

*A zöldkémia eszköztárának alkalmazása és fejlesztése - szerves foszforkémiai reakciók
megvalósítása környezetbarát körülmények között című
83118 sz. OTKA projekt Zárójelentése*

1.) Mikrohullámú körülmények között megvalósított foszforkémiai átalakulások

Vizsgálataink legfontosabb területét az olyan reakciók tanulmányozása jelentette, amelyek hagyományos termikus körülmények között nem játszódnak le, viszont mikrohullámú (MW) besugárzásra igen. Tipikusan ilyen reakció a foszfinsavak direkt észteresítése. Az általunk kidolgozott módszert gyűrűs foszfinsavak (foszfolén-, foszfolán- és hexahidrofoszfin-származékok) különféle alkoholokkal megvalósított észteresítésére alkalmaztuk [1,2], továbbá eredményeinket irodalmi kontextusba helyeztük [3,4]. A hosszabb szénatomszámú alkoholokkal igen hatékonyak voltak a direkt észteresítések. Magasabb szintű és az oldószert is figyelembe vevő számításokkal feltártuk az észteresítések mechanizmusát és energetikáját [5].

A reakciót tioalkoholokra is kiterjesztettük és az energetikát számításokkal vizsgáltuk. Ezek a reakciók nem csak hogy magas aktiválási entalpia értékkel rendelkeznek, de endotermek is [6].

Az észteresítések után direkt amidálásokat is vizsgáltunk. Ezen reakciók aktiválási entalpiaigénye kisebb, viszont szintén endotermek [7,8].

Az észteresítések, tioészteresítések és amidálások energetikai hátterének ismeretében megfogalmaztuk, hogy milyen esetekben lehet előnyös a MW besugárzás. Eszerint nagyobb aktiválási entalpiával rendelkező, de termoneutrális reakciókat érdemes MW körülmények között lejátszani.

Az amidálási reakciók kapcsán egy érdekes mellékterméket is azonosítottunk és ezt a problémát alaposan körbejártuk. Módszert dolgoztunk ki az amidálás vs. imidálás megvalósítására [9–11].

A hőhatásra érzékeny foszfinsavak/foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxidok ill. dihidrofoszfinin oxidok észteresítését alkilezéssel oldottuk meg [12].

Egzakt módon próbáltuk magyarázni a MW besugárzás jótékony hatását. Eszerint a helyi túlmelegedések le tudják küzdeni a meglehetősen magas aktiválási entalpiaszükségletet [13].

Az irodalomban elsőként modelleztük matematikailag a MW okozta lokális túlmelegedések eloszlását és azok reakcióképességre gyakorolt hatását [14,15]. A modellben az általunk számolt aktiválási entalpiát használtuk az Arrhenius összefüggésben.

Teljesen új modellként a foszfonsav-észter-származékok direkt észteresíthetőségét is vizsgáltuk és értelmeztük az eredményeket. A foszfonsavak észteresítése nehezebben ment mint a foszfinsavaké [16].

Egy alternatív környezetbarát megoldásként T3P[®]-reagens jelenlétében is megvalósítottuk néhány gyűrűs foszfinsav észteresítését. A reakciók enyhe körülmények között és nagyon hatékonyan játszódtak le [17,18]. Tapasztalatunk szerint – megfelelő reakciókészség esetén – 1 ekvivalensnél kevesebb T3P[®] reagens is elég lehet.

A foszfinsavak fenti észteresítési lehetőségeit, valamint a hagyományos módszereket összehasonlítottuk környezetbarátság szempontjából [19].

A MW-észteresítésekkel kapott 1-alkoxi-3-foszfolén-oxidokat diklórkarbénos gyűrűbővítésekben hasznosítottuk [11,20].

Némiképp rokon reakcióként dialkil-foszfitek alkoholokkal megvalósított átészteresítését is tanulmányoztuk. Meghatároztuk az egyszeresen ill. a kétszeresen átészteresített foszfitek képződésének optimális reakciókörülményeit [21,22]. A MW alkalmazása elengedhetetlen volt.

Több olyan reakciót tanulmányoztunk, amelyek könnyen lejátszódnak MW besugárzásra és így nincs szükség aktiváló reagensekre. Ebbe a csoportba tartozik a >P(O)H speciesek 1-fenil-2-foszfolén-oxid kettőskötésére történő Michael-addíciója, aminek eredményeképpen a

3-P=O-funkcionalizált foszfolénekhez jutottunk. Ez a téma lengyel együttműködő partnereinkkel együtt került kidolgozásra [23,24].

Másfelől maleinsav-származékokra addicionáltattunk $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ specieseket, aminek eredményeképpen borostyánkősav-származékokhoz jutottunk [25].

Következő modellreakciónk a dialkil-foszfitek és difenil-foszfin-oxid dimetilacetiléndikarboxilátra (DMAD) ill. más acetilén-származékokra való addíciója volt. MW besugárzásra szelektívebb volt a DMAD monoaddíciója [26,27]. A kétszeres addukt szerkezetét alaposabb NMR vizsgálatokkal tisztáztuk német – lengyel kooperációban [28].

