

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

KATEDRA ANORGANICKÉ CHEMIE

PŘÍPRAVA ALKYLFOSFINOVÝCH KYSELIN

Bakalářská práce

studijního programu Klinická a toxikologická analýza

PRAHA 2010

SOŇA PROCHÁZKOVÁ

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně, pod vedením školitele RNDr. Vojtěcha Kubíčka, Ph.D., a že jsem všechny použité prameny řádně citovala.

Jsem si vědoma toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 24. května 2010

.....
Soňa Procházková

PODĚKOVÁNÍ

Největší dík patří mému školiteli Dr. Vojtěchu Kubíčkovvi za jeho komplexní péči a neskonalou ochotu vždy poradit a pomoci.

Děkuji Doc. Pavlu Vojtíškovvi za ochotu práci oponovat.

Dále děkuji Dr. Janu Plutnarovi, Mgr. Jakubu Šimečkovi a Bc. Tomáši Davidovi za měření NMR spekter a všem kolegům z laboratoře za vytvoření příjemného pracovního prostředí.

V neposlední řadě bych ráda poděkovala rodině a přátelům za vytvoření zázemí, bez kterého by tato práce nevznikla.

ABSTRAKT

Byla zkoumána příprava kyseliny methylfosfinové a kyseliny (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové reakcí bis(trimethylsilyloxy)fosfinu (BTSP) s methyljodidem resp. s *tert*-butylakrylátem. BTSP byl připravován *in situ* reakcí fosforanu amonného s hexamethylsilazanem. Současně byla optimalizována příprava BTSP pomocí *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamidu.

Byl studován vliv reakčních podmínek při alkylačních a adičních reakcích na výtěžek monosubstituovaných a disubstituovaných fosfinových kyselin.

V další části práce byla zkoumána příprava a vlastnosti adduktu BTSP s boranem a jeho potenciální využití při syntéze monosubstituovaných fosfinových kyselin.

KLÍČOVÁ SLOVA:

Organofosforová syntéza, silylestery, boranové addukty.

ABSTRACT

The preparation of methylphosphinic acid and (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)phosphinic acid using reaction between bis(trimethylsilyloxy)phosphine (BTSP) and iodomethane or *tert*-butyl acrylate was investigated. BTSP was generated *in situ* from ammonium phosphinate and hexamethyldisilazane. Simultaneously, the preparation of BTSP using *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide was optimized.

The effect of conditions of the alkylation and addition reactions on the yield of monosubstituted and disubstituted phosphinic acids was examined.

Furthermore, the preparation and properties of the BTSP-borane adduct and its possible employment in *H*-phosphinic acid syntheses were explored

KEYWORDS:

Organophosphorus synthesis, silylesters, borane adducts.

OBSAH

1.	Úvod	8
1.1.	Fosfor	8
1.2.	Oxokyseliny fosforu	8
1.2.1.	Kyselina fosforečná (H_3PO_4)	9
1.2.2.	Kyselina fosforitá (H_3PO_3)	11
1.2.3.	Kyselina fosforná (H_3PO_2).....	11
1.3.	Organofosforové sloučeniny	12
1.4.	Kyseliny fosfinové a jejich využití.....	13
1.5.	Příprava fosfinových kyselin.....	14
1.5.1.	Michaelis-Arbuzovova reakce	14
1.5.2.	Michaelis-Beckerova reakce	15
1.5.3.	Reakce s organokovy	15
1.5.4.	Přímá alkylace kyseliny fosforné	16
1.6.	Příprava monosubstituovaných fosfinových kyselin.....	16
1.6.1.	Boyd & Regan.....	16
1.6.2.	Ciba-Geigy	17
1.6.3.	Reakce fosfino-boranových komplexů	17
1.7.	Cíl práce	18
2.	Experimentální část	19
2.1.	Seznam použitých chemikálií.....	19
2.2.	Metody charakterizace	20
2.3.	Syntéza	21
2.3.1.	Příprava bis(trimethylsilyloxy)fosfinu	21
2.3.2.	Příprava kyseliny methylfosfinové	23

2.3.3.	Příprava kyseliny (3- <i>tert</i> -butoxy-3-oxopropyl)fosfinové.....	26
2.3.4.	Boranové komplexy	27
2.3.5.	Směsná syntéza kyseliny methylfosfinové a kyseliny (3- <i>tert</i> -butoxy-3-oxopropyl)fosfinové.....	30
2.3.6.	Směsná syntéza kyseliny methylfosfinové a kyseliny (3-benzyloxy-3-oxopropyl)fosfinové.....	32
3.	Výsledky a Diskuse	33
3.1.	Příprava bis(trimethylsilyloxy)fosfinu	33
3.2.	Příprava kyseliny methylfosfinové.....	35
3.3.	Příprava kyseliny (3- <i>tert</i> -butoxy-3-oxopropyl)fosfinové.....	36
3.4.	Boranové komplexy	37
3.5.	Směsné syntézy	39
4.	Závěr	40
5.	Seznam použitých zkratk	41
6.	Seznam použité literatury	43

1. ÚVOD

1.1. FOSFOR

Fosfor je 11. nejrozšířenější prvek v zemské kůře (1120 ppm)¹ a 6. nejzastoupenější v lidském těle ($3,3 \cdot 10^4$ ppm).² Jako jediný prvek byl prvně izolován z látky organického původu – nejprve z živočišného materiálu, poté z rostlinného – a až o století později z minerálu. Roku 1669 alchymista Henning Brandt získal rozkladem moči voskovitou látku, která na vzduchu ve tmě světélkovala. Jeho metodu zdokonalil Robert Boyle, který následně připravil jako první i oxid a kyselinu fosforečnou. Sám nazval nový prvek *Aerial noctiluca* (lat. *aerea* vzdušná, *noctiluca* měsíc), ale časem se ujalo pojmenování *phosphorus* (řec. φως světlo, φορος nesoucí).

Fosfor vyniká velmi širokou škálou sloučenin – od látek klasicky řazených k anorganickým přes řadu kovalentních organofosforových sloučenin až po makromolekulární komplexy. Hraje nezastupitelnou roli v biochemických dějích všech živých organismů především při přenosu genetické informace (součást nukleových kyselin), přenosu energie (při fotosyntéze, metabolismu, nervové a svalové činnosti), růstu zubů a kostí.¹

1.2. OXOKYSELINY FOSFORU

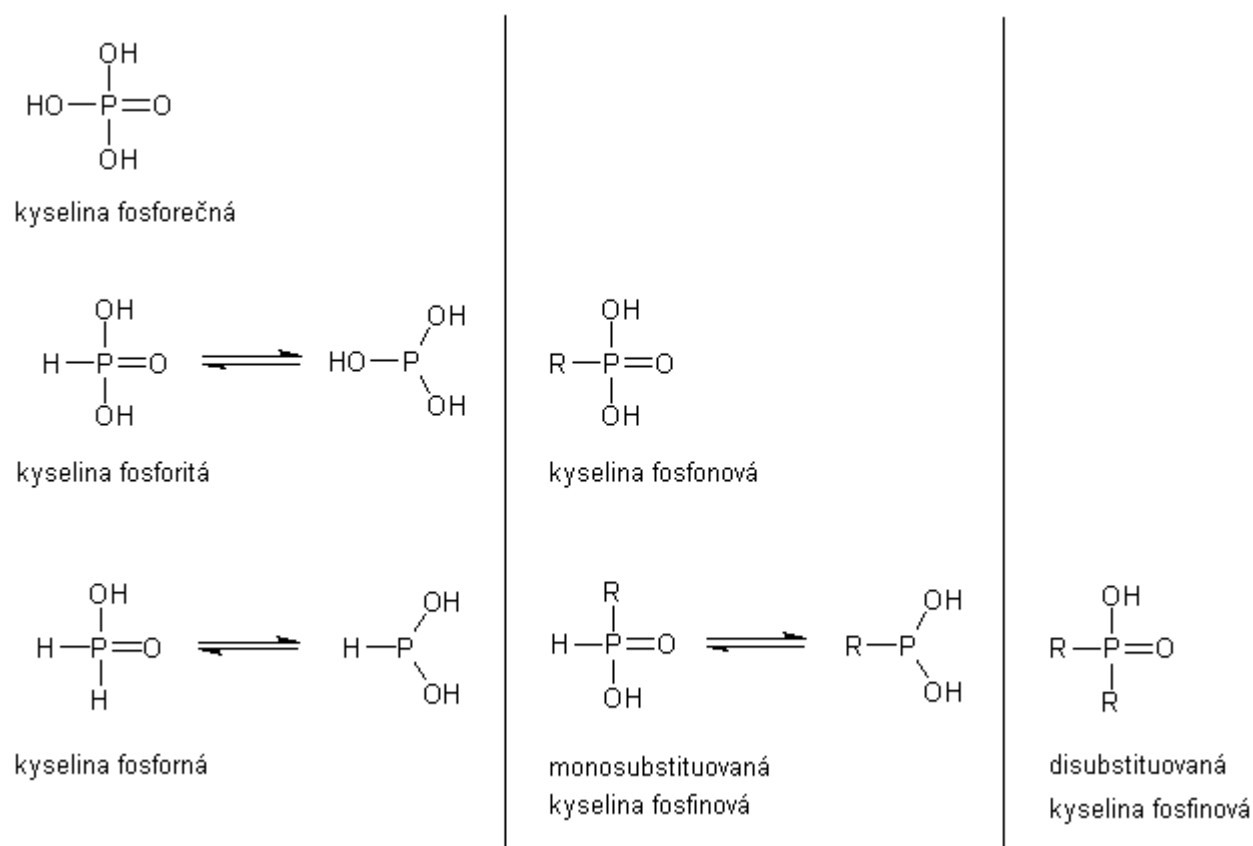
Fosfor tvoří větší počet různých oxokyselin, oxoaniontů a oxo-solí než ostatní prvky. V množství analogických sloučenin se mu může vyrovnat snad pouze křemík. Přesto se základní principy výstavby struktury oxokyselin příliš neliší a dají se shrnout do několika bodů:

- (i) Všechny atomy fosforu jsou 4-koordinované a obsahují nejméně jednu P=O vazbu.¹ Nicméně u kyselin, které obsahují fosfor v nižším oxidačním stupni, se objevuje izomerie mezi 3-koordinovanou a 4-koordinovanou formou obsahující P–H vazbu, přičemž 4-koordinovaná je ve vodných roztocích silně preferována.³
- (ii) Všechny atomy fosforu mají též nejméně jednu P–OH vazbu. –OH skupina může být ionizovatelná (jako donor protonů).

- (iii) Některé sloučeniny obsahují jednu nebo více P–H skupin. Zde atom vodíku nemůže být ionizován.
- (iv) Kyseliny se mohou řetězit pomocí P–O–P můstků či přímo P–P vazbou.

Z výše zmíněných principů vyplývá, že atom fosforu je pětivazný. Ovšem oxidační stav 5 je pouze v případě, že se na fosfor přímo váží čtyři atomy kyslíku. Oxidovaný stav je redukován náhradou P–OH vazby za vazbu P–P nebo P–H.¹

Přehled kyselin fosforu a izomerií mezi jejich trojvaznou a pětivaznou formou je ukázán na **Obrázku 1**.



