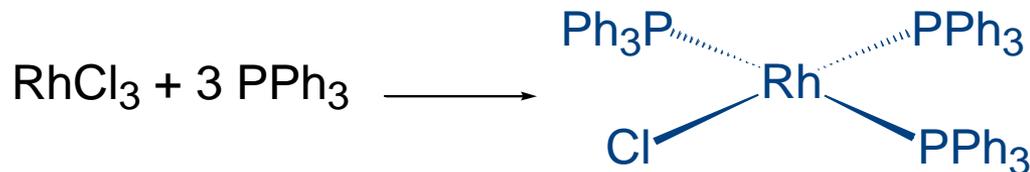
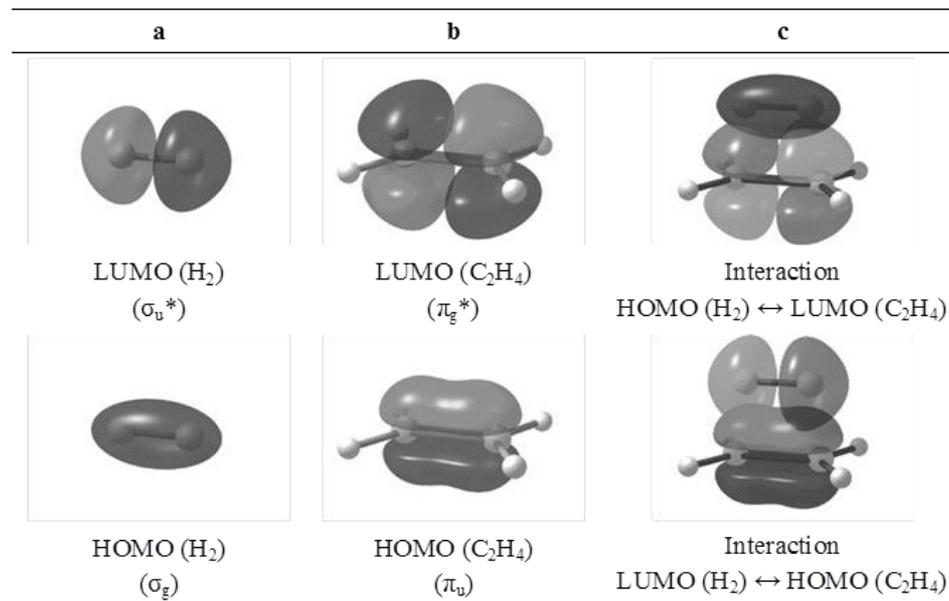
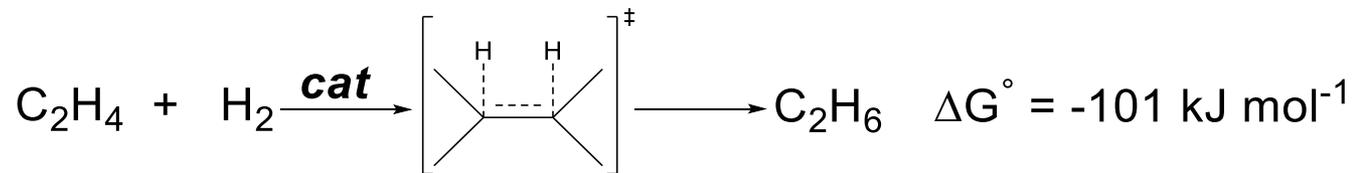
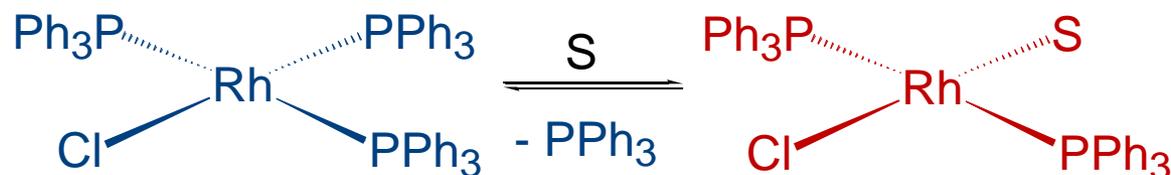


# Le reazioni di idrogenazione

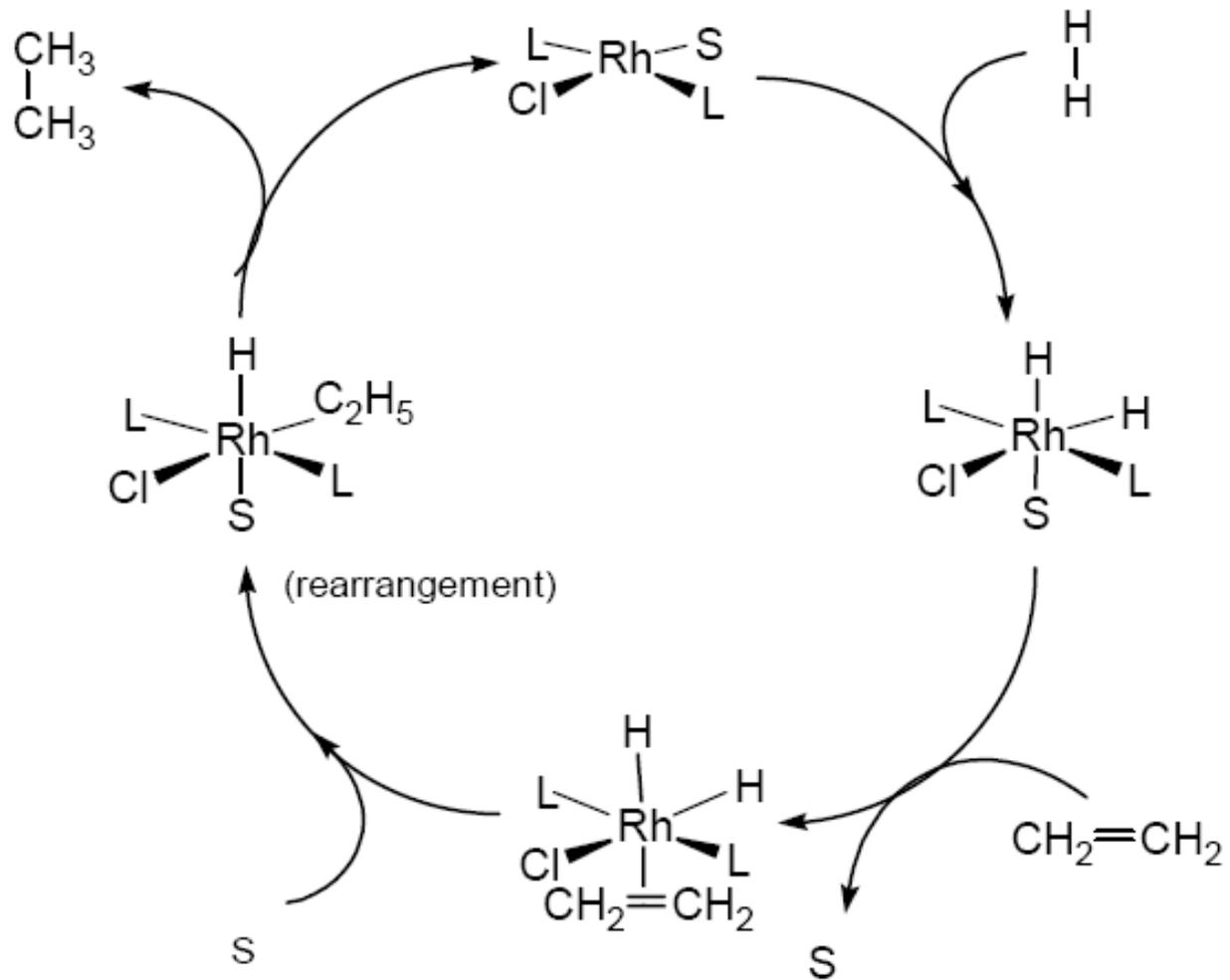


*Il catalizzatore  
di Wilkinson*



*La specie attiva*

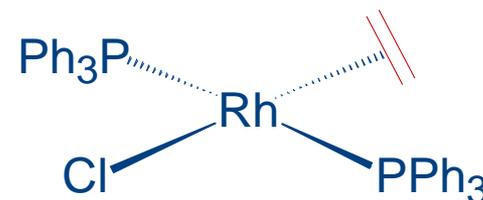
# *Il ciclo catalitico*



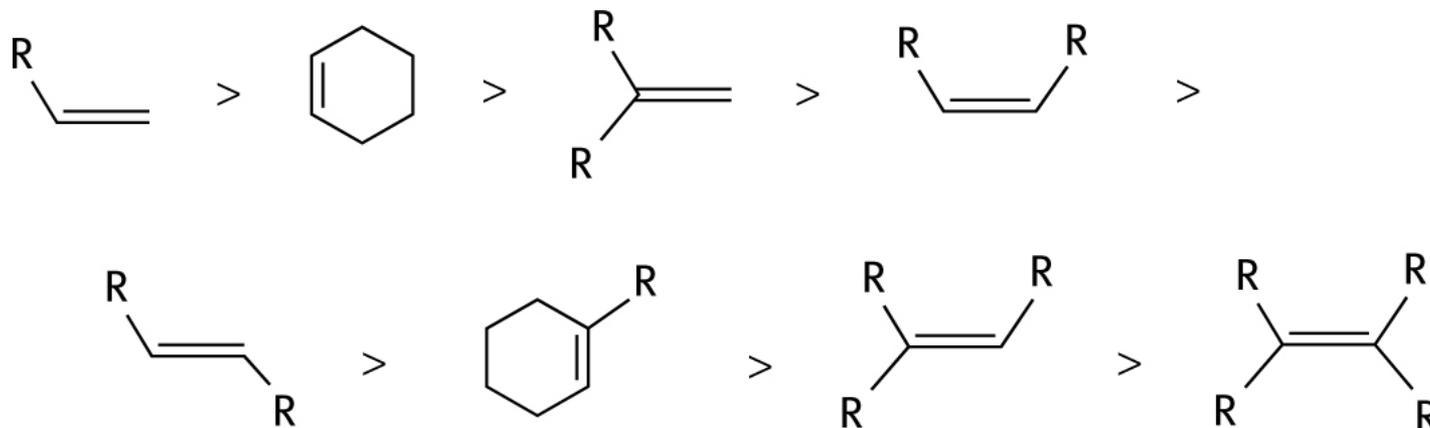
## *Effetto dei leganti ancillari*

<i>Ligand:</i>	<i>Relative reactivity:</i>
$(4\text{-ClC}_6\text{H}_4)_3\text{P}$	1.7
$\text{Ph}_3\text{P}$	41
$(4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{P}$	86
$(4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4)_3\text{P}$	100

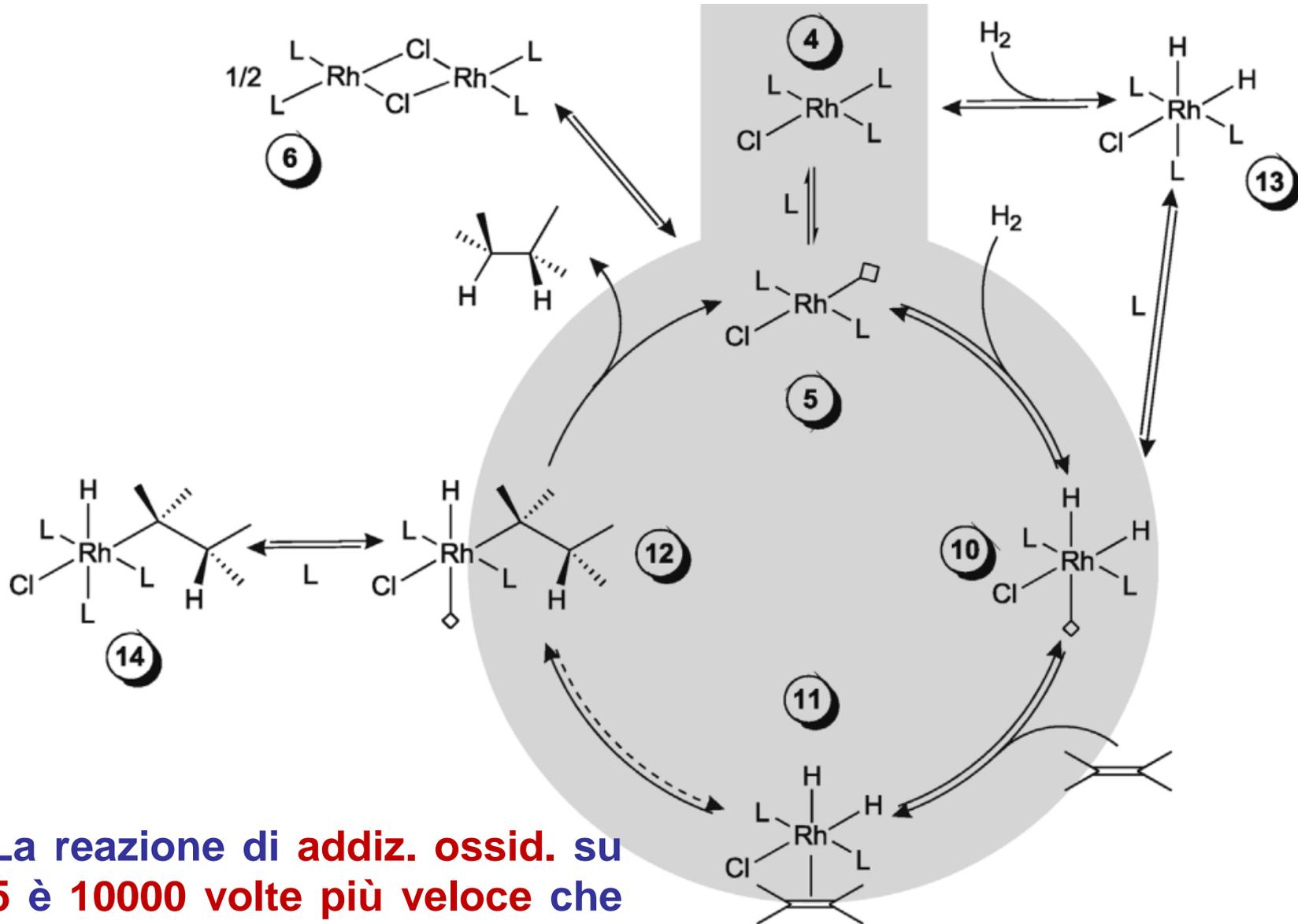
***Effetto dell'alchene:*** l'etilene **non** viene idrogenato dal catalizzatore di Wilkinson;



Cicloesene > metil cicloesene; 1-esene > cis 2-esene > trans 2-esene.



