

H-FOSZFONÁTOK ALKOHOLÍZISE MIKROHULLÁMÚ KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT

Tajti Ádám

*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és
Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Budafoki út. 8.
tajti.adam@mail.bme.hu¹*

Bálint Erika

*MTA-BME Szerves Kémia és Technológia Tanszéki Kutatócsoport,
1111 Budapest, Budafoki út. 8.
ebalint@mail.bme.hu*

Absztrakt

Munkánk során különböző *H*-foszfonátok (dialkil-foszfitok) alkoholízisét vizsgáltuk mikrohullámú (MW) körülmények között, katalizátor alkalmazása nélkül. A *H*-foszfonátok és alkoholok reakciójában a körülményektől függően „vegyes” *H*-foszfonátokat és a kiindulási vegyülettől eltérő szimmetrikus *H*-foszfonátokat kaphatunk. Tanulmányoztuk az alkoholmennyiség, a hőmérséklet, valamint a reakcióidő hatását a konverzióra. Ezen paraméterek részletes vizsgálatával kerestük az optimális reakciókörülményeket. A hagyományos és MW fűtés közötti különbségek demonstrálására termikus kísérleteket is végeztünk. Amennyiben diolokkal végezzük el az alkoholízist, ω -hidroxialkoxi-csoportot tartalmazó termékeket nyerhetünk, ha pedig aminoalkoholokkal valósítjuk meg a reakciót, amino-végcsoporttal rendelkező vegyületekhez juthatunk.

Kulcsszavak: foszfororganikus kémia, mikrohullámú technika, alkoholízis, zöldkémia, szintetikus építőkövek

1. Bevezetés

A *H*-foszfonátok (dialkil-foszfitok) alapvető építőelemek a foszfororganikus kémiában. A legfontosabb felhasználási területeik közé tartozik többek között az addíciójuk karbonil-, vagy imino-csoportra, mely reakciók α -hidroxifoszfonátokat és α -aminofoszfonátokat szolgáltatnak [Kukhar, 2000; Keglevich, 2011a]. A foszfa-Michael addícióban olefinkötésre építhetők be [Bálint, 2012], valamint a Hirao-reakcióban aril- és alkil-halogenidekkel P-C kötés kialakítására alkalmasak [Hirao, 1982]. Továbbá Kabachnik-Fields reakciókban az oxo-komponens és

¹ Szeretnék köszönetet mondani Dr. Keglevich Györgynek, a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszék tanszékvezető egyetemi tanárának – témavezetőmnek – aki a kutatómunkámat lehetővé tette és hasznos tanácsaival segítette. Köszönet illeti a Richter Gedeon Tálerum alapítványt az anyagi támogatásért.

amin mellett szintén dialkil-foszfítokat használnak α -aminofoszfónátok előállítására [Keglevich, 2008]. A vegyes *H*-foszfónátok pedig ezekben a reakciókban P-királis vegyületek építőköveiként szolgálhatnak.

Kutatómunkánk során *H*-foszfónátok alkoholízisét tanulmányoztuk, MW körülmények között, katalizátor alkalmazása nélkül. Célul tűztük ki az egyszerű alkoholokkal végzett alkoholízis részletes feltérképezését, melyet a kutatás folytatásában diolokra és aminoalkoholokra terjesztettünk ki.

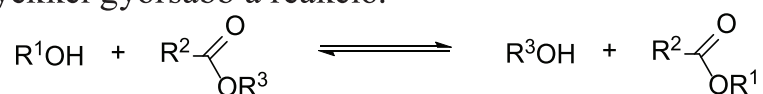
Azok a *H*-foszfónátok, melyek több reaktív végcsoporttal rendelkeznek, különféle makromolekulák kiindulási anyagai lehetnek [Troev, 2012]. Az irodalomban ismert tény, hogy a foszfortartalmú polimerek kiváló égésgátló tulajdonságokat mutatnak, legtöbbször a kívánalmaknak megfelelő alacsony toxicitás mellett [Ionescu, 2005; Ashida, 2006]. A bifunkciós nukleofilekkel végrehajtott alkoholízisek termékei szintén ilyen „monomer” típusú molekulák, ez ugyancsak jelentős szerepet játszott a téma kiválasztásában.

A „zöldkémiai” kutatások egyik fontos célja környezetbarát szintézismódszerek kidolgozása. Ennek megvalósításához megfelelő eszköz lehet a MW technika, hiszen alkalmazásával a kémiai átalakítások hatékonyabbá, gyorsabbá és szelektívebbé tehetők, illetve bizonyos esetekben elkerülhető az oldószerek és katalizátorok használata [Keglevich, 2006].

2. Irodalmi áttekintés

2.1 Alkoholízis

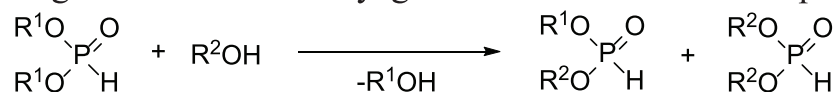
A vegyipar egyik legfontosabb alapfolyamata az acilezés [Keglevich, 2011b]. Ennek egy alsóportja az alkoholízis, melyben egy észter az acilezőszer, az acilezendő vegyület pedig egy alkohol. Katalizátorként protonsavak, Lewis-savak, ioncserélő gyanták, valamint alkáli-alkoholátok és alkáli-hidroxidok használhatók, melyekkel gyorsabb a reakció.



A folyamat akkor jelentős, ha valamilyen okból kifolyólag alapanyagként sav helyett egy másik észter (általában olcsóbb) áll rendelkezésünkre. Akkor is megoldást jelenthet az alkoholízis, ha valamilyen mellékreakció gátolja a direkt észteresítést. A foszfor-észterek körében ez a reakció azért kiemelkedően fontos, mert termikus körülmények között általában nem játszódik le a direkt észteresítés. [Barton, 1979; Quin, 2000]

2.2 *H*-foszfonátok alkoholízise

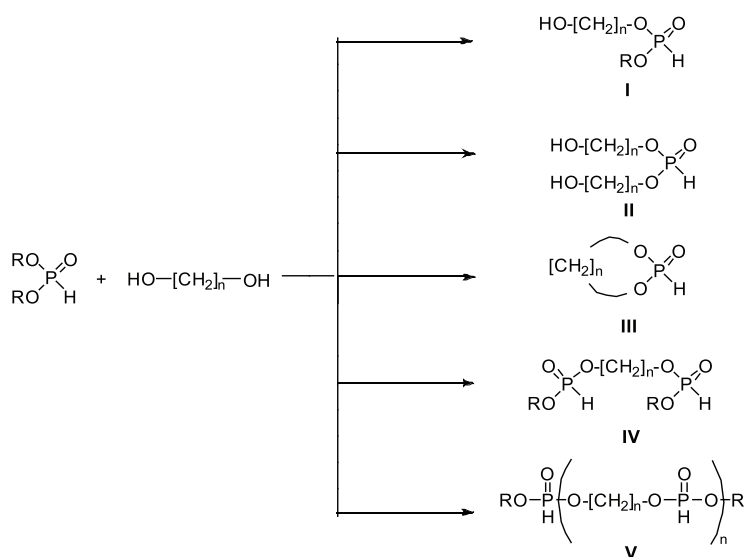
Az alkoholízis során egy kiindulási *H*-foszfonátból valamilyen alkohol típusú reagens segítségével a kiindulási anyagtól eltérő *H*-foszfonátot kaphatunk.



