

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

1. rész

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

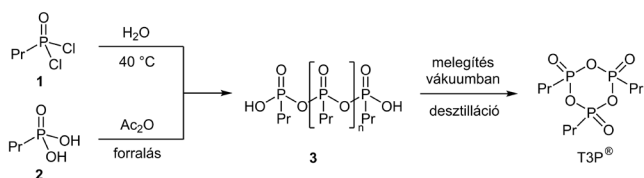
^aSzerves Kémia és Technológia Tanszék, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

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

1. Bevezetés

A szerves és szerves foszforreagenek jelentős szerepet játszanak a szintetikus szerves kémiában.¹ Ezen reagenek közé tartozik a propánfoszfonsav-anhidrid (a továbbiakban rövidítve: T3P®) is, amelyet felfedezése óta számos kémiai reakcióban használtak. A T3P®-reagenst először Wismann és Kleiner állították elő és kapcsolószereként alkalmazták egyszerű peptidszarmazékok szintézisében.² A T3P® előnyös tulajdonságai már ekkor megmutatkoztak, mivel a várt termékeket kitűnő optikai tisztasággal és magas hozammal nyerték. A gyakran használt kapcsolószerekhez [*N,N'*-diciklohexilkarbodiimid (DCC) és *N,N'*-diizopropilkarbodiimid (DIC)] képest a T3P®-reagens kevésbé mérgező és allergén tulajdonságú vegyület. Továbbá a szerves oldószerek többségében kitűnően oldódik és a reagens feleslege vagy a belőle képződött melléktermékek vizes, vagy enyhén bázikus extrakcióval könnyen eltávolíthatók. Hátránya a viszonylag magas ára és a kapcsolószerekre jellemző alacsony atomhatékonyság.

A T3P® előállítható propilfoszfonil-dikloridból (**1**)² vagy propilfoszfonsavból (**2**)³ (1. ábra). Az első esetben a savklorid hidrolízise után a reakcióelegyet vákuumban melegítve képződik a T3P®, amely desztillációval tovább tisztítható. A második esetben a propilfoszfonsav (**2**) kondenzációs reakciója forró ecetsav-anhidridben játszódik le. Ezután az ecetsav-anhidrid fölőlegét és a melléktermékként keletkezett ecetsavat eltávolítva a kapott oligomerból (**3**) vákuumdesztillációval juthatunk el a termékhez. A T3P®-reagenst kb. 50%-os oldatban forgalmazzák. Oldószereként etil-acetátot, *N,N*-dimetilformamidot, ritkábban toluolt vagy diklórometánt használnak.

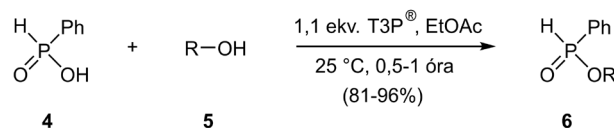


1. Ábra. A T3P®-reagens előállítása propilfoszfonil-dikloridból (**1**) vagy propilfoszfonsavból (**2**)

A T3P®-t a peptidkötés kialakításán kívül további, igen változatos reakciókban, úgymint funkciócsoportok átalakítására, átrendeződéssel járó és multikomponensű reakciókban, illetve heterociklusos vegyületek előállítására alkalmazták. Az eredmények áttekintéséről eddig két részletes összefoglaló közlemény,^{4,5} valamint két rövid publikáció^{6,7} és egy könyvfejezet⁸ jelent meg. Ebben a közleményben azokat a T3P®-reagenssel elősegített reakciókat mutatjuk be, amelyeket kutatócsoportunkban vizsgáltunk.

2. Foszfinsavak észteresítése és amidálása

A foszfinátokat általában foszfinsav-kloridok és alkoholok reakciójával állítják elő.⁹ Ez a módszer jól használható, azonban hátránya, hogy drága savkloridokat igényel és melléktermékként hidrogén-klorid keletkezik, amit meg kell kötni. A foszfinsavak közvetlenül alkohollal csak mikrohullámú melegítés hatására reagálnak kb. 200 °C-on.¹⁰ Ezen kívül a foszfinsavak észteresítése megvalósítható kapcsolószerek,¹¹ ortoészterek,¹² kloroformátok¹³ vagy ortoszilikátok¹⁴ jelenlétében. A T3P®-reagens ugyancsak előnyösen használható nyíltláncú és gyűrűs foszfinsavak észteresítéséhez.^{15,16} Például a fenil-*H*-foszfinsav (**4**) T3P® jelenlétében könnyedén reakcióba lépett C1–C4 szénatomszámú alkoholokkal, a várt foszfinátokat (**6**) 80% feletti termeléssel nyertük (2. ábra).



R = Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu, *s*-Bu, *t*-Bu

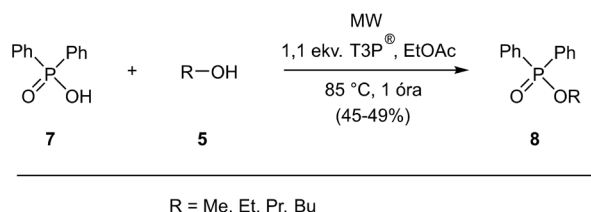
2. Ábra. A fenil-*H*-foszfinsav reakciója alkoholokkal T3P® aktiváló ágens jelenlétében

Érdeemes megjegyezni, hogy a sztérikusan zsúfoltabb szerkezetű difenilfoszfinsav (**7**) nyíltláncú alkoholokkal 85 °C-on mikrohullámú reaktorban melegítve 1 óra után is csak közepes termeléssel adta a kívánt észtereket (**8**) (3. ábra).

A gyűrűs foszfinsavak (**9** és **10**) szintén észtereshetőek T3P®-reagens segítségével (4. ábra). Az 1-hidroxi-3-me-

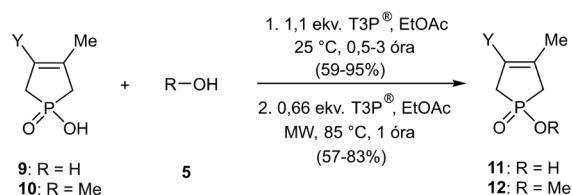
* Tel.: +36 1 803 5555; e-mail: milen.matyas@egis.hu

til-3-foszfólen 1-oxid (**9**) normális szénláncú alkoholokkal gyorsan reagált és már 30 perc után jó termeléssel a várt észterekhez (**11**) jutottunk.



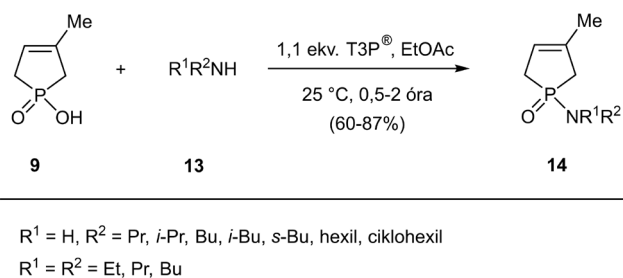
3. Ábra. A difenilfoszfinsav reakciója alkoholokkal T3P[®]-reagens általi aktiválással

Elágazó szénláncú alkoholokkal szintén magas termelést lehetett elérni, de ebben az esetben a reakcióidő növelésére volt szükség. Az 1-hidroxi-3,4-dimetil-3-foszfólen 1-oxid (**10**) reakcióját C1–C4 szénatomszámú alkoholokkal végeztük el. A kívánt észtereket (**12**) kétféle reakciókörülményt alkalmazva is előállítottuk. Az egyik esetben szobahőmérsékleten 1,1 ekvivalens T3P[®] segítségével, illetve a másik lehetőség szerint 0,66 ekvivalens T3P[®] jelenlétében mikrohullámú készülékben melegítve. Ez utóbbi esetben a reagens mennyisége azért csökkenthető, mert ilyen körülmények között a T3P[®]-reagensből keletkező nyíltláncú forma szintén képes aktiválni a foszfinsavat.¹⁷ A gyűrűs foszfinsavak (**9** és **10**) – ellentétben a nyíltláncú fenil-*H*-foszfinsavval (**4**) – *tert*-butanollal nem léptek reakcióba T3P[®] jelenlétében.



