



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Facoltà di Scienze MM. FF. NN.

Dottorato di ricerca in Scienze Chimiche XXII Ciclo

S.S.D.: CHIM/06

***NUOVI MATERIALI RICICLABILI***

***PER***

***LA CATALISI ETEROGENEA***

*Tesi di dottorato di:*

***Dott. Anna Maria Pia Salvo***

*Tutor:*

***Prof. Michelangelo Gruttadauria***

*Coordinatore:*

***Prof. Michelangelo Gruttadauria***

Triennio 2008-2010

## INDICE

<i>Introduzione</i> .....	1
Note bibliografiche.....	4

## CAPITOLO I

*Derivati della prolina supportati su polistirene come catalizzatori per la reazione aldolica asimmetrica*

1.1. Introduzione.....	5
1.2. Risultati e discussione.....	10
1.2.1. Sintesi dei dipeptidi e della prolinammide supportati sul polistirene.....	10
1.2.2. Lo studio della prolinammide supportata su polistirene.....	12
1.2.2.1. Sintesi e applicazione della prolinammide omogenea nella reazione aldolica in acqua.....	12
1.2.2.2. Applicazione della prolinammide supportata nella reazione aldolica e studi sul riciclo.....	14
1.2.3. Lo studio dei dipeptidi supportati su polistirene.....	20
1.2.3.1. Applicazione dei dipeptidi supportati nella reazione aldolica in acqua.....	20
1.2.3.2. Applicazione dei dipeptidi nella reazione aldolica in solventi organici.....	22
1.2.3.3. Studio sul riciclo.....	23
1.2.3.4. La stereochimica del C-4 della L-Prolina.....	26
1.3. Conclusioni.....	28
1.4. Parte sperimentale.....	29

---

Note bibliografiche.....	42
--------------------------	----

## CAPITOLO II

### ***Liquidi ionici chirali ancorati al gel di silice come supporti per la L-Prolina***

2.1. Introduzione.....	45
2.2. Risultati e discussione.....	50
2.2.1. Sintesi dei liquidi ionici chirali supportati sul gel di silice.....	50
2.2.2. Applicazione dei materiali nella reazione aldolica asimmetrica catalizzata dalla prolina.....	53
2.3. Conclusioni.....	54
2.4. Parte sperimentale.....	55
Note bibliografiche.....	63

## CAPITOLO III

### ***Sali di imidazolo supportati multistrato. Nuovi materiali per la immobilizzazione di nanoparticelle di palladio come catalizzatori riciclabili per la reazione di Suzuki.***

3.1. Introduzione.....	65
3.2. Risultati e discussione.....	68
3.2.1. Sintesi dei materiali.....	68
3.2.2. Studio dell'attività catalitica dei materiali nella reazione di Suzuki.....	73
3.2.3. Studio sul riciclo dei catalizzatori.....	80
3.3. Conclusioni.....	81

3.4. Parte sperimentale.....	82
Note bibliografiche.....	85

## ***Introduzione***

L'immobilizzazione e il riciclo dei catalizzatori sono dei campi di ricerca di estremo interesse sia per motivi economici che ambientali.<sup>1</sup>

È sempre più ricorrente la trasformazione di efficienti catalizzatori omogenei in eterogenei per ottenere sistemi catalitici facilmente recuperabili e riciclabili.<sup>2</sup>

I catalizzatori omogenei sono solitamente molto attivi e stereoselettivi e si possono caratterizzare con tecniche convenzionali. Tuttavia la catalisi omogenea è difficilmente applicabile su larga scala e di conseguenza a livello industriale. Le ragioni sono varie, ma certamente i motivi principali sono legati alla difficoltà di separare i prodotti dalla miscela di reazione e di recuperare e riciclare il catalizzatore.

La catalisi eterogenea supera tali limiti, rendendo più semplice il recupero del catalizzatore e permettendo di isolare in modo più immediato i prodotti di reazione, evitandone la contaminazione da parte dello stesso catalizzatore, particolarmente dannosa nel caso in cui i prodotti siano destinati al consumo umano (farmaci, additivi per alimenti, etc.).

Sono state studiate numerose strategie per attuare l'eterogeneizzazione del catalizzatore.

La scelta del tipo di strategia da adottare dipende da numerosi fattori, dal tipo di catalizzatore, dalla reazione che il catalizzatore deve promuovere, dalle proprietà chimiche e fisiche dei prodotti, dalla possibile presenza di sottoprodotti e dalla modalità di recupero e di riciclo del catalizzatore.<sup>1</sup>

La catalisi bifasica è un metodo di eterogeneizzazione del catalizzatore che consiste nel confinamento di quest'ultimo in un solvente immiscibile con quello che contiene i reagenti e i prodotti (solvente organico). In tal maniera, la reazione avviene nell'interfase fra i due solventi e alla fine del processo la fase contenente i substrati può essere facilmente separata da quella contenente il catalizzatore, che può così essere riutilizzato per il ciclo successivo. I solventi impiegati per immobilizzare il catalizzatore sono principalmente quelli acquosi,<sup>3</sup> ma vi sono in letteratura numerosi esempi che riportano l'utilizzo di solventi fluorurati<sup>4</sup> e di liquidi ionici.<sup>5</sup> La catalisi bifasica acquosa ha avuto notevole successo a livello industriale ma preclude l'utilizzo di reagenti e catalizzatori sensibili all'acqua e inoltre con tale metodo è necessario modificare il catalizzatore per renderlo solubile in acqua.<sup>6</sup> I solventi fluorurati permettono l'utilizzo di substrati sensibili all'acqua ma sono molto costosi e, come i solventi acquosi, richiedono la modifica del catalizzatore. I liquidi ionici invece consentono l'immobilizzazione del catalizzatore senza doverne modificare la struttura.

L'immobilizzazione del catalizzatore omogeneo su un supporto solido insolubile (un altro metodo di eterogeneizzazione del catalizzatore) permette la separazione del catalizzatore dai prodotti mediante semplice filtrazione della miscela di reazione. Questo tipo d'immobilizzazione può essere realizzata mediante adsorbimento,<sup>7</sup> interazioni di tipo ionico,<sup>8</sup> inclusione,<sup>9</sup> o mediante legami covalenti.

L'ancoraggio mediante legami covalenti può essere eseguito in due modi:

1) copolimerizzazione della specie catalitica, opportunamente funzionalizzata, con il monomero adatto;<sup>10</sup>

2) ancoraggio della specie catalitica al supporto preformato,<sup>11</sup> previa funzionalizzazione del primo o di entrambi. I supporti solidi, utilizzati in questo caso, possono essere di natura organica (generalmente polimeri reticolati) o inorganica (es. argille o vari silicati).

L'applicazione dei catalizzatori immobilizzati mediante interazioni non covalenti è piuttosto limitata a causa del possibile rilascio del catalizzatore (*leaching*), dovuto alla competizione con il solvente scelto per condurre la reazione.

L'immobilizzazione mediante legami covalenti invece consente la completa ritenzione del catalizzatore ed è una procedura molto utilizzata.

L'ancoraggio covalente richiede diversi passaggi sintetici e l'unica maniera per compensare questi sforzi addizionali è la produzione di sistemi catalitici stabili e riutilizzabili per molti cicli senza perdita di attività e selettività.

Per facilitare l'operazione di recupero, il catalizzatore può essere legato covalentemente anche a un supporto polimerico solubile in solventi organici.<sup>12</sup> Utilizzando tale supporto, la reazione è condotta in condizioni omogenee e alla fine del processo il catalizzatore può essere recuperato mediante precipitazione indotta dalla variazione della polarità del mezzo, come nel caso del PEG,<sup>12</sup> o dalla variazione della temperatura di reazione, come nel caso dei polimeri termomorfici.<sup>12a</sup>

L'immobilizzazione del catalizzatore non è solo necessaria per rendere più facile il recupero e il riciclo del catalizzatore ma alcune volte la “*driving force*” dell'eterogeneizzazione è l'instabilità del catalizzatore. Alcuni catalizzatori organici si decompongono lentamente nelle condizioni di reazione e rilasciano piccole quantità di sottoprodotti che devono essere allontanate. Se la decomposizione è lenta e il catalizzatore è molto attivo, questo fenomeno non influisce sull'efficienza del catalizzatore e sul riciclo, ma la purificazione dei prodotti

rimane un problema. Questo è il caso, per esempio, delle reazioni condotte con TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-olo) e porfirina, come catalizzatori, i quali rilasciano dei materiali intensamente colorati, che sono difficili da allontanare. L'immobilizzazione del catalizzatore può risolvere questo problema, perché anche i materiali decomposti sono supportati e possono essere quindi rimossi dall'ambiente di reazione nel processo di recupero del catalizzatore.

Lo studio dell'immobilizzazione dei catalizzatori è un campo di ricerca in continua crescita e la seguente tesi di dottorato s'inserisce in questo contesto, descrivendo la sintesi e l'attività di alcuni nuovi materiali riciclabili chirali e achirali.

Il primo capitolo tratta la sintesi di alcuni derivati della prolina supportati su polistirene e la loro applicazione nella reazione aldolica asimmetrica. In particolare, l'attività di una prolinammide supportata e di alcuni dipeptidi supportati è confrontata con quella dei rispettivi catalizzatori omogenei, per valutare se l'immobilizzazione, oltre a facilitare il riciclo, possa servire a migliorare l'attività e la selettività.

Il secondo capitolo descrive la sintesi di liquidi ionici chirali immobilizzati sul gel di silice come eventuali supporti chirali per la prolina o per i metalli.

Infine il terzo capitolo tratta la sintesi di nanoparticelle di palladio supportate su un multistrato di un sale di imidazolo ancorato al gel di silice e la loro applicazione, come catalizzatori eterogenei, nella reazione di Suzuki.

**Note bibliografiche**

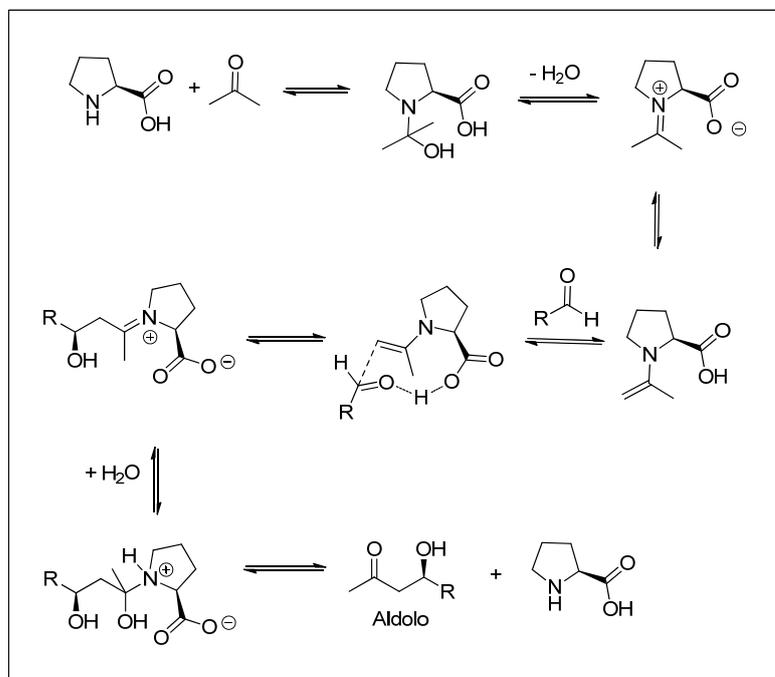
1. a) A. F. Trindade, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 418; b) Q.-H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385; c) A. Corma, H. Garcia, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1391; d) M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401; e) F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367; f) D. E. De Vos, I. Vankelecom, P. A. Jacobs (Eds.), *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
2. a) A. Corma, H. Garcia, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4307. b) A. Corma, H. Garcia, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3837.
3. *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications*, (Editori: B. Cornils, W. A. Herrmann) Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
4. a) I. T. Horvath, J. Rabai, *Science* **1994**, *266*, 72; b) M. Cavazzini, A. Manfredi, F. Montanari, S. Quici, G. Pozzi, *Chem. Commun.* **2000**, 2171.
5. a) T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071; b) D. Zhao, M. Wu, Y. Kou, E. Min, *Catal. Today* **2002**, *74*, 157.
6. a) A. Stark, B. L. Maclean, R. D. Singer, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 63. b) B. Cornils, E. Wiebus, *CHEMTECH* **25** (1995) 34.
7. C. Aprile, F. Giacalone, M. Gruttadauria, A. Mossuto Marculescu, R. Noto, J. D. Revell, H. Wennemers, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1328.
8. a) R. Selke, M. Capka, *J. Mol. Catal.* **1990**, *63*, 319; b) R. Augustine, S. Tanilenyan, S. Anderson, H. Yang, *Chem. Commun.*, **1999**, 1257. c) K. T. Wan, M. E. Davis, *J. Catal.*, **1995**, *152*, 25.
9. Z. Shen, J. Ma, Y. Liu, C. Jiao, M. Li.; Y. Zhang, *Chirality*, **2005**, *17*, 556.
10. 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.
11. a) M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1397; b) M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, A. M. P. Salvo, R. Noto, *ARKIVOC* **2009**, *viii*, 5.
12. a) Bergbreiter, D. E. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3345; b) Dickerson, T. J.; Reed, N. N.; Janda, K. D. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3325.

## CAPITOLO I

***Derivati della L-prolina supportati su polistirene come organocatalizzatori nella reazione aldolica in acqua*****1.1. Introduzione.**

La reazione aldolica<sup>1</sup> è uno dei più importanti metodi di formazione di legami C-C in sintesi organica. In particolare, la reazione aldolica diretta asimmetrica sta riscuotendo enorme interesse, perché i  $\beta$ -idrossichetoni enantiomericamente puri sono importanti “*building blocks*” nella sintesi di composti polifunzionali e di prodotti naturali.<sup>2</sup> Per ottenere alte enantioselettività, sono stati utilizzati numerosi organocatalizzatori<sup>3</sup> e tra questi la L-prolina ha ricevuto molta attenzione.<sup>4</sup>

La L-prolina riproduce l'attività enzimatica delle aldolasi di tipo I, catalizzando la reazione aldolica diretta mediante un meccanismo di tipo enamminico (Schema 1.1), che coinvolge sia la funzione carbossilica che quella amminica.

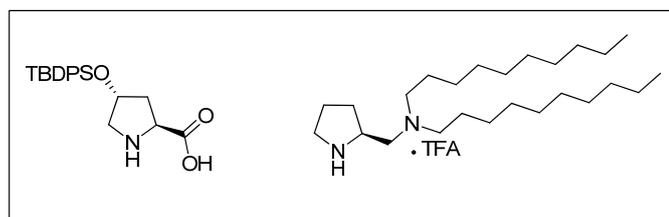


**Schema 1.1.** Meccanismo proposto per la reazione aldolica catalizzata dalla L-prolina.

La funzione amminica attiva il carbonio in  $\alpha$  al gruppo carbonilico del chetone, mediante la formazione dell'enammina, e la funzione carbossilica attiva il gruppo carbonilico dell'aldeide, grazie alla formazione del legame a idrogeno nel complesso di addizione carbonilica. In questo modo, l'enammina può attaccare il gruppo carbonilico dell'aldeide con alta selettività enantiofacciale.<sup>5</sup>

La L-Prolina promuove la reazione aldolica con buona enantioselettività in solventi organici come DMSO e DMF, mentre in acqua dà un'enantioselettività molto bassa.<sup>6</sup>

Tuttavia, studi recenti di Hayashi<sup>7</sup> e Barbas<sup>8</sup> riportano gli eccellenti risultati ottenuti in acqua, quando la reazione aldolica viene condotta con la prolina o la pirrolidina sostituite con un grosso sostituente apolare. In particolare, Hayashi ha studiato l'attività catalitica dell'idrossiprolina protetta con un gruppo t-butildifenilsilile e Barbas ha studiato la pirrolidina funzionalizzata con un gruppo aminometilenico recante due lunghe catene alchiliche (Figura 1.1).



**Figura 1.1.** Struttura dei catalizzatori utilizzati da Hayashi e Barbas.

Le reazioni aldoliche condotte con queste molecole procedono con stereoselettività molto alte, maggiori di quelle ottenute in presenza di solventi organici. In entrambi i casi, gli autori hanno ipotizzato che la reazione avvenga in un ambiente idrofobico creato dall'aggregazione dei reagenti apolari con il catalizzatore.

Durante gli ultimi anni, sono stati dedicati molti studi riguardo all'immobilizzazione della prolina e dei derivati della prolina<sup>9</sup> e al loro uso in condizioni acquose.<sup>10</sup>

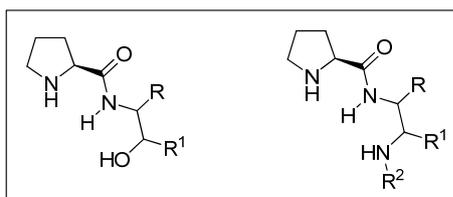
Visti i buoni risultati ottenuti nella reazione aldolica asimmetrica in acqua con il derivato studiato da Hayashi, caratterizzato dalla presenza di un grosso sostituente apolare, il gruppo di ricerca, presso il quale ho svolto il lavoro di dottorato, ha scelto di immobilizzare la L-prolina sul polistirene cross-linked per le sue caratteristiche altamente apolari. In tale contesto, il polistirene è stato considerato alla stregua di un grande sostituente apolare, che

oltre a permettere il recupero del catalizzatore ne avrebbe potuto influenzare la stereoselettività.

Infatti, nella reazione aldolica tra diversi chetoni e aldeidi in presenza di acqua, la L-prolina legata polistirene cross-linked, ha dato eccellenti risultati sia in termini di resa che di stereoselettività, rivelandosi più attiva e più stereoselettiva della prolina nativa in acqua.<sup>11</sup>

Recentemente l'immobilizzazione della prolina su polistirene<sup>12</sup> ha riscontrato enorme interesse. Utilizzando questo supporto sono stati preparati molti materiali stereoselettivi e riciclabili e in molti di questi,<sup>12b,d,f</sup> in condizioni acquose, la L-prolina supporta si è rivelata più attiva della prolina nativa, fornendo importanti esempi di come l'immobilizzazione possa rendere più attivi e più stereoselettivi i catalizzatori.

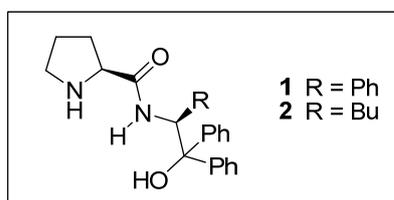
Parallelamente agli studi sull'immobilizzazione, per migliorare la stereoselettività e l'attività della L-prolina nella reazione aldolica in acqua, sono state sintetizzate molte prolinammidi sostituite,<sup>13</sup> aventi la seguente struttura generica (Figura 1.2):



**Figura 1.2.** Strutture generiche dei derivati della prolinammide come organocatalizzatori per la reazione aldolica.

In genere, tali prolinammidi sono più stereoselettive della prolina nativa, perché possono formare un secondo legame a idrogeno con l'atomo di ossigeno carbonilico dell'aldeide.

In particolare, le prolinammidi **1** e **2** (Figura 1.3) hanno permesso di ottenere eccellenti risultati.<sup>14</sup>



**Figura 1.3.** Le prolinammidi **1** e **2**.

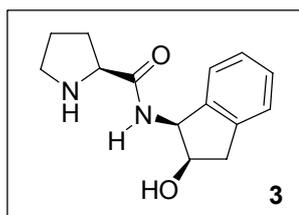
Le prolinammidi sostituite sono più costose della prolina, per cui l'immobilizzazione su un supporto solido, che possa consentire facilmente il loro recupero, è molto importante dal punto di vista economico. Poiché non erano stati condotti studi sul riciclo delle prolinammidi

**1** e **2**, il gruppo di ricerca, presso il quale ho svolto il mio lavoro di dottorato, ha immobilizzato tali prolinammidi su polistirene, per ottenere un catalizzatore eterogeneo, facilmente recuperabile e nello stesso tempo molto selettivo. Le prolinammidi **1** e **2** supportate hanno dato eccellenti risultati<sup>15</sup>, anche se sono state usate in quantità più alta (10 mol-%) rispetto al loro uso in condizioni omogenee (<0.5 mol-%).<sup>14</sup> Infatti, sono state ottenute stereoselettività molto alte a temperature ambiente senza la necessità di abbassare ulteriormente la temperatura, come avvenuto in condizioni omogenee (-40 °C in CHCl<sub>3</sub>, e -5/-10 °C in *brine*).<sup>14</sup>

La strategia d'immobilizzazione utilizzata sia per le prolinammidi **1** e **2** che per la prolina è molto semplice: è una reazione di coupling tiolo-ene (TEC) tra il mercaptometil-polistirene e il catalizzatore legato al linker.

In mio lavoro di dottorato si è inserito in questo contesto e ha avuto come obiettivo valutare se la procedura di immobilizzazione, adottata con successo nei lavori precedenti, potesse rendere più attivi e stereoselettivi i catalizzatori.

Poiché le prolinammidi supportate<sup>12a,18a</sup> su polistirene sono state poco investigate, si è deciso di approfondire questo campo, studiando la prolinammide **3** (Figura 1.4) come catalizzatore nella reazione aldolica in acqua. Si è osservato se l'immobilizzazione potesse migliorarne l'attività catalitica. La prolinammide omogenea **3** è stata confrontata con la rispettiva supportata su polistirene per valutare se il supporto la potesse rendere più attiva o più stereoselettiva.

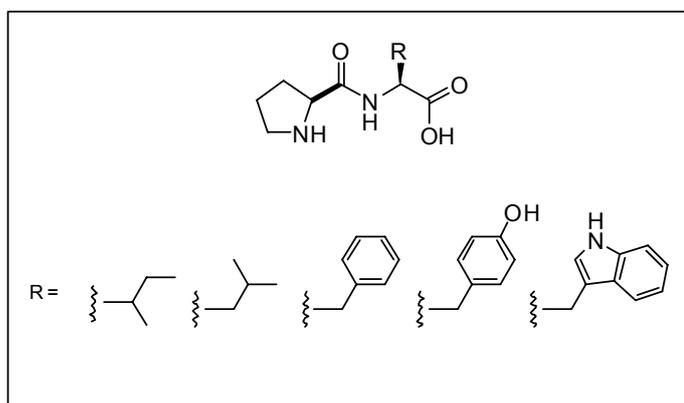


**Figura 1.4.** Struttura della prolinammide **3**.

Inoltre per continuare ad approfondire l'effetto del supporto polistirenico, si è deciso di ancorare ad esso dei catalizzatori omogenei (noti in letteratura) che hanno bisogno di basse temperature o di additivi per fornire prodotti di reazione con buona resa e buona stereoselettività.

Si è posta l'attenzione su organocatalizzatori omogenei a base di L-prolina utilizzati nella reazione aldolica in acqua e in modo particolare sull'utilizzo di dipeptidi N-Prolina terminali (Figura 1.5) come organocatalizzatori per tale reazione.<sup>16a,b</sup>

Tali dipeptidi sono stati intensamente studiati nella reazione aldolica tra il cicloesanonone e la piridincarbaleide in acqua a 0 °C in presenza della coppia base-tensioattivo *N*-metilmorfolina-PEG400 (NMM-PEG400: 20%-5%). Il dipeptide L-Pro-Trp ha dato i migliori risultati<sup>16a,b</sup> (conv.92%, *anti/sin* 78/22, *ee* 85%). Con quest'ultimo è stata condotta la reazione aldolica tra vari chetoni ciclici e aciclici e molte aldeidi, ottenendo prodotti aldolici con alte rese (>94%) e buona enantioselettività (*ee* >97%) ma sempre in presenza di una coppia base-tensioattivo e a 0 °C. In assenza della cooperazione di tali additivi, nessun dipeptide presentava attività catalitica.



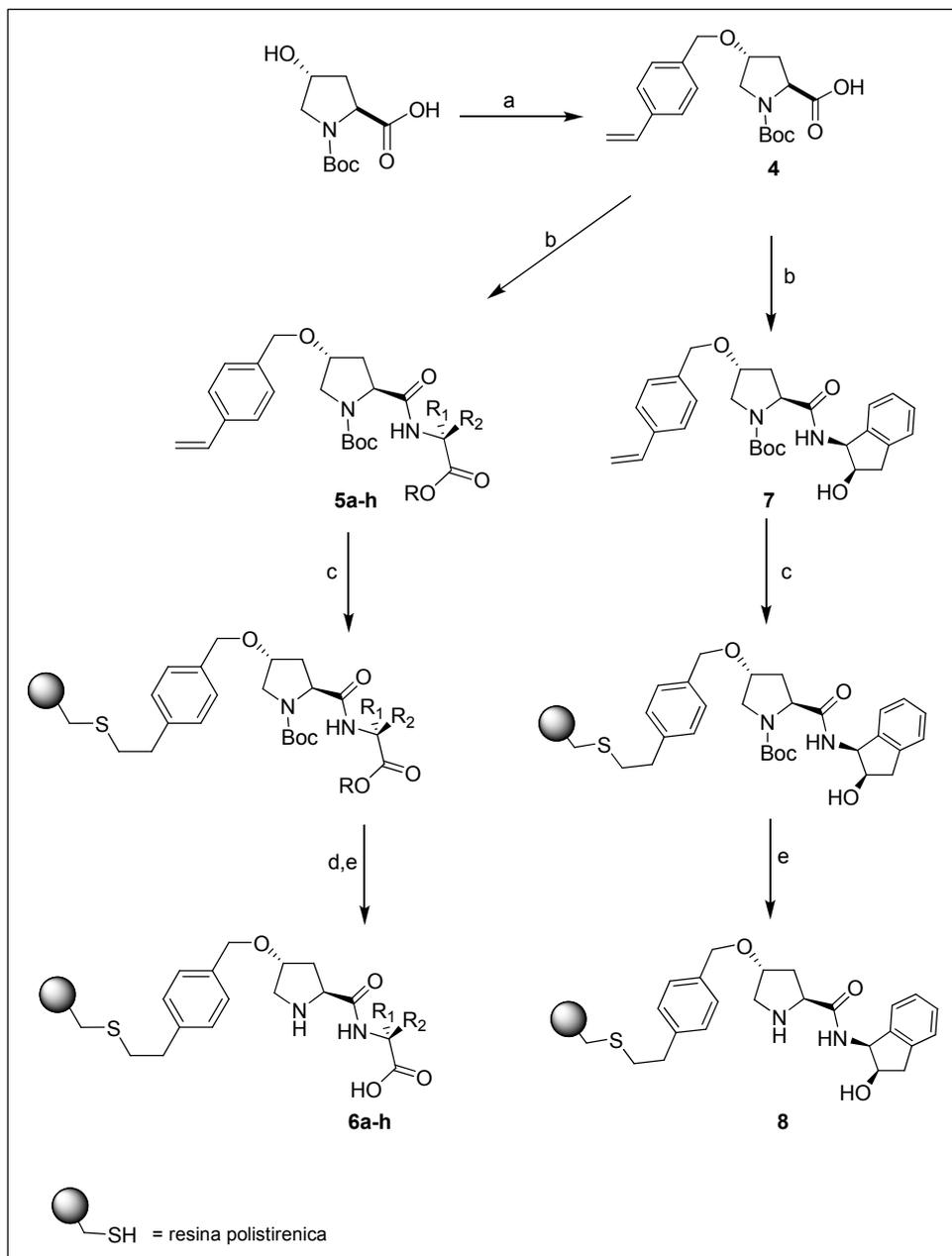
**Figura 1.5.** Dipeptidi come organocatalizzatori per la reazione aldolica in acqua.

