

Avizat
Rector,
Prof. Dr. Ioan Panzaru

Autoritatea Nationala pentru Cercetare Stiintifica

Contract nr. 372/26.04.2010

Denumire contractor: Universitatea din Bucuresti

Denumirea proiectului: **Sinteze si hidrogenari catalitice de aminoacizi nesaturati prochirali**

Denumirea etapei (conform planului de realizare a proiectului): **Sinteza unei varietati de derivati prochirali ai biciclo[2.2.2]octenei continind diferite tipuri de substituenti incluzand tetraalchil 1-(acilamino)biciclo[2.2.2]oct-7-ene-2,3,5,6-tetracarboxilati cu diferite stereostructuri, care vor fi ulterior transformati in derivatii tetrahidroximetil corespunzatori si in mesilatii lor - Etapa II**

Perioada raportata: **01.12.2010- 30.11.2011**

Valoare etapa: **2736.02 lei**

Parteneri participanti:

**Universitatea din Bucuresti, Facultatea de Chimie
University of Ljubljana, Slovenia**

Conform proiectului, conlucrarea celor doua colective de cercetare s-a concentrat pentru realizarea urmatoarelor obiectivele stiintifice:

1. Transformari ale unor derivati biciclo[2.2.2]octene ce includ deasemenea tetraralchil 1-(acylamino)biciclo[2.2.2]oct-7-ene-2,3,5,6-tetracarboxilati, ca potentiali intermediari pentru sinteza de molecule complexe (produsi naturali si compusi biologic ativi corespunzatori);
2. Realizarea de reactii la legatura dubla C=C in diferite modalitati selective (inclusiv enantioselective), hidrogenarea selectiva s.a.

În ultimii ani, un număr semnificativ de cercetări a fost redirecționat către dezvoltarea de noi tehnologii pentru procesele dăunătoare mediului înconjurător [1]. Cercetările recente în domeniul « chimiei verzi » au fost orientate către adoptarea de procese și metode care utilizează chimicale mai puțin toxice, produc o cantitate mai mică de compuși secundari și utilizează mai puțină energie [1]. Reacțiile accelerate de către microunde au atras atenția în mod considerabil în ultima decadă, putând fi dezvoltate sinteze eficiente în apă și în același timp ecologice pentru o gamă variată de produși organici [2]. Date recente de literatura legate de transformarea 2*H*-piran-2-onelor și a piran-2-onelor fuzionate menționează sintetiza unei serie de aminociclo[2.2.2]oct-7-ene care leagă inele heterociclice fuzionate în structura lor, precum unități de anhidrida maleică fuzionată [3] sau unități de succinimidă substituită fuzionată [3]. Transformarea 2,3:5,6 anhidridelor acidului biciclo[2.2.2]oct-7-ene-2*exo*,3*exo*,5*exo*,6*exo*-tetracarboxilic cu derivați hidrazinici au condus la obținerea succinimidelor fuzionate corespunzătoare [2q]. Chimia contemporană urmărește aplicarea cât mai frecventă a conceptului de economie de atom și de energie. Acest concept a condus la dezvoltarea unei reacții succesive de cicloadiție asistată de microunde urmată de hidrogenarea heterogenă [5], pâna în prezent fără precedent pentru obținerea derivaților complecși funcționalizați heteropoliciclici.

Sinteza substraturilor de tipul **3** a fost bazată pe reacția Diels-Alder [6] a 2*H*-piran-2-onelor **1** [3,7] cu maleimidele **2**. În baza rezultatelor obținute în chimia microundelor și în transformările derivaților piran-2-onelor [4,8], sinteza compusului **3** a urmat o cale « verde » folosind avantajele activării cu microunde. Datele de literatură în acest domeniu arată că aceste sinteze se realizează în condiții dure [3, 4, 8c,d]. Astfel, cicloadiția anumitor piran-2-one fuzionate cu maleimide se realizează în decalină sau toluen adus la fierbere în condiții de selectivitate redusă [4].

I.1.1. Partea experimentală

Un amestec de 2*H*-piran-2-onă **1** (1 mmol) și maleimida **2** substituită la azot (2,1 mmoli) dizolvați în 3 mL de apă distilată a fost iradiat în echipamentul care generează microunde focalizate pentru timpul specificat (temperatura finală a fost setată la 150 °C,

puterea la 100 W, iar timpul de încălzire la 3 minute). Profilele de temperatură, putere și cele de presiune sunt redată în Figura 1. După iradiere, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, iar precipitatul solid a fost filtrat și spălat cu apă (0,5-1 mL). Solidul brut obținut după iradierea cu microunde a fost cristalizat din EtOH.

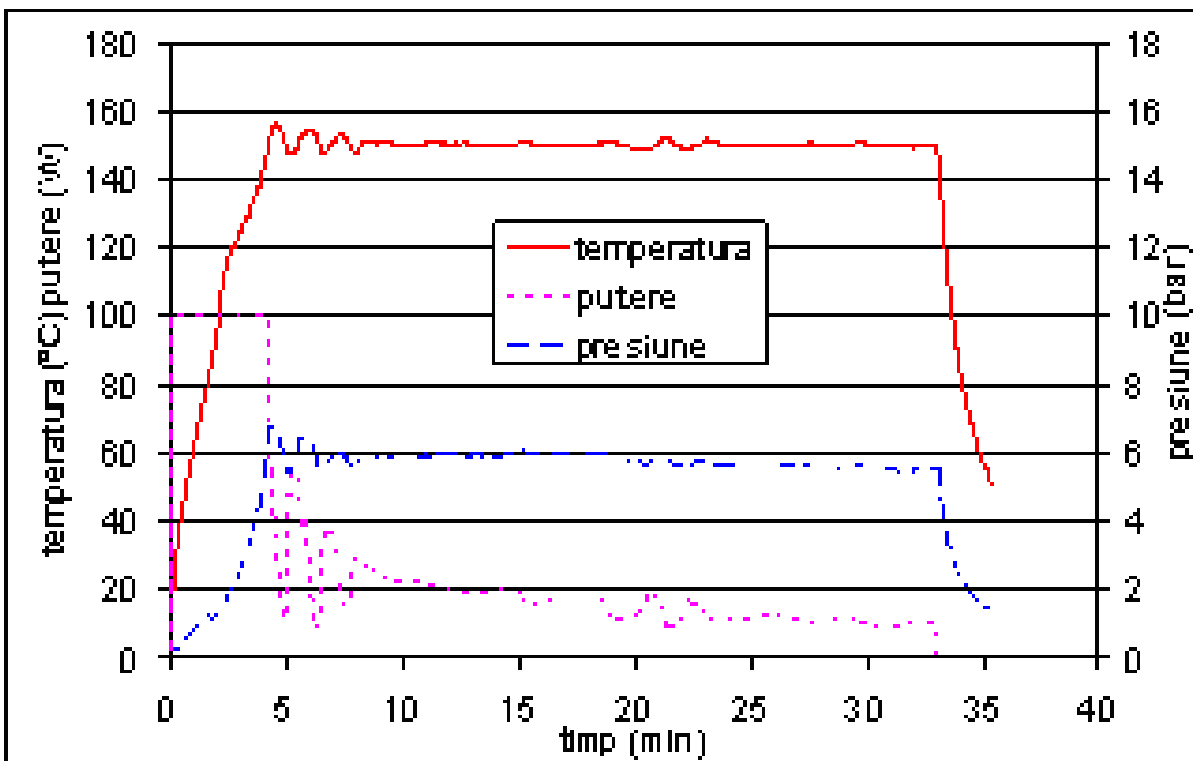


Figura 1. Profilele tipice pentru temperatură (linie continuă), putere (linie punctată) și presiune (linie întreruptă) pentru reacția de iradiere cu microunde a compusului **1b** cu maleimida **2b**.