Munkánk fontos részét képezte a Kabachnik–Fields kondenzációk vizsgálata. Egyrészt – szlovén kooperációban – egyszeres foszfa-Mannich reakciókat vizsgáltunk amino-2H-pirán-2-onok részvételével [29,30]. Egy kiválasztott Kabachnik–Fields reakciót *in situ* Fourier transzformációs módszerrel követtünk a mechanizmus felderítése céljából. Megfelelő körülmények alkalmazása mellett az imin-intermediert sikerült megfigyelnünk [31]. Másrészt az – irodalomból ismert – trialkil-foszfitekkel vízben megvalósított foszfa-Mannich reakciók lejátszódását tanulmányoztuk és feltártuk a megfelelő körülményeket ill. javaslatot tettünk a mechanizmusra [32].

A kétszeres Kabachnik–Fields kondenzációval értékes bisz(foszfonoilmetil)amin ill. bisz(foszfinoilmetil)amin-származékokhoz jutottunk [33–35], amelyek – foszfin-oxid funkcióscsoport esetén deoxigénezési lépés közbeiktatásával (lásd később) – kétfogú P-ligandok prekursorai. Kidolgoztuk továbbá különféle aminosav-észterek kétszeres foszfonoilmetilezését ill. foszfinoilmetilezését [36–38].

Sikeresen alkalmaztuk a T3P[®]-reagenst egyszeres és kétszeres Kabachnik-Fields kondenzációkban [39,40]. Utóbbi esetben „kétszeres” aminokat ill. aldehideket alkalmaztunk kiindulási anyagként.

A Kabachnik–Fields reakcióval kapcsolatos eredményeinket összefoglaltuk és irodalmi kontextusba helyeztük [41].

Az α -aminofoszfónátokat – meglepetésre – α -hidroxifoszfónátok aminoszármazékokkal megvalósított nukleofil szubsztitúciós reakcióival is könnyen elő tudtuk állítani, amit egy szomszédcsoporthatás segített [42].

A csontépitő szempontból fontos metilénbisz(foszfónátok) témához kapcsolódva dietil etoxikarbonilmetilfoszfónát CH-savas szénatomját monoalkileztük és dialkileztük MW körülmények között [43,44]. MW besugárzás kiváltotta a fázistranszfer katalizátort. α -Keto-foszfónátok karbonil-csoportjára dialkil-foszfítot addicionálva, hidroximetilénbisz(foszfónátok)hoz jutottunk [45]. Más területen dronátok szintézislehetőségeit vizsgáltuk és racionalizáltuk [46–52]. Egyrészt optimalizálni szeretnénk volna az egyes dronsavszármazékok (pl. fenidronát, pamidronát és benzydronát) megfelelő karbonsavakból és P-reagensekből induló szintéziseit, másrészt a mechanizmusra voltunk kíváncsiak. Bizonyítottuk, hogy metánszulfonsav (MSzS) oldószerben – a legtöbb esetben – elegendő 3 ekvivalens foszfor-trikloridot alkalmazni. Emellett valószínűsítettük a megfelelő sav-klorid ill. MSzS-val képzett anhidrid mint intermedierek jelenlétét.

Mind a C-alkilezésekkel mind a dronátok szintézisével kapcsolatos eredményeinket összefoglaltuk és irodalmi kontextusba helyeztük [53–56].

Új modellreakcióként a dialkil-foszfítok és analóg $>P(O)H$ -származékok aril-bromidokkal végzett P–C kapcsolásait vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy MW körülmények között P-ligandmentes $Pd(OAc)_2$ is megfelelő katalizátor [57,58]. Sőt a $NiCl_2$ is alkalmas katalizátor volt [59]. Egy olyan modellt is sikerült találni, ahol nem volt szükség katalizátorra és víz volt az oldószer MW besugárzás mellett [60]. Ezek a felfedezések zöldkémiai szempontból is fontosak [61]. A témát a várható nagy impaktja miatt tovább vizsgáljuk.

A P–C kapcsolási reakciók irodalmát kritikusan feldolgoztuk [62,63], saját eredményeinket is beleillesztve az eddigi ismeretanyagba [64,65].

Az aril-foszfónátokat a csökkent reakcióképességű aril-bromidok és trietil-foszfít MW-vel segített Arbuzov-reakciójával is előállítottuk [66].

A MW témában elért eredményeinket többféle összefoglaló cikkben és könyvfejezetben foglaltuk össze [67–77].

Karbonsavak amidálását [78], O-alkilezéseket [79,80] és foszforilezéseket [81] is tanulmányoztunk – a legtöbb esetben – MW körülmények között. Kis kitérőként MW-vel segített transzfer hidrogénezést is vizsgáltunk [82]. Egy régebbi témához visszatérve, 7-foszfánorbornén-származékokat szintetizáltunk [83], melyek munkánk következő szakaszában fragmentációs-foszforilezések kiindulási anyagai lesznek.

