

α -Hidroxi- és α -aminofoszfónatok szintézise és módosítása

KEGLEVICH György^{a,*}, SZALAI Zsuzsanna^a, BESE Cintia^a, BAJUSZ Bence^a, MILEN Mátyás^b és SCHINDLER József^a

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,
Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Műegyetem rkp. 3., 1111 Budapest

^bEgis Gyógyszergyár Zrt., Keresztúri út 30–38, 1106 Budapest, Magyarország

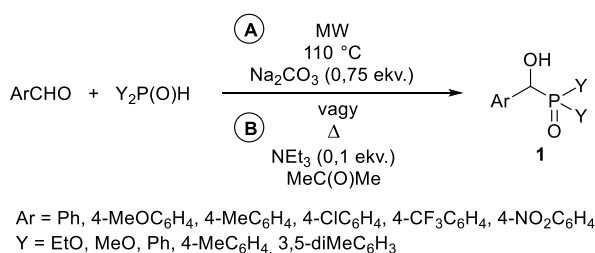
1. Bevezetés

A foszfónatok a szerves foszforvegyületek talán legfontosabb csoportját alkotják. Az α hidroxi- és α aminofoszfónát-származékok – enzim inhibáló hatásuk miatt – biológiai aktivitással rendelkezhetnek, ami miatt szintézisük mind a mai napig az érdeklődés homlokterében áll.^{1–4}

Ebben az összefoglaló közleményben az elmúlt bő évtized α -hidroxifoszfónatokkal és α -aminofoszfónatokkal kapcsolatos eredményeiről számolunk be.

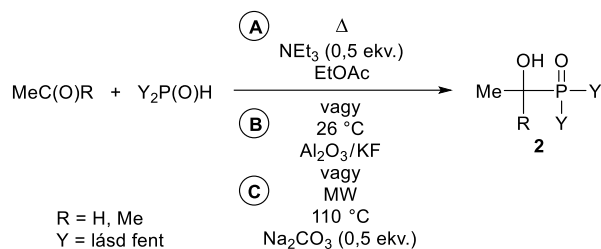
2. Hidroxifoszfónatok előállítása és reakciói

Egy sereg – többnyire a Pudovik-reakciót alkalmazó – módszer áll rendelkezésre α -hidroxifoszfónatok szintézisére.¹ Csoportunk két „zöld”-nek mondható eljárást dolgozott ki α -hidroxi-benzilfoszfónatok előállítására. Az egyik megközelítés szerint a szubsztituált benzaldehideket mikrohullámú körülmények között 110 °C-on, 0,75 ekv. Na_2CO_3 jelenlétében oldószermentes közegben reagáltatták dialkil-foszfítokkal. Diarilfoszfin-oxidokat használva P-reagensként α -hidroxi-benzilfoszfin-oxidokhoz (1) jutottunk (1. ábra/A).⁵ A másik módszer során a reagenseket katalitikus mennyiségű trietilamin jelenlétében forraltuk acetonban, miután lehűlésre kristályos formában kivált a termék (1) (1. ábra/B).⁶



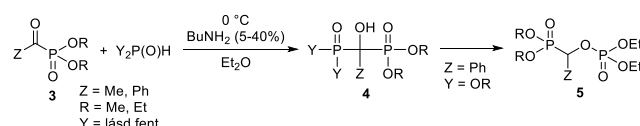
1. Ábra. α -Hidroxi-benzilfoszfónatok szintézise

A közelmúltban acetaldehidből és acetonból is előállítottuk a megfelelő hidroxifoszfónatokat (2, Y = RO) és hidroxifoszfin-oxidokat (2, Y = aril). A fentebb említett két módszer mellett egy harmadik megközelítést is alkalmaztunk, amelynek lényege az, hogy az addíciót $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ felületén valósítottuk meg (2. ábra).^{7,8}



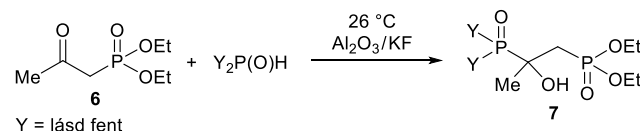
2. Ábra. α -Hidroxi-alkilfoszfónatok szintézise