OBRÁZEK 1 Kyseliny fosforu

1.2.1. KYSELINA FOSFOREČNÁ (H_3PO_4)

Čistou kyselinu fosforečnou lze získat jen v krystalickém stavu, kde má teplotu tání 42,35 °C. Je-li roztavena, podléhá částečné autodehydrataci na kyselinu difosforečnou:

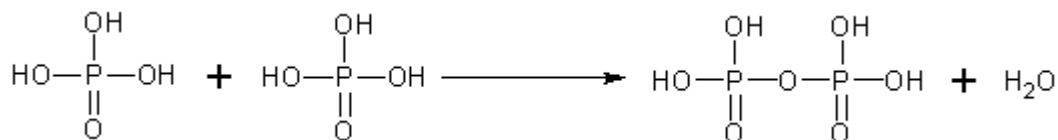


Tavenina má charakter sirupovité kapaliny o enormní viskozitě. Skládá se z PO_4 skupin tvořících tetraedry, které jsou navzájem propojeny vodíkovými můstky. Lze ji snadno podchladiť, protože zůstává zachována trojrozměrná síť vodíkových vazeb.^{1,4}

Běžně se H_3PO_4 vyskytuje ve formě cca 85% vodného roztoku. V zředěných roztocích se chová jako silná kyselina, která má snadno ionizovatelný pouze první proton ($\text{p}K_1=2,15$; $\text{p}K_2=7,20$; $\text{p}K_3=12,37$).¹ Obsahuje tři $-\text{OH}$ skupiny, a proto může vytvářet tři řady solí: dihydrogenfosforečnany MH_2PO_4 , hydrogenfosforečnany M_2HPO_4 a fosforečnany M_3PO_4 , kde M je jednomocný kation. Většina solí kyseliny fosforečné je ve vodě nerozpustná, s výjimkou solí alkalických kovů a solí amonných.^{4,5}

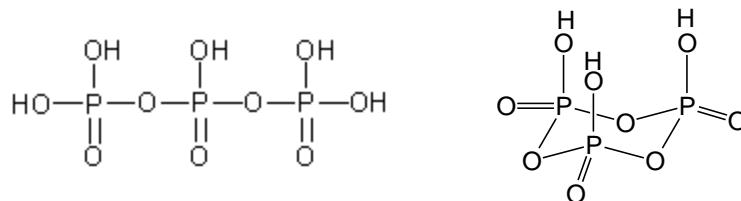
VYŠŠÍ KYSELINY FOSFOREČNÉ

Obecně zahrnují velkou skupinu látek souhrnných vzorců $\text{H}_x\text{P}_y\text{O}_z$, jejichž základem je kyselina fosforečná H_3PO_4 . Kondensací fosforečnanových jednotek vznikají vyšší kyseliny fosforečné (**Obrázek 2**).



OBRÁZEK 2 Kondensace dvou jednotek kyseliny fosforečné

Vyšší kyseliny fosforečné jsou středně silné bezbarvé viskosní kapaliny nebo pevné látky. Oligofosforečné a polyfosforečné kyseliny mohou být dvojí odlišné struktury – lineární nebo cyklické (**Obrázek 3**).



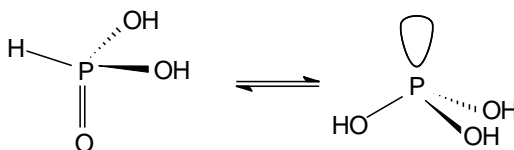
OBRÁZEK 3 lineární $\text{H}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$ a *cyklo*- $\text{H}_3\text{P}_3\text{O}_9$

Lineární trifosfát vázaný na organický nosič adenosin tvoří známý ATP, který slouží jako zdroj chemické energie díky své makroergické vazbě $\text{P}-\text{O}-\text{P}$.^{1,2}

1.2.2. KYSELINA FOSFORITÁ (H₃PO₃)

Kyselina fosforitá tvoří bezbarvé krystaly dobře rozpustné ve vodě s teplotou tání 70,1 °C. Ve vodných roztocích je dvojsytná kyselina ($pK_1=1,3$; $pK_2=6,7$) a tvoří dvě řady solí – fosforitany M₂HPO₃ a hydrogenfosforitany MH₂PO₃. Pouze soli alkalických kovů se ochotně rozpouští ve vodě.^{1,4}

Teoreticky existuje ve dvou tautomerních formách (**Obrázek 4**), avšak ve vodných roztocích téměř výhradně převládá forma pětivazného atomu fosforu nad formou s volným elektronovým párem.⁵



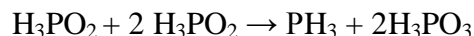
OBRÁZEK 4 Tautomerní formy kyselina fosforité

Na rozdíl od kyseliny fosforečné vykazuje kyselina fosforitá slabé redukční vlastnosti, v důsledku přítomnosti hydridového atomu H. Ve vroucích vodných roztocích je schopna redukovat kationty stříbrné na stříbro, kationty měďnaté na oxid měďný nebo kovovou měď.^{1,5}

Náhradou atomu vodíku organickým derivátem je schopna tvořit řadu organofosforových kyselin a jejich esterů. Jsou to například: kyselina alkylfosfonová RPO(OH)₂ a její ester dialkylfosfonát R'PO(OR)₂; dialkylfosfit HPO(OR)₂ a trialkylfosfit P(OR)₃.

1.2.3. KYSELINA FOSFORNÁ (H₃PO₂)

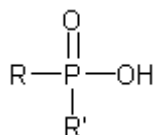
Kyselina fosforná je hygroskopická, středně silná jednosytná kyselina ($pK_1=1,2$). Snadno se oxiduje na kyselinu fosforitou a fosforečnou. V čisté formě se vyskytuje jako bílá krystalická látka o nízké teplotě tání (26,5 °C). Při teplotách 130 – 140 °C disproportionuje na fosfan a kyselinu fosforitou:



Podobně jako kyselina fosforitá existuje ve více tautomerních formách, avšak 4-koordinovaná forma je ve vodných roztocích výhradní. Obsahuje pouze jednu –OH skupinu, a proto může vytvářet jen jednu řadu solí – fosfornany MH_2PO_2 . Soli jsou snadno rozpustné ve vodě.

Kyselina fosforitá i fosfornany mají silné redukční schopnosti. Tyto látky jsou schopny v roztoku redukovat kationty nikelnaté, kobaltnané, rtuťnaté a stříbrné do formy elementárního kovu. Samotná kyselina fosforitá se v technické praxi příliš nepoužívá, ale je dobrým výchozím materiálem pro přípravu rozličných typů organofosforových sloučenin.^{1,4,5}

Kyselina fosforitá H_3PO_2 vytváří jednu řadu esterů $H_2PO(OR)$. Jsou to látky termicky i hydrolyticky nestálé. Náhradou atomu vodíku organickým derivátem vznikají kyseliny alkyl (aryl) fosfinové $RHPO(OH)$ nebo kyseliny dialkyl (diaryl) fosfinové $R_2PO(OH)$ **Obrázek 5** a od nich odvozené estery – alkylfosfinát $RHPO(OR)$ a dialkylfosfinát $R_2PO(OR)_2$.



OBRÁZEK 5 Kyseliny fosfinové; R=alkyl, aryl; R'=H, alkyl, aryl

Kyseliny fosfinové jsou středně silné kyseliny, podobně jako kyselina fosforitá. Monoalkylfosfinové kyseliny jsou meziproducty organofosforových syntéz. Díky přítomnosti P–H vazby se snadno oxidují.³

1.3. ORGANOFOSFOROVÉ SLOUČENINY

Organická chemie fosforu je založena na existenci celé řady sloučenin, které obsahují uhlíkatý zbytek navázaný na atom fosforu. Z nich lze vyčlenit organické deriváty kyselin fosforu. Význam pro moderní chemii mají hlavně oxokyseliny pětimocného fosforu a jejich deriváty jako konečné produkty a neutrální sloučeniny trojmocného fosforu jako meziproducty při syntéze dalších organofosforových sloučenin. Mezi významné sloučeniny trojmocného fosforu patří fosfiny, které se používají jako ligandy v koordinační chemii.

Deriváty fosfonových kyselin (fosfonáty) a deriváty fosfinových kyselin (fosfináty) získávají na důležitosti v široké řadě aplikací. V průmyslu jsou součástí samozhášecích přísad

inhibitorů oxidace v mazadlech nebo detergentů. Neméně důležité medicínské aplikace zahrnují antibiotikum fosfomycin (*phosphomycin*) a strukturálně podobné sloučeniny, antivirotika na bázi fosfonoacetátu a fosfonoformiátu. Z biologického hlediska se dají využít k regulaci růstu rostlin.

Jiná biologická aplikace vede k objasnění mechanismu metabolických procesů. Sloučeniny, které jsou strukturální analogy přírodních fosfátových esterů, obsahující C–C–P spojení namísto přírodního C–O–P, mohou být odolné vůči přírodním hydrolytickým enzymům a mohou tak poskytnout informace týkající se biologických mechanismů.⁶

1.4. KYSELINY FOSFINOVÉ A JEJICH VYUŽITÍ

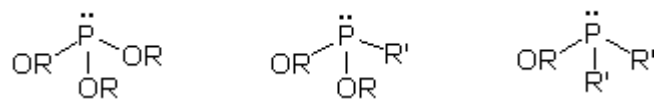
Skupina fosfinových kyselin neustále přitahuje značný zájem jako bioisosterická záměna za skupinu karboxylových kyselin, které jsou potenciálními regulátory, mediátory nebo inhibitory metabolických procesů. Některé kyseliny fosfinové působí jako účinní agonisti či antagonisti v receptorech karboxylových kyselin (cholecystokinový receptor, β -adrenergní receptor). Jejich analogy ovlivňují receptory pro inhibiční neurotransmitter kyselinu γ -aminomáselnou (GABA) a excitační neurotransmitter glutamát. Kromě toho mnoho fosfinových kyselin patří mezi inhibitory metabolických enzymů, např. inhibitory aminoacyl-t-RNA syntetasy, kreatin kinasy, ornitin dekarboxylasy, NO-syntasy, matrix metaloproteinasy a glutamin syntetasy. Tato skupina zahrnuje celou řadu herbicidů (např. široce užívaný fosfinotricin). Velký počet fosfinových kyselin byl také připraven jako napodobující systém pro studie nebo inhibici enzymů, jejichž substrátem jsou karboxylové kyseliny.⁷

1.5. PŘÍPRAVA FOSFINOVÝCH KYSELIN

Zde je uveden pouze stručný přehled nejpoužívanějších publikovaných metod přípravy alkylfosfinových kyselin a jejich esterů.^{7,8} Všechny tyto cesty mají stinné stránky zahrnující buď reaktivní trivalentní fosforové sloučeniny, toxické intermediáty, nebo dosti tvrdé podmínky reakce. Nadto nejpopulárnější způsoby syntéz (Arbuzovovy a Michaelis-Beckerovy reakce) obecně dávají velmi nízký nebo žádný výtěžek, když je požadována alkylace s neaktivujícím halogenidem nebo se *sec*-alkylhalogenidem.^{9,10,11}

1.5.1. MICHAELIS-ARBUZOVOVA REAKCE

Nejběžněji používaná metoda k vytvoření vazby mezi atomem uhlíku a atomem fosforu je substituce vhodně odstupující skupiny z uhlíku pomocí nukleofilní sloučeniny trivalentního fosforu. Michaelis-Arbuzovova reakce popisuje nukleofilní substituci neutrálními částicemi obsahujícími trojmocný atom fosforu (příklady **Obrázek 6**).⁶

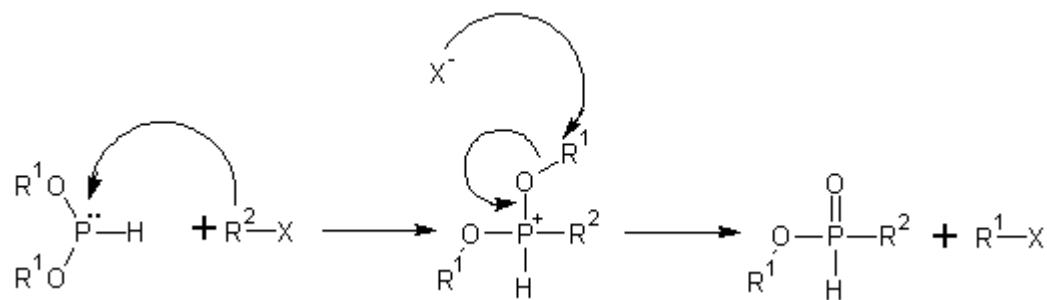


OBRÁZEK 6 Trialkylfosfit, dialkylfosfonit, alkylfosfinit

Obrázky 7 a 8 popisují mechanismus reakce esteru kyseliny fosforené (nukleofil) s alkylhalogenidem (elektrofil). Nestabilní meziproduct je atakován halogenidovým aniontem a výsledkem je vznik C–P vazby. Celková reakce běží mechanismem S_N2.³



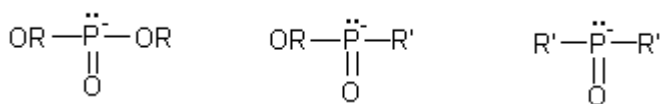
OBRÁZEK 7 Michaelis-Arbuzovova reakce; R¹, R² = alkyl, X = Cl, Br, I



OBRÁZEK 8 Mechanismus Michaelis-Arbuzovovy reakce; $R^1, R^2 = \text{alkyl}, X = \text{Cl, Br, I}$

1.5.2. MICHAELIS-BECKEROVA REAKCE

Michaelis-Beckerova reakce (**Obrázek 10**) je také nukleofilní substituce. Nukleofilem jsou však aniontové formy sloučenin trojmocného fosforu. Příklady těchto aniontů jsou na **Obrázku 9**.⁶



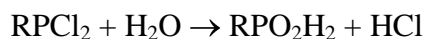
OBRÁZEK 9 Anionty získané odštěpením H^+ z dialkylfosfitu, alkylmonofosfonitu a dialkylfosfinoxidu.



