

Serafino Gladiali  
Dipartimento di Chimica - Università di Sassari.  
gladiali@uniss.it

## CATALISI ASIMMETRICA

### Principi e metodologie

La catalisi asimmetrica è la metodologia chimica più economica per la preparazione di composti chirali non racemi perché permette di replicare un gran numero di volte una singola informazione di chiralità. In questa rassegna vengono illustrati i principi di base di questa tecnica ed i relativi pregi e difetti.

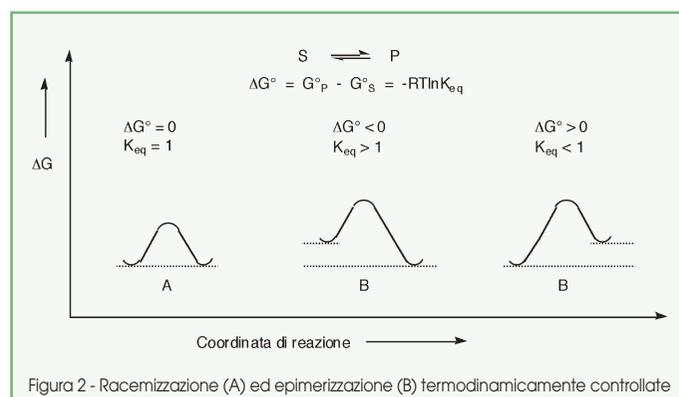
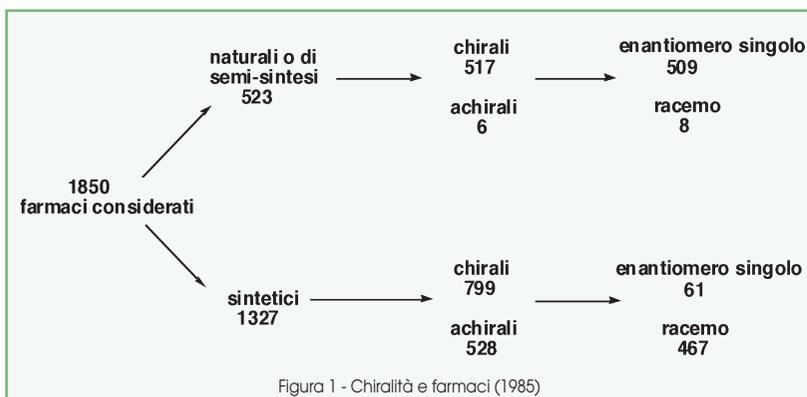
La chiralità molecolare è una proprietà molto diffusa nei composti chimici di origine naturale e riveste un ruolo di primaria importanza sia nella biologia sia nella tecnologia. Un gran numero di funzioni sono indissolubilmente legate alla stereochimica delle molecole e possono essere esercitate solo in dipendenza del tipo di interazione che interviene tra gli elementi chirali di un substrato e quelli di un reagente (o di un recettore). Questo è il fenomeno definito come ricognizione o riconoscimento chirale. L'interazione può essere positiva (chiral matching) o negativa (chiral mismatching).

#### Chiralità e farmaci

Questo è indubbiamente il settore dove la chiralità molecolare esplica la sua azione nel modo più appariscente. L'azione farmacologica dei due enantiomeri di un farmaco racemo è di regola diversa perché i messaggeri biologici ed i recettori cellulari sono chirali e le molecole del farmaco devono adeguarsi alla loro asimmetria. Molto frequentemente solo uno degli enantiomeri di una molecola chirale possiede l'effetto farmacologico desiderato

(eutomero), mentre l'altro è inattivo o antagonista o possiede un'attività farmacologica differente (distomero).

Un'indagine di circa vent'anni fa, che esaminava 1.850 principi farmacologicamente attivi utilizzati nella preparazione di medicinali, ha messo in evidenza che i prodotti completamente sintetici ammontavano a 1.327, mentre i rimanenti 523 erano di estrazione naturale o prodotti di semi-sintesi. Le molecole chirali erano 528 su 1.327 (40%) tra i farmaci sintetici e 517 su 523 (99%) tra gli altri, corrispondente ad un'incidenza percentuale del 56,5% di molecole chirali sul totale complessivo (Figura 1). Da allora il numero di farmaci chirali ha continuato a crescere ed ora la sua incidenza è superiore al 60%. Al tempo della rassegna, quasi tutti i derivati chirali di origine naturale (509; 98,5%) erano commercializzati in forma enantiopura, mentre per i derivati di sintesi era vero il contrario. Solo 61 (12%) erano venduti come enantiomeri singoli, mentre la stragrande maggioranza (467; 88%) erano sul mercato come racemi. Nel complesso il numero di farmaci enantiomericamente puri assommava a 570 su un totale di 1.045 molecole chirali (54% dei farmaci chirali e 31% della totalità dei farmaci).

