

# A mikrohullámú technika alkalmazása foszforkémiai átalakításokban

KEGLEVICH György\*

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

## 1. Bevezetés

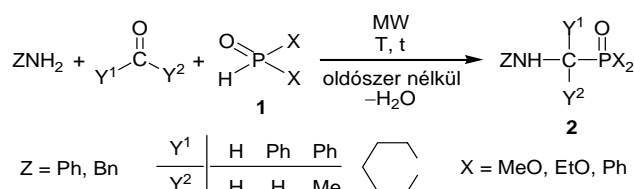
Napjainkban komoly kihívás a szerves kémikusok számára, hogy a szerves vegyipar, ezen belül a gyógyszeripar számára környezetbarát szintézismódszereket és technológiákat dolgozzanak ki. A környezetbarát kémia 12 törvénye<sup>1</sup> értelmében a következő célokat tűztük ki:

- a reakcióidők csökkentése hatékony hőközléssel
- a veszélyes oldószerek használatának mellőzése
- a fázistranszfer katalízis alkalmazása szelektív szintézisekben
- új típusú P-ligandokat tartalmazó átmeneti fém-komplexek hozzáférhetővé tétele és tesztelése katalitikus reakciókban
- szerves kémiai reakciók monitorálása optimalizálás céljából.

A fenti célok közül jelen közleményben a hatékony hőközléssel, vagyis a mikrohullámú (MW) körülmények között megvalósított szerves kémiai átalakításokkal foglalkozunk. Az elmúlt évtizedben a mikrohullámú technika alkalmazása széleskörben elterjedt.<sup>2-4</sup> A mikrohullámú besugárzást leginkább lassú reakciók gyorsítására használják. A legtöbb esetben azonban nem csak a reakciósebesség nő meg, hanem a hatékonyság és a szelektivitás is jelenősen javul. A sebességnövekedés és a hatékonyság a statisztikus eloszlás szerint jelentkező lokális túlmelegedésekre vezethető vissza. Már jelenleg is vannak ipari alkalmazások,<sup>2</sup> áttörés azonban csak az elkövetkező években várható. A mikrohullámú reakciókat – általában nagy dielektromos állandóval rendelkező – oldószerekben, vagy oldószerek alkalmazása nélkül vitelezik ki.

## 2. Eredmények és értékelés

Elsőként a Kabachnik–Fields (újabbán foszfa-Mannich) reakciót vizsgáltuk, ami aminok, oxovegyületek és >P(O)H-funkcióscsoportot tartalmazó vegyületek (**1**) – általában dialkil foszfitok – kondenzációján alapul és a legtöbb esetben  $\alpha$ -aminofoszfonát vagy valamiféle hasonló származék (általános képlettel **10** vegyület) képződéséhez vezet.<sup>5</sup> Végeztek kísérleteket mikrohullámú és oldószertmentes megvalósításokra,<sup>6-9</sup> mégis mi dolgoztunk ki elsőként egy általánosan alkalmazható eljárást.<sup>10</sup> E szerint egyszerű aminok (pl. anilin és benzilamin) aldehidek vagy ketonok (pl. formaldehid, benzaldehid, acetofenon és ciklohexanon), valamint dialkil foszfitok vagy difenilfoszfin-oxid (általános képlettel **1**) háromkomponensű kondenzációja hatékonyan megvalósítható mikrohullámú körülmények között (80–120 °C között) és oldószert alkalmazása nélkül (1. ábra).

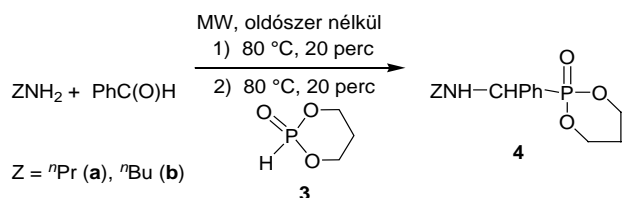


1. Ábra.

