

## „A foszforheterociklusok szintézise és hasznosítása” című

T 042479 számú OTKA project zárójelentése

### **1.) 5- és 6-tagú foszforheterociklusok szintézise, reakciói és hasznosításuk komplexképzésben**

A foszfolokhoz kapcsolódó témában visszamenőlegesen megjelent egy review közlemény [1]. A bizonyos aromaticitással rendelkező foszfoljaink körében egy érdekes 1H-foszfol  $\rightarrow$  2H-foszfol szigmatrop átrendeződést figyeltünk meg [2] és tanulmányoztuk a foszfolok reakcióképességét [3].

Foszfol-oxidokból 7-foszfanornbornén-származékokat tettünk hozzáférhetővé [4].

Vizsgáltuk a 2,4,6-trialkilfenil-1H-foszfolok *in situ* és kipreparálható formában történő komplexálását ródiummal [5,6] és a komplexeket hidroformilezési katalizátorként teszteltük.

A 2,5-dihidro-1H-foszfol-oxidok reakcióképességét is tanulmányoztuk [7] és egy kisebb lélegzetű review jelent meg P-heterociklusok témakörében egy konferenciaelőadáshoz kapcsolódóan [8].

Foszfabiciklo[3.1.0]hexánok és 1,2-dihidrofoszfininek ródiom- és palládium-komplexeit tettük hozzáférhetővé [9,10] és hidroformilezések katalizátoraiként teszteltük őket [11].

1-Aril-1,2,3,4,5,6-hexahidrofoszfinin oxidokat is hozzáférhetővé tettünk [12].

Diasztereoselektív Michael-reakcióval a 3-as helyzetben foszforfunkciót tartalmazó 1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-oxidokat szintetizáltunk, amelyek csavart-kád koformerjeit újszerű intramolekuláris kölcsönhatások stabilizálják [13]. A megfelelő bisz(foszfin-oxid)-származékból kétszeres deoxigénezés, majd komplexálás után egy érdekes cisz kelát-komplexhez jutottunk [14].

A 3-P(O)Z<sub>2</sub>-helyettesített tetrahidrofoszfinin-oxidok katalitikus hidrogénezésével a megfelelő 1,2,3,4,5,6-hexahidrofoszfinin-oxidokhoz jutottunk [15], amelyek térszerkezetét kvantumkémiai számításokkal derítettük fel [16]. A kétszeres foszfin-oxid ez esetben is jó alapanyagul szolgált a megfelelő cisz kelát-komplex előállításához [17].

Review dolgozat jelent meg a különböző telítettségi fokú 6-tagú P-heterociklusokról, amely felölelte a dihidro-, tetrahydro- és hexahidrofoszfinin-oxidokkal kapcsolatos korábbi munkásságunkat [18].

Új királis P-ligandként P-amino és P-cikloalkoxi dibenzo[c.e][1,2]oxafoszforinokat állítottunk elő [19], amelyeket a megfelelő platina-komplexekké is átalakítottunk [20]. A dibenzooxafoszforin gyűrű felnyitásával 2-PPh<sub>2</sub>-2'-hidroxibifenilhez jutottunk, amelyet azután vagy közvetlenül, vagy módosítás után platina-komplexekké alakítottunk [21].

Bízató előkísérletek történtek a 2,5-dihidro-1H-foszfol oxidok szupramolekuláris képződményeken keresztül megvalósított rezolválására [22].

A munkaterven kívül is történt az OTKA projekthez kapcsolódó kutatómunka. Dr Frank Évával való együttműködésben dioxafoszforino- és oxazafoszforino-esztron származékokat vezettünk be [23,24]. P-heterociklusos egységek nem csak anellációval, hanem szubsztituensként is kapcsolhatók különféle szteroidokhoz [25]. Orosz együttműködő partnerünkkel különféle P-heterociklusos egységet és trifluorometilcsoportot tartalmazó P-ligandokat és azok komplexeit is előállítottuk [26,27].

Kloropren alapon – a dién Európában való hozzáférhetlensége miatt – nem tudtuk a tervezett P-heterociklusokat szintetizálni.