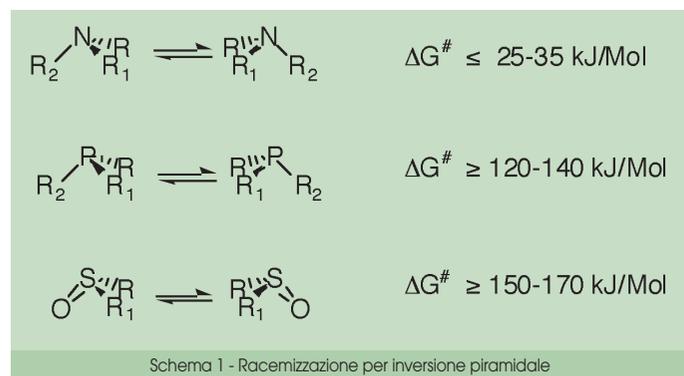


Da allora il mercato dei farmaci enantiopuri è diventato uno dei segmenti a crescita più rapida nel comparto della farmaceutica ed al momento copre oltre un terzo delle vendite complessive dei farmaci. Il fatturato ha superato per la prima volta i 100 miliardi di euro nel 1998 e da allora è cresciuto con tassi di incremento elevati sino a toccare i 150 miliardi di euro nel 2003 (1).

L'ulteriore crescita di questo segmento di mercato trova la sua linfa nello sviluppo della ricerca post-genomica, che individua in continuazione nuove strutture chirali per farmaci di sintesi, e nelle nuove direttive della moderna legislazione sanitaria (già adottate o in via di adozione nei Paesi sviluppati), che in maniera sempre più stringente impongono di produrre e commercializzare i farmaci chirali in forma enantiopura. Uno stimolo aggiuntivo verrà dalle industrie farmaceutiche che possono avere interesse a sviluppare la forma enantiopura di farmaci che hanno precedentemente commercializzato come racemati. Questo "chiral switch" da un lato consente alle industrie di dare una risposta alle normative sempre più stringenti e dall'altro di prolungare la protezione brevettuale di un prodotto proprietario. Questa tendenza dovrebbe incentivare i fornitori di fine chemical ad espandere il loro catalogo di intermedi chirali e a sviluppare nuove vie di sintesi asimmetrica di prodotti chirali. Si può prevedere che questo sforzo possa avere ricadute positive sulla ricerca nel settore della sintesi asimmetrica, con particolare enfasi sui processi chemo- e bio-catalizzati e sulle separazioni con fasi stazionarie chirali.

### Metodologie per la preparazione di composti chirali non racemi

La scoperta e lo sviluppo di procedure realmente efficienti per la preparazione di composti chirali non racemi, possibilmente enantiopuri, in quantità significativa è stato per molto tempo (e può essere ancora adesso) una vera impresa per il chimico di sintesi. Per raggiungere questo obiettivo, nel corso del tempo sono state sviluppate diverse metodologie: isolamento da sorgenti naturali, metodi fisici e metodi chimici o biotecnologici. Di seguito tratteremo esclusivamente dei metodi chimici o biotecnologici (Tabella 1) in quanto i primi due sono al momento di interesse pratico limitato.



## Tabella 1 - Metodi chimici e biotecnologici

### Trasformazione reversibile in derivati diastereomerici

Diastereomeri isolabili (risoluzione classica)  
Diastereomeri non isolabili (cromatografia su fase chirale)

### Trasformazioni asimmetriche termodinamicamente controllate

Inversione piramidale di uno stereocentro tetraedrico trisostituito  
Rotazione impedita attorno a legame(1) conformazionalmente mobile(1)  
Interconversione di stereocentri chimicamente labile via intermedi achirali

### Trasformazioni asimmetriche cineticamente controllate

Risoluzione cinetica  
Sintesi asimmetrica  
Reazioni asimmetriche assolute

## Metodi chimici e biotecnologici

### Trasformazione reversibile in derivati diastereomerici

*Diastereomeri isolabili (risoluzione classica)* - La classica risoluzione di miscele raceme ha costituito per molto tempo la metodologia pressoché esclusiva per la produzione di composti otticamente attivi ad alta purezza enantiomerica. Questa tecnica è ancora in uso in molte preparazioni industriali.

*Diastereomeri non isolabili (cromatografia su fase chirale)* - La separazione diretta di enantiomeri su una fase stazionaria chirale è possibile grazie alle interazioni diastereotopiche rapide e reversibili che si vengono a creare quando un soluto racemo viene eluito su una matrice chirale. Questo procedimento concettualmente è del tutto simile alla classica risoluzione di enantiomeri solo che implica l'intermediazione di specie diastereomeriche a vita breve e non chiaramente definite dal punto di vista strutturale.

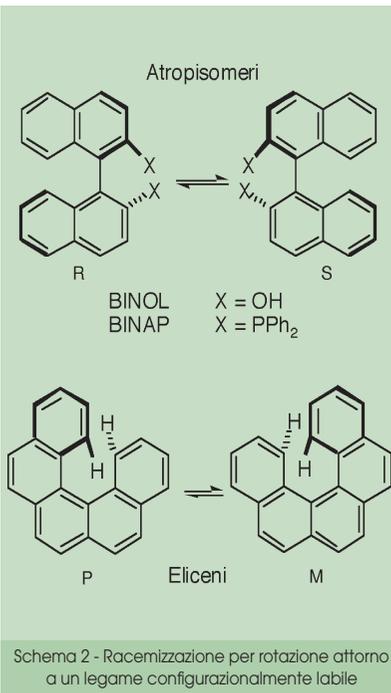
### Trasformazioni asimmetriche termodinamicamente controllate

