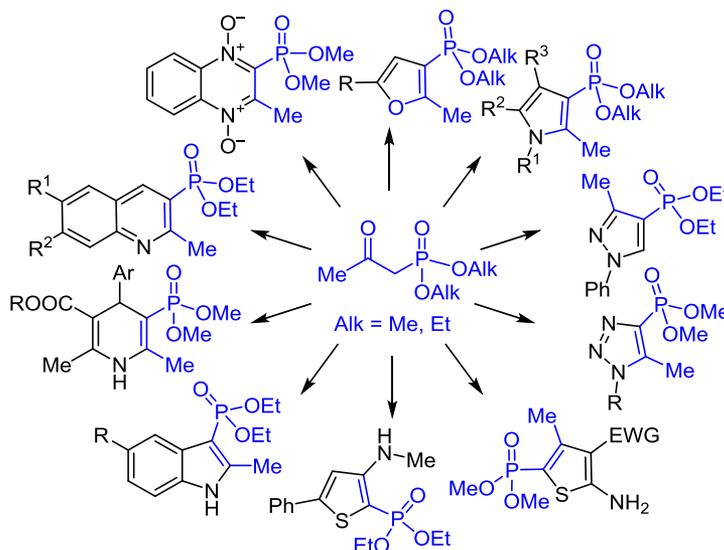


## Диалкил(2-оксопропил)фосфонаты в синтезе фосфорилированных гетероциклов

Мыкола А. Тупычак<sup>1</sup>, Назарий Т. Походило<sup>1</sup>, Мыкола Д. Обушак<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Львовский национальный университет им. Ивана Франко,  
ул. Кирилла и Мефодия, 6, Львов 79005, Украина  
e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua

Поступило 24.04.2020  
Принято после доработки 4.06.2020



В мини-обзоре обобщены данные по использованию диалкил(2-оксопропил)фосфонатов в синтезе фосфорилированных гетероциклов. Проанализированы удобные методы синтеза реагентов и примеры использования их в реакциях Пааля–Кнорра, Димрота, Гевальда, Кнёвенагеля–Фриса, Фишера, Фридлендера и Бейрута.

**Ключевые слова:** азолы, 2-оксопропилфосфонат, тиофен, фосфонаты, фосфорилированные гетероциклы, фуран, хинолин, гетероциклизация, хемоселективность, циклоконденсация.

Диалкил(2-оксопропил)фосфонаты хорошо изучены в качестве реагентов в реакции олефинирования Хорнера–Вадсворта–Эммонса, однако более широкое применение в органическом синтезе диметил(2-оксопропил)фосфонат получил в качестве прекурсора реагента Бестманна–Охиры<sup>1,2</sup> для синтеза терминальных алкинов методом гомологизации Сейферта–Гилберта. Мы обратили внимание на иной аспект возможного синтетического применения этих реагентов. Можно ли их использовать так же эффективно, как и 1,3-дикарбонильные соединения для построения гетероциклов, содержащих фрагмент фосфоновой кислоты? Известно, что 2-оксопропилфосфонаты обладают высокой СН-кислотностью и ожидаемо должны быть эффективными в классических реакциях циклизации 1,3-дикарбониль-

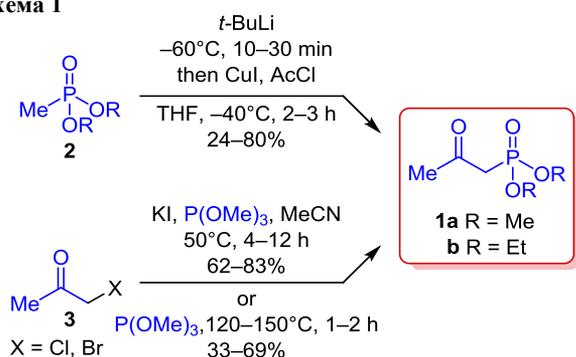
ных соединений. Несмотря на это, применение диалкил(2-оксопропил)фосфонатов в синтезе фосфорилированных гетероциклов на удивление мало изучено. О непосредственном использовании этих реагентов в гетероциклизациях опубликовано лишь 32 работы, которые проанализированы в этом обзоре.

