

Öt- és hattagú P-heterociklusok rezolválása és hasznosítása ligandumként

BAGI Péter,* FOGASSY Elemér és KEGLEVICH György

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budafoki út 8., 1111 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A P-sztereogén-centrumot tartalmazó foszforvegyületek fontos szerepet töltenek be az élő szervezetekben és a szintetikus szerves kémiában. Számos biológiailag aktív foszforvegyület ismert, emellett királis foszforvegyületek átmenetifém-komplexeit katalizátorként alkalmazzák enantioselectív homogén katalitikus reakciókban.^{1,2}

Az optikailag aktív P-királis vegyületek első előállítására óta az enantiomertiszta királis foszforvegyületek szintéziséhez használt módszerek jelentős fejlődésen mentek keresztül. Az aszimmetrikus szintetikus eljárások mellett, racém P-királis vegyületek rezolválására is számos módszert dolgoztak ki kovalens diasztereomer, diasztereomer só, diasztereomer fém- vagy molekulakomplex-képzésen keresztül.^{3,4} Kutatócsoportunk az elmúlt években diasztereomer molekulakomplex- és koordinációs komplex-képzésen alapuló rezolválási eljárást dolgozott ki elsősorban aril-, alkil- és alkoxi-3-metil-3-foszfólen-oxidok enantiomerjeinek elválasztására tetraaril-1,3-dioxolán-4,5-dimetanol-származékokat (TADDOL-származékokat) és borkősav-származékok Ca²⁺-sóit alkalmazva rezolválóágensként.^{5,6}

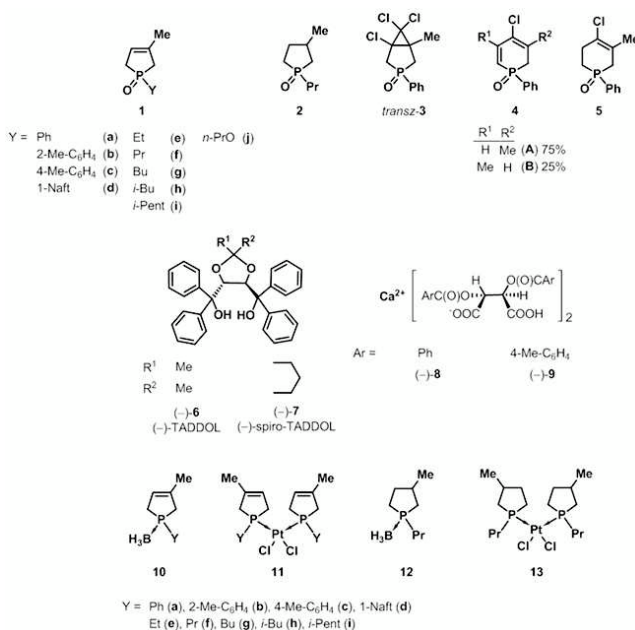
Az optikailag aktív P(III)-vegyületeket elterjedten alkalmazzák átmenetifém katalizátorok ligandumaként. Az átmenetifém-foszfin-komplexeiket - többek között - enantioselectív hidrogénezési és hidroformilezési reakciókban lehet használni katalizátorként.² Az enantioselectív hidroformilezési reakciók közvetlenül a gyógyszeripari érdeklődés középpontjában állnak, ugyanis ezzel a módszerrel nem szteroid-típusú gyulladásgátlók intermedierjei szintetizálhatók.⁷ Aszimmetrikus hidroformilezési reakciókhoz leggyakrabban ródium- és platina-foszfin komplexeket alkalmaznak katalizátorként, P(III)-ligandumok között pedig mind királis vázat, mind királis foszforatomot tartalmazó ligandumokat is lehet találni. A P-királis heterociklusos ligandumot tartalmazó átmenetifém-katalizátorok előállítása és alkalmazhatóságuk vizsgálata azonban számos kihívást rejt még magában.⁸⁻¹⁰

2. Eredmények

Az alábbi alfejezetekben az öt- és hattagú P-heterociklusok rezolválását és ligandumként történő felhasználását mutatom be (1. ábra).