2.) Optikailag aktív P-heterociklusok és Pt-komplexek előállítása

Fontos terület az optikai aktivitással rendelkező P-heterociklusok szintézise és az így kapott termékek hasznosítása. Egyrészt azt vizsgáltuk, hogy a 6-tagú P-heterociklusok szintézise során mely lépés előtt/után célszerű elvégezni a rezolválást [84], másrészt folytattuk a különféle P-helyettesítővel rendelkező foszfolén-oxidok TADDOL-származékokkal ill. borkósav-származékokkal megvalósított rezolválásának kidolgozását. Tanulmányoztuk a paraméterek (a szubsztrátum és rezolváló szer molarányának ill. az oldószer) hatását. Alkoxi-, alkil- és aril-3-foszfolén-oxidok rezolválását [85–92] dolgoztuk ki, és az aril-helyettesítővel rendelkező származékokat redukció után dimetil-szulfid boránnal borán-, valamint diklórdibenzonitril platínával platina-komplexeiké alakítottuk át [86,87,90,92]. A Pt-komplexek hidroformilezésben mutatott aktivitását és szelektivitását a korábbi eredményekkel összehasonlítva értékeltük.

Eredményeinket irodalmi kontextusba helyezve összefoglaltuk [93].

Külön vizsgáltuk, hogy hogyan lehet a „legzöldebb” módon elvégezni néhány gyűrűs foszfin-oxid deoxigénezését [94,95]. Olcsó és felhasználóbarát szilánokat kívántunk alkalmazni.

A fentebb ismertetett kétszeres Kabachnik–Fields reakcióval kapott bisz(foszfinoilmetil)amin-származékokat kétszeres deoxigénezés után a megfelelő bisz(foszfinok)ká alakítottuk át, amelyeket a diklórdibenzonitril platínával reagáltatva gyűrűs Pt-komplexekhez jutottunk [33,34,35]. A komplexek katalitikus aktivitását pécsi együttműködő partnerünkkel kooperációban hidroformilezésekben teszteltük.

A fentebb bemutatott Michael-addícióban nyert 3-(Ph₂P(O)-)foszfolán-oxidból a foszforatomok 3-értékűvé alakítása után érdekes cisz-kelát Pt-komplexeket készítettünk [23].

A Pt-komplexekkel kapcsolatos eredményeinket néhány cikkben [96] és egy könyvfejezetben [97] foglaltuk össze.

Irodalom

- [1] Keglevich G., Bálint E., Kiss N. Z., Jablonkai E., Hegedűs L., Grün A., Greiner I.: Microwave-assisted esterification of phosphinic acids. *Current Org. Chem.* **15**, 1802-1810 (2011).
- [2] Kiss N. Z., Böttger É., Drahos L., Keglevich G.: Microwave-assisted direct esterification of cyclic phosphinic acids. *Heteroatom Chem.* **24**, 283-288 (2013).
- [3] Kiss N. Z., Keglevich G.: An overview of the synthesis of phosphinates and phosphinic amides. *Current Org. Chem.* **18**, 2673-2690 (2014).
- [4] Keglevich G., Kiss N. Z., Mucsi Z.: Synthesis of phosphinic acid derivatives; Traditional versus up-to-date synthetic procedures. *Chem. Sci. J.* **5**, 1000088 (2014). doi: 10.4172/2150-3494.1000088.
- [5] Mucsi Z., Kiss N. Z., Keglevich G.: A quantum chemical study on the mechanism and energetics of the direct esterification, thioesterification and amidation of 1-hydroxy-3-methyl-3-phospholene 1-oxide. *RSC Adv.* **4**, 11948-11954 (2014).
- [6] Keglevich G., Kiss N. Z., Drahos L., Körtvélyesi T.: Direct esterification of phosphinic acids under microwave conditions; extension to the synthesis of thiophosphinates and new mechanistic insights. *Tetrahedron Lett.* **54**, 466-469 (2013).
- [7] Keglevich G., Kiss N. Z., Körtvélyesi T.: Microwave-assisted functionalization of phosphinic acids; Amidations versus esterifications. *Heteroatom Chem.* **24**, 91-99 (2013).
- [8] Keglevich G., Kiss N. Z., Körtvélyesi T., Mucsi Z.: Direct esterification and amidation of phosphinic acids under microwave conditions. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **188**, 29-32 (2013).
- [9] Kiss N. Z., Simon A., Drahos L., Huben K., Jankovski S., Keglevich G.: Synthesis of 1-amino-2,5-dihydro-1H-phosphole 1-oxides and their N-phosphinoyl derivatives, bis(2,5-dihydro-1H-phosphol-1-yl)amine P,P'-dioxides. *Synthesis* **45**, 199-204 (2013).
- [10] Kiss N. Z., Rádai Z., Mucsi Z., Keglevich G.: Synthesis of bis(phosphinoyl)amines and phosphinoyl-phosphorylamines by the N-phosphinoylation and N-phosphorylation of 1-alkylamino-2,5-dihydro-1H-phosphole 1-oxides. *Heteroatom Chem.* **26**, 134-141 (2015).
- [11] Kiss N. Z., Mucsi Z., Rádai Z., Böttger É., Keglevich G.: The synthesis and potential use of cyclic phosphinic acid derivatives. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **190**, 668-671 (2015).
- [12] Jablonkai E., Bálint E., Balogh G. T., Drahos L., Keglevich G.: Cyclic phosphinates by the alkylation of a thermally unstable 1-hydroxy-1,2-dihydrophosphinine 1-oxide and a 3-hydroxy-3-phosphabicyclo[3.1.0]hexane 3-oxide. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **187**, 357-363 (2012).
- [13] Keglevich G., Kiss N. Z., Mucsi Z., Körtvélyesi T.: Insights into a surprising reaction: The microwave-assisted direct esterification of phosphinic acids. *Org. Biomol. Chem.* **10**, 2011-2018 (2012).
- [14] Keglevich G., Kiss N. Z., Jablonkai E., Bálint E., Mucsi Z.: The potential of microwave in organophosphorus syntheses. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **190**, 647-654 (2015).
- [15] Keglevich G., Greiner I., Mucsi Z.: An interpretation of the rate enhancing effect of microwaves – modelling the distribution and effect of local overheating – A case study. *Current Org. Chem.* **19**, 1436-1440 (2015).
- [16] Kiss N. Z., Mucsi Z., Böttger É., Drahos L., Keglevich G.: A three-step conversion of phenyl-1H-phosphinic acid to dialkyl phenylphosphonates including two microwave-assisted direct esterification steps. *Current Org. Synth.* **11**, 767-772 (2014).

