

ORGANICKE FOSFAZENOVE BAZY A ICH VYUZITIE V ORGANICKEJ CHEMII

OLDŘICH ŠEDÝ^{a,b}, ARLETTE SOLLADIÉ-CAVALLO^b, MARTA SALIŠOVÁ^a
a ANDREJ BOHÁČ^a

^a Katedra organickej chémie, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Mlynská dolina CH-2, 842 15 Bratislava, Slovensko. ^b Département de Chimie Organique Fine, ECPM, Université Louis Pasteur, 67 087 Strasbourg, France
salisova@fns.uniba.sk, cavallo@chimie.u-strasbg.fr

Došlo 10.2.04, prijaté 1.4.04.

Kľúčové slová: fosfazénové bázy, amino – iminofosforany, Schwesingerove bázy

Obsah

1. Vlastnosti fosfazénových báz
2. Bázicita fosfazénových báz
3. Využitie fosfazénových báz v stereoselektívnej syntéze
4. Príprava fosfazénových báz

Organické neiónové bázy zohrávajú dôležitú úlohu v organickej syntéze. Vďaka nim sa dajú mnohé reakcie uskutočniť pri miernejších podmienkach. Je to umožnené na jednej strane zvýšením reaktivity nimi generovaných aniónov (vznik „holých“ aniónov alebo tesných iónových párov) a na druhej strane ich lepšou rozpustnosťou v organických rozpúšťadlách. Tieto vlastnosti dávajú možnosť pracovať pri nízkych teplotách, čím sa minimalizujú vedľajšie reakcie. Tento fakt je zvlášť dôležitý v stereoselektívnej syntéze, kde sa často znížením teploty dosiahne vyššia selektivita.

Medzi organické bázy patria zvyčajne dusíkaté látky typu DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én, cit.¹), DBN (1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-én, cit.²), TBD (1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-én, cit.⁵), MTBD (7-metyl-1,5,7-tri-

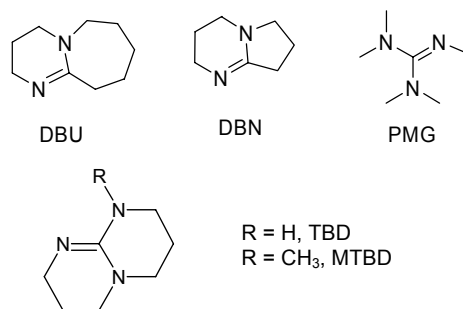


Schéma 1

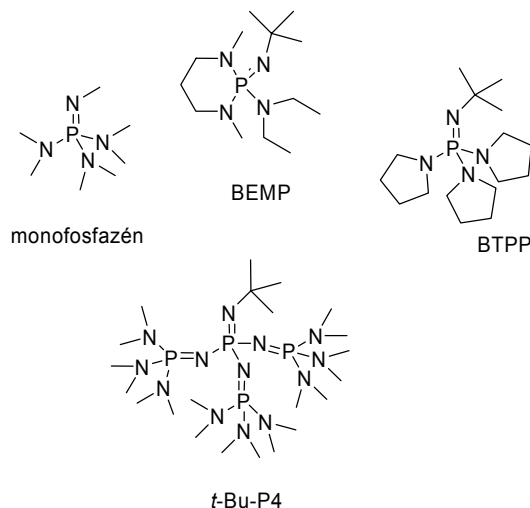


Schéma 2

azabicyklo[4.4.0]dec-5-én) a PMG (pentametylguanidín, cit.³⁻⁵) (schéma 1).

Zmenou štruktúry molekuly sa autori snažili ovplyvniť ich bázicitu a ďalšie chemické vlastnosti. Nepodarilo sa však pripraviť také bázy, ktoré by mohli svojou silou konkurovať iónovým bázam ako LDA (lítiumdiizopropylamid), LHMSD (lítium-bis(trimetylsilylamid)), BuLi (butyllítium) a pod.