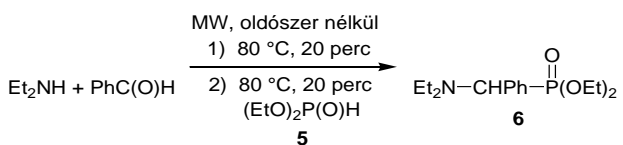
Bizonyos kombinációk esetében, különösen az acetofenon vagy a ciklohexanon, valamint a difenilfoszfin-oxid komponenseket alkalmazó kondenzációk esetében a kétlépéses megoldás tűnt célravezetőnek, amely szerint az első lépésben az amin és az oxokomponens reakciójával Schiff-bázis képződik, majd az reagál tovább a >P(O)H-reagenssel.

A termelések a 80–94% tartományba estek. Módszerünk azért tekinthető jelentősnek, mert kimutattuk, hogy a Kabachnik–Fields reakció megvalósításához semmiféle katalizátorra nincs szükség. Az irodalom ezzel szemben újabb és újabb katalizátorok, mint pl. a GaI<sub>3</sub>,<sup>11</sup> FeCl<sub>3</sub>,<sup>12</sup> YbCl<sub>3</sub>,<sup>13</sup> CAN,<sup>14</sup> Ln(OTf)<sub>3</sub>,<sup>15</sup> Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,<sup>16,17</sup> In(OTf)<sub>3</sub>,<sup>18</sup> BiCl<sub>3</sub>,<sup>19</sup> SnI<sub>2</sub>,<sup>20</sup> InCl<sub>3</sub>,<sup>21</sup> M(OTf)<sub>n</sub> (M = Li, Mg, Al, Cu, Cl)<sup>22</sup> alkalmazására tesz javaslatot. Ráadásul azt állítják, hogy a katalizátorok alkalmazása környezetbarát. A szóbanforgó reakciókat 26–80 °C-on 20 perc – 12 óra idővel valósították meg. Az igazság ellenben az, hogy ha feleslegesen alkalmazunk katalizátorokat, akkor nem lehet zöldkémiai reakció megvalósításról beszélni.

Gyűrűs foszfit, pl. a dioxafoszforin-oxid (**3**) vagy szekunder amin, pl. dietil-amin alkalmazása mellett is a kétlépéses „one-pot” reakció-megvalósítás tűnt célravezetőnek (2. és 3. ábrák).



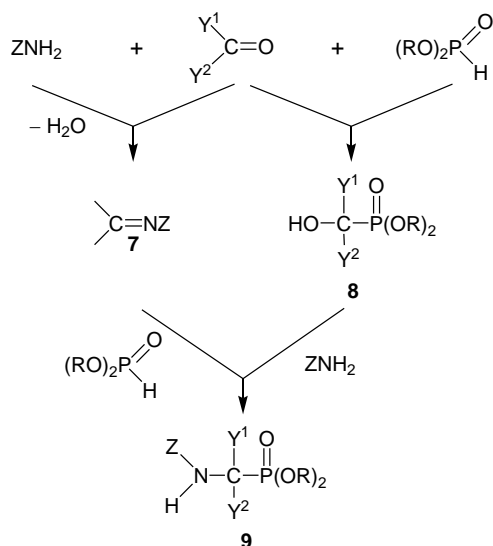
2. Ábra.



3. Ábra.

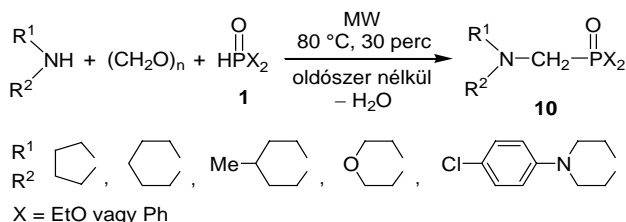
\* Főszerző. Tel.: 463-1111/5883; fax: 463-3648; e-mail: keglevich@mail.bme.hu.

Az  $\alpha$ -aminofoszfónátok (**9**) egyébként vagy az aminokból és az oxovegyületekből képződő Schiff-bázis típusú intermedieren (**7**) keresztül, vagy az oxo-komponensre történő dialkil foszfit addícióval keletkező  $\alpha$ -hidroxifoszfónát intermedieren (**8**) át képződhetnek (4. ábra).<sup>5</sup> Korábban csak kinetikai módszerekkel tanulmányozták a reakciók lefutását.<sup>5</sup> A témában kvantumkémiai számítások vannak folyamatban.