Reacțiile la microunde au fost realizate în aer utilizând o unitate cu microunde (Corporația CEM, Matthews NC). Aparatul constă într-un sistem care generează o putere continuă, focalizată de microunde, care poate fi selectată de la 0 la 300 W. Reacțiile au fost realizate în reactoare de sticlă închise cu septum (capacitate 10 mL). Presiunea a fost controlată de o celulă conectată la reactor prin septum. Temperatura din reactor a fost monitorizată utilizând un controlor de temperatura infraroșu calibrat, montat în interiorul vasului de reacție. Amestecul reacțional a fost omogenizat cu un agitator magnetic acoperit cu teflon introdus în reactor. Profilele de temperatură, presiune și putere au fost

înregistrate utilizând un software disponibil comercial, pus la dispoziție de către comerciant.

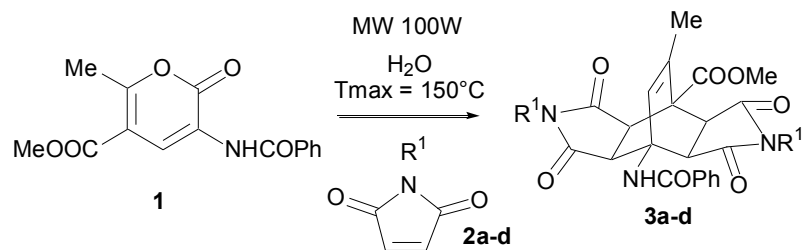
Punctele de topire au fost determinate într-o microbaie Kofler și sunt necorectate. Spectrele ^1H RMN au fost înregistrate cu un spectrometru Bruker Avance DPX 300 la 29 °C, la 300 MHz utilizând ca standard intern TMS. Spectrele ^{13}C RMN au fost înregistrate cu același instrument la 75 MHz și au avut ca referință linia centrala a semnalului solventului (DMSO- d_6 triplet la $\delta = 39.5$ ppm). Constantele de cuplare (J) sunt date în Hz. Spectrele IR au fost obținute cu un spectrometru Bio-Rad FTS 3000MX (au fost preparate pastile KBr pentru toți producții). Spectrele MS au fost înregistrate cu un instrument VG-Analytical AutoSpec Q. Analizele elementale (C, H, N) au fost realizate cu un analizor Perkin Elmer 2400 CHN. Cromatografia în strat subțire a fost realizată pe plăcuțe Fluka de silice. Decalina a fost utilizată ca amestec de *cis*- și *trans*-decahidronaftalene disponibilă comercial.

I.1.2. Rezultate și discuții

Metodologia aleasă este o metodologie eficientă și curată pentru prepararea de compuși **3** din compușii **1** și **2** (Tabelul 1) și se bazează pe reacții accelerate de microunde într-un amestec apos (sau în condiții anhidre). În ciuda solubilității scăzute în apă a substraturilor **1**, cicloadiția a fost completă după 45 de minute de iradiere cu microunde la 150 °C (Tabelul 1) cu obținerea de derivați biciclici **3** cu un randament ridicat.

În unele cazuri, precum cel al compusului **3a** (Tabelul 1, intrarea 1) utilizarea apei nu a fost avantajoasă. În aceste condiții s-a obținut un amestec complex de produși care include și compusul **3a**. Din acest motiv, reacțiile au fost realizate în condiții anhidre, iar produșii rezultați au cristalizat în etanol. Sinteza convențională a celorlalți cicloaducți, precum **3b**, necesită temperaturi și timpi de reacție mai mari (decalină adusă la fierbere, p.t. 189-191 °C, 90-120 min) rezultând în randamente între 79% și 81%.

Tabelul 1. Cicloadiția Diels-Alder a maleimidelor la 2*H*-piran-2-one asistată de microunde.



Crt.	2 <i>H</i> -piran-2-one 1	Maleimide 2 R ¹	t [min]	Produs 3	Randament [%] ^a
1	COMe, Me (1a)	H (2a)	20 ^b	3a	82 ^c
2	COMe, Me (1a)	Me (2b)	30	3b	87
3	COMe, Me (1a)	Et (2c)	30	3c	92
4	COMe, Me (1a)	Ph (2d)	30	3d	94

^a randament izolat, ^b în condiții fără solvent, ^c cristalizare cu EtOH.

Când soluția apoasă de **1a** și **2c** a fost încălzită la reflux, doar 60% din materia primă a 2*H*-piran-2-onei **1a** a fost transformată în **3c** (ceea ce a rămas în urma reacției a fost compusul **1a** neschimbat) după un timp de reacție de două ore. Avantajele lucrului în condiții de iradiere cu microunde sunt evidente. În aceste condiții, partea experimentală a constat doar în răcirea reacției la temperatura camerei și filtrarea produsului precipitat. Este deasemenea de notat că biciclo[2.2.2]octenele rezultate, conținând o grupare amino liberă sau protejată în puntea de legătură, ca și biciclo[2.2.2]octenele analoage au fost foarte rar descrise în literatură.

Hidrogenarea biciclo[2.2.2]octenelor cu catalizatori de Rh

I.2.1. Partea experimentală

I.2.1.1. Prepararea catalizatorilor Rh-ligand imobilizați pe hidrotalcit

Heterogenizarea complexului Rh/TPPTS și Rh/*m*-TPPTC a fost realizată utilizând două tipuri de hidrotalciți, notați **LDH1** (Zn₃AlCl) și **LDH2** (Co₂FeCO₃).

A. Sinteza hidrotalciților

Ambii hidrotalciți au fost preparați conform metodelor descrise în literatură [9]. **LDH1** (Zn₃AlCl) - O soluție apoasă (200 mL) conținând 0,15 moli de ZnCl₂ anhidră și 0,05 moli de AlCl₃ anhidră a fost adăugată lent unei soluții 2M de NaOH, sub agitare puternică, la temperatura camerei, menținând pH-ul la o valoare de ≈ 7,0 adăugând în picătură o soluție apoasă de NaOH 50% (% de masă). După amestecarea soluțiilor dispersia solid-lichid a fost lăsată sub agitare timp de 2 zile la temperatura camerei. Suspensia albă obținută a fost apoi filtrată și spălată cu apă bidistilată degazată. Precipitatul gelatinos obținut s-a uscat în aer. Hidrotalcitul obținut a prezentat formula [Zn_{0,76}Al_{0,24}(OH)₂]Cl_{0,24} · 0,8 H₂O și o capacitate de schimb ionic de 1,1 mequiv.g⁻¹. **LDH2** (Co₂FeCO₃) - O soluție apoasă conținând 0,1 moli de Co(NO₃)₂·6H₂O și 0,05 moli de Fe(NO₃)₃·9H₂O a fost adăugată lent unei soluții conținând 0,25 moli Na₂CO₃·10H₂O, sub agitare puternică, la temperatura camerei, menținând pH-ul la o valoare de ≈ 10,0 adăugând în picătură o soluție apoasă de NaOH 50% (% de masă). După amestecarea soluțiilor dispersia solid-lichid a fost lăsată sub agitare timp de 2 h la temperatura camerei și mai apoi încălzită timp de 18 h la 60 °C (±2 °C). Precipitatul a fost filtrat, spălat cu apă bidistilată (până la eliminarea nitraților) și uscat la temperatura camerei peste noapte. Hidrotalcitul obținut a prezentat formula [Co_{0,66}Fe_{0,34}(OH)₂] (CO₃)_{0,17} · 0,5 H₂O și o capacitate de schimb ionic de 2,1 mequiv.g⁻¹.

