

ЕЛЕКТРОФИЛНИ РЕАКЦИИ НА ФОСФОРИЛИРАНИ α -ХИДРОКСИАЛЕНИ

Исмаил Исмаилов, Ивайло Иванов, Валерий Христов

*Шуменски университет „Епископ Константин Преславски“,
Факултет по природни науки,*

*Катедра по органична химия и технология,
9712 Шумен, ул. „Университетска“ 115, e-mail: ismail78@abv.bg*

АБСТРАКТ

This paper discusses a reaction of phosphorylated α -hydroxyallenes with protected or unprotected hydroxy groups involving 5-*endo-trig* cyclizations. Various electrophilic reagents such as sulfonyl chloride, bromine, benzenesulfonyl and benzeneselenenyl chlorides have been applied. Electrophilic reactions of the prepared allenephosphonates and allenyl phosphine oxides with protected and unprotected hydroxymethyl group in α -position were investigated and it became obvious that the reactions proceeded with formation of various heterocyclic or unsaturated compounds.

Key words: *Phosphorylated α -hydroxyallenes, electrophilic cyclization, neighbouring group participation, 2,5-dihydro-1,2-oxaphospholes, (1E)-2,3-adducts*

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните 35 – 40 години една от най-интензивно изследваните области на органичната химия е тази на аленовите съединения.

Изследванията в тази област стимулират както развитието на теоретичната органична химия, така и органичния синтез чрез получаване на разнообразни продукти, интересни от приложна гледна точка [1]. Едни от най-характерните реакции на алелите са реакциите на електрофилно присъединяване, при които се получават обикновено продукти на присъединяване на реагента по едната или другата двойна връзка на аленовата система [2].

Създаването на удобни и селективни методи за получаване на функционализирани алени е особено актуална и интересна задача. Взаимното влияние на двата фрагмента – аленовата система от двойни връзки и функционалната група – правят алелите интересни субстрати за изследване на техните електрофилни реакции с оглед проучване на възможностите и ограниченията им. В литературата са описани редица методи за получаване на аленфосфонати [3] и аленил фосфин оксиди [4].

Като част от нашата дългогодишна програма за изследване на реакциите на циклизация на функционализирани алени, ние се насочихме към изследване на реакциите на α -хидроксиалкил-аленфосфонати и аленил фосфин оксиди със защитена и незащитена хидроксилна група **1** – **4** (Схема 1) с различни електрофилни реагенти с оглед проучване на възможностите и ограниченията на протичащата електрофилна циклизация.

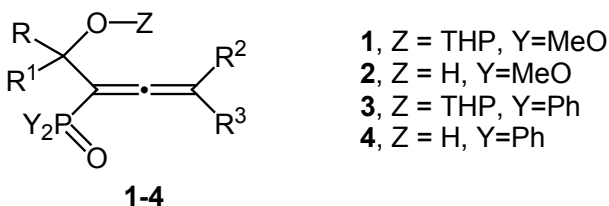


Схема 1. Изходни фосфорилирани α -хидроксиалени **1** – **4**

Предложихме удобен и ефикасен метод [5] за синтез на фосфорилирани α -хидроксиалени (**1** – **4**), състоящ се от четири етапа, а именно: 1) защита на хидроксилната група на пропаргилови алкохоли; 2) последващо взаимодействие с Гриняров реактив до получаване на съответните алкиноли със защитена хидроксилна група; 3) взаимодействие с фосфорсъдържащ хлорид в присъствието на база и

4) [2,3]-сигматропна прегрупировка на междинно получените пропаргил фосфити или фосфинити със защитена хидроксилна група.

