

# **Università degli Studi di Bologna**

---

FACOLTÀ DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E  
NATURALI

Dipartimento di Chimica "G. Ciamician"

Dottorato in Scienze Chimiche

XIX Ciclo-Settore disciplinare di afferenza CHIM/06

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Vincenzo Balzani

Segretario: Chiar.mo Prof. Sergio Zappoli

## **CATALIZZATORI ALTAMENTE VERSATILI PER REAZIONI REGIO E STEREOSELETTIVE IN FASE OMOGENEA ED ETEROGENEA**

*Dissertazione Finale*

**Presentata dalla:**

**Dott.ssa**

**SIMONA TOMMASI**

**Relatore:**

**Chiar.mo Prof.**

**ACHILLE UMANI-RONCHI**

---

Bologna 2004-2006

# **1. Introduzione**

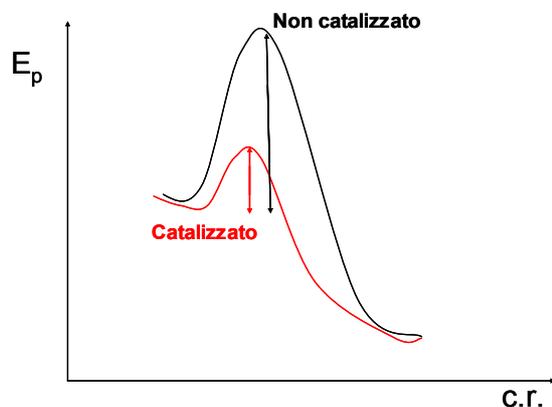
## ***1.1 Catalisi asimmetrica***

La sempre crescente richiesta di molecole enantiomericamente pure da parte della industria farmaceutica ed agrochimica ha costituito la forza trainante dello sviluppo che ha riguardato la catalisi asimmetrica nelle ultime sei decadi.<sup>1</sup>

Essa inoltre può essere senza dubbio inquadrata come il settore attualmente di maggiore interesse nell'ambito della sintesi asimmetrica, di cui costituisce un sottogruppo assieme all'uso di ausiliari chirali e del *chiral pool*. Queste due ultime tecniche infatti comportano rispettivamente lo svantaggio di richiedere passaggi sintetici aggiuntivi per la rimozione dell'ausiliario dal prodotto di reazione e la necessità di incorporare la porzione chirale preformata (di derivazione naturale) all'interno della molecola *target* rendendone così limitato il campo d'azione. In entrambi i casi sono richieste poi quantità stechiometriche del reagente chirale, generalmente costoso.

---

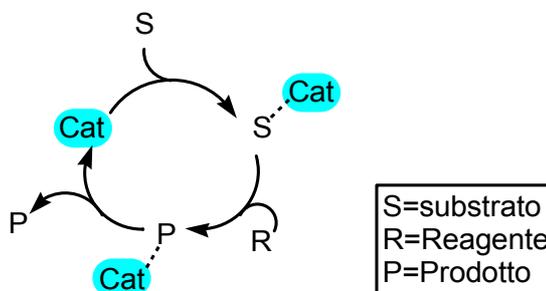
<sup>1</sup> a) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Voll. 1-3*, Springer, Berlin, **1999**; b) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, II Ed. (Wiley-VCH, New York), **2000**; c) B. M. Trost, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2004**, *101*, 5348.



**Figura 1** Confronto tra il profilo energetico di una reazione non catalizzata e della stessa in presenza di un catalizzatore ( $E_p$  = energia potenziale; c.r.= coordinata di reazione)

Per quel che riguarda invece la catalisi asimmetrica, benché l'uso di catalizzatori (soprattutto quelli a base metallica) richieda costi elevati e crei problemi di smaltimento, è comunque possibile controllare questo aspetto dal momento che essi possono essere utilizzati in quantità minime rispetto ai reagenti. La potenza della catalisi asimmetrica consiste nel fatto che un catalizzatore garantisce cammini di reazione alternativi caratterizzati da una energia di attivazione più bassa rispetto al processo non catalizzato (Figura 1). Inoltre, un efficiente catalizzatore chirale è in grado di trasformare molecole achirali in composti enantiomericamente arricchiti o puri, inducendo cioè la preferenziale formazione di uno solo degli enantiomeri del prodotto di reazione.

Nel corso di ogni ciclo catalitico esso poi si rigenera rilasciando facilmente il prodotto (le sue interazioni con la molecola prodotta sono infatti di natura debole e quindi non covalente) e rientrando in circolo (Figura 2).



**Figura 2** Schema generale di ciclo catalitico

Rispetto a quelle basate su ausiliari chirali e *chiral pool* infine, la via catalitica risulta una tecnica di ben più ampia applicabilità e più facilmente modulabile.

## 1.2 Catalisi asimmetrica mediata da metalli

Nonostante l'elevato interesse nei confronti dell'uso di enzimi (biocatalisi) e molecole puramente organiche a basso peso molecolare (organocatalisi), attualmente la maggior parte dei processi di catalisi asimmetrica impiega complessi di metalli di transizione con molecole organiche chirali (leganti).<sup>2</sup>

In tali complessi il metallo, coordinato dal legante tramite eteroatomi (azoto, fosforo, zolfo, ossigeno) oppure tramite sistemi  $\pi$ -coniugati, interagisce temporaneamente con una molecola di substrato che risulta così attivata. L'eventuale enantiocontrollo introdotto dal catalizzatore nella

<sup>2</sup> a) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science*, **2003**, 299, 1691; b) A. Pfaltz, W. J. Drury III, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2004**, 101 (16), 5723.

reazione è invece strettamente legato alla chiralità del complesso ed in particolare al fatto che il reagente si coordina al metallo secondo una precisa geometria, dettata dalla asimmetria spaziale che il legante crea intorno al metallo. Fattori come rigidità di coordinazione e prossimità degli stereocentri del legante al sito reattivo favoriscono un elevato stereocontrollo della reazione.

La catalisi mediata da metalli presenta molti vantaggi che la rendono una tecnica senz'altro più universale rispetto a biocatalisi ed organocatalisi. Anzitutto, un complesso di coordinazione può operare in solventi organici mentre la biocatalisi opera principalmente in condizioni fisiologiche ( $H_2O$ , pH 7) non sempre compatibili con substrati organici. Soprattutto poi gli enzimi risentono del grosso limite della specificità nei confronti del substrato per la natura stessa dell'enzima che fa sì che nella propria "tasca" esso possa ospitare esclusivamente una determinata tipologia di molecola. I due principali svantaggi dell'organocatalisi sono invece legati alle quantità di catalizzatore utilizzate, generalmente elevate rispetto a quelle necessarie per catalizzatori a base metallica ed al minor numero di applicazioni rispetto a questi ultimi a causa della peculiarità di interazioni che si instaurano tra catalizzatore e substrato (formazione di uno ione immonio temporaneo ed interazione debole mediante ponti idrogeno, tra gli esempi principali). Entrambe le tecniche poi, non coprono certamente la stessa vasta gamma di reazioni che possono essere catalizzate da complessi metallo-legante. L'organocatalisi asimmetrica rimane comunque al momento un campo ancora poco esplorato rispetto agli altri due.

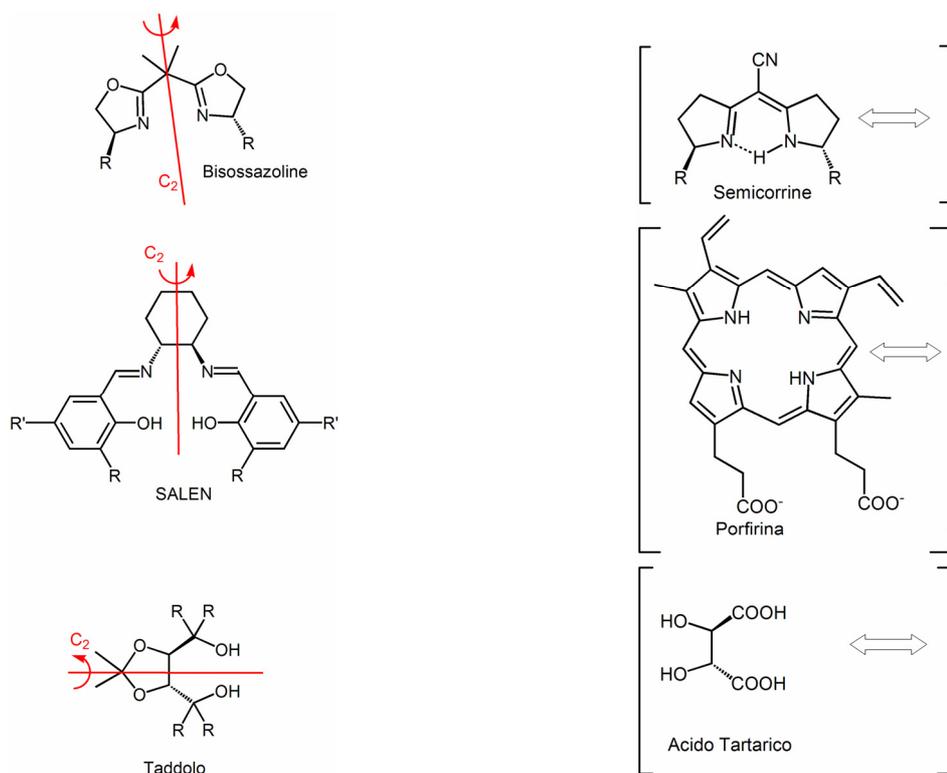
### ***1.2.1 Leganti privilegiati***

Il principio che regola la catalisi ad opera di metalli si basa sul fatto che all'interno del complesso metallo-legante chirale, quest'ultimo modifica la reattività e selettività del metallo così da indurre preferenzialmente la formazione di un enantiomero del prodotto della reazione catalizzata rispetto all'altro. Ciò è possibile grazie al fatto che il complesso chirale, interagendo temporaneamente con substrati prochirali, genera intermedi chirali e tale asimmetria può influenzare la geometria di reazione subita da tale intermedio. Nella reazione infatti si genera una coppia di diastereoisomeri (stereocentri sul legante e sul prodotto temporaneamente "legati" tra di loro) e l'abbondanza relativa di essi dipende da vari fattori tra cui principalmente la geometria dell'intermedio o dello stato di transizione generato dall'interazione tra complesso e substrato. Infine, la dissociazione di quest'ultimo rilascia il catalizzatore ed il prodotto la cui purezza ottica è funzione della purezza diastereomerica dell'intermedio.

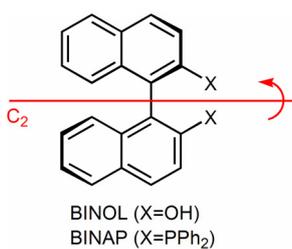
Sia in ambito industriale che accademico grande centralità è data alla ricerca di "leganti ideali" in grado, in combinazione con opportuni metalli di transizione, di promuovere reazioni stereoselettive con blande condizioni di reazione (concentrazione, temperatura, etc.) e basse percentuali di catalizzatore e che, al termine della reazione, risultino facilmente rimovibili dal prodotto. Spesso l'approccio per trovare il legante adatto è casuale e benché la struttura del legante e del catalizzatore influenzino fortemente efficienza e selettività di reazione, nella maggior parte dei casi tale ricerca richiede molti tentativi, *screening*, intuito e fortuna. Di conseguenza, il

potere di influenzare e modificare a piacimento le caratteristiche del centro metallico all'interno del complesso chirale, *ad hoc* e quindi razionalmente attraverso studiate ed agevoli modifiche dell'architettura del legante, è da considerarsi una grande conquista.

Tra gli innumerevoli leganti chirali noti solo pochi garantiscono elevati livelli di enantiocontrollo su un'ampia area di reazioni metallo-catalizzate anche molto diverse tra loro nel meccanismo; tali leganti sono considerati e conosciuti come "leganti privilegiati" (Figure 3a e 3b). E' interessante anzitutto notare come molti di essi abbiano struttura analoga a molecole naturali (Bisossazoline a Semicorrine, Salen a Metalloporfirine, Taddolo ad Acido Tartarico, mostrati in Figura 3a), mentre ad esempio BINOL e BINAP (Figura 3b) sono completamente sintetiche. Inoltre, come si può osservare in Figura 3, nella gran parte dei casi si tratta di leganti bidentati e con simmetria  $C_2$ , cioè caratterizzati da un asse di rotazione di  $180^\circ$ .



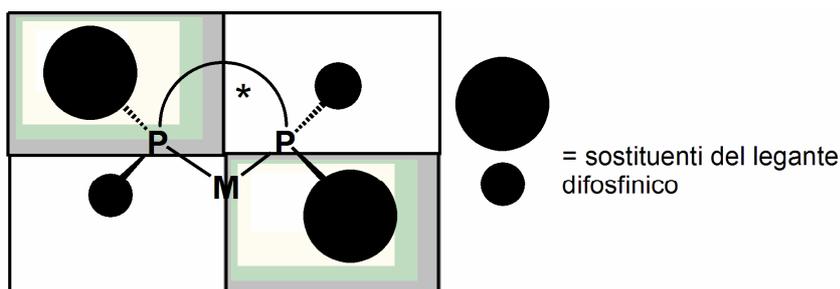
**Figura 3a** Leganti privilegiati a simmetria  $C_2$  ed analoghi a prodotti naturali (in parentesi quadra)



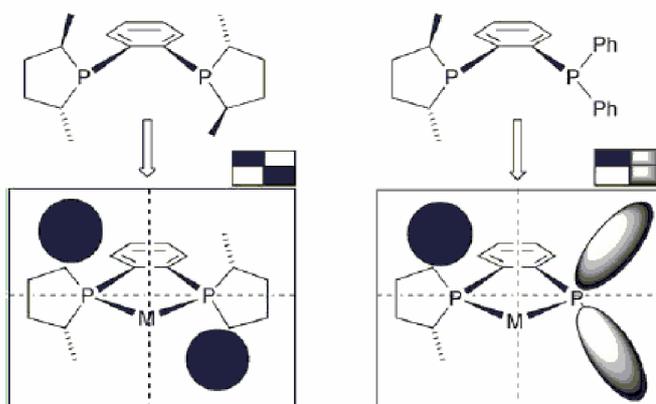
**Figura 3b** Leganti privilegiati a simmetria  $C_2$  di natura completamente sintetica

Tale tipo di simmetria nel legante riduce il numero dei possibili isomeri del complesso catalitico e quindi anche di geometrie di coordinazione del

complesso con il substrato e di possibili cammini di reazione. Per comprendere più facilmente il motivo per cui spesso la scelta della simmetria  $C_2$  è un buon punto di partenza per progettare nuovi leganti chirali si può utilizzare il concetto del “diagramma a quadranti” (Figure 4 e 5).<sup>3</sup>



**Figura 4** Diagramma a quadranti per una generica difosfina chirale a simmetria  $C_2$



**Figura 5** Diagramma a quadranti per il legante a simmetria  $C_2$  Duphos (sinistra) e per l'analogo a simmetria  $C_1$  (a destra)

<sup>3</sup> a) S. Wu, M. He, X. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2177; b) G. Hoge, H. P. Wu, W. S. Kissel, D. A. Pflum, D. J. Greene, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5966; c) S. Basra, J. G. de Vries, D. J. Jyett, G. Harrison, K. M. Heslop, A. G. Orpen, P. G. Pringle, K. von der Luehe, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, **2004**, *12*, 1901 e riferimenti lì citati.

Assumendo che il substrato si coordini strettamente al complesso durante la reazione, il modello prevede che per essere efficiente nello stereocontrollo della reazione, un legante debba avere una geometria tale che nel complesso due opposti tra i quattro quadranti siano occupati da gruppi ad elevato ingombro sterico. Un legante a simmetria  $C_2$  è generalmente in grado di consentire tale geometria nelle opportune condizioni.

### ***1.2.2 Leganti diamminici***

Tra i leganti bidentati più impiegati in catalisi asimmetrica, un posto di rilievo lo hanno certamente bisossazoline, leganti *P-P*, fosfossazoline e dioli. Le diammine, pur non facendo parte dei “leganti privilegiati” e benché di limitata applicazione rispetto a difosfine e bisossazoline, hanno negli ultimi anni comunque destato l’interesse dei chimici organici.<sup>4</sup>

Tra i pregi delle diammine vi è la maggiore immediatezza di sintesi, il ridotto costo di produzione ed il basso impatto ambientale. Esse non presentano inoltre problemi legati alla sensibilità all’aria tipica di fosfiti e fosfonati dovuta alla facilità di ossidazione dell’atomo di fosforo, che spesso

---

<sup>4</sup> Per le difosfine: a) T. Imamoto, *Pure & Appl. Chem.*, **2001**, *73*, 373; b) S. Jeulin, S. D. De Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, N. Champion, P. Dellis, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2004**, *101*, 5799; per le bisossazoline: c) R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6005; d) U. Leutenegger, G. Umbricht, C. Fahrni, P. von Matt, A. Pfaltz, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2143; e) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460; f) I. Atodiresei, I. Schiffers, C. Bolm, *Tetrahedron: Asymmetry*. **2006**, *17*, 620.

comporta la necessità di sintetizzare e maneggiare tale leganti in atmosfera completamente inerte (utilizzando una *glove-box*).

Ma è certamente da sottolineare, tra i vantaggi dell'uso di leganti a base azotata, anche la maggiore capacità, rispetto ad esempio a leganti *P-P* e dioli, di adattarsi a cationi di varia natura. E' dunque facile trovarli impiegati tanto in combinazione con cationi considerati più *hard* (come Zn, Ti, Cr) quanto con quelli più *soft* (come Pd, Pt, Au). Tale proprietà è possibile riscontrarla anche nel comportamento delle bisossazoline, mentre generalmente i dioli risultano più affini a metalli *hard* e leganti *P-P* a quelli *soft*.

### ***1.2.3 Leganti modulabili***

Come si è detto in precedenza, la scelta di un legante per una reazione catalizzata da un metallo di transizione può essere molto complessa e dipendente da diversi fattori. Anzitutto, è noto che variazioni anche piccole sul legante possono influenzare notevolmente il comportamento del complesso ed in particolare la sua reattività e la sua stabilità, tra le quali è necessario trovare un punto di equilibrio al fine di ottenere efficienza e controllo del catalizzatore.<sup>5</sup> In generale comunque, l'aver a disposizione leganti facilmente e razionalmente modificabili è un notevole vantaggio. L'uso di leganti con tale proprietà è, insieme allo *screening*, probabilmente

---

<sup>5</sup> C. A. Tolman, *Chem. Rev.*, **1977**, 77, 313

uno dei mezzi che maggiormente potrebbero consentire l'impiego, tuttora ancora piuttosto limitato, della catalisi asimmetrica a livello industriale.

I principali fattori che determinano l'effetto del legante sul comportamento del complesso di cui fa parte sono di natura sterica ed elettronica. Il fattore sterico riguarda forze di non legame ed in particolare l'ingombro che il legante, mediante catene laterali più o meno estese, sviluppa attorno al metallo (centro catalitico); nel caso ideale esso non è così elevato da ridurre l'efficienza del catalizzatore, ma limita il numero di direzioni attraverso cui un dato reagente può avvicinarsi al metallo, in modo tale da assicurare un elevato stereocontrollo. I fattori elettronici invece, influenzano il comportamento del centro metallico mediante il trasferimento di densità elettronica attraverso legami chimici; gli effetti possono essere induttivi (legami  $\sigma$ ) o mesomerici (legami  $\pi$ ).

Di conseguenza, la variazione delle caratteristiche elettroniche degli atomi coordinanti così come quella della struttura del legante stesso, specialmente in prossimità del centro metallico, sono tra i più diffusi metodi di controllo di efficienza e resa ottica in catalisi asimmetrica. Spesso però strategie come queste sono difficilmente applicabili a causa di una scarsa tolleranza del legante ad esempio verso reazioni ossido-riduttive (a causa della presenza di eteroatomi) o per una scarsa flessibilità dello scheletro del legante.

Un'interessante alternativa a metodi "invasivi", può essere costituita dalla modifica del legante in regioni strutturali lontane rispetto a quella interessata dalla coordinazione al metallo ma che attraverso trasferimenti di

carica (generalmente mediante sistemi coniugati) possono giungere agli atomi che coordinano il metallo e infine al metallo stesso.<sup>6</sup>

Naturalmente, perché interventi di tal genere siano utilizzabili, è necessario che il legante di partenza sia anzitutto facilmente sintetizzabile e funzionalizzabile e che inoltre si possa maneggiare senza troppe limitazioni.

#### **1.2.4.1 Catalisi omogenea ed industria**

Come si è spiegato in precedenza, la progettazione ed applicazione di nuovi catalizzatori chirali per la sintesi di molecole enantiomericamente arricchite hanno ottenuto un'attenzione sempre crescente in ambito di ricerca chimica negli ultimi trent'anni.

Benché i maggiori sviluppi in tale ambito abbiano riguardato principalmente processi in cui il catalizzatore chirale è solubile nel solvente di reazione, la catalisi omogenea soffre di una scarsa applicabilità al momento su larga scala. Le ragioni sono varie, ma certamente il suo limite principale è legato alla difficoltà di separazione del prodotto dal catalizzatore. Ciò comporta anzitutto l'”inquinamento” del prodotto stesso da parte dei metalli utilizzati come catalizzatori e che soprattutto in ambito farmaceutico costituisce un problema notevole anche quando essi sono presenti in tracce. Ma oltre a questo tipo di inquinamento, il problema della

---

<sup>6</sup> a) R. Fiammengo, C. M. Bruinink, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8552; b) M. McGarrigle, D. M. Murphy, D. G. Gilheany, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1343; c) P. B. Armstrong, L. M. Bennet, R. N. Constantine, J. L. Fields, J. P. Jasinski, R. P. Staples, R. C. Bunt, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1441.

purificazione da metalli è legato anche all'ambiente, poiché i metalli costituiscono notoriamente materiale di difficile smaltimento.<sup>7,8</sup>

La difficoltà di separazione dai prodotti rende anche difficile il riciclo del catalizzatore stesso, limite notevole se si tiene conto che generalmente metalli e leganti chirali sono piuttosto costosi e che in ambito industriale devono essere usati in maniera molto più abbondante che in quello accademico. E' inoltre spesso piuttosto arduo (oltre che costoso) ottenere e produrre leganti chirali in grande quantità anche perché le vie sintetiche sono comunemente piuttosto complesse.

Infine, a complicare ulteriormente l'applicazione della catalisi su scala industriale, contribuisce certamente anche la difficile ottimizzazione delle condizioni di reazione nei processi catalizzati da complessi metallo-legante, a cui si aggiunge il fatto che spesso il catalizzatore deve essere di volta in volta adattato al substrato.

Tali svantaggi associati all'applicazione della catalisi asimmetrica fanno sì che, contrariamente a quanto avviene in ambito di ricerca, altre tecniche siano estremamente competitive con essa a livello industriale. Tra queste le principali sono certamente l'uso di molecole poco costose e chirali (*chiral*

---

<sup>7</sup> R. A. Sheldon, H. van Bekkum, *Fine Chemicals Through Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

<sup>8</sup> a) B. H. Lipshutz, B. A. Frieman, A. E. Tomaso Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1259; *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 1281.

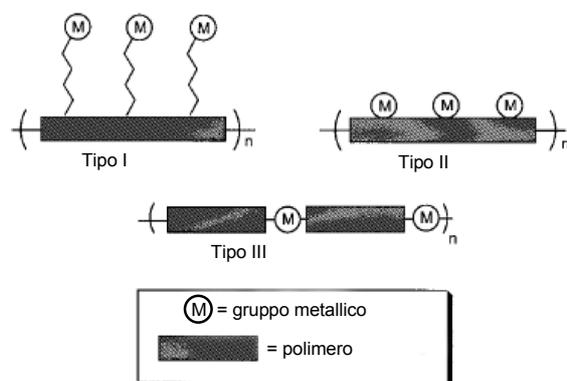
*pool*), la risoluzione di racemati mediante cristallizzazione o cromatografia e la biocatalisi.

### ***1.2.4.2 Catalisi eterogenea***

Una delle vie più interessanti e più sfruttate allo scopo di colmare il vuoto tra ricerca ed industria generato dalla scarsa applicabilità della catalisi a livello produttivo è senz'altro l'uso della catalisi eterogenea. Essa si basa sull'immobilizzazione di efficaci leganti o di complessi metallo-legante su supporti solidi insolubili come materiali inorganici, polimeri organici, dendrimeri, membrane, ma anche liquidi ionici o altri sistemi bifasici.<sup>9</sup> Il metallo in particolare può essere legato al supporto tramite uno spaziatore (*spacer*) (Tipo I in Figura 6), oppure strettamente coordinato al supporto senza spaziatori (Tipo II in Figura 6), oppure infine inglobato direttamente nel polimero (Tipo III in Figura 6).

---

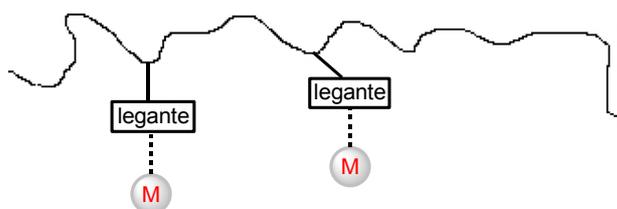
<sup>9</sup> a) N. E. Leadbeater, M. Marco, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3217; b) D. E. Berbreiter, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3345; c) Q. H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3385; d) C. E. Song, S. Lee, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3495; e) D. E. de Vos, M. Dams, B. F. Sels, P. A. Jacobs, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3615.



**Figura 6** Possibili strutture polimeriche contenenti complessi metallici

L'ancoraggio di un catalizzatore ad una matrice inerte richiede la formazione di legami covalenti tra catalizzatore e supporto solido e può avvenire secondo diverse vie, tra cui spiccano:

- a) L'introduzione di molecole di legante in maniera casuale lungo la catena polimerica, tramite modifica del polimero preformato (Figura 7a);<sup>9</sup>



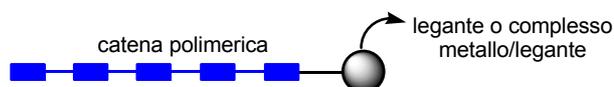
**Figura 7a** Leganti ancorati sulla catena di un polimero e coordinanti metalli

- b) L'incorporamento tramite co-polimerizzazione di molecole di legante all'interno della catena polimerica principale (approccio più comune a supporti di natura organica) (Figura 7b);<sup>10</sup>



**Figura 7b** Leganti incorporati nella catena di un polimero e coordinanti metalli

- c) L'ancoraggio del legante o del complesso di coordinazione tramite un *linker* o direttamente all'estremità di una molecola di polimero (supporto) (anche questo approccio è più comune a supporti di natura organica) (Figura 7c);

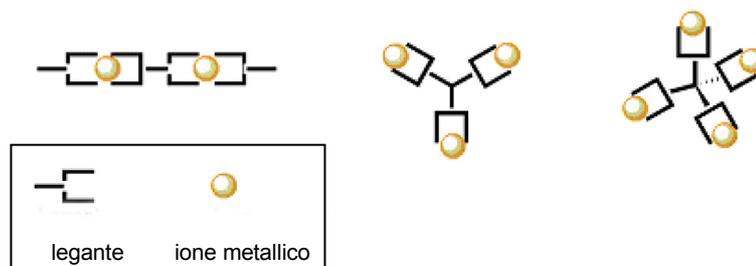


**Figura 7c** Legante o complesso ancorato all'estremità di un polimero

- d) Una strategia di *self-supporting* in cui il polimero viene formato *in situ* mediante l'assemblamento di leganti (monomeri) e ioni metallici e senza bisogno di introdurre alcun supporto solido. In tale tipologia di sintesi il metallo assume, accanto alla classica funzione di centro catalitico della reazione, anche un ruolo strutturale in quanto

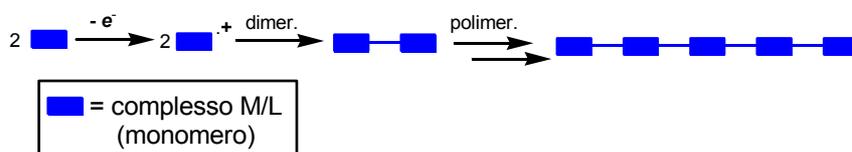
<sup>10</sup> a) Q. H. Fan, C. Y. Ren, C. H. Yeung, W. H. Hu, A. S. C. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7407; b) R. ter Halle, B. Colasson, E. Schulz, M. Spagnol, M. Lemaire, *Tetrahedron. Lett.*, **2000**, *41*, 643; c) L. Pu, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 2227.

elemento “connettore” delle unità monomeriche di legante (Figura 7d),<sup>11</sup>



**Figura 7d** Schema di catalizzatori eterogenei ottenuti mediante “self-supporting”, ossia mediante la reazione tra leganti e ioni metallici di tipo (rispettivamente da sinistra) mono-, bi- e tridimensionale

e) Elettropolimerizzazione di monomeri contenenti sia il metallo che il legante organico (Figura 7e).<sup>12</sup>



**Figura 7e** Schema di elettropolimerizzazione di un complesso di coordinazione

<sup>11</sup> a) K. Ding, Z. Wang, X. Wang, Y. Liang, X. Wang, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 5188; b) Y. Liang, Q. Jing, X. Li, L. Shi, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7694; c) X. Wang, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10524.

<sup>12</sup> a) O. Wolf, *Adv. Mat.*, **2001**, *13*, 545; b) B. J. Holliday, T. M. Swager, *Chem. Comm.*, **2005**, *1*, 23; c) E. Holder, B. M. W. Langeveld, U. S. Schubert, *Adv. Mater.*, **2005**, *17*, 1109.

L'ancoraggio di un catalizzatore su un supporto solido consente anzitutto di limitare i problemi legati alla lavorazione del grezzo di reazione e principalmente alla separazione del prodotto dal catalizzatore stesso. Ma l'uso di un complesso metallo-legante supportato consente anche un più agevole recupero e quindi un eventuale riciclo di esso al termine di una reazione. Tale tecnica è soprattutto giustificata quando il catalizzatore è costoso (svantaggio piuttosto comune a catalizzatori a base di metalli e leganti chirali), se la sua sintesi è complessa e se deve essere utilizzato in grandi quantità.

La catalisi eterogenea consente inoltre di evitare gran parte dei problemi di inquinamento sia ambientale che del prodotto di reazione legati alla catalisi omogenea e di cui si è discusso in precedenza.

Un'altra ragione che può motivare l'immobilizzazione di un catalizzatore è strettamente legata alla sua eventuale instabilità; spesso infatti i catalizzatori chirali tendono a decomporsi lentamente nelle condizioni di reazione, rilasciando sottoprodotti e determinando così problemi legati alla purificazione del prodotto e talvolta limitando l'efficienza del catalizzatore.

Infine, un catalizzatore ancorato su di un supporto solido può facilmente essere utilizzato in chimica combinatoriale, rendendo spesso più semplice il processo di individuazione del catalizzatore adatto per una reazione e l'ottimizzazione delle condizioni di reazione.

Quanto descritto ha quindi permesso una notevole crescita di interesse nei confronti della catalisi eterogenea sia in ambito di ricerca che di industria,

dove essa trova già applicazione per processi tanto a *batch* (a “carico”) quanto in continuo.<sup>8</sup>

Nonostante ciò, l’uso di catalizzatori supportati chirali è spesso limitato soprattutto dal fatto che essi, essendo non miscibili nel solvente di reazione, generalmente consentono una minore efficienza ed un minore stereocontrollo rispetto a quelli omogenei. A questo si aggiungono problemi legati al rilascio di tracce metalliche nell’ambiente di reazione (*metal leaching*) e in generale legati alla decomposizione del catalizzatore stesso, usualmente ottenuto ancorando il legante ed aggiungendo successivamente il metallo.

Una valida alternativa è costituita certamente dall’uso di supporti solubili in solventi organici.

#### ***1.2.4.3 Supporti solidi organici solubili***

L’uso di supporti solidi basati su polimeri organici solubili in solventi organici presenta i vantaggi sia della catalisi omogenea che dell’eterogenea.

Essi infatti sono in grado di “mimare” l’attività, l’efficienza ed i livelli di stereoselettività dei catalizzatori omogenei poiché, come questi, operano in fase omogenea permettendo così di eliminare i problemi associati all’ancoraggio di catalizzatori su supporti solidi. Questi ultimi infatti promuovono reazioni con efficienza tanto chimica quanto stereochimica (se chirali) solitamente inferiore rispetto agli analoghi non supportati. Inoltre la loro stessa modalità di sintesi, generalmente condotta ancorando il legante organico al supporto e aggiungendo successivamente il metallo, può

comportare il grosso svantaggio del *leaching* del metallo nell'ambiente di reazione. Infine, mentre i catalizzatori supportati e solubili possono essere facilmente caratterizzati mediante tecniche analitiche di *routine* (come i non supportati) dal momento che possono essere dissolti in un solvente organico, per quelli eterogenei è necessario utilizzare tecniche analitiche e strumentazioni specifiche come ad esempio l'IR o l'NMR in fase solida.

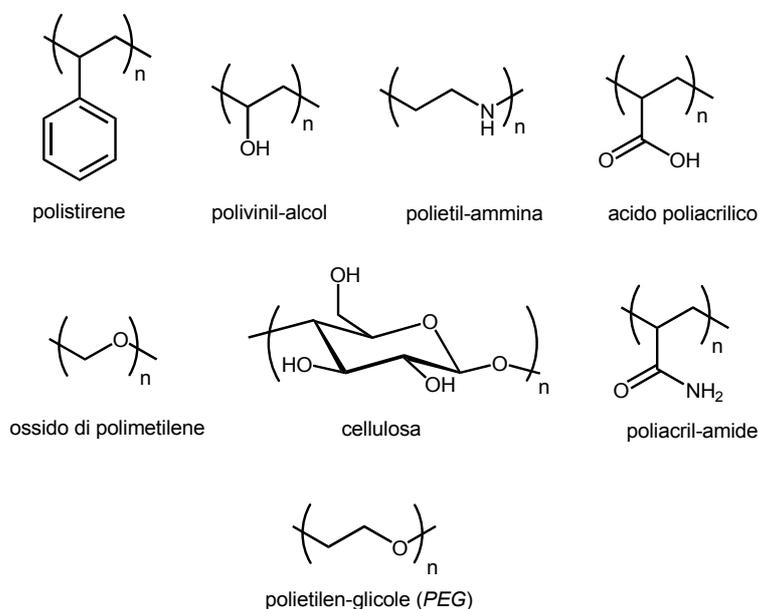
D'altro canto i catalizzatori supportati solubili presentano il vantaggio proprio dei catalizzatori eterogenei di poter essere facilmente recuperati al termine di una reazione mediante precipitazione in opportuni solventi e filtrazione, e quindi eventualmente riciclati.

Essi costituiscono quindi l'anello di congiunzione tra la catalisi omogenea e quella eterogenea.

Tra i più comuni polimeri solubili utilizzati come supporti per reazioni condotte in fase liquida, ricordiamo quelli di natura polistirenica, il polivinil-alcol, la polietilen-ammina, l'acido poliacrilico, l'ossido di polietilene, la cellulosa, la poliacril-ammide, e il polietilen-glicole (*PEG*), come mostrato in Figura 8.<sup>13</sup>

---

<sup>13</sup> T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3325.



**Figura 8** *Principali polimeri usati come supporti solidi organici solubili*

### ***1.2.5 Complessi di coordinazione e chimica dei materiali***

Analogamente all'uso di catalizzatori eterogenei, lo sfruttamento delle proprietà foto-elettrochimiche di sistemi organici  $\pi$ -coniugati complessati con metalli di transizione nella costruzione di sensori elettro-luminescenti, può essere considerata come un mezzo utile a realizzare l'interscambio tra chimica dei complessi di coordinazione ed industria. A questo proposito, è doveroso sottolineare il grande sviluppo ottenuto di recente dalla scienza dei materiali organici ed ibridi metallo-organici. Ruolo centrale e unico per le loro caratteristiche assumono in tale ambito i complessi tra leganti organici

e metalli di transizione. Essi infatti possono mostrare ad esempio proprietà di fosfo-luminescenza ossia capacità di emettere, sotto opportuna sollecitazione (radiazione ultravioletta), luce nella regione del visibile (400-700 nm). Oppure, depositati come fasi solide su supporti idonei, quando sottoposti ad una differenza di potenziale, possono emettere una radiazione luminosa (elettro-luminescenza); su questo principio si basa il funzionamento dei *LED (Light Emitting Diode)*.<sup>14</sup> In tale ambito, i composti oligotiofenici presentano le caratteristiche ideali per la costruzione di dispositivi elettro-ottici a base organica. Infatti, generalmente i cosiddetti *OLED (Organic Light Emitting Diode)* si basano sull'uso di oligomeri/polimeri organici coniugati<sup>15</sup> oppure di complessi di metalli di transizione con catene oligoaromatiche od eteroaromatiche.<sup>16</sup>

Infine, la grande versatilità dei sistemi oligotiofenici consente l'applicazione di essi come materiali conduttori di elettricità, generalmente ottenuti mediante polimerizzazione a formare polimeri organici coniugati. In particolare, è possibile determinare la polimerizzazione di tali sistemi utilizzando una cella elettrochimica in cui le molecole, mediante l'applicazione dell'opportuna differenza di potenziale, elettro-polimerizzano per via radicalica (Figura 9). Anche in questo caso si può modulare la

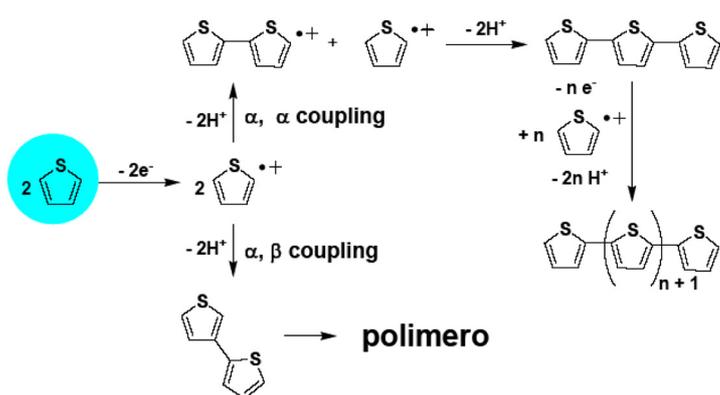
---

<sup>14</sup> E. Holder, B. M. W. Langeveld, U. S. Shubert, *Adv. Mat.*, **2005**, *17*, 1109.

<sup>15</sup> G. Barbarella, M. Melucci, G. Sotgiu, *Adv. Mat.*, **2005**, *17*, 1581.

<sup>16</sup> a) S. Lamansky, P. Djurovich, D. Murphy, F. Abdel-Razzaq, H.-E. Lee, C. Adachi, P. E. Burrows, S. R. Forrest, M. E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4304; b) O. Clot, M. O. Wolf, B. O. Patrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9963.

conducibilità del materiale attraverso l'introduzione di complessi metallo/legante.<sup>12</sup>



**Figura 9** Schema di elettro-polimerizzazione radicalica del sistema tiofenico

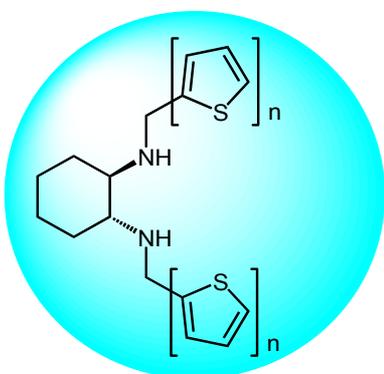
## **2. Scopo della tesi**

## 2.1 Sintesi ed applicazione di leganti diamminotiofenici a simmetria $C_2$

Il filo conduttore di gran parte di questo lavoro di tesi è costituito dalla progettazione, studio ed applicazione di due nuove famiglie di leganti

chirali, di natura rispettivamente dimminica e diamminica.

Le diammine, in particolare, presentano gran parte delle ambite proprietà sopra descritte caratterizzanti un ipotetico “legante ideale”, ossia facilità e bassi costi di sintesi, elevata stabilità, affinità verso cationi sia *hard* che *soft*, efficienza in un ampio *range* di reazioni catalitiche, semplice funzionalizzabilità ed ancoraggio



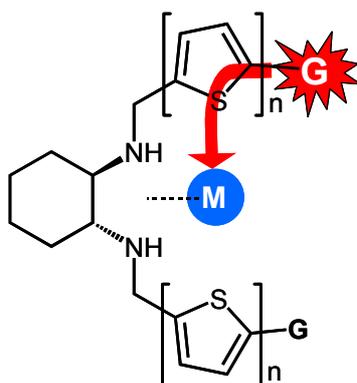
**Figura 10** Leganti  $(R,R)$ -DATs; **AT1** ( $n=1$ ), **AT2** ( $n=2$ ) e **AT3** ( $n=3$ )

su supporti solidi, interessanti proprietà fotoelettroniche sia da soli che in forma di complessi metallici.

Si tratta, nella fattispecie, di **DiAmmine-oligoTiofeniche (DATs)**, ossia diammine secondarie a simmetria  $C_2$ , il cui scheletro chirale è rappresentato dalla *trans*-1,2-cicloesandiammina e la cui peculiarità strutturale è rappresentata dalla presenza di un braccio di natura tiofenica od oligotiofenica (da uno a tre anelli tiofenici per ciascun pendaglio) su ciascun gruppo amminico (Figura 10).

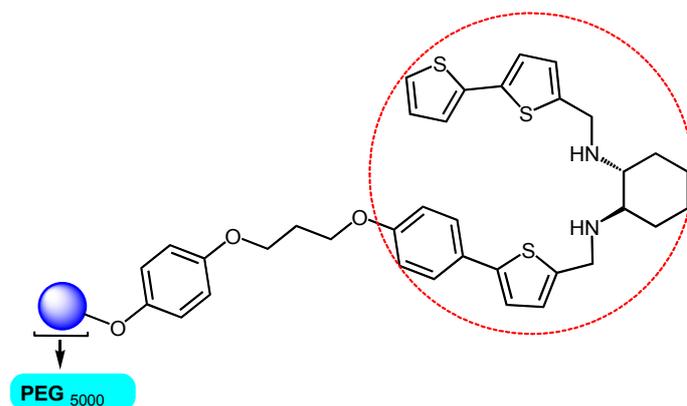
Le diammine **DATs** nascono principalmente con lo scopo di essere applicate insieme con metalli di transizione in catalisi asimmetrica. Come si osserverà in seguito, tali molecole si comportano da leganti altamente efficienti sia per quel che riguarda la resa che l'enantiocontrollo su un ampio *range* di reazioni di notevole interesse sintetico e in combinazione con metalli di natura anche piuttosto diversa tra loro, principalmente palladio, rame e zinco.

Inoltre, la presenza dei pendagli tienilici rende i **DATs** facilmente modificabili nelle loro proprietà elettroniche poiché sull'anello tiofenico è piuttosto facile introdurre (soprattutto in posizione adiacente all'atomo di zolfo, posizione  $\alpha$ ) gruppi funzionali in grado di modificarne le caratteristiche elettroniche. Grazie a tale proprietà essi si prestano al secondo scopo per cui sono stati progettati, ossia essere agevolmente modulabili nel loro comportamento quando coordinano metalli ed eventualmente influenzare le caratteristiche del metallo stesso (Figura 11).



**Figura 11** Effetto di un sostituito **G** nella posizione più facilmente funzionalizzabile dei leganti **DATs** su un metallo **M** coordinato

Strettamente connessa con la funzionalizzabilità del sistema tiofenico è anche la possibilità di convertire i **DATs** in molecole ancorabili su supporti solidi. Nella fattispecie, come frutto di collaborazione con il gruppo del Prof. Maurizio Benaglia (“Dipartimento di Chimica Organica e Industriale”-Università degli Studi di Milano), si è utilizzato un supporto polimerico solubile derivato dal polietilenglicole (MeOPEG<sub>5000</sub>) per ancorare un derivato dell’ammina **AT2** (Figura 12) ed applicare poi tale legante ancorato in catalisi asimmetrica.



**Figura 12** Analogo di **AT2** (evidenziato in rosso) supportato su PEG5000

Le catene laterali tiofeniche infine rendono tali diammine ed i loro complessi di coordinazione sfruttabili nell’ambito della chimica dei materiali. Nello specifico, le proprietà elettro-ottiche che possono senz’altro essere definite uniche, dei pendagli tiofenici dei **DATs** possono consentire l’uso delle stesse diammine come tali o dei loro complessi metallici come

materiali elettroluminescenti.<sup>17</sup> Inoltre, la facilità di polimerizzazione tipica di questi eterocicli (in particolare elettropolimerizzazione)<sup>14</sup> permetterebbe di sfruttare i leganti in questione ed i loro complessi come precursori di polimeri conduttori che possono essere sfruttati come catalizzatori eterogenei.

Tali applicazioni dei *DATs*, unite a quelle più classiche che li vede sfruttati come leganti in catalisi asimmetrica, potrebbero consentire di definire questa famiglia di molecole come punto di incontro tra complessi di coordinazione e chimica dei materiali.

Per quel che riguarda lo studio delle proprietà elettroluminescenti dei *DATs* e dei loro complessi, ci si è avvalsi della collaborazione con il gruppo del Dr. Giuseppe Gigli (“NNL, National Nanotechnology Laboratory of Istituto di Fisica della Materia (INFM)”, Università di Lecce), mentre per il lavoro di elettropolimerizzazione dei *DATs* con il gruppo de Prof. Michael Wolf (“Department of Chemistry, University of British Columbia”, Vancouver, Canada).

---

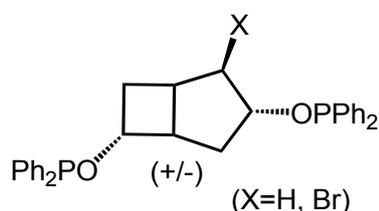
<sup>17</sup> a) F. D. Fichou, *Handbook of Oligo- and Polythiophenes*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**;

b) T. A. Skotheim, R. L. Elsenbaumer, J. R. Reynolds, *Handbook of Conducting Polymers*, Marcel Dekker, New York, **1998**.

## 2.2 Sintesi ed applicazione di leganti difosfonitici a simmetria $C_1$

Un secondo progetto di ricerca è stato svolto nel laboratorio di chimica organica del Dr. Ian Fairlamb presso il *Department of Chemistry* dell'Università di York nel corso di cinque mesi.

Il progetto, avente come titolo “*Synthesis and catalytic applications of*



*palladium(II) diphosphinites complexes*”,

riguarda la sintesi in forma racemica di leganti chelanti difosfonitici a simmetria  $C_1$

(**B/3.2.0/DPO**, Figura 13) il cui scheletro

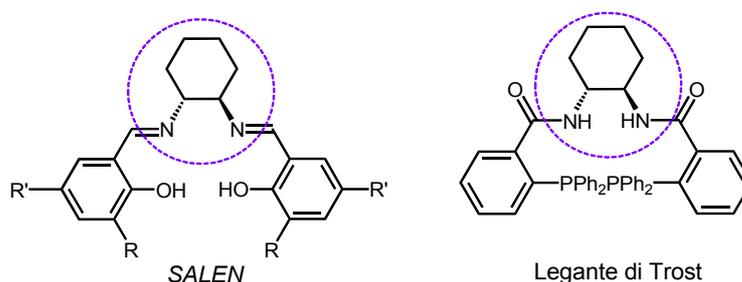
**Figura 13** Leganti **B/3.2.0/DPO** chirale è costituito dal [3.2.0]bicicloheptano.

Lo studio dei complessi di coordinazione di tali leganti con Pd(II) e Pd(0) e la loro applicazione in catalisi evidenzia il ruolo centrale che assume la elevata flessibilità del [3.2.0]bicicloheptano nell'influenzare il comportamento di tali complessi.

### **3. Leganti *DATs***

### 3.1 Progettazione e sintesi dei leganti *DATs*<sup>18</sup>

Nella progettazione dei nuovi leganti *DATs*, punto di partenza è stata la scelta dello scheletro chirale. La scelta si è orientata sulla *trans*-1,2-cicloesandiammina che, nella sua forma enantiomericamente pura, è ampiamente sfruttata sia come agente chelante per molti minerali e metalli, sia in fasi stazionarie chirali per separazioni cromatografiche e riconoscimenti molecolari, sia soprattutto in forma derivatizzata come potente legante chirale in sintesi asimmetrica. In effetti, due dei più utilizzati e versatili leganti chirali noti, ossia il *SALEN* ed il legante di *Trost* (Figura 14), presentano tale *scaffold*.

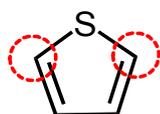


**Figura 14** *SALEN* e legante di *Trost*, i più noti ed applicati leganti chirali derivati da *trans*-1,2-cicloesandiammina

Ma la peculiarità strutturale delle diammine *DATs* è senz'altro data dalla presenza di catene oligo-tieniliche in ciascuno dei due pendagli amminici.

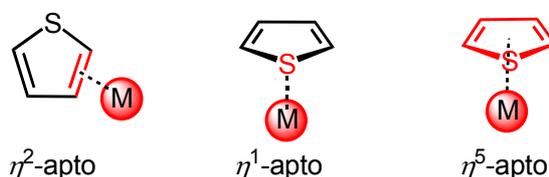
<sup>18</sup> V. G. Albano, M. Bandini, M. Melucci, M. Monari, F. Piccinelli, S. Tommasi, A. Umami-Ronchi, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1507.

La presenza di sostituenti tiofenici conferisce a tali leganti alcune singolari ed interessanti proprietà. Anzitutto l'elevata reattività dell'anello tiofenico nelle posizioni adiacenti all'atomo di zolfo lascia prevedere un elevato grado di funzionalizzabilità delle diammine stesse sui pendagli tienilici (Figura 15).



**Figura 15** Posizioni più reattive dell'anello tiofenico (evidenziate in rosso)

E' inoltre noto che l'anello aromatico tiofenico è in grado di coordinare metalli di transizione in maniera molteplice (Figura 16), ad esempio come un semplice alchene cioè sfruttando un legame insaturo C=C (complesso  $\eta^2$ -apto), oppure utilizzando l'atomo di zolfo ( $\eta^1$ -apto), o infine mediante la nube elettronica aromatica ( $\eta^5$ -apto).<sup>19</sup>



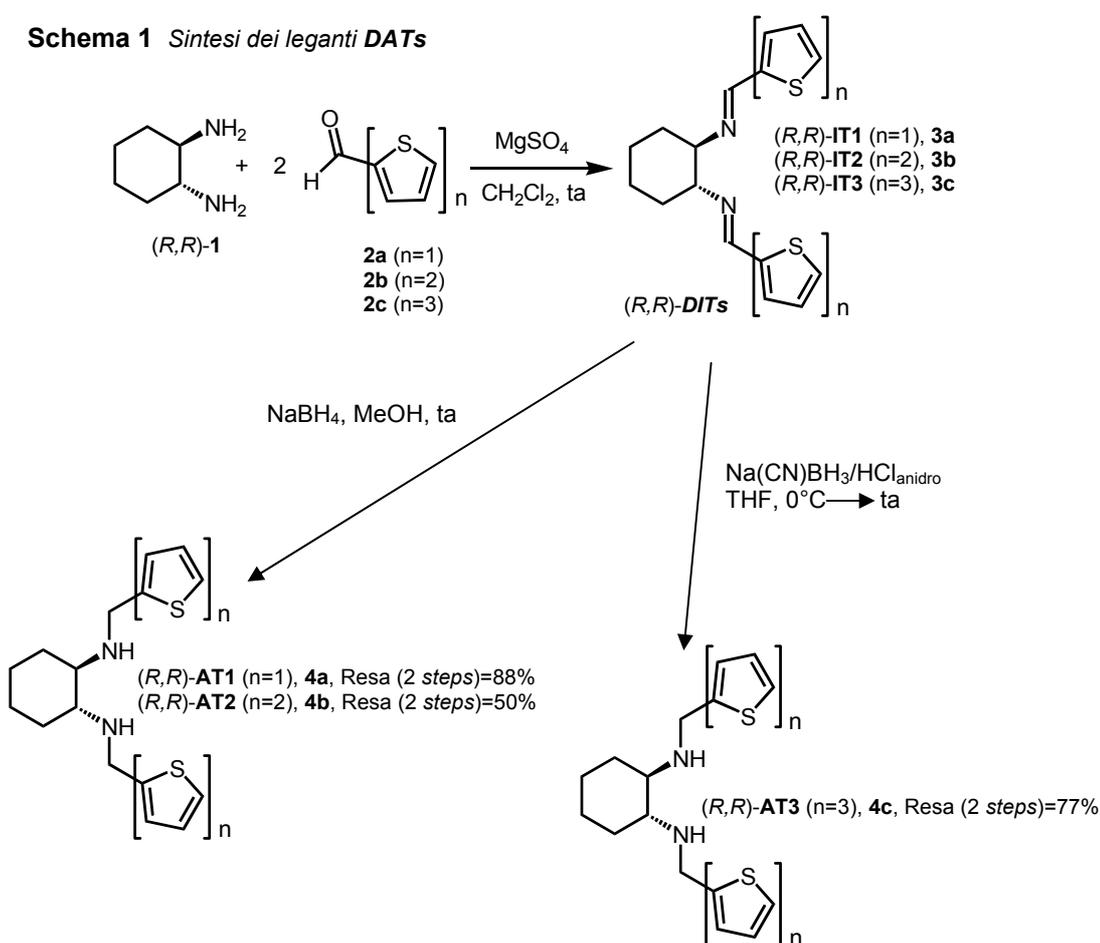
**Figura 16** Alcune tra la più comuni tipologie di complessazione dell'anello tiofenico ad un metallo di transizione

Per la sintesi dei **DATs** si è sfruttata una classica amminazione riduttiva che prevede la condensazione tra due equivalenti dell'opportuna aldeide oligotiofenica ed uno di *trans*-1,2-cicloesandiammina (commercialmente disponibile ed ottenuta in forma enantiomericamente pura dalla risoluzione

<sup>19</sup>R. J. Angelici, *Organometallics*, **2001**, 20, 1259.

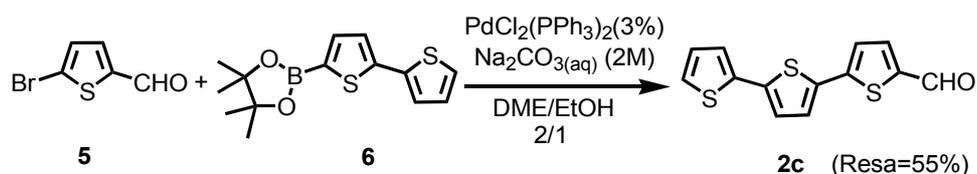
del corrispondente racemato)<sup>20</sup> in presenza di un agente disidratante (MgSO<sub>4</sub>), seguita da riduzione dell'immina intermedia (**DIT**) con NaBH<sub>4</sub> in MeOH nel caso di **AT1** ed **AT2**, e con Na(CN)BH<sub>3</sub>/HCl<sub>anidro</sub> in THF per **AT3** (Schema 1).

**Schema 1 Sintesi dei leganti DATs**



<sup>20</sup> H.-J. Schanz, M. A. Linseis, D. G. Gilheany, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 2763.

Le aldeidi tieniliche sono prodotti commercialmente disponibili. Ma dal momento che il costo di **2c** risulta alquanto proibitivo, si è preferito sintetizzarla utilizzando un *cross-coupling* di Suzuki tra 5-bromotienil-2-carbossialdeide (**5**) e l'estere boronico **6** [estere tetrametiletil-(2,2'bitienil)-5'boronico] catalizzato da PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> in dimetossietano/etanolo (2/1) in presenza di una base (Na<sub>2</sub>CO<sub>3(aq)</sub>), come descritto nello **Schema 2** (dei dettagli meccanicistici della reazione di *Suzuki* si discuterà approfonditamente nel paragrafo 4.5).



**Schema 2** Sintesi dell'aldeide **2c** mediante cross-coupling di Suzuki

Una caratteristica molto importante nella sintesi dei **DATs** è data dal fatto che essi possono essere ottenuti con buone rese (tra 50% e 88% calcolate su due passaggi sintetici) anche in quantità elevate (*gram-scale*).<sup>21</sup> Soprattutto poi, sia le immine intermedie **DITs** che le ammine **AT1** ed **AT2** non necessitano di essere purificate tramite cristallizzazione o cromatografia (tra l'altro tecnica spesso incompatibile con le funzioni imminiche) poiché possono essere ottenute con un elevato grado di purezza (>95% da <sup>1</sup>H NMR) mediante semplici lavaggi con solventi apolari (cicloesano, esano o

<sup>21</sup> M. Bandini, A. Eicholzer, S. Tommasi, A. Umami-Ronchi, *Org. Synth.*, **2007**, in corso di stampa.

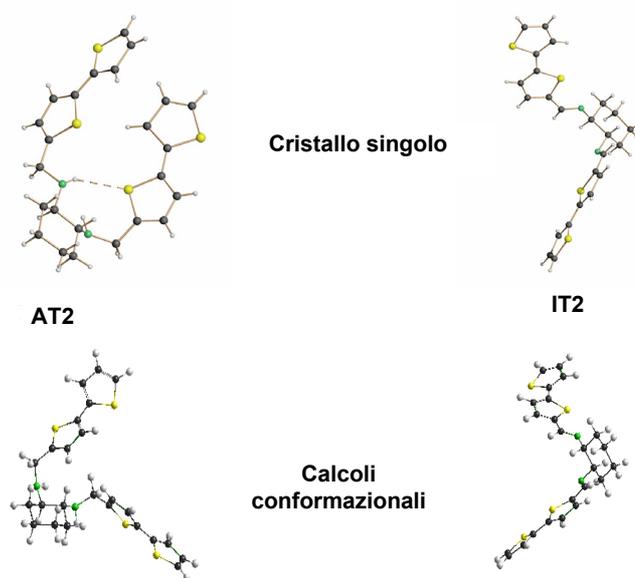
pentano). L'ammina **AT3** richiede invece purificazione cromatografica. Si tratta inoltre, in tutti i casi, di prodotti solidi stabili e facilmente maneggiabili.

### ***3.2 Caratterizzazione strutturale dei leganti DATs***

Lo studio strutturale di una molecola allo stato solido è fondamentale per comprenderne le caratteristiche geometriche e le interazioni intramolecolari, benché alcune di esse vengano perse quando il solido passa in soluzione. Nel caso di un legante chirale, la caratterizzazione mediante diffrazione di raggi X unito allo studio in letteratura di molecole analoghe, ad una procedura di *screening* di metalli e ad un eventuale analisi computazionale, è di fondamentale importanza al fine di prevedere il tipo di metallo maggiormente affine allo stesso legante. In particolare, nel caso presente, la molecola che nella famiglia dei **DATs** riveste un ruolo principe in quanto di facile sintesi e di efficienza particolarmente elevata (come sarà possibile osservare più avanti) è senz'altro l'ammina **AT2 (4b)**, scelta come “legante modello” anche per l'analisi strutturale. Con essa si è cristallizzato e sottoposto ad un esperimento di diffrazione di raggi X su cristallo singolo anche la corrispondente immina (**IT2, 3b**). Per entrambe inoltre sono stati effettuati calcoli PM3 per approfondire la conoscenza delle caratteristiche conformazionali dei due leganti (Figura 17).<sup>22</sup>

---

<sup>22</sup> M. Melucci, G. Barbarella, M. Gazzano, M. Cavallini, F. Biscarini, A. Bongini, F. Piccinelli, M. Monari, M. Bandini, A. Umani-Ronchi, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 7304.



**Figura 17** Struttura ai raggi X e calcoli PM3 a confronto per **AT2 (4b)** (sinistra) e **IT2 (3b)** (destra)

I calcoli effettuati dimostrano che sia per **AT2** che per **IT2** le conformazioni più stabili sono quelle con i pendagli ditienilici in posizione *trans* diequatoriale. Tuttavia, mentre la conformazione mostrata per l'immina rappresenta quella nettamente più popolata tra le varie possibili, nel caso dell'ammina il conformero più stabile è solo leggermente favorito rispetto agli altri. Inoltre, la struttura ai raggi X e l'analisi computazionale di **IT2** non mostrano grosse differenze, al contrario di **AT2** nel quale cristallo singolo appare un raro esempio di legame idrogeno intramolecolare tra lo zolfo del tiofene interno di uno dei due pendagli e l'NH del braccio opposto. Tale interazione fa sì che i due bracci ditienilici si affaccino l'un l'altro

rendendo la struttura allo stato solido molto diversa dal conformero più stabile calcolato, che ha infatti i due pendagli orientati in direzione opposta.

Tali osservazioni concorrono a dimostrare la maggiore flessibilità strutturale dell'ammina rispetto all'immina, ed è proprio tale proprietà a costituire probabilmente una delle cause principali della maggiore efficienza di **AT2** rispetto ad **IT2** come legante in catalisi asimmetrica, come sarà possibile apprezzare nei successivi capitoli.<sup>23</sup>

---

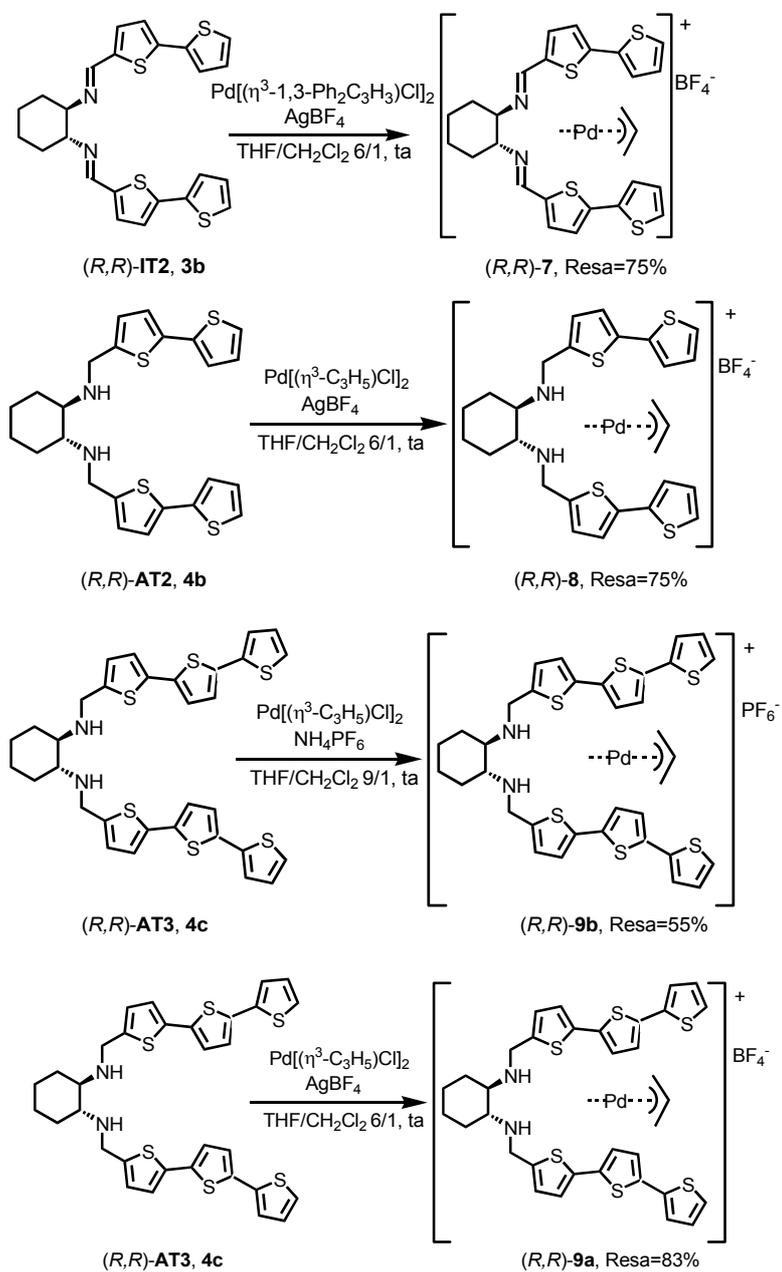
<sup>23</sup> V. G. Albano, M. Bandini, M. Monari, F. Piccinelli, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Inorg. Chim. Acta*, **2007**, 360 (3), 1000.

## **4. Leganti *DATs* e Pd**

*(Gli n volti di un unico sistema catalitico)*

## ***4.1 Sintesi e caratterizzazione di complessi di DITs e DATs con Pd(II)***

L'elevata affinità nei confronti del palladio mostrata da azoto e soprattutto da zolfo (per la sua natura *soft*), ossia gli eteroatomi presenti in ***DITs*** e ***DATs***, unita alla comune maneggevolezza dei complessi di coordinazione di tale metallo ed alla vasta tipologia di applicazioni note per tali complessi, sono tra le principali ragioni che hanno generato il nostro interesse verso la sintesi, lo studio e l'applicazione di complessi Pd-***DITs*** e Pd-***DATs***. In particolare, sono stati sintetizzati complessi cationici allilici ed 1,3-difenilallilici di palladio con i leganti **IT2**, **AT2** ed il solo complesso allilico per **AT3** secondo le procedure mostrate negli Schemi 3 (complessi allilici) e 4 (complessi 1,3-difenilallilici).



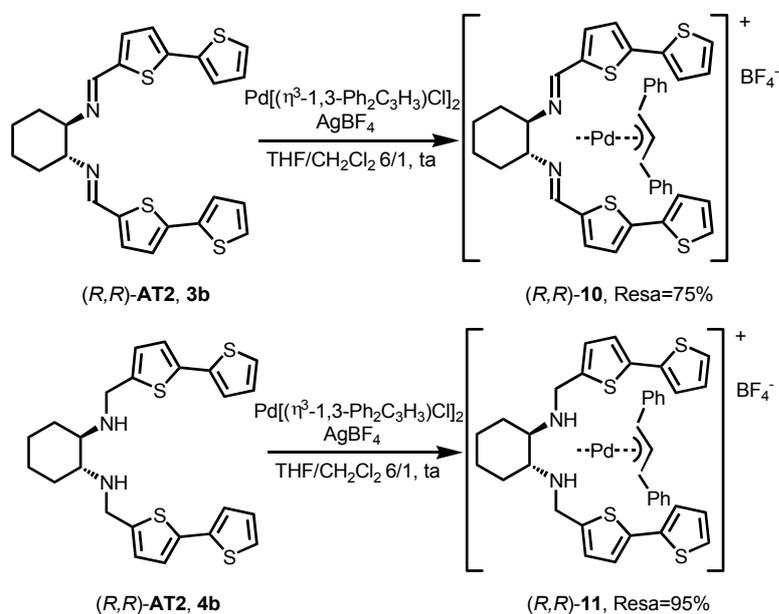
**Schema 3** Sintesi dei complessi cationici Pd-allile di IT2, AT2 e AT3

Come si evince dallo Schema 3, per la sintesi dei complessi allilici cationici **7**, **8**, **9a** e **9b**<sup>24</sup> la procedura seguita ha previsto la reazione dell'opportuno legante con 0.5 equivalenti di  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  in una miscela THF:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. Successivamente si è rimosso il sostituente cloruro dal metallo nel caso dei complessi **7**, **8** e **9a**, mediante aggiunta di AgBF<sub>4</sub> con conseguente precipitazione di AgCl, mentre nel caso di **9b** mediante aggiunta di NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> con precipitazione di NH<sub>4</sub>Cl. I quattro complessi monocationici sono stati quindi isolati come solidi in tutti i casi dopo evaporazione del solvente di reazione e lavaggio con dietil etere, in grado di sciogliere il legante ed il sale di palladio non reagiti. Le rese dopo i lavaggi sono discrete per tutti e quattro i complessi (75% per **7**, 95% per **8**, 83% per **9a** e 55% per **9b**).

Analoga è la sintesi dei complessi 1,3-difenilallilici di **IT2** ed **AT2** (**10** e **11**), per la quale si è utilizzato  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-1,3-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)\text{Cl}]_2$ , come si mostra nello Schema 4.

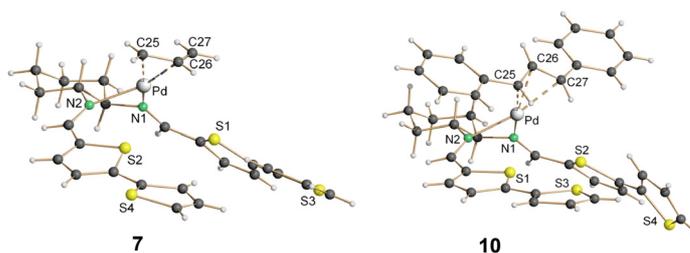
---

<sup>24</sup> Nel caso di **AT3** oltre al complesso cationico con controione  $[\text{BF}_4]^-$  (**9a**) si è sintetizzato anche quello con  $[\text{PF}_6]^-$  (**9b**) poiché il primo conduceva a dati cristallografici di bassa qualità. Inoltre nella reazione di scambio del complesso **AT3**-Pd-allile con il sale di argento si osservava spesso la formazione di un solido insolubile nero probabilmente a causa di processi *redox* tra Ag<sup>+</sup> e il sistema *ter*-tlenilico maggiormente elettron-ricco del di-tlenilico.



**Schema 4** Sintesi dei complessi cationici Pd-(1,3-difenilallile) di IT2 ed AT2

Tutti i complessi sintetizzati e presentati negli Schemi 3 e 4, tranne **9a**<sup>24</sup> sono stati caratterizzati strutturalmente mediante raggi X a cristallo singolo. Nello specifico, i cristalli singoli sono stati ottenuti mediante diffusione lenta di *n*-esano in una soluzione del rispettivo complesso in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> per **7**, **8** e **10**, in THF per **9b** ed infine in acetone nel caso di **11**.



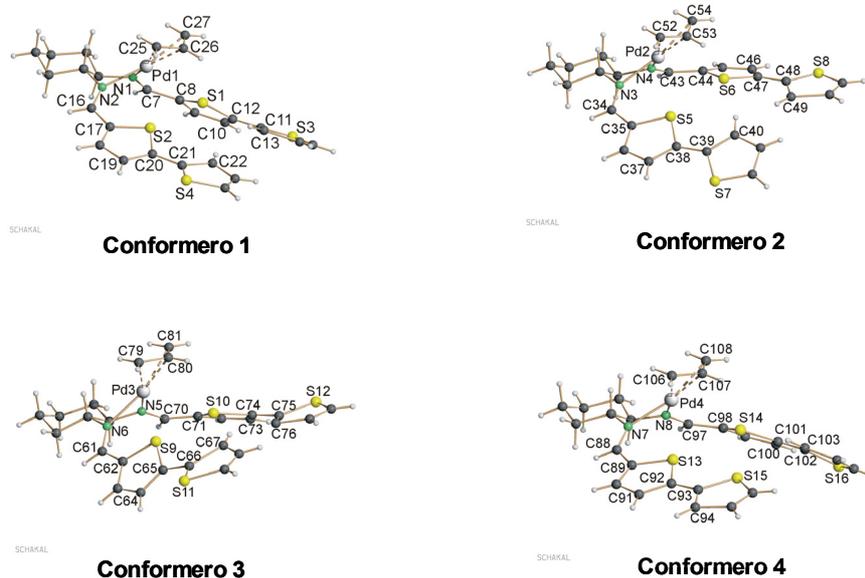
**Figura 18** Struttura ai raggi X dei complessi monocationici di IT2-Pd-allile (sinistra) e IT2-Pd-(1,3-difenilallile) (destra)

La Figura 18 mostra le strutture ai raggi X dei complessi cationici di **IT2** con Pd-allile e con Pd-(1,3-difenilallile) (rispettivamente **7** e **10**). Come si può osservare dalla figura, in entrambi i complessi mostrati il metallo è coordinato dai due atomi di azoto dell'immina generando così un pentapalladaciclo a conformazione  $\lambda$ . Come è generalmente comune ai complessi di Pd(II), anche nei due casi analizzati si tratta di complessi planari quadrati. In particolare, i due atomi di azoto e l'allile coordinano il palladio con una geometria quadrato planare leggermente distorta (le distanze tra Pd e carboni allilici sono 2.14 Å di media ed analoghe nei due complessi). Inoltre, proprio come nel caso del legante **3b** libero (Figura 17), l'analisi strutturale dei complessi **7** e **10** rivela che in ognuno dei due pendagli del legante esiste coplanarità sia tra i due anelli tienilici che tra questi ultimi e le funzioni imminiche a cui essi sono legati. E' inoltre interessante osservare, sia in **7** che in **10**, l'esistenza di un piano su cui in pratica giacciono i due atomi di azoto del legante e i due atomi di zolfo degli anelli tiofenici interni e al di sopra del quale si trova l'atomo di palladio. La distanza tra il metallo e i due atomi di azoto è mediamente di 2.10 Å in entrambi i complessi, ma soprattutto si individua una distanza tra palladio ed atomi di zolfo giacenti sul piano citato di 3.20 Å mediamente nei due complessi. Tale distanza risulta essere significativamente inferiore alla somma dei raggi di Van der Waals di palladio e zolfo (3.45 Å),<sup>25</sup> permettendo così di individuare l'esistenza in **7** e **10** allo stato solido di una interessante interazione debole tra lo zolfo di ciascun tiofene interno ed il palladio.

---

<sup>25</sup> A. Bondi, *J. Phys. Chem.*, **1964**, 68, 441.

Mentre due conformeri sono stati trovati nei cristalli del complesso **10**, il complesso **7** cristallizza con quattro molecole per cella elementare; tali molecole sono isomeri conformazionali (mostrati in Figura 19 mentre in Figura 18 se ne mostra solo uno) e si differenziano l'un l'altro nel grado di disordine degli anelli tiofenici esterni.