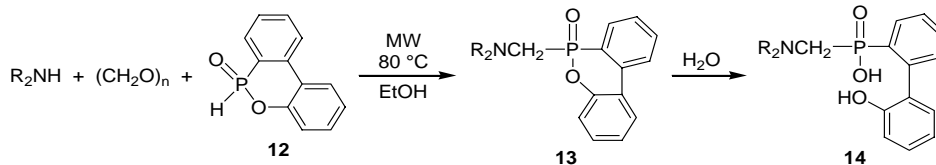


4. Ábra.

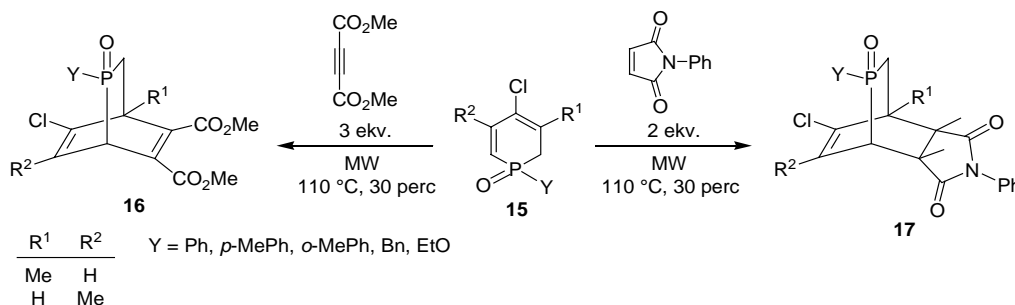
A Kabachnik–Fields reakciót N-heterociklusos egységet tartalmazó  $\alpha$ -aminofoszfónátok és  $\alpha$ -aminofoszfín-oxidok (általános képlettel **10** termékek) szintézisében is hasznosítottuk (5. ábra). Ez esetben is bevált az oldószermentes reakciómegvalósítás.<sup>23</sup>



5. Ábra.

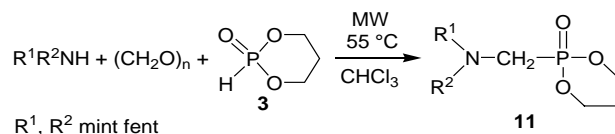


7. Ábra.



8. Ábra.

További szekunder aminok, formaldehid és dioxafoszfórinnal (**3**) kondenzációjában P-heterociklusos aminofoszfónátok (**11**) képződtek (6. ábra).<sup>24</sup> Ezekben az esetekben célravezetőbbnek tűnt az oldószer alkalmazása.



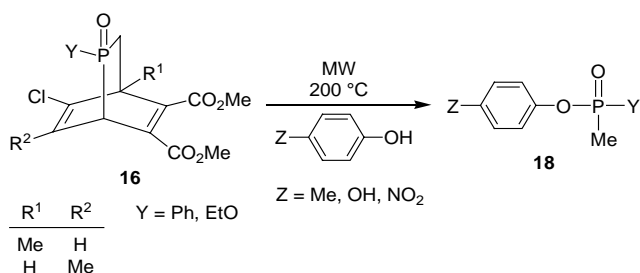
6. Ábra.

A dibenzooxafoszfórinnal (**12**) hasonló reakciójában a várt termék (**13**) heterogyűrűje a képződő víz hatására felnyílt és **14** bifenilszármazékot eredményezett (7. ábra).<sup>24</sup>

Korábbi kutatásaink során dihidrofoszfín-oxidok (**15**) és dienofilek, mint dimetilacetiléndikarboxilát vagy N-fenilmaleinimid Diels-Alder reakciójában foszfabiciklo[2.2.2]oktadiéneket (**16**) és foszfabiciklo[2.2.2]oktadiéneket (**7**) szintetizáltunk.<sup>25</sup> Azt tapasztaltuk, hogy mikrohullámú besugárzás és oldószermentes körülmények között – 110 °C-on 2–3 ekvivalens dienofilt alkalmazva – a reakcióidő 25–30-ad részére csökkent (8. ábra). Ráadásul a termelések közel kvantitatívek voltak, mivel nem rontották a hatékonyságot polimerizációs mellékreakciók.<sup>26</sup>

