

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"
FACOLTA' DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI



DOTTORATO IN SCIENZE CHIMICHE XVIII CICLO
2002-2005

Nuovi leganti chirali derivati da sostanze naturali
per la realizzazione di sintesi asimmetriche promosse da metalli

Tutore: *Ch.mo Prof. Francesco Ruffo*

Dottoranda: *Raffaella Del Litto*

Coordinatore: *Ch.ma Prof. Rosa Lanzetta*

Indice

Abstract	2
Introduzione	7
Capitolo 1	
1.1 Introduzione.....	16
1.2 Risultati e discussione.....	20
1.2.1 Sintesi e caratterizzazione dei leganti.....	20
1.2.2 Sintesi e caratterizzazione dei complessi.....	28
1.3 Applicazione catalitica dei complessi: reazione di epossidazione di stireni.....	31
1.3.1 Considerazioni generali.....	31
1.3.2 Prove catalitiche.....	35
1.4 Ancoraggio dei catalizzatori a supporti solidi.....	41
1.4.1 Introduzione.....	41
1.4.2 Sintesi del catalizzatore supportato 1	48
1.4.3 Prove catalitiche: reazione di epossidazione con il catal. supportato 1	54
1.5 Parte sperimentale.....	58
Capitolo 2	
2.1 Introduzione.....	68
2.2 Risultati e discussione.....	71
2.2.1 Sintesi e caratterizzazione dei leganti.....	71
2.3 Applicazione catalitica: reazione di alchilazione allilica.....	76
2.3.1 Considerazioni generali.....	76
2.3.2 Prove catalitiche.....	81
2.4 Parte sperimentale.....	84
Capitolo 3	
3.1 Introduzione.....	87
3.2 Risultati e discussione.....	91
3.2.1 Sintesi e caratterizzazione dei leganti.....	91
3.3 Applicazione catalitica: reazione di ossidazione di solfuri.....	97
3.4 Parte sperimentale.....	101
Conclusioni generali	105

Abstract

Nitrogen ligands are widely used in stoichiometric and catalytic processes promoted by transition metals. Within this frame, this PhD thesis dealt with the synthesis of new classes of chiral nitrogen chelates, obtained by functionalising natural molecules such as carbohydrates.

Sugars were chosen as building blocks since an appropriate derivatisation of the hydroxyls present in their skeleton is suited for the achievement of finely tailored ligands. In particular, the first part of this work was addressed towards the synthesis of new tetradentate N,N',O,O' ligands derived from α -D-glucose (**1Ga,b-H₂** in figure 1) and α -D-mannose (**1Ma-H₂**).

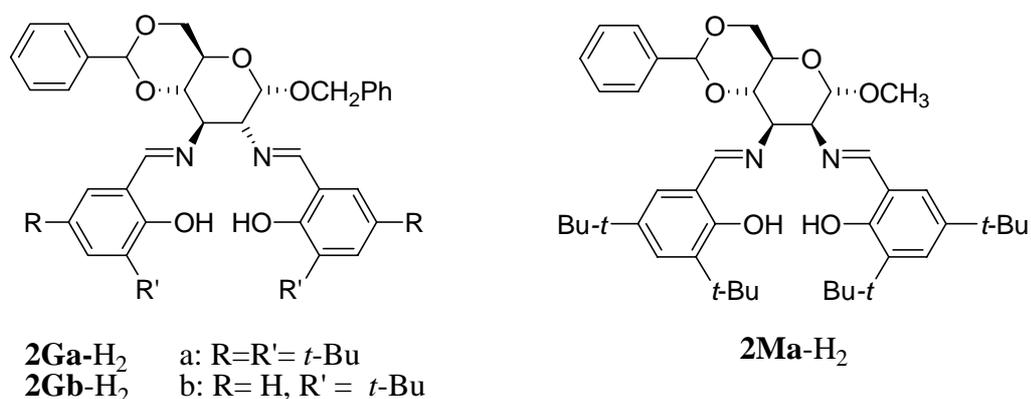


Fig. 1

These ligands represent new versions of chiral *salen* of the type (S-S)I and (S-S)II (figure 2) successfully used by Jacobsen and Katsuki in the enantioselective oxidation of alkenes to epoxides promoted by chromium, manganese or cobalt.

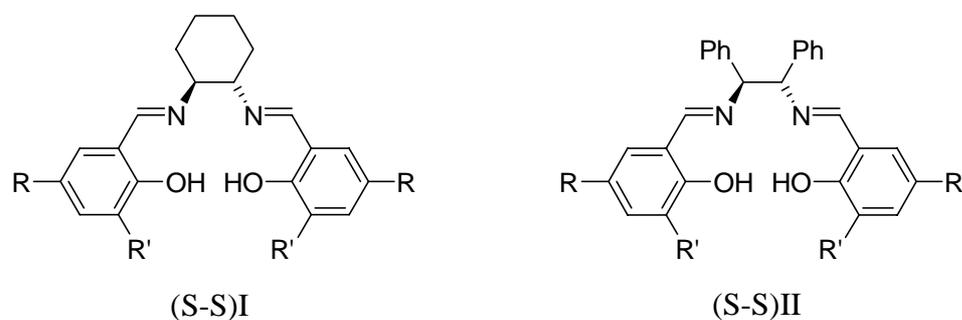


Fig. 2

This reaction is of great interest, because the resulting optically active epoxides are valuable intermediates for a wide variety of biologically and pharmaceutically important compounds.

Thus, Mn(III) complexes of the new sugar based ligands were prepared aiming to examine their activity in the epoxidation of styrenes.

The best results in terms of both conversion and selectivity were achieved in the epoxidation of *cis*- β -methylstyrene by using D-glucose based complexes. These derivatives afford as major product the *cis* epoxide (*cis/trans* 95/5) with high conversion (99%) and good ee's (86%). The configuration of the main product and the ee's are in agreement with those obtained by using the Jacobsen catalyst derived from 1,2-(*S,S*)-cyclohexanediamine with the same substituents on the aryl rings. This configuration is opposite to that obtained by using mannose complexes. Furthermore, mannose derivatives depress conversion (36 and 59%) and enantioselectivity (0 and 50%). This is in line with previous results, which indicate the presence of a chiral diimine bridge as a necessary feature to induce stereoselectivity during the oxidation step. This condition is fulfilled in D-glucose based complexes, where the arrangement of the nitrogen atoms in equatorial position creates a local C_2 symmetry. On the contrary, in mannose derivatives the configuration at C2 is inverted and the sugar assumes a local geometry which is not suited to promote asymmetry in the reaction.

In order to extend the use of the complexes to heterogeneous catalysis, the positions 4 and 6 of the sugar ring were employed for anchoring the complexes to a solid matrix according to the picture below (figure 3).

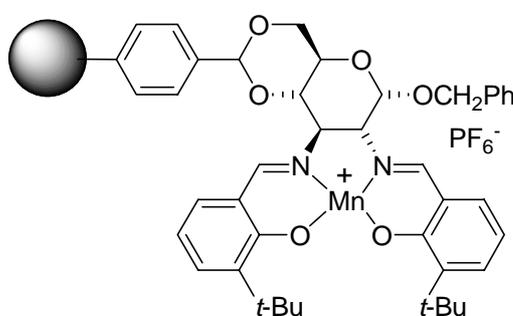


Fig. 3

This homogeneous supported catalyst was examined in the epoxidation of styrenes in different oxidation conditions. The results are in agreement with those proposed in literature for other anchored systems (ee max 48%). Disappointingly, significant leak of metal from the resin prevents efficient re-cycle of the active support.

To continue in this field of research, the attention was addressed toward the synthesis of bispyridylamides derived from carbohydrates. More precisely bispyridylamides derived from glucose (**2Ga,b** in fig 4) and mannose (**2Ma**) were prepared and their use in Mo(0) allylic alkylation under microwave irradiation was investigated.

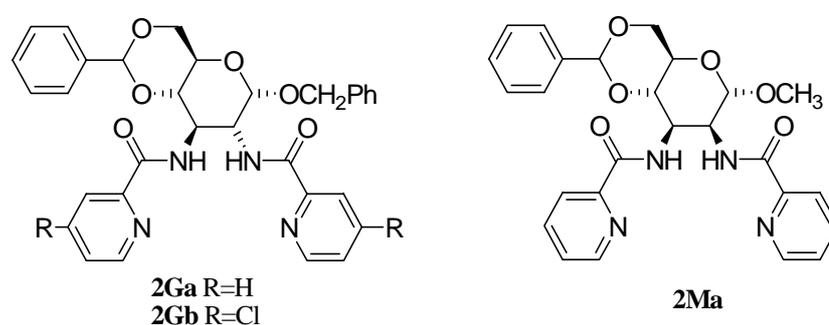
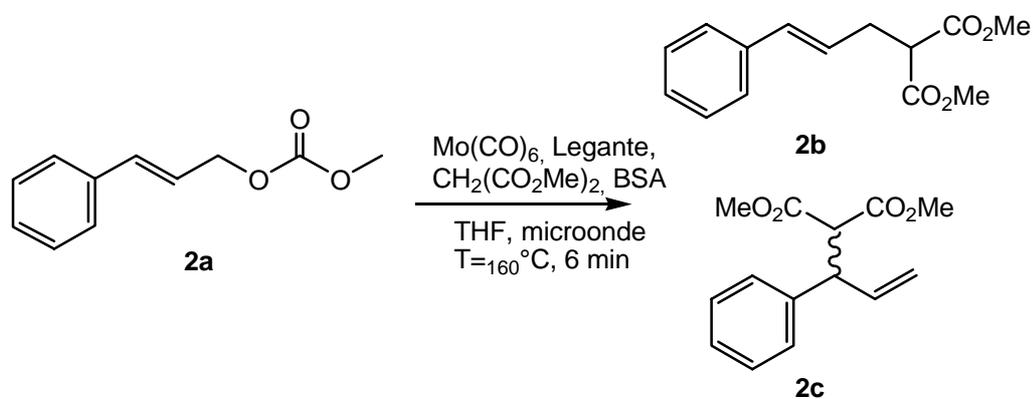


Fig. 4

The alkylation of 3-phenyl-prop-2-enyl carbonate (**2a**) in the conditions illustrated in scheme 1 takes place at the more substituted product (**2c**) in agreement with literature data.



Scheme 1

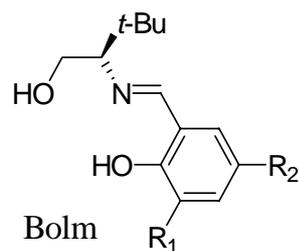


Fig. 6

The ligands were tested in the asymmetric oxidation of thioanisole promoted by vanadium and an ee of 60% was achieved with the glucose derivative **3Gb**.

Variation of the aryl-substituents depresses the enantioselectivity and a rational of their electronic and steric influence is not easily traceable.

Use of D-allose-based ligands (**3A'b**, figure 5), which displays a different orientation of the hydroxyl group at C3, affords the sulfoxide as a racemic mixture. This performance is in keeping with the general observation that only a di-equatorial arrangement of the sugar coordinating functions (as in glucose) is fruitful for enantioselectivity.

As far as we know, this is the first example in which carbohydrates are used as ancillary ligands for asymmetric oxidation of sulfides.

In conclusion this study has confirmed that sugars are effective multisites building blocks for the synthesis of chiral ligands. Functional groups naturally present on the carbohydrate skeleton can be easily modified for a development of this study. For example other investigations of the work could involve further functionalisation of the sugar functions not involved in coordination for (i) anchoring the ligands to a solid matrix or (ii) tuning the polarity of the chelates for the extension of catalysis to non-conventional solvents.

Introduzione

L'industria chimica è, da diversi anni, impegnata nella produzione di derivati della chimica fine. Sebbene non vi sia una definizione universale per questi composti, è possibile indicare come prodotti di chimica fine molecole aventi un elevato numero di gruppi funzionali, diversi possibili isomeri ed una complicata stereochimica. A differenza dei prodotti chimici di base, i composti che appartengono a questa classe (farmaci, vitamine, agrochimici, additivi alimentari, fragranze etc) sono in genere prodotti in scala ridotta, ed hanno alto pregio in quanto è per essi richiesta un'elevata purezza. Inoltre, essendo per di più composti chirali, la normativa vigente obbliga alla commercializzazione del composto come miscela enantiomerica o del solo enantiomero attivo perché l'attività biologica di un composto chirale dipende dal tipo di stereoisomero utilizzato, e, in alcuni casi, l'altro enantiomero è addirittura dannoso per l'organismo.

In questo ambito le strategie finora adottate dall'industria per la manifattura di composti enantiomericamente ricchi e/o enantiomericamente puri ($ee \geq 99\%$) sono essenzialmente quattro: separazione enantiomerica, *chiral pool approach*, sintesi enantioselettiva e catalisi enantioselettiva o asimmetrica.

La prima sfrutta una risoluzione classica per cristallizzazione di addotti diastereoisomerici ed è tuttora utilizzata dall'industria per la produzione del 50% di farmaci enantiomerici. Sempre nell'ambito di questa metodologia, una procedura emergente, per produzioni su piccola scala (da 100 Kg a tonnellate), sfrutta la separazione enantiomerica mediante HPLC (High performance liquid chromatography) chirale. Entrambe le procedure menzionate richiedono, però, un'elevata quantità di solventi da maneggiare e la perdita di almeno il 50% del materiale di partenza.

La tecnica del *chiral pool approach* utilizza, invece, *building blocks* chirali (precursori già strutturalmente vicini al prodotto desiderato) derivati da prodotti naturali. Questa strategia, tipicamente applicata nelle fasi preliminari di produzione di un farmaco, è più difficilmente estendibile su larga scala per la difficoltà legata alla effettiva disponibilità del materiale di partenza.

Terza metodologia è quella relativa alla sintesi enantioselettiva che utilizza la formazione di un legame covalente per intervento di opportuni ausiliari chirali. Questi non sono

incorporati nella molecola *target* ma sono rimossi dopo la formazione del centro stereogenico.

Il metodo richiede, però, l'utilizzo di quantità stechiometriche di ausiliare chirale, il che comporta diversi svantaggi, primo fra tutti il suo costo. In secondo luogo, la sintesi richiede stadi di reazione addizionali che coinvolgono formazione e rottura dei legami con l'ausiliare. Ciò determina anche la formazione di quantità stechiometriche di sottoprodotti che arrecano danni sia all'ambiente che all'industria, impegnando quest'ultima nella messa a punto di nuovi processi di smaltimento dei rifiuti.

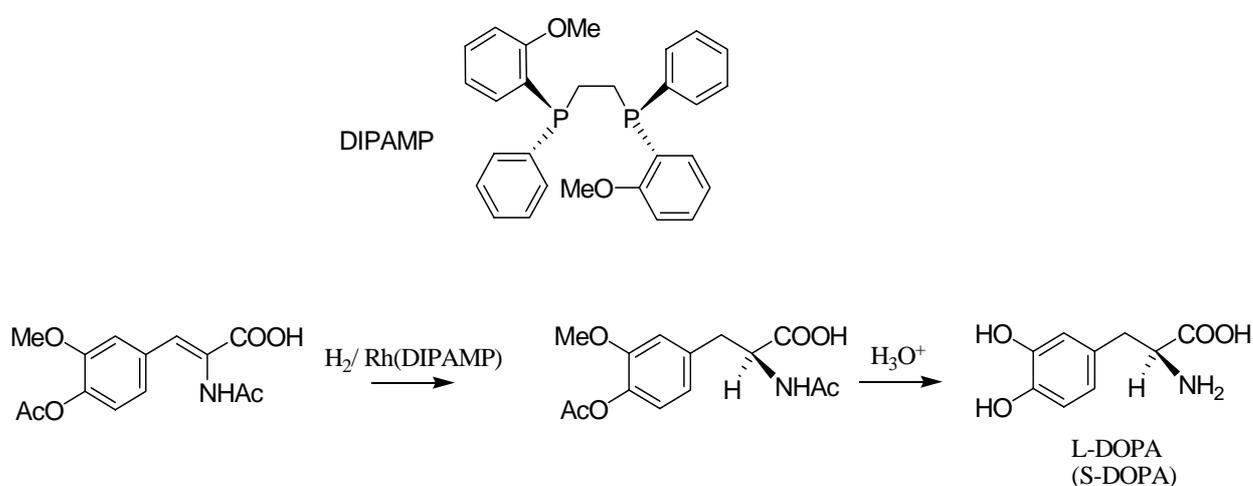
Alla luce di queste premesse, e con lo scopo di abbattere i costi di produzione e di aumentare la qualità dei processi, l'interesse di numerosi studiosi è stato rivolto alla progettazione di processi di tipo catalitico, i quali sono andati via via perfezionandosi con lo sviluppo delle corrispondenti tecnologie.

Con la catalisi enantioselettiva (o catalisi asimmetrica) i materiali prochirali di partenza sono trasformati in prodotti enantioricchi mediante l'ausilio di catalizzatori chirali sia sintetici (chemocatalisi) che di origine naturale (biocatalisi). Uno dei vantaggi apportati da tale tecnica è che ciascuna molecola di catalizzatore chirale può essere in varia misura rigenerata, portando ad un'elevata produzione di molecole di prodotto chirale.

Inoltre, i processi catalitici in più circostanze si sono rivelati meno dannosi per l'ambiente rispetto ai normali processi stechiometrici. In primo luogo, infatti, un catalizzatore diminuisce l'energia di attivazione di una reazione, che quindi può procedere in condizioni più blande, vale a dire a temperatura e pressione inferiori rispetto a quelle necessarie per far avvenire la reazione in assenza di catalizzatore. L'uso di particolari catalizzatori può garantire, inoltre, un controllo della chemo-, della regio- e della stereo-selettività di una reazione, il che comporta notevoli benefici per l'ambiente: infatti, laddove aumenta la selettività di una reazione si riduce la produzione di sottoprodotti di scarto, il numero dei processi di separazione e l'uso di sostanze ausiliarie. La validità di queste considerazioni è testimoniata dallo sviluppo costante di processi di catalisi omogenea promossa dai metalli di transizione, in grado di promuovere la trasformazione enantioselettiva di molecole organiche con prestazioni solo venti anni fa inimmaginabili.

Nonostante sia ormai da tempo noto, infatti, che in natura composti enantiomericamente ricchi sono prodotti per trasferimento di chiralità da parte di catalizzatori biologici o

enzimi (biocatalisi), è solo recente la scoperta che complessi di metalli di transizione (catalizzatori sintetici) possano condurre ad eccessi enantiomerici vicini al 100%. Un contributo significativo in tal senso è stato dato nel 1970 da Knowles che ha dimostrato che complessi di Rh contenenti leganti fosfinici chirali (un esempio è la DIPAMP, schema 1) sono in grado di catalizzare l'addizione di H₂ su una delle due facce di un substrato olefinico prochirale, con elevata enantioselettività. Questa reazione è stata presto commercializzata per produrre il farmaco L-Dopa per la cura del morbo di Parkinson.¹



Schema 1

Da allora sono stati prodotti altri lavori in questo ambito e Knowles ha condiviso nel 2001 il premio Nobel per la chimica con Noyori e con Sharpless per i loro contributi nel campo dell'idrogenazione catalitica asimmetrica e dell'ossidazione enantioselettiva.^{2,3,4}

In generale, nei processi di catalisi asimmetrica l'enantioselettività è indotta dall'uso di complessi di metalli di transizione contenenti leganti chirali. Quindi la scelta del legante chirale rappresenta uno degli stadi cruciali per l'ottenimento di un'elevata reattività e selettività. Per questo motivo, nuovi leganti vengono descritti in continuo dalla letteratura al fine di migliorare le prestazioni di processi catalitici noti e di realizzarne nuovi.

¹ Knowles, *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 106.

² R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2002**, *41*, 2008.

³ K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2002**, *41*, 2024.

⁴ W.S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2002**, *41*, 1999.

La maggior parte dei leganti utilizzati presenta in genere un *backbone* chirale e atomi coordinanti in grado di chelare il metallo. Per i metalli nobili come Rh, Pd, Ru, Ir e Os gli atomi donatori sono per lo più P e N; per i metalli come Ti, Mn, Co, Zn e V sono generalmente utilizzati leganti ossigenati ed azotati.

A questo proposito, va posto l'accento sul fatto che, recentemente, è maturato un interesse crescente per i leganti azotati quali ausiliari chirali in catalisi asimmetrica. Questi ultimi, infatti, si sono rivelati particolarmente efficienti nell'induzione di asimmetria, proponendosi quale valida alternativa ai più classici leganti fosfinici.⁵

I leganti fosfinici, sebbene spesso in grado di garantire la reattività e la stereoselettività desiderate, presentano, sovente, delle difficoltà sintetiche e una bassa stabilità all'ossidazione.

I sistemi azotati, invece, possono dar luogo a sistemi catalitici stabili coordinandosi con successo a metalli sia della prima serie di transizione che delle serie successive. Inoltre, la chimica dell'azoto offre numerose soluzioni sintetiche per ogni possibile trasformazione e consente di conferire più facilmente ai leganti delle precise ed utili proprietà chimico-fisiche. In tutti i casi, va comunque posto l'accento sul fatto che la sintesi di nuovi leganti chirali rappresenta una sfida impegnativa per la difficoltà legata all'introduzione dei centri asimmetrici nello scheletro del legante.

Uno dei modi più eleganti ed efficaci consiste nella trasformazione o la derivatizzazione di molecole naturali chirali,⁶ e, in questo ambito, negli ultimi anni, numerosi gruppi di ricerca hanno evidenziato le potenzialità dei carboidrati nel ruolo di versatili *building blocks* per la sintesi di leganti per catalisi asimmetrica.⁷

I carboidrati sono, infatti, composti enantiomericamente puri, facilmente reperibili e presentano un'interessante diversità stereochimica. Inoltre, possono essere facilmente funzionalizzati per dar luogo a sistemi donatori stabili, le cui proprietà possono essere facilmente modulate consentendo, così, di avere uno *screening* dell'attività e dell'enantioselettività, in un particolare processo catalitico, di una intera libreria di molecole.

⁵ (a) . Togni, A.; Venanzi, L. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 497; (b) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem.Rev.* **2000**, 100, 2159.

⁶ Vedere, per esempio: *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*, Editori: Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Wiley-VCH, Weinheim (Germania), **1998**.

⁷ Per una esauriente "review", vedere: Montserrat, D.; Pamies, O; Ruiz, A; Diaz, Y; Castillon, S; Claver, C. *Coord. Chem.* **2004**, 248, 2165.

Tra i leganti zuccherini descritti in letteratura i più rappresentativi sono quelli monodentati, aventi come unico eteroatomo coordinante P, N, O, S o, in alternativa, leganti bidentati del tipo N-N, N-P, N-S, P-P, P-S, S-O (alcuni esempi di questi ultimi sono riportati in figura 1).

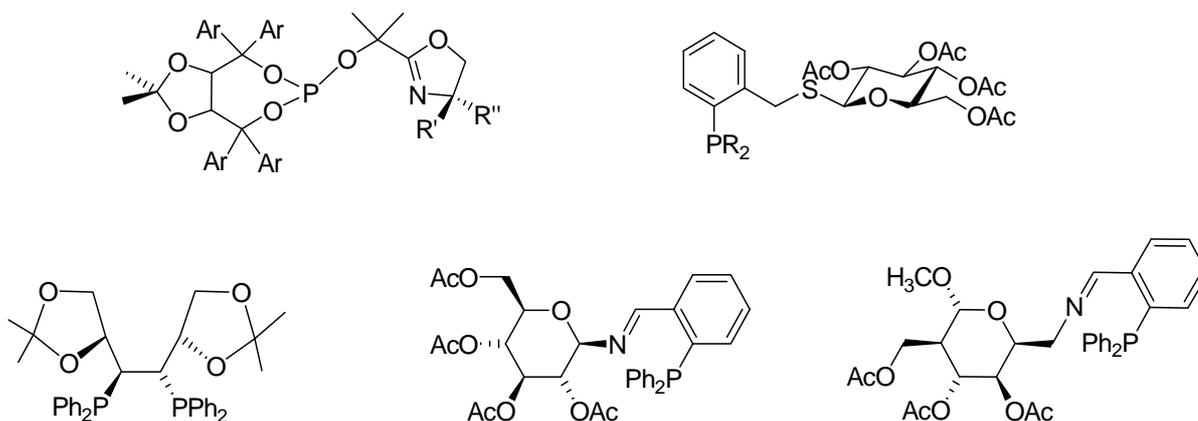


Fig. 1

Nonostante i numerosi vantaggi prima elencati, esistono, tuttavia, pochissimi esempi relativi all'utilizzo di leganti azotati derivati da zuccheri in processi asimmetrici.

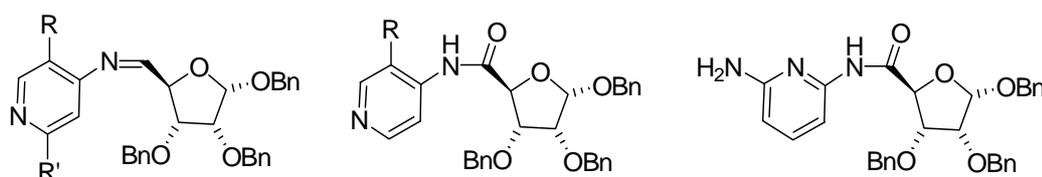


Fig. 2

Se si escludono i leganti monodentati imminici e ammidici derivati dal D-ribosio (figura 2) che hanno condotto ad ee bassi (10-15%) nella reazione di addizione di Et_2Zn al cicloesanoone,⁸ i primi leganti azotati bidentati, di tipo N-N, sono stati sintetizzati proprio nel gruppo di ricerca dove si sta svolgendo questo lavoro di dottorato.⁹

⁸ Pigro, M.C.; Angiunoni, G.; Piancatelli, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5459.

⁹ (a) Borriello, C.; Cucciolo, M. E.; Panunzi, A.; Ruffo, F.; Saporito, A. *Inorg. Chem. Comm.* **2003**, *6*, 1081; (b) De Castro, C.; Giordano, F.; Orabona, I.; Molinaro, A.; Ruffo, F. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 651; (c)

In particolare, leganti diiminici e piridinimminici derivati dall' α -D-glucosio e dall' α -D-mannosio (figura 3) sono stati coordinati al Pt(0) e Pd(0) e i corrispondenti complessi hanno dato risultati interessanti dal punto di vista stereoselettivo rivelandosi in grado di discriminare facce di olefine prochirali.^{9e}

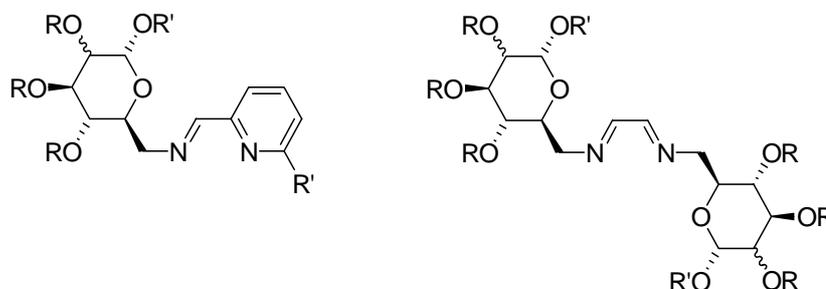


Fig. 3

In questo ambito, l'attività ha, inoltre, riguardato la sintesi di leganti diaminici e diamminici derivati dall' α -D-glucosio e dall' α -D-mannosio (figura 4) preparati per introduzione di funzioni azotate al C2 e al C3 dell'anello zuccherino.

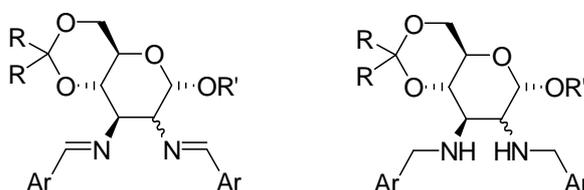


Fig. 4

L'abilità dei nuovi chelati nel promuovere asimmetria, esaminata nella reazione di ciclopropanazione di stireni promossa da Cu(I)^{9c} e nell'idrogenazione di acetofenone in presenza di Rh(I),^{9a} è stata incoraggiante ed ha stimolato lo sviluppo ulteriore di questa linea di ricerca.

Il presente lavoro di dottorato, dunque, si inserisce in questo contesto in crescita, che ha il fine di sfruttare la polifunzionalità dell'anello zuccherino per la preparazione di nuovi leganti chirali per catalisi asimmetrica, con elevate prestazioni e alta compatibilità

Borriello, C.; Cucciolito, M. E.; Panunzi, A.; Ruffo, F. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 2467; (d) Borriello, C., De Renzi, A.; Fusto, M.; Molinaro, A.; Ruffo, F. *Carbohydr. Res.* **2001**, *331*, 209;

(e) Borriello, C.; Ferrara, M.L.; Orabona, I.; Panunzi, A.; Ruffo, F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2545; (f) Ferrara, M.L.; Funicello, M.; Orabona, I.; Panunzi, A.; Ruffo, F. *Organometallics* **1998**, *17*, 3832.

ambientale. In tal senso, l'aspettativa è che le numerose funzioni ossidriliche presenti normalmente sull'anello zuccherino possano dar luogo facilmente a sistemi coordinanti versatili e ampiamente modulabili. Infatti, i gruppi ossidrilici non direttamente impegnati nella coordinazione potrebbero conferire sia idrofilicità al sistema catalitico, consentendo una solubilizzazione dello stesso in solventi non tossici quali acqua o etanolo, sia in alternativa fornire utili siti di ancoraggio a matrici polimeriche. Quest'ultima strategia, volta all'eterogenizzazione del catalizzatore, potrebbe consentire un riciclo dello stesso per semplice filtrazione. Inoltre un'appropriata derivatizzazione di queste funzioni potrebbe contribuire ad incrementare la solubilità del catalizzatore in solventi ecocompatibili quali solventi fluorurati, supercritici e liquidi ionici.

Nello specifico la prima parte di questo lavoro ha riguardato la sintesi di leganti tetradentati N,N',O,O' derivati dall' α -D-glucosio (**1Ga,b-H₂** in figura 5) e dall' α -D-mannosio¹⁰ (**1Ma-H₂**) analoghi ai derivati chirali della saliciletilendiammina (salen) di cui sono note in letteratura¹¹ le proprietà stereorientanti.

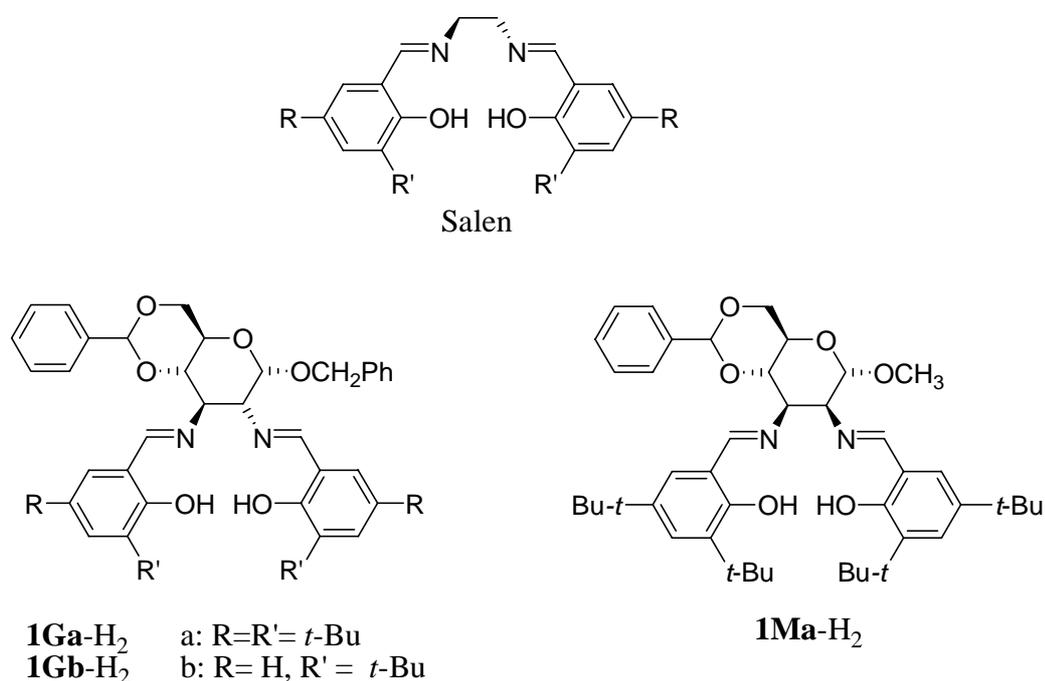


Fig. 5

¹⁰ Borriello C.; Del Litto R.; Panunzi, A; Ruffo, F. *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 681

¹¹ Cavallo, L.; Jacobsen, H. *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 800.

Questi leganti sono stati complessati al Mn(III) ed utilizzati come promotori della reazione di epossidazione asimmetrica di stireni in fase omogenea.¹⁰

E' stata, inoltre, sfruttata la polifunzionalità dello zucchero per ancorare uno dei complessi ad una matrice polimerica sfruttando le posizioni 4,6 dell'anello (figura 6).

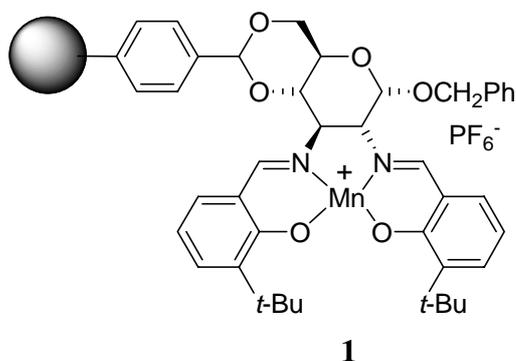


Fig. 6

Il catalizzatore, così supportato, è stato esaminato nella medesima reazione di epossidazione in fase eterogenea variando le condizioni ossidanti.¹²

Proseguendo nella scelta di leganti tetradentati sono stati preparati chelanti bispiridilammidici derivati dall' α -D-glucosio (**2Ga,b** in figura 7) e α -D-mannosio (**2Ma**) la cui attività è stata analizzata nella reazione di alchilazione allilica al microonde promossa da Mo(0).

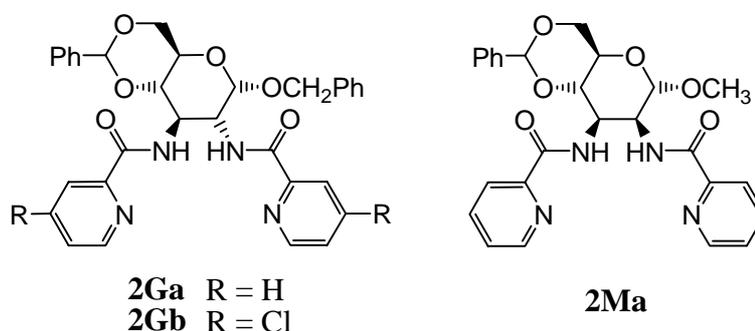


Fig. 7

¹² Borriello, C.; Del Litto, R.; Panunzi, A.; Ruffo, F. *Inorg. Chem. Comm.* **2005**, 8, 717-721.

Capitolo 1

Complessi di Mn(III) contenenti leganti chirali N,N'O,O' derivati da glucosio e mannosio nell'epossidazione enantioselettiva di stireni

1.1 Introduzione

Leganti che hanno notevolmente contribuito allo sviluppo di processi di catalisi asimmetrica sono le basi di Schiff chirali tetradentate derivate dalla 'salen' (*N,N*-bis(salicilaldeido)etilendiammina) (1 in figura 1.1).

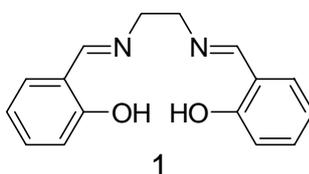


Fig. 1.1

Questi leganti sono stati coordinati a svariati ioni metallici la cui diversa attività catalitica, unita alle numerose variazioni strutturali che si possono indurre nei leganti salen, ha offerto il vantaggio di poter agevolmente ricorrere a catalizzatori opportunamente disegnati, capaci di controllare la chemo-, la regio- e la enantio-selettività di un gran numero di processi.^{14,15}

La tabella 1.1 di seguito riportata dà una panoramica generale dei complessi Mt-salen descritti in letteratura e delle reazioni in cui questi complessi si sono rivelati particolarmente efficienti.

¹⁴ Per una esauriente "review", vedere: Canali, L.; Sherrington, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 28, 85-93.

¹⁵ Per una esauriente "review", vedere: *J. Mol. Catal. A: Chemical* **1996**, 113, 87-107.

