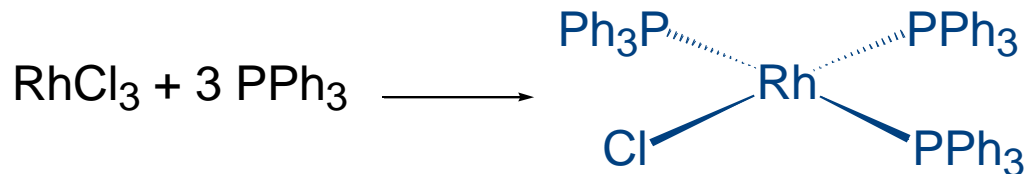
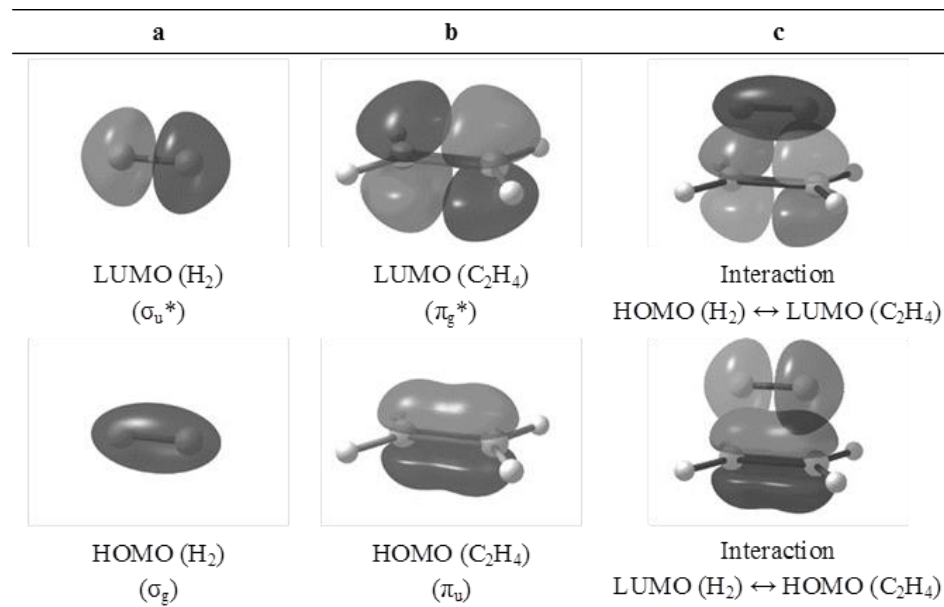
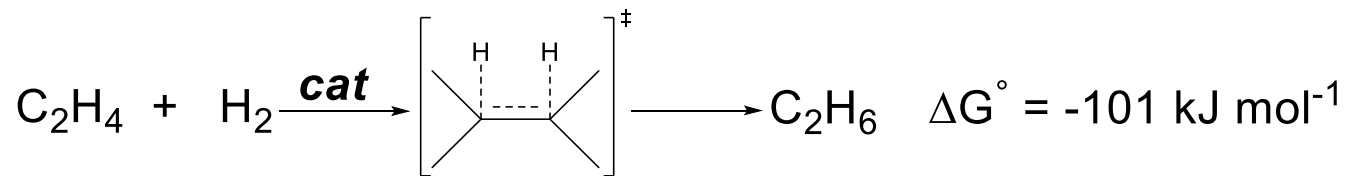
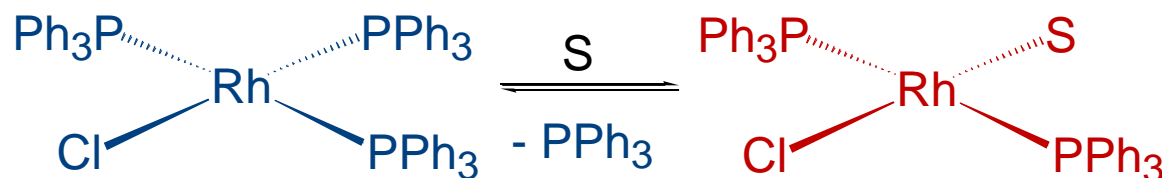


Le reazioni di idrogenazione

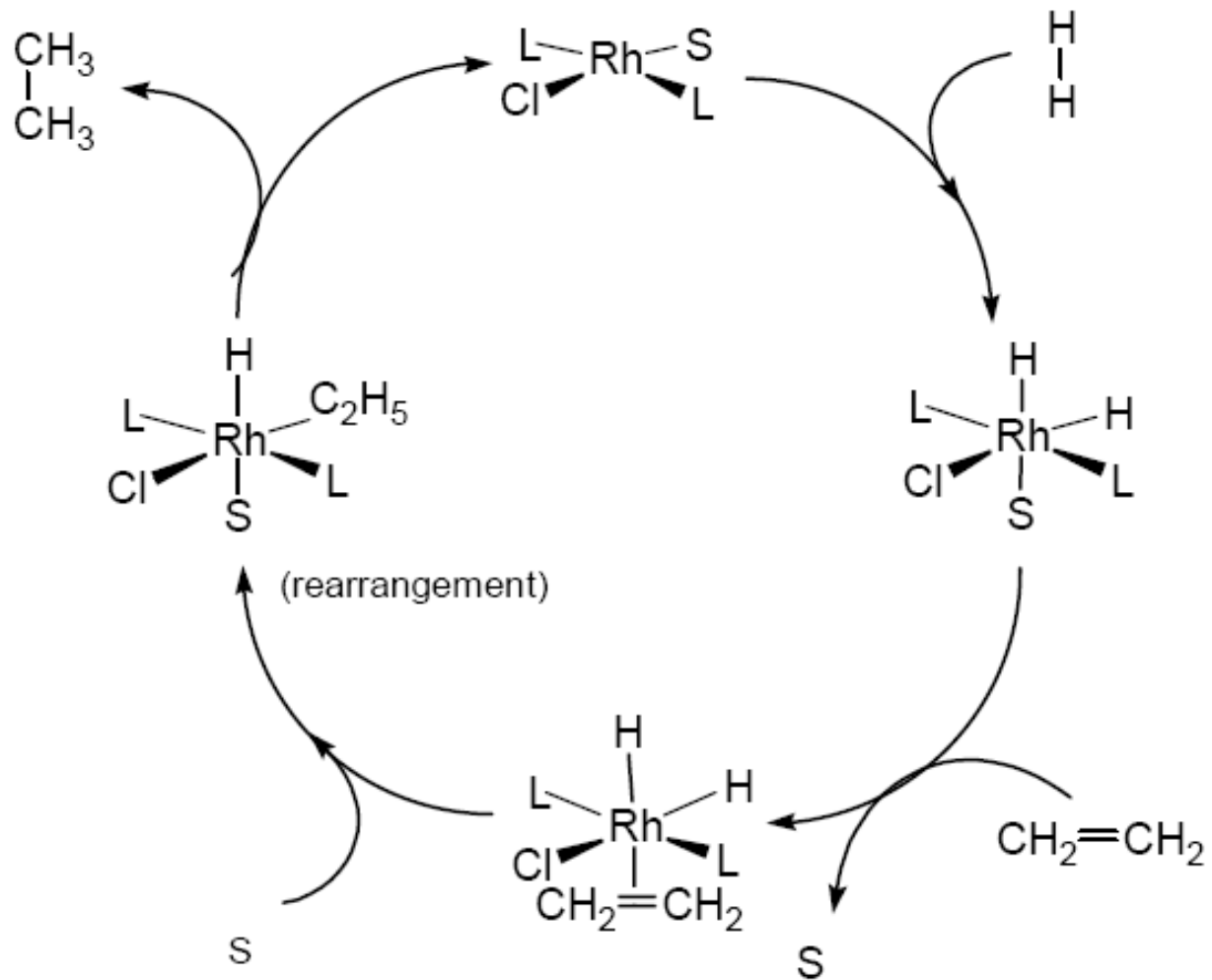


Il catalizzatore di Wilkinson



La specie attiva

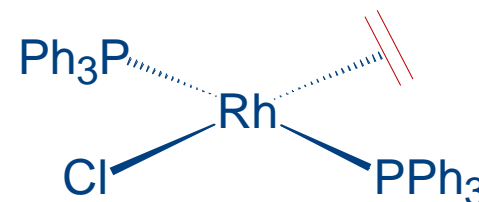
Il ciclo catalitico



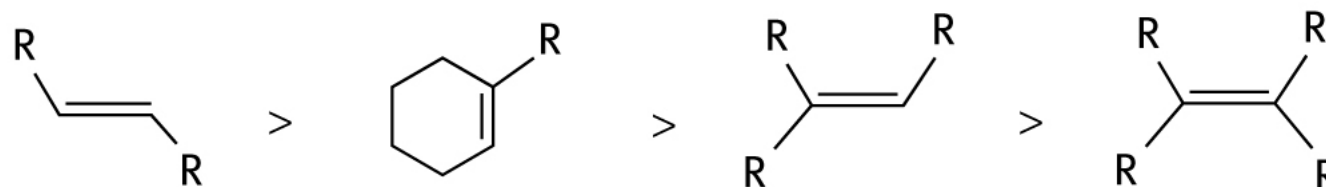
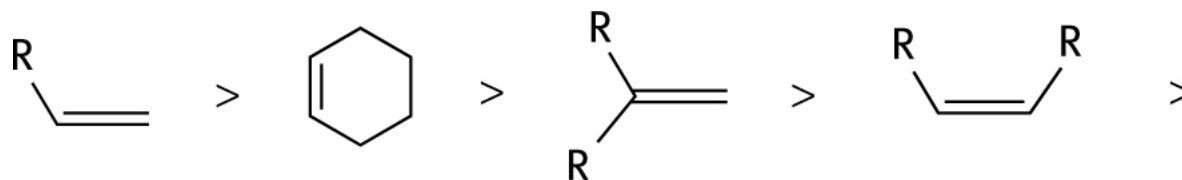
Effetto dei leganti ancillari

| <i>Ligand:</i> | <i>Relative reactivity:</i> |
|--|-----------------------------|
| $(4\text{-ClC}_6\text{H}_4)_3\text{P}$ | 1.7 |
| Ph_3P | 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 |

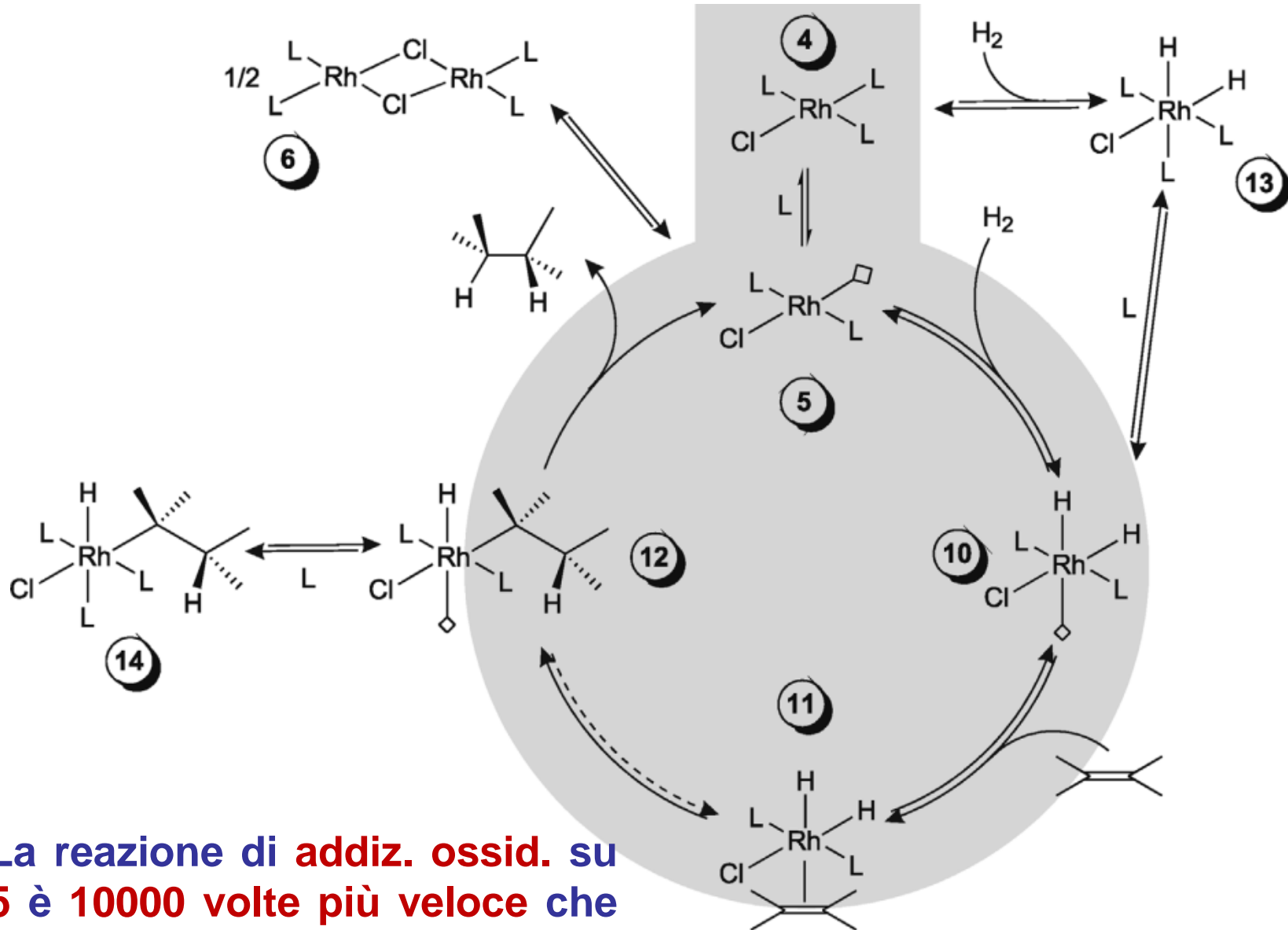
Effetto dell'alchene: l'etilene **non** viene idrogenato dal catalizzatore di Wilkinson;