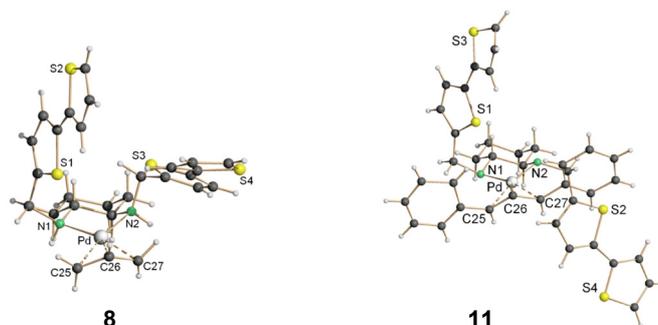
**Figura 19** Strutture ai raggi X degli isomeri conformazionali presenti nella cella elementare del complesso **7**

Nello specifico, il disordine è rilevato tra l'atomo di zolfo di ogni anello tiofenico esterno ed il carbonio in *orto*, generato da una rotazione di 180° attorno al legame C-C che collega i due anelli aromatici di ogni pendaglio. Il frammento allilico di **7** assume la stessa conformazione in tre dei conformeri cristallizzati mentre il quarto (conformero **2**) mostra disordine

ma tale conformero presenta nel 67% delle molecole orientazione del carbonio centrale analoga a quella degli altri tre. Il frammento 1,3-difenilallilico (complesso **10**) non presenta invece alcun disordine.

Per quel che riguarda i complessi **8** e **11** analoghi ai due sopra descritti ma ottenuti a partire da **AT2** come legante, la struttura mostra (Figura 20) in entrambi i casi e similmente a **7** e **10**, che l'atomo di palladio è coordinato dai due azoti amminici e genera la formazione di un palladaciclo a cinque termini con conformazione a busta in cui gli atomi di azoto mostrano configurazioni opposte.

Le due strutture non mostrano disordine e, mentre in **11** il frammento difenilallilico ha stereochimica *syn,syn* con il C centrale privo di disordine che punta verso l'alto, nel caso di **8** l'allile presenta disordine sul C centrale (il 20% delle molecole presenta tale carbonio orientato verso il basso).

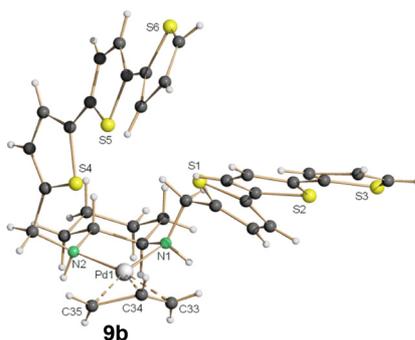


**Figura 20** Struttura ai raggi X dei complessi di **AT2-Pd-allile** (sinistra) e **AT2-Pd-1,3-difenilallile** (destra)

Una proprietà estremamente importante rilevata dall'analisi di tali strutture deriva dall'osservazione che solo una delle due distanze tra palladio e zolfo tiofenico interno è significativamente inferiore alla somma dei raggi atomici di Pd e S (la distanza S(1)-Pd in Figura 18 è di 3.34(1) Å per **8** e di 3.44(1) Å per **11**).

Ciò permette quindi di presupporre l'esistenza di una singolare interazione di tipo attrattivo tra il palladio ed uno solo dei tiofeni interni del legante amminico, a differenza di **IT2** nei cui complessi (**7** e **10**) entrambe le distanze tra palladio e zolfi interni sono inferiori a 3.45 Å. Tale peculiare differenza di comportamento tra **IT2** ed **AT2** nella struttura dei rispettivi complessi di Pd(II) denota sostanzialmente una maggiore flessibilità conformazionale dei **DATs** rispetto ai **DITs**.<sup>23</sup> Questa diversità sarà ulteriormente evidenziata nell'applicazione di tali molecole come leganti chirali in catalisi asimmetrica. Inoltre, dal momento che tale interazione debole nelle ammine coinvolge solo uno dei due pendagli ditienilici, in **8** e **11** i due bracci assumono posizioni alquanto diverse rispetto al metallo. Infatti, come si può notare dalla Figura 20, il pendaglio contenente lo zolfo che interagisce con il palladio ha la stessa orientazione nei due complessi mentre l'altro braccio è posizionato secondo un'angolazione diversa e dipendente dalla stereochimica degli atomi di azoto [N(1)(S) ed N(2)(R) in **8** e N(1)(S) ed N(2)(S) in **11**]. Tale differenza è con buona probabilità legata al maggiore ingombro sterico nel complesso **11** che determina una rotazione del pendaglio ditienilico.

In Figura 21 si mostra infine la struttura del complesso cationico **AT3**-Pd-allile **9b** ed in particolare il conformero dominante (60%).



**Figura 21** Struttura ai raggi X del complesso **AT3**-Pd-allile **9b** [orientazione dominante del frammento allilico (60%)]

Analogamente al complesso **AT2**-Pd-allile (**8**), anche la struttura di **9b** mostra un *N,N*-palladaciclo a cinque termini con conformazione a busta in cui gli atomi di azoto assumono configurazioni opposte tra loro [N(1)(*R*) and N(2)(*S*)] ed una disposizione dei pendagli tiofenici legata alla configurazione assoluta degli stereocentri all'azoto molto simile a quella osservata nel complesso **8**. Anche in questo caso si osserva la presenza di un'interazione intramolecolare Pd-S in cui però la distanza tra i due atomi è di 3.306(3)Å e dunque inferiore rispetto al complesso **8**, probabilmente a causa della maggiore ricchezza di densità elettronica del sistema *ter*-tienilico rispetto al *bis*-tiofene.

# **Università degli Studi di Bologna**

---

FACOLTÀ DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E  
NATURALI

Dipartimento di Chimica "G. Ciamician"

Dottorato in Scienze Chimiche

XIX Ciclo-Settore disciplinare di afferenza CHIM/06

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Vincenzo Balzani

Segretario: Chiar.mo Prof. Sergio Zappoli

## **CATALIZZATORI ALTAMENTE VERSATILI PER REAZIONI REGIO E STEREOSELETTIVE IN FASE OMOGENEA ED ETEROGENEA**

*Dissertazione Finale*

**Presentata dalla:**

**Dott.ssa**

**SIMONA TOMMASI**

**Relatore:**

**Chiar.mo Prof.**

**ACHILLE UMANI-RONCHI**

---

Bologna 2004-2006

# **1. Introduzione**

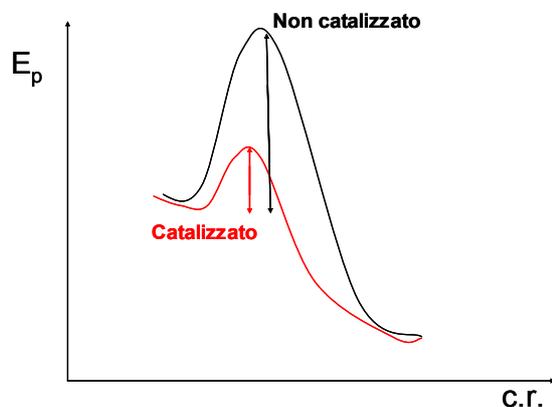
## ***1.1 Catalisi asimmetrica***

La sempre crescente richiesta di molecole enantiomericamente pure da parte della industria farmaceutica ed agrochimica ha costituito la forza trainante dello sviluppo che ha riguardato la catalisi asimmetrica nelle ultime sei decadi.<sup>1</sup>

Essa inoltre può essere senza dubbio inquadrata come il settore attualmente di maggiore interesse nell'ambito della sintesi asimmetrica, di cui costituisce un sottogruppo assieme all'uso di ausiliari chirali e del *chiral pool*. Queste due ultime tecniche infatti comportano rispettivamente lo svantaggio di richiedere passaggi sintetici aggiuntivi per la rimozione dell'ausiliario dal prodotto di reazione e la necessità di incorporare la porzione chirale preformata (di derivazione naturale) all'interno della molecola *target* rendendone così limitato il campo d'azione. In entrambi i casi sono richieste poi quantità stechiometriche del reagente chirale, generalmente costoso.

---

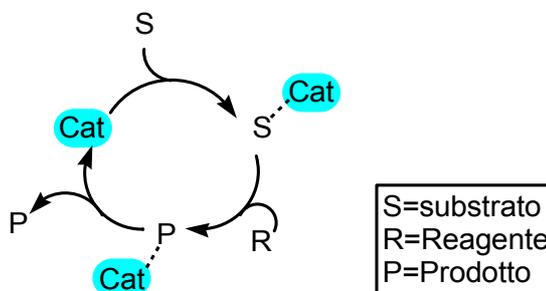
<sup>1</sup> a) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Voll. 1-3*, Springer, Berlin, **1999**; b) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, II Ed. (Wiley-VCH, New York), **2000**; c) B. M. Trost, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2004**, *101*, 5348.



**Figura 1** Confronto tra il profilo energetico di una reazione non catalizzata e della stessa in presenza di un catalizzatore ( $E_p$  = energia potenziale; c.r.= coordinata di reazione)

Per quel che riguarda invece la catalisi asimmetrica, benché l'uso di catalizzatori (soprattutto quelli a base metallica) richieda costi elevati e crei problemi di smaltimento, è comunque possibile controllare questo aspetto dal momento che essi possono essere utilizzati in quantità minime rispetto ai reagenti. La potenza della catalisi asimmetrica consiste nel fatto che un catalizzatore garantisce cammini di reazione alternativi caratterizzati da una energia di attivazione più bassa rispetto al processo non catalizzato (Figura 1). Inoltre, un efficiente catalizzatore chirale è in grado di trasformare molecole achirali in composti enantiomericamente arricchiti o puri, inducendo cioè la preferenziale formazione di uno solo degli enantiomeri del prodotto di reazione.

Nel corso di ogni ciclo catalitico esso poi si rigenera rilasciando facilmente il prodotto (le sue interazioni con la molecola prodotta sono infatti di natura debole e quindi non covalente) e rientrando in circolo (Figura 2).



**Figura 2** Schema generale di ciclo catalitico

Rispetto a quelle basate su ausiliari chirali e *chiral pool* infine, la via catalitica risulta una tecnica di ben più ampia applicabilità e più facilmente modulabile.

## ***1.2 Catalisi asimmetrica mediata da metalli***

Nonostante l'elevato interesse nei confronti dell'uso di enzimi (biocatalisi) e molecole puramente organiche a basso peso molecolare (organocatalisi), attualmente la maggior parte dei processi di catalisi asimmetrica impiega complessi di metalli di transizione con molecole organiche chirali (leganti).<sup>2</sup>

In tali complessi il metallo, coordinato dal legante tramite eteroatomi (azoto, fosforo, zolfo, ossigeno) oppure tramite sistemi  $\pi$ -coniugati, interagisce temporaneamente con una molecola di substrato che risulta così attivata. L'eventuale enantiocontrollo introdotto dal catalizzatore nella

<sup>2</sup> a) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science*, **2003**, 299, 1691; b) A. Pfaltz, W. J. Drury III, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2004**, 101 (16), 5723.

reazione è invece strettamente legato alla chiralità del complesso ed in particolare al fatto che il reagente si coordina al metallo secondo una precisa geometria, dettata dalla asimmetria spaziale che il legante crea intorno al metallo. Fattori come rigidità di coordinazione e prossimità degli stereocentri del legante al sito reattivo favoriscono un elevato stereocontrollo della reazione.

La catalisi mediata da metalli presenta molti vantaggi che la rendono una tecnica senz'altro più universale rispetto a biocatalisi ed organocatalisi. Anzitutto, un complesso di coordinazione può operare in solventi organici mentre la biocatalisi opera principalmente in condizioni fisiologiche ( $H_2O$ , pH 7) non sempre compatibili con substrati organici. Soprattutto poi gli enzimi risentono del grosso limite della specificità nei confronti del substrato per la natura stessa dell'enzima che fa sì che nella propria "tasca" esso possa ospitare esclusivamente una determinata tipologia di molecola. I due principali svantaggi dell'organocatalisi sono invece legati alle quantità di catalizzatore utilizzate, generalmente elevate rispetto a quelle necessarie per catalizzatori a base metallica ed al minor numero di applicazioni rispetto a questi ultimi a causa della peculiarità di interazioni che si instaurano tra catalizzatore e substrato (formazione di uno ione immonio temporaneo ed interazione debole mediante ponti idrogeno, tra gli esempi principali). Entrambe le tecniche poi, non coprono certamente la stessa vasta gamma di reazioni che possono essere catalizzate da complessi metallo-legante. L'organocatalisi asimmetrica rimane comunque al momento un campo ancora poco esplorato rispetto agli altri due.

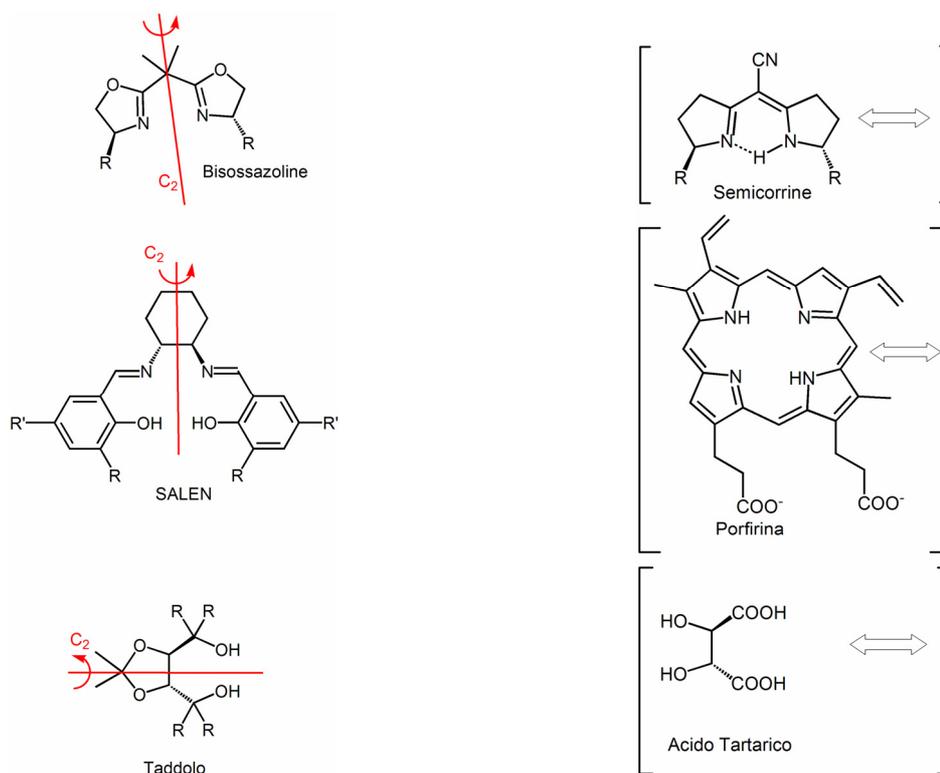
### ***1.2.1 Leganti privilegiati***

Il principio che regola la catalisi ad opera di metalli si basa sul fatto che all'interno del complesso metallo-legante chirale, quest'ultimo modifica la reattività e selettività del metallo così da indurre preferenzialmente la formazione di un enantiomero del prodotto della reazione catalizzata rispetto all'altro. Ciò è possibile grazie al fatto che il complesso chirale, interagendo temporaneamente con substrati prochirali, genera intermedi chirali e tale asimmetria può influenzare la geometria di reazione subita da tale intermedio. Nella reazione infatti si genera una coppia di diastereoisomeri (stereocentri sul legante e sul prodotto temporaneamente "legati" tra di loro) e l'abbondanza relativa di essi dipende da vari fattori tra cui principalmente la geometria dell'intermedio o dello stato di transizione generato dall'interazione tra complesso e substrato. Infine, la dissociazione di quest'ultimo rilascia il catalizzatore ed il prodotto la cui purezza ottica è funzione della purezza diastereomerica dell'intermedio.

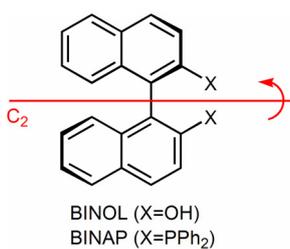
Sia in ambito industriale che accademico grande centralità è data alla ricerca di "leganti ideali" in grado, in combinazione con opportuni metalli di transizione, di promuovere reazioni stereoselettive con blande condizioni di reazione (concentrazione, temperatura, etc.) e basse percentuali di catalizzatore e che, al termine della reazione, risultino facilmente rimovibili dal prodotto. Spesso l'approccio per trovare il legante adatto è casuale e benché la struttura del legante e del catalizzatore influenzino fortemente efficienza e selettività di reazione, nella maggior parte dei casi tale ricerca richiede molti tentativi, *screening*, intuito e fortuna. Di conseguenza, il

potere di influenzare e modificare a piacimento le caratteristiche del centro metallico all'interno del complesso chirale, *ad hoc* e quindi razionalmente attraverso studiate ed agevoli modifiche dell'architettura del legante, è da considerarsi una grande conquista.

Tra gli innumerevoli leganti chirali noti solo pochi garantiscono elevati livelli di enantiocontrollo su un'ampia area di reazioni metallo-catalizzate anche molto diverse tra loro nel meccanismo; tali leganti sono considerati e conosciuti come "leganti privilegiati" (Figure 3a e 3b). E' interessante anzitutto notare come molti di essi abbiano struttura analoga a molecole naturali (Bisossazoline a Semicorrine, Salen a Metalloporfirine, Taddolo ad Acido Tartarico, mostrati in Figura 3a), mentre ad esempio BINOL e BINAP (Figura 3b) sono completamente sintetiche. Inoltre, come si può osservare in Figura 3, nella gran parte dei casi si tratta di leganti bidentati e con simmetria  $C_2$ , cioè caratterizzati da un asse di rotazione di  $180^\circ$ .



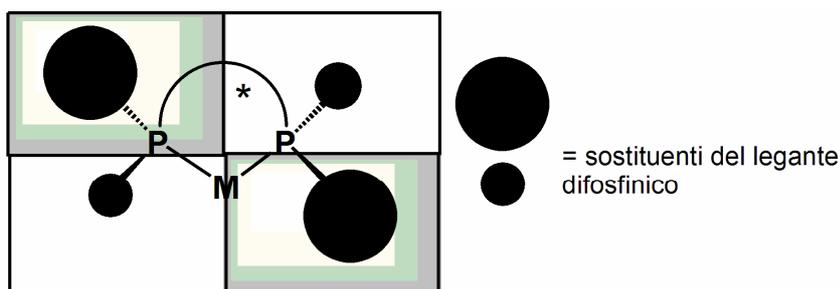
**Figura 3a** Leganti privilegiati a simmetria  $C_2$  ed analoghi a prodotti naturali (in parentesi quadra)



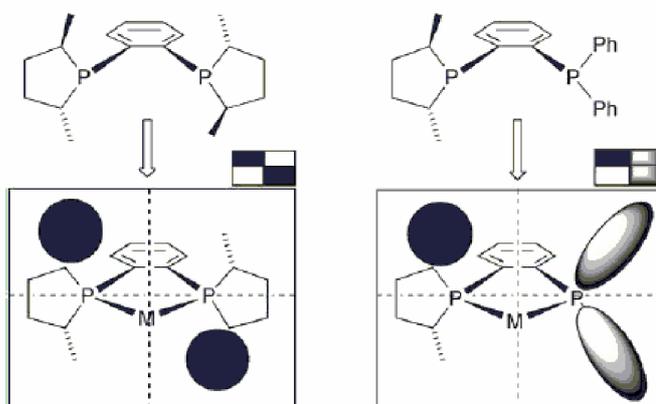
**Figura 3b** Leganti privilegiati a simmetria  $C_2$  di natura completamente sintetica

Tale tipo di simmetria nel legante riduce il numero dei possibili isomeri del complesso catalitico e quindi anche di geometrie di coordinazione del

complesso con il substrato e di possibili cammini di reazione. Per comprendere più facilmente il motivo per cui spesso la scelta della simmetria  $C_2$  è un buon punto di partenza per progettare nuovi leganti chirali si può utilizzare il concetto del “diagramma a quadranti” (Figure 4 e 5).<sup>3</sup>



**Figura 4** Diagramma a quadranti per una generica difosfina chirale a simmetria  $C_2$



**Figura 5** Diagramma a quadranti per il legante a simmetria  $C_2$  Duphos (sinistra) e per l'analogo a simmetria  $C_1$  (a destra)

<sup>3</sup> a) S. Wu, M. He, X. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2177; b) G. Hoge, H. P. Wu, W. S. Kissel, D. A. Pflum, D. J. Greene, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5966; c) S. Basra, J. G. de Vries, D. J. Jyett, G. Harrison, K. M. Heslop, A. G. Orpen, P. G. Pringle, K. von der Luehe, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, **2004**, *12*, 1901 e riferimenti lì citati.

Assumendo che il substrato si coordini strettamente al complesso durante la reazione, il modello prevede che per essere efficiente nello stereocontrollo della reazione, un legante debba avere una geometria tale che nel complesso due opposti tra i quattro quadranti siano occupati da gruppi ad elevato ingombro sterico. Un legante a simmetria  $C_2$  è generalmente in grado di consentire tale geometria nelle opportune condizioni.

### ***1.2.2 Leganti diamminici***

Tra i leganti bidentati più impiegati in catalisi asimmetrica, un posto di rilievo lo hanno certamente bisossazoline, leganti *P-P*, fosfossazoline e dioli. Le diammine, pur non facendo parte dei “leganti privilegiati” e benché di limitata applicazione rispetto a difosfine e bisossazoline, hanno negli ultimi anni comunque destato l’interesse dei chimici organici.<sup>4</sup>

Tra i pregi delle diammine vi è la maggiore immediatezza di sintesi, il ridotto costo di produzione ed il basso impatto ambientale. Esse non presentano inoltre problemi legati alla sensibilità all’aria tipica di fosfiti e fosfonati dovuta alla facilità di ossidazione dell’atomo di fosforo, che spesso

---

<sup>4</sup> Per le difosfine: a) T. Imamoto, *Pure & Appl. Chem.*, **2001**, *73*, 373; b) S. Jeulin, S. D. De Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, N. Champion, P. Dellis, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2004**, *101*, 5799; per le bisossazoline: c) R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6005; d) U. Leutenegger, G. Umbricht, C. Fahrni, P. von Matt, A. Pfaltz, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2143; e) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460; f) I. Atodiresei, I. Schiffers, C. Bolm, *Tetrahedron: Asymmetry*. **2006**, *17*, 620.

comporta la necessità di sintetizzare e maneggiare tale leganti in atmosfera completamente inerte (utilizzando una *glove-box*).

Ma è certamente da sottolineare, tra i vantaggi dell'uso di leganti a base azotata, anche la maggiore capacità, rispetto ad esempio a leganti *P-P* e dioli, di adattarsi a cationi di varia natura. E' dunque facile trovarli impiegati tanto in combinazione con cationi considerati più *hard* (come Zn, Ti, Cr) quanto con quelli più *soft* (come Pd, Pt, Au). Tale proprietà è possibile riscontrarla anche nel comportamento delle bisossazoline, mentre generalmente i dioli risultano più affini a metalli *hard* e leganti *P-P* a quelli *soft*.

### ***1.2.3 Leganti modulabili***

Come si è detto in precedenza, la scelta di un legante per una reazione catalizzata da un metallo di transizione può essere molto complessa e dipendente da diversi fattori. Anzitutto, è noto che variazioni anche piccole sul legante possono influenzare notevolmente il comportamento del complesso ed in particolare la sua reattività e la sua stabilità, tra le quali è necessario trovare un punto di equilibrio al fine di ottenere efficienza e controllo del catalizzatore.<sup>5</sup> In generale comunque, l'aver a disposizione leganti facilmente e razionalmente modificabili è un notevole vantaggio. L'uso di leganti con tale proprietà è, insieme allo *screening*, probabilmente

---

<sup>5</sup> C. A. Tolman, *Chem. Rev.*, **1977**, 77, 313

uno dei mezzi che maggiormente potrebbero consentire l'impiego, tuttora ancora piuttosto limitato, della catalisi asimmetrica a livello industriale.

I principali fattori che determinano l'effetto del legante sul comportamento del complesso di cui fa parte sono di natura sterica ed elettronica. Il fattore sterico riguarda forze di non legame ed in particolare l'ingombro che il legante, mediante catene laterali più o meno estese, sviluppa attorno al metallo (centro catalitico); nel caso ideale esso non è così elevato da ridurre l'efficienza del catalizzatore, ma limita il numero di direzioni attraverso cui un dato reagente può avvicinarsi al metallo, in modo tale da assicurare un elevato stereocontrollo. I fattori elettronici invece, influenzano il comportamento del centro metallico mediante il trasferimento di densità elettronica attraverso legami chimici; gli effetti possono essere induttivi (legami  $\sigma$ ) o mesomerici (legami  $\pi$ ).

Di conseguenza, la variazione delle caratteristiche elettroniche degli atomi coordinanti così come quella della struttura del legante stesso, specialmente in prossimità del centro metallico, sono tra i più diffusi metodi di controllo di efficienza e resa ottica in catalisi asimmetrica. Spesso però strategie come queste sono difficilmente applicabili a causa di una scarsa tolleranza del legante ad esempio verso reazioni ossido-riduttive (a causa della presenza di eteroatomi) o per una scarsa flessibilità dello scheletro del legante.

Un'interessante alternativa a metodi "invasivi", può essere costituita dalla modifica del legante in regioni strutturali lontane rispetto a quella interessata dalla coordinazione al metallo ma che attraverso trasferimenti di

carica (generalmente mediante sistemi coniugati) possono giungere agli atomi che coordinano il metallo e infine al metallo stesso.<sup>6</sup>

Naturalmente, perché interventi di tal genere siano utilizzabili, è necessario che il legante di partenza sia anzitutto facilmente sintetizzabile e funzionalizzabile e che inoltre si possa maneggiare senza troppe limitazioni.

#### **1.2.4.1 Catalisi omogenea ed industria**

Come si è spiegato in precedenza, la progettazione ed applicazione di nuovi catalizzatori chirali per la sintesi di molecole enantiomericamente arricchite hanno ottenuto un'attenzione sempre crescente in ambito di ricerca chimica negli ultimi trent'anni.

Benché i maggiori sviluppi in tale ambito abbiano riguardato principalmente processi in cui il catalizzatore chirale è solubile nel solvente di reazione, la catalisi omogenea soffre di una scarsa applicabilità al momento su larga scala. Le ragioni sono varie, ma certamente il suo limite principale è legato alla difficoltà di separazione del prodotto dal catalizzatore. Ciò comporta anzitutto l'”inquinamento” del prodotto stesso da parte dei metalli utilizzati come catalizzatori e che soprattutto in ambito farmaceutico costituisce un problema notevole anche quando essi sono presenti in tracce. Ma oltre a questo tipo di inquinamento, il problema della

---

<sup>6</sup> a) R. Fiammengo, C. M. Bruinink, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8552; b) M. McGarrigle, D. M. Murphy, D. G. Gilheany, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1343; c) P. B. Armstrong, L. M. Bennet, R. N. Constantine, J. L. Fields, J. P. Jasinski, R. P. Staples, R. C. Bunt, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1441.

purificazione da metalli è legato anche all'ambiente, poiché i metalli costituiscono notoriamente materiale di difficile smaltimento.<sup>7,8</sup>

La difficoltà di separazione dai prodotti rende anche difficile il riciclo del catalizzatore stesso, limite notevole se si tiene conto che generalmente metalli e leganti chirali sono piuttosto costosi e che in ambito industriale devono essere usati in maniera molto più abbondante che in quello accademico. E' inoltre spesso piuttosto arduo (oltre che costoso) ottenere e produrre leganti chirali in grande quantità anche perché le vie sintetiche sono comunemente piuttosto complesse.

Infine, a complicare ulteriormente l'applicazione della catalisi su scala industriale, contribuisce certamente anche la difficile ottimizzazione delle condizioni di reazione nei processi catalizzati da complessi metallo-legante, a cui si aggiunge il fatto che spesso il catalizzatore deve essere di volta in volta adattato al substrato.

Tali svantaggi associati all'applicazione della catalisi asimmetrica fanno sì che, contrariamente a quanto avviene in ambito di ricerca, altre tecniche siano estremamente competitive con essa a livello industriale. Tra queste le principali sono certamente l'uso di molecole poco costose e chirali (*chiral*

---

<sup>7</sup> R. A. Sheldon, H. van Bekkum, *Fine Chemicals Through Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

<sup>8</sup> a) B. H. Lipshutz, B. A. Frieman, A. E. Tomaso Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1259; *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 1281.

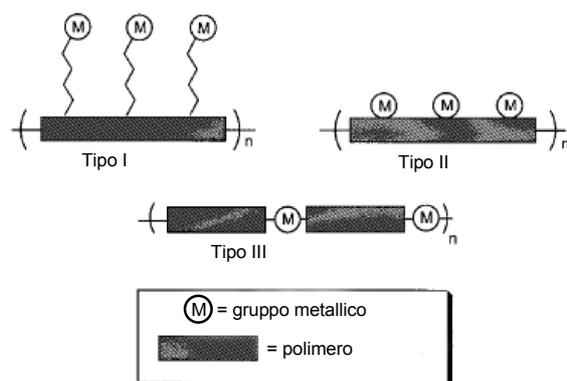
*pool*), la risoluzione di racemati mediante cristallizzazione o cromatografia e la biocatalisi.

### ***1.2.4.2 Catalisi eterogenea***

Una delle vie più interessanti e più sfruttate allo scopo di colmare il vuoto tra ricerca ed industria generato dalla scarsa applicabilità della catalisi a livello produttivo è senz'altro l'uso della catalisi eterogenea. Essa si basa sull'immobilizzazione di efficaci leganti o di complessi metallo-legante su supporti solidi insolubili come materiali inorganici, polimeri organici, dendrimeri, membrane, ma anche liquidi ionici o altri sistemi bifasici.<sup>9</sup> Il metallo in particolare può essere legato al supporto tramite uno spaziatore (*spacer*) (Tipo I in Figura 6), oppure strettamente coordinato al supporto senza spaziatori (Tipo II in Figura 6), oppure infine inglobato direttamente nel polimero (Tipo III in Figura 6).

---

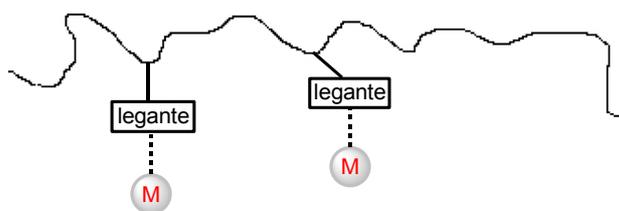
<sup>9</sup> a) N. E. Leadbeater, M. Marco, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3217; b) D. E. Berbreiter, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3345; c) Q. H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3385; d) C. E. Song, S. Lee, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3495; e) D. E. de Vos, M. Dams, B. F. Sels, P. A. Jacobs, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3615.



**Figura 6** Possibili strutture polimeriche contenenti complessi metallici

L'ancoraggio di un catalizzatore ad una matrice inerte richiede la formazione di legami covalenti tra catalizzatore e supporto solido e può avvenire secondo diverse vie, tra cui spiccano:

- a) L'introduzione di molecole di legante in maniera casuale lungo la catena polimerica, tramite modifica del polimero preformato (Figura 7a);<sup>9</sup>



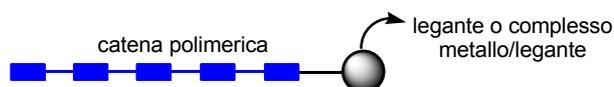
**Figura 7a** Leganti ancorati sulla catena di un polimero e coordinanti metalli

- b) L'incorporamento tramite co-polimerizzazione di molecole di legante all'interno della catena polimerica principale (approccio più comune a supporti di natura organica) (Figura 7b);<sup>10</sup>



**Figura 7b** Leganti incorporati nella catena di un polimero e coordinanti metalli

- c) L'ancoraggio del legante o del complesso di coordinazione tramite un *linker* o direttamente all'estremità di una molecola di polimero (supporto) (anche questo approccio è più comune a supporti di natura organica) (Figura 7c);

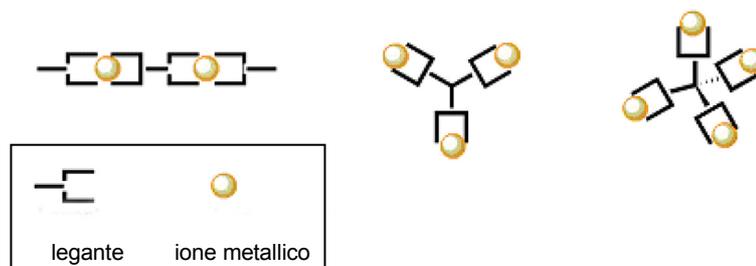


**Figura 7c** Legante o complesso ancorato all'estremità di un polimero

- d) Una strategia di *self-supporting* in cui il polimero viene formato *in situ* mediante l'assemblamento di leganti (monomeri) e ioni metallici e senza bisogno di introdurre alcun supporto solido. In tale tipologia di sintesi il metallo assume, accanto alla classica funzione di centro catalitico della reazione, anche un ruolo strutturale in quanto

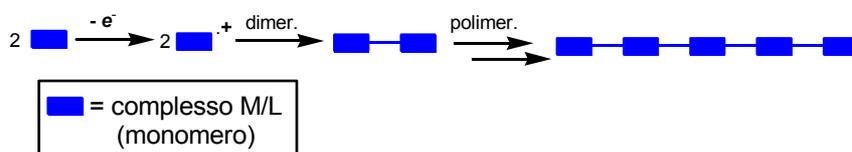
<sup>10</sup> a) Q. H. Fan, C. Y. Ren, C. H. Yeung, W. H. Hu, A. S. C. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7407; b) R. ter Halle, B. Colasson, E. Schulz, M. Spagnol, M. Lemaire, *Tetrahedron. Lett.*, **2000**, *41*, 643; c) L. Pu, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 2227.

elemento “connettore” delle unità monomeriche di legante (Figura 7d),<sup>11</sup>



**Figura 7d** Schema di catalizzatori eterogenei ottenuti mediante “self-supporting”, ossia mediante la reazione tra leganti e ioni metallici di tipo (rispettivamente da sinistra) mono-, bi- e tridimensionale

e) Elettropolimerizzazione di monomeri contenenti sia il metallo che il legante organico (Figura 7e).<sup>12</sup>



**Figura 7e** Schema di elettropolimerizzazione di un complesso di coordinazione

<sup>11</sup> a) K. Ding, Z. Wang, X. Wang, Y. Liang, X. Wang, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 5188; b) Y. Liang, Q. Jing, X. Li, L. Shi, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7694; c) X. Wang, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10524.

<sup>12</sup> a) O. Wolf, *Adv. Mat.*, **2001**, *13*, 545; b) B. J. Holliday, T. M. Swager, *Chem. Comm.*, **2005**, *1*, 23; c) E. Holder, B. M. W. Langeveld, U. S. Schubert, *Adv. Mater.*, **2005**, *17*, 1109.

L'ancoraggio di un catalizzatore su un supporto solido consente anzitutto di limitare i problemi legati alla lavorazione del grezzo di reazione e principalmente alla separazione del prodotto dal catalizzatore stesso. Ma l'uso di un complesso metallo-legante supportato consente anche un più agevole recupero e quindi un eventuale riciclo di esso al termine di una reazione. Tale tecnica è soprattutto giustificata quando il catalizzatore è costoso (svantaggio piuttosto comune a catalizzatori a base di metalli e leganti chirali), se la sua sintesi è complessa e se deve essere utilizzato in grandi quantità.

La catalisi eterogenea consente inoltre di evitare gran parte dei problemi di inquinamento sia ambientale che del prodotto di reazione legati alla catalisi omogenea e di cui si è discusso in precedenza.

Un'altra ragione che può motivare l'immobilizzazione di un catalizzatore è strettamente legata alla sua eventuale instabilità; spesso infatti i catalizzatori chirali tendono a decomporsi lentamente nelle condizioni di reazione, rilasciando sottoprodotti e determinando così problemi legati alla purificazione del prodotto e talvolta limitando l'efficienza del catalizzatore.

Infine, un catalizzatore ancorato su di un supporto solido può facilmente essere utilizzato in chimica combinatoriale, rendendo spesso più semplice il processo di individuazione del catalizzatore adatto per una reazione e l'ottimizzazione delle condizioni di reazione.

Quanto descritto ha quindi permesso una notevole crescita di interesse nei confronti della catalisi eterogenea sia in ambito di ricerca che di industria,

dove essa trova già applicazione per processi tanto a *batch* (a “carico”) quanto in continuo.<sup>8</sup>

Nonostante ciò, l’uso di catalizzatori supportati chirali è spesso limitato soprattutto dal fatto che essi, essendo non miscibili nel solvente di reazione, generalmente consentono una minore efficienza ed un minore stereocontrollo rispetto a quelli omogenei. A questo si aggiungono problemi legati al rilascio di tracce metalliche nell’ambiente di reazione (*metal leaching*) e in generale legati alla decomposizione del catalizzatore stesso, usualmente ottenuto ancorando il legante ed aggiungendo successivamente il metallo.

Una valida alternativa è costituita certamente dall’uso di supporti solubili in solventi organici.

#### ***1.2.4.3 Supporti solidi organici solubili***

L’uso di supporti solidi basati su polimeri organici solubili in solventi organici presenta i vantaggi sia della catalisi omogenea che dell’eterogenea.

Essi infatti sono in grado di “mimare” l’attività, l’efficienza ed i livelli di stereoselettività dei catalizzatori omogenei poiché, come questi, operano in fase omogenea permettendo così di eliminare i problemi associati all’ancoraggio di catalizzatori su supporti solidi. Questi ultimi infatti promuovono reazioni con efficienza tanto chimica quanto stereochimica (se chirali) solitamente inferiore rispetto agli analoghi non supportati. Inoltre la loro stessa modalità di sintesi, generalmente condotta ancorando il legante organico al supporto e aggiungendo successivamente il metallo, può

comportare il grosso svantaggio del *leaching* del metallo nell'ambiente di reazione. Infine, mentre i catalizzatori supportati e solubili possono essere facilmente caratterizzati mediante tecniche analitiche di *routine* (come i non supportati) dal momento che possono essere dissolti in un solvente organico, per quelli eterogenei è necessario utilizzare tecniche analitiche e strumentazioni specifiche come ad esempio l'IR o l'NMR in fase solida.

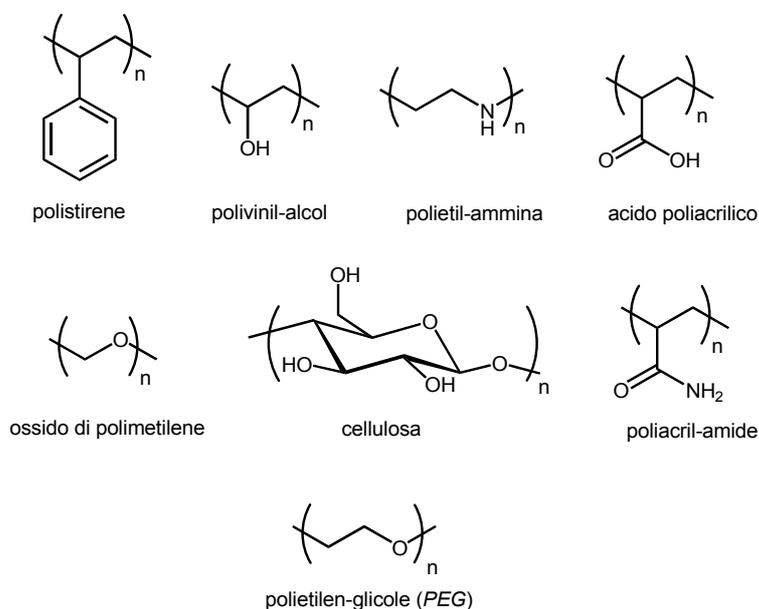
D'altro canto i catalizzatori supportati solubili presentano il vantaggio proprio dei catalizzatori eterogenei di poter essere facilmente recuperati al termine di una reazione mediante precipitazione in opportuni solventi e filtrazione, e quindi eventualmente riciclati.

Essi costituiscono quindi l'anello di congiunzione tra la catalisi omogenea e quella eterogenea.

Tra i più comuni polimeri solubili utilizzati come supporti per reazioni condotte in fase liquida, ricordiamo quelli di natura polistirenica, il polivinil-alcool, la polietilen-ammina, l'acido poliacrilico, l'ossido di polietilene, la cellulosa, la poliacril-ammide, e il polietilen-glicole (*PEG*), come mostrato in Figura 8.<sup>13</sup>

---

<sup>13</sup> T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3325.



**Figura 8** *Principali polimeri usati come supporti solidi organici solubili*

### ***1.2.5 Complessi di coordinazione e chimica dei materiali***

Analogamente all'uso di catalizzatori eterogenei, lo sfruttamento delle proprietà foto-elettrochimiche di sistemi organici  $\pi$ -coniugati complessati con metalli di transizione nella costruzione di sensori elettro-luminescenti, può essere considerata come un mezzo utile a realizzare l'interscambio tra chimica dei complessi di coordinazione ed industria. A questo proposito, è doveroso sottolineare il grande sviluppo ottenuto di recente dalla scienza dei materiali organici ed ibridi metallo-organici. Ruolo centrale e unico per le loro caratteristiche assumono in tale ambito i complessi tra leganti organici

e metalli di transizione. Essi infatti possono mostrare ad esempio proprietà di fosfo-luminescenza ossia capacità di emettere, sotto opportuna sollecitazione (radiazione ultravioletta), luce nella regione del visibile (400-700 nm). Oppure, depositati come fasi solide su supporti idonei, quando sottoposti ad una differenza di potenziale, possono emettere una radiazione luminosa (elettro-luminescenza); su questo principio si basa il funzionamento dei *LED (Light Emitting Diode)*.<sup>14</sup> In tale ambito, i composti oligotiofenici presentano le caratteristiche ideali per la costruzione di dispositivi elettro-ottici a base organica. Infatti, generalmente i cosiddetti *OLED (Organic Light Emitting Diode)* si basano sull'uso di oligomeri/polimeri organici coniugati<sup>15</sup> oppure di complessi di metalli di transizione con catene oligoaromatiche od eteroaromatiche.<sup>16</sup>

Infine, la grande versatilità dei sistemi oligotiofenici consente l'applicazione di essi come materiali conduttori di elettricità, generalmente ottenuti mediante polimerizzazione a formare polimeri organici coniugati. In particolare, è possibile determinare la polimerizzazione di tali sistemi utilizzando una cella elettrochimica in cui le molecole, mediante l'applicazione dell'opportuna differenza di potenziale, elettro-polimerizzano per via radicalica (Figura 9). Anche in questo caso si può modulare la

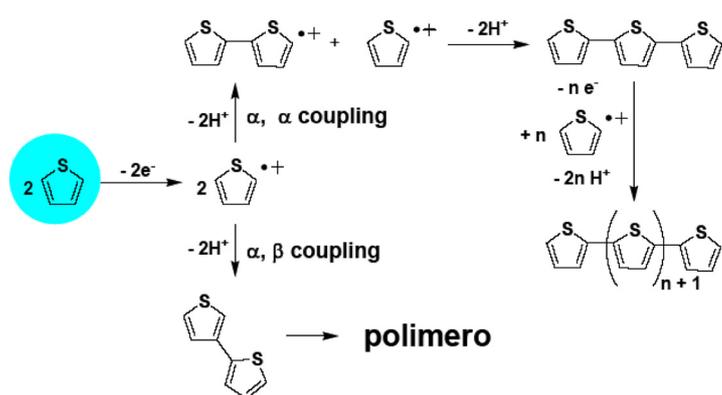
---

<sup>14</sup> E. Holder, B. M. W. Langeveld, U. S. Shubert, *Adv. Mat.*, **2005**, *17*, 1109.

<sup>15</sup> G. Barbarella, M. Melucci, G. Sotgiu, *Adv. Mat.*, **2005**, *17*, 1581.

<sup>16</sup> a) S. Lamansky, P. Djurovich, D. Murphy, F. Abdel-Razzaq, H.-E. Lee, C. Adachi, P. E. Burrows, S. R. Forrest, M. E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4304; b) O. Clot, M. O. Wolf, B. O. Patrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9963.

conducibilità del materiale attraverso l'introduzione di complessi metallo/legante.<sup>12</sup>



**Figura 9** Schema di elettro-polimerizzazione radicalica del sistema tiofenico

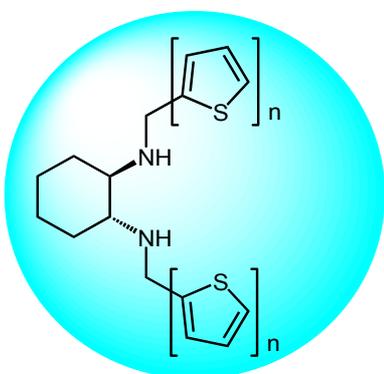
## **2. Scopo della tesi**

## 2.1 Sintesi ed applicazione di leganti diamminotiofenici a simmetria $C_2$

Il filo conduttore di gran parte di questo lavoro di tesi è costituito dalla progettazione, studio ed applicazione di due nuove famiglie di leganti

chirali, di natura rispettivamente dimminica e diamminica.

Le diammine, in particolare, presentano gran parte delle ambite proprietà sopra descritte caratterizzanti un ipotetico “legante ideale”, ossia facilità e bassi costi di sintesi, elevata stabilità, affinità verso cationi sia *hard* che *soft*, efficienza in un ampio *range* di reazioni catalitiche, semplice funzionalizzabilità ed ancoraggio



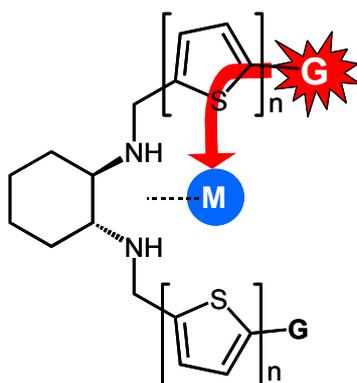
**Figura 10** Leganti  $(R,R)$ -*DATs*; *AT1* ( $n=1$ ), *AT2* ( $n=2$ ) e *AT3* ( $n=3$ )

su supporti solidi, interessanti proprietà fotoelettroniche sia da soli che in forma di complessi metallici.

Si tratta, nella fattispecie, di **DiAmmine-oligoTiofeniche** (*DATs*), ossia diammine secondarie a simmetria  $C_2$ , il cui scheletro chirale è rappresentato dalla *trans*-1,2-cicloesandiammina e la cui peculiarità strutturale è rappresentata dalla presenza di un braccio di natura tiofenica od oligotiofenica (da uno a tre anelli tiofenici per ciascun pendaglio) su ciascun gruppo amminico (Figura 10).

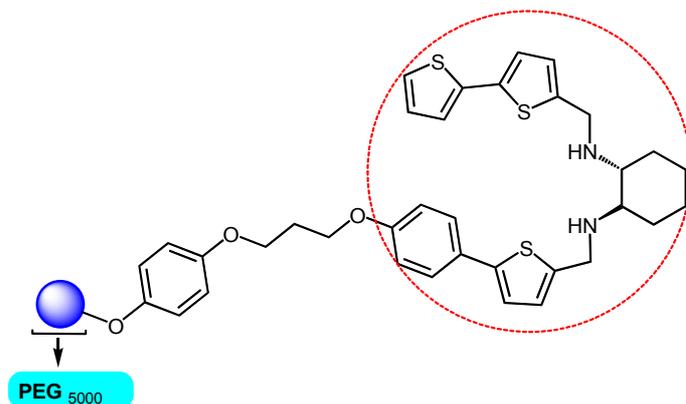
Le diammine **DATs** nascono principalmente con lo scopo di essere applicate insieme con metalli di transizione in catalisi asimmetrica. Come si osserverà in seguito, tali molecole si comportano da leganti altamente efficienti sia per quel che riguarda la resa che l'enantiocontrollo su un ampio *range* di reazioni di notevole interesse sintetico e in combinazione con metalli di natura anche piuttosto diversa tra loro, principalmente palladio, rame e zinco.

Inoltre, la presenza dei pendagli tienilici rende i **DATs** facilmente modificabili nelle loro proprietà elettroniche poiché sull'anello tiofenico è piuttosto facile introdurre (soprattutto in posizione adiacente all'atomo di zolfo, posizione  $\alpha$ ) gruppi funzionali in grado di modificarne le caratteristiche elettroniche. Grazie a tale proprietà essi si prestano al secondo scopo per cui sono stati progettati, ossia essere agevolmente modulabili nel loro comportamento quando coordinano metalli ed eventualmente influenzare le caratteristiche del metallo stesso (Figura 11).



**Figura 11** Effetto di un sostituito **G** nella posizione più facilmente funzionalizzabile dei leganti **DATs** su un metallo **M** coordinato

Strettamente connessa con la funzionalizzabilità del sistema tiofenico è anche la possibilità di convertire i **DATs** in molecole ancorabili su supporti solidi. Nella fattispecie, come frutto di collaborazione con il gruppo del Prof. Maurizio Benaglia (“Dipartimento di Chimica Organica e Industriale”-Università degli Studi di Milano), si è utilizzato un supporto polimerico solubile derivato dal polietilenglicole (MeOPEG<sub>5000</sub>) per ancorare un derivato dell’ammina **AT2** (Figura 12) ed applicare poi tale legante ancorato in catalisi asimmetrica.



**Figura 12** Analogo di **AT2** (evidenziato in rosso) supportato su PEG5000

Le catene laterali tiofeniche infine rendono tali diammine ed i loro complessi di coordinazione sfruttabili nell’ambito della chimica dei materiali. Nello specifico, le proprietà elettro-ottiche che possono senz’altro essere definite uniche, dei pendagli tiofenici dei **DATs** possono consentire l’uso delle stesse diammine come tali o dei loro complessi metallici come

materiali elettroluminescenti.<sup>17</sup> Inoltre, la facilità di polimerizzazione tipica di questi eterocicli (in particolare elettropolimerizzazione)<sup>14</sup> permetterebbe di sfruttare i leganti in questione ed i loro complessi come precursori di polimeri conduttori che possono essere sfruttati come catalizzatori eterogenei.

Tali applicazioni dei *DATs*, unite a quelle più classiche che li vede sfruttati come leganti in catalisi asimmetrica, potrebbero consentire di definire questa famiglia di molecole come punto di incontro tra complessi di coordinazione e chimica dei materiali.

Per quel che riguarda lo studio delle proprietà elettroluminescenti dei *DATs* e dei loro complessi, ci si è avvalsi della collaborazione con il gruppo del Dr. Giuseppe Gigli (“NNL, National Nanotechnology Laboratory of Istituto di Fisica della Materia (INFM)”, Università di Lecce), mentre per il lavoro di elettropolimerizzazione dei *DATs* con il gruppo de Prof. Michael Wolf (“Department of Chemistry, University of British Columbia”, Vancouver, Canada).

---

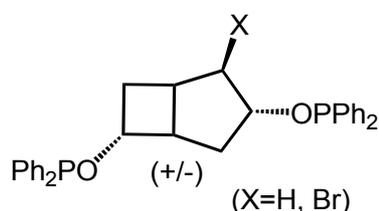
<sup>17</sup> a) F. D. Fichou, *Handbook of Oligo- and Polythiophenes*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**;

b) T. A. Skotheim, R. L. Elsenbaumer, J. R. Reynolds, *Handbook of Conducting Polymers*, Marcel Dekker, New York, **1998**.

## 2.2 Sintesi ed applicazione di leganti difosfonitici a simmetria $C_1$

Un secondo progetto di ricerca è stato svolto nel laboratorio di chimica organica del Dr. Ian Fairlamb presso il *Department of Chemistry* dell'Università di York nel corso di cinque mesi.

Il progetto, avente come titolo “*Synthesis and catalytic applications of*



*palladium(II) diphosphinites complexes*”,

riguarda la sintesi in forma racema di leganti chelanti difosfonitici a simmetria  $C_1$

(**B/3.2.0/DPO**, Figura 13) il cui scheletro

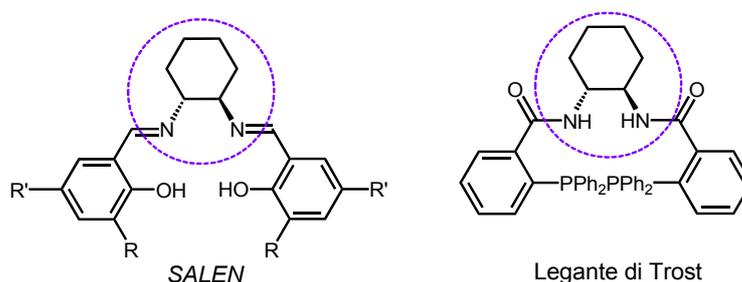
**Figura 13** Leganti **B/3.2.0/DPO** chirale è costituito dal [3.2.0]bicicloheptano.

Lo studio dei complessi di coordinazione di tali leganti con Pd(II) e Pd(0) e la loro applicazione in catalisi evidenzia il ruolo centrale che assume la elevata flessibilità del [3.2.0]bicicloheptano nell'influenzare il comportamento di tali complessi.

### **3. Leganti *DATs***

### 3.1 Progettazione e sintesi dei leganti *DATs*<sup>18</sup>

Nella progettazione dei nuovi leganti *DATs*, punto di partenza è stata la scelta dello scheletro chirale. La scelta si è orientata sulla *trans*-1,2-cicloesandiammina che, nella sua forma enantiomericamente pura, è ampiamente sfruttata sia come agente chelante per molti minerali e metalli, sia in fasi stazionarie chirali per separazioni cromatografiche e riconoscimenti molecolari, sia soprattutto in forma derivatizzata come potente legante chirale in sintesi asimmetrica. In effetti, due dei più utilizzati e versatili leganti chirali noti, ossia il *SALEN* ed il legante di *Trost* (Figura 14), presentano tale *scaffold*.

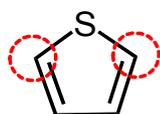


**Figura 14** *SALEN* e legante di *Trost*, i più noti ed applicati leganti chirali derivati da *trans*-1,2-cicloesandiammina

Ma la peculiarità strutturale delle diammine *DATs* è senz'altro data dalla presenza di catene oligo-tieniliche in ciascuno dei due pendagli amminici.

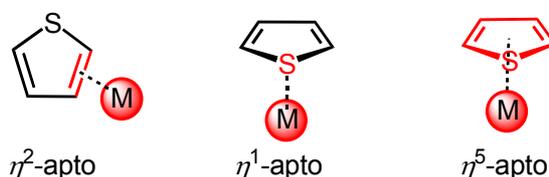
<sup>18</sup> V. G. Albano, M. Bandini, M. Melucci, M. Monari, F. Piccinelli, S. Tommasi, A. Umami-Ronchi, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1507.

La presenza di sostituenti tiofenici conferisce a tali leganti alcune singolari ed interessanti proprietà. Anzitutto l'elevata reattività dell'anello tiofenico nelle posizioni adiacenti all'atomo di zolfo lascia prevedere un elevato grado di funzionalizzabilità delle diammine stesse sui pendagli tienilici (Figura 15).



**Figura 15** Posizioni più reattive dell'anello tiofenico (evidenziate in rosso)

E' inoltre noto che l'anello aromatico tiofenico è in grado di coordinare metalli di transizione in maniera molteplice (Figura 16), ad esempio come un semplice alchene cioè sfruttando un legame insaturo C=C (complesso  $\eta^2$ -apto), oppure utilizzando l'atomo di zolfo ( $\eta^1$ -apto), o infine mediante la nube elettronica aromatica ( $\eta^5$ -apto).<sup>19</sup>



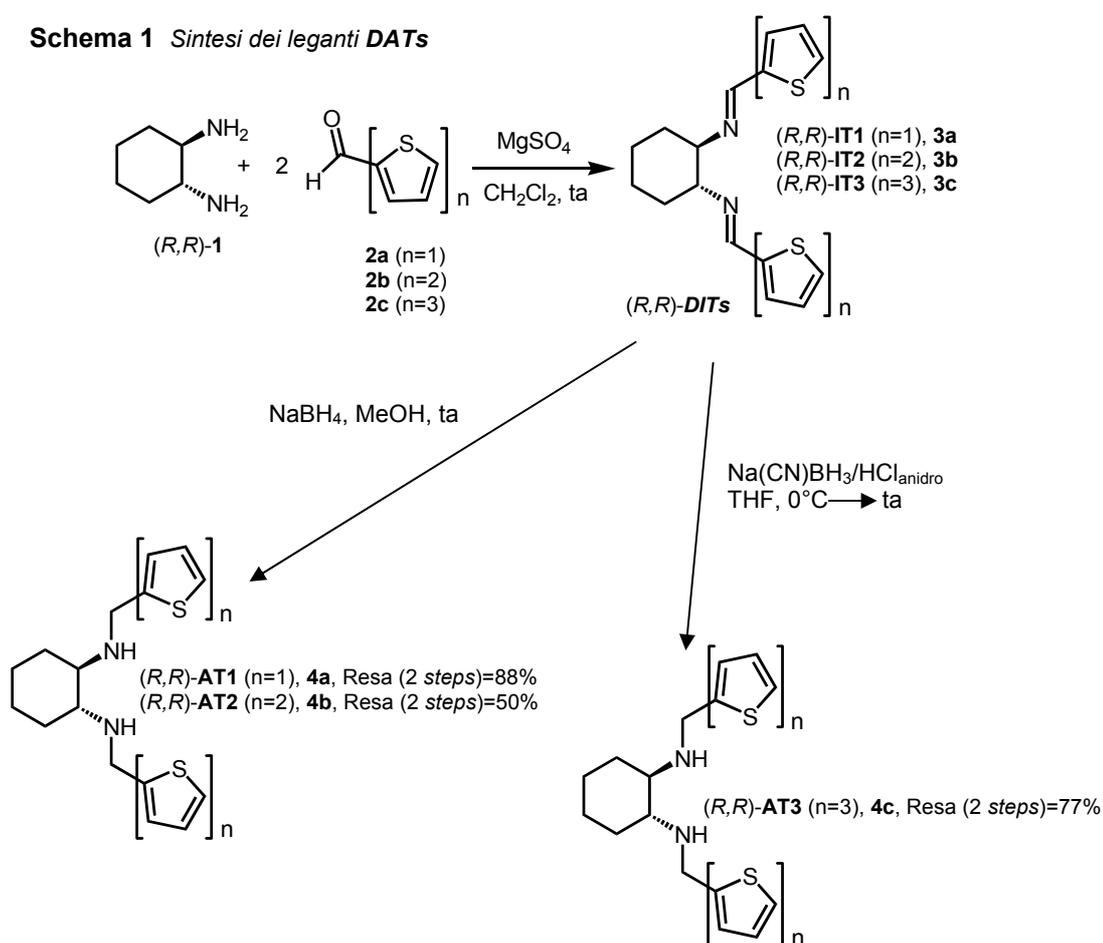
**Figura 16** Alcune tra la più comuni tipologie di complessazione dell'anello tiofenico ad un metallo di transizione

Per la sintesi dei **DATs** si è sfruttata una classica amminazione riduttiva che prevede la condensazione tra due equivalenti dell'opportuna aldeide oligotiofenica ed uno di *trans*-1,2-cicloesandiammina (commercialmente disponibile ed ottenuta in forma enantiomericamente pura dalla risoluzione

<sup>19</sup>R. J. Angelici, *Organometallics*, **2001**, 20, 1259.

del corrispondente racemato)<sup>20</sup> in presenza di un agente disidratante (MgSO<sub>4</sub>), seguita da riduzione dell'immina intermedia (**DIT**) con NaBH<sub>4</sub> in MeOH nel caso di **AT1** ed **AT2**, e con Na(CN)BH<sub>3</sub>/HCl<sub>anidro</sub> in THF per **AT3** (Schema 1).

**Schema 1 Sintesi dei leganti DATs**



<sup>20</sup> H.-J. Schanz, M. A. Linseis, D. G. Gilheany, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 2763.



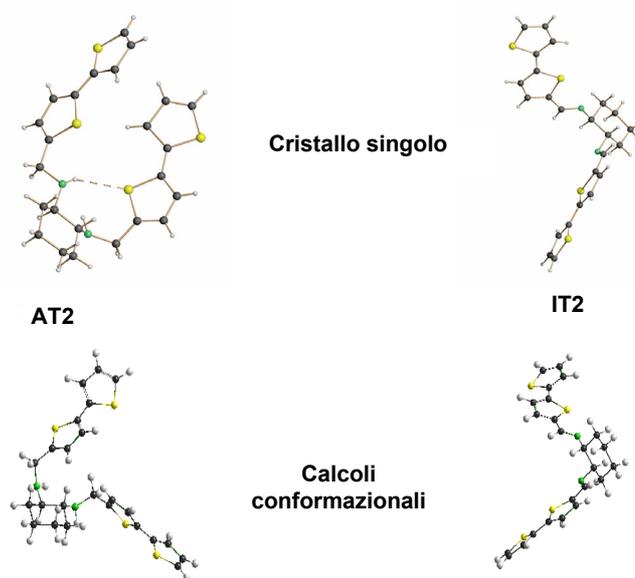
pentano). L'ammina **AT3** richiede invece purificazione cromatografica. Si tratta inoltre, in tutti i casi, di prodotti solidi stabili e facilmente maneggiabili.

### ***3.2 Caratterizzazione strutturale dei leganti DATs***

Lo studio strutturale di una molecola allo stato solido è fondamentale per comprenderne le caratteristiche geometriche e le interazioni intramolecolari, benché alcune di esse vengano perse quando il solido passa in soluzione. Nel caso di un legante chirale, la caratterizzazione mediante diffrazione di raggi X unito allo studio in letteratura di molecole analoghe, ad una procedura di *screening* di metalli e ad un eventuale analisi computazionale, è di fondamentale importanza al fine di prevedere il tipo di metallo maggiormente affine allo stesso legante. In particolare, nel caso presente, la molecola che nella famiglia dei **DATs** riveste un ruolo principe in quanto di facile sintesi e di efficienza particolarmente elevata (come sarà possibile osservare più avanti) è senz'altro l'ammina **AT2 (4b)**, scelta come “legante modello” anche per l'analisi strutturale. Con essa si è cristallizzato e sottoposto ad un esperimento di diffrazione di raggi X su cristallo singolo anche la corrispondente immina (**IT2, 3b**). Per entrambe inoltre sono stati effettuati calcoli PM3 per approfondire la conoscenza delle caratteristiche conformazionali dei due leganti (Figura 17).<sup>22</sup>

---

<sup>22</sup> M. Melucci, G. Barbarella, M. Gazzano, M. Cavallini, F. Biscarini, A. Bongini, F. Piccinelli, M. Monari, M. Bandini, A. Umani-Ronchi, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 7304.



**Figura 17** Struttura ai raggi X e calcoli PM3 a confronto per **AT2** (**4b**) (sinistra) e **IT2** (**3b**) (destra)

I calcoli effettuati dimostrano che sia per **AT2** che per **IT2** le conformazioni più stabili sono quelle con i pendagli ditienilici in posizione *trans* diequatoriale. Tuttavia, mentre la conformazione mostrata per l'immina rappresenta quella nettamente più popolata tra le varie possibili, nel caso dell'ammina il conformero più stabile è solo leggermente favorito rispetto agli altri. Inoltre, la struttura ai raggi X e l'analisi computazionale di **IT2** non mostrano grosse differenze, al contrario di **AT2** nel quale cristallo singolo appare un raro esempio di legame idrogeno intramolecolare tra lo zolfo del tiofene interno di uno dei due pendagli e l'NH del braccio opposto. Tale interazione fa sì che i due bracci ditienilici si affaccino l'un l'altro

rendendo la struttura allo stato solido molto diversa dal conformero più stabile calcolato, che ha infatti i due pendagli orientati in direzione opposta.

Tali osservazioni concorrono a dimostrare la maggiore flessibilità strutturale dell'ammina rispetto all'immina, ed è proprio tale proprietà a costituire probabilmente una delle cause principali della maggiore efficienza di **AT2** rispetto ad **IT2** come legante in catalisi asimmetrica, come sarà possibile apprezzare nei successivi capitoli.<sup>23</sup>

---

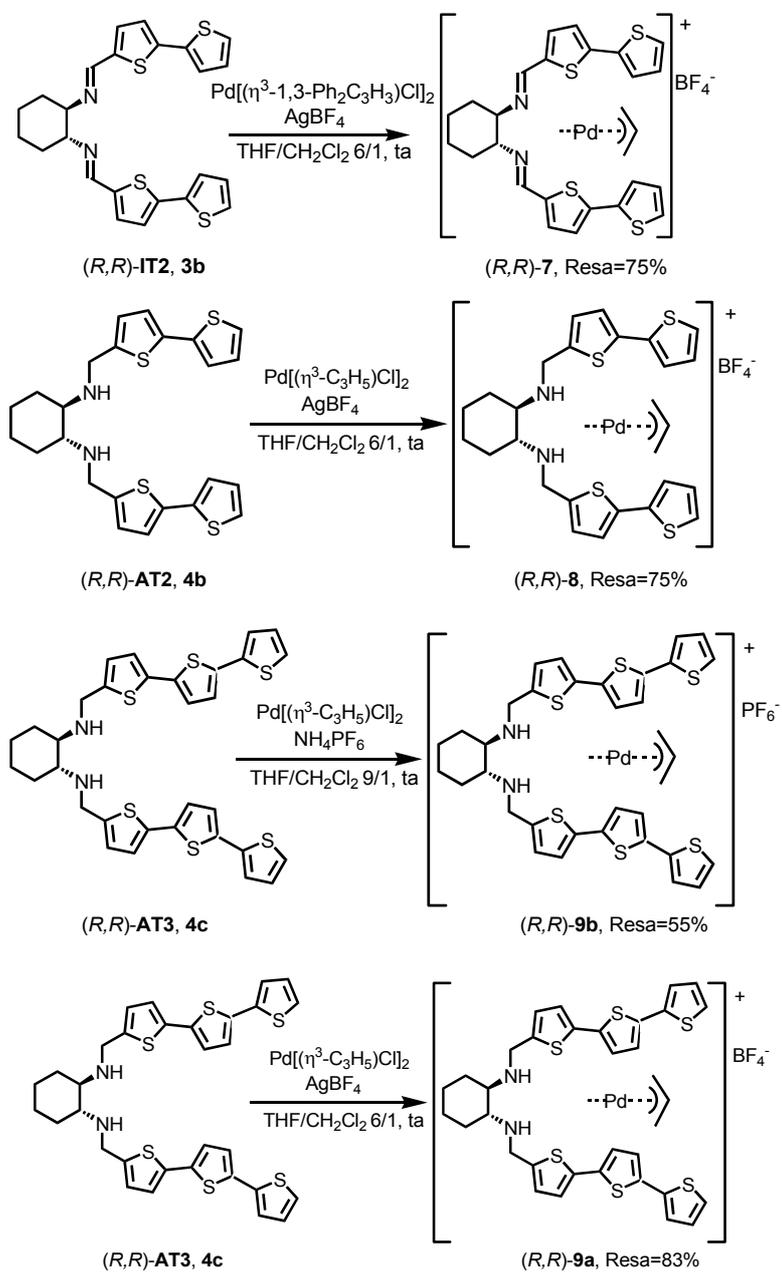
<sup>23</sup> V. G. Albano, M. Bandini, M. Monari, F. Piccinelli, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Inorg. Chim. Acta*, **2007**, 360 (3), 1000.

## **4. Leganti *DATs* e Pd**

*(Gli n volti di un unico sistema catalitico)*

## ***4.1 Sintesi e caratterizzazione di complessi di DITs e DATs con Pd(II)***

L'elevata affinità nei confronti del palladio mostrata da azoto e soprattutto da zolfo (per la sua natura *soft*), ossia gli eteroatomi presenti in ***DITs*** e ***DATs***, unita alla comune maneggevolezza dei complessi di coordinazione di tale metallo ed alla vasta tipologia di applicazioni note per tali complessi, sono tra le principali ragioni che hanno generato il nostro interesse verso la sintesi, lo studio e l'applicazione di complessi Pd-***DITs*** e Pd-***DATs***. In particolare, sono stati sintetizzati complessi cationici allilici ed 1,3-difenilallilici di palladio con i leganti **IT2**, **AT2** ed il solo complesso allilico per **AT3** secondo le procedure mostrate negli Schemi 3 (complessi allilici) e 4 (complessi 1,3-difenilallilici).



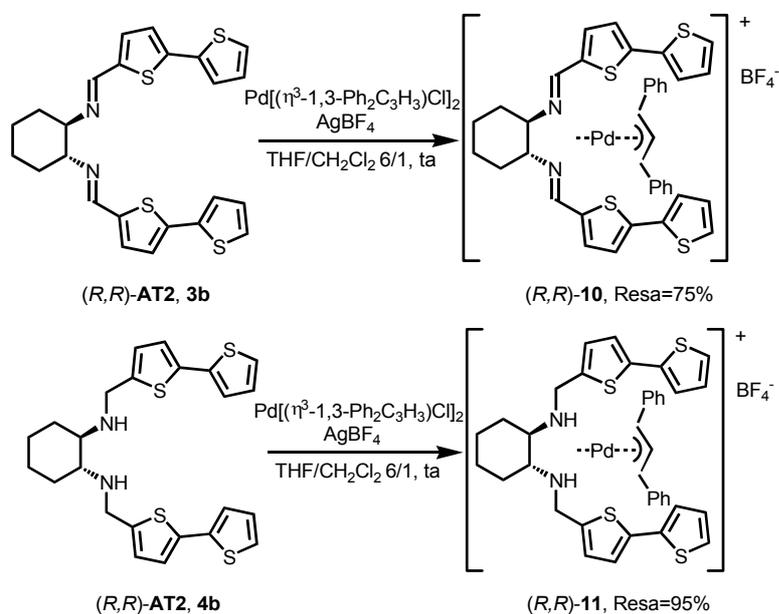
**Schema 3** Sintesi dei complessi cationici Pd-allile di IT2, AT2 e AT3

Come si evince dallo Schema 3, per la sintesi dei complessi allilici cationici **7**, **8**, **9a** e **9b**<sup>24</sup> la procedura seguita ha previsto la reazione dell'opportuno legante con 0.5 equivalenti di  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  in una miscela THF:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. Successivamente si è rimosso il sostituito cloruro dal metallo nel caso dei complessi **7**, **8** e **9a**, mediante aggiunta di AgBF<sub>4</sub> con conseguente precipitazione di AgCl, mentre nel caso di **9b** mediante aggiunta di NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> con precipitazione di NH<sub>4</sub>Cl. I quattro complessi monocationici sono stati quindi isolati come solidi in tutti i casi dopo evaporazione del solvente di reazione e lavaggio con dietil etere, in grado di sciogliere il legante ed il sale di palladio non reagiti. Le rese dopo i lavaggi sono discrete per tutti e quattro i complessi (75% per **7**, 95% per **8**, 83% per **9a** e 55% per **9b**).

Analoga è la sintesi dei complessi 1,3-difenilallilici di **IT2** ed **AT2** (**10** e **11**), per la quale si è utilizzato  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-1,3-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)\text{Cl}]_2$ , come si mostra nello Schema 4.

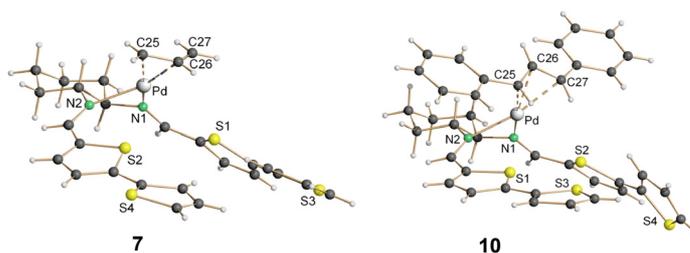
---

<sup>24</sup> Nel caso di **AT3** oltre al complesso cationico con controione [BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> (**9a**) si è sintetizzato anche quello con [PF<sub>6</sub>]<sup>-</sup> (**9b**) poiché il primo conduceva a dati cristallografici di bassa qualità. Inoltre nella reazione di scambio del complesso **AT3**-Pd-allile con il sale di argento si osservava spesso la formazione di un solido insolubile nero probabilmente a causa di processi *redox* tra Ag<sup>+</sup> e il sistema *ter*-tlenilico maggiormente elettron-ricco del di-tlenilico.



**Schema 4** Sintesi dei complessi cationici Pd-(1,3-difenilallile) di **IT2** ed **AT2**

Tutti i complessi sintetizzati e presentati negli Schemi 3 e 4, tranne **9a**<sup>24</sup> sono stati caratterizzati strutturalmente mediante raggi X a cristallo singolo. Nello specifico, i cristalli singoli sono stati ottenuti mediante diffusione lenta di *n*-esano in una soluzione del rispettivo complesso in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> per **7**, **8** e **10**, in THF per **9b** ed infine in acetone nel caso di **11**.