Le trasformazioni asimmetriche termodinamicamente controllate sono descritte da una coordinata di reazione in cui reagenti e prodotti sono collegati da un cammino che consente loro di interconvertire nelle condizioni dell'esperimento (Figura 2). A temperatura ambiente, per soddisfare questa condizione è necessario che l'energia di attivazione della reazione non sia superiore ai 60-70 kJ/mol. Nelle trasformazioni asimmetriche termodinamicamente controllate la composizione del prodotto finale dipende esclusivamente dalle energie libere standard dei reagenti e dei prodotti ed è indipendente dal cammino percorso. Quando reagenti e prodotti hanno la stessa energia libera, essi sono enantiomeri e la trasformazione procede spontaneamente verso la racemizzazione (A). Quando le energie libere sono diverse, la trasformazione comporta l'epimerizzazione di un elemento stereogenico stereochimicamente labile di un diastereomero (B).

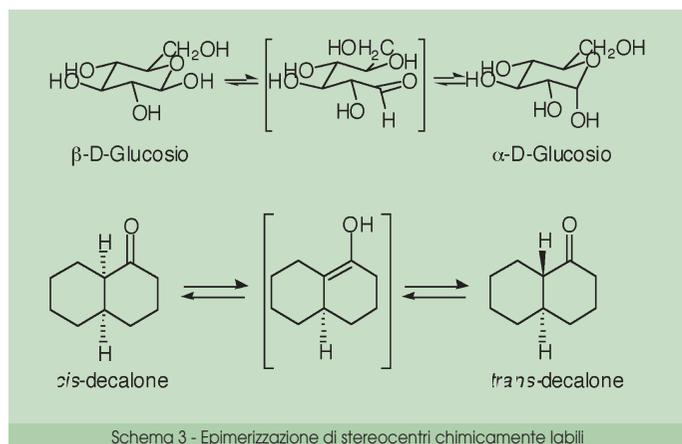
*Inversione piramidale di uno stereocentro tetraedrico trisostituito* - L'inversione piramidale ad atomi di zolfo, fosforo ed azoto stereogenici procede più o meno rapidamente nei solfossidi, sali di solfonio, fosfi-

ne ed ammine non simmetricamente sostituiti (Schema 1). Il processo è molto rapido a temperatura ambiente nel caso dei derivati azotati, mentre la racemizzazione di solfofidi e di fosfine richiede il riscaldamento a temperature più o meno elevate per alcune ore.

*Rotazione impedita attorno a legame(l) conforzionalmente mobile(l)* - La rotazione impedita intorno al legame  $\sigma$  che unisce i due gruppi naffilici è alla base dell'atropisomeria dell'1,1'-binaftalene e di altri composti diarilici *orto*-sostituiti. La stabilità configurazionale di questi composti è determinata dall'impedimento sterico esercitato dai sostituenti in posizione *orto*- e *orto'*- che impediscono al sistema di assumere una geometria coplanare ostacolando l'interconversione tra i due isomeri rotazionali enantiomeri (Schema 2). La stabilità configurazionale degli eliceni dipende dagli stessi fattori.



*Interconversione di stereocentri chimicamente labili via intermedi achirali* - L'interconversione tra forma ciclica emiacetale e forma aperta aldeidica (ring-chain tautomerism) del glucosio e degli altri saccaridi, che è la causa dell'equilibratura tra gli anomeri  $\alpha$ - e  $\beta$ - e del fenomeno della mutarotazione, è l'esempio più noto di questo tipo di trasformazione (Schema 3). La labilità stereochimica del carbonio anomero è una conseguenza della relativa instabilità del legame emiacetale. Con l'apertura dell'anello piranosidico, la geometria del C-1 passa da tetraedrica a trigonale e in questo passaggio va perduta l'identità configurazionale di questo centro. L'epimerizzazione del 2-decalone è conseguente alla tautomeria cheto-enolica che coinvolge il carbonio stereogenico in  $\alpha$ - al gruppo carbonilico in una variazione di assetto geometrico identica alla precedente.



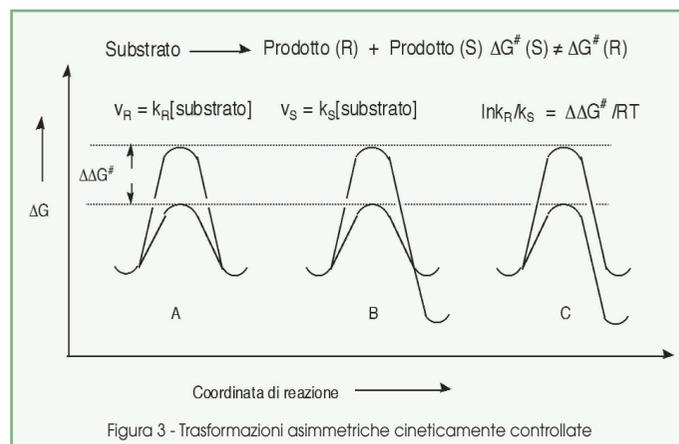
## Trasformazioni asimmetriche cineticamente controllate