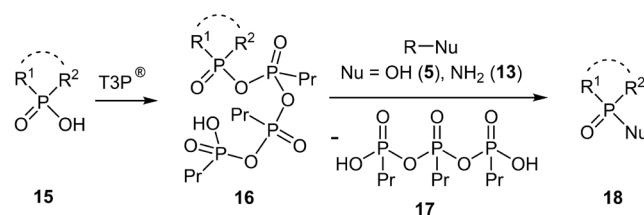
4. Ábra. Gyűrűs foszfinsavak T3P[®]-reagens által segített észteresítése

A T3P[®]-reagens a foszfinsavak észteresítésén kívül felhasználható az amidálásukhoz is.¹⁵ Az amidképzést az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfólen 1-oxid (**9**) modellvegyületen vizsgáltuk (5. ábra). A reakció szobahőmérsékleten, az amin (**13**) minőségétől függően 0,5–2 óra alatt ment végbe. A várt amidokat (**14**) kromatográfiai tisztítás után 60–87% termeléssel izoláltuk.



5. Ábra. Az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfólen 1-oxid T3P[®]-reagenssel megvalósított amidálása

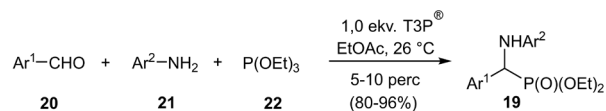
A fenti reakciók mechanizmusa egyszerűen úgy képzelhető el, hogy a **15** általános képlettel jelölt foszfinsav T3P[®]-reagenssel egy reakcióképesebb vegyes anhidridet (**16**) hoz létre, ami tovább reagál a jelen lévő alkohollal (**5**) vagy aminnal (**13**) (6. ábra). A kondenzációs reakció során a T3P[®] egy vízmolekula felvételével nyíltláncú vegyületté, a *P,P',P''*-tripropil-trifoszfonsavvá (**17**) alakul át, amely még tartalmaz reakcióképes anhidrid kötést. Ahogy erre már korábban utaltunk, **17** vegyület magasabb hőmérsékleten szintén képes aktiválni a foszfinsavak OH-csoportját. Ennek köszönhetően a T3P[®]-reagens szükséges mennyisége csökkenthető.¹⁷



6. Ábra. A T3P[®]-reagens aktiváló hatása foszfinsavak észteresítése és amidálása során

3. α -Aminofoszfónátok előállítása

Az α -aminofoszfónátok (**19**) értékes vegyületek, mivel a hidrolízisükkel nyerhető α -aminofoszfonsavak szerkezeti hasonlóságot mutatnak az α -aminosavakkal és ezért enzim-inhibitor tulajdonságúak.¹⁸ Az α -aminofoszfónátok előállítására több módszer ismert, melyek közül a legfontosabb a Kabachnik–Fields-kondenzáció vagy más néven foszfa-Mannich-reakció. Ennek a háromkomponensű reakciónak a kiindulási anyagai a legegyszerűbb esetben aldehidek, primer- vagy szekunder aminok, valamint dialkyl-foszfitek, speciális esetben trialkyl-foszfitek.¹⁹ A foszfa-Mannich-reakciót általában különböző katalizátorok, főleg Brønsted- vagy Lewis-savak jelenlétében végezték,²⁰ de ismert katalizátor és oldószer nélkül megvalósított változata is.^{21,22} Kutatócsoportunkban azt tapasztaltuk, hogy aromás aldehidek (**20**), aromás aminok (**21**) és trietil-foszfít (**22**) Kabachnik–Fields-reakciója T3P[®]-reagens jelenlétében szobahőmérsékleten 5–10 perc alatt kitűnő termeléssel lejáródott (7. ábra).²³ A reakció hozamát a benzolgyűrűn elhelyezkedő elektronszívó vagy elektronküldő csoportok nem befolyásolták különösebben.

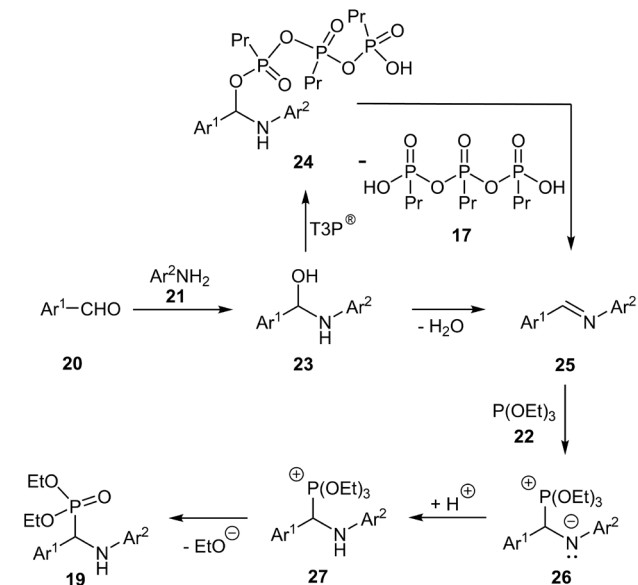


Ar¹ = Ph, Ar² = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-PhC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-ETO₂CC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 2-MeSC₆H₄, 2-Ph(CO)C₆H₄, 3-PhOC₆H₄, 3-F₃CC₆H₄, 3-F₃COC₆H₄, 1-naftil