B. Sinteza catalizatorilor Rh-ligand imobilizați pe hidrotalcit

B.1. Sinteza complexului Rh-ligand

Sintetiza complexului Rh-ligand a fost realizată în atmosferă inertă (argon) pentru a se evita oxidarea ligandului TPPTS sau *m*-TPPTC, anterior schimbului ionic. În toate

etapele s-a folosit apă degazată. Degazarea apei s-a realizat repetând de cinci ori următoarea procedură: evacuarea gazelor din apă s-a efectuat sub vid sub agitare continuă, după care s-a barbotat un flux de argon timp de un minut. Complexarea metalului s-a realizat adăugând la o soluție de $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ degazată $2,5 \times 10^{-3}$ M (50 mL) 1 mmol de TPPTS sau *m*-TPPTC, lăsând suspensia sub agitare timp de 12 h în atmosferă inertă.

B.2 Imobilizarea complexului Rh-ligand pe hidrotalciti

Prepararea catalizatorilor Rh-TPPTS/LDH (LDH1 sau LDH2) și Rh-*m*-TPPTC/LDH (LDH1 sau LDH2) a fost realizată utilizând metoda schimbului ionic, în aceeași atmosferă inertă. Soluției complexului rezultat după 12 ore de agitare a soluției descrise mai înainte, a fost adăugat 1 g hidrotalcit după care suspensia a fost lăsată din nou sub agitare pentru încă 24 h. În final suspensia a fost filtrată, iar solidul a fost spălat cu apă deionizată și uscat sub vid la temperatura camerei timp de 16 h.

1.2.1.2. Caracterizarea catalizatorilor

Caracterizarea catalizatorilor a fost efectuată utilizând mai multe tehnici. Compoziția chimică a catalizatorilor a fost determinată utilizând un echipament Spectro pentru ICP-AES.

Izotermele de adsorbție-desorbție ale N_2 pentru suporturilor de hidrotalcit au fost determinate la temperatura azotului lichid cu un aparat Micromeritics ASAP 2020. Înaintea măsurătorilor, probele au fost degazate la 150°C sub vid, pentru mai mult de 14 h. Suprafețele specifice au fost evaluate cu metoda Brunauer-Emmett-Teller (BET) într-un interval de presiune p/p_0 de 0,05-0,35. Curbele distribuției dimensiunii porilor au fost calculate din ramura de adsorbție a izotermelor folosind metoda Barrett-Joyner-Halenda (BJH), iar dimensiunea porilor a fost obținută din poziția picului curbei de distribuție.

Atât hidrotalcitii suport cât și catalizatorii schimbați ionic au fost caracterizați prin difracție de raze X (XRD) utilizând un difractometru de raze X, Siemens D5000 cu o sursă de Cu cu o radiație K_α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) cu o viteză de scanare de $0,1^\circ \text{ min}^{-1}$ într-un interval de 2θ de 10 - 80° .

Spectrele XPS au fost înregistrate cu un spectrometru Leybold Heraeus cu o sursă de Al (cu radiație K_{α}). Scala de energie a spectrometrului a fost calibrată utilizând ca referință picul Au $4f_{7/2}$ (energia de legătură 84,0 eV). Pentru calcularea energiilor de legătură a fost utilizat ca standard intern picul C 1s al componentei C-(C, H) de la 284,4 eV. Compoziția superficială a probelor investigate a fost determinată utilizând softul aparatului. Au fost analizate energiile de legătură atribuite nivelelor Rh 3d₅, Al 2p₃, Zn 2p₃, Co 2p₃, Fe 2p₃, O 1s, C 1s, P 2p₃, S 2p₃.

Analiza DRIFT a catalizatorilor a fost realizată cu un spectrometru Nicolet 4700 utilizând următorii parametrii: 200 de scanuri, intervalul de scanare între 600-4000 cm^{-1} , rezoluție de 4 cm^{-1} .

Analiza termică a urmărit curbele TG, care au fost înregistrate utilizând un echipament SETARAM 9216.18. Probele au fost încălzite în aer până la 900 °C cu o viteză de 10 °C min^{-1} .

1.2.1.3. Testele catalitice

Testele catalitice au fost realizate într-o autoclavă din oțel inoxidabil prevăzută cu agitare utilizând presiuni de H_2 între 20-40 atm, 30 mg catalizator și 30 mg substrat **3**, la temperaturi diferite. Toate experimentele au fost realizate în acetat de etil (AcOEt) ca solvent. Analiza produșilor de reacție a fost realizată cu un HPLC Knauer echipat cu o coloană chirală EC 150/4 RESOLVOSIL BSA-7 și un detector UV-Vis. Eluentul utilizat a fost 25% AcCN/75% H_3PO_4 0,1%.

Pentru scopuri analitice produșii **4** și **5** au fost separați prin cromatografie în strat subțire pe silica gel utilizând o soluție de AcOEt/ciclohexan (40/60) ca eluent. Identificarea componentelor a fost efectuată pe baza analizelor de ^1H -RMN și ^{13}C -RMN. Spectrele RMN au fost înregistrate cu un spectrometru Varian Gemini 300BB, operând la 300 MHz pentru ^1H și 75,5 MHz pentru ^{13}C .

I.2.2. Rezultate și discuții

I.2.2.1 Caracterizarea catalizatorilor Rh-ligand imobilizați pe hidrotalciți

Structura catalizatorilor și compoziția lor chimică a fost confirmată de analizele XRD, ICP-AES, DRIFT și spectroscopia XPS. Aceste tehnici au generat evidențe pentru intercalarea complexului Rh(I)-TPPTS între straturile hidrotalciților.

A. Caracterizarea hidrotalciților

Difractogramele de raze X pentru celor două materiale sintetizate notate LDH1 (Zn_3AlCl) și LDH2 (Co_2FeCO_3) prezintă linii de difracție caracteristice structurii hidrotalciților. Liniile de difracție au fost atribuite unei rețele hexagonale cu o simetrie romboedrică R3m. Intensitatea mare a principalelor linii de difracție, planurile (003) la $\sim 11-12^\circ 2\theta$, (006) la $\sim 23^\circ 2\theta$ și (012) la $\sim 34-35^\circ 2\theta$ arată că probele sunt bine cristalizate (Figura 2).

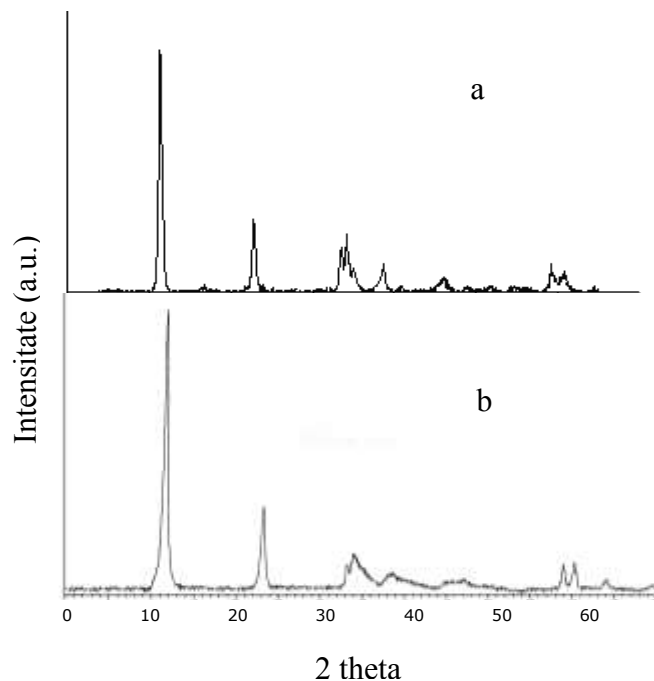


Figura 2. Difractogramele de raze X pentru LDH1: Zn_3AlCl (a) și LDH2: Co_2FeCO_3