## ***2.) Áthidalt foszforheterociklusok szintézise és – fragmentáción keresztül – foszforilezésekben való hasznosításuk***

A korábbi P-etoxi-foszfabiciklo[2.2.2]oktadién alkohol jelenlétében megvalósított fotokémiai fragmentációjával vegyes foszfonátokat tettünk hozzáférhetővé [28]. Különböző, új P-helyettesítőket tartalmazó foszfabiciklooktén-származékok előállításával szélesítettük a foszforilezésekkel hozzáférhetővé tehető foszfinátok körét [29,30]. Másrészt, dihidrofoszfinin-oxidok dimerizációjával új típusú foszfabiciklooktén-származékokat szintetizáltunk és vizsgáltuk azok fragmentációs tulajdonságait [31]. Tetracianoetilén és 1,2-dihidrofoszfinin-oxidok reakciója nem a várt foszfabiciklookténeket adta, hanem bonyolult triciklusos P-heterociklus képződéséhez vezetett [32]. A korábbi újszerű fragmentációs – foszforilezési mechanizmust további bizonyítékokkal támasztottuk alá [29]. Eredményeinket egy felkért review-ban foglaltuk össze [33].

A foszfabiciklooktadiéneket és foszfabiciklookténeket eredményező dihidrofoszfinin-oxidok és különféle dienofilek közötti reakciókat oldószermentes és mikrohullámú körülmények között is megvalósítottuk. Ily módon a cikloaddíciók sokkal gyorsabbak és hatékonyabbak voltak [34].

Ionos folyadékokban mindeztáig nem tudtuk tesztelni a Diels-Alder reakciókat. Amennyiben lehetőséget kapunk rá, a környezetbarát aspektusokra nagy hangsúlyt tevő következő OTKA pályázatunkban szeretnénk ezzel is foglalkozni.

Lengyel együttműködő partnerünkkel kooperációban a 7-foszfanorbornénekből Baeyer-Villiger oxidációval képezhető oxafoszfabiciklo[2.2.2]oktének fragmentációs tulajdonságait tanulmányoztuk [35]. A foszforilezésekben való hasznosításon kívül egy újszerű mechanizmusra is javaslatot tettünk [36].

Korábbi munkánk során 7-foszfanorbornének fotokémiai reakciójával tudtunk alkoholokat foszforilezni, amikor is H-foszfinátok keletkeztek. Azt találtuk, hogy nem szükséges 7-foszfanorbornéneket alkalmazni, ugyanis prekurzorként egyszerű 5-tagú P-heterociklusok is használhatók, ha azok megfelelő gyűrűfeszültséggel rendelkeznek [37]. Kvantumkémiai számításokat és az UV spektroszkópiát is segítségül hívva részletesen tanulmányoztuk a szóbajöhető P-heterociklusok körét [38].

### ***3.) Egy új típusú inverz Wittig-típusú reakció tanulmányozása***

A különféle 2,4,6-trialkylfenil-gyűrűs foszfin-oxidok és dimetilacetilén-dikarboxilát inverz Wittig-típusú reakciójában  $\beta$ -oxofoszforánok keletkeznek. A teljes lejátszódás 150 °C-on két hetet vesz igénybe, ezért mikrohullámú körülmények között is kísérleteztünk. Azt találtuk, hogy ez a megoldás gyors és hatékony átalakítást tesz lehetővé és még egyéb előnyökkel is társul [39]. A reakció mechanizmusát kvantumkémiai számításokkal tanulmányoztuk [40]. A szóbajöhető oxafoszfetén típusú intermedierek külön tanulmány tárgyát képezték. Bizonyítást nyert, hogy az intermedierek instabilitása az antiaromás karakterre vezethető vissza [41].

A  $\beta$ -oxofoszforánokat – szerkezetbizonyítás céljából – kerülő szintézissel is hozzáférhetővé tettük [42]. Másrészt tanulmányoztuk a  $\beta$ -oxofoszforánok néhány tipikus – és egy esetben szintén szerkezetbizonyító jellegű – reakcióját [43].

A fenti témában összegyűlt eredményeinket egy review dolgozatban is publikáltuk [44]. Egy rövid összefoglaló magyar nyelven is megjelent [45].