A reakció során korrozív melléktermékek keletkezése nélkül állíthatunk elő *H*-foszfonátokat, ezáltal mindenképp „zöldebb” módszernek tekinthető az iparban alkalmazott savkloridból kiinduló eljáráshoz képest [Troev, 2006]. További fontos előnye, hogy kontrollált körülmények között a „vegyes” származék előállítására is lehetőség nyílik. Az egyensúlyt legegyszerűbben reagens felesleggel [Fields, 1952], vagy a kilépő alkohol kidesztillálásával tolhatjuk el [Kosolapoff, 1951]. A reakciót általában valamilyen katalizátorral gyorsítják, ez lehet bázikus jellegű (pl. NaOEt) [Kuskov, 1953], vagy valamilyen más fém alkoholát (pl. Ti(OR)₄) is [Froneman, 1988].

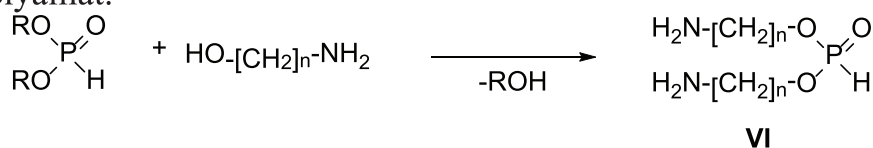
2.3 *H*-foszfonátok alkoholízise diolokkal

Az alkalmazott kiindulási anyagok arányának valamint a reakció körülményeinek változtatásával, különböző termékekhez juthatunk az alkoholízis során [Troev, 2006]. Amennyiben 1-2 ekv. diolt használunk, a vegyes származékot (**I**) kapjuk főtermékként [Borisov, 1971], ha nagyobb alkoholfelesleggel dolgozunk (4 ekv.) a teljesen átészterezett származékhoz (**II**) jutunk [Borisov, 1973]. Ha vákuumban dolgozva eltávolítjuk a kilépő alkoholt, gyűrűs származékot (**III**) kaphatunk [Oswald, 1959]. Amennyiben a foszfitot adjuk feleslegben a glikolszármazékhoz, egy ún. „bisz-foszforilezett-glikol” (**IV**) a termék [Borisov, 1972], ha pedig magasabb hőmérsékleten (180 °C felett) végezzük a reakciót, a poli-*H*-foszfonát (**V**) képződése indul be [Vogt, 1973, Pretula, 1999].



2.4 *H*-foszfonátok alkoholízise aminoalkoholokkal

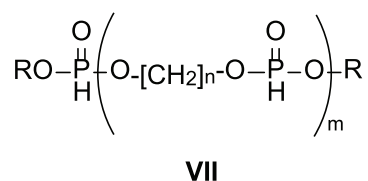
A *H*-foszfonátok aminoalkoholokkal történő alkoholízise egy sokkal kevésbé vizsgált folyamat.



Az irodalomban nem található olyan példa, amely a dialkil-foszfitok és aminoalkoholok reakcióját tárgyalná. A diaril-foszfitokkal végzett kísérletek [Sobkowski, 1994], valamint a nukleozid-foszfonátokkal bemutatott reakciók alapján azonban fontos megjegyezni, hogy az aminoalkohol minden esetben alkoholként és nem aminként reagált (VI) [Sobkowski, 1995].

2.5 Poli-*H*-foszfonátok

A poli-*H*-foszfonátok (VII) olyan polimerek, melyek *H*-foszfonát fragmenst tartalmaznak az ismétlődő részletben [Troev, 2012].



Az egyik legérdekesebb típusú foszfortartalmú polimerek, hiszen mind a polimer gerince, mind a foszforatomon található szubsztituensek széles skálán változtathatók. A főlánc módosítása a kiindulási *H*-foszfonát variálásával vagy más molekulával történő kopolimerizációval történhet. A foszforatomon található hidrogén, reaktivitása miatt, más csoportokra cserélhető, ezzel finomhangolva a polimer tulajdonságait. A foszfortartalmú polimerek másik fontos és széleskörűen felhasznált tulajdonsága az égésgátlásban játszott szerepük. A poli-*H*-foszfonátok a láncon kialakítható csoportok változatossága miatt ezen a területen is felhasználhatók [Ionescu, 2005; Ashida, 2006].

3. Kísérleti rész

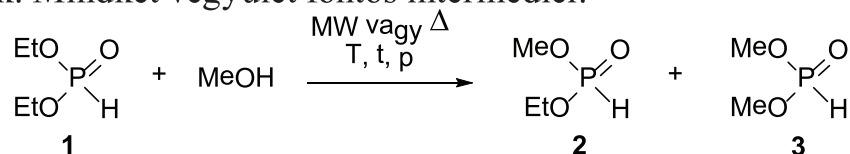
Kutatómunkánk során *H*-foszfonátok alkoholízisét tanulmányoztuk. A reakciók során dietil-, dimetil-, illetve dibutil-foszfit szolgáltak modellvegyületként. A kísérleteket különböző alkoholokkal, diolokkal és aminoalkoholokkal, katalizátor alkalmazása nélkül, MW körülmények között valósítottuk meg [Bálint, 2013a; Bálint 2013b; Keglevich, 2014]. Az alkoholízisek során vizsgáltuk a hőmérséklet, a reakcióidő és a reagens arányának hatását a konverzióra nézve, valamint igyekeztünk a célvegyületek szempontjából legmegfelelőbb paramétereket meghatározni. Az eredmények

mindegyike 3 egymástól független kísérlet átlaga, melyek szórása minden esetben 5% alatt maradt. Az egyszerű alkoholokkal végzett alkoholíziseket gázkromatográfiás vizsgálattal követtük, míg a vegyületek azonosítását GC-MS, NMR, valamint HR-MS vizsgálatok segítségével végeztük. A diollokkal és aminoalkohollokkal megvalósított reakciók követését és a vegyületek azonosítását ^{31}P NMR spektroszkópia segítségével, valamint LC-MS mérésekkel valósítottuk meg.

A részterméket egy-egy példán keresztül mutatom be, majd összesítve ismertetem a többi modell legfontosabb eredményeit.

3.1 H-foszfónátok alkoholízise egyszerű alkoholokkal

Első modellünk a dietil-foszfít (1) és metanol reakciója volt. A kísérleteket MW körülmények között, katalizátor hozzáadása nélkül valósítottuk meg. A folyamat során először az egyik, majd egy következő lépésben a második etoxi-csoport is lecserélődik. Mindkét vegyület fontos intermedier.