2.1. Az 1-Butil-, 1-izobutil-, 1-izopentil- és 1-propoxi-3-metil-3-foszfólen-1-oxidok (1g-j) rezolválása

Eredményesen valósítottuk meg az 1-butil-, 1-izobutil- és 1-propoxi-3-metil-3-foszfólen-1-oxidok (1g, 1h és 1j)



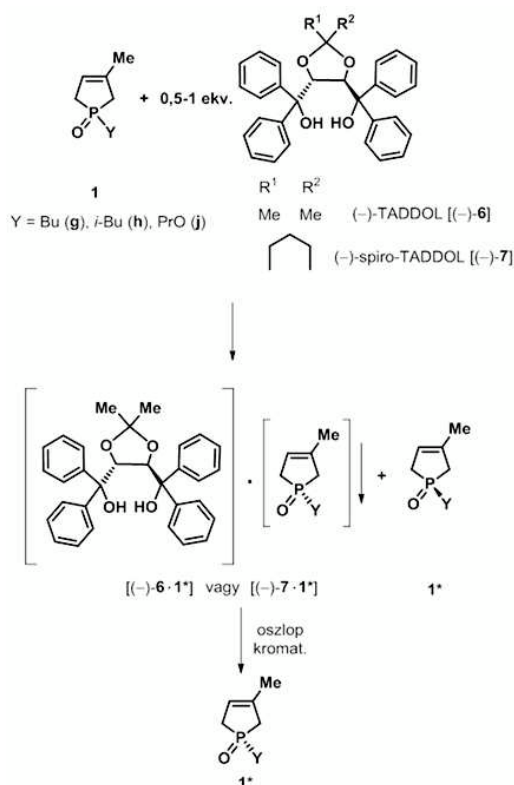
1. Ábra. Az optikailag aktív formában előállított P-heterociklusos vegyületek (1-5 és 10-13) és felhasznált rezolválóágensek [(-)-6-(-)-9].

rezolválását rezolválóágensként TADDOL-t, illetve spiro-TADDOL-t [(-)-6 és (-)-7] alkalmazva (2. ábra). Az általunk tanulmányozott 3-foszfólen-oxidok (1g, 1h és 1j) esetén sikerült olyan körülményt találni, amellyel a megfelelő enantiomereket 95% feletti enantiomertiszasággal kaptuk meg. Részletesen vizsgáltuk az oldószer rezolválásban betöltött szerepét. Megfigyeltük, hogy a metanol, etanol vagy izopropil-alkohol is eredményesen alkalmazható oldószer a spiro-TADDOL-lal [(-)-7] végzett rezolválásokhoz. Több esetben is kimutattuk, hogy az oldószer jelentősen befolyásolta a rezolválás eredményességét, és bizonyos esetekben azt is, hogy melyik 3-foszfólen-oxid (1g, 1h és 1j) enantiomer épült be a keletkező diasztereomerbe.¹¹⁻¹³ Az 1-butil- és 1-propoxi-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (1g és 1j) esetében olyan eljárást dolgoztunk ki, amellyel a megfelelő racém vegyületből mindkét enantiomer előállítható volt. A butil-3-foszfólen-oxid (1g) esetében ugyanazzal a rezolválóágenssel, a spiro-TADDOL-lal [(-)-7] különböző oldószerek alkalmazva kaptuk meg mindkét 3-foszfólen-oxid (1g) antipódot.¹¹ A propoxi-3-foszfólen-oxid (1j) esetében pedig az egyik enantiomert TADDOL-lal [(-)-6], míg a másikat spiro-TADDOL-lal [(-)-7] állítottuk elő.¹²

Az 1-butil-, 1-izobutil-, 1-izopentil- és 1-propoxi-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (1g-j) rezolválását a (-)-O,O'-dibenzoil- és a (-)-O,O'-di-p-toluoil-borkősav savanyú Ca²⁺-sóival

