



>P(O)H reagensek addíciója iminekre mikrohullámú körülmények között

Tudományos Diákköri Dolgozat

Készítette:

Ádám Anna
IV. éves vegyészmérnök hallgató

Témavezetők:

Dr. Bálint Erika
tudományos munkatárs

Dr. Keglevich György
egyetemi tanár

Konzulens:

Tajti Ádám
doktoráns

**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia és Technológia Tanszék
2015**

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, **Dr. Keglevich György** egyetemi tanárnak és **Dr. Bálint Erika** tudományos munkatársnak, amiért kutatómunkámat a Szerves Kémia és Technológia Tanszék foszfororganikus és környezetbarát szintézisekkel foglalkozó kutatócsoportjában lehetővé tették, értékelték és mindvégig figyelemmel kísérték, hasznos tanácsaikkal segítették.

Köszönettel tartozom konzulensemnek, **Tajti Ádám** doktoránsnak a munkámban nyújtott rengeteg segítségért, támogatásért.

Köszönet illeti a **Bálint Analitika Kft.-t** a gázkromatográfiás és tömegspektroszkópiai vizsgálatok elvégzéséért.

Hálával tartozom a **Családomnak** és a **Barátaimnak**, hogy végig mellettem álltak és támogattak.

Végül, de nem utolsó sorban köszönetet szeretnék mondani **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

Köszönetnyilvánítás	1
1. Bevezetés.....	3
2. Irodalmi előzmények.....	4
2.1. Az α -aminofoszfónátok jelentősége és előállítási lehetőségei	4
2.2. α -Aminofoszfónátok előállítása addíciós reakciókkal	5
2.2.1. Addíció iminekre katalizátor és oldószer jelenlétében	5
2.2.2. Addíció iminekre katalizátor nélkül.....	9
2.2.3. Addíció iminekre oldószer nélkül	10
2.2.4. Addíció iminekre katalizátor és oldószer nélkül.....	11
2.3. α -Aminofoszfónátok előállítása egyéb módszerekkel	12
2.3.1. Aminok és α -hidroxifoszfónátok reakciója.....	12
2.3.2. Kabachnik–Fields-reakció	13
3. Kísérleti rész.....	16
3.1. Iminek előállítása.....	16
3.2. <i>N</i> -benzilidén-aminok reakciói	17
3.2.1. Addíciók <i>N</i> -benzilidén-butil-aminra	17
3.2.2. Addíciók <i>N</i> -benzilidén-ciklohexil-aminra	21
3.2.3. Addíciók <i>N</i> -benzilidén-anilinre	22
3.2.4. Addíciók <i>N</i> -(klór-benzilidén)-butil-aminokra	23
3.3. Az addíció lejátszódásának vizsgálata.....	25
4. Kísérletek részletes leírása	29
4.1. Az alkalmazott készülékek leírása	29
4.2. Általános előirat iminek előállítására	30
4.3. Általános előirat α -aminofoszfónátok előállítására	31
4.4. Dietil-butilamino-benzilfoszfónát (2) előállításának vizsgálata <i>in situ</i> FT-IR spektroszkópiával	37
5. Összefoglalás.....	38
6. Irodalmi jegyzék:.....	40

1. Bevezetés

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia tanszékén lévő Környezetbarát és Foszfororganikus Kutatócsoport munkájába harmadéves BSc-s vegyészmérnök hallgatóként kapcsolódtam be. Tudományos Diákköri Munkám során *Dr. Keglevich György* egyetemi tanár, illetve *Dr. Bálint Erika* tudományos munkatárs voltak segítségemre.

A kutatócsoportban régóta vizsgálják különböző α -aminofoszfónátok és foszfin-oxidok előállítási lehetőségeit, sokrétű felhasználhatóságuk és kedvező biológiai hatásuk miatt. Az eddigiek során számos új mono- és bisz-származékot állítottak elő Kabachnik-Filedts (foszfa-Mannich) reakcióval környezetbarát körülmények között. A háromkomponensű kondenzációs reakciókat MW besugárzás hatására, katalizátor és a legtöbb esetben oldószer nélkül valósították meg.

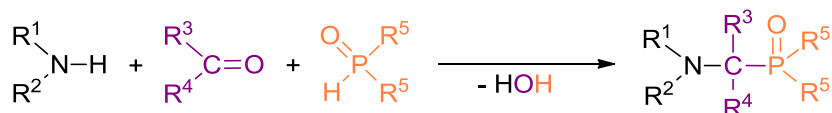
Ehhez a témához kapcsolódva dialkil-foszfitek iminekre történő addíciójának vizsgálatát kaptam feladatul, mely során α -aminofoszfónátok keletkeznek. Célunk egyrészt a reakciók MW körülmények közötti megvalósítása volt oldószer és katalizátor hozzáadása nélkül, másrészt az addíciók optimális körülményeinek megtalálását, a termékek azonosítását és jellemzését tűztük ki célul. Terveztük továbbá a reakciók végbemenetelének nyomon követését *in situ* FT-IR spektroszkópiás módszerrel.

2. Irodalmi előzmények

2.1. Az α -aminofoszfónátok jelentősége és előállítási lehetőségei

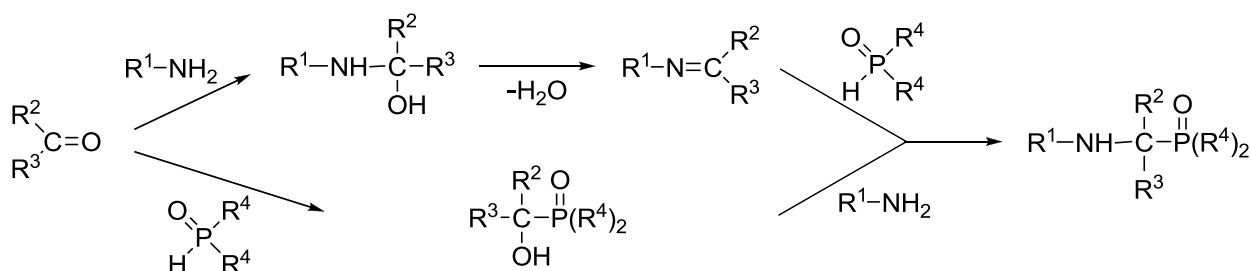
Az α -aminofoszfónátoknak – mint az α -aminosavak P-analagonjainak – biológiai aktivitásuknál fogva nagy jelentőségük van [1,2]. Felfedezték, hogy a különböző α -aminofoszfónátok széles körűen alkalmazhatók, mint antibiotikumok [3], rákellenes szerek [4], antimetabolitok [5], gyomirtó szerek [6], illetve farmakológiai hatóanyagok [7], ezen kívül számos fehérjebontó enzim aktivitását gátolják [8]. Jelentőségüket igazolja, hogy a témában több mint 6000 közlemény jelent meg és előállításukra számos módszert fejlesztettek ki. Ezek közül is a két legismertebb a Kabachnik–Fields- és a Pudovik-reakció.

A Kabachnik–Fields- vagy más néven foszfa-Mannich-reakció során három komponens, egy primer vagy szekunder amin, egy oxovegyület (aldehid vagy keton) és egy >P(O)H reagens kondenzációja valósul meg [9-13].



A reakciót először 1952-ben írták le, amikor *Martin I. Kabachnik* és *Ellis K. Fields* kutatócsoportjai egymástól függetlenül fedezték fel ezt a fajta kondenzációt [10,14]. Felfedezői tiszteletére a szakirodalomban Kabachnik–Fields-reakcióként említik. A háromkomponensű reakció kétféleképpen, imin vagy α -hidroxifoszfónát intermedieren keresztül is végbemehet.

Fields és kutatócsoportja azt feltételezte, hogy először egy kondenzációs reakcióban az aldehid reagál az aminnal, majd az így keletkezett iminre addicionálódik a >P(O)H vegyület [10]. Ezzel szemben *Kabachnik* és *Medved* szerint elsőként az oxovegyület a P-reagenssel lép reakcióba, majd az így képződött α -hidroxifoszfónát nukleofil szubsztitúciós reakcióban reagál az aminnal [14].



Ahogy a fentiekben említettem, α -aminofoszfátokhoz nemcsak háromkomponensű kondenzációval juthatunk, hanem addíciós reakcióval is, mely során >P(O)H reagensek (leggyakrabban dialkil-foszfitek) addíciója játszódik le különféle iminekre. Az irodalomban ezt a fajta reakciót Pudovik-típusú reakciónak is hívják [15].



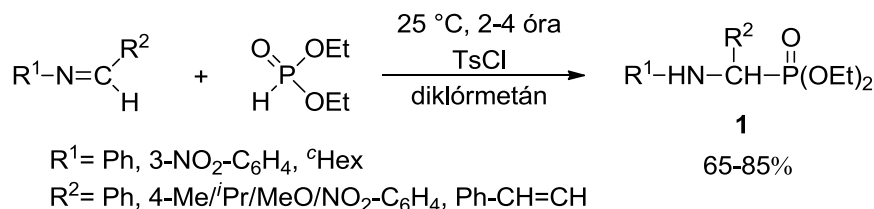
2.2. α -Aminofoszfátok előállítása addíciós reakciókkal

A témában számos közlemény jelent meg, melyek nem csak a különböző α -aminofoszfátok előállításával, hanem a reakció optimalizálásával is foglalkoznak. Az addíciókat általában oldószerben, bázis és/vagy katalizátor jelenlétében valósították meg. Katalizátorként általában *p*-toluolszulfonil- vagy trimetilszilil-kloridot, kadmium-jodidot vagy tetrametilguanidint használtak. Oldószerként leginkább aromás vagy halogénezett oldószerek vagy alkoholok szolgáltak.

Néhány olyan irodalmi példa is ismeretes, ahol oldószer vagy katalizátor nélkül, illetve MW besugárzás hatására végezték el a reakciókat.

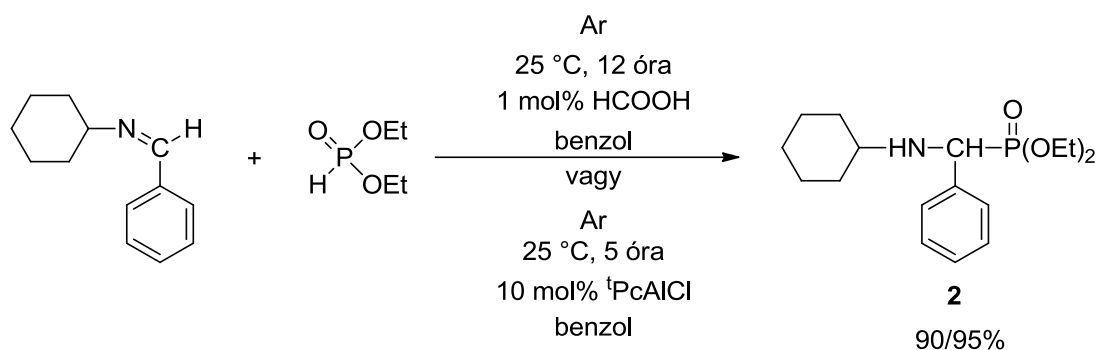
2.2.1. Addíció iminekre katalizátor és oldószer jelenlétében

Iráni kutatók a dietil-foszfít iminekre történő addícióját szobahőmérsékleten, *p*-toluolszulfonil-klorid (TsCl) jelenlétében, diklórmetánban valósították meg, és 65-85%-os termeléssel jutottak a kívánt α -aminofoszfátokhoz (**1**) [16]. A reakciókat katalizátor nélkül is végrehajtották, azonban az addíciók így 48 óra alatt sem játszódtak le teljesen.

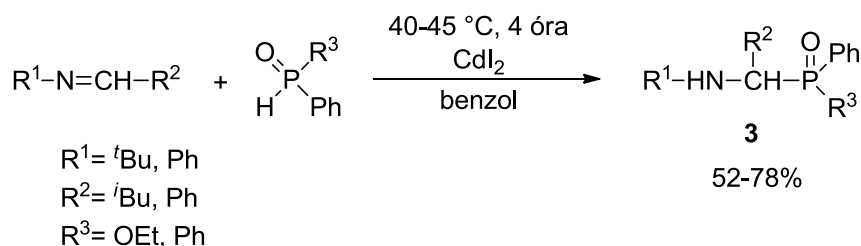


Matveeva és *Zefirov* a dietil-foszfít addícióját tanulmányozták *N*-benzilidén-ciklohexil-aminra [17]. Kísérleteiket 25 °C-on benzolban, inert atmoszféra alatt valósították meg kétféleképpen. Az egyik esetben hangyasavat, míg a másikban tetra-ftalocianid-

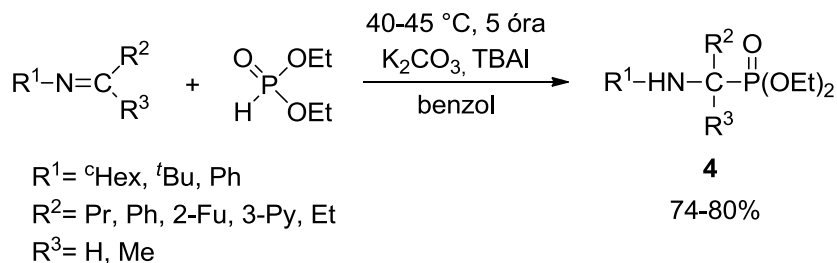
alumínium-kloridot (${}^t\text{PcAlCl}$) adták a reakcióelegyhez, és azt tapasztalták, hogy az addíció az utóbbi esetben rövidebb idő alatt, nagyobb termeléssel játszódott le.



M. M. Kabachnik és munkatársai dialkil-foszfitok helyett alkil-fenil-*H*-foszfinátot, illetve difenilfoszfin-oxidot addicionáltattak különféle iminekre [18]. Kísérleteiket kadmium-jodid jelenlétében, benzolban valósították meg, és 40-45 °C-on 4 óra után 52-78% termeléssel állították elő a kívánt α -aminofoszfonátokat (**3**).

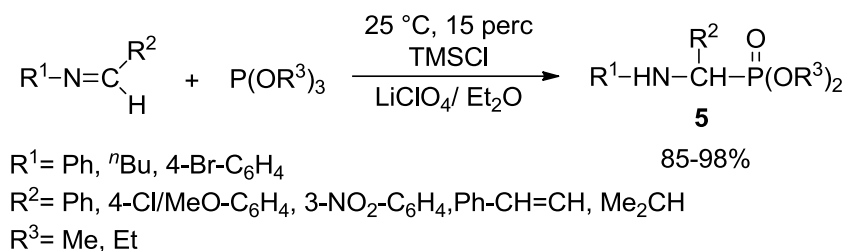


Az előbb említett kutatócsoport különféle iminek és dietil-foszfit reakcióját kálium-karbonát és tetrabutilammónium-jodid (TBAI) jelenlétében vizsgálták [19]. Az addíciókat benzolban 40-45 °C-on végezték el, és 5 óra után jó termeléssel kapták a várt foszfonátokat (**4**).

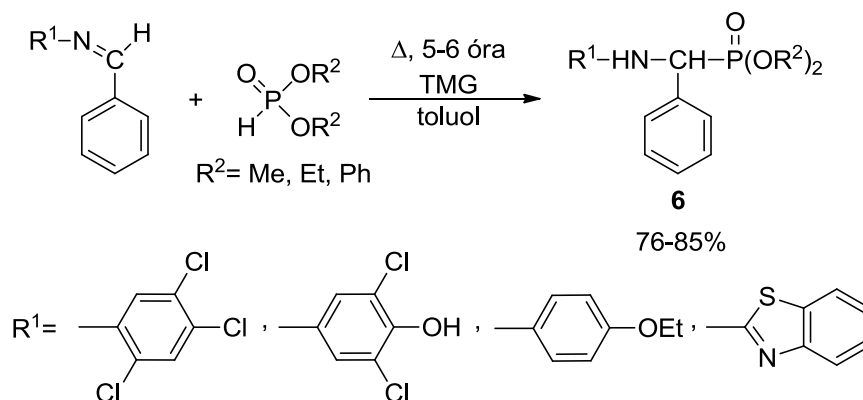


Saidi és *Azizi* trialkil-foszfitok addícióját tanulmányozták különféle iminekre [20]. Kísérleteiket éteres lítium perklorát és trimetilszilil-klorid (TMSCl) jelenlétében végezték. Azért, hogy bebizonyítsák a trimetilszilil-klorid hatékonyságát, katalizátor nélküli

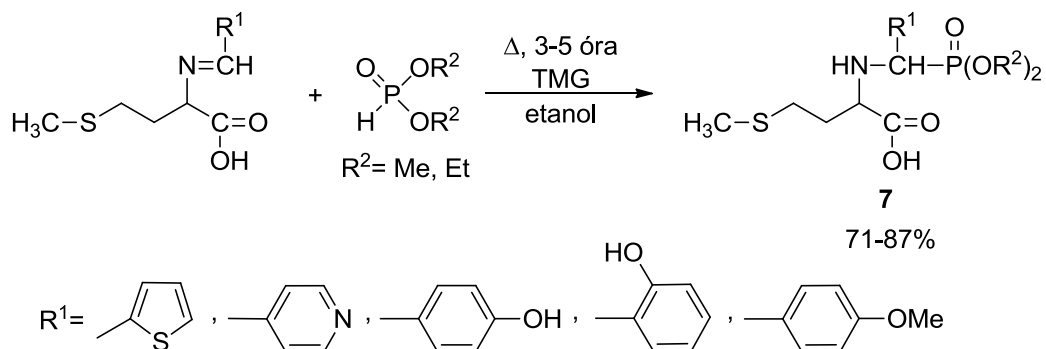
próbareakciókat végeztek, ekkor azonban több óra után sem tudtak α -aminofoszfónátot (**5**) kimutatni a reakcióelegyből.



