



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO

FACOLTÀ DI SCIENZE MM. FF. NN.

Dottorato di Ricerca in Scienze Chimiche XXII Ciclo



Organocatalisi:
sviluppo di nuovi materiali supportati riciclabili
ed ottimizzazione di reazioni in fase omogenea

Tesi di dottorato di:
Francesco Giacalone

Tutor :
Prof. M. Gruttadauria



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO

FACOLTÀ DI SCIENZE MM. FF. NN.

Dottorato di Ricerca in Scienze Chimiche

XXII Ciclo

Organocatalisi:

sviluppo di nuovi materiali supportati riciclabili ed
ottimizzazione di reazioni in fase omogenea

Tesi di dottorato di:

Francesco Giacalone

Tutor e Coordinatore:

Prof. Michelangelo Gruttadauria

SSD: CHIM/06

Anni Accademici 2008-2010

Indice

Introduzione

Organocatalisi

Organocatalisi: generalità	1
Storia dell'Organocatalisi	2
Modi di attivazione dei catalizzatori	3
<i>Catalisi mediata da basi di Lewis</i>	4
<i>Catalisi mediata da acidi di Lewis</i>	4
<i>Catalisi mediata da basi di Brønsted</i>	5
<i>Catalisi mediata da acidi di Brønsted</i>	5
Bibliografia	5

Capitolo 1

La Prolina come catalizzatore bifunzionale nella reazione di Baylis-Hillman

1.1 Introduzione	9
1.2 Discussione dei Risultati	11
1.2.1-Studio della Reattività	11
1.2.2-Studio Cinetico	11
1.2.3-Calcoli Quantomeccanici	14
1.3 Conclusioni	16
1.4 Parte Sperimentale	16
1.5 Bibliografia	18

Capitolo 2

Derivati semplici e idrofobici della Prolina come Organocatalizzatori altamente attivi e stereoselettivi nella reazione aldolica asimmetrica

2.1 Introduzione	21
2.2 Discussione dei Risultati	24
2.2.1- Sintesi dei Catalizzatori	24
2.2.2-Studio della Reattività	25
2.2.3-Spiegazione su Reattività e Selettività	33
2.3 Conclusioni	34

2.4 Parte Sperimentale	34
2.5 Bibliografia	41

Capitolo 3

Sintesi di Organocatalizzatori ad alto potenziale sintetico supportati su resine polistireniche

3.1 Introduzione	45
3.2 Discussione dei Risultati	48
3.2.1-Sintesi e attività catalitica dei Catalizzatori di Jørgensen e MacMillan supportati	48
3.2.2-Sintesi e attività catalitica del prolilprolinolo supportato nella reazione di Michael	51
3.3 Conclusioni	53
3.4 Parte Sperimentale	53
3.5 Bibliografia	56

Capitolo 4

Sintesi "high throughput" in fase supercritica di carbonati ciclici da epossidi mediata da nuovi liquidi ionici supportati multistrato

4.1 Introduzione	59
4.2 Discussione dei Risultati	60
4.2.1-Sintesi e Caratterizzazione dei Catalizzatori	60
4.2.2- Studio della Reattività	62
4.3 Conclusioni	66
4.4 Parte Sperimentale	67
4.5 Bibliografia	68

Capitolo 5

Attività di divulgazione scientifica svolta durante il triennio del XXII ciclo di Dottorato

5.1 Introduzione	71
5.2 Libri	72
5.3 Capitoli in Libri di divulgazione internazionale	72
5.4 Review Articles	74
5.5 Conclusioni	75
Produzione scientifica triennio 2008-2010	77

Ringraziamenti e Crediti

Il lavoro riportato nella presente tesi dottorale è stato svolto presso il Dipartimento di Chimica Organica "E. Paternò" dell'Università degli Studi di Palermo tra gennaio 2008 e dicembre 2010. Voglio ringraziare vivamente i professori R. Noto e M. Gruttadauria, che mi hanno accolto nel loro gruppo di ricerca e che mi hanno messo in condizione, al massimo delle loro possibilità e disponibilità, di svolgere questo lavoro.

Il lavoro qui raccolto è frutto delle mie fatiche ma è stato possibile anche grazie all'apporto fondamentale di tante altre persone alle quali voglio ringraziare e dare loro credito per il lavoro svolto:

Ringrazio il Prof. P. Lo Meo per i calcoli quantomeccanici a livello PM3/COSMO e *ab initio* 3-21G/COSMO che hanno permesso di ipotizzare un meccanismo di reazione plausibile della reazione di Baylis-Hillman nelle condizioni da noi proposte (Capitolo 1).

Devo dire grazie anche al Dr. A. Spinella del Centro Grandi Apparecchiature per gli spettri di ^{13}C { ^1H } CP-MAS dei composti presenti nei Capitoli 2 e 3 nonché per le fruttuose discussioni sulla loro interpretazione.

Un ringraziamento particolare alla Prof. C. Aprile della Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix (FUNDP) di Namur (Belgio) e al Prof. P. Pescarmona del Centre for Surface Chemistry and Catalysis dell'Università Cristiana di Leuven (Belgio) per avere testato i catalizzatori del Capitolo 4 in un reattore *high throughput* unico al mondo e per le analisi elementari sui materiali. Voglio altresì ringraziare la Dr. L. Liotta dell' ISMN-CNR di Palermo per le misure di area superficiale BET e di volume medio dei pori, nonché per la preparazioni delle silici mesostrutturate del Capitolo 4.

Un sentito ringraziamento va alla gente che in laboratorio a vario titolo ed in momenti diversi ha dato una mano affinché questo lavoro potesse essere raccolto. Mi riferisco alle dottoresse Paola Agrigento e Anna Maria Salvo, con le quali è stata condivisa la routine di laboratorio ma anche tanti momenti di allegria, alle neodottoresse M. G. Focarino e R. La Mattina.

"... dove la natura finisce di produrre le sue spezie, l'uomo quivi comincia con le cose naturali, con l'aiutorio di essa natura, a creare infinite spezie..."

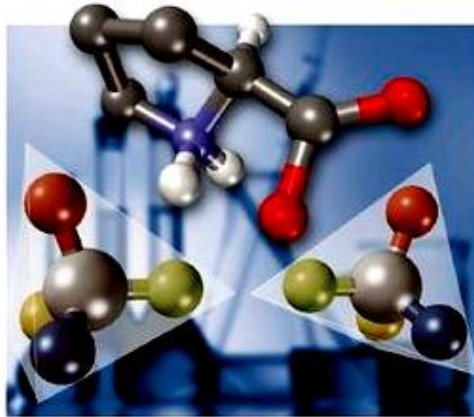
Leonardo Da Vinci



"Ciò che per il bruco è la fine del mondo il resto del mondo lo chiama farfalla"

Lao-Tzu

Organocatalisi



Organocatalisi: generalità

Le sostanze enantiomericamente pure, importanti in campo farmaceutico, agrochimico e di chimica fine ma anche come intermedi chiave nella sintesi organica, fino ad una decade fa sono stati ottenuti prevalentemente impiegando due classi di catalizzatori: i complessi dei metalli di transizione e gli enzimi. Recentemente una terza classe si è fatta spazio prepotentemente e sta diventando sempre più importante: quella dei catalizzatori organici, altrimenti detti organocatalizzatori. Questi sono costituiti da piccole molecole che non contengono un elemento metallico nella loro struttura, almeno come centro catalitico, e sono capaci, in quantità substechiometriche, di promuovere una accelerazione nelle reazioni chimiche.¹ Come detto, questo nuovo campo ha avuto uno sviluppo improvviso quanto esponenziale, tanto da divenire in pochissimo tempo il terzo pilastro della catalisi asimmetrica (Figura 1).

Gli organocatalizzatori sono nella maggioranza dei casi composti robusti ed economici, non tossici, resistenti all'aria ed all'umidità, anzi spesso l'acqua esercita un vero e proprio effetto benefico sulla attività e sulla stereoselettività di un organocatalizzatore.² Tutti questi vantaggi sono in netta contrapposizione con gli enzimi i quali, a parte l'alto costo, sono piuttosto instabili e la loro attività dipende fortemente dalle condizioni alle quali sono sottoposti. Anche i complessi organometallici sono spesso sensibili sia all'umidità

che alla presenza di ossigeno, e richiedono il più delle volte condizioni di reazioni particolari come solventi anidri, atmosfera inerte, basse temperature di reazione ecc. Tutto questo ha favorito enormemente lo sviluppo e la rapida maturazione di questa nuova branca della chimica: l'*organocatalisi*.

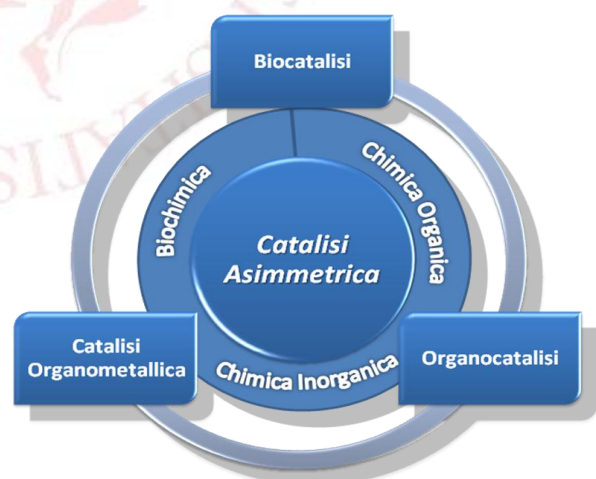


Figura 1. Rappresentazione schematica dei tre pilastri della chimica asimmetrica

In Figura 2 sono raccolte le strutture di alcuni organocatalizzatori comunemente impiegati nella catalisi asimmetrica organica.

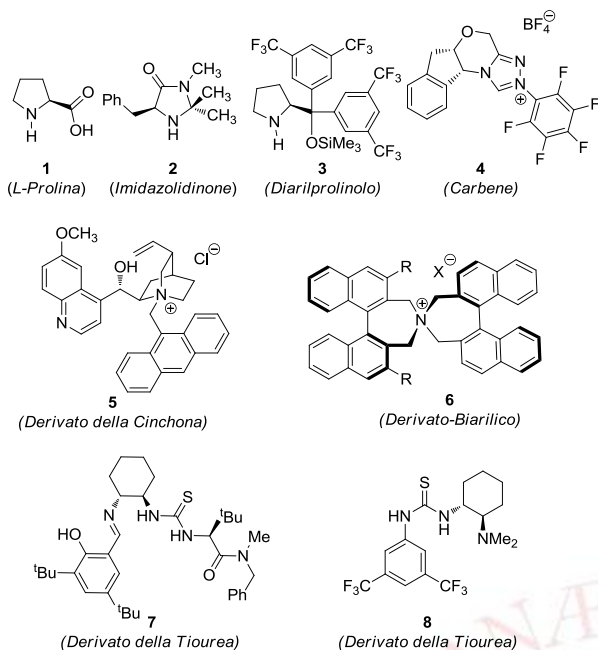


Figura 2. Strutture chimiche di alcuni dei più importanti e rappresentativi catalizzatori organici.

In generale, gli organocatalizzatori esplicano essenzialmente due funzioni: da una parte essi sono responsabili dell'attivazione del nucleofilo o dell'elettrofilo di una data reazione (o di entrambi nel caso di catalizzatori bifunzionali) e, dall'altra, inducono l'enantioselettività della reazione. Il catalizzatore si comporta cioè come uno schermo, bloccando preferenzialmente una delle due facce prochirali del substrato (che di solito presenta un centro prochirale Csp^2 , almeno nello stato di transizione), in maniera tale che la reazione con il relativo elettrofilo o nucleofilo avvenga solamente dal lato non schermato (Figura 3).

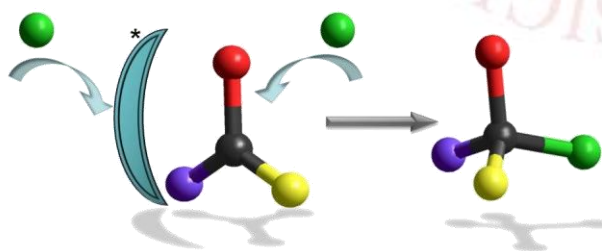


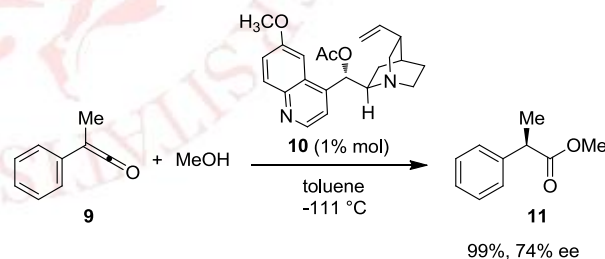
Figura 3. Rappresentazione schematizzata e semplicistica della catalisi asimmetrica.

Il substrato può essere attivato dal catalizzatore organico sia per mezzo di legami covalenti che attraverso interazioni non covalenti. Nel primo caso si trovano due grandi classi di catalizzatori: le ammine secondarie (**1-3**, Figura 2) e i carbeni (**4**). D'altro canto l'attivazione dei substrati può avvenire attraverso interazioni ioniche, come nel

caso dei catalizzatori a trasferimento di fase basati su derivati della Cinchona (**5**) o su derivati binaffilici (**6**), oppure per mezzo di legami ad idrogeno, impiegando catalizzatori bifunzionali derivati dalla tiourea (**7-8**).

Storia dell'Organocatalisi

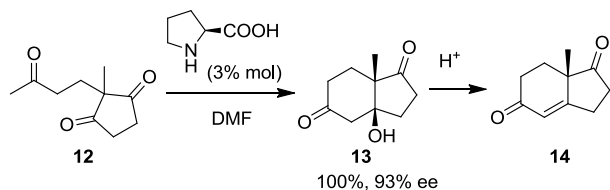
Il primo esempio di reazione organocatalitica asimmetrica è stato riportato da Bredig e Fiske nel 1912 e riguardava la addizione di acido cianidrico alla benzaldeide catalizzata dalla chinina e dalla chinidina.³ Le cianidrine ottenute erano otticamente attive e presentavano una chiralità opposta, dimostrando che la molecola organica era in qualche modo responsabile della selettività del processo catalitico. Già nel 1928 il chimico tedesco Wolfgang Langenbeck pubblicò un articolo su: "Analogie sull'azione catalitica di enzimi e sostanze organiche ben definite".⁴ È curioso che lo stesso autore conìò il termine "Catalizzatore Organico" (*Organische Katalysatoren*),⁵ ma ancora più sorprendente è che nel 1949 pubblicò la seconda edizione (!) del libro "Catalizzatori organici e la loro relazione con gli enzimi".⁶ È altresì interessante notare che la prima reazione aldolica catalizzata da amminoacidi è stata riportata nel 1931.⁷ Nel 1960 Prasejus ottenne un eccesso enantiomerico del 74% nella reazione di addizione di metanolo al metil fenil chetene, impiegando un 1% in moli di O-acetilchinina (**10**) come catalizzatore (Schema 1).⁸



Schema 1. Addizione asimmetrica di metanolo al fenil metil chetene.

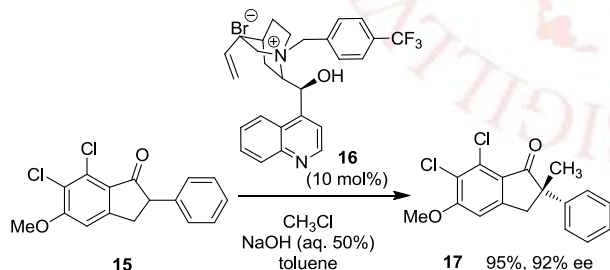
Nel 1971 due gruppi appartenenti all'industria farmaceutica (Hoffmann-La Roche e Schering) impiegarono solo il 3% in moli di prolina come catalizzatore di una reazione aldolica intramolecolare facendo quello che, a posteriori, rappresenta una delle maggiori scoperte nel campo dell'organocatalisi (Schema 2).⁹ Infatti a quel tempo, non gli fu riconosciuta l'importanza che meritava, soprattutto da un punto di vista meccanicistico, anche se il processo in oggetto, conosciuto oggi come reazione di Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, ha avuto successo come

processo industriale,¹⁰ dato che il chetone insaturo **13** (di Wieland-Miescher), viene impiegato nella sintesi totale di una gran varietà di steroidi.¹¹



Schema 2. Reazione di Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert catalizzata dalla L-prolina.

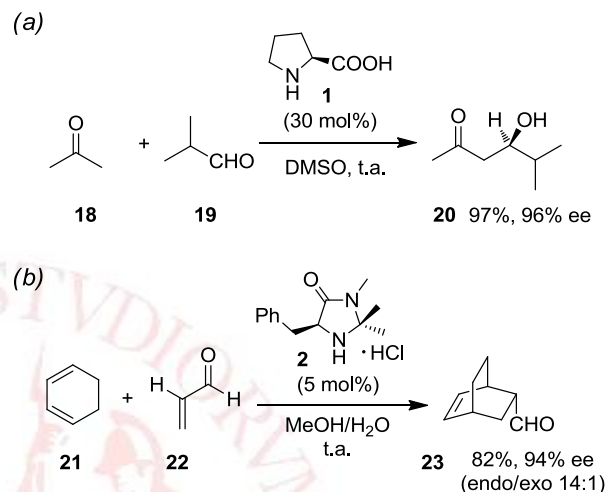
La fine degli anni '70 e i primi anni '80 segnano una chiara svolta in quanto compaiono catalizzatori organici asimmetrici più generici ed efficienti ma anche nuovi processi organocatalitici. Durante questo periodo vengono riportate numerose reazioni procedenti attraverso un meccanismo a coppie ioniche (simile a quello notato nel caso degli alcaloidi della Cinchona). Nel 1981 Inoue sviluppò delle dichetopiperazine chirali che furono impiegate come acidi di Brønsted nella reazione di idrocianazione asimmetrica,¹² aprendo il cammino alle reazioni di idrocianazione di aldimmine sviluppate da Lipton¹³ e Jacobsen¹⁴ qualche anno più tardi. A metà degli anni '80 furono sviluppati dei catalizzatori a trasferimento di fase efficienti da ricercatori della Merck, i quali riportarono che sistemi 2-fenil-1-indanonici possono essere efficacemente alchilati con ottime enantioselettività (fino al 92%) in presenza di alogenuri di benzilcinchoninio **16** (Schema 3).¹⁵



Schema 3. Reazione di alchilazione asimmetrica mediante catalisi a trasferimento di fase.

In questa panoramica sulla storia dell'organocatalisi asimmetrica vanno anche menzionati sia gli studi pionieristici compiuti da Kagan sulle reazioni di cicloaddizione asimmetrica amminomediata,¹⁶ così come i primi esempi di ossidazione enantioselettive di calconi usando poliamminoacidi puri o supportati su resina in condizioni bi- e trifasiche, la cosiddetta reazione di Juliá.¹⁷

Ma è nel 2000 che si può con tutta certezza affermare che la catalisi organica enantioselettiva inizia ad essere utilizzata razionalmente. In quell'anno vengono pubblicati due studi paralleli che rappresentano di fatto la nascita dell'Organocatalisi. Barbas e List, ristudiando la reazione di Hajos-Parrish, riportarono una serie di reazioni aldoliche incrociate intermolecolari catalizzate dalla L-prolina (Schema 4a).¹⁸



Schema 4. (a) Reazione aldolica incrociata intermolecolare catalizzata dalla L-prolina; (b) reazione di Diels-Alder catalizzata dall'imidazolidinone di MacMillan.

Qualche mese dopo, MacMillan descrisse una serie di reazioni di Diels-Alder asimmetriche catalizzate da derivati imidazolidinonici ed in quella occasione coniò il termine organocatalisi.¹⁹ Da allora sono decine le reazioni asimmetriche organometallo-catalizzate che possono essere emulate da un catalizzatore organico con gli stessi livelli di selettività, facendo partire una nuova corsa all'oro.^{11,20}

Modi di attivazione dei catalizzatori

Non è facile stabilire criteri rigorosi in un campo piuttosto recente, che si trova attualmente nella sua fase "adolescenziale"²¹ e che quindi non ha ancora raggiunto la sua piena maturità nel quale, in alcuni casi, i dettagli meccanicistici sono piuttosto scarsi se non del tutto inesistenti. Allo scopo di dare una visione generale sulla varietà di reazioni organocatalitiche presenti in letteratura, List ha classificato i vari tipi di catalizzatori in quattro categorie diverse: basi di Lewis, acidi di Lewis, basi di Brønsted, acidi di Brønsted, ed i corrispondenti cicli catalitici semplificati sono riportati in Figura 4.²²

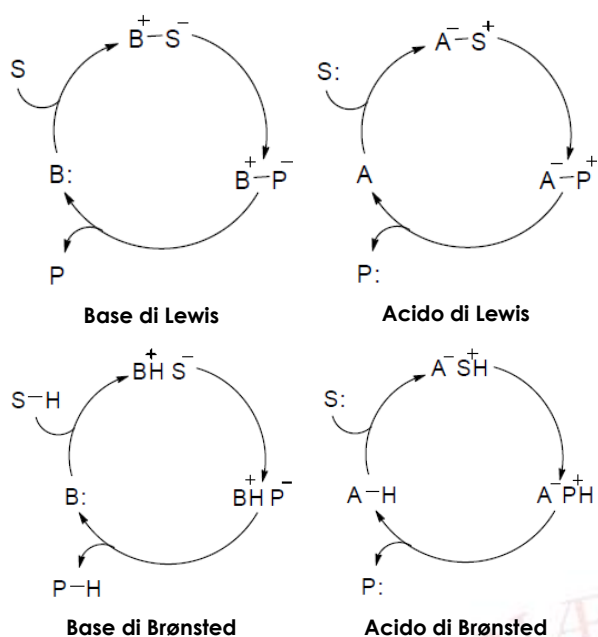


Figura 4. Schema dei cicli catalitici dei quattro tipi di organocatalizzatori secondo List.

Le basi di Lewis (B:) iniziano il ciclo catalitico attraverso una addizione nucleofila al substrato (S). Il complesso risultante subisce la reazione e successivamente rilascia il prodotto (P) ed il catalizzatore, che torna in ciclo. Il catalizzatore acido di Lewis (A) attiva i substrati nucleofili (S:) e rilascia il prodotto ed il catalizzatore in maniera simile. D'altro canto il ciclo catalitico della base di Brønsted (B:) inizia con parziale o completa deprotonazione. Analogamente il ciclo catalitico di un acido di Brønsted comincia con parziale o completa protonazione di un substrato elettronico.

Catalisi mediata da basi di Lewis

La catalisi mediata da basi di Lewis è il processo per il quale il doppietto elettronico di un datore aumenta la velocità di una data reazione chimica interagendo con un atomo accettore presente in uno dei reagenti o substrati. La fase di formazione del legame può far risaltare il carattere nucleofilo o elettrofilo della specie legata.²³ La maggior parte degli organocatalizzatori non sono altro che basi di Lewis basati su molecole contenenti N-, C-, O-, P- e S- che operano attraverso meccanismi differenti. Nel caso dei catalizzatori contenenti N, gli intermedi reattivi tipici sono le enammine o gli ioni imminio. Nel primo caso la catalisi vede coinvolto un intermedio enamminico, formatosi per deprotonazione di uno ione imminio, che reagisce con vari elettrofili oppure subisce reazioni pericicliche (Figura 5).²⁴

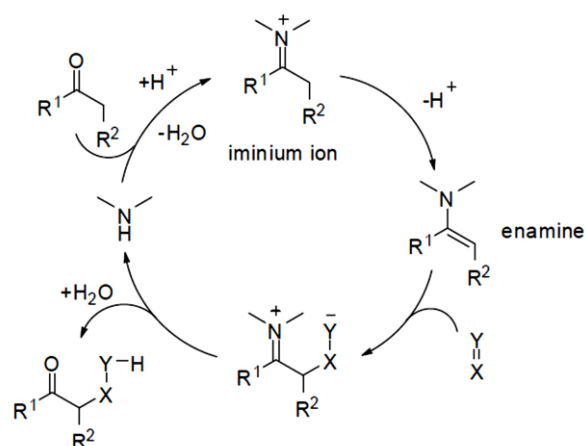


Figura 5. Catalisi via enammina.

Dunque la base per la catalisi via enammina è la generazione reversibile di enammine a partire da quantità catalitiche di una ammina e di un composto carbonilico. Fanno parte di questa categoria le reazioni appena viste di Hajos-Parrish⁹ e la aldolica catalizzata da L-prolina.¹⁸

D'altro canto nella catalisi via ione imminio, la specie attiva si forma per reazione reversibile tra un'ammina primaria o secondaria con un substrato carbonilico (Figura 6). La generazione *in situ* di uno ione imminio a partire da un composto carbonilico provoca un abbassamento della energia del LUMO del sistema facilitando di fatto le addizioni nucleofile, incluse quelle coniugate, o le reazioni pericicliche. Fa parte di questa categoria la reazione di Diels-Alder riportata da MacMillan.¹⁹

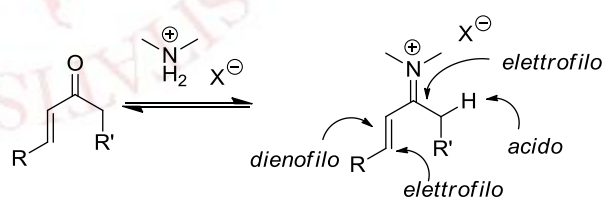
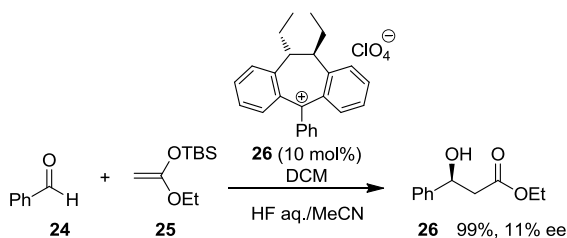


Figura 6. Catalisi via ione imminio.

Catalisi mediata da acidi di Lewis

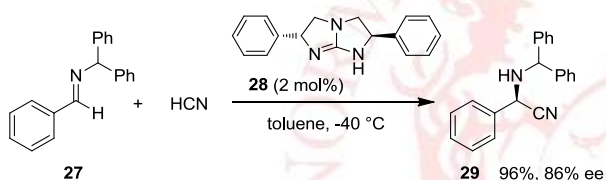
Gli ioni di triarilcarbenio rappresentano una classe interessante di organocatalizzatori acidi di Lewis.²⁵ Nel 1997 Chen e collaboratori hanno descritto il primo esempio in cui un triarilcarbene chirale (**26**) è stato impiegato come catalizzatore per una reazione aldolica di Mukaiyama asimmetrica (Schema 5).^{25c}



Schema 5. Reazione aldolica di Mukaiyama asimmetrica catalizzata dallo ione triarilcarbenio.

Catalisi mediata da basi di Brønsted

Come esempi tipici di catalisi mediata da basi di Brønsted in sintesi asimmetrica sono le reazioni di idrocianazione come la sintesi di cianoidrine o la reazione di Strecker. Le prime, come già visto sono state sviluppate da Inoue,¹² mentre per la reazione di Strecker organocatalizzata Corey e Grogan hanno impiegato un derivato guanidinico con simmetria C₂ (**28**) come catalizzatore (Schema 6).²⁶



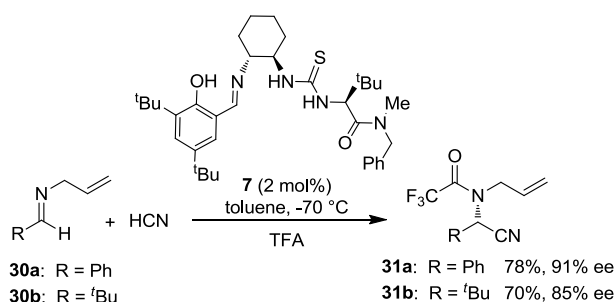
Schema 6. Reazione di Strecker asimmetrica organocatalizzata

Catalisi mediata da acidi di Brønsted

La catalisi mediata da acidi di Brønsted si può suddividere in due sottoclassi: la catalisi da acidi di Brønsted generale, nella quale i catalizzatori protonano parzialmente lo stato di transizione della reazione; e catalisi da acidi di Brønsted specifica, nella quale i catalizzatori sono sufficientemente forti da protonare il substrato. Nella prima rientra la catalisi attraverso l'instaurazione di legami a idrogeno, un po' come avviene nella catalisi enzimatica, dove i legami a H si formano nello stato di transizione. Nel 1998 Jacobsen scoprì fortuitamente che derivati dell'urea e della tiourea catalizzavano enantioselettivamente la reazione di idrocianazione asimmetrica di immine derivanti da aldeidi alifatiche o aromatiche (Schema 7).²⁷

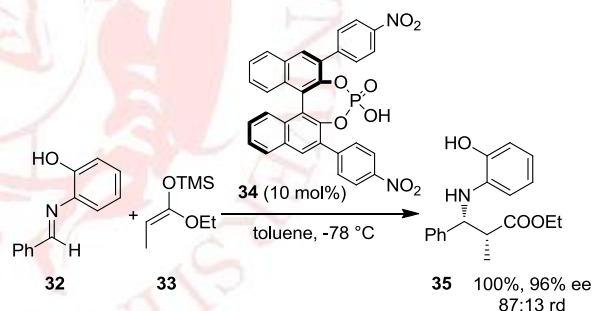
Lo stesso autore, successivamente, sfruttò questa classe di composti per promuovere enantioselettivamente anche la reazione di Mannich,²⁸ la idrofosfonilazione²⁹ e la reazione di Pictet-Spengler acilica.³⁰ L'ipotesi è che questi catalizzatori attivino il substrato imminico formando legami ad idrogeno a

ponte tra gli idrogeni dell'urea e l'azoto della immina.



Schema 7. Reazione di Strecker catalizzata dalla tiourea **7**.

Per terminare, nella catalisi da acidi di Brønsted specifica vengono impiegati acidi più forti in modo da protonare il substrato. Le potenzialità di questi acidi forti chirali di Brønsted è stata praticamente ignorata fino a pochissimi anni fa. Nel 2004 Akiyama, in uno studio pionieristico, dimostrò che acidi fosforici chirali derivati dal binaftolo relativamente forti sono dei catalizzatori efficienti ed altamente selettivi nella reazione di Mannich per le aldimmine (Schema 8).³¹



Schema 8. Reazione di Mannich catalizzata dall'acido fosforico chirale **34**.

Bibliografia

- (a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748; (b) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590; (c) R. O. Duthaler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 975-978; (d) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; (e) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim, 2005; (f) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267-9331; (g) *Enantioselective Organocatalysis, Reactions and Experimental Procedures*; P. I. Dalko, Ed.; Wiley-VCH,

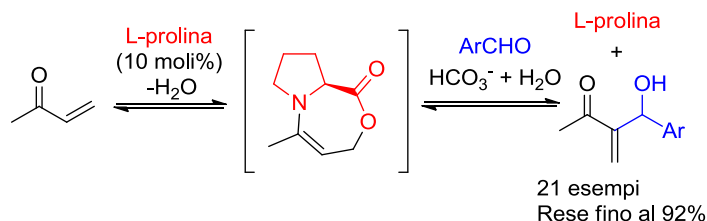
- Weinheim, 2007; (h) *Organocatalysis*; M. T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann, Eds.; Springer, Berlin, 2007; (i) numero speciale sull'organocatalisi: *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413-5883; (j) R. Marcia de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575-2600; (k) A.; Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660; (l) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171; (m) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632-653.
2. (a) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 33-57; (b) M. Raj, V. Singh, *Chem. Commun.* **2009**, 6687-6703.
 3. G. Bredig, W. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7-23.
 4. W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1928**, *41*, 740-745.
 5. W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1932**, *45*, 97-99.
 6. W. Langenbeck, *Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten*, 2^a ed., Springer, Berlino, **1949**.
 7. (a) F. G. Fischer, A. Marschall, *Ber.* **1931**, *64*, 2825-2827; (b) W. Langenbeck, G. Borth, *Ber.* **1942**, *75B*, 951-953.
 8. (a) H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-22; (b) H. Pracejus, J. Mätje, *Prakt. Chem.* **1964**, *24*, 195-205.
 9. (a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497; (b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
 10. (a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, DE 2102623, 1971; *Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 59072; (b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, DE 2014757, 1971; *Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 14180.
 11. (a) S. Danishefsky, P. Cain, A. Nagel, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 380-387; (b) J. Ruppert, U. Eder, R. Wiechert, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3636-3643.
 12. J. Oku, S. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 229-230.
 13. M.S. Iyer, K.M. Gigstad, N.D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910-4911.
 14. M.S. Sigman, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
 15. (a) U.-H. Dolling, P. Davis, E.J.J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *106*, 446-447; (b) D.L. Hughes, U.-H. Dolling, K.M. Ryan, E.F. Schoenewaldt, E.J.J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4745-4752.
 16. O. Riant, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7403-7406.
 17. (a) S. Juliá, J. Masana, J.C. Vega, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 929-931; (b) S. Juliá, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1317. Per una discussione meccanicistica della reazione si veda: (c) A. Berkessel, N. Gasch, K. Glaubitz, C. Koch, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3839-3842.
 18. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
 19. K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
 20. S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189.
 21. A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4639-4660.
 22. J. Saeyad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
 23. S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560-1638.
 24. (a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569; (b) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819-824.
 25. (a) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, S. Shoda, *Chem. Lett.* **1984**, 1529-1530; (b) C-T. Chen, S-D. Chao, K-C. Yen, C-H. Chen, I-C. Chou, S-W. Hon, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11341-11342.
 26. E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.
 27. M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
 28. A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965.
 29. G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102-4103.
 30. (a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558-10559; (b) I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404-13405.
 31. T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568.





La Prolina come catalizzatore bifunzionale nella reazione di Baylis-Hillman

ABSTRACT

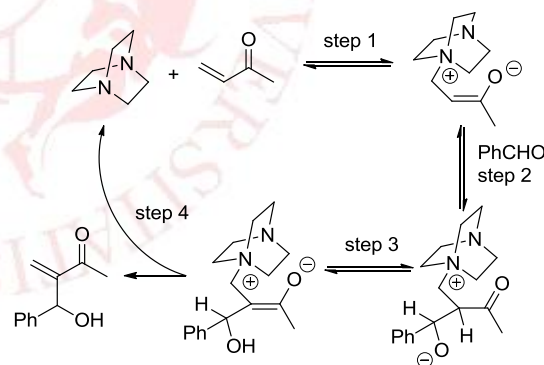


La L-prolina, in presenza di bicarbonato di sodio, è risultata essere un efficace catalizzatore per la reazione di Baylis-Hillman tra il metil- o l'etil-vinilchetone e le aldeidi ariliche. Lo screening di una serie di catalizzatori amminici ha mostrato che la presenza di una funzione carbossilica ionizzabile svolge un ruolo determinante nell'ottenimento dei prodotti desiderati con alte rese. I risultati ottenuti hanno mostrato, per la prima volta, che la prolina, la sarcosina, l'acido pipercolinico e l'omoprolina possono essere impiegati come catalizzatori bifunzionali attraverso la formazione di un enamminolattone biciclico intermedio. Calcoli quantomeccanici (PM3/COSMO e *ab initio* 3-21G/COSMO) supportano il meccanismo suggerito e approfondiscono il ruolo esercitato dal bicarbonato.

1.1-Introduzione

La reazione di Baylis-Hillman (B-H) è una reazione versatile ed *atom-economical* per la formazione di legami carbonio-carbonio che ha ricevuto negli ultimi anni un notevole interesse per la sua semplicità operativa¹ e per le numerose applicazioni che i prodotti di questa reazione possono trovare nella sintesi organica.² Le origini di questa reazione risalgono al 1972 quando Baylis e Hillman hanno riportato che era possibile ottenere molecole multifunzionali a partire da alcheni attivati quali gli alchilvinil chetoni, alchil (aril) acrilati, acrilonitrile, vinilsolfoni ecc. e aldeidi in presenza di un'ammina terziaria (o di una fosfina) come catalizzatore.³ Nello Schema 1-1 è riportato il meccanismo della reazione B-H comunemente accettato dalla comunità scientifica, prendendo come modello la reazione tra il metilvinil chetone (MVK) e la benzaldeide in presenza di 1,4-diazabicyclo[2.2.2]ottano (DABCO) come catalizzatore. Questa reazione coinvolge la formazione selettiva di un legame carbonio-carbonio tra la posizione α di un alchene attivato e un'aldeide. Il primo passo riguarda l'addizione coniugata reversibile della ammina nucleofila al chetone α,β -insaturo per generare l'enolato (step 1). Quindi questo, attraverso un attacco nucleofilo all'aldeide, genera un intermedio zwitterionico (step 2) che, dopo la migrazione (step 3) ed eliminazione (step 4) di un protone, dà luogo alla formazione del

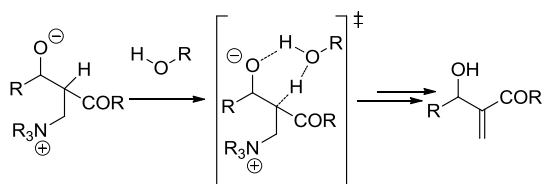
prodotto e la rigenerazione del catalizzatore amminico che può così continuare nella sua azione promotrice.



Schema 1-1. Reazione di Baylis-Hillman catalizzata dal DABCO.

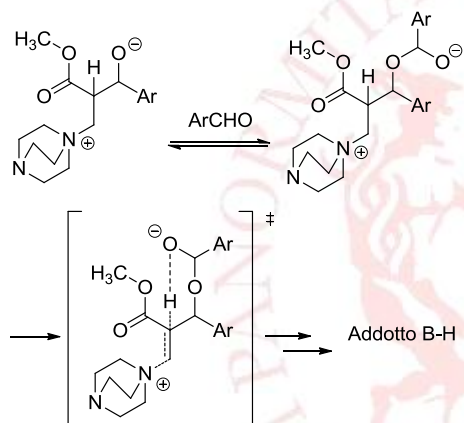
È risaputo che i solventi protici sono capaci di accelerare la reazione, mentre in assenza di protoni questa presenta il fenomeno dell'autocatalisi.⁴ Per questo comportamento è stato proposto che il prodotto agisca come datore di legami ad idrogeno, rappresentando così, almeno all'inizio dello step 3, il passo limitante della velocità di reazione. Man mano che la concentrazione del prodotto aumenta, il meccanismo di trasferimento protonico diventa efficace e di conseguenza lo step 2 prende il posto di passo limitante. Aggarwal e collaboratori hanno proposto che in presenza di

una specie protica, sia essa il prodotto o il solvente, l'intermedio zwitterionico viene coinvolto in una reazione di trasferimento protonico che facilita la formazione del prodotto (Schema 1-2).⁵



Schema 1-2. Ruolo svolto dai solventi protici nella reazione B-H.

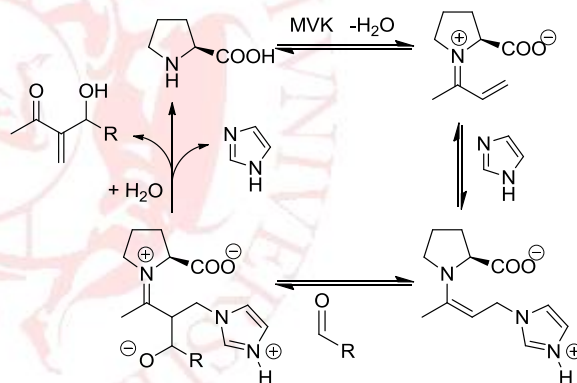
D'altro canto, McQuade ha proposto la formazione di un intermedio emiacetalico dopo aver determinato che il processo limitante la velocità di reazione è di secondo ordine rispetto all'aldeide e di primo ordine rispetto al DABCO e all'acrilato (Schema 1-3).⁶



Schema 1-3. Meccanismo proposto da McQuade⁶

Oltre al DABCO diverse altre ammine terziarie sono state impiegate con successo come catalizzatori in molti processi di tipo B-H. Tra gli altri, l'imidazolo è risultato essere un ottimo catalizzatore specialmente in mezzo acquoso neutro, anche se è stato utilizzato in quantità stechiometrica.⁷ Successivamente è stato riportato che le reazioni di Baylis-Hillman promosse sia dall'imidazolo che da altri azoli subiscono una notevole accelerazione se condotte in mezzo mediamente basico (1 M NaHCO₃).⁸ L'effetto del pH sull'attività catalitica è stato spiegato in termini di incremento della concentrazione dell'imidazolo non protonato, il quale può così fungere da nucleofilo in maniera più efficace. Nel 2002 Shi ha scoperto che era possibile ottenere gli addotti B-H tra MVK e le aldeidi aromatiche usando come sistema catalitico la L-prolina in combinazione con l'imidazolo, entrambi al 30% in moli.⁹ È interessante notare come, in assenza dell'uno o dell'altro co-catalizzatore la reazione non ha avuto luogo.