Gli strumenti sintetici più efficienti per l'ottenimento di prodotti chirali non racemi appartengono alla categoria delle trasformazioni asimmetriche cineticamente controllate. In questi processi la stereoselettività della reazione è controllata esclusivamente dalla differenza di energia di attivazione  $\Delta G^\ddagger$  che caratterizza i diversi cammini di reazione che portano o ai due enantiomeri, come in A, o ai singoli diastereoisomeri, come in B (Figura 3). In questi processi la condizione necessaria per poter osservare un processo stereoselettivo è che la formazione dei vari isomeri avvenga attraverso stati di transizione di tipo diastereomerico. Questo risultato può essere raggiunto con l'impiego di un'opportuna entità chirale (reagente, catalizzatore, solvente, forza fisica ecc.) che sia capace di riconoscere gli elementi prochirali (o chirali) del substrato e di discriminarli sulla base della diversa velocità di reazione. La stereochimica dei prodotti e la stereoselettività della reazione scaturiscono esclusivamente dall'interazione diastereotopica

che si sviluppa nello stato di transizione, al momento della ricognizione chirale (o stereodifferenziazione) che si viene a creare tra gli elementi (pro)stereogenici del substrato e quelli stereogenici dell'ausiliario chirale.

Un  $\Delta G^\ddagger$  di circa 12 kJ/Mol è quanto basta per avere una reazione completamente stereoselettiva. Considerato che a temperatura ambiente l'energia di attivazione di una reazione sotto controllo cinetico non è inferiore a 80-90 kJ/Mol questo significa che il  $\Delta G^\ddagger$  di solito è una modesta parte dell'intera energia di attivazione. È davvero sorprendente quanto piccolo sia il divario di energia che separa una reazione completamente stereoselettiva da una completamente priva di selettività!

*Risoluzione cinetica* - Quando due enantiomeri vengono messi in un ambiente chirale, essi si comportano in modo diverso a causa



delle interazioni diastereotopiche che vengono a crearsi con l'ambiente circostante. Conseguentemente, essi reagiscono a velocità diversa con reagenti chirali enantiopuri.

Questo fornisce i presupposti razionali perché un processo di risoluzione cinetica (o di arricchimento enantiomerico) possa avere luogo. Se un substrato racemo viene fatto reagire con un reattivo enantiopuro, un enantiomero sarà convertito preferenzialmente e sarà consumato più velocemente dell'altro. Se la differenza nelle costanti cinetiche  $k_R$  e  $k_S$  è significativa e la conversione è incompleta, la concentrazione dell'enantiomero meno reattivo nel materiale di partenza non reagito aumenterà, mentre il prodotto di reazione conterrà una prevalenza del prodotto di trasformazione dell'enantiomero più reattivo. Chemo- e bio-reagenti enantiopuri, in quantità stechiometrica o catalitica, sono stati impiegati con successo per questo scopo. L'efficienza di una risoluzione cinetica non dipende solo dai valori relativi delle corrispondenti costanti di velocità, ma anche dal grado di conversione.

Casi limite di risoluzione cinetica si osservano quando il fattore di stereoselettività  $k_R/k_S$  è superiore a 100. In questo caso l'enantiomero più reattivo sarà consumato praticamente tutto prima che cominci a reagire il secondo enantiomero (Schema 4).

**Sintesi asimmetrica** - La nascita della sintesi asimmetrica si può far risalire al 1890 quando Emil Fischer si accorse che l'aggiunta di acido cianidrico al gruppo formilico dell'L-arabosio forniva una delle possibili cianidrine diastereomeriche in resa del 70% circa (2). Questa scoperta ha aperto la strada allo sviluppo di metodologie sintetiche in cui un elemento stereogenico preesistente nel substrato viene sfruttato ai fini di informare la chiralità dei nuovi elementi stereogenici che vengono a costituirsi nella stessa molecola nel corso di una reazione diastereoselettiva (trasferimento di chiralità intramolecolare; Schema 5). Un progresso decisivo in questo settore è stato compiuto con la scoperta che l'introduzione del primo elemento stereogenico in una molecola achirale poteva essere informata anche da un elemento chirale esterno al substrato (trasferimento di chiralità intermolecolare; Schema 6).

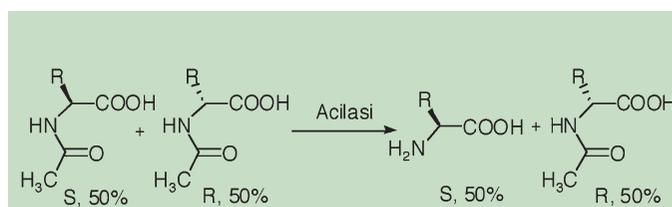
In questo caso gli elementi stereogenici del reagente chirale sono in grado di riconoscere e differenziare gli elementi prochirali del substrato grazie all'interazione diastereotopica che si genera al loro contatto, aprendo la via a cammini di reazione che passano per stati di transizione diastereomerici.

