

SCUOLA DI SCIENZE

Dipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari”

Corso di Laurea Magistrale in

Chimica Industriale

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

**Sintesi di nuovi diidropiranoni-spiroossindoli attraverso una
sequenza tandem organocatalizzata di alchilidenossindoli ed
isatine**

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Alessandra Pettinato

RELATORE

Chiar.mo Prof. Paolo Righi

CORRELATORE

Dr. Giorgio Bencivenni

Nicola Di Iorio

Sessione III

Anno Accademico 2014-2015

Abstract

Questo studio ha condotto allo sviluppo di una nuova e altamente efficiente metodologia per la sintesi di diidropirani-spiroossindoli, in alte rese ed eccellenti eccessi enantiomerici. In particolare è stata condotta l'addizione viniloga enantioselettiva tra sistemi 3-alkilidenossindolici e isatine, sfruttando un catalizzatore chirale bifunzionale derivante dalla cincona, in grado di attivare mediante catalisi basica la posizione gamma del suddetto ossindolo e attraverso legame idrogeno l'isatina elettrofila. Successivamente a questo stadio, in cui si ha la formazione del centro chirale, segue anellazione intramolecolare con formazione di un ciclo lattonico e infine apertura dell'anello ossindolico che dà origine ai diidropirani-spiroossindoli enantiomericamente arricchiti.

This study has led to the development of a new and highly efficient process to synthesize biologically relevant spirooxindole-dihydropyranones with high yields and excellent enantioselectivities. In particular we have carried out the enantioselective vinylogous addition of various 3-alkylidenoxindoles to isatins using a cinchona alkaloid bifunctional catalyst able to activate the γ -position of the above-mentioned oxindole via base catalysis and the electrophilic isatin via hydrogen-bond catalysis. After this step, leading to the formation of the chiral center, intramolecular annulation and lactone ring generation follow; finally the opening of the oxindole ring originates enantioenriched spirooxindole dihydropyranones.

Indice

1. Introduzione.....	12
1.1 Sintesi asimmetrica e organo catalisi.....	12
Origini e principi dell'organocatalisi asimmetrica	
Base catalisi e alcaloidi della cincona	
Catalisi via legami a idrogeno e squarammidi	
1.2 Scelta dei substrati.....	22
1.3 Meccanismo di reazione.....	26
Addizione viniloga organocatalizzata	
Reazioni a cascata: chiusura e apertura di anelli	
2.Obiettivi della ricerca.....	29
3.Risultati e discussione.....	31
Screening catalizzatori	
Isomeria conformazionale e configurazionale: studio spettri NMR e struttura cristallina	
Verifica della generalità della reazione	
Studio dei gruppi protettori	
4.Conclusioni e prospettive.....	46

5.Parte sperimentale.....	48
5.1 Sintesi e caratterizzazione 5-NHBoc-ossindolo.....	49
Reazione di nitrurazione	
Caratterizzazione ^1H NMR	
Riduzione del gruppo nitro	
Protezione gruppo ammidico	
Caratterizzazione ^1H NMR, ^{13}C NMR	
5.2 Procedura generale sintesi ossindoli.....	52
Reazione di Knoevenagel: sintesi 3-alchilidenossindoli	
Protezione gruppo ammidico con metilossicarbonile	
Caratterizzazione ^1H NMR, ^{13}C NMR	
Protezione gruppo ammidico con butilossicarbonile	
Caratterizzazione ^1H NMR, ^{13}C NMR	
5.3 Procedura protezione isatine.....	57
N-Tritil-Isatina	
Caratterizzazione ^1H NMR, ^{13}C NMR	
N-Me/N-Bn- Isatina	
Caratterizzazione ^1H NMR, ^{13}C NMR	
5.4 Procedura sintesi catalizzatori.....	60
Sintesi 9-epi-NH ₂ -QDA	
Sintesi generale catalizzatori	
Caratterizzazione ^1H NMR, ^{13}C NMR	
5.5 Procedura generale per la sintesi di diidropiranoni-spiroossindoli.....	64

Caratterizzazione ^1H NMR, ^{13}C NMR

6.Bibliografia.....74

Abbreviazioni

(R)-Binam : [1,1'-binaphthalene]-2,2'-diamine

ACN : acetonitrile

Boc : tert-Butossicarbonile

CAT : catalizzatore

CDCl₃ : Cloroformio deuterato

DCM : Diclorometano

DHQA_SQ : Diidrochinina-squarammide

DMF : N,N-dimetilformammide

DMSO-d₆ : Dimetilsolfossido deuterato

DPPA : difenilfosforilazide

ee% : eccesso enantiomerico

Et₂O : etere etilico

EtOAc : etilacetato

Hex : esano

HPLC : Cromatografia liquida ad alta prestazione

IPA : isopropanolo

MeOH-d₄ : metanolo deuterato

Moc: Metilossicarbonile

NMR : Risonanza Magnetica Nucleare

pK_a : costante di dissociazione acida in scala logaritmica

QDA_SQ : Chinidina-squarammide

S_N2 : reazione di Sostituzione Nucleofila del secondo ordine

THF : tetraidrofurano

TLC : Cromatografia su strato sottile

TMS : tetrametilsilano

Y% : resa percentuale

Introduzione

1.1 Sintesi asimmetrica e organocatalisi

Origini e principi dell'organocatalisi asimmetrica

L'organocatalisi è una branca della catalisi che impiega piccole molecole organiche come catalizzatori. La nascita dell'organocatalisi asimmetrica come la conosciamo noi oggi, può essere collocata nell'anno 2000, quando grazie ai lavori di MacMillan e List,¹ alcuni concetti ormai noti da tempo,² come la catalisi via enammina e via ione imminio, sono stati ripresi ed applicati a nuove reazioni enantioselettive per la formazione di legami C-C e C-eteroatomo.

La chiralità è la proprietà delle molecole di non essere sovrapponibili alla propria immagine speculare. Una molecola è chirale quando non possiede alcun elemento di simmetria ad esempio asse di simmetria, piano di simmetria, centro di inversione o più in generale un asse di rotazione improprio. Un atomo di Carbonio sp^3 a cui sono legati quattro sostituenti diversi è chirale, e in base alla disposizione nello spazio di questi ultimi si possono avere due configurazioni assolute R (dal latino rectus, destro) ed S (dal latino sinister, sinistro).³ Esso viene anche definito centro stereogenico poiché lo scambio di posizioni dei sostituenti ad esso legato produce uno stereoisomero del composto stesso. Tutti gli altri atomi costituenti la molecola sono definibili "chirotopici". Altri elementi di chiralità, oltre al singolo atomo, potrebbero essere un'asse (es. doppio legame in alleni 1,2-disostituiti, legame bloccato tra due anelli di un bifenile 2,2',6,6'-tetrasostituito con sostituenti ingombranti), un piano, conformazione a spirale (es. polimeri, oligomeri) (**Figura 1**).

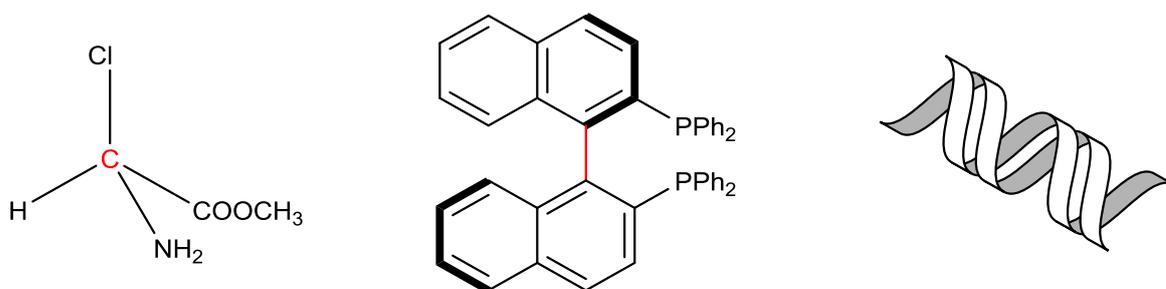


Figura 1. Esempi di elementi di chiralità: atomo, asse (evidenziati in rosso) e polimero a spirale.

Si definiscono enantiomeri (dal greco *enantio*, opposto) una coppia di molecole chirali immagini speculari l'una dell'altra e non sovrapponibili. Due enantiomeri hanno le medesime proprietà fisiche ad eccezione di ruotare il piano della luce polarizzata con un angolo di uguale ampiezza, ma di segno opposto. Viene pertanto assegnato il simbolo (+) all'enantiomero che lo ruota nel senso orario e (-) all'enantiomero che lo ruota nel senso antiorario. L'entità della rotazione può essere misurata con il polarimetro. Una miscela racemica, costituita da entrambi gli enantiomeri in rapporto 1:1, non ruota affatto il piano della luce polarizzata.

L'elevata purezza enantiomerica rende un composto organico importante in particolar modo in ambito biologico e farmacologico in quanto i biorecettori sono anch'essi chirali. Ne consegue che per esercitare la sua azione biologica, una molecola chirale deve adattarsi all'interno di un recettore che abbia una forma complementare (**Figura 2**).

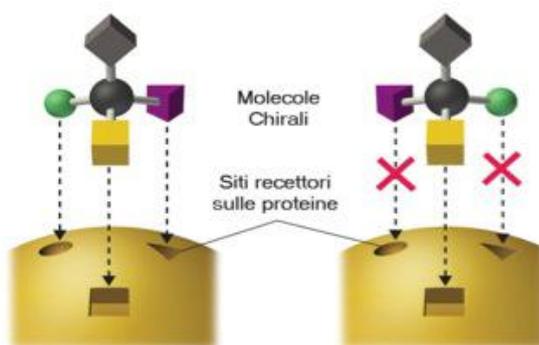


Figura 2. Interazioni enantiomeri S e R con recettore biologico

Sono numerosi i casi in cui le due forme enantiomeriche manifestano differente azione farmacologica e tossicologica.

Un esempio è l'Ibuprofene (**Figura 3**): contiene un centro chirale e solo l'enantiomero S è attivo come agente analgesico e antinfiammatorio. L'enantiomero R è inattivo e, anche se viene lentamente trasformato nell'organismo nella forma attiva, esso rallenta la velocità con cui l'enantiomero S manifesta i suoi effetti.⁴

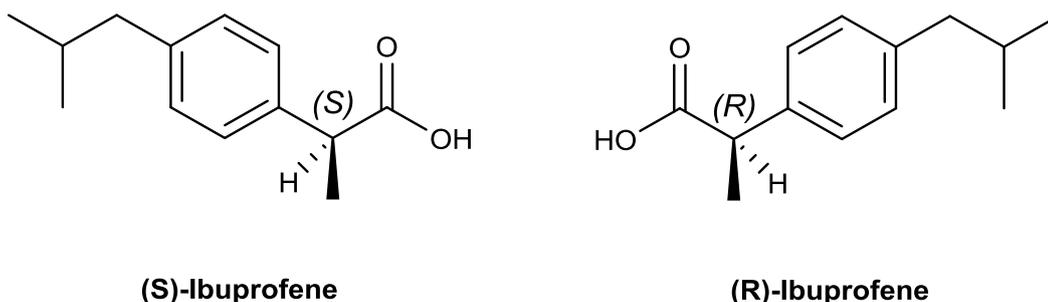


Figura 3. Enantiomeri S e R dell'Ibuprofene

L'eccesso enantiomerico di una molecola definisce quanto essa sia enantiomericamente arricchita e quindi meno "impura" dell'altro enantiomero e viene solitamente espresso in percentuale:

$$ee(\%) = \frac{R - S}{R + S} \times 100$$

Equazione 1. Calcolo dell'eccesso enantiomerico per R>S

Data l'importanza imprescindibile di ottenere singoli enantiomeri di prodotti organici, nel tempo sono state sviluppate diverse metodologie per fare ciò.

Il metodo più antico è la risoluzione chimica di una miscela racemica, in cui il racemato viene fatto reagire con un reagente chirale enantiopuro (agente risolvente). I due enantiomeri vengono così trasformati in due diastereoisomeri che, a differenza dei primi, sono separabili con tecniche convenzionali in quanto possiedono proprietà fisiche diverse. Una miscela racemica può anche essere separata tramite risoluzione cinetica, in cui si sfrutta la possibilità di far reagire più velocemente un enantiomero rispetto all'altro attraverso l'uso di un ausiliario o un catalizzatore chirale enantiopuro. In pratica si effettua una funzionalizzazione reversibile verso uno solo dei due enantiomeri così da riuscire a isolare il nuovo prodotto dall'enantiomero non reagito.

Il più grande problema della risoluzione cinetica è che la resa è limitata al 50%, infatti il restante 50% è costituito dall'enantiomero indesiderato che resterebbe inutilizzato. Si è risolto il problema con la racemizzazione di quest'ultimo per assicurarsi che venga convertito in quello desiderato col minor spreco possibile.

Parallelamente alla risoluzione di racemati, è stata sviluppata un'altra metodologia per ottenere i singoli enantiomeri di un prodotto, in cui sono impiegati dei prodotti naturali aventi chiralità intrinseca (chiral pool) come reagenti di partenza, facilmente reperibili e

aventi una struttura simile al composto da sintetizzare. Questi infatti vengono trasformati mediante reazioni stereospecifiche ai fini di ottenere il prodotto desiderato senza però perdere la purezza enantiomerica del substrato iniziale. Tuttavia anche questa metodologia presenta dei problemi, quali la mancata disponibilità di entrambi gli enantiomeri della maggior parte dei composti naturali e la necessità di eseguire unicamente reazioni stereoselettive in cui si è certi di non perdere la purezza dei centri chirali.

Oggi il metodo di preparazione di composti enantiopuri più usato, poiché risultato il più efficiente, è la catalisi asimmetrica.

