

УДК 547.76:543.429.23:543.51

Обзор

DOI: 10.31040/2222-8349-2024-0-3-31-37

ХЛОРСОДЕРЖАЩИЕ ПЯТИЧЛЕННЫЕ P-ГЕТЕРОЦИКЛЫ: СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ

© Е.Ю. Булыкина, А.Л. Махаматханова

Фосфорорганические соединения находят широкое применение в органической и элементарной органической химии в качестве эффективных реагентов, синтонов для тонкого органического синтеза, предшественников биологически активных соединений. Современные успехи в области применения гомогенного металлокомплексного катализа в препаративном органическом синтезе и в химической промышленности (например, реакции Сузуки, Соногиширы, Хека и др.), в реакциях асимметрического гидрирования, карбонилирования, полимеризации, метатезиса олефинов достигнуты в значительной мере благодаря использованию в составе каталитических систем фосфорсодержащих лигандов. В последнее время востребованными стали пятичленные циклические фосфорорганические соединения (ФОС) (фосфоланы, фосфолены, фосфолы). Повышенный интерес к циклическим ФОС вызван не только особенностями их строения, но и неуклонно возрастающим прикладным значением. Известно, что большое число отдельных представителей фосфорсодержащих гетероциклов применяются в качестве высокоэффективных лигандов, в т.ч. хиральных, в катализируемых переходными металлами асимметрических реакциях гидрирования, гидроформилирования, метатезиса, линейной и циклической олигомеризации. Также они могут быть использованы в качестве антисептиков, фунгицидов, инсектицидов, селективных ионофоров и сорбентов. В синтезе P-гетероциклов основными промежуточными предшественниками часто являются соединения с P-Cl связью. На сегодняшний день существует большой выбор реагентов для получения хлорпроизводных ациклических ФОС, однако для синтеза хлорсодержащих P-гетероциклов выбор методов ограничен. В данном обзоре систематизированы и обобщены сведения по синтезу хлорсодержащих циклических ФОС с помощью таких агентов галогенирования, как хлорангидриды щавелевой (оксалилхлорид), угольной (фосген) и сернистой (тионилхлорид) кислот, представлены наиболее значимые и интересные результаты об их свойствах и применении.

Ключевые слова: хлорфосфоланоксиды, хлорфосфолоксиды, P-гетероциклы, галогенирование, оксалилхлорид, тионилхлорид, фосген.

Фосфорорганические соединения, содержащие связь P-Cl – это высокореакционноспособные промежуточные продукты и прекурсоры для синтеза фосфинатов, фосфонатов, аминофосфонатов, фосфорамидатов и многих других ФОС. Для получения P-Cl-производных ациклических ФОС – галогенфосфонатов, галогенфосфинов, галогенфосфиноксидов – применяются методы, основанные на взаимодействии органических фосфитов, фосфиновых кислот и вторичных фосфиноксидов с различными агентами галогенирования. В качестве таких агентов используются элементарный хлор [1], йод [2], CuCl_2 [3], CCl_4 [4], SO_2Cl_2 [5], SOCl_2 [6], PCl_3 [7], 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин [8], N,N'-дихлорбис-(2,4,6-трихлорфенил)мочевина [9], трихлоризоциануровая кислота [10]. Для цик-

лических ФОС выбор методов для формирования связи P-NaI ограничен, а набор реагентов представлен только оксалилхлоридом (COCl_2), тионилхлоридом (SOCl_2) и фосгеном (COCl_2).

Разработан метод получения 2,3- и 2,5-дигидро-3-метил-1-хлорфосфолоксидов (**2**) реакцией 2,3- и 2,5-дигидро-3-метил-1-метоксифосфолоксидов (**1**) с небольшим избытком оксалилхлорида в бензоле с выходом 42% [11]. Хлорпроизводные (**2**) были восстановлены гексахлордисиланом до 3-метилхлорфосфолов (**3**), которые затем были гидролизированы до циклических вторичных 1*H*-фосфолоксидов (**4**). Замещение атома хлора в соединениях (**3**) с помощью реактива Гриньяра приводит к 1,3-диметилфосфолам (**5**) (схема 1).

