

MARTA MAŚŁANKA

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA
WYDZIAŁ CHEMICZNY, ZAKŁAD CHEMII BIOORGANICZNEJ
E-MAIL: MARTA.MASŁANKA1995@GMAIL.COM

Substytucja octanów allilowych nukleofilami fosforowymi oraz zawierającymi atom fosforu

STRESZCZENIE

Celem projektu było zbadanie reaktywności wybranych octanów allilowych w substytucji nukleofilami fosforowymi lub karboanionami zawierającymi atom fosforu. W reakcji zastosowano fosforyn trietylowy, fosfonooctan trietylowy oraz metylenobisfosfonian tetraetylowy. Produktami były α,β -nienasycone estry zawierające grupę lub grupy fosfonianowe, dla których następnie przeprowadzono hydrolizę do form kwasowych z użyciem bromotrimetylosilanu. W wyniku tego otrzymano szereg związków wielofunkcyjnych, których struktury poddano charakterystyce technikami spektroskopowymi. W przypadku związków polikarboksylowych napotkano trudności z wydzieleniem oczekiwanych produktów.

SŁOWA KLUCZOWE

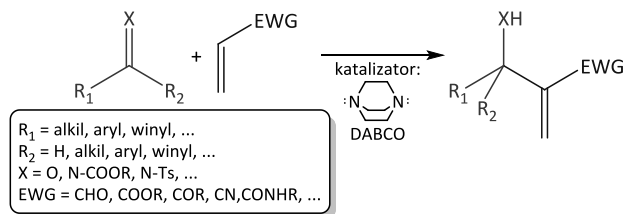
związki wielofunkcyjne, chemia fosforoorganiczna, reakcja Mority-Baylisa-Hillmana, metody syntetyczne, karboaniony

Wprowadzenie

Reakcja Mority-Baylisa-Hillmana (MBH) jest przykładem reakcji tworzenia wiązania węgiel-węgiel¹. Polega ona na kondensacji aktywowanej pochod-

¹ K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *A Tertiary Phosphine-catalyzed Reaction of Acrylic Compounds with Aldehydes*, "Bull. Chem. Soc. Jpn." 1968, No. 41, s. 2815; A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, German Patent 2155113 [Chem. Abstr. 77, 34174q], 1972; M. Shi, F.-J. Wang, M.-X. Zhao, Y. Wei, *The Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction*, RSC Publishing, Cambridge 2011; D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, *The Baylis-Hillman Reaction: A Novel Concept for Creativity in Chemistry*, "Chem. Soc. Rev." 2012, No. 41, s. 68; D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, *Recent Contributions from the Baylis-Hillman Reaction to Organic Chemistry*, "Chem. Rev." 2010, No. 110, s. 5447; Y. Wei, M. Shi, *Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Morita-Baylis-Hillman/aza-Morita-Baylis-Hillman Reactions*, "Chem. Rev." 2013, No. 113, s. 6659.

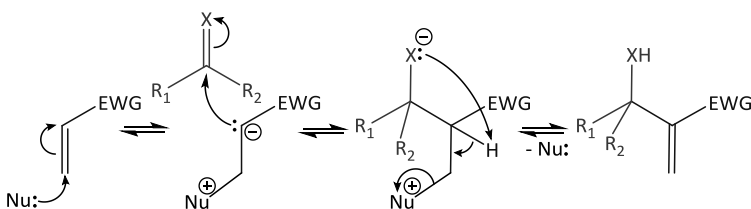
nej związku nienasyconego (posiadającej elektrofilowy atom węgla w pozycji α) z aldehydem, ketonem lub iminą (Ryc. 1). Reakcja katalizowana jest zazwyczaj trzeciorzędową aminą, rzadziej fosfiną.



Ryc. 1. Schemat reakcji Mority-Baylisa-Hillmana

Źródło: opracowanie własne.

Pierwszym etapem mechanizmu reakcji MBH jest addycja nukleofilowa aminy, będącej katalizatorem, do związku nienasyconego. W wyniku tego powstaje stabilizowany jon obojnaczy, który następnie, reagując z aldehydem, ketonem lub iminą, daje związek pośredni, posiadający atom węgla o hybrydyzacji sp^3 . Efektem jest utworzenie mieszaniny racemicznej produktu². Po eliminacji katalizatora i przeniesieniu protonu powstaje alkohol alilowy (lub amina) jako związek końcowy (Ryc. 2).