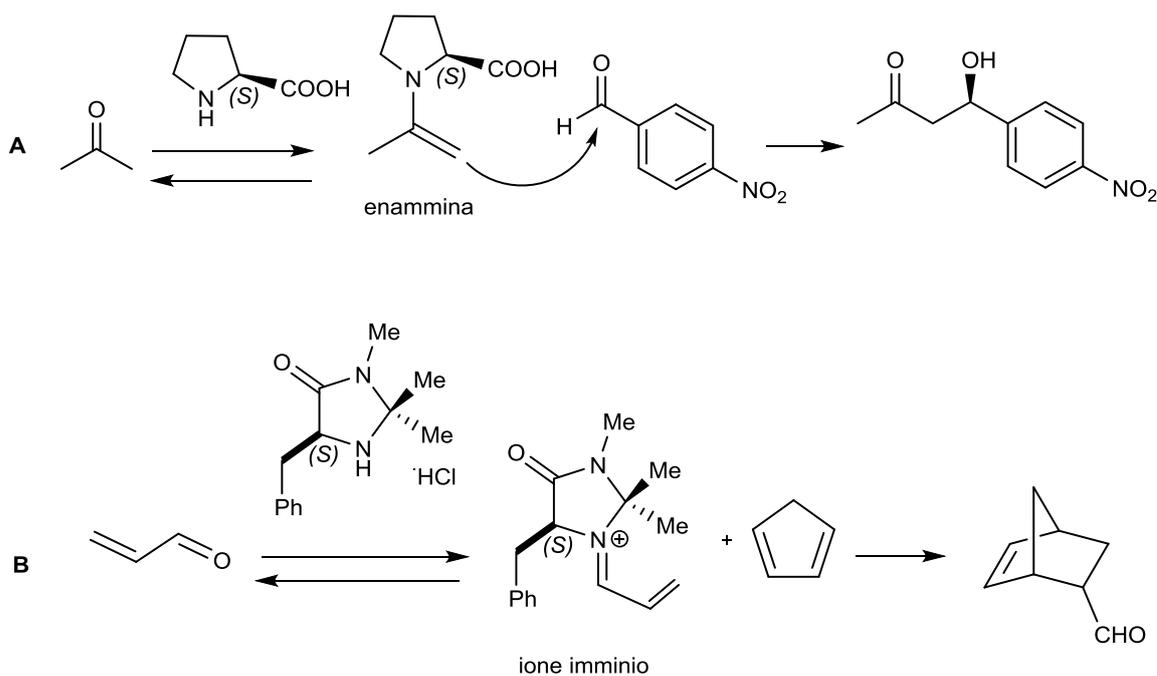
La catalisi enantioselectiva è classificata in tre principali categorie: la catalisi enzimatica, la catalisi organometallica e l'organocatalisi.

Gli organocatalizzatori presentano numerosi vantaggi: in genere sono non tossici ed eco-compatibili e sono spesso derivanti da prodotti naturali relativamente poco costosi. Sono inoltre versatili e di facile immagazzinamento e maneggiabilità poiché non risentono dell'umidità e della presenza di ossigeno, al contrario di catalizzatori organometallici che spesso necessitano di condizioni inerti per evitare la degradazione.

Come già accennato in precedenza, risalgono al 2000 due lavori paralleli concernenti l'organocatalisi asimmetrica ad opera di List e collaboratori e di MacMillan e collaboratori.¹

Nel primo è stata dimostrata e studiata l'attività catalitica dell'amminoacido L-Prolina nella reazione aldolica diretta tra acetone e aldeidi. La Prolina contiene sia un gruppo ammino nucleofilo che un gruppo carbossilico acido che può fungere da cocatalizzatore. Si tratta della prima applicazione dell'amminocatalisi asimmetrica. Ammine primarie o secondarie possono attivare un composto carbonilico saturo, recante idrogeni in α , dando come intermedio un'enammina chirale la cui nucleofilicità in α è molto superiore rispetto a quella del carbonile di partenza (**Schema 1A**).

Nel secondo lavoro sopra menzionato^{1b} è stata invece investigata la capacità delle ammine chirali di catalizzare la reazione di cicloadizione di Diels-Alder tra aldeidi α,β -insature con diversi dieni. In questo caso viene sfruttata la formazione di uno ione imminio chirale la cui elettrofilicità in β è molto maggiore rispetto al composto carbonilico di partenza (**Schema 1B**).



Schema 1. Attivazione (A) composto carbonilico via enammina (B) composto carbonilico α,β insaturo via ione imminio

Se nell'amminocatalisi l'organocatalizzatore è legato covalentemente al substrato, esistono altre metodiche organocatalitiche in cui ciò non avviene. Queste sono la catalisi acido/base, la catalisi a trasferimento di fase e la catalisi via legame a idrogeno.

Base catalisi e alcaloidi della cincona

Secondo la teoria acido-base di Brønsted-Lowry, formulata nel 1923,⁵ un acido è una specie chimica in grado di donare H^+ ad un'altra specie e una base è una specie chimica in grado di accettare uno ione H^+ dall'acido.

Nella catalisi basica il catalizzatore possiede una funzionalità, solitamente amminica, in grado di accettare protoni acidi da parte del substrato.

Il doppietto elettronico dell'atomo di azoto può essere condiviso con una specie acida e, a causa del maggior effetto elettron-repulsore a cui è soggetto l'azoto, l'ordine di basicità cresce all'aumentare del numero di gruppi sostituenti.

Le ammine ottenute da fonti naturali sono note come alcaloidi e sono molto vantaggiose perché in genere sono presenti in natura come singolo enantiomero. Ad oggi gli alcaloidi della cincona (isolabili dalla corteccia della pianta del genere *Cinchona pubescens*) e i suoi derivati sono tra i più usati nel ramo della base-catalisi asimmetrica.⁶

Nonostante il primo report sull'organocatalisi asimmetrica, riguardante l'idrocianazione di aldeidi catalizzata da alcaloidi della cincona, risalga al 1912,⁷ solo dopo il 1960 questi composti naturali sono stati riconosciuti mezzi utili per la sintesi altamente enantioselettiva di molecole chirali.

Una delle caratteristiche più interessanti di questa nota famiglia di alcaloidi è la loro disponibilità nelle due forme pseudo-enantiomeriche (**Figura 4**); i catalizzatori derivati dalla cincona offrono quindi la possibilità di accedere ad entrambi gli enantiomeri di un prodotto, con selettività paragonabili.

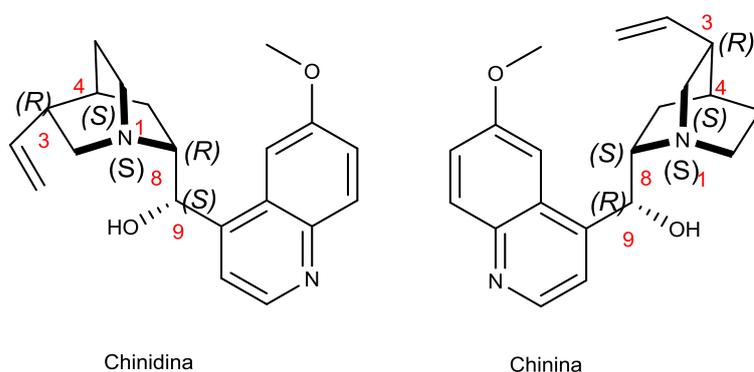
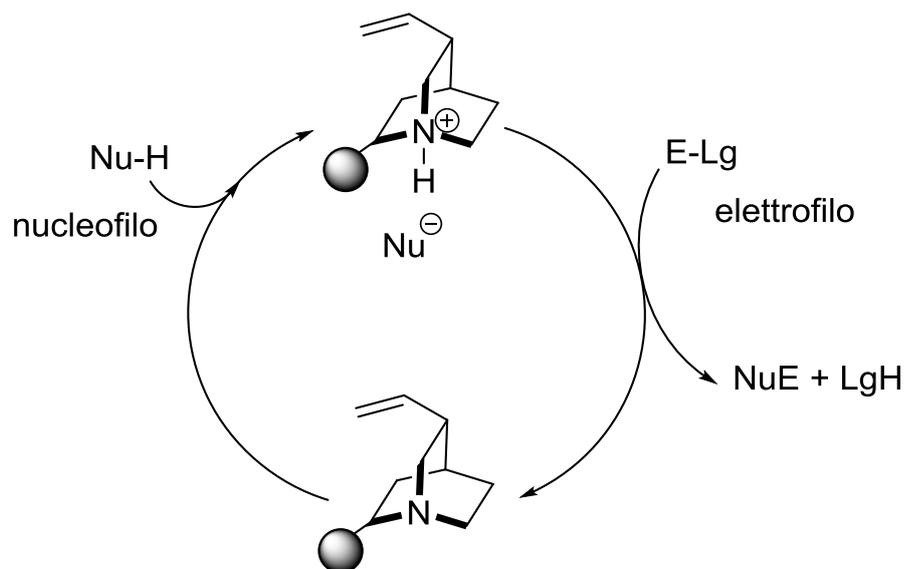


Figura 4. Chinidina e Chinina: alcaloidi della cincona

Tra i principali alcaloidi della cincona vi sono la chinidina e la chinina. Si definiscono pseudo-enantiomeri poiché differiscono per la configurazione assoluta dei soli centri chirali (C8, C9) che sono responsabili dell'enantioselezione sul prodotto.

Questi composti sono molto versatili, infatti a seconda della reazione da catalizzare, può risultare utile derivatizzare il gruppo ossidrilico con un gruppo amminico (attraverso reazione S_N2) che può essere a sua volta ulteriormente derivatizzato.

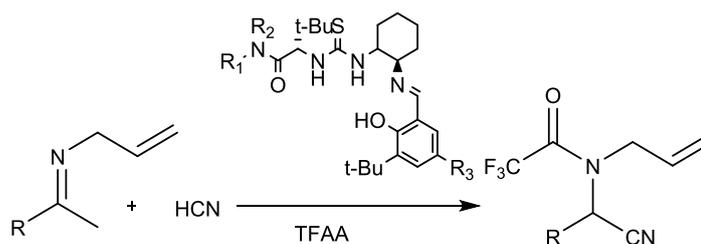
La funzionalità chiave è rappresentata dall'azoto chinuclidinico, base abbastanza forte non solo perché terziaria ma anche perché appartenente ad un ciclo chiuso rigido (**Schema 2**).



Schema 2. Ciclo catalitico via base catalisi

Catalisi via legami a idrogeno e squarammidi

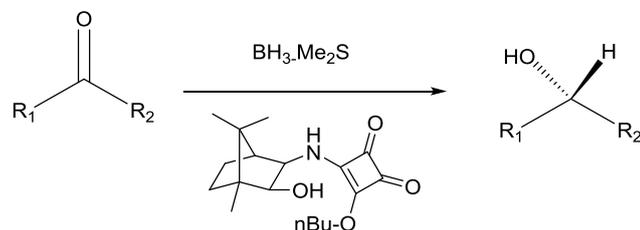
La catalisi via legame idrogeno, classificata anche come catalisi acida di Brønsted, è favorita da un catalizzatore acido non forte e, nonostante sia stata introdotta da Paulin nel 1939,⁸ fu dimostrata essere un valido metodo di attivazione solo successivamente per merito di Jacobsen,⁹ che sfruttò la capacità coordinante (tramite legame idrogeno) di un catalizzatore costituito da una funzione tioureidica in una reazione di addizione di HCN ad una N-allil chetimina (**Schema 3**).



Schema 3. Reazione di Strecker asimmetrica catalizzata da sistema tioureico

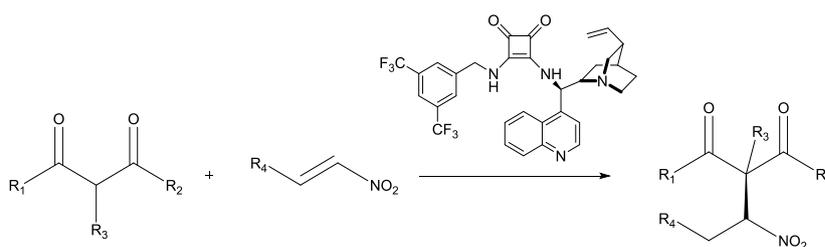
Una classe importante di composti donatori di legame idrogeno sono le squarammidi, costituite da una struttura a quattro membri rigida. Il primo esempio in cui sono state adoperate è riportato da Xie e collaboratori e risale al 2005.¹⁰ In particolare, viene descritta la reazione di riduzione asimmetrica di chetoni prochirali con borano-

dimetilsolfuro in combinazione con ammino alcoli squarici in quantità catalitica (**Schema 4**).



Schema 4. Riduzione di chetoni usando un legante squarammide.

Tuttavia i derivati squarici erano stati usati come leganti e non come catalizzatori; nel 2008 Rawal e collaboratori hanno impiegato un sistema catalitico che comprende l'unità squarammidica e un alcaloide della cincona nella reazione di addizione di metilene attivati a nitroalcheni (**Schema 5**).¹¹

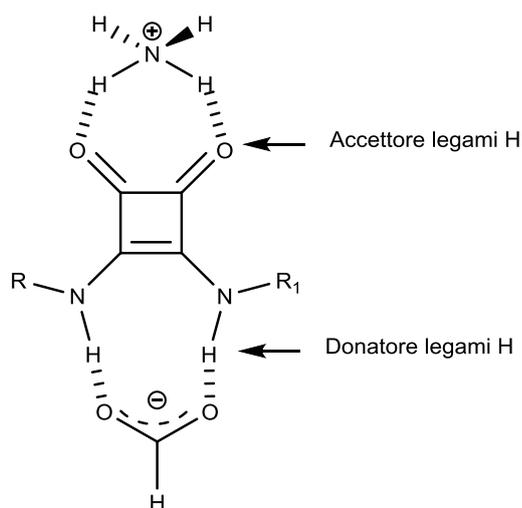


Schema 5. Addizione di composti metilenici doppiamente attivati a nitroalcheni

I risultati sono ottimi in termini di rese ed enantioselettività, comparabili a quelli ottenuti usando gli analoghi catalizzatori tioureici. Tuttavia, i catalizzatori squarammidici sono risultati migliori per quanto riguarda l'attività: si necessita di un minore carico catalitico per ottenere la conversione dei reagenti in minor tempo.

Una review, redatta da Jørgensen nel 2011, descrive dettagliatamente le caratteristiche delle squarammidi e i vantaggi ottenibili dal loro utilizzo rispetto ai catalizzatori tioureici.¹²

Innanzitutto le squarammidi presentano dualità: contengono due donatori di legami idrogeno e due carbonili accettori di legami idrogeno (**Schema 6**).



Schema 6. Dualità nei legami a H delle squarammidi

Lo spiccato riconoscimento cationico è in teoria spiegato dall'aumento del carattere aromatico nell'anello a quattro membri subito dopo la complessazione. Le squarammidi sono derivati azotati dell'acido squarico e sono considerate ammidi vinilloghe, mentre i derivati della tiourea sono normali tioammidi. Entrambe le funzionalità hanno la possibilità di delocalizzare il doppietto elettronico dell'azoto attraverso il doppio legame Carbonio-Ossigeno/Carbonio-Zolfo, così da limitare la rotazione del legame C-N. Come già detto però solo nel caso delle squarammidi un'ulteriore delocalizzazione può avvenire attraverso il sistema ciclobutadienone parzialmente aromatico (**Figura 5**). Di conseguenza, una maggiore limitazione conformazionale avviene con l'utilizzo delle squarammidi e permette ai gruppi carbonilici e a quelli ammidici di essere coplanari.