БУЛЫКИНА Екатерина Юрьевна, Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
e-mail: bulkety@mail.ru

МАХАМАТХАНОВА Алевтина Леонидовна – к.х.н., Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
e-mail: alena_ink@mail.ru

Взаимодействием 1-гидрокси-2,5-дифенилфосфоноксида (6) с $(\text{COCl})_2$ в среде ТГФ получен 2,5-дифенил-1-хлорфосфоноксид (7) с выходом 95%. Восстановление соединения (7) LiAlH_4 и последующий гидролиз приводят к образованию 2,5-дифенил-1H-фосфоноксида (8), использованного далее в синтезе трифенилфосфана (9) – эффективного лиганда в Rh-катализируемом асимметрическом гидрировании олефинов (схема 2) [12].

Взаимодействие (6) с $(\text{COCl})_2$ в среде CH_2Cl_2 позволяет получать 2,5-дифенил-

1-хлорфосфоноксид (7) с количественным выходом. В качестве гидрирующего агента для восстановления

(2*S*,5*S*)-дифенил-1H-фосфоноксида (8) был использован *i*-Bu₂AlH. Дальнейшая реакция (8) с PCl_3 приводит к 1-хлор-2,5-дифенилфосфану (10) с выходом 98%. На основе соединения (10) получен (*S,S*)-Ph-5-Fc (11), катионный комплекс которого с $\text{Rh}(\text{I})(\text{COD})\text{BF}_4$ проявил каталитическую активность и селективность в асимметричном гидрировании олефинов (схема 3) [13, 14].

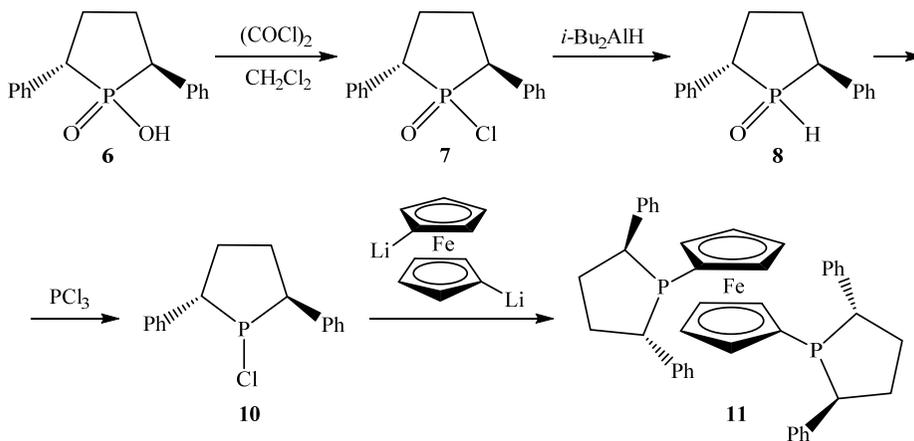
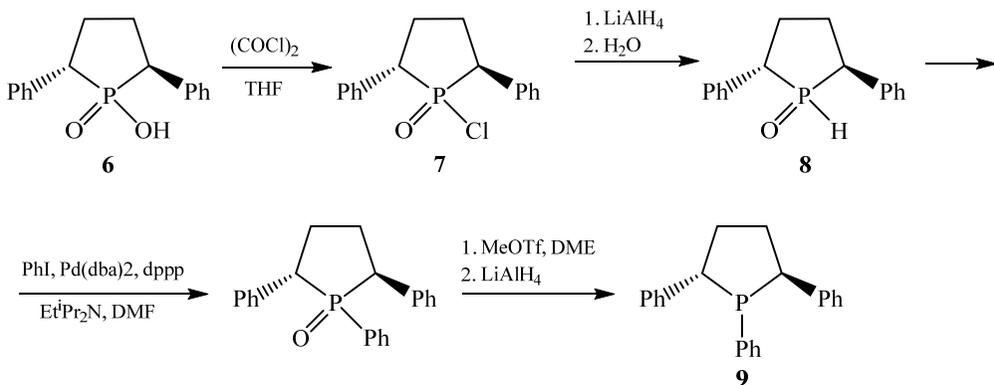
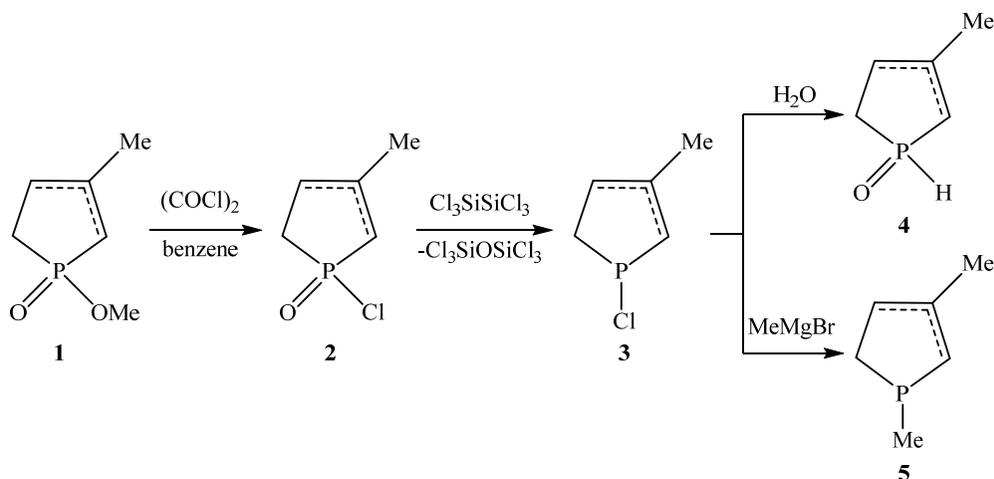