Questa scoperta ha espanso enormemente gli impieghi sintetici dei prodotti chirali di origine naturale (chiral pool) nella preparazione di reagenti utilizzabili come ausiliari chirali nello stadio stereodeterminante di una sintesi asimmetrica.

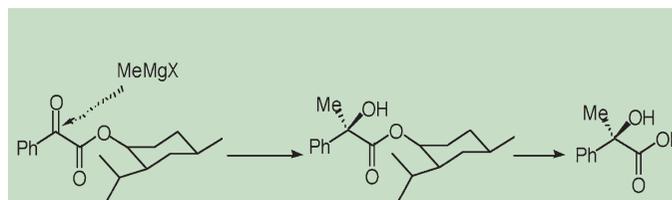
**Reazioni asimmetriche assolute** - Una trasformazione asimmetrica assoluta implica che l'elemento chirale responsabile della stereodifferenziazione nel processo asimmetrico sia una forza fisica chira-

le. I pochi esempi affidabili di trasformazioni asimmetriche di questo tipo riportati in letteratura fanno riferimento a sintesi asimmetriche o, più frequentemente, a risoluzioni (per lo più decomposizioni) cinetiche provocate da luce polarizzata circolarmente levo- o destrotoratoria. Le stereoselettività sino ad ora osservate sono modeste e le migliori superano di poco il 20%.

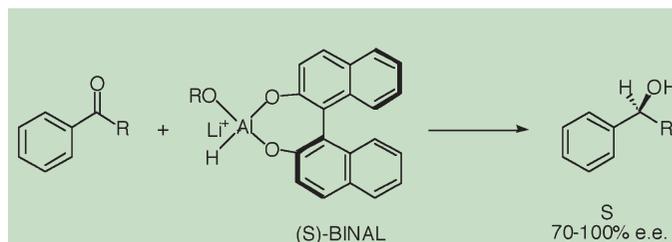
I pretesi successi che sarebbero stati riportati con l'impiego di campi gravitazionali o campi magnetici chirali non sono stati in seguito confermati e devono essere considerati al momento inattendibili.



Schema 4 - Risoluzione cinetica: un caso limite



Schema 5 - Trasferimento di chiralità intramolecolare: il modello di Prelog per la sintesi dell'acido atrolattico

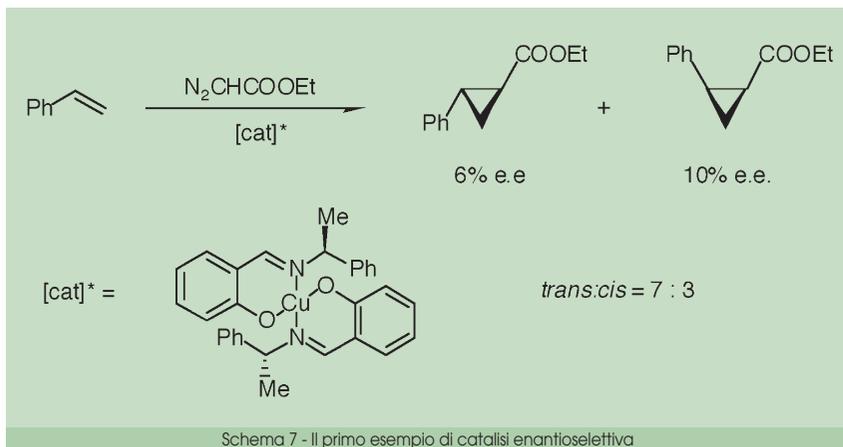


Schema 6 - Un esempio di trasferimento di chiralità intermolecolare

#### Metodi chimici e biotecnologici: vantaggi e svantaggi

La risoluzione di un racemo, quale che sia la tecnica adottata, risoluzione cinetica o separazione di antipodi, in linea di principio fornisce una resa del prodotto desiderato non superiore al 50%. In molti casi, tuttavia, questa resa può essere migliorata se, come accade nella maggior parte delle applicazioni industriali, l'enantiomero non voluto può essere racemizzato e riciclato.

La trasformazione di composti chirali disponibili da sorgenti naturali (chiral pool) ha costituito la prima valida alternativa ai processi di risoluzione. Se gli elementi stereogenici originali del substrato non vengono toccati o modificati nel corso del processo sintetico, il prodotto finale ha la stessa purezza enantiomerica del materiale di partenza. Questa procedura non può essere considerata una vera



sintesi asimmetrica ed il suo utilizzo è limitato a quei casi in cui la stereochimica del prodotto finale si correla con quella del sintone chirale. Il trasferimento di chiralità, sia nella versione intra- che intermolecolare, è uno strumento potente e versatile di sintesi asimmetrica che ha trovato un gran numero di applicazioni secondo le due strategie sintetiche sviluppate, quella dell'ausiliario chirale e quella del "chirone" (sintONE CHIRale).

Queste si diversificano a seconda che il prodotto finale sia costruito con i frammenti strutturali derivanti dal sintone chirale (strategia del chirone) oppure no (strategia dell'ausiliario chirale). La principale controindicazione di tutte le metodologie sopra riportate consiste nel fatto che in tutti questi casi il trasferimento di chiralità avviene su basi stechiometriche. Ciò significa che per creare un nuovo elemento chirale in un substrato si richiede necessariamente la presenza di un altro elemento chirale preesistente. Il risultato netto è che la formazione di un nuovo elemento di chiralità avviene a spese di un altro precedente la cui informazione stereochimica viene sfruttata una sola volta.