OBRÁZEK 10 Michaelis-Beckerova reakce; $R^1, R^2 = \text{alkyl}, X = \text{Cl, Br, I}$

1.5.3. REAKCE S ORGANOKOVY

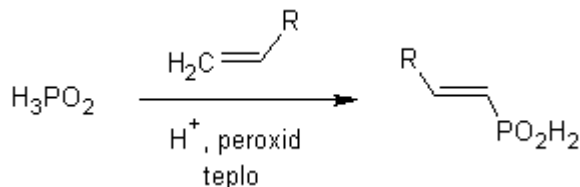
Další možný způsob přípravy fosfinových kyselin vychází z reakce PCl_3 s organokov. ^{12,13} Získaný alkylchlorofosfin je hydrolyzován (alkoholyzován) na volnou fosfinovou kyselinu.



Do této kategorie lze zařadit i reakce alkyl-dihalogenfosfinů s Grignardovým činidlem.^{14,15}

1.5.4. PŘÍMÁ ALKYLACE KYSELINY FOSFORNÉ

Tento typ přímé radikálové reakce (**Obrázek 11**) objevil Nifant'ev¹⁶ a později rozvinul Karanewsky.¹⁷ Probíhá však pouze v silně kyselém prostředí, což omezuje druhy substrátů, které mohou být použity.

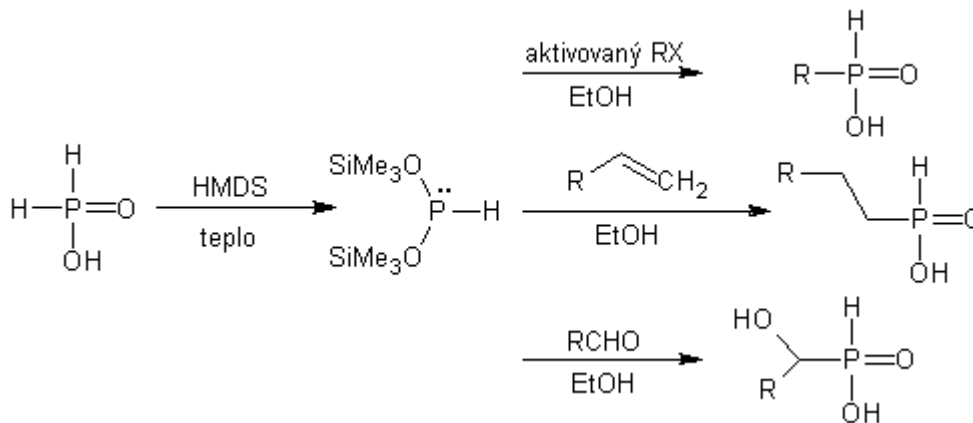


OBRÁZEK 11 Nifant'evova reakce

1.6. PŘÍPRAVA MONOSUBSTITUOVANÝCH FOSFINOVÝCH KYSELIN

1.6.1. BOYD & REGAN

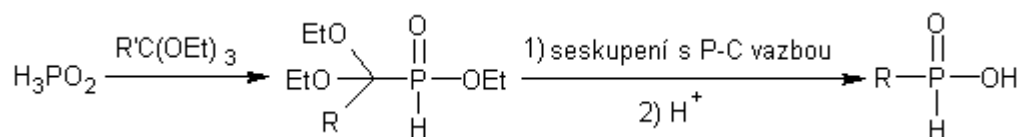
Jedná se o druh Michaelis-Arbuzovovy reakce, ve které se používají silylestery trojvazného atomu fosforu (**Obrázek 12**). Vzniklý reaktivní intermediát bis(trimethylsilyloxy)fosfin zajišťuje substituci vhodně odstupující skupiny organické sloučeniny atomem fosforu.^{10,18}



OBRÁZEK 12 Příklady syntéz alkylfosfinových kyselin podle Boyda a Regana

1.6.2. CIBA-GEIGY

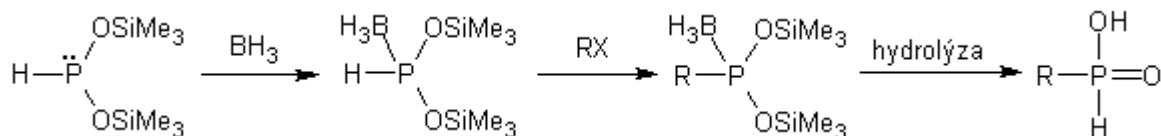
Ciba-Geigy reagentie (**Obrázek 13**) umožňují vyvarovat se množství výše zmíněných omezení. Použití Ciba-Geigy reagentií spočívá na strategii chránící skupiny. Reakcí kyseliny fosforené s triethylformiátem (acetátem) vzniká acetal, který je po substituci druhého atomu vodíku kyselě odštěpen. Kyselý štěpení acetalu není vždy použitelné.⁸



OBRÁZEK 13 Reakce s Ciba-Geigy sloučeninami

1.6.3. REAKCE FOSFINO-BORANOVÝCH KOMPLEXŮ

V nedávné době bylo publikováno několik článků o využití fosfino-boranových komplexů při syntéze monosubstituovaných fosfinových kyselin.^{19,20} Bis(trimethylsilyloxy)fosfin je stabilizován boranovou skupinou, která zamezuje jeho alkylaci do druhého stupně. Po hydrolytickém odštěpení boranu a deesterifikaci vzniká volná monoalkylfosfinová kyselina (**Obrázek 14**).



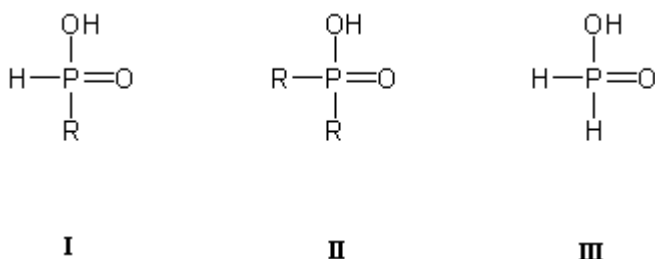
OBRÁZEK 14 Reakce boranových komplexů

1.7. CÍL PRÁCE

Cílem práce je studium syntézy monosubstituovaných fosfinových kyselin. Nejběžnější metodou jejich přípravy je reakce fosforanu amonného s hexamethyldisilazanem.^{21,22,23} Jako meziprodukt vzniká reaktivní bis(trimethylsilyloxy)fosfin, který je využit jako intermediát pro přípravu P–C vazby. V práci jsme se zaměřili na alkylace, kde byl jako alkylační činidlo použit methyljodid^{10,24} a adice, při kterých se používalo esterů kyseliny akrylové.²⁵

Výše zmíněným způsobem přípravy vzniká vždy směs monosubstituované kyseliny fosfinové **I**, disubstituované kyseliny fosfinové **II** a kyseliny fosforové **III** (**Obrázek 15**). Hlavní snahou bylo optimalizovat přípravu monosubstituované kyseliny fosfinové. Byla vyzkoušena méně zavedená metoda syntézy bis(trimethylsilyloxy)fosfinu s použitím (*N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamidu jako silylačního činidla místo hexamethyldisilazanu.^{19,26} Také byl zkoumán vliv reakčních podmínek při alkylacích a adicích na poměru zastoupení produktů.

Další okruh práce zahrnuje využití boranových adduktů.^{19,20} Boranový komplex s bis(trimethylsilyloxy)fosfinem by měl umožnit alkylaci pouze do prvního stupně a zamezit alkylaci do stupně druhého.



OBRÁZEK 15 I – kyselina alkylfosfinová; **II** – kyselina dialkylfosfinová; **III** – kyselina fosforová

2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1. SEZNAM POUŽITÝCH CHEMIKÁLÍ

CHEMIKÁLIE

adamantylamin	Sigma-Aldrich
aktivní uhlí	Fluka
argon 5.6	Linde
boran v THF.....	Sigma-Aldrich
benzylakrylát	Sigma-Aldrich
chlorid sodný.....	Penta
draslík	Ferak
fosforan amonný (rekrystalizovaný z horké vody)	Sigma-Aldrich
hexamethyldisilazan.....	Fluka
hexamethyldisilazid lithný	Sigma-Aldrich
hydroxid sodný	Lach-Ner
kyselina fosforá	Fluka
kyselina chlorovodíková (36% vodný roztok)	Lachema
kyselina sírová	Penta
methyljodid	Fluka
<i>N,O</i> -bis(trimethylsilyl)acetamid	Sigma-Aldrich
síran hořečnatý (bezvodý)	Fluka
<i>tert</i> -butylakrylát	Fluka
uhličitan draselný	Lachema

ROZPOUŠTĚDLA

acetonitril	Penta
chloroform	Lachema
diethylamin	Penta
dichlormethan	Lachema
ethanol	Lihovar Kolín
methanol	Lachema
tetrahydrofuran (sušený draslíkem)	Fluka
voda destilovaná (získaná reversní osmózou).....	PřF UK

DEUTEROVANÁ ROZPOUŠTĚDLA

D ₂ O (99,8% D)	Chemotrade
CDCl ₃ (99,8% D)	Sigma-Aldrich

2.2. METODY CHARAKTERIZACE

SPEKTROSKOPIE NMR

¹H a ³¹P NMR spektra byla měřena na spektrometrech Varian VNMRS 300 (rezonanční frekvence: ¹H 299,94 MHz a ³¹P 121,4 MHz) a Varian ^{UNITY}INOVA 400 (rezonanční frekvence: ¹H 399,94 MHz a ³¹P 161,9 MHz) na PřF UK. Pro měření byly použity 5 mm NMR kyvety. Teplota měření byla 25°C. ¹H NMR spektra byla měřena v čistých deuterovaných rozpouštědlech (CDCl₃, D₂O).

³¹P NMR spektra směsí jsou popsána v diskusi přímo u jednotlivých látek. V experimentální části, není-li uvedeno jinak, jsou shrnuta pouze výsledná ³¹P NMR spektra po hydrolýze.

