CZU: 544.47:547.913 https://doi.org/10.59295/mabt2026.14

SINTEZA ȘI STUDIUL PROPRIETĂȚILOR CATALITICE ALE DIOXA-AZAHIDROFOSFIȚILOR DIN (+)-3-CARENA

Sergiu COJOCARI, Fliur MACAEV

Institutul de Chimie al Universității de Stat din Moldova

Rezumat

Lucrarea abordează sinteza și evaluarea hidrofosforanilor derivați din (+)-3-carenă ca liganzi chirali în cataliza asimetrică. Prin transformări oxidative și reacții ulterioare, au fost obținuți compuși de tip spiro-hidrofosforan, caracterizați prin metode spectroscopice (IR, RMN). Aceștia au fost utilizați în sisteme catalitice pe bază de paladiu pentru reacții de sulfonilare alilică și aminare. Rezultatele indică o influență limitată a timpului de complexare asupra randamentului produselor racemice, dar evidențiază apariția inducției asimetrice (până la 37% ee) în condiții optime. De asemenea, natura aminei și solventul influențează semnificativ conversia și selectivitatea. Studiul demonstrează potențialul hidrofosforanilor ca liganzi eficienți în cataliza asimetrică, oferind perspective pentru dezvoltarea unor sisteme catalitice performante.

Cuvinte-cheie: monoterpena (+)-3-carenă, hidrofosfiți, reacții catalizate de Pd, reacții asimetrice.

SYNTHESIS AND STUDY OF THE CATALYTIC PROPERTIES OF DIOXO-AZA-HYDROPHOSPHITES DERIVED FROM (+)-3-CARENE

Abstract

The paper addresses the synthesis and evaluation of hydrophosphoranes derived from (+)-3-carene as chiral ligands in asymmetric catalysis. Through oxidative transformations and subsequent reactions, spiro-hydrophosphorane-type compounds were obtained and characterized by spectroscopic methods (IR, NMR). These compounds were employed in palladium-based catalytic systems for allylic sulfonylation and amination reactions. The results indicate a limited influence of complexation time on the yield of racemic products, while highlighting the occurrence of asymmetric induction (up to 37% ee) under optimal conditions. Furthermore, the nature of the amine and the solvent significantly affects conversion and selectivity. The study demonstrates the potential of hydrophosphoranes as efficient ligands in asymmetric catalysis, providing perspectives for the development of high-performance catalytic systems.

Keywords: monoterpene (+)-3-carene, hydrophosphites, Pd-catalyzed reactions, asymmetric reactions.

Introducere

Sinteza stereoselectivă a compușilor chirali reprezintă o direcție principală a sintezei organice moderne. Se preconizează că, în secolul actual, utilizarea substanțelor organice chirale în chimia farmaceutică și în industria parfumurilor, precum și în producerea pesticidelor și a aditivilor alimentari sub formă racemică va fi exclusă sau, cel puțin, redusă la minimum. Succesul în crearea unui catalizator metalocomplexic foarte eficient depinde aproape în totalitate de alegerea corectă a ligandului chiral, iar eficiența acestuia este determinată în mare măsură de selectarea adecvată a sintonei chirale inițiale. Acest lucru este pe deplin valabil pentru compușii optici activi care conțin fosfor, ce determină în mare măsură imaginea actuală a sintezei catalitice asimetrice. Deși poziția dominantă este ocupată încă de fosfinele chirale, tot mai mulți cercetători se orientează spre utilizarea compușilor de tip fosfit (ponderea fosfiților nu depășește 15% din numărul total al ligandilor chirali care conțin fosfor cunoscuți). Hidrofosforanii reprezintă o clasă versatilă de compuși ai fosforului(V) penta-coordonați, care includ structuri monociclice, biciclice și triciclice și care, în pofida absenței centrilor donori tradiționali cu perechi de electroni neparticipante, demonstrează diverse posibilități de coordonare de tip P-, N-, P,N- sau P,O-.

