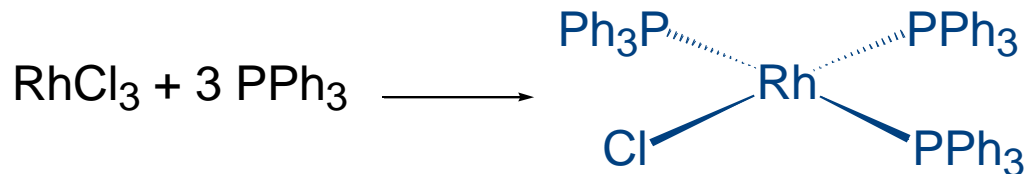
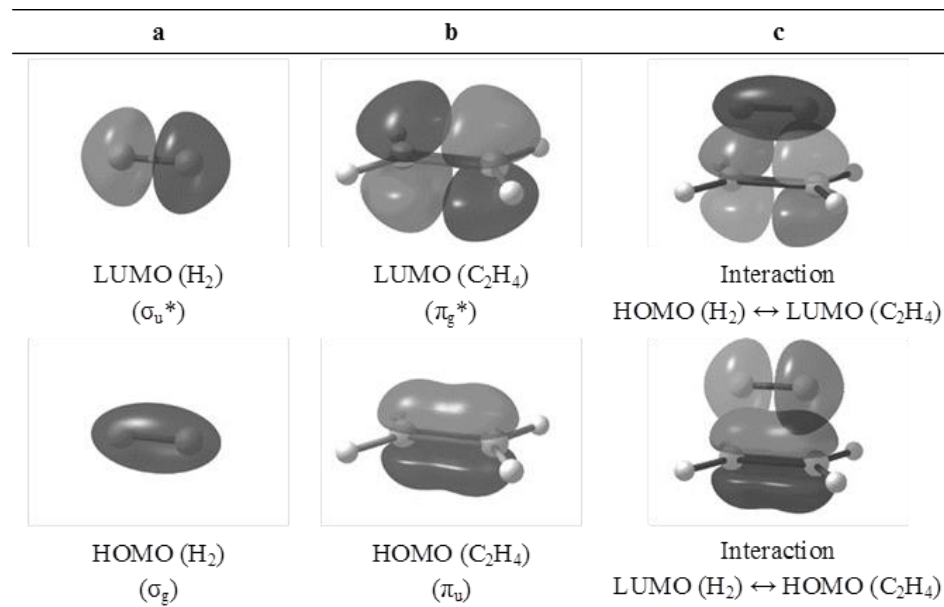
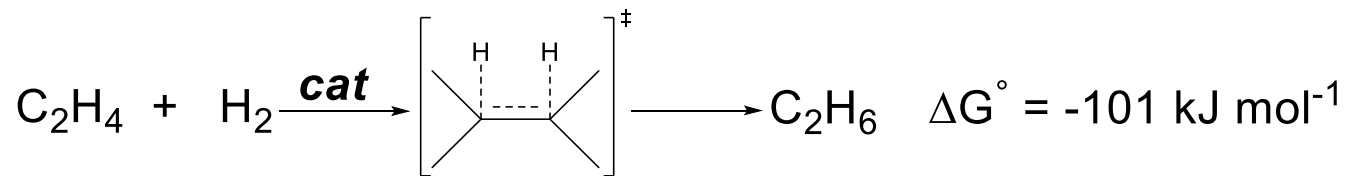
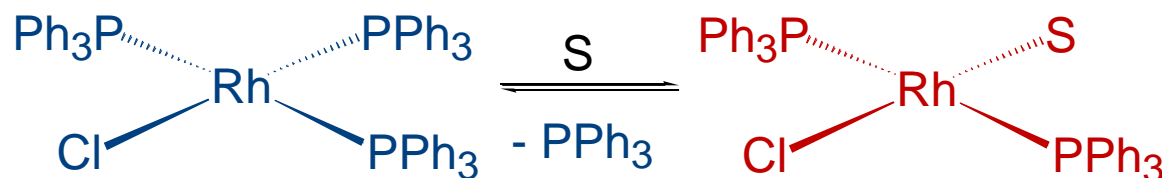


Le reazioni di idrogenazione

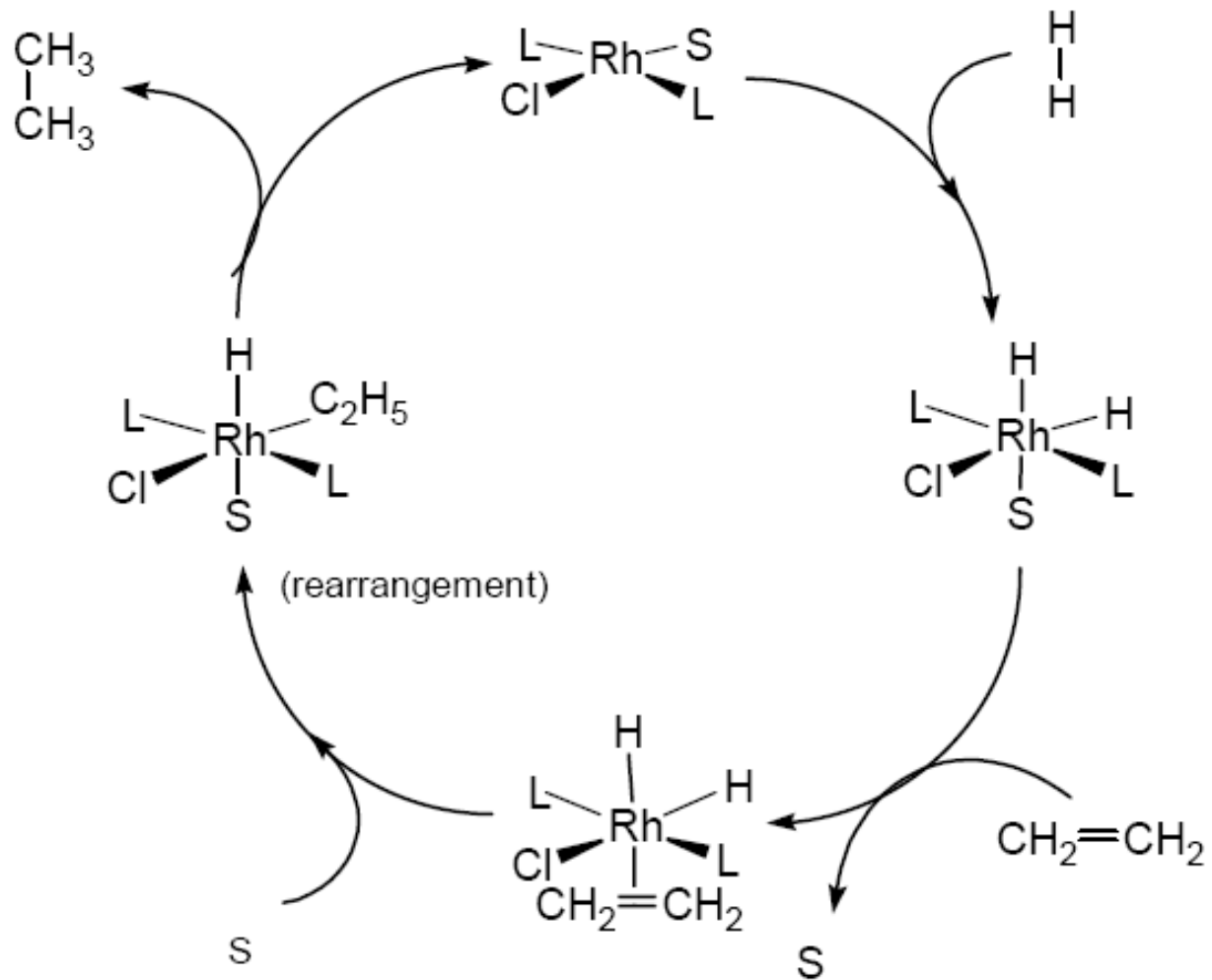


*Il catalizzatore
di Wilkinson*



La specie attiva

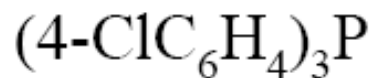
Il ciclo catalitico



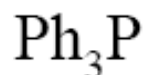
Effetto dei leganti ancillari

Ligand:

Relative reactivity:



1.7



41

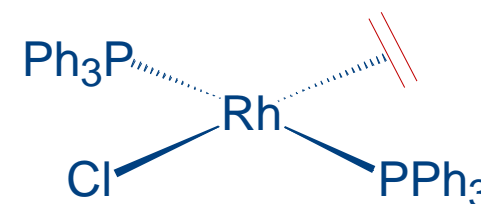


86

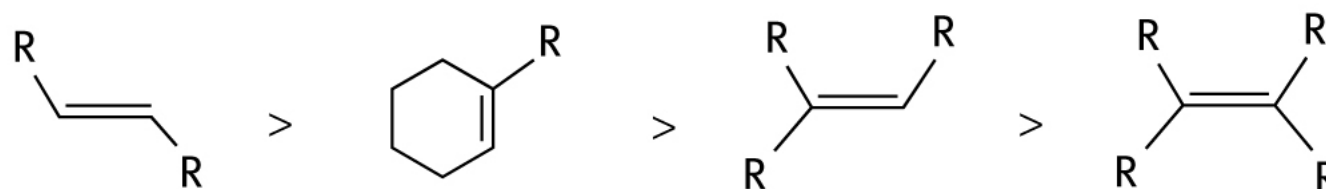
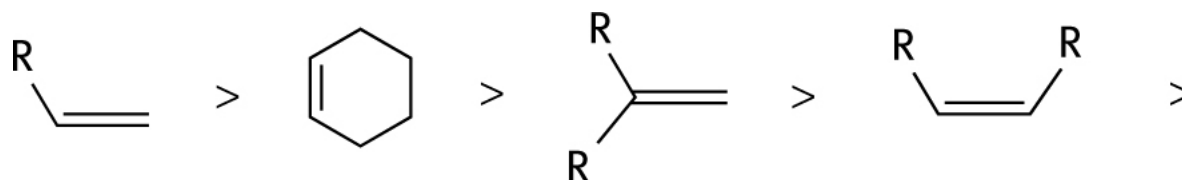


100

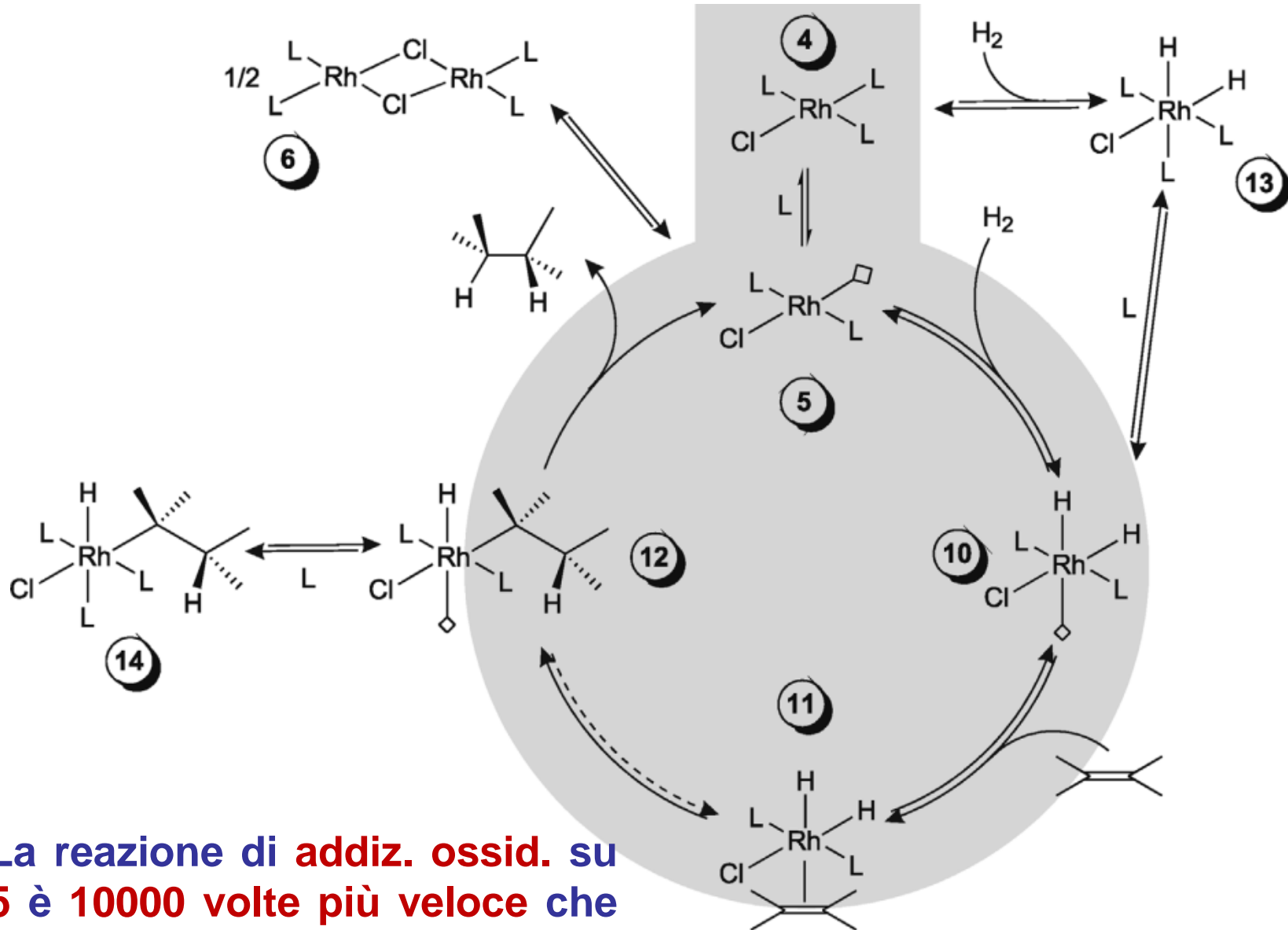
Effetto dell'alchene: l'etilene **non** viene idrogenato dal catalizzatore di Wilkinson;



