



Tudományos Diákköri dolgozat

Alkil-fenil-*H*-foszfinátok előállítása és felhasználása foszfa-Mannich-reakciókban

Készítette:

Tóth Regina Eszter
II. évf. MSc. gyógyszervegyészmérnök hallgató

Témavezetők:

Dr. Bálint Erika
tudományos munkatárs

Dr. Keglevich György
egyetemi tanár

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2015

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, **Dr. Bálint Erika** tudományos munkatársnak és **Dr. Keglevich György** egyetemi tanárnak, hogy kutatómunkámat a Szerves Kémia és Technológia Tanszék foszfororganikus és környezetbarát szintézisekkel foglalkozó kutatócsoportjában lehetővé tették, mindvégig figyelemmel kísérték, értékelték és rengeteg hasznos tanáccsal láttak el. Hálás vagyok, amiért munkám során mindig támogattak, biztattak, türelmesek és segítőkészek voltak.

Köszönettel tartozom a **Bálint Analitika Kft.-nek** a gázkromatográfiás és tömegspektroszkópiai vizsgálatok elvégzéséért.

Köszönet illeti a **Richter Gedeon Nyrt.-t** és a **Servier Kutatóintézet Zrt.-t** a nagyfelbontású tömegspektroszkópiás spektrumok felvételéért.

Köszönöm a **Családomnak** és a **Barátaimnak**, hogy mindvégig mellettem álltak és támogattak, segítettek abban, hogy céljaimat elérhessem.

Végül, de nem utolsó sorban köszönetet szeretnék mondani **Tajti Ádámnak**, **Dr. Grün Alajosnak**, **Csuka Anitának** és a **laborban dolgozó összes hallgatótársamnak**, hogy laboratóriumi munkám során mindig a segítségemre voltak, és bármikor bizalommal fordulhattam hozzájuk.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3
2. Irodalmi előzmények	4
2.1. A foszfa-Mannich-reakcióról általánosságban	4
2.1.1. A foszfa-Mannich-reakció lehetséges mechanizmusai.....	4
2.1.2. A termékek jelentősége	5
2.2. A foszfa-Mannich-reakciók különféle megvalósításai	6
2.2.1. Foszfa-Mannich-reakciók katalizátorok jelenlétében.....	7
2.2.2. Foszfa-Mannich-reakciók katalizátor és oldószer nélkül	9
2.2.3. Foszfa-Mannich-reakciók mikrohullámú körülmények között	10
2.2.4. Az α -aminofoszfonátok és rokon vegyületek előállításának más lehetőségei	13
2.3. A bisz(foszfa-Mannich)-reakciók.....	14
3. Kísérleti rész.....	18
3.1. Az alkil-fenil- <i>H</i> -foszfinátok előállítása	18
3.2. Egyszeres foszfa-Mannich-reakciók alkil-fenil- <i>H</i> -foszfinátokkal	19
3.2.1. Etil-fenil- <i>H</i> -foszfináttal végzett reakciók	19
3.2.2. Propil-fenil- <i>H</i> -foszfináttal végrehajtott reakciók	21
3.2.3. Butil-fenil- <i>H</i> -foszfináttal végzett reakciók.....	22
3.2.4. Az <i>N</i> -metil-származékok keletkezésének vizsgálata.....	24
3.3. Bisz(foszfa-Mannich)-reakciók alkil-fenil- <i>H</i> -foszfinátokkal.....	25
3.3.1. Reakciók etil-fenil- <i>H</i> -foszfináttal.....	26
3.3.2. Reakciók propil-fenil- <i>H</i> -foszfináttal	28
3.3.3. Reakciók butil-fenil- <i>H</i> -foszfináttal	29
4. Kísérletek részletes leírása.....	30
4.1. Az alkalmazott készülékek leírása.....	30
4.2. Általános előirat az alkil-fenil- <i>H</i> -foszfinátok előállítására	31
4.3. Általános előirat az alkil-fenil-aminometil-foszfinátok előállítására	31
4.4. Általános előirat az <i>N</i> -metilezési kísérletekhez.....	37
4.5. Általános előirat az alkil-fenil-metilaminometil-foszfinátok előállítására.....	37
4.6. Általános előirat a bisz(alkil-fenilfoszfinátometil)-aminok előállítására.....	39
5. Összefoglalás	47
6. Irodalomjegyzék	49

1. Bevezetés

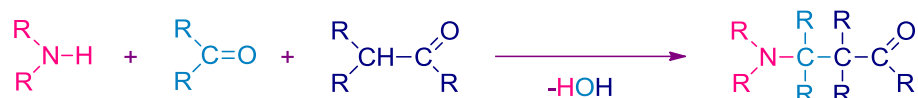
2012 őszén kapcsolódtam be a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén a Dr. Keglevich György egyetemi tanár által vezetett kutatócsoport tevékenységébe. Munkám során Dr. Bálint Erika tudományos munkatárs volt közvetlen a segítségemre.

A csoportban már régebb óta vizsgálják a Kabachnik-Fields (foszfa-Mannich) reakciók mikrohullámú körülmények közötti megvalósítását. A reakció termékei az α -aminofoszfonátok, melyek biológiai aktivitással rendelkezhetnek. A kísérletek során különféle aminokat reagáltattak aldehidekkel és különböző $>P(O)H$ reagensekkel, mint például dialkil-foszfitokkal vagy difenilfoszfin-oxiddal. Ehhez kapcsolódva, tudományos diákköri munkám során különböző primer aminok paraformaldehiddel és alkil-fenil-*H*-foszfinátokkal végzett foszfa-Mannich-reakcióját tanulmányoztam. Célunk a kondenzációk megvalósítása volt mikrohullámú körülmények között, katalizátor és oldószer nélkül. A reakciók környezetbarát megvalósításán kívül, célul tűztük ki továbbá a keletkező új szerves foszforvegyületek kipreparálását és spektroszkópiás jellemzését.

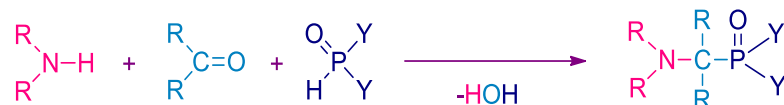
2. Irodalmi előzmények

2.1. A foszfa-Mannich-reakcióról általánosságban

A Mannich-reakcióban három komponens, egy primer vagy szekunder amin (vagy ammónia), egy oxovegyület (elsősorban aldehid vagy keton) és egy α -helyzetű hidrogénatomot tartalmazó karbonilvegyület reagál egymással víz kilépése mellett.



A Kabachnik-Fields (foszfa-Mannich) reakcióban a karbonilvegyület helyett valamilyen $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ funkcióscsoportot tartalmazó vegyület vesz részt. A reakció eredményeképpen α -aminofoszfonátok, illetve származékaik képződnek, melyek biológiai aktivitással rendelkezhetnek.



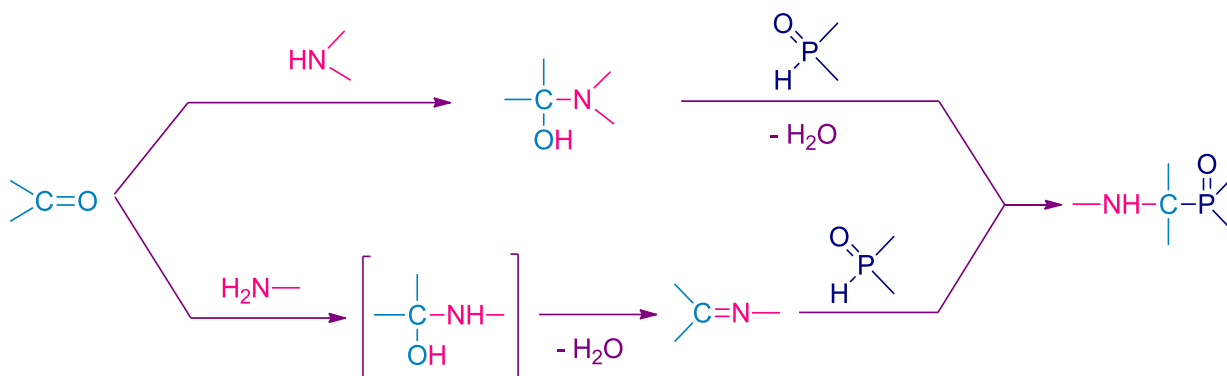
Először 1952-ben jelent meg publikáció a foszfa-Mannich-reakcióról, amikor *Martin I. Kabachnik* és *Ellis K. Fields* kutatócsoportjai egymástól függetlenül fedezték fel az addig ismeretlen kondenzációs reakciót [1,2]. Az új, α -aminofoszfonát-származékok előállítására alkalmas módszer atomhatékony, gyorsabbnak és egyszerűbben megvalósíthatónak bizonyult a korábbi szintézisekhez képest.

2.1.1. A foszfa-Mannich-reakció lehetséges mechanizmusai

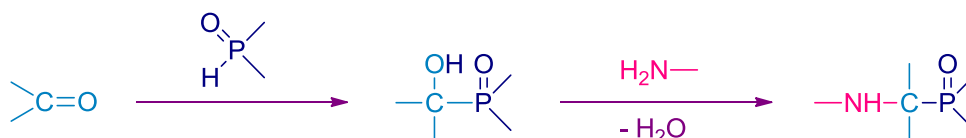
Már *Kabachnik* és *Fields* kutatócsoportjában is tanulmányozták preparatív módszerekkel a kondenzáció lejátszódását.

Fields primer és szekunder aminokkal is végzett kísérleteket [2]. A szekunder aminok esetén úgy gondolta, hogy az első lépésben az amin az oxovegyülettel reagálva α -aminoalkoholt eredményez, amely a $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ vegyülettel kölcsönhatásba lépve, α -aminofoszfonátot képez. Primer aminokkal végezve a kondenzációkat, arra a következtetésre jutott, hogy az első lépésben képződött α -aminoalkohol dehidratációt

követően imin köztiterméké alakul, amely végül a foszfor-komponenssel reakcióba lépve eredményezi az α -aminofoszfonátot.



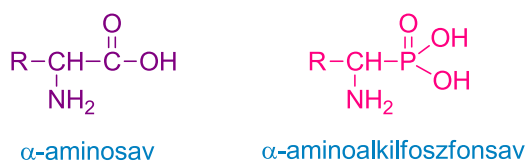
Kabachnik és *Medved* azt feltételezte, hogy az első lépésben a $>P(O)H$ vegyület a karbonilvegyület $C=O$ kötésére addicionálódik, majd az így keletkezett α -hidroxifoszfonát hidroxilcsoportja aminocsoportra cserélődik [1].



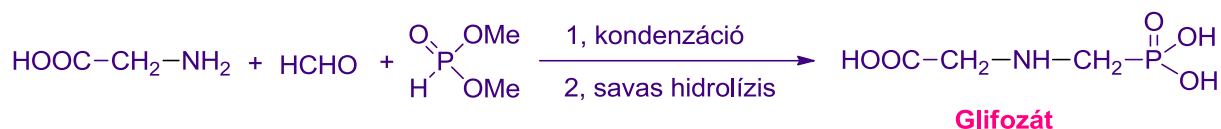
Az elmúlt néhány évtizedben még számos publikáció jelent meg a témával kapcsolatban, azonban általánosan elfogadott elmélet a foszfa-Mannich-reakció mechanizmusáról nem született még [3-7]. Feltehetően az aktuális mechanizmus a reakcióban résztvevő komponensek (amin, oxovegyület és $>P(O)H$ reagens) kémiai természetétől és sajátosságaitól függ [8].

2.1.2. A termékek jelentősége

Az α -aminofoszfonátok és származékaik az α -aminosavak foszfor analogonjainak tekinthetők [9]. Potenciális biológiai aktivitásuk következtében a mezőgazdaságban, a gyógyszer- és a finomkémiai iparban is hasznosítják őket.



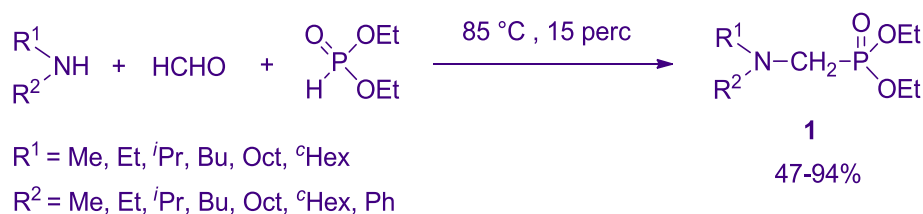
Bizonyították, hogy a GABA receptorok inhibitoraiként és enziminhibitorokként viselkednek [10-12]. Ennek köszönhetően felhasználhatók antibiotikumokként, vírus- és rákellenes szerekként, valamint antibakteriális készítményekként [13-15]. A mezőgazdaságban rovarölőszerekként, gombaölőszerekként és gyomirtókként is hasznosítják őket. Például a Glifozát gyomirtószert ma is világszerte elterjedten alkalmazzák [16].



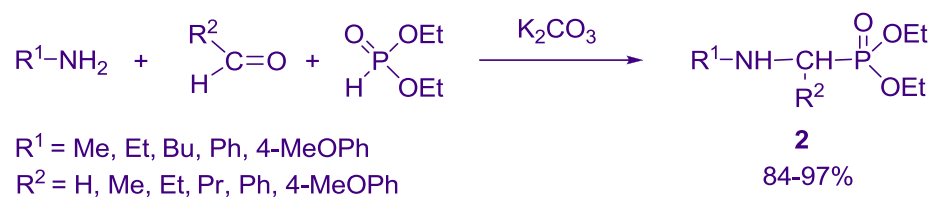
2.2. A foszfa-Mannich-reakciók különféle megvalósításai

Napjainkig számos közlemény jelent meg a témában, melyekben különböző komponensekkel, változatos reakciókörülmények mellett hajtották végre a háromkomponensű reakciókat. Az esetek többségében egzotikus, drága katalizátor jelenlétében és nagy mennyiségű oldószer felhasználásával végezték a kondenzációkat. Ezek azonban figyelmen kívül hagyják az egyre inkább előtérbe kerülő környezetbarát (zöld) kémiát. Az irodalomban arra is láthatunk példákat, hogy katalizátor- vagy oldószermentes körülmények között hajtották végre a reakciókat. A legfrissebb publikációk arról számolnak be, hogy mikrohullámú (MW) körülmények között, oldószer és katalizátor nélkül is jó termeléssel megvalósíthatók a kondenzációk.

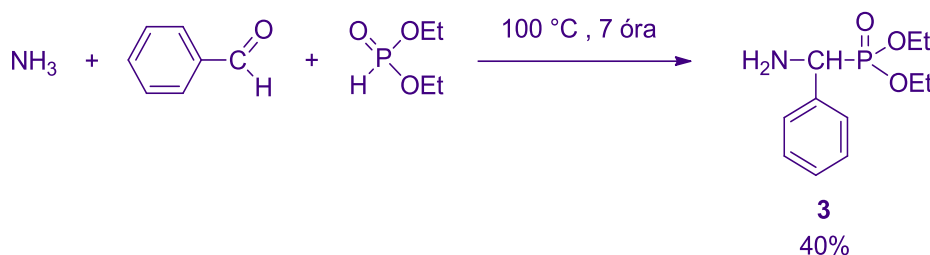
Fields és kutatócsoportja különböző szekunder aminokat reagáltatott formaldehiddel és dietil-foszfittal, melynek eredményeképpen magas hozammal jutottak a megfelelő α -aminofoszfonátokhoz (**1**) [2].



Fields és munkatársai primer aminokkal is végeztek kísérleteket. A primer aminokat K_2CO_3 jelenlétében, aldehiddel vagy ketonnal reagáltatták, majd a keletkezett iminhez dietil-foszfitot adva, a várt termékeket (**2**) jó termeléssel kapták meg.



Kabachnik és kutatótársai ammóniával végeztek foszfa-Mannich-reakciókat oly módon, hogy ekvimoláris arányban reagáltatták az ammóniát különböző aldehidekkel, illetve ketonokkal és dietil-foszfittal [17]. Az aminokhoz képest az ammónia kisebb reakciókészséget mutatott.

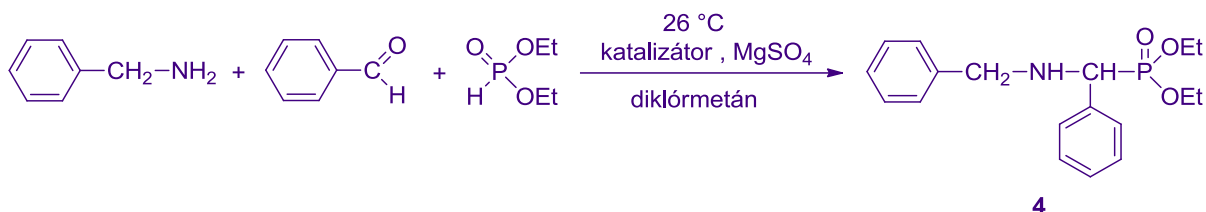


2.2.1. Foszfa-Mannich-reakciók katalizátorok jelenlétében

Az 1980-as és 90-es években számos olyan cikket publikáltak, melyekben valamilyen bázissal vagy savval katalizálták a kondenzációkat. Bázisokkal, illetve savakkal a foszfa-Mannich-reakció egyik kulcslépése; a foszfit nukleofil addíciója a képződött iminre segíthető elő [18]. Bázisként általában valamilyen alkálifém-alkoxidot használtak. *Pudovik* és munkatársai bizonyították, hogy erre a célra az egyik legmegfelelőbb bázis a nátrium-etilát [19]. *Laschat* és *Kunz* kutatásai során az SnCl₄, mint Lewis-sav is igen hatékony katalizátornak bizonyult [20]. A ZnCl₂, MgBr₂ és InCl₃ ugyancsak elősegítették a reakciókat [21,22]. A módszerek hátránya, hogy a kondenzációkat nem lehetett egy edényben közvetlenül megvalósítani, mivel a reakcióelegyben jelenlévő amin, valamint a keletkező víz képes volt elbontani és dezaktiválni a Lewis-savakat. Indiai kutatók azonban tantál(V)-klorid-szilikagél (TaCl₅-SiO₂) Lewis-sav katalizátorral már egy edényben is végre tudták hajtani foszfa-Mannich-reakciókat [23].

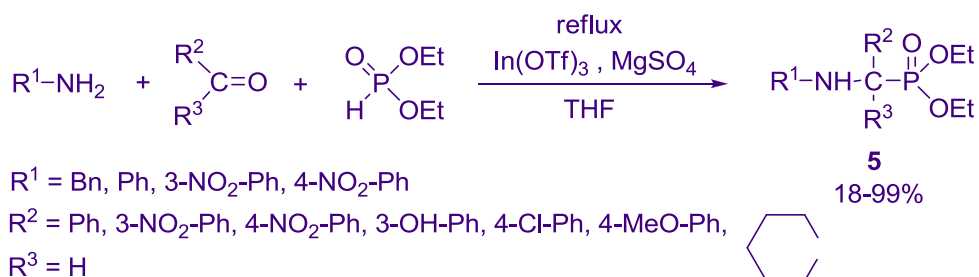
Nem sokkal később olyan közlemények jelentek meg, melyek szerint egyes átmenetifém-triflátok aktiválják a reakcióban résztvevő imineket. Kiderült, hogy ezek a katalizátorok előnyösebbek a hagyományos Lewis-sav katalizátorokhoz képest, hiszen a triflátok stabilak vízben, és a reakció után regenerálhatók, illetve újra felhasználhatók. Ennek nyomán *Qian* és *Huang* kínai kutatók diklórmetánban, különböző lantanoid-triflát

katalizátorok és MgSO₄ dehidratáló ágens jelenlétében, egy edényben („one pot”) hajtottak végre foszfa-Mannich-reakciókat [24]. A vizsgált lantanoid-triflát katalizátorok közül az itterbium-triflát (Yb(OTf)₃) bizonyult a leghatékonyabbnak, alkalmazása esetén 89%-os termeléssel tudták előállítani a kívánt α-aminofoszfonátot (**4**).

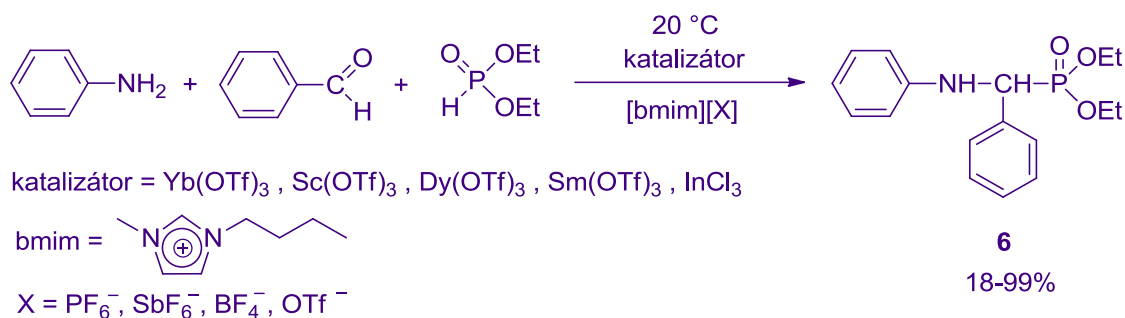


	Katalizátor	Termelés [%]
1	nincs	–
2	La(OTf) ₃	34
3	Sm(OTf) ₃	56
4	Yb(OTf) ₃	89
5	SnCl ₄	68

Ghosh és kutatótársai indium-triflát (In(OTf)₃) katalizátor és MgSO₄ jelenlétében reagáltattak különböző aminokat aromás aldehidekkel vagy ciklohexanonnal és dietil-foszfittal [25]. A reakciókat tetrahidrofuránban hajtották végre.