Схема 4

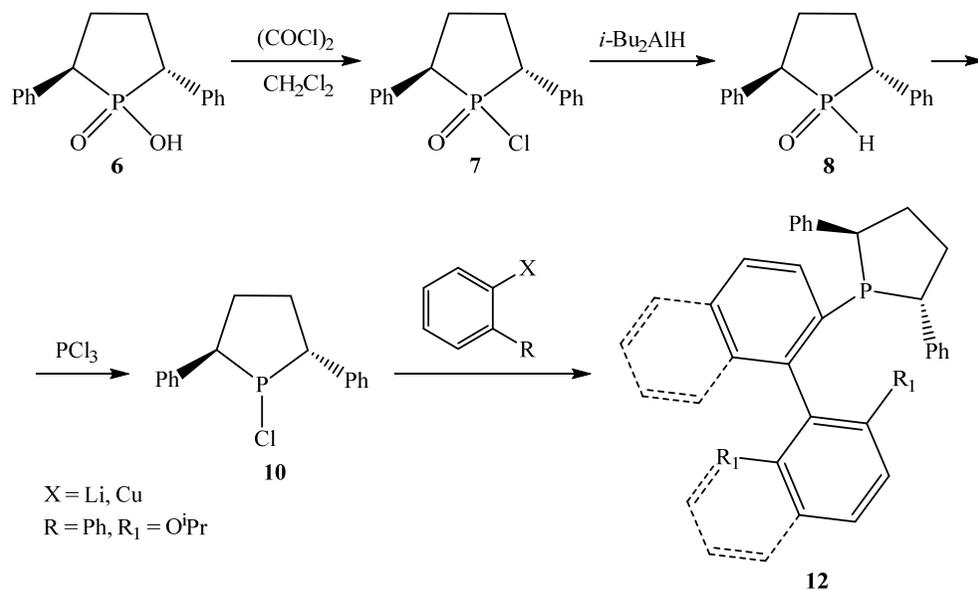


Схема 5

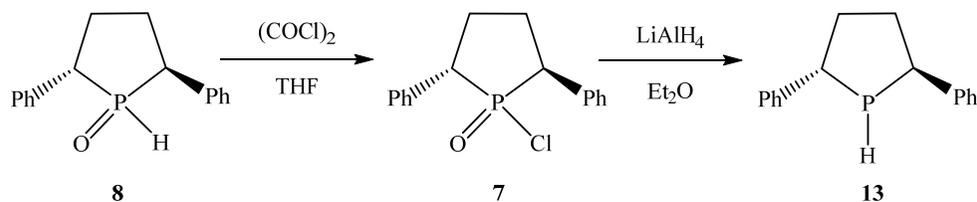
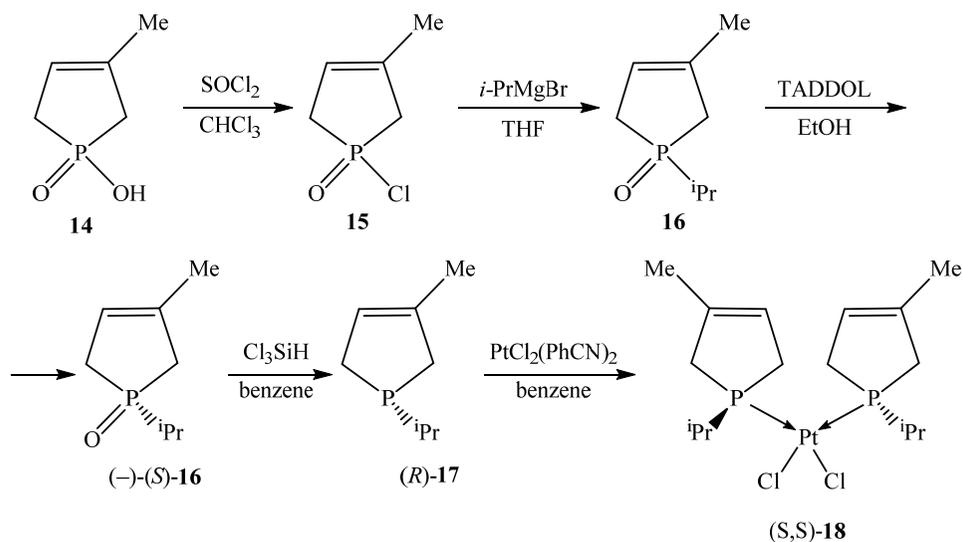


Схема 6



На основе соединения (10) также получены P-диарил-2,5-дифенилфосфоланы (12) – новый класс C_2 -симметричных монодентатных лигандов для асимметричных реакций Сузуки-Мияуры (схема 4) [15].

Реакцией $(\text{COCl})_2$ с хиральным энантиомерно чистым 2,5-дифенилфосфоланоксидом (8) через стадию образования (7) осуществлен синтез

2,5-дифенилфосфолана (13) восстановлением (7) с помощью LiAlH_4 , что позволило получить фосфолан (13) в энантиомерно чистой форме и количественным выходом. Последний был использован в качестве лиганда для Rh-катализируемого гидрирования олефинов (схема 5) [16, 17].

Реакцией 1-гидрокси-2,5-дигидро-3-метилфосфолоксида (14) с использованием в качестве

реагента галогенирования тионилхлорида SOCl_2 в среде CHCl_3 получен 2,5-дигидро-3-метил-1-хлорфосфолоксид (**15**). Дальнейшее *in situ* взаимодействие соединения (**15**) с реактивом Гриньяра привело к 2,5-дигидро-3-метил-1-изопропилфосфолоксиду (**16**) с выходом 49%. С помощью оптически активных производных TADDOL синтезирован оптически активный 2,5-дигидро-1-изопропил-3-метилфосфолоксид ((-)-(*S*)-**16**), который был восстановлен до ((*R*)-**17**), преобразован в комплекс Pt(II) и испытан в качестве катализатора в реакции гидроформилирования стирола (схема 6) [18].