Toto sa dosiahlo až objavením bázičkých vlastností amino-substituovaných iminofosforánov (monofosfazénov) Schwesingerom^{3,4,6-9} v 80. rokoch minulého storočia. Odtedy sa začala používať nová skupina organických dusíkatých fosfazénových báz, napr.: BEMP (2-*tert*-butylimino)-2-(diethylamino)-1,3-dimetyl-1,3,2λ⁵-diazafosforinán), BTTP (*tert*-butylimino)tripyrolidin-1-yl-λ⁵-fosfan), *t*-Bu-P4 (3-(*tert*-butylimino)-1,1,1,5,5,5-hexakis(dimetylamino)-3-[[tris(dimetylamino)-λ⁵-fosfanylidén]amino]-1λ⁵,3λ⁵,5λ⁵-1,4-trifosfaza-1,4-dién) a pod. (schéma 2).

Už aj najjednoduchší monofosfazén je silnejšou bázou ako DBU a *t*-Bu-P4 sa bázicitou vyrovná bežným, kovom asociovaným (resp. iónovým) amidickým bázam⁹.

1. Vlastnosti fosfazénových báz

Fosfazénové bázy majú vo svojej štruktúre dvojité väzby medzi dusíkom a atómom fosforu. Röntgenovou štruktúrnou analýzou kryštálov sa potvrdilo, že je to práve atóm dusíka P=N väzby, na ktorý sa naviaže protón pri acidobázičkej reakcii (schéma 3).

Za zvýšenú silu bázičkých vlastností týchto látok je zodpovedná predovšetkým možnosť dobrej delokalizácie

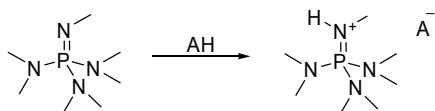


Schéma 3

kladného náboja v konjugovanej kyseline (protonovanej báze). Na delokalizácii sa zúčastňuje každý heteroatóm. Pre najjednoduchšiu konjugovanú bázu sa dajú napísať tieto mezomérne štruktúry (schéma 4):

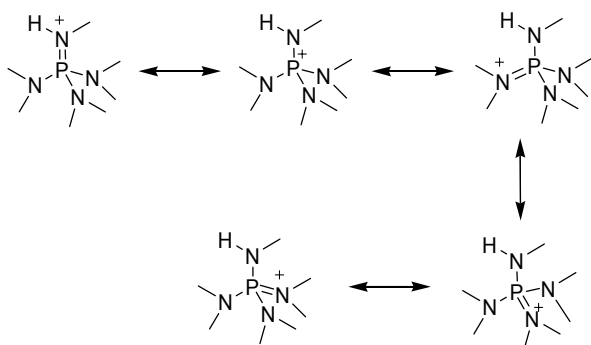
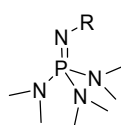
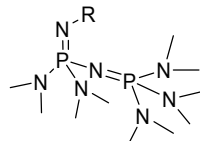


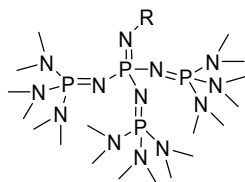
Schéma 4



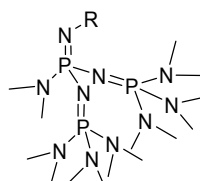
Alkyl - P1



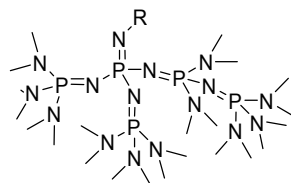
Alkyl - P2



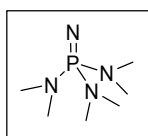
Alkyl - P4



Alkyl - P3



Alkyl - P5



Fragment bázy

Schéma 5

Tabuľka I

Hodnoty pK_{BH^+} niektorých fosfazénových báz

Báza	pK_{BH^+} v CH_3CN	pK_{BH^+} v DMSO
Et_3N	18,5	9,0
DBU	24,33	13,9
<i>t</i> -Bu-P1	26,88	15,7
BEMP	27,56	–
Et-P2	32,94	21,1
LDA	35,7 (v THF) ^a	–
<i>t</i> -Bu-P3	38,6	–
<i>t</i> -Bu-P4	42,7	30,2
<i>t</i> -Bu-P5	45,3	>32