Ar² = Ph, Ar¹ = 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BnOC₆H₄, 3-NCC₆H₄, 1-naftil

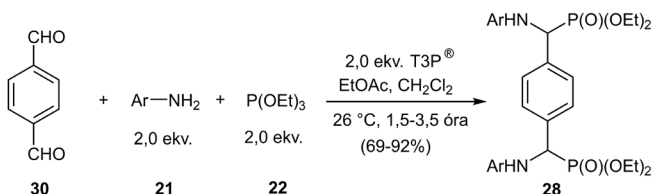
7. Ábra. α -Aminofoszfónátok előállítása T3P[®]-reagens segítségével

A T3P®-reagens jelenlétében végzett Kabachnik–Fields-reakció feltételezett mechanizmusát a 8. ábra mutatja be. A multikomponensű reakció első lépése az aldehid (20) és az amin (21) kondenzációja, amely 24 intermedieren keresztül játszódik le. A folyamatban a T3P® mint vízelvonószer vesz részt és 25 imin mellett *P,P',P''*-tripropil-trifoszfonsav (17) keletkezik. Ezután az imin (25) és a trietil-foszfít (22) nukleofil addíciós reakciója játszódik le. Az így képződött 26 ikerionos intermeider negatív töltést viselő nitrogénatomja protonálódik, majd a foszfóniumsó (27) Arbuzov-reakcióval alakul át α -aminofoszfónáttá (19).



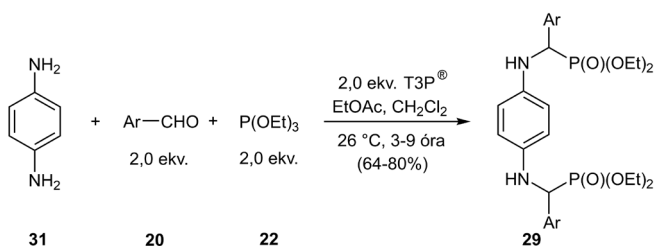
8. Ábra. A T3P®-reagens segítségével elősegített Kabachnik–Fields-reakció mechanizmusa

Ezzel a módszerrel bisz(α -aminofoszfónatok) (28 és 29) szintén előállíthatók tereftáaldehidből (30) vagy 1,4-feniléndiaminból (31) kiindulva (9. és 10. ábrák).²⁴ A foszfa-Mannich-reakció ebben az esetben is hatékonyan lejátszódott, azonban szobahőmérsékleten hosszabb reakcióidőre (1,5–9 óra) volt szükség. A kellemetlen szagú trietil-foszfítot (22) minden esetben helyettesíteni tudtuk dietil-foszfittal [(EtO)₂P(O)H]. A benzolgyűrűn elhelyezkedő különféle szubsztituensek ebben az esetben sem befolyásolták jelentősen a reakció hozamát.



Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-EtO₂CC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄

9. Ábra. Bisz(α -aminofoszfónatok előállítása) tereftáaldehidből

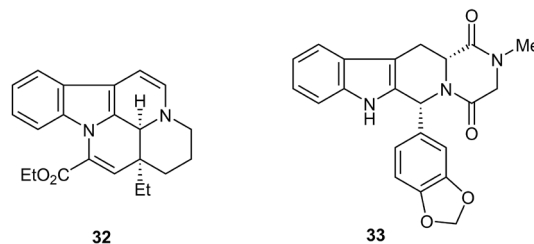


Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeO₂CC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄

10. Ábra. Bisz(α -aminofoszfónatok előállítása) 1,4-feniléndiaminból

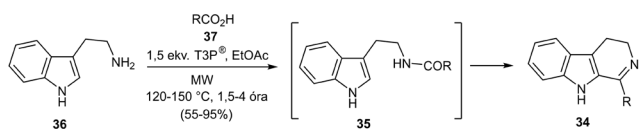
4. 3,4-Dihidro- β -karbolinok előállítása

