

Přírodovědecká fakulta University Karlovy

Katedra anorganické chemie



Bence Mészáros

Chemie fosfinoxidů

Bakalářská práce

Praha 2015

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 28. 8. 2015

Podpis

Bence Mészáros

- I. Abstrakt**
- II. Abstract**
- III. Úvod**
 - 1. Využití fosfonových, fosfinových kyselin a fosfinoxidů**
 - 2. Acidobazické a komplexotvorné vlastnosti**
 - 3. Cíl práce**
- IV. Experimentální část**
 - 1. Chemikálie**
 - 2. Experimentální metody**
 - 3. Syntetická část**
- V. Výsledky a diskuze**
 - 1. Syntéza**
 - 2. NMR spektroskopie**
 - 3. Hmotnostní spektroskopie**
- VI. Závěr**
- VII. Použitá literatura**

Název: Chemie fosfinoxidů

Řešitel: Bence Mészáros

Ústav: Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta UK

Školitel: doc. RNDr. Vojtěch Kubíček, Ph.D.

E-mail školitele: kubicek@natur.cuni.cz

I. Abstrakt

V této práci byly připravovány dvě sloučeniny aminoalkylfosfinoxidů *N*-piperidyl-methyl(difenyl)fosfinoxid a aminomethyl(difenyl)fosfinoxid. Podařilo se připravit pouze aminomethyl(difenyl)fosfinoxid. Látky byly charakterizovány pomocí NMR spektroskopie a hmotnostní spektrometrie.

Klíčová slova: Organofosforová syntéza, fosfinoxidy, reaktivita

Title: Chemistry of phosphineoxides

Author: Bence Mészáros

Department: Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, Charles University

Supervisor: doc. RNDr. Vojtěch Kubíček, Ph.D.

Supervisor's e-mail address: kubicek@natur.cuni.cz

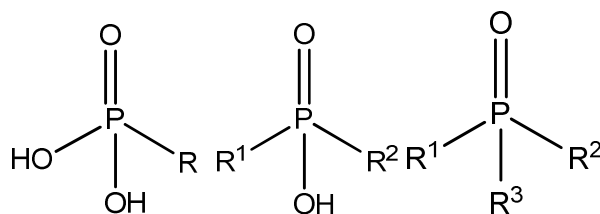
II. Abstract

The work was focused on two aminoalkylphosphinoxides (*N*-piperidylmethyl(diphenyl)phosphineoxide and aminomethyl(diphenyl)phosphineoxide). Only aminomethyl(diphenyl)phosphineoxide was successfully prepared. Compounds were characterized by NMR spectroscopy and mass spectrometry.

Keywords: Organophosphorus synthesis, phosphineoxides reactivity

III. Úvod

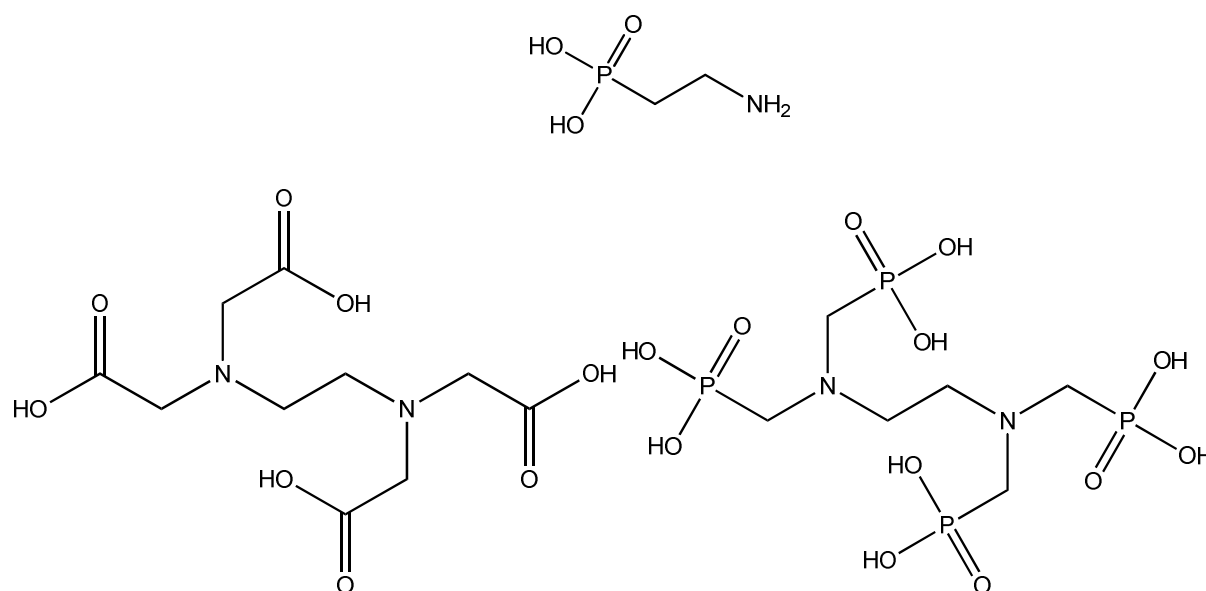
Významnými organickými deriváty kyseliny fosforečné jsou fosfinoxidy, fosfonové a fosfinové kyseliny [1]. Fosfonové kyseliny získáme nahrazením jedné OH skupiny organickým substituentem (Obrázek 1). Fosfinové kyseliny jsou deriváty kyseliny fosforečné, kde je nahrazena jedna OH skupina organickým substituentem a druhá atomem vodíku nebo jsou obě OH skupiny nahrazeny organickými substituenty v případě disubstituované fosfinové kyseliny (Obrázek 1). Fosfinoxidy jsou deriváty kyseliny fosforečné, kde jsou všechny OH skupiny nahrazeny organickými substituenty (Obrázek 1). Zajímavou skupinou derivátů kyseliny fosforečné jsou látky, které obsahují nejméně na jednom organickém řetězci aminovou skupinu. Kyseliny aminoalkylfosfonové a aminoalkylfosfinové jsou analoga k známějším aminokarboxylovým kyselinám [2]. Významnou skupinou těchto látek jsou ty, které mají atom dusíku spojen s atomem fosforu pouze methylenovým můstkem, a proto jsou v těsném kontaktu a mohou se vzájemně ovlivňovat [3]. Bylo připraveno mnoho sloučenin fosfonových a fosfinových kyselin i fosfinoxidů takto spojených methylenovými můstky s aminy.



Obrázek 1. Obecné struktury fosfonové kyseliny (vlevo), fosfinové kyseliny (uprostřed) a fosfinoxidu(vpravo)

1. Využití fosfonových, fosfinových kyselin a fosfinoxidů

Aminoalkylfosfonové a aminoalkylfosfinové kyseliny mají různorodé využití. Díky svým vlastnostem a biologické aktivitě jsou hojně používány v medicíně, v zemědělství a v průmyslu [4]. Jako první byly objeveny biologické vlastnosti u kyselin aminoalkylfosfonových, nejčastěji se můžeme setkat s kyselinou aminoethylfosfonovou (Obrázek 2), která se nachází jako součást buněčných membrán nebo oligopeptidů. Umělé aminoalkylfosfonové kyseliny působí převážně jako inhibitory enzymatických reakcí. Další oblastí využití je koordinace kovů, kde můžeme nahrazovat chelatující ligandy jako je H_4EDTA jejich fosforovými analogy (H_8EDTP) (Obrázek 2).

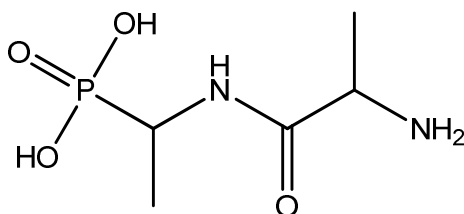


Obrázek 2. Kyselina aminoethylfosfonová (nahore), H_4EDTA (vlevo dole), H_8EDTP (vpravo dole)

Medicína

Aminoalkylfosfonové a aminoalkylfosfinové kyseliny se využívají v medicíně jako inhibitor enzymatických reakcí [5,6]. Nejčastěji inhibují proteázy. U běžných přírodních peptidů se předpokládá mechanismus hydrolýzy, při němž se molekula vody váže na karbonylovou skupinu za vzniku geminálního diolu, který má tetraedrickou strukturu. V aktivním centru enzymu je poután vodíkovými vazbami nebo koordinací na atom zinku, manganu či jiného přechodného kovu [3]. Potom dochází k zániku peptidové vazby. Fosfinové a fosfonové kyseliny mají na atomu fosforu tetraedrickou geometrii, čímž mohou být v aktivním centru enzymu vázány stejným způsobem jako výše zmíněný geminální diol, který se však na rozdíl

od fosfonových a fosfinových kyselin rozpadá. Díky tomu, že mohou být aminoalkylfosfinové a aminoalkylfosfonové kyseliny součástí peptidů, mohou snadno procházet přes buněčnou stěnu. Jako příklad využití je fosfono(di)peptid ALA–ALA(P) (Obrázek 3), který se dříve využíval jako antibiotikum [1].