Mn-salen*	Epossidazione di alcheni cis Ossidazione solfuri Idrossilazione Aziridinazione Risoluzione cinetica di alleni racemici
Cr-salen*	Epossidazione di alcheni trans Apertura epossidi
Co-salen*	Ciclopropanazione di alcheni Idrossilazione Apertura di epossidi Risoluzione cinetica idrolitica
V-salen*	Ossidazione di solfuri
Ti-salen*	Ossidazione di solfuri
Al-salen*	Addizione di HCN alle immine

*generico derivato chirale della N,N'-saliciletilendiammina

Tabella 1.1

In particolare, risultati notevoli sono stati ottenuti da Jacobsen¹⁶ e Katsuki¹⁷ nella reazione di epossidazione di stireni usando complessi di Mn(III) con i leganti (S,S)I e (S,S)II (figura 1.2).

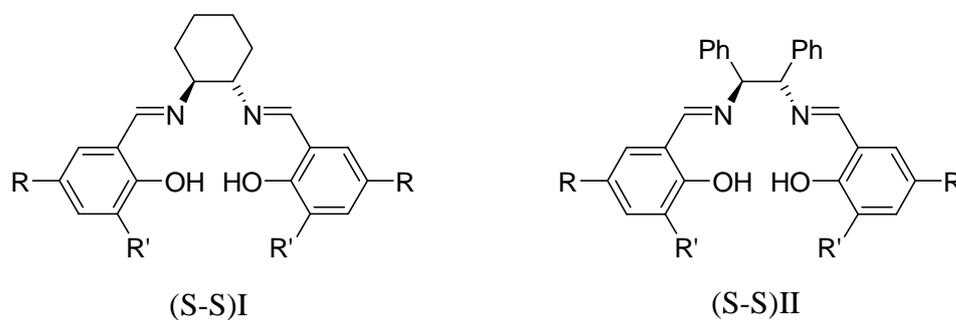


Fig. 1.2

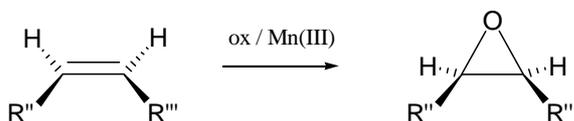
¹⁶

Jacobsen, E.N. *Catal. Asymm. Synth.*, VCH Ed., New York, **1993**, 159.

¹⁷

Katsuki, T. *Coord. Chem. Rev.*, **1995**, 140, 189.

Questa reazione, riportata nello schema 1.1, è stata ampiamente studiata, in quanto gli epossidi otticamente attivi costituiscono un'importante classe di intermedi per l'ottenimento di una ampia varietà di composti organici di interesse biologico e farmaceutico.



Schema 1.1

Come sarà illustrato in dettaglio in seguito, calcoli quantomeccanici¹⁸ hanno evidenziato che la capacità dei leganti salen nell'indurre stereoselezione dipende essenzialmente da due fattori: la presenza di un ponte diidrogeno chirale, che porta ad un ripiegamento del legante con formazione di una tasca reattiva chirale, e la presenza di sostituenti ingombranti sulle posizioni 3,3' degli anelli aromatici, che induce un approccio preferenziale del substrato da convertire.

Alla luce di queste premesse è stata intrapresa la sintesi di una nuova classe di leganti *salen* chirali derivati da carboidrati e descritti in figura 1.3.

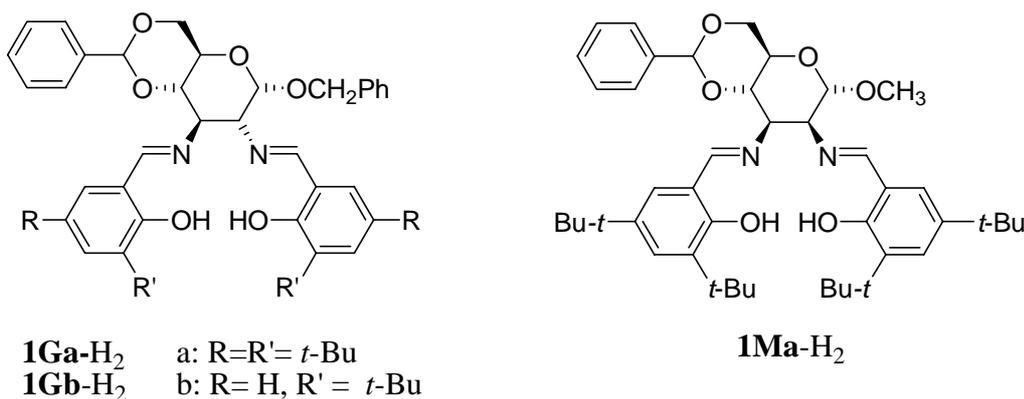


Fig. 1.3

¹⁸ Cavallo, L.; Jacobsen, H. *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 800.

Come si può notare, essi sono strutturalmente analoghi ai leganti di Jacobsen derivati dalla cicloesandiammina ((S,S)-I in figura 1.2), di cui l'anello zuccherino mima la porzione azotata.

E' stata valutata, quindi, l'abilità dei nuovi leganti a chelare il Mn(III) attraverso la sintesi di complessi cationici e neutri (figura 1.4), di cui è stata esaminata la capacità nel promuovere asimmetria nella reazione di epossidazione enantioselettiva di stireni.

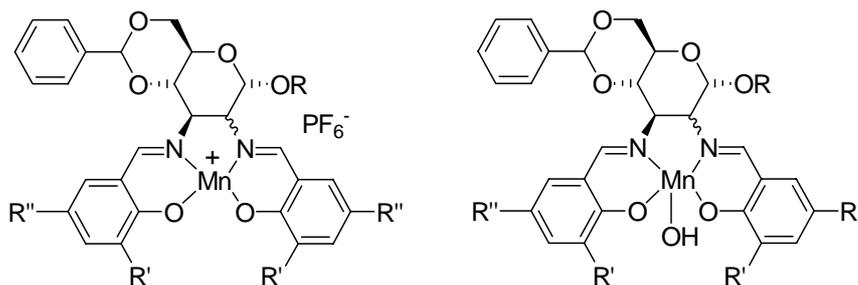


Fig. 1.4

In linea con le premesse di questi studi, tali catalizzatori sono stati anche eterogeneizzati sfruttando le posizioni 4,6 dello zucchero per ancorarli ad una matrice polimerica.

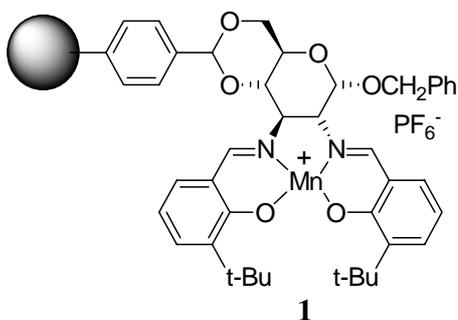


Fig. 1.5

Tali *catalizzatori omogenei supportati* (figura 1.5), preparati allo scopo di superare i tediosi problemi legati alla difficoltà di separazione del catalizzatore dai prodotti di reazione, sono stati a loro volta valutati nella medesima reazione di epossidazione in diverse condizioni ossidanti.

1.2 Risultati e discussione

1.2.1 Sintesi e caratterizzazione dei leganti

Come accennato nell'Introduzione, il primo obiettivo di questo lavoro di tesi ha riguardato la sintesi di leganti diiminici tetradentati N,N',O,O' derivati dall' α -D-glucosio (**1Ga,b-H₂** in figura 1.6) e dall' α -D-mannosio (**1Ma-H₂** in figura 1.6).

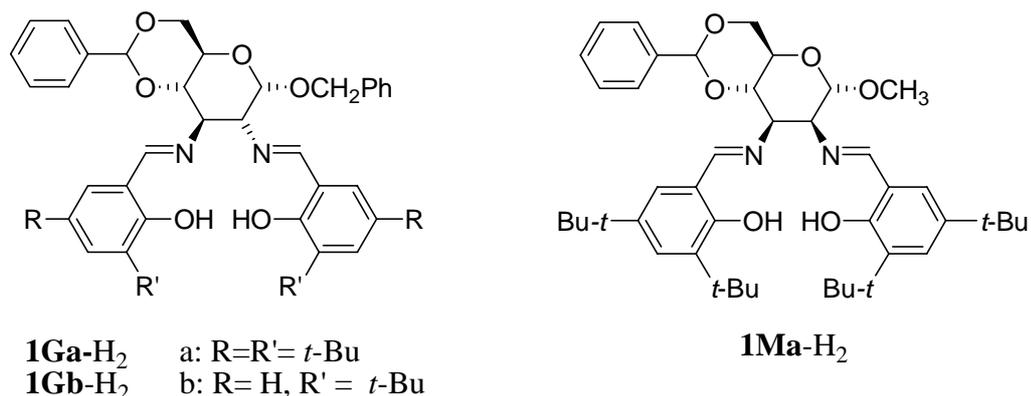


Fig. 1.6

I leganti sono identificati da un numero (**1**) riferito alla tipologia generale seguito da due lettere che indicano, rispettivamente, lo zucchero (**G**= glucosio, **M**= mannosio) ed i sostituenti sulle posizioni 3 e 5 degli anelli aromatici (**a** o **b**).

Recenti studi, effettuati nel laboratorio dove si è svolto questo lavoro di tesi, hanno evidenziato che precursori commerciali adatti alla preparazione dei leganti descritti sono rispettivamente i composti N-acetil- α -D-glucosammina (**1g**, in figura 1.7) e Me- α -D-glucoside (**1m** in figura 1.7).

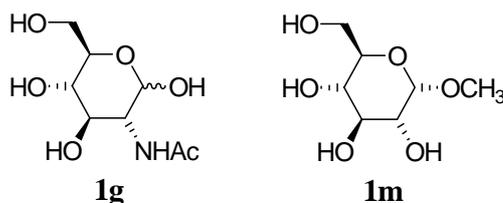
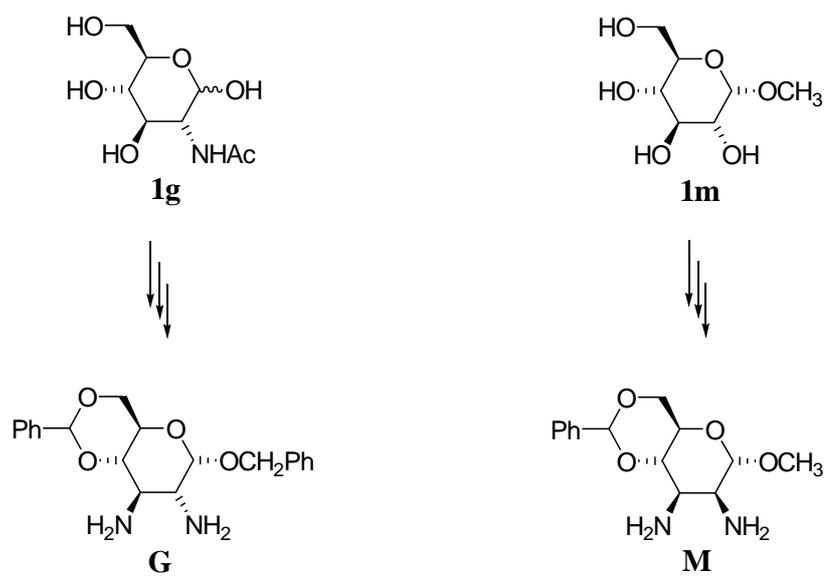


Fig. 1.7

A partire dai seguenti substrati mediante protezione dei gruppi ossidrilici in posizione 1, 4 e 6 e successiva introduzione delle funzioni azotate in posizione 2, 3 dell'anello zuccherino, è stato possibile sintetizzare i composti chiave benzil-2,3-diammino-4,6-*O*-benzilidene- α -D-glucopiranoside (**G** nello schema 1.2) e metil-2,3-diammino-4,6-*O*-benzilidene- α -D-mannopiranoside (**M**) attraverso procedure note.¹⁹



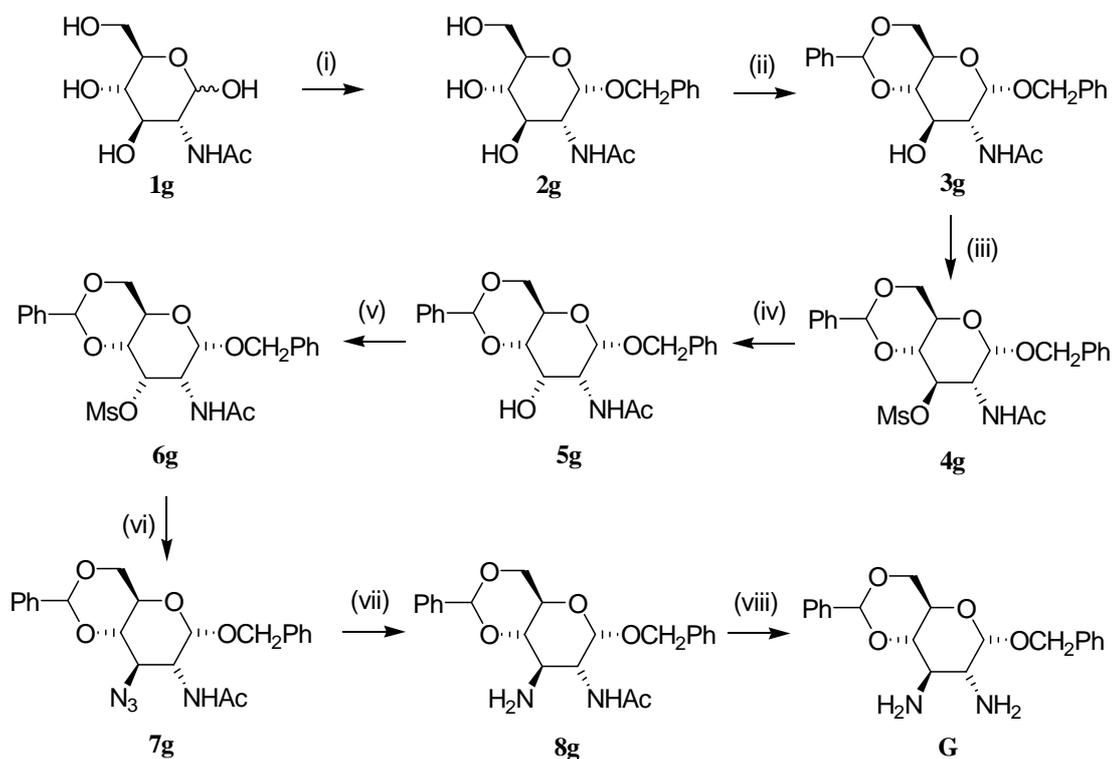
Schema 1.2

E' da sottolineare che il procedimento adottato per la sintesi di tali diammine consente di ottenere la stereochimica desiderata nel prodotto finale, come descritto dagli schemi di seguito illustrati.

In particolare la sintesi di **G** (schema 1.3) ha previsto la formazione iniziale del benzil- α -D-glucoside (**2g**) per reazione dell'*N*-acetilglucosammina (**1g**) con alcool benzilico (i). Nello stadio successivo, i gruppi ossidrilici sul C4 e C6 sono stati protetti per reazione con benzaldeide (ii) e il C3 è stato esterificato per reazione con cloruro di metansolfonile (iii). Per ottenere la stereochimica desiderata nel prodotto finale, nel passaggio seguente, è stato ripristinato il gruppo OH al C3 con configurazione invertita per trattamento con acetato di sodio (iv). Si è protetto nuovamente l'OH con un gruppo mesile (v) e per

¹⁹ (a) Gurthrie, R. D.; Murphy, D. J. *Chem. Soc.* **1965**, 6956-6960; (b) Meyer zu Reckendorf, W.; Weber, R.; Hehenberger, H. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1306-1317.

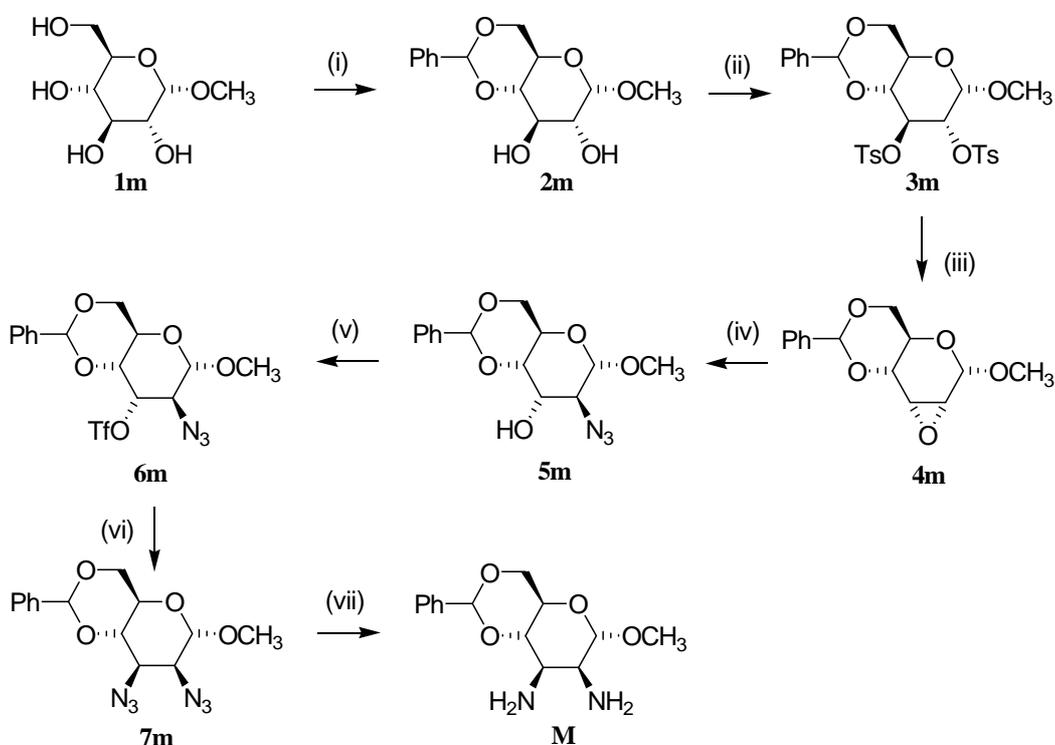
reazione con sodio azide (vi) si è avuta la formazione dell'azide sul C3, con una nuova inversione di configurazione e, pertanto, il ripristino della configurazione iniziale. L'azide è stata poi idrogenata ad ammina in presenza di palladio su carbone attivo (vii). Infine l'idrolisi della funzione ammidica sul C2 con KOH etanolico (viii) ha condotto alla diammina desiderata (**G**).



(i) alcol benzilico, (ii) benzaldeide, (iii) cloruro di metansolfonile, (iv) acetato di sodio, (v) cloruro di metansolfonile, (vi) sodioazide, (vii) H₂ / Pd su carbone attivo, (viii) idrossido di potassio.

Schema 1.3

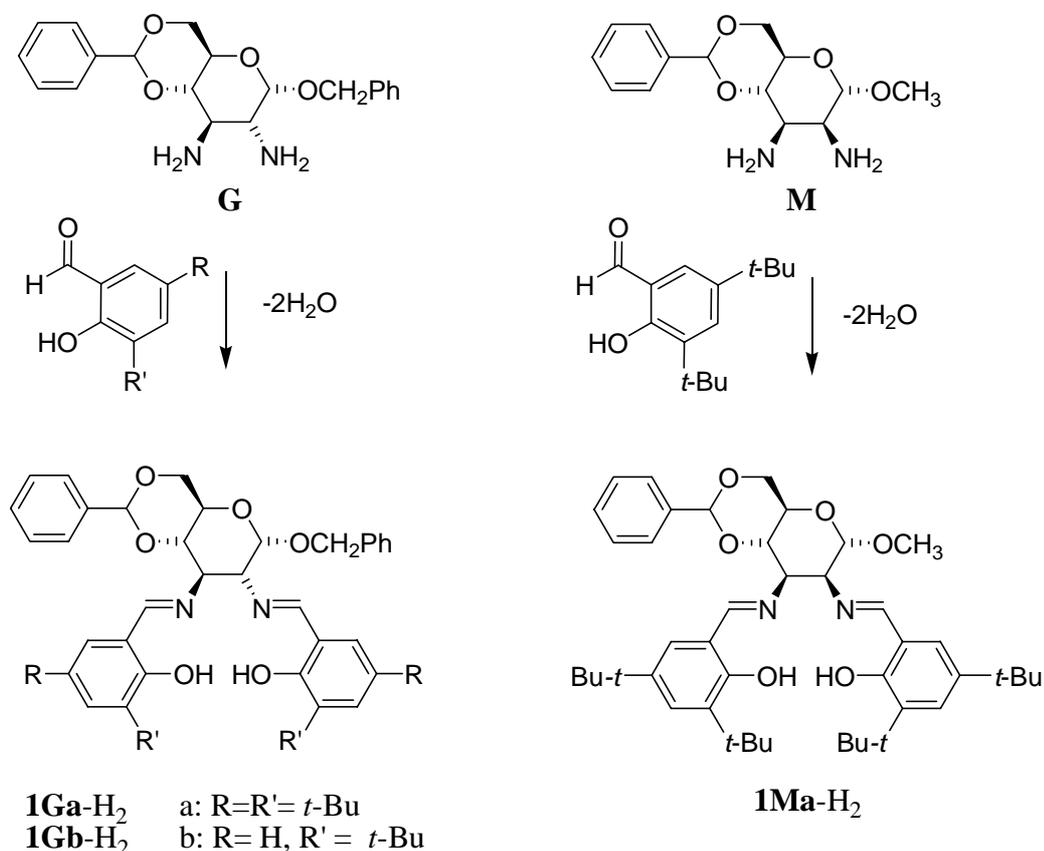
La sintesi di **M** (schema 1.4) ha previsto la protezione dei gruppi ossidrilici in posizione 4 e 6 dell'anello zuccherino per reazione con benzaldeide (i), e la funzionalizzazione in posizione 2 e 3 per reazione con cloruro di p-toluensolfonile (ii). Lo stadio successivo ha portato, per reazione con metossido di sodio (iii), ad una inversione di configurazione con formazione di un epossido in 2 e 3, dal quale, in presenza di sodio azide (iv), è stata ottenuta l'azide in 2 e il ripristino dell'OH in 3. A questo punto, per reazione dell'azide con anidride triflica (v), è stato formato il triflato in 3 che, per reazione con sodio azide (vi), ha condotto alla 2,3-diazide. Infine, l'idrogenazione in presenza di palladio su carbone attivo (vii) ha portato alla diammina **M**.



(i) benzaldeide, (ii) p-toluensolfonil cloruro, (iii) metossido di sodio, (iv) sodioazide azide, (v) anidride triflica, (vi) sodioazide, (vii) H₂ e Pd su carbone attivo

Schema 1.4

A partire dalla 2,3-gluco- e 2,3-manno-diammina (**G**, **M**), per condensazione con una 2-idrossibenzaldeide, opportunamente sostituita alle posizioni 3, 5 dell'anello aromatico, sono stati ottenuti i rispettivi leganti diiminici (**1Ga,b-H₂**, **1Ma-H₂**) (schema 1.5).



Schema 1.5

La reazione, condotta in toluene, porta, nel caso del glucosio, alla formazione di una polvere microcristallina di colore giallo in alte rese (80%), mentre per il mannosio l'aspetto è quello di un olio dello stesso colore. In entrambi i casi i prodotti ottenuti sono solubili in solventi clorurati ed in quelli aromatici, ma non in alcoli e paraffine.

In particolare la scelta di aldeidi ingombrate stericamente, quali la 3,5-di-*t*-Bu-2-idrossibenzaldeide e la 3-*t*-Bu-2-idrossibenzaldeide, è stata dettata dalla volontà di studiare l'effetto dell'ingombro sterico relativamente al processo enantioselettivo che si intende promuovere.

La caratterizzazione dei leganti è stata effettuata mediante spettroscopia NMR, IR ed analisi elementare.

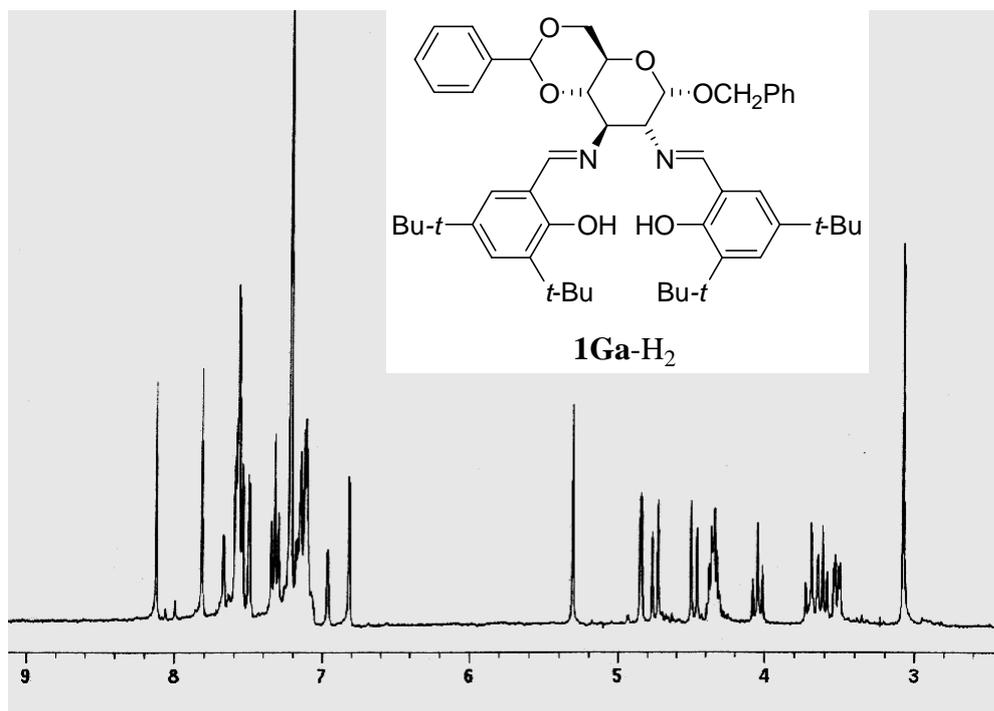
Gli spettri NMR sono stati registrati in deutero benzene a causa dell'instabilità dei leganti in solventi clorurati. L'acidità del deutero cloroformio, infatti, porta all'idrolisi dei legami imminici come evidenziato dalla comparsa, negli spettri ^1H NMR, dei segnali appartenenti all'aldeide libera.

Si possono fare alcune osservazioni rilevanti relativamente alle caratterizzazioni effettuate:

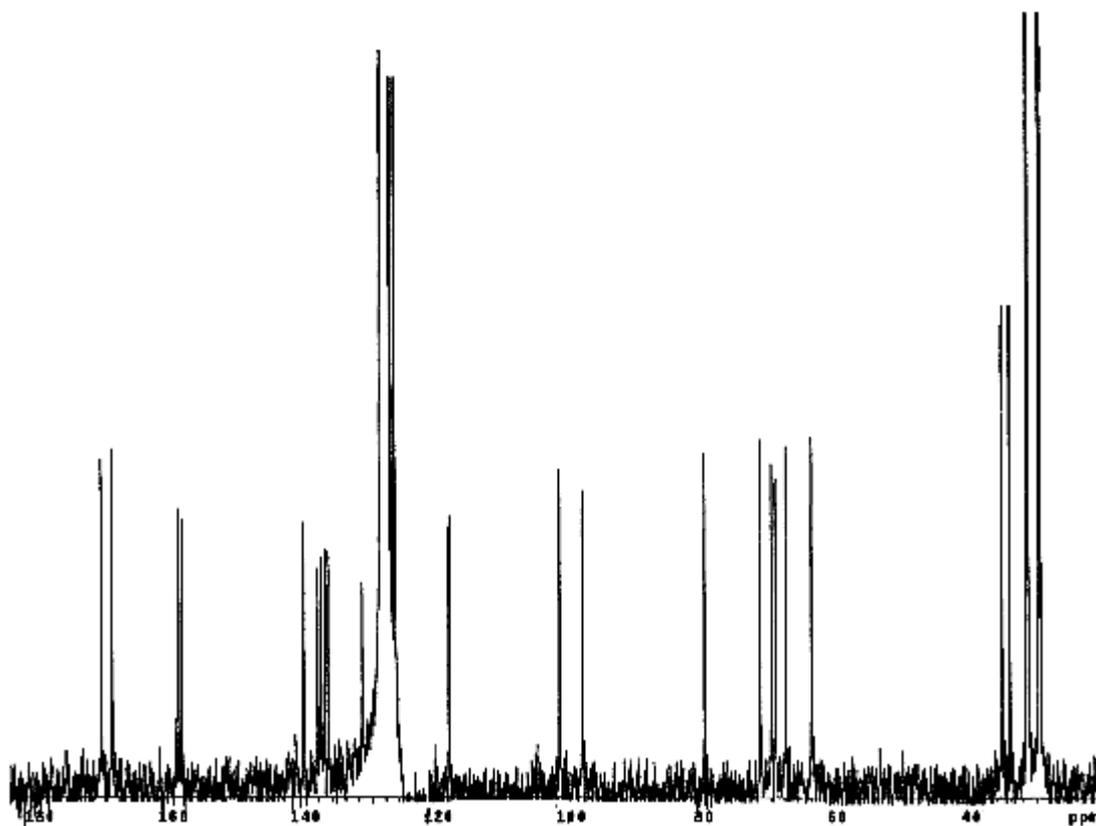
- 1) La presenza di due singoletti nello spettro ^1H NMR nella regione tra 7.8 e 9 ppm, attribuibili ai protoni $\text{CH}=\text{N}-$, è indice della formazione delle diimmine.
- 2) L'identità degli zuccheri nei prodotti finali è stata confermata sulla base del pattern di segnali tipici per il mannosio ed il glucosio, rispettivamente. Nel caso dei derivati del mannosio, la costante di accoppiamento $J_{\text{H}_2-\text{H}_3}$ ha un valore di 4.0 Hz, in accordo con l'arrangiamento assiale-equatoriale dei protoni coinvolti. Invece nel glucosio tale valore sale a 9.3 Hz, tipico della geometria trans-diassiale dei protoni coinvolti.
- 3) Il segnale $-\text{OH}$ si distingue tra 14 e 16 ppm.
- 4) I segnali oltre i 165 ppm nello spettro ^{13}C NMR sono diagnostici della formazione dei legami imminici.
- 5) La banda di assorbimento a circa 1630 cm^{-1} nello spettro IR registrato in vasellina è attribuibile allo stretching del gruppo $\text{C}=\text{N}$.

A conferma di quanto detto sono di seguito riportati gli spettri ^1H , ^{13}C NMR e IR di un legante rappresentativo (**1Ga-H₂**).

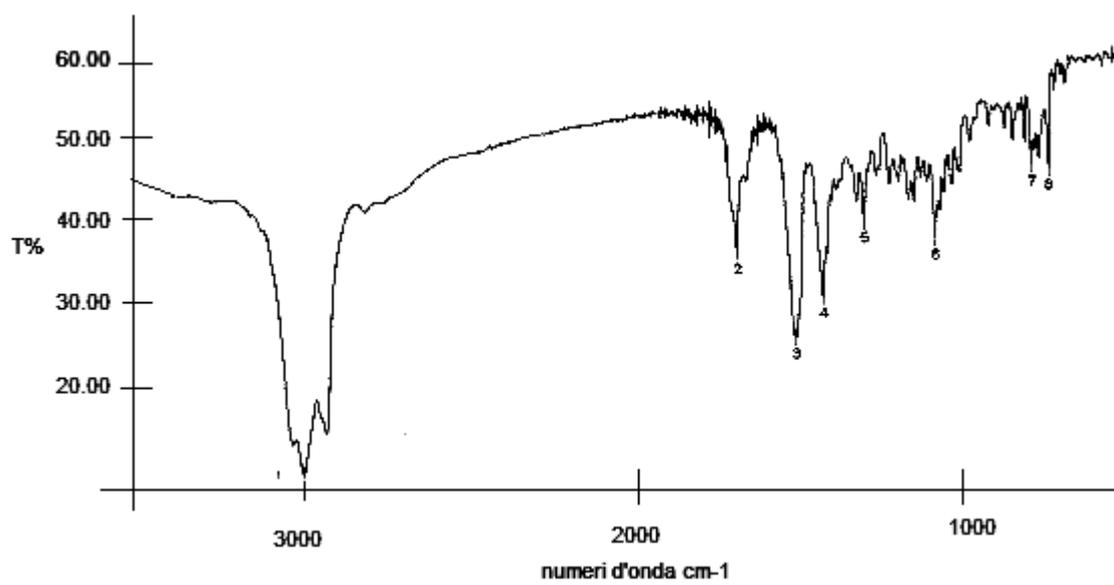
Spettro ^1H NMR del legante **1Ga-H₂**



Spettro ^{13}C NMR del legante **1Ga-H₂**



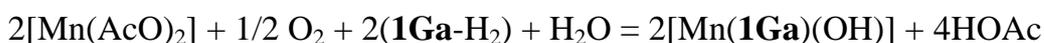
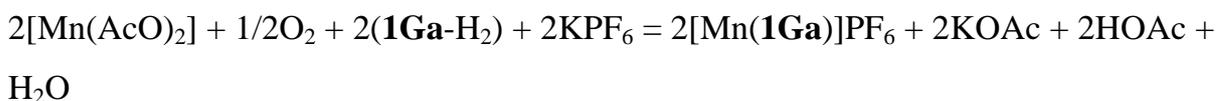
Spettro IR del legante **1Ga-H₂**



1.2.2 Sintesi e caratterizzazione dei complessi

Le proprietà coordinanti dei nuovi leganti (**1Ga,b-H₂** e **1Ma-H₂**) sono state verificate attraverso la sintesi di complessi di Mn(III): la configurazione del C2 e del C3 dell'anello zuccherino è tale da consentire la coordinazione di entrambi gli atomi di azoto ad un centro metallico e la formazione di un anello a cinque termini.

La sintesi dei complessi²⁰ è stata effettuata a partire dai leganti per reazione con Mn(AcO)₂ secondo le stechiometrie di seguito riportate:



In particolare sono stati preparati tre complessi cationici con formula [Mn(**1Ga**)]PF₆, [Mn(**1Gb**)]PF₆ e [Mn(**1Ma**)]PF₆ (figura 1.8), e due complessi neutri, [Mn(**1Ga**)OH] e [Mn(**1Ma**)OH] (figura 1.9), dove **1G** e **1M** indicano, rispettivamente, i leganti derivati dal glucosio e dal mannosio, doppiamente deprotonati in relazione alla coordinazione con il centro metallico.

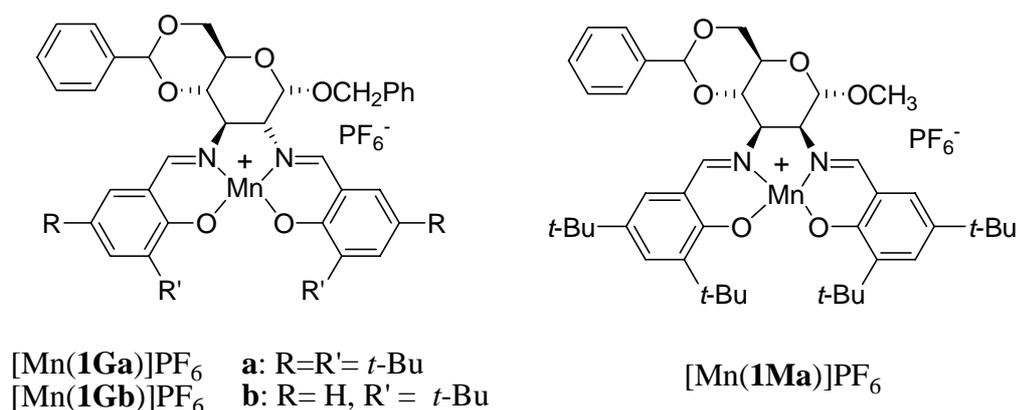


Fig. 1.8

²⁰ (a) Adam, W.; Stegmann, R. V.; Saha-Möllner, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2097-2103; (b) Jacobsen, E. N.; Larrou, J. F.; Gao, Y.; Hong, Y.; Nie, X.; Zepp, C. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939-1942.