^a lit.²⁹

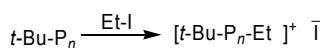
Schwesinger a spol. pripravili ďalšie deriváty fosfazénových báz s cieľom zvýšiť ich bázičné vlastnosti. Nahradili preto dimetylamino skupiny za amino-imino-fosforánové fragmenty, čím je umožnená ešte lepšia delokalizácia kladného náboja. Podľa počtu týchto fragmentov sa jednotlivé bázy zaraďujú do skupín P1–P5 (schéma 5). Od zlúčenín typu P3 je možnosť vzniku izomérnych štruktúr – podobne ako v chémii uhlíkovodíkov (s lineárnymi a rozvetvenými reťazcami)⁹.

2. Bázičita fosfazénových báz

Ako sa predpokladalo, s ďalším iminotriamino-fosforánovým fragmentom v molekule bázy sa zvyšuje jej bázičita v poradí od P1 k P5. Štúdiom ich vlastností v acetonitrile a v DMSO sa podarilo zostaviť rebríček ich bázičnosti (tabuľka I).

Je zrejme, že bázičita značne stúpa v rade od P1 k P5 (cit.⁹). Fruchard a spol.¹⁰ a Solladié-Cavallo a spol.¹¹ vo svojich prácach deklarujú, že pri reakcii esterov kyseliny fenyloctovej (aj zakotvenej na pevný nosič¹²) vzniká pri použití *t*-Bu-P4 ako bázy veľmi reaktívny „holý“ enolát, alebo tesný iónový pár, ktorý je oveľa reaktívnejší ako odpovedajúci lítový enolát. Navyše, ak je ester chirálny, následná reakcia prebieha so zvýšenou stereoselektivitou.

Zmenou štruktúry fosfazénov je teda možné meniť ich bázičné vlastnosti v závislosti od toho, aký kyslý vodík potrebujeme odtrhnúť. To umožňuje selektívnejšiu



<i>n</i>	2	3	4
Alkylácia (%)	29	19	3

Schéma 6

deprotonáciu a taktiež minimalizuje priebeh vedľajších reakcií.

Schwesinger a spol. študovali aj správanie sa týchto báz v prítomnosti niektorých alkylačných činidiel⁹. Zistili, že okrem P1 báz sú ostatné fosfazénové bázy len slabé nukleofily (schéma 6).

Ďalšou výhodou týchto zlúčenín je, že sú pomerne odolné voči hydrolyze a sú dobre rozpustné v bežných organických rozpúšťadlách už pri teplote miestnosti. Rovnako treba spomenúť, že väčšina fosfazénových báz sú látky silne hygroskopické.

3. Využitie fosfazénových báz v stereo-selektívnej syntéze

Jednou z prvých prác, kde sa využívajú vlastnosti fosfazénových báz, je napr. stereoselektívna alkylácia dioxanónov, syntetických ekvivalentov β -hydroxyesterov¹³. Zatiaľ čo benzylácia dioxanónu za klasických bázických podmienok neprebíhala, použitím fosfazénovej bázy *t*-Bu-P4 sa získal benzylovaný produkt v priemernom výťažku (50%), v dobrom diastereomernom pomere (91:9) (schéma 7).

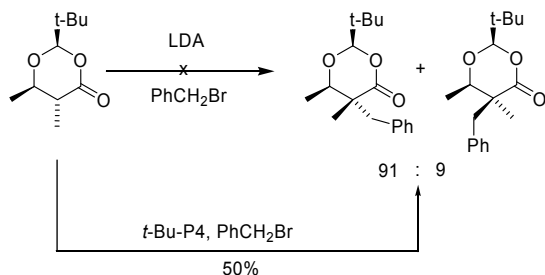


Schéma 7

S ďalšími alkylačnými činidlami prebiehali reakcie taktiež v prítomnosti fosfazénových báz lepšie.

