

VASILE T. PĂRVULESCU

SIMONA COMAN

VIORICA PĂRVULESCU

# CATALIZA ASIMETRICĂ

EDITURA UNIVERSITĂȚII BUCUREȘTI

- 1996 -



BIBLIOTECA CENTRALĂ  
UNIVERSITARĂ  
București

Cota III 465 594  
-  
Inventar 804250

137578  
VASILE I. PÂRVULESCU • SIMONA COMAN • VIORICA PÂRVULESCU

# CATALIZA ASIMETRICĂ

EDITURA UNIVERSITĂȚII DIN BUCUREȘTI

- 1996 -

Biblioteca Centrală Universitară  
BUCUREȘTI  
Cota II 465594  
Inventar 804250 dublet

576/96

Referenți științifici: Prof. dr. IOAN SĂNDULESCU  
Prof. dr. CORNELIA CERCASOV

*Autorii sunt recunoscători Prof. dr. Emilian  
Angelescu pentru discuțiile avute în timpul  
redactării manualului.*

© Editura Universității din București  
Șos. Panduri, 90-92, București – 76235; Telefon: 410.23.84

ISBN-973-575-057-0

# CUPRINS

	pag.
Introducere	3
Nomenclatură	5
Criterii de apreciere a selectivității și notații	7
<b>I. CATALIZĂ ASIMETRICĂ OMOGENĂ</b>	<b>9</b>
I.1. Natura ligandului	10
I.1.1. Liganzi cu P	11
I.1.2. Liganzi cu N, O, S, B	30
I.2. Natura speciei metalice	43
I.3. Influența solventului	49
I.4. Influența agenților prochirali	53
I.5. Reacții în cataliza asimetrică omogenă	55
I.5.1. Carbonilarea asimetrică	55
I.5.2. Cuplarea Grignard asimetrică	58
I.5.3. Alchilarea asimetrică	67
I.5.4. Oxidarea asimetrică	79
I.5.5. Dimerizări, codimerizări, ciclizări, polimerizări	82
<b>II. CATALIZĂ ASIMETRICĂ HETEROGENĂ</b>	<b>89</b>
II.1. Natura catalizatorului	89
II.1.1. Catalizatori convenționali modificați	89
II.1.1.1. Catalizatori de hidrogenare modificați chiral	89
II.1.1.2. Zeoliți modificați	92

II.1.2. Suportți polimeri chirali	95
II.1.3. Complecși organometalici imobilizați pe suport anorganic	98
II.2. Surse de chiralitate	101
II.3. Influența solventului	104
II.4. Reacții de hidrogenare asimetrică heterogenă	106
CONCLUZII	127
III. CATALIZA ASIMETRICA ENZIMATICA	128
III.1. Reacții catalizate enzimatic cu protejarea unei grupări funcționale	129
III.2. Hidroxilarea enzimatică	134
III.3. Halogenarea și oxidarea enzimatică	137
III.4. Reacții catalitice în medii neapoase	141
IV. DEZACTIVAREA CATALIZATORILOR ÎN CATALIZA ASIMETRICA	145
IV.1 Catalizatori enzimatici	145
IV.2. Catalizatori sintetici	149
BIBLIOGRAFIE	151

## INTRODUCERE

În farmaceutică, dintre moleculele utilizate în sinteza medicamentelor, peste 500 prezintă activitate optică iar un număr important dintre acestea sunt optic pure. De asemenea, în domeniul agrochimic, alimentar sau cosmetic ponderea compușilor optic puri are o contribuție însemnată, știut fiind faptul că organismele vii nu acceptă, în general, decât unul dintre izomeri, antipodul acestuia putând avea uneori chiar efecte nocive. Întrucât fiecare din aceste domenii se găsească într-o puternică dezvoltare, este de așteptat că numărul moleculelor optic pure de interes practic va crește.

Obținerea moleculelor optic active se poate realiza convențional, prin sinteze organice care presupun un număr mare de etape de reacție și operare sau prin cataliză stereospecifică.

În organismele vii, sintezele asimetriche sunt realizate de enzime, a căror structură proteinică complexă catalizează reacțiile cu o stereospecificitate de aproape 100%. Utilizarea enzimelor drept catalizatori în preparările de laborator sau industriale este în general costisitoare. Enzimele nu pot fi sintetizate extracelular în cantități comerciale datorită complexității lor moleculare. În practica curentă acestea sunt extrase din organismele sau plantele care le produc. Activitatea lor catalitică este sensibilă în special la condițiile de reacție și recuperare, ducând deci la costuri crescute pentru control și/sau utilizări limitate drept catalizatori.

Un alt impediment al utilizării largi a enzimelor este faptul că ele sunt active în medii apoase și numai față de produși naturali. Cum numărul substanțelor care se impun a fi sintetizate în medii neapoase și de proveniență nenaturală este cel majoritar, cercetările privind adaptarea enzimelor la reacții în medii neapoase și față de reactanți nenaturali au căpătat în ultima vreme un interes deosebit. Lucrarea de față va încerca și discutarea acestui aspect, într-un capitol final.

Cataliza stereospecifică reprezintă acea ramură a catalizei care se ocupă cu studiul transformărilor stereochemice, printr-o transformare stereospecifică înțelegând o reacție din care rezultă numai unul dintre stereoizomeri. Sintezele asimetriche directe a unui stereoizomer sunt mult mai atractive decât sintezele neasimetriche (cu obținere de racemic) datorită obținerii pe această cale a izomerului dorit ca produs predominant. Separarea stereoizomerilor este dificilă și costisitoare în cazul stereoizomerilor nesuperpozabili (enantiomeri). Acest fapt este o motivare majoră în dezvoltarea catalizatorilor pentru sinteze asimetriche. În plus, dacă reactantul costisitor este transformat preferențial în produsul izomeric dorit, se obține o evidentă reducere de

cost. Transformarea stereospecifică a reactantului este condiționată atât de proprietățile stereospecifice ale catalizatorului cât și de particularitățile de construcție ale moleculei reactante.

Reacțiile în urma cărora rezultă numai unul dintre enantiomeri sunt denumite reacții catalitice asimetrice. În afara catalizatorului și naturii moleculei reactante, aceste reacții mai pot fi influențate de o serie de factori precum agenții prochirali, solventul, etc.

Particularitatea esențială a catalizatorilor asimetrici este aceea de a discerne între produși de reacție a căror diferență între energiile libere de formare este de circa 1cal/mol. De aici rezultă principalul element de complexitate pe care îl aduce această nouă clasă de catalizatori.

Primul catalizator asimetric, utilizat în reacția de hidrogenare, a fost obținut încă la începutul anilor 1960, prin modificarea cu o moleculă chirală a catalizatorului convențional Ni Raney.

Dezvoltarea în ultimii 20 de ani a chimiei organice de sinteză a permis obținerea unor noi tipuri de liganzi ale căror proprietăți corespund gradului de complexitate al moleculelor care se doresc sintetizate în cataliza asimetrică.

Influența proprietăților catalizatorilor (prin natura ligandului și a speciei metalice) și a mediului de reacție prin prezența agenților prochirali și a solventului în reacțiile de cataliză asimetrică este de asemenea discutată. Pentru a înțelege mai bine rolul catalizatorului problema este abordată atât în condiții de cataliză omogenă cât și heterogenă.

Lucrarea de față își propune să familiarizeze studenții facultății de chimie cu elementele care definesc caracteristicile principale ale acestui nou tip de cataliză care se dovedește tot mai mult ca un domeniu distinct. În partea finală a lucrării a fost introdus un capitol suplimentar despre reacții catalitice enzimatică în solveți nepolari și despre viața catalizatorilor enzimatici în aceste condiții.

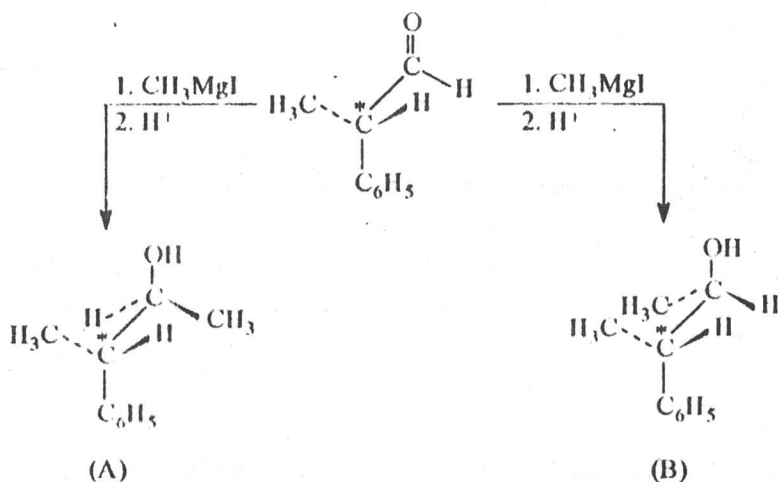
Lucrarea se adresează în primul rând studenților din anii terminali ai facultății de chimie (IV, V și VI) în specialitățile Biochimie și Cataliză, dar poate fi de asemenea un îndreptar pentru cei care își propun să abordeze cercetări în acest domeniu.



# NOMENCLATURĂ

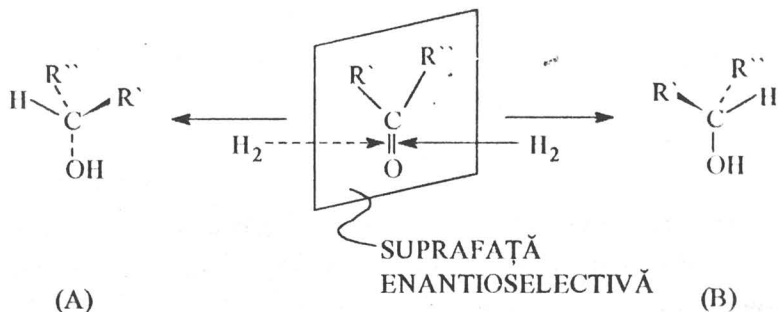
Reacțiile asimetrice se clasifică în două subclase: reacții diastereoselective (asociate unor procese de inducție asimetrică) și reacții enantioselective (sau sinteze absolut asimetrice).

Apariția produsului asimetric în reacțiile diastereoselective este urmarea formării unui al doilea centru chiral (de orientare preferențială) datorită influenței unui centru chiral prezent în reactantul inițial. Partea moleculei reactante care constituie baza de construcție a celui de-al doilea centru chiral trebuie să conțină un centru prochiral. Prin centru prochiral se înțelege prezența unor atomi care după interacție au substituenți diferiți. Producții de reacție sunt diastereoizomeri rezultați în cantități inegale. Un exemplu de reacție diastereoselectivă este adăugarea Grignard la o aldehydă optic activă:



Produsul (A) redă configurația cu cele mai slabe împiedicări sterice. În consecință acesta este produs preferențial față de (B).

În contrast cu reacțiile diastereoselective, sintezele enantioselective implică un reactant care nu posedă un centru asimetric dar are un centru prochiral. Selectivitatea în aceste reacții (enantioselectivitatea) rezultă în producerea unor cantități inegale a stereoisomerilor nesuperpozabili (enantiomeri). Enantioselectivitatea este rezultatul acțiunii unui catalizator asimetric sau unui al doilea reactiv. Un exemplu de reactant uzual pentru studiile test de hidrogenare catalitică, enantioselectivă sunt cetonele având lanțuri alchilice de lungimi diferite ( $\text{R}'$  și  $\text{R}''$ ):



Cu un catalizator neselectiv, produșii (A) și (B) sunt favorizați în mod egal, deci produsul de reacție este un amestec racemic ((A):(B) = 50:50). Sub influența unui catalizator enantioselectiv, se formează preferențial fie (A) fie (B).

## CRITERII DE APRECIERE A SELECTIVITĂȚII ȘI NOTAȚII

Randamentul optic ( $p$ ), definit ca rotația optică specifică a produsului purificat  $[\alpha]_D$ , raportată la cea a enantiomerului pur  $[\alpha]^0_D$ :

$$p = [\alpha]_D / [\alpha]^0_D$$

Această mărime poate fi determinată prin tehnica polarimetrică sau spectroscopică. De multe ori poate fi regăsită și sub denumirea de activitate optică sau randament asimetric.

Stereoselectivitatea ( $S_p$ ), raportul dintre concentrația enantiomerului produs în exces și concentrația celuilalt enantiomer. Această mărime se exprimă prin randamentul optic, ca:

$$S_p = (1 + p) / (1 - p)$$

Când  $p = 0$  ( $S_p = 1$ ), produsul este un amestec racemic a celor doi enantiomeri. Când  $p = 1$  ( $S_p \rightarrow \infty$ ), produsul este un enantiomer pur.

Enantioselectivitatea (e.s.), raportul dintre concentrația enantiomerului produs în exces și suma concentrațiilor celor doi enantiomeri:

$$\text{e.s.} = [R] / ([R] + [S])$$

Exces enantiomeric (e.e.), specifică procentual excesul enantiomerului predominant față de partea racemică dintr-un amestec:

$$\text{e.e.} = ([R] - [S]) / ([R] + [S])$$

În lucrare se folosesc următoarele notații:

- D-, L-            Denumire dată carbohidraților, amino-acizilor, lipidelor și compușilor a căror stereochimie este derivată din carbohidrați și amino-acizi, în acord cu convențiile corespunzătoare
- D(+)-            Specificație care indică direcția rotației optice, dând astfel o

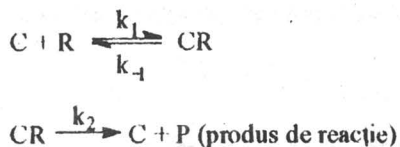
caracterizare mult mai exactă (adesea, în literatură se specifică doar ~~senzul~~ de rotație).

- DL- Denotă un compus racemic ai cărui enantiomeri sunt desemnați D- sau L-.
- (+)...D- Derivați ai compuşilor desemnați cu D- sau L-, direcția de rotație referindu-se la derivat.
- d- Notare utilizată rar pentru compuşii derivați dintr-un produs natural având o rotație optică pozitivă (exemplu: (+) - camfor).
- Eritro- Compuși cu doi centrii asimetrici desemnați D- sau L-:
- Treo- Eritro: - doi substituenți care sunt de aceeași parte a planului în proiecția Fischer  
Treo: - doi substituenți situați de o parte și de alta a planului în proiecția Fischer
- (R) -, (S) - Indică compuși cu un singur centru asimetric.
- R(+)-, S(-)- Indicație suplimentară a direcției de rotație.
- (aR, bR,...) Indică compuși cu doi sau mai mulți centrii asimetrici, clasificați în acord cu regulile de bază (a și b definesc poziția centrilor în moleculă).
- (±) - Indică un racemat ai cărui enantiomeri au fost desemnați în acord cu regulile de bază.
- E-, Z- Indică izomeri de configurație care se disting în raport cu planul unei legături duble. Spre deosebire de izomeria cis-trans, în care există un substituent identic pe fiecare atom de carbon din dubla legătură, în izomeria Z-E, toți substituenții sunt diferiți.

# I. CATALIZĂ ASIMETRICĂ OMOGENĂ

În cataliza omogenă, catalizatorul este distribuit molecular în mediul de reacție. Când catalizatorul este un complex al unui metal, centrul catalitic activ îl reprezintă valențele necoordinate, adică rămase libere, ale acestuia. Rezultă deci că procesul catalitic are loc în urma interacției moleculelor reactante cu metalul, prin intermediul acestor valențe.

Notând catalizatorul prin C iar reactantul prin R, reacția catalitică decurge prin formarea unui intermediar de reacție - "complex reactiv" - care se descompune în produși de reacție, eliberând valențele libere pentru un nou ciclu de reacție:



Contribuția catalizatorului este una cinetică de creștere a vitezei de reacție. În aceste condiții:

$$v = k_2 [CR]$$

Viteza reacției catalitice depinde deci de viteza de formare și descompunere a produșilor intermediari activi, care iau naștere în urma interacției reactant - catalizator:

$$\frac{d[CR]}{dt} = k_1[C][R] - k_{-1}[CR] - k_2[CR]$$

În condiții de staționaritate:

$$\frac{d[CR]}{dt} = 0$$

de unde rezultă că:

$$[CR] = \frac{k_1[C][R]}{k_{-1} + k_2}$$

iar

$$v = k_2 \frac{k_1[C][R]}{k_{-1} + k_2}$$

Rezultă deci, că în condițiile catalizei omogene, viteza reacției este proporțională atât cu concentrația catalizatorului cât și a reactantului. În același timp

este obligatoriu ca valoarea constantei asociată procesului de descompunere a "complexului activ" în produși de reacție să fie mai mare decât cea în reactanții inițiali.

Se poate aprecia deci că activitatea unui catalizator depinde în primul rând de natura metalului (poziția electronului distinctiv, tip de hibridizare, capacitate de cedare electroni), dar prezența unui anumit ligand poate modifica proprietățile metalului și deci și ale pozițiilor vacante. Acest lucru poate avea loc funcție de complexitatea ligandului prin efecte de tipul celor cunoscute în chimia organică sub numele de efecte inductive sau electromere.

Care este consecința acestor efecte pe care le exercită ligandul: ?

O modificare a densității de electroni în pozițiile vacante, care are ca efect o "labilizare" a legăturii dintre moleculele reactante și metal, fapt care determină creșterea vitezei de reacție.

Dacă considerăm procesele care decurg în cataliza omogenă ca pe niște reacții Arrhenius, atunci viteza de reacție este proporțională cu factorul preexponențial și cu un termen exponențial.

$$v \sim A e^{-E/RT}$$

Cum temperaturile la care au loc aceste reacții, în cazul catalizatorilor organo-metalici, sunt relativ reduse rezultă că factorul preexponențial are contribuție importantă în aceste procese. Întrucât:

$$A \sim e^{\Delta S/R}$$

rezultă contribuția factorului entropic în aceste interacții.

Dezvoltarea în ultimii 20 de ani a chimiei combinațiilor complexe a permis obținerea unor materiale cu proprietăți și grad de complexitate din ce în ce mai ridicate. Utilizarea acestor materiale în cataliză a determinat dezvoltarea spectaculoasă a catalizei omogene și în plus realizarea unui mai vechi deziderat, cel al reacțiilor chirale.

Cercetările efectuate în acest domeniu au relevat, în mod logic, importanța în primul rând a naturii ligandului și a speciei metalice pe care aceștia sunt ancorați. Date destul de recente au evidențiat însă că realizarea reacțiilor chirale poate fi influențată și de prezența unui modificator în mediul de reacție sau chiar de solventul în care se desfășoară reacția.

## I.1. NATURA LIGANDULUI

În cazul catalizei asimetrice rolul ligandului este mai complex decât în celelalte tipuri de reacții care decurg în cataliză omogenă. În afara unor "efecte electronice"

asupra speciei metalice, el trebuie să exercite un efect stereochemic. Ligandul este el însuși o specie optic activă care determină printr-un efect de tip ancoră dezvoltarea produsului de reacție cu o anumită discriminare chirală.

Alegerea ligandului în cataliza asimetrică nu este deloc ușoară. Există multe reacții care reclamă numai un anumit ligand, apropiind în acest fel cataliza asimetrică de cataliza enzimatică. Într-o "enciclopedie" de liganzi chirali, apărută în 1993, Brunner și colaboratorii au enumerat peste 5000 de liganzi.

Este motivul pentru care sinteza catalizatorului în sinteza asimetrică este încă o artă. Cu toate acestea, începând cu anul 1994, au început să apară în reviste de specialitate lucrări care evidențiază "designul" liganzilor apelând la principiile teoretice ale mecanicii cuantice. Acesta este un domeniu fascinant, dar el depășește cadrul pe care și-l propune prezenta lucrare.

Liganzii utilizați în cataliza asimetrică sunt specii chirale organice conținând heteroatomi. Cel mai frecvent utilizați sunt liganzii cu fosfor, dar liganzi cu N, O, S sau B sunt de asemenea adesea folosiți. Ca urmare, și lucrarea de față se va opri mai ales asupra lor.

Enumerarea de liganzi în asociere cu reacții catalitice chirale are un dublu scop. Primul, de familiarizare cu principalele tipuri de liganzi utilizați în cataliza asimetrică, al doilea, de creare a unei baze de date care să permită identificarea unor eventuali algoritmi de "construcție" a liganzilor asimetrici.

### I.1.1. LIGANZI CU FOSFOR

Încă de la sfârșitul anilor 1974, catalizatorii Rh-fosfină chirală au cunoscut o importantă dezvoltare rezultată din incorporarea fosfinelor chirale în locul trifenilfosfinei în așa-numiții catalizatori Wilkinson:  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ . Catalizatorii de acest tip pot fi obținuți in situ în mediu de benzen din complecși precursori  $[\text{Rh}(\text{dienă})\text{Cl}]_2$  și fosfină  $\text{MeP}^*\text{PhR}$  ( $\text{R} = n\text{-propil, } i\text{-propil, } n\text{-butil, } t\text{-butil}$ ), și sunt activi în reacția de hidrogenare a stirenului  $\alpha$ -substituit obținându-se un e.e. de peste 19% [1]. Același sistem catalitic a fost utilizat de Knowles [2], dar obținut în mediu de alcool - benzen, pentru hidrogenarea diversilor acizi  $\alpha, \beta$  - nesaturați cu e.e. mai mare de 29%. În aceste cazuri, hidrogenarea diversilor acizi este promovată prin utilizarea unor substituenți carboxilați (fosforbetaine 1,2),

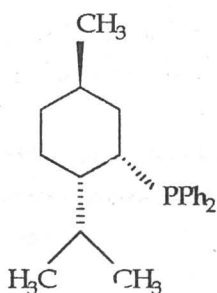


Unde: L - MePPh(n-Pr)

(Me - metil, n-Pr - propil, Ph - fenil)

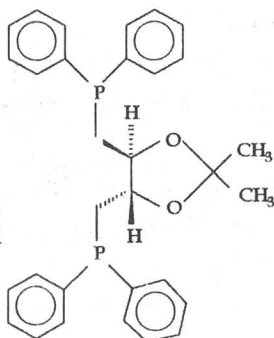
Coordinarea directă, mult mai eficientă a grupării carboxilice, permite un transfer de hidrogen intramolecular de la Rh la legătura olefinică aflată într-o poziție favorabilă. În cazul în care are loc o coordonare directă și a legăturii nesaturate, ciclul chelat format intensifică controlul steric.

Hidrogenarea acizilor  $\alpha,\beta$ -nesaturați (de exemplu: acid  $\alpha$ -acil-aminoacrilic) decurge cu succes pe catalizatori Rh -  $L^*(L^* - (+)NMDPP$  - neomentil-difenil-fosfină) sau (-) - DIOP - 2,3 - o-izopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4 bis-(difenil-fosfino)-butan. Drept precursori catalitici se utilizează în acest caz  $[Rh(\text{monoolefină})_2Cl_2]$ . Reacțiile decurg cu e.e. de 60 - 80%.



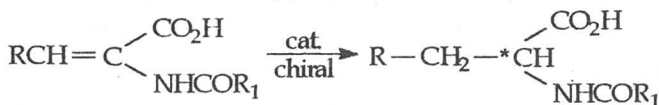
(+) - NMDPP

(3)



(+) - DIOP

(4)



(1)

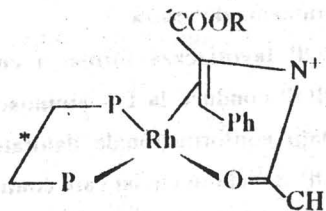
Obținerea aminoacizilor optic activi este de o importanță deosebită.

Hidroliza grupării enamidice furnizează o rută excelentă pentru obținerea aminoacizilor optic activi incluzând și drogul L - DOPA (3,4 - dihidroxi-fenil-alanină).

Obținerea L-DOPA a fost aplicată la scară industrială. Sinteza acestuia are loc în prezența unui complex cationic Rh-bisfosfină, în care enantioselectivitatea este indusă de bisfosfina chirală. Surprinzător, reacția nu este foarte sensibilă la tipul de bisfosfină chirală utilizată însă este foarte sensibilă la tipul de substrat. Astfel, prezența substituenților polari în substrat este o condiție esențială pentru realizarea reacției de hidrogenare asimetrică. Importanța substituentului polar (exemplu: gruparea acetamido) rezultă din aceea că el funcționează ca o a doua funcție de complexare pe lângă funcționalitatea alchenei (prezentă în acidul cinamic). În prima etapă, entitatea alchenă prochirală este coordonată la rhodiul cationic chiral cu una din cele două fețe



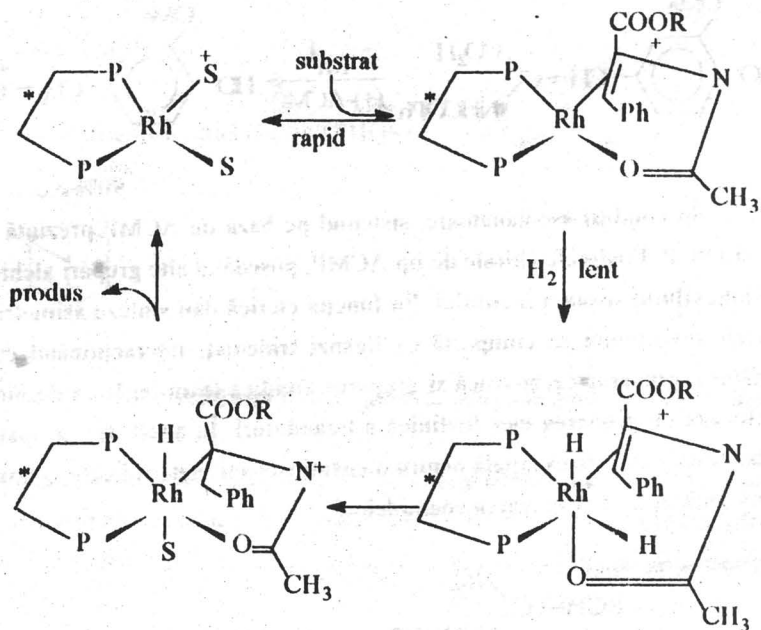
enantiotopice (datorită asimetriei în ligandul difosfină) conducând la formarea a două structuri posibile. Unul din diastereoizomerii complexului intermediar alchenă-Rh poate fi:



(5)

Coordonarea oxigenului amidă auxiliar este foarte importantă; absența acestuia face ca aductul să aibă o structură mult mai puțin rigidă ceea ce conduce la un e.e. mai mic în produs.

Studii detaliate ale hidrogenării derivaților acidului cinamic [3] au arătat că produsul enantiomer major observat (Schema 1) nu rezultă din intermediarul cel mai stabil. În prima etapă a procesului are loc o legare a reactantului de centrul metallic cu formarea a doi aducți, întrucât alchena poate fi coordinată prin una din cele două fețe enantiotopice. În etapa următoare complexul intermediar alchenă-Rh cu stabilitatea cea mai mică reacționează mai rapid prin adiția oxidativă a dihidrogenului la complexul alchenă-Rh (Schema 1) format.



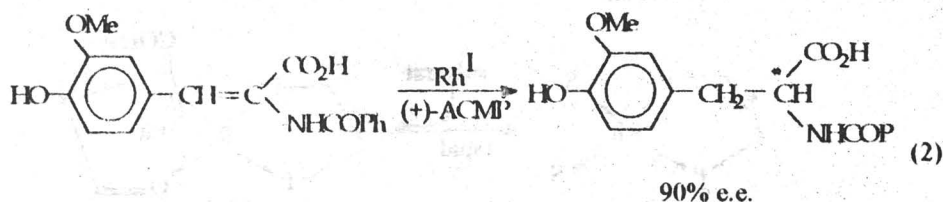
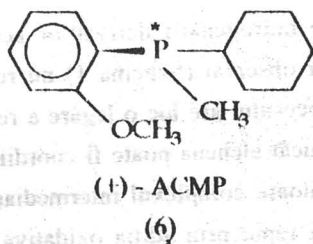
**Schema 1.** Hidrogenarea derivaților acidului cinamic pe catalizatori de Rh

Ce informații aduce investigarea acestei reacții printr-o metodă fizică de înaltă rezoluție precum RMN?

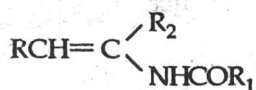
Informația de bază este că aductul alchenă intermediar observat în spectrul RMN nu este cel care conduce la produsul major. Rezultă deci că enantioselectivitatea este determinată în prima etapă ireversibilă, după formarea centrului stereogenic. Această etapă nu este întotdeauna determinantă de viteză.

Sistemul catalitic Rh - (-) DIOP favorizează formarea enantiomerului D în exces, în timp ce sistemul Rh - (+) DIOP conduce la L - aminoacizii naturali; înalta stereoselectivitate este atribuită rigidității conformaționale datorate ciclului dioxalan (stabil în poziția trans) din ligandul DIOP și ciclului chelat care conține metalul.

Un alt ligand chiral fosfinic utilizat la obținerea catalizatorului chiral de Rh pentru producerea L - aminoacizilor este (+) - ACMP (o-anisil-ciclohexil-metil-fosfina) [e.e. > 90%].



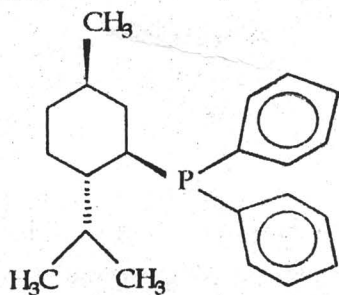
În condiții asemănătoare, sistemul pe bază de ACMP prezintă aceeași eficiență ca și DIOP. Fosfinele chirale de tip ACMP, posedând alte grupări alchil sau aril în locul ciclohexilului și/sau a metilului din funcția eterică dau sinteze asimetrice puțin eficace. Acizii acilaminici se comportă ca liganzi tridentați interacționând cu Rh prin dubla legătură, gruparea carboxilică și gruparea amidică (prin legătura de hidrogen pe care o formează cu gruparea eter fosfinică a ligandului). În acest caz, gruparea carboxilică a substratului nu este esențială pentru o enantioselectivitate ridicată, o dovadă fiind e.e. de 83% obținut în hidrogenarea enamidelor:



În prezența unui sistem pe bază de DIOP în mediu etanol - benzen, coordinarea substratului se realizează prin gruparea amidică.

Alți liganzi fosfine chirale în care gruparea difenilfosfină este atașată lanțului carbonic, utilizați în hidrogenarea stereospecifică sunt:

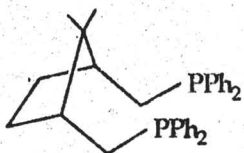
(-) - mentil-difenil-fosfină (MDPP)



(7)

(-) MDPP

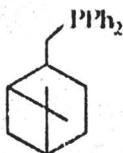
(+) 1,2,2 - trimetil-1,3-bis (difenil-fosfino-metil)-ciclopentan (CAMPUS)



(8)

(+) CAMPUS

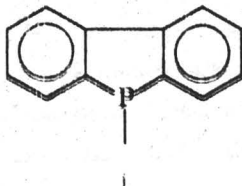
cis - mistanil-difenil-fosfină (MYRTPHOS)



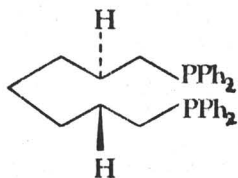
(9)

Sistemele MDPP și CAMPUS au în general activități mici și dau o asimetrie mai mică decât NMDPP.

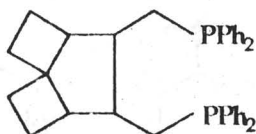
Modificarea DIOP - ului prin încorporarea unei grupări metil în poziția 3 (meta) a fiecărui nucleu aromatic conduce la creșterea e.e. de la 80 la 90% pentru DOPA; în schimb, includerea metilului în pozițiile 2 sau 2 și 5, sau utilizarea unui derivat al sistemului DIOP cu  $PPh_2$  =



conduce la micșorarea e.e. Înlocuirea nucleului acetonidic cu nuclee carbonice conduce la catalizatori care dau în hidrogenarea unor substraturi acizi  $\alpha$  - acil-aminoacrilici, e.e. de 63-80%.



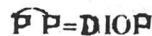
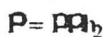
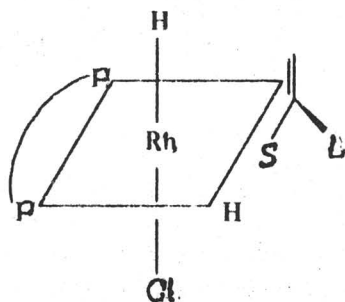
(10)



(11)

Există și cazuri în care între natura ligandului și cea a substratului nu există o dependență directă. Din datele obținute la hidrogenarea izomerilor cis și trans ai acizilor carboxilici  $\alpha, \beta$  - nesaturați, utilizând sistemele ACMP, DIOP, NMDPP, MDPP și CAMPHOS, Morrison [4] concludă că obținerea unui e.e. optim, în acest caz nu impune o dependență a liganzilor de substraturi. Astfel, în afara produselor enantiomerice "așteptate" din substraturi identice, de multe ori rezultă și produși având aceeași chiralitate cu ligandul.

Pentru hidrogenarea catalizată de sistemul Rh - DIOP în cadrul unui complex octaedric neutru:



(12)

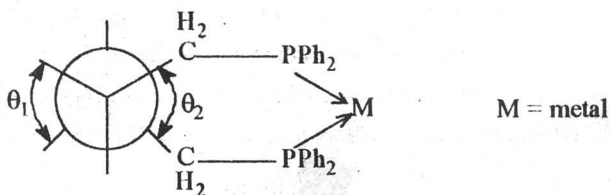
s-a propus un model de stereocorelare considerând numai efectele sterice (L - substituent voluminos; S - substituent mic) și ignorând geometria cis - trans a olefinei.

Acest model prevede corect stereochimia produsului majoritar pentru hidrogenarea substraturilor  $RCH = C(S)L$  studiate. Excepție fac cazurile particulare:  $S = CO_2Me$ ,  $L = Ph$ ,  $R = H$  și respectiv  $S = Et$ ,  $L = Ph$ ,  $R = H$ . În prezența sistemului Rh (-) DIOP, pentru o serie de esteri Z -  $\alpha$  - acetamidocinamați, puritatea optică variază între 69 și 77% e.e. (R) odată cu creșterea volumului grupării ester alcoolice de la metil, etil, i-propil și t-butil; în cazul esterului 1-adamantil (o grupare  $C_{10}H_{15}$ ) se obține doar 71% e.e., aceasta se datorează izomerizării Z, E. Cu grupări alcoolice chirale: (-) - mentil și (-) - bornil, e.e. (R) sunt de 77 și 50%. Creșterea volumului în funcția acil (-NHCOR) a Z - metil  $\alpha$ -acil-aminocinamaților conduce la o scădere a e.e. în produșii N-

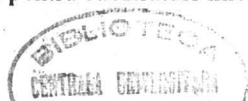
acil-fenil-alanin-metil-ester; la 69% în ( $R = Me$ ), 15% în ( $R = i-Pr$ ) și respectiv 0% în ( $R = t-Bu$ ). Gruparea formamidică dă numai 58% e.e., în timp ce entitatea trifluoroacetamidică nu determină o modificare în chiralitatea izomerului majoritar. Pentru a explica aceste "anomalii" au fost invocate interacțiile polare (electronice) implicate în gruparea carbonil amidică.

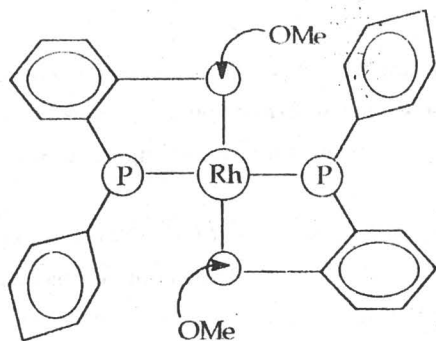
Ideea efectului constrângerilor unor unghiuri diedrale în nucleul chelat care conține atomul metalic, ca un efect al ligandului, în cataliza omogenă ar părea oarecum straniu. Cu toate acestea, în cataliza asimetrică există deja un număr important de studii care dovedesc importanța acestui factor.

Investigarea structurii unui complex  $IrCl(1,5-COD)[(+)-DIOP]$  a permis lămurirea câtorva probleme care apar în sistemul  $Rh-DIOP$ . Acest complex este de tip bipiramidă trigonală distorsionată în care DIOP este un ligand bidentat dispus ecuatorial (atomul de  $Ir$  este asimetric). Configurația nucleului chelat este a unui inel conținând șapte membrii între care și  $Ir$ . În această configurație patru nuclee fenilice sunt într-o alternanță muchie - față. Această conformație este considerată ca fiind rezultatul constrângerilor nucleului acetonidic; unghiurile diedrale  $\theta_1$  și  $\theta_2$  ( $37^\circ$  și  $87^\circ$  în complexul de  $Ir$ ) sunt considerate critice în determinarea extinderii inducției asimetrice în sistemul DIOP. Datele de structură a complexului de  $Ir$  sunt utilizate în stabilirea schemelor de hidrogenare catalizate de complexii  $[Rh(DIOP)Cl]$  neutru și  $[Rh(COD)(DIOP)]^+$  cationic presupunând că precursorului catalitic îi corespunde o structură bipiramidă trigonală ca în complexul de  $Ir$ , dar în care olefinele cis-coordinate de ligandul COD (ciclooctadienil) sunt înlocuite cu doi atomi de hidrogen. Etapa cheie este coordinarea substratului în conformația dorită în cadrul complexului octaedric cationic sau neutru.

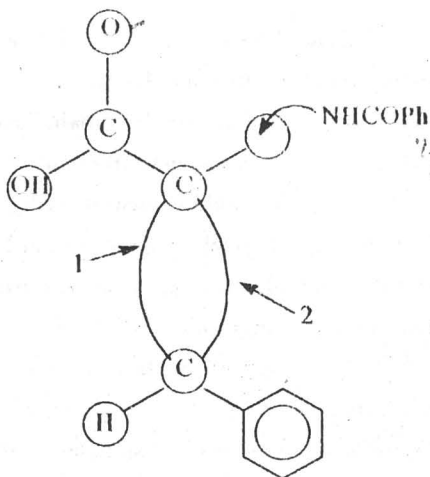


Complexul  $[Rh(1,5\ COD)(difosfină)]^+$  prezintă o structură plan-pătrată ( $P-Ph-P = 83^\circ$ ); patru grupări fenil, ca și în cazul complexului  $Ir-DIOP$  se află în alternanță muchie - față în jurul metalului (structura 14). Grupările metoxilice interacționează prin atomii de oxigen și "fixează" conformația plan - pătrată cu  $Rh$  ( $O \cdots Rh \cong 3,7\ \text{Å}$ ). În același timp este posibilă și o interacție cu hidrogenul metilenilor ciclului. Această structură sugerează preferința pentru substraturi lineare și în poziții paralele cu grupările o-metoxifenilice [5].





(14)

acid Z- $\alpha$ -benzamido-cinamic

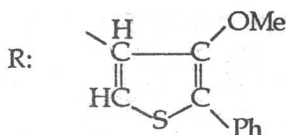
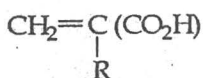
(15)

O conformație Z-enamidă unde carboxilul, olefina și fenilul sunt coplanare, este posibilă dacă oxigenul din gruparea amidă se va lega de una din pozițiile axiale, echivalente ale Rh iar olefina va fi coordonată în poziție ecuatorială. În această situație, dubla legătură expune fața sa 2 către metal, transferul de hidrogen conducând la izomerul S. Expunerea feței 1 conduce la o așezare liniară de-a lungul ciclurilor fenilice existente pe muchii eclipsându-le și împiedicând astfel reacția. Cu E-enamida, unde fenilul și hidrogenul sunt interschimbate, fenilul se va afla de-a lungul grupărilor fenilice expuse pe muchii; apropierea la metal este împiedicată, dar poate avea loc o reacție lentă cu obținerea izomerului S. Fenilii expuși pe fețe, spre deosebire de cei expuși pe muchii, au o densitate  $\pi$  - electronică suficientă pentru interacția cu substratul. Astfel sunt invocați atât factorul steric cât și cel electronic.

Utilizarea unor liganzi de tip (10) în care ciclul este format din 4 sau 6 atomi de carbon în catalizatori difosfine (1R, 2R) - carbociclici, au condus în reacția unui substrat acid Z- $\alpha$ -acetamidocinamic (Ph - CH =  $\overset{\beta}{C}$ (COOH)NHCOCH<sub>3</sub>), la N-acetil-fenil-alanină, e.e. crescând de la 36 la 63 și la 86% (R) cu scăderea numărului de atomi de carbon în ciclul de la 6 la 5 și la 4, deci cu creșterea unghiului de torsiune în nucleul chelat care conține atomul de Rh (conform structurii 13). Sistemul heterociclic cu cinci membri (2R, 3R)-DIOP dă 82% e.e. (R), intermediar între cele pentru sistemele carbociclice cu 4 și 5 atomi de carbon. Cu un substrat Z- $\alpha$ -acetamidoacrilic (CH<sub>2</sub>=C(COOH)NHCOCH<sub>3</sub>), sistemele conținând inele C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> și DIOP dau un e.e. identic (72 - 73% R); există și informația cum că în cazul ciclului cu cinci atomi de carbon e.e. ar fi mai mic 65% [6]. Din aceste date rezultă că oxigenul și grupările dimetil din DIOP nu prezintă o importanță deosebită pentru creșterea

enantioselectivității. Astfel, s-a ajuns la concluzia că nucleul fenil din substratul acid acetamidocinamic "percepe" într-un mod oarecare diferențele în unghiul de torsionare, a difosfinelor mult mai rigide (utilizând un sistem C<sub>6</sub> cu acid acrilic substituit se obține un e.e. mai mic de 40%). Unghiul de torsiune de 87° din complexul Ir - DIOP (13) aflat între cele ale acidului trans-1,2-ciclobutan dicarboxilic (99°) și acidului trans-1,2-ciclopentan dicarboxilic mono N'-metil-amidă (79°) este în acord cu ipoteza modelului de torsiune. În acest fel derivații acid dicarboxilici pot fi considerați ca substituenți ai difosfinelor carbociclice conținând inele cu 5 sau 4 atomi de carbon [5].

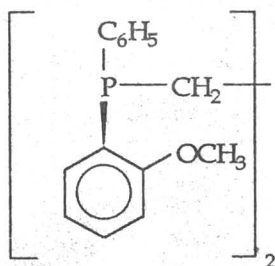
Mărirea grupării esterice are un efect mic asupra purității optice a produșilor ester N-acetil-fenil-alanină formați din substraturi dehidro utilizând catalizatori conținând liganzi cu inele C<sub>4</sub>; în prezența acestora sau a sistemului DIOP, variația substituenților în nucleul fenil al precursorilor N-acetil-fenil-alanină are de asemenea un efect mic.



(16)

Derivatul tiofen a acidului acrilic (16) este hidrogenat în prezența unui catalizator cu ligand DIOP cu obținerea unui e.e. de 88%, nucleul tiofenic rămânând neredus.

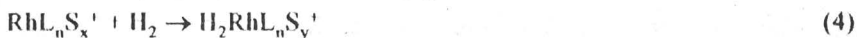
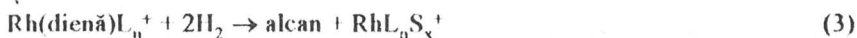
Utilizarea unui catalizator cationic de tip [Rh(dienă)(difosfină)]<sup>+</sup> cu difosfina (17), R, R-bis[(anisol)(fenilfosfină)]etan (BAPPE) la reducerea acizilor α-acil-amino acrilici în soluție alcoolică care duce la e.e. de 95 - 96% (catalizator Monsanto):



(17)

R, R - BAPPE

Spre deosebire de sistemele ACMP și DIOP, pentru care puritățile optice cresc în general cu micșorarea presiunii și a temperaturii, sistemul (17) nu este sensibil la aceste variabile; acest fapt este atribuit formării unui nucleu cu cinci membrii între (17) și Rh. Izomerii Z ai acizilor α-acil-amino-acrilici sunt hidrogenați cu o viteză mult mai mare și cu un e.e. crescut față de izomerii E (toți produșii având configurația "naturală" S).

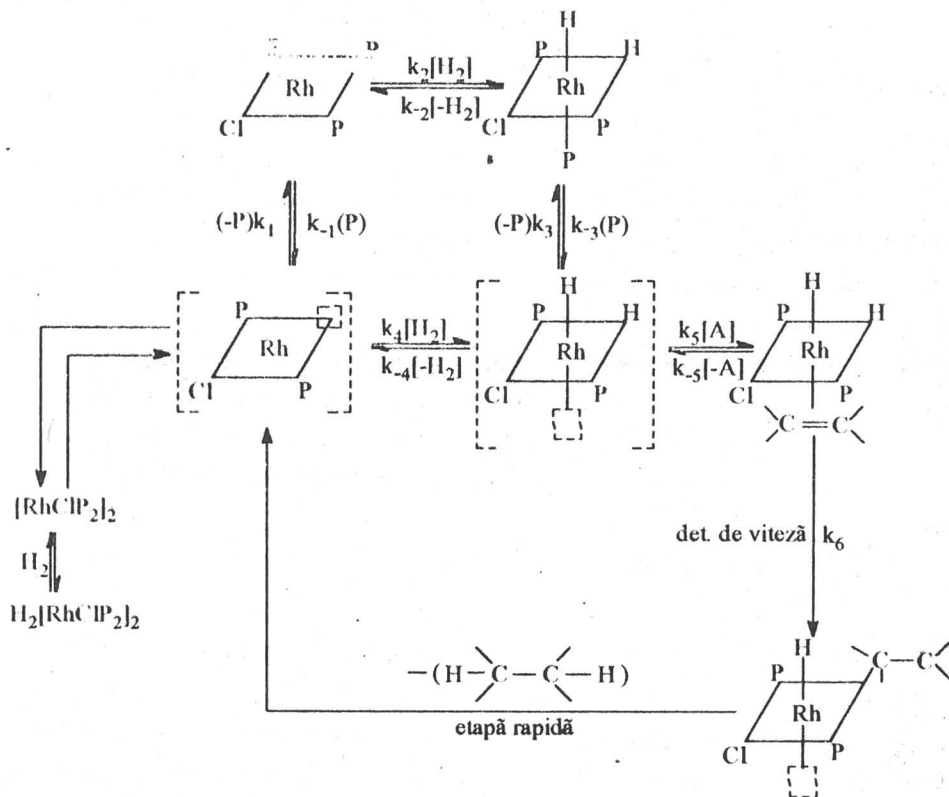


$n = 2$  sau  $3$

$x, y, z$  - necunoscute

$S$  - solvent

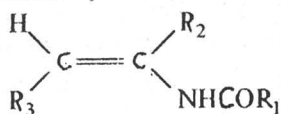
Prezența formei monohidruată Rh (I) obținută prin echilibrul (5) deosebește acest sistem de cele de tip Wilkinson  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2]$ ; acesta este sensibil la natura ligandului și a solventului. Sistemul poate fi modificat prin adăugarea fie a acizilor, fie a bazelor conducând la o soluție care conține mono și dihidrua ( $\text{H}_2\text{RhL}_n\text{S}_y^+$  și  $\text{HRhL}_n\text{S}_z^+$ ). Monohidrua este un catalizator foarte activ de hidrogenare a olefinelor simple precum și un bun catalizator de izomerizare. Mecanismul de hidrogenare pe acest catalizator nu a fost încă elucidat. Dihidrua este un catalizator de hidrogenare a olefinelor mai slab și în același timp inactiv în reacția de izomerizare.



Schema 2. Mecanismul hidrogenării ciclohexenei (A) catalizată de  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$   
(Solvent: benzen;  $\text{P} = \text{PPh}_3$ )



O gamă de alți liganzi tridentati (18) precum și derivatul tiocarbonil-amino [- NHC(S)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>] determină selectivități bune; substraturile prochirale se prepară de obicei în geometrie Z. Substraturile bidentate C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH = CR(CH<sub>3</sub>), R = NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> sau CO<sub>2</sub>H, dau un e.e. mult mai mic în produși care au întotdeauna configurație R.



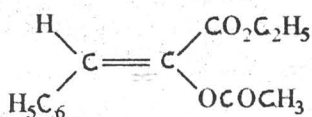
(18)

R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>Cl

R<sub>2</sub> = CN, CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CO<sub>2</sub>H, CONH<sub>2</sub>

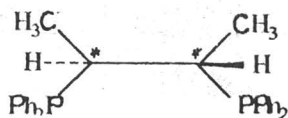
R<sub>3</sub> = H, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

O comparare a datelor obținute arată din nou că rolul amidei este dominant față de cel al carboxilului, dar nu este esențial pentru stereoselectivitatea ridicată, deoarece α-enol-esterul (19) dă un e.e. de 90%. Rolul legăturii de hidrogen dintre amidă și metoxilul fosfinei este subliniat prin obținerea unei stereoselectivități ridicate (e.e. 60%) în urma reacției derivatului N-metilic din (18) (R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> = R<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H), fiind preferată o atașare a amidei la Rh ca un al treilea centru de legătură.