B. Caracterizarea catalizatorilor Rh-ligand imobilizați pe hidrotalcit

După imobilizarea complexului prin schimb ionic, difractograma de raze X a hidrotalcitului LDH1, atât pentru complexul Rh/TPPTS cât și pentru Rh/*m*-TPPTC a indicat prezența a două faze distincte, cu structuri stratificate foarte bine ordonate, una conținând doar anionii Cl⁻ (faza/structura inițială, cu o anumită distanță interbazală d_{003}) și o a doua care conține ambele tipuri de anioni: anionii complexului Rh/TPPTS sau Rh/*m*-TPPTC și anionii Cl⁻ (cu o valoare mai mare a distanței interbazale d_{003} , cu liniile de difracție respective deplasate la valori 2θ mai mici). Cele patru armonice localizate la 2θ 5° (003), 13,5° (006), 28° (009) și 33° (012) atribuite fazei care conține atât anionii Cl⁻ cât și anionii complexului Rh-TPPTS sau Rh/*m*-TPPTC, pot fi identificate în imaginea lărgită corespunzătoare intervalului 2θ 5-30 din Figura 3. Planul de difracție (012) se suprapune peste planul (009) al hidrotalcitului inițial care conține anionii Cl⁻. Intensitatea picurilor atribuite fazei mixte care conține complexul Rh-TPPTS este scăzută, ceea ce indică o contribuție relativ mică a acestei faze și o cantitate scăzută a ionilor complex de Rh schimbați, comparativ cu anionii anorganici. Totuși, deplasarea observată a liniilor de difracție (003) la valori mai mici ale 2θ corespunde unei creșteri a distanței bazale d_{003} de la ~7.7 Å, în hidrotalcitul inițial la ~15.2 Å pentru hidrotalcitul schimbat ionic cu complexul de Rh. Valoarea distanței interbazale d_{003} de ~15.2 Å corespunde spațiului dintre straturi (galeria) plus lățimea unui strat din structura hidrotalcitului. Dacă se consideră că grosimea unui strat din structura unui brucit este de 4.8 Å, atunci înălțimea galeriei este de aproximativ 10-11 Å. Acest spațiu este suficient pentru a găzdui doar o moleculă de ligand (TPPTS sau *m*-TPPTC) și nu întreaga moleculă Rh-ligand. Astfel o penetrare parțială a acestui ligand în galerie poate fi vizualizată la colțurile unor tactoizi (mici grupuri) ale straturilor de LDH, așa cum poate fi văzut în Figura 4. Această structură, este de preferat în locul unei încărcări a întregii galerii, deoarece, în primul caz atomii de Rh sunt mult mai ușor accesibili de către molecule organice voluminoase. În cazul acesta, se conferă condiții ca toți atomii de Rh din complexul metal-ligand să participe la procesul catalitic.

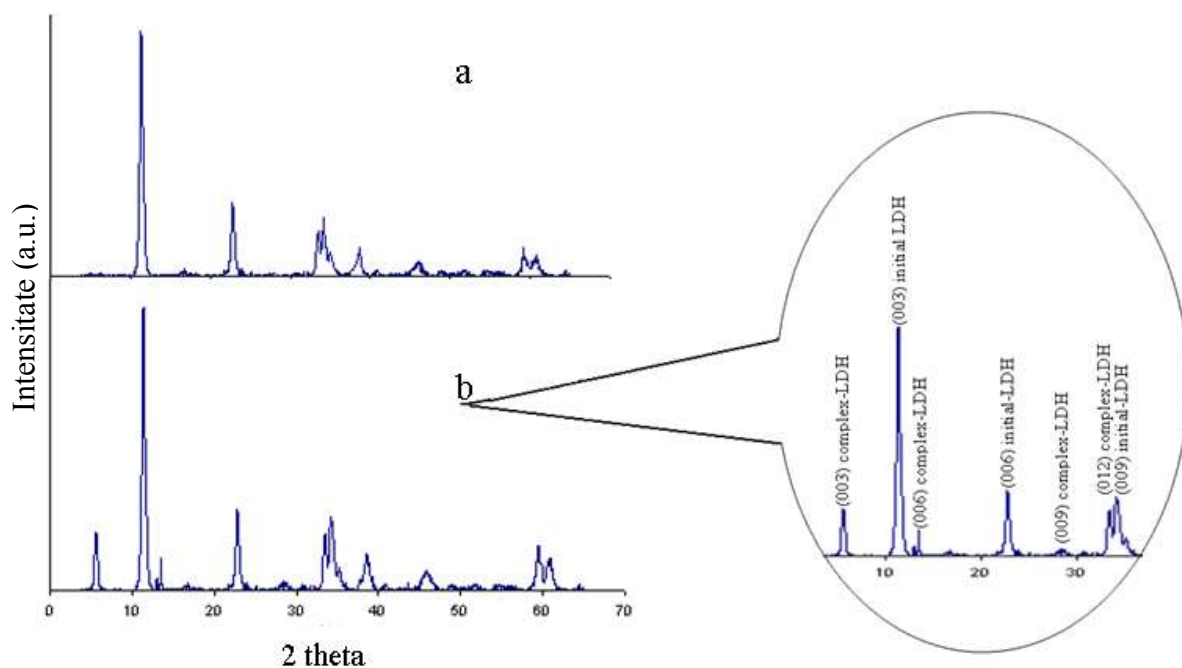


Figura 3. Difractogramele XRD ale hidrotalcitului LDH1: Zn_3AlCl (a) inițial și (b) schimbat ionic cu complexul Rh/TPPTS. Imaginea lărgită în intervalul 2θ între 5 și 30 grade prezintă patru armonice pentru faza mixtă care conține complexul Rh-TPPTS și anionii Cl^- și trei armonice corespunzătoare fazei inițiale care conține doar anioni anorganici.

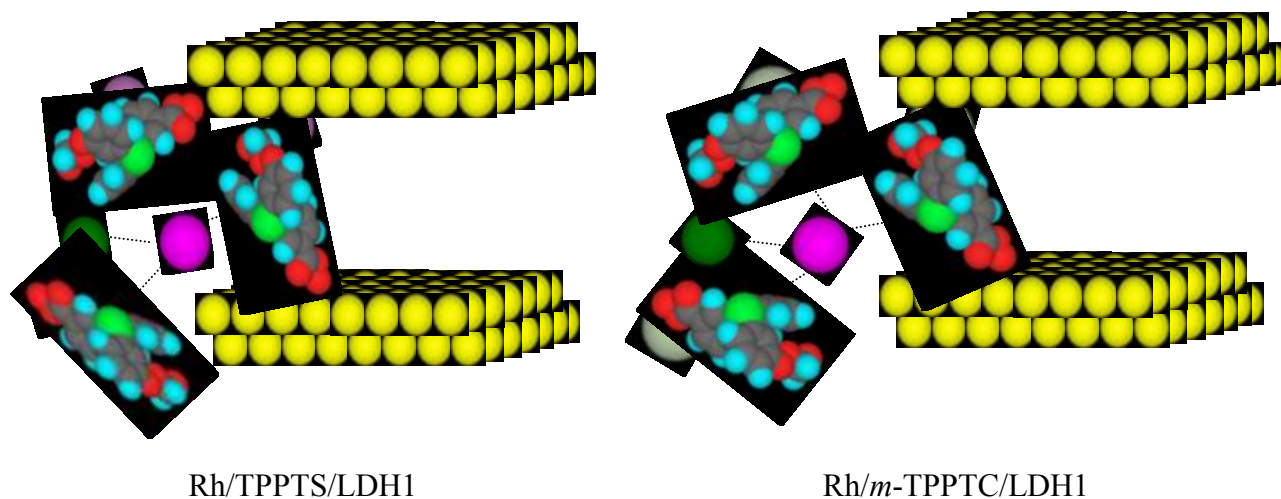


Figura 4. Complecșii Rh-TPPTS și Rh-TPPTC schimbați ionic la colțurile straturilor tactoidice ale hidrotalcitului LDH1 în urma inserției unui ligand în galerie.