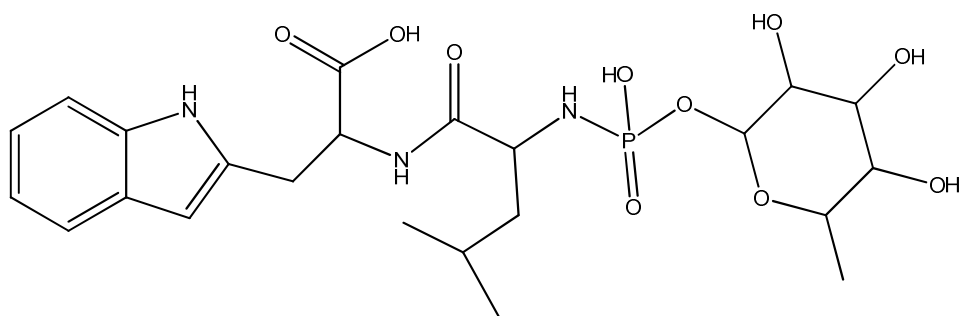


Obrázek 3. Fosfono(di)peptid ALA–ALA(P)

Uskupení N–C–P se využívá i při inhibici ureaz, což je enzym katalyzující hydrolýzu močoviny na amoniak a karbamát, který se rozloží na další molekulu amoniaku a oxidu uhličitého [1]. Uvolnění většího množství amoniaku způsobí zvýšení pH a tím umožní přežití patologických bakterií, které vedou k vředovým onemocněním, tvoření močových kamenů nebo až k jaterní encefalopatii. (Narušení funkce mozku v důsledku selhání jater.) Nejúčinnější inhibitory jsou založeny na fosfordiamidech, které ale vynikají špatnou termodynamickou stabilitou při kyselém pH, a proto se zkoumají analoga fosfonová a fosfinová s vyšší stabilitou.

Jedním z využití aminoalkylfosfinových kyselin je léčba HIV [2,6]. Aminoalkylfosfinové kyseliny se ukázali jako účinné inhibitory HIV proteázy. Byly objeveny dva typy inhibitorů. Lineární inhibitory jsou oligopeptidy obsahující většinou aromatické aminoalkylfosfinové kyseliny a P–N vazbu, jíž jsou připojeny ke zbytku peptidu. C₂-symetrické inhibitory využívají skutečnosti, že HIV proteáza je aktivní pouze po vzniku C₂-symetrického dimeru, což je pozice blokována inhibitorem.

Byla syntetizována řada inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (měnícího neaktivní prekurzor na aktivní formu), endothelin konvertujícího enzymu a neutrální endopeptidázy (skupina enzymů podílející se na hydrolýze peptidů) [7]. Díky inhibici biologické funkce těchto enzymů, které se podílejí na regulaci krevního tlaku, jsou tyto látky (Obrázek 4) potenciálními farmaky – antihypertenzivy, které jsou účinnými léky pro snížení krevního tlaku.



Obrázek 4. Příklad potencionálního antihypertenziva

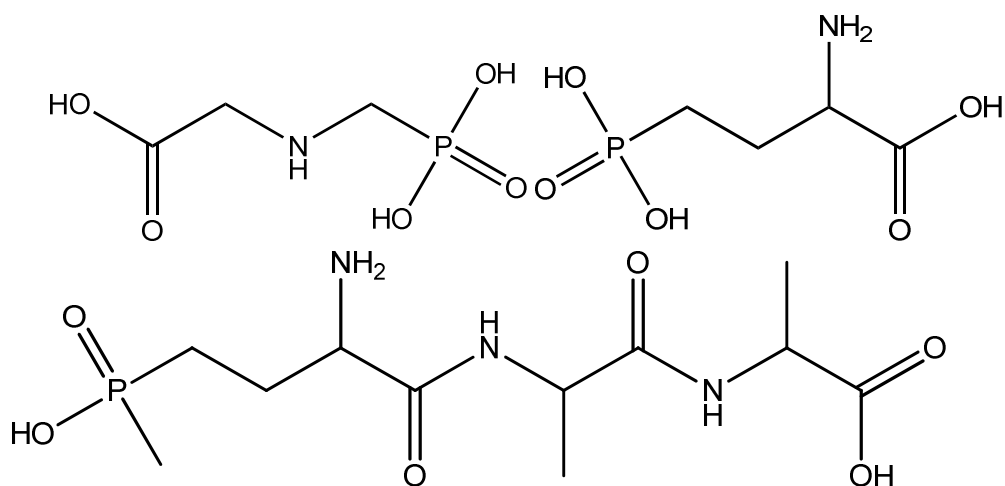
Některé aminoalkylfosfinové a aminoalkylfosfonové kyseliny jsou schopny účinně nahrazovat přírodní transmittory (látky umožňující přenos nervového vzruchu) a interagovat s receptory, které regulují polarizaci membrán synaptických zakončení a tím rychlost a intenzitu nervového signálu [1,3]. Jedná se často o látky se strukturou H_2N-R-X , kde R je různě dlouhý (3–7 atomů) uhlíkatý nasycený i nenasycený řetězec a X je karboxylová, sulfonová, fosfonová či fosfinová skupina. S malými strukturálními změnami se může výrazně měnit aktivita těchto molekul. Tím dostáváme široké spektrum látek s odstupňovanými účinky, díky čemuž lze vyvíjet nová farmaka pro léčbu nervových poruch.

Změnou aminoalkylfosfinových a aminoalkylfosfonových kyselin na aminoalkylfosfinoxidy dochází ke změně biologických vlastností [1,8,9]. Aminolalkylfosfinoxidy jsou známy jako inhibitory jednotlivých synapsí nervového systému. Což dává možnost ke vzniku mnoha nových léků nervového systému. Fosfinoxidy regulují množství vápníku v glutamových receptorech v synapsích [9]. Jejich účinnost je závislá na délce řetězce mezi atomy fosforu a dusíku a na substituentech na atomu dusíku. Největší regulační účinnost poskytuje molekula s methylenovým můstkem mezi atomy fosforu a dusíku a s dalšími dvěma substituenty na atomu dusíku [1,8,9]. Nejčastěji se používají fosfinoxidy s dvěma fenylovými skupinami na fosforu, kde jejich substituenty dále zvyšují regulační schopnosti. Další výhodou této skupiny látek je jejich dobrá dostupnost a nízká cena.

Zemědělství

Jedno z dalších využití kyselin fosfinových a fosfonových je v zemědělství [3,8,9,11]. Nejčastěji používané herbicidy s fosforovými atomy jsou glyphosát, gluphosinát a bialaphos (Obrázek 5) [3]. Bylo testováno mnoho dalších aminoalkylfosfonových a fosfinových kyselin, avšak díky své šetrnosti k životnímu

prostředí, nízké toxicitě, ale hlavně nízké ceně se stále používají tyto tři. Nejširším předmětem výzkumu byla heterocyklická analoga těchto tří sloučenin a jejich fluorované deriváty, neboť u nich bylo pozorováno řádové zvýšení herbicidní a fungicidní aktivity.



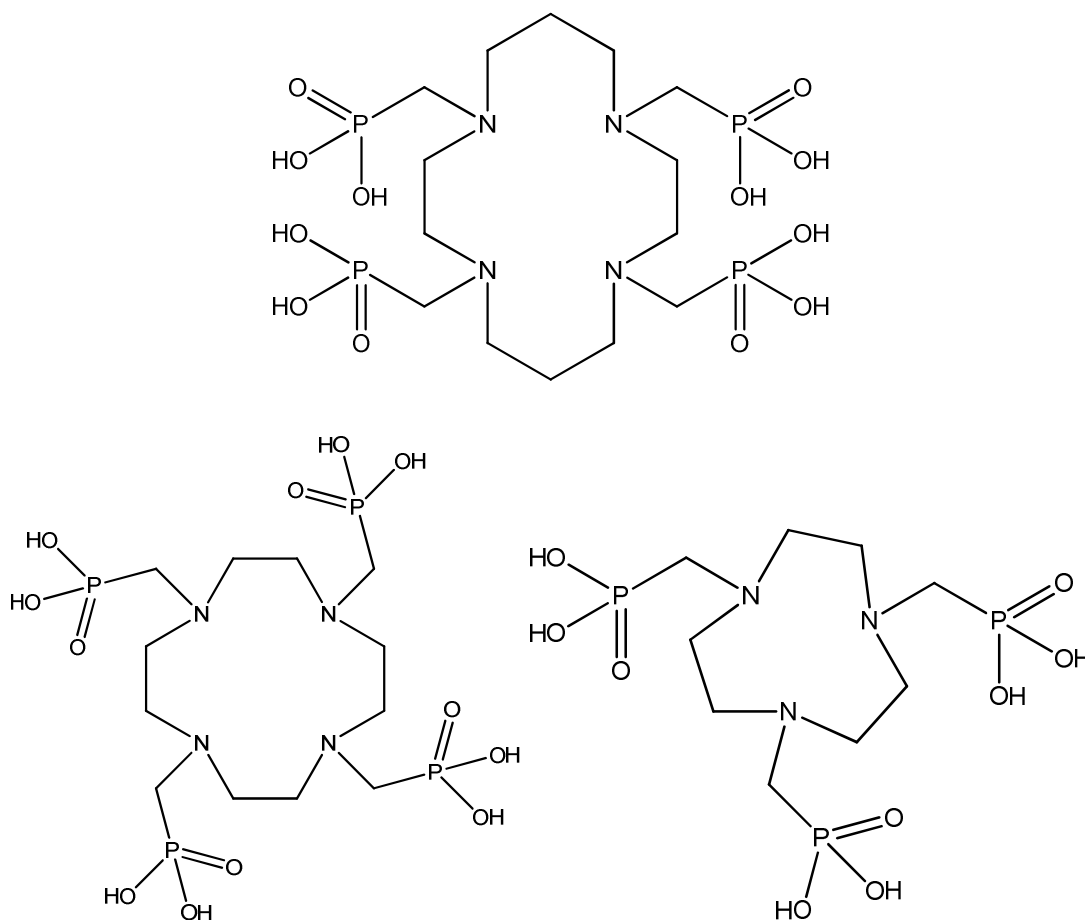
Obrázek 5. Glyphosát (vlevo nahoře), gluphosinát (vpravo nahoře), bialaphos (dole)

Chelatační činidla

Aminoalkylfosfonové, aminoalkylfosfinové kyseliny a aminoalkylfosfinoxydy, jsou vhodnými náhradami karboxylových analogů, které slouží ke koordinaci kovů. Bylo připraveno mnoho fosforových analogů k chelatačním činidlům jako je například H_4EDTA , která se nejčastěji používá v analytické chemii ke stanovení množství kovů v roztocích, je označována jako Chelaton 3. Jejím fosfonovým analogem je H_8EDTP , kde jsou nahrazeny skupiny karboxylových kyselin deriváty kyseliny fosforečné.