A kísérletek során három paraméter hatását vizsgáltuk a végső összetételre nézve, így változtattuk az alkohol mennyiségét (5-50 ekv.), a reakció hőmérsékletét (100-175 °C), valamint a besugárzás idejét (40-120 min). A hagyományos és MW fűtés közötti különbségek demonstrálásához termikus összehasonlító reakciókat is végeztünk. Eredményinket az 1. táblázat tartalmazza. Az első kísérletben a dietil-foszfithoz (1) 5 ekvivalens metanolt mértünk be, majd a reageneket két órán át 100 °C-on reagáltattuk (1. táblázat/1. kísérlet). A végtermék 63% dietil-foszfítot (1), 31% etil-metil-foszfítot (2), valamint 6% dimetil-foszfítot (3) tartalmazott. A metanol feleslegét 25 ekvivalensre növelve, 125 °C-on 2 óra alatt, valamint 150 °C-on 1,5 óra alatt a konverzió 51%, illetve 93%-ra nőtt, amelyből mindkét elegendőben 38% volt a vegyes foszfít (2) mennyisége (1. táblázat/2. és 3. kísérletek). A reakciókat 50 ekvivalens metanollal elvégezve 125 °C-on 1 óra alatt, 40% etil-metil- (2), valamint 12% dimetil-foszfít (3) képződött, amely 52%-os konverzióval felel meg. Azt tapasztaltuk, hogy ebben az esetben további besugárzásnak nincs hatása a konverzióra (1. táblázat/4. kísérlet). A táblázat alapján látható, hogy alacsonyabb hőmérsékleten (125 °C) a metanol feleslegének növelése nem okozott számottevő változást a végtermékek összetételében (1. táblázat/2. és 4. kísérletek). A termikus körülmények között végzett reakció alacsony konverzióval (19%) játszódik le (1. táblázat/5. kísérlet). A kiindulási anyagokat 150 °C-on besugározva, már egy óra után közel kvantitatívan lejátszódott a reakció, a dimetil-foszfít (3) mennyisége pedig 80%-ra nőtt (1. táblázat/6. kísérlet). Hagyományos melegítés mellett az alkoholízis mindössze 48%-os konverzióval játszódott le (1. táblázat/7. kísérlet). A különböző hőmérsékleteken

végzett kísérletek alapján látható, hogy ez a paraméter gyakorolja a legnagyobb hatást a reakcióra. Az alkoholízist 175 °C-on végezve, a termékösszetétel 79% dimetil- (3), valamint 21% etil-metil-foszfít (2) volt (1. táblázat/8. kísérlet). Hagyományos körülmények között a reakció nem játszódott le teljesen, a reakcióelegy pedig mindössze 46% dimetil-foszfítot (3), illetve 41% etil-metil-foszfítot (2) tartalmazott (1. táblázat/9. kísérlet). Az eredmények alapján elmondható, hogy az alacsonyabb hőmérséklet a vegyes származék, a magasabb pedig a teljesen átésztereződött termék képződésének kedvez. MW technika alkalmazásával, szemben a hagyományos melegítéssel, a reakció teljessé tehető. Az elérhető maximális vegyes foszfít (2) arány 40% volt.

1. táblázat: Dietil-foszfít alkoholízise metanollal

Kísérlet	Hőközlés módja	Alkohol (ekv.)	T (°C)	t (min)	p (bar)	Összetétel (%) ^{a,b}		
						1	2	3
1	MW	5	100	120	6	63	31	6
2	MW	25	125	120	8	49	38	13
3	MW	25	150	90	15	7	38	55
4	MW	50	125	60 ^c	8	48	40	12
5	Δ	50	125	60 ^d		81	17	2
6	MW	50	150	60	15	1	19	80
7	Δ	50	150	60 ^d		52	36	12
8	MW	50	175	40	19	0	21	79
9	Δ	50	175	60 ^d		13	41	46

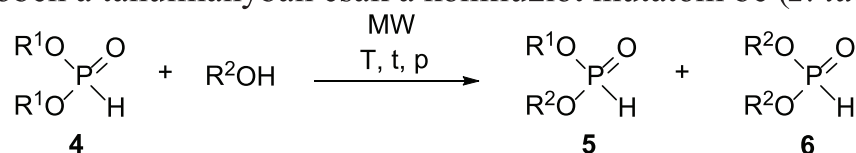
^a 3 párhuzamos kísérlet átlaga ($\sigma \leq 5\%$)

^b GC alapján.

^c További besugárzásnak nincs hatása.

^d További melegítés nem okozott változást

Az alkoholíziseket további alkoholokkal is elvégeztük. Az előző modell alapján megállapítható, hogy a megfelelő körülmények megválasztásával mind a vegyes foszfít, mind a teljesen átészterezett származék főtermék lehet, tehát a reakció a kívánt irányba finomhangolható. A további modelleket is részletesen tanulmányoztuk, ebben a tanulmányban csak a konklúziót mutatom be (2. táblázat).



A következő reakciónak a „fordított” folyamatot választottuk, tehát dimetil-foszfítot reagáltattunk etanollal (2. táblázat/1. és 2. kísérletek). Az alkoholízis során a dimetil-foszfít aktívabbnak mutatkozott a dietil-foszfítnál, hiszen a reakció már 100 °C-on két óra után 56%-ban - főtermékként - adta a vegyes származékot (2. táblázat/1. kísérlet). Az alkoholfelesleget és a hőmérsékletet növelve 96%-

os részarányal keletkezett a dietil-foszfít (2. táblázat/2. kísérlet). A dimetil- és dietil-foszfítok reaktivitásának összehasonlításához az alkoholízisüket azonos alkohollal, butanollal is elvégeztük (2. táblázat/3-6. kísérletek). Mindkét modell esetében fenn áll az a tendencia, miszerint enyhébb körülmények a vegyes észter keletkezésének kedveznek, míg az erélyesebb körülmények a reakció teljes lejátszódásához vezetnek. Dimetil-foszfít esetében azonban már 150 °C-on is teljes konverzióval játszódtott le a reakció, amely bizonyítja a nagyobb reakciókészségét. Ezt a reaktivitást kihasználva az alkoholízist már 150 °C-on is teljessé tudtuk tenni (2. táblázat/4. kísérlet). A dietil-foszfít alkoholízisét izopropil-alkohollal és pentanollal is megvalósítottuk (2. táblázat/7-10. kísérletek). Izopropil-alkohol esetében ugyancsak alacsonyabb hőmérsékleten keletkezett a vegyes foszfít, magasabb hőmérsékleten pedig a teljesen átésztereződött származék képződött (2. táblázat/7. és 8. kísérletek). A pentanollal végzett kísérleteknél is igazak ez a megállapítások, viszont ezeknél a reakcióknál kisebb alkoholfelhasználás (25 ekv.) alkalmazása is elegendő volt (2. táblázat/9. és 10. kísérletek). Kíváncsiak voltunk, hogy az alkoholízis hogyan játszódik le hosszabb szénláncú alkoholokkal, ezért a dietil-foszfítot oktanollal és 2-etil-hexanollal (izo-oktanollal) is reagáltattuk (2. táblázat/11. és 12. kísérletek). Célunk itt már csak a vegyes észterek előállítása volt. A reakciókat 25 ekvivalens alkohollal 125 °C-on 1 órán át végezve, jó részarányal (61% és 63%) kaptuk a várt vegyes foszfítokat.