Più recentemente è stato possibile diminuire il carico per entrambi i catalizzatori sino al 10% in moli, evidenziando inoltre un benefico ruolo dell'acqua nell'accelerazione della reazione, quando usata in miscela 1:9 con la dimetilformamide (DMF).¹⁰ Per giustificare questo incremento da parte dell'acqua è stato proposto il meccanismo riportato nello Schema 1-4: lo ione imminio intermedio α,β -insaturo si forma per reazione tra il metilvinil chetone e la prolina e successivamente subisce un attacco nucleofilo da parte di una molecola di imidazolo. L'enamina così formata reagisce a sua volta con l'aldeide per dare, dopo eliminazione dell'imidazolo e l'idrolisi dello ione imminio, l'addotto B-H desiderato. In queste condizioni non si osserva nessuna enantioselettività. Per ottenere invece degli addotti B-H enantioarricchiti in reazioni intermolecolari, sono stati impiegati con successo diversi peptidi al posto dell'imidazolo,¹¹ oppure sono state usate delle ammine terziarie chirali come co-catalizzatori della prolina.¹² D'altro canto la prolina è risultata essere un buon catalizzatore per la reazione di B-H intramolecolare asimmetrica,¹³ nonché nella reazione aza-Morita-Baylis-Hillman,¹⁴ una variante che prevede l'impiego di immine come agenti elettrofili.



Schema 1-4. Meccanismo della reazione B-H catalizzata da prolina e imidazolo

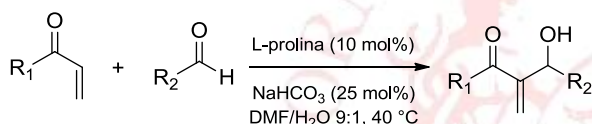
Infine, recentemente, all'interno del gruppo di ricerca del quale il candidato fa parte, sono stati fatti molti sforzi nel campo dell'organocatalisi, focalizzando l'attenzione sull'immobilizzazione e l'uso della prolina come catalizzatore organico versatile e riciclabile.¹⁵ In uno di questi studi, un materiale costituito dalla prolina immobilizzata covalentemente su una resina stirenica, in combinazione con l'imidazolo, è risultato essere un ottimo organocatalizzatore nella reazione di B-H.¹⁶ Durante questo studio, è divenuta pressante la curiosità di potere mettere a punto un nuovo sistema catalitico in fase omogenea e scoprirne il relativo meccanismo. Con questi presupposti è stato sviluppato lo studio di seguito riportato.

1.2-Discussione dei Risultati

1.2.1-Studio della Reattività

Come punto di partenza è stato studiato se la reazione tra il metilvinilchetone (MVK) e la *p*-nitrobenzaldeide avviene in presenza della sola prolina (10% in moli) come catalizzatore, in miscela dimetilformammide/acqua 9:1 v/v. Dopo 16 ore di reazione a temperatura ambiente, non si è osservata la presenza del prodotto di reazione mentre meno del 5% dell'addotto è stato ottenuto dopo 16 ore alla temperatura a 40 °C. Dunque, è stata evidente la necessità di impiegare un co-catalizzatore che aiuti l'avanzamento della reazione. In tal senso, come visto precedentemente, il bicarbonato di sodio ha efficacemente accelerato le reazioni di B-H catalizzate dall'imidazolo e conseguentemente sono stati ripetuti gli esperimenti a 25 e 40 °C impiegando la prolina (10% in moli) e NaHCO₃ (25% in moli) nella stessa miscela solvente.

Tabella 1-1. Reazione di Baylis Hillman tra MVK o EVK ed una serie di aldeidi aromatiche



Linea	R ¹	R ²	Tempo [h]	Conv. ^[a] [%]	Resa ^[b] [%]
1	Me	4-NO ₂ -Ph	16	>99	92
2	Me	3-NO ₂ -Ph	16	88	77
3	Me	4-CN-Ph	16	99	81
4	Me	4-CF ₃ -Ph	16	99	93
5	Me	4-Br-Ph	16	80	76
6	Me	3-Br-Ph	17	76	70
7	Me	4-Cl-Ph	19	77	72
8	Me	3-Cl-Ph	19	84	79
9	Me	2-CN-Ph	19	91	84
10	Me	2-Cl-Ph	19	93	77
11	Me	2-F-Ph	17	95	78
12	Me	2-furil	48	73	59
13	Me	2-Cl-5-NO ₂ -Ph	17	>99	77
14	Me	2,6-Cl-Ph	48	95	90
15	Me	4-CH ₃ -Ph	120	42	32
16	Me	Ph	68	55	51
17	Me	3-CH ₃ O-Ph	72	69	59
18	Et	4-NO ₂ -Ph	17	96	80
19	Et	4-CN-Ph	17	90	81
20	Et	4-CF ₃ -Ph	17	90	80
21	Et	2-Cl-Ph	17	90	77

[a] Determinato mediante spettroscopia ¹H NMR. [b] Ottenuto dopo separazione cromatografica.

Questa volta le reazioni sono andate a buon fine ottenendo a temperatura ambiente una conversione del 94% ed una resa dello 85% mentre questi valori sono stati rispettivamente del 100% e

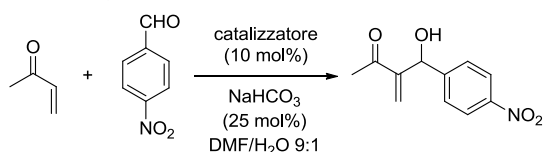
del 92% a 40 °C. In entrambi i casi l'analisi allo HPLC ha evidenziato la natura non asimmetrica della reazione.¹⁷ Le condizioni così trovate sono state impiegate per studiare le reazioni di una serie di aldeidi aromatiche ed i risultati ottenuti sono riportati nella Tabella 1-1. Alte rese sono state ottenute per tutte le aldeidi con sostituenti elettronattrattori (linee 1-13, Tabella 1-1), mentre il tempo di reazione per la più ingombrante 2,6-diclorobenzaldeide è stato esteso per ottenere una conversione quasi quantitativa (linea 14, Tabella 1-1). D'altro canto, rese tra modeste e buone sono state ottenute impiegando le aldeidi meno attive, le quali hanno richiesto tempi di reazione più lunghi (linee 15-17). Nessuna reazione si è avuta usando la cicloesilcarbossialdeide. Alte rese sono state ottenute invece quando al posto del MVK è stato usato l'EVK (linee 18-21). Stavolta le reazioni sono state condotte su 5 mmol di aldeide rispetto ai precedenti casi (1 mmol)

1.2.2-Studio Cinetico

Successivamente, per approfondire meglio l'effettivo ruolo della L-prolina nella reazione B-H presa in esame, sono state condotte delle reazioni tra MVK e 4-nitrobenzaldeide in presenza di vari catalizzatori. I risultati sono riportati in Tabella 1-2.

Inizialmente si è testato se la semplice pirrolidina, senza funzione carbossilica nella propria struttura, fosse capace di promuovere la reazione ma, sebbene dopo 16 ore a 40 °C tutta l'aldeide sia stata consumata, non è stato possibile isolare alcun addotto dalla complessa miscela di reazione (linea 2, Tabella 1-2). Diminuendo la temperatura a 25 °C, nuovamente si ottiene una miscela dalla quale però è possibile isolare l'8% di prodotto (linea 3). Per poter effettuare la reazione in condizioni più simili (meno basiche) a quelle della prolina rispetto alla pirrolidina, è stata impiegata una miscela 1:1 pirrolidina/acido acetico o bromo acetico (linee 3 e 4 rispettivamente, Tabella 1-2). Sfortunatamente anche in questi casi si ottiene una miscela complessa così come quando si impiega il prolino, potendosi isolare il 16% di prodotto (linea 6). Una ulteriore prova della necessità della presenza del gruppo carbossilico nella struttura del catalizzatore è data dalla scarsissima attività dell'estere metilico della prolina (linea 7). Al contrario, hanno funzionato e con alte conversioni la sarcosina, l'acido pipecolinico e la L-omoprolina, anche se le rese decrescono nello stesso ordine (linee 8-10). Nella fattispecie, la sarcosina fornisce l'addotto B-H con una resa comparabile a quella della prolina stessa. Infine, la reazione condotta in assenza di catalizzatore amminico, ma con il solo bicarbonato, produce anch'essa una miscela complessa dalla quale è stato isolato l'addotto con un 9% di resa (linea 11).

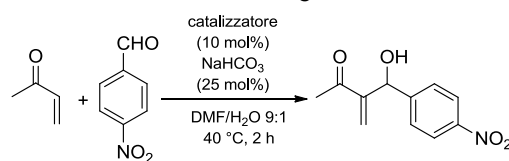
Tabella 1-2. Screening dei catalizzatori amminici per la reazione di Baylis-Hillman tra MVK e 4-nitrobenzaldeide.



linea	Catalizzatore	T [°C]	Tempo [h]	Conv. ^[a] [%]	Resa ^[b] [%]
1		40	16	>99	92
2		40	16	99	— ^[c]
3		25	20	99	8 ^[c]
4		40	16	>80	16 ^[c]
5		40	16	>80	— ^[c]
6		40	16	95	16 ^[c]
7		40	16	<10	— ^[c]
8		40	16	97	80
9		40	16	94	66
10		40	16	96	55
11	nessuno	40	20	70	9

[a] Determinato mediante spettroscopia ¹H NMR. [b] Ottenuto dopo separazione cromatografica. [c] Miscela complessa di sottoprodotti.

Tabella 1-3. Reattività relative degli amminoacidi.



linea	Catalizzatore	Conv. [%]	k_{cat}/k_{PRO}
1		69	1.00
2		39	0.42
3		23	0.22
4		15	0.14
5		11	0.10
6		4	0.03

Prendendo la reattività della prolina come riferimento, le reattività di tutti gli altri catalizzatori sono state calcolate d'accordo con la seguente equazione:

$$k_{cat}/k_{PRO} = [\ln(1 - \text{conv}\% / 100)]_{cat} / [\ln(1 - \text{conv}\% / 100)]_{PRO}$$

La cinetica della reazione catalizzata dalla L-prolina è stata seguita per mezzo del ¹H NMR con lo scopo di poter discernere l'ordine della reazione rispetto al catalizzatore organico. Per fare ciò le reazioni sono state condotte in [D₆]DMSO/D₂O (9:1) in un tubo NMR a 40 °C e con agitazione magnetica. L'ancoretta magnetica è stata rimossa ad intervalli regolari per potere registrare gli spettri NMR. La cinetica è stata seguita in parallelo su tre reazioni contenenti il 10, 7.5 e 5% in moli di prolina ed è stata seguita la scomparsa di pseudo-primo ordine dell'aldeide (Tabella 1-4 e Figura 1-1). Non è stata riscontrata la presenza significativa né di intermedi né di sottoprodotti di reazione.

Una volta appurati quali sono i catalizzatori capaci di promuovere la reazione B-H, si è deciso di vedere quali tra le ammine fosse il catalizzatore più attivo, stimando le reattività relative di ognuno di essi. Per fare ciò, sono state condotte le reazioni con prolina, sarcosina, L-omoprolina ma anche con acido 3- e 4-piperidincarbossilico bloccando le reazioni dopo due ore e valutandone la conversione mediante ¹H NMR. Si è assunto che le conversioni della reazione in esame obbediscano ad una legge cinetica di pseudo-primo ordine. I dati ottenuti sono raccolti in Tabella 1-3.

Tabella 1-4. Quantità di 4-nitrobenzaldeide determinata negli esperimenti cinetici (guarda Figura 1-1)

linea	Tempo [h]	Aldeide [%]		
		Prolina 10 mol-%	Prolina 7.5 mol-%	Prolina 5.0 mol-%
1	0	100	100	100
2	1	59	70	75
3	2	32	43	58
4	2.5	22	32	50
5	3	16	25	42
6	4	9	15	32

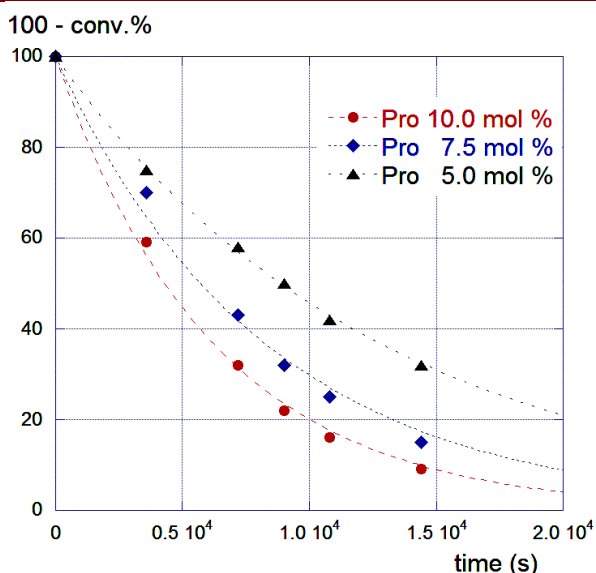


Figura 1-1. Cinetica di pseudo-primo ordine per l'aldeide nella reazione di Baylis-Hillman

Tabella 1-5. Variazione delle costanti cinetiche di pseudo-primo ordine con la concentrazione della prolina.

linea	Prolina [%]	$k \cdot 10^4$ [s^{-1}]
1	5.0	0.78 ± 0.08
2	7.5	1.21 ± 0.05
3	10.0	1.61 ± 0.04

In questa maniera è stato possibile determinare le relative costanti di velocità di pseudo-primo ordine le quali, come è possibile notare dalla Figura 1-2 e dalla Tabella 1-5, appaiono dipendere in maniera lineare dalla concentrazione del catalizzatore. Tutto ciò indica chiaramente che solamente una molecola di prolina è coinvolta lungo la coordinata di reazione prima dello stadio lento della stessa.

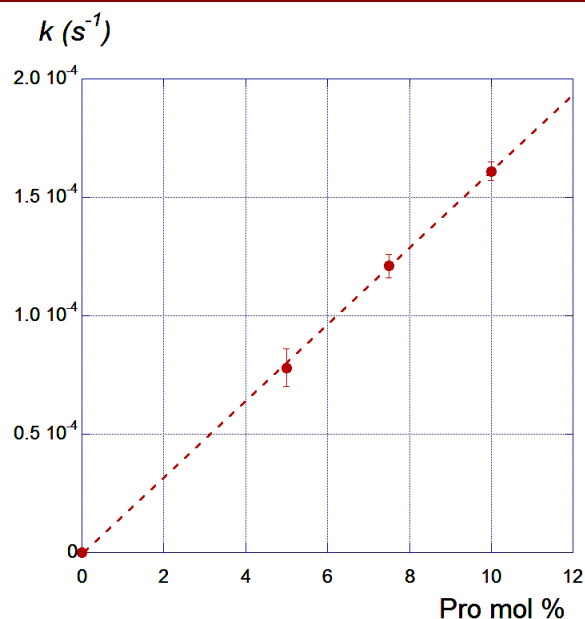
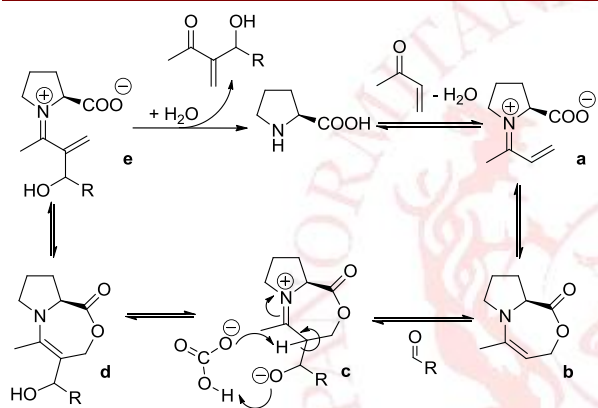


Figura 1-2. Costanti di velocità di pseudo-primo ordine in funzione della concentrazione del catalizzatore.

Tutte queste osservazioni permettono di trarre delle conclusioni sul reale meccanismo della reazione in esame, in quanto i dati raccolti chiaramente rivelano fatti interessanti. Per cominciare, per ottenere l'addotto B-H con buone rese sembra essere una condizione necessaria la presenza nella struttura del catalizzatore di una funzione carbossilica ionizzabile, il che suggerisce che la reazione possa procedere attraverso la formazione di una specie enamminolattone biciclica intermedia (Schema 1-5). Detto intermedio molto verosimilmente si forma dalla ciclizzazione spontanea della specie zwitterionica **a**, generata dall'attacco della prolina al MVK, questa immediatamente ciclizza per formare l'enamminolattone biciclico intermedio **b**, il quale a sua volta reagisce con l'aldeide elettrofila. A questo punto lo ione bicarbonato esplica una duplice funzione: da un lato strappa il protone dal carbonio in α , dall'altro cede un protone all'alcolossilato per formare l'alcol. Successivamente l'intermedio biciclico **d** evolve verso la formazione del nuovo ione imminio **e**, che si idrolizza per dare il prodotto della reazione. Qualcosa di simile è stato notato da Blackmond e collaboratori i quali hanno riportato che durante una reazione aldolica in presenza di acqua si forma una specie ossazolidinonica dall'attacco del gruppo carbossilico all'atomo di carbonio elettrofilo dello ione imminio formatosi tra prolina e chetone.¹⁸ Analogamente a questo caso appena riportato, neanche per la reazione di B-H in esame è stato possibile isolare o provare la formazione della specie enamminolattone dagli esperimenti NMR. Tuttavia ciò non significa che la suddetta specie non si sia formata, ma che probabilmente la sua quantità all'equilibrio è al di sotto del limite di rivelabilità della spettroscopia

NMR impiegata. A supporto del meccanismo proposto saranno quindi di aiuto le informazioni ottenute attraverso calcoli quantomeccanici, come si vedrà in seguito.

L'ipotesi della formazione della specie enamminolattonica **b** spiega facilmente l'ordine di reattività dei catalizzatori amminoacidici riportati in Tabella 1-3. Infatti, la loro efficacia sembra essere chiaramente influenzata da fattori entropici, in funzione dei gradi di libertà rotazionali intramolecolari e dalla distanza reciproca tra l'atomo di azoto ed il gruppo carbossilico. Se si prende il miglior catalizzatore, la prolina, come riferimento, si nota che l'acido pipecolinico che è meno tensionato si comporta meno bene così come un ulteriore peggioramento si ha con gli isomeri dell'acido pipecolinico all'aumentare della distanza tra i gruppi amminico e carbossilico (linee 5 e 6, Tabella 1-3).



Schema 1-5. Meccanismo proposto per la reazione di Baylis-Hillman catalizzata dal sistema prolina/ NaHCO_3 .

È interessante notare come la sarcosina sia molto attiva nonostante la sua struttura a catena lineare, il che suggerisce che ogni possibile effetto sfavorevole dovuto alla sua alta libertà conformazionale è probabilmente bilanciato in maniera ottimale dal fatto che il corrispondente enamminolattone che si forma è monociclico, e quindi il suo ottenimento è meno soggetto ad effetti derivanti da tensioni angolari.

1.2.3-Calcoli Quantomeccanici

Utilizzando un approccio computazionale è possibile supportare l'ipotesi di meccanismo precedentemente formulata. Per i calcoli sono stati usati come modelli la sarcosina come amminoacido, MVK come chetone e la 4-nitrobenzaldeide.

I calcoli, condotti a diversi livelli di profondità (semi empirici PM3/COSMO e *ab initio* 3-21G/COSMO, prendendo il DMSO come solvente modello; i dati raccolti sono riportati in Tabella 1-6),

predicono che la specie enamminolattonica **2** è più stabile energeticamente rispetto alla forma zwitterionica aperta **1** (di 10.2 kcal/mol⁻¹ per PM3 e di 31.6 kcal mol⁻¹ per 3-21G) (Schema 1-6).

È interessante notare che i calcoli 3-21G predicono che la formazione di **2** è leggermente sfavorita energeticamente rispetto ai reagenti (7.7 kcal/mol⁻¹) mentre i calcoli PM3 indicano che sia leggermente favorita (1.3 kcal/mol⁻¹). Cionondimeno, entrambi i risultati possono essere compatibili con il fatto sperimentale che non sono stati riscontrati intermedi di reazione (né amminolattone né ione imminio) durante gli esperimenti cinetici NMR.

Tabella 1-6. Energie calcolate per la reazione modello

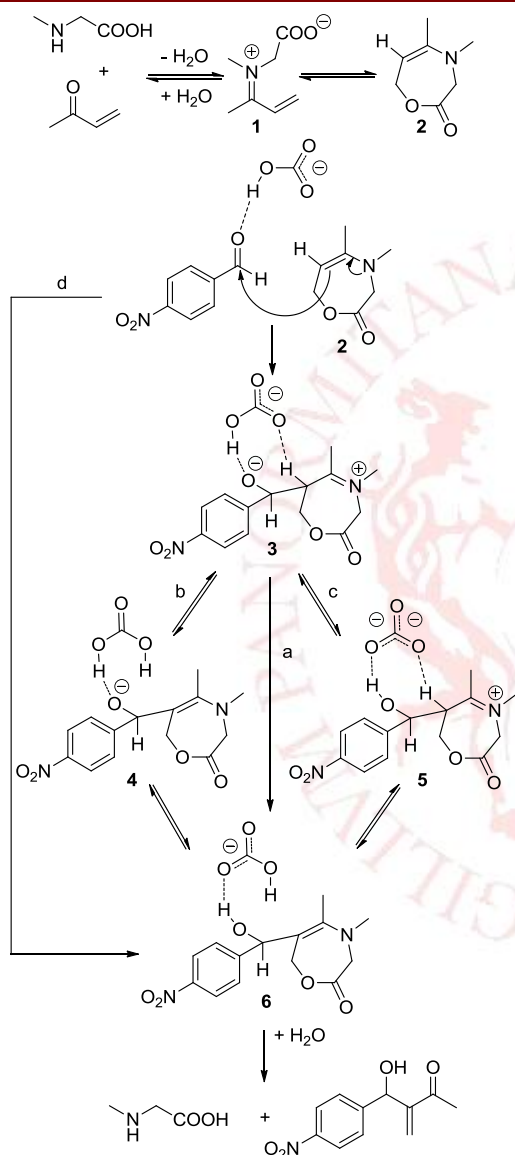
	PM3/COSMO		3-21G/COSMO	
	ΔH_f (kcal mol ⁻¹)	d_{C-C} (Å)	E_f (hartree)	d_{C-C} (Å)
MVK	-33.64	-	-228.52	-
Sarcosina ^[a]	-108.16	-	-320.07	-
H ₂ O	-61.52	-	-75.59	-
1	-71.13	-	-472.95	-
2	-81.95	-	-472.98	-
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CHO	-40.08	-	-543.80	-
HCO ₃ ⁻	-267.72	-	-261.69	-
3	-349.05	1.635	-1278.46	1.642
4	-359.73	1.549	-1278.46	1.587
5	-346.89	1.569	-	-
6	-386.27	1.519	-1278.52	1.531
TS _b ^z	-335.66	1.596	-	-
TS _c ^z	-333.50	1.590	-	-
TS _d ^z [b]	-331.14	2.068	-	-

[a] I calcoli predicono che il tautomero neutrale è leggermente più stabile del corrispondente zwitterione. [b] Il modello è stato costruito fissando la distanza C-C a 2.068 Å.

Infatti, anche se l'intermedio avesse un'energia comparabile a quella dei reagenti, la sua concentrazione nello stato stazionario sarebbe bassa a causa di un effetto di azione di massa provocato dalla grande quantità d'acqua (cosolvente) presente nel sistema di reazione.

D'altro canto lo studio computazionale risulta essere utile per chiarire il ruolo svolto dallo ione idrogenocarbonato nella reazione in esame la cui presenza come anfolita in soluzione, come evidenziato dai dati sperimentali, è essenziale per ottenere il prodotto con alte rese. Nel caso presente, l'interazione tra il precursore enamminolattone **2** e l'aldeide dovrebbe dare luogo all'intermedio zwitterionico il quale a sua volta può trasformarsi nei prodotti attraverso due scambi consecutivi di protone con il solvente. In tal

senso l'assistenza del solvente durante la formazione di un legame C-C è stata già ipotizzata per questo tipo di reazione.⁵ I calcoli eseguiti indicano che da solo lo zwitterione intermedio collaserebbe spontaneamente ai reagenti mentre è stato visto che è possibile predire un punto stazionario quando si è in presenza del complesso tra lo zwitterione e HCO_3^- (**3**), nel quale l'atomo di ossigeno caricato negativamente dell'aldeide stabilizza detta carica formando un legame ad idrogeno con il bicarbonato.



Schema 1-6. Meccanismi possibili, dedotti mediante studio computazionale, per la reazione di B-H risaltando il ruolo dello ione bicarbonato.

Tuttavia, il complesso **3** risulta essere molto meno stabile del complesso **6** formato attraverso un legame ad idrogeno tra il prodotto di reazione e lo ione bicarbonato (26.7 kcal/mol⁻¹ per PM3 e 36.3 kcal/mol⁻¹ per 3-21G). Il complesso **3** può trasformarsi in **6** sia direttamente, mediante un trasferimento doppio di protone concertato

(cammino a), o in due stadi attraverso gli intermedi **4** (cammino b) o **5** (cammino c). Il primo di essi si forma per rottura del relativo legame C-H con successivo trasferimento del protone alla base (HCO_3^-), mentre **5** si ottiene per trasferimento protonico dallo ione bicarbonato all'atomo di ossigeno dell'alcolato. C'è da notare che mentre **5** è un punto stazionario per PM3 (meno stabile di **3** di 2 kcal/mol⁻¹), non lo è per 3-21G (il suo modello collassa direttamente a **6**), invece **4** risulta essere inequivocabilmente un punto stazionario (10.8 kcal/mol⁻¹ più stabile di **3** con PM3, mentre più o meno la stessa energia di **3** per 3-21G).

Infine, un ulteriore cammino alternativo potrebbe essere rappresentato dalla formazione totalmente concertata del legame C-C e di un doppio processo di trasferimento protonico da un opportuno complesso d'incontro tra i reagenti tenuto insieme da legami ad idrogeno (cammino d). Probabilmente quest'ultimo cammino è poco favorito a causa della trimolecolarità del processo.

Quindi sono stati eseguiti dei calcoli di coordinata di reazione intrinseca (IRC) in modo da ottenere un'immagine più dettagliata sul decorso della reazione. Questa volta i calcoli sono stati solo al livello PM3/COSMO ed i risultati sono raccolti in Figura 1-3.

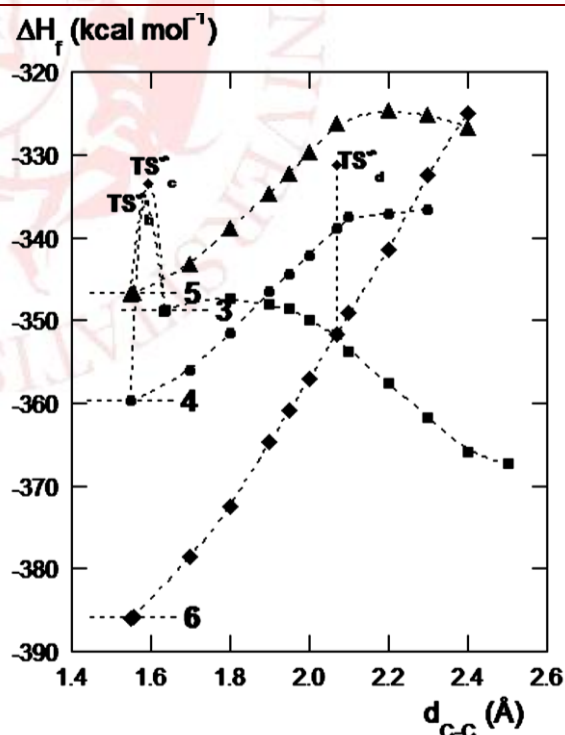


Figura 1-3. Grafico IRC per la reazione B-H ottenuto mediante calcoli PM3/COSMO.

La formazione del complesso intermedio **3** è previsto che succeda attraverso uno stato di transizione avanzato, con l'incipiente legame C-C avente una lunghezza di circa 1.80 Å. Questo stato

di transizione è meno stabile rispetto a **3** di 1.4 kcal/mol⁻¹. Quindi, l'energia di attivazione reale per la reazione complessiva dovrebbe essere associata ai processi di trasferimento di protone che conducono sia a **4** (il relativo stato di transizione **TS[‡]_b** si trova a circa 11.6 kcal/mol⁻¹ al di sopra di **3**) o a **5** (il cui stato di transizione **TS[‡]_c** si trova circa 12.6 kcal/mol⁻¹ al di sopra di **3**). C'è da notare che non è stato trovato nessun punto di sella di primo ordine per il doppio trasferimento protonico. Dunque i calcoli sembrano escludere che avvenga la conversione diretta di **3** in **6**. Per ognuno dei modelli **4**, **5** e **6** un aumento graduale nella lunghezza del nuovo legame C-C aumenta l'energia del modello fino ad una distanza del legame C-C di 2.4 Å. Ogni ulteriore allungamento del legame causa il collassamento del modello ai reagenti. Le curve di energia relative ai complessi **3** e **6** si incrociano ad una distanza C-C di circa 2.07 Å, anche se fissando la distanza C-C a questo valore lo scambio di protoni tra i due modelli da luogo ad un'energia di attivazione superiore (**TS[‡]_d**) rispetto alla conversione di **3** in **4**, il che fa scartare la possibilità che accada processo completamente concertato che conduce il complesso d'incontro dei reagenti a formare **6**. Concludendo, le prove computazionali indicano, nel complesso, che lo ione bicarbonato svolga un duplice ruolo lungo il decorso della reazione: a) guida, attraverso la formazione di legami ad idrogeno, l'avvicinamento e la stabilizzazione dei reagenti nel complesso d'incontro e dell'intermedio zwitterionico; e b) agisce come base piuttosto che come catalizzatore bifunzionale datore-accettore di protoni, rompendo il legame C-H relativo all'intermedio zwitterionico.

1.3-Conclusioni

Riassumendo, è stato trovato che amminoacidi secondari come la prolina, la sarcosina, l'acido pipecolinico e l'omoprolina in presenza di bicarbonato di sodio sono capaci di catalizzare efficacemente e con buone rese la reazione di Baylis-Hillman tra MVK o EVK e le aldeidi aromatiche. Tra i suddetti amminoacidi, la prolina è risultata essere il catalizzatore più efficiente ed attivo ed i relativi dati ottenuti mostrano per la prima volta che agisce come catalizzatore bifunzionale: infatti l'amminogruppo attacca il MVK per formare una specie imminio zwitterionica la quale a sua volta subisce un attacco nucleofilo intramolecolare dalla funzionalità carbossilica. Il risultato è la formazione di una specie biciclica enamminolattonica come intermedio. Lo ione bicarbonato sembra fornire assistenza nella formazione del legame C-C attraverso l'instaurazione di legami ad idrogeno. I calcoli

quantomeccanici avallano l'ipotesi di meccanismo di reazione avanzato. Sebbene nel processo studiato non si osserva enantioselettività, il meccanismo proposto può aiutare per lo sviluppo di catalizzatori adeguatamente funzionalizzati che capaci di fornire i prodotti di reazione con alte selettività.

1.4-Parte Sperimentale

Generale

Gli spettri ¹H NMR e ¹³C NMR in soluzione sono stati registrati con uno spettrometro Bruker AC-E series 300 MHz. Gli spettri FT-IR sono stati registrati con uno spettrofotometro infrarosso Nicolet 710 o Shimadzu FTIR 8300. Il potere ottico rotatorio è stato misurato con un polarimetro Jasco P1010. Il contenuto in C, H e N è stato determinato per analisi della combustione impiegando un analizzatore elementare Fisons EA 1108. Per la cromatografia su colonna è stato adoperato il gel di silice Macherey-Nagel (0.063-0.4 mm). Per etere di petrolio si intende la frazione di idrocarburi saturi che bolle tra i 40 e 60 °C. I punti di fusione sono stati determinati con uno strumento Kofler e non sono corretti.

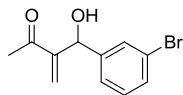
Misure Cinetiche

4-Nitrobenzaldeide (0.5 mmol), L-Prolina (5, 7.5 o 10% in moli), MVK (1.5 mmol) NaHCO₃ (25% in moli si introducono in un tubo da NMR contenente una piccola ancorotta magnetica. I tubi con le miscele di reazioni sotto agitazione si mettono in bagno ad olio a 40 °C. Ad intervalli regolari le ancorotte vengono rimosse per registrare gli spettri ¹H NMR.

Procedura generale per le reazioni di Baylis-Hillman

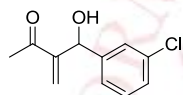
Ad una miscela dell'aldeide arilica corrispondente (1.0 mmol) e di metilvinilchetone (3.0 mmol) disciolti in DMF (900 µl) e H₂O (100 µl), sono stati aggiunti la L-prolina (0.1 mmol) e NaHCO₃ (0.25 mmol). La reazione è stata lasciata sotto agitazione a 40°C per il tempo indicato di volta in volta in Tabella. La reazione viene quindi fermata aggiungendo H₂O ed estraendo con diclorometano. Le fasi organiche si uniscono e si lavano con brine, si essiccano con Na₂SO₄ ed il solvente si evapora a pressione ridotta. Il grezzo di reazione si purifica mediante cromatografia flash (etere di petrolio/acetato di etile). Quando è stato impiegato l'etilvinilchetone, le reazioni sono state condotte su 5.0 mmol di aldeide.

3-((3-bromofenil)(idrossi)metil)but-3-en-2-one



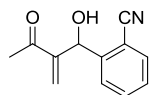
Resa: 179 mg (70%). Olio. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.64 (s, 1H, -OH), 2.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 199.8, 149.2, 144.0, 130.4, 129.7, 129.3, 126.8, 125.1, 122.2, 71.4, 26.2; FT-IR (puro) ν_{max} : 3418, 1674, 1627, 1570, 1473, 1365, 1297, 1186, 1041, 975, 842, 782, 699 cm^{-1} . $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ (255.11): calcolato C 51.79, H 4.35; trovato C 51.85, H 4.40.

3-((3-clorofenil)(idrossi)metil)but-3-en-2-one



Resa: 166 mg (79%). Olio. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.31 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.65 (s, 1H, -OH), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 199.9, 149.3, 143.7, 134.0, 129.5, 127.6, 126.9, 126.5, 124.6, 71.6, 26.2; FT-IR (puro) ν_{max} : 3422, 1674, 1628, 1596, 1575, 1474, 1365, 1298, 1191, 1042, 977, 884, 785, 697 cm^{-1} . $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ (210.66): calcolato C 62.72, H 5.26; trovato C 62.80, H 5.30.

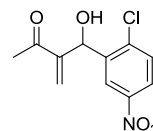
3-((2-cianofenil)(idrossi)metil)but-3-en-2-one



Resa: 169 mg (84%). Solido giallo chiaro, p.f. 133-136 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.90-7.79 (m, 2H), 7.52-7.34 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 199.1, 171.4, 146.1, 145.9, 131.9, 131.0, 128.3, 126.1, 123.7, 123.5, 55.4, 26.1; FT-IR (puro) ν_{max} : 3390, 2226, 1674, 1615, 1511, 1470, 1367, 1267, 958, 746 cm^{-1} . $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$

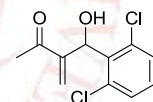
(201.22): calcolato C 71.63, H 5.51, N 6.96; trovato C 71.70, H 5.49, N, 7.01.

3-((2-cloro-5-nitrofenil)(idrossi)metil)but-3-en-2-one



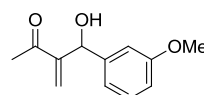
Resa: 197 mg (77%). Solido bianco scuro, p.f. 101-104 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.45 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.8$ and 2.6 Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.64 (s, 1H, -OH), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 200.1, 147.6, 146.9, 140.9, 139.2, 130.3, 127.9, 123.6, 123.5, 68.4, 26.1; FT-IR (puro) ν_{max} : 3508, 2922, 2853, 1666, 1524, 1461, 1346, 1274, 1033, 742 cm^{-1} . $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4$ (255.65): calcolato C 51.68, H 3.94, N, 5.48; trovato C 51.73, H 3.99, N 5.52.

3-((2,6-diclorofenil)(idrossi)metil)but-3-en-2-one



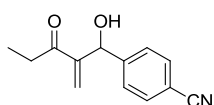
Resa: 220 mg (90%). Olio. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.24 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.53 (s, 1H, -OH), 2.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 199.7, 147.3, 135.3, 135.2, 129.1, 126.4, 69.5, 26.4; FT-IR (puro) ν_{max} : 3422, 3002, 2937, 2228, 1675, 1627, 1579, 1562, 1436, 1365, 1308, 1183, 1088, 1018, 974, 842, 780, 737 cm^{-1} . $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$ (245.10): calcolato C 53.90, H 4.11; trovato C 53.98, H, 4.07.

3-((3-metossifenil)(idrossi)metil)but-3-en-2-one



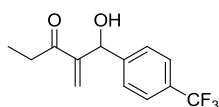
Resa: 122 mg (59%). Olio. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.21 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.77 (ddd, $J = 8.1$, 2.1 and 1.5 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 200, 159.5, 149.8, 143.2, 129.3, 126.6, 118.8, 113.0, 112.0, 72.2, 55.1, 26.4; FT-IR (puro) ν_{max} : 3438, 1674, 1600, 1585, 1488, 1455, 1435, 1364, 1188, 1040, 877, 782 cm^{-1} . $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (206.24): calcolato C 69.88, H 6.84; trovato C 69.80, H 6.87.

2-((4-cianofenil)(idrossi)metil)pent-1-en-3-one



Resa: 174 mg (81%). Olio. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.86 (s, 1H, -OH), 2.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 202.2, 148.5, 147.3, 131.8, 127.0, 125.6, 118.5, 110.6, 71.4, 31.1, 7.6; FT-IR (puro) ν_{max} : 3462, 2228, 1675, 1607, 1502, 1409, 1377, 1102, 1018, 979, 828 cm^{-1} . $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (215.25): calcolato C 72.54, H 6.09, N 6.51; trovato C 72.60, H 6.13, N 6.48.

2-((4-(trifluorometil)fenil)(idrossi)metil)pent-1-en-3-one



Resa: 207 mg (80%). Olio. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.59 (s, 1H, -OH), 2.69 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 202.9, 148.8, 145.7, 126.9, 126.7, 126.3, 125.7, 125.2 (m, -CF₃), 72.4, 31.4, 7.8; FT-IR (puro) ν_{max} : 3425, 1674, 1619, 1415, 1326, 1124, 1067, 1017, 979 cm^{-1} . $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$ (258.24): calcolato C 60.46, H 5.07; trovato C 60.52, H 5.11.

- (a) D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447-5674; (b) D. Basavaiah, K. Venkateswara Rao, R. Jannapu Reddy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581-1588; (c) G. Masson, C. Housseman, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614-4628; (d) D. Basavaiah, A. Jaganmohan Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891; (e) S. E. Drewes, G. H. P. Roos, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653-4670.
- (a) S. Gowrisankar, H. S. Lee, S. H. Kim, K.Y. Lee, J.N. Kim, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8769-8780; (b) G.-N. Ma, J.-J. Jiang, M. Shi, Y. Wei, *Chem. Commun.* **2009**, 5496-5514; (c) D. Basavaiah, K. Venkateswara Rao, R. Jannapu Reddy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581-1588; (d) Y. L. Ka, S. Gowrisankar, N.K. Jae, *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1481-1490; (e) J.N. Kim, K.Y. Lee, *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 627-645.
- A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174q.
- V. K. Aggarwal, I. Emme, S. Y. Fulford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692-700.
- V. K. Aggarwal, S. Y. Fulford, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706-1708.
- (a) K. E. Price, S. J. Broadwater, B. J. Walker, D. T. McQuade, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980-3987; (b) K. E. Price, S. J. Broadwater, H. M. Jung, D. T. McQuade, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147-150.
- L. Gatri, M. M. El Gaied, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7835-7836.
- (a) S. Luo, X. Mi, P. G. Wang, J.-P. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5171-5174; (b) S. Luo, P. G. Wang, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 555-558.
- M. Shi, J.-K. Jiang, C.-Q. Li, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 127-130.
- H. J. Davies, A. M. Ruda, N. C. O Tomkinson, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1461-1464.
- J. E. Imbriglio, M. M. Vasbinder, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3741-3743.
- (a) H. Tang, G. Zhao, Z. Zhou, Q. Zhou, C. Tang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5717-5721; (b) H. Tang, P. Gao, G. Zhao, Z. Zhou, L. He, C. Tang, *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1811-1814; (c) H. Tang, G. Zhao, Z. Zhou, P. Gao, L. He, C. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *47*, 126-135.
- (a) C. E. Aroyan, M. M. Vasbinder, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3849-3851; (b) S.-H. Chen, B.-C. Hong, C.-F. Su, S. Sarshar, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8899-8903.
- (a) J. Vesely, P. Dziedzic, A. Córdoba, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6900-6904; N. Utsumi, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1878-1880.
- (a) M. Gruttadauria, S. Riela, C. Aprile, P. Lo Meo, F. D'Anna, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 82-92; (b) F. Giacalone, M. Gruttadauria, A.