**Figura 18** Struttura ai raggi X dei complessi monocationici di **IT2**-Pd-allile (sinistra) e **IT2**-Pd-(1,3-difenilallile) (destra)

La Figura 18 mostra le strutture ai raggi X dei complessi cationici di **IT2** con Pd-allile e con Pd-(1,3-difenilallile) (rispettivamente **7** e **10**). Come si può osservare dalla figura, in entrambi i complessi mostrati il metallo è coordinato dai due atomi di azoto dell'immina generando così un pentapalladaciclo a conformazione  $\lambda$ . Come è generalmente comune ai complessi di Pd(II), anche nei due casi analizzati si tratta di complessi planari quadrati. In particolare, i due atomi di azoto e l'allile coordinano il palladio con una geometria quadrato planare leggermente distorta (le distanze tra Pd e carboni allilici sono 2.14 Å di media ed analoghe nei due complessi). Inoltre, proprio come nel caso del legante **3b** libero (Figura 17), l'analisi strutturale dei complessi **7** e **10** rivela che in ognuno dei due pendagli del legante esiste coplanarità sia tra i due anelli tienilici che tra questi ultimi e le funzioni imminiche a cui essi sono legati. E' inoltre interessante osservare, sia in **7** che in **10**, l'esistenza di un piano su cui in pratica giacciono i due atomi di azoto del legante e i due atomi di zolfo degli anelli tiofenici interni e al di sopra del quale si trova l'atomo di palladio. La distanza tra il metallo e i due atomi di azoto è mediamente di 2.10 Å in entrambi i complessi, ma soprattutto si individua una distanza tra palladio ed atomi di zolfo giacenti sul piano citato di 3.20 Å mediamente nei due complessi. Tale distanza risulta essere significativamente inferiore alla somma dei raggi di Van der Walls di palladio e zolfo (3.45 Å),<sup>25</sup> permettendo così di individuare l'esistenza in **7** e **10** allo stato solido di una interessante interazione debole tra lo zolfo di ciascun tiofene interno ed il palladio.

---

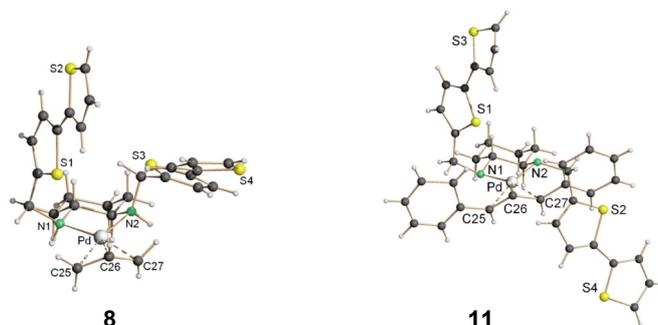
<sup>25</sup> A. Bondi, *J. Phys. Chem.*, **1964**, 68, 441.



ma tale conformero presenta nel 67% delle molecole orientazione del carbonio centrale analoga a quella degli altri tre. Il frammento 1,3-difenilallilico (complesso **10**) non presenta invece alcun disordine.

Per quel che riguarda i complessi **8** e **11** analoghi ai due sopra descritti ma ottenuti a partire da **AT2** come legante, la struttura mostra (Figura 20) in entrambi i casi e similmente a **7** e **10**, che l'atomo di palladio è coordinato dai due azoti amminici e genera la formazione di un palladaciclo a cinque termini con conformazione a busta in cui gli atomi di azoto mostrano configurazioni opposte.

Le due strutture non mostrano disordine e, mentre in **11** il frammento difenilallilico ha stereochimica *syn,syn* con il C centrale privo di disordine che punta verso l'alto, nel caso di **8** l'allile presenta disordine sul C centrale (il 20% delle molecole presenta tale carbonio orientato verso il basso).

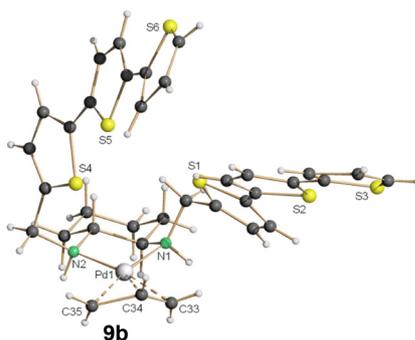


**Figura 20** Struttura ai raggi X dei complessi di **AT2-Pd-allile** (sinistra) e **AT2-Pd-1,3-difenilallile** (destra)

Una proprietà estremamente importante rilevata dall'analisi di tali strutture deriva dall'osservazione che solo una delle due distanze tra palladio e zolfo tiofenico interno è significativamente inferiore alla somma dei raggi atomici di Pd e S (la distanza S(1)-Pd in Figura 18 è di 3.34(1) Å per **8** e di 3.44(1) Å per **11**).

Ciò permette quindi di presupporre l'esistenza di una singolare interazione di tipo attrattivo tra il palladio ed uno solo dei tiofeni interni del legante amminico, a differenza di **IT2** nei cui complessi (**7** e **10**) entrambe le distanze tra palladio e zolfi interni sono inferiori a 3.45 Å. Tale peculiare differenza di comportamento tra **IT2** ed **AT2** nella struttura dei rispettivi complessi di Pd(II) denota sostanzialmente una maggiore flessibilità conformazionale dei **DATs** rispetto ai **DITs**.<sup>23</sup> Questa diversità sarà ulteriormente evidenziata nell'applicazione di tali molecole come leganti chirali in catalisi asimmetrica. Inoltre, dal momento che tale interazione debole nelle ammine coinvolge solo uno dei due pendagli ditienilici, in **8** e **11** i due bracci assumono posizioni alquanto diverse rispetto al metallo. Infatti, come si può notare dalla Figura 20, il pendaglio contenente lo zolfo che interagisce con il palladio ha la stessa orientazione nei due complessi mentre l'altro braccio è posizionato secondo un'angolazione diversa e dipendente dalla stereochimica degli atomi di azoto [N(1)(S) ed N(2)(R) in **8** e N(1)(S) ed N(2)(S) in **11**]. Tale differenza è con buona probabilità legata al maggiore ingombro sterico nel complesso **11** che determina una rotazione del pendaglio ditienilico.

In Figura 21 si mostra infine la struttura del complesso cationico **AT3**-Pd-allile **9b** ed in particolare il conformero dominante (60%).

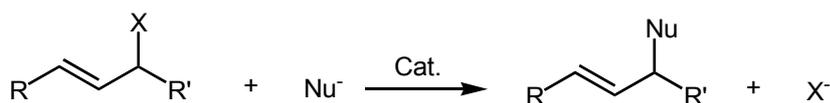


**Figura 21** Struttura ai raggi X del complesso **AT3**-Pd-allile **9b** [orientazione dominante del frammento allilico (60%)]

Analogamente al complesso **AT2**-Pd-allile (**8**), anche la struttura di **9b** mostra un *N,N*-palladaciclo a cinque termini con conformazione a busta in cui gli atomi di azoto assumono configurazioni opposte tra loro [N(1)(*R*) and N(2)(*S*)] ed una disposizione dei pendagli tiofenici legata alla configurazione assoluta degli stereocentri all'azoto molto simile a quella osservata nel complesso **8**. Anche in questo caso si osserva la presenza di un'interazione intramolecolare Pd-S in cui però la distanza tra i due atomi è di 3.306(3)Å e dunque inferiore rispetto al complesso **8**, probabilmente a causa della maggiore ricchezza di densità elettronica del sistema *ter*-tienilico rispetto al *bis*-tiofene.

## 4.2 Reazione di Sostituzione Nucleofila Allilica

Tra le reazioni che utilizzano complessi di coordinazione di palladio una tra le più note, studiate e sfruttate in sintesi asimmetrica è senz'altro la Sostituzione Nucleofila Allilica.<sup>26</sup> Si tratta della sostituzione di un buon gruppo uscente **X** (alogenuro, acetato, carbonato, ossidrile) in posizione allilica del substrato da parte di un nucleofilo, in presenza di un metallo di transizione (Pd, Mo, Ru, Ir, Rh, Pt, Ni, Fe, W) e generalmente di una base (Schema 5).

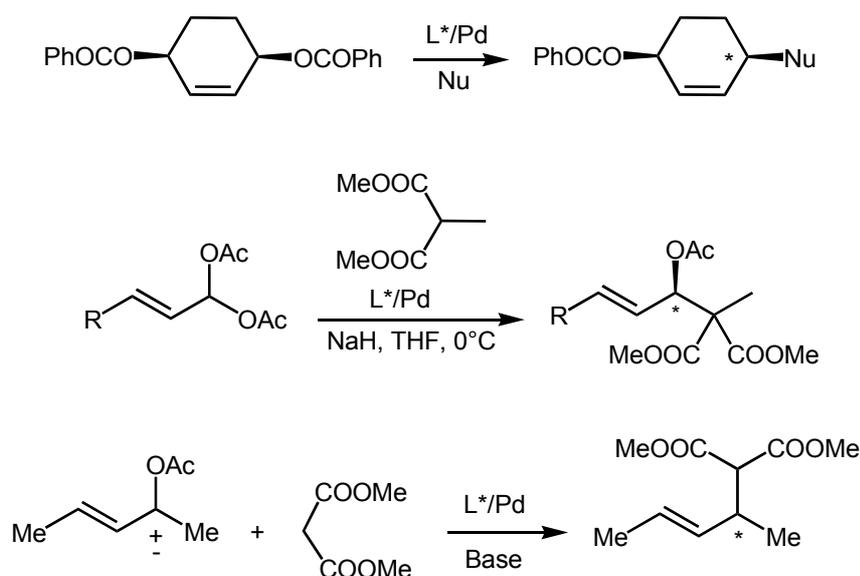


**Schema 5** Schema generale di Sostituzione Nucleofila Allilica

A differenza della gran parte dei processi di induzione asimmetrica metallo-catalizzati, la Sostituzione Nucleofila Allilica consente di funzionalizzare atomi di carbonio  $sp^3$  piuttosto che  $sp^2$ , con il grande vantaggio di convertire specie achirali (ad esempio una forma *meso*), prochirali e chirali raceme in prodotti enantiomericamente puri o arricchiti (Schema 6). Contrariamente alla risoluzione cinetica, tale reazione costituisce poi un esempio assolutamente unico di processo in grado di convertire completamente miscele racemiche in prodotti otticamente puri o arricchiti senza generare

<sup>26</sup> a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 395; b) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2921.

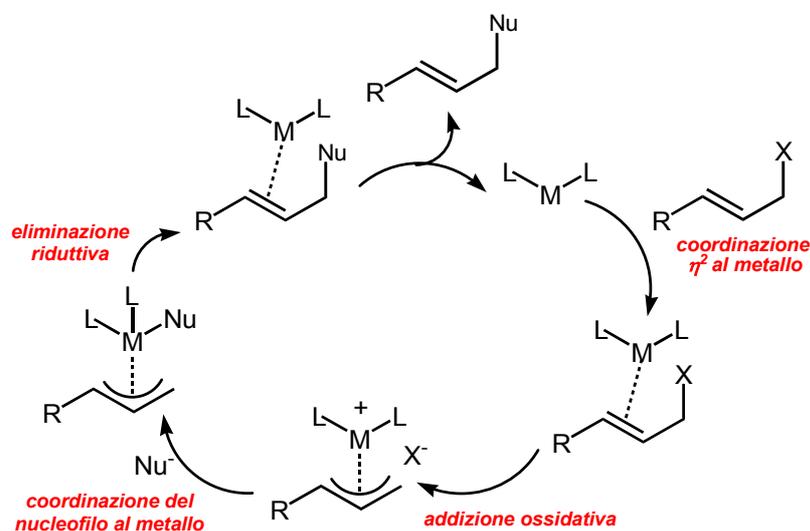
sottoprodotti (in una risoluzione cinetica si può convertire nel prodotto desiderato al massimo il 50% del substrato racemo).



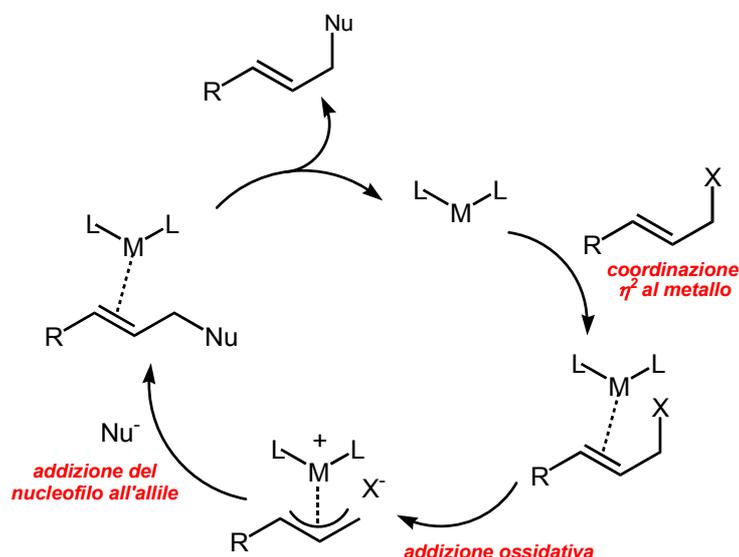
**Schema 6** Esempi di Sostituzione Nucleofila Allilica su (dall'alto) un substrato achirale (forma meso), uno prochirale ed uno chirale racemo

Mentre le più sviluppate reazioni enantioselettive catalizzate da metalli di transizione coinvolgono la formazione di legami C-O (epossidazione, diidrossilazione) o C-H (idrogenazione), la Sostituzione Nucleofila Allilica è una reazione che consente la formazione di diversi tipi di legame, tra cui principalmente C-C, C-O e C-N, naturalmente a seconda del tipo di nucleofilo utilizzato. In più, lo stesso meccanismo di sostituzione dipende proprio dal nucleofilo e in particolare dalla sua “acidità”. Con nucleofili

*hard* (ossia il cui acido coniugato ha  $pK_a > 25$ ) la reazione procede attraverso uno *step* di coordinazione ( $\eta^2$ ) del metallo al doppio legame cui segue l'addizione ossidativa del metallo sul substrato allilico, quindi la coordinazione del nucleofilo al metallo stesso ed eliminazione riduttiva con formazione del nuovo legame (Schema 7). Con i *soft* invece (acido coniugato con  $pK_a < 25$ ) dopo l'addizione ossidativa, il nucleofilo si addiziona direttamente sul frammento allilico (Schema 8) e in questo modo la formazione del nuovo legame avviene fuori dalla sfera di coordinazione del metallo e sulla faccia opposta del sistema  $\pi$ -allilico rispetto al catalizzatore. Tra i piú comuni nucleofili *hard* vi sono gli idruri metallici, i reattivi di *Grignard*, gli alchillitio e gli alogenuri di alchilzinco; tra i *soft*, le basi coniugate di composti metilen-attivi (malonati,  $\beta$ -dichetoni,  $\beta$ -chetoesteri), enolati, alcolati, tiolati, ammine, ammidi e carbossilati.



**Schema 7** Schema generale di Sostituzione Nucleofila Allilica con nucleofili *hard*



**Schema 8** Schema generale di Sostituzione Nucleofila Allilica con nucleofili soft

Un'altra sostanziale peculiarità della Sostituzione Nucleofila Allilica è legata al fatto che ognuno degli *steps* descritti negli Schemi 7 e 8 può essere quello enantiodiscriminante, mentre generalmente nelle reazioni catalizzate da complessi di coordinazione il meccanismo di enantioselezione tra due facce prochirali di un alchene o di un gruppo carbonilico può essere di un solo tipo. Nello specifico, ci sono cinque alternative; ossia l'enantiodiscriminazione può avvenire a livello a) della complessazione metallo-olefina, b) della ionizzazione (addizione ossidativa), dell'addizione nucleofila nella quale ci può essere c) discriminazione tra i due carboni enantiotopici [C(1) e C(3)] alle estremità dell'allile o d) tra le facce enantiotopiche del frammento allilico o e) tra due facce enantiotopiche del nucleofilo.

Riguardo al caso a) è presumibile che nella maggior parte dei casi il catalizzatore metallico sia in grado di distinguere tra differenti facce dell'alchene poiché la stabilità del complesso  $\eta^2$ -metallico dipende non solo da fattori elettronici (gruppi elettronattrattori sull'olefina incrementano la stabilità del complesso) ma anche sterici (sosituenti ingombranti ne diminuiscono la stabilità). In alcuni esempi, più il complesso è stabile, meno esso è reattivo nella addizione ossidativa.<sup>27</sup>

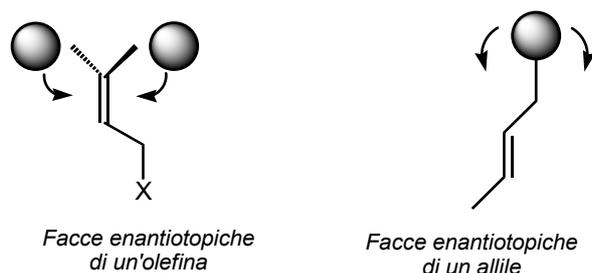
Gli *steps* a) e b) comunque devono essere presi in considerazione insieme poiché la ionizzazione avviene sull'olefina complessata dal metallo. Quindi anche se al momento non vi sono evidenze che la complessazione del metallo all'una o l'altra faccia dell'alchene possa essere una fonte di enantioselezione nella Sostituzione Nucleofila Alilica, tale *step* è comunque da tener presente. Ad esempio, in casi come quelli mostrati in Figura 22, la faccia enantiotopica su cui avviene la ionizzazione dipende strettamente dalla faccia dell'alchene cui si coordina il metallo e in conseguenza di ciò, si formerà l'uno o l'altro dei due complessi allilici tra loro enantiotopici.



**Figura 22** Esempi di substrato in cui la stereochimica di ionizzazione è strettamente dipendente dall'enantiodiscriminazione tra le facce dell'olefina

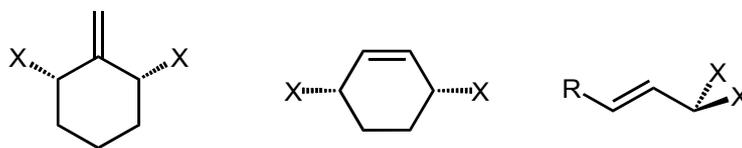
<sup>27</sup> A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5952.

In Figura 23 sono presentate in maniera schematica l'enantiodiscriminazione tra le due facce del doppio legame e del complesso allilico.

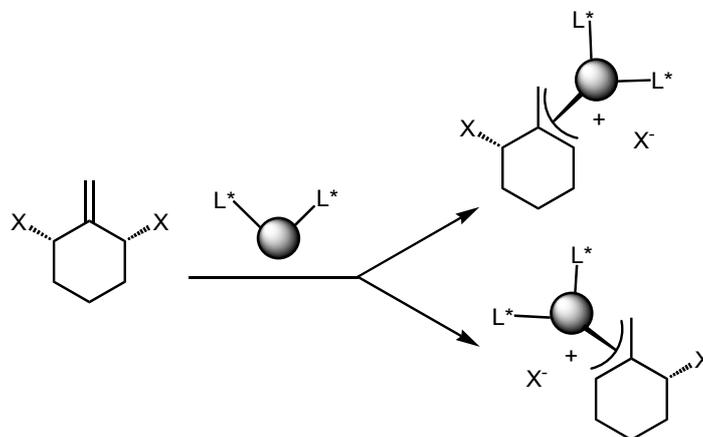


**Figura 23** Enantiodiscriminazione tra facce enantiotopiche di un'olefina (sinistra) e di un complesso allilico (destra)

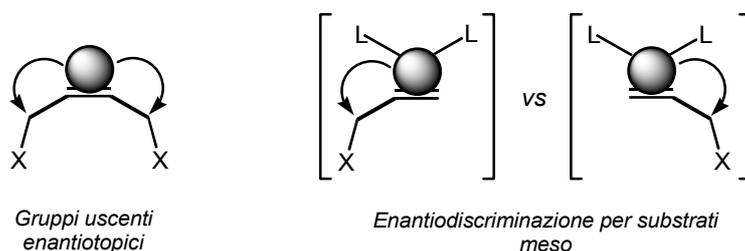
Per quel che riguarda lo *step* di ionizzazione, esso è particolarmente importante con substrati *meso* (Figura 24). A seconda di quale dei due gruppi X tra di loro enantiotopici venga rimosso, si genera l'uno o l'altro dei due complessi allilici possibili (tra di loro diastereoisomeri se il complesso metallico è chirale, Figura 25). Quanto minore è il grado di discriminazione tra i due gruppi uscenti minore è il grado di enantioselettività (Figura 26).



**Figura 24** Esempi di substrati *meso* con gruppi uscenti enantiotopici nelle due posizioni alliliche



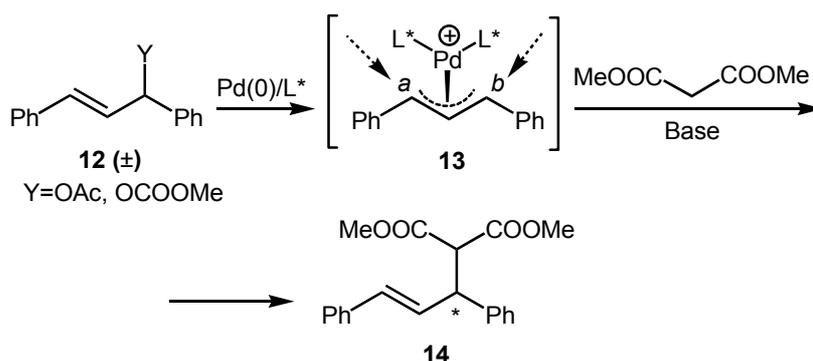
**Figura 25** Complessi allilici tra di loro diastereoisomeri generati dalla ionizzazione sull'uno o l'altro dei due gruppi uscenti di una forma meso



**Figura 26** Gruppi uscenti enantiotopici per cui l'enantiodiscriminazione avviene nello step di ionizzazione (sinistra) e desimmetrizzazione di substrati meso (destra)

Il caso c) si verifica quando lo *step* enantiodiscriminante è l'attacco a termini enantiotopici del complesso allilico. I carboni C(1) e C(3) dell'allile si dicono enantiotopici se dopo la ionizzazione su di un substrato allilico chirale si genera un intermedio  $\pi$ -allilico *meso*. In tal caso l'enantiodiscriminazione viene determinata dalla regioselettività con cui il nucleofilo si addiziona al complesso allilico. Ossia, controllando la

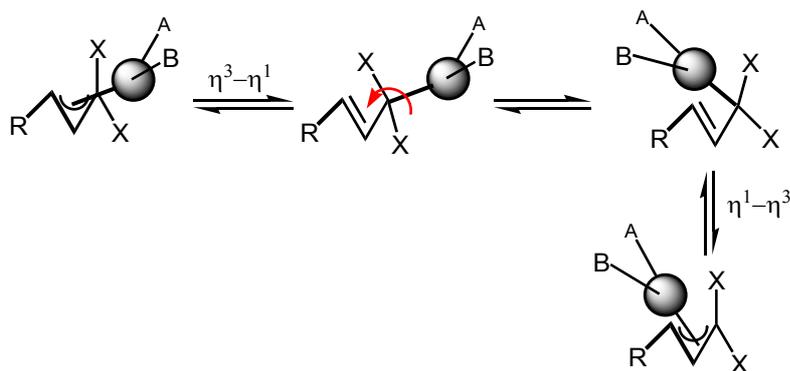
regiochimica dell'addizione mediante opportuni leganti chirali, si possono ottenere prodotti otticamente arricchiti o puri. Un tipico esempio di sistemi di questo tipo è costituito (Schema 9) da 1,3-difenilallil-acetato (o carbonato) racemo **12** che, quando ionizza perdendo il gruppo uscente, genera un complesso *meso* (**13**). Tale complesso può poi subire l'attacco nucleofilo (in questo caso dalla base coniugata del dimetil malonato) sull'estremo *a* o *b* dando luogo all'addotto chirale **14** con una purezza ottica direttamente proporzionale alla regioselettività dell'addizione.



**Schema 9** Desimmetrizzazione di un complesso  $\pi$ -allilico meso mediante addizione nucleofila di dimetil malonato catalizzato da un complesso chirale di Pd

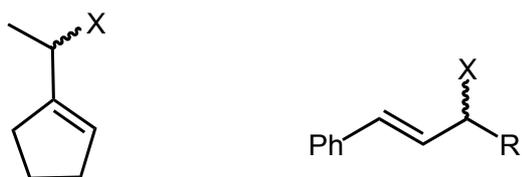
Il caso d) riguarda invece intermedi  $\eta^3$ -allilici non simmetricamente 1,3-disostituiti, nel qual caso l'enantioselezione dipenderà da quale delle sue due facce il frammento allilico rivolgerà al nucleofilo. Nel caso di substrati con sostituenti identici su almeno uno dei due carboni estremi dell'allile, il metallo può passare da una faccia enantiotopica dell'allile all'altra mediante un meccanismo  $\eta^3-\eta^1-\eta^3$  (ossia di modifica dell'apicITÀ) seguito da una

rotazione attorno ad un legame carbonio-carbonio (Figura 27). Se l'equilibratura tra i due isomeri è più veloce dell'attacco nucleofilo, allora si può ottenere un prodotto enantiomericamente arricchito a partire da substrati racemi senza utilizzare una risoluzione cinetica.



**Figura 27** Racemizzazione del complesso  $\pi$ -allilico con meccanismo  $\eta^3$ - $\eta^1$ - $\eta^3$

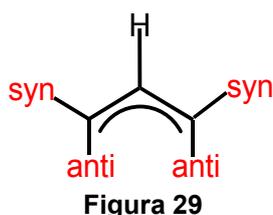
Con substrati ciclici o sostituiti in maniera non simmetrica (Figura 28) il processo invece deve avvenire attraverso un meccanismo diverso ma non noto.



**Figura 28** Esempi di substrato per cui lo scambio tra le enantiofacce del complesso  $\pi$ -allilico deve seguire un meccanismo diverso da quello  $\eta^3$ - $\eta^1$ - $\eta^3$

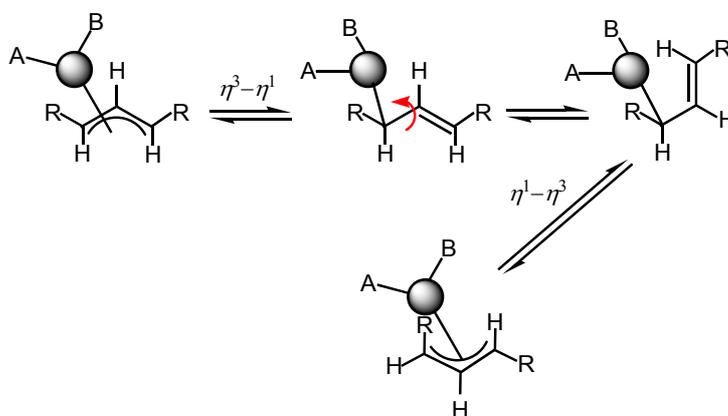
Tornando al meccanismo di isomerizzazione  $\eta^3$ - $\eta^1$ - $\eta^3$ , il meccanismo mostrato in Figura 25 e gli effetti sulla stereochimica valgono, come si è detto, nel caso in cui i sostituenti su almeno uno dei due carboni estremi dell'allile coincidano. Se però, definendo *syn* i sostituenti su C1 e C3 in

posizione *syn* rispetto all'idrogeno sul C2 ed *anti* quelle in *anti* (Figura 29), i sostituenti posti in *syn* ed *anti* sono diversi, allora lo scambio *syn/anti* determina variazioni notevoli a livello stereochimico (Figura 30). Sia nel



caso della Figura 27 che 30 il carbonio in *trans* al legante B e quello al legante A rimangono tali. In entrambi i casi inoltre, il frammento allilico che formalmente ha il carbonio centrale rivolto verso

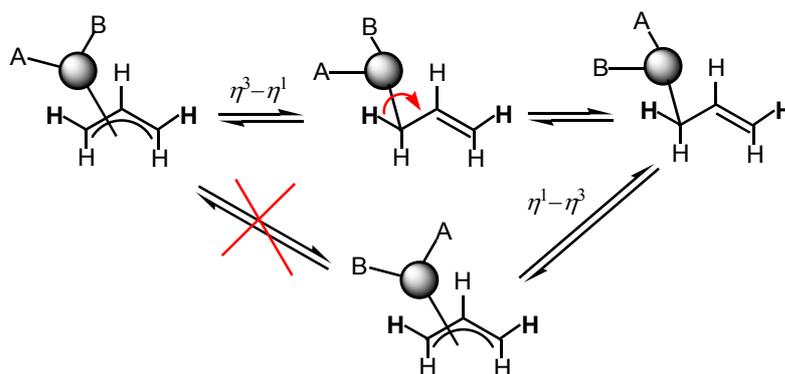
l'alto assume una geometria in cui tale atomo è rivolto in direzione opposta (il metallo passa da una faccia dell'allile all'altra). Tuttavia, nel caso dell'allile sostituito in maniera non simmetrica a differenza dell'omosostituito, i due gruppi in *syn* ed *anti* sul carbonio in *trans* a B si scambiano posizione.



**Figura 30** Scambio *syn/anti* in un complesso  $\pi$ -allilico con sostituenti non identici

L'isomerizzazione dell'allile può avvenire anche secondo un altro meccanismo: la rotazione allilica apparente. Essa è così definita perché in realtà l'allile non ruota attorno ad un asse Pd-allile anche se tale è l'effetto.

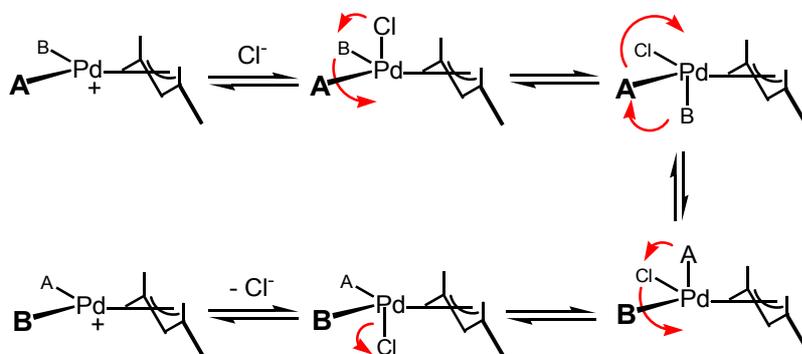
Il meccanismo più probabile è quello mostrato in Figura 31 che prevede cambio di apticità da  $\eta^3$  ad  $\eta^1$  seguito da rotazione attorno al legame carbonio-metallo ed infine dal ritorno all'apticità  $\eta^3$ .



**Figura 31** Meccanismo di rotazione allilica apparente

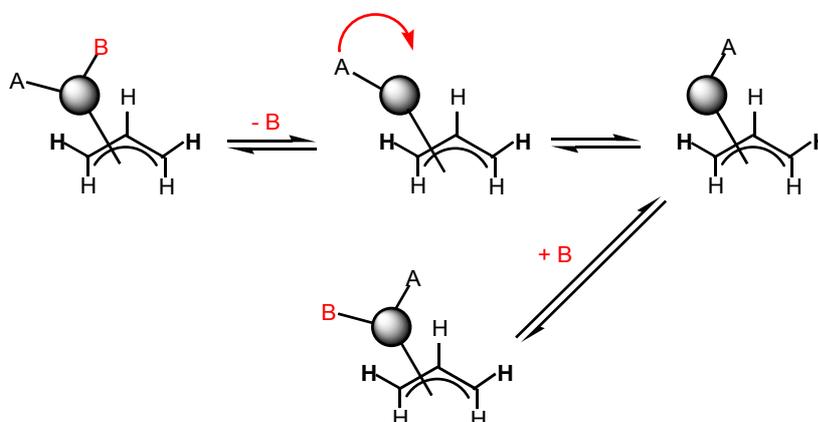
E'interessante notare, riguardo alla rotazione allilica apparente, che l'aggiunta di ioni cloruro in quantità catalitica può accelerare tale processo. Un'idea di meccanismo con cui tale fenomeno può avvenire con palladio è stata proposta da Åkermark e Vitagliano<sup>28</sup> ed è presentata in Figura 32. Questo comportamento potrebbe rendere conto del perché l'uso di cloruri o in generale alogenuri di palladio (come  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ ) non è equivalente all'uso di altre fonti del metallo (ad esempio,  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ). Lo stesso tipo di effetto degli ioni cloruro è comune anche a solventi coordinanti come DMSO o  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

<sup>28</sup> S. Hansson, P. A. Norrby, M. P. T. Sjögren, B. Åkermark, M. E. Cucciolito, F. Giordano, A. Vitagliano, *Organometallics*, **1993**, *12*, 4940.



**Figura 32** Meccanismo di rotazione allylica apparente in presenza di ioni cloruro

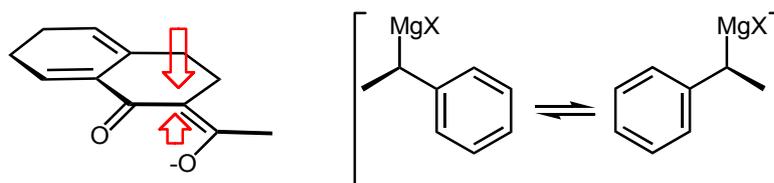
Esiste infine un altro tipo di meccanismo ipotizzabile per la pseudo-rotazione dell'allile ed è mostrato in Figura 33. Il meccanismo prevede la dissociazione, seguita dalla isomerizzazione del complesso metallico intermedio coordinativamente insaturo e dalla riassociazione del legante, che globalmente genera l'apparente rotazione del frammento allylico.



**Figura 33** Meccanismo di rotazione allylica apparente mediante dissociazione di legante

L'ultima tipologia di meccanismo di enantiodiscriminazione [caso e)] prevede che l'enantioselezione avvenga sulla base di quale tra le due facce

enantiotopiche un nucleofilo prochirale usi per l'addizione sul sistema M-allilico, oppure che uno solo degli enantiomeri del nucleofilo presente come miscela racemica reagisca con l'allile (risoluzione cinetica) (Figura 34).

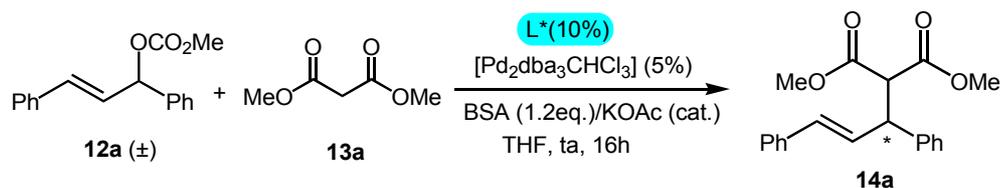


**Figura 34** *Facce enantiotopiche di un nucleofilo prochirale (frece rosse, sinistra); equilibrio tra gli enantiomeri di un potenziale nucleofilo (destra)*

### 4.2.1 Applicazione dei complessi Pd-DITs e Pd-DATs nella reazione di Sostituzione Nucleofila Allilica Asimmetrica

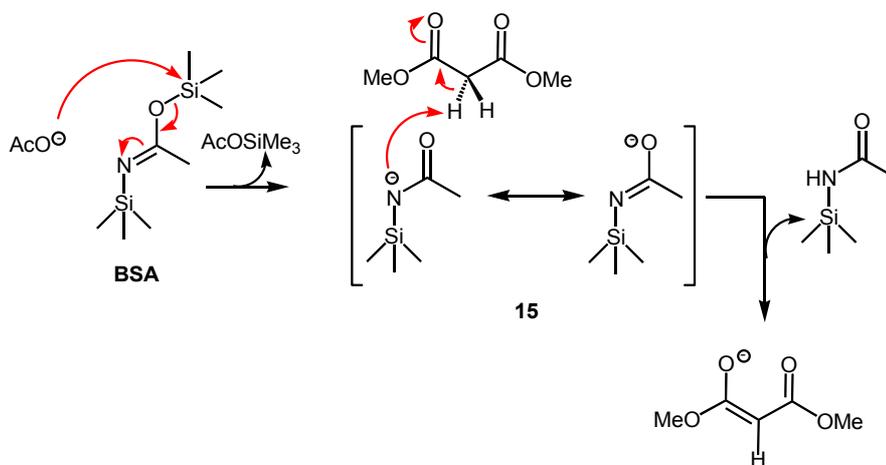
Grazie alle proprietà descritte nel precedente paragrafo, la reazione di Sostituzione Nucleofila Allilica è spesso stata utilizzata nella sua versione stereoselettiva per testare l'efficienza in catalisi asimmetrica di nuovi leganti chirali, soprattutto quelli a simmetria  $C_2$ . E' inoltre noto che in questo tipo di reazione le diverse proprietà degli atomi donatori del legante vengono trasmesse al substrato allilico tramite il metallo.

Volendo quindi verificare l'efficacia come leganti chirali delle famiglie dei *DITs* e dei *DATs*, si è scelto di impiegare sia le diimmine (**IT1** e **IT2**) che le diammine (**AT1**, **AT2** e **AT3**) come leganti del palladio nella più studiata ed utilizzata tra le reazioni di Sostituzione Nucleofila Allilica catalizzata da palladio, quella del 1,3-difenilallil-carbonato **12a** con dimetil malonato (**13a**), considerata come "reazione modello" in tale fase della ricerca e descritta nello Schema 10.



**Schema 10** "Reazione modello" nella fase di verifica dell'efficacia di *DATs* e *DITs* come leganti chirali

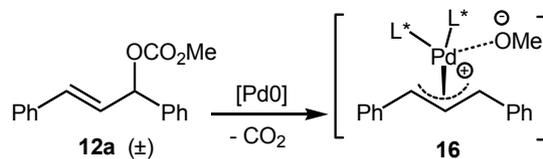
Le condizioni ottimali individuate per tale reazione prevedono l'uso di  $[\text{Pd}_2\text{dba}_3]\cdot\text{CHCl}_3$  al 5% come fonte di palladio, 10% di legante chirale, THF come solvente, temperatura ambiente e BSA [*N,O*-Bis-(trimetilsililacetamide)] in combinazione con KOAc in quantità catalitica come base per generare il nucleofilo. E' interessante osservare che il sistema BSA/KOAc possiede delle caratteristiche uniche e che ne distinguono il comportamento rispetto alle altre basi comunemente applicate in questo tipo di reazione (ad esempio NaH o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ).<sup>29</sup> Come illustra lo Schema 11a infatti, la forma attiva della BSA come base (enolato **15**) deriva inizialmente dalla reazione acido-base di *Lewis* tra lo ione acetato del sale KOAc ed uno dei sostituenti trimetilsilile sull'atomo di azoto dell'ammide.



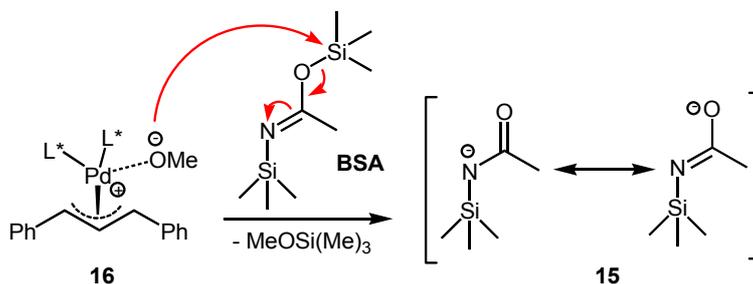
**Schema 11a** Meccanismo ipotizzato per l'iniziale metallazione di dimetil malonato da parte del sistema BSA/KOAc (cat.)

<sup>29</sup> M.T. El Gitani, H. Heaney, *Synthesis*, **1997**, 357.

E' sufficiente però utilizzare una quantità catalitica di KOAc per promuovere la reazione poiché una volta innescato il processo di reazione sarà lo ione metossido, generato nello *step* di addizione ossidativa (Schema 11b), a svolgere la funzione di base di *Lewis* e quindi a produrre la specie **15** (Schema 11c). Tale sistema, oltre ad essere molto più facile da maneggiare rispetto al NaH, ha una particolarità che spesso determina variazioni notevoli nello stereocontrollo della reazione, ragion per cui il suo uso non è equivalente a quello di altre basi. Esso è infatti in grado di rimuovere lo ione metossido dalla coordinazione al palladio, mentre con gli altri sistemi di metallazione del malonato tale ione rimane interno alla sfera di coordinazione del metallo (specie **16** in Schema 11b). Questo effetto può, in alcuni casi, condurre a una variazione di efficienza del catalizzatore nel grado di stereoselettività ottenibile. Da una parte infatti, tale sistema di metallazione *in situ* del malonato assicura una concentrazione sempre costante e bassa del nucleofilo attivo in soluzione eliminando così i problemi associati alla presenza di sali preformati come l'abbassamento della velocità di *turnover* del catalizzatore. Inoltre l'intrappolamento dello ione metossido nella forma di etere sililico (Me<sub>3</sub>SiOMe) lo allontana dalla sfera di coordinazione del metallo evitando così l'eventuale effetto di ri-addizione dello stesso ione sull'una o l'altra estremità del frammento  $\pi$ -allilico coordinato, fenomeno che può causare la riduzione dell'efficacia del catalizzatore a livello di stereocontrollo. L'uso di BSA/KOAc invece consente in ogni caso che lo stereocontrollo dipenda unicamente dalla geometria del catalizzatore.



**Schema 11b** Generazione dello ione metossido coordinato al Pd nello step di addizione ossidativa



**Schema 11c** Meccanismo di metallazione di BSA da parte dell'anione metossido coordinato al metallo

I risultati ottenuti utilizzando le diimmine **3a** e **3b** e le diammine **4a** e **4b** come leganti chirali nella reazione catalitica dello Schema 10 sono riportati in Tabella 1.

	<b>L*</b>	<b>Resa (%)</b>	<b>ee (%) (S)<sup>[a]</sup></b>
1	( <i>R,R</i> )- <b>3a</b>	<10	-
2	( <i>R,R</i> )- <b>3b</b>	<10	-
3	( <i>R,R</i> )- <b>4a</b>	65	45
4	( <i>R,R</i> )- <b>4b</b>	96	99
5	( <i>R,R</i> )- <b>4c</b>	99	99

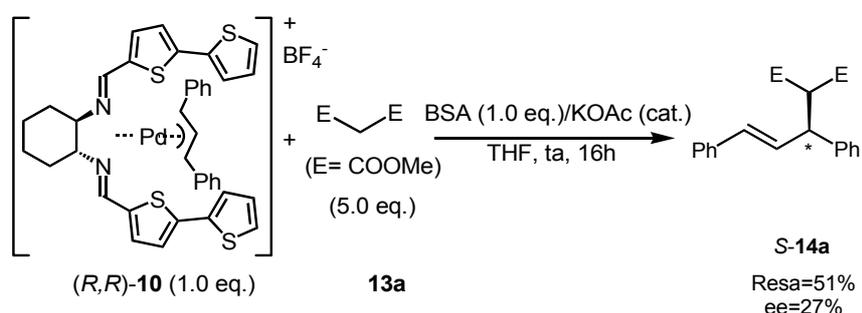
<sup>[a]</sup> Configurazioni assolute determinate per confronto con prodotti noti.

**Tabella 1** Risultati dello screening di **DITs** e **DATs** come leganti chirali nella reazione dello Schema 10

I risultati riportati in tabella, pur essendo preliminari, sono in grado di rivelare molti aspetti della natura propria di *DITs* e *DATs*.

Anzitutto, dal confronto tra il comportamento di diimmine (casi 1 e 2 in tabella) e diammine (casi 3 e 4 in tabella), risulta evidente la maggiore efficienza di queste ultime in combinazione con palladio come catalizzatori della alchilazione allilica.<sup>23</sup> Nel caso di **IT1** ed **IT2** infatti la reazione procede solo al 10% mentre con **AT1** si ottiene una resa del 65% nel prodotto desiderato (caso 3) e infine una resa praticamente quantitativa con **AT2** e **AT3** (casi 4 e 5). Una spiegazione plausibile della scarsa efficienza delle immine si può individuare anche nella parziale coordinazione del metallo da parte degli atomi di zolfo di entrambi i tiofeni interni dei pendagli ditienuilici, coordinazione presente a livello di stato solido come interazione debole e rivelata dall'analisi strutturale dei complessi **IT2**-Pd-allile (**7**) e **IT2**-Pd-(1,3-difenilallile) (**10**) e di cui si è discusso nel paragrafo 4.1. Tale doppia interazione aggiuntiva rispetto alla coordinazione al palladio da parte dei due atomi di azoto imminici determina probabilmente una scarsa velocità nello *step* di addizione ossidativa da parte del metallo sul substrato per ragioni sia steriche (eccessivo ingombro intorno al metallo) che elettroniche (per procedere all'addizione ossidativa un metallo deve essere non coordinativamente saturo). Inoltre la rigidità strutturale conferita alle diimmine *DITs* dalla geometria stessa del legame C=N stabilizza le interazioni zolfo-palladio rendendo così meno emilabile la coordinazione dei due pendagli ditienuilici al metallo ed impedendo in tal modo il decorso del ciclo catalitico. Tale ipotesi trova conferma anche nel fatto che la

alchilazione allica del dimetil malonato (**13a**) con il complesso **IT2**-Pd-(1,3-difenilallile) (**10**) in quantità stechiometrica fornisce l'addotto **14a** con una resa del 51% ed un ee del 27% a favore dell'enantiomero *S* (Schema 12).



**Schema 12** Sostituzione Nucleofila Allica Asimmetrica in presenza di una quantità stechiometrica del complesso **IT2**-Pd-(1,3-difenilallile)(**10**)

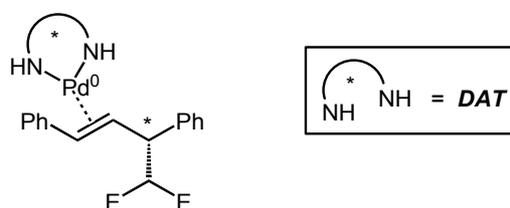
Al contrario, la notevole flessibilità dei complessi Pd-**AT1** e Pd-**AT2**, dovuta sia alla natura propria del legame amminico meno rigido rispetto a quello imminico sia probabilmente alla presenza di una sola interazione zolfo-palladio rispetto alle due dei **DITs** (paragrafo 4.1), è plausibilmente alla base dei migliori risultati ottenuti utilizzando le diammine come leganti chirali al palladio nella reazione studiata.

Un altro punto di rilievo messo in luce dall'analisi dei risultati in Tabella 1 è senz'altro la superiore efficienza dimostrata, nell'ambito delle ammine, da **AT2**. Come si osserva infatti dal confronto tra i punti 3 e 4 in tabella, sia la resa che lo stereocontrollo della reazione catalitica risentono positivamente della presenza di un sistema ditienilico in ognuno dei pendagli amminici

rispetto al sistema monotiofenico. Nessun ulteriore vantaggio si ottiene invece aggiungendo un terzo tiofene in ogni pendaglio (**AT3**). Una possibile motivazione della maggior resa osservata passando dall'uso di **AT1** (65%) come legante al palladio a quello di **AT2** (96%), potrebbe essere legata all'effetto di incremento di densità elettronica in **AT2** sul tiofene interno in ciascuno dei due pendagli, incremento dovuto alla presenza di un sistema aromatico elettron-ricco e dunque a rilascio elettronico in posizione adiacente (il tiofene esterno). Supponendo infatti l'esistenza di un parallelismo tra il comportamento dei leganti in soluzione e allo stato solido, una maggiore ricchezza elettronica dell'anello tiofenico coinvolto nell'interazione con il palladio può condurre ad un rafforzamento di tale interazione debole e quindi ad una stabilizzazione del complesso  $\eta^2$ -**DAT**-Pd(0)-**14a** (Figura 35), che corrisponde al prodotto di ogni ciclo catalitico del processo di alchilazione allilica (Schema 8). E' dunque ragionevolmente la maggiore stabilizzazione del complesso  $\eta^2$  (Figura 35) a favorire un'incremento di velocità dello *step* di addizione nucleofila che è in genere lo *step* lento e quindi cineticamente determinante nel processo di Sostituzione Nucleofila Allilica, che risulta così complessivamente più veloce.<sup>30</sup>

---

<sup>30</sup> P. B. Mackenzie, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2046.



**Figura 35** Complesso  $\eta^2$  tra l'addotto **14a** e il complesso Pd(0)-**DAT**, derivato dall'addizione di dimetil malonato (**13a**) sul substrato (**12a**)

Si presume inoltre che la maggiore densità elettronica sul tiofene interno in **AT2** rispetto ad **AT1** conduca ad un accorciamento della distanza Pd-zolfo nel complesso **AT2**-Pd rispetto ad **AT1**-Pd. L'accorciamento di tale distanza determina probabilmente un maggiore ingombro intorno al centro catalitico di reazione e dunque al miglior enantiocontrollo ottenuto con **AT2** (ee = 99% contro un ee del 45% ottenuto con **AT1**). Tali osservazioni trovano dimostrazione nel comportamento dei leganti **DATs** in soluzione ed allo stato solido e di cui si discuterà nei successivi paragrafi. Esse inoltre, unitamente alla conoscenza della configurazione elettronica dello stereocentro dell'addotto **14a** ottenuto con (*R,R*)-**AT2** come legante chirale, ci permettono di proporre un meccanismo di stereodifferenziazione nel processo catalitico studiato. Infatti, considerando che nella struttura ai raggi X di **11** (Figura 20) il palladio sia praticamente equidistante dalle due estremità del frammento allilico [Pd-C25 2.21(1) Å, Pd-C27 2.19(1) Å] si può ritenere presumibile, sempre mediante un parallelismo tra stato solido e comportamento in soluzione, che lo stato di transizione dello *step* di addizione nucleofila sia più simile dal punto di vista stereochimico al prodotto di tale *step* (complesso in Figura 35) piuttosto che al reagente

(complesso **11**).<sup>30,31</sup> Si può così utilizzare il modello di *Rotazione Preferenziale (PR)*<sup>32</sup> e confrontare le energie delle possibili specie  $[Pd^0-\parallel]$  e schematizzate in Figura 36,<sup>33</sup> per giustificare la stereoinduzione indotta dal complesso **AT2**-Pd nella reazione dello Schema 10. Se infatti si schematizza l'approccio del nucleofilo al complesso **11** (Figura 36), in cui i due pendagli ditienilici dell'ammina sono indicati da un cerchio nero ed uno grigio, si nota che se il ditiofene interagente con il palladio è corrispondente al cerchio nero punta sopra al frammento difenilallilico, l'altro pendaglio (cerchio grigio) si colloca all'incirca parallelamente al frammento organico (*cf.* con la struttura **11** in Figura 20). Dunque, se l'attacco nucleofilo avvenisse sul carbonio C1, solo una rotazione in senso antiorario consentirebbe di orientare in maniera opportuna il doppio legame dell'addotto **14a** verso il palladio (perché possa coordinarlo). Se al contrario l'addizione avvenisse sul C3 bisognerebbe presupporre una rotazione oraria. Tuttavia questa ultima possibilità è esclusa dalle eccessive interazioni

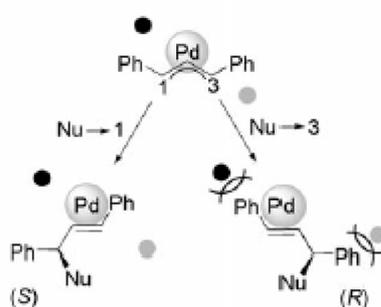
---

<sup>31</sup> P. R. Auburn, P. B. Mackenzie, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2033; D. Tang, X. Luo, W. Shen, M. Li, *J. Mol. Struct: THEOCHEM*, **2005**, *716*, 79.

<sup>32</sup> a) P. Dierkes, S. Ramdeehul, L. Barloy, A. De Cian, P. C. Fisher, P. W. N. M. van Leeuwen, J. A. Osborn, *Angew. Chem Int. Ed.*, **1998**, *37*, 3116; *Angew. Chem.*, **1998**, *110*, 3299; b) S. Ramdeehul, P. Dierkes, R. Aguado, P. C. J. Kamer, P.W. N. M. van Leeuwen, J. A. Osborn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 3118; *Angew. Chem.*, **1998**, *110*, 3302.

<sup>33</sup> H. Steinhagen, M. Reggelin, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *36*, 2108; *Angew. Chem.*, **1997**, *109*, 2199.

steriche repulsive che si genererebbero tra i sostituenti aromatici del frammento allilico ed i pendagli ditienilici del legante (Figura 36). Quindi il percorso stereochimicamente favorito è quello che in tale modello prevede l'attacco al C1 e che giustifica la configurazione *S* nell'addotto **14a**.

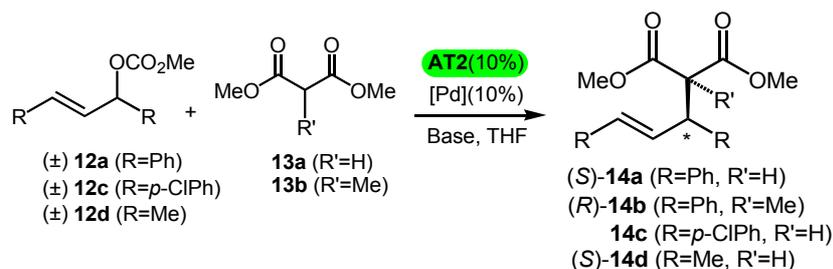


**Figura 36** Razionalizzazione della configurazione assoluta ottenuta per l'addotto **14a** utilizzando (*R,R*)-**AT2** come legante chirale

#### 4.2.2 Screening di substrati nell'applicazione del “legante modello” nella reazione di Sostituzione Nucleofila Allilica Asimmetrica

I risultati preliminari nell'applicazione di *DITs* e *DATs* come leganti chirali nella reazione di Sostituzione Nucleofila Allilica Asimmetrica e sopra discussi nel precedente paragrafo hanno rivelato la superiore efficienza di **AT2** ed **AT3**. Essendo però molto più agevole la sintesi di **AT2**, si è assunta tale molecola come “legante modello” e testata nella stessa reazione ma su

altri substrati per verificare la generalità del metodo. In Tabella 2 sono presentati i principali risultati ottenuti nello *screening* di substrati.



	<b>14</b>	<b>[Pd]</b>	<b>Base</b>	<b>t</b> <b>(h)</b>	<b>T</b> <b>(°C)</b>	<b>Add.</b> <b>(10%)</b>	<b>Resa</b> <b>(%)</b>	<b>ee</b> <b>(%)</b> <sup>[a]</sup>
1	( <i>S</i> )- <b>14a</b>	[Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> ]-CHCl <sub>3</sub>	BSA/KOAc (cat.)	16h	ta	-	96	99
2	( <i>R</i> )- <b>14b</b>	[Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> ]-CHCl <sub>3</sub>	BSA/KOAc (cat.)	16h	ta	-	80	>98
3	<b>14c</b>	[Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> ]-CHCl <sub>3</sub>	BSA/KOAc (cat.)	24h	ta	-	99	95
4	( <i>S</i> )- <b>14d</b>	[Pd(π-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	24h	ta	AgSbF <sub>6</sub>	98	80
5	( <i>S</i> )- <b>14d</b>	[Pd(π-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	72h	0°C	AgSbF <sub>6</sub>	45	90

<sup>[a]</sup> Configurazioni assolute determinate per confronto con prodotti noti.

**Tabella 2** Risultati dello *screening* di substrati nel processo di Sostituzione Nucleofila Allilica catalizzata da sali di palladio in combinazione con **AT2**

Come rivelano i risultati dello *screening* di substrati, il sistema catalitico **AT2**-Pd mostra una notevole generalità, poiché consente di ottenere rese notevoli ed ottimi eccessi enantiomerici su una discreta e varia gamma di prodotti di alchilazione allilica. In particolare, come si può notare dalla

Tabella 2 è possibile ottenere buoni risultati non solo con carbonati 1,3-diarilallilici (**12a** e **12c**), ma anche con un substrato alifatico aciclico come **12d** su cui è comunemente più difficile ottenere un buon enantiocontrollo a causa dello scarso ingombro dei sostituenti R. Operando infatti ad una temperatura di 0°C, si ottiene un ragguardevole ee di 90% nella sintesi di **14d**, benchè l'abbassamento di temperatura conduca poi ad una perdita in termini di resa (caso 5 in tabella). Infine anche con un nucleofilo ingombrato come il dimetil (2-metil-malonato) si ottiene un ottimo risultato (80% di resa ed ee>98%).

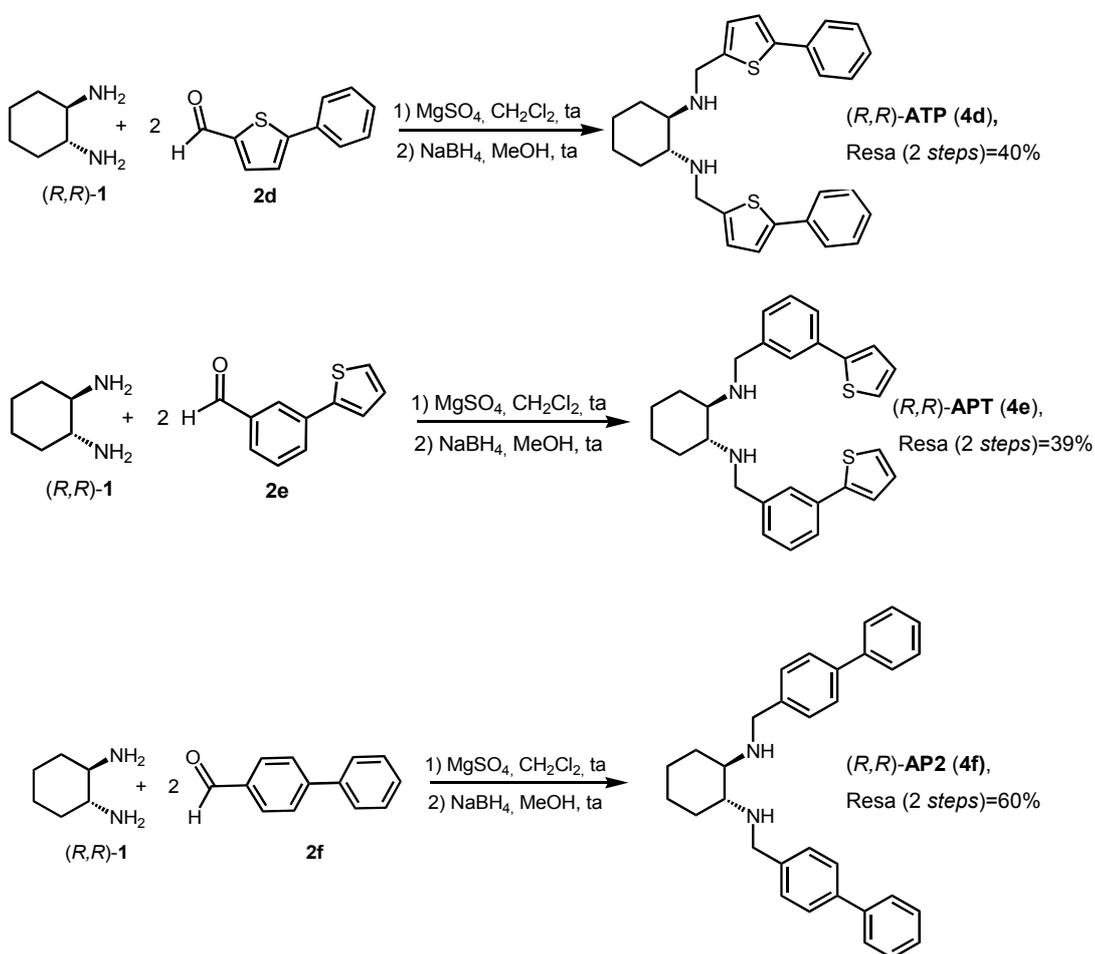
### ***4.2.3 Effetto della modifica dei pendagli tienilici di AT2 nel processo di Sostituzione Nucleofila Allilica Asimmetrica***

Il “legante modello” **AT2** è stato poi il principale oggetto di approfondimento su natura e comportamento delle diammine **DATs**.

In particolare, come naturale evoluzione dello studio iniziale esposto nel precedente paragrafo e che ha messo in luce l'importanza della presenza del tiofene esterno nei pendagli ditienilici di **AT2**, si è scelto di indagare sui fattori che governano il comportamento dei **DATs** e soprattutto sul ruolo degli anelli tienilici nell'attività catalitica dei complessi **DATs-Pd**.

Si sono dunque progettate diammine analoghe ad **AT2** ma in cui uno o entrambi i tiofeni fossero sostituiti da anelli benzenici. Nello specifico si tratta di **ATP (4d)** in cui il tiofene esterno di **AT2** è sostituito da un

benzene, di **APT** (**4e**) in cui il tiofene interno di **AT2** è sostituito da un benzene, e infine di **AP2** (**4f**) in cui tutti i pendagli 2,5-ditienilici di **AT2** sono sostituiti da pendagli 1,4-dibenzilici. Per la sintesi dei leganti si è utilizzata la stessa procedura di amminazione riduttiva usata con **4a** e **4b** (Schema 13).



**Schema 13** Sintesi dei leganti **4d**, **4e** e **4f**

Le diammine **4d**, **4e** e **4f**, sono state quindi testate come leganti chirali nella Sostituzione Nucleofila Allilica dello Schema 10 e i risultati ottenuti sono presentati in Tabella 3 insieme ai dati precedentemente ottenuti con **AT1** e **AT2**.

	<b>L*</b>	<b>Tempo (h)</b>	<b>Resa (%)</b>	<b>ee (%) (S)<sup>[a]</sup></b>
1	( <i>R,R</i> )- <b>4a</b>	16	65	45
2	( <i>R,R</i> )- <b>4b</b>	16	96	99
3	( <i>R,R</i> )- <b>4d</b>	48	98	97
4	( <i>R,R</i> )- <b>4e</b>	24	60	50
5	( <i>R,R</i> )- <b>4f</b>	48	30	33

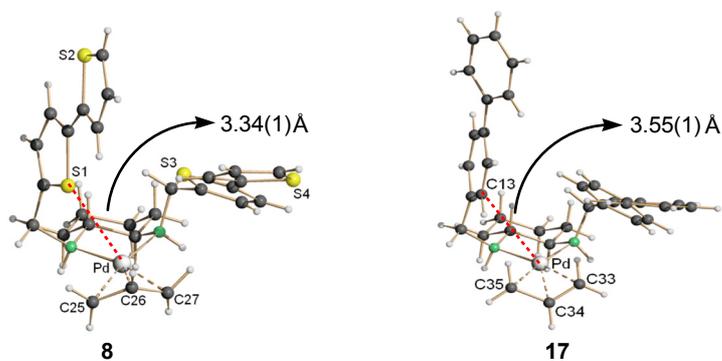
<sup>[a]</sup> Configurazioni assolute determinate per confronto con prodotti noti.

**Tabella 3** Screening di **4d**, **4e** e **4f** come leganti chirali nella reazione dello Schema 10 e confronto con **AT1** (**4a**) e **AT2** (**4b**)

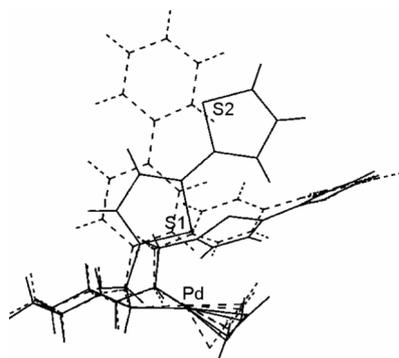
I dati in Tabella 2 mettono in luce alcuni aspetti fondamentali della natura delle diammine **DATs**. Anzitutto è evidente dal confronto tra i punti 1, 2 e 3 in tabella che è necessaria la presenza di un anello aromatico esterno (tiofene o fenile) nei due bracci laterali al fine di ottenere un catalizzatore efficace e che la presenza dell'anello eteroaromatico invece del semplice fenile conduce ad un incremento di velocità del processo.

Il raffronto tra i casi 2, 4 e 5 mette invece in luce l'importanza che in **AT2** assume l'anello tiofenico interno in ciascun braccio. Passando infatti all'uso di **4e**, in cui tale tiofene è sostituito con un semplice anello benzenico, la resa cala dal 96% al 60% e l'ee dal 99% al 50%. Quando poi i due pendagli

2,5-ditienilici vengono sostituiti da 1,4-dibenzeni, l'efficienza dal catalizzatore a livello sia di resa che di stereocontrollo crolla drasticamente rispettivamente ad un valore di 30% e 33%. In questo caso però il calo di attività del sistema è probabilmente anche effetto della modifica del *pattern* strutturale del pendaglio stesso (si passa da un sistema aromatico *meta*-disostituito nel caso di **4b** ad uno *para*-disostituito nel caso di **4f**). Il fatto che la presenza del tiofene interno nei due pendagli assicuri una elevata resa e un notevole stereocontrollo della reazione può essere spiegato adducendo motivazioni analoghe a quelle presentate nel precedente paragrafo a proposito del confronto tra **AT1** ed **AT2**. Infatti l'interazione debole secondaria zolfo-metallo determina da un lato la stabilizzazione del complesso con il palladio e dunque una resa elevata, dall'altro l'aumento di ingombro sterico intorno al centro metallico legato all'avvicinamento del pendaglio al palladio stesso. Tale avvicinamento ha un effetto positivo sulla enantiodiscriminazione giustificando così l'elevato eccesso enantiomerico ottenuto con **4b** e **4d**. Se tali risultati fanno luce sul comportamento dei *DATs* in fase di soluzione, essi trovano comunque una conferma anche nella natura delle diammine allo stato solido. Illuminante risulta in particolare il confronto (Figura 37) tra la struttura ai raggi X del complesso cationico **AT2**-Pd-allile (**8**) e quella del complesso cationico **AP2**-Pd-allile (**17**) per la cui sintesi si è utilizzata una procedura identica a quella raffigurata nello Schema 3 per **AT2** (nel caso di **17** la resa è 80%). Si riporta inoltre la sovrapposizione delle due strutture (Figura 38).



**Figura 37** Diffrazione di raggi X dei complessi cationici **AT2-Pd-allile (8)** (sinistra) e **AP2-Pd-allile (17)** (destra)



**Figura 38** Sovrapposizione tra la struttura a raggi X del complesso **AT2-Pd-allile (8)** e **AP2-Pd-allile (17)**

Confrontando le due strutture in Figura 37 si nota come in entrambi i casi si tratti di complessi di Pd(II) a geometria quadrato planare leggermente distorta, in cui i due atomi di azoto e il frammento allilico coordinano il palladio. Tuttavia nel caso del complesso **17**, l'assenza dei tiofeni ed in particolare di quelli interni nei due pendagli, impedisce l'esistenza

dell'interazione debole zolfo-metallo che caratterizza invece il complesso **8**. Infatti la distanza tra il C13 (atomo che in **17** occupa una posizione analoga a quella di S1 in **8**) e il Pd è superiore (3.55 Å) alla somma dei raggi di Van der Waals di carbonio e palladio. Tali differenze strutturali sono perfettamente rispecchiate dal comportamento nettamente peggiore mostrato in soluzione dal legante **AP2** rispetto al legante modello **AT2** (Schema 10). Probabilmente l'interazione zolfo-palladio, come già proposto in precedenza, ha un effetto stabilizzante sul metallo nel complesso con Pd(0) e inoltre contribuisce, insieme al differente *pattern* strutturale di **AT2** (anello 2,5-disostituito) rispetto ad **AP2** (1,4-disostituito), all'avvicinamento del pendaglio al palladio (Figura 38). Tali fattori contribuiscono alla maggiore efficacia di **AT2** in termini sia di resa che di eccesso enantiomerico.

### 4.3 “*Molecular Remote Control*”

L'induzione asimmetrica ad opera di complessi metallo-legante chirale è influenzata prevalentemente da interazioni repulsive di tipo sterico tra il catalizzatore ed il substrato, secondo il principio per cui l'approccio favorito è sempre quello che minimizza le repulsioni. Tuttavia anche le proprietà elettroniche del catalizzatore influiscono sul decorso della reazione catalitica, sia dal punto di vista della resa che del chemo-, regio- e stereocontrollo. In particolare sono noti casi in cui tali concetti si applicano proprio in reazioni di Sostituzione Nucleofila Allilica catalizzata da complessi di palladio.

Nella gran parte dei casi per verificare l'effetto che modifiche del *pattern* elettronico possono esercitare sul comportamento del catalizzatore, si tende a introdurre tali variazioni o sugli atomi coinvolti nella coordinazione al metallo o sullo scheletro del legante in posizione adiacente al sito di coordinazione. Questo tipo di strategia però può talvolta condurre a problemi legati alla stessa modifica strutturale come la scarsa tolleranza del legante nei confronti di condizioni di reazione anche piuttosto spinte (spesso sono coinvolti processi ossido-riduttivi). Tale difficoltà può essere meglio compresa se si tiene conto che nella gran parte dei casi la regione di coordinazione del legante o quella immediatamente adiacente ad essa è ricca di eteroatomi (azoto, ossigeno, zolfo, fosforo) e pertanto altamente reattiva nei confronti di ossidanti, riducenti, agenti alchilanti ed acilanti. Inoltre modifiche in tali zone del legante possono sovvertire o comunque

influenzare molto la sua flessibilità, la sua natura e quindi il tipo di reattività del complesso catalitico.

Per questi motivi, sarebbe auspicabile la realizzazione di sistemi catalitici le cui proprietà fossero modulabili (*fine-tuning*) mediante modifiche del legante in regioni “remote” rispetto a quella coinvolta nella coordinazione al metallo, concetto che può essere sintetizzato nell’espressione “*Molecular Remote Control*”.<sup>34</sup> Inoltre, se la funzionalizzazione del legante avviene in zone lontane rispetto al centro catalitico, si rende possibile una differenziazione degli effetti elettronici del legante sul metallo da quelli sterici. Esistono dei precedenti in tal senso e in particolare sono rilevanti le proposte di Gilheany e Bunt riguardanti rispettivamente la modulazione di Cr-*Salen* con effetti su un processo di epossidazione asimmetrica e la modulazione di Pd-fosfoossazoline con effetti su un processo di Sostituzione Nucleofila Allilica asimmetrica, attraverso la sostituzione degli anelli aromatici nell’opportuno legante chirale.<sup>35</sup>

---

<sup>34</sup> R. Fiammengo, C. M. Bruinink, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8552.

<sup>35</sup> a) M. McGarrigle, D. M. Murphy, D. G. Gilheany, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1343; b) P. B. Armstrong, L. M. Bennett, R. N. Constantine, J. L. Fields, J. P. Jasinski, R. J. Staples, R. C. Bunt, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1441.

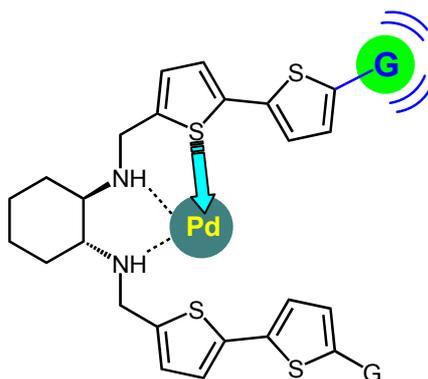
### ***4.3.1 Analoghi funzionalizzati di AT2 e “Molecular Remote Control”<sup>36</sup>***

I leganti *DATs*, per la loro stessa natura e per le proprietà rivelate sia nello stato di soluzione che allo stato solido e di cui si è precedentemente discusso, presentano le caratteristiche adatte ad essere potenziali leganti fruibili al fine di realizzare un effetto di “*Molecular Remote Control*” nell’ambito di complessi di coordinazione con il palladio. Essi infatti, risultano funzionalizzabili in maniera relativamente agevole sui pendagli ditienilici (quindi in una regione “lontana” dal metallo all’interno del complesso) grazie alla ben nota reattività dell’anello tiofenico soprattutto sui due carboni adiacenti all’atomo di zolfo (Figura 15, paragrafo 3.1).

Inoltre l’interazione emilabile zolfo-palladio, la cui esistenza ed importanza è stata dimostrata sia dai risultati di catalisi asimmetrica che dalla diffrazione di raggi X dei complessi *DATs*-Pd, costituisce un collegamento diretto tra il pendaglio oligo-tienilico e il palladio. Di conseguenza, l’introduzione di un gruppo funzionale (**G**) di carattere elettron-donatore o attrattore sul tiofene esterno in posizione 5” (posizione “lontana”) di entrambi i pendagli può determinare una modifica delle caratteristiche elettroniche e quindi del comportamento del metallo stesso se coordinato al legante (Figura 39).

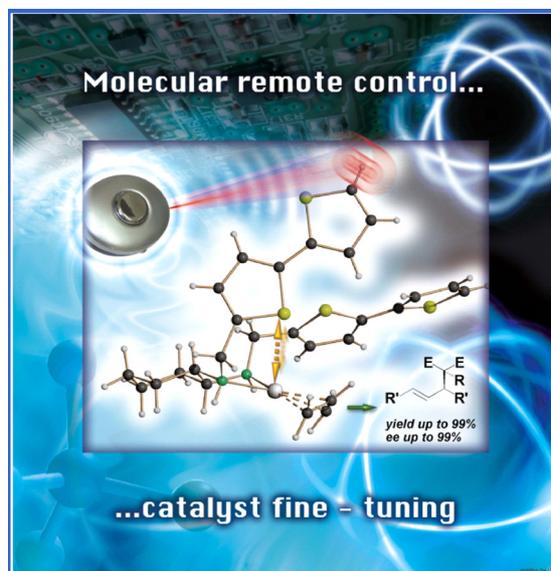
---

<sup>36</sup> V. G. Albano, M. Bandini, G. Barbarella, M. Melucci, M. Monari, F. Piccinelli, S. Tommasi, A. Umami-Ronchi, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 667.