ИЗЛОЖЕНИЕ

1. Електрофилна циклизация на 1-хидроксиалкил-аленфосфонатите със защитена и незащитена хидроксилна група **1** и **2**

Изучаването на реакциите на фосфорилираните хидроксиалени със защитена и незащитена хидроксилна група **1** и **2** с електрофилни реагенти започна с изследване влиянието на вида на разтворителя, реакционната температура, реакционното време и еквивалентността на електрофилния реагент върху техния ход, т. е. с оптимизиране на реакционните условия. За целта първоначално изследвахме бромването на моделното съединение 3-метил-1-(тетраhydro-2H-пиран-2-илоксиметил)-пента-1,2-диенфосфоната **1a** при различни реакционни условия (Таблица 1). Експерименталните данни показват, че във всички случаи реакцията протича с циклизация с участие като съседна група на фосфонатната функция и води до получаването на 2-[(4-бромо-5-етил-2-метокси-5-метил-2-оксо-2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-3-ил)метокси]-тетраhydro-2H-пирана **5ab** (Схема 2).



Схема 2. Оптимизиране на реакционните условия за електрофилна циклизация на диметил 3-метил-1-(тетраhydro-2H-пиран-2-илоксиметил)-пента-1,2-диенфосфоната **1a** с бром.

Данните от таблицата показват, че реакцията протича както в неполярни, така и в полярни разтворители. Провеждането на реакцията в неполярни разтворители (като тетрахлорометан и бензен) при стайна температура води до получаването на продукта **5ab** с ниски добиви от 45% и 34% (Таблица 1, № 1 и № 2). В полярни разтворители (Таблица 1, № 3 – № 13) реакцията протича в рамките на 2.5 – 5.5 часа и добивите са зна-

чително по-високи (57 – 81%). По-ниски добиви се получават при стайна температура и кипене (Таблица 1, № 1 – № 3, № 8). Когато реакцията протича при отрицателни температури в рамките на 2,5 – 6 часа (Таблица 1, № 4 – № 7, № 10 – № 13), добивът нараства значително – до 81% (при –20°C – за 3 часа). При използването на разтворители като 1,2-дихлороетан, ацетонитрил и нитрометан (Таблица 1, № 4 – № 7) се получават по-ниски добиви, дори и при по-продължително времетраене на реакцията (4 – 4.5 часа). Висок добив се получава при използване на 1.2 екв. електрофилен реагент. От таблицата е видно, че най-подходящата температура е –20°C. Когато се повиши или понижи температурата, добивът намалява. От проведените изследвания направихме извода, че оптималните условия за провеждане на реакцията са следните: разтворител дихлорометан при температура –20°C за 3 часа с 1.2 екв. бром (Таблица 1, № 10).

Таблица 1. Оптимизиране на реакционните условия за електрофилна циклизация на диметил 3-метил-1-(тетрахидро-2H-пиран-2-илоксиметил)-пента-1,2-диенфосфоната **1a** с бром

№	Бром (екв.)	Разтворител*	Реакционна темп. (°C)	Реакционно време (h)	Добив (%)
1	1.0	CCl ₄	rt	6	45
2	1.0	PhH	rt	8	34
3	1.0	CHCl ₃	rt	5.5	58
4	1.2	ClCH ₂ CH ₂ Cl	–20	4	78
5	1.2	ClCH ₂ CH ₂ Cl	–30	4	75
6	1.2	MeCN	–20	4.5	68
7	1.2	MeNO ₂	–20	4	72
8	1.0	CH ₂ Cl ₂	rt	5	62
9	1.0	CH ₂ Cl ₂	кипене	4	57
10	1.2	CH ₂ Cl ₂	–20	3	81
11	1.5	CH ₂ Cl ₂	–20	2.5	76
12	2.0	CH ₂ Cl ₂	–20	2.5	73
13	1.2	CH ₂ Cl ₂	–78	5	77

* Реакциите са проведени в съответния разтворител (10 mL + 10 mL)

Проверихме оптимизираните условия и при реакция на моделно съединение с незащитена хидроксилна група – α-хидрокси-ален-

фосфоната **2a** с бром. Установихме, че протича циклизация с анхимерното участие на фосфонатната група с получаване на (4-бromo-5-етил-2-метокси-5-метил-2-оксо-2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-3-ил)-метанола **6ab** с добив 80% (Схема 3).