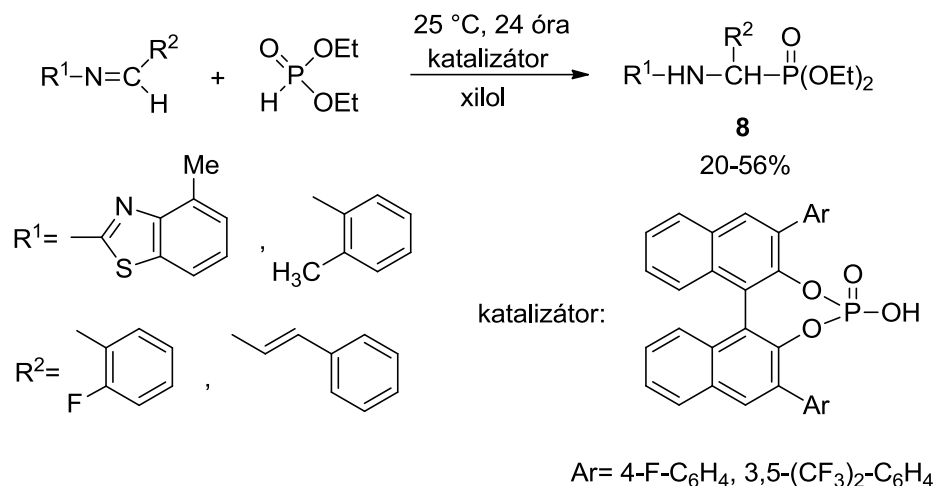
Indiai kémikusok különböző *N*-benzilidén-aminokra történő dimetil-, dietil-, illetve difenil-foszfít addícióját vizsgálták toluolban, tetrametilguanidin (TMG) jelenlétében [21]. A keletkezett aromás α -aminofoszfónátok (**6**) antibakteriális és gombaölő tulajdonságait különféle vizsgálatokkal bizonyították.



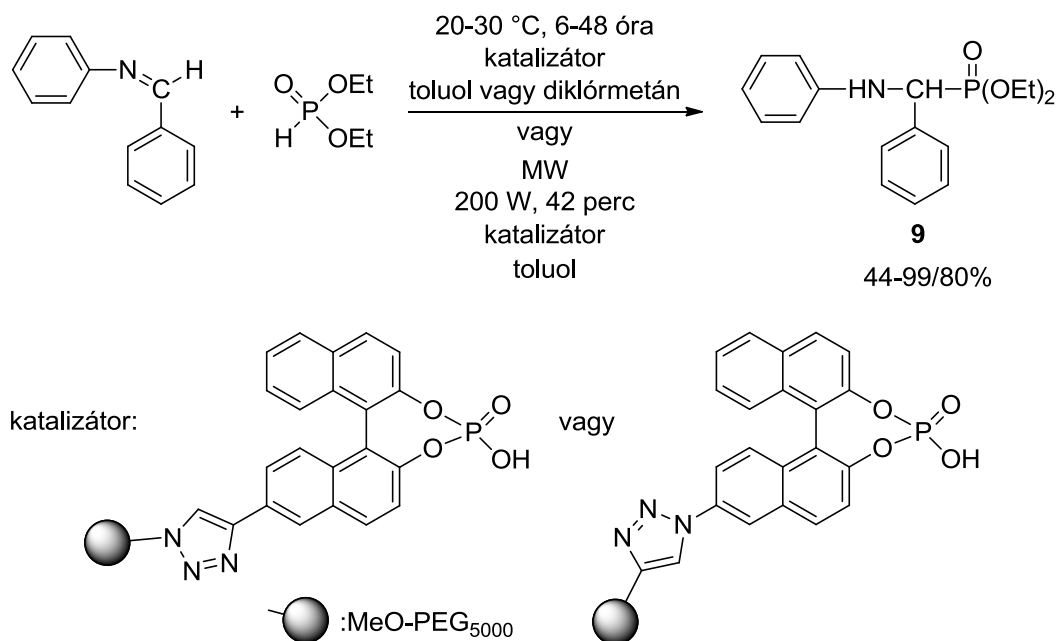
Reddy és társai metioninból képeztek imineket különféle heterociklusos, illetve aromás aldehidekkel, majd ezekre dimetil-, illetve dietil-foszfítot addicionáltattak [22]. A reakciókat etanolban végezték szintén tetrametilguanidin (TMG) jelenlétében, és 71-87%-os termeléssel jutottak a különféle α -aminofoszfónát-származékokhoz (**7**).



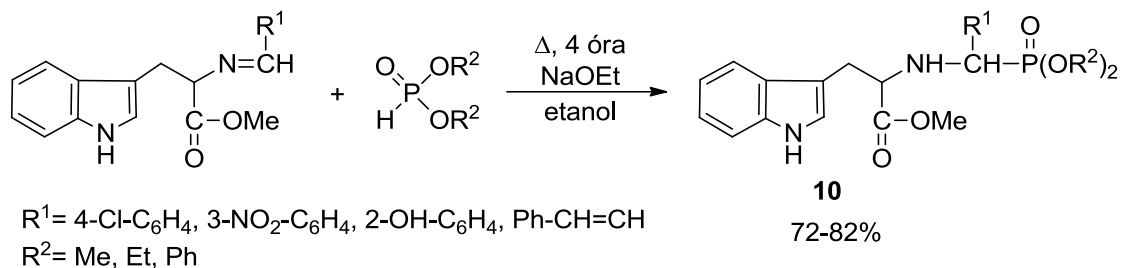
Weiming és csoportja aromás aminok és aldehidek reakciójával állítottak elő különféle imineket, melyekre az általuk szintetizált foszfortartalmú katalizátorok jelenlétében dietil-foszfítot addicionáltattak [23]. Kísérleteiket xilolban végezték, és 24 óra után is csak alacsony, illetve közepes termelést (20-56%) tudtak elérni.



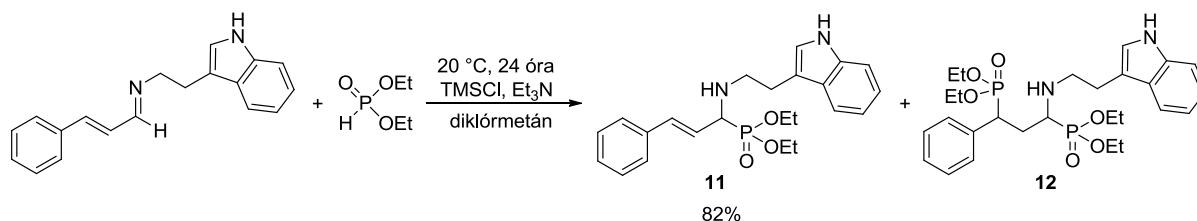
Beletskaya és munkatársai az *N*-benzilidén-anilin és dietil-foszfít reakcióját vizsgálták polietilén-glikol (PEG) hordozóra vitt 1,1'-binaftalén-2,2'-diilfoszforsav (BINOL) tartalmú katalizátorok jelenlétében [24]. Kísérleteiket hagyományos melegítés mellett mikrohullámú (MW) besugárzással is végrehajtották, és azt tapasztalták, hogy az addíció MW körülmények között sokkal rövidebb idő alatt lejátszódott.



Egy indiai kutatócsoport tagjai triptofán metilészteréből állítottak elő különféle szubsztituált imineket, majd ezekre addicionáltattak dimetil-, dietil-, illetve difenil-foszfítot [25]. Kísérleteiket katalitikus mennyiségű nátrium-etoxid jelenlétében, etanolban végezték el. Az így előállított α -aminofoszfónátok (**10**) biológiai aktivitását különféle baktériális vizsgálatokkal is igazolták.

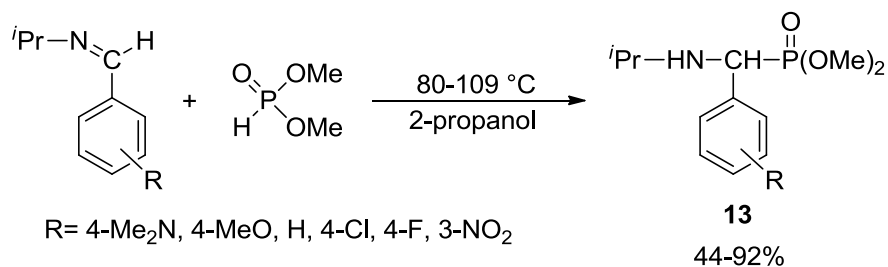


Érdekességként említhető *Van Waes* és munkatársainak munkája [26], melyben *N*-helyettesített, telítetlen szén-szénkötést is tartalmazó imint reagáltattak dietil-foszfittal, trietil-amin és trimetilszilil-klorid (TMSCl) jelenlétében, diklórometánban. Azt tapasztalták, hogy a kívánt aminofoszfónát (**11**) mellett melléktermékként (**12**) a kétszeres addíció terméke is kimutatható volt.

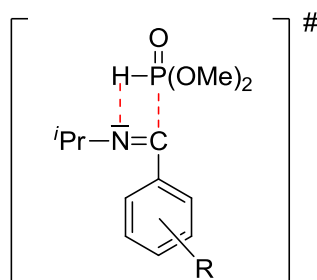


2.2.2. Addíció iminekre katalizátor nélkül

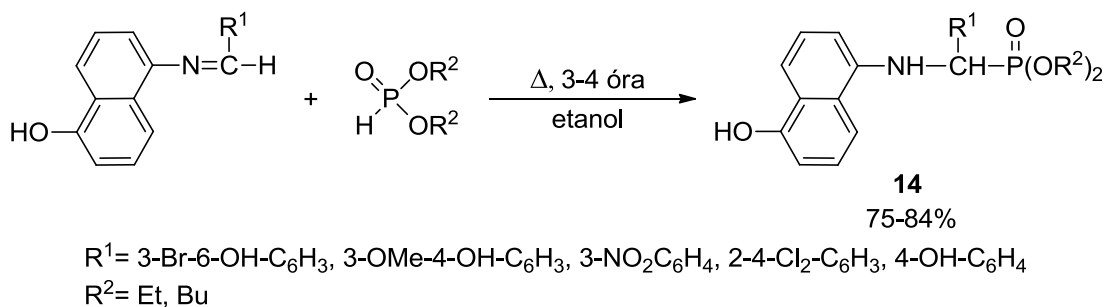
Orosz kutatók a Pudovik reakció pontos mechanizmusát tanulmányozták különféle elektronküldő (Me_2N , MeO) és elektronszívó (Cl , F , NO_2) csoportokkal szubsztituált benzaldehidből és izopropil-aminból készült iminek és dimetil-foszfít addíciós reakciójával [27].



A reakció kinetikáját katalizátor nélkül, 2-propanolban vizsgálták, és azt találták, hogy az addíció során egy négycentrumos köztitermék keletkezik, ahol a hidrogén atom másodlagos kötést létesít a nitrogén atom nem kötő elektronpárjával. A P-H kötés polarizáltsága növeli a foszfor atom nukleofilitását. Az addíció sebességét befolyásolják a benzolgyűrűn lévő szubsztituensek. Azt tapasztalták, hogy az addíció gyorsabban játszódott le az elektronszívó szubsztituenseket tartalmazó iminekre, mint a szubsztituátlan iminre. Azonban az elektronküldő csoporttal szubsztituált iminek reakciója lassabb volt.

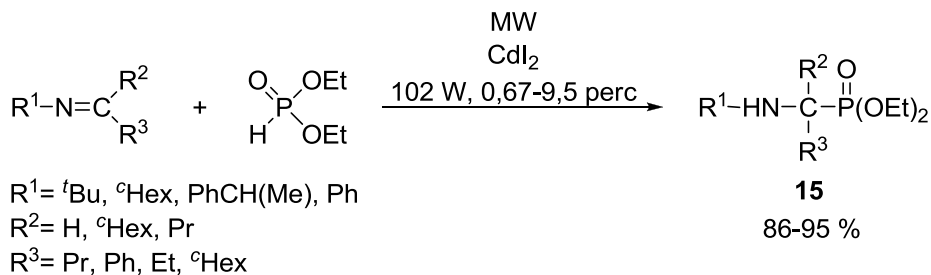


Indiai kutatók az 5-amino-1-naftolból kiindulva szintetizáltak különféle aromás imineket, melyeket katalizátormentes körülmények között, etanolban reagáltattak tovább dietil- és dibutil-foszfittal [28]. Az így előállított α -aminofoszfónátok (**14**) biológiai aktivitását bakteriális vizsgálatokkal igazolták.



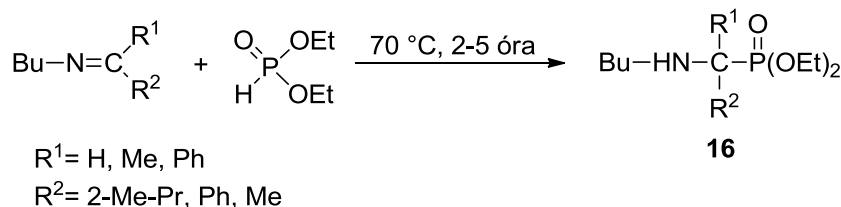
2.2.3. Addíció iminekre oldószer nélkül

M. M. Kabachnik és munkatársai az addíciós reakciót különböző iminekkel, illetve dietil-foszfittal hajtották végre kadmium-jodid jelenlétében, háztartási MW készülékben, rövid reakcióidővel [29]. Azt tapasztalták, hogy ketimineknél a reakcióidő megnőtt.

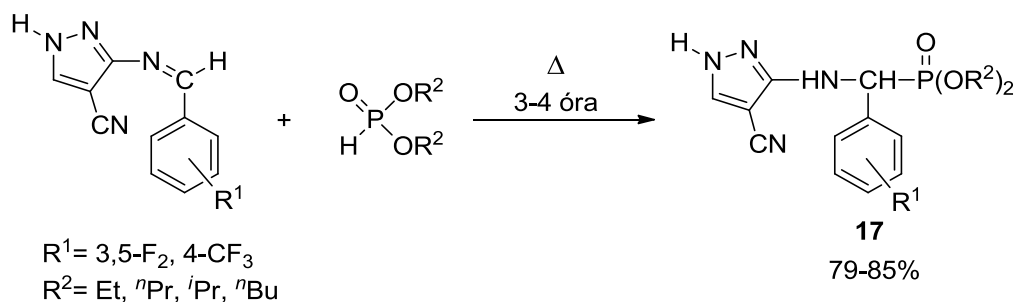


2.2.4. Addíció iminekre katalizátor és oldószer nélkül

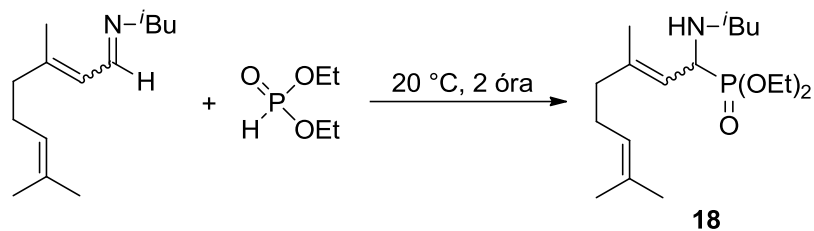
Gancarz és társai dietil-foszfít addícióját tanulmányozták különféle iminekre [30]. A komponenseket 70 °C-on reagáltatták 2-5 órán keresztül oldószer és katalizátor hozzáadása nélkül, amíg az imin teljesen el nem reagált. Pontos termelési adatok a cikkben nem találhatóak.



Kínai és pakisztáni kémikusok egy csoportja pirazol-iminekre történő dialkil-foszfít addíciókat tanulmányoztak oldószer és katalizátormentes körülmények között [31]. Az így előállított α -aminofoszfónátokon (**17**) különféle biológiai vizsgálatokat végeztek, és megállapították, hogy többeknek is jó gyógyhatása, illetve antibakteriális hatása van.



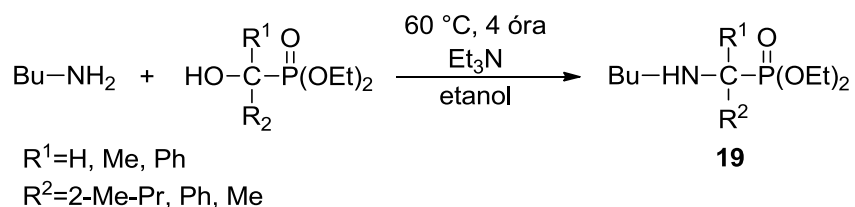
Metlushka és csoportja dietil-foszfítot addicionáltatott optikailag aktív Schiff-bázisra [32]. A reakciót 20 °C-on 2 órán keresztül végezték katalizátor és oldószer nélkül. A leiratban termelési adatok nem találhatóak.