Nella catalisi asimmetrica, viceversa, una molecola di catalizzatore chirale è in grado di produrre un gran numero di molecole di prodotto chirale. La migliore economicità di questa strategia è del tutto evidente se si considera che in questo modo è possibile replicare un gran numero di volte la singola informazione stereochimica che è presente nella struttura del catalizzatore chirale (moltiplicazione dell'informazione chirale). Questo modo di operare è analogo a quello utilizzato dagli enzimi nei processi biologici.

## Tabella 2 - Applicazioni industriali della catalisi asimmetrica

1970-80	L-Dopa, idrogenazione di enamide (Monsanto)
1980-90	L-Menthol, isomerizzazione del doppio legame C=C (Takasago)
1990-2000	Glycidol, epossidazione di Sharpless (Arco)
	S-Metolachlor, idrogenazione di immina (Ciba-Geigy/Novartis)

## Catalisi asimmetrica

La prima dimostrazione che un complesso chirale di un metallo di transizione è in grado di promuovere una reazione organica stereoselettiva quando viene impiegato come catalizzatore in fase omogenea è stata raggiunta nel 1966 quando un gruppo di ricercatori giapponesi riportò che la reazione del diazoacetato d'etile con lo stirene in presenza di un complesso chirale di rame portava a derivati ciclopropanici dotati di attività ottica (Schema 7) (3). Questo esempio illustra perfettamente alcuni dei concetti fondamentali su cui si basa la catalisi asimmetrica. In questa reazione il metallo ha la funzione di accelerare la decomposizione del diazoacetato attraverso la formazione di specie intermedie metallo-carbeniche, mentre il legante chirale svolge il ruolo di elemento di discriminazione delle enantiofacce del substrato nel momento in cui questo si approssima al metallo.

Questa separazione di ruoli tra metallo e legante è intuitiva, ma in buona sostanza fittizia. Nella realtà, l'attività catalitica del metallo e la capacità di stereoselezione del legante sono interdipendenti.

Come è evidente dal numero di lavori e di brevetti che sono apparsi in questo periodo, negli ultimi trent'anni la sintesi asimmetrica catalizzata da complessi metallici chirali è cresciuta in modo impressionante sino ad assumere una posizione centrale nella sintesi asimmetrica. La natura strategica di questa area della chimica è ben testimoniata dal sempre crescente numero di brevetti e di processi catalitici asimmetrici portati a livello di applicazione industriale o in fase pre-applicativa (Tabella 2).

Il conferimento del Premio Nobel per la Chimica 2001 a tre pionieri della catalisi asimmetrica, W. S. Knowles, R. Noyori e K.B. Sharpless, costituisce il miglior riconoscimento della valenza strategica che la catalisi stereoselettiva ha raggiunto nella sintesi di farmaci, fitofarmaci, fragranze, essenze e di molte altre categorie di prodotti della chimica fine.

### Concetti fondamentali di catalisi asimmetrica

Nella catalisi asimmetrica, un catalizzatore chirale enantiopuro discrimina gli elementi enantiotopici (o enantiomerici) di un substrato prochirale (o chirale) in base alla velocità di reazione. La stereoselezione si può quindi originare da un preferenziale modo di coordinazione del substrato, all'atto dell'interazione con il catalizzatore, oppure dalla maggiore reattività di uno degli addotti diastereomerici substrato-catalizzatore implicati come intermedi nel ciclo catalitico.

La catalisi asimmetrica può operare sia in fase omogenea sia eterogenea e può essere promossa da chemo- e da bio-catalizzatori. La chemo-catalisi può essere organica, inorganica o mista. Negli ultimi trent'anni i progressi più importanti sono stati registrati con catalizzatori omogenei chirali centrati su metalli di transizione.