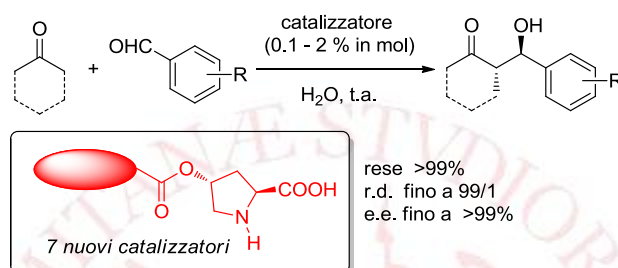
-
- Mossuto Marculescu, R. Noto, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 255-259; (c) M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, P. Lo Meo, S. Riela, R. Noto, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4688-4698; (d) C. Aprile, F. Giacalone, M. Gruttadauria, A. Mossuto Marculescu, J. D. Revell, H. Wennemers, *Green Chem.* **2007**, 9, 1328-1334.
16. F. Giacalone, M. Gruttadauria, A. Mossuto Marculescu, F. D'Anna, R. Noto, *Catal. Commun.* **2008**, 9, 1477-1481
17. Determinato mediante chromatografia HPLC con colonna chirale: colonna OD-H, eluente esano/*i*-propanolo 95:5, flusso 1 mL/min, 30.3 and 33.2 min.
18. N. Zotova, A. Franzke, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15100-15101.





Derivati semplici e idrofobici della Prolina come Organocatalizzatori altamente attivi e stereoselettivi nella reazione aldolica asimmetrica

ABSTRACT



Sono stati preparati sette nuovi derivati della acilossiprolina sostituita in posizione 4 con gruppi di diversa capacità idrofobica. I nuovi composti sono stati impiegati con successo come catalizzatori nella reazione aldolica diretta asimmetrica intermolecolare tra chetoni ciclici ed una serie di benzaldeidi sostituite. Le reazioni sono state condotte in acqua, risultata essere il miglior solvente tra quelli esaminati. Lo studio ha rivelato che i catalizzatori aventi i gruppi idrofobici più grandi (4-fenilbutanoato e 4-(piren-1-il)butanoato) sono quelli che si comportano meglio, riuscendo ad essere attivi con carichi fino allo 0.1% in moli a temperatura ambiente e senza la necessità di usare additivi. In questo modo sono stati ottenuti aldoli con stereoselettività eccellenti e valori di TON tra i più alti finora riportati per organocatalizzatori enamminici. Questi risultati dimostrano che la derivatizzazione della prolina in posizione 4 con semplici frammenti idrofobici genera catalizzatori altamente attivi e stereoselettivi evitando l'aggiunta di ulteriori centri chirali costosi nei catalizzatori.

2.1-Introduzione

L'organocatalisi via enammina, negli anni passati, ha ricevuto un'enorme attenzione.¹ Fin dai primi lavori sulla reazione aldolica asimmetrica diretta catalizzata dalla prolina,² sono stati preparati diversi organocatalizzatori con lo scopo di migliorarne la attività e la selettività, dato che la prolina veniva usata anche al 30% in moli e la sua selettività nella reazione aldolica tra chetoni ed aldeidi aromatiche non era molto alta.³ D'altra parte, per migliorare le prestazioni ed ottenere catalizzatori altamente stereoselettivi, sono stati sintetizzati catalizzatori organici di struttura più complessa rispetto alla semplice prolina, e sono stati impiegati a basse temperature (anche a -40 °C).⁴ Ciononostante, l'aumento della complessità strutturale non è sinonimo di aumento della stereoselettività, ad esempio una prolina derivata con una cincona ha dato una minore enantioselettività nella reazione tra cicloesanonone e 4-nitrobenzaldeide.⁵

Riguardo alla prolina, essa può essere modificata per incrementarne le prestazioni. In tal senso, questi derivati prolinici possono essere suddivisi in quattro diverse classi: **I-IV**. Nella prima classe si trovano raccolte le prolinammidi di formula generale **I**, nelle quali sono stati introdotti dei siti aggiuntivi capaci di instaurare interazioni tramite legame ad idrogeno che ne migliorano le prestazioni. In Figura 2-1 sono raccolti alcuni esempi per questa classe di catalizzatori organici, anche se essi sono stati impiegati in solventi organici. Infatti, la reazione aldolica diretta catalizzata dalla prolina in acqua non avviene.⁶ Solo nel 2006 sono state riportate i primi esempi di reazione aldolica condotta in acqua da due gruppi di ricerca indipendenti: quello di Barbas⁶ e quello di Hayashi.⁷ Precedentemente, era stata riportata una versione non asimmetrica della reazione aldolica tra acetone e 4-nitrobenzaldeide catalizzata da un metabolita della nicotina.⁸

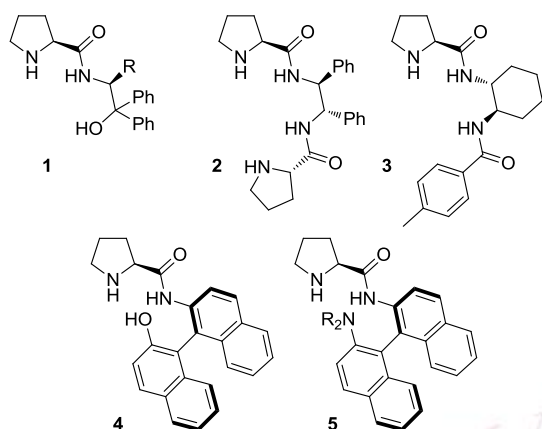
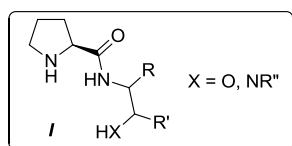


Figura 2-1. Esempi di organocatalizzatori derivati da prolina e ammidati sostituite di classe I per la reazione aldolica asimmetrica diretta

È interessante notare Barbas e Hayashi sono riusciti quasi contemporaneamente a realizzare la catalisi in acqua impiegando catalizzatori appartenenti a due classi diverse: mentre il primo ha usato un sale dell'acido trifluoroacetico di una prolina avente due lunghe catene alchiliche, il secondo ha impiegato la 4-idrossiprolina con l'ossidrilato protetto da un gruppo *terz*-butildifenililililico, appartenente alla classe III. (Figura 2-2)

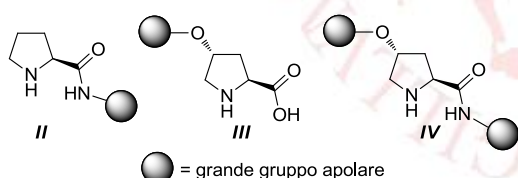
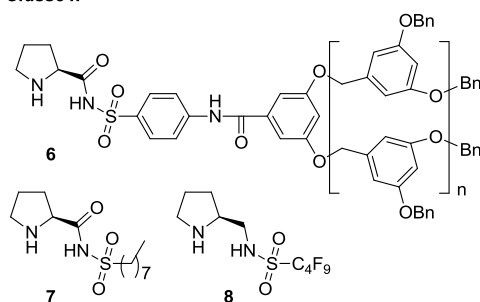


Figura 2-2. Strutture generali delle diverse classi di derivati della prolina usati come catalizzatori della reazione aldolica in acqua.

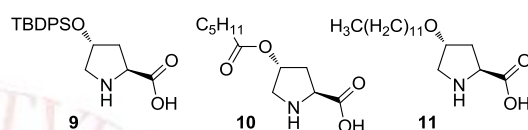
Altri risultati interessanti sono stati ottenuti conducendo la stessa reazione in acqua usando il sistema prolina/acido D-canforsolfonico come sistema catalitico.⁹ Ovviamente dopo i lavori seminali del 2006, in letteratura¹⁰ sono apparsi molti lavori su questo argomento: lo stesso triptofano¹¹ o altri amminoacidi aromatici¹² sono stati impiegati per promuovere la reazione aldolica, così come diversi dipeptidi sia in mezzo acquoso¹³ che in presenza di acqua e additivi.¹⁴ A parte queste molecole, la reazione aldolica in acqua è stata condotta anche con composti delle classi II-IV,

spesso con l'aggiunta di additivi,¹⁵ ed in Figura 2-3 sono raccolti alcuni esempi di catalizzatori usati.

Classe II



Classe III



Classe IV

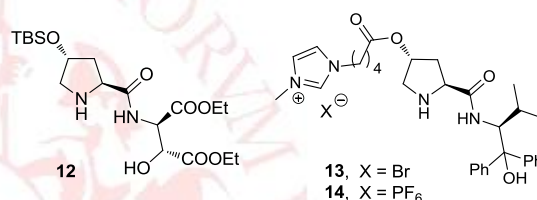


Figura 2-3. Esempi di organocatalizzatori di classe II-IV impiegati nella reazione aldolica asimmetrica in acqua.

Oltre ai catalizzatori derivati dalla prolina, in acqua sono stati impiegati anche dei derivati degli amminoacidi primari.¹⁶

Per tutti i casi elencati, dipendentemente dalla natura dell'organocatalizzatore, possono essere usati diversi carichi catalitici, spaziando dal 20% in moli in presenza della stessa quantità di additivo, allo 0.5% in moli a -10 °C. Dalla complessità del catalizzatore dipendono anche le stereoselettività ottenute, che sono state tra buone e alte, anche se tra i catalizzatori riportati in letteratura probabilmente il miglior rapporto complessità strutturale/risultati ottenuti è stato mostrato dal catalizzatore di Hayashi (9, Figura 2-3), capace di catalizzare al 10% in moli o al 1% in moli, anche se in questo caso con tempi di reazione più lunghi.^{15k} Lo stesso autore ha poi proposto di considerare le reazioni in esame come condotte "in presenza di acqua",¹⁷ piuttosto che "in acqua" dato che effettivamente nessuno dei reagenti, incluso i catalizzatori, sono solubili in questo mezzo, e ciò ha aperto un certo dibattito alla fine del 2006.¹⁸

A parte l'esempio riportato da Hayashi, nell'ultimo decennio, sono stati riportati anche altri esempi di catalisi organica ottenuta con bassissimi carichi

catalitici sia in maniera stereoselettiva che non asimmetrica. In Figura 2-4 sono raccolte le strutture di alcuni organocatalizzatori impiegati con bassi carichi.

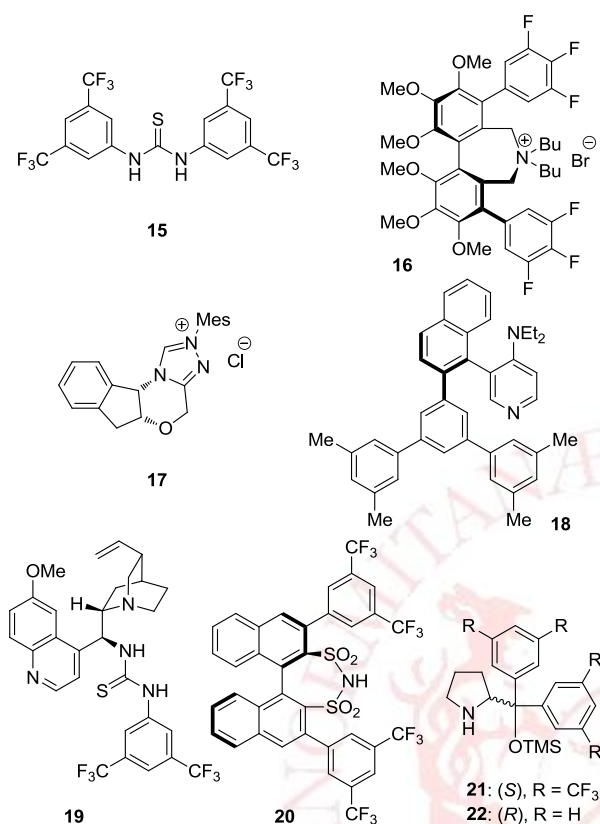


Figura 2-4. Strutture di alcuni organocatalizzatori impiegati con bassi carichi catalitici.

La *N,N'*-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea **15** è stata impiegata in maniera non asimmetrica per la reazione di acetalizzazione di composti carbonilici alifatici ed aromatici,¹⁹ e nella protezione di funzionalità ossidriliche mediante il tetraidropirano ed il 2-metossipropene.²⁰ In entrambi i casi il carico catalitico è stato abbassato fino allo 0.001% in moli.

Di contro, qualche esempio è stato riportato anche per i catalizzatori chirali. Infatti alcuni organocatalizzatori a trasferimento di fase chirali sono stati impiegati con successo al 1-2% in moli, ed in alcuni casi particolari, il derivato bifenilico **16** è attivo perfino con carichi tra 0.01-0.05% in moli.²¹ Il precursore carbenico **17** è stato utilizzato allo 0.5% in moli nella reazione etero-Diels-Alder ossodienica.²²

D'altro canto, il catalizzatore atropoisomerico policiclico **18**, derivato dalla 4-amminopiridina, è stato impiegato al 1% in moli in presenza di trifenilfosfina nella risoluzione cinetica di alcoli secondari arilici o alchilici,²³ mentre la tiourea funzionalizzata con la cinconidina **19** al 2% in moli è stata usata nella risoluzione dinamica cinetica di

azalottoni e per la desimmetrizzazione di meso-anidridi.²⁴ Infine, List e collaboratori hanno utilizzato con successo il derivato binaffilico **20** come catalizzatore al 2% in moli nella reazione aldolica di Mukaiyama.²⁵ È interessante notare che sono stati ottenuti ottimi risultati anche impiegando l'organocatalizzatore allo 0.01% in moli.

In letteratura sono presenti anche alcuni casi di enamminocatalisi promossi da basse quantità di catalizzatore. Infatti, sono state riportate delle reazioni di Mannich a tre componenti catalizzate dalla prolina allo 0.5% in moli²⁶ o da un suo derivato non naturale al 1% in moli.²⁷ La stessa reazione è stata catalizzata da una solfonammide-ammina derivata dal binaffile al 1% in moli.²⁸ Nel 2005 Jørgensen ha usato il catalizzatore che porta il suo nome (**21**) al 1% in moli per favorire la α -fluorurazione di aldeidi alifatiche con la *N*-fluorobenzensolfonilimmide.²⁹ Il catalizzatore **22** invece è stato impiegato efficacemente nella reazione di addizione di Michael asimmetrica di aldeidi al nitrostirene in acqua allo 0.5-2% in moli a temperatura ambiente con eccellenti risultati.³⁰

Ovviamente sono stati anche riportati degli esempi di reazione aldolica asimmetrica catalizzata da basse quantità di molecole organiche. In Figura 2-5 si trovano raccolte le strutture di alcuni dei catalizzatori impiegati.

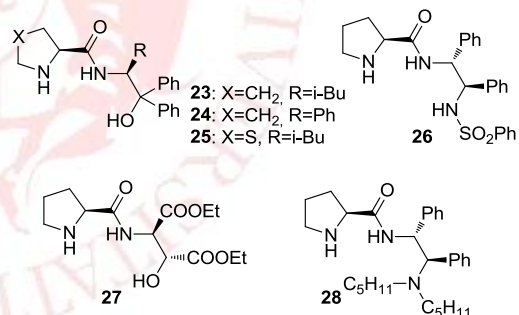


Figura 2-5. Strutture di alcuni organocatalizzatori impiegati con bassi carichi nelle reazioni aldoliche.

Nel 2007 Singh e collaboratori hanno riportato che gli organocatalizzatori **23** e **24** sono capaci di accelerare allo 0.5% in moli la reazione aldolica tra una ampia serie di aldeidi e di chetoni condotta in soluzione acquosa satura di NaCl a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$,^{15d} mentre successivamente hanno visto che il composto **25** funziona in maniera analoga ma al 1% in moli a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.³¹ In tutti i casi le enantioselettività ottenute sono state eccellenti. La prolinaammide **26** è stata impiegata al 2% in moli a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ in *brine* con chetoni ciclici,³² mentre il catalizzatore **27** è stato usato al 2% ma a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ in acetone, dando gli aldoli con ottime purezze ottiche.³³ Sfortunatamente quest'ultimo composto non è risultato attivo con i

chetoni ciclici. Anche il composto **28** ha dato buoni risultati al 1% in moli in *brine* a temperatura ambiente, anche se in presenza di un additivo.³⁴

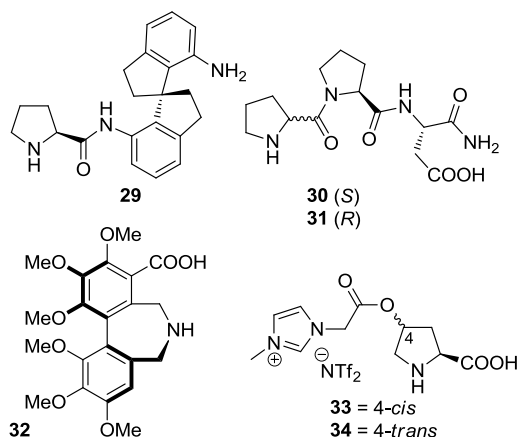


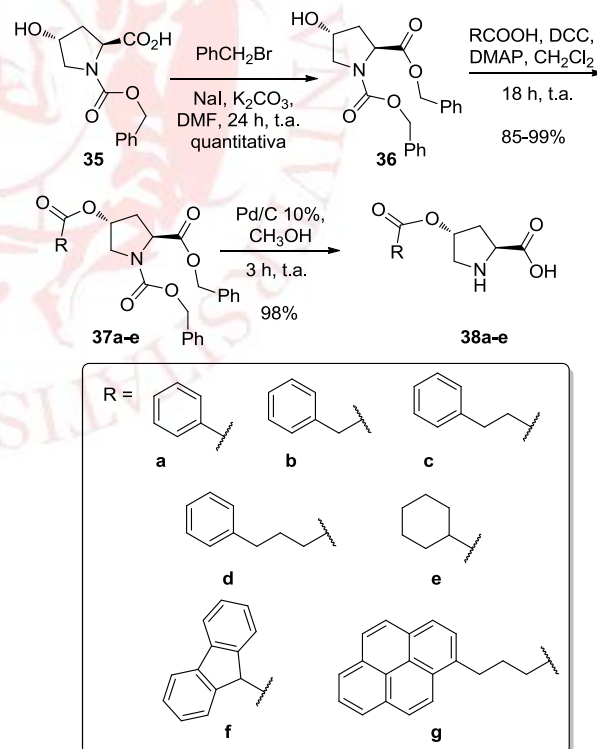
Figura 2-6. Strutture di alcuni organocatalizzatori complessi impiegati con bassi carichi nelle reazioni aldoliche.

In letteratura, oltre agli esempi già mostrati, ne esistono altri nei quali la catalisi viene affidata a molecole ancora più complesse, alcune di esse sono mostrate in Figura 2-6. La spirodiammina **29** è stata impiegata come organocatalizzatore in acetone al 1% in moli a -25 °C, dando però scarsi risultati.³⁵ Con lo stesso carico è stato utilizzato il tripeptide **30**, ma a temperatura ambiente e con ottima enantioselettività nella reazione aldolica.³⁶ Quando nel tripeptide il primo aminoacido è la D-prolina (**31**), il nuovo catalizzatore è attivo nella reazione di Michael al 1% in moli.³⁷ Nel caso dell'amminoacido chirale derivato dal bifenile **32**, sebbene siano state ottenute eccellenti purezze ottiche nella reazione aldolica, quando impiegato allo 0.5% in moli a temperatura ambiente questo catalizzatore ha richiesto lunghi tempi di reazione (2-3 giorni).³⁸ Come precedentemente detto, l'aumento della complessità strutturale del catalizzatore non è una garanzia di una migliore selettività, il caso forse più eclatante in tal senso è rappresentato da una serie di peptidi dendrimerici altamente complessi che, nel migliore dei casi, quando impiegato al 1% in moli, ha mostrato un deludente eccesso enantiomerico del 65%.³⁹ Infine, recentemente Trombini e collaboratori hanno studiato l'attività catalitica della *cis*-4-idrossi-L-prolina funzionalizzata con un liquido ionico (**33**).⁴⁰ Impiegato con le aldeidi aromatiche, questo catalizzatore è capace di promuovere la reazione aldolica in acqua al 2-0.1% in moli con buone stereoselettività. È interessante notare che il corrispondente derivato *trans* **34** è risultato meno attivo, cosa che è stata attribuita ad una sorta di "effetto *cis*".

2.2-Discussione dei Risultati

2.2.1-Sintesi dei Catalizzatori

Il presente studio è stato concepito con lo scopo di dimostrare la possibilità di ottenere organocatalizzatori semplici strutturalmente ed economicamente non costosi, capaci di promuovere in maniera altamente stereoselettiva la reazione aldolica asimmetrica diretta. Inoltre i suddetti catalizzatori, per permettere di fare un passo oltre lo stato dell'arte, devono essere più attivi dei composti attualmente impiegati nella reazione aldolica permettendo di abbassare il carico catalitico ben al di sotto del 10-20% in moli impiegato in quasi tutti gli studi fin qui condotti nel campo dell'organocatalisi. In aggiunta, l'alta attività dei nuovi composti deve potere evitare l'uso di additivi ed al contempo permettere che le reazioni vengano condotte a temperatura ambiente in presenza di acqua come solvente. Per fare ciò si è pensato di funzionalizzare il gruppo alcolico della 4-idrossi-L-prolina, composto commercialmente disponibile e relativamente non caro, esterificandola con dei frammenti organici semplici aventi differenti caratteristiche idrofobiche.



Schema 2-1. Procedura sintetica impiegata per ottenere i catalizzatori **38a-g**.

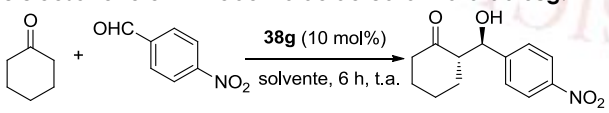
I catalizzatori sono stati sintetizzati seguendo la strategia sintetica riportata nello Schema 2-1. Il primo passo è stato quello di benzilare quantitativamente la *N*-carbossibenzil-*trans*-4-

idrossiprolina. Il prodotto così protetto nelle funzioni amminica e carbossilica è stato sottoposto a reazione di esterificazione con una serie di acidi carbossilici di diversa idrofobicità. Le esterificazioni sono state eseguite in presenza di dicicloesilcarbodiimmide e 4-dimetilamminopiridina ed i corrispondenti prodotti **4a-g** sono stati ottenuti con rese tra alte e quantitative. Infine, i catalizzatori sono stati preparati per deprotezione degli esteri precedentemente sintetizzati, mediante reazione di idrogenolisi catalitica, quantitativa in quasi tutti i casi. Si può notare quindi che la semplice procedura sintetica impiegata permette di ottenere facilmente e velocemente dei derivati della prolina con rese pressoché quantitative su tre passi di reazione. In questo modo è stato ottenuto un set omogeneo di catalizzatori prolinici nei quali variano le dimensioni del frammento organico legato in posizione 4-, si passa dal meno ingombrante ed idrofobico benzilestere **38a** al più grande ed idrofobico pirenilbutilestere **38g**. I risultati ottenuti impiegando questo set di catalizzatori nella reazione aldolica asimmetrica, ci daranno informazioni sulla relazione tra stereoselettività ottenuta in funzione della idrofobicità della catena laterale come si vedrà nel prossimo paragrafo.

2.2.2-Studio della Reattività

Una volta sintetizzato il set di possibili catalizzatori, sono state cercate le condizioni di reazione ottimali per continuare a testare tutti i derivati prolinici. Per prima cosa sono stati provati alcuni solventi per la reazione aldolica tra il cicloesanonone e la 4-nitrobenzaldeide impiegando il composto più idrofobico al 10% in moli, **38g**, come catalizzatore (Tabella 2-1).

Tabella 2-1. Effetto del solvente sulla reazione aldolica tra cicloesanonone e 4-nitrobenzaldeide catalizzata da **38g**.^[a]



linea	solvente	conv. ^[b] (%)	Anti/Syn ^[c]	ee ^[d] (%)
1	Toluene	47	69/31	96
2	CHCl ₃	60	69/31	94
3	DMSO	99	75/25	93
4	H ₂ O	99	95/5	98
5	H ₂ O ^[e]	99	92/8	96
6	nessuno	48 ^[f]	59/41	87

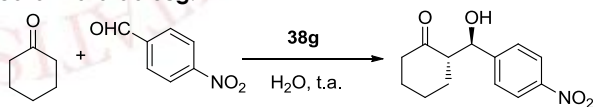
^[a] Condizioni di Reazione: cicloesanonone (260 μ L, 2.5 mmol), aldeide (75.5 mg, 0.5 mmol), catalizzatore (0.05 mmol), solvente (175 μ L), temperatura ambiente. ^[b] Rese: \geq 95% della conversione. ^[c] Determinati mediante ¹H NMR del prodotto grezzo. ^[d] Determinato mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale. ^[e] Comune acqua di rubinetto. ^[f] Resa 38%.

Si può notare che mentre nei solventi apolari come toluene e cloroformio si abbiano basse rese e basse diastereoselettività, i risultati migliorano impiegando solventi più polari come il dimetilsolfossido (DMSO) per essere infine eccellenti quando come solvente si usa l'acqua. In quest'ultimo solvente infatti la resa è stata quantitativa e la stereoselettività ottima. Si noti infine che, per il sistema in studio, l'acqua non solo accelera la reazione ma ne influenza profondamente la stereoselettività. Ciò si evince facilmente comparando i dati della linea 4 ottenuti in acqua, con quelli della linea 6, ottenuti senza solvente. In quest'ultimo caso si ha una totale mancanza di diastereoselettività e una caduta della reattività.

Una volta trovato il solvente più adatto, è stato verificato l'effetto del carico catalitico sulla riuscita della reazione, cercando al contempo di abbassarlo il più possibile. I dati sono raccolti in Tabella 2-2.

L'impiego di una maggiore quantità di catalizzatore (10% in moli) si riflette in una reazione che avviene più velocemente anche se, la stereoselettività, anche se di poco, risulta essere la peggiore. Come si vede dai dati in Tabella 2-2, è stato possibile scendere con il carico fino allo 0.5% in moli, sebbene dopo 24 ore la conversione è stata "solo" del 49% ma la stereoselettività è stata ottima. Da notare come dopo 24 ore usando sia il 2% che l'1% in moli siano stati ottenuti eccellenti risultati sia in termini di conversione che di selettività, anche se nel caso del 2% si è ottenuta la più alta diastereoselettività (99/1).

Tabella 2-2. Effetto della quantità di catalizzatore nella reazione aldolica tra cicloesanonone e 4-nitrobenzaldeide catalizzata da **38g**.^[a]



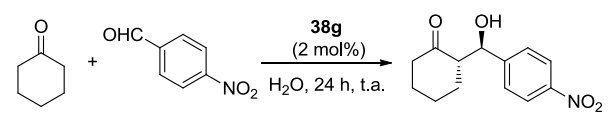
linea	carico (mol%)	t (h)	conv. ^[b] (%)	Anti/Syn ^[c]	ee ^[d] (%)
1	10	6	99	95/5	98
2	5	6.5	>99	97/3	99
3	2	24	>99	99/1	>99
4	1	24	96	97/3	>99
5	0.5	24	49	96.5/3.5	99

^[a] Condizioni di Reazione: cicloesanonone (260 μ L, 2.5 mmol), aldeide (75.5 mg, 0.5 mmol), solvente (175 μ L), temperatura ambiente. ^[b] Rese: \geq 95% della conversione. ^[c] Determinati mediante ¹H NMR del prodotto grezzo. ^[d] Determinato mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale.

Fissata la quantità di catalizzatore ottimale, il passo successivo è stato quello di investigare

l'effetto della quantità di acqua impiegando la prolina **38g** come catalizzatore (Tabella 2-3).

Tabella 2-3. Effetto della quantità di acqua sulla reazione aldolica tra cicloesanoone e 4-nitrobenzaldeide catalizzata da **38g**.^[a]



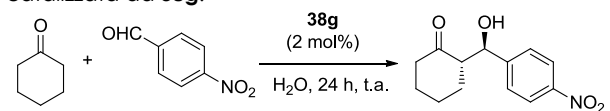
linea	H ₂ O [μL]	equiv.	conv. ^[b] [%]	Anti/Syn ^[c]	ee ^[d] [%]
1	9	1	30	90/10	96
2	45	5	>99	93/7	97
3	90	10	>99	97/3	99
4	175	~20	>99	99/1	>99

^[a] Condizioni di Reazione: cicloesanoone (260 μL, 2.5 mmol), aldeide (75.5 mg, 0.5 mmol), acqua, temperatura ambiente. ^[b] Rese: ≥95% della conversione. ^[c] Determinati mediante ¹H NMR del prodotto grezzo. ^[d] Determinato mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale.

Inizialmente è stata impiegata una quantità stechiometrica di acqua, 9 μL, ma la conversione è stata piuttosto bassa con un rapporto diastereomerico 90/10. L'aumento della quantità di solvente acquoso, usando 5 o più equivalenti (linee 2-4), ha avuto come risultato la conversione quantitativa dell'aldeide nell'aldolo nonché una migioria nella stereoselettività. Tuttavia, i migliori risultati sono stati ottenuti in presenza di un eccesso di acqua, circa 20 equivalenti.

Si è inoltre investigata la possibilità di diminuire la quantità di cicloesanoone (Tabella 2-4). Per fare ciò si è testata la reazione con 1.5, 3 e 5 equivalenti di chetone, verificando che, sebbene sia possibile ottenere ottimi risultati già con 80 μL di cicloesanoone, un maggiore eccesso garantisce risultati eccellenti sia in resa che in stereoselettività.

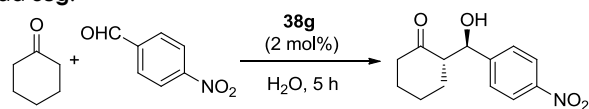
Tabella 2-4. Effetto della quantità di cicloesanoone sulla reazione aldolica tra cicloesanoone e 4-nitrobenzaldeide catalizzata da **38g**.^[a]



linea	cicloesanoone [μL]	equiv.	conv. ^[b] [%]	Anti/Syn ^[c]	ee ^[d] [%]
1	80	1.5	97	95/5	99
2	160	3	>99	95/5	99
3	260	5	>99	99/1	>99

^[a] Condizioni di Reazione: cicloesanoone, aldeide (75.5 mg, 0.5 mmol), catalizzatore (0.01 mmol), acqua (175 μL), temperatura ambiente. ^[b] Rese: ≥95% della conversione. ^[c] Determinati mediante ¹H NMR del prodotto grezzo. ^[d] Determinato mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale.

Tabella 2-5. Effetto della temperatura sulla reazione aldolica tra cicloesanoone e 4-nitrobenzaldeide catalizzata da **38g**.^[a]



linea	T (°C)	conv. ^[b] (%)	Anti/Syn ^[c]	ee ^[d] (%)
1 ^[e]	25	90	97/3	>99
2	35	92	96.5/3.5	>99
3	40	90	96/4	>99
4	50	60	93/7	>99

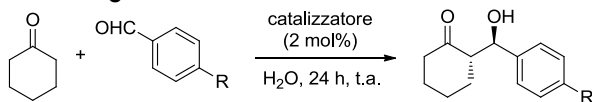
^[a] Condizioni di Reazione: cicloesanoone (260 μL, 2.5 mmol), aldeide (75.5 mg, 0.5 mmol), catalizzatore (0.01 mmol), acqua (175 μL). ^[b] Rese: ≥95% della conversione. ^[c] Determinati mediante ¹H NMR del prodotto grezzo. ^[d] Determinato mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale. ^[e] Reazione completa dopo 24h.

Infine, l'ultimo parametro ad essere esplorato è stato la temperatura di reazione, fissando tutti gli altri parametri fin qui dimostratisi ottimali. Dai dati raccolti in Tabella 2-5 è interessante notare che, contrariamente a quanto normalmente avviene in catalisi asimmetrica, le prestazioni del catalizzatore **38g** non vengono minimamente influenzate dall'aumento della temperatura nell'intervallo tra 25 e 50 °C, almeno per ciò che riguarda la diastereo- e l'enantioselettività. Questo risultato è sorprendente in quanto, nella catalisi asimmetrica si suole abbassare la temperatura, anche ben al di sotto di 0 °C, per aumentare la selettività dei processi. Inoltre la non influenza della temperatura, almeno fino ai 40 °C, anche ai fini della conversione, può essere sfruttato per impiegare con successo questo catalizzatore in reazioni condotte in reattori a microonde che permetterebbero di ottenere rese quantitative in tempi più brevi.

A questo punto si è in grado di fissare tutti i parametri ottimali per condurre lo studio comparativo del set di catalizzatori sintetizzati. Quindi, riassumendo, le condizioni di reazione più convenienti che verranno impiegate per testare le diverse proline sono: carico catalitico 2% in moli, impiegando 20 equivalenti di acqua come solvente a temperatura ambiente per un giorno intero. Per comodità verranno impiegati 5 equivalenti di chetone, che permettono una migliore agitazione del sistema di reazione, in quanto l'eccesso funge da cosolvente.

La comparazione è stata eseguita impiegando i catalizzatori in due reazioni aldoliche nella quale sono state usate un'aldeide reattiva, la 4-nitrobenzaldeide, ed una poco reattiva quale la benzaldeide. I risultati ottenuti sono raccolti in Tabella 2-6.

Tabella 2-6. Screening dei catalizzatori **38a-g** nella reazione aldolica tra cicloesano e benzaldeide o 4-nitrobenzaldeide^[a]



linea	catalizzatore	resa ^[b] (%)	Anti/Syn ^[c]	ee ^[d] (%)	TON	resa ^[a] (%)	Anti/Syn ^[b]	ee ^[d] (%)	TON
		R = H				R = NO ₂			
1	38a	32	86/14	91	16	91	86.5/13.5	87	45
2	38b	39	91/9	95	20	96	89/11	91	48
3	38c	50	93/7	96	25	99	91.5/8.5	93	49
4	38d	55	94/6	96	27	99	96/4	99	50
5	38e	29	92/8	92	15	72	92/8	93	36
6	38f	50	94/6	94	25	99	97/3	98	49
7	38g	49	92/8	98	24	99	99/1	>99	50

^[a] Condizioni di Reazione: cicloesano (260 μ L, 2.5 mmol), aldeide (75.5 mg, 0.5 mmol), catalizzatore (0.01 mmol), acqua (175 μ L), temperatura ambiente. ^[b] Rese: \geq 95% della conversione. ^[c] Determinati mediante ¹H NMR del prodotto grezzo. ^[d] Determinato mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale.

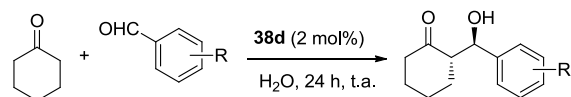
Per iniziare è importante apprezzare che tutti i derivati prolincici preparati sono capaci di catalizzare in maniera asimmetrica la reazione aldolica. Ancora più importante è fare risaltare che mentre la L-prolina stessa non è capace di catalizzare la suddetta reazione in acqua,⁶ i composti qui presentati non solo funzionano, anche se con alterne fortune, ma lo fanno tutti in maniera selettiva. Tornando alla Tabella 2-6, è interessante notare come nel caso della benzaldeide l'enantioselettività aumenti, andando dal catalizzatore meno idrofobico a quello più idrofobico. La diastereoselettività invece sembra essere simile per tutti i catalizzatori eccetto che per **38a**, il quale mostra valori peggiori. Quando invece è stata usata la 4-nitrobenzaldeide, le differenze sono risultate leggermente più marcate. Infatti sia la diastereoselettività che l'enantioselettività aumentano con l'aumentare della idrofobicità del catalizzatore, risultando **38e** il catalizzatore peggiore, mentre **38d** e **38g** hanno dato i migliori valori. Questi risultati sono in contrasto con quanto

osservato precedentemente con altri catalizzatori derivati dalla 4-acilossiprolina aventi però catene lineari alchiliche.^{15k} In questo caso infatti enantio- e diastereoselettività sono diminuite all'aumentare della lunghezza della catena alchilica.

Come già affermato, lo studio comparativo dei catalizzatori sintetizzati indica i catalizzatori con il frammento organico idrofobico più ingombrante, **38d** e **38g**, quali migliori catalizzatori per la reazione aldolica asimmetrica in presenza di acqua come solvente di reazione. Infatti i suddetti composti sono quelli che hanno mostrato i più alti livelli sia dal punto di vista della conversione che della stereoselettività degli aldoli ottenuti.

Quindi è stata focalizzata l'attenzione su questi catalizzatori. Per prima cosa il catalizzatore **38d** è stato usato come catalizzatore al 2% in moli per la reazione aldolica tra il cicloesano ed una serie di aldeidi aromatiche, i cui risultati sono riassunti in Tabella 2-7.

Tabella 2-7. Reazioni aldoliche tra cicloesanonone e aldeidi ariliche catalizzate da **38d**.^[a]



linea	R	conv. ^[b] (%)	Anti/Syn ^[c]	ee ^[d] (%)
1	H	55	94/6	96
2	2-naftile	45	92/8	99
3 ^[e]	3-OCH ₃	82	90/10	94
4	4-NO ₂	>99	96/4	99
5	4-CN	>99	96/4	98
6	2-Cl	>99	97/3	98
7	4-CF ₃	98	96/4	99
8	2-NO ₂	97	99/1	>99

^[a] Condizioni di Reazione: cicloesanonone (220 μ L, 2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore (0.01 mmol), acqua (175 μ L), temperatura ambiente. ^[b] Rese: \geq 95% della conversione. ^[c] Determinati mediante ¹H NMR del prodotto grezzo. ^[d] Determinato mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale. ^[e] Tempo di reazione: 72 h.

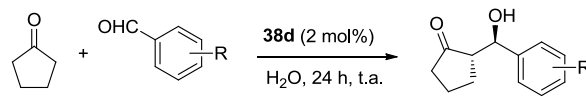
A prima vista risaltano gli ottimi risultati ottenuti con le aldeidi sostituite con gruppi elettronattrattori (linee 4-8) i cui relativi addotti aldolici in tutti i casi presentano ee \geq 98% e rese pressoché quantitative. D'altro canto non si devono disprezzare i risultati ottenuti con le aldeidi meno attive (linee 1-3) in quanto, sebbene le conversioni non sono alte, si deve ricordare che è stato usato solo il 2% in moli di catalizzatore per 24h. Quando il tempo di reazione viene prolungato, come nel caso della meno reattiva 3-metossibenzaldeide (linea 3), la conversione aumenta sensibilmente. Oltre al cicloesanonone, sono state effettuate altre prove catalitiche impiegando il ciclopentanone come chetone e **38d** come catalizzatore; i risultati relativi sono raccolti in Tabella 2-8.

Stavolta i risultati sono stati ancora più sorprendenti, in quanto il ciclopentanone si è dimostrato un chetone più reattivo del cicloesanonone, permettendo di ottenere alte conversioni anche con le aldeidi disattivate (linee 1-3), le quali hanno prodotto inoltre aldoli con alte enantioselettività (97% in tutti e tre i casi). In più si devono evidenziare gli alti rapporti diastereomerici ottenuti in quasi tutti i casi. Infatti, in letteratura nei casi di reazioni aldoliche tra ciclopentanone ed arilaldeidi aminocatalizzate i rapporti Anti/Syn si attestano tra 50/50 e 75/25.^{9,11,15k,32,41}

Lo stesso studio è stato fatto utilizzando il catalizzatore funzionalizzato con il frammento pirenico **38g**, che è stato testato al 2% in moli per le reazioni aldoliche con aldeidi aromatiche impiegando cicloesanonone o ciclopentanone come

chetone. I risultati sono riassunti nelle Tabelle 2-9 e 2-10.

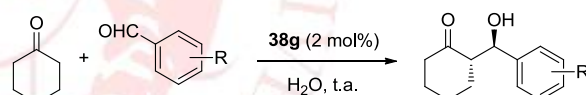
Tabella 2-8. Reazioni aldoliche tra ciclopentanone e aldeidi ariliche catalizzate da **38d**.^[a]



linea	R	conv. ^[b] (%)	Anti/Syn ^[c]	ee ^[d] (%)
1	H	83	89/11	97
2	2-naftile	84	89/11	97
3 ^[e]	3-OCH ₃	95	85/15	97
4	4-NO ₂	>99	87/13	98
5	4-CN	>99	85/15	>99
6	2-Cl	>99	90/10	98
7	4-CF ₃	>99	87/13	97
8	2-NO ₂	>99	92/8	99

^[a] Condizioni di Reazione: ciclopentanone (220 μ L, 2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore (0.01 mmol), acqua (175 μ L), temperatura ambiente. ^[b] Rese: \geq 95% della conversione. ^[c] Determinati mediante ¹H NMR del prodotto grezzo. ^[d] Determinato mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale. ^[e] Tempo di reazione: 72 h.

Tabella 2-9. Reazioni aldoliche tra cicloesanonone e aldeidi ariliche catalizzate da **38g**.^[a]

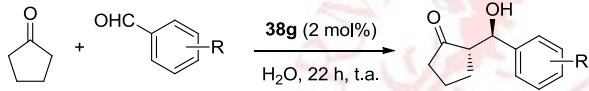


linea	R	t (h)	conv. ^[b] (%)	Anti/Syn ^[c]	ee ^[d] (%)
1	H	48	66	91/9	98
2	3-OCH ₃	72	78	91/9	91
3	4-CH ₃	72	42	87/13	87
4	2-naftile	48	52	91.5/8.5	99
5	4-NO ₂	24	>99	99/1	>99
6	4-Cl	24	79	94/6	99
7	4-CN	24	98	96/4	97
8	4-CF ₃	24	95	96/4	>99
9	4-Br	24	80	93/7	>99
10	2-Cl	24	91	97/3	97
11	2-F	24	97	97/3	96

^[a] Condizioni di Reazione: cicloesanonone (260 μ L, 2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore (0.01 mmol), acqua (175 μ L), temperatura ambiente. ^[b] Rese: \geq 95% della conversione. ^[c] Determinati mediante ¹H NMR del prodotto grezzo. ^[d] Determinato mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale.