Ryc. 2. Mechanizm addycji nukleofilowej do związku nienasyconego

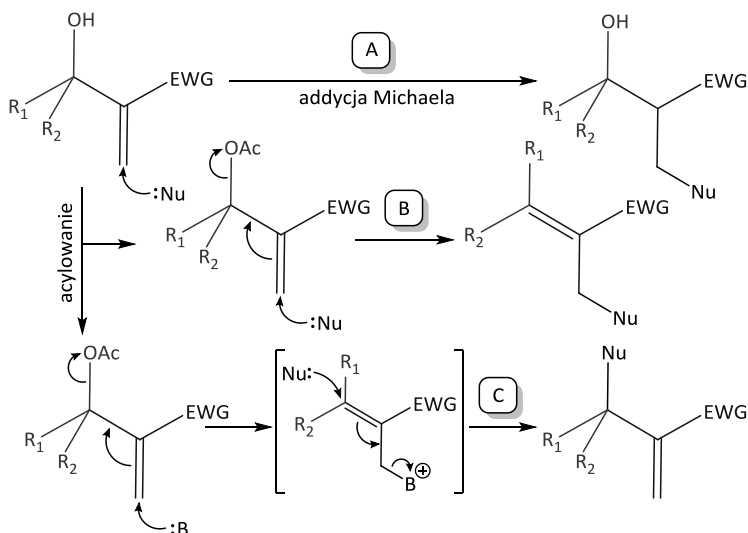
Źródło: opracowanie własne.

W ostatnim czasie reakcja MBH stała się przedmiotem dużego zainteresowania dzięki niemal nieograniczonej kombinacji dostępnych substratów, łagodnym warunkom syntezy, a ponadto dużej możliwości modyfikacji powstających produktów³. Biorąc pod uwagę jedynie chemię związków fosfo-

² M. Shi, F.-J. Wang, M.-X. Zhao, Y. Wei, op. cit.; D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, op. cit.; D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, op. cit.; Y. Wei, M. Shi, op. cit.

³ M. Shi, F.-J. Wang, M.-X. Zhao, Y. Wei, op. cit.; D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, op. cit.; D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, op. cit.; Y. Wei, M. Shi, op. cit.

roorganicznych⁴, zainteresowania dotyczą na przykład syntezy fosfonianów heterocyklicznych⁵ czy wielofunkcyjnych powstałych w wyniku podwójnej addycji układu allilowego do aktywowanego kwasu podfosforowego⁶. Produktami reakcji mogą być także związki bioaktywne, na przykład inhibitory enzymów⁷.



Ryc. 3. Mechanizm addycji nukleofila do związku nienasyconego w typowej reakcji Michaela⁸ (A) oraz substytucji w warunkach rozpuszczalników organicznych (B) lub w obecności zasad Lewisa (C) dla związków z dobrą grupą opuszczającą
Źródło: opracowanie własne.

⁴ D. Basavaiah, S. Pandiaraju, *Nucleophilic Addition of Triethyl Phosphite to Acetates of the Baylis-hillman Adducts: Stereoselective Synthesis of (E)- and (Z)-allylphosphonates*, "Tetrahedron" 1996, No. 52, s. 2261; T. Janecki, R. Bodalski, *A Convenient Method for the Synthesis of Substituted 2-Methoxycarbonyl- and 2-Cyano-allylphosphonates. The Allyl Phosphite – Allylphosphonate Rearrangement*, "Synthesis" 1990, s. 799.

⁵ E. Krawczyk, K. Owsianik, A. Skowrońska, *A Regio- and Stereoselective Reactions between Cyclic Baylis-Hillman Type Adducts and N-nucleophiles and P-nucleophiles*, "Tetrahedron" 2005, No. 61, s. 1449.

⁶ P. Majewski, *New Synthetic Route to Dialkylphosphinic Acids*, "Phosphorus, Sulfur and Silicon" 1989, No. 45, s. 151.

⁷ H. G. McFadden, R. L. N. Harris, C. L. D. Jenkins, *Potential Inhibitors of Phosphoenolpyruvate Carboxylase. II. Phosphonic Acid Substrate Analogues Derived from Reaction of Trialkyl Phosphites with Halomethacrylates*, "Aust. J. Chem." 1989, No. 42, s. 301.

⁸ Reakcja Michaela – reakcja addycji nukleofila do α,β-nienasyconego związku karbonylowego. Prowadzi ona do powstania wiązania węgiel-węgiel, węgiel-siarka, węgiel-azot itd. Jest zazwyczaj katalizowana przez zasady.

Zgodnie z danymi literaturowymi⁹ warunkiem syntetycznej wykonalności jest podatność układu allilowego na reakcje addycji i substytucji nukleofilowej, natomiast mechanizm i miejsce ataku nukleofila w dużej mierze zależą od struktury substratu i warunków reakcji (Ryc. 3)¹⁰.

Głównym zamierzeniem projektu było zbadanie reaktywności octanów allilowych (octanów MBH) w reakcjach substytucji nukleofilami fosforowymi lub karboanionami zawierającymi atom fosforu. W tym celu przeprowadzono dwa typy reakcji, w których wykorzystano dwa rodzaje nukleofila o różnej strukturze i reaktywności. Ponadto wybrano dwa modele substratów, aby sprawdzić zależność pomiędzy budową związku, tj. obecnością innych grup funkcyjnych, a wykonalnością zaplanowanych syntez.

