

A propánfoszfonsav-anhidrid (T3P®) szerves kémiai alkalmazása.

2. rész

MILEN Mátyás,^{a,b**} KEGLEVICH György^a

^aSzerves Kémia és Technológia Tanszék, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

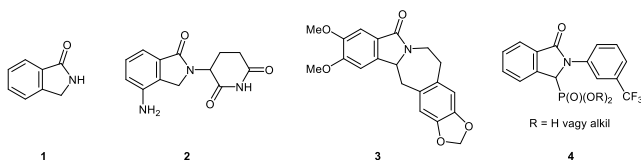
^bEgis Gyógyszergyár Zrt., Keresztúri út 30–38, 1106 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A propánfoszfonsav-anhidrid (T3P®) elsősorban kapcsolószereként ismert, amelyet savamidkötés kialakítására használnak a peptidkémiaiában.^{1,2} További vizsgálatok során kiderült, hogy a T3P®-reagens alkalmazása más szerves kémiai reakciókban is hatásos. Ilyen például az észterképzés, különböző funkciós csoportok átalakítása, átrendeződéssel járó reakciók, vagy heterociklusos vegyületek előállítása.^{3,4} A megelőző első részben összefoglaltuk a kutatócsoportunkban vizsgált, T3P®-reagenssel elősegített reakciók közül a foszfonsavak észterezését és amidálását, a Kabachnik–Fields-kondenzációt, valamint a 3,4-dihidro- β -karbolinok szintézisét triptaminból és karbonsavakból kiindulva.⁵ Ebben a közleményben újabb példákat mutatunk be a T3P®-reagens felhasználására.

2. 3-Oxoizindolin-1-il-foszfónátok előállítása

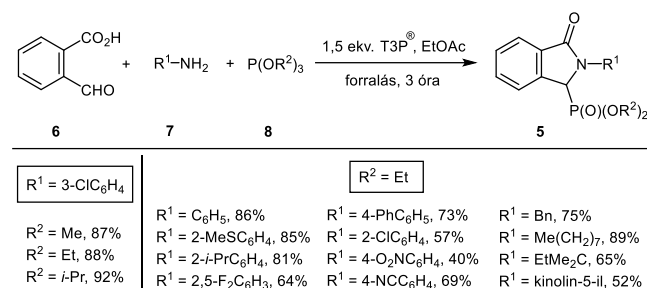
Az oxoizindol (izindolinon, **1**) származékai a heterociklusos vegyületek egyik jelentős csoportját alkotják (1. ábra).⁶ Ide tartozik például a lenalidomid (**2**), amelyet racém formában daganatos betegségek, elsősorban mielóma multiplex kezelésére használnak.⁷ Szintén ide sorolható a Darwin-borbolya (*Berberis darwinii*) nevű növény alkaloidja, az érdekes szerkezetű, öt kondenzált gyűrűt tartalmazó ($\pm$)-lennoxamin (**3**),⁸ valamint a növénynövekedést szabályozó *N*-(3-trifluorometilfenil)-oxoizindolil-foszfónát (**4**).⁹



1. Ábra. Az oxoizindol és néhány jelentős származékainak szerkezeti képlete

A 3-oxoizindolin-1-il-foszfónátok (**5**) egyszerűen előállíthatók 2-formilbenzoesav (**6**), különböző primer aminok (**7**) és dialkil- vagy trialkil-foszfitek háromkomponensű reakciójával. Ez a módosított Kabachnik–Fields-reakció Brønsted- és Lewis-savak jelenlétében,¹⁰ mikrohullámú

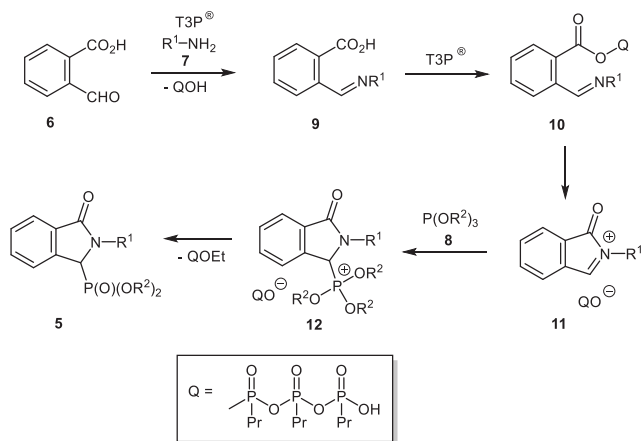
besugárzás hatására,¹¹ sőt néhány kiindulási anyag esetében enyhe körülmények között, oldószer használata nélkül¹² valósítható meg. Ezzel a reakcióval a 3-oxoizindolin-1-il-foszfónátok (**5**) 1,5 ekvivalens T3P®-reagens jelenlétében, forró etil-acetátban szintén előállíthatók (2. ábra).¹³ A különböző trialkil-foszfitekkel (**8**) minden esetben hasonló termelést értünk el. A helyettesített anilinszármazékok a szubsztituens helyzetétől és tulajdonságától függően eltérő eredményt adtak. Az elektronküldő szubsztituensek segítették, míg az erősen elektronszívó csoportok gátolták a reakciót. Továbbá, a 2-helyzetben helyettesített anilineknél szterikus gátlás miatt vagy nem játszódtott le a reakció, vagy csak gyenge hozammal tudtuk izolálni a terméket. Az anilin-származékokon kívül alifás-, valamint aromás heterociklusos aminokkal is elvégeztük a reakciót, amelyek segítségével jó termeléssel kaptuk a kívánt foszfónátokat (**5**).



