

Catalysis with Salen Ligands

Giuseppe Marco Randazzo

November 14, 2013

Contents

1	Introduzione	3
2	Considerazioni Generali	4
2.1	Complessi Salen Chirali	4
2.2	Metodologie generali per trasformare un complesso salen-metallo in fase omogenea in un catalizzatore recuperabile e riusabile. . .	7
2.3	Stabilità dei Complessi Salen-Metallo	8
3	Complessi Chirali Salen Riutilizzabili che operano in catalisi omogenea	10
3.1	Complessi Salen-Metallo incorporati incorporati dentro o filtrati da una membrana	10

Abstract

License Copyright ©2008 Giuseppe Marco Randazzo
< *gmrandazzo@gmail.com* >. All rights reserved. This document is
free; you can redistribute it and/or modify it under the terms of the
GNU General Public License as published by the Free Software
Foundation; either version 2 of the License, or (at your option) any later
version. This document is distributed in the hope that it will be useful,
but WITHOUT ANY WARRANTY; without even the implied warranty
of MERCHANTABILITY or FITNESS FOR A PARTICULAR
PURPOSE. See the GNU General Public License for more details. You
should have received a copy of the GNU General Public License along
with this document; if not, write to the Free Software Foundation, Inc.,
675 Mass Ave, Cambridge, MA 02139, USA.

1 Introduzione

Le reazioni catalitiche enantio-selettive, in cui la chiralità di un catalizzatore asimmetrico induce la formazione preferenziale di un enantiomero rispetto ad un altro è stata una delle più importanti ricerche in chimica durante il 20th secolo. Inizialmente il successo delle reazioni enantio-selettive usando un catalizzatore chirale omogeneo era limitato alle reazioni stereospecifiche di idrogenazione degli alcheni usando ligandi chirali come binaftilposfine oppure derivati degli acidi tartarici come ligandi per la catalisi di epossidazione enantio-selettiva di Sharpless degli alcoli allilici. Dopo l'effettiva prova del funzionamento di questi catalizzatori enantio-selettivi, vi è stato un evidente interesse espandendo virtualmente questi risultati ad ogni substrato e a reazione di ogni tipo. In questo contesto una limitazione dell'eossidazione enantio-selettiva di Sharpless era l'induzione dell'enantio-selettività verso alcheni semplici senza gruppi idrossilici. Per questo motivo, Jacobsen e Katsuki (rev. 5-15) pubblicarono dei risultati di catalisi dovuta a complessi salen-Mn(III) con un'alta efficienza e alta eossidazione asimmetrica di alcheni semplici effettuando così un passo avanti nel campo della catalisi asimmetrica. Seguendo la strada dell'eossidazione di alchene sviluppata da Jacobsen e Katsuki, altri gruppi hanno espanso lo scopo della catalisi enantio-selettiva portandola ad altre reazioni. **Il risultato di questo campo di ricerca è che i complessi metallici derivati dai ligandi salen chirale sono tra i più potenti catalizzatori enantio-selettivi.** L'importanza dei ligandi salen chirali nella catalisi enantio-selettiva è dovuta agli alti eccessi enantiomerici che possono essere raggiunti e al loro ampio campo di applicabilità in differenti tipi di reazioni. Apparentemente, i ligandi salen con sostituenti ingombranti creano un forte ambiente stereogenico in prossimità del centro metallico, producendo una notevole discriminazione tra i due principali stati di transizione di ogni enantiomero. Il risultato è un'effettiva trasmissione della chiralità ai prodotti di reazione per una vasta gamma di substrati e tipologie di reazioni. Un trend generale nella catalisi è lo sviluppo di sistemi che permettono il recupero e il riuso dei catalizzatori (rev. 23,24). Le preoccupazioni ambientali insieme con le considerazioni economiche prendono come necessario e conveniente la possibilità di recupero e riuso dei catalizzatori. L'alto costo del catalizzatore, di solito è considerato molto alto rispetto al costo dei prodotti, e tali costi possono essere accessibili solamente in applicazioni commerciali dove la produttività del catalizzatore, misurata come kilogrammi totali di prodotto prodotto per kilogrammo di catalizzatore, è sufficientemente alta per rendere un processo economicamente viabile. In altre parole, i principi della green chemistry richiedono che le industrie compiano tutti gli sforzi necessari per minimizzare i rifiuti, particolarmente quelle sostanze che contengono metalli di transizione nocivi come quelli tipicamente presenti nella catalisi metallica. Seguendo questo trend generale, lo sviluppo di complessi chirali salen-metallo sembra essere di grande interesse. [...] Nel caso di catalizzatori omogenei, la separazione della miscela di reazione dal catalizzatore a reazione finita viene fatta sulla base di filtrazioni selettive, estrazioni, cristallizzazioni, etc... del prodotto mentre il catalizzatore è mantenuto nella fase dove la reazione è avvenuta. Il sistema in fase omogenea recuperabile fruisce diversi vantaggi rispetto alla catalisi eterogenea includendo:

- processi in economia atomica

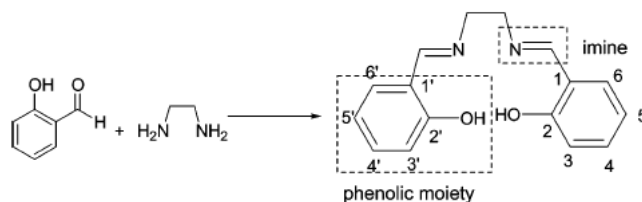
- alte velocità di reazioni
- cinetica semplice perché non si verificano trasporti di massa all'interfaccia.

Tuttavia vi sono degli svantaggi e molti di questi svantaggi della catalisi in fase omogenea derivano dalla difficoltà di progettazione di processi catalitici a flusso continuo e recupero del catalizzatore. Tuttavia esistono sistemi in cui il complesso salen-metallo si trova in fase solida, divenendo inorganico, carbonioso, e polimerico o ibrido organico-inorganico. La catalisi che ne deriva da questi sistemi quindi è di tipo eterogenea, e il catalizzatore solido può essere immobilizzato in un reattore molecolare o può essere sospeso nel mezzo di reazione usando agitazioni e il recupero di tali catalizzatori può essere fatto mediante semplice filtrazione. I prototipi di catalizzatori industriali sono solidi, perché questi permettono quindi la progettazione di processi industriali a flusso continuo. Tuttavia, la preparazione di questi complessi salen supportati richiede una indefinita stabilità dei complessi stessi e un'adeguata funzionalizzazione per legare il complesso salen in un supporto solido come può essere un reattore molecolare; oppure a lungo termine può accadere che il metallo passa dalla fase complesso alla fase fluida e/o la decomposizione del complesso salen-metallo stesso. Anche la cinetica della catalisi in fase eterogenea può essere controllata dalla diffusione e dal trasporto di materia verso l'interfaccia. Questi aspetti determinano che, normalmente, l'eterogenizzazione usata può essere considerata come l'ultimo step nell'evoluzione in atto al riuso e recupero dei catalizzatori. Tuttavia di recente sono stati sviluppati catalizzatori omogenei che possono essere usati in solventi "green" e ciò può condurre al cambiamento della tipologia di catalisi: da eterogenea a omogenea.

2 Considerazioni Generali

2.1 Complessi Salen Chirali



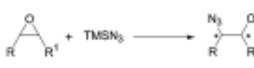
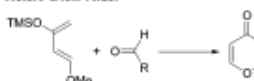

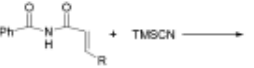
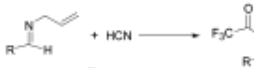
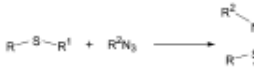


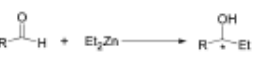
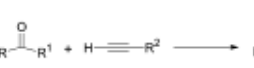


La parola "salen" è un acronimo ampiamente usato per denotare la famiglia dei composti bisiminici che hanno una struttura derivata dalla N, N'-Etilenebis(salicilimina). Il primo complesso salen-metallo è stato riportato probabilmente da Pfeiffer e al. nel 1933. I ligandi salen sono generalmente ottenuti da una condensazione non-catalizzata della salicilaldeide con la 1,2-diammina (vedi fig. 1)



Schema di preparazione del ligando Salen a partire dall'idrossi-salicilaldeide e 1,2 etildiamina. Le numerazioni corrispondono alle varie posizioni dei carboni delle porzioni fenoliche.

La funzionalità imminica è generalmente nota come base di Schiff. Le basi di Schiff sono tra i più generali ligandi all'azoto (N), perché la basicità del