(19)

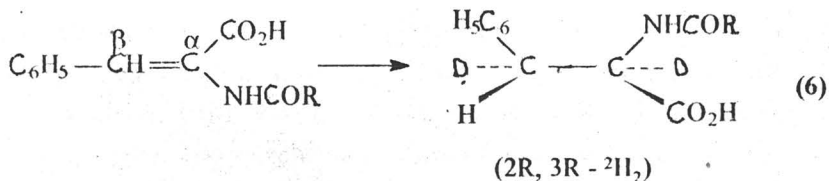
Rezultate deosebit de interesante s-au obținut și prin utilizarea unui complex [Rh(S,S-CHIRAPHOS)(COD)]<sup>+</sup>, în care ligandul chiral 2S, 3S-bis (difetil-fosforo)butan, o difosfină chirală la atomul de carbon (20) este sintetizat din 2R, 3R-butandiol [7].



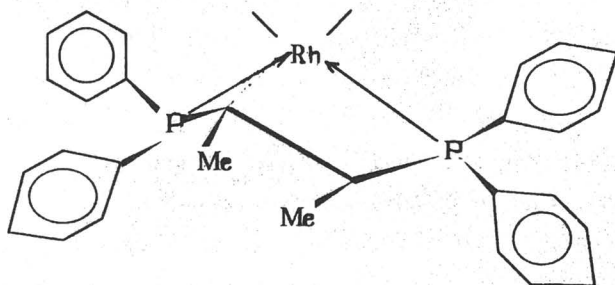
S, S - CHIRAPHOS

(20)

În prezența acestui catalizator, izomerii Z ai substraturilor prochirale acizi α-N-acil-amino-acrilici sunt hidrogenați în condiții ambiante la produși R cu e.e. foarte ridicate. În acest fel, derivații leucinei și ai fenil-alaninei se pot obține cu purități optice complete. Rezultatele au fost confirmate prin deuterare catalitică (prin această metodă se pot pune în evidență centrii β-carbon prochirali precum și centrii α-carbon din leucină și fenil-alanină):



Studiul cristalografic al catalizatorului Rh(CHIRAPHOS) relevă conformația S, S, grupările metil fiind dispuse ecuatorial cu obținerea unui nucleu δ - chelat, cu cinci membrii:

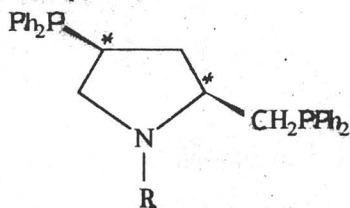


(21)

S-a sugerat că orientarea grupărilor fenil grefate pe nucleul chelat sunt responsabile de interacția diastereotopică cu selectarea fețelor prochirale ale substratului. În realitate însă, sistemul S, S - CHIRAPHOS preferă coordinarea α-1, feței β-2 a substratului, aceasta nefiind însă observată din modelele studiate. Explicația acestui fapt ar fi similară celei prezentate de Monsanto (conform figurii (14)) [5, 3].

Au fost comunicate și alte sisteme fosfină în care patru grupări fenilice sunt orientate în jurul Rh central [8-10]. Acestea hidrogenează Z-enamidele, în fiecare caz fiind plauzibili intermediari cu o conformație a fenililor față - muchie.

2S, 4S-4-difenil-fosfina -2-difenil-fosfino-metil-pirolidina (PPM) și derivatul N-butoxi-carbonilic (BPPM) prezintă chiralitate la atomul de carbon (22) fiind obținuți din L-hidroxi-prolină:



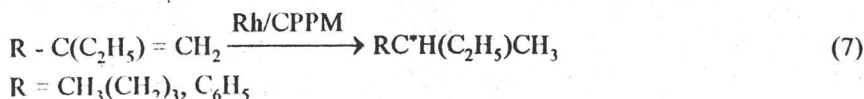
(22)

PPM: R = H

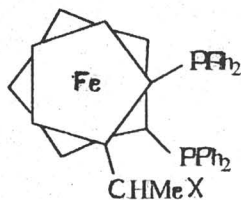
BPPM: R = CO<sub>2</sub>-t-butyl

CPPM: R = CO<sub>2</sub>C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>

E.e. obținut în procesul de reducere a acizilor cinamici substituiți (de obicei forma D), la  $P_{III} = 50$  atm, în etanol, în prezența catalizatorului Rh/BPPM (1:1) obținut in situ, este de peste 90%. Derivatul N-colesteriloxicarbonil (CPPM) face complexul de Rh solubil în hidrocarburi alifătice; acest sistem "lipofilizat" este utilizat în procesul de hidrogenare enantioselectivă a olefinelor terminale cu e.e. > 24,7%.



O altă serie interesantă de liganzi fosfinici, utilizați inițial în hidrosililarea asimetrică sunt cei de tip feroceni fosfinici [11], [12] (23, 24).

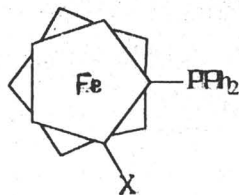


(23)

23 a  $X = OH$ , [(R, S) - BPPFOH]

23 b  $X = NMe_2$ , [(S, R) - BPPFA]

23 c  $X = H$



(24)

24 a  $X = C^*HMeNMe_2$ , [S, R - PPFA]

24 b  $X = CH_2NMe_2$ , [S - FePN]

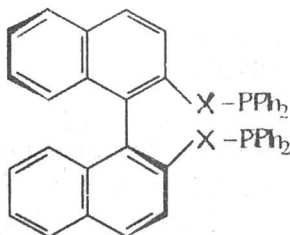
24 c  $X = C_2H_5$ , [R - EPPF]

Liganzii 23c, 24b și 24c nu posedă chiralitate la atomul de carbon sau fosfor însă au un element planar de chiralitate. A fost obținut și derivatul dimetil-fosfină corespunzător lui 24a [(R, S) - MPFA], prima chiralitate fiind dată de substituentul carbonului iar cea de-a doua de entitatea ferocenică disubstituită. Condițiile de hidrogenare sunt similare celor utilizate în cazul catalizatorului Rh/BPPM (1:1), dar fără adăugare de trietilamină. Pentru derivații L - alaninei utilizând sistemul [(S, R) - BPPFA] în mediu de alcool - apă s-a obținut un e.e. > 94%. Intensificarea inducției optice în mediu apos este atribuită interacției grupei amino din fosfina coordnată cu gruparea carboxi olefinică.

Complecșii cationici [(dienă)Rh(PPFA)]<sup>+</sup> atât cu (S, R) cât și cu (R, S) - PPFA, sunt utilizați în procesul de hidrogenare a acizilor α-acetamido-cinamici și α-acetamido acrilici, în condiții ambiante în solvenți alcoolici, obținându-se produși cu e.e. de 84% respectiv 58%. Datele cristalografice ale ligandului (S, R) - PPFA relevă faptul că gruparea metil a carbonului asimetric este direcționată în afara ciclului pentadienic ( $C_p$ ), iar cele două cicluri  $C_p$  sunt eclipsate, în timp ce în feroceni simpli acestea sunt "libere". În intermediarul octaedric  $[H_2Rh(PPFA)(substrat)]^+$ , substratul este coordinat

la atomul de Rh prin carbonilul amidei și carbonilul olefinic, iar ligandul prin atomii de P și N.

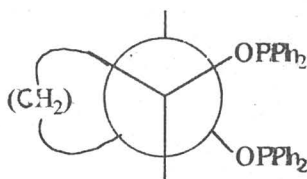
O altă clasă de liganzi fosfine (25) conținând numai un element axial de chiralitate (atropizomerism) este utilizată în reacția de hidrogenare a acizilor și esterilor  $\alpha$ -acetamidocinamici, obținându-se 54% respectiv 76% e.e.[13]



25 a  $X = CH_2$  [(S) - NAPHOS (1,1)]  $\rightarrow$  sistem Rh/2, 2 bis (difenil-fosfino-metil) - 1, 1' - binaftil

25 b  $X = O$

Difosfinitele C - chirale bazate pe nuclee ciclohexan și ciclopentan (26) (conform structurii 10) sunt utilizate în obținerea complexelor de Rh (1:1).

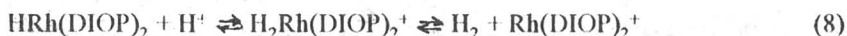


26 a  $n = 4$ , trans 1, 2 bis (difenil-fosfinoxi) ciclohexan [BDPCH]

26 b  $n = 3$ , trans 1, 2 bis (difenil-fosfinoxi) ciclopentan [BDPCP]

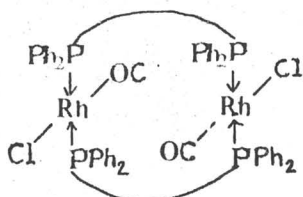
Sistemul BDPCH este eficient în procesul de hidrogenare asimetrică a acizilor  $\alpha$ -acetamido-olefinici (peste 79% e.e., acesta putând fi mărit până aproape la 100% e.e., prin recristalizarea produșilor N - acetil-aminoacizi), în timp ce sistemul BDPCP dă e.e. 60% în hidrogenarea  $\alpha$ -etil-stirenului, valoare din cele mai mari obținute pentru un ligand fără substituent polar (-COOH, -CONHR).

Complexul bis - DIOP,  $HRu[(+)-DIOP]_2$ , utilizat în reacția de hidrogenare a acizilor carboxilici olefinici prochirali conduce la e.e. de 56% în reducerea acidului atropic. Aceste valori sunt mult mai mici decât e.e. obținut utilizând catalizatori Rh-mono DIOP. Viteza de reacție este mai mică, utilizând sistemul Rh-bis DIOP, hidrogenările fiind complicate prin formarea lentă a complexului  $[Rh(DIOP)_2]^+$ , deși reacția are loc prin intermediar hidrură, cu protonii din substrat; sub  $H_2$  este menținută dihidrura cationică:



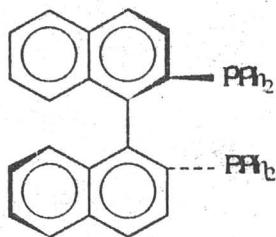
Acest catalizator este de fapt  $\text{HRh}(\text{DIOP})(\text{DIOP})^+$ , unde  $(\text{DIOP})^+$  reprezintă un DIOP monodentat cu o entitate  $-\text{CH}_2\text{PPh}_2$  grefată pe nucleu.

Au fost izolați și carbonilii de Rh (I) conținând DIOP monodentat (27).



(27)

În ultimul timp, un interes deosebit l-au surescitat complexii organometalici solubili în apă [14, 15], solubilizare realizată prin încorporarea în ligand a unei grupări funcționale cu polaritate ridicată cum ar fi: amino, carboxilică, hidroxi sau sulfonică. Pe lângă avantajul de a fi utilizabili într-un solvent foarte la îndemână, complexii solubili în apă pot fi utilizați sub diferite forme: două faze organic - apos și faza apoasă suportată cu obținerea unui catalizator eficient în reacția de hidrogenare asimetrică a olefinelor prochirale. În acest fel se realizează o apropiere de procesele catalitice enzimatice, care decurg, după cum bine se știe, în mediu apos. Un astfel de catalizator este cel de Rh sulfonat 2, 2'-bis(bifenil-fosfino) - 1, 1'-binaftil (BINAP).

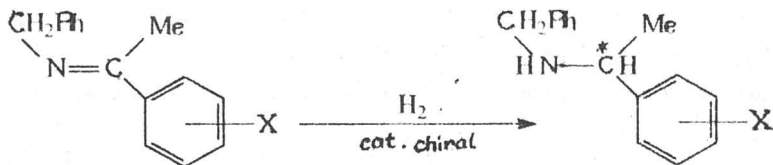


(28)

R - BINAP

Sulfonarea R - BINAP cu  $\text{H}_2\text{SO}_4$  și  $\text{NaOH}$  se realizează în condiții speciale pentru a împiedica formarea oxizilor de fosfor și pentru a produce o singură specie fosfină. Tratarea unui complex  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  cu doi echivalenți de R - BINAP  $(\text{SO}_3\text{Na})_4$  în exces de perclorat de Na conduce la formarea speciilor cationice  $[\text{Rh}\{(\text{R})\text{-BINAP}(\text{SO}_3\text{Na})_4\}(\text{COD})]^+(\text{ClO}_4)^-$ . În atmosferă de hidrogen rezultă catalizatorul activ  $[\text{Rh}\{(\text{R})\text{-BINAP}(\text{SO}_3\text{Na})_4\}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ . Prin adăugarea ulterioară a încă doi echivalenți de (R)-BINAP  $(\text{SO}_3)_4$  se formează un complex inactiv  $[\text{Rh}\{(\text{R})\text{-BINAP}(\text{SO}_3\text{Na})_4\}_4]^+$ .

Un alt sistem catalitic solubil în apă Rh - sulfonat - BDPP (BDPP = (-)(2S, 4S) - 2, 4 bis(difenil-fosfino)pentan). În condiții mai blânde decât cele utilizate în general la hidrogenarea legăturii  $\text{C} = \text{N}$  din imine, acesta favorizează hidrogenarea asimetrică a iminelor la aminele corespunzătoare [15] cu o enantioselectivitate de 96%.



(9)

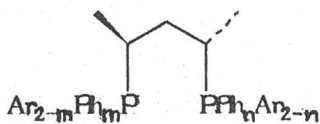
a: X = H

c: X = 3 - OMe

b: X = 4 - OMe

d: X = 2 - OMe

Ligand:



(29)

a: m = 2      n = 2;

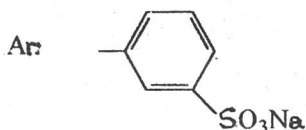
d: m = 0      n = 1

b: m = 1      n = 2

e: m = 0      n = 0

c: m = 1      n = 1

Catalizatorul, (obținut in situ, în mediul de reacție H<sub>2</sub>O - AcOEt) se dovedește a fi mult mai eficient pentru hidrogenarea compușilor a - d, când gradul de sulfonare a fosfinei este sub doi.

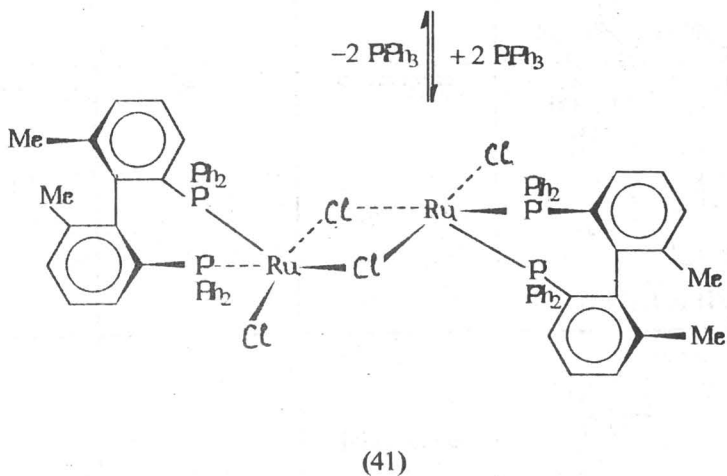
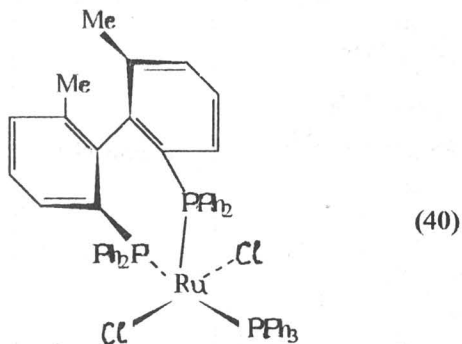


Catalizatorul Rh(I) - BINAP cationic prezintă activitate și în procesul de ciclizare a 4 -pentanolilor în ciclopentanone. [16]

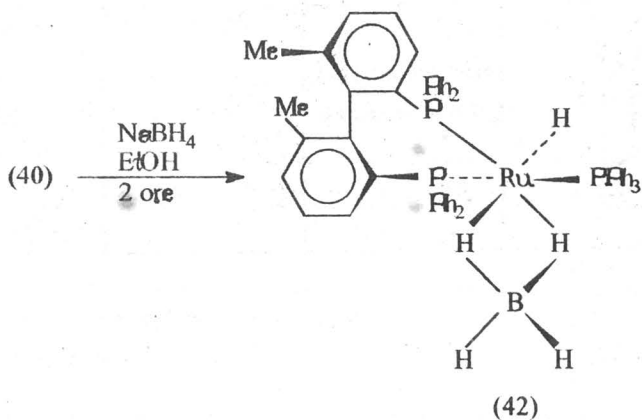
Datorită unor investigații deosebit de laborioase, catalizatorii de Rh permit exemplificarea de o manieră deosebită a liganzilor fosfinici utilizați în sintezele asimetrice. În tabelele 1 și 2 sunt enumerați o altă serie de liganzi.

[2, 2' dimetil - 6, 6' - bis(difenil-fosfino)bifenil|(trifenil-fosfină) - cloro Ru (II) este utilizat cu succes în hidrogenarea enantioselectivă a dicetonelor, cu liganzi fosfină tridentate, posibil datorită creerii cu ușurință a unui centru vacant prin disocierea ligandului [24]. Caracteristici similare au și compușii de tipul [RuX<sub>2</sub>(L')(L - L)] (L - L = ligand difosfină) unde L' este un ligand puternic coordonat dar labil (cum ar fi PPh<sub>3</sub>). Prin tratarea complexului [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] cu un ligand optic pur atropizomeric 2, 2'-dimetil - 6, 6' - bis(difenil-fosfino) bifenil [(S) - bifenfosfină] în toluen s-a obținut un produs de tipul [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>][(S) - bifenfosfină]. Prin analiza IR, s-a sugerat că acest compus este monomeric, cu atomii de Cl în poziție trans. Din spectrele RMN <sup>31</sup>P se indică un aranjament meridional al atomilor de P, care împreună cu datele de IR sugerează o structură plan-pătrată. Între trifenil-fosfina complexată și cea liberă are loc un interschimb dinamic. Implicarea speciei dimere în acest proces dinamic este sugerată

de datele RMN (semnalele de joasă intensitate ale acestuia sunt lărgite și chiar dispar cu creșterea temperaturii). Trifenil-fosfina complexată este un catalizator foarte activ în procesul de hidrogenare a 2, 4-pentadionei obținându-se produși cu e.e. > 90%.

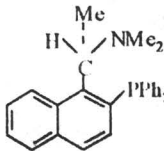
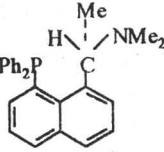
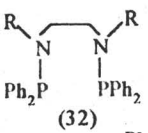
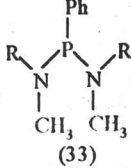
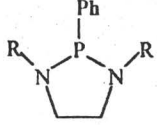
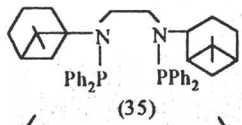
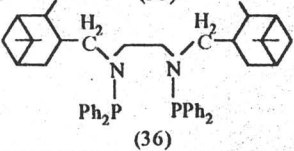
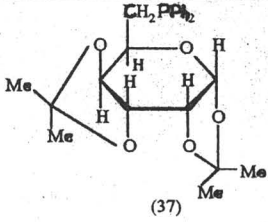


În prezența bazelor ( $\text{NaBH}_4$  și  $\text{EtOH}$ ):

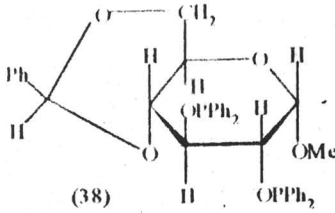
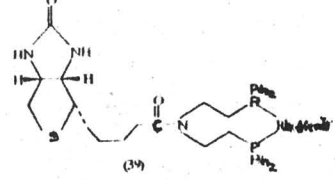


$[\text{RuH}(\eta^2\text{-BH}_4)\text{PPh}_3\{\text{(S)-bifenil-fosfină}\}]$

TABEL 1

LIGAND 1	SUBSTRAT. 2	Er. (%) 3	REF. 4
 (30)  (31)	aminoacizi	40	17
 (32)  (33)  (34) R = -CH(CH <sub>3</sub> )Ph	aminoacizi	< 20	18,19
 (35)  (36)	aminoacizi	-	20
 (37)	acizi carboxilici α,β - nesaturați	> 40	21



 <p>(38)</p>	<p>ester și acid acetamidoacrilic</p>	<p>&gt; 80</p>	<p>22</p>
 <p>(39)</p>	<p>acid <math>\alpha</math>- acetamido-acri- lic</p>	<p>40</p>	<p>23</p>

TABEL 2 (vezi [80])

a. HIDROGENARE ASIMETRICĂ

CATALIZATOR 1	SUBSTRAT 2	REV. 3
[Rh (norbornadienă)(S, S - CHIRAL-PIHOS)]ClO <sub>4</sub>	acizi și esteri $\alpha$ -amido-acrilici	JOC 52, (1987), 5143
[Rh (norbornadienă) (BINAP)] ClO <sub>4</sub>	acid $\alpha$ -amidoacrilic acid și ester $\alpha$ -amido-acrilic	JACS 102, (1980), 7932 Tetr. 40, (1984), 1245
[Rh (norbornadienă) (BINAP)] BF <sub>4</sub>	ester $\alpha$ , $\beta$ - nesaturat	JACS 108, (1986), 2476
[Rh(O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (2,2'-bis (di-p-tolil-fosfino) -1,1'-binațil)]	enamidă	T.L. 28, (1987), 4829
Rh (ferocenil-fosfină)(amino-alchil) chiral	acizi acrilici trisubstituiți	JACS 109, (1987), 7876
(Ph <sub>2</sub> PCH(CH <sub>2</sub> OR)CH <sub>2</sub> PPh <sub>2</sub> )Rh	acizi și esteri $\alpha$ -amido-acrilici	J. of Chem. Research, Synopses, 117, (1982)
{R,R-1,2 bis(fenil-o-anisol) fosfinoctan}-Rh (I)	$\alpha$ -amidoacrilat	JACS 109, (1987), 1746

b. REDUCEREA ASIMETRICĂ A ALDEHIDELOR ȘI CETONELOR

CATALIZATOR 1	SUBSTRAT 2	REV. 3
R <sub>2</sub> SiH <sub>2</sub> sau R <sub>3</sub> SiH, cat. Rh I, fosfine optic active	$\alpha$ -cetoesteri	J. Chem. Res (S), 320, (1980) C. C. 1238, (1982)
Ph <sub>3</sub> SiH <sub>3</sub> , cat. Rh(DIOP)	$\alpha$ -cetoesteri	C. C. 1238 (1982)

CATALIZATOR 1	SUBSTRAT 2	REV. 3
$\text{Rh}(\text{ClO}_4)(\text{BINAP})(\text{CH}_3\text{OH})_2$		T. L. 28 (1987), 4719

Acest complex manifestă activitate și în condițiile transferului de hidrogen, atât în prezența cât și în absența bazei.

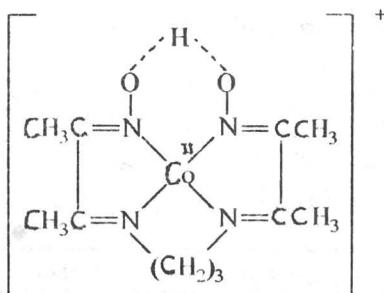
### I. 1. 2. LIGANZI CU N, O, S, B

În afara liganzilor fosfine chirale, în cataliza asimetrică au găsit aplicabilitate și alți liganzi chirali, dintre care cei cu azot sunt cei mai utilizați [25].

Astfel, utilizarea unor catalizatori cu liganzi amine optic active (1, 2-propandiamină și N, N-dimetil 1, 2-propandiamină) de tip  $[(\text{CN})_4\text{Co-amină-Co}(\text{CN})_4]^{+}$  conduce la hidrogenarea asimetrică a atropatului cu e. e. 7%:

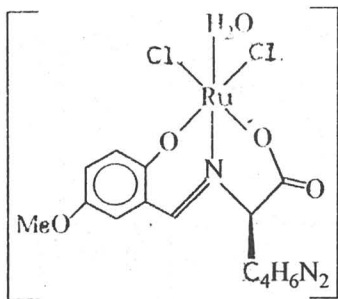


Alți liganzi chirali utilizați în cataliza asimetrică sunt bazele Schiff - derivați din 2, 3-butandionă-monoximă și 1, 3-propan-diamină:



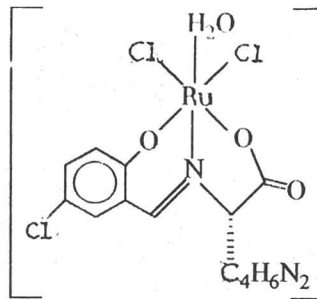
(43)

sau de tipul:



(44)

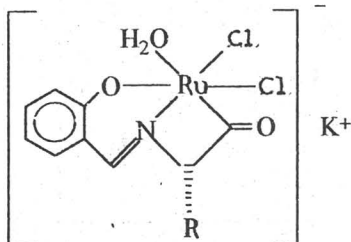
formă S



(45)

formă R

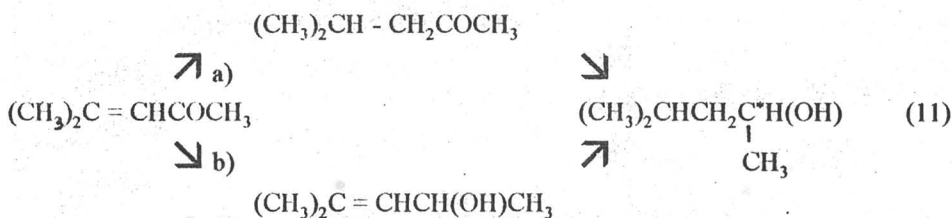
derivați din 5-cloro și 5-metoxi-salicilaldehidă [26], și:



(46)

Unde R = CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH - (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> derivat din L-aminoacizi cum ar fi L-alanina, L-fenilalanina, L-valina, L-serina cu salicilaldehidă [27].

Complexarea clorurii de Ru (III) cu poli-L-metil-etilen-...imină conduce la un catalizator omogen utilizat la reducerea asimetrică a grupării cetonice din metil-acetat (peste 5,3% e. e.) și a oxidului de mesitil:

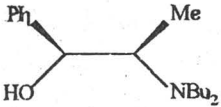
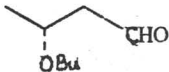

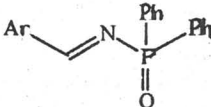
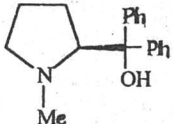

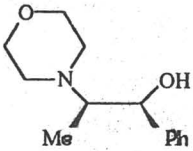
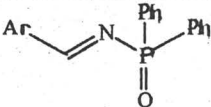


Calea a) (majoră) conduce la un produs alcool inactiv, iar b) are o contribuție mică la obținerea e. e., posibil datorită unei coordonări bidentate.

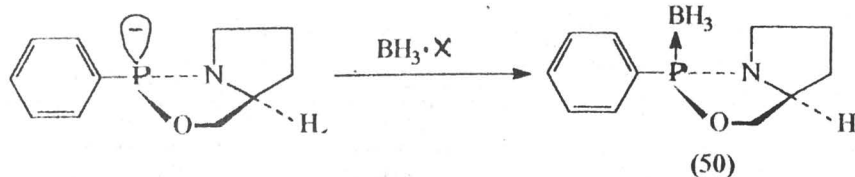
Adiția enantioselectivă a compușilor dialchil-Zn la compușii mono și bifuncționali simetric achirali catalizată de compuși de tipul DBNE și DPMPM (Tabel 3), este o metodă importantă de obținere a compușilor bifuncționali optic activi posedând axe de simetrie C<sub>2</sub> (e.e. 100%) [28]. Sinteza diastereoselectivă a diolilor sin și anti 1, 3 prin alchilarea β-alcoxialdehidelor cu dialchil-Zn utilizând catalizatori chirali, prezintă o mare importanță datorită implicării funcției 1, 3-diol în structura an-

tibioticelor polienemacrolidă (micoticin A) [29]. Alchilarea enantioselectivă a legăturii duble C = N (din N-difenil-fosfinoil-imine) cu acești reactivi promotați cu alcooli amino chirali, conduce la obținerea fosforamidelor optic active (precursori ai aminelor) în e.e. > 91% [30].

TABEL 3

LIGAND CHIRAL	SUBSTRAT	E. e. (%)	REFERAT
 <p>(1R, 2S) DBNE N, N-di(n-butil) norefedrină (47)</p>	   <p>Ar = Ph</p>	78  > 99  84	29  28  30
 <p>(S)-DPMPM S-difenil(1 metil-pirolidin-2 il) metanol (48)</p>		≈100	28
 <p>(1S, 2R)-2 morfolino-1-fenil 1-propanol (49)</p>		90	30

Complexul chiral oxazofosfolidin-boran este utilizat drept catalizator în reducerea asimetrică a cetonelor cu  $BH_3$  obținându-se e. e. 33 - 92% și conversii de 100%; în condiții stoechiometrice reducerea are loc cu e. e. 99% [31].



(2R, 4S) fenil 1, 3, 2-  
oxazofosfolidin

X = THF sau Me<sub>2</sub>S



a: R = Ph

b: R = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

c: R = Pr<sup>i</sup>

X = THF sau Me<sub>2</sub>S

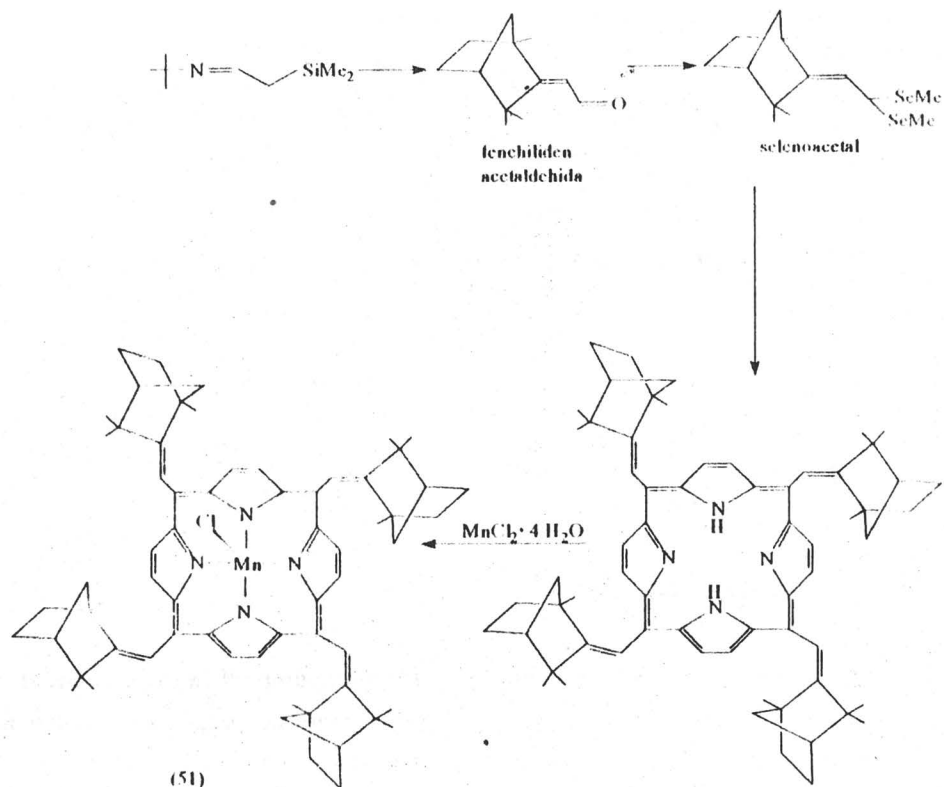
d: R = Ph

e: R = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

f: R = Pr<sup>i</sup>

Alcoolii d, e și f au fost izolați în 70 - 80%; configurație R în exces pentru d, e și configurație S pentru f. Din studiul influenței temperaturii de reacție asupra activității și selectivității catalizatorilor s-a observat că temperaturile ridicate ( $\cong 100^\circ \text{C}$ ) au un efect benefic asupra e. e. și a vitezei de reacție. În aceste condiții, aceto-acetatul de etil (b) și metil-izopropil-cetona (c) dau alcoolii corespunzători cu e. e. de 76 respectiv 92%. În ciuda condițiilor ridicate de temperatură, însă, pentru reactivul (a) s-a găsit un e. e. mic ( $\cong 33\%$ ), lucru care nu poate fi atribuit instabilității termice a catalizatorului ci mai degrabă reducerii competitive necatalizate a  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ .

Prin introducerea unor fragmente chirale în metaloporfirine s-au putut obține rezultate promițătoare în reacția de epoxidare asimetrică a stirenului cât și a alchenelor alifatice nefuncționalizate. Ca sursă de oxigen s-a utilizat hipocloritul de Na [32]. În reacția de oxidare asimetrică a arilsulfidelor ca sursă de oxigen a fost utilizat iodossilbenzenul [33].



Schema 3

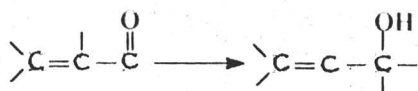
Oxidarea stirenului cu Mn (III) - porfirin în sistem bifazic diclormetan - NaOCl conduce la oxid de stiren (78%) cu c. e. 10% și benzaldehidă (20%).

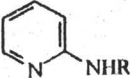
Complecșii Ni: trans bis 1S, 2S și trans bis 1R, 2R (difenil-fosfino) ciclopentan Ni dibromura, amino-fosfin-fosfinitile  $\text{PPh}_2\text{NMeCHR}^1\text{CHR}^2\text{OPPh}_2$  (47) AMPP și amino-fosfinitile  $\text{PPh}_2\text{OCHR}^1\text{CHR}^2\text{NH}(\text{CH}_3)$  (48) AMP prezintă activitate optică în procesul de cuplare a derivaților alcool crotil cu bromuri aril-magneziu (reactiv Grignard) [34] ca și în reacția de codimerizare asimetrică dien - olefină [35].

O serie de alți liganzi cu azot utilizați în diverse procese asimetrice sunt dați în tabelul 4:

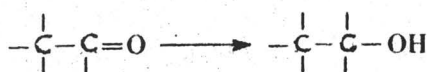
TABEL 4 (vezi [39])

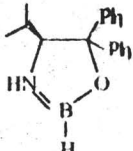
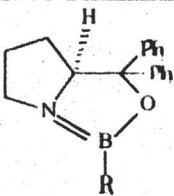
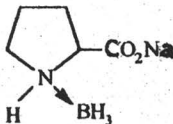
1. Reducerea enonelor la alcooli alilici

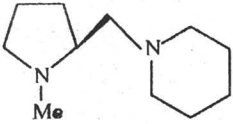
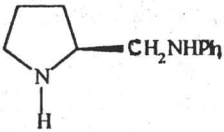
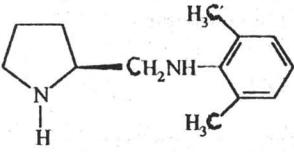
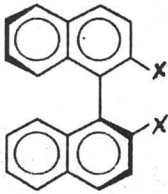
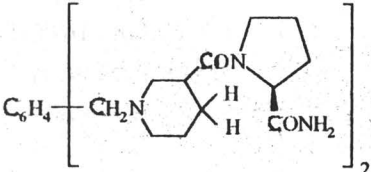
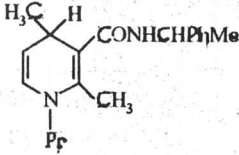


CATALIZATOR	REFERAT
LiBH <sub>4</sub> , N, N'-dibenzoil-cistină, t-BuOH	C. C. 413, 1984
LiAlH <sub>4</sub> , PhCHOHCHMeNMe <sub>2</sub> , 	C. C. 239, 1984
LiAlH <sub>4</sub> , ArNHCH <sub>2</sub> CH(NHCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH (Ar = Ph; 2, 6-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	T. L. 24 (1986) 4123
LiAlH <sub>4</sub> , PhCHOHCHMeNMe <sub>2</sub> , EtNHPh	C. C. 1026, 1980
LiAlH <sub>4</sub> , PhCH <sub>2</sub> COHPhCHMeCH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	T. L. 27 (1986) 4759

## 2. Reducerea asimetrică a aldhidelor și cetonelor

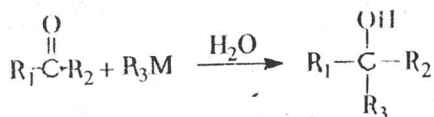


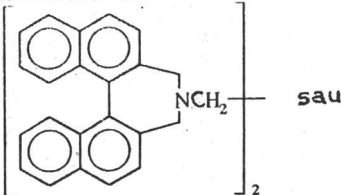
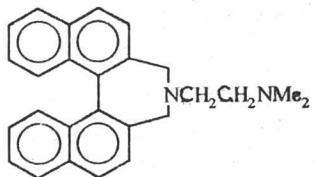
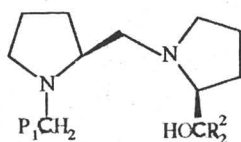
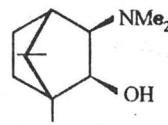
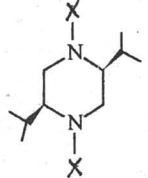
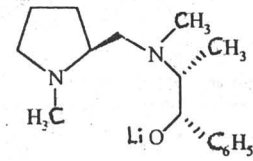
CATALIZATOR	REFERAT
 BH <sub>3</sub> , cat.	JACS 109 (1987) 5551
BH <sub>3</sub> , β-aminoalcooli (substrat: arilceton)	C. C. 315, 1981 JCS Perkin 1 1673 (1983)
 BH <sub>3</sub> , cat. R = H, Me	JACS 109 (1987) 5551 109 (1987) 7925
	Chem. Pharm. Bull. 27 (1979) 1479
BH <sub>3</sub> , amide Li chirale	T. L. 27 (1986) 635

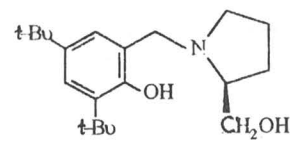
<p style="text-align: center;"><math>i\text{-Bu}_2\text{AlH, SnCl}_2,</math></p>  <p style="text-align: center;">(substrat: <math>\alpha, \beta</math> și <math>\gamma</math>-cetoesteri)</p>	<p>C. L. 2071 (1984) 813 (1985)</p>
<p style="text-align: center;"><math>\text{LiAlH}_4, (\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CHOH})_2</math></p>	<p>Ber 107 (1974) 1748 113 (1980) 1691</p>
<p style="text-align: center;"><math>\text{LiAlH}_4, \text{PhCHOHCHMeNMe}_2, \text{EtNIHPh}</math></p>	<p>C. L. 981, 1980 C. C. 1026, 1980</p>
<p style="text-align: center;"><math>\text{LiAlH}_4,</math></p> 	<p>C. L. 783 (1977)</p>
<p style="text-align: center;"><math>\text{LiAlH}_4,</math></p> 	<p>Heterocycles 12 (1979) 499</p>
<p style="text-align: center;"><math>\text{LiAlOH},</math></p>  <p style="text-align: center;"><math>\text{X}=\text{NH}_2</math> <math>\text{X}=\text{NHR}</math></p>	<p>JOC 50 (1985) 3031</p>
<p style="text-align: center;"><math>\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2,</math> orto, meta sau para</p> 	<p>JACS 103 (1981) 4613 103 (1981) 4585</p>
<p style="text-align: center;"><math>\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2,</math></p> 	<p>JACS 101 (1979) 7036</p>



### 3. Alchilaria compușilor carbonilici

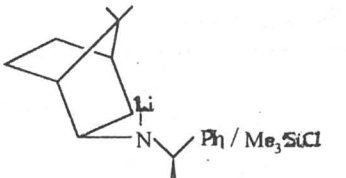
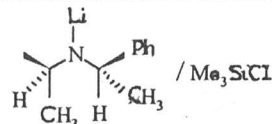


CATALIZATOR	REFERAT
<p> <math>RLi,</math>  <b>sau</b>  </p>	<p>           JACS 103 (1981) 4613            IC3 (1981) 4585         </p>
<p> <math>RLi</math> sau <math>R_2Mg,</math>  </p>	<p>JACS 101 (1979) 1455</p>
<p><math>R_2Zn,</math> catalizator alcaloid cinchona</p>	<p>JOC 52, (1987) 135</p>
<p> <math>R_2Zn,</math>   (substrat: RCHO)         </p>	<p>JACS 108, (1986) 6071</p>
<p> <math>R_2Zn,</math>   X = H, Li (substrat: ArCHO)         </p>	<p>T. L. 28, (1987), 4841</p>
<p> <math>R_2Zn,</math>   (substrat: RCHO)         </p>	<p>T. L. 28, (1987) 5233</p>

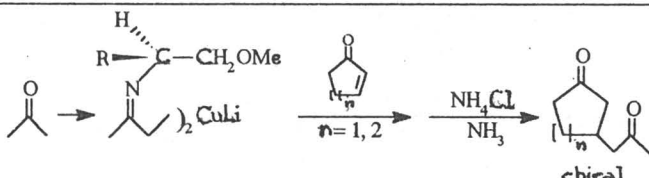
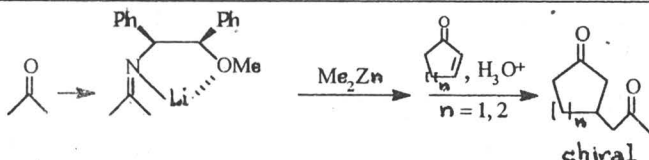
$\text{Ph} \begin{array}{c} \text{CH} \\   \\ \text{OLi} \end{array} \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \text{N}(\text{CH}_3) \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{N}(\text{CH}_3)_2$ <p style="text-align: center;"><math>\text{R}_2\text{Zn},</math> <math>\text{CH}_3</math></p> <p style="text-align: center;">(substrat: ArCHO)</p>	T. L. 28, (1987) 5233
 <p style="text-align: center;"><math>\text{R}_2\text{Zn},</math></p> <p style="text-align: center;">(substrat: ArCHO)</p>	T. L. 28, (1987) 5237

#### 4. Obținerea enolsilanilor



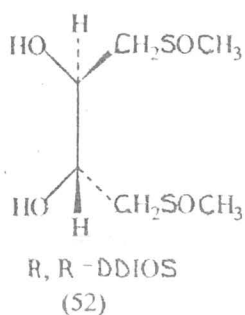
CATALIZATOR	REFERAT
 <p style="text-align: center;">Ph / <math>\text{Me}_3\text{SiCl}</math></p>	C. C. 88 (1986) T.L. 28 (1987) 5237
 <p style="text-align: center;">/ <math>\text{Me}_3\text{SiCl}</math></p>	T. L. 27 (1986) 631

#### 5. Obținerea iminelor

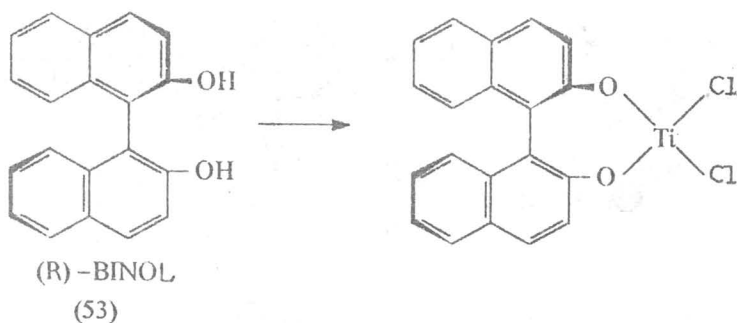
	REFERAT
 <p style="text-align: center;">chiral</p>	T. L. 23 (1982) 3711 25 (1984) 2813
 <p style="text-align: center;">chiral</p>	T. L. 28, 6347 (1987)

În încercarea de a sintetiza catalizatori eficienți în hidrogenarea asimetrică, au fost coordinați la Ru (II) și Rh (I) liganzi sulfoxizi monodentați  $R'R^2SO$  cu centru de chiralitate fie la atomul de S ( $R' = Me$  sau  $t-Bu$ ,  $R^2 = p$ -tolil) fie la un atom de carbon din lanțul hidrocarbonat. E. e. maxim obținut în hidrogenarea substraturilor acizi  $\alpha, \beta$  nesaturați utilizând un complex  $[RuCl_2(MBMSO)_2]_n$  (unde MBMSO = sulfoxid S-2 metil butil-metil, chiral la  $C_2$  și racemic la sulf) a fost de 15%. Datele cinetice arată că specia catalitică este o specie monomerică. Cele mai bune rezultate (e. e. peste 25%) au fost obținute utilizând complecși Ru (II) conținând sulfoxizi chirali chelați analogi sistemului DIOP în care  $R = SOCH_3$ . Aceste sisteme sunt denumite DIOS [36].

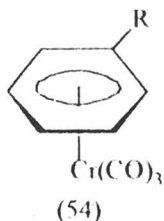
Un complex mult mai eficient este însă  $RuCl_2(DIOS)(DDIOS)$ , unde DDIOS este derivatul (52). Complexul conține un DDIOS bidentat coordinat prin atomii de sulf și un DIOS bidentat coordinat printr-un atom de sulf și unul de oxigen.



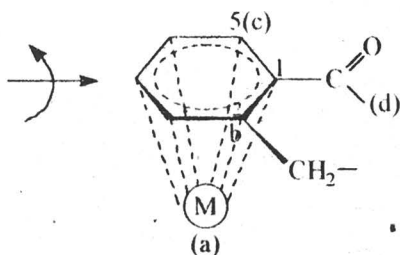
Complexul Ti-binaftol este utilizat în reacția glioxilat-enă cu sulfide și selenide vinilice [37]. În această reacție se obțin diastereoizomeri (anti și Z) puri enantiomeric (> 99%) ai esterilor  $\alpha$ -hidroxi funcționalizați care, pe altă cale ar fi dificil de obținut.



Din clasa compușilor carbonilici Cr (O), arentricarbonilii, substituiți orto sau meta:

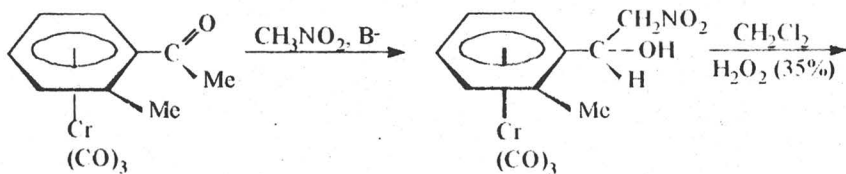


și-au găsit o foarte interesantă aplicabilitate în sintezele asimetrice datorită efectelor sterice induse de gruparea  $\text{Cr}(\text{CO})_3$  [38]. Toți atomii de carbon din nucleu pot fi considerați ca fiind centrii stereogeni putând fi identificați prin simbolul R sau S. Aplicând, de exemplu, regula CIP (Cahn - Ingold - Prelog) la  $\text{C}_1$ , metalul are prioritate,  $\text{C}_2$  este al doilea și  $\text{C}_3$  - al treilea. Privind molecula de-a lungul axei indicate, stereorotația este 1S

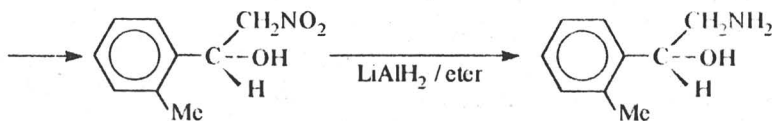


(a) > (b) > (c) > (d) 1S

Prin adăugarea nitrometanului unei aldehide complexate optic active, se obține un singur diastereozomer (la  $-40^\circ\text{C}$ ). După decomplexare, gruparea OH este protejată iar gruparea nitro este redusă, obținându-se un aminoalcool cu o configurație absolută, gruparea aldehidică este atacată de anionul nitro de la fața opusă a  $\text{Cr}(\text{CO})_3$ . Această conformație este stabilizată de substituentul orto.