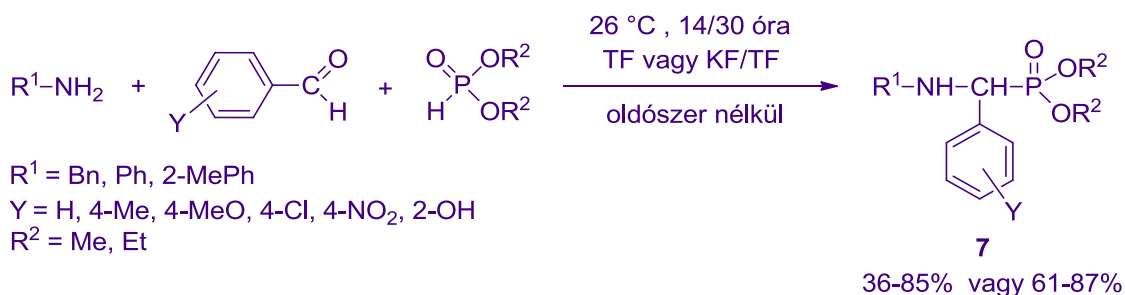


Lee és kutatócsoportja a kondenzációs reakciókat lantanoid-triflát katalizátorok jelenlétében tanulmányozta ionos folyadékokat ([bmim][X]) használva [26]. A legjobb eredményt szamárium-triflát (Sm(OTf)₃) jelenlétében [bmim][PF₆] ionos oldószerben érték el. Eredményeikből arra következtettek, hogy a katalizátor aktivitását legnagyobb mértékben az anion (X) és a foszfor nukleofil jellege befolyásolta.



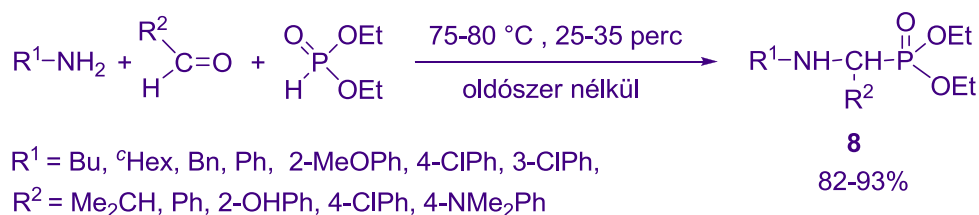
Érdekességként említhető, hogy iráni kutatók β -ciklodextrin jelenlétében, vizes közegben hajtották végre különféle primer aminok aldehidekkel és dietil-foszfitral végzett kondenzációját [27].

Zahouily és kutatótársai fedezték fel, hogy természetes foszfát (TF) vagy kálium-fluoriddal kevert természetes foszfát jelenlétében, oldószer nélkül is megvalósítható a különböző aromás és alifás aminok, aldehidek és dialkil-foszfitok kondenzációja [28]. A közönséges természetes foszfát alkalmazása esetén a kondenzációk szobahőmérsékleten 36-85%-os termeléssel játszódtak le. Kálium-fluoridot adva a katalizátorhoz hasonló körülmények között már 61-87%-os termeléseket értek el.

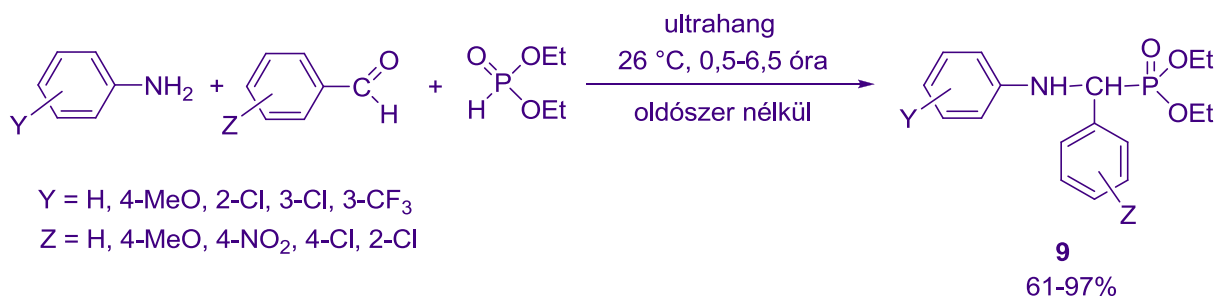


2.2.2. Foszfa-Mannich-reakciók katalizátor és oldószer nélkül

Ranu és Hajra 2002-ben egy zöldebb módszert publikált az α -aminofoszfonátok előállítására [29]. Felismerték, hogy különféle primer aminok, ketonok és dietil-foszfit kondenzációját 75-80 °C-on végezve, nincs szükség sem katalizátor sem pedig oldószer alkalmazására. Ily módon 82-93%-os termeléssel jutottak a kívánt termékekhez (**8**).



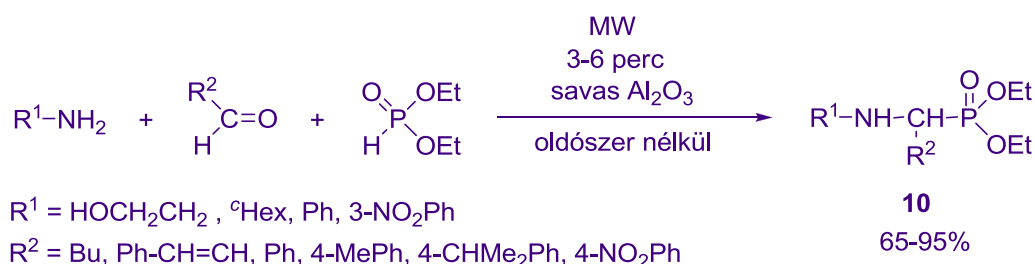
Xia és Lu kínai kutatók ultrahanggal segítették elő különböző primer aminok és aldehidek dietil-foszfittal történő reakcióit [30]. A nagyfrekvenciás hanghullámok hatására a kondenzációkat oldószer- és katalizátormentes körülmények között, szobahőmérsékleten, viszonylag rövid reakcióidővel, 61-97%-os termeléssel tudták megvalósítani. A kevésbé reakcióképes ketonok esetén a reakciók hasonló körülmények mellett 70 °C-on mentek végbe.



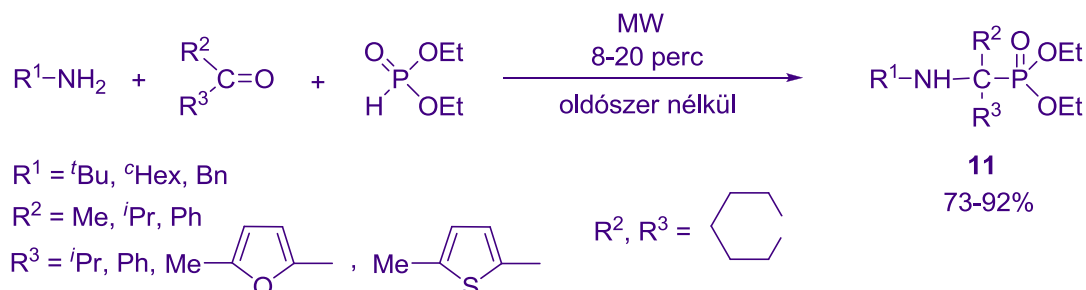
2.2.3. Foszfa-Mannich-reakciók mikrohullámú körülmények között

Az 1990-es évek végén a kutatók felismerték a környezetbarát technológiák fontosságát. 1998-ban *Anastas* és *Warner* összefoglalta a zöld kémia 12 alapelvét [31]. Ennek hatásaként egyre szélesebb körben terjedt el a mikrohullámú (MW) technika alkalmazása a szerves kémiai szintézisekben, mely zöldőbb reakciómegvalósítást tesz lehetővé. A MW besugárzásnak számos előnye van a hagyományos fűtéshez képest: a reakciósebesség a hatékony hőközlésnek (statisztikusan megjelenő lokális túlmelegedéseknek) köszönhetően megnő, a fűtés közvetlenül történik a rendszer besugárzása által, ily módon gyorsabb és hatékonyabb az energiafelvétel, a hőmérséklet és a nyomás könnyen szabályozható, továbbá oldószermentes és/vagy katalizátormentes reakciómegvalósítást tesz lehetővé, valamint kiváló szelektivitást biztosít [32-38]. Az elmúlt 10-12 évben számos olyan publikáció jelent meg, melyekben a foszfa-Mannich-reakciók MW körülmények közötti megvalósításairól számolnak be.

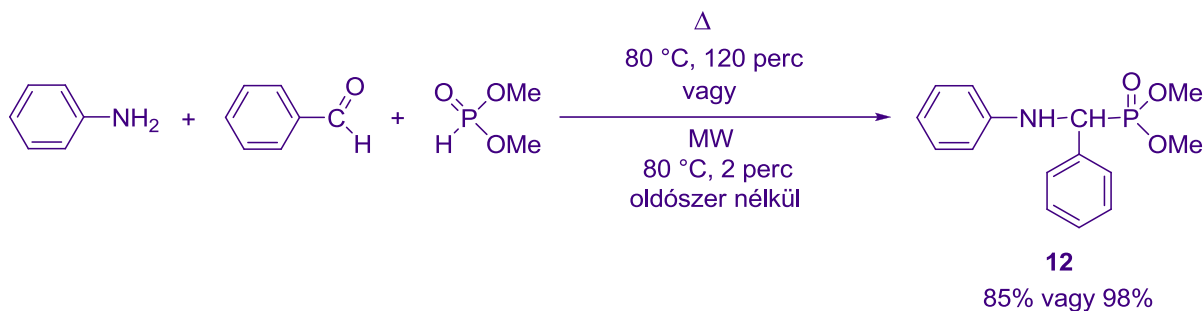
Kaboudin és *Nazari* különböző primer aminok, aldehidek és dietil-foszfit reakcióját savas alumínium-oxid jelenlétében, oldószer nélkül, háztartási MW készülékben hajtották végre [39]. A várt termékekhez (**10**) rövid idő alatt 65-95%-os termeléssel jutottak.



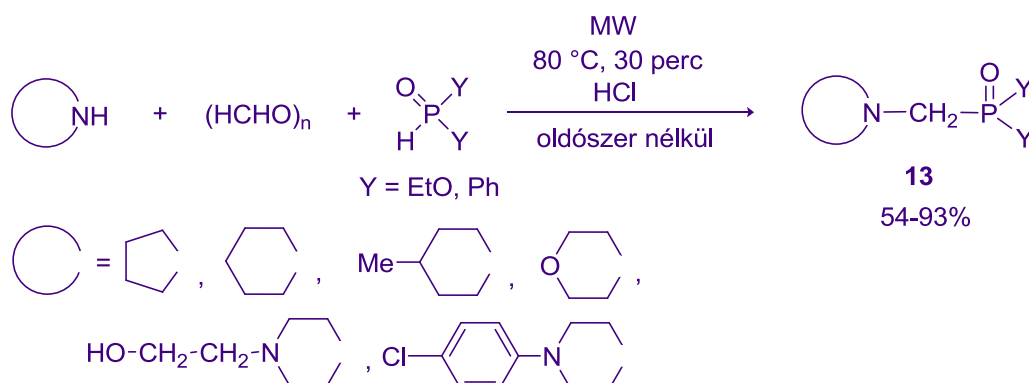
Maria M. Kabachnik és kutatócsoportja 2005-ben egy hatékony, katalizátor és oldószer nélküli alternatív utat publikált az α -aminofoszfonátok szintézisére [40]. Különböző primer aminokat reagáltattak ketonokkal és dietil-foszfittal háztartási MW sütőben, és így 73-92%-os termeléssel keletkeztek a várt α -aminofoszfonátok (**11**).



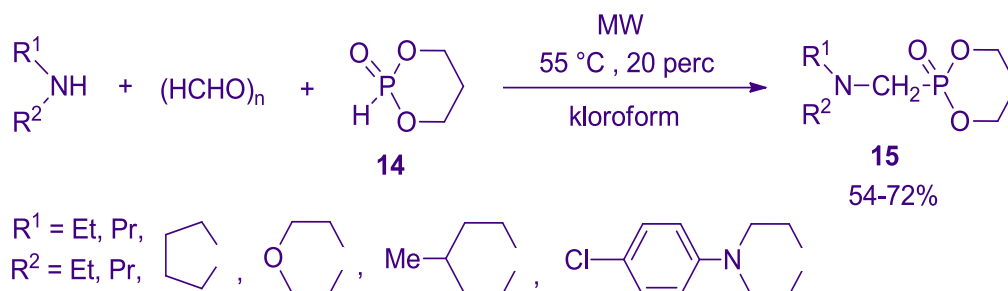
Mu és kutatótársai termikus és MW körülmények között is tanulmányozták az anilin, a benzaldehid és a dimetil-foszfit kondenzációját [41]. Oldószerekben végezve a reakciót nem képződött a várt termék. Oldószer nélkül, hagyományos melegítéssel, 80 °C-on végrehajtva a reakciót, 2 óra után 85%-os termeléssel jutottak a kívánt α -aminofoszfonáthoz (**12**). MW reaktorban azonban már 2 perc után 98%-os termeléssel kapták a várt terméket (**12**).



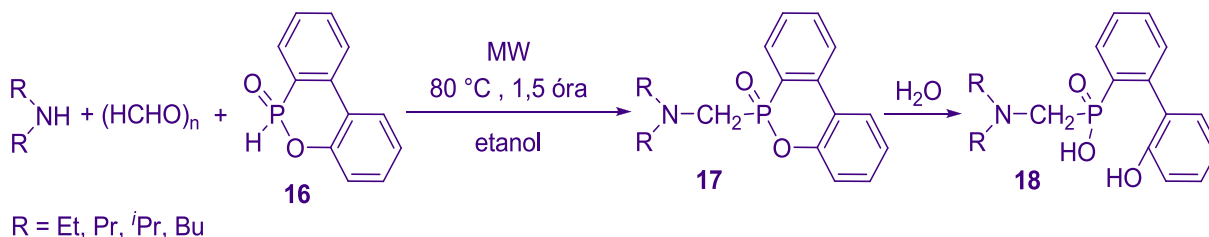
A *Keglevich*-csoport különböző *N*-heterociklusos vegyületek paraformaldehid és dietil-foszfit vagy difenilfoszfin-oxid foszfa-Mannich-reakcióit MW körülmények között, sósav jelenlétében, oldószer nélkül, 80 °C-on valósította meg [42]. Difenilfoszfin-oxiddal 73-93%-os termeléssel, míg dietil-foszfitral 54-73%-os termeléssel keletkeztek a várt termékek (**13**).



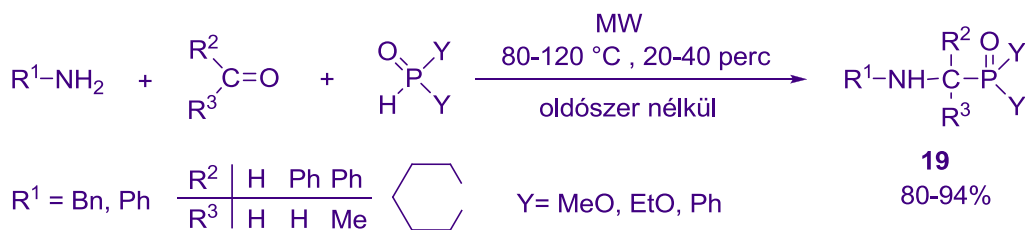
Az említett kutatócsoportban hattagú *P*-heterociklusokkal is tanulmányozták a reakciókat [43]. Különböző szekunder aminokat reagáltattak paraformaldehiddel és dioxafoszforin-oxiddal (**14**) kloroformban, 55 °C-on. A kondenzációkat katalizátor nélkül MW reaktorban valósították meg. A megfelelő *P*-heterociklusos termékeket (**15**) 54-72%-os hozammal izolálták.



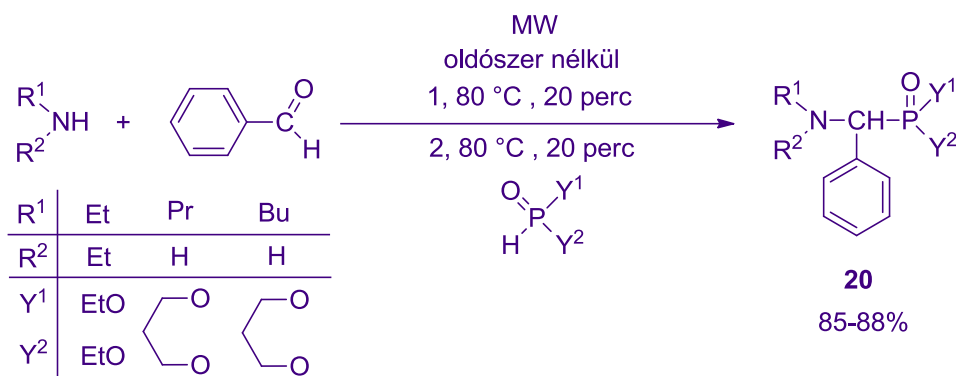
Dibenzooxafoszforin-oxiddal (**16**) is végeztek kísérleteket, és azt találták, hogy a várt termékek (**17**) helyett bifenil-származékok (**18**) képződtek. Az eredményeket úgy magyarázták, hogy a keletkező termék (**17**) heterogyűrűjét a reakcióban képződő víz felnyitja. Bizonyították, hogy etanol helyett kloroformban végrehajtva a kondenzációt, a hidrolízis visszaszorítható.



Keglevich és *Székrenyi* egy általános, környezetbarát és egyben gazdaságos módszert fejlesztett ki aminofoszfonátok szintézisére [44]. Különböző primer aminok, oxovegyületek és >P(O)H-származékok kondenzációit MW besugárással katalizátor- és oldószermentes körülmények között, 80-120 °C-on hajtották végre, és így 80-94%-os termeléssel jutottak a kívánt termékekhez (**19**).

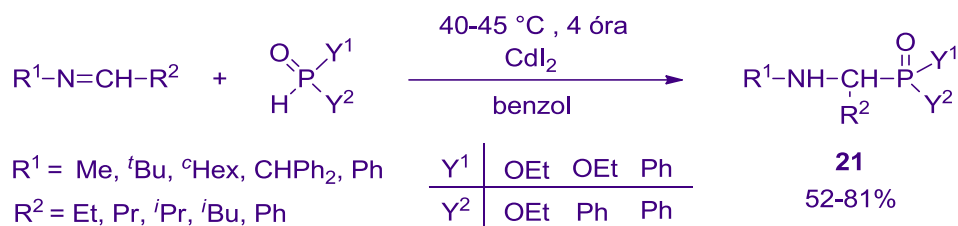


Két lépésben is szintetizáltak α -aminofoszfonátokat. Az első lépésben a primer vagy a szekunder aminet benzaldehiddel reagáltatták, majd a második lépésben a keletkezett addukthoz adták a foszfor komponenst. Ebben az esetben a megfelelő termékek (**20**) 85-88%-os termeléssel képződtek.

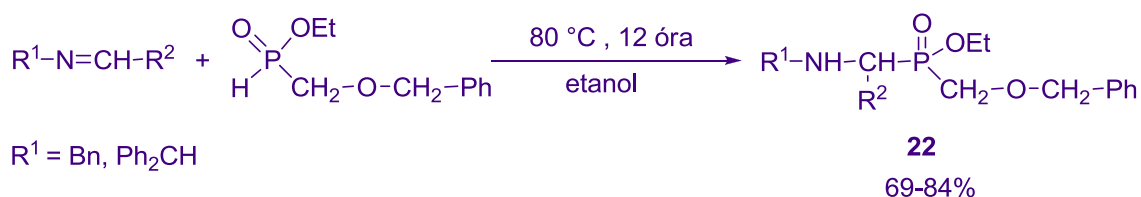


2.2.4. Az α -aminofoszfonátok és rokon vegyületek előállításának más lehetőségei

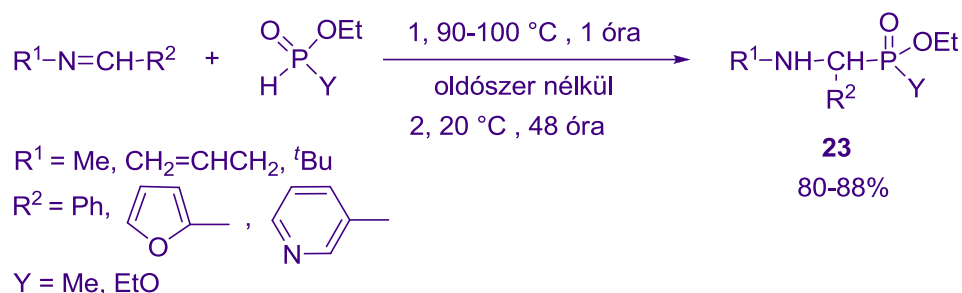
Maria M. Kabachnik és munkatársai oly módon állítottak elő α -aminofoszfonátokat, illetve származékaikat, hogy dietil-foszfitot, etil-fenil-*H*-foszfinátot vagy difenil-foszfinoxidot addicionáltattak iminekre (Schiff-bázisokra) [45]. Katalizátorként kadmium-jodidot, mint Lewis-savat alkalmazva, a megfelelő termékeket (**21**) 52-81%-os termeléssel kapták.



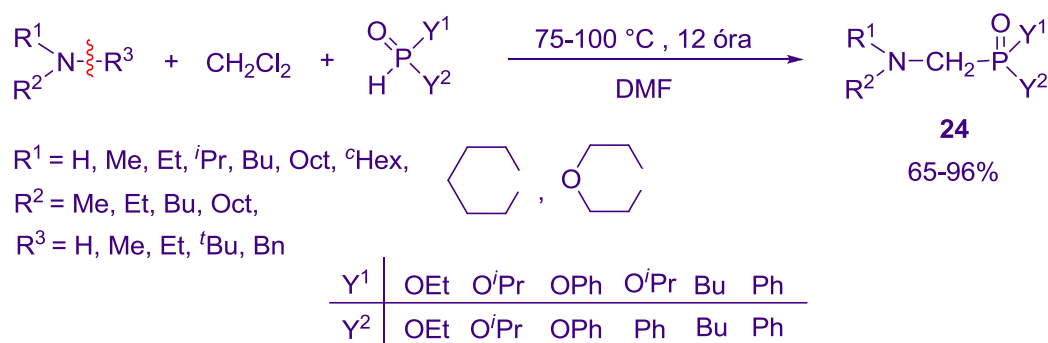
Cristau és kutatócsoportja α -aminoalkil-benziloximetil-foszfinátokat szintetizált különböző iminek és etil-benziloximetil-foszfinát reakciójával [46]. Az addíciókat katalizátor nélkül, 80 °C-on, etanolban végezték, és így 12 óra után 69-84%-os termelésekkel jutottak a kívánt vegyületekhez (**22**).