A következőben hidroxi-metilénbisfoszfónatokat (4, Y = RO) állítottunk elő α -oxofoszfónatok (3) és dialkil-foszfítok addíciós reakciójában.^{9–12} Vegyes származékokat, köztük foszfin-oxid-foszfónát-származékokat (4, Y = aril) is képeztünk (3. ábra). Megfigyeltük, hogy az adduktok (4) az oxofoszfónát helyettesítőjétől függően (pl. tipikusan Z = Ph esetben), ill. bizonyos körülmények között (pl. magasabb hőmérsékleten, vagy nagyobb mennyiségű amin katalizátor hatására) 5 terméké rendeződtek át (3. ábra).



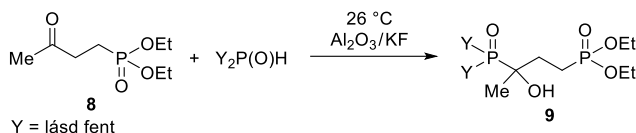
3. Ábra. Hidroxi-metilénbisfoszfónatok előállítása

Érdekesnek tűnt a β és γ -oxofoszfónatok (6 és 8) Pudovik-reakciójának megvalósítása. $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{HF}$ szilárd katalizátor felületén hatékonyan lejáródott az addíció a megfelelő dietilfoszfonoilmetil-, illetve foszfonoilmetil-hidroxifoszfónatokat (7 és 9, Y = RO) eredményezve.^{13,14} Ez esetben is hozzáférhetővé tettünk foszfin-oxid (7 és 9, Y = aril) származékokat (4. és 5. ábra).



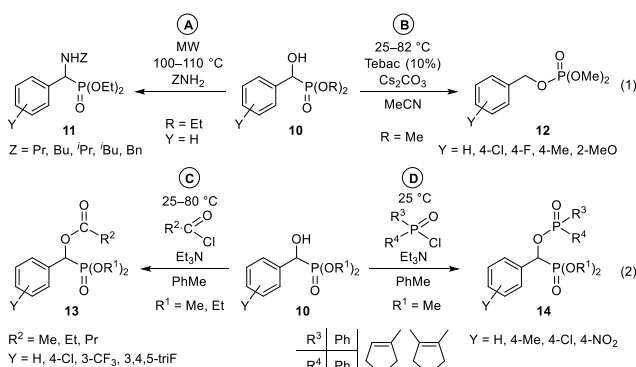
4. Ábra. Foszfonometil-hidroxifoszfónatok képzése

* Keglevich György. Tel.: +36 1 463-1111/5883; e-mail: keglevich.gyorgy@vbk.bme.hu



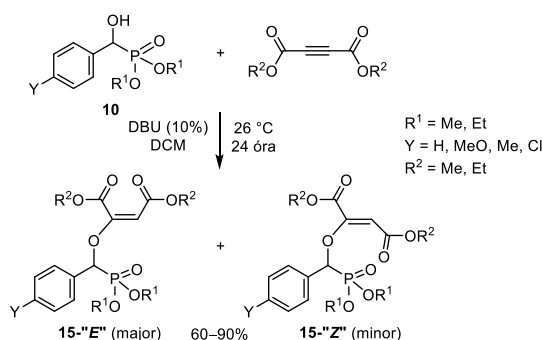
5. Ábra. Foszfonometil-hidroxfoszfónátok hozzáférhetővé tétele

Az α -hidroxifoszfónátok (10) különféle reakciókban vehetnek részt. Váratlan reakció a hidroxicsoport aminofunkcióra való cseréje MW körülmények között (6. ábra/A), amit egy szomszédcsoporthatás segít elő.^{15,16} Egy másik tipikus átalakítás a hidroxifoszfónát (10) átrendezése a megfelelő benzilfoszfónáttá (12) (6. ábra/B).¹⁷ Ezekon kívül, a szóban forgó vegyületek (10) hidroxicsoportha acilezhető (6. ábra/C)¹⁸ és foszforilezhető (6. ábra/D).^{19,20}