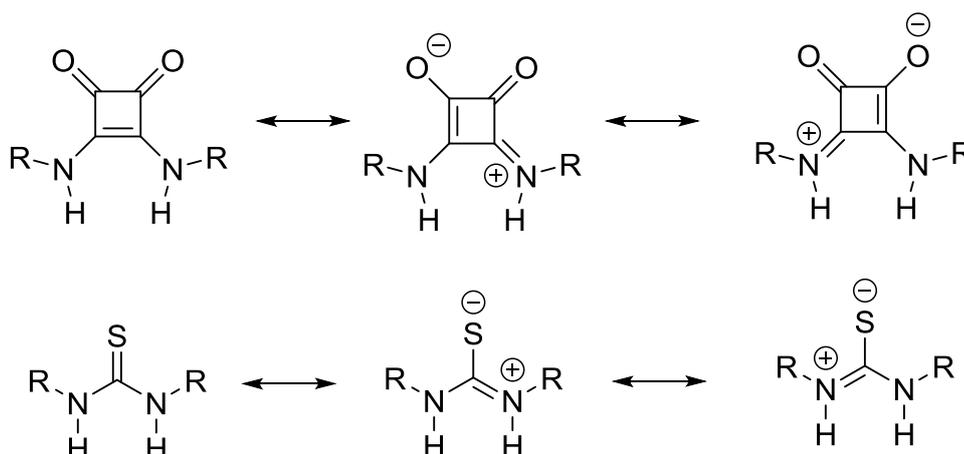


Figura 5. Confronto tra le forme zwitterioniche della squarammide e della tiourea

Un'altra importante differenza tra le tiouree e le squarammidi è la distanza fra i due gruppi -NH, dalla quale dipende l'orientazione dei legami a idrogeno formati. E' infatti stato dimostrato mediante opportuni studi che gli atomi di idrogeno della squarammide sono posizionati a 2.72 Å di distanza l'uno dall'altro, mentre quelli della tiourea a 2.13 Å. Di conseguenza la struttura geometrica delle squarammidi induce una convergenza dei gruppi -NH, inclinandoli approssimativamente di 6°, effetto invece non riscontrato nelle tiouree (**Figura 6**). Questa proprietà potrebbe essere utile, per qualche substrato, consentendo diversi modi di interazione durante lo stato di transizione.

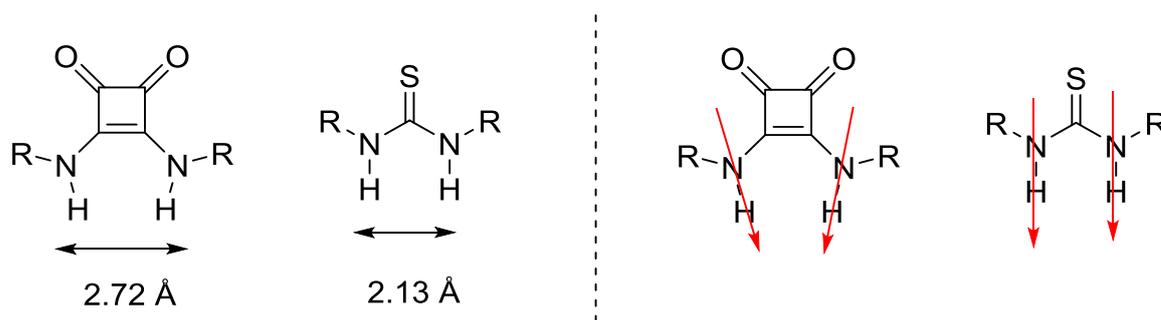


Figura 6. Confronto della distanza dei gruppi -NH e della loro orientazione tra la squarammide e la tiourea. Infine più bassi valori di pK_a delle funzionalità ammidiche nelle squarammidi portano ad un miglioramento nell'attivazione del substrato.¹³¹⁴

Una delle caratteristiche sempre più richieste ai catalizzatori è quella della bifunzionalità. Un catalizzatore per essere bifunzionale deve possedere entrambe le funzioni basiche e acide: queste attivano simultaneamente il nucleofilo e l'elettrofilo nella reazione d'interesse. Tra i principali composti da cui è possibile ottenere questa classe di catalizzatori vi sono ancora gli alcaloidi della Cinchona.

Inizialmente gli alcaloidi e i loro derivati venivano usati esclusivamente come basi chirali; successivamente è stata scoperta la loro bifunzionalità. Si è dimostrato che la sinergia dell'azoto basico chinuclidinico e del gruppo ossidrilico sul C9 è molto importante per molteplici applicazioni. Inoltre la conversione del gruppo metossi in posizione C6', sia della chinina che della chinidina, in gruppo fenolico, non ha ricevuto inizialmente la dovuta attenzione (**Figura 7**).¹⁵

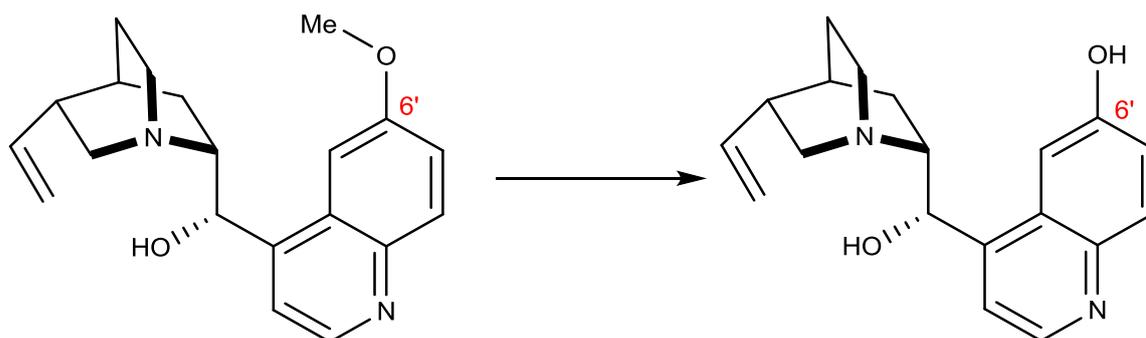


Figura 7. Conversione del gruppo metossi in gruppo ossidrilico in posizione C6' della chinidina

Deng e collaboratori hanno proposto e dimostrato che il gruppo fenolico può controllare la stereochimica del prodotto attraverso legame idrogeno sia con il nucleofilo che con l'elettrofilo.¹⁶

1.2 Scelta dei substrati

Gli ossindoli sono composti aromatici eterociclici costituiti da una struttura biciclica consistente in un anello benzenico a sei membri fuso con un anello azotato a cinque membri, in cui è presente, in posizione 2, un carbonile ammidico.

I 3-alcilidenossindoli possiedono in posizione 3 un doppio legame C-C e sono quindi sostituiti con leganti alchilidenili (**Figura 8**).

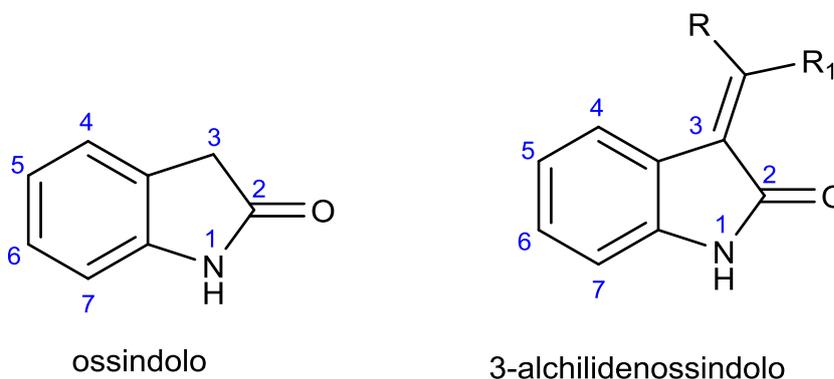


Figura 8. Struttura ossindolo e 3-alcilidenossindolo e numerazione degli atomi

Entrambi i tipi di ossindoli riportati in **Figura 8**, ma anche quelli che sono spiro-fusi ad altre cornici cicliche, sono molto importanti in ambito chimico-farmaceutico e la loro struttura di base si può trovare in molti principi attivi di vario tipo (**Figura 9**).¹⁷

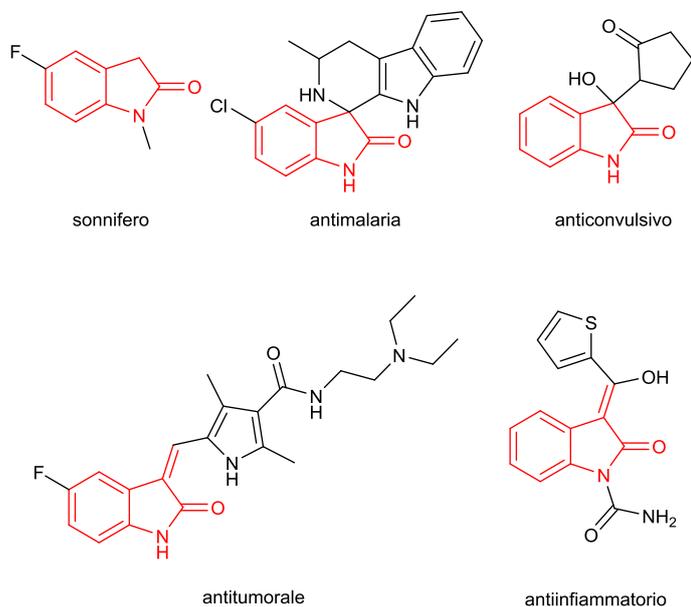
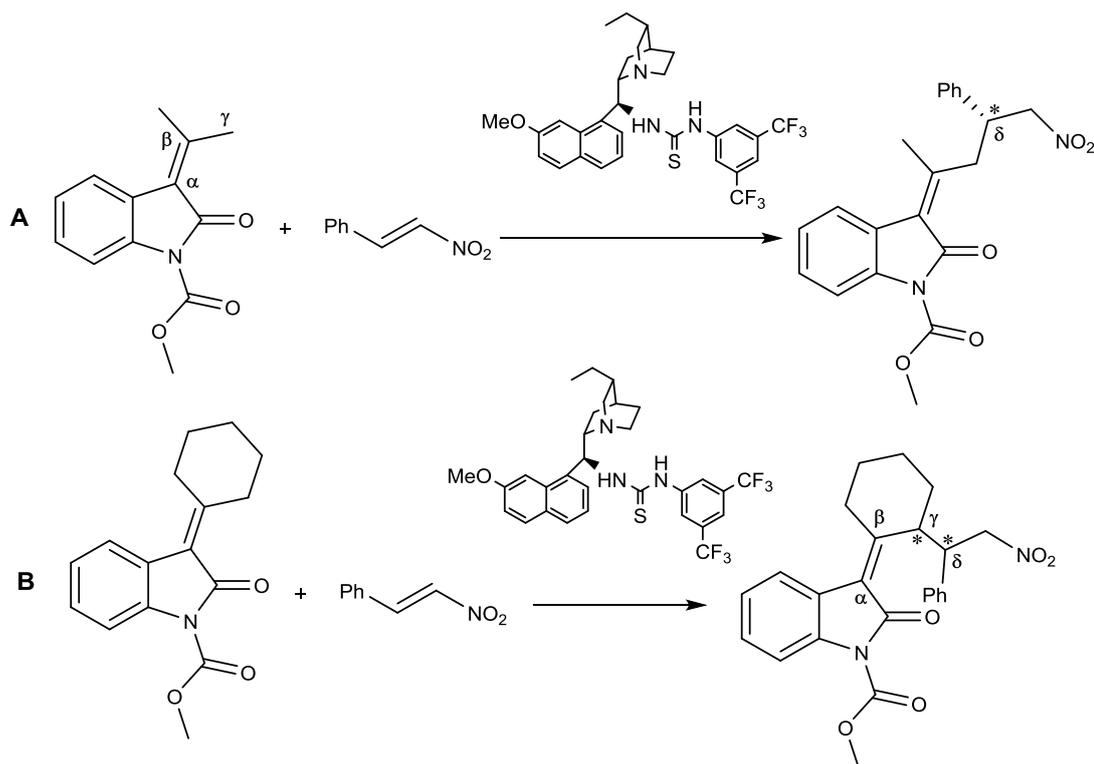


Figura 9.Principi attivi di farmaci contenenti lo scheletro dell'ossindolo o dei 3-alcilidenossindoli (in rosso)

La struttura plurifunzionale degli alchilidenossindoli, comprendente un carbonile lattamico al fianco di un doppio legame esociclico altamente sostituito, li rende intermedi in grado di esser elaborati in una miriade di utili eterocicli azotati di diversa complessità.¹⁷

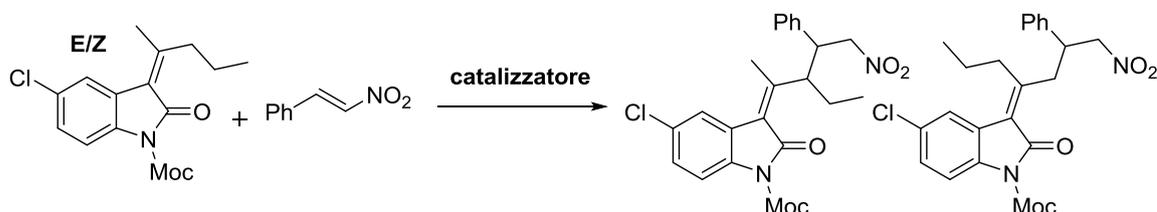
Casiraghi e collaboratori nel 2012 hanno pubblicato lo studio dell'addizione di Michael viniloga asimmetrica di 3-alcilidenossindoli a nitroolefine, catalizzata da alcaloidi della cincona e sistema tioureico¹⁸ (**Schema 9A**).

A questo lavoro è seguito nel 2013 dai medesimi autori un altro lavoro che vede l'utilizzo di 3-alcilidenossindoli simmetricamente sostituiti nella posizione γ così da generare, nell'addizione a nitroolefine, prodotti recanti due stereocentri vicini in posizione γ e δ .¹⁹ (**Schema 9B**).