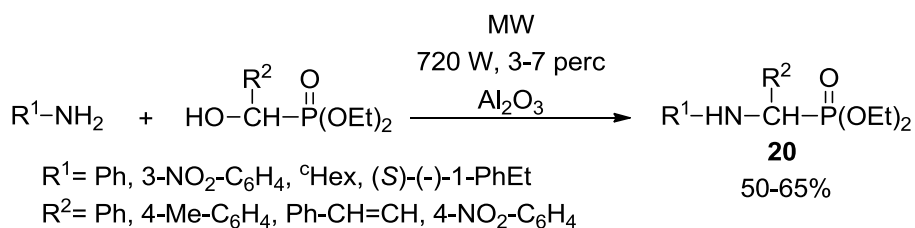
2.3. α -Aminofoszfónátok előállítása egyéb módszerekkel

2.3.1. Aminok és α -hidroxifoszfónátok reakciója

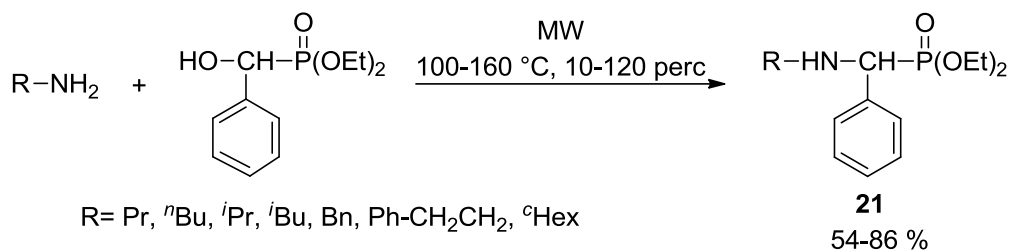
Gancarz és munkatársai az α -aminofoszfónát-képzés egy másik lehetőségét is vizsgálták [30]. Kísérleteik során különböző α -hidroxifoszfónátok és butil-amin szubsztitúciós reakcióit hajtották végre trietil-amin jelenlétében, etanolban. Termelési adatok a közleményben nem találhatóak.



Kaboudin is tanulmányozta primer aminok és α -hidroxifoszfónátok reakcióját [33]. A reakcióidő csökkentése érdekében, kísérleteit háztartási MW készülékben végezte el. A reakciókat alumínium-oxid jelenlétében, oldószer nélkül valósította meg, és 50-65%-os termeléssel jutott a megfelelő α -aminofoszfónátokhoz (**20**).



A *Keglevich*-csoportban különféle primer-aminok és dietil- α -hidroxi-benzilfoszfónát reakcióját vizsgálták MW reaktorban, oldószer és katalizátor hozzáadása nélkül [34]. Kísérleteik során a reakcióidő, az amin felesleg és a hőmérséklet változtatásával törekedtek a legjobb kihozatal elérésére.

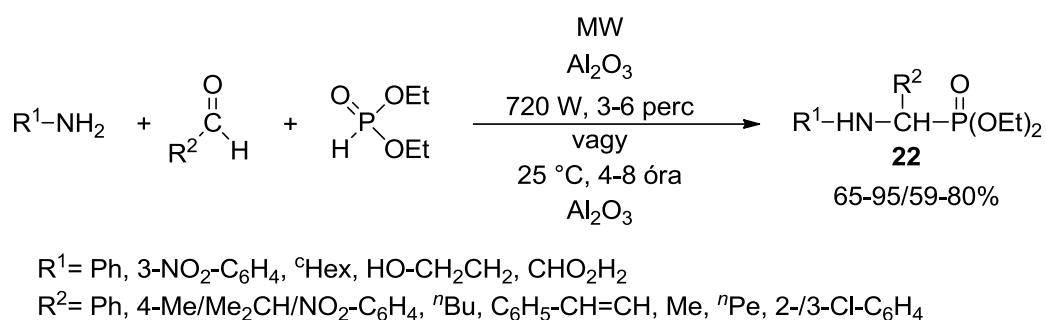


2.3.2. Kabachnik–Fields-reakció

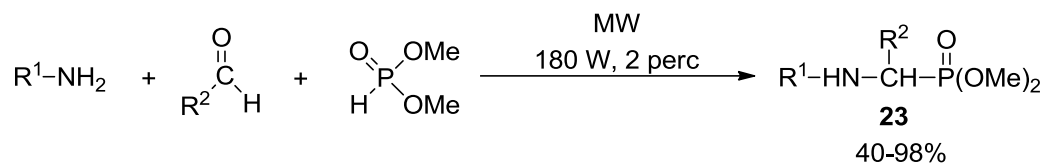
A Kabachnik–Fields-reakció, ahogy már fentebb említettem, egy háromkomponensű kondenzáció. Végbemeneteléséhez általában szükség van különböző bázisok vagy katalizátorok jelenlétére. Ilyenek például a kalcium-klorid [35], az itterbium-perfluorooktán [36], a cirkónium tartalmú bis(perfluorobután) komplex [37], a β-ciklodextrin [38], különféle hordozóra felvitt alumínium-oxid [39, 40], illetve szamárium-jodid [41]. Ezen reakciók megvalósításához általában valamilyen oldószerre is szükség van [19,39,40]. Található néhány olyan leírás is, amelyben MW reaktorban hajtják végre a kondenzációt. Ekkor oldószer és katalizátor hozzáadása nélkül is jó termelés érhető el, rövid idő alatt [42,43].

A következőkben, MW körülmények között végzett kondenzációkra mutatok be néhány példát.

Iráni kutatók primer-aminokat, aromás csoportot tartalmazó aldehideket és dietil-foszfítot reagáltattak háztartási MW készülékben [42]. Kísérleteiket alumínium-oxid jelenlétében végezték, oldószer nélkül. A kondenzációkat szobahőmérsékleten is megismételték, azonban hosszabb reakcióidő után is csak jóval alacsonyabb termelést értek el.

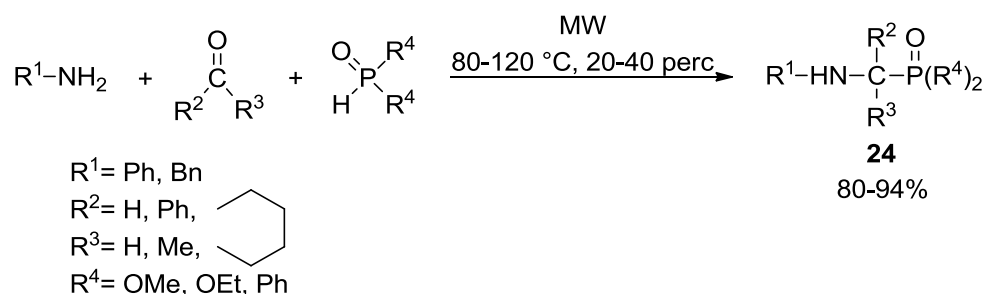


Mu és társai is MW körülmények között valósították meg különféle primer-aminok, aldehidek és dimetil-foszfít reakcióját [43]. A kondenzációkat oldószer és katalizátor nélkül, konyhai MW készülékben hajtották végre.

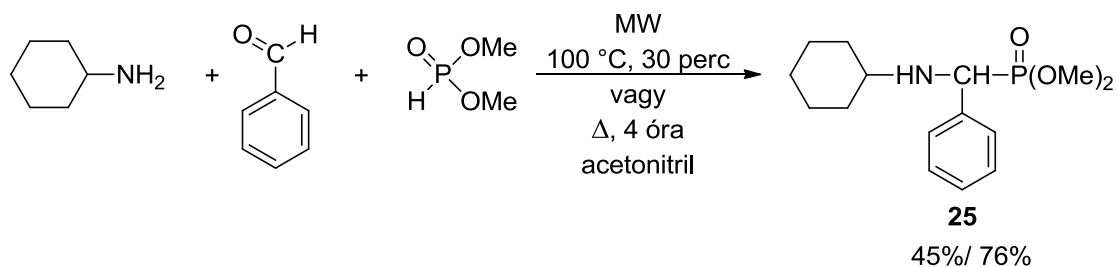


R¹= Ph, 4-MeO/Me/NO₂/Cl-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 3-Br-C₆H₄, Napht, °Hex, Ph-CH₂, 2,6-Me₂C₆H₃
R²= Ph, 4-MeO/NO₂-C₆H₄, ⁱPr, 2-Fur, 2-Tiof, ^tBu

A *Keglevich*-csoportban szintén oldószer és katalizátor nélkül, MW reaktorban valósítottak meg kondenzációs reakciókat [44]. Kísérleteik során különféle aminokat reagáltattak aldehidekkel vagy ketonokkal, illetve dimetil-, dietil-foszfittal vagy difenilfoszfin-oxiddal. A megfelelő α-aminofoszfónatokhoz (**24**) 100 °C-on, rövid idő alatt 80-94%-os termeléssel jutottak.

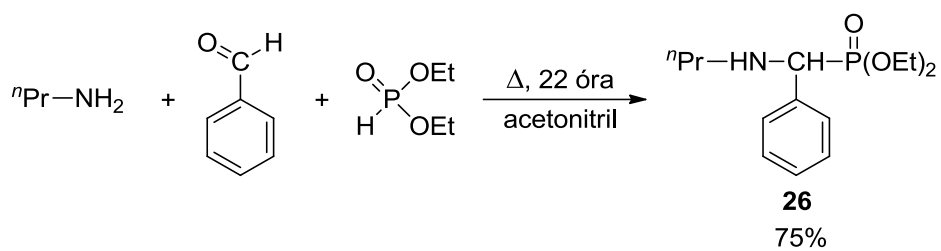


Csoportunkban a ciklohexil-amin, benzaldehid és dimetil-foszfít reakcióját is tanulmányozták oldószermentes MW körülmények között [45]. 100 °C-on 30 perc után 45%-os termeléssel jutottak a dimetil-α-ciklohexilamino-benzilfoszfónáthoz (**25**). A reakció lejátszódását acetonitrilben, 80 °C-on *in situ* FT-IR készülékkel is követték. Az edénybe először a dimetil-foszfítot és a ciklohexil-amint adagolták be, a benzaldehydet csak akkor adták az elegyhez, miután az elérte a 80 °C-ot. A reakciót 4 órán keresztül követték, és a kapott háromdimenziós spektrum alapján megállapították, hogy a vizsgált kondenzáció imin intermedieren keresztül játszódott le.



A propil-amin, benzaldehid és dietil-foszfít reakcióját is tanulmányozták acetonitrilben [46]. A reakció lejátszódását szintén *in situ* FT-IR spektroszkópiás módszerrel követték, és

megállapították, hogy a kondenzáció ebben az esetben is imin intermedieren keresztül ment végbe. Kísérleteik során vizsgálták az imin intermedierre történő addíciós reakciót is.



3. Kísérleti rész¹

Kutatócsoportunkban régóta vizsgálják a különböző α -aminofoszfónatok előállításai lehetőségeit Kabachnik–Fields-reakcióval, illetve α -hidroxifoszfónát intermedieren keresztüli szubsztitúciós reakcióval, sokrétű felhasználhatóságuk, illetve kedvező biológiai hatásuk miatt. A kísérletek nagy részét MW körülmények között, katalizátor és oldószer nélkül valósították meg.

Ehhez a témához kapcsolódva az α -aminofoszfónatok előállításának egy harmadik lehetőségét kívántuk tanulmányozni. Így dialkil-foszfitek (dimetil-, dietil-, dibutil-, és dibenzil-foszfite), illetve difenilfoszfin-oxid különféle iminekre (*N*-benzilidén-butil-aminra, *N*-benzilidén-ciklohexil-aminra, *N*-benzilidén-anilinre, valamint *N*-(2-klór-, 3-klór- és 4-klór-benzilidén)-butil-aminra) történő addíciójának vizsgálatát kaptam feladatul. Célunk volt egyrészt az addíciós reakciók megvalósítása MW körülmények között, lehetőség szerint oldószer és katalizátor nélkül. Másrészt a reakciók optimális körülményeinek megtalálása a reakcióidő, a hőmérséklet, valamint a >P(O)H komponens mólarányának változtatásával. Néhány esetben termikus összehasonlító kísérleteket is végrehajtottunk. A reakciók lejátszódását gázkromatográfiás (GC) vagy folyadékkromatográfiás (HPLC) vizsgálattal követtük. Az előállított α -aminofoszfónatokat GC-MS, az α -aminofoszfin-oxidokat pedig LC-MS vizsgálatokkal, illetve preparálás utáni ³¹P, ¹³C, ¹H NMR spektroszkópiás mérések segítségével azonosítottuk.

Terveztük továbbá a reakciók végbemenetelének nyomon követését *in situ* FT-IR spektroszkópiás módszerrel.

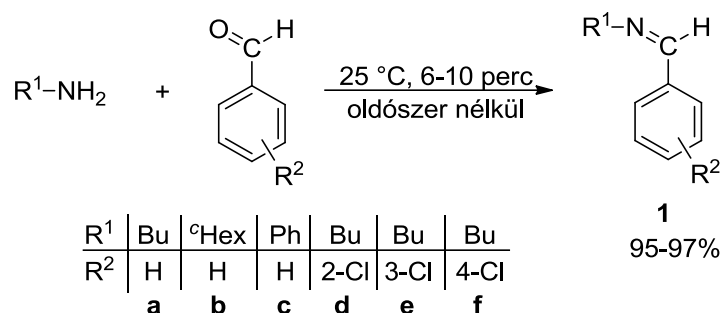
A dolgozatom során említett legtöbb kísérlet 2-3 független mérés átlaga, melyek szórása minden esetben maximum $\pm 2,5$ -3% volt.

3.1. Iminek előállítása

Először a kiindulási anyagként szolgáló imineket állítottuk elő. Az aminokat (butil-amin, ciklohexil-amin vagy anilint) és az aldehideket (benzaldehydet, 2-klór-, 3-klór- vagy 4-klór-benzaldehydet) ekvivalens mennyiségben mértük össze, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten addig (6-10 perc) kevertettük, amíg a reakció teljesen le nem játszódott. Az így előállított Schiff-bázisok tisztaságát GC illetve GC-MS analízissel ellenőriztük,

¹A könnyebb áttekinthetőség kedvéért a vegyületek számozását újratekinttem.

szerkezetüket ^{13}C , illetve néhány esetben ^1H NMR-el azonosítottuk. Az olajos termékeket feldolgozás után 95-97%-os termeléssel kaptuk meg.

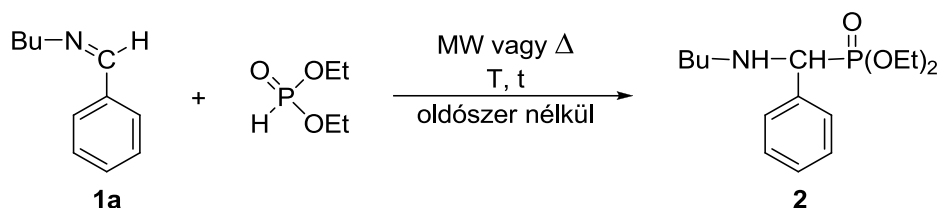


3.2. N-benzilidén-aminok reakciói

3.2.1. Addíciók N-benzilidén-butil-aminra

Az addíciós reakciók körülményeinek megválasztásához kutatócsoportunk korábbi kísérleti eredményeit vettük alapul, ahol a háromkomponensű reakciókat 80-120 °C-on, 20-40 perces reakcióidővel hajtották végre [44, 45].

Első modellreakcióként a dietil-foszfít N-benzilidén-butil-aminra (**1a**) történő addícióját választottuk. A kísérleteket katalizátor- és oldószermentes MW körülmények között hajtottuk végre. A kapott eredményeket az 1. táblázatban foglaltam össze és az 1. diagramon szemléltettem. Az addíciót először ekvivalens mennyiségű dietil-foszfittal, 80 °C-on, 30 percig végeztük. Ekkor 57% dietil-butilamino-benzilfoszfonát (**2**) képződött (1. táblázat/1. kísérlet). Növelve a reakcióidőt 60 percre, a konverzió 76%-ra nőtt (1. táblázat/2. kísérlet). Ezután 100 °C-on végeztünk kísérleteket, és azt tapasztaltuk, hogy 30 perc alatt szinte teljesen lejátszódott a reakció (1. táblázat/3. kísérlet). Vizsgálni kívántuk a foszfítfelesleg hatását is, így 1,2 ekvivalensre növeltük a dietil-foszfít mennyiségét, ekkor 20 perc után 97%-os konverzióval képződött a várt termék (**2**) (1. táblázat/4. kísérlet). A reakció 30 perc alatt teljesen lejátszódott, és 98%-os termeléssel jutottunk a dietil-butilamino-benzilfoszfonáthoz (**2**) (1. táblázat/5. kísérlet). Tanulmányozni kívántuk a MW technika hatását, így az utóbbi két esetben termikus összehasonlító kísérleteket is végeztünk (1. táblázat/6. és 7. kísérletek). Az eredmények alapján elmondható, hogy MW körülmények között az addíció hatékonyabban játszódott le, ugyanis 17-18%-os konverzió-növekedést értünk el (1. táblázat/4. és 6. kísérletek, illetve 5. és 7. kísérletek).