2.3. SYNTÉZA

2.3.1. PŘÍPRAVA BIS(TRIMETHYLSILYLOXY)FOSFINU (BTSP)

I. S POUŽITÍM HEXAMETHYLDISILAZANU (HMDS)

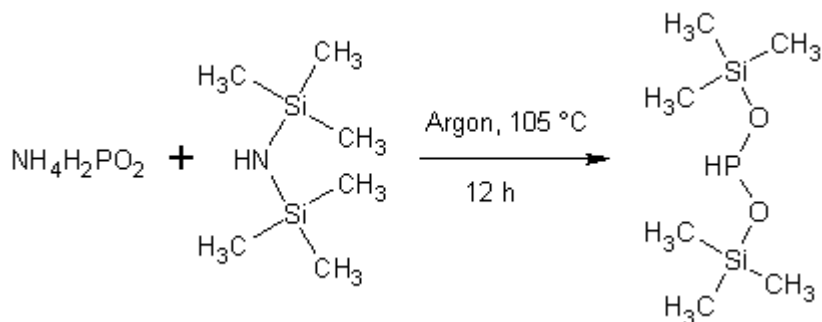


SCHÉMA 1 Syntéza bis(trimethylsilyloxy)fosfinu

Do 50 ml trojhrdlé baňky bylo naváženo 0,50 g (6,02 mmol) rekrystalizovaného fosforanu amonného. Baňka byla opatřena magnetickým míchadlem, zaváděcí trubičkou s kohoutem (na přívod argonu), chladičem, na nějž byla nasazena další trubička s kohoutem (napojena na membránovou vývěvu – zdroj vakua) a zátkou (do posledního hrdla; sloužil jako ventil při sekuraci). Aparatura byla sekurována (3x evakuována a následně naplněna argonem). Poté byla zaváděcí trubička na chladiči vyměněna za bublačku a zátka za gumové septum (vše v protiproudu argonu). Přes septum bylo pomocí injekční stříkačky s jehlou přidáno 5 ml (25,4 mmol) HMDS. Proud argonu byl ztlumen tak, aby bublačkou procházela cca 1 bublinka za 2 s. Reakční směs byla za stálého míchání zahřívána přes noc v olejové lázni o teplotě 100 – 110 °C. Po ukončení reakce byl zesílen proud argonu a celá aparatura byla vyjmuta z olejové lázně a ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. K reakční směsi bylo přes septum přidáno injekční stříkačkou 10 ml vysušeného dichlormethanu. Z výsledné směsi bylo v protiproudu argonu odebráno 0,5 ml vzorku do NMR kyvety a byla změřena ^{31}P NMR spektra.

Dle ^{31}P NMR spektra směs obsahovala: 100 % bis(trimethylsilyloxy)fosfinu.

II. S POUŽITÍM *N,O*-BIS(TRIMETHYLSILYL)ACETAMIDU (BSA)

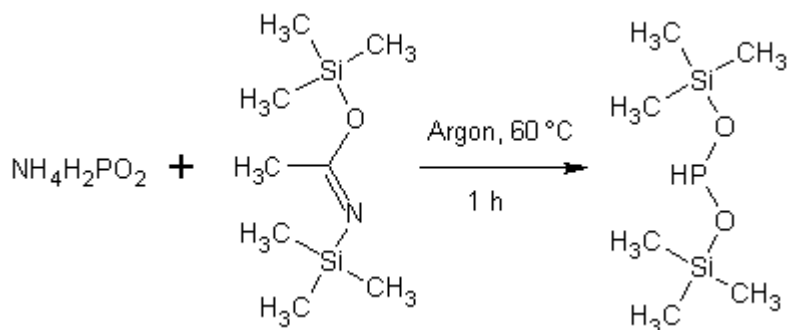


SCHÉMA 2 Syntéza bis(trimethylsilyloxy)fosfinu

Do 50 ml trojhrdlé baňky opatřené magnetickým míchadlem bylo naváženo 0,50 g (6,02 mmol) rekrystalizovaného fosforanu amonného. Byla sestavena stejná aparatura jako při práci s HMDS (viz postup **I.**). Aparatura byla 3x sekurována. Přes septum bylo pomocí injekční stříkačky pomalu přidáno 4,5 ml BSA (18,4 mmol). Proud argonu byl ztlumen tak, aby bublačkou procházela cca 1 bublinka za 2 s. Protože se fosforan za laboratorní teploty v BSA nerozpouštěl, byla aparatura zahřívána na 60 °C po dobu jedné hodiny. Po vychladnutí na laboratorní teplotu bylo přes septum přidáno 10 ml suchého dichlormethanu. Z výsledné směsi bylo v protiproudu argonu odebráno 0,5 ml vzorku do kyvety pro NMR spektroskopii.

Dle ^{31}P NMR spektra směs obsahovala: 74 % bis(trimethylsilyloxy)fosfinu, 21 % trimethylsilylesteru kyseliny fosforové a 5 % trimethylsilylesteru kyseliny fosforité.

III. OPTIMALIZACE PŘÍPRAVY BTSP Z BSA

Byly připraveny zásobní roztoky kyseliny fosforové (0,5 g v 5 ml; $1,5 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$) a BSA (1,2 g v 7,8 ml; $0,75 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$) v suchém acetonitrilu. Pět vialek bylo opatřeno septem. Septum bylo propíchnuto jehlou napojenou na přívod argonu a další jehlou sloužící k vyrovnávání přetlaku. Takto vzniklou aparaturou proudil plyn po dobu asi 10 minut. Potřebné objemy reagensů (zachycuje **Tabulka 1**) byly vstříknuty do vialek injekční stříkačkou opatřenou jehlou. Poté byl ve vialkách vytvořen mírný přetlak a byl zastaven přívod plynu. Vzniklé roztoky byly ve vialkách míchány další dvě hodiny. Poté bylo z každé vialky odebráno po 0,5 ml vzorku do kyvet pro NMR spektroskopii.

Tabulka 1 Optimalizace přípravy BTSP

	V H ₃ PO ₂ / ml	V BSA / ml	n(H ₃ PO ₂) : n(BSA)
vialka 1	0,5	0,5	1 : 0,5
vialka 2	0,5	1,0	1 : 1
vialka 3	0,5	2,0	1 : 2
vialka 4	0,5	3,0	1 : 3
vialka 5	0,5	4,0	1 : 4

2.3.2. PŘÍPRAVA KYSELINY METHYLFOSFINOVÉ

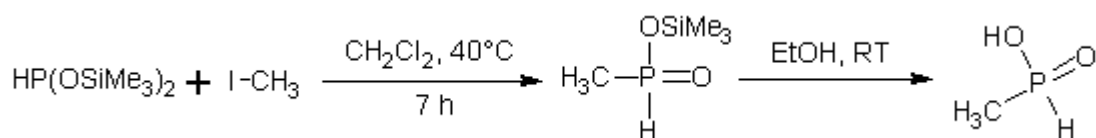


SCHÉMA 3 Syntéza methylfosfinové kyseliny

A.

BTSP byl připraven podle reakce **I.** z 0,50 g (6,02 mmol) fosforanu amonného. Obsah baňky byl vychlazen na -40°C v lázni ze směsi ethanolu a suchého ledu. Za stálého chlazení a míchání byla přes septum přidána směs 0,86 g (6,06 mmol) methyljodidu v 5 ml suchého dichlormethanu. Po přidání byla aparatura ponechána zvolna ohřát na laboratorní teplotu a směs byla míchána 7 hodin. V protiproudu argonu bylo odebráno 0,5 ml vzorku do kyvety pro NMR spektroskopii. Poté byl zvýšen proud argonu a vyjmuta bublačka. Přes septum bylo injekční stříkačkou s jehlou za stálého míchání pomalu přikapáváno 10 ml ethanolu. Do další kyvety pro NMR spektroskopii bylo odebráno 0,5 ml vzorku po hydrolýze.

Dle ³¹P NMR spektra směs obsahovala: 59 % kyseliny methylfosfinové, 14 % kyseliny dimethylfosfinové a 27 % kyseliny fosforové.

B.

BTSP byl připraven podle reakce **II.** z 0,50 g (6,02 mmol) fosforanu amonného. Další postup byl shodný s postupem reakce **2.3.2. A.**

Dle ³¹P NMR spektra směs obsahovala: 17 % kyseliny methylfosfinové a 21 % kyseliny dimethylfosfinové a řadu dalších látek, které se nepodařilo identifikovat.

C. ZA PŘÍTOMNOSTI BÁZE

Do trojhrdlé baňky bylo naváženo 0,50 g (6,02 mmol) rekrystalizovaného fosforanu amonného a 3,33 g (24,1 mmol) vyžíhaného bezvodého uhlíčitanu draselného. Dále příprava BTSP probíhala jako při reakci **I.** Obsah baňky byl vychlazen na -40°C v lázni ze směsi ethanolu a suchého ledu. Za stálého chlazení a míchání byla přes septum přidána směs 0,86 g (6,06 mmol) methyljodidu v 5 ml suchého dichlormethanu. Po přidání byla aparatura ponechána zvolna ohřát na laboratorní teplotu a směs byla míchána 7 hodin. V protiproudu argonu bylo odebráno 0,5 ml vzorku do kyvety pro NMR spektroskopii.

Dle ^{31}P NMR spektra směs obsahovala: 55 % trimethylsilylesteru kyseliny methylfosfinové, 7 % trimethylsilylesteru kyseliny dimethylfosfinové a 38 % BTSP.

Po vychlazení na -40°C byla do reakční směsi přes septum přidána směs 0,32 g (2,25 mmol) methyljodidu v 3 ml suchého dichlormethanu. Po přidání byla aparatura ponechána zvolna ohřát na laboratorní teplotu a směs byla míchána 5 hodin. V protiproudu argonu bylo odebráno 0,5 ml vzorku do kyvety pro NMR spektroskopii. Poté byl zvýšen proud argonu a vyjmuta bublačka. Přes septum bylo injekční stříkačkou s jehlou za stálého míchání pomalu přikapáváno 15 ml ethanolu. Do další kyvety pro NMR spektroskopii bylo odebráno 0,5 ml vzorku po hydrolýze.

Dle ^{31}P NMR spektra směs obsahovala: 79 % kyseliny methylfosfinové, 17 % kyseliny dimethylfosfinové a 4 % kyseliny fosforité.

Směs byla přelita do 100ml kulaté baňky a odpařena na RVO. Do takto vzniklé suspenze byla přikapávána kyselina chlorovodíková, dokud obsah po přikapnutí kyseliny nepřestal šumět. Bílá sraženina byla rozpuštěna přidáním destilované vody na celkový objem asi 50 ml.

Dle ^{31}P NMR spektra směs obsahovala: 65 % kyseliny methylfosfinové, 25 % kyseliny dimethylfosfinové a 10 % kyseliny fosforité.

D. ZA PŘÍTOMNOSTI KYSELINY

BTSP byl připraven podle reakce **I.** z 0,50 g (6,02 mmol) fosforanu amonného. Do další trojhrdlé baňky bylo vsypáno asi 50 g rozetřeného chloridu sodného. Baňka byla

opatřena septem, dvěma kohouty a byla evakuována. Nová část aparatury byla po evakuaci připojena pomocí hadičky zakončené jehlou k aparatuře s BTSP (jehla byla zanořena pod hladinu roztoku BTSP). V protiproudu argonu bylo na chlorid sodný pomalu přikapáváno 20 ml koncentrované kyseliny sírové. Vyvíjející se chlorovodík probublával roztok BTSP. Takto modifikovaná reakční směs byla vychlazená na $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a byl do ní přidán roztok 0,86 g (6,06 mmol) methyljodidu v 5 ml suchého dichlormethanu. Během celé doby přidávání methyljodidu do roztoku BTSP proudil nově vznikající chlorovodík.

Po ukončení reakce byla směs ponechána ohřát na laboratorní teplotu a reagovat dalších 5 hodin. V protiproudu argonu bylo odebráno 0,5 ml vzorku do kyvety pro NMR spektroskopii. Nakonec byla směs zhydrolyzována 20 ml ethanolu. Do další kyvety pro NMR spektroskopii bylo odebráno 0,5 ml vzorku po hydrolyze.

Dle ^{31}P NMR spektra směs obsahovala: 15 % kyseliny methylfosfinové, 34 % kyseliny fosforové a 51 % kyseliny fosforité.

E. POMALÉ PŘIDÁVÁNÍ METHYLJODIDU

Reakce probíhala jako reakce **I. a 2.3.2. A.**, avšak roztok methyljodidu byl přikapáván do reakční směsi po dobu 5 hodin za laboratorní teploty pomocí lineární pumpy.

Dle ^{31}P NMR spektra směs obsahovala: 57 % kyseliny methylfosfinové, 4 % kyseliny dimethylfosfinové a 33 % kyseliny fosforité.