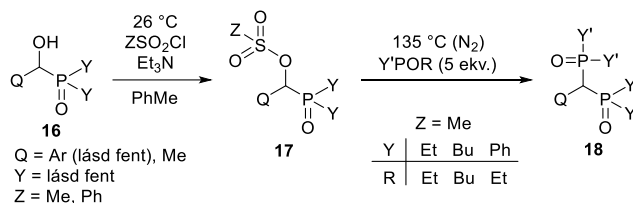


6. Ábra. Foszfonometil-hidroxfoszfónátok hozzáférhetővé tétele

Az α -hidroxibenzilfoszfónátokat (10) DBU-katalizátor jelenlétében dialkil-acetiléndikarboxilátokra addicionáltattuk, amikor is mindkét lehetséges izomer (15/E és 15/Z) képződött (7. ábra).²¹ Az „E” és „Z” izomereket NOE NMR mérésekkel különböztettük meg egymástól.

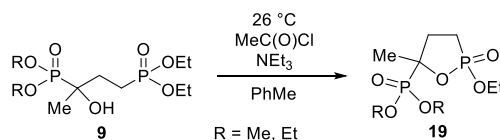
7. Ábra. α -Hidroxibenzilfoszfónátok és dialkil-acetiléndikarboxilátok reakciója

Alkalmas körülmények között a hidroxifoszfónátok alkoxifoszfónátokká alakíthatók.⁷ További módosítási lehetőség a hidroxifoszfónátok (16) szulfonilezése metán- vagy benzol-szulfonsav-kloriddal (8. ábra).^{7,22} Az így kapott szulfoniloxi-foszfónátokat (17) azután trialkil-foszfítokkal és difenilfoszfínossav etilészterrel 135 °C-on Arbuzov-reakcióba vittük. A tágabb értelemben vett biszfoszfónát származékokat (18) viszonylag hatékonyan kaptuk (8. ábra).

8. Ábra. α -Hidroxifoszfónátok szulfonilezése, majd az így kapott intermedierek Arbuzov-reakciója

A bemutatott, szulfoniloxi-származékokkal megvalósított Arbuzov-reakció nem szerepel az irodalomban. Azért folytamtunk ehhez az új átalakításhoz, mert – meglepetésünkre – az α -halogeno-foszfónátok Arbuzov-reakciója igen gyenge hatékonysággal játszódtott le, a fő irány a szubsztitutum dehalogéneződése volt.

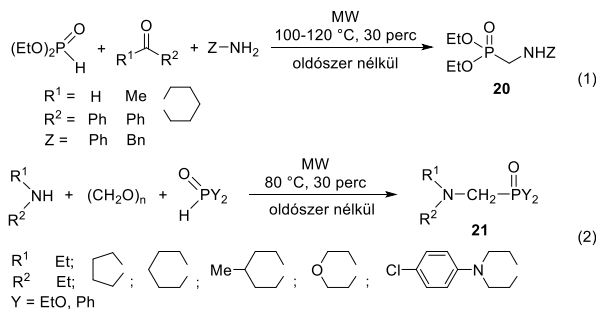
Meglepetésünkre 9 foszfonoetil-hidroxfoszfónátok acetyl-kloriddal történő acilezése (vagy bázis jelenlétében történő átrendezési kísérlete) 19 foszfonoil-1,2-oxafoszfólán-2-oxidok képződéséhez vezetett (9. ábra).¹⁴



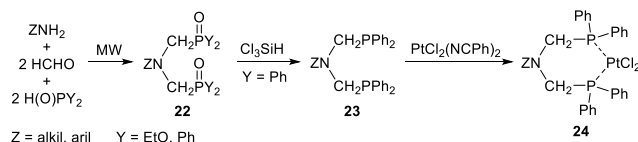
9. Ábra. Foszfonoetil-hidroxfoszfónátok gyűrűzárása