Seebach a spol. dosiahli zaujímavé výsledky aj pri alkyláciách cyklických peptidov s *t*-Bu-P4 (cit.¹⁴). Reakcia prebiehala nielen regioselektívne, ale aj s výbornou diastereoselektivitou za vzniku iba jedného diastereoméru. Za týchto podmienok dochádzalo aj k alkylácii amidických dusíkov (schéma 8).

Použitím *t*-Bu-P4 sa podarilo uskutočniť aj alkylácie episulfónov¹⁵ (nestabilné a ťažko izolovateľné látky), kým

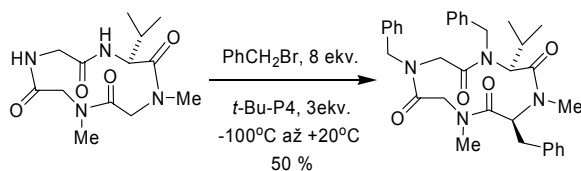


Schéma 8

Tabuľka II
Využitie fosfazénových báz pri alkylácii chirálnych esterov

RX	Báza	T [°C]	Rozpúšťadlo	R/S	Výťažok [%]
(MeO) ₂ SO ₂	BuLi	-50	THF	83:17	37
(MeO) ₂ SO ₂	<i>t</i> -Bu-P4	-95	THF	93:7	80
PhCH ₂ Br	BuLi	-50	THF	69:31	93
PhCH ₂ Br	<i>t</i> -Bu-P4	-95	THF	98:2	75
EtI	BuLi	-50	THF	67:33	75
EtI	<i>t</i> -Bu-P4	-95	THF	95:5	95

použitím LDA dochádzalo k ich rozkladu. Podarila sa aj adícia na aldehydy. Nevýhodou je, že sa nepodarilo izolovať alkylovaný intermediát. Počas reakcie dochádza k eliminácii skupiny SO₂ a vzniká produkt s dvojistou väzbou (schéma 9).

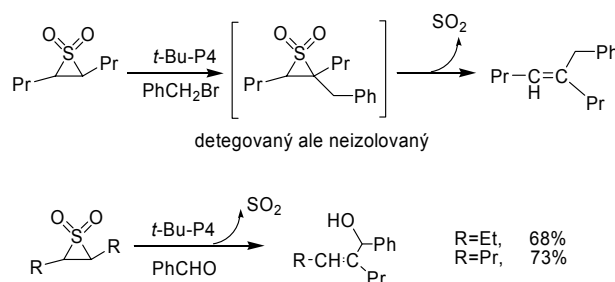


Schéma 9

Ďalšou skupinou, ktorá sa venovala výskumu a uplatneniu týchto báz v stereoselektívnej syntéze, je skupina Solladié-Cavallo a spol. Príkladom môže byť alkylácia 8-fenylmentylesteru kyseliny fenylactovej¹⁶ (schéma 10).

Najreprezentatívnejšie výsledky sú sumarizované v tabuľke II. Z tabuľky je zrejmé, že v prípadoch, keď sa použil *t*-Bu-P4, sa dosiahli väčšinou vyššie výťažky a lepšia stereoselektivita.

Fosfazénové bázy sa uplatnili aj pri reakcii sulfónov s aldehydmi¹⁷ (schéma 11, tabuľka III). Použitím fosfazénovej bázy sa zvýšila diastereoselektivita, ale výťažok sa znížil. Tento problém sa čiastočne vyriešil prídavkom TMSCl , ktorý sa viazal na vzniknutý alkoholát.

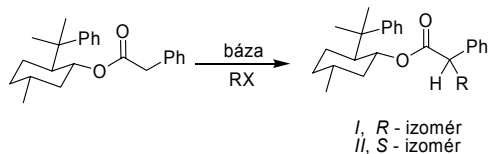


Schéma 10

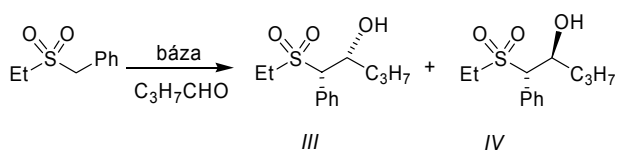


Schéma 11

 Tabuľka III
 Kondenzácie sulfónov s aldehydmi

Báza	Koncentrace [%]		Výtťažok [%]
	III (syn-izomér)	IV (anti-izomér)	
BuLi	41	59	100
<i>t</i> -Bu-P4	28	72	56
<i>t</i> -Bu-P4/ Me ₃ SiCl	18	82	72