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



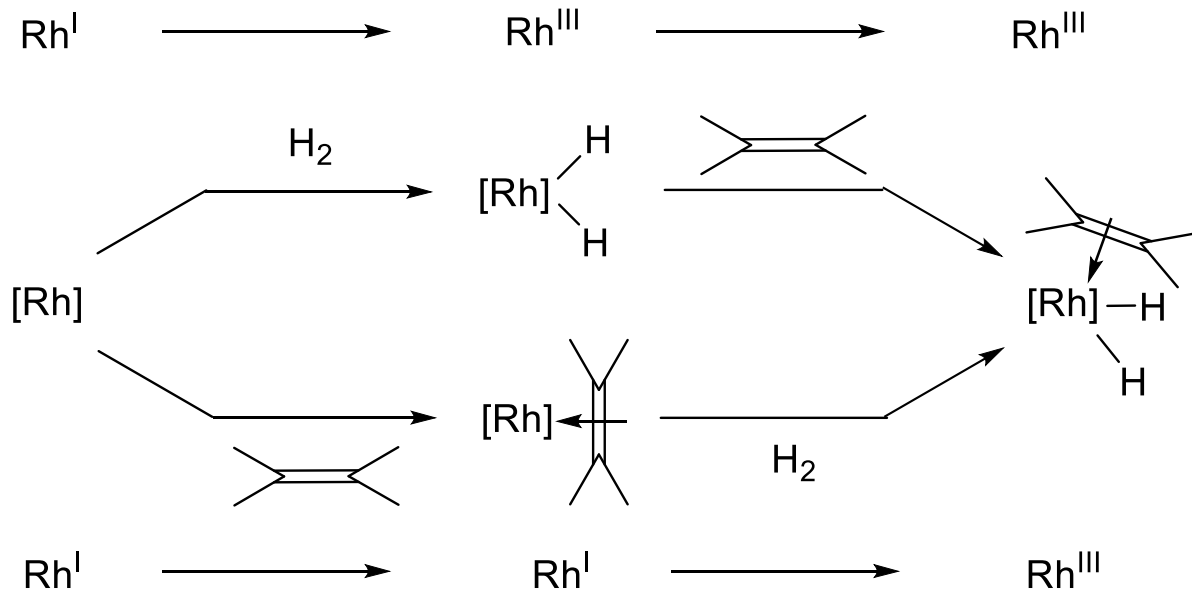
Il ciclo catalitico



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

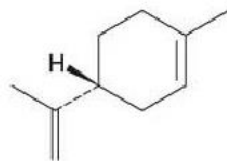
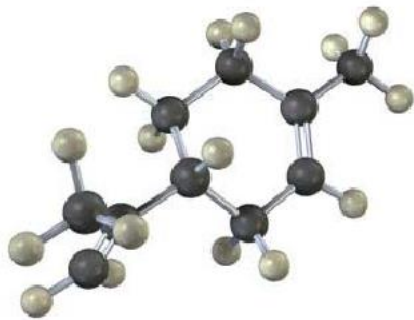
Due meccanismi

hydride mechanism

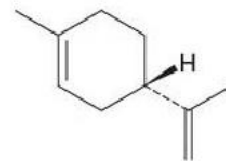


olefin mechanism

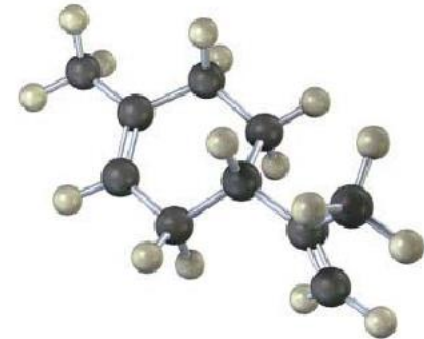
La chiralità *in natura*



(+)-Limonene
(in oranges)



(-)-Limonene
(in lemons)



Top Drugs

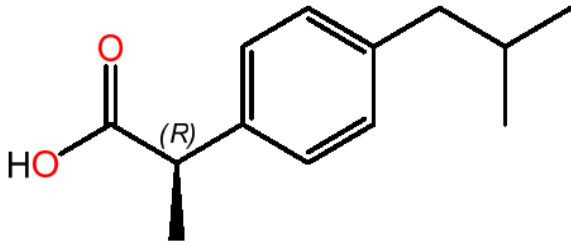
- About **1/3** of medicinal drugs are **chiral**
- In **9 out of 10** of the top selling drugs, the active ingredient is **chiral**

NAME	GLOBAL SALES 2008 (BILLION \$)	ACTIVE INGREDIENT	FORM OF ACTIVE INGREDIENTS	THERAPEUTIC EFFECT
LIPITOR	10.3	ATROVASTATIN	Single Enantiomer	Lipid-Lowering agent
ZOCOR	6.1	SIMVASTATIN	Single Enantiomer	Lipid-Lowering agent
ZYPREXA	4.8	OLANZAPINE	Achiral	Psychotropic agent
NORVASC	4.5	AMLODIPINE	Racemate	Calcium channel blocker
PROCRIT	4.0	EPOETIN A	Protein	Stimulant of blood cells production
PREVACID	4.0	LANSOPRAZOLE	Racemate	Inhibitor of gastric acid secretion
NEXIUM	3.8	ESOMEPRAZOLE	Single Enantiomer	Inhibitor of gastric acid secretion
PLAVIX	3.7	CLOPIDOGREL	Single Enantiomer	Inhibitor of platelet aggregation
ADVAIR	3.7	SALMETEROL	Racemate	β_2 -Adrenergic bronchodilator
		FLUTICASONE	Single Enantiomer	Anti-inflammatory agent
ZOLOFT	3.4	SERTALINE	Single Enantiomer	Inhibitor of serotonin re-uptake
TOTAL	48.3			

Rouhi, A. M.: *Chem. Eng. News*. **2009**, June 14, p. 47
 Rouhi, A. M.: *Chem. Eng. News*. **2009**, Sept. 6, p.41.

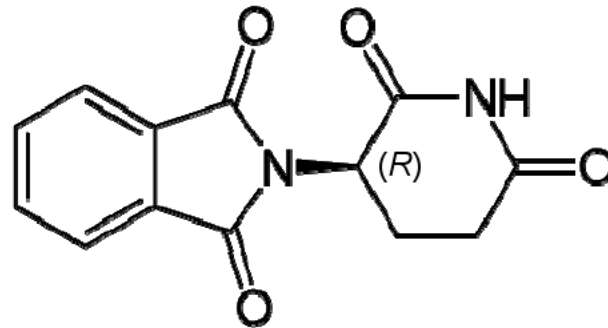
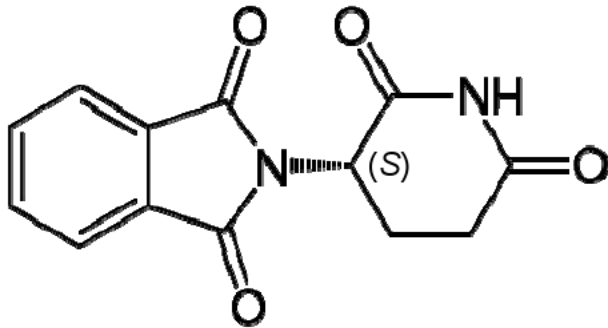
La chiralità nei farmaci

Ibuprofene (Moment)



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

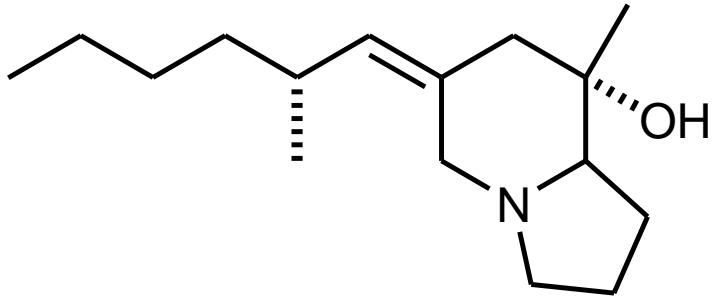
Talidomide



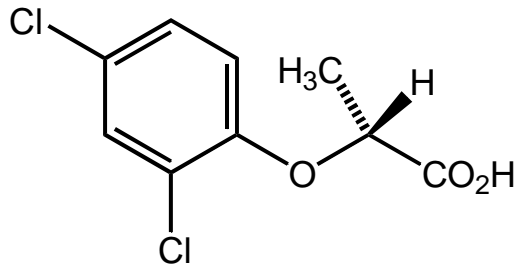
Enantiomero *R*: sedativo;
Enantiomero *S*: teratogeno.

La chiralità nei composti

PTX (+)-251D

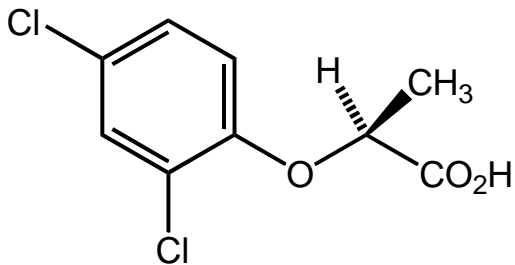


Enantiomero (+): repellente efficace per le zanzare;
Enantiomero (-): ha un'efficacia 10 volte inferiore.



(R)-(+)-Dichloroprop (Active)

Enantiomero *R*: erbicida;
Enantiomero *S*: inattivo.



(S)-(-)-Dichloroprop (Inactive)

*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**.

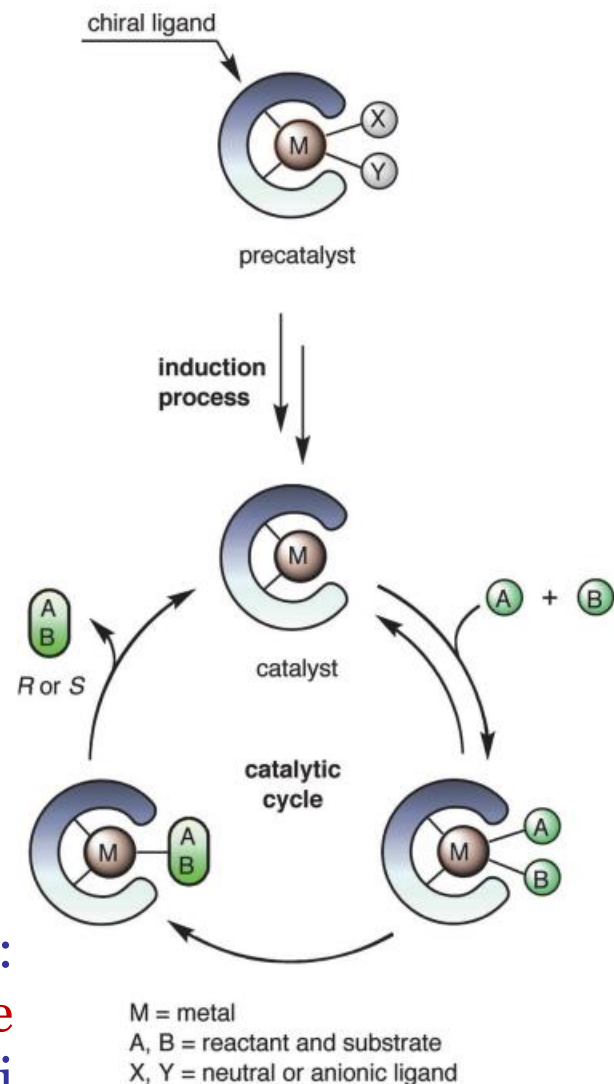
R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 79.

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

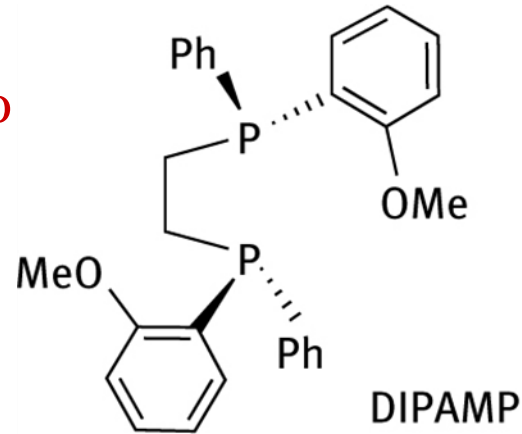
Il **composto di coordinazione chirale** presenta un legante chirale coordinato allo ione metallico.

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

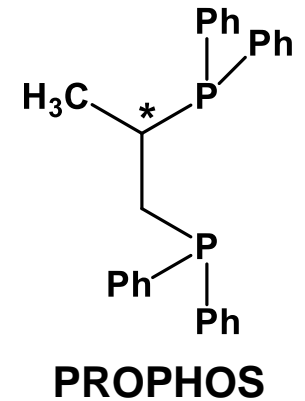
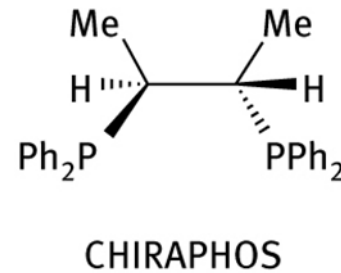
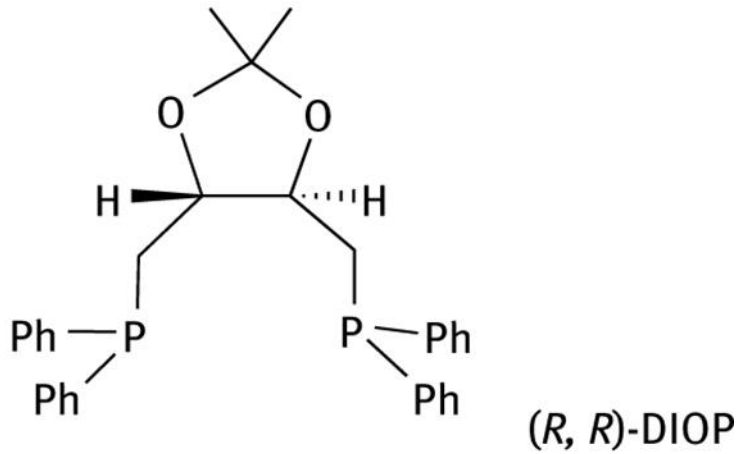