lonepairs dell'azoto ibridizzato sp^2 , sebbene è minore rispetto al lonepairs delle ammine (azoto ibridizzato sp^3), è molto adatta per donarla e formare complessi di coordinazione con ioni metallici. Però il gruppo imino salicidene può essere soggetto ad una idrolisi acidocatalizzata in acqua, ottenendo come prodotto i corrispondenti reagenti di partenza: l'idrossi salicilaldeide e la diamina. Tuttavia, la stabilità del gruppo della base di Schiff aumenta considerabilmente se sottoposto a coordinazione con un ione metallico per formare il così detto complesso salen-metallo. Per questa ragione, in contrasto con il ligando salen, il complesso metallo-salen può essere usato solventi che contengono anche acqua o a dirittura in soluzioni acquose senza essere sottoposti ad idrolisi. I ligandi salen chirali sono facilmente sintetizzati partendo da diamine enantiomericamente pure. La 1,2 cicloesandiamina e la 1,2 difeniletilene-1,2-diamina sono le due diamine chirali più usate. I salen chirali assieme con la 1,1'-binaftil e bisoxazolidina sono i ligandi chirali che sono stati usati per sviluppare i complessi metallici più efficienti nella catalisi asimmetrica. Il ligando salen può essere usato con metalli quali: Mn, Cr, Co, V, Cu, Ti, Ru, Pd, Au, Zn e Al. la coordinazione attorno al centro metallico dipende dall' N_2O_2 tetradentato o dall' N_2O_2X pentadentato, e i complessi esibiscono una geometria quadrato planare o quadrato piramidale distorte. La coordinazione ottaedrica dovuta da $N_2O_2X_2$ è stata postulata molte volte e usata come complesso intermedio che coinvolge il complesso catalizzatore salen-metallo. I complessi salen chirali sono stati identificati come ottimi catalizzatori di molti tipi differenti di reazioni includendo epossidazione di alcheni, apertura di anelli epossidici, ciclopropanazioni, aziridinazioni, idrogenazioni selettive, cianosililazione dei carbonili, addizione di imine, e molte altre. Nella tabella sottostante vengono riportate una lista di reazioni che i complessi salen chirali possono svolgere nonostante questi complessi non sono recuperabili e riusabili, ed ogni reazione presenta i suoi eccessi enantiomerici.

Metal	Reaction	e.e. (%)
Mn	alkene epoxidation ⁵² 	89-92
Cu	alkene aziridination ⁵³ 	30-98
Cr	epoxide ring opening ⁵⁴ 	81-95
Cr	Hetero-Diels-Alder ⁵⁵ 	70-93
Co	epoxide kinetic resolution ⁵⁶ 	84-98
Al	conjugate addition of cyanide to alpha,beta-unsaturated imides ⁵⁷ 	87-98
Al	addition of cyanohydrin acid to imines - Strecker reaction ⁵⁸ 	37-95
Ru	sulfimidation ⁵⁹ 	8-99
Ru	cyclopropanation ⁶⁰ 	78-99
Ti	sulfoxidation ⁶¹ 	92-96
Metal	Reaction	e.e. (%)
Zn	addition of diethylzinc to aldehydes ⁶² 	69-91
Zn	alkyne addition to ketones ⁶³ 	32-81
V	cyanosilylation of aldehydes - cyanohydrin synthesis ⁶⁴ 	68-95
Zr	Baeyer-Villiger ⁶⁵ 	45-99

In questa tabella si riporta in una colonna il metallo usato per il complesso salen-metallo, la tipologia di reazione messa in atto con i

substrati usati e i relativi eccessi enantiomerici del prodotto ottenuto.

2.2 Metodologie generali per trasformare un complesso salen-metallo in fase omogenea in un catalizzatore recuperabile e riusabile.

Il trend dei prodotti otticamente puri nella chimica farmaceutica e chimica industriale è indubbiamente cresciuto nei recenti anni. Tra i vari metodi di sintesi di singoli enantiomeri, la catalisi asimmetrica è il metodo più usato per la sua economia sintetica e amplificazione della chiralità. Tuttavia, i complessivi contributi della catalisi asimmetrica nella produzione di prodotti chimici chirali cresce lentamente a livello industriale a causa dei problemi dovuti al riuso del catalizzatore chirale. Uno dei maggiori inconvenienti nella catalisi omogenea enantioselettiva è la necessità di separare il prodotto di reazione dal catalizzatore alla fine del processo. Dato l'alto costo del catalizzatore chirale, il loro recupero è una condizione necessaria per lo sviluppo di un processo industriale che sia viabile. Il recupero dei catalizzatori enantioselettivi con un'alta produttività è pertanto necessario dal punto di vista industriale. Per queste ragioni, una evoluzione generale nella catalisi è il successo della trasformazione dei catalizzatori omogenei in sistemi catalitici recuperabili facilmente e riusabili senza la perdita dell'alta attività e selettività. In aggiunta, per minimizzare l'impatto dell'alto costo dei ligandi e dei metalli nei prodotti, il processo deve essere ideato in maniera tale da minimizzare lo spreco del catalizzatore quindi immobilizzandolo e recuperandolo. Da un lato, la conversione dei processi step by step verso i processi industriali continui è facilitata dall'aver il catalizzatore in una fase separata. Dall'altro, i complessi possono avere molti metalli nocivi che devono essere completamente rimossi dai prodotti di reazione e smaltiti perché possono essere a loro volta nocivi per l'ambiente e richiedono un trattamento speciale. Tra le differenti strategie che sono state usate per esigenze di conversione ad alta efficienza dei catalizzatori omogenei in sistemi catalitici recuperabili e riusabili, il più semplice consiste nell'usare lo stesso complesso, ma cambiando il solvente da un solvente organico convenzionale verso un nuovo solvente "green". La condizione necessaria è che il catalizzatore deve rimanere nel solvente "green" che il prodotto deve essere separato tramite estrazione, distillazione, precipitazione, filtrazione su membrana, o altre procedure fisiche. Dato che le molecole con alto peso molecolare e strutturalmente grandi, specialmente queste strutture molecolari con ligando base "salen" e che complessano un metallo, la solubilità selettiva è spesso molto soddisfacente per cui è possibile effettuare una estrazione liquido-liquido in solventi come alcani o eteri trasferendo quantitativamente il prodotto nel solvente in cui il salen-metallo è insolubile. A questo proposito, il trend generale è stato combinato con il recupero del catalizzatore con l'uso di un nuovo solvente "green" che è familiare con l'ambiente. Sulla base dei principi della "green chemistry" volte nell'evitare o ridurre l'uso dei solventi organici volatili, per i substrati liquidi una opzione è quella di effettuare la reazione catalitica in assenza di solvente. Tuttavia, in molti casi i solventi sono necessari affinché avvenga la reazione. Le condizioni in assenza di solvente hanno una limitazione generale, ovvero che i prodotti di reazione possono fungere da quencher o inibitori del catalizzatore stesso, per