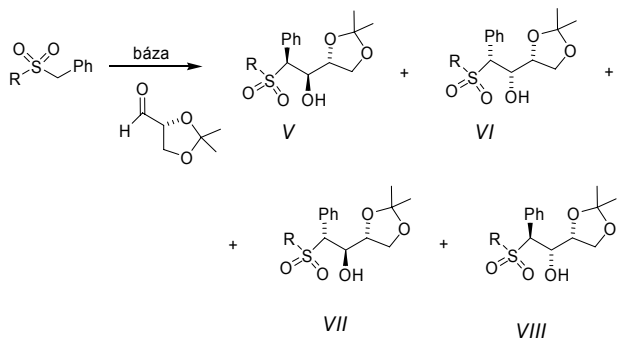


Schéma 12

 Tabuľka IV
 Kondenzácie sulfónov s chirálnymi aldehydmi

R	Báza	Koncentrace [%]				Výtťažok [%]
		V	VI	VII	VIII	
Et	BuLi	35	13	39	13	90
Et	<i>t</i> -Bu-P4	75	0	25	0	95
<i>t</i> -Bu	BuLi	31	18	31	20	100
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu-P4	89	0	11	0	100

Keď sa použil chirálny derivát glyceraldehydu, bol možný vznik 4 diastereomérov produktu (schéma 12).

Pri použití fosfázénovej bázy *t*-Bu-P4 sa nielen značne zvýšila diastereoselektivita, ale dosiahol sa aj vyšší výtťažok (tabuľka IV).

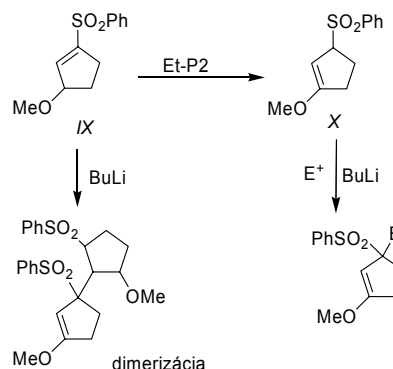


Schéma 13

Zaujímavé sú aj alkylatione cyklopentenylsulfónov^{18,19}. Kľúčovým krokom je generácia karbaniónu v α polohe sulfónu. Prídavok katalytického množstva Et-P2 umožňuje izomerizáciu zlúčeniny IX na zlúčeninu X, ktorú je potom možné alkylovať za klasických podmienok (BuLi, E⁺). Zlúčenina IX poskytuje pri priamej reakcii s BuLi prednostne dimer-produkt Michaelovej adície (schéma 13).

Na izomerizáciu použili aj ďalšie bázy: Pri reakcii s DBU sa získala späť len východisková látka a *t*-BuOK viedol opäť k tvorbe diméru.

t-Bu-P4 sa uplatnil ako báza s vynikajúcimi vlastnosťami pri selektívnej príprave 2-metyl-1-tetralónu (dialkylovaný produkt prakticky nevznikal na rozdiel od klasických alkylationých metód napr. LDA, MeI, cca 45 %, cit.²⁰) (schéma 14).

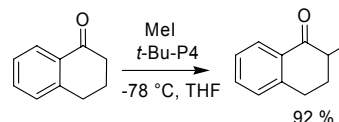


Schéma 14

Fosfázénové bázy BEMP a BTTP našli uplatnenie pri príprave aminokyselín alkylationou iminoesterov glycínu pri reakcii s použitím chirálneho katalyzátora fázového prenosu na báze cinchonidínu a cinchonínu^{21,22} (schéma 15, schéma 16).

V tomto prípade autori využili výbornú rozpustnosť fosfázénových báz P1 a ich nízku nukleofilitu, čo umožnilo reakcie v roztoku, priamo v prítomnosti alkylationého činidla (tabuľka V).