* e-mail: pbagi@mail.bme.hu

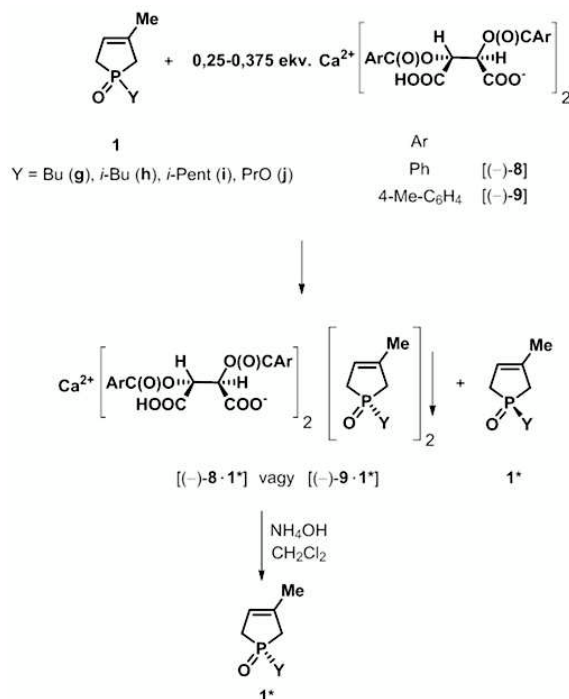
[(-)-8 és (-)-9] több oldószerkelegben is vizsgáltuk (3. ábra).¹¹⁻¹⁴ Általánosságban elmondható, hogy a borkősav-származékok Ca^{2+} -sóival [(-)-8 és (-)-9] gyengébb eredményeket értünk el, mint a TADDOL-származékokkal [(-)-6 és (-)-7], azonban az (*S*)-izopentil-3-foszfólen-oxidot [(*S*)-1i] 95% enantiomertisztasággal állítottuk elő rezolválóágensként *O,O'*-di-*p*-toluoil-borkősav savanyú Ca^{2+} -sóját alkalmazva [(-)-9].¹⁴



2. Ábra. 1-szubsztituált-3-metil-3-foszfólen-oxidok (1g, 1h és 1j) rezolválása TADDOL-származékokkal [(-)-6 és (-)-7].

Néhány esetben sikerült egykristályt növesztetni a megfelelő 3-foszfólen-oxid enantiomert (1g, 1h vagy 1j) és rezolválószert [(-)-7 vagy (-)-9] tartalmazó diasztereomerekből. Az egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatokkal 3-foszfólen-oxidok (1g, 1h és 1j) abszolút konfigurációját meghatároztuk. Emellett lehetőségünk nyílt annak tanulmányozására is, hogy spiro-TADDOL-t [(-)-7] és *O,O'*-di-*p*-toluoil-borkősav savanyú Ca^{2+} -sóját [(-)-9] alkalmazva rezolválószerként, mely másodrendű kölcsönhatások felelősek a megfelelő 3-foszfólen-oxiddal (1g, 1h vagy 1j) szemben mutatott enantiomer megkülönböztetésért. A spiro-TADDOL [(-)-7] esetében ezen species hidroxilcsoportja és a 3-foszfólen-oxid (1g vagy 1h) P=O-csoportja között kialakuló intermolekuláris H-híd az elsődleges összetartó kölcsönhatás. Míg az *O,O'*-di-*p*-toluoil-borkősav savanyú Ca^{2+} -só esetében a propoxi-3-foszfólen-oxid (1j) oxigénatomjának és a Ca^{2+} -ionnak koordinációs kölcsönhatása a fő összetartó kölcsönhatás.¹¹⁻¹³

Az megfelelő 1-butil-, 1-izobutil-, 1-izopentil- és 1-propoxi-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (1g-j) enantiomerek abszolút konfigurációját UV és CD spektroszkópiai mérések és kvantumkémiai számítások alapján is igazoltuk.¹¹⁻¹³

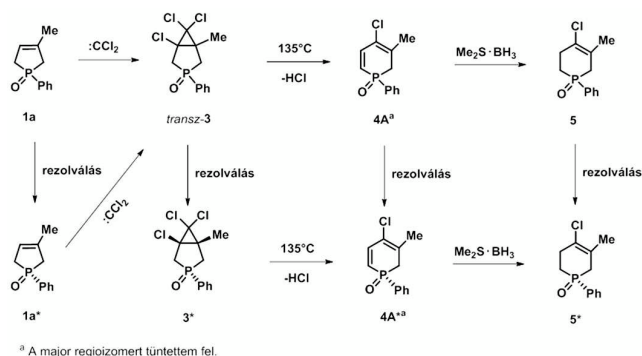


3. Ábra. 1-szubsztituált-3-metil-3-foszfólen-oxidok (1g-j) rezolválása (-)-*O,O'*-dibenzoil- és a (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-borkősav savanyú Ca^{2+} -sóival [(-)-8 és (-)-9].