Schema 7. Addizione viniloga di Michael organocatalizzata di ossindolo ad olefine

Parallelamente il mio gruppo di ricerca aveva già avviato uno studio approfondito sui prodotti derivanti da alchilidenossindoli aventi Carboni γ diversamente sostituiti e nitroolefine, conclusosi nel 2015²⁰ (**Schema 10**).



Schema 8. Reazione di addizione viniloga enantioselettiva di Michael tra ossindoli γ,γ' sostituiti e nitroolefine

In particolare sono state studiate la regio- e la stereo selezione della reazione in questione.

La reazione è stata condotta a -20°C in modo tale da inibire completamente l'interconversione tra i due isomeri (E/Z) dell'ossindolo di partenza. I risultanti prodotti sono stati ottenuti con alto regio-, diastereo-, ed enantiocontrollo. Mediante effetto isotopico sulla reazione, osservato nelle prove in cui gli ossindoli di partenza venivano deuterati in posizione γ , è stato dedotto che la deprotonazione da parte del catalizzatore è lo stadio lento del processo e avviene in posizione γ . Il catalizzatore bifunzionale usato è caratterizzato dagli epimeri della chinina e della chinidina e dalla funzionalità tioureidica.

La maggiore acidità dei protoni in γ , rispetto a quelli in posizione γ' , è stata spiegata mediante interazione tra l'ossindolo e il catalizzatore: si instaurerebbe un legame idrogeno tra l'Ossigeno del gruppo carbonilico e il gruppo amminico protonato dell'alcaloide. Confermata la struttura del prodotto mediante raggi X, è stata approfondita la generalità della reazione su diversi ossindoli e nitrostireni. Nello studio del meccanismo catalitico, in cui sono stati impiegati catalizzatori con la sola funzionalità tioureidica o la sola funzionalità basica, è stato dedotto che il catalizzatore interagisce via legame idrogeno solo con il nitroalchene. Quest'ultimo inoltre, legandosi con priorità al catalizzatore via legami idrogeno, porta alla formazione di un complesso che rinforza l'effetto della temperatura sull'inibizione dell'isomerizzazione del substrato.

Successivamente si è pensato di cambiare l'elettrofilo e sono state impiegate le isatine al posto dei nitroalcheni, mantenendo come nucleofilo per la reazione l'ossindolo.

Le isatine sono prodotti naturali molto conosciuti, trovati nelle piante del genere *Isatis* e nella *Couropita guianancis aubl.* Sono anche state isolate come un derivato metabolico dell'adrenalina negli esseri umani.²¹

Possiedono lo scheletro dell'indolo con un chetone e una parte γ lattame (**Figura 10**).

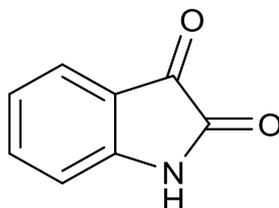


Figura 10. Struttura isatina

Alcune tra le reazioni che le vedono coinvolte sono: sostituzione elettrofila aromatica in posizione C5 e C7, addizioni nucleofile sul gruppo carbonilico in C3, espansioni dell'anello, riduzioni chemoselettive, ossidazione e spiro-anellazioni.^{21a}

Le maggiori applicazioni delle isatine nella sintesi organica sono indubbiamente dovute al gruppo carbonilico C3 altamente reattivo, nonché centro prochirale da cui si possono ottenere derivati ossindolici mediante addizioni nucleofile o spiro-anellazioni.²²

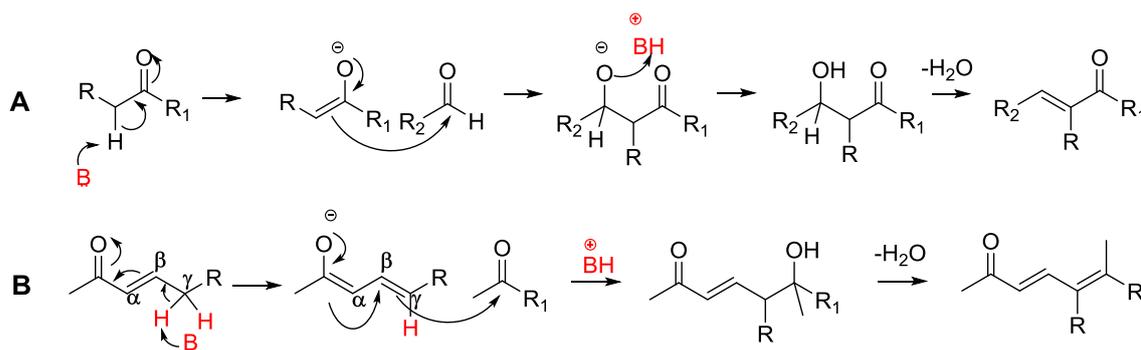
1.3 Meccanismo di reazione

Addizione viniloga organocatalizzata

La reazione aldolica è una pietra miliare della sintesi organica e una delle reazioni di formazione del legame Carbonio-Carbonio più ampiamente studiate. In generale avviene tra due composti carbonilici, aldeidi o chetoni, aventi almeno un atomo di idrogeno in posizione α al carbonile, per deprotonazione del quale si forma un carbanione nucleofilo. Il reagente viene quindi funzionalizzato in posizione α ed è un aldolo che, se instabile, disidrata al corrispondente composto insaturo coniugato: aldeide o chetone α,β insaturo (**Schema 11A**).

L'applicazione dell'aldolica con composti carbonilici α,β insaturi come componenti nucleofili è nota come reazione aldolica viniloga ed anch'essa ha attirato notevole attenzione.

Nel 1935, R.C.Fuson²³ formulò il principio della vinilogia per spiegare come in una molecola contenente un sistema di doppi legami coniugati, l'influenza di un gruppo funzionale viene propagata attraverso il sistema π di doppi legami C-C e si manifesta in un punto distante. Ne consegue che nella condensazione aldolica viniloga anche la posizione γ è nucleofila in quanto risente dell'influenza del carbonile e la funzionalizzazione può avvenire anche in questa posizione (**Schema 11B**).

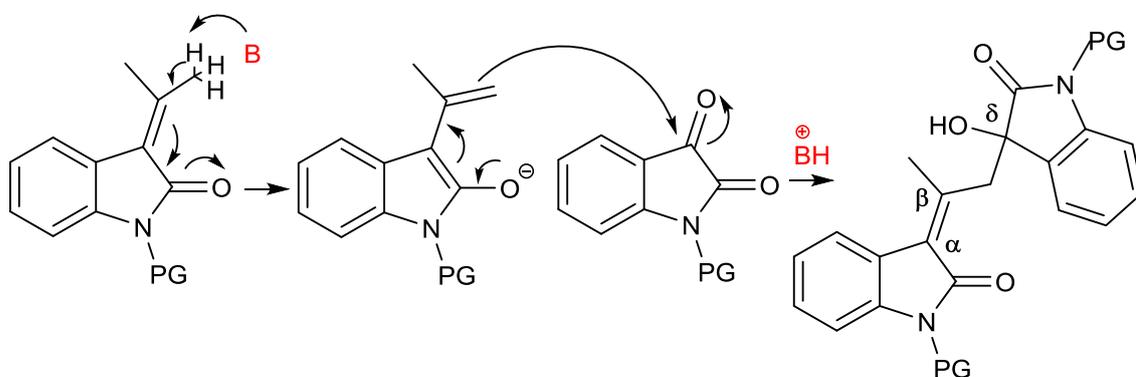


Schema 9. (A) Reazione aldolica vs (B) Reazione aldolica viniloga

La reazione aldolica viniloga rappresenta un'efficiente via per la sintesi di composti δ -idrossi carbonilici α,β insaturi il cui disegno è presente in molti prodotti naturali.²⁴

Reazioni a cascata: chiusura e apertura di anelli

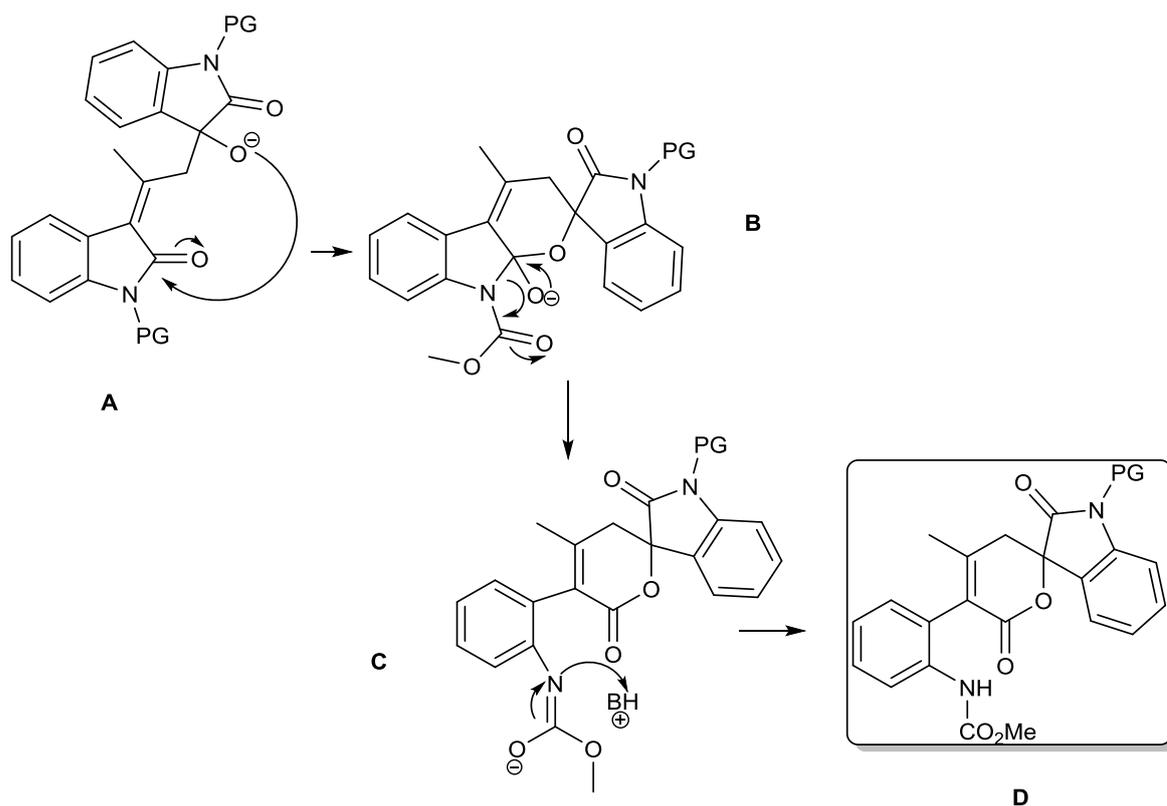
Nel nostro progetto abbiamo impiegato i 3-alcilidenossindoli come nucleofili e le isatine come elettrofili al fine di ottenere mediante addizione viniloga enantioselettiva derivati 3-idrossiossindoli enantiopuri (**Schema 12**). Questi prodotti sono caratterizzati da un centro chirale in δ distante dal carbonile ammidico dell'ossindolo.



Schema 10. Addizione viniloga di 3-alcilidenossindoli ed isatine

Inaspettatamente dai risultati delle prove abbiamo scoperto che i 3-alcilidenossindoli non solo si addizionano alle isatine com'è prevedibile, ma alla reazione aldolica viniloga segue ciclizzazione e apertura dell'anello ossindolico con formazione di un anello lattonico spiro-fuso ad una struttura ossindolica (**Schema 13**).

Il meccanismo di reazione ipotizzato per le reazioni a cascata prevede, dopo la formazione dell'intermedio alcossido (A), ciclizzazione con chiusura dell'anello lattamico (B), conseguente apertura dell'anello ossindolico iniziale (C) e protonazione del gruppo ammidico (D).

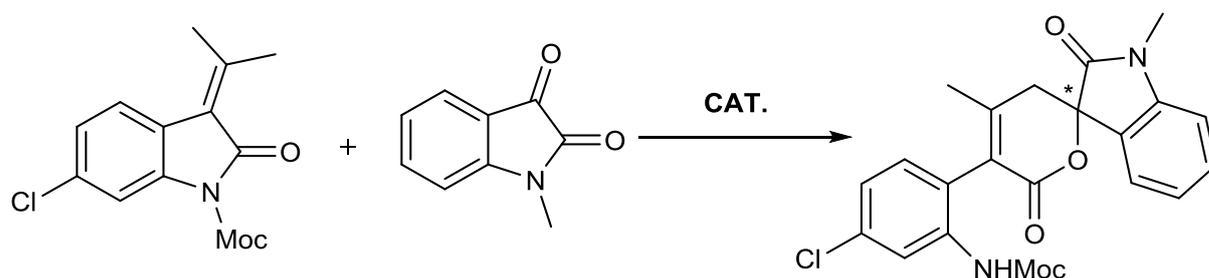


Schema 11. Reazioni a cascata chiusura / apertura di anelli

Gli spiroossindoli diidropirani sono un elemento strutturale chiave tra i prodotti naturali e le molecole sintetiche bioattive. I reports delle trasformazioni catalitiche asimmetriche per la sintesi di derivati diidropirani spiroossindoli chirali che sfruttano questo percorso sintetico sono ancora limitati.^{17a}

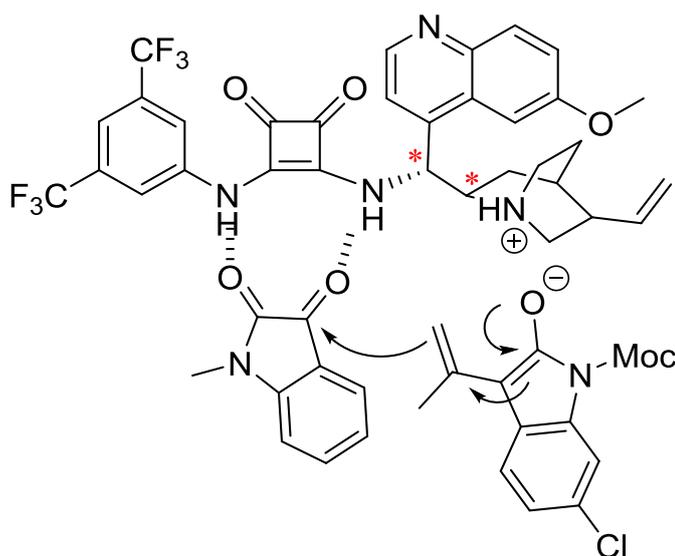
2. Obiettivi della ricerca

La mia attività di tirocinio si è inserita in un progetto già avviato che prevede la realizzazione di un'addizione viniloga asimmetrica di 3-alcilidenossindoli ad isatine, ad opera di un organocatalizzatore bifunzionale. Sono state studiate le condizioni ottimali per la reazione (Temperatura, solvente, carico catalitico e stechiometria) e rese note in un'altra tesi,²⁵ usando l'N-Moc-6-Cl-ossindolo e la N-Me-Isatina (**Schema 14**).