Výbornú stereoselektivitu alkylatione autori pripisujú silnejšej interakcii medzi enolátom a kvartérnym dusíkom v porovnaní voči interakcii s kyselinou konjugovanou

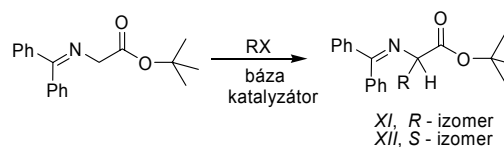


Schéma 15

Tabuľka V
Enantioselektívne katalytické alkylácie iminoglycinátov

RX	Báza	T [°C]	Kataly- zátor	ee (konfi- gurácia)	Výtťažok [%]
MeI	BEMP	-78	A	94 (<i>R</i>)	92
BnBr	BEMP	-78	A	88 (<i>R</i>)	91
BnBr	BEMP	-78	B	89 (<i>S</i>)	83
EtI	BTTP	-50	B	85 (<i>S</i>)	90

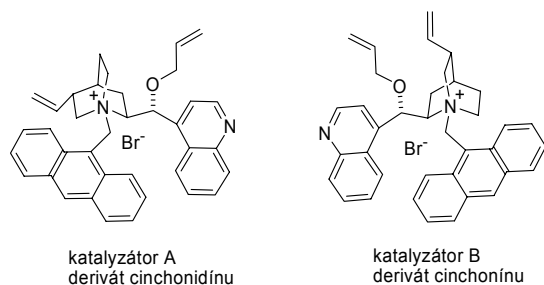


Schéma 16

k báze. Treba poznamenať, že pri reakcii s nereaktívnymi alkylhalogenidmi je lepšie použiť BTTP, ktorá je o niečo silnejšou bázou ako BEMP.

4. Príprava fosfazénových báz

Príprave fosfazénových báz sa venovali na viacerých pracoviskách^{5,9,23–27} predovšetkým však v skupine Schwesingera, podľa mena ktorého sa tieto bázy niekedy nazývajú^{5,9} aj Schwesingerove bázy. Vychodiskovými látkami pri ich príprave môže byť PCl_5 a z neho pripravené rôzne substituované dusíkaté deriváty typu $\text{Cl}_3\text{P}=\text{NR}$, ktoré reakciou s vhodným dialkylaminom poskytnú želanú monofosfazénovú bázu $(\text{R}'_2\text{N})_3\text{P}=\text{NR}$ (cit.^{6,9}). Goldwhite a spol. využili na prípravu monofosfazénovej bázy reakciu $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}$ a vhodného azidu RN_3 za vzniku $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}=\text{NR}$ (cit.^{23,24}). Marchenko a spol.^{25,26} využili dealkylhalogenáciu fosfóniových solí typu $(\text{R}_2\text{N})_4\text{P}^+\text{Br}^-$, ku ktorej dochádza pri teplotách 250–280 °C za vzniku $(\text{R}_2\text{N})_3\text{P}=\text{NR} + \text{RBr}$, alebo využili možnosť alkylácie $(\text{R}_2\text{N})_3\text{P}=\text{NH}$ cez príslušný trimetylsilylový derivát $(\text{R}_2\text{N})_3\text{P}=\text{NSiMe}_3$, ktorý s alkylhalogenidom $\text{R}'\text{X}$ poskytne požadovaný fosfazén $(\text{R}_2\text{N})_3\text{P}=\text{NR}'$ (cit.²⁷).

Štruktúrne jednoduchú bázu P_1 (tris(dimetylamo) iminofosforan) je možné pripraviť napr. podľa schémy 17.

P_2 a vyššie bázy je možné pripraviť z bázy P_1 napr. spôsobom uvedeným na schéme 18.

Jednu z najčastejšie používaných Schwesingerových

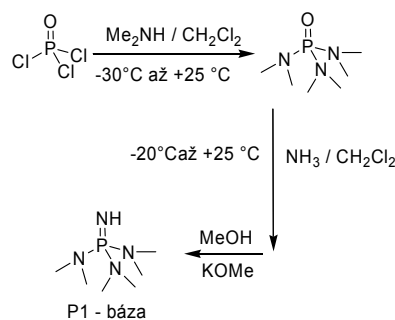


Schéma 17

báz – *t*-Bu-P4 je možné pripraviť spôsobom naznačeným na schéme 19.