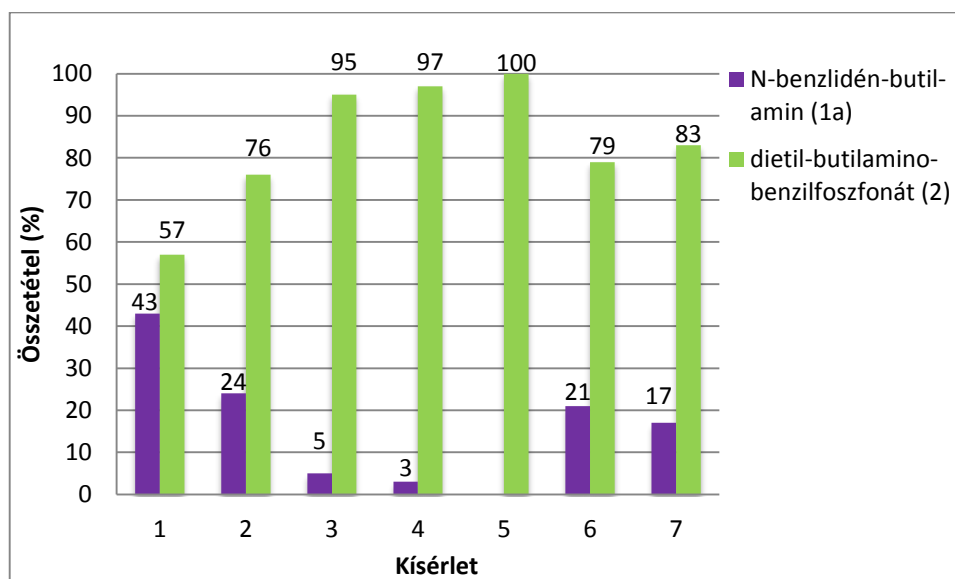


1. táblázat: Dietil-foszfít addíciója *N*-benzilidén-butil-aminra

Kísérlet	Hőközlés módja	Dietil-foszfít (ekv.)	T (°C)	t (perc)	Összetétel (%) ^a		Termelés (%)
					1a	2	
1	MW	1	80	30	43	57	
2	MW	1	80	60	24	76	
3	MW	1	100	30	5	95	
4	MW	1,2	100	20	3	97	
5	MW	1,2	100	30	0	100	98
6	Δ	1,2	100	20	21	79	
7	Δ	1,2	100	30	17	83	

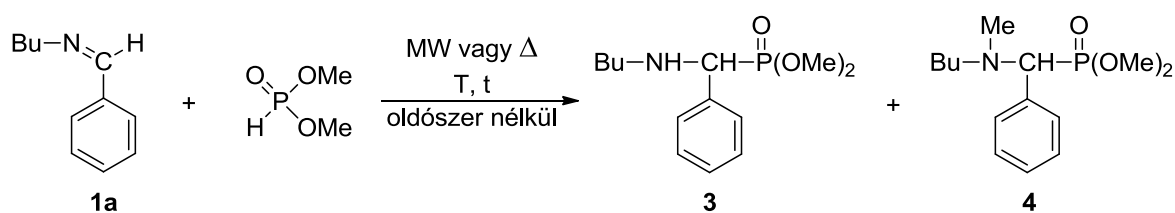
^aGC alapján.

1. diagram: Dietil-foszfít addíciója *N*-benzilidén-butil-aminra



Ezután az addíciót dimetil-foszfittal is elvégeztük az előbbieken optimálisnak talált körülményekkel (1,2 ekvivalens >P(O)H, 100 °C, 30 perc). A reakció teljesen lejátszódott, azonban 6%-ban a 4-es *N*-metilezett melléktermék képződését tapasztaltuk (2. táblázat/1. kísérlet). A dimetil-foszfít szubsztitúciós reakcióban metilezte a dimetil-butilamino-benzilfoszfonát (3) nitrogénatomját. Mivel a termék (3) és a melléktermék (4) csak egy metilcsoportban különbözik, elválasztásuk hagyományos módszerekkel nehezen

megvalósítható. Vizsgálni kívántuk a melléktermék (4) képződésének elkerülését, így a dimetil-foszfít mennyiségét 1 ekvivalensre csökkentettük. Ekkor a metilezett termék (4) mennyisége nem változott, viszont a reakció lelassult (2. táblázat/2. kísérlet). A hőmérsékletet 80 °C-ra csökkentve, az addíció 30 perc alatt 95%-os konverzióval játszódott le, és melléktermék (4) egyáltalán nem képződött (2. táblázat/3. kísérlet). A reakcióidőt 15 perccel növelve, az imin (1a) mennyisége (2%) ugyan csökkent, de a reakcióelegyben már megjelent a metilezett melléktermék (4) (2. táblázat/4. kísérlet). Az eredmények alapján elmondható, hogy a magasabb hőmérséklet és a hosszabb reakcióidő egyaránt a metilezési mellékreakciót segíti elő. Ebben az esetben tehát a 80 °C-os hőmérséklet és a 30 perces reakcióidő bizonyult optimálisnak, ahol preparálás után 89%-os termeléssel kaptuk a kívánt α -aminofoszfónátot (3) (2. táblázat/3. kísérlet). Ezen körülmények között az addíciót hagyományos melegítéssel is elvégeztük, és azt tapasztaltuk, hogy a reakció csak 79%-os konverzióval játszódott le, és melléktermék (4) nem keletkezett (2. táblázat/5. kísérlet).



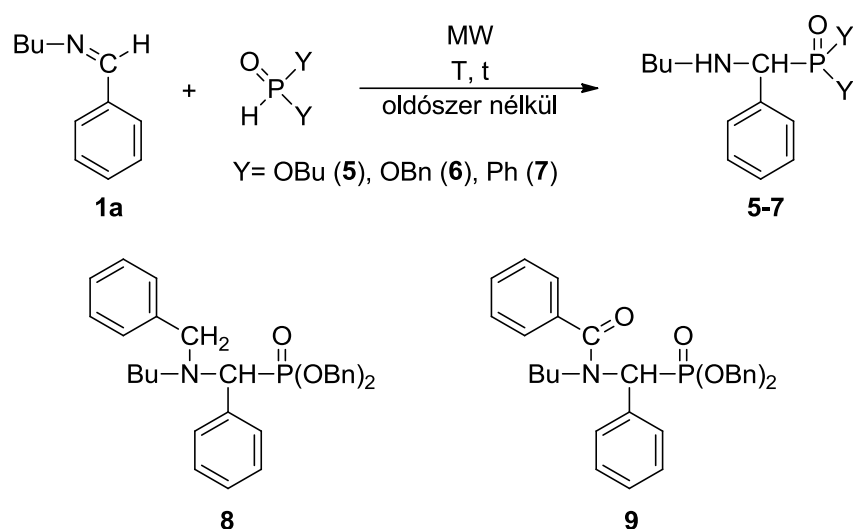
2. táblázat: Dimetil-foszfít addíciója N-benzilidén-butil-aminra

Kísérlet	Hőközlés módja	Dimetil-foszfít (ekv.)	T (°C)	t (perc)	Összetétel (%) ^a			Termelés (%)
					1a	3	4	
1	MW	1,2	100	30	0	94	6	
2	MW	1	100	30	4	90	6	
3	MW	1	80	30	5	95	0	89
4	MW	1	80	45	2	95	3	
5	Δ	1	80	30	21	79	0	

^aGC alapján.

Tanulmányozni kívántuk, hogy más P-reagensek hogyan viselkednek az addíció során, így a kísérleteket dibutil-, illetve dibenzil-foszfittal, valamint difenilfoszfin-oxiddal is elvégeztük. Az eredményeket a 3. táblázatban foglaltam össze. 1,2 Ekvivalens dibutil-foszfittal 100 °C-on, 30 perces besugárzással a konverzió 99%-os volt, és a terméket (5) 94%-os termeléssel sikerült kinyernünk (3. táblázat/1. kísérlet). Ezután az addíciót dibenzil-foszfittal hajtottuk végre, és azt tapasztaltuk, hogy a dimetil-foszfittal végzett reakciókhoz hasonlóan, ebben az esetben is keletkezett a főtermék (6) mellett az N-szubsztituált

melléktermék (**8**) (3. táblázat/2. kísérlet). HPLC-MS alapján a reakcióelegyben egy másik mellékterméket (**9**) is kimutattunk. Az *N*-benzoil-származék (**9**) a dibenzil-benzilbutilamino-benzilfoszfonát (**8**) nitrogénen lévő benzilcsoportjának oxidációjával keletkezhetett. Difenilfoszfin-oxiddal végezve a reakciót, a homogenitás biztosítása érdekében szükség volt kevés acetonitril hozzáadására is. Így a reakció a dibutil-foszfit addíciójával analóg körülmények között teljesen lejátszódott, és 85%-os termeléssel kaptuk meg a kívánt α -aminoszfoszfin-oxidot (**7**) (3. táblázat/3. kísérlet).



3. táblázat: Addíciós reakciók *N*-benzilidén-butil-aminra

Kísérlet	Y	>P(O)H (ekv.)	T (°C)	t (perc)	Összetétel (%) ^a		Termelés (%)
					1a	5-7	
1	OBu	1,2	100	30	1	99	94
2	OBn	1,2	100	30	2	74 ^{b,c,d}	
3 ^e	Ph	1,2	100	30	0	100 ^d	85

^aGC alapján.

^bA reakció során 3% *N*-benzilezett melléktermék (**8**) képződött.

^cA reakció során 21% *N*-benzoil-származék (**9**) képződött.

^dHPLC alapján.

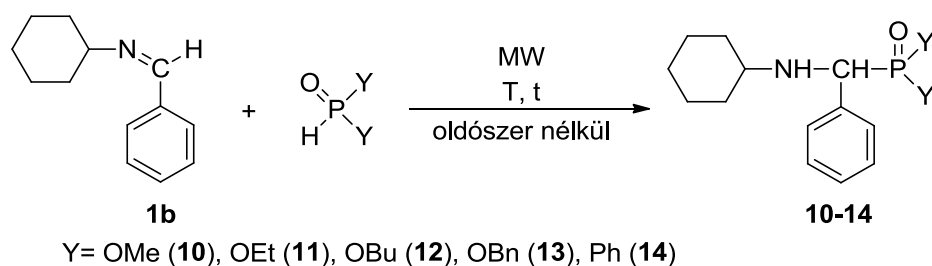
^eAcetonitrilben végzett kísérlet.

Összesen négy α -aminofoszfonátot (**2,3,5,6**) és egy α -aminofoszfin-oxidot (**7**) állítottunk elő *N*-benzilidén-butil-aminra történő addícióval. A kísérleteket MW besugárzás hatására 80-100 °C-on, rövid idő alatt (30 perc), oldószer és katalizátor nélkül valósítottuk meg. Irodalmi áttekintésem során a dimetil-butilamino-benzilfoszfonát (**3**) és a dietil-butilamino-benzilfoszfonát (**2**) addícióval történő előállítására találtam példát. Az előbbi éteres lítium-perklorát és trimetilszilil-klorid (TMSCl) jelenlétében szintetizálták [20], az utóbbi vegyületet ugyan oldószer- és katalizátormentes eljárással állították elő, azonban

hosszú idő (2-5 óra) alatt [30]. Elmondható tehát, hogy a kívánt addíció megvalósítására egy hatékony, környezetbarát eljárást dolgoztunk ki.

3.2.2. Addíciók *N*-benzilidén-ciklohexil-aminra

Tanulmányozni kívántuk a >P(O)H reagensek addícióját *N*-benzilidén-ciklohexil-aminra (**1b**) is (4. táblázat). Dimetil-foszfittal végezve a reakciót, az előző modell tapasztalatai alapján először enyhébb körülményeket (1 ekvivalens foszfit, 80 °C, 30 perc) alkalmaztunk, azonban így csak 76% α -aminofoszfónát (**10**) képződött (2. táblázat/3. kísérlet és 4. táblázat/1. kísérlet). A foszfitfelesleg és a hőmérséklet növelésével (1,5 ekvivalens P-reagens, 100 °C) már 99%-os konverziót tudtunk elérni, ahol preparálás után 87%-os volt a termelés (4. táblázat/4. kísérlet). Említésre méltó, hogy az **1a** iminre végzett addíciókkal ellentétben, ebben az esetben nem képződött *N*-metilezett melléktermék. Hagyományos melegítéssel, az előbbieken meghatározott optimális paraméterekkel (1,5 ekvivalens P-reagens, 100 °C, 30 perc) 91%-os konverzióval kaptuk a terméket (**10**) (4. táblázat/5. kísérlet). A reakciót dietil-foszfittal végezve, 100 °C-on, 30 perc után hasonló eredményt kaptunk, mint az *N*-benzilidén-butil-aminra (**1a**) történő addíció során (4. táblázat/6. kísérlet és 1. táblázat/5. kísérlet). A dietil-ciklohexilamino-benzilfoszfónátot (**11**) 92%-os preparatív termeléssel kaptuk meg. Dibutil-foszfittal a reakció szinte teljesen lejátszódott (96%), hasonlóan a korábbi addícióhoz (4. táblázat/8. kísérlet és 3. táblázat/1. kísérlet), és a terméket (**12**) 93%-os termeléssel tudtuk izolálni. Ezután a reakciót dibenzil-foszfittal is elvégeztük, és azt tapasztaltuk, hogy ebben az esetben a várt α -aminofoszfónát (**13**) mellett nem keletkezett *N*-benzilezett melléktermék (4. táblázat/9. kísérlet és 3. táblázat/2. kísérlet). Az alkilezési mellékreakció feltehetően függ attól, hogy az α -aminofoszfónát nitrogénje a foszfit számára mennyire hozzáférhető. A ciklohexil-csoport nagyobb térkitöltése miatt jobban leárnyékolja a lehetséges reakciócentrumot. Difenilfoszfin-oxiddal végezve a kísérletet 100 °C-on, 30 perc alatt teljes konverziót értünk el (4. táblázat/10. kísérlet) és a várt α -aminofoszfín-oxidot (**14**) 92%-os termeléssel kaptuk meg.



4. táblázat: Addíciós reakciók *N*-benzilidén-ciklohexil-aminra

Kísérlet	Hőközlés módja	Y	>P(O)H (ekv.)	T (°C)	t (perc)	Összetétel (%) ^a		Termelés (%)
						1b	10-14	
1	MW	OMe	1	80	30	24	76	
2	MW	OMe	1,2	80	30	11	89	
3	MW	OMe	1,2	100	30	7	93 ^b	
4	MW	OMe	1,5	100	30	1	99	87
5	Δ	OMe	1,5	100	30	9	91	
6	MW	OEt	1,2	100	30	0	100	92
7	Δ	OEt	1,2	100	30	2	98	
8	MW	OBu	1,2	100	30	4	96 ^b	93
9	MW	OBn	1,2	100	30	5	74 ^{c,d}	
10 ^e	MW	Ph	1,2	100	30	0	100 ^c	92

^aGC alapján.

^baz összetétel további besugárzás hatására nem változott.

^cHPLC alapján.

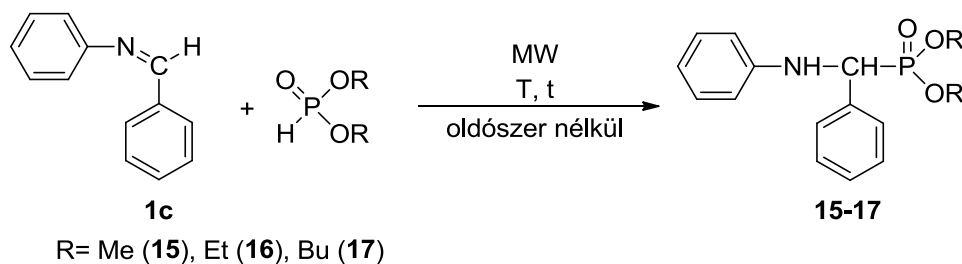
^dA reakció során 21% melléktermék képződött.

^eAcetonitrilben végzett kísérlet.

Kísérleteink során az *N*-benzilidén-ciklohexil-aminra (**1b**) történő dialkil-foszfít, illetve difenilfoszfin-oxid addícióval öt származékot (**10-14**) állítottunk elő, melyek közül három (**12-14**) új vegyület. A dietil-ciklohexilamino-benzilfoszfonátot (**2**) többféle módon is szintetizálták iminre történő addíciós reakcióban, melyeket különféle oldószerekben (diklórmetán [16], benzol [17,19]) és katalizátorok (*p*-toluolszulfonil-klorid (TsCl)[16], hangyasav vagy tetra-ftalocianid-alumínium-klorid (^tPcAlCl) [17], kálium-karbonát és tetrabutilammónium-jodid (TBAI) [19]) jelenlétében végezték. Ezzel szemben nekünk sikerült az addíciókat oldószer és katalizátor nélkül, jó termeléssel végrehajtani.