Schema 12. Addizione viniloga enantioselettiva di N-Moc-5-Cl-ossindolo e N-Me-isatina

Il sistema catalitico bifunzionale che è stato impiegato è caratterizzato dalla chinidina o chinina come sub-unità basiche per attivare l'ossindolo nucleofilo in posizione γ e da tiourea/squarammide per attivare via legame idrogeno l'isatina (**Schema 15**).



Schema 13. Attivazione dell'elettrofilo mediante legame idrogeno e del nucleofilo mediante interazione acido-base da parte del catalizzatore bifunzionale

I risultati sono stati ottimi in termini di rese ed eccesso enantiomerico: il prodotto nelle condizioni ottimizzate è stato ottenuto con il 91% di resa e un eccesso enantiomerico dell'80%.

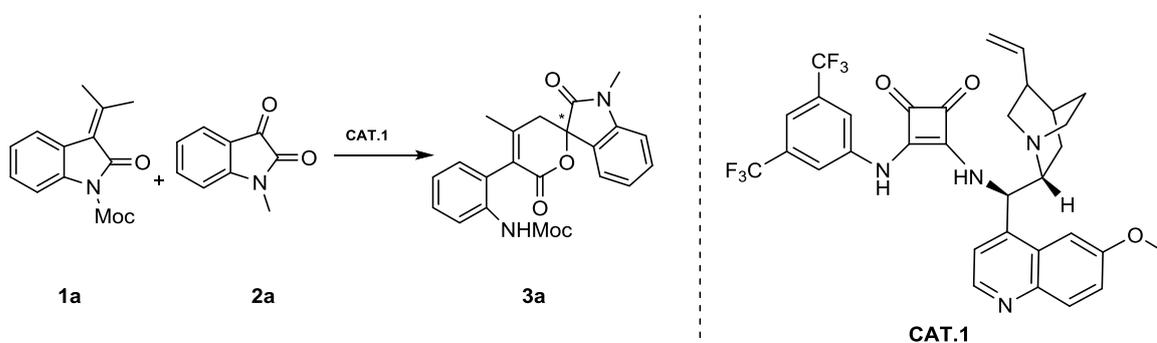
Si è deciso quindi di proseguire la ricerca sullo studio di questa reazione. In particolare, gli obiettivi del mio lavoro sono riassumibili come segue:

- Sintesi e screening di nuovi catalizzatori bifunzionali squarammidici per valutare eventuali effetti benefici sulle rese delle reazioni e soprattutto sugli eccessi enantiomerici;
- Studio della stereochimica del prodotto spiro-ossindolico chirale, dall'analisi della struttura cristallina dei cristalli enantiopuri e dall'interpretazione degli spettri $^1\text{H-NMR}$;
- Sintesi di nuovi ossindoli e isatine diversamente sostituiti sull'anello aromatico per ampliare il numero di substrati sui quali si possa eseguire la reazione;
- Sintesi e studio sull'influenza dei gruppi protettori della funzionalità ammidica in ambedue i substrati nella reazione e quindi sulle proprietà del prodotto.

3. Risultati e discussione

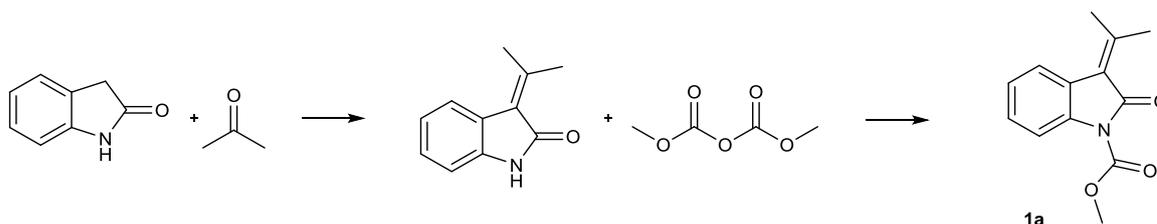
Screening catalizzatori

La ricerca del catalizzatore migliore è di fondamentale importanza nella sintesi asimmetrica poiché è il principale responsabile dell'arricchimento enantiomerico nel prodotto. All'inizio del mio tirocinio ho riprodotto la reazione tra N-Moc-3-alchilidenossindolo e N-Me-isatina nelle condizioni ottimizzate: 25°C, concentrazione 0.1 M in Toluene, leggero eccesso di ossindolo (1.1 equivalenti) rispetto all'isatina (1 equivalente), catalizzatore al 5% molare (**Schema 16**).



Schema 14. Addizione viniloga enantioselettiva di N-Moc-ossindolo e N-Me-isatina e catalizzatore impiegato.

In pochi passaggi e a partire dall'ossindolo commerciale ho sintetizzato N-Moc-ossindolo **1a**: mediante reazione di Knoevenagel ho trasformato l'ossindolo in 3-alchilidenossindolo simmetrico, che ho protetto con il Metilossicarbonile (**Schema 17**).



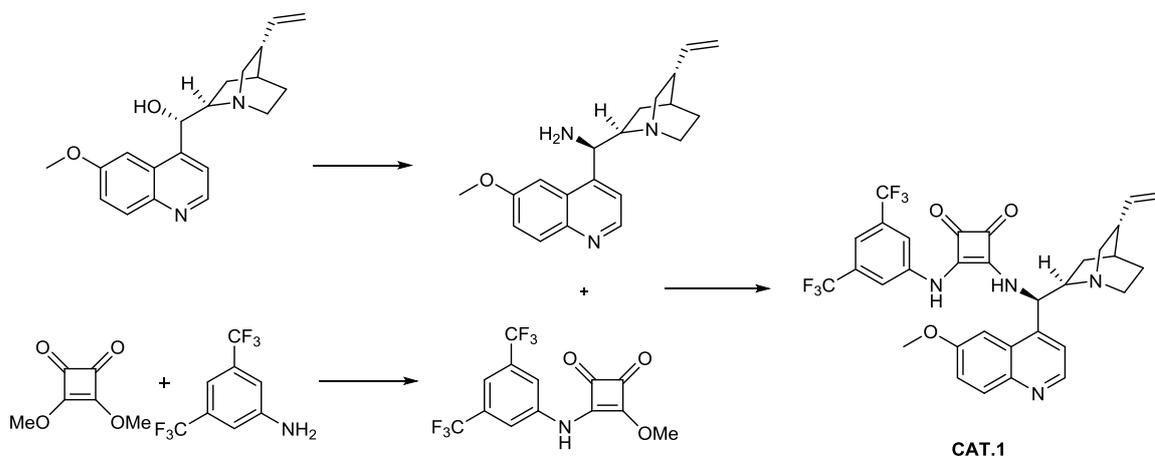
Schema 15. Sintesi del 3-alchilidenossindolo mediante reazione di Knoevenagel e protezione del gruppo ammidico.

Ho riprodotto la reazione di addizione viniloga sull'isatina usando in particolare la N-Me-isatina **2a**, commerciale.

Come catalizzatore ho risintetizzato quello che finora aveva dato i migliori risultati in termini di resa ed eccesso, ovvero quello costituito da un'unità squarammidica legata con

un azoto a una parte chirale (chinidina) e con l'altro azoto ad una parte achirale consistente nella 3,5-bis(trifluorometil)anilina.

Innanzitutto ho derivatizzato la funzionalità ossidrilica dell'alcaloide in funzionalità amminica, mediante reazione di Mitsunobu²⁶; ho fatto reagire il 3,4-dimetossiciclobut-3-ene-1,2-dione, cioè l'estere metilico commerciale dell'acido squarico, con la 3,5-bis(trifluorometil)anilina. Il prodotto derivante da questa condensazione è stato fatto reagire con l'alcaloide derivatizzato, ottenendo finalmente, dopo la dovuta purificazione, il catalizzatore chirale **1** (**Schema 18**).



Schema 16. Sintesi del catalizzatore 1

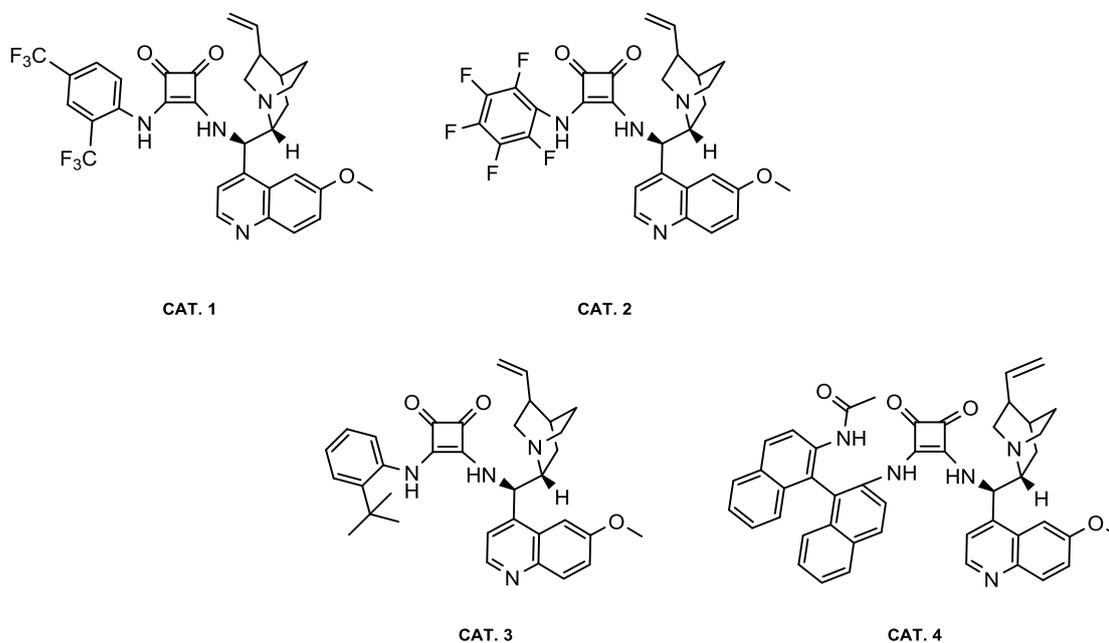
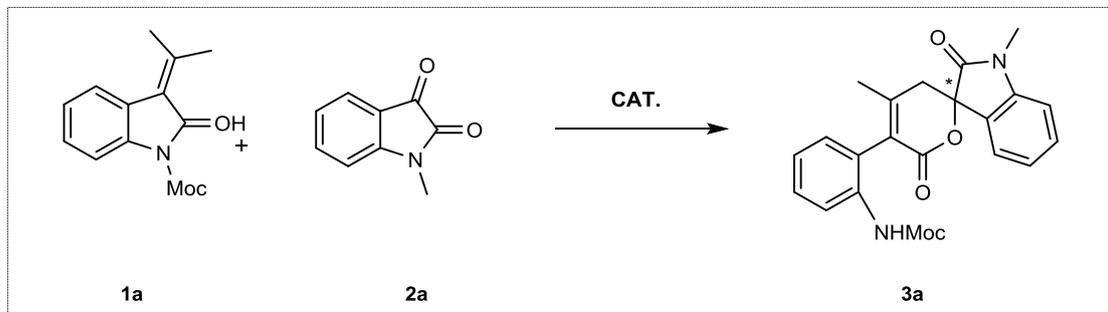
L'andamento della reazione catalitica è stato monitorato per cromatografia su strato sottile (TLC), considerandola terminata alla scomparsa del reagente in difetto, cioè l'isatina.

La miscela di reazione viene quindi filtrata velocemente su silice per eliminare il catalizzatore. Evaporati i solventi, il prodotto viene purificato mediante colonna cromatografica su gel di silice. L'analisi del prodotto avviene come da prassi mediante spettroscopia di risonanza magnetica nucleare al protone e al carbonio e mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) su fase stazionaria chirale.

La resa ottenuta utilizzando il catalizzatore **1** (**Tabella 1, entry 1**) è stata del 100%, mentre l'eccesso enantiomerico è stato dell'80%, che pur essendo un risultato abbastanza buono, ci ha spinto alla ricerca di un catalizzatore che lo migliorasse.

In basso sono raffigurate le strutture dei catalizzatori sintetizzati e usati per la medesima reazione, mentre in **Tabella 1** sono mostrati i parametri, quali temperatura e tempi e i risultati in termini di rese ed eccessi enantiomerici.

Tabella 1. Screening organocatalizzatori 1-4 nella reazione tra ossindolo 1a e isatina 2a.



Entry	CAT.	t [h]	T [°C]	Resa [%]	ee [%]
1	1	18	25	100	80
2	2	24	25	34	56
3	3	24	25	32	71
4	4	28	25	30	55

Reazioni condotte usando 0.11 mmol di 1; 0.1 mmol di 2; Cat. 5%mol; 1 mL di toluene; 25 °C; 24 h.

In particolare ho sintetizzato il catalizzatore **2** con il proposito di osservare se una maggiore acidità dei protoni della squaramide, causata dalla presenza dei cinque atomi di fluoro nell'anello della pentafluoroanilina, avesse potuto avere effetti positivi. Purtroppo non solo l'eccesso enantiomerico è risultato essere più basso e cioè del 56 %, ma si è anche osservato un calo drastico nella resa che è stata del 34% (**Tabella 1, entry 2**).