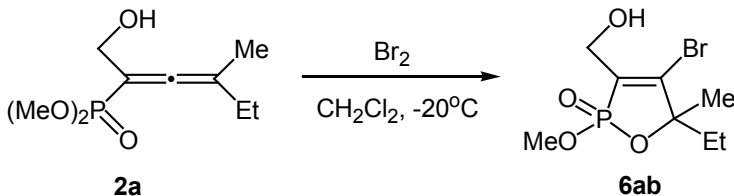


Схема 3. Оптимизиране на реакционните условия за електрофилна циклизация на диметил 3-метил-1-хидроксиметилпента-1,2-диенфосфонат **2a** с бром

Използвахме оптимизираните реакционни условия за изучаване реакциите на електрофилна циклизация на 1-хидроксиалкил-аленфосфонатите със защитена и незащитена хидроксилна група **1** и **2** при взаимодействието им с електрофилни реагенти като сулфурил хлорид, бром, бензенсулфанил хлорид и бензенселанил хлорид. Установихме, че взаимодействието на 1-функционализираните аленфосфонати **1** и **2** с електрофилни реагенти протича с *5-endo-trig* циклизация независимо от заместителите в аленовата система и хидроксилната група (Схема 4), с анхимерно съдействие като вътрешен нуклеофил само на фосфонатната група и с получаване на 2-метокси-2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-2-оксидите **5** и **6** (Таблица 2).

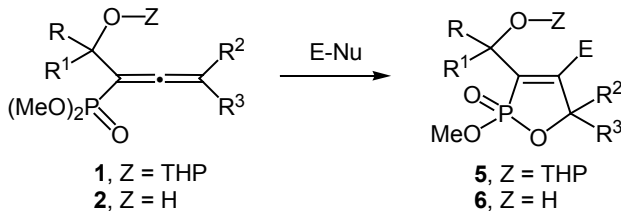


Схема 4. Електрофилна циклизация на 1-хидроксиалкил-аленфосфонатите със защитена и незащитена хидроксилна група **1** и **2**

Таблица 2. Получаване на 2-метокси-2-оксо-2,5-дихидро-1,2-оксафосфоли **5** и **6**

№	Ален	R	R ¹	R ²	R ³	E	Nu	Продукт	Време, h	Добив*, %
1	1a	H	H	Me	Et	Br	Br	5ab	3	81
2	1b	H	H	Me	Bu	Br	Br	5bb	3	80
3	1c	H	H	-(CH ₂) ₅ -		Cl	Cl	5ca	3	83
4	1c	H	H	-(CH ₂) ₅ -		Br	Br	5cb	3.5	84
5	1d	H	Me	-(CH ₂) ₅ -		PhSe	Cl	5fd	4	74
6	1e	Me	Me	Me	Bu	PhSe	Cl	5hd	4.5	73
7	2a	H	H	Me	Et	Br	Br	6ab	3	80
8	2b	H	H	Me	Bu	PhS	Cl	6bc	6	75
9	2c	H	H	-(CH ₂) ₅ -		PhSe	Cl	6cd	4.5	74
10	2f	H	Me	-(CH ₂) ₅ -		Cl	Cl	6fa	3.5	82
11	2h	Me	Me	Me	Bu	Br	Br	6hb	4	81

*Изолерани чрез колонна хроматография

2. Реакции на 1-хидроксиалкил-аленил фосфин оксидите със защитена и незащитена хидроксилна група **3** и **4** с електрофилни реагенти