Významnou skupinou fosfonátů a fosfinátů jsou makrocyclické polyaminofosfonáty a fosfináty, které jsou schopné pevně vázat ionty lanthanoidů a vhodných přechodných kovů [1]. Vzniklé komplexy bývají kineticky inertní a dostatečně termodynamicky stále, díky čemuž by mohly sloužit jako kontrastní látky pro molekulární zobrazovací metody MRI (magnetická rezonanční tomografie), PET (pozitronová emisní tomografie), SPECT (jednofotonová emisní tomografie) nebo pro cílenou radioterapii [12]. Tvorba stabilních komplexů zabraňuje intoxikaci těla danými ionty kovů. Základem chelátů je polyazamakrocyclický kruh. Velikost makrocyccku, počet dusíků, druhy a množství navázaných postranních řetězců významně ovlivňuje termodynamickou stálost a kinetickou inertnost komplexů.

Pendantní ramena obsahují většinou acetátové, fosfonátové nebo fosfinátové skupiny (Obrázek 6).



Obrázek 6. H₈TETP (nahore), H₈DOTP (vlevo dole), H₆NOTP (vpravo dole)

Průmysl

Dalším možným využitím aminoalkylfosfinoxidů je extrakce kovů do organické fáze [13,14,15]. Aminoalkylfosfinoxidy se vyznačují tepelnou stabilitou a stabilitou v silně kyselém prostředí, a proto se zdají být ideálními látkami pro extrakci kovů. Další výhodou je možnost připravit aminoalkylfosfinoxidy s lipofilním řetězcem, které potom snadno přecházejí do organické fáze i po navázání na kov. Tyto lipofilní fosfinoxidy se ukázali jako selektivní pro kovy v závislosti na dalších substituentech. Jednotlivé aminoalkylfosfinoxidy potom dobře koordinují samarium, lutetium, dysprosium, neodýmium a ytterbium nebo skandium [9,14]. Jako extrakční činidlo pro skandium byl připraven bisfosfinoylamin [13,14]. Tento komplex přechází přes membránu do organické fáze daleko rychleji než komplexy měďnaté, kobaltnaté a hlinité. Bisfosfinoylamin jako extrakční činidlo pro indium a gadolinium už poskytoval mnohem horší výsledky než se skandiem.

2. Acidobazické a komplexotvorné vlastnosti

O acidobazických vlastnostech aminoalkylfosfinových a fosfonových kyselin je nejvíce známo v roztocích [1]. Nejvíce bylo zjištěno o aminoalkylfosfonových kyselinách, o něco méně byly zkoumány aminoalkylfosfinové kyseliny a vůbec nejméně víme o aminoalkylfosfinoxidech. Aminoalkylfosfinoxidy nemají žádnou OH skupinu, a proto nemůže dojít k deprotonizaci. Fosfinové skupiny mohou mít po deprotonizaci náboj -1 , protože mají pouze jednu OH skupinu [3]. Fosfonové kyseliny potom se svými dvěma skupinami mohou deprotonizovat částečně nebo úplně podle kyselosti prostředí. Oproti aminoalkylkarboxylových kyselin jsou aminoalkylfosfinové a aminoalkylfosfonové kyseliny mnohem kyselejší (Tabulka 1). Amino skupina fosfonátu je bazičtější díky delokalizaci záporného náboje PO_3^{2-} . Na rozdíl od karboxylových kyselin, které mají karboxylovou skupinu planární, mají fosfonové a fosfinové kyseliny tetraedrické uspořádání.

Tabulka 1: Hodnoty pK_A některých aminokyselin a jejich fosforových analogů [1,15,16].

Sloučenina	Obecný vzorec	$pK(\text{NH}_2)$	pK (kyselá funkce)
Aminokarboxylová kyselina	$\text{NH}_2\text{CHR}\text{COOH}$	8,5 – 9,5	2,0 – 3,0
Aminofosfinová kyselina	$\text{NH}_2\text{CHR}^1\text{P}(\text{O})\text{R}^2\text{OH}$	8,0 – 9,0	0,5 – 1,5
Aminofosfonová kyselina	$\text{NH}_2\text{CHRP}(\text{O})(\text{OH})_2$	9,5 – 10,5	0,5 – 1,5 5,0 – 6,0
Aminofosfinoxid	$\text{NH}_2\text{CHR}^1\text{P}(\text{O})\text{R}^2\text{R}^3$	4,3 – 6,2	—

Bazicitu sloučenin klesá dle řady aminoalkylfosfonáty > aminoalkylkarboxyláty > aminoalkylfosfináty > aminoalkylfosfinoxidy [3]. Další faktory ovlivňující acidobazické chování těchto sloučenin jsou závislé na jejich substituentech [1,16]. Kyselost fosfonátů a fosfinátů je závislá na indukčním efektu substituentů, a to tak, že čím je větší záporný indukční efekt, tím nižší pK_A kyselina vykazuje.

Koordinační chování fosfinových kyselin a fosfinoxidů je mnohem méně popsáno než chemie fosfonových kyselin [3]. Aminoalkylfosfinové kyseliny tvoří

s dvojmocnými kovy méně stálé komplexy než jejich fosfonová a karboxylová analoga.

V komplexech jsou nejčastěji amino skupiny protonované, což je způsobeno tím, že krystaly jednotlivých komplexů se podařilo získat z kyselých roztoků. Díky intramolekulárním vodíkovým vazbám jsou fosfonové a fosfinové kyseliny schopné tvořit cyklické struktury.

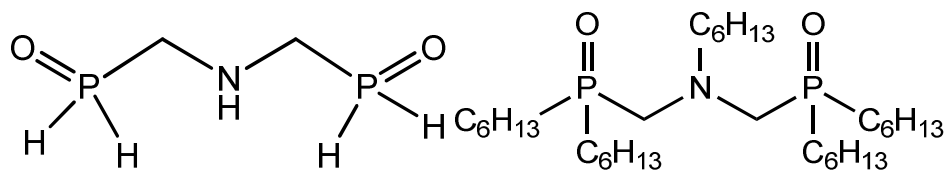
Aminoalkylfosfonové kyseliny tvoří s dvojmocnými kovy v poměru M:L = 1:1 stabilnější komplexy než aminokarboxylové kyseliny [3]. Pro poměr M:L = 1:2 je již stabilita těchto komplexů srovnatelná. Vyšší bazicita fosfonových ligandů je zde kompenzována větší sterickou náročností fosfonové skupiny. Významným faktorem je také dvojnásobný náboj fosfonátu, kdy druhá molekula ligandu přistupuje již k neutrálnímu komplexu. Ze stejných důvodů komplexují mnohem lépe kovy s vyšším nábojem, kde stabilizují vysoký náboj centrálního atomu lépe než aminokarboxylové kyseliny.

Ve většině krystalových struktur komplexů je ligand koordinován atomem kyslíku na fosfonové skupině a aminová skupina je protonizovaná [17,18]. Proto vznikají polymerní struktury, kde fosfonová kyselina tvoří můstky ionty kovu.

Fosfinové skupiny tvoří můstky s centrálním atomem, atom dusíku se nekoordinuje a je protonizovaný a vázaný vodíkovými můstky s ostatními atomy v krystalu [1,3].

Koordinace aminoalkylfosfinoxidů probíhá snadno v poměru M:L = 1:1, o něco méně ochotně reagují s kovy v poměru 1:2, vždy za účasti dalších odlišných ligandů. Pro železo jsou nejčastěji dalšími ligandy karbonyly, pro ruthenium jsou dalšími ligandy organické aromatické sloučeniny a halogeny [3,8,10,19]. Často se poté ligandy nacházejí vůči sobě v trans konformaci. Ke koordinaci dochází výhradně přes atom kyslíku, zatímco atom dusíku může sloužit k stabilizaci komplexu pomocí vazeb s ostatními ligandy [20]. Atom dusíku potom tvoří vodíkové můstky s polárními rozpouštědly nebo případně s ostatními ligandy. Aminoalkylfosfinoxidy dobře koordinují skandium (bis(fosfinoyl)amin) nebo některé lanthanoidy (bis(dihexylphosphinylmethyl)octylamine) (Obrázek 5) [14,15,16]. Dvě molekuly (bis(fosfinoyl)aminu) se vážou na všech šest koordinačních míst skandia pomocí

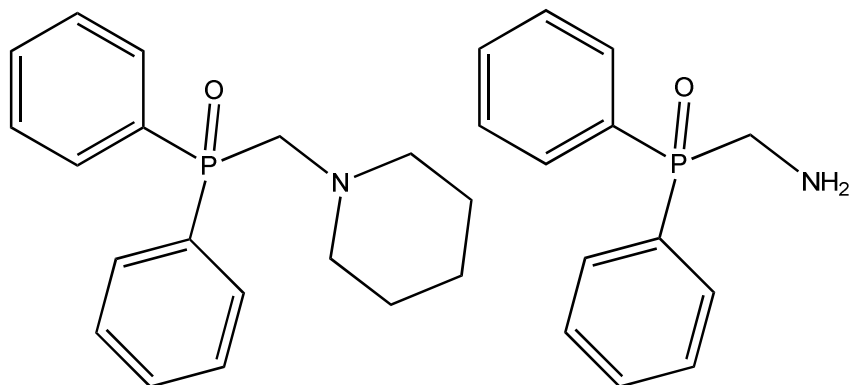
atomů dusíku a kyslíku, který nese atom fosforu, a tvoří tak chelát. Byly objeveny i smíšené komplexy beryllia s fosfinoxydy a chloristanovými anionty [20].