2. táblázat: *H-foszfónátok alkoholízise egyszerű alkoholokkal*

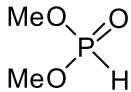
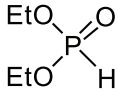
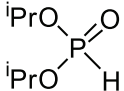
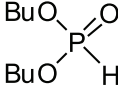
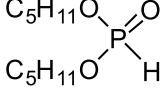
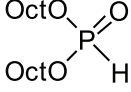
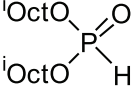
Kísérlet	R ¹	R ²	Alkohol (ekv.)	T (°C)	t (min)	p (bar)	Összetétel (%) ^{a,b}		
							4	5	6
1	Me	Et	25	100	120	3	22	56	22
2	Me	Et	50	175	40	15	0	4	96
3	Me	ⁿ Bu	25	125	60	3	0	40	60
4	Me	ⁿ Bu	50	150	90	6	0	0	100
5	Et	ⁿ Bu	25	125	60	3	25	54	21
6	Et	ⁿ Bu	50	175	40	9	0	2	98
7	Et	ⁱ Pr	25	125	60	6	26	57	17
8	Et	ⁱ Pr	50	175	40	15	0	6	94
9	Et	C ₅ H ₁₁	25	125	60	2	3	52	45
10	Et	C ₅ H ₁₁	25	175	40	5	0	8	92
11	Et	Oct	25	125	60	1,5	23	61	16
12	Et	ⁱ Oct	25	125	60	1,5	8	63	29

^a 3 párhuzamos kísérlet átlaga ($\sigma \leq 5\%$)

^bGC alapján

A dialkil-foszfítokat ³¹P NMR spektroszkópiával azonosítottuk. A két azonos alkil-csoporttal rendelkező dialkil-foszfítok kísérleti, valamint az irodalomban található ³¹P NMR eltolódásai a 3. táblázatban láthatók.

3. táblázat: A szimmetrikus dialkil-foszfítok ^{31}P NMR eltolódásai

Dialkil-foszfítok	$\delta_{\text{p}}^{\text{a}}$	δ_{p} [irodalmi]
	10,6	11,1 [Tongcharoensirikul, 2004]
	7,4	8,0 [Peng, 2005]
	7,0	7,3 [Santsci, 2011]
	7,9	7,8 [Peng, 2005]
	7,8	8,1 [Kers, 1995]
	7,9	6,3 [Page, 1992] ^b
	8,3	7,0 [Van Vazer, 1956]

^a CDCl_3 -ban

^b Oldószerrel nincs adat

Azoknál a reakciónál, amelyek a vegyes foszfítokat tartalmazták legnagyobb arányban, a bepárlási maradékot oszlopkromatográfiával komponenseire választottuk. A kiindulási dialkil-foszfít, a vegyes észter, valamint a kétszeresen átészterezett származék kémiaileg nagyon hasonlóak, ezért elválasztásuk igen időigényes és aprólékos folyamat. A vegyes foszfítok közül az etil-metil-foszfít elkülönítése volt a legnehezebb, ugyanis a kiindulási dimetil-foszfittól és a kétszeresen átészterezett dietil-foszfittól csak kis mértékben különbözik. Az alkilánc növekedésével egyre nőtt a vegyületek közötti különbség, így az elválasztás is egyszerűsödött. A kiperparált vegyes származékokat - melyek az etil-metil-foszfít kivételével mind ismeretlen vegyületek - spektroszkópián jellemeztük. A vegyes származékok tisztítás utáni termelés, valamint a kísérleti és irodalmi adatai a 4. táblázatban láthatók.

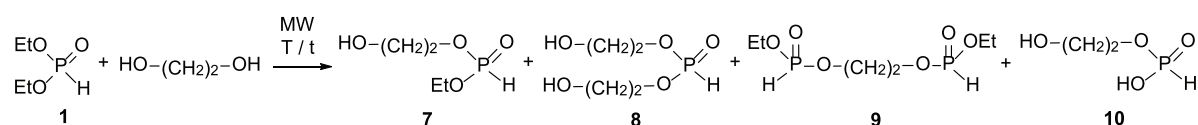
4. táblázat: *A vegyes dialkil-foszfitok ³¹P NMR, HR-MS és termelési adatai*

Vegyes foszfitok	[M + H] ⁺ _{kísérleti}	[M + H] ⁺ _{elméleti}	Részarány	Termelés
	125,0368	125,0368	56%	52%
	153,0682	153,0681	57%	52%
	181,0992	181,0994	52%	49%
	153,0684	153,0681	40%	36%
	167,0840	167,0837	54%	50%
	223,1464	223,1463	61%	58%
	223,1463	223,1463	63%	60%

^a CDCl₃-ban

3.2 H-foszfonátok alkoholízise diolokkal

A második részben a H-foszfonátok alkoholízisét diolokkal valósítottuk meg. Az első modellreakcióban a dietil-foszfit etilén-glikollal történő alkoholízisét vizsgáltuk MW körülmények között (5. táblázat). A reakció többféle termékhez vezethet, melyek a következők: a vegyes foszfit (7), a teljesen átészterezett termék (8), a bisz-foszforilezett etilén-glikol (9), valamint a 2-hidroxietyl-foszfit (10), amely egy mellékreakcióként fellépő hidrolízis folyamat terméke. Az előzetes tervek szerint a mi elsődleges célvegyületeink a 7-es és 8-as vegyületek voltak.



A diolokkal végzett alkoholízisek során előállított termékeket LC-MS és ³¹P NMR vizsgálatokkal azonosítottuk. A ³¹P NMR spektrum szerencsére éles és jól elválasztható csúcsokat adott, így miután asszignáltuk a tömegspektrumban talált termékeket, a továbbiakban az NMR-spektrum csúcsainak integrálásával határoztuk meg a reakcióelegyek összetételét.