2.3.3. PŘÍPRAVA KYSELINY (3-*tert*-BUTOXY-3-OXOPROPYL)FOSFINOVÉ

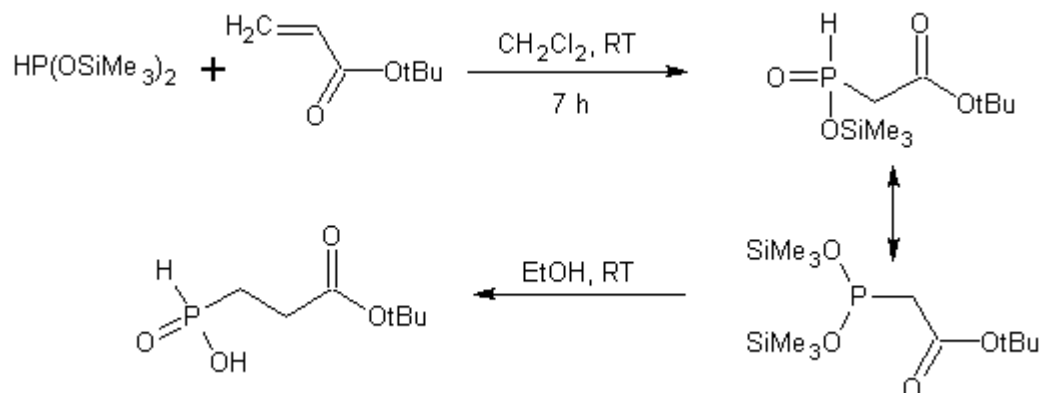


SCHÉMA 4 Syntéza kyseliny (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové

A.

BTSP byl připraven podle reakce **I.** z 0,50 g (6,02 mmol) fosforanu amonného. Za stálého míchání byl přes septum přidán roztok 0,35 g (2,73 mmol) *tert*-butylakrylátu v 5 ml suchého dichlormethanu. Reakční směs byla míchána 7 hodin. V protiproudu argonu bylo odebráno 0,5 ml vzorku do kyvety pro NMR spektroskopii. Poté byl zvýšen proud argonu a vyjmuta bublačka. Přes septum bylo injekční stříkačkou s jehlou pomalu přikapáváno 20 ml methanolu. Do další kyvety pro NMR spektroskopii bylo odebráno 0,5 ml vzorku po hydrolyze.

Hydrolyzát byl odpařen dosucha na RVO. Odparek byl rozpuštěn ve směsi 10 ml 1% kyseliny chlorovodíkové a 10 ml chloroformu. Chloroformová fáze byla oddělena v dělicí nálevce a vodná směs byla dále 3x extrahována vždy 10 ml chloroformu. Organické frakce byly spojeny. Do baňky s chloroformovým extraktem byla přidána lžička bezvodého síranu hořečnatého a lžička aktivního uhlí. Po odfiltrování pevných částic přes fritu a odpaření na RVO byl získán produkt ve formě oleje. Pro změření ³¹P NMR spektra bylo odebráno 20 mg oleje, který byl poté rozpuštěn v 0,5 ml chloroformu. *Výtěžek*: 0,43 g (81 %, vztaženo na *tert*-butylakrylát).

Dle ³¹P NMR spektra směs obsahovala – **po hydrolyze**: 58 % kyseliny (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové, 2 % kyseliny bis(3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové a 40 % kyseliny fosforové. **Čistý olej**: 98 % kyseliny (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové a 2 % kyseliny bis(3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové.

B.

BTSP byl připraven podle reakce **II.** z 0,50 g (6,02 mmol) fosforanu amonného. Obsah baňky byl vychlazen na -40°C v lázni ze směsi ethanolu a suchého ledu. Za stálého chlazení a míchání byla přes septum přidána směs 0,77 g (6,01 mmol) *tert*-butylakrylátu v 5 ml suchého dichlormethanu. Aparatura byla ponechána zvolna ohřát na laboratorní teplotu a směs byla míchána 7 hodin. V protiproudu argonu bylo odebráno 0,5 ml vzorku do kyvety pro NMR spektroskopii. Poté byl zvýšen proud argonu a vyjmuta bublačka. Přes septum bylo injekční stříkačkou s jehlou pomalu přikapáváno 20 ml ethanolu. Do další kyvety pro NMR spektroskopii bylo odebráno 0,5 ml vzorku po hydrolýze.

Dle ^{31}P NMR spektra směs obsahovala: 78 % kyseliny (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové, 4 % kyseliny (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové, 7 % kyseliny (3-hydroxy-3-oxopropyl)fosfinové a 11 % kyseliny fosforné.

2.3.4. BORANOVÉ KOMPLEXY

A. PŘÍPRAVA KYSELINY METHYLFOSFINOVÉ S VYUŽITÍM BORANU

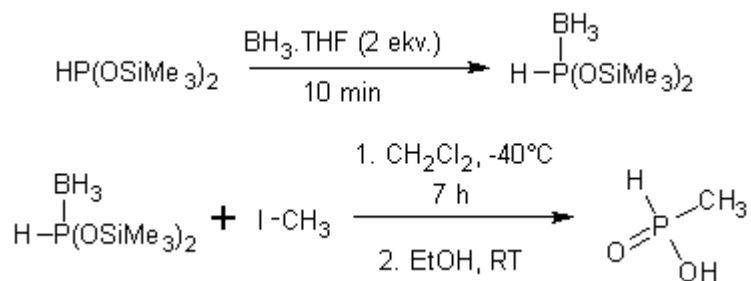


SCHÉMA 5 Syntéza kyseliny methylfosfinové s využitím boranového komplexu BTSP

Dle reakce **I.** byl připraven BTSP z 0,50 g (6,02 mmol) fosforanu amonného. Za laboratorní teploty bylo do reakční směsi přidáno 12 ml 1M (12 mmol) roztoku boranu v tetrahydrofuranu. V protiproudu argonu bylo odebráno 0,5 ml vzorku do kyvety pro NMR spektroskopii. Směs byla míchána deset minut. Následná methylace probíhala podle reakce **2.3.2. A.**

Dle ^{31}P NMR spektra směs obsahovala: 96 % BTSP·BH₃ a produktů jeho deesterifikace a 4 % kyseliny fosforné.

**B. PŘÍPRAVA KYSELINY METHYLFOSFINOVÉ S VYUŽITÍM BORANU A
HEXAMETHYLDISILAZIDU LITHÉHO (LIHMDS)**

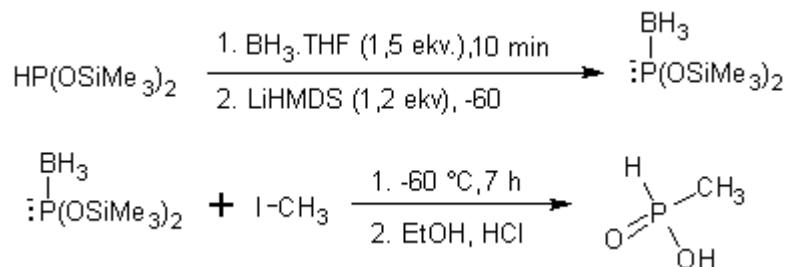


SCHÉMA 6 Syntéza kyseliny methylfosfinové s využitím deprotonovaného boranového komplexu BTSP

Dle reakce **I.** z 0,50 g (6,02 mmol) fosforanu amonného byl připraven BTSP. Do reakční směsi bylo přidáno 9 ml 1M (9 mmol) roztoku boranu v tetrahydrofuranu. Po 10 minutách byla směs vychlazena na -60°C a byl přidán roztok 1,24 g (7,41 mmol) LiHMDS v 7,5 ml suchého tetrahydrofuranu. Po 15 minutách bylo v protiproudu argonu odebráno do kyvety pro NMR spektroskopii 0,5 ml vzorku. Stále při -60°C probíhala methylace přidáním 0,86 g (6,06 mmol) čistého methyljodidu. Reakční směs byla nechána pozvolna ohřát na laboratorní teplotu a míchat do druhého dne. V protiproudu argonu bylo odebráno 0,5 ml vzorku do kyvety pro NMR spektroskopii. Poté byl zvýšen proud argonu a vyjmuta bublačka. Přes septum bylo injekční stříkačkou s jehlou za stálého míchání pomalu přikapáváno 20 ml ethanolu. Do další kyvety pro NMR spektroskopii bylo odebráno 0,5 ml vzorku po hydrolyze.

Směs byla přelita do kulaté 100ml baňky. Pomalu bylo přikapáno 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs byla refluxována. Další den bylo odebráno 0,5 ml vzorku do kyvety pro NMR spektroskopii.

Dle ^{31}P NMR spektra směs obsahovala: 46 % kyseliny methylfosfinové a 54 % kyseliny fosforové.

C. PŘÍPRAVA KYSELINY (3-*tert*-BUTOXY-3-OXOPROPYL)FOSFINOVÉ S VYUŽITÍM BORANU

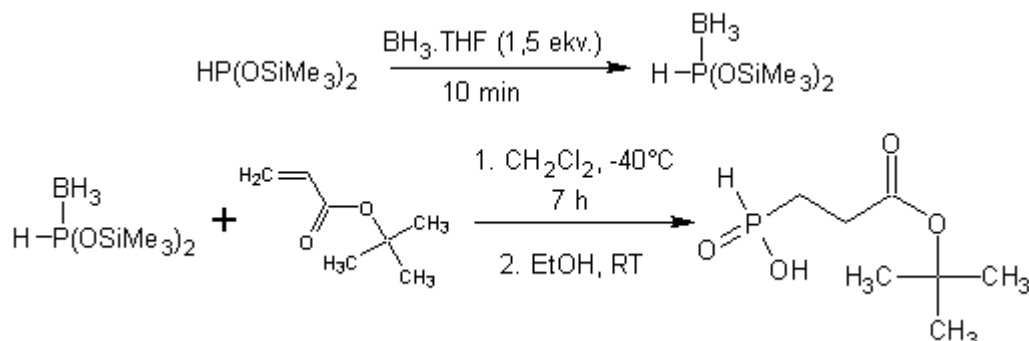


SCHÉMA 7 Syntéza kyseliny (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové s využitím boranového komplexu BTSP

BTSP byl připraven podle reakce **I.** z 0,50 g (6,02 mmol) fosforanu amonného. Dále bylo za laboratorní teploty do reakční směsi přidáno 9 ml 1M (9 mmol) roztoku boranu v tetrahydrofuranu. Směs byla míchána deset minut a poté vychlazena na -40°C . Za stálého chlazení bylo přes septum přidáno 0,77 g (6,01 mmol) *tert*-butylakrylátu v 5 ml suchého dichlormethanu. Po přidání byla aparatura ponechána zvolna ohřát na laboratorní teplotu. Po 7 hodinách byl zvýšen proud argonu a vyjmuta bublačka. V protiproudu argonu bylo odebráno 0,5 ml vzorku do kyvety pro NMR spektroskopii. Přes septum bylo stříkačkou za stálého míchání pomalu přikapáváno 10 ml ethanolu. Do další kyvety pro NMR spektroskopii bylo odebráno 0,5 ml vzorku po hydrolyze.

Dle ^{31}P NMR spektra směs obsahovala: 86 % $\text{BTSP} \cdot \text{BH}_3$ a produktů jeho deesterifikace a 14 % kyseliny fosforené.

D. HYDROLÝZA $\text{BTSP} \cdot \text{BH}_3$ RŮZNÝMI ROZPOUŠTĚDLY V ZÁVISLOSTI NA ČASE

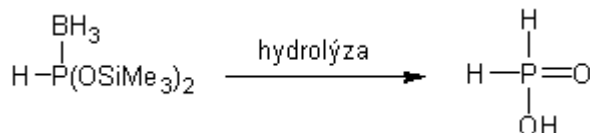


SCHÉMA 8 Hydrolyza $\text{BTSP} \cdot \text{BH}_3$

BTSP byl připraven podle reakce **I.** z 0,50 g (6,02 mmol) fosforanu amonného. Do reakční směsi bylo přidáno 9 ml 1M (9 mmol) roztoku boranu v tetrahydrofuranu. Po 10 minutách míchání bylo do NMR kyvet odebráno po 0,4 ml připraveného BTSP·BH₃ a k němu byla přidána různá rozpouštědla (viz **Tabulka 2**). ³¹P NMR spektra byla změřena po 5 hodinách, 24 hodinách a 8 dnech.