Fosfine chirali *bidentate*

1. Chiralità al fosforo

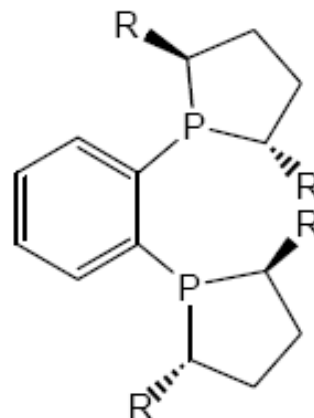


2. Chiralità sullo scheletro



Fosfine chirali *bidentate*

3. Chiralità sui **sostituenti** al fosforo



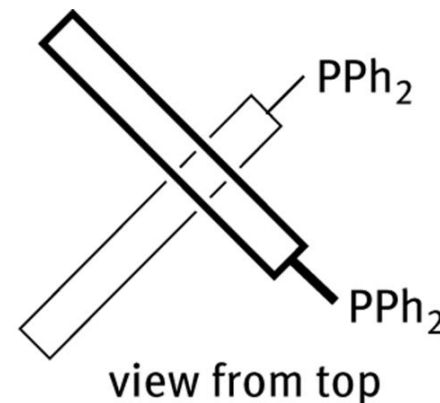
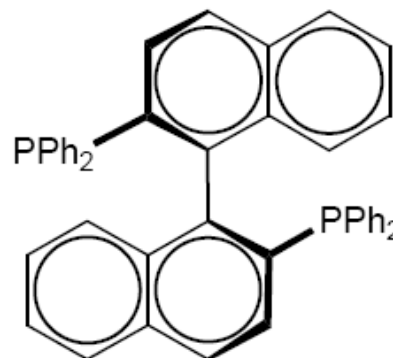
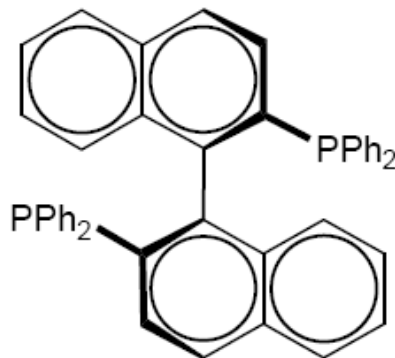
DuPHOS

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

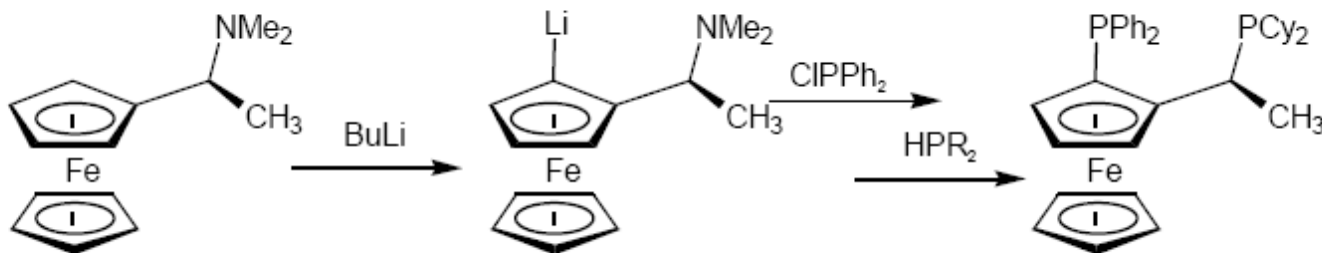
4. Chiralità **assiale**

BINAP

I due enantiomeri



5. Chiralità **planare**

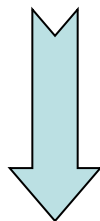


JosiPhos

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**.



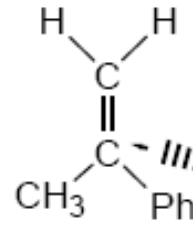
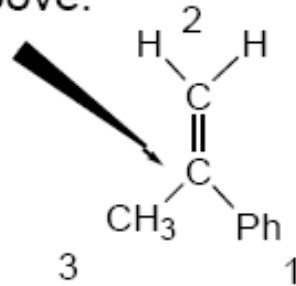
La coordinazione di una **molecola prochirale**, ad un **composto di coordinazione chirale** porta alla formazione di un **complesso diastereoisomerico**.

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

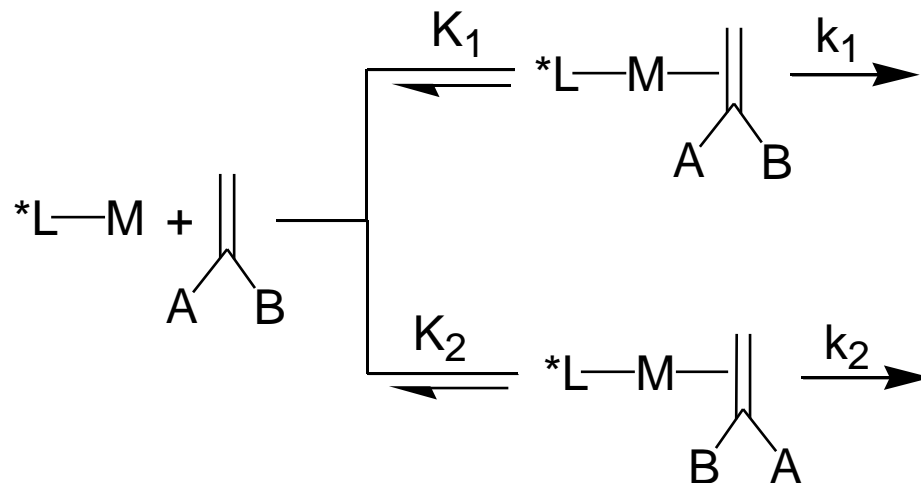
attack from above:
Si face



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.

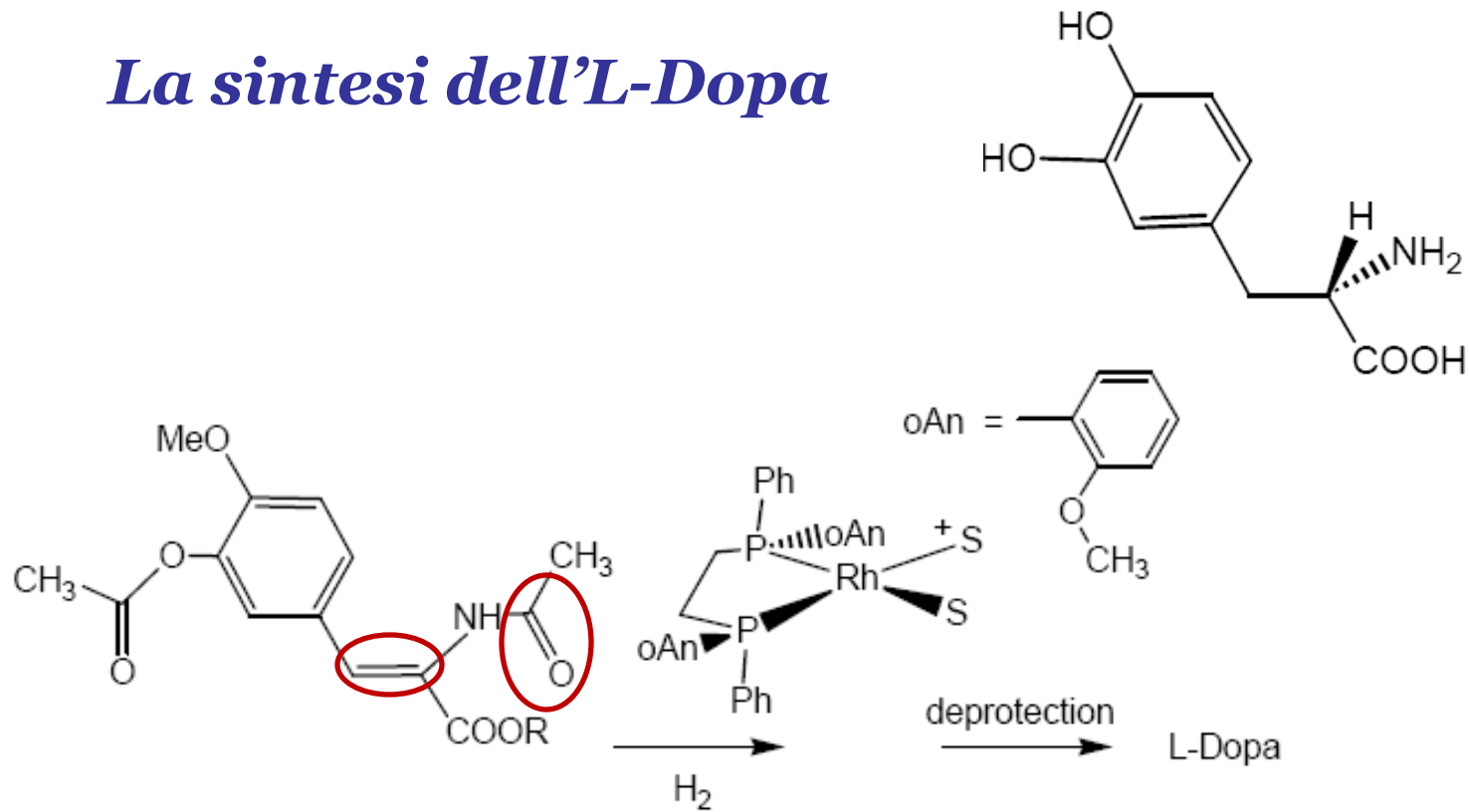


Principio base della catalisi asimmetrica:

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.

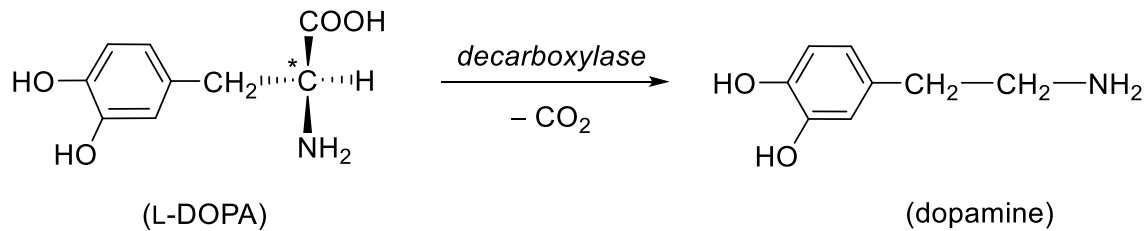
La sintesi dell'L-Dopa



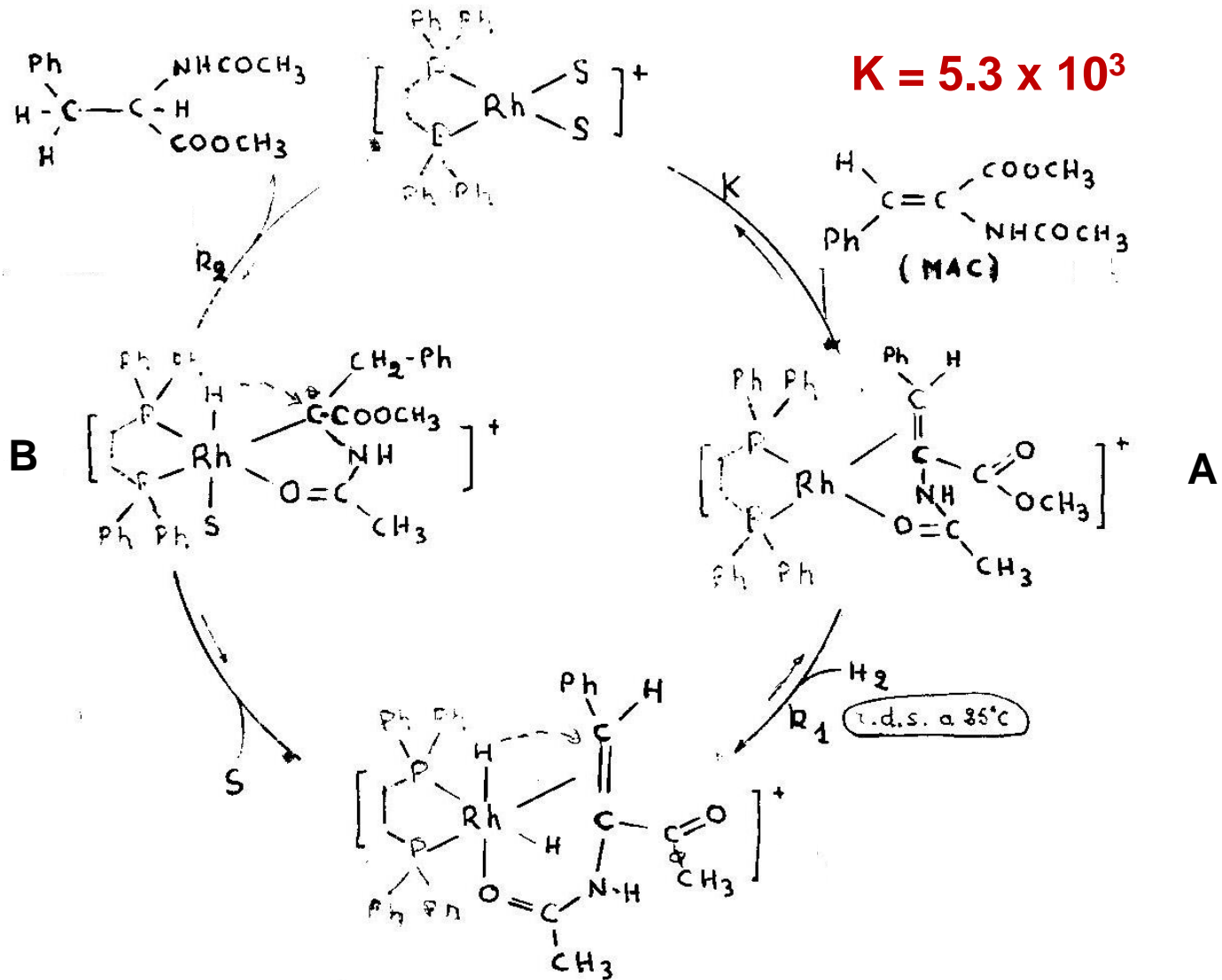
TON = 20000

TOF = 1000 h⁻¹

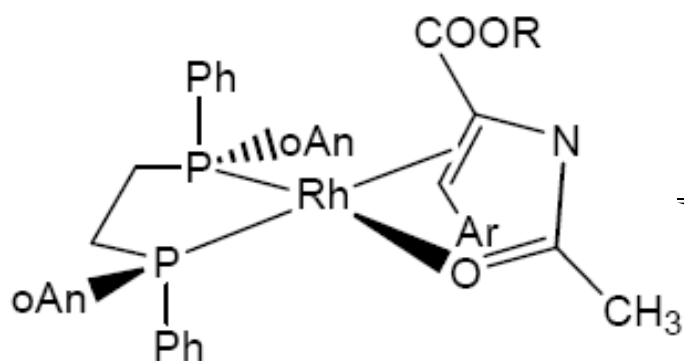
ee = 95 %



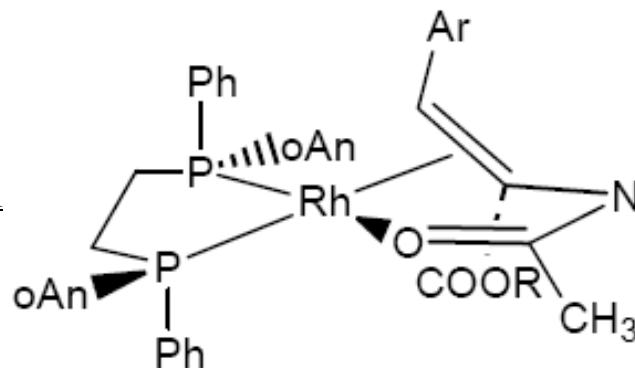
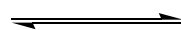
Il ciclo catalitico "achirale"