2. Ábra. 3-Oxoizindolin-1-il foszfónátok előállítása módosított Kabachnik–Fields-reakcióval

A reakció mechanizmusát a 3. ábra szemlélteti, amely úgy képzelhető el, hogy először a 2-formilbenzoesav (**6**) és a primer amin (**7**) között T3P®-reagenssel elősegített kondenzációs reakció játszódik le. Az imin (**9**) mellett a T3P®-reagensből víz addícióval 1,3,5-tripropiltrifosfoxán 1,3,5-trioxid (QOH) keletkezik. A következő lépésben a T3P® hatására **9** karboxilcsoportja aktiválódik, majd **10** intermedieren keresztül addíciós-eliminációs reakcióval alakul ki a gyűrűs szerkezetű imíniumion (**11**). Végül az imíniumion kettős kötéseire addicionálódik a trialkil-foszfite és **12** intermedierből Arbuzov-reakcióval képződik a 3-oxoizindolin-1-ilfoszfónát (**5**).

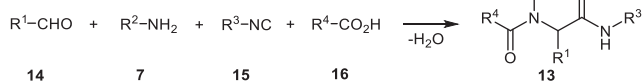
* Tel.: +36 1 803 5555; e-mail: milen.matyas@egis.hu



3. Ábra. A 3-oxoizindolin-1-ilfoszfónát keletkezésének mechanizmusa

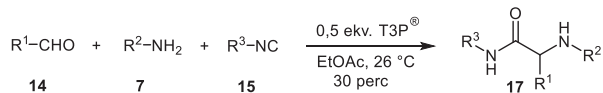
3. α -Amino-amidok előállítása

A multikompenensű reakciókkal változatos szerkezetű termékeket állíthatunk elő a reaktánsok megfelelő megválasztásával. Az egyik legjelentősebb multikompenensű reakció felfedezése Ugi nevéhez fűződik, aki α -amino-acilamidokat (13) állított elő karbonilvegyületek (14), aminok (7), izocianidok (15) és karbonsavak (16) segítségével (4. ábra).¹⁴



4. Ábra. A négykomponensű Ugi-reakció

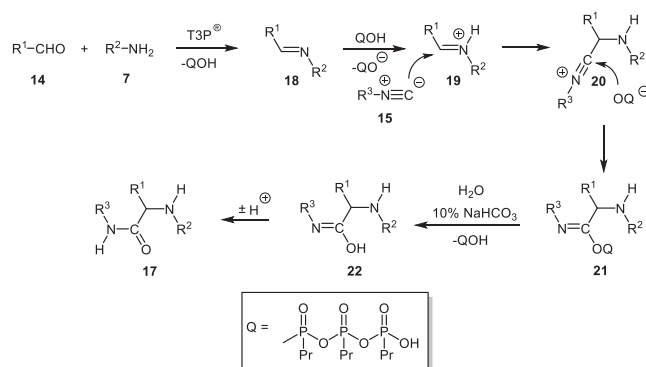
A fenti reakciónak az egyik egyszerűbb változatában karbonsavak nem szerepelnek. Az aldehidek (14), a primer aminok (7) és az izocianidok (15) között lejátszódó reakciót Pan és List publikálták 2008-ban. Ebben az esetben α -amino-amidokat (17) kaptak termékként.¹⁵ A vizsgált katalizátorok közül a fenil-H-foszfinsavat [PhP(O)(OH)H] találták a legjobbnak, amelynek segítségével 80 °C-on toluolban különféle szerkezetű termékeket (17) állítottak elő. Később további hatékony katalizátorokat fedeztek fel az említett háromkomponensű reakció elősegítésére. Például cink-klorid,¹⁶ bórsav¹⁷ és *p*-toluolszulfonsav¹⁸ jelenlétében már szobahőmérsékleten végbemegy a reakció. T3P®-reagenszt alkalmazva ugyanezt tapasztaltuk. Szintén szobahőmérsékleten, mindössze 30 perc után magas termeléssel keletkeztek az α -amino-amidok (17) (5. ábra).¹⁹