TABULKA 2 Příprava vzorků na ³¹P NMR spektroskopii

	objem BTSP·BH ₃ / ml	rozpouštědlo – objem / ml
kyveta 1	0,4	EtOH – 0,2
kyveta 2	0,4	EtOH – 0,1; 3% HCl – 0,1
kyveta 3	0,4	EtOH – 0,15; NHEt ₂ – 0,05

2.3.5. SMĚSNÁ SYNTÉZA KYSELINY METHYLFOSFINOVÉ A KYSELINY

(3-*TERC*-BUTOXY-3-OXOPROPYL)FOSFINOVÉ

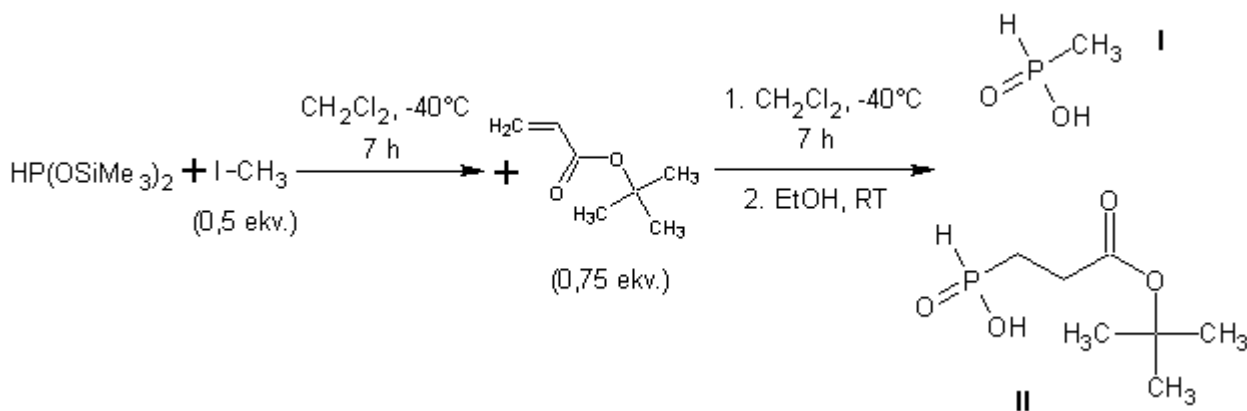


SCHÉMA 9 Směsná syntéza: I – kyselina methylfosfinová; II – kyselina (3-*terc*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinová

BTSP byl připraven podle reakce **I.** z 2 g (24,1 mmol) fosforanu amonného, 15 ml HMDS a 20 ml vysušeného dichlormethanu.

Obsah baňky byl vychlazen na -40°C v lázni ze směsi ethanolu a suchého ledu. Za stálého chlazení byla přes septum přidána směs 1,71 g (12,0 mmol) methyljodidu v 7 ml suchého dichlormethanu. Po přidání směsi byla aparatura ponechána zvolna ohřát

na laboratorní teplotu. Reakční směs byla nadále míchána 6 hodin. Poté byla směs opět vychlazená na -40°C a bylo přidáno 2,32 g (18,1 mmol) *tert*-butylakrylátu v 7 ml suchého dichlormethanu. Aparatura byla opět ponechána ohřát na RT a odreagovat do druhého dne. V protiproudu argonu bylo odebráno 0,5 ml vzorku do kyvety pro NMR spektroskopii. Přes septum bylo pomalu za stálého míchání přikapáváno pomocí injekční stříkačky s jehlou 20 ml ethanolu. Do další kyvety pro NMR spektroskopii bylo odebráno 0,5 ml vzorku po hydrolyze.

Směs byla přelita do 250ml baňky a odpařena dosucha na RVO. Odparek byl rozpuštěn v 30 ml 1% roztoku kyseliny chlorovodíkové a byl 5x extrahován 20 ml chloroformu. Spojené chloroformové frakce byly odpařeny v 250ml baňce na RVO (produkt ve formě oleje). Vodná fáze byla odpařena v 100ml baňce dosucha. Pro změřeni ^1H a ^{31}P NMR spekter bylo odebráno 25 mg pevné látky (zbylé po odpaření vodné frakce), která byla poté rozpuštěna v 0,5 ml D_2O a dále 25 mg oleje vzniklého odpařením organické frakce, který byl poté rozpuštěn v 0,5 ml CDCl_3 .

Dle ^{31}P NMR spektra vodná fáze obsahovala: 46 % kyseliny methylfosfinové, 18 % kyseliny dimethylfosfinové, 32 % kyseliny (3-hydroxy-3-oxopropyl)fosfinové a 4 % kyseliny fosforité.

Charakterizace: ^1H NMR kyselina methylfosfinová δ 1,41 (d, 3H, P- CH_3 , $^2J_{\text{PH}} = 15,3$ Hz), δ 7,04 (d, 1H, P-H, $^1J_{\text{PH}} = 563,3$ Hz); kyselina dimethylfosfinová δ 1,24 (d, 6H, P-(CH_3) $_2$, $^2J_{\text{PH}} = 14,1$ Hz); kyselina (3-hydroxy-3-oxopropyl)fosfinová δ 1,94 (m, 2H, P- CH_2 - CH_2); δ 2,52 (m, 2H, P- CH_2 - CH_2); δ 7,04 (d, 1H, P-H, $^1J_{\text{PH}} = 563,3$ Hz).

Dle ^{31}P NMR spektra organické fáze obsahovala: 72 % kyseliny (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové a 28 % kyseliny bis(3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové.

Charakterizace: ^1H NMR kyselina (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinová δ 1,44 (s, 9H, C-(CH_3) $_3$); δ 2,00 (m, 2H, P- CH_2 - CH_2); δ 2,54 (m, 2H, P- CH_2 - CH_2); δ 7,17 (d, 1H, P-H, $^1J_{\text{PH}} = 557,1$ Hz); kyselina bis(3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinová δ 1,44 (s, 9H, C-(CH_3) $_3$); δ 2,00 (m, 2H, P- CH_2 - CH_2); δ 2,54 (m, 2H, P- CH_2 - CH_2).

2.3.6. SMĚSNÁ SYNTÉZA KYSELINY METHYLFOSFINOVÉ A KYSELINY

(3-BENZYLOXY-3-OXOPROPYL)FOSFINOVÉ

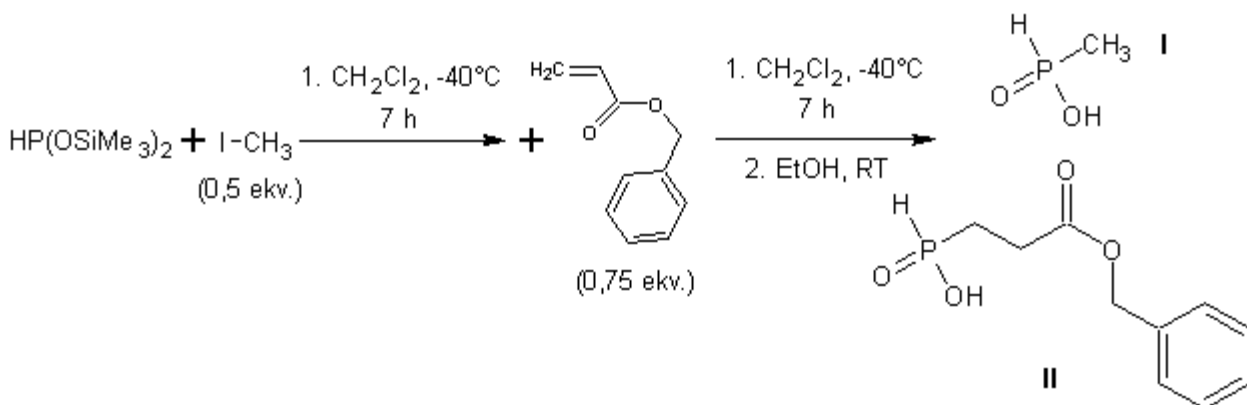


SCHÉMA 10 Směsná syntéza: I – kyselina methylfosfinová; II – kyselina (3-benzyloxy-3-oxopropyl)fosfinová

BTSP byl připraven podle reakce **I**. z 2 g (24,1 mmol) fosforanu amonného, 15 ml HMDS a 20 ml vysušeného dichlormethanu. Obsah baňky byl vychlazen na -40°C v lázni ze směsi ethanolu a suchého ledu. Za stálého chlazení byla přes septum přidána směs 1,71 g (12,0 mmol) methyljodidu v 7 ml suchého dichlormethanu. Po přidání směsi byla aparatura ponechána zvolna ohřát na laboratorní teplotu. Reakční směs byla nadále míchána 6 hodin. Poté byla směs opět vychlazená na -40°C a byla přidána směs 2,92 g (18,0 mmol) benzylakrylátu v 7 ml suchého dichlormethanu. Další postup byl shodný s postupem reakce 2.3.5.. Pro změření ^1H a ^{31}P NMR spekter bylo odebráno 25 mg pevné látky vzniklé odpařením vodné frakce, která byla poté rozpuštěna v 0,5 ml D_2O a dále 25 mg oleje vzniklého odpařením organické frakce, který byl poté rozpuštěn v 0,5 ml CDCl_3 .

Dle ^{31}P NMR spektra vodná fáze obsahovala: 72 % kyseliny methylfosfinové, 22 % kyseliny dimethylfosfinové a 6 % kyseliny fosforité.

Charakterizace: ^1H NMR kyselina methylfosfinová δ 1,45 (d, 3H, P-CH_3 , $^2J_{\text{PH}} = 14,9$ Hz); δ 7,11 (d, 1H, P-H , $^1J_{\text{PH}} = 565,2$ Hz); kyselina dimethylfosfinová δ 1,29 (d, 6H, $\text{P-(CH}_3)_2$, $^2J_{\text{PH}} = 14,4$ Hz).

Dle ^{31}P NMR spektra chloroformová fáze obsahovala: 76 % kyseliny (3-benzyloxy-3-oxopropyl)fosfinové a 24 % kyseliny bis(3-benzyloxy-3-oxopropyl)fosfinové.

3. VÝSLEDKY A DISKUSE

Hlavním významem monoalkylfosfinových kyselin je jejich využití při tvorbě složitějších struktur. Pro toto použití je důležité, aby reaktant neobsahoval žádnou jinou složku s P–H vazbou. Malé množství disubstituované dialkylfosfinové kyseliny nevadí, avšak přítomnost volné kyseliny fosforové musí být zcela vyloučena.

3.1. PŘÍPRAVA BIS(TRIMETHYLSILYLOXY)FOSFINU

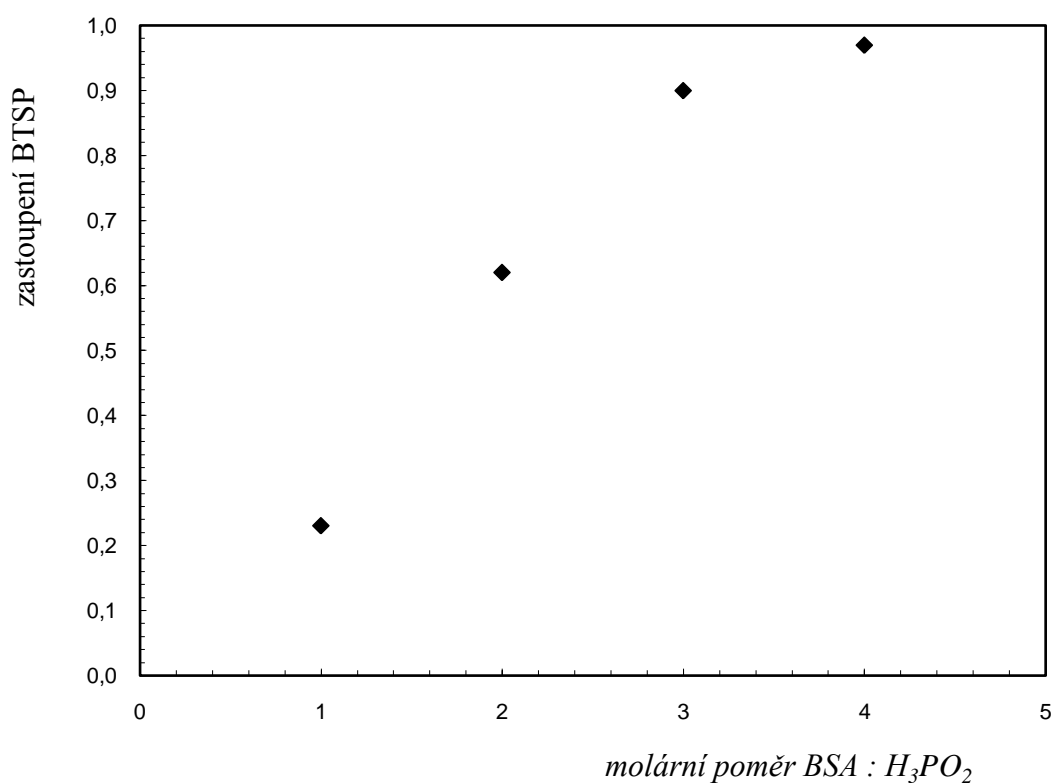
Postup přípravy BTSP z HMDS a fosforanu amonného byl mnohokrát publikován v odborné literatuře^{21,22,23} a jeho použití se osvědčilo i v naší laboratoři. Reakce probíhá kvantitativně. Ke kvantitativní konverzi BTSP je však třeba zahřívat fosforan amonný s HMDS při teplotě 100 – 110 °C okolo 12 hodin. Navíc vznikající amoniak konkuruje BTSP při alkylační reakci a snižuje výtěžek alkylfosfinových kyselin.