**Figura 39** Schematizzazione del potenziale effetto percepito dal palladio in seguito alla introduzione di un sostituente **G** sul legante **AT2** in posizione “remota” rispetto al metallo

Per trasmettere tale informazione di natura elettronica è possibile infatti sfruttare sia la nota capacità di trasferimento elettronico tipica dei sistemi coniugati come il bis-tiofene sia l’interazione debole tra lo zolfo di un tiofene interno dei due pendagli ed il palladio. Per comprendere meglio questo concetto lo si può paragonare ad un telecomando che agendo su un’antenna (**G**) riesce a governare il comportamento del metallo grazie ad un conduttore (sistema aromatico coniugato) a contatto diretto col metallo stesso (grazie all’interazione zolfo-Pd) come rappresentato in Figura 40.



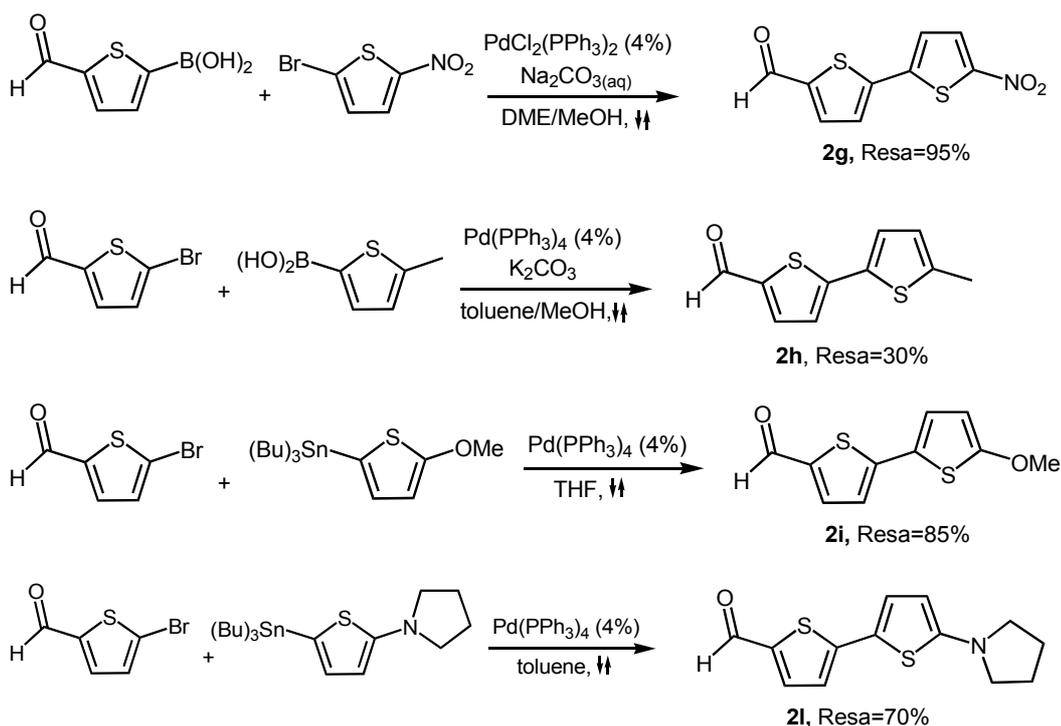
**Figura 40** Complesso **AT2-Pd-allyle** e “Molecular Remote Control”

Partendo dunque come presupposto dalle singolari proprietà dei **DATs** e dalla nota influenza che interazioni intramolecolari in soluzione anche secondarie e deboli tra il braccio laterale di un legante ed il centro metallico esercitano proprio in processi di Sostituzione Nucleofila Allilica,<sup>37</sup> la nostra prospettiva era quella di verificare la possibilità di modulare l'attività catalitica del palladio in complessi con i leganti **DATs** proprio nella reazione di Sostituzione Nucleofila Allilica Asimmetrica. Per realizzare tale intento si è sintetizzata una serie di analoghi di **AT2** ma variamente funzionalizzati

<sup>37</sup> a) G. Chelucci, S. P. Deriu, A. Saba, R. Valenti, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 1457; b) K. Hallman, A. Frolander, T. Wondimagegn, M. Svensson, C. Moberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 5400.

in posizione 5'' mediante gruppi (**G**) fortemente elettron-attrattori (-NO<sub>2</sub>), debolmente donatori (-Me) o a notevole rilascio elettronico [-OMe e -N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>].

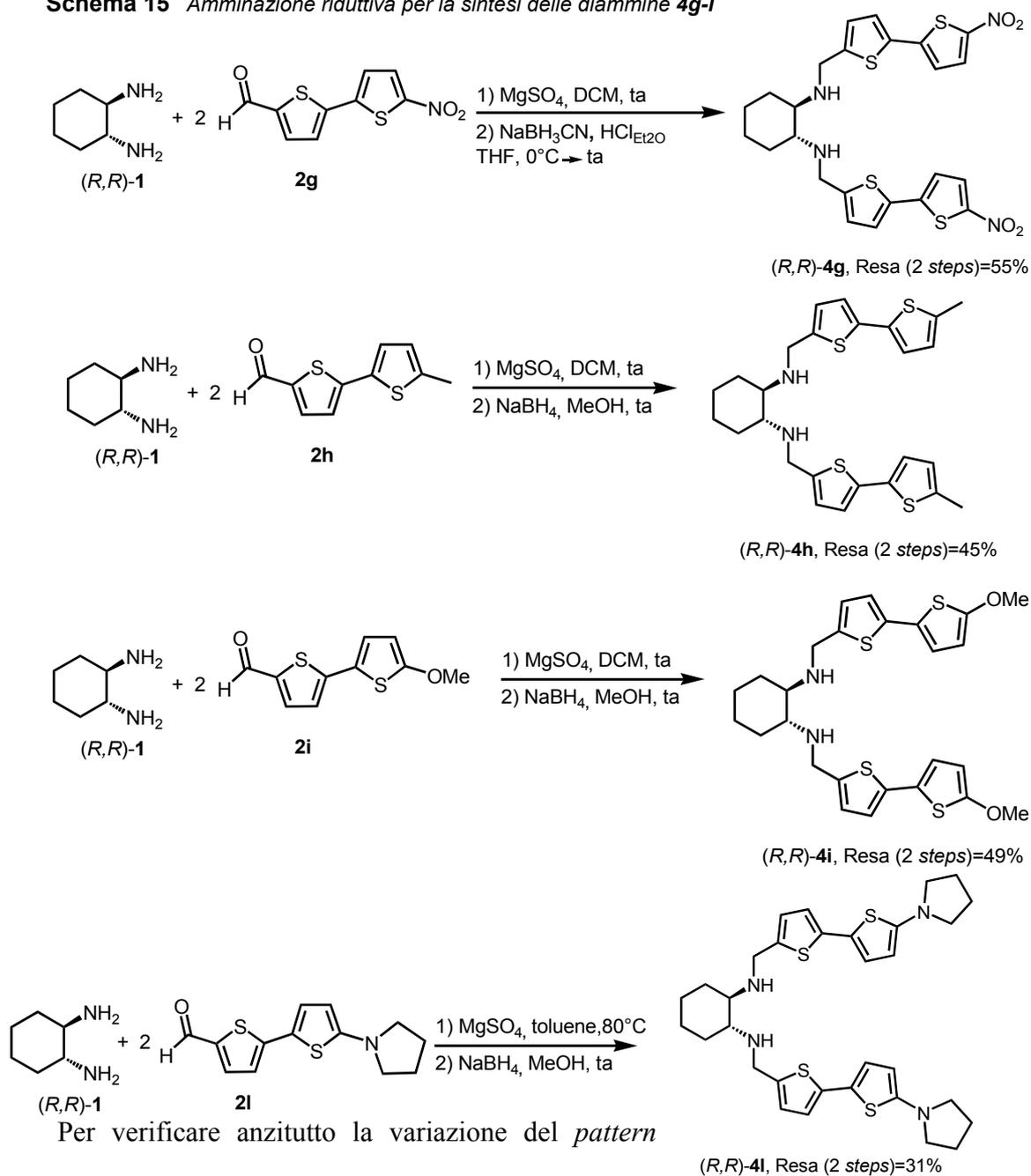
Per la sintesi dei nuovi leganti si sono utilizzate procedure di amminazione riduttiva analoghe a quella descritta per la sintesi di **AT2** (Schema 1) ma non essendo commercialmente disponibili le opportune aldeidi funzionalizzate, è stato necessario dapprima ottenere queste ultime mediante *cross-coupling* di *Suzuki-Miyaura* (per **2g** e **2h**) e di *Stille* (**2i** e **2l**) (Schema 14).



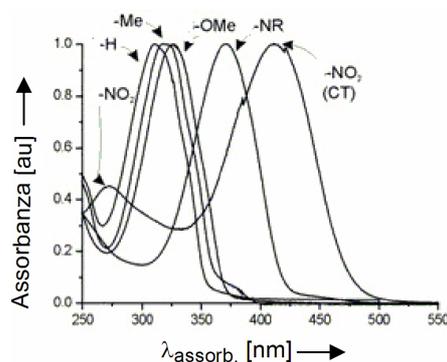
**Schema 14** Sintesi delle aldeidi **2g-l** mediante *cross-coupling* di *Suzuki-Miyaura* (primi due casi) e di *Stille*

Le aldeidi (**2g-l**) così sintetizzate sono quindi state condensate su (*R,R*)-*trans*-cicloesandiammina (**1**) in presenza di MgSO<sub>4</sub> in DCM a temperatura ambiente, tranne che nel caso di **2l** che, a causa probabilmente della maggiore ricchezza elettronica, risulta meno reattiva e richiede quindi condizioni di reazione più spinte (toluene a 70°C, Schema 15). Le diimine intermedie sono infine state ridotte per ottenere le diammine desiderate (**4g-l**) mediante NaBH<sub>4</sub> in MeOH in tutti i casi, con l'esclusione dell'immina NO<sub>2</sub>-sostituita per la cui riduzione si è utilizzato invece NaBH<sub>3</sub>CN/HCl<sub>anidro</sub> in THF a 0°C (Schema 15).

**Schema 15** Amminazione riduttiva per la sintesi delle diammine **4g-l**



elettronico in **AT2** in seguito all'introduzione dei vari sostituenti **G**, si sono analizzati e confrontati gli spettri UV/Visibile delle diammine **4b** e **4g-l** (Figura 41).



**Figura 41** Spettri UV/Visibile registrati per le diammine **4b** e **4g-l** in DCM

Dalla Figura 41 si nota come la banda relativa alla transizione  $\pi$ - $\pi$  di ciascun legante subisca uno spostamento batocromico all'aumentare del potere di rilascio elettronico di **G** [ $\lambda_{\text{assorb.}}$  (DCM): **4g** 411(271) nm, **4b** 312 nm, **4h** 317 nm, **4i** 326 nm, **4l** 371 nm] grazie alla capacità tipica dei gruppi elettron-donatori (*EDG*) di incrementare l'energia del livello energetico *HOMO* del sistema  $\pi$ -coniugato a cui il gruppo è legato. L'osservazione della Figura 40 consente di individuare anche un altro punto di notevole interesse, che riguarda l'ammina  $\text{NO}_2$ -sostituita **4g**. Il suo spettro UV/Visibile è caratterizzato infatti, oltre che da un debole assorbimento a 271 nm correlabile alle intense bande registrate per le diammine **4b** e **4h-l** tra 312 e 371 nm, un assorbimento con un massimo a 411 nm che può essere associato ad una banda a trasferimento di carica

tipica delle molecole caratterizzate da sistemi tipo *push-pull*, ossia con sistemi coniugati sostituiti agli estremi con un *EDG* e un *EWG* (gruppo elettrone-attrattore).<sup>38</sup>

Le diammine funzionalizzate sono poi state testate in condizioni analoghe a quelle ottimizzate per **AT2** nella reazione modello di Sostituzione Nucleofila Allilica (Schema 10) e i risultati ottenuti sono riportati in Tabella 4 insieme al dato relativo ad **AT2** (**4b**).

	<b>L*</b>	<b>Resa (%)</b>	<b>ee (%) (S) <sup>[a]</sup></b>
1	<b>(R,R)-4b</b>	96	99
2	<b>(R,R)-4g</b>	75	60
3	<b>(R,R)-4h</b>	98	99
4	<b>(R,R)-4i</b>	98	99
5	<b>(R,R)-4l</b>	98	98

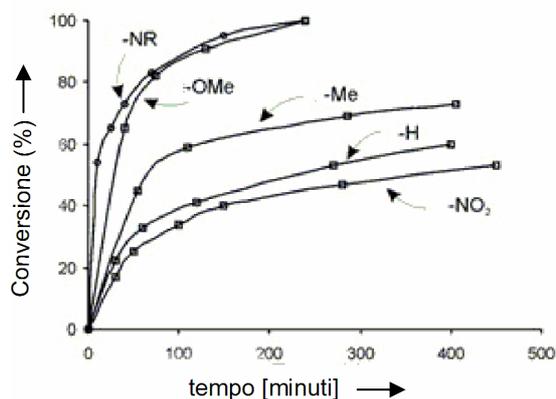
<sup>[a]</sup> Configurazioni assolute determinate per confronto con prodotti noti.

**Tabella 4** Risultati ottenuti utilizzando le diammine **4b** e **4g-l** nella reazione di Sostituzione Nucleofila Allilica dello Schema 10

Come si nota dai dati in tabella, tutti i leganti chirali usati conducono a rese ed ee comparabili con quelli ottenuti con il legante modello, fatta eccezione

<sup>38</sup> a) J. Casado, T. M. Pappenfus, L. L. Miller, K. R. Mann, E. Orti, P. M. Viruela, R. Pou-Amérigo, V. Hernández, J. T. L. Navarrete, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 2524; b) H. Higuchi, Y. Uraki, H. Yokota, J. Ojima, T. Wanda, H. Sasabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, *71*, 483.

per **4g** (resa=75% ed ee=60%). E' invece possibile evidenziare un interessante effetto del potere elettron-donatore di **G** sulla velocità della reazione dello Schema 10. In Figura 42 sono infatti riportati i profili di conversione (%) del substrato **12a** nell'addotto **14a** nel corso del tempo, determinati tramite  $^1\text{H}$  NMR per ciascuno dei cinque leganti. Individuando nella pendenza iniziale di ciascuna delle curve in Figura 42 un'espressione della velocità iniziale della "reazione modello", si può facilmente dedurre che l'aumento del potere di rilascio elettronico del sostituente **G** in posizione "remota" sulla diammina ha l'effetto di incrementare la velocità del processo di Sostituzione Nucleofila Alilica catalizzata dal complesso Pd-*DAT*. Tale pendenza infatti cresce progressivamente passando dal sostituente -NO<sub>2</sub> ad -H (caso di **AT2** non sostituita) per subire poi un ulteriore incremento in seguito all'introduzione del debole donatore -Me e soprattutto dei potenti elettron-donatori -OMe e -N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.



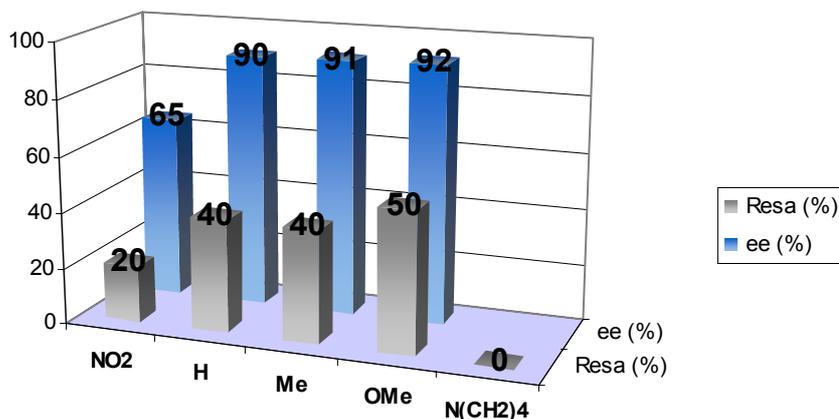
**Figura 42** Profili di conversione nella reazione dello Schema 10 per le diammine **4b** e **4g-I**

I dati riportati sono in accordo con uno studio proposto da Zheng e collaboratori che ha messo in luce la dipendenza dei risultati della medesima reazione di catalisi da noi analizzata e le caratteristiche elettroniche di leganti *P,N*.<sup>39</sup>

Un andamento analogo a quello finora descritto è possibile evidenziarlo nella reazione di Sostituzione Nucleofila Allilica effettuata sul meno stericamente ingombrato 1,3-dimetilallil-carbonato **12d** (Schema 13 e caso 5 in Tabella 2). In questo caso però sono la resa e lo stereocontrollo della reazione catalitica a mutare in funzione della modulazione del legante. In particolare, come mostrato in Figura 43, sia la resa che l'ee della reazione effettuata a 0°C e nelle condizioni descritte in Tabella 2 aumentano all'aumentare del potere di rilascio elettronico di **G**, con rese che vanno da 20% (con **4g**) a 50% (**4i**) ed ee da 68% (**4g**) a 92% (**4i**). Nessuna traccia di prodotto si ottiene utilizzando la più elettrone-rica tra le diammine sintetizzate (**4i**). Durante il decorso della reazione si osserva infatti la formazione di un precipitato di colore scuro che comporta probabilmente la rimozione del catalizzatore metallico dall'ambiente di reazione (è insolubile) impedendo così il processo catalitico. Benché non si sia investigato sulla natura del precipitato, una possibile spiegazione del particolare comportamento dell'ammina **4i** si potrebbe attribuire ad una incompatibilità tra il sistema ditienilico funzionalizzato con il gruppo pirrolidinico ed il sale di argento (AgSbF<sub>6</sub>).

---

<sup>39</sup> H.-P. Hu, H.-L. Chen, Z. Zeng, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 541.

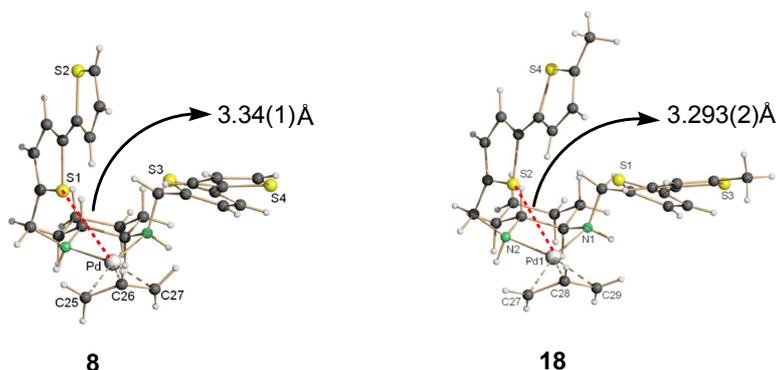


**Figura 43** Rese ed ee per la reazione di sintesi dell'addotto **14d** Pd-catalizzata, realizzata utilizzando le diammine **4b** e **4g-l** come leganti chirali (le condizioni di reazione sono analoghe a quelle descritte in Tabella 2, caso 5)

Per proporre una giustificazione ai paralleli andamenti esposti in Figura 42 e in Figura 43, si può attingere agli stessi concetti espressi per motivare la superiore efficacia di **AT2** rispetto ad **AT1** (paragrafo 4.2.1) e rispetto ad **APT** ed **AP2** (paragrafo 4.2.3). Si può infatti ragionevolmente ipotizzare che all'aumentare del potere di rilascio elettronico di **G** aumenti anche la forza dell'interazione debole tra il palladio e lo zolfo di un tiofene interno dei due pendagli oligotienilici e con essa la stabilizzazione del complesso  $\eta^2$  tra l'addotto **14** e il complesso **DAT**-Pd(0), di cui si è già discusso e che si può osservare in Figura 35. La stabilizzazione di tale complesso ha quindi l'effetto di incrementare la velocità del processo di Sostituzione Nucleofila Allilica fornendo così una possibile spiegazione dell'aumento di pendenza delle curve di Figura 42 e dell'aumento di resa chimica che si osserva in

Figura 43. Analogamente, il miglioramento dello stereocontrollo nella sintesi dell'addotto **14d** (Figura 43) può essere ricondotto all'effetto di avvicinamento del pendaglio ditienilico al palladio indotto dall'incremento di densità elettronica sul pendaglio stesso ad opera del sostituito in posizione remota **G**.

Questa ipotesi trova comunque fondamento anche nel confronto tra la struttura ai raggi X del complesso cationico **4b**-Pd-allile (**8**) e del complesso cationico **4h**-Pd-allile (**18**) in Figura 44 (la sintesi di **18** è del tutto analoga a quella raffigurata nello Schema 3 per **AT2**; nel caso di **18** la resa è del 95%).



**Figura 44** Diffrazione di raggi X dei complessi cationici **4b**-Pd-allile (**8**) (sinistra) e **4h**-Pd-allile (**18**) (destra)

Come sottolineato nella stessa Figura 44, i due complessi cationici, pur essendo conformazionalmente molto simili presentano una fondamentale differenza. Il complesso **18** presenta infatti una distanza tra lo zolfo S1 ed il palladio significativamente inferiore alla stessa distanza registrata nel complesso **8** (3.293 Å di **18** contro 3.34 Å di **8**). La presenza del gruppo

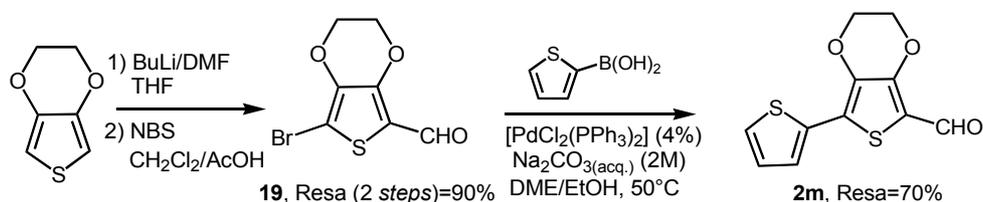
metile in posizione 5” sul tiofene esterno dei pendagli oligo-tienilici della diammina **4h**, determina quindi, pur essendo in posizione “remota” rispetto al metallo e pur essendo un blando elettron-donatore, un rafforzamento dell’interazione S-Pd, rafforzamento che si presuppone cresca ulteriormente passando a sostituenti a maggior rilascio elettronico. Ciò supporta le ipotesi sopra descritte e riguardanti gli andamenti di cinetica, resa ed ee osservati.

Gli interessanti risultati finora esposti e che hanno messo in luce la connessione esistente tra le caratteristiche elettroniche delle diammine **DATs** e il loro comportamento chimico come leganti chirali, hanno indotto ad un ulteriore sviluppo di tale studio. Per cercare di evidenziare ulteriormente tale connessione si è infatti progettato un legante analogo ad **AT2**, ma nel quale proprio il tiofene direttamente coinvolto nell’interazione con il metallo (il tiofene interno dei pendagli) fosse sostituito con un tiofene fortemente elettron-ricco come l’**EDOT** (3,4-etilediossiofene).<sup>40</sup> La sintesi di tale diammina **AT-EDOT** (**4m**) segue il classico percorso di amminazione riduttiva (Schema 17) a partire dall’aldeide **2m** sintetizzata mediante tre *steps* successivi di formilazione dell’**EDOT**, seguito da bromurazione del prodotto ed infine da *cross-coupling* di *Suzuki-Miyaura* (Schema 16). Una volta sintetizzato, il legante **4m** è stato testato nella reazione di Sostituzione Nucleofila Allilica sul carbonato 1,3-dimetilallile (**12d**) per la sintesi dell’addotto **14d** nelle medesime condizioni descritte in Tabella 2 (caso 5) per **AT2**. Il risultato della reazione catalitica è

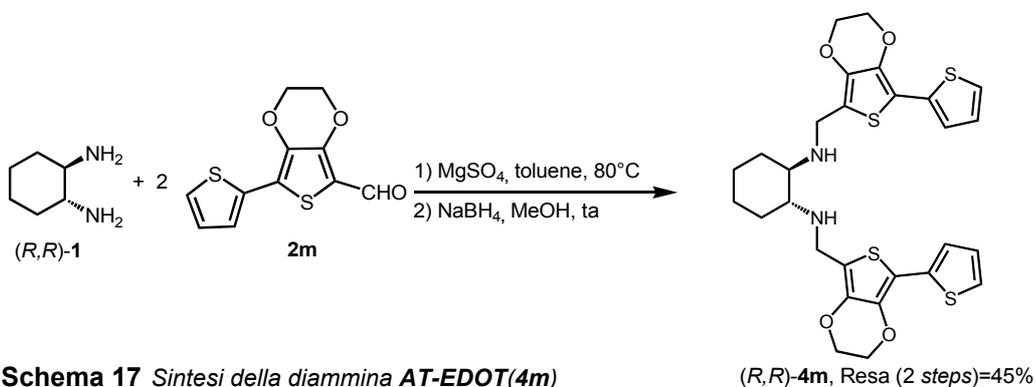
---

<sup>40</sup> J.-M. Raimundo, P. Blanchard, P. Frère, N. Mercier, I. Ledoux-Rak, R. Hierle, J. Roncali, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1507.

estremamente interessante e costituisce un'ulteriore prova della sostenibilità della nostra tesi riguardo al comportamento dei **DATs** ed all'effetto di *Remote Control* di tali leganti nei complessi con il palladio. Il legante **4m** infatti consente (Schema 18) di ottenere l'addotto **14d** con una resa del 70% contro il 40% di **AT2 (4b)** ed il 50% di **AT2-OMe (4i)** e con un ee del 94% che rappresenta uno dei più elevati livelli di stereocontrollo mai raggiunti per tale prodotto.<sup>41</sup>



**Schema 16 Sintesi dell'aldeide EDOT-tiofene 2m**



**Schema 17 Sintesi della diammina AT-EDOT(4m)**

<sup>41</sup> a) T. Yamagishi, M. Ohnuki, T. Kiyooka, D. Masai, K. Sato, M. Yamaguchi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3275; b) B. M. Trost, A. C. Krueger, R. C. Bunt, J. Zambrano, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6520; c) T. P. Clark, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11792; d) O. Pàmies, M. Diéguez, C. Claver, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 3646.

#### ***4.4 PEG-DATs: applicazione dei leganti DATs in catalisi supportata eterogenea in combinazione con Pd<sup>42</sup>***

L'uso dei leganti **DATs** allo scopo di realizzare un efficace *Molecular Remote Control* nella reazione di Sostituzione Nucleofila Allilica Pd-catalizzata descritta nei due precedenti paragrafi, non solo costituisce una via nuova, singolare e vantaggiosa di applicazione di leganti chirali, ma esalta anche una importante proprietà delle stesse diammine, ossia la loro relativamente agevole funzionalizzazione sui pendagli oligotienilici. Così, nell'ottica di verificare e mettere in luce la versatilità di applicazione dei **DATs**, si è progettato, in collaborazione con il gruppo del Prof. Maurizio Benaglia dell'Università di Milano, di sfruttare la loro funzionalizzabilità allo scopo di convertire i leganti in analoghi ancorabili su supporti solidi.

Sulla base dei vantaggi della catalisi supportata omogenea rispetto all'eterogenea e di cui si è discusso nell'Introduzione, la scelta del supporto solido per l'ancoraggio dei **DATs** si è orientata sul monometil etere del PEG5000 (*MeOPEG*, dove 5000 si riferisce al peso molecolare del polimero), un derivato del PEG (PoliEtilen Glicole). Il PEG occupa un posto preminente nell'ambito delle varie matrici polimeriche,<sup>43</sup> grazie alla

---

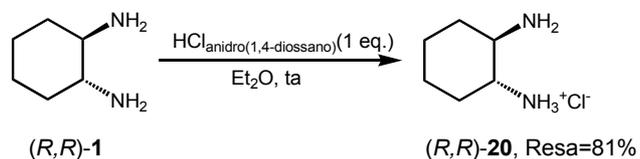
<sup>42</sup> M. Bandini, M. Benaglia, T. Quinto, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Adv. Synth. Cat.*, **2006**, 348, 1521.

<sup>43</sup> a) T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3325; b) D. E. Bergbreiter, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3345.

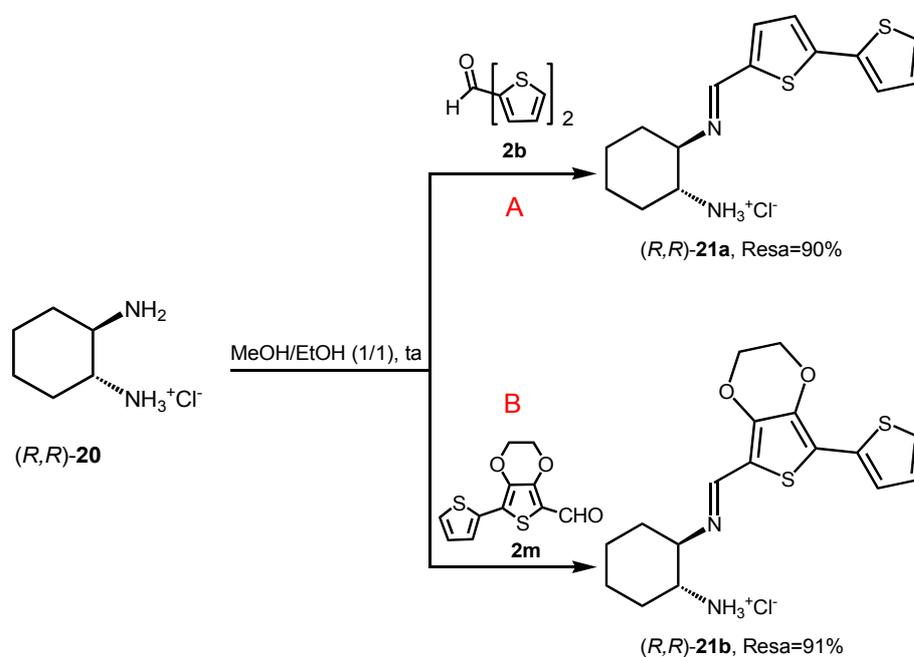
sua facile funzionalizzazione, il basso costo e la sua unica proprietà di essere solubile nella maggior parte dei solventi organici ma insolubile in alcuni come l'Et<sub>2</sub>O, il *n*-esano o il THF. Inoltre, l'ancoraggio di molecole organiche a tale polimero (o ai suoi analoghi eterati) avviene di solito tramite semplice alchilazione di unità ossidriliche o amminiche. Di conseguenza, la progettazione di analoghi di **AT2 (4b)** e di **ATEDOT (4m)** [che tra i **DATs** aveva condotto ai migliori risultati nella reazione in fase omogenea (paragrafo 4.3.1)] sfruttabili per l'ancoraggio su *PEG*, ha semplicemente comportato la sostituzione del tiofene esterno di uno dei due pendagli ditienilici dell'ammina con un *p*-fenolo. Per la sintesi di tali ammine a simmetria C<sub>1</sub> è stata necessaria la iniziale desimmetrizzazione della *trans*-cicloesandiammina [(*R,R*)-**1**] utilizzando una procedura già nota in letteratura.<sup>44</sup> Tale procedura prevede la conversione di (*R,R*)-**1** nel corrispondente sale monocloridato (**20**, Schema 19) mediante reazione con un equivalente di HCl<sub>anidro</sub> in Et<sub>2</sub>O. La diammina monoprotetta in forma di sale ha quindi una sola funzione -NH<sub>2</sub> libera che può essere convertita nella monoimmina (**21a** o **21b**) tramite reazione con rispettivamente l'aldeide ditienilica **2b** o l'aldeide **2m** come mostra lo Schema 20.

---

<sup>44</sup> E. J. Campbell, S. T. Nguyen, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1221.



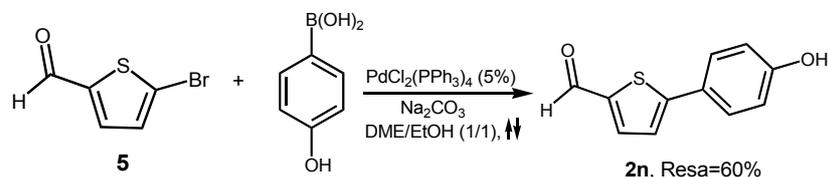
**Schema 19** Reazione di conversione di *trans*-cicloesandiammina nel corrispondente monocloridrato (**20**)



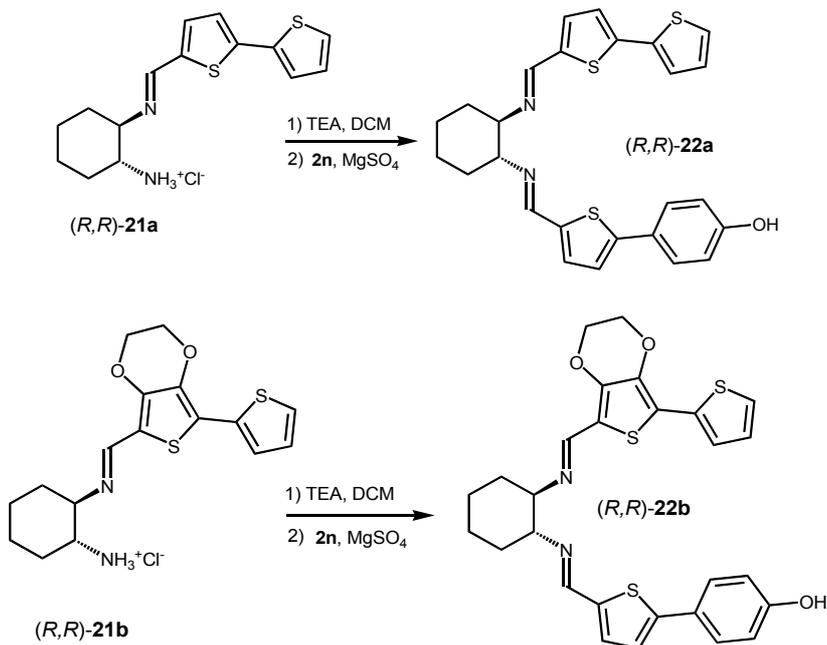
**Schema 20** Condensazione di *(R,R)*-20 su **2b** (cammino **A**) e **2m** (cammino **B**) per la sintesi rispettivamente delle immine **21a** e **21b**

Le specie **21** possono poi essere convertite nelle corrispondenti forme amminiche libere mediante semplice reazione del cloridrato con *TEA* e successiva condensazione con *p*-fenol-(tienilaldeide) **2n** a dare le diimmine

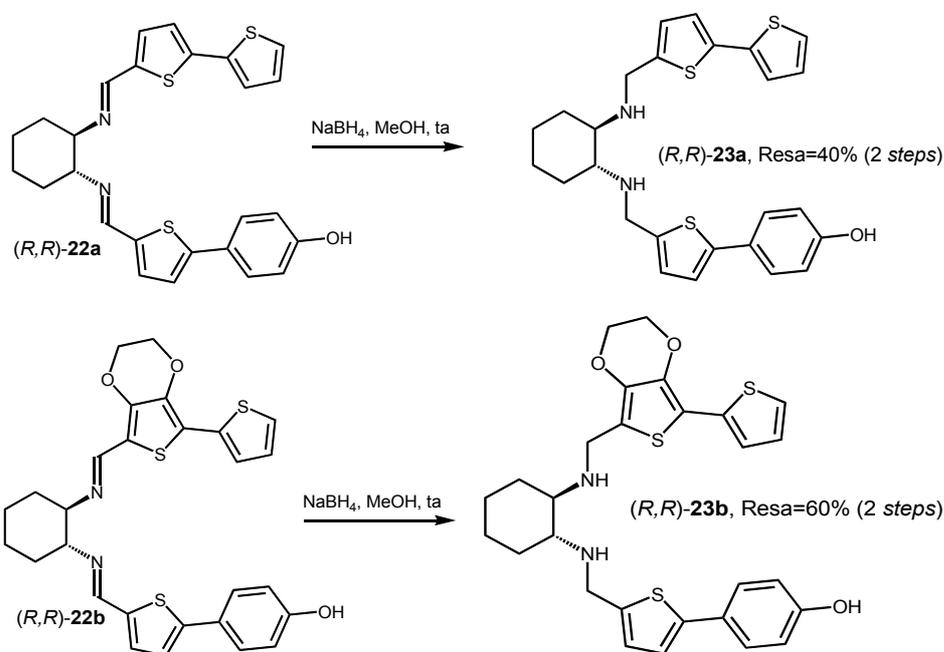
**22a** o **22b** a simmetria  $C_1$  (Schema 22). Infine la riduzione delle diimmine **22** con  $\text{NaBH}_4$  conduce alle desiderate ammine **23a** e **23b** (Schema 23) che risultano ancorabili al polimero grazie alla funzione ossidrilica del fenolo presente in uno dei due pendagli delle diammine. Lo Schema 21 illustra la procedura di sintesi dell'aldeide **2n** mediante *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura.



**Schema 21** Sintesi di *p*-fenol-(tienilaldeide) mediante *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura



**Schema 22** Sintesi delle diimmine **22a** (in alto) e **22b** (in basso) mediante deprotezione del corrispondente monosale seguita da condensazione sull'aldeide **2n**



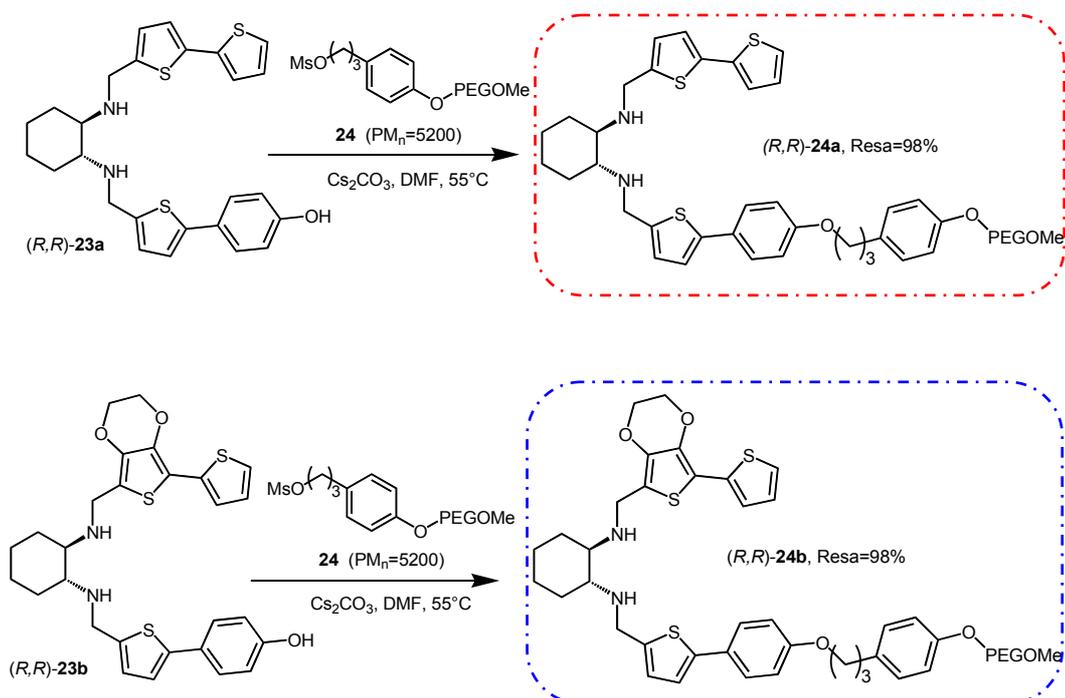
**Schema 23** Sintesi delle diammine **23a** (in alto) e **23b** (in basso) mediante riduzione delle corrispondenti diimmine (le rese indicate sono calcolate sul percorso che da **21a** porta a **23a** e da **21b** porta a **23b**)

Nello Schema 24 è mostrata la procedura di ancoraggio al polimero<sup>45,46</sup> che prevede una semplice alchilazione (processo tipo  $SN_2$ ) dell'ossidrile

<sup>45</sup> Esempi di sintesi di catalizzatori organici ancorati su PEG: a) M. Benaglia, G. Celentano, F. Cozzi, *Adv. Synth. Cat.*, **2001**, 343, 171; b) M. Benaglia, M. Cinquini, G. Celentano, F. Cozzi, A. Puglisi, *Adv. Synth. Cat.*, **2002**, 344, 533; c) M. Benaglia, M. Cinquini, G. Celentano, F. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 567.

<sup>46</sup> Esempi di sintesi di catalizzatori organometallici ancorati su PEG: a) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, *Adv. Synth. Cat.*, **2001**, 343, 171; M. Benaglia, M. Cinquini, G. Celentano, F. Cozzi, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 3401.

fenolico di **23** con il monometil etere del PEG5000 mesilato sul gruppo ossidrilico in posizione benzilica (specie **24**),<sup>47</sup> alchilazione che conduce ai corrispondenti addotti **24a** e **24b** con conversioni quantitative da NMR.



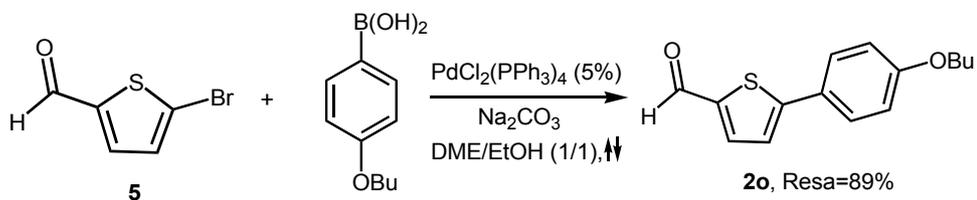
**Schema 24** Ancoraggio su PEG di **23a** e **23b** mediante alchilazione della funzione -OH fenolica con **24** (forma mesilata del monometil etere del polimero PEG) per ottenere i leganti supportati **24a** (rosso) e **24b** (blu)

Volendo indagare sul tipo di coordinazione al palladio del legante supportato **24a** e non potendo avvalerci dell'aiuto di tecniche ai raggi X (per la difficoltà di ottenere i cristalli singoli a partire da tali molecole), si è

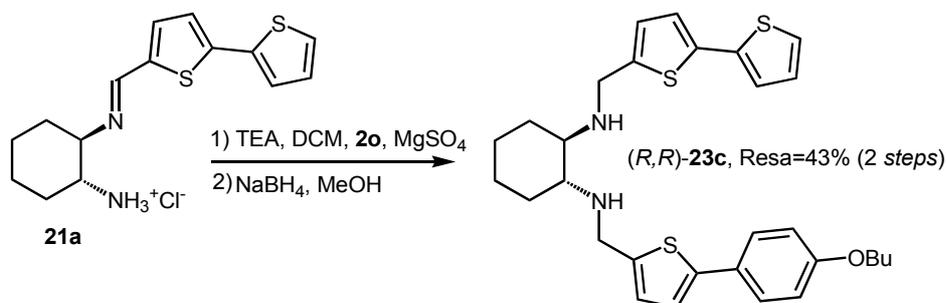
<sup>47</sup> M. Benaglia, S. Guazzetti, C. Rigamonti, A. Puglisi, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12100.

utilizzato un confronto tra lo spettro  $^1\text{H}$  NMR del complesso cationico  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)]\text{-4b}$  (specie **11**, paragrafo 4.1) con quello di  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)]\text{-24a}$ . Dal momento che i *chemical shifts* diagnostici del frammento allilico nel complesso del legante supportato [ $\delta = 4.68$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 5.48 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 6.60-6.72 (m, 1 H)] sono comparabili con quelli del complesso derivante dal legante non supportato [ $\delta = 4.64$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 5.46 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 6.64-6.71 (m, 1 h)], si può ipotizzare una coordinazione di tipo *N,N* al palladio anche per il legante supportato.

Per poter poi valutare l'eventuale effetto della sostituzione del tiofene esterno di **AT2** con un fenolo sull'attività catalitica del complesso con il palladio, si è preparata anche la diammina **23c**, del tutto analoga a **23a** ma con un gruppo butossido al posto dell'ossidrile fenolico. La sintesi di **23c** prevede, in analogia alle procedure sopra descritte, la condensazione dell'aldeide *p*-butossi-fenil-(tienilaldeide) **2o** (sintetizzata mediante *cross-coupling* di *Suzuki-Miyaura*, Schema 25) sulla monoimmuna **21a**, seguita da riduzione della diimmuna intermedia con  $\text{NaBH}_4$  in MeOH (Schema 26).



**Schema 25** Sintesi di *p*-butossi-fenil-(tienilaldeide) **2o** mediante cross-coupling di Suzuki



**Schema 26** Sintesi della diammina **23c** mediante deprotezione della monoimmina **21a** seguita da condensazione sull'aldeide **2o** e riduzione della diimmina intermedia

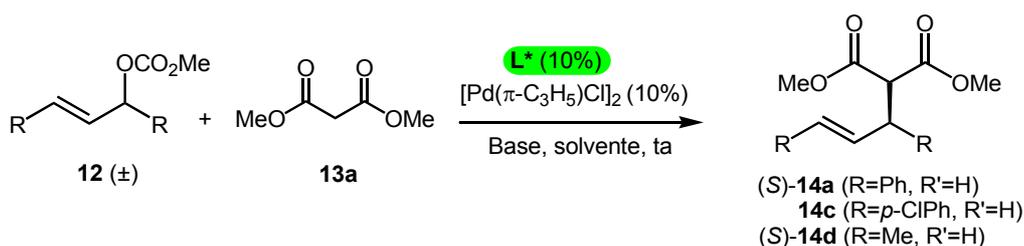
Nello Schema 27 è riportato il risultato dell'applicazione di **23c** come legante chirale nella "reazione modello" di Sostituzione Nucleofila Alilica, effettuata in condizioni analoghe a quelle descritte per **AT2** (Schema 10) ma con  $[\text{Pd}(\pi\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  come fonte di palladio perché più solubile di  $[\text{Pd}_2\text{dba}_3]\cdot\text{CHCl}_3$  nel solvente di reazione.



**Schema 27** Applicazione di **23c** come legante nella “reazione modello” di Sostituzione Nucleofila Allilica catalizzata da Pd

I risultati in termini sia di resa (99%) che di stereocontrollo (ee=93%) ottenuti con il legante **23c**, del tutto comparabili a quelli ottenuti con **AT2** (96% di resa e 99% di ee), dimostrano che la modifica strutturale del pendaglio aromatico del legante al fine di ancorarlo sul polimero non inficia l’attività catalitica del complesso **DAT**/Pd nella reazione studiata.

Quindi, in analogia con l’applicazione dei leganti **DATs** non supportati, le diammine **24a** e **24b** sono state testate come leganti sia nella “reazione modello” (condizioni identiche a quelle dello Schema 27) sia su altri carbonati lineari, allo scopo di esaminare la generalità del protocollo catalitico (Schema 28). In Tabella 5 sono raccolti i risultati dello *screening* di substrati e condizioni di reazione nell’applicazione di **24a** e **24b** nella reazione di Sostituzione Nucleofila Allilica catalizzata da Pd.



**Schema 28** Screening di substrati nel processo di Sostituzione Nucleofila Allilica Asimmetrica catalizzata da  $[\text{Pd}(\pi\text{-C}_3\text{H}_5\text{)Cl}]_2$  in combinazione con **24a** e **24b**

	<b>14</b>	<b>L*</b>	<b>Solvente</b>	<b>Base</b>	<b>Resa (%)</b>	<b>ee (%)<sup>[a]</sup></b>
1 <sup>[a]</sup>	<b>14a</b>	<i>(R,R)</i> - <b>4b</b>	THF	BSA/KOAc (cat.)	96	99 ( <i>S</i> )
2	<b>14a</b>	<i>(R,R)</i> - <b>24a</b>	DCM	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	86 ( <i>S</i> )
3	<b>14a</b>	<i>(R,R)</i> - <b>24a</b>	DCM	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90	95 ( <i>S</i> )
4	<b>14a</b>	<i>(R,R)</i> - <b>24a</b>	DCM <sup>[b]</sup>	NaH	99	97 ( <i>S</i> )
5	<b>14a</b>	<i>(R,R)</i> - <b>24b</b>	DCM	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	58	82 ( <i>S</i> )
6	<b>14a</b>	<i>(R,R)</i> - <b>24a</b>	THF	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	98	99 ( <i>S</i> )
7	<b>14a</b>	<i>(R,R)</i> - <b>24a</b>	THF	NaH	99	97 ( <i>S</i> )
8	<b>14c</b>	<i>(R,R)</i> - <b>24a</b>	DCM	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	99
9	<b>14d</b>	<i>(R,R)</i> - <b>24a</b>	DCM	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	50	78 ( <i>S</i> )
10	<b>14d</b>	<i>(R,R)</i> - <b>24b</b>	DCM	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	41	38 ( <i>S</i> )

<sup>[a]</sup> [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>].CHCl<sub>3</sub> è stato usato come fonte di Pd; <sup>[b]</sup> il sodio malonato è stato preparato in THF e la soluzione è stata successivamente aggiunta alla miscela di reazione in DCM (DCM:THF 3:1); <sup>[c]</sup> configurazioni assolute determinate per confronto con prodotti noti.

**Tabella 5** Ottimizzazione delle condizioni di reazione e screening di substrati nella Sostituzione Nucleofila Allilica catalizzata da Pd in combinazione con i leganti supportati **24a** e **24b** e confronto con **4b**

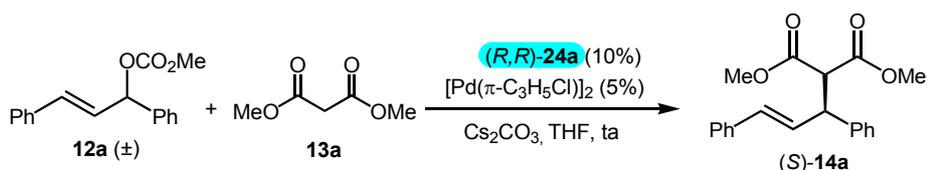
L'analisi di Tabella 5 rivela anzitutto che l'ancoraggio del legante diamminico **AT2** al PEG non comporta alcuna perdita di efficienza del sistema catalitico. Si nota infatti che con **24a** come legante nella "reazione modello" ed utilizzando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e NaH come basi (casi 3 e 4), è possibile ottenere rese rispettivamente del 90% e del 99% (contro il 96% di **AT2**) ed

ee del 95% e del 97% (contro il 99% di **AT2**). Il legante supportato risulta inoltre efficace in maniera analoga al non supportato **4b** (*cf.* Tabella 2), anche su altri substrati come il più ingombrato **14c** (resa=80% ed ee=99%) e soprattutto con il meno ingombrato carbonato alifatico **14d** (resa =50% ed ee=78%). Efficienza peggiore rivela invece il legante **24b** sia in termini di resa chimica che di stereocontrollo e sia sui substrati allilici aromatici (caso 5) che alifatici (caso 10). Tale risultato è probabilmente ascrivibile ad interazioni tra il sistema *EDOT* e la catena polimerica del *PEG*, interazioni che limitano la necessaria flessibilità conformazionale del legante chirale supportato.

Infine, i punti 6 e 7 in Tabella 5 toccano un aspetto molto importante nell'applicazione dei leganti *DATs* supportati su *PEG*. Se infatti, in analogia con l'applicazione del legante non supportato nella "reazione modello" (caso 1), si utilizza anche il legante **24a** in THF, tale legante risulta completamente insolubile nell'ambiente di reazione il che equivale ad operare in condizioni di catalisi eterogenea. Come si osserva confrontando il caso 6 con il caso 3 (condizioni omogenee) si nota che né la resa né lo stereocontrollo della reazione risentono del cambiamento di condizioni da omogenee (resa = 90%, ee = 95%) ad eterogenee (resa = 98%, ee = 99%). E' inoltre interessante sottolineare che si tratta del primo caso noto di sistema catalitico ugualmente efficace in condizioni omogenee ed eterogenee di reazione.

Il passo successivo nello studio dei leganti *DATs* supportati su *PEG* ha riguardato il recupero e il riciclo fino a tre volte del più efficace tra i due

leganti sintetizzati (**24a**) al termine del processo di catalisi e in particolare nella reazione modello (sintesi dell'addotto **14a**). La procedura ottimizzata di recupero del legante prevede l'eliminazione delle specie insolubili ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  e  $[\text{Pd}(0)]$ ) mediante filtrazione su celite, seguita da rimozione del DCM (in cui il legante è solubile) e da precipitazione di **24a** mediante aggiunta di  $\text{Et}_2\text{O}$  in cui esso risulta insolubile. Tale procedura consente di recuperare il 65-70% del legante dopo ogni ciclo e di riutilizzarlo nel processo catalitico fino a tre volte senza apprezzabile diminuzione di efficienza (Schema 29 e Tabella 6).



**Schema 29** Applicazione del legante **24a** nella “reazione modello” di Sostituzione Nucleofila Alilica Asimmetrica catalizzata da Pd

Ciclo	tempo (h)	Resa (%) <sup>[a]</sup>	ee (%) (S) <sup>[b]</sup>
1	24	90	95
2	24	91	92
3	24	84	92

<sup>[a]</sup> In ciascuno dei tre cicli di reazione effettuati si è aggiunto  $[\text{Pd}(\pi\text{-C}_3\text{H}_5\text{Cl})_2$  al (5% mol); <sup>[b]</sup> configurazioni assolute determinate per confronto con prodotti noti.

**Tabella 6** Risultati del riciclo del legante (R,R)-**24a** nella “reazione modello” di Sostituzione Nucleofila Alilica Asimmetrica catalizzata da Pd (Schema 28)

Si è infine verificata la possibilità di recuperare e riciclare l'intero complesso organometallico supportato (legante **24a**+Pd). A tale scopo, al termine del primo ciclo di reazione (sintesi di **14a**, Schema 28), si è aggiunto Et<sub>2</sub>O anidro alla miscela di reazione in atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) in modo da consentire la precipitazione del catalizzatore supportato. La miscela di reazione è stata quindi lasciata alla temperatura di 0°C per 10 minuti e la soluzione rimossa tramite una siringa. Il residuo insolubile è stato quindi seccato e riutilizzato nello stesso pallone di reazione per il ciclo successivo senza ulteriore aggiunta di palladio. I risultati ottenuti fino a tre reiterazioni sono riportati in Tabella 7.

Ciclo	tempo (h)	Resa (%)	ee (%) (S) <sup>[a]</sup>
1	24	90	95
2	36	46	86
3	48	30	66

<sup>[a]</sup> Configurazioni assolute determinate per confronto con prodotti noti.

**Tabella 7** Risultati del riciclo del legante **24a** nella "reazione modello" di Sostituzione Nucleofila Allilica Asimmetrica catalizzata da Pd (Schema 28) senza effettuare alcuna aggiunta di Pd dopo il primo ciclo

I risultati della tabella evidenziano una notevole perdita di attività (resa da 98% a 30%) e di stereocontrollo (ee da 95% a 66%) nel corso dei tre cicli effettuati. Tale diminuzione di efficacia è analoga a quella osservata nell'applicazione di fosfine supportate su polimeri organici solubili ed

applicate nella medesima reazione<sup>48</sup> ed è probabilmente legata alla formazione di *clusters* neri insolubili di [Pd(0)] adsorbiti dal polimero *PEG* (il catalizzatore supportato recuperato dopo ogni ciclo ha un colore grigio scuro molto diverso dal bianco-*beige* del legante puro).

---

<sup>48</sup> a) H. Nakano, K. Takahashi, Y. Suzuki, R. Fujita, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 609; b) H. Nakano, K. Takahashi, R. Fujita, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2133.

## ***4.5 Elettro-polimerizzazione di complessi DATs-Pd per la sintesi di catalizzatori eterogenei***

Come sottolineato nell'Introduzione e nel precedente paragrafo, lo sviluppo di sistemi catalitici maneggevoli, facilmente separabili dall'ambiente di reazione e riciclabili rappresenta un interessante stratagemma per aggirare problemi legati sia all'inquinamento dell'ambiente e dei prodotti di reazione (*leaching* del metallo) sia al costo dei catalizzatori stessi.<sup>49</sup> Tra le vie più utilizzate a tale scopo, ruolo fondamentale assume sicuramente la conversione dei complessi catalitici in catalizzatori eterogenei mediante ancoraggio o dispersione (adsorbimento) del catalizzatore su una matrice inerte.<sup>7,50</sup> Una valida alternativa a questa tipologia di "eterogenizzazione" di complessi organometallici è costituita dall'elettro-polimerizzazione di monomeri contenenti sia il legante che il metallo (paragrafo 1.2.4.2).

Se da un lato i pendagli oligotienilici dei **DATs** hanno reso possibile l'ancoraggio delle diammine su una matrice inerte come il *PEG* (paragrafo 4.4), dall'altro la loro presenza permette di utilizzare tali leganti e i loro complessi di coordinazione come monomeri in processi di elettro-polimerizzazione. E' noto infatti che i sistemi coniugati metallo-oligotienilici sono utili precursori di polimeri organometallici coniugati

---

<sup>49</sup> C.E. Garret, K. Prasad, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 899.

<sup>50</sup> H.-U. Blaser, A. Indolese, A. Schnyder, H. Steiner, M. Studer, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2001**, 173, 3.

poiché elettro-polimerizzano per via radicalica (Figura 9) in seguito all'applicazione dell'opportuna differenza di potenziale in una cella elettrochimica.<sup>51</sup> L'uso di tale tecnica per la conversione di complessi metallo-legante in catalizzatori eterogenei bidimensionali presenta inoltre un grande vantaggio rispetto alle altre tecniche di "eterogenizzazione", in quanto consente di evitare i passaggi sintetici (spesso complessi e molteplici) necessari al fine di introdurre sul legante siti di ancoraggio al supporto e spaziatori. In questo caso infatti, il supporto solido inerte è generato *in situ* e sfruttando lo scheletro dello stesso legante.

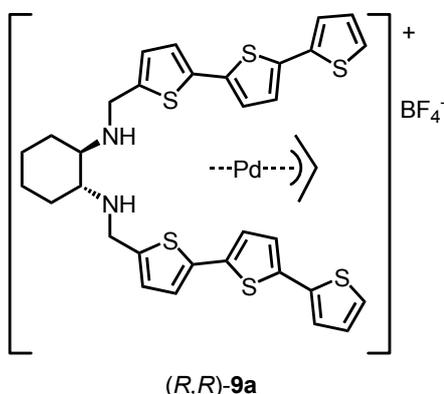
L'interesse nei confronti dei polimeri organici coniugati a base tiofenica è inoltre accentuato dalla possibile applicazione nell'ambito della chimica dei materiali come conduttori di elettricità, soprattutto in quanto la loro conducibilità può essere modulata modificando opportunamente il monomero da polimerizzare. Un interessante modo di modulare tali conduttori è legare al monomero oligotiofenico un complesso metallico, per cui si generano materiali ibridi metallo-organici la cui conducibilità è strettamente legata alla posizione del centro metallico rispetto al tiofene.<sup>12,16</sup>

In collaborazione con il gruppo di ricerca del Prof. Michael Wolf dell'Università di Vancouver (Canada), si è dunque progettata la sintesi di catalizzatori eterogenei supportati su grafite mediante elettro-polimerizzazione di complessi **DATs**-Pd. Nell'ambito dei complessi tra

---

<sup>51</sup> a) J. Papillon, E. Schultz, S. Gélinas, J. Lessare, M. Lemaire, *Synth. Met.* **1998**, *96*, 155; per elettrodi basati su polipirroli: b) A. Llobet, E. Masllorens, M. Rodríguez, A. Roglans, J. Benet-Buchholz, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *7*, 1601.

leganti *DATs* e Pd sintetizzati, il più idoneo ad essere sfruttato nella sintesi di polimeri tiofene-Pd supportati, è risultato essere il complesso *(R,R)*-**9a** (paragrafo 4.1 e Figura 45) ossia il complesso **AT3**-Pd-allile come sale  $[\text{BF}_4]^-$  poiché un processo di elettro-polimerizzazione è facilitato da una maggiore estensione della coniugazione aromatica del monomero.

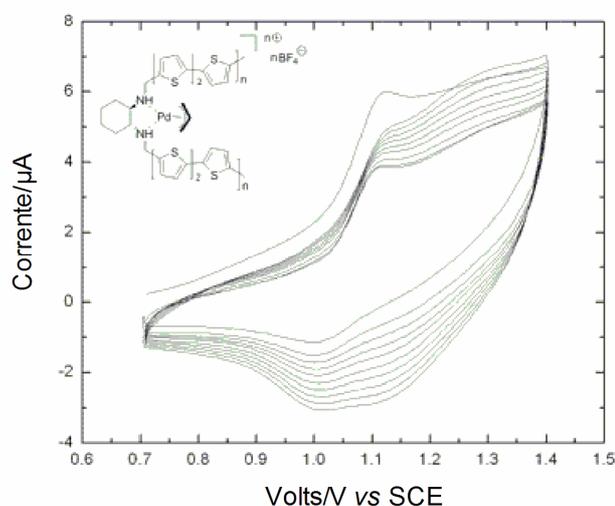


**Figura 45** Complesso **AT3**-Pd-allile utilizzato come monomero nel processo di elettro-polimerizzazione

In particolare, per la sintesi del polimero ibrido metallo-tiofene si è utilizzata una cella elettrochimica caratterizzata da un elettrodo di lavoro (Pt), un contro elettrodo (Pt) ed un elettrodo di riferimento (Ag). Il polimero è stato ottenuto mediante elettro-polimerizzazione ossidativa su un supporto poroso di grafite [*Toray carbon paper* (TGP-H-030)] partendo da una soluzione del monomero **9a** ed effettuando una scansione ciclica del potenziale di elettrodo da 0 V al potenziale a cui inizia la polimerizzazione per un totale di 10 cicli (il voltammogramma ciclico mostrato in Figura 46). La quantità di poli-**9a** sul supporto di grafite è difficile da determinare in maniera accurata ma si può stimare intorno ad 1 mg di complesso per  $\text{cm}^2$  di

superficie di elettrodo. Il film elettro-polimerizzato è stato poi caratterizzato mediante spettroscopia UV/vis ed XPS (Spettroscopia Fotoelettronica di raggi X) che ha determinato un rapporto tra zolfo e Pd sul film di 5.8, simile al valore ottenuto per **9a** in soluzione (Pd : S = 1 : 5.0) e soprattutto individuato la presenza di un picco (Pd  $3d_{5/2}$  a 338.5 eV) consistente con la presenza di Pd(II).<sup>52</sup>

Il complesso polimerizzato è quindi utilizzato come catalizzatore in tre diversi processi di *cross-coupling*, processi ampiamente utilizzati (come illustrato anche nella sintesi dei leganti **DATs**) a livello sintetico ed in cui è possibile utilizzare catalizzatori di palladio tanto omogenei quanto eterogenei.



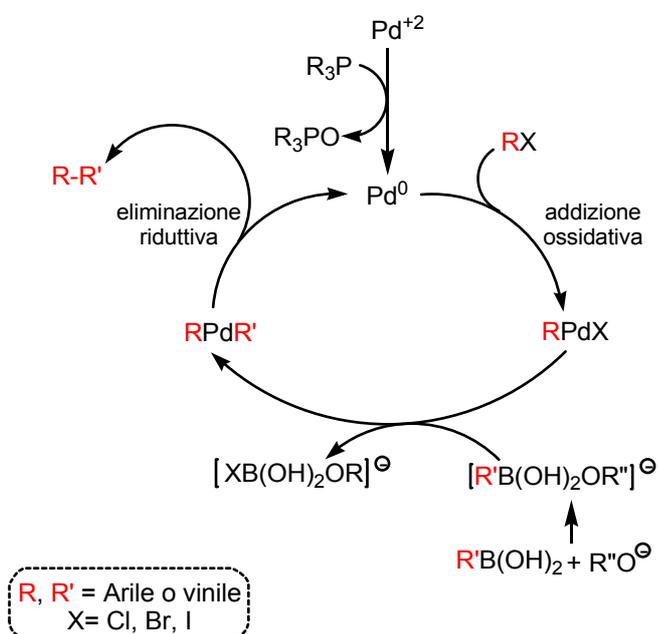
**Figura 46** Voltammogramma ciclico di **9a**

Si è inizialmente testata l'efficienza dell'"elettrodo modificato" (ossia il prodotto di elettro-polimerizzazione di (*R,R*)-**9** depositato su grafite) come catalizzatore nel processo di *cross-coupling* di Suzuki-Miyaura,<sup>53</sup> ossia la reazione tra un alogenuro

<sup>52</sup> O. Clot, M. O. Wolf, B.O. Patrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 9963.

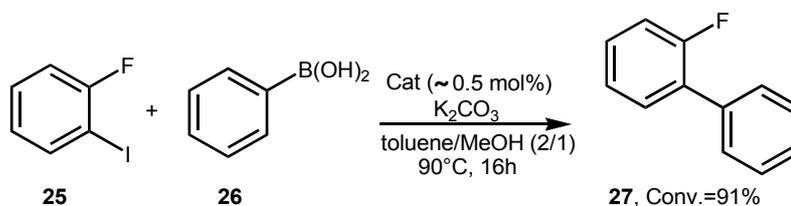
<sup>53</sup> A. Suzuki, *Chem. Commun.*, **2005**, 4759.

arilico (o vinilico) ed un acido (o estere) boronico aromatico (o vinilico), catalizzata da Pd(0) ed in presenza di una base con formazione di un legame  $Csp^2-Csp^2$ . Lo Schema 29 illustra il ciclo catalitico di tale processo che prevede l'addizione ossidativa di Pd(0) (generato *in situ* da Pd(II) ad opera di leganti fosfinici o aggiunto come tale) sull'alogenuro, seguita da transmetallazione tra l'acido boronico e l'intermedio R-Pd-X ed infine da eliminazione riduttiva sul prodotto di transmetallazione che genera il legame desiderato e ripristina il Pd(0) che rientra così in circolo. La base ha principalmente il ruolo di favorire il processo di transmetallazione (come mostrato nello schema), ma è probabile che possa favorire anche lo *step* di eliminazione riduttiva mediante la sua coordinazione al palladio nella specie intermedia R-Pd-R'.



**Schema 29** Ciclo catalitico del processo di cross-coupling di Suzuki-Miyaura

Nello specifico, il processo studiato è illustrato nello Schema 30 e riguarda la reazione in toluene/MeOH<sup>54</sup> (2/1) a 90°C tra 2-fluoro-iodobenzene (**25**) ed un eccesso di acido fenil-boronic (**26**) in presenza di una base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Il processo è stato effettuato in presenza di un "elettrodo modificato" con un contenuto in Pd stimabile approssimativamente intorno a 0.5 mol% rispetto alla specie **25**.



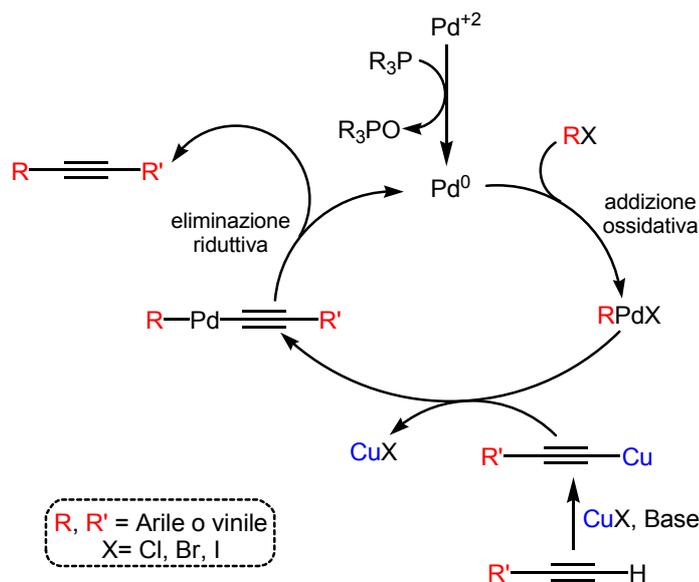
**Schema 30** Cross-coupling di Suzuki catalizzato dal complesso **9a** elettro-polimerizzato

Come si osserva dallo Schema 30, il catalizzatore eterogeneo utilizzato risulta altamente efficiente nel processo studiato, infatti dopo 16 h a 90°C si osserva il 91% di conversione (mediante Gas- Cromatografia) nel prodotto diarilico (**27**).

Successivamente, al fine di verificare la generalità di applicazione del polimero supportato come catalizzatore nella generazione di legami C-C, si è

<sup>54</sup> Il MeOH oltre ad essere utile come co-solvente per la completa dissoluzione di **26** ha probabilmente anche la funzione di reagire con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al fine di generare *in situ* MeO<sup>-</sup>, necessario nello *step* di transmetallazione (Schema 29).

utilizzato l'”elettrodo modificato” nella reazione di *Sonogashira*,<sup>55</sup> (Schema 31).



**Schema 31** *Ciclo catalitico del processo di cross-coupling di Sonogashira*

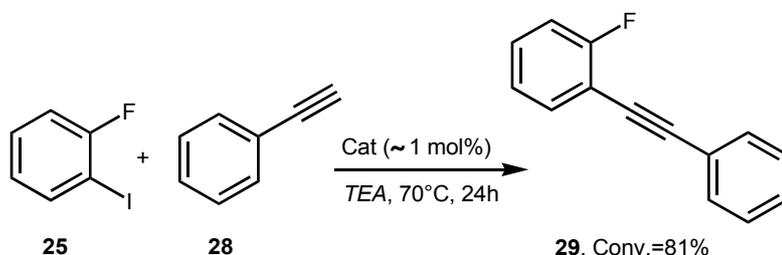
Tale reazione conduce alla formazione di un legame  $C_{sp}-C_{sp}^2$  tra un alchino terminale e un alogenuro arilico o vinilico, è catalizzata da Pd ed eventualmente da una quantità catalitica di un sale di Cu(I) in presenza di una base. Il sale di rame ha la funzione di generare *in situ*, con l'ausilio della base, un alchinil-Cu che subisce quindi transmetalazione sull'intermedio aril/vinil-

<sup>53</sup> K. Sonogashira in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, F. Diederich, P. J. Stang, Ed. Wiley-VCH, New York, **1998**.

Pd-X (generato dall'addizione ossidativa). In assenza di Cu (metodo generalmente meno efficace) la transmetallazione avviene direttamente in seguito alla deprotonazione dell'alchino ad opera della base. Analogamente al processo di *Suzuki-Miyaura* infine, l'eliminazione riduttiva sul Pd genera il desiderato prodotto di *coupling*.

L'interesse sia in ambito di ricerca che in ambito industriale nei confronti della reazione di *Sonogashira* è elevato, ma la sua applicazione su larga scala è limitata dalla necessità di utilizzare sali di rame(I) come co-catalizzatori, e dall'uso di leganti al Pd di natura fosfinica, che non sempre risultano maneggevoli (facilmente ossidabili), spesso sono costosi e generano sottoprodotti (fosfin-ossidi) non facilmente rimovibili dai prodotti di reazione. E' dunque di notevole ed attuale interesse la ricerca di catalizzatori eterogenei ed eventualmente riciclabili per tale processo.

Nello Schema 32 si illustra il processo di *Sonogashira* in cui il polimero supportato è stato utilizzato come catalizzatore ossia la reazione tra fenil-acetilene (**28**) e **25**, con *TEA* come base senza alcun solvente ed in assenza di sali di rame. L'aggiunta di questi ultimi provoca infatti la "passivazione" dell'elettrodo in seguito alla formazione di precipitati sulla sua superficie. Nonostante l'assenza di rame e di solvente, il catalizzatore (1 mol % di [Pd] stimata rispetto a **25**) risulta in grado di condurre alla formazione del prodotto **29** con una conversione dell'81% (GC-MS) dopo 24 h a 70°C.



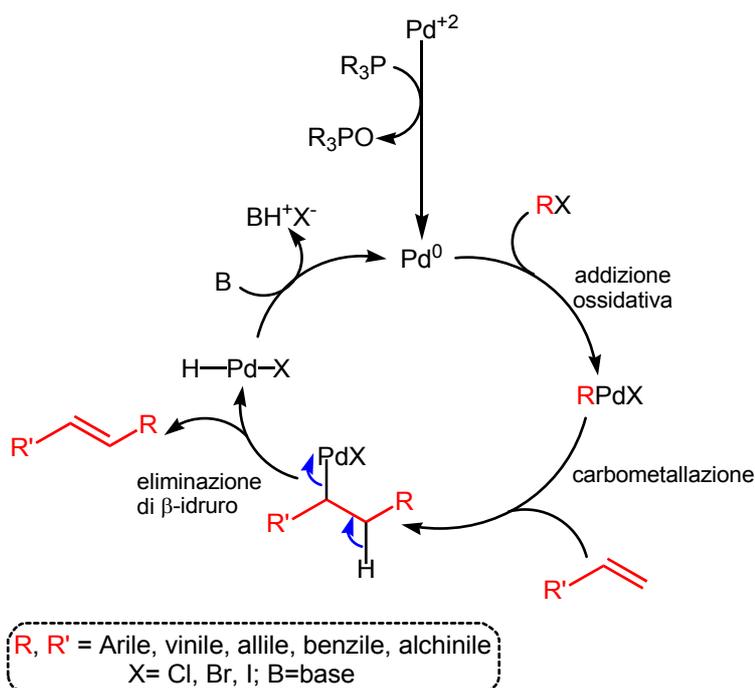
**Schema 32** Cross-coupling di Sonogashira catalizzato dal complesso **9a** elettro-polimerizzato

Come prova dell'effettivo ruolo del polimero supportato nei processi studiati, si sono parallelamente effettuate le reazioni riportate negli Schemi 30 e 32, in presenza dell'elettrodo non modificato, ossia del semplice supporto in grafite. In entrambi i casi non si è osservata la formazione di alcun prodotto nelle stesse condizioni di reazione, dimostrando così che il supporto del polimero da solo non catalizza il processo di *coupling*.