A reakciók során változtattuk az alkohol mennyiségét (0,5-8 ekv.), a reakció hőmérsékletét (120-140 °C), valamint a besugárzás idejét (1-3 óra). Az eredményeink alapján látható, hogy a képződő termékek mennyiségére a reagensek molaránya van legnagyobb hatással. Amennyiben a dietil-foszfítot (**1**) és etilén-glikolt 1:1 arányban elegyítettük, 120 °C-on a vegyes foszfít (**7**) volt a főtermék, azonban a konverzió alacsony maradt (5. táblázat/1. kísérlet). A reakcióidőt 3 órára növelve 120 °C-on a reakció már 64%-os konverzióval játszódott le, 52% vegyes foszfítot (**7**) eredményezve (5. táblázat/2. kísérlet). Tehát a hosszabb reakcióidő 36%-os konverziónövekedést eredményezett, azonban ekkor már a reakcióelegyben a félsav-félészter típusú termék (**10**) is megjelent (31%). 140 °C-on végrehajtva az alkoholízist, szintén 1:1 foszfít-diol molaránnyal, már 1 óra után is 67%-ban játszódott le a reakció, mely során 79% vegyes foszfít (**7**) képződött (5. táblázat/3. kísérlet). Az előbbi tendenciát követve, miszerint a hosszabb reakcióidő növeli a konverziót, most is hasonló megoldással próbálkoztunk, azonban 1 óránál hosszabb reakcióidővel a termékelegyben jelentősebb mennyiségben melléktermékek keletkeztek. Ezek közül néhányat GC-MS és LC-MS vizsgálatokkal azonosítottunk, legnagyobbbrészt az etilén-glikol polikondenzációjából képződő oligomerek és alkilezett glikol-származékok keletkeztek. Az etilén-glikol arányát kétszeres mennyiségre növelve 140 °C-on, változatlan vegyes foszfít (**7**) arány mellett a kétszeresen átészterezett termék (**8**) aránya duplájára nőtt (5. táblázat/4. kísérlet). A glikol mennyiségét tovább növelve (2-8 ekv.) a konverzió egyre nőtt, 8 ekv. alkohollal pedig teljesen lejátszódott a reakció (5. táblázat/5-7. kísérletek). Az alkoholfelesleg növelése során kis mértékben emelkedett a teljesen átészterezett származék (**8**) aránya is, azonban nagy glikolfeleslegnél a 2-hidroxietyl-foszfít (**7**) mennyisége vált számottevővé. Az irodalomban ismert jelenség a teljesen átészterezett foszfít (**8**) érzékenysége a hidrolízisre [Borisov, 1979]. Véleményünk szerint azonban mind **7**, mind **8** termékünkben keletkezhethet hidrolízis során 2-hidroxietyl-foszfít (**10**). A jelentős vízmennyiség az etilén-glikol vízkilépéssel járó polikondenzációs mellékreakciója során kerülhet az elegybe. Ezzel magyarázható, hogy minél nagyobb az alkoholfelesleg, a hidrolízis is egyre jelentősebb mértékű (5. táblázat/5-7. kísérletek). A reakciók során kisebb alkoholfeleslegeknél megfigyeltük a bisz-foszforilezett etilén-glikol (**9**) jelenlétét is. Megfontolásaink szerint, ha a **9**-es vegyületnek megfelelő sztöchiometriai arányban mérjük be a kiindulási anyagokat, nagyobb arányban kaphatjuk meg azt. A bisz-foszforilezett származék (**9**) ekkor 28%-ban volt jelen, 72% vegyes foszfít (**7**) mellett (5. táblázat/8. kísérlet).

5. táblázat: Dietil-foszfít alkoholízise etilén-glikollal

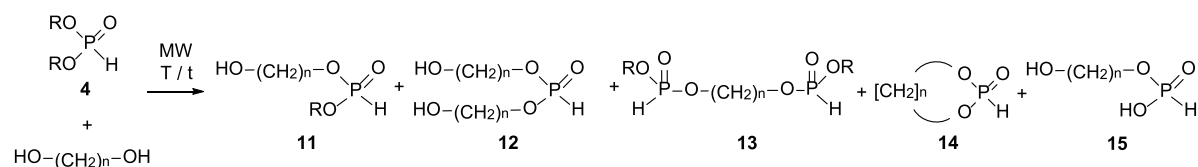
Kísérlet	Alkohol (ekv.)	T (°C)	t (óra)	Konverzió ^{a,b} (%)	Termékarány (%) ^{a,b}			
					7	8	9	10
1	1	120	1	28	66	18	16	0
2	1	120	3	64	52	10	7	31
3	1	140	1 ^c	67	79	12	9	0
4	2	140	1	65	76	23	1	0
5	4	140	1	92	34	23	0	33
6	6	140	1	95	33	28	0	39
7	8	140	1	100	21	29	0	50
8	0,5	140	1	43	72	0	28	0

^a 3 párhuzamos kísérlet átlaga ($\sigma \leq 5\%$)

^b Relatív ³¹P NMR integrálok alapján

^c További melegítésre jelentős melléktermék képződés

A munka folytatásaként további reakciókat végeztünk a téma alaposabb feltérképezése érdekében (6. táblázat).



Az etilén-glikollal történő átészteresítéseket, dimetil- és dibutil-foszfittal is elvégeztük az előző reakciónál legjobbnak talált körülményekkel (6. táblázat/1-3. kísérletek). Dimetil-foszfít esetében a 140 °C már jelentős melléktermék képződéséhez vezetett, ezért 120 °C-on végeztük a reakciókat (6. táblázat/1. és 2. kísérletek). Ennél a modellnél is kis alkoholfelesleg a vegyes származéknak kedvez, míg a nagyobb a kétszeresen átészterezett foszfítnak. Dibutil-foszfít esetében a 140 °C megfelelő volt (6. táblázat/3. kísérlet). A mono-átészterezett származék 81%-os részarányval keletkezett 1:1 molaránynál.

Az alkoholíziseket propilén-glikollal is elvégeztük (6. táblázat/4-6. kísérletek). Dietil-foszfít és propilén-glikol reakciójában a kis alkoholfelesleg ugyancsak a vegyes észternek kedvez, míg nagyobb felesleg esetén a teljesen átészterezett származék képződik (6. táblázat/4. és 5. kísérletek). A propilén-glikollal megvalósított alkoholízisek során nem tapasztaltunk hidrolízist, így a 68%-os részarányval keletkezett teljesen átészterezett származék kiemelkedőnek bizonyult (6. táblázat/5. kísérlet). Dimetil-foszfittal 120 °C-on teljesen analóg módon ment a reakció (6. táblázat/6. kísérlet). Érdekesség, hogy a termékek között a gyűrűs származék is megjelent, amit tömegspektrummal bizonyítottunk.

6. táblázat: Dialkil-foszfitek alkoholízise diolokkal

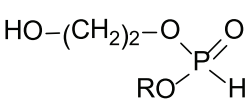
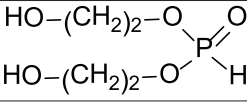
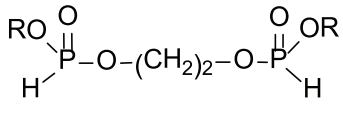
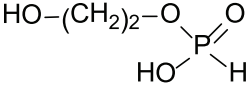
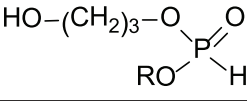
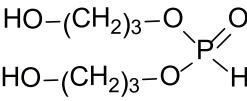
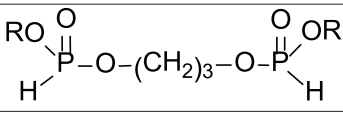
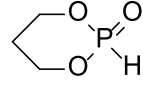
Kísérlet	n	R	Alkohol (ekv.)	T (°C)	t (h)	Konv. ^{a,b} (%)	Termékarány (%) ^{a,b}				
							11	12	13	14	15
1	2	Me	1	120	1	70	65	13	12	0	10
2	2	Me	8	120	1	100	30	44	0	0	26
3	2	Bu	1	140	1	60	81	10	9	0	0
4	3	Et	1	140	1	74	50	14	27	9	0
5	3	Et	8	140	1	98	24	68	0	8	0
6	3	Me	1	120	1	75	43	11	29	17	0

^a 3 párhuzamos kísérlet átlaga ($\sigma \leq 5\%$)

^b Relatív ³¹P NMR integrálok alapján

A diolokkal előállított vegyületek kísérleti ³¹P NMR eltolódásai és [M+H]⁺ értékei a 7. táblázatban láthatók.