cui la reazione verrebbe rallentata se non del tutto bloccata. Un importante ruolo del solvente nelle reazioni catalitiche è quello di assistere il desorbimento del prodotto dal sito catalitico. Anche se le condizioni in assenza di solvente possono essere considerate come un punto di vista ideale per l'ambiente, e ciò è sicuramente vero soltanto quando la conversione del substrato raggiunge un'alta percentuale. Tra i nuovi solventi che sono stati considerati "green" in opposito ai solventi organici volatili convenzionali, i più frequentemente usati sono: l'acqua, i liquidi perfluorati, i fluidi supercritici, e i liquidi ionici. Data l'importanza dei complessi salen-metallo, sono stati sviluppati una serie di metodi in questi solventi "green" che permettono la riusabilità degli stessi nel tempo accompagnata da un certo grado di attività catalitica e di decadimento catalitico. In aggiunta ai precedenti approcci basati nella catalisi omogenea in speciali solventi, la prossima evoluzione per lo sviluppo di un sistema catalitico recuperabile e riusabile è quella di trasformare il catalizzatore omogeneo in catalizzatore eterogeneo perché i catalizzatori eterogenei sono facilmente separabili dall'ambiente di reazione e possono essere riutilizzati. Ovviamente se per la separazione occorre disattivare questi sistemi catalitici, ovviamente sarà necessario lo sviluppo di un protocollo che può ripristinare l'attività iniziale reintegrando gli ioni metallici "esauriti". La realizzazione di una metodologia semplice per l'eterogenizzazione del catalizzatore è quella di supportare il catalizzatore attivo salen-metallo rendendolo insolubile. L'interazione tra il complesso e il supporto può essere di fisisorbimento, o di forze coulombiche o a dirittura di ancorazione con legame covalente. E' chiaro comunque che l'ultimo approccio risulta chiedere una domanda sintetica molto alta, e una possibile formazione di legame molto forte difficilmente da rompere per ripristinare il sistema catalitico, per cui questa possibilità è considerata critica. Per quanto riguarda il supporto, questo può essere o un polimero organico o un ossido organico, e ogni uno di questi ha vantaggi e limitazioni l'uno rispetto all'altro. Così il complesso supportato in un solido può essere semplicemente separato dalla miscela di reazione per filtrazione o riposizionato in un reattore di un processo industriale continuo. La condizione generale per la riusabilità in ogni sistema recuperabile deve essere la stabilità del sito catalitico e il mantenimento dell'attività catalitica.

2.3 Stabilità dei Complessi Salen-Metallo

Idealmente per la riusabilità, i complessi devono essere perfettamente stabili sotto le condizioni reattive, ed è un prerequisito difficile da soddisfare. Sebbene molti dei complessi salen-metallo hanno una costante di binding molto alta compresa nel range del $\log K > 20$, possono verificarsi fenomeni quali:

- Demetallazione: la demetallazione del complesso avviene a causa di complessazione competitiva con i reagenti e i prodotti favoriti dai cambiamenti dello stato di ossidazione del metallo durante il ciclo catalitico.
- Formazione di Ossidi Metallici: la formazione di ossidi del metallo è dipendente dal pH in cui la reazione viene condotta e dalla presenza di basi in soluzione.