Nel caso del cicloesanoone (Tabella 2-9), è più marcata la necessità di allungare i tempi di reazione fino a 48-72 ore per le aldeidi meno attivate (linee 1-4), che generano gli addotti aldolici con peggiore stereoselettività rispetto alle aldeidi con gruppi elettronattrattori (linee 5-11). Queste ultime infatti reagiscono formando i prodotti con alte conversioni, 79-100%, ed altissime stereoselettività, spesso anche maggiori del 99%. Molto positivi, infine, sono i risultati ottenuti impiegando il catalizzatore **38g** con il ciclopentanone per 22 ore, tempo sufficiente affinché tutte le reazioni dessero conversioni comprese tra 85 e 100% (Tabella 2-10). Un caso a parte è stato quello della anisalaldeide (linea 3) che essendo molto disattivata ha dato l'aldolo con una conversione del 48%. Si noti altresì, che analogamente al caso del catalizzatore **38d** (Tabella 2-8), sia le diastereoselettività che gli eccessi enantiomerici sono da ottimi a eccellenti in tutti i casi.

Tabella 2-10. Reazioni aldoliche tra ciclopentanone e aldeidi ariliche catalizzate da **38g**.^[a]

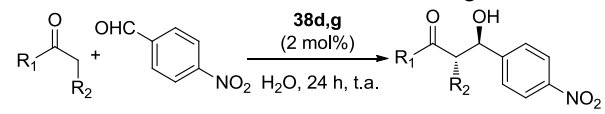


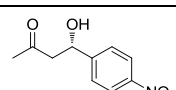
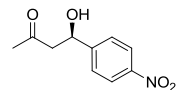
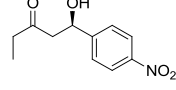
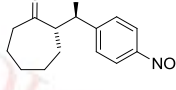
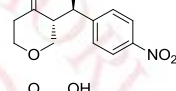
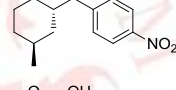
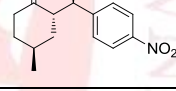
linea	R	Conv. ^[b] [%]	Anti/Syn ^[c]	Ee ^[d] [%]
1	H	97	86/14	96
2	4-CH ₃	85	85/15	96
3	4-OCH ₃	48	82/18	97
4	3-OCH ₃	97	80/20	93
5	2-naftile	90	88/12	98
6	4-NO ₂	>99	88/12	>99
7	2-NO ₂	>99	92/8	99
8	3-NO ₂	>99	87/13	99
9	4-CF ₃	>99	85/15	98
10	4-CN	>99	86/14	99
11	4-Br	98	87/13	98
12	4-Cl	>99	88/12	98
13	2-Cl	>99	88/12	98

^[a] Condizioni di Reazione: ciclopentanone (220 μ L, 2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore (0.01 mmol), acqua (175 μ L), temperatura ambiente. ^[b] Rese: \geq 95% della conversione. ^[c] Determinati mediante ¹H NMR del prodotto grezzo. ^[d] Determinato mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale.

Infine, per terminare con questo ciclo di reazioni, i catalizzatori **38d** e **38g** sono stati rapidamente testati impiegando un set di chetoni diversi da quelli già esaminati (acetone, 2-butanone, tetraidro-4H-piran-4-one, 4-meticicloesanoone e cicloeptanone), i cui dati si trovano raccolti in Tabella 2-11.

Tabella 2-11. Reazioni aldoliche tra diversi chetoni e la 4-nitrobenzaldeide catalizzate da **38d** o da **38g**.^[a]



linea	condiz.	prodotto	conv. ^[b] [%]	Anti/Syn ^[c]	ee ^[d] [%]
1	A ^[e]		84	-	11
2	B ^[e]		18	-	76
3	A ^[e] B ^[e]		nr	-	-
4	A		nr	-	-
5	A		35	97.5/2.5	95
6	A		97	94/6	99
7	C		96	92/8	98

^[a] Condizioni di Reazione: **A**, chetone (2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore **38g** (0.01 mmol), acqua (175 μ L), temperatura ambiente, 24 h; **B**, chetone (2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore **38g** (0.01 mmol), temperatura ambiente, 24 h; **C**, chetone (2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore **38d** (0.01 mmol), acqua (175 μ L), temperatura ambiente, 24 h. ^[b] Rese isolate. ^[c] Determinati mediante ¹H NMR del prodotto grezzo. ^[d] Determinato mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale. ^[e] Tempo di reazione: 48 h.

La reazione con l'acetone è stata condotta sia in presenza che in assenza di acqua (linee 1 e 2). Nel primo caso il prodotto aldolico è stato ottenuto con alta resa (84%) ma bassa enantioselettività (11%), mentre senza acqua l'aldolo è stato ottenuto con una bassa conversione (18%) ma con una buona selettività (76%), paragonabile ai risultati ottenuti con catalizzatori derivati dalla prolina. Tuttavia, quello che è interessante notare riguarda la configurazione dell'aldolo formatosi nelle due reazioni, in quanto essa è diversa nei due casi. Probabilmente, la presenza dell'acqua ha aumentato l'attività del catalizzatore in quanto il mezzo di reazione più idrofilico aumenta l'affinità dell'aldeide per il catalizzatore, entrambi idrofobici. Di contro, in assenza di acqua, l'aldeide si trova ben disciolta nell'acetone e ciò ne causa una minore disponibilità verso il catalizzatore, e da qui

ne deriva la scarsa resa. Più difficile è però spiegare la stereo selettività invertita nei due casi, probabilmente si deve ad un effetto coordinativo esercitato dall'acqua presente nell'acetone. Infatti nelle stesse condizioni, la reazione tra cicloesanonone e 4-nitrobenzaldeide non avviene con inversione della enantioselettività. D'altro canto, nessuna reazione si è avuta impiegando il 2-butanone come chetone né in presenza né in assenza di acqua (linea 3), così come il cicloeptanonone non ha dato nessun addotto. Ciò potrebbe essere anche inteso come un risultato in quanto il catalizzatore **38g** si comporta come substrato-selettivo. È pur vero che in realtà sono molto pochi gli esempi nei quali il cicloeptanonone reagisce in condizioni acquose, in quanto molto poco reattivo.^{6,15g,42} Il tetraidro-4H-piran-4-one sebbene abbia prodotto l'aldolo con alta stereoselettività (linea 5) la sua conversione è stata scarsa, mentre il 4-meticicloesanonone ha mostrato ottimi risultati sia con **38d** che con **38g** come catalizzatore (linee 6 e 7)

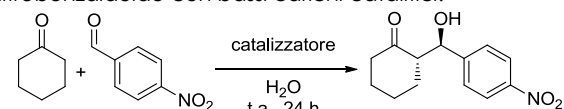
Una volta terminato questa serie di reazioni, in letteratura sono stati riportati degli esempi nei quali dei catalizzatori derivati dalla 4-acilossiprolina già conosciuti venivano impiegati con carichi catalitici minori del 2% in moli per promuovere la reazione aldolica, anche se per funzionare spesso avevano bisogno o di aldeidi estremamente reattive o di tempi di reazioni molto più lunghi.^{15k,40} Questo fatto è stato una spinta per continuare a investigare i derivati della prolina già preparati, con la speranza di potere abbassare ulteriormente la quantità di catalizzatore da impiegare nelle reazioni aldoliche asimmetriche.

Per fare ciò alcuni dei catalizzatori preparati (**38a**, **38d-38g**) sono stati testati in esperimenti addizionali impiegando un carico catalitico minore al 2% in moli (1-0.5% in moli) ed al contempo si è variata la quantità di acqua: da un leggero eccesso (1.2 equivalenti, 11 μ L) ad un forte eccesso (circa 20 equivalenti, 175 μ L). Osservando i dati riportati in Tabella 2-12 si nota come la differente quantità di catalizzatore e i diversi rapporti acqua/catalizzatore influenzano l'andamento delle reazioni aldoliche sia nelle rese che nelle stereoselettività anche se il risultato più importante è che effettivamente i catalizzatori in esame sono stati capaci di promuovere la reazione aldolica a carichi ancora più ridotti.

Il catalizzatore **38a**, che al 2% mostrava una mediocre selettività (si confronti con linea 1 della Tabella 2-6), al 1 ed allo 0.5% in moli presenta un'ottima enantioselettività (linee 1-2), sebbene la sua attività diminuisca linearmente con il carico. È altresì importante notare come diminuendo la quantità di acqua aumenta la resa da 20 a 36%, come se fosse dovuto ad un aumento della concentrazione dei reagenti (linee 2 e 3). Lo stesso andamento si ha nel

caso di **38e**, il meno attivo dei catalizzatori esaminati, la cui resa passa dal 12 al 19% quando impiegato allo 0.5% (linee 8-9). Diverso è il comportamento degli altri catalizzatori: infatti, **38d**, **38f** ed **38g** mostrano una diminuzione dell'attività passando da 175 a 11 μ L di acqua, comportamento talvolta accompagnato da una leggera diminuzione dell'enantioselettività.

Tabella 2-12. Screening dei catalizzatori **38a-b**, **38d** e **38g** nella reazione aldolica asimmetrica tra cicloesanonone e 4-nitrobenzaldeide con bassi carichi catalitici.^[a]

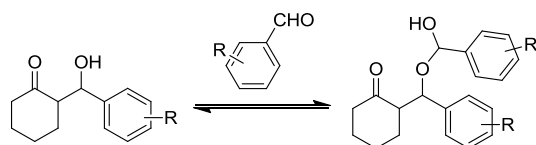


linea	Catal. (carico [mol%])	H ₂ O [μ L]	Resa ^[b] [%]	anti/syn ^[c]	e.e. ^[d] [%]	TON
1	38a (1)	175	43	95.5/4.5	99	43
2	38a (0.5)	175	20	96/4	>99	40
3	38a (0.5)	11	36	96/4	>99	72
4	38d (1)	175	99	96/4	98	99
5	38d (0.5)	175	98	96/4	98	196
6	38d (0.5)	11	32	91/9	90	64
7	38e (1)	175	29	93/7	96	29
8	38e (0.5)	175	12	n.d.	99	24
9	38e (0.5)	11	19	91/9	93	38
10	38f (1)	175	>99	97.5/2.5	99	100
11	38f (0.5)	175	75	97/3	>99	150
12	38f (0.5)	11	65	95/5	97	130
13	38g (1)	175	95	97/3	>99	95
14	38g (0.5)	175	47	96.5/3.5	99	94
15	38d (0.2)	175	20	96/4	99	100
16 ^[e]	38d (0.2)	11	39	97/3	>99	195
17	38d (0.1)	175	5	97/3	98	50

^[a] Condizioni di Reazione: cicloesanonone (260 μ L, 2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore, acqua, temperatura ambiente, 24 h. ^[b] Rese isolate. ^[c] Determinati mediante ¹H NMR del prodotto grezzo. ^[d] Determinato mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale. ^[e] Vedasi rif. [43].

In termini assoluti però si deve risaltare l'eccellente comportamento dei tre catalizzatori al 1% in moli, i quali non solo danno gli addotti in maniera quantitativa ma anche con eccellenti selettività (linee 4, 10 e 13), migliori di quelle riportate da Hayashi e senza dover allungare i tempi di

reazione.^{15k} Quindi, il catalizzatore **38d** è stato testato impiegando carichi ancora minori (0.2-0.1% in moli, linee 15-17). Sebbene in termini assoluti le rese non sono alte ($\leq 39\%$), la bassissima quantità di catalizzatore usata fa sì che si ottengano dei valori di *turn over number* (TON) fino a 195 (linea 16), valori pressoché inediti nel campo dell'amminocatalisi, soprattutto in presenza di molecole strutturalmente semplici.



Schema 2-2. Reazione di formazione dell'acetale parassita

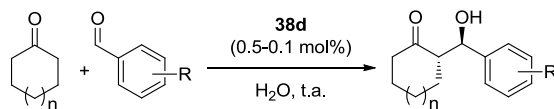
Si noti che nel caso in questione, dall'analisi NMR del prodotto di reazione grezzo, è stata riscontrata la presenza dell'emiacetale formatosi per reazione tra l'aldolo e l'aldeide non reagita presente nella miscela, quantificata tra il 5-10% in moli (Schema 2-2). In accordo con quanto analogamente osservato da Giacomini, il suddetto addotto parassita si decompone dopo la purificazione cromatografica tornando all'aldolo ed alla aldeide.⁴³ Infine il catalizzatore rivelatosi più attivo, **38d**, è stato utilizzato nella reazione aldolica tra un set di aldeidi e ciclopentanone o cicloesanoone come chetone, con un carico tra lo 0.5 e lo 0.1% in

moli in eccesso di acqua. I risultati relativi a questo studio sono riassunti in Tabella 2-13.

Sorprendentemente, il catalizzatore è in grado di promuovere la reazione aldolica con buoni risultati lavorando routinariamente anche allo 0.5% in moli. Nel caso del ciclopentanone (metà alta della tabella), in tutti i casi esaminati le rese sono state tra buone e ottime, anche se c'è da dire che stavolta è stato necessario prolungare i tempi di reazione nei casi di aldeidi meno reattive. Inoltre è da evidenziare nuovamente l'eccellente selettività ottenuta: gli ee sono sempre $>96\%$ e, soprattutto i valori di rapporto diastereomerico osservati sono tra più alti finora riportati.^{11,15k,32.}

Passando agli esempi con il cicloesanoone (parte bassa della tabella), si nota come per le aldeidi più attive le rese sono tra buone e ottime (linee 12-18, 21-22), mentre peggiori risultati si hanno con le aldeidi più disattivate anche con tempi di reazione più estesi (linee 23-25). Tuttavia, è importante notare come, nel caso di un substrato molto attivo come la pentafluorobenzaldeide, sia stato possibile diminuire il carico allo 0.2 ed allo 0.1% ottenendo buone rese e selettività immutate, senza aumentare il tempo di reazione (linee 19 e 20). In questi casi, i TON osservati sono impressionanti: 375 e 390 rispettivamente, valori tra i più alti in assoluto nell'adolescente campo della catalisi organica. Nuovamente, è stata riscontrata la presenza dell'emiacetale parassiti nelle reazioni relative alle linee 17-21.

Tabella 2-13. Reazione aldolica asimmetrica diretta tra ciclopentanone o cicloesanonone e benzaldeidi sostituite catalizzate da **38d**.^[a]



linea	carico [mol%]	n	R	t [h]	conv. [%]	resa ^[b] [%]	anti/syn ^[c]	e.e. ^[d] [%]	TON
1	0.5	0	4-NO ₂	24	63	60	93/7	>99	120
2	0.2	0	4-NO ₂	24	36	35	95/5	98	175
3	0.5	0	4-CN	24	99	98	91/9	>99	196
4	0.5	0	4-Cl	48	86	86	92/8	>99	172
5	0.5	0	4-Br	48	86	84	91/9	>99	168
6	0.5	0	2-NO ₂	24	63	61	98/2	>99	122
7	0.5	0	3-NO ₃	24	87	86	92/8	>99	172
8	0.5	0	2-Cl	24	73	72	89/11	96	144
9	0.5	0	3-MeO	48	69	67	88/12	96	134
10	0.5	0	4-CH ₃	72	49	49	87/13	96	98
11	0.5	0	H	24	81	80	87/13	96	160
12	0.5	1	4-NO ₂	24	>99	99	96/4	99	198
13	0.5	1	4-Cl	24	48	46	96/4	>99	92
14	0.5	1	4-Br	24	27	24	95/5	>99	48
15	0.5	1	4-Br	48	50	47	94/6	99	94
16	0.5	1	4-CN	24	90	87	96.5/3.5	>99	176
17 ^[e]	0.5	1	2-NO ₂	24	47	45	99/1	>99	90
18 ^[e]	0.5	1	2,3,4,5,6-F ₅	24	99	97	>99/1	98	194
19 ^[e]	0.2	1	2,3,4,5,6-F ₅	24	75	75	>99/1	97	375
20 ^[e]	0.1	1	2,3,4,5,6-F ₅	24	40	39	>99/1	97	390
21 ^[e]	0.5	1	3-NO ₃	24	53	50	98/2	96	100
22	0.5	1	2-Cl	24	73	70	94/6	90	140
23	0.5	1	H	72	49	47	90.5/9.5	93	94
24	0.5	1	2-naftile	72	9	8	92/8	97	16
25	0.5	1	3-OCH ₃	72	28	27	94/6	95	54

[a] Condizioni di reazione: ciclopentanone (220 μL , 2.5 mmol) o cicloesanonone (260 μL , 2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore, acqua (175 μL), temperatura ambiente. [b] Rese isolate. [c] Determinati mediante ¹H NMR del prodotto grezzo. [d] Diastereoisomero *Anti*, determinato mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale. [e] Vedasi rif [43].

2.2.3-Spiegazione su Reattività e Selettività

Da un punto di vista meccanicistico, l'acqua impiegata nelle reazioni aldoliche svolge un ruolo di fondamentale importanza. Infatti, dai dati raccolti sulle reazioni con cicloesanonone sia impiegando l'acqua che in assenza di essa (Tabella 2-1, linee 4-5 e 6) si evince che incrementa sia l'attività del catalizzatore (le conversioni passano dal 38 al 99%) che la diastereoselettività (da 59/41 a 95/5) che l'enantioselettività (dal 87 al 98%). In tal senso, l'ipotesi più plausibile per spiegare questo comportamento, nelle condizioni di reazione impiegato, prevede che in presenza dei catalizzatori anfifilici riportati, si formino una regione idrofobica (chetone) ed una idrofilia (acqua) e che il catalizzatore si disponga come riportato in Figura 2-7.

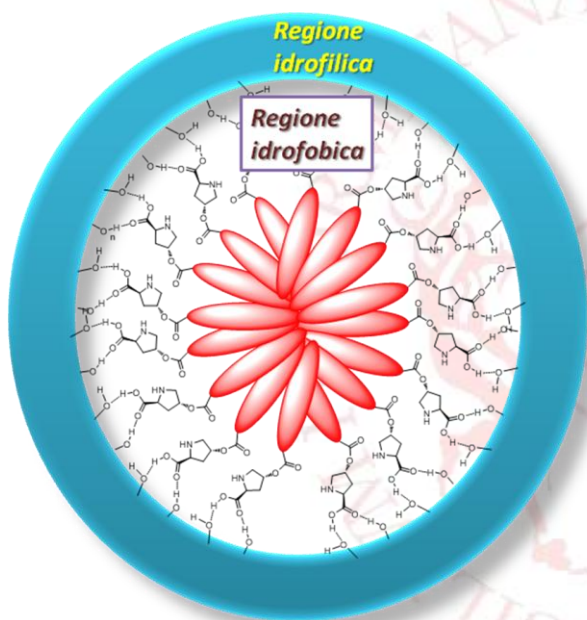


Figura 2-7. Rappresentazione schematica della probabile disposizione dei catalizzatori in presenza di acqua

Recentemente, l'aumento dell'attività mostrato dagli organocatalizzatori in presenza di acqua è stato oggetto di studi teorici da parte di Jung e Marcus.⁴⁴ Essi hanno ipotizzato che l'accelerazione delle reazioni in presenza di acqua sia dovuta alla facilità con la quale i gruppi OH liberi, provenienti dalle molecole di acqua all'interfase, formano legami ad idrogeno con le molecole coinvolte nello stato di transizione, abbassandone l'energia di attivazione e di conseguenza aumentandone la velocità.

List e collaboratori, mediante calcoli quantomeccanici, hanno predetto i rapporti dei quattro diversi diastereoisomeri che si possono

formare per reazione aldolica tra cicloesanonone e benzaldeide in DMSO ed i dati ottenuti hanno rispecchiato quanto effettivamente avvenuto sperimentalmente.⁴⁵ Per fare ciò hanno utilizzato gli stati di transizione della enammina formata tra la prolina ed il cicloesanonone ed hanno visto che gli stati di transizione che coinvolgono un attacco *re* sull'enammina *anti* hanno minore energia rispetto a quelli che riguardano un attacco *si* sull'enammina *syn*. Seguendo questo meccanismo è possibile spiegare le stereoselettività ottenute, ipotizzando che lo stato di transizione **A** (Figura 2-8) è altamente stabilizzato poiché il residuo idrofobico dell'aldeide che attacca l'enammina *anti* si trova rivolto verso la regione idrofobica che ospita i frammenti organici legati alle proline e portando conseguentemente alla formazione dello stereoisomero maggioritario.

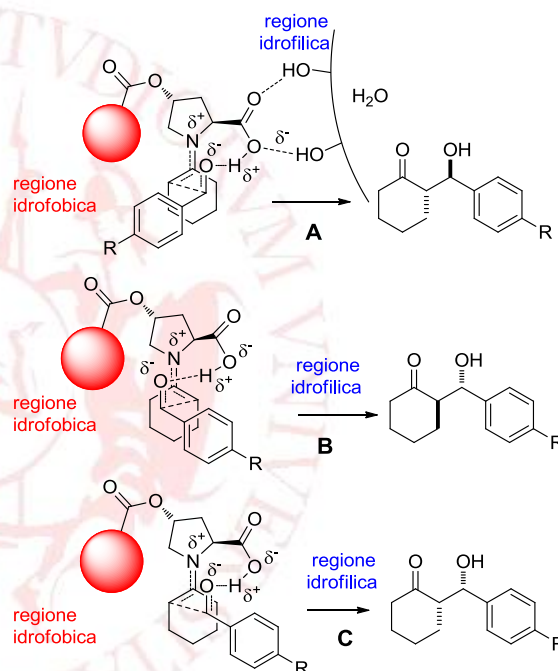


Figura 2-8. Modello di stato di transizione proposto per lo stereoisomero maggioritario (**A**), il suo enantiomero (**B**), e per il diastereoisomero minoritario (**C**)

D'altro canto, le eccellenti enantioselettività osservate possono essere spiegate dallo stato di transizione **B**. In questo caso l'attacco meno favorito dell'aldeide sull'enammina *syn* risulta essere ancora più destabilizzato perché il residuo idrofobico dell'aldeide è rivolto verso la regione idrofilica esterna. Infine le alte diastereoselettività osservate con i catalizzatori esaminati possono essere spiegate dallo stato di transizione **C**. In questo caso l'attacco dell'aldeide sull'enammina *anti* risulta essere ancora più sfavorito perché il residuo idrofobico dell'aldeide è rivolto verso la regione idrofilica. Il presente modello spiega altresì la minore stereoselettività riscontrata in assenza di solvente.

2.3-Conclusioni

Riassumendo, sono stati sintetizzati sette nuovi composti derivati dalla prolina contenenti frammenti di idrofobicità variabile. Questi organocatalizzatori economici sono stati preparati in pochi semplici passi sintetici, tutti ad altissima resa, e sono stati impiegati con successo nella reazione aldolica asimmetrica diretta intermolecolare. Lo studio comparativo di detti composti ha rivelato che i derivati più idrofobici, **1d** e **1g**, sono anche i più attivi nella catalisi, conducendo, in prima istanza, alla formazione degli aldoli con alte rese e stereoselettività eccellenti in 24 ore con il solo 2% in moli di catalizzatore. Questo è già un ottimo risultato, dato in organocatalisi ci sono centinaia di esempi nei quali i catalizzatori vengono impiegati anche oltre il 20% in moli, e in quei pochi esempi dove il catalizzatore è impiegato in misura minore, si ricorre solitamente all'uso di composti sofisticati contenenti diversi centri chirali, lasciando inoltre le reazioni per tempi prolungati.^{4c,f,l,k,12,13,14,15e,g}

Un'altra cosa interessante è che in questo caso le condizioni di reazione impiegate sono davvero blande: l'acqua è stata usata come mezzo di reazione, non sono stati usati additivi e non si è avuta la necessità di abbassare la temperatura al di sotto di quella ambiente (spesso per aumentare la selettività, nelle reazioni asimmetriche si abbassa la temperatura ben al di sotto degli 0 °C), al contrario, per la prima volta si è riscontrato che l'aumento della temperatura fino a 40-50 °C non ha un effetto negativo sulla selettività. In quasi tutti i casi le reazioni hanno offerto ottime rese ed eccellenti stereoselettività, in particolare nel caso degli adottati derivati del ciclopentanone.

Si è dimostrato quindi che non è sempre necessario aggiungere numerosi e costosi centri chirali ai catalizzatori per avere ottimi risultati, ma la semplice aggiunta dei giusti sostituenti idrofobici, almeno nel caso della prolina, può condurre a catalizzatori altamente attivi. I catalizzatori preparati rappresentano, insieme al catalizzatore di Hayashi,^{15k} il miglior compromesso tra attività catalitica e semplicità strutturale.

Uno studio più approfondito di queste molecole ha permesso di abbassare ulteriormente il già esiguo carico catalitico dal 2% fino allo 0.1% in moli, permettendo di lavorare routinariamente con lo 0.5% per formare gli aldoli con buone rese ed eccellenti diastereo- ed enantioselettività. In questa maniera sono stati ottenuti alti valori di *turn over number*, tra i più alti finora riscontrati per l'amminocatalisi. Questo importante risultato permette di non dovere cercare delle strategie di recupero del catalizzatore, come avviene nel caso

di organocatalizzatori molto dispendiosi, per una duplice motivazione: non sono composti particolarmente costosi e il loro impiego è talmente esiguo da non meritare dispendio energetico per il loro recupero. Inoltre, una volta stabilito il catalizzatore più efficace, è possibile ottenerne quantità macroscopiche impiegando una sintesi recentemente messa a punto da Hansen e collaboratori che prevede la *O*-acilazione diretta della idrossiprolina con acidi carbossilici, senza dovere passare per i processi di *N*-protezione/deprotezione.⁴⁶

Infine, è stata data una spiegazione razionale ai risultati ottenuti, ipotizzando che le molecole catalizzatore si organizzino nell'interfase chetone/acqua e che questa organizzazione dipenda sia dalla natura del gruppo idrofobico che dal rapporto tra quantità di catalizzatore e di acqua impiegate.

2.4-Parte Sperimentale

Generale

Gli spettri ¹H NMR e ¹³C NMR in soluzione sono stati registrati con uno spettrometro Bruker AC-E series 300 MHz usando CDCl₃ o DMSO-*d*₆ come solventi. Gli spettri ¹³C{H} CP-MAS allo stato solido sono stati registrati con uno spettrometro Bruker AV 400, 400 MHz con i campioni impaccati in rotori di zirconia a 13 kHz. Gli spettri FT-IR sono stati registrati con uno spettrofotometro infrarosso Nicolet 710 o Shimadzu FTIR 8300. Il potere ottico rotatorio è stato misurato con un polarimetro Jasco P1010. Il contenuto in C, H e N è stato determinato per analisi della combustione impiegando un analizzatore elementare Fisons EA 1108. Le reazioni di idrogenolisi sono state fatte usando un apparato Parr.

Per la cromatografia su colonna è stato adoperato il gel di silice Macherey-Nagel (0.063-0.4 mm). Per etere di petrolio si intende la frazione di idrocarburi saturi che bolle tra i 40 e 60 °C.

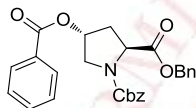
I punti di fusione sono stati determinati con uno strumento Kofler e non sono corretti. Le analisi HPLC chirale sono state condotte utilizzando un apparato Shimadzu LC-10AD fornito di rivelatore UV SPD-10A e di colonne chirali Daicel (AS-H, AD-H, OD-H) usando esano/2-propanolo come eluente.

Tutti gli aldoli sono prodotti noti in letteratura eccetto il (S)-2-((R)-idrossi(3-metossifenil)metil)ciclopentanone, ed i relativi dati analitici e spettroscopici sono in accordo con le loro strutture. La configurazione dei prodotti è stata assegnata per comparazione con i dati di letteratura. La *N*-Cbz-4-idrossi-prolina **35** è stata acquistata dalla Aldrich ed usata senza ulteriori trattamenti. (2*S*,4*R*)-Dibenzil-4-idrossipirrolidina-1,2-dicarbossilato **36** è stata preparata come riportato in letteratura.⁴⁷

Procedura generale per la sintesi dei derivati 37a-g

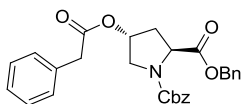
Ad una soluzione del composto **36** (562 mg, 1.58 mmol) in diclorometano anidro, si aggiunge l'acido carbossilico (2.24 mmol). Quindi si aggiungono a 0 °C la 1,3-diciloesilcarbodiimmide (DCC) (2.24 mmol) e la 4-(dimetilammino)piridina (0.224 mmol) disciolti in diclorometano (10 ml) e si lascia ad agitare per 15 minuti. La reazione viene lasciata tutta la notte a temperatura ambiente e successivamente si lava con acqua (2 x 30 ml), e la fase organica si secca su Na₂SO₄ e si concentra a pressione ridotta. Il prodotto viene infine isolato mediante cromatografia su colonna flash, eluendo come indicato di volta in volta.

(2S,4R)-dibenzil-4-(benzoilossi)pirrolidina-1,2-dicarbossilato (37a)



Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia su colonna (etere di petrolio/acetato di etile, 6:1), per dare il composto **37a** come un solido giallo chiaro (85%). P.f. 75-77 °C. $[\alpha]_D^{26} = -39.7$ (c 0.76, CHCl₃). P.f. 75-77 °C. ¹H NMR CDCl₃: $\delta = 2.14-2.23$ (m, 1H), 2.36-2.46 (m, 1H), 3.70-3.82 (m, 2H), 4.51 (ddd, $J=7.9, 7.9$ e 25.2 Hz, 1H), 4.92 (d, $J=14.4$ Hz, 2H), 5.02-5.13 (m, 2H), 5.32-5.40 (m, 1H), 7.41-7.07 (m, 13H), 7.81 (d, $J=7.5$, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): (due rotameri): $\delta = 171.9, 171.7, 165.6, 154.7, 154.1, 136.3, 136.2, 135.5, 135.3, 133.3, 133.2, 129.6, 129.5, 128.5, 128.3, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.7, 73.1, 72.5, 67.2, 66.9, 58.1, 57.8, 53.6, 52.6, 52.2, 36.6, 35.5$. IR (nujol) $\nu_{\max} 1740, 1700$ cm⁻¹. C₂₇H₂₅NO₆ (459.49): calcolato C 70.58, H 5.48, N 3.05; trovato C 70.67, H 5.45, N 3.09.

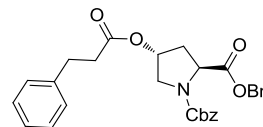
(2S,4R)-dibenzil-4-(2-fenilacetossi)pirrolidina-1,2-dicarbossilato (37b)



Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia su colonna (etere di petrolio/acetato di etile, 4:1), per dare il composto **37b** come olio giallo (92%). $[\alpha]_D^{26} = -41.6$ (c 0.89, CHCl₃). ¹H NMR CDCl₃: $\delta = 2.03-2.14$ (m, 1H), 2.24-2.32 (m, 1H), 3.48 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 3.53-3.70 (m, 2H), 4.39 (ddd, $J=8.0, 8.0$ e 29.8 Hz, 1H), 4.93 (d, $J=19$ Hz, 2H), 5.03-5.11 (m, 2H), 5.13-5.20 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 15H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): (due rotameri): $\delta =$

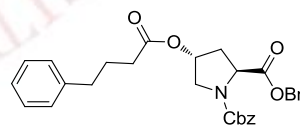
171.7, 170.8, 170.7, 154.6, 154.0, 136.3, 136.1, 135.4, 135.2, 133.4, 133.3, 129.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 127.2, 127.2, 72.9, 72.2, 67.3, 67.2, 67.0, 66.9, 57.9, 57.6, 52.4, 52.1, 41.1, 36.4, 35.4. IR (nujol) $\nu_{\max} 1740, 1708$ cm⁻¹. C₂₈H₂₇NO₆ (473.52): calcolato C 71.02, H 5.75, N 2.96; trovato C 71.07, H 5.79, N 3.00.

(2S,4R)-dibenzil-4-(3-fenilpropanoilossi)pirrolidina-1,2-dicarbossilato (37c)



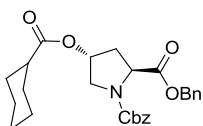
Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia su colonna (etere di petrolio/acetato di etile, 3:1), per dare il composto **37c** olio giallo (92%). $[\alpha]_D^{26} = -41.6$ (c 0.73, CHCl₃). ¹H NMR CDCl₃: $\delta = 2.22-2.31$ (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 2H), 2.98-3.04 (m, 2H), 3.66-3.87 (m, 2H), 4.50 (ddd, $J=8.1, 8.1$ e 32.1 Hz, 1H), 5.12 (d, $J=18.3$ Hz, 2H), 5.22-5.35 (m, 3H), 7.22-7.45 (m, 15H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): (due rotameri): $\delta = 172.6, 172.6, 172.4, 172.1, 155.1, 154.5, 140.4, 140.4, 136.7, 136.6, 135.9, 135.6, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.3, 126.8, 126.7, 72.9, 72.2, 67.7, 67.5, 67.3, 58.4, 58.0, 52.9, 52.5, 37.0, 36.1, 36.0, 31.3$. IR (film liquido) $\nu_{\max} 1740, 1712$ cm⁻¹. C₂₉H₂₉NO₆ (487.54): calcolato C 71.44, H 6.00, N 2.87; trovato C 71.47, H 6.04, N 2.90.

(2S,4R)-dibenzil-4-(4-fenilbutanoilossi)pirrolidina-1,2-dicarbossilato (37d)



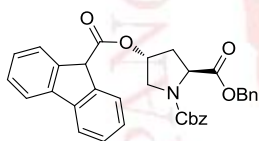
Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia su colonna (etere di petrolio/acetato di etile, 2:1), per dare il composto **37d** olio arancione chiaro (99%). $[\alpha]_D^{30} = -32.4$ (c 0.63, CHCl₃). ¹H NMR CDCl₃: $\delta = 1.85-2.10$ (m, 3H), 2.16-2.49 (m, 3H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.65-3.85 (m, 2H), 4.54 (ddd, $J=7.8, 7.8$ e 21.9 Hz, 1H), 5.06 (d, $J=16.2$ Hz, 2H), 5.19-5.34 (m, 3H), 7.16-7.44 (m, 15H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): (due rotameri): $\delta = 172.6, 172.5, 171.8, 171.6, 154.5, 154.0, 153.8, 141.3, 140.9, 140.8, 136.1, 136.0, 135.3, 135.0, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 125.9, 125.8, 72.3, 71.5, 67.1, 66.9, 66.8, 57.8, 57.6, 52.4, 52.0, 34.9, 34.8, 33.3, 26.1$. IR (film liquido) $\nu_{\max} 1732, 1705$ cm⁻¹. C₃₀H₃₁NO₆ (501.57): calcolato C 71.84, H 6.23, N 2.79; trovato C 71.79, H 6.20, N 2.85.

(2S,4R)-Dibenzil-4-(cicloesano-carbonilossi)pirrolidina-1,2-dicarbossilato (37e)



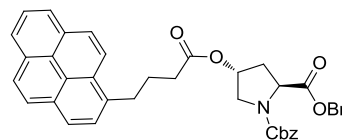
Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia su colonna (etere di petrolio/acetato di etile, 5:1), per dare il composto **37e** olio giallo chiaro; (97%). $[\alpha]_D^{26} = -39.9$ (c 0.90, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) $\delta = 1.17-1.88$ (m, 10H), 2.16 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 3.62-3.79 (m, 2H), 4.50 (dt, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.18 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃; due rotameri) $\delta = 175.3, 175.3, 172.0, 171.8, 154.7, 154.1, 136.3, 136.2, 135.4, 135.2, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 72.1, 71.3, 67.3, 67.0, 66.9, 58.0, 57.7, 52.6, 52.2, 42.9, 36.7, 35.6, 32.7, 31.1, 29.9, 28.8, 28.8, 28.7, 25.6, 25.2$; IR (puro): $\nu_{\max} = 1709, 1418, 1167, 1130, 768, 754 \text{ cm}^{-1}$. C₂₇H₃₁NO₆ (465.54): calcolato C 69.66, H 6.71, N 3.01; trovato C 69.72, H 6.77, N 3.10.

(2S,4R)-Dibenzil 4-(9H-fluorene-9-carbonilossi)-pirrolidina-1,2-dicarbossilato (37f)



Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia su colonna (etere di petrolio/acetato di etile, 5:1), per dare il composto **37f** olio giallo chiaro; (85%). $[\alpha]_D^{26} = -39.3$ (c 0.72, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) $\delta = 2.32$ (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 4.63 (dt, 1H), 4.90 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.18-5.31 (m, 3H), 5.44 (bs, 1H), 7.32-7.49 (m, 14H), 7.60 (d, 2H, J = 7.4Hz), 7.80 (d, 2H, J = 7.4Hz); ¹³C NMR (CDCl₃; due rotameri) $\delta = 171.6, 171.4, 169.8, 169.8, 154.46, 153.8, 141.1, 141.1, 139.8, 139.8, 136.0, 135.2, 135.0, 128.3, 128.2, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.6, 127.2, 127.1, 125.2, 125.1, 125.0, 119.9, 73.3, 72.5, 67.1, 67.0, 66.8, 66.7, 57.7, 57.4, 52.8, 52.2, 51.9, 36.1, 35.1, 30.6$; IR (puro): $\nu_{\max} = 1748, 1715, 1418, 1167, 1353, 1190, 768, 746 \text{ cm}^{-1}$. C₃₄H₂₉NO₆ (547.60): calcolato C 74.57, H 5.34, N 2.56; trovato C 74.71, H 5.30, N 2.61.

(2S,4R)-dibenzil-4-(4-(piren-1-il)butanoilossi)pirrolidina-1,2-dicarbossilato (37g)

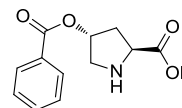


Il grezzo di reazione è stato purificato mediante cromatografia su colonna (etere di petrolio/acetato di etile, 7:1), per dare il composto **37g** olio giallo chiaro viscoso (93%). $[\alpha]_D^{26} = -411.7$ (c 0.72, CHCl₃). ¹H NMR CDCl₃: $\delta = 2.06-2.13$ (m, 3H), 2.25-2.34 (m, 3H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.52-3.69 (m, 2H), 4.41 (ddd, J=8.1, 8.1 e 23.7 Hz, 1H), 4.92 (d, J=14 Hz, 2H), 5.04-5.20 (m, 3H), 7.09-7.25 (m, 10H), 7.72 (dd, J=1.8 e 7.5 Hz, 1H), 7.85-7.91 (m, 3H), 7.98-8.08 (m, 4H), 8.16 (dd, J=2.2 e 9.3 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): (due rotameri): $\delta = 173.2, 173.1, 172.4, 172.2, 155.1, 154.5, 136.6, 135.8, 135.6, 131.8, 131.2, 130.4, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.2, 126.3, 125.5, 125.3, 125.2, 123.6, 72.9, 72.2, 67.7, 67.4, 58.4, 58.1, 53.0, 53.1, 52.6, 37.0, 36.0, 34.1, 33.0, 31.3, 26.9$. IR (film liquido) $\nu_{\max} 1738, 1713 \text{ cm}^{-1}$. C₄₀H₃₅NO₆ (625.71): calcolato C 76.78, H 5.64, N 2.24; trovato C 76.77, H 5.67, N 2.26.

Procedura generale per la sintesi dei derivati 38a-g

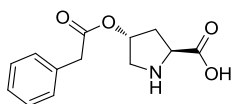
Ad una soluzione del corrispondente derivato **37** (1.91 mmol) in metanolo, si aggiunge Pd(10%)/C (308 mg). Quindi si lascia ad agitare per 3 ore in un apparato di Parr sotto atmosfera di idrogeno. Trascorso il tempo, la miscela di reazione si filtra su un corto pad di celite, se necessario si ripete il procedimento, lavando con metanolo. I prodotti **38a-g** sono quindi stati isolati una volta eliminato il solvente a pressione ridotta.

Acido (2S,4R)-4-(benzoilossi)pirrolidina-2-carbossilico (38a)



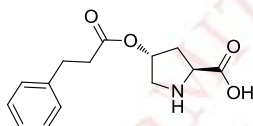
Solido giallo chiaro (96%). $[\alpha]_D^{27} = -4.6$ (c 0.32, CHCl₃). P.f. 180-185 °C. ¹H NMR DMSO [D₆] δ : 2.08 (ddd, J=4.8, 9.6 e 14.4 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J=7.8, 7.8 e 14.4 Hz, 1H), 3.22 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, J=4.4 e 13.0 Hz, 1H), 3.85 (dd, J=9.4 e 9.4 Hz, 1H), 5.34-5.38 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.91-7.95 (m, 2H). ¹³C NMR CDCl₃: δ : 173.7, 165.5, 133.2, 129.7, 129.3, 128.3, 73.9, 60.4, 50.6, 35.5. IR (nujol) $\nu_{\max} 3500-2600$ (largo COOH), 1717 cm⁻¹. C₁₂H₁₃NO₄ (235.24): calcolato C 61.27, H 5.57, N 5.95; trovato C 61.22, H 5.52, N 5.99.

