

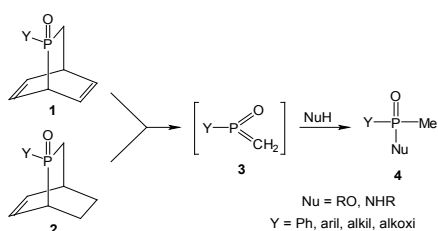
[4+2] vs [2+2] cikloaddíciók a foszforheterociklusok körében[#]

Keglevich György,^{a*} Forintos Henrietta,^a Szelke Helga,^a Kovács János^a és Körtvélyesi Tamás^b

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémiai Technológia Tanszék, 1521 Budapest

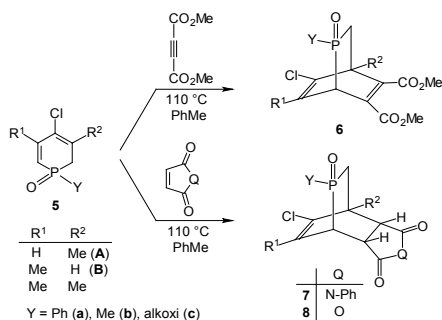
^bSzegedi Egyetem, Fizikai Kémia Tanszék, 6701 Szeged

A foszforilezés mind biológiai, mind szintetikus szempontból kiemelkedő fontosságú. Bizonyos esetekben az áthidalt P-heterociklusokból, foszfabiciklo[2.2.2]oktén-származékokból (**1** és **2**) képzett reakcióképes intermedierek, a metilénfoszfin-oxidok (**3**) is alkalmas foszforilezőszerek, ugyanis a különféle nukleofilek enyhe körülmények között és hatékonyan (szelektíven) foszforilezhetők velük (1. ábra).



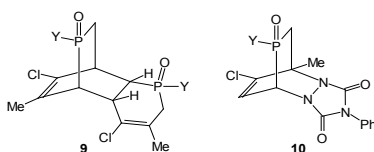
1. ábra. Az áthidalt P-heterociklusok foszforilezésben való hasznosítása

A fenti alapelv megvalósítása céljából első lépésként a könnyen hozzáférhető dihidrofoszfinin-oxidokból (**5**)¹ különféle dienofilekkel, így dimetil-acetiléndikarboxiláttal (DMAD) és maleinsav-származékokkal Diels-Alder reakcióban előállítottuk a megfelelő prekursorokat (**6-8**).² A kiindulási anyag (**5**) izomerjeiből (A és B) a termék (**6-8**) is izomerek (A és B) keverékeként képződött (2. ábra).

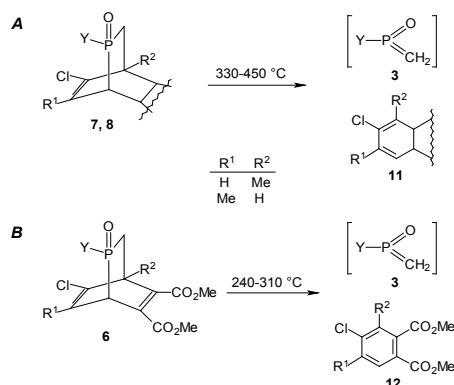


2. ábra. A prekursorok előállítása Diels-Alder reakcióval

A különlegesebb prekursorok köréből itt most csak a dimer típusúakat (**9**) és a diazafoszfabiciklokténteket (**10**) említjük.



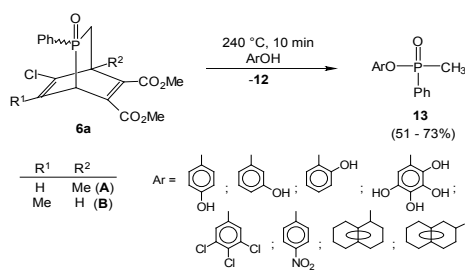
A foszfabicikloktadiének (**6**) – feszültebb gyűrűrendszerük miatt – termikusan kevésbé stabilak, mint a bicikloktadiének (**7, 8**). Az előbbi esetben egyébként – termékszerű átmeneti állapotot feltételezve – az aktiválási entalpia is kisebb, mivel egy aromás ftalát (**12**) képződhet a másik esetben kilépő dihidro-származékkal (**11**) szemben (3. ábra).²



3. ábra. Az áthidalt P-heterociklusok foszforilezésekben való hasznosításának alapelve