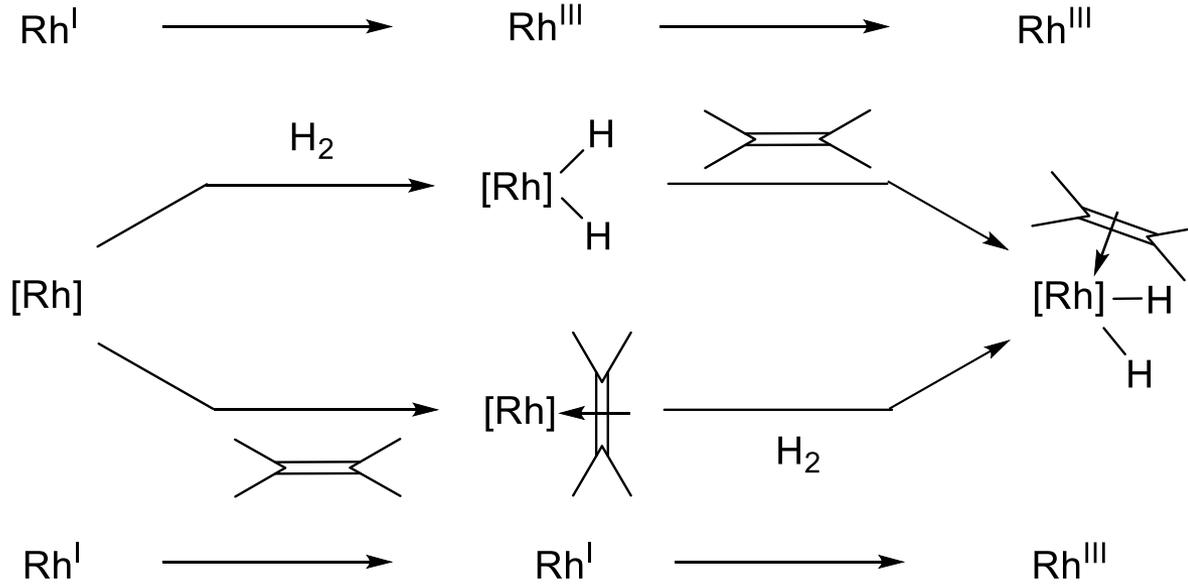
# Il ciclo catalitico



La reazione di addiz. ossid. su **5** è 10000 volte più veloce che su **4**!

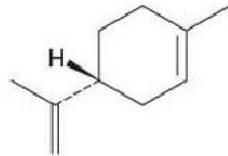
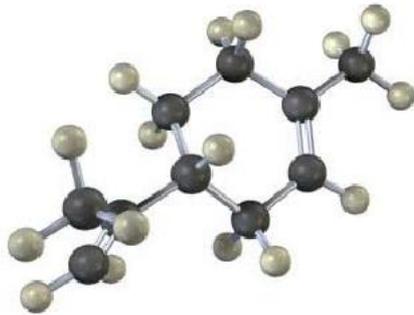
# Two mechanisms

## hydride mechanism

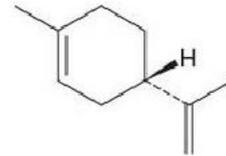


## olefin mechanism

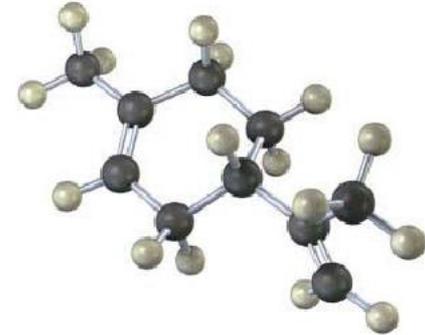
# La chiralità *in natura*



(+)-Limonene  
(in oranges)

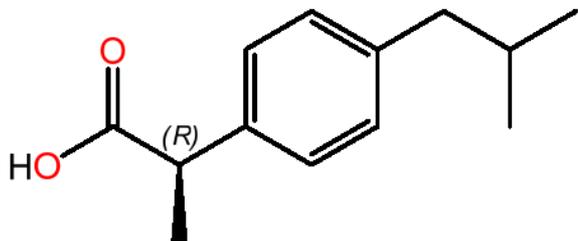


(-)-Limonene  
(in lemons)



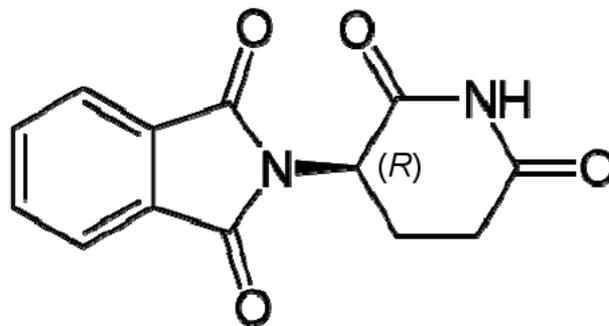
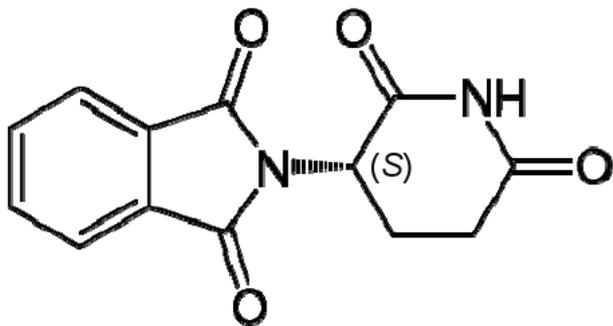
# La chiralità *nelle sintesi*

## Ibuprofene (Moment)



Enantiomero *R*: analgesico, anti-  
infiammatorio;  
Enantiomero *S*: inattivo, inibisce leggermente  
l'*R*.

## Talidomide



Enantiomero *R*: sedativo;  
Enantiomero *S*: teratogeno.

# *La catalisi **asimmetrica***

*Life depends on molecular chirality. R. Noyori*

Rappresenta il metodo più conveniente per la sintesi di un composto enantiomericamente puro.

Altri metodi sono:

- Reazione tra il substrato prochirale e un **reagente achirale** con l'ottenimento di una miscela racema che viene poi risolta nei due antipodi ottici;
- Reazione tra il substrato prochirale e un **reagente chirale** in quantità stechiometrica;
- **Catalisi enzimatica.**

Inizi anni '90: **88 %** dei farmaci chirali di sintesi è **racemo**;  
Distribuzione dei farmaci nel **2008**: **63 %** enantiomeri puri,  
**32 %** composti achirali; **5 %** **racemo**.

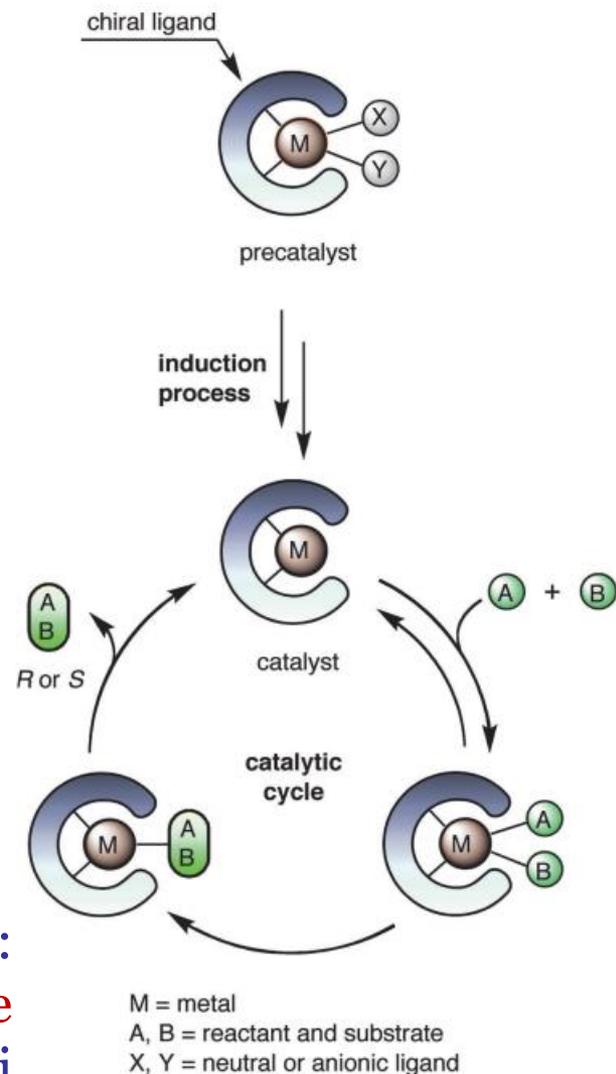
R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 79.

# La catalisi *asimmetrica*

La catalisi asimmetrica si basa sulla capacità di un **composto di coordinazione chirale** di discriminare con alta precisione (differenze energetiche di più di  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) tra le due facce enantiotopiche di un substrato prochirale.

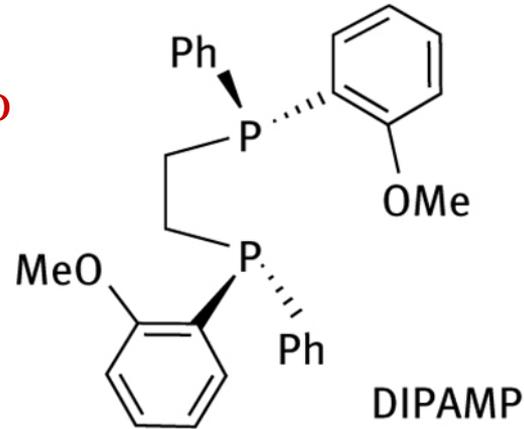
Il **composto di coordinazione chirale** presenta un legante chirale coordinato allo ione metallico.

Determinazione dell'eccesso enantiomerico: HPLC con fase **stazionaria chirale polisaccaridica**. Si ha **l'analisi diretta** dei composti chirali, **senza alcuna derivatizzazione**.

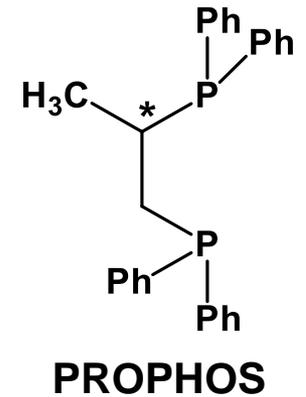
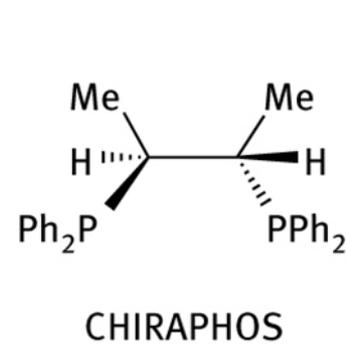
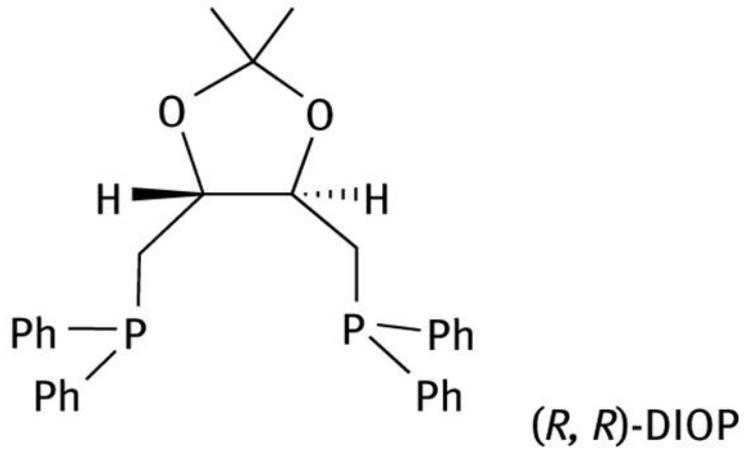