Реакцией соответствующих 1-гидроксипроизводных (**14**) и (**19**) с тионилхло-

ридом получены 2,5-дигидро-1-хлорфосфолоксыды (**15**) и (**20**).

Добавление одного эквивалента первичного амина к эквимольной смеси 2,5-дигидро-1-хлорфосфолоксида (**15**) или (**20**) и триэтиламина в толуоле приводит к 1-амино-2,5-дигидро-3-метилфосфолоксидам (**21**) с выходом, в зависимости от состава исходного амина, 35–46%. Добавление двукратного избытка (**15**) или (**20**) к эквимольной смеси соответствующего первичного амина и триэтиламина позволяет получать бис(2,5-дигидро-3-метил-фосфол)амины (**22**) и (**23**) (схема 7) [19].

Схема 7

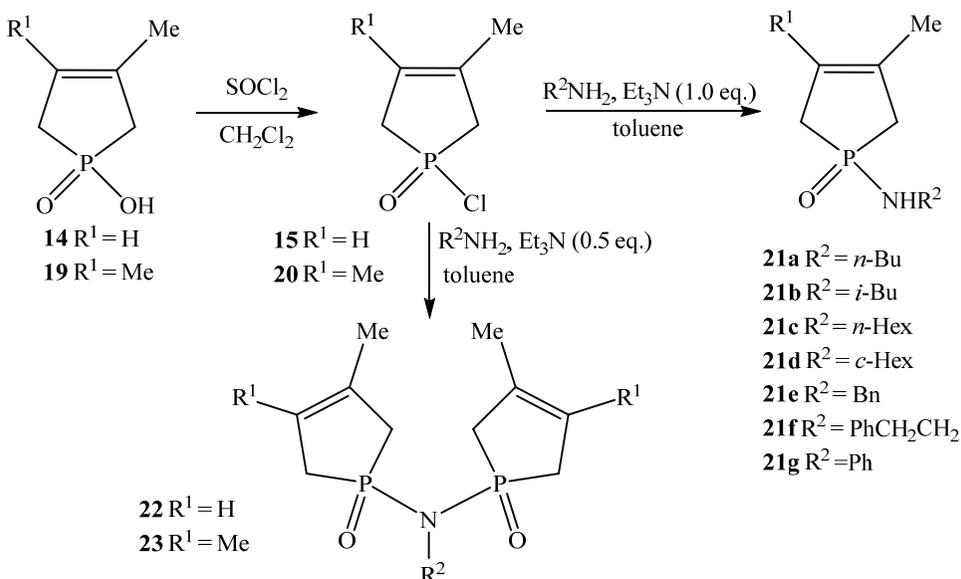
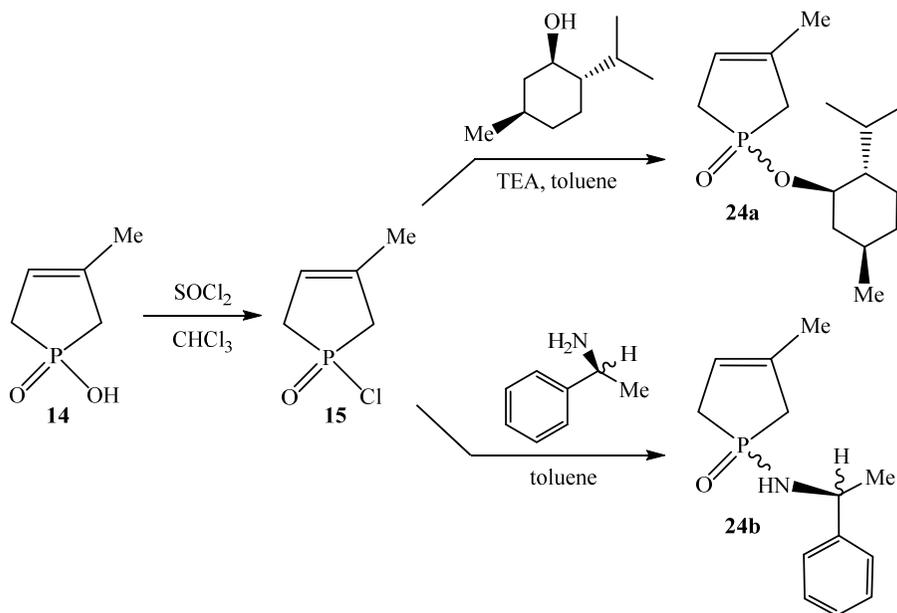