- [17] Jablonkai E., Milen M., Drahos L., Keglevich G.: Esterification of five-membered cyclic phosphinic acids under mild conditions using propylphosphonic anhydride (T3P®). *Tetrahedron. Lett.* **54**, 5873-5875 (2013).
- [18] Jablonkai E., Henyecz R., Milen M., Kóti J., Drahos L., Keglevich G.: T3P®-assisted esterification and amidation of phosphinic acids. *Tetrahedron* **70**, 8280-8285 (2014).
- [19] Keglevich G., Kiss N. Z., Mucsi Z., Jablonkai E., Bálint E.: The synthesis of phosphinates: traditional versus green chemical approaches. *Green Process. Synth.* **3**, 103-110 (2014).
- [20] Kiss N. Z., Örkényi R., Mucsi Z., Keglevich G.: The synthesis of 3-phosphabicyclo[3.1.0]hexane 3-oxides and 1,2-dihydrophosphinine 1-oxides with lipophilic P-alkoxy substituents by ring enlargement. *Heteroatom Chem.* **25**, 265-273 (2014).
- [21] Bálint E., Tajti Á., Drahos L., Ilia G., Keglevich G.: Alcoholysis of dialkyl phosphites under microwave conditions. *Current Org. Chem.* **17**, 555-562 (2013).
- [22] Keglevich G., Bálint E., Tajti Á., Mátravölgyi B., Balogh G. T., Bálint M., Ilia G.: Microwave-assisted alcoholysis of dialkyl phosphites by ethylene glycol and ethanolamine. *Pure Appl. Chem.* **86**, 1723-1728 (2014).
- [23] Pietrusiewicz K. M., Flis A., Ujj V., Körtvélyesi T., Drahos L., Pongrácz P., Kollár L., Keglevich G.: Synthesis and use of borane- and platinum(II) complexes of 3-diphenylphosphino-1-phenylphospholane (LuPhos). *Heteroatom Chem.* **22**, 730-736 (2011).
- [24] Jablonkai E., Drahos L., Drzazga Z., Koprowski M., Pietrusiewicz K. M., Keglevich G.: 3-P(O)< Functionalized phospholane 1-oxides by the Michael reaction of 1-phenyl-2-phospholene 1-oxide and dialkyl phosphites, H-phosphinates or diphenylphosphine oxide. *Heteroatom Chem.* **23**, 539-544 (2012).
- [25] Bálint E., Takács J., Drahos L., Keglevich G.: Microwave-assisted phospho-Michael addition of dialkyl phosphites, a phenyl-H-phosphinate, and diphenylphosphine oxide to maleic derivatives. *Heteroatom Chem.* **23**, 235-240 (2012).
- [26] Keglevich G., Bálint E., Takács J., Drahos L., Huben K., Jankowski S.: The addition of dialkyl phosphites and diphenylphosphine oxide on the triple bond of dimethyl acetylenedicarboxylate under solvent-free and microwave conditions. *Current Org. Synth.* **11**, 161-166 (2014).
- [27] Bálint E., Takács J., Bálint M., Keglevich G.: The catalyst-free addition of dialkyl phosphites on the triple bond of alkyl phenylpropiolates under microwave conditions. *Current Cat.* **4**, 57-64 (2015).
- [28] Hägele G., Dettmann J., Huben K., Jankowski S., Bálint E., Keglevich G.: 1,2-bisphosphonosuccinic acid hexamethylester [(CH₃O)₂(O)P-CH-COOCH₃]₂ - NMR-spectroscopic studies of ABX and [AM3R3X]₂+Z₆ systems. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **189**, 1315-1327 (2014).
- [29] Bálint E., Fazekas E., Takács J., Tajti Á., Juranovič A., Kočevár M., Keglevich G.: Microwave-assisted synthesis of organophosphorus compounds. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **188**, 48-50 (2013).
- [30] Bálint E., Takács J., Drahos L., Juranovič A., Kočevár M., Keglevich G.: alpha-Aminophosphonates and alpha-aminophosphine oxides by the microwave-assisted Kabachnik–Fields reactions of 3-amino-6-methyl-2H-pyran-2-ones. *Heteroatom Chem.* **24**, 221-225 (2013).
- [31] Keglevich G., Kiss N. Z., Menyhárd D., Fehérvári A., Csontos I.: A study on the Kabachnik–Fields reaction of benzaldehyde, cyclohexylamine and dialkyl phosphites. *Heteroatom Chem.* **23**, 171-178 (2012).