Il terzo tipo di processo in cui si è utilizzato il polimero supportato come catalizzatore eterogeneo è la reazione di *Mizoroki-Heck*,<sup>56</sup> ossia il *cross-coupling* catalizzato da Pd che consente la formazione di un legame C-C tra un alogenuro arilico (ma anche vinilico o alchinilico o allilico o benzilico) ed un doppio legame preferenzialmente elettrone-povero in presenza di una base (Schema 33). Anche in questo caso il primo *step* di reazione è l'addizione ossidativa di Pd(0) all'alogenuro, a cui segue un processo di carbometallazione del doppio legame da parte della specie intermedia R-Pd-

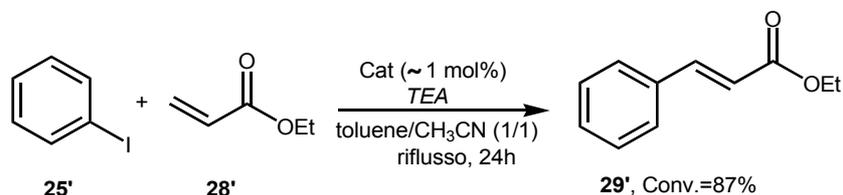
<sup>56</sup> I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3009.

X, ed infine *syn*  $\beta$ -eliminazione di idruro che comporta il ripristino del doppio legame dell'alchene. Infine, la specie H-Pd-X, grazie alla base, rigenera il Pd(0) che può così rientrare in circolo.



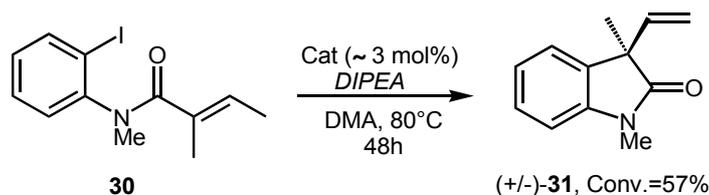
**Schema 33** Ciclo catalitico del processo di cross-coupling di Heck

In particolare, si è inizialmente testato l'“elettrodo derivatizzato” come catalizzatore nella reazione tra iodobenzene (**25'**) e metil-acrilato (**28'**) come substrati e TEA come base (Schema 34). Utilizzando un'eccesso di base e 1 mol% (stimato) di contenuto di [Pd] rispetto a **25'**, risulta possibile ottenere l'addotto **29'** con 87% di conversione in toluene/CH<sub>3</sub>CN (1/1) a refluxo dopo 24 h.



**Schema 34** Cross-coupling di Heck intermolecolare catalizzato dal complesso **9a** elettropolimerizzato

Lo Schema 35 illustra invece l'interessante processo di *Heck* intramolecolare in cui il polimero è stato applicato come catalizzatore (3 mol% di [Pd] stimata rispetto al substrato).<sup>57</sup>



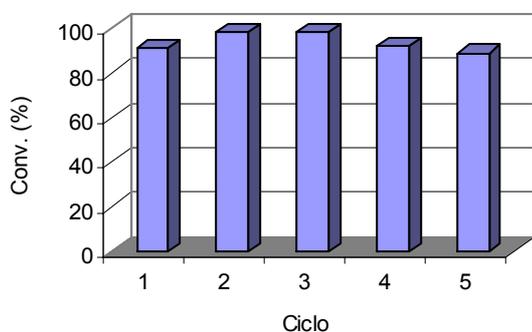
**Schema 35** Cross-coupling di Heck intramolecolare catalizzato dal complesso **9a** elettropolimerizzato

Come si nota dallo schema, la ciclizzazione della 2-iodo-anilide  $\alpha,\beta$ -insatura **30** a dare l'ossi-indolo **31** è efficacemente e chemo-selettivamente promossa dal complesso di Pd elettrodepositato in presenza di (di-isopropil)-etilammina (*DIPEA*) come base [resa=57% dopo 48h in *N,N*-dimetilacetamide (*DMA*) a 80°C]. Sfortunatamente il processo risulta non enantioselettivo.

Infine, nell'ottica di verificare la possibilità di riciclo del catalizzatore eterogeneo sintetizzato, si è utilizzato quest'ultimo nel processo di *Suzuki* sopra descritto (Schema 30) per cinque cicli successivi, al termine di ognuno dei quali l'elettrodo veniva semplicemente rimosso dal pallone di reazione,

<sup>57</sup> B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2945.

lavato con MeOH a caldo e seccato sotto vuoto. I risultati ottenuti (Figura 47 e Tabella 8) rivelano che l'efficacia del catalizzatore rimane praticamente invariata nel corso delle cinque reiteratezioni. Esso infatti assicura in tutti i casi una conversione nel prodotto **27** compresa tra 89% e 98%. L'analisi XPS dell'elettrodo modificato dopo il processo di catalisi mostra un rapporto Pd : S di 1 : 6.3 e variazioni minime nell'energia di *binding* di Pd 3d<sub>5/2</sub> che permette di considerare nullo il rilascio in soluzione di Pd da parte del polimero. Inoltre le intensità di segnale per i picchi di Pd e zolfo nel polimero prima e dopo la sua applicazione in catalisi sono comparabili, indicando una perdita trascurabile del metallo-polimero.



**Figura 47** Riciclo del complesso **9a** elettropolimerizzato utilizzato come catalizzatore nel cross-coupling di Suzuki dello Schema 30

Ciclo	tempo (h)	Conv. (%)
1	40	91
2	40	98
3	40	98
4	48	92
5	72	89

**Tabella 8** Conv.(%) e tempi di reazione per ciascuno dei cinque cicli

## ***4.6 Proprietà elettro-luminescenti di complessi DATs-Pd e loro applicazione in dispositivi LED***

Se l'elettro-polimerizzazione del complesso AT3-Pd-allile discussa nel precedente paragrafo ha messo in luce la possibilità di utilizzare le diammine *DATs* anche in ambiti non propriamente “classici” per l'applicazione di leganti chirali, un'ulteriore dimostrazione della singolarità e versatilità di tali molecole è legata allo studio delle proprietà di elettroluminescenza dei leganti e dei loro complessi di Pd.

Come anticipato nell'Introduzione (paragrafo 1.2.5), grande attenzione ha destato negli ultimi anni, nell'ambito della chimica dei materiali, lo sviluppo di dispositivi opto-elettronici basati su materiali conduttori ibridi organico-inorganici.<sup>12</sup> Al contrario, l'applicazione di complessi metallo-legante tanto in catalisi asimmetrica quanto nella sintesi di materiali ibridi con proprietà di semi-conduttori e di fluorescenza, trova ancora scarsa diffusione.<sup>58</sup> Il limite tra i due campi di applicazione è segnato dalla necessità di elevata stabilità dei complessi di coordinazione utili nell'ambito della costruzione di materiali ibridi,<sup>59</sup> stabilità che nei complessi coincide con una saturazione

---

<sup>58</sup> J. Papillon, E. Schulz, S. Gélinas, J. Lessard, M. Lemaire, *Synth. Metals*, **1998**, *96*, 155.

<sup>59</sup> Alcuni esempi di specie luminescenti basati su complessi di coordinazione (*MLCT*, ossia *Metal Ligand Charge Transfert*): a) S. Lamansky, P. Djurovich, D. Murphy, F. Abdel-Razzaq, H.-E. Lee, C. Adachi, P. E. Burrows, S. R. Forrest, M. E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4304; b) C. Moorlag, M. O. Wolf, C. Bohne, B. O. Patrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6382.

coordinativa che risulta invece altamente “nociva” alla loro capacità di catalizzare processi chimici. Perché un complesso metallo-legante sia efficace come catalizzatore è infatti necessaria la presenza di siti di coordinazione vacanti intorno al metallo o di leganti emilabili e quindi facilmente dissociabili dal metallo, così da consentire l’interazione con i substrati.

La presenza dei pendagli oligo-tienilici nei leganti *DITs* e *DATs*, pendagli caratterizzati da una estesa coniugazione  $\pi$ , comunemente sfruttata nell’ambito della costruzione di dispositivi elettro-luminescenti (*LED, Light Emitting Diode*),<sup>14</sup> ci ha indotto ad investigare sulle proprietà di fosfo- ed elettro-luminescenza<sup>60</sup> sia dei leganti diimminici che diamminici. Sono infatti noti *LED* basati proprio sull’uso di oligomeri/polimeri organici coniugati oppure di complessi di metalli di transizione con catene oligoaromatiche od eteroaromatiche.<sup>15,16</sup> In particolare, lo studio (per ora in fase preliminare) delle proprietà luminescenti dei leganti *DITs* e *DATs* e dei loro complessi di Pd è stato condotto dal gruppo di ricerca del Dott. Giuseppe Gigli dell’Università di Lecce.

Lo studio iniziale effettuato sul “legante modello” **AT2 (4b)** e del complesso cationico **AT2-Pd-allile (8)** ha evidenziato un aspetto di notevole interesse. Infatti, il confronto tra gli spettri di foto-luminescenza (*PL*) in

---

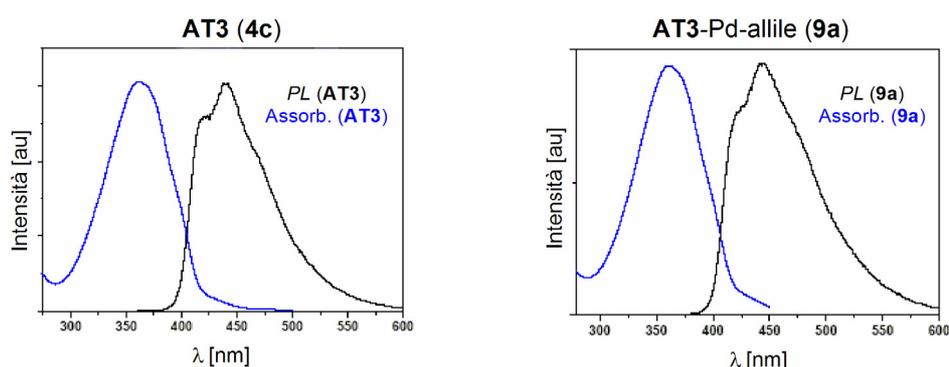
<sup>60</sup> a) T. A. Skotheim, R. L. Elsenbaumer, J. R. Reynolds, *Handbook of Conducting Polymers*, **1998**, Marcel Dekker, New York; b) D. Fichou, *Handbook of Oligo- and Polythiophenes*, **1999**, Ed. Wiley-VCH, Weinheim.

soluzione ( $10^{-5}$  M,  $\text{CHCl}_3$ ) delle due specie rivela un interessante spostamento del massimo di emissione *PL* verso lunghezze d'onda minori passando dal legante semplice (470 nm) al complesso di palladio (420 nm). Dal momento che tale *shift* è comune anche nella formazione dei complessi metallo-oligotiofene, esso può con buona probabilità essere ricondotto all'esistenza dell'interazione intramolecolare Pd-zolfo di cui si è ampiamente discusso nei paragrafi 4.1 e 4.3.1, anche in soluzione.

Sia **4b** che **8**, hanno mostrato invece scarsa applicabilità come composti attivi nella costruzione di *Organic Light Emitting Diodes (OLEDs)* a causa delle loro scarse proprietà di elettro-luminescenza. In particolare, i dispositivi ottenuti rivelano elevata instabilità probabilmente a causa della loro limitata capacità di formazione di *film* da soluzione per cui il materiale ottenuto tende, in entrambi i casi, a formare aggregati di natura cristallina. Tali aggregati, introducendo difetti nel film, determinano cortocircuiti tra catodo ed anodo.

Analogamente a quanto avvenuto nel caso dell'elettro-polimerizzazione dei complessi *DATs*-Pd (paragrafo 4.5), una svolta positiva è stata introdotta anche caso delle proprietà di elettro-luminescenza di tali complessi passando al legante **AT3 (4c)**. Se infatti da un lato l'introduzione di un terzo anello tiofenico in ciascun braccio laterale dell'ammina incrementa l'estensione della coniugazione  $\pi$  (migliori proprietà *PL*), dall'altro esso comporta una maggiore flessibilità dei pendagli oligotienilici rispetto ad **AT2**, e dunque una presumibile riduzione dei problemi associati alla formazione del *film* sopra discussi. Gli spettri di assorbimento e *PL* in

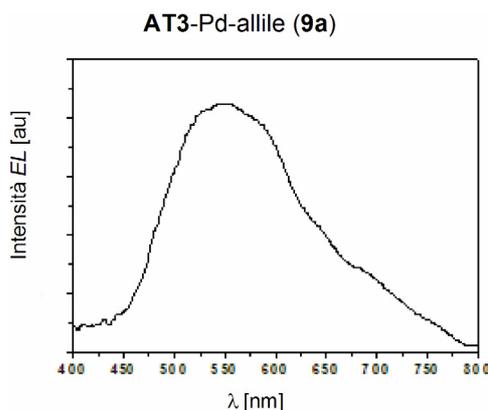
soluzione ( $10^{-5}$  M,  $\text{CHCl}_3$ ) di **4c** e del complesso **4c**-Pd-allile (**9a**) appaiono molto simili tra loro (Figura 48), indicando che sia il processo di assorbimento che quello di emissione coinvolgono in entrambe le specie gli stessi stati elettronici, attribuibili pertanto al sistema oligotiofenico. Inoltre il confronto tra lo spettro *PL* del complesso **AT2**-Pd-allile e quello di **AT3**-Pd-allile rivela uno spostamento dell'emissione a lunghezza d'onda maggiori nel secondo caso, coerentemente con la maggiore delocalizzazione elettronica dovuta all'introduzione di un tiofene in più nei due pendagli passando da **AT2** ad **AT3**.



**Figura 48** Spettri di assorbimento (blu) e *PL* per **AT3** (sinistra) e **AT3**-Pd-allile (**9a**) (destra)

Sia gli spettri *EL* (a 20V) di **AT3** che del complesso **9a** allo stato solido [depositati su uno strato di indio-stagno ossido (*ITO*) mediante *spin-coating*] mostrano un picco di discreta intensità a 550 nm, lasciando intuire che anche le proprietà di elettro-luminescenza di **9a**, così come le proprietà *PL* sono esclusivamente legate al sistema oligo-tiofenico, senza essere influenzate dalla presenza del metallo. Si nota inoltre che lo spettro di

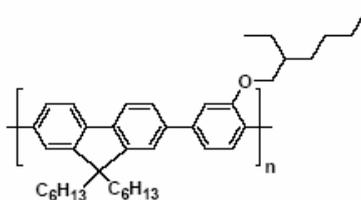
elettro-luminescenza (*EL*) del complesso **9a** (Figura 48) mostra un picco piuttosto scodato probabilmente a causa del maggior numero di conformazioni molecolari nello stato eccitato, dovute ad interazioni intermolecolari e disordine intrinseco. Perciò il rilassamento allo stato fondamentale da un continuo di stati conformazionali conduce ad emissione su diverse lunghezze d'onda che si traduce nell'allargamento del picco. Ma soprattutto lo spettro di Figura 49 è caratterizzato da uno *shift* batocromico di circa 200 nm rispetto allo spettro di emissione *PL* in soluzione diluita dovuto con buona probabilità ad effetti di polarizzazione e formazione di aggregati delle singole molecole del complesso allo stato solido, naturalmente superiori rispetto allo stato di soluzione.



**Figura 49** Spettri *EL* per **AT3-Pd-allile (9a)** depositato su *ITO*

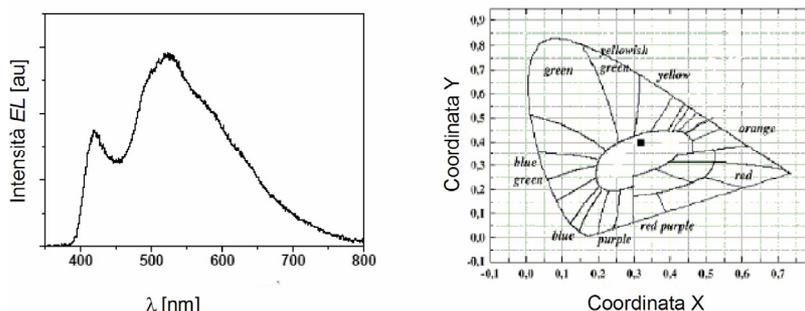
Si sono infine sfruttate le proprietà di elettro-luminescenza del complesso **9a** per la costruzione di un dispositivo *OLED* ad emissione di luce bianca. Al fine di limitare il *quenching* della luminescenza piuttosto elevata allo stato solido, si è prodotta una “blenda” al 5% in peso tra il complesso **9a** e

un derivato del polifluorene (PFO-CNPPP), ossia un polimero coniugato con elettro-luminescenza a 420 nm (luce blu) (Figura 50). Il polifluorene ha l'effetto di allontanare le molecole attive (dunque ridurre i processi di *quenching*) e di migliorare così l'iniezione e il trasporto di carica nel dispositivo.



**Figura 50** Derivato del polifluorene utilizzato nella "blenda" con il complesso **9a**

Il dispositivo così realizzato mostra nello spettro di *EL* un picco a 420 nm circa, corrispondente all'emissione da polifluorene, ed un picco largo ed intenso a bassa energia (550 nm) dovuto all'emissione delle molecole di **AT3-Pd-allile** (Figura 51). La combinazione dell'emissione di **9a** e del polifluorene come confermato dal diagramma di coordinate CIE (Figura 50) genera luce bianca, ossia il tipo di radiazione più ricercato nella costruzione di dispositivi *LED*.



**Figura 51** Spettro *EL* del dispositivo *OLED* generato a partire dal complesso **9a** in miscela con un derivato del polifluorene (sinistra) e diagramma di coordinate CIE che rivela il tipo di luce (bianca, regione indicata dal quadratino nero) emessa dal dispositivo (destra)

Per concludere, i dispositivi realizzati in questa fase preliminare dell'applicazione dei *DATs* e dei loro complessi di Pd risultano ancora piuttosto instabili e le loro prestazioni ridotte ma mostrano per quanto riguarda l'interessante possibilità di essere utili alla realizzazione di dispositivi ad emissione bianca, ottenibili mediante la sovrapposizione dello spettro di polifluorene e dello spettro *broad* del composto dovuto alla formazione di aggregati. Inoltre si prospetta in futuro la possibilità di realizzare dispositivi ad emissione bianca da singolo composto molecolare. Disperdendo le molecole infatti in una matrice otticamente inerte ma elettricamente conduttiva, si potrebbe controllare il grado di aggregazione molecolare e quindi il rapporto relativo tra i picchi degli aggregati e quelli delle molecole singole. Tali caratteristiche lasciano lo spazio per "rivendere" questi composti anche per possibili applicazioni ottiche.

## **5. Legante AT3 e Zn**

*(Un modo classico per utilizzare una molecola molto speciale)*

## *Idrosililazione enantioselettiva di chetoni e chetoimmine catalizzata da AT3-Zn*

Il legante **AT3**, benché di efficienza analoga al più semplice **AT2** nel processo di Sostituzione Nucleofila Allilica catalizzato da Pd (4.2.1), ha rivelato proprietà assolutamente esclusive e di grande versatilità rispetto agli altri leganti **DATs**. I paragrafi precedenti (4.5 e 4.6) consentono infatti di apprezzare che è proprio la presenza di una estesa catena oligotienilica nei pendagli di **AT3** a permettere l'applicazione del suo complesso di Pd-allile sia nel processo di eterogenizzazione mediante elettro-polimerizzazione e sia nella costruzione di *OLEDs* ad emissione di luce bianca.

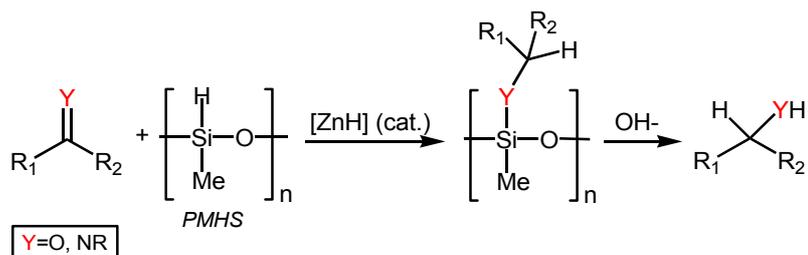
Tale peculiarità di comportamento ci ha indotto ad appurare ulteriormente l'efficacia di **AT3** proprio nell'ambito più classico per un legante chirale, ossia la catalisi asimmetrica in combinazione con un metallo di transizione.

Si è scelto in particolare di testare tale diammina nel processo di idrosililazione-riduzione di composti carbonilici prochirali<sup>61</sup> catalizzata da Zn e utilizzando come silano il *PMHS* (polimetilidrosilossano), in analogia al protocollo sintetico inizialmente introdotto da Hubert Mimoun (Schema

---

<sup>61</sup> Idrogenazione asimmetrica: a) T. Ohjuma, M. Kitamura, R. Noyori, *Catalytic Asymmetric Synthesis (II Ed.)*, Wiley-VCH: New York, **2000**, Cap. 1,1; idrosililazione asimmetrica: b) H. Nishiyama, K. Itoh, *Catalytic Asymmetric Synthesis (II Ed.)*, Wiley-VCH: New York, **2000**, Cap. 2.

36)<sup>62</sup> e che nella sua versione stereoselettiva<sup>63</sup> coinvolge complessi tra zinco e diammine chirali come catalizzatori.



**Schema 36** Schema generale del processo di idrosililazione-riduzione di composti carbonilici catalizzato da Zn-H

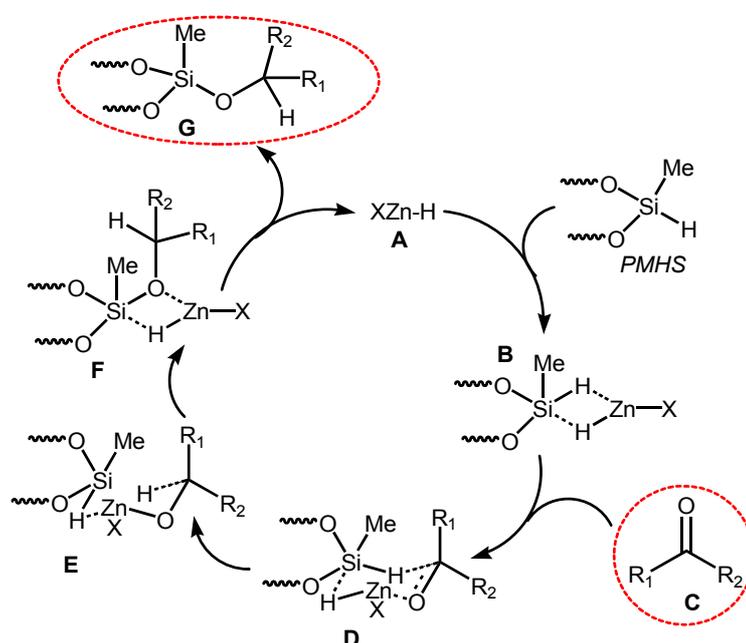
Tale sistema costituisce un interessante metodo di riduzione enantioselettiva di composti carbonilici (e non enantioselettiva su carbossilici) anche per produzione su grossa scala, soprattutto grazie alle proprietà del *PMHS*. Questo reattivo è infatti caratterizzato da un basso grado di tossicità rispetto agli altri riducenti a base di idruri di metalli alcalini comunemente in uso, è stabile all'aria e all'acqua, facile da rimuovere e solubile nella gran parte dei solventi organici e infine a basso costo in quanto coprodotto dell'industria del silicone. Esso risulta inoltre

<sup>62</sup> H. Mimoun, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2582.

<sup>63</sup> a) H. Mimoun, J. Y. de Saint Laumer, L. Giannini, R. Scopelliti, C. Floriani, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 6158; b) V. M. Mastranzo, L. Quinterno, C. A. de Parrodi, E. Guaristi, P. J. Walsh, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1781; c) V. Bette, A. Mortreux, D. Savoia, J.-F. Carpentier, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2837; d) V. Bette, A. Mortreux, D. Savoia, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 289.

meno tossico, meno costoso e più efficiente anche rispetto ad altri silani (come  $(RO)_3SiH$  o  $R_3SiH$ ).

Lo Schema 37 illustra una ipotesi di ciclo catalitico nel processo di idrosililazione di chetoni ad opera di *PMHS* e di una specie  $Zn-H$ .



**Schema 37** Ipotesi di ciclo catalitico nel processo di idrosililazione di chetoni catalizzato da  $Zn-H$

Nel ciclo catalitico illustrato, si assume che la specie  $XZn-H$  (A) coordini il *PMHS* formando così l'addotto **B** in cui il legame  $Si-H$  viene indebolito grazie alla formazione di una specie di diidrosilano pentavalente associato ad uno zinco che diviene acido di *Lewis* grazie alla condivisione dell'idruo con il silicio. Lo zinco è così in grado di coordinare l'ossigeno carbonilico

del substrato **C**, per cui si può ipotizzare un trasferimento di idruro concertato dal silicio al carbonio carbonilico, con uno stato di transizione ciclico a sei centri (**D**).

Lo zinco-alcossido risultante (specie **E**) può poi condividere l'atomo di ossigeno con il silicio, evolvendo in uno stato di transizione a quattro centri (**F**) caratterizzato da un silicio pentacoordinato. Il maggiore carattere ossofilo dell'atomo di Si rispetto allo Zn, favorisce il trasferimento sul silicio dell'alcossido generato dal trasferimento di idruro sul chetone, con formazione del prodotto di idrosililazione **G** e contemporaneamente alla rigenerazione del catalizzatore  $XZn-H$  che può rientrare in circolo.

Il polisilossano **G** prodotto del processo di idrosililazione può poi generare il corrispondente alcol mediante semplice trattamento basico (KOH) come mostra anche lo Schema 36.

In assenza di altre fonti di idruro,<sup>64</sup> si può ipotizzare che la specie  $Zn-H$  sia generata per reazione tra  $ZnR_2$  e il silano ma, nel caso in cui si utilizzino diammine (ma analogamente accade con amminoli) come leganti allo Zn, si può pensare ad un coinvolgimento anche dei protoni amminici del legante nel processo di riduzione.<sup>62</sup>

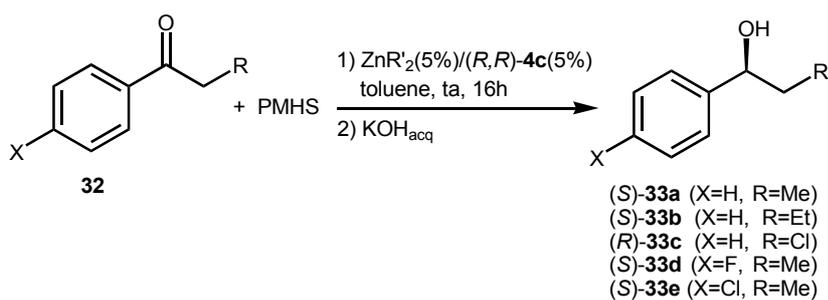
Nel caso del sistema catalitico che coinvolge **AT3** come legante, la fonte ottimale di zinco è risultata essere  $ZnEt_2$  (benché  $ZnMe_2$  conduca a risultati solo leggermente peggiori), che utilizzato al 5 mol% in combinazione con una quantità equimolare di legante,<sup>65</sup> ha condotto a discrete rese e notevoli

---

<sup>64</sup> Ad esempio  $NaBH_4$ , come nel riferimento riportato alla nota 62.

<sup>65</sup> Il complesso è generato *in situ*.

ee nell'idrosililazione/riduzione di aril-alchilchetoni (**32**) variamente sostituiti (Schema 38 e Tabella 9) ad opera di *PMHS*.



**Schema 38** Screening di chetoni nel processo di idrosililazione-riduzione ad alcoli catalizzata da  $\text{ZnR}'_2$  in combinazione con **AT3** (**4c**)

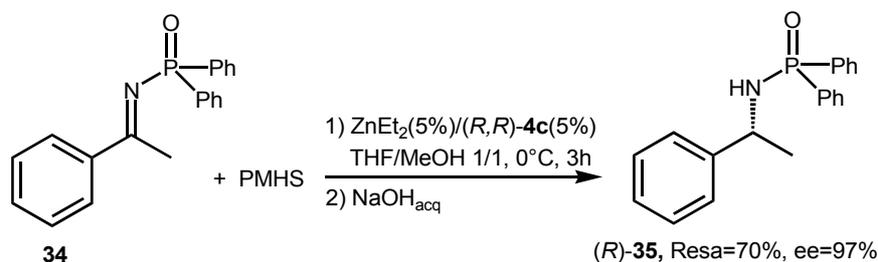
	<b>33</b>	$\text{ZnR}'_2$	Resa (%)	ee (%) <sup>[a]</sup>
1	<b>33a</b>	$\text{ZnMe}_2$	70	80 (S)
2	<b>33a</b>	$\text{ZnEt}_2$	73	83 (S)
3	<b>33b</b>	$\text{ZnEt}_2$	75	82 (S)
4	<b>33c</b>	$\text{ZnEt}_2$	55	72 (R)
5	<b>33d</b>	$\text{ZnEt}_2$	60	80 (S)
5	<b>33e</b>	$\text{ZnEt}_2$	52	80 (S)

<sup>[a]</sup> Configurazioni assolute determinate per confronto con prodotti noti.

**Tabella 9** Risultati dello screening di chetoni **32** nel processo di idrosililazione-riduzione ad alcoli (**33**) catalizzata da  $\text{ZnR}'_2$  in combinazione con **AT3** (**4c**) [Schema 38]

L'aspetto interessante messo in luce dai risultati dello *screening* di chetoni è senz'altro l'elevata tollerabilità dimostrata dal sistema catalitico  $(R,R)$ -**4c**-ZnEt<sub>2</sub>. Infatti con vari sostituenti sia sull'anello aromatico (X) che nella catena alifatica (R) è possibile ottenere gli alcoli **33** con rese fino a 75% e con ee da 72% ad 83%, che rappresentano livelli di stereocontrollo tra i più alti mai registrati nella riduzione dei substrati **32** ad opera di *PMHS* e catalizzata da complessi di Zn.<sup>63</sup>

Lo stesso sistema catalitico ha inoltre permesso di ottenere un brillante risultato a livello di stereocontrollo nel processo di idrosililazione/riduzione della fosfinil-chetoimmina **34**. Come mostrato nello Schema 39 infatti, una quantità catalitica di  $(R,R)$ -**4c**-ZnEt<sub>2</sub> (5 mol%) consente di isolare l'ammina **35** con una resa del 70% ed un ee del 97% dopo 3h a 0°C in THF/MeOH.



**Schema 39** Idrosililazione enantioselettiva della (difenilfosfinil)-chetoimmina **34** catalizzata da ZnEt<sub>2</sub> in combinazione con **AT3** (**4c**)

Un punto di rilievo nella riduzione della chetoimmina è l'opposta induzione asimmetrica rispetto all'analogo processo condotto su chetoni (Schema 38). Tale inversione si può probabilmente imputare alla potenziale chelazione da

parte del substrato bidentato **34** nei confronti del catalizzatore a base di Zn, che può comportare un differente geometria di coordinazione nella formazione del complesso catalizzatore-substrato.

E' da sottolineare infine l'elevata attività del sistema catalitico generato dal legante **AT3** in combinazione con ZnEt<sub>2</sub>, come provato dal breve tempo richiesto (3h a 0°C) per condurre la reazione a completezza (determinata via GC-MS). Tale efficacia nella conversione del substrato nella fosfonil-ammina **35**, rende uniche le prestazioni del nostro catalizzatore nell'ambito dei complessi chirali noti a base di zinco.<sup>66</sup>

---

<sup>66</sup> B.-M. Park, S. Mun, J. Yun, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 1029.

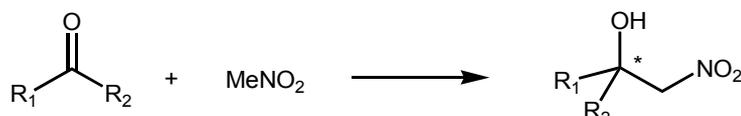
## **6. Leganti *DATs* e Cu**

*(L'incontro con un super-catalizzatore eco-compatibile)*

## 6.1 Condensazione nitroaldolica

Lo studio del comportamento dei leganti *DATs* all'interno di complessi di coordinazione in combinazione con Pd e Zn ha rivelato la grande versatilità di tali molecole.

Nella medesima direzione punta l'applicazione dei *DATs* in combinazione con sali di rame (II) come catalizzatori acidi di *Lewis* della reazione di *Henry*,<sup>67</sup> una delle più convenienti ed interessanti vie di formazione di legami carbonio-carbonio. Tale reazione, detta anche nitroaldolica, è la condensazione tra un nitroalcano ed un composto di natura carbonilica (aldeide, chetone) in presenza di una base, con formazione di  $\beta$ -nitroalcoli chirali (Schema 40).



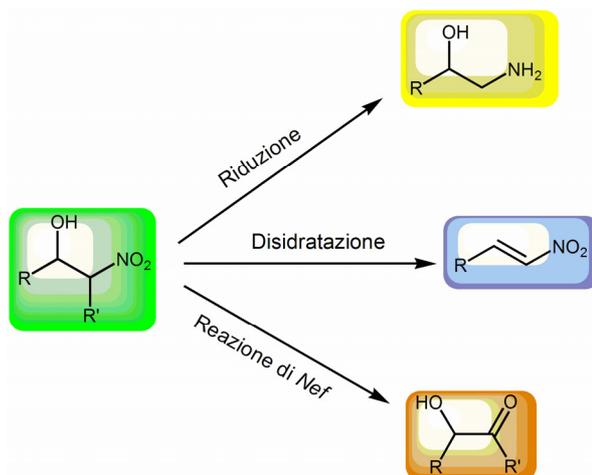
**Schema 40** Reazione di Henry tra nitrometano ed un composto carbonilico con formazione di un  $\beta$ -nitroalcol chirale

Il grande interesse intorno a tale processo è legato alla notevole versatilità del gruppo nitro, per cui i  $\beta$ -nitroalcoli costituiscono utili intermedi sintetici per la sintesi di  $\beta$ -amminoli mediante riduzione,<sup>68</sup> nitroalcheni mediante

<sup>67</sup> a) L. C. R. Henry, *Acad. Sci. Ser. C.*, **1895**, 120, 1265; b) G. Rosini, In *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. B. M. Trost, Pergamon, Oxford, **1999**; c) F. A. Luzzio, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 915; d) N. Ono, in *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001**.

<sup>68</sup> M. Watanabe, K. Murata, T. Ikariya, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 1712.

disidratazione<sup>69</sup> e composti  $\alpha$ -idrossicarbonilici/carbossilici mediante reazione di *Nef* (Schema 41).<sup>70</sup>



**Schema 41** Schema generale delle principali trasformazioni di nitroaldoli

Come conseguenza dell'importanza della reazione di *Henry* a livello sintetico, numerosi sono i sistemi catalitici enantioselettivi proposti per tale

<sup>69</sup> a) M. Anbazhagan, G. Kumaran, M. Sasidharan, *J. Chem. Res., Synop.* 9, **1997**, 336; b) G. Rosini, R. Ballini, *Synthesis*, **1988**, 833; c) H. W. Pinnick, In: L. A. Paquette (Ed.), *Organic reactions*, Vol. 38, Ed. Wiley-VCH, New York, **1999**.

<sup>70</sup> a) J. U. Nef, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1894**, 280, 264; b) W. E. Noland, *Chem. Rev.*, **1955**, 55, 137; c) R. Ballini, M. Petrini, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 1017.

processo sia nell'ambito della biocatalisi,<sup>71</sup> che della catalisi organica,<sup>72</sup> che della catalisi mediata da metalli.<sup>73</sup>

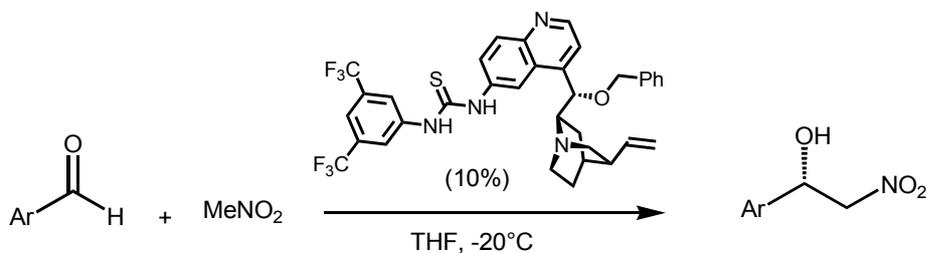
E' importante sottolineare come in tutti i protocolli proposti il meccanismo più accreditato si basi su una doppia attivazione da parte del catalizzatore. Ad esempio, nell'ambito dei catalizzatori organici, interessante è la proposta di Hiemstra<sup>72d</sup> e collaboratori (Schema 42) in cui si suggerisce che il derivato della *Cinchona* utilizzato come catalizzatore attivi non solo l'aldeide mediante due legami idrogeno con la funzione tioureidica, ma anche il nitrometano mediante deprotonazione ad opera dell'azoto basico chinuclidinico (Figura 52).

---

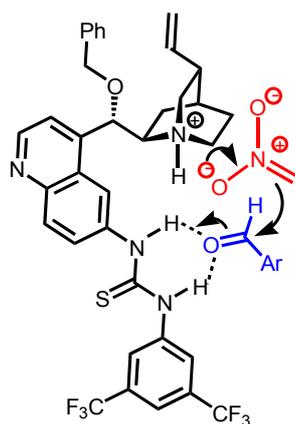
<sup>71</sup> T. Purkarthofer, K. Gruber, M. Gruber-Khadjawi, K. Waich, W. Skranc, D. Mink, H. Griengl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1; *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 3532.

<sup>72</sup> a) T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 625; b) X. Xu, T. Furukawa, T. Okino, H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *12*, 466; c) T. P. Yoon, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 466; *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 470; d) T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 929; *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 943.

<sup>73</sup> a) H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4418; b) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.*, **2002**, *101*, 2187; c) B. M. Trost, V.S. C. Yeh, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 861; *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 889; d) Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ikeno, T. Yamada, *Synthesis*, **2004**, *12*, 1947; e) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3881; *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 3949; f) C. Christensen, K. Juhl, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4875; g) T. Risgaard, K.V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 153.

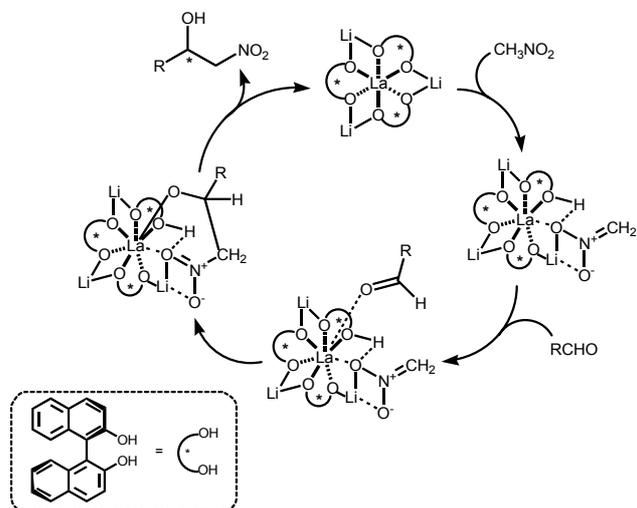


**Schema 42** Esempio di reazione di Henry mediata da un catalizzatore organico<sup>72d</sup>

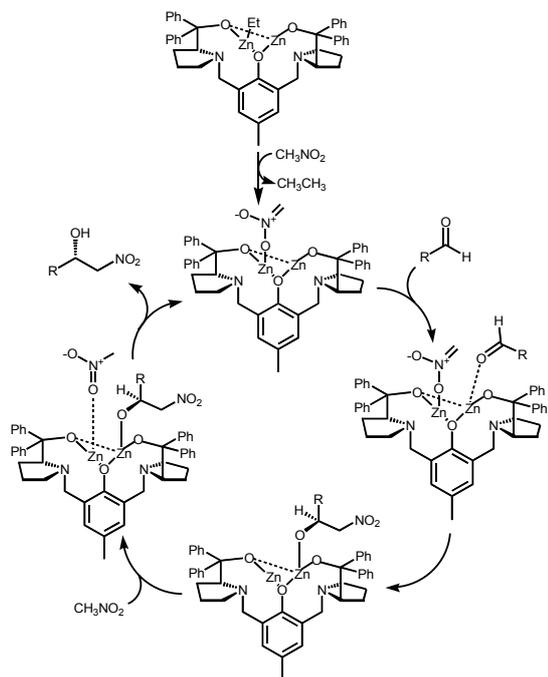


**Figura 52** Doppia attivazione (aldeide e nitrometano) da parte del catalizzatore organico usato nella reazione dello Schema 42

Analogamente, nell'ambito dei catalizzatori a base metallica, sia il sistema eterobimetallico introdotto da Shibasaki<sup>73a,b</sup> a base di litio-BINOL-lantanidi (Schema 43) che quello introdotto da Trost<sup>73c</sup> a base di complessi dinucleari di Zn con leganti *semi-azacrown* (Schema 44), prevedono una doppia attivazione da parte del complesso attivo contemporaneamente sull'elettrofilo e sul nucleofilo.



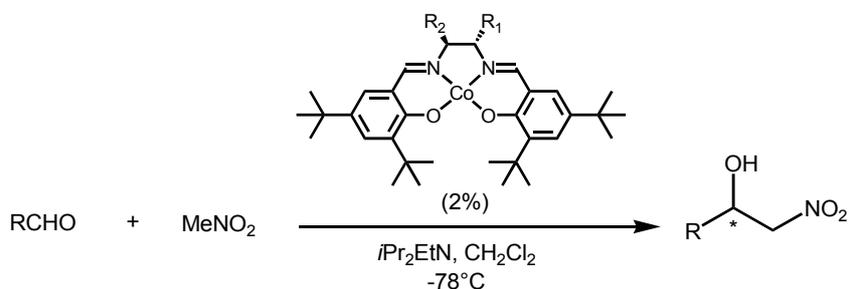
**Schema 43** Doppia attivazione da parte di un complesso di Li-BINOL-La<sup>73a,b</sup>



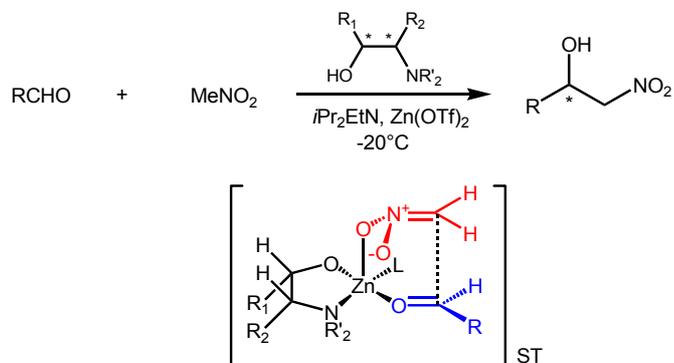
**Schema 44** Doppia attivazione da parte di un complesso di Zn-semiazacrown<sup>73c</sup>

In entrambi i casi sopra riportati, si può osservare come il complesso catalitico agisca allo stesso tempo sia da acido di *Lewis* coordinando l'ossigeno carbonilico dell'aldeide, sia da base di *Brønsted* (tramite il binaftossido di litio nel primo caso e tramite il carbanione etilico nel secondo) per deprotonare il nitrometano.

In altri protocolli, la metallazione/attivazione del nucleofilo avviene invece ad opera di una base organica non interna al catalizzatore. La *DIPEA* (diisopropil-etilendiammina) ad esempio, è utilizzata a tale scopo sia nella proposta di Yamada<sup>73d</sup> (Schema 45) che in quella di Palomo<sup>73e</sup> (Schema 46). In questo ultimo caso è inoltre interessante l'idea di stato di transizione suggerito dagli autori in cui l'atomo di Zn coordina contemporaneamente sia l'elettrofilo che il nitronato generato dalla metallazione.

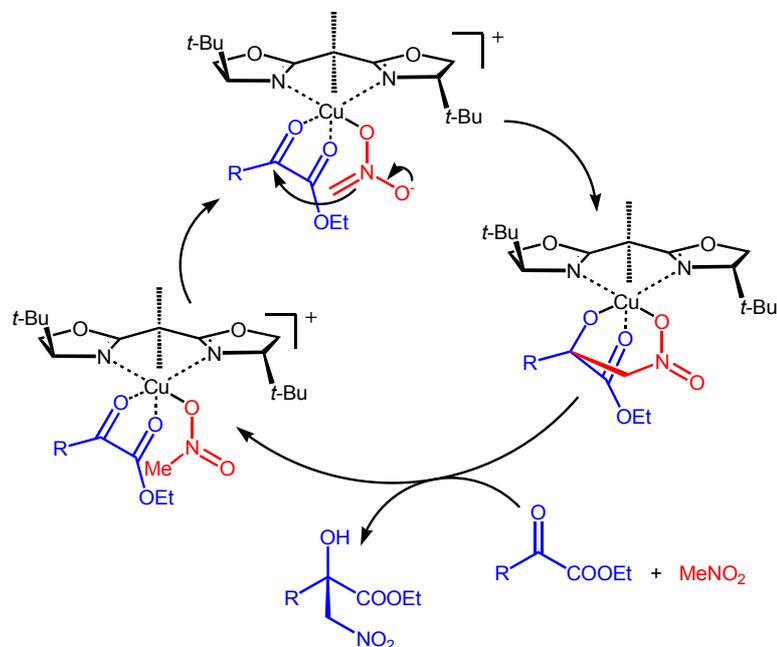


**Schema 45** Reazione di Henry enantioselettiva catalizzata da complessi Co-SALEN<sup>73d</sup>



**Schema 46** *Reazione di Henry enantioselettiva catalizzata da Zn(OTf)<sub>2</sub> con 1,2-amminoli come leganti chirali e (in basso) stato di transizione suggerito per l'addizione*<sup>73e</sup>

Nel 2002, Jørgensen propone una combinazione di Cu(OTf)<sub>2</sub> e leganti bisossazolinici per catalizzare con discreto stereocontrollo l'addizione di silil nitronati (dunque nucleofili pre-attivati) su aldeidi,<sup>73f</sup> sistema catalitico successivamente applicato all'addizione di nitroalcani su α-chetoesteri in presenza di TEA come base per attivare il nucleofilo (Schema 47).<sup>73g</sup>

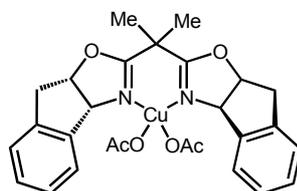


**Schema 47** Reazione di Henry enantioselettiva su  $\alpha$ -chetoesteri catalizzata da bisossazoline-rame<sup>73g</sup>

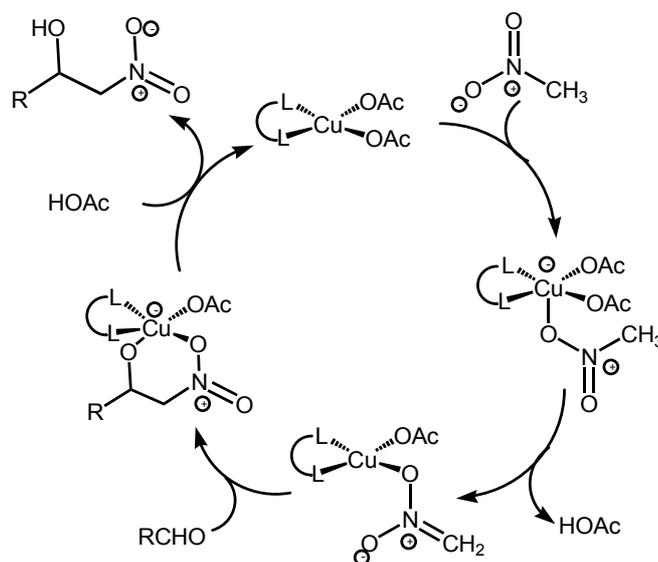
Una grande svolta nell'ambito della reazione nitroaldolica nella sua versione enantioselettiva, è legata al sistema catalitico elaborato da Evans e collaboratori.<sup>74</sup> Esso infatti ha determinato il superamento di molti dei limiti propri dei protocolli sopra descritti, come la necessità dell'uso di una base esterna,<sup>73d,e,g</sup> di silil nitronati preformati come nucleofili,<sup>73d</sup> di basse temperature di reazione,<sup>73a,c,d,e</sup> di un elevato *loading* del catalizzatore,<sup>73e,f,g</sup> ed infine di elettrofili attivati (più elettrone-poveri),<sup>72d,73d</sup> o chelanti.<sup>73g</sup>

<sup>74</sup> D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12692.

Analogamente alla proposta di Jørgensen, anche in quella di Evans si utilizza un catalizzatore a base di rame(II) in combinazione con leganti bisossazolinici (Figura 53), ma la scelta di utilizzare  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  invece di  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , consente in questo caso di evitare l'aggiunta di una base esterna, poiché tale funzione è svolta dallo ione acetato interno al sale stesso (Schema 48).

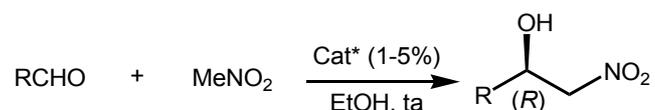


**Figura 53** Catalizzatore utilizzato nel protocollo proposto da Evans e collaboratori<sup>74</sup>



**Schema 48** Meccanismo proposto per la reazione di Henry catalizzata da  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ <sup>74</sup>

Tale sistema catalitico risulta efficace nel promuovere la condensazione tra nitrometano ed un'ampia serie di aldeidi, utilizzando il catalizzatore al 1-5 mol% in condizioni blande di reazione (Schema 49), e conducendo a rese comprese tra 72 e 95% ed ee tra 89 e 94%.



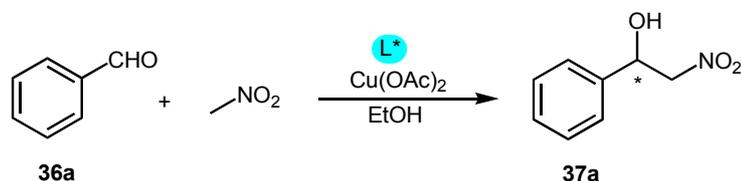
**Schema 49** Condizioni per la reazione di Henry catalizzata dal complesso di Figura 52<sup>74</sup>

## 6.2 Condensazione nitroaldolica catalizzata da complessi Cu(II)-DATs<sup>75</sup>

In analogia con il protocollo proposto da Evans,<sup>74</sup> si è investigato sulle potenzialità delle diammine *DATs* come leganti chirali nella condensazione nitroaldolica su aldeidi di varia natura catalizzata da Cu(OAc)<sub>2</sub>.

In particolare, utilizzando come “reazione modello” la condensazione di nitrometano (eccesso, 10 equivalenti) su benzaldeide in EtOH (Schema 50), si è testata la reattività dei leganti *DATs* (**4a**, **4b** e **4c**) e della diimmina (*R,R*)-**IT2** (**3b**). I risultati di tale *screening* sono presentati in Tabella 10.

<sup>75</sup> M. Bandini, F. Piccinelli, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, C. Ventrici, *Chem. Commun.*, **2007**, (6), 616.



**Schema 50** "Reazione modello" utilizzata nella fase di screening di leganti

	L*(%) <sup>[a]</sup>	T (°C)	tempo (h)	Conv. (%) <sup>[b]</sup>	ee (%) <sup>[c]</sup>
1	( <i>R,R</i> )- <b>4a</b> (12)	ta	1.2	70	89 ( <i>S</i> )
2	( <i>R,R</i> )- <b>4b</b> (12)	ta	1.2	74	91 ( <i>S</i> )
3	( <i>R,R</i> )- <b>3a</b> (12)	ta	1.2	77	17 ( <i>R</i> )
4	( <i>R,R</i> )- <b>4b</b> (12)	0°C	16	99 (98)	96 ( <i>S</i> )
5	( <i>R,R</i> )- <b>4b</b> (6)	0°C	16	90	96 ( <i>S</i> )
6	( <i>R,R</i> )- <b>4c</b> (6)	ta	1.2	77	91 ( <i>S</i> )

<sup>[a]</sup> Il rapporto L\*/Cu(OAc)<sub>2</sub> è in tutte le prove di 1.2; <sup>[b]</sup> la conversione (%) è stata determinata via HPLC ed <sup>1</sup>H NMR (le rese isolate sono indicate in parentesi); <sup>[c]</sup> configurazioni assolute determinate per confronto con prodotti noti.

**Tabella 10** Risultati dello screening di leganti nella "reazione modello" (Schema 50)

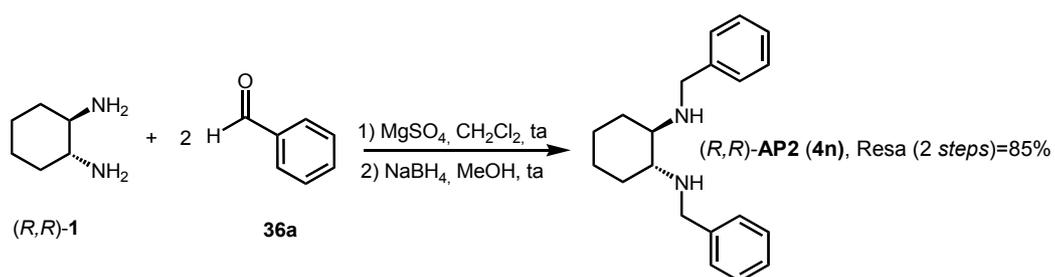
I risultati dello *screening* mettono in evidenza anzitutto la superiorità dei **DATs** rispetto agli analoghi imminici (in questo caso **3b**), parallelamente a quanto osservato nello studio del processo di Sostituzione Nucleofila Allilica catalizzata da Pd (paragrafo 4.2.1). Se infatti **IT2** (caso 3) è in grado di promuovere la reazione di *Henry* con efficienza analoga alle diammine dal punto di vista della conversione, l'enantiocontrollo che tale legante

garantisce è invece di gran lunga inferiore (17%) a quello ottenuto con **AT1** (caso 1) ed **AT2** (caso 2) nelle medesime condizioni. La tabella rivela inoltre il positivo effetto dell'abbassamento della temperatura di reazione, che comporta un incremento di stereocontrollo (ee=96% a 0°C, caso 4) della reazione senza inficiare in alcun modo l'attività del catalizzatore **DAT**/Cu (resa 99% dopo 16h). Soprattutto però, i risultati ottenuti rivelano un aspetto della chimica dei complessi **DATs**-Cu che differenzia molto tale sistema da quello costituito dai **DATs**-Pd. Nel caso della Sostituzione Nucleofila Allilica catalizzata da complessi **DATs**-Pd (paragrafo 4.2.1) si era infatti evidenziata l'importanza della lunghezza della catena oligotioenilica nei pendagli del legante di amminico, con conseguente superiorità di efficienza di **AT2** rispetto ad **AT1** come legante. Nel caso della reazione nitroaldolica catalizzata dal sistema **DAT**-Cu invece, i due leganti **4a** e **4b** non mostrano significativa differenza di comportamento (casi 1 e 2), e inoltre l'ulteriore incremento di estensione della catena oligoaromatica con **AT3** non sembra influenzare il decorso della reazione (caso 6). Volendo dunque ulteriormente indagare sul ruolo dei pendagli oligotioenilici nei leganti **DATs** in combinazione con Cu(II) nella reazione studiata, si sono confrontati i risultati ottenuti con **AT2** con quelli ottenuti con la *trans*-cicloesandiammina (**1**) non sostituita e con analoghi dei **DATs** caratterizzati da anelli benzenici nei pendagli laterali ossia (*R,R*)-**AP2** (**4f**) (paragrafo 4.2.3) e (*R,R*)-**AP** (**4n**) (Schema 51)<sup>76</sup> ed infine (*R,R*)-**AMe** (**4o**) con

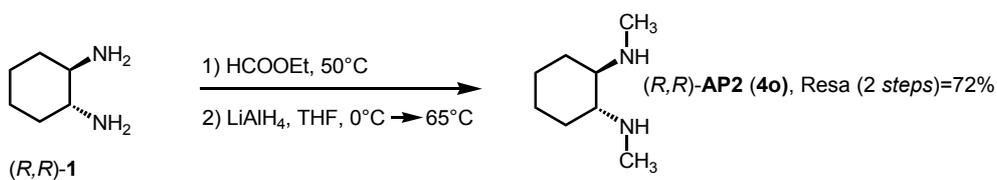
---

<sup>76</sup> Sintesi di **4n**: H. Arjan, E. Boyd, G. S.Coumbarides, J. Eames, R. V. H. Jones, R.A. Stenson, M. J. Suggate, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1921.

semplici sostituenti metilici sugli azoti amminici al posto delle catene oligotieniliche dei **DATs** (Schema 52).<sup>77</sup> I risultati ottenuti sono presentati in Tabella 11.



**Schema 51** Sintesi del legante *(R,R)*-AP (**4n**)



**Schema 52** Sintesi del legante *(R,R)*-AMe (**4o**)

<sup>77</sup> Sintesi di **4o**: E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 4120.

	<b>L*(%)<sup>[a]</sup></b>	<b>T (°C)</b>	<b>tempo (h)</b>	<b>Conv. (%)<sup>[b]</sup></b>	<b>ee (%)<sup>[c]</sup></b>
1	( <i>R,R</i> )- <b>4b</b> (12)	ta	1.2	74	91 ( <i>S</i> )
2	( <i>R,R</i> )- <b>1</b> (12)	ta	1.2	50	0
3	( <i>R,R</i> )- <b>4f</b> (12)	ta	1.2	72	60 ( <i>S</i> )
4	( <i>R,R</i> )- <b>4n</b> (12)	ta	1.2	56	51 ( <i>S</i> )
5	( <i>R,R</i> )- <b>4o</b> (12)	ta	1.2	70	8 ( <i>S</i> )

<sup>[a]</sup> Il rapporto L\*/Cu(OAc)<sub>2</sub> è in tutte le prove di 1.2; <sup>[b]</sup> la conversione (%) è stata determinata via HPLC ed <sup>1</sup>H NMR; <sup>[c]</sup> configurazioni assolute determinate per confronto con prodotti noti.

**Tabella 10** Confronto tra **AT2 (4b)** ed analoghi con differente sostituzione sulle funzioni amminiche nella "reazione modello" a parità di condizioni (Schema 50)

Un aspetto molto interessante messo in luce dai risultati in Tabella 11 è senz'altro l'importanza dei pendagli tienilici in **AT2** (caso 1) nella reazione analizzata. Passando infatti a diammine meno ingombrate come la cicloesandiammina non sostituita **1** (caso 2) o sostituita con semplici gruppi metilici **4o** (caso 5), la stereoselettività ottenuta subisce un drastico crollo (racemo nel primo caso, 8% di ee nel secondo). Inoltre, analogamente ai sistemi **DATs**-Pd, la sostituzione degli anelli tiofenici con semplici benzeni ha un effetto negativo sull'efficacia del catalizzatore. Ciò lascia presumere come nel caso del palladio, l'esistenza di una interazione Cu-tiofene nella specie cataliticamente attiva nel processo di condensazione. Con i leganti **4f** e **4n** l'ee cala infatti rispettivamente al 60% (caso 3) e al 51% (caso 4), e nel caso di **4n** anche la conversione subisce una discreta diminuzione (56%).

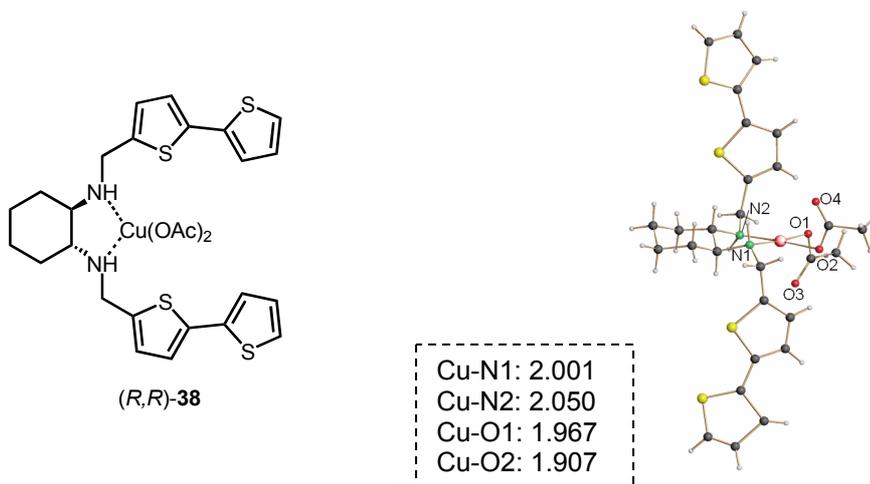
### **6.2.1 Sintesi ed analisi strutturale del complesso AT2-Cu(OAc)<sub>2</sub>**

Al fine di indagare sulla natura della specie pre-catalitica coinvolta nel processo studiato, si è sintetizzato il complesso (±)-AT2-Cu(OAc)<sub>2</sub> (**38**) per reazione tra la forma racema del legante **4a** ed il sale idrato Cu(OAc)<sub>2</sub> in un rapporto 1/1 in EtOH.<sup>78</sup> Il solido blu così ottenuto (resa=74%) è stato sottoposto a spettroscopia IR in KBr rivelando frequenze di *stretching* simmetrico ( $\nu_s$ ) ed asimmetrico ( $\nu_{as}$ ) del CO<sub>2</sub><sup>-</sup> acetilico nel complesso rispettivamente pari a 1421 cm<sup>-1</sup> e 1584 cm<sup>-1</sup> e dunque inferiori rispetto al Cu(OAc)<sub>2</sub> non coordinato ( $\nu_s$  =1445 cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{as}$  =1602 cm<sup>-1</sup>). Questo *shift* a frequenze più basse lascia dedurre una riduzione nella tensione del legame C-O acetilico in seguito al processo di complessazione. E' in effetti ragionevole che all'interno del complesso il contributo  $\sigma$ -donatore degli azoti amminici eserciti un "effetto *trans*" sui gruppi acetato, provocando un accumulo di densità elettronica sugli orbitali anti-leganti del gruppo C-O. Questo fenomeno, dettato dal principio di elettroneutralità, provoca una diminuzione della costante di forza del legame C-O e, di conseguenza, un abbassamento delle frequenze di stiramento. La diffusione lenta di *n*-esano in una soluzione del complesso blu **38** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ha fornito cristalli singoli adatti a diffrangere raggi X. L'analisi cristallografica del complesso (Figura 54) ha messo in luce una geometria planare quadrata distorta del centro metallico (analoga a quello del complesso isolato da Evans)<sup>74</sup> nella quale gli

---

<sup>78</sup> S. Chavan, D. Srinivas, P. Ratnasamy, *J. Catal.*, **2000**, *192*, 286.

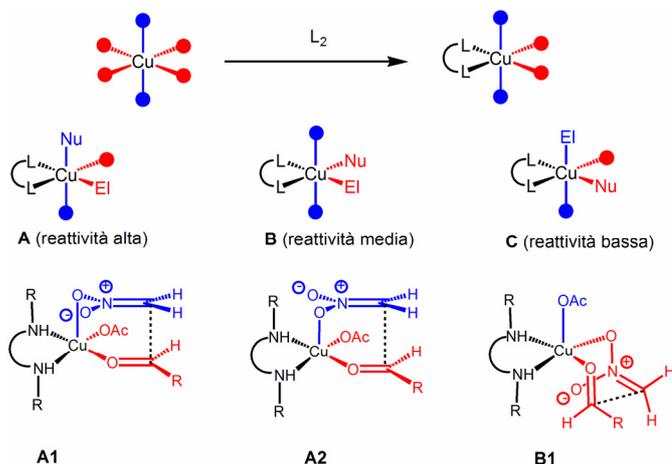
atomi di ossigeno non legati del gruppo acetato occupano i siti di coordinazione apicali.



**Figura 54** Struttura ai raggi X del complesso **AT2**-Cu(OAc)<sub>2</sub> **38**

I due bracci ditiencilici sono paralleli ed orientati in direzioni opposte tra loro e perpendicolari al piano di coordinazione. Anche se allo stato solido non si rileva alcuna interazione tra il rame ed i pendagli tiofenici di **AT2**, ciò non esclude che nella specie cataliticamente attiva (soluzione) tale contatto non sia presente e determinante nell'attività del catalizzatore come descritto nel precedente paragrafo.

Sulla base delle somiglianze strutturali tra il complesso **38** e l'analogo con leganti bisossazolinici presentato nella proposta di Evans, si propone una razionalizzazione dell'attività catalitica di **AT2**-Cu(OAc)<sub>2</sub>. In particolare è noto che i complessi ottaedrici di Cu(II) siano caratterizzati da quattro siti in cui la coordinazione metallo/legante è più forte (siti in rosso in Figura 55) e due dove essa è più debole (indicati in blu).



**Figura 55** Strutture di transizione possibili per la reazione di Henry catalizzata da un complesso di rame con legante bidentato

Quando il rame è coordinato da un legante bidentato, i due siti caratterizzati da una più forte interazione con il metallo verranno orientati sul piano dei leganti ed in posizione *cis*, mentre i due siti a coordinazione debole saranno in *trans* e perpendicolari a tale piano.<sup>79</sup> Essendo il complesso **AT2**-Cu(OAc)<sub>2</sub> bifunzionale, ossia in grado di coordinare contemporaneamente l'aldeide ed il nitrometano, si può dedurre che gli stati di transizione più reattivi per il processo di condensazione presentino il nucleofilo nella posizione meno legata al metallo, ossia sulla perpendicolare al piano di coordinazione, mentre l'elettrofilo in quella dove esso percepisce maggiormente il carattere di acido di *Lewis* del metallo, quindi sul piano

<sup>79</sup> a) B. J. Hathaway, Copper. In *Comprehensive Coordination Chemistry*; Wilkinson, G., Ed.; Pergamon Press: New York, **1987**; Vol.5, Cap.53; b) B. J. Hathaway, D. E. Billing, *Coord. Chem. Rev.*, **1970**, 5, 143.

(indicato con **A** in Figura 55). Tenuto conto di ciò, nel nostro specifico caso, tra i possibili stati di transizione (in basso in Figura 55) quello che meno risentirebbe di repulsioni steriche, e dunque il più probabile, coincide con **A1**, a garanzia di una elevata efficienza del complesso **38** nel catalizzare il processo studiato.

### **6.2.2 Generalità di impiego del complesso AT2-Cu(OAc)<sub>2</sub> come catalizzatore nella reazione di Henry**

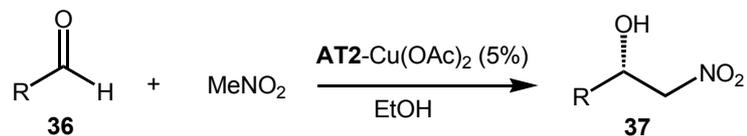
Allo scopo di indagare sulla reale attività ed efficacia del complesso **38** nel catalizzare la condensazione nitroaldolica, sono state effettuate varie prove di catalisi asimmetrica sulla reazione modello (Schema 50) diminuendo gradualmente il *loading* del catalizzatore. I risultati ottenuti (Tabella 11) illustrano una efficienza davvero unica del complesso **AT2-Cu(OAc)<sub>2</sub>** come catalizzatore del processo in esame. Esso infatti, anche utilizzato al 0.1 mol% (caso 4) risulta ancora in grado di promuovere il processo su elevata scala (10 mmol di **36a**) garantendo una conversione nel prodotto **37a** superiore al 90% (resa isolata=72%) dopo 72h a temperatura ambiente ed uno stereocontrollo sinteticamente utile (ee=84%). Tale rapporto substrato-catalizzatore (S:C=1000:1) rappresenta il più basso *loading* mai raggiunto per un catalizzatore utilizzato nella reazione di *Henry* enantioselettiva.

	L*(%) <sup>[a]</sup>	T (°C)	tempo (h)	Conv. (%) <sup>[b]</sup>	ee (%) <sup>[c]</sup>
1	( <i>R,R</i> )- <b>4b</b> (6)	0°C	16	90	96 ( <i>S</i> )
2	( <i>R,R</i> )- <b>4b</b> (3)	0°C	16	78	96 ( <i>S</i> )
3	( <i>R,R</i> )- <b>4b</b> (1.2)	0°C	48	70	96 ( <i>S</i> )
4	( <i>R,R</i> )- <b>4b</b> (0.12)	Ta	72	91 (72)	84 ( <i>S</i> )

<sup>[a]</sup> Il rapporto L\*/Cu(OAc)<sub>2</sub> è in tutte le prove di 1.2; <sup>[b]</sup> La conversione (%) è stata determinata via HPLC ed <sup>1</sup>H NMR; <sup>[c]</sup> configurazioni assolute determinate per confronto con prodotti noti.

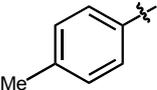
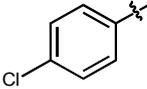
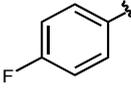
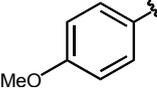
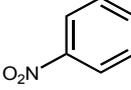
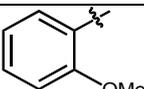
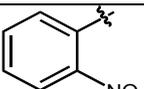
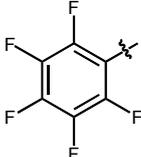
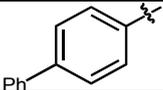
**Tabella 11** Effetto dell'abbassamento del loading del catalizzatore **AT2-Cu(OAc)<sub>2</sub>** nella "reazione modello" (Schema 50)

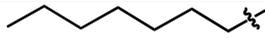
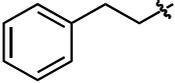
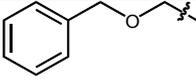
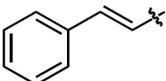
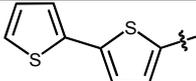
Si è quindi testata la generalità del metodo esaminando un'ampia gamma di aldeidi aromatiche, alifatiche, eteroaromatiche ed  $\alpha,\beta$ -insature (Schema 53 e Tabella 12).



**Schema 53** Screening di aldeidi nella reazione di Henry catalizzata da **AT2-Cu(OAc)<sub>2</sub>**

**Tabella 12** Screening di aldeidi nella reazione dello Schema 53

	<b>R</b>	<b>37</b>	<b>T</b> (°C)	<b>tempo</b> (h)	<b>Resa</b> (%) <sup>[a]</sup>	<b>ee</b> (%) <sup>[e]</sup>
1		<b>37b</b>	ta	16	75 (80) <sup>[b]</sup>	90 (S)
2		<b>37c</b>	0°C	40	68 (79)	92 (S)
3		<b>37d</b>	0°C	40	71 (80)	94 (S)
4		<b>37e</b>	0°C	40	- (98) <sup>[c]</sup>	94 (S)
5		<b>37f</b>	0°C	40	81 (98)	81 (S)
6		<b>37g</b>	0°C	40	88 (95)	94 (S)
7		<b>37h</b>	0°C	40	92 (95)	94 (S)
8		<b>37i</b>	0°C	40	62 (80)	90 (S)
9		<b>37l</b>	0°C	16	93 (99)	87 (S)

10		<b>37m</b>	ta	40	71 (90)	97 ( <i>S</i> )
11		<b>37n</b>	ta	40	78 (95)	99 ( <i>S</i> )
12		<b>37o</b>	ta	40	72 (98)	93 ( <i>S</i> )
13		<b>37p</b>	ta	40	53 (80)	87 ( <i>S</i> )
14		<b>37q</b>	ta	40	62 (85)	84 ( <i>R</i> )
15		<b>37r</b>	0°C	40	71 (78)	92 ( <i>S</i> )
16		<b>37s</b>	0°C	40	42 (58) <sup>[d]</sup>	88 ( <i>R</i> )

<sup>[a]</sup> Le conversioni (<sup>1</sup>H NMR) sono indicate in parentesi; <sup>[b]</sup> lasciando il prodotto a ta dopo isolamento si osserva una spontanea e progressiva retro-Henry; <sup>[c]</sup> il prodotto si decompone rapidamente impedendo così una purificazione cromatografica; <sup>[d]</sup> il prodotto di disidratazione viene isolato al 25%; <sup>[e]</sup> configurazioni assolute determinate per confronto con prodotti noti.

I risultati raccolti in tabella evidenziano l'elevata tollerabilità del sistema catalitico costituito da **AT2**-Cu(OAc)<sub>2</sub> nei confronti della variazione di substrati. Infatti con aldeidi aromatiche (casi da 1 a 9) si ottengono ottimi risultati non solo quando l'anello è sostituito con gruppi elettron-attrattori e dunque attivanti nei confronti dell'addizione di nitrometano, ma anche con elettron-donatori/disattivanti, consentendo ee compresi tra 81% e 94%.

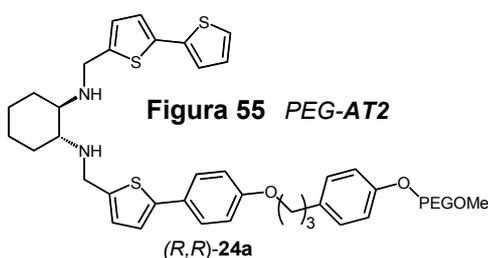
Sono inoltre di grande interesse i risultati ottenuti con aldeidi alifatiche sia ramificate in  $\alpha$  (casi 10 e 12, rispettivamente ee=97% e 93%) che non

ingombrate nella regione adiacente al sito di reazione (casi 11, 13 e 14, con ee fino a 99%). In questi casi, operando a temperatura ambiente (40 h) si ottengono rese chimiche ed ottiche più elevate; ciò è imputabile alla presenza di percorsi non stereoselettivi che diventano competitivi a temperature più basse.

Di rilevante importanza è infine il risultato ottenuto con la *trans*-cinnamaldeide (caso 15), su cui è generalmente piuttosto arduo ottenere buone rese e buon regio- e stereocontrollo, anche a causa del competitivo processo di addizione 1,4. In questo caso invece la reazione procede con totale regioselettività verso il prodotto di addizione al carbonile con una conversione del 71% ed un ee del 92%.