3. Aminofoszfónátok előállítása és reakció

Az α -hidroxifoszfónátokhoz hasonlóan fontos potenciálisan biológiailag aktív vegyületek az α -aminofoszfónátok.²⁻⁴ Az α -aminofoszfónátok tipikus előállítási módszere a dialkil-foszfítok, aldehidek vagy ketonok és aminok kondenzációja, amit változatos körülmények között, sokféle katalizátort kipróbálva valósítottuk meg. Korábban azt találtuk, hogy MW körülmények között a költséget és környezeti terhelést jelentő katalizátorok elhagyhatók, sőt a legtöbb esetben oldószerre sem volt szükség.²³ Példaként a benzaldehid, acetofenon és ciklohexanon dietil-foszfíttal és primer aminokkal megvalósított reakcióját mutatjuk be (10. ábra/(1)).²⁴ A másik példa gyűrűs aminok, formaldehid és dietil-foszfít vagy szekunder foszfín-oxid kondenzációját szemlélteti (10. ábra/(2)).²⁵

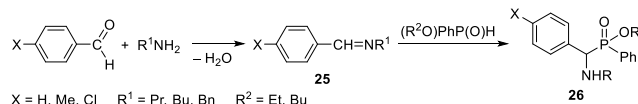
10. Ábra. α -Aminofoszfónátok szintézise Kabachnik–Fields-kondenzációval

Kétszeres foszfa-Mannich-reakciókat is megvalósítottunk primer aminokból, 2 ekvivalens formaldehidből és ugyanennyi $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ -reagensből kiindulva (11. ábra).^{26,27} Az így kapott bisz(foszfonoilmetil)- és bisz(foszfinoilmetil)-amin-származékok (**22**, $\text{Y} = \text{EtO}$, ill. Ph) hasznos intermedierek lehetnek. A bisz(foszfinoilmetil)-aminok (**22**, $\text{Y} = \text{Ph}$) kétszeres deoxigénezés után 24 gyűrűs platinakomplexhez juthatunk (11. ábra), amely oxoszintézis katalizátora lehet.



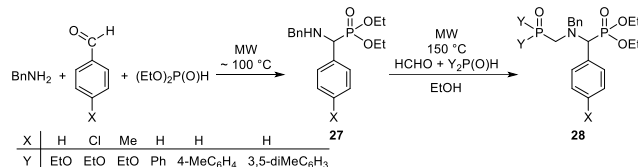
11. Ábra. Aminok kétszeres kondenzációja aldehiddel és $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ -reagenssel

Munkánk során α -aminofoszfínátokat (**26**) is előállítottunk. Ebben az esetben célravezetőbb volt az aza-Pudovik utat követni, amely szerint első lépésben egy imint (**25**) hoztunk létre, majd annak $\text{C}=\text{N}$ kettőskötésére alkil-fenil-H-foszfínátot addicionáltattunk (12. ábra).²⁸



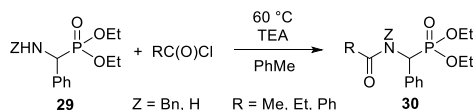
12. Ábra. Aminofoszfónátok előállítása iminekből

Általunk kifejlesztett innováció a tandem- Kabachnik–Fields-reakció, ami azt jelenti, hogy a primer foszfa-Mannich-kondenzáció aminofoszfónát termékét (**27**) egy második foszfa-Mannich-reakcióba viszünk (13. ábra).²⁹

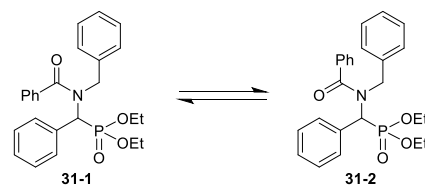


13. Ábra. Tandem foszfa-Mannich-reakció

Az ily módon kapott, két P-funkcióscsoportot tartalmazó vegyületek biológiai aktivitás szempontjából is érdekesek.³⁰ Az aminofoszfónátokat (**29**) acilezéssel is módosítottuk (14. ábra), és az így kapott amid-származékok konformációs egyensúlyát NMR módszerekkel tanulmányoztuk (15. ábra).