Obrázek 7. Bis(fosfinoyl)amin (vlevo), bis(dihexylphosphinylmethyl)octylamine (vpravo)

3. Cíl práce

Cílem této práce je syntéza dvou vybraných aminoalkylfosfinoxidů (Obrázek 7).



Obrázek 8. N-piperidyl-methyl(difeny)fosfinoxid (vlevo), aminomethyl(difeny)fosfinoxid (vpravo)

IV. Experimentální část

1. Chemikálie

Všechny chemikálie, které byly použity, jsou z komerčních zdrojů (Sigma-Aldrich, Lachema) a pokud není uvedeno jinak, nebyly chemikálie dále čištěny.

Tetrahydrofuran

V 250 ml tetrahydrofuranu byly suspendovány cca 2 g oxidu fosforečného pro odstranění vody. Směs byla destilována pod argonovou atmosférou. Bylo jímáno přibližně 200 ml sušeného tetrahydrofuranu.

Hexan

V 250 ml hexanu byly suspendovány cca 2 g oxidu fosforečného pro odstranění vody. Směs byla destilována pod argonovou atmosférou. Bylo jímáno přibližně 200 ml sušeného hexanu.

p-Xylen

V 200 ml xylenu byly suspendovány cca 2 g oxidu fosforečného a směs byla ponechána cca 10 minut stát. Následně byla směs vakuově destilována a bylo získáno přibližně 185 ml suchého p-xylynu.

Chlordifenyfosfin

Chlordifenyfosfin byl vakuově destilován při tlaku 67 pascalů, kvůli vyčištění od oxidované formy. Bod varu za tohoto tlaku byl 119 °C.

2. Experimentální metody

Tenkovrstvá chromatografie

Chromatografie na tenké vrstvě byla prováděna s mobilní fází EtOAc : Hexan v různých poměrech (nejčastěji však v poměru 1:1) na fluorescenčních hliníkových destičkách pokrytých silikagelem. Látky byly detekovány pomocí UV lampy, par jodu nebo ninhydrinu.

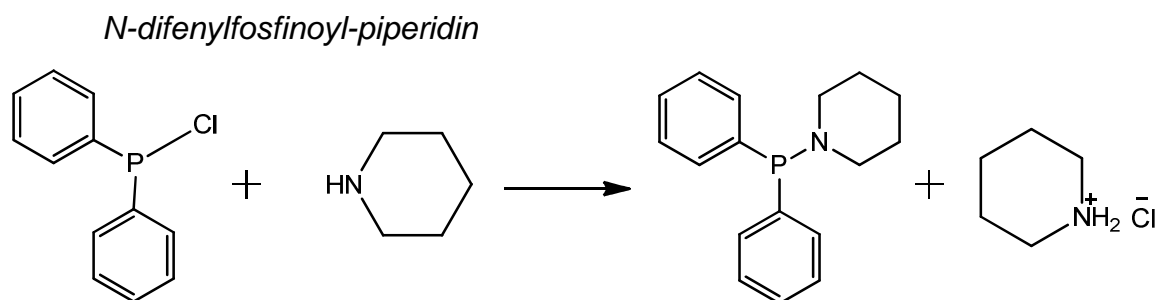
Spektroskopie NMR

Veškerá spektra byla měřena na přístroji Varian VNMRs 300 při 25 °C. Jako standarty měření byly používány kyselina fosforečná ($\delta = 0$ ppm) pro ^{31}P spektra a TMS ($\delta = 0$ ppm) pro ^1H spektra.

Hmotnostní spektrometrie

Hmotnostní spektrometrie byla měřena se vzorky rozpuštěnými v methanolu. Byl použit přístroj Esquire 3000, ionizace byla prováděna pomocí ESI a ionty byly detekovány metodou IT.

3. Syntetická část



Obrázek 9. Rovnice přípravy *N*-difenylofosfinoyl-piperidinu

Trojhrdlá baňka byla opatřena přívodem argonu bublačkou a septem, poté do ní byl zaveden argon a baňka jím byla vyfoukána. Proud argonu byl regulován tak, aby v bublačce vznikala jedna bublina za sekundu. Do baňky bylo přidáno 2,0 g (9,1 mmol) čištěného chlordifenylofosfinu v 70 ml sušeného tetrahydrofuranu [8]. Do baňky bylo za stálého míchání v ledové lázni přikapáno 2,6 g (30,0 mmol) piperidinu v 30 ml sušeného tetrahydrofuranu. Chladicí lázeň byla odstraněna a reakce byla dále míchána 24 hodin. Reakční směs byla zfiltrována na fritě do 250 ml baňky. Filtrát byl odpařen a směs byla rozpuštěna v 10 ml dichlormethanu a nechána stát přes noc. Vyloučený piperidinhydrochlorid byl zfiltrován na fritě. Filtrát byl odpařen a směs byla rozpuštěna v 3 ml dichlormethanu. Roztok byl převeden do menší kádinky a bylo přidáno 10 ml hexanu. Roztok se po přidání hexanu zakalil. Krystalizací bylo získáno 1,66 g čistého produktu. Výtěžek činil 67 %.

Charakterizace: NMR: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 29,0$ ppm (1P, s)

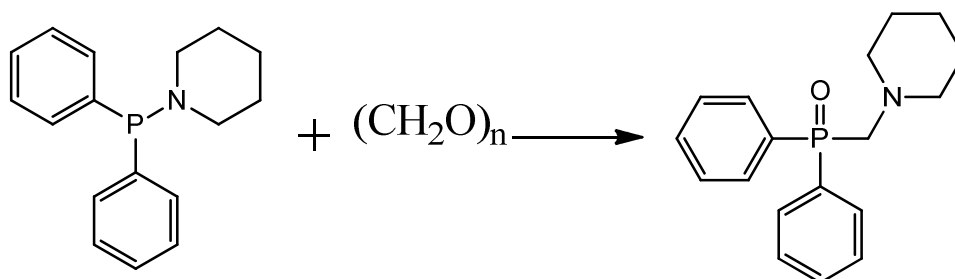
^1H (CDCl_3) $\delta = 1,56$ ppm (6H, m, piperidin)

$\delta = 3,00$ ppm (4H, m, piperidin)

$\delta = 7,44$ ppm (6H, m, aromatika)

$\delta = 7,86$ ppm (4H, m, aromatika)

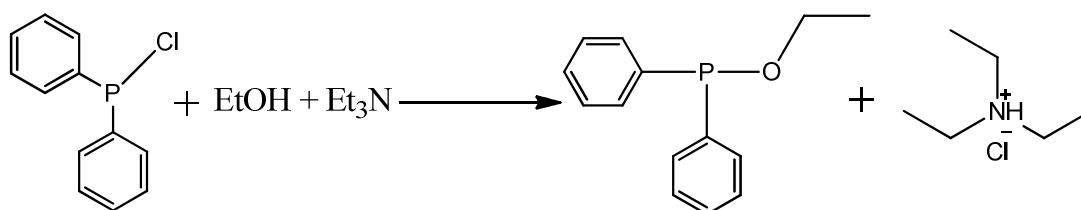
N-piperidyl-methyl(difeny)fosfinoxid



Obrázek 10. Rovnice přípravy *N*-piperidyl-methyl(difeny)fosfinoxidu

V 50ml baňce bylo rozpuštěno 2,13 g (7,77 mmol) *N*-difenyfosfinoyl-piperidinu v 40 ml toluenu [8]. Do reakční směsi bylo přidáno 2,0 g (81 mmol) paraformaldehydu. Reakční směs byla zahřívána 12 hodin na 100 °C. Reakční směs byla zfiltrována na fritě a filtrát byl odpařen na odparce. NMR spektroskopie ukázala, že výsledný produkt se nepodařilo syntetizovat.

Etyldifenyfosfinit



Obrázek 11. Rovnice přípravy etyldifenyfosfinitu

25,0 g (0,11 mol) chlordifenyfosfinu bylo rozpuštěno v 85 ml sušeného hexanu. Roztok chlordifenyfosfinu byl poté vychlazen v lednici. V 500ml baňce bylo v 250 ml sušeného hexanu rozpuštěno 10,0 g (0,22 mol) ethanolu a 15,0 g (0,15 mol) triethylaminu. Za stálého míchání a chlazení ledovou lázní byl přikapán

vychlazený roztok chlordifenyfosfinu. Reakce byla dále chlazená a ponechána míchat 4 hodiny. Směs byla zfiltrována na fritě a filtrát byl odpařen na odparce. Směs byla vakuově destilována. Při 250 Pa byla jímána frakce s teplotou varu 119 °C. Bylo získáno 9,49 g čistého ethyldifenyfosfinitu. Výtěžek byl 36 %.

Charakterizace: NMR: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 107,0$ ppm (1P, s)

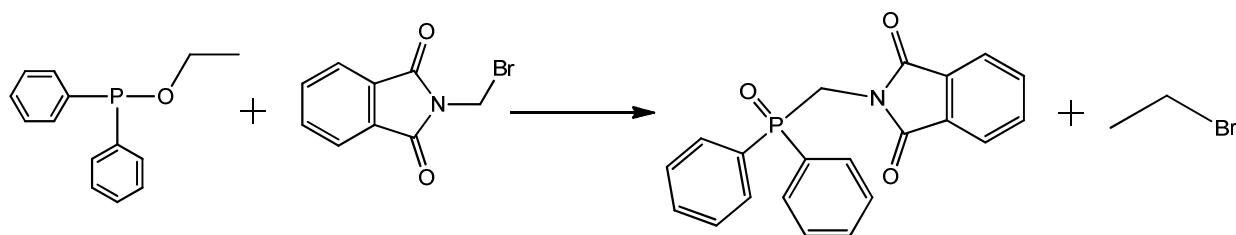
^1H (CDCl_3) $\delta = 1,36$ ppm (3H, t, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$, $^3J_{\text{H—H}} = 9$ Hz)

$\delta = 3,98$ ppm (2H, m, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—P}$)

$\delta = 7,38$ ppm (4H, m, aromatika)

$\delta = 7,56$ ppm (6H, m, aromatika)

N-ftalimidomethyl(difeny)fosfinoxid



Obrázek 12. Rovnice přípravy *N*-ftalimidomethyl(difeny)fosfinoxid

250ml trojhrdlá baňka byla opatřena přívodem argonu, zpětným chladičem s bublačkou a špuntem [21]. Do takto sestavené aparatury byl přidán roztok 1,5 g (6,3 mmol) brommethylftalimidu v 100 ml sušeného *p*-xylenu. Za stálého míchání bylo do směsi přidáno 3,0 g (12 mmol) ethyldifenyfosfinitu. Směs byla refluxována za stálého míchání 12 hodin (140 °C). Pevná část, která se vyloučila při ochlazování, byla zfiltrována na fritě a vysušena ve vakuovém exikátoru. Bylo získáno 0,86 g *N*-ftalimidomethyl(difeny)fosfinoxid, což činilo výtěžek 38 %.