Difractograma de raze X pentru LDH2 indică faptul că Co_2FeCO_3 rămâne neschimbat comparativ cu hidrotalcitul inițial indiferent dacă schimbul ionic s-a realizat cu complexul Rh/TPPTS sau cu Rh/*m*-TPPTC. Acest rezultat reprezintă o evidență că ligandul nu a pătruns între straturile hidrotalcitului inițial, fiind ancorat doar la colțurile tactoizilor, straturile de LDH2 rămânând neschimbate. Figura 5 vizualizează această comportare. Rezultatul nu este surprinzător având în vedere că anionii de schimb sunt anioni carbonați, greu schimbabili.

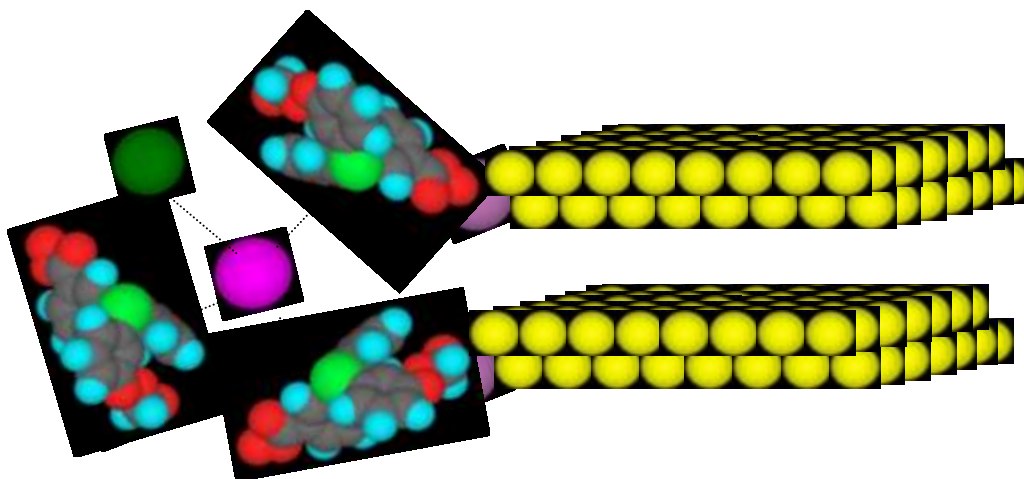


Figura 5. Complexului Rh-TPPTS schimbat ionic la colțurile straturilor tactoidice ale hidrotalcitului LDH2

Tabelul 2 prezintă compoziția chimică și suprafețele specifice ale catalizatorilor investigați. Cantitatea de TPPTS și *m*-TPPTC conținută a fost determinată prin analiză termică prin determinarea pierderilor de masă din catalizatori la încălzire. Imobilizarea complexului Rh(I)-TPPTS a determinat o scădere importantă a suprafeței specifice de cca. 50% față de valoarea originală a hidrotalcitului pur, chiar dacă structura acestor materiale nu a fost afectată de schimbul ionic (conform difractogramelor de raze X).

Tabelul 2. Compoziția chimică și suprafețele specifice ale catalizatorilor investigați

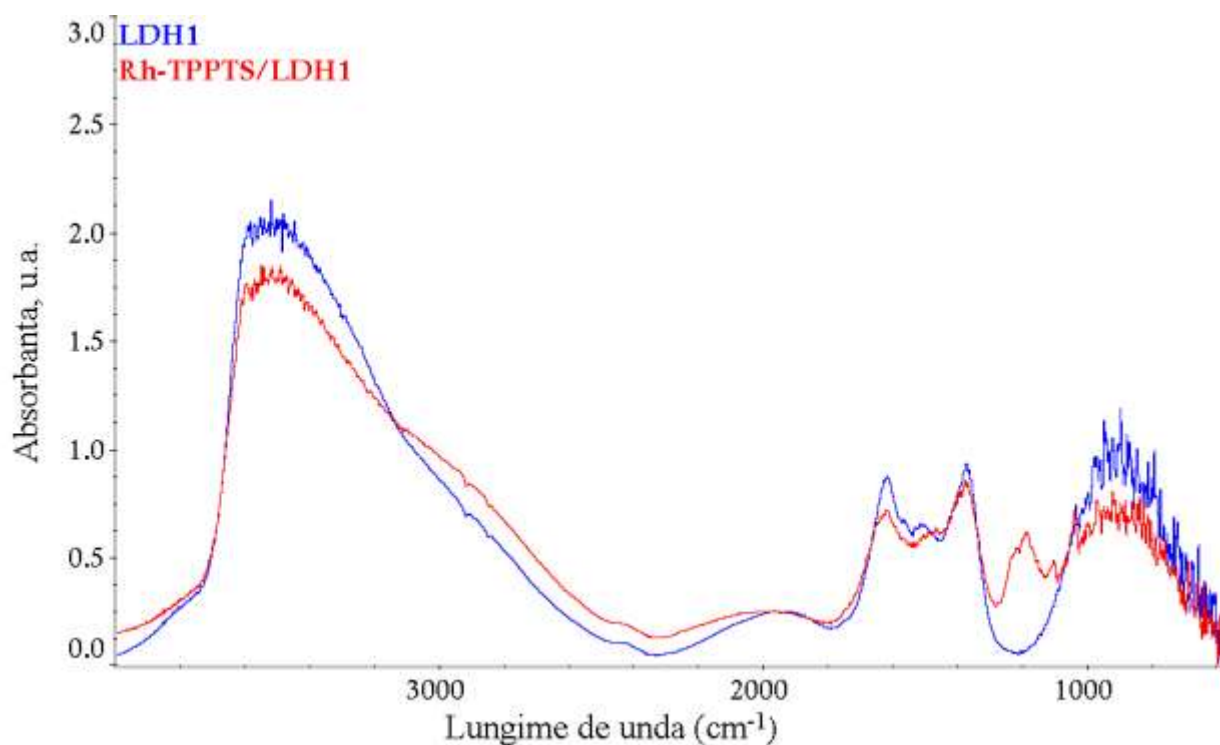
Catalizatori	Compoziția chimică							Suprafața specifică, m ² g ⁻¹
	Zn:Al	Rh:Al	Rh:Fe	Co:Fe	Rh, wt%	TPPTS, wt%	<i>m</i> - TPPTC, wt%	
LDH1	3	-	-	-	-	-	-	94
LDH2	-	-	-	2	-	-	-	90
Rh/TPPTS LDH1	3	0.43	-	-	2.51	41,9	-	51
Rh/TPPTS LDH2	-	-	0.12	2	2.51	42,3	-	48
Rh/ <i>m</i> - TPPTC LDH1	3	0.42	-	-	2,45	-	29,76	55
Rh/ <i>m</i> - TPPTC LDH2	-	-	0.14	2	2,47	-	29,53	65

Energiile de legătură atribuite nivelelor Rh 3d₅, Al 2p₃, Zn 2p₃, Co 2p₃, Fe 2p₃, O 1s, C 1s, P 2p₃, S 2p₃, sunt prezentate în Tabelul 3. Tabelul 3 redă deasemenea compoziția chimică a acestor catalizatori. Pentru hidrotalcitul inițial toate elementele au prezentat energii de legătură tipice speciilor oxidate. Imobilizarea complexilor prin schimb ionic nu a fost acompaniată de nici un fel de schimbare la nivelul energiilor de legătură. Această comportare a confirmat încă odată că structura materialelor inițiale (LDH) nu a fost afectată de schimbul ionic al complexului. Deasemenea, energiile de legătură ale Rh au corespuns stării de oxidare (I), acest rezultat dovedind faptul că în urma complexării starea de oxidare a metalului este conservată [10].