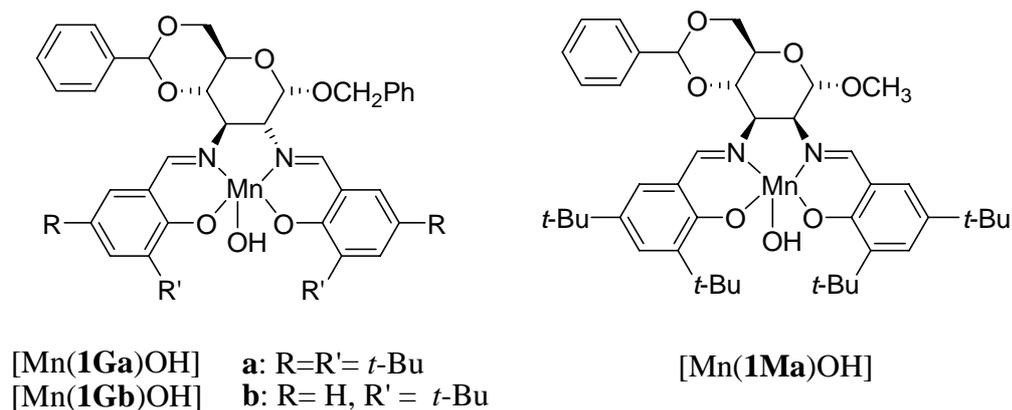


Fig. 1.9

I complessi ottenuti sono stati isolati come solidi di colore marrone scuro e sono risultati solubili in solventi clorurati, acetone e idrocarburi aromatici.

I complessi di Mn(III), essendo paramagnetici, non possono essere analizzati facilmente mediante spettroscopia di risonanza magnetica nucleare. Pertanto la caratterizzazione è stata effettuata mediante spettroscopia IR in vasellina, spettrometria di massa e misure di conducibilità.

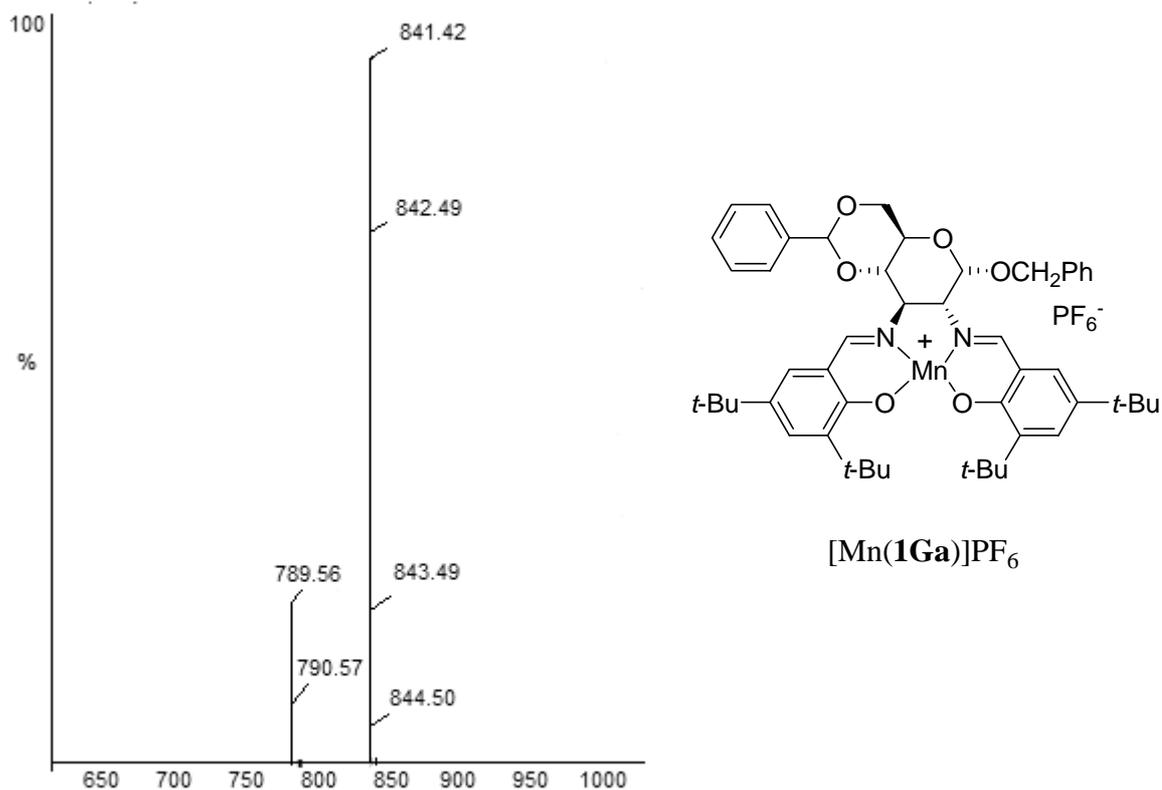
Anche in questo caso è possibile fare delle considerazioni di carattere generale:

- 1) La coordinazione delle diimine al centro metallico sposta, nello spettro IR, la frequenza di *stretching* del legame C=N a valori più bassi (1600-1610 cm^{-1}).
- 2) Il segnale a circa 840 cm^{-1} nello spettro IR è diagnostico della presenza del gruppo PF_6^- mentre la banda a circa 3570 cm^{-1} è relativa al gruppo ossidrilico, ove presente.
- 3) Nello spettro di massa dei complessi cationici (electrospray positivo) l'unico picco di frammentazione presente è quello relativo alla perdita del metallo mentre negli spettri dei complessi neutri la prima frammentazione riguarda la perdita dell'ossidrile.
- 4) La conducibilità molare delle specie cationiche in diclorometano è compresa in un *range* di 20-25 $\text{S}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$, a conferma che tali complessi presentano un rapporto anione:catione di 1:1.²¹ Al contrario, le idrossospecie neutre non presentano conducibilità apprezzabile nello stesso solvente.

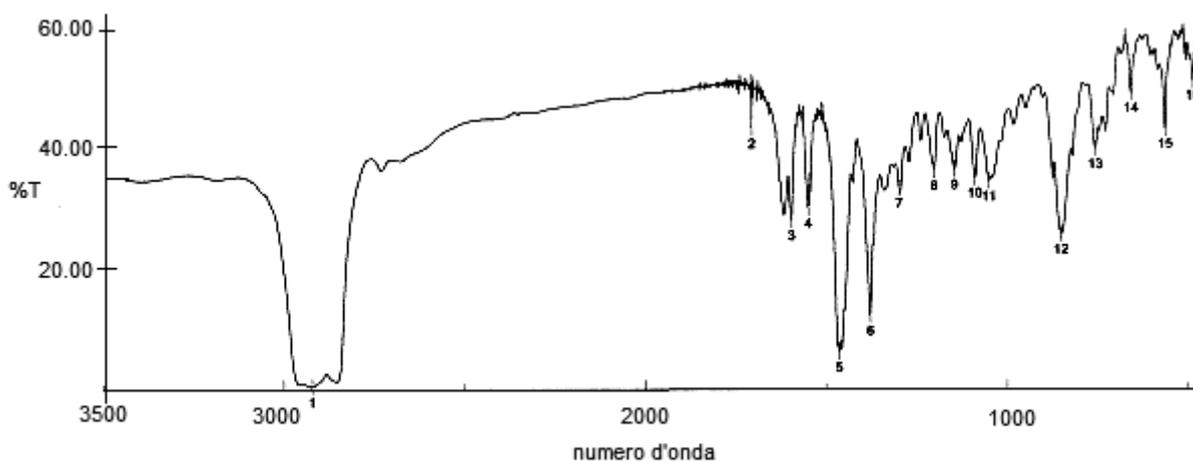
²¹ Geary, W. J. *Coord. Chem. Rev.* **1997**, 7, 81-122.

A conferma di quanto detto sono di seguito riportati gli spettri IR e di massa di un complesso rappresentativo ([Mn(**1Ga**)]PF₆).

Spettro di massa del complesso [Mn(**1Ga**)]PF₆ (electrospray-positivo)



Spettro IR del complesso [Mn(**1Ga**)]PF₆

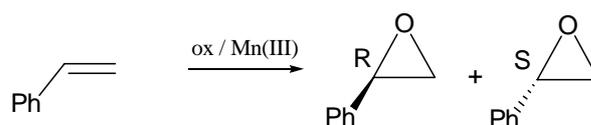


1.3 Applicazione catalitica dei complessi: *reazione di epossidazione di stireni*

1.3.1 Considerazioni generali

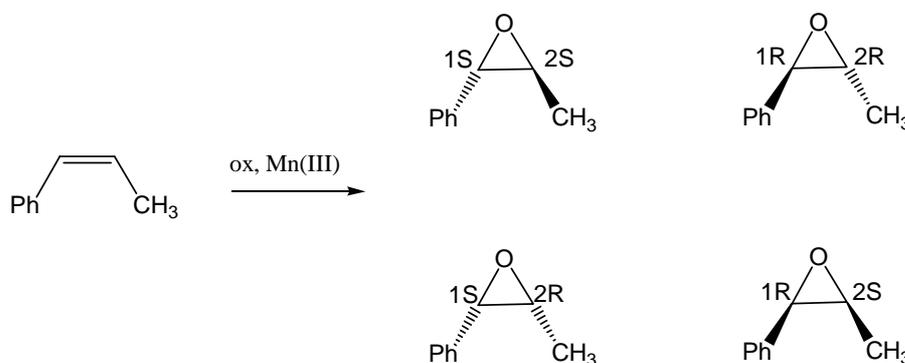
I complessi di Mn(III) descritti sono stati esaminati nella reazione di epossidazione dello stirene e del *cis*- β -metilstirene.

La reazione di epossidazione conduce, nel caso dello stirene, alla formazione di due epossidi in relazione enantiomerica (schema 1.6).



Schema 1.6

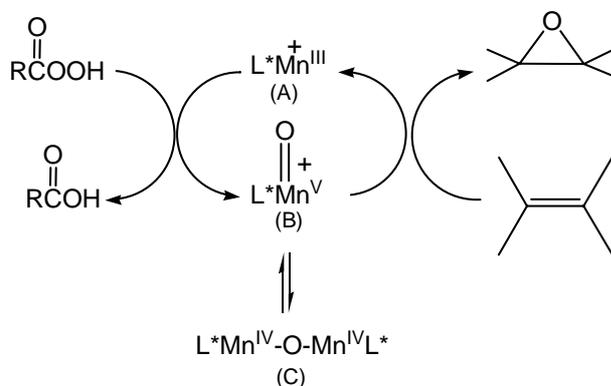
Nel caso del *cis*- β -metilstirene, invece, si possono ottenere quattro stereoisomeri, ovvero due coppie di enantiomeri, rispettivamente gli isomeri *cis* e gli isomeri *trans* (schema 1.7).



Schema 1.7

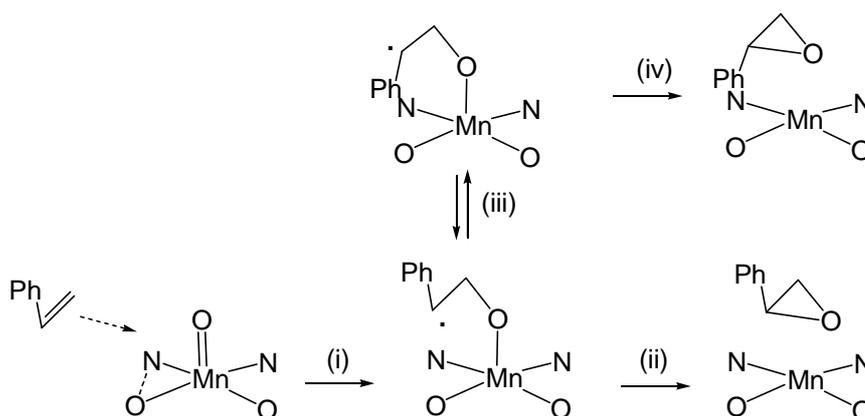
Il meccanismo ipotizzato per questa reazione (schema 1.8) prevede la formazione iniziale di una specie ossoattiva di Mn(V) (B) per reazione del catalizzatore di Mn^{III} (A) con l'ossidante. La specie (B) potrebbe evolvere nel complesso dimerico di Mn^{IV} (C) inibendo così la formazione del prodotto, ma le condizioni di reazione sfavoriscono tale

equilibrio. Il successivo avvicinamento dell'olefina all'ossospecie di Mn(V) porta alla formazione dell'eossido.



Schema 1.8

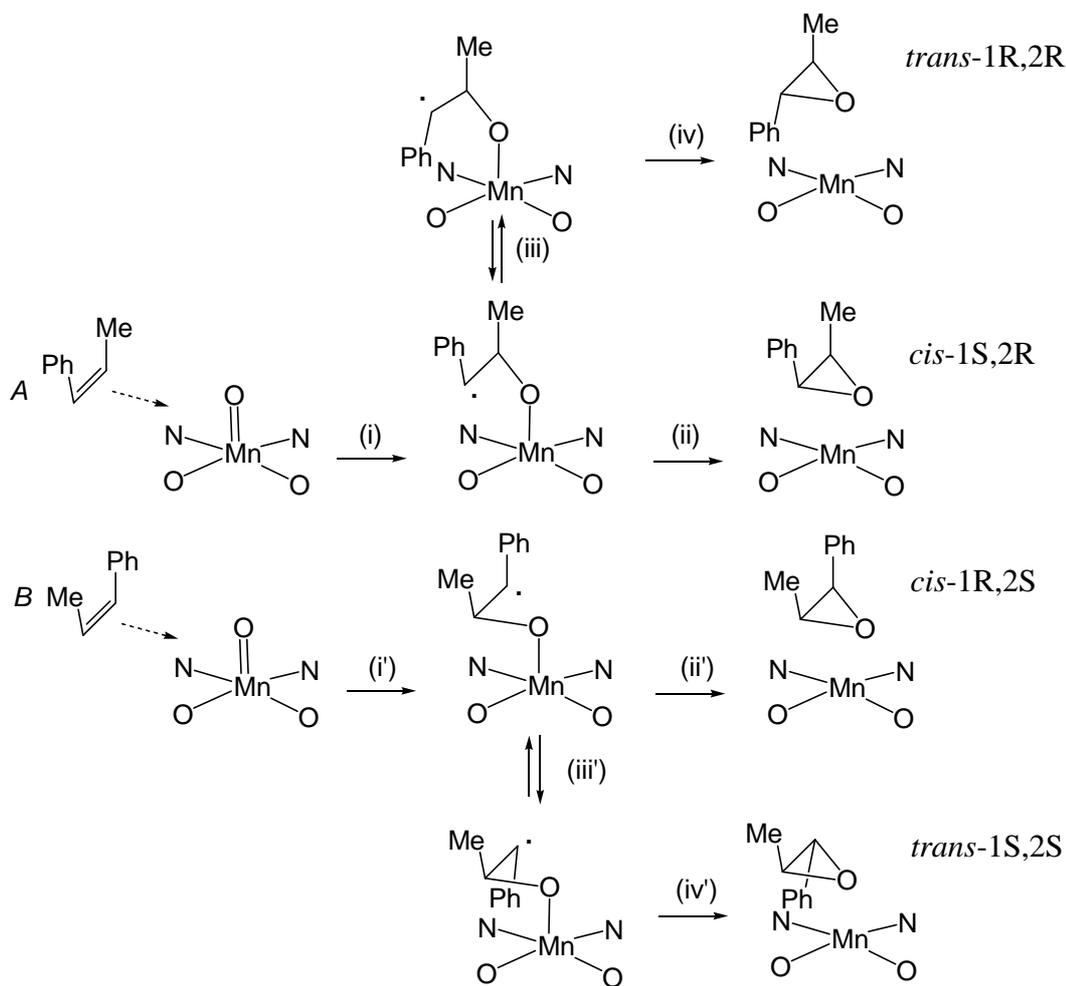
I fattori che regolano la selettività della reazione sono stati oggetto di approfonditi studi teorici.^{18, 22} Si ritiene che il doppio legame dell'alchene si avvicini al legame Mn=O nella stessa direzione del vettore N...O del legante tetradentato. Quindi nel caso dello stirene: si ha dapprima la formazione di un radicale benzilico per attacco ((i) nello schema 1.9) dell'olefina all' atomo di ossigeno legato al metallo e la successiva chiusura dell'anello (ii) conduce alla formazione del prodotto. Se questo stadio è anticipato da rotazione (iii) lungo il legame C-C dell'intermedio, allora la chiusura (iv) porta alla formazione dell'altro enantiomero.



²² (a) Dalton, C.T.; Ryan, M.K.; Wall, V.M.; Bousquot, C.; Gilleany, D.J. *Topics in Catalysis* **1998**, *5*, 75-91; (b) Katsuki, T. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **1996**, *113*, 87-107; (c) Jacobsen, E.N. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, vol. 12 (Eds: G. Wilkinson, F.G.A. Stone, E.W. Abel, L.S. Hegeudus), Pergamon, New York, **1995**, Chap. 11.1.

Schema 1.9

Nel caso del *cis*- β -metilstirene, invece, la situazione è leggermente più complessa (schema 1.10).



Schema 1.10

Infatti, l'alkene può avvicinarsi al centro metallico con ciascuna delle due facce prochirali (A o B), originando, nei due casi, prodotti *cis* in relazione enantiomerica, rispettivamente attraverso i cammini (i)-(ii) per una faccia, e (i')-(ii') per l'altra. Anche in questo caso però, le chiusure dell'anello epossidico possono essere anticipate da una rotazione (iii e iii') lungo l'asse di legame C-C, situazione che consente la formazione degli isomeri *trans* (iv e iv').

In base ai meccanismi illustrati, è possibile quindi affermare che, nel caso dello stirene, l'enantioselettività dipenda dalla velocità di chiusura dell'intermedio radicalico (iv e ii

nello schema 1.9) mentre per quanto riguarda il *cis*- β -metilstirene, la formazione dell'intermedio radicalico regola l'enantioselettività (i e i' nello schema 1.10) e la velocità di chiusura dell'anello la formazione degli isomeri *cis* e *trans* (iv-ii e iv'-ii' nello schema 1.10).

Come già accennato, particolarmente efficaci nell'indurre stereoselezione in questo tipo di reazione, sono i complessi di Mn (I e II in figura 1.10) contenenti i leganti (S,S)I e (S,S)II, descritti da Jacobsen e Katsuki.¹⁵

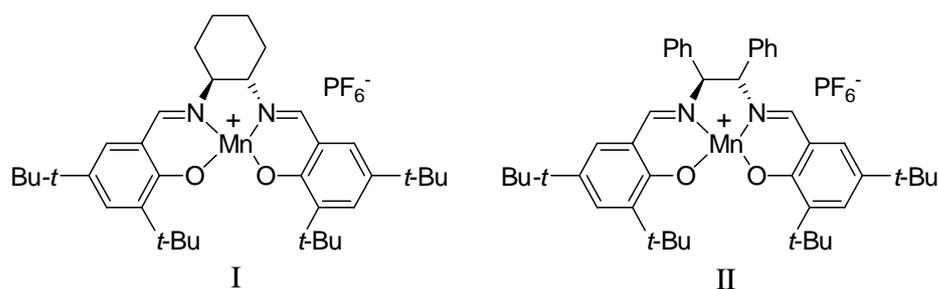


Fig. 1.10

L'elevata enantioselettività nei confronti del *cis*- β -metilstirene mostrata da questi complessi trae origine sia dalla presenza di un ponte diiminico chirale a simmetria C_2 responsabile di un particolare ripiegamento del legante intorno al centro metallico, sia dalla presenza di sostituenti ad elevato ingombro sterico (gruppi *t*-butilici) sulle posizioni 3,5 e 3',5' degli anelli aromatici. Entrambi questi fattori sono in grado di favorire selettivamente una sola direzione di avvicinamento ((i) in figura 1.11 a) e, allo stesso tempo, portano alla selezione solo di una delle due facce prochirali del *cis*- β -metilstirene (figura 1.11 b). Infatti, l'avvicinamento dell'altra faccia è ostacolato da contatti sterici sfavorevoli tra il fenile sul doppio legame e gli stessi sostituenti sugli anelli aromatici (figura 1.11 c).

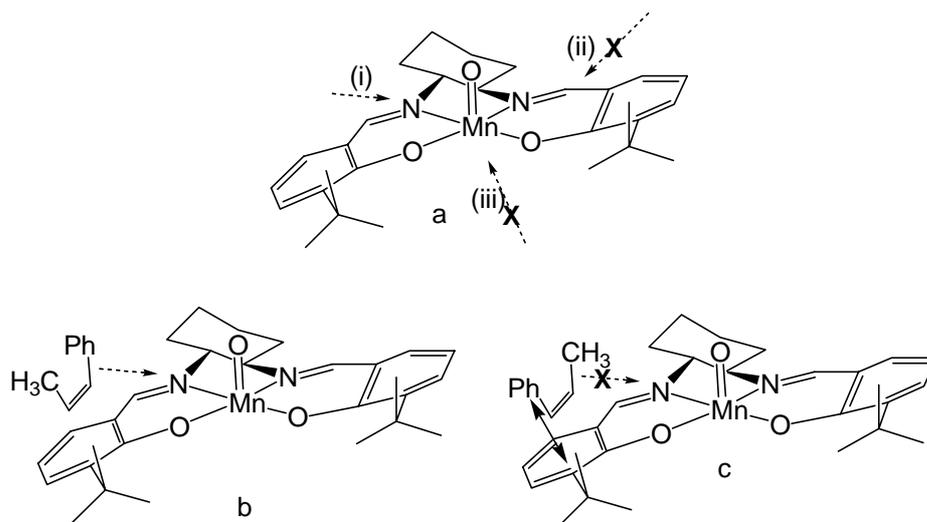


Fig. 1.11

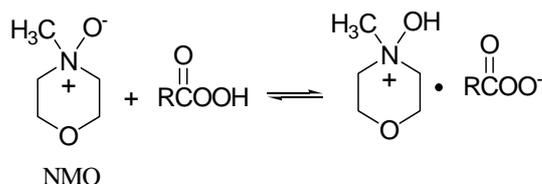
1.3.2 Prove catalitiche

La reazione è stata condotta secondo le condizioni descritte da Jacobsen,²³ ovvero utilizzando acido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) come ossidante organico, in presenza dell'*N*-metilmorfolina-*N*-ossido (NMO) in qualità di additivo, in diclorometano anidro, a 195K, con un rapporto substrato/catalizzatore di 25/1. L'acido *m*-CPBA è un ossidante organico che permette di raggiungere, rispetto ai comuni ossidanti inorganici solubili in acqua (ipoclorito o acqua ossigenata), temperature più basse, migliorando così la stereoselettività della reazione. Nello specifico l'abbassamento della temperatura influenza lo *step* di chiusura dell'anello in quanto rallenta la rotazione nella specie radicalica intorno al legame C-C ((iii) nello schema 1.9; (iii) e (iii') nello schema 1.10).

Un altro fattore che influenza la stereoselettività della reazione è la presenza dell'NMO. In assenza dell'additivo, infatti, l'acido *m*-cloroperbenzoico potrebbe ossidare direttamente l'olefina portando alla formazione di una miscela racemica. Al contrario, in CH₂Cl₂, l'additivo forma un sale 1:1 con l'acido *m*-CPBA (schema 1.11) che risulta inattivo nei confronti del substrato ma capace di cedere un atomo di ossigeno al Mn^{III} per formare la specie ossoattiva di Mn^V ((B) nello schema 1.8).

²³

Palucki, M.; Pospisil, P. J.; Zhang, W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9333-9334.



Schema 1.11

Inoltre l'additivo evita la formazione di specie dimeriche di Mn(IV) ((C) nello schema 1.8) le quali non sono in grado di promuovere la reazione di epossidazione. L'effetto dell'NMO è infatti quello di spostare l'equilibrio della reazione verso la formazione della specie attiva.

I risultati relativi alla reazione di epossidazione sono riportati in tabella.

Catalizzatore	Substrato	Tempo (min)	Conversione (%)	Selettività (<i>cis/trans</i>)	Ee (%)
[Mn(1Ga)]PF ₆	<i>cis</i> -β-metilstirene	30	99	95/5	86(<i>1S,2R</i>)
[Mn(1Ga)](OH)	<i>cis</i> -β-metilstirene	180	84	94/6	86(<i>1S,2R</i>)
[Mn(1Gb)]PF ₆	<i>cis</i> -β-metilstirene	30	99	94/6	86(<i>1S,2R</i>)
[Mn(1Ma)]PF ₆	<i>cis</i> -β-metilstirene	180	59	80/20	50(<i>1R,2S</i>)
[Mn(1Ma)](OH)	<i>cis</i> -β-metilstirene	180	36	80/20	0
[Mn(1Ga)]PF ₆	Stirene	30	99	--	45 (<i>S</i>)
[Mn(1Ga)](OH)	Stirene	30	99	--	50 (<i>S</i>)
[Mn(1Gb)]PF ₆	Stirene	30	99	--	54 (<i>S</i>)
[Mn(1Ma)]PF ₆	Stirene	180	97	--	32 (<i>R</i>)
[Mn(1Ma)](OH)	Stirene	30	99	--	30 (<i>R</i>)

Tabella 1.2

L'eccesso enantiomerico è stato valutato mediante spettroscopia NMR per aggiunta del reagente di shift Eu(hfc)₃ (Europio tris [3-(ept-fluoro-propilidrossi-metilene)-(+)-canforato]). Tale sale crea delle induzioni diastereoisomeriche in grado di discriminare gli enantiomeri. A titolo di esempio sono state selezionate le porzioni di due spettri, relativi alla reazione di epossidazione del *cis*-β-metilstirene, registrati, il primo (A) in assenza e il secondo (B) in presenza del reagente di shift (figura 1.12).

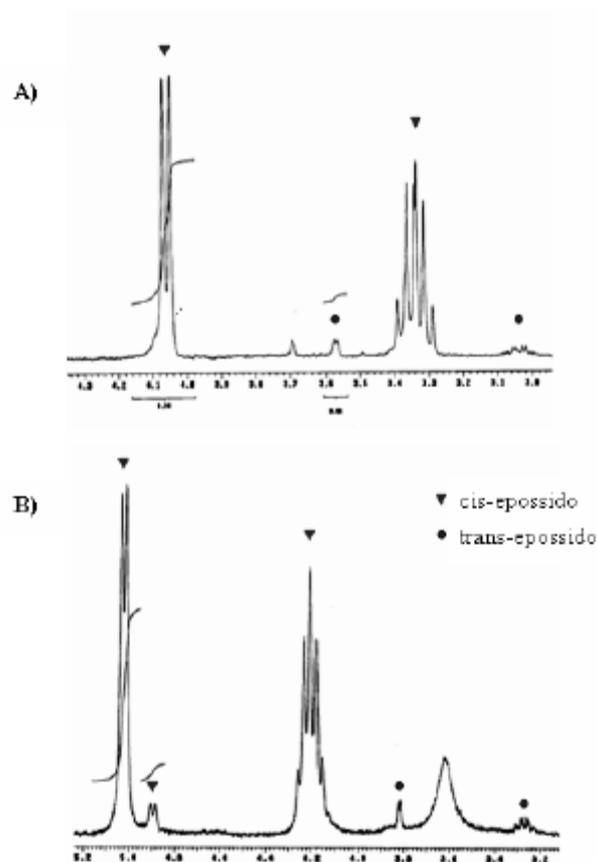


Fig. 1.12

La configurazione assoluta degli epossidi è stata determinata confrontando i segnali ottenuti con quelli di epossidi otticamente puri a configurazione nota. Le rese sono state calcolate in termini di percentuale di conversione confrontando, nello spettro NMR, gli integrali relativi ai segnali dei reagenti con quelli dei prodotti.

L'epossidazione del *cis*- β -metilstirene, promossa dai catalizzatori derivati dal glucosio (1-3, in tabella 1.2), ha dato risultati molto soddisfacenti portando ad un'alta percentuale di conversione (99% entro 30 minuti), un rapporto *cis/trans* di 95/5, e un buon eccesso enantiomerico (86%) a favore dell'eossido *cis* avente configurazione (*1S,2R*). Per quanto riguarda l'eossido *trans* la bassa concentrazione dello stesso ha impedito il calcolo dell'ee che si ritiene non essere sostanzialmente dissimile a quello ottenuto per l'isomero *cis* considerando che l'area del picco dell'enantiomero meno abbondante non è apprezzabile.

L'uso dei catalizzatori derivati dal mannosio [Mn(**1Ma**)(OH)]e [Mn(**1Ma**)]PF₆ (4 e 5, in tabella 1.2), ha portato, invece, a risultati meno soddisfacenti di quelli ottenuti utilizzando i complessi derivati dal glucosio, sia in termini di percentuale di conversione

(rispettivamente, 36% e 59% entro 180 minuti), sia in termini di selettività: il rapporto cis/trans è, infatti, sceso a valori di 80/20 e l'enantioselettività si è abbassata drasticamente (0% e 50% di ee rispettivamente). Inoltre, il legante derivato dal mannosio induce una selettività opposta rispetto al corrispondente legante derivato dal glucosio. Tali differenze non sono inaspettate poiché l'ottenimento di alti eccessi enantiomerici è connesso, come discusso prima, alla presenza di un ponte diiminico chirale con una simmetria locale C_2 .

Queste condizioni sono pienamente soddisfatte nei complessi derivati dal glucosio, dove la disposizione degli atomi di azoto è tale da conferire al legante una pseudo simmetria C_2 . Al contrario nel caso del mannosio, l'inversione di configurazione sul carbonio in posizione 2 determina una differente geometria locale, che risulta meno adatta a promuovere asimmetria nella reazione (figura 1.13).

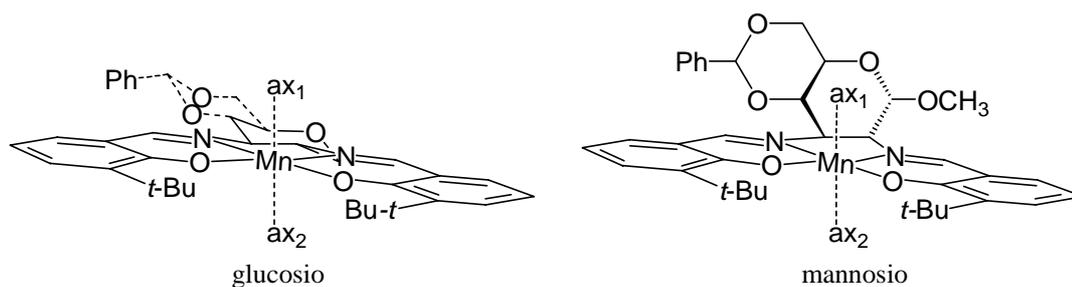


Fig. 1.13

Appare anche evidente come i catalizzatori derivati dal glucosio ([Mn(**1G**)PF₆] in figura 1.14) mimino efficacemente il catalizzatore di Jacobsen derivato dall'1,2-(S,S)-cicloesandiammina (figura 1.14).

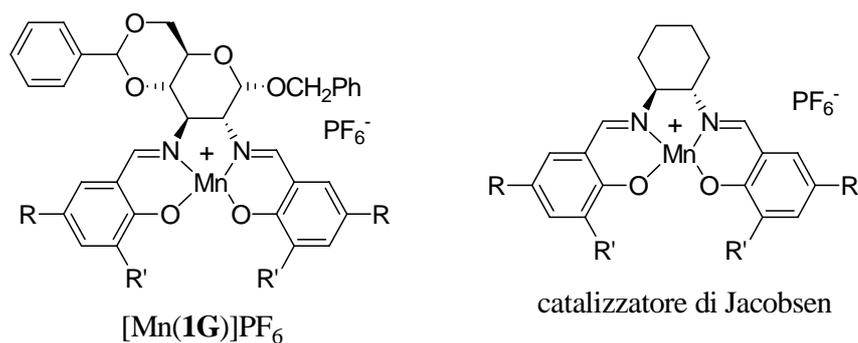


Fig. 1.14

In accordo con esso conducono ad un epossido principale di configurazione (*1S,2R*) ed a un eccesso enantiomerico simile (86%). Infatti a parità di condizioni il catalizzatore di Jacobsen conduce ad un ee dell'89%.²³

I complessi cationici e neutri derivati dal glucosio ([Mn(**1Ga,b**)]PF₆, [Mn(**1Ga**)(OH)]) hanno inoltre esibito selettività simile (1-3 in tabella 1.2) mentre quelli derivati dal mannosio ([Mn(**1Ma**)]PF₆, [Mn(**1Ma**)(OH)]) hanno portato a risultati differenti. Nello specifico il complesso cationico [Mn(**1Ma**)](PF₆) ha condotto ad una selettività moderata (4, in tabella 1.2), mentre il complesso neutro [Mn(**1Ma**)(OH)] ha portato alla formazione di una miscela racemica (5, in tabella 1.2). Ciò potrebbe essere una conseguenza della diversa simmetria locale originata dai due anelli zuccherini intorno al centro metallo. Nel complesso derivato dal glucosio la pseudo-simmetria *C*₂ che si riscontra rende i siti assiali attivi (*ax*₁ e *ax*₂, figura 1.13) quasi equivalenti e, quindi, l'enantioselettività non cambia se una delle posizioni è occupata da un legante OH. Questo non è vero nei complessi derivati dal mannosio, in quanto l'assenza della locale simmetria *C*₂ determina una differenza sostanziale tra le posizioni assiali. In questo caso, la bassa enantioselettività, ottenuta con il complesso [Mn(**1Ma**)(OH)], è forse dovuta ad una preferenziale coordinazione del gruppo ossidrilico al sito apicale dove la discriminazione chirale è più efficace rendendo libero il sito meno discriminante.

Per quanto riguarda lo stirene, l'eossidazione procede in tutti i casi con un'alta percentuale di conversione (99%) (6-10, in tabella 1.2). L'eccesso enantiomerico più alto (54%, per l'enantiomero a configurazione *S*) è stato raggiunto usando il complesso [Mn(**1Gb**)]PF₆, mentre con i catalizzatori [Mn(**1Ga**)]PF₆ e [Mn(**1Ga**)(OH)] è stata riscontrata una lieve riduzione dell'enantioselettività (50% di ee e 45%, rispettivamente).

Come atteso i complessi del mannosio hanno una bassa selettività e inducono una preferenziale formazione dell'enantiomero a configurazione opposta (ee 30% e 32%, rispettivamente, per $[\text{Mn}(\mathbf{1Ma})]\text{PF}_6$ e $[\text{Mn}(\mathbf{1Ma})(\text{OH})]$). Questi risultati sono in pieno accordo con i dati riportati in letteratura,¹⁸ in quanto l'ossidazione di olefine terminali, promossa da complessi Mn-*salen*, procede con ee moderati. Per esempio, sotto le stesse condizioni sperimentali, il catalizzatore di Jacobsen (figura 1.14) con (R=R'= *t*-Bu) promuove l'eossidazione dello stirene con un eccesso enantiomerico del 56%.

1.4 Ancoraggio dei catalizzatori a supporti solidi

1.4.1 Introduzione

Nonostante le straordinarie, ed attualmente uniche, potenzialità offerte dalla catalisi omogenea e menzionate precedentemente, va comunque considerato che l'applicazione di processi catalitici omogenei a livello industriale è tuttora fortemente limitata dai tediosi problemi legati alla separazione dei prodotti di reazione dal catalizzatore e dalla conseguente difficoltà di riciclare quest'ultimo.

Infatti, i trattamenti termici e chimici necessari allo scopo comportano spesso la degradazione del catalizzatore rendendo difficile la reiterazione del processo ed abbassando la resa nei prodotti. Ancora, i necessari stadi aggiuntivi di separazione aumentano i costi di produzione e determinano notevole consumo di energia, limitando, quindi, lo sviluppo di processi industriali.

Alla luce di quanto precedentemente detto e dei promettenti risultati ottenuti nell'epossidazione di stireni in presenza di catalizzatori di Mn(III) derivati dal glucosio, si è proceduto all'eterogeneizzazione di uno dei catalizzatori precedentemente descritti.

L'allontanamento dei catalizzatori omogenei dall'ambiente di reazione richiedeva, infatti, una separazione cromatografia su silice, che comportava la perdita totale del catalizzatore nella fase stazionaria.

L'eterogeneizzazione del catalizzatore può consentire, in tal caso, la semplice separazione dai prodotti di reazione per filtrazione ed offrire la possibilità di un suo eventuale riciclo.

A tale proposito, molti studi riportati in letteratura testimoniano l'esistenza di diverse strategie che consentono l'immobilizzazione del catalizzatore in una fase diversa da quella contenente i prodotti. Alcuni metodi ad es. sfruttano processi in doppia fase liquido-liquido²⁴ oppure la possibilità di ancorare il catalizzatore ad una matrice solida di natura organica o inorganica.²⁵ In queste condizioni, il catalizzatore può essere allontanato dai prodotti di reazione attraverso una semplice separazione di fase.

²⁴ Clark, J. ; Macquarrie, D. *Handbook of Green Chemistry and Technology* **2002** Blackwell Science Ltd, Oxford.

²⁵ (a) Mastroilli, P.; Nobile, C.F. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 377-395; (b) McMorn, P.; Hutchings, G. J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 108; (c) Kobayashi, S.; Akiyama, R. *Chem. Commun.* **2003**, 449-460; (d) Choplin, A.; Quignard, F. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178-180*, 1679.

Di particolare interesse in questo contesto è l'ancoraggio a supporti solidi di catalizzatori omogenei tradizionali. A tale proposito in letteratura²⁵ sono descritte diverse metodologie che prevedono l'uso, come matrici solide, di materiali inorganici, polimeri organici, dendrimeri e membrane.