În mod tradițional, în sinteza fosfiților cu atomi de fosfor stereogeni sunt utilizate diamine, aminoalcooli și bis-naftoli. Una dintre cele mai practice abordări pentru realizarea unor astfel de sinteze se bazează pe transformările unor compuși naturali optici activi accesibili, de exemplu monoterpena (+)-3-carenă **1**.

Printre cele mai importante avantaje ale ligandilor de tip fosfit se numără π-aciditatea lor pronunțată, stabilitatea oxidativă, precum și accesibilitatea sintezei și costul redus.

Materiale și metode

Cu scopul determinării structurii compușilor sintetizați, a fost utilizată o gamă largă de metode fizico-chimice de cercetare și caracterizare. Temperaturile de topire au fost determinate cu ajutorul aparatului „Boetius". Spectrele IR au fost înregistrate la spectrofotometrul „Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR". Spectrele RMN de ^{1}H, ^{13}C și ^{31}P au fost înregistrate la spectrometrul „Avance III Bruker 400", care funcționează la un câmp magnetic constant de 9,4 T. Monitorizarea procesului reacțiilor s-a realizat cu ajutorul cromatografiei în strat subțire (CSS) pe plăci de Silufol, developate în vapori de I_2. Pentru cromatografia pe coloană s-a utilizat silicagel L 100/400 μm sau silicagel 60 Fluka. Substanțele și reagenții chimici utilizați sunt disponibili comercial și au fost folosiți fără purificare suplimentară. (+)-3-carena **1** a fost procurată de la firma Sigma Aldrich.

Metoda de obținere a caran-3,4-diolului 2.

La o soluție de (+)-3-carenă **1** (12,0 g, 8,8 mmol) într-un amestec de 240 ml tert-butanol și 120 ml apă, sub agitare intensă și la temperatura de 5–10 °C, s-a adăugat picătură cu picătură, timp de 2,5 ore, o soluție de permanganat de potasiu (17,29 g, 10,9 mmol) în 360 ml apă. Amestecul reacțional a fost agitat încă o oră. Reacția a fost monitorizată prin cromatografie în strat subțire (CSS). Precipitatul format a fost filtrat, iar filtratul a fost concentrat în vid, apoi saturat cu 100 g NaCl și extras cu acetat de etil. Extractele organice reunite au fost spălate cu soluție saturată de NaCl și uscate pe Na_2SO_4. Reziduul obținut după îndepărtarea solventului a fost supus cromatografiei pe coloană pe silicagel (benzen – 20% eter). S-au obținut 7,82 g din compusul **2** sub formă de produs cristalin alb. Randament 47%. $[\alpha]D^{22}$ +12,7 (c 1,5, $CHCl_3$), p.t. 62–64 °C. Ref. [1] [α]D +12,8, p.t. 69–70 °C.

Metoda de obținere a amidofosfitului 3

Amestecul de 3,4-diol **2** (1,70 g, 0,01 mol) și $P(NEt_2)_3$ (2,47 g, 0,01 mol) a fost agitat la 120°C timp de 40 min. Apoi amestecul de reacție a fost agitat în vid (10 mm Hg) la 80°C timp de 30 min, după care a fost distilat în vidul pompei de ulei (0,8 mm Hg), obținându-se un ulei incolor. Randament: 66%. T_f: 78–85°C (0,8 mm Hg). Ref. [3]: T_f 81–82°C (0,8 mm Hg).