Wyniki i dyskusja

REAKCJA Z FOSFORYNYM TRIETYLOWYM

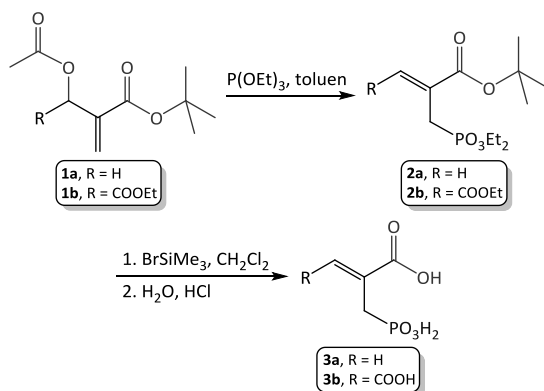
Reakcja z fosforynem trietylowym $P(OEt)_3$ (Ryc. 4) jest przykładem typowej addycji nukleofilowej do układu allilowego (Ryc. 3, B). Fosforyn trietylowy zawiera atom fosforu na III stopniu utlenienia, a wolna para elektronowa umożliwia utworzenie nowego wiązania, w tym przypadku P–C. Tym samym związek ten jest dobrym nukleofilem. Wzorując się na doniesieniach literaturowych¹¹, reakcję fosforynu trietylowego ze związkami allilowymi **1a** i **1b** przeprowadzono we wrzącym toluenie, otrzymując oczekiwane produkty **2a** i **2b** z dobrymi wydajnościami (odpowiednio 77% oraz 83%).

W celu hydrolizy grup estrowych związków **2a** i **2b** (Ryc. 4) użyto bromotrimetylosilanu, który w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład dichlorometanie, transestryfikuje związki do pochodnych trimetylosililowych. Te z kolei, po potraktowaniu rozcieńczonym wodnym roztworem kwasu solnego, przekształcają się w kwasy karboksylowe **3a** i **3b**. Stanowi to łagodniejszą wersję typowej hydrolizy estrów, która wymaga wielogodzinnego ogrzewania do wrzenia w roztworze mocnego kwasu. Po odparowaniu lotnych składników i potraktowaniu pozostałości acetonitrylem uzyskano krystaliczny produkt.

⁹ M. Shi, F.-J. Wang, M.-X. Zhao, Y. Wei, op. cit.; D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, op. cit.; D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, op. cit.; Y. Wei, M. Shi, op. cit.

¹⁰ M. Talma, A. Mucha, *P-C Bond Formation in Reactions of Morita-Baylis-Hillman Adducts with Phosphorus Nucleophiles*, "Arkivoc" 2017, s. 324.

¹¹ D. Basavaiah, S. Pandiaraju, op. cit.; T. Janecki, R. Bodalski, op. cit.; H. G. McFadden, R. L. N. Harris, C. L. D. Jenkins, op. cit.

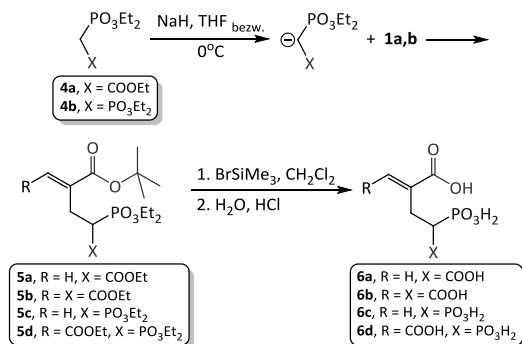


Ryc. 4. Schemat reakcji z fosforem trietylowym oraz hydroliza grup estrowych bromotrimetylosilanem
Źródło: opracowanie własne.

SUBSTYTUCJA Z UŻYCIEM ZWIĄZKÓW Z AKTYWNĄ GRUPĄ METYLENOWĄ

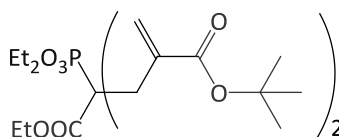
Determinującym czynnikiem reakcji ze związkami z aktywną grupą metylenową jest utworzenie odpowiedniego karboanionu, który będzie reagował z elektrofilem, w tym wypadku – octanem allilowym **1a** lub **1b**. W tym celu używa się mocnej zasady, takiej jak wodorek sodu.

Reakcja generowania karboanionu (Ryc. 5) przebiega gwałtownie z wydzielaniem wodoru, dlatego ważne jest, aby przeprowadzać ten proces w obniżonej temperaturze. Po ustaniu wydzielania się gazu wkroplono octan allilowy. Reakcję zakończono, dodając wodny roztwór KHSO_4 , a następnie produkt oddzielano od pozostałych składników mieszaniny poreakcyjnej w procesie ekstrakcji.