Acido (2S,4R)-4-(2-fenilacetossi)pirrolidina-2-carbossilico (38b)



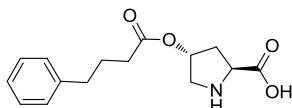
Olio trasparente molto viscoso (95%). $[\alpha]_D^{25} = -5.2$ (c 0.84, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ CDCl_3 δ : 2.08-2.30 (m, 2H), 3.12 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 3.50-3.65 (m, 3H), 4.01 (dd, $J=7.8$ e 10.5 Hz, 1H), 5.17-5.21 (m, 1H), 7.13-7.26 (m, 5H), 7.95 (br s, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 173.9, 171.0, 133.7, 129.6, 129.1, 127.6, 74.0, 60.9, 50.6, 41.4, 35.8. IR (film liquido) ν_{max} 3500-2600 (ampio COOH), 1720 cm^{-1} . $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (249.26): calcolato C 62.64, H 6.07, N 5.62; trovato C 62.67, H 6.04, N 5.60.

Acido (2S,4R)-4-(3-fenilpropanoilossi)pirrolidino-2-carbossilico (38c)



Solido bianco/grigio ottenuto dopo ricristallizzazione da esano/diclorometano (96%). $[\alpha]_D^{27} = -19.8$ (c 0.49, CH_3OH). P.f. 202-206 °C. $^1\text{H NMR}$ CD_3OD : $\delta = 2.20$ (ddd, $J=4.9, 10.2$ e 14.9 Hz, 1H), 2.40 (dddd, $J=1.5, 1.5, 7.8$ e 14.9 Hz, 1H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.90 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.54 (dd, $J=4.5$ e 13.1 Hz, 1H), 4.06 (dd, $J=8.0$ e 10.2 Hz, 1H), 5.30-5.35 (m, 1H), 7.10-7.28 (m, 5H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3OD): $\delta = 173.5, 173.0, 141.7, 129.6, 129.3, 127.4, 74.8, 61.5, 51.8, 36.6, 36.5, 31.7$. IR (nujol) ν_{max} 3500-2600 (ampio COOH), 1733 cm^{-1} . $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (263.29): calcolato C 63.87, H 6.51, N 5.32; trovato C 63.91, H 6.48, N 5.30.

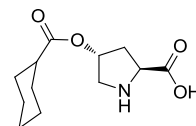
Acido (2S,4R)-4-(4-fenilbutanoilossi)pirrolidina-2-carbossilico (38d)



Solido arancione chiaro ottenuto mediante cromatografia su colonna (etere di petrolio/acetato di etile, 4:1) (78%). $[\alpha]_D^{31} = -3.02$ (c 0.52, CHCl_3). P.f. 129-133 °C. $^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : $\delta = 1.84$ -2.01 (m, 2H), 2.20-2.46 (m, 4H), 2.66 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.12 (dd, $J=9.6$ and 9.6 Hz, 1H), 5.27-5.33 (m, 1H), 7.16-7.35 (m, 5H). $^{13}\text{C NMR}$ CDCl_3 : $\delta = 173.9, 173.1, 141.5, 128.9, 128.8, 126.5, 73.4, 60.9, 50.7, 35.8, 35.4, 33.8, 26.6$. IR (nujol) ν_{max} 3500-2600 (ampio COOH), 1732 cm^{-1} .

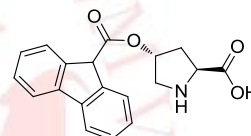
$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (277.32): calcolato C 64.97, H 6.91, N 5.05; trovato C 65.06, H 6.93, N 5.10.

Acido (2S,4R)-4-(cicloesanoconilossi)pirrolidino-2-carbossilico (38e)



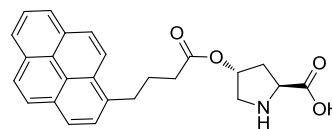
Solido bianco scuro, (99%). P.f. 146-148 °C; $[\alpha]_D^{26} = -18.4$ (c 0.386, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) $\delta = 1.29$ (m, 6H), 1.76 (m, 5H), 2.05 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.96-3.61 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD ; due rotameri) $\delta = 174.9, 154.0, 73.5, 60.5, 52.6, 49.1, 43.2, 43.2, 36.5, 32.1, 30.7, 29.7, 28.7, 25.1$; IR (nujol): $\nu_{\text{max}} = 1733, 1630, 1460, 1377, 1197, 759$ cm^{-1} . $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (241.28) calcolato C 59.73, H 7.94, N 5.81; trovato C 59.65, H 8.01, N 5.88.

Acido (2S,4R)-4-(9H-fluorene-9-carbonilossi)pirrolidino-2-carbossilico (38f)



Solido bianco (90%). P.f. 129-131 °C. $[\alpha]_D^{26} = -17.8$ (c 0.40, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) $\delta = 2.36$ (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 4H), 7.71-7.83 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD ; due rotameri) 171.5, 170.2; 141.2, 140.1, 127.9, 127.0, 125.1, 119.6, 74.2, 60.1, 50.2, 35.1; IR (nujol): $\nu_{\text{max}} = 1734, 1460, 1377, 1193, 721$ cm^{-1} . $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (323.34) calcolato C 70.58, H 5.30, N 4.33; trovato C 70.68, H 5.35, N 4.28.

Acido (2S,4R)-4-(4-(piren-1-il)butanoilossi)pirrolidina-2-carbossilico (38g)



Questo prodotto è stato ottenuto lavando il pad di silice con metanolo e toluene caldi. Solido bianco/grigio (95%). P.f. 206-210 °C. A causa dell'estrema insolubilità questo composto è stato caratterizzato mediante analisi allo stato solido $^{13}\text{C NMR}$ (Figura 2-9). IR (nujol) ν_{max} 2900 (ampio, COOH), 1731 cm^{-1} . $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (401.45): calcolato C 74.79, H 5.77, N 3.49; trovato C 74.77, H 5.73, N 3.41.

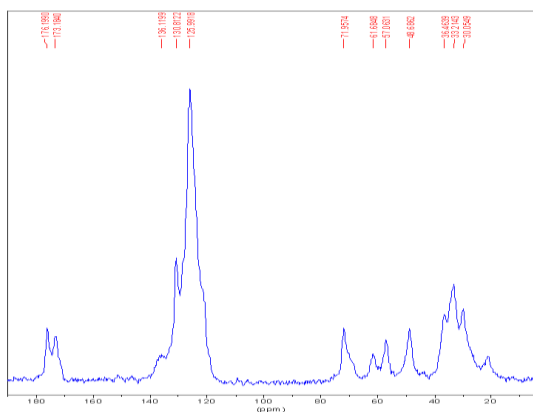


Figura 2-9. Spettro ^{13}C NMR allo stato solido del composto **38g**.

Procedura tipica per le reazioni aldoliche:

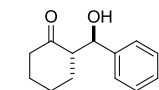
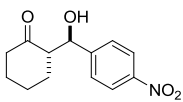
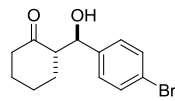
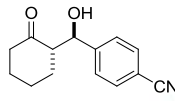
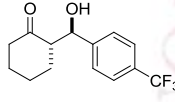
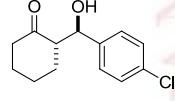
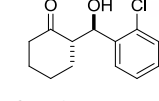
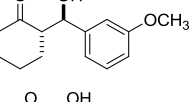
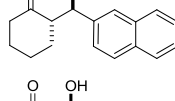
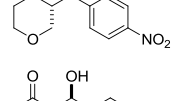
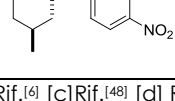
Il catalizzatore **38** (0.01 mmol) si aggiunge ad una miscela di aldeide (0.5 mmol) e chetone (2.5 mmol) in acqua distillata (0.175 mL) e si lascia agitare a temperatura ambiente. Trascorso il tempo necessario, la reazione si blocca aggiungendo acetato di etile, si versa su un pad di silice e si

eluisce con altro acetato di etile per eliminare il catalizzatore. Una volta eliminato il solvente a pressione ridotta, il prodotto grezzo si analizza mediante spettroscopia ^1H NMR e con HPLC, quindi si purifica mediante cromatografia su colonna (etere di petrolio/acetato di etile).

(S)-2-((R)-idrossi(3-metossifenil)metil)ciclopentanone

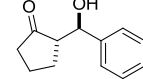
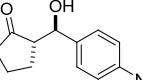
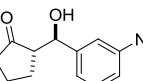
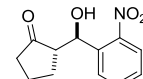
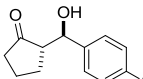
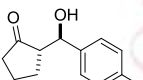
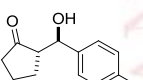
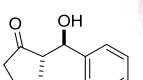
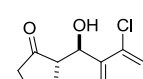
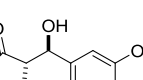
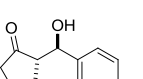
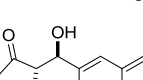
Olio viscoso giallo chiaro ottenuto dopo colonna cromatografica (etere di petrolio/acetato di etile 6:1-3:1). Miscela di diastereoisomeri. ^1H NMR CDCl_3 : δ = 1.58-2.58 (m, 6H, *anti+syn*), 2.80-2.83 (m, 1H, *syn*), 3.91 (s, 3H, *anti+syn*), 4.66 (s, 1H, OH, *anti+syn*), 4.79 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, *anti*), 5.36-5.38 (m, 1H, *syn*), 6.88-7.02 (m, 3H, *anti+syn*), 7.32-7.38 (m, 1H, *anti+syn*). ^{13}C NMR CDCl_3 (diastereoisomero *anti*): δ = 223.0, 159.6, 143.0, 129.3, 118.9, 113.4, 111.8, 75.0, 55.2, 55.1, 38.7, 26.9, 20.3; (diastereoisomero *syn*): δ = 220.3, 159.5, 144.6, 126.3, 117.7, 112.5, 111.1, 71.2, 56.0, 55.1, 39.1, 22.6, 20.4. IR (film liquido) ν_{max} 3447, 1724 cm^{-1} . $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (263.29): calcolato C 70.89, H 7.32; trovato C 70.91, H 7.35.

Tabella 2-14. Dati spettroscopici ^1H NMR per i diastereoisomeri e dati HPLC per gli enantiomeri dei composti ottenuti nelle reazioni tra cicloesanonone e le aldeidi ariliche.

	Composto	^1H NMR [CDCl ₃]		HPLC					
		<i>Syn</i> 1'H [ppm]	<i>Anti</i> 1'H [ppm]	Colonna	Eluente [esano/ <i>i</i> -PrOH]	Flusso [mL/min]	λ [nm]	t_R Maggiore [min]	t_R Minore [min]
1 ^[a,b]		5.4	4.8	AS-H	90:10	0.5	238	26.7	29.6
2 ^[a,b,c]		5.4	4.8	AS-H	90:10	1.0	254	33.8	29.9
3 ^[a,b,d]		5.5	4.9	AS-H	90:10	0.5	217	28.4	30.2
4 ^[a,b]		5.6	5.0	AS-H	90:10	0.5	230	86.8	75.2
5 ^[a,c]		5.3	4.8	OD-H	95:5	0.5	217	12.4	15.9
6 ^[a,b]		5.4	4.8	AS-H	90:10	0.5	219	14.3	23.1
7 ^[a,e]		5.7	5.3	OD-H	95:5	1.0	212	10.1	13.5
8 ^[f]		5.3	4.7	AS-H	90:10	1.0	254	15.9	20.7
9 ^[a,g]		5.5	4.8	AS-H	98:2	1.0	245	53.5	65.1
10 ^[a]		5.4	4.9	OD-H	90:10	1.0	210	35.9	32.1
11		5.4	4.9	AD-H	90:10	1.0	254	30.5	33.0

[a] Rif.^[42] [b] Rif.^[6] [c] Rif.^[48] [d] Rif.^[14], [e] Rif.^[4c] [f] Rif.^[49] [g] Rif.^[7]

Tabella 2-15. Dati spettroscopici ^1H NMR per i diastereoisomeri e dati HPLC per gli enantiomeri dei composti ottenuti nelle reazioni tra ciclopentanone e le aldeidi ariliche.

	Composto	^1H NMR		HPLC					
		[DMSO-d ₆]		Colonna	Eluente [esano/ <i>i</i> -PrOH]	Flusso [mL/min]	λ [nm]	t_R Maggiore [min]	t_R Minore [min]
		<i>Syn</i> 1'H [ppm]	<i>Anti</i> 1'H [ppm]						
1 ^[a,b]		5.1	5.0	OD-H	90:10	1.0	213	11.6	14.0
2 ^[a,b,c]		5.4	4.8	AD-H	90:10	0.5	265	113.1	109.7
3 ^[d]		5.3	5.1	AD-H	95:5	1.0	269	41.9	62.9
4 ^[e]		5.7	5.2	OD-H	95:5	1.0	254	28.6	32.3
4 ^[f]		5.1	5.0	AD-H	95:5	1.0	220	27.9	30.3
5 ^[c,g]		5.2	4.7	OD-H	90:10	0.5	231	113.7	98.5
6 ^[h]		5.1	5.2	AD-H	90:10	1.0	214	12.3	16.9
7 ^[i]		5.1	5.0	AD-H	95:5	1.0	213	16.7	17.9
8 ^[j]		5.1	5.4	AD-H	98:2	1.0	220	28.2	37.8
9		5.0	4.9	AD-H	90:10	0.5	270	34.9	37.0
10 ^[k]		5.1	4.9	AD-H	90:10	0.5	220	28.3	32.3
11 ^[l]		5.3	5.2	AD-H	95:5	1.0	264	36.4	40.1

[a]Rif.^[6] [b]Rif.^[7] [c]Rif.^[42] [d]Rif.^[50] [e]Rif.^[41d] [f]Rif.^[41e] [g]Rif.^[11] [h]Rif.^[51] [i]Rif.^[52] [j]Rif.^[41b] [k]Rif.^[53] [l]Rif.^[9]

2.5-Bibliografia

1. S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffman, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569.
2. (a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *Ger. Pat.*, 2102 623, **1971**; (b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621; (c) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Ger. Pat.*, 2014 757, **1971**; (d) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497; (e) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
3. K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260-5267.
4. (a) Z. Tang, F. Jiang, L.-T. Yu, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262-5263; (b) Z. Tang, F. Jiang, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5755-5760; (c) J.-R. Chen, H.-H. Lu, X.-Y. Li, L. Cheng, J. Wan, W.-J. Xiao, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4543-4545; (d) S. Samanta, J. Liu, R. Dodda, C.-G. Zhao, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5321-5323; (e) J.-R. Chen, X.-Y. Li, X.-N. Xing, W.J. Xiao, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8198-8202; (f) Y.-Q. Fu, Z.-C. Li, L.-N. Ding, J.-C. Tao, S.-H. Zhang, M.-S. Tang, *Tetrahedron: Asym.* **2006**, *17*, 3351-3357; (g) M. Raj, V. Maya, S. K. Ginotra, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4097-4099; (h) G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, *ARKIVOC* **2007**, 260-269; (i) A. Russo, G. Botta, A. Lattanzi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11886-11892; (j) X.-Y. Xu, Y.-Z. Wang, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4247-4249; (k) S. Sathapornvajana, T. Vilaivan, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10253-10259.
5. J.-R. Chen, X.-L. An, X.-Y. Zhu, X.-F. Wang, W.-J. Xiao, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6006-6009.
6. N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734-735.
7. Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958-961.
8. T. J. Dickerson, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3220-3221.
9. Y.-W. Wu, Y. Chen, D.-S. Deng, J. Cai, *Synlett* **2005**, 1627-1629.
10. M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 33-57.
11. Z. Jiang, Z. Liang, X. Wu, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2006**, 2801-2803.
12. M. Amedjkouh, *Tetrahedron: Asym.* **2007**, *18*, 390-395.
13. P. Dzedzic, W. Zou, J. Háfren, A. Córdova, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 38-40.
14. M. Lei, L. Shi, G. Li, S. Chen, W. Fang, Z. Ge, T. Cheng, R. Li, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7892-7898.
15. Classe **II**: (a) S. S. Chimni, D. Mahajan, *Tetrahedron: Asym.* **2006**, *17*, 2108-2119; (b) Y. Wu, Y. Zhang, M. Yu, G. Zhao, S. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4417-4420; (c) S. Guizzetti, M. Benaglia, L. Raimondi, G. Celentano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1247-1250; (d) V. Maya, M. Raj, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2593-2595; (e) W.-P. Huang, J.-R. Chen, X.-Y. Li, Y.-J. Cao, W.-J. Xiao, *Can. J. Chem.* **2007**, *85*, 211-216; (f) D. Gryko, W. J. Saletta, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2148-2153; (g) C. Wang, Y. Jiang, X.-x. Zhang, Y. Huang, B.-g. Li, G.-l. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4281-4285; (h) L. Zu, H. Xie, H. Li, J. Wang, W. Wang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1211-1214. Classe **III**: (i) L. Zhong, Q. Gao, J. Gao, J. Xiao, C. Li, *J. Catal.* **2007**, *250*, 360-364; (j) Y.-Q. Fu, Y.-J. An, W.-M. Liu, Z.-C. Li, G. Zhang, J.-C. Tao, *Catal. Lett.* **2008**, *124*, 397-404; (k) S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, N. Nagase, T. Sumiya, M. Shoji, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10246-10256. Classe **IV**: (l) J.-F. Zhao, L. He, J. Jiang, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3372-3375; (m) D. E. Siyutkin, A. S. Kucherenko, S. G. Zlotin, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 513-518.
16. (a) X. Wu, Z. Jiang, H.-M. Shen, Y. Lu, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 812-816; (b) M.-K. Zhu, X.-Y. Xu, L.-Z. Gong, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1390-1396; (c) F.-Z. Peng, Z.-H. Shao, X.-W. Pu, H.-B. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2199-2204.
17. Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8103-8104.
18. A. P. Brogan, T. J. Dickerson, K. D. Janda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8100-8102.
19. M. Kotke, P. R. Schreiner, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 434-439.
20. M. Kotke, P. R. Schreiner, *Synthesis* **2007**, 779-790.
21. T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656-5682.
22. M. He, J. G. Uc, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15088-15089.
23. A. C. Spivey, S. Arseniyadis, T. Fekner, A. Maddaford, D. P. Leese, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 295-301.
24. A. Peschiulli, C. Quigley, S. Tallon, Y. K. Gun'Ko, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6409-6412.
25. P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363-4366.
26. B. Rodríguez, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2888-2891.
27. S. Mitsumori, H. Zhang, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040-1041.
28. T. Kano, Y. Yamaguchi, O. Tokuda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16408-16409.
29. M. Marigo, D. Fielenbach, A. Braunton, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703-3706.
30. S. Zhu, S. Yu, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 545-548

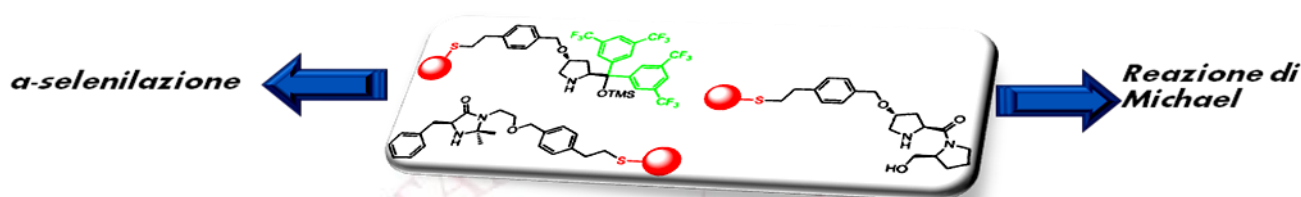
31. M. R. Vishnumaya, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4289-4297.
32. S. Gandhi, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9411-9416.
33. Z. Tang, Z.-H. Yang, X.-H. Chen, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285-9289.
34. Y.-N. Jia, F.-C. Wu, X. Ma, G.-J. Zhu, C.-S. Da, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3059-3062.
35. M. Jiang, S.-F. Zhu, Y. Yang, L.-Z. Gong, X.-G. Zhou, Q.-L. Zhou, *Tetrahedron: Asym.* **2006**, *17*, 384-387.
36. P. Krattiger, R. Kovasy, J. D. Revell, S. Ivan, H. Wennemers *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1101-1103.
37. (a) M. Wiesner, J. D. Revell, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1871-1874; (b) M. Wiesner, J. D. Revell, S. Tonazzi, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5610-5611; (c) M. Wiesner, M. Neuburger, H. Wennemers, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10103-10109.
38. T. Kano, O. Tokuda, K. Maruoka *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7423-7426.
39. J. Kofoed, T. Darbre, J.-L. Reymond *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3268-3281.
40. M. Lombardo, S. Easwar, F. Pasi, C. Trombini, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 276-282.
41. (a) Y. Hayashi, S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, T. Sumiya, M. Shoji, *Chem. Commun.* **2007**, 957-959; (b) D. Font, S. Sayalero, A. Bastero, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 337-340; (c) D.-S. Deng, J. Cai, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 114-120; (d) Y.-Q. Fu, Z.-C. Li, L.-N. Ding, J.-C. Tao, S.-H. Zhang, M.-S. Tang, *Tetrahedron: Asym.* **2006**, *17*, 3351-3357; (e) Y.-X. Liu, Y.-N. Sun, H.-H. Tan, W. Liu, J.-C. Tao, *Tetrahedron: Asym.* **2007**, *18*, 2649-2656; (f) Y.-C. Teo, *Tetrahedron: Asym.* **2007**, *18*, 1155-1158; (g) A. Russo, G. Botta, A. Lattanzi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11886-11892.
42. M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, S. Riela, R. Noto, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4688-4698.
43. E. Emer, P. Galletti, D. Giacomini, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3155-3160.
44. Y. Jung, R. A. Marcus, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5492-5502.
45. S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 2475-2479.
46. T.E. Kristensen, F.K. Hansen, T. Hansen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 387-395.
47. J. K. Robinson, V. Lee, T. D. W. Claridge, J. E. Baldwin, C. J. Schofield, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 981-996.
48. A. Yanagisawa, H. Takahashi, T. Arai, *Chem. Commun.* **2004**, 580-581.
49. M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1397-1405.
50. B. Rodríguez, A. Bruckmann, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4710-4722.
51. (a) P. Kotrusz, I. Kmentová, B. Gotov, Š. Toma, E. Solčániová, *Chem. Commun.* **2002**, 2510-2511; (b) M. Nakajima, T. Yokota, M. Saito, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 61-64.
52. G. L. Puleo, A. Iuliano, *Tetrahedron: Asym.* **2007**, *18*, 2894-2900.
53. Y.-Y. Peng, H. Liu, M. Cui, J.-P. Cheng, *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 962-967.





Sintesi di Organocatalizzatori ad alto potenziale sintetico supportati su resine polistireniche

ABSTRACT



Sono stati preparati 3 nuovi organocatalizzatori ancorati su resina polistirenica. Gli organocatalizzatori supportati sono stati definiti ad alto potenziale sintetico in quanto abili di promuovere diversi processi in maniera asimmetrica. I catalizzatori di Jørgensen e di MacMillan supportati sono stati impiegati nella reazione di α -selenilazione di aldeidi alifatiche con NPSP, e sebbene si è avuta una certa enantioselettività, lo studio di queste resine deve essere approfondito. Il prolilprolinolo supportato è stato impiegato nella reazione di Michael asimmetrica tra aldeidi alifatiche e nitrostirene. I risultati ottenuti indicano che il materiale è attivo già al 5% in moli ed in alcuni casi le enantio- e diastereoselettività presentate risultano migliori di quelle mostrate dal catalizzatore non supportato. Il catalizzatore, dopo un rapido processo di rigenerazione, è utilizzabile per almeno 5 cicli.

3.1-Introduzione

Poco dopo che furono pubblicati i primi studi seminali di List¹ e MacMillan,² che di fatto determinarono la nascita del campo della catalisi organica asimmetrica, a causa dell'enorme interesse suscitato nella comunità scientifica furono riportati i primi esempi riguardanti versioni supportate di organocatalizzatori su materiali inerti.³ Le ragioni principali che spinsero i chimici a immobilizzare i catalizzatori organici riguardano principalmente la ricerca di un materiale economico e riciclabile capace di essere riutilizzato diverse volte. Tra l'altro, l'immobilizzazione diventa ancor più conveniente quando i catalizzatori da ancorare vengono impiegati in fase omogenea fino al 20-30% in moli e sono molecole sofisticate che richiedono diversi passi di reazione per la loro preparazione. Inoltre, l'immobilizzazione conduce ad una semplificazione nell'elaborazione delle reazioni in quanto il catalizzatore viene di norma recuperato mediante una semplice separazione per filtrazione o mediante estrazione, facendo dell'intera catalisi un processo più sostenibile.

Sebbene teoricamente parlando è possibile rendere eterogenei quasi tutti gli organocatalizzatori esistenti, è però ovvio che solo quelle molecole che mostrano di essere catalizzatori molto versatili ed efficienti, capaci di promuovere diversi processi organici con alti livelli di attività e selettività, saranno prese in considerazione per la loro immobilizzazione. Infatti, quando un catalizzatore eterogeneo soddisfa tutte queste condizioni, diventa interessante per la sua applicazione nell'industria, soprattutto quella farmaceutica e quella di chimica fine, dato che potrà essere capace di semplificare diversi processi contemporaneamente. D'altro canto, l'immobilizzazione è interessante in quanto sia le proprietà morfologiche del supporto eterogeneo, come polistirene o silice, così come la scelta del frammento spaziatore tra supporto e catalizzatore, possono esercitare una grossa influenza sulla riuscita di una reazione. Lo stesso può avvenire anche a causa di nuovi effetti sterici o elettronici o per il cambio della polarità dell'ambiente di reazione. Come conseguenza di ciò, questi materiali possono essere modulati in maniera tale da ottenere alte selettività.

In generale, l'immobilizzazione di un catalizzatore organico che deve essere impiegato in condizioni eterogenee può essere eseguita mediante tre diversi approcci (Figura 3-1):

- A) *Catalizzatore non supportato covalentemente.* La molecola organica viene adsorbita (p.e. su silici modificate con liquidi ionici), disciolta (p.e. su polielettroliti), inclusa (ciclodestrine, zeoliti) o legata attraverso interazioni elettrostatiche (p.e. resine-SO₃H, idrossidi a doppio strato) sul supporto.
- B) *Catalizzatore supportato covalentemente.* La molecola viene legata in maniera covalente ad un supporto sia esso solubile (PEG-polietilenglicole, dendrimero) o insolubile (silici, polistirene, magnetite).
- C) *Catalizzatore bifasico.* La molecola viene disciolta e rimane confinata in una fase quale IL o fluorurata e, dopo la reazione, il prodotto viene distillato, estratto o comunque separato mediante semplici metodologie. Gli organocatalizzatori IL-ancorati possono essere considerati come un'evoluzione di questo approccio, dato che semplificano il *work-up*.

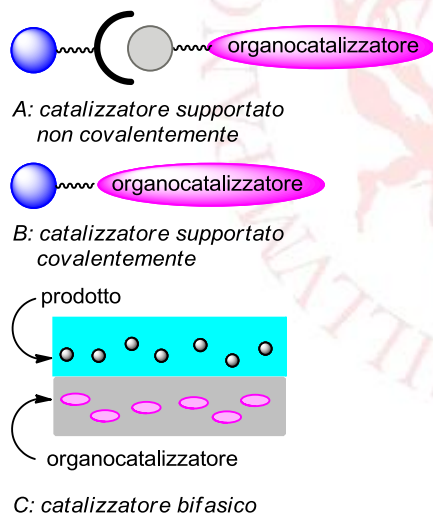


Figura 3-1. Strategie per l'immobilizzazione di un organocatalizzatore.

Per quanto riguarda il primo approccio, si deve dire che, i chimici non appena resisi conto dell'alto carico catalitico necessario per avere una buona riuscita delle reazioni, iniziarono a cercare il modo di recuperare e riusare i catalizzatori. Quindi Barbas, già nel 2001, tentò di bloccare la prolina in una colonna di gel di silice facendo restare i reattivi incubati in essa per due giorni.⁴ Purtroppo, sebbene questa strategia desse qualche risultato, la minore attività e la peggiorata resa ottica lo fece desistere dal continuare su questa strada. Qualche anno

dopo, Gruttadauria ha avuto migliori risultati modificando l'approccio anteriore.⁵ Infatti questa volta la prolina è stata adsorbita sulla superficie di un gel di silice modificato con un monostato di liquido ionico (Figura 3-2).

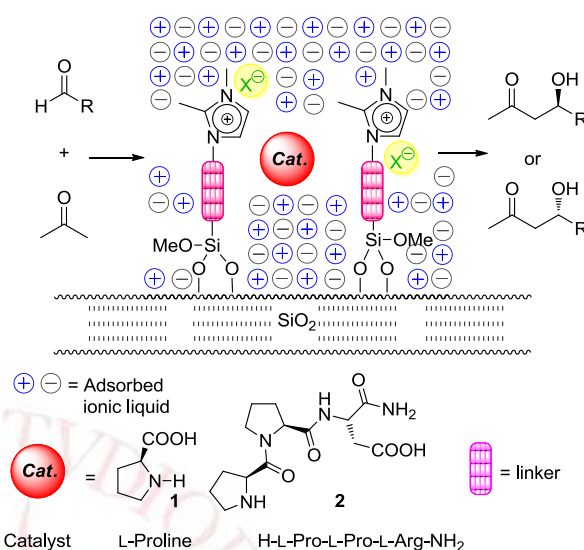
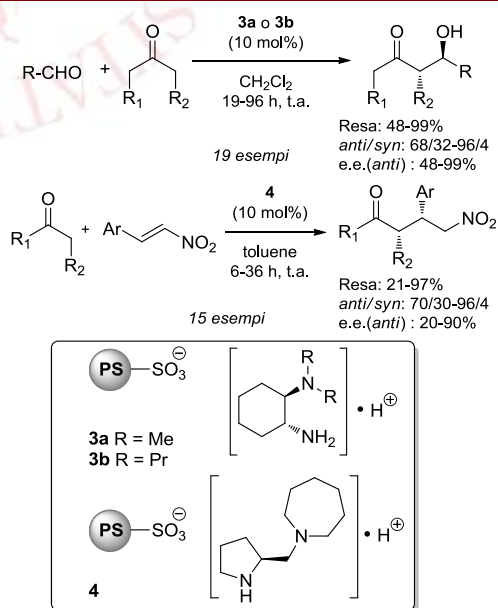


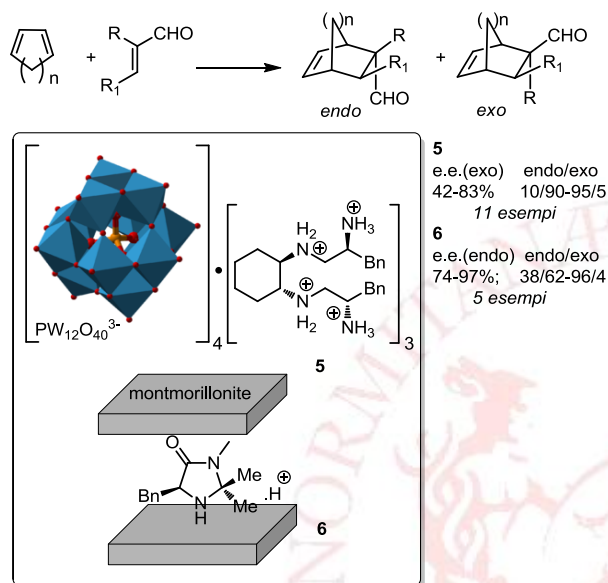
Figura 3-2. Rappresentazione schematica della silice con IL-supportati, nella quale sono stati immobilizzati **1** o **2**, impiegata nella reazione aldolica asimmetrica.

Recentemente è stata riportata una serie di catalizzatori eterogenei basata su ammine chirali supportate non covalentemente.⁶ La strategia di immobilizzazione è stata imperniata sulle interazioni acido-base tra resine polistireniche con gruppi solfonici e le diammine chirali. In questo modo, le ammine **3a** e **3b** hanno dato ottimi risultati nella reazione aldolica asimmetrica (Schema 3-1).



Schema 3-1. Reazioni promosse dai catalizzatori **3** e **4** supportati elettrostaticamente.

L'ammina supportata nel catalizzatore **4** è risultata attiva per le reazioni aldolica e di Michael anche quando supportata su poliossometallati (POM).⁷ Questo supporto si è rivelato utile per immobilizzare anche altre ammine primarie, capaci di promuovere la reazione *syn*-aldolica di idrossichetoni con alti livelli di stereoselettività.⁸ Nel 2009, i POM sono stati usati come supporto di una serie di ammine per la reazione di Diels-Alder tra acroleine α -sostituite ed il ciclopentadiene (Schema 3-2).⁹



Schema 3-2. Reazione di Diels-Alder catalizzata da **5** e **6**.

Il catalizzatore **5** è stato usato per 6 volte con una leggera diminuzione dell'attività e della selettività. In modo simile, l'imidazolidinone di MacMillan è stato intrappolato nella montmorillonite ed usato nello stessa reazione (**6**, Schema 3-2).¹⁰ Con questo materiale altamente riciclabile sono state ottenute enantioselettività anche migliori di quelle avute in fase omogenea.

Sebbene l'immobilizzazione non covalente sia un metodo utile e rapido, spesso però si ha l'inconveniente del rilascio del catalizzatore dal supporto (*leaching*), che porta ad una diminuzione dell'attività, contaminazione dei prodotti ed alla perdita del catalizzatore. Per rimediare sono state progettate diverse strategie di ancoraggio covalente a numerosi supporti (Figura 3-3).^{3,11} Al riguardo, la scelta del supporto è di importanza cruciale così come lo spaziatore usato per unire supporto e catalizzatore che può essere di due tipi: chimicamente inerte, come una semplice catena alifatica; o uno spaziatore attivo, capace cioè di interagire con il substrato per mezzo di legami ad idrogeno o interazioni elettrostatiche. Spesso i catalizzatori supportati presentano un'attività minore rispetto alle loro versioni omogenee. Ciò si

deve fondamentalmente alla limitata mobilità della molecola ancorata, la quale deve aspettare passivamente che i reattivi vadano da esso, limitando di fatto la frequenza degli "urti produttivi".



Figura 3-3. Supporti covalenti e non covalenti per i catalizzatori organici.

Un altro aspetto importante riguarda il carico catalitico dei materiali. Sebbene spesso gli investigatori sono alla ricerca di materiali altamente carichi, ciò non significa necessariamente che ciò sia poi correlato con migliore attività. Infatti le molecole coinvolte nella catalisi possono sovraccaricare rendendo i materiali meno attivi se non addirittura inattivi. Ciò è chiaramente documentato nel caso di alcuni dendrimeri aventi unità di prolina nelle posizioni periferiche¹² o dendrimeri di prolina supportati su polistirene.¹³ In quest'ultimo caso sono state ottenute attività e selettività inferiori a quelle della prolina stessa, non giustificando di fatto gli alti costi della sintesi e dell'immobilizzazione.

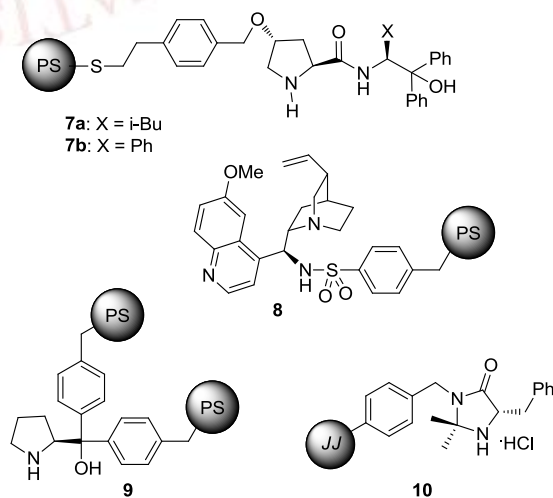


Figura 3-4. Strutture chimiche di organocatalizzatori supportati su polimeri.

Diversi sono gli organocatalizzatori supportati su resine polistireniche insolubili,¹¹ e tra esse a parte la prolina,¹⁴ molto promettenti sono risultate le prolinaamidi **7a-b** (Figura 3-4). Questi materiali non solo sono stati capaci di emulare gli eccellenti risultati di stereoselettività ottenuti in fase omogenea per la reazione aldolica tra acetone ed aldeidi aromatiche, ma sono risultati anche altamente riciclabili (**7a**: 12 cicli; **7b**: 22 cicli).¹⁵ Recentemente è stato descritto che il catalizzatore basato sulla *Cinchona* **8** presenta un'altissima attività nella reazione di asimmetrizzazione delle anidridi meso mediante metanolisi enantioselettiva.¹⁶ In tutti i casi studiati i prodotti sono stati ottenuti quantitativamente con eccellenti purezze ottiche anche per 10 cicli consecutivi.

Invece, nel 2008 Schore ha mostrato la versatilità del difenilprolinolo reticolato **9**, il quale è stato adoperato con successo per promuovere l'eossidazione asimmetrica, la reazione di Michael e un processo a cascata Michael/Michael/aldolica.¹⁷ Infine Pihko ha progettato una strategia sintetica per immobilizzare l'imidazolidinone di MacMillan **10** su una resina JandaJel.¹⁸ Questo catalizzatore è risultato attivo nella reazione di Diels-Alder dando, in alcuni casi, risultati migliori rispetto al catalizzatore non supportato.

Lo stesso catalizzatore è stato successivamente ancorato su una schiuma di silice mesocellulare (MCF) ed ha nuovamente funzionato nella reazione di Diels-Alder ma anche nella reazione di Friedel-Crafts ed il materiale è stato riciclato 4 volte (**11**, Figura 3-5).¹⁹ D'altro canto un dimero derivato dalla *Cinchona* (**12**) si è rivelato un buon catalizzatore nell'alcolisi enantioselettiva di anidridi cicliche meso per 5 cicli consecutivi senza nessuna variazione di attività né di selettività.²⁰ È interessante notare che l'analogo del DMAP supportato su nanoparticelle di magnetite, **13**, non solo è risultato essere capace di promuovere la risoluzione chirale di alcoli secondari, ma è anche uno dei catalizzatori organici supportati più riciclabile. Infatti è stato possibile impiegare lo stesso materiale per ben 32 cicli ottenendo sempre eccellenti ee.²¹ Infine, in letteratura si trova un unico caso in cui un organocatalizzatore, un derivato della valina-formammide, è stato supportato su nanoparticelle di oro (**14**).²² Questo materiale ibrido è stato impiegato in fase omogenea nella riduzione asimmetrica di chetoimmine con triclorosilano. Il recupero del catalizzatore è stato compiuto precipitandolo dalla miscela di reazione e centrifugandolo, quindi è stato impiegato in 4 cicli consecutivi anche se è stata osservata una marcata diminuzione di enantioselettività che non ne fanno un materiale attraente in quanto l'alto costo del supporto non ne compensa una migliorata attività catalitica.

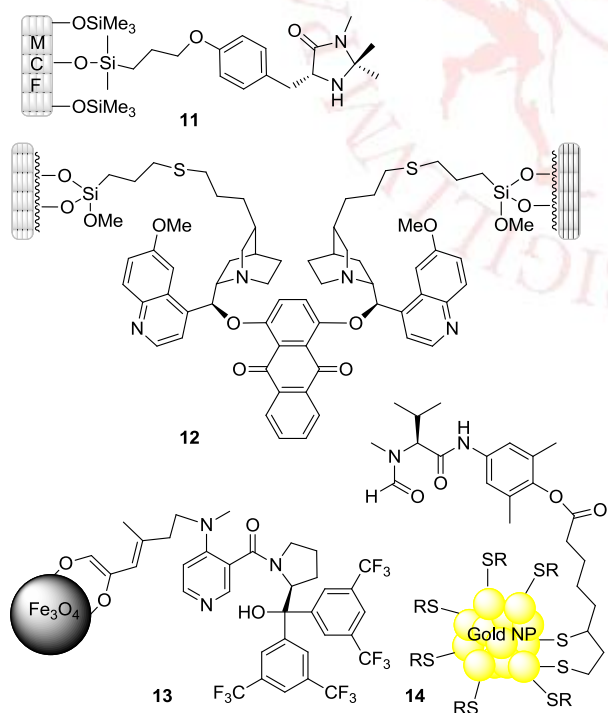


Figura 3-5. Strutture chimiche di organocatalizzatori supportati su ossidi inorganici.

