

Особенности реакционной способности 1,2-оксафосфолонов на основе природных монотерпеноидов – пулегона и β -иона – по отношению к нуклеофильным реагентам

© Шемахина¹ Мария Эдуардовна, Немтарев^{1,2} Андрей Владимирович, Миронов^{2*†} Владимир Фёдорович

¹ Химический институт им. А.М. Бутлерова. Казанский (Приволжский) федеральный университет. ул. Кремлевская, 18. г. Казань, 420008. Республика Татарстан. Россия.

² Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова. КазНЦ РАН. ул. Ак. Арбузова, 8. г. Казань, 420088. Республика Татарстан. Россия. Тел.: +7 (843) 272-73-84. E-mail: mironov@iopc.ru

*Ведущий направление; †Поддерживающий переписку

Ключевые слова: монотерпены, пулегон, ионон, оксафосфолон, присоединение, нуклеофилы.

Аннотация

В работе обсуждаются экспериментальные данные о реакциях гетероциклических производных монотерпеноидов – *R*-пулегона и β -иона, с *O*-, *N*- и *C*-нуклеофильными реагентами. Показано, что в зависимости от условий проведения реакций 1,2-оксафосфолонов, содержащих терпенильный фрагмент, возможно получение производных с сохранением оксафосфолонового цикла или его раскрытием. Так, реакции 3,3,6-триметил-2-хлорциклогексено[1,2-*d*]-1,2-оксафосфол-4-ен-2-оксида с такими нуклеофильными реагентами как спирты и вторичные амины в присутствии триэтиламина с высокой хемоселективностью приводят к образованию *P*-эфиров и *P*-амидов циклического строения. Реакции замещения галогена при атоме фосфора, характеризующиеся сохранением оксафосфолонового цикла, не являются стереоселективными и приводят к образованию эпимеров в равном соотношении, в то время как реакции с раскрытием оксафосфолонового цикла под действием нуклеофилов демонстрируют предпочтительность в образовании одного из диастереомеров. Предложена схема процесса, объясняющая стереоселективность раскрытия оксафосфолонового цикла (6*R*)-3,3,6-триметил-2-хлор-3,4,5,6,7-пентагидробензо[*d*][1,2]оксафосфол-4-ен-2-оксида, которое обусловлено как стерическими факторами, так и большей энергетической устойчивостью одного из диастереомеров, рассчитанной методом молекулярной механики в программе Avogadro с использованием силового поля GAFF. В работе представлены оптимизированные условия получения хиральных γ -оксоалкилфосфонатов на основе реакции диалкил(триметилсилил)фосфитов с *R*-пулегоном. Показано, что наиболее эффективным катализатором присоединения силлилфосфитов по Михаэлю является хлорид олова(IV). Реакции 5-метил-2-хлор-3-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)-1,2-оксафосфол-4-ен-2-оксида (2*R/S*,3*S/R*-диастереомер) со стехиометрическими количествами нуклеофильных реагентов (вторичные амины, триэтиламин, бензол, 25 °C) протекают с низкой конверсией, что связано со стерическими препятствиями со стороны циклогексильного заместителя при атоме C³ оксафосфолонового цикла. Вне зависимости от соотношения реагентов (оксафосфолон/вторичный амин) и условий проведения реакции (нагревание/комнатная температура) образуются смеси продуктов реакции циклической и ациклической природы. Показано, что амиды на основе β -иона, оказались гораздо более склонными к гидролизу, в сравнении с их аналогами, полученными из пулегона.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Шемахина М.Э., Немтарев А.В., Миронов В.Ф. Особенности реакционной способности 1,2-оксафосфолонов на основе природных монотерпеноидов – пулегона и β -иона, в отношении нуклеофильных агентов. *Бутлеровские сообщения*. 2025. Т.84. №12. С.151-165. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-12-151

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Шемахина М.Э., Немтарев А.В., Миронов В.Ф. Особенности реакционной способности 1,2-оксафосфолонов на основе природных монотерпеноидов – пулегона и β -иона, в отношении нуклеофильных агентов. *Бутлеровские сообщения А*. 2025. Т.11. №4. Id.17. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-12-151/ROI-jbc-RA/25-11-4-17

The output for citing the English online version of the article:

Maria E. Shemakhina, Andrey V. Nemtarev, Vladimir F. Mironov. Peculiarities of the reactivity of 1,2-oxaphospholones based on natural monoterpenes – pulegone and β -ionone – in the reactions with nucleophilic reagents. *Butlerov Communications A*. 2025. Vol.11. No.4. Id.17. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-12-151/ROI-jbc-A/25-11-4-17