In tutti i casi i supporti devono presentare alcuni requisiti essenziali per essere adeguati allo scopo: inerzia nei confronti di molti reagenti, scarsa acidità o basicità (che potrebbe promuovere reazioni secondarie), buona stabilità termica, elevata area superficiale.

Inoltre, è auspicabile che l'ancoraggio alla superficie solida non influenzi sensibilmente l'intorno di coordinazione del metallo né dal punto di vista chimico, né dal punto di vista stereochimico. Ciò può essere realizzato attraverso diversi modi:

- a) incapsulando il catalizzatore nelle cavità di un solido organico od inorganico poroso (figura 1.15):

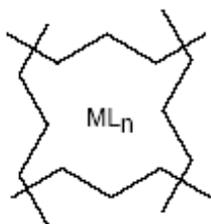


Fig. 1.15

- b) "immobilizzando" il catalizzatore omogeneo in un film di solvente (non volatile o idrofilo) depositato su un solido, mentre reagenti e prodotti sono o in fase gassosa o in un secondo solvente non miscibile con il primo (figura 1.16):

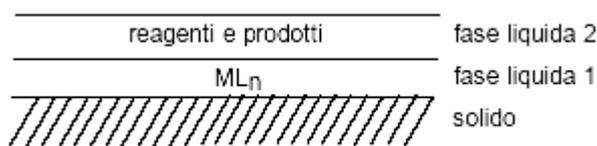


Fig. 1.16

- c) supportando i catalizzatori su superfici solide in possesso di gruppi utili per realizzare l'ancoraggio. In questo caso, tra i solidi inorganici sono privilegiate la silice, l'allumina e le zeoliti, mentre copolimeri di stirene e divinilbenzene dotati di opportuni gruppi coordinanti sono matrici di elezione tra i materiali organici (figura 1.17).

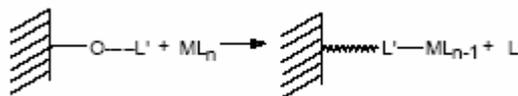


Fig. 1.17

Nel caso specifico dei complessi metallo-salen si procede, generalmente, all'immobilizzazione degli stessi su supporti eterogenei. Tipicamente²⁶ la strategia adottata prevede specifiche modifiche della 'salen' volte all'introduzione di funzioni in grado di reagire con matrici polimeriche. Queste modifiche in genere o coinvolgono la porzione azotata delle salen (a in figura 1.18), o implicano un legame tra la posizione di coordinazione assiale ed il pendaglio polimerico (b), oppure interessano specifiche posizioni dell'anello aromatico (c).

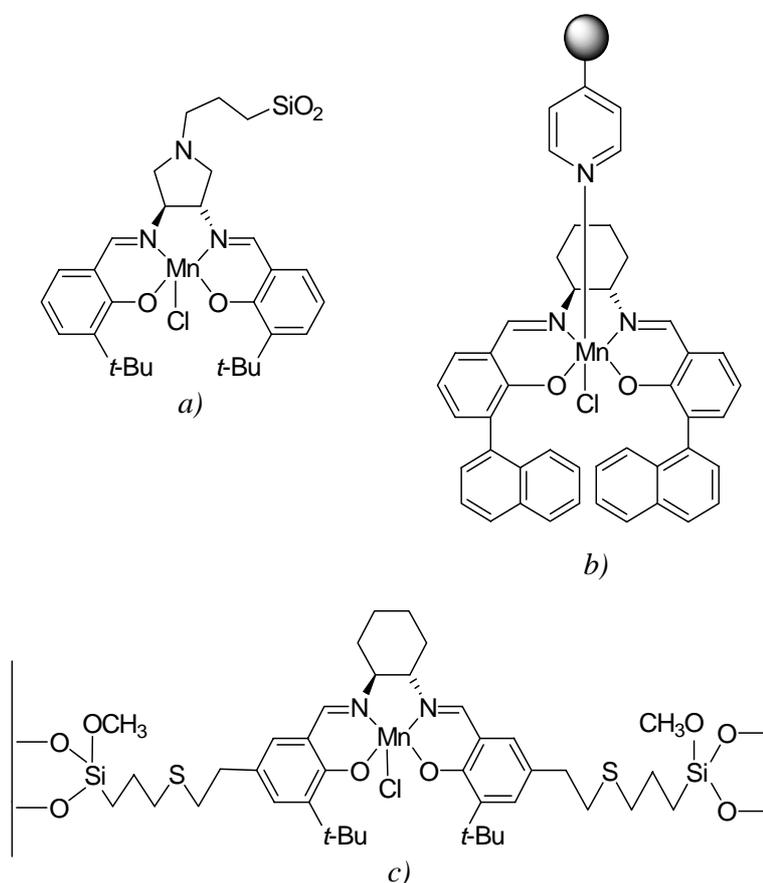


Fig. 1.18

²⁶

(a) Kureshy, R.I.; Khan, N.H.; Abdi, S.H.R; Singh, S.; Ahmed, I.; Jasra, R.V. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2004**, *218*, 141; (b) Ayala, V.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2004**, *221*, 201; (c) Disalvo D.; Dellinger, D.B.; Gohdes, J.W., *Reactive & Functional Polymers* **2002**, *53*, 103; (d) Park, D.-W.; Choi, S.-D.; Choi, S.-J.; Lee, C.-Y.; Kim, G.-J. *Catal. Lett.* **2002**, *78*, 145; (e) Bigi, F.; Moroni, L.; Maggi, R.; Sartori, G. *Chem. Commun.* **2002**, 716; (f) Smith, K.; Liu, C.-H. *Chem. Commun.* **2002**, 886; (g) Maeda, T.; Furusho, Y.; Takata, T. *Chirality* **2002**, *14*, 587; (h) Dhal, P.K.; De, B.B.; Sivaram, S. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2001**, *177*, 71; (i) Reger, T.S.; Janda, K.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6929; (j) Canali, L.; Cowan, E.; Deleuze, H.; Gibson, C.L.; Sherrington, D.C. *Perkin 1* **2000**, *13*, 2055; (k) Canali, L.; Sherrington, D.C. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 85.

Catalizzatori così supportati di Mn(III) sono stati esaminati nella reazione di epossidazione di alcheni, dando luogo a risultati che spaziano in un ampio intervallo di prestazioni.

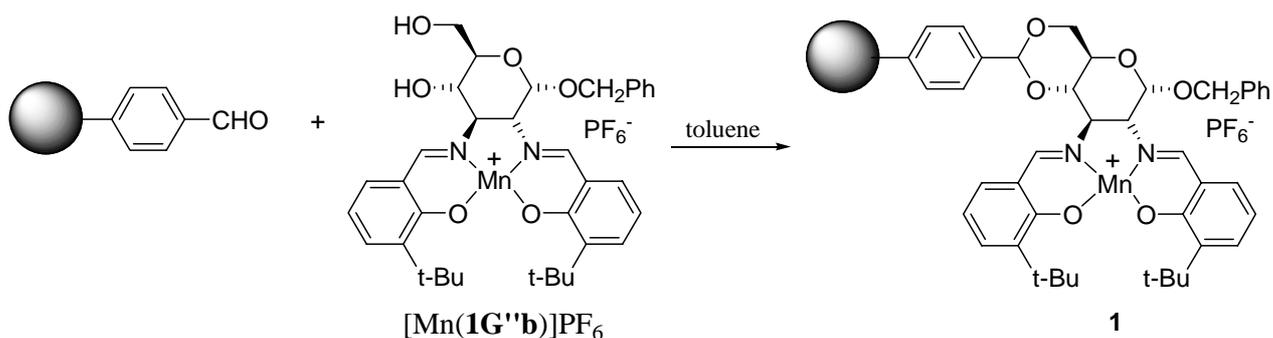
Ad esempio, substrati come stirene o *cis*- β -metilstirene sono stati ossidati con rese ottiche comprese, rispettivamente, negli intervalli 0-50% e 0-90%.²⁶ Va rilevato che in tutti i casi l'attività del catalizzatore ancorato è risultata inferiore alla controparte utilizzata in fase omogenea.

Varie sono le cause che determinano questa riduzione di prestazioni. Innanzi tutto va citato lo "stress" che il complesso ancorato subisce perché in ogni evento catalitico il sito attivo va incontro a modifiche geometriche, che possono causare indebolimento del legame tra il metallo ed il supporto, ed il conseguente distacco del centro metallico. Oppure, anche qualora il metallo rimanga sulla matrice, possono verificarsi variazioni morfologiche che limitano o alterano le modalità di accesso al sito attivo.^{26j}

Per questi motivi, si può prendere atto che a tutt'oggi non è stato ancora messo a punto un catalizzatore supportato di Mn(III) con prestazioni catalitiche e possibilità di riciclo pienamente soddisfacenti.

Allo scopo di contribuire quindi alla sintesi di nuovi sistemi eterogenei metallo-salen questo studio ha proposto una nuova tipologia di ancoraggio di complessi di Mn(III) sfruttando la versatilità dell'anello zuccherino.¹² La strategia adottata, che ha inteso usufruire appieno della presenza di gruppi ossidrilici d'anello non direttamente implicati nella coordinazione al centro metallico, prevede la formazione di un anello benzilidenico per reazione dei gruppi ossidrilici in posizione 4 e 6 dell'anello zuccherino con la funzione aldeidica presente su una resina commerciale (resina di Wang)²⁷ (schema 1.12).

²⁷ Copolimero stirene-divinilbenzene funzionalizzato con gruppi CHO. Dati Tecnici: 50-100 mesh, 1% cross linked, f= 3 mmol/g, Aldrich



Schema 1.12

La scelta del particolare tipo di resina è stata dettata dalla volontà di ricreare un intorno chimico non dissimile a quello esibito dal catalizzatore $[\text{Mn}(\mathbf{1Gb})]\text{PF}_6$ (figura 1.19) utilizzato in fase omogenea, il quale possiede parimenti un anello a sei termini 4,6-*O*-benzilidenico.

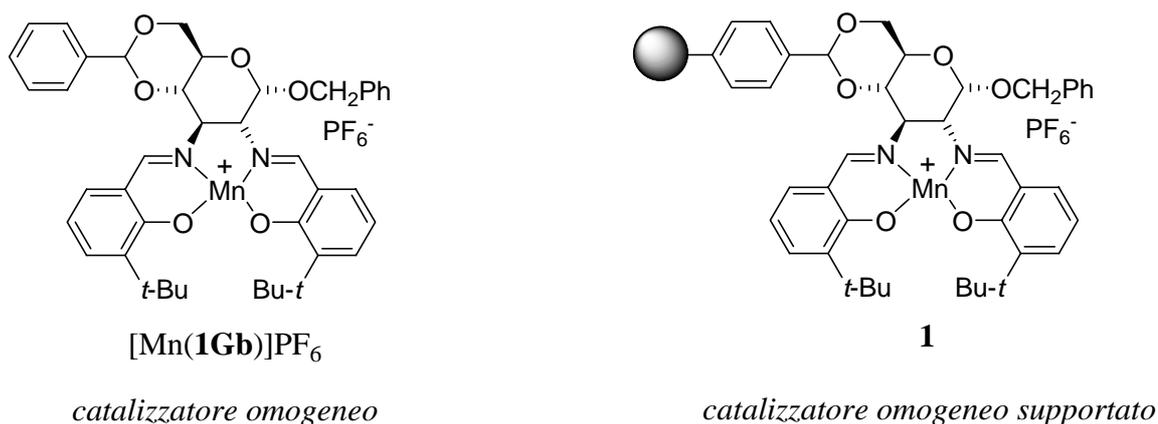


Fig. 1.19

Quest'ultimo frammento, inoltre, si è già rivelato particolarmente stabile in molte condizioni di reazione, anche drastiche, quali quelle generate da acidi o basi forti, reagenti idrolizzanti o idrogenanti.²⁸

Il precursore adatto alla sintesi del catalizzatore **1** è il complesso $[\text{Mn}(\mathbf{1G''b})]\text{PF}_6$ (figura 1.20), che se deprotezionato nelle posizioni C4 e C6, possiede i siti necessari all'ancoraggio.

²⁸ Vedere, per esempio: (a) Gurthrie, R.D.; Murphie, D.J. *J. Chem. Soc.* **1965**, 6956; (b) Meyer, zu; Reckendorf, W.; Weber, R.; Hehenberger, H. *Chem. Ber.* **1981**, *14*, 1306.

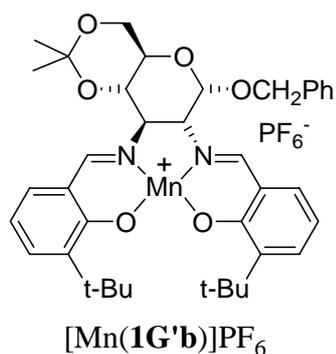
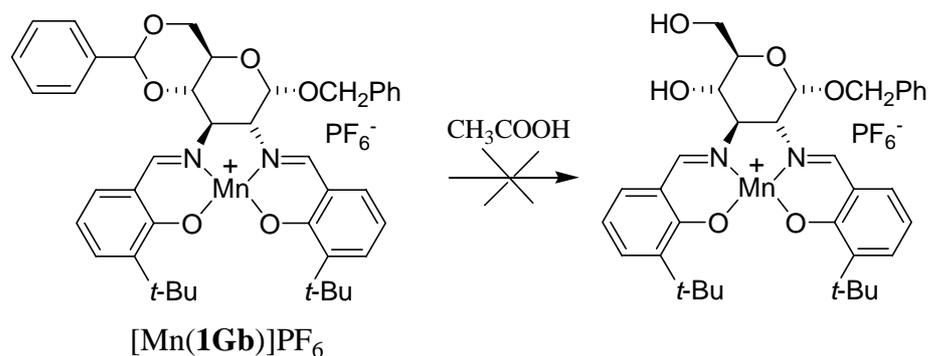


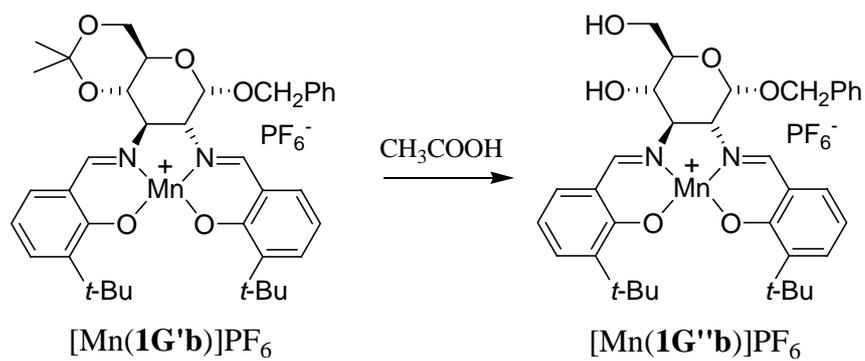
Fig. 1.20

Tuttavia, tentativi di preparare il complesso deprotetto per rimozione del gruppo benzilidenico dall'anello zuccherino del complesso [Mn(1G**b**)]PF₆, tipicamente per trattamento con acido acetico o trifluoroacetico, si sono rivelati infruttuosi proprio per la resistenza dell'anello a sei termini (schema 1.13):



Schema 1.13

Questi vani tentativi di idrolisi hanno suggerito dunque di sostituire il gruppo benzilidenico con uno più sensibile all'idrolisi acida. Pertanto, è stato preparato il corrispondente derivato isopropilidenico [Mn(1G'**b**)]PF₆ (schema 1.14), il quale, posto nelle stesse condizioni di reazione, ha finalmente consentito l'ottenimento del precursore [Mn(1G''**b**)]PF₆.



Schema 1.14

Nei prossimi paragrafi sarà dunque descritto il completo schema sintetico che ha consentito la sintesi del catalizzatore supportato **1**.

1.4.2 Sintesi del catalizzatore supportato **1**

Il primo stadio della sintesi ha previsto la preparazione del legante **1G'b-H₂** (figura 1.21).²⁹

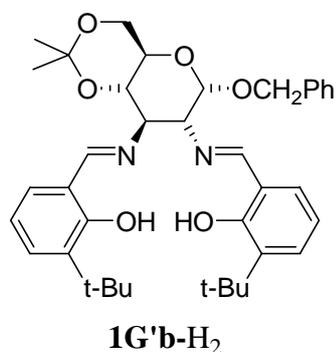
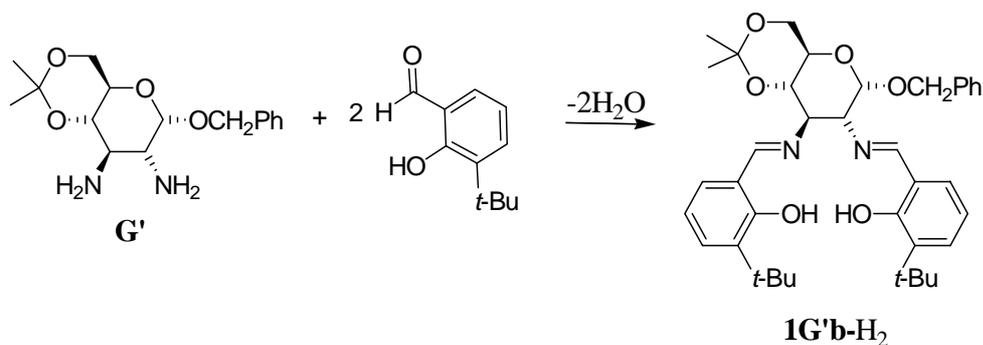


Fig. 1.21

Anche in questo caso la sintesi del legante avviene per condensazione di una diammina del glucosio (**G'**, nello schema 1.15) con due equivalenti di 3-*t*-butil-2-idrossibenzaldeide.



Schema 1.15

La strategia sintetica per la preparazione della diammina (**G'**) è la stessa descritta per la sintesi della diammina **G** (paragrafo 1.2.1) con l'unica differenza che le posizioni 4 e 6

²⁹

La sigla **1G'b-H₂** indica la forma protonata del legante **1G'b**

del glucosio sono protette con un gruppo isopropilidenico introdotto per reazione con 2,2'-dimetossietano.

La reazione di condensazione, condotta in toluene, porta alla formazione di un solido costituito da microcristalli gialli. Tale prodotto risulta solubile in solventi clorurati ed in quelli aromatici, ma non in paraffine.

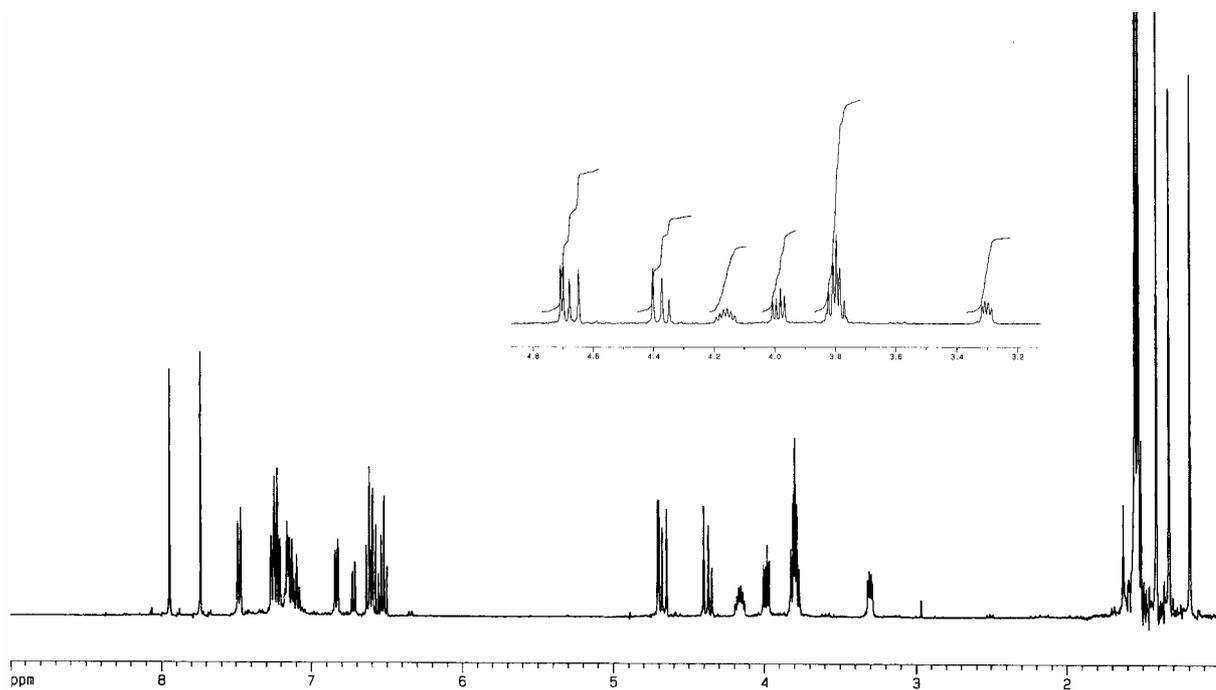
La caratterizzazione del legante è stata effettuata mediante spettroscopia NMR, IR ed analisi elementare. Gli spettri NMR sono stati registrati in deuteriobenzene a causa dell'instabilità di tali leganti in solventi clorurati. L'acidità del cloroformio, infatti, porta all'idrolisi dei legami imminici.

Si possono fare alcune osservazioni rilevanti:

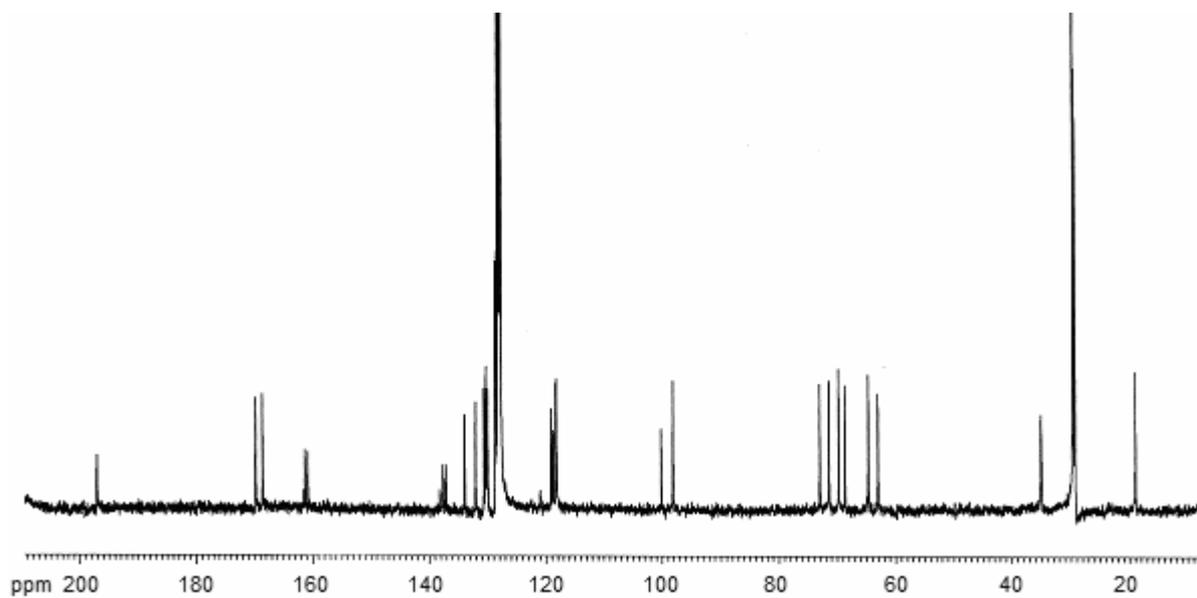
- 1) La presenza di due singoletti nello spettro ^1H NMR ad alte frequenze (δ 7.89 e 7.68) ed i segnali a δ 169.7 e 168.6 nello spettro ^{13}C NMR sono diagnostici della formazione dei legami imminici.
- 2) I segnali dei gruppi ossidrilici presenti sugli anelli aromatici risuonano nello spettro ^1H NMR a 12.21 e 14.47 ppm.
- 3) La banda di assorbimento a circa 1630 cm^{-1} nello spettro IR registrato in vasellina è attribuibile allo *stretching* del gruppo C=N.

Di seguito sono riportati a conferma di quanto detto gli spettri ^1H , ^{13}C NMR e IR del legante **1G'b-H₂**.

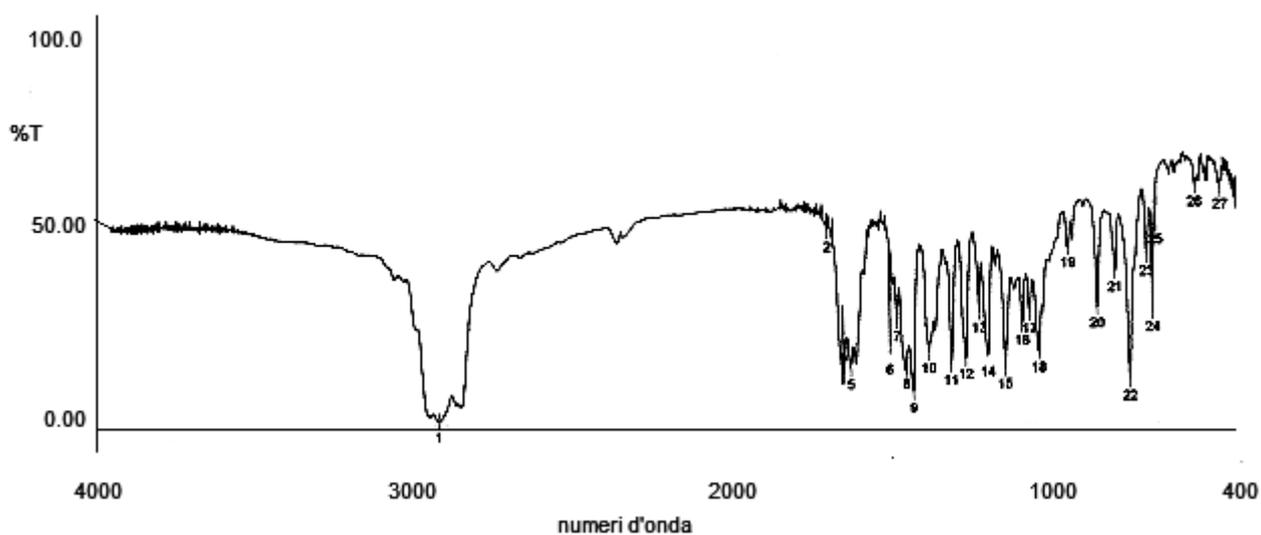
Spettro ^1H NMR del legante **1G'b-H₂**.



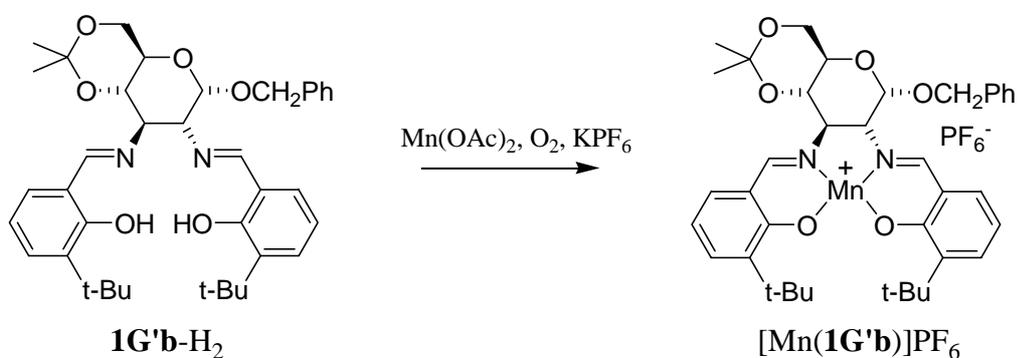
Spettro ^{13}C NMR del legante **1G'b-H₂**.



Spettro IR del legante **1G'b-H₂**



A partire dal **1G'b-H₂** è stato preparato il complesso $[\text{Mn}(\mathbf{1G}'\mathbf{b})]\text{PF}_6$ per reazione con manganese acetato, ossigeno ed esafluorofosfato di potassio (schema 1.16).



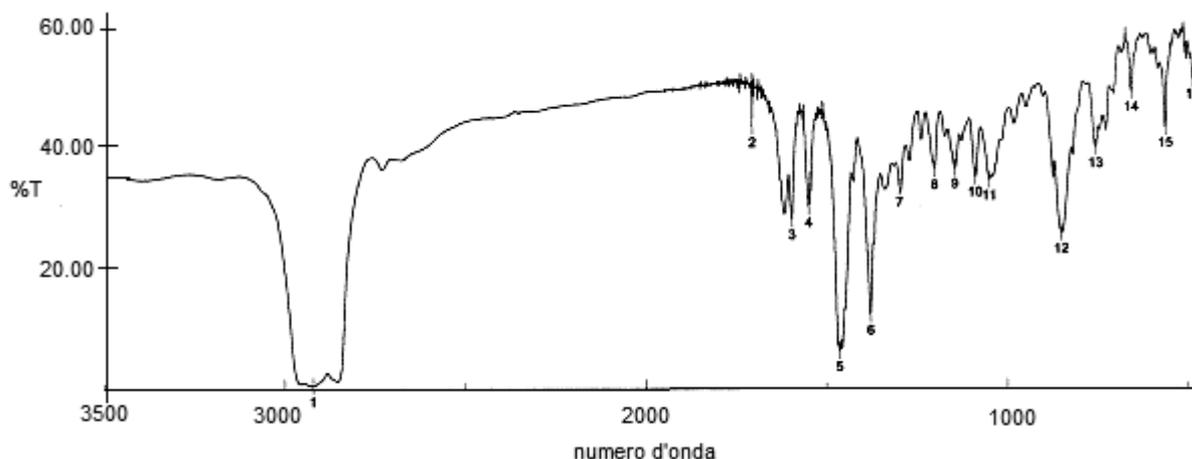
Schema 1.16

Il prodotto, isolato e purificato per cristallizzazione in diclorometano/esano, presenta l'aspetto di un solido marrone scuro, solubile in solventi clorurati, acetone e idrocarburi aromatici.

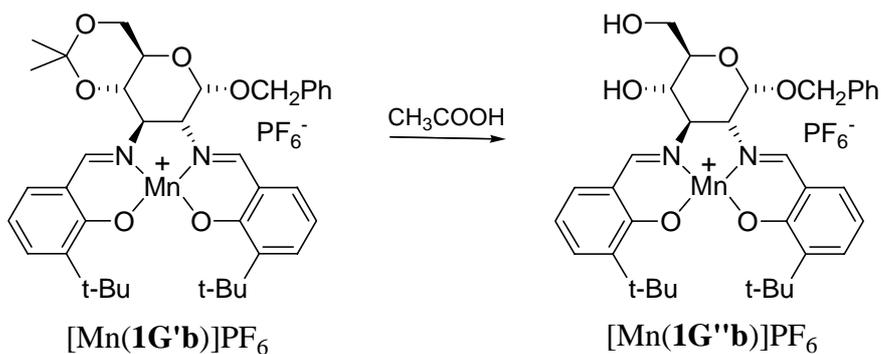
La caratterizzazione è stata effettuata mediante spettroscopia IR, spettrometria di massa e misure di conducibilità.

Dallo spettro IR, riportato di seguito, si può osservare che lo *stretching* del legame C=N cade a frequenze più basse (1616 e 1592 cm^{-1}) rispetto ai valori osservati per il legante. Inoltre, l'anione PF_6^- presenta un'ampia banda a circa 848 cm^{-1} .

Spettro IR del il complesso $[\text{Mn}(\mathbf{1G}'\mathbf{b})]\text{PF}_6$



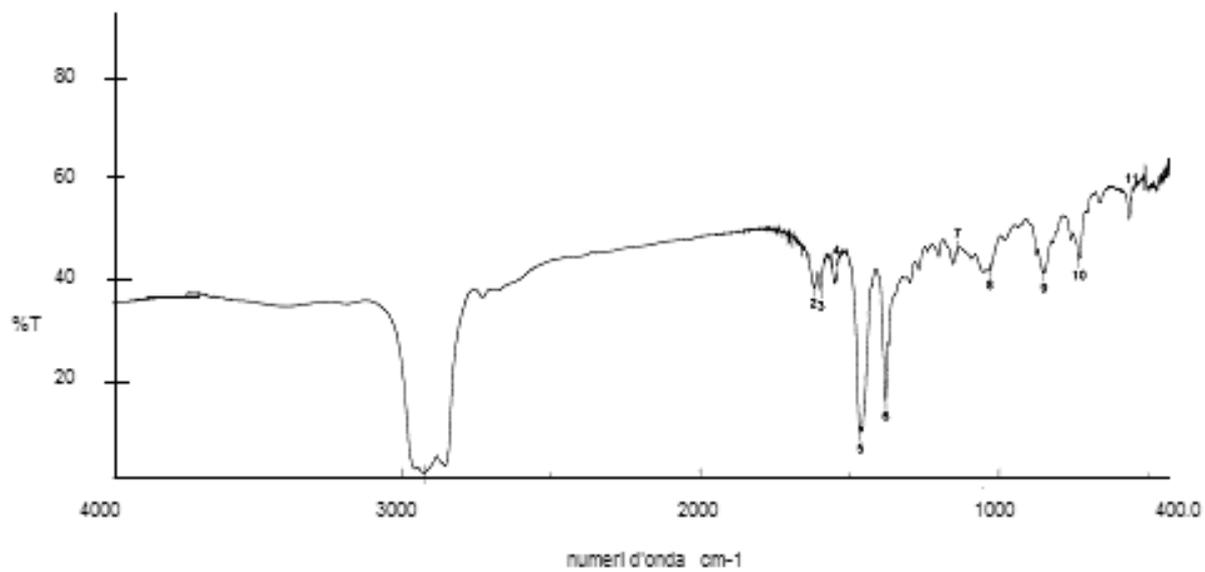
Il complesso $[\text{Mn}(\mathbf{1G}'\mathbf{b})]\text{PF}_6$ è stato trattato con acido acetico caldo al fine di rimuovere selettivamente la protezione isopropilidenica con formazione quantitativa del complesso deprotetto $[\text{Mn}(\mathbf{1G}''\mathbf{b})]\text{PF}_6$ (schema 1.17).



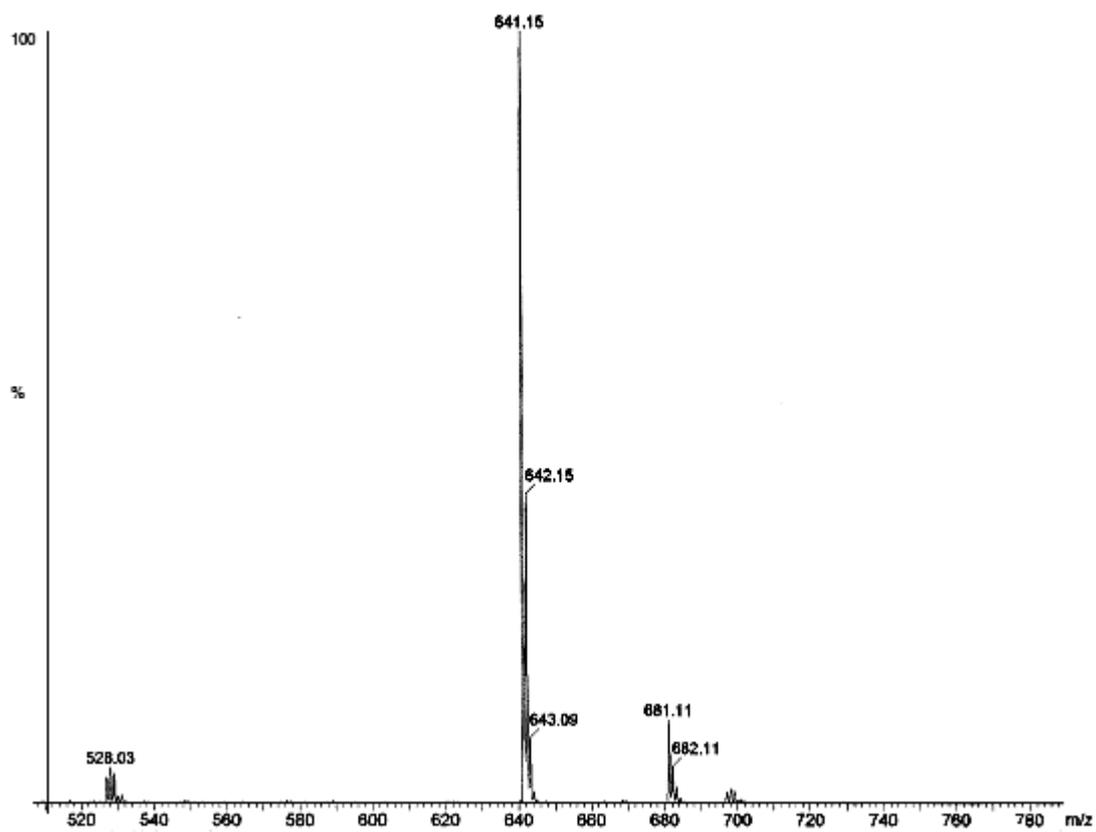
Schema 1.17

Il complesso, ottenuto come grezzo esente da acido acetico, in seguito a ripetute co-evaporazioni dell'acido con toluene, è stato cristallizzato in forma di un solido marrone da toluene ed esano. Anche in questo caso, la spettroscopia IR e la spettrometria di massa confermano la struttura proposta (*stretching* C=N 1616 e 1592 cm^{-1}).