Charakterizace: NMR: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 26,9$ ppm (1P, s)

^1H (CDCl_3) $\delta = 4,63$ ppm (2H, d, $-\text{P}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-$, $^2J_{\text{P}-\text{H}} = 3$ Hz)

$\delta = 7,51$ ppm (6H, m, aromatika)

$\delta = 7,68$ ppm (2H, m, aromatika)

$\delta = 7,78$ ppm (2H, m, aromatika)

$\delta = 7,88$ ppm (4H, m, aromatika)

MS: (-): 360,1 g $[\text{M}-\text{H}]^-$

721,2 g $[2\text{M}-\text{H}]^-$

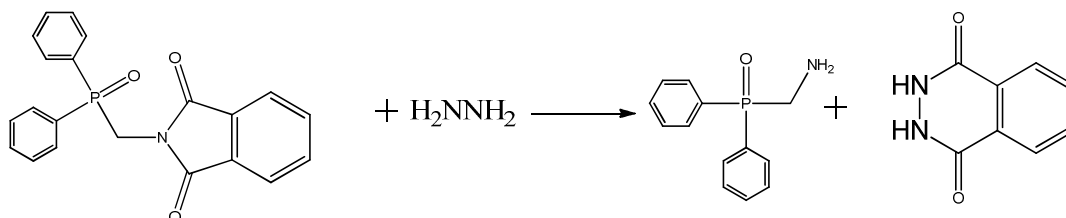
(+): 362,3 g $[\text{M}+\text{H}]^+$

384,3 g $[\text{M}+\text{Na}]^+$

400,3 g $[\text{M}+\text{K}]^+$

745,3 g $[2\text{M}+\text{Na}]^+$

Aminomethyl(difenyl)fosfinoxid



Obrázek 13. Rovnice přípravy aminomethyl(difenyl)fosfin oxidu

V 50ml baňce bylo rozpuštěno 0,5 g (1,4 mmol) *N*-ftalimidomethyl-(difenyl)fosfinoxidu v 3 ml ethanolu [22]. Do směsi bylo přidáno 0,1 g (2,0 mmol) monohydratovaného hydrazinu. Směs byla míchána v uzavřené baňce 18 hodin a poté byla baňka opatřena zpětným chladičem a směs byla refluxována dalších 5 hodin. Následně byla směs zfiltrována na fritě a filtrát byl odpařen. Bylo získáno 0,14 g (0,60 mmol) aminomethyl(difenyl)fosfinoxidu, což činilo výtěžek 43 %.

Charakterizace: NMR: ^{31}P (CDCl_3) $\delta = 41,2$ ppm (1P, s)

^1H (CDCl_3) $\delta = 3,54$ ppm (2H, d, $-\text{P}-\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}_2$, $^2J_{\text{P}-\text{H}} = 3$ Hz)

$\delta = 7,48$ ppm (6H, m, aromatika)

$\delta = 7,56$ ppm (4H, m, aromatika)

MS: (+) 230,8 g $[\text{M}+\text{H}]^+$

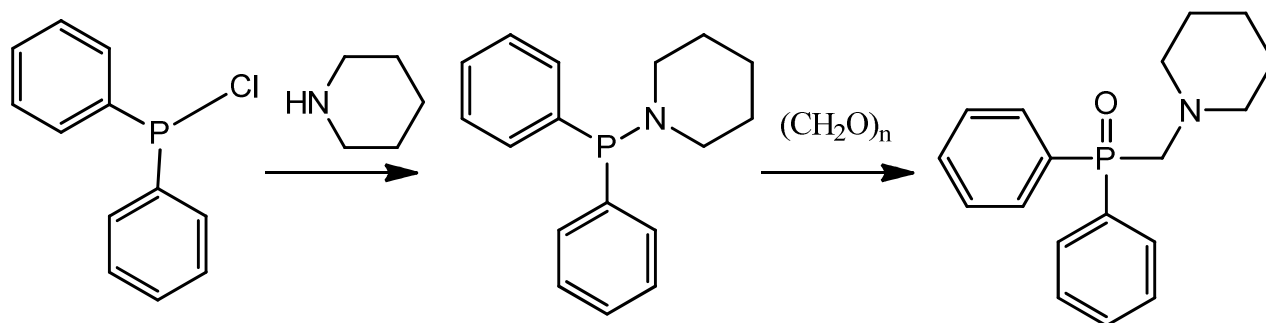
459,3 g $[\text{2M}+\text{H}]^+$

482,0 g $[\text{2M}+\text{Na}]^+$

V. Výsledky a diskuze

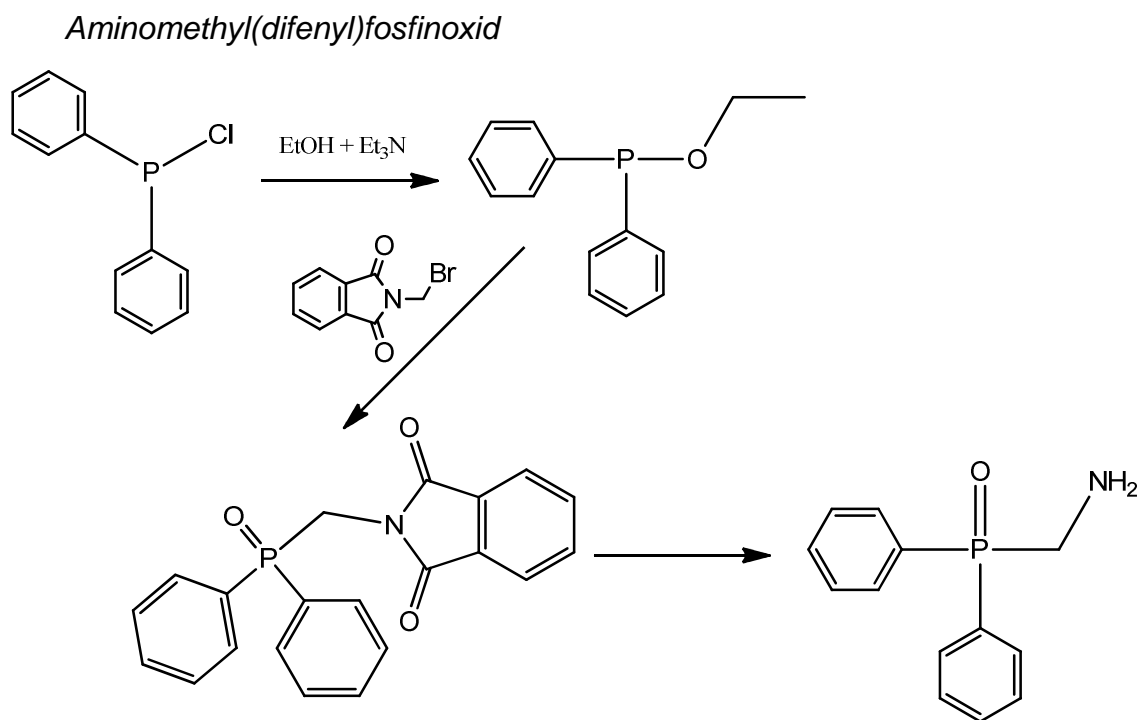
1. Syntéza

N-piperidyl-methyl(difenyl)fosfinoxid



Obrázek 14. Schéma přípravy *N*-piperidyl-methyl(difenyl)fosfinoxidu

N-piperidyl-methyl(difenyl)fosfinoxid byl připravován dvoukrokově (Obrázek 14) [8]. Prvním krokem byla reakce chlordifenylfosfinu s piperidinem, při které vzniká *N*-difenyl-fosfinoyl-piperidin. Tato reakce je silně exotermická, a proto musí být při míchání chlazená. Chlordifenylfosfin je náchylný k oxidaci a z toho důvodu je reakce prováděna v suchých rozpouštědlech pod argonovou atmosférou. Trojnásobný nadbytek piperidinu byl použit pro lepší výtěžek reakce a z důvodu reakce s chloridovým aniontem obsaženým v chlordifenylfosfinu. Reakcí piperidinu s chloridovými anionty vzniká piperidinhydrochlorid, který je v tetrahydrofuranu částečně rozpustný. Piperidinhydrochlorid obsažený v roztoku tetrahydrofuranu byl odstraněn přechodem z tetrahydrofuranu do dichlormethanu, kde je součin rozpustnosti piperidinhydrochloridu zanedbatelný. Piperidinhydrochlorid krystaluje z dichlormethanu v podobě bezbarvých jehlicových krystalů. Následující reakce *N*-piperidyl-methyl(difenyl)fosfinoxidu s paraformaldehydem prováděná dle literatury neproběhla [8]. Bylo vyzkoušeno prodloužit reakční dobu z 12 hodin na 72 hodin. Po takto upravených podmínkách docházelo k rozpadu sloučeniny za vzniku s největší pravděpodobností kyseliny difenylfosfonové. Bylo vyzkoušeno použití 10 násobného nadbytku paraformaldehydu, avšak za těchto reakčních podmínek docházelo k rozpadu na několik sloučenin obsahující atom fosforu.