- [32] Keglevich G., Bálint E., Kangyal R., Bálint M., Milen M.: A critical overview of the Kabachnik–Fields reactions utilizing trialkyl phosphites in water as the reaction medium; A study on the benzaldehyde-benzylamine triethyl phosphite/diethyl phosphite models. *Heteroatom Chem.* **25**, 282-289 (2014).
- [33] Bálint E., Fazekas E., Pintér G., Szöllősy Á., Holczbauer T., Czugler M., Drahos L., Körtvélyesi T., Keglevich G.: Synthesis and utilization of the bis(>P(O)CH₂)amine derivatives obtained by the double Kabachnik–Fields reaction with cyclohexylamine; Quantum chemical and X-ray study of the related bidentate chelate platinum complexes. *Current Org. Chem.* **16**, 547-554 (2012).
- [34] Bálint E., Fazekas E., Pongrácz P., Kollár L., Drahos L., Holczbauer T., Czugler M., Keglevich G.: N-benzyl and N-aryl bis(phospha-Mannich adducts): Synthesis and catalytic activity of the related bidentate chelate platinum complexes in hydroformylation. *J. Organomet. Chem.* **717**, 75-82 (2012).
- [35] Bálint E., Tripolszky A., Jablonkai E., Karaghiosoff K., Czugler M., Mucsi Z., Kollár L., Pongrácz P., Keglevich G.: Synthesis and use of α -aminophosphine oxides and N,N-bis(phosphinoyl-methyl)amines – A study on the related ring platinum complexes. *J. Organomet. Chem.* **801**, 111-121 (2015).
- [36] Bálint E., Fazekas E., Drahos L., Keglevich G.: The synthesis of N,N-bis(dialkoxyphosphinoylmethyl)- and N,N-bis(diphenylphosphinoylmethyl) glycine esters by the microwave-assisted double Kabachnik–Fields reaction. *Heteroatom Chem.* **24**, 510-515 (2013).
- [37] Bálint E., Fazekas E., Tripolszky A., Kangyal R., Milen M., Keglevich G.: Synthesis of α -aminophosphonate derivatives by microwave-assisted Kabachnik–Fields reaction. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **190**, 655-659 (2015).
- [38] Bálint E., Fazekas E., Mucsi Z., Kóti J., Keglevich G.: Synthesis of N,N-bis(dialkoxyphosphinoylmethyl)- and N,N-bis(diphenylphosphinoylmethyl)- β - and γ -amino acid derivatives by the microwave-assisted double Kabachnik–Fields reaction. *Heteroatom Chem.* **26**, 106-115 (2015).
- [39] Milen M., Ábrányi-Balogh P., Dancsó A., Frigyes D., Pongó L., Keglevich G.: T3P®-promoted Kabachnik–Fields reaction: an efficient synthesis of α -aminophosphonates. *Tetrahedron Lett.* **54**, 5430-5433 (2013).
- [40] Milen M., Ábrányi-Balogh P., Kangyal R., Dancsó A., Frigyes D., Keglevich G.: T3P®-mediated one-pot synthesis of bis(α -aminophosphonates). *Heteroatom Chem.* **25**, 245-255 (2014).
- [41] Keglevich G., Bálint E.: The Kabachnik–Fields reaction; mechanism and synthetic use. *Molecules* **17**, 12821-12835 (2012).
- [42] Kiss N. Z., Kaszás A., Drahos L., Mucsi Z., Keglevich G.: A neighbouring group effect leading to enhanced nucleophilic substitution of amines at the hindered α -carbon atom of an α -hydroxyphosphonate. *Tetrahedron Lett.* **53**, 207-209 (2012).
- [43] Grün A., Blastik Z., Drahos L., Keglevich G.: Microwave-assisted alkylation of diethyl ethoxycarbonylmethylphosphonate under solventless conditions. *Heteroatom Chem.* **23**, 241-246 (2012).
- [44] Grün A., Blastik Z., Drahos L., Keglevich G.: Dialkylation of diethyl ethoxycarbonylmethylphosphonate under microwave and solventless conditions. *Heteroatom Chem.* **25**, 107-113 (2014).
- [45] Keglevich G., Grün A., Molnár I. G., Greiner I.: Phenyl-, benzyl- and unsymmetrical hydroxy-methylenebisphosphonates as dronic acid ester analogues from α -oxophosphonates by microwave-assisted synthesis. *Heteroatom Chem.* **22**, 640-648 (2011).

