

СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ НА ЦИКЛОИЗО- МЕРИЗАЦИЯ 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

ABSTRACT

The paper describes a convenient and efficient method for regioselective synthesis of phosphorylated α -hydroxyallenes using an atom economical [2,3]-sigmatropic rearrangement of intermediate propargyl phosphites or phosphinites. These can be readily prepared via reaction of protected alkynols with dimethyl chlorophosphite or chlorodiphenyl phosphine respectively in the presence of a base. Cycloisomerization reactions of α -hydroxy-substituted allenephosphonates and allenyl phosphine oxides with the so called coin metals ions such as Ag^+ , Au^+ , Pd^{2+} , Cu^+ etc. leads to formation of the 3-phosphorylated-2,5-dihydrofuranes.

Key words: Synthesis, hydroxy group protection, phosphorylated α -hydroxyallenes, cycloisomerization reactions, 2,5-dihydrofuranes

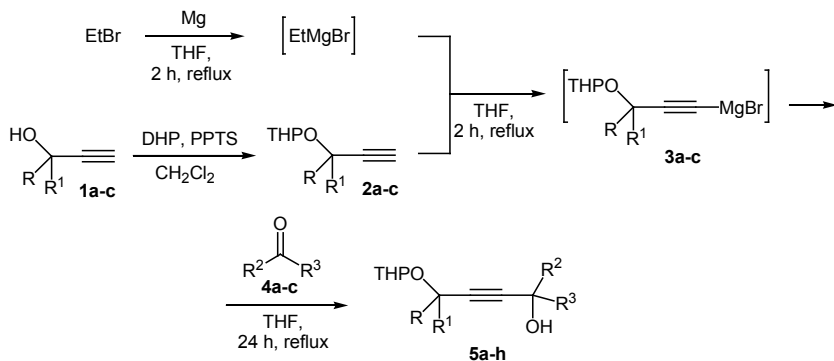
ВЪВЕДЕНИЕ

Химията на аленовите съединения е една от най-интензивно изследваните области през последните години в органичната химия [1]. Прави впечатление големият брой получени карбо- и хетероциклени съединения при използването на различни аленови производни като

изходни материали. От друга страна, реакциите на циклоизомеризация съставляват голяма и бързо разширяваща се област в органичната химия, синтетичните възможности и теоретичното значение на които са напълно осъзнати в последно време. Органофосфорните съединения години наред продължават да са обект на непрекъснати изследвания както поради многообразните им и важни приложения, така и поради богатия фундаментален принос към органичната химия, свързан с участието им в най-различни превръщания [2]. Ненаситените органофосфорни съединения са особено интересни като обекти за изучаване на влиянието на фосфорната функция на реакционната им способност и направлението на реакцията на сложните връзки. В литературата са описани редица методи за получаване на фосфорилираните алени (фосфонати [3] и фосфин оксиди [4]). Като част от нашата програма за изследване на реакциите на циклизация на функционализирани алени, ние си поставихме следните цели и задачи в настоящата работа, а именно: 1) Създаване на удобни и високоселективни методи за синтез на α -хидроксиалкил-аленфосфонати и аленил фосфин оксиди с възможности за вариране на заместителите както в аленовата система, така и във фосфорилната функция; и 2) Изследване на реакциите на циклоизомеризация на получените на α -хидроксиалкил-аленфосфонати и аленил фосфин оксиди при взаимодействие с йони на т. нар. монетни метали.

ИЗЛОЖЕНИЕ

Следвайки поставените цели, ние създадохме и използвахме един нов региоселективен метод за получаване на α -хидроксиалкил-заместени аленфосфонати и аленил фосфин оксиди. Той се състои във взаимодействие на етилмагнезиев бромид, получен *in situ* от етил бромид и магнезий, с пропаргилловите алкохоли **1**, на които предварително беше защитена хидроксилната група с помощта на ДНР. Реакцията протича с междинно образуване на етинил магнезиеви бромиди **3a – c**, които при реакция на нуклеофилно присъединяване към карбонилната група на съответните кетони **4a – c** дават (тетрахидро-2*H*-пиран-2-илокси)-заместените алкиноли **5a – h** с добри добиви (Схема 1).