Osservati i risultati in condizioni omogenee, si è voluto verificare se l'immobilizzazione di tali dipeptidi sul polistirene potesse migliorarne l'attività o la stereoselettività, evitando così l'uso di additivi e di basse temperature. Nello stesso tempo, immobilizzando i dipeptidi su un supporto insolubile, si è desiderato ottenere dei catalizzatori facilmente recuperabili e riutilizzabili, dimostrando la buona applicabilità della TEC nella sintesi dei catalizzatori supportati.

## 1.2. Risultati e discussione.

### 1.2.1. Sintesi dei dipeptidi e della prolinamide supportati su polistirene.

I catalizzatori supportati sono preparati mediante il seguente schema sintetico (Schema 1.2).

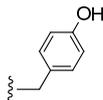
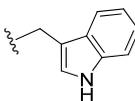
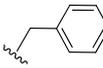
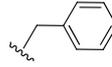


**Schema 1.2.** Sintesi dei dipeptidi supportati **6a-h** e della prolinamide supportata **8**.

Note. Reagenti e condizioni: (a) 4-clorometilstirene, NaH, 18-corona-6, THF, 50 °C, 80%; (b) cloroformiato di etile, trietilammina, RNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, temperatura ambiente; (c) mercaptometil-polistirene, AIBN, toluene, 110°C, 24 ore; (d) LiOH, THF/H<sub>2</sub>O, temperatura ambiente 24 ore; (e) acido trifluoroacetico, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 ore.

Inizialmente è stato preparato il derivato stirenico **4** per reazione tra la *trans*-N-Boc-4-idrossi-L-prolina commerciale e il 4-clorometilstirene. Il composto **4** è stato il materiale di partenza sia per la sintesi dei dipeptidi supportati **6a-h** che della prolinammide supportata **8**. Per reazione del composto **4** con rispettivi amminoesteri, in presenza di cloroformiato di etile e di trietilammina, sono stati sintetizzati i dipeptidi **5a-h**. Con la stessa procedura è stata sintetizzata la prolinammide **7**. I dipeptidi protetti **5a-h** e la prolinammide **7** sono stati ancorati al mercaptometil-polistirene (polimero reticolato con 1% di DVB in granuli sferici con un carico di 2.5 mmol/g di gruppi SH) mediante reazione di coupling tiolo-ene (TEC) in presenza di AIBN in toluene. Per idrolisi dell'estere con un forte eccesso di LiOH e successiva rimozione del gruppo *terz*-butossicarbonile (Boc) con acido trifluoroacetico sono stati ottenuti i dipeptidi supportati **6a-h** (Tabella 1.1). Per rimozione del Boc, con la stessa strategia sintetica adottata per i dipeptidi supportati, è stata ottenuta la prolinammide supportata **8** (carico 0.92 mmol/g).

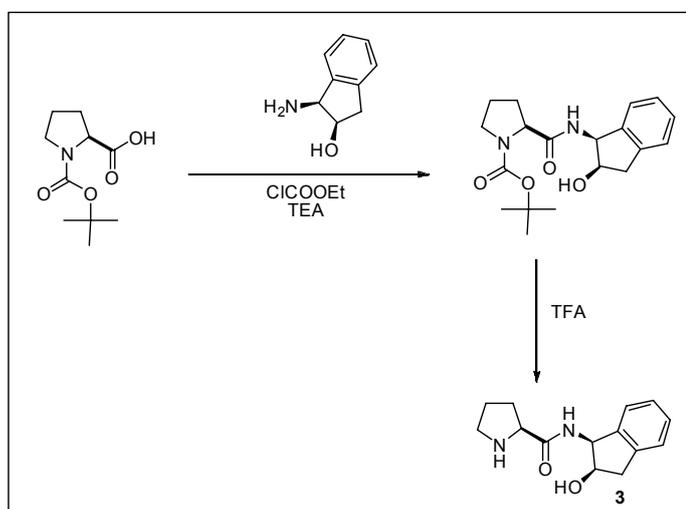
Tabella 1.1. Dipeptidi supportati **6a-h**.

Dipeptidi supportati	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Carico (mmol/g)
<b>6a</b>		H	0.70
<b>6b</b>		H	0.76
<b>6c</b>		H	0.76
<b>6d</b>		H	0.76
<b>6e</b>		H	0.92
<b>6f</b>	H		1.38
<b>6g</b>			0.67
<b>6h</b>	H		1.15

## 1.2.2. Lo studio della prolinammide supportata su polistirene.

### 1.2.2.1. Sintesi e applicazione della prolinammide omogenea nella reazione aldolica in acqua.

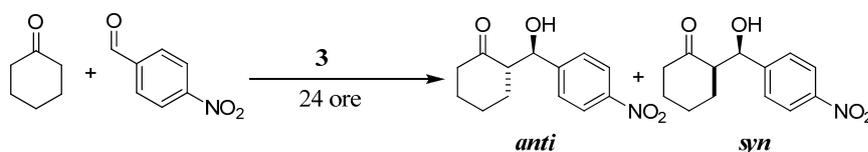
Recentemente la prolinammide **3** è stata testata come catalizzatore per la reazione aldolica tra il cicloesano e la p-nitrobenzaldeide in assenza di solvente.<sup>17</sup> Non è mai stata studiata come catalizzatore per la reazione aldolica in acqua. Data l'assenza di dati di letteratura da confrontare con la prolinammide supportata **8**, si è deciso di sintetizzare la prolinammide **3** mediante il seguente schema sintetico (Schema 1.3) e poi di studiare la sua attività catalitica nella reazione aldolica in presenza di acqua.



Schema 1.3. Sintesi della prolinammide **3**.

La sintesi della prolinammide **3** è molto semplice. Inizialmente è stata preparata l'ammide per reazione tra N-Boc-idrossi-L-prolina e il (1S,2R)-(-) *cis*-1-ammino-2-indanolo in presenza di cloroformiato di etile e trietilammina e successivamente è stato rimosso il Boc con acido trifluoroacetico in THF.

Sintetizzata la prolinammide **3**, è stata studiata la sua attività nella reazione aldolica asimmetrica tra il cicloesano e la p-nitrobenzaldeide. Tale reazione è stata condotta in presenza di acqua al variare della quantità del catalizzatore, in assenza di solvente e in presenza di cloroformio. I dati ottenuti sono riportati nella Tabella 1.2.

**Tabella 1.2.** Reazione aldolica asimmetrica tra il cicloesanoone e la p-nitrobenzaldeide in presenza di acqua e catalizzata dalla prolinammide **3**.<sup>[a]</sup>

	Cat. [mol-%]	H <sub>2</sub> O [μL]	Conv. <sup>[b]</sup> [%]	<i>anti/syn</i> <sup>[c]</sup>	<i>ee anti</i> <sup>[d]</sup> [%]	<i>ee syn</i> <sup>[d]</sup> [%]
1	5	200	85	81:19	22	52
2	10	200	99	78:22	15	48
3	20	200	>99	78:22	10	37
4	20	-	99	65:35	32	47
5 <sup>[e]</sup>	20	200	80	72:28	24	49

[a] Condizioni di reazione: cicloesanoone (260 μL, 2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore, acqua, temperatura ambiente, 24 ore. [b] Resa ≥ 95% della conversione [c] Determinato mediante spettroscopia <sup>1</sup>H NMR del crudo di reazione. [d] Determinato mediante HPLC chirale. [e] CHCl<sub>3</sub> come solvente.

Questi dati mostrano che la prolinammide **3** non è un buon catalizzatore nella reazione aldolica tra il cicloesanoone e la p-nitrobenzaldeide. In presenza del 5% del catalizzatore **3**, la conversione è buona ma i valori di *ee* sia del diastereoisomero *anti* che del diastereoisomero *syn* sono bassi (Tabella 1.2, riga 1). All'aumentare della quantità del catalizzatore la conversione migliora ma la stereoselettività diminuisce ulteriormente (Tabella 1.2, righe 2-3). Il catalizzatore, in assenza di solvente,<sup>18</sup> continua a essere attivo ma poco stereoselettivo (Tabella 1.2, riga 4). In presenza di cloroformio, la conversione è buona ma l'enantioselettività è bassa (Tabella 1.2, riga 5). Il diastereoisomero minoritario *syn* è stato ottenuto sempre con maggiore enantioselettività rispetto all'*anti*.

### 1.2.2.2. Applicazione della prolinammide supportata nella reazione aldolica e studi sul riciclo.

Osservati i risultati preliminari in condizione omogenea, è stata studiata l'attività della prolinammide supportata **8** (Figura 1.6) nella reazione aldolica tra il cicloesano e la p-nitrobenzaldeide (Tabella 1.3). Anche in questo caso, è stata posta l'attenzione all'effetto della variazione della quantità del catalizzatore e al ruolo svolto dall'acqua.

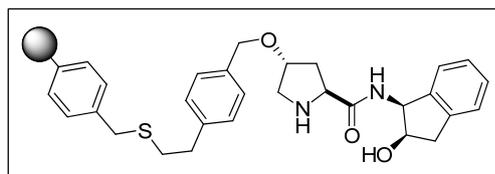
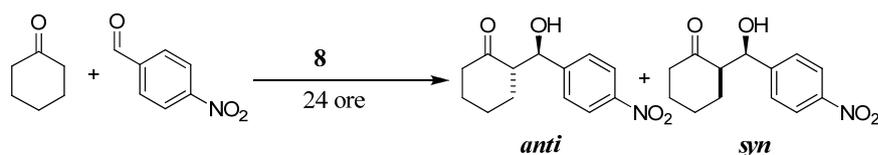


Figura 1.6. Prolinammide supportata **8**.

Tabella 1.3. Reazione aldolica tra il cicloesano e la p-nitrobenzaldeide in presenza di acqua e catalizzata dalla resina **8**.<sup>[a]</sup>



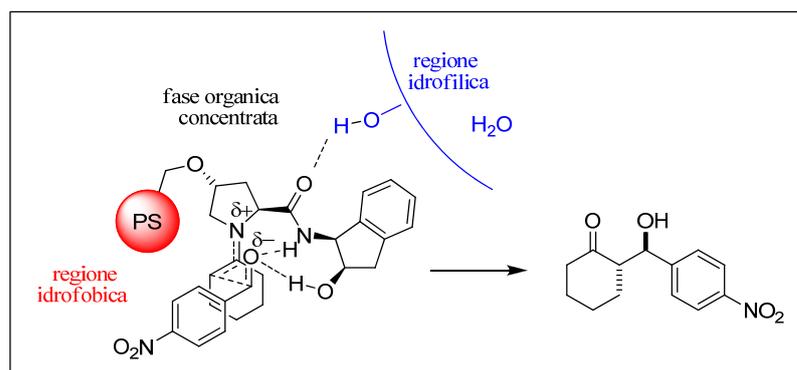
	Ciclo	Cat. [mol-%]	H <sub>2</sub> O [μL]	Conv. [%]	Resa <sup>[b]</sup>	<i>anti/syn</i> <sup>[c]</sup>	<i>ee</i> <sup>[d]</sup> [%]
1	1	5	200	96	93	87:13	79
2	1	10	200	>99	98	86:14	78
3	1	20	200	>99	98	84:16	76
4	1	20	0	-	-	-	-
5	2	20	9	96	92	82:18	71
6	1	20	300	>99	97	83:17	72
7 <sup>[e]</sup>	1	20	200	<5	-	-	-

[a] Condizioni di reazione: cicloesano (260 μL, 2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore, acqua, temperatura ambiente, 24 ore. [b] Prodotto isolato mediante cromatografia. [c] Determinato mediante spettroscopia <sup>1</sup>H NMR del crudo di reazione. [d] Diastereoisomero *anti*, determinato mediante HPLC chirale. [e] CHCl<sub>3</sub> come solvente.

Confrontando i dati della Tabella 1.3 con quelli della Tabella 1.2, si nota che in condizioni eterogenee l'enantioselettività migliora. In ciascuna reazione, la prolinammide supportata **8** è

più stereoselettiva della prolinammide non supportata **3**. Inoltre, il catalizzatore **8** è più stereoselettivo della prolinammide **3** anche quando quest'ultima è usata in assenza di solvente.<sup>17</sup>

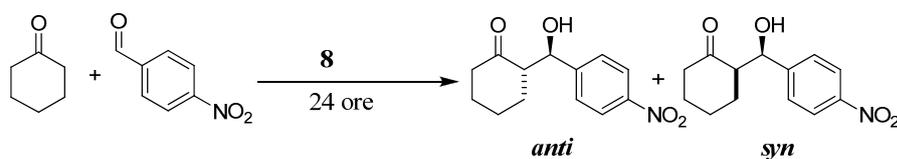
I dati della Tabella 1.3 indicano che in presenza del catalizzatore **8**, utilizzato al 5-20 mol-% in acqua (Tabella 1.3, righe 1-2-3), si ottengono alte rese e una buona enantioselettività che, a differenza delle condizioni omogenee, non è legata al rapporto acqua/catalizzatore. La quantità di acqua non influenza né la conversione né la stereoselettività (Tabella 1.3, righe 5 e 6), ma la sua presenza è necessaria. Infatti, in assenza di acqua (Tabella 1.3, riga 4) così come in cloroformio la reazione non avviene (Tabella 1.3, riga 7). In presenza di acqua la reazione avviene in una “fase organica concentrata”, che favorisce il contatto dei substrati con i siti catalitici. L'acqua spinge i reagenti verso la zona idrofobica (il supporto apolare in cui è ancorato il catalizzatore), creando un microambiente favorevole al procedere della reazione (Figura 1.7).



**Figura 1.7.** Fase organica concentrata.

Probabilmente in cloroformio la reazione non avviene, perché i reagenti, ben solubilizzati, non riescono a instaurare un contatto ottimale con i siti catalitici supportati su un materiale avente una bassissima area superficiale ( $< 10 \text{ m}^2/\text{g}$ ).

Dopo aver studiato le condizioni di reazione, è stato eseguito lo studio sul riciclo della prolinammide supportata **8** mediante la reazione aldolica asimmetrica tra il cicloesano e la p-nitrobenzaldeide in presenza di acqua, utilizzando la prolinammide **8** sia al 20 mol-% che al 10 mol-% (Tabella 1.4).

**Tabella 1.4.** Studio sul riciclo del catalizzatore **8** mediante la reazione aldolica diretta tra il cicloesanoone e la p-nitrobenzaldeide in acqua.<sup>[a]</sup>

	Ciclo	Cat. [mol-%]	H <sub>2</sub> O [μL]	Conv. [%]	Resa <sup>[b]</sup>	<i>anti/syn</i> <sup>[c]</sup>	<i>ee anti</i> <sup>[d]</sup> [%]
1	1	20	200	>99	98	84:16	76
2	2	20	200	>99	98	86:14	79
3	3	20	200	>99	97	86:14	83
4	4	20	200	97	93	87:13	81
5	1	10	200	>99	98	86:14	78
6	2	10	200	94	89	89:11	82
7	3	10	200	73	70	88:12	83
8	4	10	200	85	78	88:12	86
9 <sup>[e]</sup>	5	10	200	97	94	85:15	82

[a] Condizioni di reazione: cicloesanoone (260 μL, 2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore, acqua, a temperatura ambiente. [b] Prodotto isolato mediante cromatografia. [c] Determinato mediante spettroscopia <sup>1</sup>H NMR del crudo di reazione. [d] Diastereoisomero *anti*, determinato mediante HPLC chirale. [e] Dopo rigenerazione con HCOOH.

La resina **8** al 20 mol-% (Tabella 1.4, riga 1), recuperata quantitativamente per filtrazione, è stata riutilizzata per altri 3 cicli (Tabella 1.4, righe 2-3-4) senza perdita di attività, ottenendo risultati pressoché costanti. Utilizzando una quantità inferiore di catalizzatore (10 mol-%), è stato osservato un moderato aumento dell'enantioselettività dal primo al quarto ciclo (Tabella 1.4, righe 5-8) ma al terzo e al quarto ciclo la conversione è diminuita (Tabella 1.4, righe 7-8). Tale diminuzione può essere attribuita alla formazione dell'imidazolidinone<sup>15b</sup> **9** (Figura 1.8), dato l'eccesso di cicloesanoone. La successiva idrolisi con HCOOH (Figura 1.8) ha ripristinato l'attività catalitica della resina, come dimostra l'aumento della conversione al quinto ciclo (Tabella 1.4, riga 9).

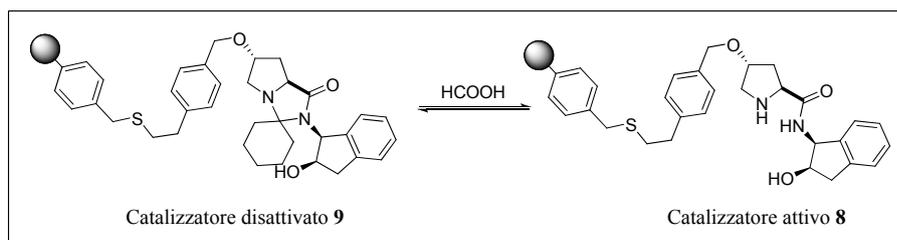
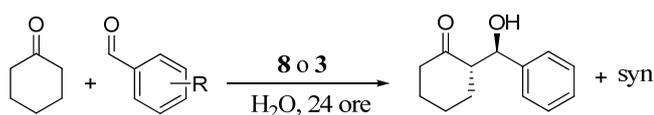


Figura 1.8. Rigenerazione della resina.

Lo studio del riciclo e dell'attività della resina **8** è stato approfondito mediante la reazione aldolica tra il cicloesanoone e alcune aldeidi aromatiche (Tabella 1.5). Le medesime reazioni sono state condotte anche in condizioni omogenee, per confrontare la stereoselettività della prolinammide supportata **8** con quella della prolinammide non supportata **3** (Tabella 1.5).

Tabella 1.5. Reazione aldolica tra il cicloesanoone e alcune aldeidi aromatiche, catalizzata dalla resina **8** o dalla prolinammide **3**.<sup>[a]</sup>



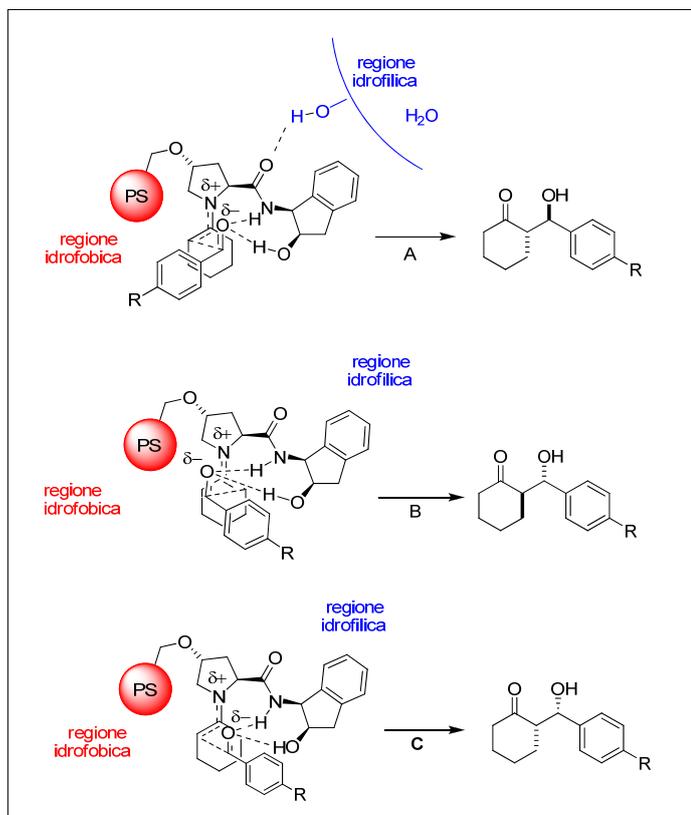
	R	Ciclo	<b>8</b>			<b>3</b>		
			Conv. <sup>[b]</sup>	<i>anti/syn</i> <sup>[c]</sup>	<i>ee</i> <sup>[d]</sup>	Conv. <sup>[b]</sup>	<i>anti/syn</i> <sup>[c]</sup>	<i>ee</i> <sup>[d]</sup>
1	4-CN	2	98	81/19	81	99	56/44	41
2	4-Br	3	60	89/11	78	62	79/21	38
3	2-NO <sub>2</sub>	4	98	84/16	78	99	68/32	42
4	3-NO <sub>2</sub>	5	31	82/18	75	99	72/28	12
5	3-NO <sub>2</sub>	6 <sup>[e]</sup>	99	81/19	75			

[a] Condizioni di reazione: cicloesanoone (260  $\mu$ L, 2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore, acqua (200  $\mu$ L), temperatura ambiente, 24 ore. [b] Resa  $\geq$  95% della conversione [c] Determinato mediante spettroscopia <sup>1</sup>H NMR del crudo di reazione. [d] Diastereoisomero *anti*, determinato mediante HPLC chirale. [e] Dopo rigenerazione con HCOOH.

Dopo 4 cicli, il catalizzatore **8** non ha perso la sua attività catalitica, dando conversioni da buone ad alte e una buona stereoselettività (Tabella 1.5, righe 1-4). L'attività è diminuita al quinto ciclo nella reazione tra il cicloesanoone e la 3-nitrobenzaldeide (Tabella 1.5, riga 4),

ma il trattamento con HCOOH, anche in questo caso, ha ripristinato l'attività catalitica. Infatti, ripetendo la reazione, al sesto ciclo si è osservato un notevole aumento della conversione (Tabella 1.5, riga 5).

Confrontando i rapporti diastereomerici e gli eccessi enantiomerici ottenuti in condizioni eterogenee, in presenza del catalizzatore **8**, con quelli ottenuti in condizioni omogenee in presenza della prolinammide **3** (Tabella 1.5), si nota che l'immobilizzazione della prolinammide determina un notevole miglioramento dell'enantioselettività e della diastereoselettività. La prolinammide supportata è un catalizzatore migliore della prolinammide non supportata come dimostrano i valori di eccesso enantiomerico che aumentano da 12-41% a 75-81% (Tabella 1.5, righe 1-5). La migliore stereoselettività può essere attribuita all'alta idrofobicità del supporto che agisce come un grande sostituente apolare, come nei derivati della prolina non supportati aventi un voluminoso gruppo apolare in posizione C-4.<sup>19,20</sup> La figura seguente (Figura 1.9), che descrive le diverse modalità di attacco della benzaldeide, aiuta a comprendere l'enantioselettività e la diastereoselettività del catalizzatore eterogeneo **8**.



**Figura 1.9.** Modello proposto per lo stato di transizione dello stereoisomero maggioritario (A), il suo enantiomero (B) e lo stereoisomero minoritario (C).

La benzaldeide attacca l'enammina *anti* o *syn* sempre dal lato del sostituente ammidico, grazie alla possibile formazione di legami a idrogeno con l'atomo di ossigeno carbonilico.

L'enantiomero *anti* maggioritario (Figura 1.9, A) si forma per attacco della faccia *re* della benzaldeide sull'enammina *anti* più stabile.<sup>21</sup> Tale meccanismo è favorito perché il residuo idrofobico dell'aldeide (l'anello benzenico) è rivolto verso la regione idrofobica.

L'altro enantiometro *anti* (Figura 1.9, B) si forma per attacco della faccia *si* della benzaldeide sull'enammina *syn*. Questo meccanismo invece è meno favorito sia perché l'enammina è meno stabile, sia perché l'anello benzenico è rivolto verso la regione idrofilica.

La diastereoselettività può essere spiegata osservando l'attacco della faccia *si* della benzaldeide sull'enammina *anti*, per dare l'enantiomero maggioritario *syn* (Figura 1.9, C). Questo meccanismo è meno favorito perché lo stato di transizione è destabilizzato dalla presenza del gruppo idrofobico della benzaldeide rivolto verso la regione idrofilica.

Quindi il supporto apolare ha la capacità di orientare in modo preferenziale l'attacco dell'aldeide, rendendo la prolinammide supportata più stereoselettiva della prolinammide non supportata.

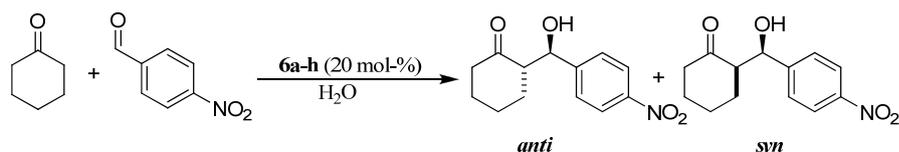
### 1.2.3. Lo studio dei dipeptidi supportati su polistirene.

#### 1.2.3.1. Applicazione dei dipeptidi supportati nella reazione aldolica in acqua.

Dopo la sintesi dei dipeptidi supportati **6a-h**, è stata studiata la loro attività nella reazione aldolica asimmetrica diretta tra il cicloesano e la p-nitrobenzaldeide in presenza di H<sub>2</sub>O.

I dati ottenuti sono riportati nella Tabella 1.6.

Tabella 1.6. Screening dei catalizzatori.<sup>[a]</sup>



	Catalizzatore	Conv.	Resa <sup>[b]</sup>	<i>anti/syn</i> <sup>[c]</sup>	<i>ee</i> <sup>[d]</sup>
1	<b>6a</b>	>99	95	81:19	66
2	<b>6b</b>	>99	96	83:17	72
3	<b>6c</b>	>99	98	83:17	94
4	<b>6d</b>	99	94	83:17	78
5	<b>6e</b>	>99	98	84:16	75
6	<b>6f</b>	>99	97	91:9	86
7 <sup>[e]</sup>	<b>6g</b>	>99	96	83:17	54
8	<b>6g</b>	98	94	82:18	65
9 <sup>[e]</sup>	<b>6h</b>	>99	95	83:17	66
10	<b>6h</b>	95	89	87:13	80

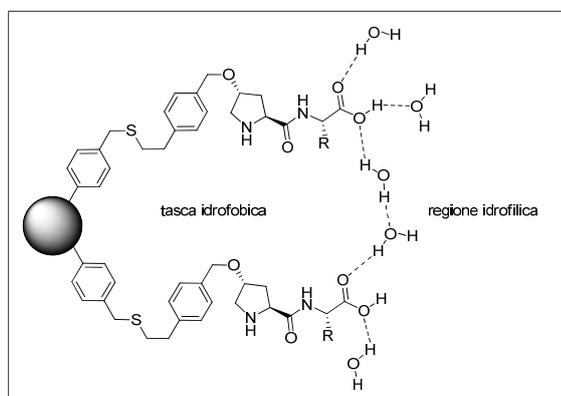
[a] Condizioni di reazione: cicloesano (260  $\mu$ L, 2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore (0.1 mmol), H<sub>2</sub>O (200  $\mu$ L), temperatura ambiente, 24 ore. [b] Prodotto isolato mediante cromatografia. [c] Determinato mediante spettroscopia <sup>1</sup>H NMR del crudo di reazione. [d] Diastereoisomero *anti*, determinato mediante HPLC chirale. [e] Catalizzatore con la funzione esterea parzialmente idrolizzata.