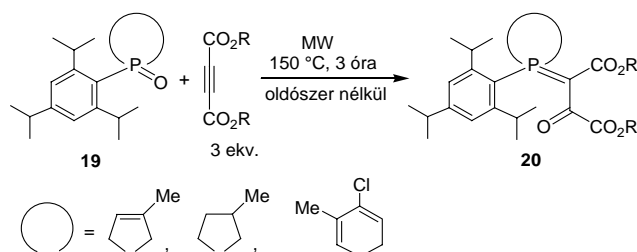
Azt tapasztaltuk, hogy ha a mikrohullámmal elősegített cikloaddíciókat oldószerekben vitelezzük ki, kvaterner ammónium só adalék jelenlétében megnövekedhet a reakciósebesség. A poláris ónium só jelenléte elősegítette a reakcióközeg energiaabszorpcióját.<sup>27</sup>

Az áthidalt vegyületek (**16** és **17**) energiaközlésre elveszíthetik az áthidaló elemüket ( $YP(O)(CH_2)_2$ ), amely az elegyhez előzőleg hozzáadott nukleofillel foszforilezés közben reagálhat. A korábbiakban hőközléssel vagy UV fény besugárzással váltottuk ki a fragmentációt.<sup>25</sup> Most azt tapasztaltuk, hogy ez mikrohullámú körülmények között is megvalósítható. A 9. ábrán foszfabiciklo[2.2.2]oktadiéneket (**16**) fenolok jelenlétében oldószer alkalmazása nélkül megvalósított fragmentáció–foszforilezési reakcióegytünetét mutatjuk be.<sup>28</sup>



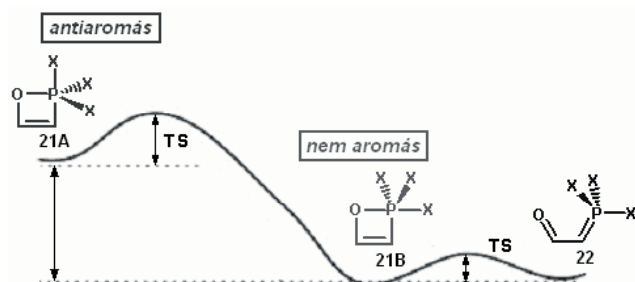
9. Ábra.

Az 1-(2,4,6-trialkylfenil) gyűrűs foszfin-oxidok (**19**) és dialkilacetiléndikarboxilát inverz Wittig-típusú reakciójában  $\beta$ -oxofoszforánok (**20**) képződtek. A reakciók lejátszódása 150 °C-on 10 napot igényelt.<sup>29</sup> Mikrohullámú körülmények között ugyanezen a hőmérsékleten 80-szoros sebességnövekedést sikerült elérni (10. ábra).<sup>30</sup> Másfelől, kis reakcióképességű szubsztitúumok (pl. 2,4,6-trimetilfenil P-heterociklusok is reakcióba léptek mikrohullámú körülmények között.<sup>30</sup>



10. Ábra.

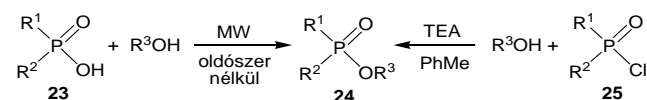
A reakciók DFT kvantumkémiai számítások szerint oxafoszfetén (**21**) intermediereken keresztül játszódhatnak le.<sup>31</sup> Az ekvatoriális oxigénatomot tartalmazó oxafoszfetén (**21A**) instabilisabb, mint az axiális oxigénnel rendelkező (**21B**), ugyanis míg az előbbi antiaromás, az utóbbi nem aromás (11. ábra). **21A** Intermediér pszeudorotációs lépéssel alakulhat át **21B** speciessé, ami azután gyűrűnyílásra  $\beta$ -oxofoszforánt (**22**) adhat.<sup>32</sup> **21B** Oxafoszfetén és **22**  $\beta$ -oxofoszforán relatív energiája az X helyettesítőtől függ. Azt tapasztaltuk, hogy X = Me, Ph, MeO, NMe<sub>2</sub> szubsztituensek esetén a nyíltláncú forma, míg X = F, Cl, CN (tehát erősen elektronvonzó helyettesítők) esetén **21B** oxafoszfetán a stabilisabb. Az elmondottak értelmében a szubsztituensek megválasztásával elvileg befolyásolható, vagyis finoman hangolható a reakció lejátszódása.<sup>33</sup>



11. Ábra.