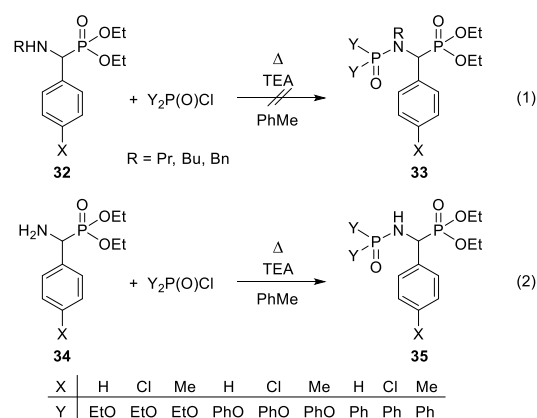


14. Ábra. α -Aminofoszfónátok acilezése



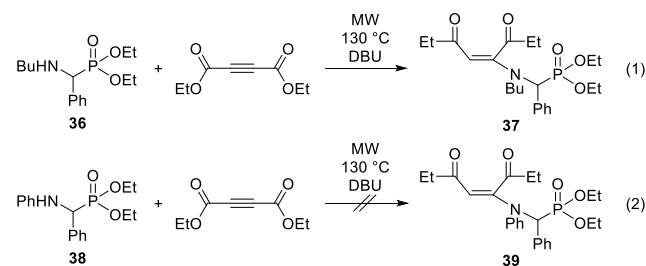
15. Ábra. Acil-aminofoszfónátok konformációs egyensúlya

További módosításként merült fel az aminofoszfónátok (**32**) „foszforilezése”. A N-atomon alkil-helyettesítőt tartalmazó aminofoszfónátokat nem sikerült reakcióba vinni dietil- vagy difenil-foszforilkloriddal, ill. difenilfoszfinsav-kloriddal (16. ábra/(1)), viszont a szabad NH_2 -csoportot tartalmazó foszfónátok (**33**) hatékonyan „foszforileződtek” (16. ábra/(2)).³¹



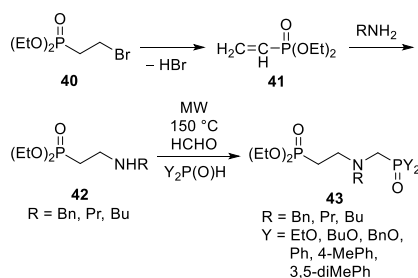
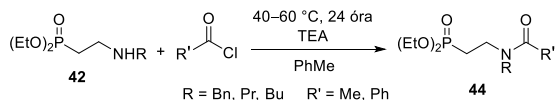
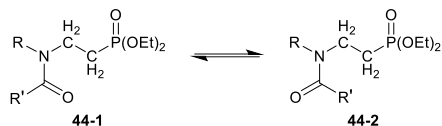
16. Ábra. α -Aminofoszfónátok foszforilezése

Olyan α -aminofoszfónát módosításokkal is próbálkoztunk, hogy dietil-acetiléndikarboxilatra próbáltuk meg addicionáltatni azokat. Azt tapasztaltuk, hogy csak az α -alkilamino-benzilfoszfónátok (pl. **36**) voltak reakcióba vihetők, a fenilamino-származék (**38**) nem lépett reakcióba (17. ábra).³²



17. Ábra. α -Aminofoszfónátok és dietil-acetiléndikarboxilát addíciójának kimenetele

Végezetül β -aminofoszfónátokat (**42**) is előállítottunk dietil-vinilfoszfónát (**41**) és aminok Michael-reakciójával. A β -aminofoszfónátokat (**42**) azután Kabachnik–Fields-kondenzációba és N-acilázási reakcióba vittük, melyek során rendre **43** és **44** termékekhez jutottunk (18. és 19. ábra).³³ Ebben az esetben is konformációs egyensúlyt figyeltünk meg (20. ábra).