Metoda de obținere a hidrofosforanei 4

După amestecarea timp de 2 ore a unui amestec de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (890 mg, 10 mmol) și 2,46 g (10 mmol) de reactiv fosforilant **3** la 120 °C în curent de argon, amestecul a fost agitat în continuare timp de 30 minute în vid (10 mm Hg) la 100 °C. Reziduul a fost distilat în vid (1 mm Hg), colectându-se fracția cu punctul de fierbere 125–127 °C. S-au obținut 1,5 g de ulei vâscos incolor **5**. Randament: 57%. Structura compusului **5** este confirmată pe baza analizei elementare și a datelor spectrale: $C_{15}H_{28}NO_2P$, *Calculat,(%)*: C, 62.97; H, 10.05; N, 5.11; O, 11.11; P, 10.76. *Stabilit,(%):* C, 63.13; H, 9.89; N, 4.91; O, 11.21; P, 10.85. IR (ν,cm^{-1}): 1377 (gem-dimetil), 2341, 2374 (P-H), 3456 (N-H). Spectrul RMN ^{31}P (162.0 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm, *J*/Hz): -44,63 (d, $^{1}J_{PH}$=733.02), -41,13 (d, $^{1}J_{PH}$=738.1).

Metoda de obținere a complexelor de paladiu 5*

***** (Date din cercetări comune cu grupul prof. K. N. Gavrilov de la Universitatea de Stat din Riazan „S. A. Esenin").

O soluție a ligandului corespunzător (1 mmol) în CH_2Cl_2 (20 ml) a fost adăugată picătură cu picătură la soluția agitată de $[Pd(alil)\text{-}Cl]_2$ (raport molar P/Pd = 1(2)/1) în același solvent (20

ml) la 20 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la 20 °C timp de 30 min. Apoi excesul de solvent a fost îndepărtat în vid (40 mm Hg), iar la reziduul obținut s-au adăugat 10 ml de hexan. Precipitatul format a fost separat prin centrifugare, spălat cu eter (2 × 10 ml) și uscat în vid (2 mm Hg).

O soluție de $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,503 ml, 4 mmol) în $CHCl_3$ (3 ml) a fost adăugată picătură cu picătură la soluția complexului de paladiu obținut mai sus (165 mg, 4 mmol) în $CHCl_3$ (3 ml).

Amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 min. Apoi solventul a fost îndepărtat sub vid (40 mm Hg), iar la reziduu s-a adăugat eter (10 ml). Precipitatul obținut a fost separat prin centrifugare, spălat cu eter (2 × 5 ml) și uscat în vid (1 mm Hg), obținându-se compusul sub formă de substanță solidă galbenă.

Rezultate și discuții

Anterior s-a demonstrat că fosfiții pe bază de (+)-3-carenă 1 reprezintă un tip important de agenți de transfer al chiralității pentru cataliza asimetrică, însă exemple de spiro-hidrofosforani de tip caranic nu erau cunoscute până atunci [1-5].

Pentru sinteza hidrofosforanilor s-a pornit de la produsele transformării oxidative a monoterpenei **1**. S-a stabilit că încălzirea fosfitului **3** [3] cu 2-amino-2-metilpropan-1-ol la 120 °C în flux de argon conduce la formarea spiro-hidrofosforanilor **4** (Figura 1). În spectrul IR al produsului de reacție se observă benzi de absorbție caracteristice: pentru legătura P–H în regiunea 3456 cm^{-1}, precum și o bandă caracteristică grupării gem-dimetil în regiunea 1377 cm^{-1}. În spectrul RMN ^1H al probei investigate apar patru seturi de semnale caracteristice ale grupării gem-dimetil, ceea ce indică faptul că produsul reprezintă un amestec de compuși **4**. Analiza datelor de spectroscopie RMN ^{31}P pentru centrul stereogenic al fosforului indică prezența semnalelor la: δ_P −46,79 ppm, δ_P −44,05 ppm, δ_P −42,09 ppm și δ_P −43,19 ppm.