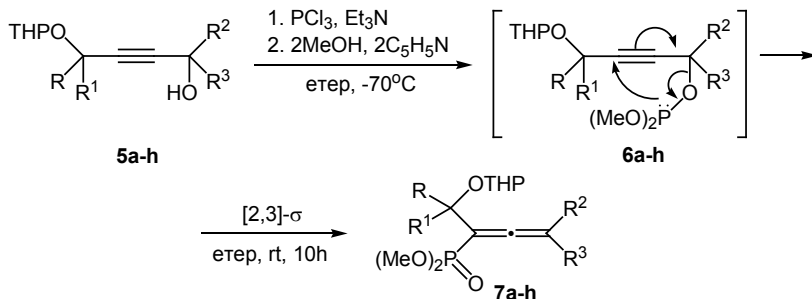


8 примера, добив 53-61%

$R = \text{H, Me; } R^1 = \text{H, Me; } R^2 = \text{Me; } R^3 = \text{Et, Bu; } R^2 + R^3 = -(\text{CH}_2)_5-$

Схема 1. Получаване на (тетрахидро-2H-пиран-2-илокси)-алкинолите **5a – h**

Взаимодействието на алкохолите **5a-h** с диметил хлорофосфит, получен *in situ* от фосфорен трихлорид и метанол в присъствие на органична база, протича с образуването на пропаргиловите фосфити **6a – h**, които лесно търпят [2,3]-сигматропна прегрупировка. Получават се съответните диметил 1-(тетрахидро-2H-пиран-2-илокси)-алка-1,2-диенфосфонати **7a – h** (Схема 2).



8 примера, добив 70-78%

$R = \text{H, Me; } R^1 = \text{H, Me; } R^2 = \text{Me; } R^3 = \text{Et, Bu; } R^2 + R^3 = -(\text{CH}_2)_5-$

Схема 2. Синтез на диметил 1-(тетрахидро-2H-пиран-2-илокси)-алка-1,2-диенфосфонатите **7a – h**

Реакцията на алкохолите **5a – h** с дифенил хлорофосфин проведохме в диетилов етер в присъствие на триетиламин при температура -70°C . Установихме, че се образуват 4-(тетраhydro-2H-пиран-2-илокси)-пропаргил фосфинитите **8a – h**, които лесно при стайна температура търпят [2,3]-сигматропна прегрупировка с получаването на съответните 2-(2-дифенилфосфиноил-алка-2,3-диенилокси)-тетраhydro-2H-пирани **9a – h** с много добри добиви (Схема 3).

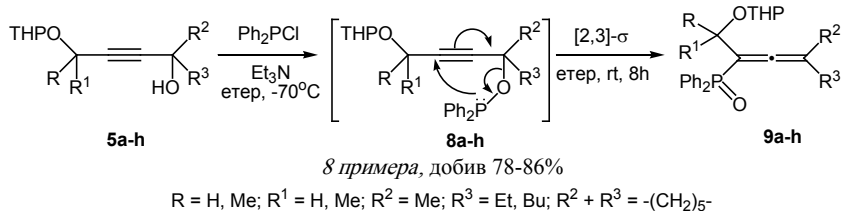


Схема 3. Синтез на 2-(2-дифенилфосфиноил-алка-2,3-диенилокси)-тетраhydro-2H-пираните **9a – h**

С цел получаване на α -хидроксиалкил-аленфосфонати **10a – h** и α -хидроксиалкил-аленил фосфин оксиди **11a – h** ние свалихме защитата на хидроксилната група на съответните фосфорилрани α -хидроксиалени със защитена хидроксилна група. Реакцията осъществихме в етанол при стайна температура в присъствие на каталитични количества PPTS с получаване на очакваните 1-хидроксиалкил-алка-1,2-диенфосфонати **10a – h**, 3-дифенилфосфиноил-алка-2,3-диен-1-оли и 3-дифенилфосфиноил-алка-3,4-диен-2-оли **11a – h** (Схема 4).

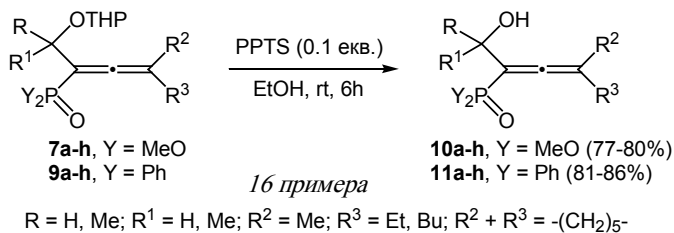


Схема 4. Получаване на 1-хидроксиалкил-алка-1,2-диенфосфонатите **10a – h**, 3-дифенилфосфиноил-алка-2,3-диен-1-олите и 3-дифенилфосфиноил-алка-3,4-диен-2-олите **11a – h**

Така получените α -хидроксиалкил-аленфосфонати **10a – h** и α -хидроксиалкил-аленил фосфин оксиди **11a – h** ни послужиха като субстрати за по-нататъшното изследване на реакциите на циклоизомеризация.