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



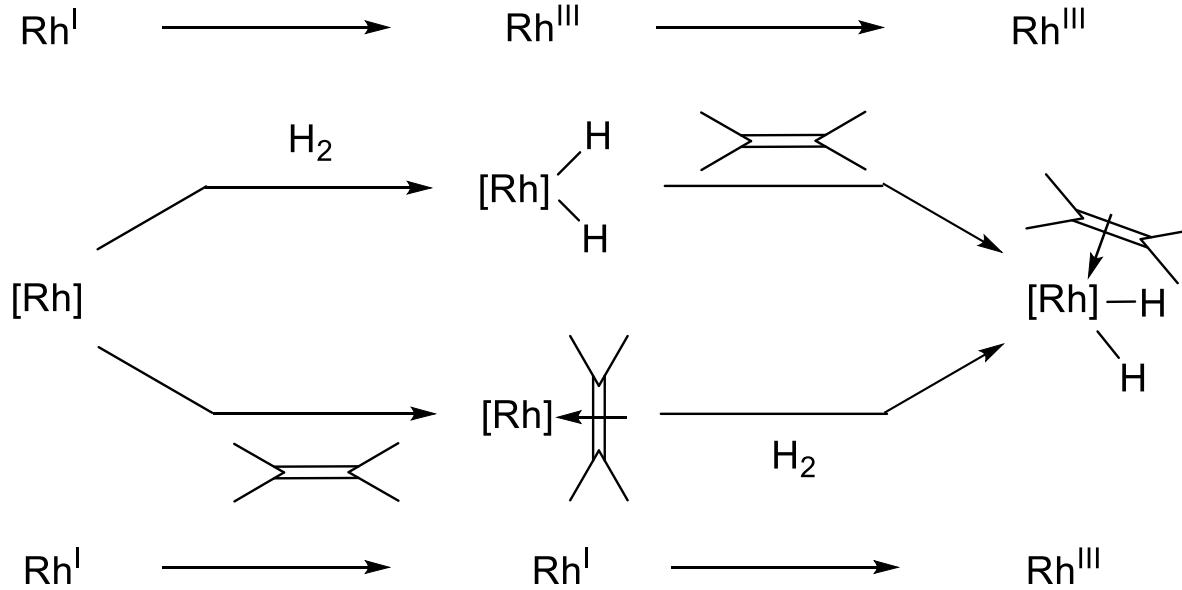
Il ciclo catalitico



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

Two mechanisms

hydride mechanism



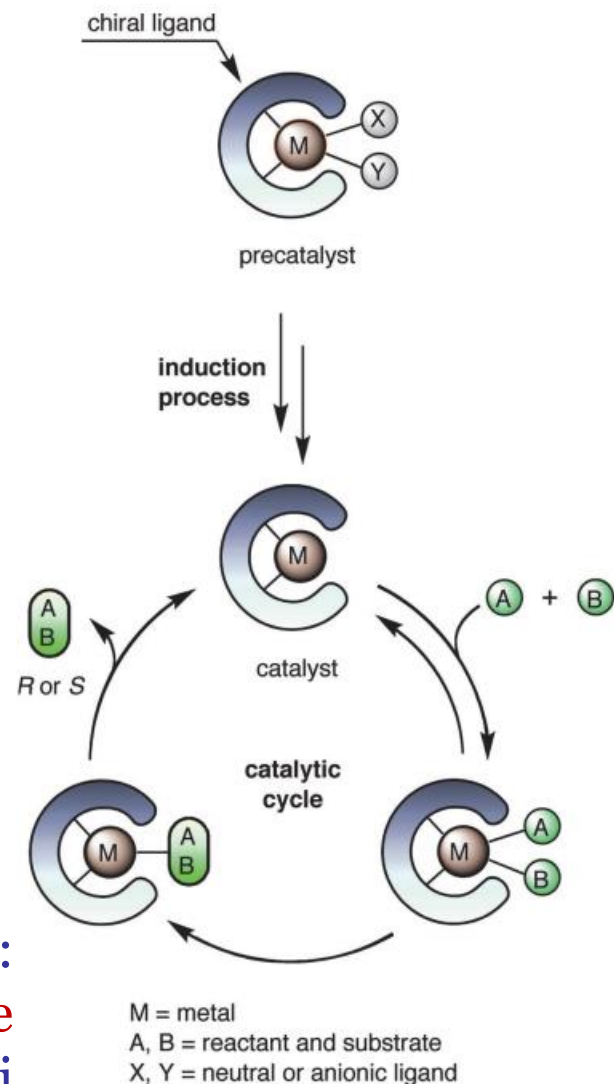
olefin mechanism

La 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 kJ mol^{-1}) tra le due facce enantiotopiche di un substrato prochirale.

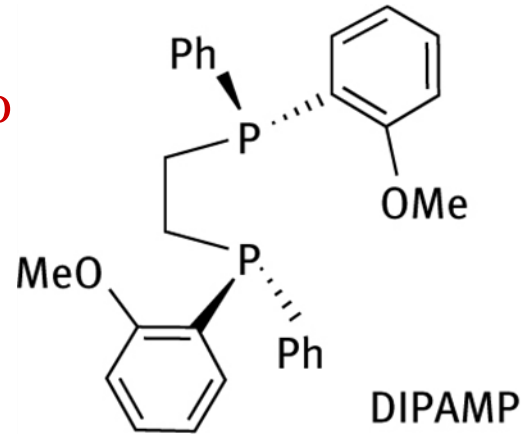
Il **composto di coordinazione chirale** presenta un legante chirale coordinato allo ione metallico.

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

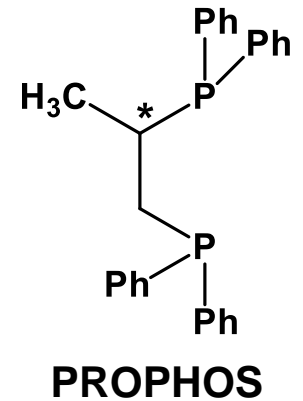
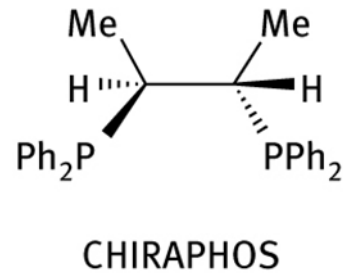
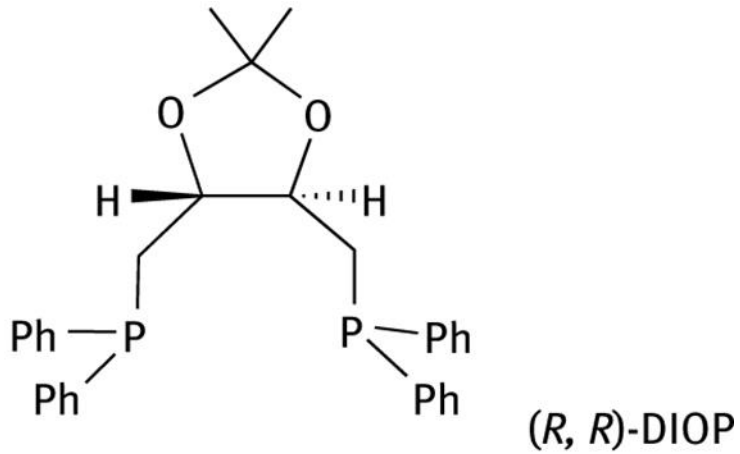


Fosfine chirali *bidentate*

1. Chiralità al fosforo

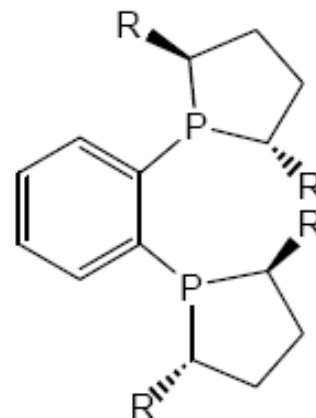


2. Chiralità sullo scheletro



Fosfine chirali *bidentate*

3. Chiralità sui **sostituenti** al fosforo



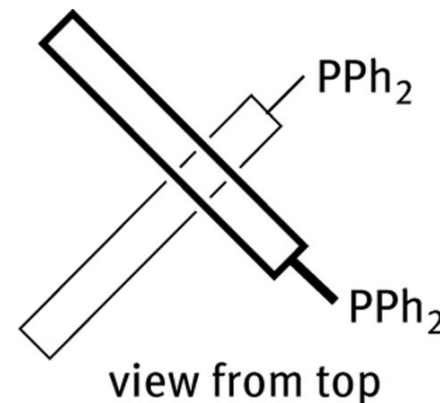
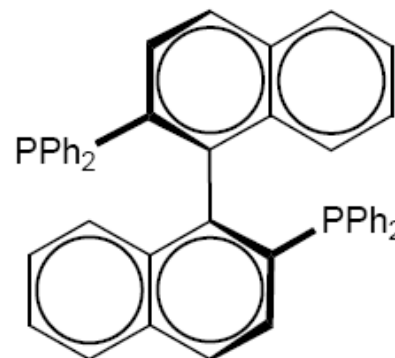
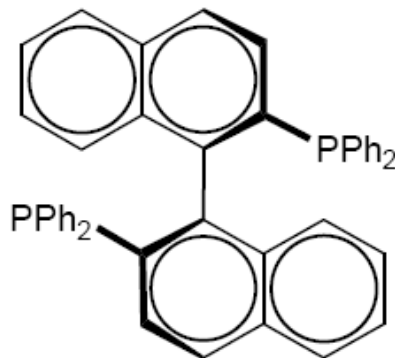
DuPHOS

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

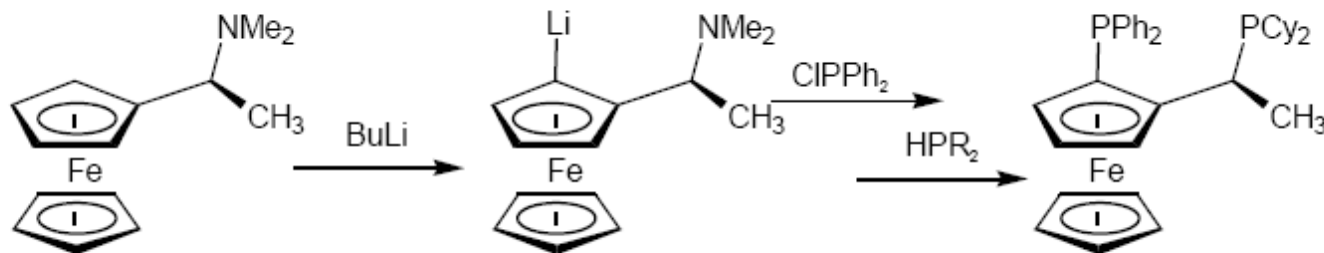
4. Chiralità **assiale**

BINAP

I due enantiomeri



5. Chiralità **planare**

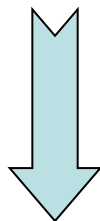


JosiPhos

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**.