Inoltre la demetallazione, la degradazione del ligando è anche una causa importante dell'instabilità dei complessi, particolarmente quando la reazione catalitica

richiede la presenza di acidi molto forti o reagenti o ossidanti molto forti. Gli acidi possono causare la demetallazione per protonazione del gruppo fenolo. Questa demetallazione porta alla liberazione del salen dal metallo comportando così l'idrolisi del ligando a salicilaldeide e diammina. Le reazioni di ossidazioni richiedono la presenza di un ossidante in aggiunta a condizioni acide o basiche. I reagenti ossidanti possono attaccare il ligando salen in vari siti tra cui il gruppo iminico e l'anello fenolico. In generale, le basi di Schiff possono essere facilmente ossidate. Le riduzioni possono anche portare alla degradazione del complesso che generalmente è iniziata da una riduzione del numero di coordinazione del metallo da penta coordinazione a tetra coordinazione. In aggiunta per avvantaggiare il processo in termini di miscela di reazione ed ingegnerizzazione, l'eterogenizzazione può essere anche un vantaggio dal punto di vista della stabilità catalitica, immobilizzare il catalizzatore incrementa la stabilità dei composti catalitici rispetto agli analoghi catalizzatori eterogenei. Questa stabilizzazione può essere attribuita alla presenza di gruppi sterici e siti isolati che minimizzano la degradazione del complesso. In generale, si può dire che vi è uno scarso trattamento degli studi sulla degradazione dei complessi salen-metallo anche se questi studi sono necessari per valutare la massima produttività teorica che questi sistemi catalitici possono fare. Questi studi sulla stabilità devono essere fatti prima della determinazione dello sviluppo delle procedure di immobilizzazione perché può risultare inutile ancorare un complesso che verrà facilmente degradato in pochi cicli catalitici. Ciò nonostante, dalla letteratura riportata è possibile dedurre che la stabilità dei complessi salen si riduce significativamente in presenza di reagenti ossidanti, come per esempio l'epossidazione di alcheni, l'apertura di anelli epossidici e altre reazioni di addizione nucleofila. Il gruppo di Kim hanno recentemente sviluppato un nuovo concetto di catalisi salen eterometallica costituita dalla presenza di un salen Co(II) in presenza di alogenuri di metalli alcalinoterrosi (BF_3 , AlX_3 , GaX_3) in rapporto molare 2:1. Apparentemente gli acidi di Lewis agiscono da ponte fra due complessi salen formando un dimerico che è molto attivo e selettivo rispetto ai monomeri in reazioni quali l'apertura asimmetrica di anelli epossidici, o la risoluzione cinetica per idrolisi degli epossidi terminali. Sebbene, l'idea di ottenere sistemi dimerici e oligomerici di unità salen con una rafforzata attività catalitica per semplice interazione con alogenuri acidi di Lewis è certamente interessante e rappresenta un'alta economia sintetica, ma la stabilità di queste entità è bassa ed essi non sono sufficientemente stabili per essere riusati, ciò dovuto al fatto che queste entità tendono ad idrolizzarsi sotto condizioni di reazione. Nei lati negativi del supporto del catalizzatore chirali è il fatto che l'enantiolettività dei catalizzatori eterogenizzati è generalmente bassa rispetto agli analoghi complessi salen-metallo in fase omogenea. Sebbene le origini di questa bassa induzione asimmetrica può essere determinata e indirizzata in ogni caso specifico, una causa generale dell'influenza negativa nel riconoscimento molecolare asimmetrico è proprio il supporto che influenza e disturba l'approccio del substrato nel centro metallico. Per questa ragione, sebbene il soggetto non è studiato dettagliatamente, il legame del complesso con il supporto deve essere sufficientemente lungo per permettere che il complesso si muova bene nella fase liquida all'interfaccia col solido. In questo senso, ci sono continui impegni per sviluppare molte metodologie pratiche per l'immobilizzazione dei catalizzatori chirali omogenei.

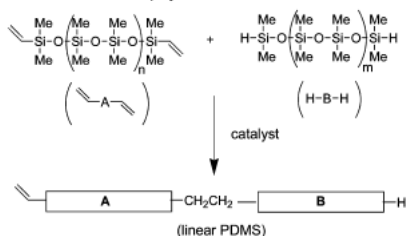
3 Complessi Chirali Salen Riutilizzabili che operano in catalisi omogenea