Схема 8



Реакция соединения (15) с (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-ментолом в присутствии триэтиламина в качестве основания или с двумя эквивалентами (*S*)-(-)- α -фенилэтиламина в толуоле приводит соответственно к циклоалкилокси- или аминфосфоленоксидам (24*a*) и (24*b*) в виде смеси двух диастереомеров 1:1 (схема 8) [20]. Стереизомеры образуются благодаря *P*-хиральности хлорфосфолоксида (15) и *S*-хирального центра или фиксированных *S*-хиральных центров в нуклеофильных реагентах.

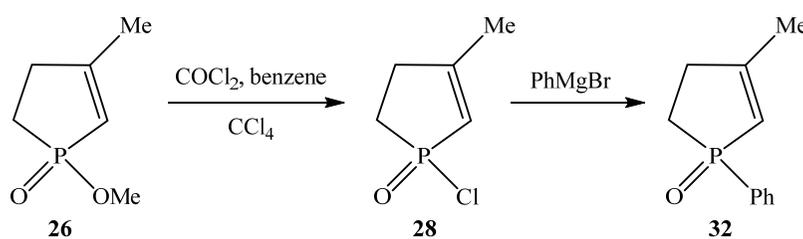
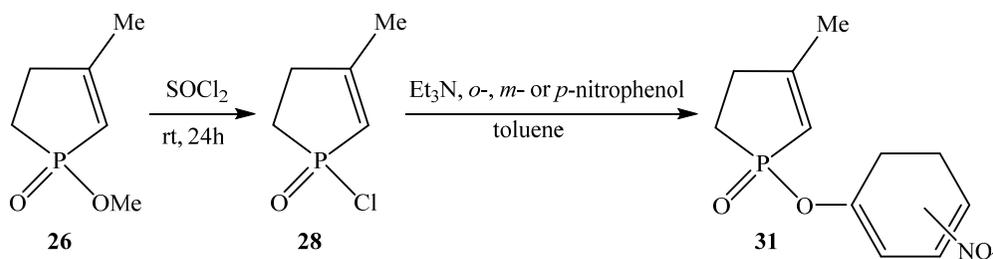
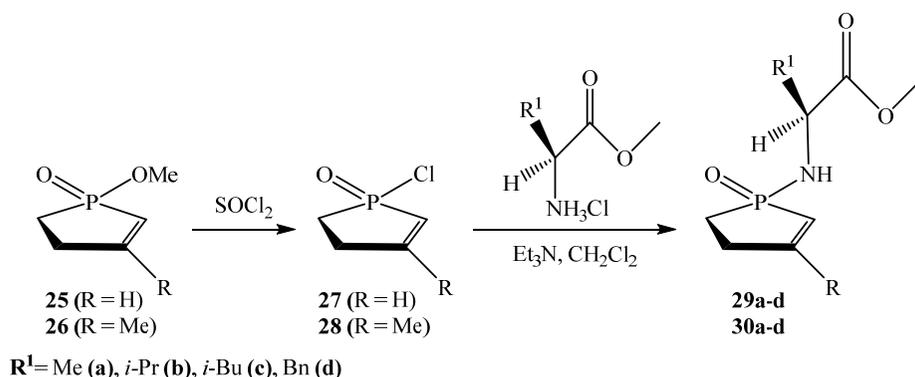
Разработан удобный синтетический подход для получения производных 1-*L*- α -аминокислот 2,3-дигидрофосфолоксидов (29, 30) путем аминирования (\pm)-2,3-дигидро-1-хлорфосфолоксидов (27, 28) оптически чистыми эфирами *L*- α -аминокислот. Все соединения получены в виде диастереомерной смеси с выходом 61–70% (схема 9) [21]. Производные аминокислот 2,3-дигидрофосфолоксидов представляют собой новый класс соединений с потенциальной биологической активностью.