I dati della Tabella 1.6 indicano che i dipeptidi supportati **6a-h** sono molto attivi nella reazione aldolica tra la p-nitrobenzaldeide e il cicloesano condotta in acqua. Si osserva che la p-nitrobenzaldeide si è convertita nel rispettivo aldolo con conversioni da 95% a >99% (Tabella 1.6, righe 1-10). Il catalizzatore **6f**, che presenta l'unità D-Phe (Tabella 1.6, riga 6),

è il più diastereoselettivo (rapporto *anti/syn* 91:9). I migliori valori di *ee* sono stati ottenuti con i catalizzatori **6c** L-Pro-L-Tyr (Tabella 1.6, riga 3) e **6f** (Tabella 1.6, riga 6).

I dipeptidi supportati **6a-h** sono più attivi dei corrispondenti non supportati.<sup>16a</sup> Infatti, a differenza dei dipeptidi non supportati, catalizzano la reazione aldolica in acqua senza la cooperazione della base e del tensioattivo.

Il supporto apolare, a cui sono ancorati i dipeptidi, in presenza di acqua, permette la formazione di un microambiente favorevole al procedere della reazione. Grazie all'interazione tra le molecole di acqua e i residui dei dipeptidi si ha la formazione di una tasca idrofobica vicino alla superficie del catalizzatore (Figura 1.10). L'acqua spinge i reagenti verso tale zona, favorendo il contatto con il catalizzatore.



**Figura 1.10.** Tasca idrofobica.

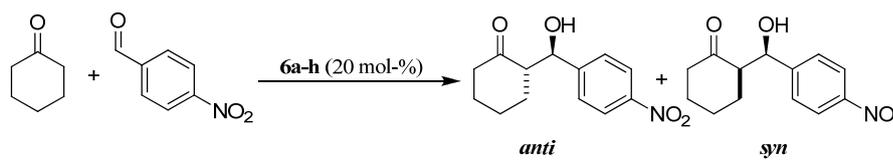
Inoltre, il gruppo carbossilico del dipeptide svolge un ruolo decisivo nel processo stereoselettivo. La completa idrolisi del gruppo estereo, in presenza di un eccesso forte di LiOH, si è rivelata indispensabile. Infatti, i catalizzatori **6g** e **6h** parzialmente idrolizzati, perché trattati con un debole eccesso LiOH, hanno dato aldoli con valori di *ee* inferiori a quelli ottenuti con i rispettivi catalizzatori completamente idrolizzati mediante un forte eccesso di LiOH (confronto tra le righe 7-8 e le righe 9-10 della Tabella 1.6).

Dal confronto dei dati della Tabella 1.6 si nota che sia la natura del gruppo R, legato al carbonio in  $\alpha$ , che la configurazione dello stesso carbonio influenzano il processo stereoselettivo, ma il ruolo più importante è svolto dalla configurazione del carbonio in  $\alpha$  dell'unità prolina. L'importanza della configurazione del carbonio in  $\alpha$  dell'unità prolina è stata dimostrata da studi recenti sulle ammidi dei dipeptidi a base di prolina come catalizzatori per la reazione aldolica in cloroformio.<sup>22</sup>

### 1.2.3.2. Applicazione dei dipeptidi supportati nella reazione aldolica in solventi organici.

I dipeptidi supportati **6a-h** sono stati testati anche nella reazione aldolica in presenza di cloroformio. I dati ottenuti sono riportati nella Tabella 1.7.

**Tabella 1.7.** *Screening* dei catalizzatori nella reazione aldolica tra la p-nitrobenzaldeide e cicloesanoone in presenza di cloroformio.<sup>[a]</sup>



	Catalizzatore	Conv.	Resa <sup>[b]</sup>	<i>anti</i> / <i>syn</i> <sup>[c]</sup>	<i>ee</i> <sup>[d]</sup>
1	<b>6a</b>	45	41	86:14	70
2	<b>6a</b> <sup>[e]</sup>	>99	97	68:32	58
3	<b>6b</b>	>99	93	79:21	54
4	<b>6c</b>	-	-	-	-
5	<b>6d</b>	5	n.d.	77:23	n.d.
6	<b>6e</b>	39	33	83:17	60
7	<b>6e</b> <sup>[e]</sup>	>99	97	73:27	78
8	<b>6f</b>	-	-	-	-

[a] Condizioni di reazione: cicloesanoone (260  $\mu$ L, 2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore (0.1 mmol),  $\text{CHCl}_3$  (200  $\mu$ L), temperatura ambiente. [b] Prodotto isolato mediante cromatografia. [c] Determinato mediante spettroscopia  $^1\text{H}$  NMR del crudo di reazione. [d] Diastereoisomero *anti*, determinato mediante HPLC chirale. [e] Secondo ciclo con DMSO come solvente.

Il catalizzatore **6a** in cloroformio è meno attivo. La conversione da >99% (Tabella 1.6, riga 1), valore ottenuto in acqua, è diminuita a 45% (Tabella 1.7, riga 1); la stereoselettività invece è rimasta invariata (Tabella 1.7, riga 1). Il catalizzatore **6a**, recuperato per filtrazione, è stato riutilizzato in presenza di dimetilsolfossido (DMSO). In tale solvente è più attivo, dando una conversione > 99%, ma meno stereoselettivo (Tabella 1.7, riga 2).

Il catalizzatore **6b** invece è molto attivo sia in acqua (Tabella 1.6, riga 2) che in cloroformio, ma in cloroformio è meno enantioselettivo (Tabella 1.7, riga 3).

I catalizzatori **6c** (Tabella 1.7, riga 4) e **6f** (Tabella 1.7, riga 8) non mostrano attività in cloroformio e con il catalizzatore **6d** (Tabella 1.7, riga 5) la conversione è scadente. Con il catalizzatore **6e** (Tabella 1.7, riga 7) la conversione è bassa in cloroformio e quantitativa in DMSO.

Quindi dal confronto tra le Tabelle 1.6 e 1.7 si nota che l'acqua è un mezzo di reazione migliore rispetto al cloroformio, con cui le rese sono basse in molti casi, e anche rispetto al DMSO con cui diminuisce la stereoselettività.

### 1.2.3.3. Studio sul riciclo.

Il riciclo dei catalizzatori è stato studiato mediante la reazione aldolica asimmetrica tra la p-nitrobenzaldeide e il cicloesano in acqua. I dati ottenuti sono riportati nella Tabella 1.8.

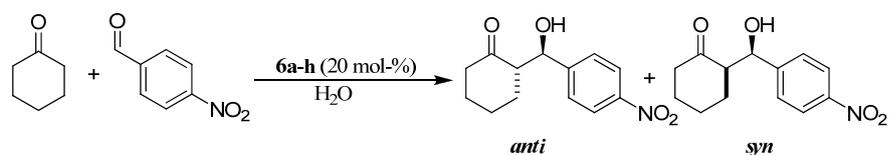
Tutti i dipeptidi supportati **6a-h** si sono rivelati riciclabili senza perdita di attività, dando sempre alte conversioni.

Il catalizzatore **6a** (Tabella 1.8, righe 1 e 2) ha dato risultati riproducibili dopo 4 cicli, una resa quantitativa, ma valori di *ee* non soddisfacenti. Con il catalizzatore **6b** (Tabella 1.8, righe 3 e 4) sono stati ottenuti risultati riproducibili dopo 4 cicli e valori di *ee* leggermente più alti di quelli ottenuti con il catalizzatore **6a**.

Con il catalizzatore **6c** (Tabella 1.8, righe 5 e 6) è stata osservata al primo ciclo un'alta enantioselettività e un'alta attività; dopo 4 cicli, l'attività è rimasta invariata ma l'enantioselettività è diminuita.

Il derivato del L-Triptofano **6d** (Tabella 1.8, righe 7-10), il migliore catalizzatore in condizioni omogenee,<sup>16a</sup> ha dato buoni ma irriproducibili risultati: una conversione quantitativa e valori di *ee* che variano da 78% a 95% in maniera casuale. Con il catalizzatore **6e** (Tabella 1.8, righe 11 e 12) è stata ottenuta una conversione quantitativa ed è stato osservato un lieve aumento dell'enantioselettività dopo 4 cicli. Con il catalizzatore **6g** (Tabella 1.8, righe 15 e 16) si è osservata una bassa enantioselettività che è diminuita ulteriormente dopo 4 cicli.

Il catalizzatore **6h** (Tabella 1.8, righe 17 e 18), avente configurazione opposta al carbonio in  $\alpha$  della unità fenilglicina, è stato più enantioselettivo del catalizzatore **6g** ma i valori di *ee* non sono stati riproducibili dopo 4 cicli.

**Tabella 1.8.** Studio sul riciclo dei dipeptidi supportati su polistirene mediante la reazione aldolica asimmetrica tra il cicloesanoone e la p-nitrobenzaldeide in acqua. <sup>[a]</sup>

	Catalizzatore	Ciclo	Conv.	Resa <sup>[b]</sup>	<i>anti/syn</i> <sup>[c]</sup>	<i>ee</i> <sup>[d]</sup>
1	<b>6a</b>	1	>99	95	81:19	66
2	<b>6a</b>	4	>99	94	82:18	64
3	<b>6b</b>	1	>99	96	83:17	72
4	<b>6b</b>	4	>99	96	83:17	71
5	<b>6c</b>	1	>99	98	83:17	94
6	<b>6c</b>	4	>99	96	83:17	76
7	<b>6d</b>	1	99	94	83:17	78
8	<b>6d</b>	2	>99	95	86:14	90
9	<b>6d</b>	3	>99	95	85:15	85
10	<b>6d</b>	4	>99	95	86:14	93
11	<b>6e</b>	1	>99	98	84:16	75
12	<b>6e</b>	4	>99	98	84:16	84
13	<b>6f</b>	1	>99	97	91:9	86
14	<b>6f</b>	4	>99	97	91:9	85
15	<b>6g</b>	1	98	94	82:18	65
16	<b>6g</b>	4	99	94	84:16	52
17	<b>6h</b>	1	95	89	83:17	80
18	<b>6h</b>	4	98	92	85:15	74

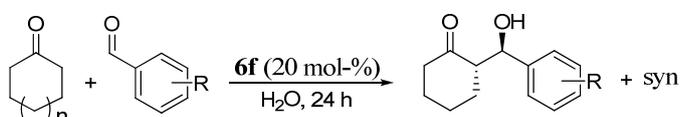
[a] Condizioni di reazione: cicloesanoone (260  $\mu$ L, 2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore (0.1 mmol), H<sub>2</sub>O (200  $\mu$ L), temperatura ambiente, 24 ore. [b] Prodotto isolato mediante cromatografia [c] Determinato mediante spettroscopia <sup>1</sup>H NMR del crudo di reazione. [d] Diastereoisomero *anti*, determinato mediante HPLC chirale.

Tra tutti i catalizzatori studiati **6a-h**, il dipeptide supportato L-Pro-D-Phe **6f** è il migliore. Infatti, si è rivelato il più diastereoselettivo e ha fornito valori di *ee* buoni e riproducibili

dopo 4 cicli (Tabella 1.8, righe 13 e 14). Osservando i dati di letteratura in condizioni omogenee si nota invece la situazione opposta: le solfonammidi di L-Pro-L-Phe e L-Pro-D-Phe<sup>23</sup> e dipeptidi L-Pro-L-Phe e L-Pro-D-Phe<sup>16,b</sup> usati in solventi organici presentano una diminuzione dell'enantioselettività con l'unità D-Phe.

Dati i buoni risultati ottenuti con **6f**, è stata testata la sua riciclabilità anche mediante la reazione aldolica tra il cicloesanoone o il ciclopentanone e altre aldeidi aromatiche (Tabella 1.9).

**Tabella 1.9.** Reazione aldolica diretta tra il cicloesanoone o il ciclopentanone e alcune aldeidi aromatiche in presenza di acqua e catalizzata dalla resina **6f**.<sup>[a]</sup>



	Ciclo	Composto	Conv. (%)	Resa <sup>[b]</sup> (%)	<i>anti/syn</i> <sup>[c]</sup>	<i>ee</i> <sup>[d]</sup>
1	1	n = 1; R = 4-CN	>99	98 94 <sup>[e]</sup>	93:7 93:7 <sup>[e]</sup>	86 85 <sup>[e]</sup>
2	2	n = 1; R = 4-CF <sub>3</sub>	94	91	94:6	99
3	3	n = 1; R = 4-Cl	83	79	93:7	81
4	4	n = 1; R = 3-NO <sub>2</sub>	84	81 89 <sup>[e]</sup>	94:6 90:10 <sup>[e]</sup>	87 80 <sup>[e]</sup>
5	5	n = 0; R = 4-CF <sub>3</sub>	97	94	50:50	64
6	6	n = 1; R = 4-Br	69	63	91:9	87
7	7	n = 1; R = 2-NO <sub>2</sub>	95	91 88 <sup>[e]</sup>	97:3 >99:1 <sup>[e]</sup>	90 89 <sup>[e]</sup>
8	8	n = 1; R = 3-OCH <sub>3</sub>	40	34	93:7	90
9	9	n = 1; R = 4-Br	69	65	92:8	87

[a] Condizioni di reazione: chetone (2.5 mmol), aldeide (0.5 mmol), catalizzatore (0.1 mmol), H<sub>2</sub>O (200 μL), temperatura ambiente, 24 ore. [b] Prodotto isolato mediante cromatografia. [c] Determinato mediante spettroscopia <sup>1</sup>H NMR del crudo di reazione. [d] Diastereoisomero *anti*, determinato mediante HPLC chirale. [e] Dati di letteratura con l'uso di L-Pro-L-Trp.

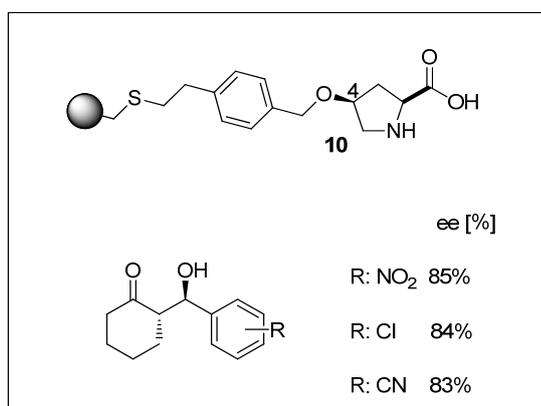
Con il catalizzatore **6f**, sono state ottenute rese da moderate ad alte, alta diastereoselettività (>90:10) e valori di *ee* buoni. Solo con il ciclopentanone è stata osservata una bassa stereoselettività (Tabella 1.9, riga 5).

Il catalizzatore **6f** è altamente riciclabile: è stato usato per nove cicli senza perdita di attività (Tabella 1.9, righe 1-9). I risultati ottenuti al nono ciclo (Tabella 1.9, riga 9) nella reazione tra la 4-bromobenzaldeide e il cicloesanonone hanno confermato quelli ottenuti nella stessa reazione al sesto ciclo (Tabella 1.9, riga 6).

Inoltre in condizioni eterogenee, in presenza del catalizzatore **6f**, si possono ottenere alcuni aldoli (Tabella 1.9, righe 1, 4, e 7) con rapporti *anti* /*syn* e valori di *ee* paragonabili a quelli ottenuti in condizioni omogenee con il dipeptide L-Trp-L-Pro.<sup>16a</sup> Le condizioni omogenee però, per ottenere risultati soddisfacenti, impongono l'uso di una base, di un tensioattivo e di mantenere la temperatura a 0 °C. In condizioni eterogenee, in presenza del catalizzatore supportato **6f**, non si usano additivi e si conduce la reazione a temperatura ambiente.

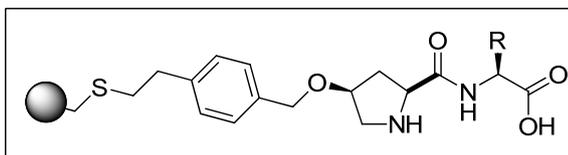
#### 1.2.3.4. La stereochimica del C-4 della L-Prolina.

Dati i buoni risultati ottenuti con il dipeptide supportato L-Pro-D-Phe **6f**, si è voluto anche verificare se l'inversione della configurazione del C-4 dell'unità L-Prolina determina un miglioramento della stereoselettività.<sup>19</sup> A tal proposito è stato preparato il catalizzatore **10** e successivamente è stato testato nella reazione aldolica tra il cicloesanonone e alcune aldeidi aromatiche in acqua (Figura 1.11).



**Figura 1.11.** *Cis*-4-idrossi-L-prolina supportata su polistirene **10** e valori di *ee* dei prodotti aldolici ottenuti usando **10**.

Con il catalizzatore **10** sono stati osservati alti valori di rapporto diastereomerico (*anti/syn* 94:6) ma valori di *ee* più bassi di quelli ottenuti con la *trans*-4-idrossi-L-prolina supportata.<sup>11b</sup> Quindi, dato il peggioramento dell'enantioselettività, la sintesi dei dipeptidi supportati a partire dalla *cis*-4-idrossi-L-prolina (Figura 1.12) non è stata eseguita.



**Figura 1.12.** Dipeptidi supportati aventi la configurazione del C-4 dell'unità prolina invertita.

### 1.3. Conclusioni.

La strategia d'immobilizzazione utilizzata (TEC) si è rivelata una procedura molto semplice che permette la sintesi di numerosi materiali utilizzabili con successo in presenza di acqua come mezzo di reazione.

La prolinammide supportata **8** è più stereoselettiva della prolinammide non supportata **3**. Infatti, in condizioni eterogenee si assiste a un forte aumento dell'enantioselettività e della diastereoselettività. È facilmente riciclabile per sei cicli senza perdita di stereoselettività. La diminuzione di attività che si nota dopo alcuni cicli non è un problema, perché l'attività catalitica della prolinammide supportata **8** si può facilmente ripristinare per trattamento con acido formico.

I dipeptidi supportati sono più attivi dei corrispondenti non supportati. Grazie alla presenza del supporto idrofobico, essi forniscono alte rese in assenza di additivi come basi e tensioattivi. Sono stereoselettivi a temperatura ambiente senza la necessità di abbassare la temperatura e sono facilmente riciclabili per diversi cicli senza perdita di attività. A differenza della prolinammide **8**, sono riutilizzabili senza bisogno di rigenerarli con HCOOH, probabilmente a causa della loro maggiore acidità.

Inoltre la configurazione del C-4 della prolina e la configurazione del C- $\alpha$  del secondo ammino acido hanno un ruolo importante nella determinazione dell'eccesso enantiomerico dei prodotti aldolici ma non influiscono sulla configurazione dei prodotti finali.

In conclusione questo lavoro mostra che, anche se non si ottengono valori di *ee* eccellenti, l'immobilizzazione di alcuni catalizzatori organici, come prolinammidi e dipeptidi, può servire a renderli più attivi e/o più stereoselettivi se utilizzati in acqua come mezzo di reazione. Si cercherà di ottimizzare la procedura utilizzata per ottenere dei catalizzatori utili non solo per la reazione aldolica ma anche per altre trasformazioni.

## 1.4. Parte sperimentale.

### 1.4.1. La strumentazione.

Gli spettri  $^1\text{H}$  NMR e  $^{13}\text{C}$  NMR vengono registrati con uno spettrometro Bruker AC-E series 300 MHz. Gli spettri  $^{13}\text{C}$  MAS NMR allo stato solido vengono registrati con uno spettrometro Bruker AV 400, 400 MHz con campioni impaccati su rotori di zirconia ruotanti alla velocità di 5 kHz. Gli spettri FT-IR vengono registrati con uno spettrofotometro infrarosso Shimadzu FTIR 8300.

L'analisi HPLC chirale, per la determinazione degli eccessi enantiomerici, è realizzata con una pompa Shimadzu LC-10AD accoppiata con un rivelatore UV SPD-M10A e con colonne chirali Daicel (OD-H; AS-H; AD-H, 250 mm x 4.6 mm ID).

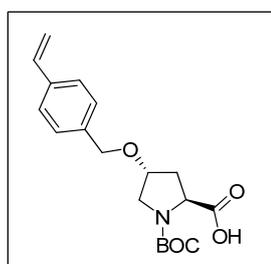
Il potere ottico rotatorio viene misurato con un polarimetro Jasco P1010.

Per la cromatografia su colonna si adoperava il gel di silice Macherey-Nagel (0.063-0.4 mm).

Per etere di petrolio s'intende la frazione di idrocarburi saturi che bolle tra i 40 e 60 °C.

I punti di fusione vengono determinati con uno strumento Kofler.

### 1.4.2. Sintesi dell'Acido (2S,4R)-1-(terz-butossicarbonil)-4-(4-vinilbenzilossi)pirrolidin-2-carbossilico<sup>11b</sup> (4).



A una sospensione di NaH (18.77 mmol, dispersione in olio minerale 60%, 0.751 g) in THF (20 mL) a 0°C si aggiunge, sotto atmosfera inerte, una soluzione di Boc-*trans*-4-idrossi-L-prolina (2.0 g, 8.65 mmol) in THF (30 mL). Si pone la miscela di reazione sotto agitazione a temperatura ambiente e dopo un'ora si aggiungono 18-corona-6 (0.228 g, 0.86 mmol) e il 4-clorometilstirene (90%, 21.6 mmol, 3.66 mL). Si mantiene il sistema a temperatura ambiente per un'altra ora e poi a 50°C per 20 ore. Si blocca la reazione. Si aggiunge acqua (100 mL) e si estrae con cicloesano (2 x 250 mL) per rimuovere il 4-clorometilstirene non reagito. In seguito si acidifica la fase acquosa aggiungendo goccia a goccia una soluzione di  $\text{KHSO}_4$

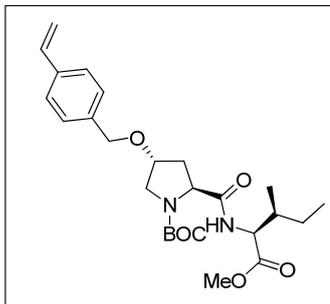
fino a pH 2-3. Si estrae la fase acquosa con acetato di etile (3 x 100 mL). Si anidrifca la fase organica con NaSO<sub>4</sub> anidro e si rimuove l'acetato di etile a pressione ridotta. Si purifica il grezzo di reazione mediante cromatografia su colonna utilizzando come eluente acetato di etile / metanolo 4:1. Resa 84%.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 2.05-2.50 (m, 2H, H-3), 3.60-3.78 (m, 2H, H-5), 4.15-4.25 (m, 1H, H-4), 4.37-4.60 (m, 3H, H-2 e CH<sub>2</sub>O), 5.25 (d, J=10.8 Hz, 1H, HHC=CH), 5.75 (d, J=17.6 Hz, 1H, HHC=CH), 6.72 (dd, J=10.8 e 17.6 Hz, 1H, HHC=CH), 7.28 e 7.40 (d, J=8.1 Hz, ciascuno 2H, ArH), 10.22 (br s, 1H, OH).

### 1.4.3. Procedura generale per la sintesi di 5a-h e 7.

A una soluzione di **4** (0.85g, 2.44 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (9 mL) a 0 °C si aggiungono lentamente la trietilammina (344 μL, 2.44 mmol) e successivamente goccia a goccia il cloroformiato di etile (238 μL, 2.44 mmol). Dopo 15 minuti si aggiunge l'opportuno amminoestere o il (1S, 2R)-(-)-cis-1-ammino-2 indanolo (2.44 mmol). Si lascia la miscela di reazione sotto agitazione a temperatura ambiente per tutta la notte. Trascorso questo periodo, si evapora il solvente a pressione ridotta e si purifica il grezzo di reazione mediante cromatografia su colonna, utilizzando come eluente etere di petrolio/ acetato di etile 3:1 - 2:1.

**(2S,4R)-1-(terz-butossicarbonil)-2-((2S,3S)-1-metossi-3-metil-1-ossopentan-2-il-carbamoile)-4-(4-vinilbenzilossi)pirrolidina 5a**



Olio giallo. Resa 73 %,  $[\alpha]_D^{26} = -39.6$  ( $c = 1.27$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Miscela di rotameri.

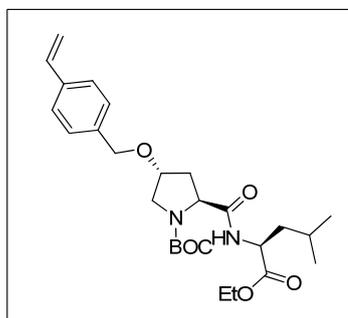
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.70 (dd,  $J = 17.6$  e  $10.9$  Hz, 1H), 5.23 (d,  $J = 17.6$ , 1H), 5.16 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.50-3.83 (m, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 2.61-1.86 (m, 3H), 1.53-1.16 (m, 12), 0.89 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.1, 171.2, 155.9, 154.8, 137.5, 137.2, 136.4, 127.9, 126.3, 113.9, 81.0, 86.7, 71.1, 70.8, 60.0, 58.5, 56.8, 56.1, 52.0, 51.6, 38.1, 37.6, 36.9, 33.2, 28.3, 25.1, 24.8, 15.5.

IR (velo liquido):  $\nu$  3323, 2965, 2932, 2877, 1741, 1630, 1456, 1205, 991, 827, 772.

Anal. Calc. per  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$  (474.59): C 65.80; H 8.07; N 5.90. Trovata: C 65.98; H 8.15; N 5.95.

**(2S,4R)-1-(terz-butossicarbonil)-2-((2S)-1-etossi-4-metil-1-ossopentan-2-il-carbamoile)-4-(4-vinilbenzilossi)pirrolidina 5b**



Olio giallo. Resa 65%.  $[\alpha]_D^{23} = -46.9$  ( $c = 0.75$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Miscela di rotameri.

