterically not too hindered. In some cases, comparative thermal experiments were performed under similar conditions proving that the esterifications are indeed possible only on MW irradiation.¹¹

Phenyl-*H*-phosphinates (**2**), prepared by the MW-assisted direct esterification from phenyl-*H*-phosphinic acid (**1**), were oxidized to the corresponding phosphonic ester-acid derivatives (**15**) that could also be esterified by alcohols under MW conditions to furnish dialkyl phenylphosphonates (**16**) (Figure 2). In this manner, the first MW-assisted direct esterification of phosphonic acid derivatives was implemented.¹²

In the next step, the method elaborated for the direct esterification of phosphinic acids has been extended to thioesterifications and direct amidations (Figure 3). However, the synthesis of thiophosphinates and phosphinic amides was not too efficient and led to incomplete conversions of only 33-50% even after prolonged reaction times.¹³

Comparing the direct esterification, thioesterification and direct amidation of phosphinic acids on the basis of quantum chemical calculations, it was demonstrated that the high activation barrier limits the direct esterification and that the statistically occurring local overheating effect can overcome the barrier corresponding to the high values of the enthalpy of activation (Figure 4). However, the unfavourable endothermicity of the latter two derivatizations prevents the reactions to complete.

The mechanism of the direct esterification of phosphinic acids was also explored. Quantum chemical calculations confirmed the A_{AC}^2 (phosphinylation) mechanism. We found that the rate-determining step of the acylation reactions under discussion involves a four-membered ring transition state with a relatively high energy content.¹⁴

The lipophilic alkoxy-phospholene oxides obtained by the MW-assisted direct esterification were converted to

1,2-dihydrophosphinine oxides (**20**) via a two-step ring enlargement reaction (Figure 5). An efficient, one-step method was developed for the dichlorocyclopropanation involved.¹⁷

For the efficient synthesis of 1-alkylamino-3-phospholene oxides, the reaction of phosphinic-chlorides with primary amines was also carried out. The reaction afforded a mixture of the corresponding 1-amino-3-phospholene 1-oxide (**18** or **23**) and its *N*-phosphinoyl derivative (**24** or **25**). It was found that selecting the appropriate conditions the product composition could be influenced and thus selective method was established for the *mono*- or *bis*-phosphorylation of primary amines (Figure 6).¹⁸ It is also a possibility to convert the 1-alkylamino-3-phospholene oxides to the corresponding bisproducts (such as **24** or **25**) by reaction with the corresponding chloride (**21** or **22**). This approach gave the idea to try to synthesize asymmetric “phosphimides” by reaction with different *P*-chlorides (Figure 7). The $>P(O)NR(O)P<$ type “imides” so-obtained form a new family of compounds.¹⁹