Tabelul 3. Energiile de legătură (XPS) și rapoartele atomice Rh:Zn și Rh:Co (XPS)

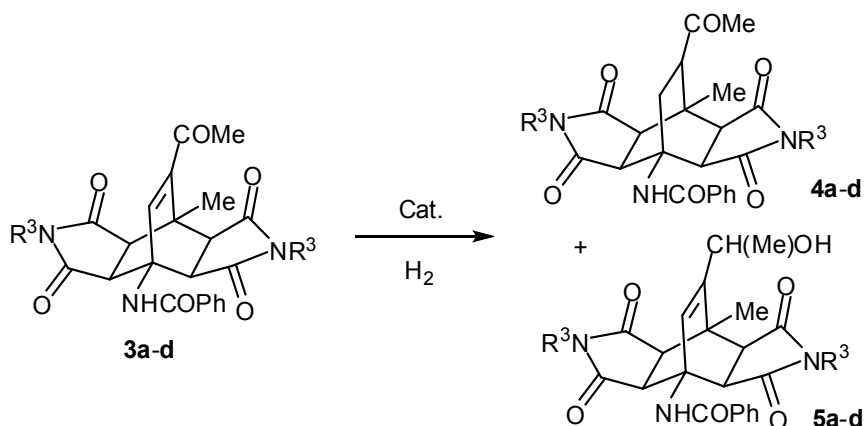
Catalizator	Energiile de legătură XPS, eV						Compoziția XPS	
	Al _{2p}	Zn _{2p₃}	Co _{2p₃}	Fe _{2p₃}	P _{2p}	Rh _{3d₅}	Rh:Zn	Rh:Co
LDH1	74.1	1021.7	-	-	-	-	-	-
LDH2	-	-	782.9	711.2	-	-	-	-
Rh/TPPTS LDH1	73.9	1021.6	-	-	132.6	308.2	0.052	-
Rh/TPPTS LDH2	-	-	782.9	711.2	132.6	308.2	-	0.041
Rh/ <i>m</i> -TPPTC LDH1	74,2	1021,6	-	-	132,5	308,1	0,055	-
Rh/ <i>m</i> -TPPTC LDH2	-	-	783,0	711,1	132,7	308,2	-	0,039

Analizele DRIFT au oferit informații adiționale despre imobilizarea complexului. Figura 6 prezintă spectrele DRIFT pentru hidrotalcitii ca atare și pentru catalizatorii formați în urma imobilizării (Rh(I)-TPPTS/LDH1). Benzile din intervalul spectral 1100-1300 cm⁻¹ corespund vibrațiilor S=O din TPPTS [11].

**Figura 6.** Spectrele DRIFT pentru hidrotalcitul inițial și catalizatorul schimbat ionic Rh-TPPTS/LDH1

I.2.2.2. Testele catalitice

Schema 5 descrie reacțiile evidențiate în hidrogenarea biciclo[2.2.2]octenelor **3** în prezența catalizatorilor Rh-ligand/LDH (ligand: TPPTS sau *m*-TPPTC). Hidrogenarea compușilor **3** reclamă o hidrogenare selectivă a punții de legătură C=C, păstrând intactă întreaga structură. Experimentele realizate în condiții omogene, în prezența complexului Rh-ligand (ligand: TPPTS sau *m*-TPPTC), atât în apă cât și în acetat de etil, au condus la conversii foarte scăzute (mai mici de 4%) pentru timpi de reacție de 96 h. Acest comportament poate fi explicat datorită insolubilității acestor substraturi în apă. În același timp acetatul de etil nu este un solvent tipic pentru catalizatorul Rh-ligand. Heterogenizarea acestui catalizator prin procedura de schimb ionic folosind hidrotalciți ca suport descrisă mai sus, a rezultat ca o soluție logică pentru această reacție.



Schema 5. Hidrogenarea biciclo[2.2.2]octenelor pe catalizatori Rh-ligand/LDH (R: H, Me, Et, Ph).

Studiile preliminare au considerat compușii **3a-d** care diferă doar prin natura substituentului de la N (R). Reacțiile s-au realizat în prezența catalizatorilor Rh-ligand/LDH (ligand: TPPTS sau *m*-TPPTC; LDH: LDH1 și LDH2; Tabelul 5 și 6). În această reacție catalizatorii comerciali Rh/C, Pd/C și Ir/C nu prezintă activitate catalitică în intervalul de temperatură și presiune investigat, indiferent de condițiile în care aceștia au fost preparați sau preactivați.

Rezultatele prezentate în Tabelul 5 arată clar că imobilizarea acestor complecși în hidrotalciți induce reacția de hidrogenare. Activitatea acestor catalizatori s-a tradus în

formarea compusului hidrogenat la legătura dublă C=C **4a-d** și a alcoolului **5a-d** (Tabelul 5).

Tabelul 5. Hidrogenarea biciclo[2.2.2]octenelor^a

Nr. Crt.	Catalizator	3	H ₂ [atm]	T [K]	Conversie [%] ^b	Selectivitate 4/5 [%] ^b
1	Rh-TPPTS/LDH1	3a	20	353	46	55
2	Rh-TPPTS/LDH1	3a	40	353	83	67
3	Rh-TPPTS/LDH1	3b	40	353	55	63
4	Rh-TPPTS/LDH1	3c	40	353	45	54
5	Rh-TPPTS/LDH1	3c	40	313	22	58
6	Rh-TPPTS/LDH1	3d	40	353	26	53
7	Rh-TPPTS/LDH2	3a	40	353	62	48
8	Rh-TPPTS/LDH2	3b	40	353	44	47

^a Condiții: substratul **3** (30 mg), catalizator (30 mg), EtOAc (8 mL), 24 h.

^b Determinat prin analize HPLC și RMN.

Presiuni mai ridicate conduc la o creștere a conversiei și selectivității în favoarea hidrogenării legăturii duble C=C pentru compusul **3a** (Tabelul 5, intrarea 2). Un comportament similar a fost observat pentru hidrogenarea cicloaducțiilor **3b-d** (Tabelul 5, intrările 3, 4 și 6), când selectivitatea a variat de la 53% până la 63%. Anticipând că o temperatură mai mare induce formarea de produși de cracare, reacția de hidrogenare a compusului **3c** s-a realizat la o temperatură mai mică (Tabelul 5, intrarea 5). În aceste condiții reacția de hidrogenare a fost încă posibilă, iar selectivitatea în compusul hidrogenat la dubla legătură C=C nu a fost semnificativ afectată.

Datele prezentate în același tabel arată că activitatea catalizatorului Rh/TPPTS/LDH1 este sensibilă la împiedicările sterice; un substituent mai voluminos (precum fenilul, Ph în **3d**) conduce la o scădere atât a activității cât și a selectivității (Tabelul 5, intrarea 6).

Compoziția chimică a hidrotalcitului influențează de asemenea semnificativ reacția de hidrogenare. În prezența catalizatorului imobilizat pe LDH2 are loc o scădere atât a

conversiei cât și a selectivității (Tabelul 5, intrările 7, 8). Co_2FeCO_3 (LDH 2) este un hidrotalcit mai puțin bazic decât Zn_3AlCl (LDH1), ceea ce înseamnă că interacțiile complexului Rh-ligand cu suportul sunt mai puțin importante, acest lucru generând o scădere a activității pentru sistemul care conține LDH2. Alte caracteristici pot deasemenea justifica acest comportament. Astfel, bazicitatea scăzută poate fi asociată cu o creștere a selectivității în compușii de cracare, ca rezultat al unui deficit în electronii transferați la ligand (Figura 16).