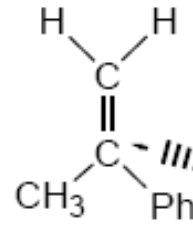
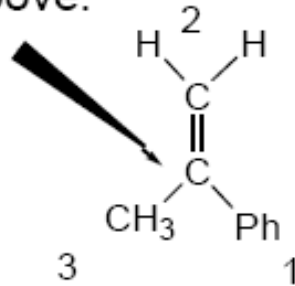
La coordinazione di una **molecola prochirale**, ad un **composto di coordinazione chirale** porta alla formazione di un **complesso diastereoisomerico**.

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

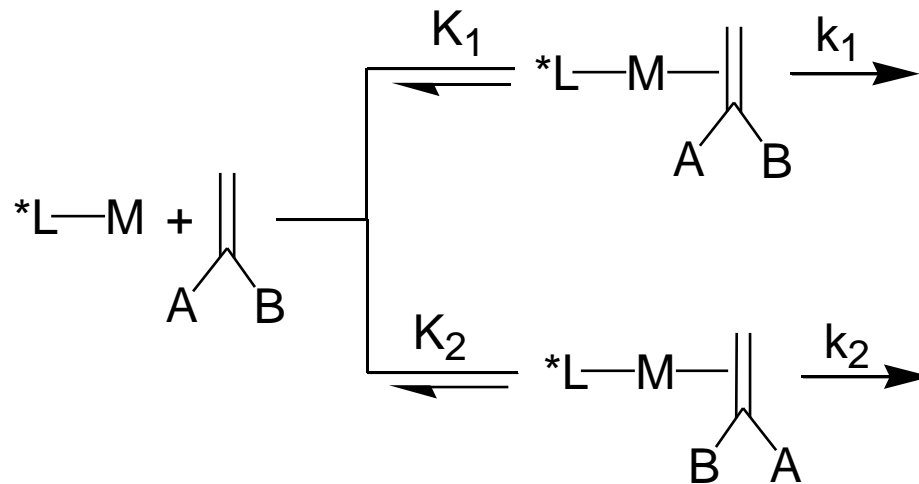
attack from above:
Si face



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.

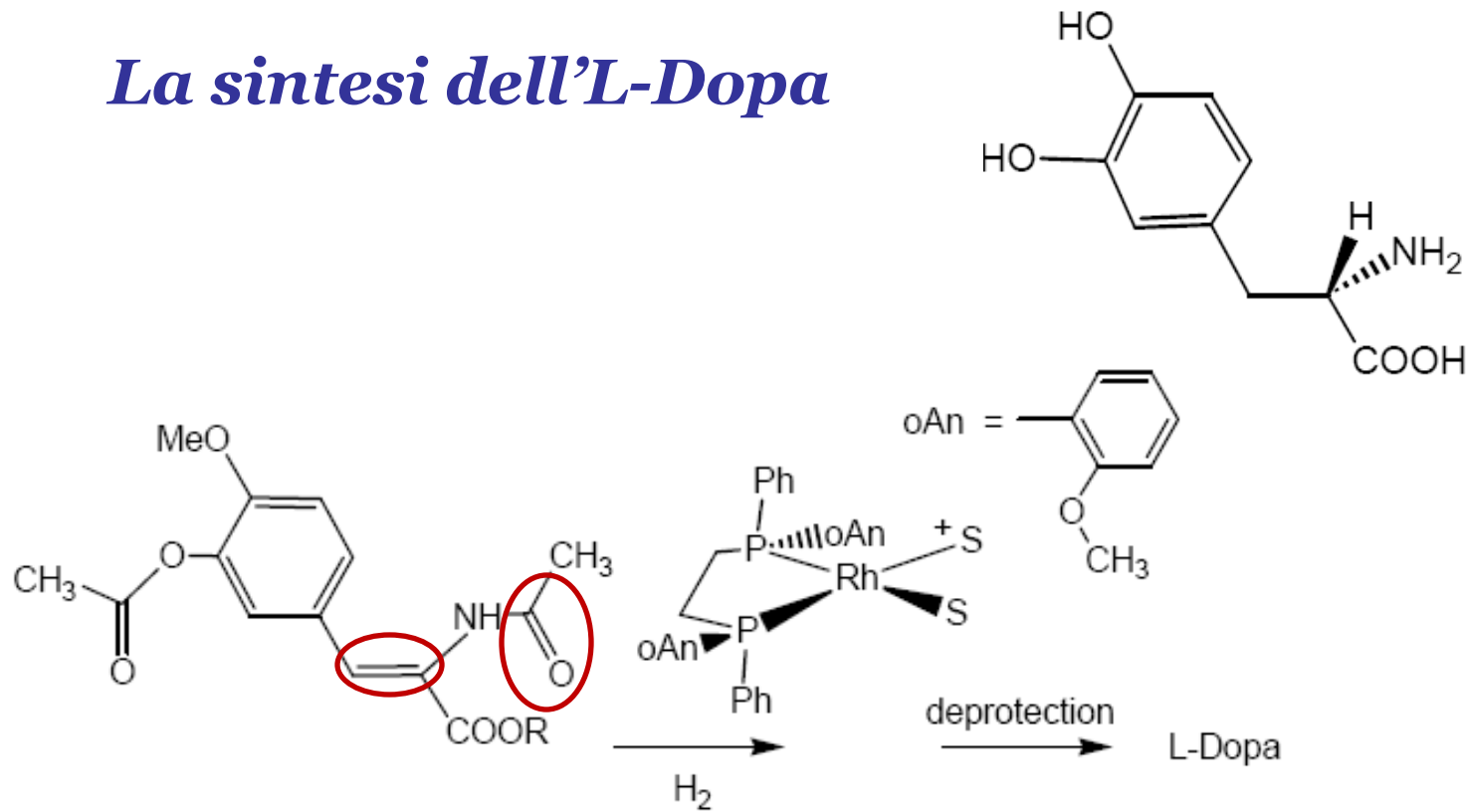


Principio base della catalisi asimmetrica:

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.

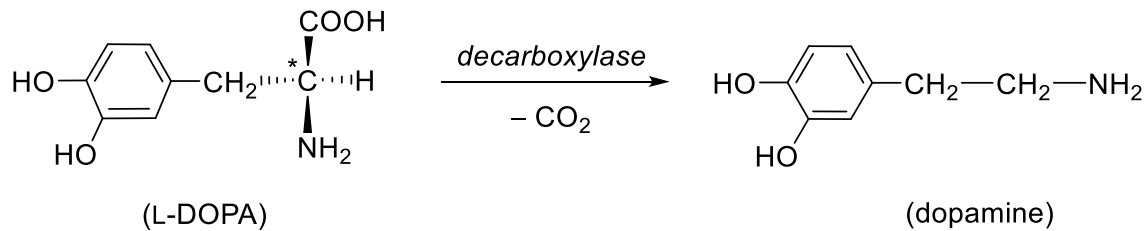
La sintesi dell'L-Dopa



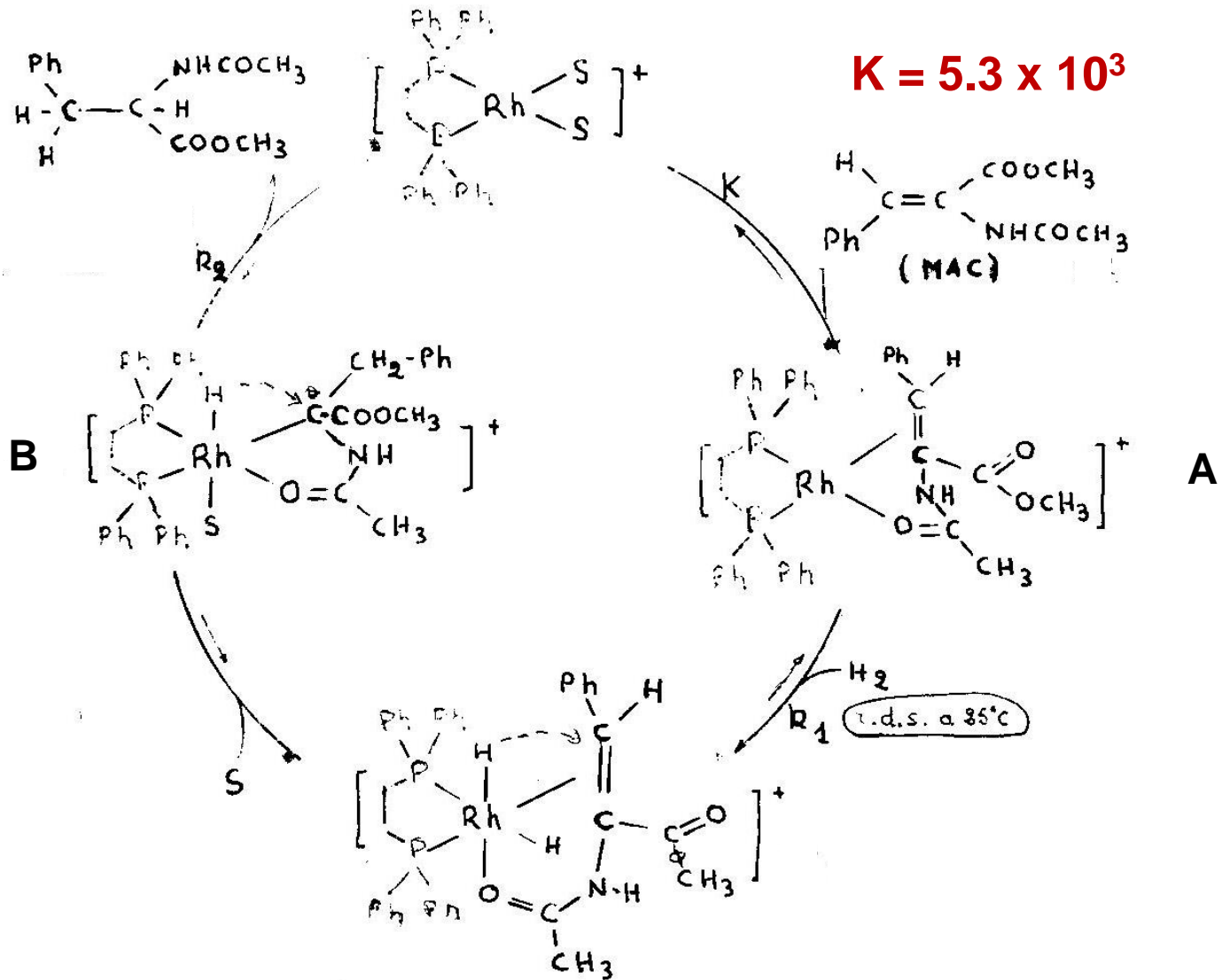
TON = 20000

TOF = 1000 h⁻¹

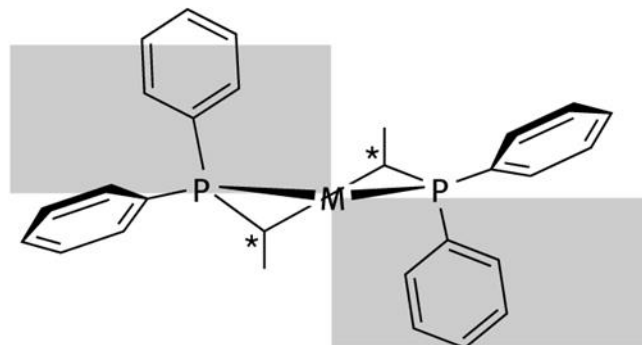
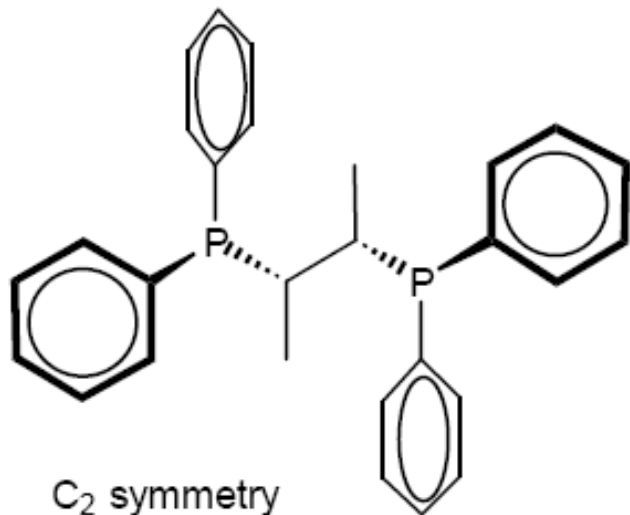
ee = 95 %