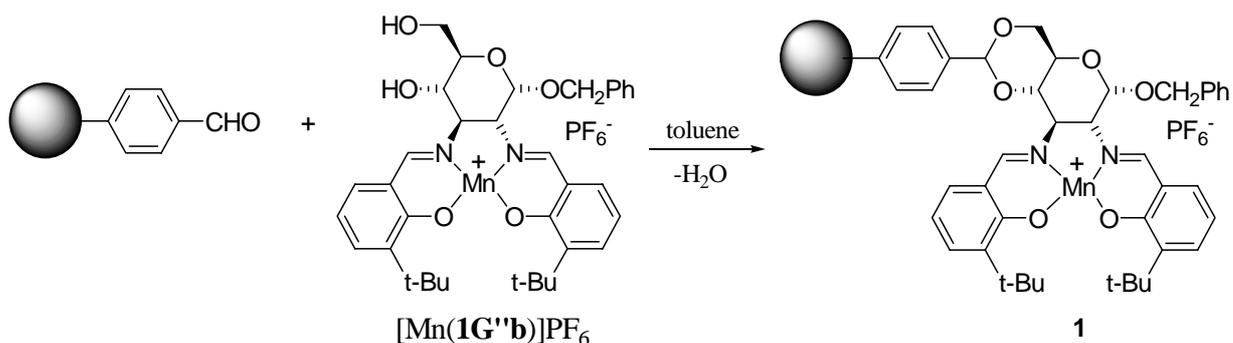
Spettro IR del complesso $[\text{Mn}(\mathbf{1G''b})]\text{PF}_6$



Spettro massa del complesso $[\text{Mn}(\mathbf{1G''b})]\text{PF}_6$



Il complesso deprotetto $[\text{Mn}(\mathbf{1G''b})]\text{PF}_6$ è stato ancorato ad una matrice polimerica (resina di Wang) funzionalizzata con gruppi $-\text{CHO}$ ($f = 3 \text{ mmol/g}$) sfruttando i gruppi ossidrilici presenti sulle posizioni 4 e 6 dello zucchero. La reazione è stata condotta in toluene, in presenza di una quantità catalitica di acido formico secondo lo schema riportato di seguito (schema 1.18).



Schema 1.18

Il prodotto **1**, allontanato dall'ambiente di reazione, presenta una colorazione bruna che conferma l'esito positivo dell'ancoraggio.

Si è deciso di supportare tipicamente una quantità di complesso non superiore al 10% dei siti $-\text{CHO}$ presenti sulla resina. Sottoponendo ad analisi elementare campioni ottenuti attraverso più preparazioni, si è potuto constatare che il processo di ancoraggio avviene con buona riproducibilità. Infatti, in tutti i casi la percentuale di siti $-\text{CHO}$ legati al complesso è risultata compresa tra il 5-6% e, pertanto, da calcoli stechiometrici, risulta che 1 g di solido contiene 0.16-0.18 mmol di Mn.

1.4.3 Prove catalitiche: reazione di epossidazione con il catalizzatore supportato **1**

L'attività del catalizzatore **1**, è stata verificata nell'ossidazione del *cis*- β -metilstirene in diverse condizioni sperimentali. Come già fatto notare, infatti, tale substrato è considerato precursore modello per questo tipo di catalisi, e quindi il suo uso permette di effettuare confronti congruenti con i dati di letteratura.

In particolare, sono stati utilizzati quattro agenti ossidanti: acido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA), acqua ossigenata, ipoclorito di sodio e persolfato di *n*-butilammonio.

L'*m*-CPBA, come precedentemente accennato (paragrafo 1.3), permette di operare a temperature basse, migliorando la stereoselettività della reazione.

Sia l'acqua ossigenata sia l'ipoclorito operano, invece, in solventi acquosi e sono tipicamente usati per la loro ampia disponibilità ed economicità, e per la natura innocua dei prodotti a cui danno luogo, rispettivamente acqua e cloruro di sodio.

Considerazioni analoghe a quest'ultima rendono altresì utile l'uso del persolfato di *n*-butilammonio, il quale è al contrario solubile in solventi organici.

Le reazioni sono state eseguite anche in condizioni omogenee usando il corrispondente catalizzatore [Mn(**1G''b**)]PF₆ al fine di poter confrontare il sistema eterogeneo con quello omogeneo.

I risultati ottenuti sono riassunti nella seguente tabella 1.3:

	catalizzatore	Ossidante	T(°C)	t(h)	Conversione(%)	<i>cis/trans</i> ^a	ee's ^b
1	1	<i>m</i> CPBA ^c	-78	0.5	99	84/16	80%(<i>1S,2R</i>)
2	[Mn(1G''b)]PF ₆	<i>m</i> CPBA ^c	-78	0.5	99	80/20	80%(<i>1S,2R</i>)
3	1	H ₂ O ₂ ^d	25	24	0	-	-
4	[Mn(1G''b)]PF ₆	H ₂ O ₂ ^d	25	24	20	82/18	^g
5	1	NaClO ^e	0	24	15	64/36	48%(<i>1S,2R</i>)
6	[Mn(1G''b)]PF ₆	NaClO ^e	0	24	27	62/38	33%(<i>1S,2R</i>)
7	1	(<i>n</i> -Bu ₄ N)HSO ₅ ^f	0	24	80	57/43	57% (<i>1S,2R</i>) 37% (<i>1R,2R</i>)
8	[Mn(1G''b)]PF ₆	(<i>n</i> -Bu ₄ N)HSO ₅ ^f	0	24	99	60/40	55% (<i>1S,2R</i>) 44% (<i>1R,2R</i>)

^a Rapporto epossidi *cis/trans*

^b Determinato mediante spettroscopia ¹H NMR in presenza di Eu(hfc)₃.

^c In CH₂Cl₂ (8 mL). Rapporti stechiometrici (mmol): Mn/alchene/*m*CPBA/NMO= 0.038/0.76/1.92/4.80

^d In CH₂Cl₂/CH₃OH 1/1 (8 mL). Rapporti stechiometrici (mmol): Mn/alchene/H₂O₂ (35%)/imidazolo= 0.038/0.76/3.51/0.75

^e In CH₂Cl₂ (3 mL). Rapporti stechiometrici (mmol): Mn/alchene/NaClO(0.4 M)= 0.038/0.76/1.50

^f In CH₃CN (5 mL). Rapporti stechiometrici (mmol): Mn/alchene(*n*-Bu₄N)HSO₅/NMO= 0.038/0.76/1.11/0.77

^g Non determinato

Tabella 1.3

Tutte le reazioni sono state condotte utilizzando un rapporto substrato/catalizzatore di 20. I migliori risultati, in termini di attività, sono stati ottenuti usando l'acido *m*-cloroperbenzoico nelle condizioni di reazione descritte nel paragrafo 1.3. In queste condizioni (1 in Tabella 1.3) il prodotto *cis* si isola con un ee pari all'80%. Tuttavia, la

reazione è accompagnata dal distacco del frammento metallico dalla resina, la quale risulta visibilmente decolorata dopo il *work-up*.

Il fatto che la prestazione del catalizzatore **1** sia la stessa di quella osservata usando la controparte omogenea $[\text{Mn}(\mathbf{1G''b})]\text{PF}_6$ suggerisce che nell'esperimento eterogeneo la maggior parte della reazione è promossa dal complesso distaccatosi dal solido per rottura dell'anello benzilidenico.

Questo comportamento, che chiaramente impedisce un utile riciclo della resina, ha suggerito di estendere le indagini alle altre condizioni sperimentali.

Completamente differente è il comportamento in presenza di acqua ossigenata (al 35% v/v) (3 e 4 in tabella 1.3). Dopo 24h a 25°C la reazione condotta in fase eterogenea (3, in tabella) non ha fornito alcun prodotto, e sia l'alchene sia la resina sono stati recuperati quantitativamente. Questo risultato insoddisfacente non è solo una conseguenza del contatto ridotto dei componenti della reazione, che sono distribuiti in tre fasi. Infatti, anche la reazione omogenea procede nelle stesse condizioni con risultati insoddisfacenti (4 in tabella), probabilmente a causa del minore potere ossidante dell'acqua ossigenata.

L'esito appare, invece, più soddisfacente in presenza dell'altro ossidante acquoso ipoclorito di sodio (5 e 6 in tabella 1.3), seppure ancora in un sistema a tre fasi. In questo caso, il catalizzatore **1** promuove la conversione del 15% di substrato nell'arco di 24h, con un promettente ee dell'isomero cis (48%). Questo risultato è sorprendentemente migliore di quello ottenuto nelle stesse condizioni in fase omogenea (33%).

Tuttavia, la conversione del substrato, ancora modesta, non ha stimolato ulteriori sviluppi in questa direzione.

Condizioni più convenienti sono state trovate usando il persolfato di *n*-butilammonio in acetonitrile (7, 8 in tabella 1.3), anche in linea con l'ipotesi che un ossidante solubile in solventi organici può migliorare le prestazioni del catalizzatore riducendo il numero di fasi del sistema.

In queste condizioni dopo 24h a 0°C si è ottenuto il prodotto in alta percentuale di conversione sia in fase omogenea sia in quella eterogenea. Inoltre entrambe le reazioni sono accompagnate da una promettente enantioselettività (ee 55-57%).

Sulla base di questi incoraggianti risultati, si è esteso lo studio dell'ossidazione anche allo stirene, operando a due diverse temperature (-18°C e 0°C). Inoltre, in tutti i casi, la resina

è stata analizzata dopo l'evento catalitico al fine di quantificare la perdita di Mn dopo il processo (tabella 1.4).

	Substrato	T (°C)	Tempo (h)	Conversione (%)	<i>cis/trans</i>	ee's	Mn (perdita %)
1	Stirene	0	24	99	--	30% (<i>S</i>)	78%
2	Stirene	-18	24	80	--	26% (<i>S</i>)	41%
3	<i>cis</i> - β -metilstirene	0	24	80	57/43	57% (<i>1S,2R</i>) 37% (<i>1R,2R</i>)	74%
4	<i>cis</i> - β -metilstirene	-18	24	90	55/45	41% (<i>1S,2R</i>) 43% (<i>1R,2R</i>)	43%

Tabella 1.4

I risultati riportati in tabella 1.4 indicano che le reazioni condotte in presenza di (*n*-Bu₄N)HSO₅ procedono con una significativa selettività. Si verifica, tuttavia, perdita di metallo e questo fenomeno appare più evidente all'aumentare della temperatura. Per esempio, a seguito dell'eossidazione dello stirene, le percentuali di Mn presenti sulla resina sono il 22% ed il 59%, rispettivamente a 0°C e -18°C. Nel primo caso la catalisi ha dato risultati migliori (ee 30 vs 26%), probabilmente perché maggiore è la quantità di complesso che dalla resina passa in soluzione, più alta è la concentrazione di catalizzatore omogeneo, che è quindi in grado di migliorare la selettività.

Infine, come lecito attendersi alla luce del minor contenuto in metallo, le resine riciclate hanno fornito risultati più scadenti rispetto al loro primo uso.

1.5 Parte Sperimentale

Gli spettri NMR sono stati registrati a 200 MHz o a 300 MHz (modelli Varian Gemini). I solventi utilizzati sono CDCl_3 [CHCl_3 ($\delta=7.26$) e $^{13}\text{CDCl}_3$ ($\delta=77$)] sono gli standard rispettivamente per gli spettri ^1H e ^{13}C , C_6D_6 [C_6HD_5 ($\delta=7.15$), $^{13}\text{C}_6\text{D}_6$ ($\delta=128$)] e $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ [(CHD_2) $_2\text{SO}$ ($\delta=2.49$), ($^{13}\text{CD}_3$) $_2\text{SO}$ ($\delta=39.42$)]. Per descrivere le molteplicità NMR sono state usate le seguenti abbreviazioni: s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto; dd, doppio doppietto; m, multipletto. Le misure di conducibilità sono state realizzate con un conduttimetro Crison a 298 K in CH_2Cl_2 .

I composti **M** e **G** sono stati sintetizzati secondo procedure pubblicate.¹⁹ E' comunque riportata di seguito la sintesi per una maggiore chiarezza.

1.5.1 Sintesi del *benzil-2,3-diammino-4,6-O-isopropilidene-2,3-deossi- α -D-glucopiranoside* (**G**)

Come già descritto qualitativamente (paragrafo 1.2), la sintesi prevede le seguenti fasi fondamentali:

1.5.1.1 Sintesi di *benzil-2-acetammido-2-deossi- α -D-glucopiranoside* (**2g**)

Una soluzione di **1g** (N-acetil-D-glucosammina) (0.27 mol) in alcool benzilico (120 mL) e cloruro di acetile (1.1 mL) viene portata a riflusso per 30 min. A reazione ultimata, la soluzione viene raffreddata a temperatura ambiente. Quindi si aggiunge lentamente e sotto agitazione etere etilico fino alla comparsa del prodotto sotto forma di precipitato scuro. Quest'ultimo viene lavato più volte con etere ed anidrificato sotto vuoto (resa: 74%).

1.5.1.2 Sintesi di *benzil-2-acetammido-4,6-O-benzilidene-2-deossi- α -D-glucopiranoside* (**3g**)

Il composto **2g** (0.20 mol) e cloruro di zinco anidro (0.48 mol), finemente polverizzato, sono sciolti in benzaldeide (220 mL) a 333 K e lasciati in agitazione per 1 ora. Si aggiungono 3 volumi di acqua sotto agitazione e il risultante precipitato viene filtrato,

lavato con acqua e poi con alcool etilico (120 mL) ed infine fatto digerire con etere etilico (200 mL). Il prodotto ottenuto viene ricristallizzato da piridina ed acqua (64%).

1.5.1.3 Sintesi di *benzil-2-acetammido-4,6-O-benzilidene-2-deossi-3-O-metil solfonil- α -D-glucopiranoside* (**4g**)

Il composto **3g** (0.13 mol) viene sciolto in piridina (330 mL) e il cloruro di metansolfonile (50 mL) viene aggiunto, goccia a goccia, alla soluzione raffreddata a 273 K. La miscela viene conservata a 273 K per 16 h e successivamente versata in acqua e ghiaccio. Si osserva la precipitazione del prodotto che viene filtrato ed asciugato. Ricristallizzazione da metanolo (resa: 84%).

1.5.1.4 Sintesi di *benzil-2-acetammido-4,6-O-benzilidene-2-deossi- α -D-allopiranoside* (**5g**)

Il composto **4g** (0.11 mol) viene aggiunto ad una soluzione di acetato di sodio anidro (0.72 mol) in una miscela di 2-metossietanolo/acqua nel rapporto 95/5 V/V (600 mL). La miscela viene tenuta a refluxo per 48 h. Dopo raffreddamento si versa tutto in acqua e si raccoglie il prodotto cristallino per filtrazione (resa: 90%).

1.5.1.5 Sintesi di *benzil-2-acetammido-4,6-O-benzilidene-2-deossi-3-O-metil solfonil- α -D-allopiranoside* (**6g**)

Ad una soluzione del composto **5g** in piridina (0.09 mol in 350 mL), viene aggiunto cloruro di metansolfonile (40 mL) a 273 K. La miscela viene tenuta a 273 K per tutta la notte e viene poi versata in acqua e ghiaccio. Il prodotto viene estratto con cloroformio e la soluzione in cloroformio lavata con una soluzione di acido solforico diluito, acqua, soluzione di bicarbonato di sodio diluito, e ancora con acqua. Il solvente, anidrificato su sodio solfato, viene evaporato sotto vuoto fino a che si ottiene uno sciroppo.

1.5.1.6 Sintesi di *benzil-2-acetammido-3-azido-4,6-O-benzilidene-2,3-deossi- α -D-glucopiranoside* (**7g**)

Lo sciroppo **6g** viene sciolto in dimetilsolfossido (500 mL) e alla soluzione viene aggiunta sodio azide (0.62 mol). La soluzione è riscaldata per 1 h a 343 K. La miscela di

reazione viene versata in acqua e ghiaccio e il prodotto cristallino viene raccolto per filtrazione. Ricristallizzazione da etanolo (resa: 88%).

1.5.1.7 Sintesi di *benzil-2-acetammido-3-ammino-4,6-O-benzilidene-2,3-deossi- α -D-glucopiranoside* (**8g**)

Il composto **7g** (0.04 mol) in metanolo (2.0 L) viene idrogenato in presenza di Pd su carbone attivo al 10% (6.1 g) per 4 h in corrente di idrogeno. Si filtra e si porta a secco (resa: 85%).

1.5.1.8 Sintesi di *benzil-2,3-diammino-4,6-O-benzilidene-2,3-deossi- α -D-glucopiranoside* (**G**)

Il composto **8g** (0.03 mol) viene aggiunto ad una soluzione calda di KOH (0.95 mol) in etanolo (180 mL) e portati a riflusso per 48 h. La miscela viene aggiunta con cautela ad acqua calda (1.2 L) con risultante precipitazione del prodotto solido che viene filtrato ed asciugato (resa: 83%).

1.5.2 Sintesi di **M**

Come già descritto qualitativamente la sintesi prevede le seguenti fasi fondamentali:

1.5.2.1 Sintesi di *metil-4,6-O-benzilidene- α -D-glucopiranoside* (**2m**)

Metil- α -D-glicoside **1m** (0.05 mol) è aggiunto solido ad una miscela di cloruro di zinco (0.05 mol), anidro e polverizzato, in benzaldeide (25 mL). Il gel risultante è lasciato in agitazione per 3 h. Si aggiungono 25 mL di acqua e si ottengono cristalli di prodotto, che sono filtrati, lavati con acqua ed etere di petrolio. Il prodotto viene cristallizzato da benzene ed etere di petrolio (resa: 60%).

1.5.2.2 Sintesi di *metil-4,6-O-benzilidene-2,3-di-O-p-toluensulfonil- α -D-glucopiranoside* (**3m**)

Ad una soluzione del composto **2m** (0.05 mol) in piridina (70 mL), viene aggiunto cloruro di p-toluensolfonile (0.10 mol) e la miscela è lasciata reagire a temperatura

ambiente per 10 giorni. Quindi viene versata su ghiaccio fino a completa precipitazione del ditosil composto. La sospensione è estratta 3 volte con diclorometano (3x30 mL) e la fase organica è lavata 2-3 volte con porzioni di HCl 6N a 0°C (40 mL), con una soluzione acquosa di bicarbonato di sodio e con acqua. Infine viene anidrificata su cloruro di calcio (resa: 70%).

1.5.2.3 Sintesi di *metil-2,3-anidro-4,6-O-benzilidene- α -D-allopiranoside* (**4m**)

Una soluzione del tosil composto **3m** (0.03 mol) in diclorometano (150 mL) è raffreddata a 273 K. Quindi una soluzione di Na (0.08 mol) in MeOH (45 mL) viene aggiunta e la miscela risultante è tenuta in frigorifero 3-4 giorni con agitazione occasionale e successivamente a temperatura ambiente per 1-2 giorni (evitare di superare i 298 K). La soluzione viene diluita con acqua e lo strato organico viene separato. La parte acquosa viene estratta diverse volte con piccole porzioni di diclorometano. Le diverse frazioni di diclorometano vengono unite e lavate con acqua, anidificate su cloruro di calcio e concentrate. Il prodotto cristallizza rapidamente e viene filtrato e lavato con etere. Ricristallizzazione da cloroformio/etere (resa: 92%).

1.5.2.4 Sintesi di *metil-2-azido-4,6-O-benzilidene-2-deossi- α -D-altropiranoside* (**5m**)

Il prodotto **4m** (0.01 mol) e sodioazide (0.05 mol) in 2-metossietanolo (40 mL), acqua (5 mL) e cloruro di ammonio (0.018 mol) vengono portati a riflusso per 4 h. Successivamente la miscela viene raffreddata, versata in acqua e ghiaccio (200 mL) ed estratta con cloroformio. Le fasi organiche riunite sono anidificate con solfato di sodio. L'evaporazione del solvente fornisce il prodotto finale (resa 72%).

1.5.2.5 Sintesi di *metil-2-azido-4,6-O-benzilidene-2-deossi- α -D-altropiranoside-3-triflato* (**6m**)

La monoazide grezza **5m** (0.01 mol) è sciolta a 273K in piridina (8 mL). L'anidride triflica (3 mL) viene aggiunta lentamente sempre a 273 K e la miscela lasciata in agitazione per 2 h. Viene quindi versata in acqua e ghiaccio (200 mL) e si ha la

precipitazione del prodotto che viene filtrato e lavato ripetutamente con acqua e piccole porzioni (3x10 mL) di etanolo freddo (resa: 87%).

1.5.2.6 Sintesi di *metil-2,3-diazide-4,6-O-benzilidene-2,3-dideossi- α -D-mannopiranoside* (**7m**)

Il triflato **6m** (0.01 mol) è sospeso in DMF (20 mL). Si aggiunge sodio azide (0.03 mol) e si lascia la sospensione tutta la notte (18 ore) a 348K. Il giorno dopo la sospensione è aggiunta ad acqua e ghiaccio (400 mL) e tenuta in agitazione 30 min fino a che la separazione non risulti facile. Si filtra il prodotto bianco, lo si lava con acqua e si cristallizza con etanolo (resa: 78%).

1.5.2.7 Sintesi di *metil-2,3-diammino-4,6-O-benzilidene-2,3-dideossi- α -D-mannopiranoside* (**M**)

Il composto **7m** (0.01 mol) in metanolo (120 mL) viene idrogenato in presenza di Pd su carbone attivo al 10% (800 mg) per 4 h in corrente di idrogeno. Si filtra e per evaporazione del solvente si ottiene il prodotto desiderato (resa: 80%).

1.5.3 Sintesi dei leganti

1.5.3.1 Sintesi di **1Ga,b-H₂** e **1Ma-H₂**

L'appropriata aldeide (2 mmol) è aggiunta ad una soluzione di 2,3-esapiranosiodiammina (1 mmol), sotto agitazione magnetica, in 4 mL di toluene anidro in atmosfera di azoto. Dopo un'ora ad una temperatura di 333K, si allontana il solvente sotto vuoto. L'aggiunta di metanolo determina la precipitazione di un solido microcristallino giallo che viene separato e lavato con metanolo ed, infine, asciugato sotto vuoto (resa > 75%). **1Ga-H₂**: Risonanze selezionate ¹H NMR (200 MHz, δ , C₆D₆): δ 14.30 (s, 1H, OH), 13.90 (s, 1H, OH), 8.15 (s, 1H, N=CH), 7.75 (s, 1H, N=CH), 5.30 (s, 1H, H7), 4.82 (d, 1H, H1), 4.75 (d, 1H, CHHPh), 4.45 (d, 1H, CHHPh), 4.35 (m, 2H, H5 e H6eq), 3.90 (t, 1H, H3), 3.60 (m, 2H, H4 e H6ax), 3.45 (dd, 1H, H2) ppm. Risonanze selezionate ¹³C NMR (75.5 MHz, δ , C₆D₆): δ 170.8, 169.2, 159.1–118.3 (20 C, aromatici), 101.7, 98.2, 79.9, 71.6, 69.9, 69.3, 67.8, 63.9 ppm. IR (Nujol, KBr): ν 1628 cm⁻¹. Analisi elementare calcolata

per $C_{50}H_{64}N_2O_6$: C, 76.11; H, 8.18; N, 3.55; trovata: C, 75.87; H, 8.33; N, 3.56 %. **1Gb**- H_2 : Risonanze selezionate 1H NMR (200 MHz, δ , C_6D_6): δ 14.55 (s, 1H, OH), 14.05 (s, 1H, OH), 8.05 (s, 1H, N=CH), 7.75 (s, 1H, N=CH), 5.03 (s, 1H, H7), 4.75 (d, 1H, H1), 4.70 (d, 1H, CHHPh), 4.45 (d, 1H, CHHPh), 4.30 (m, 2H, H5 e H6eq), 3.95 (t, 1H, H3), 3.65 (m, 2H, H4 e H6ax), 3.40 (dd, 1H, H2) ppm. Risonanze selezionate ^{13}C NMR (75.5 MHz, δ , C_6D_6): δ 170.2, 168.7, 161.3–118.4 (20 C, aromatici), 101.7, 98.1, 79.8, 71.5, 69.9, 69.3, 67.8, 63.7 ppm. IR (Nujol, KBr): ν 1629 (C=N) cm^{-1} . analisi elementare calcolata per $C_{42}H_{48}N_2O_6$: C, 74.53; H, 7.15; N, 4.14; trovata: C, 74.71; H, 7.04; N, 4.29 %.

1Ma- H_2 : Risonanze selezionate 1H NMR (300 MHz, δ , C_6D_6): δ 14.05 (s, 1H, OH), 13.73 (s, 1H, OH), 8.09 (s, 1H, N=CH), 8.08 (s, 1H, N=CH), 4.97 (s, 1H, H7), 4.51 (d, 1H, H1), 4.16 (m, 4H, H3, H5, H6ax e H6eq), 3.65 (t, 1H, H4), 3.48 (dd, 1H, H2) ppm. Risonanze selezionate ^{13}C NMR (75.5 MHz, δ , C_6D_6): δ 169.7, 169.3, 158.9–118.5 (16 C, aromatici), 101.4, 77.3, 72.0, 69.0, 67.2, 65.2, 59.8, 54.7 ppm. IR (Nujol, KBr): ν 1628 (C=N) cm^{-1} . Analisi elementare calcolata per $C_{44}H_{60}N_2O_6$: C, 74.12; H, 8.48; N, 3.93; trovato: C, 74.54; H, 8.60; N, 3.78 %.

1.5.4 Sintesi dei complessi

1.5.4.1 Sintesi dei complessi $[Mn(\mathbf{1Ga})]PF_6$, $[Mn(\mathbf{1Gb})]PF_6$ e $[Mn(\mathbf{1Ma})]PF_6$

Manganese(II)-acetato tetraidrato (1.0 mmol) è aggiunto ad una soluzione dell'opportuno legante (0.50 mmol) in etanolo caldo (5 mL) lasciando la miscela a riflusso per 90 minuti. Si aggiunge KPF_6 solido (1.5 mmol) e si insuffla aria nella miscela di reazione per 30 minuti sotto riflusso. La miscela è raffreddata in un bagno a ghiaccio, poi, è aggiunta acqua (5 mL) e si osserva la precipitazione di un solido marrone scuro. Si aggiunge diclorometano (3x5 mL) e la fase organica viene anidrificata con Na_2SO_4 , filtrata e asciugata sotto vuoto. Il prodotto risultante è ricristallizzato in diclorometano/esano (rese: 50-54%). $[Mn(\mathbf{1Ga})]PF_6$: IR (Nujol, KBr): δ 1609 (C=N), 843 (PF_6^-) cm^{-1} . MS (electrospray) m/z: 841.4 $[M-PF_6]^+$. Analisi elementare calcolata per $C_{50}H_{62}F_6MnN_2O_6P$: C, 60.85; H, 6.33; N, 2.84; Mn, 5.57; trovata: C, 60.69; H, 6.18; N, 2.90; Mn, 5.43 %.

$[Mn(\mathbf{1Gb})]PF_6$: IR (Nujol, KBr): δ 1610 (C=N), 843 (PF_6^-) cm^{-1} . MS (electrospray) m/z: 729.4 $[M-PF_6]^+$. Analisi elementare calcolata per $C_{42}H_{46}F_6MnN_2O_6P$: C, 57.67; H, 5.30;

N, 3.20; Mn, 6.28; trovata: C, 57.72; H, 5.47; N, 3.21; Mn, 6.02%. [Mn(**1Ma**)]PF₆: IR (Nujol, KBr): ν 1601 (C=N), 841 (PF₆⁻) cm⁻¹. MS (electrospray) m/z: 765.5 [M-PF₆]⁺. Analisi elementare calcolata per C₄₄H₅₈F₆MnN₂O₆P: C, 58.02; H, 6.42; N, 3.08; Mn 6.03; trovata: C, 57.84; H, 6.45; N, 3.22; Mn, 6.26 %.

1.5.4.2 Sintesi dei complessi [Mn(**1Ga**)OH] e [Mn(**1Ma**)OH]

Manganese(II)-acetato tetraidrato (1.0 mmol) è aggiunto ad una soluzione dell'opportuno legante (0.5 mmol) in DMF (3 mL), lasciando la miscela di reazione sotto agitazione per 60 min a 373 K. La soluzione viene raffreddata in un bagno a ghiaccio e si aggiungono 3 mL di acqua e si osserva la formazione di un precipitato marrone. Il precipitato è separato per filtrazione, lavato con acqua e asciugato sotto vuoto. Il solido viene ricristallizzato con diclorometano/esano (resa: 50-60%). [Mn(2Ga)OH]: IR (Nujol, KBr): ν 3570 (OH), 1618 (C=N) cm⁻¹. MS (electrospray) m/z: 842.0 [M-OH]⁺. Analisi elementare calcolata per C₅₀H₆₃MnN₂O₇: C, 69.91; H, 7.39; N, 3.26; Mn, 6.40; trovata: C, 69.55; H, 7.58; N, 3.19; Mn,

6.77 %. [Mn(2Ma)OH]: IR (Nujol, KBr): ν 3570 (OH), 1609 (C=N) cm⁻¹. MS (electrospray) m/z: 765.9 [M-OH]⁺. Analisi elementare calcolata per C₄₄H₅₉MnN₂O₇: C, 67.50; H, 7.60; N, 3.58; Mn, 7.02; trovata: C, 67.88; H, 7.49; N, 3.45; Mn, 6.89 %.

1.5.5 Reazione di epossidazione

Il substrato olefinico (0.96 mmol) e N-metilmorfolina-N-ossido (4.8 mmol) sono aggiunti ad una soluzione dell'opportuno complesso di Mn (0.038 mmol) in diclorometano anidro. La miscela viene raffreddata a 195 K e l'acido *m*-cloroperbenzoico (1.92 mmol) viene aggiunto come solido in un tempo pari a due minuti. La reazione è controllata con TLC (10/1 etere di petrolio/etilacetato). Dopo un periodo di tempo stabilito, vengono aggiunti 10 mL di una soluzione di NaOH 1M. La fase organica viene separata, lavata con una soluzione satura di NaCl (1x10 mL) ed anidrificata con Na₂SO₄. Il solvente viene allontanato sotto vuoto ed il residuo risultante è purificato mediante una filtrazione attraverso una piccola colonna di gel di silice. Il filtrato viene concentrato ed analizzato attraverso ¹H NMR.

1.5.6 Sintesi del catalizzatore supportato **1**

1.5.6.1 Sintesi di *benzil-2,3-diammino-4,6-O-isopropilidene-2,3-deossi- α -D-glucopiranoside* (**G'**)

La procedura sintetica è la stessa utilizzata per la sintesi della diammina **G**. L'unica differenza è la reazione di protezione in 4, 6 che conduce alla sintesi del *benzil-2-acetammido-4,6-O-isopropilidene-2-deossi- α -D-glucopiranoside*. La specifica reazione è descritta di seguito: il composto **2g** (0,11 mol) e acido paratoluensolfonico (0,012 mol) sono sciolti in acetone (700 mL) ed alla soluzione si aggiunge 2,2-dimetossipropano (280 mL) a 25°C. Si lascia la miscela di reazione in agitazione per 2 h. Successivamente il solvente è evaporato sotto vuoto ed il residuo risultante viene sciolto in cloroformio. La fase organica è lavata prima con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio, poi con una soluzione di cloruro di sodio. Successivamente viene anidrificata con solfato di sodio anidro e filtrata. Il prodotto si ottiene facendo evaporare il solvente sotto vuoto (resa: 69%).

1.5.6.2 Sintesi del legante **1G'b-H₂**

Ad una soluzione della diammina **G'** (0.62 g, 2.0 mmol) in toluene (8 mL) si aggiunge la 3-tert-butyl-2-idrossibenzaldeide (0.74 g, 4.0 mmol). La soluzione viene posta sotto agitazione per 60 minuti alla temperatura di 60°C, al termine dei quali il solvente viene evaporato sotto vuoto. Il prodotto è ottenuto sotto forma di microcristalli gialli per purificazione su di una piccola colonna di gel di silice, usando come eluente acetato di etile ed esano in rapporto 1:1 (resa: 80%).

Risonanze selezionate ¹H NMR (in C₆D₆): δ 14.47 (s, 1H, OH), 14.21 (s, 1H, OH), 7.95 (s, 1H, N=CH), 7.74 (s, 1H, N=CH), 4.70 (d, 1H, H1, 3JH1-H2= 3.6 Hz), 4.66 (d, 1H, CHHPh, 2J= 12.0 Hz), 4.38 (d, 1H, CHHPh), 4.17 (m, 1H, H5), 3.99 (dd, 1H, H6eq, 3JH5-H6eq= 10.5 Hz, 2JH6eq-H6ax= 5.1 Hz), 3.80 (m, 3H, H3, H4 and H6ax), 3.30 (dd, 1H, H2, 3JH2-H3= 8.7 Hz), 3.45 (dd, 1H, H2). Risonanze selezionate ¹³C NMR (in C₆D₆): δ 169.7, 168.6, 100.1, 98.1, 73.0, 71.4, 70.0, 68.7, 64.7, 63.0. IR (Nujol, KBr): ν 1630 cm⁻¹. L'analisi elementare calcolata per C₃₈H₄₈N₂O₆: C, 72.59; H, 7.69; N, 4.46; trovata: C, 72.91; H, 7.38; N, 4.72.

1.5.6.3 Sintesi del complesso [Mn(**1G'**)PF₆]

Ad una soluzione di **1G'**-H₂ (0.31 g, 0.50 mmol) in etanolo caldo (5 mL) si aggiunge acetato di manganese tetraidrato (0.25 g, 1.0 mmol), la miscela è stata posta a riflusso per 90 min. Si aggiunge KPF₆ (0.28 g, 1.5 mmol) e si insuffla aria nella miscela di reazione per 30 minuti sotto riflusso. Alla miscela raffreddata in un bagno di acqua e ghiaccio è aggiunta acqua (5 mL), e si osserva la precipitazione di un solido marrone scuro. La miscela viene estratta in diclorometano (3 × 5 mL) e la fase organica viene anidrificata con sodio solfato, filtrata e asciugata sotto vuoto. Il prodotto risultante, [Mn(**1G'**)PF₆] è ricristallizzato in diclorometano/esano (resa: 60%). IR (Nujol, KBr): ν 1616 e 1592 (C=N), 1546 (C=C), 848 (PF₆⁻) cm⁻¹. MS (elettrospray) m/z: 681.6 [M-PF₆]⁺. Analisi elementare calcolata per C₃₈H₄₆F₆MnN₂O₆P: C, 55.21; H, 5.61; N, 3.39; Mn, 6.65; trovata: C, 55.35; H, 5.57; N, 3.46; Mn, 6.29.

1.5.6.4 Sintesi del complesso [Mn(**1G''**)PF₆]

Una sospensione del complesso [Mn(**1G'**)PF₆] (0.41 g, 0.50) in acido acetico acquoso (25 mL, 80% v/v) è riscaldata a 70°C per 120 minuti. Il solvente è allontanato sotto vuoto fornendo un olio marrone. Per allontanare l'acido acetico residuo si effettuano più co-evaporate con toluene (10 mL). L'aggiunta di esano fornisce il prodotto [Mn(**1G''**)PF₆] sotto forma di un solido cristallino marrone (resa 60%). IR (Nujol, KBr): ν 1616 and 1592 (C=N), 1538 (C=C), 845 (PF₆⁻) cm⁻¹. MS (elettrospray) m/z: 641.4 [M-PF₆]⁺. Analisi elementare calcolata per C₃₅H₄₂F₆MnN₂O₆P: C, 53.44; H, 5.38; N, 3.56; Mn 6.98; trovata: C, 53.20; H, 5.52; N, 3.49; Mn, 6.86.

1.5.6.5 Sintesi di **1**

Ad una soluzione del complesso [Mn(**1G''**)PF₆] (0.16 g, 0.25 mmol) in toluene (6 mL) sono aggiunti la resina (PL-CHO benzaldeide resin, 50-100 mesh, 1% cross linked, f= 3 mmol/g, Aldrich) e acido formico (1% rispetto al Mn).