3.1 Complessi Salen-Metallo incorporati incorporati dentro o filtrati da una membrana

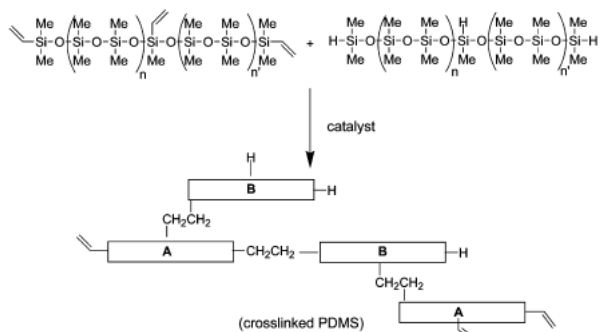
L'eterogenizzazione dei complessi salen-metallo enantioselettivi è vantaggiosa se questa permette una facile rimozione del catalizzatore dalla miscela di reazione. Tuttavia, può essere molto più conveniente portare fuori dalla reazione in fase omogenea il catalizzatore dai prodotti di reazione per semplice filtrazione. Questa metodologia sembra in prima approssimazione impossibile, perché si dovrebbe necessitare di un filtro in grado di discriminare tra il substrato, i prodotti e il catalizzatore. Tuttavia, i pionieri che lavorano nell'area delle membrane per nanofiltrazioni hanno reso possibile tale ipotesi a priori esclusa, e ciò è stato permesso dal fatto che i complessi salen-metallo hanno una massa molecolare compresa fra i 600 e gli 800 Da, mentre in generale i prodotti di reazione hanno un peso > 100 Da. In aggiunta, è evidente che i complessi salen-metallo possono essere facilmente sintetizzati e progettati con un'alto peso molecolare in maniera da incrementare la differenza di peso fra il catalizzatore ed i prodotti o substrati e quindi permettere la nanofiltrazione. Una membrana è considerata essere un film continuo nano- o microporosa e la principale applicazione di queste membrane è proprio la separazione di due differenti fasi. La tecnologia delle membrane è stata sviluppata velocemente, ed è possibile avere una grande varietà di membrane con distribuzione dei pori uniformi nell'ordine di lunghezza della scala micrometrica. Il gruppo di Jacob's ha lavorato sull'immobilizzazione di un catalizzatore in membrane di polidimetilsilossano (PDMS). Le membrane di polidimetilsilossano possono essere ottenute facilmente per polimerizzazione di catene vinil sostituite di dimetil silossano via idrossilazione (Vedi fig. in basso):

Preparation of Linear and Cross-linked PDMS Membranes

a) Non-crosslinked PDMS polymer

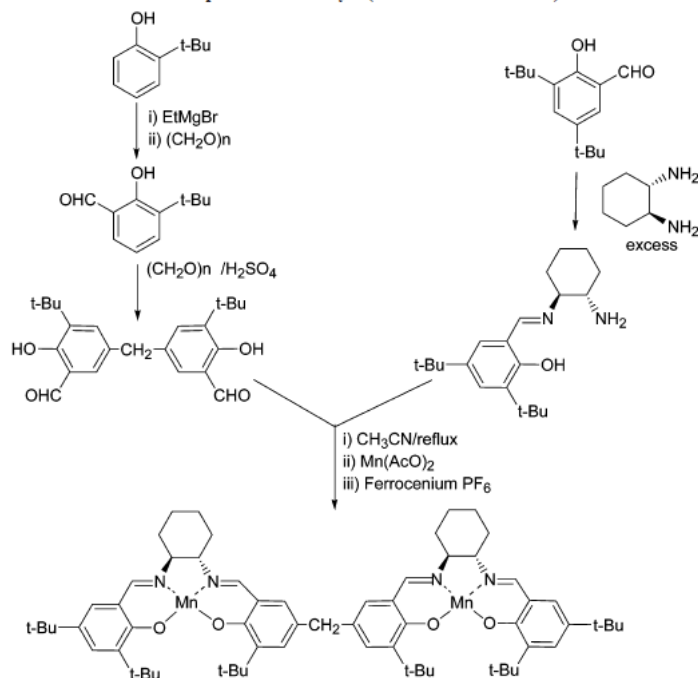


b) Crosslinked PDMS polymer



La resistenza meccanica, la porosità e la gonfiabilità sono proprietà che in una membrana di PDMS possono essere controllate durante il processo di polimerizzazione selezionando appropriate catene sostituite di precursori che termineranno con un'adeguato grado di polimerizzazione. I film di PDMS possono incorporare catalizzatori complessi metallici e particolari complessi chirali salen-metallo tramite occlusione fisica e interazioni di Van der Waals. Dall'uso della membrana PDMS, il gruppo di ricerca di Jacob hanno creato sistemi catalitici basati su una membrana contenente un metallo incapsulato con falocianine (sistemi tipo eme costituiti da eteroatomi d'azoto) all'interno di zeoliti e che è in grado di promuovere efficientemente l'ossidazione catalitica del cicloesano tramite perossido di idrogeno in un sistema bifasico idrofobico-idrofilico separato tramite la membrana PDMS (vedi figura in basso)