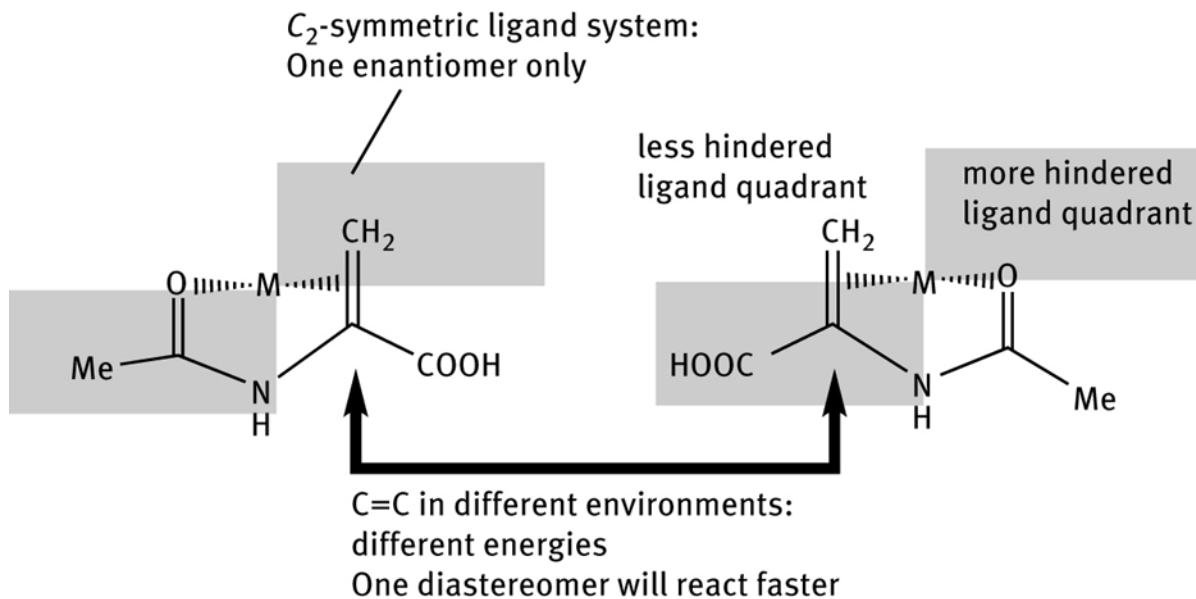
Il ciclo catalitico "achirale"

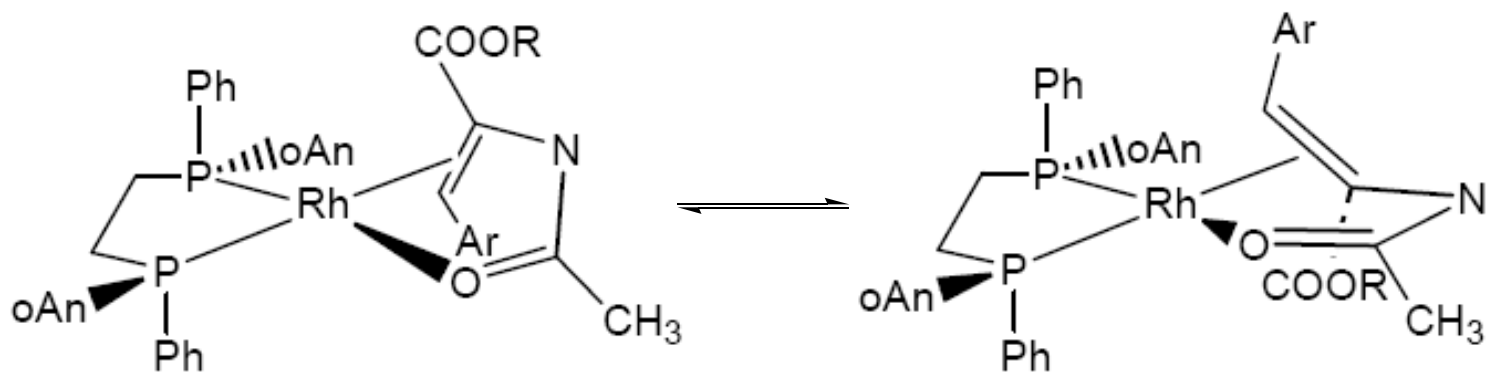


The steps of the *enantioselective* catalytic cycle



Chiral bridge:
Locked in one conformation
Translates into C_2 -symmetric geometry around M
Shaded areas indicate crowded ligand quadrant





si,si-face complex, major

re,re-face complex, minor

si gives R Dopa

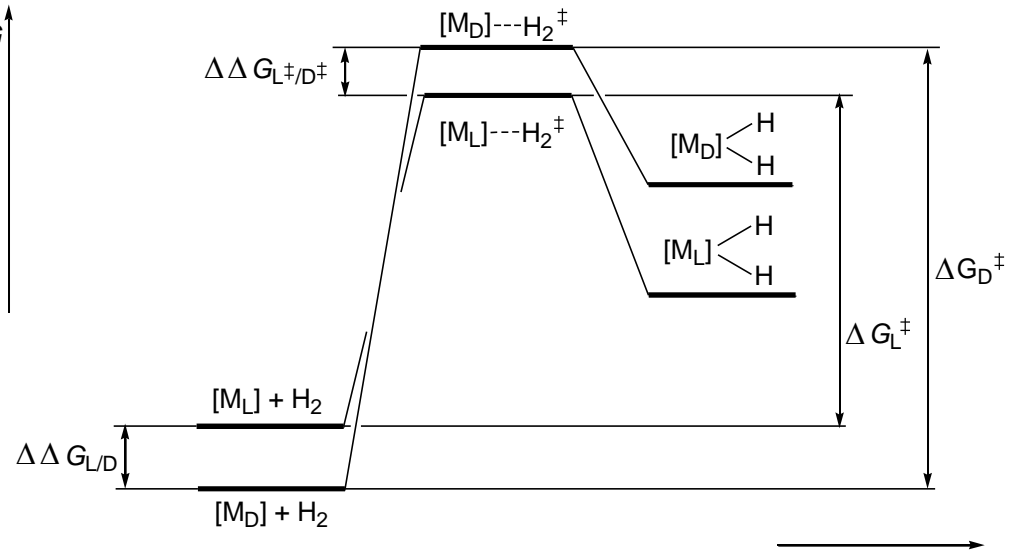
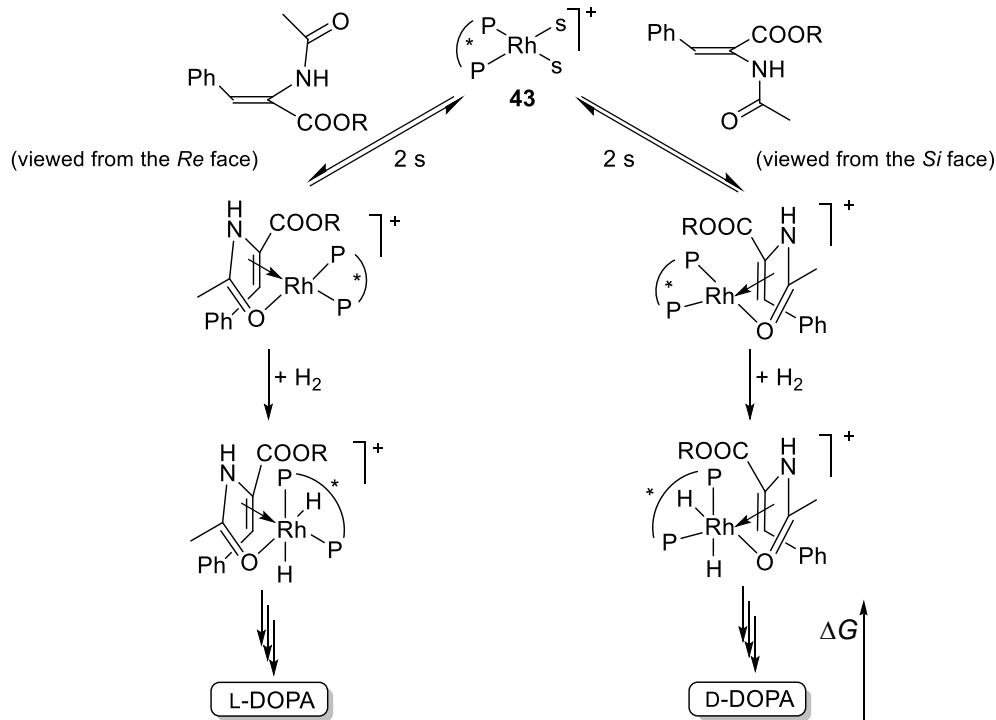
re gives S-Dopa

RR-DIPAMP produces S-Dopa

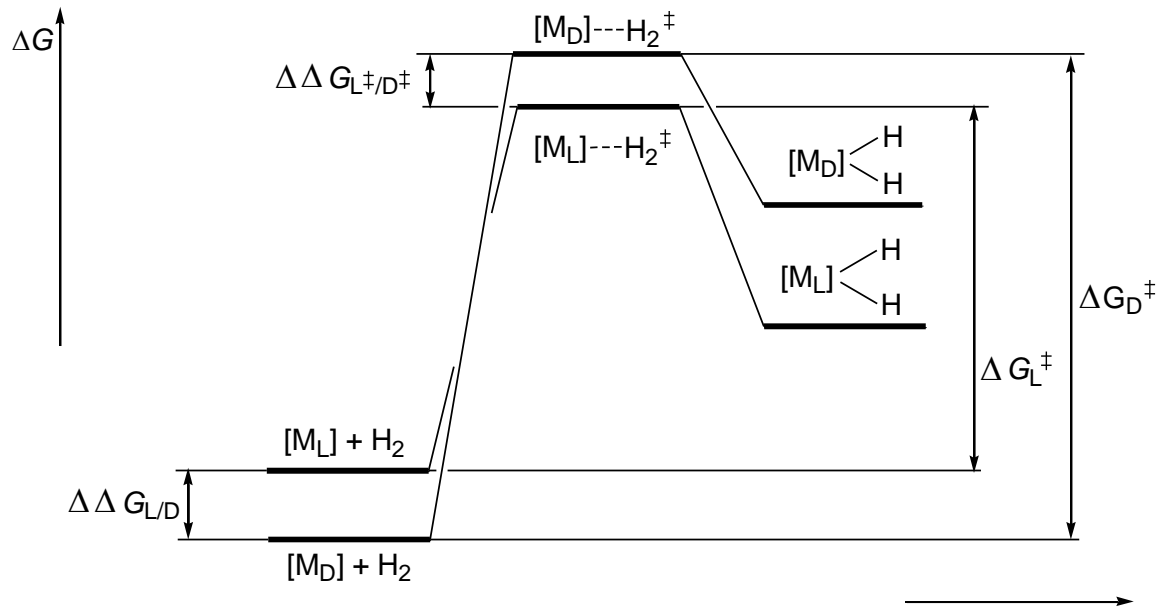
RR-DIPAMP produces S-Dopa

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”