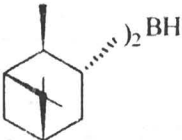
(13)



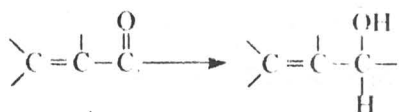
Complecși borani sunt utilizați cu succes în sintezele asimetrice (Tabel 5):

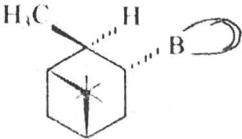
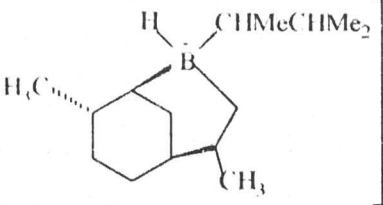
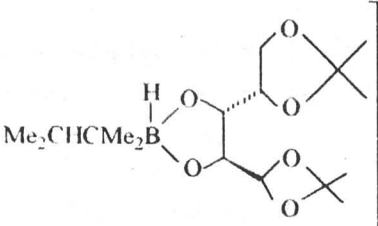
TABEL 5 (vezi [39])

1. Hidroborarea asimetrică

	<p>JACS 99 (1977) 5514 106 (1984), 1797</p>
	<p>JACS 83 (1961) 486 86 (1964) 397, 1071, 1076 99 (1977) 5514 T. L. 1133 (1970) JOC 47 (1982) 5065</p>

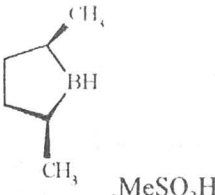
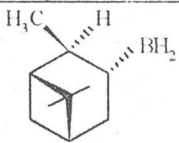
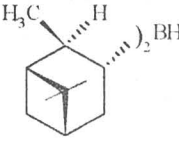
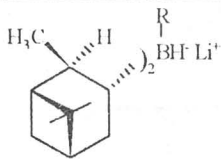
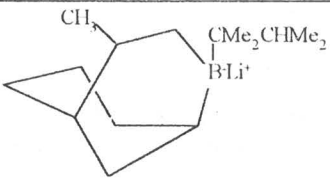
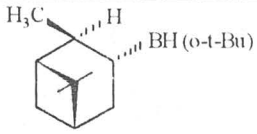
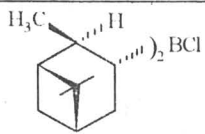
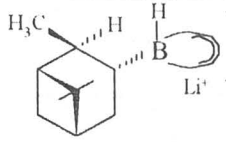
2. Reducerea enonelor la alcooli alifatici



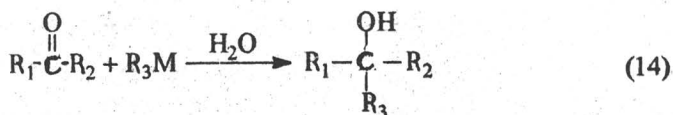
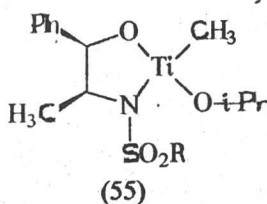
 <p><math>\text{B} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{C} \end{array} = \text{9-borabicyclo[3,3,1]nonil}</math></p>	<p>JOC 50 (1985) 1384</p>
 <p>Li<sup>+</sup></p>	<p>JACS 94 (1972) 8616</p>
 <p>K<sup>+</sup></p>	<p>JOC 52 (1987) 4020</p>

3. Reducerea asimetrică a cetonelor și aldehydelor



 <p>(substrat. RCHO)</p>	<p>JACS 108 (1986) 7402, 7404</p>
	<p>JOC 49 (1984) 2558</p>
	<p>JACS 83 (1961) 3166</p>
 <p>R = Me, n-Bu</p>	<p>JACS 93 (1971) 1491</p>
	<p>JACS 93 (1971) 1491</p>
	<p>JOC 49 (1984) 3646</p>
	<p>JOC 50 (1985) 5446</p>
	<p>JOC 42 (1977) 2534</p>
	<p>JOC 50 (1985) 5446 51 (1986) 1934</p>

În alchilarea compușilor carbonilici, s-a utilizat cu succes un catalizator de tipul:  
[T. L. 27 (1986) 5711]

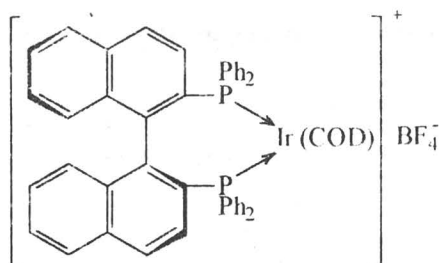


## I. 2. NATURA SPECIEI METALICE

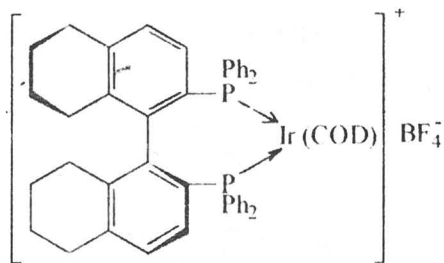
În afara rhodiului, în cataliza asimetrică au găsit aplicabilitate și alte metale, dintre care cel mai utilizat este ruteniul. Pe lângă acesta, complecșii de Pd<sup>0</sup> cu liganzi fosfină bidentati optic activi și-au găsit interesante aplicații în carbonilarea halogenurilor alchenice prochirale [40], ca și complecșii Pd cu liganzi de tip ferocenil-amino fosfină puri enantiomerici în reacția de cuplare Grignard [41]. În procesul de alilare, complecșii de Pd cu liganzi BINAP, DIOP, (S, S) - CHIRAPHOS conduc la produși cu e. e. ridicat [42].

Dezvoltarea sistemelor catalitice metal tranzițional implicând alchilhidroperoxizi sau H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> deschide o nouă cale de oxidare enantioselectivă a sulfideilor datorită numărului de coordinare mare a ionilor metalici folosiți de obicei, de exemplu: Ti (IV), V (V), Mo (VI) și W (VI) permite un acces ușor la complecșii peroxo chirali la centrul metalic [43]. Un punct real de plecare în acest sens poate fi considerat descoperirea lui Sharpless: complecșii Ti (+) - DET alchilperoxo cu eficiență extremă de oxidenți asimetrici a alcoolilor alilici.

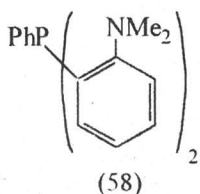
Foarte recent au fost sintetizate noi sisteme catalitice de tipul: [Ir (BINAP) (COD)]BF<sub>4</sub> (56) sau [Ir (H<sub>8</sub> - BINAP) (COD)]BF<sub>4</sub> (57) și bis (o - dimetil-amino-fenil) fenil-fosfină (58):



(S) - 56



(S) - 57



(58)

utilizate în hidrogenarea asimetrică a unor cetone prochirale relativ simple de tipul 1,2-benzo cicloalcanone și  $\beta$ -tio-cicloalcanone [44] sau în hidrogenarea cetonelor aromatice de tipul cetonelor alchil-fenil și cicloalchil-fenil [45].

Bine cunoscuții catalizatori de hidrogenare omogenă - cianidele de Co, sunt activi în prezența acizilor  $\alpha$ -amino [46]. Acest fapt face posibilă o investigație în care L-izoleucina este utilizată ca un aditiv iar acidul atropic ca substrat prochiral. Deși numai o foarte slabă activitate optică a fost detectată în produs, s-a concluzionat că acidul  $\alpha$ -amino nu este încorporat în complexul catalitic activ. Dacă este adăugat (R) - (-) - 1,2-diamino-propan sau (S) - (+) - N,N'-dimetil - 1,2-diaminopropan la catalizatorul  $\text{Co}^{2+}\cdot\text{CN}^-$  se observă o conversie de 1,1 și 7,1% în enantiomerul acid (S) - (+) - hidratopic.

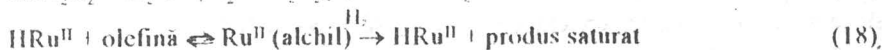
Un alt catalizator de hidrogenare omogenă conținând cobalt, favorabil pentru modificare cu liganzi asimetrici este bis (dimetil-gloximato) Co(II) care a fost aplicat cu succes nu numai în cazul dublelor legături olefinice dar și pentru grupările nitro, azo, azoxi și carbonil [47].

Adăugarea quininei ca ligand chiral la acest catalizator, face ca benzilul să fie hidrogenat la (S) - (+) - benzoin cu o conversie de 8,7 - 61,5%. Cele mai bune rezultate au fost obținute folosind drept solvent - benzenul, și un raport quinină - cobalt egal cu 2.

Stabilirea mecanismului de hidrogenare pe catalizatori  $\text{HRuCl}(\text{PPh}_3)_3$  a luat în considerare modul în care are loc hidrogenarea unor complecși de tip Ru (III) fosfină. Reducerea sărurilor metalice implică, în general, formarea lentă a unor monohidruuri intermediare, urmată de o reacție rapidă între hidrură și complexul inițial:

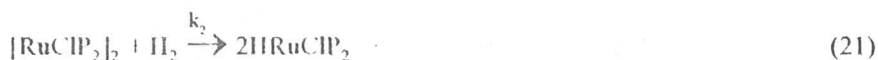
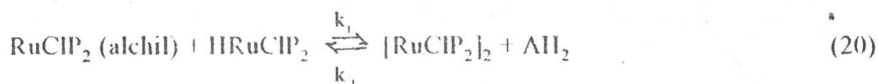






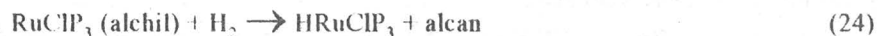
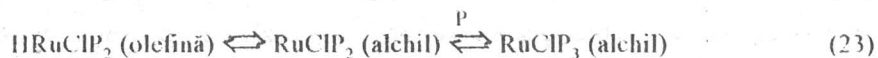
O dovadă directă a acestui mecanism a reprezentat-o punerea în evidență a unor hidruți intermediare similare utilizând complexii  $\text{RuX}_2\text{L}_2$  diferiți ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{L} = \text{PPh}_3, \text{AsPh}_3$ ). În prezența bazei, sistemul reacționează conform ecuației (17), conducând la formarea unor complecși bifosfinici. Reacția este reversibilă implicând foarte probabil un intermediar dihidură  $\text{Ru}(\text{IV}), \text{H}_2\text{RuX}_2\text{L}_2$ . Speciile bifosfinice (izolate ca dimeri) sunt importante datorită rolului lor în hidrogenarea olefinelor (reacție catalizată de  $\text{HRuCl}(\text{PPh}_3)_3$ ). Acest sistem implică o cale nesaturată, deci o reacție rapidă cu olefina cu formare de alchil. Etapa determinantă de viteză este hidrogenarea totală a alchilului cu regenerarea catalizatorului (ecuația 18). În legătură cu acest mecanism există unele incertitudini cu privire la numărul de fosfine coordonate.

Studiile privind hidrogenarea acrilamidei (A), catalizată de un complex bifosfină, în N, N-dimetil-acetamidă (DMA) relevă un mecanism complet diferit ( $\text{P} = \text{PPh}_3$ ):



Intermediarul  $[\text{RuClP}_2]_2$ , conține  $\text{Ru}(\text{I})$  care este un  $d^7$  și poate realiza fie o adiție oxidativă a  $\text{H}_2$  (ecuația (21)), fie o adiție oxidativă a C-H ( $sp^3$ ) "amidă activată" (etapa  $k_1$ ).

Deoarece  $\text{HRuCl}(\text{PPh}_3)_3$  nu disociază o fosfină măsurabilă în soluție, un mecanism plauzibil pentru hidrogenările catalitice utilizând un sistem trifosfină poate fi:



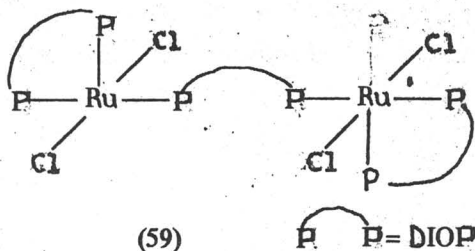
Ligandul fosfinic adițional favorizează mai degrabă reacția (24) decât (20). În absența hidrogenului, hidrogenarea stoichiometrică a olefinelor poate decurge utilizând  $\text{HRuCl}(\text{PPh}_3)_3$ . Cel de-al doilea atom de hidrogen necesar este luat din poziția orto a nucleului fenilic al trifenil-fosfinei, rezultând un complex  $\text{Ru}(\text{II})$  ortometalat  $[(\text{PPh}_3)\text{ClRu}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{PPh}_2)]_2$ . Reacția are loc printr-un intermediar alchil-trifosfină  $[\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_3(\text{alchil})]$ . Deoarece complexul ortometalat reacționează cu hidrogenul cu

regenerarea  $\text{HRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ , hidrogenarea catalitică a olefinelor deși poate avea loc și pe alte căi, din punct de vedere cinetic este preferată, reacția (24).

Datele de schimb deuteriu  $\text{D}_2 - \text{H}_2$  utilizând  $\text{HRuCl}(\text{PPh}_3)_2$  în benzen arată că legătura inițială  $\text{Ru-H}$  nu este implicată în proces, sugerându-se că hidrogenarea olefinelor catalizată de acest complex poate avea loc prin speciile  $\text{H}_2\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3$  sau  $\text{H}_4\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3$  formate din  $\text{HRuClP}_3$  în urma reacțiilor (25, 26):



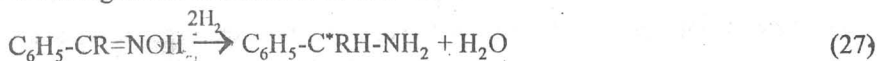
Cu toate că sistemele  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3 - \text{HRuCl}(\text{PPh}_3)_3$  prezintă activități catalitice ridicate, alți complecși  $\text{RuCl}_2(\text{PRPh}_2)_n$  ( $n = 3$  sau  $4$ ;  $\text{R} = \text{Me}$  sau  $\text{MeCH}_2\text{C}^*\text{H}(\text{Ph})\text{CH}_2$ ) nu sunt activi în hidrogenare nici chiar în prezența unei baze care să promoveze formarea hidrurii (conform ecuației (17)). Totuși, în urma unei reacții de schimb utilizând  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  și DIOP, se formează un complex (51) în punte cu o geometrie piramidă - pătrată cu  $\text{Ru}$  pentacoordinat, activ în hidrogenarea asimetrică a acizilor carboxilici  $\alpha, \beta$ -nesaturați obținându-se peste 60% e. e. [48].



Catalizatorul activ este  $\text{cis-HRuCl}(\text{DIOP})_2$ . Un complex analog cu (59) dă și ligandul bis(difenil-fosfino)butan  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$  ( $n = 4$ ) (60), în timp ce liganzii cu  $n = 1 - 3$  duc la formarea unor complecși octaedrici  $\text{trans-RuCl}_2$  (difosfină) $_2$  și hidrurile corespunzătoare (inactive catalitic)  $\text{trans-HRuCl}$  (difosfină) $_2$ . Doi liganzi DIOP, fiecare cu câte patru atomi de carbon între donorii fosfor, nu conduc la forma  $\text{trans}$ , cel puțin în sistemele octaedrice  $\text{Ru}$  (II), foarte probabil datorită împiedicărilor sterice. Complexul  $\text{cis-HRuCl}(\text{DIOP})_2$  operează printr-un mecanism de tip (18),  $\text{P}$  din poziția  $\text{trans}$  din hidrură fiind probabil labilizat. Un alt complex  $\text{RuCl}_2(\text{DIOP})$  cu unul din DIOP monodentat, cu geometrie pentacoordinată, formează de asemenea cu ușurință catalizatorul  $\text{cis-HRuCl}(\text{DIOP})_2$ .

Clusterul  $\text{H}_2\text{Ru}_4(\text{CO})_8(\text{DIOP})_2$  utilizat în hidrogenarea asimetrică a acetofenonei și metil-etil-cetonei la  $150^\circ \text{C}$  și  $100 \text{ atm H}_2$ , duce la formarea de alcooli cu e. e. maxim 14,5% (pentru oxima  $\text{R} = t\text{-Bu}$ ). În procesul de hidrogenare a acizilor prochirali  $\alpha, \beta$ -nesaturați însă, acest complex conduce la e. e.  $> 60\%$ . Alte reacții în care sunt activi acești clusteri:

1. Hidrogenarea oximelor la amine:

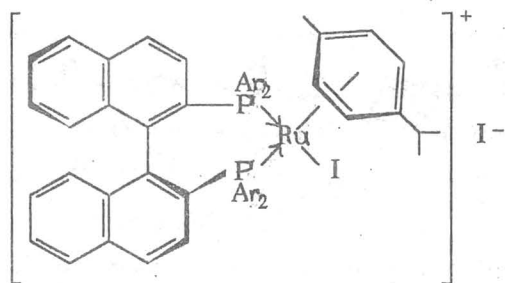
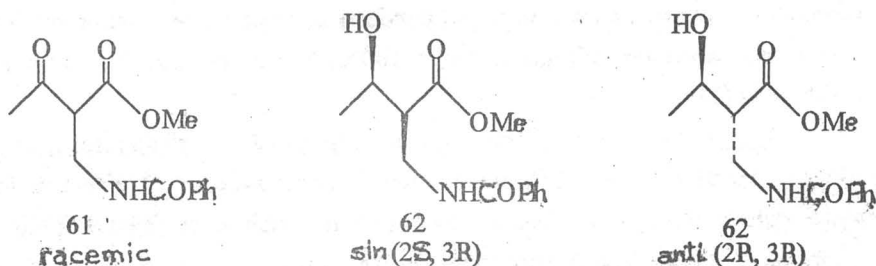


2. De asemenea, în hidrogenarea asimetrică a alchil-aril-cetoximelor, un catalizator cu performanțe bune a fost [RuX (arenă) [(R)-BINAP]]X [49] (exemplu: [RuCl (benzen) [(R)-BINAP]]Cl).

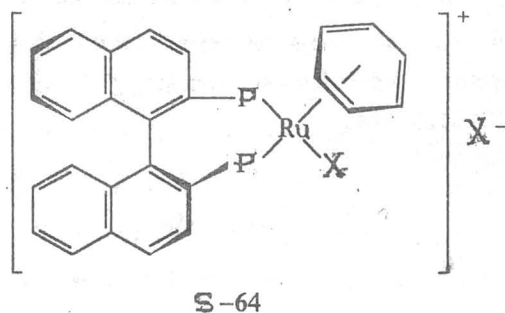
3. Complecșii cationici Ru (II) - BINAP catalizează hidrogenarea asimetrică a dicetonelor [50] și a derivaților substituiți a β-ceto-esterilor [51].

4. Catalizatorii BINAP - Ru(II) hidrogenează enamidele cu e.e. ridicat [3].

5. Hidrogenarea metil-2-benzamido - metil - 3-oxo-butanoatului (61) în diclorometan catalizată de [Ru<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>{(R) - BINAP}<sub>2</sub>(NEt<sub>3</sub>)] duce la sin - (2S, 3R) - **62** în e. e. 98%.



a: Ar = Ph; b: Ar = pMeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; c: Ar = p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; d: Ar = p-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; e: Ar = p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
f: Ar = m-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; g: Ar = m, m'-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

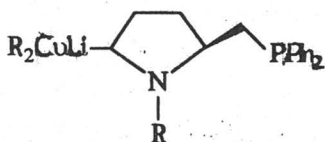
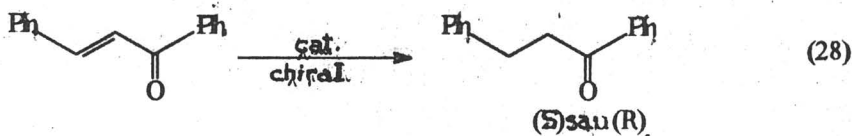


a: X = Cl  
b: X = Br

Pentru a investiga efectele substituenților de pe nucleele fenilice ale ligandului, s-au preparat noi derivați BINAP. Astfel, s-a putut observa că substituenții de tipul metil și metoxi în poziția para nu exercită efecte marcante asupra catalizatorului, în timp ce substituenții electronegativi din poziția para exercită un efect negativ asupra activității și stereoselectivității catalitice; pe de altă parte, substituenții din poziția meta împiedică stereoselectivități ridicate. Întrucât nu există diferențe substanțiale în sens electronic între catalizatorii (63c), (63f) și (63g), eficiența lui (63g) poate fi atribuită unui efect steric al substituenților metil din pozițiile meta.

O altă aplicație interesantă a catalizatorului Ru(II) - BINAP este hidrogenarea unui amestec racemic a alcoolilor alchilici. În această reacție, deși enantiomerii alcoolului alilic sunt hidrogenați cu viteze diferite, are loc o rezoluție cinetică a racematului. În caz optim aceștia pot conduce la o conversie maximă de 50% într-un enantiomer ca produs hidrogenat (e.e. = 100%) în timp ce celălalt enantiomer rămâne neschimbat [3].

Relația enantioselectivitate - structură reprezintă o sursă de informații pentru design-ul liganzilor chirali care mediază reacțiile enantioselective. Cercetările folosind liganzi chirali de tip (22) legați necovalent în catalizatori organocuprați au oferit informații prețioase în acest sens [52].

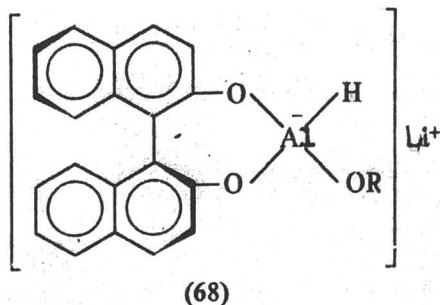


- 65: R = Bu<sup>t</sup>CO  
 66: R = (Me<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>FO  
 67: R = Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O

Ligandul BINOL (53) a fost utilizat și în complexarea cu LiAlH<sub>4</sub>: complexul (68) astfel obținut a fost utilizat cu succes în reducerea enonelor la alcooli alilici [\* , \*\*] precum și în reducerea asimetrică a aldehidelor și cetonelor [\*\*\*].

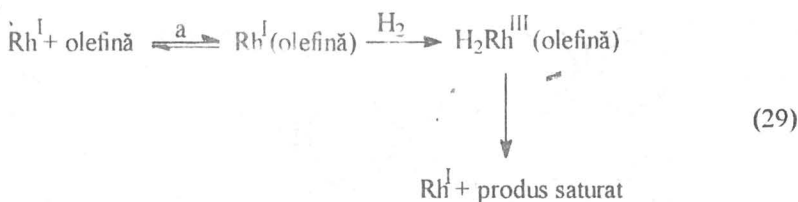
\* - JACS 101 (1979) 3129, 5843

\*\* - JACS 106 (1984) 6717

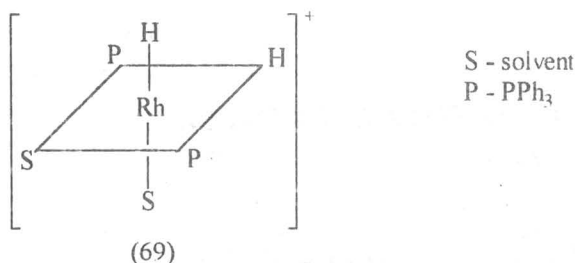


### I. 3. INFLUENȚA SOLVENTULUI

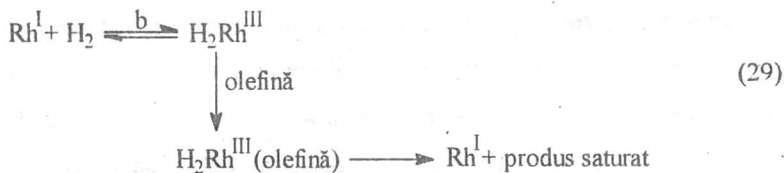
Natura catalizatorilor, în special a celor formați in situ din precursori cloro Rh (I), necesită câteva comentarii. Catalizatorii au fost adesea redați prin  $\text{Rh}(\text{P}^*)_2\text{Cl}$  (solvent), unde  $\text{P}^*$  și  $(\text{P}^*)_2$  reprezintă fosfinele mono și bidentate chirale, dar aceasta numai pentru mediu nepolar. În mediu polar, incluzând utilizarea de obicei a unui amestec solvent hidrocarbonat / alcool, se formează precursori cationici  $[\text{Rh}(\text{dienă})(\text{P}^*)_2]^+$ . În hidrogen, se presupune transformarea acestora în  $[\text{H}_2\text{Rh}(\text{P}^*)_2(\text{solvent})]^+$ . Cu toate acestea, s-a demonstrat că sistemul  $[\text{Rh}(\text{dienă})(\text{DIOP})]^+$  în mediu de acetonă reacționează cu hidrogenul producând numai  $[\text{Rh}(\text{DIOP})(\text{acetonă})_2]^+$ , ceea ce demonstrează că ulterior nu se formează dihidrură. Complexul cationic analog acestuia  $[\text{Rh}(\text{dienă})(\text{DIPHOS})]^+$  unde  $\text{DIPHOS} = 1, 2$  bis(difenil-fosfina)etan se comportă similar; în metanol absoarbe numai doi moli de hidrogen per Rh formând alcanul corespunzător. În timp ce complexul  $\text{PPh}_3$  corespunzător reacționează cu trei moli de hidrogen conducând la o dihidrură cationică. Produsul  $[\text{Rh}(\text{DIPHOS})]^+$  este solvatat în formă monomerică, în timp ce forma izolată se prezintă ca o sare binucleară  $[\text{Rh}_2(\text{DIPHOS})_2][\text{BF}_4]_2$ , în care fiecare Rh este legat de doi atomi de P din  $\text{DIPHOS}$ . Datorită coordonării simetrice  $\pi$ -arenă la un nucleu fenil al ligandului  $\text{DIPHOS}$  al altui atom de Rh, soluțiile  $[\text{Rh}(\text{DIPHOS})]^+$  hidrogenează catalitic, printr-o rută nesaturată, diverse alchene și derivați ale acestora incluzând stirenul și acizii acrilici care sunt substraturi tipice în sistemele asimetrice.



Reactivitățile diferite ale  $[\text{Rh}(\text{dienă})(\text{DIPHOS})]^+$  și  $[\text{Rh}(\text{dienă})(\text{PPh}_3)_2]^+$  față de hidrogen sunt atribuite faptului că numai ultimul poate forma dihidrura cis (69) în care nici un atom de hidrogen nu este în poziție nefavorabilă trans față de fosfină:



Diferențele în comportare ale catalizatorilor bismonofosfinici și monodifosfinici pot conduce la diferențe în mecanismul de hidrogenare, în termenii unei rute nesaturate (a) sau hidrură (b), deși ambele conduc la intermediari  $\text{H}_2\text{Rh}(\text{olefină})(\text{fosfină})_n$ :



Așa numita cale "hidrură" (b) este în general mult mai eficientă decât calea "nesaturată" (a) în care are loc adăuția oxidativă a hidrogenului la un complex olefinic.

În ceea ce privește complexii organometalici solubili în apă (28), o observație demnă de reținut este aceea că e. e. obținut este aproximativ identic cu cel observat pe catalizatorii Rh - BINAP nesulfonați în prezența etanolului (67 - 70%). Enantioselectivitatea favorizează (S) - enantiomerul (Tabel 6) în hidrogenarea acidului 2-acetamido acrilic și a esterului său metilic (utilizând acest complex solubil în apă [14]). În mod normal, când este utilizată apa ca solvent, are loc o pierdere mare în enantioselectivitate, ca și în cazul în care liganzii fosfină sunt sulfonați. În acest caz însă, nu numai că are loc o creștere în e. s. prin sulfonarea ligandului, însă și prezența apei ca solvent duce la o creștere a e. s.

În apă nu este posibilă o comparație directă între complexii Rh-BINAP sulfonați și nesulfonați datorită insolubilității (R) - BINAP nesulfonat în apă.

TABEL 6

a Substrat	Solvent	[Substrat] mol/l	Substrat/ catalizator	b E. e. (%)
1	H <sub>2</sub> O	0,007	25	70,4; 68,0
1	7:1 H <sub>2</sub> O-MeOH	0,017	40	67,0
1	1:1 H <sub>2</sub> O-MeOH	0,017	41	56,0
1	1:2 H <sub>2</sub> O-MeOH	0,042	75	56,0
1	MeOH	0,017	40	58,0
1	EtOH	0,017	41	58,6
1	EtOH	0,031	76	35,0
2	H <sub>2</sub> O	0,017	75	68,5
2	H <sub>2</sub> O	0,039	76	69,0
2	4:1 H <sub>2</sub> O-MeOH	0,017	76	61,2
2	MeOH	0,017	75	47,8
2	EtOH	0,031	75	56,0
2	EtOH	0,031	76	20,0
2	EtOH	0,031	76	22,0

a: Substrat: 1) CH<sub>2</sub> = C(NHAc)CO<sub>2</sub>H  
2) CH<sub>2</sub> = C(NHAc)CO<sub>2</sub>Me

b: Conversii 100% și configurația produsului este în special S.

Spre deosebire de catalizatorii complecși de Rh solubili în apă există doar câteva relații privind complecșii Ru corespunzători. Kam-to Wan și colaboratorii [53] au sintetizat un complex Ru(II)-BINAP sulfonat pentru hidrogenarea asimetrică folosind drept solvent apa. Acest catalizator prezintă enantioselectivitate și stabilitate mult mai ridicată (Tabel 7) comparativ cu complexul de Rh - analog (Tabel 6).

TABEL 7

Hidrogenarea asimetrică a precursorilor 2-acilamino acidului și acidului metilensuccinic în prezența complexului Ru II - BINAP sulfonat solubil în apă ( $p_{H_2} = 1$  atm, concentrația substratului = 0,014 - 0,017 M)

Catalizator	Sub- strat	Solvent	S/C	T(°C)	e.e. %
[Ru(BINAP-4SO <sub>3</sub> Na)Cl <sub>2</sub> ]	1	MeOH	71	RT	84,2(R)
[Ru(BINAP-4SO <sub>3</sub> Na)Cl <sub>2</sub> ]	1	H <sub>2</sub> O	18	RT	68,5(R)
[Ru(BINAP-4SO <sub>3</sub> Na)Cl <sub>2</sub> ]	2	H <sub>2</sub> O	80	RT	75,9(R)
[Ru(BINAP-4SO <sub>3</sub> Na)Cl <sub>2</sub> ]	2	H <sub>2</sub> O	76	50	82,0(R)
[Ru(BINAP-4SO <sub>3</sub> Na)Cl <sub>2</sub> ]	2	MeOH	75	50	85,0(R)
Ru <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> (BINAP) <sub>2</sub> (Et <sub>3</sub> N)	1	1:1 EtOH/THF	-	35	76,0 <sup>a</sup>
[Ru(BINAP-4SO <sub>3</sub> Na)Cl <sub>2</sub> ]	3	MeOH	75	RT	81,3(R)
[Ru(BINAP-4SO <sub>3</sub> Na)Cl <sub>2</sub> ]	3	EtOH	75	RT	80,1(R)
[Ru(BINAP-4SO <sub>3</sub> Na)Cl <sub>2</sub> ]	3	H <sub>2</sub> O	75	RT	87,7(R)
Ru <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> (BINAP) <sub>2</sub> (Et <sub>3</sub> N)	3	1:1 EtOH/THF	-	35	86,0 <sup>a, b</sup>
[Ru(BINAP-4SO <sub>3</sub> Na)Cl <sub>2</sub> ]	4	MeOH	75	RT	81,1
[Ru(BINAP-4SO <sub>3</sub> Na)Cl <sub>2</sub> ]	4	MeOH	75	RT	90,0 <sup>b</sup>
[Ru(BINAP-4SO <sub>3</sub> Na)Cl <sub>2</sub> ]	4	H <sub>2</sub> O	18	RT	50,0
Ru <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> (BINAP) <sub>2</sub> (Et <sub>3</sub> N)	4	1:1 EtOH/THF	-	35	88,0 <sup>a, b</sup>

1: acid 2-acetamidoacrilic;

2:etil-2-acetamidoacrilat

3: acid 2-acetamidocinamic

4: acid metilensuccinic

a: - p<sub>H<sub>2</sub></sub> = 2 atm

b: - cu trietilamină, Et<sub>3</sub>N/substrat = 1

S/C - raport substrat / catalizator.

Diastereoselectivitatea complexului [Ru (II) - BINAP] cationic (64), în procesul de hidrogenare asimetrică a dicetonelor și a derivaților β-ceto esterilor depinde de natura solventului și de ionul halogenură din complex [50].

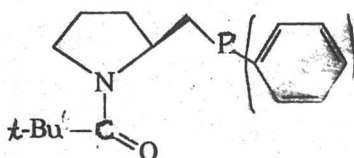
Astfel, când hidrogenarea racemicului (61) are loc în prezența catalizatorului S-63a, în mediu de diclormetan anhidru, reacția decurge cu viteze mici. Adăugând apă în amestecul de reacție, are loc o creștere a vitezei. Reacția în metanol sau în amestec metanol - diclormetan decurge cu viteze mai mari, însă stereoselectivitatea este mai mică.

În ceea ce privește efectul anionilor halogenură legați de Ru, s-a arătat că complexul iodură conduce la diastereoselectivități ridicate în comparație cu ceilalți complecși halogenură BINAP - Ru<sup>II</sup>.



Cel mai bun solvent pentru hidrogenarea oximei 1-fenil-2-propanonei este un amestec metanol-benzen (8,7 - 0,3) cu 0,006% (vol.) apă [49]. O micșorare a polarității mediului conduce la o oarecare micșorare a conversiei în produsul dorit fără un efect semnificativ asupra valorii e.e.

Cercetările folosind liganzi chirali legați necovalent utilizând drept catalizatori organo-cuprații (65 - 67) au relevat efectul solventului, ca factor de diferențiere enantiofacială [52]. Solventul poate modifica interacția ligand - metal central astfel: amino-fosfina (65) din complex se comportă ca un ligand monodentat: P poate fi coordonat cu Cu, gruparea C = O nefiind coordonată la Li (în mediu THF); în Et<sub>2</sub>O, acesta se comportă ca un ligand bidentat.



65

TABEL 8

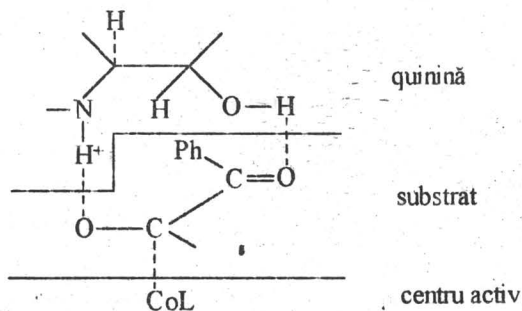
R <sub>2</sub> CuLi	Fosfină	Solvent	E. e. (%)	R/S	Conversie (%)
Me	65	Et <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	84	S	79
Me	65	Toluen <sup>a</sup>	78	S	87
Me	65	Me <sub>2</sub> S <sup>a</sup>	79	S	63
Me	65	THF <sup>b</sup>	50	R	72
Me	65	DME <sup>b</sup>	30	R	34
CH <sub>2</sub> =CH	65	Et <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	73	R	67
CH <sub>2</sub> =CH	65	THF <sup>b</sup>	24	S	25
Me	66	Et <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	71	S	88
Me	66	THF <sup>b</sup>	66	R	72
Me	67	Et <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	67	S	88
Me	67	THF <sup>b</sup>	68	R	72

a: timp de reacție: 1 h

b: timp de reacție: 4 h

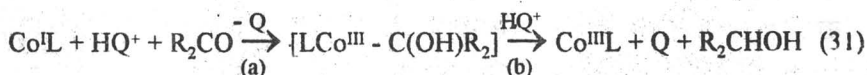
## I. 4. INFLUENȚA AGENȚILOR PROCHIRALI

Excesul enantiomeric obținut în hidrogenarea asimetrică a atropatului (7%), în prezența unor catalizatori de Co cu liganzi amine optic active poate fi influențat prin adăugarea în sistem a unei baze de tipul quinină și cinchonidina [54]. Acești alcaloizi hidroxiamine sunt baze mult mai eficiente, în timp ce aminele care nu conțin grupări OH (o-acetil-quinina, brucinul, 1,1'-fenil-amino-etanolul) dau e. e. mici sau chiar zero, posibil datorită lipsei unei legături secundare între hidroxilul alcaloidului necoordinat și carbonilul substratului (schema 4).



Schema 4

În reacția de hidrogenare a benzilului în prezența benzilaminei, care coordonează trans la un centru activ și a quininei (componenta chirală necoordinată) rezultă un e.e. > 80%. Reacția poate decurge după următorul mecanism (Q-quinina; R = Ph) (benzilamina și sarcina complexilor este omisă din schemă).



Stereochimia produsului de reacție este determinată de etapa (31), în care protonul este transferat de la quinină la carbonilul coordonat. Quinina este asociată cu substratul făcându-l mult mai susceptibil la atacul nucleofil al Co (I). Mecanismul este analog câtorva sisteme oxidoreductaze biologice în care centrul care determină stereochimia este izolat din centrul catalitic activ.

## I.5. REACȚII ÎN CATALIZA ASIMETRICĂ OMOGENĂ

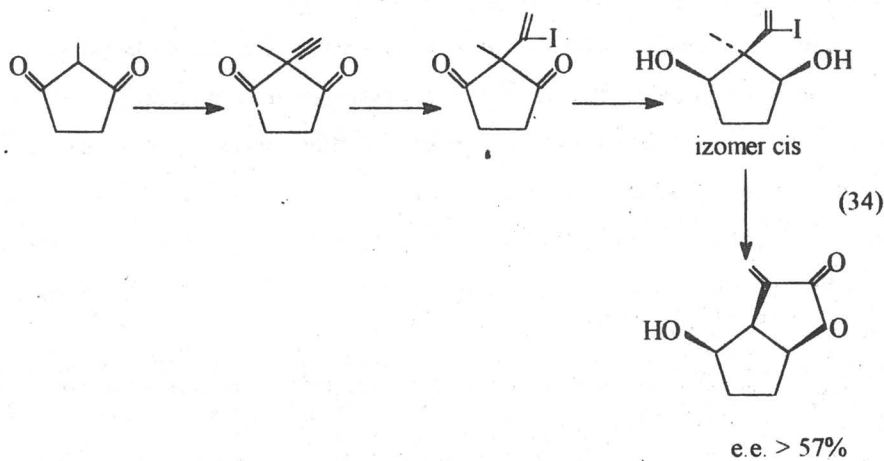
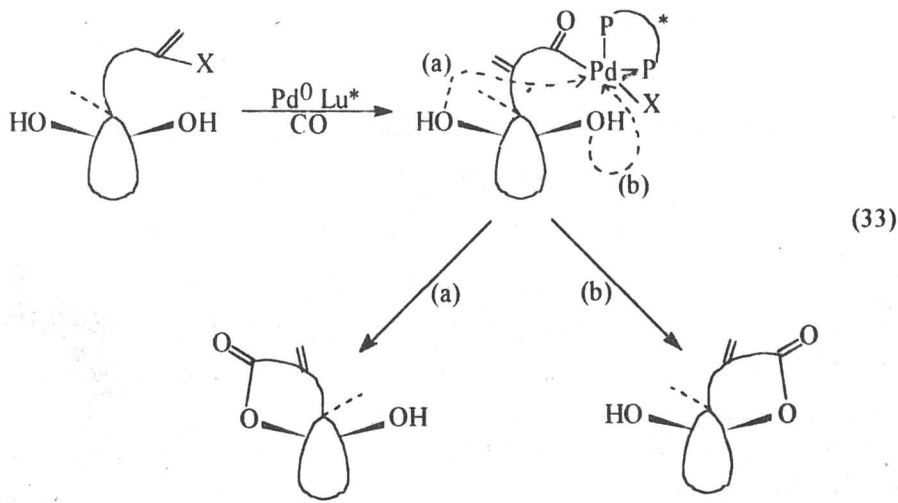
### I.5.1. CARBONILAREA ASIMETRICĂ

Reacțiile de carbonilare catalizate de complecși metalici sunt metode uzuale de sinteză a acizilor carboxilici, esterilor, amidelor, aldehydelor. Aplicarea reacțiilor de carbonilare în sintezele asimetrice catalizate este destul de dificilă datorită CO capabil să se coordoneze la metalul tranzițional din complexul catalitic.

O sinteză asimetrică catalitică a lactonelor  $\alpha$ -metilen pornind de la halogenuri alchenil prochirale printr-o reacție de carbonilare catalizată de complecși de Pd<sup>0</sup> este relatată de Suzuki [40]. Adiția oxidativă a halogenurilor alchenil prochirale cu o grupare OH care posedă un plan meso de simetrie la Pd<sup>0</sup> cu ligand cu P bidentat optic activ, urmată de inserția CO în legătura rezultată metal - C conduce la un complex acil Pd care diferențiază cele două grupări hidroxil conducând la lactonele  $\alpha$ -metilen în formă optic activă (reacția 33).

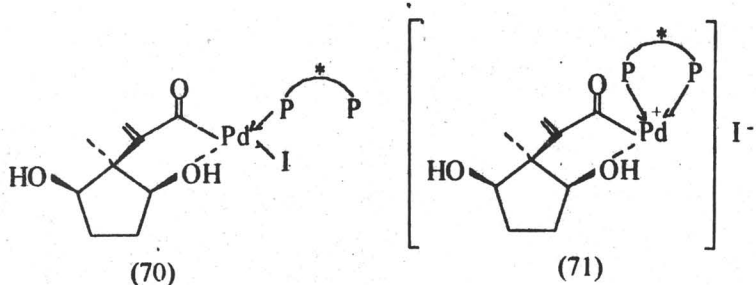
Primul compus obținut pe această cale este  $\alpha$ -metoxilen  $\gamma$ -butirolactona care și-a găsit imediat aplicabilitate în farmacologie (reacția 34).

Datele experimentale arată că micșorarea polarității solventului defavorizează carbonilarea, iar utilizarea K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ca o bază este esențială pentru ca acest proces să decurgă catalitic.

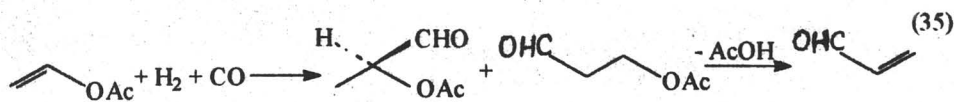


Catalizator:  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  și bis(difenil-fosfino)etan (DIPHOS)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , dioxan

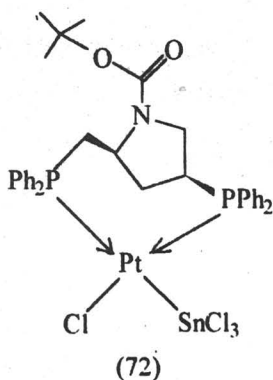
O altă observație importantă este aceea că inducția asimetrică nu apare în cazul utilizării altor tipuri de liganzi fosfină optic activi cum ar fi (S, S) CHIRAPHOS ((2S, 3S) 2, 3-bis(difenil-fosfino)butan). Acest fapt sugerează că în stagiul de coordonare a grupării hidroxi la Pd are loc disocierea parțială a ligandului bidentat conducând la o configurație cu 16 e<sup>-</sup> (70) ducând astfel la racemic. Pentru a evita disocierea ligandului, reacția este condusă în prezența sărurilor de Ag sau Tl capabile să producă un intermediar (71)  $\text{Pd}^+$ .



Chiar dacă în reacțiile organice Pt este mult mai puțin eficientă decât Pd, ea reprezintă unul dintre cei mai buni catalizatori în reacția de hidroformilare asimetrică. "Activarea CO/H<sub>2</sub>" poate reprezenta un potențial puternic pentru sintezele unei mari varietăți de produși chirali:

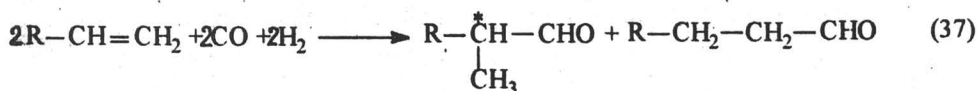
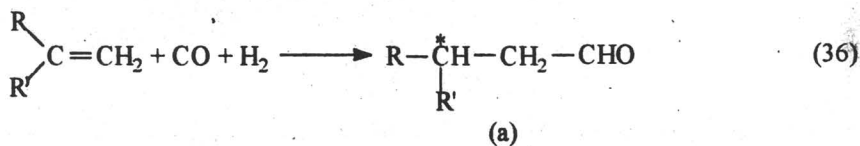


Catalizator: [(-) BPPM]PtCl<sub>2</sub> - SnCl<sub>2</sub>



Acest metal, în combinație cu SnCl<sub>2</sub> și liganzii amino-fosfină este apt să catalizeze transformarea unei largi varietăți de olefine prochirale în aldehide asimetriche cu e. e. 60 - 85%, care în prezență de ortoformiați poate ajunge la 98%. [55]

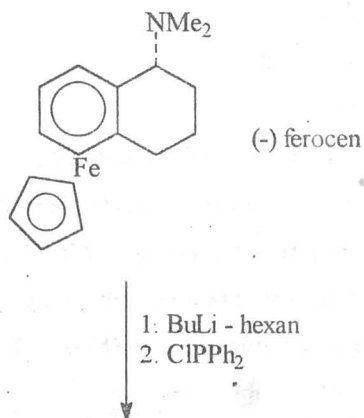
Formarea centrilor asimetrici prin hidroformilare poate fi realizată atât prin adăugare de H<sub>2</sub> (a) cât și prin adăugare de grupări formil (S) la olefină.



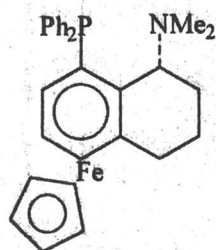
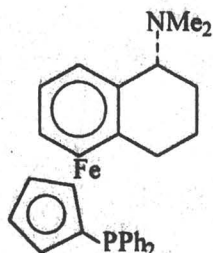
Pino și colaboratorii [56] au raportat hidroformilarea stirenilui și  $\alpha$ -metilstirenilui în prezență de (S) - (+) - (N- $\alpha$ -metil-benzil-salicilaldiminato) Co(II) sau  $\text{Co}_2$ ,  $(\text{Co})_8$  + (S) - (+) -  $\alpha$ -metil-benzil-salicilaldimin. În ambele cazuri se obțin (S) - izomerii 2-fenilpropanalului și 3-fenil-butanalului, dar conversiile nu depășesc 3%.

## I. 5. 2. CUPLAREA GRIGNARD

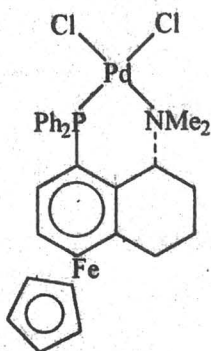
Complecșii metale tranziționale de tipul ferocenil-amino-fosfinelor catalizează reacțiile de hidrogenare, hidrosilare, aldolice ca și reacția de formare a legăturii C - C, în multe cazuri cu conversii și e. e. ridicate; un astfel de ligand bazat pe ferocenil-amino disubstituită homoamilar, complexată cu diclorura de Pd este utilizat în reacția de cuplare Grignard [41]. Ferocenil-amino-fosfina pur enantiomerică, (ciclopentadienil-7-dimetil amino-1-difenil-fosfino 4, 5, 6, 7-tetrahidro-indenil)Fe (PTFA), este preparată prin litierea unui derivat (-) ferocenic ușor accesibil și tratarea ulterioară cu cloro-difenil-fosfină (schema 5)



1. BuLi - hexan
2. ClPPh<sub>2</sub>

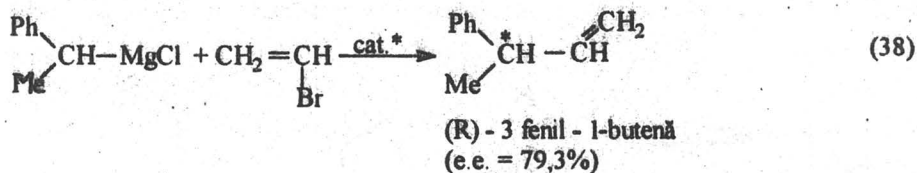
(+)  
PTFA(-)  
PTFA (obținut ca un subprodus)

3. PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>

(-)  
complex

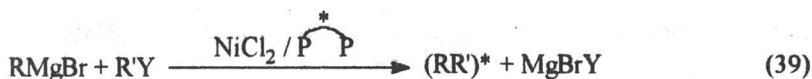
(73)

Faptul că monolitierea are loc parțial la nucleul ciclopentadienil nesubstituit reflectă influența orientării endo a grupării dimetilamino din derivatul (-) - ferrocenic.

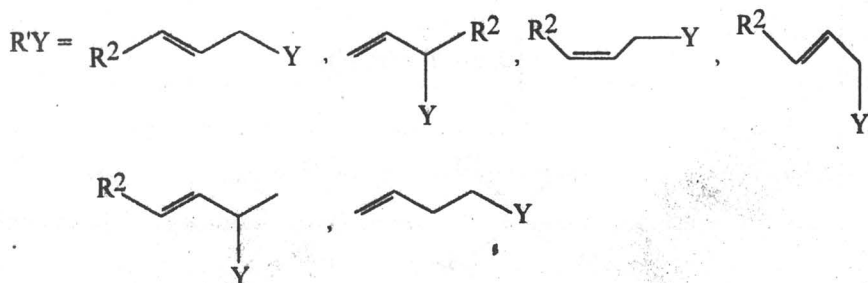
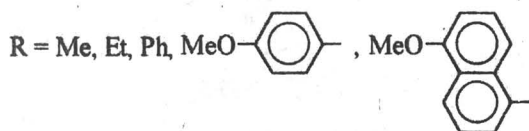


Datele cristalografice de raze X relevă faptul că în complexul (-) 65 configurația la atomul de carbon benzilic este (R) iar în unitatea ferrocenică este (1S, 2aR, 3aR).

Recent, un interes deosebit l-a stârnit găsirea unei relații între configurația produsului și conformația complexului metal-fosfină utilizat în reacția de cuplare a reactivilor Grignard cu alchenii [34].