### 1. СИНТЕЗ ДИАЛКИЛ(2-ОКСОПРОПИЛ)-ФОСФОНАТОВ

Известны два основных подхода к синтезу диалкил(2-оксопропил)фосфонатов **1** с разработанными препаративными методиками (схема 1). Первый из подходов – ацилирование метилфосфонатов **2**. Метод включает металлизацию диалкилметилфосфонатов с возможным преобразованием полученного органолитиевого

реагента в органокупратный и реакцию этого интермедиата с ацетилхлоридом или его синтетическим эквивалентом.<sup>3</sup> Однако данная методика достаточно трудоемкая и ресурсозатратная, а также чувствительна к чистоте реагентов и следам влаги (выходы варьируются в пределах 24–80%). Другой синтетический подход к  $\beta$ -оксофосфонатам **1** основан на реакции Михаэлиса–Арбузова галоацетонов **3** с триалкилфосфитами. Такая реакция между триалкилфосфитами и коммерчески доступным хлорацетоном неосуществима, поскольку основным продуктом является изопрופןилдиметилфосфат (продукт реакции Перкова). С другой стороны, применение иодацетона, который не является коммерческим продуктом, приводит к целевым соединениям **1** с хорошими выходами.<sup>4–6</sup> В отдельных случаях бромацетон также был применен для получения 2-оксопропилфосфонатов **1** с выходами 33–69%, однако его преимущества перед иодацетоном не ясны. В частности, для протекания реакции необходимо нагревание реагентов до 120–150 °С.<sup>7,8</sup> Был разработан практический вариант реакции, который предполагал получение *in situ* иодацетона из хлорацетона, а при последующей обработке иодацетона триметилфосфитом образовывался диметил(2-оксопропил)фосфонат (**1a**).<sup>4,9</sup> Описано<sup>10</sup> получение этим методом чистого метил(2-оксопропил)фосфоната в количествах до 100 г с выходами 62–71% (схема 1).

Схема 1



## 2. РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ В СИНТЕЗЕ ФОСФОРИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

### 2.1. Получение фуранов

Известны только двустадийные методы синтеза фосфорилированных фуранов из фосфонатов **1**, включающие предварительную конденсацию Кнёвенагеля или алкилирование с последующей циклизацией. Например, замещенные диэтил(3-фурил)фосфонаты **5** были получены в мягких условиях в ходе региоселективной реакции, основанной на окислительном присоединении  $\beta$ -оксофосфоната **1b** к винилацетатам **4** в присутствии нитрата диамония церия(IV) (CAN) с последующей катализируемой кислотой реакцией Паалы–Кнорра (схема 2).<sup>11</sup>

Конденсация Кнёвенагеля ацетиленальдегидов с фосфонатом **1a** позволяет получить ениноксофосфонат **6**, который исследован в ряде превращений (схема 3).

Схема 2

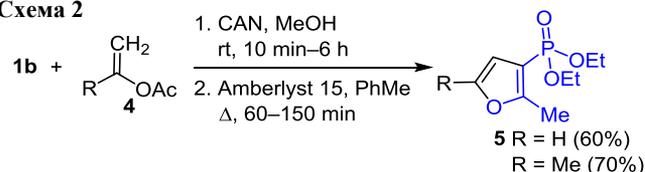
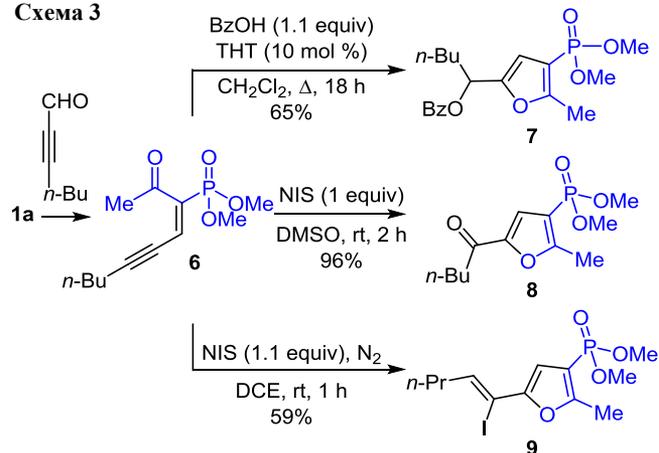