A P=S-származékok nem tűntek reakcióképesnek, P=N-vegyületek dimetilacetiléndikarboxiláttal való reakcióját még nem vizsgáltuk.

A következő OTKA projekt előkészítéseként irodalmi összeállítást készítettünk a foszfortartalmú ionos folyadékok szintéziséről és alkalmazásáról [46].

Az OTKA kutatáshoz két nemzetközi együttműködés kapcsolódott, az egyik Professor Dr Irina Odinets-szel (Moszkvai Neszmejanov Intézet), a másik Professor Dr Stefan Jankowski-val (Lodzi Műszaki Egyetem). A hazai együttműködők közül Dr Ludányi Krisztina tud. főmts. (SOTE, Gyógyszerész Kar) és Dr Körtvélyesi Tamás docens (Szegedi Egyetem) emelendők ki, akik a tömegspektroszkópiás vizsgálatokat, ill. a kvantumkémiai számításokat végezték.

A fenti projekten a témavezetőkön kívül egy tudományos munkatársból (korábban Dr Szelke Helga, később Dr Novák Tibor), 3-4 doktoránsból, 8-10 hallgatóból és egy félstátuszú technikusból (Frank Zsuzsanna) álló csapat dolgozott. A tárgyidőszakban 3 PhD fokozat született Forintos Henrietta, Szelke Helga, Kovács János), 4 másik (Sipos Melinda, Kerényi Andrea, Ujj Viktória, Hohmann Emília) készülöben van. Évente átlagosan 3 TDK dolgozat és ugyanennyi diplomamunka is született. Minden évben volt díjnyertes TDK dolgozat, ill. diplomamunka. Két TDK-s (Dudás Eszter és Takács Daniella) kapott jogot arra, hogy az OTDK-n is induljon.

**Publikációk** (az összefoglalásnak megfelelő logikai sorrendben):

1. Keglevich Gy.: Synthesis and reactivity of 1-(2,4,6-trialkylphenyl)phospholes having a flattened P-pyramid, in *Targets in Heterocyclic Systems*, Attanasi O. A., Spinelli D. Eds.; Italian Society of Chemistry, 2003, Vol. 6, p. 245.
2. Keglevich Gy., Farkas R., Imre T., Ludányi K., Szöllősy Á., Tőke L.: 2,4,6-Trialkylphenyl-2H-phospholes from slightly aromatic 1H-phospholes and their use in [4+2] cycloaddition reactions. *Heteroatom Chem.* **14**, 316 (2003).
3. Keglevich, Gy., Farkas, R., Ludányi, K., Kudar, V., Hanusz, M., Simon, K.: New P-ligands; the aromaticity and reactivity of 2,4,6-trialkylphenylphospholes. *Heteroatom Chem.* **16**, 104 (2005).
4. Kovács, J., Balázdszi Szabó, N., Nagy, Z., Ludányi, K., Keglevich, Gy.: New 7-phosphanorbornenes derived from 2-methyl-1-phenyl- and 1-cyclohexyl-3-methyl-2,5-dihydro-1H-phosphole 1-oxides. *Heteroatom Chem.* **16**, 320 (2005).