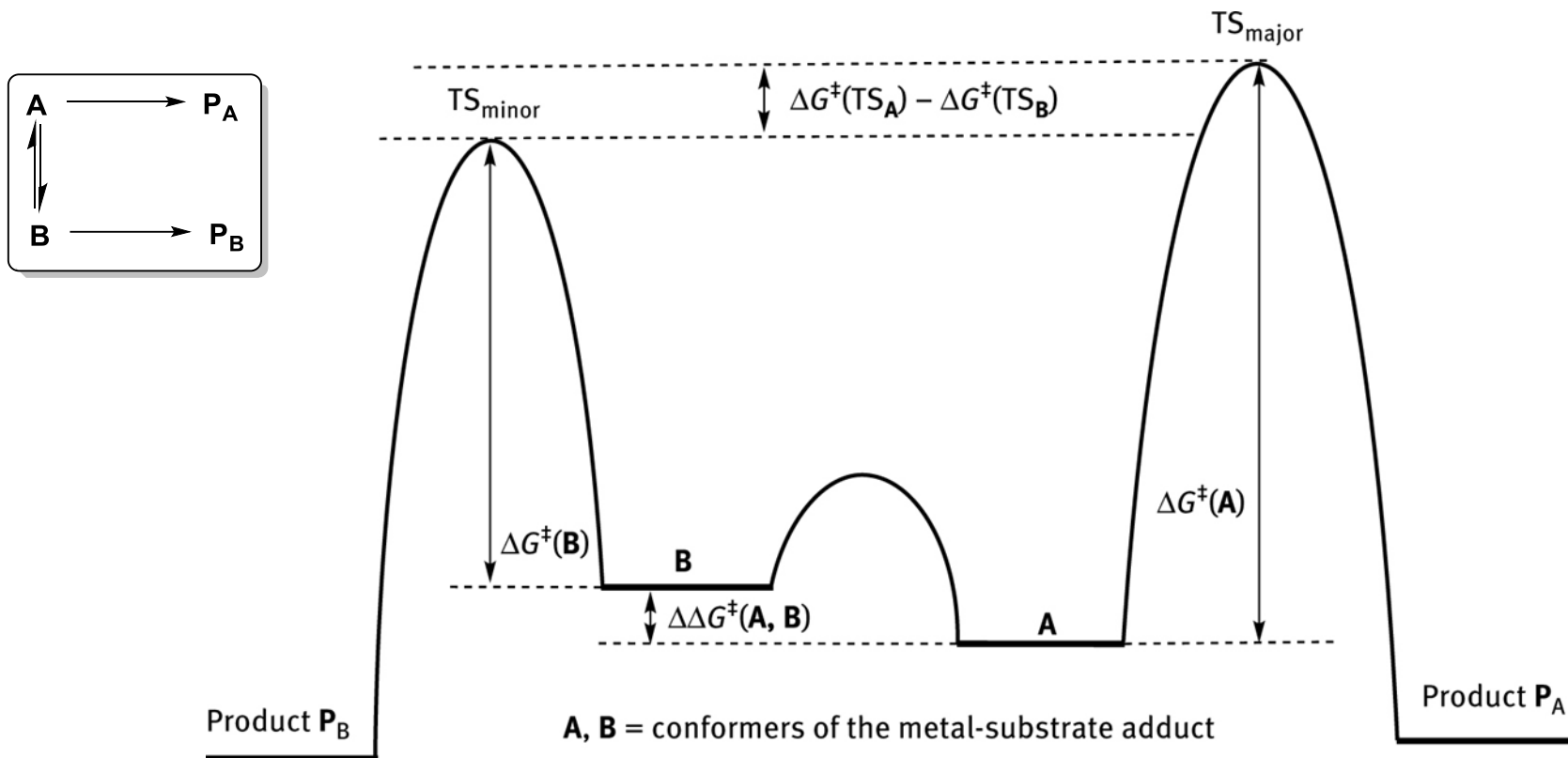
$\Delta \Delta G_{L/D}$ = differenza **stabilità termodinamica** dei due diastereoisomeri

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

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

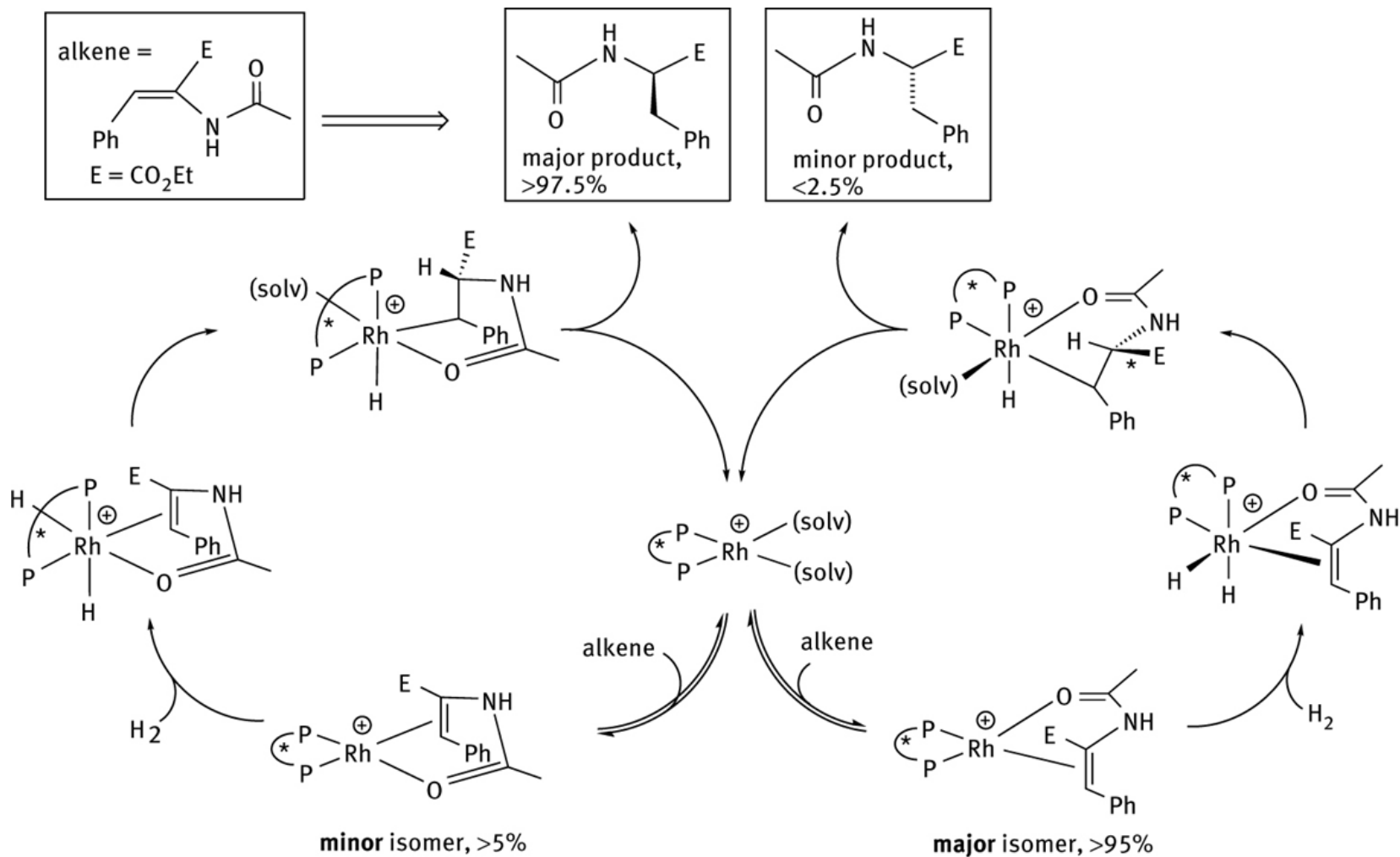
$\Delta G_{L^\ddagger} - \Delta G_{D^\ddagger}$ = differenza tra le **energie libere di attivazione** dei due diastereoisomeri; **NON** determina l'ee!

Il principio di Curtin-Hammett

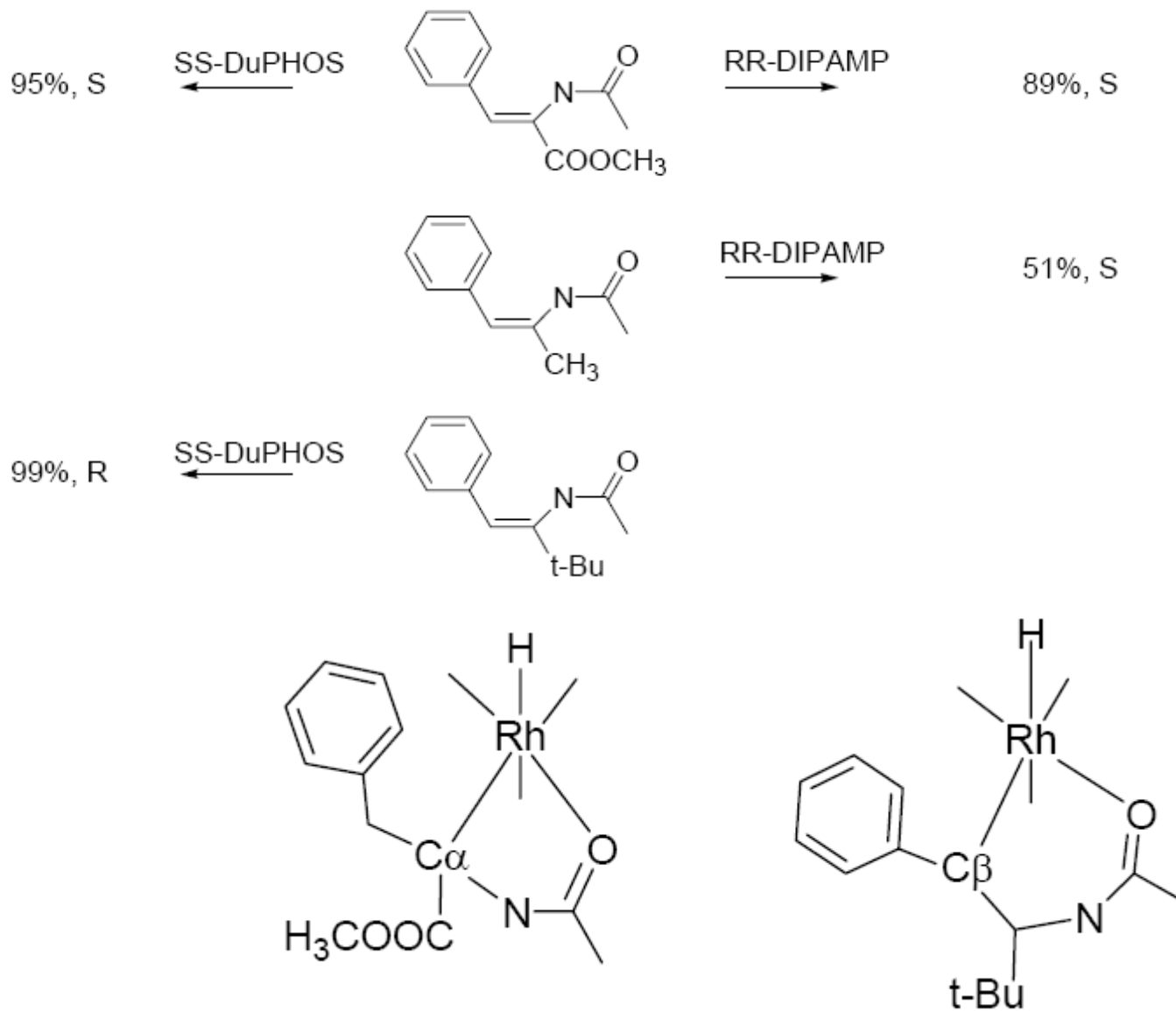


*Nel caso in cui l'addotto cat-sub esista come 2 conformeri, A e B, che scambiano **più rapidamente** che la reazione di formazione dei prodotti P_A e P_B , allora la composizione dei prodotti P_A/P_B è determinata dalla **differenza di energia libera dei due stati di transizione** e **NON** dalla differenza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

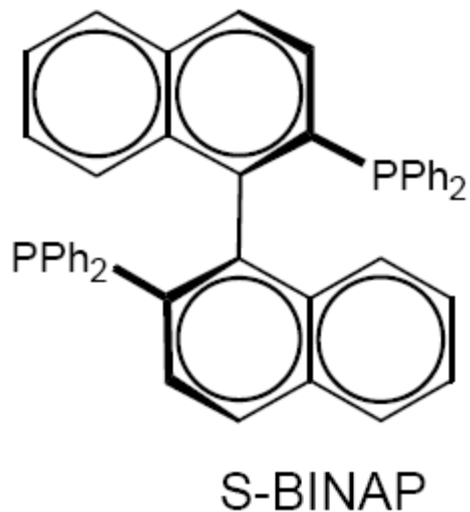
The enantioselective catalytic cycle



L'effetto del substrato



Altri leganti per reazioni di idrogenazione asimmetrica

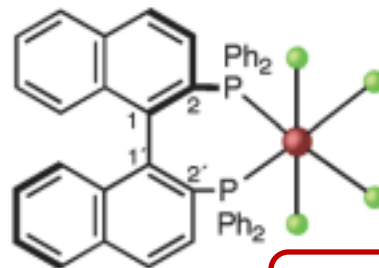


Angolo diedro tra i
piani dei naftaleni:

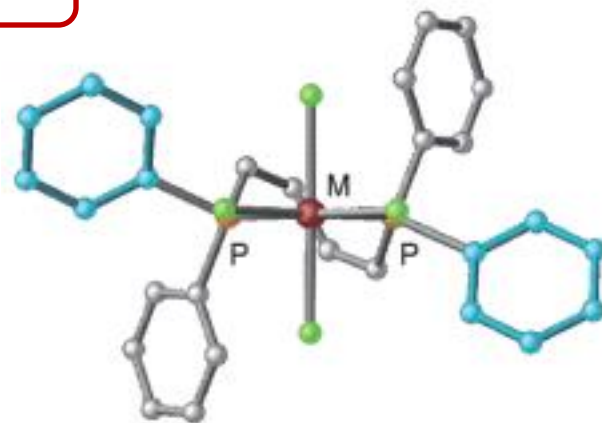
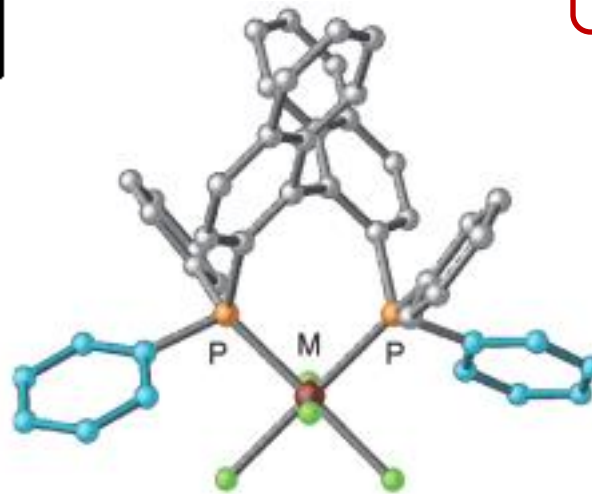
74.4°;

Bite angle P-Rh-P:

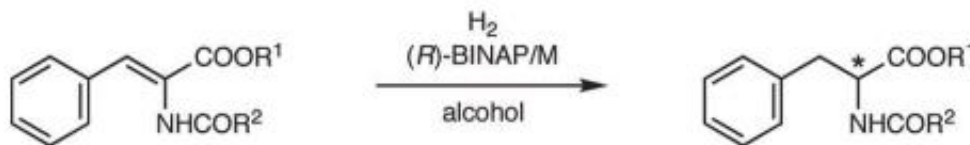
91.8°.



Rh



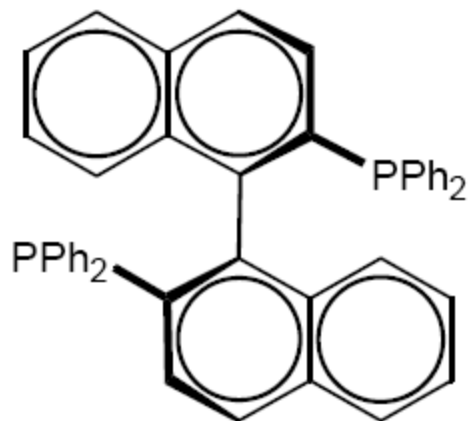
Idrogenazione asimmetrica di
deidroaminoacidi: H₂ 4 atm,
t.a. resa: 97%, e.e. elevato
nell'enantiomero S.



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

Altri leganti per reazioni di idrogenazione asimmetrica

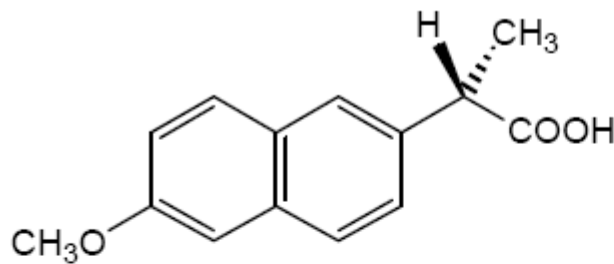
I complessi BINAP/Ru sono catalizzatori per reazioni di idrogenazione asimmetrica di alcheni prochirali che **non** hanno gruppi polari aggiuntivi.



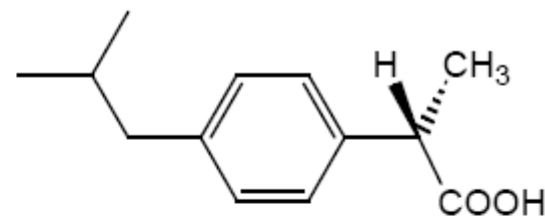
S-BINAP



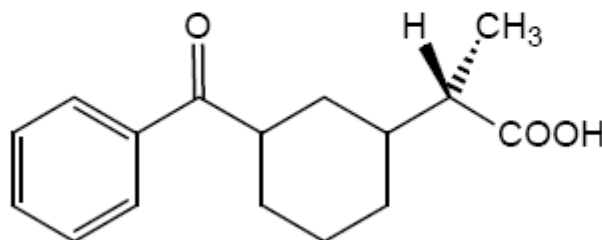
Angolo diedro tra i piani dei naftaleni: 65.6° ;
Bite angle P-Ru-P: 90.6° .



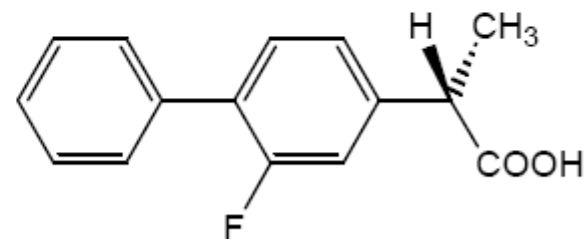
Naproxen



Ibuprofen

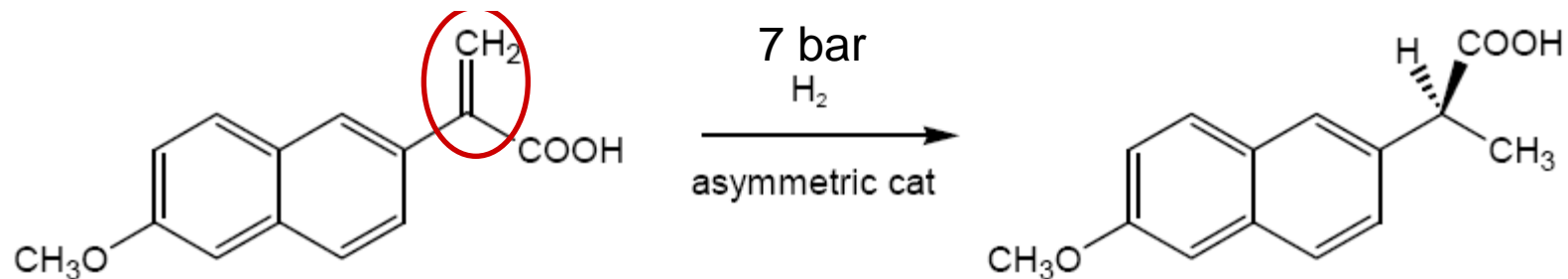


Ketoprofen

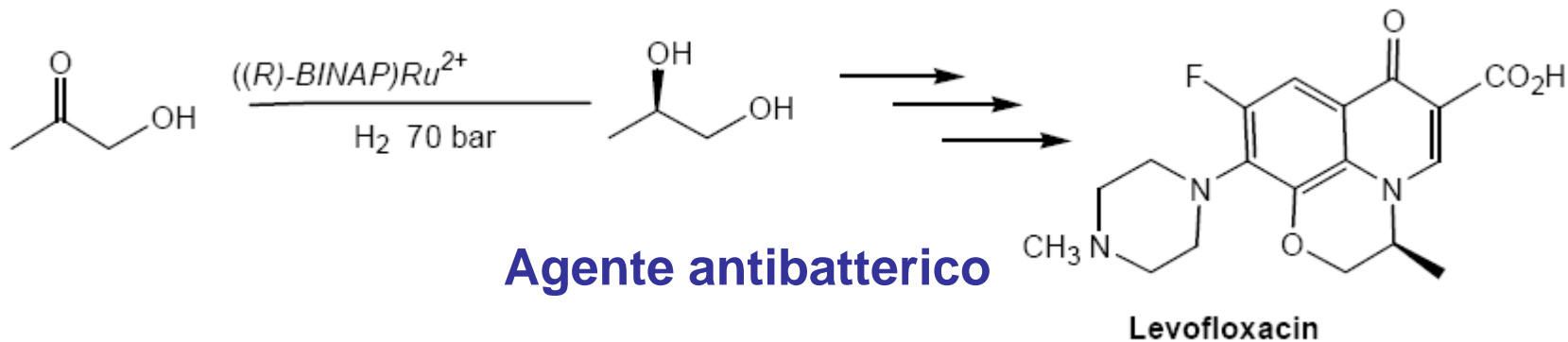
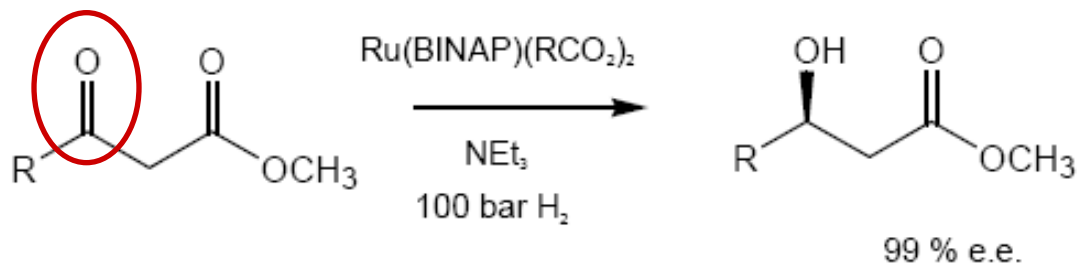
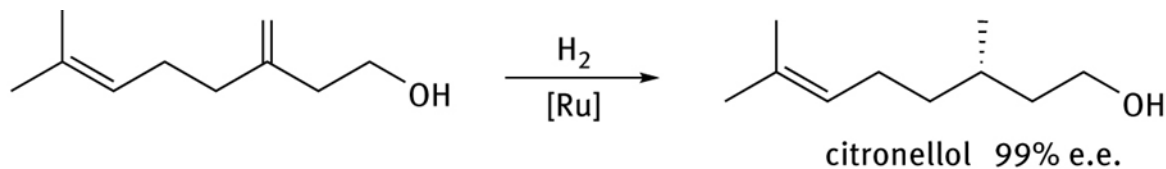