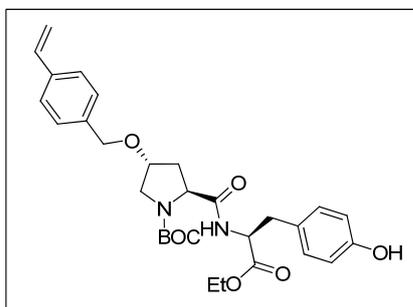
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.62 (dd,  $J = 17.6$  e 10.9 Hz, 1H), 5.66 (d,  $J = 17.6$ , 1H), 5.16 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.42 (m, 4H), 4.17 (m, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.79- 3.40 (m, 2H), 2.52-2.11 (m, 2H), 1.74-1.38 (m, 12 H), 1.19 (t,  $J = 7.0$  Hz), 0.83 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.1, 172.5, 171.6, 156.2, 155.1, 137.8, 137.6, 137.5, 136.8, 128.3, 126.7, 114.3, 81.4, 81.0, 77.3, 76.2, 71.5, 71.1, 61.6, 60.2, 58.8, 53.8, 52.1, 51.4, 50.9, 42.3, 41.6, 37.3, 33.8, 30.1, 28.7, 25.3, 25.1, 23.3, 22.3, 14.9.

IR (velo liquido):  $\nu$  3311, 2958, 2933, 2871, 1733, 1668, 1631, 1532, 1252, 991, 828, 736.

Anal. Calc. per  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$  (488.62): C 66.37; H 8.25; N 5.73. Trovata: C 66.45; H 8.30; N 5.81.

**(2S,4R)-1-(terz-butossicarbonil)-2-((2S)-3-(4-idrossifenil)-1-etossi-1-ossopropan-2-il-carbamoile)-4-(4-vinilbenzilossi)pirrolidina 5c**



Olio giallo. Resa 71%.  $[\alpha]_D^{21} = -7.45$  ( $c = 0.51$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Miscela di rotameri.

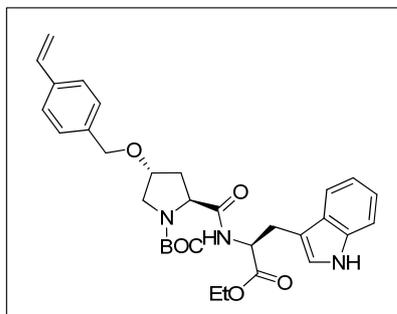
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.64 (m, 3H), 5.66 (d,  $J = 17.6$ , 1H), 5.16 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 3H), 4.10-3.87 (m, 3H), 3.75-3.26 (m, 2H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.25-1.87 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.16 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.7, 172.1, 171.8, 156.0, 155.8, 155.2, 137.8, 137.5, 136.8, 130.8, 130.6, 128.3, 127.5, 127.2, 126.7, 115.9, 115.7, 114.4, 81.8, 81.3, 76.3, 71.4, 71.1, 62.0, 60.2, 59.1, 54.0, 53.2, 52.3, 51.9, 37.9, 37.7, 37.0, 34.8, 28.7, 28.5, 14.6.

IR (velo liquido):  $\nu$  3316, 2980, 2934, 2907, 1732, 1651, 1615, 1515, 1162, 910, 828, 772.

Anal. Calc. per  $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$  (538.27): C 66.90; H 7.11; N 5.20. Trovata: C 66.73; H 7.21; N 5.11.

**(2S,4R)-1-(*tert*-butossicarbonil)-2-((2S)-3-(1H-indolo-3-il)1-etossi-1-ossopropan-2-il-carbamoile)-4-(4-vinilbenzilossi)pirrolidina 5b**



Solido bianco. P.f. 52-3 °C. Resa 59%.  $[\alpha]_D^{21} = +0.73$  ( $c = 0.60$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Miscela di rotameri.

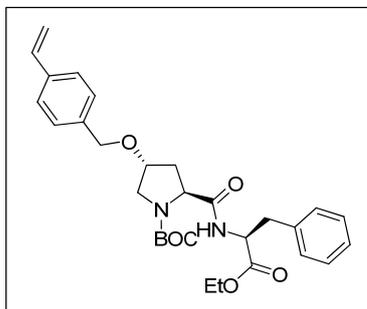
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.41 (d, 1H, NH), 7.54 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.40-7.06 (m, 6H), 6.94 (s, 1H), 6.71 (dd,  $J = 17.6$  e 10.9 Hz, 1H), 6.51 (d, 1H, NH), 5.75 (d,  $J = 17.6$ , 1H), 5.25 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.89 (m, 1H); 4.47-4.06 (m, 6H), 3.77-3.60 (m, 1H), 3.51-3.30 (m, 3H), 2.31-1.84 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.23 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.6, 172.1, 155.8, 155.1, 137.8, 137.5, 136.8, 136.5, 128.3, 128.1, 126.7, 123.6, 123.2, 122.6, 122.4, 120.0, 119.8, 119.0, 118.8, 114.4, 111.8, 110.2, 81.4, 80.9, 76.3, 71.4, 71.0, 61.9, 60.2, 59.3, 53.6, 53.1, 52.2, 51.8, 37.0, 34.7, 28.7, 28.5, 28.2, 14.5.

IR (nujol):  $\nu$  3316, 2979, 2931, 2873, 1738, 1667, 1514, 1457, 1162, 910, 854, 735.

Anal. Calc. per  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6$  (561.67): C 68.43; H 7.00; N 7.48. Trovata: C 68.30; H 7.16; N 7.40.

**(2S,4R)-1-(*terz*-butossicarbonil)-2-((2S)-3-fenil-1-etossi-1-ossopropan-2-il-carbamoile)-4-(4-vinilbenzilossi)pirrolidina 5c**



Olio giallo. Resa 61%,  $[\alpha]_D^{21} = -16.1$  ( $c = 0.77$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Miscela di rotameri.

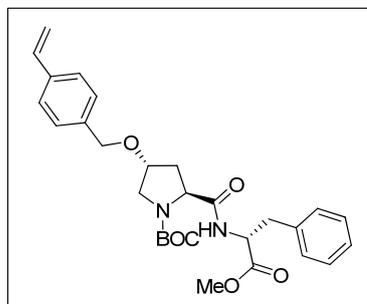
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25-7.33 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 7H), 7.02 (br s, 1H), 6.60 (dd,  $J = 17.7$  e 11.1 Hz, 1H), 5.63 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.65-4.80 (m, 1H), 4.20-4.40 (m, 3H), 4.00-4.15 (m, 2H), 3.65-3.90 (m, 1H), 3.15-3.40 (m, 2H), 3.06 (dd,  $J = 13.8$  e 6.0 Hz, 1H), 2.91 (dd,  $J = 13.8$  e 6.9 Hz, 1H), 2.10-2.40 (m, 1H), 1.80-2.05 (m, 1H), 1.33 (s, 9 H), 1.12 (t,  $J = 6.3$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  192.5, 171.9, 156.2, 155.3, 138.1, 137.9, 137.2, 136.9, 135.8, 130.9, 130.6, 130.0, 129.1, 128.5, 128.3, 127.7, 127.0, 126.3, 114.6, 81.3, 71.6, 62.1, 60.5, 59.4, 54.1, 53.4, 52.3, 51.9, 38.9, 37.4, 34.5, 30.4, 28.9, 14.8.

IR (nujol):  $\nu$  3406, 3329, 2979, 2933, 1738, 1684, 1514, 1394, 1211, 910, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calc. per  $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$  (522.63): C 68.94; H 7.33; N 5.36. Trovata: C 69.10; H 7.41; N 5.30.

**(2S,4R)-1-(*terz*-butossicarbonil)-2-((2R)-3-fenil-1-metossi-1-ossopropan-2-il-carbamoile)-4-(4-vinilbenzilossi)pirrolidina 5f**



Olio giallo. Resa 51%,  $[\alpha]_D^{25} = -66.2$  ( $c = 1.46$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Miscela di rotameri.

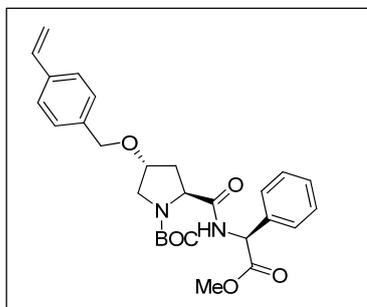
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.19-7.11 (m, 5H), 7.01 (bs, 1H), 6.62 (dd,  $J = 17.6$  e 10.9 Hz, 1H), 5.65 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.21-4.04 (m, 2H), 3.58 (d, 3H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 3H), 2.29-2.02 (m, 2H), 1.37-1.29 (d, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.4, 172.6, 172.1, 171.8, 156.7, 156.2, 155.0, 137.8, 137.5, 136.8, 136.6, 136.4, 136.1, 129.8, 129.7, 129.5, 128.9, 128.8, 128.3, 127.6, 127.4, 127.3, 126.7, 114.3, 81.1, 76.5, 71.5, 71.2, 60.2, 59.0, 54.4, 53.7, 53.2, 52.6, 52.2, 51.9, 38.9, 38.4, 37.3, 34.5, 28.7, 28.6.

IR (nujol)  $\nu$  3311, 2976, 2931, 2870, 1745, 1667, 1514, 1393, 1211, 990, 910, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calc per  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$  (508.61): C 68.48; H 7.13; N 5.51. Trovata: C 68.55; H 7.01; N 5.62.

**(2S,4R)-1-(*tert*-butossicarbonil)-2-((2S)-2-metossi-2-osso-1-fenilettilcarbamoile)-4-(4-vinilbenzilossi)pirrolidina 5g**



Olio giallo. Resa 61%.  $[\alpha]_D^{21} = +29.4$  ( $c = 0.77$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Miscela di rotameri.

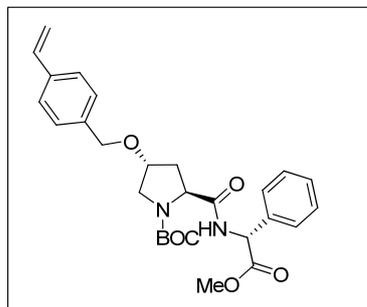
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.31$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H); 7.26 (m, 5H); 7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H); 6.85 (bs, 1H), 6.63 (dd,  $J = 17.6$  e 10.9 Hz, 1H), 5.66 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H); 5.48 (m, 1H); 5.18 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H); 4.40 (m, 3H), 4.06 (m, 1H), 3.80-3.34 (m, 2H); 3.65 (s, 3H); 2.45-1.97 (2H); 1.36 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.1, 171.5, 171.3, 171.2, 156.2, 155.0, 137.8, 137.5, 136.8, 136.7, 129.4, 129.2, 128.7, 128.2, 127.5, 126.7, 114.3, 81.3, 81.1, 76.4, 73.5, 71.5, 71.1, 60.8, 60.0, 58.8, 56.9, 56.6, 53.9, 53.1, 52.1, 37.1, 33.9, 28.6$ .

IR (velo liquido)  $\nu$  3311, 2931, 2871, 1746, 1694, 1538, 1318, 1210, 991, 908, 731  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calc. per  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$  (494.58): C 68.00; H 6.93; N 5.66. Trovata: C 68.21; H 7.01; N 5.70.

**(2S,4R)-1-(*tert*-butossicarbonil)-2-((2R)-2-metossi-2-osso-1-fenilettilcarbamoile)-4-(4-vinilbenzilossi)pirrolidina 5h**



Olio giallo. Resa 65%.  $[\alpha]_D^{26} = -108.9$  ( $c = 0.73$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Miscela di rotameri.

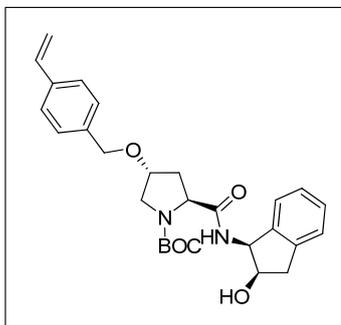
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27-7.15 (m, 9H), 6.60 (dd,  $J = 17.6$  e 10.9 Hz, 1H), 5.64 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 5.48 (m, 1H); 5.14 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.38-4.06 (m, 4H), 3.79-3.43 (m, 5H), 2.42-1.93 (m, 2H), 1.41-1.02 (d, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.1, 171.4, 156.4, 155.2, 137.8, 137.5, 136.8, 136.7, 129.4, 129.0, 128.3, 127.7, 126.7, 114.3, 81.3, 76.4, 71.5, 71.1, 60.4, 58.8, 57.1, 56.3, 53.9, 53.1, 52.1, 37.3, 33.8, 30.1, 29.8, 28.7, 28.5$ .

IR (film liquido)  $\nu$ : 3311, 2978, 2931, 1745, 1682, 1514, 1211, 908, 756, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calc. per  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$  (494.58): C 68.00; H 6.93; N 5.66. Trovata: C 68.11; H 6.81; N 5.73.

**(2S,4R)-1-(terz-butossicarbonile)-2-((1S,2R)-2-idrossi-2,3,diidro-1-H-indan-1-il-carbamoile)-4-(4-vinilbenzilossi)pirrolidina 7**



Solido bianco. P. f. 45-6 °C. Resa 51%,  $[\alpha]_D^{26} = -60.7$  ( $c = 1.15$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Miscela di rotameri.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.21-7.10 (m, 6H), 6.81 (d, 1H, NH), 6.63 (dd,  $J = 17.7$  e 11.0 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 17.7$ , 1H), 5.27 (m, 1H), 5.16 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.52-4.38 (m, 4H), 4.12 (bs, 1H), 3.74-3.43 (m, 2H), 3.06-2.81 (m, 3H), 2.33-2.17 (m, 2H), 1.34 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.4, 155.9, 140.6, 140.3, 137.1, 136.3, 128.0, 127.8, 126.8, 126.2, 125.2, 124.1, 113.9, 81.2, 76.3, 73.0, 70.7, 59.8, 57.4, 52.3, 39.1, 35.2, 28.2.

IR (nujol)  $\nu$  3304, 2922, 2853, 1652, 1514, 1461, 1377, 1162, 907, 737.

Anal. Calc per  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$  (478.58): C 70.27; H 7.16; N 5.85. Trovata: C 70.40; H 7.30; N 5.73.

#### 1.4.4. Procedura generale per la sintesi dei dipeptidi supportati 6a-h e della prolinammide supportata 8.

A una soluzione del derivato **5a-h** o **7** (2.15 mmol) in toluene (17 mL) si aggiungono il (mercaptometil)-polistirene (286 mg, 0.72 mmol) e l'AIBN (7.5 mg, 2 mol%). Si degasa e si lascia sotto agitazione a 110°C e sotto atmosfera inerte per 20 ore. Trascorso questo periodo, si lascia raffreddare la miscela di reazione, si filtra e si lava la resina con diclorometano. Dall'aumento in peso della resina si calcolano le millimoli di monomero legate covalentemente sulla superficie della resina. Si evapora a pressione ridotta la soluzione contenente il monomero non reagito e successivamente si purifica il residuo mediante cromatografia su colonna.

Per idrolizzare i gruppi esterei dei derivati **5a-h** supportati, si sospende la resina (4.13 mmol) in THF (19 mL) e in una soluzione di LiOH 5N (13.8 mL). Si lascia sotto agitazione per 24 ore. Si filtra sotto vuoto e si lava la resina con una soluzione di HCl (1 M), acqua, metanolo e diclorometano.

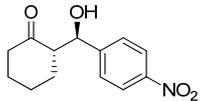
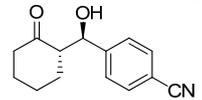
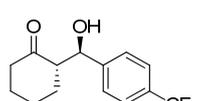
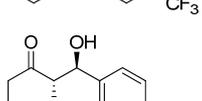
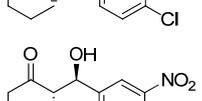
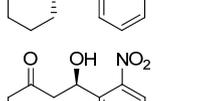
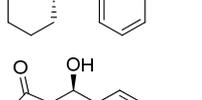
Poi per rimuovere il gruppo *terz*-butossicarbonile, si sospende in diclorometano (4 mL) e in CF<sub>3</sub>COOH (1 mL) la resina idrolizzata precedentemente o la prolinammide **7** supportata. Si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per tutta la notte. Si filtra la miscela di reazione e si lava la resina con diclorometano, trietilammina in THF (2%, v/v), acqua, metanolo e diclorometano. Infine si asciuga la resina per 5 minuti a 60 °C. Dalla differenza in peso della resina si ricava la quantità di Boc rimosso che corrisponde alla quantità di prolina deprotetta.

#### 1.4.5. Procedura generale per le reazioni aldoliche.

Si aggiunge il catalizzatore **6a-h** o **8** (0.1 mmol) alla miscela dell'aldeide (0.5 mmol) e del chetone (2.5 mmol) in acqua (0.20 mL). Si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Si filtra la miscela di reazione e si lava il catalizzatore con metanolo, acetato di etile ed etere dietilico. Si evapora il filtrato a pressione ridotta e si analizza il residuo mediante spettroscopia <sup>1</sup>H NMR e HPLC chirale. Dall'analisi dello spettro <sup>1</sup>H NMR del crudo di reazione si determina il rapporto diastereomerico per integrazione dei segnali relativi al protone CH(OH)Ar dell'aldolo. Mediante analisi HPLC chirale si determina l'eccesso enantiomerico dello stereoisomero *anti*. I dati spettroscopici per i diastereoisomeri e i dati HPLC per la determinazione dell'eccesso enantiomerico sono riportati nella Tabella

1.10. In seguito si purificano i prodotti aldolici mediante cromatografia su colonna utilizzando come eluente miscele di acetato di etile ed etere di petrolio.

**Tabella 1.10.** Dati  $^1\text{H}$  NMR per i diastereoisomeri e dati HPLC per gli enantiomeri dei prodotti aldolici.

Aldolo	$^1\text{H}$ NMR		HPLC					
	<i>sin</i> (ppm)	<i>anti</i> (ppm)	colonna	eluente	flusso (mL/min.)	$\lambda$ (nm)	$t_R$ maggiore (min)	$t_R$ minore (min)
	5.4	4.8	AD-H	90:10	1	254	36	26
	5.6	5.0	AD-H	90:10	1	220	30.5	24.4
	5.3	4.8	AD-H	90:10	0.5	254	28.2	23
	5.4	4.8	AD-H	90:10	0.5	220	26.3	23.1
	5.5	4.9	AD-H	95:5	1	254	38	49
	5.9	5.4	AD-H	95:5	0.5	254	72.2	77.1
	5.6	5.2	AD-H	90:10	1	214	12	17

#### 1.4.6. Procedura per la rigenerazione del catalizzatore 8.

In un palloncino s'introducono il catalizzatore **8** (200 mg) e HCOOH (1 mL). Si lascia agitare la miscela di reazione per 2.5 ore. Poi si filtra e si lava la resina con acqua, una soluzione acquosa di  $\text{NaHCO}_3$  metanolo ed etere dietilico. Infine si asciuga la resina per 5 minuti a 60 °C.

### Note bibliografiche

1. a) C. H. Heathcock, in: *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2, (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, capitolo 1.5 e 1.6; b) B. M. Kim, S. F. Williams, S. Masamune, in: *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2, (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, capitolo 1.7.
2. a) S. D. Rychnovsky, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2021; b) D. A. Evans, A. M. Ratz, B.E. Huff, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448; c) T. Mukaiyama, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8609; d) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Wissinger, P.S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44.
3. a) M. Reggelin, V. Brenig, C. Zur, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 531; b) M. Benaglia, G. Celentano, F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 171; c) B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573; d) K. Oisaki, D. Zhao, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7164; e) B. M Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*; f) W. S Miao, T. H Chan. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1711; g) A. Bassan, W. B Zou, E. Reyes, F. Himo, A. Cordova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7028; h) D. Gryko, R. Lipinski, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1948; i) P. Diner, P., M. Amedjkouh, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 2091.
4. Reviews sulle reazioni catalizzate dalla prolina: (a) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573; b) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481. (c) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580.
5. S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548. Relativamente agli studi teorici sulla reazione aldolica catalizzata dalla prolina: a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273; b) L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16; c) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475; d) B. List, L. Hoang, H. J. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 5839.
6. A. Cordova, W. Notz, C. F. Barbas III, *Chem. Commun.* **2002**, 3024.
7. Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958.
8. N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734.

9. M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666.
10. M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 33.
11. a) F. Giacalone, M. Gruttadauria, A. Mossuto Marculescu, R. Noto, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 255; b) M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, P. Lo Meo, S. Riela, R. Noto, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4688.
12. a) F. Giacalone, M. Gruttadauria, A. Mossuto Marculescu, R. Noto, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 255; b) M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, S. Riela, R. Noto, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4688; c) F. Giacalone, M. Gruttadauria, A. Mossuto Marculescu, F. D'Anna, R. Noto, *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1477; d) D. Font, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653; e) D. Font, A. Bastero, S. Sayalero, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1943; f) E. Alza, X. C. Cambeiro, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3717; g) D. Font, S. Sayalero, A. Bastero, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 337; h) J. D. Revell, D. Gantenbein, P. Krattiger, H. Wennemers, *Biopolymers*, **2006**, *84*, 105.
13. a) V. Maya, M. Raj, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2593; b) A. Russo, G. Botta, A. Lattanzi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11886; c) S. Guizzetti, M. Benaglia, L. Raimondi, G. Celentano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1247; d) C. Wang, Y. Jiang, X.-X. Zhang, Y. Huang, B.-G. Li, G.-L. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4281; e) M. Lei, L. Shi, G. Li, S. Chen, W. Fang, Z. Ge, T. Cheng, R. Li, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7892; f) Y. Wu, Y. Zhang, M. Yu, G. Zhao, S. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4417; g) S. Sathapornvajana, T. Vilaivan, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10253; h) Y.-Q. Fu, Z.-C. Li, L.-N. Ding, J.-C. Tao, S.-H. Zhang, M.-S. Tang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 3351; i) D. Gryko, W. J. Saletta, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2148.
14. a) M. Raj, V. Maya, S. Ginotra, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4097; b) V. Maya, M. Raj, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2593.
15. a) M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1397; b) M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, A. M. P. Salvo, R. Noto, *ARKIVOC* **2009**, *viii*, 5.
16. a) M. Lei, L. Shi, G. Li, S. Chen, W. Fang, Z. Ge, T. Cheng, R. Li, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7892; b) Y.-H. Chen, P.-H. Sung, K. Sung, *Amino Acids* **2009**, DOI: 10.1007/s00726-009-0290-3.
17. D. Almas, i, D. A. Alonso, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2467.

- 18.** In assenza di solvente sono riportati valori di *ee* più alti ma in quel caso è stato utilizzato un additivo (acido 4-nitrobenzoico) . Rif.17
- 19.** In alcuni casi l'inversione di configurazione di C-4 ha reso più reattivi e stereoselettivi i catalizzatori, per esempio M. Lombardo, S. Easwar, F. Pasi, C. Trombini, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 276.
- 20.** Esempi scelti: a) F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Lo Meo, S. Riela, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2747; b) S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, N. Nagae, T. Sumiya, M. Shoji, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10246 ; c) Y. Hayashi, S. Aratake, T. Okano, J. Takahashi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5353; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5227; d) Y.-Q. Fu, Y.-J. An, W.-M. Liu, Z.-C. Li, G. Zhang, J.-C. Tao, *Catal. Lett.* **2008**, *124*, 397; e) Z. Tang, Z.-H. Yang, X.-H. Chen, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285.
- 21.** S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.
- 22.** F. Chen, S. Huang, H. Zhang, F. Liu, Y. Peng, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9585.
- 23.** E. Tsandi, C. G. Kokotos, S. Kousidou, V. Ragoussis, G. Kokotos, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1444.

## CAPITOLO II

***Liquidi ionici chirali ancorati al gel di silice come supporti  
per la L-Prolina***

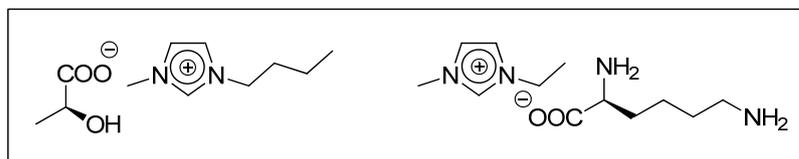
### 2.1. Introduzione.

I liquidi ionici sono dei sali organici, liquidi a temperatura ambiente, oggetto di numerosi studi per le loro peculiari caratteristiche, come la bassa tensione di vapore, l'immiscibilità con molti solventi organici e la capacità di solubilizzare una grande varietà di composti. Sono molto versatili e possono interagire mediante legami a idrogeno, interazioni  $\pi$ - $\pi$ , n- $\pi$ , interazioni elettrostatiche e idrofobiche.<sup>1,2</sup>

I liquidi ionici sono dei promettenti materiali per una grande varietà di applicazioni chimiche.<sup>3</sup> Grazie alle loro proprietà chimiche e fisiche, sono usati nelle reazioni organiche come solventi "green" per aumentare la velocità di reazione, migliorare la selettività o facilitare il recupero del catalizzatore, etc.<sup>3,4</sup>

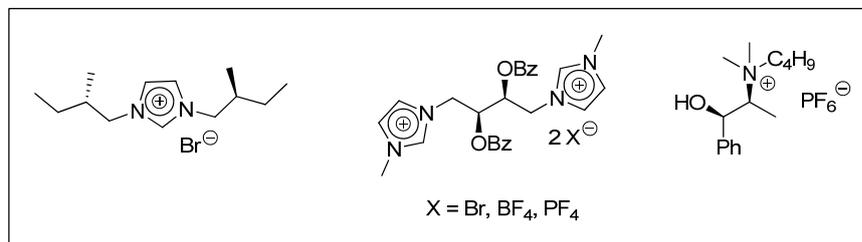
Rispetto alle reazioni condotte con i solventi convenzionali, le reazioni condotte con i liquidi ionici hanno un diverso comportamento cinetico e termodinamico, che spesso conduce a un miglioramento delle "performance" del processo.

Molti gruppi di ricerca si sono dedicati alla sintesi di liquidi ionici chirali come mezzi di reazione nella sintesi asimmetrica e nella risoluzione di miscele racemiche.<sup>5</sup> La chiralità di questi nuovi composti deriva di solito dal catione ma può anche essere stabilita dall'anione (Figura 2.1).<sup>5a</sup>



**Figura 2.1.** Liquidi ionici con anione chirale.

La maggior parte dei liquidi ionici chirali usati con successo come promotori chirali ha un solo centro stereogenico e solo un numero limitato ne contiene due (alcuni di questi sono indicati nella Figura 2.2).<sup>6</sup>



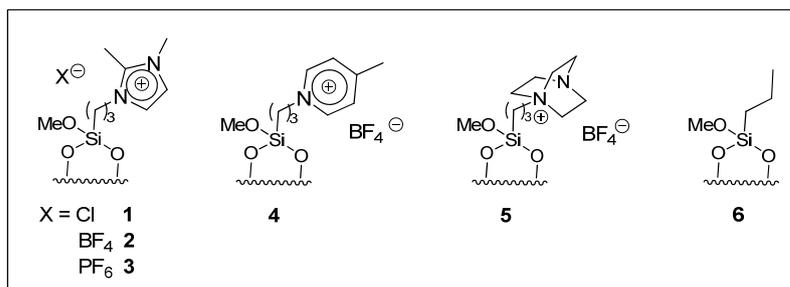
**Figura 2.2.** Esempi di liquidi ionici chirali con due stereocentri.