3.2.3. Addíciók *N*-benzilidén-anilinre

Az addíciót ezután *N*-benzilidén-anilinre (**1c**) is elvégeztük (5. táblázat). Dimetil-, vagy dietil-foszfittal már 80 °C-on, 10 perc alatt teljesen lejátszódott a reakció (5. táblázat/1. és 3. kísérletek). A kívánt α-aminofoszfonátokat (**15**, illetve **16**) 93%-os, illetve 92%-os preparatív termeléssel kaptuk meg. Hagyományos melegítéssel, az előbb meghatározott optimális paraméterekkel (80 °C, 10 perces reakcióidő) hasonló konverziót értünk el mindét esetben, mint MW reakcióval, ami a reaktívabb kiindulási anyaggal (**1c**) magyarázható (5. táblázat/ 1-4. kísérletek). Dibutil-foszfittal 10 perccel hosszabb besugárzásra volt szükség és 96%-os termeléssel jutottunk a termékhez (**17**) (5. táblázat/ 5. kísérlet).



5. Táblázat: Addíciók *N*-benzilidén-anilinre

Kísérlet	Hőközlés módja	Y	>P(O)H (ekv.)	T (°C)	t (perc)	Összetétel (%) ^a		Termelés (%)
						1c	15-17	
1	MW	OMe	1,2	80	10	1	99	93
2	Δ	OMe	1,2	80	10	2	98	
3	MW	OEt	1,2	80	10	0	100	92
4	Δ	OEt	1,2	80	10	4	96	
5	MW	OBu	1,2	80	20	0	100	96

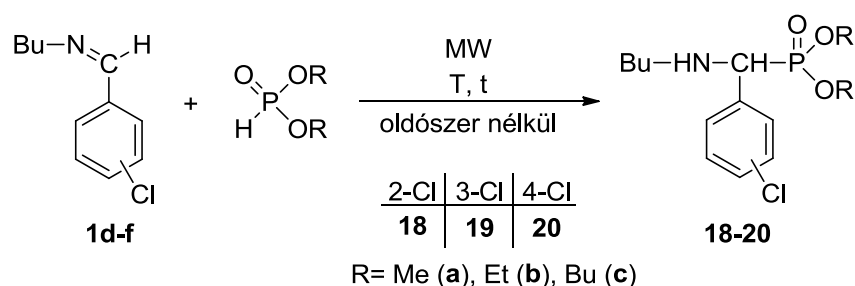
^aGC alapján.

Az addíciók során három α -aminofoszfónátot (**15-17**) szintetizáltunk 80 °C-on, rövid idő (10-20 perc) alatt, oldószer és katalizátor alkalmazása nélkül, melyek közül a dimetil- (**15**) és a dietil-fenilamino-benzilfoszfónát (**16**) ismert vegyületek. Az irodalomban ezen vegyületeket jellemzően katalizátorok (éteres lítium-perklorát és trimetilszilil-klorid (TMSCl) [20], *p*-toluolszulfonil-klorid (TsCl) [16], kálium-karbonát és tetrabutylammónium-jodid (TBAI) [19], polietilén-glikol (PEG) hordozóra vitt 1,1'-binaftalén-2,2'-diilfoszforsav (BINOL) tartalmú katalizátorok [24], kadmium-jodid [29]) hozzáadásával, valamint szerves oldószerekben (diklórmetán [16,24], benzol [19], vagy toluol [24]) állították elő. Ezen kívül található példát MW besugárzással történő megvalósításra is, melyet azonban hagyományos MW készülékben végeztek [29], így a kísérletek nehezen reprodukálhatók.

3.2.4. Addíciók *N*-(klór-benzilidén)-butil-aminokra

A továbbiakban *N*-(2-klór-, 3-klór-, illetve 4-klór-benzilidén)-butil-aminokra (**1d-f**) történő addíciókat tanulmányoztunk. Kíváncsiak voltunk, hogy az imin benzolgyűrűjén lévő *orto*-, *meta*-, vagy *para*-helyzetű klór szubsztituens hogyan befolyásolja a reakciót. A kísérletek során az *N*-benzilidén-butil-amin (**1a**) és a dialkil-foszfitek reakciójánál meghatározott optimális körülményeket vettük alapul. Az 1 ekvivalens dimetil-foszfitek és *N*-(2-klór-benzilidén)-butil-amin (**1d**) reakciója 80 °C-on, 30 perc alatt szinte teljesen lejátszódott (99%), azonban a szubsztituálatlan iminre (**1a**) történő addíció csak 95%-os konverzióval ment végbe (6. táblázat/1. kísérlet és 2. táblázat/3. kísérlet). Az *N*-(3-klór-, vagy

4-klór-benzilidén)-butil-amin esetén az előbbi reakciókörülményeket alkalmazva 88%-os konverzióval és 80, illetve 81%-os termeléssel jutottunk a várt termékekhez (**19a**, illetve **20a**) (6. táblázat/4. és 7. kísérletek). Az *N*-metilezett melléktermék képződését egyik esetben sem tapasztaltuk. A dietil-foszfít addíciója *N*-(2-klór-, illetve 4-klór-benzilidén)-butil-aminra (**1d**, illetve **1f**) 100 °C-on már 20 perc alatt teljesen lejátszódott (6. táblázat/ 2. és 8. kísérletek). A *meta*-klór-származék (**1e**) esetén pedig 97%-os konverziót értünk el (6. táblázat/ 5. kísérlet). A várt termékekhez (**18b**, **19b**, illetve **20b**) 90-94%-os termeléssel jutottunk. A dibutil-foszfít addícióját 100 °C-on, 30 perces reakcióidővel vizsgáltuk, és azt tapasztaltuk, hogy a reakció az *orto*- és *para*-származék esetén (**1d,1f**) hasonlóan játszódott le (98, illetve 100%) (6. táblázat/ 3. és 9. kísérletek), azonban az *N*-(3-klór-benzilidén)-butil-ammal alacsonyabb konverziót (93%) értünk el (6. táblázat/ 6. kísérlet). A kívánt α -aminofoszfónátokat (**18c**, **19c**, vagy **20c**) 86-96%-os termeléssel izoláltuk. Az eddigiek alapján elmondható, hogy a legjobb eredményeket mindhárom P-reagens esetén az *orto*-szubsztituenst tartalmazó iminnel (**1d**) értünk el (6. táblázat/1- 3. kísérletek). A legkevésbé reakcióképesnek az *N*-(3-klór-benzilidén)-butil-amin (**1e**) bizonyult, azonban ezzel is 88-97%-os konverzióval játszódtak le az addíciók (6. táblázat/7-9. kísérletek).



6. táblázat: Addíciók *N*-(klór-benzilidén)-butil-aminokra

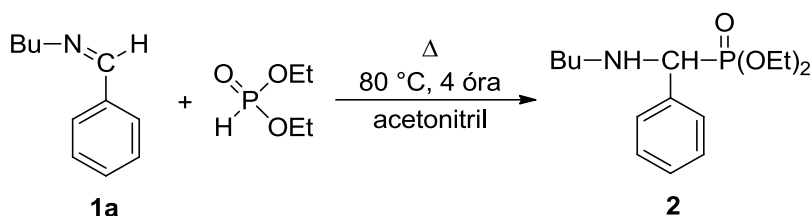
Kísérlet	Cl helyzete	R	>P(O)H (ekv.)	T (°C)	t (perc)	Összetétel (%) ^a		Termelés (%)
						1d-f	18-20	
1	2-Cl	Me	1	80	30	1	99	92
2	2-Cl	Et	1,2	100	20	0	100	91
3	2-Cl	Bu	1,2	100	30	0	100	96
4	3-Cl	Me	1	80	30	12	88	80
5	3-Cl	Et	1,2	100	20	3	97	94
6	3-Cl	Bu	1,2	100	30	7	93	86
7	4-Cl	Me	1	80	30	12	88	81
8	4-Cl	Et	1,2	100	20	0	100	90
9	4-Cl	Bu	1,2	100	30	2	98	89

^aGC alapján.

Munkánk során kilencféle a benzolgyűrűn klór-szubsztituált dialkil-butilamino-benzilfoszfonátot (**18a-d**, **19a-d**, **20a-d**) állítottunk elő oldószer és katalizátor hozzáadása nélkül, MW besugárzással. Az irodalomban ezek közül csak a dietil-butilamino-(4-klór-benzil)foszfonát (**20b**) ismert vegyület, melyet Kabachnik–Fields-reakcióval állítottak elő [52].

3.3. Az addíció lejátszódásának vizsgálata

Munkánk során az iminekre történő addíciók lejátszódását is tanulmányozni kívántuk. Kíváncsiak voltunk, mi történik a reakció során az idő függvényében. A valós idejű (real time) reakciókövetés egyik lehetséges eszköze az *in situ* Fourier-transzformációs (FT) IR spektroszkópián alapuló berendezés, amely az IR-spektrumok felvételét bizonyos beállított időközönként ismétli, ezáltal a hagyományos abszorbancia-hullámszám 2D grafikonokat egy "idő" tengellyel 3D térbrákká egészíti ki. A módszer alkalmazásához a kutatócsoportban korábban vizsgált háromkomponensű kondenzációs, illetve addíciós reakciók *in situ* FT-IR spektroszkópiás méréseinek tapasztalatait és eredményeit vettük alapul [45,46]. Az addíció lejátszódását különböző modelleken vizsgáltuk, itt a 3.2.1-es fejezetben részletesen tanulmányozott *N*-benzilidén-butil-aminra (**1a**) történő dietil-foszfit addíció eredményeit mutatom be, melyet acetonitril oldószerben végeztünk el.



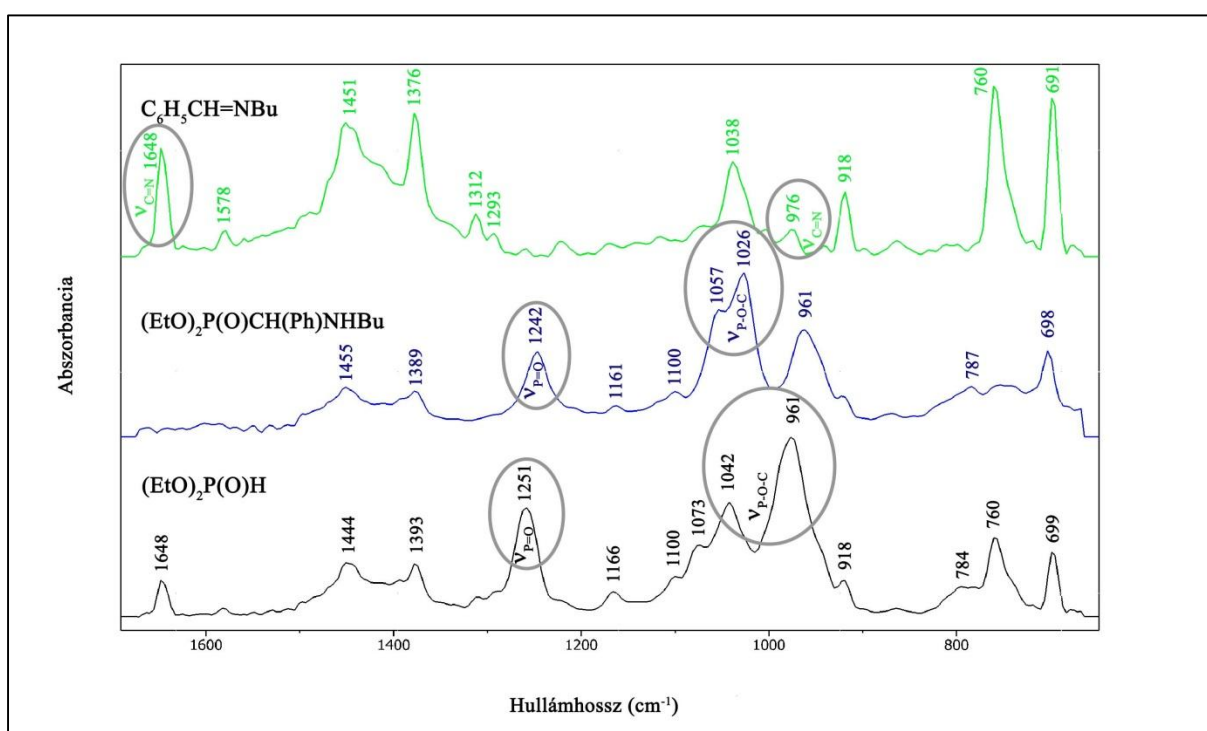
A végső eredmények kiértékeléséhez szükségünk volt az egyes reakciókomponensek acetonitrilben mért IR-spektrumára, melyeket külön-külön felvettünk a dietil-foszfitról, illetve a korábbi fejezetekben előállított és kipreparált iminről (**1a**) és α -aminofoszfonátról (**2**). Az így kapott spektrumok az 1. ábrán láthatók. A dietil-foszfitra jellemző rezgéseket 1251 cm^{-1} -nél (P=O), illetve 1042 és 961 cm^{-1} -nél (P-O-C) figyelhetjük meg. Az iminre (**1a**) jellemző csúcsokhoz tartozó 1648 és 976 cm^{-1} értékek a C=N kötés vibrációi. Mivel az imin (**1a**) 976 cm^{-1} -hez tartozó csúcsa átlapol a dietil-foszfit 961 cm^{-1} -es – jóval intenzívebb – csúcsával, a Schiff-bázis azonosítására az 1648 cm^{-1} -es rezgés a megfelelő. Az α -aminofoszfonát (**2**) a P-O-C (1026 és 1057 cm^{-1}) és a P=O (1242 cm^{-1}) rezgéseiről

ismerhető fel leginkább. Az egyes komponensek karakterisztikus elnyelései a 7. táblázatban láthatók.

7. táblázat: A reakciókomponensek karakterisztikus elnyelései

Dietil-foszfít		N-benzilidén-butilamin (1a)		Dietil-butilamin-benzilfoszfonát (2)	
961 cm ⁻¹	VP-O-C	976 cm ⁻¹	VC=N	1026 cm ⁻¹	VP-O-C
1042 cm ⁻¹	VP-O-C	1648 cm ⁻¹	VC=N	1057 cm ⁻¹	VP-O-C
1251 cm ⁻¹	VP=O			1242 cm ⁻¹	VP=O

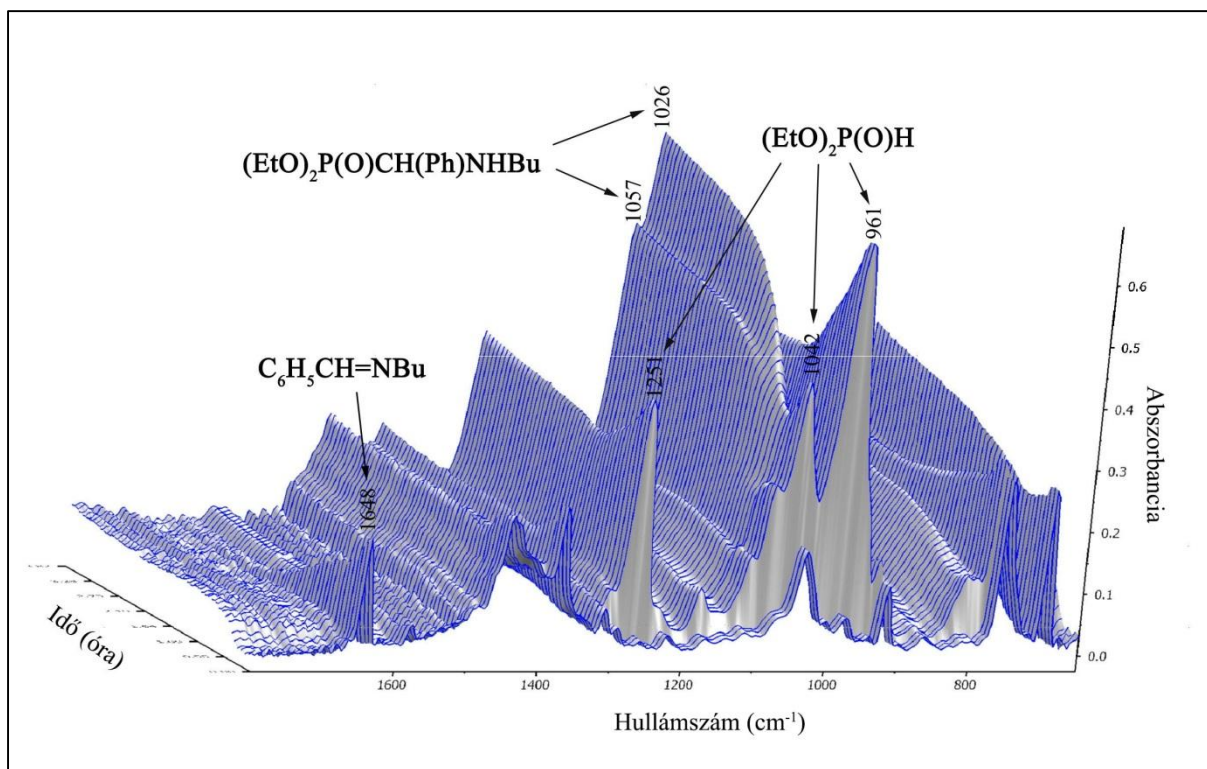
1. ábra: A reakciókomponensek acetonitrilben mért IR-spektrumai



A reakció során rögzített időfüggő IR spektrumot a 2. ábra szemlélteti. Az *N*-benzilidén-butil-amin (1a) szobahőmérsékleten feloldottuk acetonitrilben, majd ezt követően indítottuk a spektrumok felvételét, melyet a 0. időpillanattól látható 1648 cm⁻¹-hez tartozó C=N rezgés is mutat. A készülék ettől kezdve percenként vett fel egy spektrumot. A dietil-foszfítot csepegtető tölcser segítségével pár perc alatt beadagoltuk az iminhez. Ezt a spektrumok elején látható törés jelzi, ahol hirtelen megjelennek a dietil-foszfithoz tartozó 961, 1042 és 1251 cm⁻¹-nél látható karakterisztikus csúcsok. Miután a teljes foszfít mennyiséget hozzáadtuk, az elegyet lineáris hőmérsékletprogram szerint 80 °C-ra melegítettük. A 3D spektrumon jól látható, amint a dietil-foszfitra jellemző csúcsok csökkennek, majd átmennek az α -aminofoszfonát (2) karakterisztikus csúcsaiba (961, 1042 és 1251 cm⁻¹ illetve 1026 és

1057 cm^{-1}), ezután ezek növekednek tovább. A reakció egésze azonban az iminre (**1**) jellemző 1648 cm^{-1} -es csúcs alapján tekinthető át, ugyanis ez a reakció során monoton csökken, majd eltűnik. Ez jelenti a reakció végpontját.