The steps of the *enantioselective* catalytic cycle

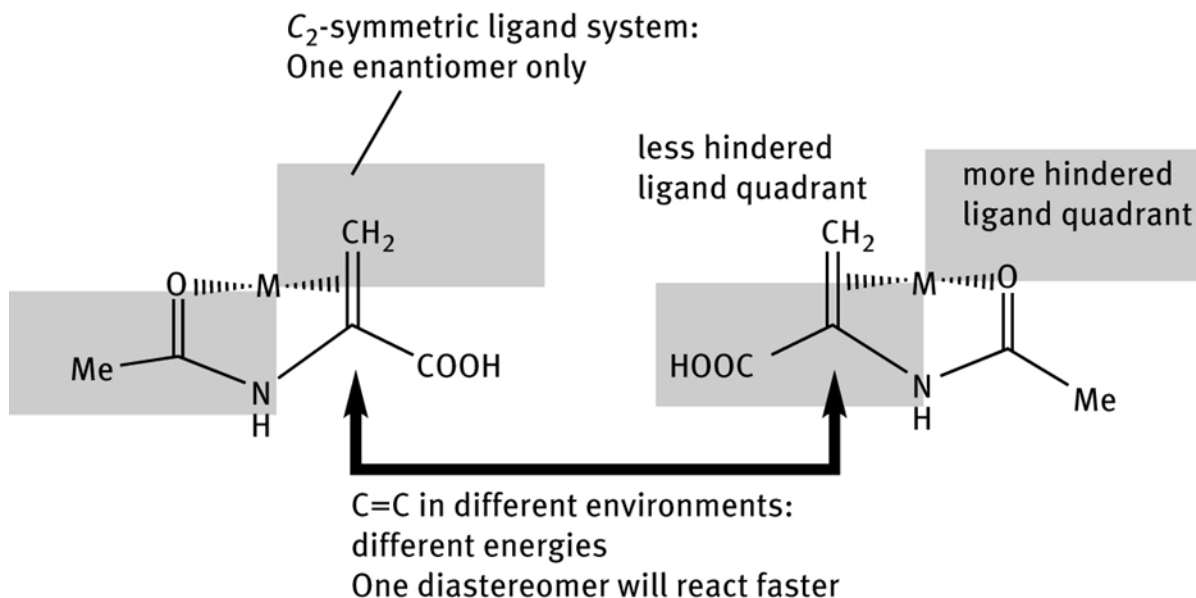
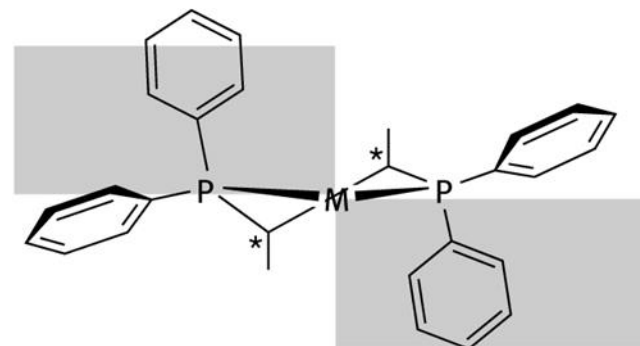
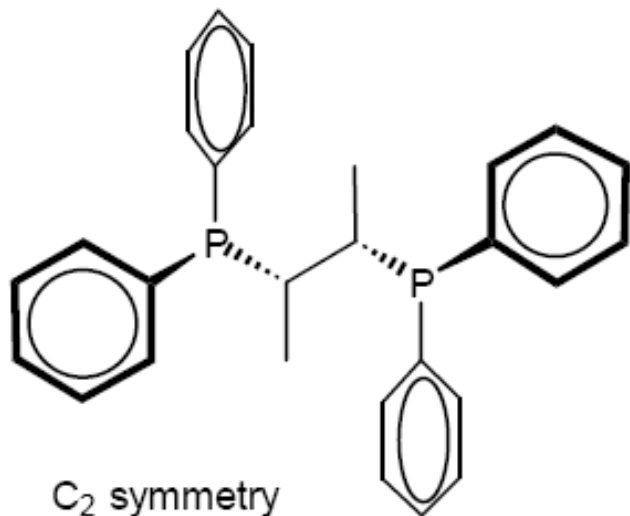


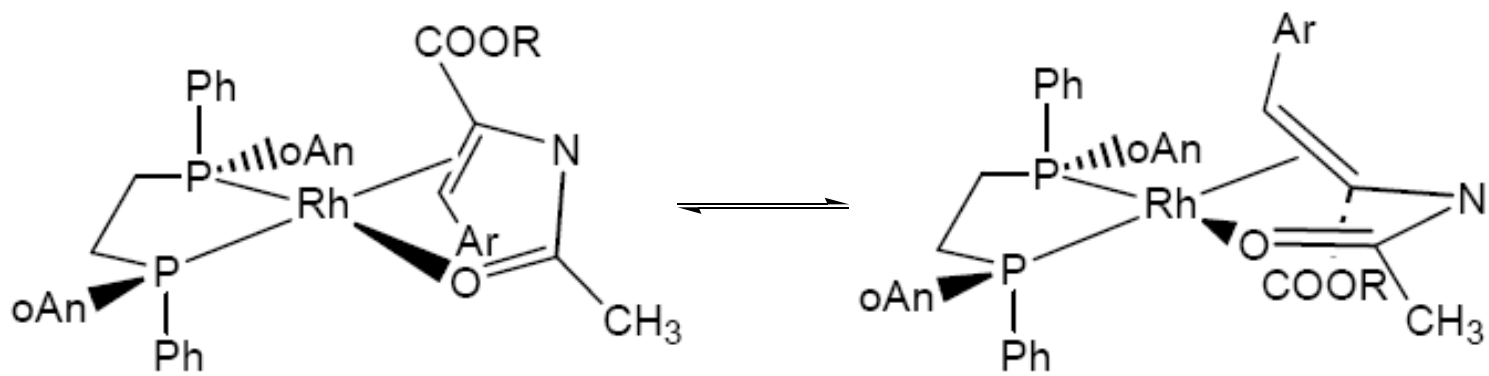
si,si-face complex, major



re,re-face complex, minor

The steps of the *enantioselective* catalytic cycle





si,si-face complex, major

re,re-face complex, minor

si gives R Dopa

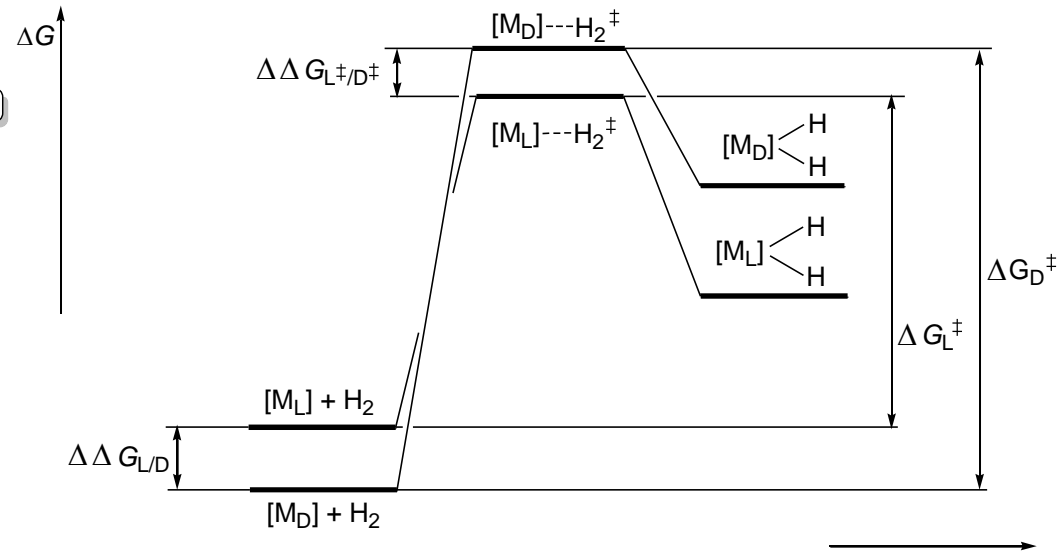
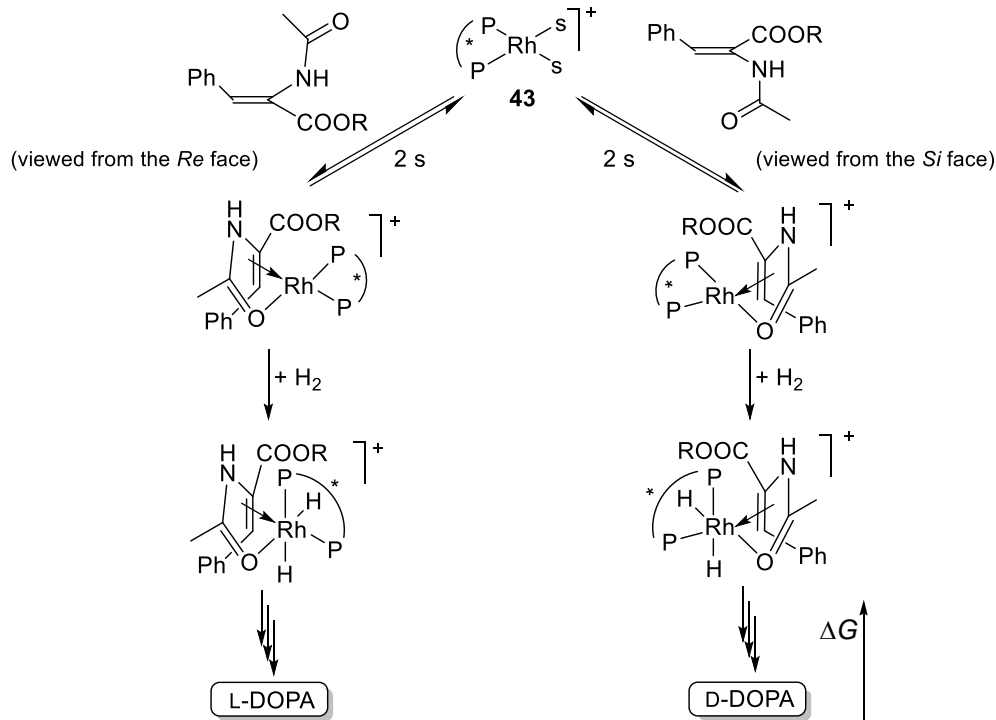
re gives S-Dopa

RR-DIPAMP produces S-Dopa

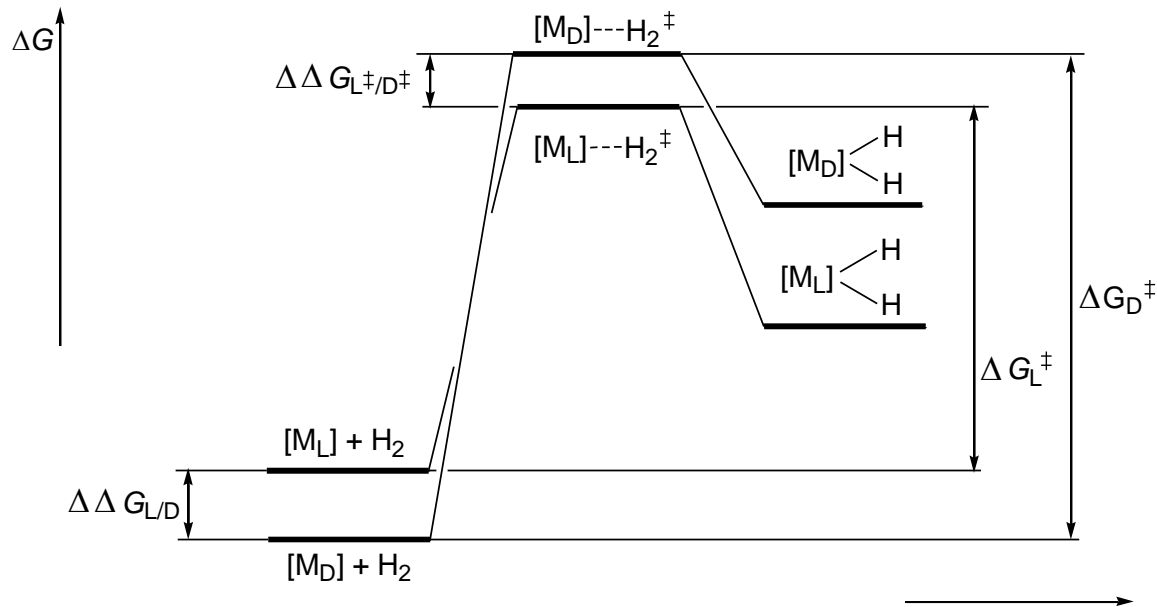
RR-DIPAMP produces S-Dopa

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”



