

КОНКУРЕНТНА ЕЛЕКТРОФИЛНА ЦИКЛИЗАЦИЯ И ПРИСЪЕДИНИТЕЛНИ РЕАКЦИИ НА 4-ФОСФОРИЛИРАНИ АЛЕНКАРБОКСИЛАТИ

Ивайло Парушев, 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: parushev.chem@abv.bg*

ABSTRACT

The paper discusses a reaction of 4-phosphorylated allenecarboxylates with different electrophilic reagents such as sulfonyl chloride, bromine, benzenesulfonyl and benzeneselenyl chlorides. Treatment of the 4-(dimethoxyphosphoryl)-allenoates with electrophiles gives mixtures of 2,5-dihydro-1,2-oxaphospholes and furan-2(5H)-ones as a result of the neighbouring group participation of phosphonate and carboxylate groups in the cyclization. On the other hand, 4-(diphenylphosphoryl)-alk-(3E)-enoates were prepared, in moderate yields, by *chemo*-, *regio*-, and *stereoselective* electrophilic addition to the C²-C³-double bond in the allenoate moiety.

Key words: Phosphorylated allenes, allenecarboxylates, electrophilic cyclization, furan-2(5H)-ones, (3E)-3,2-adducts

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните години функционализираните алени привличат вниманието на все повече изследователи, което ги превръща в основен градивен елемент на органичния синтез.

В литературата са описани редица методи за получаване на функционализирани с карбоксилна [1] и фосфорилна група (фосфонати [2] и фосфин оксиди [3]) алени. За разлика от аленовите въглеводороди наличието на функционална група, свързана с аленовата система, съществено променя хода на реакциите с електрофилни реагенти, като литературните данни сочат, че в зависимост от вида на реагентите и условията на реакциите се получават хетероциклени и/или ациклени продукти или смес от такива [4, 5].

Като част от нашата дългогодишна програма за изследване на електрофилните реакции на бифункционализиран алени, ние създадохме удобен и селективен метод за синтез на 4-фосфорилираните аленкарбоксилати **1** и **2** (Схема 1).

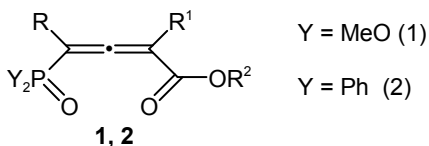


Схема 1. Изходни 4-фосфорилирани аленкарбоксилати **1** и **2**

В настоящата работа представяме получените резултати от изучаването на реакциите на 4-фосфорилираните аленкарбоксилати **1** и **2** с електрофилни реагенти.

ИЗЛОЖЕНИЕ

Изучаването на реакциите на 4-фосфорилираните аленкарбоксилати **1** и **2** с електрофилни реагенти започнахме с изследване на влиянието, което оказват върху техния ход видът на разтворителя, реакционната температура, реакционното време и еквивалентността на електрофилния реагент. За целта първоначално изследвахме бромирането на моделното съединение етил 4-(диметоксифосфорил)-2,4-дифенилбута-2,3-диеноат **1f** при различни реакционни условия (Таблица 1). Експерименталните данни показват, че във всички случаи реакцията протича с два типа циклизация, с едновременното участие като съсед-

ни групи на фосфонатната и етоксикарбонилната функция и образуването на смес от етил 4-бромо-2-метокси-3,5-дифенил-2-оксо-2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-5-карбоксилата **3fb** и диметил (3-бромо-5-оксо-2,4-дифенил-2,5-дихидрофуран-2-ил) фосфоната **4fb** (Схема 2).

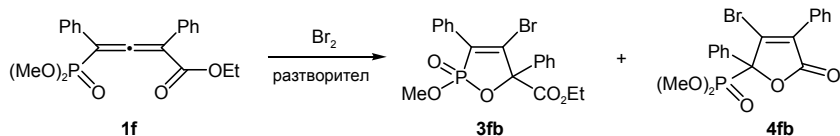


Схема 2. Оптимизиране на реакционните условия за електрофилна циклизация на етил 4-(диметоксифосфорил)-2,4-дифенил-бута-2,3-диеноата **1f**

В Таблица 1 са представени експерименталните данни от оптимизирането на реакционните условия за електрофилна циклизация на етил 4-(диметоксифосфорил)-2,4-дифенил-бута-2,3-диеноата **1f**.

Таблица 1. Оптимизиране на реакционните условия за електрофилна циклизация на етил 4-(диметоксифосфорил)-2,4-дифенил-бута-2,3-диеноата **1f**

№	Бром (екв.)	Разтворител*	Реакционна темп. (°C)	Реакционно време (h)	Добив** (%)		Съотношение 3fb : 4fb
					3fb	4fb	
1	1.0	ClCH ₂ CH ₂ Cl	rt	4	31	19	1.63:1
2	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	кипене	3	24	15	1.60:1
3	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-78	5	21	12	1.75:1
4	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-20	5	20	11	1.81:1
5	1.5	CHCl ₃	-20	4	22	13	1.69:1
6	1.2	EtOH	-30	6	18	10	1.80:1
7	1.2	MeCN	-20	8	19	11	1.73:1
8	1.2	MeNO ₂	-20	7	17	10	1.70:1
9	1.2	PhH	rt	8	15	9	1.67:1
10	1.0	CH ₂ Cl ₂	rt	8	46	25	1.84:1
11	1.2	CH₂Cl₂	-20	5	50	28	1.79:1
12	1.5	CH ₂ Cl ₂	-20	6	45	24	1.88:1
13	2.0	CH ₂ Cl ₂	-20	7	39	22	1.77:1

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

** Добиви след изолиране с колонна хроматография

Провеждането на реакцията в дихлороетан при стайна температура води до получаването на сумарен добив от 50% (Таблица 1, № 1). При кипене и при отрицателни температури в същия разтворител добивите са по-ниски (Таблица 1, № 2 – № 4). Провеждането на реакцията в полярни разтворители, като етанол, ацетонитрил и нитрометан, води до получаването на продуктите с ниски добиви (до 35%). Подобен добив (24%) се получава и при провеждането на взаимодействието в бензен. От друга страна, при използването на дихлорометан като разтворител при стайна и отрицателни температури за 5 – 8 часа добивът достига до 78% (Таблица 1, № 10 – № 13). Оказа се, че най-подходяща температура е -20°C . Когато се повиши или понижи реакционната температура, добивът намалява.

От проведените изследвания направихме извода, че най-добър добив се получава при провеждане на реакцията с 1.2 екв. бром в дихлорометан при температура -20°C за 5 часа (Таблица 1, № 11).

Едновременното присъствие в синтезираните от нас алкил 4-(диметоксифосфорил)-алка-2,3-диеноати **1a – c, f** като функционални групи (и потенциални вътрешни нуклеофили) на алкоксикарбонилна и фосфонатна група прави тези съединения изключително интересни субстрати за изучаване на реакциите на електрофилна циклизация. За целта ние изследвахме взаимодействието им с електрофилните реагенти сулфурил хлорид, бром, бензенсулфанил хлорид и бензенселанил хлорид.

Установихме, че взаимодействието на алкил 4-(диметоксифосфорил)-алка-2,3-диеноатите **1a – c, f** с електрофилни реагенти във всички случаи протича с *5-endo-trig* циклизация (Схема 3). Получават се смеси от 2,5-дихидро-1,2-оксафосфолите **3** и 2,5-дихидрофураните **4**, т.е. в процеса на циклизация анхимерно съдействие като съседна група оказват както фосфонатната, така и алкоксикарбонилната група.

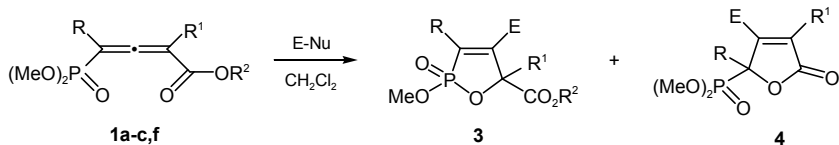


Схема 3. Електрофилна циклизация на алкил 4-(диметоксифосфорил)-алка-2,3-диеноатите **1a – c, f**

Таблица 2. Получаване на алкил 2-метокси-2-оксо-2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-5-карбоксилатите **3** и диметил (5-оксо-2,5-дихидрофуран-2-ил)-фосфонатите **4**

№	Ален	R	R ¹	R ²	E	Време, h	3 , Добив*, %	4 , Добив*, %	Съотношение
1	1a	Pr	Me	Et	Cl	3	3aa , 50	4aa , 28	1.79 : 1
2	1a	Pr	Me	Et	SePh	5	3ad , 46	4ad , 28	1.64 : 1
3	1b	Pr	Ph	Me	Br	6	3bb , 45	4bb , 28	1.61 : 1
4	1b	Pr	Ph	Me	SePh	4	3bd , 48	4bd , 29	1.66 : 1
5	1c	Bu	Me	Et	Br	3.5	3cb , 51	4cb , 28	1.82 : 1
6	1c	Bu	Me	Et	SePh	5	3cd , 46	4cd , 29	1.59 : 1
7	1f	Ph	Ph	Et	Cl	4	3fa , 49	4fa , 27	1.81 : 1
8	1f	Ph	Ph	Et	Br	5	3fb , 50	4fb , 28	1.79 : 1
9	1f	Ph	Ph	Et	SPh	9	3fc , 45	4fc , 28	1.61 : 1
10	1f	Ph	Ph	Et	SePh	7.5	3fd , 47	4fd , 27	1.74 : 1

* Изоларани чрез колонна хроматография

Интересно за нас бе как ще протекат електрофилните реакции, ако променим вида на заместителите във фосфорилната група на аленовата система. За целта изследвахме взаимодействието на синтезираните от нас алкил 4-(дифенилфосфиноил)-алка-2,3-диеноати **2c – f** с електрофилните реагенти сулфурил хлорид, бром, бензенсулфанил хлорид и бензенселанил хлорид. Експерименталните резултати показват, че във всички случаи взаимодействието на алкил 4-(дифенилфосфиноил)-алка-2,3-диеноатите **2c – f** с електрофилни реагенти в дихлорометан протича селективно с образуването на ациклените продукти **5** с добив 63 – 73%. Спектралните изследвания показват, че се получават 3,2-адукти с (*E*)-конфигурация, т.е. реакциите са хемо-, регио- и стереоселективни.