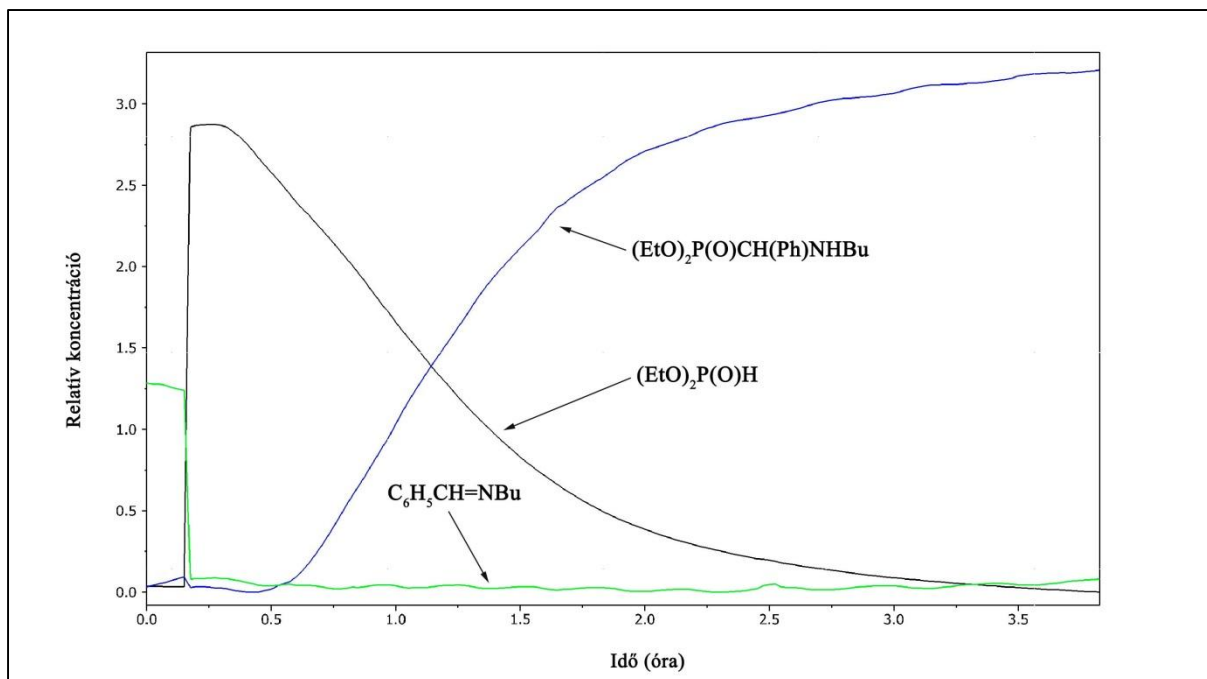
2. ábra: A reakció időfüggő FT-IR spektruma



A készülék szoftvere alkalmas arra, hogy a 3D spektrum alapján egy ún. dekonvolúciós algoritmus segítségével kiszámolja az egyes komponensek hozzájárulását az adott időpillanatban felvett IR-spektrumhoz. Ennek eredményeként relatív koncentráció görbéket kapunk az idő függvényében az egyes komponensekre nézve, melyeknek segítségével az előzetesen célul kitűzött reakció lejátszódása jellemezhető. A relatív koncentráció-idő görbe a 3. ábrán látható. Az ábráról leolvasható, hogy kezdetben csak az imin (**1a**) van a rendszerben, majd praktikusán pillanatszerűen (a valóságban néhány perc alatt) megjelenik a dietil-foszfít. Ezt követően az imin (**1a**) jele hirtelen látszólag közel nullára csökken, ami azzal magyarázható, hogy azonos hullámszámnál a dietil-foszfítnek is van rezgése (976 illetve 961 cm^{-1}), amely sokkal intenzívebb. Ebből következhet, hogy az algoritmus "elveszti az imin (**1a**) nyomát". Az ábra alapján láthatóan lejátszódó reakció ezt igazolja. A foszfít beadagolása után fellép egy néhány perces stacioner állapot, ahol a dietil-foszfít jele nem csökken és termékképződés sincs. Ez a periódus a szobahőmérsékletre

80 °C-ra történő melegítés, amely alapján azt vonhatjuk le, hogy a reakció bizonyos hőmérséklet alatt (70-75 °C) egyáltalán nem indul be. A reakcióhőmérséklet (80 °C) elérése után izoterm körülmények között végzett reakcióban monoton csökken a dietil-foszfít relatív mennyisége, emellett folyamatosan növekszik az α -aminofoszfónát (2) jele. A végpontot kb. 3,5 óránál állapíthatjuk meg.

3. ábra: A reakció relatív koncentrációprofilja



A számolási algoritmusból kinyerhetőek azok a rezgések, ami alapján a program azonosítja az egyes komponenseket és felbontja a spektrumokat. Ezeket az értékeket összevetve az előzetesen azonosított karakterisztikus rezgésekkel (7. táblázat), ellenőrizhető az azonosítás helyessége. Az általunk vizsgált reakcióban a mért és számolt adatok szinte teljesen azonosnak bizonyultak (8. táblázat).

8. táblázat: A komponensek mért és a dekonvolúciós algoritmussal számolt rezgései

(EtO) ₂ P(O)H		C ₆ H ₅ CH=NBu		(EtO) ₂ P(O)CH(Ph)NHBu	
Mért	Számolt	Mért	Számolt	Mért	Számolt
1251 cm ⁻¹	1262 cm ⁻¹	1648 cm ⁻¹	1648 cm ⁻¹	1242 cm ⁻¹	1246 cm ⁻¹
1073 cm ⁻¹	1073 cm ⁻¹	976 cm ⁻¹	976 cm ⁻¹	1057 cm ⁻¹	1053 cm ⁻¹
1042 cm ⁻¹	1046 cm ⁻¹			1026 cm ⁻¹	1026 cm ⁻¹
961 cm ⁻¹	980 cm ⁻¹			961 cm ⁻¹	961 cm ⁻¹

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 gázkromatográfiás 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 percig 40 °C, majd a hőmérsékletprogram percenként 25 °C-ot emelkedik, amíg el nem éri a 300 °C-ot, és ezt a hőmérsékletet 10 percen keresztül állandó értéken tartja. Az injektor hőmérséklete 290 °C, a FID detektoré pedig 300 °C. A vivőgáz N₂.

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 percig 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 történtek.

Az LC-MS vizsgálatokat egy Agilent 1200 folyadékkromatográfiás 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 x 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 kromatográfiás 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 Bruker AV-300 típusú készüléken 121,5 MHz-en készítették, a kémiai eltolódásokat 85%-os foszforsavhoz viszonyították.

Az *in situ* FT-IR mérést DiComp mérőfejjel ellátott ReactIR 1000 típusú készülékkel (Mettler-Toledo Inc., Columbus, OH) végeztük. A műszer felbontása 4 cm^{-1} volt. A készülékbe HCT (Hg-Cd-Te) típusú vezetőképességi detektort építettek be, melyet folyékony nitrogénnel hűtöttünk.

4.2. Általános előirat iminek előállítására

25 mmol primer-amin (2,47 ml butil-amin, 2,86 ml ciklohexil-amin, 2,28 ml anilin) és 25 mmol aldehid (2,54 ml benzaldehid, 2,81 ml 2-klórbenzaldehid, 2,83 ml 3-klórbenzaldehid, 3,51 g 4-klórbenzaldehid) elegyét szobahőmérsékleten kevertettük 6-10 percig. A kapott nyerterméket nátrium-szulfáttal szárítottuk, redős szűrőn szűrtük, majd bepároltuk.

4.2.1. N-benzilidén-butil-amin (1a)

Termelés: 97% (3,9 g), halványsárga olaj; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,9 (CH_3), 20,4 (CH_3CH_2), 33,0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 61,4 (CH_2N), 128,0 (C_2), 128,3 (C_3), 130,4 (C_4), 136,3 (C_1), 160,7 ($\text{CH}=\text{N}$); δ [47]: 13,5; 20,1; 32,6; 61,1; 127,6; 128,1; 130,0; 136,0; 160,2; ^1H NMR (CDCl_3) δ [47]: 0,98 (t, $J = 7.0$, 3H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,69 -1,75 (m, 2H), 3,62-3,65 (m, 2H), 7,41-7,42 (m, 3H), 7,74-7,76 (m, 2H), 8,28 (s, 1H).

4.2.2. N-benzilidén-ciklohexil-amin (1b)

Termelés: 96% (4,5 g), sárga olaj; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 24,8 (C_3), 25,6 (C_4), 34,4 (C_2), 70,0 (C_1), 128,0 (C_2'), 128,5 (C_3'), 130,3 (C_4'), 136,6 (C_1'), 158,6 ($\text{CH}=\text{N}$); δ [48]: 24,8; 25,7; 34,5; 70,1; 136,7; 158,5; ^1H NMR (CDCl_3) δ [48]: 1,10–1,80 (m, 10H), 3,21 (m, 1H), 7,39–7,67 (m, 5H), 8,38 (s, 1H).

4.2.3. N-benzilidén-anilin (1c)

Termelés: 96% (4,3 g), élénksárga kristály; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 120,9 (C_2), 125,9 (C_4), 128,76 (C_3'), 128,80 (C_3), 129,1 (C_2'), 131,4 (C_4'), 136,2 (C_1'), 152,1 (C_1), 160,4 ($\text{CH}=\text{N}$); δ [47]: 120,9; 125,9; 128,79; 128,83; 129,2; 131,4; 136,3; 152,1; 160,4; ^1H NMR (CDCl_3) δ [47]: 7,21-7,25 (m, 3H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,47-7,49 (m, 3H), 7,91-7,92 (m, 2H), 8,46 (s, 1H).

4.2.4. N-(2-klór-benzilidén)-butil-amin (1d)

Termelés: 95% (4,6 g), halványsárga olaj; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,9 (CH_3), 20,4 (CH_3CH_2), 32,9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 61,6 (CH_2N), 127,0 (C_5), 128,3 (C_6), 129,7 (C_3), 131,3 (C_4), 133,4 (C_2), 134,9 (C_1), 157,5 ($\text{CH}=\text{N}$); [49]: ^{13}C NMR (DMSO) δ 13,85; 20,42; 32,92; 61,56; 126,92; 128,26; 129,68; 131,21; 133,40; 134,88; 157,44; ^1H NMR (DMSO) δ [49]: 0,95 (t, $J = 7,33$,

3H), 1,40 (dq, $J = 14,89, 7,38, 2H$), 1,58 – 1,78 (m, 2H), 3,65 (t, $J = 6,91, 2H$), 7,20 – 7,39 (m, 3H), 8,01 (dd, $J = 7,19, 1,93, 1H$), 8,69 (s, 1H).

4.2.5. *N*-(3-klór-benzilidén)-butil-amin (1e)

Termelés: 97% (4,7 g), halványsárga olaj; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13,9 (CH_3), 20,4 (CH_3CH_2), 32,9 ($CH_3CH_2CH_2$), 61,4 (CH_2N), 126,3 (C_6), 127,7 (C_2), 129,8 (C_5), 130,4 (C_4), 134,8 (C_3), 138,2 (C_1), 159,2 ($CH=N$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,95 (t, $J_{HH} = 7,3, 3H, CH_3$), 1,31-1,46 (m, 2H, CH_3CH_2), 1,61-1,75 (m, 2H, $CH_3CH_2CH_2$), 3,61 (t, $J_{HH} = 7,0, 2H, CH_2N$), 7,29-7,41 (m, 2H, C_6H, C_4H), 7,53-7,59 (m, 1H, C_5H), 7,75 (s, 1H, C_2H), 8,22 (s, 1H, $CH=N$).

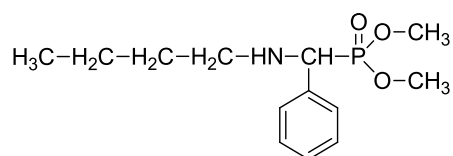
4.2.6. *N*-(4-klór-benzilidén)-butil-amin (1f)

Termelés: 96% (4,7 g), halványsárga olaj; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13,9 (CH_3), 20,4 (CH_3CH_2), 32,9 ($CH_3CH_2CH_2$), 61,4 (CH_2N), 128,8 (C_3), 129,2 (C_2), 134,9 (C_1), 136,3 (C_4), 159,3 ($CH=N$); $\delta[50]$: 13,9; 20,4; 32,9; 61,4; 128,8; 129,2; 134,9; 136,3; 159,3; 1H NMR ($CDCl_3$) $\delta[50]$: 0,94 (t, 3H, $J = 7,5$), 1,35-1,45 (m, 2H), 1,63-1,71 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 6,90-6,96 (m, 2H), 7,66-7,671 (m, 2H), 8,21 (s, 1H).

4.3. Általános előirat α -aminofoszfónátok előállítására

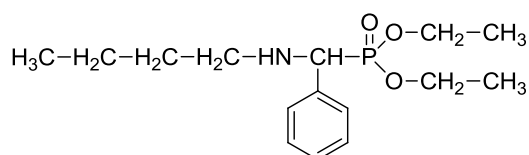
1 mmol imin (0,16 g *N*-benzilidén-butil-amin, 0,19 g *N*-benzilidén-ciklohexil-amin, 0,18 g *N*-benzilidén-anilin, 0,20 g *N*-(2-klór, 3-klór vagy 4-klór-benzilidén)-butil-amin) és 1,2 mmol dialkil-foszfít (1,2 ekv, 0,11 ml dimetil-foszfít, 0,15 ml dietil-foszfít, 0,24 ml dibutil-foszfít, 0,27 g dibenzil-foszfít), vagy foszfin-oxid (1,2 ekv., 0,24 g) elegyét 80-100 °C-on 10-120 percig kevertettük nyomástartó feltétellel ellátott CEM Discover típusú mikrohullámú reaktorban. A kapott nyersterméket 1-2 cm vastagságú szilikagél rétegen, 3% metanolt tartalmazó CH_2Cl_2 eluenssel tisztítottuk.

4.3.1. Dimetil-butilamino-benzilfoszfónát (3)



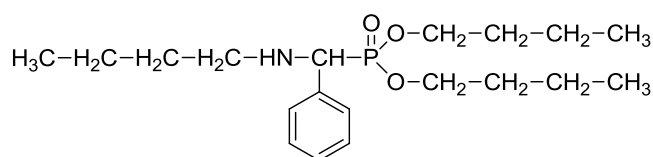
Termelés: 89% (0,24 g), sárgás színű olaj; ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 26,0; [M] (GC-MS) = 271.