Реакцией соединения (28) с *o*-, *m*- и *p*-нитрофенолами в толуоле в присутствии три-

этиламина в качестве основания получены 2,3-дигидро-3-метил-1-(нитрофенокси)фосфолоксиды (31) (схема 10) [22].

В качестве хлорирующего агента в реакции с (26) был использован фосген, выход хлорпроизводного (28) составил 51% [23]. Последующее взаимодействие (28) с реактивом Гриньяра привело к образованию 2,3-дигидро-4-метил-1-фенилфосфолоксида (32) с выходом 54% (схема 11).

В данном обзоре представлены методы синтеза хлорпроизводных пятичленных циклических ФОС с помощью хлорангидридов щавелевой (оксалилхлорид), угольной (фосген) и сернистой (тионилхлорид) кислот. Показаны возможности применения хлорсодержащих *P*-гетероциклов в качестве высокорекреационноспособных промежуточных прекурсоров для синтеза эффективных лигандов для гомогенного металлокомплексного катализа. Обзор может быть полезен для исследователей, работающих в области химии фосфорорганических соединений.



Работа выполнена в рамках Государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (тема № FMRS-2022-0075).

Литература

1. McCombie H., Saunders B.C., Stacey G.J. Esters containing phosphorus. Part I // *J. Chem. Soc.* 1945. № 93. P. 380–382.
2. Timperley C.M., Waters M.J. The first isolable dialkyl iodophosphates // *Chem. Commun.* 2001. № 9. P. 797–798.
3. Purohit A.K., Pardasani D., Kumar A., Goud D.R., Jain R., Dubey D.K. A single-step one pot synthesis of O,O'-dialkyl-N,N-dialkylphosphoramidates from dialkylphosphites // *Tetrahedron Lett.* 2016. № 57. P. 3754–3756.
4. Yin Y.-W., Chen Y., Zhao Y.-F., Li L.-P. N-selective phosphorylation with chlorophosphoryl dialkylesters prepared from dialkylphosphite/CCl₄/NEt₃ // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* 1993. № 82(1-4). P. 67–72.
5. Clarke R., Gahagan M., Mackie R.K., Foster D.F., Cole-Hamilton D.J., Nicol M., Montford A.W. Alkene Epoxidation catalysed by Camphor-derived β -Ketophosphonate Complexes of Molybdenum(VI) // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1995. № 7. P. 1221–1226.
6. Timperley C.M., Arbon R.E., Saunders S.A., Waters M.J. Fluorinated phosphorus compounds // *J. Fluorine Chem.* 2002. № 113. P. 65–78.
7. Reinhardt K., Koller S., Klein P., Lossin C., Gatzka J., Altmann P. J., Pöthig A., Hintermann L. Dimethylphosphine P-Oxide as a Synthetic Platform for Bulky and Chiral Ligands with Dimethylphosphino Donor Groups // *Organometallics.* 2022. № 41. P. 1–19.
8. Shakya P.D., Dubey D.K., Pardasani D., Palit M., Gupta A.K. Efficient and cost-effective synthesis of dialkyl chlorophosphates // *OPPI.* 2005. № 6. P. 569–574.
9. Shakya P.D., Dubey D.K., Pardasani D., Palit M., Gupta A.K. N, N'-Dichlorobis(2,4,6-trichlorophenyl) urea (CC-2): an efficient reagent for synthesis of dialkyl chlorophosphates // *J. Chem. Res.* 2005. P. 821–823.
10. Acharya J. Trichloroisocyanuric acid: an efficient reagent for the synthesis of dialkyl chlorophosphates from dialkyl phosphites // *Tetrahedron Lett.* 2005. № 46. P. 5293–5295.