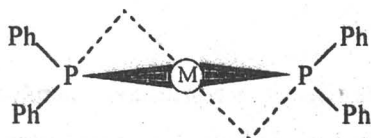
Unde:



R<sup>2</sup> = Me, Et

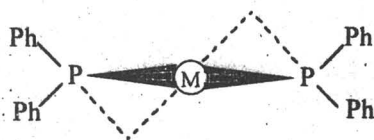
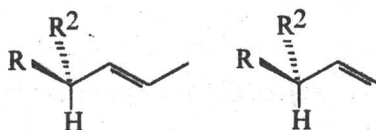
Y = Br, OH, OPh, MeCO, COBu<sup>t</sup>, COOMe, Me

Conformația complexului

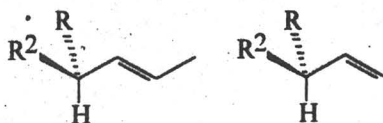


λ (ligand (RR))

Configurația produsului



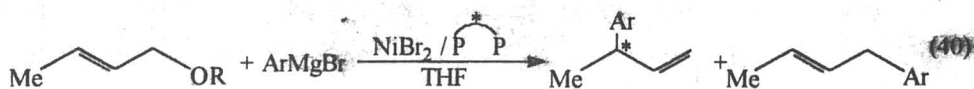
δ (ligand (SS))



Pentru găsirea acestor relații s-a investigat mecanismul reacției de cuplare a derivaților alcool crotilic și bromura-alil-magneziu pe catalizatori NiCl<sub>2</sub>/P ; P (termenul

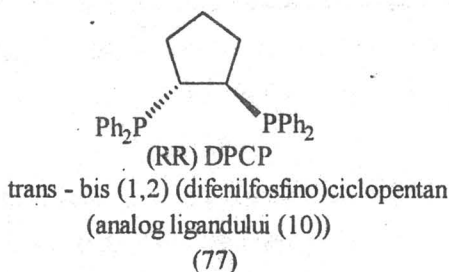
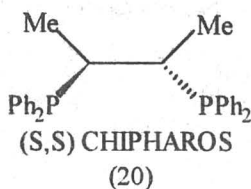
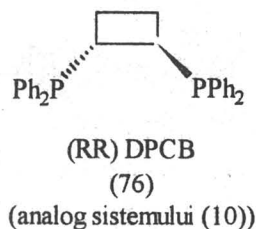
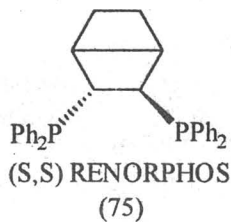
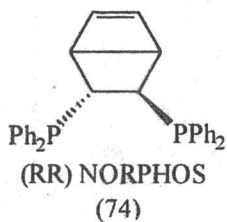


"crotil" este utilizat pentru derivații alcoolului crotilic:  $\text{CH}_3 - \text{CH}=\text{CH} - \text{CH}_2\text{OR}$ , unde R: H, Me, Ph, Et).



Unde:

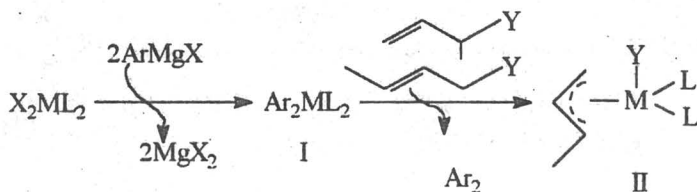
R = H, Ph, COOEt, SiMe<sub>3</sub>

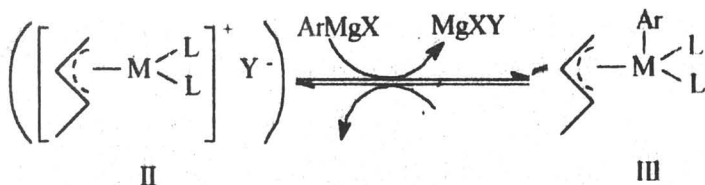


Un interes deosebit îl reprezintă complexul  $\text{NiBr}_2(\text{DPCP})$  care poate forma cristale enantiomorfe separabile.

Mecanismul de cuplare utilizând un astfel de catalizator chiral implică formarea intermediarilor:  $\pi$ -alil(aryl) $\text{ML}_2$  (unde M = metal și L = ligand). Etapele posibile de reacție care sunt responsabile pentru inducția asimetrică pot fi I  $\rightarrow$  II; II  $\rightarrow$  III; III  $\rightarrow$  produși de reacție sau III  $\rightarrow$  II.

Schema 6



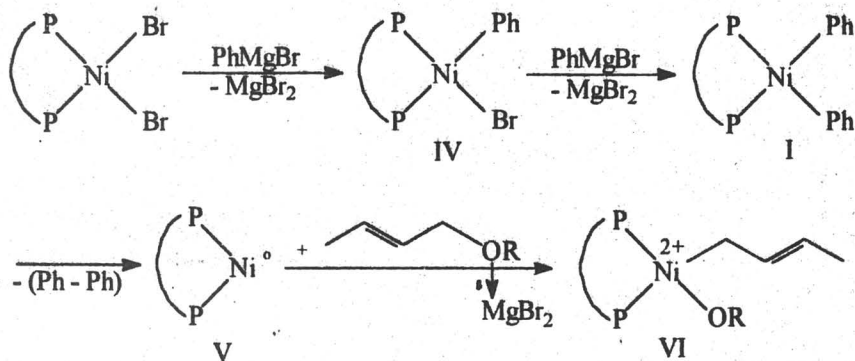


Unde:

X = halogeni; M = Ni, Pd; L<sub>2</sub> = P<sub>2</sub>,  $\text{P} \curvearrowright \text{P}$

Y = Br, OH, OPh, COMe, OSiMe<sub>3</sub>, COOMe

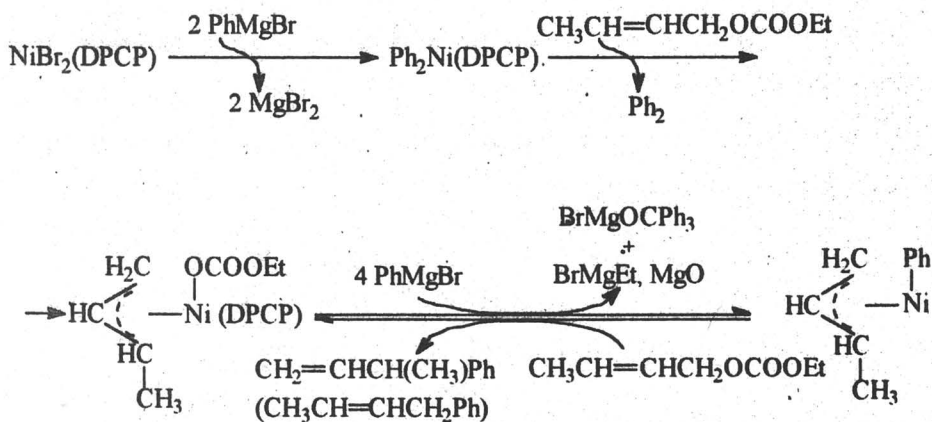
Pare mult mai probabil însă că reacția de cuplare este însoțită de:



Schema 7

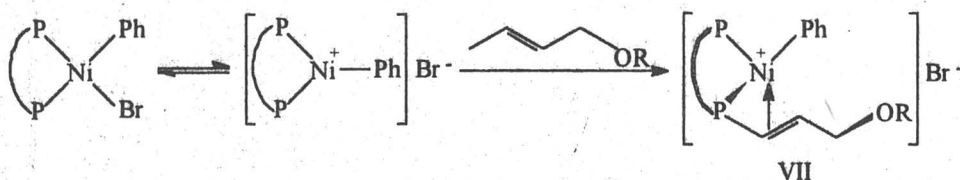
Dacă concentrația de PhMgBr este prea mică pentru a se realiza o reacție completă, excesul de substrat (CH<sub>3</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>OCOOEt) este activat de complexul Ni sau MgBr<sub>2</sub> care poate oxida speciile Ni<sup>0</sup> în Ni<sup>2+</sup>:

Schema 8:



Intermediarii de reacție:  $\text{Ni}^0(\text{DPCP})$ ,  $\text{NiBr}_2(\text{DPCP})$ ,  $\text{Ni}(\text{Ph})\text{Br}(\text{DPCP})$  și  $\text{NiPh}_2(\text{DPCP})$  au o simetrie plană la fragmentul cu P ( $\text{P}_2\text{Ni}$ ,  $\text{P}_2\text{NiR}_2$ ,  $\text{P}_2\text{NiRR}'$ ) și sunt instabili din punct de vedere cinetic (semnalele singlet din spectrul RMN  $^{31}\text{P}$ ):  $[(\text{DPCP})\text{NiBr}(\text{Ph})]$ :

Schema 9:



Spectroscopia RMN  $^{31}\text{P}$  nu pune în evidență speciile  $\pi$ -alil  $(\text{OR})\text{Ni}(\text{DPCP})$  (II), părând că acestea iau parte la reacție în concentrații foarte mici, iar transformarea acestora în ciclul de reacție este foarte rapidă. În ansamblu, observațiile din spectrul RMN, confirmă mecanismul de reacție redat în schema 6.

Figura 1 arată dependența e. e. de volumul molecular al grupării care părăsește fragmentul crotil în timpul reacției (volumele moleculare ale grupării  $\text{OPh}$  și  $\text{OCOOEt}$  sunt comparabile datorită împiedicărilor sterice similare create de aceste grupări în reacție):

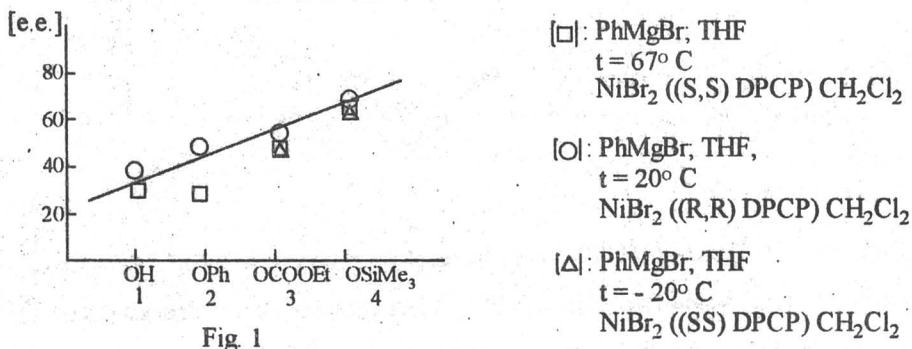
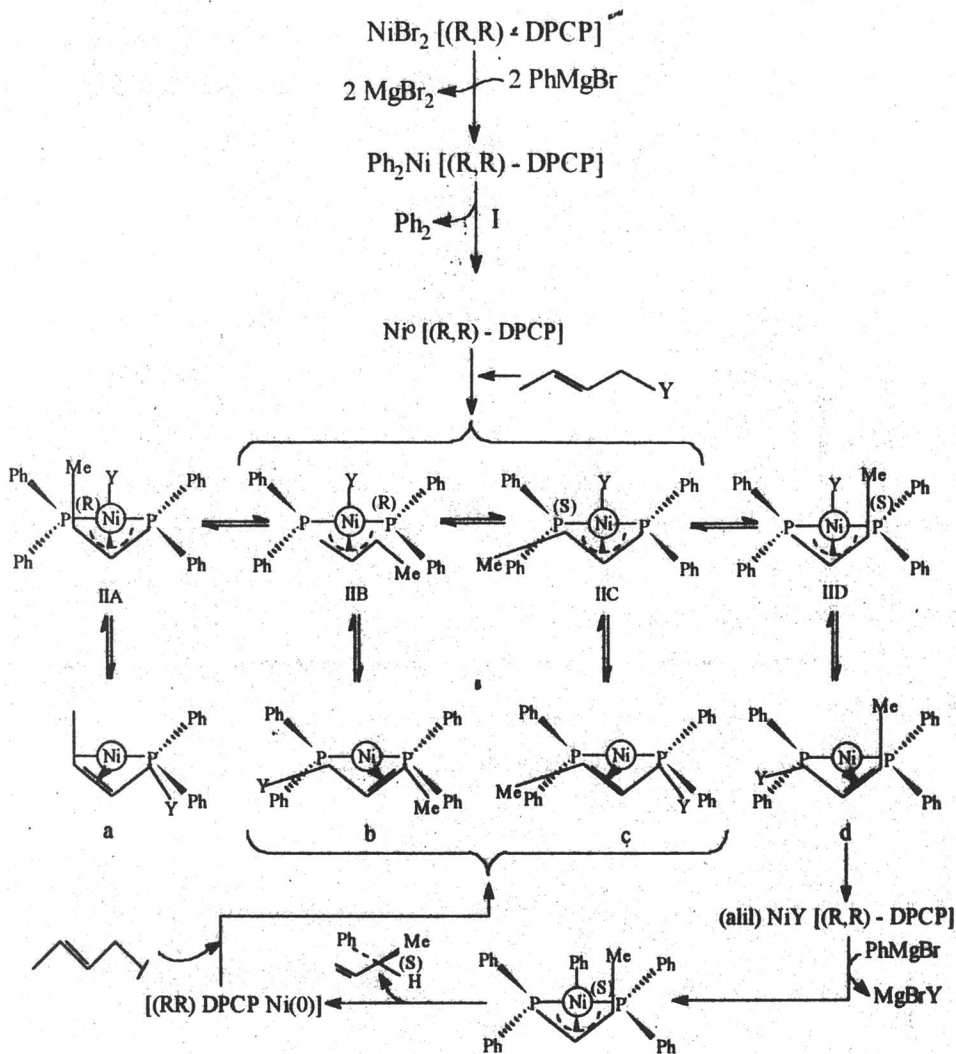


Fig 1

Pe baza datelor experimentale obținute, V. A. Pavlov [34] propune un mecanism de inducție asimetrică în reacția de cuplare a crotیلilor cu  $\text{PhMgBr}$  pe un complex  $\text{NiBr}_2[(\text{R}, \text{R})\text{-DPCP}]$  de tipul:

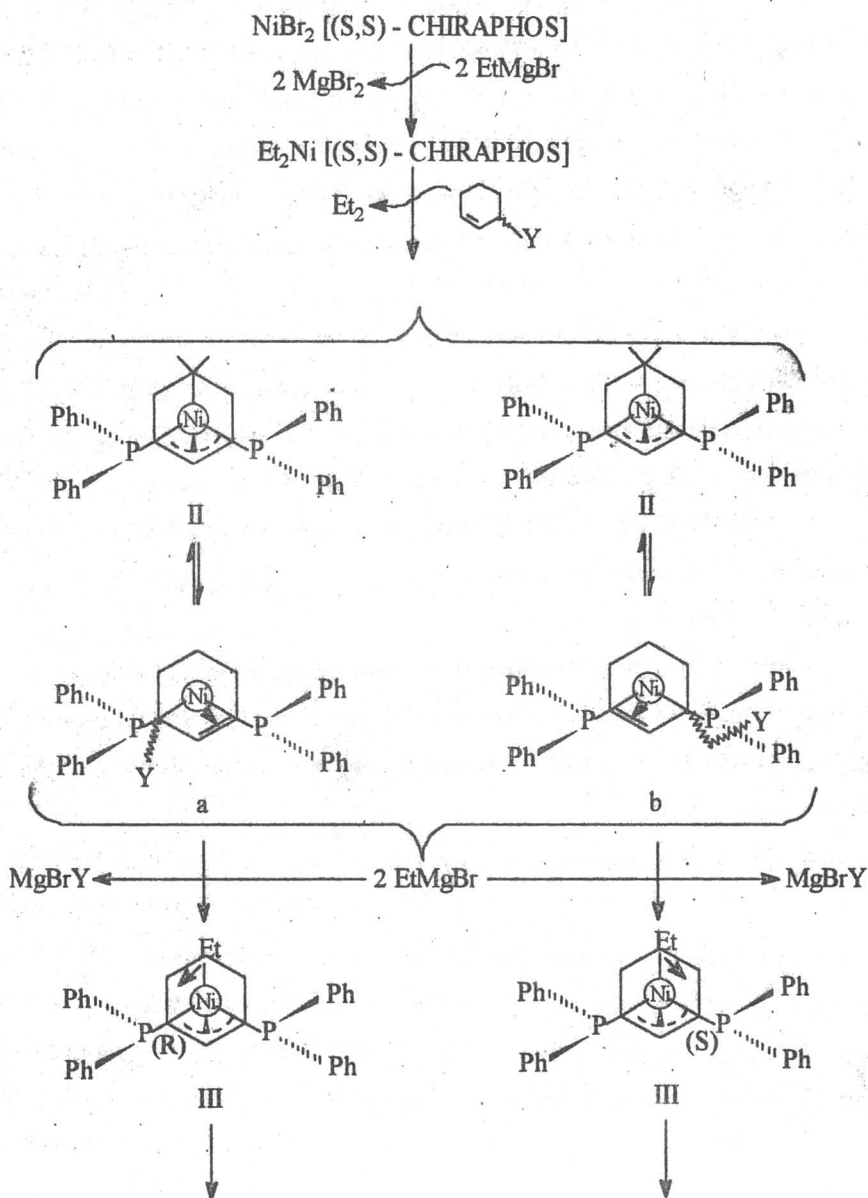
Schema 10:

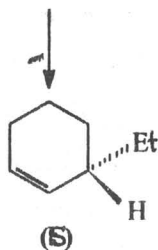
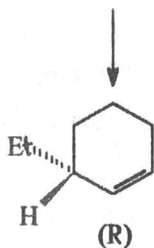


Structurile intermediare II (A - D) se bazează pe structura cristalină relatată pentru  $\pi$ -metalil (bis 1, 2 (difenil-fosfino)etan) NiBr. Acest complex intermediar este vizualizat de pe fața crotilului coordinat, nucleul ciclopentanic al DPCP fiind omis. Liganzii crotil din II (A - D) au un atom de C\* (asimetric), sunt  $\pi$ -coordinați, putând suferi atât inversie R - S a chiralității  $\pi$ -alilice cât și rearanjări sin-anti prin mecanism  $\pi - \delta - \pi$ . Cu toate că intermediarii a - d sunt la echilibru cu cei II (A - D), totuși aceștia nu sunt favorabili datorită conformației eclipsate a grupării voluminoase Y (Y și Ph, Me și Ph), structura d este mult mai avantajoasă din acest punct de vedere. Stereochimia reacției

este determinată de echilibrul diastereomeric al complexului intermediar (crotil) NiY [(RR) DPCP] II D, acesta conducând la III D și produs S. Atacul intramolecular, a grupării fenilice asupra atomului de C  $\pi$ -alil stereogenic (S) a grupării fenil-fosfină din III A conduce la enantiomerul opus.

Pe baza acestui mecanism de reacție, se poate explica independența e. e. a produsului de volunul grupării care pleacă în procesul de cuplare a derivaților 2-ciclohexenei cu EtMgBr utilizând catalizator [(S, S)-CHIRAPHOS]NiCl<sub>2</sub>: (schema 11):





Indiferent de poziția și volumul grupării Y, în intermediarii a și b, aceștia sunt la echilibru cu intermediarul II, conducând la intermediarul III. În acest caz, enantioselectivitatea depinde de atacul intramolecular a grupării Et asupra (S) sau (R) - atomul de carbon stereogenic  $\pi$ -alil în intermediarul III. Acest mecanism explică e. e. foarte mic obținut în reacția de cuplare a 3-fenil-oxi-1-ciclohexenei cu PhMgBr utilizând [(S, S)-CHIRAPHOS]NiCl<sub>2</sub>. Analiza modelului molecular arată că intermediarul III prezintă o împiedicare sterică puternică între ligandul ciclohexenă coordinată și gruparea fenilică din poziția axială.

Gruparea 1-Np (naftil) este mult prea voluminoasă pentru intermediarul III modificând structura  $\pi$ -alil (1Np)Ni(DPCP) față de specia  $\pi$ -alil(Ph)Ni(DPCP). În acest caz este preferabil un atac intermolecular a 1-Np. Schimbarea grupării Ph cu 1-Np în ArMgBr conduce la o scădere a e. e. de la 58% la 0%. Această micșorare a e. e. este explicată prin atacul nucleofilului voluminos în afara sferei primare de coordinație a complexului, fiind exclus un atac în interiorul acestuia (ca în cazul Ph în complexul  $\pi$ -alil(Ph)Ni(DPCP)).

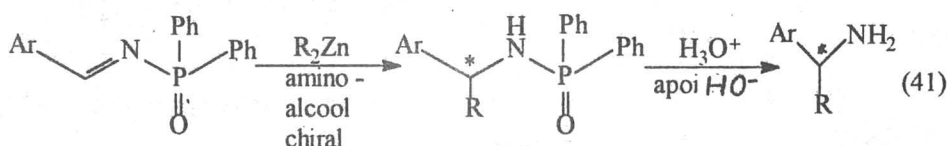
Astfel, în reacțiile de cuplare, e. e. crește cu creșterea volumului grupării Y din derivatul substrat dar scade cu creșterea volumului nucleofilului din compusul ArMgBr datorită împiedicărilor sterice din compus care apar în complecșii intermediari de reacție.

### 1. 5. 3. ALCHILARE ASIMETRICĂ

Alchilarea iminelor (legăturilor duble C = N) este o metodă importantă de sinteză a aminelor optic active prin utilizarea reactivilor dialchil-Zn în prezența catalizatorilor optic activi [30].

Sinteza diastereoselectivă a 1, 3-diolilor realizată prin alchilarea alchidelor β-alcoxi cu reactivi dialchil-zinc a reținut atenția datorită importanței funcției 1, 3-diolice implicate în structura unor antibiotice [29]. Pentru aceste tipuri de reacții, folosind substraturi mono și bifuncționale s-a încercat găsirea unei relații între enantioselectivitățile produșilor de reacție [28], (catalizatori DBNE (47) și DPMPM (48)).

În cazul alchilării iminelor, e. e. obținute erau foarte ridicate (75-99% e.e.) [30].



Reactant:

- a: Ar = Ph
- b: Ar = 2-Naftil
- c: Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

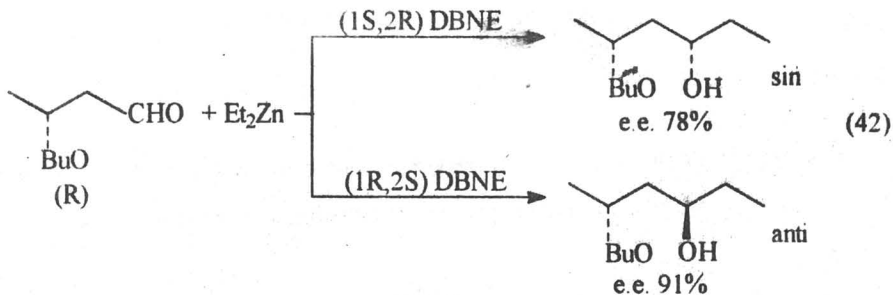
Produs:

- a: Ar = Ph; R = Et
- b: Ar = 2-Np; R = Et
- c: Ar = 4 MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = Et
- d: Ar = Ph; R = Me
- e: Ar = Ph; R = n-Bu

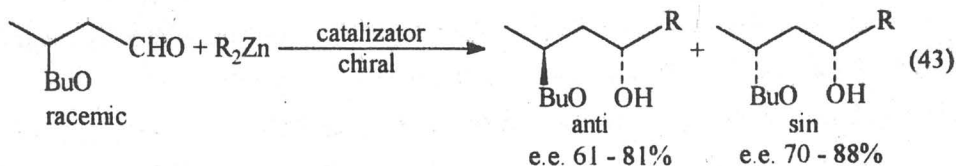
Fosforaminele obținute sunt cristaline, puritatea lor optică putând fi intensificată prin recristalizare.

În alchilarea β-alcoxi-alchidelor, originea diastereoselectivității este chiralitatea pe care o prezintă acestea în poziția β [29].

Aplicabilitatea metodei de alchilare este limitată la sinteza anti-1, 3-diolilor, inconvenient îndepărtat prin utilizarea reactivilor dialchil-Zn în prezența catalizatorilor chirali. Se poate astfel obține și sin-1, 3-dioli în e. e. de 78%, ceea ce arată că spre deosebire de inducția asimetrică 1, 3 convențională, originea diastereoselectivității este chiralitatea catalizatorului și nu a substratului.



Bu = PhCH<sub>2</sub>



R = Et, Me

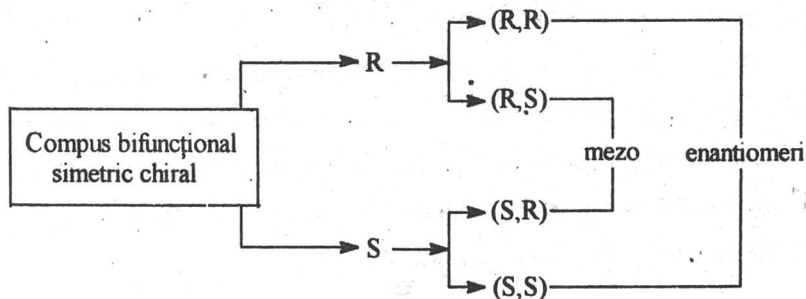
Când reacția enantioselectivă este aplicată unui compus bifuncțional simetric așchiral se pune problema dacă enantioselectivitatea reacției este aceeași cu cea a reacției compușilor monofuncționali. Pentru a găsi un răspuns la această problemă Soai [28] a stabilit o ecuație matematică care definește relația dintre enantioselectivitățile pentru substraturile mono și bifuncționale. Astfel, dacă e. e. ale reacției asimetrice cu substrat monofuncțional (o singură etapă) și cu substrat bifuncțional (etapă dublă) sunt X% și Y%, relația dintre X și Y va fi:

$$Y = 2 \cdot 10^4 X / (X^2 + 10^4) \quad 1.$$

$$X = [10^4 - 10^2(10^4 - Y^2)^{1/2}] / Y \quad 2.$$

Considerentele sunt aplicate doar dacă a doua etapă din cea dublă nu este afectată de centrul chiral format în prima etapă a reacției asimetrice.

### Schema 12





Raporturile selectivităților în reacția cu etapă dublă reprezintă pătratul celor în reacția într-o singură etapă. (Figura 2).

Dacă enantiomerul (S) este predominant ( $S > R$ ), e. e.  $X\%$  este dat de relația  $100(S - R) / (S + R)$  [unde  $(S + R) = 100$ ], sau:

$$R = 50 - X/2 \quad 3.$$

$$S = 50 + X/2 \quad 4.$$

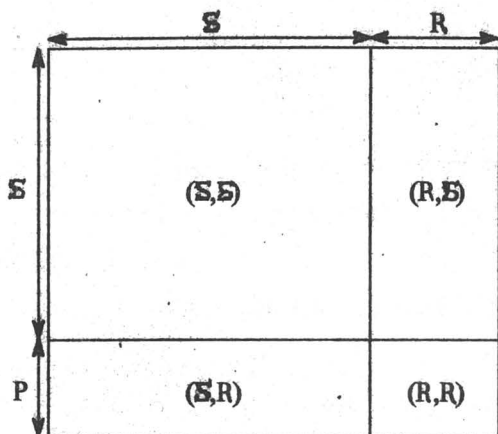


Fig. 2 Distribuția produsului de reacție în cazul substraturilor bifuncționale

Compușii (S, S) și (R, R) sunt enantiomeri, deci e. e.  $Y\%$  pentru (S, S) va fi dat de ecuația:

$$Y = 100 [(S, S) - (R, R)] / [(S, S) + (R, R)] = (S \times S + R \times R) \quad 5.$$

Pe de altă parte, procentul de compus mezo ( $Z\%$ ) din produsul total este dat de:

$$Z = 100 [(R, S) + (S, R)] / (100 \times 100) = [2 \times S \times R] / 100$$

$$\Rightarrow Z = 50 - X^2 / 200 \quad 6.$$

Așa cum se observă din Figura 3, e. e. pentru substratul bifuncțional este mai mare decât cel pentru compusul monofuncțional (de exemplu: pentru  $X = 50\%$ ,  $Y = 80\%$ ).

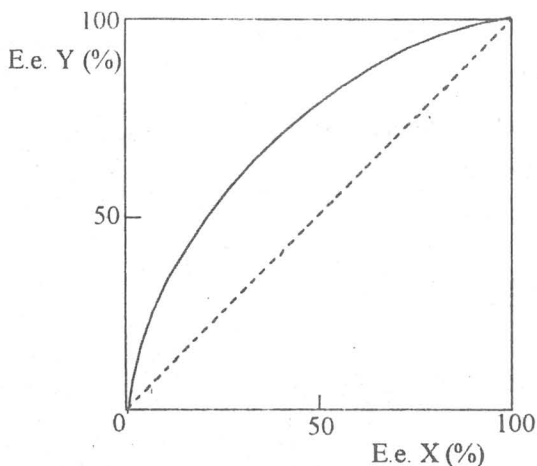
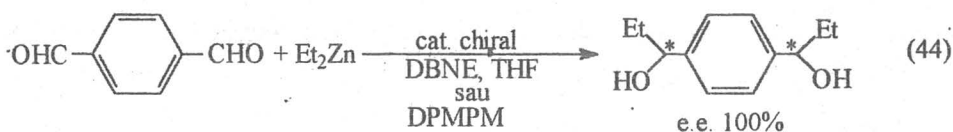


Fig. 3 Relația dintre e. e. pentru substraturi bifuncționale (Y) și monofuncționale (X) (linia plină). Pentru comparație, este dată linia întreruptă  $Y = X$ .

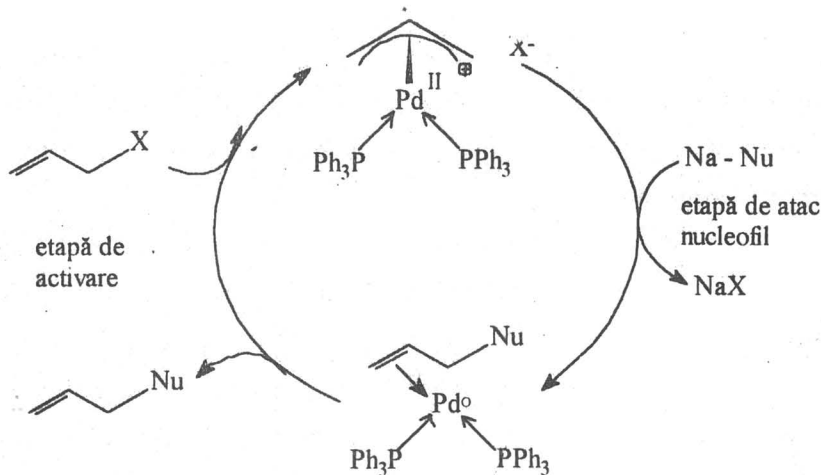
În reacția de dietilare enantioselectivă a dialdehidelor:



S-a observat că în acord cu ecuația 1., când  $X = 90\%$ ,  $94\%$  și  $97\%$ ,  $Y = 99,4\%$ ,  $99,8\%$  și  $99,95\%$ ; rezultatele sunt în bun acord cu datele experimentale. Considerentele pot fi aplicate și altor reacții asimetrice a substraturilor funcționale cu obținerea unor compuși bifuncționali optic puri posedând axe de simetrie  $C_2$ .

O altă reacție de alchilare alilică, probabil una din cele mai utilizate și cunoscute reacții din chimia organică a Pd, este cea prin complecși Pd- $\pi$ -alil. Este general acceptat acum, că în prezența complecșilor Pd-fosfină, este operativ următorul ciclu catalitic redat prin schema 13 [55].





Schema 13

Complecșii Pd(0) activează substraturile alilice prin ionizarea grupării X conducând la complecși cationici  $\eta^3$ -alil Pd (II) prin rupere directă a legăturii C - O, C - N sau C - S. Complecșii electrofilii pot apoi reacționa cu nucleofilul (neutru sau anionic) conducând la nucleofili alilici și refăcând complexul Pd(0). Practic, rolul catalizatorului este cel de a intermedia transferul grupării alilice de la electrofilii alilici (acetați, fenolați, etc.) la nucleofili (compuși organici cu H activ, amine) [42].

Pentru a pune în evidență "rolul unic" al Pd, comparativ cu alte metale tranziționale în sintezele organice s-au considerat reacțiile fundamentale ale acestuia:

- formarea legăturii C - Pd

1. Adiție oxidativă (Pd<sup>0</sup>)

2. Atac nucleofil la complecșii Pd (II) coordinați

- modificarea legăturii C - Pd

3. Inserția unui ligand nesaturat

- ruperea legăturii C - Pd

4. Eliminarea reductivă

5. Eliminarea  $\beta$ -hidrurii

6. Solvoliză reductivă.

Cu alte cuvinte, Pd este în diferite stări de oxidare (0, II, IV), eliberând sau acceptând electroni în diferite etape cu formare sau rupere de legături. Acesta este capabil să lege diverși liganzi, de la acceptori  $\pi$  slabi (olefine, CO) până la donori  $\pi$  puternici (Cl, OH, OAc). Activitatea sa catalitică este intensificată prin coordinarea ușoară a

liganzilor, fiind posibile reacții între aceștia. Deși numărul de coordinare (NC) 4 este cel mai des întâlnit (structură plan-pătrată), NC = 3, 5, 6 sînt ușor de obținut, acest fapt fiind important pentru activarea complexelor stabili în soluție sau pentru reînnoirea liganzilor "consumați".

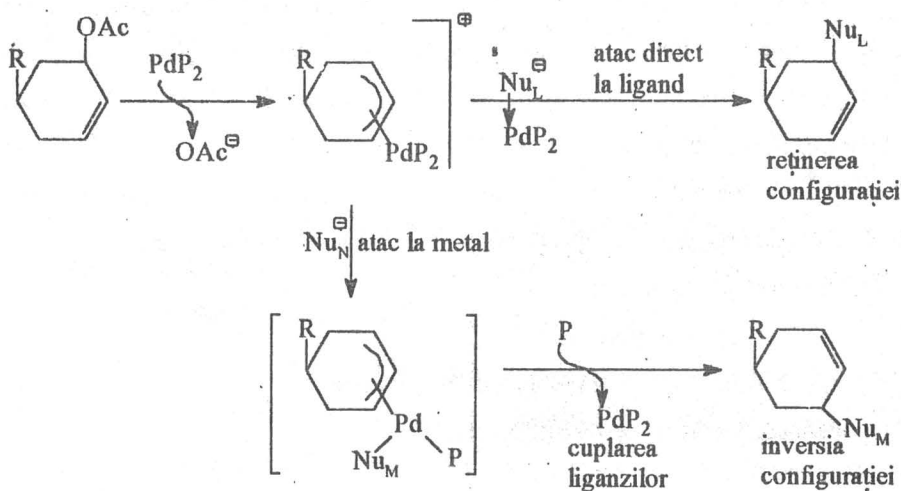
Procesul de substituție alilică este stereoselectiv, avînd loc fie cu reținerea configurației părții alilice (exemplu: malonații), fie cu o inversie totală a configurației (exemplu: clorura de fenil Zn). Prima etapă (etapa de ionizare, de formare a complexului  $\eta^3$ -alil Pd(II) sau etapa de adiție oxidativă) are loc printr-un atac anti Pd la gruparea care pleacă (exemplu: carboxilatul), fiind urmată de atacul nucleofilului asupra complexului  $\eta^3$ -alil Pd(II):

- fie la ligandul  $\eta^3$ -alil, anti la Pd (nucleofil  $Nu_L$ )

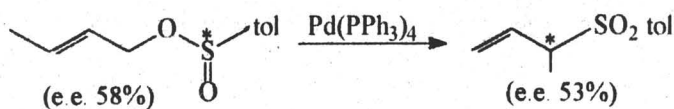
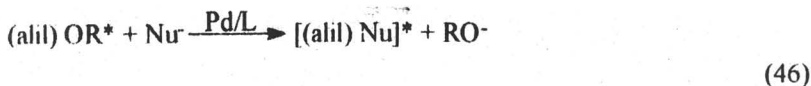
- fie la atomul de Pd (nucleofil  $Nu_M$ ), conducînd la un complex  $\eta^3$ -alil Pd(II)

neutru, din care este eliberat produsul prin cuplarea cis a liganzilor:

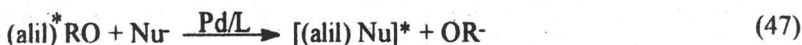
Schema 14:



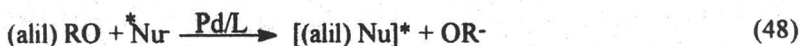
Dintre diferitele căi de producere a compușilor organici optic activi în prezența catalizatorilor de Pd, pot fi distinse multe cazuri funcție de entitatea inducătoare de chiralitate în substrat (în gruparea care este îndepărtată sau în cadrul alilic), în reactiv sau în ligandul catalizatorului. Astfel, în cazul în care entitatea inducătoare de chiralitate se află în gruparea care se îndepărtează din substrat în timpul procesului, inducția asimetrică constă într-un transfer de asimetrie de la această grupare la produs.



În cazul în care entitatea chirală se află în cadrul alilic:

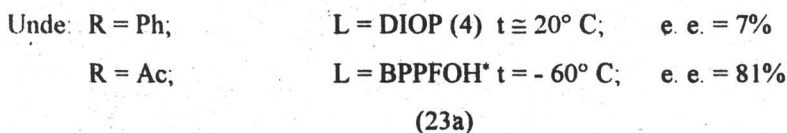
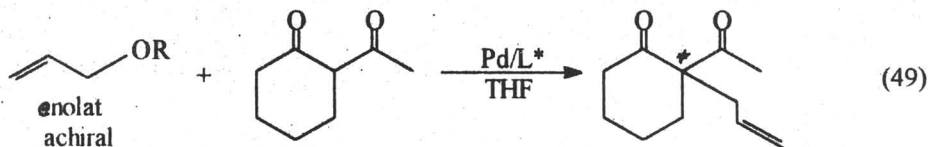


În cazul în care entitatea chirală se află în nucleofil:

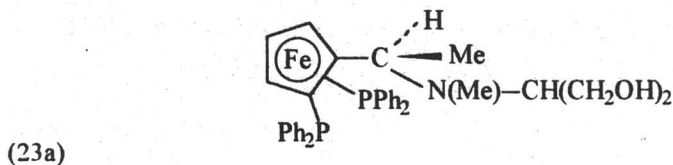


Prin înlocuirea  $\text{PPh}_3$  cu fosfină chirală, se introduce chiralitate în complexul de Pd. În consecință, stările de tranziție devin diastereoizomere și formarea produșilor organici poate avea loc cu inducție asimetrică.

Pentru cazul în care substratul este achiral, iar nucleofilul este prochiral, un exemplu este alilarea  $\beta$ -cetoesterilor sau  $\beta$ -dicetonelor cu un alil fenoxid. Rezultatul este un produs cu un nou centru stereogenic în e. e. mic. Reacția este realizată (e. e. >81%) utilizând un ligand de tip ferocenil-difosfină cu un lanț având două grupări OH primare [42].

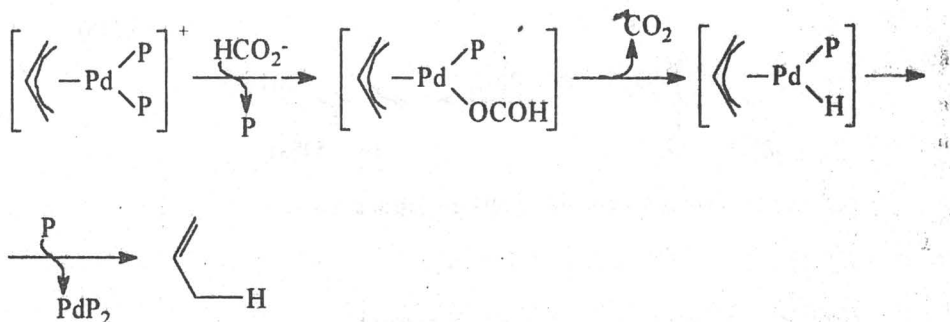


BPPFOH\*:



În aceste transformări, inducția asimetrică poate fi analizată ca o selecție de către complexul  $\eta^3$ -alil Pd (II) optic activ a două fețe enantiopice a unui nucleofil achiral.

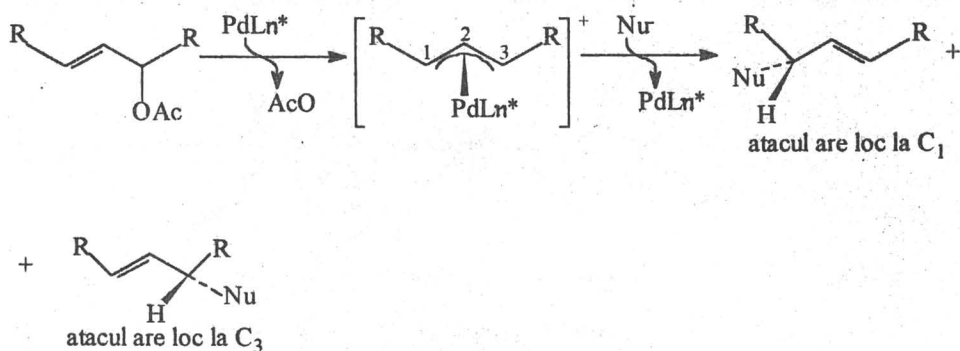
Modul de acțiune al nucleofilului este redat în Schema 15:



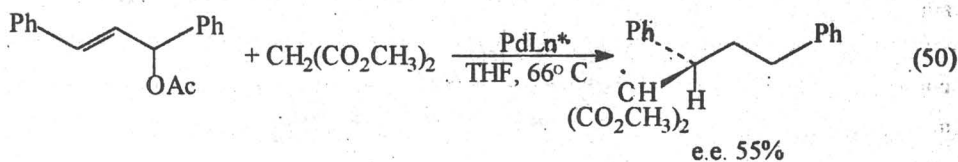
În cazul în care substratul este prochiral, chiral sau achiral iar nucleofilul este achiral, obținerea produșilor optic activi se poate realiza prin două mecanisme:

a) Complexul utilizat conține un ligand substituit simetric. În acest caz, inducția asimetrică apare prin selectarea de către un nucleofil achiral a doi diastereocentrii ai complexului chiral  $\eta^3$ -alil Pd. Prin alegerea corectă a unui ligand inducător de chiralitate se obține e. e. ridicat.

Schema 16:

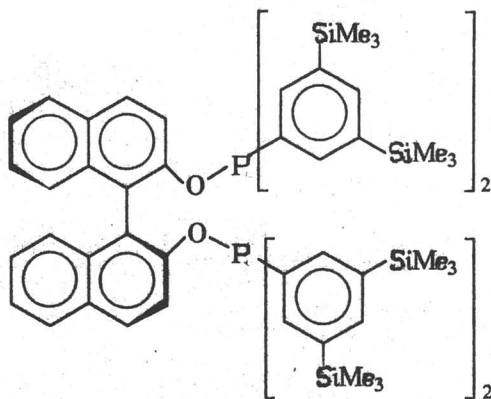


O reacție care ar decurge prin acest mecanism este:



Unde:

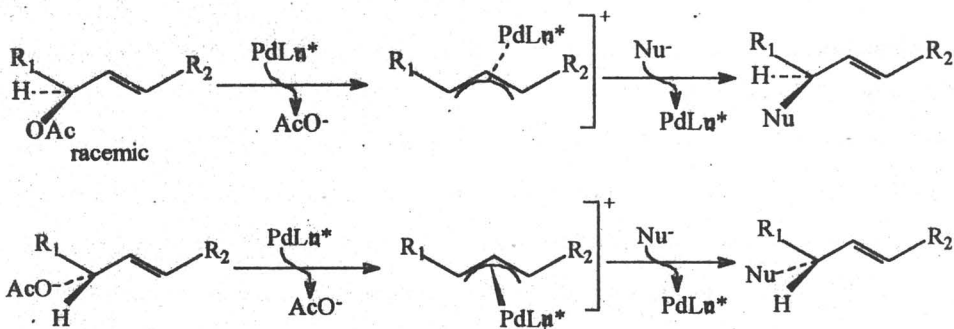
$L_n^*$ :



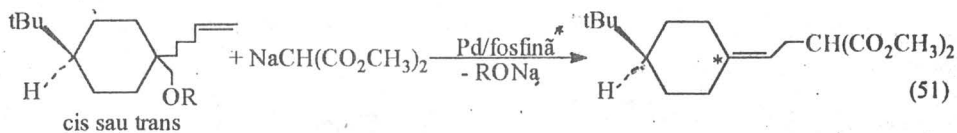
(78)

Ligandul alil al complexului este substituit disimetric, complexul  $\eta^3$ -alil-Pd fiind diastereomeric. În absența oricărui proces de interconversie eficient pentru diastereomeri, pot fi produse cantități diferite de compuși enantiomerici.

Schema 17:



În reacția unui acetat 4-t-butil-1-vinil -1-ciclohexil achiral cu Na-dimetilmalonat, e. e. corespunzător produsului ciclohexiliden cu chiralitate axială depinde de natura ligandului fosfină inductor de chiralitate, de geometria și natura grupării substratului care este îndepărtată, precum și de natura solventului. Această dependență a e. e. de structura substratului și mult mai precis de cea a grupării care este îndepărtată din substrat în urma reacției, indică faptul că etapa de ionizare indusă de Pd este implicată în procesul de inducție asimetrică.



R = Ac; THF (solvent)

În tabelul 9 sunt date e. e. obținute în prezența diferitelor fosfine chirale și a substratului în forma conformațională cis sau trans.

TABEL 9

Substrat	Fosfină*	e. e. %
cis	(+) DIOP	20 ± 5
cis	(S, S) CHIRAPHOS	< 10
cis	(R)-BINAP	25 ± 5
trans	(+) DIOP	10 ± 5
trans	(S, S)-CHIRAPHOS	33 ± 5
trans	(R)-BINAP	47 ± 5

Astfel, printr-o alegere adecvată a geometriei substratului (trans), a grupării care este îndepărtată, a ligandului inductor de chiralitate precum și a solventului produsul se poate obține în e. e. de 90%.

Pornind de la un substrat racemic și în absența unei selecții cinetice de către complexul de Pd a substratului, produșii optic activi pot fi obținuți printr-un proces eficient de enantiomerizare a complexului intermediar  $\eta^3$ -alil Pd care poate avea loc:

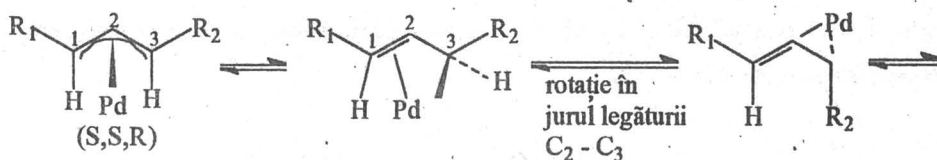
- prin proces  $S_N2$  în cazul în care ligandul  $\eta^3$ -alilic este substituit disimetric
- prin proces  $S_N2$  sau epimerizare  $\eta^3 - \eta^1 - \eta^3 (\pi \rightarrow \sigma \rightarrow \pi)$ , sau ambele, în cazul

în care cei doi substituenți la un alilic terminus sunt identici, astfel:

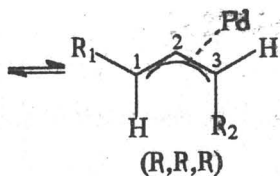
Schema 18

Epimerizare prin proces  $\eta^3 - \eta^1 - \eta^3 (\pi - \sigma - \pi)$ :

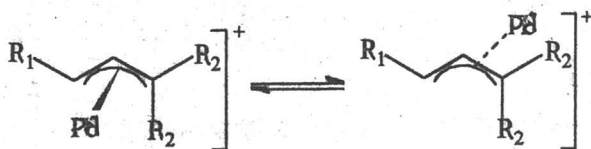
a)





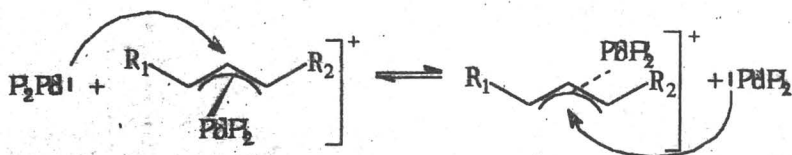


b)



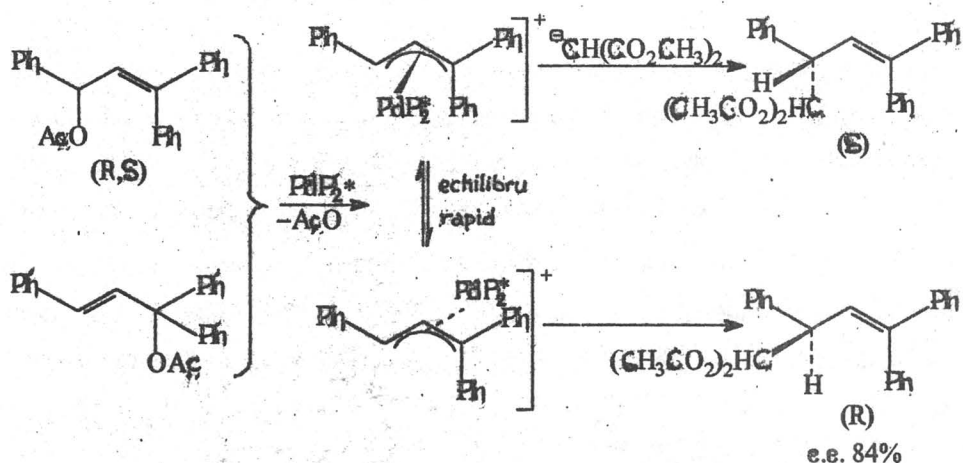
Enantiomerizare prin mecanism  $SN_2$

c)



Datele  $^{31}\text{P}$  RMN asupra complexelor cationici  $\eta^3$ -alil Pd arată că aceștia sunt tot timpul reacției în raport 4:1. Procesul de inducție este de origine termodinamică, și rezultă prin interconversia rapidă a doi complecși diastereoizomeri cu energii diferite.