$R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Ph}, R^3 = t\text{-Bu}, 77\%$	$R^1 = 3\text{-FC}_6\text{H}_4, R^2 = \text{Ph}, R^3 = t\text{-Bu}, 72\%$
$R^1 = \text{Ph}, R^2 = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, R^3 = t\text{-Bu}, 70\%$	$R^1 = 3\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, R^2 = \text{Ph}, R^3 = t\text{-Bu}, 69\%$
$R^1 = \text{Ph}, R^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4, R^3 = t\text{-Bu}, 58\%$	$R^1 = 3\text{-PhOC}_6\text{H}_4, R^2 = \text{Ph}, R^3 = t\text{-Bu}, 79\%$
$R^1 = \text{Ph}, R^2 = 4\text{-NCC}_6\text{H}_4, R^3 = t\text{-Bu}, 90\%$	$R^1 = 4\text{-PhC}_6\text{H}_4, R^2 = \text{Ph}, R^3 = t\text{-Bu}, 75\%$
$R^1 = \text{Ph}, R^2 = 4\text{-PhC}_6\text{H}_4, R^3 = t\text{-Bu}, 79\%$	$R^1 = \text{piridin-3-il}, R^2 = \text{Ph}, R^3 = t\text{-Bu}, 85\%$
$R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Ph}, R^3 = \text{pentil}, 89\%$	$R^1 = \text{kinolin-4-il}, R^2 = \text{Ph}, R^3 = t\text{-Bu}, 68\%$

5. Ábra. Háromkomponensű Ugi-reakció megvalósítása T3P®-reagens jelenlétében

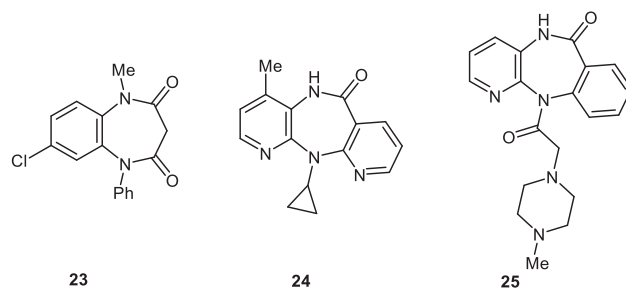
A fenti reakció feltételezett mechanizmusát a 6. ábrán foglaltuk össze. Az első lépés az aldehyd (14) és az amin (7) T3P®-reagenssel elősegített kondenzációs reakciója, amelynek eredménye 18 imin és a melléktermékként keletkező 1,3,5-tripropiltrifoszfoxán 1,3,5-trioxid (QOH). A következőben a Schiff-bázis (18) QOH hatására protonálódik, majd az így képződött imíniumion (19) nukleofil addíciós reakcióba lép az izocianiddal (15). Ezután egy újabb nukleofil addíciós reakció játszódik le 20 nitriliumion és QO⁻ anion között, amely 21 foszfonsav észterhez vezet. Végül 21 intermedier hidrolízisével, majd 22 imidsav tautomer átalakulásával kapjuk a terméket (17).



6. Ábra. A T3P®-reagens jelenlétében lejátszódó háromkomponensű Ugi-reakció mechanizmusa

4. Hexahidrodibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-on-származékok előállítása

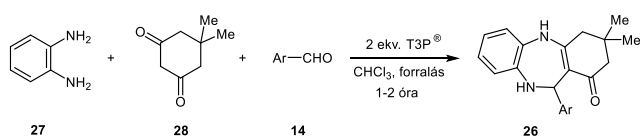
Az 1,5-benzodiazepinek biológiai hatása régóta ismeretes, amelyek közül több származék gyógyszerként jelenleg is forgalomban van.²⁰ A klobazám (23) az epilepszia és a szorongás, a nevirapin (24) a HIV fertőzés, a pirenzepin (25) pedig a gyomorfekély kezelésére használt gyógyszer (7. ábra).



7. Ábra. 1,5-Benzodiazepin gyűrűt tartalmazó gyógyszerek szerkezeti képlete

Az 1,5-benzodiazepinek egyik csoportja, a hexahidro[b,e][1,4]diazepin-1-on-származékok (26) előállíthatók 1,2-feniléndiamin (27), 5,5-dimetilciklohexán-1,3-dion vagy más néven dimedon (28) és aldehidek (6) multikomponensű reakciójával (8. ábra). Ezt a reakciót számos szeretlen és szerves vegyület katalizálja, többek között T3P®-reagenssel is elősegíthető.²¹ Ez utóbbi esetben az oldószer

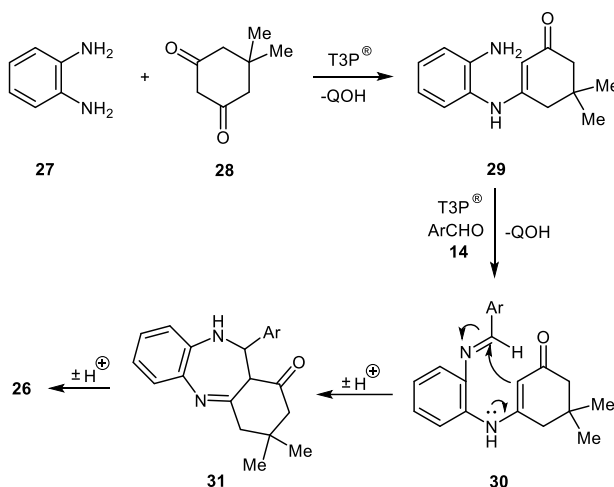
fajtája jelentősen befolyásolja a reakció lejárásdátumát. Etil-acetátban, metil-*tert*-butil-éterben, acetonitrilben, toluolban, α,α,α -trifluortoluolban, tetrahydrofuranban és ionos folyadékban csak gyenge termeléssel izoláltuk a kívánt terméket. Viszont forró kloroformban végezve a reakciót kb. 1 óra után már nem változott a reakcióelegy összetétele és 26 vegyületeket jó termeléssel sikerült izolálni. Az aromás aldehid (14) fajtája nem befolyásolta jelentősen a reakció hozamát.