Grazie alla capacità di solubilizzare una grande varietà di specie catalitiche, i liquidi ionici sono molto importanti anche per immobilizzare e riciclare i catalizzatori. Le numerose possibilità di combinazione catione - anione permettono di modulare le proprietà dei liquidi ionici e di sintetizzare il liquido ionico più adatto all'immobilizzazione di un determinato catalizzatore.

I liquidi ionici però sono molto costosi ed è certamente importante ridurre la quantità richiesta nei sistemi di reazione bifasici. A tal proposito, è stato riportato un nuovo concetto di catalisi su liquidi ionici supportati,<sup>7</sup> che comporta il trattamento di un monostato di liquido ionico, legato covalentemente al gel di silice, con del liquido ionico addizionale. Tale approccio permette di solubilizzare il catalizzatore nello strato di liquido ionico e di avere nello stesso tempo un supporto solido, che renda facile il recupero del catalizzatore e permetta di utilizzare una quantità minima di liquido ionico.

Il gruppo di ricerca, presso il quale ho svolto il mio lavoro di dottorato, ha riportato il primo esempio di catalisi asimmetrica su liquidi ionici supportati.<sup>8</sup> Tale concetto è stato applicato alla reazione aldolica catalizzata dalla prolina. In tal maniera è stato indagato se i liquidi ionici legati covalentemente al gel di silice potessero essere una fase adatta per immobilizzare la prolina e consentirne il riciclo.

Tale studio è stato condotto sintetizzando inizialmente sei materiali (**1- 6**, Figura 2.3).<sup>9</sup>



**Figura 2.3.** Gel di silice modificati 1 - 6.

Con liquidi ionici supportati **1-5** sono state preparate due serie di sistemi catalitici. Nella prima serie, la L-prolina è stata supportata sui gel di silice modificati **1**, **2**, **3**, **4** e **5** (**1/pro**, **2/pro**, **3/pro**, **4/pro**, **5/pro**); nella seconda serie, la L-prolina è stata supportata sui gel di silice modificati **2** e **4** su cui è stato adsorbito del liquido ionico addizionale (**2/[bmim]BF<sub>4</sub>/pro**, **4/[4mbp]BF<sub>4</sub>/pro**). Inoltre la L-prolina è stata supportata sul gel di silice non modificato su cui è stato adsorbito del liquido ionico ( $\text{SiO}_2$ /[bmim]BF<sub>4</sub>/pro e  $\text{SiO}_2$ /[4mbp]BF<sub>4</sub>/pro) e sul gel di silice modificato **6** (Figura 2.3).

Questi materiali sono stati testati nella reazione aldolica tra l'acetone e la benzaldeide. Le rese ottenute sono modeste (12-55%) e gli eccessi enantiomerici dipendono fortemente dalla natura del supporto. I migliori valori di resa e di eccesso enantiomerico sono stati ottenuti con la prolina supportata sui materiali **2** e **4** con o senza il liquido ionico addizionale adsorbito. Gli scarsi risultati ottenuti con **5/pro** e **6/pro** indicano l'importanza sia della presenza che della natura del liquido ionico supportato. Probabilmente l'interazione  $\pi$ - $\pi$  tra l'anello etereociclico del liquido ionico e il gruppo carbonilico dà un contributo determinante al processo stereoselettivo. Con i due liquidi ionici [bmim]BF<sub>4</sub> e [4mbp]BF<sub>4</sub> adsorbiti su gel di silice non modificato sono stati ottenuti valori di eccesso enantiomerico molto bassi. Quest'ultimo dato è molto interessante perché dimostra che i liquidi ionici devono essere legati covalentemente sulla superficie del gel di silice per ottenere buoni risultati in termini di resa ed enantioselettività.

Dopo questi risultati preliminari, i sistemi catalitici **2/[bmim]BF<sub>4</sub>/pro** e **4/pro** sono stati testati nella reazione aldolica tra l'acetone e diverse aldeidi aromatiche e sono stati condotti numerosi studi sul riciclo di questi materiali. Il sistema **2/[bmim]BF<sub>4</sub>/pro** (preparato da una soluzione metanolica) si è rivelato il migliore. Questo sistema catalitico è stato utilizzato per sette cicli consecutivi. Sono stati ottenuti alti valori di eccesso enantiomerico ma è stata

osservata una diminuzione delle rese negli ultimi due cicli. Data la diminuzione dell'attività, è stato deciso di rigenerare il sistema catalitico: il materiale è stato lavato con metanolo per rimuovere la prolina e il liquido ionico adsorbito e poi è stato ricaricato con nuovo [bmim]BF<sub>4</sub>/pro. Il materiale rigenerato è stato utilizzato con successo per altri sei cicli con rese ed enantioselettività alte.

In seguito è stata preparata una seconda serie di liquidi ionici supportati **7 - 10** (Figura 2.4), su cui non è stato adsorbito del liquido ionico addizionale.<sup>10</sup>

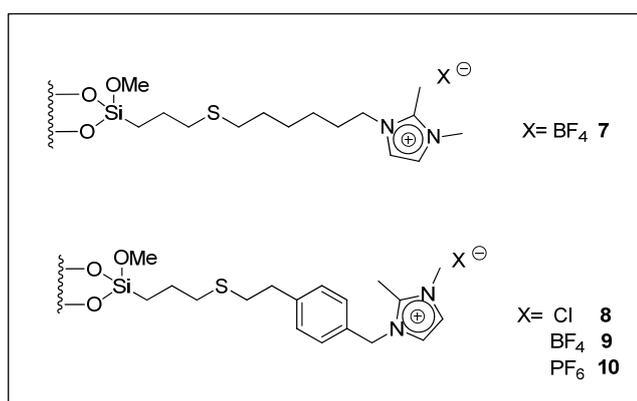
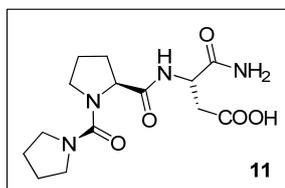


Figura 2.4. I liquidi ionici supportati 7-10.

Dopo avervi adsorbito la L-prolina, tali materiali sono stati testati nella reazione aldolica tra acetone e diverse aldeidi.

Le rese e le enantioselettività ottenute sono paragonabili e in alcuni casi superiori a quelle ottenute in DMSO.<sup>11</sup> È interessante rilevare che i valori di eccesso enantiomerico ottenuti sono superiori a quelli ottenuti con acetone puro<sup>12</sup> e paragonabili a quelli ottenuti in liquidi ionici puri.<sup>13</sup> Il confronto con i dati di letteratura ha dimostrato che il monostrato di liquido di liquido ionico legato al gel di silice ha lo stesso comportamento del liquido ionico puro. Tra i materiali studiati, il sistema **9**-pro ha dato i migliori risultati; è stato riciclato nove volte senza diminuzione delle rese o dell'enantioselettività. Gli studi di riciclo hanno indicato che la riciclabilità dei materiali è influenzata sia dallo spaziatore che lega il gruppo ionico alla superficie del gel di silice che dal tipo di anione. Il sistema **9**-pro si è rivelato più riciclabile dei sistemi **2**-pro e **7**-pro, che possiedono lo stesso anione ma spaziatori diversi. Il sistema **9**-pro si è rivelato anche più riciclabile dei materiali **8** e **10**, che possiedono lo stesso spaziatore ma anioni diversi.

Infine, sui liquidi ionici supportati **8 -10** è stato adsorbito anche il tripeptide H-Pro-Pro-Asp-NH<sub>2</sub> **11** (Figura 2.5).<sup>10</sup>

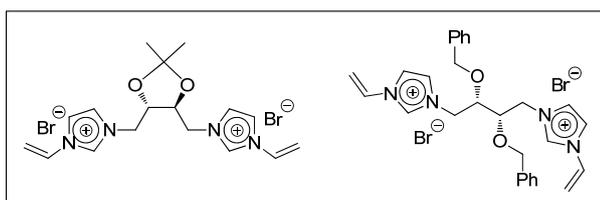


**Figura 2.5.** Il tripeptide H-Pro-Pro-Asp-NH<sub>2</sub>.

In condizioni omogenee il tripeptide<sup>14</sup> **11** è un catalizzatore più attivo della prolina: con l'1 mol% di **11** si ottengono rese e selettività paragonabili o più alte di quelle ottenute con la L-prolina usata al 30% in moli. Inoltre è più costoso della L-prolina, di conseguenza la sua immobilizzazione su un supporto solido è particolarmente importante dal punto di vista economico. I migliori risultati sono stati ottenuti usando il supporto **9** a - 20 °C. Con tale materiale dopo quattro cicli è stata osservata una diminuzione della conversione (91% - 42%) e una riproducibilità dei valori di eccesso enantiomerico (83%). Con il tripeptide supportato è stata ottenuta un'enantioselettività più alta rispetto ai materiali con la prolina supportata, ma quest'ultimi si sono rivelati più riciclabili.

Lo studio dei liquidi ionici supportati ha dato ottimi risultati. I materiali studiati si sono rivelati dei buoni supporti per la prolina e per il tripeptide **11**. Hanno permesso di ottenere prodotti aldolici con buone rese e buona enantioselettività e di introdurre una nuova metodologia per il recupero e il riciclo della prolina.

Il mio lavoro di dottorato ha proseguito questo studio con l'obiettivo di approfondire il ruolo del supporto nel processo stereoselettivo. Sono stati sintetizzati dei nuovi liquidi ionici supportati, ancorando covalentemente al gel di silice dei liquidi ionici chirali (Figura 2.6). Su tali materiali sono state adsorbite la L-prolina e la D-prolina ed è stata confrontata la loro attività nella reazione aldolica asimmetrica, per valutare se il supporto chirale influenzi il decorso stereoselettivo del processo.



**Figura 2.6.** I liquidi ionici chirali descritti in questa tesi.

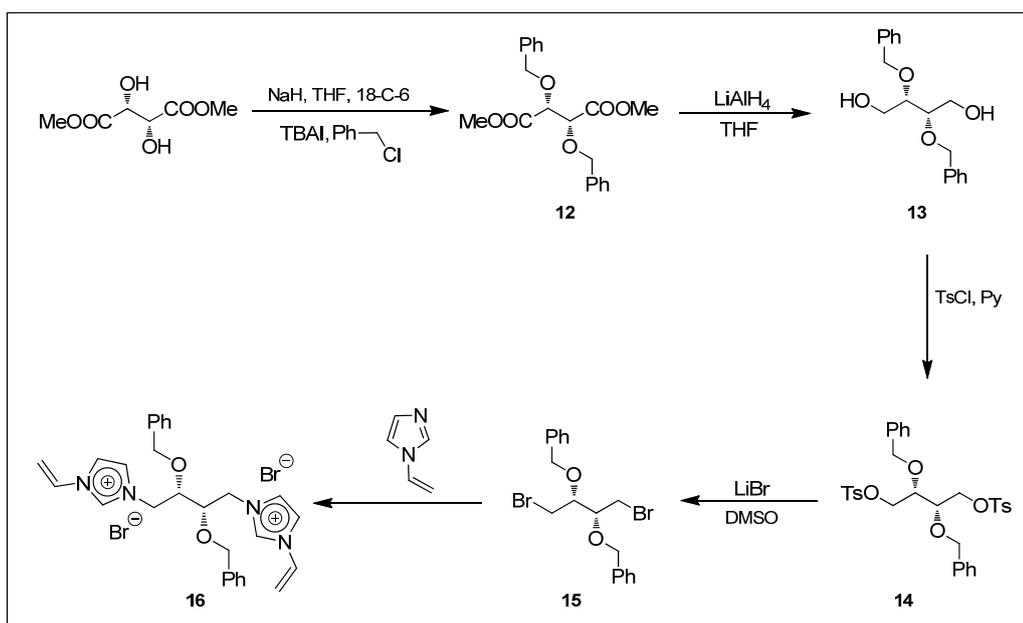
## 2.2. Risultati e discussione.

### 2.2.1. Sintesi dei liquidi ionici chirali supportati sul gel di silice.

La sintesi dei materiali catalitici è stata condotta in due fasi:

- 1 - sintesi dei liquidi ionici chirali **16** e **20** (Schema 2.1 e 2.2);
- 2 - ancoraggio dei liquidi ionici alla silice modificata.

Il liquido ionico **16** è stato preparato mediante il seguente schema sintetico (Schema 2.1).



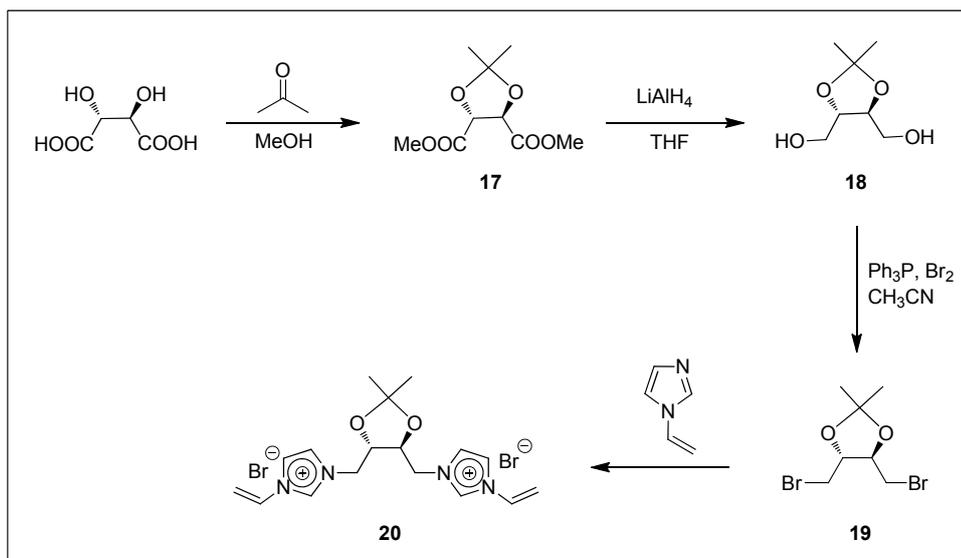
**Schema 2.1.** Sintesi del liquido ionico **16**.

I gruppi alcolici del (+)-dimetil L-tartrato sono stati protetti mediante una reazione di sostituzione nucleofila con il bromuro di benzile. In questo passaggio, per reazione con un eccesso d'idruro di sodio si forma lo ione alcolato, il quale reagisce con il carbonio benzilico per dare una reazione di sostituzione. Tale reazione è stata condotta in presenza del 18-corona-6 e del tetrabutylammonio ioduro. Il 18-corona-6 complessa lo ione sodio, rendendo lo ione alcolato più nucleofilo; lo ioduro del tetrabutylammonio scambia con il bromuro, rendendo il carbonio benzilico più elettrofilo.

Le funzioni esteree del composto **12** sono state ridotte successivamente con  $\text{LiAlH}_4$  in THF. Il diolo **13** è stato trattato con cloruro di toside in presenza di piridina, per trasformare i gruppi ossidrilici, cattivi gruppi uscenti, in tosilati, ottimi gruppi uscenti, che possono così

essere facilmente sostituiti dallo ione bromuro nella reazione successiva. La reazione di bromurazione è stata condotta in presenza di 3 equiv. di LiBr, utilizzando come solvente DMSO. Infine per sostituzione nucleofila del dibromuro **15** con 1-vinilimidazolo si è ottenuto il liquido ionico chirale **16**.

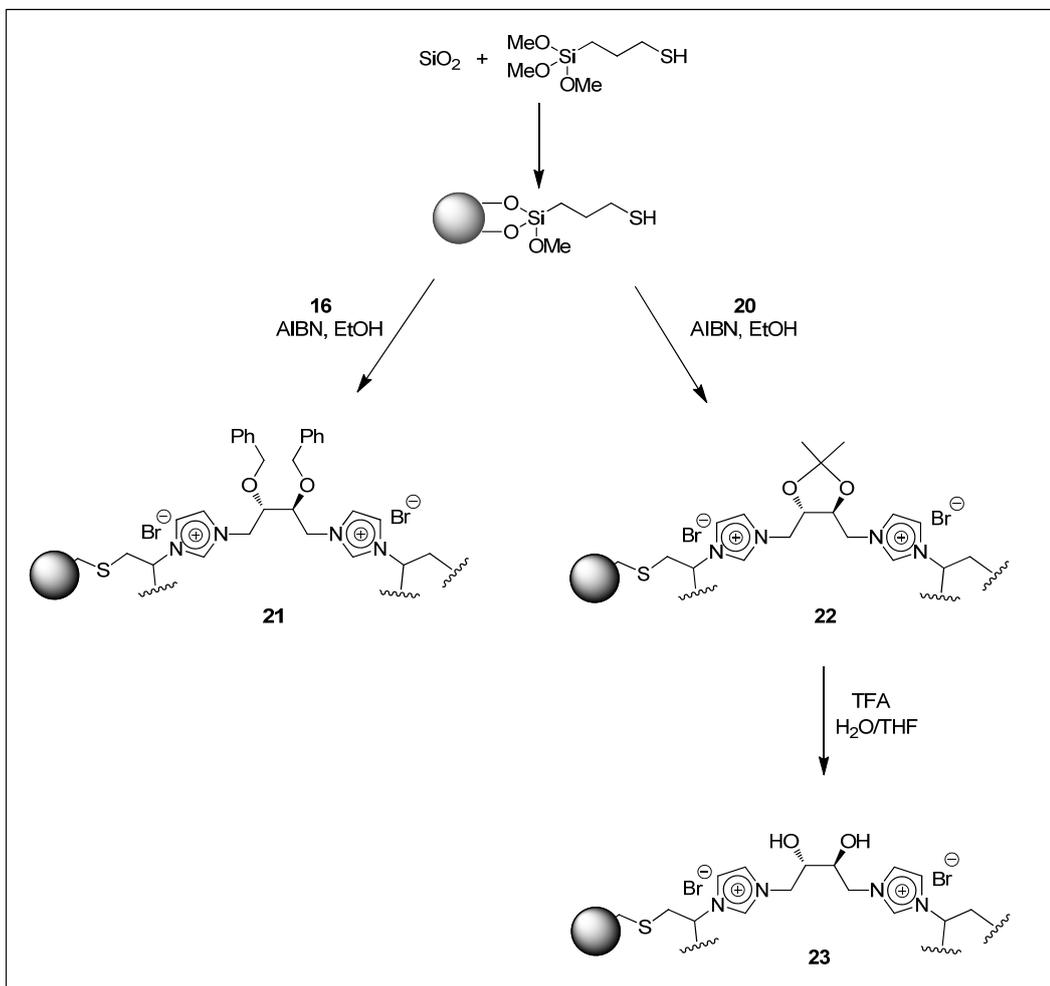
Il secondo liquido ionico **20** è stato preparato mediante il seguente schema sintetico (Schema 2.2).



Schema 2.2. Sintesi del liquido ionico **20**.

L'acido L-(+)-tartarico è stato trattato con metanolo e acetone per proteggere i gruppi ossidrilici, mediante la formazione dell'acetale ciclico, e convertire i gruppi carbossilici in funzioni esteree. Il composto **17** è stato ridotto con LiAlH<sub>4</sub> in THF. Il diolo **18** è stato convertito nel dibromuro **19** in presenza di Br<sub>2</sub> e trifenilfosfina. Infine per sostituzione nucleofila del dibromuro **19** con l'1-vinilimidazolo è stato ottenuto il liquido ionico chirale **20**.

Dopo la sintesi dei liquidi ionici chirali **16** e **20**, sono state attuate le reazioni di ancoraggio dei liquidi ionici al gel di silice (Schema 2.3).



**Schema 2.3.** Ancoraggio dei liquidi ionici al gel di silice.

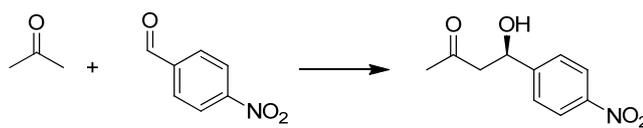
Per rendere possibile l'ancoraggio, il gel di silice (Merck, 0.063 - 0.2 mm) è stato funzionalizzato con gruppi tiolici mediante una reazione di condensazione con il (3-mercaptopropil) trimetossisilano. I liquidi ionici **16** e **20** sono stati ancorati covalentemente al gel di silice funzionalizzato, per via radicalica, in presenza di AIBN in EtOH. In tali condizioni il liquido ionico polimerizza, conducendo alla formazione di un multistrato di liquido ionico legato al gel di silice (materiali **21** e **22**). Dall'aumento in peso del materiale sono state calcolate le millimoli di monomero legate covalentemente alla superficie della silice (il carico del sale di imidazolo nel materiale **21** è di 1.10 mmol/g, il carico del sale di imidazolo nel materiale **22** è di 0.85 mmol/g). Il materiale **22** è stato trattato con acido

trifluoroacetico (TFA), per idrolizzare l'acetale e liberare i gruppi ossidrilici. La differenza in peso tra il materiale **22** e il materiale **23** corrisponde alla quantità di acetale idrolizzato e quindi alla quantità di monomero deprotetta (carico 0.81 mmol/g).

### 2.2.2. Applicazione dei materiali nella reazione aldolica asimmetrica catalizzata dalla prolina.

Sui materiali **21** e **23** sono state adsorbite sia la L-prolina che la D-prolina per evaporazione a pressione ridotta di una soluzione metanolica contenente l'amminoacido. Sono stati ottenuti i materiali **21/L-pro**, **21/D-pro**, **23/L-pro**, **23/D-pro**. Tali sistemi catalitici sono stati testati nella reazione aldolica tra la p-nitrobenzaldeide e l'acetone (prolina 30 mol%). I dati ottenuti sono riportati nella Tabella 2.1.

**Tabella 2.1.** Reazione aldolica tra acetone e p-nitrobenzaldeide in presenza dei materiali **21/pro** e **23/pro**.<sup>[a]</sup>



	Sistema catalitico	Conv. <sup>[b]</sup> (%)	ee <sup>[c]</sup> (%)
1	<b>21/L-pro</b>	>99	69
2	<b>21/D-pro</b>	>99	- 68
3	<b>23/L-pro</b>	>99	72
4	<b>23/D-pro</b>	>99	- 68
5 <sup>[d]</sup>	<b>23/L-pro</b>	67	73
6 <sup>[d]</sup>	<b>23/D-pro</b>	62	- 69

[a] Condizioni di reazione: aldeide (101 mg, 0.67 mmol), acetone (2 mL), prolina (30 mol%, 23 mg, adsorbita su 200 mg di supporto **21** o **23**), temperatura ambiente, 16 ore.

[b] Determinata mediante spettroscopia H<sup>1</sup> NMR del crudo di reazione. Resa ≥ 95% della conversione. [c] Determinato mediante HPLC chirale. [d] Dopo 2 ore.

Il primo supporto studiato è il materiale **21** (Tabella 2.1, righe 1 e 2). Con i materiali **21/L-pro** e **21/D-pro** sono stati ottenuti prodotti aldolici con valori di eccesso enantiomerico molto simili (Tabella 2.1, righe 1 e 2). Da ciò si deduce che la chiralità del materiale **21** non influenza la stereochimica del processo. Lo studio del materiale **23** ha dato gli stessi risultati. Con i materiali **23/L-pro** e **23/D-pro** sono stati ottenuti prodotti aldolici con valori di eccesso enantiomerico paragonabili (Tabella 2.1, righe 3 e 4), anche bloccando la reazione dopo due ore (Tabella 2.1, righe 5 e 6).

### 2.3. Conclusioni.

Sono stati sintetizzati due liquidi ionici chirali, **16** e **20**, mediante la tecnica del “*chiral pool approach*”. Questi composti sono stati legati covalentemente al gel di silice funzionalizzato con gruppi tiolici, per ottenere dei nuovi supporti chirali **21** e **23**. Sui materiali **21** e **23**, costituiti da un multistrato di liquido ionico chirale legato al gel di silice, sono state adsorbite la L-prolina e la D-prolina, per valutare se il supporto chirale potesse influenzare il processo stereoselettivo. I materiali **21/L-pro**, **21/D-pro**, **23/L-pro**, **23/pro** sono stati testati nella reazione aldolica tra l’acetone e la p-nitrobenzaldeide. Dall’analisi dei risultati ottenuti si deduce che tali materiali non influenzano il processo stereoselettivo.

Tuttavia, la disponibilità dei materiali **21** e **23** verrà sfruttata per ulteriori prove, per esempio per l’ottenimento di catalizzatori metallici chirali per eventuali reazioni enantioselettive.

## 2.4. Parte sperimentale.

### 2.4.1. La strumentazione.

Gli spettri  $^1\text{H}$  NMR e  $^{13}\text{C}$  NMR vengono registrati con uno spettrometro Bruker AC-E series 300 MHz. Gli spettri  $^{13}\text{C}$  MAS NMR allo stato solido vengono registrati con uno spettrometro Bruker AV 400, 400 MHz con campioni impaccati su rotori di zirconia ruotanti alla velocità di 5 kHz. Gli spettri FT-IR vengono registrati con uno spettrofotometro infrarosso Shimadzu FTIR 8300.

L'analisi HPLC chirale per la determinazione degli eccessi enantiomerici è realizzata con una pompa Shimadzu LC-10AD accoppiata con un rivelatore UV SPD-M10A e con colonne chirali Daicel (OD-H; AS-H; AD-H, 250 mm x 4.6 mm ID).

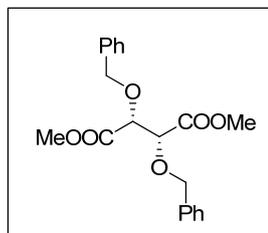
Il potere ottico rotatorio viene misurato con un polarimetro Jasco P1010.

Per la cromatografia su colonna si adoperava il gel di silice Macherey-Nagel (0.063-0.4 mm).

Per etere di petrolio s'intende la frazione di idrocarburi saturi che bolle tra i 40 e 60 °C.

I punti di fusione vengono determinati con uno strumento Kofler.

### 2.4.2. Sintesi del dimetil (2R,3R)-bis(benzilossi)tartrato<sup>15</sup> 12.

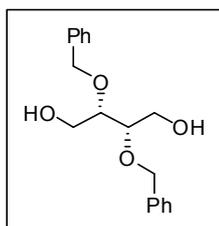


Alla sospensione di NaH (53.6 mmol, 60%, 2.14 g) in THF (27.5 mL) a 0 °C si aggiunge goccia a goccia, sotto argon, il (+)-dimetil L-tartrato (5g, 28.07 mmol) in THF (19 mL). Dopo un'ora a 0 °C, si aggiunge il tetrabuttilammonioioduro (2.03 g), il 18-corona-6 (15.8 mg) e, goccia a goccia, il bromuro di benzile (0.053 mmol, 6.35 mL). Si lascia la miscela di reazione sotto agitazione e a temperatura ambiente per 20 ore. Si blocca la reazione, acidificando la soluzione con HCl 1 N fino a pH 4. Si aggiunge acqua distillata e si estrae (3 volte) con etere dietilico. Si estrae la fase eterea con una soluzione satura di  $\text{NaHCO}_3$ . Si anidrifica, estraendo con una soluzione satura di NaCl e aggiungendo successivamente  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. Si filtra e si evapora a pressione ridotta. Si purifica il grezzo di reazione

mediante cromatografia su colonna, utilizzando come eluente etere di petrolio /acetato di etile 8:1 e 6:1. Il prodotto è un olio incolore. Resa 34%.