Prishchenko és kutatótársai katalizátor és oldószer nélkül valósították meg aromás iminek dietil-foszfittal vagy etil-metil-*H*-foszfináttal történő addíciós reakcióit [47]. A reaktánsok keverékét először 90-100 °C-on 1 órán át melegítették, majd szobahőmérsékleten 2 napig állni hagyták, így a megfelelő α -aminofoszfinátokhoz, illetve foszfonátokhoz (**23**) 80-88%-os termeléssel jutottak.

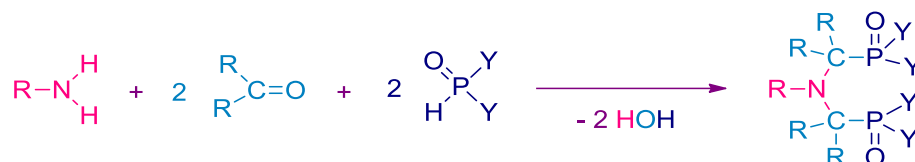


Kínai kutatók felismerték, hogy aminok, diklórmetán és $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ vegyület kapcsolási reakciójával α -aminofoszfonátok, illetve származékaik állíthatók elő [48]. A háromkomponensű reakciókat katalizátor nélkül, 100 °C-on dimetilformamidban hajtották végre. A megfelelő termékeket (**24**) 65-96%-os termeléssel kapták meg.

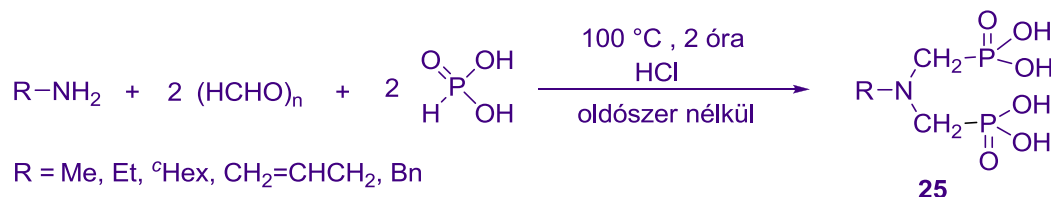


2.3. A bisz(foszfa-Mannich)-reakciók

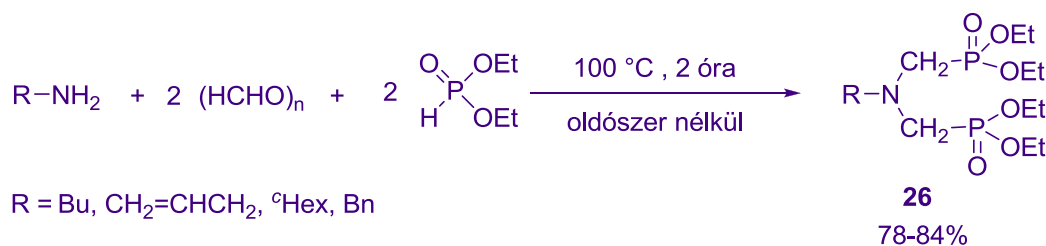
Bisz(foszfa-Mannich)-reakciónak nevezzük a primer amin 2 ekvivalens mennyiségű oxovegyülettel és 2 ekvivalens mennyiségű $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ -reagenssel történő kondenzációját. A reakció eredményeképpen bisz($>\text{P}(\text{O})\text{CH}_2$)-amin-származékok (leggyakrabban biszfoszfonátok) keletkeznek, melyek a szintetikus szerves kémia fontos építőkövei. Deoxigénezés után kétfogú ligandumokként használhatók átmenetifém komplexek előállításában, illetve biológiai aktivitásuk révén rákellenes szerek is lehetnek [49].



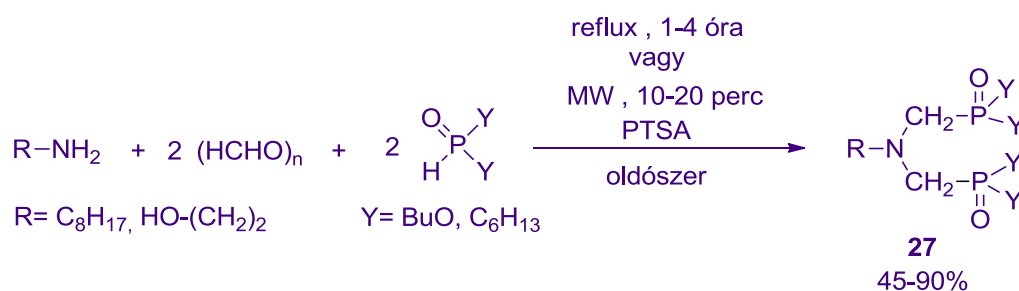
Prishchenko és munkatársai a biszfoszfonsavakat (**25**) oly módon állították elő, hogy a különféle primer aminokat 2 ekvivalens paraformaldehiddel és 2 ekvivalens foszforosavval reagáltattak sósav jelenlétében, 100 °C-on [50].



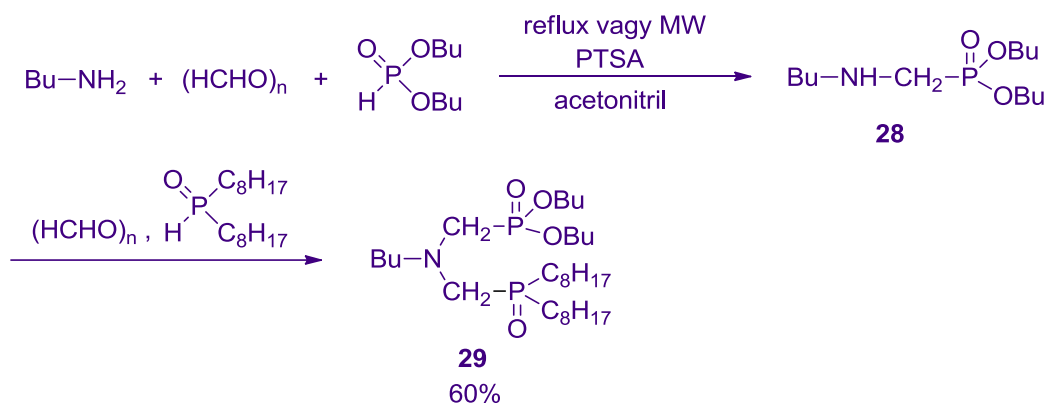
A kondenzációkat foszforosav helyett dietil-foszfittal is megvalósították, hasonló körülmények között. Ebben az esetben a megfelelő biszfoszfonátokat (**26**) 78-84%-os termeléssel kapták meg.



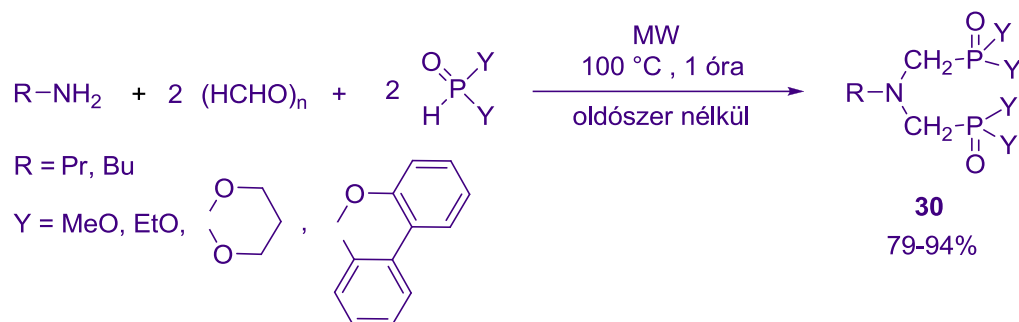
Cherkasov és kutatócsoportja lipofil szénláncot tartalmazó bisz(>P(O)CH₂)-aminokat állított elő bisz(foszfa-Mannich)-reakcióval [51]. A keletkezett új vegyületek sav-bázis tulajdonságait, valamint különböző savas szubsztrátok membrán transzportjában szállítóként betöltött szerepüket is tanulmányozták. A reakciókörülményeket (oldószer, katalizátor, hőmérséklet) a reagensek reaktivitásának és a céltermékek stabilitásának figyelembevételével választották meg. Szimmetrikus bisz-termékek (**27**) esetén a reakciókat egy lépésben, benzol, toluol vagy acetonitril oldószerben és *p*-toluol-szulfonsav katalizátor jelenlétében valósították meg. A reakcióidő csökkentése érdekében a kísérleteket MW körülmények között is elvégezték.



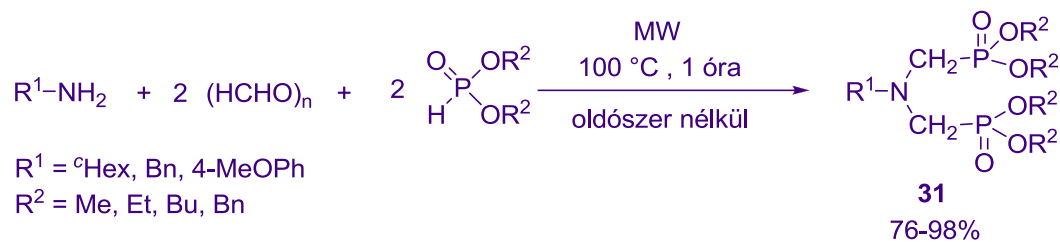
Az aszimmetrikus bisz-vegyületeket két lépésben állították elő. Például az *N*-(dibutilfoszfonometil)-*N*-(dioktilfoszfinoxidometil)-butil-amin (**29**) szintézise során az első lépésben *n*-butil-amin, paraformaldehid és dibutil-foszfit kondenzációját hajtották végre, majd a képződött vegyületet (**28**) paraformaldehiddel és dioktilfoszfin-oxiddal reagáltatták tovább. A megfelelő terméket (**29**) így módon 60%-os termeléssel kapták.



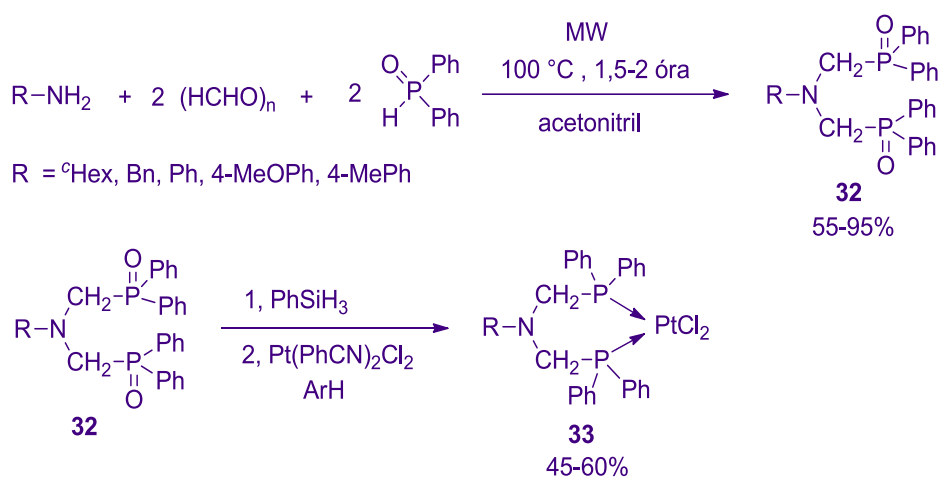
Munkám előzményeként csoportunkban propil- vagy butil-amin, paraformaldehid és dialkil-foszfit vagy 1,3,2-dioxafoszforin-oxid vagy dibenzo[*c.e*][1,2]oxafoszforin-2-oxid bisz(foszfa-Mannich)-reakcióját 100 °C-on, MW körülmények között valósították meg [52]. A kívánt bisz(foszfonometil)- és bisz(foszfinoilmetil)-alkil-aminokat (**30**) 79-94%-os termeléssel állították elő.



Kutatócsoportunkban ciklohexil-amin, benzil-amin, valamint 4-metoxi-anilin bisz(foszfa-Mannich)-reakcióját is tanulmányozták paraformaldehiddel és >P(O)H-reagensekkel, úgymint dialkil-foszfitokkal és etil-fenil-*H*-foszfináttal. A kondenzációkat MW körülmények között 100 °C-on, katalizátor és oldószer nélkül valósították meg [53,54]. A megfelelő biszfoszfonátokat (**31**) 76-98%-os termeléssel kapták. A sztereogén centrumot tartalmazó etil-fenil-*H*-foszfinát esetében a két sztereoizomer 51:49 arányú elegyéhez jutottak.



Difenilfoszfin-oxiddal is hasonló körülmények között valósították meg a kondenzációkat, annyi különbséggel, hogy a heterogén reakcióelegy miatt szükség volt acetonitril alkalmazására. Az így keletkezett bisz-származékokat (**32**) kétszeres deoxigénezést követően gyűrűs platina-komplexezzé (**33**) alakították.



3. Kísérleti rész

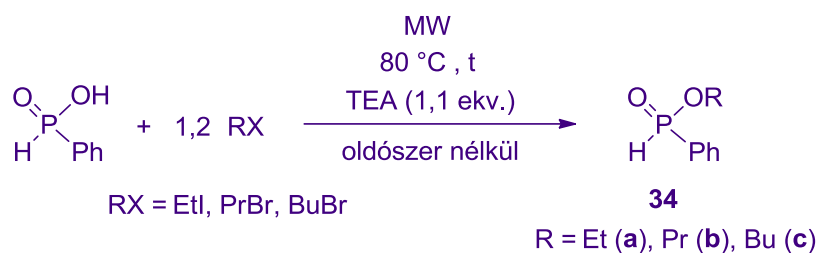
Kutatócsoportunkban régóta foglalkoznak különféle Kabachnik-Fields (foszfa-Mannich) reakciók megvalósításával, melyek termékei az α -aminofoszfonátok és származékaik potenciális biológiai aktivitással rendelkezhetnek. A reakciók során foszfor reagensként dialkil-foszfitokat, illetve szekunder foszfin-oxidokat alkalmaztak. Ehhez kapcsolódva, a téma kiterjesztéseként kutatómunkám során a kondenzációkat alkil-fenil-*H*-foszfinátokkal (**34**) kívántuk tanulmányozni. A kiindulási anyagként szolgáló alkil-fenil-*H*-foszfinátokat (etil-, propil- és butil-fenil-*H*-foszfinátot) (**34**) mi állítottuk elő. A kondenzációkat MW körülmények között, katalizátor és oldószer nélkül kívántuk megvalósítani. Célunk volt a reakciók optimalizálása, illetve szelektívvé tétele. Továbbá célul tűztük ki a keletkező új α -aminofoszfinátok és biszfoszfinátok kipreparálását és spektrális jellemzését.

Az egyszeres foszfa-Mannich-reakciókban különféle primer aminokat (propil-, butil-, ciklohexil-, benzil- vagy 4-metoxibenzil-amint) ekvimoláris mennyiségű paraformaldehiddel és ekvimoláris mennyiségű alkil-fenil-*H*-foszfináttal (**34**) reagáltattunk. A bisz(foszfa-Mannich)-reakciók esetén a felsorolt primer aminokhoz kétszeres feleslegben vett paraformaldehydet és kétszeres feleslegben vett alkil-fenil-*H*-foszfinátot (**34**) adtunk.

A reakciók lejátszódását gázkromatográfiás vizsgálatokkal, illetve ^{31}P NMR mérésekkel követtük, a keletkezett termékek azonosítását a reakcióelegyek GC-MS analízisével végeztük. A kipreparált vegyületeket ^{31}P , ^{13}C és ^1H NMR spektrumok, illetve nagyfelbontású tömegspektroszkópiás (HRMS) vizsgálatok alapján azonosítottuk.

3.1. Az alkil-fenil-*H*-foszfinátok előállítása

Az alkil-fenil-*H*-foszfinátokat (etil-, propil- és butil-fenil-*H*-foszfinátot) (**34**) a kutatócsoportunkban már korábban kifejlesztett hatékony módszer alapján állítottuk elő [55]. A reakciók során fenil-*H*-foszfinsavat reagáltattunk 1,2 ekvivalens mennyiségű alkil-halogeniddel 1,1 ekvivalens mennyiségű trietil-amin (TEA) savmegkötő jelenlétében. Az alkilező észteresítéseket MW körülmények között oldószer nélkül, 80 °C-on 5, illetve 15 percig végeztük. A kívánt alkil-fenil-*H*-foszfinátokat (**34**) színtelen olajként, kiváló termeléssel kaptuk meg.

1. Táblázat Alkil-fenil-*H*-foszfinátok előállítása

Kísérlet	RX	t [perc]	Termelés [%]
1	EtI	5	94
2	PrBr	15	97
3	BuBr	15	96

3.2. Egyszeres foszfa-Mannich-reakciók alkil-fenil-*H*-foszfinátokkal

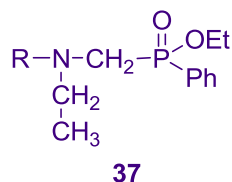
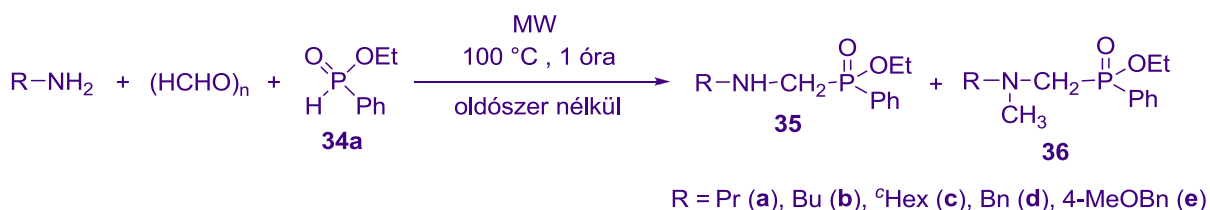
Az egyszeres foszfa-Mannich-reakciók során különböző primer aminokat (propil-, butil-, ciklohexil-, benzil- vagy 4-metoxibenzil-amint) reagáltattunk paraformaldehiddel és alkil-fenil-*H*-foszfináttal (etil-, propil- vagy butil-fenil-*H*-foszfináttal) (**34**). A reakciókat minden esetben katalizátor és oldószer nélkül, MW reaktorban hajtottuk végre. A kísérletek során a 100 °C-os hőmérséklet, és az 1 órás reakcióidő bizonyult optimálisnak. A kondenzációkat gázkromatográfias (GC) vizsgálatokkal követtük.

3.2.1. Etil-fenil-*H*-foszfináttal végzett reakciók

Első modellreakciónkban különböző primer aminokat reagáltattunk paraformaldehiddel és etil-fenil-*H*-foszfináttal (**34a**). Először alifás aminokkal hajtottuk végre a kondenzációt. Propil-aminnal végezve a reakciót, meglepetésünkre azt találtuk, hogy a kívánt etil-fenil-propilaminometil-foszfinát (**35a**) csak 58%-ban képződött és mellette 42%-ban annak *N*-metil-származéka (**36a**) keletkezett (2. Táblázat/1. kísérlet). Kíváncsiak voltunk, hogy a paraformaldehid mennyiségének csökkentése miként befolyásolja a reakció kimenetelét, így 0,5 ekvivalens aldehiddel is végrehajtottuk a kondenzációt. Ekkor 78%-ban a várt terméket (**35a**) kaptuk és az *N*-metil-származék (**36a**) csak 22%-ban képződött (2. Táblázat/2. kísérlet). Szerettük volna teljesen elkerülni az *N*-metil-származék (**36a**) keletkezését, ezért 0,3 ekvivalensre csökkentettük a kiindulási paraformaldehid mennyiségét (2. Táblázat/3. kísérlet). Ebben az esetben a metilezett származék (**36a**) már egyáltalán nem képződött, azonban a várt termék (**35a**) mellett 14%-ban etil-fenil-etilpropilaminometil-

foszfinátot (**37a**) is tartalmazott a reakcióelegy. Utóbbi vegyület a feleslegben lévő foszfinát (**34a**) etilezésével keletkezhetett. Oszlopkromatográfiás elválasztás után a várt etil-fenil-propilaminometil-foszfinátot (**35a**) 42%-os termeléssel kaptuk. Ezután butil-aminnal hajtottuk végre a reakciót, amely már 83%-ban a várt terméket (**35b**) eredményezte, és a melléktermék (**36b**) csak 17%-ban képződött (2. Táblázat/4. kísérlet). Az aldehid mennyiségét a felére csökkentve, már csak a várt termék (**35b**) keletkezett (2. Táblázat/5. kísérlet). A kívánt α -aminofoszfináthoz (**35b**) 50%-os termeléssel jutottunk. Ciklohexil-aminnal is megvalósítottuk a kondenzációt. Ekvivalens arányban adva a reagenseket, azt tapasztaltuk, hogy a reakció 75%-ban a várt terméket (**35c**), és 25%-ban az *N*-metil-származékát (**36c**) eredményezte (2. Táblázat/6. kísérlet). A kondenzációt 0,3 ekvivalens paraformaldehiddel végrehajtva, a propilaminhoz képest jobb eredményt kaptunk, mert ekkor 95%-ban a kívánt etil-fenil-ciklohexilaminometil-foszfináthoz (**35c**) jutottunk, és csak 5%-ban képződött az *N*-etil-származék (**37c**) (2. Táblázat/3. és 7. kísérletek). A tisztítást követően 62%-os termeléssel kaptuk a várt aminofoszfinátot (**35c**).