5. Keglevich Gy., Kégl T., Chuluunbaatar T., Dajka B., Mátyus P., Balogh B., Kollár L.: Hydroformylation of styrene in the presence of rhodium-2,4,6-trialkylphenylphosphole *in situ* catalytic systems. *J. Mol. Cat.* **200**, 131 (2003).
6. Odinets I., Körtvélyesi T., Kégl T., Kollár L., Keglevich Gy.: Rh complexes of 1-(2,4,6-triisopropylphenyl)-3-methyl-1H-phosphole; Preparation and use as catalysts in the hydroformylation of styrene. *Transit Metal Chem.* in press (2007).
7. Kovács J., Keglevich Gy., Kerényi A., Imre T., Ludányi K., Tőke L.: The reaction of dichlorocarbene with phosphine derivatives related on the 2-methyl-1-phenyl-2,5-dihydro and 2,3,4,5-tetrahydro-1H-phosphole moiety. *Heterocyclic Commun.* **10**, 283 (2004).
8. Keglevich, Gy.: Exciting fields in P-heterocyclic chemistry. *J. Heterocyclic Chem.* **42**, 451 (2005).
9. Odinets, I. L., Vinogradova, N. M., Lyssenko, K. A., Golovanov, D. G., Petrovskii, P. V., Mastryukova, T. A., Szelke, H., Balázdsdi Szabó, N., Keglevich, Gy.: Rhodium(III) and palladium(II) complexes of some P-heterocycles; synthesis and X-ray structures. *J. Organomet. Chem.* **690**, 704 (2005).
10. Odinets, I. L., Vinogradova, N. M., Matveeva, E. V., Golovanov, D. D., Lyssenko, K. A., Keglevich, Gy., Kollár, L., Roeschenthaler, G.-V., Mastryukova, T. A.: Novel functionalised P-ligands: advances and application. *J. Organomet. Chem.* **690**, 2559 (2005).
11. Keglevich Gy., Kégl T., Odinets I. L., Vinogradova N. M., Kollár L.: Carbonylation reactions catalysed by rhodium(III) and palladium(II) complexes containing novel phosphine ligands. *Compt. Rend. Chimie*, **7**, 779 (2004).
12. Keglevich Gy., Sipos M., Lengyel D., Forintos H., Körtvélyesi T., Imre T., Tőke L.: Synthesis of 1-aryl-1,2,3,4,5,6-hexahydrophosphinine 1-oxides. *Synth. Commun.* **34**, 4159 (2004).
13. Keglevich Gy., Sipos M., Szieberth D., Nyulászi L., Imre T., Ludányi K., Tőke L.: Weak intramolecular interactions as controlling factors in the diastereoselective formation of 3-phosphinoxido- and 3-phosphono-1,2,3,6-tetrahydrophosphinine 1-oxides. *Tetrahedron* 6619 (2004).
14. Keglevich Gy., Sipos M., Szieberth D., Petőcz Gy., Kollár L.: 4-Chloro-5-methyl-3-diphenylphosphino-1-phenyl-1,2,3,6-tetrahydrophosphinine as a bidentate P-ligand in a *cis* chelate Pt(II) complex. *J. Organomet. Chem.* **689**, 3158 (2004).
15. Keglevich, Gy., Sipos, M., Körtvélyesi, T., Imre, T., Tőke, L.: 1,2,3,4,5,6-Hexahydrophosphinine 1-oxides with an exocyclic P-function at position 3: Diastereoselective synthesis, stereostructure and conformation. *Tetrahedron Lett.* **46**, 1655 (2005).
16. Körtvélyesi, T., Sipos, M., Keglevich, Gy.: A theoretical study on the conformation of 3-phosphinoxido- and 3-phosphono-1,2,3,4,5,6-hexahydrophosphinine 1-oxides. *Heteroatom Chem.* **16**, 520 (2005).
17. Keglevich, Gy., Sipos, M., Ujj, V., Körtvélyesi, T.: Synthesis of 3-phosphinoxido- and 3-phosphono-1,2,3,4,5,6-hexahydrophosphinine oxides as potential precursors of bidentate P-ligands. *Letters in Org. Chem.* **2**, 608 (2005).