С цел оптимизиране на реакционните условия, като влияние на разтворителя, реакционната температура и молното съотношение на катализатора върху реакцията на циклоизомеризация на α -хидроксиалкил-аленфосфонатите, ние иницирахме изследванията с изучаване на реакцията на моделното съединение **10a** с AgNO_3 , като установихме, че реакцията протича с получаване само на диметил (2,5-дихидрофуран-3-ил)фосфоната **12a** (Схема 5).

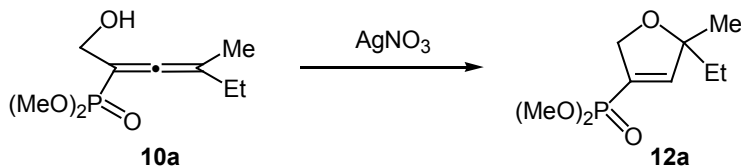


Схема 5. Получаване на диметил (2,5-дихидрофуран-3-ил) фосфоната **12a**

В Таблица 1 са представени експерименталните резултати от проведените изследвания за оптимизиране на реакционните условия на циклоизомеризацията на моделното съединение **10a**. Първоначално проведохме реакцията в разтворител дихлороетан при -20°C с 5 мол % катализатор (Таблица 1, № 1). При тези условия реакцията протича с добив 41%. Със същия катализатор, но при стайна температура в дихлороетан добивът значително се увеличава (Таблица 1, № 2). По-нисък добив се получава при кипене в същия разтворител (Таблица 1, № 3). От гореизложеното е видно, че стайната температура е оптимална за реакцията на циклоизомеризация на моделното съединение **10a**. Използването на полярни разтворители като хлороформ, етанол, ацетонитрил и тетраhydroфуран при стайна температура с 5 мол % AgNO_3 (Таблица 1, № 4 – 7) води до получаване на продукта със сравнително добри добиви. С подобен добив протича и взаимодействието в толуен (Таблица 1, № 8). При използване на разтворителна система, състояща се от смес от ацетон и H_2O при стайна температура и 5 мол % катализатор, добивът е 77%, а при използване на 10 мол % катализатор при същите останали условия добивът намалява (Таблица 1, № 10 – № 11).

Таблица 1. Оптимизиране на реакционните условия за циклоизомеризация на 1-хидроксиметил-3-метилпента-1,2-диенфосфоната **10a** с катализатор AgNO_3

№	Разтворител*	Реакционна темп. (°C)	AgNO_3 , (мол %)	Добив (%)
1	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	-20	5	41
2	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	rt	5	53
3	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	reflux	5	45
4	CHCl_3	rt	5	78
5	EtOH	rt	5	76
6	MeCN	rt	5	65
7	THF	rt	5	70
8	толуен	rt	5	68
9	ацетон	rt	5	71
10	ацетон/ H_2O	rt	5	77
11	ацетон/ H_2O	rt	10	75
12	CH_2Cl_2	-20	5	72
13	CH_2Cl_2	rt	5	84
14	CH_2Cl_2	rt	10	80

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

Експерименталните данни показват, че оптималните условия за циклоизомеризация на моделното съединение **10a** (Таблица 1, № 13) са разтворител дихлорометан и 5 мол % катализатор при стайна температура. От друга страна, установихме, че при провеждане на реакциите в метиленхлорид при понижаване или повишаване на реакционната температура, различна от оптималната, добивът намалява. Намаляване на добива се наблюдава и при 10 мол % катализатор при стайна температура (Таблица 1, № 12 и № 14).

Интерес за нас представляваше влиянието на вида на катализатора върху добива на получения продукт при циклоизомеризация на фосфорилирания хидроксиален **10a**. За целта проведохме серия от експе-

рименти за оптимизиране на реакционните условия на моделното съединение **10a** със следните катализатори: AgNO₃, AgClO₄, AuCl, AuCl₃, ZnCl₂, NiCl₂, PtCl₂, SnCl₂, AlCl₃, PdCl₂, Pd(PPh₃)₄, CuCl₂, CuCl, CuBr и CuI (Схема 6). Експерименталните данни показват, че отлични катализатори в тази насока са златните и сребърните, много добри са палладиевите, Cu(II), платинените и цинковите катализатори, сравнително добри са никеловите, калаените и алуминиевите такива, а лоши са Cu(I) катализатори. Характеристиките на участието на всички по-горе описани катализатори в реакцията на циклоизомеризация на 1-хидроксиметил-пента-1,2-диенилфосфоната **10a** са описани в Таблица 2.