Végül aralkil csoportot tartalmazó primer aminokkal, úgymint benzil-, illetve 4-metoxibenzil-aminnal hajtottuk végre a kondenzációt. Benzil-aminnal már ekvivalens mennyiségű paraformaldehiddel is szinte csak (95%-ban) a kívánt termék (**35d**) képződött, melyet 73%-os termeléssel kaptunk meg (2. Táblázat/8. kísérlet). A 4-metoxibenzil-amin esetén, ekvivalens formaldehidet bemérve, a kondenzáció hasonlóan játszódott le, mint butil-aminnal (2. Táblázat/4. és 9. kísérletek). Az aldehid mennyiségét 0,3 ekvivalensre csökkentve, már egyáltalán nem keletkezett metilezett termék (**36e**), és 60%-os termeléssel jutottunk a megfelelő α -aminofoszfináthoz (**35e**) (2. Táblázat/10. kísérlet).



2. Táblázat Egyszeres foszfa-Mannich-reakciók etil-fenil-*H*-foszfináttal

Kísérlet	R	Paraformaldehid mennyiség [ekv]	Termékarány [%] ^a		Termelés [%] ^b
			35	36	
1	Pr (a)	1	58	42	
2		0,5	78	22	
3		0,3	86	0 ^c	42
4	Bu (b)	1	83	17	
5		0,5	100	0	50
6	Hex (c)	1	75	25	
7		0,3	95	0 ^d	62
8	Bn (d)	1	95	5	73
9	4-MeOBn (e)	1	82	18	
10		0,3	100	0	60

^aGC alapján.^bOszlopkromatográfiás tisztítás után.^c14% *N*-etil-származék (37a) is képződött.^d5% *N*-etil-származék (37c) is képződött.

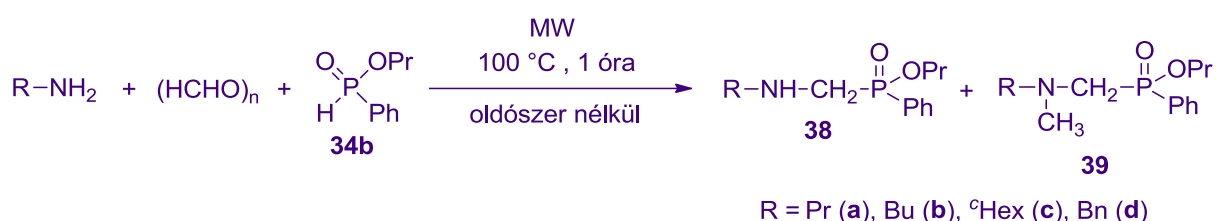
3.2.2. Propil-fenil-*H*-foszfináttal végrehajtott reakciók

Ezután a primer aminok paraformaldehiddel, illetve propil-fenil-*H*-foszfináttal (34b) történő kondenzációját vizsgáltuk. Propil-aminnal végrehajtva a reakciót, az etil-fenil-*H*-foszfináttal (34a) végzett kísérlettől eltérően itt azt találtuk, hogy csupán 25%-ban keletkezett a várt termék (38a) és mellette 75%-ban annak *N*-metil-származéka (39a) képződött (3. Táblázat/1. kísérlet). Felére csökkentve a formaldehid mennyiségét a két termék (38a és 39a) aránya megfordult, és 89%-ban képződött a várt aminofoszfinát (38a) (3. Táblázat/2. kísérlet). A kondenzációt 0,3 ekvivalens aldehiddel végezve már csak a kívánt termék (38a) keletkezett, melyet 48%-os termeléssel kaptunk meg (3. Táblázat/3. kísérlet).

A butil-amin ekvivalens mennyiségű paraformaldehid és propil-fenil-*H*-foszfinát (34b) reakciója során szinte csak az *N*-metil-származék (39b) képződött, és a várt aminofoszfinát (38b) csak 2%-ban keletkezett (3. Táblázat/4. kísérlet). A reakcióelegyben kis mennyiségben (3%) biszfoszfinátot (43b) is kimutattunk. Ezután a kondenzációt 0,5 ekvivalens paraformaldehiddel végrehajtva, már a várt propil-fenil-butilaminometil-foszfinátot (38b) kaptuk nagyobb mennyiségben (94%) (3. Táblázat/5. kísérlet). Az *N*-metil-származék (39b) képződésének elkerülése céljából tovább csökkentettük a kiindulási aldehid mennyiségét, és ekkor már csak a kívánt aminofoszfinát (38b) keletkezett, melyhez 54%-os termeléssel jutottunk (3. Táblázat/6. Kísérlet).

A ciklohexil-amint ekvivalens paraformaldehiddel és propil-fenil-*H*-foszfináttal (**34b**) reagáltatva, meglepetésünkre azt találtuk, hogy szinte csak a várt termék (**38c**) képződött, a metilezett származék (**39c**) csupán 4%-ban keletkezett (3. Táblázat/7. Kísérlet). Így ebben az esetben nem volt szükség az aldehid komponens csökkentésére.

Végül benzil-aminnal is vizsgáltuk a modellreakciót. Ekkor az etil-fenil-*H*-foszfináttal (**34a**) végzett kísérlethez hasonlóan főleg a várt aminofoszfinátot (**38d**) kaptuk, és csak 13%-ban képződött annak *N*-metil-származéka (**39d**) (3. Táblázat/8. kísérlet). A paraformaldehid mennyiségét 0,5 ekvivalensre csökkentve, már szinte csak a várt termék (**38d**) keletkezett, melyet 63%-os termeléssel izoláltunk (3. Táblázat/9. kísérlet).



3. Táblázat Egyszeres foszfa-Mannich-reakciók propil-fenil-*H*-foszfináttal

Kísérlet	R	Paraformaldehid mennyiség [ekv]	Termékarány [%] ^a		Termelés [%] ^b
			38	39	
1	Pr (a)	1	25	75	
2		0,5	89	11	
3		0,3	100	0	48
4	Bu (b)	1	2	95 ^c	
5		0,5	94	6	
6		0,3	100	0	54
7	^c Hex (c)	1	96	4	63
8	Bn (d)	1	87	13	
9		0,5	96	4	63

^aGC alapján.

^bOszlopkromatográfiás tisztítás után.

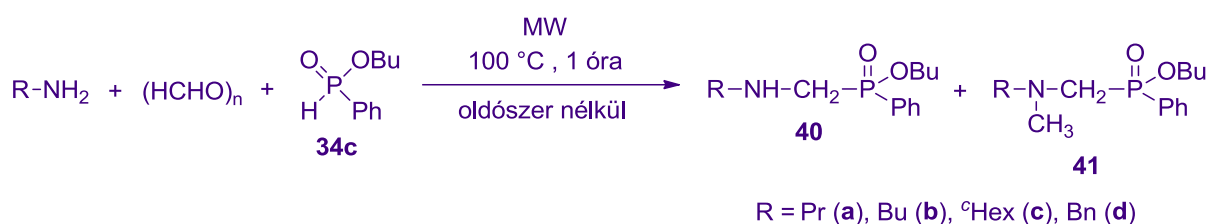
^c3% Bisz termék (**43b**) is képződött.

3.2.3. Butil-fenil-*H*-foszfináttal végzett reakciók

A primer aminokat paraformaldehiddel és butil-fenil-*H*-foszfináttal (**34c**) reagáltatva, hasonló eredményeket kaptunk mint az etil-fenil-*H*-foszfináttal (**34a**) végzett kísérletek során. Először itt is propil-aminnal végeztünk kísérleteket. Ekvimoláris arányban adva a három reagenst, azt találtuk, hogy 75%-ban a várt termék (**40a**) keletkezett, és 25%-ban az *N*-metil-származék (**41a**) képződött (4. Táblázat/1. kísérlet). A paraformaldehid mennyiségét 0,3

ekvivalensre csökkentve, 54%-os termeléssel már csak a kívánt aminofoszfinátot (**40a**) kaptuk (4. Táblázat/2. kísérlet). Butil-aminnal megvalósítva a foszfa-Mannich-reakciót, hasonló eredményt értünk el, mint etil-fenil-*H*-foszfináttal (2. Táblázat/4. és 5. kísérletek, valamint 4. Táblázat/3. és 4. kísérletek). A felére csökkentve a paraformaldehid arányát csak a várt butil-fenil-butilaminometil-foszfinát (**40b**) képződött, melyet oszlopkromatográfiás tisztítás után 52%-os termeléssel kaptunk meg. A ciklohexil-amin esetén is hasonló arányban keletkezett a főtermék (**40c**) és a melléktermék (**41c**), mint az alifás aminok esetén (4. Táblázat/5. kísérlet). A kondenzációt 0,3 ekvivalens paraformaldehiddel végrehajtva, 99%-ban a várt terméket (**40c**) kaptuk, és csak 1%-ban képződött az *N*-metil-származék (**41c**) (4. Táblázat/6. kísérlet). Ekkor 63%-os termeléssel jutottunk a kívánt aminofoszfináthoz (**40c**).

A legjobb eredményt benzil-aminnal értük el. A korábbiakhoz hasonlóan szinte csak a főtermék (**40d**) képződött, az *N*-metil-származék (**41d**) csupán 8%-ban keletkezett (4. Táblázat/7. kísérlet). Felére csökkentve az aldehid mennyiségét 99%-os tisztasággal, 70%-os termeléssel kaptunk meg a várt butil-fenil-benzilaminometil-foszfinátot (**40d**) (4. Táblázat/8. kísérlet).



4. Táblázat Egyszeres foszfa-Mannich-reakciók butil-fenil-*H*-foszfináttal

Kísérlet	R	Paraformaldehid mennyiség [ekv]	Termékarány [%] ^a		Termelés [%] ^b
			40	41	
1	Pr (a)	1	75	25	
2		0,3	100	0	54
3	Bu (b)	1	72	28	
4		0,5	98	2	52
5	^c Hex (c)	1	60	40	
6		0,3	99	1	63
7	Bn (d)	1	92	8	
8		0,5	99	1	70

^aGC alapján.

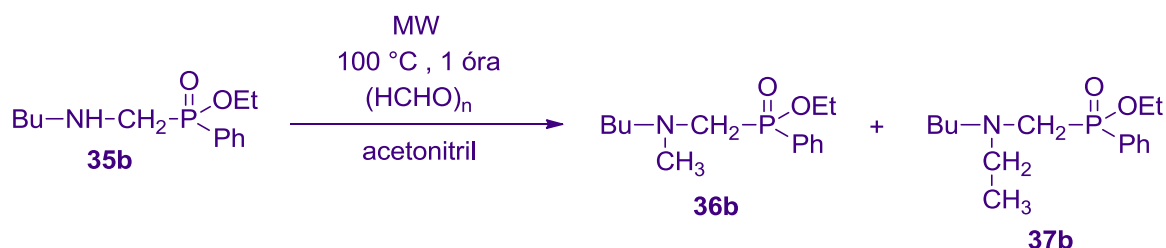
^bOszlopkromatográfiás tisztítás után.

3.2.4. Az *N*-metil-származékok keletkezésének vizsgálata

A továbbiakban vizsgálni kívántuk az *N*-metil-származékok képződését. Kísérleteink során a kipreparált etil-fenil-butilaminometil-foszfinátot (**35b**) paraformaldehiddel reagáltattuk. Ebben az esetben a reakciókat a reakcióelegy heterogenitása miatt acetonitril oldószerben végeztük.

Először ekvivalens mennyiségű aldehiddel vittük reakcióba az aminofoszfinátot (**35b**) (5. Táblázat/1. kísérlet). Ekkor azt találtuk, hogy 45%-ban az *N*-metil-származék (**36b**) képződött, és mellette meglepetésre 55%-ban az aminofoszfinát (**35b**) *N*-etil-származékát (**37b**) mutattuk ki. Az utóbbi termék (**37b**) feltehetően a kiindulási etil-fenil-butilaminometil-foszfinát (**35b**) etilezésével keletkezhetett. Feleslegben véve a paraformaldehidet is végrehajtottuk a reakciót (5. Táblázat/2. kísérlet). Ekkor már azt tapasztaltuk, hogy főleg az *N*-metil-származék (**36b**) keletkezett.

A vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a foszfa-Mannich-reakciók során az *N*-metil-származékok képződése a paraformaldehid metilezésének köszönhető.



5. Táblázat Az *N*-metilezési kísérletek

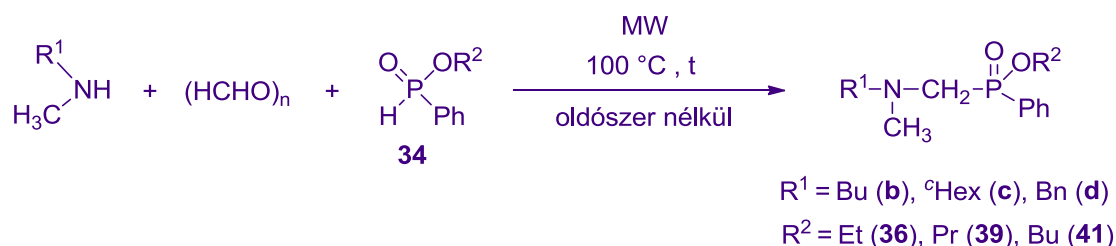
Kísérlet	Paraformaldehid mennyiség [ekv]	Termékarány [%]	
		36b	37b
1	1	45	55
2	3	70	30

Az *N*-metil-származékok szerkezetének igazolása érdekében megkíséreltük más úton is előállítani őket. Ezért szekunder aminokkal is végeztünk egyszeres foszfa-Mannich-reakciókat. Az *N*-metil-aminok (*N*-metil-butil-, *N*-metil-ciklohexil- vagy *N*-metil-benzil-amin) ekvivalens paraformaldehiddel és ekvivalens alkil-fenil-*H*-foszfinátokkal történő kondenzációit is MW besugárással, katalizátor- és oldószermentes körülmények között valósítottuk meg. A 100 °C-os hőmérsékletet itt is megfelelőnek találtuk, azonban egy esetben az 1 órás reakcióidő helyett 1,5 órára volt szükség, hogy a reakció teljesen lejártsódjon.

Az *N*-metil-butyl-amin, paraformaldehiddel és etil-fenil-*H*-foszfináttal (**34a**) reagáltatva, a kívánt *N*-metil-származékot (**36b**) 72%-os termeléssel kaptuk meg (6. Táblázat/1. kísérlet). Az *N*-metil-ciklohexil-ammal gyengébben ment a kondenzáció, így itt csak 58%-os termelést értünk el (6. Táblázat/2. kísérlet). Az *N*-metil-benzil-amin esetén hasonló termeléssel jutottunk a várt etil-fenil-benzilmetilaminometil-foszfináthoz (**36d**), mint *N*-metil-butyl-ammal (6. Táblázat/1. és 3. kísérletek).

A modellreakciót propil-fenil-*H*-foszfináttal (**34b**) is tanulmányoztuk. Először *N*-metil-butyl-ammal végeztük el a kondenzációt, és hasonló eredményt kaptunk, mint etil-fenil-*H*-foszfináttal (**34a**) (6. Táblázat/4. kísérlet).

Végül az *N*-metil-butyl-amin paraformaldehiddel és butyl-fenil-*H*-foszfináttal (**34c**) végzett reakcióját is végrehajtottuk, és 1 órás besugárzás után jó termeléssel (81%) kaptuk a kívánt butyl-fenil-butylmetilaminometil-foszfinátot (**41b**) (6. Táblázat/5. kísérlet).



6. Táblázat Egyszeres foszfa-Mannich-reakciók szekunder aminokkal

Kísérlet	R ²	R ¹	t [óra]	Termelés [%] ^a
1	Et (36)	Bu (b)	1	72
2		^c Hex (c)	1,5	58 ^b
3		Bn (d)	1	69 ^b
4	Pr (39)	Bu (b)	1	70
5	Bu (41)	Bu (b)	1	81

^a2-3 cm-es szilikagélen való átszűrés után.

^bOszlopkromatográfiás tisztítás után.

3.3. Bisz(foszfa-Mannich)-reakciók alkil-fenil-*H*-foszfinátokkal

A kondenzációk lejátszódását kétszeres feleslegben vett paraformaldehid és alkil-fenil-*H*-foszfinát (etil-, propil- vagy butyl-fenil-*H*-foszfinát) esetén is tanulmányoztuk.

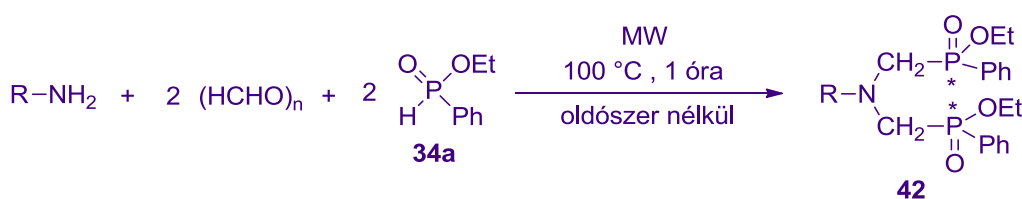
Kutatómunkám előzményeként csoportunkban már sikeresen valósították meg a ciklohexil-, illetve a benzil-amin paraformaldehiddel és etil-fenil-*H*-foszfináttal végzett bisz(foszfa-Mannich)-reakcióját [52,53]. Ezen kondenzációk esetén is a 100 °C-os hőmérséklet és az 1 órás reakcióidő bizonyult optimálisnak. Ez szolgáltatott nekünk alapot a reakciókörülmények megválasztásához. A ciklohexil-, illetve a benzil-amin reakcióját

paraformaldehyddel és etil-fenil-*H*-foszfináttal mi is elvégeztük, és hasonló eredményeket kaptunk.

A reakciók lejátszódását vékonyréteg kromatográfias vizsgálatokkal, illetve LC-MS mérésekkel követtük. Az előállított bisz-vegyületek azonosítását ^{31}P , ^1H és ^{13}C NMR, illetve HRMS spektrumok segítségével végeztük.

3.3.1. Reakciók etil-fenil-*H*-foszfináttal

A bisz(foszfa-Mannich)-reakciókat először etil-fenil-*H*-foszfináttal (**34a**) vizsgáltuk. A kondenzációk során a különféle primer aminokat két ekvivalens mennyiségű paraformaldehyddel és két ekvivalens mennyiségű etil-fenil-*H*-foszfináttal (**34a**) reagáltattuk katalizátor és oldószer nélkül, MW körülmények között. A reakciók minden esetben szelektíven a megfelelő bisz-vegyületet (**42**) eredményezték. Először alifás aminokkal tanulmányoztuk a modellreakciót. Propil-, illetve butil-aminnal a kondenzáció hasonlóan játszódott le, a kívánt termékeket (**42a**, illetve **42b**) 84%, illetve 80%-os termeléssel kaptuk meg (7. Táblázat/1. és 2. kísérletek). A ciklohexil-amin esetén 60%-os termeléssel sikerült előállítanunk a várt bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-ciklohexil-amint (**42c**) (7. Táblázat/3. kísérlet). A legjobb eredményt benzil-aminnal értük el, ekkor 97%-ban jutottunk a kívánt biszfoszfináthoz (**42d**) (7. Táblázat/4. kísérlet). Végül 4-metoxibenzil-aminnal is megvalósítottuk a kétszeres kondenzációt, ebben az esetben 84%-os termeléssel kaptuk a megfelelő bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-amint (**42e**) (7. Táblázat/5. kísérlet).



