

# EPOSSIDAZIONE

# ENANTIOSELETTIVA DI ALCHENI

Dario Pini, Alessandro Mandoli,  
Piero Salvadori  
Dipartimento di Chimica e Chimica Industriale  
Università di Pisa  
pinida@dcci.unipi.it

In questa rassegna vengono esaminati i principali sistemi catalitici enantioselettivi per la conversione di substrati olefinici prochirali in epossidi non racemi, che rappresentano "building blocks" chirali di primario interesse, sia in campo industriale sia accademico.

**G**li epossidi chirali sono *building blocks* molto versatili per la sintesi di prodotti otticamente attivi di interesse farmaceutico [1]. Inoltre vari composti biologicamente attivi e molte sostanze naturali contengono funzionalità epossidiche [2].

La via sintetica più importante e conveniente per la preparazione di epossidi otticamente attivi è l'addizione stereoselettiva di un atomo di ossigeno ad un doppio legame C-C (epossidazione asimmetrica, AE) [3]. In questa *review* vengono passati in rassegna i principali sistemi catalitici enantioselettivi capaci di fornire epossidi chirali ad elevato eccesso enantiomerico, mettendo in evidenza le differenze nelle prestazioni sia dal punto di vista dell'efficienza che della praticità di sintesi e di impiego e, nel caso di sistemi recuperabili, considerando anche il

loro riciclo. Fra i vari modi di presentare l'argomento è stato scelto quello basato sulle caratteristiche elettroniche dei substrati olefinici prostereogenici da sottoporre all'epossidazione asimmetrica, suddividendoli in alcheni contenenti doppi legami elettrofili e nucleofili.

## AE di doppi legami C-C elettrofili

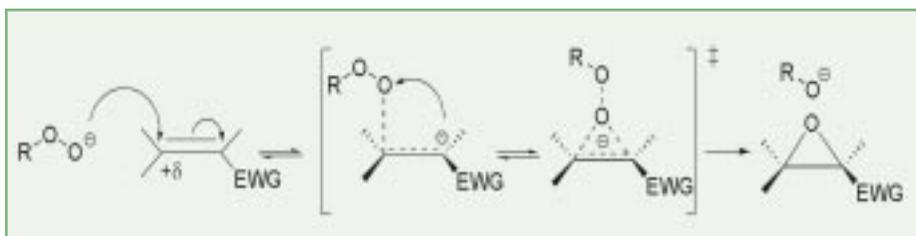
Di solito il doppio legame C-C si comporta come specie nucleofila nei confronti di specie reattive elettrone-povere, compresi i donatori di ossigeno. Tuttavia può avvenire un'inversione di reattività quando un gruppo elettrone-attrattore è coniugato con un legame olefinico, consentendo ad un ossidante nucleofilo il trasferimento di un atomo di ossigeno al gruppo insaturo. In queste condizioni, sono stati proposti [4] il

meccanismo e lo stato di transizione generali riportati nello Schema 1.

## Epossidazione enantioselettiva secondo Julià-Colonna

### a) Condizioni trifasiche originali [5]

Agli inizi degli anni Ottanta, Julià (Barcellona) e Colonna (Milano), quasi contemporaneamente, hanno riportato l'epossidazione asimmetrica di (E)-1,3-difenil-2-propenone (calcone) con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> catalizzata da poli-L-alanina. In seguito, anche altri substrati analoghi al calcone sono stati epossidati usando poli-L-leucina e poli-L-isoleucina come catalizzatori (Schema 2). Nonostante la procedura di Julià-Colonna sia stata applicata con successo ad un insieme abbastanza ampio di substrati, un certo numero di inconvenienti limita l'utilizzo della metodologia, come ad esempio il

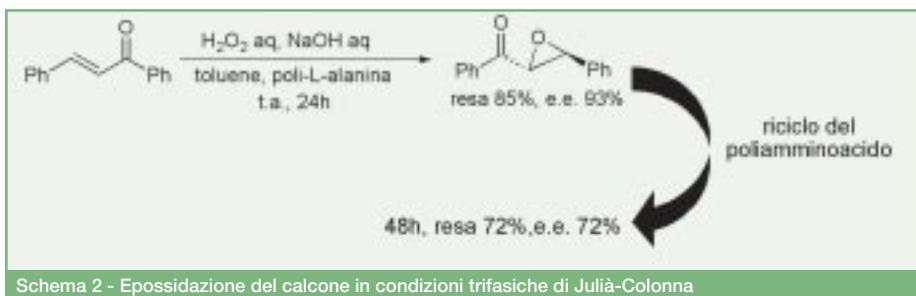


Schema 1 - Meccanismo e stato di transizione per l'epossidazione di olefine elettrofile

lungo tempo di reazione e la sensibilità di molti enoni al mezzo basico acquoso. Inoltre la separazione del gel di poliamminoacido che rigonfia molto, risulta talvolta difficoltosa osservando spesso anche una sensibile diminuzione di enantioselettività riusando il catalizzatore recuperato.

#### b) Procedure avanzate

Le limitazioni sopra notate, sono state in parte superate impiegando due nuove metodologie: i) uso di condizioni anidre, secondo Roberts *et al.* [6] e ii) ancoraggio dei poliamminoacidi su materiali organici [7] o inorganici [8]. Nel primo caso la reazione è condotta in condizioni bifasiche in un solvente organico (THF, DME, DMF e simili), con DBU (1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene) come base e UHP (complesso urea-perossido di idrogeno) o DABCO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (complesso con 1,4 diazabicyclo [2.2.2]ottano) come ossidante. In questo modo è stato possibile epossidare un più ampio spettro di substrati, inclusi dienoni, in tempi brevi di reazione e con eccellenti rese (90-98%) ed enantioselettività (97-99%).



Schema 2 - Epossidazione del calcione in condizioni trifasiche di Julià-Colonna

In base al secondo approccio, i catalizzatori poliamminoacidici sono stati immobilizzati su un polimero reticolato amminometil-polistirenico (CLAMPS, catalizzatore di Itsuno: resa 85%, e.e. >99%) o su silice (PaaSiCat: resa 78-85%, e.e. 93%). In entrambi i casi il catalizzatore è preparato facilmente, mostra un'attività più elevata rispetto a quella del poliamminoacido non supportato ed inoltre il *work-up* è molto più facile, semplificando anche il riciclo del catalizzatore. Recentemente [9] è stata riportata anche una versione solubile del catalizzatore di Julià-Colonna, usando poli-L-leucina legata a polietilene glicol (PEG). Con diverse lunghezze della catena di poliamminoacido, nell'epossidazione del calcione sono state ottenute eccellenti enantioselettività (96-98%) e buone conversioni (fino al 98%).

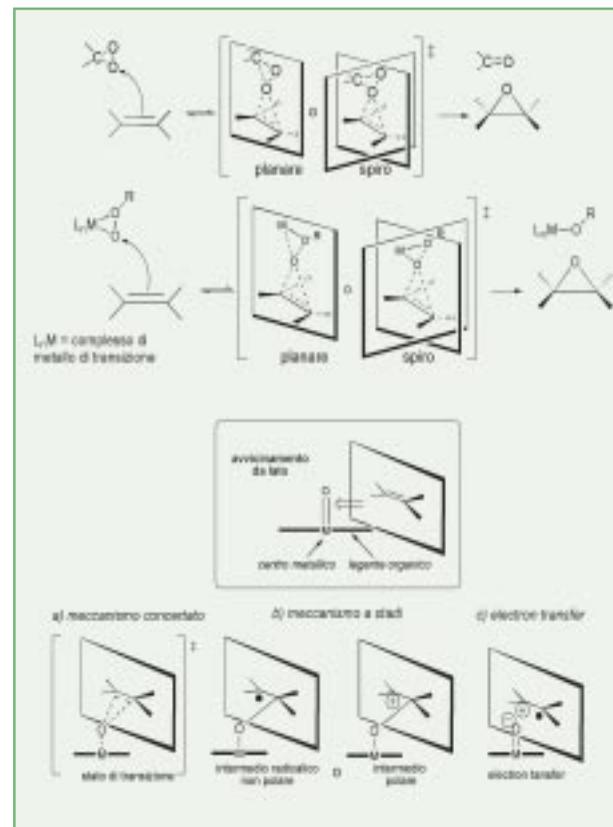
#### Epossidazione con sistemi legante chirale-perossido metallico

a) *Complessi di zinco di polibinaftoli* [10] Combinando polimeri binaftolici con die-

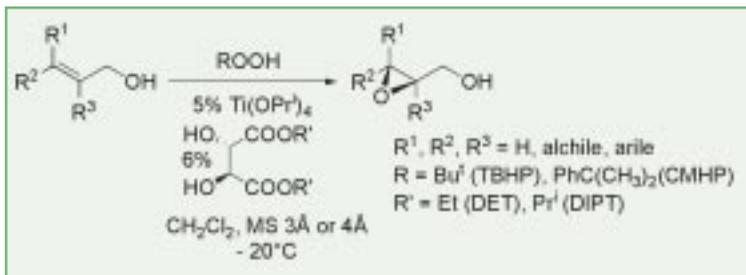
tilzinco, Pu *et al.* hanno ottenuto sistemi catalitici omogenei capaci di promuovere con successo l'epossidazione asimmetrica di chetoni  $\alpha,\beta$ -insaturi, con *tert*-butilidroperossido (TBHP). È stato osservato un effetto cooperativo positivo dei siti catalitici presenti nella matrice polimerica, che provoca un aumento di enantioselettività (e.e. 64-81% e resa 67-95% nell'epossidazione di enoni aromatici o alifatici) rispetto ai corrispondenti leganti binaftolici monomerici.

#### b) Complessi binaftolici di lantanidi [11]

Shibasaki *et al.* hanno riportato la preparazione di complessi tra La o Yb e derivati binaftolici che si sono dimostrati molto efficienti nell'epossidazione asimmetrica



Schema 3 - Meccanismi peroxy-transfer a) e oxo-transfer b) per l'epossidazione di C=C nucleofili



Schema 4 - Epossidazione asimmetrica catalitica di alcoli allilici (Sharpless AE)

catalitica di enoni con TBHP o cumil idroperossido (CMHP) (resa 67-99%, e.e. 91-99%).

## AE di doppi legami C-C nucleofili

Sulla base delle specie differenti di donatore di ossigeno, sono stati proposti due meccanismi alternativi per l'eossidazione di doppi legami C-C nucleofili, *peroxo-transfer* o *oxo-transfer* [12] (Schema 3).

## Peroxo-transfer: AE di alcoli allilici ("Sharpless AE") [13]

Agli inizi degli anni Ottanta Sharpless *et al.* hanno sviluppato un sistema catalitico asimmetrico basato sul complesso tra  $Ti(OPr)_4$  e dietiltartrato (DET) o diisopropiltartrato (DIPT), che era in grado di promuove

stehiometrici (Schema 4). Con questo sistema catalitico quasi tutte le classi di alcoli allilici (non-sostituiti, trans-1,2-disostituiti, 2-sostituiti, 2,3-disostituiti, 3,3-trisostituiti ed alcuni cis-1,2-disostituiti) possono essere epossidate con successo, spesso con un grado di enantioselettività molto alto (fino al 98%).

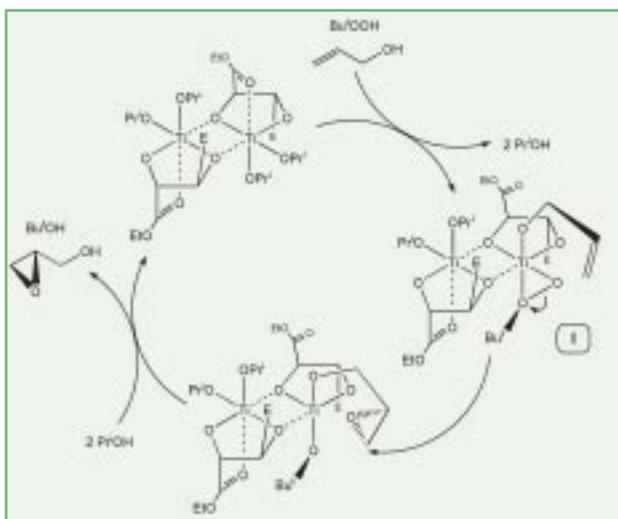
Misure cinetiche, condotte in soluzione, hanno mostrato che la combinazione tra  $Ti(OPr)_4$  e DIPT dà luogo a tre diverse specie  $[Ti_2(OPr)_6(DIPT)]$ ,  $Ti_2(OPr)_4(DIPT)_2$ ,  $Ti(DIPT)_2$ , con differenti capacità di discriminazione chirale ed attività catalitica. L'eccellente e.e. osservato sembra sia dovuto alla combinazione di due circostanze favorevoli: i) la reazione in presenza del legante chirale è più veloce rispetto a quella con il precursore achirale  $Ti(OPr)_4$  e ii) fra

i tre complessi chirali di Ti,  $Ti_2(OPr)_4(DIPT)_2$ , che è il più enantioselettivo, risulta essere anche quello cataliticamente più attivo.

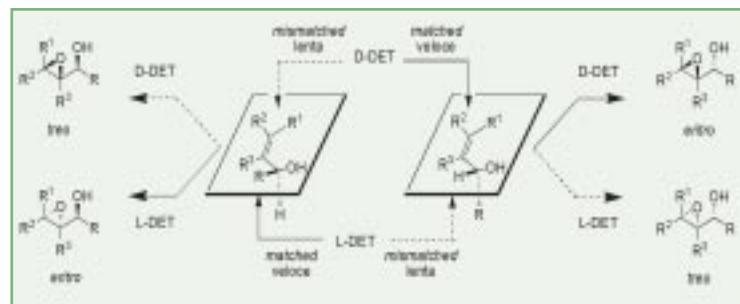
Un altro vantaggio riscontrato nell'uso di questo sistema catalitico è la sua affidabilità stereochimica: sulla base dei risultati osservati nell'eossidazione asimmetrica di un vasto numero di alcoli allilici differenti, Sharpless è stato infatti in grado di formulare una regola mnemonica per prevedere quale faccia prostereogenica del substrato allilico è epossidata preferenzialmente usando come legante un dato enantiomero dell'estere tartarico.

L'analisi dei dati cinetici e la caratterizzazione (analisi ai raggi X e misure in soluzione) di alcuni complessi  $Ti(OR)_4$ /estere tartarico hanno permesso di ipotizzare un meccanismo di reazione ed un modello di discriminazione chirale (Schema 5) in cui il trasferimento di ossigeno avverrebbe all'interno del complesso dimero di Ti **1** coinvolgente il substrato e l'ossidante perossidico.

Mentre alcoli allilici terziari (1,1-disostituiti) generalmente non sono reattivi nella AE, nel caso di alcoli allilici secondari (1-sostituiti) ha luogo un interessante fenomeno. Infatti, in assenza dell'estere tartarico chirale, il sistema  $Ti(OR)_4$ /ROOH conduce ad una diastereoselettività *eritro*, che può essere considerata come l'intrinseca direzione di eossidazione del C=C sotto l'influenza del centro chirale pre-esistente nella struttura del substrato. D'altra parte, in presenza dei leganti chirali (DET o DIPT), il sistema catalitico ha lui stesso una direzione preferenziale di attacco sulle facce



Schema 5 - Meccanismo della AE di Sharpless



Schema 6 - Doppia induzione asimmetrica nella AE di alcoli allilici secondari

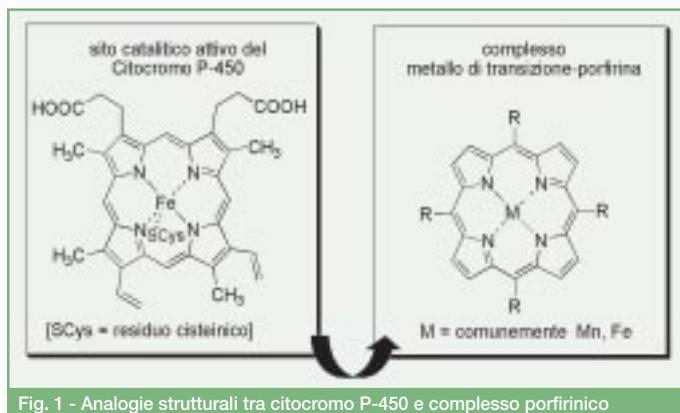


Fig. 1 - Analogie strutturali tra citocromo P-450 e complesso porfirinico

del legame C=C; tale direzione preferenziale può essere in accordo (*matched*) o in disaccordo (*mismatched*) con quella intrinseca del substrato, facendo procedere la reazione sotto l'influenza di due fonti distinte di induzione (*double asymmetric induction*) (Schema 6).

Per una data configurazione del sistema catalitico, la reazione dell'enantiomero del substrato che corrisponde al caso *matched* è molto più veloce dell'eossidazione dell'enantiomero opposto e quindi questo fenomeno è sfruttabile per la risoluzione cinetica di miscele racemiche di alcoli allilici. In maniera simile è possibile effettuare la desimmetrizzazione di divinilcarbinoli *meso*.

Per semplificare la separazione del sistema catalitico ed il recupero dei prodotti di reazione, sono apparse in letteratura alcune varianti che riportano l'immobilizzazione degli esteri tartarici chirali su supporti insolubili organici o inorganici [14]. Tuttavia le prestazioni ottenute sono risultate inferiori rispetto a quelle raggiunte con i sistemi solubili.

### Peroxo-transfer: AE con chetoni chirali [15]

Recentemente, i diossirani si sono dimostrati potenti agenti epossidanti non solo di olefine *trans* non-funzionalizzate e trisostituite, ma anche di molti substrati insa-

turi funzionalizzati

[16]. Poiché l'eossidazione può essere effettuata *in situ* generando il diossirano da oxone (potassio perossomonosolfato,  $\text{KHSO}_5$ ) ed un chetone, che è rigenerato continuamente nell'ossidazione, quest'ultimo può essere usato in quantità catalitica.

Impiegando un chetone chirale, può essere realizzata in particolare un'eossidazione catalitica asimmetrica di olefine prostereogeniche. Con questo fine in anni passati è stata studiata e riportata la catalisi con diversi chetoni chirali, fra i quali quelli derivati da carboidrati sviluppati da Shi sono risultati non solo i più efficienti e versatili, ma anche i più facili da sintetizzare in entrambe le forme enantiomeriche. L'eossidazione di olefine con il sistema oxone-chetone chirale può essere condotta fra  $-10$  e  $25$  °C in  $\text{CH}_3\text{CN}$  o  $\text{CH}_3\text{CN-DME}$  come solventi, con un controllo accurato del pH della reazione (10,5) per impedire la rapida decomposizione del catalizzatore chetonico ad opera di un'ossidazione collaterale di Baeyer-Villiger. Con queste condizioni una vasta gamma di olefine è stata convertita nei corrispondenti epossidi con rese ed enantioselettività molto elevate. Nello Schema 7 sono riportati esempi rappresentativi di questi risultati.

Sebbene sia usato quasi esclusivamente

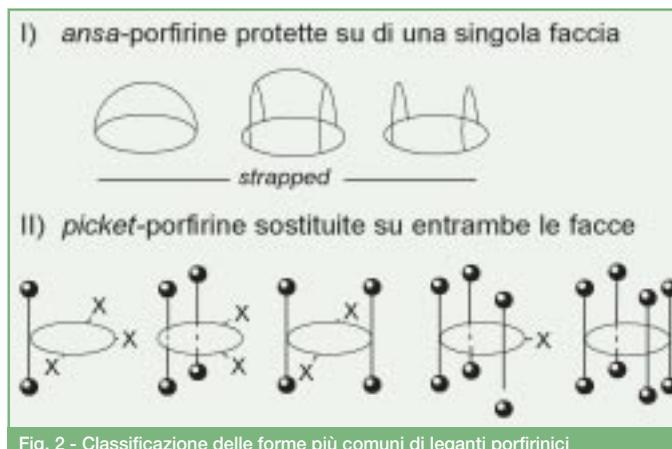


Fig. 2 - Classificazione delle forme più comuni di leganti porfirinici

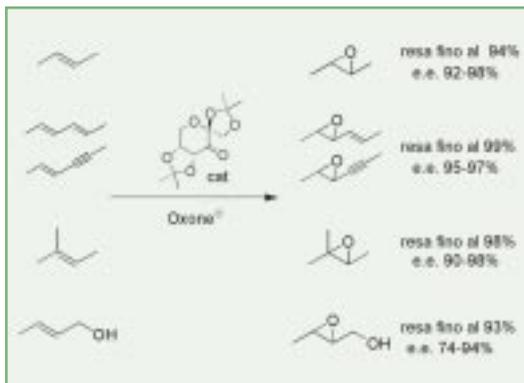
$\text{KHSO}_5$  come ossidante, Shi ha mostrato che buone rese ed elevata enantioselettività possono essere ottenute anche con acido perossimidico preparato *in situ* da  $\text{H}_2\text{O}_2$  e  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; in queste condizioni non è più necessario uno stretto controllo del pH.

Con diossirani chirali il trasferimento di ossigeno al substrato olefinico è ipotizzato avvenire in modo concertato: sulla base dei risultati stereochimici, fra due possibili geometrie degli stati di transizione (Schema 3a), quella *spiro* è ritenuta la più probabile.

Concludendo, i vantaggi delle procedure di Shi possono essere così riassunti: i) applicazione ad un'ampia varietà di substrati, ii) condizioni di reazione blande, con acqua come cosolvente, iii) work-up molto facile, consentendo in molti casi la separazione dell'eossido per semplice estrazione della miscela di reazione con *n*-esano, che lascia il catalizzatore chetonico in fase acquosa.

### Peroxo-transfer: AE con sali chirali di imminio [17]

Sali chirali di ossaziridinio, generalmente preparati per ossidazione con oxone di sali di imminio generati *in situ* da ammine otticamente attive ed aldeidi o chetoni, sono potenti ossidanti elettrofili per l'eossidazione asimmetrica di olefine anche con carichi catalitici molto piccoli (ad esempio



Schema 7 - AE di olefine trans di- e tri-sostituite con uno dei catalizzatori di Shi

0,1%). Tuttavia nei primi esempi riportati le buone rese chimiche non erano accompagnate da alti e.e. (65-70%). Solo recentemente, Page *et al.* hanno riportato la preparazione di due sali di imminio chirali capaci di far raggiungere per la prima volta e.e. maggiori del 90% nell'eossidazione di 1-fenilcicloesene, 1-fenil-3,4-diidronaftalene e di derivati del cromene.

Particolarmente interessante è l'eossido ottenuto per ossidazione asimmetrica del 6-ciano-2,2-dimetilbenzopirano, che è stato usato come intermedio chirale nella sintesi del Levromakalim, un efficiente agente antiipertensivo.

### Oxo-transfer: AE di olefine non-funzionalizzate

a) *Metallo-porfirine come catalizzatori chirali* [18] Contemporaneamente agli studi di Sharpless sulla AE di alcoli allici, molti altri gruppi di ricerca erano impegnati nello sviluppo di sistemi catalitici per l'eossidazione asimmetrica di olefine semplici, cioè prive di siti specifici di legame nei confronti del sistema catalitico. A tale scopo è stato fatto molto lavoro su complessi metallo-

porfirine chirali anche considerando l'analogia di questi catalizzatori con alcuni enzimi ossidativi come il citocromo P-450 (Fig. 1).

Sfortunatamente gli e.e. ottenuti con questo approccio sono stati generalmente deludenti, probabilmente a causa della forma piatta della zona intorno al sito catalitico, non adatta per una discriminazione chirale efficiente, e della distanza eccessiva fra il metallo ed i più vicini siti in cui c'è opportunità di

introdurre un centro stereogenico. Nella Figura 2 è riportata una classificazione di leganti, ottenuti con grossi sforzi sintetici per portare la porzione chirale vicino al centro catalitico e per costringere il substrato olefinico ad avvicinarsi al sito catalitico in un contesto chirale. Tuttavia tali sforzi non sono stati generalmente accompagnati da particolare successo riguardo ad attività ed enantioselettività.

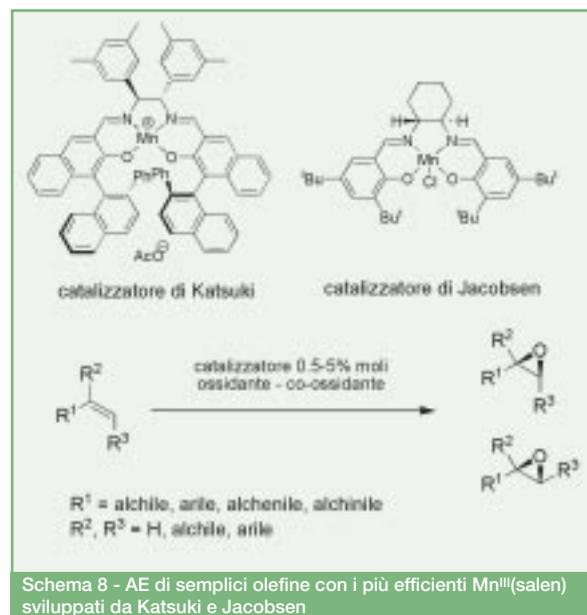
b) *Eossidazione con salicilaldiminati chirali di manganese ( $Mn^{III}(\text{salen})$ ), AE di Jacobsen-Katsuki* [18, 19]

L'uso di salen chirali come leganti può essere visto come un passaggio ingegnoso dai sistemi porfirinici tetradentati, di difficile sintesi, a sistemi strutturalmente simili ma di più facile preparazione [20].

Grazie al vasto lavoro soprattutto dei gruppi di ricerca di Katsuki e Jacobsen, negli ultimi dieci

anni i complessi  $Mn^{III}$ -salen (Schema 8) si sono dimostrati i catalizzatori più efficienti per la AE *oxo-transfer* di olefine non-funzionalizzate.

In effetti, sebbene il complesso di Katsuki risulti più enantioselettivo per diversi substrati, il precursore catalitico di Jacobsen ha incontrato maggior successo in quanto più facile da preparare (ad esempio è reperibile commercialmente in entrambe gli enantiomeri anche su scala di centinaia di chili per applicazioni industriali). In presenza di  $Mn^{III}(\text{salen})$ , molte olefine mono-, cis-1,2-di- e trisostituite possono essere epossidate con risultati soddisfacenti, seguendo la procedura generale riportata nello Schema 8. A questo proposito deve essere notato che la discriminazione fra le facce enantiotopiche di alcheni prochirali dipende fortemente non solo dalla struttura del salen, ma anche dalla natura dell'ossidante terminale e dalla presenza del co-ossi-



Schema 8 - AE di semplici olefine con i più efficienti  $Mn^{III}(\text{salen})$  sviluppati da Katsuki e Jacobsen

## The Enantioselective Epoxidation of Alkenes

The main catalytic systems for the enantioselective transformation of prochiral olefin substrates into non-racemic epoxides are surveyed, leading to important chiral building-blocks for both the industrial and academic fields.

ABSTRACT

dante aggiunto (generalmente ammine N-ossidi). In particolare, mentre nel caso di olefine *cis*-1,2-di- e trisostituite è soddisfacente l'uso di NaOCl a 0 °C come ossidante (e.e. 84-98%), la AE di olefine aromatiche terminali richiede l'uso di acido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA) a -78 °C per ottenere buone enantioselettività (ad esempio e.e. 84-98% per stirene) [19].

Sebbene i dettagli meccanicistici siano ancora sotto discussione, c'è un accordo generale sul fatto che la reazione proceda come rappresentato nello Schema 9, che prevede lo scambio del centro di Mn tra gli stati di ossidazione +III e +V.