Synthesis of Dimeric Mn–Salen Epoxidation Catalyst (Based on Reference 89)

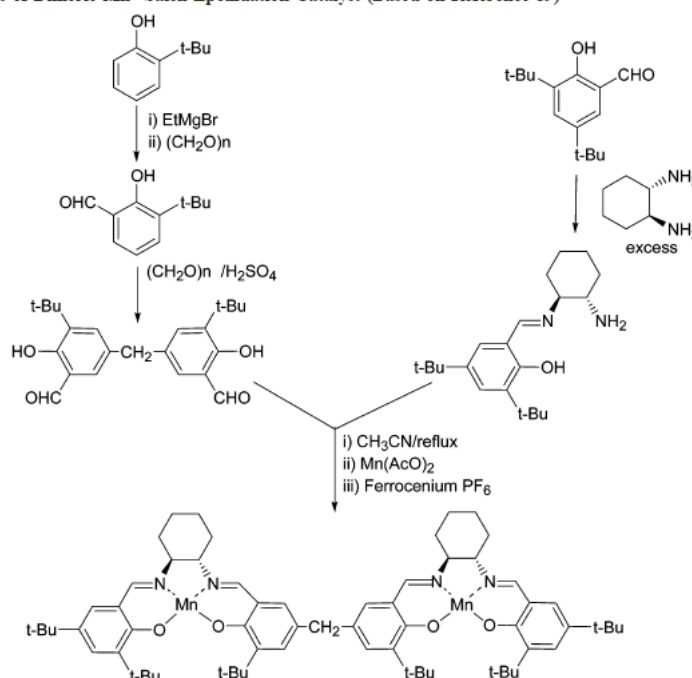


Il modo di azione dei sistemi misti *zeolite* – *metalloftalocianina* ha una certa somiglianza con il meccanismo con cui opera il citocromo P-450, enzima noto per la sua funzione nel fegato. Considerando che il legame del catalizzatore su un supporto organico o inorganico porta molto frequentemente ad un decremento dell'enantioselettività, può essere atteso che l'intrappolamento fisico può alterare di molto l'enantioselettività del complesso metallico rispetto al complesso in soluzione. La ragione di questa assunzione è che l'intrappolamento fisico dei complessi in una membrana PDMS si verifica attraverso interazioni di Van der Waals e immobilizzazioni meccaniche steriche. Tuttavia può verificarsi che i pori di membrana si avvicinano alle dimensioni molecolari e un'ostacolo sterico in tali fori può anche dare un decremento dell'enantioselettività del prodotto. Un problema generale associato all'occlusione fisica di una membrana può essere la formazione di composti insolubili in soluzione associati con la perdita del catalizzatore per desorbimento. Pertanto, ogni metodologia basata nella combinazione di una membrana e un catalizzatore per essere fattibile, deve essere dimostrato che il complesso salen-metallo rimarrà occluso nella membrana. Questo è particolarmente importante nel caso delle membrane di PDMS l'effetto del grave rigonfiamento limita i tipi di solventi che possono essere usati. In fatti, è stato dimostrato che la perdita del catalizzatore di Jacobsen intrappolato nella membrana di PDMS dipende dalla solubilità del complesso e dal rigonfiamento della membrana. Così, la perdita di molecole incluse può essere minimizzata combinando bassa solubilità e un minore rigonfiamento della membrana stessa. Questi possono essere raggiunti dall'uso di un'appropriato solvente, principalmente alcani. I complessi chirali possono essere progettati in linea speciale proprio per essere trattiene nella membrana di PDMS. Così, il gruppo di lavoro di Jacobs hanno riportato che una forma monomerica ed una forma dimerica

del catalizzatore di Jacobsen possono essere inclusi in una membrana PDMS, e con la forma dimerica è stata osservata una migliore ritenzione nella membrana PDMS. Gli step chiave nella preparazione del complesso salen-manganese dimerico sono:

- preparazione di un cicloesano monosostituito (α -imine, β -amina) usando un eccesso di 1,2-diamminocicloesano
- uso della metano salicilaldehyde.