2.2 Optikailag aktív hattagú P-heterociklusok (3*-5*) előállítási lehetőségei

TADDOL-származékokat [(-)-6 és (-)-7] és (-)-*O,O'*-dibenzoil- és a (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-borkősav savanyú Ca^{2+} -sóit [(-)-8 és (-)-9] alkalmazva rezolválóágensként, sikerült megvalósítanunk hattagú P-heterociklusok, úgymint a 6,6-diklór-3-fenil-1-metil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (3) és az 1-fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahydrofoszfinin-1-oxid (5) enantiomerjeinek elválasztását. A fenil-1,2,3,6-tetrahydrofoszfinin-1-oxid (5) esetében 99%-os enantiomertisztasággal állítottuk elő a megfelelő enantiomert.¹⁵ A 3-metil-1-fenil-4-klór-1,2-dihydrofoszfinin-oxid (4) rezolválását kutatócsoportunk korábban már kidolgozta.¹⁶

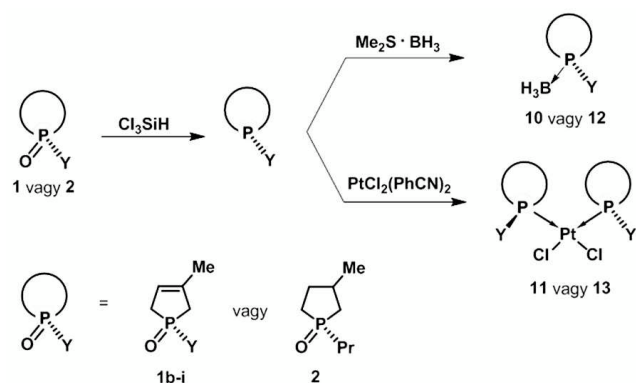
Emellett megállapítottuk, hogy a kutatócsoportban korábban hattagú P-heterociklusok (3-5) előállítására kidolgozott eljárások közül az fenil-3-foszfólen-oxid (1a) → 3-fenil-3-foszfobiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (3) reakció a P-sztereogén centrum racemizációjával jár. Ezzel szemben a 3-fenil-3-foszfobiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (3) → 1-fenil-1,2-dihydrofoszfinin-oxid (4) → fenil-1,2,3,6-tetrahydrofoszfinin-oxid (5) reakció sorban az egyes lépések során az optikai aktivitás megmarad. Ezek alapján a 3-fenil-3-foszfobiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (3) optikailag aktív formában kizárólag rezolválással állítható elő, míg a fenil-1,2-dihydrofoszfinin-oxid (4) és fenil-1,2,3,6-tetrahydrofoszfinin-oxid (5) enantiomerjei, a megfelelő optikailag aktív kiindulási anyagokból (3* vagy 4A*) történő szintézissel, illetve rezolválással is előállíthatók (4. ábra). Meg kell jegyezni, hogy kísérleteink során kizárólag azt a 3-fenil-foszfobiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid diasztereomert (*transz*-3) vizsgáltuk, amelyben a diklórciklopropán-gyűrű és a P=O-funkció oxigénatomja egymáshoz képest *transz* állású.¹⁵



4. Ábra. Optikailag aktív hattagú P-heterociklusok (3-5) előállításí lehetőségei.

2.3. Öttagú P-heterociklusok borán- és platina-komplexeinek (10-13) szintézise

Racém és optikailag aktív aril- és alkil-3-metil-3-foszfólen-oxidok (1b-i) és 1-propil-3-metilfoszfólen-oxid (2) deoxigénezésével előállítottuk megfelelő racém és optikailag aktív foszfóleneket és propil-foszfólant, amelyeket borán-komplex (10 vagy 12) formájában stabilizáltuk. Emellett előállítottuk a megfelelő foszfólen-, illetve foszfólan-ligandumot tartalmazó platina-komplexeket (11 vagy 13) is (5. ábra). A borán- és platina-komplekképzési reakciókhoz az 1-propil-3-metilfoszfólan-oxid (2) diasztereomerek 1:1 arányú keverékét alkalmaztuk. A sztereospecifikus $^1J_{\text{Pt-P}}$ csatolási állandók alapján megállapítottuk, hogy az előállított platina-komplexeiben (11 vagy 13) a ligandumok relatív térállása *cis* volt. Emellett az optikailag aktív platina-komplexei (11 vagy 13) szerkezetét kvantumkémiai módszerekkel is vizsgáltuk. Az előállított platina-komplexei (11 vagy 13) - SnCl_2 jelenlétében - sztirol enantioszelektív hidroformilezési reakciójában is eredményesen alkalmazható katalizátorok voltak.^{14,17-20}