A β -karbolinok mind a természetes, mind a mesterséges vegyületek jelentős képviselői közé tartoznak.^{25,26} Elsősorban biológiai hatásokról ismert vegyületek, jelenleg is több forgalomban lévő gyógyszermolekula tartalmaz β -karbolinvázat. Ilyen például az agyi vérkeringés zavarával járó betegségek kezelésére használt vinpocetin (32), vagy a foszfodiészteráz-5 gátlók csoportjába tartozó tadalafil (33), amely merevedési problémák esetén használható (11. ábra).²⁵



11. Ábra. A vinpocetin (32) és a tadalafil (33) gyógyszerek szerkezeti képlete

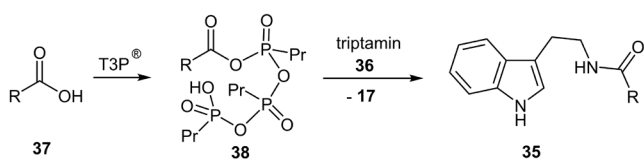
Bár a β -karbolinváz kialakítására számos eljárást ismerünk,²⁷ az egyik legegyszerűbb és legrégebben használt módszer a Bischler–Napieralski-reakció, melynek segítségével 3,4-dihidro- β -karbolinokat (34) állíthatunk elő *N*-acil-triptaminokból (35) kiindulva (12. ábra).²⁸ A gyűrűzáráshoz általában erélyes reagenseket alkalmaznak, az *N*-acil-triptaminokat (35) foszforil-klorid (POCl₃) vagy foszfor(V)-oxid (P₂O₅) jelenlétében forralják benzolban vagy toluolban. A T3P®-reagens segítségével szintén előállíthatók a 3,4-dihidro- β -karbolinok (34) triptaminból (36) és karbonsavból (37) kiindulva. Ebben az esetben először a savamidkötés kialakításában vesz részt a T3P®, majd ezt követően a Bischler–Napieralski-reakcióban.²⁹ Az acilezést és a gyűrűzárást etil-acetátban, mikrohullámú körülmények között végeztük 120–150 °C-on, a várt termékek ebben a *one-pot* reakcióban jó termeléssel keletkeztek. Alifás és aromás karbonsavak (37) egyaránt jól használhatónak bizonyultak, az egyszerű funkciós csoportok pedig tolerálták a reakció körülményeit.



R = Ph, 3-MeC₆H₄, 4-NCC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, Me, *i*-Pr, *t*-Bu, 2-metiltofén-5-il, furán-2-il

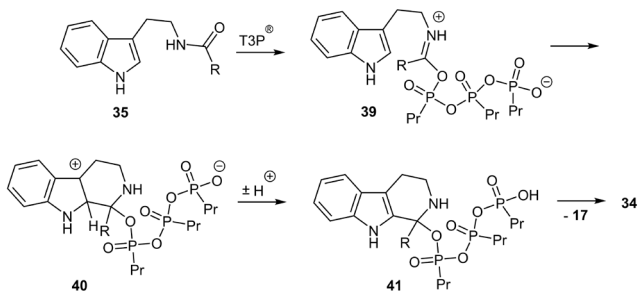
12. Ábra. 3,4-Dihidro- β -karbolinok előállítására T3P[®]-reagens jelenlétében

A triptaminból (36) és karbonsavból (37) kiinduló, T3P[®]-reagens hatására lejátszódó *one-pot* reakció mechanizmusát DFT számításokkal tanulmányoztuk.³⁰ Az *N*-acil-triptaminhoz (35) a karbonsavból (37) keletkező vegyesanhidrid (38) és triptamin (36) reakciójával jutunk el (13. ábra).



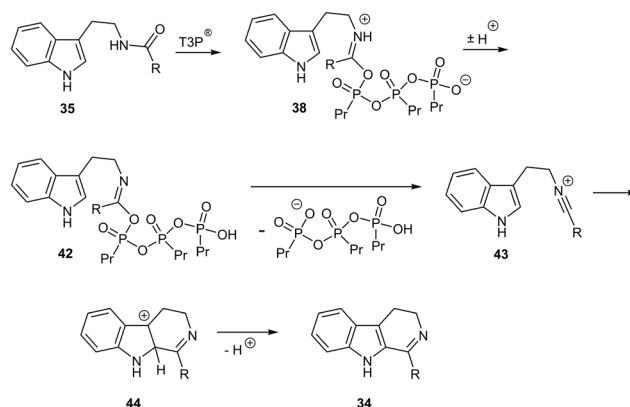
13. Ábra. Karbonsav (37) és triptamin (36) reakciója T3P[®]-reagens jelenlétében