V nedávné době bylo publikováno několik článků o použití BSA nebo BSB jako silylačního činidla místo HMDS.^{19,26} Prvním z cílů bylo prozkoumat možnosti využití této nové metody. Při použití BSA postačovalo reakční směs zahřívat na 60 °C (fosforan amonný se v BSA za laboratorní teploty nerozpustil). Za těchto podmínek je reakce ukončena již během jedné hodiny. Při použití kyseliny fosforové místo fosforanu amonného směs reaguje již za laboratorní teploty. Nicméně kyselina fosforová se v dalších syntézách nepoužívala, protože má nízký bod tání (cca 26 °C), takže během práce za laboratorní teploty mění skupenství. Dále je hygroskopická, což je značně nevýhodné při práci v bezvodém prostředí. I přes skladování v exsikátoru je obtížné zamezit během manipulace pohlcování vlhkosti z okolí. Také často obsahuje nezanedbatelné množství kyseliny fosforové. Fosforan amonný je dostupný v čisté podobě a je dobře definován.

Pro zjištění vhodného molárního množství BSA při syntézách byla provedena studie reakcí kyseliny fosforové s BSA v různém molárním poměru. V **Tabulce 3** jsou shrnuty výsledky optimalizace použití BSA jako silylačního činidla pro vznik BTSP. Při molárním poměru kyseliny fosforové ku BSA 1 : 3 je dosaženo téměř kvantitativní konverze vznikajícího BTSP. Další nadbytek BSA nepřinesl podstatné zvýšení množství BTSP v reakční směsi (**Graf 1**).

TABULKA 3 Optimalizace množství BSA

$n(\text{H}_3\text{PO}_2) : n(\text{BSA})$	BTSP / %	$\text{H}_2\text{P}(\text{O})\text{OSiMe}_3$ / %
1 : 0,5	0	0
1 : 1	23	77
1 : 2	62	38
1 : 3	90	10
1 : 4	97	3



GRAF 1 Zastoupení vznikajícího bis(trimethylsilyloxy)fosfinu ze směsi kyseliny fosforené a BSA v závislosti na množství BSA

Charakterizace látek a jejich zastoupení ve směsi bylo zjišťováno pomocí ^{31}P NMR spekter: **BTSP**: δ 145,3 (d, $^1J_{\text{PH}} = 177,8$ Hz); **$\text{H}_2\text{P}(\text{O})\text{OSiMe}_3$** : δ 5,4 (t, $^1J_{\text{PH}} = 563,3$ Hz). Ve směsi vzniklé reakcí kyseliny fosforené s BSA v molárním poměru 1 : 0,5 nevznikaly ještě cílové produkty, ale blíže neurčený reakční intermediát zobrazující se na spektru jako široký triplet: δ 13,9 (bt, $^1J_{\text{PH}} = 572,3$ Hz).

BTSP připravený pomocí BSA byl dále použit pro alkylační a adiční reakce. Ukázalo se, že takto vzniklý BTSP dává s methyljodidem celou řadu špatně identifikovatelných produktů. Pravděpodobně část methyljodidu reaguje přímo s BSA či jinými reaktivními meziproducty. Při reakci s *tert*-butylakrylátem k podobným situacím nedocházelo. Reakce vedla téměř výhradně k monosubstituovanému produktu. Závěrem můžeme vyvodit, že BSA lze použít jako vhodné silylační činidlo pro reakce adiční, ne však již pro reakce alkylační.

3.2. PŘÍPRAVA KYSELINY METHYLFOSFINOVÉ

Základní reakcí přípravy kyseliny methylfosfinové, z které vycházely všechny další modifikace přípravy, bylo získáno 59 % kyseliny methylfosfinové, $^{31}\text{P NMR}$: δ 21 (dq, $^1J_{\text{PH}} = 542$ Hz, $^2J_{\text{PH}} = 15$ Hz); 14 % kyseliny dimethylfosfinové, $^{31}\text{P NMR}$: δ 42 (m) a 26 % kyseliny fosforové, $^{31}\text{P NMR}$: δ 2 (t, $^1J_{\text{PH}} = 501$ Hz).

$^{31}\text{P NMR}$ spektra silylesterových meziproductů: monosilylester kyseliny methylfosfinové: δ 23 (dq, $^1J_{\text{PH}} = 548$ Hz, $^2J_{\text{PH}} = 16$ Hz); monosilylester kyseliny dimethylfosfinové: δ 45 (m).

Bylo provedeno několik syntéz, které měly odhalit vliv reakčních podmínek na poměr zastoupení produktů. Nejprve byla provedena reakce v přítomnosti báze. Jako báze byl použit vyžíhaný bezvodý uhličitan draselný v přebytku. V reakční směsi se uhličitan draselný nerozpustil a vytvořil se tak heterogenní systém. Uhličitan draselný nemá vliv na silylaci fosforamu amonného a BTSP vzniká v kvantitativním výtěžku. Při alkylační reakci s methyljodidem se ukázalo, že v přítomnosti uhličitanu draselného vzniká více monosubstituovaného produktu než při základní reakci. Tvorba disubstituovaného produktu byla ve směsi potlačena. Současně však ve směsi zůstává více kyseliny fosforové, než by odpovídalo poměru reaktantů. Lze předpokládat, že část methyljodidu reaguje s přítomným amoniakem. Proto bylo do reakční směsi přidáno další množství methyljodidu tak, aby se zabránilo vzniku kyseliny fosforové z nezreagovaného BTSP. Po hydrolýze ethanolem byla do výsledné směsi přikapávána kyselina chlorovodíková kvůli odstranění uhličitanových iontů. V $^{31}\text{P NMR}$ spektrech odebraných po této proceduře se překvapivě objevilo větší množství disubstituovaného produktu, než jak by naznačovaly předchozí výsledky (25 % kyseliny dimethylfosfinové k 65 % kyseliny methylfosfinové). Disubstituovaný produkt byl

pravděpodobně naadsorbován na pevné fázi, a proto se neobjevil v prvních spektrech odebraných z roztoku nad pevnou fází. Přesto lze konstatovat, že přítomnost uhličitanu draselného v reakční směsi posune výtěžek k monosubstituovaným produktům.

Na reakci v přítomnosti báze bylo navázáno reakcí v přítomnosti kyseliny. Vzhledem k možné silylaci nebylo možno použít žádnou kyselinu obsahující –OH skupinu. Proto byl zvolen plynný chlorovodík. Ten byl generován přikapáváním koncentrované kyseliny sírové na chlorid sodný v baňce spojené s aparaturou. Výsledná ^{31}P NMR spektra ukazují, že během reakce došlo k výrazné oxidaci (51 % kyseliny fosforité, ^{31}P NMR: δ 3 (d, $^1J_{\text{PH}} = 693$ Hz)). Za daných podmínek nebylo možné udržet dostatečně kvalitní inertní atmosféru. Pro další zkoumání reakce by reakční aparatura musela projít výrazným vylepšením. Vhodnější by rovněž bylo použít chlorovodík přímo z tlakové lahve. Ta však nebyla k dispozici.

Pro posouzení vlivu mísení reakčních komponent byl methyljodid do reakční směsi přidáván v delším časovém úseku – po dobu 5 hodin. Během reakce se projevilo odčerpávání methyljodidu přítomným amoniakem. Současně se směs částečně naoxidovala patrně vlivem netěsností v aparatuře, především ve spojení s lineární pumpou. Podle ^{31}P NMR spekter je za pomalého přidávání methyljodidu výtěžek posunut směrem k monosubstituovanému produktu (57 % kyseliny methylfosfinové, 4 % kyseliny dimethylfosfinové a 33 % kyseliny fosforité).

3.3. PŘÍPRAVA KYSELINY (3-*terc*-BUTOXY-3-OXOPROPYL)FOSFINOVÉ

Příprava kyseliny (3-*terc*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové probíhala příznivěji oproti přípravě kyseliny methylfosfinové. Zdá se, že poměr produktů adičních reakcí je více posunut ve prospěch monosubstituovaných fosfinových kyselin. Při syntéze se osvědčilo i použití BSA jako silylačního činidla. Kyselina (3-*terc*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinová byla získána jako olej o složení: 98 % kyseliny (3-*terc*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové, ^{31}P NMR: δ 25 (dt, $^1J_{\text{PH}} = 497$ Hz, $^2J_{\text{PH}} = 13$ Hz) a 2 % kyseliny bis(3-*terc*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové), ^{31}P NMR: δ 47 (m).

³¹P NMR silylesterových meziproductů: monosilylester kyseliny (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové: δ 25 (dt, $^1J_{\text{PH}} = 547$ Hz, $^2J_{\text{PH}} = 16$ Hz); disilylester kyseliny (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové: δ 161 (t, $^2J_{\text{PH}} = 14$ Hz); monosilylester kyseliny bis(3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové): δ 39 (m).

3.4. BORANOVÉ KOMPLEXY

V poslední době byly publikovány články týkající se využití boranových komplexů při syntéze monosubstituovaných fosfinových kyselin.^{19,20} Boranové addukty mají umožňovat methylaci do prvního stupně a omezit methylaci do stupně druhého.