Flurbiprofen

Monsanto route to S-Naproxan; hydrogenation step



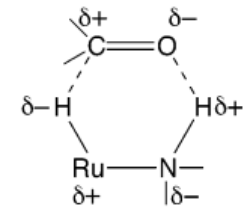
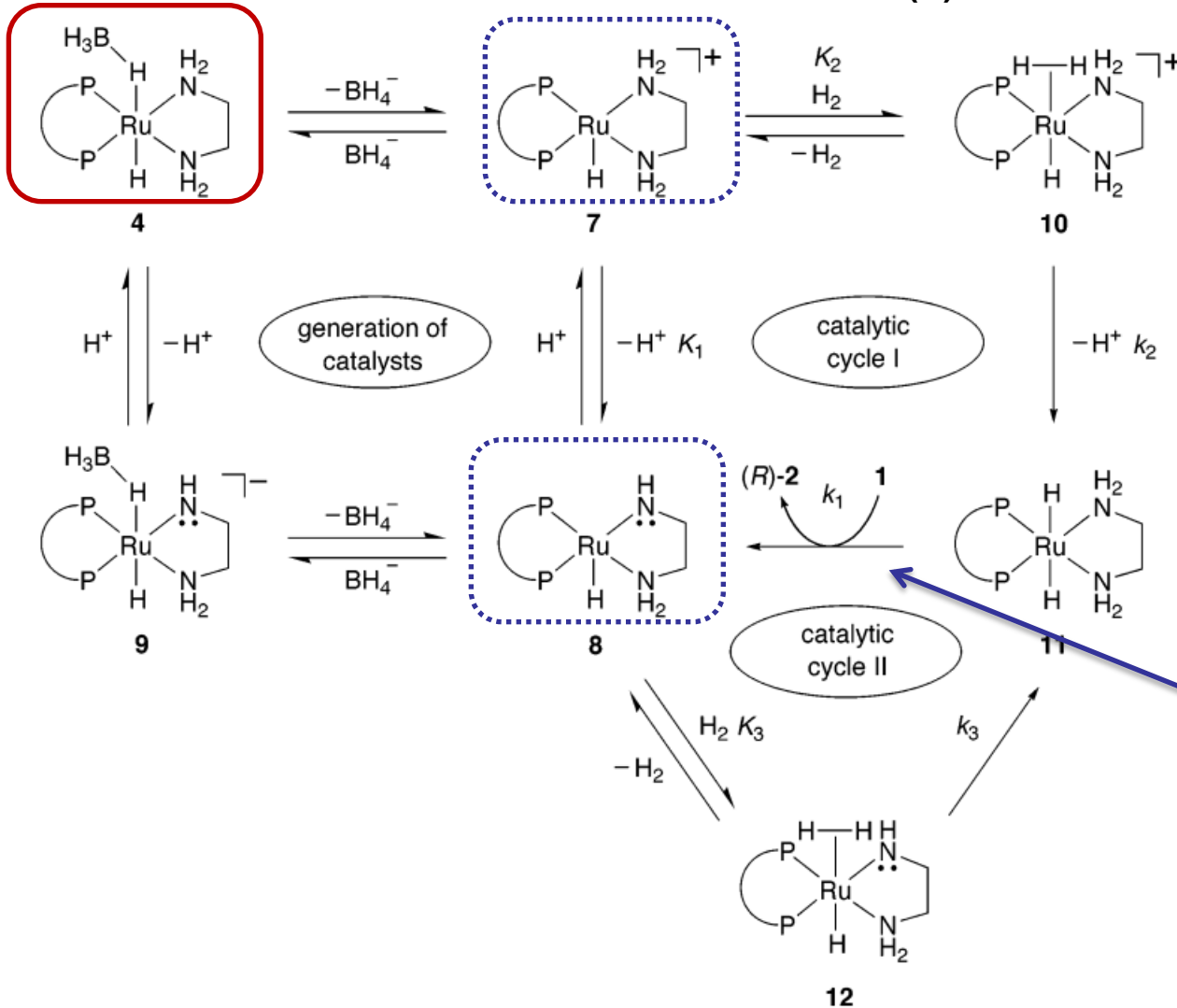
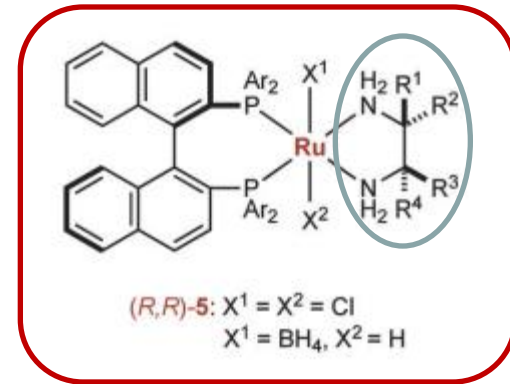
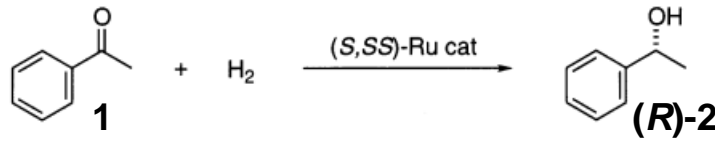
TON = 3000
ee = 98.5 %



Il sistema catalitico *Ru*/BINAP

Meccanismo
bifunzionale

a sfera esterna metallo-legante

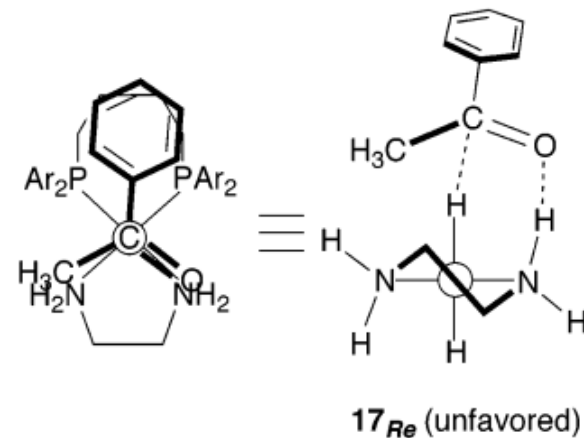
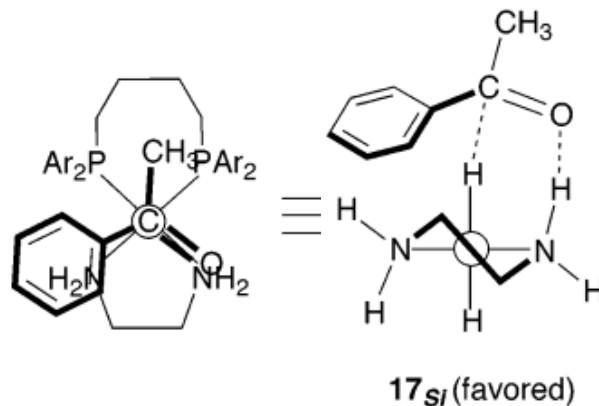
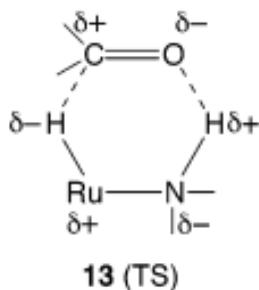
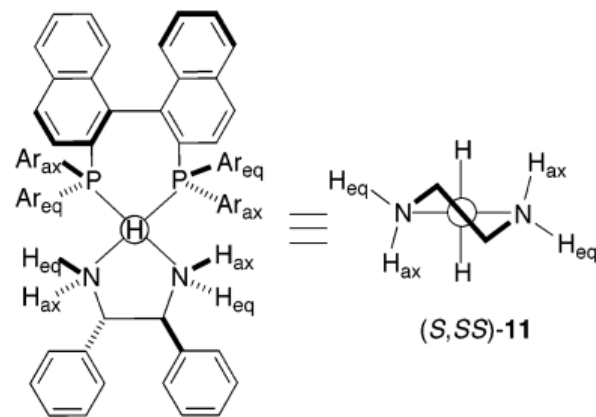
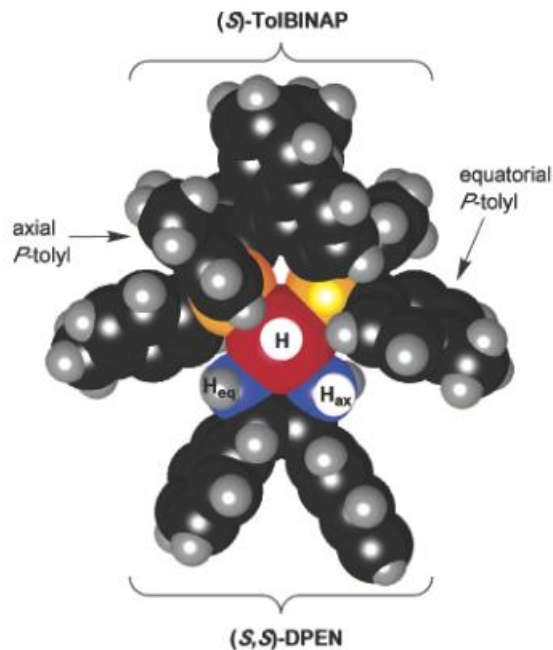
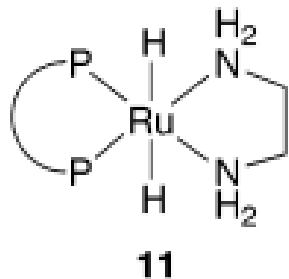
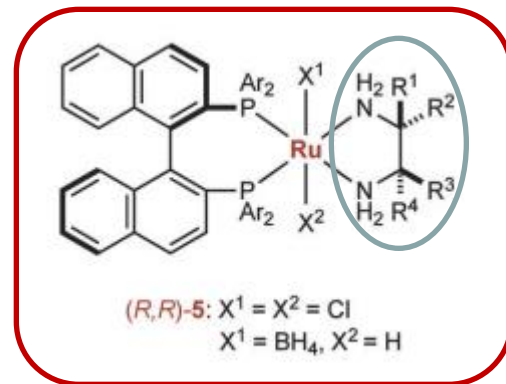


Stadio
irreversibile

Il sistema catalitico Ru/BINAP

Meccanismo a sfera esterna: l'enantioselezione

Intermedi chiave e loro modelli molecolari



Il sistema catalitico Ru/BINAP

La sintesi del L-mentolo via idrogenazione asimmetrica



The Chemical Company

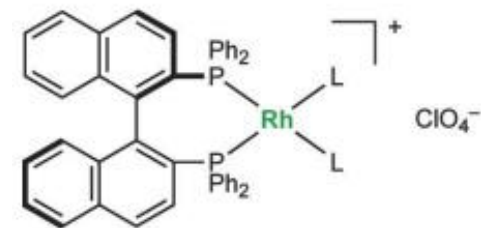
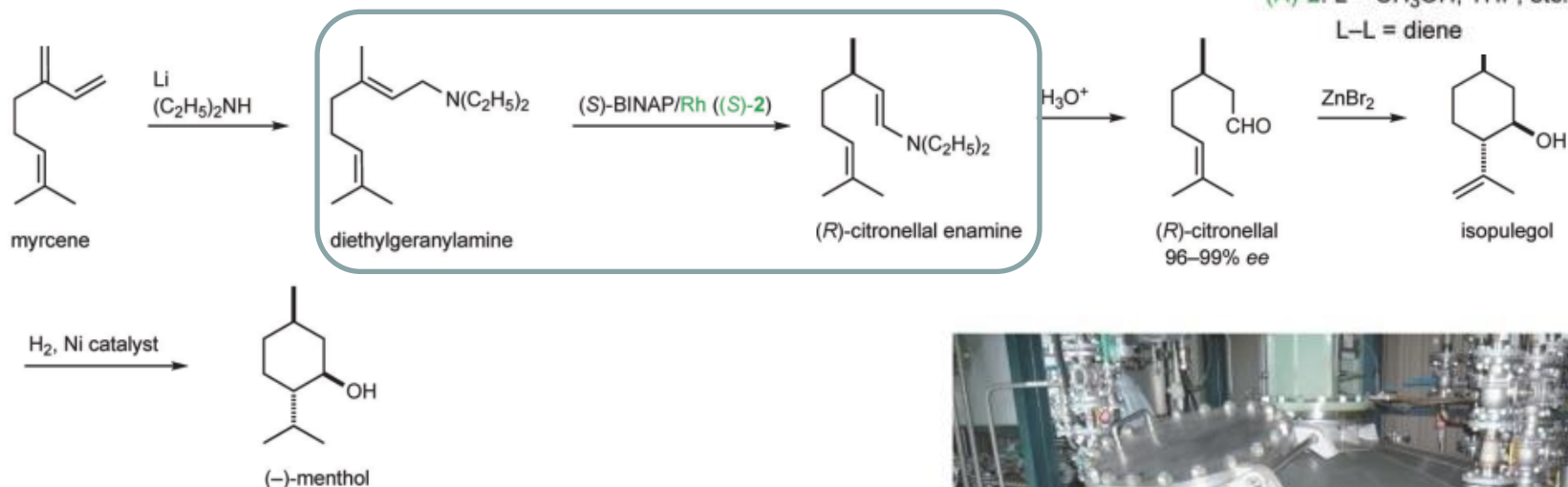
Science around us

The cool freshness of menthol

**Resource-efficient BASF process provides
nature-identical, high-purity L-menthol**

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 m³ di THF

TON: 6800

Prodotto:

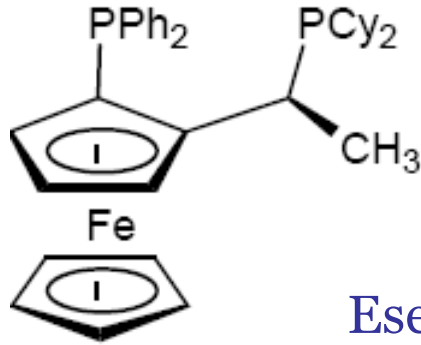
2800 ton/anno di (-)-mentolo;