Ar = Ph (76%), 2-FC₆H₄ (32%), 3-FC₆H₄ (73%), 4-FC₆H₄ (70%), 2-ClC₆H₄ (81%), 4-ClC₆H₄ (71%), 3,4-Cl₂C₆H₃ (60%), 2-O₂NC₆H₃ (79%), 2-MeC₆H₄ (92%), 4-NCC₆H₄ (72%), fluorén-2-yl (55%)

8. Ábra. Hexahidro[*b,e*][1,4]diazepin-1-on-származékok előállítása T3P®-reagens jelenlétében

A reakció mechanizmusát a 9. ábra szemlélteti. Az 1,2-feniléndiamin (27) és a dimedon (28) T3P®-reagenssel elősegített kondenzációs reakciójával 29 enaminhoz és a korábban már említett QOH melléktermékhez jutunk. A következő lépés egy újabb kondenzációs reakció 29 intermedier és az aromás aldehid (14) között, amelyben szintén részt vesz a T3P®-reagens. Végül 30 intermedier intramolekuláris gyűrűzárásával 31 tautomer formán át keletkezik a termék (26).

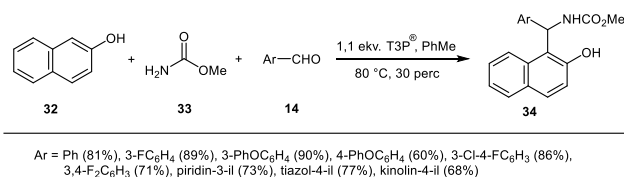


9. Ábra. Hexahidro[*b,e*][1,4]diazepin-1-on képződésének mechanizmusa T3P®-reagens jelenlétében

5. 2-Naftol- és naftoxazinon-származékok előállítása

A T3P®-reagenssel elősegített multikomponensű reakciók sorának befejezése képpen egy Betti típusú reakciót mutatunk be. A Betti-reakcióban 2-naftol, különböző aminok és aldehid reagálnak egymással, s így számos értékes 2-naftolszármazék állítható elő. Ennek a reakciónak a sokszínűségéről és a Betti-bázis jelentőségéről több összefoglaló közlemény jelent meg az elmúlt időszakban.^{22,23} T3P®-reagens jelenlétében a 2-naftol (32), a metil-karbamát (33) és az aromás aldehid (6) háromkomponensű reakcióját

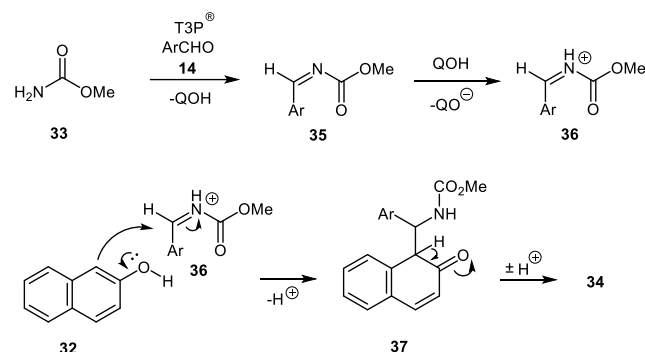
vizsgáltuk.²⁴ A 2-naftolszármazékokat (34) toluol oldószerben 80 °C-on rövid idő alatt jó termeléssel állítottuk elő. A kapott eredményeket a 10. ábra foglalja össze.



Ar = Ph (81%), 3-FC₆H₄ (89%), 3-PhOC₆H₄ (90%), 4-PhOC₆H₄ (60%), 3-Cl-4-FC₆H₃ (86%), 3,4-F₂C₆H₃ (71%), piridin-3-yl (73%), tiazol-4-yl (77%), kinolin-4-yl (68%)

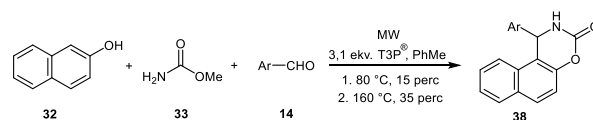
10. Ábra. 2-Naftolszármazékok előállítása Betti-reakcióval T3P®-reagens jelenlétében

Ennek a reakciónak a bevezető lépése a metil-karbamát (33) és az aromás aldehid (14) kondenzációs reakciója, melynek során az imin típusú intermedier (35) mellett 1,5-dihidrox-1,3,5-tripropiltrifoszfoxán 1,3,5-trioxid (QOH) keletkezik. Ezután 35 köztitermék nitrogénatomja protonálódik, majd az így képződött iminiumion (36) nukleofil addíciós reakcióba lép a 2-naftollal (32). Befejezésképpen 37 ketonból a stabilisabb, aromás gyűrűt tartalmazó termék (34) keletkezik (11. ábra).