18. Keglevich Gy.: 6-Membered P-heterocycles: 1,2-Dihydro-, 1,2,3,6-tetrahydro- and 1,2,3,4,5,6-hexahydrophosphinine 1-oxides. *Current Org. Chem.* **10**, 93 (2006).
19. Keglevich, Gy., Szelke, H., Kerényi, A., Kudar, V., Hanusz, M., Simon, K., Imre, T., Ludányi, K.: New chiral P-ligands: P-amino- and P-cycloalkoxy dibenzo[c.e][1,2]oxaphosphorines. *Tetrahedron Asym.* **16**, 4015 (2005).
20. Keglevich Gy., Szelke H., Kerényi A., Imre T.: Bis(dibenzo[c.e][1,2]oxaphosphorino-)dichloroplatinum complexes. *Transit Metal Chem.* **31**, 306 (2006).
21. Keglevich Gy., Kerényi A., Szelke H., Ludányi K., Körtvélyesi T.: 2-Diphenylphosphino-2'-hydroxybiphenyl-based P-ligands and their platinum(II) complexes. *J. Organomet. Chem.* **691**, 5038 (2006).
22. Novák T., Schindler J., Ujj V., Czugler M., Fogassy E., Keglevich Gy.: Resolution of 3-methyl-3-phospholene 1-oxides by molecular complex formation with TADDOL derivatives. *Tetrahedron Asym.* **17**, 2599 (2006).
23. Frank É., Körtvélyesi T., Czugler M., Keglevich Gy.: New steroid-fused P-heterocycles. Part I.: Synthesis and conformational study of dioxaphosphorino[16,17-*d*]estrone derivatives. *Steroids* in press (2007).
24. Frank É., Kazi B., Mucsi Z., Ludányi K., Keglevich Gy.: New steroid-fused P-heterocycles. Part II.: Synthesis and conformational study of oxazaphosphorino[16,17-*e*]estrone derivatives. *Steroids* in press (2007).
25. Frank É., Schäfer B., Mucsi Z., Keglevich Gy.: Synthesis and conformational study of P-heterocyclic androst-5-ene derivatives. *Heteroatom Chem.* in press (2007).
26. Odinets I., Kégl T., Sharova E., Artyushin O., Goryunov E., Molchanova G., Lyssenko K., Mastryukova T., Rösenthaller G-V., **Keglevich Gy.**, Kollár L.: Novel  $\alpha$ -fluorinated cyclic phosphite and phosphinite ligands and their Rh-complexes as suitable catalyts in hydroformylation. *J. Organomet. Chem.* **690**, 3456 (2005).
27. Artyushin O., Odinets I., Goryunov E., Goryunova I., Fedyanin I., Lyssenko K., Mastryukova T., Rösenthaller G-V., Kégl T., **Keglevich Gy.**, Kollár L.:  $\alpha$ -Fluorinated cyclic amidophosphite ligands. Their synthesis, Rh complexes and catalytic activity in the hydroformylation of styrene. *J. Organomet. Chem.* **691**, 5547 (2006).
28. Szelke H., Ludányi K., Imre T., Nagy Z., Vékey K., Tőke L., Keglevich Gy.: Efficient synthesis of mixed phosphonates by the fragmentation-related phosphorylation of alcohols applying a 2-phosphabicyclo[2.2.2]octa-5,7-diene 2-oxide precursor. *Synth. Commun.* **34**, 4171 (2004).
29. Keglevich Gy., Szelke H., Bálint Á., Imre T., Ludányi K., Nagy Z., Hanusz M., Simon K., Harmat V., Tőke L.: Fragmentation-related phosphinylations using 2-aryl-2-phosphabicyclo[2.2.2]oct-5-ene- and -octa-5,7-diene-2-oxides. *Heteroatom Chem.* **14**, 443 (2003).