3.2-Discussione dei Risultati

3.2.1-Sintesi e attività catalitica dei Catalizzatori di Jørgensen e MacMillan supportati

Come detto precedentemente, affinché sia conveniente l'ancoraggio covalente di un organocatalizzatore, quest'ultimo deve soddisfare una serie di requisiti in quanto l'immobilizzazione implica diversi passi di sintesi aggiuntivi che fanno comunque aumentare il costo del catalizzatore stesso. Uno dei requisiti fondamentali è perciò quello che un catalizzatore immobilizzato possa essere impiegato per il più alto numero di cicli e che, nel limite del possibile, il materiale sia capace di promuovere più processi chimici. In tal senso, tra gli organocatalizzatori descritti in letteratura, due candidati capaci di soddisfare quest'ultimo requisito sono senz'altro i catalizzatori di Jørgensen (**15**) e quello di MacMillan (**16**) (Figura 3-6). Questi organocatalizzatori nell'ultimo decennio si sono infatti rivelati dei composti molto versatili, capaci di promuovere, attraverso l'aminocatalisi, i processi più disparati, dalla reazione di Diels-Alder asimmetrica alla Michael, dalla funzionalizzazione in α a carbonili alle reazioni in cascata.²³

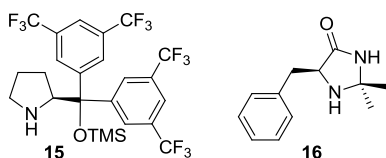
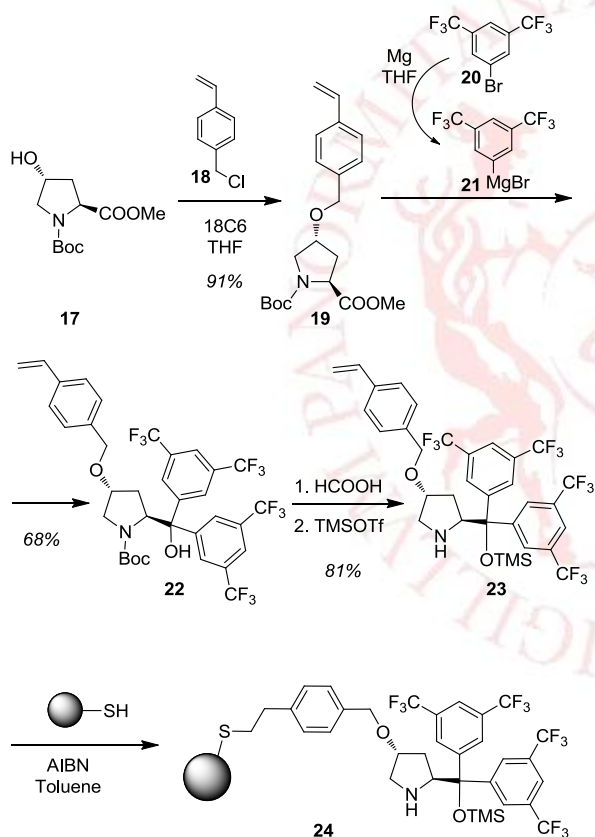


Figura 3-6. Strutture dei catalizzatori di Jørgensen (**15**) e di MacMillan (**16**)

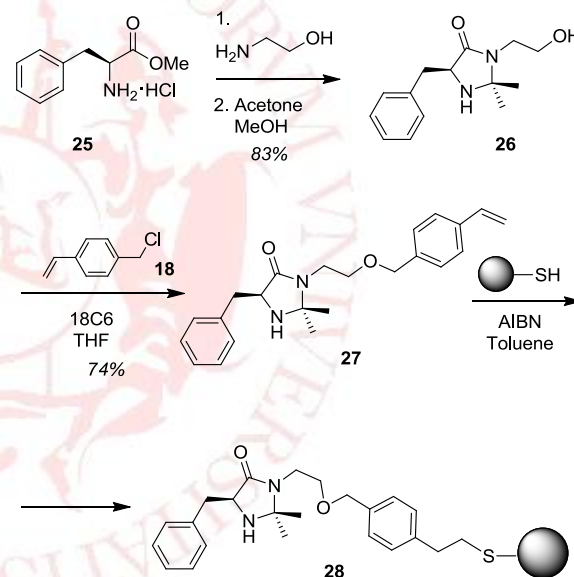
Mentre, come già visto, molto è stato fatto ancorando la prolina nei supporti più disparati, molto poco è stato invece compiuto per ancorare i catalizzatori appena menzionati. Al riguardo si fa quindi pressante la necessità di provare a disegnare ed attuare una strategia sintetica volta all'immobilizzazione dei suddetti catalizzatori per testarli in reazioni asimmetriche e verificarne le eventuali attività e riciclabilità.



Schema 3-3. Strategia sintetica adottata per ottenere il catalizzatore di Jørgensen supportato.

Per la sintesi della versione supportata su resina polistirenica del catalizzatore di Jørgensen, si funzionalizza il gruppo ossidrilico dell'estere metilico della *N*-Boc-*trans*-4-idrossiprolina (**17**) con 4-clorometilstirene (**18**) (Schema 3-3). Una volta ottenuto il composto **19** avente la funzionalità che verrà ancorata (il gruppo stirenico), si procede con una reazione di Grignard, aggiungendo il bromuro di 3,5-bis(trifluorometil)fenilmagnesio (**21**) preparato

fresco. In questo modo il derivato del diarilprolinolo (**22**) è stato ottenuto con una resa del 68%, mentre è stato possibile isolare cromatograficamente il suo diastereoisomero (circa 15%). Quindi la deprotezione del gruppo *terz*-butossicarbonilico si fa impiegando un eccesso di acido formico, e la successiva protezione del gruppo OH si compie mediante l'uso del triflato di trimetilsilile. La prima reazione è quantitativa, mentre la seconda ha una resa del 81%. Una volta ottenuto il precursore catalitico **23**, esso è stato ancorato covalentemente ad una resina polistirenica attraverso una reazione di accoppiamento radicalico tiolo-ene mediata da AIBN.²⁴ Il materiale ottenuto ha un carico catalitico di 0.47 mmol/g, sicuramente inferiore rispetto a quando è stata ancorata la prolina,^{14a,b} ma ciò è probabilmente dovuto ad un maggiore ingombro della molecola da ancorare, ed al fatto che qui il frammento vinilico rappresenta solo una piccola porzione dell'intera molecola.



Schema 3-4. Strategia sintetica adottata per ottenere il catalizzatore di MacMillan supportato.

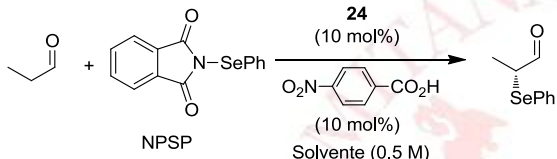
Per immobilizzare l'imidazolidinone di MacMillan, è stata seguita la strategia sintetica riportata in Schema 3-4. Per costruire l'anello imidazolidinonico, si fa reagire l'idrocloruro dell'estere metilico della L-fenilalanina (**25**) con l'amminoetano ed il prodotto formato si lascia a reagire in una miscela acetone/metanolo per 24 ore.¹⁹ Il derivato **26** ha così il pendaglio adatto al quale può essere agganciato il clorometilstirene mediante reazione di sostituzione nucleofila con l'alcolato formato *in situ*. Il sintone **27** può quindi essere ancorato ad una resina stirenica contenente gruppi mercaptometilici, attraverso una reazione tiolo-ene in presenza di AIBN. Il catalizzatore così ottenuto ha un carico di 0.91 mmol/g, calcolato mediante il

guadagno di peso dalla resina di partenza a quella funzionalizzata.

Una volta ottenuti, questi materiali sono stati impiegati come catalizzatori nella reazione di α -selenilazione di aldeidi alifatiche, prendendo spunto da uno studio riportato da Melchiorre, nel quale entrambi i catalizzatori venivano utilizzati efficacemente nella suddetta reazione.²⁵

Per primo è stato testato il catalizzatore **24** al 10% in moli, impiegando la *N*-selenofenilftalimide (NPSP) come agente sililante, in presenza di acido 4-nitrobenzoico al 10% in moli come co-catalizzatore ed i cui risultati preliminari sono riportati in Tabella 3-1.

Tabella 3-1. Reazione di α -selenilazione asimmetrica tra il propanale e la *N*-selenofenilftalimide catalizzata da **24**.^(a)



linea	ciclo	solvente	T (°C)	t (h)	resa ^(b) (%)	ee ^(c) (%)
1	1	toluene	0	22h	-	-
2 ^c	1	toluene	25	22h	76	2
3	2	DCM	0	24h	20	27
4	2	DCM	25	22h	30	50
5 ^(d)	-	DCM	25	22h	82	60

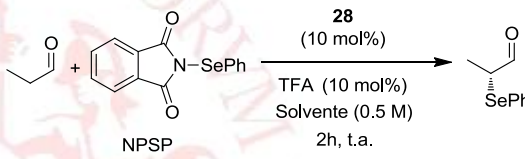
^(a) Condizioni di Reazione: Propanale (0.4 mmol), NPSP (0.44 mmol), catalizzatore (0.04 mmol), acido 4-nitrobenzoico (0.04 mmol), solvente (0.8 ml). ^(b) Rese isolate. ^(c) Determinati mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale. ^(d) Reazione condotta impiegando **23** al 10% in moli come catalizzatore.

Mettendo in parallelo due reazioni, una a 0 °C e l'altra a temperatura ambiente in toluene, si nota come mentre la prima non avviene, la seconda dà una resa del 76% (linee 1 e 2). Purtroppo la reazione avviene con una scarsissima enantioselettività. Cambiando il solvente e passando al diclorometano si nota da una parte una diminuzione dell'attività (a t.a. dal 76 al 30%) ma dall'altra stavolta la selettività migliora arrivando al 50% (linee 3 e 4). Non è da scartare la possibilità che il catalizzatore si sia disattivato tra il primo ed il secondo ciclo. Ciò che risulta più anomalo è che, contrariamente a quanto avviene solitamente nella catalisi asimmetrica, al passare da una temperatura minore ad una maggiore, la purezza ottica migliora. Infine è stato condotto un esperimento di controllo impiegando il precursore come catalizzatore in

condizioni omogenee (linea 5). Come previsto, l'attività è maggiore, ma è migliore anche la selettività, che in questo caso è stata del 60%. Purtroppo, in questo caso, riproponendo le condizioni impiegate in fase omogenea i risultati sono del tutto differenti da quelli riportati da Melchiorre e collaboratori.²⁵ Probabilmente sia il supporto che la presenza dello spaziatore nella posizione 4 dell'anello pirrolidinico influenzano fortemente e negativamente l'attività del catalizzatore di Jørgensen supportato.

Successivamente, è stato testato il catalizzatore di MacMillan supportato **28**, prendendo in esame la stessa reazione ed utilizzando l'acido trifluoroacetico (TFA) come additivo al 10% in moli. I dati relativi all'effetto del solvente sulla reazione di α -selenilazione sono riportati in Tabella 3-2.

Tabella 3-2. Effetto del solvente nella reazione di α -selenilazione asimmetrica tra il propanale e la *N*-selenofenilftalimide catalizzata da **28**.^(a)



linea	ciclo	solvente	resa ^(b) (%)	ee ^(c) (%)
1	1	THF	29	41
2	2	Toluene	58	46
3	2	MeCN	67	24
4	2	DCM	87	48
5	3	DMF	36	-39
6	4	DMF	18	-53

^(a) Condizioni di Reazione: Propanale (0.4 mmol), NPSP (0.44 mmol), catalizzatore (0.04 mmol), TFA (0.04 mmol), solvente (0.8 ml). ^(b) Rese isolate. ^(c) Determinati mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale.

Ciò che sorprende di più a prima vista è la maggiore attività mostrata dal catalizzatore rispetto alla resina **24**. Infatti stavolta le reazioni vengono comparate dopo sole 2 ore e non dopo 22-24 ore. Mentre in THF il catalizzatore sembra poco attivo, in toluene dà una discreta conversione già dopo sole 2 ore, mostrando anche una migliore enantioselettività, 46 contro 41% (linee 1 e 2). Il catalizzatore presenta una più alta attività sia in acetonitrile (linea 3) che in diclorometano (linea 4). È con quest'ultimo che si ha sia la maggiore resa (87%) che la più alta purezza ottica (48%). Infine, c'è da registrare lo strano comportamento, che sarà oggetto di un ulteriore approfondimento, della apparente solvoselettività. Infatti quando il solvente impiegato è stato la dimetilformamide (DMF), l'enantioselettività è apparsa speculare a quanto

finora ottenuto (linea 5). Per sicurezza è stata eseguita una reazione di controllo (linea 6), ma è stato ottenuto lo stesso comportamento, anzi si è amplificato passando l'ee da -39 a -53%, anche se la resa è diminuita dal 36 al 18%, probabilmente a causa della diminuita attività del materiale dopo 4 cicli.

Quindi si è approfondito il comportamento del catalizzatore **28** in diclorometano, ed i risultati sono riassunti in Tabella 3-3.

Tabella 3-3. Reazione di α -selenilazione asimmetrica tra il propanale e la *N*-selenofenilftalimmide catalizzata da **28**.^(a)

linea	ciclo	T (°C)	t (h)	resa ^(b) (%)	ee ^(c) (%)
1	1	25	2	87	48%
2 ^(d)	1	25	2	67	26%
3	2	0	19	82	56%
4	3	-20	24	40	49%
5	3	25	2	82	31%
6	4	25	2	76	38%

^(a) Condizioni di Reazione: Propanale (0.4 mmol), NPSP (0.44 mmol), catalizzatore (0.04 mmol), TFA (0.04 mmol), diclorometano (0.8 ml). ^(b) Rese isolate. ^(c) Determinati mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale. ^(d) Reazione condotta senza TFA.

Per prima cosa è stata valutata l'influenza del TFA come additivo (linee 1 e 2) e si nota che la sua assenza ha effetti diretti sia sulla resa che sulla selettività, in quanto entrambe diminuiscono sensibilmente. Quindi è stato condotto uno studio sull'effetto della temperatura sulla selettività del catalizzatore (linee 3 e 4). Per fare ciò il tempo di reazione è stato prolungato da 2 a 19 ore e si nota che se a 0 °C l'eccesso enantiomerico aumenta da 48 a 56% (rispetto a f.a.), abbassando ulteriormente la temperatura non si ha una miglioria bensì un peggioramento, tornando al 49% di ee. Al contempo anche l'attività è diminuita sensibilmente in quanto la resa è passata dal 82 al 40%. Infine sono stati condotti altri due cicli aggiuntivi per vedere la tenuta della resina preparata (linee 5 e 6). Sebbene è possibile affermare che la resina dopo 4 cicli continua a conservare buona parte della sua attività, la resa passa dal 87 al 76% dopo 4 reazioni, lo stesso non si può dire con la sua selettività. Infatti in questo caso gli eccessi enantiomerici ottenuti passano dal 48 al 38%.

Sebbene la resina **28** sia un materiale molto interessante, soprattutto per il numero di processi asimmetrici di cui è potenzialmente promotore, solo molto di recente sono stati riportati in letteratura altri esempi di catalizzatore di MacMillan supportato ed in tutti i casi sono stati riscontrati dei problemi di stabilità del catalizzatore stesso che ne hanno limitato o impedito il riciclo a causa di frammentazione dopo la catalisi o per la perdita del gruppo TMS.²⁶ Tutto ciò indica che il materiale **28** dovrà essere soggetto di uno studio più approfondito.

3.2.2-Sintesi e attività catalitica del prolilprolinolo supportato nella reazione di Michael

La reazione di Michael è una reazione *atom-economy* che svolge un ruolo fondamentale nella costruzione di legami carbonio-carbonio nella sintesi organica.²⁷ In tal senso, nell'ultimo decennio, con il continuo interesse nell'ottenimento di composti enantiomericamente puri, la reazione di Michael asimmetrica organocatalizzata di vari nucleofili a olefine elettron-deficienti ha suscitato un enorme interesse.²⁸ Poiché l'aggiunzione di aldeidi alifatiche a nitroalcheni può generare dei mattoni sintetici versatili,²⁹ diversi organocatalizzatori derivati dalla L-prolina sono stati sviluppati ed usati con successo. In generale essi possono essere suddivisi in due categorie: quelli con gruppi ingombranti,³⁰ quelli di tipo bifunzionale³¹ (Figura 3-7).

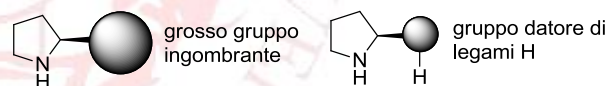
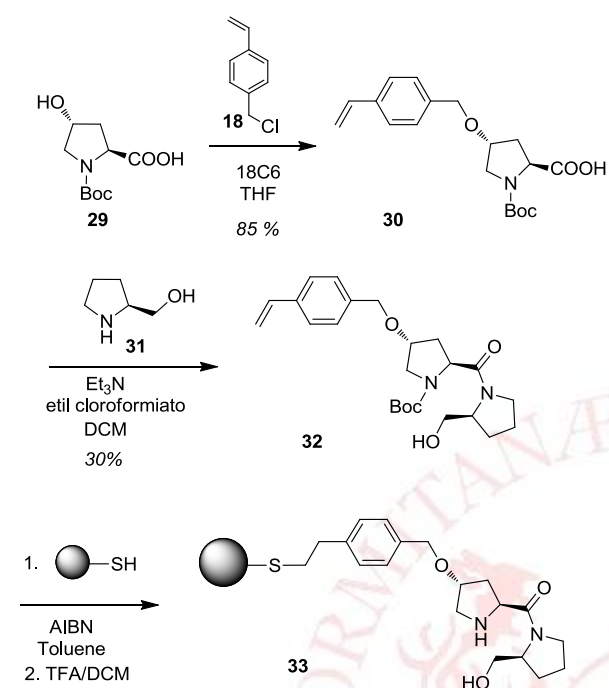


Figura 3-7. Categorie di catalizzatori per la reazione tra aldeidi alifatiche e nitroalcheni.

Molto recentemente, Gong e collaboratori hanno descritto la sintesi e l'impiego del prolilprolinolo come catalizzatore bifunzionale nella reazione di Michael asimmetrica.³² I buoni risultati ottenuti in fase omogenea, impiegando il 5% in moli di catalizzatore a -20 °C, sono serviti da spunto per provare a preparare una versione immobilizzata dello stesso catalizzatore. Per fare ciò, è stata seguita la semplice strategia sintetica descritta nello Schema 4-5.

Analogamente a quanto già visto per la preparazione delle resine precedenti, il primo passo riguarda l'inserimento del frammento stirenico nella struttura del catalizzatore da ancorare. Una volta preparata, la prolina **30**¹⁴ viene messa a reagire direttamente con il prolinolo **31** in presenza di trietilammina e di etil cloroformiato. Sfortunatamente questa reazione ha dato luogo alla formazione di diversi prodotti dai quali, dopo attenta purificazione cromatografica, è stato

possibile isolare **32** con una resa del 30% (Schema 3-5). Infine, una nuova reazione di accoppiamento tiolo-ene seguita dalla deprotezione del gruppo carbossi-terz-butilico in ambiente acido, ha permesso di ottenere il materiale catalitico **33** con un carico stimato di 1.0 mmol/g.

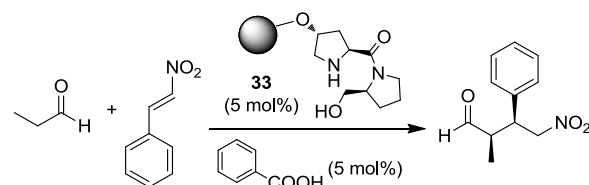


Schema 3-5. Strategia sintetica adottata per ottenere il prolilprolinolo supportato.

Una volta ottenuto, il catalizzatore è stato impiegato nella reazione di Michael asimmetrica tra propanale e nitrostirene in presenza di acido benzoico come co-catalizzatore, e i risultati ottenuti sono riportati in Tabella 3-4. Per prima cosa sono state applicate le condizioni riportate da Gong, e la reazione è stata condotta in 2.5 ml di diclorometano per 45 ore (linea 1). Purtroppo la reazione è andata con il 33% di resa, troppo poco per un tempo di reazione così lungo. Il catalizzatore è stato recuperato per semplice filtrazione. Quindi si è utilizzata una concentrazione 10 volte maggiore, diminuendo il DCM a 250 μ l (linea 2); in queste condizioni la resa è stata quasi quantitativa (95%) con una enantioselettività maggiore di quella riportata in letteratura. Quindi, si è provato l'effetto dell'acqua e dopo 45 ore si osserva solo un lieve miglioramento della resa (da 95 a 98%). Probabilmente ciò si deve al fatto che la reazione è arrivata a completezza, quindi per meglio apprezzare l'effettivo beneficio dell'acqua, sono state condotte in parallelo due reazioni, al secondo ciclo della resina, una senza (linea 4) ed una in presenza di acqua (linea 5) per un tempo minore (24 ore). Stavolta l'effetto dell'acqua si apprezza sensibilmente in quanto la differenza di resa tra le due reazioni è più marcata, 64 contro 82%. Il terzo ciclo della resina (linea 6) dà delle indicazioni sul fatto che ad ogni uso il catalizzatore perde sensibilmente attività (da 82 a 48%). Quindi è stato

eseguito un ciclo di rigenerazione con acido formico per 2.5 ore sul catalizzatore usato 4 volte. Il materiale rigenerato è stato provato per un quinto ciclo e, sorprendentemente, la sua attività è stata totalmente recuperata (linea 7), dando l'addotto Michael con resa quantitativa. Si noti che nelle ultime tre reazioni la stereoselettività osservata è stata migliore di quella ottenuta in condizioni omogenee.

Tabella 3-4. Reazione di Michael asimmetrica tra il propanale e il nitrostirene catalizzata da **33**.^(a)



linea	solvente	t (h)	ciclo	resa ^(b)	Syn/Anti ^(c)	ee ^(d) (%)
1	DCM (2.5 ml)	45	1	33	91/9	90
2	DCM (250 μ l)	45	1	95	88/12	92
3	DCM/H ₂ O (250/100 μ l)	45	1	98	87/13	92
4	DCM (250 μ l)	24	2	64	87/13	91
5	DCM/H ₂ O (250/100 μ l)	24	2	82	92/8	91
6	DCM/H ₂ O (250/100 μ l)	24	3	48	92/8	91
7 ^(e)	DCM/H ₂ O (250/100 μ l)	24	4	99	91/9	91

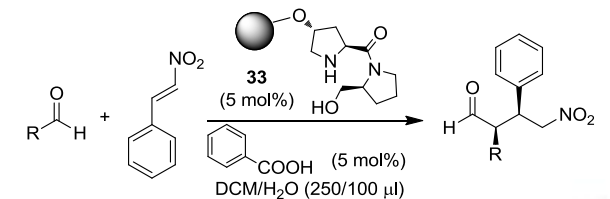
^(a) Condizioni di Reazione: Propanale (1.5 mmol), nitrostirene (0.5 mmol), catalizzatore (0.025 mmol), acido benzoico (0.025 mmol), solvente, temperatura ambiente.

^(b) Rese isolate. ^(c) Determinati mediante ¹H NMR del prodotto grezzo. ^(d) Determinati mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale. ^(e) Catalizzatore rigenerato con HCOOH (200 μ l), per 2.5 h.

Quindi la resina è stata provata su una serie di aldeidi ed i risultati sono raccolti in Tabella 3-5. La disattivazione parziale della resina si verifica anche quando l'aldeide in esame è la butirraldeide (linee 1 e 2), in quanto la resa si abbassa dal 96 al 78%. In questo caso la selettività mostrata dal catalizzatore equivale quella ottenuta in fase omogenea. Peggiori risultati sono stati ottenuti impiegando aldeidi ramificate: la isobutirraldeide (linea 3) e la cicloesilcarbossialdeide (linea 6) non reagiscono nemmeno dopo 72 ore, mentre la isovaleraldeide (linea 4) dopo 24 fornisce il 33% di addotto con ottima diastereoselettività. Migliori risultati ha dato l'esaneale (linea 5) che sebbene dia l'addotto con bassa diastereoselettività, ha prodotto solo la formazione di uno dei due enantiomeri syn. Infine, con l'idrocinnamaldeide (linee 7 e 8) l'addotto è stato ottenuto con mediocre purezza ottica (ee 60%) ma con ottima diastereoselettività (97/3). Anche se questi risultati sono promettenti in quanto la resina è usata in piccole quantità (5% in moli), è

risultata molto riciclabile (almeno 5 cicli, con tre rigenerazioni) ed in alcuni casi funziona meglio che l'analogo non supportato, tuttavia lo studio necessita di essere completato impiegando altri substrati (chetoni ciclici, derivati nitrostenici) ed altre condizioni. Inoltre, lo studio potrà essere completato verificando la versatilità del catalizzatore **33** in altre reazioni quali l'addizione di Michael di nitroalcani³³ o malonati³⁴ ad aldeidi α,β -insature, e l' α -arilazione delle aldeidi alifatiche.³⁵

Tabella 3-5. Reazione di Michael asimmetrica tra aldeidi alifatiche e il nitrostirene catalizzata da **33**.^(a)



linea	aldeide	t (h)	ciclo	resa ^(b)	Syn/Anti ^(c)	ee ^(d) (%)
1		24	1	96	92/8	84
2		24	2	78	93/7	84
3		72	3	-	-	-
4		24	1	33	97/3	84
5		24	4 ^(e)	72	77/23	>99
6		72	3 ^(e)	-	-	-
7		24	4 ^(e)	54	92/8	61
8		48	5 ^(f)	64	97/3	60

^(a) Condizioni di Reazione: Propanale (1.5 mmol), nitrostirene (0.5 mmol), catalizzatore (0.025 mmol), acido benzoico (0.025 mmol), diclorometano (250 μ l), acqua (100 μ l), temperatura ambiente. ^(b) Rese isolate. ^(c) Determinati mediante ¹H NMR del prodotto grezzo. ^(d) Determinati mediante HPLC impiegando una fase stazionaria chirale. ^(e) Catalizzatore rigenerato con HCOOH (200 μ l), per 2.5 h per due volte. ^(f) Catalizzatore rigenerato tre volte.

3.3-Conclusioni

Riassumendo, sono state preparate le versioni supportate covalentemente su resina polistirenica di tre diversi organocatalizzatori ad alto potenziale sintetico, cioè di composti capaci di promuovere

più processi chimici. Sono stati supportati il catalizzatore di Jørgensen (diarilprolinolo TMS O-protetto), quello di MacMillan (imidazolidinone) ed il prolilprolinolo. I primi due sono stati impiegati nella reazione di α -selenilazione asimmetrica e, sebbene il primo funziona molto peggio della sua versione non supportata, il secondo sembra essere più promettente. In ogni caso ulteriori studi sono richiesti.

Infine, il prolilprolinolo supportato ha dato ottimi risultati: infatti non solo ha funzionato come catalizzatore per la reazione di Michael asimmetrica tra aldeidi alifatiche e nitrostirene, ma in alcuni casi ha permesso di ottenere risultati migliori di quelli riportati con il catalizzatore in fase omogenea. Anche in questo caso lo studio andrà completato esplorando approfonditamente la applicabilità di tale materiale anche in altre reazioni.

3.4-Parte Sperimentale

Generale

Gli spettri ¹H NMR e ¹³C NMR in soluzione sono stati registrati con uno spettrometro Bruker AC-E series 300 MHz usando CDCl₃ o DMSO-*d*₆ come solventi. Gli spettri ¹³C{H} CP-MAS allo stato solido sono stati registrati con uno spettrometro Bruker AV 400, 400 MHz con i campioni impaccati in rotori di zirconia a 13 kHz. Gli spettri FT-IR sono stati registrati con uno spettrofotometro infrarosso Nicolet 710 o Shimadzu FTIR 8300. Il potere ottico rotatorio è stato misurato con un polarimetro Jasco P1010. Il contenuto in C, H e N è stato determinato per analisi della combustione impiegando un analizzatore elementare Fisons EA 1108. Le reazioni di idrogenolisi sono state fatte usando un apparato Parr.

Per la cromatografia su colonna è stato adoperato il gel di silice Macherey-Nagel (0.063-0.4 mm). Per etere di petrolio si intende la frazione di idrocarburi saturi che bolle tra i 40 e 60 °C.

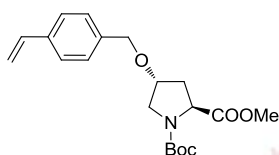
I punti di fusione sono stati determinati con uno strumento Kofler e non sono corretti. Le analisi HPLC chirale sono state condotte utilizzando un apparato Shimadzu LC-10AD fornito di rivelatore UV SPD-10A e di colonne chirali Daicel (AS-H, AD-H, OD-H) usando esano/2-propanolo come eluente.

Procedura generale per la sintesi dei derivati stirenici degli organocatalizzatori

Una soluzione di precursore **17** o **26** (2.0 mmol) in THF (10 mL) si aggiunge goccia a goccia, sotto argon, ad una sospensione di NaH (dispersione in olio minerale al 60%, 2.4 mmol) in THF anidro (5 mL) a 0 °C. La miscela si mette ad agitare a temperatura ambiente e dopo 1 ora si aggiungono il 18-corona-6 (0.2 mmol) e il 4-clorometilstirene

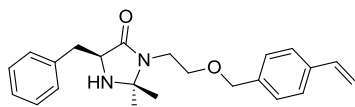
(90%, 2.2 mmol). La miscela si lascia agitare a temperatura ambiente per un'altra ora e poi si sposta in un bagno ad olio a 50 °C per 20 ore. Dopo aver lasciato raffreddare la miscela fino a temperatura ambiente si aggiunge acqua (10 ml) e si estrae con diclorometano. La fase organica si lava con brine, si essicca con Na₂SO₄ anidro e si concentra a pressione ridotta. Il residuo si purifica mediante cromatografia su colonna con gel di silice utilizzando come eluente una miscela di acetato di etile-etero di petrolio (1:6 per **19**; 3:1 per **27**).

Composto 19:



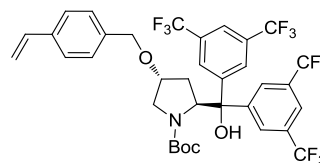
Olio giallo (91%). $[\alpha]_D^{26} = -83.1$ (c 0.74, CHCl₃). ¹H NMR CDCl₃: $\delta = 1.45$ (s, 9H), 2.05 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.16 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 5.24 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, HHC=CH), 5.74 (d, *J*=17.6 Hz, 1H, HHC=CH), 6.70 (dd, *J*=10.8 e 17.6 Hz, 1H, HHC=CH), 7.25 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=8.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): (due rotameri): $\delta = 174.0, 173.7, 154.1, 137.7, 137.6, 137.4, 128.3, 128.1, 126.7, 126.6, 114.4, 114.2, 80.6, 80.4, 76.4, 76.1, 71.3, 71.2, 70.9, 70.8, 58.4, 58.1, 58.0, 52.6, 58.4, 58.1, 58.0, 52.6, 52.4, 52.3, 51.7, 51.6, 37.1, 36.5, 36.0, 35.4, 28.8, 28.7, 28.6$. IR (nujol) ν_{\max} 1674, 1418 cm⁻¹. C₂₀H₂₇NO₅ (361.19): calcolato C 66.46, H 7.53, N 3.88; trovato C 66.51, H 7.50, N 3.93.

Composto 27:



Olio giallino (74%). $[\alpha]_D^{27} = -64.9$ (c 0.88, CHCl₃). ¹H NMR CDCl₃: $\delta = 1.11$ (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.42-3.57 (m, 3H), 3.74 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.19 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, HHC=CH), 5.71 (d, *J*=17.6 Hz, 1H, HHC=CH), 6.67 (dd, *J*=10.8 e 17.6 Hz, 1H, HHC=CH), 7.10-7.29 (m, 7H), 7.34 (d, *J*=8.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 175.4, 138.8, 138.2, 138.1, 137.7, 130.8, 129.7, 129.0, 128.0, 127.4, 115.0, 74.5, 74.0, 69.2, 60.0, 41.6, 38.2, 28.2, 27.7. IR (nujol) ν_{\max} 2926, 2854, 1725, 1585, 1498, 1408, 1296, 1192, 1123 cm⁻¹. C₂₃H₂₈N₂O₂ (364.22): calcolato C 75.79, H 7.74, N 7.69; trovato C 75.85, H 7.69, N 7.70.

Sintesi del composto 22:

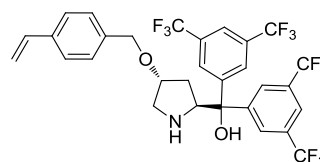


A 10 ml di una sospensione di 450 mg di magnesio in trucioli (19.0 mmol) in 10 ml di THF anidro si aggiungono 500 mg di 3,5-bis(trifluorometil)bromo-benzene (1.7 mmol) in 2 ml di THF ed un granellino di iodio. Una volta che si decolora la soluzione, indice che la reazione è iniziata, si aggiungono per 3 ore altri 4.5 g di bromuro (15.7 mmol) disciolti in 30 ml di THF. Quindi si aggiungono 2.36g di **19** disciolti in 10 ml di THF e si lascia a riflusso per 3 ore trascorse le quali la reazione viene bloccata aggiungendo una soluzione acquosa satura di NH₄Cl. Si estrae tre volte con diclorometano, si si essicca con Na₂SO₄ anidro e si concentra a pressione ridotta. Il residuo si purifica mediante cromatografia su colonna con gel di silice utilizzando come eluente una miscela di acetato di etile-etero di petrolio 1:15.

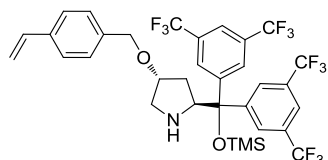
Olio giallino (68%). $[\alpha]_D^{25} = -67.8$ (c 0.54, CHCl₃). ¹H NMR CDCl₃: $\delta = 1.25$ (s, 9H), 1.75 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.73 (dd, *J*= 4.3 e 8.3 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.62 (d, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.85 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.15 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 5.66 (d, 17.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J*=11.0 e 17.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.66-7.77 (m, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): (due rotameri): $\delta = 158.1, 146.8, 145.6, 137.85, 137.1, 136.7, 132.8, 132.4, 132.0, 131.9, 131.5, 128.2, 128.0, 127.8, 126.8, 125.4, 125.3, 122.4, 122.2, 121.8, 121.7, 114.5, 82.6, 80.8, 71.2, 66.4, 60.8, 53.6, 37.4, 28.4$. IR (nujol) ν_{\max} 3321, 2965, 1585, 1491, 1404, 1201, 1176 cm⁻¹. C₃₅H₃₁F₁₂NO₄ (757.21): calcolato C 55.49, H 4.12, N 1.85; trovato C 55.40, H 4.07, N 1.90.

Sintesi del composto 23:

Il derivato **22** (800 mg, 1.06 mmol) si raffredda a 0 °C e si aggiunge acido formico (4 ml, 10.6 mmol) e diclorometano (2 ml). Dopo 20 ore a temperatura si neutralizza con NaHCO₃, si aggiunge acqua e si estrae con diclorometano. Le fasi organiche vengono essiccate con Na₂SO₄ anidro e si concentra a pressione ridotta. Il residuo si purifica mediante cromatografia su colonna con gel di silice utilizzando come eluente una miscela di acetato di etile-etero di petrolio 1:3.



Olio trasparente (91%). $[\alpha]^{25}_D = -91.1$ (c 0.44, CHCl_3). $^1\text{H NMR CDCl}_3$: $\delta = 1.58$ (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.54 (t, 1H), 5.14 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, 17.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, $J=11.0$ e 17.6 Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.97 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): (due rotameri): $\delta = 149.4, 146.4, 137.8, 137.7, 136.8, 133.2, 133.0, 132.8, 132.5, 132.3, 132.1, 131.9, 131.6, 129.0, 128.4, 126.8, 126.6, 126.0, 125.4, 122.0, 121.9, 121.8, 118.2, 114.5, 71.2, 63.7, 53.0, 33.8$. IR (nujol) ν_{max} 3325, 2960, 1580, 1493, 1404, 1201, 1176 cm^{-1} . $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{F}_{12}\text{NO}_2$ (657,15): calcolato C 54.80, H 3.53, N 2.13; trovato C 54.90, H 3.50, N 2.04.



Ad una miscela del diarilprolinolo ottenuto precedentemente (1.12 g, 1.7 mmol) e di trietilammia (0.31 ml, 2.2 mmol) in 15 ml di diclorometano a 0 °C si aggiunge il triflato di trimetilsilile (0.41 ml, 2.2 mmol) e si lascia che raggiunga temperatura ambiente. Dopo altre 2 ore la reazione si blocca aggiungendo acqua e si estrae con diclorometano. Le fasi organiche vengono essiccate con Na_2SO_4 anidro e concentrate a pressione ridotta. Il residuo si purifica mediante cromatografia su colonna con gel di silice utilizzando come eluente una miscela di acetato di etile-etero di petrolio 1:5.

Olio giallo chiaro (81%). $[\alpha]^{25}_D = -36.9$ (c 0.61, CHCl_3). $^1\text{H NMR CDCl}_3$: $\delta = 1.51$ (m, 1H), 2.02 (dd, 1H), 2.32 (dd, $J = 3.7$ e 12.4 Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.58 (t, 1H), 5.32 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.83 (d, 17.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 11.0$ e 17.6 Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.91 (s, 2H), 8.10 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): (due rotameri): $\delta = 148.5, 146.4, 137.9, 137.6, 136.8, 132.3, 131.8, 131.5, 131.4, 131.0, 130.6, 129.1, 129.0, 128.6, 128.4, 126.8, 125.5, 125.3, 122.2, 121.9, 121.7, 114.4, 82.6, 79.6, 71.0, 63.3, 53.0, 34.8, 2.2$. IR (nujol) ν_{max} 3354, 3091, 2956, 1715, 1624, 1513, 1372, 1093, 877 cm^{-1} . $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{F}_{12}\text{NO}_2\text{Si}$ (729,19): calcolato C 54.32, H 4.28, N 1.92; trovato C 54.20, H 4.25, N 2.02.

Procedura generale per l'ancoraggio dei precursori catalitici sulla resina

Ad una soluzione del precursore (5.0 mmol) in toluene (20 mL) si aggiunge AIBN (0.016 g, 0.10 mmol) e mercaptometil-polistirene (polimero reticolato con 1% di DVB in granuli sferici; dimensioni dei granuli 100-200 mesh; carico 2.5 mmol/g di gruppi SH) (0,64 g, 1.6 mmol). La miscela si degasa e

si lascia ad agitare a 110 °C sotto atmosfera inerte per tutta la notte. Quindi la resina si filtra su setto poroso e si lava con toluene, acetonitrile, metanolo ed etere dietilico. Dopo una notte in stufa a 60 °C, il carico viene determinato per differenza dall'aumento in peso della resina dalla resina di partenza.

Procedura generale per la reazione di α -selenilazione asimmetrica

Ad una miscela di propanale (0.4 mmol) e *N*-selenofeniltalimmide (132 mg, 0.6 mmol) in 0.8 ml di solvente si aggiunge il catalizzatore (0.04 mmol). La miscela di reazione si mette ad agitare a temperatura ambiente per il tempo indicato. Successivamente, la miscela di reazione si filtra ed il catalizzatore si lava con diclorometano ed acetato di etile. Il filtrato è stato posto ad evaporare a pressione ridotta ed il residuo si purifica su gel di silice utilizzando come eluente miscela di etere di petrolio ed acetato di etile. Il prodotto di α -selenilazione è noto e mostra dati spettroscopici in accordo con le loro strutture. L'eccesso enantiomerico è stato determinato mediante analisi HPLC impiegando una colonna con fase stazionaria chirale Chiralpak AD-H (80/20 esano/*i*-PrOH; flusso 0.75 mL/min; $\lambda = 214, 254$ nm).²⁵

Procedura generale per la reazione di α -selenilazione asimmetrica

In una fialetta vengono aggiunti nitrostirene (75 mg, 0.5 mmol), acido benzoico (3,4 mg, 0.025 mmol), il catalizzatore **33** (24 mg, 0.025 mmol) ed il solvente. La miscela si lascia ad agitare meccanicamente per 20 minuti. Trascorso tale tempo si aggiunge l'aldeide (1,5 mmol) e la miscela di reazione si lascia ad agitare per il tempo indicato. Quindi si filtra sotto vuoto su setto poroso e la resina si lava con acetato di etile ed etere dietilico. Il filtrato si evapora a pressione ridotta ed il residuo si purifica su gel di silice utilizzando come eluente miscela di etere di petrolio ed acetato di etile. La resina viene posta ad asciugare in stufa per un'ora e viene quindi riutilizzata per altri cicli di reazione. Tutti gli addotti di Michael sono prodotti noti in letteratura ed i relativi dati analitici e spettroscopici sono in accordo con le loro strutture. La configurazione dei prodotti è stata assegnata per comparazione con i dati di letteratura.^{30,31}

3.5-Bibliografia

1. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
2. K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
3. (a) M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401-3429; (b) F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367-1390.
4. K. Saktivel, W. Nots, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260-5267.
5. (a) M. Gruttadauria, S. Riela, P. Lo Meo, F. D'Anna, R. Noto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6113-6116; (b) M. Gruttadauria, S. Riela, C. Aprile, P. L. Meo, F. D'Anna, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 82-92.
6. S. Luo, J. Li, L. Zhang, H. Xu, J.-P. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1273-1281.
7. (a) S. Luo, J. Li, H. Xu, L. Zhang, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3675-3678; (b) J. Li, Hu, S.; Luo, S.; Cheng, J.-P., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 132-140.
8. J. Li, S. Z. Luo, J. P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1747-1750.
9. J. Li, X. Li, P. Zhou, L. Zhang, S. Luo, J.-P. Cheng, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4486-4493.
10. T. Mitsudome, K. Nose, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5464-5466.
11. (a) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666-1688; (b) A. F. Trindade, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 418-514.
12. (a) E. Bellis, G. Kokotos, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *241*, 166-174; (b) J. Kofoed, T. Darbre, J.-L. Reymond, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3268-3281.
13. T. Kehat, M. Portnoy, *Chem. Commun.* **2007**, 2823-2825.
14. (a) F. Giacalone, M. Gruttadauria, A. Mossuto Marculescu, R. Noto, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 255-259; (b) M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, P. Lo Meo, S. Riela, R. Noto, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4688-4698; (c) D. Font, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653-4655; (d) T. E. Kristensen, K. Vestli, K. A. Fredriksen, F. K. Hansen, T. Hansen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2968-2971.
15. (a) M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1397-1405; (b) M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, A. M. P. Salvo, R. Noto, *ARKIVOC* **2009**, *viii*, 5-15.
16. S. H. Youk, S. H. Oh, H. S. Rho, J. E. Lee, J. W. Lee, C. E. Song, *Chem. Commun.* **2009**, 2220-2222.
17. M. C. Varela, S. M. Dixon, K. S. Lam, N. E. Schore, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10087-10090.
18. P. M. Pihko, A. M. P. Koskinen, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 941-945.
19. Y. Zhang, L. Zhao, S. S. Lee, J. Y. Ying, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2027-2032.
20. Y. M. Song, J. S. Choi, J. W. Yang, H. Han, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12051-12057.
21. O. Gleeson, R. Tekoriute, Y. K. Gun'ko, S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5669-5673.
22. A. V. Malkov, M. Figlus, G. Cooke, S. T. Caldwell, M. R. Prestly, G. Rabani, P. Kocovský, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1878-1883.
23. (a) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189; (b) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichchim. Acta* **2006**, *39*, 79-87.
24. A. Dondoni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8995-8997.
25. M. Tiecco, A. Carlone, S. Sternativo, F. Marini, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6882-6885.
26. (a) C. Röben, M. Stasiak, B. Janza, A. Greiner, J. H. Wendorff, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 2163-2168; (b) E. Alza, M. A. Pericàs, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3051-3056; (c) T. E. Kristensen, K. Vestli, M. G. Jakobsen, F. K. Hansen, T. Hansen, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1620-1629.
27. (a) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701-1716; (b) S. S-Mosse, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2007**, 3123-3135; (c) R. Ballini, G. Bosica, M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933-971; (d) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346-353.
28. (a) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660; (b) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304-308; (c) A. Erkkila, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470; (d) S. Mukherjee, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569; (e) *Enantioselective Organocatalysis*, (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
29. O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877-1894.
30. (a) M. Laars, K. Ausmees, T. Kanger, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3772-3775; (b) J. Wu, B. Ni, A. D. Headley, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3354-3356; (c) P. Garcia-Garcia, A. Ladepeche, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4719-4721; (d) Y. Hayashi, T. Itoh, M. Ohkubo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4722-4724; (e) Y. Chi, L. Guo, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5608-5609; (f) S. Zhu, S. Yu, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 545-548.
31. (a) X. Zhang, S. Liu, X. Li, M. Yan, *Chem. Commun.* **2009**, 833-835; (b) Y. Okuyama, M.