Ryc. 5. Schemat reakcji z fosfonoctanem trietylowym (**4a**) i metylenobisfosfonianem tetraetylowym (**4b**) oraz hydroliza grup estrowych bromotrimetylosilanem
Źródło: opracowanie własne.

Tak otrzymany surowy produkt oczyszczano, stosując automatyczną chromatografię kolumnową typu *flash*. W reakcji substratu **1a** (R=H) z fosfonooctanem trietylowym dodatkowo otrzymano dwupodstawiony związek **7** jako produkt uboczny (Ryc. 6), który stanowił około 5% masy produktu. Jego strukturę potwierdzono, wykonując dodatkowo podstawienie z podwójną ilością NaH oraz komponentu elektrofilowego w stosunku do fosfonooctanu, dzięki czemu otrzymano dipodstawiony produkt **7** z wydajnością 42%.

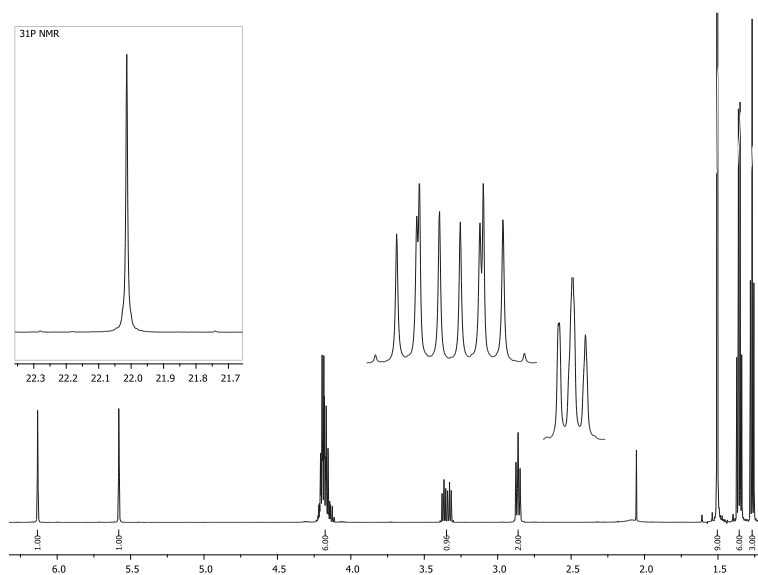


Ryc. 6. Struktura produktu ubocznego **7**

Źródło: opracowanie własne.

W reakcji z użyciem prostszego substratu modelowego **1a** (R=H) addycji zakończyły się powodzeniem i otrzymano estry, wychodząc zarówno z fosfonooctanu trietylowego (Ryc. 7), jak i metylenobisfosfonianu tetraetylowego. W przypadku **1b** okazało się, że substrat jest mniej podatny na substitucję. Reakcje zachodziły z niższą wydajnością, a produkty były mieszaninami związków fosforoorganicznych. Trudniejsze okazało się oddzielenie nieprzereagowanego substratu **4a** lub **4b** od produktu. Dodatkowo obecność podstawnika powodowała możliwość wystąpienia izomerii geometrycznej. Mimo prób oczyszczania chromatograficznego w dwóch różnych układach eluentów nie udało się wydzielić i scharakteryzować oczekiwanych związków.

Oczyszczone produkty poddano hydrolizie w warunkach podobnych do opisanych wcześniej prostszych analogów (Ryc. 5). Nie udało się otrzymać kwasów **6a** ani **6c**, a w powstających mieszaninach poreakcyjnych zaobserwowano głównie związki będące wynikiem przyłączenia się HBr (powstałego z rozkładu bromotrimetylosilanu) do podwójnego wiązania.

Ryc. 7. Przykładowe widmo ^1H NMR i ^{31}P NMR dla związku **5a**

Źródło: opracowanie własne.

Podsumowanie

Zgodnie z danymi literaturowymi¹² potwierdzono, że octany allilowe są dobrymi substratami w substytucji z użyciem nukleofilu fosforowych(III). Po raz pierwszy zaproponowano zastosowanie aktywnych związków metylenowych podstawionych grupami fosfonianowymi. Większość z zaplanowanych syntez powiodła się, jednak w przypadkach wielopodstawionych produktów zaobserwowano złożone mieszaniny poreakcyjne. Zaproponowano także struktury produktów ubocznych podstawienia oraz hydrolizy estrów za pomocą bromotrimetylosilanu. W niektórych przypadkach rozdzielenie ich okazało się trudne do przeprowadzenia. Produkty mogą wykazywać się także niską trwałością, co jest prawdopodobnie spowodowane polimeryzacją otrzymanych struktur.

¹² D. Basavaiah, S. Pandiaraju, op. cit.; P. Majewski, op. cit.; H. G. McFadden, R. L. N. Harris, C. L. D. Jenkins, op. cit.