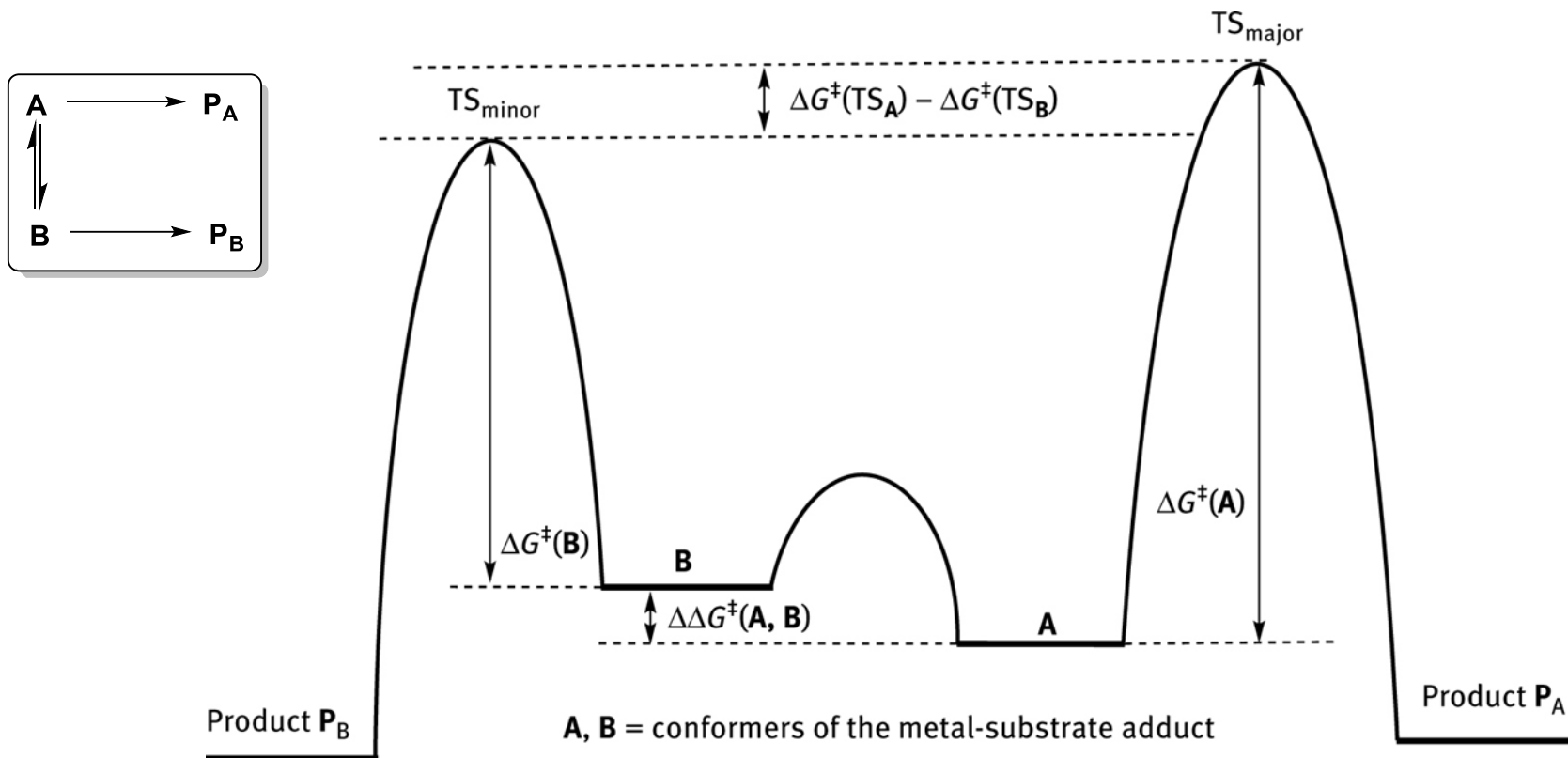
$\Delta \Delta G_{L/D}$ = differenza **stabilità termodinamica** dei due diastereoisomeri

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

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

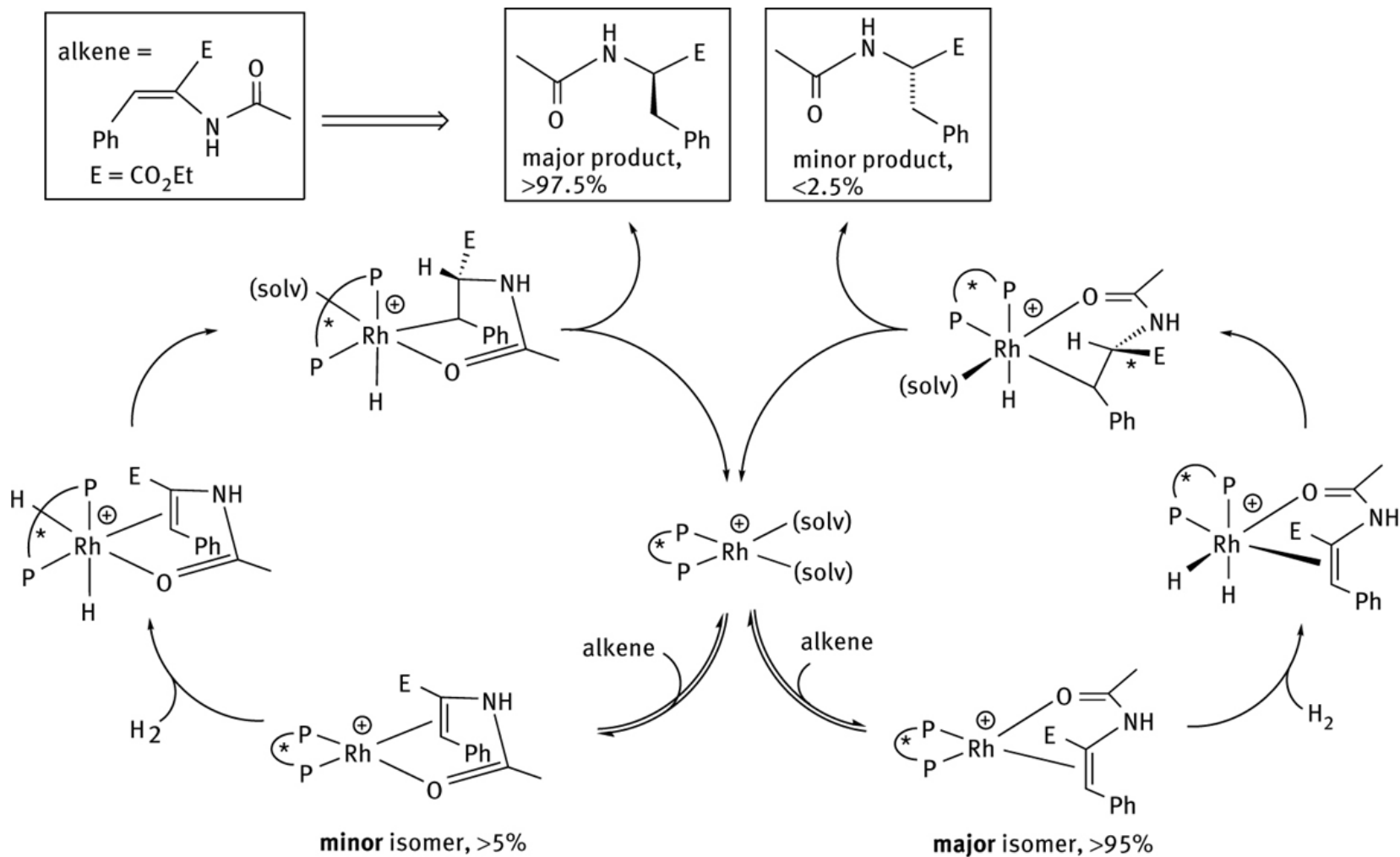
$\Delta G_{L^\ddagger} - \Delta G_{D^\ddagger}$ = differenza tra le **energie libere di attivazione** dei due diastereoisomeri; **NON** determina l'ee!

Il principio di Curtin-Hammett

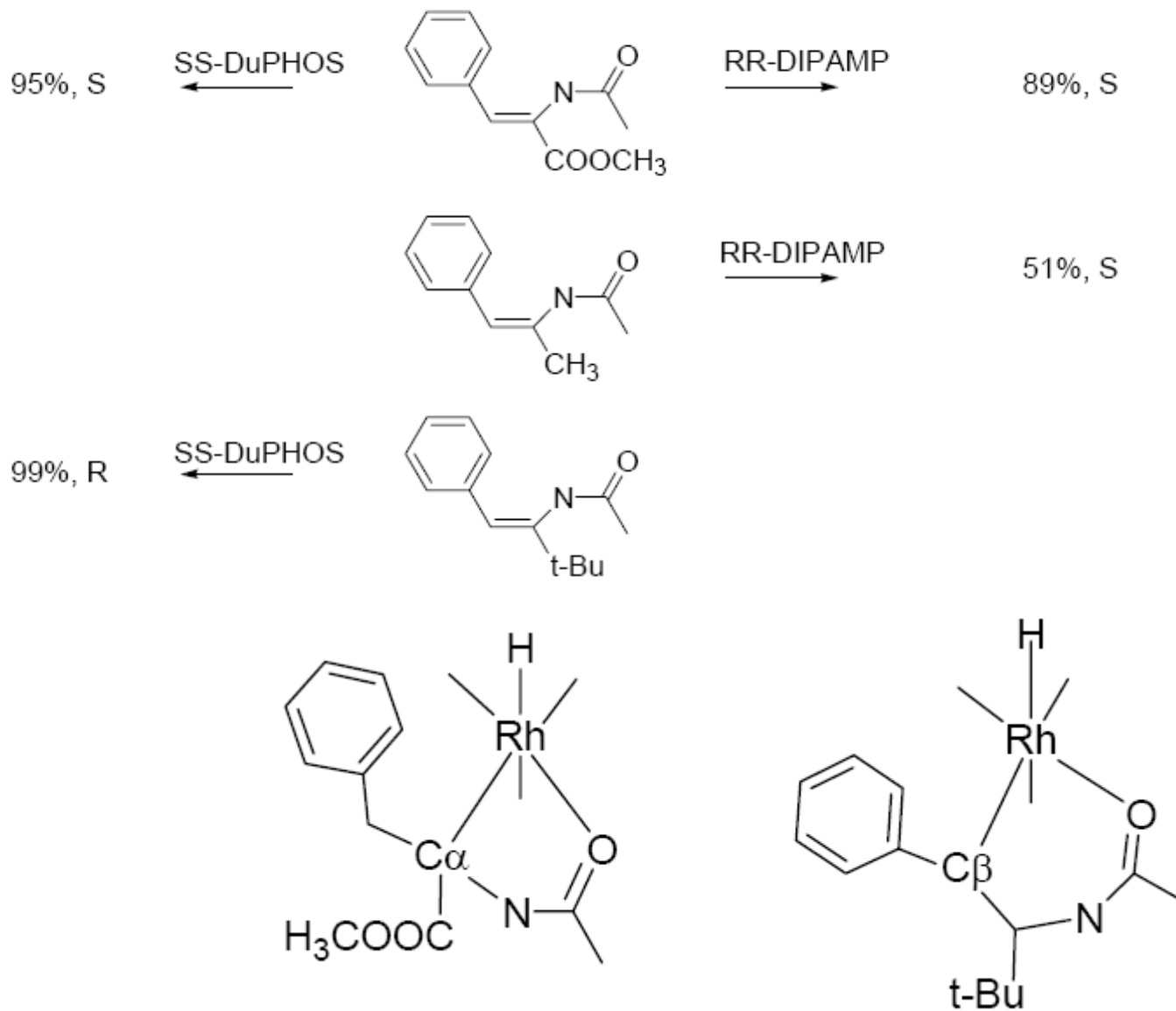


*Nel caso in cui l'addotto cat-sub esista come 2 conformeri, A e B, che scambiano **più rapidamente** che la reazione di formazione dei prodotti P_A e P_B, allora la composizione dei prodotti P_A/P_B è determinata dalla **differenza di energia libera dei due stati di transizione** e **NON** dalla differenza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

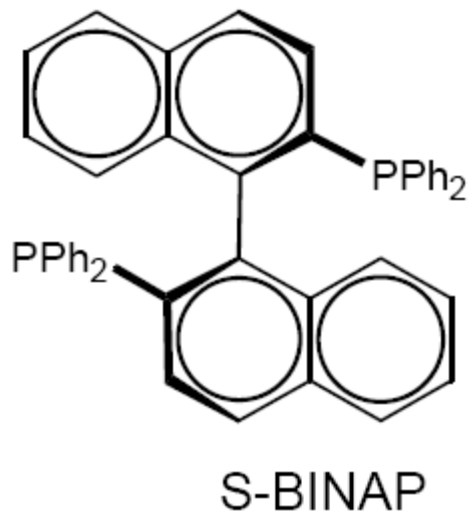
The enantioselective catalytic cycle



L'effetto del substrato



Altri leganti per reazioni di idrogenazione asimmetrica

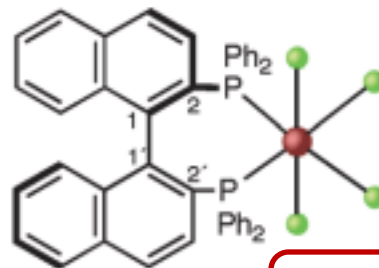


Angolo diedro tra i
piani dei naftili:

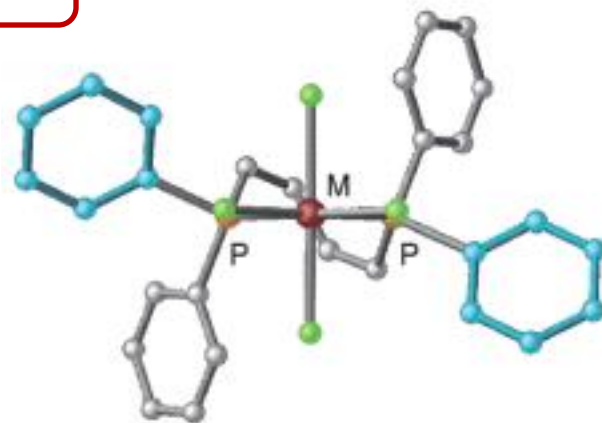
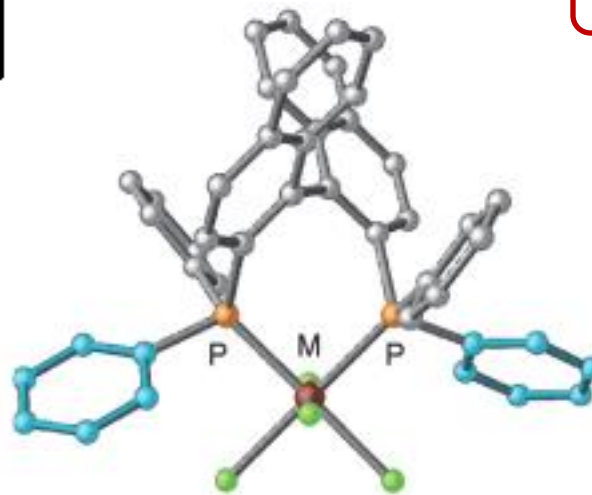
74.4°;

Bite angle P-Rh-P:

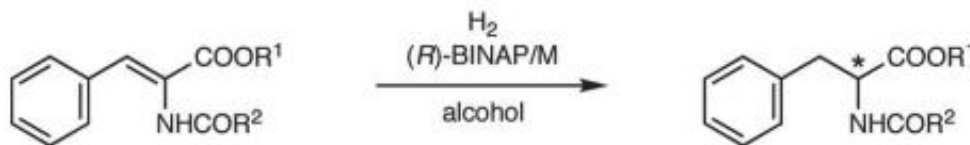
91.8°.