18. Ábra. β -Aminofoszfónátok Kabachnik–Fields-kondenzációja19. Ábra. β -Aminofoszfónátok acilezése

20. Ábra. Acil-aminofoszfónátok konformációs egyensúlya

Az előállított hidrox- és aminofoszfónátok és a kapcsolódó származékok a valódi vagy potenciális biológiai aktivitásuk mellett (melyeket ebben a közleményben nem tárgyaltunk) a szintetikus vonatkozások miatt jelentősek.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők hálásak az NKFIH/NKCP ADVANCED-149447 sz. támogatásért

Hivatkozások

- Rádai, Z.; Keglevich, G. *Molecules* **2018**, *23*, 1493. <https://doi.org/10.3390/molecules23061493>
- Keglevich, G.; Bálint, E. *Molecules* **2012**, *17*, 12821–12835. <https://doi.org/10.3390/molecules171112821>
- Varga, P. R.; Keglevich, G. *Molecules* **2021**, *26*, 2511. <https://doi.org/10.3390/molecules26092511>
- Varga, P. R.; Keglevich, G. *Molecules* **2023**, *28*, 6150. <https://doi.org/10.3390/molecules28166150>
- Keglevich, G.; Tóth, V. R.; Drahos, L. *Heteroatom Chem.* **2011**, *22*, 15–17. <https://doi.org/10.1002/hc.20649>
- Keglevich, G.; Rádai, Z.; Kiss, N. Z. *Green Process. Synth.* **2017**, *6*, 197–201. <https://doi.org/10.1515/gps-2016-0125>
- Szalai, Z.; Debrei, M.; Abrányi-Balogh, P.; Bősze, S.; Oláhné Szabó, R.; Karaghiosoff, K.; Drahos, L.; Keglevich, G. *ACS Omega* **2024**, *9*, 31043–31055. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c04382>
- Szalai, Z.; Kis, A. S.; Takács, A.; Köhidai, L.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Keglevich, G. *Molecules* **2025**, *30*, 428. <https://doi.org/10.3390/molecules30020428>
- Grün, A.; Molnár, I. G.; Bertók, B.; Greiner, I.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2009**, *20*, 350–354. <https://doi.org/10.1002/hc.20558>
- Keglevich, G.; Grün, A.; Molnár, I. G.; Greiner, I. *Heteroatom Chem.* **2011**, *22*, 640–648. <https://doi.org/10.1002/hc.20727>
- Szalai, Z.; Keglevich, G. *Molecules* **2021**, *26*, 7575. <https://doi.org/10.3390/molecules26247575>
- Szalai, Z.; Tóth, B.; Oláhné Szabó, R.; Bősze, S.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Molecules* **2023**, *28*, 6037. <https://doi.org/10.3390/molecules28166037>
- Varga, P. R.; Hägele, G.; Keglevich, G. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *68*, 152902. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.152902>
- Varga, P. R.; Belovics, A.; Karaghiosoff, K.; Szabó, R.; Bősze, S.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Synthesis* **2024**, *56*, 561–566. <https://doi.org/10.1055/a-2122-4178>
- Kiss, N. Z.; Kaszás, A.; Drahos, L.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 207–209. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.026>
- Kiss, N. Z.; Rádai, Z.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2016**, *27*, 260–268. <https://doi.org/10.1002/hc.21324>
- Rádai, Z.; Szabó, R.; Szigetvári, Á.; Kiss, N. Z.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* **2020**, *24*, 465–471. <https://doi.org/10.2174/1385272824666200226114306>
- Varga, P. R.; Belovics, A.; Bagi, P.; Tóth, S.; Szakács, G.; Bősze, S.; Szabó, R.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Molecules* **2022**, *27*, 2067. <https://doi.org/10.3390/molecules27072067>
- Rádai, Z.; Hodula, V.; Kiss, N. Z.; Kóti, J.; Keglevich, G. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 153–154. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2019.03.011>
- Rádai, Z.; Szeles, P.; Kiss, N. Z.; Hegedűs, L.; Windt, T.; Nagy, V.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2018**, *29*, e21436. <https://doi.org/10.1002/hc.21436>
- Milen, M.; Bese, C.; Kovács, C.; Dancsó, A.; Keglevich, G. *Synthesis* **2024**, *56*, 3074–3082. <https://doi.org/10.1055/a-2352-7116>
- Szalai, Z.; Bednárík, J.; Tóth, B. S.; Takács, A.; Tekula, S.; Köhidai, L.; Karaghiosoff, K.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Pharmaceuticals* **2025**, *18*, 91. <https://doi.org/10.3390/ph18010091>
- Keglevich, G.; Szekrényi, A. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 616.
- Prauda, I.; Greiner, I.; Ludányi, K.; Keglevich, G. *Synthetic Commun.* **2007**, *37*, 317–322. <https://doi.org/10.1080/00397910601033856>
- Keglevich, G.; Szekrényi, A.; Szöllősy, Á.; Drahos, L. *Synthetic Commun.* **2011**, *41*, 2265–2272. <https://doi.org/10.1080/00397911.2010.501478>
- Bálint, E.; Fazekas, E.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L.; Czugler, M.; Keglevich, G. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *717*, 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2012.07.031>
- Bálint, E.; Fazekas, E.; Szöllősy, Á.; Czugler, M.; Drahos, L.; Körtvélyesi, T.; Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 547–554. <https://doi.org/10.2174/138527212799499822>
- Bajusz, B.; Nagy, D.; Tóth, R.; Szalai, Z.; Gömöry, Á.; Takács, A.; Köhidai, L.; Keglevich, G. *Molecules* **2025**, *30*, 339. <https://doi.org/10.3390/molecules30020339>
- Varga, P. R.; Karaghiosoff, K.; Sári, É. V.; Simon, A.; Hegedűs, L.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 1709–1718. <https://doi.org/10.1039/D3OB00010A>
- Varga, P. R.; Oláhné Szabó, R.; Dormán, G.; Bősze, S.; Keglevich, G. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 506. <https://doi.org/10.3390/ph16040506>