Część eksperymentalna

Do reakcji używano odczynników chemicznych firm Sigma Aldrich oraz POCh, a stosowane rozpuszczalniki były czystości analitycznej. Absolutny tetrahydrofuran (THF) otrzymano, destylując go nad sodu z dodatkiem benzofenonu.

Otrzymane związki oczyszczano, stosując chromatografię automatyczną na aparaturze CombiFlash® Rf⁺ Lumen™. Do chromatografii cienkowarstwowej wykorzystywano płytki plastikowe pokryte żelem krzemionkowym ze znacznikiem fluorescencyjnym F254 firmy Merck.

Widma ¹H, ¹³C i ³¹P NMR zarejestrowano na spektrometrze Bruker Avance 600 przy częstotliwościach odpowiednio 600,58 MHz, 151,02 MHz oraz 243,14 MHz.

A. Procedura substytucji układu allilowego fosforynem trietylowym¹³

Octan allilowy (**1a** lub **1b**; 1,0 eq.) ogrzewano z fosforynem trietylowym (1,5 eq.) we wrzącym toluenie (40 ml) przez 4–5 godzin. Po zakończeniu reakcji odparowano rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Otrzymaną oleistą substancję oczyszczono na aparaturze do chromatografii kolumnowej lub *flash*, eluując główny produkt mieszaniną rozpuszczalników w gradiencie heksan i octan etylu.

B. Procedura substytucji układu allilowego fosfonooctanem trietylowym lub metylenobisfosfonianem tetraetylowym

Woderek sodu (60%, 1,0 eq.), umieszczony w kolbie dwuszyjnej, przeemyto kilkukrotnie tetrahydrofuranem w celu pozbycia się oleju, w którym był przechowywany. Osad zawieszono w świeżej porcji rozpuszczalnika (20 ml), a kolbę zaopatrzono w chłodnicę zwrotną oraz septę. Po ochłodzeniu w łaźni lodowo-wodnej stopniowo wkrapłano odczynnik z aktywną grupą metylenową (fosfonooctan trimetylowy lub metylenobisfosfonian tetraetylowy; 0,8 eq.). Mieszanina przeszła w klarowny roztwór. Po ustaniu wydzielania się gazu dodano porcjami octan allilowy (**1a** lub **1b**; 0,8 eq.), mieszając roztwór (w łaźni lodowo-wodnej) na mieszadle magnetycznym. Reakcję pozostawiano do ogrzania do temperatury pokojowej i zakończono po 3 dniach dodatkiem 5% wodnego roztworu KHSO₄. Odparowano rozpuszczalnik, pozostałość traktowano octanem etylu i przemywano kolejno porcjami 1 × 50 ml 5% KHSO₄, 1 × 100 ml

¹³ Ibidem.

5% NaHCO₃, 1 × 100 ml nasyconego NaCl. Fazę organiczną po ekstrakcji umieszczono nad środkiem suszącym (bezwodnym Na₂SO₄). Po przesączeniu odparowano rozpuszczalnik i oczyszczono na aparaturze chromatograficznej, eluując substancję mieszaniną rozpuszczalników w gradiencie heksan i octan etylu.

C. Procedura odblokowania grup funkcyjnych przy użyciu bromotrimetylosilanu (TMBS)

Do związku z grupami estrowymi (1,0 eq.) rozpuszczonego w dichlorometanie (20 ml) dodano bromotrimetylosilan (5,0 eq. na każdą grupę estrową). Roztwór mieszało się na mieszadle magnetycznym przez 4 dni. Następnie odparowano rozpuszczalnik i dodano 1% wodny roztwór kwasu solnego, mieszając przez noc. Ponownie odparowano rozpuszczalnik i pozostałość traktowano acetonitrylem, otrzymując drobnokrystaliczny osad, który odsączono i wysuszono.

2-(Acetoksymetylo)akrylan *tert*-butylu, **1a**¹⁴

¹H NMR (600,58 MHz, CDCl₃) δ: 1,51 (s, 9H, 3 × CH₃); 2,12 (s, 3H, CH₃); 4,79 (s, 2H, CH₂); 5,75 (s, 1H, CH); 6,27 (s, 1H, CH).

3-Acetoksi-2-metylenobursztynian *tert*-butylowo-etylowy, **1b**¹⁵

¹H NMR (600,58 MHz, CDCl₃) δ: 1,28 (t, *J*=6,6 Hz, 3H, CH₃); 1,52 (s, 9H, 3 × CH₃); 2,19 (s, 3H, CH₃); 4,24 (m, 2H, CH₂); 5,91 (s, 1H, CH); 5,95 (s, 1H, CH); 6,41 (s, 1H, CH).

2-(Dietoksyfosforylometylo)akrylan *tert*-butylu, **2a**

Związek zsyntezowano według procedury A. W wyniku reakcji związku **1a** (20,0 mmol; 4,00 g) z fosforynem trietylowym (30,0 mmol; 5,15 ml) otrzymano 4,30 g oleistego produktu o lekko żółtym zabarwieniu. Oczyszczanie: chromatografia kolumnowa, eluent: heksan i octan etylu, 2:7 vv. Wydajność wyniosła 77%.