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



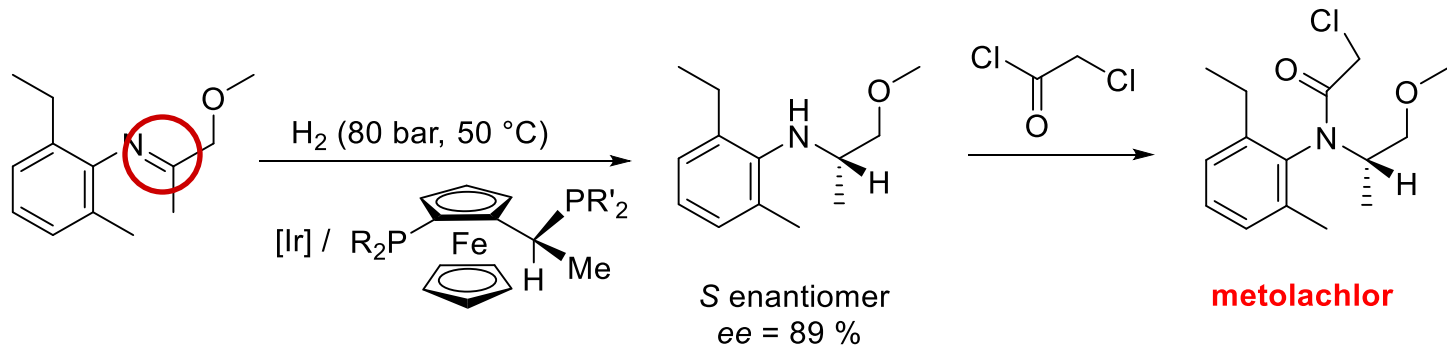
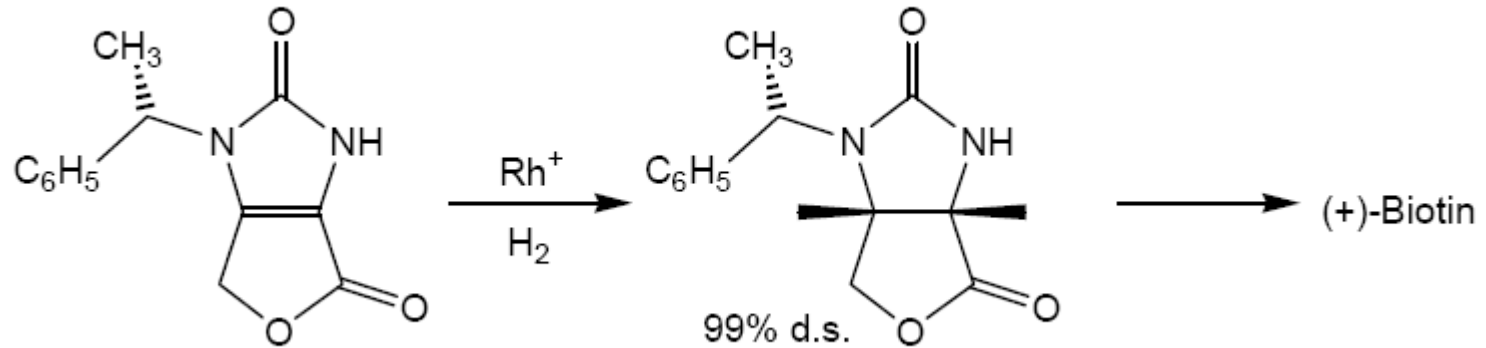
Reattore della Takasago

Altri leganti per reazioni di idrogenazione asimmetrica



JosiPhos

Esempi di sue applicazioni industriali

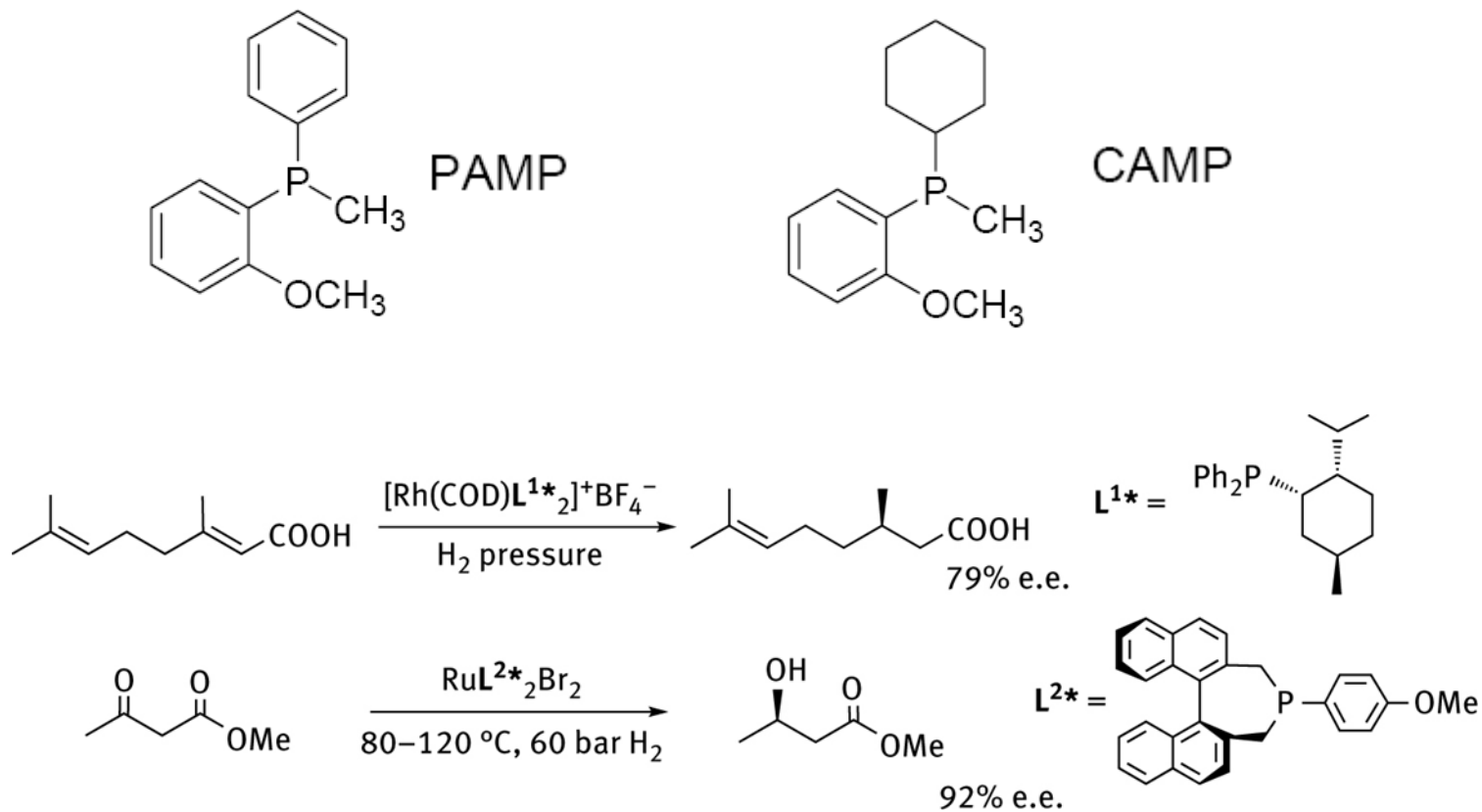


20000 ton/anno; TON = 10^6 ; TOF = 200000 h^{-1}

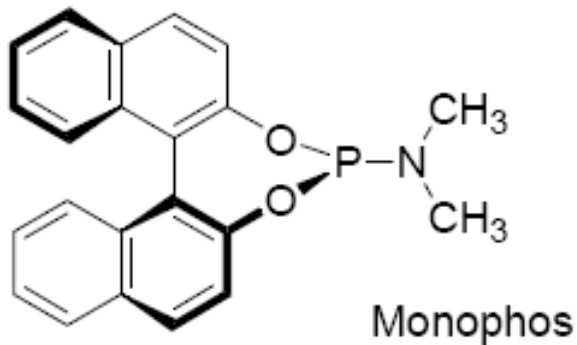
Fosfine bidentate chirali

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.

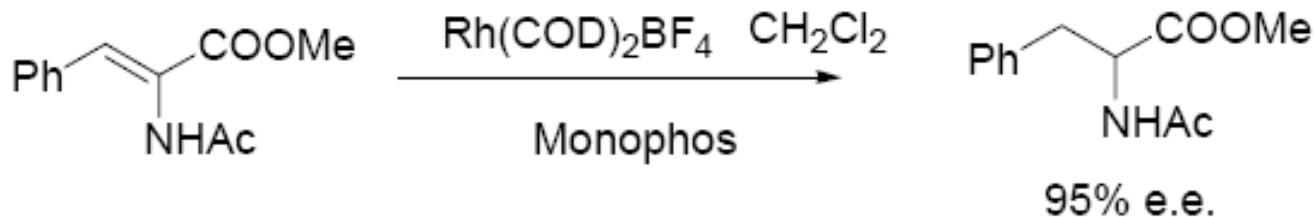
Fosfine monodentate chirali



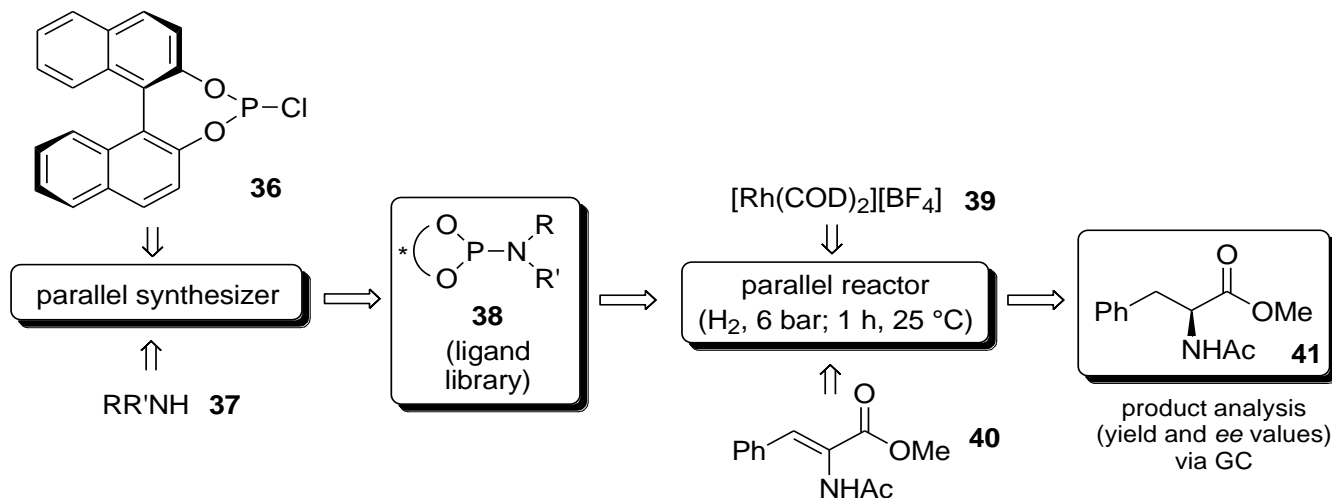
Fosfine monodentate chirali



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 σ -donatori;

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

Piridine e simili:

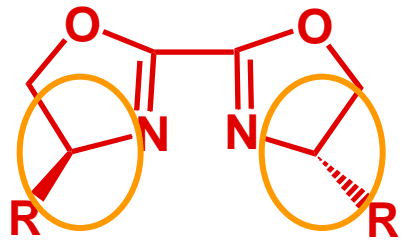
Atomo di **azoto** donatore sp^2 ;

Leganti **soft**;

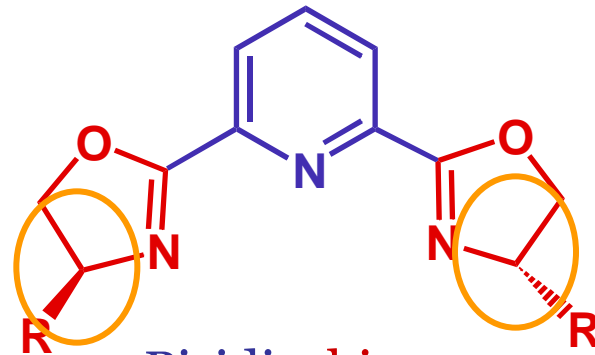
Buoni σ -donatori e poveri π -accettori;

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

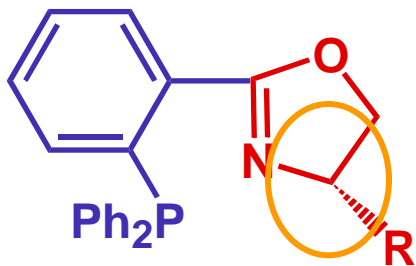
Esempi di famiglie di leganti azotati



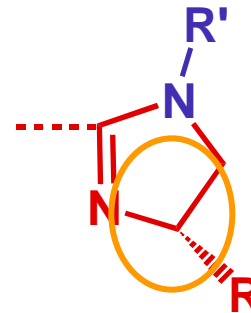
bi-ossazoline



Piridin-bis-
ossazoline



fosfino-
ossazoline



imidazoline

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