Az *N*-acil-triptamin (35) Bischler–Napieralski-reakciója két jellemző közti-terméken keresztül is megvalósulhat, ennek megfelelően megkülönböztetünk imin-észter és nitriliumion intermedieren át végbemenő reakcióutat.^{31,32} A két reakcióút között nincs jelentős energiakülönbség.³⁰ Az első esetben a T3P[®]-reagens az *N*-acil-triptamin (35) savamidcsoportját aktiválja és az így képződött imin-észteren (39) játszódik le a gyűrűzárás. Végül a β -karbolinváz C-gyűrűjének kialakulása után történik a *P,P',P''*-tripropil-trifoszfonsav (17) eliminációja és keletkezik a termék (34) (14. ábra).



14. Ábra. Az imin-észter intermedieren keresztül lejátszódó reakció mechanizmusa

A második esetben a T3P[®]-reagens szintén aktiválja az *N*-acil-triptamint (35) és a következő lépésben, azaz itt a gyűrűzárás előtt történik a foszfonsavcsoport eliminációja a 42 intermedierből. Az eliminációval nitriliumion (43) keletkezik, amelyen végbemeget a gyűrűzárás és 44 közti-termékből protonvesztéssel keletkezik a 3,4-dihidro- β -karbolinszármazék (34) (15. ábra).



15. Ábra. A nitriliumion intermedieren keresztül lejátszódó reakció mechanizmusa

5. Összefoglalás

A propánfoszfonsav-anhidridet (T3P[®]) Wissmann és Kleiner fedezték fel és kapcsolószereket használták a peptid-kémiában savamidkötés kialakítására. A T3P[®]-reagens nem mérgező, a gyakorlatban használt szerves oldószerek többségében jól oldódik, a reakcióelegyből pedig extrakcióval könnyen eltávolítható. A legtöbb esetben a mérgező foszforil-klorid (POCl₃) vagy a nedvességre rendkívül érzékeny foszfor(V)-oxid (P₂O₅) is helyettesíthető vele. Felfedezése óta, az elmúlt 45 évben a T3P[®]-reagens számos kondenzációs reakcióban került sikeres laboratóriumi, valamint ipari alkalmazásra. Ebben a közleményben három reakciót kiválasztva mutattuk be a T3P[®]-reagens jelentőségét és felhasználhatóságát. Nyíltláncú, valamint gyűrűs foszfonsavakat alkoholokkal és aminokkal jó termeléssel alakítottunk át a kívánt észterekké és amidokká T3P[®]-reagens jelenlétében szobahőmérsékleten vagy mikrohullámú készülékben melegítve. Aromás aminok, aromás aldehidek és trietil-foszfát között végbemenő Kabachnik–Fields-kondenzáció T3P[®]-reagenssel szintén elősegíthető. A háromkomponensű reakció szobahőmérsékleten lejátszódott és az α -aminofoszfónátokat kitűnő termeléssel izoláltuk. Ezzel a módszerrel bisz(α -aminofoszfónátokat) is előállítottunk szintén jó termeléssel, azonban itt a reakció lejátszódásához hosszabb időre volt szükség. Végül 3,4-dihidro- β -karbolinok *one-pot* szintézisét végeztük el triptaminból és karbonsavakból kiindulva. A T3P[®]-reagens mind a triptamidok keletkezésében, mind a Bischler–Napieralski-reakcióban részt vesz. A fenti példák néhány esetében azt tapasztaltuk, hogy a kondenzáció molekvalensnél kevesebb T3P[®]-reagens segítségével is lejátszódott, növelve ezzel a reakció atomhatékonyosságát.