30. Szelke, H., Bálint, Á., Király, E., Ludányi, K., Kovács, J., Keglevich, Gy.: 2-Ethyl-2-phosphabicyclo[2.2.2]oct-7-ene derivatives; Synthesis and use in fragmentation-related phosphorylations. *Heteroatom Chem.* **16**, 196 (2005).
31. Keglevich Gy., Kovács J., Körtvélyesi T., Parlagh Gy., Imre T., Ludányi K., Hegedűs L., Hanusz M., Simon K., Márton A., Marosi Gy., Tőke L.: Novel 2-phosphabicyclo[2.2.2]oct-5-ene derivatives and their use in phosphinylations. *Heteroatom Chem.* **15**, 97 (2004).
32. Kovács J., Imre T., Ludányi K., Tőke L., Keglevich Gy.: Efficient synthesis of 2,8-diphosphatricyclo[5.3.1.1<sup>2,6</sup>]dodeca-3,5,9-triene 2,8-dioxides. *Synth. Commun.* **34**, 1033 (2004).
33. Keglevich Gy., Szelke H., Kovács J.: Fragmentation-related phosphinylation and phosphorylation of nucleophiles utilising the bridging P-unit of 2-phosphabicyclo[2.2.2]oct-5-ene derivatives. *Current Org. Synth.* **1**, 377 (2004).
34. Keglevich Gy., Dudás E.: Microwave promoted efficient synthesis of 2-phosphabicyclo[2.2.2]octadiene- and octene 2-oxides under solventless conditions in Diels-Alder reaction. *Synth. Commun.* in press (2007).
35. Jankowski, S., Keglevich Gy., Nonas, T., Forintos H., Glowka, M., Rudzinski, J.: Aryl-2,3-oxaphosphabicyclo[2.2.2]octene derivatives – the precursors of oxoarylphosphine oxides (aryl metaphosphonates). *Tetrahedron*, **60**, 2789 (2004).
36. Jankowski S., Kovács J., Huben K., Blaszczyk M., Głowka M., Keglevich Gy.: Regioselective formation of a 2,3-oxaphosphabicyclo[2.2.2]octene 3-oxide in Baeyer-Villiger type oxidation; a dual pathway for its fragmentation. *Heteroatom Chem.* **17**, 369 (2006).
37. Szelke, H., Kovács, J., Keglevich, Gy.: Synthesis of H-phosphinates by the UV light-mediated fragmentation-related phosphorylation using simple P-heterocycles. *Synth. Commun.* **35**, 2927 (2005).
38. Keglevich Gy., Kovács J., Szelke H., Körtvélyesi T.: A study on the ability of 2,5-dihydro- and 2,3,4,5-tetrahydro-1H-phosphole oxides, as well as 7-phosphanorbornene 7-oxide derivatives to undergo UV light-mediated fragmentation-related phosphinylation of methanol. *J. Heterocyclic Chem.* **43**, 723 (2006).
39. Keglevich Gy., Dudás E., Sipos M., Lengyel D., Ludányi K.: Efficient synthesis of cyclic  $\beta$ -oxophosphoranes by the microwave-assisted reaction of cyclic phosphine oxides and dialkyl acetylenedicarboxylate. *Synthesis*, 1365 (2006).
40. Keglevich, Gy., Körtvélyesi, T., Ujvári, A., Dudás, E.: A quantum chemical study on the reaction of 1-aryl-1,2-dihydrophosphinine oxides with dimethyl acetylenedicarboxylate. *J. Organomet. Chem.* **690**, 2497 (2005).
41. Mucsi Z., Körtvélyesi T., Viskolcz B., Csizmadia I. G., Novák T., Keglevich Gy.: Can four member heterophosphate structures exist? “Heterogen” hetero antiaromaticity as a destabilizing effect. *Eur. J. Org. Chem.* in press (2007).
42. Keglevich, Gy., Forintos, H., Ujvári, A., Ludányi, K., Bitter, I., Tőke, L.: Generation and utilisation of P-cyclic  $\alpha$ -methoxycarbonylmethylenephosphoranes. *J. Chem. Res.* 215 (2005).

43. Keglevich Gy., Forintos H., Ujvári A., Imre T., Ludányi K., Nagy Z., Tőke L.: Reactions of  $\beta$ -oxo- $\alpha,\beta$ -bis(alkoxycarbonyl)phosphonium ylides based on P-heterocycles. *J. Chem. Res.* 432 (2004).
44. Keglevich Gy., Forintos H., Körtvélyesi T.: Synthesis and reactions of  $\beta$ -oxophosphoranes/ylides containing a cyclic or acyclic P-moiety. *Current Org. Chem.* **8**, 1245 (2004).
45. Keglevich Gy., Forintos H., Szelke H., Kovács J., Körtvélyesi T.: [4+2] vs [2+2] cikloaddíciók a foszforheterociklusok körében. *Magy. Kém. Folyóirat* **109/110**, 37 (2004).
46. Keglevich Gy., Baán Z., Hermecz I., Novák, T., Odinetz I. L.: The phosphorus aspects of green chemistry: the use of quaternary phosphonium salts and 1,3-dialkylimidazolium hexafluorophosphates in organic synthesis. *Current. Org. Chem.* in press (2007).