Ismeretes, hogy a foszfinátokat (**24**) általában foszfinsav-kloridok (**25**) alkoholokkal megvalósított észterezésével állítják elő. Megfigyelésünk szerint – mikrohullámú körülmények között – maguk a foszfinsavak (**23**) közvetlenül

is észterezhetőek alkoholokkal. A közönséges körülmények között nem megvalósítható észterezés mikrohullámú körülmények között környezetbarát szintézist tesz lehetővé (12. ábra).



12. Ábra.

Végezetül megemlítjük, hogy alkilezési reakciókban is sikeresen alkalmaztuk a mikrohullámú technikát. Egyrészt CH savas vegyületek alkilezésében ki tudtuk váltani a fázistranszfer katalizátort mikrohullámú besugárással, aminek pozitív környezetbarát vonatkozása van.<sup>34,35</sup> Másrészt fenolszármazékok alkilezésében a bázis (pl. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) és az ónium só katalizátor jelenlétével/távollétével befolyásolni tudtuk az O- és C-alkilezés arányát ill. szelektivitását.<sup>36</sup> Más szavakkal kifejezve érdekes szinergikus hatása lehet a mikrohullámú besugárással és a fázistranszfer katalizátor együttes alkalmazásának.<sup>37</sup>

### 3. Összefoglalás

A mikrohullámú technika egy kiváló eszköz szintézisek környezetbarát módon történő megvalósítására, mert a reakcióidők lerövidülnek és a hatékonyság, valamint a szelektivitás is kedvezőbb lesz. A legtöbb esetben oldószermentes körülmények között lehet dolgozni. A mikrohullámú technika foszfor-kémiai átalakulásokban is előnyösen alkalmazható. Példaként a mikrohullámú körülmények között megvalósított Kabachnik–Fields (foszfa–Mannich) kondenzációt – amely esetben még a katalizátor is elhagyható –, a dihidrofoszfinin-oxidok és dienofilek Diels–Alder reakcióját, fragmentáció–foszforilezési reakcióegyütteseket, egy inverz Wittig-típusú átalakítást és foszfinsavak egyszerű észterezését mutatjuk be.

### Köszönetnyilvánítás

A szerző köszöni a T 067679 sz. OTKA támogatást.

### Hivatkozások

- Barta, K.; Csékei, M.; Csihony, Sz.; Mehdi, H.; Horváth, I. T.; Pusztai, Z.; Vlád, G. *Magyar Kémikusok Lapja* **2000**, *55*, 173.
- Microwaves in Organic Synthesis*, Loupy, A., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- Keglevich, Gy.; Kerényi, A.; Sipos, M.; Ujj, V.; Makó, A.; Csontos, I.; Novák, T.; Bakó, P.; Greiner, I. *Per. Politechn. Chem. Eng.* **2007**, *51*, 53.
- Sallay, P.; Keglevich, Gy. *Magy. Kém. Lapja* **2006**, *61*, 13.
- Cherkasov, R. A.; Galkin, V. I. *Usp. Khim.* **1998**, 940.
- Ranu, B.C.; Hajra, A. *Green Chem.* **2002**, *4*, 551.
- Kabachnik, M. M.; Zobnina, E. V.; Beletskaya, I. P. *Synlett* **2005**, 1393.
- Mu, X.-J.; Lei, M.-Y.; Zou, J.-P.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1125.
- Zahouily, M.; Elmaksoudi, A.; Mezdar, A.; Rayadh, A.; Sebti, S. *J. Chem. Res.* **2005**, 324.
- Keglevich, Gy.; Szekrényi, A. *Lett. Org. Chem.* **2008**, nyomdában.