### 6.3 Condensazione nitroaldolica catalizzata da un complesso riciclabile a base di PEG-AT2/Cu(II)<sup>80</sup>

In analogia con il protocollo proposto nel paragrafo 4.4 e riguardante

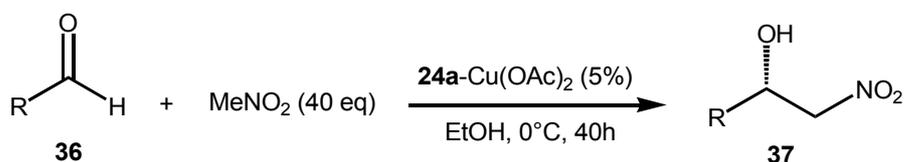


l'applicazione in combinazione con Pd di leganti *DATs* in forma supportata su PEG nella reazione di Sostituzione Nucleofila Allilica, si è investigato sulla possibilità di

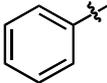
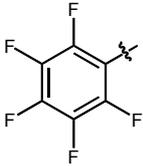
<sup>80</sup> Risultati non pubblicati.

utilizzare il legante **24a** (Figura 55) anche nella condensazione nitroaldolica catalizzata da  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ .

In particolare, l'efficacia del sistema catalitico  $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{24a}$ , è stata testata nella condensazione di nitrometano su tre diverse aldeidi alifatiche ed aromatiche (Schema 54 e Tabella 13). Le condizioni di reazione utilizzate sono analoghe a quelle ottimizzate per il complesso non supportato ma, a causa della scarsa solubilità di **24a** in EtOH, si è reso necessario un grande eccesso di nitrometano al fine di ottenere omogeneità nel sistema di reazione. Nello specifico, il rapporto nitrometano/aldeide scelto (40/1) è frutto di un compromesso necessario al fine di garantire buona resa sia chimica che ottica nella reazione. Se infatti come si è detto, basse quantità di  $\text{MeNO}_2$  sono fonte di scarsa solubilizzazione del catalizzatore con conseguenti basse velocità di reazione, quantità troppo elevate di nucleofilo conducono a scarsa stereoselezione.



**Schema 54** Screening di aldeidi nella reazione di Henry catalizzata da PEG-AT2- $\text{Cu}(\text{OAc})_2$

	<b>R</b>	<b>37</b>	<b>Conv. (%)</b> <sup>[a]</sup>	<b>ee (%)</b> <sup>[b]</sup>
1		<b>37a</b>	98	87 ( <i>S</i> )
2		<b>37i</b>	>98	86 ( <i>S</i> )
3		<b>37n</b>	85	93 ( <i>S</i> )

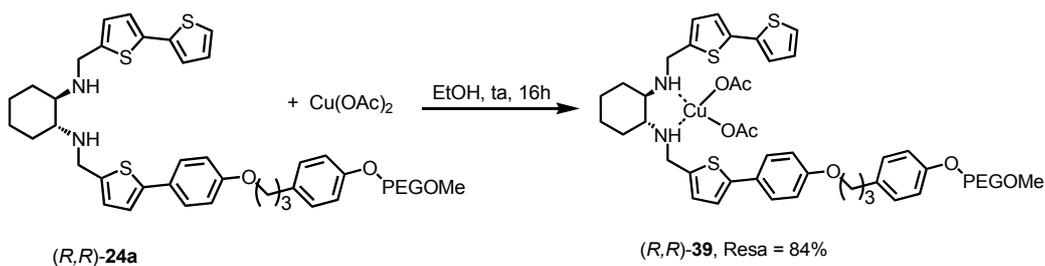
<sup>[a]</sup> Le conversioni (<sup>1</sup>H NMR) sono indicate in parentesi; <sup>[b]</sup> configurazioni assolute determinate per confronto con prodotti noti.

**Tabella 13** Screening di aldeidi nella reazione dello Schema 54

I risultati in Tabella 13 mettono in luce che, nelle condizioni ottimali (EtOH, 0°C, 40h), i nitroalcoli **37a**, **36i** e **37n** sono ottenibili con eccellente grado di conversione (fino a 98%) e buoni eccessi enantiomerici (87%, 86% e 93%, rispettivamente). Il peggioramento nello stereocontrollo consentito dal complesso supportato rispetto al sistema **AT2**-Cu(OAc)<sub>2</sub> ( $\Delta ee \approx 5-7\%$ ) è probabilmente dovuto alla maggiore quantità di nitrometano utilizzata nel caso del legante su *PEG*.

Per indagare sulla natura del complesso precatalitico *PEG*-**AT2**-Cu(OAc)<sub>2</sub> si è fatto reagire il legante **24a** con Cu(OAc)<sub>2</sub> (in quantità equimolari) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente (Schema 55). Da tale reazione si è ottenuto

il complesso **39** come solido verde chiaro con una resa dell'84%. In analogia al complesso **38**, si è supposto che la tipologia di coordinazione del rame in **39** sia simile a quella raffigurata in Figura 56. Tale ipotesi è comunque avallata dall'analisi IR di **39**, che rivela frequenze di *stretching* sia simmetrico ( $1360\text{ cm}^{-1}$ ) che asimmetrico ( $1570\text{ cm}^{-1}$ ) per le unità  $\text{AcO}^-$  inferiori rispetto al  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  non coordinato ( $\nu_s = 1445\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{as}} = 1602\text{ cm}^{-1}$ ), esattamente come accadeva nel caso di **38** (*cf.* paragrafo 6.2.1).



**Schema 55** Sintesi di PEG-AT2-Cu(OAc)<sub>2</sub> (**39**)

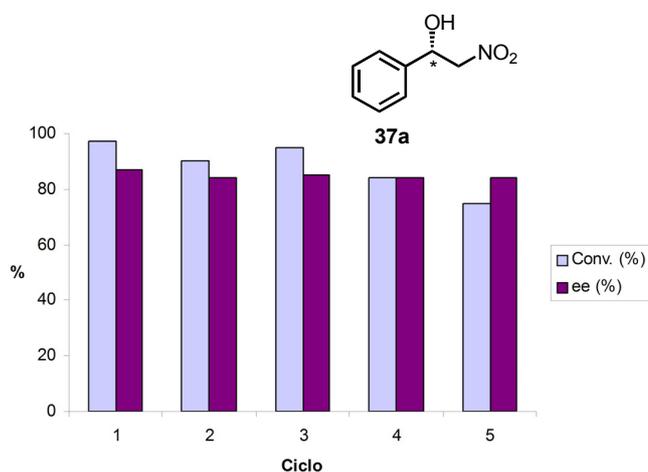
L'elevata efficienza dimostrata dal nostro sistema nel catalizzare la reazione di *Henry* unita alla possibilità di rimuovere agevolmente sotto vuoto sia il solvente di reazione che il nitrometano in eccesso dal grezzo di reazione, ci ha indotto ad investigare sulla possibilità di recuperare e riciclare il complesso **39**. Ulteriore spinta in tal senso ha costituito la consapevolezza della scarsità di esempi di catalizzatori supportati applicati

nella reazione di *Henry* stereoselettiva<sup>81</sup> e della totale assenza di catalizzatori noti a base metallica supportati su *PEG* in grado di essere recuperati e riciclati interamente (legante + metallo). Dunque, utilizzando come metodo di recupero di **39** la precipitazione da Et<sub>2</sub>O (*cf.* paragrafo 4.4), si è riciclato il catalizzatore nella condensazione nitroaldolica su benzaldeide (**36a**) fino a cinque volte. Al termine di ogni ciclo, semplicemente eliminando le specie volatili dall'ambiente di reazione e separando il prodotto dal catalizzatore mediante aggiunta di Et<sub>2</sub>O, è possibile riottenere il complesso **39** invariato, e riutilizzarlo (dopo pochi lavaggi in Et<sub>2</sub>O e dopo averlo seccato sotto vuoto) nel ciclo successivo senza ulteriore aggiunta del sale di rame.<sup>82</sup>

---

<sup>81</sup> Per reazioni di *Henry* stereoselettive catalizzate da sistemi eterogenei: a) B. M. Choudary, K. V. S. Ranganath, U. Pal, M. L. Kantam, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13167; b) A. P. Bhatt, K. Pathak, R. V. Jasra, R. I. Kureshy, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, *J. Mol. Cat. A.: Chem.*, **2006**, *244*, 100; c) T. Arai, M. Watanabe, A. Fujiwara, N. Yokoyama, A. Yanagisawa, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 5978; *Ang. Chem.*, **2006**, *118*, 6124.

<sup>82</sup> Nel caso del sistema **24a**-Pd testato nel processo di Sostituzione Nucleofila Allilica, risultava possibile un efficace recupero solo del legante ma non del metallo.



**Figura 57** Riciclo del complesso **39** nella reazione di Henry su **36a** nelle condizioni dello Schema 54

Ciclo	Conv. (%)	ee (%)
1	97	87
2	90	84
3	95	85
4	84	84
5	75	84

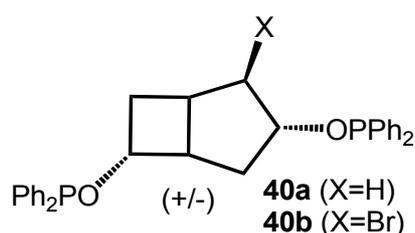
**Tabella 14** Conv.(%) ed ee(%) per ciascuno dei cinque cicli

I risultati ottenuti nei cinque cicli effettuati nella reazione di sintesi dell'addotto **37a** (Figura 57 e Tabella 14) sono estremamente interessanti e provano l'elevata efficienza del sistema *PEG-AT2*-Cu(OAc)<sub>2</sub> come catalizzatore del processo analizzato. Se infatti si osserva da un lato una leggera diminuzione di conversione del reagente nel prodotto in corrispondenza degli ultimi due cicli, la stereoinduzione nel corso di tutte e cinque le reiteratezioni rimane praticamente invariata [ee: 84-87%].

## **7. Leganti *B/3.2.0/DPO***

## 7.1 Struttura dei leganti: singolare natura dello scheletro chirale

Un'altra famiglia di leganti chelanti, in questo caso di natura difosfonica e



**Figura 13** Leganti **B[3.2.0]DPO**

a simmetria  $C_1$ , è stata oggetto di studio

nel corso del presente progetto di

Dottorato, e in particolare durante un

periodo di cinque mesi svolto nel

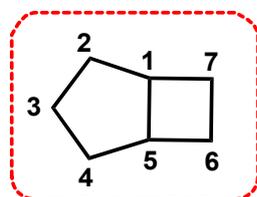
laboratorio di chimica organica del Dr.

Ian Fairlamb presso il *Department of*

*Chemistry* dell'Università di York.

Tali leganti, chiamati **B[3.2.0]DPO** (Figura 13) sono caratterizzati da uno

scheletro chirale costituito dal [3.2.0]bicycloeptano (Figura 58) che dona



loro una notevole flessibilità strutturale che ne

influenza fortemente comportamento e

reattività e li accomuna ai **DATs** (*cf.*

paragrafo 4.2.1).

**Figura 58** [3.2.0]bicycloeptano In particolare, la flessibilità conformazionale

del [3.2.0]bicycloeptano è strettamente legata al fatto che esso esiste

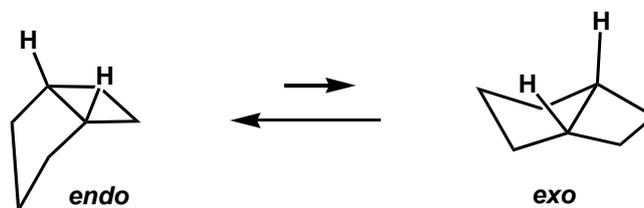
principalmente nei due conformeri *endo* ed *exo* (Figura 59) in un equilibrio

che generalmente favorisce il primo dei due (più stabile). Tuttavia, un

incremento di temperatura e/o costrizioni di natura spaziale, possono

favorire uno spostamento dell'equilibrio conformazionale verso il meno

stabile *exo*.

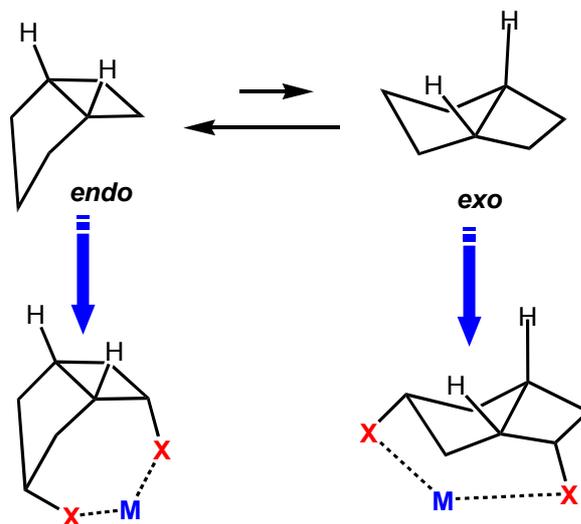


**Figura 59** Equilibrio tra i due principali conformeri del [3.2.0]bicycloheptano

Le potenzialità di tale *scaffold* come *backbone* di leganti chirali sono state per la prima volta scoperte da Roberts e collaboratori nel 1997.<sup>83</sup> Grazie alla sua forma angolare, la funzionalizzazione di tale scheletro può consentire di discriminare tra sostituenti presenti sulla faccia *exo* o *endo* della molecola (Figura 60). La presenza di sostituenti sulla faccia *endo* permette di posizionare i gruppi funzionali del legante coinvolti nella coordinazione al metallo in prossimità del centro metallico. Se infatti vengono introdotti sul bicyclo due gruppi in grado di coordinare un metallo, è possibile generare un legante in grado di chelare il metallo. Infatti, se si considera il solo conformero *endo*, che essendo il più stabile è anche generalmente il più abbondante a temperatura ambiente, si può dedurre che due gruppi funzionali opportunamente collocati sullo scheletro del bicyclo (Figura 60) si trovino in prossimità l'uno dell'altro favorendo così la chelazione. Inoltre, la possibilità di popolare, modificando la temperatura o l'intorno geometrico del sistema, anche il conformero *exo* (a 60°C ad esempio è promosso

<sup>83</sup> B. Adger, U. Berens, M. J. Griffiths, M. J. Kelly, R. McCague, R. A. Miller, C. F. Palmer, S. M. Roberts, R. Selke, U. Vitinius, G. Ward, *Chem. Commun.*, **1997**, 18, 1713.

l'incremento della sua popolazione), consente di creare angoli di *bite*<sup>84</sup> variabili intorno al metallo, e dipendenti dal *flip* tra le forme *exo* ed *endo* del bicyclo. In particolare, l'angolo **X-M-X** è più stretto nel caso in cui il bicyclo assuma la conformazione a busta *endo* e più largo nel caso dell'*exo*.<sup>83,85</sup> Ciò determina la possibilità di generare geometrie non propriamente comuni per complessi di coordinazione in cui tale bicyclo è coinvolto, poiché consente di raggiungere angoli di *bite* di ampiezza insolita (maggiore o minore) rispetto a quanto consentito dagli altri sistemi chelanti.



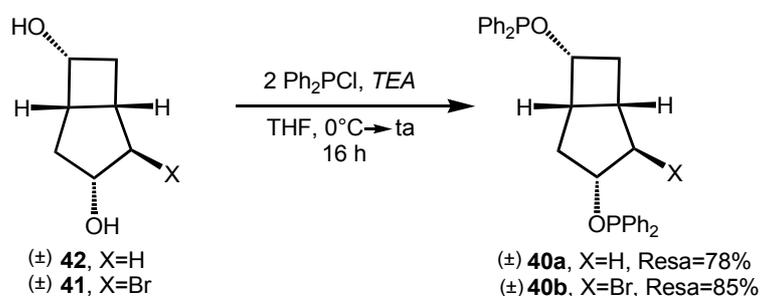
**Figura 60** Effetto del *flip* conformazionale del [3.2.0]bicycloeptano nella chelazione ad un metallo **M** mediante due eteroatomi **X**

<sup>84</sup> L'angolo di *bite* è l'angolo che si crea tra i due eteroatomi (**X**, in Figura 58) ed il metallo in seguito a chelazione.

<sup>85</sup> a) N. Derrien, C. B. Dousson, S. M. Roberts, U. Berens, M. J. Burk, M. Ohff, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 3341; b) S. M. Roberts, C. B. Dousson, *ARKIVOC*, **2000**, *1*, 882.

## 7.2 Sintesi dei leganti ( $\pm$ )-B[3.2.0]DPO e dei loro complessi di Pd(II)

Per la sintesi dei leganti **40a** e **40b** si è seguita una procedura<sup>86</sup> che prevede (Schema 56) il trattamento rispettivamente del 3-*endo*-6-*endo*-diidrossibiciclo[3.2.0]eptano **42** e del suo precursore 2-*exo*-bromurato (**41**) con Ph<sub>2</sub>PCl in presenza di una base (TEA).



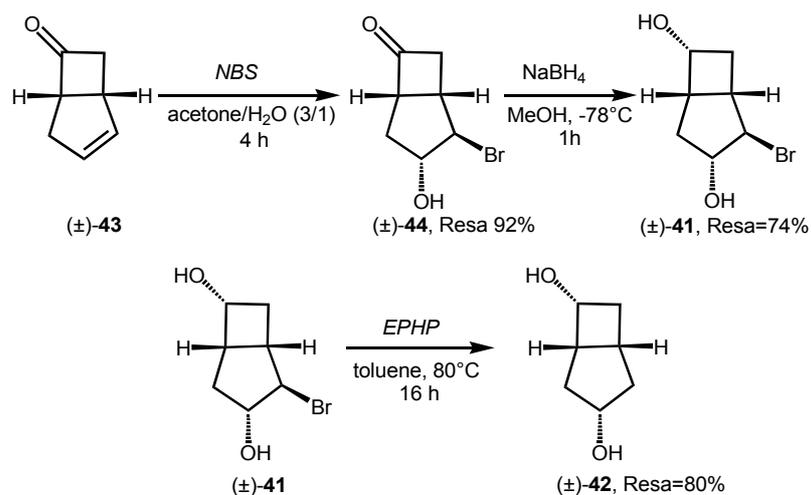
**Schema 56** Sintesi dei leganti **40a** e **40b** in forma racema mediante bis-fosfonilazione dei corrispondenti dioli

Per la sintesi di **41** si è utilizzato un metodo multi-*step* partendo dall'enone commerciale **43** sul cui legame C=C si è effettuata una bromoidratazione con H<sub>2</sub>O/NBS<sup>87</sup> (formazione del prodotto **44**), seguita da riduzione del chetone con NaBH<sub>4</sub> (Schema 57). Infine il diolo **42** si può ottenere tramite reazione di idrodealogenazione radicalica con EPHP (etil piperidina

<sup>86</sup> I. J. S. F. Fairlamb, S. Grant, A. C. Whitwood, J. W. Whittall, A. S. Batsanov, J. C. Collings, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 4462.

<sup>87</sup> NBS = *N*-bromosuccinimide.

ipofosfato) come fonte radicalica di idrogeno ed *AIBN*<sup>88</sup> come iniziatore (Schema 57).

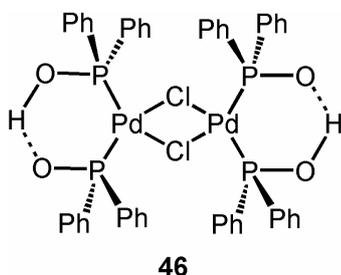


**Schema 57** Sintesi dei dioli **41** e **42** precursori dei leganti **B[3.2.0]DPO** in forma racema

L'elevata instabilità all'aria di **40a** e **40b** (facile ossidazione ed eliminazione del *backbone* biciclico con formazione del dimero POPd **46** in figura 61)<sup>89</sup> ne costituisce il principale limite e comporta la necessità di utilizzare tali leganti sotto atmosfera inerte (preferibilmente utilizzando una *glove-box*).

<sup>88</sup> *AIBN* = AzadiIsoButirroNitrile.

<sup>89</sup> a) G. Y. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1513; *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, 1561; b) C. Wolf, R. Lerebours, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7077.

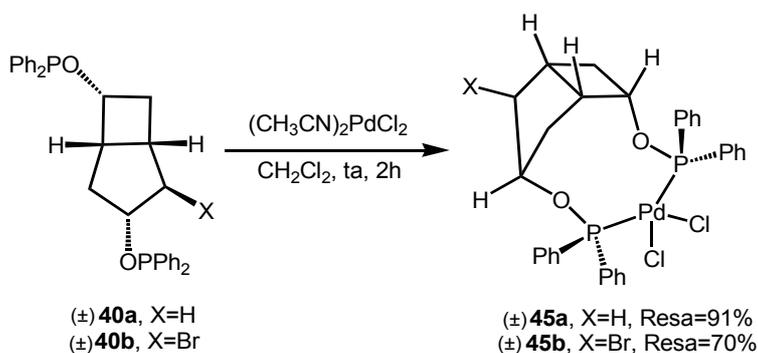


**Figura 61** *Dimero POPd*

Al contrario, i loro complessi di Pd(II) [**40a**-PdCl<sub>2</sub> e **40b**-PdCl<sub>2</sub>]<sup>82,90</sup> risultano essere solidi estremamente stabili e facilmente maneggiabili.

Tali complessi (**45a** e **45b**) possono essere facilmente ottenuti per reazione stechiometrica

rispettivamente di **40a** e **40b** con (CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> in diclorometano in 2 ore con una resa pari a 91% nel caso di **45a** e 70% nel caso di **45b** (Schema 58).

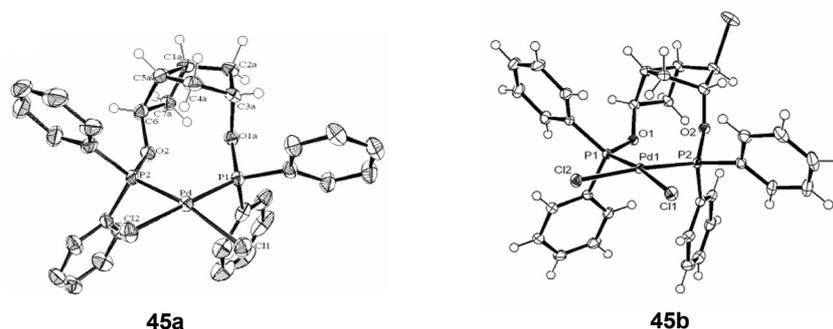


**Schema 58** *Sintesi dei complessi 45a e 45b in forma racema*

L'analisi <sup>31</sup>P NMR dei due complessi presenta in entrambi i casi una coppia di doppietti con un forte *coupling* spin-spin <sup>2</sup>J<sub>PP</sub> [δ<sub>P</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 202 Hz): **45a**: 100.12 (d, <sup>2</sup>J = 51.1), 106.33 (d, <sup>2</sup>J = 51.1); **45b**: 103.67 (d, <sup>2</sup>J = 56.6), 106.83 (d, <sup>2</sup>J = 56.6)] che deriva da una coordinazione di tipo *cis* del legante al palladio(II). Si può notare che nel complesso del legante bromurato (**45b**)

<sup>90</sup> I. J. S. Fairlamb, S. Grant, S. Tommasi, J. M. Lynam, M. Bandini, H. Dong, Z. Lin and A. C. Whitwood, *Adv. Synth. Cat.*, **2006**, *348*, 2515.

la differenza di *chemical shift* dei due atomi di fosforo è inferiore rispetto al complesso **45a** (**45a**:  $\Delta\delta_{PP} = 6.21$ ; **45b**:  $\Delta\delta_{PP} = 3.16$ ). I due solidi sono stati poi cristallizzati per diffusione lenta di una miscela *n*-esano/Et<sub>2</sub>O (1/1) in una soluzione del rispettivo complesso in DCM.

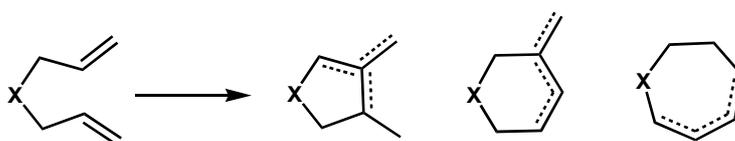


**Figura 62** Strutture ai raggi X dei complessi **45a** e **45b**

La caratterizzazione strutturale mediante raggi X dei complessi (Figura 62) conferma che i due leganti sono coordinati al metallo con geometria *cis*. In particolare, si tratta di due complessi di Pd(II) che mostrano geometria *cis*-quadrato planare distorta intorno al metallo, con chelazione *P,P* da parte del legante leggermente asimmetrica (le due distanze Pd-P differiscono di circa 0.02Å). Una importante differenza tra le due strutture è legata all'angolo P-Pd-P che risulta leggermente inferiore nel caso di **45b** [**45a** = 95.99(2)°, **45b** = 94.008(19)°], caratteristica che, come sarà possibile apprezzare nel successivo paragrafo, è probabilmente alla base del diverso comportamento dei due complessi come catalizzatori.

## 7.3 Cicloisomerizzazione di 1,6-dieni

La principale applicazione dei complessi *B[3.2.0]DPO*-PdCl<sub>2</sub> (**45a** e **45b**) è legata al loro utilizzo come catalizzatori nel processo di cicloisomerizzazione di 1,6-dieni (Schema 59).



**Schema 59** Schema generale del processo di cicloisomerizzazione di 1,6-dieni a dare tre possibili regioisomeri

La cicloisomerizzazione è, in generale, una reazione in cui un sistema lineare (a base di soli atomi di carbonio o di carbonio ed eteroatomi) insaturo in due posizioni isomerizza perdendo una o più unità di insaturazione e generando così uno o più sistemi ciclici.<sup>91</sup> Esso può dunque essere considerato un potente metodo di preparazione di penta-, esa- ed epta-carbocicli o eterocicli, motivi strutturali piuttosto presenti in prodotti naturali e, soprattutto nel caso dei cicli a 5 e 7 termini, spesso difficili da sintetizzare per altra via. Costituisce inoltre un buon esempio di “economia

<sup>91</sup> a) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 813; b) R. A. Widenhoefer, *Chem. Rev.*, **2002**, 35, 905; c) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 215; d) B. M. Trost, *Chem. Eur. J.*, **1998**, 4, 2405; e) B. Møller, K. Undheim, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2, 332; f) B. M. Trost, *Chem. Soc. Rev.*, **1982**, 11, 141.

atomica” dal momento che formalmente non vi è perdita di alcun atomo passando dal reagente al prodotto.

La cicloisomerizzazione di 1,6-dieni può essere realizzata per via termica sfruttando un riarrangiamento sigmatropico (processo tipo *Alder-ene*), ma tale procedura richiede temperature molto elevate (600°C) ed inoltre spesso non consente sufficiente regiocontrollo. Un modo per aggirare questi limiti è costituito dall’uso di processi radicalici e soprattutto di catalizzatori a base di metalli di transizione. Questi tra l’altro, se coordinati dall’opportuno legante chirale, possono consentire non solo di isolare un singolo regioisomero ma anche eventualmente di realizzare la reazione in maniera stereocontrollata.

Molti sono i metalli utilizzati per promuovere tale processo come Ti,<sup>92</sup> Rh,<sup>93</sup> Ru,<sup>94</sup> Ni,<sup>95</sup> Pd.<sup>96</sup>

---

<sup>92</sup> S. Okamoto, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1223.

<sup>93</sup> R. Grigg, J. F. Malone, T. R. B. Mitchell, A. Ramasabhu, R. M. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*, **1984**, 1745.

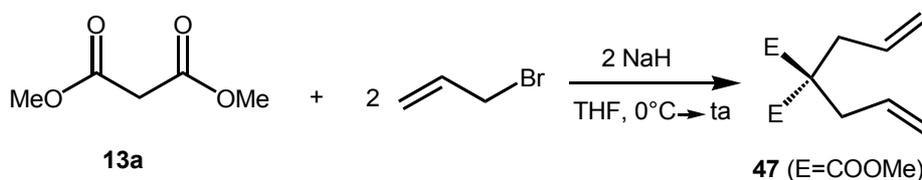
<sup>94</sup> Y. Yamamoto, Y. Nakagai, N. Ohkoshi, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6372.

<sup>95</sup> a) B. Radetich, T. V. Rajambabu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 8007; esempi di catalisi asimmetrica: b) C. Böing, G. Franciò, W. Leitner, *Chem. Commun.*, **2005**, *11*, 1456; c) B. Bogdanović, *Adv. Organomet., Chem.*, **1979**, *17*, 104.

<sup>96</sup> a) P. Kisanga, L. A. Goj, R. A. Widhenofer, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 635; b) K. L. Bray, J. P. H. Charmant, I. J. S. F. Fairlamb, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *7*, 4205; c) A. Corma, H. Garcia, A. Leyva, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 3529; esempi di catalisi asimmetrica: d) A. Heumann, M. Moukhliiss, *Synlett*, **1998**, *11*, 1211; e) A. Heumann, M. Moukhliiss, *Synlett*, **1999**, *2*, 268.

### 7.3.1 Applicazione dei complessi ( $\pm$ )-B[3.2.0]DPO- $PdCl_2$ come catalizzatori nella cicloisomerizzazione di 1,6-dieni

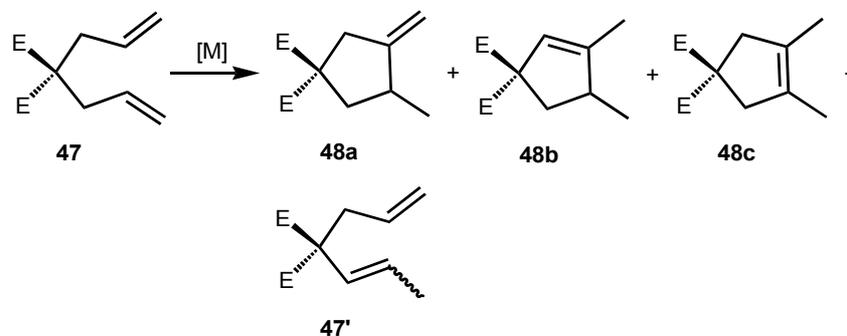
Nel nostro caso si è scelto di testare il complesso **45a** nella cicloisomerizzazione dell'1,6-diene **47**, sintetizzato per di-allilazione del dimetil malonato (**13a**) in presenza di 2 equivalenti di NaH come base secondo la procedura dello Schema 60.<sup>97</sup>



**Schema 69** Sintesi di **47**, substrato utilizzato come substrato nel processo di cicloisomerizzazione

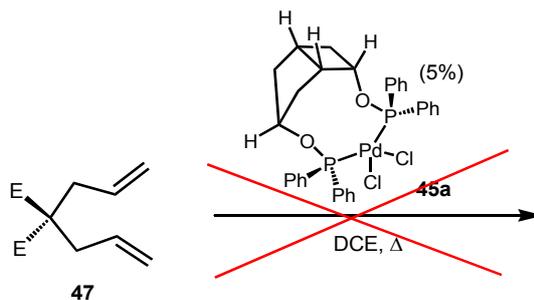
La cicloisomerizzazione del dimetildiallilmalonato **47** può condurre a tre diversi regioisomeri (**48**) ma può osservarsi anche la formazione dell'indesiderato prodotto lineare di isomerizzazione **47'** (Schema 70).

<sup>97</sup> La purezza di **47** è >98% (<sup>1</sup>H NMR) e contiene una traccia (1.3%) di dimetilallil malonato (prodotto di monoallilazione).



**Schema 70** Cicloisomerizzazione di **47** promossa da un generico catalizzatore metallico [M]

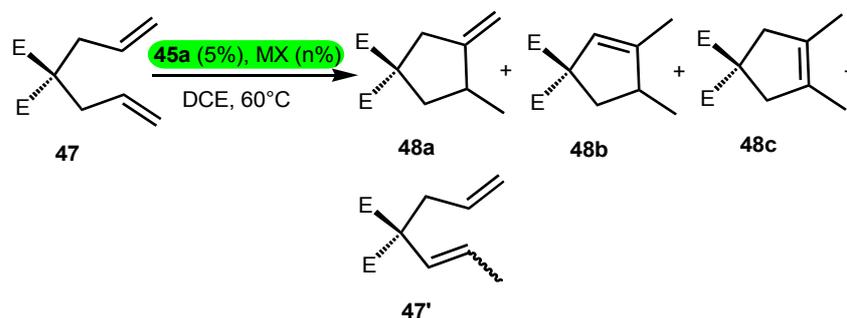
Nella prima prova effettuata il complesso **45a** è stato aggiunto (5 mol%) ad una soluzione del substrato **47** in 1,2-dicloroetano (DCE) sia anidro che *reagent grade* sotto atmosfera inerte. Nessun prodotto però si osserva (Schema 71) anche scaldando la reazione a varie temperature (40, 60 e 80°C) e per lungo tempo (diversi giorni), benché sia nota la capacità di sali di Pd(II) come  $(RCN)_2PdCl_2$  (con R = *t*-butile, metile o fenile) di promuovere tale reazione (con prevalente formazione del prodotto **48b**) in condizioni analoghe.<sup>98</sup>



**Schema 71** Inattività del complesso **45a** come catalizzatore del processo di cicloisomerizzazione di **47**

<sup>98</sup> K.L. Bray, I. J. S. F. Fairlamb, J.-P. Kaiser, G.C. Lloyd-Jones, P. A. Slatford, *Topics in Catalysis*, **2002**, 19,49.

Essendo però noti vari esempi in cui la carica della specie procatalitica a base di Pd(II) influenza notevolmente il decorso della reazione,<sup>90,96c</sup> si è provato ad effettuare la reazione di cicloisomerizzazione con un catalizzatore mono- e dicationico. Per realizzare tale proposito, si è utilizzato come additivo nella reazione dello Schema 71, un sale di argento (AgOTf, AgBF<sub>4</sub>, AgSbF<sub>6</sub>) o di sodio (NaBAr'<sub>4</sub>)<sup>99</sup> in quantità pari (generazione di un complesso monocationico per precipitazione di 1 equivalente di AgCl) o doppia (generazione di un complesso dicationico per precipitazione di 2 equivalenti di AgCl) rispetto al complesso **45a**. I principali risultati ottenuti nello *screening* di sali per la reazione effettuata a 60°C, in DCE (non anidro) (Schema 72) sono illustrati in Tabella 15.



**Schema 71** Cicloisomerizzazione di **47** promossa da **45a** in forma mono o dicationica

<sup>99</sup> Ar' = bis-3,5-trifluorometilbenzene

	Additivo (n%)	Conversione <sup>[a]</sup> (tempo in h)	
		47/48a/48b/48c (4h)	46/48a/48b/48c (24h)
1	–	100/0/0/0	98/1/2/0
2	AgOTf [5 mol%]	5/0/14/46 <sup>[b]</sup>	8/0/5/57 <sup>[c]</sup>
3	NaBAR' <sub>4</sub> [5 mol%]	46/0/54/0	0/0/95/5
4	AgBF <sub>4</sub> [5 mol%]	90/0/10/0	63/0/37/0
5	AgSbF <sub>6</sub> [5 mol%]	90/0/10/0	72/0/27/1
6	AgOTf [10 mol%]	0/0/5/53 <sup>[d]</sup>	–
7	NaBAR' <sub>4</sub> [10 mol%]	18/9/30/6 <sup>[e]</sup>	–

<sup>[a]</sup> Il rapporto **47/48a/48b/48c** è stato determinato via <sup>1</sup>H NMR; <sup>[b]</sup> **47'** presente al 35%; <sup>[c]</sup> **47'** presente al 30%; <sup>[d]</sup> **47'** presente al 37%; <sup>[e]</sup> **47'** presente al 42%.

**Tabella 15** Screening di additivi nella cicloisomerizzazione di **47** (nelle condizioni dello Schema 71)

I risultati raccolti in tabella evidenziano che, a differenza del complesso neutro **45a**, i corrispondenti complessi cationici sono in grado di promuovere la cicloisomerizzazione di **47**. Il dicationico però, pur mostrando più elevata attività catalitica (casi 6 e 7), promuove la reazione con scarsa regioselettività. Infatti con 2 equivalenti di AgOTf la reazione è completa dopo 4h con formazione del ciclopentene simmetrico **48c** (caso 6). Con NaBAR'<sub>4</sub> al 10% invece, si osserva solo il 18% del substrato **47** dopo 4h

e la formazione di una miscela di prodotti (caso 7). In entrambi i casi poi elevata è la indesiderata isomerizzazione **47**→**47'**.

Il catalizzatore monocationico (casi 2-5) risulta meno reattivo ma più efficace dal punto di vista del regiocontrollo e mostra di risentire molto dell'effetto del controione. In nessuno dei quattro casi si osserva la formazione del prodotto cineticamente favorito ossia l'*exo*-metilene ciclopentene **48a**.<sup>100</sup> In presenza dello ione [TfO]<sup>-</sup> (caso 2) il prodotto **48b** tende nel tempo a scomparire a favore del termodinamicamente favorito **48c**, mentre contemporaneamente si osserva la formazione del prodotto lineare di isomerizzazione (**47'**) molto probabilmente promossa da HOTf presente in tracce a causa della reazione tra H<sub>2</sub>O<sup>101</sup> e [L<sub>n</sub>Pd]<sup>+</sup>[OTf]<sup>-</sup> e che può anche favorire la isomerizzazione **48b**→**48c**.<sup>86c</sup> La miglior combinazione di selettività ed attività offerta sicuramente dal poco coordinante (per ragioni sia elettroniche che di ingombro sterico) anione [BAR'<sub>4</sub>]<sup>-</sup>, che dopo 24 ore (caso 3) genera in maniera praticamente quantitativa (95% di conversione) l'alchene trisostituito **48b**. Il fatto che uno scarso potere coordinante da parte del controione influenzi positivamente l'attività del catalizzatore monocationico derivato da **45a** è anche dimostrato dalla scarsa efficacia dei complessi con controione moderatamente

---

<sup>100</sup> La formazione di **48a** in piccola quantità si osserva nella reazione condotta a 40°C (*cf.* riferimento alla nota 86).

<sup>101</sup> Il solvente utilizzato è *reagent grade*, dunque si può presupporre con buona probabilità la presenza di H<sub>2</sub>O nell'ambiente di reazione; la reazione invece non procede nel caso in cui si utilizzi DCE anidro con purezza >99.9% operando ad un livello di O<sub>2</sub> < 1 ppm (*dry-box*).

coordinante come  $[\text{BF}_4]^-$  e  $[\text{SbF}_6]^-$  (casi 4 e 5). In termini di selettività invece questi ultimi si comportano analogamente a  $[\text{BAr}'_4]^-$  (si forma esclusivamente **47b** anche se la conversione è nettamente inferiore del caso 3). Solo dopo 72 h con  $[\text{BF}_4]^-$  si osserva il prodotto simmetrico e termodinamicamente più stabile **48c** ( $\text{AgBF}_4$ , 60 °C, 72 h; **47/48b/48c**, 26/73/1).

Anche il complesso **45b** è stato poi testato nelle condizioni ottimizzate sul complesso non bromurato **45a** ed ha mostrato proprietà analoghe rispetto a **45a** benché sia risultato meno attivo di quest'ultimo [ $\text{NaBAr}'_4$  (5 mol%), 60 °C, 24 h; **47/48b/48c**, 20/75/5).

Un punto importante da sottolineare nella cicloisomerizzazione catalizzata dai complessi **45a** e **45b** è legato al fatto che l'ordine delle aggiunte dei vari reagenti sembra avere un ruolo importante. Se infatti l'additivo viene aggiunto al complesso  $[(\text{B}/3.2.0/\text{DPO})\text{PdCl}_2]$  in DCE per generare la specie  $[(\text{B}/3.2.0/\text{DPO})\text{PdCl}]^+[\text{X}]^-$  e successivamente si aggiunge il substrato **47** la reazione risulta alquanto lenta. Dopo vari tentativi di ottimizzazione della procedura di reazione si è concluso che il diene **47** deve essere dapprima dissolto in DCE e poi trasferito nel pallone di reazione, seguito dal complesso  $[(\text{B}/3.2.0/\text{DPO})\text{PdCl}_2]$  ed *immediatamente* dopo dal sale di argento o sodio (sotto  $\text{N}_2$ ). Il pallone deve essere poi introdotto in un bagno preriscaldato a 60°C. Una leggera variazione di colore dal giallo chiaro a più brillante si osserva in seguito all'aggiunta dell'additivo metallico con contemporanea precipitazione di  $\text{AgCl}$  o  $\text{NaCl}$ .

Scaldando poi il prodotto cinetico **48a**<sup>102</sup> in presenza di [(**B**/3.2.0/**DPO**)PdCl<sub>2</sub>]/NaBAR'<sub>4</sub> (1:1, 5 mol%) a 60 °C, si è ottenuta la cicloisomerizzazione negli alcheni termodinamicamente favoriti **48b** e **48c** (Tabella 16). Scaldando invece **48b** a 60 °C in presenza del complesso monocationico (5 mol%), solo una lenta isomerizzazione a **48c** si è osservata nel corso di 24h.

	Substr.	Conversione <sup>[a]</sup> (tempo in h)			
		47/48a/48b/48c (0h)	47/48a/48b/48c (2h)	47/48a/48b/48c (4h)	47/48a/48b/48c (24h)
1	<b>48a</b>	0/89/11/0	0/63/18/19	0/59/19/22	0/24/36/40
2	<b>48a</b>	0/0/97/3	0/0/95/5	0/0/95/5	0/0/91/9

<sup>[a]</sup> Il rapporto **47/48a/48b/48c** è stato determinato via <sup>1</sup>H NMR;

**Tabella 16** Isomerizzazione di **48a** **48b** mediata dal complesso monocationico derivato da **45a** (5 mol%) per aggiunta di 5 mol% di NaBAR'<sub>4</sub>

<sup>102</sup> Preparato indipendentemente mediante cicloisomerizzazione di **47** catalizzata da [Ru(1,5-COD)Cl]<sub>n</sub> in *i*-PrOH a riflusso (89:11 **48a**:**48b** secondo spettroscopia <sup>1</sup>H NMR), seguendo una procedura presente nel riferimento alla nota 94.

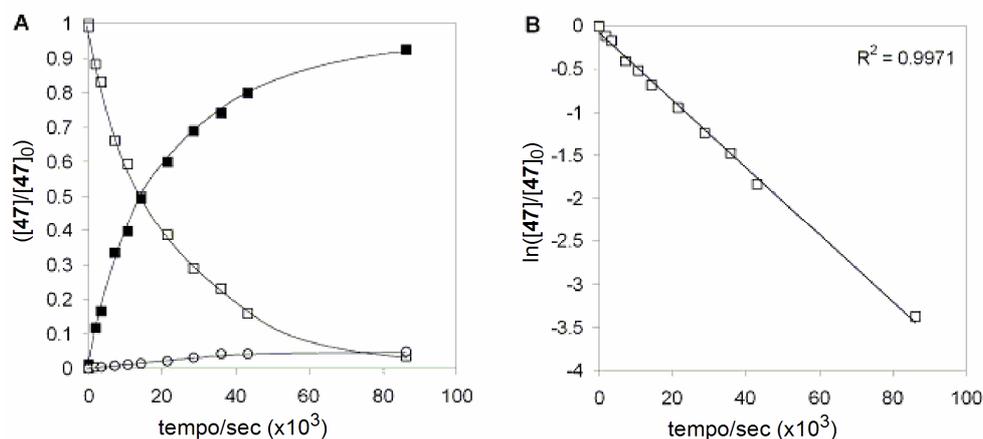
### 7.3.2 *Studi cinetici sulla reazione di cicloisomerizzazione catalizzata da 45a*

Si è investigato sull'eventuale evoluzione dei prodotti ciclici **48b** e **48c** [ottenuti in rapporto 95/5 dopo 24h con NaBAR'<sub>4</sub> [5 mol%]; caso 3 in Tabella 15], mediata da [(**B/3.2.0/DPO**)PdCl<sub>2</sub>]/NaBAR'<sub>4</sub> (1:1, 5 mol%) in DCE (*reagent grade*) a 60°C.

Il profilo cinetico ottenuto (Figura 63A) mostra l'assenza di un periodo di induzione per la reazione. Inoltre anche dopo 72 ore il rapporto tra **48b** e **48c** rimane invariato (~95:5; come osservato tramite spettroscopia <sup>1</sup>H NMR). Si osserva in particolare l'esclusiva formazione dell'addotto **48b** fino a ~50% di conversione (4 h) ed è a questo punto che l'isomerizzazione in **48c** inizia a notarsi. L'analisi della cinetica di reazione (Figura 63B) rivela che il consumo di **47** segue una cinetica di reazione di pseudo-primo ordine ( $k_{obs} = 3.90 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1} \pm 1.5 \times 10^{-6}$ ), contrariamente a sistemi catalitici a base di Pd(II),<sup>98,103</sup> per i quali si è osservata una cinetica di ordine pseudo-zero rispetto al diene (dunque velocità indipendente dalla concentrazione del substrato).

---

<sup>103</sup> P. Kisanga, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10017.



**Legenda:** A: □, 1,6-diene **47**; ■, prodotto **48b**; ○, prodotto **2c**.

**Figura 63** A: Profilo cinetico per la cicloisomerizzazione di **47** mediante  $[(B[3.2.0]DPO)PdCl_2]$  (5 mol%),  $NaBAR_4$  (5 mol%) in DCE a 60 °C, monitorato via spettroscopia  $^1H$  NMR; B: Cinetica di pseudo-primo ordine relativa al consumo di **47**

Data l'evidenza sperimentale in favore del coinvolgimento di una specie Pd(II)-idruro come la specie cataliticamente attiva,<sup>104</sup> l'inatteso risultato riguardo all'ordine cinetico rispetto al substrato **47** individuato per la reazione, ci ha indotto a proporre che  $[(B[3.2.0]DPO)PdH]^+[X]^-$  fosse la specie cataliticamente attiva nel processo, rigenerata poi in ciascun ciclo catalitico e dipendente dalla concentrazione di **47**. Al fine di dimostrare il coinvolgimento di una specie Pd(II)-idruro si è fatto reagire  $Pd_2(dba)_3$  con

<sup>104</sup> a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648; b) B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.*, **1989**, 157, 200; c) C. Lee, W. Yang, G. Parr, *Phys. Rev.*, **1988**, B37,785.

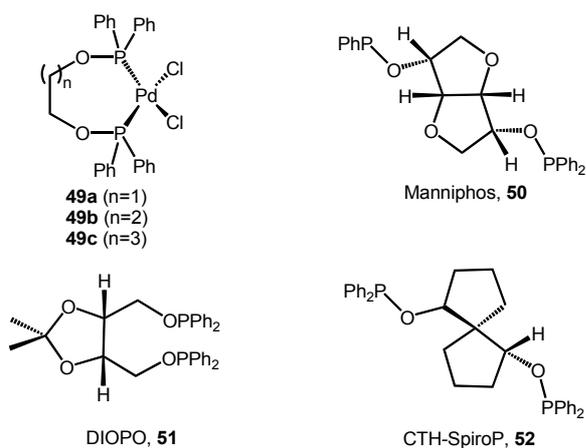
**BC/3.2.0/DPO** (Pd:L, 1:1) in DCE a 25 °C, per generare un intermedio [(**BC/3.2.0/DPO**)Pd<sup>0</sup>(η<sup>2</sup>-dba)], caratterizzato via <sup>31</sup>P NMR {P<sub>1</sub> = δ 108.1 and P<sub>2</sub> = δ 109.8 (br s); Δv<sub>1/2</sub> 40 = Hz }, di per sé non attivo come catalizzatore. A tale specie si è quindi aggiunta una soluzione di HBF<sub>4</sub> (54% in Et<sub>2</sub>O, 1 equiv. rispetto al Pd) con iniziale formazione (seguita tramite <sup>31</sup>P NMR) di [(**BC/3.2.0/DPO**)Pd<sup>0</sup>(η<sup>2</sup>-dba-H<sup>+</sup>)] [BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> {P<sub>1</sub> = δ 108.9 and P<sub>2</sub> = δ 109.2 (br s); Δv<sub>1/2</sub> = 18 Hz }, che degrada piuttosto rapidamente per dare una nuova specie che appare come coppia di doppietti {P<sub>1</sub> = δ 105.8 and P<sub>2</sub> = δ 110.4; <sup>2</sup>J<sub>PP</sub> = 52.5 Hz}. Tale specie è, con buona probabilità, riconducibile a [(**B/3.2.0/DPO**)Pd(solv)H]<sup>+</sup> [BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>. L'aggiunta del substrato **47** (20 equiv.) alla soluzione del complesso Pd(II)-idruro ha effettivamente condotto a parziale cicloisomerizzazione (**47'**:**48b**:**48c**, 32:7:35). Benché il risultato di catalisi non rispecchi fedelmente quello ottenuto nel processo mediato da [(**B/3.2.0/DPO**)PdCl<sub>2</sub>]/AgBF<sub>4</sub> (caso 4, Tabella 15), è comunque una prova che tale specie è in grado di promuovere la cicloisomerizzazione **47**→**48b** e **48c** e l'isomerizzazione **47**→**47'**.<sup>105</sup>

---

<sup>105</sup> HBF<sub>4</sub> (10%), in assenza di Pd, è in grado di promuovere la reazione solo molto lentamente e con **48c** come esclusivo prodotto (25%).

### 7.3.3 Applicazione di complessi di Pd(II) con altri leganti difosfonitici come catalizzatori nella cicloisomerizzazione di 1,6-dieni

Volendo indagare sul ruolo dello *scaffold* bicicloeptanico e sulla sua influenza nell'attività e nel comportamento dei complessi *B[3.2.0]DPO*-PdCl<sub>2</sub> come catalizzatori nel processo in esame, altri leganti chelanti di natura difosfonitica (Figura 64)<sup>106</sup> sono stati testati in combinazione con Pd(II) come catalizzatori nella reazione dello Schema 71.



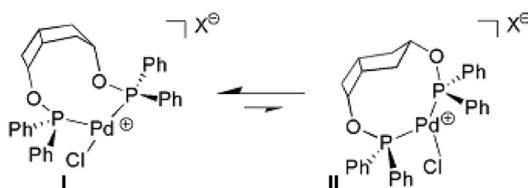
**Figura 64** Leganti difosfonitici chelanti inattivi nel promuovere la cicloisomerizzazione di 47

<sup>106</sup> Leganti di natura fosfinica scelti tra quelli più noti ed applicati (legante di *Trost*, lo *Xantphos* o il *DIOP*) sono risultati altamente inadeguati nel promuovere il processo studiato.

Sia i complessi **49**<sup>107</sup> che i leganti difosfonitici **50-52** in combinazione con  $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$  testati nella reazione dello Schema 71, sono risultati praticamente inattivi nel promuovere il processo di cicloisomerizzazione di **47**, sia in presenza che in assenza di additivi. Tale risultato dimostra la centrale importanza del flessibile ed unico *backbone* bicicloeptanico dei leganti **B[3.2.0]DPO** poiché la sua sostituzione con sistemi più rigidi come quelli in Figura 64 (angoli di *bite* fissi e compresi tra 90° e 100°) conduce inevitabilmente alla perdita di attività del complesso di Pd(II). Questo importante aspetto verrà meglio approfondito nel successivo paragrafo.

### 7.3.4 Studi teorici sui complessi **B[3.2.0]DPO-Pd(II)**

Al fine di investigare sulla effettiva flessibilità dei complessi monocationici di **B[3.2.0]DPO-Pd(II)** e sull'influsso che questa può esercitare sulla loro attività catalitica, sono stati effettuati degli studi teorici volti principalmente a far chiarezza sulla stabilità delle strutture **I** (isomero *endo*) e **II** (isomero *exo*) proposte per tali complessi (Schema 72).

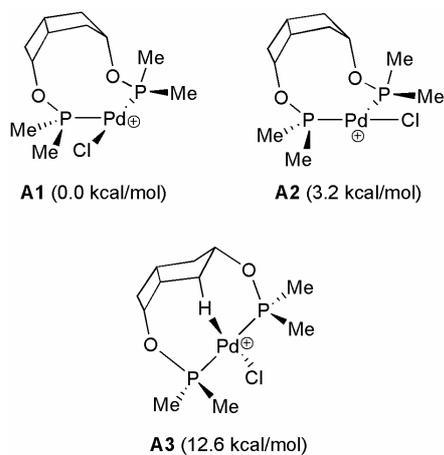


**Schema 72** *Flip endo-exo (I-II) per un complesso monocationico derivato da 45a*

<sup>107</sup> La sintesi di tali complessi è del tutto analoga a quella di **45a** e **45b** ma partendo da dioli commercialmente disponibili.

Sono dunque stati calcolati (ottimizzati) mediante calcoli *DFT* (livello B3LYP) diversi isomeri strutturali per il complesso cationico modello scelto  $\{Me_2PO(bicicloepil)OPMe_2\}PdCl]^+$ .

I calcoli mostrano tre diversi isomeri strutturali rilevanti (Figura 65).

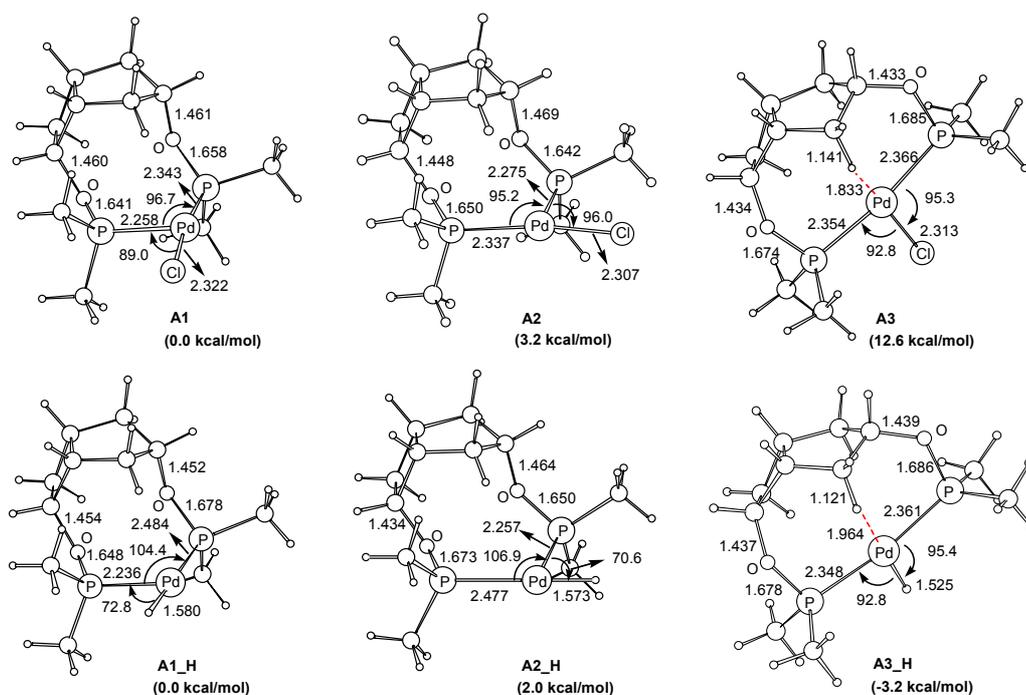


**Figura 65** Energie relative calcolate per i complessi monocationici  $\{Me_2PO(bicicloepil)OPMe_2\}PdCl]^+$ .

L'isomero **A3**, in cui la conformazione del bicicloepilano è simile a quella di **II** (Schema 72), adotta una geometria quadrato planare rispetto al Pd e possiede una interazione agostica con un atomo di idrogeno sul ciclopentile in *endo*.

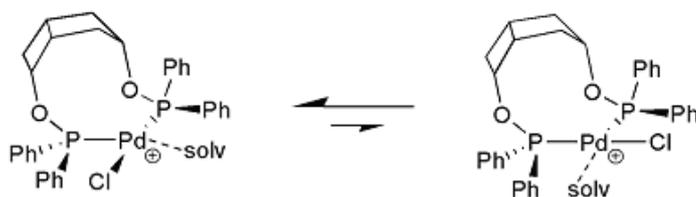
I valori di energia relativa dei tre isomeri indicano che **A3** è instabile nonostante l'interazione agostica stabilizzante. **A3** presenta inoltre lunghezze di legame P-O e Pd-P maggiori rispetto ad **A1** e **A2** (Figura 66). Quindi, l'instabilità di **A3** è probabilmente legata alla tensione strutturale di tale isomero necessaria al fine di conservare favorevoli interazioni di legame. Sia **A1** che **A2** adottano una geometria a *T* intorno al Pd, come ci si

aspetta in effetti da complessi  $ML_3$  a 14 elettroni. Inoltre la loro stabilità strutturale risulta simile benché **A1** appaia più stabile rispetto ad **A2** di 3.2 kcal/mol. Probabilmente in **A1** le interazioni repulsive tra il legante **Cl** ed i due gruppi **Me** sull'atomo di fosforo in *cis* rispetto ad esso (Figura 66), sono più piccole che in **A2**. In ciascuno dei due isomeri, in particolare, sono presenti due interazioni repulsive 1,4 tra **Cl** e i due gruppi **Me** sul fosforo in *cis* ad esso.



**Figura 66** Strutture calcolate per i complessi modello  $[(Me_2PO(bicicloepil)OPMe_2)PdCl]^+$  e  $[(Me_2PO(bicicloepil)OPMe_2)PdH]^+$ . Le distanze di legame sono in Angstrom e gli angoli in gradi (interazione agostica in rosso).

Sulla base delle energie relative calcolate per **A1**, **A2** ed **A3**, si può concludere che, a basse temperature,<sup>108</sup> **A3** non sia in equilibrio con le altre due strutture poichè ad energia troppo alta e quindi poco popolata. Dunque l'equilibrio per il complesso monocationico in esame, a temperature sotto 0°C, deve essere analogo a quello raffigurato nello Schema 72.



**Schema 72** Equilibrio ipotizzato per complessi monocationici derivati da **45a**

Quando poi **Cl** viene sostituito con **H**, la struttura **A3\_H** risulta sorprendentemente la più stabile delle tre (Figura 66). La differenza in energia tra **A1\_H** e **A2\_H** è inferiore rispetto a quella tra **A1** e **A2**. Un legante idruro infatti è più piccolo e crea interazioni repulsive inferiori rispetto la legante **Cl**, per cui la differenza di energia relativa tra le due strutture risulta più bassa. Soprattutto, la maggior stabilità di **A3\_H** è legata alla forte capacità di influenza *trans* da parte del legante idruro. La forte interazione *trans* da parte del legante idruro destabilizza sia il conformero **A1\_H** che **A2\_H** perché indebolisce significativamente il legame Pd-P in posizione *trans* ad esso (Figura 66). In ciascuna delle due strutture **A1\_H** e

<sup>108</sup> Studi NMR sui complessi monocationici di **B[3.2.0]DPO-Pd(II)** rivelano l'esistenza a basse temperature di due isomeri del complesso monomero (presente solo con un solvente coordinante come CH<sub>3</sub>CN), di cui uno nettamente maggioritario.

**A2\_H**, il legame Pd-P in *trans* rispetto al legante **H** è più lungo di 0.22 Å rispetto all'altro legame Pd-P. Nella struttura **A3\_H** il legante idruro invece è in *trans* rispetto al legame agostico e la sua distanza dal metallo è inferiore rispetto alle altre due strutture. Nonostante la elevata stabilità di **A3\_H**, non ci si può attendere che esso sia la specie più abbondante in soluzione poiché le specie **A1\_H** e **A2\_H**, essendo coordinativamente insature, dovrebbero avere energia di solvatazione maggiori. Comunque, contrariamente a quanto osservato nei complessi clorurati, è presumibile che la popolazione di **A3\_H** in soluzione, a causa della sua elevata stabilità, sia comparabile a quella degli altri due isomeri. Questo renderebbe la **A3\_H** potenzialmente osservabile in soluzione. A temperature più elevate (ad esempio a 60°C, ossia la temperatura a cui si effettua la reazione di cicloisomerizzazione) si potrebbe prevedere che il conformero **A3/A3\_H** giochi anche un ruolo in catalisi.

### ***7.3.5 Ruolo della flessibilità dello scheletro B[3.2.0]DPO nel processo di cicloisomerizzazione***

Sia l'analisi via NMR dei complessi **B[3.2.0]DPO-Pd(II)** che gli studi *DFT* hanno messo in luce la singolare flessibilità strutturale dei leganti sintetizzati, flessibilità sufficiente a rendere possibile la variazione di angolo di *bite* nei complessi di Pd(II) (paragrafo 7.3.5). Tale proprietà, unita all'osservazione riguardante la completa incapacità di promuovere la cicloisomerizzazione da parte di leganti analoghi ma con un *backbone* più

rigido (complessi **49** e leganti **50-52**, con angoli di *ca.* 90-100°), induce a riflettere sull'importanza della flessibilità strutturale dei leganti **B/3.2.0/DPO** nella cicloisomerizzazione di 1,6-dieni.

In generale, gli angoli di *bite* di un legante possono notevolmente influenzarne la loro attività catalitica in processi catalizzati da metalli di transizione. In particolare, Van Leuween e collaboratori, hanno osservato variazioni notevoli di velocità e selettività in reazioni di idroformilazione, idrocianazione, alchilazione allilica, e reazioni di *cross-coupling* in funzione dell'ampiezza di tali angoli.<sup>109</sup> Soprattutto poi, il gruppo di ricerca di DuBois ha evidenziato che l'angolo di *bite* del legante è in grado di controllare la "idricità" (affinità del metallo verso uno ione idruro) in complessi difosfine/Pd(II).<sup>110</sup> In particolare, per una serie di complessi [Pd(difosfine)<sub>2</sub>][BF<sub>4</sub>]<sub>2</sub> e [Pd(difosfine)<sub>2</sub>], si è stabilito che i complessi di

---

<sup>109</sup> a) P. W. N. M. Van Leuween, P. Dierkes, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, **1999**, *19*, 1519; b) P. W. N. M. Van Leuween, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 2741; c) C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leuween, P. J. N. H. Reek, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 895; d) M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leuween, K. Goubitz, J. Fraanje, *Organometallics*, **1995**, *14*, 3081.

<sup>110</sup> a) J. W. Raebiger, A. Miedaner, A. J. Curtis, A. M. Miller, O. P. Anderson, D. L. Dubois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5502; b) H. Guan, M. Imura, M. P. Magee, J. R. Norton, K. E. Janak, *Organometallics*, **2003**, *22*, 4084; c) D. E. Berning, B. C. Noll, D. L. Dubois, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11432; d) D. E. Berning, A. Miedaner, C. J. Curtis, B. C. Noll, M. C. Rakowski, D. L. Dubois, *Organometallics*, **2001**, *20*, 1832; e) C. J. Curtis, A. Miedaner, W. W. Ellis, D.L. Dubois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1918.

Pd(II) con angoli di *bite* piccoli assumono una geometria molto vicina alla quadrato planare, mentre larghi angoli di *bite* inducono una distorsione della geometria dalla quadrato planare alla tetraedrica. Tale distorsione geometrica comporta una stabilizzazione dell'orbitale *LUMO* (l'orbitale vuoto a più bassa energia) del complesso, che favorisce la coordinazione al Pd(II) da parte di uno ione idruro e dunque ne aumenta la "idricità". Di conseguenza, complessi difosfine/Pd(II) con larghi angoli di *bite* sono buoni accettori di idruro, e poveri donatori. Vice versa, complessi con più piccoli angoli di *bite* donano ioni idruro più facilmente. Ogni variazione nell'angolo di *bite* del legante può modificare la "idricità" della specie Pd(II)-idruro.

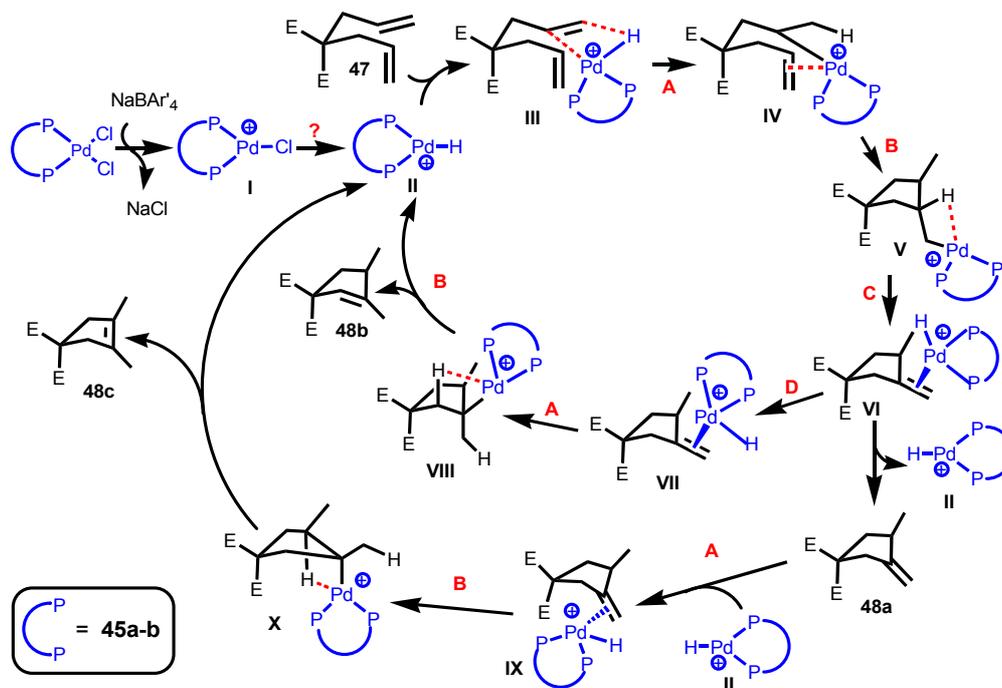
Benchè tali studi riguardino fosfine e non fosfoniti, tuttavia si può allargare il discorso anche coinvolgendo i leganti **B[3.2.0]DPO**. In effetti, sulla base dello studio fatto su tali leganti, è ragionevole ipotizzare l'esistenza, per i loro complessi monocationici dei Pd(II), di un equilibrio tra due conformeri che consentono l'esistenza di almeno due angoli di *bite* (Schema 72). Nella forma *exo* del *backbone* chirale (specie **II**), la specie Pd(II)-idruro è stabilizzata (angolo di *bite* maggiore), mentre il "*flip*" verso la forma *endo* facilita la donazione dello ione idruro. Considerando che la temperatura ottimale di reazione è 60°C (paragrafo 7.3.1), ci si può attendere che, nel corso della reazione, la popolazione del conformero *exo* del legante sia più alta, favorendo così l'incremento l'angolo di *bite* e stabilizzando la specie Pd(II)-idruro. Tale osservazione consentirebbe tra l'altro di giustificare il perché della minore efficienza del complesso monocationico derivato da **45b** rispetto a **45a**. Essendo infatti il complesso bromurato caratterizzato,

allo stato solido, da un angolo P-Pd-P leggermente inferiore rispetto a **45a** (paragrafo 7.2), consente probabilmente una minore stabilità della specie intermedia Pd(II)-idruro e dunque una minor reattività.

Per comprendere perché tali osservazioni possono spiegare il motivo della reattività dei leganti e dell'inattività degli analoghi non flessibili, è necessario a questo punto discutere sul meccanismo da noi ipotizzato per la cicloisomerizzazione di 1,6-dieni e simile alle precedenti proposte per reazioni analoghe e catalizzate da complessi tra leganti fenantrolinici e Pd(II) (Schema 73).<sup>111</sup>

---

<sup>111</sup> P. Kisanga, L. A. Goj, R. A. Widenhofer, *J. Org. Chem.*, **2001**, *6*, 635.



**Legenda:** **A:** idropalladazione; **B:** carbopalladazione intramolecolare; **C:** eliminazione di  $\beta$ -idruro; **D:** rotazione attorno allegame C-P.

**Schema 73** *Ipotesi di meccanismo per la cicloisomerizzazione di 1,6-dieni mediata dai complessi monocationici derivati da 45a-b*

Il ciclo catalitico dipende dalla generazione della specie  $[(B[3.2.0]DPO)PdH]^+$  (**II**) a partire da  $[(B[3.2.0]DPO)PdCl]^+$  (**I**), secondo un meccanismo ancora attualmente non noto. La idropalladazione dell'alchene **47** dovrebbe formare l'intermedio alchil-Pd-alchene **IV** passando per la specie **III**. La cinetica di reazione (paragrafo 7.3.2) evidenzia che, nel presente caso, tale *step* è lento e dipendente dalla

concentrazione del substrato. La carbopalladazione intramolecolare di **IV** conduce alla formazione di un complesso ciclopentilmetil-Pd (**V**) che, in seguito ad eliminazione di  $\beta$ -idruro, forma il complesso metilene-ciclopentano-Pd **VI**. Tale specie può poi condurre alla formazione del prodotto cinetico **48a** in seguito a perdita del Pd(II)-idruro **II**, oppure subire una seconda idropalladazione con formazione del complesso ciclopentilmetil-Pd **VIII** passando per l'intermedio **VII**. Quindi la eliminazione regioselettiva di  $\beta$ -idruro che coinvolge l'atomo di idrogeno secondario in **VIII** forma il prodotto **48b** con rigenerazione della specie cataliticamente attiva  $[(B/3.2.0/DPO)PdH]^+$  (**II**). E' interessante notare che in tale *step* la eliminazione di idruro non può avvenire sul carbonio in  $\beta$  più sostituito di **VIII**. La formazione dell'alchene ciclico **48c** si può razionalizzare tramite la ricoordinazione di **II** su **48a** (specie **IX**), seguita da idropalladazione *anti* di **48a** (formazione di **X**) e da eliminazione di  $\beta$ -idruro. Tale processo conduce contemporaneamente anche alla rigenerazione di **II**. Inoltre, la capacità di  $[(B/3.2.0/DPO)PdCl]^+[BAr'_4]^-$  di isomerizzare rapidamente **48a** a **48b** e **48c** (Tabella 16, caso 1)), costituisce una prova in favore di tale meccanismo. La formazione di **48b** attraverso questo processo indica che la specie Pd(II)-idruro non si dissocia dal doppio legame di **48a** prima della seconda idropalladazione (**VI**→**VII**→**VIII**). Infine, la lenta isomerizzazione di **48b** a **48c** (Tabella 16, caso 2) indica che **48b** è un peggiore legante per **II** rispetto a **48a**.

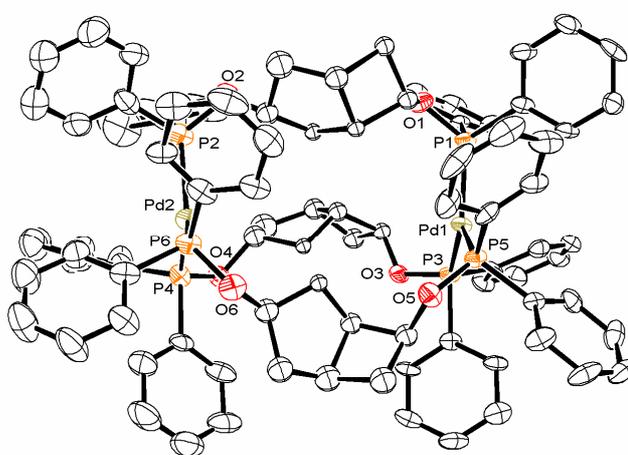
### ***7.3.6 Prova dell'esistenza della conformazione *exo* nel complesso 45a***

Nella precedente trattazione riguardante lo studio del meccanismo del processo di cicloisomerizzazione catalizzato dai complessi ***B/3.2.0/DPO-Pd(II)***, si è sottolineata l'importanza della flessibilità strutturale (equilibrio *endo-exo*) dell'anello bibeptanico al fine di ottenere un sistema catalitico efficace. L'esistenza, fino a questo momento solo ipotizzata, della più instabile conformazione a busta *exo* dello scheletro del biciclo[3.2.0]eptano, è stata rivelata dalla formazione di un complesso assolutamente senza precedenti. Si tratta di un complesso (**53**) preparato (in *dry-box*) per reazione di Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> con un eccesso di **40a** in DCM (circa 3 equiv. di ***B/3.2.0/DPO*** rispetto al Pd). Tale specie instabile (deve essere conservata e maneggiata in atmosfera inerte) è stata cristallizzata per lenta evaporazione di una soluzione del complesso in DCM/Et<sub>2</sub>O (1/3) e caratterizzata principalmente tramite diffrazione di raggi X (Figura 67).<sup>112</sup> Il complesso di Pd **53** è costituito da tre molecole di legante con lo *scaffold* biciclico in conformazione *exo* e con i gruppi funzionali fosfonitici in relazione geometrica *cis* e da due atomi di Pd nello stato di ossidazione zero. Ogni atomo di Pd(0) è coordinato da tre fosfori (uno per ogni legante) e adotta una geometria trigonale. Infatti i quattro atomi (Pd e i tre P) giacciono sullo stesso piano e gli angoli P-Pd-P sono prossimi a 120° [da 117.9(1) a 121.2(1)]. La media delle distanze Pd-P è uguale a 2.283Å mentre l'asse

---

<sup>112</sup> Gli spettri <sup>1</sup>H NMR e <sup>31</sup>P NMR del complesso risultano di difficile interpretazione.

ideale che congiunge i due atomi di Pd rappresenta per la molecola un asse di simmetria di ordine 3. Dunque la molecola nel cristallo adotta una simmetria puntuale  $C_3$ , pur cristallizzando nel gruppo spaziale P-1.