Схема 3

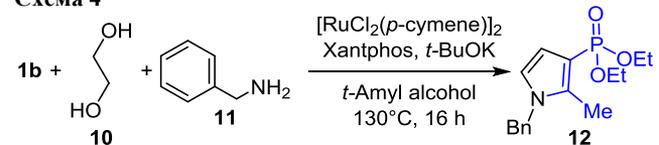


Так, реакцией соединения **6** с избытком бензойной кислоты и 10 моль. % тетрагидроиофена (ТНТ) получен тризамещенный фуран **7**.<sup>12</sup> Сообщается также о синтезе 2-ацилфуранов **8** и *Z*-иодвинилфуранов **9** в результате циклизации фосфоната **6** при участии *N*-иодсукцинимиды (NIS). Этот способ конструирования полизамещенных фуранов исключает применение металлов и отличается мягкими условиями и высокой региоселективностью (схема 3).<sup>13</sup>

### 2.2. Получение пирролов

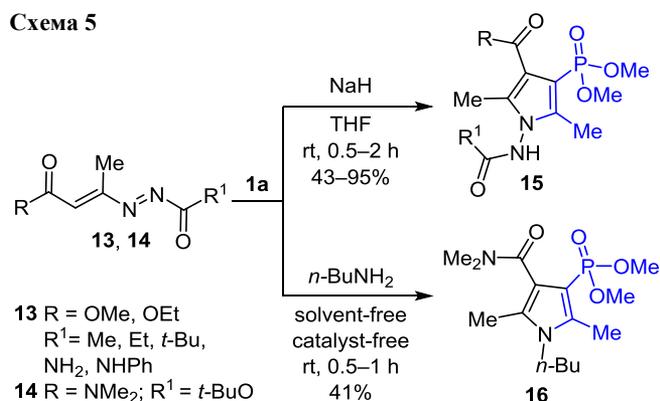
Диэтил(2-оксопропил)фосфонат (**1b**) был успешно использован в региоселективной трехкомпонентной реакции для получения пиррола **12**. Взаимодействие  $\beta$ -оксофосфоната **1b** с этиленгликолем (**10**) и бензиламином (**11**) протекает в присутствии коммерчески доступного рутениевого катализатора, бидентантного фосфинового лиганда и основания (схема 4).<sup>14</sup>

Схема 4



В синтезе пирролов использовали также диметил(2-оксопропил)фосфонат (**1a**). В результате взаимодействия фосфоната **1a** с конъюгированными азоалкенами **13** были получены пирролы **15** (схема 5). Циклизация проходит при комнатной температуре в течение непродолжительного времени.<sup>15</sup> В то же время эффективной оказалась одореакторная трехкомпонентная методика получения замещенных пирролов. С ее помощью из диметил(2-оксопропил)фосфоната (**1a**), 1,2-диаза-1,3-диена **14** и *n*-BuNH<sub>2</sub> был получен полизамещенный пиррол **16** (схема 5). Реакция проте-

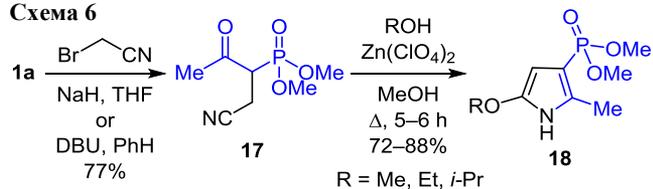
Схема 5



кает с полным контролем селективности в отсутствие катализатора и растворителя. Отметим, что доступность исходных веществ и экологически удобная процедура синтеза делают этот подход привлекательным методом получения фосфорилированных пирролов.<sup>16</sup>

Двустадийный метод получения фосфорилированных пирролов<sup>17</sup> включает на первой стадии алкилирование 2-оксипропилфосфоната **1a** бромацетонитрилом, используя NaH–ТГФ или DBU–бензол. Полученный α-цианометил-β-оксофосфонат **17** далее претерпевает катализируемое Zn(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> присоединение спиртов по связи C≡N с последующей циклизацией, что приводит к образованию 5-алкоксипиррол-3-фосфонатов **18** с хорошими выходами (схема 6).