# Fosfine chirali *bidentate*

## 1. Chiralità al fosforo

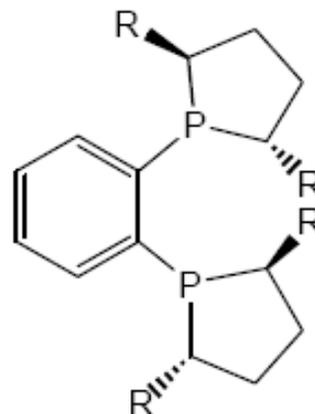


## 2. Chiralità sullo scheletro



# Fosfine chirali *bidentate*

3. Chiralità sui **sostituenti** al fosforo



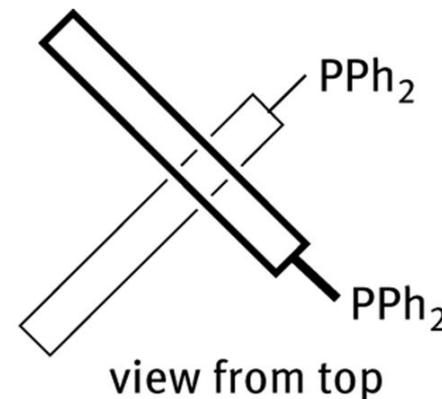
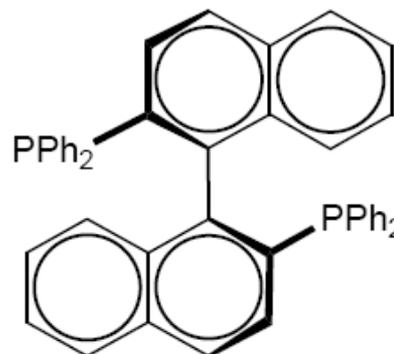
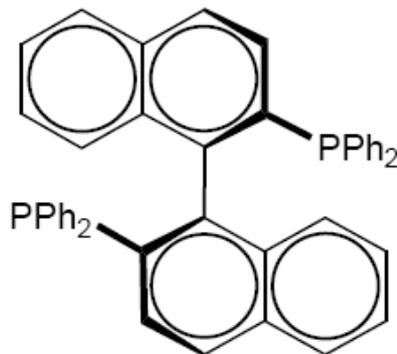
**DuPHOS**

$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{iC}_3\text{H}_7$

4. Chiralità **assiale**

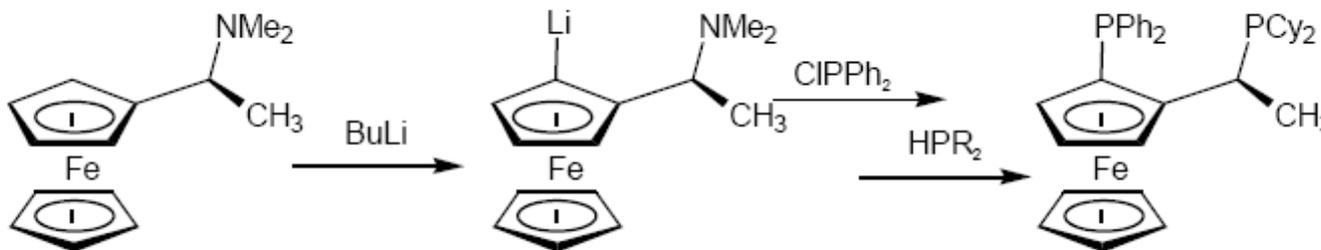
**BINAP**

I due enantiomeri



view from top

5. Chiralità **planare**

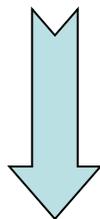


**JosiPhos**

## *Substrati prochirali*

La coordinazione di una **molecola prochirale**, cioè di una molecola avente un doppio legame che non abbia simmetria  $C_{2v}$ , ad uno ione metallico porta alla formazione di un **complesso chirale**.

A seconda della **faccia enantiotopica** con cui la molecola si coordina possiamo avere i due **diversi enantiomeri**.



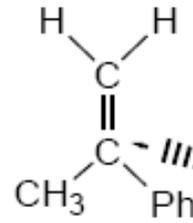
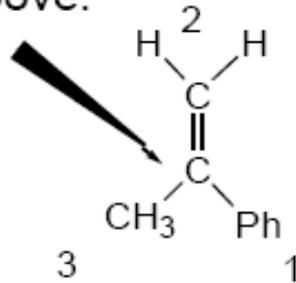
La coordinazione di una **molecola prochirale**, ad un **composto di coordinazione chirale** porta alla formazione di un **complesso diastereoisomerico**.

Quando il complesso chirale si coordina ad entrambe le facce dell'alchene si ottiene una miscela di **diastereoisomeri**.

I diastereoisomeri hanno proprietà diverse perché hanno **energie diverse** e quindi dal punto di vista delle reazioni catalitiche hanno **reattività diverse**.

# Le facce enantiotopiche

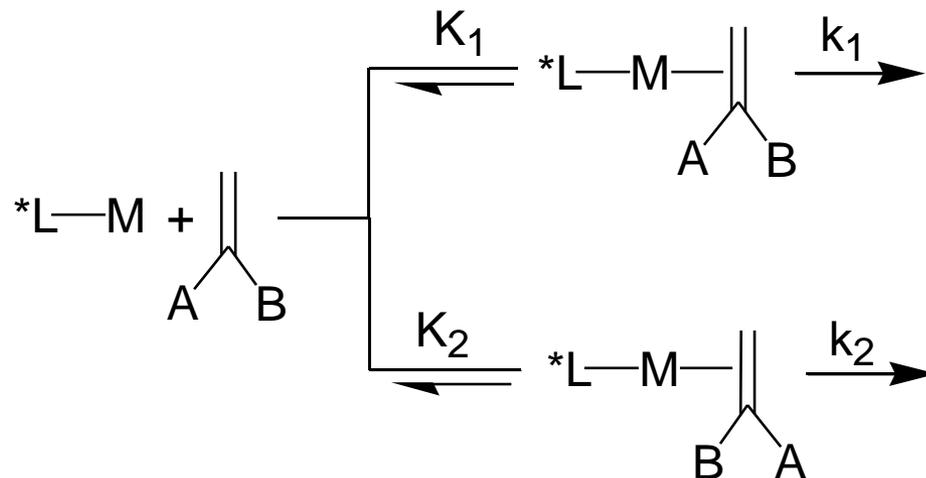
attack from above:  
Si face



attack from below the plane:  
Re face

Se entrambi gli atomi di C del doppio legame recano sostituenti diversi si avrà: **re, re** e **si, si** oppure **re, si** e **si, re**.

Non vi è correlazione tra la faccia enantiotopica coordinata e la configurazione del centro stereogenico formato, cioè **re** può dare sia **R** che **S**, e **si** può dare sia **R** che **S**. Dipende dalla reazione catalitica.

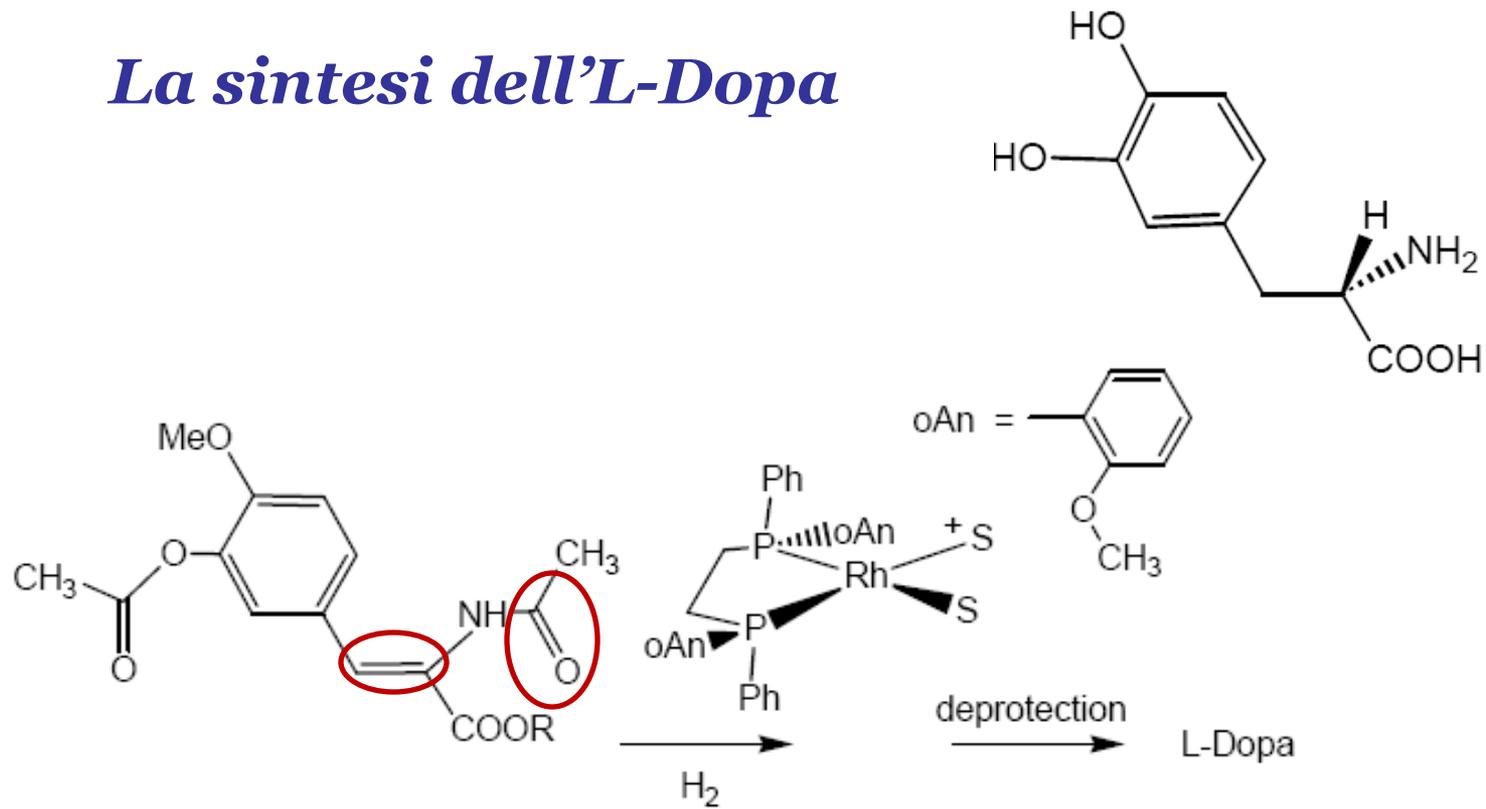


Principio base della catalisi asimmetrica:

Si avrà una **resa ottica elevata** se:

- l'equilibrio **diastereoisomerico** è **COMPLETAMENTE** spostato da una parte;
- l'equilibrio diastereoisomerico **NON** è completamente spostato:
  - la specie **termodinamicamente più stabile** è anche la più reattiva;
  - la specie **termodinamicamente più instabile** è di gran lunga la più reattiva.

