

## Региоселективен синтез и реакции на циклоизомеризация на фосфорилирани $\alpha$ -хидроксиалени

Исмаил Исмаилов, Ивайло Иванов, Валерий Христов

**Regioselective synthesis and cycloisomerization reactions of phosphorylated  $\alpha$ -hydroxyallenes:** An efficient method for regioselective synthesis of phosphorylated  $\alpha$ -hydroxyallenes is described. The process includes previously taken step where alkynes with protected hydroxyl group with DHP were isolated as well as subsequent steps of the synthesis of the desired allenephosphonates and allenyl phosphine oxides. Cycloisomerization reactions of  $\alpha$ -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 4-phosphorylated-2,5-dihydrofuranes.

**Key words:** Phosphorylated  $\alpha$ -hydroxyallenes, Cycloisomerization reactions, Allenephosphonates, Allenyl phosphine oxides, 2,5-Dihydrofuranes, Synthesis.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Химията на аленовите съединения е една от най-интензивно изследваните през последните години области на органичната химия [1]. Прави впечатление големия брой получени карбо- и хетероциклени съединения при използването на различни аленови производни като изходни материали. От друга страна, реакциите на циклоизомеризация съставят 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 многообразието им и важни приложения, така и поради богатия фундаментален принос към органичната химия, свързан с участието им в най-различни превръщания [2]. Ненаситените оргонофосфорни съединения са особено интересни като обекти за изучаване 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  $\alpha$ -хидрокси-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  $\alpha$ -хидрокси-аленфосфонати и аленил фосфин оксиди при взаимодействие с йони на т. нар. монетни метали (Ag, Au, Pd и Cu).

### ИЗЛОЖЕНИЕ

Следвайки поставените цели, ние създадохме и използвахме един нов региоселективен метод за получаване на  $\alpha$ -хидрокси-заместени аленифосфонати и аленил фосфин оксиди. Той се състои във взаимодействието на етилмагнезиев бромид, получен *in situ* от етил бромид и магнезий, с пропаргиловите алкохоли 1, на които предварително беше защитена хидроксилната група с помощта на DHP (3,4-дихидро-2H-пиран). Реакцията протича с междинно образуване на етинил магнезиев бромиди А, които при реакция на нуклеофилно присъединяване към карбонилната група на съответните кетони 3а-с дават (тетрахидропиран-2-илокси)-заместените алкиноли 4а-г (Схема 1):



Таблица 1. Синтез на (тетраhydroпиран-2-илокси) алкиноли 4a-g.

No.	Алкинол No.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Добив %
1	4a	H	H	Me	Et	61
2	4b	H	H	Me	Bu	59
3	4c	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		58
4	4d	H	Me	Me	Et	57
5	4e	H	Me	Me	Bu	56
6	4f	Me	Me	Me	Et	54
7	4g	Me	Me	Me	Bu	53

Ние установихме, че взаимодействието на диметилхлорофосфит с алкиноли 4a-g в присъствие на триетиламин протича с междинно образуване на съответните пропаргил фосфити 5a-g, които търпят [2,3]-сигматропна прегрупировка и получаване на (тетраhydroпиран-2-илокси)-аленфосфонатите 6a-g (Схема 2):

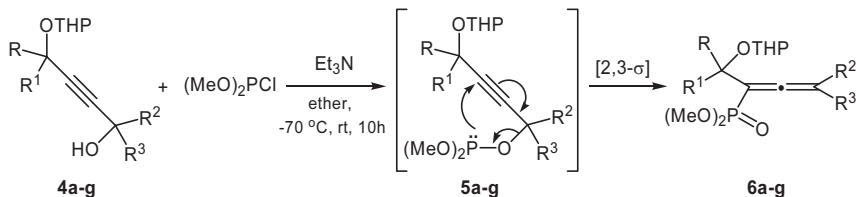
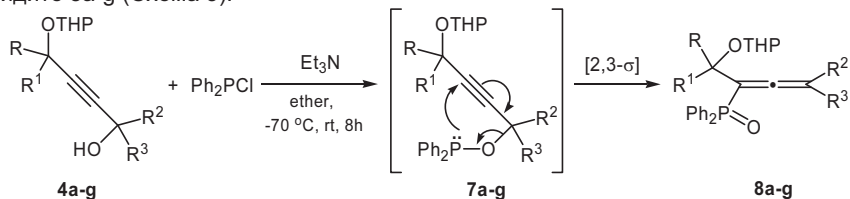


Таблица 2. Синтез на (тетраhydroпиран-2-илокси)-аленфосфонати 6a-g.

No.	Аленфосфонати No.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Добив %
1	6a	H	H	Me	Et	78
2	6b	H	H	Me	Bu	75
3	6c	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		73
4	6d	H	Me	Me	Et	74
5	6e	H	Me	Me	Bu	72
6	6f	Me	Me	Me	Et	71
7	6g	Me	Me	Me	Bu	70

От друга страна, взаимодействието на същите алкохоли 4a-g с дифенилхлорофосфин, при същите условия, протича с междинно образуване на

съответните пропаргил фосфинити 7a-g, които търпят [2,3]-сигматропна прегрупировка с получаване на (тетраhydroпиран-2-илокси) аленил фосфин оксидите 8a-g (Схема 3):



Scheme 3

Таблица 3. Синтез на (тетраhydroпиран-2-илокси) аленил фосфин оксиди 8a-g:

No.	Аленил фосфин оксиди No.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Добив %
1	8a	H	H	Me	Et	86
2	8b	H	H	Me	Bu	84
3	8c	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		81
4	8d	H	Me	Me	Et	83
5	8e	H	Me	Me	Bu	82
6	8f	Me	Me	Me	Et	80
7	8g	Me	Me	Me	Bu	78

Интерес за нас представляваха изследванията, които проведохме върху реакциите на циклоизомеризация на аленил фосфонатите 6a-g и аленил фосфин оксиди 8a-g след свалянето на защитата на хидроксилната група. Реакцията за сваляне на защитата осъществихме в етанол в присъствие на каталитични количества на PPTS (пиридинев *p*-толуен сулфонат) с получаване на очакваните  $\alpha$ -хидрокси-аленил фосфонати 12a-g и аленил фосфин оксиди 12h-n (Схема 4):

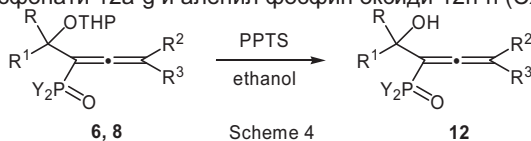


Таблица 4. Синтез на  $\alpha$ -хидрокси- аленил фосфонати 12a-g и аленил фосфин оксиди 12h-n.

No.	Ален No.	Y	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Добив %
1	6a	MeO	H	H	Me	Et	12a, 80
2	6b	MeO	H	H	Me	Bu	12b, 78
3	6c	MeO	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		12c, 77
4	6d	MeO	H	Me	Me	Et	12d, 80
5	6e	MeO	H	Me	Me	Bu	12e, 79
6	6f	MeO	Me	Me	Me	Et	12f, 79
7	6g	MeO	Me	Me	Me	Bu	12g, 78
8	8a	Ph	H	H	Me	Et	12h, 86
9	8b	Ph	H	H	Me	Bu	12i, 83
10	8c	Ph	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		12j, 81

11	8d	Ph	H	Me	Me	Et	12k, 87
12	8e	Ph	H	Me	Me	Bu	12l, 85
13	8f	Ph	Me	Me	Me	Et	12m, 84
14	8g	Ph	Me	Me	Me	Bu	12n, 83