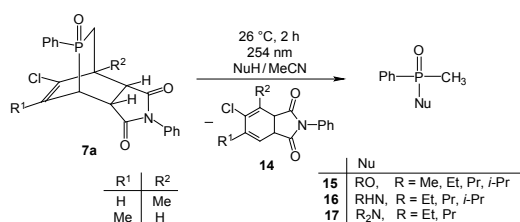
A feszültebb foszfabicikloktadiéneket (pl. **6a**) jól tudtuk hasznosítani termikusan kiváltott fragmentáció-foszforilezés reakcióegyüttesben. A 240 °C-os reakció-hőmérséklet miatt elsősorban fenolok és naftolok foszforilezése jöhetett szóba. A foszfinátokat (**13**) tisztítás után kb. 60%-os termeléssel kaptuk (4. ábra).³

Fotokémiai körülmények között (254 nm-en sugárzó nagynyomású higanygőz lámpa) már szobahőmérsékleten is a foszfinilezett termékekhez jutottunk. Prekuzorként **7a** foszfabicikloktént, míg nukleofilként egyszerű alkoholokat vagy primer aminokat használva 90%-os termeléssel jutottunk a foszfin-észter/amid-származékokhoz (**15** és **16**). Szekunder aminokkal alacsonyabb volt a termelés (5. ábra).³



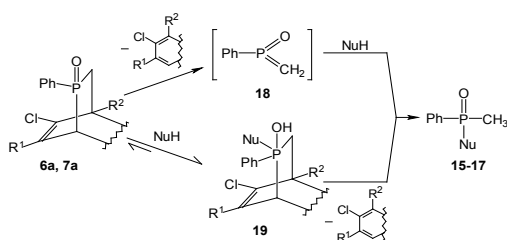
4. ábra. Termikusan kiváltott foszforilezések

[#]A dolgozatot a szerzők Dr. Tőke László akadémikusnak dedikálják 70. születésnapja alkalmából. * 463-1111/58-83, 463-3648, keglevich@oct.bme.hu



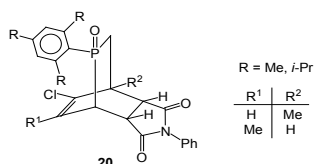
5. ábra. Fotokémiai úton kiváltott foszforilezések

Kísérleti tapasztalataink arra utaltak, hogy a metilénfoszfin-oxid intermediert (**18**) magába foglaló „eliminációs-addíciós” mechanizmuson kívül egy – eddig még nem tapasztalt – „addíciós-eliminációs” reakciót is érvényesül, amely sebesség-meghatározó lépésében a nukleofil a kiindulási anyag (pl. **6a/7a**) P=O-csoportjára addicionálódik **19** intermediert eredményezve (6. ábra).³

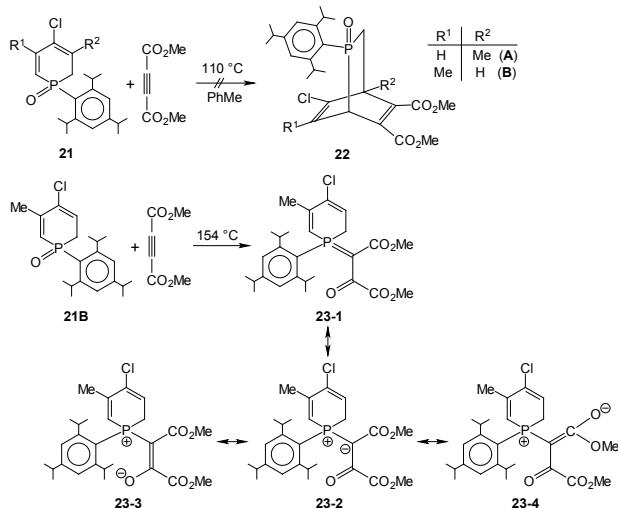


6. ábra. Az UV fény hatására bekövetkező fragmentáció–foszforilezés mechanizmusa

Új mechanizmusképzőket megerősítették a foszforatomon trialkilfenil-helyettesítővel rendelkező áthidalt származékokkal (**20**) végzett kísérletek eredményei.



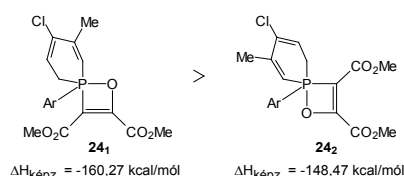
A triizopropilfenil-foszfabicikloktadién (**22**) megfelelő dihidrofoszfin-oxid (**21**) és DMAD Diels-Alder reakciójával megkísérelt szintézise nem járt sikerrel, mert a várt termék izomerjeként egy foszforán/ilid (**23**) képződött, ami más határszerkezetekkel is felírható (7. ábra).