11. Ábra. A T3P®-reagenssel elősegített Betti-reakció mechanizmusa

Néhány esetben, a fenti reakcióban kis mennyiségű melléktermékek keletkezését figyeltük meg. Ezek közül az egyik naftoxazinon-származéknak (38) bizonyult, amely gyűrűzárással képződött 34 vegyületből metanol veszteséggel. Ennek a heterociklusos vegyületnek (38) a szintézisét optimalizálás után a Betti-reakció kiindulási anyagaiból sikerült megoldani még pedig oly módon, hogy a reakcióelegyet 3,1 ekv. T3P®-reagens jelenlétében először 80 °C-on melegítettük mikrohullámú készülékben 15 percen át, majd 160 °C-on további 35 percig. A naftoxazin-származékokat (38) közepes, vagy annál gyengébb termeléssel sikerült izolálni a bomlástermékek mellől (12. ábra).²⁴

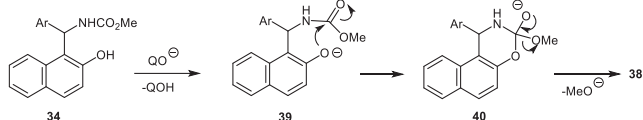


Ar = Ph (52%), 3-FC₆H₄ (53%), 3-PhOC₆H₄ (41%), 4-PhOC₆H₄ (23%), 3-Cl-4-FC₆H₃ (42%), 3,4-F₂C₆H₃ (47%)

12. Ábra. Naftoxazinok one-pot előállítása T3P®-reagens segítségével

Ebben az esetben feltételezzük, hogy először a 2-naftol (32), a metil-karbamát (33) és az aromás aldehid (14) lép

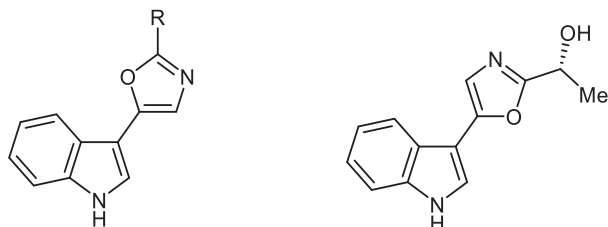
reakcióba T3P®-reagens jelenlétében, majd **34** vegyületből addíciós-eliminációs reakcióval **39** és **40** intermediereken keresztül keletkezik a termék (**38**) (13. ábra).



13. Ábra. A naftoxazin-származék keletkezésének mechanizmusa

6. 5-(3-Indolil)oxazolok előállítása

Az 1,3-oxazolgyűrűt tartalmazó vegyületek az aromás heterociklusok jelentős képviselői, mivel számos biológiailag aktív vegyület, illetve természetes anyag tartozik közéjük.^{25,26} Az egyszerű szerkezetű 5-(3-indolil)oxazolokat baktériumokból izolálták, ilyen például a pimprinin (**41a**), a labradorin **1** (**41b**), vagy az optikailag aktív pimprinol A (**41c**) (14. ábra).

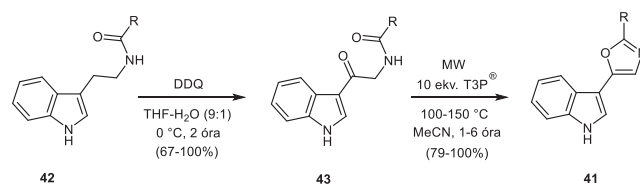


41a: R = Me, pimprinin
(*Streptomyces pimprina*)
41b: R = *i*-Bu, labradorin **1**
(*Pseudomonas syringae*)

41c: pimprinol A
(*Streptomyces* sp. Lv3-13)

14. Ábra. Természetes eredetű 5-(3-indolil)oxazolok és előfordulásuk

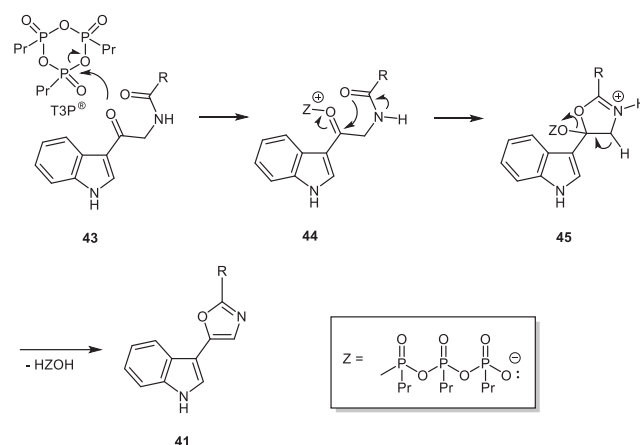
Az 5-(3-indolil)oxazolok (**41**) két lépésben előállíthatók *N*-acil-triptaminból (**42**). Az *N*-acil-triptaminokat (**42**) 5,6-diciano-2,3-diklór-1,4-benzokinonnal (DDQ) oxidálva tetrahydrofuran–víz elegyében 2-acilaminoketonokhoz (**43**) jutunk, amelyekből Robinson–Gabriel-reakcióval kialakítható az oxazolgyűrű. A gyűrűzáráshoz általában erőlyes vízelvonószereket, például foszforil-kloridot, kénsavat, tionil-kloridot stb. használnak.²⁷ Az acilaminoketonokat (**43**) T3P®-reagens alkalmazásával acetonitrilben mikrohullámú reaktorban melegítve kitűnő termeléssel kaptuk a várt termékeket (**41**). A normál vagy izealkilcsoportot tartalmazó kiindulási anyagok esetében a reakció könnyebben lejátszódott, míg a nagyobb térkitöltésű *tert*-butil, aril vagy az elektronszívó trifluorometil-csoportokat tartalmazó vegyületeknél a reakcióidő vagy a hőmérséklet növelésére volt szükség (15. ábra).