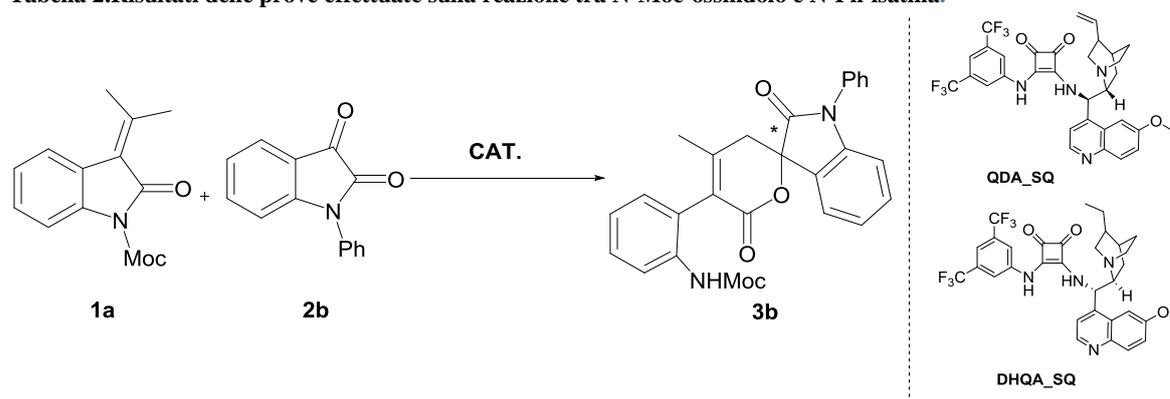
La sintesi del catalizzatore **3** è stata eseguita per osservare se un maggiore ingombro sterico, dovuto al gruppo tert-butile della t-Bu-anilina, avesse influenzato in qualche modo l'enantioselezione. Anche in questo caso i risultati sono stati insoddisfacenti per quanto riguarda sia l'eccesso enantiomerico pari al 71% e sia della resa del 32% (**Tabella 1, entry 3**).

Si è tentato infine di influire sull'enantioselezione aggiungendo un ulteriore elemento di chiralità nel catalizzatore **4**, che, oltre a possedere la chinidina, possiede la subunità dell'(*R*)-Binam, caratterizzata da chiralità assiale. Anche in questo caso abbiamo ottenuto risultati peggiorati infatti l'eccesso enantiomerico è del 55% e la resa del 30% (**Tabella 1, entry 4**). Nelle prove che ho effettuato da questo momento in poi ho impiegato quindi il catalizzatore **1** che è risultato essere il migliore e abbastanza efficiente nell'induzione asimmetrica nella reazione studiata.

Isomeria conformazionale e configurazionale: studio spettri NMR e struttura cristallina

A questo punto abbiamo cercato di verificare se un sostituito diverso sull'azoto dell'isatina migliorasse in qualche modo i risultati ottenuti per cui la reazione è stata provata sostituendo la N-Me-isatina con la N-Ph-isatina, sempre commerciale, mantenendo come nucleofilo il medesimo ossindolo **1a**.

Tabella 2. Risultati delle prove effettuate sulla reazione tra N-Moc-ossindolo e N-Ph-isatina.



Entry	CAT.	t [h]	T [°C]	Resa [%]	ee [%]
1	QDA_SQ	22	25	95	92
2	DHQA_SQ	28	25	59	89

Reazioni condotte usando 0.11 mmol di **1**; 0.1 mmol di **2**; Cat. 5%mol; 1 mL di toluene; 25 °C; 24 h.

I catalizzatori impiegati per questa reazione, e a seguire, sono la chinidina-squarammide **QDA_SQ** e il quasi corrispettivo pseudoenantiomero diidrochinina-squarammide **DHQA_SQ**, quasi perché presenta il doppio legame idrogenato.

Ho usato per la reazione sia il catalizzatore **QDA_SQ** che **DHQA_SQ** per riuscire a preparare una miscela racemica in modo da trovare le condizioni di separazione dei due enantiomeri in HPLC con fase stazionaria chirale.

I risultati sono stati ottimi sia in termini di rese che di eccessi enantiomerici: con il catalizzatore **QDA_SQ** il prodotto è stato isolato con il 95% di resa ed un elevato eccesso pari al 92% (**Tabella 2, entry 1**), mentre per il suo enantiomero, ottenuto catalizzando la reazione con la **DHQA_SQ**, la resa è stata del 59% e l'eccesso enantiomerico dell'89% (**Tabella 2, entry 2**). Nel fare l'analisi $^1\text{H-NMR}$ dei suddetti prodotti è stata osservata la presenza di un set di picchi inaspettati.

La molecola del nostro prodotto contiene due protoni diastereotopici appartenenti al gruppo CH_2 del ciclo lattonico: sono diastereotopici perché la sostituzione di uno di essi genererebbe due diastereoisomeri, essendo già presente nella molecola enantiopura un centro chirale (**Figura 11**).

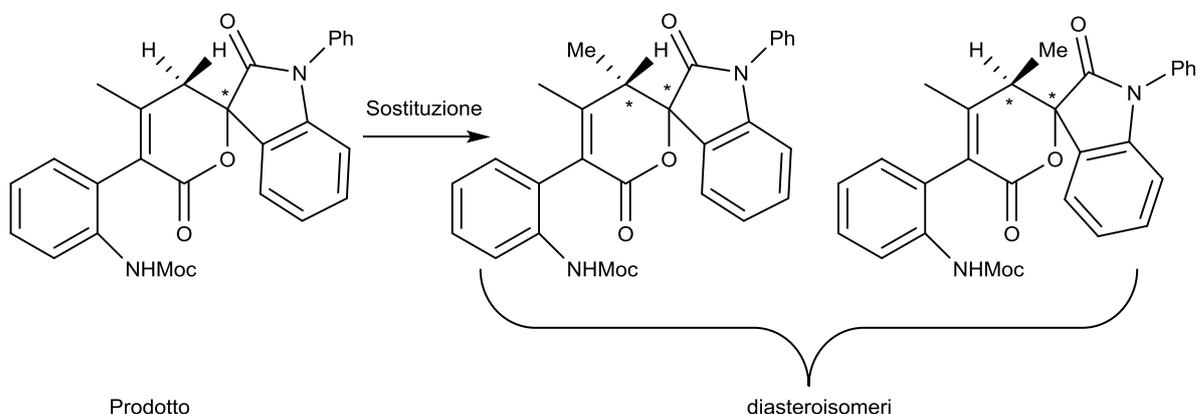


Figura 11. Protoni diastereotopici e corrispondenti diastereoisomeri ottenibili dalla sostituzione dei due protoni

Questi pertanto sono diversi e distinguibili mediante $^1\text{H-NMR}$ e poiché accoppiano con l'altro protone il segnale risultante per ciascuno è un doppietto.

Inoltre uno dei due segnali risulta fare accoppiamento allilico con i protoni del gruppo metilico. Questo è possibile perché la molecola in questione è abbastanza rigida e possiede un sistema olefinico isolato, elementi sufficienti affinché si realizzi

un'interazione di accoppiamento a 4 legami di distanza (4J). E' un accoppiamento a lungo raggio di debole intensità e infatti la costante è molto piccola (0-3 Hertz).

Però ciò che ha attirato la nostra attenzione è stata la presenza di un altro set di doppietti identico al principale, ed in rapporto circa 10:1 con esso (**Figura 12**).

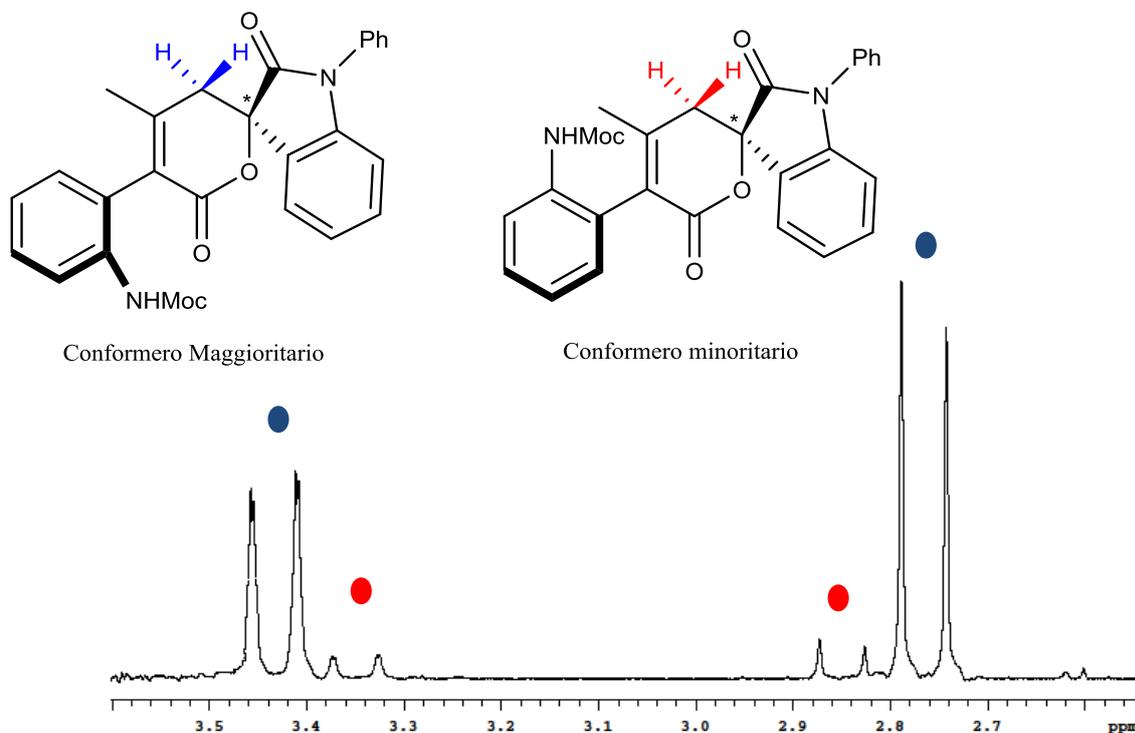


Figura 12. Spettro ^1H NMR in CDCl_3 del prodotto **3b** ed in evidenza i due set di segnali relativi ai protoni diastereotopici del conformero maggioritario (in blu) e di quello minoritario (in rosso)

Si è ipotizzato si potesse trattare di isomeri conformazionali, denominati anche rotameri, che presentano una rotazione lenta (rispetto alla scala di tempi dell'NMR) attorno al legame congiungente il ciclo lattonico con l'anello fenilico a causa di un eccessivo ingombro sterico (**Figura 13**).

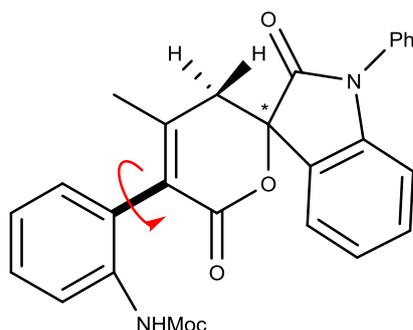


Figura 13. Rotazione del legame per cui potrebbero avere origine gli isomeri conformazionali

A seguito di una libera rotazione attorno al legame semplice carbonio-carbonio sono possibili una moltitudine di strutture. Le conformazioni o geometrie di equilibrio, ovvero i punti di minima energia, sono detti isomeri conformazionali che sono quindi stereoisomeri in equilibrio tra di loro.

Nella grande maggioranza dei casi, a temperatura ambiente le conformazioni si interconvertono rapidamente l'una nell'altra e non è possibile isolare un unico conformero.

Ciò spiegherebbe l'isolamento di un unico prodotto per colonna cromatografica e l'osservazione di soli due picchi all' HPLC, relativi ai due enantiomeri.

Nel caso di isomeri conformazionali è noto che alzando la temperatura si ottiene coalescenza dei picchi nello spettro $^1\text{H-NMR}$, poiché viene fornita energia al legame ingombrato che quindi ruota più velocemente.

Per confermare l'ipotesi dei conformeri è stato quindi sintetizzato il prodotto **3b** in maggiore quantità e sciolto in DMSO- d_6 per eseguire suddetta prova: il cloroformio non sarebbe stato opportuno perché la relativa temperatura di ebollizione è pari a $60,9\text{ }^\circ\text{C}$, mentre quella del dimetilsolfossido è molto più alta e pari a 189°C .

Acquisendo lo spettro al protone è stato subito osservato che il rapporto conformazionale era passato da 10:1 a circa 2.5:1, ulteriore conferma della nostra ipotesi. (**Figura 14**).

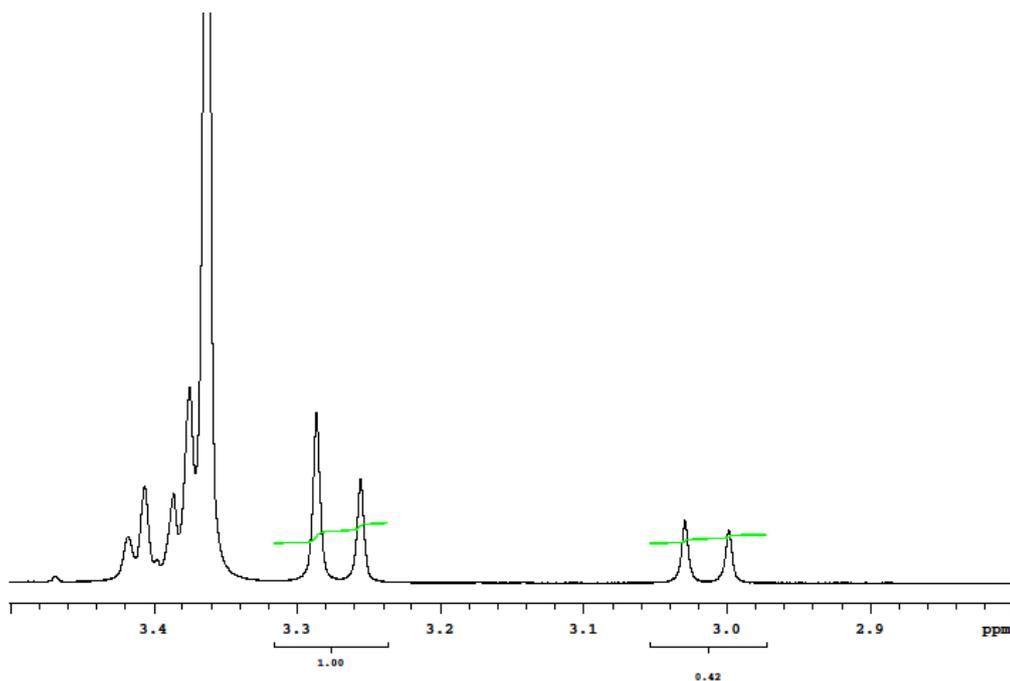


Figura 14. Spettro ^1H NMR in DMSO a 25°C del prodotto **3b** e integrazione di due doppietti relativi ai conformeri

Infatti la particolare solvatazione del DMSO con la nostra molecola ne ha alterato l'equilibrio conformazionale facendolo passare da circa 10:1 a circa 2.5:1. Questo risultato ci ha indotti a pensare che la presenza dei conformeri in proporzioni così sbilanciate (10:1) fosse dovuta alla presenza di un ponte idrogeno all'interno della molecola che viene appunto soppresso dopo l'aggiunta di DMSO.