¹⁴ R. Takagi, Y. Miwa, T. Nerio, Y. Inoue, S. Matsumura, K. Ohkata, *Stereochemical Investigation on the Construction of Poly-functionalized Bicyclo[3.3.1]nonenones by Successive Michael Reactions of 2-cyclohexenones*, "Organic & Biomolecular Chemistry" 2007, No. 5 (2), s. 286–300.

¹⁵ Y. Guindon, M. Bencheqroun, A. Bouzide, *Synthesis of Postulated Molecular Probes: Stereoselective Free-Radical-Mediated C-Glycosylation in Tandem with Hydrogen Transfer*, "J. Am. Chem. Soc." 2005, No. 127 (2), s. 554–558.

^1H NMR (600,58 MHz, CDCl_3) δ : 1,32 (t, $J=6,9$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); 1,52 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$); 2,93 (d, $J=22,2$ Hz, 2H, CH_2); 4,12 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 5,80 (m, 1H, CH), 6,28 (m, 1H, CH).

^{13}C NMR (151,02 MHz, MeOD) δ : 15,02 (d, $J_1=6,0$ Hz); 15,28 (d, $J_1=6,0$ Hz); 26,85; 27,57 (d, $J=140,4$ Hz); 62,29 (d, $J=6,0$ Hz); 63,84 (d, $J=6,0$ Hz); 81,07; 127,18 (d, $J=10,6$ Hz); 132,88 (d, $J=10,6$ Hz); 165,19 (d, $J=4,5$ Hz).

^{31}P NMR (234,11 MHz, CDCl_3) δ : 26,21.

HRMS (TOF MS ES $^+$): m/z dla $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{P}+\text{Na}^+$ obliczone: 301,1181; znalezienie: 301,1206.

2-(Dietoksyfosforylometylo)fumaran *tert*-butylo-etylowy, 2b

Związek zsyntezowano według procedury A. W wyniku reakcji związku **1b** (10,0 mmol; 2,72 g) z fosforem trietylowym (15,0 mmol; 2,57 ml) otrzymano 2,90 g oleistego produktu o lekko żółtym zabarwieniu. Oczyszczanie: chromatografia *flash*, eluent: heksan i octan etylu, 3:7 \rightarrow 0:10 vv. Wydajność wyniosła 83%.

^1H NMR (600,58 MHz, CDCl_3) δ : 1,29 (t, $J=7,2$ Hz, 3H, CH_3); 1,33 (t, $J=7,2$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); 1,53 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$); 3,68 (d, $J=24,6$ Hz, 2H, CH_2); 4,10 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 4,25 (q, $J=7,2$ Hz, 2H, CH_2); 6,78 (d, $J=6,00$ Hz, 1H, CH).

^{13}C NMR (151,02 MHz, CDCl_3) δ : 14,13; 16,28 (d, $J_1=6,0$ Hz); 25,56 (d, $J=135,9$ Hz); 27,87; 60,80; 62,09 (d, $J=6,0$ Hz); 82,39; 127,46 (d, $J=10,6$ Hz); 139,98 (d, $J=12,1$ Hz); 164,74 (d, $J=1,5$ Hz); 165,53 (d, $J=4,5$ Hz).

^{31}P NMR (234,14 MHz, CDCl_3) δ : 24,35.

HRMS (TOF MS ES $^+$): m/z dla $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{P}+\text{Na}^+$ obliczone: 373,1392; znalezienie: 373,1393.

Kwas 2-(fosfonometylo)akrylowy, 3a¹⁶

Związek zsyntezowano według procedury C. W wyniku reakcji związku **2a** (3,0 mmol; 0,835 g) z bromotrimetylosilanem (45,0 mmol; 5,94 ml) otrzymano 0,17 g białych drobnych kryształów produktu. Wydajność wyniosła 34%. Temperatura topnienia: 184,7–186,4°C.

^1H NMR (600,58 MHz, D_2O) δ : 2,84 (d, $J=21,3$ Hz, 2H, CH_2); 5,81 (d, $J=5,4$ Hz, 1H, CH); 6,27 (d, $J=5,4$ Hz, 1H, CH).

¹⁶ H. G. McFadden, R. L. N. Harris, C. L. D. Jenkins, op. cit.

^{31}P NMR (234,14 MHz, D_2O) δ : 24,12.

Kwas 2-(fosfonometylo)fumarowy, 3b¹⁷

Związek zsyntezowano według procedury C. W wyniku reakcji związku 2b (2,0 mmol; 0,70 g) z bromotrimetylosilanem (40,0 mmol; 5,28 ml) otrzymano 0,184 g białych drobnych kryształów kwasu. Wydajność procesu wyniosła 44%. Temperatura topnienia: 197,9–198,7°C.