La sospensione è lasciata sotto agitazione a 80°C per 150 minuti. Al termine del trattamento il composto **1** è filtrato e lavato con toluene (3×10 mL), con esano (3×10 mL) ed asciugato sotto vuoto

1.5.7 Reazioni di epossidazione

1.5.7.1 a) con acido *m*-cloroperbenzoico: il substrato olefinico (0.76 mmol) e N-metilmorfolina-N-ossido (4.8 mmol) sono aggiunti ad una sospensione del catalizzatore **1** (0.038 mmol di Mn) in diclorometano anidro (8 mL). La miscela viene raffreddata a 195 K e l'acido *m*-cloroperbenzoico (1.92 mmol) viene aggiunto come solido in un tempo pari a due minuti. La reazione è controllata con TLC (10/1 etere di petrolio/etilacetato). Dopo un periodo di tempo stabilito, alla soluzione filtrata vengono aggiunti 10 mL di una soluzione di NaCl (1x10 mL) e la fase organica è anidrificata con sodio solfato. Il solvente viene allontanato sotto vuoto ed il residuo è analizzato attraverso spettroscopia ¹H NMR.

1.5.7.2 b) con acqua ossigenata: il substrato olefinico (0.76 mmol) è aggiunto ad una sospensione del catalizzatore **1** (0.038 mmol di Mn) in una miscela diclorometano/metanolo 1:1 (8 mL). Successivamente è aggiunta acqua ossigenata (3.51 mmol, 30% v/v). Dopo 24 h a 25°C la fase organica è anidrificata con sodio solfato. Il solvente viene allontanato sotto vuoto ed il residuo è analizzato attraverso spettroscopia ¹H NMR.

1.5.7.3 c) con ipoclorito di sodio: il substrato olefinico (0.76 mmol) è aggiunto ad una sospensione del catalizzatore **1** (0.038 mmol di Mn) in diclorometano (3 mL). Successivamente è aggiunto ipoclorito di sodio (1.50 mmol, 0.4 M). Dopo 24 h a 0°C la fase organica è anidrificata con sodio solfato. Il solvente viene allontanato sotto vuoto ed il residuo è analizzato attraverso spettroscopia ¹H NMR.

1.5.7.4 d) con *n*-butilammonio persolfato: il substrato olefinico (0.76 mmol) è aggiunto ad una sospensione del catalizzatore **1** (0.038 mmol di Mn) in acetonitrile (5 mL). Successivamente sono aggiunti N-metilmorfolina-N-ossido (0.77 mmol) e l'ossidante (1.11 mmol). Dopo 24 h a 0°C o a -18°C la fase organica filtrata è trattata con un eccesso di dimetilsolfuro. Il solvente è allontanato sotto vuoto e il residuo è estratto con diclorometano. Dopo anidificazione con sodio solfato, il solvente viene allontanato sotto vuoto, e il residuo è analizzato attraverso spettroscopia ¹H NMR.

Capitolo 2

Leganti bispiridilammidici derivati da carboidrati nell'alchilazione allilica al microonde promossa da Mo(0)

2.1 Introduzione

In questo capitolo è descritto il lavoro realizzato in collaborazione con il gruppo di ricerca della prof. Moberg del Dipartimento di Chimica Organica dell'Università di Stoccolma.

In particolare questo lavoro ha riguardato la sintesi di nuovi leganti bispiridilammidici derivati da zuccheri (I in figura 2.1) ed il loro impiego in processi di catalisi asimmetrica.

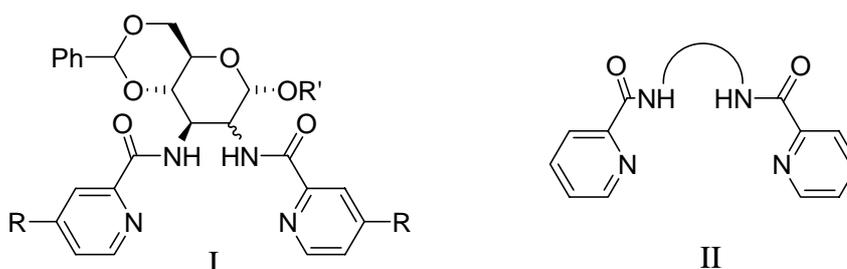


Fig. 2.1

La scelta di utilizzare questa tipologia di leganti (II in figura 2.1) nasce dalla considerazione che le bispiridilammidici sono molecole estremamente versatili: formano, infatti, complessi con la maggior parte dei metalli, stabilizzano ioni metallici ad alto stato di ossidazione e sono resistenti in condizioni ossidative. Le proprietà possono essere facilmente modulate, sia per introduzione di sostituenti sugli anelli piridinici, sia per variazione dello scheletro diamminico. Inoltre i derivati chirali delle bispiridilammidici inducono asimmetria nelle reazioni catalitiche.

Nonostante ciò, esistono solo esempi recenti, risalenti al 1995,³⁰ di utilizzo di bispiridilammidici in processi di catalisi asimmetrica promossa da metalli. Tali leganti sono stati, infatti, impiegati in reazioni di ossidazioni di alcheni promosse da complessi di

³⁰ Adolfsson, H.; Moberg, C. *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, *6*, 2023-2031.

Os(IV)³¹, Mn(III)³² o Fe(III)³³ e in reazioni di riduzione a trasferimento di idrogeno³⁴ catalizzate da Co(II), Ir(II) e Rh(II), anche se risultati più soddisfacenti sono legati al loro impiego in reazioni di alchilazione di substrati allilici promossa da Mo(0).³⁵ Contributi significativi a riguardo derivano dall'utilizzo di leganti derivati dalla 1,2-(*R,R*)-cicloesandiammina (A in figura 2.2) impiegati con successo nell'alchilazione allilica del cinnamilmetilcarbonato in presenza di Mo(0).³⁶

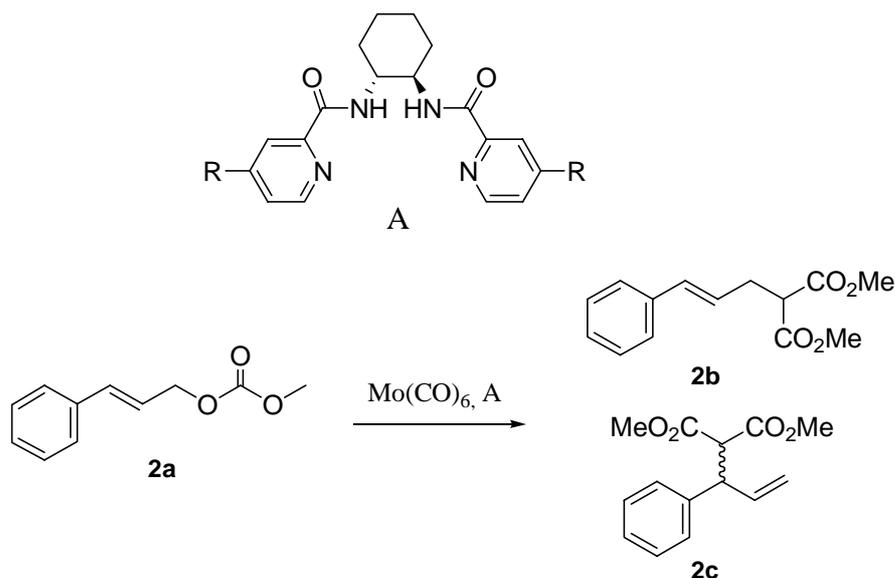


Fig. 2.2

Questa reazione che condotta a temperatura ambiente va a completezza in 3h, in presenza di un riscaldamento al microonde procede in 5 minuti offrendo medesimi risultati in termini di enantioselettività.

Alla luce di quanto detto e sulla base dell'analogia strutturale dei nuovi leganti zuccherini con il legante A, in questo capitolo è descritta la sintesi dei leganti bispiridilamidici derivati da glucosio e mannosio (figura 2.3) ed il loro impiego nella medesima reazione di alchilazione allilica condotta al microonde.

³¹ Che, C.-M.; Cheng, W.-K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1443-1444.

³² Knops-Gerrits, P.-P.; De Vos, D. E.; Jacobs, P. A. *J. Mol. Catal. A.* **1997**, *117*, 57-70.

³³ Yang, Y.; Diederich, F.; Valentin, J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7195-7205.

³⁴ Halle, R.; Bréhéret, A.; Schulz, E.; Pinel, C.; Lemaire, C. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 2101-2108.

³⁵ Trost, B.M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5543-5545.

³⁶ Belda de Lama, O., "Bispyridylamides as ligands in asymmetric catalysis". Doctoral Thesis, *Kungliga Tekniska Hogskolan*, Stockholm.

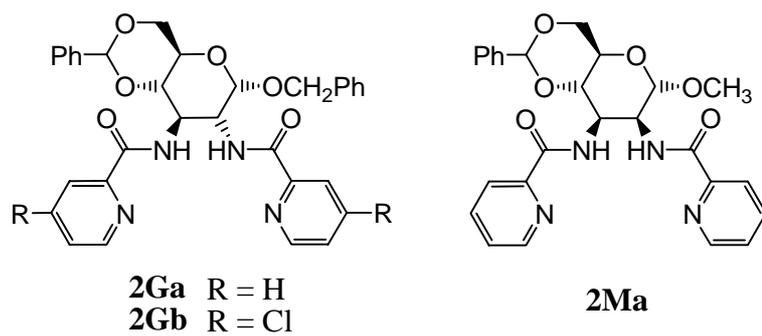


Fig. 2.3

2.2 Risultati e discussione

2.2.1 Sintesi e caratterizzazione dei leganti

I leganti bispiridilammidici, descritti in questo capitolo sono del tipo riportato in figura.

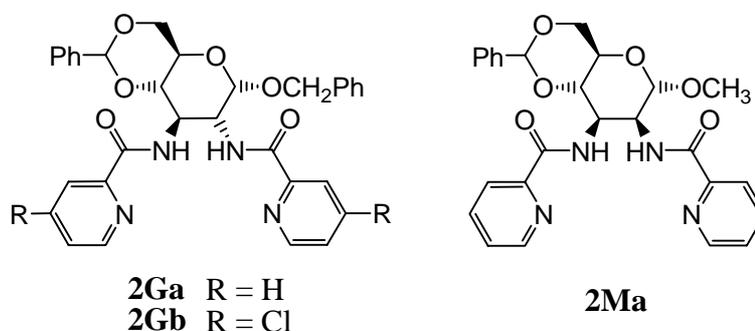


Fig. 2.4

Come per i leganti diimminici descritti nel 1 capitolo anche in questo caso precursori adatti alla sintesi dei leganti sono le diammine **G** e **M** (figura 2.5) (descritte nel paragrafo 1.2.1 e sintetizzate secondo procedure note¹⁹)

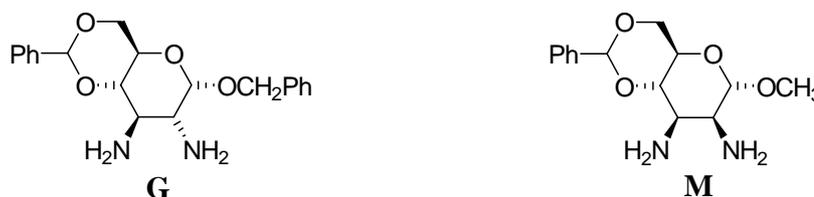
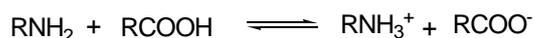


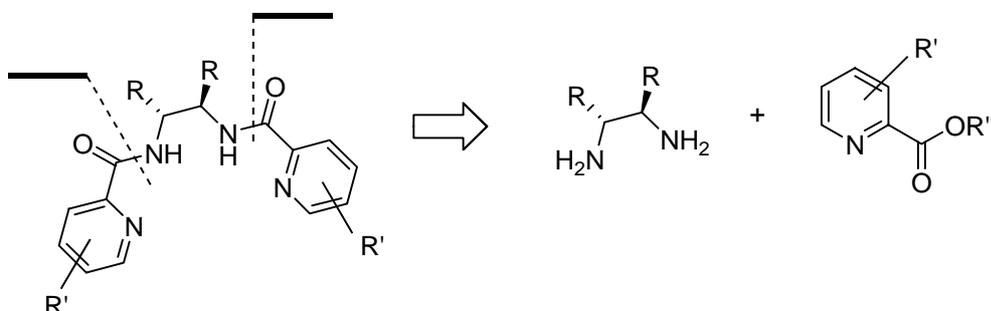
Fig. 2.5

Come è noto la formazione di un legame ammidico per reazione di una ammina con un acido è estremamente difficile in quanto l'acido disattiva l'ammina protonandola.



Per tale motivo la funzione acida è in genere trasformata in un'altra funzione in grado di attivare l'attacco del nucleofilo al carbonio carbonilico, come ad es. una funzione esterea o un'anidride.

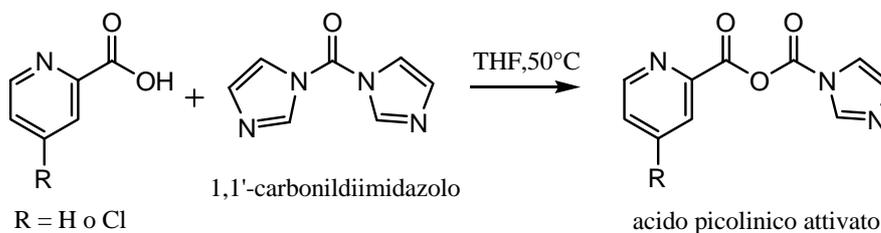
Nel caso specifico delle bispiridilammidi la formazione del legame ammidico avviene per reazione di una diammina con un acido picolinico preattivato come illustrato dallo schema retrosintetico di seguito riportato:



Schema 2.1

Tra i diversi reattivi descritti in letteratura ed utilizzati per promuovere la formazione di legami ammidici (reattivi di *coupling*), il più conveniente è il reagente di Staab, 1,1'-carbonildiimidazolo (CDI).³⁷

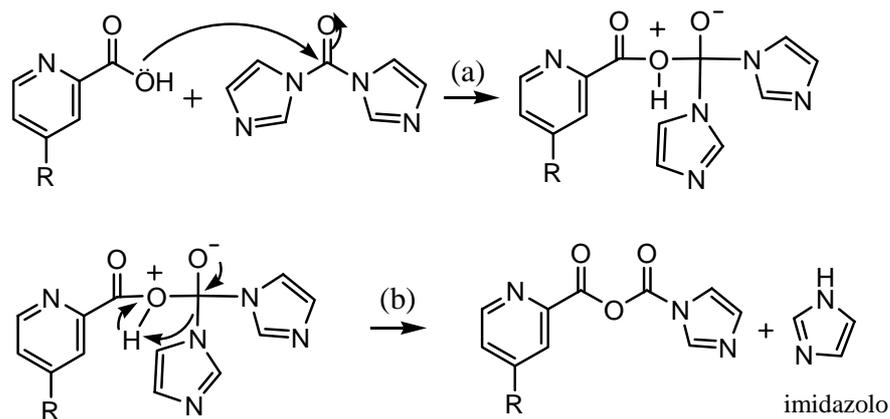
Nel caso specifico il CDI attiva l'acido picolinico formando un'anidride (schema 2.2):



Schema 2.2

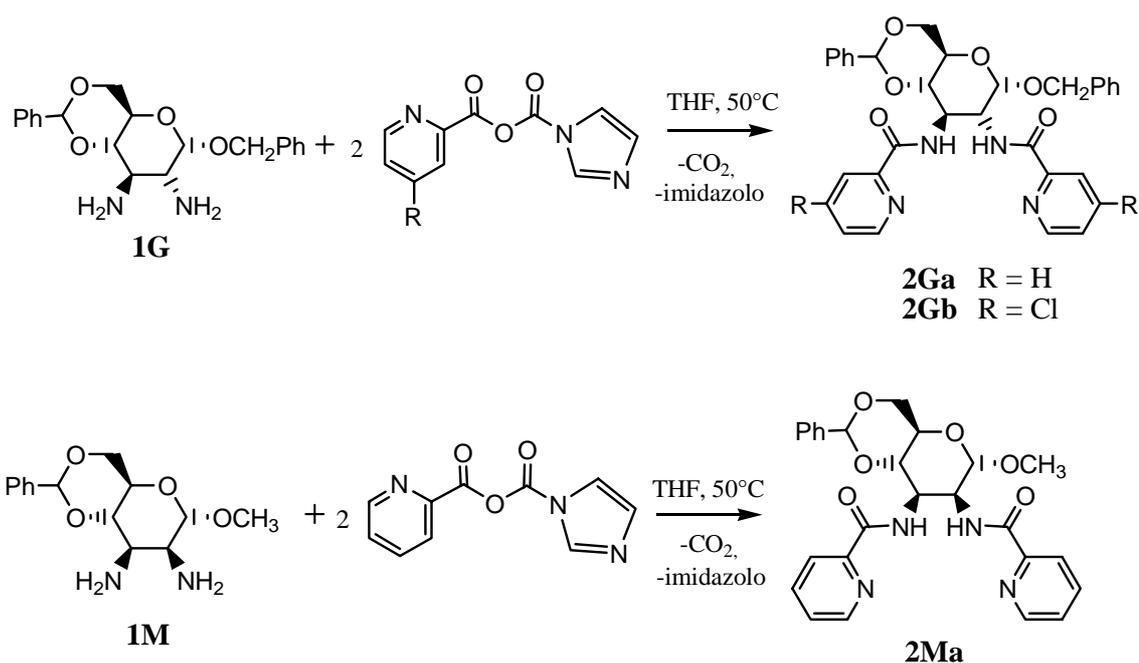
Il meccanismo di reazione prevede una prima addizione del nucleofilo al carbonildiimidazolo per attacco al C carbonilico (a, schema 2.3). Successivamente, il riarrangiamento elettronico porta alla formazione dell'acido picolinico attivato per fuoriuscita dell'imidazolo (b, schema 2.3):

³⁷ Colon, D. A.; Yasuda, N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *1*, 137-138.



Schema 2.3

L'acido picolinico preattivato è stato, dunque, condensato alla rispettiva diammina zuccherina secondo lo schema 2.4 di seguito riportato:



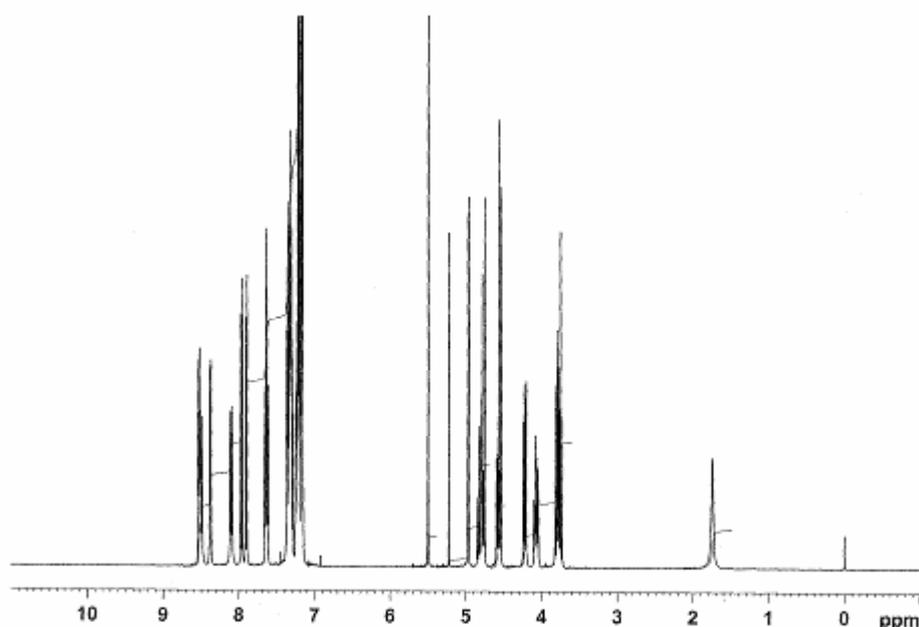
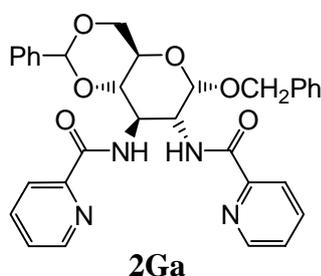
Schema 2.4

Queste reazioni procedono in maniera quantitativa e lo spostamento dell'equilibrio è facilitato dallo sviluppo di anidride carbonica.

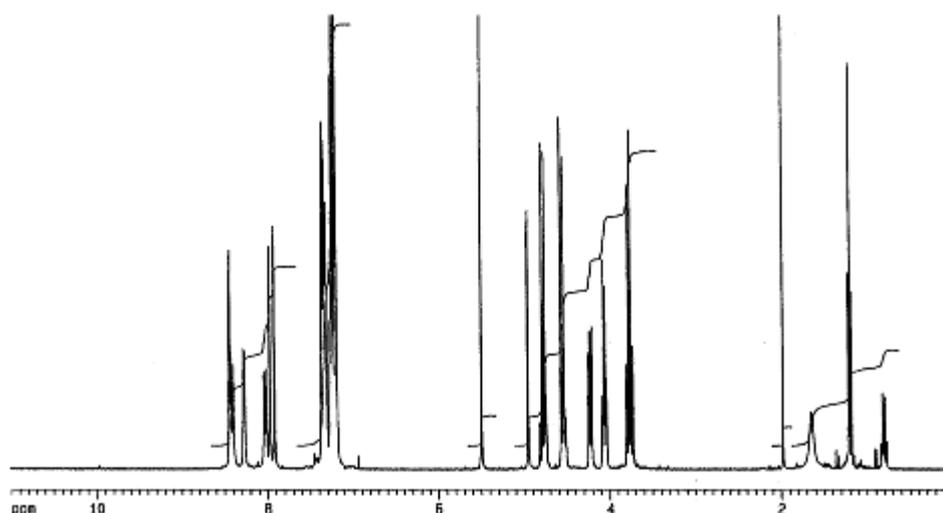
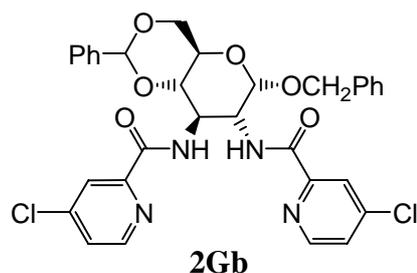
Tale strategia ha permesso di preparare 3 leganti bispiridilammidici **2Ga**, **2Gb** e **2Ma** con ottime rese ed elevata purezza.³⁸ In particolare, i leganti **2Ga** e **2Gb**, derivati dal glucosio, presentano come unica differenza strutturale un atomo di cloro in para all'azoto piridinico. Tale modifica è stata effettuata per mettere in luce un'eventuale influenza dell'effetto elettronico sulle proprietà del sistema. Il terzo legante, **2Ma**, è, invece, derivato dal mannosio.

Tutti i leganti sono stati caratterizzati mediante ¹H e ¹³C NMR, attività ottica ed analisi elementare.

Di seguito sono riportati gli spettri ¹H NMR dei leganti derivati dal glucosio, registrati in cloroformio deuterato allo spettrometro Bruker (400 MHz).



³⁸ La classificazione adottata per i leganti è la seguente: il numero **2** indica la particolare classe di leganti: le bispiridilammidi. La lettera maiuscola che segue è relativa alla natura dello zucchero (**G**= glucosio, **M**= mannosio) mentre la minuscola indica i sostituenti sulle posizioni 4 degli anelli piridinici (**a,b**).



E' possibile fare delle osservazioni di carattere generale:

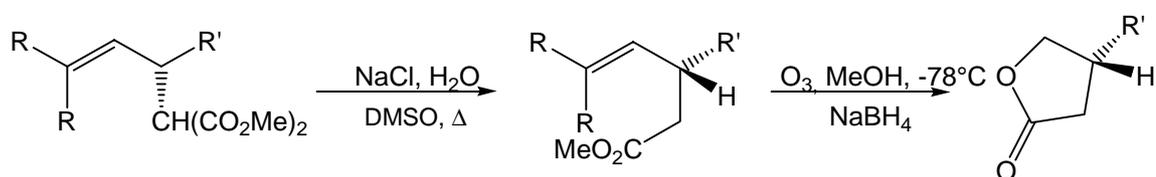
- 1) Lo spostamento a campi bassi, di ~ 1.8 ppm, dei segnali H_2 e H_3 dell'anello zuccherino è indice della formazione delle bispiridilammidi.
- 2) L'identità degli zuccheri nei prodotti finali è stata confermata sulla base dei "pattern" dei segnali tipici per il mannosio ed il glucosio, rispettivamente. Nel caso dei derivati del mannosio la costante di accoppiamento $J_{H_2-H_3}$ ha un valore pari a 4.8 Hz, in accordo con l'arrangiamento assiale-equatoriale dei protoni coinvolti. Invece nel glucosio tale valore sale a 10 Hz, tipico delle geometrie trans-diassiali.
- 3) La presenza di segnali oltre i 160 ppm, nello spettro ^{13}C NMR, è diagnostica della formazione dei carboni ammidici.

2.3 Applicazione catalitica: reazione di alchilazione allilica

2.3.1 Considerazioni generali

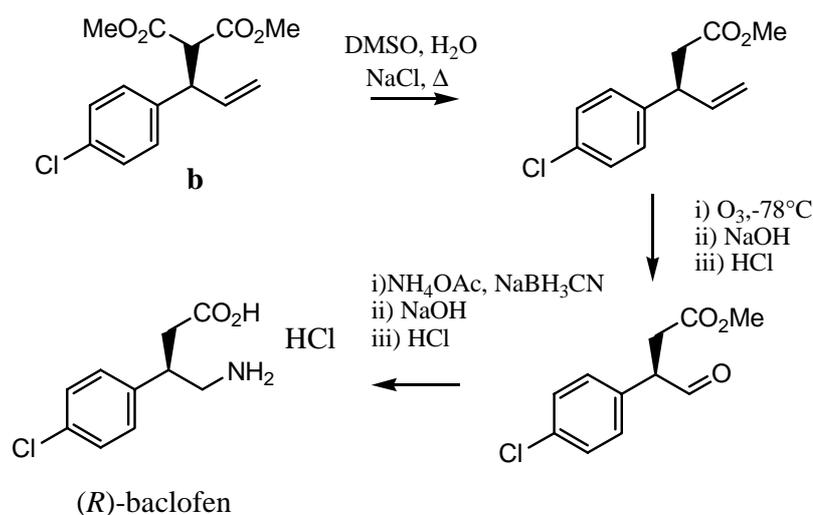
La reazione di alchilazione allilica catalizzata da metalli è tra le reazioni più studiate in chimica in quanto permette la formazione enantioselettiva di legami C-C, C-eteroatomo e al contempo restituisce prodotti insaturi che possono essere elaborati in maniera diastereoselettiva.

E' noto che substrati allilici possono ciclizzare a dare γ -lattoni costituenti di molte fragranze (schema 2.5) o fornire utili sintoni per la sintesi di prodotti di interesse farmaceutico (schema 2.6).



Schema 2.5

Ad es. il malonato allilico (**b**, nello schema 2.6) analogo a **2c** (figura 2.2) è facilmente trasformato, mediante procedure note,³⁹ nell'(*R*)-baclofen noto rilassante muscolare:

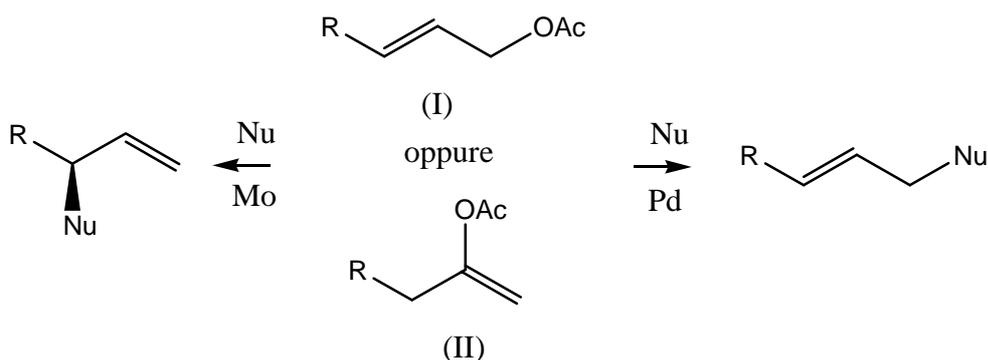


Schema 2.6

³⁹ Resende, P.; Almeida, W.P.; Coehlo, F. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 2113-21181

Nelle reazioni di alchilazione allilica promosse da metalli la principale differenza nell'utilizzo dei diversi metalli risiede essenzialmente nelle diverse regioselettività e reattività verso particolari nucleofili e negli aspetti pratici ad essi collegati, quali stabilità e costi.

Tra i diversi tipi di alchilazione allilica quella promossa dal Pd⁴⁰ è stata al centro di numerosi studi e un'ampia varietà di leganti sono stati sintetizzati conducendo a risultati eccellenti in termini di enantioselettività. Attività complementare a quella del palladio è esibita dal molibdeno, il quale è in grado di indirizzare la regioselettività della reazione in modo opposto.⁴¹ Ad esempio, in presenza di un'olefina di tipo (I) o (II) (Schema 2.7), i complessi di Pd favoriscono l'attacco del nucleofilo sul carbonio meno sostituito mentre i complessi di Mo promuovono l'attacco al C più sostituito favorendo la formazione di centri chirali.⁴²



Schema 2.7

Per privilegiare l'ottenimento di composti chirali, utili sintoni per prodotti di interesse biologico e farmaceutico, in questo lavoro, l'attenzione è stata rivolta all'utilizzo del Mo come promotore della reazione di alchilazione allilica.

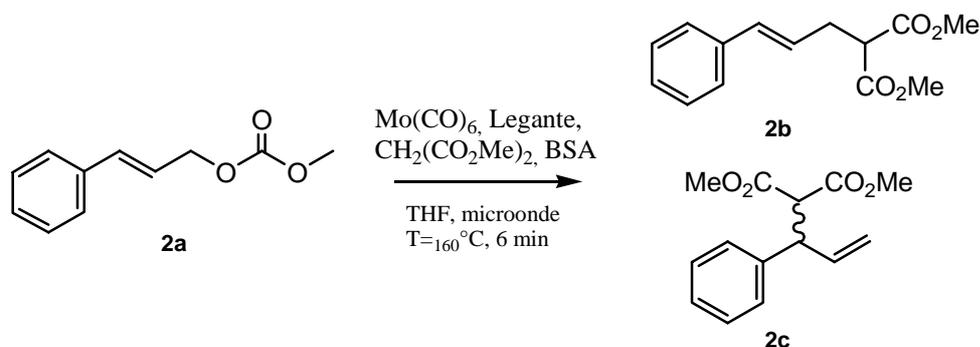
In particolare si è proceduto a sperimentare i leganti zuccherini precedentemente descritti nella reazione di alchilazione allilica, al microonde, del metil-3-fenil-2-propenil carbonato (**2a**) promossa da Mo(0).

⁴⁰ Trost, B. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1-14.

⁴¹ Per una rivista generale dei risultati in quest'area, si veda: Belda, O.; Moberg, C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 159-167.

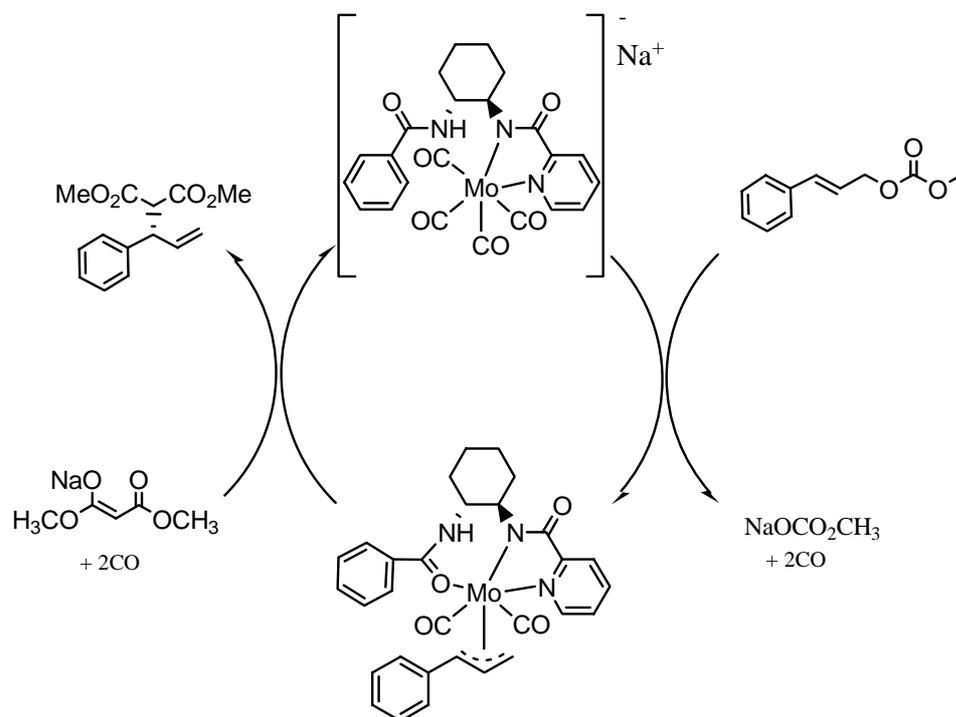
⁴² Co, T. T.; Paek, S. W.; Shim, S. C.; Cho, C. S.; Kim T-J.; Choi, D. W.; Kang, S. O.; Jeong, J. H. *Organometallics* **2003**, *22*, 1475-1482.

Tale reazione è stata condotta secondo procedure descritte in letteratura⁴³ ovvero in tetraidrofurano (THF) anidro, in presenza di dimetilmalonato di sodio come nucleofilo e di una probase quale la *N,O*-bis(trimetilsilil)acetammide (BSA)⁴⁴ sfruttando come sistema riscaldante le microonde (schema 2.8).



Schema 2.8

Il ciclo catalitico proposto in letteratura⁴⁷ per questo tipo di reazione è il seguente (schema 2.9):



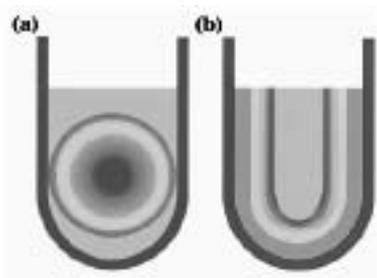
Schema 2.9

⁴³ Belda, O. et Al *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5868-5870

⁴⁴ La presenza della probase consente di introdurre il nucleofilo sottoforma di miscela 1/11 dimetilmalonato di sodio/dimetilmalonato evitando l'uso del dimetilmalonato di sodio puro, scarsamente solubile nel mezzo di reazione.

Il primo stadio prevede la formazione di un precatalizzatore di Mo(0) per coordinazione al metallo del legante piridilammidico precedentemente deprotonato. La coordinazione coinvolge infatti l'azoto ammidico deprotonato e l'azoto piridinico vicinale. L'avvicinamento del substrato allilico porta ad addizione ossidativa con formazione di un complesso π -allilico di Mo(II). In tal caso il legante bispiridilammidico occupa ben tre posizioni di coordinazione e il substrato allilico insieme a 2 mol di CO le restanti posizioni. L'intervento del nucleofilo, dimetilmalonato, infine conduce all'eliminazione del prodotto e chiusura del ciclo. Il trasferimento di chiralità e l'alta regioselettività costituiscono però tuttora dei lati oscuri.

La scelta di utilizzare le microonde come tecnologia di riscaldamento è legata ai numerosi vantaggi chimici e ambientali che possono derivarne. Per quanto riguarda i vantaggi ambientali si ha una riduzione del consumo energetico legato alla diminuzione dei tempi di reazione e la possibilità di utilizzare solventi ecocompatibili quali l'H₂O e i liquidi ionici. La presenza infatti di un solvente polare o di specie ioniche in soluzione è alla base del riscaldamento al microonde. Da un punto di vista chimico-fisico, invece, i vantaggi derivano dal fatto che la sorgente non è a diretto contatto con i reagenti chimici



ma è introdotta a distanza. Contrariamente al riscaldamento convenzionale (b in grafico), il riscaldamento al microonde è generato all'interno della miscela di reazione (a in grafico) consentendo un riscaldamento in situ ed evitando effetti di parete.

Ciò permette di raggiungere in tempi brevi un riscaldamento uniforme a volte raggiungendo T superiori alle normali temperature di riflusso e un conseguente aumento delle rese e della selettività della reazione.

La strumentazione utilizzata è riportata in figura.