Rh



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

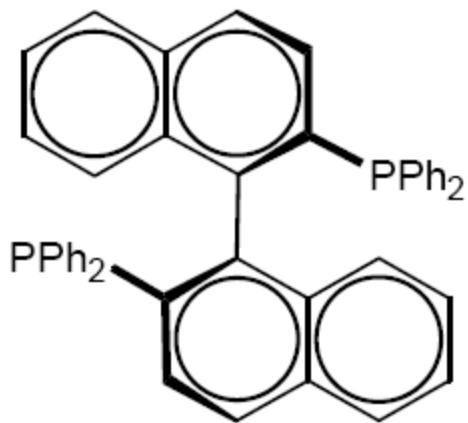


M = Rh ((R)-2) S
M = Ru ((R)-3) R

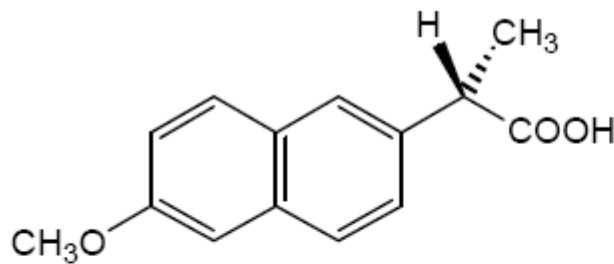
Altri leganti per reazioni di idrogenazione asimmetrica

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

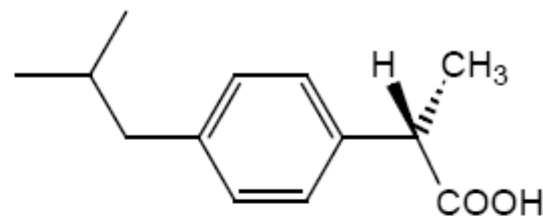
Angolo diedro tra i piani dei naftili: 65.6° ;
Bite angle P-Ru-P: 90.6° .



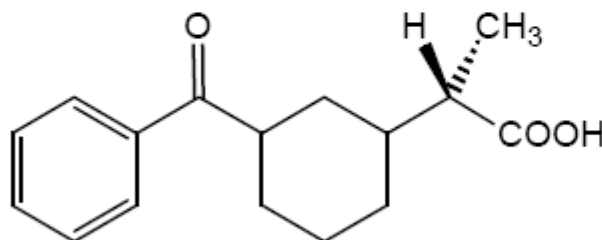
S-BINAP



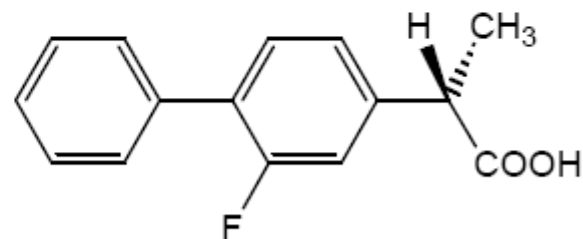
Naproxen



Ibuprofen

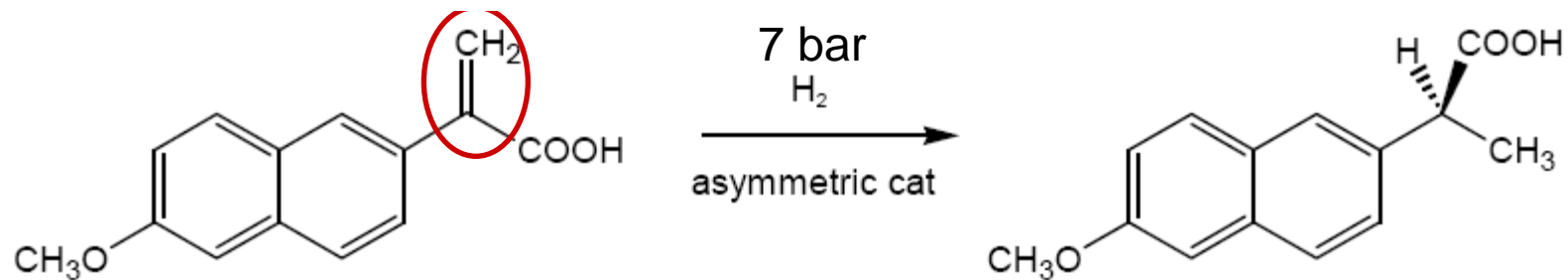


Ketoprofen

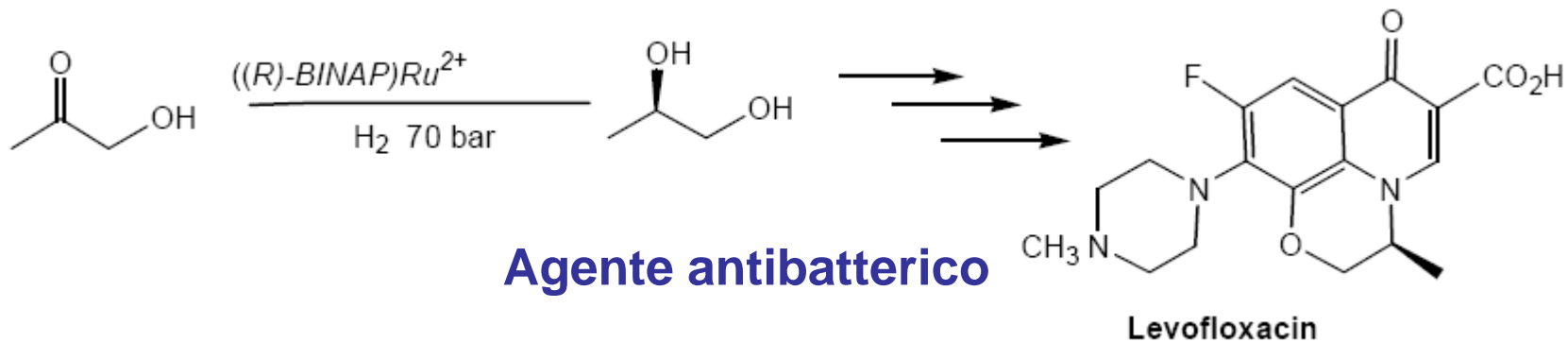
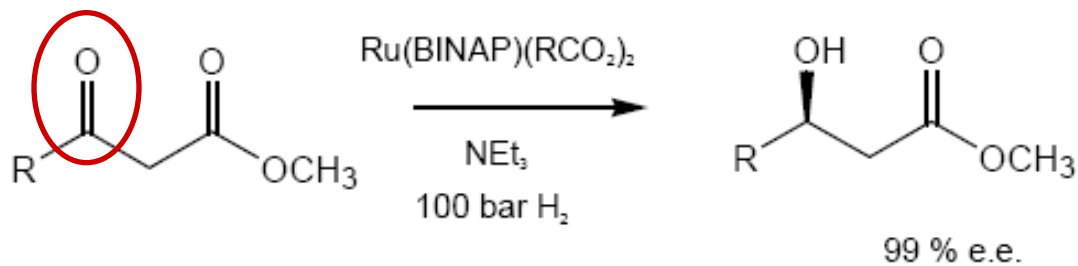
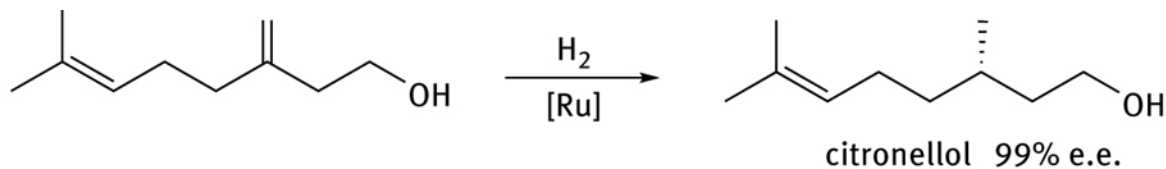


Flurbiprofen

Monsanto route to S-Naproxan; hydrogenation step



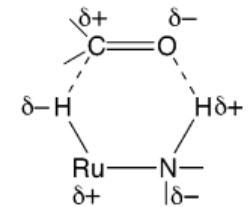
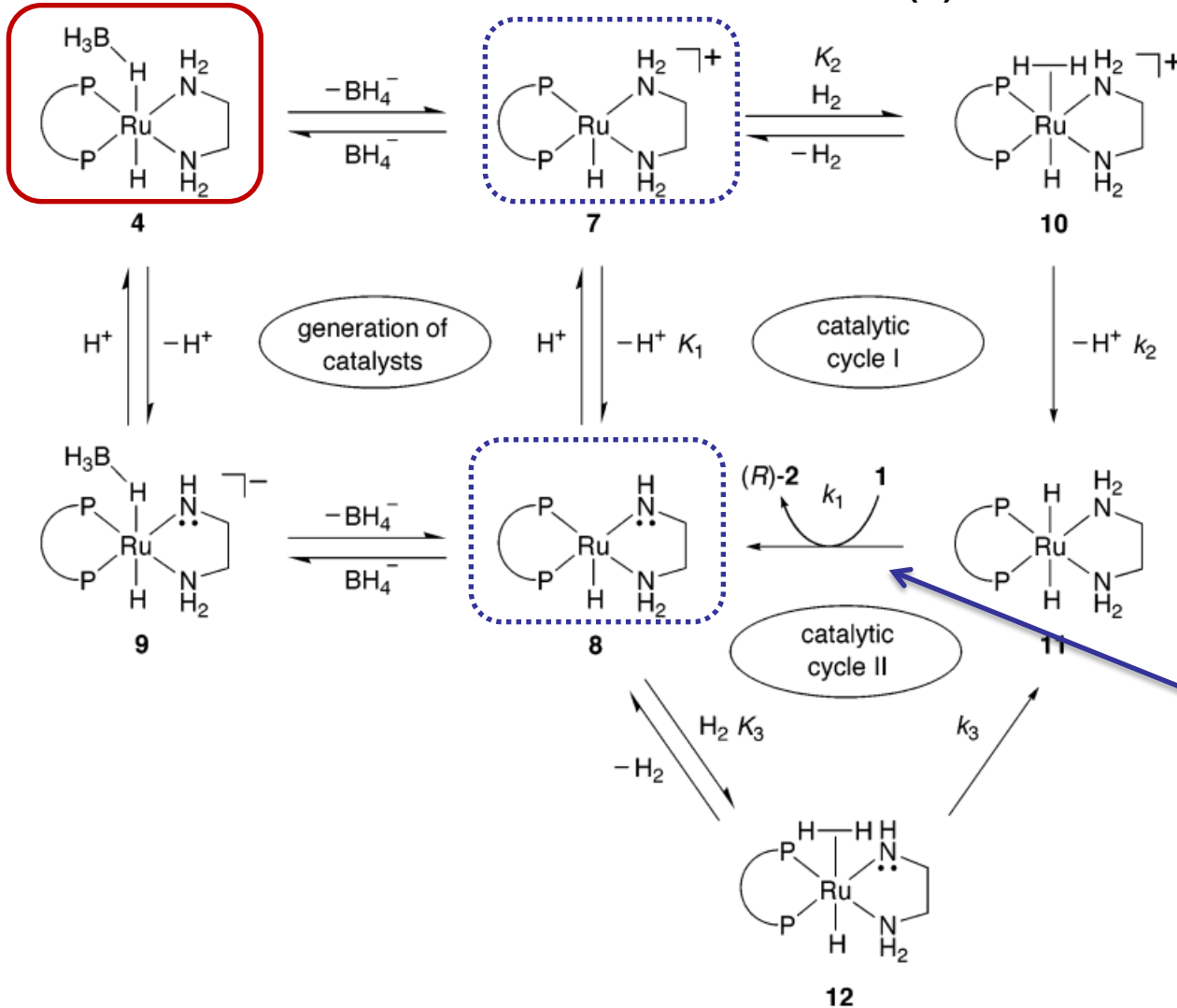
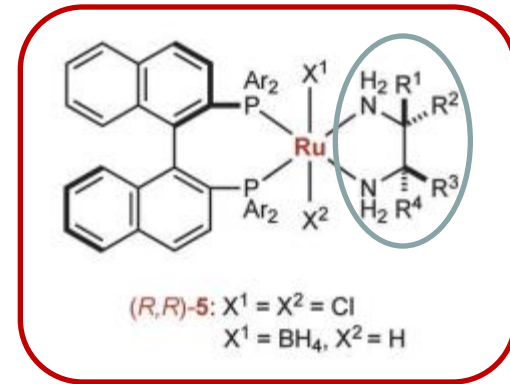
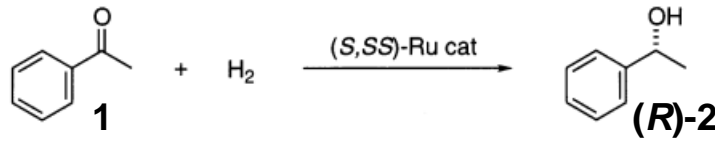
TON = 3000
ee = 98.5 %