$^1\text{H}$  NMR (300, MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.65 (s, 6H), 4.40 (s, 2H), 4.44 (d,  $J = 12.00$  Hz, 2H), 4.88 (d,  $J = 12.00$  Hz, 2H), 7.25 - 7.35 (m, 10H).

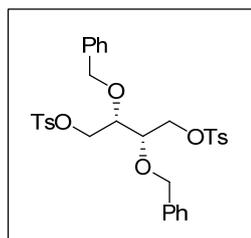
### 2.4.3. Sintesi del (2S,3S)-2,3-Bis(fenilmetossi)-1,4-butandiolo<sup>16</sup> **13**.



Alla soluzione del composto **12** (9.45 mmol, 3.395g) in THF (18.3 mL) a 0 °C, si aggiunge, sotto argon, goccia a goccia il  $\text{LiAlH}_4$  1N (19.8 mL, 19.8 mmol) in THF. Dopo l'aggiunta, si lascia agitare la miscela di reazione per 4 ore a 50 °C e successivamente per 20 ore a temperatura ambiente. Si blocca la reazione aggiungendo MeOH e poi  $\text{H}_2\text{O}$ . Si neutralizza con una soluzione satura di  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Si estrae con etere dietilico. Si anidrifica, estraendo con una soluzione satura di NaCl e aggiungendo successivamente  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. Si filtra e si rimuove il solvente a pressione ridotta. Si purifica il grezzo di reazione mediante cromatografia su colonna, utilizzando come eluente etere di petrolio /acetato di etile 2:1 e 1:1. Il prodotto è un olio giallo. Resa 48%.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.82 (br, 2H, OH), 3.68 - 3.82 (m, 6H), 4.65 (s, 4H), 7.27 - 7.34 (m, 10H).

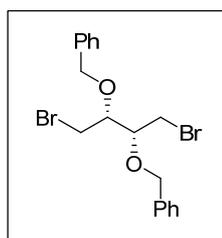
#### 2.4.4. Sintesi del (2S, 3S)-Bis(fenilmetossi)- 1,4-bis [(4-metil-fenil)solfonil]ossi]butano<sup>16</sup> **14**.



Si aggiunge il cloruro di tosile (2,13 equiv., 7.866 mmol, 1.499 mg) alla soluzione del diolo **13** (3.42 mmol, 1.034g) in piridina (3.9 mL) a -5 °C. Si lascia agitare la soluzione per 3 ore a 0°C e poi a temperatura ambiente per 21 ore. Si blocca la reazione, aggiungendo H<sub>2</sub>O. Si estrae con CHCl<sub>2</sub>. Si separano le fasi e si estrae la fase organica con HCl 1 N. Si anidrifica, estraendo con una soluzione satura di NaCl e aggiungendo successivamente Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Si filtra e si rimuove il solvente a pressione ridotta. Il prodotto è un solido bianco. Resa: 78%.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.43 (s, 6 H), 3.69 – 3.70 (m, 2H), 4.01 (dd, *J* = 10.60 e 5.40 Hz, 2H), 4.10 (dd, *J* = 10.40 e 3.60 Hz, 2H), 4.38 (d, *J* = 11.60 Hz, 2H), 4.52 (d, *J* = 11.60 Hz, 2H), 7.15 (s, 4H), 7.26 – 7.30 (m, 10H), 7.70 – 7.72 (m, 4H).

#### 2.4.5. Sintesi del (2S,3S)-1,4 -dibromo-2,3-bis(fenilmetossi)butano<sup>16</sup> **15**.

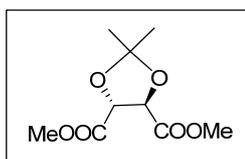


In un pallone, munito di ancoretta magnetica, s'introducono il composto **14** ( 2.68 mmol, 1.639 g), il DMSO (6.8 mL) e il LiBr (3 equiv., 8.04 mmol, 698 mg). Si conduce la reazione a 60 °C e sotto argon. Dopo 15 ore si blocca la reazione, aggiungendo H<sub>2</sub>O. Si estrae con etere dietilico (100 mL x 5). Poi si estrae la fase eterea con H<sub>2</sub>O (150 mL x 3). Si anidrifica la fase organica, estraendo con una soluzione satura di NaCl e aggiungendo successivamente Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica il grezzo di

reazione mediante cromatografia su colonna, utilizzando come eluente etere di petrolio/acetato di etile 15:1. Il prodotto ottenuto è un olio giallo chiaro. Resa: 71%.

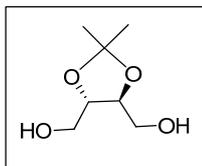
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.68 (dd,  $J = 10.40$  Hz e  $5.20$  Hz, 2H ), 3.79 (dd,  $J = 10.20$  Hz e  $7.00$  Hz, 2H ), 4.20 - 4.22 (m, 2H), 4.84 (d,  $J = 11.20$  Hz, 2H), 4.94 (d,  $J = 10.80$  Hz, 2H), 7.55 -7.60 (m, 10H)

#### 2.4.6. Sintesi del Dimetil 2,3-*O*-isopropilidene-L-tartrato 17.



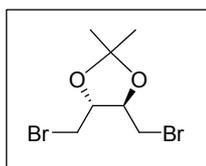
In un pallone, munito di ancoretta magnetica, s'introducono l'acido L-tartarico (10.1 g, 0.067 mol), il 2,2-dimetossipropano (19 mL, 16.1 g, 0.154 mol), il metanolo (4 mL) e l'acido p-toluensolfonico monoidrato (0.04 g, 0.21 mol). Si pone il pallone in un bagno a olio a  $50^\circ\text{C}$ . Dopo due ore, quando la soluzione diventa rosso scuro, si aggiungono il 2,2-dimetossipropano addizionale (9.5 mL, 8.05 g, 0.077 mol) e il cicloesano (45 mL). Si collega il pallone a una colonna di Vigreux, munita di condensatore e si riscalda la miscela a riflusso. Dopo 2 giorni si aggiunge nuovamente il 2,2-dimetossipropano (0.6 mL, 0.51 g, 49  $\mu\text{mol}$ ) e si riscalda la miscela di reazione a riflusso per 15 minuti. Trascorso questo periodo, si raffredda la miscela di reazione a temperatura ambiente e si aggiunge successivamente il carbonato di potassio anidro (0.1 g, 0.72  $\mu\text{mol}$ ). Si lascia il sistema sotto agitazione fino a quando la soluzione da rossa diventa gialla (2 ore). Infine si evapora il solvente a pressione ridotta e si purifica il residuo mediante cromatografia su colonna utilizzando come eluente etere di petrolio/acetato di etile 10:1. Resa 60%

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (s, 6H), 3.72 (s, 6H), 4.71 (s, 2H)

**2.4.7. Sintesi del 2,3-Di-*O*-isopropilidene-*L*-treitolo 18.**

Alla soluzione del composto **17** (15.7 mmol, 3.424 g) in THF (30.4 mL) a 0 °C, si aggiungono goccia a goccia, sotto argon, 33 mL (2,10 equiv., 32.97 mmol) di una soluzione 1 N di LiAlH<sub>4</sub> in THF. Dopo l'aggiunta, si mantiene il sistema a temperatura ambiente per 30 minuti e successivamente a 50 °C per 4 ore. Si blocca la reazione aggiungendo 1 mL di H<sub>2</sub>O, 1 mL di NaOH e 3 mL di H<sub>2</sub>O. Si osserva la formazione di un precipitato bianco. Si filtra sotto vuoto e si lava il precipitato bianco con THF caldo. Si anidrifca la soluzione con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Si filtra e si rimuove il solvente a pressione ridotta. Si purifica il grezzo di reazione mediante cromatografia su colonna utilizzando come eluente etere di petrolio/acetato di etile 5:1. Resa 46%.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.42 (s, 6H), 2.38 (m, 2H), 3,74 (m, 4 H), 3.99 (m, 2H).

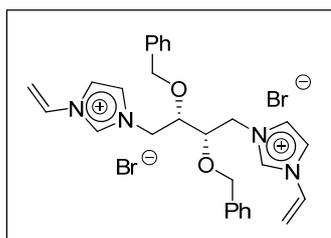
**2.4.8. Sintesi del (2*S*,3*S*)-1,4-Dibromo-2,3-isopropilidenediidrossibutano 19.**

A una sospensione di Ph<sub>3</sub>P (14.5 mmol, 98%, 3.88 g) in acetonitrile (34.3 mL) a 0 °C si aggiungono 0.73 mL di Br<sub>2</sub>. Si lascia agitare a temperatura ambiente per 10 minuti. Si aggiunge via cannula la soluzione dell'acetale (7.04 mmol, 1.143g) in acetonitrile (17.5 mL). Dopo un'ora, si pone il sistema in un bagno a olio a 70 °C. Dopo tre ore si evapora l'acetonitrile a pressione ridotta. Si lava il residuo con etere dietilico. Si filtra e si evapora a pressione ridotta. Si purifica il grezzo di reazione mediante cromatografia su colonna, utilizzando come eluente etere di petrolio ed etere di petrolio/acetato di etile 10:1. Resa: 64%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.44 (s, 6 H), 3.54 (m, 4H), 4.14 (m, 2H).

**2.4.9. Procedura per la sintesi dei liquidi ionici 16 e 20.**

In palloncino s'introducono il bromuro **15** o **19** (1.87 mmol) e 1-vinilimidazolo (2.23 equiv, 4.19 mmol, 380  $\mu$ L). Si pone la miscela di reazione in un bagno a olio a 90 °C per 20 ore. Trascorso questo periodo, si lava piú volte con etere dietilico e diclorometano per eliminare l'eccesso di 1-vinilimidazolo.

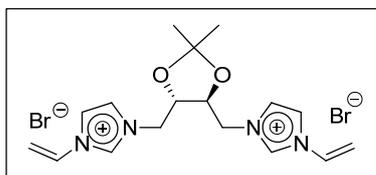
**(2S,3S)-2,3-Bis(fenilmetossi)-1,4-bis(3-vinilimidazol-1-il)butano bromuro 16.**

Olio giallo. Resa 45%.  $[\alpha]_{23}^D = -40.55, -0.14\%$  ( $c = 0.65$ , MeOH).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 4.25$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.33 – 4.32 (m, 4H), 4.53 – 4.63 (m, 4H), 5.44 (dd,  $J = 11.1$  e 2.1 Hz, 2H), 5.88 (dd,  $J = 17.7$  e 2.1 Hz, 2H), 7.15 (dd,  $J = 17.7$  e 11.1, 2H), 7.19 – 7.21 (m, 4H), 7.28 – 7.33 (m, 6H), 7.62 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 9.31 (s, 2H);

$^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta = 50.99, 74.54, 77.46, 110.8, 120.43, 124.62, 124.85, 129.32, 129.48, 129.73, 137.06, 138.42$ .

IR (velo liquido):  $\nu$  3419, 3057, 3003, 2962, 1651.

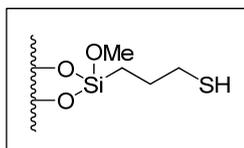
**(2S,3S)-1,4-Bis(1-vinilimidazolo)-2,3-isopropilidenediidrossibutano bromuro 20**

Solido bianco molto igroscopico. Resa 25%.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.39 (s, 6 H),  $\delta = 4.33$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.33 – 4.32 (m, 4H), 5.48 (dd,  $J = 11.1$  e 2.7 Hz, 2H), 5.97 (dd,  $J = 18.3$  e 2.7 Hz, 2H), 7.30 (dd,  $J = 18.3$  e 11.1), 7.91 (s, 2H), 8.06 (s, 2H), 9.51 (s, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  26.5, 32.5, 78.2, 110.5, 116.5, 120.9, 123.5, 128.9, 137.6.

#### 2.4.10. Funzionalizzazione del gel di silice con gruppi tiolici.



In un pallone, munito di ancoretta magnetica, s'introducono la silice (4 g), precedentemente anidrificata sotto vuoto a  $120^\circ\text{C}$ , il toluene (15 mL) e il trimetossisilano (2.3 mL). La reazione è condotta a  $110^\circ\text{C}$  sotto argon. Dopo 20 ore si filtra sotto vuoto e si lava la silice con metanolo, acetato di etile, ed etere dietilico. Si pone il materiale in stufa per due ore. Il carico è di 1.2 mmol/g.

#### 2.4.11. Procedura per l'ancoraggio dei liquidi ionici 16 e 20.

In un pallone a 3 colli si introducono il liquido ionico (0.635 mmol, 3.63 equiv.), l'etanolo (3.18 mL), la silice funzionalizzata con gruppi tiolici (146 mg, carico 1.2 mmol/g) e l'AIBN (7.8 mg). Si degasa la miscela e si conduce la reazione a  $78^\circ\text{C}$  sotto argon. Dopo 20 ore si filtra sotto vuoto e si lava il materiale ottenuto con metanolo ed etere dietilico. Si pone il materiale in stufa per una notte. Dall'aumento in peso si calcolano le millimoli di monomero ancorate sulla superficie della silice.

#### 2.4.12. Idrolisi del materiale 22.

In un palloncino s'introducono il materiale **22** (208 mg, 0.158 mmol), 0.5 mL di  $\text{H}_2\text{O}$ , 2 mL di THF e 2.5 mL di acido trifluoroacetico. Si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 20 ore. Poi si lava, mediante centrifugazione, con acqua, metanolo, etere dietilico. Il carico del sale di imidazolo è di 0.81 mmol/g.

**2.4.13. Procedura generale per la preparazione dei sistemi catalitici con la prolina.**

Si scioglie la L-prolina o la D-prolina (23 mg) in metanolo (1mL). Si aggiunge il supporto chirale **21** o **23** (200 mg) e si lascia la miscela sotto agitazione per alcuni minuti. Evaporato il solvente a pressione ridotta, si ottengono i sistemi catalitici **21/L-pro**, **21/D-pro**, **23/L-pro**, **23/D-pro**.

**2.4.14. Procedura generale per le reazioni aldoliche.**

A una soluzione della 4-nitrobenzaldeide (101 mg, 0.67 mmol) in acetone (2 mL) si aggiunge il sistema catalitico **21/pro** o **23/pro** (**21/L-pro**, **21/D-pro**, **23/L-pro**, **23/D-pro**) (223 mg, prolina 30% in moli).

Si lascia la miscela sotto agitazione per 16 ore. Si filtra sotto vuoto e si lava il materiale con etere dietilico. Si evapora il solvente a pressione ridotta e si analizza grezzo di reazione mediante spettroscopia  $^1\text{H}$  NMR e HPLC chirale.

**Note bibliografiche**

1. a) T. Welton, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2071; b) D. Zhao, M. Wu, Y. Kou, E. Min, *Catal. Today*, **2002**, 74, 157.
2. a) *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, (Eds.: A. Berkessel, H. Gröger), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) numero speciale su organocatalisi: *Tetrahedron* **2006**, 62, 243. Altri interessanti esempi possono essere trovati nei seguenti fascicoli dedicati all'organocatalisi: *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 631; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1007.
3. a) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**; b) R. D Rogers, K. R Seddon, S. Volkov, *Green Industrial Applications of Ionic Liquids*; Kluwer Academic: Dordrecht, **2002**; c) C. Baudequin, J. Baudoux, J. Levillain, D. Cahard, A. C. Gaumont., J. C. Plaquevent, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 3081; (d) K. N. Marsh, J. A. Boxall, R. Lichtenthaler, *Fluid Phase Equilibria*, **2004**, 219, 93; (e) L. A. Aslanov, A. V. Anisimov, *Petroleum Chem.* **2004**, 44, 65; (f) A. M. Stalcup, B. J. Cabovska, *Liquid Chromatogr. Relat. Technol.* **2004**, 27, 1443.
4. a) T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071; (b) M. Freemantal, *Chem. Eng. News* **2000**, 15, 37; c) P. Wasserschied, W. Keim, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3772; d) R. Sheldon, *Chem. Commun.* **2001**, 2399.
5. a) M. J. Earle, P. B. McCormac, K. R. Seddon, *Green Chem.*, **1999**, 1, 23; b) P. Wasserscheid, A. Boesmann, C. Bolm, *Chem. Commun.*, **2002**, 200; c) Y. Ishida, H. Miyauchi, K. Saigo, *Chem. Commun.* **2002**, 2240. d) K. Fukumoto, M. Yoshizawa, H. J. Ohno, *Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 2398; d) W. Bao, Z. Wang, Y. Li., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 591; e) J. Levillain, G. Dubant, I. Abrunhosa, M. Gulea, A. C. Gaumont, *Chem. Commun.*, **2003**, 2914. f) G. V. Thanh, B. Pegot, A. Loupy, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1112; g) J. J. Jodry, K. Mikami, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4429.
6. a) B. Pègot, G. Vo-Thanh, D. Gori, A. Loupy, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6425; b) R. Gausepohl, P. Buskens, J. Kleinen, A. Bruckmann, C.W.L. Lehmann, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 3689. b) Z. Wang, Q.

- Wang, Yu Zhanga e Weiliang Bao, *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 4657. c) M. Tosoni, S. Laschat A. Baro, *Helv. Chim. Acta*, **2004**, 8, 2742.
7. C. P. Mehnert, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 50.
  8. M. Gruttadauria, S. Riela, P. Lo Meo, F. D'Anna e R. Noto, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6113.
  9. M. Gruttadauria, S. Riela, C. Aprile, P. Lo Meo, F. D'Anna R. Noto, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 82.
  10. C. Aprile, F. Giacalone, M. Gruttadauria, A. Mossuto Marculescu, R. Noto, J. D. Revell and H. Wennemers, *Green Chem.*, **2007**, 9, 1328.
  11. K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260.
  12. Miao, T. H. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1711.
  13. a) P. Kotrusz, I. Kmentova, B. Gotov, Š. Toma, E. Solčaniova, *Chem. Commun.* **2002**, 2510. b) T.-P. Loh, L.-C. Feng, H.Y. Yang, J.-Y. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8741.
  14. P. Krattiger, R. Kovasy, J. D. Revell, S. Ivan, H. Wennemers, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1101.
  15. H. Nemoto, S. Takamatsu, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1322.
  16. A. Cunningham, Jr, P. Kundig, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1822.

## CAPITOLO III

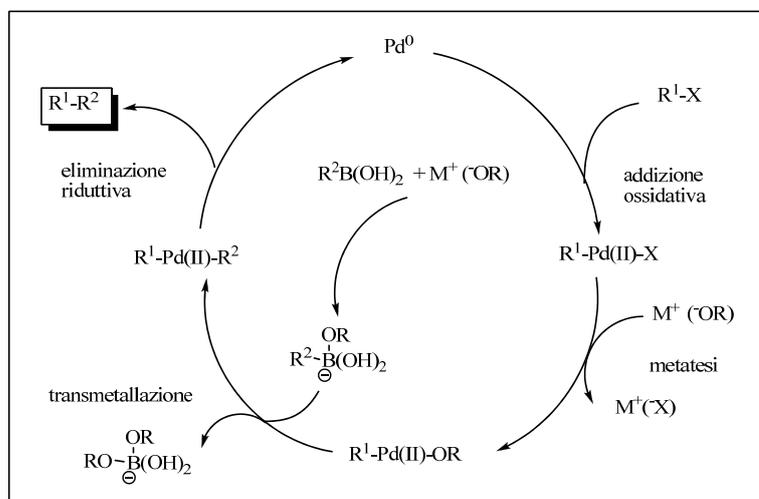
***Sali di imidazolo supportati multistrato. Nuovi materiali per la immobilizzazione di nanoparticelle di palladio come catalizzatori riciclabili per la reazione di Suzuki.***

**3.1. Introduzione.**

La reazione di Suzuki (Premio Nobel per la Chimica 2010), catalizzata dal palladio, è un importante metodo di formazione di legami C(sp<sup>2</sup>) - C(sp<sup>2</sup>) in chimica organica sintetica.<sup>1,2</sup> E' un efficiente metodo di sintesi di composti biarilici da acidi fenilboronici e alogenuri arilici. E' una reazione intensamente studiata, perché i biarili sono dei versatili “*building blocks*” in campo farmaceutico, nella sintesi degli erbicidi, dei polimeri conduttori e dei materiali a base di cristalli liquidi.

Il meccanismo della reazione di Suzuki consiste in quattro passaggi (Schema 3.1):

- 1- addizione ossidativa di un alogenuro organico (R<sup>1</sup>-X) alla specie Pd<sup>0</sup> per dare il complesso di palladio (II) R<sup>1</sup>Pd(II)X;
- 2- scambio dell'anione alogenuro legato al palladio con l'anione della base;
- 3- transmetallazione tra R<sup>1</sup>Pd(II)OR e R<sup>2</sup>B(OH)<sub>2</sub> mediata dalla base (la quaternizzazione dell'atomo di boro con l'anione della base aumenta la nucleofilia del gruppo alchilico, facilitando la transmetallazione);
- 4- eliminazione riduttiva con formazione del legame sigma R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> e rigenerazione del Pd<sup>0</sup>.



**Schema 3.1.** Ciclo catalitico della reazione di Suzuki.

Nanoparticelle di palladio si sono rivelate dei catalizzatori efficienti per la reazione di Suzuki.<sup>3</sup> Infatti, grazie all'alto rapporto superficie/volume, è possibile avere una grande frazione di atomi del metallo disponibile per la catalisi.

La reazione di Suzuki, catalizzata dal palladio, è stata condotta anche tradizionalmente in condizioni omogenee in presenza di fosfine trivalenti<sup>4</sup> e carbeni N-eterociclici<sup>5,6</sup> come leganti.

In condizioni omogenee e in presenza di sospensioni liquide di nanoparticelle metalliche, il recupero del catalizzatore e la purificazione dei prodotti è spesso difficile. Per risolvere tali problemi, nanoparticelle o complessi di palladio sono stati immobilizzati in vari supporti, come silice, allumina, zeoliti, polimeri organici e dendrimeri, in modo tale da avere catalizzatori eterogenei facilmente manipolabili e riciclabili.<sup>7</sup>

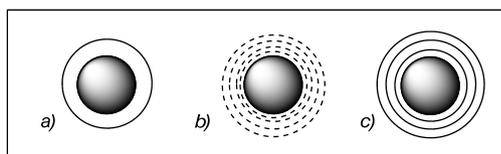
La reazione di Suzuki è stata condotta anche in liquidi ionici. I liquidi ionici, oltre ad essere dei solventi "green", stabilizzano le nanoparticelle metalliche mediante interazioni elettrostatiche e coordinazione con gli atomi metallici.<sup>8</sup> Studi recenti riguardano soprattutto la capacità dei liquidi ionici a base di imidazolo di stabilizzare le nanoparticelle metalliche, evitandone l'aggregazione.<sup>9,10</sup> Un grande numero di articoli riportano l'utilizzo di liquidi ionici a base di imidazolo nella sintesi di nanoparticelle.<sup>11</sup>

I liquidi ionici sono molto costosi e il loro recupero è spesso difficile. L'immobilizzazione in un supporto solido supera tale limite, facilitando il riciclo e la manipolazione.<sup>12</sup> In questo modo, si ottiene una classe avanzata di materiali che unisce le proprietà dei liquidi ionici bulk ai vantaggi di un materiale eterogeneo.

Sono stati preparati molti materiali di questo tipo, per ottenere catalizzatori di palladio facilmente recuperabili da utilizzare nella reazione di Suzuki. Nanoparticelle di palladio o complessi palladio-carbene sono stati immobilizzati su liquidi ionici ancorati su silici mesoporose,<sup>13</sup> zeoliti,<sup>14</sup> nanoparticelle di silice sferiche,<sup>15</sup> polistirene,<sup>16</sup> polistirene - PEG,<sup>17</sup> nanotubi di carbonio<sup>18</sup> e su nanoparticelle magnetiche.<sup>19</sup> In tali materiali, in cui è presente un monostrato di liquido ionico legato covalentemente al supporto inerte, il carico del liquido ionico non è alto.

Alti carichi di liquido ionico si possono ottenere adsorbendo del liquido ionico addizionale su una fase di liquido ionico supportato<sup>14,19b</sup> o mediante la sintesi di organosilici mesoporose periodiche, costituite da ponti organosilanicici del tipo  $(RO)_3Si-R-Si(RO)_3$ , in cui i gruppi R sono distribuiti in modo omogeneo nella stabile struttura inorganica.<sup>13a</sup>

Di solito nei materiali, in cui sono supportati liquidi ionici, il liquido ionico è presente come monostrato quando è legato covalentemente alla superficie e come multistrato quando è adsorbito (Figura 3.1). Vi sono poche pubblicazioni<sup>20</sup> riguardanti multistrati di liquidi ionici legati covalentemente alla superficie del supporto e tale tesi dottorale mira ad approfondire questo campo.



**Figura 3.1.** Rappresentazione schematica di a) monostrato di liquido ionico legato covalentemente, b) multistrato di liquido ionico adsorbito, c) multistrato di liquido ionico legato covalentemente.

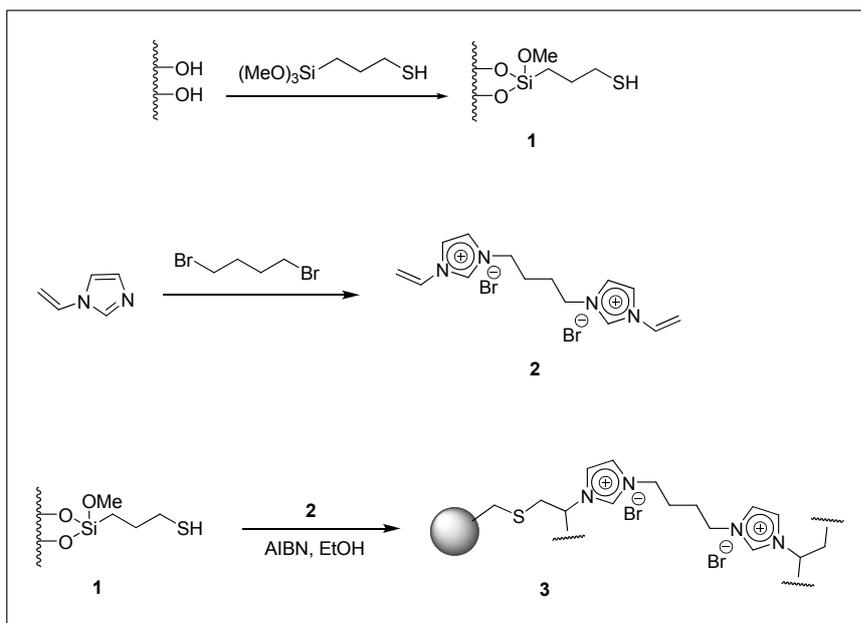
L'idea è stata quella di preparare dei supporti, costituiti da un multistrato di un sale di imidazolo ancorato covalentemente alla silice. Tali materiali, con un alto carico di unità di imidazolo, sono stati utilizzati per supportarvi nanoparticelle di palladio e ottenere catalizzatori facilmente recuperabili e riciclabili per la reazione di Suzuki.