^1H NMR (600,58 MHz, D_2O) δ : 2,92 (d, $J=24,0$ Hz, 2H, CH_2); 6,11 (s, 1H, CH).

^{31}P NMR (234,14 MHz, D_2O) δ : 16,59.

4-Dietoksyfosforylo-2-metylenoglutaran *tert*-butylowo-etylowy, 5a

Związek zsyntezowano według procedury B. W wyniku reakcji związku 1a (4,2 mmol; 0,835 g) z fosfonoocetanem trietylu (4,0 mmol; 0,794 cm^3) otrzymano 0,814 g oleistego produktu o lekko żółtym zabarwieniu. Oczyszczanie: chromatografia *flash*, eluent: heksan i octan etylu, 3:7 → 0:10 vv. Wydajność wyniosła 56%.

^1H NMR (600,58 MHz, CDCl_3) δ : 1,27 (t, $J=7,2$ Hz, 3H, CH_3); 1,36 (m, 6H, 2 × CH_3); 1,51 (s, 9H, 3 × CH_3); 2,86 (m, 2H, CH_2); 3,35 (m, 1H, CH); 4,17 (m, 6H, 3 × CH_2); 5,58 (d, $J=1,2$ Hz, 1H, CH); 6,13 (d, $J=1,2$ Hz, 1H, CH).

^{13}C NMR (151,02 MHz, CDCl_3) δ : 14,14; 16,36 (d, $J=6,0$ Hz); 16,37 (d, $J=6,0$ Hz); 28,03; 29,96 (d, $J=3,0$ Hz); 44,58 (d, $J=140,4$ Hz); 61,39; 62,66 (d, $J=6,0$ Hz); 62,91 (d, $J=6,0$ Hz); 81,04; 126,59; 138,35 (d, $J=10,6$ Hz); 165,33; 168,53 (d, $J=4,5$ Hz).

^{31}P NMR (234,14 MHz, CDCl_3) δ : 22,01.

HRMS (TOF MS ES⁺): m/z dla $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{P}+\text{Na}^+$ obliczone: 387,1549; znalezienie: 387,1516.

4,4-Bis(dietoksyfosforylo)-2-metylenomaślan *tert*-butylu, 5c

Związek zsyntezowano według procedury B. W wyniku reakcji związku 1a (4,2 mmol; 0,835 g) z metylenobisfosfonianem tetraetylowym (4,0 mmol; 0,994 ml) otrzymano 0,650 g oleistego produktu o lekko żółtym zabarwieniu. Oczyszczanie: chromatografia *flash*, eluent: heksan i octan etylu, 3:7 → 0:10 vv. Wydajność wyniosła 38%.

¹⁷ Ibidem.

^1H NMR (600,58 MHz, CDCl_3) δ : 1,34 (m, 12H, $4 \times \text{CH}_3$); 1,50 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$); 2,88 (m, 2H, CH_2); 2,99 (m, 1H, CH); 4,18 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$); 5,66 (d, $J=1,2$ Hz, 1H, CH); 6,14 (s, 1H, CH).

^{13}C NMR (151,02 MHz, CDCl_3) δ : 16,32; 28,06; 29,47 (t, $J=4,5$ Hz); 35,56 (t, $J=132,9$ Hz); 62,48; 80,76; 126,86; 138,44 (t, $J=9,1$ Hz); 165,38.

^{31}P NMR (234,14 MHz, CDCl_3) δ : 22,78.

HRMS (TOF MS ES⁺): m/z dla $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{P}_2+\text{Na}^+$ obliczone: 451,1627; znalezienie: 451,1642.

4-Dietoksyfosforylo-4-etoksykarbonylo-2,6-dimetylenopimelinian di-*tert*-butylu, 7

Związek zsyntezowano według procedury **B**. W wyniku reakcji związku **1a** (4,2 mmol; 0,835 g) z fosfonooctanem trietylu (2,0 mmol; 0,397 ml) otrzymano 0,440 g oleistego produktu o lekko żółtym zabarwieniu. Oczyszczanie: chromatografia *flash*, eluent: heksan i octan etylu, 4:6 \rightarrow 1:9 vv. Wydajność wyniosła 42%.

^1H NMR (600,58 MHz, CDCl_3) δ : 1,33 (m, 9H, $3 \times \text{CH}_3$); 1,50 (s, 18H, $6 \times \text{CH}_3$); 2,88 i 3,09 (m i m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 4,20 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$); 5,65 (s, 2H, CH); 6,20 (s, 2H, CH).

^{31}P NMR (234,14 MHz, CDCl_3) δ : 24,03.

^{13}C NMR (151,02 MHz, CDCl_3) δ : 14,06; 16,46 (d, $J=9,1$ Hz); 28,00 (d, $J=10,6$ Hz); 28,10; 34,02 (d, $J=6,0$ Hz); 52,69 (d, $J=208,4$ Hz); 61,62; 62,67 (d, $J=9,1$ Hz); 80,55; 127,33; 137,62 (d, $J=10,6$ Hz); 166,43; 170,35.