- [46] Keglevich G., Grün A., Kovács R., Koós K., Szolnoki B., Garadnay S., Neu J., Drahos L., Greiner I.: Heteroarylacetyl chlorides and mixed anhydrides as intermediates in the synthesis of heterocyclic dronic acids. *Lett. Drug Des. Discov.* **9**, 345-351 (2012).
- [47] Grün A., Kovács R., Nagy D. I., Garadnay S., Greiner I., Keglevich G.: The rational synthesis of Fenidronate. *Lett. Org. Chem.* **11**, 368-373 (2014).
- [48] Kovács R., Grün A., Németh O., Garadnay S., Greiner I., Keglevich G.: The synthesis of pamidronic derivatives in different solvents: an optimization and a mechanistic study. *Heteroatom Chem.* **25**, 186-193 (2014).
- [49] Grün A., Kovács R., Nagy D. I., Garadnay S., Greiner I., Keglevich G.: Effective synthesis of benzidronate applying of phosphorus trichloride and phosphorous acid. *Lett. Drug Des. Discov.* **12**, 78-84 (2015).
- [50] Grün A., Kovács R., Garadnay S., Greiner I., Keglevich G.: The synthesis of Risedronic acid and Alendronate applying phosphorus oxychloride and phosphorous acid in methanesulfonic acid. *Lett. Drug Des. Discov.* **12**, 253-258 (2015).
- [51] Grün A., Nagy D. I., Garadnay S., Greiner I., Keglevich G.: Efficient synthesis of pamidronic acid using an ionic liquid additive. *Lett. Drug Des. Discov.* nyomdában (2016).
- [52] Keglevich G., Grün A., Kovács R., Garadnay S., Greiner I.: Green chemical synthesis of bisphosphonic/dronic acid derivatives. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **190**, 664-667 (2015).
- [53] Keglevich G., Grün A.: Microwave irradiation as a substitute for phase transfer catalyst in C-alkylation reactions. *Current Green Chem.* **2**, 254-263 (2015).
- [54] Grün A., Bálint E., Keglevich G.: Solid-liquid phase C-alkylation of active methylene containing compounds under microwave conditions. *Catalysts* **5**, 634-652 (2015).
- [55] Kovács R., Grün A., Garadnay S., Greiner I., Keglevich G.: „Greener” synthesis of bisphosphonic/dronic acid derivatives. *Green Process. Synth.* **3**, 111-116 (2014).
- [56] Keglevich G., Grün A., Garadnay S., Greiner I.: Rational synthesis of dronic acid derivatives. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **190**, 2116-2124 (2015).
- [57] Jablonkai E., Keglevich G.: P-ligand-free, microwave-assisted variation of the Hirao reaction under solvent-free conditions; the P–C coupling reaction of >P(O)H species and bromoarenes. *Tetrahedron Lett.* **54**, 4185-4188 (2013).
- [58] Keglevich G., Jablonkai E., Balázs L. B.: A “green” variation of the Hirao reaction: the P–C coupling of diethyl phosphite, alkyl phenyl-H-phosphinates and secondary phosphine oxides with bromoarenes using P-ligand-free Pd(OAc)₂ catalyst under microwave and solvent-free conditions. *RSC Adv.* **4**, 22808-22816 (2014).
- [59] Jablonkai E., Balázs L. B., Keglevich G.: A P-ligand-free nickel-catalyzed variation of the Hirao reaction under microwave conditions. *Current Org. Chem.* **19**, 197-202 (2015).
- [60] Jablonkai E., Keglevich G.: Catalyst-free P-C coupling reaction of halobenzoic acids and secondary phosphine oxides under microwave irradiation in water. *Tetrahedron Lett.* **56**, 1638-1640 (2015).
- [61] Jablonkai E., Balázs L. B., Keglevich G.: MW-Assisted P–C coupling reaction using P-ligand-free Pd(OAc)₂ catalyst. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **190**, 660-663 (2015).
- [62] Jablonkai E., Keglevich G.: P–C bond formation by coupling reaction utilizing >P(O)H species as the reagents. *Current Org. Synth.* **11**, 429-453 (2014).
- [63] Jablonkai E., Keglevich G.: Advances and New Variations of the Hirao Reaction. *Org. Prep. Proc. Int.* **46**, 281-316 (2014).
- [64] Jablonkai E., Keglevich G.: A survey of the palladium-catalyzed Hirao reaction with emphasis on green chemical aspects. *Current Green Chem.* **2**, 379-391 (2015).