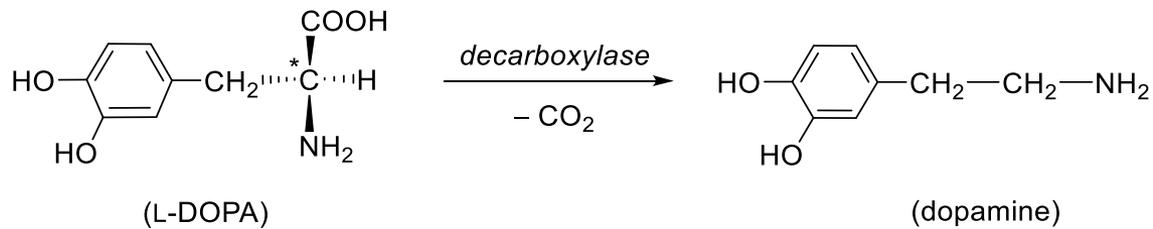
# La sintesi dell'L-Dopa



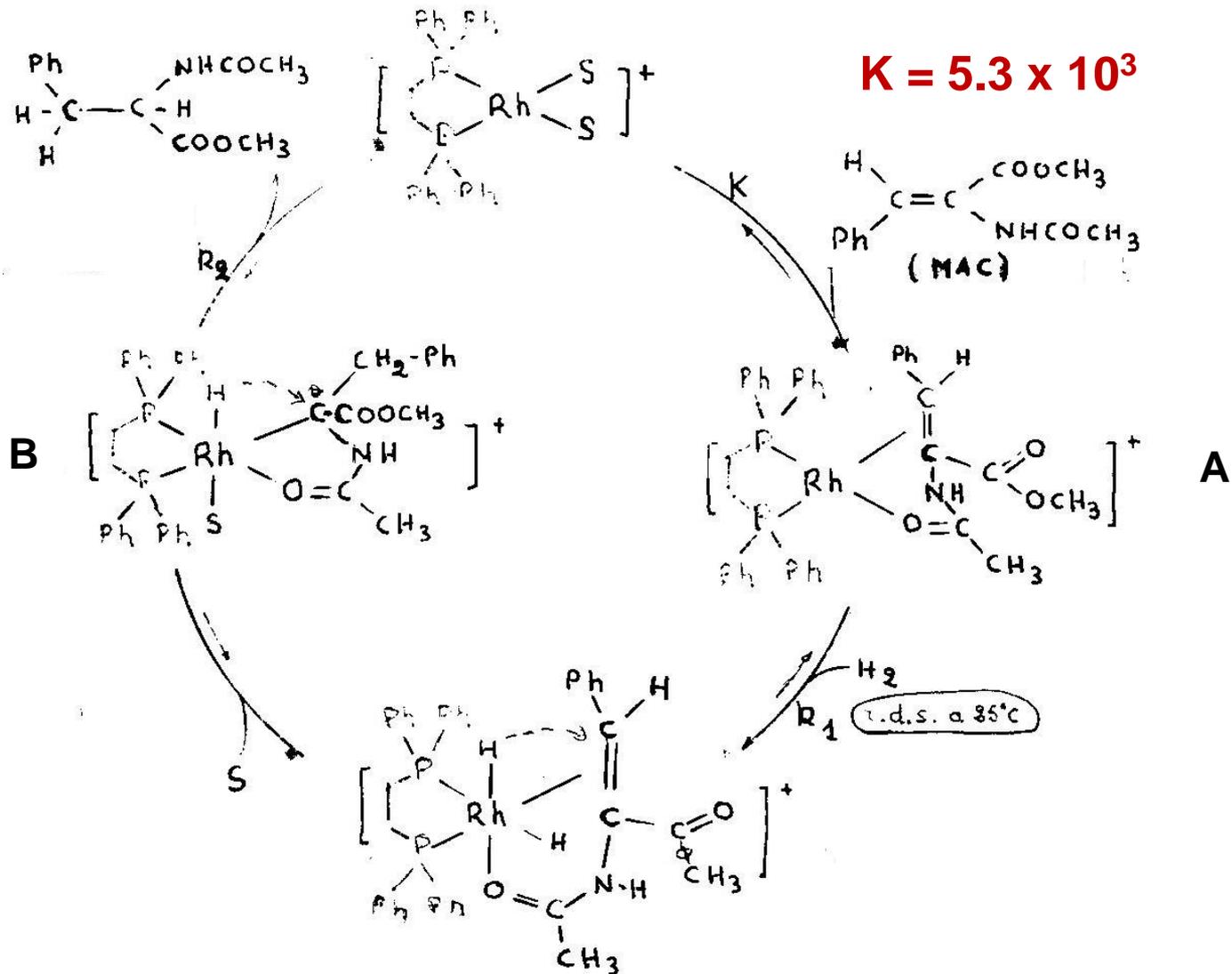
**TON = 20000**

**TOF = 1000 h<sup>-1</sup>**

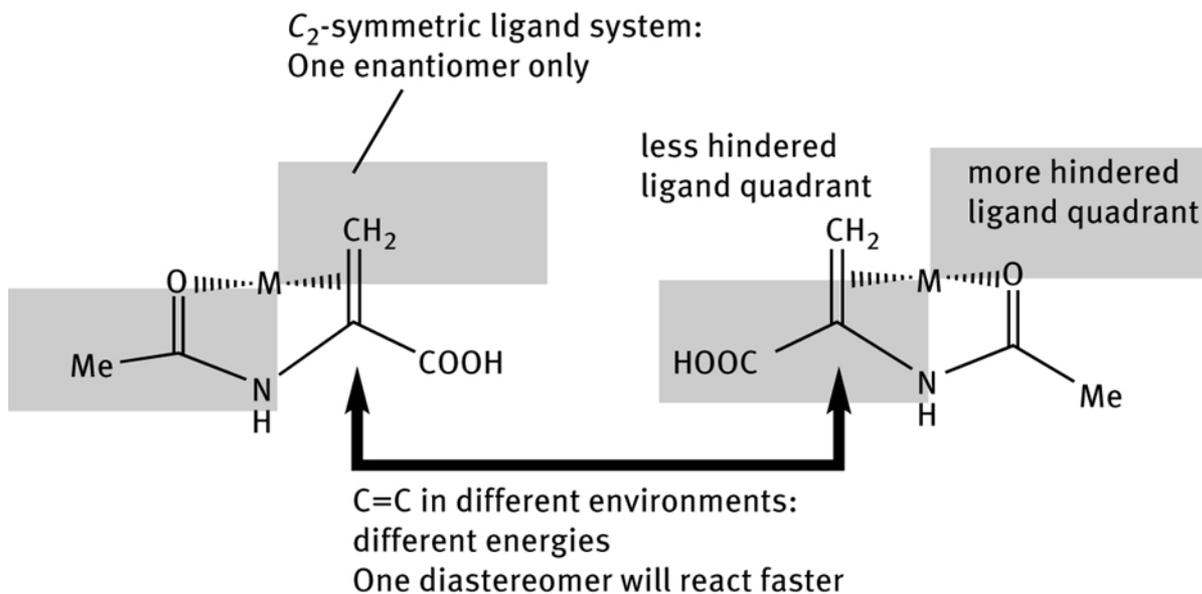
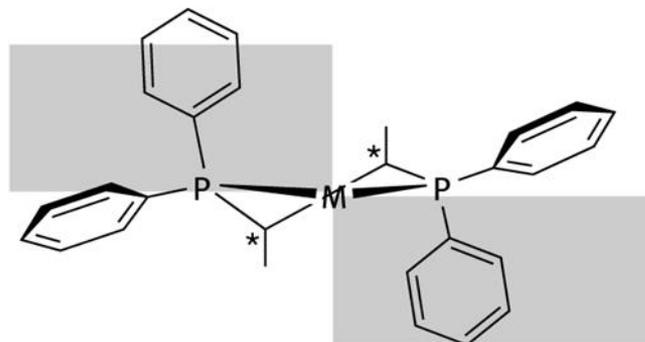
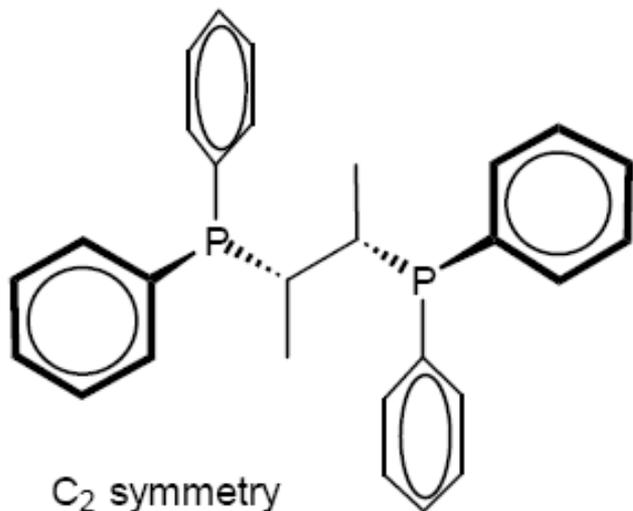
**ee = 95 %**

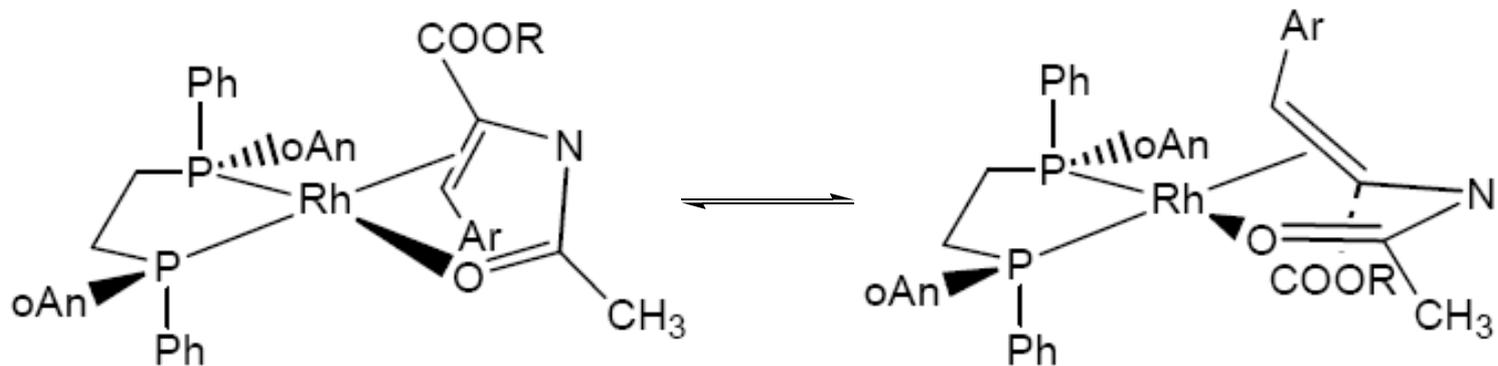


# *Il ciclo catalitico "achirale"*



# The steps of the *enantioselective* catalytic cycle





si,si-face complex, major

re,re-face complex, minor

si gives R Dopa

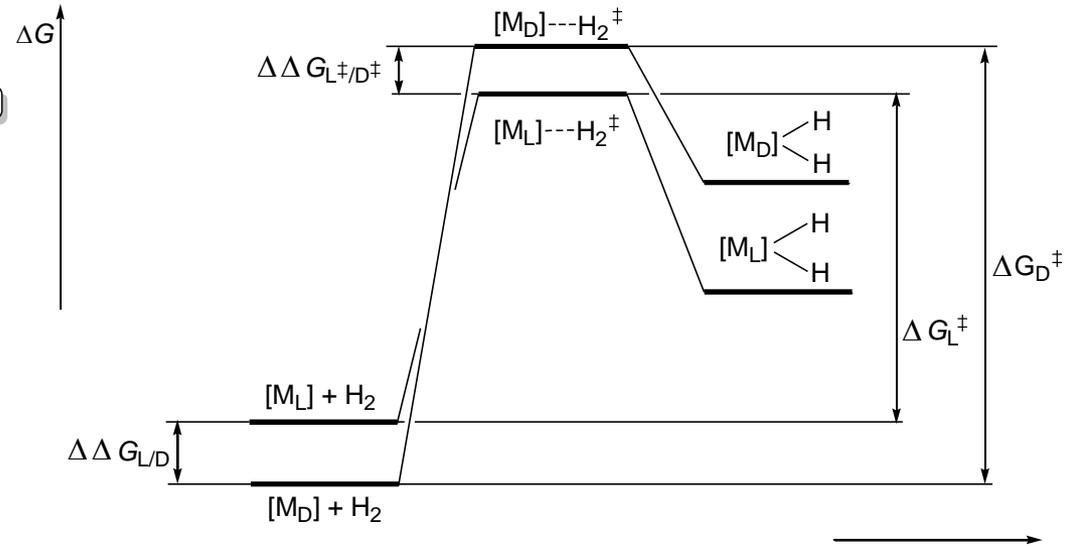
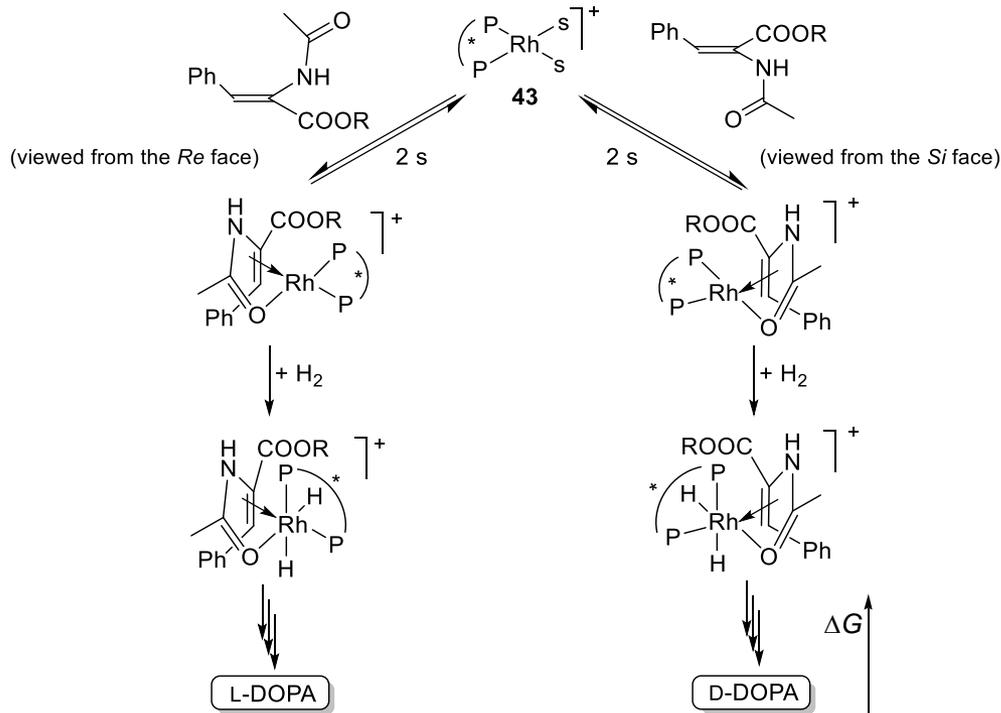
re gives S-Dopa

RR-DIPAMP produces S-Dopa

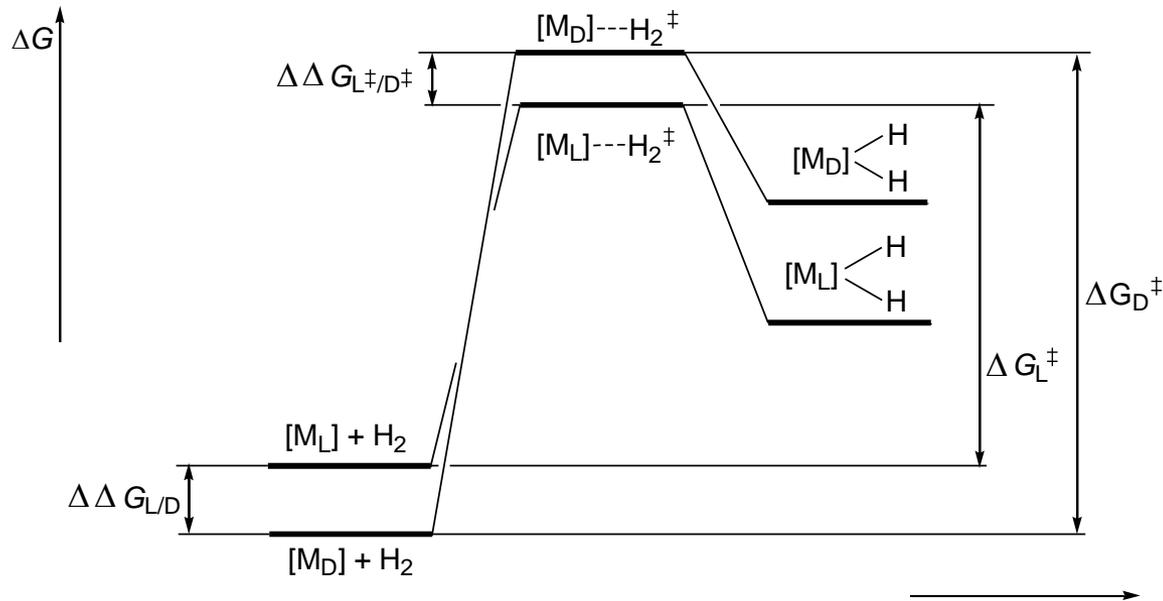
RR-DIPAMP produces S-Dopa

L'enantioselettività è sotto controllo cinetico e non è controllata dall'equilibrio diastereoisomerico.