7. táblázat: A diolokkal előállított H-foszfónátok ³¹P NMR eltolódásai és [M+H]⁺ értékei

Vegyület	R	³¹ P NMR eltolódás	LC-MS molekulaion
		(δ_p) ^a	[M+H] ⁺
	Et	9,0	155,1
	Me	10,7	141,1
	Bu	9,3	183,1
		9,9	171,1
	Et	8,0	247,1
	Me	9,4	219,1
	Bu	8,2	303,1
		7,7	127,1
	Et	8,2	169,1
	Me	9,7	155,1
		8,8	199,1
	Et	7,8	261,1
	Me	9,4	233,1
		3,5	123,1

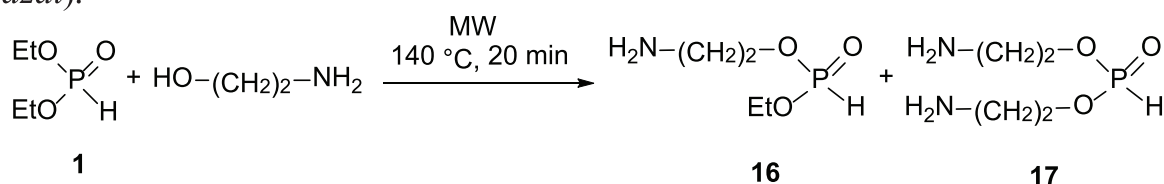
^a CDCl₃-ban

3.3 *H*-foszfonátok alkoholízise aminoalkoholokkal

Kutatómunkánk harmadik részében aminoalkoholokkal végzett alkoholíziseket vizsgáltuk. Ahogyan az irodalmi példák alapján valószínűsítettük [24,25], az aminoalkoholok valóban *O*-nukleofilként, tehát alkoholként és nem aminként reagáltak. Az elsődleges célvegyületeink a teljesen átészterezett termékek voltak.

Az aminoalkoholokkal történő alkoholízisek során előállított termékeket szintén LC-MS és ³¹P NMR vizsgálatokkal azonosítottuk. A termékelegyek összetételét ezekben az esetekben is ³¹P NMR spektrum segítségével határoztuk meg.

Az első modell a dietil-foszfit etanol-aminnal végzett alkoholízise volt (8. táblázat).



Ennél a modellnél, a diolokkal végrehajtott reakciókból kiindulva, az első kísérletekhez is nagyobb alkoholefelesleget és magasabb hőmérsékletet (140 °C-ot) alkalmaztunk. A teljesen átészterezett termék (**17**) szempontjából a 10 ekv. etanol-amin volt az ideális, ugyanis 20 perc után 85%-ban keletkezett, 15% vegyes foszfit (**16**) mellett (8. táblázat/4. kísérlet). Az etanol-amin felesleget fokozatosan csökkentve, **17** termék mennyisége is folyamatosan csökkent (8. táblázat/2. és 3. kísérletek). A vegyes származékot (**16**) legnagyobb arányban (45%) 1:4 kiindulási mólaránnyal sikerült előállítani (8. táblázat/1. kísérlet). Fontos megjegyezni, hogy ezek a reakciók 20 perc alatt minden esetben teljesen lejátszódtak.

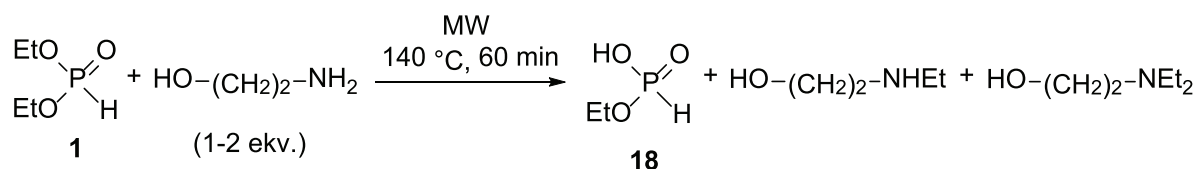
8. táblázat: *Dietil-foszfit alkoholízise etanol-aminnal*

Kísérlet	Etanolamin (ekv.)	Konverzió ^{a,b} (%)	Termékarány ^{a,b} (%)	
			16	17
1	4	100	45	55
2	6	100	30	70
3	8	100	22	78
4	10	100	15	85

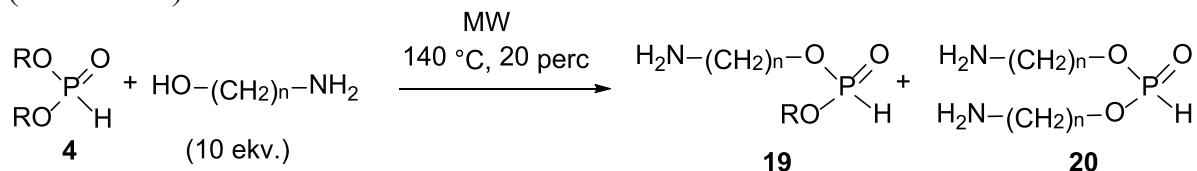
^a 3 párhuzamos kísérlet átlaga (σ≤5%)

^b Relatív ³¹P NMR integrálok alapján

Tapasztalataink szerint, ha az etanol-amin mennyiségét egy bizonyos szint alá csökkentjük (1-2 ekv.), egy mellékreakció kerül előtérbe. Ekkor a dietil-foszfit nem az alkoholízisben vesz részt, hanem alkilezőszerként viselkedik. A reakció termékei a monoetil-*H*-foszfonsav (**18**), az etilaminoetanol és dietilaminoetanol, mely termékek keletkezését tömegspektrummal is alátámasztottuk.



Az aminoalkoholokkal végzett alkoholíziseket más modellekkel is vizsgáltuk (9. táblázat).



Dimetil- és dibutil-foszfít esetében 10 ekv. etanol-aminnal végeztük el az alkoholíziseket (9. táblázat/1. és 2. kísérletek). A reakciók rövid idő alatt teljesen lejátszódtak, 80, illetve 70%-os részarányal képződtek a teljesen átészterezett származékok. Az alkoholíziseket propanol-aminnal is végrehajtottuk, mely során hasonló eredményekhez jutottunk (9. táblázat/3. és 4. kísérletek). Gyorsan, jó részarányal (81% és 85%) kaptuk a kívánt célvegyületeket.