11. Myers D.K., Quin L.D. Synthesis and Properties of Some 1-Halophospholenes // *J. Org. Chem.* 1971. № 36. P. 1285–1290.
12. Guillena F. Synthesis and first applications of a new family of chiral monophosphine ligand: 2,5-diphenylphospholanes // *Tetrahedron.* 2002. Vol. 58. P. 5895–5904.
13. Jackson P.M. Bisphospholanes for use as catalysts in asymmetric reactions // *International Patent Classification WO2007123957A2*, 1 November 2007.
14. Fox M.E. Bis-(2,5-diphenylphospholanes) with sp² Carbon Linkers: Synthesis and Application in Asymmetric Hydrogenation // *J. Org. Chem.* 2008. № 3. P. 775–784.
15. Byrne L., Sköld C., Norrby P.-O., Munday R., Turner A., Smith P. Enantioselective Synthesis of Atropisomeric Biaryls using Biaryl 2,5-Diphenylphospholanes as Ligands for Palladium-Catalysed Suzuki-Miyaura Reactions // *Adv. Synth. Catal.* 2021. Vol. 363. P. 259–267.
16. Galland A. Enantiopure 1-r-H-2-c,5-t-diphenylphospholane as ligand in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation // *Tetrahedron: Asymmetry.* 2006. № 17. P. 2354–2357.
17. Dobrota C., Duraud A., Toffano M., Fiaud J.-C. Synthesis of Enantiopure 1-r-Alkyl-2-c,5-t-Diphenylphospholanes and Phospholanium Salts through Direct Alkylation of Phospholane // *Eur. J. Org. Chem.* 2008. № 14. P. 2439–2445.
18. Bagi P., Juhász K., Timári I., Kövér K.E., Mester D., Kállay M., Keglevich G. A study on the optical resolution of 1-isopropyl-3-methyl-3-phospholene 1-oxide and its use in the synthesis of borane and platinum complexes // *J. Organomet. Chem.* 2015. № 797. P. 140–152.
19. Keglevich G., Kiss N., Simon A., Drahos L., Huben K., Jankowski S. Synthesis of 1-Amino-2,5-dihydro-1H-phosphole 1-Oxides and Their N-Phosphinoyl Derivatives, Bis(2,5-dihydro-1H-phosphol-1-yl)amine P,P'-Dioxides // *Synthesis.* 2012. № 2. P. 199–204.
20. Keglevich G. The synthesis of optically active P-heterocycles // *Heteroatom Chem.* 2010. № 4. P. 271–277.
21. Haritha B., Valluru K.R., Takahashi M., Yamashita M. A novel synthesis of amino acid derivatives of phospholene oxides // *Tetrahedron Lett.* 2004. № 45. P. 5339–5341.
22. Reddy V.K. Synthesis and characterization of the novel 1-(substituted phenoxy/phenyl)-2-phospholene and phospholane 1-oxide derivatives // *J. Heterocyclic Chem.* 2002. № 1. P. 69–75.
23. Quin L.D., Gratz J.P., Barket T.P. Structure of Diene-Phosphonous Dihalide Addition Products and of Derived Phospholenes and Phospholene Oxides // *J. Org. Chem.* 1968. № 3. P. 1034–1041.



HALOGEN-SUBSTITUTED P-HETEROCYCLES: SYNTHESIS AND APPLICATION

© E.Y. Bulykina, A.L. Makhamatkhanova

Institute Petrochemistry and Catalysis – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
141, prospect Oktyabrya, 450075, Ufa, Russian Federation

Information on the synthesis and properties of cyclic organophosphorus compounds containing a P-Cl bond using various halogenation agents is systematized and generalized.

Keywords: chlorophospholane oxides, chlorophosphole oxides, P-heterocycles, halogenation, oxalyl chloride, thionyl chloride.