## 3.2. Risultati e discussione.

### 3.2.1. Sintesi e caratterizzazione dei materiali.

La sintesi dei materiali catalitici è stata condotta in due fasi:

- 1 - sintesi dei gel di silice modificati **3** ( $\text{SiO}_2\text{-3}$  e SBA-15-**3**) (Schema. 3.2);
- 2 - sintesi di nanoparticelle di palladio supportate sui materiali **3** (Schema. 3.3).

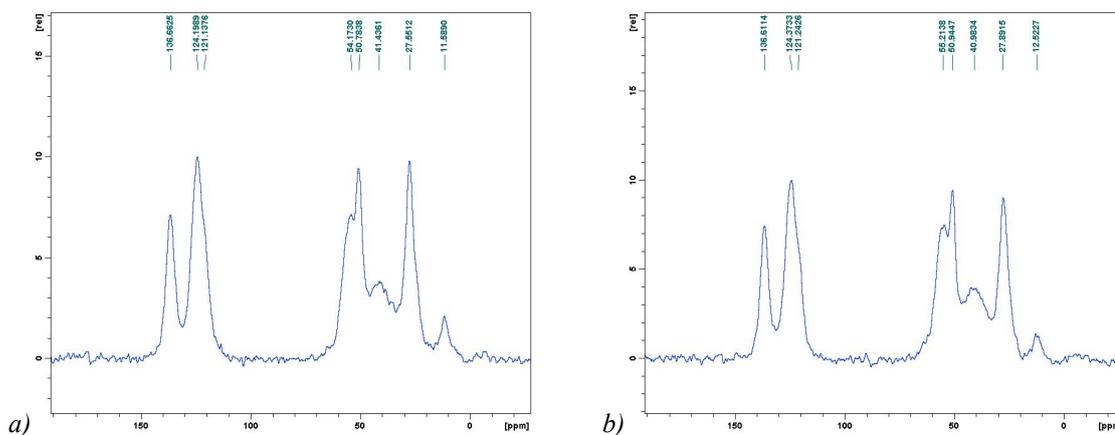


Schema 3.2. Sintesi del gel di silice modificato **3**.

Nella prima fase, un campione di silice amorfa e un campione di silice mesoporosa SBA-15 sono state funzionalizzate mediante condensazione con il (3-mercaptopropil) trimetossisilano in toluene a 110 °C (Schema 3.2).

Per sostituzione nucleofila dell'1,4-dibromobutano con l'1-vinylimidazolo, si è ottenuto il sale di bis-vinylimidazolo **2**, che è stato successivamente ancorato, per via radicalica, alla silice amorfa ( $\text{SiO}_2$ ) e alla SBA-15 funzionalizzate con gruppi tiolici ( $\text{SiO}_2\text{-1}$  e SBA-15-**1**), in presenza di AIBN e in etanolo a 78 °C. In quest'ultima reazione, il sale **2**, usato in eccesso (2.7 equiv. rispetto alle mmol di SH), si è ancorato quasi quantitativamente ai due tipi di silice, dando entrambi i materiali,  $\text{SiO}_2\text{-3}$  e SBA-15-**3**, con un carico del sale di imidazolo di 1.37 mmol/g. Questo risultato indica che circa 2.6 equivalenti del sale **2**, che corrispondono a circa 5.2 equivalenti di unità di imidazolo, sono state ancorate rispetto ai gruppi -SH, ammettendo che tutti i gruppi -SH abbiano reagito. Il peso% del sale **2** supportato corrisponde al 55%.

In Figura 3.2 sono riportati gli spettri  $^{13}\text{C}$  MAS NMR di  $\text{SiO}_2\text{-3}$  e di  $\text{SBA-15-3}$ .

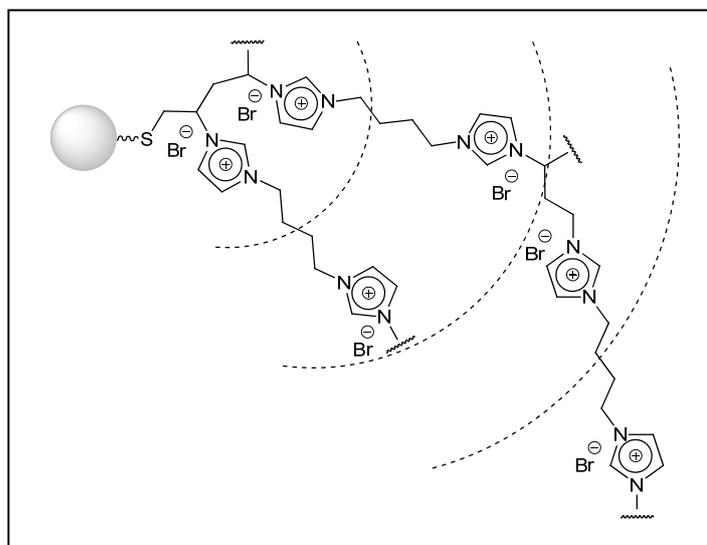


**Figura 3.2.** a) Spettro  $^{13}\text{C}$  MAS NMR di  $\text{SiO}_2\text{-3}$ ; b) Spettro  $^{13}\text{C}$  MAS NMR di  $\text{SBA-15-3}$ .

Dall'analisi degli spettri  $^{13}\text{C}$  NMR si può confermare l'ancoraggio del sale di imidazolo **2** ai supporti per dare i materiali  $\text{SiO}_3\text{-3}$  e  $\text{SBA-15-3}$ . Non ci sono differenze sostanziali tra i due spettri NMR. Sono chiaramente visibili i segnali degli atomi di carbonio dell'anello imidazolico a 121-124 e 136 ppm e i segnali degli atomi di carbonio alifatici nel *range* 27-55 ppm. L'atomo di carbonio vicino all'atomo di silicio risuona a 12 ppm. L'assenza dei segnali degli atomi di carbonio del vinile a circa 110 ppm può essere attribuita alla totale polimerizzazione del sale **2**.

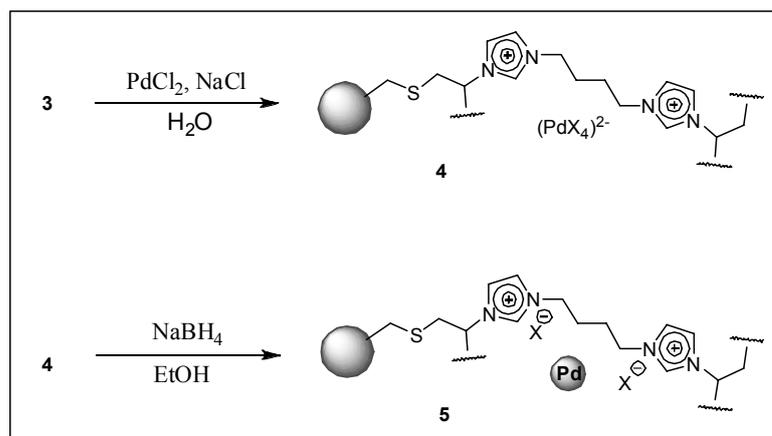
Misure di area superficiale (Tabella 3.1) mostrano che, nel caso della silice amorfa in seguito alla funzionalizzazione con il sale di imidazolo, l'area superficiale è diminuita da  $750 \text{ m}^2/\text{g}$  a  $144 \text{ m}^2/\text{g}$  (confronto righe 5 e 1, Tabella 3.1). L'area superficiale della silice mesoporosa  $\text{SBA-15}$  è diminuita fortemente dopo la funzionalizzazione da  $735 \text{ m}^2/\text{g}$  a *ca.*  $30 \text{ m}^2/\text{g}$  (confronto righe 6 e 3, Tabella 3.1). Inoltre, è stata osservata una diminuzione del diametro medio dei pori e del loro volume cumulativo.

In base a questi risultati, è possibile ipotizzare che il sale di imidazolo abbia coperto la superficie esterna della silice e ne abbia parzialmente riempito i pori con la conseguente formazione di un *network* compatto e altamente reticolato di unità di imidazolo sulla superficie dei due materiali. Una possibile rappresentazione è riportata nella Figura 3.3.



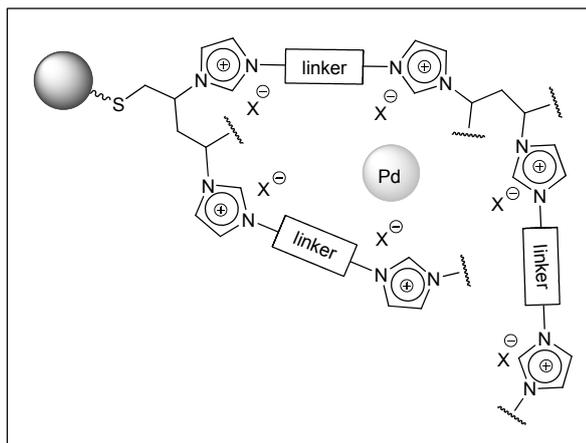
**Figura 3.3.** Rappresentazione della struttura del sale di imidazolo supportato multistrato.

Nella seconda fase, preparati i supporti, è stata condotta la sintesi di nanoparticelle di palladio supportate sui materiali SiO<sub>2</sub>-3 e SBA-15-3 (Schema 3.3).



**Schema 3.3.** Sintesi di nanoparticelle di Pd supportate.

Al materiale SiO<sub>2</sub>-3 (o SBA-15-3), sospeso in acqua, è stata aggiunta, goccia a goccia e a temperatura ambiente, una soluzione acquosa di PdCl<sub>4</sub><sup>2-</sup> (Schema 3.3). Il materiale ottenuto SiO<sub>2</sub>-4 (o SBA-15-4) è stato filtrato, lavato con acqua e asciugato a pressione ridotta. In seguito, per riduzione della specie supportata PdCl<sub>4</sub><sup>2-</sup> con NaBH<sub>4</sub> in etanolo<sup>21</sup> si è ottenuto il materiale SiO<sub>2</sub>-5 (o SBA-15-5), in cui la distanza tra le nanoparticelle può dipendere dalle possibili strutture del supporto, legate ai diversi modi di polimerizzazione (Figura 3.4).



**Figura 3.4.** Rappresentazione schematica della possibile struttura del materiale 5.

Con  $\text{SiO}_2\text{-3}$  sono state preparate tre tipologie di materiali  $\text{SiO}_2\text{-5}$ , **5-1%**, **5-5%** e **5-10%**, immobilizzando sulla superficie di  $\text{SiO}_2\text{-3}$  rispettivamente 1 wt%, 5 wt%, 10 wt% di palladio. Con  $\text{SBA-15-3}$  è stato preparato, mediante la medesima procedura, il materiale  $\text{SBA-15-5-10\%}$  con un carico di palladio del 10 wt%.

Al momento è stato possibile caratterizzare soltanto i materiali **5-10%** e  $\text{SBA-15-5-10\%}$ . La caratterizzazione è stata fatta tramite misure di area superficiale e raggi-X. Le misure di area superficiale indicano che l'immobilizzazione del palladio ha determinato una piccola diminuzione dell'area superficiale sia nel caso di  $\text{SiO}_2\text{-3}$  (confronto righe 1 e 2, Tabella 3.1) che di  $\text{SBA-15-3}$  (confronto righe 3 e 4, Tabella 3.1).

**Tabella 3.1.** Proprietà morfologiche dei materiali.

	Materiali	BET <sup>[a]</sup> (m <sup>2</sup> /g)	Distribuzione del diametro medio dei pori <sup>[b]</sup> (BJH) (nm)	Volume cumulativo dei pori (cm <sup>3</sup> /g)
1	$\text{SiO}_2\text{-3}$	144	3.8	0.17
2	<b>5-10%</b>	113	3.8	0.14
3	$\text{SBA-15-3}$	28	4.0	0.05
4	$\text{SBA-15-5-10\%}$	22	3.6	0.03
5	$\text{SiO}_2$	750	5.5	0.68
6	$\text{SBA-15}$	735	6.8	0.71

[a]BET: intervallo  $p/p_0$ : 0.05-0.3. [b] Distribuzione del diametro medio dei pori (BJH method) calcolata dalla curva di adsorbimento nell'intervallo  $p/p_0$ : 0.2-0.92

In Figura 3.5 sono riportati i *patterns* di diffrazione dei raggi X dei campioni di SBA-15-5-10% (a) e 5-10% (b). In entrambi i casi è presente un picco molto largo tipico della silice, centrato a circa  $25^\circ 2\theta$ . Nessun picco di diffrazione di palladio metallico in corrispondenza del piano di diffrazione (111) a  $40^\circ 2\theta$  è stato rilevato, suggerendo la presenza di particelle di palladio altamente disperse con dimensioni  $\leq 2.5$  nm (limite di rilevabilità dell'analisi XRD).

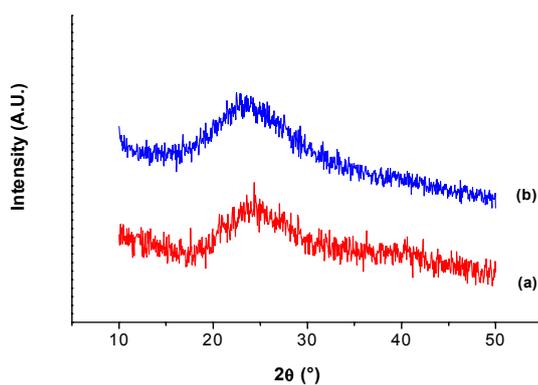
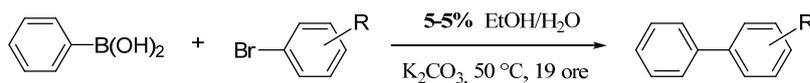


Figura 3.5. XRD *patterns*: (a) SBA-15-5-10%; (b) 5-10%.

### 3.2.2. Studio dell'attività catalitica dei materiali nella reazione di Suzuki.

È stata testata inizialmente l'attività catalitica del materiale **5-5%** nella reazione di Suzuki tra l'acido fenilboronico e alcuni bromuri arilici sostituiti. Tale reazione è stata studiata al variare della quantità di **5-5%**. I dati ottenuti sono riportati nella Tabella 3.2.

**Tabella 3.2.** Reazione di Suzuki tra l'acido fenilboronico e alcuni bromuri arilici sostituiti in presenza del materiale **5-5%** a 50 °C.<sup>[a]</sup>



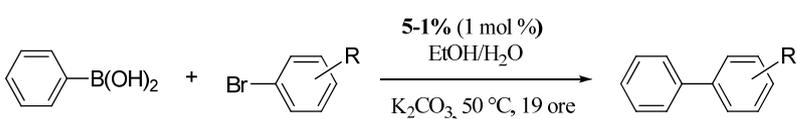
	Substrato R	<b>5-5%</b> (mol%)	Resa <sup>[b]</sup> (%)
1	4-CHO	1	95
2	4-CHO	0.1	95
3	3-OMe	1	31
4	4-OMe	0.1	90
5	4-OMe	1	59
6	4-OMe	2	32
7	4-NO <sub>2</sub>	0.1	70
8	4-NO <sub>2</sub>	1	52
9 <sup>[c]</sup>	4-NO <sub>2</sub>	1	<10

[a] Condizioni di reazione: acido boronico (0.95 mmol), bromuro (1.1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (167 mg, 1.27 equiv.), EtOH (1.2 mL) / H<sub>2</sub>O (1.2 mL), catalizzatore, 50 °C. [b] Prodotto isolato mediante cromatografia. [c] In presenza di 10 mg del supporto SiO<sub>2</sub>-3.

Con la p-bromobenzaldeide il composto bifenilico è stato ottenuto con una resa del 95% sia in presenza dello 0.1 mol% che dell'1 mol% di catalizzatore (Tabella 3.2, righe 1- 2). Il 3-bromoanisolo si è rivelato meno reattivo: con **5-5%** all'1 mol% si è ottenuta una resa del 31% (Tabella 3.2, riga 3). Con il p-bromoanisolo, in presenza del **5-5%** allo 0.1 mol%, è stata osservata una resa del 90% (Tabella 3.2, riga 4), che è diminuita con l'aumentare della quantità del catalizzatore (1 mol% e 2 mol%, Tabella 3.2, righe 5-6). Il p-bromonitrobenzene ha presentato un andamento simile al p-bromoanisolo: con **5-5%** allo 0.1 mol% è stata

osservata una resa del 70%, invece con **5-5%** all'1 mol% del 52% (Tabella 3.2, righe 7 e 8). La diminuzione della resa all'aumentare della quantità del catalizzatore è stata attribuita al conseguenziale aumento della quantità di supporto e non all'aumento della quantità di palladio. La resa è peggiorata ulteriormente, conducendo la reazione tra l'acido fenilboronico e il p-bromonitrobenzene con **5-5%** all'1 mol% e 10 mg del supporto SiO<sub>2</sub>-**3** (Tabella 3.2, riga 9). Per studiare l'effetto del supporto, il materiale è stato preparato con un carico di palladio più basso (1 wt%). Tale materiale **5-1%** è stato testato nella reazione di Suzuki, utilizzandolo all'1 mol%. Sono stati investigati il bromuro più reattivo e il bromuro meno reattivo tra quelli descritti nella Tabella 3.2, rispettivamente la p-bromobenzaldeide e il 3-bromoanisolo. I dati ottenuti sono riportati nella Tabella 3.3.

**Tabella 3.3.** Reazione di Suzuki tra l'acido fenilboronico e alcuni bromuri arilici sostituiti in presenza di **5-1%** (1 mol%) a 50 °C. <sup>[a]</sup>



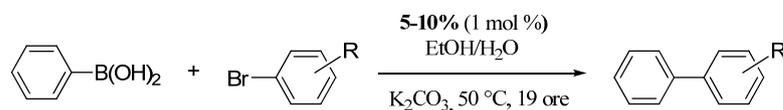
	Substrato R	Resa <sup>[b]</sup> (%)
1	4-CHO	5
2 <sup>[c]</sup>	4-CHO	15
3	3-OMe	-

[a] Condizioni di reazione: acido boronico (0.95 mmol), bromuro (1.1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (167 mg, 1.27 equiv.), EtOH (1.2 mL), H<sub>2</sub>O (1.2 mL), catalizzatore (1 mol %), 50 °C. [b] Prodotto isolato mediante cromatografia. [c] Dopo 72 ore.

Con la p-bromobenzaldeide si è osservata una resa bassissima sia dopo 19 ore (Tabella 3.3, riga 1) che dopo 72 ore (Tabella 3.3, riga 2). Il 3-bromoanisolo, già poco reattivo in presenza di **5-5%** (Tabella 3.2, riga 3), con il materiale meno carico non ha reagito (Tabella 3.3, riga 3). Dal confronto di questi dati con quelli ottenuti in presenza del materiale **5-5%** (Tabella 3.2, righe 1 e 3), si è osservato che l'attività catalitica del materiale è diminuita al diminuire del carico di palladio; probabilmente, la presenza di una quantità maggiore di supporto ha ostacolato il processo catalitico. Allora per ottenere risultati migliori, è stato preparato il materiale **5-10%** con un carico di Pd più alto (10 wt%). Tale materiale è stato testato nella

reazione di Suzuki tra l'acido fenilboronico e alcuni bromuri arilici a 50 °C. Inizialmente è stato utilizzato all'1 mol% (Tabella 3.4).

**Tabella 3.4.** Reazione di Suzuki tra l'acido fenilboronico e alcuni bromuri arilici sostituiti in presenza **5-10%** (1 mol%).<sup>[a]</sup>



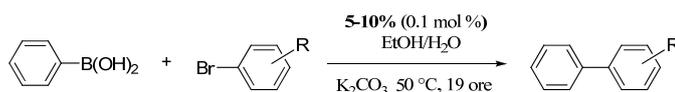
	Substrato	Resa <sup>[b]</sup>
	R	(%)
1	4-CHO	95
2	3-OMe	85
3	4-OMe	89
4	4-NO <sub>2</sub>	80
5	2-CHO	95
6	4-COCH <sub>3</sub>	88
7	3-COCH <sub>3</sub>	70
8	4-COOH	88
9	2-CH <sub>3</sub>	86
10	2-CN	88
11	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	89
12	H	78
13	1-naftil	85

[a] Condizioni di reazione: acido boronico (0.95 mmol), bromuro (1.1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (167 mg, 1.27 equiv.), EtOH (1.2 mL) / H<sub>2</sub>O (1.2 mL), **5-10%** (1 mol%, 10 mg), 50 °C. [b] Prodotto isolato mediante cromatografia.

Con la p-bromobenzaldeide è stata osservata una resa del 95% (Tabella 3.4, riga 1). Il 4-bromoanisolo, il 3-bromoanisolo, il 4-nitrobenzene, composti che avevano mostrato modesta reattività con il materiale **5-5%** (Tabella 3.2, righe 3, 5 e 8), hanno reagito con alte rese (Tabella 3.4, righe 2-4). Osservato questo notevole miglioramento, il catalizzatore **5-10%** è

stato utilizzato nella reazione di Suzuki tra l'acido fenilboronico e altri bromuri (Tabella 3.4, riga 5-13), ottenendo rese da buone a ottime (da 71 a >95%). Dati gli ottimi risultati ottenuti, il catalizzatore **5-10%** è stato utilizzato allo 0.1 mol%, per valutare se, anche con una quantità più bassa di catalizzatore, si potevano ottenere ugualmente risultati soddisfacenti. I dati ottenuti sono riportati nella Tabella 3.5.

**Tabella 3.5.** Reazione di Suzuki tra l'acido fenilboronico e alcuni bromuri arilici sostituiti in presenza di **5-10%** (0.1 mol%) a 50 °C.<sup>[a]</sup>



	Substrato R	Resa <sup>[b]</sup> (%)
1	4-CHO	96
2	4-OMe	91
3	4-NO <sub>2</sub>	97
4	3-COCH <sub>3</sub>	70
5	4-COOH	78
6	2-CH <sub>3</sub>	86
7	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	90
8	H	92
9	1-naftil	95
10	4-CH <sub>3</sub>	95
11	2-CN	22

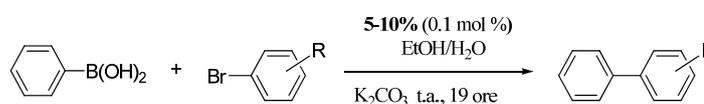
[a] Condizioni di reazione: acido boronico (0.95 mmol), bromuro (1.1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (167 mg, 1.27 equiv.), EtOH (1.2 mL), H<sub>2</sub>O (1.2 mL), **5-10%** (0.1 mol%, 1 mg), 50 °C. [b] Prodotto isolato, mediante cromatografia.

Dalla Tabella 3.5 si può notare che nella maggior parte dei casi le rese sono comparabili a quelle ottenute con **5-10%** all'1 mol%. È interessante notare che in alcuni casi le rese sono addirittura più alte (paragone tra le righe 3, 8 e 9 della Tabella 3.5 e le righe 4, 12, 13 della

Tabella 3.4). Solo con l'acido p-bromobenzoico e con il 2-bromobenzonitrile le rese sono più basse (Tabella 3.5, riga 5 e 11). Il 4-bromotoluene, un composto non studiato precedentemente, con **5-10%** allo 1 mol%, ha dato il composto bifenilico con una resa del 95% (Tabella 3.5, riga 10).

Dati i soddisfacenti risultati, si è valutato se il catalizzatore mostrava attività catalitica anche a una temperatura più bassa. La reazione di Suzuki è stata condotta a temperatura ambiente, continuando a utilizzare **5-10%** allo 0.1 mol%. I dati ottenuti sono riportati nella Tabella 3.6.

**Tabella 3.6.** Reazione di Suzuki tra l'acido fenilboronico e alcuni bromuri arilici sostituiti in presenza **5-10%** (0.1 mol%) a temperatura ambiente. <sup>[a]</sup>

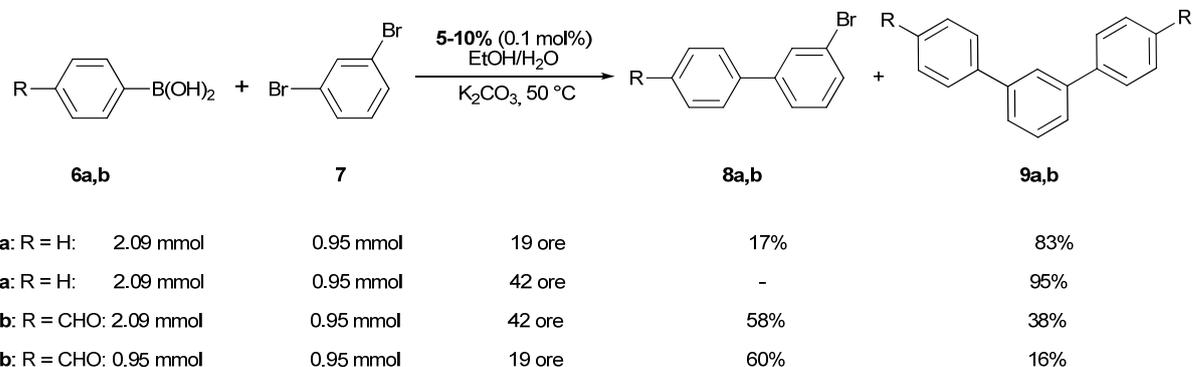


	Substrato R	Resa <sup>[b]</sup> (%)
1	4-CHO	97
2	4-OMe	89
3	3-OMe	89
4	4-CH <sub>3</sub>	89
5	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	85
6	1-naftil	67

[a] Condizioni di reazione: acido boronico (0.95 mmol), bromuro (1.1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (167 mg), EtOH (1.2 mL) / H<sub>2</sub>O (1.2 mL), **5-10%** (0.1 mol%, 1 mg), 50 °C [b] Prodotto isolato mediante cromatografia.

Anche a temperatura ambiente sono state ottenute alte rese (Tabella 3.6, righe 1-5). Questo è un dato molto importante, perché in molti casi la reazione di Suzuki è stata condotta ad alte temperature (80-110°C). Tra i bromuri studiati, solo l'1-bromonaftalene ha mostrato una diminuzione della resa al diminuire della temperatura (confronto tra la riga 6 della Tabella 3.6 e la riga 9 della Tabella 3.5).

Dopo aver studiato le precedenti serie di reazioni, il catalizzatore **5-10%** è stato utilizzato allo 0.1 mol % nella reazione di Suzuki con l'1,3-dibromobenzene. La reazione è stata condotta a 50°C sia in presenza dell'acido fenilboronico che dell'acido 4-formilboronico (Schema 3.4).