5. Ábra. Öttagú P-heterociklusok borán- és platina-komplexeinek (10-13) szintézise.

2.3. Összefoglalás

Elsőként állítottuk elő optikailag aktív formában az 1-butil-, 1-izobutil-, 1-izopentil- és 1-propoxi-3-metil-3-foszfólen-1-oxidot (1g-j) 95% feletti enantiomertisztasággal, rezolválóágensként TADDOL-származékokat [(-)-6 és (-)-7], illetve a (-)-*O,O'*-dibenzoil-borkósav és a (-)-*O,O'*-*di-p*-toluoil-borkósav Ca^{2+} -sóit [(-)-8(-)-9] alkalmazva.

Az előállított 3-foszfólen-oxid (1g-j) enantiomerek abszolút konfigurációját CD spektroszkópiai mérések és kvantumkémiai számítások alapján határoztuk meg. Bizonyos esetekben a 3-foszfólen-oxidokból (1g-j) és a megfelelő rezolválóágensből [(-)-7 vagy (-)-9] képződött asszociátum röntgen kristallográfiás vizsgálata lehetőséget nyújtott - az abszolút konfiguráció meghatározása mellett - a rezolválószert [(-)-7 vagy (-)-9] és a megfelelő enantiomerek (1g-j) között kialakuló másodrendű kölcsönhatások vizsgálatára is.

Az öttagú P-heterociklusos foszfin-oxidok (1) rezolválására kidolgozott eljárásokat eredményesen terjesztettük ki hattagú P-heterociklusos foszfin-oxidok (3-5) enantiomerjeinek elválasztására is. Emellett feltártuk a kutatócsoportban hattagú P-heterociklusok (3-5) előállítására kidolgozott reakciók sztereokémiai következményeit is.

Új aril- és alkil-3-metil-3-foszfólen- és 1-propil-3-metilfoszfólan borán-, illetve platina komplexeket (10-13) állítottunk elő racém és optikailag aktív formában. Az előállított optikailag aktív foszfólen-, illetve foszfólan-ligandumot tartalmazó platina komplexek (11 és 13) eredményesen alkalmazható katalizátornak bizonyultak.

Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni az irodalomjegyzékben feltüntetett Társszerzőimnek a kísérleti munkában nyújtott segítséget és a műszeres analitikai vizsgálatokat. Köszönettel tartozom az az OTKA Irodának (K83118 és K104769) az anyagi támogatásért.

Hivatkozások

- Quin, L. D. *A guide to Organophosphorus Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, **2000**.
- Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, **1994**.
- Pietrusiewicz, K. M.; Zablocka, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1375-1411.
- Grabulosa, A. *P-Stereogenic Ligands in Enantioselective Catalysis*, The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2010**.
- Novák, T.; Ujj, V.; Schindler, J.; Czugler, M.; Kubinyi, M.; Mayer, Z. A.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 2965-2972.
- Ujj, V.; Bagi, P.; Schindler, J.; Madarász, J.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Chirality* **2010**, *22*, 699-705.
- Botteghi, C.; Paganelli, S.; Schionato, A.; Marchetti, M. *Chirality* **1991**, *3*, 355-369.
- Agbossou, F.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2485-2506.
- Kollár, L.; Keglevich, G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4257-4302.
- Franke, R.; Selent, D.; Börner, A. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5675-5732.
- Bagi, P.; Fekete, A.; Kállay, M.; Hessz, D.; Kubinyi, M.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Chirality* **2014**, *26*, 174-182.
- Bagi, P.; Kállay, M.; Hessz, D.; Kubinyi, M.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25*, 318-326.
- Bagi, P.; Fekete, A.; Kállay, M.; Hessz, D.; Kubinyi, M.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2015**, *26*, 79-90.