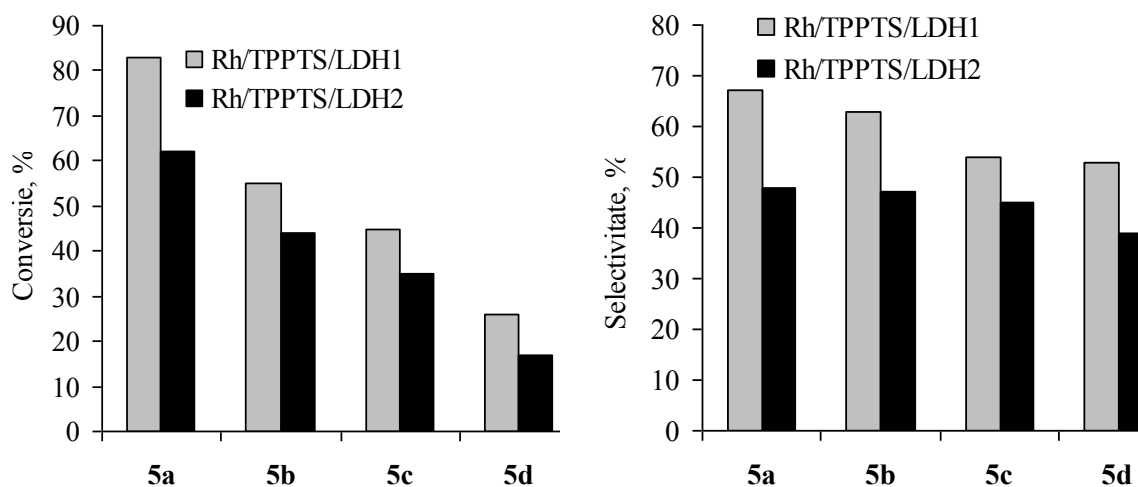


Figura 16. Efectul substituentului substratului și al suportului asupra conversiei și selectivității pentru catalizatorii Rh/TPPTS imobilizați pe LDH1 și LDH2.

Schimbând natura ligandului cu un ligand mai bogat în electroni precum *m*-TPPTC, s-a observat o scădere atât a conversiei cât și a selectivității (Tabelul 6). Este însă de subliniat că ambii liganzi prezintă o dependență similară față de substituenții de la atomul de N (R) (Figura 17). Acest comportament poate fi explicat dacă se iau în considerare proprietățile electronice intrinseci ale acestor liganzi. S-a arătat deja în studiile anterioare că ligandul *m*-TPPTC este mai bogat în electroni decât analogul său sulfonat [1], fapt care poate reprezenta un avantaj pentru reacțiile cu formare de legături C-C catalizate de un metal [1,12], dar care în același timp poate fi un dezavantaj pentru derivații sensibili la baze.

Tabelul 6. Hidrogenarea biciclo[2.2.2]octenelor^a

Crt.	Catalizator	3	Conversie [%] ^b	Selectivitate 4/5 [%] ^b
1	Rh/ <i>m</i> -TPPTC/LDH1	3a	46	60
2	Rh/ <i>m</i> -TPPTC/LDH1	3a	27	57
3	Rh/ <i>m</i> -TPPTC/LDH1	3b	21	53
4	Rh/ <i>m</i> -TPPTC/LDH1	3c	10	43

^a Condiții: substratul **3** (30 mg), catalizator (30 mg), AcOEt (8 mL), 24 h, 40 atm H₂, 353 K

^b determinat prin analiză HPLC și RMN.

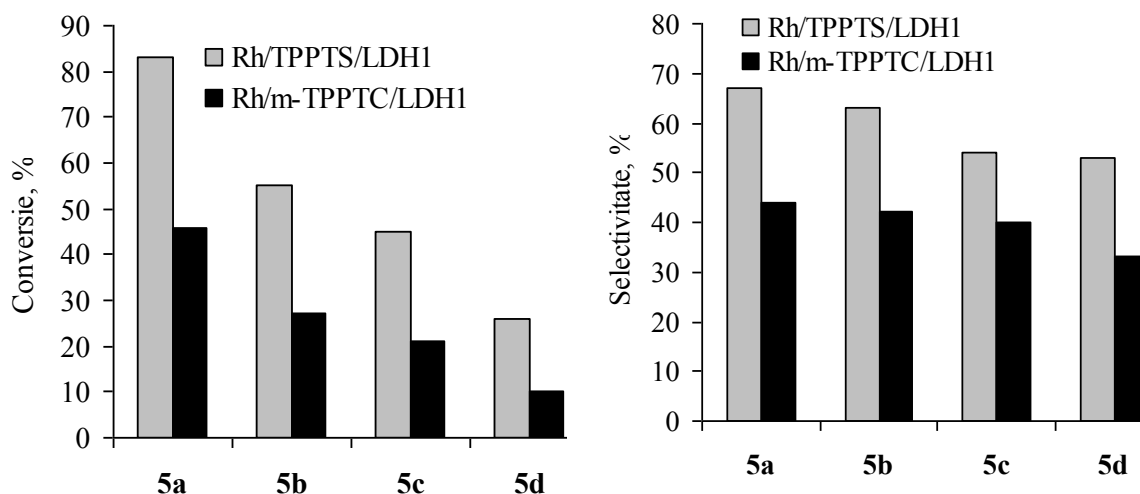


Figura 17. Efectul substituentului substratului și al ligandului asupra conversiei și selectivității pentru catalizatorii Rh/TPPTS/LDH1 și Rh/*m*-TPPTC/LDH1.

Una dintre condițiile la care trebuie să răspundă un astfel de catalizator este reciclabilitatea. Pentru a verifica această proprietate catalizatorii suportați au fost reciclați de 3 ori. Datele prezentate în Figura 18 arată că acest proces a avut loc fără pierderea semnificativă a activității și selectivității. După fiecare ciclu, catalizatorul a fost separat prin centrifugare fără nici un fel de tratament adițional.

Analizele ICP-AES ale catalizatorilor reutilizați au arătat că reacțiile au decurs fără un leaching evident al complexului de rodium immobilizat. Acest rezultat confirmă datele de caracterizare care au indicat faptul că, complexul de rodium se află immobilizat

între straturile hidrotalcitului prin legături puternice și nu prin simpla adsorbție pe suprafața externă a cristalitelor suportului.

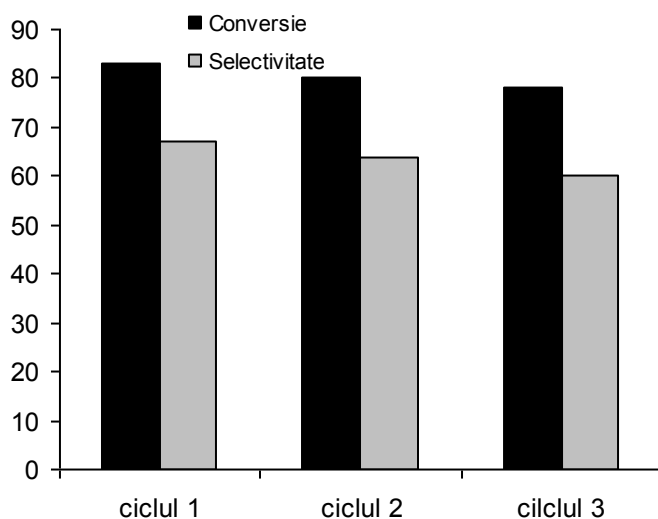


Figura 18. Testele de reciclare pentru hidrogenarea biciclo[2.2.2]octanului **3a** în prezența catalizatorului Rh/TPPTS/LDH1 (condițiile de reacție corespund intrării 2, Tabelul 5).