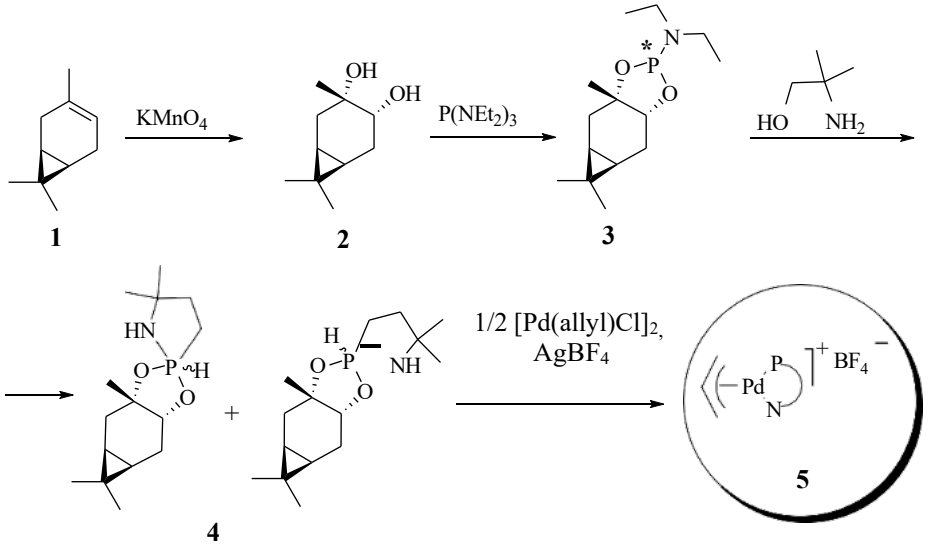


Figura 1. Schema sintezei liganzilor 4 din (+)-3-carenă

În funcție de raportul ligand 4/Pd și de timpul de complexare, a fost înregistrat un nivel diferit al randamentului produselor 7 și 8 (Figura 2) în reacțiile de sulfonilare alilică catalizată și alchilare a (E)-1,3-difenilalilacetatului **6.**

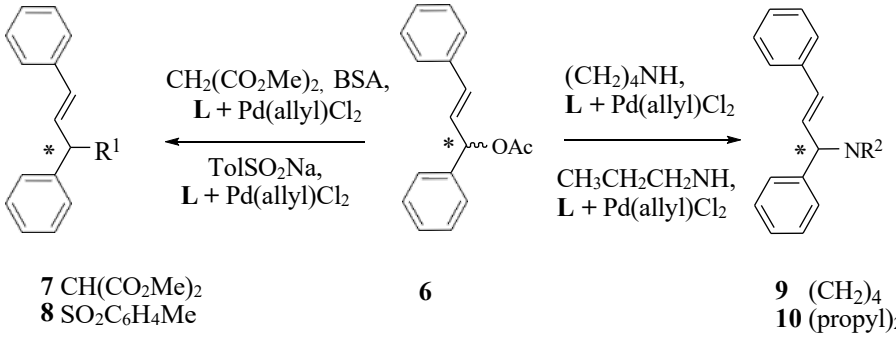


Figura 2. Reacția de sulfonilare alilică catalizată și alchilare a (E)-1,3-difenilalilacetatului 6

Creșterea timpului de complexare de la 40 de minute la 24 de ore și, respectiv, 30 de zile a determinat o majorare nesemnificativă a randamentului produsului racemic 7, valorile obținute fiind de 48%, 54% și 60%.

S-a evidențiat existența unei inducții asimetrice (până la 37% ee) în procesul de formare a compusului (E)-(3-tosilprop-1-en-1,3-diil)dibenzena **8**, la un raport molar de 2:1 între hidrofosforanul **4** și complexul $[Pd(allyl)Cl]_2$, în soluție de CH_2Cl_2.

Eficiența diferențiată a sistemelor catalitice bazate pe hidrofosforan a fost observată în reacțiile de aminare cu pirolidină și dipropilamină. În cazul utilizării dipropilaminei, s-a obținut exclusiv produsul racemic **10**, conversia substratului inițial 6 atingând până la 57%.