R = Me, Et, Bn, Pr, Bu, *i*-Pr, *i*-Bu, pentil, hexil, oktil, ciklopropil, *t*-Bu, CF₃, CF₂CF₃, Ph, 2-FC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 3-F₃CC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, naftalin-2-yl, tiofén-2-yl

15. Ábra. 5-(3-Indolil)oxazolok előállítása Robinson–Gabriel-reakcióval T3P® jelenlétében

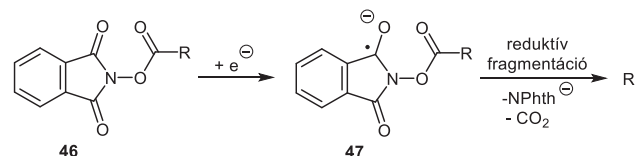
A reakció első lépésében **43** karbonil oxigénatomja aktiválódik a T3P®-reagens hatására, amely **44** intermedierekhez vezet. Ezután a savamid oxigénatomjának nukleofil támadása történik az aktivált karbonilcsoporton. A ZOH eliminációja és protonvesztés után kialakul az oxazolgyűrű és a termékhez (**41**) jutunk (16. ábra).



16. Ábra. T3P®-reagenssel elősegített Robinson–Gabriel-reakció mechanizmusa

7. Redox-aktív *N*-(aciloxi)ftálimidek előállítása

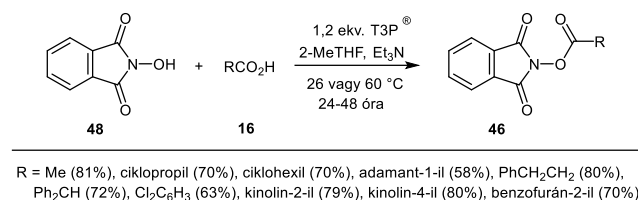
Az *N*-(aciloxi)ftálimidek (**46**) a szintetikus szerves kémia hasznos kiindulási anyagai, mivel egy elektron felvételével **47** intermediereken keresztül ftálimid anion (NPhth⁻) és szén-dioxid képződése mellett gyökös termék alakulnak át (17. ábra). A képződött gyök (R•) pedig számos kémiai reakcióban szén-szén és szén-heteroatom kötés kialakítására használható.^{28,29}



17. Ábra. Az *N*-(aciloxi)ftálimidek reduktív fragmentációja

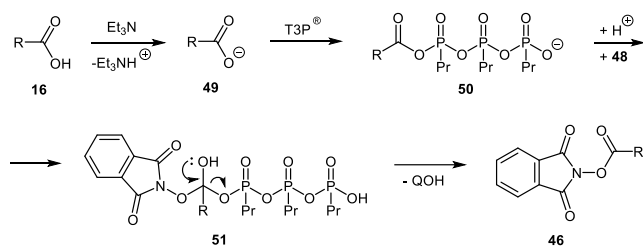
Az *N*-(aciloxi)ftálimideket (**46**) általában *N*-hidroxiftálimidből (**48**) és karbonsavakból (**16**) állítják elő különböző kapcsolószerek segítségével. A gyakran használt *N,N'*-diizopropilkarbodiimid (DIC) és

N,N'-diciklohexilkarbodiimid (DCC) mérgező, irritálja a bőrt és allergiás reakciót vált ki. Továbbá a reakcióhoz a szintén mérgező 4-dimetilaminopiridint (DMAP) is használják katalitikus mennyiségben. A kapott terméket (**46**) kromatográfiásan tisztítják. A kromatográfiás tisztítás hátránya, hogy néhány *N*-(aciloxi)ftálimid (**46**) a szilikagélen bomlik, így csökken a reakció hozama. Az *N*-hidroxiftálimidek (**48**) karbonsavakkal T3P® jelenlétében is reagálnak (18. ábra). A reakció oldószerének a „zöld” 2-metiltetrahydrofuránt (2-MeTHF) választottunk, amelynek előnye, hogy a kiindulási anyagokat jól oldja, valamint nem elegyedik vízzel, így a T3P®-reagens feleslegét és a belőle keletkező melléktermékeket vizes extrakcióval könnyen eltávolítottuk a reakcióelegy feldolgozása során. A reakció szobahőmérsékleten vagy 60 °C-on melegítve jó termeléssel játszódott le és ebben az esetben a termékek kromatográfiás tisztítása elhagyható volt. A reakciót alifás, aromás és heteroaromás karbonsavakra egyaránt kiterjesztettük.³⁰



18. Ábra. *N*-(aciloxi)ftálimidek előállításának néhány példája

A fenti reakció mechanizmusát a 19. ábra mutatja be. A karbonsavból (**16**) trietil-amin hatására keletkező aniont (**49**) a T3P®-reagens aktiválja, majd az így képződött vegyes anhidrid (**50**) tovább reagál az *N*-hidroxiftálimiddel (**48**). Az addíciós vegyületből (**51**) 1,5-dihidroxi-1,3,5-tripropil-rifoszfoxán 1,3,5-trioxid (QOH) kilépésével keletkezik a termék (**46**).