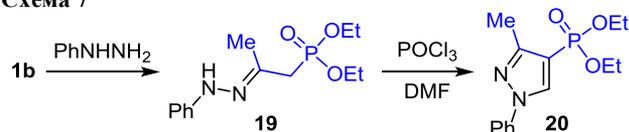
Схема 6



### 2.3. Получение пиразолов

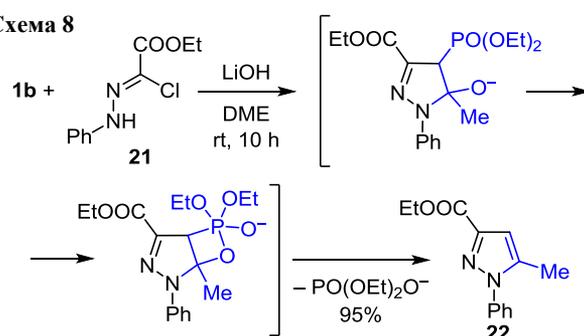
В литературе описан двустадийный синтез фосфорилированных пиразолов с использованием 2-оксипропилфосфоната **1b**. На первой стадии при взаимодействии β-оксофосфоната **1b** с фенилгидразином получают фосфонилгидразон **19**. Дальнейшее превращение гидразона **19** в присутствии реагента Вильмайера (DMFA–POCl<sub>3</sub>) в эквимольном соотношении позволяет получить 3-метил-1-фенил-4-диэтоксифосфонилпиразол **20** (схема 7).<sup>18</sup>

Схема 7



Исследовали также реакцию [2+3]-циклоприсоединения 2-оксипропилфосфоната **1b** к гидразоноилгалогенидам **21**. Установлено, что при использовании системы LiOH–DME при комнатной температуре с высоким выходом образуется дефосфорилированный пиразол **22** (схема 8).<sup>19</sup>

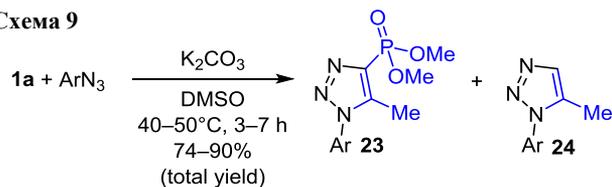
Схема 8



### 2.4. Получение 1,2,3-триазолов

2-Оксипропилфосфонаты **1** также нашли применение в синтезе 1,2,3-триазолов реакцией циклоприсоединения с органическими азидами. Однако их синтетический потенциал в этой реакции мало исследован по сравнению с другими метиленактивными карбонильными соединениями. Показано, что арилазиды с электроноакцепторными заместителями в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМСО взаимодействуют с фосфонатом **1a**, образуя 1-арил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-илфосфонаты **23** в качестве основных продуктов (в случае 4-нитрофенилазида фосфонат **23** был единственным продуктом).<sup>20</sup> Напротив, при применении в этой реакции в тех же условиях арилазидов с электронодонорными заместителями преимущественно образуются дефосфорилированные 1-арил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазолы **24** (схема 9). Использование 2 экв. сильного основания (KOH) ведет к образованию исключительно дефосфорилированных триазолов **24**.<sup>21</sup>

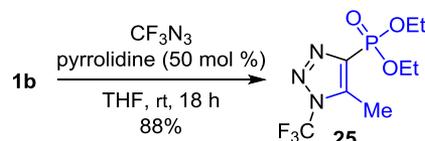
Схема 9



Ar = 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Описан также вариант реакции Димрота с использованием пирролидина в качестве катализатора: при взаимодействии трифторметилазида с 2-оксипропилфосфонатом **1b** получен триазол **25** с выходом 88% (схема 10).<sup>22</sup>

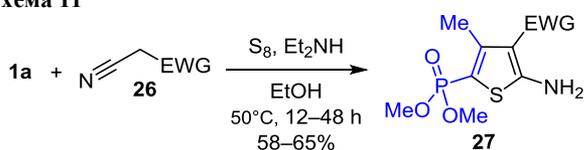
Схема 10



### 2.5. Получение тиофенов

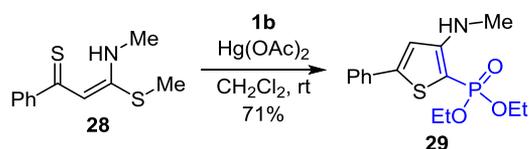
Известен только один пример применения 2-оксипропилфосфонатов **1** в реакции Гевальда. В ходе реакции фосфоната **1a** с метиленактивными нитрилами **26** и серой в присутствии основания получены 2-аминотиофены **27** (схема 11).<sup>23</sup>