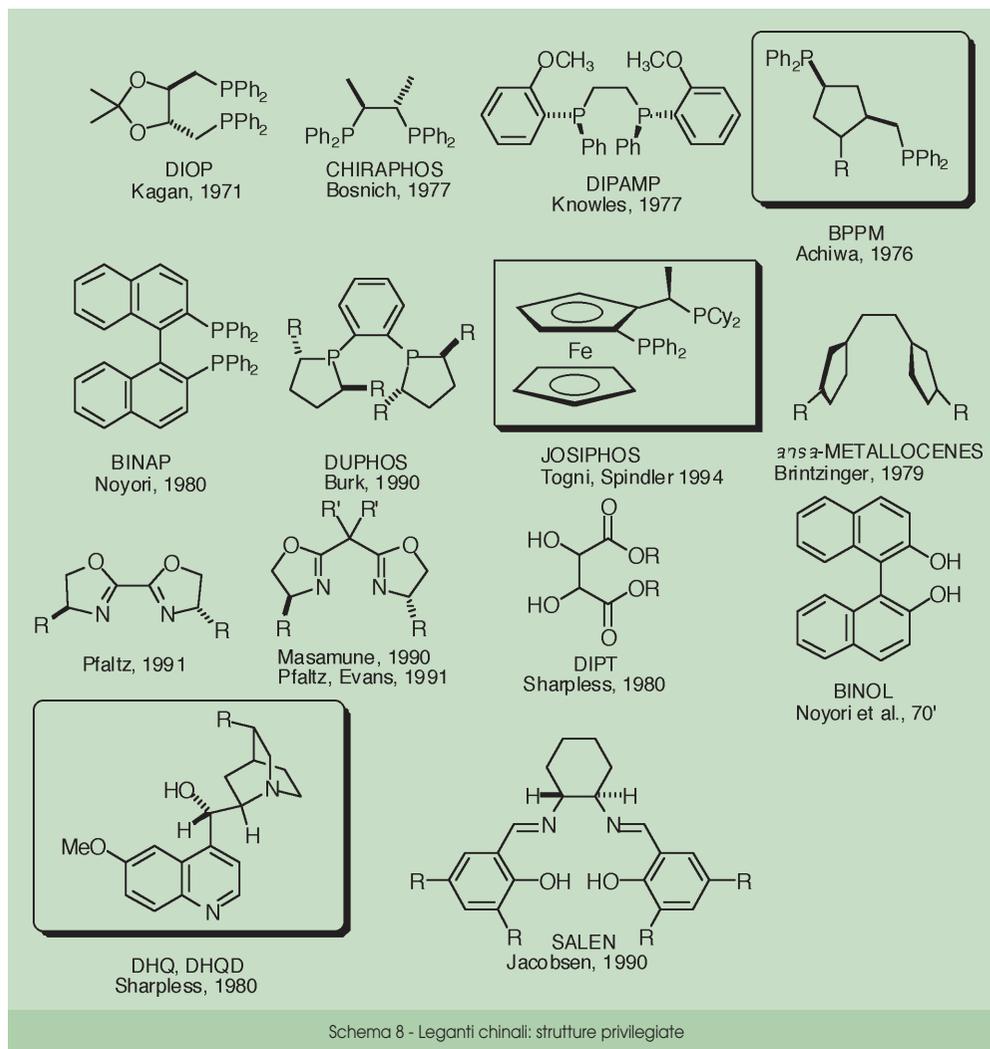
Nelle reazioni stereoselettive promosse da questi catalizzatori, la sorgente dell'informazione chirale risiede quasi sempre in un

legante non trasferibile enantiopuro che rimane nella sfera di coordinazione del metallo durante tutto il ciclo catalitico. La natura di questo induttore chirale è cruciale nel determinare attività catalitica e capacità stereodifferenziante del catalizzatore.

Per questa ragione, progettazione e sintesi di leganti chirali hanno assunto un ruolo centrale in questa chimica e si sono sviluppate sino a diventare una specie di arte. Come risultato di questi sforzi, il numero di leganti chirali sintetizzati è enormemente cresciuto. Alla fine del 1993, una rassegna esaustiva elencava oltre duemila derivati (4). Da allora il numero è aumentato progressivamente a velocità sempre crescente ed al momento si può stimare che i leganti chirali sintetizzati siano più di diecimila.

Dalla vasta letteratura sull'argomento, è subito evidente che leganti bidentati chelanti con donatori fosforati (difosfine e, in minor misura, difosfiti) sono stati per molto tempo la categoria di modificatori chirali più efficiente e più utilizzata (5). All'interno di questa categoria, i derivati atropisomerici che presentano

un asse stereogenico come unico elemento di chiralità hanno riscosso un particolare favore perché forniscono stereoselettività mediamente superiori in molte reazioni asimmetriche. Il paradigma di questa classe di leganti è la ben nota BINAP, riportata da Noyori nel 1981, che attualmente viene utilizzata con notevole successo in una grande varietà di reazioni catalitiche asimmetriche, anche su scala industriale (6). Nel corso degli anni la catalisi asimmetrica ha imparato ad imitare la natura che si affida all'attività catalitica di ioni metallici inglobati nel sito attivo di metallo-enzimi.



Queste sono entità chirali con una asimmetria fortemente organizzata capaci di catalizzare reazioni specifiche come idrolisi, ossidazioni, riduzioni, isomerizzazioni fissazione d'azoto e fotosintesi. L'intorno chirale dei metalloenzimi deriva dalla coordinazione dello ione metallico ad atomi di azoto, zolfo o ossigeno presenti nella struttura chirale dell'enzima. Studi recenti hanno dimostrato che leganti con donatori azotati (7) o, in minor misura, solforati, per quanto di uso meno generale, sono a volte in grado di produrre stereoselettività eccellenti. In alcune reazioni asimmetriche come la