19. Ábra. T3P®-reagenssel elősegített *N*-(aciloxi)ftálimidek előállításának mechanizmusa

8. Összefoglalás

A propánfoszfonsav-anhidrid (T3P®) több szerves kémiai reakcióban előnyösen használható. Ebben a közleményben T3P®-reagenssel elősegített multikomponensű és egyszerű kondenzációs reakciókat mutattunk be, amelyekkel értékes intermedierekhez vagy termékekhez juthatunk. 3-Oxoizindolin-1-il-foszfónátokat 2-formilbenzoesav, különböző primer aminok és dialkil- vagy trialkil-foszfítok módosított Kabachnik–Fields-reakciójával állítottunk elő T3P®-reagens jelenlétében. A termék keletkezését az amin

komponens elektronikus és szterikus tulajdonságai jelentősen befolyásolták. A T3P®-reagens segítségével változatos szerkezetű α -amino-amidokat állítottunk elő aldehidekből, primer aminokból és izocianidokból kiindulva. Ennek az eljárásnak az előnye, hogy a háromkomponensű Ugi-reakció szobahőmérsékleten, rövid idő alatt lezajszódott. Az 1,5-benzodiazepinek csoportjába tartozó hexahidro[*b,e*] [1,4]diazepin-1-on-származékokat 1,2-feniléndiamin, di-medon és aldehidek multikomponensű reakciójával kaptuk szintén T3P®-reagens jelenlétében. Ezt a reakciót az oldószer fajtája jelentősen befolyásolta, jó termelést csak kloroformban értünk el 1–2 óra forralás után. A T3P®-reagenssel elősegített multikomponensű reakciók közül végül egy Betti típusú reakciót vizsgáltunk, amelynek kiindulási anyagai 2-naftol, metil-karbamát és aromás aldehidek voltak. A várt 2-naftolszármazékokat rövid idő alatt jó termeléssel állítottunk elő toluolban melegítve 80 °C-on. Ugyanezt a reakciót erősebb körülmények között végezve a 2-naftolszármazékok helyett naftoxazinokhoz jutottunk közepes termeléssel. A triptaminból egyszerűen előállítható 2-acilaminoketonokból T3P®-reagens jelenlétében természetes és mesterséges 5-(3-indolil)oxazolok szintézisét valósítottuk meg. A reakciót mikrohullámú reaktorban, acetonitril oldószerben végeztük 100 °C-on. Az 5-(3-indolil)oxazolokat kitűnő termeléssel kaptuk, azonban az erősen elektronszívó, vagy nagy térkitöltésű csoportot tartalmazó kiindulási anyagok esetében hosszabb reakcióidőre volt szükség. A T3P®-reagenst kapcsolószerként használtuk redox-aktív *N*-(aciloxi)ftálimidek előállításához *N*-hidroxiftálimidekből és karbonsavból kiindulva. A reakciót 2-metiltetrahydrofuránban végeztük szobahőmérsékleten vagy 60 °C-on. Az *N*-(aciloxi)ftálimideket jó termeléssel és tisztán izoláltuk a reakcióelegyből, így kromatográfiás tisztításukra nem volt szükség.

Hivatkozások

- Musaimi, O. A.; Wisdom, R.; Talbiersky, P.; De La Torre, B. G.; Albericio, F. *ChemistrySelect* **2021**, 6, 2649–2657. <https://doi.org/10.1002/slct.202100123>
- Mattellone, A.; Corbisiero, D.; Ferrazzano, L.; Cantelmi, P.; Martelli, G.; Palladino, C.; Tolomelli, A.; Cabri, W. *Green Chem.* **2023**, 25, 2563–2571. <https://doi.org/10.1039/D3GC00431G>
- Basavaprabhu, Vishwanatha, T. M.; Panguluri, N. R.; Sureshbabu, V. V. *Synthesis* **2013**, 45, 1569–1601. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1338989>
- Waghmare, A. A.; Hindupur, R. M.; Pati, H. N. *Rev. J. Chem.* **2014**, 4, 53–131. <https://doi.org/10.1134/S2079978014020034>
- Milen, M.; Keglevich, G. *Magy. Kém. Foly.* **2025** (beküldve)
- Speck, K.; Magauer, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2048–2078. <https://doi.org/10.3762/bjoc.9.243>
- Syed, Y. Y. *Drugs* **2017**, 77, 1473–1480. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0795-0>
- Valencia, E.; Freyer, A. J.; Shamma, M.; Fajardo, V. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 599–602. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)99948-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)99948-9)
- Philips, W. G. U. S. Patent US 4,164,406, **1979**; Chem. Abstr. **1979**, 91, 175521.