Abbiamo quindi effettuato degli spettri a temperatura crescente sul campione partendo da 25°C , con salti di 20°C , fino a 120°C e non oltre per evitare la degradazione termica del composto organico. Effettivamente si è osservata coalescenza dei picchi gradualmente crescente all'aumentare della temperatura, ulteriore conferma della presenza di due conformeri (**Figura 15**).

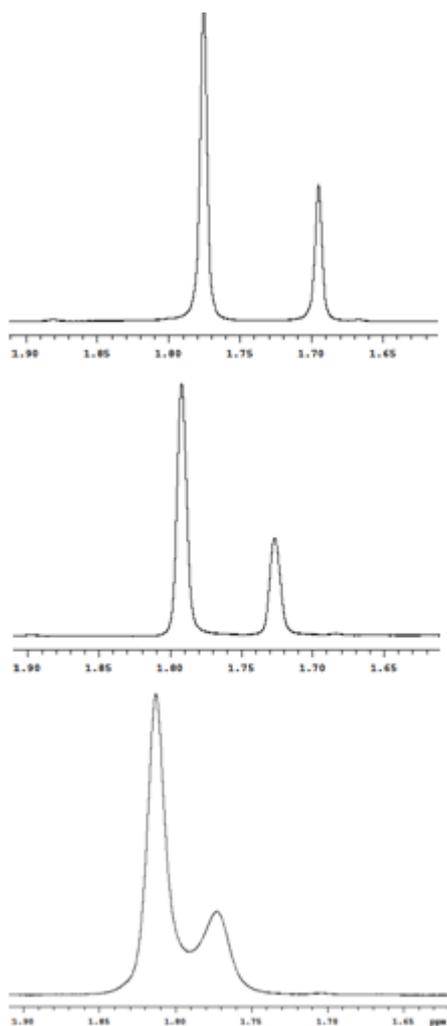


Figura 15. Spettri ^1H NMR in DMSO a 25, 60 e 120°C del prodotto 3b in cui si evidenzia la coalescenza dei picchi relativi al gruppo Metile dei due conformeri.

Si è infine deciso di eseguire estrazione del prodotto sciolto in DMSO, con DCM e H_2O , per scioglierlo nuovamente in CDCl_3 e verificare che il prodotto fosse ancora integro e desse il precedente rapporto conformazionale (10:1) osservato in cloroformio: il risultato della prova è stato positivo.

Per capire meglio la natura dei rotameri è stato indagato se fosse effettivamente presente un ponte idrogeno (tra NHMoc e CONPh) responsabile dell'eccessivo sbilanciamento del rapporto conformazionale (**Figura 16**).

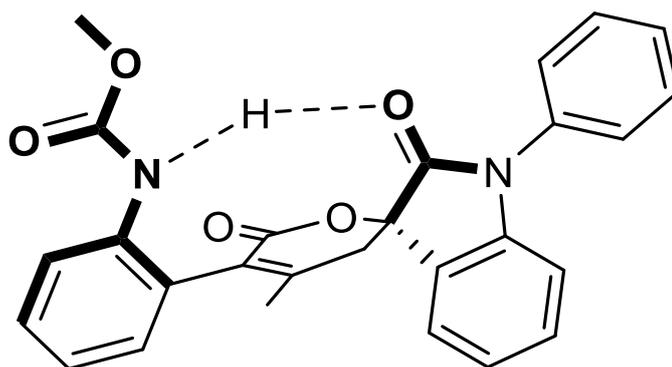
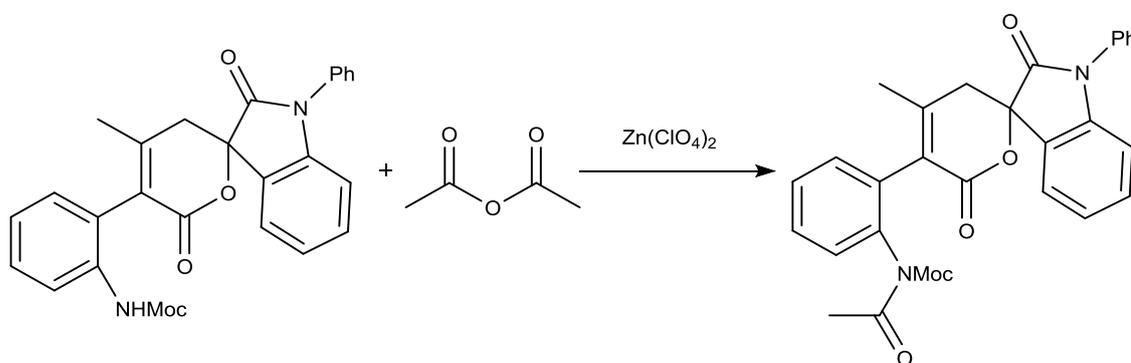


Figura 16. Schema del potenziale ponte idrogeno tra NHMoc dell'anello ossindolico e CONPh dell'isatina

Quindi si è deciso di acetilare l'ammidico secondaria dei prodotti enantiomericamente arricchiti, per impedire la formazione del suddetto ponte (**Schema 19**).



Schema 17. Acetilazione del gruppo ammidico sui prodotti enantiopuri

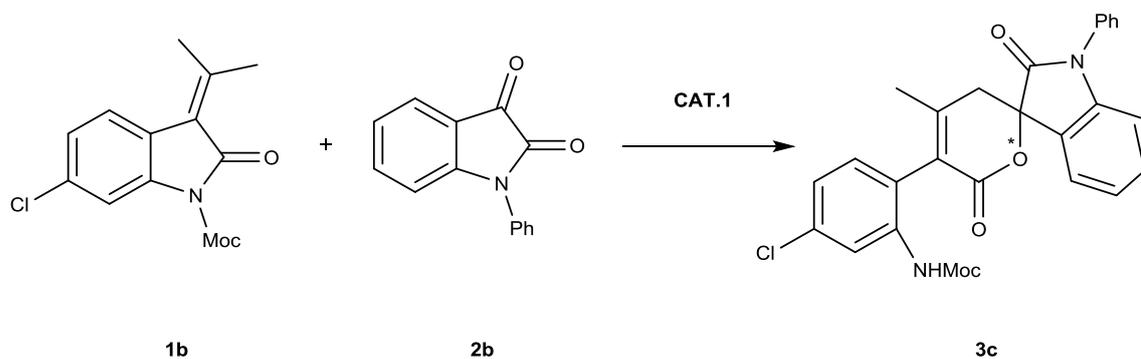
I prodotti acetilati sono stati sciolti in CDCl_3 ed è stato acquisito lo spettro $^1\text{H-NMR}$: il rapporto conformazionale è ancora una volta passato da 10:1 a 2.5:1. E' stato possibile quindi concludere che l'idrogeno del gruppo ammidico è coinvolto in un ponte idrogeno (che influenza il rapporto conformazionale) poiché la sostituzione di esso ha reso il rapporto tra i due conformeri meno sbilanciato. Riassumendo la rotazione lenta intorno al legame tra il fenile e il lattone è causata da un ingombro sterico, e il legame idrogeno tra **NHMoc** e **CONPh** stabilizza una delle due conformazioni ad energia minima. Con questo risultato si è inoltre dato maggior valore al dato ottenuto sciogliendo il campione in DMSO che, essendo più polare del cloroformio sopprime la coordinazione a idrogeno. I prodotti dell'acetilazione hanno inoltre dato il medesimo eccesso enantiomerico dei relativi prodotti non acetilati.

Come ultima prova si necessitava dell'analisi della struttura cristallina del prodotto mediante diffrazione a raggi X su cristallo singolo, tecnica grazie alla quale si risale

alla posizione degli atomi e ai legami chimici tra di essi nella molecola del composto nella cella cristallina.

E' stato quindi sintetizzato l'ossindolo recante un atomo di Cloro in posizione 6 e condotta la reazione con l'isatina **2b**.

Tabella 3. Risultato della prova effettuata sulla reazione tra N-Moc-6-Cl-ossindolo e N-Ph-isatina.



Entry	t [h]	T [°C]	Resa [%]	ee [%]
1	4	25	100	88

Reazioni condotte usando 0.11 mmol di **1**; 0.1 mmol di **2**; Cat. 5%mol; 1 mL di toluene; 25 °C; 24 h.

Il prodotto **3c** è stato ottenuto con il 100% di resa ed un eccesso enantiomerico pari a 88% (**Tabella 3, entry 1**) ed è stato cristallizzato in modo da poter effettuare l'analisi cristallografica (**Figura 17**).

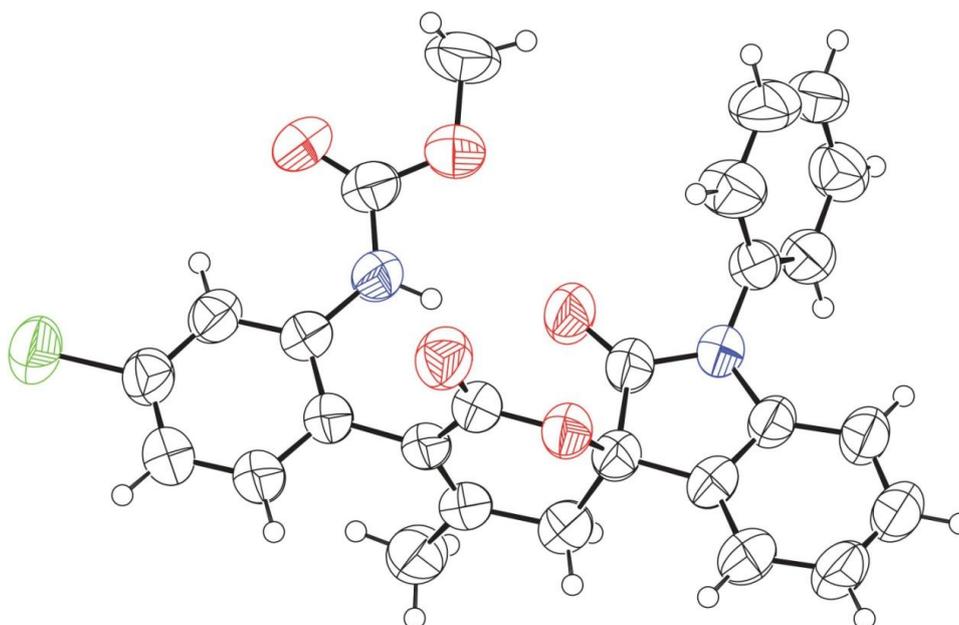


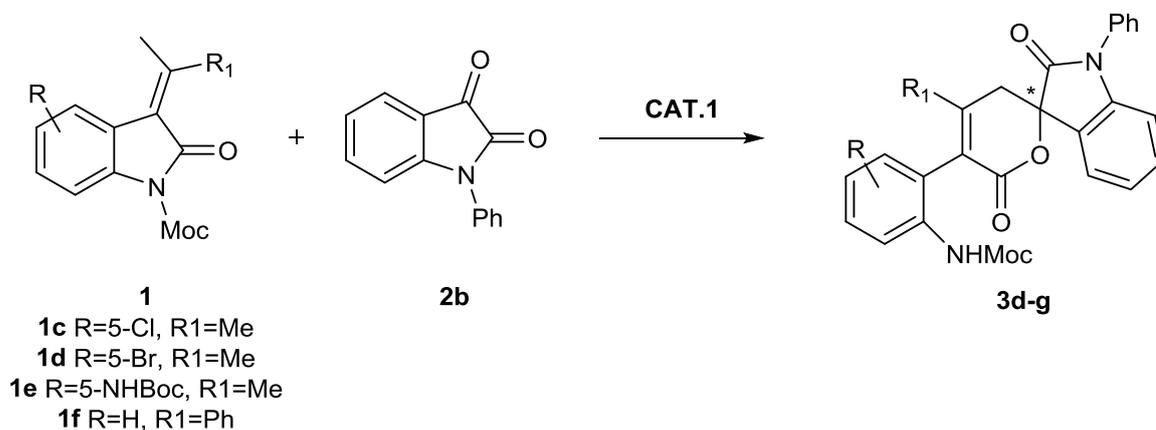
Figura 17. Struttura cristallina del prodotto **3c** analizzata mediante diffrazione a raggi x

Si osserva chiaramente dall'immagine che il lattone sta sul piano, alla sua sinistra il piano dell'anello fenilico è a 90° rispetto a quello del lattone e per repulsione il carbammato sporge davanti; a destra c'è un centro sp3 in cui il carbonile sporge dal piano ed è coinvolto nel legame ad idrogeno con il protone ammidico del carbammato.

Verifica della generalità della reazione

Partendo dagli ottimi risultati ottenuti dall'impiego dell'ossindolo **1b**, abbiamo proseguito nella sintesi di diversi ossindoli cercando di dimostrare l'applicabilità generale della reazione, mantenendo la stessa isatina **2b**.

Tabella 4. Risultati delle prove effettuate sulla reazione tra **1c-f** ossindolo e **N-Ph-isatina**.



Entry	Ossindolo	t [h]	T [°C]	Resa [%]	ee [%]
1	1c	4	25	70	92
2	1d	4	25	90	93
3	1e	24	25	74	91
4	1f	65	25	68	>99

Reazioni condotte usando 0.11 mmol di 1; 0.1 mmol di 2; Cat. 5%mol; 1 mL di toluene; 25 °C; 24 h.