Il sistema catalitico *Ru*/BINAP

Meccanismo
bifunzionale

a sfera esterna metallo-legante

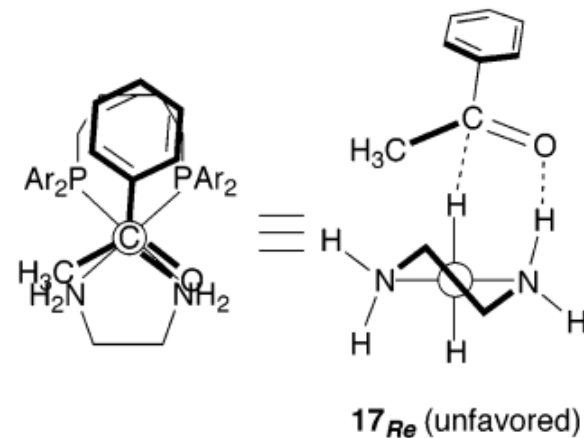
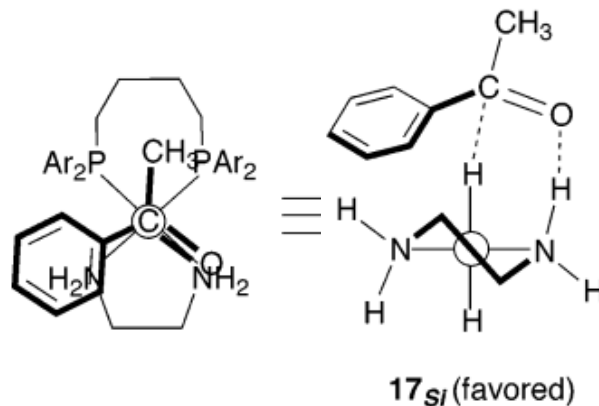
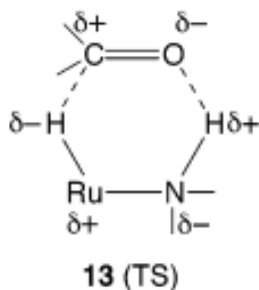
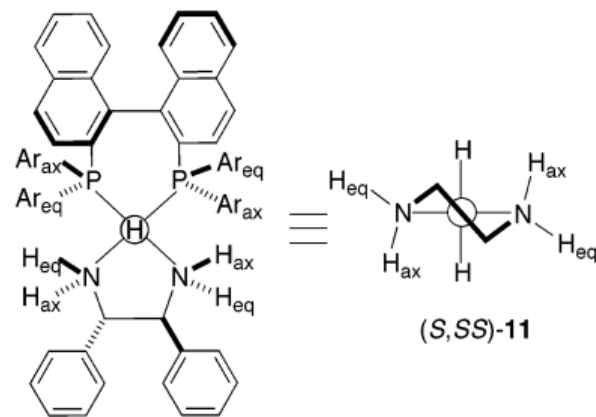
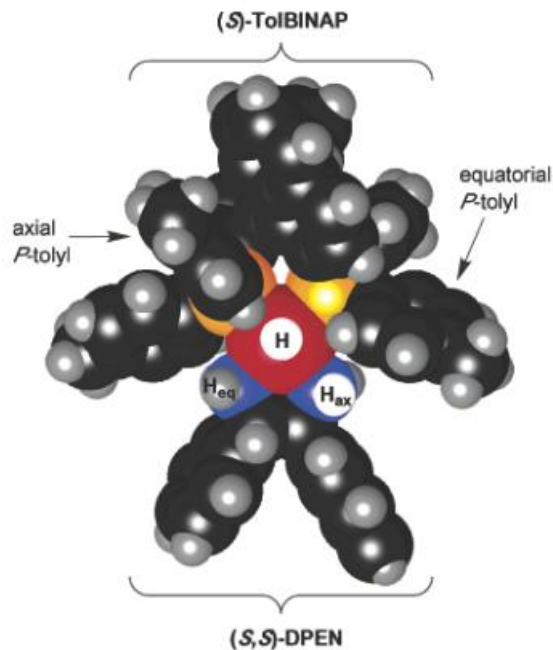
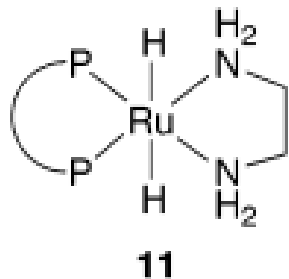
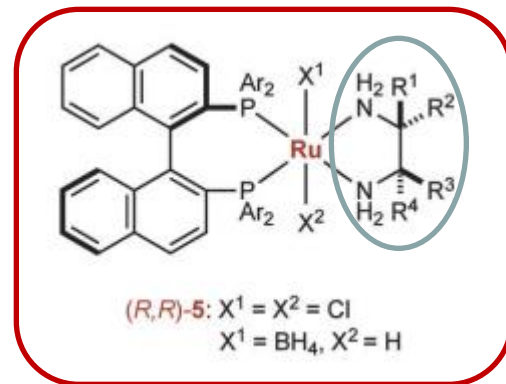


**Stadio
irreversibile**

Il sistema catalitico Ru/BINAP

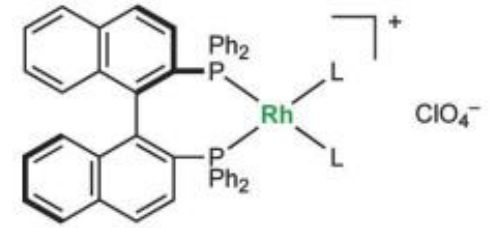
Meccanismo a sfera esterna: l'enantioselezione

Intermedi chiave e loro modelli molecolari

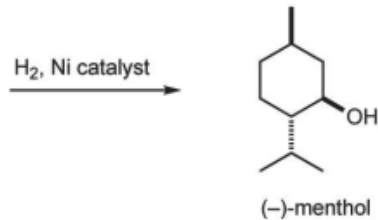
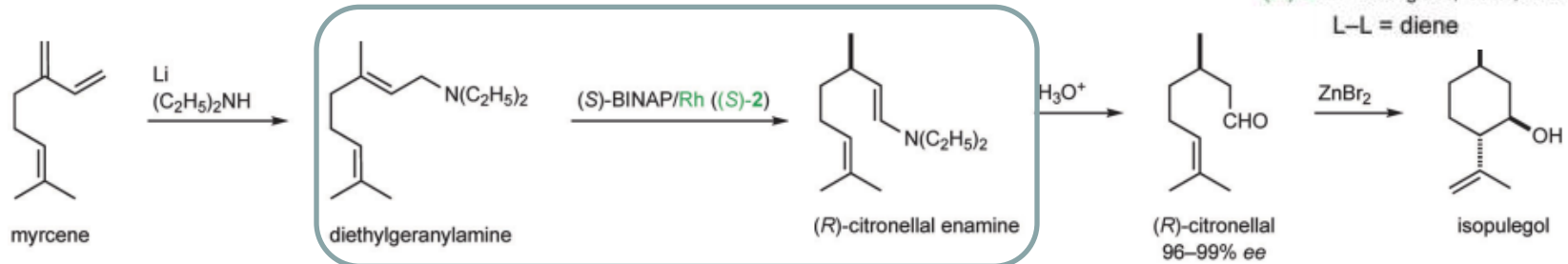


Il sistema catalitico *Rh*/BINAP

Reazione asimmetrica di spostamento 1,3 di idrogeno



(*R*)-2: L = CH₃OH, THF, etc.
L-L = diene



9 ton di geranilamina

9.8 kg di Rh/BINAP

2.7 m³ di THF

TON: 6800

Prodotto:

2800 ton/anno di (-)-mentolo;

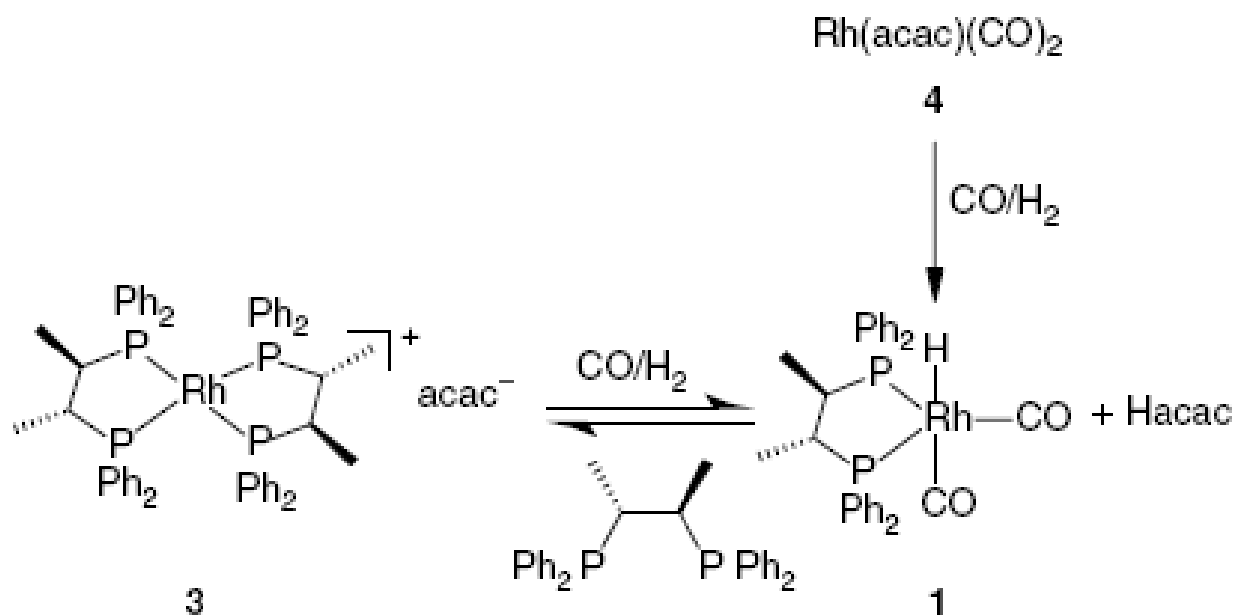
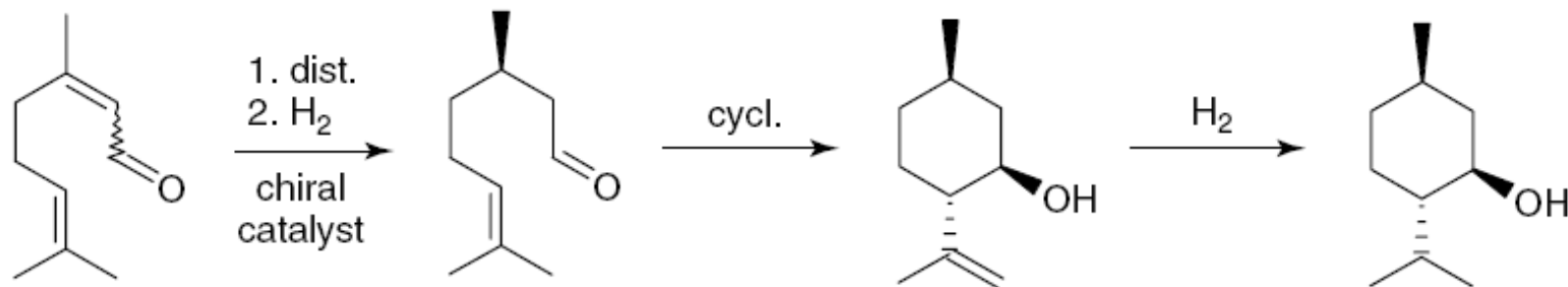
(*R*)-citronellale ee 98% vs 80% ee del prodotto naturale dall'olio di rosa.



Reattore della Takasago

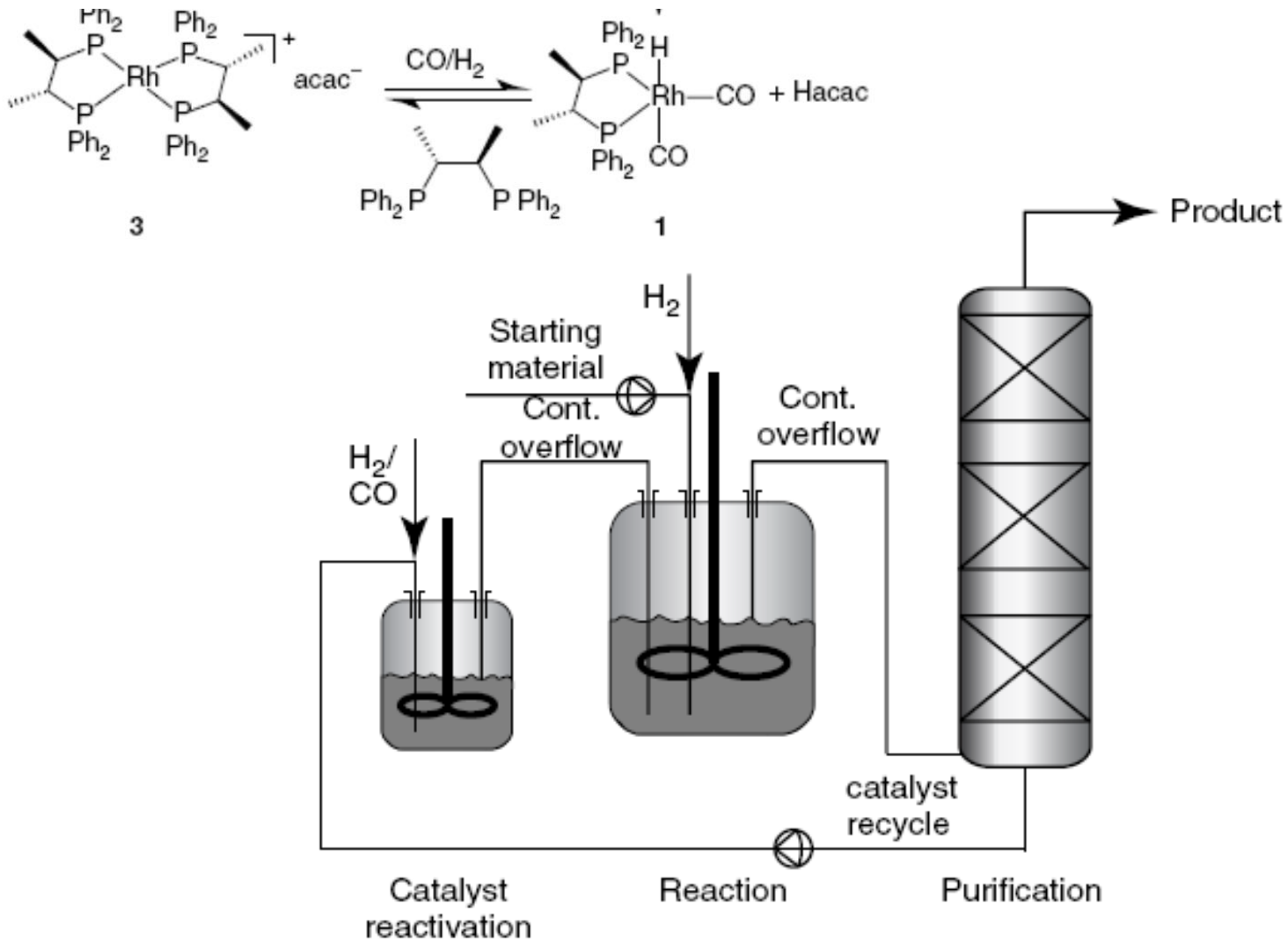
Il sistema catalitico *Rh/Chiraphos* (BASF)