**Figura 67** Struttura ai raggi X del complesso dimerico di Pd(0) **53** ottenuto per reazione di  $Pd_2(dba)_3$  con un eccesso di **B[3.2.0]DPO**

Tale complesso costituisce il primo esempio noto fino a questo momento in cui il conformero *exo* del bicicloeptano è effettivamente osservabile e rende conto della capacità dei leganti difosfonitici studiati di assumere sia la conformazione *endo* che la *exo*. Inoltre il confronto tra tale struttura e quelle relative ai complessi di  $PdCl_2$  in Figura 62, mette in luce la elevata flessibilità di tali leganti, in grado di adottare la opportuna conformazione al fine di adattarsi alla geometria del complesso di cui fanno parte.

## **8. Conclusioni**

Protagoniste della tesi di Dottorato presentata, sono due famiglie di leganti chirali chelanti molto differenti tra loro per quel che riguarda natura e proprietà, ma accomunate da una qualità che in entrambi i casi ne influenza positivamente il comportamento, ossia la flessibilità strutturale.

La prima di esse comprende diammine chirali chiamate *DATs*, la cui peculiarità strutturale, legata alla presenza di pendagli oligotienilici sugli atomi di azoto, conferisce loro non solo un'elevata attività catalitica in termini di resa sia chimica che ottica, ma anche una notevole funzionalizzabilità e dunque un carattere modulare. L'effetto della modulazione strutturale dei leganti è stato testato nel processo di Sostituzione Nucleofila Allilica Asimmetrica catalizzata da palladio, in cui si è osservato che l'incremento di densità elettronica sui pendagli oligotienilici dei leganti determina un incremento sia nella resa che nello stereocontrollo della reazione. La agevole funzionalizzazione delle catene oligotiofeniche dei *DATs* ha inoltre consentito di supportare le diammine su un polimero solubile in alcuni solventi organici (*PEG*) e quindi di realizzare con ottimi risultati un sistema catalitico (in combinazione con Pd) da utilizzare in fase omogenea, ma recuperabile e riciclabile come un catalizzatore eterogeneo. Infine la estesa coniugazione  $\pi$  legata alla presenza dei pendagli eteroaromatici, ha permesso di utilizzare le diammine in ambiti generalmente poco usuali a leganti chirali, come in processi di "eterogenizzazione" di complessi di coordinazione via elettropolimerizzazione o la costruzione di dispositivi *OLEDs* (*Organic Light Emitting Diodes*). La versatilità delle diammine sintetizzate è stata poi

ulteriormente dimostrata dall'elevata efficienza dei complessi **DATs-Zn**, applicati come efficienti catalizzatori nel processo di idrosililazione-riduzione di composti carbonilici, e dei complessi **DATs-Cu** in grado di promuovere il processo di condensazione nitroaldolica su aldeidi con rese e stereocontrollo molto elevati anche abbassando il *loading* del catalizzatore fino a 0.1%.

La seconda famiglia di leganti presentata è costituita da difosfoniti (**B/3.2.0/DPO**) caratterizzati da uno scheletro chirale bicicloeptanico la cui elevata flessibilità strutturale rende i complessi tra tali leganti ed il Pd, efficaci catalizzatori del processo di cicloisomerizzazione regioselettiva di 1,6-dieni. Il ruolo centrale che lo *scaffold* biciclico del legante assume è rivelato dalla totale inattività, nello stesso processo, di leganti difosfonitici analoghi ma caratterizzati da scheletri lineari o comunque strutturalmente rigidi. Inoltre tale qualità strutturale dei **B/3.2.0/DPO** ha consentito di isolare un complesso di Pd che costituisce un esempio molto raro nell'ambito della chimica di coordinazione. Si tratta infatti di un complesso dimerico di Pd(0) contenente tre leganti bidentati i quali adottano la meno stabile tra le conformazioni del bicicloeptano (*exo*), al fine di adattarsi alla geometria del sistema.

## **9. Parte Sperimentale**

## **Generale (strumentazione, solventi e reattivi)**

Gli spettri  $^1\text{H}$ -NMR sono registrati con spettrometri Varian 200 (200 MHz), Varian 300 (300 MHz), JEOL ECX 400 (400 MHz), e Bruker AV 500 (500MHz). I *chemical shifts* sono riportati in ppm utilizzando come riferimento il tetrametilsilano (TMS) e come standard interno la risonanza del solvente deuterato { $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7.27 ppm;  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ :  $\delta$  5.32 ppm;  $[\text{D}_6]$  DMSO:  $\delta$  1.50 ppm}. I dati sono descritti come segue: *chemical shift*, molteplicità (s = singoletto, d = doppietto, t = tripletto, q = quartetto, br = picco allargato, m = multipletto), costante di accoppiamento ( $J$ ) espressa in Hz.

Gli spettri  $^{13}\text{C}$ -NMR sono registrati con spettrometri Varian 200 (50 MHz) e Varian 300 (75 MHz) con il completo disaccoppiamento del protone. I *chemical shifts* sono dati in ppm rispetto al tetrametilsilano (TMS) con la risonanza del solvente deuterato come riferimento ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  77.0 ppm).

Gli spettri  $^{31}\text{P}$ -NMR sono registrati con spettrometro Bruker AV 500 (202 MHz). I *chemical shifts* sono dati in ppm rispetto al tetrametilsilano (TMS) senza utilizzare un solvente deuterato.

Le purificazioni cromatografiche sono condotte utilizzando gel di silice (240-400 mesh).

La cromatografia liquida a elevate prestazioni (HPLC), utilizzata per la determinazione degli eccessi enantiomerici, è condotta con uno strumento HP 1090 dotato di un rivelatore UV a lunghezza d'onda variabile (lampada

al deuterio 190-600 nm) ed usando una colonna chirale Daicel Chiralcel™ OD, AD ed OJ (0.46 cm diametro interno x 25 cm lunghezza) (Daicel Inc.). Isopropanolo ed *n*-Hex per HPLC sono stati utilizzati come solventi di eluizione.

Il potere ottico rotatorio è determinato in una cella da 0.6 ml con un cammino ottico di 10 mm (linea Na<sub>D</sub>, 23°C).

Gli spettri GC e GC-MS sono registrati attraverso ionizzazione EI a 70eV mediante uno spettrometro quadrupolare HEWLETT PACKARD HP 6890 con rapporto di splittaggio pari a 1:85. Tale strumento è abbinato ad un gas-cromatografo 5890 serie 2 con colonna capillare HP-5MS (*cross-linked* 5% Ph,Me silicone) di 30 m di lunghezza, 0.25 mm di diametro e 25 µm di spessore del film. Essi sono riportati come *m/z* (intensità relativa). Per la gascromatografia chirale si è utilizzata una colonna chirale Megadex-5 (25 m). Gli spettri di massa a ionizzazione LC-ESI sono ottenuti con la tecnologia di spettrometria di massa a singolo quadrupolo MSD1100 dell'Agilent Technologies. Gli spettri MS (FAB) sono registrati mediante uno strumento Fisons Analytical (VG) Autospec (le masse ad alta risoluzione sono entro i 5 ppm rispetto ai valori teorici).

Gli spettri IR sono registrati con uno spettrofotometro NICOLET 205 FT-IR ed espressi in numeri d'onda (cm<sup>-1</sup>).

I punti di fusione sono determinati utilizzando uno strumento BUCHI 510 oppure mediante un apparato elettrotermico IA9000 *Digital Melting Point*. I punti di fusione non sono corretti.

Tutte le reazioni sono state condotte in atmosfera inerte di azoto in vetreria anidra, utilizzando tecniche inerti per l'introduzione di reagenti e solventi.

Gli esperimenti di diffrazione per le strutture cristallografiche di **3b**, **4b**, **8**, **9a**, **9b**, **11**, **17**, **18** e **38** sono stati effettuati su un diffrattometro Bruker AXS SMART 2000 CCD con un monocromatore a grafite (radiazione monocromatica Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). I dati di intensità vengono misurati con una sfera di diffrazione completa utilizzando una scansione dell'angolo  $\omega$  con passi di  $0.3^\circ$ . La distanza tra cristallo e rivelatore è di 5 cm. Il *software* impiegato per raccogliere i riflessi, indicizzare gli stessi e determinare i parametri è SMART<sup>ia</sup>. I riflessi raccolti sono processati per l'integrazione dal *software* SAINT<sup>1a</sup> e la correzione per assorbimento effettuata attraverso il *software* SADABS.<sup>1b</sup> Le strutture sono risolte con metodi diretti (SIR 97) e successivamente con sintesi di Fourier, e rifinite con calcoli *full-matrix least-squares* con F<sup>2</sup> (SHELXTL) attribuendo i parametri anisotropi termici agli atomi esclusi gli idrogeni. Gli atomi di idrogeno aromatici vengono sistemati in posizioni calcolate e definite con geometrie idealizzate [C(*sp*<sup>2</sup>)-H =  $0.93 \text{ \AA}$ ] mentre gli altri atomi di idrogeno vengono collocati nella mappa di Fourier e definiti isotropicamente.

Gli esperimenti di diffrazione per le strutture cristallografiche di **7** e **10** sono stati effettuati su un diffrattometro Bruker AXS SMART 2000 CCD tranne il *software* impiegato per raccogliere e indicizzare i riflessi e per determinare i parametri reticolari (Bruker APEX II). Gli esperimenti di diffrazione per le strutture cristallografiche di **45a**, **45b** e **53** sono effettuati su un diffrattometro Bruker SMART 6000 CCD, rifiniti e processati mediante SHELLXL-97 con un monocromatore a grafite (radiazione monocromatica Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$  Å).

Per i calcoli *DFT* (*Density Functional Theory*) a livello B3LYP sono stati effettuati utilizzando *ECPs* (*effective core potentials*) di Hay and Wadt basati su un sistema *double- $\zeta$  valance* (LanL2DZ) per Pd, Cl, and P,<sup>113</sup> mentre su un sistema 6-31G per C, H, ed O.<sup>114</sup> Le funzioni di polarizzazione sono aggiunte nel caso di C ( $\zeta_d = 0.6$ ), O ( $\zeta_d = 1.154$ ), Cl ( $\zeta_d = 0.514$ ), P ( $\zeta_d = 0.34$ ) ed anche nel caso di H ( $\zeta_p = 1.1$ ) direttamente legato al centro metallico nel complesso metallo-idruro. Tutti i calcoli sono stati effettuati mediante il *software* Gaussian 03.<sup>115</sup>

---

<sup>113</sup> a) W. R. Wadt, P. J. Hay, *J. Chem. Phys.*, **1985**, *82*, 284; b) W. R. Wadt, P. J. Hay, *J. Chem. Phys.*, **1985**, *82*, 299.

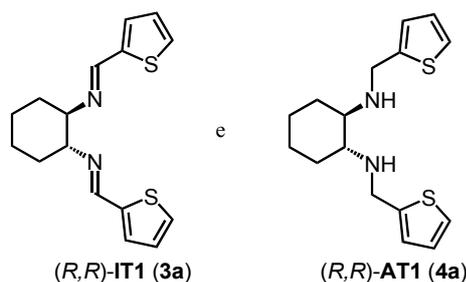
<sup>114</sup> P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta*, **1973**, *28*, 213.

<sup>115</sup> *Gaussian 03*, revision B05; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 2003.

I solventi anidri sono stati acquistati in confezioni Sureseal® della Fluka e prelevati con tecnica a doppio ago oppure anidrificati e distillati sotto atmosfera inerte mediante procedure standard e conservati sotto atmosfera di azoto.

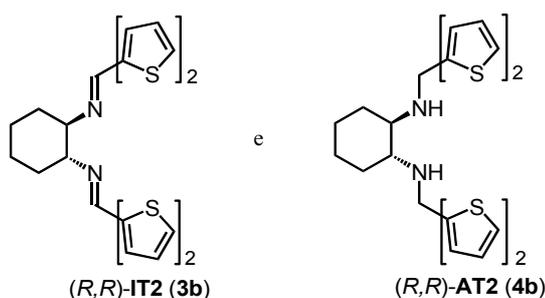
Tutte le reazioni sono state condotte in atmosfera modificata sotto flusso di azoto e le reazioni di catalisi asimmetrica.

## Sintesi e caratterizzazione dei prodotti presentati nel Capitolo 3 (“Leganti DATs”)



In un pallone da 50 mL a due colli fiammato sotto atmosfera di azoto, 2 mmol (228 mg) di (1*R*,2*R*)-cicloesandiammina **1** vengono disciolte in 15 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro ed alla soluzione si aggiungono 4 mmol (367 μL) di 2-tienilcarbossaldeide **2a** (prodotto commerciale utilizzato previa purificazione mediante distillazione) ed infine 10 mmol (1.2 g) di MgSO<sub>4</sub>. La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 32 h, quindi filtrata su celite e, dopo rimozione sotto vuoto del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, il filtrato viene lavato con *n*-esano, fornendo la diimmina (*R,R*)-**3a** recuperata come solido bianco mediante filtrazione (500 mg). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.44-1.50 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 6H), 3.30-3.33 (m, 2H), 6.96 (dd, *J* = 3.6, 4.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.27 (s, 2H). La diimmina intermedia (250 mg, 0.83 mmol) viene disciolta in 7 mL di MeOH, ed alla soluzione si aggiungono lentamente 150 mg (4 mmol) di NaBH<sub>4</sub>. Si lascia agitare per 1 h a temperatura ambiente, quindi si spegne la reazione mediante 10 mL di H<sub>2</sub>O, si elimina il MeOH mediante

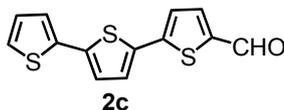
evaporazione sotto vuoto e le fasi acquose vengono estratte con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4 mL). Una volta seccate le fasi organiche riunite su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le specie volatili vengono rimosse sotto vuoto fornendo il prodotto (*R,R*)-**4a** grezzo che successivamente viene purificato mediante lavaggio in cicloesano (10 mL). Solido giallo-bianco, resa 88% (su due passaggi). P.f. 48°C. EI-MS (*m/e*) 306 [M<sup>•+</sup>]. λ<sub>ass</sub>: (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 240 nm. ε (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 12000 cm<sup>-1</sup>mol<sup>-1</sup>. λ<sub>em</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 362 nm. [α]<sub>D</sub> = -43.4 (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>). IR (*nujol*, cm<sup>-1</sup>) 3298, 3103, 3068, 1448, 1362, 1334, 1110, 852, 754, 696. <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0.72-0.81 (m, 2H), 0.96-0.98 (m, 2H), 1.43-1.47 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.08-2.10 (m, 2H), 3.67 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 6.73 (dd, *J* = 3.6, 5.2 Hz, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 1.2, 4.8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 25.0, 31.4, 45.7, 60.6, 124.1, 124.6, 126.5, 146.1. Anal. elem. calcolata per (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 306.12): C, 62.70; H, 7.24; N, 9.14; trovata: C, 62.65; H, 7.18; N, 9.12.



In un pallone da 50 mL a due colli fiammato sotto atmosfera di azoto, 1.3 mmol (148 mg) di (*1R,2R*)-cicloesandiammina **1** vengono disciolte in 7 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro ed alla soluzione si aggiungono 2.6 mmol (504 mg) di

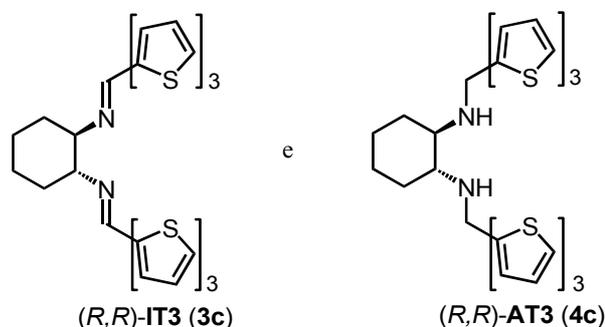
2,2'-ditienil-5-carbossaldeide **2b** (prodotto commerciale) ed infine 7.5 mmol (900 mg) di MgSO<sub>4</sub>. La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione per a temperatura ambiente 48 h, quindi filtrata su celite e, dopo rimozione sotto vuoto del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, il filtrato viene lavato con *n*-esano, fornendo la diimmina (*R,R*)-**3b** recuperata come polvere bianca mediante filtrazione (605 mg). <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.20-1.28 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.80 (br s, 4H), 3.22-3.28 (m, 2H), 6.49 (dd, *J* = 3.6, 5.2 Hz, 2H), 6.58-6.60 (m, 4H), 6.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J* = 0.8, 3.6 Hz, 2H), 8.00 (s, 2H). La diimmina intermedia (605 mg, 1.3 mmol) viene disciolta in 5 mL di MeOH, ed alla soluzione si aggiungono lentamente 247 mg (6.5 mmol) di NaBH<sub>4</sub>. Si lascia agitare per 1 h a temperatura ambiente, quindi si spegne la reazione mediante 10 mL di H<sub>2</sub>O, si elimina il MeOH mediante evaporazione sotto vuoto e le fasi acquose vengono estratte con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). Una volta seccate le fasi organiche riunite su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le specie volatili vengono rimosse sotto vuoto fornendo il prodotto (*R,R*)-**4b** grezzo che successivamente viene purificato mediante lavaggio in cicloesano (10 mL). Solido rosa pallido, resa 50% (su due passaggi). Altro prodotto puro (35 mg) può essere ottenuto mediante *flash* cromatografia su silice del residuo del lavaggio dopo evaporazione dei volatili sotto vuoto (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1  $\rightarrow$  98/2). P.f. 78°C. EI-MS (*m/e*) 470 [M<sup>•+</sup>].  $\lambda_{\text{ass}}$ : (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 310 nm.  $\epsilon$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 25900 cm<sup>-1</sup>mol<sup>-1</sup>,  $\lambda_{\text{em}}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 380 nm.  $[\alpha]_{\text{D}}$  = -10.2 (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>). IR (*nujol*, cm<sup>-1</sup>) 3291, 2924, 2853, 1459, 1377, 1167, 834, 797, 691. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.03-1.08 (m, 2H), 1.21-1.26 (m, 2H), 1.71-1.75 (m, 2H), 2.13-2.17 (m, 2H), 2.31-2.33 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 14.0

Hz, 2H), 4.08 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 6.95 (dd,  $J = 3.6, 5.2$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 7.09 (dd,  $J = 0.8, 3.2$  Hz, 2H), 7.15 (dd,  $J = 1.2, 5.2$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  24.9, 31.5, 45.7, 60.4, 123.1, 123.3, 123.8, 124.9, 127.7, 136.1, 137.9, 144.6. Anal. elem. calcolata per ( $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{S}_4$ : 470.10): C, 61.24; H, 5.57; N, 5.95; trovata: C, 61.20; H, 5.53; N, 5.92.



Ad una soluzione di 55 mg (0.078 mmol) di  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  in 18 mL di DME (dimetossietano), si aggiungono 238  $\mu\text{L}$  (2.6 mmol) di 5-bromotiofene-2-carbossialdeide (**5**, prodotto commerciale), e la miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione per 5 min. Quindi si aggiungono 7 mL di etanolo, seguiti da 760 mg (3.4 mmol) di 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-2,2'-bitiofene (**6**, prodotto commerciale) e 6 mL di  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2M). La soluzione viene lasciata a riflusso per 24 h. Per lo spegnimento, si aggiungono 15 mL di acqua, poi DME ed etanolo vengono rimossi ed il prodotto estratto con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). L'evaporazione del solvente conduce al prodotto **2c** grezzo e successivamente purificato tramite *flash* cromatografia su silice (Cicloesano/ $\text{Et}_2\text{O}$  95/5). Polvere gialla, resa 55%. P.f. 133-135°C. MS ( $m/e$ ) 69 (16), 127 (8), 203 (32), 248 (15), 276 (100).  $\lambda_{\text{ass}}$ : ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 395 nm. IR (*nujol*,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1651, 1451, 1375.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.07 (dd,  $J = 3.6, 7.2$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 3.9$  Hz,

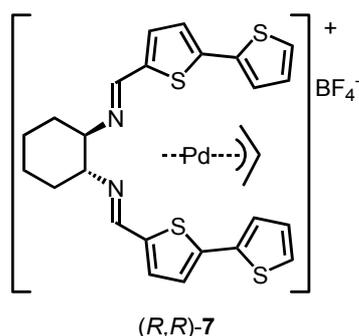
1H), 7.22-7.29 (m, 4H), 7.69 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 9.87 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  124.0, 124.5, 124.6, 125.4, 126.9, 128.0, 134.4, 136.9, 137.3, 139.1, 141.6, 146.8, 182.4. Anal. elem. calcolata per (C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>SO<sub>3</sub>: 275.97): C, 56.49; H, 2.92; trovata: C, 56.45; H, 2.89.



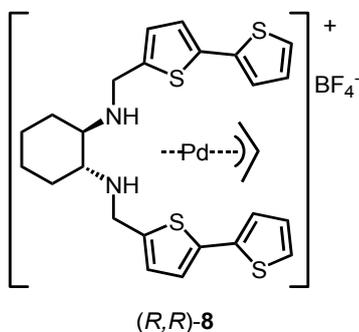
In un pallone da 50 mL a due colli fiammato sotto atmosfera di azoto, 0.19 mmol (22 mg) di (1*R*,2*R*)-cicloesandiammina **1** vengono disciolte in 3 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro ed alla soluzione si aggiungono 0.38 mmol (107 mg) di (2,2';5',2'')-tertiofene-5-carbossialdeide **2c** ed infine 0.95 mmol (114 mg) di MgSO<sub>4</sub>. La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 32 h, quindi filtrata su celite e la rimozione sotto vuoto del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fornisce la diimmmina (*R,R*)-**3c** recuperata come solido giallo (61 mg), purezza > 95% determinata via  $^1\text{H}$  NMR).  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.43 (br s, 4H), 1.85 (br s, 4H), 3.37 (br s, 2H), 7.01-7.23 (m, 14H), 8.21 (s, 2H). Ad una soluzione della diimmmina intermedia (67 mg, 0.1 mmol) in THF anidro (3 mL), sotto atmosfera di azoto, si aggiungono 96  $\mu\text{L}$  di una soluzione anidra di HCl in Et<sub>2</sub>O (2 M, 0.19 mmol) e alla miscela raffreddata

a 0°C, si aggiunge NaBH<sub>3</sub>CN (19 mg, 0.3 mmol). Il bagno di ghiaccio viene quindi rimosso e la soluzione lasciata sotto agitazione per 16h a temperatura ambiente. Per lo spegnimento si aggiunge acqua (5 mL), e successivamente le specie volatili vengono rimosse sotto vuoto. Si estraggono quindi le fasi acquose con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). Infine le fasi organiche riunite vengono seccate su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e seccate sotto vuoto. Il grezzo di reazione è purificato mediante *flash* cromatografia (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99.5/0.5 → 98/2) seguita da lavaggio con *n*-pentano. Solido giallo, resa 77% (su due passaggi). P.f. 85°C. EI-MS (*m/e*) 271 (100), 375 (41), 634 (30) [M<sup>+</sup>]. λ<sub>ass</sub>: (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 390 nm. λ<sub>em</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 440 nm. ε (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 48000 cm<sup>-1</sup>mol<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub> = +69.2 (*c* 0.39, CHCl<sub>3</sub>). IR (*nujol*, cm<sup>-1</sup>) 3295, 2931, 2853, 1459, 1385, 1159, 834, 791, 694. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.03-1.08 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.72-1.74 (br s, 2H), 2.15 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.31-2.33 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 6.98-7.02 (m, 8H), 7.12 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 24.9, 31.5, 45.7, 60.5, 123.1, 123.5, 123.8, 124.3, 124.3, 125.0, 127.8, 135.7, 135.8, 136.6, 137.2, 144.8. Anal. elem. calcolata per (C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>S<sub>6</sub>: 634.07): C, 60.53; H, 4.76; N, 4.41; trovata: C, 60.49; H, 4.67; N, 4.41.

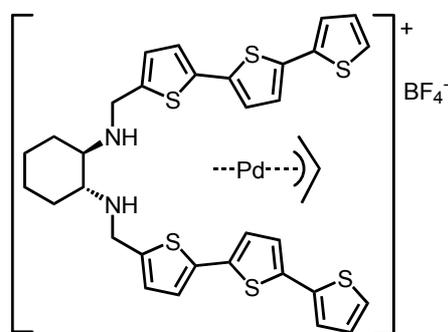
## Sintesi e caratterizzazione dei prodotti presentati nel Capitolo 4 (“Leganti DATs e Pd”)



In un recipiente *Schlenk*, fiammato sotto azoto, 40 mg (0.086 mmol) di diimina (*R,R*)-**3b** vengono disciolti in 4 mL di una miscela THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6/1) ed alla soluzione si aggiungono 15.7 mg (0.043 mmol) di [Pd(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> e si lascia agitare la miscela di reazione per 3h a temperatura ambiente. Dopo l’aggiunzione al buio di AgBF<sub>4</sub> (16.7 mg, 0.086 mmol), si lascia sotto agitazione e per 12h. Quindi,, dopo eliminazione di AgCl per filtrazione e dei solventi per evaporazione, il prodotto grezzo ottenuto viene lavato con Et<sub>2</sub>O (5 mL), filtrato e seccato sotto alto vuoto. Il complesso (*R,R*)-**7** viene così ottenuto come solido giallo-arancio, resa 80%. Il solido fonde decomponendosi. I cristalli singoli sottoposti a diffrazione di raggi X sono stati ottenuti mediante diffusione lenta di *n*-esano in una soluzione del complesso in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

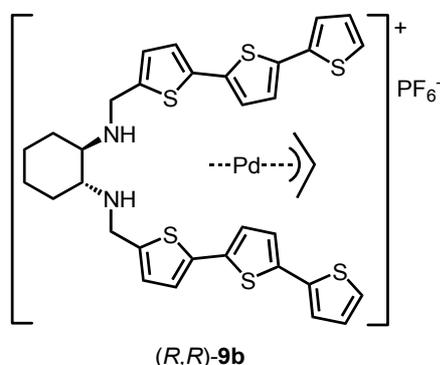


In un recipiente *Schlenk*, fiammato sotto azoto, 41.5 mg (0.088 mmol) di diammina (*R,R*)-**4b** vengono disciolti in 4 mL di una miscela THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6/1) ed alla soluzione si aggiungono 16 mg (0.044 mmol) di [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> e si lascia agitare la miscela di reazione per 3h a temperatura ambiente. Dopo l'aggiunta al buio di AgBF<sub>4</sub> (17 mg, 0.088 mmol), si lascia sotto agitazione per 12h. Quindi, dopo eliminazione di AgCl per filtrazione e dei solventi per evaporazione, il prodotto grezzo ottenuto viene lavato con Et<sub>2</sub>O (4 mL), filtrato e seccato sotto alto vuoto. Il complesso (*R,R*)-**8** viene così ottenuto come solido bianco-grigio, resa 75%. Il solido fonde decomponendosi. I cristalli singoli sottoposti a diffrazione di raggi X sono stati ottenuti mediante diffusione lenta di *n*-esano in una soluzione del complesso in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.  $\lambda_{\text{ass}}$ : (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 244, 316, 378 nm. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3248, 3103, 2932, 2859, 1618, 1450, 1083, 834, 800, 699. Lo spettro <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz, ta) è flussionale.

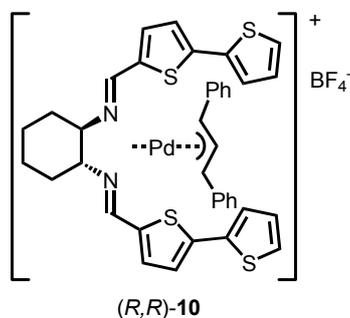


(*R,R*)-**9a**

In un recipiente *Schlenk*, fiammato sotto azoto, 30 mg (0.047 mmol) di diammina (*R,R*)-**4c** vengono disciolti in 4 mL di una miscela THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6/1) ed alla soluzione si aggiungono 8.7 mg (0.024 mmol) di [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> e si lascia agitare la miscela di reazione per 3h a temperatura ambiente. Dopo l'aggiunzione al buio di AgBF<sub>4</sub> (9.1 mg, 0.047 mmol), si lascia sotto agitazione per 12h. Quindi, dopo eliminazione di AgCl per filtrazione e dei solventi per evaporazione, il prodotto grezzo ottenuto viene lavato con Et<sub>2</sub>O (5 mL), filtrato e seccato sotto alto vuoto. Il complesso (*R,R*)-**9a** viene così ottenuto come solido bianco-grigio, resa 83%. Il solido fonde decomponendosi. I cristalli singoli ottenuti mediante diffusione lenta di *n*-esano in una soluzione del complesso in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sono risultati di non buona qualità.

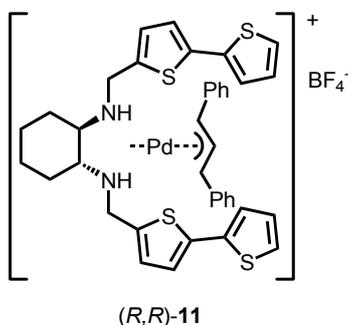


In un recipiente *Schlenk*, fiammato sotto azoto, 21.3 mg (0.034 mmol) di diammina (*R,R*)-**4c** vengono disciolti in 2 mL di una miscela THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9/1) ed alla soluzione si aggiungono 6.2 mg (0.017 mmol) di [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> e si lascia agitare la miscela di reazione a temperatura ambiente. Dopo 1h inizia a precipitare un solido giallo, che dopo 3h viene isolato tramite filtrazione. 12 mg (0.015 mmol) di questo solido vengono nuovamente disciolti in 1 mL di THF anidro. Dopo l'aggiunta di NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (2.5 mg, 0.015 mmol), si osserva la formazione di un precipitato bianco (NH<sub>4</sub>Cl) rimosso per filtrazione dalla soluzione che successivamente viene evaporata fornendo un solido poi lavato con Et<sub>2</sub>O (3 mL), filtrato e seccato sotto alto vuoto. Il complesso (*R,R*)-**9b** viene così ottenuto come solido giallo, (resa 55%). I cristalli singoli sottoposti a diffrazione di raggi X sono stati ottenuti mediante diffusione lenta di *n*-esano in una soluzione del complesso in THF.



In un recipiente *Schlenk*, fiammato sotto azoto, 40 mg (0.086 mmol) di diammina (*R,R*)-**3b** vengono disciolti in 4 mL di una miscela THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6/1) ed alla soluzione si aggiungono 28.8 mg (0.043 mmol) [Pd( $\eta^3$ -1,3-Ph<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub><sup>116</sup> e si lascia agitare la miscela di reazione per 8h a temperatura ambiente. Dopo l'aggiunta al buio di AgBF<sub>4</sub> (16.7 mg, 0.086 mmol), si lascia sotto agitazione per 12h. Quindi, dopo eliminazione di AgCl per filtrazione e dei solventi per evaporazione, il prodotto grezzo ottenuto viene lavato con Et<sub>2</sub>O (5 mL), filtrato e seccato sotto alto vuoto. Il complesso (*R,R*)-**10** viene così ottenuto come solido giallo-arancio, resa 75%. Il solido fonde decomponendosi. I cristalli singoli sottoposti a diffrazione di raggi X sono stati ottenuti mediante diffusione lenta di *n*-esano in una soluzione del complesso in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

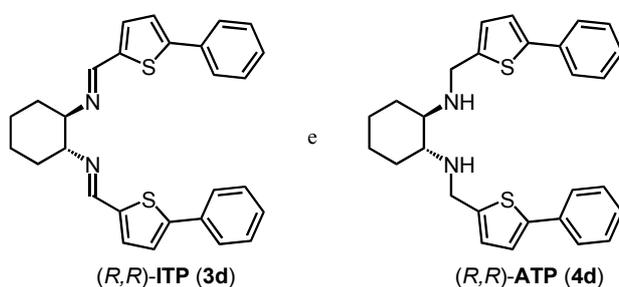
<sup>116</sup> (a) M. Sakakibara, Y. Takahashi, S. Sakai, Y. Ishii, *Chem. Comm.*, **1969**, 396; (b) T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6301.



In un recipiente *Schlenk*, fiammato sotto azoto, 22 mg (0.044 mmol) di diammina (*R,R*)-**4b** vengono disciolti in 3.5 mL di una miscela THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6/1) ed alla soluzione si aggiungono 15 mg (0.022 mmol) [Pd( $\eta^3$ -1,3-Ph<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub><sup>112</sup> e si lascia agitare la miscela di reazione per 8h a temperatura ambiente. Dopo l'aggiunta al buio di AgBF<sub>4</sub> (9.1 mg, 0.044 mmol), si lascia sotto agitazione per 12h. Quindi, dopo eliminazione di AgCl per filtrazione e dei solventi per evaporazione, il prodotto grezzo ottenuto viene lavato con Et<sub>2</sub>O (3 mL), filtrato e seccato sotto alto vuoto. Il complesso (*R,R*)-**11** viene così ottenuto come solido giallo-arancio, resa 95%. Il solido fonde decomponendosi. I cristalli singoli sottoposti a diffrazione di raggi X sono stati ottenuti mediante diffusione lenta di *n*-esano in una soluzione del complesso in acetone.

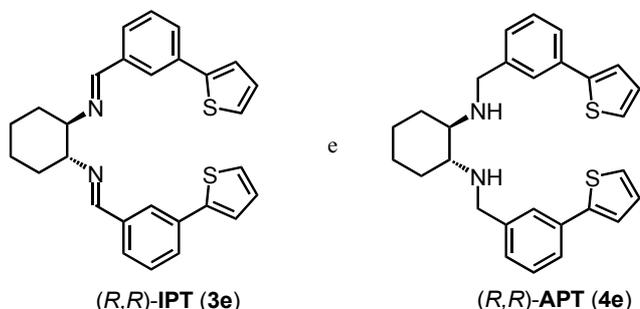
IR (*nujol*, cm<sup>-1</sup>) 3230, 2935, 2720, 1600, 1460, 1385, 1065, 804, 725. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 600 MHz)  $\delta$  0.80-1.02 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 4H), 3.22-3.33 (br, 1H), 3.40-3.45 (br, 1H), 3.75-3.80 (br, 2H), 4.08-4.12 (br, 2H), 4.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.64-6.71 (m, 1H), 6.90 (pt, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.01-7.09 (br, 5H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 6H), 7.85 (d, *J* = 5.1 Hz, 5H). <sup>13</sup>C

NMR (CD<sub>3</sub>CN, 150 MHz)  $\delta$  24.6, 31.4, 45.2, 61.4, 73.2, 81.4, 107.7, 123.9, 124.4, 125.4, 125.8, 128.2, 128.4, 128.6, 129.4, 129.8, 130.2, 136.8, 137.1, 143.0.  $\lambda_{\text{abs}}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 255, 316, 377 nm.



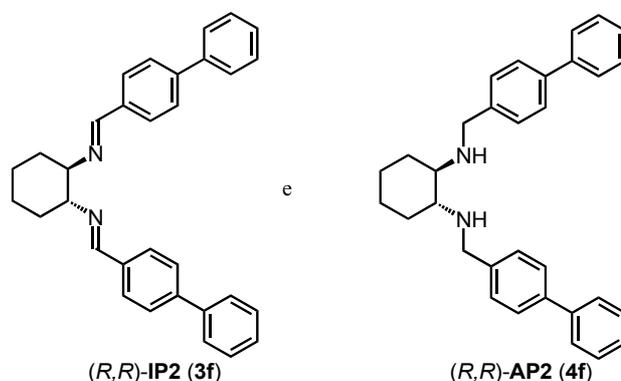
In un pallone da 50 mL a due colli fiammato sotto atmosfera di azoto, 0.18 mmol (21 mg) di (1*R*,2*R*)-cicloesandiammina **1** vengono disciolte in 4 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro ed alla soluzione si aggiungono 0.36 mmol (68 mg) di 2-(5-fenil)-tienilcarbossaldeide **2d** (prodotto commerciale) ed infine 0.9 mmol (108 mg) di MgSO<sub>4</sub>. La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione per 32 h, quindi filtrata su celite e, dopo rimozione sotto vuoto del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, si ottiene la diimmmina intermedia **3d** come polvere rosa pallido (resa 98%). F.p. 147-149°C.  $\lambda_{\text{ass}}$ : (CH<sub>3</sub>CN) 230, 335 nm.  $[\alpha]_{\text{D}} = -1045$  (*c* 0.47, CHCl<sub>3</sub>). IR (*nujol*, cm<sup>-1</sup>) 2926, 2853, 1627, 1461, 1375, 745, 685. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  1.66 (br s, 4H), 1.86 (br s, 4H), 3.25-3.39 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.27-7.37 (m, 6H), 7.60 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 4H), 8.26 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>Cl, 50 MHz)  $\delta$  23.8, 32.2, 72.8, 122.5, 127.4, 128.2, 130.6, 133.3, 140.7, 153.8. Anal. elem. calcolata per

(C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 454.15): C, 73.97; H, 5.76; N, 6.16; trovata: C, 73.90; H, 5.71; N, 6.14. La diimmina intermedia (50 mg, 0.11 mmol) viene disciolta in 5 mL di MeOH, ed alla soluzione si aggiungono lentamente 21 mg (0.55 mmol) di NaBH<sub>4</sub>. Si lascia agitare per 16 h a temperatura ambiente, quindi si spegne la reazione mediante 8 mL di H<sub>2</sub>O, si elimina il MeOH mediante evaporazione sotto vuoto e le fasi acquose vengono estratte con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). Una volta seccate le fasi organiche riunite su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le specie volatili vengono rimosse sotto vuoto fornendo il prodotto (*R,R*)-**4d** grezzo che successivamente viene purificato mediante cromatografia *flash* (98/2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Solido giallo, resa 40%. P.f. 52-55°C.  $\lambda_{\text{ass}}$ : (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH) 235, 333 nm.  $[\alpha]_{\text{D}} = +9.3$  (*c* 0.68, CHCl<sub>3</sub>). IR (*nujol*, cm<sup>-1</sup>) 3291, 2966, 2919, 2840, 2720, 2661, 1454, 1375, 1176, 950, 758, 685. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1.15 (br s, 2H), 1.30 (dd, *J* = 10.5, 12.0 Hz, 2H), 1.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.23-2.29 (m, 2H), 2.32 (br s, 2H), 2.41 (dd, *J* = 3.6, 5.1 Hz, 2H), 3.94 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.29 (dd, *J* = 2.1, 7.2 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  24.9, 31.4, 45.7, 60.4, 122.5, 125.5, 125.6, 127.1, 128.8, 134.6, 143.1, 144.4. Anal. elem. calcolata per (C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 458.68): C, 73.32; H, 6.59; N, 6.11; trovata: C, 73.29; H, 6.54; N, 6.08.



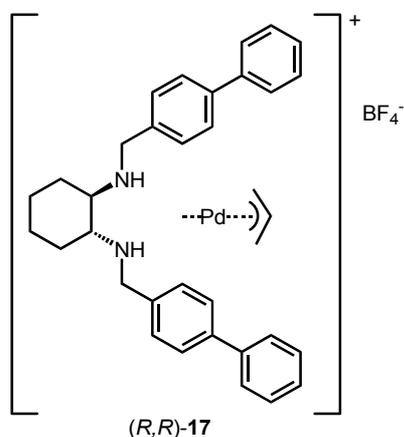
In un pallone da 50 mL a due colli fiammato sotto atmosfera di azoto, 0.7 mmol (80 mg) di (1*R*,2*R*)-cicloesandiammina **1** vengono disciolte in 4 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro ed alla soluzione si aggiungono 1.4 mmol (264 mg) di 1-(3-tien-2'-il)-fenilcarbossaldeide **2e** (prodotto commerciale) ed infine 3.5 mmol (420 mg) di MgSO<sub>4</sub>. La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione per 32 h, quindi filtrata su celite e, dopo rimozione sotto vuoto del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, il filtrato viene lavato con *n*-esano, fornendo la diimmmina (R,R)-**3e** recuperata come solido giallo (resa 78%). P.f. 175-177°C. λ<sub>ass</sub>: (MeOH/CH<sub>3</sub>CN) 238, 322 nm. [α]<sub>D</sub> = -454 (*c* 0.55, CHCl<sub>3</sub>). IR (*nujol*, cm<sup>-1</sup>) 3032, 2926, 2846, 1640, 1600, 1560, 1467, 1368, 811, 691. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.54 (br s, 2H), 1.91 (br s, 4H), 3.45-3.47 (m, 2H), 7.07-7.10 (m, 4 H), 7.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 1.5, 4.5 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 6.8 Hz, 4H), 8.23 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 24.4, 32.9, 73.8, 123.5, 125.3, 125.7, 128.0, 128.4, 135.2, 136.0, 143.6, 160.4. Anal. elem. calcolata per (C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 454.15): C, 73.97; H, 5.76; N, 6.16; trovata: C, 73.99; H, 5.73; N, 6.13. La diimmmina intermedia (118 mg, 0.26 mmol) viene disciolta in 5 mL di MeOH, ed alla soluzione si aggiungono lentamente 49 mg (1.30 mmol) di NaBH<sub>4</sub>. Si lascia

agitare per 16 h a temperatura ambiente, quindi si spegne la reazione mediante 8 mL di H<sub>2</sub>O, si elimina il MeOH mediante evaporazione sotto vuoto e le fasi acquose vengono estratte con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). Una volta seccate le fasi organiche riunite su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le specie volatili vengono rimosse sotto vuoto fornendo il prodotto (*R,R*)-**4e** grezzo che successivamente viene purificato mediante cromatografia *flash* (98/2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Solido giallo, resa 50%.  $\lambda_{\text{ass}}$ : (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 287 nm.  $[\alpha]_{\text{D}} = +39.8$  (*c* 0.53, CHCl<sub>3</sub>). IR (*nujol*, cm<sup>-1</sup>) 3178, 2959, 2933, 2853, 2720, 1653, 1554, 1454, 1367, 1302, 725, 685. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1.07-1.10 (m, 2H), 1.22-1.25 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 2.17-2.21 (m, 2H), 2.29-2.33 (m, 2H), 3.69 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.94 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 4H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  24.9, 31.4, 50.4, 60.7, 122.8, 124.4, 125.8, 127.9, 128.5, 132.9, 140.3, 144.3. Anal. elem. calcolata per (C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 458.68): C, 73.32; H, 6.59; N, 6.11; trovata: C, 73.39; H, 6.55; N, 6.10.

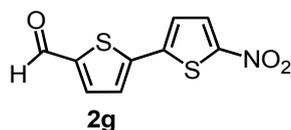


In un pallone da 50 mL a due colli fiammato sotto atmosfera di azoto, 0.78 mmol (89 mg) di (1*R*,2*R*)-cicloesandiammina **1** vengono disciolte in 3 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro ed alla soluzione si aggiungono 1.56 mmol (284 mg) di 1-(4-fenil)-benzaldeide **2e** (prodotto commerciale) ed infine 3.9 mmol (468 mg) di MgSO<sub>4</sub>. La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione per 32 h, quindi filtrata su celite e, dopo rimozione sotto vuoto del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, il filtrato viene cristallizzato da *n*-esano, fornendo la diimmmina (*R,R*)-**3f** recuperata come solido bianco (resa 65%). P.f. 146-148°C. EI-MS (*m/e*) 442 [M<sup>•+</sup>]. λ<sub>ass</sub>: (MeOH/CH<sub>3</sub>CN) 285 nm. [α]<sub>D</sub> = -145 (*c* 0.54, CHCl<sub>3</sub>). IR (*nujol*, cm<sup>-1</sup>) 2959, 2952, 2853, 1640, 1461, 1375, 765. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.38 (br s, 2H); 1.53 (br s, 2H); 1.88 (br s, 4H); 3.46 (br s, 2H), 7.33-7.46 (m, 6H), 7.53-7.57 (m, 8H), 7.63-7.71 (m, 4H), 8.27 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 24.5, 33.0, 73.9, 127.1, 127.2, 127.6, 128.4, 128.8, 135.3, 143.0, 160.6. Anal. elem. calcolata per (C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>: 442.24): C, 86.84; H, 6.83; N, 6.33; trovata: C, 86.74; H, 6.77; N, 6.31. La diimmmina intermedia (81 mg, 0.18 mmol) viene disciolta in 5 mL di MeOH, ed alla soluzione si aggiungono lentamente 34 mg (0.90 mmol) di NaBH<sub>4</sub>. Si lascia

agitare per 16 h a temperatura ambiente, quindi si spegne la reazione mediante 8 mL di H<sub>2</sub>O, si elimina il MeOH mediante evaporazione sotto vuoto e le fasi acquose vengono estratte con AcOEt (3 x 5 mL). Una volta seccate le fasi organiche riunite su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le specie volatili vengono rimosse sotto vuoto fornendo il prodotto (*R,R*)-**4f** come solido bianco, resa 93%. F.p. 97-99°C.  $\lambda_{\text{ass}}$ : (MeOH/CH<sub>3</sub>CN) 288 nm.  $[\alpha]_{\text{D}} = -28.0$  (*c* 0.57, CHCl<sub>3</sub>). IR (*nujol*, cm<sup>-1</sup>) 3178, 2926, 2846, 1461, 1375, 1156, 834, 758, 691. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1.25-1.29 (m, 4H), 1.78 (br s, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 2.45 (br s, 2H), 3.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.35-7.46 (m, 10H), 7.54-7.60 (m, 8H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  25.0, 31.5, 50.4, 60.8, 127.0, 127.1, 128.4, 128.7, 139.6, 140.0, 140.9. Anal. elem. calcolata per (C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>: 446.43): C, 86.05; H, 7.67; N, 6.27; trovata: C, 86.01; H, 7.62; N, 6.25.

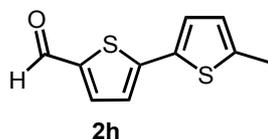


In un recipiente *Schlenk*, fiammato sotto azoto, 31.5 mg (0.07 mmol) di diammina (*R,R*)-**4b** vengono disciolti in 4 mL di una miscela THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6/1) ed alla soluzione si aggiungono 12.8 mg (0.035 mmol) di [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> e si lascia agitare la miscela di reazione per 3 h a temperatura ambiente. Dopo l'aggiunta al buio di AgBF<sub>4</sub> (13.6 mg, 0.07 mmol), si lascia sotto agitazione per 24 h. Quindi, dopo eliminazione di AgCl per filtrazione e dei solventi per evaporazione, il prodotto grezzo ottenuto viene lavato con Et<sub>2</sub>O (4 mL), filtrato e seccato sotto alto vuoto. Il complesso (*R,R*)-**17** viene così ottenuto come solido bianco-grigio, resa 80%. Il solido fonde decomponendosi. I cristalli singoli sottoposti a diffrazione di raggi X sono stati ottenuti mediante diffusione lenta di *n*-esano in una soluzione del complesso in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Lo spettro <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz, ta) risulta flussionale, in analogia con (*R,R*)-**8**.

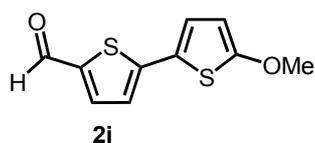


In un pallone da 50 mL a due colli fiammato sotto atmosfera di azoto, ad una soluzione di 64 mg (0.095 mmol) di  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  in 12 mL di DME (dimetossietano), si aggiungono 480 mg (2.3 mmol) di 5-nitro-2-bromotiofene (prodotto commerciale), e la miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione per 5 min. Quindi si aggiungono 6 mL di etanolo, seguiti da 468 mg (3.0 mmol) di acido 5-formil-2-tienilboronico (prodotto commerciale) e 6 mL di  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2M). La soluzione viene lasciata a riflusso per 24 h. Per lo spegnimento, si aggiungono 15 mL di acqua, poi DME ed etanolo vengono rimossi ed il prodotto estratto con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). L'evaporazione del solvente conduce al prodotto **2g** grezzo, successivamente purificato tramite *flash* cromatografia su silice (Cicloesano/AcOEt 7/3→6/4). Solido giallo-arancio, resa 95%. P. f. 139-141 °C. IR (*nujol*,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2926 (s), 2853 (m), 1732 (s), 1660 (m), 1461 (s), 1335 (w), 1209 (m);  $\lambda_{\text{ass}}$ : (MeOH) 340 nm; MS (70 eV):  $m/z$  (%): 239 (100), 209 (10), 149 (50), 121 (20).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  9.94 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  124.7, 126.8, 129.5, 136.8, 144.4, 146.1, 147.0, 151.9, 182.5.<sup>117</sup>

<sup>117</sup> M. D'Auria, A. De Mico, F. D'Onofrio, G. Piancastelli, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5243.



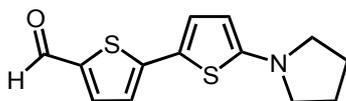
In un pallone da 50 mL a due colli fiammato sotto atmosfera di azoto, ad una soluzione di 93 mg (0.08 mmol) di  $[Pd(PPh_3)_4]$  in 12 mL di toluene, si aggiungono 183  $\mu$ L (2.0 mmol) 5-bromo-tiofene-2-carbossialdeide (**5**, prodotto commerciale), e la miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione per 5 min. Quindi si aggiungono 6 mL di metanolo, seguiti da 370 mg (2.6 mmol) di acido 5-metil-2-tienilboronico (prodotto commerciale) e 1.656 g di  $K_2CO_3$ . La soluzione viene lasciata a riflusso per 24 h. Per lo spegnimento, si aggiungono 15 mL di acqua, poi toluene e metanolo vengono rimossi ed il prodotto estratto con  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL). L'evaporazione del solvente conduce al prodotto **2h** grezzo, successivamente purificato tramite *flash* cromatografia su silice (Cicloesano/AcOEt 7/3). Solido arancio, resa 50%.<sup>113</sup>



In un pallone da 50 mL a due colli fiammato sotto atmosfera di azoto, ad una soluzione di 95 mg (0.09 mmol) di  $[Pd(PPh_3)_4]$  in 15 mL di THF, si aggiungono 908 mg (2.25 mmol) di 5-metossi-2-(tributilstannil)-tiofene<sup>118</sup> e

<sup>118</sup> Y. Zhang, A.-B. Hoernfeld, S. Gronowitz, *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 771.

206  $\mu\text{L}$  (2.25 mmol) 5-bromo-tiofene-2-carbossialdeide (**5**, prodotto commerciale). La miscela viene lasciata a riflusso per 16 h. Per lo spegnimento si aggiungono 15 mL di acqua, poi il THF viene rimosso ed il prodotto estratto con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Per eliminare la maggior parte degli stannani presenti, le fasi organiche riunite sono lavate con una soluzione acquosa satura di NaF (3 x 15 mL). L'evaporazione del solvente conduce al prodotto **2i** grezzo, successivamente purificato tramite *flash* cromatografia su silice (Cicloesano/AcOEt 7/3 $\rightarrow$ 6/4). Solido bianco-beige, resa 85%.<sup>119</sup>



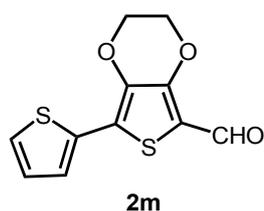
**2i**

In un pallone da 50 mL a due colli fiammato sotto atmosfera di azoto, ad una soluzione di 97 mg (0.092 mmol) di  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  in 15 mL di toluene, si aggiungono 1.02 g (2.3 mmol) di 5-pirrolidin-2-(tributilstannil)-tiofene<sup>114</sup> e 211  $\mu\text{L}$  (2.25 mmol) 5-bromo-tiofene-2-carbossialdeide (**5**, prodotto commerciale). La miscela viene lasciata a riflusso per 16 h. Per lo spegnimento si aggiungono 15 mL di acqua e le due fasi separate. La fase acquosa viene quindi estratta con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Per eliminare la maggior parte degli stannani presenti, le fasi organiche riunite sono lavate

---

<sup>119</sup> F. Effenberg, F. Würthner, F. Steybe, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2082.

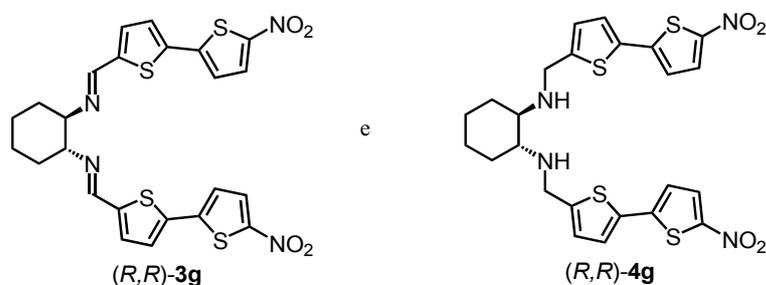
con una soluzione acquosa saturata di NaF ( $3 \times 15$  mL). L'evaporazione del solvente conduce al prodotto **2i** grezzo, successivamente purificato tramite *flash* cromatografia su silice (Cicloesano/AcOEt 7/3→6/4). Solido marrone, resa 70%.



In un pallone da 50 mL a due colli fiammato sotto atmosfera di azoto, ad una soluzione di 64 mg (0.095 mmol) di  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  in 12 mL di DME (dimetossietano), si aggiungono 573 mg (2.3 mmol) di 5-bromo-(3,4-etilendiossi)-tienilcarbossilaldeide (**19**)<sup>120</sup> e la miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione per 5 min. Quindi si aggiungono 6 mL di etanolo, seguiti da 468 mg (3.0 mmol) di acido 2-tienilboronico (prodotto commerciale) e 6 mL di  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2M). La soluzione viene lasciata a riflusso per 24 h. Per lo spegnimento, si aggiungono 15 mL di acqua, poi DME ed etanolo vengono rimossi ed il prodotto estratto con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). L'evaporazione del solvente conduce al prodotto **2m** grezzo e successivamente purificato tramite *flash* cromatografia su silice (Cicloesano/AcOEt 8/2). Solido bianco, resa 70%. P. f. 135-137 °C. IR (*nujol*,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3002 (m), 1648 (s), 1520 (m), 1488 (m), 1463 (s), 1373 (m),

<sup>120</sup> L. B. Groenendaal, F. Jonas, D.Freitag, H. Pielartzik, J.R. Reynolds, *Adv. Mater.*, **2000**, *12*, 481.

1271 (m);  $\lambda_{\text{ass}}$ : (MeOH) 370 nm; MS (70 eV):  $m/z$  (%): 252 (68), 156 (18), 127 (100), 111 (33), 69 (55).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  4.44 (s, 4H), 7.09 (t,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 9.92 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ . 64.7, 65.2, 97.1, 114.7, 125.8, 126.8, 127.5, 133.3, 136.8, 148.6, 179.3.

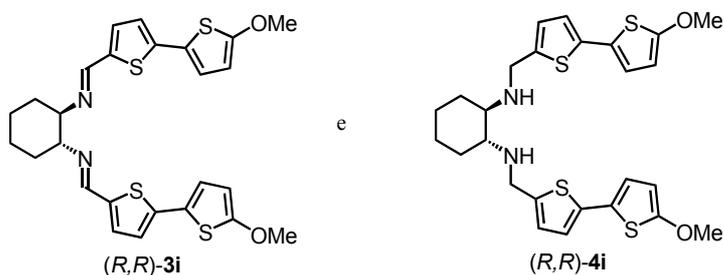


In un pallone da 50 mL a due colli fiammato sotto atmosfera di azoto, 1 mmol (114 mg) di (1*R*,2*R*)-cicloesandiammina **1** vengono disciolte in 3 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro ed alla soluzione si aggiungono 2 mmol (478 mg) di aldeide **2g** ed infine 5 mmol (600 mg) di  $\text{MgSO}_4$ . La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 32 h, quindi filtrata su celite e la rimozione sotto vuoto del  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fornisce la diimmina (*R,R*)-**3g** come prodotto grezzo. In seguito a lavaggio con cicloesano il prodotto viene recuperato per filtrazione (purezza > 95% determinata via  $^1\text{H}$  NMR). Ad una soluzione della diimmina intermedia (592 mg, 0.5 mmol) in THF anidro (5 mL), sotto atmosfera di azoto, si aggiungono 500  $\mu\text{L}$  di una soluzione anidra di HCl in  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 M, 1 mmol) e alla miscela raffreddata a 0°C, si aggiunge  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (95 mg, 1.5 mmol). Il bagno di ghiaccio viene quindi

rimosso e la soluzione lasciata sotto agitazione per 16h a temperatura ambiente. Per lo spegnimento si aggiunge acqua (5 mL), e successivamente le specie volatili vengono rimosse sotto vuoto. Si estraggono quindi le fasi acquose con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). Infine le fasi organiche riunite vengono seccate su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e seccate sotto vuoto. Il grezzo di reazione è purificato mediante *flash* cromatografia (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1) seguita da lavaggio con *n*-pentano. Solido giallo, resa 55% (su due passaggi). F.p. 119-121°C.  $\lambda_{\text{ass}}$ : (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 271, 411 nm. IR (*nujol*, cm<sup>-1</sup>) 3286 (w), 3104 (w), 2926 (s), 2849 (s), 2351 (w), 1604 (w), 1515 (m), 1493 (m), 1465 (s), 1327 (s), 1249 (m), 1094 (s), 795 (s); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  7.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.35 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 4.15 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 3.94 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 2.37-2.40 (m, 2H), 1.50-1.82 (br, 4H), 1.10-1.35 (br, 4H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  149.3, 145.7, 133.5, 129.7, 126.3 (2C), 125.5, 121.7, 60.7, 45.3, 31.5, 24.7; Anal. elem. calcolata per (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub> O<sub>4</sub>S<sub>6</sub>: 560.73): C, 54.41; H, 4.31; N, 9.99; trovata: C, 54.45; H, 4.33; N, 10.00.



(s), 2853 (s), 1695 (s), 1462 (m), 1376 (m), 1262(w), 1097 (m), 1022 (m), 789 (m).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.12-1.38 (m, 4H), 1.55-1.88 (m, 4H), 2.37-3.32 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 3.86 (d,  $J = 14.2$  Hz, 2H), 4.08 (d,  $J = 14.2$  Hz, 2H), 6.61 (d,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 6.75 (d,  $J = 3.6$ , 2H), 6.90 (t,  $J = 3.6$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  15.3, 24.9, 31.2, 45.4, 60.1, 122.4, 123.2, 125.2, 126.8, 135.4, 136.7, 138.6, 143.1. Anal. elem. calcolata per ( $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}_4$ : 498.79): C, 62.61; H, 6.06; N, 5.62; trovata: C, 62.58; H, 6.01; N, 5.60.



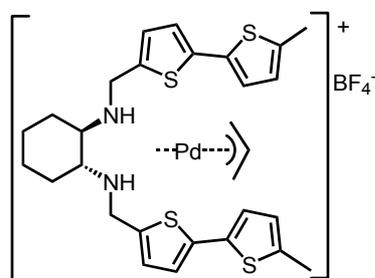
In un pallone da 50 mL a due colli fiammato sotto atmosfera di azoto, 0.5 mmol (57 mg) di (1*R*,2*R*)-cicloesandiammina **1** vengono disciolte in 7 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro ed alla soluzione si aggiungono 1 mmol (224 mg) di aldeide **2i** ed infine 2.5 mmol (300 mg) di  $\text{MgSO}_4$ . La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 36 h, quindi filtrata su celite e, dopo rimozione sotto vuoto del  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , quindi filtrata su celite e la rimozione sotto vuoto del  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fornisce la diimmina (R,R)-**3i** come prodotto grezzo. In seguito a lavaggio con cicloesano il prodotto viene

recuperato per filtrazione (purezza > 95% determinata via  $^1\text{H}$  NMR). La diimmina intermedia (210 mg, 0.4 mmol) viene disciolta in 5 mL di MeOH, ed alla soluzione si aggiungono lentamente 76 mg (2 mmol) di  $\text{NaBH}_4$ . Si lascia agitare per 1 h a temperatura ambiente, quindi si spegne la reazione mediante 10 mL di  $\text{H}_2\text{O}$ , si elimina il MeOH mediante evaporazione sotto vuoto e le fasi acquose vengono estratte con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL). Una volta seccate le fasi organiche riunite su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , le specie volatili vengono rimosse sotto vuoto fornendo il prodotto (*R,R*)-**4i** utilizzato senza ulteriore purificazione. Solido beige chiaro, resa 49% (su due passaggi). P.f. 76-77°C.  $\lambda_{\text{ass}}$ : ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 326 nm.  $[\alpha]_{\text{D}} = +15.0$  (*c* 1.22,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (*nujol*,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3291 (w), 2921 (s), 2846 (s), 2362 (w), 1572 (w), 1540 (m), 1508 (m), 1456 (s), 1386 (m), 1196 (w), 1062 (w), 793 (w).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.20-1.56 (br, 4H), 1.65-1.88 (br, 4H), 2.33-3.39 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 3.85 (d,  $J = 14.2$  Hz, 2H), 3.90 (s, 6H), 4.09 (d,  $J = 14.2$  Hz, 2H), 6.07 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J = 3.6$ , 2H), 6.78-6.83 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  24.9, 31.5, 45.7, 60.2, 60.3, 104.3, 120.8, 121.6, 124.2, 124.8, 142.4, 165.1. Anal. elem. calcolata per ( $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_4$ : 530.79): C, 58.83; H, 5.70; N, 5.28; trovata: C, 58.79; H, 5.65; N, 5.26.





prodotto grezzo. In seguito a lavaggio con cicloesano il prodotto viene recuperato per filtrazione (purezza > 95% determinata via  $^1\text{H}$  NMR). La diimmina intermedia (233 mg, 0.4 mmol) viene disciolta in 5 mL di MeOH, ed alla soluzione si aggiungono lentamente 76 mg (2 mmol) di  $\text{NaBH}_4$ . Si lascia agitare per 1 h a temperatura ambiente, quindi si spegne la reazione mediante 10 mL di  $\text{H}_2\text{O}$ , si elimina il MeOH mediante evaporazione sotto vuoto e le fasi acquose vengono estratte con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL). Una volta seccate le fasi organiche riunite su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , le specie volatili vengono rimosse sotto vuoto fornendo il prodotto (*R,R*)-**4m** poi purificato tramite *flash* cromatografia su silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1). Solido bianco chiaro, resa 45% (su due passaggi). P.f. 50-52°C. LC-ESI-MS:  $m/z$ : 587 [ $M+H$ ] $^+$ ;  $[\alpha]_D = +56.6$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (puro,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3424 (s), 2924 (s), 2846 (m), 1643 (m), 1534 (m), 1436 (s), 1362 (m), 1088 (s).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.72-1.75 (m, 2H), 2.0 (br, 4H), 2.15 (pseudo d,  $J = 12.9$  Hz, 2H), 2.28-2.31 (m, 2H), 3.73 (d,  $J = 15.2$ , 2H), 3.95 (d,  $J = 15.2$ , 2H), 4.19-4.22 (m, 4H), 4.27-4.29 (m, 4H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.13-7.16 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  24.9, 31.3, 41.2, 60.2, 64.6, 65.0, 109.7, 114.5, 122.4, 123.2, 127.0, 135.0, 137.1, 138.2. Anal. elem. calcolata per ( $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ : 586.11): C, 57.31; H, 5.15; N, 4.77; trovata: C, 57.28; H, 5.12; N, 4.76.

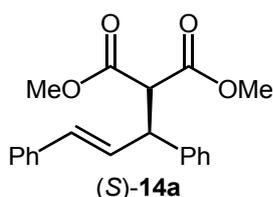


(*R,R*)-**18**

In un recipiente *Schlenk*, fiammato sotto azoto, 30 mg (0.06 mmol) di diammina (*R,R*)-**4h** vengono disciolti in 3.5 mL di una miscela THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6/1) ed alla soluzione si aggiungono 11 mg (0.03 mmol) di [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> e si lascia agitare la miscela di reazione per 1 h a temperatura ambiente. Dopo l'aggiunzione al buio di AgBF<sub>4</sub> (12 mg, 0.06 mmol), si lascia sotto agitazione per 24 h. Quindi, dopo eliminazione di AgCl per filtrazione e dei solventi per evaporazione, il prodotto grezzo ottenuto viene lavato con Et<sub>2</sub>O (4 mL), filtrato e seccato sotto alto vuoto. Il complesso (*R,R*)-**18** viene così ottenuto come solido giallo, resa 87%. Il solido fonde decomponendosi. I cristalli singoli sottoposti a diffrazione di raggi X sono stati ottenuti mediante diffusione lenta di *n*-esano in una soluzione del complesso in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3250, 3100, 2928, 2859, 1610, 1461, 830, 802, 707. Lo spettro <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz, ta) risulta flussionale, in analogia con (*R,R*)-**8**.

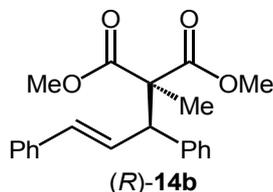
**Procedura tipica<sup>121</sup> per il processo di Sostituzione Nucleofila Alillica catalizzata da Pd (per la sintesi dei prodotti 14a, 14b, e 14c):**

In un pallone da 25 mL a due colli sotto azoto, vengono aggiunti [Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>] $\cdot$ CHCl<sub>3</sub> (2.6 mg, 2.5  $\times$  10<sup>-3</sup> mmol), la diammina **4b** (2.4 mg, 5.0  $\times$  10<sup>-3</sup> mmol) e 1.5 mL di THF anidro. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione per 5 minuti a temperatura ambiente (il colore della soluzione si trasforma gradualmente da viola in marrone), quindi vengono aggiunte 0.05 mmol dell'opportuno substrato (**12a**, **12b** o **12c**) e successivamente 0.25 mmol di malonato (**13a** o **13b**) ed infine da BSA (12  $\mu$ L, 0.05mmol) ed una quantità catalitica di KOAc. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente e, dopo 16 h, giudicata completa dall'analisi TLC. Per lo spegnimento si utilizzano 3 mL di una soluzione acquosa satura di NaHCO<sub>3</sub> e, dopo separazione delle due fasi, la fase acquosa viene estratta con AcOEt (3  $\times$  5 mL), le fasi organiche riunite e seccate su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Dopo eliminazione delle specie volatili sotto vuoto, il grezzo di reazione viene purificato tramite cromatografia *flash*.

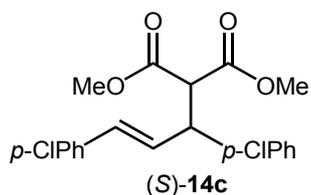


La cromatografia *flash* (Cicloesano/Et<sub>2</sub>O 9/1) permette di isolare il prodotto **14a** puro come olio giallo, resa 96%. L'ee del prodotto (99%) viene determinato mediante HPLC chirale (*Chiralcel* AD: n-esano/IPA 90/10, flusso 1.0 mL/min, 214 nm; Rt<sub>R</sub> 9.3 min, Rt<sub>S</sub> 12.6 min). [α]<sub>D</sub>: -9.0 (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>); letteratura: (*R*)-**14a** [α]<sub>D</sub>: +19.2 (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>).<sup>122</sup>

<sup>121</sup> Descritta per il processo catalizzato da Pd/[(*R,R*)-**AT2**].



La cromatografia *flash* (Cicloesano/Et<sub>2</sub>O 8/2) permette di isolare il prodotto **14b** puro come olio giallo, resa 99%. L'ee del prodotto (>98%) viene determinato mediante <sup>1</sup>H NMR [*shift* dei gruppi OMe sfruttando Eu(hfc)<sub>3</sub> come sale chirale]. [α]<sub>D</sub>: +44.0 (*c* 0.4, CHCl<sub>3</sub>); letteratura: (R)-**14b** [α]<sub>D</sub>: +60.1 (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>).<sup>123</sup>



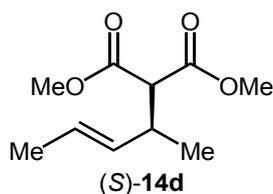
La cromatografia *flash* (Cicloesano/Et<sub>2</sub>O 9/12) permette di isolare il prodotto **14c** puro come olio giallo chiaro, resa 99%. L'ee del prodotto (95%) viene determinato mediante HPLC chirale (*Chiralcel* AD: n-esano/IPA 85/15, flusso 1.0 mL/min, 214 nm; R<sub>t</sub><sub>minor</sub>. 12.2 min, R<sub>t</sub><sub>maggior</sub>. 17.8 min). [α]<sub>D</sub>: -2.5 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>); letteratura: (-)-**14c** [α]<sub>D</sub>: -2.8 (*c* 1.12, CHCl<sub>3</sub>), ee 93%.<sup>124</sup>

<sup>122</sup> U. Leutenegger, G. Umbricht, C. Fahrni, P. von Matt, *Tetrahedron*, **1999**, *48*, 2143.

<sup>123</sup> D. A. Evans, K. R. Campos, J. S. Tedrow, F. E. Michael, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7905.

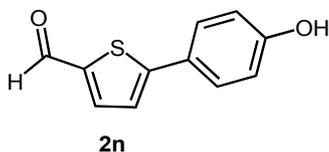
<sup>124</sup> Y. Tanaka, T. Mino, K. Akita, M. Sakamoto, T. Fujita, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6679.

**Procedura tipica<sup>121</sup> per il processo di Sostituzione Nucleofila Alillica catalizzata da Pd (per la sintesi del prodotto 14d a 0°C):**



In un pallone da 25 mL a due colli sotto azoto, vengono aggiunti  $[\text{Pd}(\pi\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  (2.7 mg,  $7.5 \times 10^{-3}$  mmol), la diammina **4b** (8.8 mg, 0.015 mmol) e 500  $\mu\text{L}$  di THF anidro. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 15 minuti, dopo i quali si osserva la formazione di un solido bianco. L'aggiunta (al buio) di  $\text{AgSbF}_6$  (0.015 mmol, 5 mg) comporta la dissoluzione del solido bianco e contemporaneamente il colore della soluzione diviene marrone. Dopo aver lasciato agitare la miscela di reazione per qualche minuto (si osserva la precipitazione di  $\text{AgCl}$ ), vengono aggiunte 0.15 mmol (24  $\mu\text{L}$ ) del substrato **12d**. Il pallone viene posto in un bagno a 0°C e successivamente vengono aggiunte in sequenza 0.75 mmol (86  $\mu\text{L}$ ) di dimetil malonato (**13a**) e 0.3 mmol (99 mg) di  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a 0°C per 72 h, quindi spenta utilizzando 3 mL di una soluzione acquosa satura di  $\text{NaHCO}_3$ . Dopo separazione delle due fasi, la fase acquosa viene estratta con  $\text{AcOEt}$  ( $3 \times 5$  mL), le fasi organiche riunite e seccate su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . In seguito all'eliminazione delle specie volatili sotto vuoto, il grezzo di reazione viene purificato tramite cromatografia *flash* (Cicloesano/ $\text{AcOEt}$  95/5) permette di isolare il prodotto **14b** puro come olio giallo, resa 73%. L'ee del prodotto (94%) viene determinato mediante GC [(velocità di flusso 15  $\text{mLmin}^{-1}$ ; programmata: 50°C per 6 minuti, gradiente

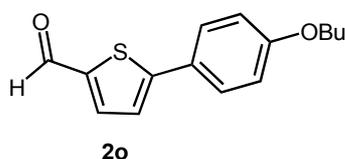
@ 1°Cmin<sup>-1</sup> fino a 180°C); Rt<sub>S</sub> 42.7 min, Rt<sub>R</sub> 43.0 min). [α]<sub>D</sub>: -15.0 (c 0.34, CHCl<sub>3</sub>); letteratura: (S)-**14d** [α]<sub>D</sub>: -27.9 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>).<sup>125</sup>



Ad una soluzione di 64 mg (0.095 mmol) di [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] in 12 mL di DME (dimetossietano), si aggiungono 184 μL (2 mmol) di 5-bromo-tiofene-2-carbossialdeide (**5**, prodotto commerciale) e la miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione per 5 min. Quindi si aggiungono 6 mL di etanolo, seguiti da 359 mg (2.6 mmol) di acido *p*-idrossifenilboronico (prodotto commerciale) e 1.27 g di Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La soluzione viene lasciata a riflusso per 24 h. Per lo spegnimento, si aggiungono 15 mL di acqua, poi DME ed etanolo vengono rimossi ed il prodotto estratto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). L'evaporazione del solvente conduce al prodotto **2n** grezzo, successivamente purificato tramite *flash* cromatografia su silice (Cicloesano/AcOEt 7/3). Polvere arancione. Resa 75%. P.f. 83-84°C. LC-ESI-MS 205 (M+1), 227 (M+Na); IR (*nujol*, cm<sup>-1</sup>) 3224, 1656, 1626, 1452. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.46 (m, 1H),

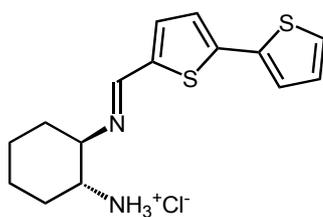
<sup>125</sup> P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 566; *Angew. Chem.*, **1993**, 105, 614.

7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.70-7.74 (m, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.93 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  116.1(2C), 123.0, 126.5, 128.1(2C), 137.0, 137.7, 144.8, 182.6.



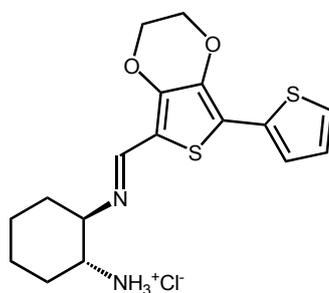
In un pallone da 50 mL a due colli, ad una soluzione di 64 mg (0.095 mmol) di  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  in 12 mL di DME (dimetossietano), si aggiungono 184  $\mu\text{L}$  (2 mmol) di 5-bromo-tiofene-2-carbossialdeide (**5**, prodotto commerciale) e la miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione per 5 min. Quindi si aggiungono 6 mL di etanolo, seguiti da 504 mg (2.6 mmol) di acido *p*-butossifenilboronico (prodotto commerciale) e 1.27 g di  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La soluzione viene lasciata a riflusso per 24 h. Per lo spegnimento, si aggiungono 15 mL di acqua, poi DME ed etanolo vengono rimossi ed il prodotto estratto con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). L'evaporazione del solvente conduce al prodotto **2o** grezzo, successivamente purificato tramite *flash* cromatografia su silice (Cicloesano/AcOEt 9/1 $\rightarrow$ 7/3). Solido marrone chiaro, resa 89%. P.f. 87-84°C. MS ( $m/e$ ) 57 (11), 77 (9), 115 (15), 131 (31), 147 (29), 176 (9), 204 (100), 260 (49); IR (*nujol*,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1658, 1604;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 4.02 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 9.87

(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  13.4, 19.2, 31.1, 67.8, 115.0 (2C), 122.7, 125.4, 127.7(2C), 137.8, 141.3, 154.7, 160.3, 182.7.