4.3.2. Dietil-butilamino-benzilfoszfónát (2)



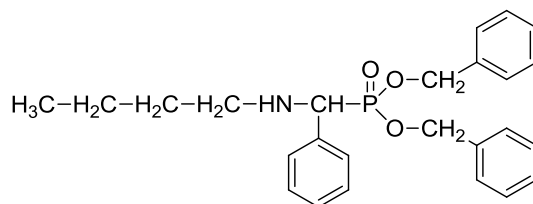
Termelés: 98% (0,29 g), sárgás színű olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 23,8; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ [34] 23,7; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ [34]: 13,8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 16,3 ($^3J = 13,3$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 16,4 ($^2J = 13,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 20,2 (CH_3CH_2), 31,9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 47,7 ($J = 16,6$, CH_2N), 61,1 ($J = 152,6$, CHP), 62,7 ($^1J = 7,0$, CH_2O), 62,9 ($^1J = 7,1$, CH_2O), 127,7 ($J = 3,2$, C_4'), 128,3 ($J = 2,5$, C_2')*, 128,5 ($J = 6,2$, C_3')*, 136,2 ($J = 4,1$, C_1'), *felcserélhetők; ^1H NMR (CDCl_3) δ [34]: 0,86 (t, $J = 7,2$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,14 (t, $J = 7,1$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,28 (t, 3H, $J = 7,1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) és 1,23–1,36 (m, 2H, CH_2) részlegesen átlapol, teljes int. 5H, 1,38–1,51 (m, 2H, CH_2), 1,75 (s, 1H, NH), 2,39–2,57 (m, 2H, NCH_2), 3,77–3,91 (m, 1H, CHP), 3,91–4,14 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2$), 7,24–7,47 (m, 5H, ArH); [M] (GC-MS) = 299.

4.3.3. Dibutil-butilamino-benzilfoszfonát (5)



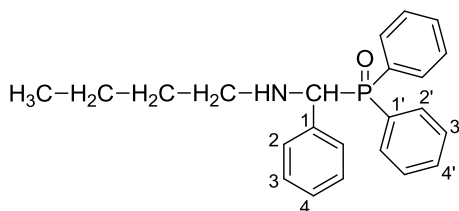
Termelés: 94% (0,33 g), sárgás színű olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 23,3; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,5 (d, $J_{\text{CP}} = 4,7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 13,9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 18,6 (d, $^3J_{\text{CP}} = 8,0$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 20,2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 31,9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 32,4 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 32,6 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 47,7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 16,5$, CH_2N), 61,1 (d, $^1J_{\text{CP}} = 152,7$, CHP), 66,3 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,2$, CH_2O), 66,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,3$, CH_2O), 127,6 (d, $J_{\text{CP}} = 3,2$, C_4), 128,3 (d, $J_{\text{CP}} = 2,5$, C_3), 128,4 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,2$, C_2), 136,4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 4,1$, C_1); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,83 (t, $J_{\text{HH}} = 7,2$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 0,85 (t, $J_{\text{HH}} = 7,3$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 0,89 (t, $J_{\text{HH}} = 7,3$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1,15-1,52 (m, 10H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) 1,53-1,67 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1,92 (s, 1H, NH), 2,37-2,59 (m, 2H, CH_2N), 3,68-3,93 (m, 2H, CH_2O), 3,93-4,09 [4,01 (d, $J_{\text{HP}} = 19,6$, 1H, CHP) átlapol a CH_2O multipletjével, összes int. 3H], 7,27-7,36 (m, 3H, C_2H , C_4H), 7,37-7,44 (m, 2H, C_3H); [M] (GC-MS) = 355.

4.3.4. Dibenzil-butilamino-benzilfoszfonát (6)



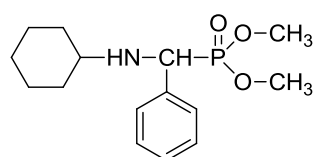
[M+H] $^+$ (LC-MS) = 424,2.

4.3.5. Difenilfoszfinoilbenzil-butyl-amin (7)



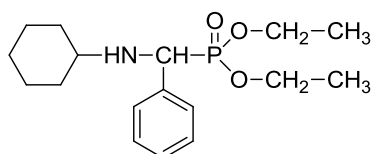
Termelés: 85% (0,31 g), fehér por; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 31,1; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,9 (CH_3), 20,2 (CH_3CH_2), 31,9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 47,7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13,6$, CH_2N), 63,5 (d, $^1J_{\text{CP}} = 79,3$, CHP), 127,6 (C_4), 128,0 (d, $^3J_{\text{CP}} = 11,5$, C_2'), 128,1 (d, $J_{\text{CP}} = 2,1$, C_3), 128,3 (d, $^3J_{\text{CP}} = 11,5$, C_2'), 128,8 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,1$, C_2), 130,6 (d, $^1J_{\text{CP}} = 12,1$, C_1'), 131,5 (d, $J_{\text{CP}} = 2,7$, C_4'), 131,7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 8,7$, C_3'), 131,8 (d, $J_{\text{CP}} = 2,7$, C_4'), 132,1 (d, $^2J_{\text{CP}} = 8,6$, C_3'), 133,2 (d, $^1J_{\text{CP}} = 11,5$, C_1'), 135,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 2,0$, C_1); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,82 (t, $J_{\text{HH}} = 7,2$, 3H, CH_3), 1,16-1,31 (m, 2H, CH_3CH_2), 1,32-1,46 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,76 (s, 1H, NH), 2,35-2,47 (m, 1H, CH_2N), 2,51-2,63 (m, 1H, CH_2N), 4,45 (d, $J_{\text{HP}} = 11,3$, 1H, CHP), 7,09-7,22 (m, 5H, ArH), 7,27-7,62 (m, 8H, $\text{C}_2'\text{H}$, $\text{C}_3'\text{H}$), 7,81-7,92 (m, 2H, $\text{C}_4'\text{H}$); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS) = 364,2.

4.3.6. Dimetil-ciklohexilamino-benzilfoszfonát (10)



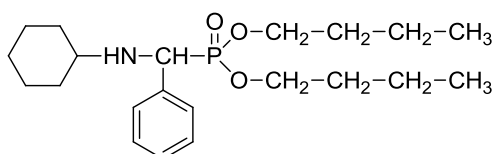
Termelés: 87% (0,26 g), halványsárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 26,0; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ [45] 26,5; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ [43]: 24,8; 25,3; 26,4; 32,2; 34,7; 53,6; 53,8; 54,4; 57,5 (d, $^1J_{\text{CP}} = 153,6$, CH), 128,3; 128,7; 128,9; 136,6; ^1H NMR (CDCl_3) δ [43]: 1,02-2,33 (m, 11H, C_6H_{11}), 3,54 (d, $^2J_{\text{PH}} = 10,40$, 3H, OCH_3), 3,76 (d, $^2J_{\text{PH}} = 10,40$, 3H, OCH_3), 4,23 (d, $^1J_{\text{PH}} = 22,40$, 1H, CH), 7,29-7,41 (m, 5H, C_6H_5); $[\text{M}]$ (GC-MS) = 297.

4.3.7. Dietil-ciklohexilamino-benzilfoszfonát (11)



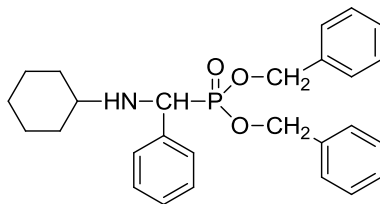
Termelés: 92% (0,30 g), halványsárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 24,1; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ [17] 24,2; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ [17]: 16,21 és 16,47 (d, CH_3), 24,40, 26,06, 32,00, és 34,37 (4C, gyűrű); 53,42 (d, $^3J_{\text{CP}} = 15,4$, C_1 , gyűrű), 57,60 (d, $^1J_{\text{CP}} = 152,19$, CH); 62,58 és 63,10 (d, OCH_2); 127,62, 128,32, 128,44, és 136,80 (s, C arom.); ^1H NMR (CDCl_3) δ [17]: 1,10 (t, 6H, CH_3), 1,26-1,37 és 1,51-1,89 (m, 10H, gyűrű), 2,33 (s, 1H, NH), 3,74-4,14 (m, 4H, OCH_2), 4,19 (d, $^2J_{\text{HP}} = 22,3$, 1H, CH), 7,40-7,42 (m, 3H, ArH), 7,24-7,41 (m, 5H, ArH); $[\text{M}]$ (GC-MS) = 325.

4.3.8. Dibutil-ciklohexilamino-benzilfoszfonát (12)



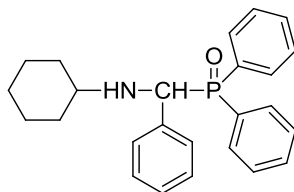
Termelés: 93% (0,35 g), halványsárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 24,1; $[\text{M}]$ (GC-MS) = 381.

4.3.9. Dibenzil-ciklohexilamino-benzilfoszfonát (13)



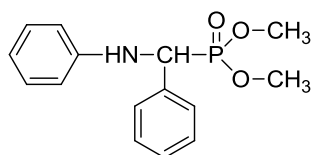
[M+H]⁺ (LC-MS) = 450,2.

4.3.10. Difenilfoszfinoilbenzil-ciklohexil-amin (14)



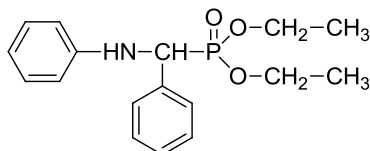
Termelés: 92% (0,36 g); fehér por; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 31,5; [M+H]⁺ (LC-MS) = 390,2.

4.3.11. Dimetil-fenilamino-benzilfoszfonát (15)



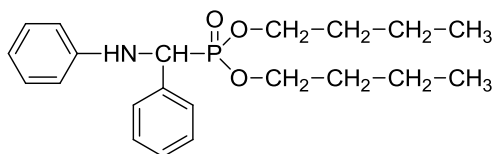
Termelés: 93% (0,27 g), halványsárga szilárd anyag; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 25,2; ¹³C NMR (CDCl₃) δ[20]: 53,68 (d, ²J_{PC} = 6,6), 54,2 (d, ²J_{PC} = 7,6), 55,6 (d, ¹J_{PC} = 150,6), 114,2, 119,2, 123,4, 129,0, 129,8 (d, J_{PC} = 4,5), 130,2, 135,9 (d, J_{PC} = 2,5), 146,4 (d, J_{PC} = 14,7); ¹H NMR (CDCl₃) δ[20]: 3,48 (d, J = 6,1, 3H), 3,78 (d, J = 10,7, 3H), 4,50 (s, 1H, NH), 4,83 (d, J = 24,3, 1H), 6,61–6,72 (m, 3H), 7,28–7,50 (m, 7H); [M] (GC-MS) = 291.

4.3.12. Dietil-fenilamino-benzilfoszfonát (16)



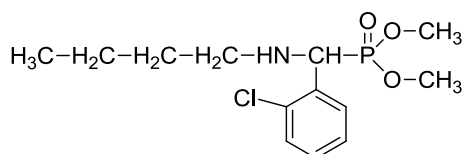
Termelés: 92% (0,29 g), halványsárga szilárd anyag; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 22,8; ³¹P NMR (CDCl₃) δ[51] 21,1; ¹³C NMR (CDCl₃) δ[36]: 16,16; 16,21; 16,40; 16,46; 55,33; 56,83; 63,22; 63,26; 63,29; 63,32; 113,86; 118,40; 127,88; 127,94; 128,58; 128,61; 129,17; 135,92; 146,25; 146,39; ¹H NMR (CDCl₃) δ[36]: 1,13 (t, J = 6,8, 3H), 1,30 (t, J = 6,8, 3H), 3,66–3,75 (m, 1H), 3,91–4,00 (m, 1H), 4,06–4,21 (m, 2H), 4,80 (d, J = 24,4, 1H), 4,87 (s, 1H), 6,62 (d, J = 8,4, 2H), 6,70 (t, J = 6,8, 1H), 7,11 (t, J = 7,6, 2H), 7,27–7,36 (m, 3H), 7,50 (d, J = 7,6, 2H); [M] (GC-MS) = 319.

4.3.13. Dibutil-fenilamino-benzilfoszfonát (17)



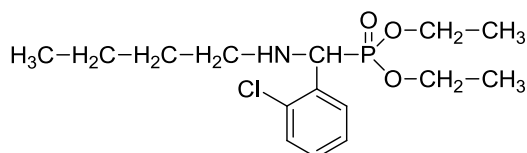
Termelés: 96% (0,36 g), halványsárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 22,7; [M] (GC-MS) = 375.

4.3.14. Dimetil-butilamino-(2-klór-benzil)foszfonát (18a)



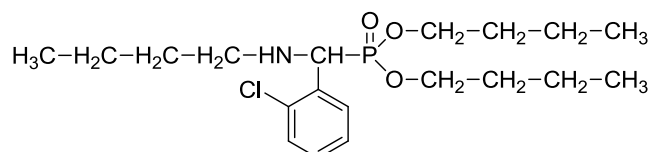
Termelés: 92% (0,28 g), halványsárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 25,5; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,9 (CH_3CH_2), 20,2 (CH_3CH_2), 31,9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 47,5 (d, $^3J_{\text{CP}} = 16,5$, CH_2N), 53,3 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9$, CH_3O), 53,9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,0$, CH_3O), 55,8 (d, $^1J_{\text{CP}} = 155,8$, CHP), 127,2 (d, $J_{\text{CP}} = 2,8$, C_5), 128,9 (d, $J_{\text{CP}} = 3,1$, C_3), 129,3 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4,1$, C_6), 129,5 (d, $J_{\text{CP}} = 1,9$, C_4), 131,9 (d, $^3J_{\text{CP}} = 7,5$, C_2), 134,3 (C_1); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,86 (t, $J_{\text{HH}} = 7,3$, 3H, CH_3CH_2), 1,23-1,36 (m, 2H, CH_3CH_2), 1,36-1,48 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,69 (s, 1H, NH), 2,46 (t, $J_{\text{HP}} = 6,8$, CH_2N), 3,54 (d, $J_{\text{HP}} = 10,5$, 3H, CH_3O), 3,84 (d, $J_{\text{HP}} = 10,6$, 3H, CH_3O), 4,74 (d, $J_{\text{HP}} = 21,4$, 2H, CHP), 7,21-7,26 (m, 1H, C_4H), 7,32 (t, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 1H, C_5H), 7,38 (d, $J_{\text{HH}} = 8,0$, 1H, C_6H), 7,62-7,66 (m, 1H, C_3H); [M] (GC-MS) = 305.

4.3.15. Dietil-butilamino-(2-klór-benzil)foszfonát (18b)



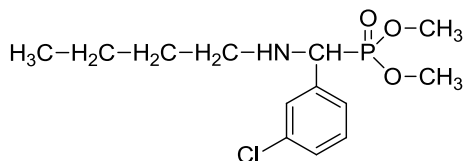
Termelés: 91% (0,30 g), halványsárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 23,1; [M] (GC-MS) = 333.

4.3.16. Dibutil-butilamino-(2-klór-benzil)foszfonát (18c)



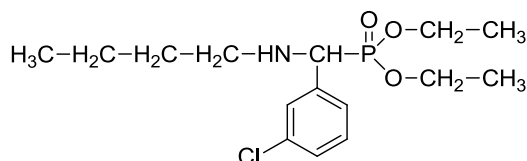
Termelés: 96% (0,37 g), halványsárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 23,1; [M] (GC-MS) = 389.

4.3.17. Dimetil-butilamino-(3-klór-benzil)foszfonát (19a)



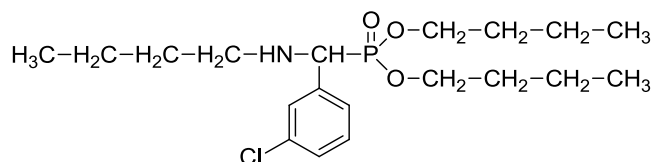
Termelés: 80% (0,24 g), halványsárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 25,2; [M] (GC-MS) = 305.

4.3.18. Dietil-butilamino-(3-klór-benzil)foszfonát (19b)



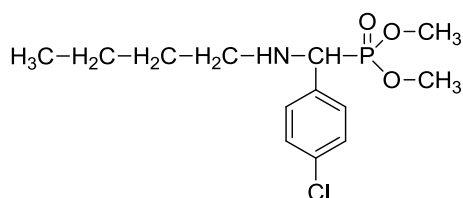
Termelés: 96% (0,32 g), halványsárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 22,7; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 16,3 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 16,4 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 20,2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31,8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 47,8 (d, $^3J_{\text{CP}} = 16,5$, CH_2N), 60,8 (d, $^1J_{\text{CP}} = 152,5$, CHP), 62,9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9$, CH_2O), 63,1 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,1$, CH_2O), 126,7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,9$, C_2), 127,9 (d, $J_{\text{CP}} = 3,3$, C_4), 128,0 (d, $J_{\text{CP}} = 1,1$, C_3), 128,6 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,3$, C_6), 129,6 (d, $J_{\text{CP}} = 2,6$, C_5), 134,3 (C_1); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,87 (t, $J_{\text{HH}} = 7,2$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,19 (t, $J_{\text{HH}} = 7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, 3H), 1,23-1,37 [1,28 (t, $J_{\text{HH}} = 7,1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) átlapol a $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ multipletjével, összes int. 5H], 1,38-1,51 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,01 (s, 1H, NH), 2,38-2,58 (m, 2H, CH_2N), 3,87-4,16 [4,01 (d, $J_{\text{HP}} = 19,9$, CHP) átlapol a CH_2O multipletjével, összes int. 5H], 7,27-7,34 (m, 3H, ArH), 7,42 (1H, C_2H); [M] (GC-MS) = 333.