Takehita, K. Uwai, C. Kabuto, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 193-197; (c) C. Wang, C. Yu, C. Liu, Y. Peng, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2363-2366; (d) C. Chang, S. Li, R. J. Reddy, K. Chen, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1273-1278; (e) T. Mandal, C. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7714-7717; (f) M. Wiesner, J. D. Revell, S. Tonazzi, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5610-5611; (g) M. Wiesner, J. D. Revell, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1871-1874; (h) Z. Yang, X. Feng, C. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2001-2006.

32. D. Lu, Y. Gong, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 6440-6450.

33. Y. Wang, P. Li, X. Liang, T. Y. Zhang, J. Ye, *Chem. Commun.* **2008**, 1232-1234.

34. I. Fleischer, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 95-99.

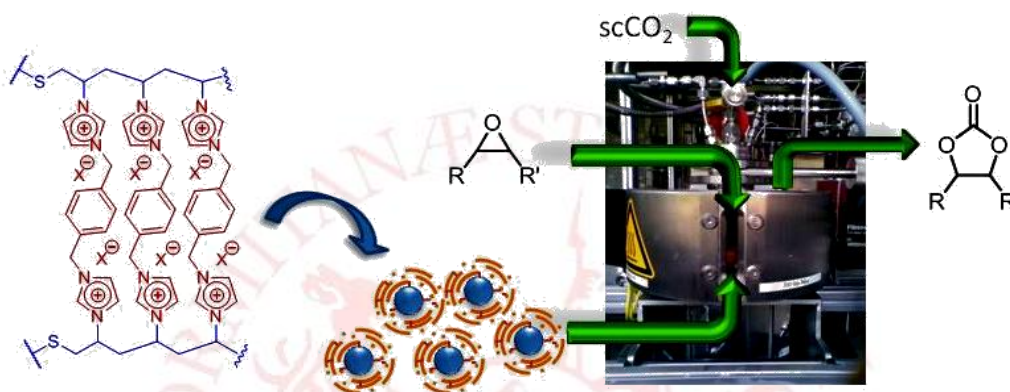
35. J. Alemán, S. Cabrera, E. Maerten, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5520-5523.





Sintesi “high throughput” in fase supercritica di carbonati ciclici da epossidi mediata da nuovi liquidi ionici supportati multistrato

ABSTRACT



Sono stati preparati otto nuovi catalizzatori basati sul nuovo concetto di fase liquido ionico multistrato supportato covalentemente (mlc-SILP). I materiali sono stati ottenuti ancorando i sali di imidazolio, ottenuti quantitativamente, a tre supporti differenti attraverso reazioni di accoppiamento tiolo-ene. I catalizzatori sono stati impiegati per promuovere la reazione di cicloaddizione del diossido di carbonio agli epossidi per dare carbonati ciclici in condizioni supercritiche. Per fare ciò è stato impiegato per la prima volta un reattore “high throughput” capace di condurre ed analizzare 24 reazioni contemporaneamente ed alle stesse identiche condizioni. Tra i materiali preparati, i bromuri supportati su silice amorfa o su silice mesostrutturata SBA-15 sono risultati i più attivi, e quest'ultimo catalizzatore ha mostrato una produttività, in termini di grammi di prodotto forniti per grammo di catalizzatore, più del doppio rispetto a materiali analoghi riportati in letteratura. Infine uno dei catalizzatori è stato recuperato e riusato per 4 cicli senza perdita di attività.

4.1-Introduzione

Lo sviluppo di nuovi catalizzatori estremamente attivi nella sintesi di prodotti utili a partire da fonti rinnovabili sta suscitando un forte interesse soprattutto nel campo della chimica sostenibile. Al riguardo, la fissazione chimica dell'anidride carbonica è un argomento che sta attraendo l'interesse dei chimici in quanto da al contempo la possibilità di riciclare il gas serra CO₂, convertendolo in prodotti ad alto valore aggiunto. In tal senso, i carbonati ciclici, preparati per reazione tra CO₂ ed epossidi, rappresentano una classe di composti molto interessante che ha trovato applicazione in vari campi come solventi aprotici polari, elettroliti per batterie, fonti reattive per la sintesi di polimeri e come precursori nell'industria farmaceutica.¹ Inoltre, l'uso di biossido di carbonio come materia prima attrae molto non solo per il fatto che usandolo si

contribuisce alla riduzione dell'effetto dell'emissione di questo gas serra ma anche perché esso è prodotto massivamente dalla combustione dei carburanti e rappresenta una fonte di carbonio facilmente disponibile, abbondante, economica e rinnovabile.

Di recente, dei liquidi ionici supportati strutturalmente semplici aventi alogenuri come controione sono stati impiegati con successo come catalizzatori per la fissazione chimica del biossido di carbonio.² Il meccanismo della reazione coinvolge l'apertura dell'anello ossirano catalizzata dall'alogeno, seguita dall'inserimento della CO₂ e conseguente formazione del carbonato ciclico (Schema 4-1).^{1a,3} Normalmente queste reazioni vengono condotte in condizioni di CO₂ supercritica (scCO₂) dato che la scCO₂ serve sia come reattivo che come solvente in quanto essa presenta un alto potere solvente verso molti epossidi.⁴

Per fare ciò è stato scelto un approccio semplice che prevede l'uso finale di un accoppiamento tiolo-ene,⁸ cioè l'addizione di un gruppo SH su di un doppio legame con meccanismo radicalico, per agganciare covalentemente dei sali di bis-vinylimidazolio al supporto. Nella fattispecie, sono stati dapprima sintetizzati due sintoni ottenuti per reazione del viniimidazolo (**1**) con α,α' -dialo-*p*-xilene (**2a-b**), come mostrato nello Schema 4-2. In questa maniera i sali di bis-imidazolio **3a** e **3b**, nei quali varia l'alogeno, cloro o bromo, sono stati ottenuti con rese quantitative e sono stati prontamente ancorati su dei supporti solidi. Come supporto sono stati presi in esame tre diversi materiali di partenza: un gel di silice amorfo modificato con dei gruppi mercatopropilici (**4a**); una silice nanostrutturata SBA-15 modificata anch'essa con gruppi mercatopropilici (**4b**); ed una resina polistirenica reticolata commerciale funzionalizzata con gruppi mercaptometilici (**4c**). Le silici **4a** e **4b** sono state preparate a partire dai rispettivi gel di silice non modificati per reazione con il (3-mercaptopropil)trimetossisilano in toluene a reflusso ed hanno rispettivamente un carico di 1.1 e 1.5 mmol/g. La resina commerciale ha invece un carico di 2.2 mmol/g.

L'ancoraggio dei sali di imidazolio **3a-b** è stato compiuto in etanolo deossigenato a 78 °C in presenza di azo-bis-isobutirronitrile (AIBN) come iniziatore radicalico. Con lo scopo di verificare se il tipo di agitazione influenza la morfologia del materiale finale, per alcuni catalizzatori è stata impiegata sia l'agitazione con ancorotta magnetica che quella meccanica, eseguita con un agitatore a paletta. I sali **3a-b** sono stati usati in eccesso rispetto ai gruppi SH, 3.62 equivalenti, che corrispondono a 7.24 equivalenti di gruppi vinilici rispetto ai tioli. C'è da notare che la solubilità dei due sali in etanolo è differente, e gli accoppiamenti tiolo-ene sono stati compiuti impiegando diverse concentrazioni molari. Il cloruro **3a**, più solubile, è stato usato in concentrazione 200 mM o maggiore (400 mM), mentre il bromuro **3b** è stato impiegato 130 mM, vista la sua bassa solubilità. A questa concentrazione infatti **3b** è risultato solubile a 78 °C mentre si è sciolto solo scarsamente a temperatura ambiente. Soluzioni più diluite non hanno dato luogo all'ancoraggio del sale al supporto. Ciò è stato più palese nel caso del polistirene (**4c**) come supporto: il cloruro **3a** si è ancorato bene quando in soluzione 400 mM, ma non si è ancorato affatto quando usato alla stessa concentrazione del bromuro (130 mM).

Una volta effettuata la reazione di accoppiamento, i sali **3a-b** sono stati ancorati pressoché quantitativamente sulla superficie dei supporti **4a-c** per dare i corrispondenti materiali mic-SILP. Le analisi elementari hanno altresì

confermato l'alto carico dei sali di imidazolio e, considerandone l'eccesso impiegato rispetto ai gruppi SH, si può ragionevolmente parlare di fase liquido ionico multistrato covalentemente ancorata su di un supporto. In Tabella 4-1 sono riassunte le caratteristiche dei materiali ottenute e del loro carico catalitico.

Tabella 4-1. Riepilogo dei materiali preparati e del loro carico catalitico

catal.	supporto	sale	cond. ^a	[3a] o [3b] (mM)	carico (mmol/g)	carico X (mmol/g)
5a	am-SiO ₂	3a	A	200	1.61	3.23
5b	am-SiO ₂	3b	A	130	1.40	2.79
5c	am-SiO ₂	3b	B	130	1.41	2.82
6a	SBA-15	3a	A	200	1.60	3.20
6b	SBA-15	3a	B	200	1.61	3.11
6c	SBA-15	3b	B	130	1.44	2.87
7a	PS-SH	3a	A	400	1.70	3.40
7b	PS-SH	3b	A	130	1.60	3.20

[a] A: agitazione magnetica; B: agitazione meccanica.

I materiali **5-7** così ottenuti sono stati anche caratterizzati mediante spettroscopia ¹³C NMR allo stato solido, la quale inequivocabilmente conferma l'avvenuto ancoraggio dei sali di imidazolio sui supporti. La scomparsa del segnale dei protoni del doppio legame H_α a 110 ppm, come da test HMQC e ¹³C NMR allo stato solido, rivela che i doppi legami presenti nel precursore organico hanno reagito completamente per formare un polimero supportato altamente reticolato. Lo spettro ¹³C NMR del bromuro supportato mediante agitazione meccanica su silice SBA-15, **6c**, mostra segnali analoghi a quelli del bromuro di partenza **3b**, ma con l'eccezione della mancanza dei segnali dei protoni olefinici H_α (Figura 4-1).

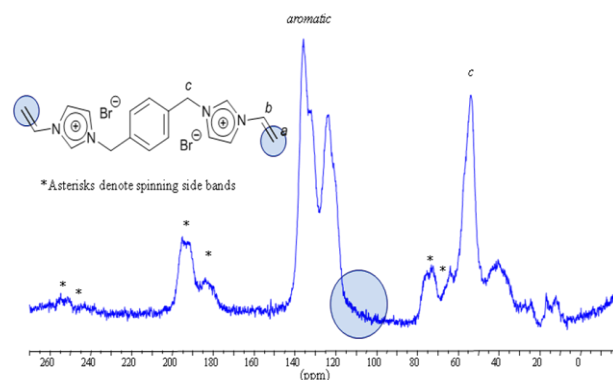


Figura 4-1. Spettro ¹³C NMR allo stato solido registrato per il catalizzatore **6c**.

Questi risultati provano dunque la completa reazione di addizione dei doppi legami, che avviene sia ai gruppi tiolici dei supporti che al livello dei vari gruppi vinilici per reazione di auto-addizione radicalica (polimerizzazione), ma indicano altresì che la struttura dei sali di partenza viene mantenuta dopo il processo di ancoraggio. In Figura 4-2 si riportano le possibili strutture di due diversi domini che possibilmente si formano nei materiali in esame, che molto verosimilmente saranno costituiti da entrambi i domini in maniera più o meno alternata. Ovviamente queste sono solo delle rappresentazioni visive dato che natura altamente reticolata dei derivati mlc-SILP ottenuti non ne permette una più esatta caratterizzazione strutturale.

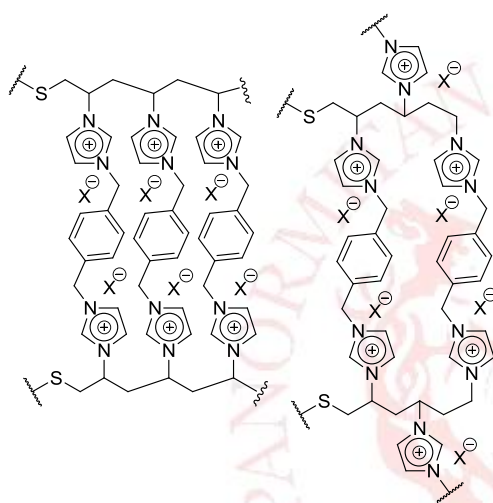


Figura 4-2. Possibili domini presenti nei materiali preparati.

Le proprietà morfologiche dei materiali mlc-SILP ottenuti, in termini di area superficiale specifica (ricavate tramite in metodo di fisorbimento di azoto a 77 K e calcolata tramite il metodo BET), distribuzione media dei pori (calcolata dal tratto di adsorbimento) tramite il metodo BJH ed il volume dei pori cumulativo, sono state determinate mediante misure di adsorbimento/desorbimento di N_2 e si trovano raccolte in Tabella 4-2.

Dai dati ricavati si nota subito come entrambe le silici di partenza non funzionalizzate (**linee 1 e 5**) mostrano alte aree superficiali ($750 \text{ m}^2/\text{g}$ per la silice amorfa e $735 \text{ m}^2/\text{g}$ per quella SBA-15) che diminuiscono significativamente dopo la funzionalizzazione a circa $120 \text{ m}^2/\text{g}$ per le amorfie **5a-c** e meno di $80 \text{ m}^2/\text{g}$ per le silici mesoporose SBA-15 **6a-c**. Contemporaneamente si verifica una diminuzione sensibile nella distribuzione dei pori ma drastica nel caso del volume cumulativo, che suggerisce che i sali di imidazolio ricoprono l'area superficiale ed i pori degli ossidi di silicio **4a-c**.

Tabella 4-2. Proprietà morfologiche dei materiali mlc-SILP ottenuti

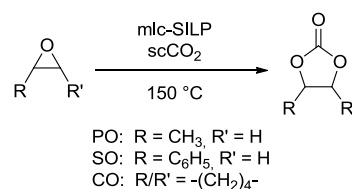
linea	mlc-SILP	BET ^a (m^2/g)	Distribuzione media dei pori ^b (nm)	Volume pori cumulativo (cm^3/g)
1 ^c	-	750	5.5	0.68
2	5a	112	5.0	0.11
3	5b	126	4.9	0.14
4	5c	124	4.8	0.13
5 ^c	-	735	6.8	0.71
6	6a	73	4.4	0.07
7	6b	62	4.4	0.07
8	6c	45	4.4	0.06

[a]: BET: intervallo p/p_0 : 0.05-0.3. [b]: distribuzione media dei pori (metodo BJH) calcolato dal tratto di adsorbimento nell'intervallo p/p_0 : 0.2-0.98. [c] dati relativi alle silici di partenza non ancora funzionalizzate con i gruppi mercaptometilici.

La maggiore decrescita dell'area superficiale specifica dei materiali mlc-SILP basati sulla silice SBA-15 può essere ascritta al maggiore carico in sale di imidazolio e/o alla presenza di un network polimerico più compatto.

4.2.2-Studio della Reattività

Come detto precedentemente, è nota l'attività dei liquidi ionici basati sullo ione imidazolio come catalizzatori per la fissazione dell'anidride carbonica.² Dai materiali qui preparati ci si aspetta che presentino una migliore produttività catalitica (espressa in termini di grammi di prodotto per grammi di catalizzatore) rispetto ai IL-supportati finora riportati, in quanto la loro natura di fase IL a multistrato fornisce un più alto carico di IL per grammo di catalizzatore.



Schema 4-2. Reazione di formazione di carbonati ciclici a partire da epossidi catalizzata da mlc-SILP.

Come punto di partenza è stata studiata la sintesi di carbonati ciclici comparando due serie di catalizzatori eterogenei mlc-SILP: quella con SBA-15 come supporto e quella con la resina polistirenica. Per testare la versatilità dei catalizzatori preparati sono stati impiegati tre differenti epossidi: il propilenossido (PO), epossido alifatico

monosostituito; lo stireneossido (SO) epossido aromatico monosostituito; ed il cicloesenoossido (CO), alifatico e disostituito (Schema 4-2). I catalizzatori sono stati esaminati impiegando per la prima volta un reattore ad alta processività (Figura 4-3) progettato e costruito per lavorare in condizioni supercritiche e, conseguentemente, per la prima volta la strategia *high throughput* è stata usata per la sintesi di carbonati ciclici. I vantaggi di questa tecnica sono ovvi e tra i vari si possono annoverare l'alta riproducibilità degli esperimenti condotti per reazioni simultanee, nelle stesse condizioni ed in reattori equivalenti, la comparazione rapida ed efficiente dei campioni impiegando procedure completamente automatizzate. L'impiego di un reattore ad alta processività permette un rapido screening di tutte le serie di catalizzatori ed il loro confronto diretto. Tutto ciò è particolarmente importante quando si lavora con sistemi sotto pressione ad alte temperature, per i quali questo impianto garantisce che pressurizzazione, reazione e depressurizzazione avvengano esattamente alle stesse condizioni per tutti i campioni di uno stesso esperimento, permettendo così una comparazione significativa dei risultati.



Reattore a 24 blocchi paralleli

Figura 4-3. Fotografia del reattore high throughput con il particolare del blocco con 24 alloggiamenti/reattore (in basso).

Il reattore a 24 blocchi paralleli consiste di 24 reattori singoli progettati per operare con contenitori di vetro o di teflon rimovibili dagli

alloggiamenti per facilitare la lavorazione delle reazioni o per separare il catalizzatore. In Figura 4-3 è possibile vedere una foto complessiva del reattore *high throughput* con il particolare del reattore a 24 blocchi. Nella parte sperimentale è fornita una descrizione più dettagliata del sistema impiegato.

L'attività catalitica delle due serie di catalizzatori mlc-SILP è stata comparata compiendo le reazioni a 100 bar e 150 °C per 3 ore in un reattore *high throughput* (ad alta processività) dotato di 24 autoclavi parallele usando il catalizzatore al 1% in moli (rispetto all'alogeno). Dopo la reazione i campioni sono stati centrifugati ed il liquido surnatante è stato separato dal catalizzatore solido, diluito con toluene e analizzato con un gascromatografo *high throughput*. Il tempo di analisi per ogni campione è stato di soli 2.25 minuti grazie al sistema di riscaldamento-raffreddamento rapido della colonna (Ultra-Fast Module).

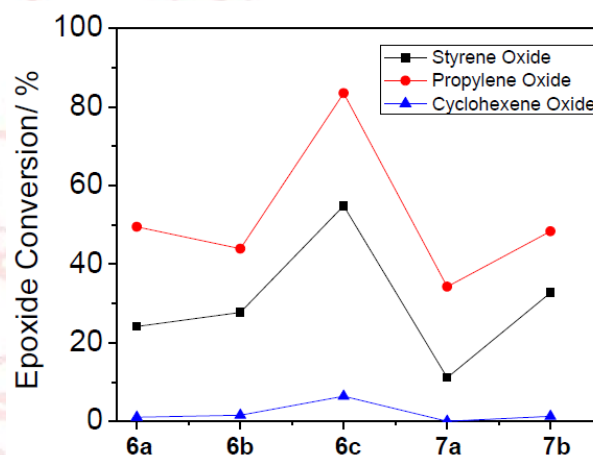
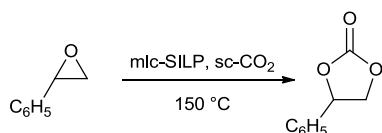


Figura 4-4. Conversione degli epossidi in carbonati ciclici catalizzate da **6a-c** e da **7a-b**.

In Figura 4-4 ed in Tabella 4-3 sono raccolti i risultati ottenuti con i catalizzatori mlc-SILP basati su SBA-15 e polistirene. I catalizzatori mostrano andamenti dell'attività simili con tutti e tre i substrati, anche se mlc-SILP **6c** è quello che fornisce sempre le conversioni maggiori. Come prevedibile dal meccanismo di reazione accettato,² i sali di imidazolio supportati che hanno il bromuro come controione danno una più alta conversione degli epossidi rispetto agli analoghi materiali aventi lo ione cloruro. Comparando i dati di conversione tra **6a** e **6b** nei quali il cloruro del bis-vinilimidazolio è stato ancorato rispettivamente mediante agitazione magnetica o meccanica (linee 4 e 5 in Tabella 4-3), si vede che la differenza tra i due è minore del 4% e dà una conferma sul fatto che il metodo di ancoraggio del frammento organico non influisce sulla attività catalitica.

Tabella 4-3. Conversione degli epossidi in carbonati ciclici catalizzate da **6a-c** e da **7a-b**.



linea	mlc-SILP	epossido					
		SO		PO		CO	
		X (%)	S (%)	X (%)	S (%)	X (%)	S (%)
1	PS-Cl-A (7a)	11	> 99	34	89	0.0	> 99
2	PS-Br-A (7b)	33	> 99	48	92	1.3	> 99
3	SBA-15-Cl-A (6a)	24	> 99	49	92	1.1	> 99
4	SBA-15-Cl-B (6b)	28	> 99	44	91	1.6	> 99
5	SBA-15-Br-B (6c)	55	> 99	84	95	6.4	> 99
6	SiO ₂ -Cl-A (5a)	28	> 99	-	-	-	-
7	SiO ₂ -Br-A (5b)	51	> 99	-	-	-	-
8	SiO ₂ -Br-B (5c)	47	> 99	-	-	-	-

^a condizioni di reazione: epossido (45.8 mmol), catalizzatore (1% in moli), CO₂ (100 bar), 150 °C, 3h.

Come è possibile vedere chiaramente dalla Figura 4-4, nelle condizioni impiegate, la reazione condotta con propilenossido fornisce le più alte rese in carbonato ciclico. Analizzando i catalizzatori aventi stesso controione (Br⁻) ma supporto differente, si evince che la matrice silicea è quella che fornisce sempre migliori prestazioni rispetto al supporto polistirenico. Ciò è probabilmente dovuto al numero minore di strati di liquido ionico che si formano sulla più estesa superficie delle silici. Infatti la resina polistirenica, che ha una superficie inferiore al limite di rivelabilità della tecnica BET impiegata (< 10 m²/g), ha un contenuto in IL paragonabile a quello delle silici. Ciò fa sì che si formino sulla sua superficie un numero elevato di strati (Figura 4-5) dei quali quelli più interni al momento della reazione non sono disponibili alla catalisi, diminuendo di fatto il carico catalitico effettivo.

È Interessante notare come tutti i catalizzatori studiati presentino un'altissima selettività (>99%) verso la formazione dei carbonati ciclici. Solo nel caso del propilenossido come substrato si registra una minore selettività, vicina al 90% (Tabella 4-3), che può essere attribuita alla sua altissima tendenza a dare luogo a reazioni di polimerizzazione. Infatti, da analisi GC-MS su un campione rappresentativo della serie del PO, si evince che i sottoprodotti formati durante la reazione sono costituiti esclusivamente da trimeri e tetrameri del propilenossido. D'altro canto, analisi ¹H NMR di alcuni campioni rappresentativi ottenuti dopo la

rimozione del catalizzatore, escludono categoricamente sia la formazione di polimeri, che non sono visibili alla GC-MS, che la perdita di frammenti di sali di imidazolio dal supporto (*leaching*) durante le reazioni.

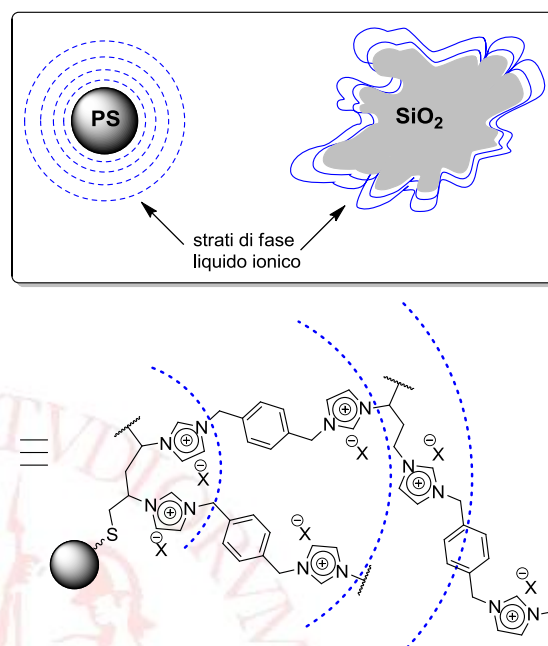


Figura 4-5. Rappresentazione schematica degli strati di liquido ionico sulle superfici della resina e delle silici.

Per meglio comprendere l'influenza della porosità, dell'area superficiale e dell'ordine a largo raggio, tipici di solidi come SBA-15, sull'attività catalitica dei sali di imidazolio, sono stati condotti esperimenti analoghi nei quali si è impiegata silice amorfa come supporto al posto del SBA-15 (Tabella 4-3, linee 6-8). Per la comparazione tra **6c** e la nuova serie di campioni è stato usato lo stireneossido come materiale di partenza. Si noti che l'attività del catalizzatore basato sul SBA-15 è solo leggermente più alta di quella del corrispondente materiale basato su silice amorfa. Questo dimostra che avere una alta area superficiale specifica (>700 m²/g) è una caratteristica cruciale per ottenere alti carichi di sale di imidazolio sotto forma di una matrice organica multistrato, che conseguentemente conduce ad un'elevata attività catalitica. La presenza di una mesoporosità ordinata, come nel caso del SBA-15, svolge solo un ruolo secondario sull'attività del sale di imidazolio supportato su di essa. Infatti, probabilmente l'alto carico di materiale organico e la formazione di una matrice polimerica multistrato sia nei pori che attorno ad essi, minimizza di fatto le differenze tra i due solidi inorganici, rendendo la presenza di una mesoporosità ordinata rilevante ma non fondamentale per le prestazioni catalitiche dei materiali. Una volta ancora i dati confermano che

non c'è nessuna influenza della metodologia impiegata per l'ancoraggio della parte organica sull'attività catalitica. Comunque sia, si può tranquillamente affermare che sia quale sia il supporto inorganico esso ha un effetto benefico sulla attività della fase liquido ionico supportata (SILP), dato che con questi supporti i carbonati sono ottenuti con maggiori rese per tutti gli epossidi usati rispetto a quando si usano i materiali ancorati su polistirene.

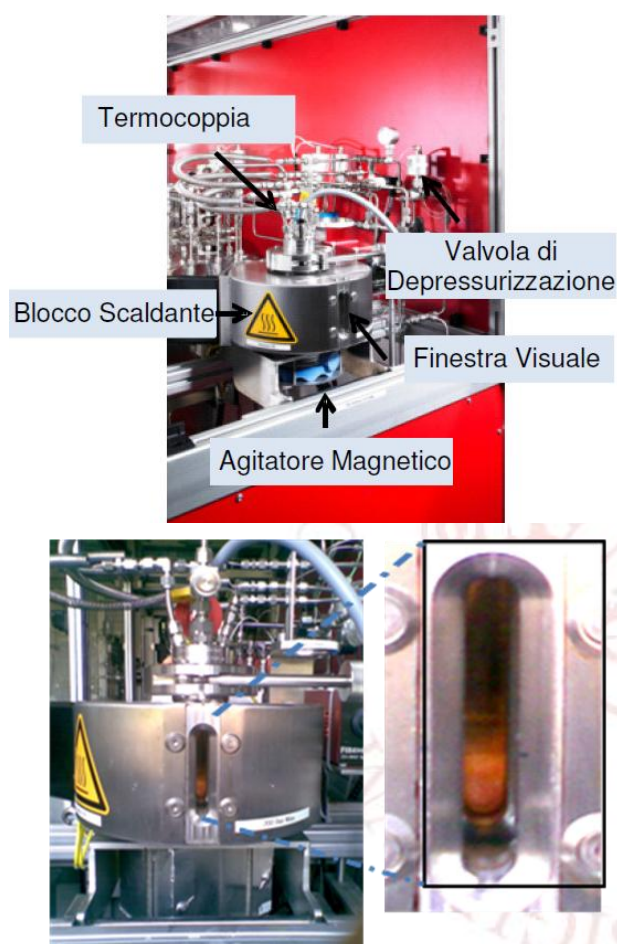


Figura 4-6. Reattore singolo (sopra) con particolare della finestra visiva laterale (sotto)

Riguardo la sintesi dei carbonati ciclici, ci sono diversi fattori che influenzano fortemente il comportamento catalitico dei sali di imidazolio quali la temperatura e la pressione di immissione della CO₂. Studi precedenti condotti variando la pressione della CO₂ mostrano che quando il sale è presente in fase omogenea la conversione degli epossidi aumenta costantemente con la pressione esercitata.² Invece, quando la catalisi è condotta da un IL supportato su un solido inorganico o su una resina organica, si ha che l'attività raggiunge un optimum in funzione della pressione di CO₂ applicata. In tal senso, per meglio comprendere il ruolo della pressione sul nostro sistema, sono stati condotti ulteriori esperimenti a 100 e a 80 bar

mantenendo costante la temperatura a 150 °C. Per questi esperimenti è stato usato un reattore singolo dotato di finestra trasparente, resistente alle alte pressioni, che permette così di seguire visivamente la reazione e le fasi coinvolte in essa (parte alta a destra in Figura 4-3 e Figura 4-6). La reazione tra stireneossido e anidride carbonica è stata tenuta 1h a 150 °C impiegando **6c** come catalizzatore. In Figura 4-6 si trova la foto con i particolari del reattore singolo, incluso un ingrandimento della finestrella laterale dalla quale seguire visivamente la reazione mentre procede.

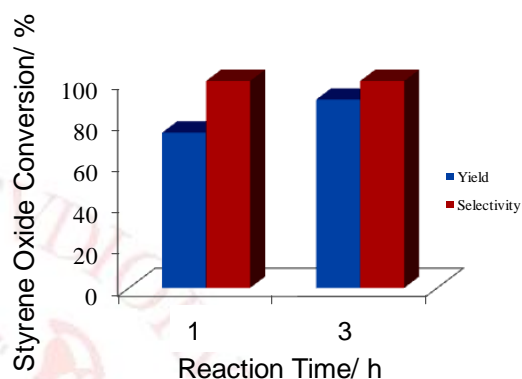


Figura 4-7. Prestazioni del catalizzatore **6c** con stireneossido ad una pressione di CO₂ di 80 bar a 150 °C dopo 1 e 3 h.

In queste condizioni di reazione, dopo 3 ore si ottiene una conversione dello stireneossido quasi quantitativa (90%) (Figura 4-7). Come si evince guardando la parte inferiore della Figura 4-6, nel sistema in esame sono sempre presenti due fasi, anche quando si lavora con CO₂ in condizioni supercritiche: la parte superiore è più ricca in diossido di carbonio, mentre la parte inferiore è ricca in stireneossido. Tenendo conto della struttura del catalizzatore usato, è possibile immaginare che la reazione avvenga nella fase liquido ionico multistrato covalentemente ancorata (Figura 4-8).

L'aumento della pressione della CO₂ sortisce due effetti opposti: nella fase inferiore, e quindi nel mlc-SILP, la concentrazione dell'anidride carbonica aumenta, mentre diminuisce la concentrazione del reattivo organico.² Tuttavia, dato che sia la CO₂ che lo stireneossido sono fondamentali per la formazione del carbonato corrispondente, non deve sorprendere che una resa ottimale possa essere ottenuta solo a certi valori di pressione (che con **6c** è stata di 80 bar) ai quali le concentrazioni dei due reagenti sono ben bilanciate. Ne segue che la pressione ottimale dipende dalla temperatura a cui è sottoposta la reazione, dalla quantità e dalla concentrazione dell'eossido e dal volume del reattore. Questo stesso comportamento era già stato precedentemente descritto.^{2a-f}

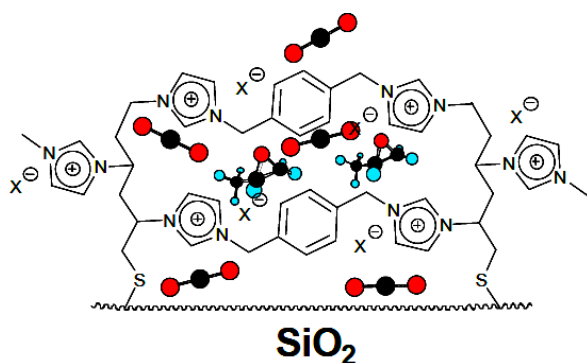


Figura 4-8. Rappresentazione schematica della catalisi sulla superficie del catalizzatore

Il migliore dei catalizzatori preparati, SBA-15 SILP **6c**, mostra un'elevata attività catalitica: dopo solo 1 ora a 80 bar fornisce una buona resa di carbonato (75 %) che raggiunge il 90% dopo 3 ore di reazione, con completa selettività per la formazione del carbonato ciclico. È piuttosto difficile il paragone diretto tra questo materiale ed altri catalizzatori riportati in letteratura a causa delle differenti condizioni di reazione o del differente carico in sale di imidazolio dei vari materiali. Tuttavia è possibile fare una stima della validità del catalizzatore **6c** riferendosi ad altri materiali che abbiano una percentuale di LI simile. In tal senso **6c** raggiunge una migliore produttività (45 g di carbonato di stirene per grammo di catalizzatore e 25 g di propilene carbonato dopo 3 h) rispetto ad altri liquidi ionici supportati riportati in letteratura (per esempio il cloruro di 3-butil-1-vinilimidazolio supportato su una matrice polimerica altamente reticolata fornisce 19 g di carbonato di stirene per grammo dopo 6 h a 60 bar e 110 °C, mentre il tetrafluoroborato di 1-butil-3-metilvinilimidazolio supportato su silice dà fino a 8 g di prodotto per grammo di catalizzatore dopo 4 h a 160 °C e 100 bar).^{2a,b} Questa migliore produttività è una conseguenza diretta del più alto carico di sale di imidazolio e della sua migliore distribuzione sul supporto, che permette di impiegare una minore quantità di solido per condurre una reazione con la percentuale di LI desiderato. La produttività di **6c** è superiore anche di quella ottenuta con altri SILP con carichi simili ma impiegati con una maggiore percentuale molare di LI (come ad esempio il bromuro di 1-(2-idrossietil)imidazolio ancorato su polistirene reticolato con un carico di 3.2 mmol/g che fornisce 31 g di stirene carbonato/g di catalizzatore dopo 6 h a 25 bar e 120 °C).^{2c} In questo caso la maggiore produttività di **6c** è giustificata dal fatto che il network reticolato di LI è ancorato ad un supporto con alta area superficiale. Ciò è determinante per un eventuale impiego industriale del materiale in quanto comporta una diminuzione della quantità di catalizzatore da

impiegare che incide direttamente su un più semplice *work-up* e su minori costi di produzione.

Sebbene l'attività e la selettività per un catalizzatore sono dei parametri di primaria importanza, quando si è in presenza di catalizzatori eterogenei un altro parametro fondamentale per valutarne la bontà e le prestazioni è rappresentato dalla sua stabilità alle condizioni di reazione impiegate. Ciò implica che il materiale selezionato deve poter essere usato in cicli consecutivi senza perdere le proprietà catalitiche e senza che le sue caratteristiche strutturali vengano alterate. A questo proposito sono stati condotti delle prove di riciclo sul catalizzatore più promettente, **6c**, ad una pressione di CO₂ di 80 bar, quella che ha dato le migliori conversioni, per 3 ore a 150 °C. Alla fine di ogni ciclo il catalizzatore è stato recuperato per semplice filtrazione, lavato con toluene ed etanolo e riutilizzato. Le prove di riciclo eseguite sullo stireneossido hanno evidenziato che il catalizzatore è stabile e può essere utilizzato senza nessuna perdita della sua attività catalitica per almeno quattro cicli (Figura 4-9). La caratterizzazione strutturale del catalizzatore eseguita dopo la fine del quarto ciclo ha fornito una conferma ulteriore che sia la morfologia del catalizzatore che il suo contenuto in sale di imidazolio rimangono invariati dopo i test catalitici.

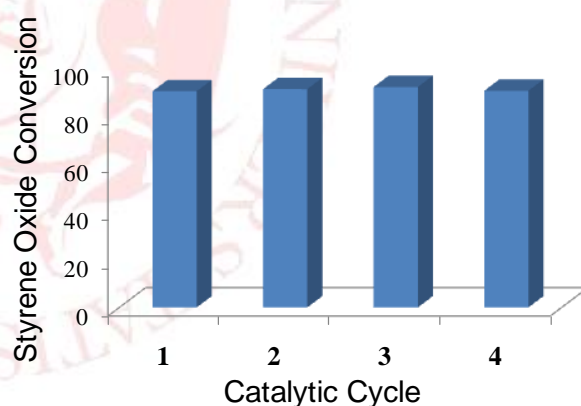


Figura 4-9. Esperimenti di riciclo eseguiti con stireneossido in presenza del catalizzatore **6c**.

4.3-Conclusioni

Riassumendo, è stato sviluppato un nuovo tipo di materiale, che è stato nominato come fase liquido ionico multistrato supportato covalentemente (mlc-SILP). Questi nuovi materiali si preparano facilmente e con semplici passi di reazione ad alta resa, i quali prevedono, in ultima istanza, l'aggancio covalente del sale di imidazolio alla superficie del supporto mediante reazioni di accoppiamento tiolo-ene, che

al contempo porta alla reticolazione del vinilidriverivato, in forte eccesso rispetto ai gruppi SH.

Una volta ottenuti, gli mlc-SILP sono stati impiegati con successo come catalizzatori per la reazione di addizione del diossido di carbonio in condizioni supercritiche agli epossidi per dare carbonati ciclici in un reattore *high throughput* munito di 24 autoclavi parallele. Il migliore dei catalizzatori riportati, **6c**, si è dimostrato un ottimo materiale per la reazione in esame, fornendo una produttività in termini di grammi di prodotto per grammo di catalizzatore più del doppio rispetto a materiali con carico analogo precedentemente riportati.

Inoltre, gli esperimenti di riciclo hanno messo in evidenza che questi materiali sono facilmente recuperabili e riutilizzabili per almeno quattro cicli senza perdere l'attività catalitica né le caratteristiche strutturali.

Il presente studio rappresenta il primo esempio nel quale la strategia ad alta processività viene impiegata nella sintesi di carbonati ciclici. Infine, è importante far risaltare che questi materiali mlc-SILP possono essere ulteriormente sviluppati per altre applicazioni semplicemente cambiando l'anione, il tipo di spaziatore o il tipo di supporto ma anche il rapporto IL/supporto.

Questi materiali possono trovare applicazione come catalizzatori ma anche come supporti per catalizzatori organici o organometallici, sia per reazioni in batch che per costituire letti catalitici per reazioni in flusso continuo. In tal senso ulteriori esperimenti sono attualmente in esame.