Системно изследвахме и реакциите на  $\alpha$ -хидрокси-заместените аленфосфонати 12a-g и аленил фосфин оксиди 12h-n с йони на т. нар. монетни метали, като установихме, че се извършва реакция на петчленна циклоизомеризация с участието на хидроксилната група и получаване на 4-фосфорил-2,5-дихидро-фураните 17a-n (Схема 5):

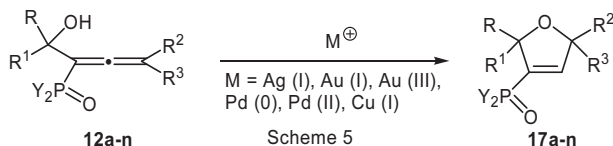


Таблица 5. Синтез на 4-фосфорил-2,5-дихидро-фурани 17a-n

No.	Ален No.	Y	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Добив %
1	12a	MeO	H	H	Me	Et	17a, 78
2	12b	MeO	H	H	Me	Bu	17b, 75
3	12c	MeO	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		17c, 73
4	12d	MeO	H	Me	Me	Et	17d, 77
5	12e	MeO	H	Me	Me	Bu	17e, 76
6	12f	MeO	Me	Me	Me	Et	17f, 75
7	12g	MeO	Me	Me	Me	Bu	17g, 74
8	12h	Ph	H	H	Me	Et	17h, 87
9	12i	Ph	H	H	Me	Bu	17i, 85
10	12j	Ph	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		17j, 82
11	12k	Ph	H	Me	Me	Et	17k, 85
12	12l	Ph	H	Me	Me	Bu	17l, 84
13	12m	Ph	Me	Me	Me	Et	17m, 84
14	12n	Ph	Me	Me	Me	Bu	17n, 82

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-, <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- и <sup>31</sup>P-ЯМР-спектроскопия.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Създаден е метод за синтез на  $\alpha$ -хидрокси-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. Изследваните от нас реакции на циклоизомеризация протичат с участието на хидроксилната група в циклизация с получаване на фосфорил-заместени 2,5-дихидро-фурани.

**Благодарност:**

Настоящата работа е част от научно-изследователски проекти № РД-05-247/2012 год. и № РД-08-243/2013 год., които се финансират от фонд „Научни изследвания“ на Шу „Еп. Константин Преславски“, както и на проект ДРНФ02/13 на Фонд „НИ“ - "Развитие на Националната лаборатория по ЯМР спектроскопия в ефективна изследователска инфраструктура за ЯМР анализи на био- и наноматериали". Тази статия е подкрепена 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".

**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.

**За контакти:**

Проф. дхн Валерий Христов, Катедра "Органична химия и технология", Шуменски университет "Епископ Константин Преславски", тел.: 054-830 495, e-mail: vchristo@shu-bg.net.

**Докладът е рецензиран**



РУСЕНСКИ УНИВЕРСИТЕТ „АНГЕЛ КЪНЧЕВ”  
UNIVERSITY OF RUSE „ANGEL KANCHEV“

## ДИПЛОМА

Програмният комитет на  
Научната конференция RU&SU'13  
награждава с КРИСТАЛЕН ПРИЗ  
“THE BEST PAPER”

ИСМАИЛ ИСМАИЛОВ, ИВАЙЛО ИВАНОВ,  
ВАЛЕРИЙ ХРИСТОВ

автори на доклада

“Региоселективен синтез и реакции на циклоизо-  
меризация на фосфорилирани  $\alpha$ -хидроксиалени”

## DIPLOMA

The Programme Committee of  
the Scientific Conference RU&SU'13  
Awards the Crystal Prize "THE BEST PAPER"  
to ISMAIL ISMAILOV, IVAILO IVANOV  
VALERI HRISTOV

authors of the paper

“Regioselective synthesis and cycloisomerization reactions  
of phosphorylated  $\alpha$ -hydroxyallenes “

РЕКТОР  
RECTOR

проф. д.т.н. Христо Белоев  
Prof. DSc Hristo Beloev, DHC

01.11.2013