Hivatkozások

- Organophosphorus Reagents; Murphy, P. J., Ed.; Oxford University Press Inc., New York, **2004**.
- Wissmann, H.; Kleiner, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 133–134.
<https://doi.org/10.1002/anie.198001331>
- Pizova, H.; Bopal, P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2014–2017.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.02.126>
- 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>
- Schwarz, M. *Synlett* **2000**, 1369.
<https://doi.org/10.1055/s-2000-7157>
- García, A. L. L. *Synlett* **2007**, 1328–1329.
<https://doi.org/10.1055/s-2007-980339>
- Henycz, R.; Milen, M.; Kánai, K.; Keglevich, G. *Organophosphorus Chemistry*, 148–157.
<https://doi.org/10.1515/9783110535839-007>
- Quin, L. D. *A guide to organophosphorus chemistry*, Wiley, New York, **2000**.
- Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Mucsi, Z.; Körtvélyesi, T. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2011–2018.
<https://doi.org/10.1039/c2ob06972e>
- Karanewsky, D. S.; Badia, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1751–1754.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)84364-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)84364-6)
- Yoshino, T.; Imori, S.; Togo, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1309–1317.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.09.147>
- Afarinkia, K.; Yu, H.-w. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 781–783.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02647-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02647-3)
- Dumond, Y. R.; Baker, R. L.; Montchamp, J.-L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3341–3344.
<https://doi.org/10.1021/ol006434g>
- Jablonkai, E.; Henycz, R.; Milen, M.; Kóti, J.; Keglevich, G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8280–8285.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.09.021>
- Jablonkai, E.; Milen, M.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5873–5875.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.08.082>
- Ábrányi-Balogh, P.; Jablonkai, E.; Henycz, R.; Milen, M.; Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 1153–1142.
<https://doi.org/10.2174/1385272820666151218204848>
- Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 264–289.
<https://doi.org/10.2174/092986710790149729>
- Varga, P. R.; Keglevich, G. *Molecules* **2021**, *26*, 2511.
<https://doi.org/10.3390/molecules26092511>
- Sravya, G.; Balakrishna, A.; Zyryanov, G. V.; Mohan, G.; Reddy, C. S.; Reddy, N. B. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2020**, *196*, 353–381.
<https://doi.org/10.1080/10426507.2020.1854258>
- Keglevich, G.; Szekrényi, A. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 616–622.
<https://doi.org/10.2174/157017808786857598>
- Gábor, D.; Pollák, P.; Volk, B.; Dancsó, A.; Simig, G.; Milen, M. *ChemistrySelect*, **2023**, *8*, e202301460.
<https://doi.org/10.1002/slct.202301460>
- Milen, M.; Ábrányi-Balogh, P.; Dancsó, A.; Frigyes, D.; Pongó, L.; Keglevich, G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5430–5433.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.07.145>
- Milen, M.; Ábrányi-Balogh, P.; Kangyal, R.; Dancsó, A.; Frigyes, D.; Keglevich, G. *Heteroat. Chem.* **2014**, *25*, 245–255.
<https://doi.org/10.1002/hc.21170>
- Szabó, T.; Volk, B.; Milen, M. *Molecules* **2021**, *26*, 663.
<https://doi.org/10.3390/molecules26030663>
- Milen, M.; Ábrányi-Balogh, P.; Volk, B. *Magy. Kém. Foly.* **2016**, *122*, 172–178.
- Milen, M.; Ábrányi-Balogh, P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 996–998.
<https://doi.org/10.1007/s10593-017-1997-9>
- Love, B. E. *Org. Prep. Proc. Int.* **1996**, *28*, 1–64.
<https://doi.org/10.1080/00304949609355907>
- Ábrányi-Balogh, P.; Földesi, T.; Grün, A.; Volk, B.; Keglevich, G.; Milen, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1953–1957.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.03.067>
- Ábrányi-Balogh, P.; Volk, B.; Keglevich, G.; Milen, M. *Comput. Theor. Chem.* **2016**, *1097*, 48–60.
<https://doi.org/10.1016/j.comptc.2016.10.008>
- Fodor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1279–1300.
[https://doi.org/10.1016/0040-4020\(80\)85039-3](https://doi.org/10.1016/0040-4020(80)85039-3)
- Bobowski, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 183–187.
<https://doi.org/10.1002/jhet.5570200138>

Propylphosphonic anhydride (T3P®): A versatile reagent in organic chemistry. Part 1