Podľa databázy Beilstein poznáme v súčasnosti viac ako 1200 rôznych fosfazénových derivátov. Z toho sú komerčne dostupné buď v čistej forme, alebo ako 1 M roztoky v hexáne alebo tetrahydrofuráne *t*-Bu-P1, Et-P2, *t*-Bu-P2, *t*-Bu-P4, BTTP, *t*-Okt-P1, *t*-Okt-P4. *t*-Bu-P4 je dostupná aj vo forme soli: *t*-Bu-P4 · HBF_4 .

Bázicitou *t*-Bu-P4 sa takmer vyrovná bicyklická neiónová zlúčenina XIII (schéma 20), ktorej syntéza je podľa

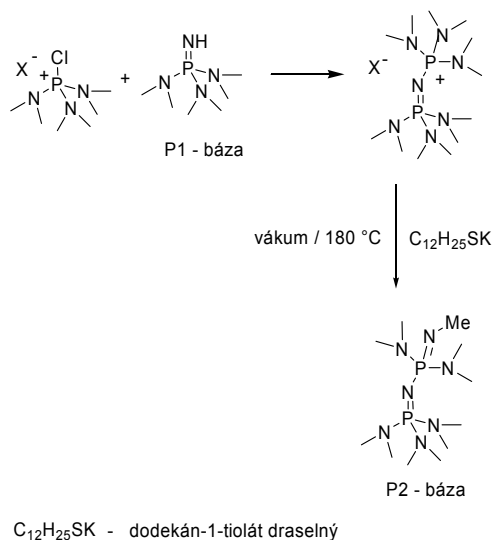


Schéma 18

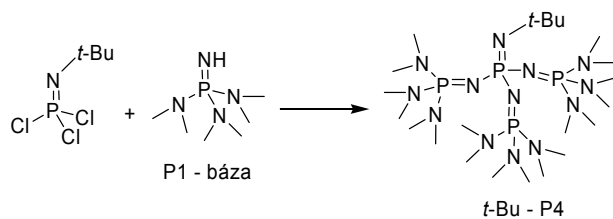


Schéma 19

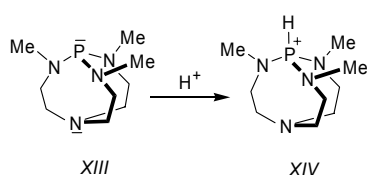


Schéma 20

autorov Tang a spol.,²⁸ jednoduchšia ako syntéza *t*-Bu-P4. K protonácii dochádza na atóme fosforu za vzniku kationu XIV (schéma 20), ktorého štruktúra bola potvrdená röntgenovou štruktúrnou analýzou.

Autori ďakujú za finančnú podporu výskumu Slovenskej grantovej komisie číslo grantu VEGA 1/0217/03.