Литература

- [1] Natural compounds applications in drug discovery and development. Ed. by A. Bora, L. Crisan. **2024**. 204p. DOI: 10.3390/books978-3-7258-2280-5
- [2] R.H. Aaron, C.M. Sheila, G.P. Julio Emmanuel, J.G. Oscar, L.M. Aurelio, M.C. Jocksan Ismael. In Silico strategies for drug discovery: Optimizing natural compounds from foods for therapeutic applications. *Discov. Chem.* **2025**. Vol.2. P.133. DOI: 10.1007/s44371-025-00201-3
- [3] S.B. Bharate, C.W. Lindsley. *J. Med. Chem.* **2024**. Vol.67. No.23. P.20723-20730. DOI:10.1021/acs.jmedchem.4c02736
- [4] A.M.L. Seca, L. Moujir. Natural compounds: a dynamic field of applications. *Appl. Sci.* **2020**. Vol.10. P.4025. DOI: 10.3390/app10114025
- [5] W. Potocka, Z. Assy, F.J. Bikker, M.L. Laine. Current and potential applications of monoterpenes and their derivatives in oral health care. *Molecules*. **2023**. Vol.28. P.7178. DOI: 10.3390/molecules28207178
- [6] N.F. Salakhutdinov, K.P. Volcho, O.I. Yarovaya. Monoterpenes as a renewable source of biologically active compounds. *Pure and Applied Chemistry*. **2017**. Vol.89. No.8. P.1105-1117. DOI: 10.1515/pac-2017-0109
- [7] R.N. Almeida, M. Agra, F.N.S. Maior, D.P. Sousa. Essential oils and their constituents: Anticonvulsant activity molecules. **2011**. Vol.16. No.3. P.2726-2742. DOI: 10.3390/molecules16032726
- [8] K.S. Cho, Y. Lim, K. Lee, J. Lee, J.H. Lee, I. Lee. Terpenes from forests and human health. *Toxicol. Res.* **2017**. Vol.33. No.2. P.97-106. DOI: 10.5487/TR.2017.33.2.097
- [9] S. Habtemariam. Iridoids and other monoterpenes in the alzheimer's brain: Recent development and future prospects. *Molecules*. **2018**. Vol.23. No.1. P.117. DOI: 10.3390/molecules23010117
- [10] Z. Wang, T. Heinbockle. Essential oils and their constituents targeting the gabaergic system and sodium channels as treatment of neurological diseases. *Molecules*. **2018**. Vol.23. No.5. P.1061. DOI: 10.3390/molecules23051061
- [11] A.G. Guimaraes, J.S.S. Quintans, L.J. Quintans-Júnior. Monoterpenes with analgesic activity – a systematic review. *Phytother. Res.* **2013**. Vol.27. No.1. P.1-15. DOI: 10.1002/ptr.4686
- [12] J.S.S. Quintans, S. Saravanan, L. Heimfarth, A.A.S. Araujo, J.R.G. da S. Almeida, L. Picot, L.J. Quintans-Júnior. Monoterpenes modulating cytokines – A review. *Food Chem. Toxicol.* **2019**. Vol.123. P.233-257. DOI: 10.1016/j.fct.2018.10.058
- [13] K.S. Alharbi, O. Afzal, W.H. Almalki, I. Kazmi, M.A.J. Shaikh, L. Thangavelu, M. Gulati, S.K. Singh, N.K. Jha, P.K. Gupta, D.K. Chellappan, B.G. Oliver, K. Dua, G. Gupta. Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) inhibition as a therapeutic target for plant nutraceuticals in mitigating inflammatory lung diseases. *Chem. Biol. Interact.* **2022**. Vol.354. 109842. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.109842
- [14] P.R. Quiroga, C.M. Asensio, V. Nepote. Antioxidant effects of the monoterpenes carvacrol, thymol and sabinene hydrate on chemical and sensory stability of roasted sunflower seeds. *J. Sci. Food Agric.* **2014**. Vol.95. No.3. P.471. DOI: 10.1002/jsfa.6744
- [15] M. Sharafan, K. Jafarizadeh, H. Ekiert, P. Kubica, A. Szopa. *Illicium verum* (Star Anise) and *trans*-anethole as valuable raw materials for medicinal and cosmetic applications. *Molecules*. **2022**. Vol.27. P.650. DOI: 10.3390/molecules27030650
- [16] A. Kmiecik, M.P. Krzemiński. Chiral terpene auxiliaries V: Synthesis of new chiral γ -hydroxyphosphine oxides derived from α -pinene. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**. Vol.15. P.2493-2499. DOI: 10.3762/bjoc.15.242
- [17] B. Salehi, D. Mnayer, B. Özçelik, G. Altin, K. N. Kasapoğlu, C. Daskaya-Dikmen, M. Sharifi-Rad, Z. Selamoglu, K. Acharyah, S. Sen, K.R. Matthews, P.V.T. Fokou, F. Sharopov, W.N. Setzer, M. Martorell, J. Sharifi-Rad. Assigning the origin of microbial natural products by chemical space map and machine learning. *Nat. Prod. Commun.* **2018**. Vol.13. No.10. P.1385. DOI: 10.3390/biom10101385
- [18] V.V. Chernyshov, I.I. Popadyuk, O.I. Yarovaya, N.F. Salakhutdinov. Nitrogen-containing heterocyclic compounds obtained from monoterpenes or their derivatives: Synthesis and properties. *Top Curr Chem (Z)*. **2022**. Vol.380. 42. DOI: 10.1007/s41061-022-00399-1
- [19] О.С. Патрушева, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов. Синтез кислородсодержащих гетероциклических соединений на основе монотерпеноидов. *Успехи химии*. **2018**. Т.87. №8. С.771-796. DOI: 10.1070/RCR4810 [O.S. Patrusheva, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov. Synthesis of oxygen-containing heterocyclic compounds based on monoterpenoids. *Russ. Chem. Rev.* **2018**. Vol.87. No.8. P.771-796. DOI: 10.1070/RCR4810 (Russian)]
- [20] J.K.E.T. Berton, T.S.A. Heugebaert, D. Virieux, C.V. Stevens. Fifty years of (benz)oxaphospholene chemistry. *Chemistry*. **2017**. Vol.23. P.17413-17431. DOI: 10.1002/chem.201703129
- [21] J.B. Conant. The action of phosphorus trichloride on unsaturated ketones [Preliminary paper]. *J. Am. Chem. Soc.* **1917**. Vol.39. No.12. P.2679-2684. DOI: 10.1021/ja02257a020
- [22] J.B. Conant, A.A. Cook. A new type of addition reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1920**. Vol.42. No.4. P.830-840. DOI: 10.1021/ja01449a018
- [23] A. Michaelis. Ueber Diacetylphosphorchloriir und uber diacetylphosphinige Saure. *Ber.* **1884**. Vol.17. No.1. P.1273-1276. DOI: 10.1002/cber.188401701328
- [24] A. Michaelis. Ueber Acetonphosphorverbindungen. *Ber.* **1885**. Vol.18. P.898-910. DOI: 10.1002/cber.188501801189
- [25] Новицкий К.И., Разумова Н.А., Петров А.А. Фосфорсодержащие гетероциклы. IX. Присоединение метилдихлорфосфита к α,β -ненасыщенным кетонам и кислотам. Сб. Химия органических соединений фосфора. *Ленинград: Наука*. **1967**. С.248-255. [K.I. Novitsky, N.A. Razumova, A.A. Petrov. Phosphorus-