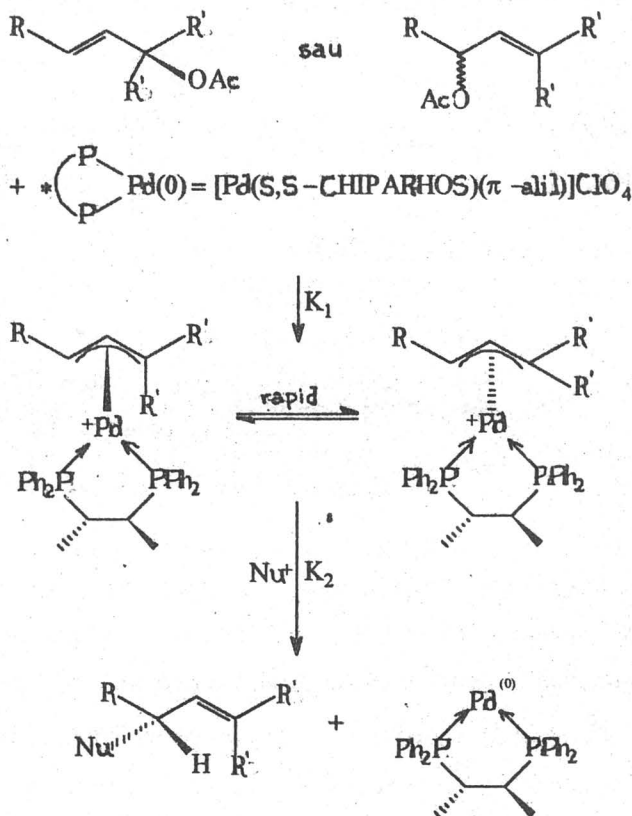
Schema 19



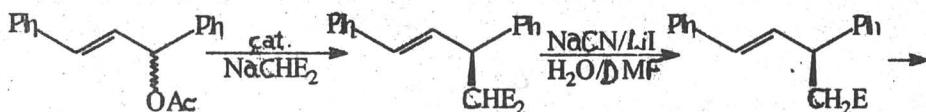
$\text{P}_2^* = (\text{S}, \text{S})\text{-CHIRAPHOS}$

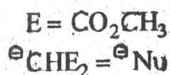
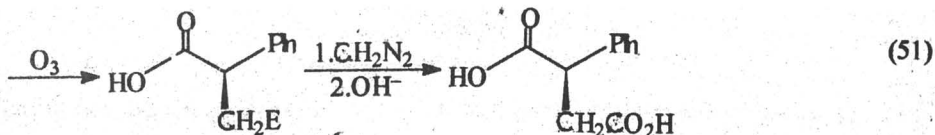
Studiul mecanismului, examinarea echilibrului diastereomeric a unei serii de complecși  $[Pd(\text{difosfină chirală})(\pi\text{-alil chiral})]^*$  permite stabilirea unor trăsături majore pentru alilarea acetatilor alilici substituiți (e. e. = 52%).

Schema 20



Cu substituenți  $\pi$ -alil expuși anti, ca sursă majoră de separare, se obțin produși optic activi în e. e. 80% - sensibili la fosfina chirală și insensibili la noul nucleofil introdus. CINETIC, sunt distinse două etape primare, ambele având loc cu inversie de configurație: aditia oxidativă a Pd (0) la acetatul alilic ( $K_1$ ) și atacul nucleofil la intermediarul chiral  $\pi$ -alil ( $K_2$ ). Această ultimă etapă este limitativă ca etapă enantioselectivă. Producții acestei inducții asimetrice catalitice mult mai eficiente au valoare practică întrucât aceștia sunt transformați în materiale " uzuale" (exemplu: acid fenil-succinic).



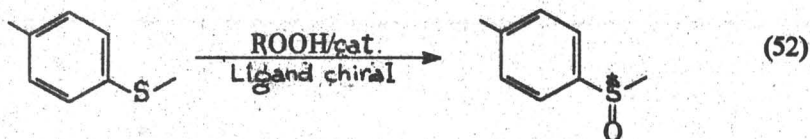


Pot fi utilizați și complecși de Pt pentru aceste reacții, cu toate că e. e. nu depășește 23%. Aparent, Pd pare a fi un metal ideal pentru acest tip de reacții.

### I. 5. 4. OXIDARE ASIMETRICĂ

Datorită abilității sale la promovarea reacțiilor directe care au loc la atomul de C adiacent, gruparea sulfonil homochirală a fost utilizată adesea în sintezele organice. Prepararea sulfoxizilor optic activi se bazează în general pe o metodă care implică separarea sulfinaților mentil diastereoizomerici și transformarea acestora în sulfoxizi.

Dezvoltarea unor sisteme ale metalelor tranziționale cu alchilhidroperoxizi sau  $\text{H}_2\text{O}_2$  deschide o nouă cale de oxidare enantioselectivă a sulfiziilor.



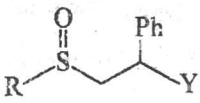
În acest context, un punct de plecare poate fi considerat descoperirea de către Sharpless a complecșilor  $\text{Ti}(\text{DET})$  - alchil-peroxo care sunt oxidanți asimetrici extrem de eficienți ai alcoolilor alilici, dar care însă nu prezintă enantioselectivitate semnificativă în oxidarea sulfiziilor.

TABEL 10

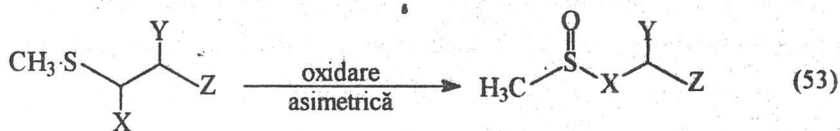
Catalizator	Ligand chiral	ROOH	e. e. (%)
$\text{VO}(\text{acac})_2$	(-) MENTHOL	t-BuOOH	10
$\text{VO}(\text{3MeO-sal}-(\text{R}, \text{R})-\text{C}_6\text{H}_9)$	/	CHP	35
$\text{MoO}_5\text{HMPT}$	(+) DET	t-BuOOH	28

Oxidarea  $\beta$ -hidroxisulfidelor este foarte importantă datorită utilizării acestora în sintezele asimetrice. Acestea pot acționa similar alcoolilor alilici ca posibilitatea formării derivaților alcoxo cu catalizatori de titan [43]. Gruparea OH pare să joace un rol negativ, neprotejarea acesteia ducând la o micșorare a e. e.

TABEL 11

	Raport diastereoizomeric	e. e. (%)
R = Ph    Y = OH	67:33	18
R = Ph    Y = OCOCH <sub>3</sub>	55:45	21
R = t Bu    Y = OH	74:26	47
R = t Bu    Y = OSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	58:42	58

O consecință logică a acestei observații a constat în protejarea grupării OH în timpul reacției de substituție la atomul de S cu substituenți pe cât de mici posibil.

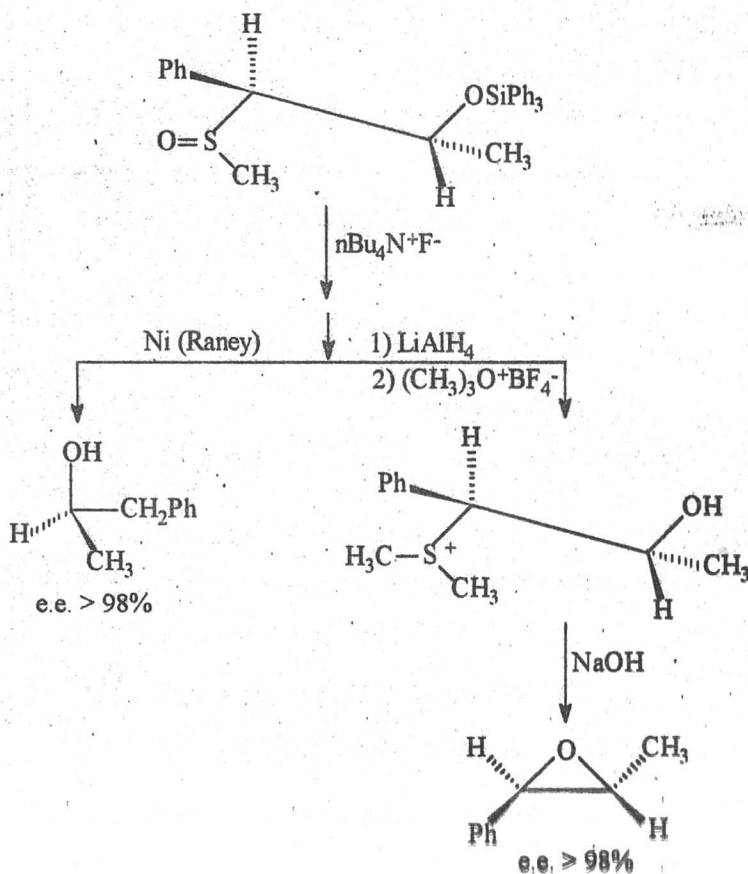


TABEL 12

X	Y	Z	Raport diastereoizomeric (a:b)	e. e. (%) (a)	e. e. (%) (b)
H	Ph	OH	68:32	3	5
H	Ph	OSiPh <sub>3</sub>	56:44	70	64
H	Ph	OSiPh <sub>3</sub>	50:50	80	75
H	Ph	OCOCH <sub>3</sub>	50:50	76	76
Ph	H	OSi t-BuPh <sub>2</sub>	87:13	74	76
Ph	Ph	OH	97:3	20	nedeterminat
Ph	Ph	OCOCH <sub>3</sub>	87:13	18	67
Ph	CH <sub>3</sub>	OH	100:0	18	-

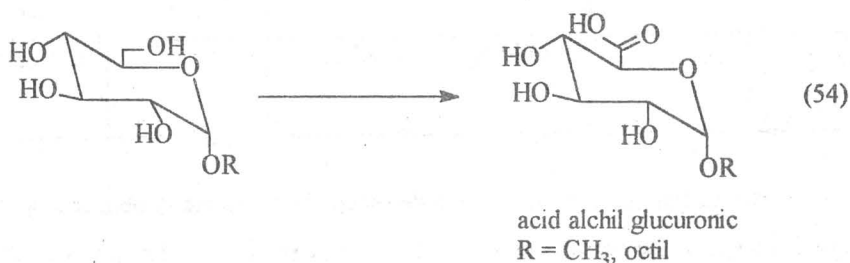
Ph	CH <sub>3</sub>	OSiPh <sub>3</sub>	88:12	70	nedeterminat
Ph	CH <sub>3</sub>	OSiPh <sub>3</sub>	91:9	78	70
Ph	CH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	86:13	73	nedeterminat
Et	Et	OSiPh <sub>3</sub>	80:20	65	nedeterminat

Schema de mai jos prezintă o serie de reacții care conduc la obținerea alcoolilor optic puri și a epoxizilor pornind de la β-hidroxisulfoxizi de tipul (1R, 2S, SR) - 1-metil 2 (metilsulfonil) - benzen-etoxi-trifenil-silan (Schema 21).



Metale - porfirinele (modele ale citocromului P - 450) sunt utilizate în reacția de oxidare asimetrică prin introducerea unei entități chirale în moleculele acestora [32, 33].

Ca oxidanți au fost utilizați tetraoxidul de Ru ( $\text{RuO}_4$ ), perrutenatul ( $\text{RuO}_4^-$ ) și rutenatul ( $\text{RuO}_4^{2-}$ ) în diverse procese de sinteză, cum ar fi oxidarea metil- $\alpha$ -D-glucopiranosidei (OGP) [57]:



$\text{RuO}_4$  este capabil să oxideze alchil-glucopiranosidele rapid, producând acid alchil glucuronic ca produs principal. Analiza cinetică sugerează că reacția are loc printr-un mecanism de transfer a hidroxilului care este de tip radicalic. Perrutenatul catalizează oxidarea alchil glucopiranosidei cu  $\text{NaBrO}_3$ . Viteza de reacție este lentă, selectivitatea la acidul alchil-glucuronic fiind mică. Rutenatul este incapabil să catalizeze alchil-glucopiranosida cu  $\text{NaBrO}_3$ , având loc doar o oxidare stoichiometrică.

O problemă generală în cazul reacțiilor de oxidare în prezența oxizilor în care metalul se găsește în starea de valență maximă precum  $\text{RuO}_4$ , este dezactivarea ireversibilă a catalizatorului. Pentru reacția catalizată de  $\text{RuO}_4$  s-a arătat prin spectroscopie UV - VIS că reoxidarea speciilor de Ru cu valență inferioară este prevenită probabil de coordonarea ireversibilă a produsului principal de reacție (acidul glucuronic) la speciile de Ru de valență inferioară.

### I. 5. 5. DIMERIZĂRI, CODIMERIZĂRI CICLIZĂRI, POLIMERIZĂRI

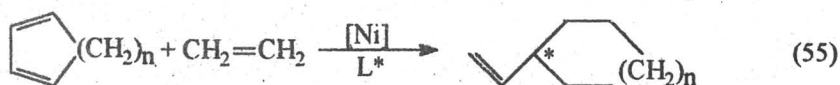
În ultimele trei decenii, din aria sintezelor organice catalizate de metale tranziționale, a reținut atenția în mod deosebit procesul de formare selectivă a legăturii C-C. În acest context, codimerizarea dien-olefină pe sisteme catalitice bazate pe Ni este un subiect de investigare detaliată. O atenție deosebită s-a acordat liganzilor

$\text{PPh}_2\text{NMe}_2\text{CHR}'\text{CHR}''\text{OPPh}_2$  (AMPP) - aminofosfinofinită și  $\text{PPh}_2\text{OCHR}'\text{CHR}''\text{NH}(\text{CH}_3)$  (AMP) - aminofosfinită cu o comportare tipică chemo, regio și stereoselectivă. Deși cercetările în domeniul sintezelor asimetrice rămân oarecum empirice, utilizarea AMPP și AMP oferă o bună oportunitate pentru studiile care implică efecte structurale și electronice în conexiune cu mecanismul inducției asimetrice care este, în contextul formării legăturii C - C, prea puțin dezvoltat față de cel al hidrogenării asimetrice.

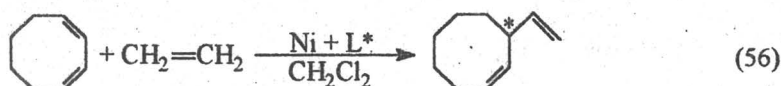
Un interes particular îl prezintă sinteza produșilor naturali prin dimerizarea regio și enantioselectivă a izoprenului, cu producerea fie a derivaților ciclobutanului, fie a dimerilor lineari cap - coadă izopren. Pentru aceste reacții însă nu s-au găsit încă catalizatori, această arie de cercetare fiind cu certitudine una din cele mai interesante arii pentru sinteza chimică fină utilizând catalizatori omogeni.

În ceea ce privește codimerizarea regio și chemoselectivă, cea mai simplă reacție de acest tip este cea realizată pornind de la butadienă și etilenă cu obținerea în special a codimerilor lineari sau ciclici în care sunt incorporate fie o unitate butadienică, fie două.

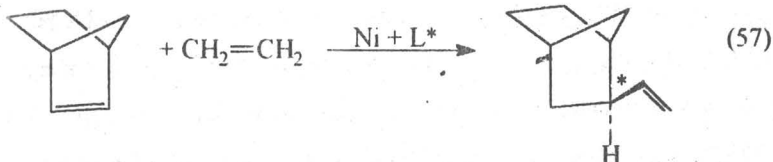
Dienele ciclice conjugate codimerizează cu olefinele pe catalizatori de Ni, conducând la cicloolefine substituie vinilic [35].




Regioselectivitatea observată în cursul acestei reacții a fost obținută în contul primei încercări de codimerizare asimetrică, cu ciclooctadienă și etilenă ca substrat. Prin utilizarea (-) dimetil-metil-fosfinei ca ligand, se obține S (-) - 3-vinil-ciclooctena cu e. e. de 23,5% la 0° C și 53% la - 75° C. Catalizatorul este un sistem care conține bis- $\pi$ -alil nichel clorură și hexaclor-etil-aluminiu (Ni/Al/P = 1:1,5:1,2).

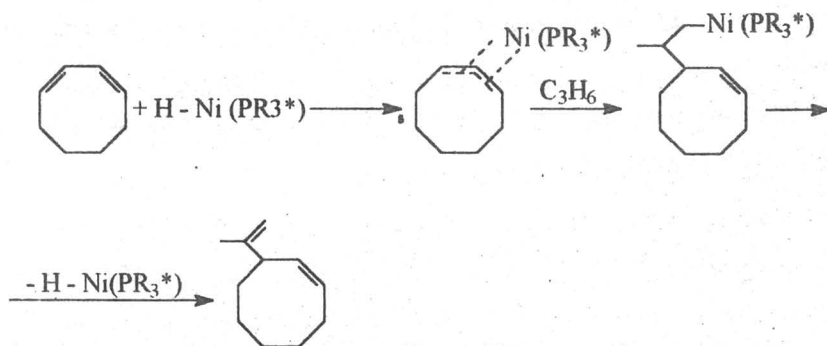


Extinderea acestei reacții la norbornenă conduce la un e. e. > 77% vinil-norbornan:

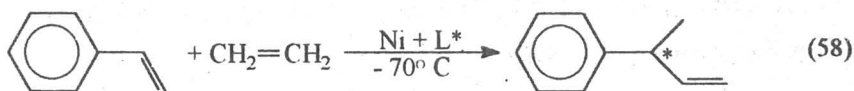


O altă soluție utilizată în procesul de codimerizare asimetrică (ciclooctadienă cu etilenă) o constituie transformarea amestecului reaccional format din  $[(\pi\text{-C}_3\text{H}_5)\text{NiX}]_2$ ,  $\text{AlX}_3$  și fosfină optic activă sub influența olefinei. Intermediarul de reacție este specia rezultată din interacția hidrurii de Ni conținând fosfină (simbolizată prin "H-Ni(PR<sub>3</sub><sup>\*</sup>)") cu ciclooctadiena [46]. În acest sens, s-au utilizat două fosfine asimetrice: (-) - P(CH<sub>2</sub>CHMeEt)<sub>3</sub> și (-) - tri (tr-mirtanil) fosfină (-) - P - (CH<sub>2</sub>-\*)\*<sub>3</sub> dar numai al doilea prezintă stereoselectivități apreciabile.

Mecanismul de reacție pare a fi:

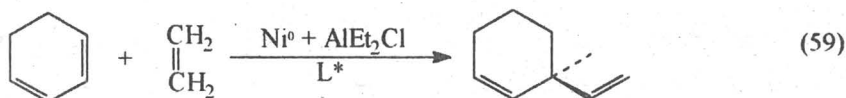


Mai recent, a fost realizată și codimerizarea stirenului cu etilena, obținându-se un e. e. > 95% în (-) 3 fenil - 1 butenă [58].



Unde  $\text{L}^* = \text{PhC}^*\text{H}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{PPh}_2$

Acest tip de ligand este utilizat și ca modificador chiral în sinteza 3-vinil-ciclohexadienei asimetrice din ciclohexadienă și etilenă:



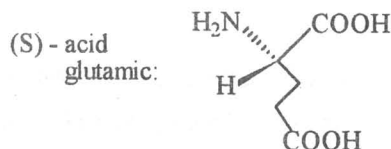
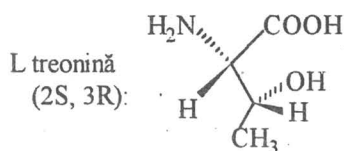
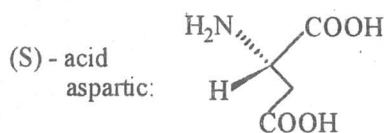
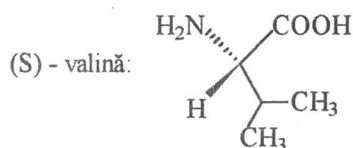
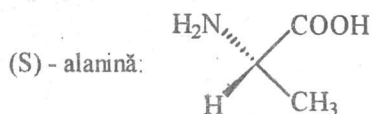
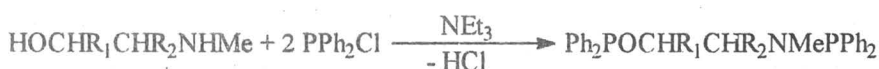


Rezultate mult mai spectaculoase au fost însă obținute utilizând liganzi chelați (aminofosfinofinită) a căror sinteză este simplu de realizat utilizând amino alcoolii corespunzători prin tratare cu  $\text{PPh}_2\text{Cl}$  [59].

Rezultatele obținute cu liganzi AMPP (52) obținuți din aminoacizi naturali sunt listate în tabelul 13.

Tabel 13:

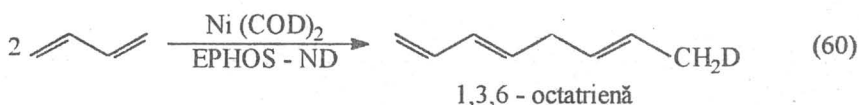
Aminoacid	R	Ligand	T (° C)	Confir- gurație	e. e. (%)
(2S, 3R)-treonină	$\text{CH}_3\text{C}^*\text{H}(\text{OPPh}_2)$	Treo-NOOP	40 - 30	S	85 93
(S)-fenil-alanină	$\text{PhCH}_2 -$	Phe - NOP	40 - 25	R	21 52
(S)-alanină	$\text{CH}_3 -$	Ala-NOP	40	R	17
(S)-valină	$i\text{-Pr} -$	Val-NOP	40	R	10
(S)-acid aspartic	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPPh}_2$	Asp-NOOP	40	R	28
(S)-acid glutamic	$-(\text{CH}_2)_2\text{OPPh}_2$	Gluta-NOOP	40	R	19



È. e. > 92% se obține cu ligandul tridentat Treo NOOP, în care sunt prezenți doi centri asimetrici în lanțul hidrocarbonat chelat.

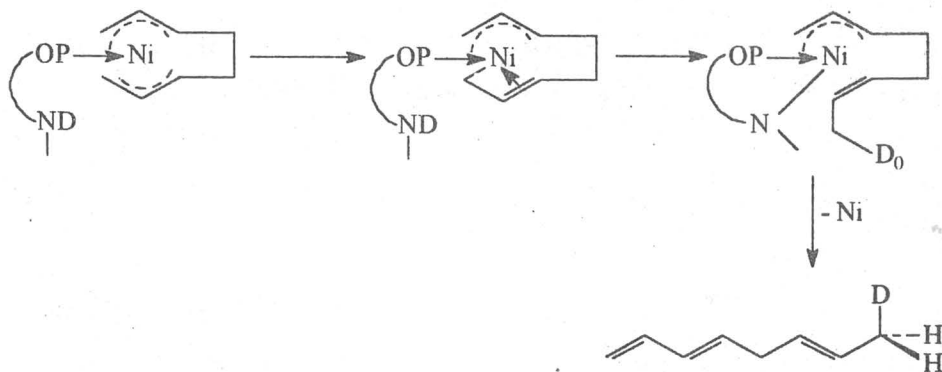
În procesul de dimerizare a izoprenului, catalizatorul de Ni prezintă activitate mult mai mică decât Pd, conducând la produși de reacție diferiți; o comportare similară se observă și în cazul dienelor funcționalizate. S-a observat însă că prin combinarea unor precursori de Ni<sup>0</sup> cu liganzi fosfină sau fosfit și un cocatalizator amină secundară se obține o dimerizare selectivă a butadienei (ligand: Ph<sub>2</sub>POCHR, CHR<sub>2</sub>NHR<sub>3</sub>).

Pe de altă parte, utilizând un catalizator Ni(COD)<sub>2</sub>-EPHOS-ND (NH  $\xrightarrow{D_2}$  ND) în procesul de dimerizare a butadienei, s-a putut pune în evidență faptul că gruparea NH participă la procesul catalitic:

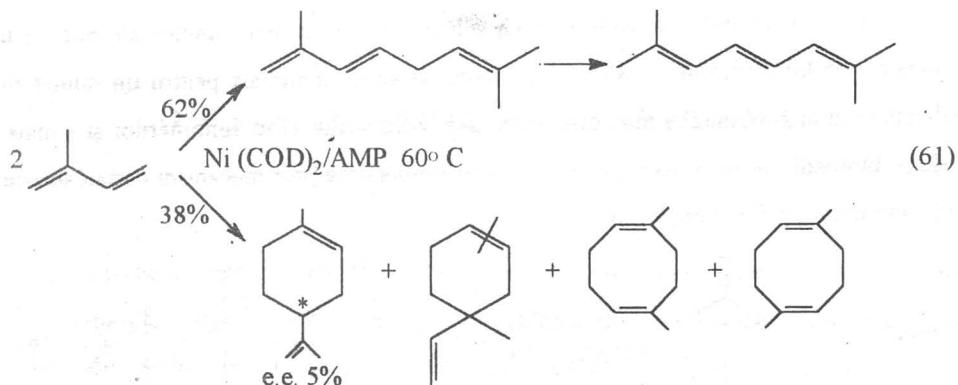


Acest fapt confirmă ipoteza unei adiții oxidative N - H în acord cu următoarea schemă:

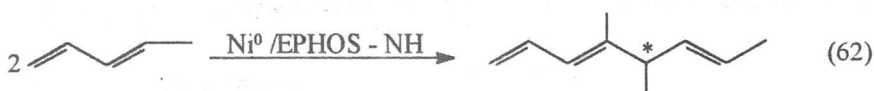
Schema 22



Dintre dienele substituie alilic, doar izoprenul și piperilena sunt dimerizate pe acest sistem catalitic, izoprenul conducând la un amestec de dimeri ciclici și lineari:

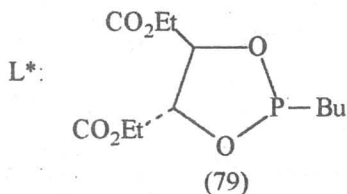
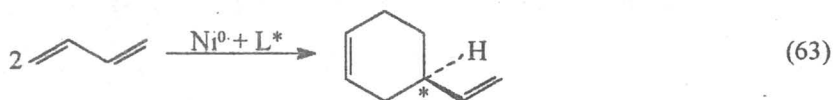


Piperilena este mult mai reactivă obținându-se conversii de 90% la 40° C (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>/Ni = 100). Din reacție rezultă doar dimeri lineari cu o regioselectivitate remarcabilă în dimerul cap - cap:



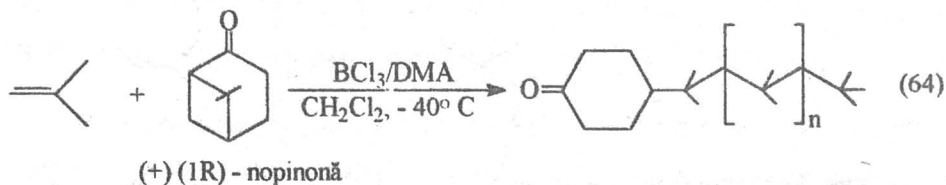
4, 5-dimetil 1, 3, 6-octatrienele sunt izomerizate în 2, 4, 6. Reacția poate fi stopată selectiv înaintea acestui proces. Acesta poate fi utilizat la studiul chiralității izomerilor 1, 3, 6 (pentru (E, Z) 4, 5-dimetil 1, 3, 6-octatrienă a fost estimat un e. e. mai mare de 90%).

Ciclodimerizarea butadienei la 1, 4-vinil-ciclohexenă optic activă a fost studiată utilizând un catalizator Ni modificat cu liganzi dioxafosfolani [35].



Pentru astfel de reacții au fost utilizați și liganzi chelați AMPP. Unii dintre aceștia sunt însă puțin eficienți, e. e. nefiind mai mari de 30%. În acest domeniu, multe cercetări au fost făcute pentru creșterea selectivității la vinil-ciclohexenă chirală din butadienă.

Poli(izobutilena) $\alpha, \omega$ -asimetrică (X - PIB - Y) cu grupări funcționale diferite la capetele lanțului reprezintă o foarte interesantă clasă de materiale pentru un număr de aplicații cum ar fi obținerea macromonomerilor, polimerilor bloc, ionomerilor și a materialelor biomedicale [60]. Reacția de polimerizare decurge prin mecanism carbocationic, utilizând inițiatori funcționali asimetrici.



Cetona biciclică suferă o deschidere de ciclu, catalizată acid ( $\text{BCl}_3$ ), formând 4 - (1'-cloro-1', 1'-dimetil) - ciclohexanona corespunzătoare. Această cetona biciclică acționează ca un agent de transfer de inițiator monofuncțional.

## II. CATALIZĂ ASIMETRICĂ HETEROGENĂ

Utilizarea catalizatorilor heterogeni prezintă câteva avantaje practice comparativ cu cei omogeni: stabilitate termică ridicată, posibilitatea separării de produși de reacție și reactanți netransformați, posibilitatea de separare mai simplă. În cataliza asimetrică însă, cele mai multe reacții enantioselective realizate până în prezent au fost în cataliză omogenă utilizând în același timp și cantități catalitice sau stoechiometrice de auxiliari chirali.

### II. 1. NATURA CATALIZATORULUI

Catalizatorii asimetrici eterogeni sunt în principal preparați pe următoarele căi:

- a. Modificarea chirală a catalizatorilor heterogeni convenționali
- b. Utilizarea polimerilor chirali drept suporti
- c. Imobilizarea unui complex metalic chiral pe un suport anorganic.

#### II. 1. 1. CATALIZATORI CONVENȚIONALI MODIFICAȚI

##### II. 1. 1. 1. CATALIZATORI DE HIDROGENARE MODIFICAȚI CHIRAL

Utilizarea catalizatorilor eterogeni convenționali în reacții chirale presupune, în general, modificarea lor utilizând ca liganzi molecule organice chirale. Modificatorul poate fi adăugat catalizatorului fie înainte, fie în timpul reacției catalitice. Problema majoră care este urmărită în prepararea și apoi în investigarea acestor catalizatori este competiția între centrii nemodificați și cei modificați.

Exemple de catalizatori care fac parte din această clasă sunt: Ni/suport, Ni Raney modificați cu acid tartric sau alanină; Pt/suport modificat cu cinchona; Cu Raney și Cu/sticlă modificați cu halogenuri de Na și borați de sodiu; Cu, Co modificați cu aminoacizi.

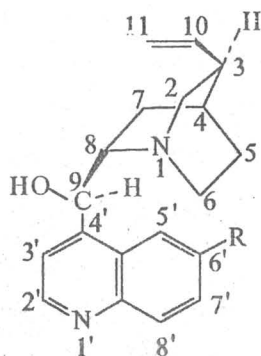
Dintre acești catalizatori, cel mai investigat este Ni Raney modificat [61-67]; un important număr de studii sunt de asemenea asociate sistemului Ni/SiO<sub>2</sub> modificat cu acid tartric [68-76]. Pentru acești catalizatori au fost propuse mai multe modele stereochemice. Condițiile de modificare ale catalizatorului și condițiile de reacție influențează e. e. obținut în hidrogenarea diverselor substraturi (cantitatea de catalizator, natura solventului, temperatura de modificare, pH-ul mediului, structura moleculei de modificador, temperatura de reacție, timpul de modificare). Astfel, datele experimentale stabilesc că activitatea optică a Ni modificat crește pe măsură ce structura geometrică a moleculei de modificador se complică. Pe de altă parte, modificarea pH-ului soluției influențează puternic activitatea optică a catalizatorilor de Ni, Cu, Co, Ru modificați. Valorile optime stabilite pentru pH-ul soluției de modificador funcție de natura metalului sunt:

TABEL 14. Relația natură metal - pH soluție - activitate optică pentru catalizatori metalici modificați

Catalizator	Ni	Cu	Co	Ru
pH	5,2	4	4	5,5
Activitate optică (%)	40	20	8	7

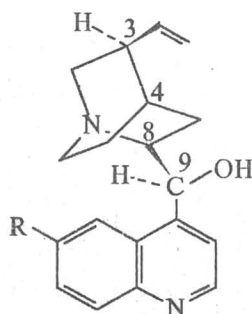
Stereoactivitatea catalizatorului de Ni modificat, în sinteza compușilor optic activi la hidrogenarea reactanților prochirali este indusă de asimetria acidului tartric optic activ modificador. Întrucât tratamentul catalizatorilor convenționali Ni/SiO<sub>2</sub> sau Ni Raney cu acid tartric (TA.) sau alanină (A. L) transformă acești catalizatori în catalizatori enantioselectivi, s-a studiat influența pe-care o exercită cantitatea de modificador adsorbit asupra enantioselectivității [61-76]. Deoarece enantioselectivitatea acestor catalizatori este în strânsă legătură cu condițiile de modificare a catalizatorului, acestea vor fi discutate pe larg în II. 4, în reacția de hidrogenare a metil-acetatului.

Catalizatorii  $Pt/Al_2O_3$ ,  $SiO_2$ , zeolit modificați cu alcaloizi cinchonici și cinchonidina prezintă enantioselectivitate în reacția de hidrogenare a  $\alpha$ -cetoesterilor [77-85]. O trăsătură caracteristică acestei reacții este puternica accelerare a vitezei indusă de adăugarea modificadorului chiral enantio-diferențial care este o bază relativ puternică cu N.



(80)

R = H      cinchonidina  
R = OMe    quinina



(81)

cinchonina  
quinidina

Atom	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>
Configurație	R	S	S	R	R	S	R	S

În prezența unui astfel de catalizator, viteza de reacție la hidrogenarea metil piruvatului este accelerată. După pre-adsorbția alcaloidului cinchonidina (80), în urma reacției de hidrogenare a metil-piruvatului se formează preferențial R(+) - metil-lactatul cu e. e. 65-80%. Modificarea Pt cu celălalt enantiomer (81) conduce la enantioselectivități comparabile cu formarea S (-) - metil-lactatului. Selectivitatea acestei reacții este aproape de nivelul celor obținute în cataliza enzimatică. Reacția are loc numai în prezența platinei ca metal activ și a alcaloidului cinchona-modificator și este specifică unui singur substrat  $\alpha$ -cetoesteri.

D-manitolul, un zaharid cu multe aplicații în industria alimentară poate fi obținut cu enantioselectivitate de 88% prin hidrogenarea stereoselectivă a D-fructozei pe catalizatori de Cu-Raney și Cu/sticlă cu pori controlați [86] în prezența halogenurii de Na sau a boratului de Na. Rolul acestor modifikatori este cel de blocare a centrilor neselectivi. Prezența ionilor borat printr-o interacție modificador - substrat are drept efect îmbunătățirea selectivității. Introducerea Co sau Fe în aliajul de Cu mărește aria

suprafeței specifice a Cu din catalizatorul Cu-Raney dar micșorează selectivitatea în D-manitol. Catalizatorul Cu-Raney modificat cu aminoacizi chirali este utilizat și în hidrogenarea enantioselectivă a etil-aceto-acetatului și a acetil-acetonei [87].

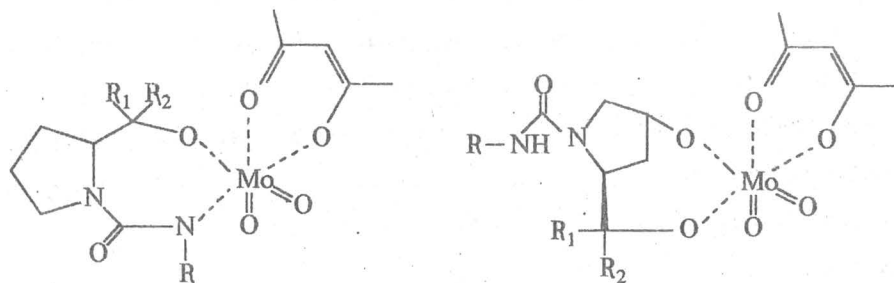
## II. 1. 1. 2. ZEOLIȚI MODIFICAȚI

Utilizarea acizilor solizi drept catalizatori a atras un interes considerabil pentru sinteza chimică fină.

Utilizarea zeoliților în astfel de procese deschide un câmp larg de investigație. Unul din avantajele pe care le aduce utilizarea acestor materiale este selectivitatea de formă. Ancorarea (grafting) liganzilor se face prin intermediul grupărilor silanice. În acest sens s-a evocat posibilitatea a două moduri de operare:

- a) sinteza unui zeolit chiral
- b) modificarea unui zeolit "clasic".

Complexul chiral Mo(VI)-dioxo-acetil-acetonat ancorat pe zeolit USY modificat prezintă o creștere semnificativă a vitezei de reacție (în reacția de epoxidare a alchenelor) comparativ cu catalizatorii omogeni corespunzători [88]. Compușii Mo(O<sub>2</sub>)(acac) L unde L = **82** - **86** a, b, sunt heterogenizați prin ancorare pe un zeolit USY:



a) R = t-Bu; b) R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si(OEt)<sub>3</sub>

**82:** R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

**83:** R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = Ph, Ph

**84:** R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H, H; R<sub>3</sub> = H

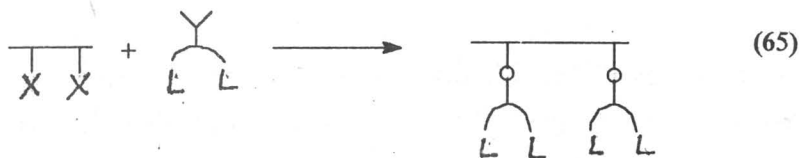
**85:** R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = Ph, Ph; R<sub>3</sub> = H

**86:** R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = Ph, Ph; R<sub>3</sub> = Ph.

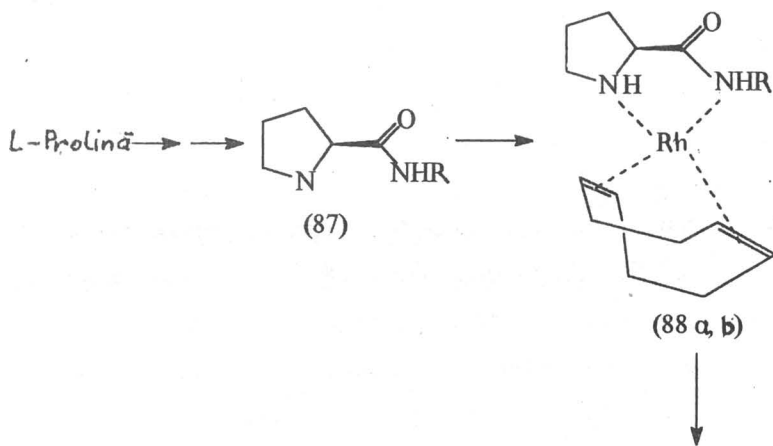


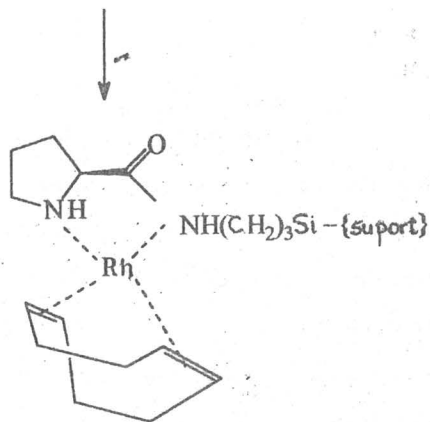
Toți acești complecși sunt preparați prin schimb de liganzi pornind de la  $\text{Mo}(\text{O}_2)(\text{acac})_2$ . Stabilitatea la umiditate și oxigen crește cu creșterea constrângerilor sterice impuse de liganzi. Complecșii liberi tind să dimerizeze conducând la specii  $\text{Mo}(\text{V})$  inactive în reacțiile de oxidare. Această tendință este eliminată prin ancorarea lor pe zeolit USY; complecșii suportați pot fi manipulați în aer. Spectrul IR arată prezența a două benzi la  $900 - 930 \text{ cm}^{-1}$  corespunzătoare a două vibrații  $\text{cis-Mo}=\text{O}$ , precum și benzile grupării acetil acetonat și ligandul chiral corespunzător. E. e. obținut în epoxidarea 1-metil-ciclohexenei este de 6 - 24%, cea mai mare valoare (24%) fiind obținută în prezența catalizatorului (86 b).

Reacția de ancorare a unui ligand pe un zeolit ar putea fi reprezentată schematic:



Enantioselectivități ridicate sunt obținute în procesul de hidrogenare a olefinelor prochirale, în special a derivaților dehidroaminoacizi, în prezența unui catalizator complex Rh-ligand cu N ancorat pe un zeolit USY modificat [89]. Complexul (88 a, b) cationic este obținut prin ruperea legăturilor  $\text{Cl} - \text{Rh}$  din complexul dimer  $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$  mediată de ligandul (87) în prezența unui anion necoordinativ (hexafluorofosfat sau perchlorat) ca solid amorf (Schema 23).



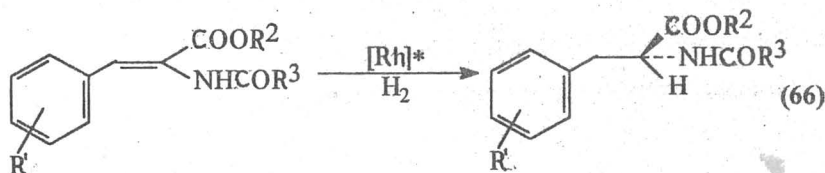


a:  $R = \text{CMe}_3$

b:  $R = (\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OEt})_3$

Acești complecși pot fi anorați pe un zeolit USY modificat prin tratarea acestuia cu o soluție a complexului (88 b) în toluen la temperatura camerei. Ligandul (87) utilizat la complexare se obține pornind de la L-prolină.

Catalizatorii astfel obținuți sunt utilizați în reacția de hidrogenare a  $\alpha$ -acil-amino-cinamaților conducând la derivați fenil-alanine substituiți cu e. e. ridicate.



a:  $R' = R^2 = \text{H}; R^3 = \text{Me}$

b:  $R' = R^2 = \text{H}; R^3 = \text{Ph}$

c:  $R' = 5 - \text{OAc}, 3 - \text{OMe}$

$R^2 = \text{H}; R^3 = \text{Me}$

d:  $R' = \text{H}; R^2 = \text{Et}; R^3 = \text{Ph}$

Pentru toate substraturile testate în reacția de hidrogenare, activitatea catalizatorului în care suportul este USY este mai mare decât cea a catalizatorilor nesuportați. Aceasta este o consecință a interacției substratului mai puternică datorată câmpului electrostatic prezent în zeolit. De asemenea, enantioselectivitatea este mai mare pe complexul suportat pe zeolit (95%) decât pe SiCr (90%) sau complex nesuportat (85%). Acest fapt se datorează constrângerilor sterice exercitate de suport, în cazul zeolitului reacția având loc în spațiul microporilor.

Încorporarea unor sulfoxizi chirali într-un zeolit Y, conduce la obținerea unor zeoliți modificați cu reactivitate și selectivitate ridicată în procesul de deshidratare a 2-butanolului [90]. Prin diferite tehnici de caracterizare (difracție de raze X, RMN) s-a demonstrat că sulfoxidul rămâne intact, fiind stabilizat în porii zeolitului.

Selectivitatea la 2-butena este de 60% iar conversia (la 145° C) de 90%.

În reacția de hidrogenare a etil-pîruvatului, în prezența catalizatorului Pt/zeolit Y și Pt/ZSM-35 enantioselectivitatea în R-(+)-etil-lactat este destul de ridicată (75%) (drept modificator chiral s-a utilizat (-) - cinchonidina (80)) [91, 92].

## II. 1. 2. SUPORȚI POLIMERI CHIRALI

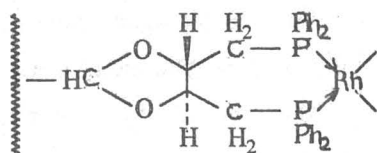
Catalizatorii enantioselectivi în care suportul este un polimer chiral reprezintă o posibilitate foarte tentantă pentru sintezele asimetrice. Până în prezent, utilizarea acestor catalizatori este limitată datorită dificultății de sinteză a acestora.

Polimerii chirali sunt considerați drept forme mimetice ale enzimelor; cercetarea lor este încă la început.

Primii catalizatori de acest tip, utilizați în reacțiile de hidrogenare, obținuți prin suportarea complexilor metalici includeau atât utilizarea unui material chiral ca suport, cât și fosfine chirale ca punte de legătură între metal și suport.

În reacția de hidrogenare a  $\alpha$ -etil-stirenului și a metil-atropatului, complexul neutru [Rh(I)-DIOP]/polistiren (89), în benzen este mai puțin eficace decât sistemul omogen Rh(I)-DIOP (4) [e. e. 1,5% respectiv 2,5%]. Aceasta se datorează prezenței etanolului ca co-solvent (necesar solubilizării substratului) care degradează rășina [94].

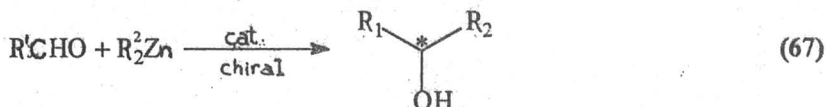
În hidrogenarea aminoacizilor, utilizând un suport polimer hidroxil-etil-metacrilat/stiren, catalizatorul Ru-DIOP prezintă o performanță identică cu cea a catalizatorului omogen [95]. Un alt polimer utilizat ca suport al complexului Rh-DIOP este cel cu grupări alcool optic activ grefate pe acesta (format prin hidrosililarea și hidroliza unui component polimer cetonc utilizând un catalizator Rh(I) DIOP obținut "in situ").



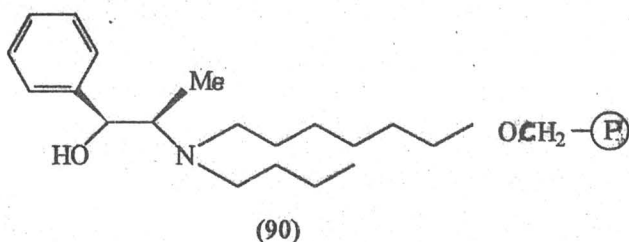
(89)

Complecșii [Rh - fosfină chirală]<sup>+</sup>/suport, chirali la entitatea mentil, hidrogenează cetonele însă cu e. e. foarte mic. 2-Butanolul obținut din metil-etil-cetonă este practic inactiv optic. Dacă suportul este un polistiren însă, e. e. obținut în hidrosililarea asimetrică a cetonelor este de peste 60% [95].

În reacția de adiție a dialchizincului la aldehide se utilizează catalizatori chirali cu enantioselectivitate ridicată de tipul N, N-dibutilnorefedrină (DBNE) (47) și (S)-difenil-1 (metil-pirolidin 2-il)-metanol (DPMPM) (48) depuși pe polistiren clorometilat [96]. E. e. obținut în reacția de adiție a dialchilzincului la aldehidele aromatice este mult mai ridicat decât cel obținut în cazul aldehidelor alifatiche.



Pentru obținerea unui catalizator polimer cu performanță enantioselectivă similară celei obținute cu catalizatorul monomeric (DBNE), este necesar ca între atomul de azot al N-metil-norefedrinei și polistirenul clorometilat să se afle șase grupări metilenice (90).



E. e. obținut este de 70% (în cazul aldehidelor alifatiche). Pentru aldehidele aromatice (benzalhedida) e. e. obținut este 82%.

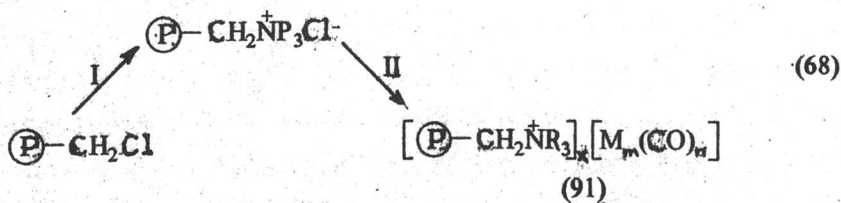
Introducerea lanțului metilenic asigură libertatea și mobilitatea centrului reactiv din catalizatorul polimeric conducând astfel la e. e. ridicat.

Adesea, liganzii sunt copolimerizați cu stirenul sau cu esterii acrilici și diferite cantități de agent de reticulare. Acești catalizatori dau selectivități bune însă activitatea lor este destul de mică (reacția 67).

Un alt catalizator eterogen cu potențiale aplicații în reacția de hidrogenare asimetrică îl reprezintă clusterii carbonilici anionici legați printr-un azot cuaternar de suportul polistiren [94]. Utilizarea clusterilor diferiților atomi metalici permite realizarea unor modele care pot reda într-o primă aproximație diferitele medii chirale. Viabilitatea acestui raționament a fost stabilită prin utilizarea reacției Orito cu un catalizator

obținut din clusterii carbonililor de Pt anionici și polistiren funcționalizat cu alcaloid cinchona cuaternară.