O creștere marginală a conversiei, până la 59%, concomitent cu o inducție asimetrică de 17% ee pentru produsul țintă **9**, a fost înregistrată atunci când reacția de aminare a fost realizată în soluție de THF, la un raport molar de 2:1 între hidrofosforanul **4** și complexul $[Pd(allyl)Cl]_2$.

Concluzii

În concluzie, studiul demonstrează că hidrofosforanii de tip caranic, obținuți din (+)-3-carenă, reprezintă o clasă promițătoare de liganzi chirali pentru cataliza asimetrică pe bază de paladiu. Metodologia de sinteză elaborată permite obținerea acestor compuși în randamente moderate, structura lor fiind confirmată prin metode spectroscopice moderne. Rezultatele experimentale evidențiază faptul că parametrii de reacție, precum timpul de complexare, raportul ligand/metal, natura nucleofilului și solventul, influențează în mod diferit randamentul și selectivitatea proceselor catalitice. Deși creșterea timpului de complexare are un impact limitat asupra randamentului, s-au obținut valori notabile ale inducției asimetrice, de până la 37% ee. Aceste rezultate confirmă potențialul hidrofosforanilor în dezvoltarea unor sisteme catalitice eficiente și deschid perspective pentru optimizarea ulterioară a performanțelor stereoselective.

Mulțumiri:

Acest studiu a fost susținut de proiectul de cercetare „Studiul chimic al metaboliților secundari din surse naturale locale și valorificarea potențialului lor aplicativ prin extinderea diversității moleculare cu funcționalitate multiplă (MetNatVal)”, nr. 010601, finanțat de Ministerul Educației și Cercetării al Republicii Moldova**.**

Autorii își exprimă recunoștința față de profesorul K. N. Gavrilov de la Universitatea de Stat din Riazan „S. A. Esenin” pentru desfășurarea cercetărilor comune.

Referințe:

1. Roth, D., Thorwart, T., Douglas, C., Greb, L. Bis(amidophenolato)phosphonium: Si-H Hydride Abstraction and Phosphorus-Ligand Cooperative Activation of C-C Multiple Bonds. *Chemistry*, 2023, 29(8), e202203024. DOI: 10.1002/chem.202203024.

2. Krasowska, D., Chrzanowski, J., Kiełbasiński, P., Drabowicz, J. Chiral Hypervalent, Pentacoordinated Phosphoranes. *Molecules*, 2016, 21(11), 1573. DOI: 10.3390/molecules21111573.
3. Benetsky, E. B., Zheglov, S. V., Grishina, T. B., Macaev, F., Bet, L. P., Davankov, V. A., Gavrilov, K. N. Various P*-chiral phosphite-type ligands: their synthesis, stereochemistry and use in the Pd-catalysed allylation. *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 8326–8330.
4. Gavrilov, K. N., Benetsky, E. B., Grishina, T. B., Zheglov, S. V., Rastorguev, E. A., Petrovskii, P. V., Macaev, F., Davankov, V. A. Diastereomeric P*-chiral diamidophosphites with terpene fragments in asymmetric catalysis. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, 18, 2557–2564.
5. Gavrilov, K. N., Polosukhin, A. I., Bondarev, O. G., Lyubimov, S. E., Lyssenko, K. A., Petrovskii, P. V., Davankov, V. A. Synthesis and properties of pentacoordinated phospha derivatives of iso-leucinol: A rare example of using of hydrophosphoranes as ligands in asymmetric catalysis. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2003, 196(1–2), 39–53. DOI: 10.1016/S1381-1169(02)00633-7.

Date despre autori:



Sergiu COJOCARI, cercetător științific, Institutul de Chimie al Universității de Stat din Moldova
e-mail: sergiu.cojocari@sti.usm.md
ORCID: 0000-0001-6825-5390



Fliur MACAEV, Membru corespondent al AȘM, doctor habilitat în științe chimice, Institutul de Chimie al Universității de Stat din Moldova, profesor cercetător
e-mail: fliur.macaev@sti.usm.md
ORCID: 0000-0002-3094-1990