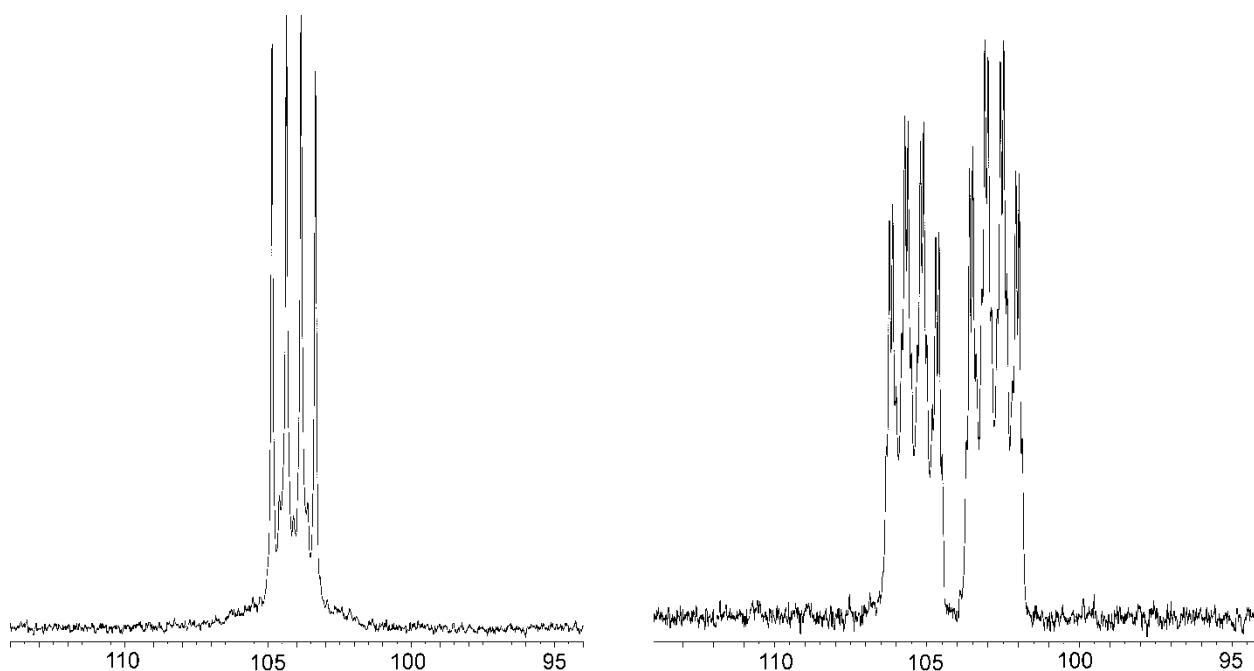
Reakcí s boranem se výrazně snižuje reaktivita BTSP. Addukt BTSP·BH₃ nepodléhá reakci alkylační ani reakci adiční. Boranový komplex se stane reaktivním až po deprotonaci pomocí silné báze (LiHMDS). Vzniklý intermediát je však vlivem použití báze extrémně citlivý na vlhkost v reakční směsi. Proto byl kladen velký důraz na suchá rozpouštědla. THF se před syntézou vždy čerstvě sušil. Přes všechny snahy o vytvoření striktně bezvodého prostředí, vždy docházelo k částečné hydrolyze silylových skupin. Zbytky vody pravděpodobně obsahoval přímo komerčně dodávaný zásobní roztok BH₃·THF.

Byla studována rychlost rozpadu boranového komplexu během hydrolyzy za pomoci různých rozpouštědel. Samotný BTSP se v ethanolu hydrolyzuje téměř okamžitě. S navázaným boranem probíhá deesterifikace silylových skupin mnohem pomaleji a k odtržení boranu nedojde za laboratorní teploty ani po osmi dnech. Ve směsi ethanolu a 3% kyseliny chlorovodíkové (1:1) došlo k úplné hydrolyze na kyselinu fosforovou po 8 dnech jen z 9 % a ve směsi ethanolu a diethylaminu (3:1) vzniklo po 24 hodinách 5% kyseliny fosforové a po 8 dnech 10 % kyseliny fosforové. K úplnému odštěpení boranu i esterových skupin bylo nutno použít reflux v koncentrované kyselině chlorovodíkové po dobu 12 hodin.

V ³¹P NMR spektrech se boranové addukty projevují jako specifické multiplety. Ke štěpení signálu dochází nejen jádry atomů vodíků, ale i jádry atomů bóru. Na ecouplovaném spektru štěpí izotop ¹⁰B (spin $3/2$, přírodní zastoupení 80,1 %) signál na charakteristický široký kvartet. Štěpení izotopem ¹¹B (spin $6/2$, přírodní zastoupení 19,9 %) není přímo vidět. Jeho signál se překrývá se signálem ¹⁰B a projeví se netypickým rozšířením

kvartetu při základně. Na nedecouplovaném spektru je další štěpení kvartetu způsobeno jádru atomů vodíků vázanými na atom boru.

Na nedecouplovaném spektru lze snadno odlišit volný $\text{BTSP}\cdot\text{BH}_3$ a produkty jeho deesterifikace od substituovaného $\text{BTSP}\cdot\text{BH}_3$ a produktů jeho deesterifikace. Volný $\text{BTSP}\cdot\text{BH}_3$ a produkty jeho deesterifikace se zobrazí jako dublet multipletů, kdežto substituovaný $\text{BTSP}\cdot\text{BH}_3$ a produkty jeho deesterifikace se zobrazí jen jako „singlet“ multipletu vlivem absence P–H vazby (**Obrázek 16**). ^{31}P NMR methylovaného $\text{BTSP}\cdot\text{BH}_3$ a produktů jeho deesterifikace: δ 125 (m), po částečné hydrolýze ethanolem δ 104 (m).



OBRÁZEK 16 Spektrum $\text{BTSP}\cdot\text{BH}_3$; a) decoupling jader ^1H b) bez decouplingu jader ^1H

Výsledné ^{31}P NMR spektrum reakce **2.3.4. B**, která jako jediná z boranových syntéz vedla k zisku kyseliny methylfosfinové, ukazuje, že disubstituovaný produkt se opravdu ve výsledné směsi nevyskytuje, ale směs obsahuje také velké množství kyseliny fosforové (složení: 46 % kyseliny methylfosfinové a 54 % kyseliny fosforové) jako důsledek částečné hydrolýzy esterů v průběhu reakce.

3.5. SMĚSNÉ SYNTÉZY

Jelikož pouhou reakcí BTSP s methyljodidem se nikdy nepodařilo úplně se vyhnout vzniku kyseliny fosforové, zkusili jsme přebytečný nezreagovaný BTSP odstranit jinak. K tomu byla využita práce s estery akrylátů. Ukázalo se, že dvojná vazba akrylátů reaguje přednostně s volným BTSP. Kyseliny vzniklé adicí esterů akrylátů – kyselina (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinová, ^{31}P NMR: δ 26 (dt, $^1J_{\text{PH}} = 552$ Hz, $^2J_{\text{PH}} = 15$ Hz) a kyselina (3-benzyloxy-3-oxopropyl)fosfinová, ^{31}P NMR: δ 24 (dt, $^1J_{\text{PH}} = 557$ Hz, $^2J_{\text{PH}} = 16$ Hz) – mají rozdílný distribuční koeficient než kyselina methylfosfinová. Lze je tedy ve směsi od sebe snadno separovat pouhou extrakcí mezi vodnou a organickou fází. Kyseliny (3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)fosfinové či kyseliny (3-benzyloxy-3-oxopropyl)fosfinové přejdou do organické fáze, kyselina methylfosfinová zůstane ve vodné fázi.

Nicméně při práci s *tert*-butylakrylátem ^1H NMR spektra ukázala, že během extrakce došlo k částečné deesterifikaci. Kyselina (3-hydroxy-3-oxopropyl)fosfinová, ^{31}P NMR: δ 25 (dm, $^1J_{\text{PH}} = 537$ Hz), není pak extrahovatelná do organické fáze. Proto se místo *tert*-butylakrylátu využil benzylakrylát, který se ukázal jako stabilnější proti deesterifikaci během extrakce. Směs kyseliny methylfosfinové a kyseliny (3-benzyloxy-3-oxopropyl)fosfinové se takto podařilo kvantitativně oddělit.

^{31}P NMR silylesterových meziproductů: monosilylester kyseliny (3-benzyloxy-3-oxopropyl)fosfinové: δ 31 (dt, $^1J_{\text{PH}} = 581$ Hz, $^2J_{\text{PH}} = 17$ Hz); disilylester kyseliny (3-benzyloxy-3-oxopropyl)fosfinové: δ 163 (st, $^2J_{\text{PH}} = 14$ Hz); monosilylester kyseliny bis(3-benzyloxy-3-oxopropyl)fosfinové): δ 51 (m).

4. ZÁVĚR

Byla optimalizována nová metoda syntézy BTSP pomocí BSA. V určitých případech lze použít BSA místo HMDS pro přípravu silyloxyfosfinů. Takto vytvořená směs je vhodná pro adiční reakce, ale již nevhodná pro reakce alkylační.

Reakční podmínky při alkylacích a adicích BTSP ovlivňují poměr zastoupení produktů. Ukázalo se, že přítomnost báze, kyseliny či pomalé mísení komponent vede k vyšším výtěžkům monosubstituované kyseliny v reakční směsi. Ale i tak je vždy získána směs monosubstituované fosfinové kyseliny, disubstituované fosfinové kyseliny a kyseliny fosforové.

Při boranových syntézách bylo zjištěno, že navázaný boran stabilizuje BTSP. Přítomnost boranového komplexu blokuje atom fosforu pro další reakci z hlediska alkylací i adicí. Pro případnou reakci je tak nutno použít silnou bázi k deprotonaci fosfino-boranového komplexu. Vzhledem k přítomnosti báze je pak ale reakční směs extrémně citlivá na přítomnost vody.

5. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

BSA	<i>N,O</i> -bis(trimethylsilyl)acetamid
BSB	<i>N,O</i> -bis(trimethylsilyl)benzamid
bt	široký triplet
BTSP	bis(trimethylsilyloxy)fosfin
BTSP·BH ₃	komplex bis(trimethylsilyloxy)fosfinu s boranem
d	dublet
dq	dublet kvartetu
dt	dublet tripletu
ekv.	ekvivalent
EtOH	ethanol
GABA	kyselinu γ -aminomáselná
HMDS	hexamethyldisilazan
<i>J</i>	interakční konstanta [Hz]
LiHMDS	hexamethyldisilazid lithný
M	kov
m	multiplet
NHEt ₂	diethylamin
NMR	nukleární magnetická rezonance
q	kvartet

Ralkyl, popř. aryl
RNAkyselina ribonukleová
RT laboratorní teplota
ssinglet
t triplet
THFtetrahydrofuran
X halogen
 δ chemický posun

6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ Greenwood N.N., Earnshaw A.; *Chemistry of the Elements 2nd ed.*, Elsevier Science, Oxford, **2002**
- ² Voet D., Voet J.G.; *Biochemistry 3rd ed.*, Wiley, New York, **2004**
- ³ Quin L.D.; *A Guide to Organophosphorous Chemistry*, John Wiley & Sons, **2000**
- ⁴ Cotton F.A., Wilkinson G., Murillo C.A.; *Advanced inorganic chemistry 6th ed*, Wiley, New York, **1999**
- ⁵ Holleman A.F., Wiberg E.; *Inorganic chemistry*, Academic Press, San Diego, **1995**
- ⁶ Engel R.; *Synthesis of Carbon-Phosphorus Bond*, CRC Press, **1998**
- ⁷ Hansen H.I., Kehler J.; *Synthesis*, **1999**, 11, 1925
- ⁸ Montchamp J.-L.; *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 2388
- ⁹ Bhattacharya A.K., Thyagarajan G.; *Chem. Rev.*, **1981**, 81, 415
- ¹⁰ Boyd A.E., Regan A.C., James K.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4223
- ¹¹ Gallagher M.J., Ranasinghe M.G.; *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1996**, 115, 255
- ¹² Cook R. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 8088
- ¹³ Khairullin V.K.; *Gen. Chem. USSR*, **1967**, 37, 666
- ¹⁴ Brown A.D., Kosolapoff G.M.; *J. Chem. Soc.*, **1968**, 839
- ¹⁵ Crofts P.C., Fox I.S.; *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2995
- ¹⁶ E.E. Nifant'ev, R.K. Maagdeeva, N.P.J. Shchepet'eva; *Gen. Chem. USSR* **1980**, 50, 1416
- ¹⁷ D.S. Karanewsky et al.; *Med. Chem.* **1988**, 31, 204
- ¹⁸ Boyd A.E., Corless M., James K., Regan A.C.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 2933
- ¹⁹ Higashida R., Oka N., Kawanaka T., Wada T.; *Chem. Commun.*, **2009**, 18, 2466

- ²⁰ Belabassi Y., Antczak M.I., Tellez J., Montchamp J.-L.; *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9181
- ²¹ Bujard M., Gouverneur V., Mioskowski C.J.; *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2119
- ²² Majewski P.; *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1989**, *45*, 151
- ²³ Regan A.C., Sciammetta N., Tattersall P.I.; *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 8211
- ²⁴ Ravaschino E.L., Docampo R., Rodriguez J.B.; *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 426
- ²⁵ Řezanka P., Kubíček V., Hermann P., Lukeš I.; *Synthesis*, **2008**, *9*, 1431
- ²⁶ Alstermark C. et al.; *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 431