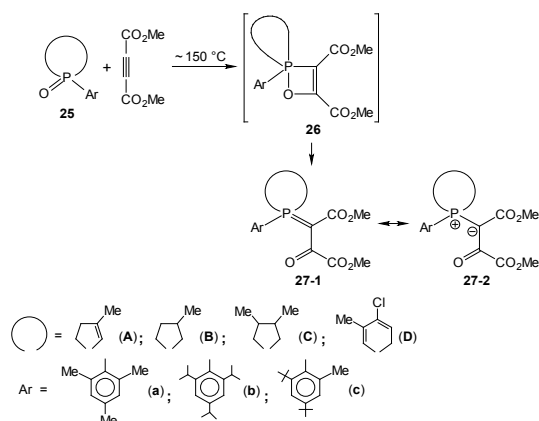
7. ábra. A triizopropilfenil-dihidrofoszfin-oxid és a DMAD új reakciója

Ilyen típusú, a P=O-csoport és az acetilén-egység [2+2] cikloaddícióját magába foglaló, vagy – más szempontból – inverz Wittig protokoll szerint lejátszódó reakciót korábban nem figyeltek meg (7. ábra).⁴

A [2+2] cikloaddíció során egy spirociklusos, pentavalens pentakoordinált foszforatomot tartalmazó oxafoszfén intermedier (**24**) képződhet. A két lehetőség (**24₁** és **24₂**) közül az oxigénatomot ekvatoriális helyzetben tartalmazó (**24₁**) a kedvezőbb.



A stabilizált foszfónium ilidhez vezető reakciót sikerült más P-heterociklusokra, így foszfolén- és foszfolán-oxidokra (**25A-C**) és a foszforatomon trimetilfenil- vagy ditercbutiltolil-helyettesítőt (**a** és **c**) tartalmazó modellvegyületekre is kiterjeszteni (8. ábra).³



8. ábra. Az új inverz Wittig-reakció kiterjesztése

Az új reakció egyetlen feltétele, hogy elektronküldő trialkilfenil-helyettesítő legyen a foszforatomon. A további kiterjeszhetőségre és a mechanizmus felderítésére, valamint a foszforán/ilidek reakcióképességének feltárására irányuló vizsgálataink folyamatban vannak.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik a T 042479 sz. OTKA támogatást.

Hivatkozások

1. Keglevich, Gy. *Synthesis* **1993**, 931-942.
2. Keglevich, Gy., Quin, L. D. *Magy. Kém. Folyóirat* **1995**, *101*, 282-292.
3. Keglevich, Gy. *Current Org. Chem.* **2002**, *6*, 891-912.
4. Keglevich, Gy., Forintos, H., Szelke, H., Kovács, J., Körtvélyesi, T. *Phosphorus, Sulfur* **2002**, *177*, 1681-1684.

[4+2] versus [2+2] cycloadditions in the sphere of P-heterocycles

The utilisation of bridged P-heterocycles in the fragmentation-related phosphorylation of nucleophiles forms a special synthetic technique (Scheme 1). The precursors of the methylenephosphine oxides (**3**), the phosphabicyclooctene derivatives (**6-8**) could be obtained by the Diels-Alder reaction of dihydrophosphinine oxides (**5**) and dienophiles, such as dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) or maleic acid derivatives (Scheme 2). Novel cycloadducts, such as dimers (**9**) and diaza derivatives (**10**) have also been described. Due to their more strained ring, the phosphabicyclooctadienes (**6**) are more unstable thermally, than the bicyclooctenes (**7, 8**) are (Scheme 3). The phosphabicyclooctadienes (e.g. **6a**) were useful in the thermoinduced fragmentation-related phosphinylation of phenole derivatives (Scheme 4). Under photochemical conditions, the phosphinylated products could be obtained already at room temperature. The use of phosphabicyclooctenes (e.g. **7a**) as the precursor and simple alcohols or primary amines as the nucleophiles

led to the formation of phosphinic esters **15** and amides **16**, respectively, in good yields (Scheme 5). Regarding the photolyses, a novel mechanism involving an intermediate with a pentavalent, pentacoordinated phosphorus atom (**19**) was substantiated (Scheme 6). The phosphabicyclooctenes with trialkylphenyl substituent on the phosphorus atom (**20**) were of special importance in the proof of the novel addition-elimination mechanism. The reaction of the triisopropylphenyl-dihydrophosphinine-oxide (**21**) with DMAD did not afford the [4+2] cycloadduct (**22**) expected, rather a phosphorane/ylide (**23**) was formed (Scheme 7) through spirocyclic intermediates **24₁** or **24₂**. This type of inverse Wittig-reaction has never been observed earlier and proved to be general for a variety of P-heterocycles (**25A-D**) with trialkylphenyl substituent on the phosphorus atom (Scheme 8).

Beérkezett: 2003. VIII. 27.