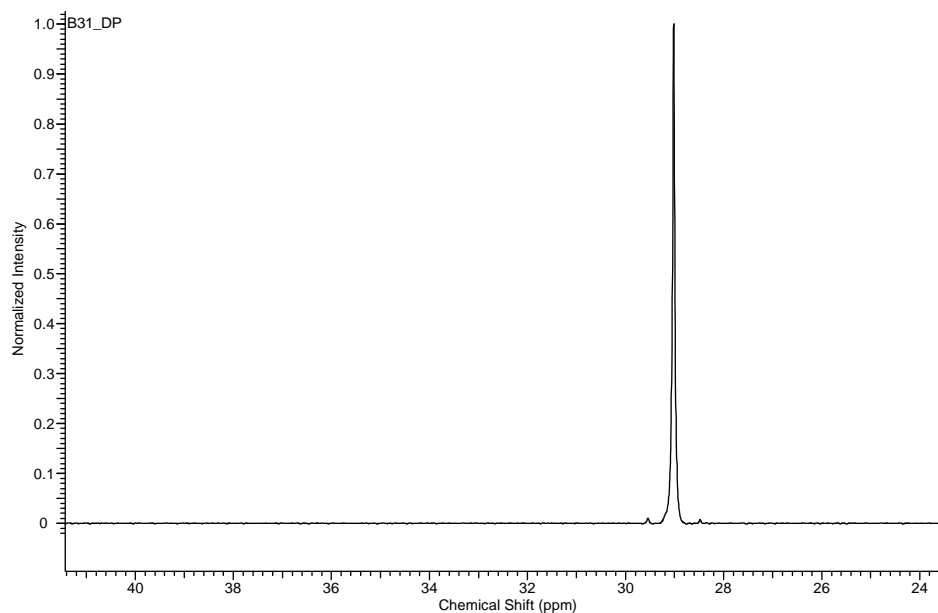
Obrázek 15. Schéma přípravy aminomethyl(difeny)fosfinoxidů

Aminomethyl(difeny)fosfinoxid byl připraven ve třech krocích (Obrázek 15). Prvním krokem je příprava ethyldifenyfosfinitu. Reakce je silně exotermická, a proto byl chlordifenyfosfin k ethanolu přikapán za stálého chlazení ledovou lázní a směs byla ponechána reagovat za stálého chlazení ledovou lázní. Triethylamin je do reakční směsi přidáván jako báze pro bránění rozpadu ethyldifenyfosfinitu na difenyfosfinoxid. Reakce neposkytuje vysoký výtěžek, protože část produktu je ztracena při filtraci velkého množství vyloučeného triethylaminhydrochloridu. Vakuovou destilací však získáváme snadno čistý produkt. Druhým krokem je reakce ethyldifenyfosfinitu s brommethylftalimidem za vzniku *N*-ftalimidomethyl(difeny)fosfinoxidů [21]. Výchozí látky jsou náchylné na oxidaci, a proto bylo nutné vysušit rozpouštědlo a reakci provádět pod argonovou atmosférou. Díky velkému rozdílu součinu rozpustnosti produktu v *p*-xylenu za horka a za studena byl *N*-ftalimidomethyl(difeny)fosfinoxid vysrážen z roztoku ochlazením reakční směsi na pokojovou teplotu. Nezareagované výchozí látky zůstaly naproti tomu v roztoku, a proto nebylo nutné produkt dále čistit. Třetím krokem je reakce *N*-ftalimidomethyl(difeny)fosfinoxidů s monohydratovaným hydrazinem za vzniku aminomethyl(difeny)fosfinoxidů [22]. K úplnému rozpuštění výchozích látek do roztoku bylo třeba suspenzi míchat více než dvě hodiny. Po delším čase se však z roztoku začala

srážet bílá pevná látka (ftalhydrazid), která byla dočasně rozpuštěna zahřátím k varu reakční směsi. Po ukončení refluxu byla reakční směs zfiltrována na fritě a v roztoku zůstal pouze produkt.

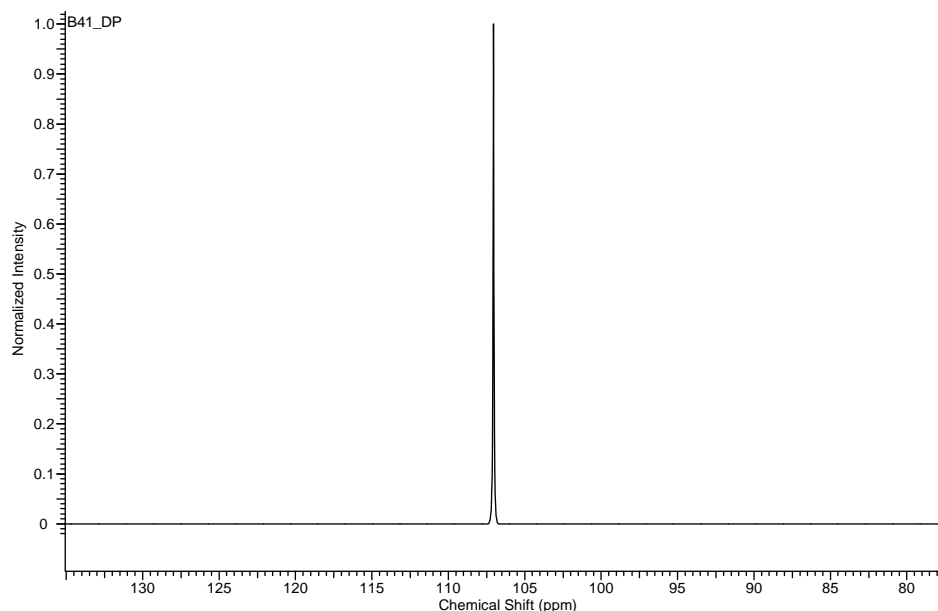
2. NMR spektroskopie

Dekaplovaná ^{31}P NMR spektroskopie



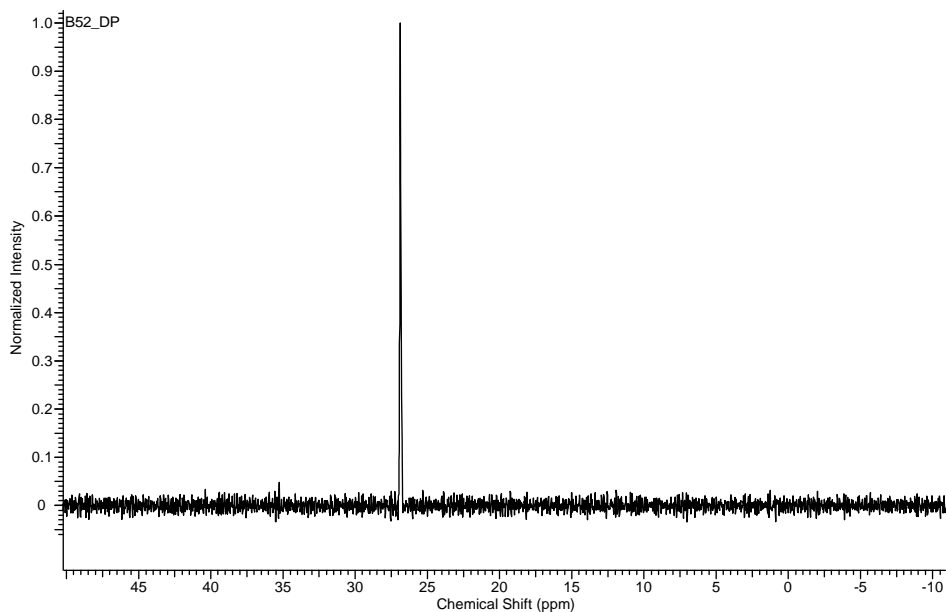
Obrázek 16. Dekaplované ^{31}P NMR spektrum *N*-difenyfosfinoyl-piperidinu

V dekaplovaném ^{31}P NMR spektru *N*-difenyfosfinoyl-piperidinu (Obrázek 16) je vidět hlavní signál (29,0 ppm). Produkt obsahoval pouze signál fosforu výsledného produktu.



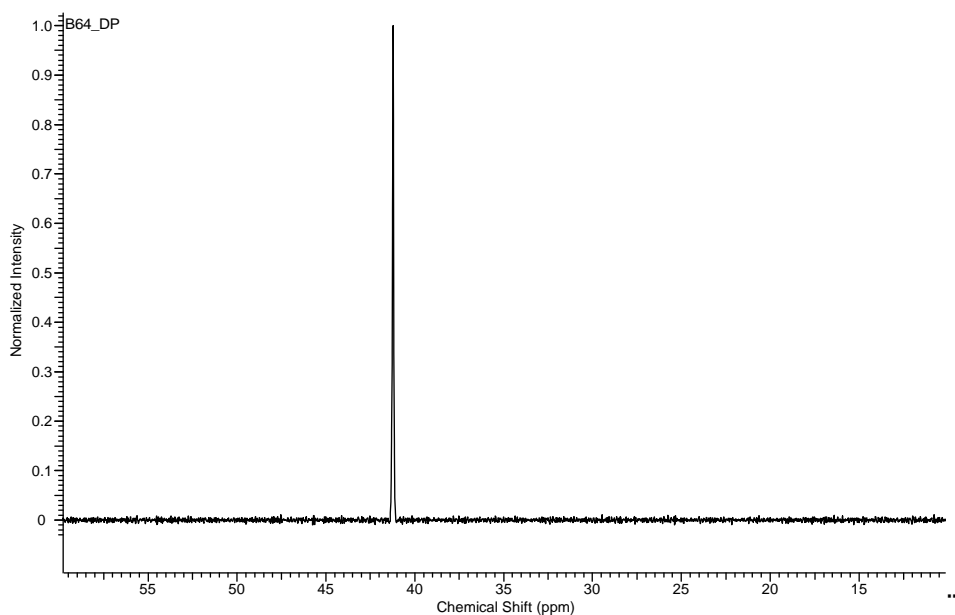
Obrázek 17. Dekaplované ^{31}P NMR spektrum ethyldifenyfosfinitu

Dekaplované ^{31}P NMR spektrum ethyldifenyfosfinitu (Obrázek 17) nám ukazuje, že po reakci a vakuové destilaci reakční směsi byl předestilován pouze produkt. Produkt vykazuje v dekaplovaném spektru singlet s posunem 107,0 ppm.