LITERATÚRA

- Oediger H., Muller F., Eiter K.: *Synthesis* 1972, 591.
- Liu H. J., Ho L. K., Lao H. K.: *Can. J. Chem.* 59, 1685 (1981).
- Schwesinger R.: *Chimia* 39, 269 (1985).
- Schwesinger R., Willaredt J., Schlemper H., Keller M., Schmidt D., Fritz H.: *Chem. Ber.* 127, 2435 (1994).
- Barton D. H. R., Kervagoret J. K., Zard S. Z.: *Tetrahedron* 46, 7587 (1990).
- Schwesinger R., Missfeldt M.: *Angew. Chem.* 99, 1210 (1987).
- Schwesinger R., Schlemper H.: *Angew. Chem.* 99, 1212 (1987).
- Kühlmeyer R., Seitz B., Weller T., Fritz H., Schwesinger R., Prinzbach H.: *Chem. Ber.* 122, 1729 (1989).
- Schwesinger R., Schlemper H., Hasenfratz C., Willaredt J., Dambacher T., Breuer T., Ottaway C., Fletschinger M., Boele J., Fritz H., Putzas D., Rotter H. W., Bordwell F. G., Satish A. V., Guo-Zen Ji, Peters E. M., Peters K., von Schnering H.G., Walz L.: *Liebigs Ann.* 1996, 1055.
- Fruchart J. S., Grass-Masse H., Melnyk H.: *Tetrahedron Lett.* 42, 9153 (2002).
- Solladié-Cavallo A., Liptaj T., Schmidt M., Solgadi A.: *Tetrahedron Lett.* 43, 415 (2002).
- Fruchart J. S., Lippens G., Kuhn C., Gras-Masse H., Melnyk O.: *J. Org. Chem.* 67, 526 (2002).
- Pietzonka T., Seebach D.: *Chem. Ber.* 1991, 1837.
- Seebach D., Bezencon O., Jaun B.: *Helv. Chim. Acta* 79, 588 (1991).
- Muccioli A. B., Simpkins N., Mortlock A.: *J. Org. Chem.* 59, 5141 (1994).
- Solladié-Cavallo A., Csaky A.G., Gantz I., Suffert J.: *J. Org. Chem.* 59, 5343 (1994).
- Solladié-Cavallo A., Roche D., Fischer J., De Cian A.: *J. Org. Chem.* 61, 2690 (1996).
- Kim S.H., Jin Z., Fuchs P. L.: *Tetrahedron Lett.* 36, 4537 (1995).
- Jin Z., Fuchs P. L.: *Tetrahedron Lett.* 37, 5249 (1996).
- Solladié-Cavallo A., Sedý O., Salisova M., Biba M., Welch C.J., Nafié L., Freedman T.: *Tetrahedron: Asymmetry* 12, 2703 (2001).
- O'Donnel M. J., Delgado F., Hostettler C., Schwesinger R.: *Tetrahedron Lett.* 39, 8775 (1998).
- O'Donnel M. J., Delgado F., Pottorf R. S.: *Tetrahedron* 55, 6347 (1999).
- Goldwhite H., Gysegem P., Schow S., Swyke C.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1975, 12.
- Goldwhite H., Gysegem P., Schow S., Swyke C.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1975, 16.
- Marchenko A. P., Koidan G. N., Pinchuk A. M.: *Zh. Obshch. Khim.* 54, 2691 (1984).
- Marchenko A. P., Koidan G. N., Povolotskii M. I., Pinchuk A. M.: *Zh. Obshch. Khim.* 53, 1513 (1983).
- Zaltsman I. S., Koidan G. N., Kudryavtsev A. A., Marchenko A. P., Pinchuk A. M.: *Zh. Obshch. Khim.* 59, 2135 (1989).
- Tang J., Dopke J., Verkade J. G.: *J. Am. Chem. Soc.* 115, 5015 (1993).
- Fraser R. R., Mansour T. S., *J. Org. Chem.* 49, 3442 (1984).

O. Šedý^{a,b}, A. Solladié-Cavallo^b, M. Sališová^a, A. Boháč^a (^a*Department of Organic Chemistry, Faculty of Natural Sciences, Comenius University in Bratislava, Bratislava, Slovakia*, ^b*Département de Chimie Organique Fine, ECPM, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France*): **Organic Phosphazene Bases and Their Utilization in Organic Chemistry**

Organic non-ionic bases play an important role in organic synthesis. Using them, some reactions can be carried out in mild conditions, e.g. at lower temperatures, and thus the possibility of side reactions is decreased. This is especially important in stereoselective synthesis. Their favourable properties can be due to better solubility in organic solvents and/or to increased reactivity of anions ("naked" anions). The basicity of five investigated aminophosphazene bases is high because of extensive delocalization of positive charge in their conjugated acids and is comparable or higher than that of strong, commonly used bases - LDA or BuLi. All the bases except one are weak nucleophiles. The simplest method for the synthesis of aminophosphazenes is the reaction of Cl₃P=NR with a suitable dialkylamine. Some of the bases are commercially available, neat or in hexane or THF solutions. Also, some nitrogen bases are compared.