# Gli stadi del ciclo catalitico “enantioselettivo”



# Gli stadi del ciclo catalitico “enantioselettivo”



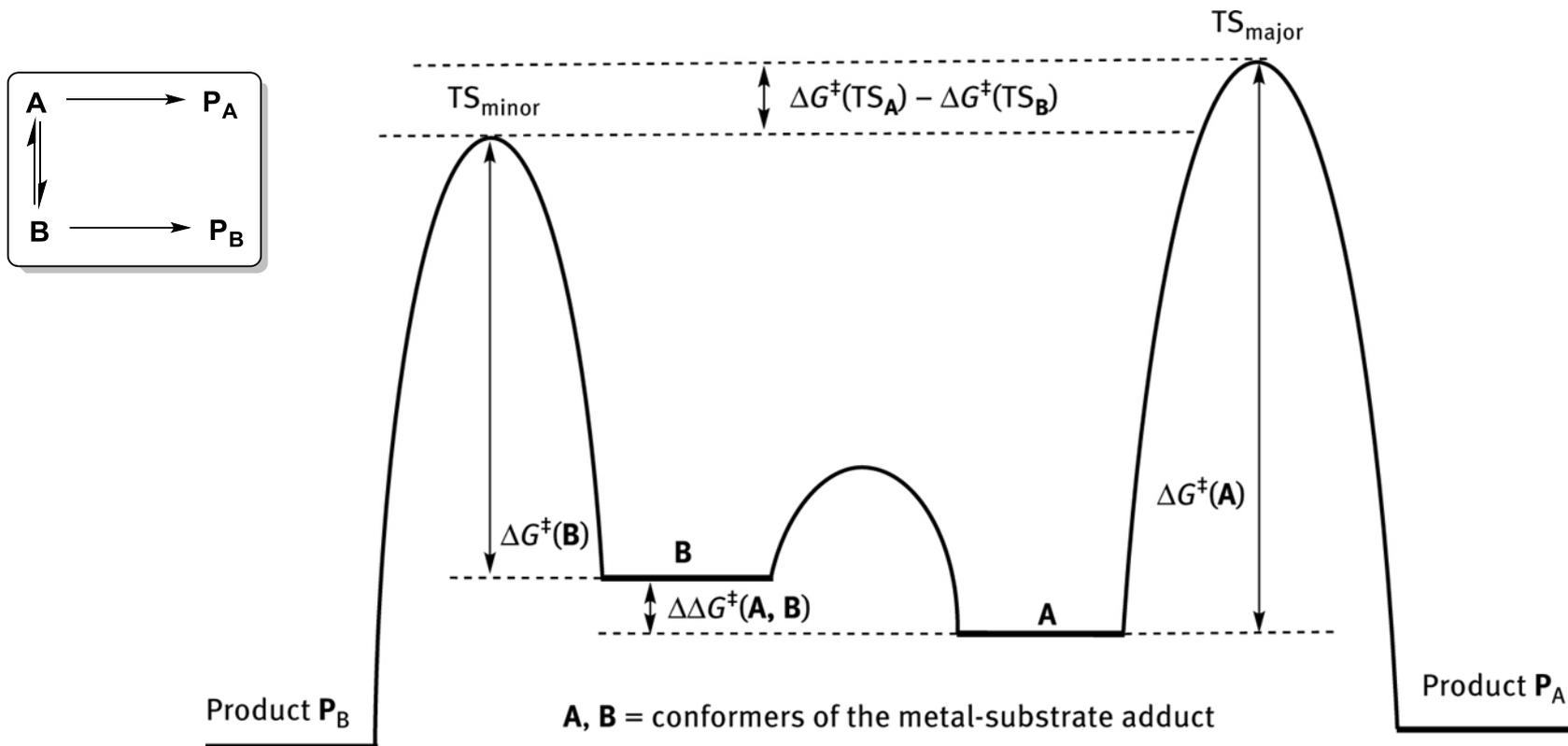
$\Delta \Delta G_{L/D}$  = differenza **stabilità termodinamica** dei due diastereoisomeri

$$\Delta \Delta G_{L/D} = -RT \ln K_{L/D}$$

$\Delta \Delta G_{L^\ddagger/D^\ddagger}$  = determina le **velocità di reazione** dei due diastereoisomeri;  
determina l'eccesso enantiomerico;

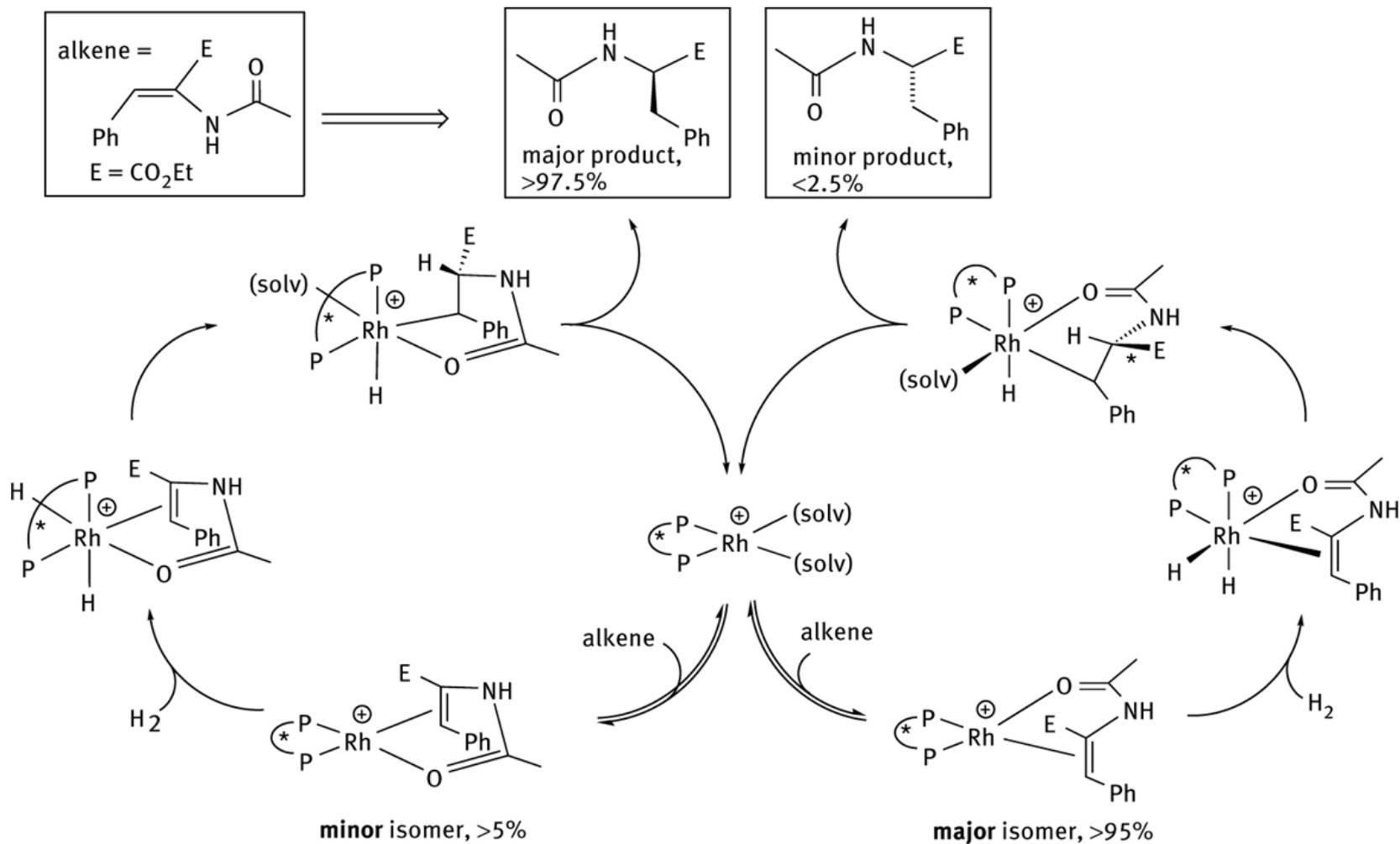
$\Delta G_{L^\ddagger} - \Delta G_{D^\ddagger}$  = differenza tra le **energie libere di attivazione** dei due diastereoisomeri; **NON** determina l'ee!

# Il principio di Curtin-Hammett

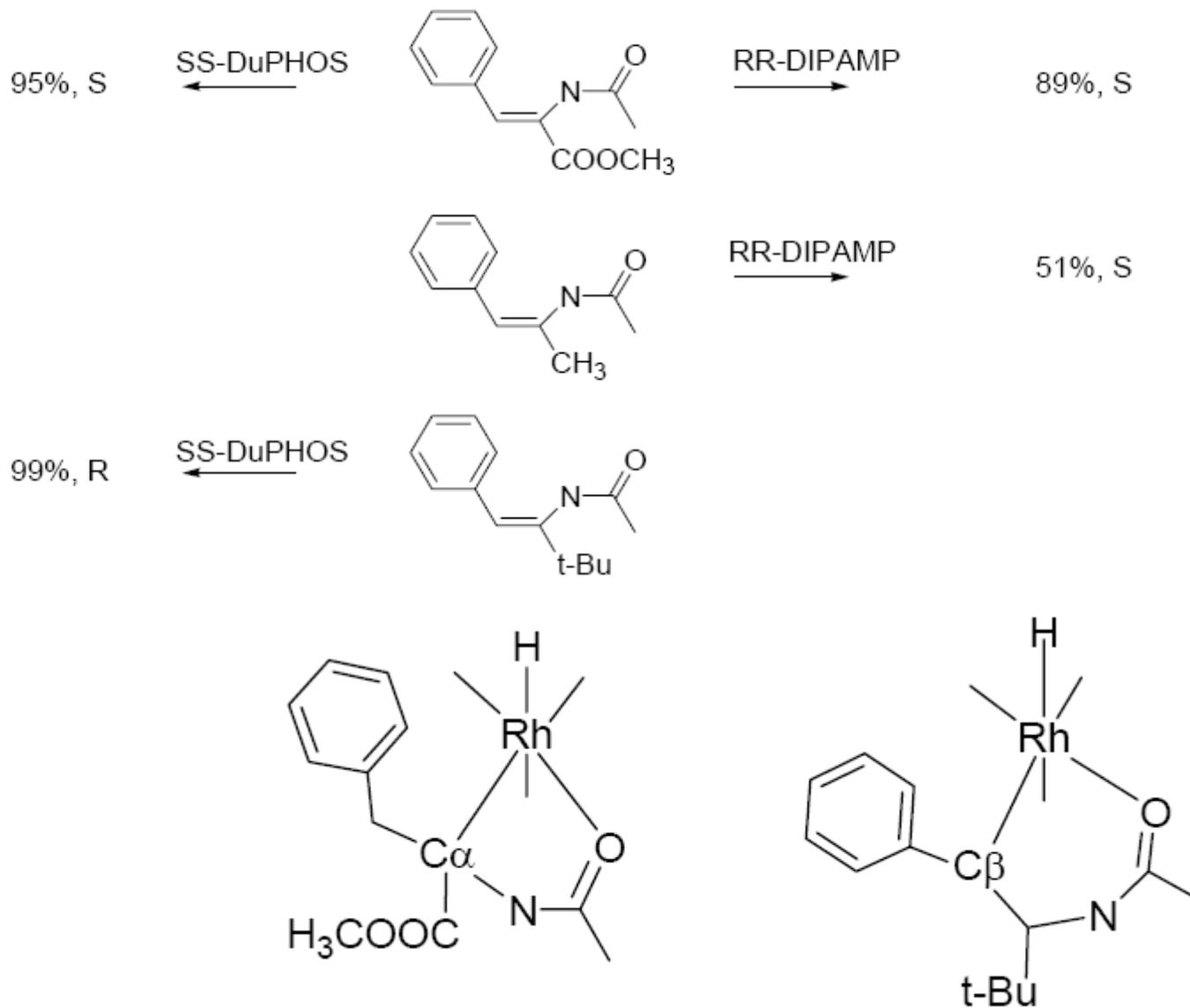


*Nel caso in cui l'addotto cat-sub esista come 2 conformeri, A e B, che scambiano **più rapidamente** che la reazione di formazione dei prodotti  $P_A$  e  $P_B$ , allora la composizione dei prodotti  $P_A/P_B$  è determinata dalla **differenza di energia libera dei due stati di transizione** e **NON** dalla differenza delle energie di attivazione, né dalla **posizione dell'equilibrio** tra i conformeri dei reagenti,  $c_A/c_B$ .*