В процеса на работа научният ни интерес бе насочен към това да разберем как ще протекат електрофилните реакции, ако променим вида на заместителите във фосфорилната група. За целта изследвахме взаимодействието на 1-хидроксиалкил-аленил фосфин оксиди със защитена и незащитена хидроксилна група **3** и **4** с електрофилните реагенти сулфурил хлорид, бром, бензенсулфанил хлорид и бензенселанил хлорид. Използвани бяха оптимизираните условия за вида на разтворителя, еквивалента електрофил спрямо алена и реакционната температура (Таблица 1, № 10). Установихме, че реакциите на аленил фосфин оксидите **3** и **4** с електрофилни реагенти водят до образуването на смес от продукти. Конкументно се получават 2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-2-ониевите халогениди **7** и **9** и алк-(1*E*)-ен-1-ил фосфин оксидите **8** и **10** в различно съотношение. Получаването на смес от продукти се обяснява с конкурентното участие на двата нуклеофила – вътрешния и външния. При участие на фосфиноксидната група като вътрешен нуклеофил се получават 1,2-оксафосфол-2-ониевите халогене-

на електрофила. Установено е, че реакциите протичат еднотипно, независимо от това дали хидроксилната група е защитена, или незащитена. Получават се хетероциклени и ненаситени ациклени съединения в зависимост от вида на заместителите при фосфорилната група.

БЛАГОДАРНОСТИ

Настоящата работа е част от научноизследователския проект № РД-08-208/2014 г., който се финансира от фонд „Научни изследвания“ на ШУ „Еп. Константин Преславски“. Този доклад е подкрепен по Проект BG051PO001-3.3.06-0003 „Изграждане и устойчиво развитие на докторанти, постдокторанти и млади учени в областта на природните, техническите и математическите науки“. Проектът се осъществява с финансовата подкрепа на Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси“, съфинансирана от Европейския социален фонд на Европейския съюз.

ЛИТЕРАТУРА

1. (a) Patai, S., Ed.: *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*; John Wiley & Sons: New York, **1980**; (b) Landor, S. R., Ed.: *The Chemistry of the Allenes*; Academic Press: London, **1982**; (c) Patai, S., Ed.: *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2805; (d) Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Allenes in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, **1988**; (e) Zimmer, R. *Synthesis* **1993**, 165 – 178; (f) Elsevier, C. J. In *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*; Vol. E21a; Helmchen, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, **1995**, 537 – 566; (g) *Modern Allene Chemistry*, Vol. 1 & 2; Krause, N.; Hashmi, A. S. K., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.
2. (a) Brummond, K. M.; DeForrest, J. E. *Synthesis* **2007**, 795 – 818; (b) Bates, R. W.; Satcharoen, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 12 – 21; (c) Ma, S. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 91 – 102; (d) Hassan, H. H. A. M. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 413 – 439; (e) Ma, S. Ionic Addition to Allenes in *Modern Allene Chemistry*; Krause, N.; Hashmi, A. S. K., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004, Vol. 2, 595 – 699; (f) Smadja, W. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 263 – 320; (g) Back, T. G.; Clary, K. N.; Gao, D. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4498 – 4553.

3. (a) Pudovik, A. N.; Aladjeva, I. M. *J. Gen. Chem.* **1963**, *33*, 700 – 706; (b) Macomber, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3072 – 3075; (c) Denmark, S. E.; Marlin, J. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1003 – 1013; (d) Cai, B.; Blackburn, G. M. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3943 – 3949; (e) Saalfrank, R. W. Haubner, M. Deutscher, C. Bauer, U. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2367 – 2372.
4. (a) Nicolaou, K. C.; Maligres, P.; Shin, J.; de Leon, E.; Rideout, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7825 – 7826; (b) Curfin, M. L.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5278 – 5287; (c) Grissom, J. W.; Huang, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2037–2039; (d) Darcel, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Synthesis* **1996**, 711 – 714; (e) de Frutos, O.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7941 – 7943; (f) Schmittel, M.; Steffen, J.-P.; Maywald, M.; Engels, B.; Helten, H.; Musch, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **2001**, 1331 – 1342.
5. Ismailov, I. E.; Ivanov, I. K.; Christov, V. Ch. *Molecules* **2014**, *19*, 6309 – 6329.