14. Bagi, P.; Kovács, T.; Szilvási, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 306-313.
15. Bagi, P.; Laki, A.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2013**, *24*, 179-186.
16. Ujj, V.; Kerényi, A.; Laki, A.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 110-113.
17. Keglevich, G.; Bagi, P.; Szöllösy, Á.; Körtvélyesi, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3557-3563.
18. Bagi, P.; Kovács, T.; Szilvási, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 306-313.
19. Bagi, P.; Szilvási, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 1529-1538.
20. Keglevich, G.; Bagi, P.; Bálint, E.; Körtvélyesi, T. *In Platinum: Compounds, Production and Applications*; Varrennikov, L.; Yedemsky, E. Eds.; Nova Science Publishers: New York, 2013; pp. 83-102.

The resolution of five- and six-membered P-heterocycles and their application as ligands

The organophosphorus compounds are of great importance in synthetic organic chemistry. Chiral organophosphorus compounds, especially the ones bearing a P-stereogenic center form an interesting class due to their applicability as chiral catalysts in enantioselective reactions. However, the preparation of P-chiral organophosphorus compounds including P-heterocycles and their application as ligands are still challenging areas.

The resolution of butyl-, isobutyl- and propoxy-3-phospholene-oxides (**1g**, **1h** and **1j**) was elaborated applying TADDOL-derivatives [(-)-**6** and (-)-**7**] as resolving agents. The corresponding 3-phospholene oxide enantiomers (**1g**, **1h** and **1j**) were obtained with ee-s above 95%. It was found that the solvent had a significant influence on the outcome of the resolution when the TADDOL-derivatives [(-)-**6** and (-)-**7**] were used. The resolution of butyl-, isobutyl- isopentyl- and propoxy-3-phospholene oxide (**1g-j**) was also accomplished with the acidic Ca²⁺-salts of the (-)-*O,O'*-dibenzoyl- and (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-(2*R*,3*R*)-tartaric acid [(-)-**8** and (-)-**9**]. The (*S*)-isopentyl-3-phospholene-oxide (**1i**) was prepared in an ee of 95% using the acidic Ca²⁺-salt of (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoyl-tartaric acid [(-)-**9**] as the resolving agent. Moreover, resolution procedures were developed to prepare both antipodes of the butyl- and propoxy-3-phospholene oxide (**1g** and **1j**) from the corresponding racemic compound.

The absolute configuration of the corresponding butyl-, isobutyl- isopentyl- and propoxy-3-phospholene oxide (**1g-j**) enantiomers was determined by comparing the experimentally obtained and

the calculated CD spectra. In some instances, the structures of the diastereomers obtained by the resolution of butyl-, isobutyl- and propoxy-3-phospholene oxides (**1g**, **1h** and **1j**) were analyzed with X-ray crystallography allowing the investigation of the intermolecular interactions responsible for the enantiomeric recognition.

The resolution methods developed for five-membered P-heterocycles (**1**) were successfully extended to the preparation of optically active six-membered P-heterocyclic phosphine oxides, such as 3-phenyl-3-phosphabicyclo[3.1.0]hexane-oxide (**3**) and phenyl-1,2,3,6-tetrahydrophosphinine oxide (**5**). Moreover, the stereochemical outcome of the reaction sequence 3-methyl-1-phenyl-3-phospholene 1-oxide (**1a**) → 6,6-dichloro-1-methyl-3-phenyl-3-phosphabicyclo[3.1.0]hexane 3-oxide (**3**) → 4-chloro-1-phenyl-1,2-dihydrophosphinine 1-oxide (**4**) → 4-chloro-5-methyl-1-phenyl-1,2,3,6-tetrahydrophosphinine 1-oxide (**5**) was also elucidated.

The racemic and optically active aryl- and alkyl-3-phospholene-oxides (**1** and **2**) and a phospholane-oxide were deoxygenated. The phosphines so obtained were converted into the corresponding racemic and optically active borane- and platinum-complexes (**10-13**) of which structures were characterized by spectroscopic methods and high level quantum chemical calculations. The optically active platinum-complexes (**11** and **13**) were used - in the presence of SnCl₂ - as catalysts in the enantioselective hydroformylation of styrene.