Схема 11

EWG = CN, CO<sub>2</sub>Et, C(O)NH<sub>2</sub>, C(S)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>Ph

Как альтернативу методу Гевальда для получения фосфорилированных тиофенов можно рассматривать реакцию циклизации 2-оксипропилфосфоната **1b** с 3-(метиламино)-3-(метилсульфанил)-1-фенилпроп-2-ен-1-тионом **28** в присутствии Hg(OAc)<sub>2</sub>, которая протекает в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при комнатной температуре с образованием диэтил(3-метиламино-5-фенилтиофен-2-ил)-фосфоната **29** (схема 12).<sup>24, 25</sup>

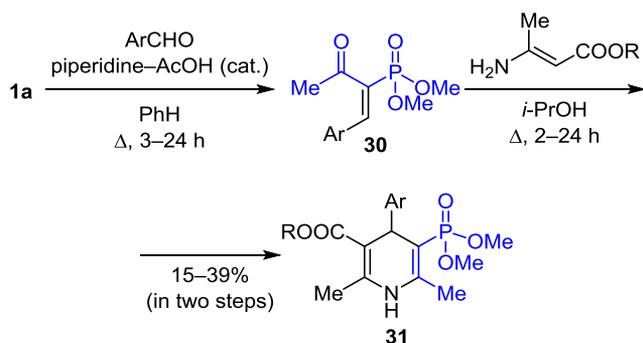
Схема 12



## 2.6. Получение 1,4-дигидропиридинов

Непосредственно 2-оксипропилфосфонаты **1** не применяли в реакции Ганча, однако описано использование продукта их конденсации с ароматическими альдегидами в модификации Кнёвенагеля–Фриса. Промежуточные 1-арилиденацетонилфосфонаты **30** были получены конденсацией диметил(2-оксипропил)-фосфоната (**1a**) с альдегидами в присутствии катализатора в растворе PhH. Далее соединения **30** взаимодействуют с 3-аминокротонатами в *i*-PrOH с образованием 1,4-дигидропиридинов **31** (схема 13).<sup>8</sup>

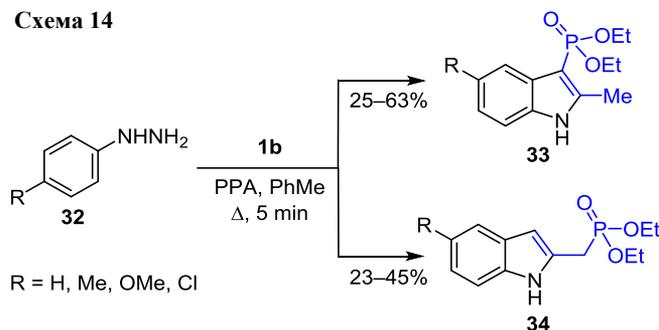
Схема 13

Ar = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)Bn, Me

## 2.7. Получение индолов

Единственным примером применения 2-оксипропилфосфонатов **1** в реакции Фишера является взаимодействие фосфоната **1b** с арилгидразинами **32** при участии полифосфорной кислоты (ППА). Реакция протекает неселективно и приводит к образованию смеси изомерных индолилфосфонатов **33**, **34** с невысокими выходами (схема 14).<sup>26</sup>