La sintesi del L-mentolo via idrogenazione asimmetrica

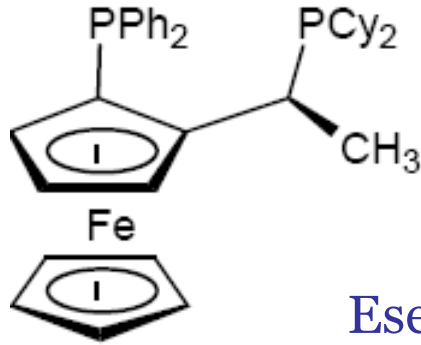


Il sistema catalitico *Rh/Chiraphos* (BASF)

Lo schema del processo in continuo

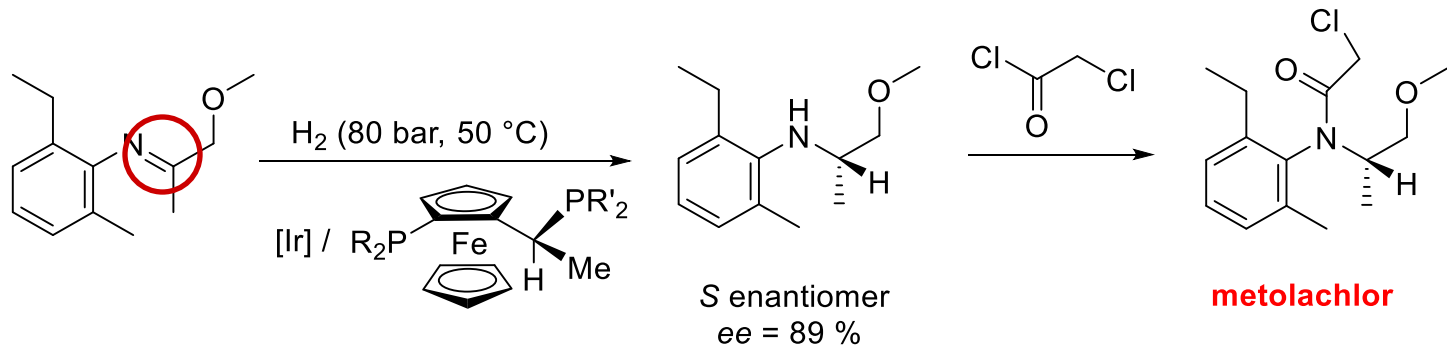
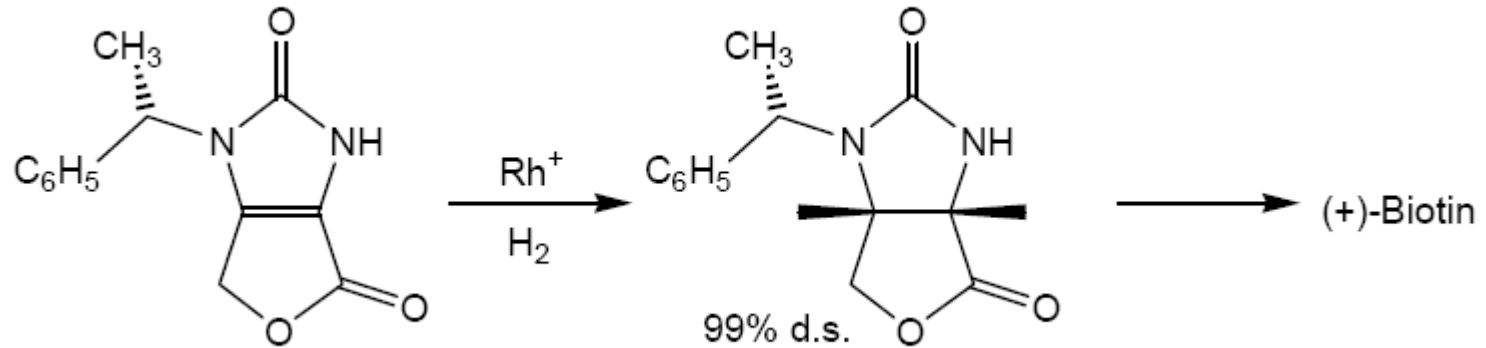


Altri leganti per reazioni di idrogenazione asimmetrica



JosiPhos

Esempi di sue applicazioni industriali

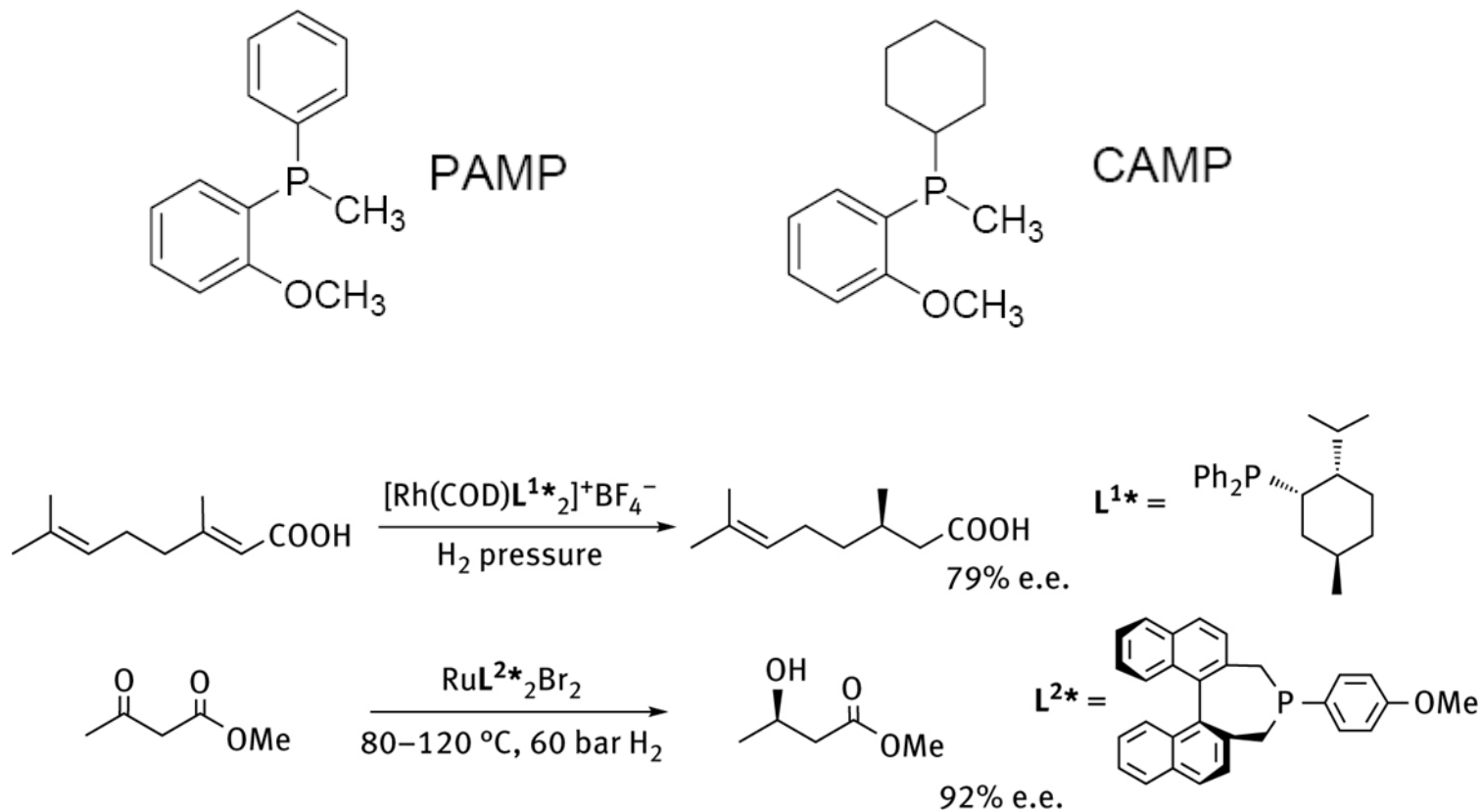


20000 ton/anno; TON = 10^6 ; TOF = 200000 h^{-1}

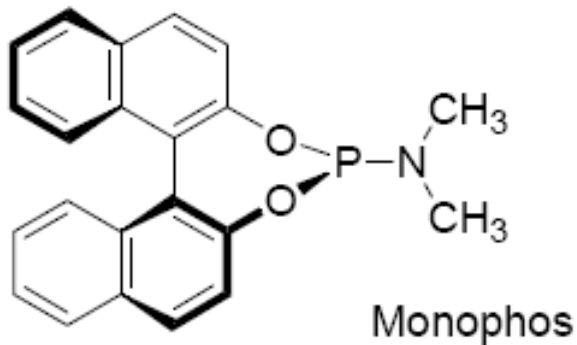
Fosfine bidentate chirali

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.

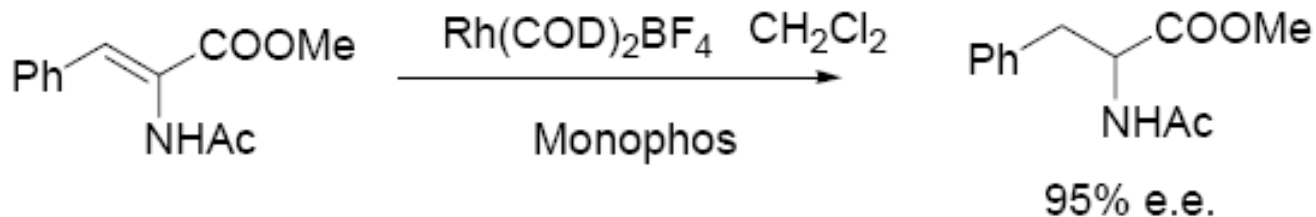
Fosfine monodentate chirali



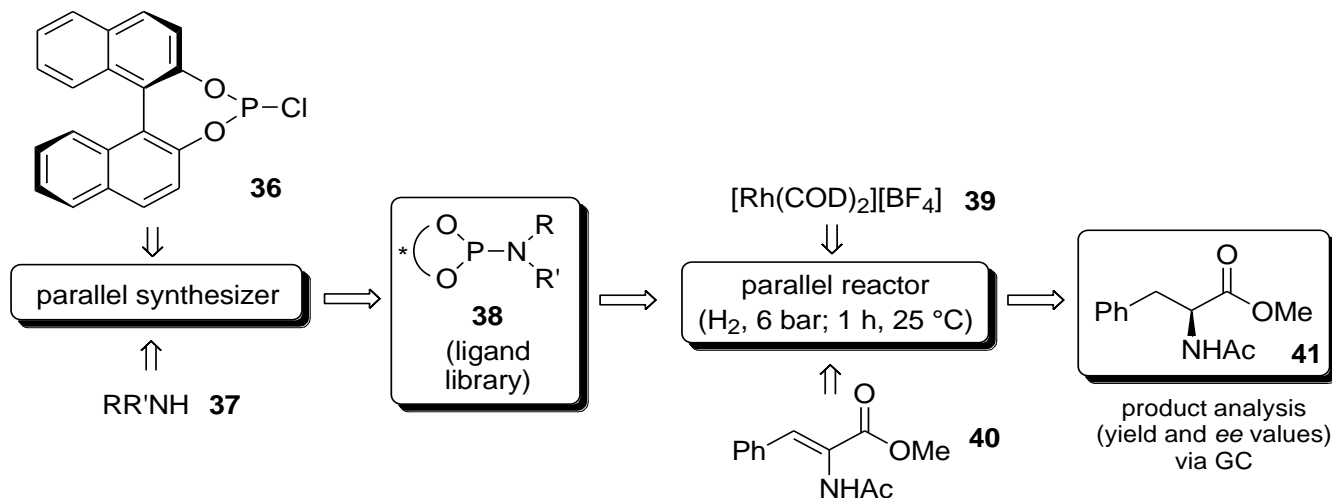
Fosfine monodentate chirali



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:

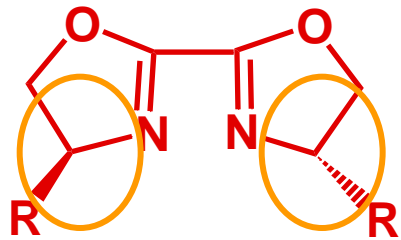
Atomo di **azoto** donatore sp^2 ;

Leganti **soft**;

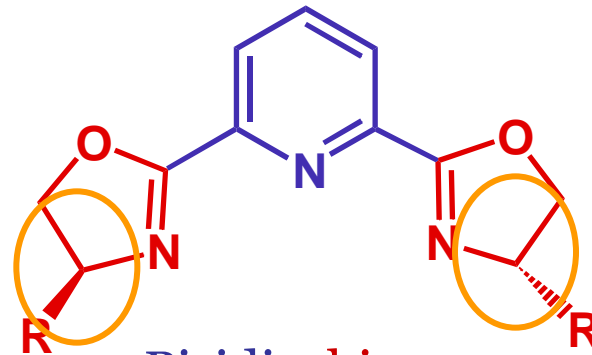
Buoni σ -donatori e poveri π -accettori;

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

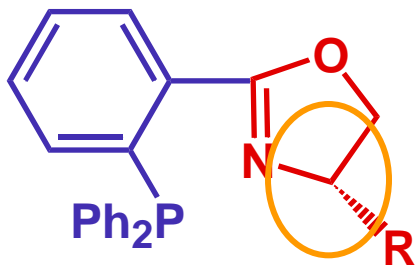
Esempi di famiglie di leganti azotati



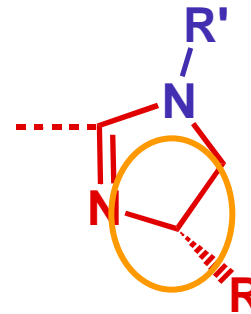
bi-ossazoline



Piridin-bis-
ossazoline



fosfino-
ossazoline



imidazoline

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