HRMS (TOF MS ES⁺): m/z dla $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_9\text{P}+\text{H}^+$ obliczone: 505,2566; znalezienie: 505,2567.

Projekt został sfinansowany z grantu 2013/09/B/ST5/00090 przyznanego przez Narodowe Centrum Nauki.

SUBSTITUTION OF ALLYL OCTANOATES WITH PHOSPHORUS NUCLEOPHILES
AND WITH PHOSPHORUS-CONTAINING COMPOUNDS

ABSTRACT

The purpose of the project was to investigate the reactivity of selected allyl acetates for substitution with phosphorus nucleophiles or phosphorus-containing carboanions. Triethyl phosphite, triethyl phosphonoacetate and tetraethyl methylenediphosphonate were used for the reaction. The products are α,β -unsaturated esters containing one or more phosphonate moieties for which hydrolysis to the acidic form was performed using bromotrimethylsilane. As a result, we obtained a variety of multifunctional compounds. Their structures were characterized with spectroscopic methods. For policarboxylic compounds, we encountered issues with purification of the obtained products.

KEYWORDS

multifunctional compounds, organophosphorus chemistry, Morita-Baylis-Hillman reaction, synthetic methods, carboanions

BIBLIOGRAFIA

1. Basavaiah D., Pandiaraju S., *Nucleophilic Addition of Triethyl Phosphite to Acetates of the Baylis-Hillman Adducts: Stereoselective Synthesis of (E)- and (Z)-allylphosphonates*, "Tetrahedron" 1996, No. 52, s. 2261.
2. Basavaiah D., Reddy B. S., Badsara S. S., *Recent Contributions from the Baylis-Hillman Reaction to Organic Chemistry*, "Chem. Rev." 2010, No. 110, s. 5447.
3. Basavaiah D., Veeraghavaiah G., *The Baylis-Hillman Reaction: A Novel Concept for Creativity in Chemistry*, "Chem. Soc. Rev." 2012, No. 41, s. 68.
4. Baylis A. B., Hillman M. E. D., German Patent 2155113 [Chem. Abstr. 77, 34174q], 1972.
5. Guindon Y., Bencheqroun M., Bouzide A., *Synthesis of Postulated Molecular Probes: Stereoselective Free-Radical-Mediated C-Glycosylation in Tandem with Hydrogen Transfer*, "J. Am. Chem. Soc." 2005, No. 127 (2), s. 554–558.
6. Janecki T., Bodalski R., *A Convenient Method for the Synthesis of Substituted 2-Methoxycarbonyl- and 2-Cyano-allylphosphonates. The Allyl Phosphite – Allylphosphonate Rearrangement*, "Synthesis" 1990, s. 799.
7. Krawczyk E., Owsianik K., Skowrońska A., *A Regio- and Stereoselective Reactions between Cyclic Baylis-Hillman Type Adducts and N-nucleophiles and P-nucleophiles*, "Tetrahedron" 2005, No. 61, s. 1449.
8. Majewski P., *New Synthetic Route to Dialkylphosphinic Acids*, "Phosphorus, Sulfur and Silicon" 1989, No. 45, s. 151.
9. McFadden H. G., Harris R. L. N., Jenkins C. L. D., *Potential Inhibitors of Phosphoenolpyruvate Carboxylase. II. Phosphonic Acid Substrate Analogues Derived from Reaction of Trialkyl Phosphites with Halomethacrylates*, "Aust. J. Chem." 1989, No. 42, s. 301.

10. Morita K., Suzuki Z., Hirose H., *A Tertiary Phosphine-catalyzed Reaction of Acrylic Compounds with Aldehydes*, "Bull. Chem. Soc. Jpn." 1968, No. 41, s. 2815.
11. Shi M., Wang F.-J., Zhao M.-X., Wei Y., *The Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction*, RSC Publishing, Cambridge 2011.
12. Takagi R., Miwa Y., Nerio T., Inoue Y., Matsumura S., Ohkata K., *Stereochemical Investigation on the Construction of Poly-functionalized Bicyclo[3.3.1]nonenones by Successive Michael Reactions of 2-cyclohexenones*, "Organic & Biomolecular Chemistry" 2007, No. 5 (2), s. 286–300.
13. Talma M., Mucha A., *P-C Bond Formation in Reactions of Morita-Baylis-Hillman Adducts with Phosphorus Nucleophiles*, "Arkivoc" 2017, s. 324.
14. Wei Y., Shi M., *Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Morita-Baylis-Hillman/aza-Morita-Baylis-Hillman Reactions*, "Chem. Rev." 2013, No. 113, s. 6659.

DATA PRZEKAZANIA TEKSTU: 14.01.2017

DATA ZAAKCEPTOWANIA TEKSTU: 8.04.2017