## Asymmetric Catalysis. Principles and Methodology

ABSTRACT

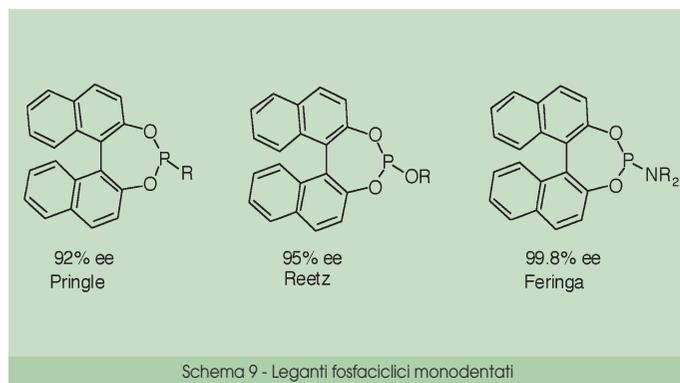
*Asymmetric catalysis is the most powerful chemical tool for the preparation of chiral non-racemic compounds because it allows a single chiral information embedded in the catalyst to be reproduced a large number of times. In this survey the basic principles of this technique are highlighted with reference to experimental examples. Merits and drawbacks of this technology are illustrated and compared with other procedures viable for the synthesis of chiral compounds.*

## Tabella 3 - Recenti tendenze nella progettazione di leganti chirali

- 1) Passare da strutture a simmetria  $C_2$  a strutture a simmetria  $C_1$
- 2) Leganti bidentati eterodonoratori e/o emilabili
- 3) Leganti chirali con donatori solforati
- 4) Leganti chirali tridentati a tenaglia (pincer)
- 5) Leganti fosfaciclici monodentati a simmetria  $C_2$
- 6) Complessi con centri metallici stereogenici
- 7) Catalizzatori a cluster intrinsecamente chirali

ciclopropanazione (8), idrosililazione (9), riduzione per trasferimento d'idrogeno (10), alchilazione (11) ed ossidazione (12) allilica i catalizzatori metallici basati su leganti chirali con donatori azotati si comportano meglio dei corrispondenti derivati fosforati.

Dopo venticinque anni di ricerche in catalisi asimmetrica, un numero ristretto di leganti si segnala per la particolare efficacia e va a



costituire quella che si può considerare la collezione delle strutture chirali privilegiate (Schema 8). Questa collezione è stata formulata alla fine degli anni Novanta e raccoglie quei leganti che forniscono stereoselettività mediamente superiori agli altri in una vasta selezione di metalli e di reazioni. Essi vanno considerati come i leganti di prima scelta per una valutazione preliminare di una reazione asimmetrica di nuova progettazione.

Nonostante la notevole varietà strutturale, questi derivati possiedono alcune caratteristiche comuni: 1) con una sola eccezione (DHQD) si tratta di leganti bidentati capaci di coordinarsi al metallo in modo chelato; 2) con l'eccezione dei tre composti racchiusi nel riquadro, tutti possiedono simmetria  $C_2$ . Per molto tempo queste prerogative sono state considerati requisiti pressochè obbligatori nella progettazione di nuovi leganti.

Nel 2000, tuttavia, tre diversi gruppi di ricerca scoprono, indipendentemente e quasi simultaneamente (13), che questi leganti bidentati affermati potevano essere superati nelle loro prestazioni da alcuni leganti fosfaciclici monodentati con precise caratteristiche strutturali (Schema 9). Questa scoperta ha fatto crollare una delle colonne portanti della progettazione di leganti chirali e ha stimolato i ricercatori operanti nel settore ad indirizzarsi verso altre direzioni. Le tendenze che emergono nelle ricerche più recenti in questo campo sono riassunte in Tabella 3. Un'istanza generale è la disponibilità di un approccio sintetico modulare al capostipite della famiglia che lasci aperta la possibilità di accedere facilmente ad una collezione di leganti con sostituenti a diverso effetto elettronico e sterico. Questa caratteristica è estremamente utile nell'ottimizzazione di una reazione asimmetrica dove si deve ricercare una sintonia fine tra il catalizzatore ed il substrato attraverso sottili variazioni dell'intorno di coordinazione del metallo.

## Bibliografia

- (1) S.C. Stinson, *C&EN*, October 2000, 78, 55.
- (2) E. Fischer, *Chem. Ber.*, 1890, **23**, 2611.
- (3) H. Nozaki *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 5239.
- (4) H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 1993.
- (5) N. Jacobsen *et al.*, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1-3, Springer Verlag, Heidelberg, 1999.
- (6) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994.
- (7) a) A. Togni, L.M. Venanzi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, **33**, 497; b) F. Fache *et al.*, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 2159; c) G. Chelucci, R.P. Thummel, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 3129.
- (8) M.P. Doyle *et al.*, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, 1998.
- (9) H. Nishiyama, *Hydrosilylation of Carbonyl and Imino Groups in (4)*, Vol. 1, 267.
- (10) a) S. Gladioli, G. Mestroni, *Transfer Hydrogenation in Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 2, 97, M. Beller, C. Bolm (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 1998; b) G. Zassinovich *et al.*, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 1051.
- (11) A. Pfaltz, M. Lautens, *Allylic Substitution Reactions in (4)*, Vol. 2, 834.
- (12) T. Katsuki, *C-H Oxidation in (4)*, Vol. 2, 791.
- (13) a) C. Clave *et al.*, *Chem. Commun.*, 2000, 961; b) M.T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chim. Int. Ed.*, 2000, **39**, 3889; c) M.T. Reetz, T. Sell, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 6333; d) B.L. Feringa, *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**, 346; e) M. van der Berg *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 11539.