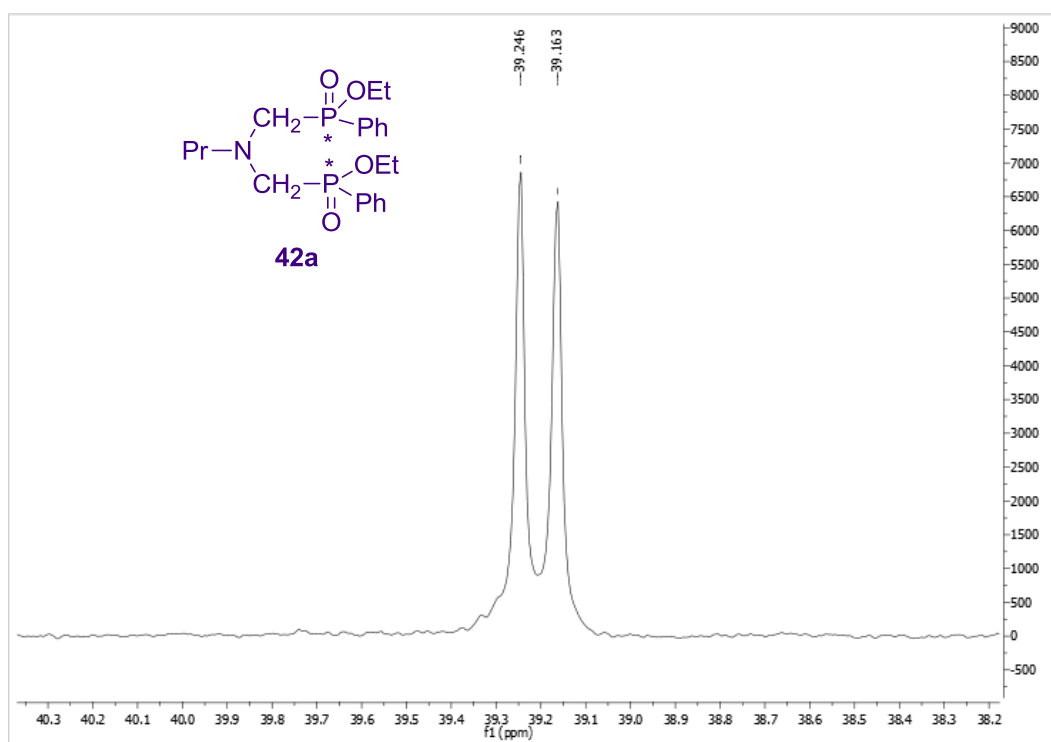
R = Pr (**a**), Bu (**b**), $^{\circ}\text{Hex}$ (**c**), Bn (**d**), 4-MeOBn (**e**)

7. Táblázat Bisz(foszfa-Mannich)-reakciók etil-fenil-*H*-foszfináttal

Kísérlet	R	Termelés [%] ^a
1	Pr (a)	84
2	Bu (b)	80
3	$^{\circ}\text{Hex}$ (c)	60
4	Bn (d)	97
5	4-MeOBn (e)	84

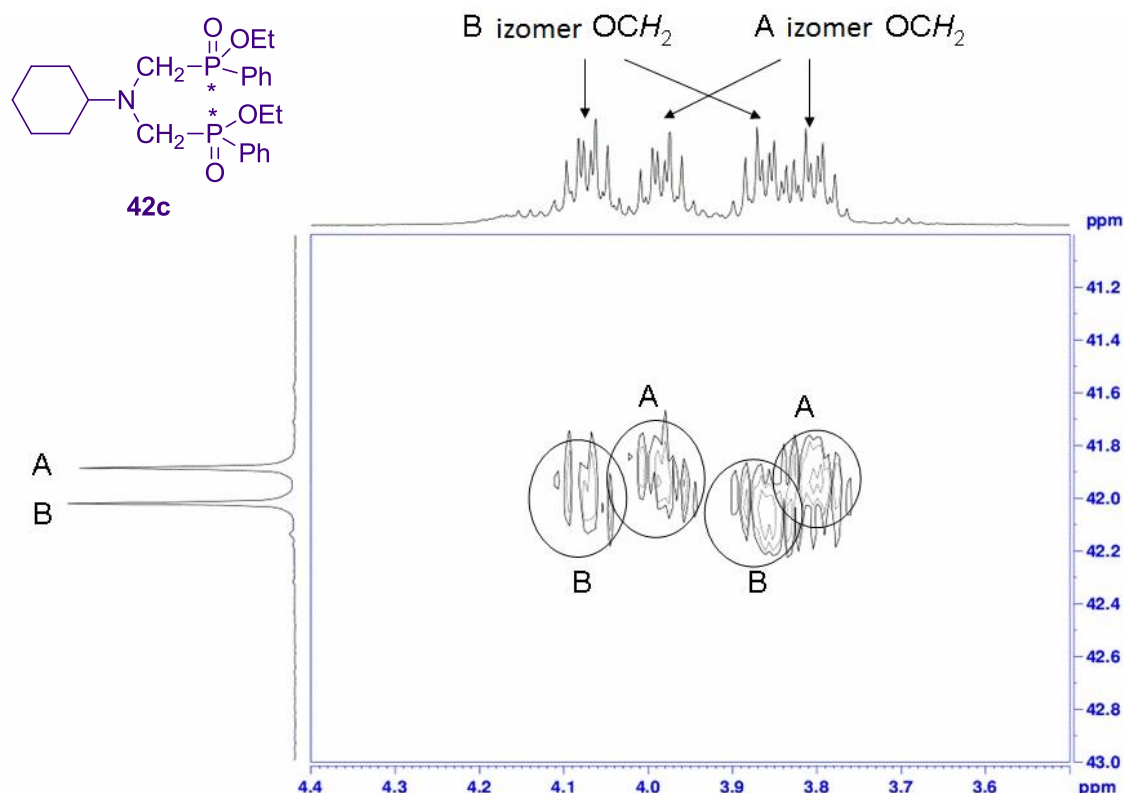
^a2-3 cm-es szilikagélén való átszűrés után.

A vegyületek azonosítása során azt találtuk, hogy a GC kromatogramokon, illetve a ^{31}P NMR spektrumokon a termékek két jól elkülönült, hasonló nagyságú jelet adtak. Ebből arra következtettünk, hogy a királis foszforatom miatt minden esetben diasztereomerek 1:1 arányú keverékét kaptuk termékként. Példaként a bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-propil-amin (**42a**) ^{31}P NMR spektrumát mutatom be (1. *Ábra*).



1. *Ábra* A bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-propil-amin (**42a**) ^{31}P NMR spektruma

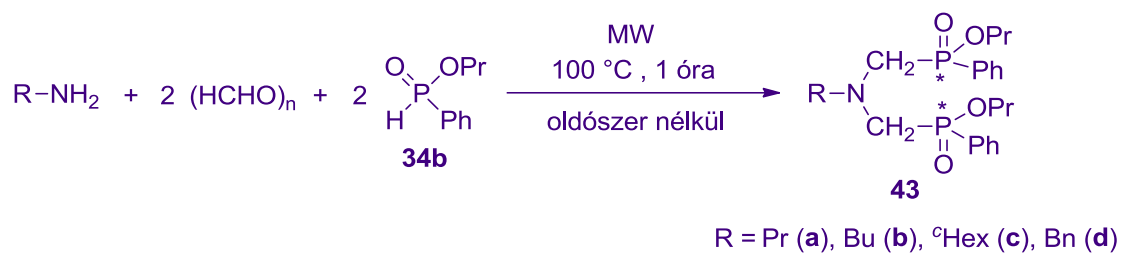
Ahogy a fejezet elején említettem, kutatócsoportunkban már korábban kipreparálták és igazolták a bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-ciklohexil-amin (**42c**) szerkezetét [53]. A vegyületről a rutin ^{31}P , ^1H és ^{13}C NMR mérések mellett ^{31}P -lecsatolt ^1H spektrumokat, illetve két dimenziós (COSY, HMQC, HMBC) NMR felvételeket is készítettek. A ^{31}P NMR spektrum két jeléhez a ^1H spektrum jeleit hozzárendelni egy ^1H - ^{31}P heteronukleáris korrelációs HMBC spektrum alapján kezdték el (2. *Ábra*). További kétdimenziós spektrumok (COSY, HMQC) segítségével már sikerült teljesen elkülöníteniük a két diasztereomer ^1H és ^{13}C NMR jeleit.



2. Ábra A bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-ciklohexil-aminról (**42c**) készített ^1H - ^{31}P HMBC NMR felvétel részlete [53]

3.3.2. Reakciók propil-fenil-*H*-foszfináttal

A primer aminokat két ekvivalens mennyiségű paraformaldehiddel és propil-fenil-*H*-foszfináttal (**34b**) is reagáltattuk. A propil-amin esetén a megfelelő bisz termékhez (**43a**) 75%-os termeléssel jutottunk (8. Táblázat/1. kísérlet). Butil-ammal végezve a reakciót, a kívánt bisz(propil-fenilfoszfinátometil)-butil-amint (**43b**) 83%-os termeléssel kaptuk meg (8. Táblázat/2. kísérlet). A ciklohexil-amint kétszeres feleslegben vett paraformaldehiddel és propil-fenil-*H*-foszfináttal (**34b**) reagáltatva, tisztítást követően 64%-os termeléssel izoláltuk a biszaminofoszfinátot (**43c**) (8. Táblázat/3. kísérlet). Végül a modellreakciót benzil-ammal is végrehajtottuk, és ekkor 78%-os termeléssel jutottunk a megfelelő bisz vegyülethez (**43d**) (8. Táblázat/4. kísérlet).



8. Táblázat Bisz(foszfa-Mannich)-reakciók propil-fenil-*H*-foszfináttal

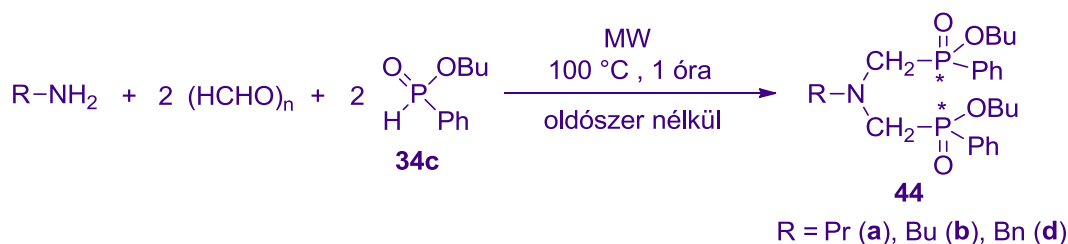
Kísérlet	R	Termelés [%] ^a
1	Pr (a)	75
2	Bu (b)	83 ^b
3	^c Hex (c)	64
4	Bn (d)	78

^aOszlopkromatográfiás tisztítás után.

^b2-3 cm-es szilikagélen való átszűrés után.

3.3.3. Reakciók butil-fenil-*H*-foszfináttal

Végül butil-fenil-*H*-foszfináttal (**34c**) is végeztünk bisz(foszfa-Mannich)-reakciókat. A kondenzációt a korábbiakhoz hasonlóan MW körülmények között 100 °C-on, 1 órás reakcióidővel hajtottuk végre. Propil-aminnal végezve a reakciót, 90%-os termeléssel jutottunk a bisz(butil-fenilfoszfinátometil)-propil-aminhoz (**44a**) (9. Táblázat/1. kísérlet). Butil-aminnal is hasonló eredményt kaptunk, ekkor 87%-ban képződött a **44b** biszfoszfinát (9. Táblázat/2. kísérlet). A kondenzációt végül benzil-aminnal hajtottuk végre, és a bisz(butil-fenilfoszfinátometil)-benzil-amint (**44d**) 80%-os kaptuk meg (9. Táblázat/3. kísérlet).



9. Táblázat Bisz(foszfa-Mannich)-reakciók butil-fenil-*H*-foszfináttal

Kísérlet	R	Termelés [%] ^a
1	Pr (a)	90
2	Bu (b)	87
3	Bn (d)	80

^a2-3 cm-es szilikagélen való átszűrés után.

4. Kísérletek részletes leírása

4.1. Az alkalmazott készülékek leírása

A reakciókat nyomástartó feltétellel ellátott 300 W-os CEM Discover típusú mikrohullámú reaktorban hajtottuk végre 20-30 W teljesítményen, izotermikus üzemmódban.

A reakcióelegyek tisztítása oszlopkromatográfias elválasztással szilikagél adszorbensen történt.

A gázkromatográfias méréseket HP 5890 típusú 2-es szériájú, FID detektorral felszerelt készülék segítségével végeztük el. A gázkromatográf egy 15 m × 0,18 mm-es Restek, Rtx-5 típusú 0,20 μm filmvastagságú kolonnát tartalmaz. A kolonna hőmérséklete 1 percre 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.

A GC-MS felvételeket Agilent 6890 N-GC-5973 N-MSD típusú készülékkel vettük fel. A készülék egy 30 m × 0,25 mm Restek, Rtx-5SILMS típusú kolonnát tartalmaz, melyen 0,25 μm vastagságú filmréteg van. A kolonna hőmérséklete 1 percre 45 °C, majd a hőmérsékletprogram percenként 10 °C-ot emelkedik, míg el nem éri a 310 °C-ot és 17 percen keresztül tartja ezt a hőmérsékletet. Az injektor hőmérséklete 250 °C. He a vivőgáz. A mérések Splitless üzemmódban mentek.

Az LC-MS vizsgálatokat egy Agilent 1200 folyadékkromatográfias készüléken végeztük, melyhez egy 6130 kvadrupól tömegspektrométert csatoltak ESI ionforrással (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA). A vizsgálatokat 25 °C-on végeztük Gemini C18 típusú oszlopon (150 mm × 4,6 mm, 3 μm; Phenomenex, Torrance, CA, USA), ahol a mozgófázis áramlási sebessége 0,60 ml/min volt. A használt eluenskeverék két összetevője: A: 0,1% AcOH tartalmú víz, B: 0,1% AcOH tartalmú acetonitril. 0→3 perc 5% B, 3→13 perc gradiens elúció, 13→20 perc 95% B. Az injektált térfogat 20 μl. A kromatográfias profil 256 nm-en lett rögzítve. A MSD működési paraméterei a következők: pozitív ionizációs mód, szkennelési spektrum $m/z = 100$ tól 1000-ig, szárítógáz hőmérséklete 300 °C, nitrogén áramlási sebesség 12 l/min, porlasztónyomás 60 psi, kapilláris feszültség 2500 V.

Az előállított vegyületek szerkezetét ³¹P, ¹³C és ¹H NMR spektroszkópiával igazoltuk. A ¹³C és ¹H NMR spektrumok Bruker DRX-500 típusú spektrométerrel 125,7, illetve 500 MHz-en készültek, referenciaanyagként TMS szolgált. A ³¹P NMR felvételeket pedig Bruker AV-300

típusú készüléken 121,5 MHz-en készítették, a kémiai eltolódásokat 85%-os foszforsavhoz viszonyították.

A nagyfelbontású tömegspektroszkópiás méréseket Shimadzu LCMS-ITTOF típusú készülékekkel végezték.

4.2. Általános előirat az alkil-fenil-*H*-foszfinátok előállítására

0,28 g (2,0 mmol) fenil-*H*-foszfinsav, 2,4 mmol alkil-halogenid (0,19 ml etil-jodid, 0,22 ml propil-bromid vagy 0,26 ml butil-bromid) és 0,31 ml (2,2 mmol) trietil-amin elegyét 80 °C-on 5 vagy 15 percig kevertettük nyomástartó feltétellel ellátott CEM Discover típusú mikrohullámú reaktorban. A kapott reakcióelegyet 1-1,5 cm szilikagélen átszűrtük (eluens: etil-acetát). Az alkil-fenil-*H*-foszfinátokat színtelen olajként kaptuk meg.

4.2.1. Etil-fenil-*H*-foszfinát (34a)

Termelés: 94%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 22,7; δ [56]: 24,7; $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 171,0575$, $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2\text{P}$ -re számított 171,0575.

4.2.2. Propil-fenil-*H*-foszfinát (34b)

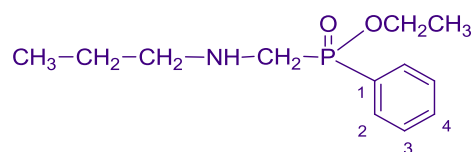
Termelés: 97%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 25,7; δ [56]: 24,9; $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 185,0733$, $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2\text{P}$ -re számított 185,0731.

4.2.3. Butil-fenil-*H*-foszfinát (34c)

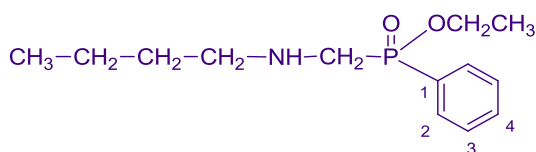
Termelés: 96%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 25,1; δ [56]: 24,9; $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 199,0888$, $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{P}$ -re számított 199,0888.

4.3. Általános előirat az alkil-fenil-aminometil-foszfinátok előállítására

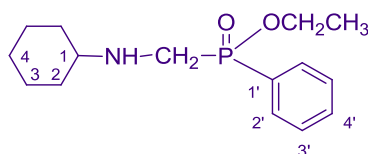
1,7 mmol primer amin (0,14 ml propil-amin, 0,17 ml butil-amin, 0,19 ml ciklohexil-amin, 0,19 ml benzil-amin vagy 0,22 ml 4-metoxibenzil-amin), 0,05 g (1,7 mmol) vagy 0,03 g (0,85 mmol) vagy 0,02 g (0,51 mmol) paraformaldehid és 1,7 mmol alkil-fenil-*H*-foszfinát (0,26 ml etil-fenil-*H*-foszfinát, 0,29 ml propil-fenil-*H*-foszfinát vagy 0,31 ml butil-fenil-*H*-foszfinát) elegyét 100 °C-on 1 óráig kevertettük nyomástartó feltétellel ellátott CEM Discover típusú mikrohullámú reaktorban. A reakcióban képződött vizet vákuum segítségével eltávolítottuk, majd az így kapott nyersterméket 2-3 cm szilikagélen átszűrtük vagy oszlopkromatográfiával (szilikagél, eluens: 3% metanol tartalmú diklórmetán) tisztítottuk.

4.3.1. Etil-fenil-propilaminometil-foszfinát (35a)

Termelés: 42%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 39,7; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 11,4 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 16,5 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,1$, OCH_2CH_3), 22,7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 48,6 (d, $^1J_{\text{CP}} = 110,3$, CH_2P), 53,2 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13,5$, CH_2N), 60,9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,7$, OCH_2), 128,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 12,3$, C_2), 130,1 (d, $^1J_{\text{CP}} = 122,0$, C_1), 131,8 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9,7$, C_3), 132,4 (d, $J_{\text{CP}} = 2,7$, C_4); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,83 (t, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 1,29 (t, $J_{\text{HH}} = 7,0$, 3H, OCH_2CH_3), 1,36–1,50 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,57 (s, 1H, NH), 2,59 (t, $^3J_{\text{HP}} = 7,2$, 2H, CH_2N), 3,10 (d, $^1J_{\text{HP}} = 9,2$, 2H, CH_2P), 3,84–3,99 (m, 1H) és 4,03–4,19 (m, 1H) (OCH_2), 7,42–7,59 (m, 3H, C_3H , C_4H), 7,75–7,90 (m, 2H, C_2H); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 242,1301$, $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{P}$ -re számított 242,1304.

4.3.2. Etil-fenil-butilaminometil-foszfinát (35b)

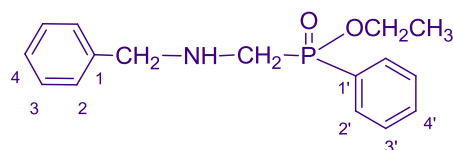
Termelés: 50%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 39,8; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 13,9 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}$), 16,5 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,1$, OCH_2CH_3), 20,2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$), 31,8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 48,7 (d, $^1J_{\text{CP}} = 110,2$, CH_2P), 51,1 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13,5$, CH_2N), 60,9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,5$, OCH_2), 128,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 12,3$, C_2), 130,2 (d, $^1J_{\text{CP}} = 122,4$, C_1), 131,8 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9,7$, C_3), 132,4 (d, $J_{\text{CP}} = 1,9$, C_4); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J_{\text{HH}} = 7,3$, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$), 1,24–1,30 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$), 1,31 (t, $J_{\text{HH}} = 7,0$, 3H, OCH_2CH_3), 1,37–1,45 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,60 (s, 1H, NH), 2,63 (t, $^3J_{\text{HP}} = 7,2$, 2H, CH_2N), 3,13 (d, $^1J_{\text{HP}} = 10,5$, 2H, CH_2P), 3,89–3,98 (m, 1H) és 4,09–4,17 (m, 1H) (OCH_2), 7,46–7,53 (m, 2H, C_3H), 7,54–7,59 (m, 1H, C_4H), 7,81–7,88 (m, 2H, C_2H); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 256,1469$, $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{P}$ -re számított 256,1461.

4.3.3. Etil-fenil-ciklohexilaminometil-foszfinát (35c)

Termelés: 62%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 40,3; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 16,5 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,1$, OCH_2CH_3), 24,7 (C_3), 26,0 (C_4), 32,9 (C_2), 45,8 (d, $^1J_{\text{CP}} = 110,7$, CH_2P), 57,7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13,4$,

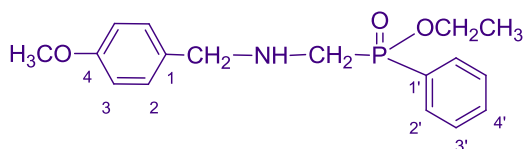
C_1), 60,9 (d, $^2J_{CP} = 6,7$, OCH_2), 128,4 (d, $^2J_{CP} = 12,3$, C_2'), 130,2 (d, $^1J_{CP} = 123,0$, C_1'), 131,8 (d, $^3J_{CP} = 9,7$, C_3'), 132,3 (d, $J_{CP} = 2,7$, C_4'); 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0,91–1,23 (m, 5H, C_2H_{ax} , C_3H_{ax} , C_4H_{ax}), 1,29 (t, $J_{HH} = 7,1$, 3H, OCH_2CH_3), 1,51–1,83 (m, 5H, C_2H_{eq} , C_3H_{eq} , C_4H_{eq}), 2,15 (s, 1H, NH), 2,33–2,45 (m, 1H, C_1H), 3,12 (d, $^1J_{HP} = 9,8$, 2H, CH_2P), 3,84–3,99 (m, 1H) és 4,04–4,18 (m, 1H) (OCH_2), 7,40–7,58 (m, 3H, $C_3'H$, $C_4'H$), 7,75–7,89 (m, 2H, $C_2'H$); $[M+H]^+_{m\acute{e}rt} = 282,1612$, $C_{15}H_{25}NO_2P$ -re számított 282,1617.

4.3.4. Etil-fenil-benzilaminometil-foszfinát (35d)



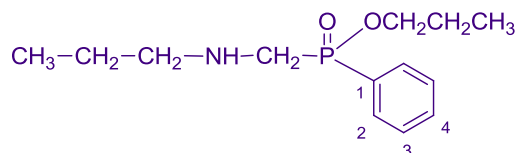
Termelés: 73%; ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ : 39,7; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 16,5 (d, $^3J_{CP} = 6,3$, CH_3), 47,6 (d, $^1J_{CP} = 111,4$, CH_2P), 54,7 (d, $^3J_{CP} = 14,5$, CH_2N), 61,0 (d, $^2J_{CP} = 6,7$, OCH_2), 127,1 (C_4), 128,1 (C_3)*, 128,3 (C_2)*, 128,5 (d, $^3J_{CP} = 12,4$, C_2'), 130,0 (d, $^1J_{CP} = 123,2$, C_1'), 131,9 (d, $^2J_{CP} = 9,8$, C_3'), 132,4 (d, $J_{CP} = 2,7$, C_4'), 139,2 (C_1), *felcserélhető; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1,31 (t, $J_{HH} = 7,0$, 3H, CH_3), 1,78 (s, 1H, NH), 3,09 (d, $^1J_{HP} = 10,3$, 2H, CH_2P), 3,83 (s, 2H, CH_2N), 4,02–4,20 (m, 2H, OCH_2), 7,15–7,33 (m, 5H, ArH), 7,43–7,62 (m, 3H, Ar'H), 7,78–7,90 (m, 2H, Ar'H); $[M+H]^+_{m\acute{e}rt} = 290,1303$, $C_{16}H_{21}NO_2P$ -re számított 290,1304.