- [65] Jablonkai E., Keglevich G.: P–C Coupling reactions under environmentally-friendly conditions. In: *Advances in Engineering Research*, Ed.: V. M. Petrova; Nova Science Publishers Inc, New York, 2015, Vol. 10, pp. 99-125.
- [66] Keglevich G., Grün A., Bölcskei A., Drahos L., Kraszni M., Balogh G. T.: Synthesis and proton dissociation properties of arylphosphonates; A microwave-assisted catalytic Arbuzov reaction with aryl bromides. *Heteroatom Chem.* **23**, 574-582 (2012).
- [67] Keglevich G., Grün A., Bálint E., Kiss N. Z., Jablonkai E.: Microwave-assisted organophosphorus synthesis. *Current Org. Chem.* **17**, 545-554 (2013).
- [68] Keglevich G., Grün A., Bálint E.: Microwave irradiation and phase transfer catalysis in C-, O- and N-alkylation reactions. *Current Org. Synth.* **10**, 751-763 (2013).
- [69] Keglevich G., Greiner I.: The meeting of two disciplines: organophosphorus and green chemistry. *Current Green Chem.* **1**, 2-16 (2014).
- [70] Keglevich G.: Microwave-assisted synthesis of P-heterocycles. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **189**, 1266-1278 (2014).
- [71] Keglevich G.: Application of microwave irradiation in the synthesis of P-heterocycles. In: *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*, Ed.: Brahmachari G., Elsevier, Amsterdam, 2015, Ch. 20, pp. 559-570.
- [72] Keglevich G.: The potential of microwave in organophosphorus syntheses. *Bentham Science Newsletter* **4**, 1-4 (2012).
- [73] Keglevich G., Grün A., Bagi P., Bálint E., Kiss N. Z., Kovács R., Jablonkai E., Kovács T., Fogassy E., Greiner I.: Environmentally friendly chemistry with organophosphorus syntheses in focus. *Per. Polytechn. Chem. Eng.* **59**, 82-95 (2015).
- [74] Keglevich G., Kovács R., Jablonkai E., Grün A., Greiner I.: Environmentally friendly syntheses and tools. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **188**, 39-41 (2013).
- [75] Keglevich G., Kiss N. Zs., Bálint E., Kovács R., Jablonkai E., Fazekas E., Tóth J., Kaszás A., Blastik Z., Grün A.: Synthesis of organophosphorus compounds under microwave conditions. 5th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering (IFMBE), Budapest, Hungary, Book Ed.: Jobbágy, A.; IFMBE Proceedings, 2012, Vol. 37, pp. 1350-1353.
- [76] Keglevich Gy.: Munkára fogott mikrohullámok. *Élet és Tudomány* **22**, 691-693 (2013).
- [77] Keglevich G.: Microwave in organophosphorus syntheses. *Trends in Green Chem.* **1**, 1-6 (2015). <http://green-chemistry.imedpub.com/archive.php>
- [78] Grün A., Milen M., Földesi T., Ábrányi-Balogh P., Drahos L., Keglevich G.: Microwave-assisted amidation of arylacetic acids by reaction with 2-aryl-ethylamines. *Synthetic Commun.* **43**, 1491-1498 (2013).
- [79] Bálint E., Kállai M., Kovács O., Bölcskei H., Keglevich G.: O-Arylation of iodophenols with 2-fluorobenzaldehyde under microwave conditions. *Lett. Drug Des. Discov.* **11**, 114-120 (2014).
- [80] Bálint E., Kovács O., Drahos L., Keglevich G.: Microwave-assisted solid–liquid phase alkylation of naphthols. *Lett. Org. Chem.* **10**, 330-336 (2013).
- [81] Milen M., Ábrányi-Balogh P., Balogh G., Drahos L., Keglevich G.: A study on the phosphorylation of indole, imidazole, carbazole and phenothiazine derivatives. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **187**, 1091-1100 (2012).
- [82] Kovács R., Balogh G. T., Ludányi K., Drahos L., Keglevich G.: A study on the reduction of 4-chloro-1,2-dihydrophosphinine oxides by transfer hydrogenation. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **187**, 121-127 (2012).
- [83] Kovács T., Fülöp L. Sz., Mucsi Z., Karaghiosoff K., Czugler M., Keglevich G.: Revisiting the 7-phospanorbornene family; New P-alkyl derivatives. *Heteroatom Chem.* **26**, 335-347 (2015).