Reacția de ancorare a clusterilor carbonilici pe suportul polimeric cu grupări chirale este dată prin:



Unde:

$\textcircled{\text{P}}$  = polistiren

M = Pt, m = 15, n = 30, x = 2

NR<sub>3</sub> = cinchonina 1 a

= chinina 2

= N-metil-efedrina 3

M = Ru, m = 6, n = 18, x = 2

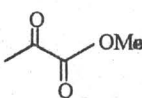
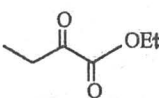
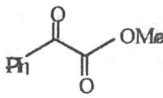
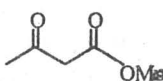
NR<sub>3</sub> = cinchonina

M = Pt, m = 12, n = 24, x = 2 1 b

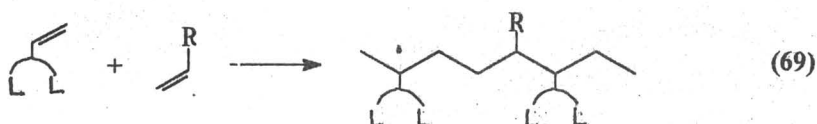
Carbonilii suportați 1 - 4 (91) au fost sintetizați prin tratarea cu soluții metanolice a sării de Na a carbonilului anionic cu polimerul funcționalizat la temperatura camerei. Clusterii suportați au fost caracterizați prin spectroscopie IR în regiunea carbonililor anorganici, indicând că prin ancorare structura și compoziția clusterilor nu sunt afectate. Activarea ( $t = 80^\circ \text{C}$  și  $10^{-3} \text{ mm Hg}$ ) speciilor 91 (1 - 4) conduce la o decarboxilare totală a 1 - 3 și numai parțială a speciei 4; această decarbonilare generează o nesaturare coordinativă; faptul că nu a fost posibilă conversia cetoesterilor în procesul de hidrogenare în soluția clusterilor ca atare sau a speciilor 1 - 4 reactivitate, duce la concluzia că această nesaturare coordinativă este esențială pentru activitatea catalitică.

În tabelul 15 sunt redade conversiile (% în ambii enantiomeri sau e. e.) în hidrogenarea cetoesterilor cu diferiți catalizatori.

TABEL 15

Catalizator	Substrat			
				
(91) 1 a	100(90S, 10R)	100(65R, 35S)	100(≤ 5)	20(≤ 5)
(91) 1 b	100(89S, 11R)	100(63R, 37S)	100(≤ 5)	20(≤ 5)
(91) 2	100(88R, 12S)	100(64S, 36R)	100(≤ 5)	15(≤ 5)
(91) 3	100(75S, 25R)	100(≤ 10)	100(≤ 5)	15(≤ 5)
(92) 4	30(85R, 15S)	35(≤ 10)	100(≤ 5)	30(60S, 40R)

Reacția de copolimerizare:



### II. 1. 3. COMPLECȘI ORGANOMETALICI IMOBILIZAȚI PE SUPORT ANORGANIC

Catalizatorii omogeni pot prezenta o enantioselectivitate foarte ridicată pentru o mare varietate de transformări ale substraturilor. Problema majoră în procesul de imobilizare a complexilor metalici este legată de menținerea activității și selectivității inițiale ale acestora.

Factorii care pot influența reacția catalitică propriu-zisă sunt:

1. Suportul (care nu trebuie să fie doar un inert) poate contribui la realizarea unei orientări preferențiale a centrilor catalitici activi ancorați.
2. Legarea covalentă a grupărilor organice funcționale de suprafața solidului cristalin devine subiectul unor constrângeri care pot modifica activitatea și selectivitatea catalizatorilor complecși.
3. Suportarea complexului metalic printr-un ligand multidentat poate modifica stereochemia în jurul ionului metalic.

4. Suportarea complexului poate modifica distanța de echilibru dintre metalul central și liganzi. Aceasta poate avea o implicație directă asupra selectivității și activității reacțiilor.

5. Prin suportare, pot fi stabilizate uneori noi structuri complexe.

6. Legarea unui complex metalic de suport poate furniza de multe ori un mijloc de protecție a speciilor catalitice față de diverse otrăvuri.

Aceleași efecte apar și în cazul utilizării polimerilor chirali drept suportați.

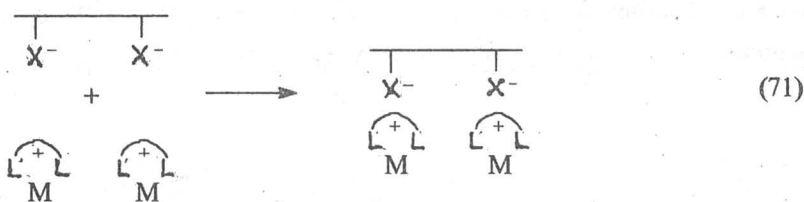
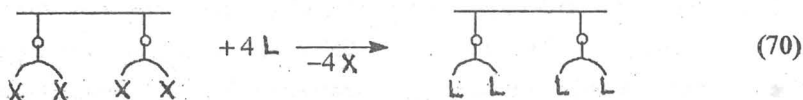
Metodele de heterogenizare ale complexelor chirali urmează același principiu cu imobilizarea enzimelor: respectiv imobilizare chimică și fizică.

Heterogenizarea prin legarea covalentă a liganzilor reprezintă o cale eficientă de heterogenizare a complexelor metalici stabili cinetic. Liganzii, în special fosfinele bidentate sau aminele sunt legați de preferință printr-o legătură bifuncțională fixă de suport. Complexul metalic se poate prepara anterior sau în timpul imobilizării. În această direcție, cele mai multe cercetări au fost realizate pe catalizatori Rh și Pt-difosfină utilizați în procesele de hidrogenare și hidroformilare asimetrică.

Heterogenizarea prin încapsularea complexului metalic presupune înglobarea acestor complecși chirali în diverse materiale cu pori mici, regulați. În acest sens se folosesc în special zeoliții cu polaritate redusă. Legarea ligandului se realizează prin interacții absorbitive specifice, fapt care previne dizolvarea speciilor catalitice în mediul de reacție.

O altă cale de heterogenizare prin metode fizice este cea prin adsorbție. Aceasta presupune realizarea mai multor legături fizice între suport și complexul metalic. În acest caz, natura solventului joacă un efect major nu numai asupra proprietăților catalitice dar și asupra speciilor imobilizate.

Schematic, sinteza în stare solidă a catalizatorilor și prin adsorbție:



Unde: X - grupare funcțională a suportului

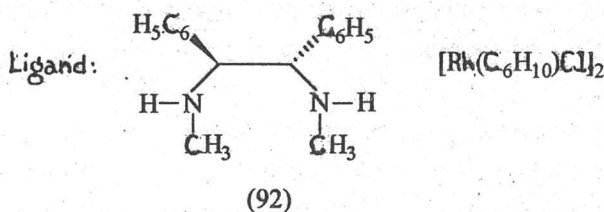
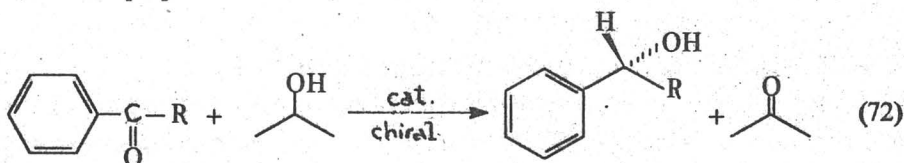
L - ligand (difosfină sau amină)

M - metal

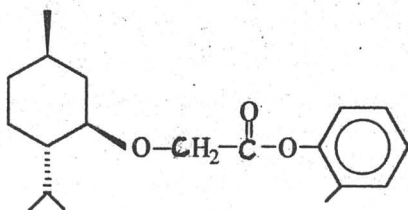
În reacția de hidrogenare a compușilor carbonilici cu o grupare fenilgloxi s-au folosit cu succes o serie de complecși de Ru (e. e.  $\cong 72 - 99\%$ ), iar în hidrogenarea metil-acetamid-cinamatului, catalizatori difosfin Ru/suport anorganic (e. e.  $> 94,5\%$ ).

Complecșii Rh și Ni cu liganzi chirali conținând N, ancorați pe  $\text{SiO}_2$  sau zeolit Y sunt utilizați drept catalizatori în hidrogenarea derivaților N-acil-hidrogenil-alanină. Comparativ cu activitatea și selectivitatea complecșilor în fază omogenă, activitatea complecșilor ancorați pe  $\text{SiO}_2$  scade. În schimb, prin ancorarea acestora pe zeoliți Y, viteza de reacție este mai mare chiar și decât cea în prezența complecșilor nesuportați. Activitatea complecșilor de Ni este inferioară celei de Rh (e.e.<sub>Ni/zeolit Y</sub> = 29 - 88%, e.e.<sub>Rh/zeolit Y</sub> = 99%).

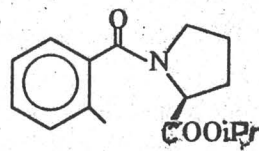
Reacția de reducere a cetonelor la alcoolii corespunzători are loc în prezența catalizatorului Rh(I) - diamină chirală simetric  $\text{C}_2$  legat de  $\text{SiO}_2$  prin interacții necovalente [89].



Catalizatorul Rh/C cu sau fără modificatori și în diferiți solvenți este utilizat în reducerea aromatelor, după ancorarea pe nucleeele acestora a diferiți inductori de chiralitate [97]. Substratul (93) este preparat prin condensarea clorurii acid metoxi-acetic cu o-crezol în prezența trietil-aminei, (94) și (95) prin condensarea clorhidraților ester prolinei cu clorură o-toluil în prezența trietil-aminei iar (96) prin cuplarea peptidică a produsului aduct (între L-prolină și clorură de o-toluil) și izopropil-amină în prezența diciohexil-carbodiimidei. În reducerea 2-metil-anisolului, sunt utilizate diferite amine chirale lipofilice. Acestea joacă atât un rol de agent de transfer de fază cât și de inductor chiral.

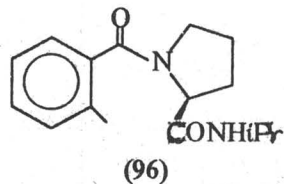
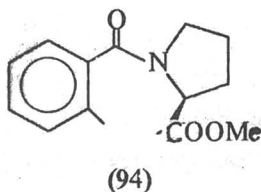


(93)



(95)





## II. 2. SURSE DE CHIRALITATE

În reacțiile asimetrice, sursa de chiralitate poate fi substratul însuși, un auxiliar, catalizatorul sau solventul. Din punct de vedere al viabilității economice, sursa de chiralitate trebuie să fie ușor reciclabilă sau utilizată în cantitate catalitică.

În multe cazuri este dificil de făcut o distincție între rolul aditivului chiral drept auxiliar (reacția cu substratul în soluție) sau modificator (reacție cu catalizatorul la suprafața acestuia).

O trăsătură comună a reacțiilor în care este utilizat un aditiv chiral pentru producerea unui enantiomer în exces, este că inducția asimetrică are loc în aductul chiral. Acesta poate implica reacția unui aduct auxiliar chiral - substrat cu catalizatorul sau a unui aduct modificator chiral - catalizator cu substratul prochiral sau ambele.

Eficiența acestor agenți chirali poate fi exprimată prin e.e. în reacția catalitică și este determinată de raportul molar substrat/auxiliar și chemoselectivitatea reacției catalitice.

În ceea ce privește modul de utilizare a auxiliarelor chirali, acesta poate fi:

- Adăugarea lor amestecului de reacție;
- Modificarea anterioară a catalizatorului cu agentul chiral;
- Reacția separată a substratului cu auxiliarul chiral, urmată de introducerea acestuia în reacție, formând un nou centru stereogenic cu diastereoselectivitate ridicată și în final regenerarea auxiliarului chiral.

Modificatorii chirali cel mai des utilizați în reacțiile asimetrice heterogene sunt redați în tabelul 16:

TABEL 16

Catalizator	Modificator	Reacție	Referat
Ni Raney, Ni/SiO <sub>2</sub>	acid tartric, alanină	hidrogenarea β-cetoesterilor	61-76
Pt/C, SiO <sub>2</sub> zeolit Y, Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	cinchona	hidrogenarea α-cetoacizilor	77-81 91, 92

Pd/C	S-prolină	hidrogenarea cetonelor $\alpha$ , $\beta$ -nesaturate	-
Rh/C	amine chirale	hidrogenarea aromaticelor (93-96)	97
Cu Raney, Cu/CGS	NaX (X = halo- genură) borat de Na aminoacizi chirali	hidrogenarea D-fructozei  hidrogenarea $\beta$ -cetoesterilor	86  87
[Rh(I)-ligand cu N]/zeolit USY modificat	acid citric	hidrogenarea $\alpha$ -amil-amino cinamatului	89
Zeolit Y	sulfoxizi chirali (2 metil 1, 3-ditian)	deshidratarea 2-butanolului	90

Un rol important îl are NaBr, adăugată ca un co-modificator catalizatorului Ni Raney sau Ni/SiO<sub>2</sub> modificat cu acid tartric sau alanină. Aceasta acționează diferit funcție de tipul modificadorului utilizat. Astfel, în cazul utilizării acidului tartric drept modificador, acesta acționează ca un activator pozitiv, în timp ce la modificarea catalizatorului cu alanină, NaBr acționează ca un modificador negativ. Nu este exclusă posibilitatea ca prezența NaBr să modifice stereochemia produsului de reacție sau a complexului de suprafață [74, 75].

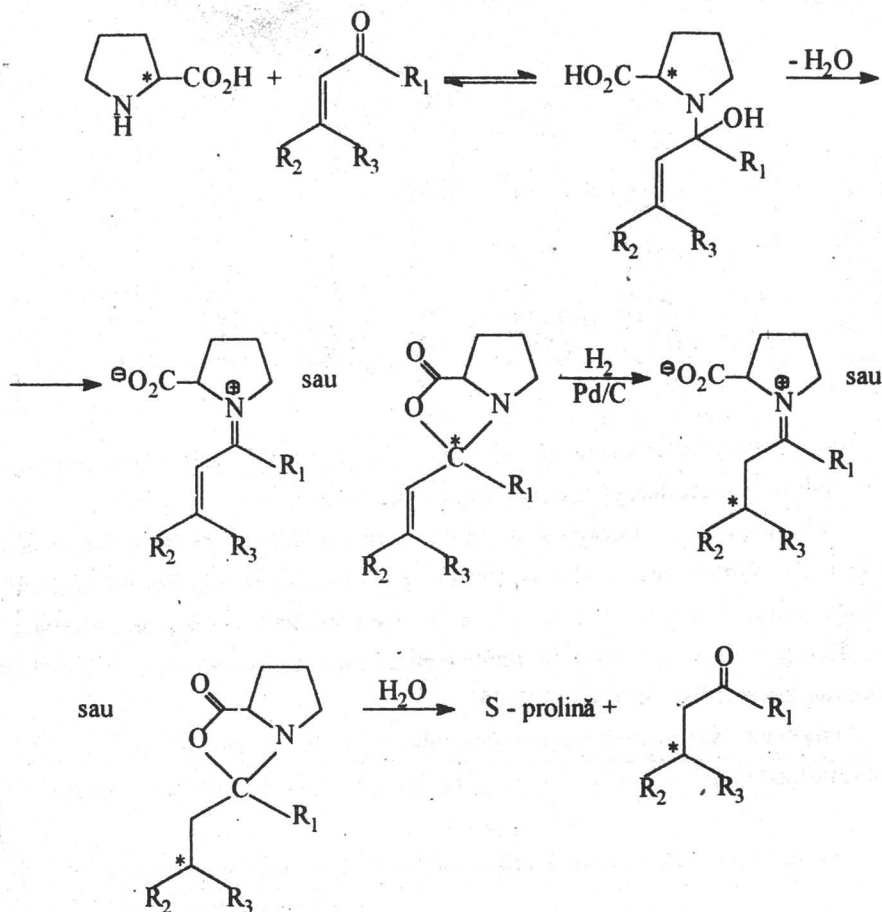
Efectul promotor a NaBr este explicat [63, 71, 73] prin:

1. Limitarea depozitării acidului tartric pe catalizator prin modificarea echilibrului definit de solubilitatea produșilor.

2. Blocarea selectivă a centrilor activi nemodificați (centrii care catalizează reacția de obținere a racemicului).

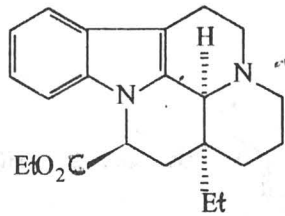
3. Modificarea selectivității intrinseci a centrilor selectivi.

Recent, a fost relatată o reacție de hidrogenare a izofozonei și acetofenonei pe catalizatorul Pd/C modificat cu S-prolină, cu producerea dihidroizofozonei și a 1-fenil-etanolului optic activ, iar ca produși secundari - proline alchilate. Importanța acestei reacții rezidă în posibilitatea recuperării auxiliarului chiral.



Hydrogenarea celor două substraturi în prezența S-prolinei prezintă similarități: efectul sistemului Pd/C-(S) prolină se bazează pe reacția de adiție dintre substrat și S prolină în soluție și pe chemoselectivitatea Pd. Ambele hidrogenări pot fi denumite mai degrabă diastereoselective decât enantioselective deoarece inducția asimetrică are loc în timpul hidrogenării moleculelor aduct.

Datorită limitărilor acestui sistem s-a încercat găsirea altor auxiliari chirali, substraturi și catalizatori care să producă e.e. Un efect remarcabil a fost găsit în hidrogenarea etil-piruvatului cu catalizator Pt/C și în hidrogenarea izoforonei pe Pd/C, SiO<sub>2</sub>, TiO<sub>2</sub>, în prezența unui dihidro-apovincamină-acid-etil-ester drept auxiliar chiral:



(97)

### II. 3. INFLUENȚA SOLVENTULUI

Natura solventului joacă un rol important în reacțiile asimetrice heterogene, putând conduce la o creștere în e.e. a produsului de reacție.

Astfel, dependența lineară a vitezei de reacție de polaritatea mediului observată în reacția de hidrogenare a  $\beta$ -cetoesterilor pe catalizatori Ni-Raney și Ni/SiO<sub>2</sub> modificați, poate fi privită ca o dovadă a caracterului ionic a stării intermediare de reacție. Excepție face apa care în multe cazuri pare să se rezume la distrugerea complexului intermediar de reacție.[61-76]

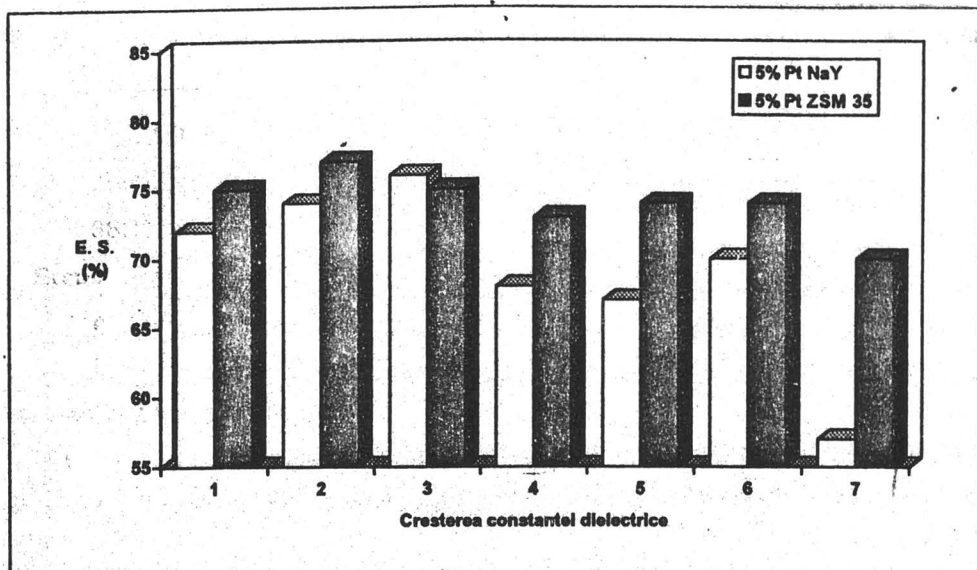
Activitatea și enantioselectivitatea observate în aceste reacții depinde de solventul utilizat astfel:



În reacția de hidrogenare a  $\alpha$ -cetoesterilor în prezența Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> modificată cu cinchona [79], viteza de reacție este intensificată când alcaloidul este adsorbit pe Pt dintr-un solvent relativ inert față de suprafața Pt.

Investigațiile realizate asupra catalizatorilor Pt/zeolit Y sau ZSM-35 au arătat că modificarea solventului este un factor important de influență a enantioselectivității [91, 92]. Astfel, cele mai bune enantioselectivități se obțin prin utilizarea solventilor cu constantă dielectrică mai mică de 10 (Figura 4).

În cazul hidrogenării substraturilor (93-96) pe catalizator Rh/C în prezența sau în absența modificatorului (amine chirale lipofilice) natura solventului influențează excesul diastereoizomeric. În acest proces, în absența modificatorului, sursa de chiralitate este substratul însuși [97]. Pentru comparație, reacțiile sunt realizate și în prezența RhCl<sub>3</sub>. (Tabel 17)



1. n-hexan
2. ciclohexan
3. diclormetan
4. 2-butanol

5. 1-propanol
6. acetona
7. metanol

Figura 4

TABEL 17

Substrat	Catalizator	Modificator	Mod/Rh (raport molar)	Solvent	Conversie (%)	D. e. (%)
93	RhCl <sub>3</sub>	TOA	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	100	10
94	Rh/C	-	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	93	-12
		TOA	3,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	100	10
		TPA	3,4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	100	14
		(-)DOCEA	3,4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	90	35
		-	0	i-PrOH	100	-13
		-	0	MeOH	100	-14
		(-)DOCEA	3,5	i-PrOH	77	33
		sparteina	3,4	i-PrOH	100	31
		(+)DOCEA	3,5	i-PrOH	100	28
(-)DOCEA	3,7	MeOH	43	42		
95	Rh/C	-	0	i-PrOH	100	-22
		(-)DOCEA	3,5	i-PrOH	100	25

96	Rh/C	-	0	i-PrOH	100	- 20
		-	0	MeOH	97	- 13
		(-)DOCEA	3, 5	i-PrOH	100	6
		(-)DOCEA	6, 1	MeOH	93	13

D.e. > 0 înseamnă un exces în al doilea pic din producții de hidrogenare

TOA = trioctil-amină

TPA = tripentil-amină

DOCEA = dioctil-ciclohexil-1-etil-amină

E.e. al produșilor de reacție este influențat de prezența solventului și în reacția de hidrogenare a cetonei pe catalizator [Rh-ligand chiral cu N]/silice [89].

TABEL 18

R	Solvent	Autoclavă		Reactor tubular	
		Conversie (%)	e.e. (%) (configurație)	Conversie (%)	e.e. (%) (configurație)
CF <sub>3</sub>	i-PrOH	100	33 (R)	/	/
	i-PrOH/			100	21 (R)
	1-heptan			100	27 (R)
		100	16 (R)		
CH <sub>3</sub>	i-PrOH	100	67 (R)	80	61 (R)
COOMe	i-PrOH	100	≥ 99 (R)	/	/
	i-PrOH/	/	/	90	≥ 99 (R)
	1-heptan				

## II. 4. REACȚII DE HIDROGENARE ASIMETRICĂ HETEROGENĂ

Modul exact de adiție a hidrogenului la legăturile duble C = C și C = N în hidrogenarea catalitică heterogenă asimetrică în fază lichidă este încă o problemă nerezolvată.

Possibilitățile de atac ale hidrogenului sunt:

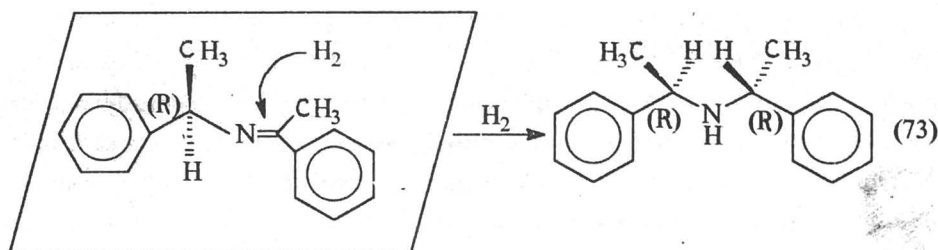
- adiție cis;
- adiție trans;

c) atac pe la fața superioară a planului care conține molecula sau pe la fața inferioară.

Mai mult, există o adiție funcție de posibilitatea de rotație a legăturii în starea semihidrogenată.

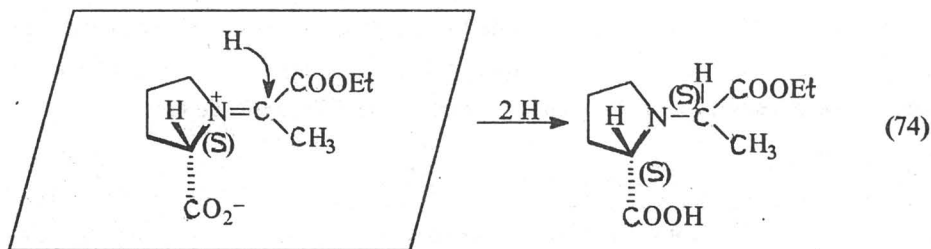
O înțelegere a mecanismului stereoselectiv al hidrogenării substraturilor poate permite vizualizarea conformației moleculelor chemosorbite la suprafața catalizatorului. În hidrogenarea diastereoselectivă, înțelegerea configurației absolute a centrului stereogenic nou format permite tragerea unor concluzii privind conformația moleculei chemosorbite la suprafața catalizatorului. Această conformație este corelată cu modul de adiție al hidrogenului [98].

Această comportare poate fi exemplificată în reacția de hidrogenare a bazelor Schiff și a sărurilor de iminiu formate din S-prolină cu cetone prochirale.



conformația cea mai stabilă pe suprafață; atac de deasupra planului

diastereomer principal



sarea (E) - iminică pe suprafață atac de deasupra planului

diastereoizomerul principal

Configurația noului centru stereogenic și examinarea celei mai favorabile configurații a substraturilor chemosorbite duc la concluzia că adiția hidrogenului are loc la fața superioară a planului care conține dubla legătură.

Acest mod de adiție poate fi explicat pe baza: a) mecanismului asociativ Horiuti - Polanyi sau prin b) așa-numitul "efect de supraacoperire" care constă în furnizarea și

stabilizarea atomilor de hidrogen activat de către un strat de molecule de solvent adsorbit.

O explicație alternativă pentru această stereochimie este aceea că diastereoizomerul cel mai instabil al complexului catalizator-substrat este mult mai reactiv decât antipodul său (care se formează în cantitate majoritară) și că reacția acestuia cu hidrogenul are loc printr-un atac al hidrogenului la fața inferioară a planului moleculei care conține dubla legătură. Acest mod de comportare este analog hidrogenării asimetrice în fază omogenă catalizată de Rh în care stereochimia produsului este controlată de diastereoizomerul format minoritar.

Dintre cele mai studiate reacții de hidrogenare asimetrică heterogenă este aceea a  $\beta$ -cetoesterilor catalizată de Ni-Raney și Ni/SiO<sub>2</sub> modificați cu acid tartric (T.A.) și alanină (AL) [61-76]. Reacția test utilizată de Sachtler [69] este cea de hidrogenare a metil acetoacetatului (MAA) la metil-3-hidroxi-butirat (MHB).

Pentru a explica variația enantioselectivității funcție de condițiile de reacție s-a presupus că în catalizatorul modificat există două tipuri de centrii activi: selectivi și neselectivi. Cei selectivi sunt asociați centrilor tartrat de Ni răspunzători de producerea activității optice iar cei neselectivi cu centrii de Ni nemodificați care produc amestecul racemic. Această clasificare nu exclude însă o diferențiere ulterioară a centrilor în subgrupe. Dată fiind prezența a două tipuri de centrii, selectivitatea intrinsecă (valoarea medie a selectivității pentru mai multe tipuri de centrii coexistenți) este determinată de:

1. Concentrația de centrii selectivi;
2. TOF (frecvența de ciclu) pentru fiecare centru;
3. Selectivitatea intrinsecă a centrilor selectivi.

Pentru a estima fracția de suprafață acoperită cu centrii nemodificați după modificare, Sachtler a investigat reacția de hidrogenare a 1-hexenei atât pe catalizatorul modificat cât și pe cel nemodificat. Raportul dintre conversia 1-hexenei în condiții identice este caracteristică unei fracții de centrii de Ni neacoperiți de tartrat:

$$X = \frac{\text{conversia (\%)} \text{ pe Ni modificat}}{\text{conversia (\%)} \text{ pe Ni nemodificat}} \quad 7.$$

$$X + \theta_{TA} = 1$$

Unde:

$\theta_{TA}$  - fracția de suprafață acoperită cu tartrat. Dacă  $X \cong 0$  - suprafața este virtual acoperită complet cu complecși tartrat adsorbit.

Majoritatea autorilor măsoară și corelează cantitatea de TA adsorbit din măsurători de pH cu toate că o relație între acoperire și pH clar exprimată, nu este cunoscută. Informațiile oferite de AES (Anger Electron Spectroscopy), o tehnică



sensibilă la vizualizarea impurităților suportate, sunt limitate datorită imposibilității urmării prin această tehnică a catalizatorului modificat fără distrugerea tartratului.

În figura 5 este redată variația e.s. cu acoperirea TA măsurată prin reacția de hidrogenare a 1-hexenei.

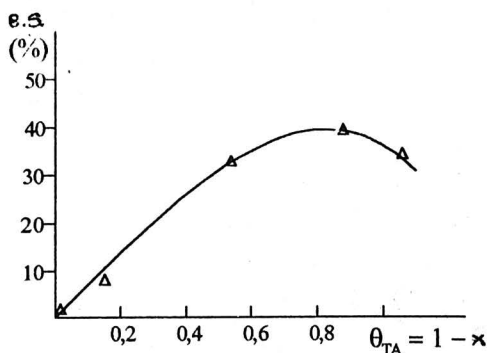


Figura 5.

Hidrogenarea 1-hexenei pe metale tranziționale este o reacție mult mai facilă decât cea de hidrogenare a MAA pe Ni acoperit cu chelați. Valoarea TOF extrapolată este cu 2-3 ordine de magnitudine mai mare.

În figura 6 este redată variația e.s. cu acoperirea cu TA.

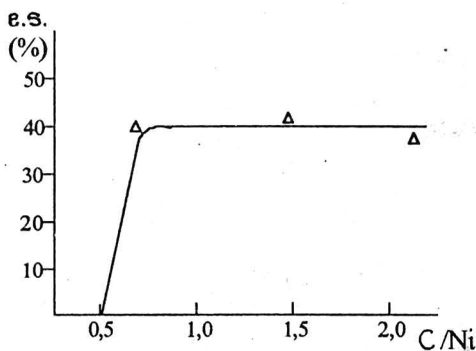


Fig. 6

O posibilă explicație a E.S. observate cu creșterea  $\theta_{TA}$  este formarea multistraturilor de tartrat de Ni pe suprafața catalizatorului. Această explicație este suportată de analizele AES (aceasta dând informații relevante asupra gradientului de concentrație a stratului de suprafață a tartratului din granulele de catalizator) [69].

În urma reacției de hidrogenare a 1-hexenei și a MAA pe catalizatorul Ni/SiO<sub>2</sub> modificat și nemodificat, Richards [69] ajunge la concluzia că chemosorbția TA este de tip disociativ iar complexii de suprafață de tip tartrat de Ni sunt centrii pentru adsorbția MAA. Hidrogenarea are loc prin spillover-ul hidrogenului de la suprafața Ni situat sub sau lângă tartratul de Ni, unde H<sub>2</sub> este adsorbit disociativ. În cazul Ni nemodificat, s-a arătat că MAA formează chelați puternici cu atomii de Ni. În consecință, scăderea vitezei de hidrogenare a MAA până la stare staționară corespunde unei acoperiri mari a

suprafeței cu complecși MAA-Ni. Atomii de Ni din acești complecși, acționează ca centrii activi pentru hidrogenarea MAA, pe o cale similară celor din complecșii tartrat în cazul catalizatorului modificat.

Keane și Webb [70] au arătat că în urma modificării Ni/SiO<sub>2</sub> cu TA, pe lângă speciile modificate de pe suport, o parte din Ni se dizolvă formând în soluție noi specii active catalitic, enantioselective. Rezultatele obținute de aceștia în ceea ce privește variația E.S. cu concentrația de T.A. modificator, sunt în acord cu cele obținute de Richards [69].

Într-o altă lucrare, Sachtler [73], propune un mecanism pe doi centrii, în care hidrogenul este disociat pe suprafața particulelor de Ni metalic, urmată de o migrare la complexul tartrat. Acest mecanism presupune formarea unor complecși de suprafață Ni-TA în care atomii de Ni posedă două poziții de ligand vacante disponibile pentru adsorbția hidrogenului și a substratului; Ni metalic este astfel esențial pentru procesul de hidrogenare excluzând orice posibilitate de cataliză pe complecșii organometalici suportați fără o participare activă a Ni metalic.

În completă contradicție cu acesta, Keane și Webb [70] arată că în condiții identice de reacție, tartratul de Ni (în care Ni este prezent ca ion metalic polivalent), fără vreun pretratament acționează ca un centru enantioselectiv. Rezultă deci că Ni metalic nu este un component esențial în enantioselectivitate. Între speciile active formate în urma acțiunii T.A. (Ni-TA adsorbit și cele dizolvate) există un echilibru dinamic; activitatea și selectivitatea catalizatorului fiind dată de acțiunea combinată a complexului Ni-TA de pe suport cu a celui dizolvat în amestecul de reacție.

În ceea ce privește acțiunea NaBr, Richards [69] arată că acesta promovează catalizatorul modificat prin modificarea selectivității intrinseci a centrilor selectivi, întrucât se pare că ionul alcalin este asociat atomilor de oxigen din liganzii tartrat conferindu-le acestora o structură mult mai rigidă, deci de templat mult mai bine definit, care va conduce la o creștere a e.s. [74].

În concordanță cu datele relatate anterior privind variația e.s. cu concentrația de TA inițial, Keane și Webb [71] arată că la creșterea concentrației de TA, e.s. formează un maxim de cca. 0,11 moli/dm<sup>3</sup>, după care scade considerabil (Figura 7).

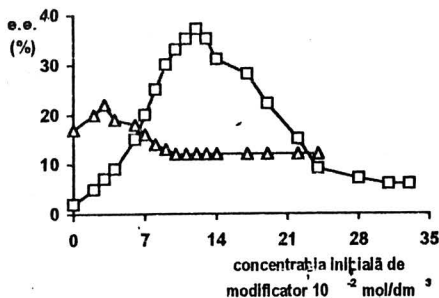


Fig. 7 Variația e.e. cu concentrația de TA ( $\Delta$ ) și alanină ( $\square$ ) pentru hidrogenarea MAA pe catalizator 11,9% Ni/SiO<sub>2</sub>.

$$(T_{\text{mod}} = 273 \text{ K}; T_{\text{reacție}} = 343 \text{ K}; t_{\text{reacție}} = 32 \text{ h})$$

Acest maxim (pentru TA) este explicat prin formarea unei legături de hidrogen intermolecular pe doi centrii între MAA. În etapa de adsorbție, TA este adsorbit ca un carboxilat iar MAA formează o legătură chelată prin oxigen. Aceasta sugerează că la acoperiri mari apare un efect de ancoră prin care speciile adsorbite de MAA formează o structură de tip sandwich cu două molecule de TA. În acest fel rezultă o interferență stereochemică distructivă care conduce la racemic MHB. Pe de altă parte, la  $\theta_{\text{TA}}$  mic, numai o fracțiune de MAA adsorbit este influențată steric, în timp ce majoritatea MAA suferă o hidrogenare racemică. Pe baza acestor observații, se poate spune că modificarea optimă cu TA este aceea în care distanța dintre moleculele de TA adsorbit este destul de mare pentru ca moleculele de MAA adsorbite să interacționeze doar cu o moleculă de modifikator și destul de mică pentru minimizarea numărului de centrii neselectivi.

Dacă aranjamentul cel mai favorabil al moleculelor de TA și MAA s-a demonstrat a fi de natură chimică, în schimb la adsorbția alaninei (AL) și a MAA aranjamentul cel mai favorabil pentru obținerea unor e.s. ridicate este de natură sterică [71]. În urma modificării Ni/SiO<sub>2</sub> cu AL, aceasta se adsoarbe disociativ pe Ni formând un nucleu chelat cu un atom de Ni. Dacă se presupune că AL și MAA sunt coadsorbite pe suprafața catalizatorului, atunci atât chelatul format cu AL cât și cel cu MAA sunt localizate aproximativ perpendicular pe suprafață, paraleli unul față de celălalt. Centrul enantioselectiv este determinat apoi printr-o poziționare mutuală a celor doi chelați. Pornind de la această imagine, se pot explica e.s. ridicate obținute în urma modificării Ni/SiO<sub>2</sub> cu concentrații mari de AL. Astfel, o acoperire mai mare cu AL permite interacții stereospecifice mult mai eficiente între MAA adsorbit și speciile modificatoare. Datorită acestui fapt, introducerea NaBr are un efect negativ asupra e.s. datorită scăderii acoperirii cu AL.

În toate aceste studii, asupra catalizatorului modificat, una din problemele remarcate o reprezintă reproductibilitatea vitezei de reacție și a e.s. Acest fapt își are originea în limitările difuzionale inerente fiecărui sistem de reacție.

Deci, e.s. este dependentă de modul de preparare al catalizatorului și de natura modificatorului. În ciuda volumului mare de date, încă nu există un consens în ceea ce privește sursa enantiodiferențierii. O posibilă explicație este domeniul relativ îngust al variabilelor experimentale explorate în majoritatea investigațiilor. Încercările de măsurare a suprafeței acoperite cu modificator au fost de asemenea nesatisfăcătoare.

Din aceste date a rezultat că nu există o relație directă între cantitatea de modificator adsorbit și activitatea optică.

Numărul mare de contradicții găsite în literatură face astfel necesară o reconsiderare a rolului procesului de modificare în hidrogenarea asimetrică și o examinare sistematică a parametrilor de modificare pe un domeniu experimental mult mai larg decât cele studiate până acum.

Datorită acestui fapt, Keane și Webb [72] au realizat un studiu amănunțit asupra influenței parametrilor de modificare și de reacție asupra e.s., în procesul de hidrogenare a MAA pe un catalizator 24,7% Ni/SiO<sub>2</sub> modificat cu R(+)-TA, încercând să coreleze acești parametri cu e.s. observate.

Dispersia Ni metalic, exprimată prin  $(Ni_{supraf.}/Ni_{total}) \times 100$  pentru o anumită concentrație de Ni obținută prin măsurători de chemosorbție CO atât înainte cât și după procesul de modificare este dată în tabelul 19.

Tabelul 19

%	Ni dizolvat (%)	Dispersia înaintea modificării	Dispersia după modificare
1,5	51	73	39
6,1	29	54	36
11,9	19	40	33
20,3	14	27	25
24,7	13	24	23

Așa cum se observă, acțiunea corozivă a adsorbției TA conduce la o micșorare a dispersiei Ni în catalizator cu conținut mic de Ni, în timp ce la un conținut de  $\cong 20\%$  Ni, modificarea are un efect relativ mic asupra dispersiei acestuia pe suport. Datele de chemosorbție a CO sunt în bun acord cu distribuția particulelor de Ni determinată prin microscopia electronică atât pe catalizatori modificați cât și nemodificați.

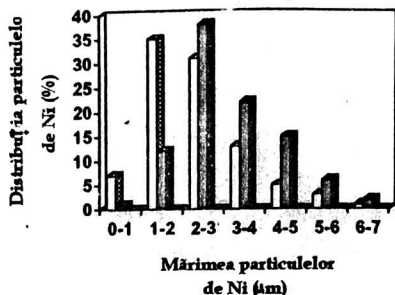


Fig. 8 Distribuția particulelor de Ni pentru 11,9% Ni/SiO<sub>2</sub> înainte (■) și după modificare (▨):  $[TA]_{\text{inițială}} = 6,7 \cdot 10^{-3} \text{ mol/dm}^{-3}$ ;  $\text{pH}_{\text{inițial}} = 5,1$ ;  $T_{\text{mod}} = 343 \text{ K}$ ;  $t_{\text{mod}} = 1 \text{ h}$ .

Datele experimentale arată că pe catalizatorul modificat există o proporție mică de particule de Ni în domeniul 0 - 2 nm, sugerând că în tratamentul de modificare cu TA, particulele de Ni mici care au o energie liberă de suprafață mare sunt dizolvate preferențial de pe suprafață. Acest fapt explică scăderea cantității de MHB optic activ odată cu creșterea cantității de TA.

Poziționând anionii TA după modele sferice tridimensionale adaptate unui model bidimensional al Ni, se arată că la o acoperire de 3 - 3,5% a suprafeței atomii de Ni sunt ocupați de câte o moleculă de TA adsorbită. Prin spectroscopie IR s-a pus în evidență faptul că MAA este adsorbit pe Ni ca un chelat legat prin O, în timp ce TA interacționează cu metalul direct prin gruparea sa carboxilică. Un aranjament mult mai favorabil este cel în care se formează legături de hidrogen între gruparea OH a hidroxiacidului și atomii de oxigen metoxi din MAA.

Din Figura 9 se observă că în condiții acide numărul de molecule TA adsorbite crește în domeniul de  $\text{pH} = 1,5 - 6$ . În mediu bazic are loc o scădere considerabilă în TA adsorbit, datorită existenței acestuia sub formă de săruri alcaline care nu pot interacționa cu Ni metalic de suprafață.

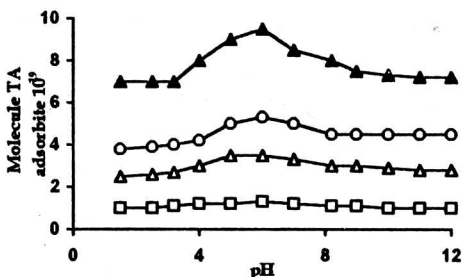


Fig. 9 Dependența pH de adsorbția TA pe catalizator 15,2% Ni/SiO<sub>2</sub> la:

$$T_{\text{mod}} = 273\text{K}; [\text{TA}]_{\text{inițial}} = 6,7 \cdot 10^{-3} \text{ mol/dm}^3 (\square)$$

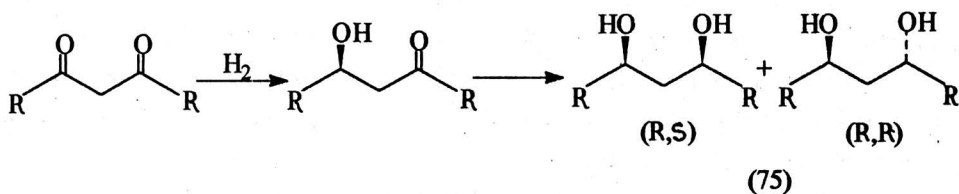
$$T_{\text{mod}} = 273 \text{ K}; [\text{TA}]_{\text{inițial}} = 3,3 \cdot 10^{-2} \text{ mol/dm}^3 (\Delta)$$

$$T_{\text{mod}} = 273 \text{ K}; [\text{TA}]_{\text{inițial}} = 6,7 \cdot 10^{-3} \text{ mol/dm}^3 (\text{O})$$

$$T_{\text{mod}} = 373 \text{ K}; [\text{TA}]_{\text{inițial}} = 6,7 \cdot 10^{-2} \text{ mol/dm}^3 (\Delta)$$

În catalizatorul Ni-Raney modificat cu TA și NaBr [63, 76], domeniile cristaline de Ni funcționează ca centrii enantioselectivi, în timp ce domeniile amorfe de Ni cu conținut rezidual de Al funcționează ca centrii neselectivi enantiomeric. În ideea că centrii neselectivi sunt sensibili din punct de vedere chimic, aceștia vor fi dezactivați prin otrăvire cu NaBr adsorbit.

Un astfel de catalizator (TA-Ni-Raney-NaBr) este un bun catalizator enantioselectiv în reacții de tipul:



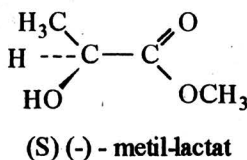
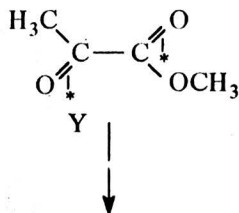
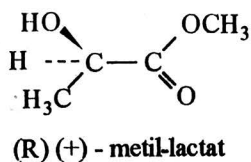
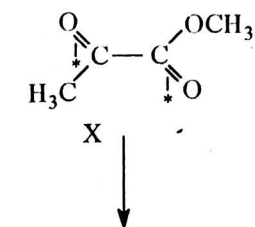
R = Me, (Me)<sub>2</sub>CH.

Centrii neselectivi sunt mai fragili decât cei selectivi, formarea acestora putând fi distrusă prin iradierea catalizatorului.

Astfel, îndepărtarea părții bogate în aluminiu, instabilă chimic și fizic, prin acțiunea corozivă a TA-NaBr și iradierea acestuia conduce la un excelent catalizator pentru hidrogenarea asimetrică.

O altă reacție de hidrogenare mult investigată este cea de reducere a  $\alpha$ -cetoesterilor și a bicetonelor vicinale pe catalizator 6,3% Pt/SiO<sub>2</sub> modificat cu cinchona [77-82, 91]. (91 și 92)

Hidrogenarea piruvatului este, în principiu, un proces simplu. Adsorbția MeCOCOOME poate decurge în două configurații nesuperpozabile (X și Y); molecula, înainte de a fi adsorbită și în starea de energie cea mai joasă are cele două grupări carbonil în configurație trans. Această configurație se păstrează și în forma adsorbită. Interacția grupării carbonilice cu centrii superficiali se realizează astfel încât molecula formează un plan paralel cu cea a suprafeței (prin analogie cu adsorbția 1, 3-butadienei) [99]:



Hydrogenarea are loc prin adiția consecutivă a doi atomi de hidrogen la gruparea  $\alpha$ -ceto. Atacul la atomul de carbon prochiral are loc la baza inferioară a planului  $C=O$  din molecula metil-piruvat adsorbită. Pe baza acestor presupuneri, specia X adsorbită conduce la (R) - metil-lactat iar Y la (S) - metil-lactat.

Sensul enantioselectiv în hidrogenarea metil-piruvatului și originea intensificării vitezei de reacție sunt interpretate printr-un model templat [80].

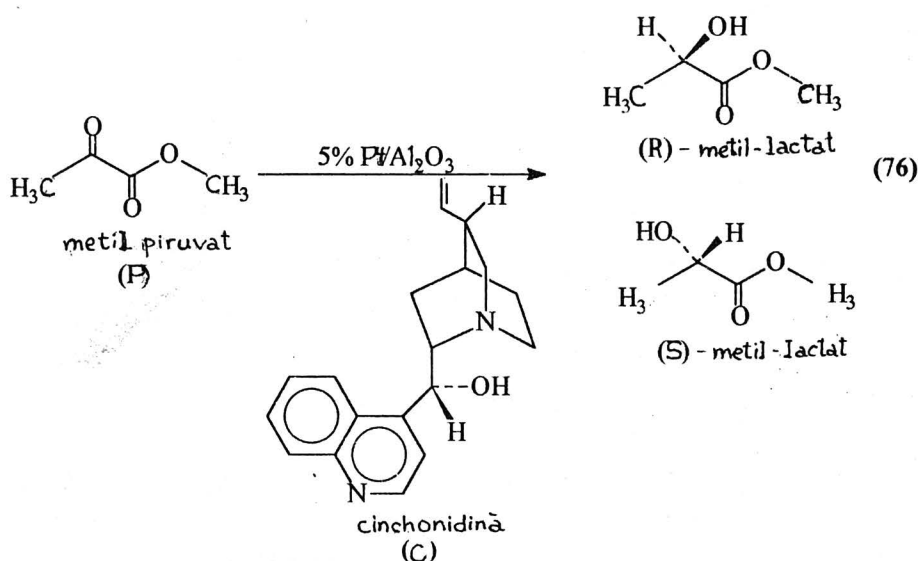
Numărul de molecule de metil-piruvat egalează ansamblurile de Pt rămase pe suprafață intensificând gradul de chiralitate; hidrogenarea butan - 2,3-dionei prezintă o selectivitate chirală mică datorită dimensiunii moleculare mici. Adsorbția sa arată o preferință corespunzătoare pentru configurația care furnizează produși de hidrogenare optic activi. Un e.e. ridicat se obține în hidrogenarea 3,4-hexadionei.