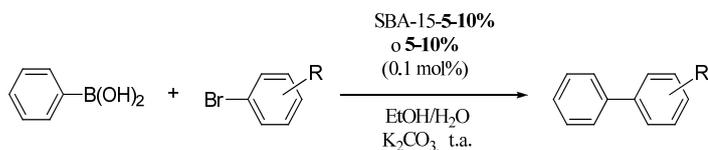
**Schema 3.4.** Reazione di Suzuki con 1,3-dibromobenzene.

Con 2.09 mmol di acido fenilboronico **6a** (2.2 equiv. rispetto alle millimoli dell'1,3-dibromobenzene) è stato ottenuto il composto disostituito **9a** con 83% di resa dopo 19 ore e con il 95% di resa dopo 42 ore. Con l'acido 4-formilboronico **6b**, utilizzato con lo stesso rapporto molare, dopo 42 ore il derivato disostituito **9b** è stato recuperato con il 38% di resa e il monosostituito **8b** con il 58% di resa. Il composto monosostituito **8b** è stato ottenuto quasi con la stessa resa dopo 19 ore, usando una quantità equimolecolare dei due reagenti, **6b** e **7**. Tale resa è più alta di quella osservata in condizioni omogenee con Pd(Ph)<sub>4</sub>.<sup>22</sup>

Per verificare se un supporto diverso potesse condurre a un catalizzatore di palladio più attivo, è stato preparato il materiale SBA-15-**3**, utilizzando la silice SBA-15 al posto della silice amorfa. Osservati gli ottimi risultati ottenuti con **5-10%**, il materiale SBA-15-**5-10%** è stato preparato con lo stesso carico di palladio.

Il catalizzatore SBA-15-**5-10%** è stato testato nella reazione di Suzuki di due substrati, p-bromobenzaldeide e 4-bromoanisolo, a temperatura ambiente. I dati ottenuti sono riportati nella Tabella 3.7.

**Tabella 3.7.** Reazione di Suzuki tra l'acido fenilboronico e due bromuri arilici sostituiti in presenza di SBA-15-5-10% e 5-10%. <sup>[a]</sup>

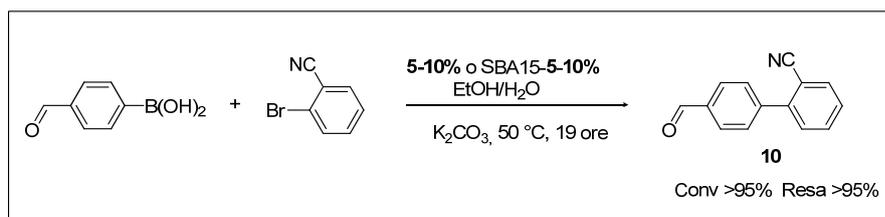


	Substrato (R)	Catalizzatore	Resa <sup>[b]</sup> (%)
1 <sup>[c]</sup>	4-CHO	SBA-15-5-10%	97
2	4-CHO	SBA-15-5-10%	54
3	4-CHO	5-10%	90
4	4-OMe	SBA-15-5-10%	9
5	4-OMe	5-10%	27

[a] Condizioni di reazione: acido boronico (0.95 mmol), bromuro (1.1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (167 mg), EtOH (1.2 mL), H<sub>2</sub>O (1.2 mL), catalizzatore, un'ora. [b] Prodotto isolato mediante cromatografia. [c] Tempo di reazione 19 ore.

Con la p-bromobenzaldeide il composto bifenilico è stato ottenuto con alta resa dopo 19 ore (Tabella 3.7, riga 1). In seguito, per evidenziare una possibile differente attività tra i catalizzatori SBA-15-5-10% e 5-10%, le reazioni sono state condotte per un'ora. Entrambi i substrati, p-bromobenzaldeide e 4-bromoanisolo, hanno mostrato la più alta attività del catalizzatore su silice amorfa (5-10%). Questa differente attività potrebbe essere attribuita alla minore area superficiale del catalizzatore SBA-15-5-10%.

In seguito, i materiali 5-10% e SBA-15-5-10% sono stati utilizzati per sintetizzare il bifenile **10**, un utile intermedio nella sintesi del Valsartan, un inibitore della angiotensina II.<sup>23</sup> Il prodotto desiderato è stato ottenuto con rese eccellenti, utilizzando solo lo 0.1 mol% di 5-10% o SBA-15-5-10% (Schema 3.5) dopo 19 ore di reazione.



Schema 3.5. Sintesi dell'intermedio 10.

### 3.2.3. Studio sul riciclo dei catalizzatori.

Gli studi sul riciclo sono stati eseguiti usando i catalizzatori **5-10%** e **SBA-15-5-10%** allo 0.1 mol% nella reazione tra l'acido fenilboronico e la p-bromobenzaldeide a temperatura ambiente. Per facilitare il recupero del materiale, tale reazione è stata condotta su larga scala. Sono stati utilizzati 10 mg di **5-10%** o di **SBA-15-5-10%** per la reazione tra 1.850 g (10 mmol) di p-bromobenzaldeide e 1.34 mg (11 mmol) di acido fenilboronico. I catalizzatori **5-10%** e **SBA-15-5-10%** sono stati recuperati mediante centrifugazione e riutilizzati nelle stesse condizioni per 4 cicli. I dati ottenuti sono riportati nella Tabella 3.8.

**Tabella 3.8.** Studio sul riciclo dei catalizzatori **5-10%** e **SBA-15-5-10%** mediante la reazione di Suzuki tra l'acido fenilboronico e la p-bromobenzaldeide a temperatura ambiente. <sup>[a]</sup>

O=Cc1ccc(B(O)O)cc1 + O=Cc1ccc(Br)cc1
 $\xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3, \text{t.a.}, 19\text{ ore}]{\text{5-10\% o SBA-15-5-10\%}, \text{EtOH/H}_2\text{O}}$ 
O=Cc1ccc(cc1-c2ccccc2)

	Ciclo	<b>5-10%</b> <sup>[b]</sup> (%)	<b>SBA-15-5-10%</b> <sup>[b]</sup> (%)
	1	88	88
	2	88	85
	3	86	83
	4	85	77

[a] Condizioni di reazione: acido boronico (11 mmol), p-bromobenzaldeide (10 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (167 mg), EtOH (12 mL), H<sub>2</sub>O (12 mL), catalizzatore (0.1 mol %, 10 mg), t.a. [b] Resa del prodotto isolato mediante cromatografia.

Questi dati mostrano la riciclabilità di tali catalizzatori, soprattutto di **5-10%**. La piccola diminuzione della resa può essere imputata alla possibile perdita di materiale nelle operazioni di riciclo.

### 3.3. Conclusioni.

Il materiale SiO<sub>2</sub>-**3** si è rivelato un interessante supporto per l'immobilizzazione di nanoparticelle di palladio. La procedura sintetica adottata ha permesso di ottenere un materiale con carico alto del sale di bis-vinylimidazolo. È stato studiato l'effetto della variazione della quantità di palladio sulla superficie del materiale SiO<sub>2</sub>-**3**, preparando tre catalizzatori con i seguenti carichi di palladio: 1 wt% 5 wt%, 10 wt%. Testando questi materiali nella reazione di Suzuki, si è osservato che all'aumentare del carico di palladio aumenta l'attività del catalizzatore. Il migliore catalizzatore è stato il materiale con carico di palladio del 10% (**5-10%**). Quest'ultimo è stato utilizzato sia all'1 mol% che allo 0.1 mol%, conducendo la reazione di Suzuki a 50°C e a temperatura ambiente. Il catalizzatore **5-10%** si è rivelato molto attivo anche nelle condizioni più blande (0.1 mol% di **5-10%** e temperatura ambiente), permettendo di ottenere una lunga serie di composti bifenilici con alte rese. Inoltre, l'alto carico di palladio permette di utilizzare una piccola quantità di materiale. Questo è certamente molto utile quando si richiede una quantità superiore di catalizzatore (sopra i 5 mol%) e per applicazioni in larga scala, in cui un materiale con un basso carico di palladio (0.1-1 wt%) verrebbe usato in grande quantità rispetto ai substrati.

Il materiale SBA-15-**5-10%**, in cui le nanoparticelle di palladio sono state supportate sul materiale SBA-15-**3**, si è rivelato un po' meno attivo rispetto a **5-10%**.

Poiché uno dei requisiti più importanti dei catalizzatori eterogenei è la riciclabilità, sono stati condotti studi sul riciclo di SBA-15-**5-10%** e **5-10%**, che hanno dimostrato la buona riciclabilità dei materiali.

I dati ottenuti, benché interessanti, si prestano ad ulteriori indagini poiché vi sono ancora molti parametri da considerare. Si potrebbe cambiare il rapporto tra la silice **1** e il sale di bis-vinylimidazolo **2**, per ottenere dei supporti con diversi carichi di liquido ionico. Si potrebbe modulare la distanza tra le nanoparticelle, problema chiave di molte applicazioni,<sup>24</sup> variando sia la lunghezza che la natura del linker del sale di bis-vinylimidazolo. Inoltre, si potrebbe cambiare strategia d'immobilizzazione delle nanoparticelle o i solventi impiegati nella reazione di Suzuki. Tutti questi aspetti possono essere studiati in futuro, ma i risultati ottenuti sono molto promettenti e aprono la strada verso lo sviluppo di nuovi catalizzatori di palladio supportati su multistrati di sali di imidazolo ancorati alla silice.

### 3.4. Parte sperimentale.

#### 3.4.1. La strumentazione.

Gli spettri  $^1\text{H}$  NMR e  $^{13}\text{C}$  NMR vengono registrati con uno spettrometro Bruker AC-E series 300 MHz. Gli spettri  $^{13}\text{C}$  MAS NMR allo stato solido vengono registrati con uno spettrometro Bruker AV 400, 400 MHz con campioni impaccati su rotori di zirconia ruotanti alla velocità di 5 kHz. Gli spettri FT-IR vengono registrati con uno spettrofotometro infrarosso Shimadzu FTIR 8300.

L'area superficiale specifica e il volume cumulativo dei pori sono misurati mediante registrazione delle isoterme di adsorbimento/desorbimento dell'azoto alla temperatura dell'azoto liquido utilizzando un sistema Micromeritics ASAP 2010. Il diametro medio dei pori è determinato dalle linee di desorbimento dell'isoterma tramite il metodo BJH (Barrett-Joyner-Halenda) utilizzando l'equazione di Halsey.

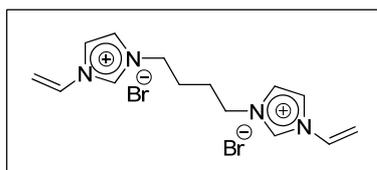
Il potere ottico rotatorio viene misurato con un polarimetro Jasco P1010.

Per la cromatografia su colonna si adopera il gel di silice Macherey-Nagel (0.063-0.4 mm).

Per etere di petrolio s'intende la frazione di idrocarburi saturi che bolle tra i 40 e 60 °C.

I punti di fusione vengono determinati con uno strumento Kofler.

#### 3.4.2. Sintesi del 1,4-bis-(3-vinylimidazol-1-il) butano bromuro 2.



A una soluzione di 1,4-dibromobutano (8.96 mmol, 1.07 mL) in toluene (5 mL) si aggiunge 1-vinylimidazolo (1.23 equiv, 19.98 mmol, 1.8 mL). Si conduce la reazione a 90 °C. Dopo 20 ore si blocca la reazione. Si lascia raffreddare e si aggiunge metanolo. Si riscalda a 50°C. Solo una parte si scioglie in metanolo. Si trasferisce la frazione sciolta in un pallone. Si aggiunge etanolo alla frazione insolubile e si riscalda a 50 °C. Si aggiunge la frazione solubile in etanolo alla soluzione metanolica. Si rimuove il solvente a pressione ridotta. Si purifica il solido ottenuto lavando più volte con etere dietilico. Si ottiene un solido bianco. Resa: 68%. P.f. 147°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1.92-1.96 (m, 4H), 4.26-4.31 (m, 4H), 5.34 (dd,  $J = 8.7$  e 2.7 Hz, 2H), 5.85 (dd,  $J = 15.6$  e 2.7 Hz, 2H), 7.18 (dd,  $J = 15.6$  e 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 1.9$  Hz, 2H), 7.92 (d,  $J = 1.9$  Hz, 2H), 9.37 (s, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 27.7, 50.4, 110.1, 120.9, 124.5, 129.9, 136.6.

#### **3.4.3. Procedura di ancoraggio del sale di bromo 2 alla silice.**

Alla soluzione del sale di bromo **2** (2.77 equiv., 1.66 mmol, 673g) in etanolo (10.8 mL) si aggiungono la silice funzionalizzata con gruppi tiolici (500 mg, 0.6 mmol di SH, carico 1,2 mmol/g) e l'AIBN (16.3 mg). Si degasa la miscela di reazione. Si conduce la reazione a 78 °C sotto argon mediante agitazione meccanica. Dopo venti ore, si filtra sotto vuoto e si lava il materiale ( $\text{SiO}_2\text{-3}$  o SBA15-3) con metanolo ed etere dietilico. Si pone il materiale in stufa per una notte. Dall'aumento in peso si calcola la quantità di monomero ancorato alla silice.

#### **3.4.4. Procedura generale per la sintesi di nanoparticelle di palladio su silice modificata.**

In un palloncino s'introducono il  $\text{PdCl}_2$ , NaCl (20 equiv.), e 13.2 mL di acqua (quantità per 0.522 mmol di  $\text{PdCl}_2$ ). Si pone la miscela di reazione in un bagno a olio a 80 °C. Dopo la completa dissoluzione del palladio, si aggiunge, a temperatura ambiente, la soluzione ottenuta alla sospensione della silice modificata ( $\text{SiO}_2\text{-3}$  o SBA15-3) (500 mg) in acqua (4.4 mL). Dopo 20 ore, si filtra sotto vuoto e si lava il materiale con acqua. Dopo averlo anidrificato a pressione ridotta, si sospende il materiale in etanolo (11.7 mL) e si aggiunge goccia a goccia il  $\text{NaBH}_4$  (7 equiv.) in 11.7 mL di EtOH (quantità per 3.654 mmol di  $\text{NaBH}_4$ ). Si lascia la miscela di reazione sotto agitazione per sei ore a temperatura ambiente. Si filtra la miscela sotto vuoto e si lava il materiale con acqua e successivamente si anidrifica a pressione ridotta.

#### 3.4.5. Procedura generale per le reazioni di Suzuki.

In un palloncino s'introducono il catalizzatore, l'acido fenilboronico (0.95 mmol, 116 mg), il  $K_2CO_3$  (167 mg, 1.2 mmol, 1.27 equiv.), il bromuro (1.1 mmol), EtOH (1.2 mL) e  $H_2O$  (1.2 mL). Si conduce la reazione sia 50 °C che a temperatura ambiente. Dopo 19 ore si blocca la reazione. Si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica il grezzo di reazione mediante cromatografia su colonna utilizzando come eluente etere di petrolio / acetato d'etile 3:1. (Tale procedura non prevede il recupero del catalizzatore).

#### 3.4.6. Procedura generale per la reazione di Suzuki seguita dal riciclo del catalizzatore.

In una provetta s'introducono il catalizzatore **5-10%** o **SBA-15-5-10%** (10 mg, 0.1-mmol %, carico 10.2 %), la p-bromobenzaldeide (10 mmol, 1.850 g), l'acido fenilboronico (11 mmol), il  $K_2CO_3$  (1.670 g, 1.21 equiv), EtOH (12 mL) e  $H_2O$  (12 mL). Si conduce la reazione a temperatura ambiente. Dopo 19 ore si blocca la reazione. Si aggiunge etere dietilico per estrarre il prodotto e si rimuove la fase eterea con una pipetta Pasteur. Si anidrifica la fase organica con una soluzione satura di cloruro di sodio e successivamente con  $Na_2SO_4$  anidro. Si filtra e si evapora l'etere dietilico a pressione ridotta. Si purifica il residuo mediante cromatografia su colonna, utilizzando come eluente etere di petrolio / etere dietilico 12:1 e 9:1.

Poi si lava il catalizzatore con acqua e si centrifuga. Si rimuove la fase acquosa con una pipetta Pasteur. Si asciuga il materiale a 60°C per due ore. Il catalizzatore, depositato su fondo della provetta, viene riutilizzato per il ciclo successivo.

**Note bibliografiche**

1. a) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; c) J. P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651; d) L. Yin, J. Liebscher, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133.
2. a) F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, 2419; b) D. Lee, J. H. Kim, B. H. Jun, H. Kang, J. Park, Y. S. Lee, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1609.
3. A. Roucoux, Schulz, H. Patin, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3757.
4. a) L. Pu, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405; b) L. F. Tietze, G. Ketschau, U. Heuschert, G. Nordmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 368; c) N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 11; d) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.
5. a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606; b) E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768; c) J. W. Ruan, O. Saidi, J. A. Iggo, J. L. Xiao, J. Am. Chem. Soc. **2008**, *130*, 10510.
6. a) W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93; b) W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290; c) O. Navarro, R. A. Kelly III, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16194; d) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15195; e) A. E. Wang, J. H. Xie, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 259.
7. a) A. Corma, H. Garcia, A. Primo, *J. Catal.*, **2007**, *251*, 39; b) B. M. Choudary, S. Madhi, N.S. Chowdari, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14127; c) G. Wei, W. Q. Zhang, F. Wen, Y. Wang, M. C. Zhang, *J. Phys. Chem. C*, **2008**, *112*, 10827; d) N. Jamwal, M. Gupta, S. Paul, *Green Chem*, **2008**, *10*, 999; e) L. Li, J. L. Shi, J. N. Yan, *Chem. Commun.*, **2004**, 1990; f) M. J. Gronnow, R., Luque, D. J. Macquarrie, J. H. Clark, *Green Chem.*, **2005**, *7*, 552.
8. a) S. Liu, J. Xiao, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2007**, *270*, 1; b) X. D. Mu, J. Q. Meng, Z. C. Li, Y. Kou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 9694; c) R. T. Tao, S. D. Miao, Z. M. Liu, Y. Xie, B. X. Han, G. An, K. L. Ding, *Green Chem*, **2009**, *11*, 96; d) H. Qiu, M.

- Sarkar, D. H. Lee, M. J. Jin, *Green Chem.*, 2008, **10**, 37; e) M. J. Jim, A. Taher, H. J. Kang, M. Choi, R. Ryoo, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 309.
9. a) X. D. Mu, J. Q. Meng, Z. C. Li, e Y. Kou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 9694; b) J. Dupont, Gledison, S. Fonseca, P. Alexandre P. Umpierre, F. P. Paulo F. P. Fichtner, SerR. Teixeira *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4228-4229;
10. M.-A. Neouze, *J. Mater. Chem.*, **2010** DOI 10.1039/c0jm00616e.
11. a) L. Xu, W. Chen, J. Xiao, *Organometallics*, **2000**, *19*, 1123; b) D. S. McGuinness, K. J. Cavell, B. F. Yates, B. W. Skelton, A.H. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8317. c) E. Peris, R. H. Crabtree, *C. R. Chemie*, **2003**, *6*, 33. d) G. W. Nice, T. Glauser, E. F. Connor, *J. Am. Chem. Soc* **2003**, *125*, 3046.
12. a) C. P. Mehnert, R. A. Cook, N. C. Dispenziere, M. Afeworki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12932; b) C. P. Mehnert, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 50; c) X. D. Mu, J. Q. Meng, Z. C. Li, Y. Kou, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9694; d) Y. Gu, C. Ogawa, J. Kobayashi, Y. Mori, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7375; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7217; e) H. Hagiwara, N. Okunaka, T. Hoshi, T. Suzuki, *Synlett* **2008**, 1813.
13. a) B. Karimi, D. Elhamifar, J. H. Clark, A. J. Hunt, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 8047-8053; b) H. Yang, X. Han, g. Li, Y. Wang, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1184; c) M. Trilla, G. Borja, R. Pleixats, M. W. C. Man, C. Bied, J. E. Moreau, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 2566; d) P. Han, H. Zhang, X. Qiu, X. Ji, L. Gao, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2008**, *295*, 57.
14. *Green Chem.*, **2009**, *11*, 309.
15. Y. Shin, B. S. Lee, Y. Jung, S. J. Kim, S.-g. Lee, *Chem. Commun.*, **2007**, 5238.
16. T. Kang, Q. Feng, M. Luo, *Synlett*, **2005**, 2305; J.-H. Kim, J.-W. Kim, M. Shokouhimehr, Y.-S. Lee, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6714.
17. J.-W. Kim, J.-H. Kim, D.-H. Lee, Y.-S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4745.
18. M. J. Park, S.-g. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2007**, *28*, 1925.
19. a) *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2085; b) *Synlett*, **2009**, 2477.
20. a) J.-F. Wei, J. Jiao, J.-J. Feng, J. Lv, X.-R. Zhang, X.-Y. Shi, Z.-G. Chen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6283; (b) H. Qiu, M. Takafuji, T. Sawada, X. Liu, S. Jiang and H. Ihara, *Chem. Commun.*, 2010 DOI 10.1039/c0cc02984j.

- 21.** La riduzione con  $\text{NaBH}_4$  per la sintesi di nanoparticelle metalliche è stata riportata nel caso di  $\text{PdCl}_4^{2-}$  o  $\text{AuCl}_4^-$ : a) Yoichi M. A. Yamada e Y. Uozumi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8492–8498 ; b) J. Zhang, L. Meng, D. Zhao, *Langmuir*, **2008**, *24*, 2699-2704.
- 22.** G. J. Capitosti, C. D. Guerrero, D. E. Binkley, Jr., C. S. Rajesh and D. A. Modarelli, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 247.
- 23.** L. J. Goossen, B. Melzer, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 7473.
- 24.** a) R. K. Iha., K. L. Wooley, A. M. Nystrom, D.J. Burke, M. J. Kade, C. J. Hawker, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 5620. b) A. Verma, S. Srivastava, V. M. Rotello, *Chem. Mater.*, **2005**, *17*, 6317.

### *Seminari seguiti*

- *Prof. Renato Noto*, “L’evoluzione della Chimica Organica Fisica dalla nascita ai nostri giorni”.
- *Prof. Renato Bozio*, “Mechainsms of multiphoton absorption and design strategies for performance optimization”.
- *Prof. Aldo Magistris*, “Materiali elettrolitici elettrodici per celle a combustibile”.
- *Prof. Massimo Curini*, ”Prenilossi derivati di Fenilpropanoidi”.
- *Agnieszka Arceus*, “Boron essential element for living organisms”
- *Agnieszka Arceus*, “Determination of boron and selected macro and microelements in medicinal raw plant materials”
- *Dr. Max Macaluso*, “ An Examination of the AT1 Receptor: GPCR Homology Modelling, Molecular Dynamics, and Docking”
- *Prof. Michelangelo Gruttadauria*, “Prof. Cusmano: in ricordo dell’indissolubile intreccio tra curiosità “gioco” e scienza”.
- *Dr. Luca Arista*, “ Recenti sviluppi della chimica medicinale nel processo di drug discovery dell’industria farmaceutica”.
- *Prof. Nazario Martin Leòn*, Materiali Molecolari Organici.
- *Prof. David Thompson*, Gold catalysis and its applications.
- *Prof. Isabel Villaescusa Gil*, Biosorption. Low cost sorbents for metal ions removal from aqueous solution
- *Prof. Apostolos Spyros*, NMR spectroscopy and chemometrics in food analysis.
- *Prof. A.S. Luyt.*, Morphology and properties of sol-gel prepared LDPE-silica nanocomposites.
- *Dr. Giuseppe Curro*, Spin-Off accademici nel settore dell’R&S Tecnologico.

- Prof. Gianluca Farinola, *Semiconduttori organici molecolari e polimerici fluorurati per la fotonica e l'elettronica*
- Prof. Gianluca Farinola, "Semiconduttori organici bio-sostituiti ed altre architetture molecolari multifunzionali per la fotonica e l'elettronica"
- Dott. Angelo Vargas, "Teoria e pratica di sistemi nanoparticellari in catalisi: nuove fasi metalliche ed ossidi superparamagnetici"
- Prof. Alan R. Katritzky, "Activated Peptides: for Ligation and Large Cyclic Transition States"
- Dr. Jason Harper, "Understanding reaction outcomes in ionic liquids –Can we achieve solvent-controlled reactivity?"

***Comunicazioni a congressi nazionali e internazionali:***

- Comunicazione Poster al 8° SAYCS, Pesaro, 20-22 Ottobre 2008, *"Immobilizzazione di dipeptidi su resina polistirenica ed impiego in sintesi stereoselettive: risultati preliminari"*. Anna Maria Pia Salvo, F. Giacalone, M. Gruttadauria, R. Noto.
- Comunicazione Orale al EuropaCatIX, Salamanca, Spagna, 31 Agosto-04 settembre 2009, *"New proline derivatives as recyclable catalysts for aldol reaction"*, M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. M. P. Salvo, P. Agrigento, P. Lo Meo, S. Riela, R. Noto.
- Comunicazione Poster al XXIII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana, Sorrento, 5-10 Luglio 2009, *"Novel supported dipeptides as recyclable catalysts for asymmetric aldol reaction"*, M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, P. Agrigento, A. M. P. Salvo.
- Comunicazione Poster al XXIII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana, Sorrento, 5-10 Luglio 2009, *"Simple and low loading catalysts for asymmetric aldol reaction under aqueous condition"*, M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. M. P. Salvo, R. Noto, P. Agrigento.

- Comunicazione Orale al XXIII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana, Sorrento 5-10 Luglio 2009, “*Proline- and prolinamide-supported polystyrene: powerful and highly recyclable organocatalysts for the asymmetric aldol reaction*”, M. Gruttadauria, P. Agrigento, A.M. P. Salvo, R. Noto, F. Giacalone.
- Comunicazione Poster, RSC-SCI Joint Meeting on Heterocyclic Chemistry, Brighton, 3 - 6 Giugno 2010, “*Novel supported substituted prolinamide as recyclable catalyst for asymmetric aldol reaction*”, M. Gruttadauria, P. Agrigento, A.M. P. Salvo, R. Noto, F. Giacalone.

***Pubblicazioni su riviste internazionali:***

- M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, A. M. P. Salvo, R. Noto, “*Stereoselective aldol reaction catalyzed by a highly recyclable polystyrene supported substituted prolinamide catalyst*”, *ARKIVOC* 2009, (viii), 5-15.
- Michelangelo Gruttadauria, Anna Maria Pia Salvo, Francesco Giacalone, Paola Agrigento, *Enhanced Activity and Stereoselectivity of Polystyrene-Supported Proline- Based Organic Catalysts for Direct Asymmetric Aldol Reaction in Water*, *European Journal of Organic Chemistry*, 2009, 31, 5437-5444.
- Michelangelo Gruttadauria, Leonarda Francesca Liotta, Anna Maria Pia Salvo, Francesco Giacalone, Renato Noto, *Multi Layered Covalently Supported Ionic Liquid Phase (mlc-SILP) as Support for Recyclable Palladium Catalysts for the Suzuki Reaction in Aqueous Medium*. (in preparazione).