4.3.5. Etil-fenil-4-metoxibenzilaminometil-foszfinát (35e)



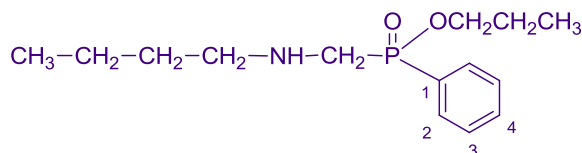
Termelés: 60%; ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ : 39,9; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 16,4 (d, $^3J_{CP} = 6,2$, OCH_2CH_3), 47,4 (d, $^1J_{CP} = 111,4$, CH_2P), 54,1 (d, $^3J_{CP} = 14,6$, CH_2NH), 55,2 (OCH_3), 60,9 (d, $^2J_{CP} = 6,7$, OCH_2), 113,7 (C_3), 128,5 (d, $J_{CP} = 12,4$, C_2'), 129,3 (C_2), 130,0 (d, $J_{CP} = 123,3$, C_1'), 131,3 (C_1), 131,8 (d, $J_{CP} = 9,8$, C_3'), 132,4 (d, $J_{CP} = 2,7$, C_4'), 158,7 (C_4); 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1,30 (t, $J_{PH} = 6,9$, 3H, CH_3), 1,98 (s, 1H, NH), 3,07 (d, $^1J_{PH} = 10,1$, 2H, CH_2P), 3,76 (s, 2H, CH_2N), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 4,01–4,20 (m, 2H, OCH_2), 6,81 (d, $J_{HH} = 7,8$, 2H, C_3H)^a, 7,13 (d, $J_{HH} = 8,1$, 2H, C_2H)^a, 7,43–7,63 (m, 3H, Ar'H), 7,76–7,90 (m, 2H, Ar'H), ^afelcserélhető; $[M+H]^+_{m\acute{e}rt} = 322,1576$, $C_{17}H_{25}NO_3P$ -re számított 322,1572.

4.3.6. Propil-fenil-propilaminometil-foszfinát (38a)



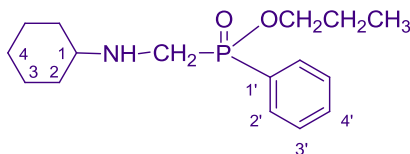
Termelés: 48%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 39,7; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 10,0 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 11,4 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 22,7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 23,9 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,2$, OCH_2CH_2), 48,5 (d, $^1J_{\text{CP}} = 110,2$, CH_2P), 53,1 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13,3$, CH_2N), 66,3 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9$, OCH_2), 128,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 12,3$, C_2), 130,1 (d, $^1J_{\text{CP}} = 122,6$, C_1), 131,8 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9,7$, C_3), 132,4 (d, $J_{\text{CP}} = 2,7$, C_4); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,86 (t, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 0,94 (t, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1,38–1,52 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1,67–1,72 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,17 (s, 1H, NH), 2,61 (t, $^3J_{\text{HP}} = 7,1$, 2H, CH_2N), 3,13 (d, $^1J_{\text{HP}} = 10,2$, 2H, CH_2P), 3,74–3,86 (m, 1H) és 3,96–4,08 (m, 1H) (OCH_2), 7,44–7,61 (m, 3H, C_3H , C_4H), 7,79–7,90 (m, 2H, C_2H).

4.3.7. Propil-fenil-butilaminometil-foszfinát (38b)



Termelés: 50%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 39,6; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 10,1 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 13,9 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NH}$), 20,2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}$), 23,9 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31,7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 48,6 (d, $^1J_{\text{CP}} = 109,8$, CH_2P), 51,0 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13,0$, CH_2N), 66,4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9$, OCH_2), 128,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 12,3$, C_2), 130,1 (d, $^1J_{\text{CP}} = 122,8$, C_1), 131,8 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9,7$, C_3), 132,4 (d, $J_{\text{CP}} = 2,6$, C_4); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,84 (t, $J_{\text{HH}} = 7,3$, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}$), 0,92 (t, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1,22–1,31 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 1,36–1,43 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1,63–1,71 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,95 (s, 1H, NH), 2,62 (t, $^3J_{\text{HP}} = 7,2$, 2H, CH_2N), 3,12 (d, $^1J_{\text{HP}} = 10,5$, 2H, CH_2P), 3,74–3,82 (m, 1H, OCH_2), 3,97–4,04 (m, 1H, OCH_2), 7,44–7,56 (m, 3H, C_3H , C_4H), 7,79–7,85 (m, 2H, C_2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 270,1620, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{P}$ -re számított 270,1617.

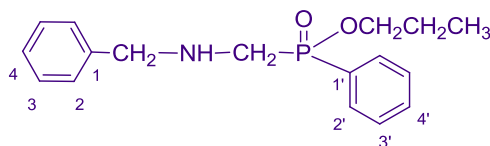
4.3.8. Propil-fenil-ciklohexilaminometil-foszfinát (38c)



Termelés: 63%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 40,2; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 10,1 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 23,9 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 24,7 (C_3), 26,0 (C_4), 32,9 (C_2), 45,7 (d, $^1J_{\text{CP}} = 110,4$, CH_2P), 57,6 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13,2$, C_1), 66,4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9$, OCH_2), 128,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 12,3$, C_2'), 130,2 (d, $^1J_{\text{CP}} = 123,2$, C_1'), 131,8 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9,7$, C_3'), 132,3 (d, $J_{\text{CP}} = 2,7$, C_4'); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,89–1,19 [0,94 (t, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) átlapol a $\text{C}_2\text{H}_{\text{ax}}$, $\text{C}_3\text{H}_{\text{ax}}$ és $\text{C}_4\text{H}_{\text{ax}}$ multiplett jeleivel, összes int. 8H], 1,52–1,83 (m, 8H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}_2\text{H}_{\text{eq}}$, $\text{C}_3\text{H}_{\text{eq}}$, $\text{C}_4\text{H}_{\text{eq}}$, NH), 2,36–2,48 (m, 1H, C_1H), 3,15 (d, $^1J_{\text{HP}} = 10,1$, 2H, CH_2P), 3,74–3,87 (m, 1H, OCH_2), 3,97–4,08 (m, 1H, OCH_2), 7,44–7,59 (m, 3H, $\text{C}_3'\text{H}$, $\text{C}_4'\text{H}$), 7,79–7,89 (m, 2H, $\text{C}_2'\text{H}$); $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 296,1781, $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{P}$ -re számított 296,1774.

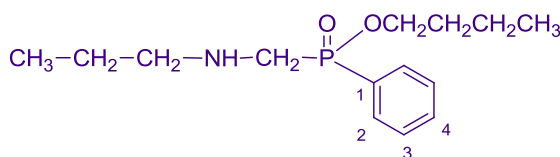
3,87–4,16 [4,01 (d, 1H, $J_{\text{HP}} = 19,9$, CHP) átlapol a CH_2O multipletjével, összes int. 5H],

4.3.9. Propil-fenil-benzilaminometil-foszfinát (38d)



Termelés: 63%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 39,7; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 10,1 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 23,9 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,3$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 47,5 (d, $^1J_{\text{CP}} = 111,2$, CH_2P), 54,7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 14,3$, CH_2N), 66,4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,8$, OCH_2), 127,1 (C_4), 128,1 (C_3)*, 128,3 (C_2)*, 128,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 12,4$, C_2'), 130,0 (d, $^1J_{\text{CP}} = 123,6$, C_1'), 131,9 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9,7$, C_3'), 132,4 (d, $J_{\text{CP}} = 2,6$, C_4'), 139,2 (C_1), *felcserélhető; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,91 (t, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 3H, CH_3), 1,63–1,71 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,89 (s, 1H, NH), 3,06–3,10 (m, 2H, CH_2P), 3,75–3,81 (m, 1H, OCH_2), 3,82 (s, 2H, CH_2N), 3,97–4,04 (m, 1H, OCH_2), 7,17–7,28 (m, 5H, ArH), 7,44–7,50 (m, 2H, $\text{C}_3'\text{H}$), 7,53–7,58 (m, 1H, $\text{C}_4'\text{H}$), 7,78–7,85 (m, 2H, $\text{C}_2'\text{H}$); $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 304,1464, $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{P}$ -re számított 304,1461.

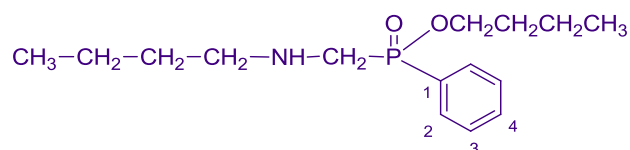
4.3.10. Butil-fenil-propilaminometil-foszfinát (40a)



Termelés: 54%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 39,7; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 11,4 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}$), 13,5 ($\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 18,7 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22,7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 32,5 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,1$,

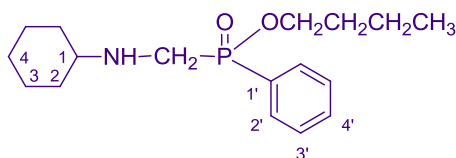
OCH₂CH₂CH₂CH₃), 48,5 (d, ¹J_{CP} = 110,1, CH₂P), 53,1 (d, ³J_{CP} = 13,2, CH₂N), 64,6 (d, ²J_{CP} = 6,9, OCH₂), 128,5 (d, ²J_{CP} = 12,3, C₂), 130,1 (d, ¹J_{CP} = 122,6, C₁), 131,8 (d, ³J_{CP} = 9,8, C₃), 132,3 (d, J_{CP} = 2,7, C₄); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0,85 (t, J_{HH} = 7,4, 3H, CH₃(CH₂)₂NH), 0,90 (t, J_{HH} = 7,4, 3H, O(CH₂)₃CH₃), 1,29–1,49 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂NH, O(CH₂)₂CH₂CH₃), 1,54–1,68 (m, 3H, NH, OCH₂CH₂), 2,58 (t, ³J_{HP} = 7,1, 2H, CH₂N), 3,10 (d, ¹J_{HP} = 9,6, 2H, CH₂P), 3,75–3,88 (m, 1H, OCH₂), 3,98–4,10 (m, 1H, OCH₂), 7,39–7,59 (m, 3H, C₃H, C₄H), 7,75–7,87 (m, 2H, C₂H); [M+H]⁺_{mért} = 270,1620, C₁₄H₂₅NO₂P-re számított 270,1617.

4.3.11. Butil-fenil-butilaminometil-foszfinát (40b)

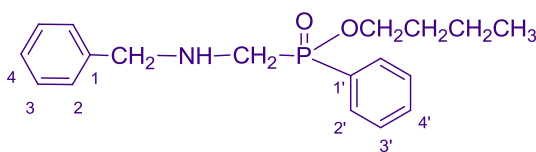


Termelés: 52%; ³¹P NMR (CDCl₃) δ: 39,7; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 13,5 (CH₃(CH₂)₃NH), 13,8 (O(CH₂)₃CH₃), 18,7 (O(CH₂)₂CH₂CH₃), 20,1 (CH₃CH₂(CH₂)₂NH), 31,7 (CH₃CH₂CH₂CH₂NH), 32,5 (d, ³J_{CP} = 6,1, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 48,6 (d, ¹J_{CP} = 110,0, CH₂P), 51,0 (d, ³J_{CP} = 13,3, CH₂N), 64,5 (d, ²J_{CP} = 6,9, OCH₂), 128,5 (d, ²J_{CP} = 12,3, C₂), 130,1 (d, ¹J_{CP} = 122,5, C₁), 131,8 (d, ³J_{CP} = 9,7, C₃), 132,3 (d, J_{CP} = 2,7, C₄); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0,85 (t, J_{HH} = 7,3, 3H, CH₃(CH₂)₃NH), 0,88 (d, J_{HH} = 10,2, 3H, CH₃(CH₂)₃O), 1,18–1,42 (m, 6H, CH₃CH₂(CH₂)₂NH, CH₃CH₂CH₂CH₂NH, O(CH₂)₂CH₂CH₃), 1,28 (s, 1H, NH) 1,56–1,67 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 2,60 (t, ³J_{HP} = 7,0, 2H, CH₂N), 3,09 (d, ¹J_{HP} = 9,4, 2H, CH₂P), 3,73–3,87 (m, 1H, OCH₂), 3,97–4,10 (m, 1H, OCH₂), 7,39–7,58 (m, 3H, C₃H, C₄H), 7,74–7,87 (m, 2H, C₂H); [M+H]⁺_{mért} = 284,1778, C₁₅H₂₇NO₂P-re számított 284,1774.

4.3.12. Butil-fenil-ciklohexilaminometil-foszfinát (40c)



Termelés: 63%; ³¹P NMR (CDCl₃) δ: 40,2; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 13,6 (O(CH₂)₃CH₃), 18,8 (O(CH₂)₂CH₂CH₃), 24,7 (C₃), 26,0 (C₄), 32,6 (d, ³J_{CP} = 6,1, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 32,9 (C₂), 45,6 (d, ¹J_{CP} = 110,2, CH₂P), 57,6 (d, ³J_{CP} = 12,9, C₁), 64,7 (d, ²J_{CP} = 6,5, OCH₂), 128,5 (d, ²J_{CP} = 12,4, C_{2'}), 130,2 (d, ¹J_{CP} = 122,5, C_{1'}), 131,8 (d, ³J_{CP} = 9,7, C_{3'}), 132,3 (d, J_{CP} = 2,7, C_{4'}).

4.3.13. Butil-fenil-benzilaminometil-foszfinát (40d)

Termelés: 65%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 39,6; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 13,6 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}$), 18,8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 32,6 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 47,5 (d, $^1J_{\text{CP}} = 111,2$, CH_2P), 54,7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 14,3$, CH_2N), 64,7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,8$, OCH_2), 127,1 (C_4), 128,1 (C_2)*, 128,4 (C_3)*, 128,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 12,4$, C_2'), 130,1 (d, $^1J_{\text{CP}} = 123,5$, C_1'), 131,9 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9,7$, C_3'), 132,4 (d, $J_{\text{CP}} = 2,7$, C_4'), 139,3 (C_1), *felcserélhető; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,82 (t, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}$), 1,23–1,38 (m, 2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,51–1,62 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1,74 (s, 1H, NH), 3,02 (d, $^1J_{\text{HP}} = 9,8$, 2H, CH_2P), 3,71–3,83 (m, 3H, CH_2N , OCH_2), 3,93–4,05 (m, 1H, OCH_2), 7,11–7,24 (m, 5H, ArH), 7,36–7,54 (m, 3H, $\text{C}_3'\text{H}$, $\text{C}_4'\text{H}$), 7,67–7,82 (m, 2H, $\text{C}_2'\text{H}$); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 318,1617$, $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{P}$ -re számított 318,1617.

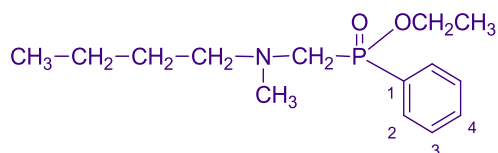
4.4. Általános előirat az *N*-metilezési kísérletekhez

0,025 g (0,098 mmol) etil-fenil-butylaminometil-foszfinát, 0,003 g (0,098 mmol) vagy 0,009 g (0,294 mmol) paraformaldehid és 0,1 ml acetonitril elegyét 100 °C-on 1 órán át kevertettük nyomástartó feltétellel ellátott CEM Discover típusú mikrohullámú reaktorban.

4.5. Általános előirat az alkil-fenil-metilaminometil-foszfinátok előállítására

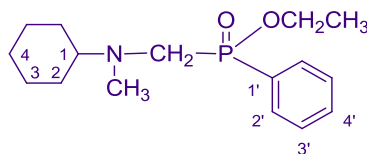
1,7 mmol szekunder amin (0,20 ml *N*-metil-butyl-amin, 0,22 ml *N*-metil-ciklohexil-amin vagy 0,22 ml *N*-metil-benzil-amin), 0,05 g (1,7 mmol) paraformaldehid és 1,7 mmol alkil-fenil-*H*-foszfinát (0,26 ml etil-fenil-*H*-foszfinát, 0,29 ml propil-fenil-*H*-foszfinát vagy 0,31 ml butyl-fenil-*H*-foszfinát) elegyét 100 °C-on 1 vagy 1,5 órán keresztül kevertettük nyomástartó feltétellel ellátott CEM Discover típusú mikrohullámú reaktorban. A reakcióban képződött vizet vákuum segítségével eltávolítottuk, majd az így kapott nyersteget 2-3 cm szilikagélén átszűrtük vagy oszlopkromatográfiával (szilikagél, eluens: 3% metanol tartalmú diklórometán) tisztítottuk.

4.5.1. Etil-fenil-butylmetilaminometil-foszfinát (36b)



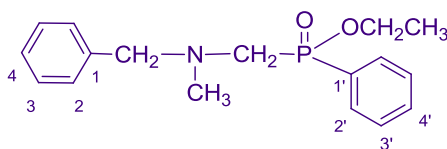
Termelés: 72%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 38,6; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 13,8 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}$), 16,5 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,2$, OCH_2CH_3), 20,1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 28,9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 44,0 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,2$, CH_3N), 55,9 (d, $^1J_{\text{CP}} = 118,8$, CH_2P), 59,0 (d, $^3J_{\text{CP}} = 10,6$, CH_2N), 60,9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,8$, OCH_2), 128,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 12,3$, C_2), 130,4 (d, $^1J_{\text{CP}} = 123,6$, C_1), 132,0 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9,6$, C_3), 132,4 (d, $J_{\text{CP}} = 2,6$, C_4); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,81 (t, $J_{\text{HH}} = 7,2$, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}$), 1,10–1,26 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 1,27–1,44 [1,31 (t, $J_{\text{HH}} = 7,0$, 3H, OCH_2CH_3) átlapol a $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ multiplettjével, összes int. 5H], 2,43 (s, 3H, CH_3N), 2,51 (t, $^3J_{\text{HP}} = 7,3$, 2H, CH_2N), 3,00 (d, $^1J_{\text{HP}} = 9,0$, CH_2P), 3,84–3,98 (m, 1H, OCH_2), 4,06–4,20 (m, 1H, OCH_2), 7,40–7,62 (m, 3H, C_3H , C_4H), 7,79–7,94 (m, 2H, C_2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 270,1630, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{P}$ -re számított 270,1623.

4.5.2. Etil-fenil-ciklohexilmetilaminometil-foszfinát (36c)



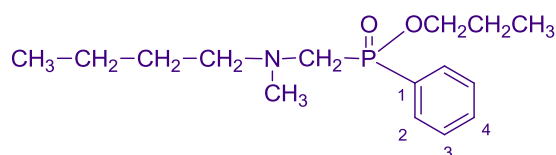
Termelés: 58%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 39,4; $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 296,1764, $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{P}$ -re számított 296,1774. (^{13}C , ^1H NMR folyamatban)

4.5.3. Etil-fenil-benzilmetilaminometil-foszfinát (36d)



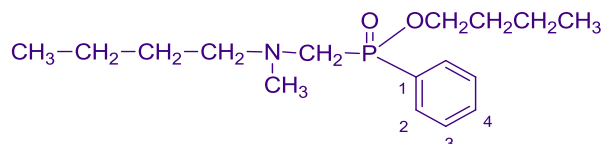
Termelés: 69%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 39,5; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 16,5 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,9$, OCH_2CH_3), 44,2 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4,3$, CH_3N), 55,1 (d, $^1J_{\text{CP}} = 119,7$, CH_2P), 60,7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,4$, OCH_2), 63,7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 12,2$, CH_2N), 127,1 (C_4), 128,2 (C_2), 128,4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 12,3$ C_2'), 129,1 (C_3), 130,5 (d, $^1J_{\text{CP}} = 110,2$, C_1'), 132,0 (d, $J_{\text{CP}} = 9,6$, C_3'), 132,2 (C_4'), 137,8 (C_1); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,30 (t, $J_{\text{HH}} = 7,1$, 3H, OCH_2CH_3), 2,47 (s, 3H, CH_3N), 3,01 (d, $^1J_{\text{HP}} = 10,0$, 2H, CH_2P), 3,89 (s, 2H, CH_2N), 3,81–3,96 (m, 1H, OCH_2), 4,03–4,20 (m, 1H, OCH_2), 7,10–7,25 (m, 5H, ArH), 7,35–7,55 (m, 3H, $\text{C}_3'\text{H}$, $\text{C}_4'\text{H}$), 7,72–7,86 (m, 2H, $\text{C}_2'\text{H}$).

4.5.4. Propil-fenil-butilmetilaminometil-foszfinát (39b)



Termelés: 70%; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 39,2; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 10,1 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 13,9 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}$), 20,1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 23,9 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29,2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 44,2 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,3$, CH_3N), 56,3 (d, $^1J_{\text{CP}} = 119,2$, CH_2P), 59,2 (d, $^3J_{\text{CP}} = 11,2$, CH_2N), 66,1 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9$, OCH_2), 128,4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 12,2$, C_2), 130,6 (d, $^1J_{\text{CP}} = 122,2$, C_1), 132,0 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9,4$, C_3), 132,2 (d, $J_{\text{CP}} = 2,7$, C_4); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,84 (t, $J_{\text{HH}} = 7,3$, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}$), 0,91 (t, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1,21–1,30 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 1,36–1,43 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1,63–1,71 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,43 (s, 3H, CH_3N), 2,62 (t, $^3J_{\text{HP}} = 7,2$, 2H, CH_2N), 3,12 (d, $^1J_{\text{HP}} = 10,5$, 2H, CH_2P), 3,74–3,81 (m, 1H, OCH_2), 3,96–4,04 (m, 1H, OCH_2), 7,44–7,57 (m, 3H, C_3H , C_4H), 7,79–7,85 (m, 2H, C_2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 284,1766, $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{P}$ -re számított 284,1774.