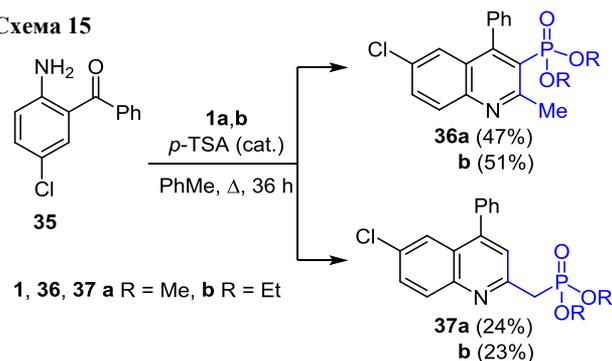
Схема 14



## 2.8. Получение хинолинов

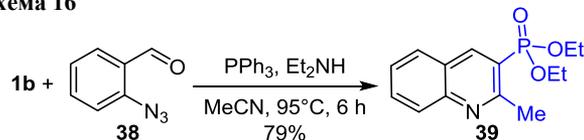
Наиболее детально изучен подход к формированию производных хинолина в ходе реакции Фридлендера и ее модификаций. Например, конденсация 2-оксипропилфосфонатов **1a, b** с 2-амино-5-хлорбензофеноном **35** при кипячении в PhMe в присутствии *p*-толуолсульфокислоты (*p*-TSA) позволила выделить изомерные фосфорилированные хинолины **36** и **37 a, b** (схема 15).<sup>27</sup>

Схема 15



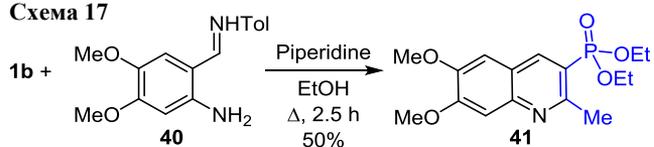
Разработанный метод получения замещенного хинолина **39** представляет собой модифицированное [4+2]-аннелирование по Фридлендеру в результате реакции Кнёвенагеля и аза-реакции Виттига. При взаимодействии фосфоната **1b** с 2-азидобензальдегидом (**38**) в присутствии PPh<sub>3</sub> и Et<sub>2</sub>NH получают хинолинфосфонат **39** (схема 16).<sup>28</sup>

Схема 16

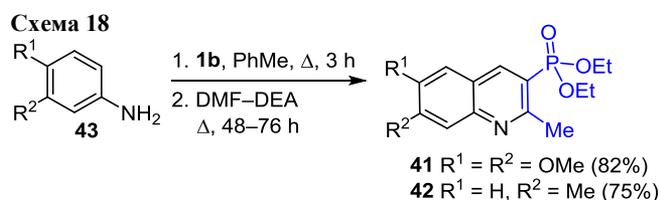


Еще одним примером формирования замещенного хинолинового цикла **41** является конденсация диэтил(2-оксипропил)фосфоната (**1b**) с имином **40**, полученным из 2-амино-4,5-диметоксибензальдегида, в соответствии с модификацией Борше–Рида реакции Фридлендера (схема 17).<sup>29</sup>

Схема 17

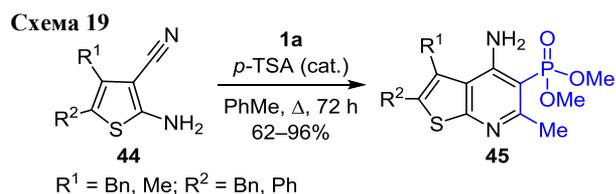


Следует отметить, что хинолинилфосфонаты **41**, **42** также могут быть получены непосредственно из арил-аминов путем образования иминов *in situ* из диэтил-(2-оксоалкил)фосфоната (**1b**) и производных анилина **43** с последующей циклизацией при кипячении в ДМФА–DEA (схема 18).<sup>30</sup>



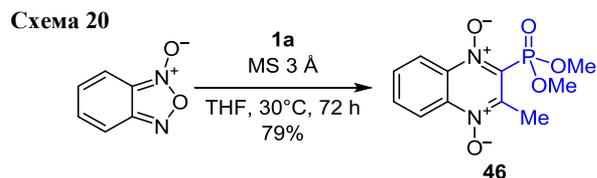
## 2.9. Получение тиено[2,3-*b*]пиридинов

По аналогии с реакцией Фридлендера циклизация 2-аминотиофен-3-карбонитрилов **44** с фосфонатом **1a**, протекающая в течение 72 ч в кипящем PhMe в присутствии каталитического количества *p*-TSA, приводит к образованию новых (4-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-фосфонатов **45** с хорошими выходами (схема 19).<sup>31</sup>