9. táblázat: Dialkil-foszfítok alkoholízise aminoalkoholokkal

Kísérlet	n	R	Konv. ^{a,b} (%)	Termékarány (%) ^{a,b}	
				19	20
1	2	Me	100	20	80
2	2	Bu	100	30	70
3	3	Et	100	19	81
4	3	Me	100	15	85

^a 3 párhuzamos kísérlet átlaga ($\sigma \leq 5\%$)

^b Relatív ³¹P NMR integrálok alapján

Az aminoalkoholokkal előállított vegyületek kísérleti ³¹P NMR eltolódásai és [M+H]⁺ értékei a 10. táblázatban láthatók.

10. táblázat: Az aminoalkoholokkal előállított H-foszfónátok ^{31}P NMR eltolódásai és $[\text{M}+\text{H}]^+$ értékei

Vegyület	R	^{31}P NMR eltolódás	LC-MS molekulaion
		(δp) ^a	$[\text{M}+\text{H}]^+$
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{RO})\text{H}$	Et	3,5	154,1
	Me	5,7	140,1
	Bu	4,0	182,1
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{H})_2$ $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{H})_2$		4,2	169,1
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{RO})\text{H}$	Et	3,3	168,1
	Me	5,5	154,1
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{H})_2$ $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{H})_2$		3,8	197,1

^a CDCl_3 -ban

4. Összefoglalás

Összefoglalásként elmondható, hogy a dialkil-foszfítok alkoholízisét alkoholokkal, diolokkal és aminoalkoholokkal katalizátor felhasználása nélkül, MW körülmények között, jó eredménnyel valósítottuk meg.

Az egyszerű alkoholokkal történő alkoholízisének vizsgálata alapján (2.1. fejezet, 1. és 2. táblázatok), az erélyesebb körülmények, mint a magas hőmérséklet valamint a nagy alkohol felesleg a teljesen átészterezett foszfítoknak kedveznek, melyeket egy kivétellel minden esetben 90% feletti részarányal sikerült megkapni. Enyhébb körülmények alkalmazásával a reakcióban főtermékként vegyes észterek állíthatók elő. Az előállított 7 vegyes észterből 6 új vegyület volt, melyeket teljesen jellemeztük. A legtöbb esetben 50% feletti vegyes foszfít arányt értünk el. Továbbá bizonyítottuk, hogy a vizsgált reakciók esetében a MW fűtés hatékonyabb volt a hagyományos melegítéssel szemben.

Az etilén- és propilén-glikollal végzett reakciók során ugyancsak sikerült az általunk célul kitűzött molekulákat főtermékként előállítani (3.2. fejezet, 5. és 6. táblázatok).

Az aminoalkoholokkal végzett alkoholízisek esetében pedig rövid idő alatt és jó részarányal kaptuk a célul kitűzött teljesen átészterezett termékeket (3.3. fejezet, 8. és 9. táblázatok).

5. Kísérletek részletes leírása

5.1 A felhasznált készülékek

A reakciókat nyomástartó feltétellel ellátott 300W-os CEM Discover típusú mikro-hullámú reaktorban hajtottuk végre 20-300 W teljesítményen.

A gázkromatográfiás méréseket HP 5890 típusú 2-es szériájú, FID detektorral rendelkező 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 tömegspektroszkópiás (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 hőmérséklet program percenként 10 °C-ot emelkedik, míg el nem éri a 310 °C-ot és 17 percen keresztül tartja ezt a hőmérsékletet. Az injektor 250 °C-os, az AUX hőmérséklete pedig 280 °C. He a vivőgáz. A mérések Splitless üzemmódban mentek.

A nagyfelbontású tömegspektroszkópiás méréseket ZAB-2SEQ készülékkel végezték.

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.

A ¹³C és ¹H NMR spektrumokat Bruker DRX-500 spektrométerrel 125,7 ill. 500,1 MHz-en vettük fel, referenciaanyagként TMS-t használtunk. A ³¹P NMR felvételeket Bruker AV-300 készüléken 121,50 MHz-en készítettük, a kémiai eltolódásokat 85%-os foszforsavhoz viszonyítottuk.

5.2 Általános előirat H-foszfonátok alkoholíziséhez

Az egyszerű alkoholokkal megvalósított reakciók során 0,5 mmol dialkil-foszfít (0,046 ml dimetil-, valamint 0,065 ml dietil-foszfít), valamint 12,5 mmol alko-

hol (0,51 ml metanol, 0,73 ml etanol, 0,96 ml *i*-propanol, 1,2 ml *n*-butanol, 1,4 ml *n*-pentanol), vagy 25 mmol alkohol (1,0 ml metanol, 1,5 ml etanol, 1,9 ml *i*-propanol, 2,3 ml *n*-butanol, 2,7 ml *n*-pentanol) elegyét besugároztuk a MW reaktorban 100-175 °C-on, 40-120 percig. Az illékony komponenseket vákuumbepárlással eltávolítottuk, majd a maradék olajos terméket GC-MS és ³¹P NMR vizsgálatoknak vetettük alá. Azokban a kísérletekben, amelyekben a vegyes foszfit volt a főtermék, a bepárlási maradékot oszlopkromatográfiás módszerrel szétválasztottuk, melyhez szilikagél állófázist, valamint etil-acetát eluent használtunk. A termikus összehasonlító kísérleteket bombacsövekben végeztük, melyeket olajfürdő segítségével melegítettünk a megfelelő hőfokra. A bemérés a MW kísérletekkel analóg módon történt.

A bifunkciós nukleofilekkel történő alkoholízisek során 0,6 ml (5 mmol), 1,2 ml (10 mmol) dietil-foszfitoz, vagy 0,5 ml (5 mmol), 1,0 ml (10 mmol) dimetil-foszfitoz adtunk 0,3 ml (5 mmol), 0,6 ml (10 mmol), 1,2 ml (20 mmol), 1,8 ml (30 mmol), 2,2 ml (40 mmol) etilén-glikolt, 0,4 ml (5 mmol), 1,6 ml (20 mmol), 3,2 ml (40 mmol) propilén-glikolt vagy 0,3 ml (5 mmol), 0,6 ml (10 mmol), 1,8 ml (30 mmol), 2,2 ml (40 mmol), 3,0 ml (50 mmol) etanol-amint, 3,8 ml (50 mmol) propanol-amint. Az elegyet 100-140 °C –ra melegítettük MW reaktorban a megfelelő ideig, majd a reakcióelegyből vett mintát ³¹P NMR spektroszkópiás és LC-MS vizsgálatoknak vetettük alá.