Obrázek 18. Dekaplované ³¹P NMR spektrum *N*-ftalimidomethyl(difeny)fosfinoxidu

Dekaplované ³¹P NMR spektrum *N*-ftalimidomethyl(difeny)fosfinoxidu (Obrázek 18) vykazuje jeden singlet s posunem 26,9 ppm. Je zřejmé, že vysrážený produkt obsahuje pouze jednu molekulu obsahující fosfor a protože výchozí látka obsahující fosfor ethyldifenyfosfinit má ve spektru signál s posunem 107,0 ppm, je zřejmé, že k chemické reakci dochází.

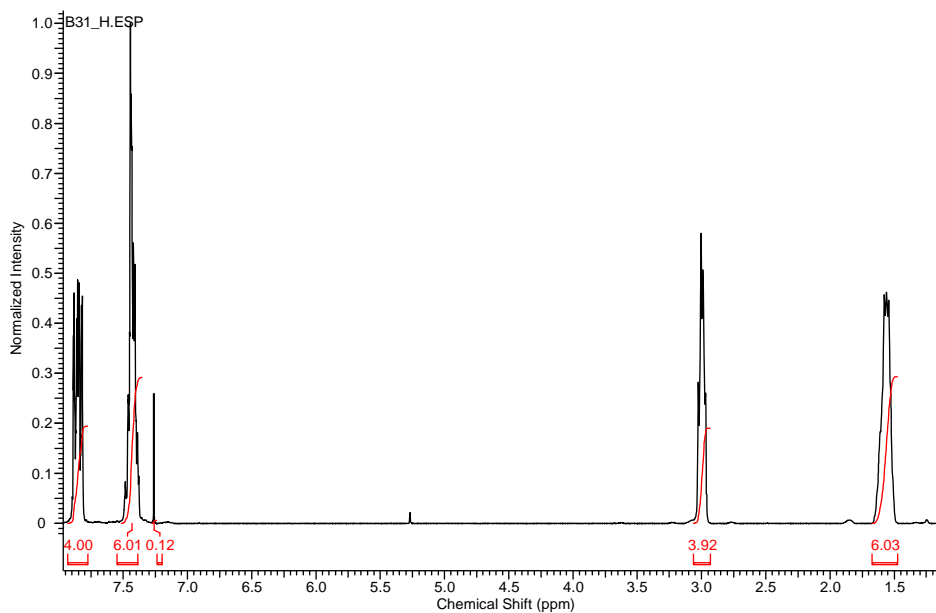


Obrázek 19. Dekaplované ³¹P NMR spektrum aminomethyl(difeny)fosfinoxidu

V dekaplovaném ³¹P NMR spektru aminomethyl(difeny)fosfinoxidu (Obrázek 19) byl naměřen pouze jediný singlet s posunem 41,2 ppm. Z toho je zřejmé, že výsledný odparek obsahuje pouze jedinou molekulu obsahující fosfor.

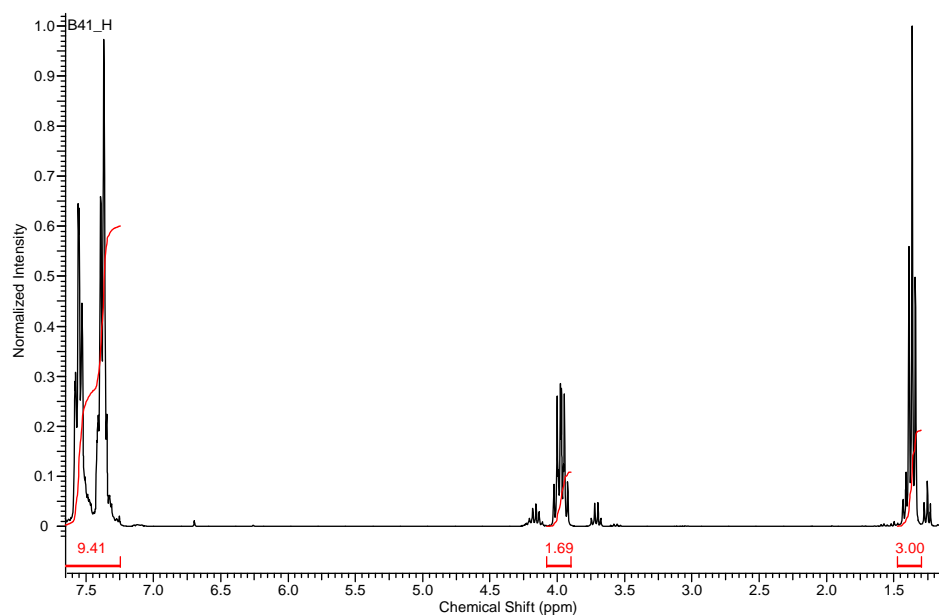
Posun je rozdílný od posunu signálu výchozí látky, která obsahovala fosfor (*N*-ftalimidomethyl(difenyl)fosfinoxid).

^1H NMR spektroskopie



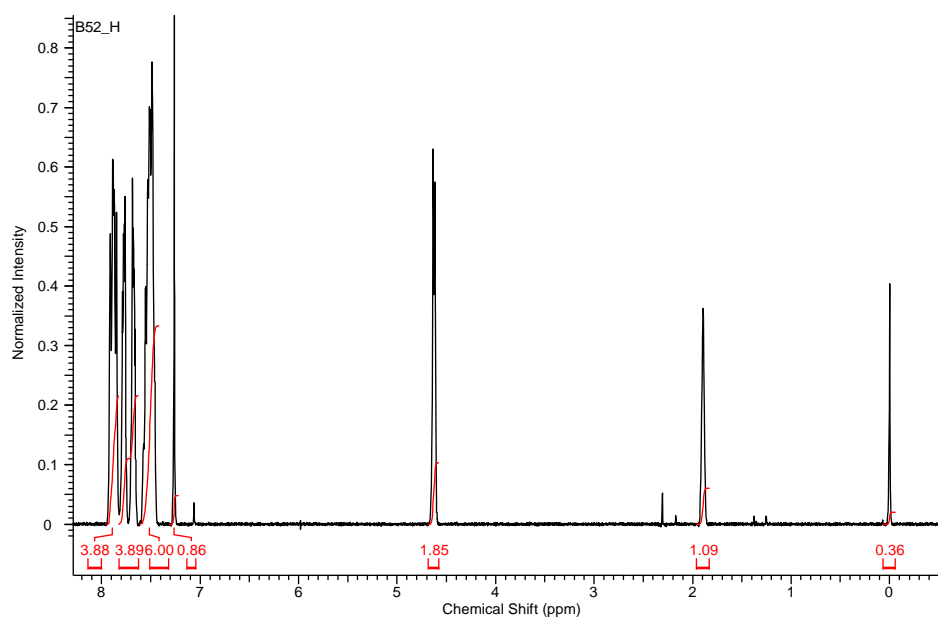
Obrázek 20. ^1H NMR spektrum *N*-difenylfosfinoyl-piperidinu

^1H NMR spektrum *N*-difenylfosfinoyl-piperidinu (Obrázek 20) zobrazuje 4 multiplety s posuny 1,56 ppm, 3,00 ppm, 7,44 ppm, 7,86 ppm. Signály s posunem 1,56 ppm a 3,00 ppm zobrazují ve spektru piperidinovou část molekuly, zatímco signály s posuny 7,44 ppm a 7,86 ppm zobrazují fenylové skupiny.



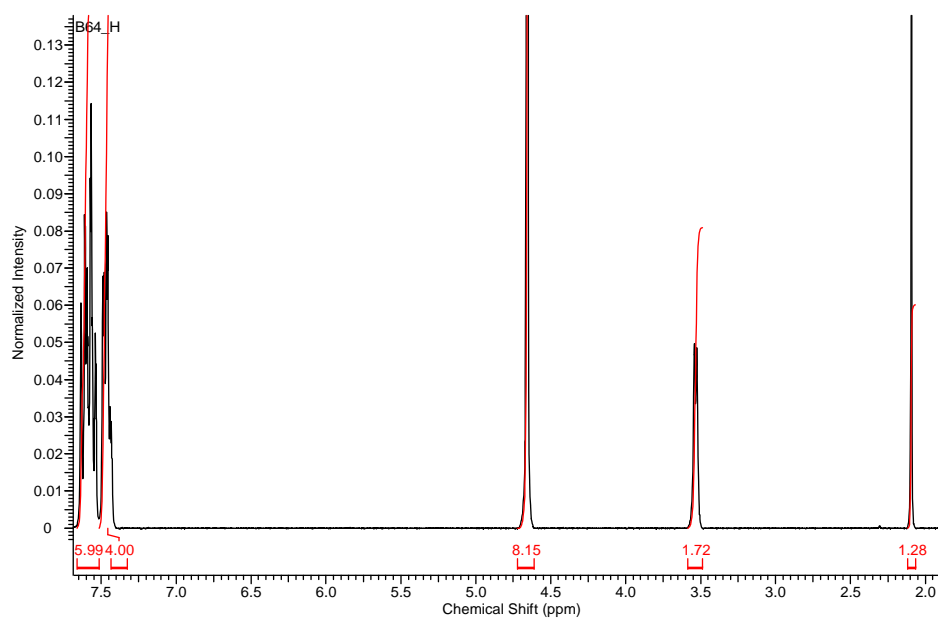
Obrázek 21. ^1H NMR spektrum ethyldifenylofosfinitu

V ^1H NMR spektru ethyldifenylofosfinitu (Obrázek 21) vidíme triplet s posunem 1,36 ppm, který je typický pro methylovou skupinu CH_3 sousedící se skupinou CH_2 . U 3,98 ppm se zobrazuje multiplet typický pro CH_2 skupinu ovlivněnou sousedstvím s atomem fosforu. Multiplety s posunem 7,38 ppm a 7,56 ppm zobrazují ve spektru aromatické vodíky fenylové skupiny. Ve spektru můžeme pozorovat artefakty způsobené s největší pravděpodobností malým množstvím ethanolu a triethylaminu. Toto malé množství nevádí pro další reakce, a proto nebyl produkt dále čištěn.