- [84] Bagi P., Laki A., Keglevich G.: Preparation of optically active six-membered P-heterocycles: a 3-phosphabicyclo[3.1.0]hexane 3-oxide, a 1,2-dihydrophosphinine 1-oxide, and a 1,2,3,6-tetrahydrophosphinine 1-oxide. *Heteroatom Chem.* **24**, 179-186 (2013).
- [85] Bagi P., Kállay M., Hessz D., Kubinyi M., Holczbauer T., Czugler M., Fogassy E., Keglevich G.: Resolution of 1-n-propoxy-3-methyl-3-phospholene 1-oxide by diastereomeric complex formation using TADDOL derivatives and calcium salts of O,O'-dibenzoyl-(2R,3R)- or O,O'-di-p-toluoyl-(2R,3R)-tartaric acid. *Tetrahedron Asym.* **25**, 318-326 (2014).
- [86] Keglevich G., Bagi P., Szöllösy Á., Körtvélyesi T., Pongrácz P., Kollár L., Drahos L.: Platinum(II) complexes incorporating racemic and optically active 1-alkyl-3-phospholenes and 1-propyl-phospholane P-ligands; Synthesis, stereostructure, NMR properties and catalytic activity. *J. Organomet. Chem.* **696**, 3557-3563 (2011).
- [87] Bagi P., Kovács T., Szilvási T., Pongrácz P., Kollár L., Drahos L., Fogassy E., Keglevich G.: Platinum(II) complexes incorporating racemic and optically active 1-alkyl-3-phospholene P-ligands; Synthesis, stereostructure, NMR properties and catalytic activity. *J. Organomet. Chem.* **751**, 306-313 (2014).
- [88] Bagi P., Fekete A., Kállay M., Hessz D., Kubinyi M., Holczbauer T., Czugler M., Fogassy E., Keglevich G.: Resolution of 1-n-butyl-3-methyl-3-phospholene 1-oxide with TADDOL derivatives and calcium salts of O,O'-dibenzoyl-(2R,3R)- or O,O'-di-p-toluoyl-(2R,3R)-tartaric acid. *Chirality* **26**, 174-182 (2014).
- [89] Bagi P., Fekete A., Kállay M., Hessz D., Kubinyi M., Holczbauer T., Czugler M., Fogassy E., Keglevich G.: A case-study on the resolution of the 1-i-butyl-3-methyl-3-phospholene 1-oxide via diastereomeric complex formation using TADDOL derivatives and via diastereomeric coordination complexes formed from the calcium salts of O,O'-diaroyl-(2R,3R)-tartaric acids. *Heteroatom Chem.* **26**, 79-90 (2015).
- [90] Bagi P., Szilvási T., Pongrácz P., Kollár L., Drahos L., Keglevich G.: Platinum(II) complexes incorporating racemic and optically active 1-aryl-3-phospholene P-ligands as potential catalysts in hydroformylation. *Current Org. Chem.* **18**, 1529-1538 (2014).
- [91] Bagi P., Kovács T., Kollár L., Fogassy E., Keglevich G.: Novel platinum(II) – complexes incorporating optically active P-heterocycles as the ligands. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **190**, 821-823 (2015).
- [92] Bagi P., Juhász K., Timári I., E. Kövér K., Mester D., Kállay M., Kubinyi M., Szilvási T., Pongrácz P., Kollár L., Karaghiosoff K., Czugler M., Drahos L., Fogassy E., Keglevich G.: A study on the optical resolution of 1-isopropyl-3-methyl-3-phospholene 1-oxide and its use in the synthesis of borane and platinum complexes. *J. Organomet. Chem.* **797**, 140-152 (2015).
- [93] Bagi P., Ujj V., Czugler M., Fogassy E., Keglevich G.: Resolution of P-stereogenic P-heterocycles via the formation of diastereomeric molecular and coordination complexes. *Dalton Trans.* **45**, 1823-1842 (2016).
- [94] Keglevich G., Kovács T.: Silanes as reagents for the deoxygenation of tertiary phosphine oxides – A case study for the deoxygenation of 5-membered cyclic phosphine oxides. *Current Green Chem.* **1**, 182-188 (2014).
- [95] Kovács T., Urbanics A., Csatlós F., Binder J., Falk A., Uhlig F., Keglevich G.: A study on the deoxygenation of phosphine oxides by different silane derivatives. *Current Org. Synth.* **13**, 148-153 (2016).
- [96] Bagi P., Kovács T., Laki A., Fekete A., Fogassy E., Keglevich G.: Resolution of 5- and 6-membered P-heterocycles; racemic and optically active platinum(II)-3-phospholene complexes. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **188**, 36-38 (2013).

- [97] Keglevich G., Bagi P. Bálint E., Körtvélyesi T.: The synthesis of platinum complexes of cyclic phosphines and bisphosphines. In: *Platinum: Compounds, Production and Applications*, Eds.: Varennikov, L., Yedemsky, E.; Nova Science Publishers Inc, New York 2013, pp. 83-102.
- [98] Kovács T., Fülöp L. Sz., Keglevich G.: Fragmentation-related phosphonylation of nucleophiles utilizing P-alkyl 2,3-oxaphosphabicyclo[2.2.2]octene 3-oxide precursors. *Heteroatom Chem.* nyomdában (2016).