Irodalomjegyzék

- Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. (2000): *Aminophosphinic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity*, John Wiley & Sons.
- Keglevich, Gy.; Tóth, V. R.; Drahos, L. (2011)a: Microwave-assisted synthesis of α -hydroxy-benzylphosphonates and -benzylphosphine oxides, *Heteroatom Chem.*, 22, 15-17.
- Bálint, E.; Takács, J.; Drahos, L.; Keglevich, Gy. (2012): Microwave-assisted phospho-Michael addition of dialkyl phosphites, a phenyl-H-phosphinate, and diphenylphosphine oxide to maleic derivatives, *Heteroatom. Chem.*, 23, 235-240.
- Hirao, T.; Masunaga, T.; Yamada, N.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. (1982): Palladium-catalyzed New Carbon-Phosphorus Bond Formation, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 55, 909-913.
- Keglevich, Gy.; Szekrényi, A. (2008): Eco-friendly accomplishment of the extended Kabachnik–Fields reaction; a solvent- and catalyst-free microwave-assisted synthesis of α -aminophosphonates and α -aminophosphine oxides, *Lett. Org. Chem.*, 5, 616-622.
- Troev, K. (2012): *Polyphosphoesters: Chemistry and Application*, Elsevier.
- Ashida, K. (2006): *Polyurethane and Related Foams*, CRC Press.
- Ionescu, M. (2005): *Chemistry and Technology of Polyols for Polyurethanes*, Rapra Technology.

- Keglevich Gy.; Sallay P. (2006): Mikrohullámú reaktorok a szerves szintézisekben, *Magy. Kém. Lapja*, 61, 13-15.
- Keglevich, Gy.; Sallay, P. (2011)b: *Szerves vegyipari alapfolyamatok*, Typotex.
- Barton, D.; Ollis, D. W. (1979): *Comprehensive Organic Chemistry: Synthesis and Reactions of Organic Compounds*, Oxford-New York.
- Quin, L. D. (2000): *A guide to organophosphorus chemistry*, John Wiley & Sons.
- Troev, K. D. (2006): *Chemistry and Application of H-Phosphonates*, Elsevier.
- Fields, E., J. (1952): The Synthesis of Esters of Substituted Amino Phosphonic Acids, *Am. Chem. Soc.*, 74, 1528-1531.
- Kosolapoff, G. M. (1951): Preparation of Some Mixed Dialkyl Phosphites, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 4989.
- Kuskov, V. K.; Gradis, G. K. (1953): Reaction of diethyl phosphite with sodium alcoholates, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 92, 323-324.
- Froneman, M.; Modro, T. A. (1988): The titanium - mediated transesterification of phosphorous esters, *Tetrahedron Lett.*, 27, 3327-3330.
- Borisov, G.; Troev, K. (1971): A study of the transesterification of dimethylphosphite with diols, *Izv. Otd. Khim. Nauki. Bulg. Acad. Sci.*, 4, 369-378.
- Borisov, G.; Troev, K. (1973): Preparation of bis(ω -hydroxyalkyl)phosphites and polyurethanes from them, *Eur. Polym. J.*, 9, 1077-1083.
- Oswald, A. A. (1959): Synthesis of Cyclic Phosphorous Acid Esters by Transesterification, *Can. J. Chem.*, 1498-1454.
- Borisov, G.; Troev, K. (1972): On the preparation of bisphosphites and their products of addition, *Izv. Otd. Khim. Nauki. Bulg. Acad. Sci.*, 5, 175-180.
- Vogt, W.; Balasubramanian, S. (1973): Über die polykondensation von diäthylphosphit mit aliphastischen diolen, *Makromol. Chem.*, 163, 111-134.
- Pretula, J.; Kaluzynski, K.; Szymanski, R.; Penczek, S., J. (1999): Transesterification of oligomeric dialkyl phosphonates, leading to the high-molecular-weight poly-*H*-phosphonates, *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 37, 1365-1381.
- Sobkowski, M.; Stawinski, J.; Sobkowka, A.; Kraszewski, A. (1994): Studies on reactions of nucleoside *H*-phosphonates with bifunctional reagents. Part 2. Stability of nucleoside *H*-phosphonate diesters in the presence of amino alcohols, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1803-1808.
- Sobkowski, M.; Stawinski, J.; Sobkowka, A.; Kraszewski, A. (1995): Studies on Reactions of Nucleoside *H*-Phosphonates with Bifunctional Reagents. Part III. Further Studies on Transesterification of Nucleoside *H*-Phosphonate Diesters with Amino Alcohols, *Nucleosides and Nucleotides*, 14, 839-842.
- Bálint, E.; Tajti, Á; Drahos, L.; Illia, G.; Keglevich, Gy. (2013)a: Alcoholysis of dialkyl phosphites under microwave conditions, *Curr. Org. Chem.*, 17, 555-562.
- Bálint, E.; Tajti, Á; Fazekas, E.; Takács, J.; Juranovic, A.; Kocevar, M.; Keglevich, Gy. (2013)b: Microwave-Assisted Synthesis of Organophosphorus Compounds, *Phosphorus Sulphur Silicon*, 188, 48-50.

- Keglevich, Gy.; Bálint, E.; Tajti, Á.; Mátravölgyi, B.; Balogh, Gy. T.; Bálint, M.; Ilia, G. (2014): Microwave-assisted alcoholysis of dialkyl phosphites by ethylene glycol and ethanolamine, *Pure Appl. Chem.*, *86*, 1723-1728.
- Borisov, G.; Grozeva, A.; Troev, K. (1979): Introduction of phosphorus into the polyethyleneterephthalate molecule—IV. A study on the influence of the modifier on the properties of the pre-condensation mixture—I, *Eur. Polym. J.*, *15*, 437-440.
- Tongcharoensirikul, P.; Suarez, A. I.; Voelker, T.; Thompson, C. M. (2004): Stereoselective addition of dimethyl thiophosphite to imines, *J. Org. Chem.*, *69*, 2322-2326.
- Peng, W.; Shreeve, J.M. J. (2005): Rapid and high yield oxidation of phosphine, phosphite and phosphinite compounds to phosphine oxides, phosphates and phosphinates using hypofluorous acid–acetonitrile complex, *Fluorine Chem.*, *126*, 1054-1056.
- Santschi, N.; Togni, A. (2011): Electrophilic Trifluoromethylation of S-Hydrogen Phosphorothioates, *J. Org. Chem.*, *76*, 4189-4193.
- Kers, A.; Kers, I., Stawinski, J.; Sobkowski, M.; Kraszewski, A. (1995): Studies on Aryl H-Phosphonates; Part 2: A General Method for the Preparation of Alkyl H-Phosphonate Monoesters, *Synthesis.*, *4*, 427-430.
- Page, P.; Mazières, M.; Bellan, J.; Sanchez, M. (1992): A simple and convenient synthesis of 2-phosphonomethyl pyridines, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, *70*, 205-210.
- Van Wazer, J. R.; Callis, C. F.; Shoolery J. N.; Jones, R. C. (1956): Principles of Phosphorus Chemistry. II. Nuclear Magnetic Resonance Measurements, *J. Am. Chem. Soc.*, *78*, 5715-5726.

Lektorálta: Dr. Milen Mátyás, szenior kutató-fejlesztő vegyész