În concluzie, diferiți hidrotalciți: Mg_3Al -, Mg_3Ga -, Zn_2Al -, and Zn_2Ga -LDH au fost preparați și utilizați ca suport pentru imobilizarea complexului $Rh(TPPTS)_3Cl$. Imobilizarea acestui complex a avut loc cel mai probabil la colțurile tactoizilor din straturile hidrotalcitului, cu o penetrare parțială, individuală a ligandului TPPTS în galeriile acestuia, formându-se două faze stratificate, bine ordonate așa cum au fost evidențiate prin analizele de raze X. Această inserție a avut loc fără distrugerea structurii hidrotalcitului sau a complexului imobilizat. Suportul nu este inert față de această reacție, tipul de metal aflat în structura stratificată jucând un rol distinct în activitatea catalizatorului. Cel mai activ catalizator în această reacție a fost catalizatorul care a avut drept suport Mg-Al.

Obținerea de noi materiale hibride prin imobilizarea complexilor de Rh pe suport și utilizarea lor în aplicații catalitice este de un interes deosebit având în vedere aplicabilitatea industrială pe care o prezintă acești catalizatori. Heterogenizarea complexilor metal-ligand solubili în apă pe un suport solid este o procedură alternativă pentru a recupera și refolosi acești catalizatori în procese chimice. Astfel, sinteza de complecși Rh (Pd)- liganzi fosfinici solubili în apă și imobilizarea acestora prin procesul

de schimb ionic pe hidrotalciți constituie o metodă inovativă de obținere de catalizatori cu aplicații în reacții de hidrogenare a legăturii C=C și formare de legături C–C sau C–O.

Unul dintre progresele raportate în cataliza omogenă a fost descoperirea în 1960 a catalizatorilor de hidrogenare bazați pe complecși de Rh cu liganzi fosfinici, cunoscuți și sub numele de catalizatori Wilkinson ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$). Pentru a face posibilă imobilizarea sistemelor Me-ligand fosfinic pe suporturi de tipul hidrotalciți prin metoda de schimb ionic, a fost necesară utilizarea unor liganzi funcționalizați cu grupări sulfonice (TPPTS) sau carboxilice (*m*-TPPTC) (grupări care permit solubilizarea în apă a acestor liganzi). Schimbului ionic se realizează între anionii care se află între straturile hidrotalciților și anionul complexului Me-ligand.

Studiile efectuate au demonstrat sinteza în condiții blânde și eficiente a biciclo[2.2.2]oct-7-enelor, asistată de microunde, într-un amestec/suspensie apoasă.

Hidrogenarea biciclo[2.2.2]octenelor rezultate investigată în acest studiu în prezența de catalizatori convenționali suportați, confirmă faptul că acești cicloaducți constrânși și funcționalizați sunt inerți în condiții de cataliză pe catalizatorii clasici.

Referințe bibliografice

1. (a) R.A. Sheldon, *Green Chem.*, 2005, **7**, 267, (b) A. Matlack, *Green Chem.*, 2003, **5**, G7–G12. (c) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* 2002, **35**, 695. (d) P. N. Anastas and M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* 2002, **35**, 686. (e) B. M. Trost, D. F. Toste and A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* 2001, **101**, 2067
2. (a) *Microwaves in Organic Synthesis*, ed. A. Loupy, Wiley-VCH, Weinheim, 2002. (b) B. L. Hayes, *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, Matthews NC, 2002. (c) P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey and J. Westman, *Tetrahedron*, 2001, **42**, 9225. (d) R. S. Varma, *Green Chem.*, 1999, **1**, 43. (e) C. O. Kappe, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 6250, (f) A. de la Hoz, A. Díaz-Ortiz, A. Moreno, *Chem. Soc. Rev.* 2005, **34**, 164, 3. C.-J. Li, *Chem. Rev.* 2005, **105**, 3095; și referințele citate acolo. (g) M. C. Scherrmann, S. Norsikian, A. Lubineau, *Adv. Org. Synth.* 2005, **1**, 341, (h) A. Lubineau, J. Augé, *Top. Curr. Chem.* 1999, **206**, 1, (i) N. Akiya, P. E. Savage, *Chem. Rev.* 2002, **102**, 2725, (j) U. M. Lindström, *Chem. Rev.* 2002, **102**, 2751. Pentru reacțiile cu microunde în apă, vezi: (k) J. An, L. Bagnell, T. Cablewski, C. R. Strauss, R. W. Trainor, *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 2505, (l) N. E. Leadbeater, M. Marco, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, **42**, 1407, (m) R. K. Arvella, N. E. Leadbeater, *Org. Lett.* 2005, **7**, 2101, (n) Y. Ju, R. S. Varma, *Org. Lett.* 2005, **7**, 2409, (o) A. Miyazawa, K. Tanaka, T. Sakakura, M. Tashiro, H. G. K. S. Tashiro, G. A. Olah, *Chem. Commun.* 2005, 2104, (p) Y. Ju, R. S. Varma, *Tetrahedron Lett.* 2005, **46**, 6011. (q) M. Martelanc, K. Kranjc, S. Polanc, M. Kočevar, *Green Chem.* 2005, **7**, 737, (r) J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 3672, (s) N. E. Leadbeater, *Chem. Commun.* (2005) 2881; (t) C. M. Kormos, N. E. Leadbeater, *Synlett*, 2006, 1663; (u) F. Chanthavong, N. E. Leadbeater, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 1909; (v) C. M. Kormos, N. E. Leadbeater, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 4728; (w) Y. Ju, D. Kumar, R. S. Varma, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 6697.
3. K. Kranjc, I. Leban, S. Polanc, M. Kočevar, *Heterocycles*, 2002, **58**, 183.
4. K. Kranjc, S. Polanc, M. Kočevar, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 2833.
5. B. Cornils, W. A. Herrmann, *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*; Wiley-VCH: New York, 1998.
6. (a) K. Afarinkia, V. Vinader, T. D. Nelson, G. H. Posner, *Tetrahedron* 1992, **48**, 9111. (b) B. T. Woodard, G. H. Posner, In *Advances in Cycloaddition*, Vol. 5; Harmata, M., Ed.; JAI Press Inc.: Greenwich, 1999, 47–83. (c) N. P. Shusherina, *Russ. Chem. Rev.* 1974, **43**, 851
7. Pentru sinteza compușilor **1a–d**, vezi: (a) V. Kepe, M. Kočevar, S. Polanc, B. Verček, M. Tišler, *Tetrahedron* 1990, **46**, 2081, (b) V. Kepe, M. Kočevar, A. Petrič, S. Polanc, B. Verček, *Heterocycles* 1992, **33**, 843.
8. (a) M. Ješelnik, R. S. Varma, S. Polanc, M. Kočevar, *Chem. Commun.* 2001, 1716, (b) M. Ješelnik, R. S. Varma, S. Polanc, M. Kočevar, *Green Chem.* 2002, **4**, 35, (c) K. Kranjc, B. Štefane, S. Polanc, M. Kočevar, *J. Org. Chem.* 2004, **69**, 3190, (d) K. Kranjc, M. Kočevar, *New J. Chem.* 2005, **29**, 1027
9. (a) F. Cavani, F. Trifiro, A. Vaccari, *Catal. Today*, 1991, **11**, 173; (b) M. E. Perez Bernal, R. J. Ruano Casero, V. Rives, *Ceram. Silikaty*, 2004, **48**, 154.
10. V.I. Nefedov, *Koord. Khim.*, 1978, **41**, 285.
11. J.B. Lambert, H. F. Shurvell, D.A. Lightner, R.G. Cooks (Eds.), *Organic Structural Spectroscopy*, Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey, 2001.
12. R. Amengual, V. Michelet, J. -P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **2002**, **43**, 5905

Director de proiect,
Prof. Vasile Parvulescu