4.4-Parte Sperimentale

Generale

Gli spettri ^1H NMR e ^{13}C NMR in soluzione sono stati registrati con uno spettrometro Bruker AC-E series 300 MHz usando CDCl_3 o $\text{DMSO}-d_6$ come solventi. Gli spettri $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ CP-MAS allo stato solido sono stati registrati con uno spettrometro Bruker AV 400, 400 MHz con i campioni impaccati in rotori di zirconia a 13 kHz. Gli spettri FT-IR sono stati registrati con uno spettrofotometro infrarosso Nicolet 710 o Shimadzu FTIR 8300. Il potere rotatorio è stato misurato con un polarimetro Jasco P1010. Il contenuto in C, H e N è stato determinato per analisi della combustione impiegando un analizzatore elementare Fisons EA 1108. I punti di fusione sono stati determinati con uno strumento Kofler e non sono corretti. Le aree superficiali specifiche sono state determinate impiegando uno strumento Sorptomatic 1900 (Carlo Erba). I test catalitici sono stati eseguiti nel reattore a blocchi 24-HT (Figura 4-3) e nel reattore singolo

con finestra visiva (Figura 4-6) fabbricati dalla Integrated Lab Solutions in collaborazione con la Premex e controllato con il software sviluppato dalla ProControl. La temperatura è regolata con termostati Huber, mentre la pressurizzazione dei reattori si ottiene con pompe ISCO.

Preparazione della silice SBA-15

La silice mesoporosa SBA-15 è stata preparata a partire da tetraetilortosilicato (TEOS, Aldrich 98%) come fonte di silice, usando il polimero a blocchi poli(etileneossido)-poli(propileneossido)-poli(etileneossido) (EO20PO70EO20, Pluronic P123, Aldrich) come *template*, d'accordo con la procedura riportata.⁹ In una preparazione tipica, 8.1 g di Pluronic P123 si disciolgono in 146.8 g di acqua deionizzata e 4.4 g di HCl concentrato (37%) e si agitano per 16 ore a 35 °C in un pallone da 250 ml. A questa soluzione si aggiungono rapidamente 16 g di TEOS e si lascia agitare per altre 24 ore. Quindi, la sospensione lattiginosa si riscalda a 100 °C per ulteriori 24 ore in una bottiglia chiusa di polipropilene. Il prodotto solido si filtra, si lava con una miscela acqua/HCl e si calcina a 550 °C in presenza di aria.

Caratterizzazione della silice SBA-15

Le aree superficiali specifiche sono state determinando applicando il metodo BET all'isoterma di adsorbimento di N_2 registrata a -196 °C.¹⁰ La distribuzione dei diametri medi dei pori è stata calcolata con il metodo BJH applicato alla curva di adsorbimento.¹¹

Procedura generale per la sintesi dei sali di bis-imidazolio 3a-b

Una soluzione di 1,4-bis(clorometil)benzene o di 1,4-bis(bromometil)benzene (0.01 mol) e 1-vinylimidazolo (0.021 mol) in cloroformio si agita per 16 ore a 50 °C. Dopo che la miscela raggiunge la temperatura ambiente, si filtra e si lava diverse volte con etere dietilico e si essicca a 40 °C.

Dicloruro di 3,3'-(1,4-fenilenebis(metilene))bis(1-vinil-1H-imidazol-3-ilo) 3a

Solido bianco. Resa >95%. P.f. >250 °C. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 5.47 (dd, $J = 8.7$ e 2.7 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 5.99 (dd, $J = 15.6$ e 2.7 Hz, 2H), 7.33 (dd, $J = 15.6$ e 8.7 Hz, 2H), 7.63 (s, 4H), 7.81 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 9.57 (s, 2H). ^{13}C NMR (CD_3OD) δ : 53.8, 110.1, 121.0, 124.4, 129.8, 130.9, 136.1, 136.7. IR (nujol) ν : 724, 750, 930, 962, 1162, 1547 cm^{-1} . $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4$ (362.11): calcolato C 59.51, H

5.55, Cl 19.52, N 15.42; trovato C 59.53, H 5.52, Cl 19.49, N 15.47.

Dibromuro di 3,3'-(1,4-fenilenebis(metilene))bis(1-vinil-1H-imidazol-3-io) 3b

Solido bianco. Resa >95%. P.f. >250 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 5.46 (dd, J = 7.3 e 3.2 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 5.96 (dd, J = 18.8 and 3.2 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 18.8 e 7.3 Hz, 2H), 7.61 (s, 4H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 9.50 (s, 2H). ¹³C NMR (CD₃OD) δ: 53.8, 110.3, 121.1, 124.5, 129.8, 130.9, 136.1, 136.7. IR (nujol) ν: 730, 766, 927, 966, 1161, 1550 cm⁻¹. C₁₈H₂₀Br₂N₄ (450.01): calcolato C 47.81, H 4.46, Br 35.34, N 12.39; trovato C 47.78, H 4.42, Br 35.37, N 12.43.

Procedura generale per la preparazione dei materiali mlc-SILP

Come esempio rappresentativo si riporta la sintesi del catalizzatore **5c**:

In un pallone a tre colli si aggiungono la silice modificata con gruppi mercaptopropilici **4a** (1.0 g, 1.1 mmol), il sale di bis-imidazolio **3b** (1.8 g, 4 mmol), AIBN (60 mg) e etanolo (30.8 mL). Si fa gorgogliare l'argon direttamente nella soluzione per 10 minuti per deossigenare e la miscela di reazione si agita sotto argon a 78 °C per 20 ore. Una volta raffreddata la miscela a temperatura ambiente, il solido si filtra e si lava con metanolo, etere dietilico e si essicca a 60 °C.

Test catalitici

In un esperimento tipico, l'eossido (48.5 mmol), il catalizzatore (0.485 mmol, 1% in moli) ed il bifenile (0.41 mmol, usato come standard interno per la GC) vengono caricati nel reattore, che viene quindi chiuso e linee e reattori si purgano con azoto per 5 minuti. I reattori si pressurizzano con CO₂ a 40 bar mantenendo i blocchi a temperatura ambiente, quindi si aumenta la temperatura a 150 °C con una rampa di 10 °C/min. Durante questo processo la pressione all'interno del reattore aumenta fino a 60 bar. Una volta che la pressione si stabilizza si procede con l'ulteriore riempimento con CO₂ fino al raggiungimento della pressione prestabilita (80 o 100 bar). Il reattore si mantiene in queste condizioni per tre ore con agitazione a 900 gpm.

Trascorso il tempo, l'agitazione si abbassa a 100 gpm ed il reattore si lascia raffreddare. Per la depressurizzazione si attende il tempo necessario a che non sia più in condizioni supercritiche (40 °C e 69 bar, condizioni raggiunte 2 ore dopo la fine delle reazioni). Quindi si lascia che il sistema si depressurizzi fino a che i reattori non raggiungano la temperatura ambiente e una pressione interna <2 bar (90 minuti). Sebbene è possibile ipotizzare che

durante il raffreddamento e la depressurizzazione la reazione continui, anche se con una minore velocità, ciò non influisce in nessun modo sulla comparazione dei catalizzatori in quanto in ogni reattore si verificano le medesime condizioni di P e T in ogni momento. Per le reazioni condotte nel reattore singolo sono state prese tutte le precauzioni affinché raffreddamento e depressurizzazione avvenissero allo stesso modo durante i vari esperimenti. Una volta che la depressurizzazione si è completata, si apre il blocco di reattori dal quale si estraggono i recipienti di vetro che vengono centrifugati. I campioni diluiti con toluene (per lo stireneossido) e con acetato di etile (per il cicloesanoossido ed il propilenoossido) si analizzano con HT gas cromatografo Interscience Ultra Trace (colonna RTX-5, 5 m, 0.1 mm), equipaggiato con un modulo ultrafast che permette l'analisi rapida dei campioni (meno di 2.5 minuti per campione). I picchi dei prodotti sconosciuti sono stati assegnati mediante analisi GC-MS su un GC Agilent 6890N (colonna di silice fusa WCOT, 30 m, 0.25 mm) accoppiato con uno spettrometro di massa Agilent 5973 MSD.

Le miscele di reazione alla fine dei test catalitici sono state analizzate mediante ¹H NMR per confermare l'assenza di IL in soluzione e per determinare il rapporto carbonato/eossido, che è stato poi usato per calcolare il fattore di risposta GC per i composti non disponibili commercialmente (stirene carbonato e cicloesano carbonato).

4.5-Bibliografia

- (a) J. H. Clements, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, *42*, 663-674; (b) D. J. Darensbourg, M. W. Holtcamp, *Coordin. Chem. Rev.* **1996**, *153*, 155-174; (c) M. Ratzenhofer, H. Kisch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 317-319; (d) H. Kish, R. Millim, I. Wang, *J. Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1090-1095; (e) D. H. Gibson, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2063-2096.
- (a) J.-Q. Wang, X.-D. Yue, F. Cai, L.-N. He, *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 167; (b) Y. Xie, Z. F. Zhang, T. Jiang, J. L. He, B. X. Han, T. B. Wu, K. L. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7255; (c) J. Sun, W. G. Cheng, W. Fan, Y. H. Wang, Z. Y. Meng, S. J. Zhang, *Catal. Today* **2009**, *148*, 361; (d) W.-L. Dai, L. Chen, S. F. Yin, S. L. Luo, C. T. Au, *Catal. Lett.* **2010**, *135*, 295; (e) T. Takahashi, T. Watahiki, S. Kitazume, H. Yasuda, T. Sakakura, *Chem. Commun.* **2006**, 1664; (f) W.-L. Dai, L. Chen, S. F. Yin, W.-H. Li, Y.-Y. Zhang, S. L. Luo, C. T. Au, *Catal. Lett.* **2010**, *137*, 74; (g) J.-Q. Wang, D.-L. Kong, J.-Y. Chen, F. Cai, L.-N. He, *J. Mol. Catal. A*, **2006**, *249*, 143; (h) A. L. Zhu, T. Jiang, B. X. Han, J. C. Zhang, Y. Xie, X. M. Ma, *Green Chem.* **2007**, *9*, 169; (i) S. Udayakumar, M. K. Lee, H. L. Shim, D. W. Park, *Appl. Catal., A* **2009**, *365*, 88; (j) S. Udayakumar, V. Raman, H. L. Shim, D. W. Park, *Appl. Catal. A* **2009**, *368*, 97; (k) Zhang, X. L.;

- Wang, D. F.; N. Zhao, A. S. N. Al-Arifi, T. Aouak, Z. A. Al-Othman, W. Wei, Y. H. Sun, *Catal. Commun.* **2009**, *11*, 43; (l) T. Sakai, Y. Tsutsumi, T. Ema, *Green Chem.* **2008**, *10*, 337; (m) S. Udayakumar, S. W. Park, D. W. Park, B. S. Choi, *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1563; (n) Y. Zhao, J.-S. Tian, X.-H. Qi, Z.-N. Han, Y.-Y. Zhuang, L.-N. He, *J. Mol. Catal., A* **2007**, *271*, 284; (o) L. W. Xu, M. S. Yang, J. X. Jiang, H. Y. Qiu, G. Q. Lai, *Cent. Eur. J. Chem.* **2007**, *5*, 1073; (p) S. Udayakumar, H.-L. Shim, V. Raman, D.-W. Park, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2010**, *129*, 149; (q) X. Zheng, S. Luo, L. Zhang, J.-P. Cheng, *Green Chem.* **2009**, *11*, 455; (r) L. Han, S.W. Park, D.W. Park, *Energy Environ. Sci.* **2009**, *2*, 1286; (s) M.-K. Lee, H.-L. Shim, M. M. Dharman, K.-H. Kim, S.-W. Park, D.-W. Park *Korean J. Chem. Eng.* **2008**, *25*, 1004; (t) K. Motokura, S. Itagaki, Y. Iwasawa, A. Miyaji, T. Baba, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1876.
3. Per il meccanismo di reazione con i liquidi ionici sali dello ione BF_4^- , si veda: T. Seki, J. D. Grunwaldt, A. Baiker, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 114.
 4. (a) Y. Du, F. Cai, D.-L. Kong, L.-N. He, *Green Chem.* **2005**, *7*, 518; (b) H. Yasuda, L.-N. He, T. Sakakura, C.-W. Hu, *J. Catal.* **2005**, *233*, 119; (c) L.-N. He, H. Yasuda, T. Sakakura, *Green Chem.* **2003**, *5*, 92; (d) X.-B. Lu, J.-H. Xiu, R. He, K. Jin, L.-M. Luo, X.-J. Feng, *Appl. Catal. A* **2004**, *275*, 73.
 5. (a) Y. Gu, G. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 817; (b) A. Riisager, R. Fehrmann, M. Haumann, P. Wasserscheid, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 695; (c) A. Riisager, R. Fehrmann, S. Flicker, R. van Hal, M. Haumann, P. Wasserscheid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 826; (d) M. Haumann, A. Riisager, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1474; (e) C. Aprile, F. Giacalone, M. Gruttadauria, A. Mossuto Marculescu, R. Noto, J. D. Revell, H. Wennemers, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1328; (f) M. Gruttadauria, S. Riela, C. Aprile, P. Lo Meo, F. D'Anna, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 82; (g) A. Riisager, P. Wasserscheid, R. van Hal, R. Fehrmann, *J. Catal.* **2003**, *219*, 452; (h) U. Kernchen, B. Etzold, W. Korth, A. Jess, *Chem. Eng. Technol.* **2007**, *30*, 985; (i) P. Virtanen, T. O. Salmi, J.-P. Mikkola, *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1096; (j) M. I. Burguete, E. García-Verdugo, I. García-Villar, F. Gelat, P. Licence, S. V. Luis, V. Sans, *J. Catal.* **2010**, *269*, 150; (k) U. Hintermair, Z. Gong, A. Serbanovic, M. J. Muldoon, C. C. Santini, D. J. Cole-Hamilton, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8501; (l) H. Hagiwara, T. Kuroda, T. Hoshi, T. Suzuki, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 909; (m) M. H. Valkenberg, C. de Castro, W. F. Hölderich, *Green Chem.* **2002**, *4*, 88; (n) C. P. Mehnert, E. J. Mozeleski, R. A. Cook, *Chem. Commun.* **2002**, 3010; (o) C. P. Mehnert, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 50; (p) B. Karimi, A. Maleki, D. Elhamifar, J. H. Clark, A. J. Hunt, *Chem. Commun.* **2010**, 6947; (q) H. Hagiwara, Y. Sugawara, K. Isobe, T. Hoshi, T. Suzuki, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2325; (r) P. Virtanen, H. Karhu, G. Toth, K. Kordas, J.-P. Mikkola, *J. Catal.* **2009**, *263*, 209; (s) S. Werner, N. Szesni, A. Bittermann, M. J. Schneider, P. Härter, M. Haumann, P. Wasserscheid, *Appl. Catal. A: General* **2010**, *377*, 70; (t) A. Riisager, R. Fehrmann, S. Flicker, R. van Hal, M. Haumann, P. Wasserscheid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 815.
 6. C. P. Mehnert, R. A. Cook, N. C. Dispenziere, M. Afeworki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12932.
 7. (a) K. Qiao, F. Ono, Q. X. Bao, D. Tomida, C. Yokoyama, *J. Mol. Catal. A* **2009**, *303*, 30; (b) Xiao, L. F.; Li, F. W.; Peng, H. H.; Xia, C. G. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *253*, 265.
 8. A. Dondoni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8995.
 9. D.Y. Zhao, Q.S. Huo, J.L. Feng, B.F. Chmelka, G.D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6024.
 10. S. Brunauer, P. H. Emmett, E. Teller, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 309.
 11. E.P. Barrett, L.G. Joyner, P.-J. Halenda, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 373.



Attività di divulgazione scientifica svolta durante il triennio del XXII ciclo di Dottorato (01/2008-12/2010)

ABSTRACT



Durante il triennio di dottorato, molto tempo è stato dedicato alla ricerca bibliografica, organizzazione e stesura di articoli di revisione scientifica sia per riviste internazionali ad alto impatto che per libri scientifici a diffusione internazionale. Nel presente capitolo si mostrerà l'intera produzione divulgativa organizzata in base alla tipologia della pubblicazione in esame.

5.1 - Introduzione

Nel periodo di tempo compreso nel XXII ciclo di dottorato (01/2008-12/2010), il candidato parallelamente al lavoro sperimentale giornaliero nell'ambito di un laboratorio di ricerca, ha altresì svolto in maniera pressoché continua e senza pause un lavoro di raccolta e classificazione bibliografica volta alla stesura di articoli di revisione e divulgazione per prestigiose riviste internazionali e nazionali o per libri a diffusione internazionale. Il candidato ritiene infatti fondamentale, nella carriera di un ricercatore, anche agli inizi (e non è il caso del sottoscritto, purtroppo), potersi approcciare alla divulgazione di ciò che egli svolge giornalmente e che si protrae nell'arco di anni. In tal senso, la raccolta bibliografica in primis e la

conseguente organizzazione e suddivisione svolge di per sé un utile esercizio nell'avere una visione completa e periferica dell'argomento trattato. Va da sé che il compito si complica quante più attività si svolgono sia dentro che fuori dal laboratorio, ma è indubbio che tutto ciò serve a sviluppare una migliore organizzazione dei tempi e degli spazi dei soggetti.

Il presente capitolo non vuole rappresentare una lode al candidato, ma è sembrato opportuno sia a quest'ultimo che al relatore che, data la quantità di tempo investita nell'attività di divulgazione, fosse necessario che ne restasse testimonianza. Il capitolo verrà suddiviso in sezioni in base alla tipologia delle pubblicazioni in esame: Libri, Capitoli in libro e Reviews articles.

5.2-Libri

Probabilmente non tutti hanno la concezione del lavoro che sta dietro alla creazione di un nuovo libro scientifico. Il candidato ha avuto la fortuna di essere invitato dalla Wiley-VCH come co-editor alla creazione di un libro sui polimeri di fullerene. So che ciò esula dall'argomento della tesi dottorale in questione, ma è stato frutto del successo di un articolo di revisione comprensivo pubblicato su *Chemical Reviews* nel dicembre 2006 (F. Giacalone, N. Martín, *Chem.Rev.* **2006**, *106*, 5136-5190). Dopo qualche mese la Wiley ci ha contattati chiedendo di preparare un libro che trattasse lo stesso argomento, invitando a scrivere dei contributi gli esperti nel campo. Il contratto è stato quindi firmato a ottobre 2007. Il lavoro di Editor consiste nello stilare un indice appropriato all'argomento da trattare, che viene sottomesso alla casa editrice la quale ne decide la fattibilità solo dopo una riunione formale. Quindi, una volta accettato il progetto, si cercano e contattano i candidati più idonei per affrontare i capitoli previsti nell'indice. Uno dei requisiti è che gli autori devono essere non solo esperti del campo, ma anche appartenenti a diverse realtà geografiche, possibilmente di continenti differenti. Una volta che tutti gli autori previsti (o eventuali sostituti) hanno accettato la proposta (per questa fase l'Editor ha tre mesi di tempo), vengono concessi 6 mesi per compiere il lavoro di ricerca bibliografica e scrittura dei contributi. Ed è qui che viene la parte meno divertente per un editor: sono pochi gli scienziati capaci di organizzarsi per rientrare entro una scadenza comunque flessibile! Una volta ottenuti tutti i contributi, il compito dell'editor è quello di rivedere tutti i capitoli, correggerne le eventuali inesattezze/incongruenze cercando al contempo di evitare le sovrapposizioni tra i vari capitoli e dando uno stile unico al libro. Solo dopo che tutti i capitoli sono stati consegnati alla casa editrice, inizia il processo di *Type-setting*, viene cioè contrattato un *typesetter* free-lance che si occupa di dare il formato con le specifiche della casa editrice a tutti i capitoli, curando anche l'indice analitico. Una curiosità sta nel fatto che, almeno per la Wiley-VCH, l'impaginazione non avviene "manualmente" ma, l'intero libro con figure, tavole e schemi viene mandato in Giappone, dove un supercomputer ne disegna l'impaginazione seguendo dei parametri di ottimizzazione e armonizzazione delle pagine secondo degli algoritmi preimpostati. Quindi le prove di stampa dei vari capitoli vengono inviate sia agli autori che agli editori, per la ricerca di errori aggiuntivi (i *typesetter* sono dei cacciaerrori formidabili!) e per rispondere alle numerose *queries* dei *typesetter*. In concomitanza a questo processo, è stata da noi preparata la prefazione ed è stata invitata un'eminenza nel campo dei fullereni per scrivere un'introduzione al testo: Il Prof. Maurizio

Prato. Infine, ed il sottoscritto non si aspettava di doverlo fare, si è collaborato con il grafico per la composizione della copertina. Ad una prima bozza, con l'aiuto di varie modellizzazioni e suggerimenti del candidato si è arrivati alla versione finale della copertina (Figura 5-1). Il 09/09/2009, puntuali come da previsioni, il libro è stato commercializzato in tutto il mondo.

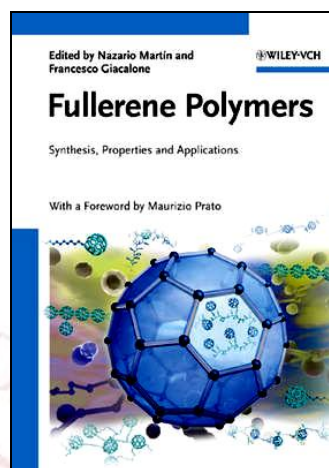


Figura 5-1. Copertina del libro "Fullerene Polymers – synthesis, properties and applications".

Il plurale nell'intestazione del paragrafo si deve al fatto che a fine giugno 2009 un nuovo invito a preparare un libro, stavolta sulla catalisi asimmetrica, è giunto al Prof. Gruttadauria da parte della Wiley-Blackwell. Il tutor ha quindi pensato di coinvolgere il candidato in questa nuova avventura ed è stato subito approntato un indice con i possibili autori. Quindi è partita la proposta per la Wiley la quale, dopo un arbitraggio fatto compiere da ben sette referees, ha accettato il progetto presentato. Il libro si intitolerà "Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis: Advanced Materials, Techniques, and Applications" e riguarderà tutte le più recenti ed innovative tecniche di catalisi asimmetrica, sia essa organometallica, enzimatica o organica. Il libro si comporrà di 16 capitoli, scritti da esperti di tre continenti, ed attualmente si è in attesa dell'ultimo contributo, che come gli altri 15, verrà esaminato, corretto ed uniformato in stile. Quindi il tutto verrà inviato alla Wiley-Blackwell che ne curerà il typesetting e si ripeterà l'iter sopra accennato. L'uscita del libro terminato è prevista per giugno-settembre 2011.

5.3-Capitoli in Libri di divulgazione internazionale

La stesura di un capitolo su un libro a diffusione internazionale avviene sempre dopo l'invito da parte dell'Editor del libro stesso. Dei sei contributi

che verranno elencati nel presente paragrafo, due sono stati inseriti nel libro "Fullerene Polymers" ed uno sarà inserito nel libro "Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis". Per quanto riguarda i primi, in collaborazione con il Prof. Fred Wudl, uno dei padri del fullerene, e il Prof. N. Martín è stato preparato un capitolo introduttivo del libro (124 riferimenti) nel quale sono state riportate la storia dei primi polimeri nonché la loro classificazione in base alla struttura chimica (Figura 5-2). Per ogni classe di polimero sono state riportate le strategie sintetiche generali per la loro preparazione nonché il primo esempio rappresentativo presente in letteratura ed uno degli ultimi esempi con applicazione.

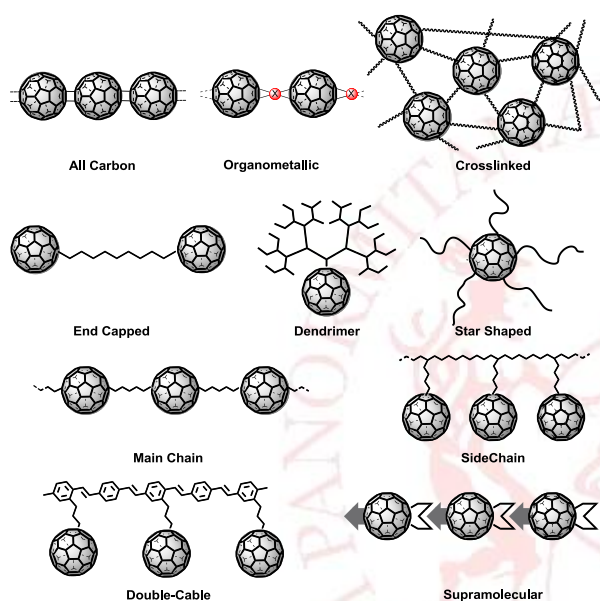


Figura 5-2. Classificazione dei vari tipi di polimeri di fullerene.

Il secondo capitolo (107 riferimenti) preparato per il precedente libro, è stato dedicato ai polimeri di fullerene "main-chain" e "side-chain" quelli cioè nei quali il fullerene si trova rispettivamente all'interno della catena polimerica o come pendaglio di essa. In questo caso, tra le varie possibili classificazioni, è stata scelta quella in base al polimero nel quale il fullerene è incorporato: polistirene, poliacrilati, polivinilcarbazolo ecc.

Per quanto riguarda l'altro libro, è stato preparato un contributo con i Proff. Gruttadauria e Noto per il capitolo 2 dal titolo "Recyclable organocatalysts in asymmetric reactions". In questo capitolo (201 riferimenti) che verosimilmente sarà di oltre 50 pagine di libro, sono raccolti i numerosi esempi di organocatalizzatori che sono stati riutilizzati per più cicli durante dei processi organici. Il capitolo è organizzato per tipo di reazione in esame, ed all'interno i paragrafi sono suddivisi per classe di

catalizzatore impiegato. Il capitolo è supportato da 23 schemi sintetici e 43 figure.

Per quanto riguarda i capitoli di libro a invito, il primo contributo, in ordine di tempo, è quello per il libro: "Ideas in Chemistry and Molecular Sciences - Advances in Synthetic Chemistry". Questo libro fa parte di una collana di tre libri dei quali gli altri sono: "Where Chemistry Meets Life" e "Advances in Nanotechnology, Materials and Devices" (Figura 5.3). L'Editor della collana è stato il Prof. Pignataro, e l'invito è arrivato a conseguenza della partecipazione del candidato al premio 2008 European Young Chemists Award celebrato durante il congresso EUCHEMS di Torino (settembre 2008). A 40 dei circa 100 giovani partecipanti è stato chiesto di preparare un capitolo-overview della loro ricerca inquadrata nello stato dell'arte del campo in questione. I contributi sono stati valutati da almeno due referees i quali hanno poi suggerito l'accettazione dei lavori o meno per la pubblicazione in uno dei tre libri.

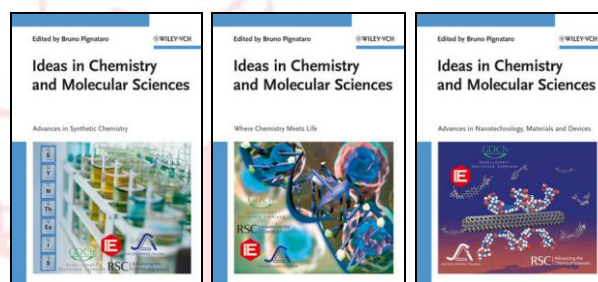


Figura 5-3. Collana Ideas in Chemistry and Molecular Sciences edita dal Prof. Pignataro.

L'argomento trattato dal candidato insieme ai Proff. Gruttadauria e Noto è stato "Supported Organocatalysts as a Powerful Tool in Asymmetric Synthesis", nel quale il lavoro di preparazione ed impiego di catalizzatori riciclabili eseguito negli ultimi anni nei nostri laboratori è stato contestualizzato all'interno del campo della catalisi organica (177 riferimenti).

Successivamente è giunto l'invito di P. Dominguez, che sta preparando un libro per la Wiley-VCH dal titolo: "Ionic Liquids in Biotransformations & Organocatalysis: Solvents and Beyond". Il contributo richiesto verte su: "Non-solvent" Applications of Ionic Liquids in Organocatalysis, ed è stato preparato con l'aiuto dei Proff. Gruttadauria e Noto e della Dr. Agrigento. Nel capitolo si trattano principalmente tre aspetti: immobilizzazione dei liquidi ionici e dei catalizzatori, i liquidi ionici covalentemente legati ai catalizzatori organici e l'uso dei liquidi ionici stessi come organocatalizzatori (102 riferimenti). L'uscita del libro è prevista per i primi mesi del 2011.

Un altro invito è giunto nell'agosto del 2009 dal Prof. S. Itsuno, il quale sta preparando il libro per la Wiley-Blackwell: "Polymer Chiral Catalyst Design and Chiral Polymers Synthesis". In questo caso il contributo richiesto verte su: Asymmetric Synthesis Using Polymer-Immobilized Proline Derivatives. Il capitolo preparato insieme ai Proff. Gruttadauria e Noto è stato suddiviso in funzione dei diversi tipi di derivati della prolina ancorati su supporti: prolina, prolinammidi, prolinolo, pirrolidine (145 riferimenti). L'uscita del libro è prevista per la metà del 2011.

Infine sono in preparazione altri due capitoli riguardanti la chimica del fullerene. Nel primo caso è stata richiesta la preparazione di un capitolo sull'introduzione ai polimeri di fullerene per la seconda edizione del libro "Fullerenes" edito dai Proff. Langa e Nierengarten per la RSC che uscirà a fine 2011 (Figura 5-3).

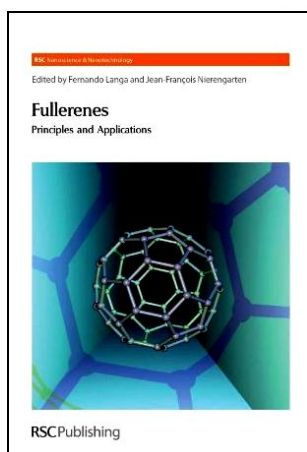


Figura 5-4. Copertina della prima edizione del libro "Fullerenes" edito da Langa e Nierengarten per la RSC.

L'ultimo contributo riguarda un capitolo per la chimica covalente del fullerene C_{60} come capitolo introduttivo per un libro di chimica supramolecolare del fullerene edito da N. Martín e J.F. Nierengarten per la Wiley-VCH.

5.4-Review Articles

Durante il lavoro sperimentale in laboratorio dedicato prevalentemente alla preparazione e studio di catalizzatori supportati covalentemente e non derivati dalla prolina ci si è accorti che ogni qualvolta si cercasse se ciò che si progettava di fare fosse già stato pubblicato da qualcun altro si perdeva tantissimo tempo prezioso a fare ricerca bibliografica. Dopo un certo lasso di tempo, si era in possesso di una quantità di letteratura imponente che però non era mai stata raccolta in un articolo di revisione bibliografico. Da qui è nata l'idea di preparare una review che si riferisse alla

preparazione ed alla catalisi esercitata da derivati prolinici supportati. Il lavoro così organizzato (~100 riferimenti) venne rapidamente accettato per la sua pubblicazione sulla prestigiosa rivista *Chemical Society Reviews* ed ha raccolto in questi anni tanti consensi nel campo della catalisi organica (*Chem. Soc. Rev.* **2008**, 36, 1666-1688 – Figura 5-5) testimoniati non solo dal numero di citazioni, 50, ma anche dagli inviti a contribuire in libri (vedasi paragrafo anteriore).



Figura 5-5. Copertine dei fascicoli di *Chem.Soc.Rev.* e *Adv.Synth.Catal.* contenenti le review sui derivati prolinici supportati e sull'effetto dell'acqua nell'organocatalisi.

Sempre a causa dell'interesse nella ricerca che si stava conducendo nei nostri laboratori, un'altra tematica "calda", che però non si trovava ancora raccolta in un articolo di revisione, riguardava l'uso ed una possibile spiegazione dell'acqua nelle reazioni organocatalizzate, probabilmente anche a causa della "giovane età" del campo della catalisi organica. In tal senso, è stato preparata una review sviluppata sul ruolo dell'acqua nella catalisi organica stereoselettiva, suddividendo i vari paragrafi per tipo di reazione in oggetto (148 riferimenti). L'articolo preparato è stato immediatamente accettato e pubblicato nella rivista *Advanced Synthesis and Catalysis* (45 giorni tra invio e pubblicazione on-line!) e risulta essere l'articolo più citato dal 2009 ad oggi (49 volte), Figura 5-5.

Un riconoscimento tangibile della bontà della attività svolta negli ultimi anni è arrivato dall'invito da parte del Prof. Scorrano a scrivere una critical review per la rivista *Chimica & Industria della SCI*, come giovane promettente della Società Chimica Italiana. In questo caso, con l'aiuto dei professori Gruttadauria e Noto è stato scritto un articolo di divulgazione sui vantaggi nel supportare organocatalizzatori chirali, suddividendolo in tre parti: catalizzatori supportati non-covalentemente, supportati covalentemente e bifasici.



Figura 5-6. Pagina iniziale della review apparsa su C&I, nel riquadro la copertina del primo fascicolo del 2010.

Per terminare, giusto a fine settembre è stato pubblicato su *Advanced Materials* un progress report su: *New Concepts and Applications in the Macromolecular Chemistry of Fullerenes*. Questa review su invito di uno dei deputy editors della rivista (Martin Ottmar) ha toccato nuovi aspetti delle macromolecole contenenti fullerene, dando maggior risalto a quei materiali ibridi che nel *Chem. Rev.* del 2006 non erano stati toccati. Sono dunque trattati gli ibridi silice- C_{60} , DNA- C_{60} , e fullerene-nanotubi; i polimeri biodegradabili e le membrane basate su poli- C_{60} , ma anche i *self-assembling systems*.

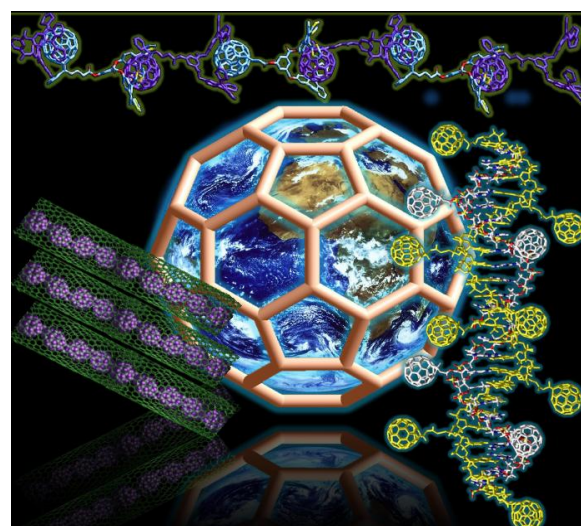


Figura 5-7. Graphical Abstract dell'articolo: *New Concepts and Applications in the Macromolecular Chemistry of Fullerenes* (*Adv. Mater.* **2010**, 22, 4220-4248).

5.3-Conclusioni

In conclusione, è stato riassunto il lavoro di raccolta bibliografica e stesura di articoli per libri o reviews svolto negli ultimi tre anni dal candidato e che tante ore del giorno, e della notte, hanno impegnato. Tutti i lavori presentati sono di alto profilo, sia per libri a diffusione internazionale che per riviste ad alto *impact factor*. In questa produzione si include il lavoro di editor per due libri di diverso argomento.



Produzione Scientifica 2008-2010

Pubblicazioni:

1. M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, "Supported proline and proline-derivatives as recyclable organocatalysts", *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1666-1688
2. F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Lo Meo, S. Riela, R. Noto, "New simple hydrophobic proline derivatives as highly active and stereoselective catalysts for the direct asymmetric aldol reaction in aqueous medium", *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2747-2760. Nei Most Accessed Articles.
3. M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, A. M. P. Salvo, R. Noto, "Stereoselective aldol reaction catalyzed by a highly recyclable polystyrene supported substituted prolinamide catalyst", *ARKIVOC* **2009**, (viii), 5-15.
4. M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, "Water in stereoselective organocatalytic reactions", *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 33-57. Nei Most Accessed Articles. Articolo più citato del 2009.
5. M. Gruttadauria, A. M. P. Salvo, F. Giacalone, P. Agrigento, R. Noto, "Enhanced activity and stereoselectivity of polystyrene-supported proline-based organic catalysts for direct asymmetric aldol reaction in water", *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5437-5444.
6. F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, P. Lo Meo, R. Noto, "Advances towards highly active and stereoselective simple and cheap proline-based organocatalysts", *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5696-5704.
7. F. Giacalone, N. Martín, "New Concepts and Applications in Macromolecular Chemistry of Fullerenes", *Adv. Mater.* **2010**, 22, 4220-4248.
8. C. Aprile, F. Giacalone, L. Liotta, J. A. Martens, P. P. Pescarmona, M. Gruttadauria, "Multilayered supported ionic liquids as catalysts for chemical fixation of carbon dioxide: a high-throughput study in supercritical conditions", *Green Chem.* **2010**, submitted.

Libri:

9. "Fullerene-Polymers: Synthesis, Properties and Applications" (N. Martín, F. Giacalone eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2009, ISBN: 3-527-32282-5.
10. "Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis: Advanced Materials, Techniques and Applications" (M. Gruttadauria, F. Giacalone eds.), Wiley-Blackwell, previsto 2011.

Capitolo di Libro:

11. F. Giacalone, N. Martín, F. Wudl: "Fullerene-Containing Polymers: An Overview", Fullerene-Polymers: Synthesis, Properties and Applications, ISBN: 3-527-32282-5; F. Giacalone, N. Martín editori; 2009, Wiley-VCH, Weinheim, Germania.
12. F. Giacalone, N. Martín: "Main-Chain and Side-Chain C₆₀-Polymers", Fullerene-Polymers: Synthesis, Properties and Applications, ISBN: 3-527-32282-5; F. Giacalone, N. Martín editori; 2009, Wiley-VCH, Weinheim, Germania.
13. F. Giacalone, M. Gruttadauria, R. Noto: "Supported Organocatalysts as a Powerful Tool in Asymmetric Synthesis", Ideas in Chemistry and Molecular Sciences: Advances in Synthetic Chemistry, pp. 67-94, ISBN-10: 3-527-32539-5; B. Pignataro editore, 2010, Wiley-VCH, Weinheim, Germania.
14. M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto: "Asymmetric Synthesis Using Polymer-Immobilized Proline Derivatives", Polymer Chiral Catalyst Design and Chiral Polymers Synthesis, Ch. 3, S. Itsuno editore, 2011, Wiley-Blackwell.
15. M. Gruttadauria, F. Giacalone, P. Agrigento, R. Noto: "Non-solvent Applications of Ionic Liquids in Organocatalysis", Ionic Liquids in Biotransformations & Organocatalysis: Solvents and Beyond, Ch. 11, P. Dominguez editore, 2011, Wiley-VCH.
16. **Invited Critical Review** su *La Chimica e l'Industria*, F. Giacalone, M. Gruttadauria, R. Noto, "Advantages in Supporting Chiral Organocatalysts", 2010, 108-115.

Comunicazioni a Congresso:

17. Comunicazione Poster al EUCHEM 2008 Conference on Molten Salts and Ionic Liquids, Copenhagen, 24-29 Agosto 2008. "New recyclable catalysts for direct asymmetric aldol reaction. L-proline or H-Pro-Pro-Asp-NH₂ immobilized on new ionic liquid modified silica gels" M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, R. Noto, J. D. Revell, H. Wennemers, C. Aprile. **P-B38**.
18. Comunicazione Poster al 2nd European Chemistry Congress (2nd EUCHEMS), Torino, 16-20 Settembre 2008, "Novel Hydroxyproline-derivatives as powerful aldolase-I mimics", F. Giacalone, P. Agrigento, A. Mossuto-Marculescu, M. Gruttadauria, R. Noto. **P15**
19. Comunicazione Poster al 8° SAYCS, Pesaro, 20-22 Ottobre 2008, "Immobilizzazione di dipeptidi su resina polistirenica ed impiego in sintesi stereoselettive: risultati preliminari", A. M. P. Salvo, F. Giacalone, M. Gruttadauria, R. Noto. **P64**
20. Comunicazione Orale al XXIII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana, Sorrento, 5-10 Luglio 2009, "Proline- and prolinamide-supported polystyrene: powerful and highly recyclable organocatalysts for the asymmetric aldol reaction", M. Gruttadauria, P. Agrigento, A. M. P. Salvo, R. Noto, F. Giacalone. **ORG-OR-4**

21. Comunicazione Poster al XXIII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana, Sorrento, 5-10 Luglio 2009, "*Simple and low loading catalysts for asymmetric aldol reaction under aqueous condition*", M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. M. P. Salvo, R. Noto, P. Agrigento. **ORG-PO-35**.
22. Comunicazione Poster al XXIII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana, Sorrento, 5-10 Luglio 2009, "*Novel supported dipeptides as recyclable catalysts for asymmetric aldol reaction*", M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, P. Agrigento, A. M. P. Salvo. **ORG-PO-36**
23. Comunicazione Orale al EuropaCatIX, Salamanca, Spagna, 31 Agosto-04 settembre 2009, "*New proline derivatives as recyclable catalysts for aldol reaction*", M. Gruttadauria, F. Giacalone, P. Agrigento, A. M. P. Salvo, P. Lo Meo, S. Riela, R. Noto. **O2-25**
24. Comunicazione Orale al 12th RSC-SCI Joint Meeting on Heterocyclic Chemistry, Brighton, Regno Unito, 3-6 giugno 2010, "*Recyclable organocatalysts*", M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto.









UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO