



*Olga Bortolini*  
Dipartimento di Chimica  
Università della Calabria  
o.bortolini@unical.it  
*Giancarlo Fantin, Marco Fogagnolo*  
Dipartimento di Chimica  
Università di Ferrara  
fgr@unife.it

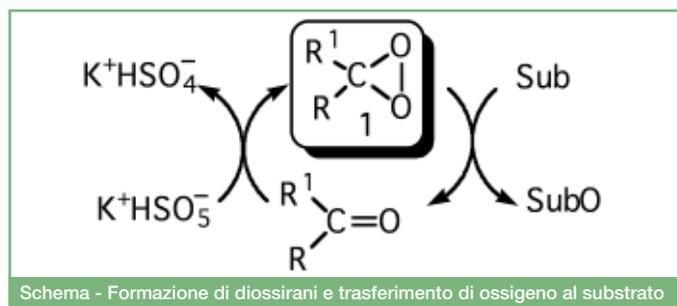
## EPOSSIDAZIONE ASIMMETRICA DI OLEFINE CON DI OSSIRANI DA ACIDI BILIARI

Vengono descritti i risultati più significativi delle ricerche sull'ossidazione enantioselettiva con diossirani, ottenuti a partire da acidi biliari. Acidi biliari, in particolare derivati dell'acido colico opportunamente modificato, si sono rivelati precursori molto efficaci nell'eossidazione di varie tipologie di alcheni semplici o attivati, con valori di enantioselezione in molti casi superiori al 90%.

**N**el corso degli ultimi due decenni i diossirani 1 si sono dimostrati una classe di ossidanti particolarmente efficaci e versatili per l'ossifunzionalizzazione di molte tipologie di molecole organiche. Questi derivati sono generalmente ottenuti dalla reazione di potassio monoperosossolcato ( $\text{KHSO}_5$ ) (caroato) con chetoni, in condizioni prossime alla neutralità (pH 7,5-8) [1]. Il trasferimento di ossigeno ad opera di questa specie ad un opportuno substrato può avvenire sia con diossirani preventivamente preparati ed isolati, sia con diossani generati *in situ*, Schema. In

quest'ultimo caso il chetone può essere usato in quantità catalitiche. Seguendo questo schema ed utilizzando chetoni chirali si possono realizzare ossidazioni enantioselettive. Nel 1984 [3] il primo esempio di eossidazione enantioselettiva basata sull'uso di chetoni chirali fu riportato da Curci, uno dei pionieri della chimica di questi derivati insieme a J.O. Edwards [2]. Gli eccessi enantiome-

rici di questi primi tentativi rimanevano ancora modesti, ma risultati eccellenti si cominciarono ad avere a partire dalla metà degli anni Novanta con l'utilizzo di diossirani generati da derivati carbonilici del binaftile a simmetria quasi  $\text{C}_2$ , dal D-



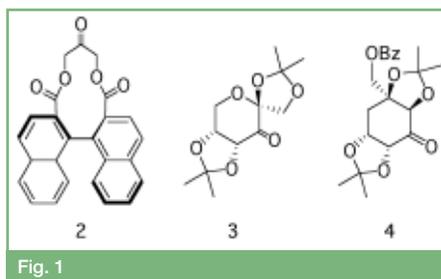


Fig. 1

fruttosio 3, e dall'acido (-)-quinico 4 [4, 5] (Fig. 1).

I livelli di enantioselezione raggiunti con questi derivati sono notevoli, di norma superiori al 90-95% nell'eossidazione di varie tipologie di doppi legami mono-, di- e tri-sostituiti, a stereochimica sia *trans*- che *cis*-, sia semplici che elettron-poveri [4, 5]. Poiché i chetoni chirali dei vari sistemi ossidanti mostravano una loro intrinseca relativa instabilità verso l'ambiente ossidativo, molti sforzi vennero compiuti dai vari gruppi, attivi nel settore, verso lo sviluppo di precursori diossirani semplici da ottenere, cataliticamente efficaci e strutturalmente resistenti alla degradazione ossidativa.

In quest'ambito si collocano i nostri studi nel settore basati sull'uso di acidi biliari come derivati carbonilici di partenza (Fig. 2). Acidi biliari, in particolare derivati dell'acido colico 5 opportunamente modificato,

sono infatti composti i) otticamente attivi, ii) a basso costo, iii) disponibili in commercio o ottenibili attraverso procedure sintetiche, iv) facilmente maneggiabili, v) stericamente rigidi e robusti, vi) solubili nella maggior parte dei solventi organici ed anche in acqua debolmente basica. La grande varietà di posizioni ove possono aversi funzioni carboniliche o comunque sostituzioni con opportune funzionalità, nonché variazione nella catena laterale in C(17) sono ulteriori importanti caratteristiche di questi precursori.

I nostri primi studi [6] hanno visto l'impiego di acido deidrocolico 6 come precursore carbonilico del diossirano e acidi cinnamici come caratteristici precursori prochirali di substrati da epossidare (Fig. 3).

Queste scelte erano dettate dall'obiettivo di sviluppare un sistema ossidante in ambiente puramente acquo-

so con alcheni elettron-poveri. Una selezione di risultati è raccolta in Tab. 1 [6]. Le condizioni di reazione prevedevano un rapporto substrato:caroato:6 pari a 1:3:1, acqua come mezzo di reazione, pH 8 (tampone  $\text{NaHCO}_3$ ), temperatura ambiente. In tempi di reazione relativamente brevi (5-15 minuti) la conversione del substrato era completa, con eccessi enantiomerici dell'eossido mediamente intorno al 50%. Il passo successivo è stato quello di variare le caratteristiche dell'acido biliare con l'intento di:

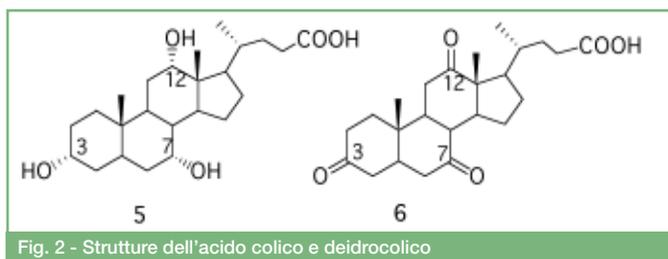


Fig. 2 - Strutture dell'acido colico e deidrocolico

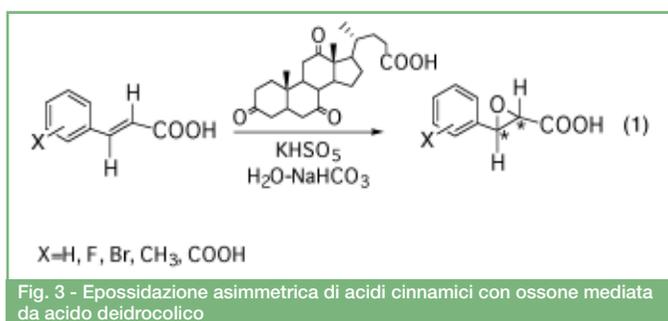
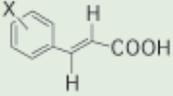


Fig. 3 - Epossidazione asimmetrica di acidi cinnamici con ossone mediata da acido deidrocolico

**Tab. 1 - Epossidazione asimmetrica di acidi cinnamici con ossone mediata da acido deidrocolico**

	conversione %	e.e. %	segno rot. ottica conf. assoluta
X = H	97	40	(+)-(2S,3R)
<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	60	75	(+)
<i>m</i> -F	90	46	(+)
<i>o</i> -Br	98	55	(+)
<i>o</i> -COOH	98	30	(+)

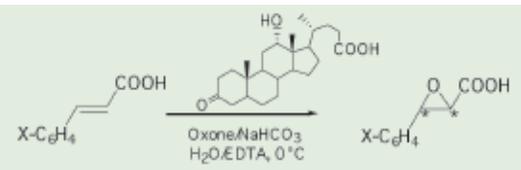
i) studiare la reattività specifica delle diverse funzioni carboniliche ai carboni C(3), C(7), C(12) (si veda struttura 6 per la numerazione);

ii) valutare la capacità attivante-ossidante dei vari carbonili in funzione delle diverse sostituzioni alle posizioni menzionate ed ai diversi sostituenti;

iii) studiare l'effetto dei sostituenti a C(3) e/o C(7) e/o C(12) sia da un punto di vista stereochimico che sterico [7].

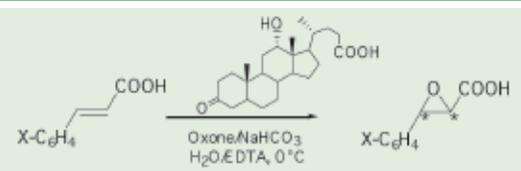
A questo scopo sono stati sintetizzati un certo numero di acidi biliari aventi funzione carbonilica esclusivamente a C(3) e

**Tab. 2 - Eossidazione asimmetrica di acidi cinnamici con ossone mediata da acido biliare 3-cheto C(12)-sostituito**



X	tempi reaz. (h)	resa %	segno rot. ott. conf. ass.	e.e. (%)
<i>para</i> -CH <sub>3</sub>	2	99	(+)-(2S,3R)	95
H	2	80	(+)-(2S,3R)	70
<i>meta</i> -F	2	57	(+)-(2S,3R)	63
<i>ortho</i> -Br	2	75	(+)-(2S,3R)	82

**Tab. 3 - Eossidazione asimmetrica di acidi cinnamici con ossone mediata da acido biliare 3-cheto C(7)-sostituito**



X	tempi reaz. (h)	resa %	segno rot. ott. conf. ass.	e.e. (%)
<i>para</i> -CH <sub>3</sub>	2	98	(-)-(2R,3S)	50
H	2	79	(-)-(2R,3S)	48
<i>meta</i> -F	2	70	(-)-(2R,3S)	40
<i>ortho</i> -Br	2	78	(-)-(2R,3S)	57

sostituenti di vario tipo al C(7) e C(12). Un secondo gruppo di acidi biliari presentava invece la funzionalità carbonilica a C(7) e vari sostituenti al C(3) e C(12) e così via.

I risultati raccolti hanno messo in evidenza come il carbonile attivato maggiormente verso l'addizione di cariato sia quello in posizione C(3) e che i sostituenti a C(7) e

C(12) hanno un ruolo molto importante in questa attivazione ed ancor più sull'efficienza di enantioselezione del processo. Infatti come mostrato nella Tab. 1 utilizzando l'acido deidrocolico come induttore chirale, l'eossido ottenuto in tutti i casi è quello destrogiro a configurazione assoluta (2S,3R) [8]. La Tab. 1 riporta il solo dato di configurazione assoluta conosciuto e relativo al derivato non sostituito. Studi recenti basati sull'uso di dicroismo circolare vibrazionale (DCV) ci hanno permesso di stabilire la configurazione assoluta anche di altri acidi cinnamici sostituiti [8]. L'analisi sistematica dei vari acidi biliari ha messo in luce, invece, come l'enantioselezione dell'eossidazione possa essere modulata in funzione dell'acido biliare. Acidi biliari che presentano funzionalità carbonilica al C(3) e sostituzione assiale al C(12) portano alla formazione di epossidi (2S,3R), con eccessi enantiomerici fino al 95% (Tab. 2) mentre acidi biliari con carbonile al C(3) e sostituzione assiale al C(7) danno luogo ad epossidi di configurazione assoluta (2R,3S), con valori di e.e. fino a 57% (Tab. 3).

Questa peculiarità, consistente nella possibilità di ottenere l'enantiomero desiderato dell'eossido semplicemente passando da acidi biliari C(7) a C(12) sostituiti, si è rivelata caratteristica generale del sistema ossidante, come è stato dimostrato dai risultati ottenuti nell'eossidazione di olefine semplici, non funzionalizzate.

Anche nell'eossidazione di questo tipo di

### Asymmetric Epoxidation of Olefins With Dioxiranes from Bile Acids

ABSTRACT 

*In this short account we present some of our most significant results concerning the enantioselective epoxidation with dioxiranes, derived using bile acids precursors. These intermediates are effective in the oxidation of different classes of unfunctionalized and functionalized alkenes, yielding e.e. values higher than 90% in most cases. Following the described epoxidation procedure both enantiomeric epoxides may be obtained, and the enantioselection control is stringently determined by the bile acid inductor as a function of substitution at carbons C(7) or C(12) of the steroid framework.*

doppi legami C=C, abbiamo seguito la strada della definizione delle condizioni di ossidazione usando due soli acidi biliari con funzione carbonilica al C(3) e sostituenti in C(7) o in C(12), a seguito della sintesi e studio di acidi biliari variamente sostituiti nelle due posizioni menzionate [9]. I risultati dello studio preliminare hanno confermato la possibilità di modulare l'enantioselezione in funzione della sostituzione a C(7) o C(12) con eccessi enantiomerici mediamente intorno al 50%, mentre lo studio degli acidi biliari sostituiti ci ha permesso di ottenere eccessi enantiomerici rimarchevoli, sino al 90-98% per alcuni substrati [10]. Alcuni risultati sono riportati in Tab. 4.

Come si può notare oltre che alcheni a stereochimica *trans*-, anche doppi legami C=C di tipo *cis*- vengono epossidati, sebbene ottenendo valori meno elevati di eccesso enantiomerico.

Allo stato attuale, stiamo indirizzando la ricerca verso l'ossidazione di olefine semplici, di medie dimensione recanti sostituenti alchilici. I primi risultati in questo senso sembrano promettenti [11].

## Conclusioni

Presentando questo breve articolo sulle epossidazioni enantioselettive con diossirani, abbiamo inteso rendere omaggio ad uno dei pionieri di questa tematica, il Prof. J.O. Edwards (Brown University) recentemente scomparso. A Lui va il nostro pensiero, il nostro affetto ed un grazie.



**Tab. 4 - Epossidazione asimmetrica di alcheni semplici con ossone mediata da acidi biliari 3-cheto C(7)- o C(12)-sostituiti**

	acidi biliari C(7) sostituiti	acidi biliari C(12) sostituiti
alchene	e.e. % epossido; conf. ass.	e.e. % epossido; conf. ass.
	80% (-)-(S,S)	98% (+)-(R,R)
	70% (-)-(S,S)	78% (+)-(R,R)
	57% (+)-(S)	76% (-)-(R)
	70% (-)-(S,S)	85% (+)-(R,R)
	50% (+)-(S)	70% (-)-(R)
	58% (+)-(S)	70% (-)-(R)
	33% (+)-(1R,2S)	50% (-)-(1S,2R)

## Bibliografia

- [1] J.O. Edwards *et al.*, *Photochem. Photobiol.*, 1979, **30**, 63.
- [2] W. Adam *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, 1989, **22**, 205.
- [3] R. Curci *et al.*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1984, 155.
- [4] Y. Shi, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 488.
- [5] D. Yang, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 497.
- [6] O. Bortolini *et al.*, *Tetrahedron Asymm.*, 2001, **12**, 1113.
- [7] O. Bortolini *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 5802.
- [8] a) P.J. Stephens *et al.*, *Chirality*, 2003, **15**, S57; b) P.J. Stephens *et al.*, *Tetrahedron Asymm.*, 2005, **16**, 2653.
- [9] O. Bortolini *et al.*, *Tetrahedron Asymm.*, 2004, **15**, 3831.
- [10] O. Bortolini *et al.*, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 000.
- [11] O. Bortolini *et al.*, risultati non pubblicati.