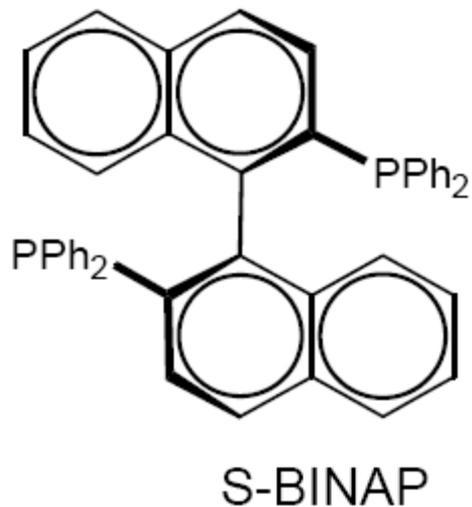
# The enantioselective catalytic cycle



# L'effetto del substrato



# Altri leganti per reazioni di idrogenazione asimmetrica

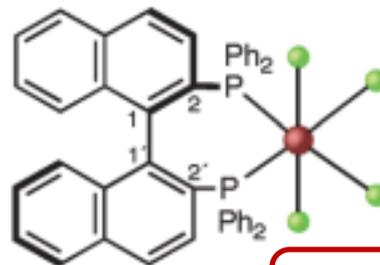


Angolo diedro tra i  
piani dei naftaleni:

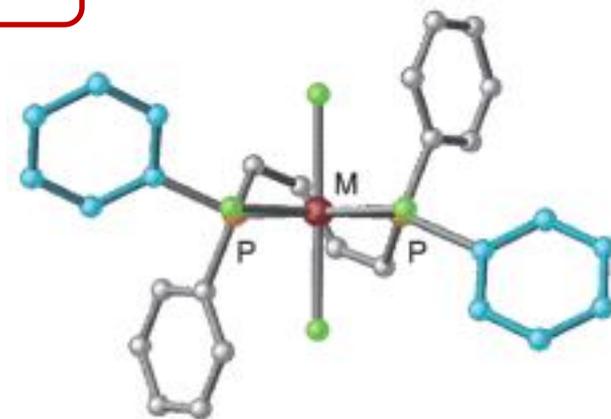
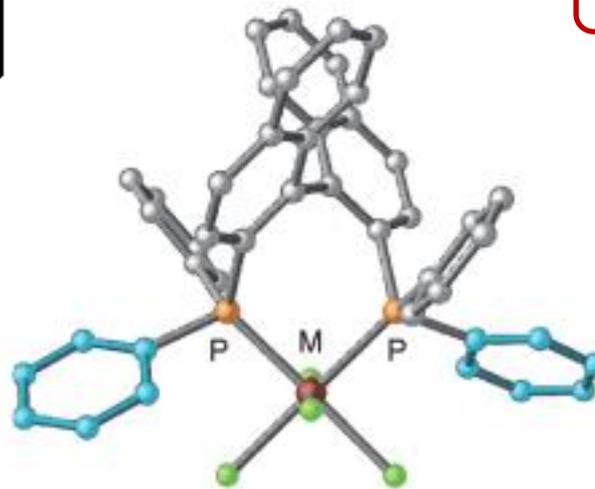
74.4°;

Bite angle P-Rh-P:

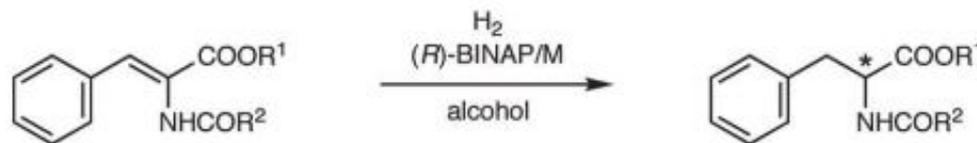
91.8°.



**Rh**



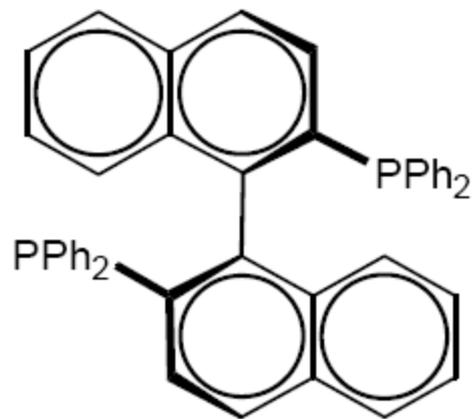
Idrogenazione asimmetrica di  
deidroaminoacidi: H<sub>2</sub> 4 atm,  
t.a. resa: 97%, e.e. elevato  
nell'enantiomero S.



M = Rh ((R)-2) S  
M = Ru ((R)-3) R

# Altri leganti per reazioni di idrogenazione asimmetrica

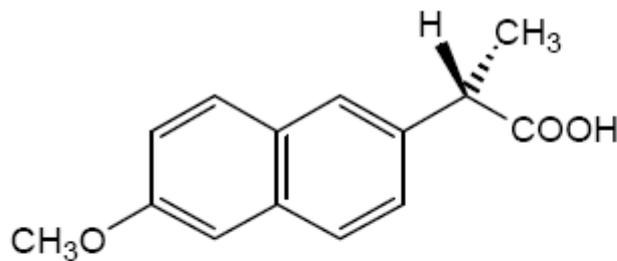
I complessi BINAP/Ru sono catalizzatori per reazioni di idrogenazione asimmetrica di alcheni prochirali che **non** hanno gruppi polari aggiuntivi.



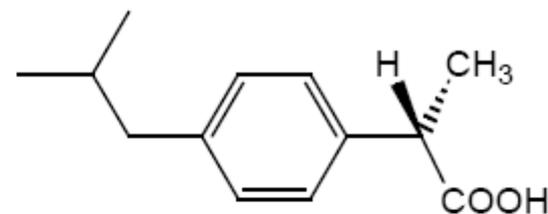
S-BINAP



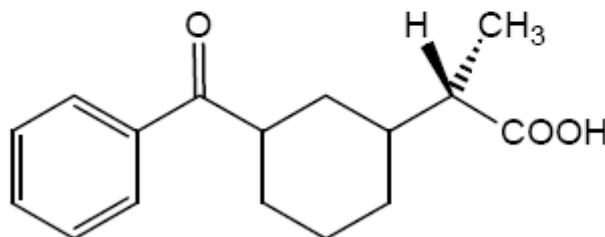
Angolo diedro tra i piani dei naftaleni:  $65.6^\circ$ ;  
Bite angle P-Ru-P:  $90.6^\circ$ .



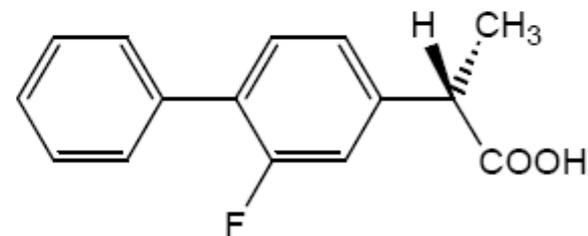
Naproxen



Ibuprofen

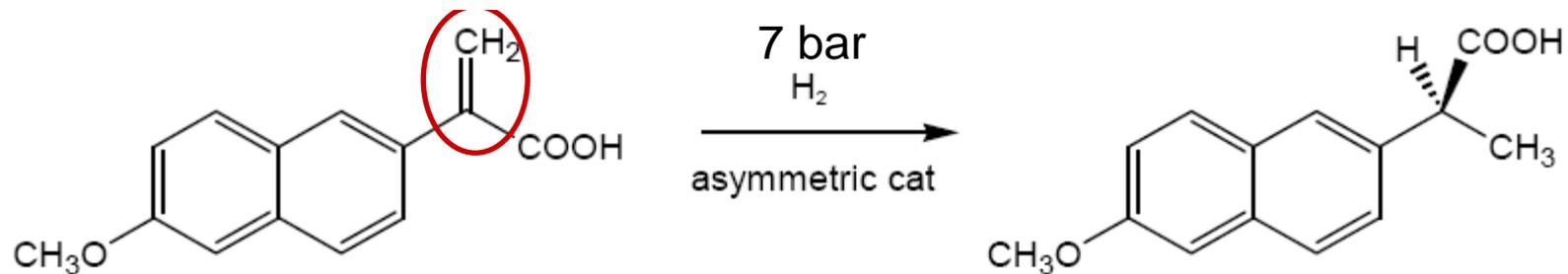


Ketoprofen

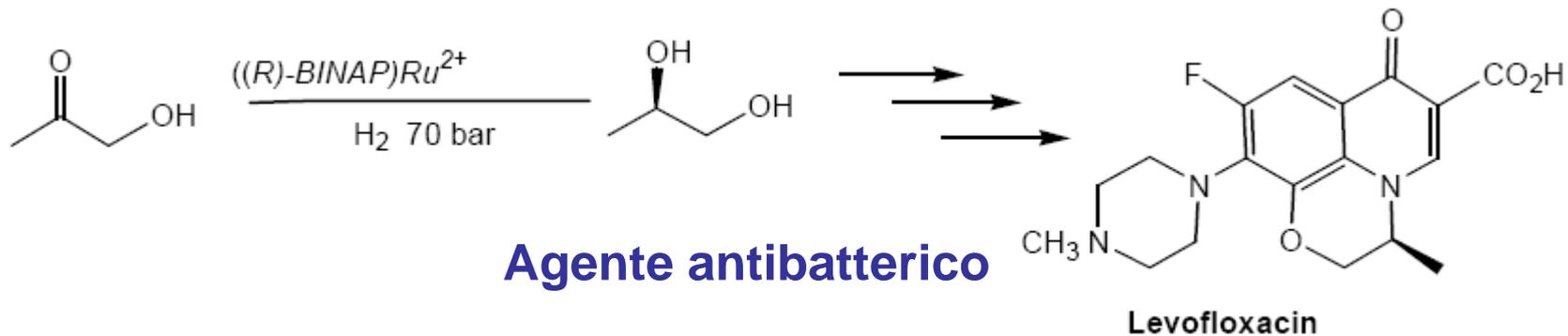
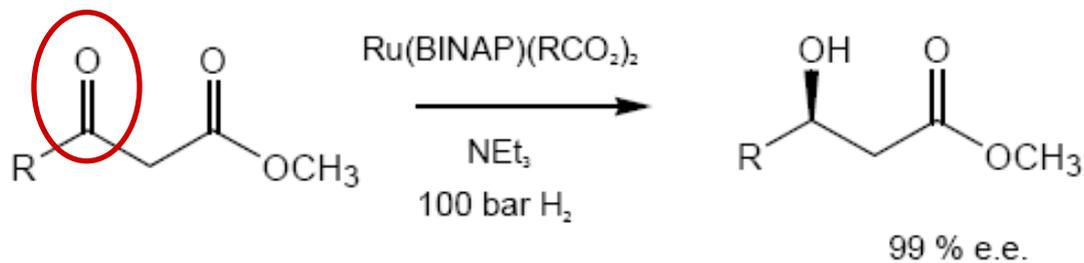
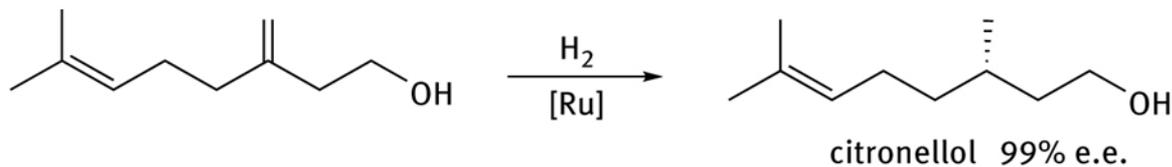