4.3.19. Dibutil-butilamino-(3-klór-benzil)foszfonát (19c)



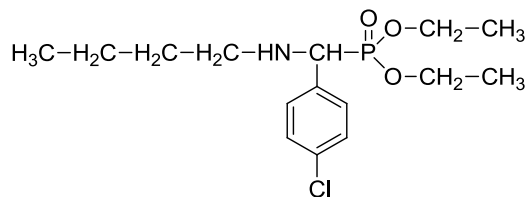
Termelés: 86% (0,33 g), halványsárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 22,6; [M] (GC-MS) = 389.

4.3.20. Dimetil-butilamino-(4-klór-benzil)foszfonát (20a)



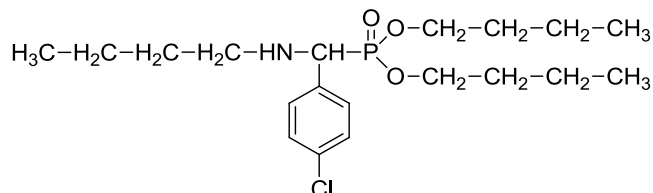
Termelés: 81% (0,25 g), halványsárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 25,4; [M] (GC-MS) = 305.

4.3.21. Dietil-butilamino-(4-klór-benzil)foszfonát (20b)



Termelés: 90% (0,30 g), halványsárga olaj; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 23,0; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13,9 (CH₃CH₂CH₂), 16,4 (m, CH₃CH₂O), 20,2 (CH₃CH₂CH₂), 31,8 (CH₃CH₂CH₂), 47,8 (d, ³J_{CP} = 16,4, CH₂N), 60,6 (d, ¹J_{CP} = 152,5, CHP), 62,9 (d, ²J_{CP} = 11,6, CH₂O), 63,0 (d, ²J_{CP} = 11,6, CH₂O), 128,5 (d, J_{CP} = 2,6, C₃), 129,8 (d, ³J_{CP} = 6,1, C₂), 133,5 (C₄), 134,8 (d, ²J_{CP} = 4,1, C₁); ¹³C NMR (CDCl₃) δ[52]: 16,16; 16,21; 16,33; 53,43; 54,72; 56,22; 63,23; 63,30; 63,33; 63,40; 113,78; 118,60; 118,74; 128,71; 128,74; 129,06; 129,11; 129,16; 129,36; 133,66; 134,53; 134,56; 145,89; 146,03; 152,64; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,86 (t, J_{HH} = 7,2, 3H, CH₃CH₂CH₂), 1,18 (t, J_{HH} = 7,0, 3H, CH₃CH₂O), 1,23-1,35 [1,27 (t, J_{HH} = 7,0, CH₃CH₂O) átlapol a CH₃CH₂CH₂ multipletjével, összes int. 5H], 1,36-1,49 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 1,9 (s, 1H, NH), 3,85-4,14 [4,0 (d, J = 19,9, CHP) átlapol a CH₂O multipletjével, összes int. 5H], 7,28-7,40 (m, 4H, ArH); ¹H NMR (CDCl₃) δ[52]: 1,15 (t, J = 7,09, 3H), 1,28 (t, J = 7,09, 3H), 3,72-4,18 (m, 4H), 4,73 (d, J = 24,49, 1H), 6,54-6,57 (m, 2H), 6,68-6,72 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 2H); [M] (GC-MS) = 333.

4.3.22. Dibutil-butilamino-(4-klór-benzil)foszfonát (20c)



Termelés: 89% (0,35 g), halványsárga olaj; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 22,9; [M] (GC-MS) = 389.

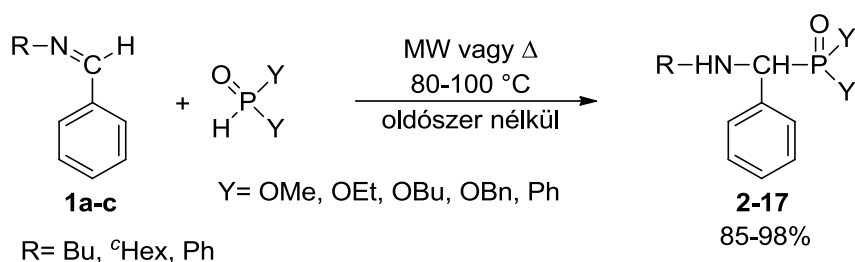
4.4. Dietil-butilamino-benzilfoszfonát (2) előállításának vizsgálata *in situ* FT-IR spektroszkópiával

Egy 200 ml-es négynyakú lombikba kimértünk 4,8 g (30 mmol) *N*-benzilidén-butilamint és 20 ml acetonitrilt, a lombik egyik csiszolatába hőmérőt helyeztünk. Elindítottuk a spektrumok felvételét és ezzel egyidőben az elegyhez nyolc spektrum felvétele alatt adagoltunk csepegtetővel 3,9 ml (30 mmol) dietil-foszfitot. Ezután a lombik egyik csiszolatába hűtőt, annak végére kotyogót helyeztünk és az elegyet olajfürdőn 80 °C-ra melegítettük, majd 4 órán keresztül forraltuk.

5. Összefoglalás

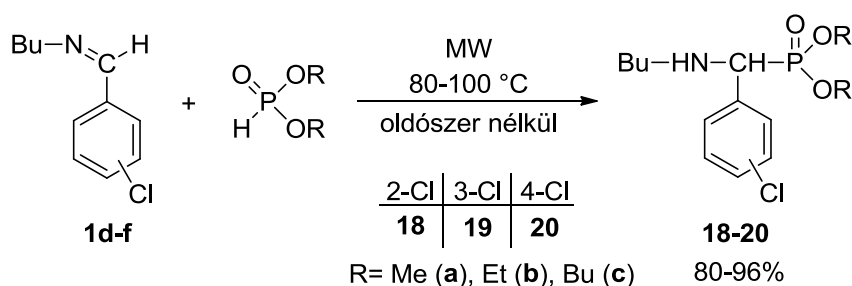
Kutatómunkám során különféle iminekre (*N*-benzilidén-butil-amin, *N*-benzilidén-ciklohexil-amin és *N*-benzilidén-anilin) történő >P(O)H reagensek (dialkil-foszfitok, illetve difenilfoszfin-oxid) addícióját tanulmányoztuk. Célunk egyrészt a reakciók környezetbarát - oldószer és katalizátor nélküli - megvalósítása volt MW besugárzás hatására, másrészt meg kívántuk határozni a reakciók optimális körülményeit a hőmérséklet, a reakcióidő és a P-reagens mólarányának tekintetében. Célul tűztük ki továbbá a reakciók lejátszódásának nyomon követését *in situ* FT-IR spektroszkópiás módszerrel.

A különböző primer-aminokból és benzaldehydből képzett iminek (**1a**, **1b**, illetve **1c**) és az előbb említett P-reagensek (>P(O)H speciecsek) reakciójával jó termeléssel (85-98%) tudtuk előállítani a kívánt α -aminofoszfonátokat (**2-17**). A MW körülmények között végzett addíciókat sikerült katalizátor és - a difenilfoszfin-oxiddal végzett kísérleteket kivéve - oldószer nélkül megvalósítani.

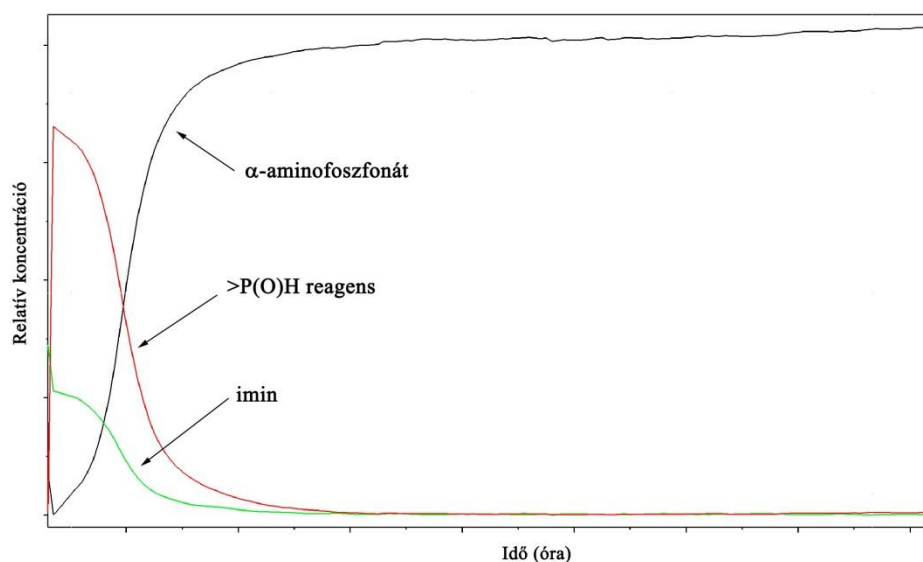


A termikus összehasonlító kísérletek alapján elmondható, hogy a reakciók MW besugárzás hatására hatékonyabban játszódtak le.

Vizsgáltuk továbbá a fenilgyűrűn található klór-szubsztituens helyzetének az addíciót befolyásoló hatását. Ehhez butil-aminból és 2-, 3-, illetve 4-klórbenzaldehydből is állítottunk elő imineket. Az így képzett Schiff-bázisokra dimetil-, dietil- és dibutil-foszfitot addicionáltunk. Az *N*-(2-klór-benzilidén)-butil-amin (**1d**) reakciói mindhárom esetben gyorsabban játszódtak le, mint a szubsztituátlan iminre (**1a**) történő addíció. A legkevésbé reakcióképesnek a 3-klór-benzaldehydből készült imin bizonyult.



Az addíciók lejátszódását *in situ* FT-IR spektroszkópiás módszerrel vizsgáltuk. Az időfüggő 3D FT-IR spektrumok, valamint a relatív koncentráció-idő diagramok segítségével sikeresen jellemeztük a reakció lefutását. Általánosságban elmondható, hogy a reakcióhőmérséklet elérése után a kiindulási anyagok monoton csökkennek, majd elfogynak, míg a termék mennyisége a végpontig monoton növekszik.



Munkánk során hatféle iminnel vizsgáltuk különféle >P(O)H reagensek addícióját. A reakciókat MW körülmények között, oldószer és katalizátor nélkül valósítottuk meg. Meghatároztuk az optimálisnak mondható reakciókörülményeket, így hatékony és környezetbarát eljárást dolgoztunk ki 20 α-aminofoszfónát, illetve 2 α-aminofoszfín-oxid előállítására, melyek közül 15 új vegyület. Az irodalmi adatok alapján az iminekre történő addícióval előállított vegyületeket eddig a legtöbb esetben katalizátor és oldószer jelenlétében szintetizálták.

Az általunk kidolgozott addíciós módszer további előnye az α-aminofoszfónátok előállítására leggyakrabban használt Kabachnik–Fields-reakcióhoz képest, hogy előbbi esetben nincs vízkilépés, így a vízre érzékeny P-reagensekből kiinduló α-aminofoszfónát képzés is megvalósítható.

6. Irodalmi jegyzék:

- [1] Caballero, F. J.; Navarrete, C. M.; Hess, S.; Fiebich, B. L.; Appendino, G.; Macho, A.; Munoz, E.; Sancho, R. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *73*, 1013.
- [2] Zhang, H.; Lemley, A. T. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 4073.
- [3] Atherton, F. R.; Hassal, C. H.; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1603.
- [4] Abdel-Megeed, M. F.; Badr, B. E.; Azaam, M. M.; El-Hiti, G. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2252.
- [5] Liu W., Rogers C. J., Fisher A. J., Toney M.D. *Biochemistry* **2002**, *41*, 12320.
- [6] Yu, Z. H.; Shi, D. Q. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, *185*, 1746.
- [7] Atherton, F. R.; Hassal, C. H.; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29.
- [8] Drag, M.; Pawelczak, M.; Kafarski, P. *Chirality* **2003**, *15*, 104.
- [9] Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y.; *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1952**, *83*, 689.
- [10] Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528.
- [11] Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. (Eds.), *Aminophosphonic and Aminophosphinic acids: Chemistry and Biological Activity*, Wiley, Chichester, **2000**.
- [12] Zefirov, N. S.; Matveeva, E. D. *Arkivoc* **2008**, *1*.
- [13] Keglevich, G.; Bálint, E. *Molecules* **2012**, *17*, 12821.
- [14] Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1952**, 689.
- [15] Pudovik, A. N. *Doklady Akad. Nauk SSSR* **1950**, *73*, 499.
- [16] Kaboudin, B.; Jafari, E. *Synlett* **2008**, *X*, 000A–000C
- [17] Matveeva, E. D.; Zefirov, N. S. *Dokl. Chem.* **2008**, *420*, 137.
- [18] Kabachnik, M. M.; Ternovskaya, T. N.; Zobnina, E.V.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 480.
- [19] Kabachnik, M.M.; Ternovskaya, T. N.; Zobnina, E.V.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 484.
- [20] Saidi, M. R.; Azizi, N. *Synlett* **2002**, *8*, 1347.
- [21] Dadapeer, E.; Subba, R. S.; Koteswara, R. V.; Naga, R. C. *Orient. J. Chem.* **2008**, *24*, 513.

- [22] Reddy, G. C. S.; Annar, S.; Rao, K. U. M.; Balakrishna, A.; Reddy, C. S. *Der Pharma Chem.* **2010**, *2*, 177.
- [23] Weiming, X.; Sha, Z.; Song, Y.; Lin-Hong, J.; Pinaki, S. B.; De-Yu, H.; Yuping, Z. *Molecules* **2010**, *15*, 5782.
- [24] Beletskaya, I. P.; Patrikeeva, L. S.; Lamaty, F. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, *60*, 2370.
- [25] Mohan, Ch.; Raju, C. N.; Rao, A. J.; Lakshmi, R. U. N. *Bulgar. Chem. Comm.* **2009**, *41*, 236.
- [26] Van Waes, F. E. A.; Debrouwer, W.; Heugebaert, T. S. A.; Stevens, C. V. *Arkivoc* **2014**, *i*, 386.
- [27] Sobanov, A. A.; Zolotukhin, A. V.; Galkin, V. I.; Cherkasov, R. A.; Pudovik, A. N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2002**, *72*, 1067.
- [28] Reddimohan, N. K.; Kumar, R. K.; Vinod, K. C.; Naga, R. C.; Divya, S. D. *S. Afr. J. Chem.* **2009**, *62*, 185.
- [29] Kabachnik, M. M.; Zobnina, E. V.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 505.
- [30] Gancarz, R.; Gancarz, I.; Walkowiak, U. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, *104*, 45.
- [31] Yan-Ping, H.; Xin-Chen, S.; Zafar, I.; Xiao-Li, Y. *Chinese J. Struct. Chem.* **2014**, *33*, 1673.
- [32] Metlushka, K. E.; Alfonsov, V. A.; Bolshakova, O. V.; Nizamov, I. S.; Nizamov, I. D.; Voloshina, A. D.; Sergeenko, G. G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 806.
- [33] Kaboudin, B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1051.
- [34] Kiss, Zs. N.; Kaszás, A.; Drahos, L.; Mucsi, Z.; Keglevich, Gy. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 207.
- [35] Kaboudin, B.; Zahedi, H. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 540.
- [36] Tang, J.; Wang, L.; Wang, W.; Zhang, L.; Wu, S.; Mao, D. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 102.
- [37] Ningbo, L.; Xie, W.; Renhua, Q.; Xinhua, X.; Jinyang, C.; Xiaohong, Z.; Shai, C.; Shuangfeng, Y. *Catal. Commun.* **2014**, *43*, 184.
- [38] Kaboudin, B.; Sorbiun, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9015.
- [39] Boroujeni, K. P.; Shirazi, A. N. *Heteroat. Chem* **2010**, *21*, 418.

- [40] Boroujeni, K. P. *Synthesis* **2011**, *41*, 173.
- [41] Xu, F.; Luo, Y.; Deng, M.; Shen, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4728.
- [42] Kaboudin, B.; Nazari, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8211.
- [43] Mu, X-J.; Lei, M-Y.; Zou, J-P.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1125.
- [44] Keglevich, G.; Szekrényi, A. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 616-622.
- [45] Keglevich, Gy.; Kiss, N. Zs.; Menyhárd, D. K.; Fehérvári, A.; Csontos, I. *Heteroat. Chem* **2012**, *23*, 171.
- [46] Keglevich, Gy.; Fehérvári, A.; Csontos, I. *Heteroat. Chem* **2011**, *22*, 599.
- [47] Erlei Z., Haiwen T., Sendong X., Xiaochun Y., Qing X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2704.
- [48] Naeimi H., Fariba S., Rabiei K. *J. Mol. Catal.* **2006**, *260*, 100.
- [49] Kuzmina O. M., Knochel P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5208.
- [50] Xu J., Zhuang R., Bao L., Tang G., Zhao Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2384.
- [51] Disale S. T., Kale S. R., Kahandal S. S., Srinivasan T. G., Jayaram R. V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2277.
- [52] Gallardo-Macias R., Nakayama K. *Synthesis* **2010**, *1*, 0057.