Synthesis of Dimeric Mn–Salen Epoxidation Catalyst (Based on Reference 89)



Sarebbe interessante testare un ligando dimerico come applicazioni oltre alle ossidazioni. Tuttavia, la sintesi richiede un miglioramento perché soffre di basse rese nella formazione dell'imina monosostituita e della disalicilaldehyde. L'incorporazione del catalizzatore di Jacobsen a i suoi relativi dimeri nella membrana di PDMS è stata raggiunta nello stadio di polimerizzazione della PDMS creando un processo in una soluzione di cloroformio, che oltre ai comonomeri della PDMS contiene anche il complesso salen-Mn. L'enfasi del lavoro era, tuttavia, quella in cui la solubilità del complesso dimerico in molti solventi (clorobenzene, dietil etere, diclorometano, acetone, acetonitrile, metilolo) dovrebbe essere considerabilmente bassa rispetto ai corrispondenti monomeri, come risultato, così la perdita di dimero dalla membrana di PDMS dovrebbe essere diminuita. Va detto tuttavia che in eptano la solubilità di entrambi i complessi salen monomerica e dimerica è molto bassa ma simile, e ciò è in contraddizione con lo scopo del lavoro, è la perdita in questo solvente è alta per il dimero tanto quanto per il monomero. Anche, l'eccesso enantiomerico della specie catalitica dimerica al manganese per l'epossidazione dell'alchene è un po

diminuita relativo al catalizzatore monomero di Jacobsen. Questo decremento dell'abilità di induzione asimmetrica del complesso dimerico è molto probabilmente dovuta al basso ingombro sterico attorno al centro Mn dovuto alla mancanza di un gruppo t-but nella posizione para dell'anello fenolico. In ogni caso, i valori di eccesso enantiomerico (ee) sono ancora non soddisfacenti e bassi per ogni applicazione reale nel campo industriale, per questo si richiede lo sviluppo di nuovi sistemi catalitici più efficienti. Nella tabella seguente si mostrano alcuni dati che comparano eccessi enantiomerici ottenuti con la membrana PDMS comparate fra specie monomero e dimerico:

Results for the Catalytic Epoxidation of *t*-Methylstyrene in Solution or Embedded in PDMS Membranes

conditions	Mn-(salen) monomeric		Mn-(salen) dimeric	
	yield (%)	ee (%)	yield (%)	ee (%)
CH ₂ Cl ₂ solution	17.0	24.5	10.5	28.5
PDMS	64.0	20.5	23.0	14.4
reused PDMS	27.6	10.6	17.0	15.8

Recentemente è stata riportata un'ulteriore evoluzione delle membrane di PDMS basate nell'uso di un composito organico-inorganico contenente zeolite Y. Il composito zeolite che contiene la membrana di PDMS è simile a questo raffigurato in basso:

ed ha il vantaggio di essere resistente al solvente. Questo composito basato sulla membrana di PDMS può includere il complesso catalitico salen-Co(III) (MW 626 Da) usando etere dietilico come solvente di reazione, e sia i reagenti che i prodotti permeano la membrana ed è facile discriminare le molecole sulla base di una scala nanometrica. Il sistema è stato usato per la risoluzione cinetica per idrolisi degli epossidi, come la 1,2-epossiesano. In una risoluzione cinetica enantioselettiva ideale, partendo da una miscela racemica, uno dei due enantiomeri rimarrà inalterato, e l'enantiomero opposto andrà completamente all'apertura enantioselettiva dell'anello per dare un singolo prodotto enantiomero. Così in una risoluzione cinetica ideale, una miscela racemica di epossidi viene trasformata in una miscela di un singolo enantiomero epossidico e in un singolo enantiomero derivato dall'enantiomero reagente. Inutile dir che molte risoluzioni cinetiche di epossidi non sono ideali e entrambi gli enantiomeri epossidi sono sottoposti all'apertura dell'anello sebbene con velocità di reazione differenti. Così, in aggiunta ai valori di eccesso enantiomerico, un importante parametro per caratterizzare l'efficienza dell'apertura enantioselettiva dell'anello sono le velocità di reazione per ogni enantiomero. In questo modo, in una risoluzione cinetica per idrolisi ci sono quattro importanti parametri catalitici, cioè:

- conversione della miscela racemica, 50% è un valore ideale.
- L'eccesso enantiomerico dell'eossido che non reagisce
- L'eccesso enantiomerico del glicole formatosi
- Le velocità di reazione relative per gli epossidi enantiomerici.

Il composito zeolite che contiene la membrana PDMS può lavorare in dietil etere come processo semicontinuo usando una cella di filtrazione alla fine di esso, che è usata assieme al reattore molecolare, e quando la reazione è finita, l'unità di filtrazione viene pressurizzata con N_2 per migliorare la filtrazione stessa. La membrana dovrebbe mantenere il catalizzatore mentre i prodotti dovrebbero permeare la membrana, così permettendo un convenzionale complesso catalitico il tetra t-but salen-Co(III) in soluzione può essere riutilizzato per la prossima reazione. Con le membrane in PDMS resistenti al solvente, il catalizzatore rimane in soluzione per il 98% ad una pressione di 30 bar, con una permeabilità del catalizzatore solo di $0.02g \cdot h^{-1} \cdot cm^{-2} \cdot bar^{-1}$. Sono stati ottenuti questi ottimi valori con una serie di 11 membrane. Un piccolo decremento graduale