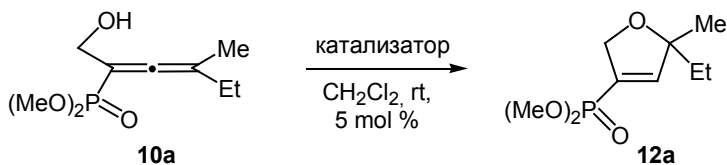


Схема 6. Циклоизомеризация на диметил 1-хидроксиметил-3-метилпента-1,2-диенилфосфоната **10a**

Таблица 2. Метал-катализирана циклоизомеризация на диметил 1-хидроксиметил-3-метилпента-1,2-диенилфосфоната **10a**

№	Катализатор	Реакционно време (мин.)	Добив (%)
1	AuCl	20	97
2	AuCl ₃	30	94
3	AgClO₄	30	83
4	AgNO ₃	50	80
5	PdCl ₂	100	73
6	Pd(PPh ₃) ₄	105	74
7	CuCl ₂	115	77
8	PtCl ₂	135	66
9	ZnCl ₂	160	50
10	NiCl ₂	225	53
11	SnCl ₂	310	38
12	AlCl ₃	345	34
13	CuCl	530	27
14	CuBr	545	29
15	CuI	600	24

Имайки предвид високите цени на златните катализатори, за разширяване на нашите изследвания решихме да използваме като основен катализатор в реакциите на циклоизомеризация AgClO_4 .

Системно изследвахме реакциите на циклоизомеризация на синтезираните от нас α -хидроксиалкил-аленфосфонати **10** и α -хидроксиалкил-аленил фосфин оксидите **11**. Реакциите бяха проведени в оптимизираните условия за реакционна температура, вида на разтворителя и молно съотношение на катализатора спрямо реагента с използване на AgClO_4 като катализатор. Резултатите са еднозначни – протича каталитична *5-endo-trig* циклоизомеризация с участие като вътрешен нуклеофил на хидроксилната група и получаване на петчленните хетероциклически съединения **12** и **13** (Схема 7).

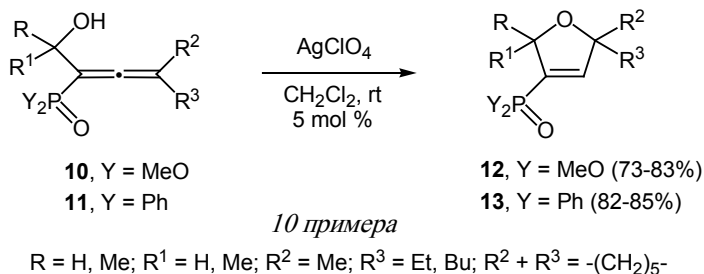


Схема 7. Синтез на 3-фосфорил-2,5-дихидрофурани **12** и **13**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Създаден е метод за синтез на α -хидроксиалкил-аленфосфонати и аленил фосфин оксиди, който е високо региоселективен, изключително удобен и дава възможности за вариране на заместителите както в аленовата система, така и във фосфорилната функция. Изследвани са реакциите на циклоизомеризация на фосфорилираните α -хидроксиалени с каталитичното участие на йони на т. нар. монетни метали. Оптимизирани са условията на циклоизомеризацията по отношение на разтворител, реакционно време и температура, вид и молно съотношение на катализатора. Установено е, че циклоизомеризацията на фосфорилираните α -хидроксиалени протича като *5-endo-trig* процес с получаване на 3-фосфорил-2,5-дихидрофурани.

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 ВГ051Р0001-3.3.06-0003 „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) Pasto, D. J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2805; (d) Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Allenenes 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) Emsley, J.; Hall, D. *The Chemistry of Phosphorus*, Harper and Pow: London, **1976**; b) Quin, L. D. *The Heterocyclic Chemistry of Phosphorus*, Wiley-Interscience: New York, **1981**; c) Корбридж, Д. *Фосфор*, Мир: Москва, **1982**; d) *Часть 10. Соединения фосфора в Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, В. Д. Оллиса, т. 4, Химия: Москва, **1983**, 595 – 718; e) *Часть 10. Соединения фосфора в Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, В. Д. Оллиса, т. 5, Химия: Москва, **1983**, 16 – 129.
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.