E.s. și intensificarea vitezei pot fi interpretate și în termenii unui proces implicând o interacție dipolară 1:1 între alcaloidul adsorbit și reactantul adsorbit. Un proces similar este presupus pentru centrul de pe muchiile cristalitelor unde nu poate avea loc o templare completă. Acesta nu este însă un argument al selectivității chirale mai ridicate manifestate de 3,4-hexadionă față de 2,3-butandionă pe acești centrul [78].

Efectul modificării catalizatorului cu cinchonidină este întotdeauna de a intensifica viteza de formare atât a (S) cât și a (R) - produșilor. Cetonele izolate nu sunt hidrogenate de Pt modificată cu cinchonidă în condiții similare, prezența unei funcții de activare părând a fi esențială.

Hidrogenarea enantioselectivă a  $\alpha$ -cetoesterilor la  $\alpha$ -hidroxiesteri utilizând Pt/ $Al_2O_3$  modificat este un model de reacție interesant pentru investigarea catalizatorilor eterogeni capabili să producă produși optic activi. Prin simpla includere a cinchonidinei în amestecul de reacție, este posibilă obținerea unui e.e. de peste 90% cu viteză și conversie ridicată.

Un rezultat important care decurge din acest studiu este că e.s. este mai mică când azotul quinel idinic este alchilat, indicând că acest azot este implicat în interacția complexului conducând la enantiodiferențiere [81].



Pentru investigarea posibilelor interacții dintre (P) și azotul protonat sau neprotonat au fost luate ca model (P) - NH<sub>3</sub> și (P) - NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Aceste modele arată că în timp ce (P) - NH<sub>3</sub> pare a fi un complex slab Van der Waals, sistemul (P) - NH<sub>4</sub><sup>+</sup> este mult mai stabil datorită interacțiilor electronice. Aceasta indică faptul că forma protonată a cinchonidinei este mult mai probabil să interacționeze cu (P) decât forma neprotonată. Pentru optimizarea posibilelor conformații a sistemului (P) - (C) protonat a fost utilizat un câmp de forțe, calculele conducând la un complex la care participă fața (111) Pt, substratul fiind localizat lângă suprafața Pt, într-o poziție favorabilă transferului de hidrogen. Această modelare confirmă dovada experimentală că azotul quinel idinic din cinchonidină este implicat în interacția conducând la enantiodiferențiere [81]. Substratul este legat de modificador prin interacție N - H - O a azotului quinelidinic protonat și oxigenul α-carbonil din (P). Acest complex de interacție adsorbit pe suprafața Pt, seamănă cu o stare semihidrogenată a substratului sugerându-se a fi o posibilă stare de tranziție pentru hidrogenarea enantioselectivă a α-cetoesterilor.

Pentru studiul interacțiilor componentelor reacției (substrat, modificador, solvent) asupra comportării catalitice a sistemului Pt-cinchonidină, au fost realizate o serie de experimente urmărind influența modificării deliberate a introducerii componentilor în sistem [77]. Observațiile legate de aceste investigații indică faptul că interacțiile componentelor de reacție în faza lichidă nu pot fi ignorate pentru explicarea



comportării catalitice globale a sistemului Pt - CD (cinchonidină). Reacțiile secundare nedorite ale substratului (ETPY) și modificatorul chiral (CD) au probabil o influență negativă asupra cursului hidrogenării enantioselective putând masca comportarea catalitică intrinsecă a acestui sistem. Reacțiile secundare nedorite pot fi parțial înăbușite prin contactarea potrivită a substratului, modificatorului și solventului. Prin amestecarea ETPTY și CD atât în prezența cât și în absența hidrogenului se formează un aduct. În timpul transformării ETPTY, atât CD cât și aductul trec prin transformări chimice nedorite. În prezența CD are loc formarea cetalului (format prin adăugarea alcoolului ETPTY) foarte rapid. În transesterificarea metilului sau ETPTY este observat un schimb puternic deuteriu atât în MePY cât și în cetali săi corespunzători.

Pentru a descrie dependența observată a vitezei de reacție și a e.s. de concentrația de modificator, Blaser a dezvoltat un model cinetic simplu [79]. Principala trăsătură a modelului său este formarea reversibilă a centrilor activi modificați prin adsorbția unei molecule de cinchona pe suprafața Pt unde centrul modificați manifestă e.s. ridicată și o activitate catalitică intensificată. Analiza ipotezelor și limitărilor modelului simplu pe doi centrul a permis definirea unui model mai complex, pe trei centrul, care explică efectele observate la concentrații ridicate de modificator. Pentru justificarea acestui model, Blaser a folosit trei serii de experimente utilizând diferite concentrații de modificator. În toate cazurile s-a observat o creștere a vitezei de reacție și a e.e. cu creșterea cantității de modificator.

Modelul lui Blaser consideră modificarea prin adsorbție reversibilă a atomilor liberi superficiali de platină,  $Pt_n$ , cu formarea de atomi de Pt modificați,  $Pt_m$ . Analiza pornește de la modelul simplu care presupune că alcaloidul cinchona ocupă  $\nu$  fracțiuni de atomi de Pt pe suprafața metalică. Cu alte cuvinte, în acest model (pe doi centrul), un centru asimetric este compus din atomii de Pt modificați ( $\nu$ ) și o moleculă de cinchona adsorbită (CIN):



Hidrogenarea racemică a  $\alpha$ -cetoesterilor are loc pe centrul nemodificați, hidrogenarea e.s. pe centrul modificați.

Viteza observată de reacție  $r_{obs}$ , poate fi considerată ca o sumă de viteze pentru centrul modificați și nemodificați. Prin introducerea constantei de viteză de ordinul 1,  $k_n$  și  $k_m$ , bilanțul de masă pentru atomii de Pt superficiali (determinați prin adsorbția CO),

$$Pt_{supraf.} = Pt_n + Pt_m \quad (8)$$

și prin definirea gradului de modificare a suprafeței

$$X_m = Pt_m / Pt_{supraf.} \quad (9)$$

se obține:

$$r_{\text{obs}} = r_n + r_m \quad (10)$$

$$r_{\text{obs}} = k_n \cdot Pt_n + k_m \cdot Pt_m \quad (11)$$

$$\Rightarrow r_{\text{obs}} = [(1 - X_m)k_n + X_m k_m] Pt_{\text{supraf.}} \quad (12)$$

Expresiile vitezei de formare a enantiomerilor R și S pot fi scrise prin introducerea selectivității intrinseci  $S = [R]/([R] + [S])$  pentru centrul modificați și prin presupunerea că hidrogenarea racemică are loc pe centrul nemodificați:

$$r_R = 0,5 \cdot k_n \cdot Pt_n + S \cdot k_m \cdot Pt_m \quad (13)$$

$$r_S = 0,5 \cdot k_n \cdot Pt_n + (1 - S) \cdot k_m \cdot Pt_m \quad (14)$$

Utilizând numai variabile definite anterior și definind e.e., e.e. =  $100([R] - [S])/([R] + [S])$ , se obține o nouă expresie pentru e.e.<sub>obs</sub>. Gradul de modificare  $X_m$  rămâne constant în timpul experimentului astfel încât formarea celor doi enantiomeri să fie proporțională cu  $r_S$  și  $r_R$ :

$$e.e._{\text{obs}} = 100(r_R - r_S)/(r_R + r_S) \quad (15)$$

$$e.e._{\text{obs}} = [100(2S - 1)X_m k_m Pt_{\text{supraf.}}]/r_{\text{obs}} \quad (16)$$

Ecuția (16) poate fi rearanjată în forma (17) care arată că produsul  $e.e._{\text{obs}} \cdot r_{\text{obs}}$  este proporțional cu gradul de modificare a suprafeței  $X_m$ . Aceasta poate da informații cu privire la forma izotermei de adsorbție a moleculelor de cinchona pe suprafața Pt modificată:

$$e.e._{\text{obs}} \cdot r_{\text{obs}} = X_m \cdot 100(2S - 1)k_m Pt_{\text{supraf.}} \quad (17)$$

Pentru o analiză ulterioară a formei izotermelor de adsorbție s-a definit o constantă de echilibru de adsorbție,  $K_m$ , pentru complexul de suprafață modificat și un bilanț de materiale pentru alcaloid unde  $[CIN]_{\text{ads}}$  și  $[CIN]_{\text{sol}}$  reprezintă concentrația cinchonei adsorbită pe Pt și a celei din soluție. Ecuția (19) este valabilă numai dacă formarea multistratului de modificador este neglijabilă. Substituind  $Pt_m$  și  $Pt_n$  cu  $X_m \cdot Pt_{\text{supraf}}$  și  $(1 - X_m)Pt_{\text{supraf}}$  și ținând cont de stoechiometria adsorbției, se obține ecuația (21) cu variabile  $X_m$  experimentale (utilizând ecuația (17)) sau este posibil calculul lui  $X_m$  după asumarea lui  $X_m$ :

$$X_m = [Pt_m]/([Pt_m] + [Pt_n]) \quad (18)$$

$$CIN_{\text{sol}} = CIN_{\text{tot}} - CIN_{\text{ads}} \quad (19)$$

$$CIN_{\text{ads}} = Pt_m/v = X_m Pt_{\text{supraf.}}/v \quad (20)$$

$$K_m^{-1} = [Pt_{\text{supraf.}}](X_m - 1)/v + [CIN]_{\text{tot}}(1 - X_m)/X_m \quad (21)$$

Gradul de modificare se poate astfel considera ca o funcție de concentrația de modificador.

Constanta de viteză  $k_n$  se obține experimental utilizându-se catalizatori nemodificați în cazul simplist (suprafața Pt modificată total  $(X_m)_{\text{max}} = 1$ ; fără efecte de adsorbție ulterioară), este posibilă determinarea  $k_m$  și S din viteza de reacție și e.e. obținute la acoperire totală. Dacă  $k_m$  și S sunt cunoscute, poate fi calculat  $X_m$  (ecuația

(17)) și prin asumarea valorii pentru  $v$ , se obține constanta de echilibru  $K_m$  (ecuația (18)).

Ca exemplu de modelare se pot prezenta datele obținute în reacția de hidrogenare a etil piruvatului, în etanol pentru concentrații mici de cinchonidină. Figura 10 redă variația e.e. și a vitezei de reacție cu concentrația de modifikator.

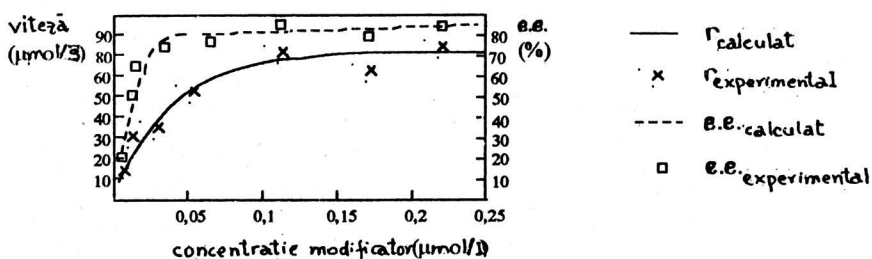


Fig. 10 Variația e.e. și a vitezei de reacție pentru sistemul EtOH, cinchonidina, Pt.

Rezultatele sunt în bună concordanță cu un mecanism pe doi centrii, pentru concentrații mici de Hcd. La concentrații mari de modifikator, punctele experimentale deviază de la curba prevăzută, ceea ce arată că e.e. și viteza de reacție nu sunt în bun acord cu modelul de mecanism pe doi centrii. Acesta se poate datora unui al doilea mod de adsorbție a modifikatorului, deci formării unui al doilea tip de centrii modificați, cu proprietăți catalitice diferite.

Modelele modificate, pe trei centrii, sunt dezvoltate pentru două cazuri simple. În primul caz, Blaser consideră că toți centrii sunt modificați, deci  $(X_m)_{max} = 1$  și ca o a doua moleculă de cinchona poate fi adsorbită pe un centru deja modificat (adsorbție multistrat). În al doilea caz se presupune că suprafața Pt este compusă din două tipuri de atomi de Pt cu constante de adsorbție diferite și proprietăți catalitice diferite. Pentru aceasta se folosește următoarea nomenclatură:  $Pt_m$  și  $Pt_{m2}$ .

$K_m$  și  $K_{m2}$  - constante de adsorbție

$k_m$  și  $k_{m2}$  - viteze de adsorbție

$S$  și  $S_2$  - selectivități

Bilanțul de masă pentru suprafața Pt:

$$Pt_{supraf} = Pt_n + Pt_m + Pt_{m2} \quad (22)$$

Gradul de modificare:

$$X_m = Pt_m / Pt_{supraf} \quad (9)$$

$$X_{m2} = Pt_{m2} / Pt_{supraf} \quad (23)$$

$$\Rightarrow r_{obs} = [(1 - X_m - X_{m2})k_n + X_m k_m + X_{m2} k_{m2}] Pt_{supraf} \quad (24)$$

$$e.e. = [100(2S - 1)X_m k_m + 100(2S - 1)X_{m2} k_{m2}] (Pt_{supraf}) / r_{obs} \quad (25)$$

Constrângerile pentru cele două cazuri diferă: în primul caz,  $Pt_{m_2}$  reprezintă centrul dublu modificați și astfel  $X_{m_1}$  scade cu creșterea  $X_{m_2}$ , iar în al doilea caz,  $X_{m_1}$  și  $X_{m_2}$  sunt independente unul față de celălalt exceptând valorile de maxim. Cele două echilibruri sunt separabile (spre deosebire de primul caz când acestea sunt cuplate) și definite ca:

$$K_{m_1} = X_{m_1} / [(X_{m_1})_{\max} - X_{m_1}] [CIN]_{\text{sol}} \quad (26)$$

$$K_{m_2} = X_{m_2} / [(X_{m_2})_{\max} - X_{m_2}] [CIN]_{\text{sol}} \quad (27)$$

Ambele modele pot descrie modificările observate în producții optice și creșterea vitezei cu cantitatea de modificador. O scădere în viteza de reacție poate fi înțeleasă numai dacă se presupune că numărul de centrii cu activitate ridicată scade.

O concluzie a datelor experimentale prelucrate cu modelele cinetice prezentate este că pentru cazul modificadorului chiral este posibilă o relație lineară simplă între gradul de modificare (deci fracția de centrii activi acoperiți de modificador) și e.e. Condiția este acceptarea ipotezei că numai centrii modificați pot induce chiralitate. Faptul că o izotermă de adsorbție de tip Langmuir descrie sistemele catalitice este o dovadă a adsorbției reversibile a modificadorului cinchona. Această ipoteză este susținută de faptul că, configurația absolută a produsului lactat poate fi influențată de adăugarea antipodului modificadorului utilizat. Sistemul de reacție conține catalizatorul modificat.

Adsorbția ireversibilă a modificadorului conduce la o dependență lineară a gradului de modificare cu concentrația de modificador. În acest caz, adăugarea diferiților modificali la soluția de reactant cu un catalizator deja modificat nu afectează e.e. rezultat.

În cazul simplist, când toți atomii de Pt de pe suprafață sunt activi și modificați, gradul de modificare este identic cu gradul de acoperire clasic  $\theta$ ;  $((X_{m_1})_{\max} = 1)$ . Considerațiile geometrice referitoare la dimensiunile porilor, cristalitelor și moleculelor de modificador ca și natura heterogenă a suprafeței Pt face ca acest caz simplu să fie însă improbabil. Întrucât nu este posibilă, în general, determinarea lui  $(X_{m_1})_{\max}$ , toți atomii de Pt superficiali sunt considerați egal accesibili pentru CO și pentru modificarea cu cinchona. Este important de notat că selectivitatea intrinsecă reală a catalizatorului modificat poate fi determinată numai dacă poate fi stabilit independent  $(X_{m_1})_{\max}$ . Curbele e.e. și ale vitezei pot fi modelate corect numai dacă se presupune că cel mult 20% din atomii de Pt<sub>supraf</sub> sunt accesibili modificadorului. În acest moment nu este clar însă dacă aceste diferențe sunt datorate modificadorului, solventului sau catalizatorului utilizat.

Fenomenul observat la concentrații de modificador foarte mari poate fi descris printr-o extindere a modelului pe doi centrii. Considerând că Pt superficială este total modificată  $((X_{m_1})_{\max} = 1)$ , că toți atomii de Pt sunt activi pentru hidrogenare și că nu are

loc o adsorbție ulterioară, considerații geometrice simple permit estimarea factorului stoichiometric  $v$  la 15.

Dacă oricare din aceste ipoteze sunt modificate, valorile  $k_n$  și  $k_m$ , precum și  $K_m$ , vor fi modificate corespunzător; de exemplu s-a arătat că activitatea de hidrogenare a stirenului  $Pt/Al_2O_3 - H_2$  este inhibată când circa 6% din suprafață este blocată de specii alchil. Dacă se presupune că numai 6% din atomii de  $Pt_{supraf}$  sunt activi pentru hidrogenare,  $k_n$  va crește cu un factor de 16,6.

Faptul că modificarea totală este atinsă la concentrații de modificador foarte mici sugerează că complexul activ se rezumă doar la suprafața Pt. Acest fapt susține din nou un efect important al interacției dintre etil-piruvat și CIN în soluție asupra vitezei de reacție și e.s. Interdependența observată pentru e.e. și viteză de reacție poate fi cel mai bine explicată dacă în condițiile de reacție utilizate, etapele determinante de viteză și selectivitatea sunt aceleași. Având valorile  $k_{obs}$  și e.e.<sub>obs</sub> se poate calcula viteza de formare a enantiomerilor R și S [ $r_R = (r.e.e./100 + r/2)$ ]. O observație foarte interesantă este că la concentrații ridicate de CIN, se formează doar izomerul R. Reacția este accelerată de modificador, printr-o interacție specifică între alcaloidul cinchona adsorbită și  $\alpha$ -cetoester.

E.s. este posibilă numai dacă natura modificadorului este în strânsă legătură cu a reactanților. Interacția directă a acestora cu modificadorul la centrul activ este responsabilă pentru eficacitatea inhibitorilor și a promotorilor.

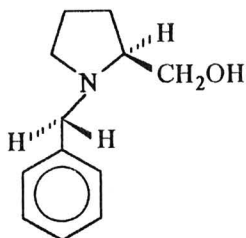
Hidrogenarea enantioselectivă a piruvatului pe Pt modificată cu cinchona se realizează cu selectivități ridicate. Pe celelalte metale ale grupei a VIII-a specificitatea chirală este de obicei mică. Aceiași specificitate chirală mică se observă și în cazul utilizării altor compuși chirali în locul alcaloizilor de tip cinchona, sau în cazul în care se încearcă hidrogenarea altor substraturi decât  $\alpha$ -ceto-esterii. Diversificarea sistemului de reacție este de aceea destul de dificilă. Astfel, utilizarea Ir depus pe  $SiO_2$ ,  $Al_2O_3$ ,  $CaCO_3$  modificat cu alcaloizi cinchona conduce în hidrogenarea piruvatului la e.e. de numai 30%. Enantioselectivitățile sunt mai mici decât pentru Pt deoarece viteza de racemizare este mare. Cu toate acestea, reacția pare că are loc după același mecanism.

Descoperirea unor noi modificadori eficienți pentru această reacție este o problemă destul de dificilă deoarece pentru o enantioselectivitate ridicată structura lor se reduce în final la aceeași structură a alcaloizilor de tip cinchonă. Eficiența alcaloizilor cinchona este dată de următorii factori:

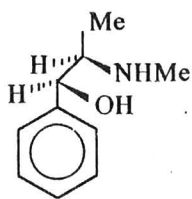
- conțin o entitate care determină o adsorbție puternică (ciclul quinolinic);
- conformația modificadorului este în relație structurală și energetică cu cea a reactantului;
- reacția enantioselectivă intensifică viteza de reacție (datorită acțiunii N-quinclidinic);

- flexibilitatea de rotație în modificator permite o interacție 1:1 cu reactantul, fapt ce determină un efect maxim asupra excesului enantiomeric.

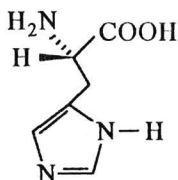
S-au mai încercat o serie de modificatori de tipul:



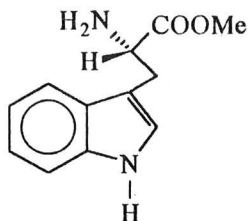
(S) - (-) -1-benzilpirolidin  
2-metanol  
(98)



Efedrină  
(99)



L - Histidină  
(100)



L<sub>1</sub>- triptofan-metil-ester  
(101)

Vitezele de reacție ( $R_i$ ) și randamentele optice observate în hidrogenarea piruvatului în condiții standard în prezența acestor modificatori, sunt redată în tabelul 20:

TABEL 20

Modificator	$R_i$ (mmol/hg)	Conversie (%)	Randament optic (%)
98	120	30	12
98	90	27	0
99	-	-	5-25
(1R, 2S) - 99	35	15	7
(1R, 2S) - 99	115	37	13
(1R, 2S) - 99	-	27	2,9
(1R, 2S) - 99	80	18	2,2
(1S, 2R) - 99	90	11	0,5
(1S, 2R) - 99	60	15	0
L - 100	40	16	2,5
D - 100	30	17	- 1,5

L - 101	35	20	1,5
D - 101	40	22	- 1,5

În toate cazurile, randamentele optice obținute sunt mici comparativ cu cele obținute în prezența cinchonei. Aceste rezultate au fost atribuite complexității reduse a moleculelor acestor modificatori. Designul moleculelor descrise demonstrează că luarea în considerație a energiei de suprafață rezultată la apropierea reactantului de modificador este deosebit de importantă.

Datele prezentate în tabelul 20 arată că enantioselectivități ridicate se obțin la viteze mari de reacție. Aceste viteze necesită o adsorbție "imobilă" a modificadorului pentru ca stabilitatea stării semi-hidrogenate să fie semnificativă[99].

Schimbul izotopic hidrogen-deuteriu [100] în alcaloidul 10,11-dihidrocinchonidină pe catalizatori Pt/SiO<sub>2</sub>, Ru/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> și Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, în solvent C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>D însoțit de hidrogenare susține modelul de interacție alcaloid-metal propus.

Originea enantioselectivității este atribuită modelului templat de adsorbție a moleculelor alcaloid la suprafața platinei. Reacția enantioselectivă decurge cu o viteză mult mai mare decât reacția racemică. Aceasta a fost atribuită efectului interacției prin legături de hidrogen între N-quinclidinic din alcaloid și starea semi-hidrogenată derivată din piruvat. Modelul de adsorbție al alcaloidului prin intermediari  $\sigma$  formați ca urmare a unei adsorbții disociative este mai puțin probabil.

Schimbul izotopic multiplu indică că entitatea quinolinică este adsorbită aproximativ paralel la suprafața metalului prin legături de tip  $\pi$  multi-centru. Viteza de schimb și de hidrogenare în alcaloid sunt cu un ordin de mărime mai mici decât în quinolină. Este puțin probabil ca gruparea quinclidinică să "dezactiveze" ciclul quinolinic prin efecte electronice, originea schimbului lent fiind mai degrabă de origine sterică. În acest context, schimbul hidrogenului de la C<sub>9</sub> este semnificativ. Disocierea legăturii C<sub>9</sub> - H și formarea legăturii  $\sigma$  între C<sub>9</sub> și suprafața platinei perturbă și posibil chiar rupe legătura  $\pi$  a ciclului quinolinic cu suprafața. Schimbul lent în alcaloid comparativ cu cel din quinolină sugerează că această interacție este importantă.

Schimbul H - D în 10,11-dihidrocinchonidină pe ruteniu este similar celui observat pe platină, decurgând la ciclul quinolinic și C<sub>9</sub> și nu în sistemul quinclidinic. Similaritățile reacțiilor de schimb și hidrogenare pe Pt și Ru sugerează că ar fi posibilă o hidrogenare chirală reproductibilă pe Ru. Până în prezent însă, s-au observat viteze de reacții ridicate pe catalizatorul Ru-cinchonidina, însă e.e. obținut este nereproductibil.

Schimbul în quinolină pe Rh este similar cu cel pe Ru însă interacția alcaloidului este diferită. Apariția mai multor produși formați prin hidrogenoliza entității quinclidinice sugera că 10,11-dihidrocinchonidina era adsorbită pe Rh prin atomul N

alifatic. Pierderea integrității moleculare a alcaloidului prin adsorbție la suprafața Rh explică hidrogenarea enantioselectivă slabă pe un astfel de catalizator.

Catalizatorul Cu Raney prezintă o activitate relativ ridicată în hidrogenarea D-fructozei la D-manitol [86]. Selectivitatea în D-manitol este de 60-65%, în timp ce pe catalizatorul Cu/CGS se obțin valori ale selectivității în D-manitol de 85-88%. Suprafața CPG este îmbogățită cu entități B-OH și B(OH)<sub>2</sub> în matricea SiO<sub>x</sub>, sugerându-se că acestea sunt implicate în controlul selectivității. Aductul borat - substrat a formei beta-furanoză din carbohidrat se presupune că determină etapa enantio în formarea D-manitolului. Datorită prezenței entităților B(OH)<sub>2</sub> superficiale, concentrația formei beta-furanoză din carbohidrat crește rezultând o selectivitate ridicată pentru formarea D-manitolului.

Catalizatorul Cu-Raney modificat cu aminoacizi chirali a fost utilizat cu succes și în hidrogenarea enantioselectivă a etil-aceto-acetatului și acetil-acetonei [87].

În acord cu principiul de concordanță energetică Balandin, poate fi prevăzută o dependență extremă între e.s. și tăria legăturii moleculei de substrat cu suprafața modificată a catalizatorului în stare de tranziție.

Dacă se presupune că hidrogenarea enantioselectivă are loc datorită complexului [CMS] unde C - catalizator, M - modificador, S - substrat, constanta de formare a procesului [CMS]<sub>ads</sub> ⇌ [CM] + S poate fi acceptată ca o măsură a acestei tării de legătură. E.s. poate fi estimată din viteza de formare a excesului unui enantiomer (ΔW):

$$\Delta W = W_R - W_S = pV \quad (28)$$

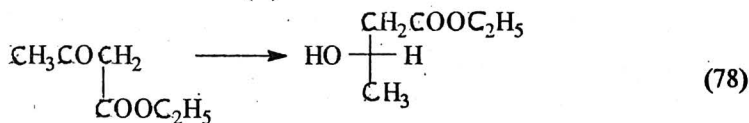
Unde:

$W_R, W_S$  - vitezele de formare a enantiomerilor R și S

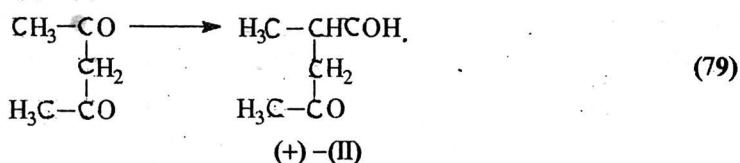
V - viteza totală de consumare a hidrogenului

p - produs optic

Ca reacție model, s-a studiat hidrogenarea etil-aceto-acetatului la etil-β - hidroxi butirat (I) și a acetil-acetonei la cetal (II):



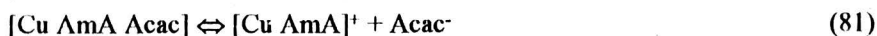
(S) -(+) -I



Modificarea catalizatorilor cu L - aminoacizi conduce întotdeauna la un exces de S (+)-(I) și (+)-II.



Prin măsurători potențimetrice și spectrofotometrice s-a putut măsura constanta de echilibru K pentru reacțiile:



Constanta de viteză este de ordinul zero în raport cu substratul întrucât în cursul reacției, viteza de hidrogenare nu depinde de substratul consumat sau de conversie; produsul optic nu depinde de conversie, indicând astfel că hidrogenarea studiată este un proces controlat cinetic. Totuși, există o dependență inversă între viteza totală de hidrogenare și produsul optic (Figura 11).

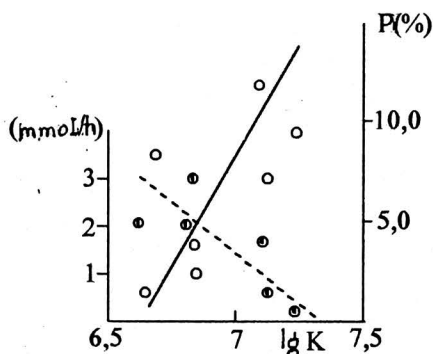


Fig. 11 Variația vitezei globale de hidrogenare a EAA (V) și produsul optic (p) cu constanta de formare a complexului  $[\text{Cu AmAEAA}]$ .

În figura 12 este redată variația  $\log W$  de  $\lg K$  în hidrogenarea EAA. Aceste date arată că modificatorii cei mai eficienți ai catalizatorului de Cu sunt aminoacizii care formează complecși  $[\text{A mA Cu EAA}]$  cu  $\lg K$  în domeniul 7,1 - 7,3. Alura acestor curbe este în analogie cu prevederile teoriei multipleților.

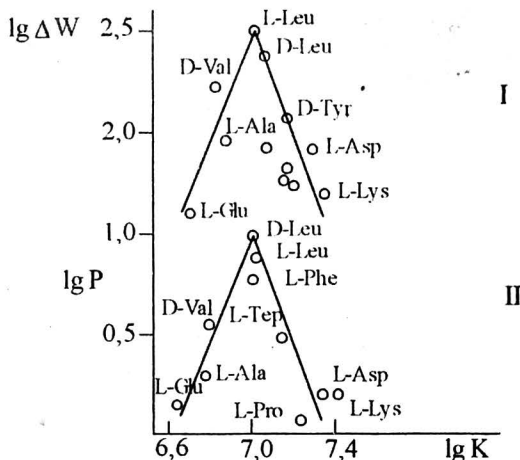


Fig. 12 Variația vitezei de formare a enantiomerului ( $\lg \Delta W$ ) (curba I) și a produsului optic ( $\lg P$ ) (curba II) (+) - enantiomer în hidrogenarea EAA asupra constantei de formare ( $\lg K$ ) a complexului [Cu AmA EAA].

În acest caz, valorile  $\Delta W$  și  $K$  ar putea fi comparate, presupunând că hidrogenarea enantioselectivă are loc sub temperatura izocinetică astfel încât micșorarea temperaturii nu poate schimba magnitudinea enantioselectivității catalizatorilor studiați.

Aceeași regulă este evidențiată și în hidrogenarea Acac (Figura 13), chiar dacă nu este atins un maximum.

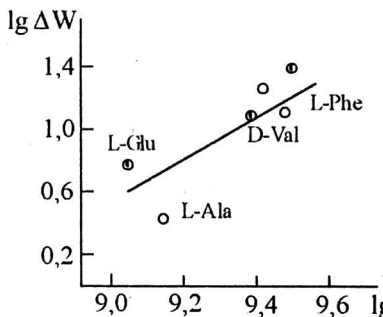


Fig. 13 Variația vitezei de formare a enantiomerului (+) - cetal II în hidrogenarea Acac cu constanta de formare a complexului [Cu AmA Acac].

Natura dependenței produsului optic ( $p$ ) de constanta de formare a complexului ( $K$ ) și a vitezei de formare a excesului enantiomeric ( $\Delta W$ ) de  $K$  este similară. Aceasta poate fi explicată prin faptul că valorile  $V$  scad foarte mult cu creșterea  $K$  (Figura 11) și astfel raportul  $\Delta W/V$  pare a fi o funcție extremă în reacția de hidrogenare.

## Concluzii

Cercetările efectuate până în prezent au relevat importanța în primul rând a naturii ligandului și a mediului de reacție.

Privind natura componentei metalice, selectarea ei se plasează în aceleași limite ca și în cataliza omogenă sau heterogenă convențională, în sensul că atât în reacțiile de hidrogenare cât și în celelalte reacții se folosesc aceleași tipuri de metale.

Cercetările privind natura ligandului sunt în acord cu numărul mare al reacțiilor catalitice. Se au în vedere liganzi cu centrul de chiralitate la un atom de carbon sau fosfor, liganzi mono sau bidentați, liganzi fără centru de chiralitate dar cu plan de asimetrie (de tipul celor feroceni) sau axă de asimetrie (atropizomerism, de tipul derivaților binaftil), liganzi cu o anumită lungime a lanțului carbonic.

Pe lângă substrat sau catalizator, drept sursă de chiralitate poate fi solventul sau un agent chiral prezent în mediul de reacție.

În cataliza heterogenă s-a utilizat o gamă variată de suporturi, atât organice (polimer chiral) cât și anorganice.

### III. CATALIZA ASIMETRICA ENZIMATICA

Miracolul catalizei enzimatice, în sensul capacității enzimelor de a acționa drept catalizatori chirali, în condiții de reacție deosebit de blânde este recunoscut de mai mulți ani. În tot acest timp însă preocupările oamenilor de știință au fost direcționate în sensul inventarierii enzimelor și a elucidării mecanismului după care ele facilitează aceste transformări. Enzimele naturale catalizează în principal reacții în mediu apos ale unor substraturi naturale. Ca urmare, cele mai multe manuale discută ca reacții tipice despre reacții de scindare ale unor astfel de molecule naturale, reacțiile de scindare fiind cele mai des întâlnite.

Modificarea genetică a enzimelor este una dintre direcțiile urmărite de biologi în scopul de a le îmbunătăți performanțele.

Recent însă, problematica abordată de investigarea enzimelor s-a diversificat, începând a fi luate în considerație, în special, problemele legate de sinteza diferiților compuși. În consecință, procedurile biochimice au început să fie acceptate ca tehnici de lucru în sintezele organice. Suplimentar proprietăților lor stereodiscriminatoare, enzimele oferă posibilitatea în paralel, și a unor transformări chemo- sau/și regioselective.

În sintezele complexe, problema principală este aceea a protejării unor anumite grupări funcționale, structurile respective fiind, în cele mai multe cazuri, sensibile față de acizi, baze sau specii cu proprietăți oxo-reducătoare. Enzimele facilitează reacțiile cel mai adesea în condiții blânde: temperatura camerei și pH apropiat de cel neutru. De aceea utilizarea enzimelor în aceste sinteze oferă posibilitatea introducerii sau eliminării unor grupări funcționale în molecule polifuncționale complexe fără o deteriorare a structurii chimice sau stereochemiei acestor molecule. Dintre clasele de substanțe organice asupra cărora s-au făcut astfel de investigații se pot enumera: peptidele, oligozaharidele, nucleotidele sau produșii conjugați. În același timp, enzimele sau dovedit active în sintezele unor molecule

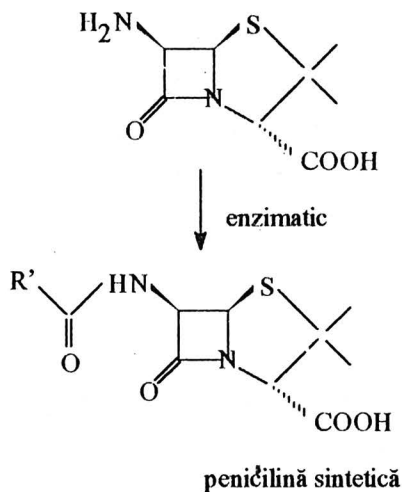
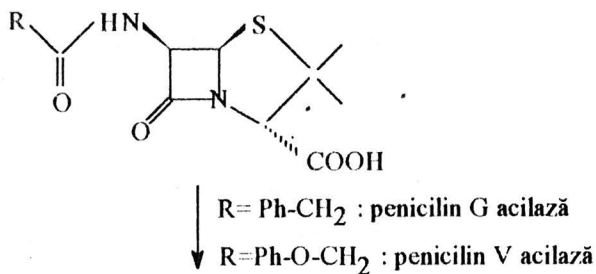
complexe precum: alcaloizii, antibioticele polietereice sau prostaglandinele, ceea ce, la prima vedere pare chiar mai important [102]. Dintre grupările funcționale de larg interes, care se pot introduce în condiții de cataliză enzimatică asimetrică se pot enumera: halogenii, hidroxilul sau sulfoxidul [103,104].

Având în vedere importanța atât practică cât și teoretică a acestor aspecte, în acest capitol se va încerca o descriere, dintr-o perspectivă a contribuției catalizatorului, a câtorva dintre aceste tipuri de sinteze. Scopul final este al unei evaluări, dintr-o perspectivă a catalizei asimetrice, a performanțelor actuale ale catalizatorilor asimetrici sintetici (mimetic) care au fost prezentați în capitolele anterioare, față de cele ale catalizatorilor enzimatici. Se va mai aborda succint o problemă de mare interes, cea a reacțiilor catalitice enzimatică în solvenți neapoși.

### III.1. REACTII CATALIZATE ENZIMATIC CU PROTEJAREA UNOR GRUPARI FUNCTIONALE

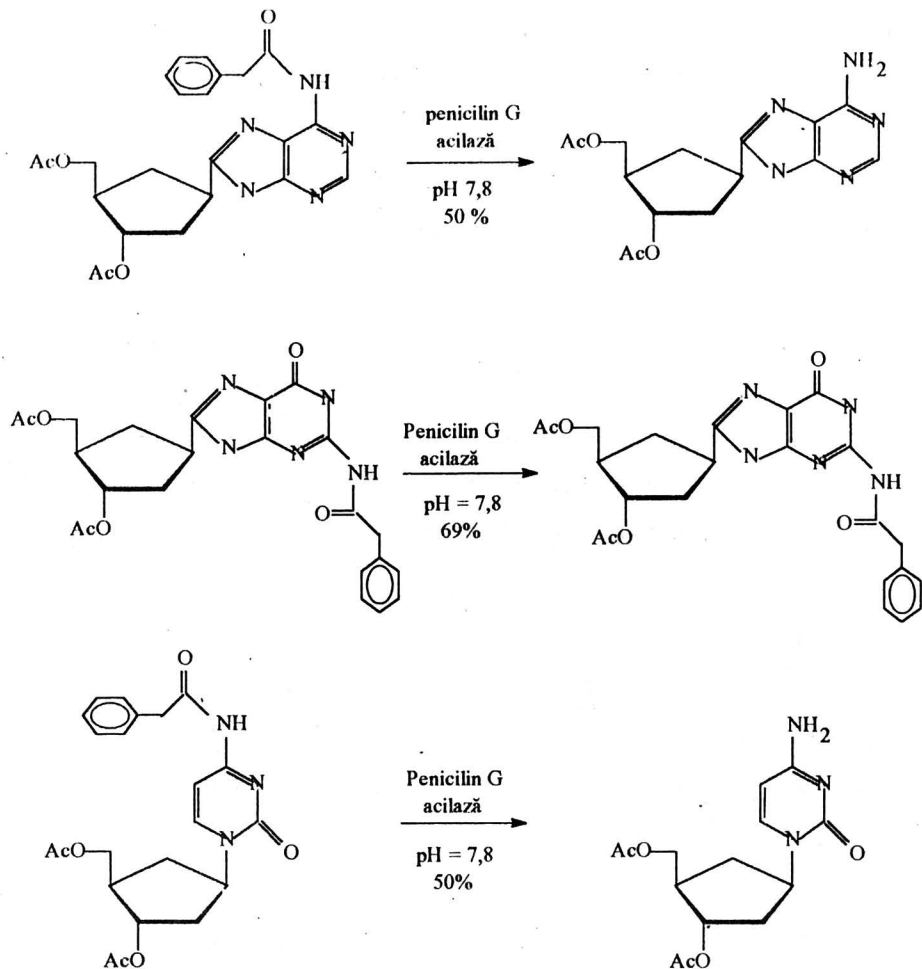
Penicilin acilazele s-au dovedit catalizatori extrem de selectivi în aceste procese și ca atare, aplicațiile practice ale acestor sinteze sunt extrem de interesante.

Hidroliza legăturii amidă în peniciline, cu obținerea acidului 6-amino-penicilanic, este o reacție care are loc cu conservarea stereochemiei moleculei inițiale [105].



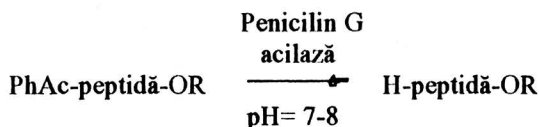
Sinteza cefalosporinelor, deosebit de importantă în terapia halopată, include, în același ciclu de transformări și pe aceleași sisteme enzimatice, o expansiune a inelului tiazolidinic la o dihidrotiazină [106]. Cefalosporinele însă nu conțin în structura lor atomi de carbon asimetrici.

O altă reacție importantă de hidroliză a legăturii amidă cu protejarea funcțiilor amino-nucleofilice și acetat în care penicilin G acilazele și-au dovedit eficiența are loc în adenzină, guanozină și citidină [107]. Reacțiile au loc cu selectivitate totală dar cu conversii parțiale:

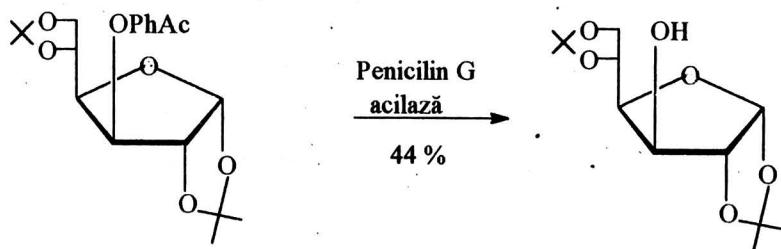
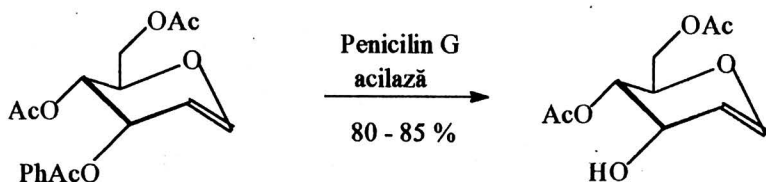
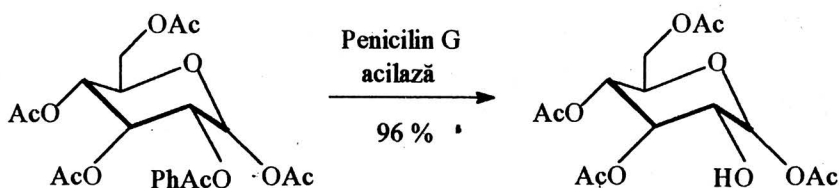


Protecția selectivă sau eliminarea unor grupări precum funcțiunile  $\alpha$ -amino sau carboxi, sau a diferitelor grupări funcționale în lanțurile laterale ale aminoacizilor constituie încă o problemă incomplet rezolvată în chimia peptidelor [108]. În multe cazuri, chiar în condiții apropiate de cele neutre, se realizează o deprotejare a acestor grupări. Primele încercări s-au efectuat în prezența proteazelor, dar datele experimentale au arătat că simultan au loc și scindări ale moleculelor oarecum neașteptate. Eliminarea acestui dezavantaj poate fi depășită dacă în scopul eliminării grupei N-amino terminale se utilizează un catalizator lipsit de activitate peptidazică. Un astfel de catalizator este tot penicilin G acilaza, care deoarece atacă amidele și esterii acid fenil-acetici fără hidrolizarea grupării peptidice, a fost utilizată cu succes pentru obținerea derivaților aspartamului [109], care este un înlocuitor important al

zahărului. Această acilază acceptă un număr mare de dipeptide ca substrat, acționând în condiții neutre (pH = 7-8 și temperatura camerei) [110]:



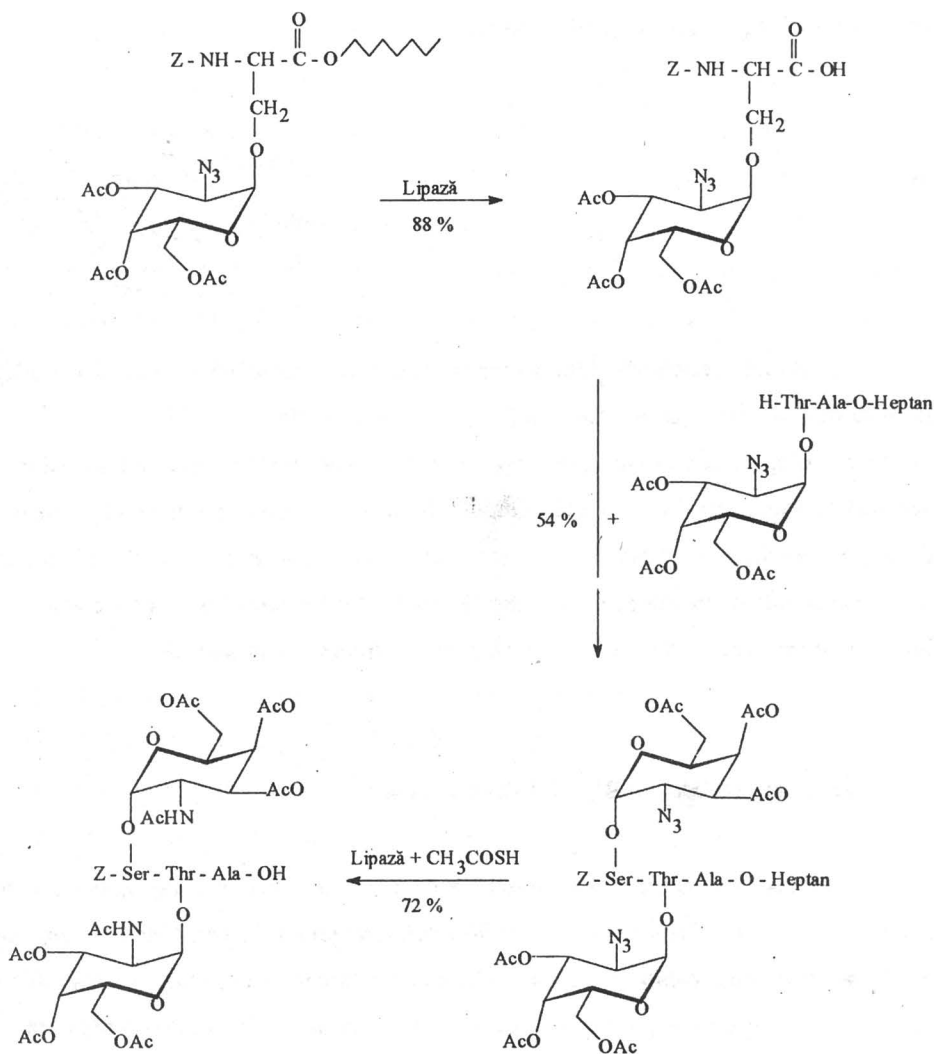
Introducerea grupărilor fenil-acetil în moleculele aminoacizilor prin metode enzimatică a fost demonstrată [111]. În timpul sintezei dipeptidelor fenil-acetamidice în prezența enzimelor tripsină, chemostripsină sau carboxipeptidază [112] reacțiile au loc fără racemizare. Hidroliza fenilacetaților cu protejarea grupărilor acetat este utilizată cu succes în hidroliza protejată a furanozelor [113]:



De aceeași manieră, penicilin acilazele catalizează și reacții de hidroliză în care legătura implicată este o legătură SH [114].



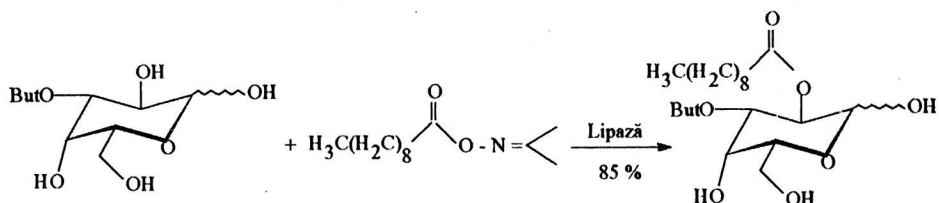
Lipazele sunt o altă categorie de catalizatori **enzimatici** foarte selectivi în procese de hidroliză la care participă molecule complexe, în care mai multe grupări pot da reacție de hidroliză. Un astfel de exemplu este sinteza O-glicopeptidelor, plecând de la esterul heptil-glicozidic al serinei [115]:



Acidul carboxilic eliberat este apoi condensat cu o grupare N-terminală a unei glicodipeptide cu formarea de diglicotriptide.

Tot în prezența lipazei are loc conversia diglicotriptidei la acidul carboxilic corespunzător cu transformarea simultană a grupeii azidă în acetamidă.

Lipazele sunt însă nu numai capabile de a scinda dar și de a introduce selectiv grupe acetyl în moleculele de carbohidrați. În acest sens se pot da ca exemplu subtilizina și lipaza din *Pseudomona* sp. [116]. Aceste enzime catalizează reacțiile de transfer de la esteri activați la acceptori corespunzători. Ceea ce este mai important este că reacțiile pot decurge și în solvenți organici precum esterii enolici [117] sau esterii oximelor [118], acționând ca donori de acil.



Exemplele prezentate demonstrează capacitatea enzimelor de a cataliza reacții în condițiile protejării grupărilor funcționale ale moleculelor.

O comparație cu datele prezentate pentru catalizatorii sintetici ne arată că între aceștia și enzime există o diferență distinctă. În timp ce în prezența enzimelor reacțiile decurg în condiții de totală stereoselectivitate, conversiile pot să nu fie și nu sunt întotdeauna totale. În schimb, în prezența catalizatorilor sintetici, reacțiile pot avea loc cu conversii totale, dar în acest caz stereoselectivitatea nu este totală.