Obrázek 22. ¹H NMR spektrum *N*-ftalimidomethyl(difenyl)fosfinoxydu

¹H spektrum *N*-ftalimidomethyl(difenyl)fosfinoxydu (Obrázek 22) bylo měřeno v CDCl₃, proto je vidět signál na posunu 0 ppm, který reprezentuje standart tetramethylsilan a signály s posunem 1,89 ppm a 7,26 ppm reprezentují zbytky *p*-xylynu, který se při sušení nepodařilo zcela odstranit. U 4,62 ppm můžeme vidět dublet CH₂ skupiny, která se nachází mezi atomy fosforu a dusíku. Integrační hodnota aromatických vodíků přibližně odpovídá molekule výsledného produktu.



Obrázek 23. Vodíkové NMR spektrum aminomethyl(difenylo)fosfin oxidu

^1H NMR spektrum aminomethyl(difenylo)fosfinoxidu (Obrázek 23) bylo měřeno v deuterované vodě. Signál s posunem 4,66 ppm má typický posun pro vodu. Dublet u 3,54 ppm reprezentuje CH_2 skupinu, která se nachází mezi atomy fosforu a dusíku. Hodnota integrací aromatických vodíků odpovídá aromatickým vodíkům produktu. NH_2 skupina se v deuterované vodě nezobrazuje.

3. Hmotnostní spektrometrie

Jsou diskutovány pouze ty signály, které bylo možno jednoznačně přiřadit.

N-difenylfosfinoyl-piperidin

Nepodařilo se získat hmotnostní spektrum. Ionizační metoda ESI není pro danou molekulu vhodná.

N-ftalimidomethyl(difenyl)fosfinoxid

Negativní hmotnostní spektrum nám zobrazuje signál o molekulové hmotnosti 360,1 g, což odpovídá iontu $[M-H]^-$. Signál o hmotnosti 721,2 g představuje ion $[2M-H]^-$. Hmoty menší než 360,1 g odpovídají fragmentaci molekuly na její menší části.

Pozitivní spektrum zobrazuje významné signály o molekulové hmotnosti 362,3 g, 384,3 g, 400,3 g. Tyto hmoty jsou charakteristické pro ionty $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$ a $[M+K]^+$. Molekulová hmotnost 745,4 g představuje ion $[2M+Na]^+$.

Aminomethyl(difenyl)fosfinoxid

Na pozitivním hmotnostním spektru vidíme signál o hmotnosti 230,8 g, který odpovídá iontu $[M+H]^+$. Signál o hmotnosti 459,3 g je ion $[2M+H]^+$. Signál o hmotnosti 482,0 g lze přiřadit iontu $[2M+Na]^+$.

VI. Závěr

Byly připravovány dvě sloučeniny *N*-piperidyl-methyl(difenyl)fosfinoxid a aminomethyl(difenyl)fosfinoxid podle reakčních schémat popsaných výše. *N*-piperidyl-methyl(difenyl)fosfinoxid se nepodařilo dle literatury syntetizovat. Podařilo se syntetizovat pouze *N*-difenylfosfinoyl-piperidin. Aminomethyl(difenyl)fosfinoxid se podařilo syntetizovat podle schématu. Látky byly charakterizovány NMR spektroskopii a hmotnostní spektrometrií. U látek se předpokládají dobré koordinační vlastnosti, což může být předmětem dalšího studia.

VII. Reference

1. S. Procházková, Diplomová práce, *Symetrické aminofosfináty*, Praha, **2012**.
2. Wang, S. L. McDonald and Qiu, *Copper-Catalyzed α -Amination of Phosponates and Phosphine*, *Angewandte Chemie*, **2014**, Vol. 53, 1867–1871.
3. V. Kubíček, Diplomová práce, *Syntéza a komplexotvorné vlastnosti bis(ω -aminoalkyl)fosfinových kyselin*, Praha, **2001**.
4. Hansen H. I., Kehler J.; *Synthesis*, **1999**, Vol. 11, 1925–1925.
5. Kukhar V. P., Hudson H. R., *Aminophosphonic and aminophosphinic Acids Chemistry and Biological Activity*, Wiley, Chichester, **2000**.
6. Kubíček V., Vojtíšek P., Rudovský J., Hermann P., Lukeš I., *Dalton Trans*, **2003**, 3927–3927.
7. B. McKittrick, A. W. Stamford, X. Weng, K. Ma, S. Chackalamannil, M. Czarniecki, R.M. Cleven and A. B. Fawzi, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 6, **1996**, 1629–1629.
8. M. S. Balakrishna, D. Suresh, P. P. George, J. T. Mague, *Aminophospines derived from morpholine and N-methylpiperazine: Synthesis, oxidation reactions and transition metal complexes*, *Polyhedron*, **2006**, 3215–3221.
9. S. Priya, M. S. Balakrishna, J. T. Mague, S. M. Mobin, *Insertion of Carbon Fragments into P(3) - N Bonds in Aminophospines and Aminobis(phospines): Synthesis, Reactivity, and Coordination Chemistry of Resulting Phospine Oxide Derivates*, *Inorganic Chemistry*, **2003**, Vol. 42, 1272–1281.
10. H. Cristau, Ch. Brahic, J. Pirat, *Synthesis of Bis(hydroxymethyl)phosphorylated compounds, analogs of aminophosphonic acids or alkylidenebisphosphonic acids*, *Tetrahedron*, **2001**, Vol. 57, 9149–9156.

11. H. Song, Q. Wang, Zheng-Zhi Zhang, T. C. W. Mak, *Synthesis and structural characterization of hetero-binuclear complexes containing Fe(0) - M(n+) bond bridged by non-rigid P,N-phospine ligand*, Journal of Organometallic chemistry, **2000**, Vol. 605, 15–21.
12. Banwell C. N., McCash E. M., *Fundamentals Of Molecular Spectroscopy* 4th ed., The McGraw-Hill Publishing Company, London, **1994**.
13. R. A. Cherkasov, A. R. Garifzyanov, E. B. Bazanova, R. R. Davletshin, and S. V. Leont'eva, *Liquid Extraction of Some Rare Earth Elements*, Russian Journal of General Chemistry, **2012**, Vol. 82, 33–42.
14. R. A. Cherkasov, A. R. Garifzyanov, R. R. Galeev, *Membrane Transport of Metal Ions*, Russian Journal of General Chemistry, **2011**, Vol. 81, 1464–1469.
15. R. A. Cherkasov, A. R. Garifzyanov, S. A. Koshkin, and N. V. Davletshina, *Synthesis and Acid–Base Properties of Aminophosphine Oxides*, Russian Journal of General Chemistry, **2012**, Vol. 82, 1453–1454.
16. R. A. Cherkasov, A. R. Garifzyanov, F. V. Devyatov, *Acid-Base Properties of α -Aminomethylphosphine Oxides*, Russian Journal of General Chemistry, **2012**, Vol. 82, 1492–1503.
17. T. Glowiak and W. Sawka-Dobrowolska, *Acta Crystallogr., Sect. B*, Vol. 33, **1977**, 2648 a 2763.
18. W. Sawka-Dobrowolska and T. Glowiak, *Acta Crystallogr., Sect. C*, Vol. 39, **1983**, 345–345.
19. E. M. Schuster, M. Botoshansky, M. Gandelman, *Pincer Click Ligands*, Angewadte Chemie, **2008**, Vol. 47, 4555–4555.
20. S. Priya, M. S. Balakrishna, S. M. Mobin, *Reactions of aminophosphines and aminobis(phosphines) with aldehydes and ketones: Coordination complexes of the resultant aminobis(alkylphospineoxides) with cobalt, uranium, thorium and gadholinium salts*, Polyhedron, **2005**, 1641–1650.

21. I. C. Popoff, L. K. Huber, B. P. Block, P. D. Morton and R. P. Riordan, *α -Aminophosphinic Acids and α -Aminophosphine Oxides. I. Alkyl- α -aminoalkylphosphinic Acids, α -Aminoalkyl(aryl)phosphinic Acids, and α -Aminoalkyl(diaryl)phosphine Oxides*, *The Journal of Organic Chemistry.*, **1965**, Vol. 28, 2898–2900.

22. F. Plenat, M. Cassagne, H. J. Cristau, *Synthesis of New Phosphorus 2,4,5 Imidazolidinetriones*, *Tetrahedron*, **1995**, Vol. 51, 9551–9558.

Poděkování:

Na závěr této práce bych rád poděkoval všem, kteří mi s jejím vytvořením pomáhali. Především bych chtěl poděkovat svému školiteli a svým rodičům, bez kterých by tato práce nikdy nevznikla.

Také bych chtěl poděkovat osazenstvu v laboratoři č. 19, za jejich ochotu věnovat mi čas. Chtěl bych poděkovat Ondrovi Zemkovi za měření NMR spekter a proškolení v měření.

Ještě bych chtěl poděkovat své přítelkyni za psychickou podporu a pomoc během vzniku této práce.