Si tratta di una strumentazione *single mode* che differisce dai convenzionali forni a microonde *multimode*. Nello specifico, nei forni a microonde domestici le microonde sono distribuite in maniera *random* portando alla formazione di regioni ad alta e bassa intensità di campo non facilmente definibili. Nei microonde *single mode*,



invece, vi è una sorgente che genera un'onda continua fissa che consente di ottenere regioni ad alto e a basso campo ben definite e che garantisce un'ottima riproducibilità nelle reazioni chimiche. Tali strumentazioni sono dotate, inoltre, di un dispositivo in grado di garantire il controllo della potenza di irraggiamento, della temperatura e della pressione del sistema per evitare spiacevoli inconvenienti. In presenza di reazioni esotermiche, ad esempio, il sistema risponde ad un aumento di temperatura diminuendo l'intensità della radiazione mediante spegnimento del generatore di frequenza.

La strumentazione è, inoltre, interfacciata ad un computer che permette di visualizzare l'andamento di questi parametri.

Come esempio sono riportati in figura 2.6 gli andamenti tipici di potenza, temperatura e pressione per la reazione di alchilazione allilica condotta nelle condizioni precedentemente descritte.

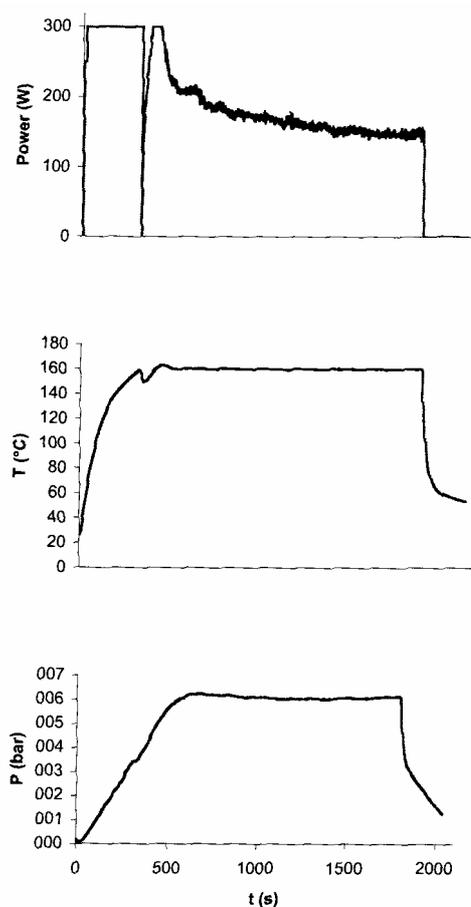
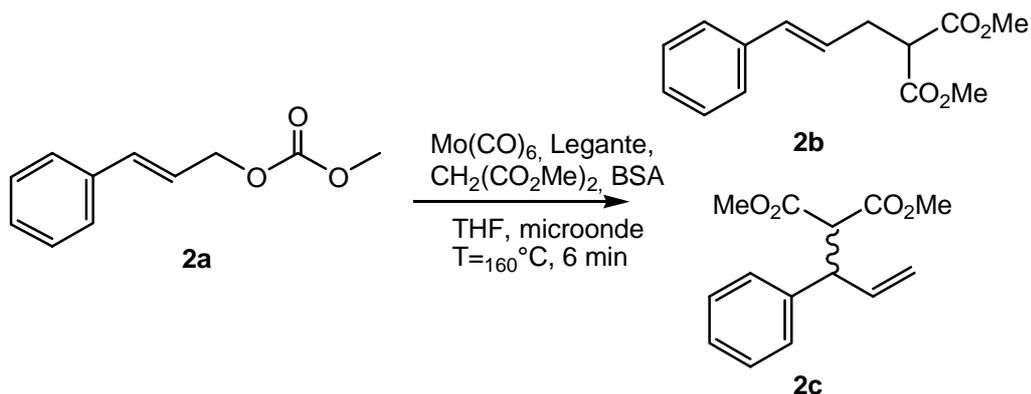


Fig. 2.6

2.3.2 Prove catalitiche

Nel caso in esame, le reazioni di alchilazione allilica, sono state mantenute ad una temperatura di 160°C per un tempo pari a 6 minuti, il che ha portato alla formazione di 2 prodotti, uno lineare achirale (**2b**, schema 2.10) ed uno ramificato chirale (**2c**) con una regioselettività a favore del prodotto ramificato, modulabile in seguito ad effetti elettronici:



Schema 2.10

La conversione e la regioselettività, espressa come rapporto prodotto ramificato/prodotto lineare (**2b/2c**), sono state calcolate mediante iniezione gascromatografica sfruttando un rivelatore di massa (figura 2.7).

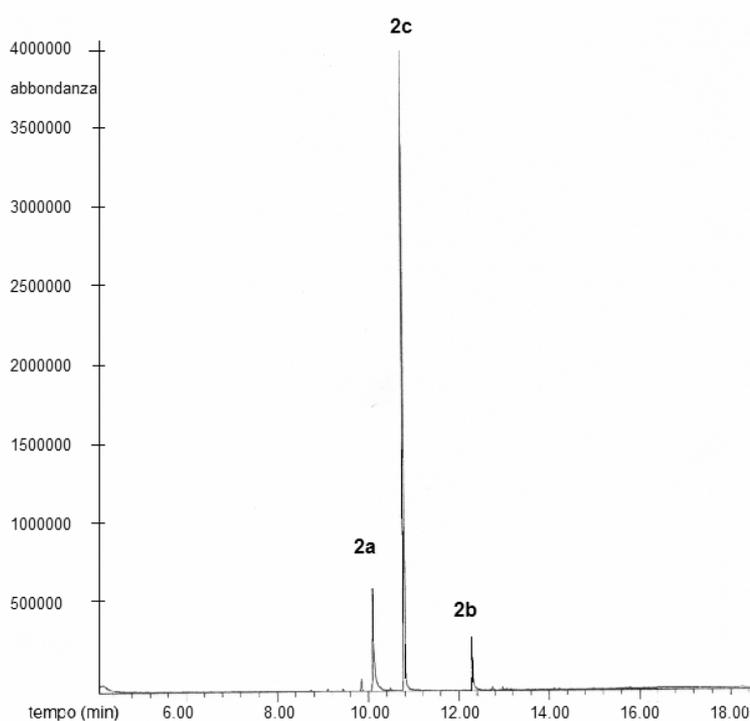


Fig. 2.7

La resa della reazione è stata valutata isolando il prodotto su gel di silice usando come eluente una miscela 20/1 esano/etilacetato.

Sul prodotto isolato, è stata calcolata l'enantioselettività mediante cromatografia liquida ad alte pressioni (HPLC) utilizzando una colonna chirale Daicel OD-H (0.46 cm x 25 cm) e come eluente una miscela 99.5/0.5 esano/isopropanolo. Il rivelatore è ad assorbanza ed è settato ad una lunghezza d'onda di assorbimento tipica dei substrati aromatici (220 nm). Il profilo cromatografico è illustrato in figura 2.8.

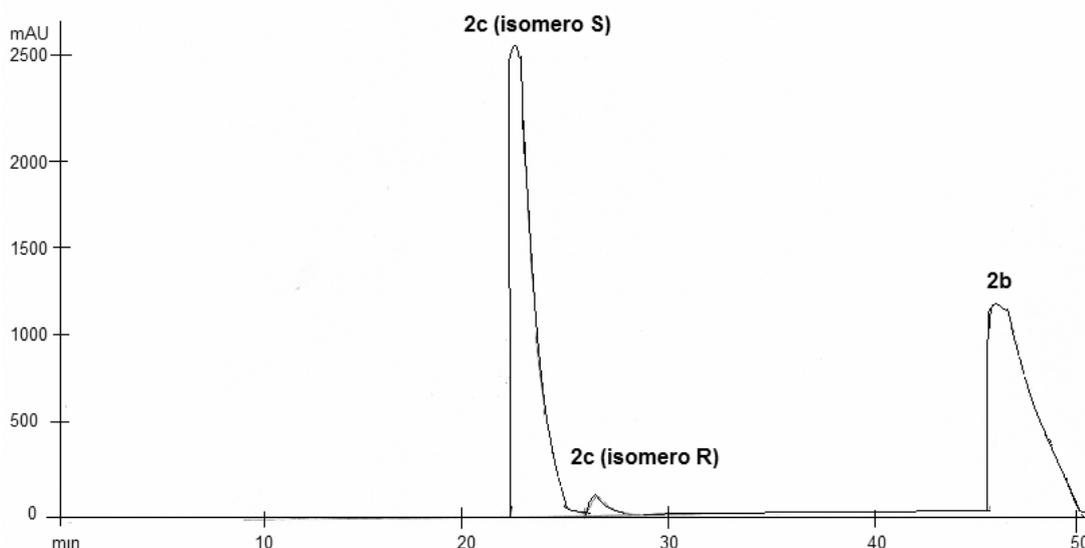


Fig. 2.8

I risultati ottenuti sono riportati in tabella 2.1.

Legante	Catal. (%)	T(°C)	t(min)	Convers. ^a (%)	Regiosel. ^a (2b/2c)	Resa ^b (%)	Ee ^c (%)
2Ga	4	160	6	84	8/1	34	93(S)
2Ga	10	160	6	96	49/1	20	96(S)
2Gb	4	160	6	42	12/1	21	87(S)
2Ma	4	160	6	41	5/1	15	40(R)
2Ma	10	160	6	76	14/1	27	38(R)

^a Determinata mediante GC-MS

^b Determinata per cromatografia su gel di silice

^c Determinata mediante HPLC

Tabella 2.1

Dalla tabella si evince che i migliori risultati sono stati ottenuti utilizzando i leganti derivati dal glucosio (**2Ga**, **2Gb**). Ciò appare ragionevole se si pensa che tali leganti

esibiscono una pseudo simmetria C_2 attorno al centro metallico in grado di indirizzare l'enantioselettività e, in alcuni casi, la regioselettività della reazione.

In particolare l'aumento della percentuale di catalizzatore **2Ga** dal 4 al 10% ha consentito un aumento netto della regioselettività (da 8/1 a 49/1) e un aumento dell'ee dal 93 al 96%.

Questo risultato è, in termini di enantioselettività e di configurazioni, in pieno accordo con il risultato ottenuto utilizzando l'analogo legante derivato dalla 1,2-(*R,R*)-cicloesandiammina⁴² (ee = 98%). L'introduzione di un sostituito elettronattrattore quale il cloro in para all'azoto piridinico (**2Gb**) ha portato ad un aumento della regioselettività ma ad una moderata diminuzione dell'ee (dal 93 all'87%). Tali risultati, concordano pienamente con l'andamento generale riportato in letteratura per reazioni analoghe⁴⁵, vale a dire che la presenza di un sostituito π -donatore in para all'azoto piridinico favorisce la formazione del prodotto ramificato e quindi l'aumento della regioselettività (da 8/1 a 12/1).

Risultati meno soddisfacenti sono stati ottenuti, invece, utilizzando il legante derivato dal mannosio (**2Ma**) per il quale l'aumento della percentuale di catalizzatore ha condotto solo ad una variazione in positivo della regioselettività (da 5/1 a 14/1) mentre l'ee si è mantenuto intorno a valori moderati (38-40%). Ciò è giustificabile considerando la mancanza di pseudo simmetria C_2 del legante attorno al metallo legata alla particolare struttura del mannosio che, a differenza del glucosio, presenta un'inversione di configurazione al C_2 .

⁴⁵ Belda, O; Moberg, C. *Synthesis* **2002**, *11*, 1601-1606

2.4 Parte sperimentale

Il cinnamilmetilcarbonato è stato preparato secondo procedure note descritte in letteratura.⁴⁵

Il tetraidrofurano (THF) è stato distillato su Na/benzofenone.

Il microonde utilizzato è un 'single-mode' SmithProcessTM (Personal Chemistry AB, Uppsala, Svezia) con potenza di irraggiamento continua pari a 2450 MHz.

Gli eccessi enantiomerici sono stati calcolati mediante HPLC chirale usando una colonna Daicel OD-H (0.46 cm x 25 cm).

Tutti gli spettri ¹H NMR e ¹³C NMR sono stati registrati in CDCl₃ con spettrometri Bruker (400 MHz e 100.6 MHz) usando gli standard $\delta = 7.26$ (CHCl₃) e $\delta = 77$ (¹³CDCl₃).

Per descrivere le molteplicità sono state usate le seguenti abbreviazioni: s = singoletto, d = doppietto, dd = doppio doppietto, t = tripletto, m = multipletto.

2.4.1 Sintesi di **G**

Come già descritto nel capitolo 1 paragrafo 1.5.1

2.4.2 Sintesi di **M**

Come già descritto nel capitolo 1 paragrafo 1.5.2

2.4.3 Sintesi dei leganti

2.4.3.1 Sintesi di **2Ga** e **2Ma**

In un pallone precedentemente fiammeggiato una sospensione di acido picolinico (138 mg, 1.12 mmol) e 1,1'-carbonildiimidazolo (182 mg, 1.12 mmol) in tetraidrofurano anidro (2 mL) è stata riscaldata a 50°C sotto azoto per 1 h. Quindi è stata aggiunta la corrispondente diammina (0.56 mmol) e la miscela agitata per 2 h alla stessa temperatura. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto ed il residuo trattato con diclorometano. La fase organica è stata estratta con acqua (3 x 5 mL) e le fasi acquose, riunite, sono state estratte con diclorometano (2 x 5 mL). Le fasi organiche raccolte sono state anidificate su

solfo di sodio e il solvente è stato rimosso sottovuoto per ottenere il corrispondente legante 1a (resa: 89%) e 1c (resa 99%);

Legante **2Ga**: $[\alpha]_D^{20} +107$ (c = 0.1, CHCl₃).

¹H NMR: δ = 8.53 (1 H, d, J = 5.6 Hz), 8.52 (1 H, d, J = 10 Hz), 8.38 (1 H, d, J = 5.6 Hz), 8.10 (1 H, d, J = 10 Hz), 7.97 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.66-7.62 (2 H, m), 7.36-7.16 (10 H, m), 5.23 (1 H, s), 4.97 (1 H, d, J = 3.56), 4.85-4.75 (2 H, m), 4.61-4.54 (2 H, m), 4.22 (1 H, dd, J = 10.3, 4.9 Hz), 4.07 (1 H, m), 3.79 (1 H, t, 10 Hz), 3.75 (1 H, t, 10 Hz).

¹³C NMR : δ = 165.23, 149.94, 148.75, 148.36, 137.63, 137.35, 129.31, 128.80, 128.64, 128.46, 126.73, 126.45, 122.64, 122.61, 102.20, 102.17, 97.50, 80.36, 70.23, 69.49, 64.63, 53.45, 50.70.

Legante **2Ma**: $[\alpha]_D^{20} -121$ (c = 0.1, CHCl₃).

¹H NMR: δ = 8.57 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 8.45 (1 H, d, J = 10 Hz), 8.29 (1 H, d, J = 5.6 Hz), 8.11 (1 H, d, J = 9.4 Hz), 8.03 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 7.77-7.67 (2 H, m), 7.42-7.36 (2 H, m), 7.26-7.23 (2 H, m), 5.58 (1 H, s), 4.93-4.86 (2 H, m), 4.69 (1 H, s), 4.27 (1 H, dd, J = 10.3, 4.8 Hz), 4.07 (1 H, m), 3.90-3.85 (2 H, m), 3.40 (1 H, s).

¹³C NMR : δ = 164.39, 149.39, 149.08, 148.04, 147.63, 137.30, 137.02, 128.85, 128.02, 126.41, 126.08, 125.92, 122.28, 104.22, 102.06, 100.71, 68.81, 64.15, 55.01, 51.71, 48.06.

2.4.3.2 Sintesi di **2Gb**

Una sospensione del cloridrato della 2-acido carbossilico-4-cloropiridina (285 mg, 1.14 mmol) in tetraidrofurano anidro (2mL), è stata miscelata a 50°C con 1,1'-carbonildiimidazolo (185 mg, 1.14 mmol) e carbonato di potassio (158 mg, 1.14 mmol) sotto azoto per 1h. Quindi è stata aggiunta la diammina del glucosio (200 mg, 0.56 mmol) e la miscela è stata mescolata per 1h alla stessa temperatura. Il volume della miscela di reazione è stato concentrato ad 1mL e il prodotto grezzo è stato purificato su colonna cromatografica in gel di silice con un gradiente di eluente (esano/AcOEt da 1/1 a 3/7 v/v) per fornire 113 mg di prodotto puro (resa: 32%).

$[\alpha]_D^{20} +12$ (c = 0.1, CHCl₃).

^1H NMR: δ = 8.43 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 8.40 (1 H, d, J = 9.8 Hz), 8.26 (1 H, d, J = 5.6 Hz), 8.01 (1 H, d, J = 9.4 Hz), 7.96 (1 H, d, J = 1.4 Hz), 7.91 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 7.36-7.17 (10 H, m), 5.49 (1 H, s), 4.94 (1 H, d, J = 3.5 Hz), 4.80-4.73 (2 H, m), 4.53-4.46 (2 H, m), 4.22 (1 H, dd, J = 10.3, 4.9 Hz), 4.05 (1 H, m), 3.78 (1 H, t, J = 9.2 Hz), 3.73 (1 H, t, J = 10.3 Hz).

^{13}C NMR : δ = 164.4, 164.0, 151.2, 151.1, 149.7, 149.2, 146.0, 137.5, 137.2, 129.4, 128.9, 128.6, 128.5, 126.8, 126.7, 123.3, 102.2, 97.3, 80.1, 70.3, 69.4, 64.6, 60.8, 53.4, 50.9.

2.4.4 Alchilazioni alliliche assistite al microonde. Procedura generale.

Sono state preparate due differenti tipologie di soluzione: una soluzione N, contenente il nucleofilo, è stata ottenuta aggiungendo dimetilmalonato (880 μL , 7.7 mmol) ad una sospensione al 60% di NaH in un olio minerale in tetraidrofurano (10 ml) ed una soluzione S, contenente il substrato, è stata preparata sciogliendo il carbonato allilico **2a** (1.3 g, 7.1 mmol) in 10 mL di THF. Poi il legante appropriato (0.034 mmol) e $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (6.9 mg, 0.026 mmol) sono stati trasferiti in un SmithProcessVialTM precedentemente fiammeggiata (0.034 mmol). La soluzione N (1mL), la soluzione S e la BSA (208 μL) sono stati aggiunti in questo ordine e la sospensione è stata scaldata al microonde a 160°C per 6 min. È stata quindi ottenuta una soluzione marrone che è stata diluita con Et_2O fino ad un volume totale di 10 mL e comparsa di un precipitato scuro. Alcune gocce della soluzione sono state filtrate su gel di silice e analizzate al GC-MS per stimare la conversione e la regioselettività. Il prodotto grezzo recuperato dalla restante soluzione, dopo eliminazione per filtrazione del precipitato, e rimozione dei solventi, è stato purificato attraverso la cromatografia sul gel di silice usando come eluente una miscela 20/1 esano/acetato di etile. Il calcolo dell'ee ha invece richiesto l'iniezione all'HPLC utilizzando una miscela eluente 99.5/0.5 esano/isopropanolo.

Capitolo 3

Leganti O,N,O' derivati da carboidrati per l'ossidazione asimmetrica di solfuri a solfossidi catalizzata da vanadio(IV)

3.1 Introduzione

Accanto ai derivati chirali della 'salen' ampiamente discussi nel Capitolo 1, altre tipologie di basi di Schiff destano grande attenzione in catalisi asimmetrica. Tra queste, le immine descritte da Bolm (figura 3.1) nel 1995, ottenute per condensazione di un β -amminoalcol (*tert*-leucinolo) con una salicilaldeide, rivestono un ruolo di primo piano per il loro coinvolgimento nell'ossidazione asimmetrica di solfuri promossa da vanadio.⁴⁶

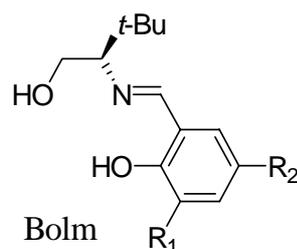


Fig. 3.1

Questa reazione è di ampio interesse perché i solfossidi chirali, oltre a costituire un'importante classe di composti organici ampiamente utilizzati in sintesi asimmetriche, rappresentano ingredienti bioattivi dell'industria farmaceutica.⁴⁷

A titolo d'esempio è di seguito riportato un noto solfossido asimmetrico, l'omeoprazolo, farmaco oggi utilizzato per la cura dell'ulcera (figura 3.2).

⁴⁶ (a) Legros, J.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1086-1092; (b) Bolm, C.; Legros, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4225-4228; (c) Bolm, C.; Legros, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5487-5489; (d) Bolm, C.; Bienewald, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2883-2885.

⁴⁷ Per una esauriente "review", vedere: Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651.

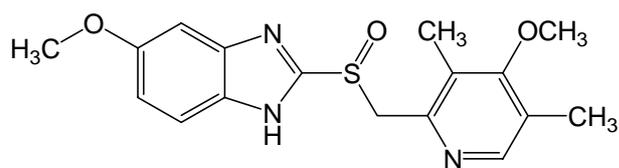


Fig. 3.2

Per tali motivi, la sintesi di solfossidi ad elevata purezza enantiomerica è stata oggetto di costante interesse negli ultimi anni e, tra le diverse metodologie sintetiche adottate, l'approccio più comunemente utilizzato è proprio l'ossidazione asimmetrica catalitica di solfuri prochirali.

Questa reazione può essere effettuata sia sfruttando sistemi ossidanti non metallici (catalisi enzimatica) sia mediante l'uso di complessi metallici aventi un intorno di coordinazione chirale. Quest'ultima strategia appare in molti casi più conveniente in quanto consente di utilizzare un ampio intervallo di condizioni di reazione, variando la natura del metallo, del legante e degli agenti ossidanti.

I primi lavori relativi alla sintesi di solfossidi promossa da metalli, furono effettuati da Kagan⁴⁸ e Modena⁴⁹ che impiegarono reagenti di Sharpless modificati in presenza di complessi metallici chirali di Ti e Mn (vedere esempi in figura 3.3).

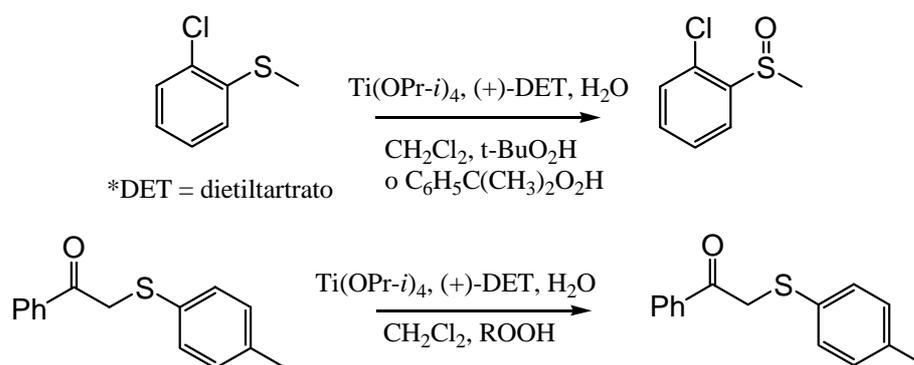


Fig. 3.3

⁴⁸ Pitchen, P.; Dunach, T.; Desmukh, N.N.; Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 8188.

⁴⁹ Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R. *Synthesis* **1984**, 235.

Tali reagenti, pur consentendo l'ottenimento di rese elevate e buona enantioselettività, presentavano lo svantaggio di dover condurre la reazione in atmosfera inerte.

Nel 1986 Fujita descrisse l'ossidazione asimmetrica di arilmetilsolfuri utilizzando un catalizzatore otticamente attivo di vanadio (IV) con una salicilaldeide chirale (figura 3.4).⁵⁰

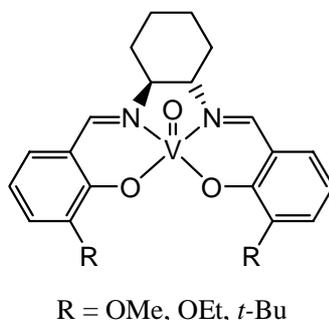


Fig. 3.4

Tuttavia con tale sistema si ottenevano solfossidi con basso eccesso enantiomerico (40%).

Più di recente, Bolm ha proposto la sintesi di un efficiente sistema catalitico ottenuto per combinazione del VO(acac)₂ con la base di Schiff sopra citata ottenuta per condensazione dell'(*S*)-*tert*-leucinolo con salicilaldeidi opportunamente sostituite (figura 3.5).

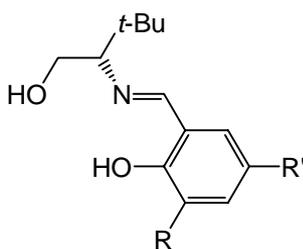


Fig. 3.5

Tale sistema consente, utilizzando semplici condizioni di reazione e concentrazioni dell'ordine di 0.01 mol% di catalizzatore, di ottenere ee% elevati (fino all'85% per l'ossidazione del 2-fenil-1,3-ditiano e 78% per l'ossidazione del tioanisolo).⁵¹

⁵⁰ Fujita, J.; Kojima, M; Nakajma, K. J. *Chem. Lett.* **1986**, 1483.

Altro vantaggio del sistema messo a punto da Bolm è l'utilizzo di un ossidante non tossico ed economico quale l'acqua ossigenata.

Intendendo proseguire lo studio relativo alla progettazione di nuovi chelanti derivati da carboidrati, in questo terzo capitolo è stata affrontata la sintesi di leganti derivati da zuccheri analoghi al legante di Bolm (figura 3.6).

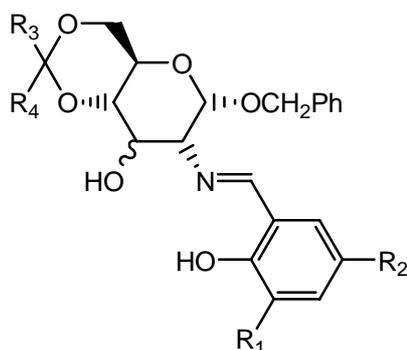
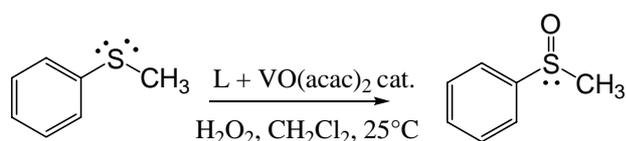


Fig. 3.6

L'attività dei nuovi leganti chirali è stata verificata nella reazione di ossidazione del tioanisolo promossa da vanadio (schema 3.1).



Schema 3.1

E' stata inoltre analizzata l'influenza di fattori sterici ed elettronici sulla selettività della reazione mediante variazione del *backbone* zuccherino e/o dei sostituenti sull'anello aromatico.

Nei prossimi paragrafi sarà descritta in dettaglio la sintesi dei leganti e la relativa applicazione in catalisi.

⁵¹ Sun, J.; Zhu, C.; Dai, Z.; Yang, M.; Pan, Y.; Hu, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8500.

3.2 Risultati e discussioni

3.2.1 Sintesi e caratterizzazione dei leganti

Come precedentemente accennato, l'obiettivo di questo lavoro di tesi è stato la sintesi di una classe di leganti tridentati O,N,O' derivati da carboidrati e di seguito identificati in modo generale come leganti di tipo **3** (figura 3.7).

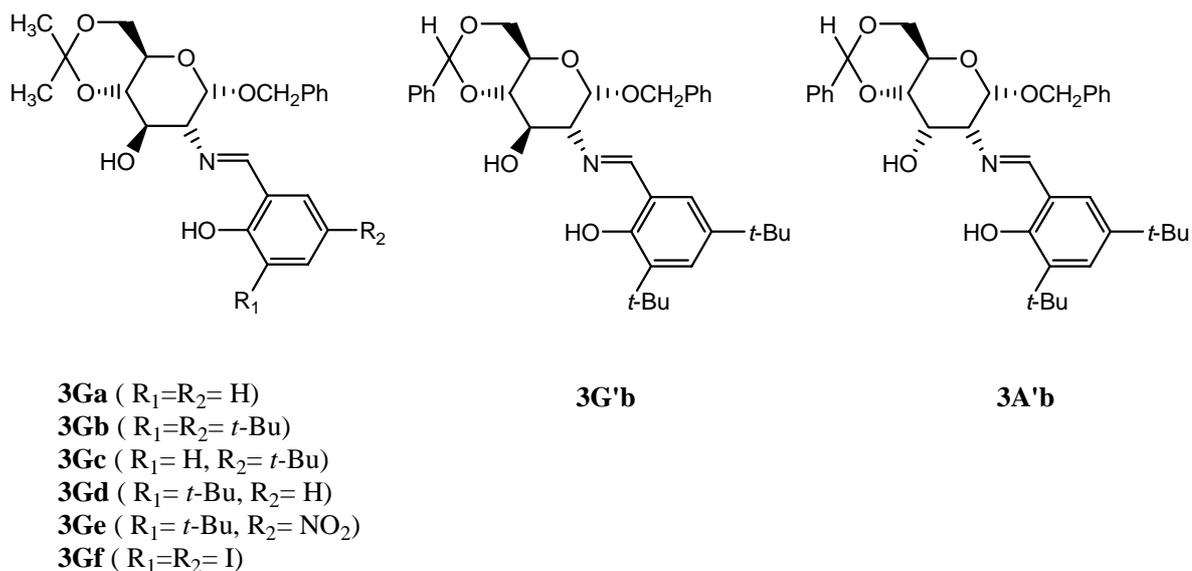


Fig. 3.7

La classificazione adottata prevede, inoltre, l'utilizzo di due lettere: la maiuscola relativa alla natura dello zucchero (**G**= glucosio, **A**= allosio), la minuscola ad indicare i sostituenti sulle posizioni 3 e 5 dell'anello aromatico (**a-f**). In alcuni casi la presenza di un apice indica un gruppo benzilidenico a protezione delle posizioni 4 e 6 dello zucchero, in luogo del gruppo isopropilidenico comunemente usato. Con la sola eccezione del legante **3A'b**, tutti i leganti sintetizzati derivano dal glucosio poiché l'arrangiamento cis-diequatoriale delle posizioni leganti al C2 e al C3 si è già rivelato ben più utile per la stereoselezione.^{9c,10} Come vedremo in seguito, questa osservazione si è rivelata valida anche nel corso di questo studio.

Come per i leganti zuccherini tipo ‘salen’ precedentemente trattati, anche in questo caso il precursore commerciale adatto alla sintesi dei nuovi leganti è l’N-acetil-D-glucosammina. La strategia sintetica utilizzata ha richiesto dapprima la sintesi di composti chiave quali il *benzil-2-deossi-2-ammino-4,6-O-isopropilidene- α -D-glucopiranoside* (**2G**, in figura 3.8), il *benzil-2-deossi-2-ammino-4,6-O-benzilidene- α -D-glucopiranoside* (**2G'**) ed il *benzil-2-deossi-2-ammino-4,6-O-benzilidene- α -D-allopiranoside* (**2A'**).

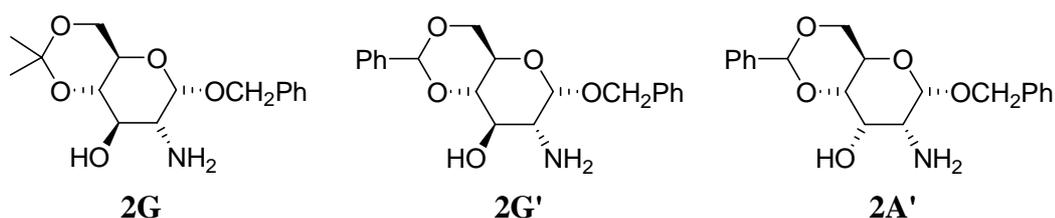
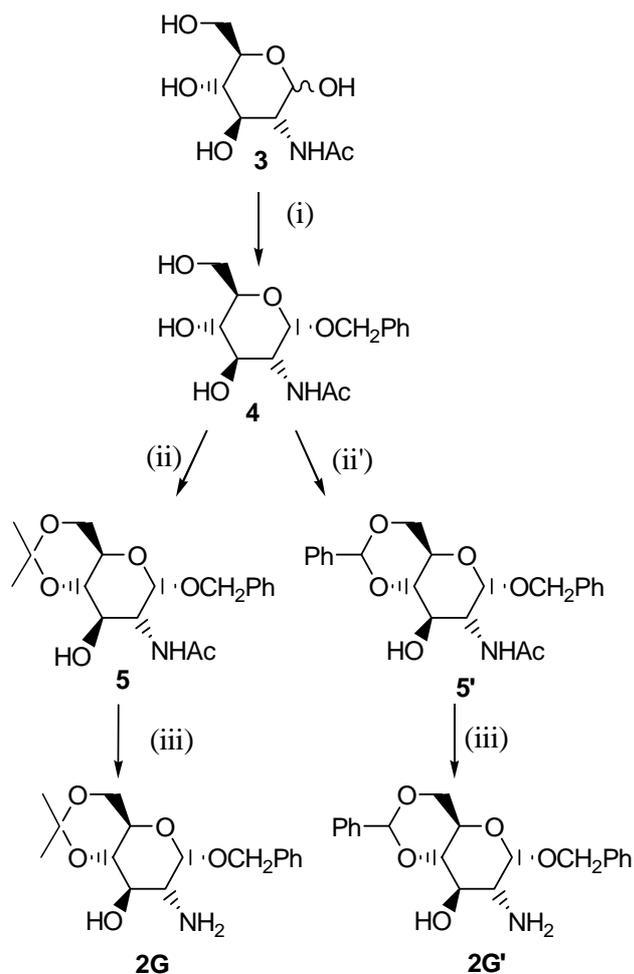


Fig. 3.8

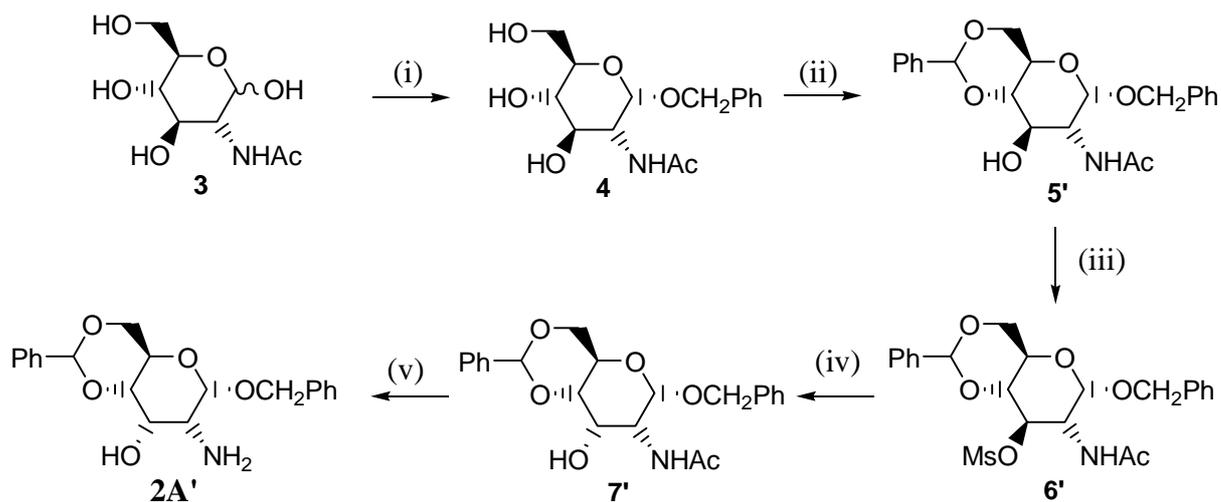
In particolare, la sintesi di **2G** (schema 3.2) ha previsto la formazione del benzil- α -D-glucoside per reazione dell’N-acetilglucosammina con alcool benzilico (i). Nello stadio successivo, i gruppi ossidrilici sul C4 e C6 sono stati protetti per reazione con 2,2-dimetossipropano e acetone (ii). L’idrolisi della funzione ammidica sul C2 con KOH etanolico (iii) ha condotto all’ammina desiderata. Diversamente, per la sintesi di **2G'**, la protezione al C4 e C6 è stata effettuata trattando il benzil- α -D-glucoside (**4** nello schema 3.2) con benzaldeide (ii’).