### III.2. HIDROXILAREA ENZIMATICA

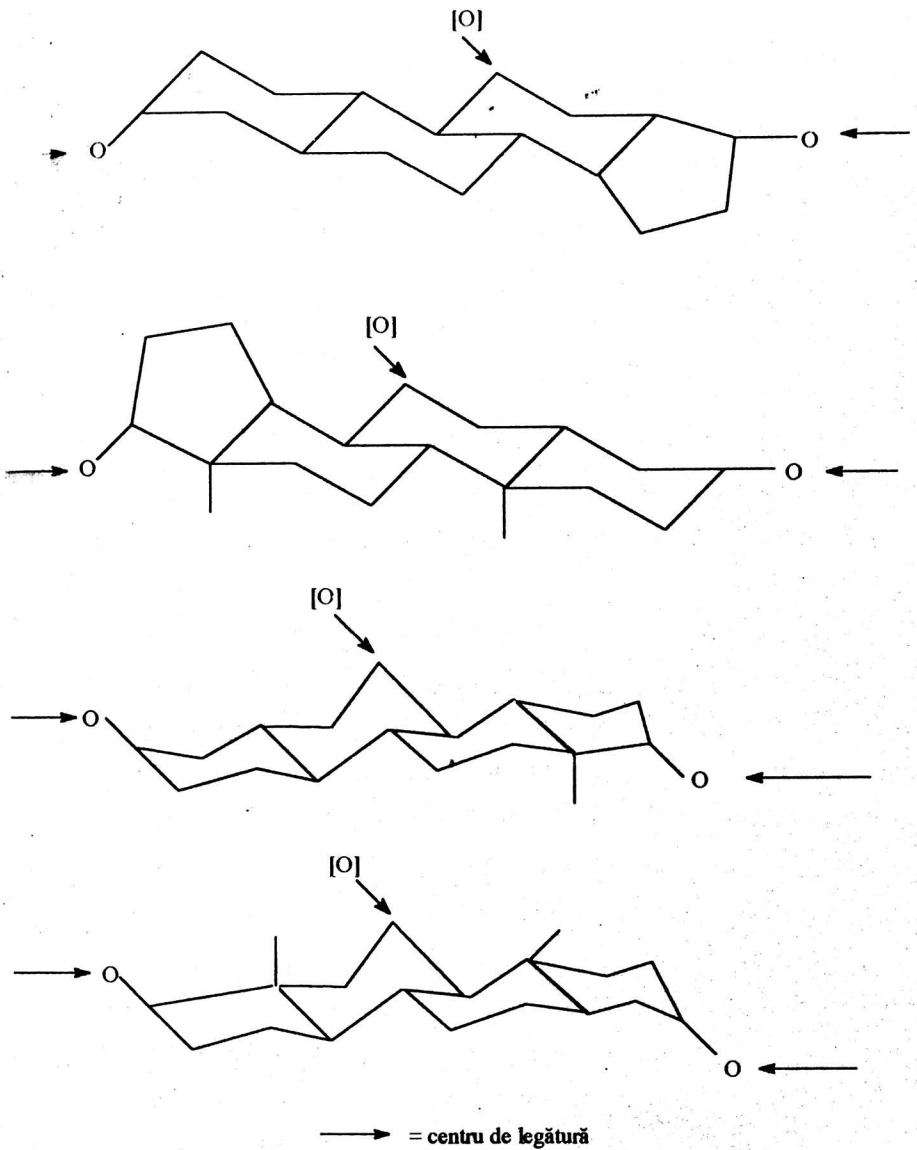
Hidroxilarea, adică transformarea unei legături C-H, asociate unui atom de carbon în stare de hibridizare  $sp^3$  sau  $sp^2$ , într-o legătură carbon-hidroxil este una dintre reacțiile remarcabile pe care le catalizează enzimele. Capacitatea acestora de a direcționa reacțiile spre produși chirali, depășește în anumite cazuri cu foarte mult posibilitățile pe care le oferă cataliza asimetrică în condiții omogene sau heterogene. Cu toate acestea, cu excepția producerii corticosteroidilor, reacție care implică o hidroxilare a scheletului steroidic [119], procesele de hidroxilare nu și-au găsit încă multe aplicații practice. Aceasta se datorează probabil prețului încă foarte ridicat al acestor biocatalizatori.

Unul dintre catalizatorii cei mai activi este enzima citocromului P-450 extrasă din camfor. De altfel, începând cu anii 1980, citocromul P-450 reprezintă catalizatorul model pentru reacțiile de oxidare și pentru cele de hidroxilare în special. Analiza interacțiilor dintre această enzimă și diferite substraturi oferă un model demn de urmărit pentru designul unor catalizatori asimetrici sintetici. S-a arătat astfel că doi factori controlează legarea substratului de centrul activ, deci stereochemia hidroxilării [120]. Acești factori sunt asociați pe de o parte unei interacții hidrofobe, într-o anumită zonă a enzimei, cauzată de prezența unor centri activi nepolari, și pe de altă parte, unei interacții polare cu grupări ale substratului (ca de exemplu carbonil) prin intermediul legăturilor de hidrogen.

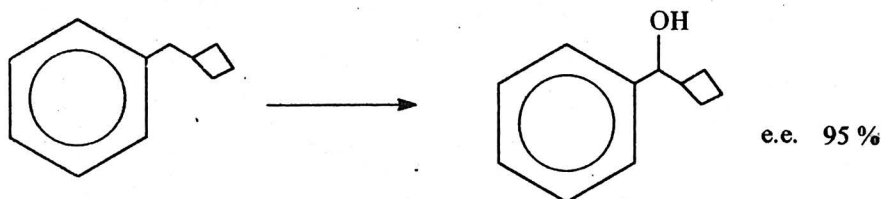
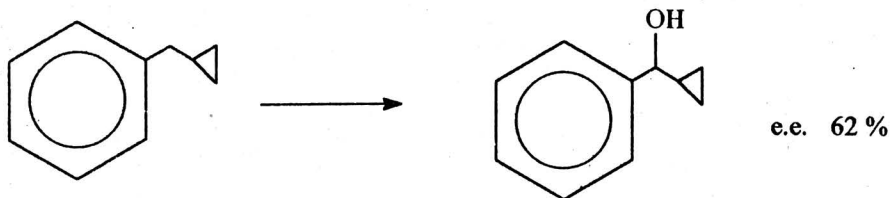
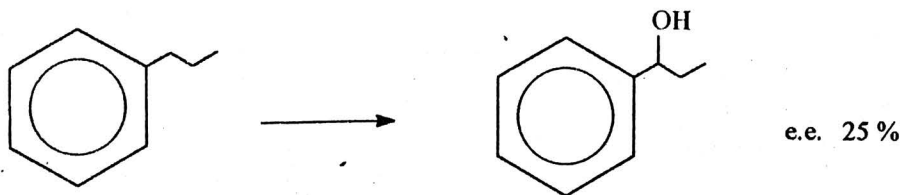
Bazați pe o astfel de înțelegere a procesului, în literatura de specialitate au început să apară o serie de studii bazate pe principii mecanic-cuantice care oferă un instrument predictiv privind stereoselectivitatea în anumite reacții [121,122].

Similaritățile dintre citocromul P-450 și o serie de alte hidroxilaze indică faptul că, cheia stereoselectivității rezultă din interacția enzimelor cu substratul și evidențiază rolul celor două componente ale enzimei: cea polară și respectiv cea nepolară în această interacție.

Sterozii și terpenele sunt substraturi mult investigate în aceste reacții. Cu excepția hidroxilării pozițiilor  $\alpha$  față de grupările carbonil, stereoselectivitatea este controlată de factori geometrici, majoritatea hidroxilărilor având loc în poziții spațiale distincte [123]. Astfel, în cazul hidroxilării cetosteroidilor monofuncționali, reacția are loc în pozițiile prin care se realizează chemosorbția acestora în timp ce în cazul dicetosteroidilor, deși se chemisorb prin aceleași poziții, hidroxilarea decurge într-o a treia poziție. Rezultă deci că stereoselectivitatea este definită în acest caz de capacitatea enzimei de a se acomoda substratului, cu limitările impuse de interacțiile de legătură polare. În schema alăturată sunt redată posibilitățile care decurg din hidroxilarea steroidilor chemosorbiți prin doi centri.



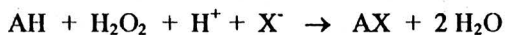
Hidroxilarea ciclului benzenic sau a substituenților acestuia este deasemenea o reacție de o deosebită importanță, întrucât cu excepția reacțiilor enzimactice celelate reacții de sinteză ale acestor produși oxigenați, catalitice sau nu, au loc fie după o succesiune de reacții extrem de lungă, fie cu selectivități reduse. Din punctul de vedere al catalizei asimetrice, interesante sunt reacțiile substituenților benzilici pe care le catalizează *Mortierella isabellina* [124].



Este unul dintre cazurile în care se poate evidenția că stereoselectivitatea care se realizează în condiții de cataliză asimetrică utilizând biocatalizatori concurează cu selectivitatea în cataliză asimetrică pe catalizatori sintetici.

### III.3. HALOGENAREA SI OXIDAREA ENZIMATICA

Biocatalizatorii capabili să faciliteze reacții de halogenare sunt incluși în clasa haloperoxidazelor, introducerea halogenului realizându-se în prezența apei oxigenate, conform reacției:

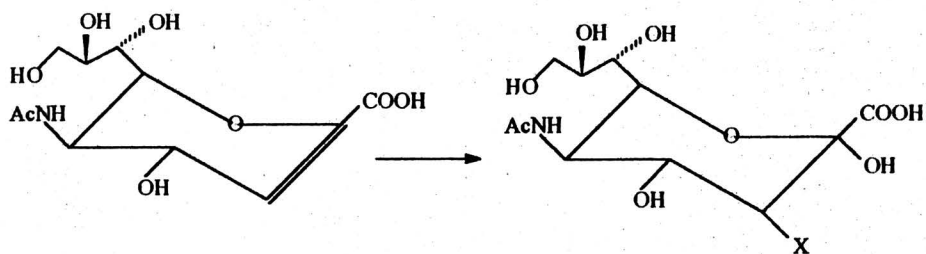


unde AH este substratul organic, iar X anionul halogenură. Funcție de natura acestuia din urmă, enzimele sunt numite: cloro-, bromo- sau iodoperoxidază. Haloperoxidazele au fost identificate în diferite organisme, grupa lor prostetică

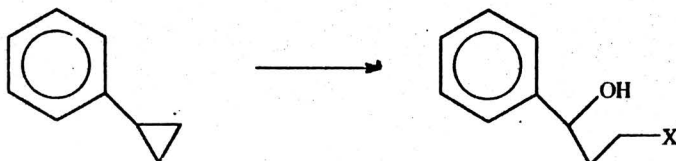
conținând hem sau vanadiu. Enzime fluorurante nu au fost încă identificate, deși compuși naturali fluorurați sunt cunoscuți.

În categoria haloperoxidazelor, cloroxidazele sunt cele mai cunoscute. Ele pot fi immobilizate pe sticlă poroasă [125]. Capacitatea halogenantă maximă a acestei enzime are loc la un pH în jurul lui 3.

Haloperoxidazele leagă atomul de halogen întotdeauna într-o parte relativ bogată în electroni a substratului. Câteva din aceste reacții sunt redată în continuare:



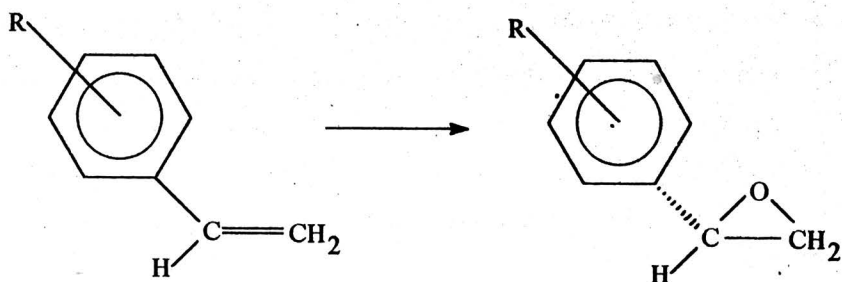
X=Cl, Br



X=Cl, Br

Din păcate însă, marea majoritate a informațiilor referitoare la reacții de halogenare enzimatică se referă la reacții în care este controlată chemoselectivitatea și mai puțin la reacții regio- și cu atât mai puțin stereoselective.

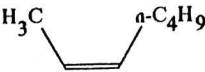

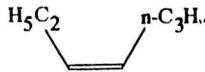


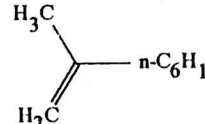
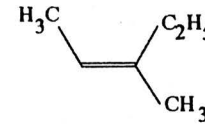

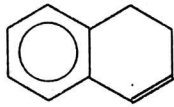
Cu aceleași enzime însă se pot realiza reacții de oxidare stereospecifice. Dintre acestea, epoxidarea stereoselectivă a alchenelor prezintă un interes deosebit. Astfel, stirenii substituiți conduc la R-epoxizi, împreună cu fenilacetaldehidă. E.e., așa cum rezultă din schema și tabelul alăturate, depind de natura substituentului [126].



Tabelul 20. Variația randamentului și a e.e. funcție de natura substituentului

Substrat	Randament, %	e.e., %
H	23	49
p-Cl	35	66
m-Cl	34	62
o-Cl	3	64
p-Br	30	68
p-NO <sub>2</sub>	5	28

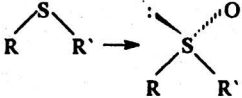
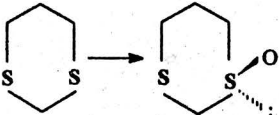
Tabelul 21. Stereoxidarea unor 2-alkene și cicloalchene

Substrat	Randament, %	e.e., %	Configurația epoxidului
	78	96	2R, 3S
	82	92	2R, 3S
	12	97	3R, 4S
	33	94	2R, 3S
	34	66	2R, 3S
	36	74	
	39	81	
	67	96	2S, 3R
	85	97	1R, 2R

Ca sursă de oxigen este utilizat t-butilhidroperoxidul. Alte reacții de stereooxidare catalizate de haloperoxidaze sunt cele prezentate în tabelul 21 [127]. Randamentele și e.e. cresc după adăugarea a 25 % acetonă.

Foarte interesante, atât din punct de vedere teoretic cât și aplicativ, sunt reacțiile de oxidare stereoselectivă ale sulfurilor. Pentru prima dată aceste reacții au fost comunicate în anul 1988 de către Colonna și colab.[128]. Testarea unei largi varietăți de sulfuri a condus la R-sulfoxizi, randamentele și e.e. fiind funcție de natura substituienților (tabelul 22).

**Tabelul 22.** Stereooxidarea unor sulfuri catalizată de cloroperoxidaze

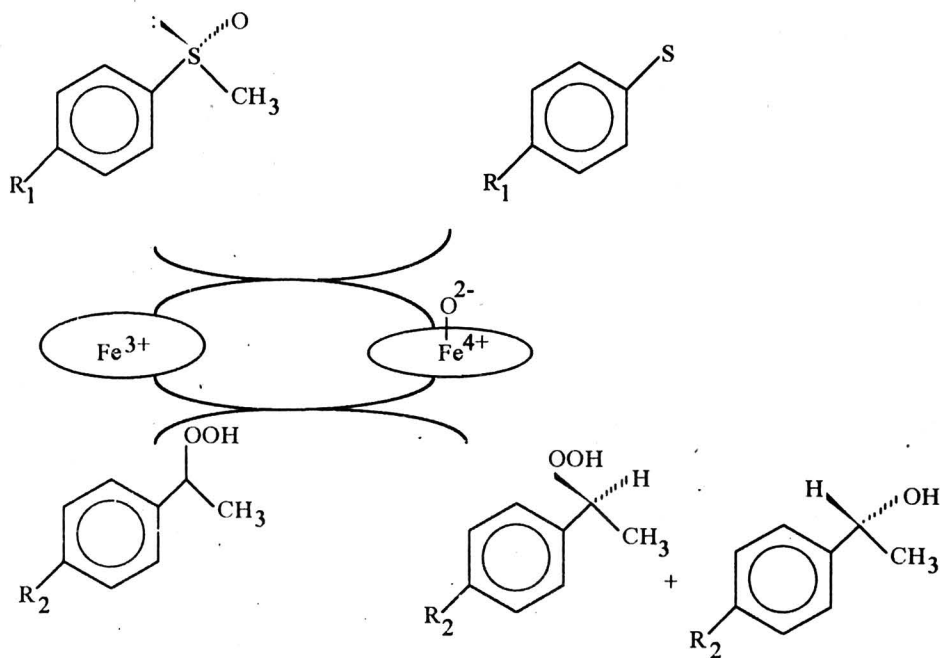
Reacția	R	R'	Randament, %	e.e., %	
	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	60	66	
	o-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	27	19	
	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	44	85	
	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	7	39	
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	100	76	
	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	70	92	
	o-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	33	25	
	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	40	30	
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	51	91	
	n-butil	CH <sub>3</sub>	54	38	
	2- pindil	CH <sub>3</sub>	72	65	
				63	20

Rezultă că para-substituenții permit atât randamente cât și selectivități mai mari decât substituenții orto. În același timp, creșterea dimensiunii lui R', chiar la etil, determină o creștere procentuală a racemicului. Această comportare este consecință unei reacții neenzimatice competitive dintre peroxis și sulfură, care devine importantă dacă reacția enzimatică este lentă.

Drept oxidanți se pot folosi în acest caz, în egală măsură, t-BuOOH sau apă oxigenată [129], reacțiile având loc la 25°.



O soluție mult mai elegantă pentru oxidarea chirală a sulfurilor este cea propusă recent de către Fu și colab. [130]. Ei au arătat că cloroperoxidazele sunt capabile să catalizeze reacții stereoselective folosind ca reactanți un hidropoxid chiral și o sulfură prochirală. Enzima acceptă preferențial R-1-feniletil-hidropoxidul, ceea ce conduce inevitabil la R-alcool și S-hidropoxid nereacționat:



Cazurile prezentate evidențiază că chiar dacă cataliza asimetrică cu catalizatori sintetici este încă o disciplină foarte tânără, performanțele atinse de acești catalizatori sunt comparabile cu cele pe catalizatorii enzimatici.

### III. 4. REACTII BIOCATALITICE ÎN MEDII NEAPOASE

După cum este binecunoscut, enzimele catalizează procese cu nivele remarcabile de selectivitate în condiții experimentale foarte blânde. Deși proprietățile chemo- și respectiv regioselective sunt foarte importante din punct



Analiza acestei reacții oferă prețioase informații metodologice, care sunt rezultatul observațiilor unui număr foarte mare de colective [131-133].

Viteza procesului este dependentă de natura solventului (Tabelul 23). Reacția este lentă în cei mai mulți solvenți halogenați sau hidro-ilici precum 3-metil-3-pentanol, fiind necesare cantități diferite de catalizatori. În schimb, în solvenți hidro-carbonați, eteri sau vinilacetat, reacția este relativ rapidă. În solvenți extrem de polari (dioxan, DMF sau DMSO) viteza de reacție este extrem de lentă.

Analiza datelor din tabel indică faptul că enantioselectivitatea este dependentă de natura solventului într-un mod semicantitativ. Adăugarea apei, chiar în cantități minime, adică numai corespunzătoare umezirii solventului, determină o creștere a vitezei de reacție și o scădere a enantioselectivității atunci când solventul este toluenul sau chiar dietileterul; în prezența cloroformului, crește atât viteza de reacție cât și selectivitatea.

În ce privește adăugarea sitelor moleculare ca agenți capabili să extragă unul dintre produșii de reacție din mediu, date de literatură comunicate simultan sunt contradictorii. În acest fel, datorită modificării echilibrului este de presupus o modificare a vitezei de reacție. Cu toate acestea sunt unii autori care au observat un efect pozitiv [132] în timp ce alții au comunicat un efect negativ [133]. Cei din urmă au sugerat un efect negativ datorat chemosorbției în timp a enzimei, care o face incapabilă să mai participe la procesul reacțional.

Creșterea ușoară a temperaturii de la temperatura camerei la 40 °C are un efect pozitiv asupra selectivității.

Aceste observații au un grad maxim de generalitate, ele fiind evidențiate și pentru alte reacții catalizate enzimatic în medii neapoase [131].

Există aici un lucru important de remarcat care face într-un fel enzimele și catalizatorii sintetici, parteneri egali în cataliza asimetrică. În timp ce enzimele sunt catalizatori excelenți în mediu apos, catalizatorii sintetici sunt catalizatori excelenți în

**Tabelul 23. Rezultatele acetilării (A) în solvenți anhidri**

Solvent	$\epsilon$	$t_{1/4}$	Timp, h	Conversie %	e.e.(B), %	e.e.(C), %
tetralină	2.77	3	5.5	48	70	76
tetralină	2.77	3	16	60	95	64
CCl <sub>4</sub>	2.24	3	11.5	56	95	76
toluen	2.38	3.5	9	54	90	77
benzen	2.27	6	22	47	72	82
benzen	2.27	3	9	55	95	78
CHCl <sub>3</sub>	4.81	22	72	64	39	71
t-BuOMe	4.50	6	20	63	80	46
i-Pr <sub>2</sub> O	3.88	16	43	45	58	71
Et <sub>2</sub> C(OH)Me	4.30	6	480	45	67	81
Et <sub>2</sub> C(OH)Me	4.30	6	23.2	58	96.8	69
(ClCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	10.37	6	14	41	60	80
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	8.93	240	504	36	43	78
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	8.93	28	88	52	77	70
Et <sub>2</sub> O	4.20	3	9	48	68	74
Piridină	12.91	70	264	43	66	86
DME	7.20	13	32	49	78	74
THF	7.58	5.5	45	54	97	82
THF	7.58	4.5	5	31	42	93
THF	7.58	2	6	46	74	86
vinilacetat	5.80	5	23	59	95	66
butanonă	18.51	90	336	47	69	78
acetonă	20.90	6	23	49	72	74
acetonitril	35.95	39	44	27	23	64

$t_{1/4}$  este timpul după care conversia atinge 25%; conversie- indică conversia totală; e.e. au fost determinate din date de RMN

mediu organic. Prin simetrie, pentru catalizatorii sintetici se caută în momentul de față modalități de ai face activi și selectivi în mediu apos, iar pentru cei enzimatici, modalități de a-i face activi și selectivi în mediu organic.

În ceea ce privește cel de-al doilea element cu care se confruntă cataliza enzimatică în prezent: natura substratului, chimia modernă a găsit modalități de "păcălire" a enzimelor. În această idee, substraturile care se doresc transformate sunt temporar modificate prin introducerea de substituenți prin care structura nou rezultată mimează structurile familiare respectivelor enzime.

## IV. DEZACTIVAREA CATALIZATORILOR ÎN CATALIZA ASIMETRICA

Stabilitatea catalizatorilor reprezintă alături de proprietățile de activitate și selectivitate o caracteristică foarte importantă în vederea aplicării practice a acestor catalizatori. Corelarea stabilității catalizatorilor de condițiile de reacție: temperatură, pH, concentrație reactivi și produși, natura solventului sau/și modificatorului permite posibilitatea prevederii condițiilor optime de lucru, precum și a definirii unui mecanism de dezactivare.

Din punctul de vedere al stabilității, cele două grupe de catalizatori asimetrici discutate, enzimatici și respectivi sintetici, prezintă particularități distincte, fapt care reclamă o discuție separată.

### IV.1. CATALIZATORI ENZIMATICI

Dezactivarea catalizatorilor enzimatici se poate datora fie unei pierderi a conformației native (fără rupere sau formare de legături covalente) sau unei modificări chimice a grupelor funcționale ale centrului activ.

Unul dintre principiile care stau la baza unei astfel de investigații constă în aceea că enzima posedă o singură formă catalitic activă, cea nativă. De aceea se consideră că pentru descrierea procesului de dezactivare este suficient să considerăm o cinetică de ordinul întâi în raport cu concentrația enzimei native. În consecință o scădere exponențială a activității funcție de timp este în general observată, indiferent de natura procesului enzimatic urmărit [134]. Abaterea de la ordinul întâi se poate explica postulând apariția unei structuri enzimatică parțial dezactivate.

În timpul dezactivării pot rezulta amestecuri heterogene de molecule proteice în diferite stadii de denaturare.

Dezactivarea enzimelor, așa cum s-a arătat mai sus, este adesea presupusă a implica numai două forme diferite ale enzimei: nativă (activă), N, și denaturată (total dezactivată), D, conform reacției:



Dacă procesul de dezactivare este presupus a fi de ordinul întâi în raport cu concentrația enzimei native, atunci:

$$-\frac{d[N]}{dt} = k [N] \quad (IV.2)$$

ceea ce după integrare conduce la:

$$[N] = [N]_0 \exp(-kt) \quad (IV.3)$$

unde  $[N]_0$  este concentrația inițială a enzimei native.

În consecință, are loc o scădere exponențială a activității specifice totale:

$$a = \frac{a_N [N]}{[N]_0} = a_N \exp(-kt) \quad (IV.4)$$

unde  $a_N$  este activitatea specifică a enzimei native.

Mecanismele prin care se presupune a avea loc dezactivarea enzimelor sunt însă ceva mai complicate decât modelul simplu al celor două stări de tranziție. Aceste mecanisme se presupune a avea loc după următoarele secvențe:

i) etapa determinată de viteză a procesului de denaturare este agregarea (un proces polimolecular);

ii) existența simultană a mai multor reacții monomoleculare, dar cu viteze diferite; procesul este justificat de heterogenitatea enzimelor;

iii) procesul decurge în trepte, în serie, cu apariția unor forme parțial denaturate ale enzimei.

#### i) agregarea

Agregarea, ca proces care are loc între diferitele molecule enzimatică care participă la procesul biocatalitic, este considerată o cauză majoră a denaturării

ireversibile [135]. Fenomenul este descris ca un proces în două etape. Prima etapă implică numai modificări conformaționale ireversibile și echilibre de asociere, oligomere. Cea de-a doua este intrinsec polimoleculară și ireversibilă. Agregatele sunt stabilizate prin legături covalente (de exemplu, punți de sulf intermoleculare) sau prin interacții necovalente (hidrofobe, electrostatice sau legături de hidrogen).

Viteza procesului este în acest fel descrisă de:

$$\frac{d[N]}{dt} = -k_N [N]^N \quad (\text{IV.5})$$

cu condiția inițială  $[N] = [N]_0$ . Rezultă :

$$a(t) = a_N([N]/[N]_0) = a_N(1 + (n-1)k_n [N]_0^{(n-1)} t)^{1/(1-n)} \quad (\text{IV.6})$$

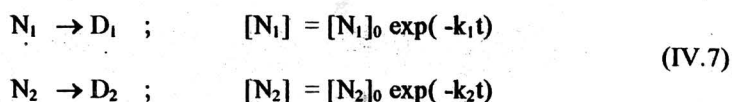
unde  $n$  este numărul enzimelor care formează un agregat.

După o lege de acest tip are loc dezactivarea acid-fosfatazelor. Procesul are loc la temperatura de  $60^\circ\text{C}$ , caz în care s-a determinat pentru  $n$  valoarea  $3/2$ .

### ii) dezactivarea ca o consecință a mai multor reacții monomoleculare care decurg cu viteze diferite

Heterogenitatea enzimelor comerciale, datorată apariției unor izoenzime sau unor microheterogenități consecință a unor modificări post-tranlaționale, este o altă cauză a dezactivării enzimelor.

Modelul elaborat presupune considerarea simultană a dezactivării ireversibile de ordin întâi a două izoenzime (de exemplu) având activitate specifică și stabilități diferite [136]:



Activitatea aparentă în acest caz este dată de:

$$\begin{aligned} a &= \frac{a_1 [N_1] + a_2 [N_2]}{[N_1]_0 + [N_2]_0} = \frac{a_1 [N_1]_0}{[N_1]_0 + [N_2]_0} \exp(-k_1 t) + \frac{a_2 [N_2]_0}{[N_1]_0 + [N_2]_0} \exp(-k_2 t) = \\ &= \alpha \exp(-k_1 t) + \beta \exp(-k_2 t) \end{aligned} \quad (\text{IV.8})$$

unde :  $\alpha$  și  $\beta$  sunt activitățile specifice ale celor două izoenzime.

### iii) dezactivarea ca un proces în serie

Dezactivarea ca un proces în serie poate fi explicată prin următoarea secvență de reacție [134]:

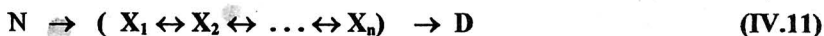


Corespunzător, activitatea totală este dată de:

$$a = c_1 (\exp - \lambda_1 t) + c_2 (\exp - \lambda_2 t) + \dots + c_n (\exp - \lambda_n t) \quad (\text{IV.10})$$

unde  $c_i$  și  $\lambda_i$  depind de activitatea specifică a fiecărei forme individuale și de constanta cinetică a fiecărei trepte de dezactivare.

În multe cazuri, acest mecanism nu este capabil să explice datele experimentale; pentru a aduce teoria în același plan cu experimentul se consideră mult mai corect un mecanism de tipul:



În aceste condiții se poate considera că:



și în consecință:

$$\frac{-d[N]}{dt} = k [N] \quad ; \quad [N] = [N]_0 \exp (-kt)$$

$$\frac{-d[X]}{dt} = k_1 [N] - k_2 [X] \quad ; \quad [X] = \frac{[N]_0 k_1}{k_1 - k_2} [\exp(-k_2 t) - \exp(-k_1 t)] \quad (\text{IV.13})$$



Pentru expresia acitivității în acest caz se obține o relație de tipul:

$$a = \frac{a_N[N] + a_X[X]}{[N]_0} = \left( a - \frac{a_X k_1}{k_1 - k_2} \exp(-k_1 t) + \frac{a_X k_2}{k_1 - k_2} \exp(-k_2 t) \right) =$$

$$= \alpha \exp(-k_1 t) + \beta \exp(-k_2 t) \quad (\text{IV.14})$$

unde:  $a_N$  și  $a_X$  sunt activitățile specifice ale formelor N și X.

\*  
\*      \*

Indiferent de varianta care aproximează cel mai bine datele experimentale, pierderea activității catalitice în timp are loc gradual. În timpul acestui proces nu are loc o reducere a numărului de centrii ci o diminuare de activitate pe centru datorită pierderii progresive a conformației originale. Se poate presupune că într-o primă etapă are loc o perturbare a structurii "situsului" activ fără o completă pierdere de activitate, pierdere care începe să se realizeze în momentul în care apar modificări conformaționale majore, disocieri ale subunităților sau agregări.

Observațiile prezentate sunt egal valabile pentru procese catalitice în cataliza enzimatică asimetrică (și nu numai) omogenă sau în prezența enzimelor heterogenizate.

## IV.2. CATALIZATORI SINTETICI

Dezactivarea catalizatorilor asimetrici sintetici, mai puțin complexă decât a celor enzimatici poate fi o consecință a următoarelor cauze: blocarea ireversibilă a valențelor coordinative libere de către specii de impuritate prezente în mediu sau degradarea până la eliminare a liganzilor în condiții de reacție (mai frecvent întâlnită în cazul reacțiilor de oxidare). În cazul din urmă, ca urmare a modificării

conformaționale sau chiar chimice a liganzilor chirali, se poate vorbi concomitent atât de o pierdere de activitate, cât poate mai important, de stereoselectivitate.

Există mai multe căi prin care poate fi provocată această pierdere de stabilitate în cataliza asimetrică, respectiv: termic, modificarea pH-ului sau solventului, prin agresivitatea mediului de reacție sau chiar a produșilor de reacție.

Este important de subliniat că stabilitatea catalizatorilor asimetrici sintetici este superioară catalizatorilor enzimatici. Momentul fatal al dezactivării catalizatorilor asimetrici sintetici îl poate constitui, în condiții de cataliză omogenă, chiar momentul separării produșilor de reacție, când fiecare dintre parametri menționați mai sus pot suferi modificări majore față de condițiile de reacție. Heterogenizarea acestor catalizatori, corespunde de aceea unei importante creșteri de activitate.

Din punct de vedere cinetic, dezactivarea catalizatorilor asimetrici sintetici ascultă de legi mai complicate, datorate diversității mult mai largi de procese prin care poate decurge această etapă. De aceea din punct de vedere cinetic, fiecare catalizator și sistem este tratat ca un caz particular.

## Bibliografie

1. L.Horner și H. Siegel, Phosphorus I, 199(1972).
2. W.S. Knowles și M. J. Sabacky, J. Chem. Soc., Chem. Commun 1445 (1968).
3. J. A. Moulign, P. W. N. M. von Leenwen și R. A. von Souber, "Catalysis", Stud.Surf.Sci.Catal., 79, Elsevier, Amsterdam, 237(1993).
4. J.D. Morrison, W. F. Masler și M. K. Neuberg, Adv. Catal., 25, 81 (1976).
5. B.D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Backman și D. J. Weinkanff, J. Am. Chem. Soc., 99, 5946 (1977).
6. T.P. Dang, J.-C. Poulin și H. B. Kagan, J. Organomet. Chem., 91,105 (1975).
7. M.D. Fryzuk, B. Bosnick, J. Am. Chem. Soc., 99, 6262 (1977).
8. K. Achiewa, J. Am. Chem. Soc., 98, 8265 (1977).
9. K. Achiewa, Tetrahedron Lett., 3735 (1976).
10. K. Achiewa, Chem. Lett., 777 (1977).
11. T. Hayashi, K. Yamamoto și M. Kumada, Tetrahedron Lett., 4405 (1974).
12. T. Hayashi, M. Tajika, K. Tamao și M. Kumada, J. Am. Chem. Soc., 98, 3718 (1976).
13. R.H. Grubbs și R. A. de Vries, Tetrahedron Lett., 1879 (1977).
14. K. Wan și M. E. Davis, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1262 (1993).
15. J. Bakos, A. Orosz, B. Heil, M. Laghmari, P. Lhoste, D. Sinon, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1684 (1991).
16. K. Sakai, J. Synth. Org. Chem. Jpn, 51, 733 (1993). Abstract "Platinum Metals Rev.", 38, 1 (1994).
17. K. Yamamoto, A. Tonita, J. Tsuki, Proc. Int. Conf. Organomet. Chem. 8-th, 1977, Abstract 4B 04 (1977).
18. M. Fiorini, G. M. Giongo, F. Marcoti și W. Marconi, J. Mol. Catal. 1, 451 (1976).
19. G. Praceyus și H. Praceyus, Tetrahedron Lett., 3497 (1977).
20. W. Beck și H. Menzel, J. Organomet. Chem., 133, 307 (1977).
21. T. Iwami, T. Yoshiba și M. Sato, Nippon Kapaku Kaishi, 1652 (1976); Chem. Abstr. 86, 90155 (1977).
22. W.R. Cullen și Y. Sugi, Tetrahedron Lett., 1635 (1978).
23. M.E. Wilson și G. M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc., 100, 306 (1978).
24. A. Mezzetti și G. Consiglio, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1725, (1992).
25. B.R. James, Advances in Organomet. Chem., 17, 357 (1979).

26. M.M. Taqui Kham, N. H. Khan și R. J. Kureski, *Tetrahedron Asymmetry*, 3, 307 (1991).
27. M.M. Taqui Kham, R. J. Kuresky și N. H. Khan, *Tetrahedron Asymmetry*, 2, 1015 (1991).
28. K. Soai, H. Nori și M. Kawahara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 106 (1992).
29. K. Soai, T. Hatanaka și T. Yamashita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 927 (1992).
30. K. Soai, T. Hatanaka și T. Miyazawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1097 (1992).
31. J.M. Brunel, O. Pardigon, B. Faure și G. Buono, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 287 (1992).
32. G. Proccs și L. Nevesi, *J. Molec. Cat.*, 80, 395 (1993).
33. L. Chiang, K. Konishi, T. Aido și S. Inone, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 254 (1992).
34. V.A. Pavlov, E. A. Mistrynkov, H. Duddeck, M. G. Vinogradov și G. Snatzke, *J. Molec. Catal.*, 79, 55 (1993).
35. A. Martreux, "Metal promoted Selectivity in Org. Synthesis", Kluwer Acad. Publishers, 1991, p. 47.
36. B.R. James, R. S. McMillan, *Can. J. Chem.*, 55, 3927 (1977).
37. M. Terada, S. Matsukawa și K. Mikami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 327 (1993).
38. S. Maiorona, C. Baldoli și L. Licandro, "Metal Promoted Selectivity in Organic Synthesis", Kluwer Acad. Press., (1991), p. 261.
39. R.C. Larock "Comprehension organic transformation: A guide to functional group preparation". Foreword by N. C. Brown, 0-89573-710-8, VCH. Publishers, Inc. 1989.
40. T. Suzuki, Y. Vozumi și M. Shibasaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1595 (1991).
41. B. Jedlicka, C. Kratby, W. Weissensteiner și M. Widhalm, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1329 (1993).
42. J.C. Fiand, "Metal promoted Selectivity in Org. Synthesis", Kluwer Acad. Publisher, (1991), p. 107.
43. V. Conte, F. Di Furia, G. Lucini și G. Modena, "Metal promoted Selectivity in Org. Synthesis", Kluwer Acad. Publishers, (1991) p. 91.
44. T. Ohta, T. Miyake, N. Seido, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.*, 33, 635 (1992).
45. X. Zhang, H. Kumobayashi, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.*, 5, 1179 (1994).
46. L. Markó și B. Heil, *Catal. Reviews*, 8, 269 (1973).

47. Y. Ohgo, S. Takenchi, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **44**, 283 (1971).
48. B.R. James, "Advances in Organometallic Chemistry", **17**, 338 (1979).
49. P.Krasik și H. Alger, *Tetrahedron Asymmetry*, **3**, 1283 (1992).
50. K. Mashima, Y. Matsumura, K. Kusano, H. Kumobayashi și H. Takaya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 609 (1991).
51. T. Ohta, T. Miyake și H. Takaya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1725 (1992).
52. M. Kanai, K. Koga și K. Tomioka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1248 (1993).
53. Kam-to Wan și M. E. Davis, *Tetrahedron Asymmetry*, **4**, 2461 (1993).
54. Y. Ohgo, K. Kobayashi, S. Tacheuki și J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 933 (1972).
55. A. Heumann "Metal promoted Selectivity in Org. Synthesis", Kluwer Acad. Press, (1991), p133.
56. Botteghi, G. Consiglio și P. Pino, *Chimica*, **26**, 141, (1972).
57. A.E.M. Boelrijk, J. Reedijk, *J. Molec. Catal.*, **89**, 63 (1994).
58. G. Buono, G. Peiffer, A. Mortreaux și F. J. Petit, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 938 (1980).
59. G. Buono, C. Siv, G. Peiffer, C. Friantaphylides, P. Denis, A. Mortreaux și F. J. Petit, *J. Org. Chem.*, **50**, 1782 (1985).
60. P. Gullapalli și J. P. Heller, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1384 (1993).
61. H. Brunner, M. Muschial, T. Wishert și J. Wiehl, *Tetrahedron Asymmetry*, **1**, 159 (1990).
62. Y. Izumi, *Advan. Catal.*, **32**, 215 (1983).
63. A. Tai, T. Kikukawa, T. Sugimura, Y. Inone, T. Osawa și S. Fujii, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 795 (1991).
64. H. Brunner, M. Muschiol, T. Wischert, *Tetrahedron Asymmetry*, **1**, 159 (1990).
65. M.J. Fish și D. F. Ollis, *Catal. Rev.-Sci. Eng.*, **18**, 259 (1978).
66. T. Harada, T. Kawamura, S. Haikawa, T. Osawa, *J. Molec. Catal.*, **93**, 211 (1994).
67. T. Osawa, T. Harada, A. Tai, *J. Molec. Catal.*, **87**, 333 (1994).
68. L. Fu, H. H. Kung și W. H. M. Sachtler, *J. Molec. Catal.*, **42**, 29 (1987).
69. D.R. Richards, H. H. Kung și W. M. H. Sachtler, *J. Molec. Catal.*, **36**, 329 (1986).
70. M.A. Keane și G. Webb, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1619 (1991).
71. M.A. Keane și G. Webb, *J. Molec. Catal.*, **73**, 91 (1992).
72. M.A. Keane și G. Webb, *J. Catal.*, **136**, 1 (1992).
73. A. Noek și W. H. M. Sachtler, *J. Catal.*, **58**, 276 (1979).
74. J.L. Bostelaar și W. H. M. Sachtler, *J. Molec. Catal.*, **27**, 387 (1984).

75. T. Harada și Y. Yzumi, *Chem. Lett.*, 1195 (1978).
76. T. Osawa, T. Narada și A. Tai, *J. Catal.*, 121, 7 (1990).
77. J.L. Margitfalvi, B. Minder, E. Tálas, L. Botz, A. Baiker "Proceedings of the 10-th Intern. Congress on Catalysis", 19-24 July, 1992, Budapesta, Edit. L. Guzzi, "New Frontiers in Catalysis", 1993, Elsevier Science Publishers B. V., p.2471.
78. W.A. H. Vermeer, A. Fulfard, P. Johnston și P. B. Webb, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1053 (1993).
79. U. Blaser, M. Garland și H.P. Jallet, *J. Catal.*, 144, 569 (1993).
80. M. Sutherland, A. Ibbotson, R. B. Moyes, *J. of Catal.*, 125, 77, (1990).
81. A. Meheux, A. Ibbotson și B. Wells, *J. Catal.*, 387, (1991).
82. H.U. Blaser, H. P. Jalett, D. M. Monti, A. Baiker, J. T. Wehrli, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, Elsevier Science Publishers B. V, 67, 147 (1991).
83. O. Schwalm, B. Minder, J. Weber și A. Baiker, *Catal. Lett.*, 23, 271 (1994).
84. R.L. Augustine, S. K. Tamielán și L. K. Doyle, *Tetrahedron Asymmetry*, 4, 1803 (1993).
85. W. Reschetilowski, U. Böhrner și J. Wiehl, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, Elsevier Science Publishers B. V, 84, 2021 (1994)
86. L. Hegedüs, S. Göbölös, J. L. Margitfalvi, "Heterogenous Catalysis and Fine Chemicals III", *Stud. Surf. Sci. Catal.*, Elsevier Science Publishers B. V, 78, 187 (1993).
87. E.I. Klabunovskii, A. A. Vedenyapin, Yn. S. și Ya D. Fridman, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 9, 73 (1978).
88. S. Coleman-Kamula, E.T. Duim-Ksalstra, *J. Organomet. Chem.*, 246, 53 (1983).
89. U. Nagel, E. Kinzel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1098 (1986); A. Corma, M. Iglesias, C. del Pino, F. Sanchez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1253 (1991).
90. A. Corma, M. Iglesias, C. del Pino, F. Sanchez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 18, (1991).
91. A. Corma, M. Iglesias, C. del Pino, F. Sanchez, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, Elsevier Science Publishers B. V, 75 c, 2293 (1993).
92. H.U. Blaser, H. P. Jalett și J. Wiehl, *J. Molec. Catal.*, 68, 215 (1991).
93. W. Dumont, J. C. Poulin, T. P. Dang și H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 8295 (1973).
94. S. Bhaduri, V. S. Darshane, K. Sharma și D. Mukesh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1738 (1992).
95. N. Takaishi, N. Imai, C. A. Bertelo și J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 264 (1978).

96. K. Soai, S. Yokoyama și T. Nayasaka, *J. Org. Chem.*, 56, 4264 (1991), K. Soai, A. Ookawa, K. Ogawa și T. Kaba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 467 (1987).
97. P. Drogdat-Lauche, D. Richard, P. Gallezot, M. Lemaire, *J. Mol. Cat.*, 78, 257 (1993).
98. G. Toth, A. Kovács, T. Tarnai, A. Tungles, *Tetrahedron Asymmetry*, 43, 331 (1993).
99. K.E.Simons, P.A. Meheux, S.P. Griffiths, I.M. Sutherland, P.Johnston, P.B. Wells, A.F.Carley, M.K. Rajumon, M.W.Roberts și A.Ibbotson, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 113, 465 (1994).
100. G.Bond și P.B.Wells, *J.Catal.*, 150, 329 (1994).
101. M.A. Keane, *Langmuir*, 10, 4660 (1994).
102. T.Pohl, E.Nagele și H.Waldmann, *Catal.Today*, 22, 407 (1994)
103. M.C.R.Franssen, *Catal.Today*, 22, 441 (1994)
104. H.L.Holland, *Catal.Today*, 22, 427 (1994)
105. P.B.Paulsen, *Biotechnol.Genet.Eng.Rev.*, 1, 121 (1984)
106. E.Baldaro, C.Fuganti, S.Servi, A.Tagliani și M.Tereni, în S.Servi (Editor), *Microbial Reagents in Organic Synthesis*, Kluwer, Dordrecht, 1992, p.175.
107. H.Waldman, A.Heuser și A.Reidel, *Synlett.*, 65(1994)
108. H.Kunz și H.Waldman, în B.M.Trost, I.Flemming și E.Winterfeld (Editori), *Comprehensive Organic Synthesis*, vol.6, Pergamon Press, Oxford, 1991, p.631
109. I.Stoineva, B.Galunsky, V.Lozaev, I.Ivanov și D.Petkov, *Tetrahedron*, 48, 1115 (1992)
110. H.Waldman, A.Heuser, P.Braun, M.Schulz și H.Kunz, în S.Servi (Editor), *Microbial Reagents in Organic Synthesis*, Kluwer, Dordrecht, 1992, p.113.
111. A.Pessina, P.Luethi, P.L.Luisi, J.Prenosil și Y.Zhang, *Helv.Chim.Acta*, 71, 631 (1988)
112. F.Widmer, M.Ohno, M.Smith, N.Nelson și C.B.Anfinsen, în P.Blahu și P.Malon (Editori), *Peptides 1982*, de Gruyter, Berlin, 1983, p.375.
113. H.Waldman, P.Braun și H.Kunz, *Biomed.Biochim.Acta*, 50, 243 (1991)
114. P.Herman, *Biomed.Biochim.Acta*, 50, 19 (1991)
115. P.Braun, H.Waldman și H.Kunz, *Bioorg.Med.Chem.*, 197 (1993)
116. C.S.Chen și C.J.Sih, *Angew.Chem.*, 101, 711 (1989)
117. R.Pulido, F.Lopez-Ortiz și V.Kotor, *J.Chem.Soc., Perkin.Trans.I*, 2891 (1992)
118. A.Ghogare și G.Sudesh Kumar, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 1533 (1989)
119. L.L.Smith, în K.Kieslich (Editor), *Biotechnology*, vol.6A, Verlag Chemie, Weinheim, 1984
120. H.L.Holland, *Organic Synthesis with Oxidative Enzymes*, VCH Publishers, New York, 1992, p.63.

121. J.R. Collins, D.L. Camper și G.H. Loew, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 2736 (1991)
122. M.B. Bass, M.D. Pausen și R.L. Ornstein, *Proteins. Struct. Func. Genet.*, 13, 26 (1992)
123. H.L. Holland, F.M. Brown, P.C. Chenchiah, M.J. Chernishenko, S.H. Khan și J.A. Rao, *Can. J. Chem.*, 67, 268 (1989)
124. H.L. Holland, D. Destefano și J. Ozog, *Biocatalysis*, 44, 65 (1994)
125. M.P.J. van Deursen, B.W. Groen, F. van Rartwijk și R.A. Sheldon, *Biocatalysis*, 10 247 (1994)
126. S. Colonna, N. Gaggero, L. Casella, G. Carrea și P. Pasta, *Tetrahedron: Asymmetry*, 4, 1325 (1993)
127. E.J. Allain, L.P. Hager, L. Deng și E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 4415 (1993)
128. S. Colonna, N. Gaggero, A. Manfreda, L. Casella, M. Gullotti, G. Carrea și P. Pasta, *Biochemistry*, 29, 10465 (1990)
129. S. Colonna, N. Gaggero, L. Casella, G. Carrea și P. Pasta, *Tetrahedron: Asymmetry*, 3, 95 (1992)
130. H. Fu, H. Kondo, Y. Ichikawa, G.C. Look și C.-H. Wong, *J. Org. Chem.*, 57, 7265 (1992)
131. B. Herradon și S. Valverde, *Tetrahedron: Asymmetry*, 5, 1479 (1994)
132. T. Izumi, F. Tamura și K. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 65, 2784 (1992)
133. J.C. Carretero și E.J. Dominguez, *J. Org. Chem.*, 57, 3867 (1992)
134. G. Toscano, D. Pirozzi, M. Maremonti, L. Gianfreda și G. Greco, Jr., *Catal. Today*, 22, 489 (1994)
135. A.M. Klibanov, *Adv. Appl. Microb.*, 29, 1 (1983)
136. D.W. Moss, în H.U. Bergmeyer (Editor), *Methods of Enzymatic Analysis*, vol. III, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1987, 9.101.





---

---

Tiparul s-a efectuat sub c-da nr. 209/1995  
la Tipografia Editurii Universității București

---

---



DATA  
RESTITUIRII


ISBN 973-575-057-0

Lei 3400