4.5.5. Butil-fenil-metilbutilaminometil-foszfinát (41b)

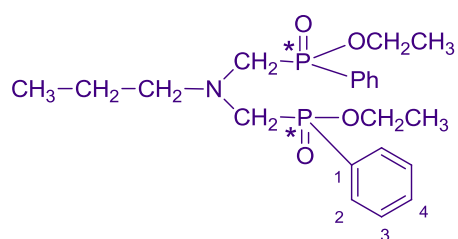


Termelés: 81%, ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 37,0; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 13,6 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$, 13,9 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}$), 18,8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 20,1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 29,3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 44,3 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,2$, CH_3N), 56,5 (d, $^1J_{\text{CP}} = 120,4$, CH_2P), 59,4 (d, $^3J_{\text{CP}} = 11,7$, CH_2N), 64,3 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9$, OCH_2), 128,3 (d, $J_{\text{CP}} = 12,3$, C_3)*, 130,7 (d, $J_{\text{CP}} = 121,9$, C_1), 132,0 (d, $J_{\text{CP}} = 9,5$, C_2)*, 132,0 (d, $J_{\text{CP}} = 2,4$, C_4), *felcserélhető; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,78 (t, $J_{\text{PH}} = 7,3$, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$), 0,92 (t, $J_{\text{PH}} = 7,4$, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}$), 1,22–1,43 (m, 6H, CH_2), 1,50–1,67 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,32 (s, 3H, CH_3N), 2,38 (t, $J_{\text{PH}} = 6,3$, 2H, CH_2N), 2,83–2,95 (m, 2H, CH_2P), 3,76–3,85 (m, 2H, OCH_2), 7,42–7,57 (m, 3H, ArH), 7,78–7,84 (m, 2H, ArH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 298,1929, $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{P}$ -re számított 298,1930.

4.6. Általános előírat a bisz(alkil-fenilfoszfinátometil)-aminok előállítására

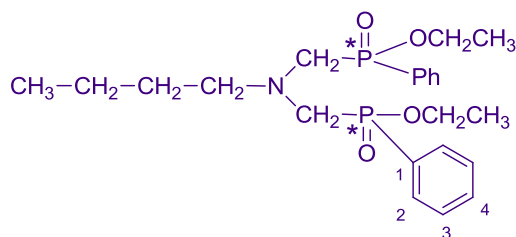
1,7 mmol amin (0,14 ml propil-amin, 0,17 ml butil-amin, 0,19 ml ciklohexil-amin, 0,19 ml benzil-amin vagy 0,22 ml 4-metoxibenzil-amin), 0,10 g (3,4 mmol) paraformaldehid és 3,4 mmol alkil-fenil-*H*-foszfinát (0,51 ml etil-fenil-*H*-foszfinát, 0,58 ml propil-fenil-*H*-foszfinát vagy 0,61 ml butil-fenil-*H*-foszfinát) elegyét 100 °C-on 1 órán át kevertettük nyomástartó feltétellel ellátott CEM Discover típusú mikrohullámú reaktorban. A reakcióban képződött vizet vákuumban eltávolítottuk, majd az így kapott nyersteamékeket 2-3 cm szilikagélén átszűrtük vagy oszlopkromatográfiával (szilikagél, eluens: 3% metanol tartalmú diklórometán) tisztítottuk.

4.6.1. Bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-propil-amin (42a)



Termelés: 84%, a termék két izomer 49:51 arányú elegye; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 39,95 és 40,04; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 10,9 és 11,1 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$), 16,5 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,5$, OCH_2CH_3), 20,0 és 20,1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 54,3 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 126,8$, $^3J_{\text{CP}} = 8,5$) és 54,5 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 123,4$, $^3J_{\text{CP}} = 7,7$) (CH_2P), 58,8 (t, $^3J_{\text{CP}} = 7,1$) és 59,0 (t, $^3J_{\text{CP}} = 6,9$) (CH_2N), 60,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,1$) és 60,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,2$) (OCH_2), 128,2 (d, $J_{\text{CP}} = 8,2$) és 128,3 (d, $J_{\text{CP}} = 8,2$) (C_2), 130,2 (d, $^1J_{\text{CP}} = 122,4$) és 130,5 (d, $^1J_{\text{CP}} = 123,3$) (C_1), 131,3 (d, $^4J_{\text{CP}} = 1,7$, C_4), 132,0 (d, $J_{\text{CP}} = 7,8$) és 132,2 (d, $J_{\text{CP}} = 7,5$) (C_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,43 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$), 0,60 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$, 6H, OCH_2CH_3), 1,10–1,35 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,02–3,19 (m, 2H) és 3,23–3,38 (m, 2H) CH_2P , 3,21 (s, 2H, CH_2N), 3,72–4,17 (m, 4H OCH_2), 7,33–7,63 (m, 6H, ArH), 7,68–7,85 (m, 4H, ArH); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 423,1743$, $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{P}_2$ -re számított 423,1728.

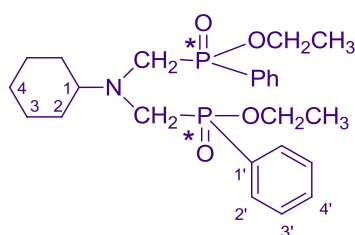
4.6.2. Bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-butil-amin (42b)



Termelés: 80%, a termék két izomer 49:51 arányú elegye; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 40,1 és 40,2; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 13,8 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$), 16,2 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,5$, OCH_2CH_3), 19,6 és 19,8

(CH₃CH₂(CH₂)₂), 29,0 (CH₃CH₂CH₂CH₂), 54,3 (dd, ¹J_{CP} = 126,8, ³J_{CP} = 8,5) és 54,5 (dd, ¹J_{CP} = 123,5, ³J_{CP} = 7,8) (CH₂P), 56,8 (t, ³J_{CP} = 7,1) és 56,9 (t, ³J_{CP} = 6,7) (CH₂N), 60,4 (d, ²J_{CP} = 7,0) és 60,6 (d, ²J_{CP} = 7,2) (OCH₂), 128,1 (d, J_{CP} = 8,4) és 128,3 (d, J_{CP} = 8,4) (C₂), 130,1 (d, ¹J_{CP} = 122,4) és 130,4 (d, ¹J_{CP} = 121,5) (C₁), 131,2 (d, ⁴J_{CP} = 3,9, C₄), 132,0 (d, J_{CP} = 7,6) és 132,1 (d, J_{CP} = 7,3) (C₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0,58 (t, ³J_{HH} = 6,9, 3H, CH₃(CH₂)₃), 0,67 (t, ³J_{HH} = 7,1, 6H, OCH₂CH₃), 1,16–1,33 (m, 4H, CH₂), 2,97–3,16 (m, 2H) és 3,23–3,37 (m, 2H) CH₂P, 3,19 (s, 2H, CH₂N), 3,71–4,13 (m, 4H OCH₂), 7,30–7,62 (m, 6H, ArH), 7,67–7,83 (m, 4H, ArH); [M+H]⁺_{mért} = 437,1904, C₂₂H₃₄NO₄P₂-re számított 434,1885.

4.6.3. Bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-ciklohexil-amin (42c) [53]



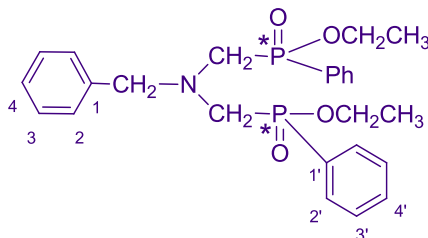
Termelés: 60%, a termék két izomer 46:54 arányú elegye; [M+H]⁺_{mért} = 463,2115, C₂₄H₃₅NO₄P₂-re számított 463,2041.

Izomer A: ³¹P NMR (CDCl₃) δ 41,9 (46%); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 16,6 (CH₂CH₃), 25,8–29,6 (C₂, C₃, C₄), 50,9 (dd, ¹J_{CP} = 120,0, ³J_{CP} = 9,7, CH₂P), 60,8 (d, ²J_{CP} = 6,1, CH₂CH₃), 60,5 (C₁)^{*}, 128,4 (d, ²J_{CP} = 12,1, C₂), 130,5 (d, ¹J_{CP} = 122,3, C₁'), 132,1 (d, ⁴J_{CP} = 2,4, C₄'), 132,4 (d, ³J_{CP} = 9,7, C₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,82–1,72 (m, 10H, C₂H, C₃H, C₄H), 1,25 (t, ³J_{HH} = 7,0, 6H, CH₂CH₃), 2,94 és 3,05 (tt, ³J_{HH} = 11,7, ³J_{HH} = 3,2 1H, C₁H), AB 3,22, 3,24 (m, ²J_{HH} = 15,6, ²J_{PH} = 4,0, 4H, CH₂P), 3,80 (dq, ²J_{HH} = 14,3, ³J_{HH} = 7,0, ³J_{PH} = 7,0, 2H, CH₂CH₃), 3,98 (dq, ²J_{HH} = 14,3, ³J_{HH} = 7,0, ³J_{PH} = 7,0, 2H, CH₂CH₃), 7,44 (td, ³J_{HH} = 7,5, ⁴J_{HP} = 3,2, 4H, C₃H), 7,54 (m, ³J_{HH} = 7,3, 2H, C₄H), 7,75 (dd, ³J_{HH} = 7,0, ³J_{PH} = 7,5, 4H, C₂H).

Izomer B: ³¹P NMR (CDCl₃) δ 42,0 (54%); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 16,6 (CH₂CH₃), 25,8–29,6 (C₂, C₃, C₄), 50,5 (dd, ¹J_{CP} = 122,3, ³J_{CP} = 8,5, CH₂P), 60,6 (d, ²J_{CP} = 6,5, CH₂CH₃), 60,9 (C₁)^{*}, 128,2 (d, ²J_{CP} = 12,1, C₂), 130,1 (d, ¹J_{CP} = 123,4, C₁'), 132,2 (d, ⁴J_{CP} = 2,4, C₄'), 132,5 (d, ³J_{CP} = 9,7, C₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,82–1,72 (m, 10H, C₂H, C₃H, C₄H), 1,29 (t, ³J_{HH} = 7,0, 6H, CH₂CH₃), 2,94 és 3,05 (tt, ³J_{HH} = 11,7, ³J_{HH} = 3,2, 1H, C₁H), 3,11 (dd, ²J_{HH} = 16,0, ²J_{PH} = 10,0, 2H, CH₂P), 3,33 (ddd, ²J_{HH} = 16,0, ²J_{PH} = 10,0, ⁴J_{PH} = 1,9, 2H, CH₂P), 3,86 (dq, ²J_{HH} = 14,0, ³J_{HH} = 7,0, ³J_{PH} = 7,0, 2H, CH₂CH₃), 4,07 (dq, ²J_{HH} = 14,0, ³J_{HH} = 7,0, ³J_{PH} =

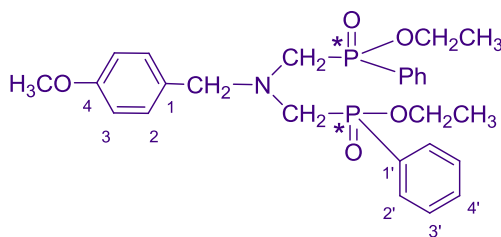
7,0, 2H, CH₂CH₃), 7,39 (td, ³J_{HH} = 7,6, ⁴J_{HP} = 3,1, 4H, C₃H), 7,51 (t, ³J_{HH} = 7,6, 2H, C₄H), 7,61 (dd, ³J_{HH} = 7,0, ³J_{PH} = 7,5, 4H, C₂H), *felcserélhető.

4.6.4. Bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-benzil-amin (42d) [54]



Termelés: 97%, a termék két izomer 49:51 arányú elegye; ³¹P NMR (CDCl₃) δ: 41,2 és 41,3; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 16,7 és 16,8 (OCH₂CH₃), 53,9 (dd, ¹J_{CP} = 126,3, ³J_{CP} = 8,9) és 54,0 (dd, ¹J_{CP} = 123,9, ³J_{CP} = 8,0) (CH₂P), 60,7 és 60,9 (m, CH₂CH₃), 61,8 és 61,9 (m, CH₂N), 128,2 (C₄), 128,3 (d, ²J_{CP} = 11,7) és 128,6 (d, ²J_{CP} = 12,6) (C₂'), 128,5 (C₂)^{*}, 129,3 (C₃)^{*}, 130,0 (d, ¹J_{CP} = 123,8) és 130,6 (d, ¹J_{CP} = 122,6) (C₁'), 132,1 (d, J_{CP} = 2,7) és 132,2 (d, J_{CP} = 2,7) (C₄'), 132,3 (d, ³J_{CP} = 10,1) és 132,5 (d, ³J_{CP} = 10,0) (C₃'), 137,9 (C₁), *felcserélhető; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,25 (t, ³J_{HH} = 7,0, 6H, CH₂CH₃), 3,00–3,08 (m, 2H) és 3,39–3,51 (m, 2H) CH₂P, 3,77–3,87 (m, 2H) és 3,98–4,09 (m, 2H) CH₂CH₃, 3,96 (s, 2H, CH₂N), 6,91–7,71 (m, 15H, ArH); [M+H]⁺_{mért} = 472,1807, C₂₅H₃₂NO₄P₂-re számított 472,1807.

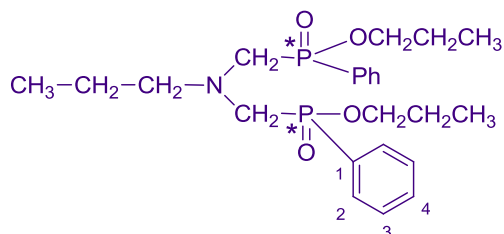
4.6.5. Bisz(etil-fenilfoszfinátometil)-4-metoxibenzil-amin (42e)



Termelés: 84%, a termék két izomer 51:49 arányú elegye; ³¹P NMR (CDCl₃) δ: 39,4 és 39,5; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 16,5 (d, ³J_{CP} = 5,5, OCH₂CH₃), 53,4 (dd, ¹J_{CP} = 126,4, ³J_{CP} = 10,1) és 53,5 (dd, ¹J_{CP} = 117,8, ³J_{CP} = 8,0) (CH₂P), 55,1 (d, ³J_{CP} = 2,6, CH₂N), 60,4 (d, ²J_{CP} = 6,7) és 60,6 (d, ²J_{CP} = 6,8) (OCH₂), 113,3 (C₃), 128,2 (d, J_{CP} = 11,3) és 128,3 (d, J_{CP} = 12,4) (C₂'), 130,1 (d, ¹J_{CP} = 123,6) és 130,4 (d, ¹J_{CP} = 108,2) (C₁'), 129,8 (C₁), 129,9 (C₂), 131,9 (d, ⁴J_{CP} = 3,7) (C₄'), 132,1 (d, J_{CP} = 10,3) és 132,2 (d, J_{CP} = 10,2) (C₃'), 158,3 (C₄); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,17–1,28 (m, 6H, CH₂CH₃), 3,00 (t, 2H, ³J_{HH} = 5,0, CH₂N), 3,24 (d, ²J_{PH} = 8,2, 2H, CH₂P) és 3,72 (d, ²J_{PH} = 7,3, 2H, CH₂P), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 3,94–4,13 (m, 2H) (OCH₂), 6,47 (d, J_{HH} =

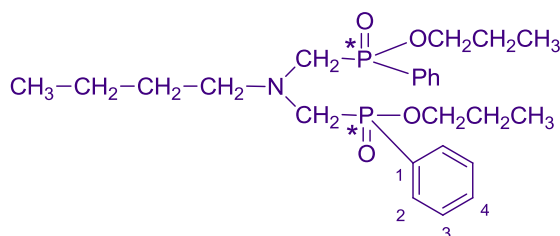
8,5, 2H, C₃H)^a, 6,82 (d, $J_{\text{HH}} = 8,5$, 2H, C₂H)^a, 7,30–7,57 (m, 6H, ArH), 7,62–7,71 (m, 4H, Ar^rH); [M+H]⁺_{mért} = 490,1920, C₂₅H₃₄NO₅P₂-re számított 490,1912.

4.6.6. Bisz(propil-fenilfoszfinátometil)-propil-amin (43a)

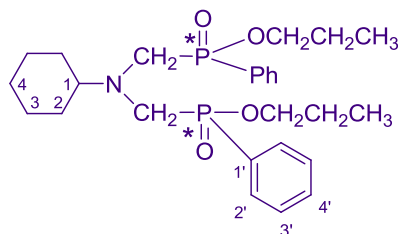


Termelés: 75%, a termék két izomer 48:52 arányú elegye; ³¹P NMR (CDCl₃) δ: 39,2 és 39,3; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 10,0 és 10,1 (CH₃(CH₂)₂O), 10,9 és 11,1 (CH₃(CH₂)₂N), 20,1 és 20,2 (CH₃CH₂CH₂N), 23,7 (d, ³J_{CP} = 6,9) és 23,9 (d, ³J_{CP} = 6,3) (CH₃CH₂CH₂O), 54,3 (dd, ¹J_{CP} = 128,1, ³J_{CP} = 8,7) és 54,4 (dd, ¹J_{CP} = 122,6, ³J_{CP} = 7,3) (CH₂P), 58,9 (t, ³J_{CP} = 7,1) és 59,0 (t, ³J_{CP} = 6,9) (CH₂N), 66,0 (d, ²J_{CP} = 7,9) és 66,1 (d, ²J_{CP} = 7,1) (OCH₂), 128,2 (d, ²J_{CP} = 15,0) és 128,6 (d, ²J_{CP} = 15,6) (C₂), 129,7 (d, ¹J_{CP} = 125,8) és 130,0 (d, ¹J_{CP} = 123,2) (C₁), 131,3 (d, ³J_{CP} = 10,0) és 132,1 (d, ³J_{CP} = 9,8) (C₃), 131,8 (d, $J_{\text{CP}} = 3,1$) és 132,2 (d, $J_{\text{CP}} = 2,6$) (C₄).

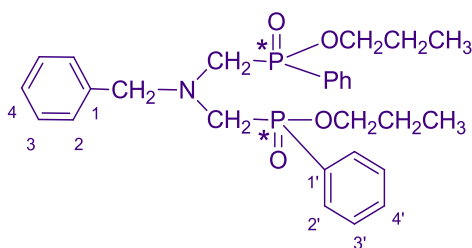
4.6.7. Bisz(propil-fenilfoszfinátometil)-butil-amin (43b)



Termelés: 83%, a termék két izomer 47:53 arányú elegye; ³¹P NMR (CDCl₃) δ: 39,25 és 39,32; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 10,0 és 10,1 (CH₃(CH₂)₂O), 13,6 és 13,9 (CH₃(CH₂)₃N), 19,8 és 20,0 (CH₃CH₂(CH₂)₂N), 23,7 (d, ³J_{CP} = 7,1) és 23,9 (d, ³J_{CP} = 6,5) (CH₃CH₂CH₂O), 29,1 és 29,2 (CH₃CH₂CH₂CH₂N), 54,6 (dd, ¹J_{CP} = 127,8, ³J_{CP} = 8,5) és 54,7 (dd, ¹J_{CP} = 122,5, ³J_{CP} = 7,7) (CH₂P), 58,4 (t, ³J_{CP} = 7,0) és 58,5 (t, ³J_{CP} = 6,9) (CH₂N), 66,0 (d, ²J_{CP} = 7,2) és 66,2 (d, ²J_{CP} = 7,0) (OCH₂), 128,1 (d, ²J_{CP} = 14,5) és 128,4 (d, ²J_{CP} = 15,4) (C₂), 130,0 (d, ¹J_{CP} = 122,7) és 130,3 (d, ¹J_{CP} = 131,5) (C₁), 131,4 (d, ³J_{CP} = 9,8) és 132,1 (d, ³J_{CP} = 10,6) (C₃), 131,6 (d, $J_{\text{CP}} = 2,6$) és 132,2 (d, $J_{\text{CP}} = 3,1$) (C₄). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0,62 (t, ³J_{HH} = 7,7, 3H, CH₃(CH₂)₃N), 0,72 (t, ³J_{HH} = 7,2, 6H CH₃(CH₂)₂O), 0,77–1,01 (m, 4H, CH₂), 1,56–1,76 (m, 4H CH₂), 3,07–3,42 (m, 4H) CH₂P, 3,47–4,18 (m, 4H OCH₂) 3,86 (s, 2H, CH₂N), 7,30–7,63 (m, 6H, ArH), 7,71–7,88 (m, 4H, ArH).

4.6.8. Bisz(propil-fenilfoszfinátometil)-ciklohexil-amin (43c)


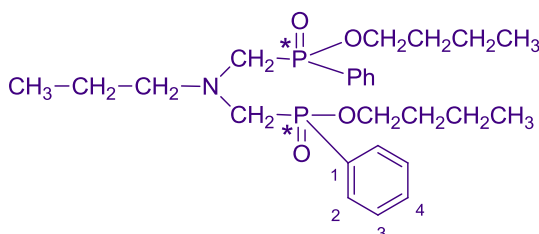
Termelés: 64%, a termék két izomer 54:46 arányú elegye; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 40,0 és 40,1; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 10,1 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 23,9 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,6$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 24,7 (C_3), 25,5 (C_4), 27,9 (C_2), 50,7 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 123,6$, $^3J_{\text{CP}} = 9,5$) és 50,8 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 119,7$, $^3J_{\text{CP}} = 8,7$) (CH_2P), 60,4 (t, $^3J_{\text{CP}} = 6,4$) és 60,8 (t, $^3J_{\text{CP}} = 6,8$) (CH_2N), 65,9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,0$) és 66,1 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,3$) (OCH_2), 128,1 (d, $^2J_{\text{CP}} = 9,1$) és 128,2 (d, $^2J_{\text{CP}} = 9,0$) (C_2), 129,9 (d, $^1J_{\text{CP}} = 123,0$) és 130,3 (d, $^1J_{\text{CP}} = 122,4$) (C_1), 132,3 (d, $^3J_{\text{CP}} = 8,0$) és 132,4 (d, $^3J_{\text{CP}} = 7,8$) (C_3), 132,1 (d, $J_{\text{CP}} = 2,5$) és 132,5 (d, $J_{\text{CP}} = 2,7$) (C_4). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,80–0,98 (m, 6H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 1,00–1,28 (m, 5H, $\text{C}_2\text{H}_{\text{ax.}}$, $\text{C}_3\text{H}_{\text{ax.}}$, $\text{C}_4\text{H}_{\text{ax.}}$), 1,42–1,93 (m, 9H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{C}_2\text{H}_{\text{eq.}}$, $\text{C}_3\text{H}_{\text{eq.}}$, $\text{C}_4\text{H}_{\text{eq.}}$), 2,45 (s, 1H, C_1), 2,91–3,39 (m, 4H, CH_2P), 3,60–4,10 (m, 4H, OCH_2), 7,34–7,89 (m, 10H, ArH).