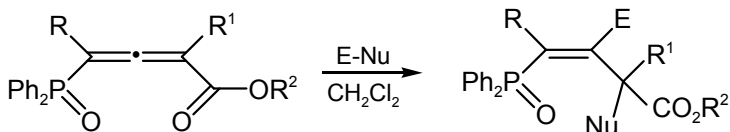


Схема 4. Електрофилни реакции на алкил 4-(дифенилфосфиноил)-алка-2,3-диеноатите **2c – f**

Таблица 3. Получаване на 4-(дифенилфосфиноил)-алк-(3E)-еноатите 5

№	Ален	R	R ¹	R ²	E	Nu	Време, h	5, Добив*, %
1	2c	Bu	Me	Et	Br	Br	4	5cb, 70
2	2c	Bu	Me	Et	SePh	Cl	6	5cd, 64
3	2d	Bu	Ph	Me	Br	Br	5	5db, 73
4	2d	Bu	Ph	Me	SePh	Cl	7	5dd, 65
5	2e	Ph	Me	Et	Br	Br	6	5eb, 72
6	2e	Ph	Me	Et	SePh	Cl	6.5	5ed, 64
7	2f	Ph	Ph	Et	Cl	Cl	5.5	5fa, 69
8	2f	Ph	Ph	Et	Br	Br	7	5fb, 71
9	2f	Ph	Ph	Et	SPh	Cl	7.5	5fc, 66
10	2f	Ph	Ph	Et	SePh	Cl	8	5fd, 63

* Изолирани чрез колонна хроматография

В експериментално отношение ходът на всички реакции е проследяван тънкослойно хроматографски и ИЧ-спектрално. Получените продукти са изолирани и пречистени чрез колонна хроматография, а структурата на синтезираните съединения е установена чрез ИЧ-, ¹H-, ¹³C- и ³¹P – ЯМР-спектроскопия и елементен анализ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изследвани са взаимодействията на 4-фосфорилирани аленкарбоксилати с електрофилни реагенти като сулфурил хлорид, бром, бензенсулфанил хлорид и бензенселанил хлорид. Оптимизирани са условията на реакциите по отношение на разтворител, реакционна температура и време и молно съотношение на електрофила. Установено е, че се получават хетероциклени или ненаситени ациклени съединения в зависимост от вида на заместителя при фосфорилната група.

БЛАГОДАРНОСТ

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 при-

родните, 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) Bestmann, H. J.; Hartung, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 214 – 215; (b) Aksnes, G.; Froeyen, P. *Acta Chim. Scand.* **1968**, 22, 2347 – 2347; (c) Lang, R. W.; Hansen, H. -J. *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 438 – 455; (d) Fillion, H.; Hseine, A.; Pera, M. -H.; Dufaud, V.; Refouvelet, B. *Synthesis* **1987**, 708 – 709; (e) Tanaka, K.; Otsubo, K.; Fuji, K. *Synlett.* **1995**, 933 (f) Li, C. -Y.; Wang, X. -B.; Sun, X. -L.; Tang, Y.; Zheng, J. -C.; Xu, Z. -H.; Zhou, Y. -G.; Dai, L. -X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1494 – 1495.
2. (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.
3. (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.
4. (a) Ma, S.; Pan, F.; Hao, X.; Huang, X. *Synlett.* **2004**, 85 – 88; (b) Fu, C.; Ma, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3942 – 3945; (c) Chen, G.; Fu, C.; Ma, S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 4444 – 4452; (d) Zhou, C.; Ma, Z.; Gu, Z.; Fu, C.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 772 – 774. (e) Guo, H.; Qian, R.; Guo, Y.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7934 – 7938. (f) He, G.; Fu, C.; Ma, S. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8035 – 8042. (g) He, G.; Guo, H.; Qian, R.; Guo, Y.; Fu, C.; Ma, S. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4877 – 4889.

5. (a) Zhou, C.; Fang, Z.; Fu, C.; S. Ma, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2887; (b) He, G.; Zhou, C.; Fu, C.; Ma, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3800; (c) Wang, M.; Fu, C.; Ma, S. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1016; (d) Zhou, C.; Fu, C.; Ma, S. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7612; (e) Zhou, C.; Fu, C.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4379.