Propylphosphonic anhydride (also known as the T3P® reagent) plays an important role in synthetic organic chemistry. The T3P® reagent discovered by Wissmann and Kleiner was first applied as a condensation agent in the synthesis of simple peptide derivatives. The beneficial properties of T3P® became evident at that time, the peptide derivatives were obtained with excellent optical purity and in high yields. Compared to the commonly used coupling agents [*N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) and *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (DIC)], the T3P® reagent is a compound with less toxic and allergenic properties. Furthermore, its solubility is excellent in organic solvents, and the excess of the reagent, or the by-products formed from it can be easily removed by aqueous or slightly basic extraction. Its disadvantages are its relatively high price, and the low atomic efficiency. The T3P® reagent may be synthesized from propylphosphonic dichloride or propylphosphonic acid. In the first case, propylphosphonic dichloride was treated with water, and the mixture was heated under vacuum. The crude T3P® may be further purified by vacuum distillation. In the second example, propylphosphonic acid was heated with acetic anhydride, followed by the removal of acetic acid and the excess acetic anhydride. The T3P® reagent was obtained by vacuum distillation of the oligomeric residue. The solution of T3P® reagent is commercially available. Ethyl acetate, *N,N*-dimethylformamide, sometimes toluene or dichloromethane are applied as solvents. Beyond peptide chemistry, the T3P® reagent has been used in a wide variety of other reactions, such as the conversion of functional groups, rearrangements, multicomponent reactions, and the construction of heterocyclic rings. In this article, we summarize the reactions mediated by the T3P® reagent that were investigated in our research group.

The T3P® reagent can be successfully applied for the esterification of aliphatic and cyclic phosphinic acids. For example, phenyl-*H*-phosphinic acid was reacted readily with C1–C4 alcohols in the presence of T3P®, and the expected phosphinates were obtained in most cases over 80% yields. The esterification of sterically more hindered diphenylphosphinic acid with aliphatic alcohols at 85 °C under a microwave condition gave the desired products with moderate yields. 1-Hydroxy-3-methyl-3-phospholene 1-oxide may also be esterified with normal and branched chain alcohols. The expected products were obtained in moderate to high yields. Finally, the esterification of 1-hydroxy-3,4-dimethyl-3-phospholene 1-oxide was performed with C1–C4 alcohols. This reaction was carried out both at room temperature, and in a microwave reactor at 85 °C. In the latter case, the amount of the reagent could

be reduced, as the open-chain form resulting from T3P® can also activate the phosphinic acid. In addition to the esterification of phosphine acids, the T3P® reagent may also be used for amidations. The reaction of 1-hydroxy-3-methyl-3-phospholene 1-oxide was performed at room temperature for 0.5–2 hours, depending on the nature of the amine. The expected amides were isolated in yields of 60–87% after chromatography.

α -Aminophosphonates are remarkable compounds, as the α -aminophosphonic acids obtained by their hydrolysis show structural similarity to α -amino acids therefore have enzyme inhibitory properties. Several methods are known for the preparation of α -aminophosphonates. The most important procedure is the Kabachnik–Fields condensation. In the simplest case, the starting materials of this three-component reaction are aldehydes, primary or secondary amines, and dialkyl phosphites, in special cases, trialkyl phosphites. The Kabachnik–Fields reaction was usually carried out in the presence of various catalysts, mainly Brønsted or Lewis acids, however, catalyst-free and solvent-free versions are also known. It was found that the condensation in the presence of T3P® reagent of aromatic aldehydes, aromatic amines, and triethyl phosphite took place fast in excellent yield. The electron withdrawing and donating substituents in the aromatic ring of the starting materials tolerated well the reaction conditions. Using this method, bis(α -aminophosphonates) were also prepared starting from terephthalaldehyde and 1,4-phenylenediamine.

β -Carbolines are a remarkable family of natural and synthetic heterocyclic compounds. Numerous β -carboline derivatives, for example vinpocetine and tadalafil show significant biological activities. Although many synthetic methods are known for the construction of the β -carboline scaffold, one of the simplest and classical one is the Bischler–Napieralski reaction. It was found that in the Bischler–Napieralski cyclization can be performed using the T3P® reagent instead of the toxic phosphoryl chloride (POCl₃) and the highly hygroscopic phosphorus pentoxide (P₂O₅). 3,4-Dihydro- β -carbolines were prepared starting from tryptamine and carboxylic acids. In this case, T3P® participates first in the formation of the amide bond, and then in the Bischler–Napieralski reaction. The acylation and cyclization were carried out in ethyl acetate under microwave conditions at 120–150 °C. In this one-pot manner, the expected products, 3,4-dihydro- β -carbolines were obtained in good yields. Both aliphatic and aromatic carboxylic acids proved to be useful, and the functional groups tolerated well the reaction conditions.