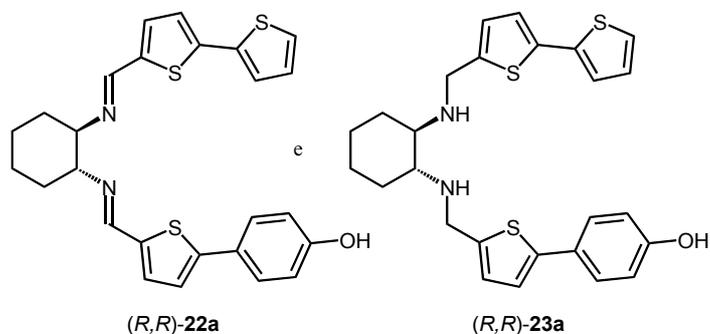
(*R,R*)-**21a**

In un pallone da 50 mL a due colli 300 mg (2 mmol) di ammina mono-sale (*R,R*)-**20** e 388 mg (2 mmol di aldeide) di 2,2'-ditienuil-5-carbossaldeide **2b** (prodotto commerciale) vengono disciolti in 20 ml di una miscela EtOH/MeOH 1/1 sotto atmosfera inerte. La miscela di reazione viene agitata a temperatura ambiente per 24 h. L'evaporazione del solvente conduce al prodotto (*R,R*)-**21a** successivamente utilizzato senza ulteriore purificazione (purezza > 95% determinata via  $^1\text{H}$  NMR). Solido bianco, resa 90%. IR (*nujol*,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 2995, 2846, 1676, 1616, 1455, 1376.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 200 MHz)  $\delta$  1.21-1.40 (m, 4H), 1.65-1.73 (m, 4H), 2.03-2.08 (m, 1H), 3.08-3.11 (m, 1H), 7.12 (dd,  $J = 3.6, 5.0$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.05 (br, 3H), 8.48 (s, 1H).



(*R,R*)-**21b**

In un pallone da 50 mL a due colli 75 mg (0.5 mmol) di ammina mono-sale (*R,R*)-**20** e 126 mg (0.5 mmol di aldeide) di aldeide **2m** vengono disciolti in 8 ml di una miscela EtOH/MeOH 1/1 sotto atmosfera inerte. La miscela di reazione viene agitata a temperatura ambiente per 24 h. L'evaporazione del solvente conduce al prodotto (*R,R*)-**21b** successivamente utilizzato senza ulteriore purificazione (purezza > 95% determinata via  $^1\text{H}$  NMR). IR (*nujol*,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3416, 2927, 2857, 2248, 2126, 1616, 1440.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 200 MHz)  $\delta$  1.26-1.44 (m, 4H), 1.66-1.72 (m, 3H), 2.00-2.06 (m, 1H), 2.99-3.05 (m, 1H), 3.17-3.26 (m, 1H), 4.20-4.39 (m, 4H), 7.09 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.97 (br, 3H), 8.42 (s, 1H).

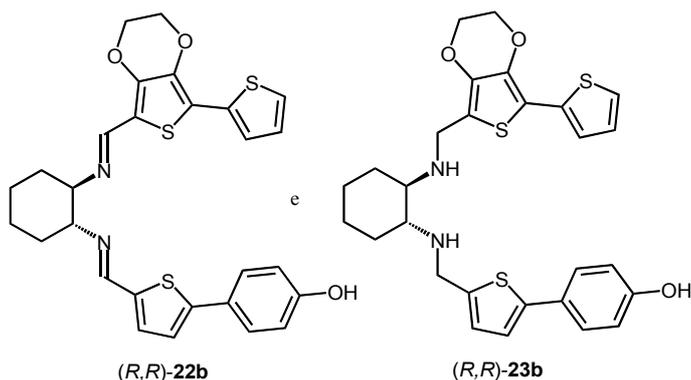


In un pallone da 50 mL a due colli sotto atmosfera inerte, 229 mg (0.7 mmol) di immina-mono sale (*R,R*)-**21a** vengono disciolti 7 ml di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Successivamente si aggiungono 195 μL (1.4 mmol) di TEA, 143 mg (0.7 mmol) dell'aldeide **2n** e 210 mg (1.75 mmol) di MgSO<sub>4</sub>. La miscela è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 32 h. Il grezzo è quindi filtrato su uno strato di celite per rimuovere il MgSO<sub>4</sub>, e il solvente evaporato sotto vuoto. Il grezzo di reazione così ottenuto, viene lavato con AcOEt per eliminare i sali di ammonio (insolubili) dal prodotto. Infine, la rimozione dei volatili fornisce la diimmina (*R,R*)-**22a** successivamente utilizzata senza ulteriore purificazione (purezza > 95% determinata via <sup>1</sup>H NMR). IR (*nujol*, cm<sup>-1</sup>) 3370, 1621, 1463. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.41-1.59 (m, 2H), 1.68-1.85 (m, 6H), 3.23-3.40 (m, 2H), 6.86-6.88 (m, 2H), 6.99-7.11 (m, 5H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 8.21 (s, 2H). La diimmina intermedia (*R,R*)-**22a** (333 mg, 0.7 mmol) viene disciolta in 5 mL di MeOH, ed alla soluzione si aggiungono lentamente 133 mg (3.5 mmol) di NaBH<sub>4</sub>. Si lascia agitare per 16 h a temperatura ambiente, quindi si spegne la reazione mediante 10 mL di H<sub>2</sub>O, si elimina il MeOH mediante evaporazione sotto vuoto e le fasi acquose vengono estratte con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x



Successivamente si aggiungono 85  $\mu\text{L}$  (0.6 mmol) di *TEA*, 78 mg (0.3 mmol) dell'aldeide **2o** e 91 mg (0.76 mmol) di  $\text{MgSO}_4$ . La miscela è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 32 h. Il grezzo è quindi filtrato su uno strato di celite per rimuovere il  $\text{MgSO}_4$ , e il solvente evaporato sotto vuoto. Il grezzo di reazione così ottenuto, viene lavato con AcOEt per eliminare i sali di ammonio (insolubili) dal prodotto. Infine, la rimozione dei volatili fornisce la diimmina (*R,R*)-**22c** successivamente utilizzata senza ulteriore purificazione (purezza > 95% determinata via  $^1\text{H}$  NMR). IR (*nujol*,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1626, 1606.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.44-1.49 (m, 5H), 1.77-1.85 (m, 7H), 3.32 (br, 2H), 3.98 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.87-6.91 (m, 3H), 7.00-7.07 (m, 4H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.50 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 8.21 (s, 2H). La diimmina intermedia (*R,R*)-**22c** (160 mg, 0.3 mmol) viene disciolta in 5 mL di MeOH, ed alla soluzione si aggiungono lentamente 57 mg (1.5 mmol) di  $\text{NaBH}_4$ . Si lascia agitare per 16 h a temperatura ambiente, quindi si spegne la reazione mediante 10 mL di  $\text{H}_2\text{O}$ , si elimina il MeOH mediante evaporazione sotto vuoto e le fasi acquose vengono estratte con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL). Una volta seccate le fasi organiche riunite su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , le specie volatili vengono rimosse sotto vuoto fornendo il prodotto (*R,R*)-**23c** grezzo e successivamente purificato mediante lavaggio in cicloesano. Olio viscoso giallo, resa 43% (su due passaggi).  $[\alpha]_{\text{D}} = -34.8$  ( $c$  0.33,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR (puro,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 3279, 3070, 2953, 2923, 2850, 1607, 1571, 1512, 1464, 1245, 797;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.24-1.29 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 4), 1.99 (br, 2H), 2.14-2.18 (m, 2H), 2.31-2.34 (m, 2H), 3.83-4.01 (m, 4H), 4.06-4.16 (m, 2H), 6.81-6.86

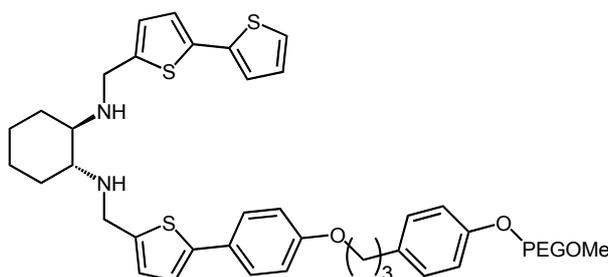
(4H), 6.93-6.97 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.09 (dt,  $J = 1.8, 3.6$  Hz, 1H), 7.15 (dt,  $J = 1.5, 8.1$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  1.00, 13.8, 14.2, 19.2, 21.0, 30.0, 31.3, 31.5, 45.8, 60.4, 60.5, 67.8, 114.8, 121.3, 123.1, 123.2, 124.9, 125.3, 126.8(2C), 127.0, 127.4, 127.7, 135.9, 138.1, 143.1, 143.6, 144.6, 158.5. Anal. elem. calcolata per ( $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{OS}_3$ ; 536.20): C, 67.12; H, 6.76; N, 5.22; trovata: C, 67.10; H, 6.72; N, 5.20.



In un pallone da 50 mL a due colli sotto atmosfera inerte, 196 mg (0.5 mmol) di immina-mono sale **(R,R)-21b** vengono disciolti 7 ml di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Successivamente si aggiungono 140  $\mu\text{L}$  (1.0 mmol) di *TEA*, 126 mg (0.5 mmol) dell'aldeide **2m** e 150 mg (1.25 mmol) di  $\text{MgSO}_4$ . La miscela è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 32 h. Il grezzo è quindi filtrato su uno strato di celite per rimuovere il  $\text{MgSO}_4$ , e il solvente evaporato sotto vuoto. Il grezzo di reazione così ottenuto, viene lavato con AcOEt per eliminare i sali di ammonio (insolubili) dal prodotto. Infine, la

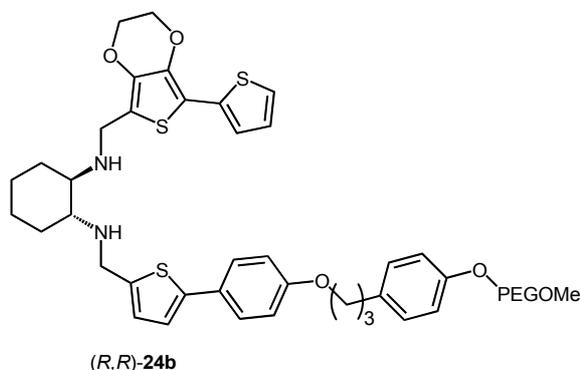
rimozione dei volatili fornisce la diimmina (*R,R*)-**22b** successivamente utilizzata senza ulteriore purificazione (purezza > 95% determinata via <sup>1</sup>H NMR). IR (*nujol*, cm<sup>-1</sup>) 3397, 2950, 2918, 1617, 1448. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.42-1.54 (m, 2H), 1.76-1.90 (m, 6H), 3.32 (br, 2H), 4.15-4.24 (m, 4H), 6.83-6.90 (m, 3H), 6.99-7.09 (m, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 8.19-8.20 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.27 (s, 1H). ). La diimmina intermedia(*R,R*)-**22b** (267 mg, 0.5 mmol) viene disciolta in 7 mL di MeOH, ed alla soluzione si aggiungono lentamente 95 mg (2.5 mmol) di NaBH<sub>4</sub>. Si lascia agitare per 16 h a temperatura ambiente, quindi si spegne la reazione mediante 10 mL di H<sub>2</sub>O, si elimina il MeOH mediante evaporazione sotto vuoto e le fasi acquose vengono estratte con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). Una volta seccate le fasi organiche riunite su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le specie volatili vengono rimosse sotto vuoto fornendo il prodotto (*R,R*)-**23b** grezzo e successivamente purificato mediante lavaggio in cicloesano. Solido giallo chiaro, resa 56% (su tre passaggi). P.f. 58-61°C. λ<sub>ass</sub> (CHCl<sub>3</sub>) 228, 307 nm; [α]<sub>D</sub> = -31.6 (c 0.57, CHCl<sub>3</sub>); IR (*nujol*, cm<sup>-1</sup>) 2954, 2849, 2713, 1469, 1373; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.24-1.29 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 2H), 2.16-2.21 (m, 4H), 2.28-2.35 (m, 2H), 3.74 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.12-4.29 (m, 4H), 6.73-6.88 (m, 3H), 6.96-7.08 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 2), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 24.9 (2C), 26.9 (2C), 31.2 (2C), 41.1, 45.6, 60.2, 64.5, 114.7, 116.2, 121.2, 122.3, 123.2, 125.3, 126.8 (2C), 127.0 (2C), 132.0, 135.0, 137.0, 138.1, 143.1, 143.3, 144.1, 158.4. Anal. elem. calcolata per

(C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>: 538.14): C, 64.42; H, 5.61; N, 5.20; trovata: C, 64.39; H, 5.59; N, 5.21.



(*R,R*)-**24a**

In un pallone da 50 mL a due colli sotto atmosfera inerte, 884 mg (0.17 mmol) di polimero mesilato **24** vengono disciolti in 3 ml di DMF anidro e sotto agitazione si aggiungono a 55°C 179 mg (0.55 mmol) di Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e 102 mg (0.19 mmol) di diammina (*R,R*)-**23a**. La miscela è lasciata agitare per 48 h a 55°C, quindi raffreddata a temperatura ambiente e filtrata per eliminare il Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. In seguito ad aggiunta di 1 ml di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la soluzione è versata in 70 ml di Et<sub>2</sub>O per determinare la precipitazione del desiderato legante supportato (*R,R*)-**23a** precipitato. Il prodotto, una volta recuperato per filtrazione, viene lavato utilizzando 20 ml di Et<sub>2</sub>O. Resa 98%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) segnali selezionati: δ 1,20 (m, 2H), 1.80 (m, 5H), 2.15 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 2.72 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 4.12 (m, 3H), 6.78 (m, 2H), 6.80 (A parte del sistema AB, *J* = 7.9 Hz), 6.82 (A parte del sistema AB, *J* = 8.5 Hz), 6.90 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 7.11 (B parte del sistema AB, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (B parte del sistema AB, *J* = 7.9 Hz, 2H).



In un pallone da 50 mL a due colli sotto atmosfera inerte, 884 mg (0.17 mmol) di polimero mesilato **24** vengono disciolti in 3 ml di DMF anidro e sotto agitazione si aggiungono a 55°C 179 mg (0.55 mmol) di Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e 113 mg (0.19 mmol) di diammina **(R,R)-23b**. La miscela è lasciata agitare per 48 h a 55°C, quindi raffreddata a temperatura ambiente e filtrata per eliminare il Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. In seguito ad aggiunta di 1 ml di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la soluzione è versata in 70 ml di Et<sub>2</sub>O per determinare la precipitazione del desiderato legante supportato **(R,R)-23b** precipitato. Il prodotto, una volta recuperato per filtrazione, viene lavato utilizzando 20 ml di Et<sub>2</sub>O. Resa 98%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) segnali selezionati: δ 1,30 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 7H), 2.05 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.75 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 4.10 (m, 3H), 6.79 (m, 2H), 6.80 (A parte del sistema AB, *J* = 8.1 Hz), 6.82 (A parte del sistema AB, *J* = 8.3 Hz), 7.00 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.12 (B parte del sistema AB, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (B parte del sistema AB, *J* = 8.1 Hz, 2H).

**Procedura tipica<sup>126</sup> per il processo di Sostituzione Nucleofila Allilica catalizzata da PEG-DAT-Pd in condizioni omogenee (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**

In un pallone da 25 mL a due colli fiammato sotto vuoto, si aggiungono, sotto azoto, 1.8 mg di [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> ( $5 \cdot 10^{-3}$  mmol), 55 mg di legante supportato (*R,R*)-**24a** (0.01 mmol) in 1.5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> di anidro. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 5 minuti, quindi si aggiungono 0.1 mmol di substrato **12** seguite da 57  $\mu$ L (0.5 mmol) di dimetil malonato **13a** ed infine da 65 mg (0.2 mmol) di Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Si lascia agitare a temperatura ambiente per 16h, quindi il legante supportato viene recuperato mediante rimozione del solvente (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), successiva aggiunta di Et<sub>2</sub>O (5 mL), filtrazione sotto vuoto ed infine lavaggio con Et<sub>2</sub>O. Si rimuove il solvente sotto vuoto ottenendo così il prodotto di reazione grezzo poi purificato tramite cromatografia *flash* (condizioni di purificazione analoghe a quelle sopra descritte per le stesse reazioni effettuate con legante non supportato).

**Procedura di recupero del legante (*R,R*)-24a:**

Il grezzo di reazione viene filtrato su celite e lavato con una miscela DCM:MeOH 95:5 in modo da rimuovere Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in eccesso e le particelle di [Pd(0)] presenti. Il filtrato giallo chiaro viene concentrato a pressione ridotta ed il legante (*R,R*)-**24a** recuperato mediante aggiunta di un eccesso di Et<sub>2</sub>O. La filtrazione permette di recuperare 70% del legante supportato che viene poi riutilizzato nel ciclo successivo senza alcuna ulteriore purificazione.

---

<sup>126</sup> Descritta per il processo catalizzato da Pd/[(*R,R*)-PEG-AT2].

**Procedura di recupero del complesso (*R,R*)-24a/-Pd:**

Per isolare il prodotto di Sostituzione Nucleofila Allilica e recuperare il complesso catalitico, si aggiunge Et<sub>2</sub>O alla miscela di reazione sotto atmosfera di azoto così da precipitare il catalizzatore supportato. La miscela di reazione viene lasciata in un bagno di ghiaccio per 10 minuti, quindi la soluzione viene rimossa sotto azoto utilizzando una siringa. Il residuo solido, viene seccato e riutilizzato nello stesso pallone di reazione per il ciclo successivo senza ulteriore aggiunta di Pd.

**Procedura tipica<sup>126</sup> per il processo di Sostituzione Nucleofila Allilica catalizzata da PEG-DAT-Pd in condizioni eterogenee (THF):**

In un pallone da 25 mL a due colli fiammato sotto vuoto si aggiungono, sotto azoto, 1.8 mg di [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> ( $5 \cdot 10^{-3}$  mmol), 55 mg di legante supportato (*R,R*)-24a (0.01 mmol) in 1.5 mL di THF anidro. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 5 minuti, quindi si aggiungono 0.1 mmol di substrato **12** seguite da 57  $\mu$ L (0.5 mmol) di dimetil malonato **13a** ed infine da 65 mg (0.2 mmol) di Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Si lascia agitare la miscela di reazione a temperatura ambiente per 16h, poi il liquido viene rimosso con una siringa, raccolto ed evaporato sotto vuoto conducendo così al prodotto di reazione grezzo poi purificato tramite cromatografia *flash* (condizioni di purificazione analoghe a quelle sopra descritte per le stesse reazioni effettuate con legante non supportato).

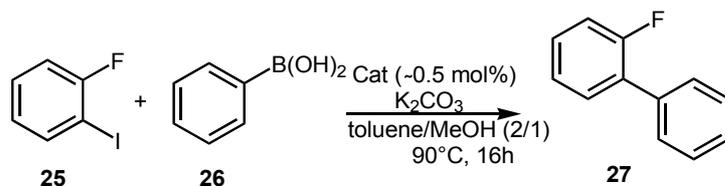
---

---

### **Polimerizzazione elettrochimica di 9a:**

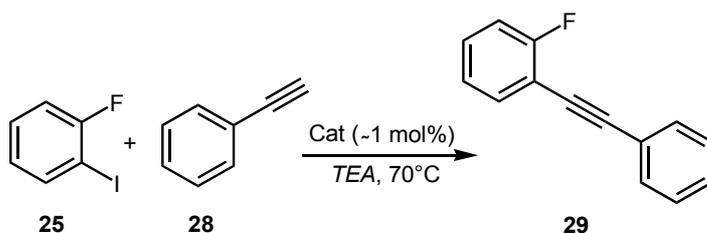
Il processo di elettro-polimerizzazione del complesso [AT3-Pd-allile]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> (**9a**) è stato effettuato utilizzando una cella a comparto singolo sotto atmosfera inerte (N<sub>2</sub>). L'elettrodo di lavoro all'interno della cella è rappresentato da un disco di platino, il contro elettrodo da un rete di platino ed infine una spira di argento funge da elettrodo di riferimento. Tutte le soluzioni elettrolitiche consistono in *n*-Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> (0.1M) disciolto in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. Una soluzione satura del monomero **9a** (0.1mM) viene elettro-polimerizzato per via ossidativa effettuando una scansione ciclica del potenziale di elettrodo tra +0.7 and +1.4V (*vs* Fc/Fc<sup>+</sup>) ad una velocità di scansione pari a 100mV/s per un totale di 10 cicli. I *films* polimerici usati per la catalisi sono depositati su un supporto di grafite [*Toray carbon paper* (TGP-H-030)] con una scansione di potenziale nell'intervallo 0.0 V-+1.0 V ad unvelocità di scansione di 100mV/s per un totale di 10 cicli, ed alla fine il catalizzatore supportato viene lavato con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**Procedura tipica per il processo di *Suzuki* catalizzato dall'elettrodo modificato:**



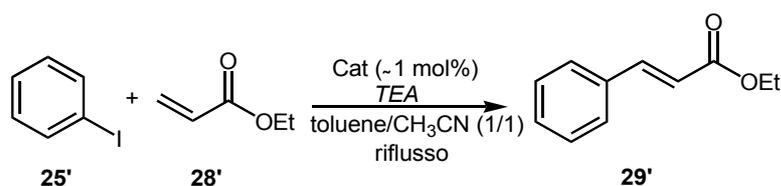
In un pallone da 10 mL a due colli munito di condensatore, sotto atmosfera inerte 40  $\mu$ L (0.34 mmol) di 2-fluoro-iodobenzene **25** (prodotto commerciale), 83 mg (0.68 mmol) di PhB(OH)<sub>2</sub> **26** (prodotto commerciale) e 145 mg (0.68 mmol) di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> vengono disciolti in 6 mL di una miscela toluene/MeOH (2/1). L'elettrodo modificato (0.5% di [Pd] stimato rispetto al substrato **25**) viene quindi introdotto nel pallone immergendolo nella soluzione che viene quindi lasciata a riflusso per 16h senza alcuna agitazione. Conversione 91% dopo 16h (stimata mediante Gas Cromatografia). GC-MS (*m/z*): 51(8), 63(7), 75(10), 85(13), 133(14), 171(40), 172(100).

**Procedura tipica per il processo di *Sonogashira* catalizzato dall'elettrodo modificato:**



In un pallone da 10 mL a due colli munito di condensatore, sotto atmosfera inerte vengono posti 151  $\mu\text{L}$  (1.086 mmol) di *TEA* distillata, 37  $\mu\text{L}$  (0.34 mmol) di PhCCH **28** (prodotto commerciale) e 80  $\mu\text{L}$  (0.68 mmol) di 2-fluoro-iodobenzene **25** (prodotto commerciale). L'elettrodo modificato (1% di [Pd] stimato rispetto al substrato **25**) viene quindi introdotto nel pallone immergendolo nella soluzione che viene quindi lasciata a 80°C per 24h. Conversione 81% dopo 24h (stimata mediante Gas Cromatografia). GC-MS (*m/z*): 51(3), 75(8), 85(10), 98(15), 144(9), 170(18), 175(15), 196(100).

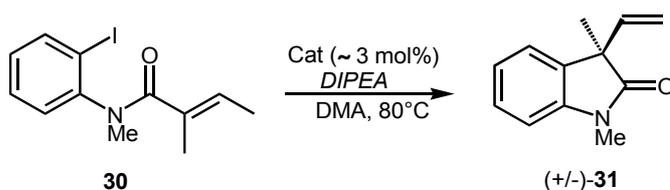
**Procedura tipica per il processo di *Heck* intermolecolare catalizzato dall'elettrodo modificato:**



In un pallone da 10 mL a due colli munito di condensatore, 18  $\mu\text{L}$  (0.14 mmol) di iodobenzene **25'** (prodotto commerciale), 50  $\mu\text{L}$  (0.55 mmol) di metil acrilato **28'** (prodotto commerciale) e 38  $\mu\text{L}$  (0.28 mmol) di *TEA*

distillata vengono disciolti in 4 mL di una miscela toluene:CH<sub>3</sub>CN (1:1). L'elettrodo modificato (1% di [Pd] stimato rispetto al substrato **25'**) viene quindi introdotto nel pallone immergendolo nella soluzione che viene quindi lasciata a riflusso per 24h. Conversione 87% dopo 24h (stimata mediante Gas Cromatografia). GC-MS (*m/z*): 77(35), 103(60), 131(100), 162(60).

**Procedura tipica per il processo di *Heck* intramolecolare catalizzato dall'elettrodo modificato:**



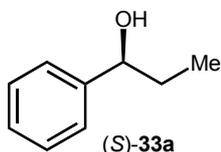
In un pallone da 10 mL a due colli munito di condensatore, 17 mg (0.05 mmol) di 2-iodoanilide **30** e 17 $\mu$ L di DIPEA (0.1 mmol) vengono disciolti in 1.0 mL di DMA anidra. L'elettrodo modificato (3% di [Pd] stimato rispetto al substrato **30**) viene quindi introdotto nel pallone immergendolo nella soluzione che viene quindi lasciata a 80°C per 48h. Quando il decorso della reazione viene giudicato completo tramite TLC e HPLC, la miscela viene diluita con Et<sub>2</sub>O e lavata con una soluzione acquosa satura di NaHCO<sub>3</sub>. una volta separate le due fasi, quella organica viene lavata con *brine*, seccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrata per rimozione del solvente sotto vuoto. Il prodotto **31** viene ottenuto in seguito a purificazione del grezzo di reazione tramite cromatografia *flash* (Cicloesano:AcOEt 8:2). Olio viscoso,

resa 57%. ESI-MS: 188 (M+1);  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.51 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 5.12 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.97 (dd,  $J = 10.8$ , 17.2 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.06-7.35 (m, 3H). L'ee del prodotto (0%) è stato determinato mediante HPLC chirale (Chiralcel OJ: IPA:*n*-esano 5:95; flusso 0.5 mL/min, 220 nm;  $\text{Rt}_1$ : 17.1 min.;  $\text{Rt}_2$ : 18.5 min).

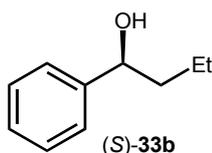
## **Sintesi e caratterizzazione dei prodotti presentati nel Capitolo 5 (“Leganti DATs e Zn”)**

### **Procedura tipica per il processo di idrosililazione stereoselettiva di chetoni:**

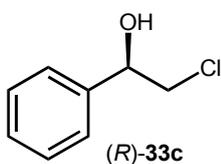
In un pallone da 25 mL a due colli fiammato sotto vuoto, 6.2 mg (0.01 mmol) di legante **4c** vengono disciolti in 1 mL di toluene anidro e alla soluzione si aggiungono 9.1  $\mu\text{L}$  di  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1,1 M). La miscela viene lasciata sotto agitazione per 30 minuti a temperatura ambiente, quindi 0.2 mmol di substrato **32** vengono aggiunte seguite da 65  $\mu\text{L}$  (1 mmol) di PMHS. La soluzione viene agitata per 16 h, quindi spenta con 3 mL di soluzione acquosa (45%) di KOH ed infine le due fasi separate. La fase acquosa viene estratta con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) ed infine le fasi organiche riunite, seccate su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , vengono concentrate sotto vuoto. Il prodotto viene quindi purificato tramite cromatografia *flash*.



(*S*)-1-Fenil-propanolo (**33a**): Olio giallo chiaro, conv. > 98%, resa 73% (Cicloesano/Et<sub>2</sub>O 85/15). Ee 83% (HPLC: Chiralcel OD: IPA/*n*-esano 1/99→5/95 in 10 min, flusso 0.5 mL/min; 214 nm, Rt<sub>R</sub>: 19.7 min; Rt<sub>S</sub>: 20.4 min). [α]<sub>D</sub>: -27.2 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); letteratura: (*S*)-**33a** [α]<sub>D</sub>: -45.6 (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>).<sup>127</sup> GC-MS (intensità relative): 51 (10), 77 (48), 79 (85), 107 (100), 136 (12, M). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 0.96 (t, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.77-1.87 (m, 2H), 4.62 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 5H).



(*S*)-1-Fenil-butanolo (**33b**): Olio giallo chiaro, conv. > 98%, resa 75% (Cicloesano/Et<sub>2</sub>O 95:5→8/2). Ee 82% (HPLC: Chiralcel OD: IPA/*n*-esano 2/98, flusso 0.5 mL/min; 214 nm, Rt<sub>R</sub>: 25.7 min; Rt<sub>S</sub>: 27.2 min). [α]<sub>D</sub>: -25.2 (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>); letteratura: (*R*)-**33b** [α]<sub>D</sub>: +55.0 (*c* 5.0, CHCl<sub>3</sub>).<sup>128</sup> GC-MS (intensità relative): 51 (10), 79 (100), 91 (7), 117 (18), 150 (21, M). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0.94 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.25-1.55 (m, 2H), 1.67-1.82 (m, 2H), 4.69 (dd, *J* = 2.7, 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.37 (m, 5H).

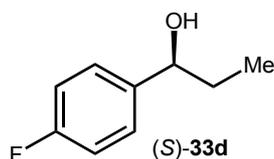


(*R*)-2-Cloro-1-feniletan-1-olo (**33c**): Olio giallo chiaro, conv. > 80%, resa 55% (Cicloesano/Et<sub>2</sub>O 9/1). Ee 72%

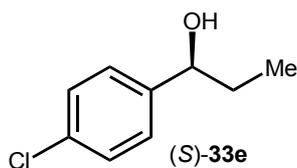
<sup>127</sup> A. Kamal, M. Sandbhor, K. V. Ramana, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 815.

<sup>128</sup> L. E. Craine, L. K. Bicknell, R. C. Mailloux, J. P. Marx, S. A. Mitchell, S. R. Vicente, J.P.Jasinski, R. C. Woudenberg, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1251

(HPLC: Chiralcel OD: IPA/*n*-esano 7/93, flusso 0.5 mL/min; 214 nm,  $R_{tS}$ : 17.7 min;  $R_{tR}$ : 20.7 min).  $[\alpha]_D$ : -27.5 (*c* 1.5,  $\text{CHCl}_3$ ); letteratura: (*R*)-**33c**  $[\alpha]_D$ : -56.2 (*c* 1.3,  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>129</sup> GC-MS (intensità relative): 51 (22), 77 (70), 79 (89), 91 (10), 107 (100), 156 (10, M).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2.64 (br, 1 H), 3.65 (dd, *J* = 9.0, 11.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 3.6, 11.7 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 3.6, 9.0 Hz, 1H), 7.31-7.48 (m, 5H).



(*S*)-1-(4'-Fluorofenil)etan-1-olo (**33d**): Olio giallo chiaro, conv. > 98%, resa 60% (Cicloesano / $\text{Et}_2\text{O}$  9/1). Ee 80% [Analisi GC (metodo: 100°C isoterma,  $R_{tR}$ : 17.5 min;  $R_{tS}$ : 22.6 min)].  $[\alpha]_D$  = -35.9 (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); letteratura: (*R*)-**33d**  $[\alpha]_D$  = 51.2 (*c* 2.5,  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>130</sup> GC-MS (intensità relative): 51 (10), 77 (35), 95 (25), 97 (65), 125 (100), 154 (19, M).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.74-1.83 (m, 2H), 4.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H).



(*S*)-1-(4'-Clorofenil)etan-1-olo (**33e**): Olio giallo chiaro, conv. > 98%, resa 52% (Cicloesano / $\text{Et}_2\text{O}$  9/1). Ee 80% [Analisi GC (metodo: 130°C isoterma,  $R_{tR}$ : 11.9 min;  $R_{tS}$ : 14.0 min)].  $[\alpha]_D$  : -

<sup>129</sup> Y. Tanaka, T. Mino, K. Akita, M. Sakamoto, T. Fujita, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6679.

<sup>130</sup> J. Kang, J. W. Lee, J. I. Kim, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, 2009.

<sup>131</sup> M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6071.

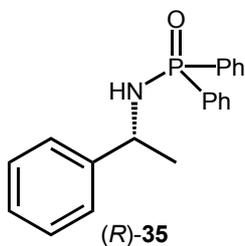
20.1 (*c* 1.5, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>); letteratura: (*S*)-**33e** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: -23.5 (*c* 0.8, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>).<sup>131</sup> GC-MS (intensità relative): 51 (15), 75 (9), 77 (81), 113 (21), 141 (100), 170 (15, M). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.73-1.81 (m, 2H), 4.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.30-7.3 (m, 4H).

**Procedura tipica per il processo di idrosililazione stereoselettiva della fosfinil-chetoimmina **34**:**

In un pallone da 25 mL a due colli fiammato sotto vuoto, 6.2 mg (0.01 mmol) di legante **4c** vengono disciolti in 800  $\mu$ L di THF anidro e alla soluzione si aggiungono 9.1  $\mu$ L di Et<sub>2</sub>Zn (1,1 M). La miscela viene lasciata sotto agitazione per 1h a temperatura ambiente, quindi dopo aver raffreddato la miscela a 0°C, 64 mg (0.2 mmol) di **34** vengono aggiunti seguiti da 65  $\mu$ L (1 mmol) di PMHS e da 800  $\mu$ L di MeOH distillato. La soluzione viene agitata per 3 h a 0°C,<sup>132</sup> quindi spenta con 3 mL di soluzione acquosa (10%) di NaOH ed infine le due fasi separate. La fase acquosa viene estratta con AcOEt (3 x 5 mL) ed infine le fasi organiche riunite, seccate su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, vengono concentrate sotto vuoto. Il prodotto **35** viene quindi purificato tramite cromatografia *flash*.

---

<sup>132</sup> Reazione giudicata completa mediante GC-MS.



(R)-(+)-N-(1-Feniletil)-difenilfosfinammide (35):

Solido bianco, conv. > 98%, resa 70%

(Cicloesano/Et<sub>2</sub>O 9/1). Ee 91% (HPLC: Chiralcel OD:

IPA/n-esano 7/93 flusso 0.5 mL/min, 214 nm, R<sub>tS</sub>: 18.1

min; R<sub>tR</sub>: 24.6 min). [α]<sub>D</sub> : +17.0 (c 0.3, MeOH);

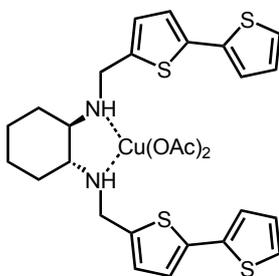
letteratura: (S)-35 [α]<sub>D</sub> : -35.5 (c 0.8, MeOH).<sup>133</sup> <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200

MHz) δ 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.16 (br, 1H), 4.37 (q, J = 6.6 Hz, 1H),

7.29-7.44 (m, 10H), 7.76-7.93 (m, 5H). GC-MS (relative intensity): 51 (10),

77 (38), 120 (100), 201 (77), 306 (48), 320 (5, M).

## Sintesi e caratterizzazione dei prodotti presentati nel Capitolo 6 (“Leganti DATs e Cu”)



(R,R)-38

In un recipiente *Schlenk*, fiammato sotto azoto, 30 mg (0.064 mmol) di diammina (R,R)-4b vengono disciolti in 3 mL di EtOH distillato ed alla

<sup>133</sup> A.Boezio, J. Pytkowicz, A. Cote, A. B. Charette, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14260.

soluzione si aggiungono 12.7 mg (0.064 mmol) di  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  e si lascia agitare la miscela di reazione per 16h a temperatura ambiente. Dopo eliminazione di del solvente per evaporazione, il prodotto grezzo ottenuto viene lavato con  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 mL), filtrato e seccato sotto alto vuoto. Il complesso (*R,R*)-**38** viene così ottenuto come solido blu, resa 74%. Il solido fonde decomponendosi. I cristalli singoli sottoposti a diffrazione di raggi X sono stati ottenuti mediante diffusione lenta di *n*-esano in una soluzione del complesso in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

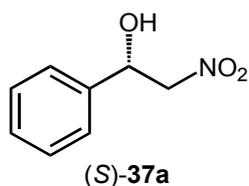
**Procedura tipica<sup>134</sup> per il processo di condensazione nitroaldolica catalizzata da Cu(II) (per la sintesi dei nitroaldoli 37):**

In un pallone a due colli da 10 mL fiammato sotto vuoto, vengono introdotti, sotto atmosfera inerte, 5.6 mg (0.012 mmol) di diammina **4b** e 2.0 mg (0.01 mmol) di  $[\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}]$  ed i solidi vengono lasciati sotto agitazione sotto vuoto fino all'ottenimento di una polvere azzurra omogenea (ca. 1.5 h). In seguito, 1.5 mL di EtOH anidro vengono aggiunti seguiti da 0.2 mmol di aldeide **36**. La soluzione viene lasciata sotto agitazione per 10 min, quindi (se necessario) raffreddata a 0°C. Infine, vengono aggiunti 118  $\mu\text{L}$  di  $\text{MeNO}_2$  (2.0 mmol) e la miscela viene lasciata sotto agitazione per l'intervallo di tempo opportuno. I composti volatili vengono rimossi sotto pressione ridotta ed un'aliquota viene iniettata in HPLC (fase inversa) ed analizzata attraverso  $^1\text{H}$  NMR per determinarne la conversione. Il grezzo di

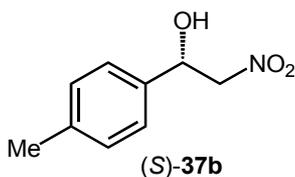
---

<sup>134</sup> Descritta per il processo catalizzato da  $\text{Cu}(\text{OAc})_2/[(R,R)\text{-AT2}]$  al 5 mol%.

reazione viene poi purificato tramite cromatografia *flash* su silice, fornendo così il corrispondente nitroaldolo.



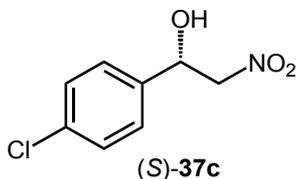
**(S)-1-Fenil-2-nitroetano (37a):** olio giallo, conv. 99%, resa 98% (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 9/1→8/2). Ee 96% (HPLC: Chiralcel OD: IPA:*n*-esano 10/90, flusso 1.0 mL/min; 214 nm, Rt<sub>S</sub>:15.1 min; Rt<sub>R</sub>: 18.2 min). [α]<sup>D</sup> : +35.8 (*c* 1.31, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee 86%) [letteratura: (*R*)-**37a**, ee 94%, [α]<sup>D</sup> : -41.6 (*c* 1.03, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)].<sup>70</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.90 (br, 1H), 4.50-4.67 (m, 2H), 5.48 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 5H).



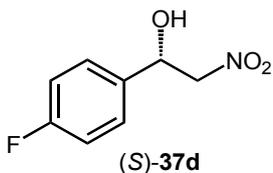
**(S)-1-(4-metilfenil)-2-nitroetano (37b):** olio giallo, conv. 80%, resa 75% (Cicloesano/AcOEt 9/1→8/2). Ee 90% (HPLC: Chiralcel OD: IPA:*n*-esano 10/90, flusso 0.5 mL/min; 214 nm, Rt<sub>S</sub>: 32.3 min; Rt<sub>R</sub>: 41.0 min). [α]<sup>D</sup> : +18.5 (*c* 0.8, EtOH<sub>2</sub>, ee 86%). [letteratura: (*R*)-**37b**, ee = 62%, [α]<sup>D</sup> : -13.5 (*c* 0.92, EtOH)].<sup>135</sup> <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.39 (3H, s), 2.79 (1H, br), 4.75-4.69 (2H, m), 5.45 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.21-7.35 (4H, m).

<sup>135</sup> J. Tian, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3636.

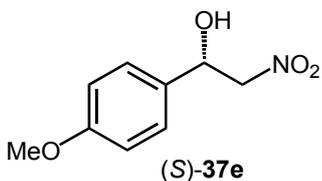
<sup>135</sup> Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ikeno, T. Yamada, *Synthesis*, **2004**, 1947.



**(S)-1-(4-clorofenil)-2-nitroetano (37c):** olio giallo, conv. 79%, resa 68% (Cicloesano/AcOEt 9/1). Ee 92% (HPLC: Chiralcel OD: IPA:*n*-esano 20/80, flusso 0.5 mL/min; 214 nm,  $R_{tS}$ : 17.5 min;  $R_{tR}$ : 20.0 min).  $[\alpha]_D^{25}$ : +17.3 (*c* 0.55, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 88%) [letteratura: (*R*)-**37c**, ee = 88%,  $[\alpha]_D^{25}$ : -40.4 (*c* 0.27, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)].<sup>136</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.85 (br, 1H), 4.50-4.60 (m, 2H), 5.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.32-7.41 (m, 4H).



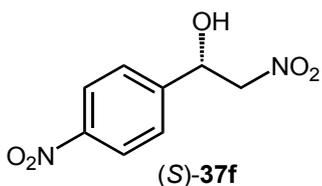
**(S)-1-(4-fluorofenil)-2-nitroetano (37d):** olio giallo, conv. 80%, resa 71% (Cicloesano/AcOEt 9/1 → 8/2). Ee 94% (HPLC: Chiralcel OD: IPA:*n*-esano 10/90, flusso 1.0 mL/min; 214 nm,  $R_{tS}$ : 13.6 min;  $R_{tR}$ : 16.2 min).  $[\alpha]_D^{25}$ : +53.3 (*c* 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 94%) [letteratura: (*R*)-**37d** ee = 92%,  $[\alpha]_D^{25}$ : -44.8 (*c* 1.05, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)].<sup>70</sup> <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.98 (br, 1H), 4.47-4.66 (m, 2H), 5.47 (dd, *J* = 3.4, 8.8 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.37-7.44 (m, 2H).



**(S)-1-(4-metossifenil)-2-nitroetano (37e):** olio giallo, conv. 95%. Ee 94% (HPLC: Chiralcel OD: IPA:*n*-esano 15/85, flusso 0.7 mL/min; 214 nm,  $R_{tS}$ : 22.0 min;  $R_{tR}$ : 28.5 min). <sup>1</sup>H-NMR (300

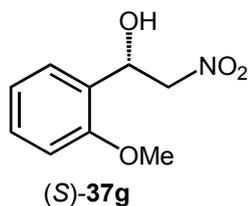
<sup>136</sup> Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ikeno, T. Yamada, *Synthesis*, **2004**, 1947.

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.83 (s, 3H), 4.47-4.69 (m, 2H), 5.45 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).



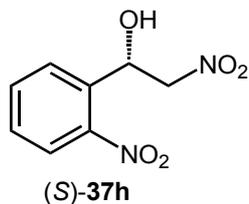
**(S)-1-(4-nitrofenil)-2-nitroetanolo (37f):** olio giallo, conv. 99%, resa 81% (Cicloesano/AcOEt 8/2). Ee 81% (HPLC: Chiralcel OD: IPA:*n*-esano 15/85, flusso 0.7 mL/min; 214 nm,  $R_{tS}$ : 21.0 min;

$R_{tR}$ : 26.0 min).  $[\alpha]_D^{25}$ : +22.5 (*c* 3.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) [letteratura (*R*)-**37f** ee = 78%,  $[\alpha]_D^{25}$ : -31.6 (*c* 1.05, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)].<sup>70</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.58-4.62 (m, 2H), 5.61 (dd,  $J = 4.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 8.27 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H).



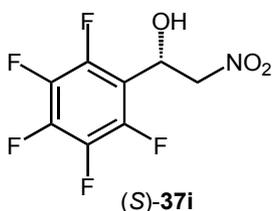
**(S)-1-(2-metossifenil)-2-nitroetanolo (37g):** olio giallo, conv. 95%, resa 88% (Cicloesano/AcOEt 9/1). Ee 81% (HPLC: Chiralcel OD: IPA:*n*-esano 10/90, flusso 1.0 mL/min; 214 nm,  $R_{tS}$ : 13.0 min;  $R_{tR}$ : 15.1

min).  $[\alpha]_D^{25}$ : +40.4 (*c* 3.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 81%), [letteratura: (*R*)-**37g** ee = 93%,  $[\alpha]_D^{25}$ : -44.5 (*c* 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)].<sup>70</sup> <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.91 (m, 3H), 4.61-4.71 (m, 2H), 5.67 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H).



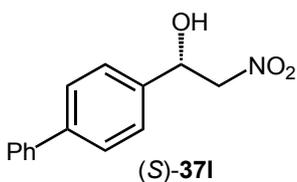
**(S)-1-(2-nitrofenil)-2-nitroetanolo (37h):** olio giallo, conv. 95%, resa 92% (Cicloesano/AcOEt 9/1  $\rightarrow$  7/3). Ee

94% (HPLC: Chiralcel OD: IPA:*n*-esano 10/90, flusso 0.7 mL/min; 214 nm,  $R_{tS}$ : 27.5 min;  $R_{tR}$ : 31.0 min).  $[\alpha]_D^{20}$ : -232.0 (*c* 1.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), [letteratura: (*R*)-**37h** ee = 89%,  $[\alpha]_D^{20}$ : +227.1 (*c* 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)].<sup>70</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.59 (br, 1H), 4.90 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.09 (br, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H).



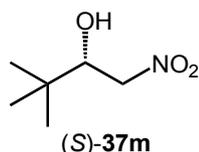
**(S)-1-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-2-nitroetanol (37i):**

olio giallo, conv. 80%, resa 62% (Cicloesano/AcOEt 8/2). Ee 90% (HPLC: Chiralcel OJ: IPA:*n*-esano 10/90, flusso 0.5 mL/min; 214 nm,  $R_{tS}$ : 21.4 min;  $R_{tR}$ : 24.2 min).  $[\alpha]_D^{20}$ : +8.9° (*c* 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR 3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.08 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 7.1, 13.5 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H).

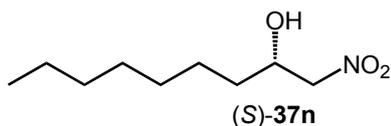


**(S)-1-(4-fenilfenil)-2-nitroetanol (37l):**

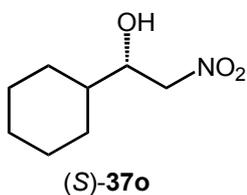
solido giallo pallido. P.f. 126-128°C. Conv. 99%, resa 92% (Cicloesano/AcOEt 9/1→8/2). Ee 87% (HPLC: Chiralcel OD: IPA:*n*-esano 20/80, flusso 1.0 mL/min; 214 nm,  $R_{tS}$ : 12.9 min;  $R_{tR}$ : 15.0 min).  $[\alpha]_D^{20}$ : +35.4 (*c* 0.48, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), [letteratura: (*R*)-**36l** ee = 91%,  $[\alpha]_D^{20}$ : -36.1 (*c* 1.35, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)].<sup>70</sup> <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.85 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.54-4.72 (m, 2H), 5.52-5.68 (m, 1H), 7.44-7.69 (m, 9H).



**(S)-3,3-Dimetil-1-nitro-butan-2-olo (37m):** olio giallo pallido, conv. 90%, resa 75% (Cicloesano/AcOEt 95/5). Ee 97% (HPLC: Chiralcel OD: IPA:*n*-esano 5/95, flusso 0.5 mL/min; 214 nm,  $R_{tS}$ : 19.2 min;  $R_{tR}$ : 22.9 min).  $[\alpha]_D^{20}$ : +36.1 (*c* 0.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), [letteratura: (*R*)-**37m** ee = 90%,  $[\alpha]_D^{20}$ : -35.9 (*c* 1.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)].<sup>70</sup> <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.99 (s, 9H), 2.41 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.32-4.58 (m, 2H).

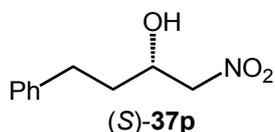


**(S)-1-Nitro-nonan-2-olo (37n):** olio giallo, conv. 95%, resa 78% (Cicloesano/AcOEt 99/1). Ee 99% (HPLC: Chiralcel AD: IPA:*n*-esano 2/98, flusso 0.8 mL/min; 254 nm,  $R_{tS}$ : 33.2 min;  $R_{tR}$ : 49.5 min). Configurazione assoluta assegnata per analogia:  $[\alpha]_D^{20}$ : +16.6 (*c* 0.33, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.89 (t, *J* = 9.0 Hz, 3H), 1.26-1.35 (m, 10H), 3.98-4.10 (m, 1H), 4.34-4.48 (m, 2H).



**(S)-1-Cicloesil-2-nitroetanolo (37o):** olio giallo, conv. 97%, resa 72% (Cicloesano/AcOEt 9/1). Ee 93% (HPLC: Chiralcel AD: IPA:*n*-esano 3/97, flusso 0.8 mL/min; 254 nm,  $R_{tS}$ : 27.5 min;  $R_{tR}$ : 29.3 min).  $[\alpha]_D^{20}$ :

+16.9 (*c* 2.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), [letteratura (*R*)-**37o** ee = 93%, [α]<sup>D</sup> : -21.1 (*c* 1.33, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)].<sup>70</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.29 (m, 5H), 1.50 (br, 1H), 1.68-1.72 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 3H), 4.14 (br, 1H), 4.49 (br, 2H).



**(S)-1-Nitro-4-fenilbutan-2-olo (37p):** solido bianco.

P.f. 102-103°C. Conv. 80%, resa 53%

(Cicloesano/AcOEt 9/1). Ee 87% (HPLC: Chiralcel

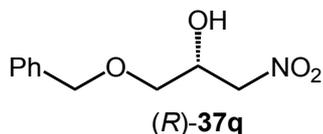
AD: IPA:*n*-esano 10/90, flusso 1.0 mL/min; 214 nm,

Rt<sub>S</sub>: 10.5 min; Rt<sub>R</sub>: 14.5 min). [α]<sup>D</sup> : -10.9 (*c* 1.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 87%),

[letteratura: (*R*)-**37p** ee = 90%, [α]<sup>D</sup> : +15.0 (*c* 1.33, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)].<sup>70</sup> <sup>1</sup>H-NMR

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78-1.90 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.82-2.90 (m,

1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 4.40-4.44 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 5H).



**(R)-1-Benzilossi-3-nitropropan-2-olo (37q):** olio

giallo, conv. 85%, resa 62% (Cicloesano/AcOEt

9/1). Ee 82% (HPLC: Chiralcel OD: IPA:*n*-esano

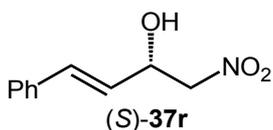
15/85, flusso 1.0 mL/min; 214 nm, Rt<sub>S</sub>: 14.0 min; Rt<sub>R</sub>: 15.7 min). [α]<sup>D</sup> : +1.5

(*c* 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 80%), [letteratura: (*R*)-**37q** ee = 86%, [α]<sup>D</sup> : +0.52 (*c*

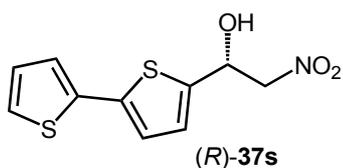
0.59, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)].<sup>137</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.59 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H),

4.54-4.60 (m, 5H), 7.34-7.37 (m, 5H).

<sup>137</sup> B. M. Trost, V. S. C. Yech, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3636.



**(S)-1-Nitro-4-fenil-but-3-en-2-olo (37r):** olio giallo, conv. 78%, resa 71% (Cicloesano/AcOEt 9/1→8/2). Ee 92% (HPLC: Chiralcel OD: IPA:*n*-esano 15/85, flusso 1.0 mL/min; 214 nm,  $R_{tS}$ : 28.4 min;  $R_{tR}$ : 31.4 min). Configurazione assoluta assegnata per analogia:  $[\alpha]_D^{25}$ : +6.9 (c 0.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *ee* = 92%). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.76 (br, 1H), 4.56 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 5.09 (pq, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 5.7, 16.5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H).



**(R)-1-(5-(2,2'-bitienil))-2-nitroetanol (37s):** solido arancio, P.f. 72-73°C. Conv. 58%, resa 42% (Cicloesano/AcOEt 9/1). Ee 88% (HPLC: Chiralcel OD: IPA:*n*-esano 20/80, flusso 1.0 mL/min; 214 nm,  $R_{tS}$ : 18.5 min;  $R_{tR}$ : 23.2 min). Configurazione assoluta assegnata per analogia:  $[\alpha]_D^{25}$ : +14.2 (c 0.40, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *ee* = 80%). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.05 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.58-4.92 (m, 2H), 5.69 (dd, *J* = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 5H).

### Sintesi del complesso PEG-AT2-Cu(OAc)<sub>2</sub>.

Ad una soluzione di 120 mg di (*R,R*)-**24a** (0.02 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (5 mL), vengono aggiunti 4 mg (0.02 mmol) di Cu(OAc)<sub>2</sub> e la soluzione blu viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 5h. Successivamente la soluzione viene concentrata e vengono aggiunti 10 mL

di Et<sub>2</sub>O anidro con concomitante precipitazione del complesso di rame. Dopo 15 minuti di agitazione il complesso supportato viene recuperato attraverso filtrazione, anidrificato sotto vuoto (110 mg, resa ≈ 84%, solido verde pallido) ed utilizzato come catalizzatore nella reazione nitroaldolica senza ulteriore purificazione. IR (KBr):  $\nu_{\text{as}} = 1570 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{s}} = 1360 \text{ cm}^{-1}$ .

**Procedura tipica<sup>138</sup> per il processo di condensazione nitroaldolica catalizzata da Cu(II) (per la sintesi dei nitroaldoli 37a, 37i e 37n) e recupero del catalizzatore.**

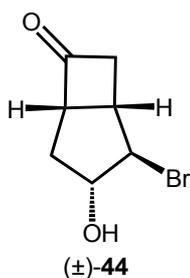
In un pallone da 10 mL fiammato sotto vuoto, vengono introdotti, sotto atmosfera inerte, 56 mg (≈ 0.01 mmol) di (*R,R*)-**24a** e 2.0 mg (0.01 mmol) di [Cu(OAc)<sub>2</sub>·*n*H<sub>2</sub>O] ed i solidi vengono lasciati sotto agitazione sotto vuoto per circa 1.5 h. Quindi si aggiunge 1 mL EtOH anidro, seguito da 20 μL (0.2 mmol) di aldeide **36**. Dopo aver posto il pallone reazione in un bagno di ghiaccio, vengono aggiunti 468 μL (8 mmol) di MeNO<sub>2</sub> e la miscela viene poi lasciata sotto agitazione a 0°C per 40 h. Quindi, dopo rimozione delle specie volatili sotto pressione ridotta, il prodotto di reazione viene recuperato attraverso agitazione del complesso di rame giallo-verde in 3.0 mL Et<sub>2</sub>O anidro, che causa la precipitazione del complesso. Il catalizzatore viene lavato altre tre volte con Et<sub>2</sub>O anidro e dopo essere stato seccato, il complesso viene riutilizzato nei successivi cicli catalitici. Le fasi organiche ottenute dopo ogni ciclo catalitico vengono riunite ed evaporate sotto pressione ridotta. La conversione nel nitroaldolo desiderato (**37a**, **37i** e **37n**)

---

<sup>138</sup> Descritta per il processo catalizzato da Cu(OAc)<sub>2</sub>/[(*R,R*)-PEG-AT2] al 5 mol%.

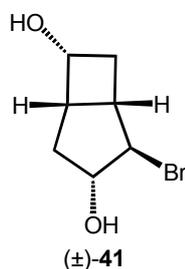
viene rilevata tramite mentre l'ee mediante HLPC chirale (condizioni analoghe a quelle sopra descritte per tali prodotti).

## **Sintesi e caratterizzazione dei prodotti presentati nel** **Capitolo 7 (“Leganti B/3.2.0/DPO”)**



Ad una soluzione di 52.8 g (488 mmol) di (±)-biciclo[3.2.0]ept-2-en-6-one [(±)-43] in 750 mL di una miscela acetone/H<sub>2</sub>O, vengono aggiunti a temperatura ambiente e all'aria, 104.3 g (586 mmol) di *NBS* in 10 porzioni. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione per 16h (reazione giudicata completa via TLC), quindi viene spenta con una soluzione acquosa satura di Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, in quantità sufficiente a far scomparire la colorazione gialla della soluzione. La rimozione sotto vuoto dell'acetone presente genera un residuo bianco in sospensione sulla fase acquosa. A tale sospensione vengono aggiunti 200 mL di Et<sub>2</sub>O e 150 mL di acqua e le due fasi vengono separate. La fase acquosa viene estratta con Et<sub>2</sub>O (2 × 100 mL)

e le fasi organiche riunite lavate con acqua ( $2 \times 60$  mL) e *brine* ( $1 \times 60$  mL), infine seccate su  $\text{MgSO}_4$ , filtrate e concentrate sotto vuoto. Il prodotto grezzo così ottenuto viene utilizzato nel successivo *steps* senza ulteriore purificazione. Solido bianco (fotosensibile), resa 82%. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3591, 3398, 2943, 1777, 1755, 1431, 1383, 1345, 1243. MS (CI)  $m/z$  222 ( $\text{M} + \text{NH}_4^+$ , 84), 206 ( $\text{M}^+$ , 6), 119 (100), 126 (83), 109 (66).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  1.99 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 2.14 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 2.38 (ddd,  $J = 4.1, 9.5, 14.6$  Hz, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.50 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 67.9 MHz)  $\delta$  37.1, 39.1, 53.3, 57.5, 63.2, 81.8, 212.6. HRMS (CI) calcolata per  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2^{79}\text{Br}$  ( $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ): 222.0129; trovata: 222.0128.<sup>139</sup>



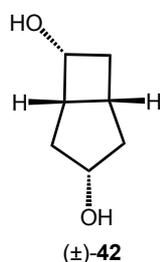
Ad una soluzione di 47.6 g (232 mmol) di (±)-44 in 500 mL di MeOH a  $-78^\circ\text{C}$ , vengono aggiunti, all'aria e in 8 porzioni, 10.5 g (279 mmol) di  $\text{NaBH}_4$ . La reazione viene lasciata sotto agitazione a  $-78^\circ\text{C}$  finchè non viene giudicata completa tramite TLC (ca. 3h), quindi spenta con una soluzione

<sup>139</sup> A. Brown, R. Glen, P. Murray-Rust, J. Murray-Rust, R. F. Newton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 1178

acquosa di HCl (2M). Dopo la rimozione del metanolo sotto vuoto, si aggiunge Et<sub>2</sub>O e le due fasi vengono separate. La fase acquosa viene estratta con EtOAc (3 × 100 mL) e, successivamente, tutte le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua (50 mL) e *brine* (50 mL), seccate su MgSO<sub>4</sub> e concentrate sotto vuoto. Il prodotto grezzo così ottenuto viene purificato tramite cromatografia *flash* (Et. Pet./AcOEt 9/1 → 7/3), fornendo il prodotto (±)-**41** come olio giallo pallido, resa 79%. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3306, 2941, 1430, 1276, 1167, 1147, 1106, 1021, 973, 924. MS (CI) *m/z* 224 (M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 99), 206 (M<sup>+</sup>, 6), 190 (54), 120 (100), 127 (51). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.84 (ddd, *J* = 5.2, 9.2, 14.4 Hz, 1H), 2.01 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 5.2, 9.2, 15.0 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 5.33 (br s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 31.4, 37.3, 42.8, 45.4, 60.3, 63.8, 81.8. HRMS (CI) calcolata per C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub><sup>79</sup>Br (M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>): 224.0286; trovata: 224.0282.<sup>140</sup>

---

<sup>140</sup> a) O. Parve, A. Pals, V. Kadarpiik, L. Lahe, O. Lille, P. Sikk, A. Lõokene, T. Välimäe, *Bioorganic & Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 357; b) O. Parve, A. Pals, V. Kadarpiik, L. Lahe, O. Lille, P. Sikk, A. Lõokene, T. Välimäe, *Bioorganic & Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 359.



In un contenitore Schlenk da 1L sotto atmosfera inerte, ad una soluzione di 170.1 g (949.2 mmol) di *EPHP* (etil piperidina ipofosfato, prodotto commerciale) in 400 mL di benzene, 19.7 g (95 mmol) di (±)-**41** e 654 mg (4.74 mmol) di *AIBN*. La soluzione viene lasciata sotto agitazione a riflusso per 16h, quindi la reazione viene spenta con 250 mL di H<sub>2</sub>O e lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 20 minuti. Le due fasi vengono separate e quella acquosa lavata con EtOAc (8 × 90 mL). Quindi, le fasi organiche riunite vengono concentrate fino ad un volume più maneggevole e successivamente lavate con *brine* (1 × 80 mL), seccate su MgSO<sub>4</sub> ed infine concentrate sotto vuoto. Il prodotto grezzo così ottenuto viene purificato mediante cromatografia *flash* (Et. Pet./AcOEt 7/3), fornendo il prodotto (±)-**42** come solido bianco, resa 80%. P.f. 106°C (letteratura: 111 °C). IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3603, 3203, 2937, 1774, 1483, 1412, 1389, 1147, 1088. MS (CI) *m/z* 146 (M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 77), 129 (M + H<sup>+</sup>, 100), 111 (37), 93 (24), 67 (9). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ 1.67 (m, 4H), 2.09 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.2 (br s, 2H), 4.51 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 68 MHz) δ 32.8, 35.6, 38.2, 43.0, 45.5, 65.3, 75.8. HRMS (CI) calcolata per C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>): 146.11810; trovata: 146.11798.



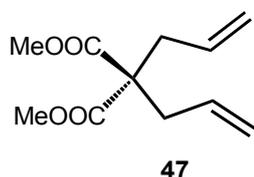
purificazione né analisi a causa della sua elevata sensibilità all'aria.<sup>141</sup> Al prodotto ottenuto (1.06 g, 2.13 mmol) in 3 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, viene cannulata, a temperatura ambiente, una soluzione di 201 mg (2.13 mmol) di (MeCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> in 5 mL di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. Dopo qualche minuto il colore della soluzione si trasforma da arancio a giallo chiaro (avvenuta complessazione). La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per altre 2h, quindi il solvente viene rimosso sotto vuoto per fornire il complesso (±)-**45a** come solido giallo, resa 91%. P.f. 147.149°C (decomposizione). IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3063, 3046, 2949, 1435, 1275, 1103, 1082, 1046, 1032, 1007, 962, 778, 763, 738, 723, 707, 696. MS (FAB) *m/z* 637 (M<sup>-</sup> - Cl<sup>+</sup>, 62), 529 (53), 307 (28), 154 (100). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1.74 (m, 3H), 1.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 3.74 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.43 (dd, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 20H). <sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 109 MHz) δ 100.48 (d, *J* = 51.1 Hz), 106.69 (d, *J* = 51.1 Hz). HRMS (FAB) calcolata per C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>ClPd: 637.144; trovata: 637.045. Anal. elem. calcolata per C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Pd: C, 55.09; H, 4.77. trovata: C, 55.33; H, 4.76. I cristalli singoli sottoposti a diffrazione di raggi X sono stati ottenuti mediante diffusione lenta di una miscela *n*-esano/Et<sub>2</sub>O (1/1) in una soluzione del complesso in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

---

<sup>141</sup> Se il legante non viene immediatamente utilizzato, deve essere conservato all'interno di un *dry-box* e a bassa temperatura (4°C).



complesso ( $\pm$ )-**45b** come solido giallo chiaro, resa 70%. P.f. 228-229 °C (decomposizione). MS (FAB)  $m/z$  717 ( $M^+$ -Cl, 66), 682 ( $M^+$ -2Cl, 8), 573 ( $M^+$ -2Cl-Pd, 7), 509 (17), 461 (27), 401 (60), 281 (37), 207 (45), 147 (100), 139 (95).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  2.22 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.26 (d,  $J = 15.6$ , 1H), 4.19 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.50 (t,  $J = 4.2$ , 1H), 7.28 (m, 3H), 7.53 (m, 10 H), 7.75 (m, 3H), 7.98 (m, 4H);  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 202 Hz)  $\delta$  103.67 (d,  $J = 56.6$ ), 106.83 (d,  $J = 56.6$ ). Anal. elem. calcolata per  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{P}_2\text{Cl}_2\text{BrPd}$ : C 48.46, H 3.88; trovata: C 48.74, H 4.04. I cristalli singoli sottoposti a diffrazione di raggi X sono stati ottenuti mediante diffusione lenta di una miscela *n*-esano/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1/1) in una soluzione del complesso in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



Ad una soluzione di 6.6 g (170.7 mmol) di NaH (60% *w/w* in olio minerale)<sup>142</sup> in 150 mL di THF anidro, si aggiunge, a 0°C, una soluzione di 10.3 g (77.6 mmol) di dimetil malonato **13a** in 50 mL di THF anidro. Al termine dell'aggiunta, si lascia rinvenire lentamente a temperatura ambiente per 2, quindi si riporta la miscela a 0°C e si gocciolano 23.5 g (194 mmol) di allil bromuro. Si lascia quindi rinvenire lentamente a temperatura

<sup>142</sup> Lavato in *n*-esano anidro (ca. 2h), poi evaporato sotto vuoto.

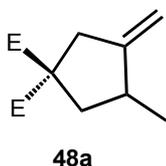
ambiente e agitare per 16h. La miscela viene quindi filtrata su celite (lavata mediante 50 mL di Et<sub>2</sub>O anidro), il filtrato concentrato sotto vuoto e purificato per cromatografia *flash* (Pet. Et./AcOEt 99.5/0.5) fornendo così **47** come olio incolore, resa 92%. IR (puro, cm<sup>-1</sup>) 3079, 2982, 2954, 1738, 1641, 1438, 1326, 1289, 1220, 1145. MS (CI) *m/z* 230 (M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 31), 213 (M + H<sup>+</sup>, 100), 181 (8), 153 (7), 139 (9), 93 (9). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  2.63 (m, 4H), 3.629 (s, 6H), 5.09 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 5.60 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 68 MHz)  $\delta$  37.0, 52.5, 57.7, 119.3, 132.3, 171.3. HRMS (CI) calcolata per C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 213.112684; trovata: 213.112530.

**Procedura tipica<sup>143</sup> per il processo di cicloisomerizzazione del diene **26** catalizzata da [(B/3.2.0)DPO)PdCl]<sup>+</sup> X<sup>-</sup>.**

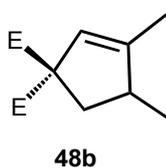
In un contenitore Schlenk da 25 mL, fiammato sotto N<sub>2</sub>, vengono aggiunti 1 mL di DCE (*reagent grade*) e 51 mg (0.24 mmol) di 1,6-diene **47**. Alla soluzione si aggiungono 8 mg (0.012 mmol) di complesso (±)-**45a** seguiti immediatamente da 11 mg (0.012 mmol) di NaBAr'<sub>4</sub>. La miscela di reazione viene posta in un bagno ad olio preriscaldato a 60°C. Una piccola quantità della soluzione, filtrata su celite (lavata con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) e concentrata sotto vuoto, viene utilizzata per determinare la conversione ed il rapporto tra i regioisomeri del prodotto **48** [mediante integrazione dei segnali corrispondenti ai gruppi metilici esterei (singoletti)].

---

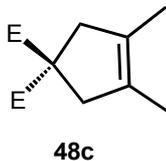
<sup>143</sup> Descritta per il processo catalizzato da (±)-**45a** (5 mol%) + NaBAr'<sub>4</sub> (5 mol%) a 60°C.



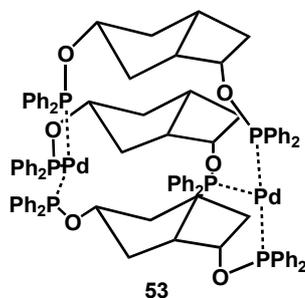
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.15 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.73 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.94 (ddd,  $J = 17.0, 2.4, 2.4$ , 1H), 3.07 (ddd,  $J = 17.0, 2.4, 2.4$ , 1H), 3.72 (s, 6H), 4.81 (m, 1H), 4.89 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  18.1, 37.6, 41.2, 49.4, 52.3, 53.1, 59.3, 106.4, 154.4, 172.6, 173.3.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.05 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.94 (d,  $J = 12.8, 5.8$  Hz, 1H), 2.72 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.43 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  14.6, 18.9, 40.6, 41.9, 52.6, 52.4, 64.8, 121.8, 150.3, 172.6, 173.0.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.61 (s, 6H), 2.94 (s, 4H), 3.73 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  13.3 (2C), 46.0 (2C), 53.1 (2C), 57.3, 128.2 (2C), 172.8 (2C).



Operando in *dry-box*, in un tubino NMR si aggiungono ca. 30 mg (0.06 mmol) di legante ( $\pm$ )-**40a** in 700  $\mu$ L di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e di seguito 18 mg (0.02 mmol) di Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. I cristalli singoli sottoposti a diffrazione di raggi X sono stati ottenuti mediante diffusione lenta di Et<sub>2</sub>O in una soluzione del complesso in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ 3/1). I cristalli risultano altamente sensibili all'aria.

# *Indice*



## **1. Introduzione**

- 9 **1.1 Catalisi asimmetrica**
- 11 **1.2 Catalisi asimmetrica mediata da metalli**
- 13 *1.2.1 Leganti privilegiati*
- 17 *1.2.2 Leganti di amminici*
- 18 *1.2.3 Leganti modulabili*
- 20 *1.2.4.1 Catalisi omogenea ed industria*
- 22 *1.2.4.2 Catalisi eterogenea*
- 27 *1.2.4.3 Supporti solidi organici solubili*
- 29 *1.2.5 Complessi di coordinazione e chimica dei materiali*

## **2. Scopo**

- 35 **2.1 Sintesi ed applicazione di leganti diamminotiofenici a simmetria  $C_2$**
- 39 **2.2 Sintesi ed applicazione di leganti difosfonitici a simmetria  $C_1$**

## **3. Leganti DATs**

- 43 **3.1 Progettazione e sintesi dei leganti DATs**
- 47 **3.2 Caratterizzazione strutturale dei leganti DATs**

## **4. Leganti DATs e Pd**

- 53 **4.1 Sintesi e caratterizzazione di complessi di DITs e DATs con Pd(II)**
- 62 **4.2 Reazione di Sostituzione Nucleofila Allilica**
- 75 4.2.1 *Applicazione dei complessi Pd-DITs e Pd-DATs nella reazione di Sostituzione Nucleofila Allilica Asimmetrica*
- 84 4.2.2 *Screening di substrati nell'applicazione del "legante modello" nella reazione di Sostituzione Nucleofila Allilica Asimmetrica*
- 86 4.2.3 *Effetto della modifica dei pendagli tienilici di AT2 nel processo di Sostituzione Nucleofila Allilica Asimmetrica*
- 92 **4.3 "Molecular Remote Control"**
- 94 4.3.1 *Analoghi funzionalizzati di AT2 e "Molecular Remote Control"*
- 108 **4.4 PEG-DATs: applicazione dei leganti DATs in catalisi supportata eterogenea in combinazione con Pd**
- 122 **4.5 Elettro-polimerizzazione di complessi DATs-Pd per la sintesi di catalizzatori eterogenei**
- 134 **4.6 Proprietà elettro-luminescenti di complessi DATs-Pd e loro applicazione in dispositivi LED**

## **5. Legante AT3 e Zn**

- 143 **Idrosililazione enantioselettiva di chetoni e chetoimmine catalizzata da AT3-Zn**

## 6. Leganti *DATs* e Cu

- 153 **6.1 Condensazione nitroaldolica**
- 162 **6.2 Condensazione nitroaldolica catalizzata da complessi Cu(II)-*DATs***
- 167 6.2.1 Sintesi ed analisi strutturale del complesso AT2-Cu(OAc)<sub>2</sub>
- 170 6.2.2 Generalità di impiego del complesso AT2-Cu(OAc)<sub>2</sub> come catalizzatore nella reazione di Henry
- 174 **6.3 Condensazione nitroaldolica catalizzata da un complesso riciclabile a base di PEG-AT2/Cu(II)**

## 7. Leganti *B[3.2.0]DPO*

- 183 **7.1 Struttura dei leganti: singolare natura dello scheletro chirale**
- 186 **7.2 Sintesi dei leganti (±)-*B[3.2.0]DPO* e dei loro complessi di Pd(II)**
- 190 **7.3 Cicloisomerizzazione di 1,6-dieni**
- 192 7.3.1 Applicazione dei complessi (±)-*B[3.2.0]DPO*-PdCl<sub>2</sub> come catalizzatori nella cicloisomerizzazione di 1,6-dieni
- 199 7.3.2 Studi cinetici sulla reazione di cicloisomerizzazione catalizzata da 45a
- 202 7.3.3 Applicazione di complessi di Pd(II) con altri leganti difosfonitici come catalizzatori nella cicloisomerizzazione di 1,6-dieni
- 203 7.3.4 Studi teorici sui complessi *B[3.2.0]DPO*-Pd(II)
- 207 7.3.5 Ruolo della flessibilità dello scheletro *B[3.2.0]DPO* nel processo di cicloisomerizzazione
- 213 7.3.6 Prova dell'esistenza della conformazione *exo* nel complesso 45a

## **8. Conclusioni**

## **9. Parte Sperimentale**