Flurbiprofen

# Monsanto route to S-Naproxan; hydrogenation step



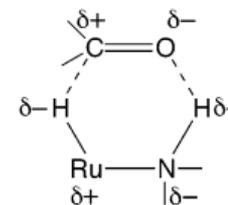
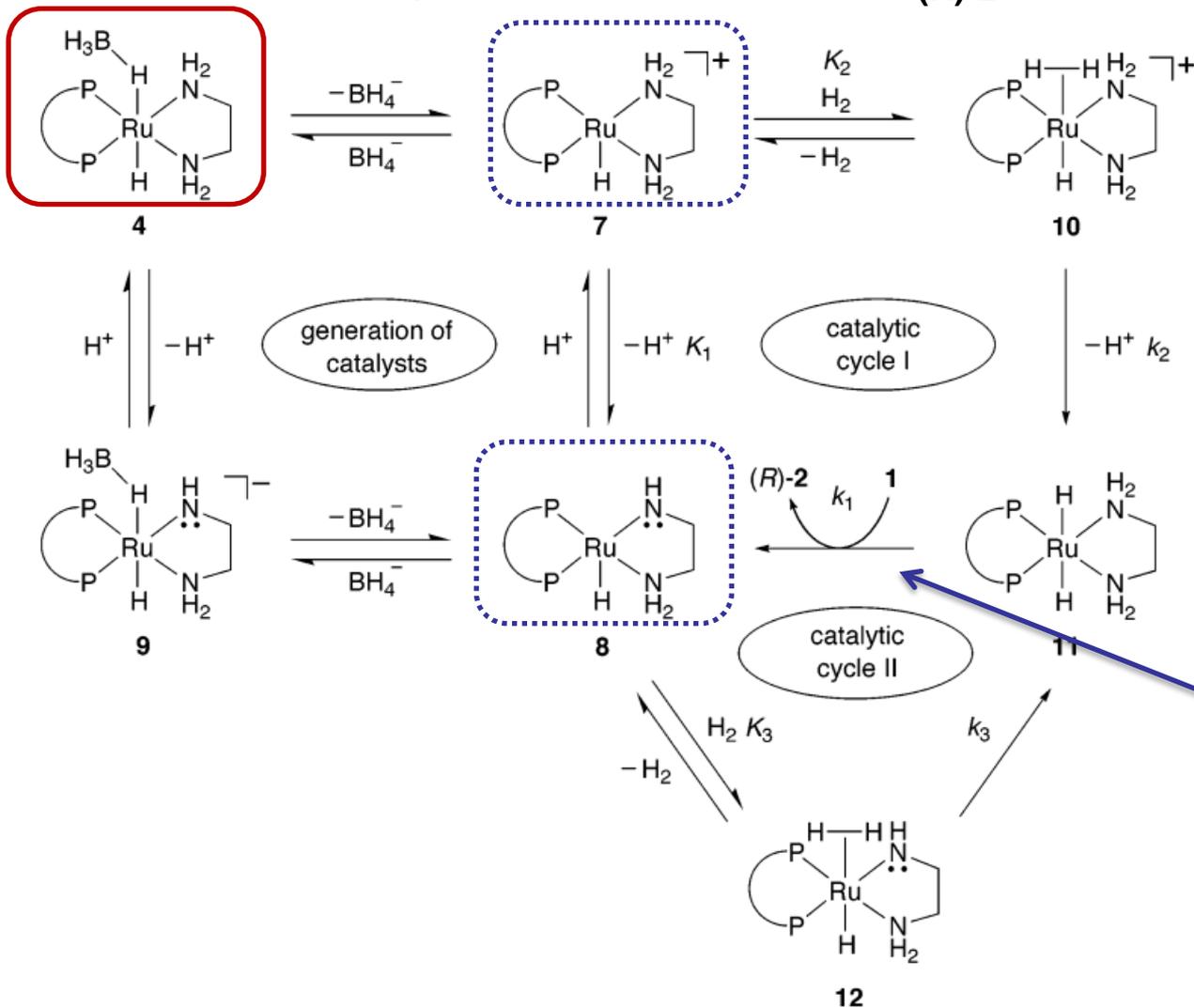
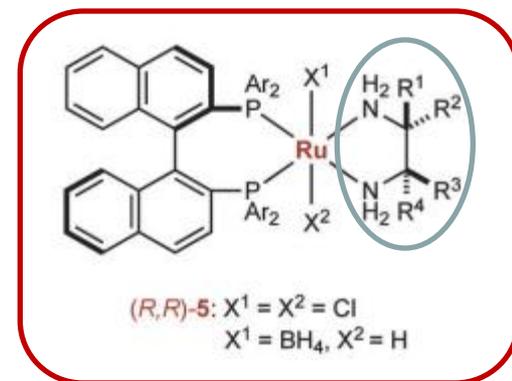
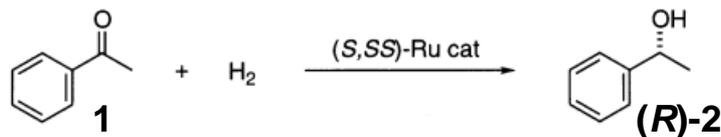
**TON = 3000**  
**ee = 98.5 %**



# Il sistema catalitico *Ru/BINAP*

Meccanismo  
bifunzionale

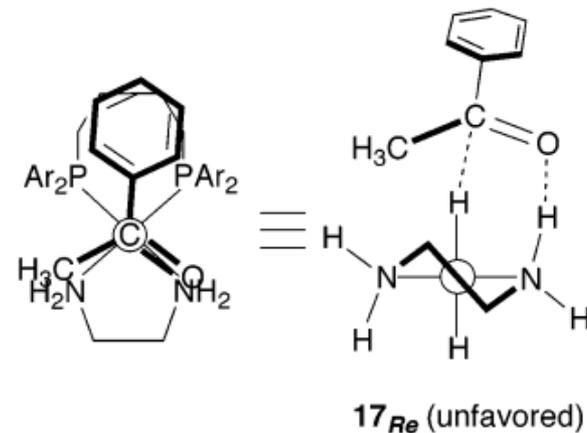
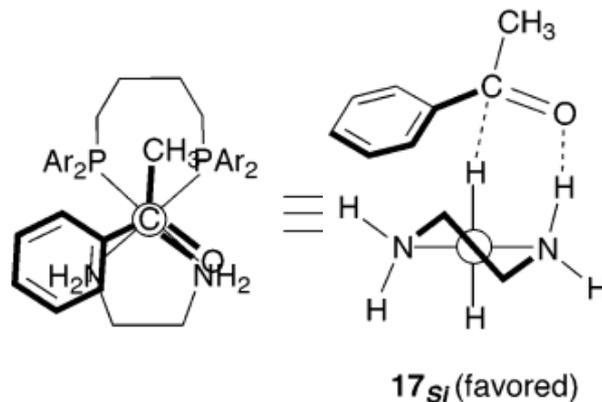
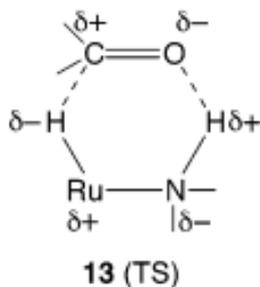
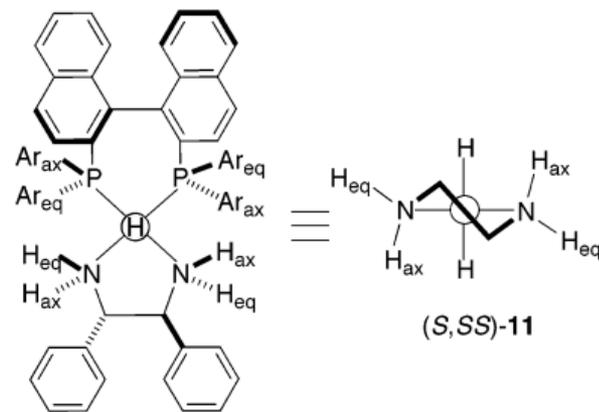
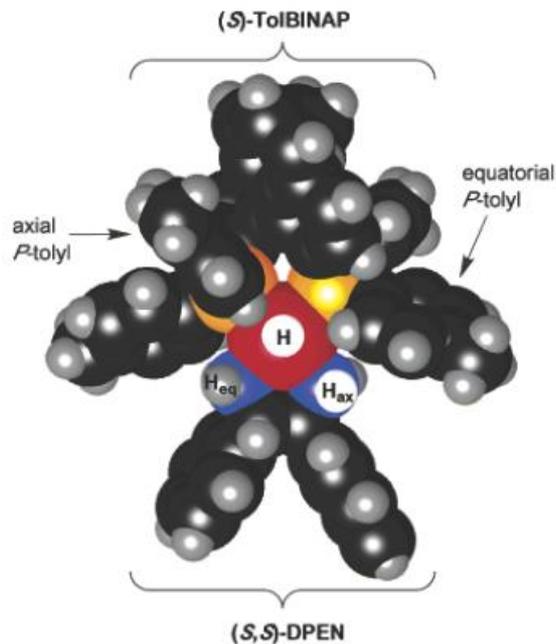
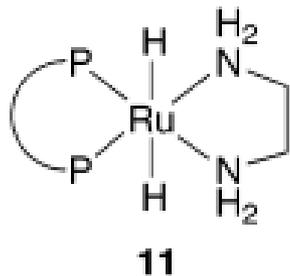
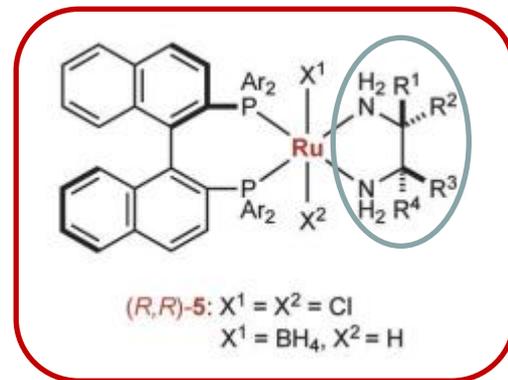
a sfera esterna metallo-legante



# *Il sistema catalitico Ru/BINAP*

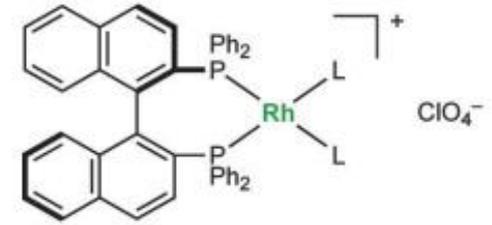
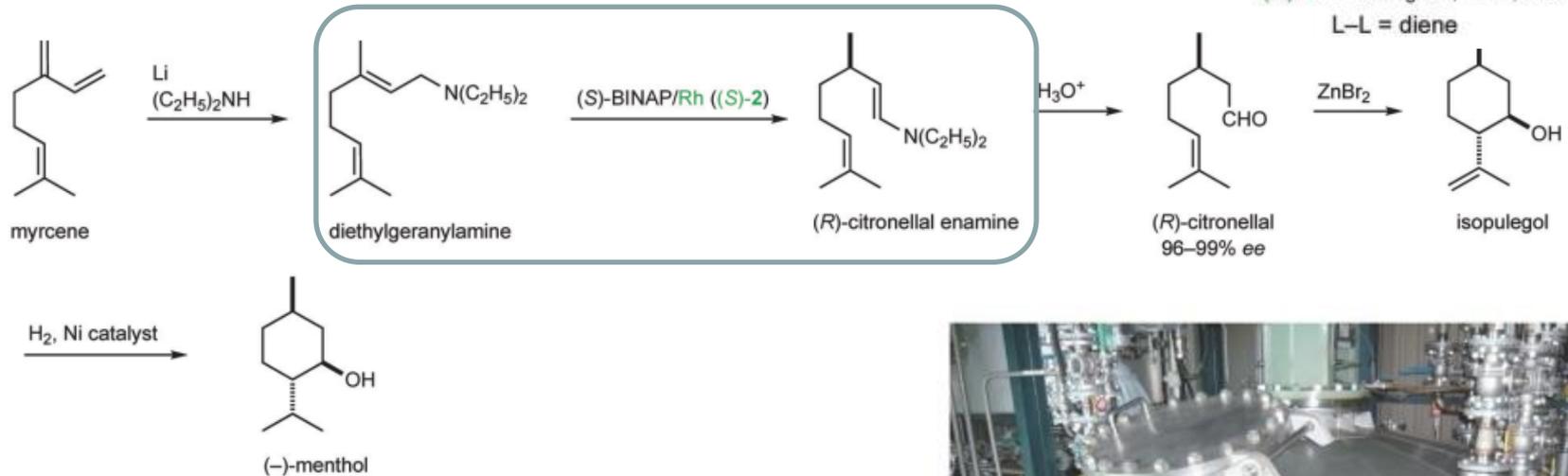
Meccanismo a sfera esterna: l'enantioselezione

Intermedi chiave e loro modelli molecolari



# Il sistema catalitico *Rh*/BINAP

Reazione asimmetrica di spostamento 1,3 di idrogeno



9 ton di geranilamina

9.8 kg di Rh/BINAP

2.7 m<sup>3</sup> di THF

**TON: 6800**

Prodotto:

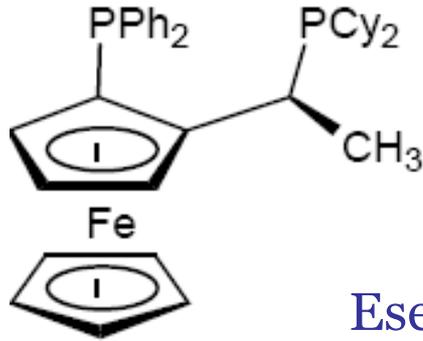
2800 ton/anno di (-)-mentolo;

(*R*)-citronellale ee 98% vs 80% ee del prodotto naturale dall'olio di rosa.



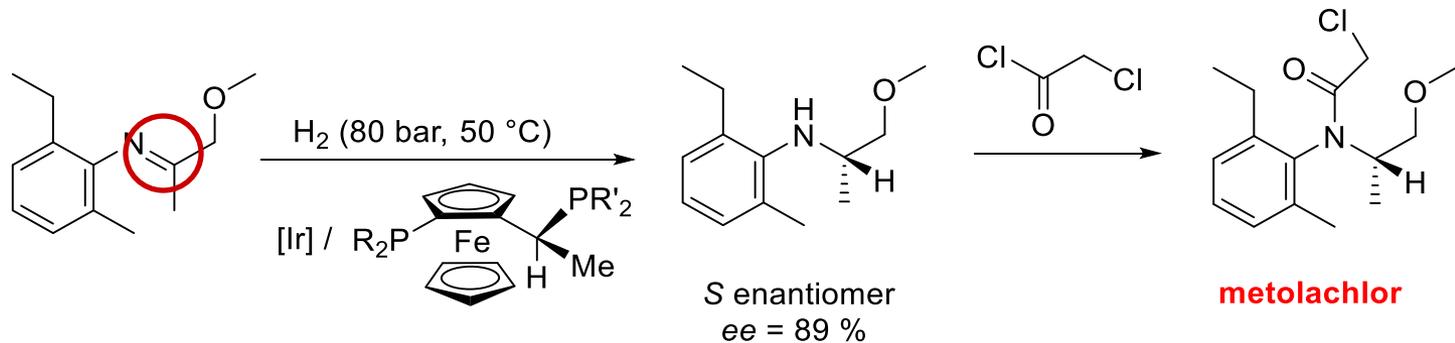
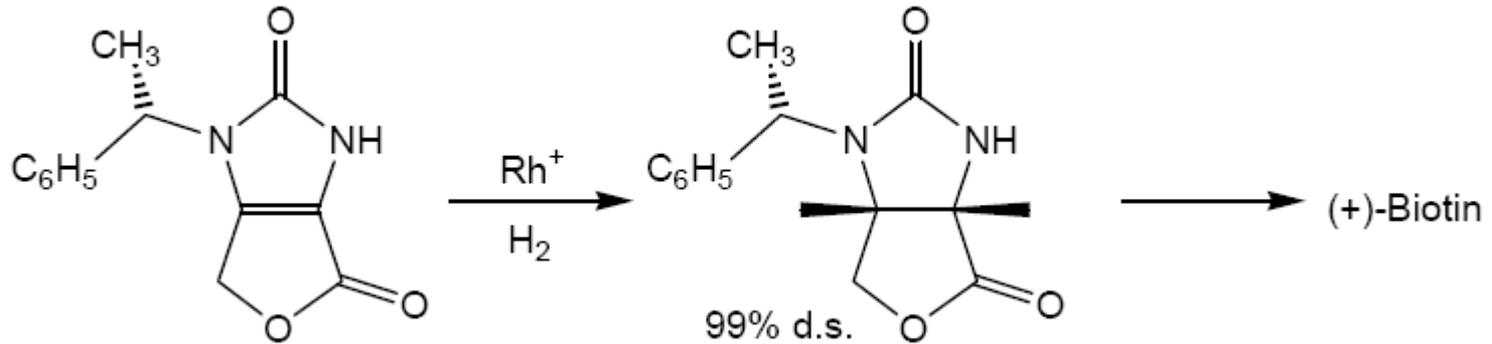
**Reattore della Takasago**

# Altri leganti per reazioni di idrogenazione asimmetrica



JosiPhos

Esempi di sue applicazioni industriali

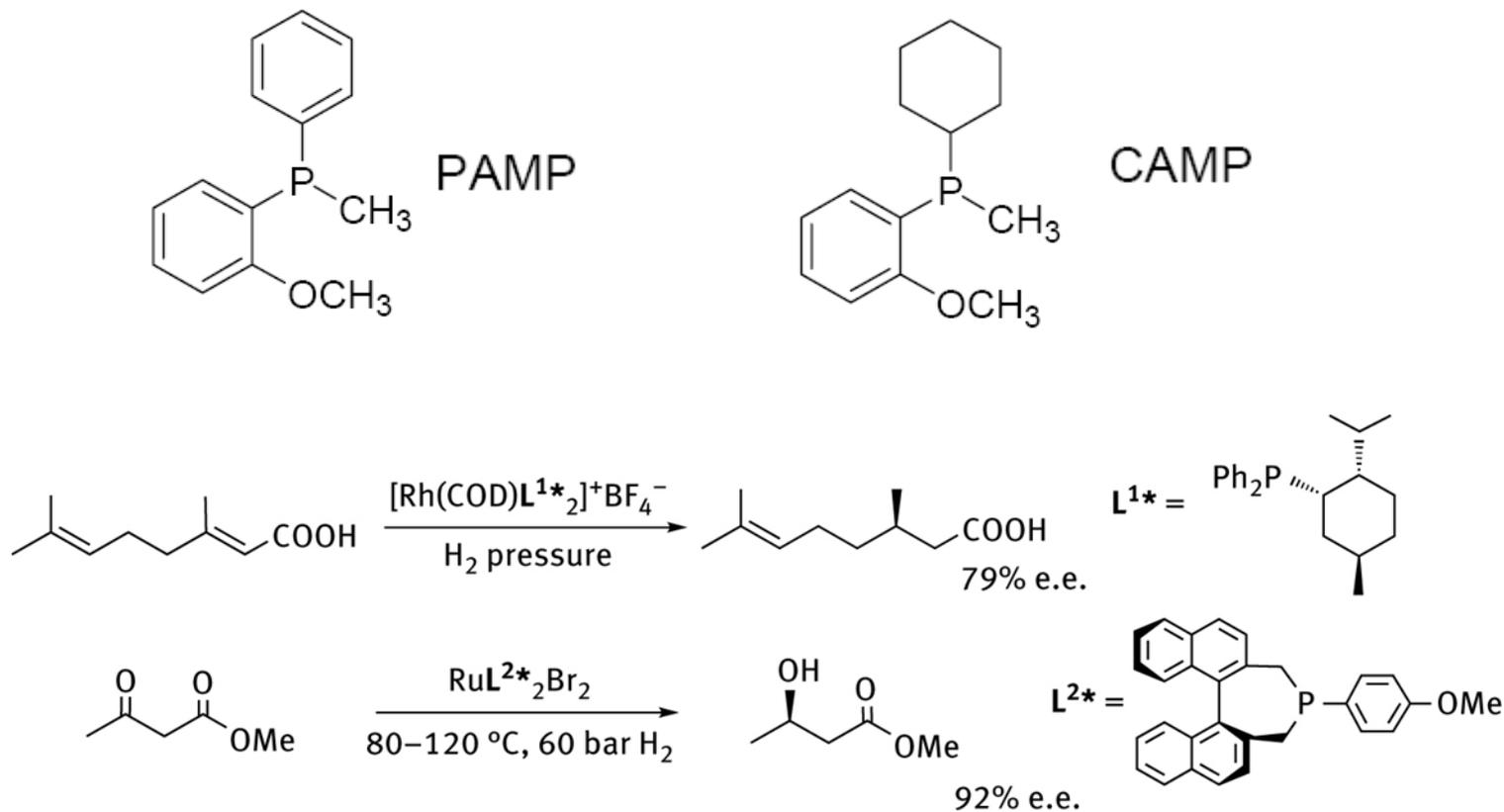


20000 ton/anno; TON =  $10^6$ ; TOF =  $200000 \text{ h}^{-1}$

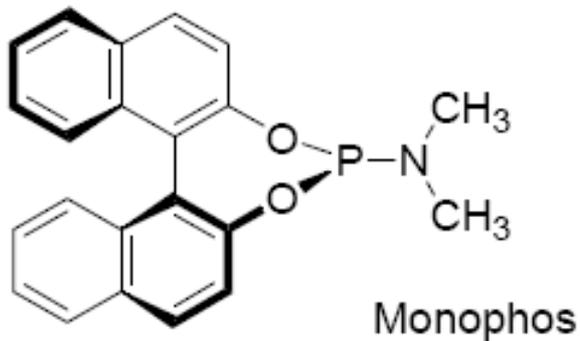
## *Fosfine bidentate chirali*

1. Impartiscono una **geometria cis costretta** al catalizzatore;
2. L'efficienza del trasferimento dell'informazione chirale può venire modulata da **variazioni sul ponte idrocarburico** tra i due atomi di fosforo o dei **sostituenti** sugli stessi atomi di fosforo.

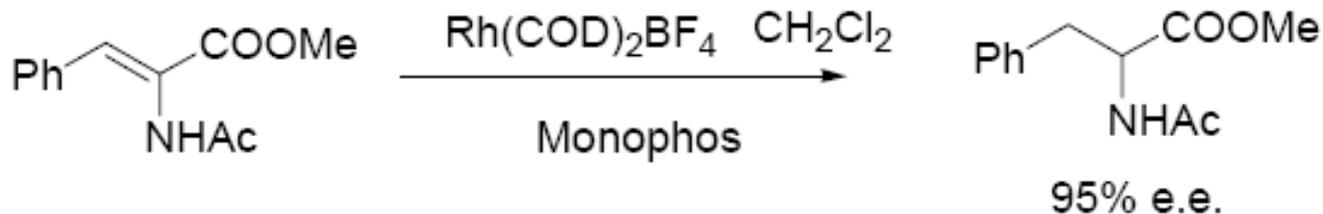
## *Fosfine monodentate chirali*



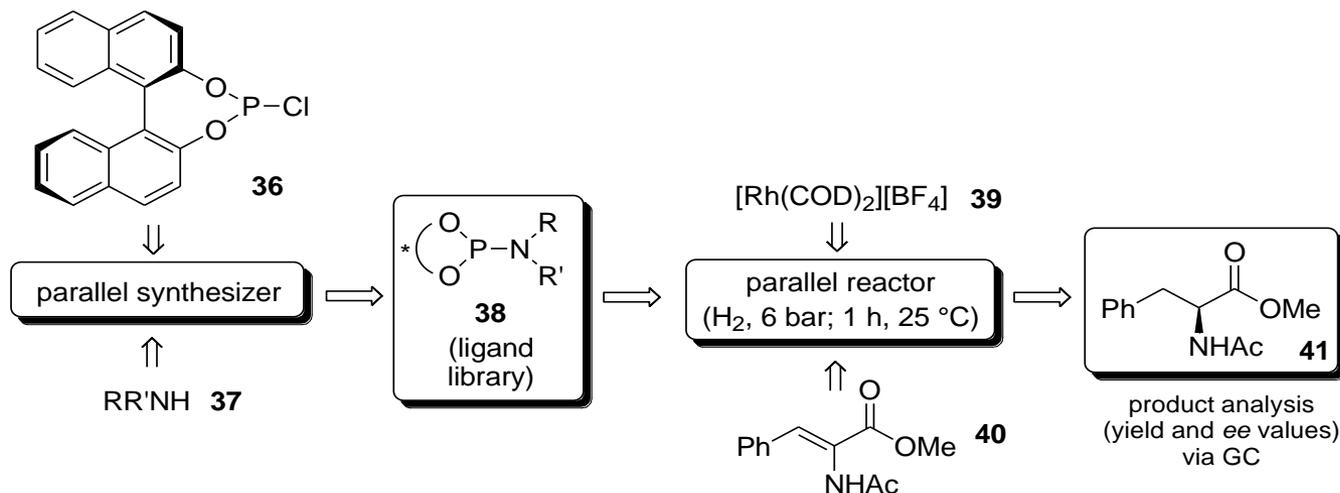
# Fosfine monodentate chirali



E' un fosforamidito;  
Chiralità assiale;  
Scheletro Binaftolico (BINOL);  
Versatilità dei sostituenti sull'atomo di azoto.



E' un esempio di applicazione della chimica combinatoriale alla catalisi.



## *Un esempio di un reattore in parallelo*



# *Leganti **azotati** achirali e chirali*

**Ammine:**

Atomo di **azoto** donatore  $sp^3$ ;

Leganti **hard**;

**Forti  $\sigma$ -donatori**;

Stabilizzano i metalli in **alto stato di ox.**

**Piridine e simili:**

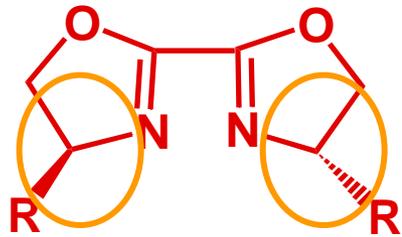
Atomo di **azoto** donatore  $sp^2$ ;

Leganti **soft**;

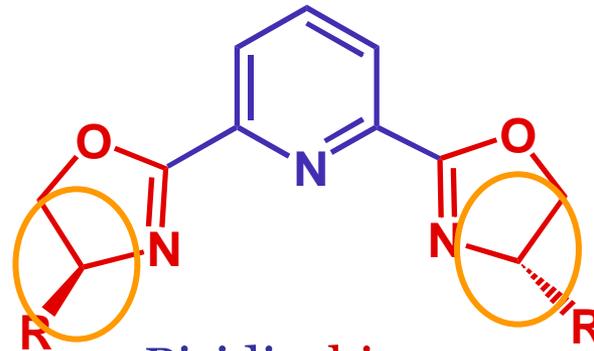
**Buoni  $\sigma$ -donatori e poveri  $\pi$ -accettori**;

Stabilizzano i metalli in **medio - alto stato di ox.**

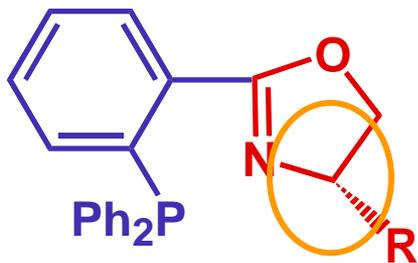
# Esempi di famiglie di leganti azotati



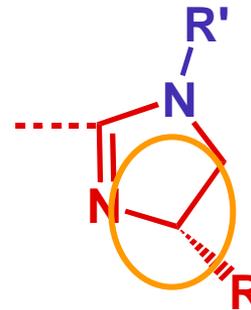
bi-ossazoline



Piridin-bis-  
ossazoline



fosfino-  
ossazoline



imidazoline

# Esempi di reazioni catalitiche enantioselettive con le **fosfino-ossazoline**