## 2.10. Получение хиноксалинов

Диметил(2-оксопропил)фосфонат (**1a**) был также применен в реакции Бейрута для получения фосфорилированного 1,4-диоксида хиноксалина **46**. В отличие от карбоксилированных аналогов, получение соединения **46** требовало применения порошковых молекулярных сит. Для достижения воспроизводимых выходов реакционную смесь (суспензия в ТГФ) преобразовывали в пастообразную пленку медленным упариванием 90% исходного объема растворителя (схема 20).<sup>32</sup>



Таким образом, на основе обобщения имеющихся литературных данных можно заключить, что 2-оксопропилфосфонаты являются удобными соединениями для синтеза фосфорилированных гетероциклов. Следует также принимать во внимание, что использование этих соединений может потребовать усовершенствования классических методик, применяемых для аналогичных реакций 1,3-дикарбонильных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Украины (проект 0118U003610) и Национального фонда исследований Украины (проект 2020.01/0166).

## Список литературы

- Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **2004**, 59.
- Dhameja, M.; Pandey, J. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 1502.
- Mathey, F.; Savignac, P. *Tetrahedron* **1978**, 34, 649.
- Jacobson, H. I.; Griffin, M. J.; Preis, S.; Jensen, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2608.
- Ikedo, K.; Kato, T.; Suzuki, T.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 518.
- Cotton, F. A.; Schunn, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2394.
- Chopard, P. A.; Clark, V. M.; Hudson, R. F.; Kirby, A. J. *Tetrahedron* **1965**, 21, 1961.
- Morita, I.; Tada, S.-I.; Kunimoto, K.; Tsuda, M.; Kise, M.; Kimura, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 3898.
- Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2931.
- Pietruszka, J.; Witt, A. *Synthesis* **2006**, 4266.
- Ruzziconi, R.; Couthon-Gourvès, H.; Gourvès, J.-P.; Corbel, B. *Synlett* **2001**, 703.
- Clark, J. S.; Boyer, A.; Aimon, A.; García, P. E.; Lindsay, D. M.; Symington, A. D. F.; Danoy, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 12128.
- Li, M.; Yang, F.; Yuan, T.; Li, H.; Li, J.; Chen, Z.-S.; Ji, K. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 12617.
- Li, L.; Prywes, N.; Tam, C. P.; O'Flaherty, D. K.; Lelyveld, V. S.; Izgu, E. C.; Pal, A.; Szostak, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1810.
- Attanasi, O. A.; Filippone, P.; Giovagnoli, D.; Mei, A. *Synthesis* **1994**, 181.
- Attanasi, O. A.; Favi, G.; Mantellini, F.; Moscatelli, G.; Santeusano, S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2860.
- Demir, A. S.; Tural, S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4156.
- Chen, H.; Qian, D.-Q.; Xu, G.-X.; Liu, Y.-X.; Chen, X.-D.; Shi, X.-D.; Cao, R.-Zh.; Liu, L.-Z. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, 144, 85.
- Sun, A.; Ye, J.-H.; Yu, H.; Zhang, W.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 889.
- Pokhodylo, N. T.; Shyyka, O. Ya.; Goresnik, E. A.; Obushak, M. D. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 260.
- González-Calderón, D.; Fuentes-Benites, A.; Díaz-Torres, E.; González-González, C. A.; González-Romero, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4, 668.
- Blastik, Z. E.; Klepetářová, B.; Beier, P. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 7045.
- Said, N.; Touil, S.; Zantour, H. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, 178, 1891.
- Kim, K.; Kim, B. S.; Choi, K. S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, 153–154, 393.
- Kim, B. S.; Kim, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3690.
- Haelters, J. P.; Corbel, B.; Sturtz, G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1988**, 37, 41.
- Jelaili, N.; Said, N.; Touil, S.; Efrat, M. L. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, 185, 2382.
- Zhang, X.; Ma, X.; Qiu, W.; Evans, J.; Zhang, W. *Green Chem.* **2019**, 21, 349.
- Vasse, J.-L.; Goumain, S.; Levacher, V.; Dupas, G.; Quéguiner, G.; Bourguignon, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1871.
- Palacios, F.; Aparicio, D.; Vicario, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 24, 4131.
- Khalladi, K.; Touil, S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2013**, 188, 711.
- Dahbi, S.; Methnani, E.; Bissere, P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5516.