(i) alcool benzilico, (ii) acetone, 2,2-dimetossipropano,
(ii') benzaldeide, (iii) KOH, etanolo

Schema 3.2

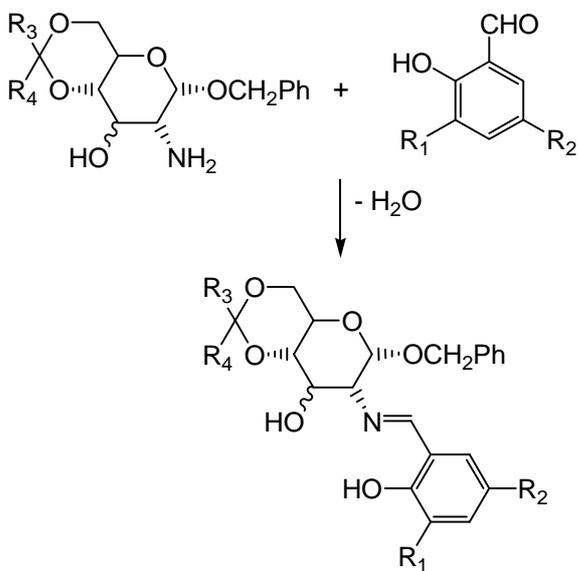
La sintesi di **2A** (schema 3.3) ha previsto la protezione al C1, C4 e C6 mediante le procedure precedentemente descritte (i e ii). Lo stadio successivo ha permesso l'attivazione del gruppo ossidrilico sul C3 per reazione con cloruro di mesile (iii). Successivamente il trattamento con NaOAc/KOH (iv e v) ha portato all'inversione di configurazione al C3 e all'idrolisi della funzione ammidica fornendo il prodotto **2A'**.



(i) alcool benzilico, (ii) benzaldeide, (iii) cloruro di metansolfonile,
 (iv) metossido di sodio, (v) idrossido di potassio

Schema 3.3

A partire dalle ammine, la condensazione con la specifica salicilaldeide in toluene ha concluso la sintesi dei leganti portando in tutti i casi ad una resa superiore all'80% (schema 3.4).

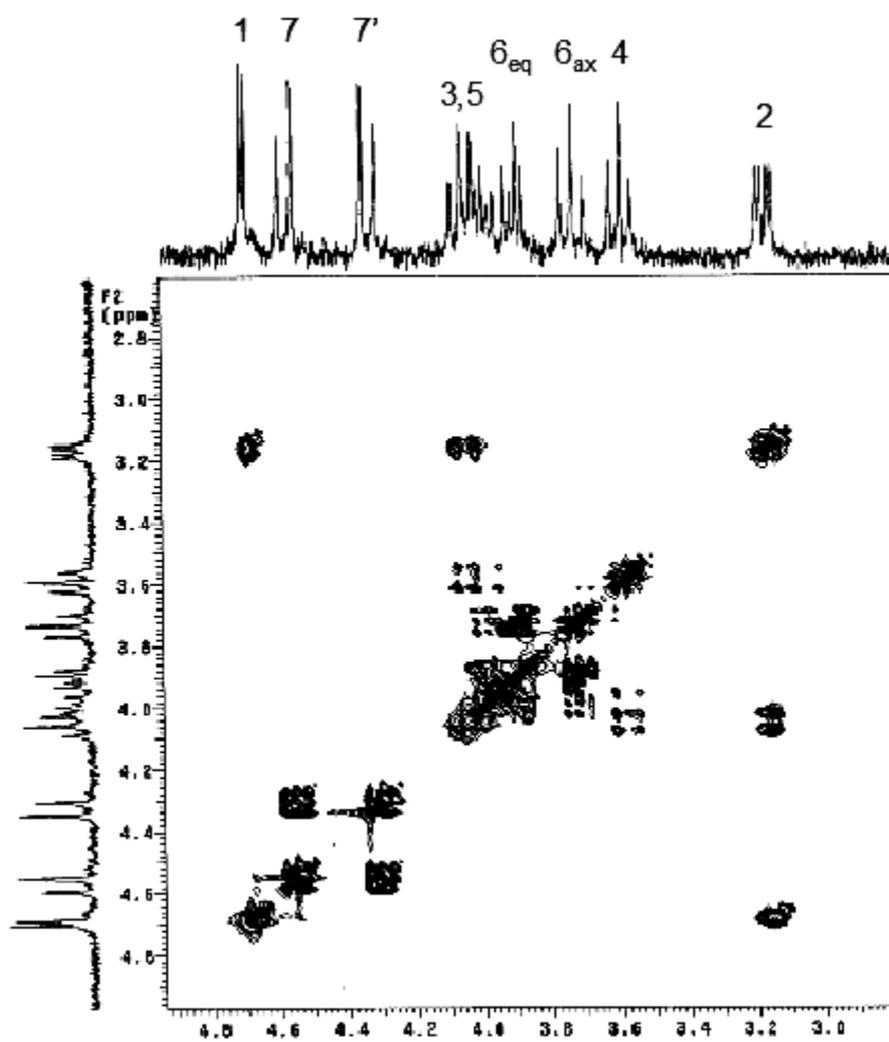
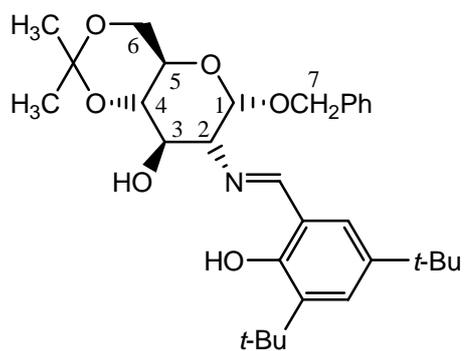


Schema 3.4

Le immine così sintetizzate cristallizzano in esano assumendo l'aspetto di polveri gialle solubili in solventi clorurati ed aromatici. I leganti sono stati caratterizzati mediante analisi elementare e spettroscopia ^1H e ^{13}C NMR in benzene a causa della sensibilità del legame imminico all'idrolisi in presenza di solventi acidi quali il cloroformio. La completa attribuzione dei segnali zuccherini ha richiesto in alcuni casi l'utilizzo di tecniche bidimensionali come il COSY. Dall'analisi degli spettri appare evidente che i derivati del glucosio e dell'allosio sono caratterizzati da un differente *pattern* di segnali e da diverse costanti di accoppiamento. Nel caso dei derivati del glucosio, la costante di accoppiamento $J_{\text{H}_2\text{-H}_3}$ ha un valore che supera i 9Hz (9.2-9.4Hz) tipico della disposizione *trans*-diassiale dei protoni coinvolti. Per l'allosio, invece, tale valore si abbassa a 3.4 Hz a causa del più debole accoppiamento assiale-equatoriale. Si nota inoltre, come atteso, che in tutti i casi il chemical shift del protone imminico risuona nello spettro protonico a valori superiori a 8 ppm ed in quello di ^{13}C in un intervallo compreso tra 150 ppm e 160 ppm.

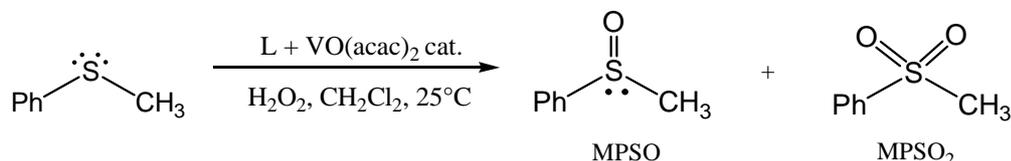
A titolo di esempio, nella pagina seguente è riportato la sezione di uno spettro COSY di un legante rappresentativo con l'attribuzione dei segnali dell'anello zuccherino.

Porzione dello spettro cosy del legante **1Gb**



3.3 Applicazione catalitica: reazione di ossidazione di solfuri

L'abilità dei nuovi leganti nell'indurre asimmetria è stata esaminata nella reazione di ossidazione del tioanisolo.



Schema 3.5

Questa reazione conduce sia alla formazione del metil fenil solfossido (MPSO), prodotto chirale, sia alla formazione del metil fenil solfone (MPSO₂), prodotto secondario, achirale, ottenuto per ulteriore ossidazione del solfossido.

In tutti i casi si è osservata una netta selettività a favore del prodotto chirale.

Le condizioni di reazione utilizzate sono analoghe a quelle descritte da Bolm: la reazione è stata, infatti, condotta in diclorometano non anidro, in presenza di perossido di idrogeno come ossidante, a temperatura ambiente, con un rapporto substrato:catalizzatore di 50:1.

I risultati ottenuti sono riportati in tabella 3.1.

	leganti	tempo (min)	Conversione (%)	selettività (MPSO/MPSO ₂)	Ee(%)
1	3Ga	60	99	95/5	42(S)
2	3Gb	60	99	97/3	60(S)
3	3Gc	60	99	90/10	26(S)
4	3Gd	60	99	80/20	26(S)
5	3Ge	60	99	90/10	20(S)
6	3Gf	60	99	90/10	18(S)
7	3G'b	60	99	85/15	45(S)
8	3A'b	60	99	85/15	0

Tabella 3.1

L'eccesso enantiomerico è stato valutato mediante spettroscopia NMR per aggiunta del reagente di shift $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, europio tris[3-(eptafluoropropilidrossimetilene)-(+)-canforato]. La configurazione assoluta dei solfossidi è stata determinata confrontando i segnali ottenuti con quelli del solfossido otticamente puro a configurazione nota. Le rese e le selettività sono state calcolate per integrazione dei relativi segnali nello spettro NMR. Di seguito è riportato uno spettro che mostra la risoluzione dei segnali dei due enantiomeri. In particolare è illustrata la porzione dello spettro ^1H NMR del solfossido (ottenuto per ossidazione catalitica del tioanisolo con $\text{VO}(\text{acac})_2/ \mathbf{3Gb}$) in presenza del reagente di shift $\text{Eu}(\text{hpc})_2$ (figura 3.9).

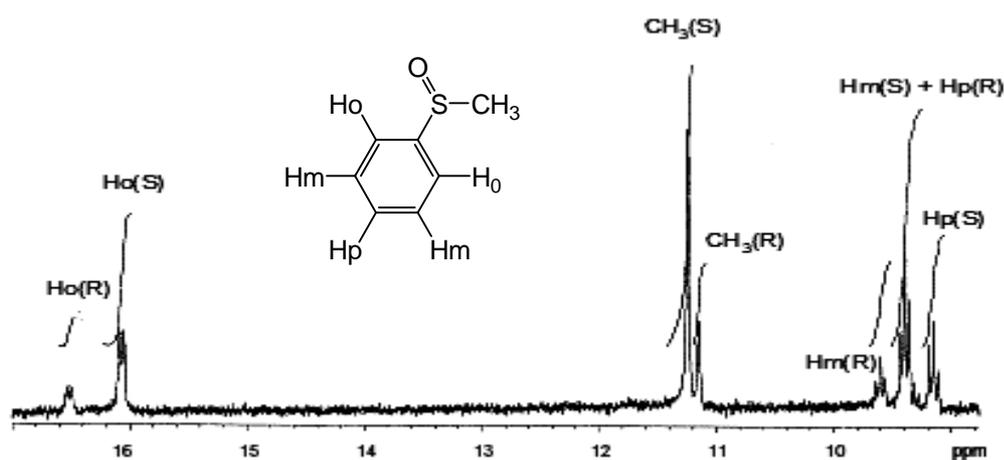


Fig. 3.9

Tutte le reazioni sono veloci e vanno a completezza in un'ora. Nella maggior parte dei casi la conversione è superiore all'80% già dopo quindici minuti. Tuttavia non essendo semplice razionalizzare gli effetti sterici ed elettronici sull'esito della reazione è possibile solo fare delle considerazioni generali.

Prendendo come riferimento il legante $\mathbf{3Ga}$, in cui l'anello aromatico non presenta sostituenti, l'enantioselettività della reazione è migliorata per aggiunta di due gruppi *tert*-butilici nelle posizioni 3' (R_1) e 5' (R_2) ($\mathbf{3Gb}$). Infatti l'eccesso enantiomerico dei prodotti passa dal 42% al 60% (1-2, in tabella 3.1). Questi valori coincidono con quelli ottenuti utilizzando gli analoghi leganti di Bolm. Inoltre, $\mathbf{3Gb}$ fornisce anche una più alta selettività in termini di rapporto solfossido/solfone (97/3). Gli effetti favorevoli dei due sostituenti non persistono se essi sono entrambi atomi di iodio ($\mathbf{3Gf}$) o quando un gruppo *tert*-butilico è sostituito da un gruppo NO_2 ($\mathbf{3Ge}$) (5-6, in tabella 3.1). Analogamente, la

presenza di un solo gruppo *tert*-butilico sia in posizione 3'(**3Gd**) che in 5'(**3Ge**) abbassa l'eccesso enantiomerico (3-4, in tabella 3.1). Questo comportamento coincide solo parzialmente con quello descritto da Bolm per i corrispondenti leganti, per i quali, al contrario, l'attività catalitica migliora significativamente per introduzione di alogeni o gruppi elettron-attrattori nell'anello aromatico. La differenza è particolarmente evidente quando le prestazioni dei leganti **3Ge** (ee=20%) e **3Gf** (ee=18%) (5-6, in tabella 3.1) sono paragonate a quelle dei corrispondenti leganti di Bolm ($R_1=R_2=I$: ee=90%; $R_1= t\text{-Bu}$, $R_2= \text{NO}_2$: ee= 70%). Una semplice spiegazione di tali risultati non appare immediatamente accessibile.

Sebbene siano apparentemente lontani dal centro metallico, anche i gruppi protettori nelle posizioni 4 e 6 dell'anello zuccherino influenzano apprezzabilmente l'enantioselettività. Infatti la presenza di un gruppo benzilidenico riduce l'eccesso enantiomerico rispetto al frammento isopropilidenico (**3Gb** vs **3G'b**) (2 vs 7, in tabella 3.1).

Infine, cambiando l'orientazione relativa delle posizioni di coordinazione, ovvero variando la natura dello zucchero, si ha un drammatico effetto sull'enantioselettività della reazione. Infatti, cambiando l'orientazione dell'OH sul C3 da equatoriale ad assiale, come nel caso del legante derivato dall' α -D-allosio (**3A'b**), si ottiene il solfossido come miscela racemica. In tal caso l'arrangiamento equatoriale-assiale dei sostituenti sulle posizioni 2 e 3 dello zucchero rende la "sedia" zuccherina ortogonale al piano definito dagli atomi O,N,O' (disegno a in figura 3.10).

La geometria appare completamente differente nel caso del legante **3G'b** in cui la sedia è nel piano (disegno b in figura 3.10).

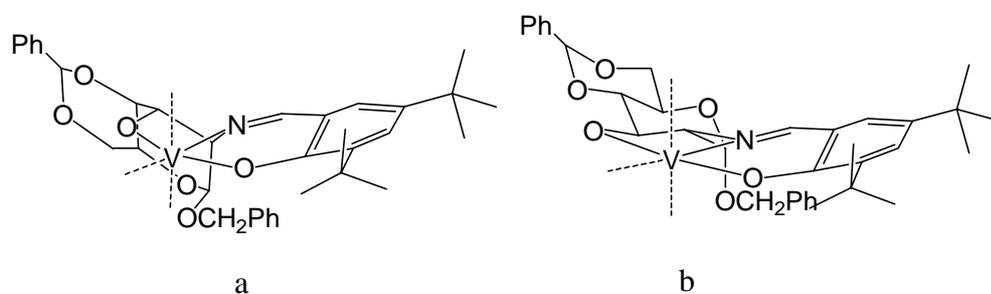


Fig. 3.10

Sebbene l'origine della selettività non sia ancora del tutto chiara, è ragionevole pensare che la differente geometria giochi un ruolo determinante. Ciò è in accordo con l'osservazione generale^{9,10} secondo cui l'arrangiamento *cis*-diequatoriale delle funzioni coordinanti dello zucchero (leganti glucoderivati), è propizio per la stereoselettività.

3.4 Parte sperimentale

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ sono stati registrati con spettrometri Varian Gemini 200 MHz. I solventi utilizzati sono CDCl_3 [CHCl_3 ($\delta= 7.26$) e $^{13}\text{CDCl}_3$ ($\delta= 77$) sono gli standard rispettivamente per gli spettri ^1H e ^{13}C], C_6D_6 [C_6HD_5 ($\delta= 7.15$), $^{13}\text{C}_6\text{D}_6$ ($\delta= 128$)].

Per descrivere le molteplicità NMR sono state usate le seguenti abbreviazioni: s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto; dd, doppio doppietto; dt, doppio tripletto; m, multipletto; app, apparente.

3.4.1 Sintesi di **2G**

Come già descritto qualitativamente, la sintesi prevede le seguenti fasi fondamentali:

3.4.1.1 Sintesi di *benzil-2-acetammido-2-deossi- α -D-glucopiranoside* (**4**)

La procedura è la stessa riportata nel capitolo 1 paragrafo 1.5.1.1

3.4.1.2 Sintesi di *benzil-2-acetammido-4,6-O-isopropilidene-2-deossi- α -D-glucopiranoside* (**5**)

La procedura è la stessa riportata nel capitolo 1 paragrafo 1.5.6.1

3.4.1.3 Sintesi di *benzil-2-ammino-4,6-O-isopropilidene-2-deossi- α -D-glucopiranoside* (**2G**)

Il composto **5** (0.07 mol) viene aggiunto ad una soluzione calda di KOH (0.69 mol) in etanolo (130 mL) e la risultante sospensione è portata a riflusso per 48 h. A reazione ultimata la miscela è raffreddata a temperatura ambiente, aggiunta ad acqua (150 mL) ed estratta con etere (150 mL). Successivamente la fase organica è anidrificata su sodio solfato e portata a secco. Il prodotto è asciugato sotto vuoto (resa: 83%).

3.4.2 Sintesi di **2G'**

3.4.2.1 Sintesi di *benzil-2-deossi-2-acetammido-4,6-O-benzilidene- α -D-glucopiranoside* **5'**

La procedura è la stessa descritta nel paragrafo 1.5.1.2

3.4.2.2 Sintesi di *benzil-2-deossi-2-ammino-4,6-O-benzilidene- α -D-glucopiranoside* **2G'**

L'idrolisi della funzione ammidica è la stessa descritta nel paragrafo 3.4.1.3.

3.4.3 Sintesi di **2A'**

3.4.3.1 Sintesi di *benzil-2-acetammido-4,6-O-benzilidene-2-deossi-3-O-metilsolfonil- α -D-glucopiranoside* **6'**

La procedura di mesilazione è la stessa riportata nel paragrafo 1.5.1.3.

3.4.3.2 Sintesi di *benzil-2-acetammido-4,6-O-benzilidene-2-deossi- α -D-allopiranoside* (**7'**)

La procedura è la stessa riportata nel paragrafo 1.5.1.4

3.4.3.3 Sintesi di *benzil-2-deossi-2-amino-4,6-O-benzilidene- α -D-allopiranoside* (**2A'**)

Idrolisi della funzione ammidica come descritto per il composto **2G** nel paragrafo 3.4.1.3.

3.4.4 Sintesi dei leganti (**3Ga-f, 3G'b, 3A'b**)

Una soluzione dell'appropriata 2-idrossibenzaldeide (0.25 mmol) in toluene (2 mL) è aggiunta ad una soluzione dell'amminozucchero (**2G, 2G', 2A'**)(0.25 mmol) nello stesso solvente (2 mL). La miscela risultante è agitata per due ore a 80°C trasformandosi in una soluzione gialla. Il volume del solvente è ridotto sotto vuoto a circa 1 mL. La lenta aggiunta di esano (5-6 mL) determina la precipitazione di un solido microcristallino giallo che viene separato, lavato con esano ed in fine asciugato sotto vuoto (resa: 80-90%).

3Ga: Risonanze selezionate ^1H NMR: δ 7.94 (s, 1H, N=CH), 4.60 (d, 1H, H1, $^3J_{\text{H1-H2}} = 3.8\text{Hz}$), 4.51 (d, 1H, CHHPH, $^2J = 12.2\text{Hz}$), 4.27 (d, 1H, CHHPH), 4.04-3.82 (m, 3H, H3, H5 and H6eq), 3.69 (t, 1H, H6ax, $^3J_{\text{H6ax-H5}} = 10.0\text{Hz}$), 3.52 (t, 1H, H4, $^3J_{\text{H5-H4}} = 9.2\text{ Hz}$), 3.07 (dd, 1H, H2). Risonanze selezionate ^{13}C NMR: δ 167.7, 98.4, 97.7, 75.3, 72.9, 69.4(2C), 64.3, 62.7. Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8$ C, 66.81; H, 6.58; N, 3.39; trovata: C, 67.00; H, 6.36; N, 3.24.

3Gb: Risonanze selezionate ^1H NMR : δ 8.05 (s, 1H, N=CH), 4.67 (d, 1H, H1, $^3J_{\text{H1-H2}} = 3.6\text{Hz}$), 4.54 (d, 1H, CHHPH, $^2J = 12.4\text{Hz}$), 4.29 (d, 1H, CHHPH), 4.03 (t, 1H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} = ^3J_{\text{H3-H4}} = 9.4\text{Hz}$), 3.98-3.82 (m, 2H, H5 and H6eq), 3.70 (t, 1H, H6ax, $^3J_{\text{H6ax-H5}} = 9.4\text{Hz}$), 3.14 (dd, 1H, H2). Risonanze selezionate ^{13}C NMR: δ 168.7, 100.0, 98.7, 75.3, 72.3, 72.9, 69.6, 69.4, 64.3, 62.7. Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_6$ C, 70.83; H, 8.24; N, 2.66; trovata: C, 70.65; H, 8.49; N, 2.33.

3Gc: Risonanze selezionate ^1H NMR: δ 8.02 (s, 1H, N=CH), 4.68 (d, 1H, H1, $^3J_{\text{H1-H2}} = 4.0\text{Hz}$), 4.55 (d, 1H, CHHPH, $^2J = 12.0\text{Hz}$), 4.30 (d, 1H, CHHPH), 4.10 (t, 1H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} = ^3J_{\text{H3-H4}} = 9.2\text{Hz}$), 3.98-3.82 (m, 2H, H5 and H6eq), 3.69 (t, 1H, H6ax, $^3J_{\text{H6ax-H5}} = 10.0\text{Hz}$), 3.58 (t, 1H, H4, $^3J_{\text{H5-H4}} = 9.2\text{Hz}$), 3.16 (dd, 1H, H2). Risonanze selezionate ^{13}C NMR: δ 168.1, 100.0, 98.5, 75.3, 73.1, 69.6, 69.5, 64.3, 62.7. Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_6$ C, 69.06; H, 7.51; N, 2.98; trovata: C, 68.78; H, 7.63; N, 3.03.

3Gd: Risonanze selezionate ^1H NMR: δ 8.05 (s, 1H, N=CH), 4.58 (d, 1H, H1, $^3J_{\text{H1-H2}} = 3.8\text{Hz}$), 4.50 (d, 1H, CHHPH, $^2J = 12.4\text{Hz}$), 4.25 (d, 1H, CHHPH), 4.05 (t, 1H, H3, $^3J_{\text{H3-H2}} = ^3J_{\text{H3-H4}} = 9.4\text{Hz}$), 3.98-3.79 (m, 2H, H5 and H6eq), 3.65 (t, 1H, H6ax, $^3J_{\text{H6ax-H5}} = 10.2\text{Hz}$), 3.52 (t, 1H, H4, $^3J_{\text{H5-H4}} = 10.2\text{ Hz}$), 3.03 (dd, 1H, H2). Risonanze selezionate ^{13}C NMR: δ 168.4, 100.1, 98.7, 75.3, 72.3, 69.5, 64.3, 64.7. Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_6$ C, 69.06; H, 7.51; N, 2.98; trovata: C, 69.41; H, 7.29; N, 3.15.

3Ge: Risonanze selezionate ^1H NMR: δ 8.31 (s, 1H, N=CH), 4.61 (d, 1H, H1, $^3J_{\text{H1-H2}} = 4.2\text{Hz}$), 4.52 (d, 1H, CHHPH, $^2J = 11.8\text{Hz}$), 4.25 (d, 1H, CHHPH), 3.93-3.64 (m, 4H, H3, H5, H6ax and H6eq), 3.51 (t, 1H, H4, $^3J_{\text{H4-H3}} = ^3J_{\text{H4-H5}} = 9.2\text{Hz}$), 3.04 (dd, 1H, H2, $^3J_{\text{H2-H3}} = 9.2\text{Hz}$). Risonanze selezionate ^{13}C NMR: δ 170.0, 100.0, 97.4, 75.0, 70.2, 69.4(2C), 64.2, 62.5. Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8$ C, 63.02; H, 6.66; N, 5.44; trovata: C, 63.20; H, 6.87; N, 5.34.

3Gf: Risonanze selezionate ^1H NMR: δ 7.92 (s, 1H, N=CH), 5.49 (d, 1H, CHHPH, $^2\text{J} = 12.2\text{Hz}$), 4.71 (d, 1H, H1, $^3\text{J}_{\text{H1-H2}} = 3.4\text{Hz}$), 4.65 (d, 1H, CHHPH), 4.55 (t, 1H, H3, $^3\text{J}_{\text{H3-H4}} = ^3\text{J}_{\text{H3-H2}} = 9.2\text{Hz}$), 4.15 (dt, 1H, H5, $^3\text{J}_{\text{H5-H4}} = ^3\text{J}_{\text{H5-H6ax}} = 10.4\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H5-H6eq}} = 5.0\text{Hz}$), 3.92 (dd, 1H, H6eq, $^3\text{J}_{\text{H6eq-H6ax}} = 10.8\text{Hz}$), 3.75 (app t, 2H, H4 and H6ax), 2.87 (dd, 1H, H2). Risonanze selezionate ^{13}C NMR: δ 169.4, 100.2, 94.5, 74.6, 69.5, 69.2, 68.5, 65.0, 62.7. Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{I}_2\text{NO}_6$ C, 41.53; H, 3.79; N, 2.11; trovata: C, 41.42; H, 3.91; N, 2.19.

3G'b: Risonanze selezionate ^1H NMR: δ 8.02 (s, 1H, N=CH), 5.30 (s, 1H, PhCH), 4.61 (d, 1H, H1, $^3\text{J}_{\text{H1-H2}} = 4.0\text{Hz}$), 4.53 (d, 1H, CHHPH, $^2\text{J} = 11.6\text{Hz}$), 4.28 (d, 1H, CHHPH), 4.20-4.0 (m, 3H, H3, H5 and H6eq), 3.53 (t, 1H, H4, $^3\text{J}_{\text{H4-H5}} = ^3\text{J}_{\text{H4-H3}} = 8.6\text{Hz}$), 3.39 (t, 1H, H6ax, $^3\text{J}_{\text{H6-H5}} = 9.6\text{Hz}$), 3.10 (dd, 1H, H2, $^3\text{J}_{\text{H2-H3}} = 8.6\text{Hz}$). Risonanze selezionate ^{13}C NMR: δ 168.9, 98.7, 97.0, 82.4, 72.8, 69.7, 69.5, 69.4, 63.3. Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{NO}_6$ C, 73.27; H, 7.55; N, 2.44; trovata: C, 73.06; H, 7.39; N, 2.60.

3A'b: Risonanze selezionate ^1H -NMR data: δ 7.92 (s, 1H, N=CH), 5.45 (s, 1H, PhCH) 4.61 (d, 1H, H1, $^3\text{J}_{\text{H1-H2}} = 3.4\text{Hz}$), 4.40-4.10 (m, 5H, H3, H5, H6eq and CHHPH), 3.58 (t, 1H, H6ax, $^3\text{J}_{\text{H6ax-H5}} = 10.0\text{Hz}$), 3.16 (dd, 1H, H4, $^3\text{J}_{\text{H4-H5}} = 9.2$, $^3\text{J}_{\text{H4-H3}} = 2.4\text{Hz}$), 3.0 (t, 1H, H2). Risonanze selezionate ^{13}C NMR data: δ 167.8, 102.3, 98.8, 80.0, 69.4, 67.0, 58.7. Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{NO}_6$ C, 73.27; H, 7.55; N, 2.44; trovata: C, 73.02; H, 7.71; N, 2.47.

3.4.5 Reazioni di ossidazione

Ad una soluzione di $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ (0.0053 g, 0.02 mmol) in diclorometano (1.5 mL) è aggiunta una soluzione dell'appropriato legante (0.03 mmol) nello stesso solvente (1.5 mL). Dopo 10 minuti di agitazione è aggiunto tioanisolo (118 μL , 1 mmol) seguito da perossido di idrogeno (100 μL , 35% w/w, 1.1 mmol). Trascorso il tempo di reazione desiderato è aggiunta una soluzione satura di sodio solfito. La fase organica è separata e anidrificata con sodio solfato. Il solvente viene allontanato sotto vuoto ed il prodotto risultante è analizzato mediante spettroscopia NMR utilizzando CDCl_3 come solvente. L'eccesso enantiomerico è stato determinato attraverso l'uso del reagente di shift $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

Conclusioni generali

Il lavoro per la tesi di dottorato presentato ha riguardato la sintesi di nuovi leganti derivati da carboidrati quali ausiliari chirali in processi di catalisi asimmetrica.

I leganti sintetizzati, derivati dai più comuni piranosio (glucosio, mannosio e allosio) sono stati preparati a partire da precursori, di costo contenuto, facilmente reperibili, per introduzione di specifiche funzioni sull'anello zuccherino volte all'ottenimento di validi sistemi coordinanti.

Le posizioni prese in esame per la coordinazione sono le posizioni 2 e 3 dell'anello. La rigidità della sedia piranosica, unita alla particolare disposizione dei sostituenti su tali posizioni, ha reso in assoluto i leganti derivati dal glucosio particolarmente discriminanti e ha condotto a risultati assolutamente competitivi con quelli riportati in letteratura per sistemi analoghi.

Contrariamente a questi ultimi, i nuovi sistemi presentano il vantaggio di possedere all'interno una porzione zuccherina facilmente manipolabile.

Nello specifico, la prima parte di questo lavoro ha riguardato la sintesi di leganti tetradentati N,N',O,O' derivati dall' α -D-glucosio e dall' α -D-mannosio (I, in figura 1), analoghi ai derivati chirali della N,N'-saliciletilendiammina (salen) (figura 1) ed ottenuti per introduzione di funzioni azotate sulle posizioni 2 e 3 dell'anello.

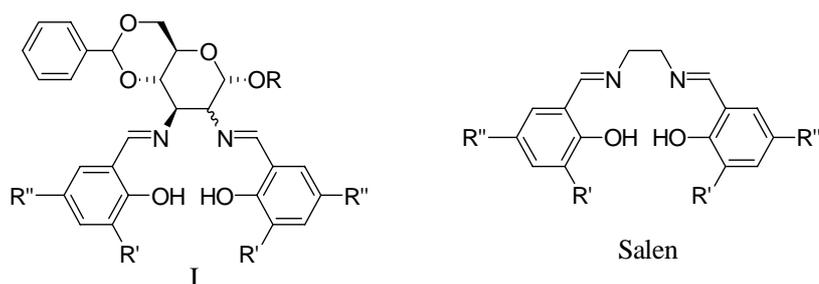


Fig. 1

Questi leganti zuccherini, complessati al Mn(III), sono stati utilizzati come ausiliari chirali nella reazione di epossidazione asimmetrica di stireni.

I migliori risultati, ottenuti nella reazione di epossidazione del *cis*- β -metilstirene utilizzando i complessi derivati dal glucosio (ee max 86% con il complesso II in figura 2), sono in pieno accordo con quelli riportati in letteratura per l'analogo catalizzatore

industriale di Jacobsen (ee 89%, figura 2) derivato dalla (S,S)-cicloesandiammina, di cui la sedia zuccherina mima la geometria.

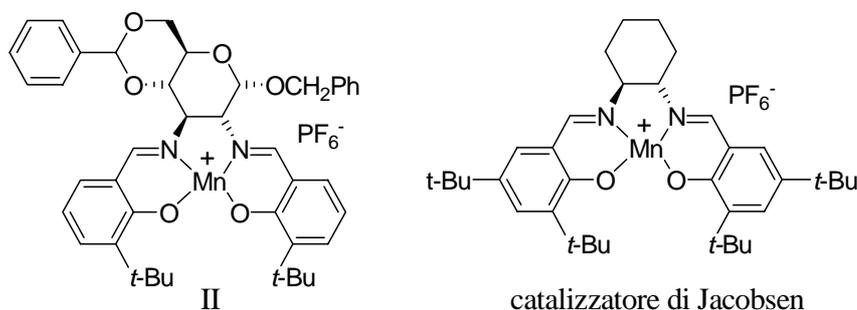


Fig.2

Al contrario, i leganti derivati del mannosio non hanno dato esiti fruttuosi. Questo è in linea con quanto ipotizzato in letteratura, in quanto solo i leganti derivati dal glucosio esibiscono simmetria C_2 intorno al centro metallico, requisito geometrico indispensabile per la stereoselezione.

Allo scopo di estendere tali sistemi a processi di catalisi eterogenea, cercando di superare i tediosi problemi legati alla difficoltà di separazione del catalizzatore dai prodotti di reazione, si è inteso approfondire questo studio ancorando il complesso derivato dall' α -D-glucosio (II

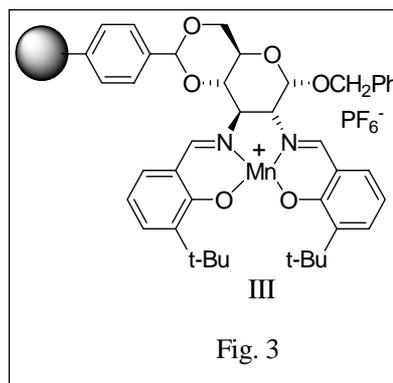


Fig. 3

figura 2) ad una matrice polistirenica opportunamente funzionalizzata attraverso le posizioni 4 e 6 dell'anello zuccherino (III, figura 3).

L'attività catalitica del complesso omogeneo supportato è stata verificata nella reazione di epossidazione asimmetrica del *cis*- β -metilstirene variando le condizioni ossidanti. I valori di selettività ottenuti risultano competitivi con molti degli esempi riportati in letteratura (ee da 50 a 80%). Tuttavia, la rilevante perdita del metallo dalla matrice impedisce un efficiente riciclo del catalizzatore.

Sfruttando una specifica funzionalizzazione dei gruppi azotati in posizione 2,3 si è proseguito alla sintesi di leganti bispirisdilammidici derivati dall' α -D-glucosio e dall' α -D-mannosio (IV in figura 4).

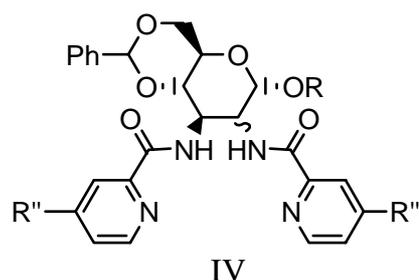


Fig. 4

Sulla base dei soddisfacenti risultati riscontrati in letteratura, relativi all'applicazione di leganti bispiridilammidici in processi asimmetrici catalizzati da metalli, i nuovi leganti zuccherini sono stati impiegati nella reazione di alchilazione di un substrato allilico, promossa da Mo(0).

Le reazioni sono state condotte utilizzando come sistema riscaldante le microonde che hanno consentito di ridurre drasticamente i tempi di reazione contribuendo all'ottenimento di alte rese e selettività.

Anche in questo caso, i migliori risultati sono stati perseguiti utilizzando i leganti derivati dal glucosio (ee max 96%). L'introduzione di un sostituito π -donatore in para all'azoto piridinico, pur incrementando la regioselettività della reazione (da 8/1 a 12/1), riduce l'enantioselettività (dal 93 all'87%).

Risultati meno soddisfacenti sono stati ottenuti, invece, utilizzando il legante derivato dal mannosio (ee 38-40%), anche questo in linea con le considerazioni precedentemente illustrate.

Infine, sono stati sintetizzati leganti tridentati O,N,O' derivati dall' α -D-glucosio e α -D-allosio (V in figura 5). Queste basi di Schiff sono strutturalmente simili a quelle descritte in letteratura da Bolm ed utilizzate in processi di ossidazione di solfuri prochirali in presenza di Vanadio (figura 5).

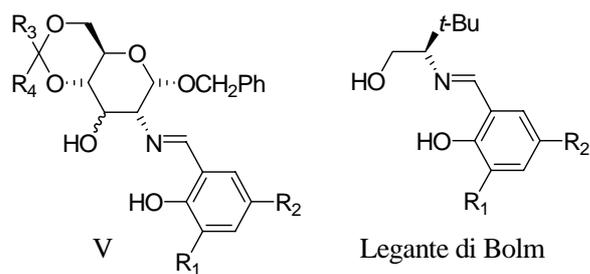


Figura 5

In particolare, l'attività dei leganti zuccherini è stata esaminata nella reazione di ossidazione asimmetrica del tioanisolo.

Per tutti i leganti derivati dal glucosio sono state ottenute buone conversioni ed alta selettività in tempi brevi con un ee max del 60%.

Alla luce di tali risultati, il lavoro di dottorato ha permesso di utilizzare fonti economiche quali i carboidrati per la messa a punto di nuovi sistemi catalitici competitivi con analoghi riportati in letteratura.

Questo studio è sicuramente suscettibile di ulteriore sviluppo futuro volto al miglioramento delle prestazioni e, soprattutto, all'utilizzo di condizioni di reazione ecocompatibili.