4.6.9. Bisz(propil-fenilfoszfinátometil)-benzil-amin (43d)


Termelés: 78%, a termék két izomer 54:46 arányú elegye; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 39,2 és 39,4; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 10,1 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 23,9 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,5$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 53,6 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 112,4$, $^3J_{\text{CP}} = 8,2$) és 53,7 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 115,5$, $^3J_{\text{CP}} = 7,6$) (CH_2P), 61,6 (t, $^3J_{\text{CP}} = 7,2$, CH_2N), 65,9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,8$) és 66,1 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,2$) (OCH_2), 127,9 (C_4), 128,0 (C_2)*, 128,2 (d, $^2J_{\text{CP}} = 10,8$) és 128,4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 12,6$) (C_2), 128,9 (C_3)*, 129,8 (d, $^1J_{\text{CP}} = 124,0$) és 130,3 (d, $^1J_{\text{CP}} = 122,5$) (C_1), 131,9 (d, $J_{\text{CP}} = 2,6$, C_4), 132,1 (d, $^3J_{\text{CP}} = 10,2$) és 132,3 (d, $^3J_{\text{CP}} = 10,7$) (C_3), 137,8 (C_1), *felcserélhető; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,85–0,95 (m, 6H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 1,55–1,71

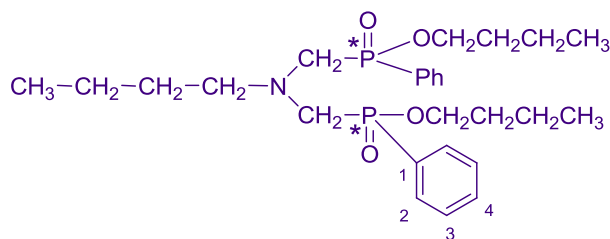
(m, 4H, CH₃CH₂CH₂O), 3,01–3,15 (m, 1H), 3,30 (d, ¹J_{HP} = 7,9, 2H) és 3,40–3,55 (m, 1H) (CH₂P), 3,62–3,76 (m, 2H) és 3,84–4,01 (m, 2H) (OCH₂), 3,99 (s, 2H, CH₂N), 6,91–7,17 (m, 5H, ArH), 7,33–7,74 (m, 10H, Ar'H).

4.6.10. Bisz(butil-fenilfoszfinátometil)-propil-amin (44a)



Termelés: 90%, a termék két izomer 51:49 arányú elegye; ³¹P NMR (CDCl₃) δ: 39,28 és 39,34; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 10,9 és 11,1 (CH₃(CH₂)₂N), 13,6 (CH₃(CH₂)₃O), 18,8 (CH₃CH₂(CH₂)₂O), 20,1 és 20,2 (CH₃CH₂CH₂N), 32,6 (d, ³J_{CP} = 6,6, OCH₂CH₂), 54,3 (dd, ¹J_{CP} = 126,6, ³J_{CP} = 8,5) és 54,5 (dd, ¹J_{CP} = 123,0, ³J_{CP} = 7,5) (CH₂P), 57,8 (t, ³J_{CP} = 7,3) és 58,0 (t, ³J_{CP} = 6,9) (CH₂N), 64,2 (d, ²J_{CP} = 7,1) és 64,3 (d, ²J_{CP} = 7,2) (OCH₂), 128,2 (d, J_{CP} = 8,6) és 128,4 (d, J_{CP} = 9,0) (C₃)*, 130,1 (d, ¹J_{CP} = 134,5) és 130,4 (d, ¹J_{CP} = 136,1) (C₁), 132,0 (d, ⁴J_{CP} = 2,7, C₄), 132,0 (d, J_{CP} = 9,1) és 132,2 (d, J_{CP} = 9,8) (C₃)*, *felcserélhető; [M+H]⁺_{mért} = 479,2365, C₂₅H₄₀NO₄P₂-re számított 479,2354.

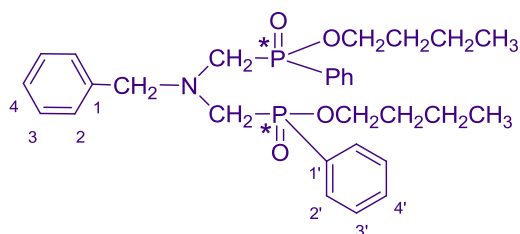
4.6.11. Bisz(butil-fenilfoszfinátometil)-butil-amin (44b)



Termelés: 87%, a termék két izomer 51:49 arányú elegye; ³¹P NMR (CDCl₃) δ: 39,25 és 39,31; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 13,6 (CH₃(CH₂)₃N), 13,9 (CH₃(CH₂)₃O), 18,8 (CH₃CH₂(CH₂)₂O), 19,7 és 19,8 (CH₃CH₂(CH₂)₂N), 29,18 és 29,22 (CH₃CH₂CH₂CH₂N), 32,6 (d, ³J_{CP} = 6,5, OCH₂CH₂), 54,3 (dd, ¹J_{CP} = 126,5, ³J_{CP} = 8,5) és 54,4 (dd, ¹J_{CP} = 122,6, ³J_{CP} = 7,4) (CH₂P), 56,8 (t, ³J_{CP} = 7,5) és 57,0 (t, ³J_{CP} = 6,9) (CH₂N), 64,1 (d, ²J_{CP} = 7,2) és 64,3 (d, ²J_{CP} = 7,2) (OCH₂), 128,2 (d, J_{CP} = 9,2) és 128,3 (d, J_{CP} = 9,3) (C₃)*, 130,2 (d, ¹J_{CP} = 122,2) és 130,5 (d, ¹J_{CP} = 121,2) (C₁), 131,9 (d, ⁴J_{CP} = 3,5, C₄), 132,0 (d, J_{CP} = 9,3) és 132,2 (d, J_{CP} = 9,9) (C₃)*; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0,58 (t, ³J_{HH} = 6,9, 3H, CH₃(CH₂)₃), 0,67 (t, ³J_{HH} = 6,1, 6H, OCH₂CH₃), 0,77–0,94 (m, 4H, CH₂), 1,27–1,41 (m, 4H, CH₂), 1,49–1,65 (m, 4H,

CH₂), 3,01–3,16 (m, 2H) és 3,26–3,39 (m, 2H) (CH₂P), 3,22 (t, 2H, ³J_{HH} = 5,8, CH₂N), 3,59–3,78 (m, 2H) és 3,86–4,07 (m, 2H) (OCH₂), 7,33–7,61 (m, 6H, ArH), 7,68–7,83 (m, 4H, ArH), * felcserélhető; [M+H]⁺_{mért} = 493,2523, C₂₆H₄₂NO₄P₂-re számított 493,2511.

4.6.12. Bisz(butil-fenilfoszfinátometil)-benzil-amin (44d)

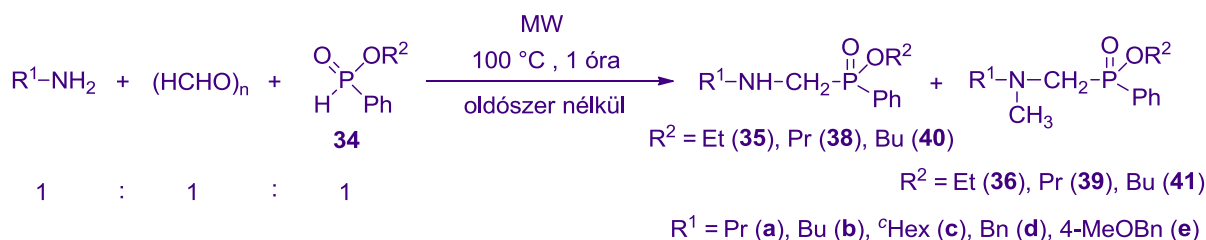


Termelés: 80%, a termék két izomer 52:48 arányú elegye; ³¹P NMR (CDCl₃) δ: 39,3 és 39,4.

5. Összefoglalás

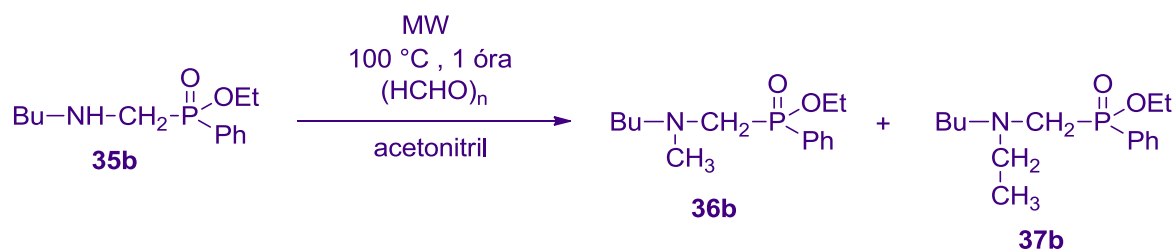
Kutatómunkám során különféle primer aminok, paraformaldehid és alkil-fenil-*H*-foszfinátok (**34a-c**) egyszeres foszfa-Mannich-, illetve bisz(foszfa-Mannich)-reakcióit tanulmányoztuk. A kiindulási anyagként szolgáló alkil-fenil-*H*-foszfinátokat (**34a-c**) is mi állítottuk elő. A kondenzációkat MW körülmények között, katalizátor és oldószer nélkül kívántuk megvalósítani. Célunk a keletkező α -aminofoszfinátok és bisz(α -aminofoszfinátok) kipreparálása, valamint az új vegyületek szerkezetazonosítása volt.

Az egyszeres foszfa-Mannich-reakciók esetén a primer aminokat ekvivalens mennyiségű paraformaldehiddel és alkil-fenil-*H*-foszfináttal (**34a-c**) reagáltattuk. A reakcióelegyek analízise során érdekes jelenségre figyeltünk fel. Azt találtuk, hogy termékként minden esetben a várt aminofoszfinát (**35a-e**, **38a-d** és **40a-d**) és az *N*-metil-származékának (**36a-e**, **39a-d** és **41a-d**) keveréke képződött. A primer aminok, illetve az alkil-fenil-*H*-foszfinátok (**34a-c**) sajátosságaitól függően a főtermék és a melléktermék más-más arányú elegyéhez jutottunk.

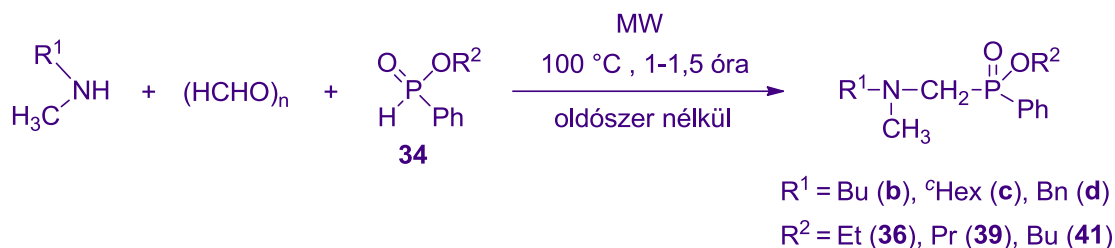


A paraformaldehid mennyiségét 0,5 vagy 0,3 ekvivalensre csökkentve elkerülhető volt az *N*-metil-származékok (**36a-e**, **39a-d** és **41a-d**) keletkezése, így a kívánt α -aminofoszfinátokat (**35a-e**, **38a-d** és **40a-d**) oszlopkromatográfiás tisztítás után 42-73%-os termeléssel izoláltuk.

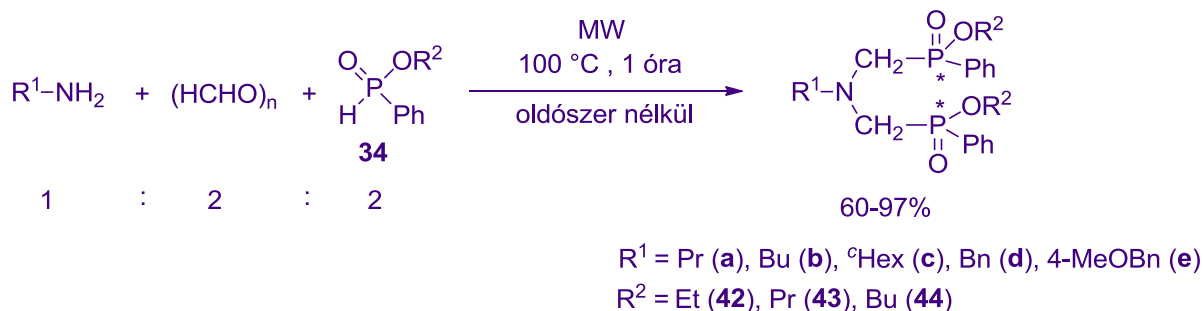
Az *N*-metil-származékok keletkezésének vizsgálata során a kipreparált etil-fenil-butilaminometil-foszfinátot (**35b**) paraformaldehiddel reagáltattuk. A reakcióelegyben ekkor *N*-metil-származékot (**36b**), illetve – meglepetésre – *N*-etil-származékot (**37b**) mutattunk ki.



Néhány *N*-metil-származékot (**36b-d**, **39b** illetve **41b**) az *N*-metil-aminok ekvivalens paraformaldehiddel és alkil-fenil-*H*-foszfináttal (**34a-c**) történő foszfa-Mannich-reakciójával is előállítottuk. A kondenzációkat ebben az esetben is katalizátor és oldószer nélkül hajtottuk végre, és 58-81%-os termeléssel jutottunk a kívánt aminofoszfinátokhoz (**36b-d**, **39b**), illetve **41b**).



Végül a primer aminokat kétszeres feleslegben vett paraformaldehiddel és alkil-fenil-*H*-foszfináttal (**34a-c**) reagáltattuk MW körülmények között. Azt tapasztaltuk, hogy a legtöbb esetben a kondenzáció szelektíven és teljesen lejátszódott. A megfelelő bisz(alkil-fenilfoszfinátometil)-aminokat (**42a-e**, **43a-d** és **44a-d**) diasztereomerek 1:1 arányú keverékeként, 60-97%-os termeléssel kaptuk.



Kutatásaink során kidolgoztunk egy mikrohullámú besugárzással elősegített katalizátor- és oldószermentes módszert aminofoszfinátok előállítására. Összesen 18 aminofoszfinátot és 12 bisz(aminofoszfinátot) szintetizáltunk, melyek közül 28 új vegyület. A vegyületek szerkezetét ^{31}P , ^{13}C , és ^1H NMR, valamint nagyfelbontású tömegspektroszkópiás felvételek segítségével igazoltuk.

6. Irodalomjegyzék

- [1] Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1952**, *83*, 689-692.
- [2] Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528-1531.
- [3] Gancarz, R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10627-10632.
- [4] Cherkasov, R. A.; Galkin, V. I. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 857-882.
- [5] Matveeva, E. D.; Zefirov, N. S. *Doklady Chem.* **2008**, *420*, 137-140.
- [6] Keglevich, G.; Fehérvári, A.; Csontos, I. *Heteroatom Chem.* **2011**, *22*, 599-604.
- [7] Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Menyhárd, D.; Fehérvári, A.; Csontos, I. *Heteroatom Chem.* **2012**, *23*, 171-178.
- [8] Keglevich, G.; Bálint, E. *Molecules* **2012**, *17*, 12821-12835.
- [9] Zefirov, N. S.; Matveeva, E. D. *Arkivoc* **2008**, (*i*), 1-17.
- [10] Kukhar, V. P.; Hudson, H. R.; Eds. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity*, Wiley: Chichester, UK, **2000**.
- [11] Bird, J.; De Mello, R. C.; Harper, G. P.; Hunter, D. J.; Karran, E. H.; Markwell, R. E.; Miles-Williams, A. J.; Rahman, S. S.; Ward, R. W. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 158-169.
- [12] Liu, W. S.; Rogers, C. J.; Fisher, A. J.; Toney, M. D. *Biochemistry* **2002**, *41*, 12320-12328.
- [13] Fields, S. C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12237-12273.
- [14] Kafarski, P.; Lejczak, B. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **2001**, *1*, 301-312.
- [15] Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5955-5980.
- [16] Zhou, J.; Li, J.; An, R.; Yuan, H.; Yu, F. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 6279-6285.
- [17] Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. *Izv. Akad. Nauk. SSSR (Khim.)* **1953**, 816-868.
- [18] Petrov, K. A.; Chauzov, V. A.; Erokhina, T. S. *Usp. Khim.* **1974**, *43*, 2045.
- [19] Pudovik, A. N.; Konovalova, I. V. *Synthesis* **1979**, 81-96.
- [20] Laschat, S.; Kunz, H. *Synthesis* **1992**, 90-95.
- [21] Zon, J. *Pol. J. Chem.* **1981**, *55*, 643.
- [22] Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1141-1143.
- [23] Chandrasekhar, S.; Prakash, S. J.; Jagadeshwar, V.; Narsihmulu, Ch. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5561-5563.
- [24] Qian, C.; Huang, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4125-4128.
- [25] Ghosh, R.; Maiti, S.; Chakraborty, A.; Maiti, D. K. *J. Mol. Catal. A* **2004**, *210*, 53-57.

- [26] Lee, S.; Park, J. H.; Kang, J.; Lee, J. K. *Chem. Commun.* **2001**, 1698-1699.
- [27] Kaboudin, B.; Sorbiun, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9015-9017.
- [28] Zahouily, M.; Elmakssoudi, A.; Mezdar, A.; Rayadh, A.; Sebti, S. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 225-230.
- [29] Ranu, B. C.; Hajra, A. *Green Chem.* **2002**, *4*, 551-554.
- [30] Xia, M.; Lu, Y.-d. *Ultrasonics Sonochem.* **2007**, *14*, 235-240.
- [31] Barta, K.; Csékei, M.; Csihony, Sz.; Mehdi, H.; Horváth, I. T.; Pusztai, Z.; Vlád, G. *Magy. Kém. Lapja* **2000**, *55*, 173-181.
- [32] Sallay, P.; Keglevich, Gy. *Magy. Kém. Lapja* **2006**, *61*, 13-15.
- [33] Hayes, B. L. In *Microwave Synthesis. Chemistry at the Speed of Light*; CEM Publishing: North Carolina, **2002**.
- [34] *Microwaves in Organic Synthesis*; de la Hoz, A.; Loupy, A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**.
- [35] *Microwave Assisted Organic Synthesis*; Tierney, J.; Lidström, P., Eds.; Blackwell Publishing Ltd: Oxford, **2005**.
- [36] de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, Á.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164.
- [37] *Microwave Heating as a Tool for Sustainable Chemistry*; Leadbeater, N. E., Ed.; CRC Press, **2010**.
- [38] *Microwave Methods in Organic Synthesis*; Larhed, M.; Olofsson, K., Eds.; Springer: Verlag Berlin Heidelberg, **2006**.
- [39] Kaboudin, B.; Nazari, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8211-8213.
- [40] Kabachnik, M. M.; Zobnina, E. V.; Beletskaya, I. P. *Synlett* **2005**, *9*, 1393-1396.
- [41] Mu, X.-J.; Lei, M.-Y.; Zou, J.-P.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1125-1127.
- [42] Prauda, I.; Greiner, I.; Ludányi, K.; Keglevich, G. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 317-322.
- [43] Keglevich, G.; Szekrényi, A.; Sipos, M.; Ludányi, K.; Greiner, I. *Heteroatom Chem.* **2008**, *19*, 207-210.
- [44] Keglevich, G.; Szekrényi, A. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 616-622.
- [45] Kabachnik, M. M.; Ternovskaya, T. N.; Zobnina, E.V.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 480-483.
- [46] Cristau, H.-J.; Hervé, A.; Virieux, D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 877-884.
- [47] Prishchenko, A. A., Livantsov, M. V.; Novikova, O. P.; Livantsova, L. I.; Milaeva, E. R. *Heteroatom Chem.* **2009**, *20*, 70-80.

- [48] Zhao, Y.; Chen, X.; Chen, T.; Zhou, Y.; Yin, S.-F.; Han, L.-B. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 62-69.
- [49] Rezaei, Z.; Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Ghaderi, A.; Jafari, M. R.; Jafari, A. A.; Zare, H. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4266-4275.
- [50] Prishchenko, A. A.; Livantsov, M. V.; Novikova, O. P.; Livantsova, L. I.; Petrosyan, V. S. *Heteroatom Chem.* **2010**, *21*, 430-440.
- [51] Cherkasov, R. A.; Garifzyanov, A. R.; Talan, A. S.; Davletshin, R. R.; Kurnosova, N. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 1835-1849.
- [52] Keglevich, Gy.; Szekrényi, A.; Szöllősy, Á.; Drahos, L. *Synthetic Commun.* **2011**, *41*, 2265-2272.
- [53] Bálint, E.; Fazekas, E.; Pintér, Gy.; Szöllősy, Á.; Drahos, L.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Drahos, L.; Körtvélyesi, T.; Keglevich, Gy. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 547-554.
- [54] Bálint, E.; Fazekas, E.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Keglevich, Gy. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *717*, 75-82.
- [55] Keglevich, Gy.; Jablonkai, E.; Balázs, L. B. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 22808-22816.
- [56] Kiss, N. Z.; Ludányi, K.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Synthetic Commun.* **2009**, *39*, 2392-2404.