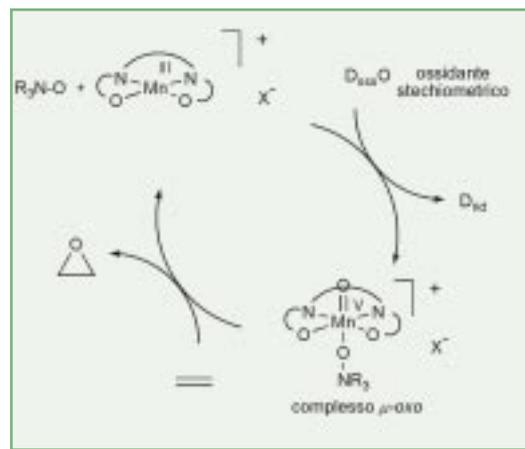
Riguardo alla natura intima del meccanismo di trasferimento di ossigeno, è ipotizzato un cammino radicalico a stadi, che spiegherebbe la formazione di quantità variabili di epossido *trans* anche quando si

parte da alcheni *cis*.

Infine, in questo caso la discriminazione chirale fra le facce enantiotopiche del legame C=C dipenderebbe dalle interazioni repulsive fra i sostituenti sul C=C ed i gruppi ingombranti presenti sul legante salen.

Come menzionato in precedenza per altri casi, è stato riportato in letteratura anche lo sviluppo di analoghi sistemi recuperabili di Jacobsen in una vasta varietà di approcci. Tuttavia, quasi invariabilmente è stata osservata non solo una

perdita di prestazioni catalitiche rispetto a quelle offerte dai complessi solubili, ma anche una scarsa riciclabilità. Anche nel caso dei più stabili sistemi riportati fino ad oggi (copolimeri reticolati Mn(salen) den-



Schema 9 - Ciclo catalitico per il complesso Mn<sup>III</sup>(salen)

drimero-stirene, di Seebach *et al.*) [21], sono stati ottenuti valori di e.e. non superiori all'84%, accompagnati da gradi variabili di diminuzione di enantioselettività (da ca. il 2 al 30%) in un numero di cicli non superiore a dieci.

## Bibliografia

- [1] Per alcuni esempi di sintesi di prodotti farmaceutici partendo da epossidi chirali, vedi: a) A.M. Rouhi, *Chem. & Eng. News*, 2004, 47; b) L. Carde *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2000, 2455; c) W. Chen, S.M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 103; d) P.J. Reider, *Chimia*, 1997, **51**, 306; e) B.M. Adger *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, 3501; f) J.P. Marino *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 5280.
- [2] E.J. Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 6615.
- [3] a) E.M. McGarrigle, D.G. Gilheany, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 1564; b) Q.-H.Xia *et al.*, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 1603.
- [4] T. Bauer, *Stereoselective Synthesis*, Houben-Weyl, Thieme, New York, 1996, 4649.
- [5] M.J. Porter *et al.*, *Biorg. Med. Chem.*, 1999, **7**, 2145 e letteratura ivi citata.
- [6] J.V. Allen *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 3171.
- [7] a) S. Itsuno *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 6047; b) M.W. Cappi *et al.*, *Chem. Comm.*, 1998, 1159.
- [8] T. Geller, S.M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 1397.
- [9] R.W. Flood *et al.*, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 683.
- [10] H.B. Yu *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 8149.
- [11] S. Tosaki *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 2147.
- [12] E.N. Jacobsen, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon, Oxford, 1995, 1097.
- [13] R.A. Johnson, K.B. Sharpless, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, New York, 2000, 231.
- [14] P. Salvadori *et al.*, *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000, 235.
- [15] a) M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis*, 2000, 1979 e letteratura ivi citata; b) D. Yang, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 497 e letteratura ivi citata; c) Y. Shi, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 488 e letteratura ivi citata.
- [16] R. Curci *et al.*, *Pur. Appl. Chem.*, 1995, **67**, 811.
- [17] a) J. Lacour *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 8257; b) P.C.B. Page *et al.*, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 1543; c) P.C.B. Page *et al.*, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 375.
- [18] a) E.N. Jacobsen, M.H. Wu, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin, 1999, 669; b) E. Rose *et al.*, *Polyhedron*, 2000, **19**, 581 e letteratura ivi citata.
- [19] E.N. Jacobsen, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon, 1995, 1120.
- [20] J.F. Larrow, E.N. Jacobsen, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 1939.
- [21] H. Sellner *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2001, **7**, 2873.