10. Muddala, N. P.; Nammalwar, B.; Bunce, R. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 28389–28393.
<https://doi.org/10.1039/C5RA02307F>
11. Ordóñez, M.; Tibbe, G. D.; Zamudio-Medina, A.; Viveros-Ceballos, J. L. *Synthesis* **2012**, 569–574.
<https://doi.org/10.1055/s-0031-1289680>
12. Adib, M.; Sheikhi, E.; Yazzaf, R.; Bijanzadeh, H. R.; Mirzaei, P. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 841–844.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.12.055>
13. Milen, M.; Dancsó, A.; Földesi, T.; Slégel, P.; Volk, B. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5091–5099.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.06.074>
14. Ugi, I. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
<https://doi.org/10.1002/ange.19590711110>
15. Pan, C. S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3622–3625.
<https://doi.org/10.1002/anie.200800494>
16. Shaabani, A.; Keshipour, S.; Shaabani, S.; Mahyari, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1641–1644.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.01.079>
17. Kumar, A.; Saxena, D.; Gupta, M. K. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 4610–4612.
<https://doi.org/10.1039/c3ra23087b>
18. Saha, B.; Frett, B.; Wang, Y.; Li, H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2340–2343.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.02.055>
19. Milen, M.; Dancsó, A.; Földesi, T.; Volk, B. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 70–77.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.11.059>
20. Teli, S.; Teli, P.; Soni, S.; Sakiba, N.; Agarwal, S. *RSC Adv.* **2023**, *13*, 3694–3714.
<https://doi.org/10.1039/D2RA06045K>
21. Hazai, V.; Szabó, T.; Volk, B.; Milen, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 237–240.
<https://doi.org/10.1007/s10593-020-02650-3>
22. Olyaei, A.; Sadeghpour, M. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 18467–18497.
<https://doi.org/10.1039/C9RA02813G>
23. Olyaei, A.; Sadeghpour, M. *RSC Adv.* **2024**, *14*, 11811–11848.
<https://doi.org/10.1039/D4RA01256A>
24. Varga, V.; Ábrányi-Balogh, P.; Milen, M. *Chemistry* **2020**, *2*, 600–612.
<https://doi.org/10.3390/chemistry2020037>
25. Kakkar, S.; Narasimhan, B. *BMC Chem.* **2019**, *13*, 16.
<https://doi.org/10.1186/s13065-019-0531-9>
26. Yeh, V. C. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995–12042.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.10.001>
27. Turchi, I. J.; Dewar, M. J. S. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 389–437.
<https://doi.org/10.1021/cr60296a002>
28. Murarka, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1735–1753.
<https://doi.org/10.1002/adsc.201701615>
29. Parida, S. K.; Mandal, T.; Das, S.; Hota, S. K.; Sarkar, S. D.; Muraka, S. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 1640–1683.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.0c04756>
30. Tóth, B.; Szabó, T.; Volk, B.; Milen, M. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *104*, 154016.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2022.154016>

Propylphosphonic anhydride (T3P®): A versatile reagent in organic chemistry. Part 2

Propylphosphonic anhydride (T3P®) may be successfully used in a series of organic chemical transformations. In this review, we show the application of the T3P® reagent in multicomponent and simple condensation reactions, which lead to valuable intermediates or products. 3-Oxoisoindolin-1-ylphosphonates were prepared by the modified Kabachnik–Fields reaction of 2-formylbenzoic acid, various primary amines and dialkyl or trialkyl phosphites using the T3P® reagent. The formation of the product was influenced by the electronic and steric effect of the amine component. Using the T3P® reagent, various α -aminoamides were prepared starting from aldehydes, primary amines and isocyanides. The advantage of this method is that the three-component Ugi reaction could be carried out under mild conditions and in a short time. Hexahydro[*b,e*][1,4]diazepin-1-one derivatives belonging to the group of 1,5-benzodiazepines were obtained by the multicomponent reaction of 1,2-phenylenediamine, dimedone and aldehydes, mediated by the T3P® reagent. This reaction was significantly influenced by the nature of the solvent, good yields could only be obtained in boiling chloroform. Finally, in the series of multicomponent reactions promoted by the T3P® reagent, we

investigated a Betti-type reaction, the starting materials of which were 2-naphthol, methyl carbamate and aromatic aldehydes. The expected 2-naphthol derivatives could be prepared in good yields in a short time by heating the components in toluene at 80 °C. Performing the same reaction under more vigorous conditions, naphthoxazines were obtained instead of the 2-naphthol derivatives in moderate yields. Natural and synthetic 5-(3-indolyl)oxazoles were prepared from 2-acylaminoketones that may be easily obtained from tryptamine in the presence of the T3P® reagent. The reaction was carried out in a microwave reactor in acetonitrile solvent at 100 °C. The 5-(3-indolyl)oxazoles were obtained in excellent yields, but longer reaction times were required for starting materials containing highly electron-withdrawing or bulky groups. The T3P® reagent was applied as a coupling agent in the synthesis of redox-active *N*-(acyloxy)phthalimides starting from *N*-hydroxyphthalimide and carboxylic acid. The reaction was performed in 2-methyltetrahydrofuran at room temperature or 60 °C. The *N*-(acyloxy)phthalimides were isolated from the reaction mixture in good yields and high purity without chromatography.