- containing heterocycles. IX. Addition of methyldichlorophosphite to α,β -unsaturated ketones and acids. Collection of articles. Chemistry of organic phosphorus compounds. *Leningrad: Science*. **1967**. P.248-255. (Russian)]
- [26] А.В. Немтарев, М.Э. Шемакина, В.Ф. Миронов. 3,3,6-Триметил-2-хлорциклогексено[1,2-d]-1,2-оксафосфол-4-ен-2-оксид – удобный прекурсор в синтезе аналогов лекарственного препарата димефосфон. *Журн. Общ. Химии*. **2017**. Т.87. №4. С.691-693. (A.V. Nemtarev, M.E. Shemakhina, V.F. Mironov. 3,3,6-Trimethyl-2-chlorocyclohexeno[1,2-d]-1,2-oxaphosphol-4-ene-2-oxide as a convenient precursor for the synthesis of dimephosphone analogs. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**. Vol.87. No.4. P.887-889. DOI: 10.1134/S1070363217040387)
- [27] D.A. Evans, K.M. Hurst, J.M. Takacs. New silicon-phosphorus reagents in organic synthesis. Carbonyl and conjugate addition reactions of silicon phosphite esters and related systems. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**. Vol.100. No.11. P.3467-3477. DOI: 10.1021/ja00479a031
- [28] D. Liotta, U. Sunay, S. Ginsberg. Phosphonosilylations of cyclic enones. *J. Org. Chem.* **1982**. Vol.47. No.11. P.2227-2229. DOI: 10.1021/jo00132a062
- [29] I. Mori, Y. Kimura, T. Nakano, S. Matsunaga, G. Iwasaki, A. Ogawa, K. Hayakawa. Trimethylsilyl triflate promoted 1,4-addition of silyl phosphites to cyclic enones. *Tetrahedron Lett.* **1997**. Vol.38. No.20. P. 3543-3546. DOI: 10.1016/S0040-4039(97)00698-9
- [30] B.B.V. Soma Sekhar, W.G. Bentrude. Photochemical SET induced 1,4-conjugate additions of silyl phosphites to cyclic enones. *Tetrahedron Lett.* **1999**. Vol.40. No.6. P.1087-1090. DOI: 10.1016/S0040-4039(98)02634-3
- [31] J. Wang, R.M. Wolf, J.W. Caldwell, P.A. Kollman, D.A. Case. Development and testing of a general amber force field. *J. Comp. Chem.* **2004**. Vol.25. No.9. P.1157-1174. DOI: 10.1002/jcc.20035
- [32] Maria E. Shemakhina, Andrey V. Nemtarev, Vladimir F. Mironov. Peculiarities of the reactivity of 1,2-oxaphospholenes based on natural monoterpenes – pulegone and β -ionone – in the reactions with nucleophilic reagents. *Butlerov Communications A*. **2025**. Vol.11. No.4. Id.17. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-12-151/ROI-jbc-A/25-11-4-17
- [33] Шемакина М.Э., Немтарев А.В., Миронов В.Ф. Особенности реакционной способности 1,2-оксафосфоленов на основе природных монотерпеноидов – пулегона и β -ионона, в отношении нуклеофильных агентов. *Бутлеровские сообщения А*. **2025**. Т.11. №4. Id.17. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-12-151/ROI-jbc-RA/25-11-4-17

The English version of the article have been published in the international edition of the journal

Butlerov Communications A
Advances in Organic Chemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI: jbc-A/25-11-4-17

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-12-151/ROI-jbc-A/25-11-4-17

**Peculiarities of the reactivity of 1,2-oxaphospholenes based
on natural monoterpenes – pulegone and β -ionone
– in the reactions with nucleophilic reagents**

Maria E. Shemakhina,¹ Andrey V. Nemtarev,^{1,2} Vladimir F. Mironov^{2}**

¹ Alexander Butlerov Institute of Chemistry. Kazan (Volga Region) Federal University.
Kremlevskaya, 18. Kazan, 420008. Russia.

² A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry. FRC Kazan Scientific Center of RAS.
Arbuzov, 8. Kazan, 420088. Russia. Phone: +7(843) 272-73-84. E-mail: mironov@iopc.ru

*Supervising author; **Corresponding author

Keywords: monoterpenes, pulegone, β -ionone, oxaphospholene, addition, nucleophiles.

Abstract

This paper discusses experimental data on the reactions of heterocyclic monoterpenoid derivatives – *R*-pulegone and β -ionone – with *O*-, *N*-, and *C*-nucleophilic agents. It is shown that, depending on the reaction conditions of 1,2-oxaphospholenes containing a terpenyl fragment, it is possible to obtain derivatives with preservation of the oxaphospholene ring or its opening. Thus, reactions of 2-chloro-3,3,6-trimethylcyclo-hexeno[1,2-*d*]-1,2-oxaphosphol-2-oxide with such nucleophilic reagents as alcohols and secondary amines in the presence of triethylamine was shown to lead to the formation of cyclic esters and *P*-amides with a high chemoselectivity. Reactions of halogen substitution at the phosphorus atom, characterized by retention of the oxaphospholene ring, are not stereoselective and lead to the formation of epimers in equal ratio, while reactions with opening of the oxaphospholene ring under the action of nucleophiles demonstrate a preference for the formation of one of the diastereoisomers. A scheme of process is proposed to explain the high stereoselectivity of the opening of the (6*R*)-2-chloro-3,3,6-trimethyl-3,4,5,6,7-pentahydrobenzo[*d*][1,2]oxaphosphole-2-oxide cycle, which is due to both steric factors and the greater energy stability of one of the diastereomers calculated by the method of molecular mechanics in the Avogadro program using the GAFF force field. Optimized conditions for the preparation of chiral γ -oxoalkylphosphonates based on the reaction of dialkyl (trimethylsilyl) phosphites with *R*-pulegone are presented. It has been shown that the most effective catalyst for the Michael addition of silyl phosphites is tin(IV) chloride. Reactions of 2-chloro-5-methyl-3-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)-1,2-oxa-phosphole-2-oxide (2*R*/*S*,3*S*/*R* diastereoisomer) with stoichiometric amounts of nucleophilic reagents (secondary amines, triethylamine, benzene, 25 °C) proceed with a low conversion, which is caused by the steric hindrances of the cyclohexenyl substituent at the C³ atom of the oxaphospholene cycle. Regardless of the ratio of reagents (oxaphospholene/secondary amine) and reaction conditions (heating/room temperature), mixtures of cyclic and acyclic reaction products are formed. It has been shown that β -ionone-based amides are much more prone to the hydrolysis than their pulegone-derived analogues.