31. Bircher, M.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Takács, A.; Kőhidai, L.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Chemistry-A Eur. J.* **2025**, revízió alatt.
32. Publikálatlan eredmények
33. Keglevich, G.; Varga, P. R.; Dinnyési, E.; Szalai, Z.; Bősze, S.; Oláhné Szabó, R.; Drahos, L.; Karaghiosoff, K. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, 22, 3940-3950.
<https://doi.org/10.1039/D4OB00243A>

The synthesis and modification of α -hydroxy- and α -aminophosphonates

The most important synthetic results obtained in the field of α -hydroxy and α -aminophosphonic derivatives by the Keglevich group in the last 15 years are surveyed in this minireview.

A series of oxo-compounds including simple aldehydes, α -oxophosphonates, β -oxophosphonates and γ -oxophosphonates were involved in the Pudovik reaction meaning the addition of $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ -reagents, such as dialkyl phosphites and secondary phosphine oxides on the $\text{C}=\text{O}$ group. The syntheses were performed under green chemical conditions applying microwave, solid-phase accomplishment or the minimal use of solvents. The α -hydroxyphosphonates were useful intermediates in the preparation of α -aminophosphinates, rearranged products, acylated-, phosphorylated- and sulfonylated derivatives. The hydroxyphosphonates were added on the triple bond of dialkyl acetylenedicarboxylate reagents. An intramolecular cyclization affording the corresponding oxaphospholane oxides was observed to take place on the acylation of the phosphonoethyl- α -hydroxyphosphonates.

α -Aminophosphonic derivatives were synthesized either by the three-component Kabachnik–Fields condensation of oxo-compounds, primary or secondary amines and $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ -reagents as above, or by the aza-Pudovik addition of the P-reagents on the $\text{C}=\text{N}$ unit of imines. MW-assisted and, mostly, solvent-free methods were elaborated. The α -aminophosphonic derivatives were modified by involving then in a second phospho-Mannich reaction applying the same or different aldehyde and $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ -reagent in the second step. Acylation and phosphorylation of different aminophosphonates were also elaborated. A series of β -aminophosphonates was also made available, and these new species were also modified by a phospho-Mannich condensation and acylation. The new hydroxy- and aminophosphonate derivatives are of importance due to their real or potential biological activity that is discussed under a separate cover.