11. Sun, P.; Hu, Z.; Huang, Z. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4293.
12. Wu, J.; Sun, W.; Wang, W.-Z.; Xiu, H.-G. *Chinese J. Chem.* **2006**, *24*, 1054.
13. Lee, S.; Park, J. H.; Kang, J.; Lee, J. K. *Chem. Commun.* **2001**, 1698.
14. Ravinder, K.; Vijender Reddy, A.; Krishnaiah, P.; Venkataramana, G.; Niranjana Reddy, V. L.; Venkateswarlu, Y. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1677.
15. Lee, S.; Lee, J. K.; Song, C. E.; Kim, D.-C. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2002**, *23*, 667.
16. Bhagat, S.; Chakraborti, A. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1263.
17. Wu, J.; Sun, W.; Xia, H.-G.; Sun, X. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1663.
18. Ghosh, R.; Maiti, S.; Chakraborty, A.; Maiti, D. K. *J. Mol. Catal. A*, **2004**, *210*, 53.
19. Zhan, Z.-P.; Li, J.-P. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2501.
20. Xu, F.; Luo, Y.; Deng, M.; Shen, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4728.
21. Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1141.
22. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Sobhani, S. *Synthesis* **2004**, 2692.
23. Prauda, I.; Greiner, I.; Ludányi, K.; Keglevich, Gy. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 317.
24. Keglevich, Gy.; Szekrényi, A.; Sipos, M.; Ludányi, K.; Greiner, I. *Heteroatom Chem.* **2008**, *19*, 207.
25. Keglevich, Gy.; Szelke, H.; Kovács, J. *Current Org. Synth.* **2004**, *1*, 377.
26. Keglevich, Gy.; Dudás, E. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3191.
27. Hohmann, E.; Keglevich, Gy.; Greiner, I. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2007**, *182*, 2351.
28. Keglevich, Gy.; Szekrényi, A.; Kovács, R.; Grün, A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2008**, nyomdában.
29. Keglevich, Gy.; Forintos, H.; Körtvélyesi, T. *Current Org. Chem.* **2004**, *8*, 1245.
30. Keglevich, Gy.; Dudás, E.; Sipos, M.; Lengyel, D.; Ludányi, K. *Synthesis*, **2006**, 1365.
31. Keglevich, Gy.; Körtvélyesi, T.; Ujvári, A.; Dudás, E. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2497.
32. Mucsi, Z.; Hermeicz, I.; Viskolcz, B.; Csizmadia, I. G.; Keglevich, Gy. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1868.
33. Mucsi, Z.; Körtvélyesi, T.; Viskolcz, B.; Csizmadia, I. G.; Novák, T.; Keglevich, Gy. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1759.
34. Keglevich, Gy.; Novák, T.; Vida, L.; Greiner, I. *Green Chem.* **2006**, *8*, 1073.
35. Keglevich, Gy.; Majrik, K.; Vida, L.; Greiner, I. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 224.
36. Keglevich, Gy.; Bálint, E.; Karsai, É.; Grün, A.; Bálint, M.; Greiner, I. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5039.
37. Keglevich, Gy. *The [Oxford] Handbook of Green Chemistry: From Molecular Design to Process Scale-up*, Oxford University Press, 2008, közlés alatt.

### The application of the microwave technique in organophosphorus synthesis

The microwave technique is an excellent tool in carrying out organic syntheses under environmentally-friendly conditions. Generally, the reaction time become much shorter and the efficiency, as well as the selectivity increases. In most cases solventless conditions can be used. The microwave technique offers advantages also in organophosphorus chemistry. The Kabachnik–Fields (phospha–Mannich) condensation of amines, oxo-compounds and >P(O)H species affording  $\alpha$ -aminophosphates or  $\alpha$ -aminophosphine oxides may be typically carried out under solvent-free and microwave conditions. We observed that there is no need for a catalyst. Further examples comprise the Diels–Alder reaction of 1,2-dihydrophosphinine oxides and dienophiles, as well as fragmentation-related phosphorylations utilizing the

bridged phosphabicyclo[2.2.2]octene oxides obtained in the [4+2] cycloadditions. Under microwave conditions, the above transformations became more clear-cut as the polymerization side-reactions were suppressed. In the microwave promoted inverse Wittig-type reaction of 1-(2,4,6-trialkylphenyl) cyclic phosphine oxides and dialkyl acetylenedicarboxylate giving rise to  $\beta$ -oxophosphoranes the considerable increase in the rate is noteworthy. Moreover, model compounds of low reactivity can also be involved in the reaction of novel type. Finally, phosphinic acids could be esterified by simple alcohols under microwave irradiation that is otherwise impossible. In summary, either known chemical transformations can be carried out in a faster and a more efficient way, or reactions otherwise impossible can be accomplished under microwave conditions.