I risultati sono stati eccellenti con tutti i substrati impiegati. Il prodotto derivante dall'addizione tra ossindolo **1c**, recante un sostituito elettron-attrattore, e isatina **2b** è stato isolato con il 70% di resa e con un eccesso enantiomerico del 92% (**Tabella 4, entry 1**). Il prodotto **3e**, recante anch'esso un atomo di alogeno elettron-attrattore sull'anello fenilico, è stato ottenuto con il 90% di resa ed un eccesso enantiomerico pari al 93% (**Tabella 4, entry 2**). Dalla reazione tra ossindolo **1e**, caratterizzato invece da un

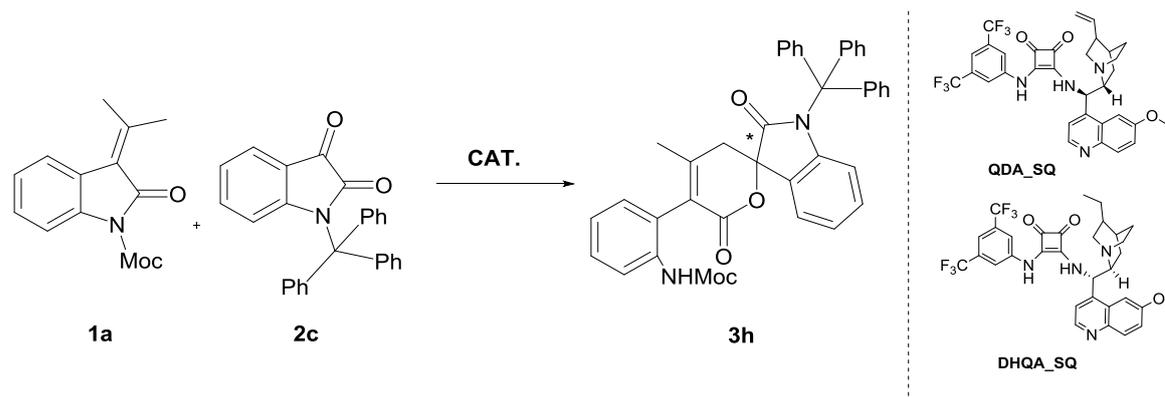
gruppo elettron-donatore, e isatina **2b** si è ottenuto con il 74% di resa il prodotto **3f**, avente eccesso enantiomerico pari a 91% (**Tabella 4, entry 3**).

Infine è stato usato l'ossindolo **1f** caratterizzato da un gruppo fenilico in γ' al posto di un gruppo metilico: il prodotto è stato isolato con il 68% di resa ed un eccesso enantiomerico maggiore del 99% (**Tabella 4, entry 4**).

Studio dei gruppi protettori

Visti gli ottimi risultati ottenuti dal passaggio da N-Me-isatina a N-Ph-isatina si è deciso di indagare sull'effetto di diverse isatine N-sostituite: è stata sintetizzata a tal proposito un'isatina possedente un gruppo protettore ancora più ingombrante, la N-tritil-isatina. La reazione di addizione viniloga è stata svolta usando l'ossindolo **1a**.

Tabella 5. Risultati delle prove effettuate sulla reazione tra ossindolo **1a** e isatina **2c**.



Entry	CAT.	t [h]	T [°C]	Resa [%]	ee [%]
1	QDA_SQ	20	25	34	50
2	DHQA_SQ	20	25	67	50

Reazioni condotte usando 0.11 mmol di **1**; 0.1 mmol di **2**; Cat. 5%mol; 1 mL di toluene; 25 °C; 24 h.

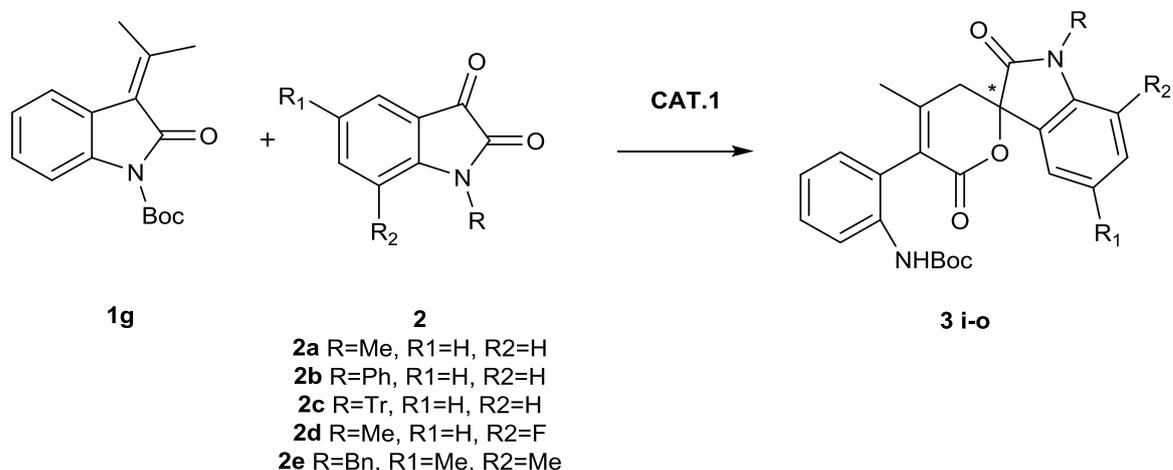
Purtroppo i risultati sono stati insoddisfacenti sia in termini di rese che di eccessi enantiomerici, oltre ad aver constatato la formazione di sottoprodotti non identificati.

Con la QDA_SQ il prodotto è stato isolato con il 34 % di resa ed è risultato essere enantiomericamente arricchito solo per il 50% (**Tabella 5, entry 1**).

L'enantiomero ottenuto con la DHQA_SQ è stato ottenuto con il 67% di resa ed un uguale eccesso enantiomerico pari al 50% (**Tabella 5, entry 2**).

Abbiamo quindi deciso di continuare cambiando il gruppo protettore dell'ossindolo, cioè sostituendo il gruppo elettron-attrattore metilossicarbonile con il tert-butossicarbonile, decisamente più ingombrante.

Tabella 6. Risultati delle prove effettuate sulla reazione tra ossindolo **1g** ed isatine **2 a-e**.



Entry	Isatina	t [h]	T [°C]	Resa [%]	ee [%]
1	2a	25	25	43	97
2	2b	21	25	78	97
3	2c	40	25	24	95
4	2d	16	25	46	90
5	2e	20	25	76	98

Reazioni condotte usando 0.11 mmol di 1; 0.1 mmol di 2; Cat. 5%mol; 1 mL di toluene; 25 °C; 24 h.

In generale tutte le reazioni condotte sono andate regolarmente e ci hanno fornito i corrispondenti spiroossindoli diidropirani in rese buone ed eccellenti enantioselettività.

L'ossindolo **1g** è stato dapprima testato sull'isatina **2a**: il prodotto ottenuto con il 43% di resa è risultato essere enantiomericamente arricchito al 97% (**Tabella 6, entry 1**).

La nostra indagine è proseguita aggiungendo l'ossindolo **1g** all'isatina **2b**: il prodotto è stato isolato con una resa del 78% ed anche questa volta un eccesso enantiomerico pari al 97% (**Tabella 6, entry 2**).

Avendo osservato un evidente aumento nella purezza enantiomerica, nel passaggio dall'ossindolo **1a** all'ossindolo **1g**, contraddistinti da un diverso gruppo protettore del gruppo ammidico, ci siamo concentrati nella sostituzione dell'isatina.

Per avere un'ulteriore conferma che il tert-butossicarbonile è così determinante, abbiamo fatto reagire l'ossindolo **1g** con la N-Tr-isatina **2c** che precedentemente aveva dato

pessimi risultati. Sorprendentemente il prodotto è risultato essere enantiomericamente arricchito al 95%, in confronto al 50 % del prodotto **3h**, sebbene isolato con una bassa resa (**Tabella 6, entry 3**).

Infine abbiamo verificato che la diversa protezione e sostituzione dell'isatina, sia con gruppi elettron-attrattori che con gruppi elettron-donatori, non influisse sugli ottimi dati ottenuti.

Abbiamo protetto quindi la 7-F-isatina con il gruppo metilico, ottenendo l'isatina **2d**: il prodotto derivante dalla sua addizione con l'ossindolo **1g** è stato isolato con il 46% di resa ed un eccesso pari al 90% (**Tabella 6, entry 4**).

La 5,7-Me-isatina è stata invece protetta con il gruppo benzilico; il prodotto **3o** è stato ottenuto con il 76% di resa e il 98% di eccesso enantiomerico (**Tabella 6, entry 5**).

4. Conclusioni e prospettive

In questo lavoro di tesi è stata studiata la reazione di addizione viniloga tra 3-alchilidenossindoli ed isatine ai fini di ottenere derivati diidropiranoni-spiroossindoli attraverso una via sintetica semplice e mai esplorata. Purtroppo verso la fine del mio tirocinio è stato pubblicato un lavoro simile a quello riportato in questa tesi, che utilizza unicamente l'N-Boc-ossindolo.²⁷ Le sostanziali differenze risiedono nelle condizioni impiegate: nel lavoro pubblicato da Han e Chang il carico catalitico è del 10% mol, il solvente usato è DCM in concentrazione 0.2 M e sono stati usati 1.5 equivalenti di ossindolo. Nelle reazioni da noi eseguite il catalizzatore è usato al 5% mol, il solvente è il Toluene 0.1 M e sono stati usati 1.1 equivalenti di ossindolo.

Nel nostro progetto per catalizzare enantioselectivamente la reazione viniloga che porta alla formazione dell'intermedio 3-idrossiossindolo sono stati impiegati catalizzatori caratterizzati dalla chinidina e dalla chinina, alcaloidi della cincona ed elementi chiave per l'induzione asimmetrica.

Si è dapprima eseguito uno screening dei catalizzatori: mantenendo costante la chinidina e la sub unità squarammidica, è stata analizzata l'influenza dell'altra subunità legata al ciclo squarammidico e si è concluso che il miglior catalizzatore è quello ottenuto utilizzando la bis(trifluorometil)anilina.

Dall'analisi degli spettri ¹H NMR dei prodotti è stata osservata la presenza di un set di segnali inaspettato. Mediante esperimenti NMR è stata scoperta ed in seguito confermata con esaustive e dovute prove la presenza di un conformero del prodotto, in rapporto 10:1 con esso, causata dalla rotazione lenta, rispetto alla scala dei tempi NMR, attorno al legame congiungente il ciclo lattonico con l'anello fenilico. È stata inoltre individuata la presenza di un ponte idrogeno tra il gruppo ammidico dell'anello fenilico e il carbonile dello spiroossindolo. Quest'ultima, causerebbe nel caso della nostra molecola lo sbilanciamento del rapporto conformazionale poiché blocca in gran parte la rotazione del legame ingombrato; difatti la rottura del suddetto ponte, ottenuta per acetilazione del gruppo ammidico, ha reso il rapporto tra i due conformeri meno sbilanciato, ovvero da 10:1 a 2.5:1.

Si è proseguito con lo studio della generalità della reazione testando nuovi ossindoli e diverse isatine. I prodotti che ci hanno dato i migliori risultati in termini di eccessi enantiomerici sono stati quelli ottenuti a partire dall’N-Boc-ossindolo.

Per il futuro l’obiettivo è l’introduzione di un’ulteriore elemento di chiralità nel prodotto: infatti sintetizzando ossindoli particolarmente ingombrati in posizione 4 si potrebbe bloccare la rotazione del legame congiungente il ciclo lattonico con l’anello fenilico e si potrebbe creare un’asse chirale. Gli isomeri conformazionali divengono quindi isomeri configurazionali, denominati atropisomeri, che sono isolabili nelle condizioni sperimentali a causa di alte energie di barriera e sono prodotti molto studiati dalla comunità scientifica perché utili in molti rami della chimica.²⁸

5. Parte sperimentale

L'andamento delle reazioni è stato seguito tramite TLC utilizzando piastre di gel di silice Kieselgel supportato su alluminio.

Le purificazioni finali sono state effettuate per cromatografia flash su colonna con fase fissa silice Kieselgel (4.0 μm - 6.3 μm ; Fluka).

Le rese sono state determinate per pesata dopo purificazione.

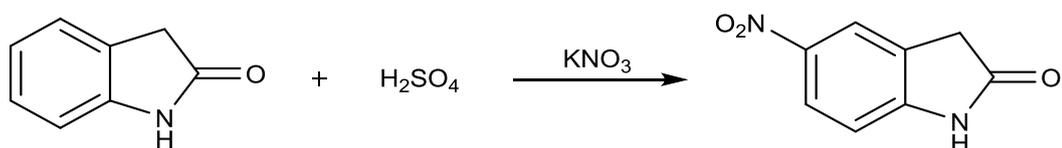
Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ sono stati registrati utilizzando spettrometri Gemini 300 MHz, Mercury 400 MHz e Inova 600 MHz sciogliendo il prodotto in cloroformio deuterato (CDCl_3), contenente lo 0.03% di tetrametilsilano (TMS) come standard interno, o in dimetilsolfossido deuterato (DMSO-d_6), oppure in metanolo deuterato (MeOH-d_4). I chemical shift sono riportati in δ (ppm) rispetto al TMS o al solvente usato. Sono state utilizzate le seguenti abbreviazioni per indicare le molteplicità dei segnali: s, singoletto; d, doppietto; dd, doppietto di doppietto; ddd doppietto di doppietto di doppietto; m, multipletto; bs, broad signal.

Gli eccessi enantiomerici sono determinati mediante HPLC con fase stazionaria chirale, utilizzando uno strumento Agilent 1100 con la colonna che meglio separava i picchi dei relativi enantiomeri.

Per preparare i racemi per la determinazione degli eccessi enantiomerici tutti i prodotti sono stati sintetizzati usando una base inorganica (K_2CO_3) per catalizzare la reazione di addizione viniloga.

5.1 Sintesi e caratterizzazione 5-NHBoc-ossindolo

Reazione di nitrazione



In un pallone da 250 mL, dotato di ancoretta, si versano 90 mL di H_2SO_4 concentrato 96% (15 mmol, 1 eq.), precedentemente raffreddato in bagno di ghiaccio; a questi si aggiungono lentamente 1.995 g di ossindolo (15 mmol, 1 eq.) e 1.666 g di KNO_3 (16.5 mmol, 1.1 eq.).

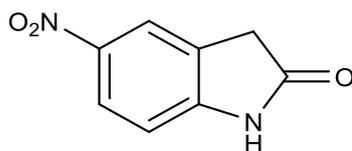
La miscela viene fatta agitare a 0°C per due ore circa fino a raggiungimento della temperatura ambiente. Di seguito viene lasciata sotto agitazione overnight.

Il giorno seguente la miscela di reazione viene trasferita in un becker contenente ghiaccio. Scioltosi tutto il ghiaccio si prosegue effettuando estrazione della fase organica con DCM e di seguito lavando con H_2O (più lavaggi). La fase estratta viene quindi anidrificata con Na_2SO_4 anidro, di seguito filtrato, e concentrata al rotavapor.

Il grezzo, poiché insolubile nei comuni solventi, è stato trasformato in una “pappa di silice” mediante l’aggiunta di DCM e acetone per sciogliere il grezzo e di silice per essere assorbito su di essa e poi essere caricato sotto forma di solido in colonna.

La purificazione del prodotto viene eseguita mediante colonna cromatografica con miscela eluente $\text{DCM}:\text{Et}_2\text{O} = 9:1$.

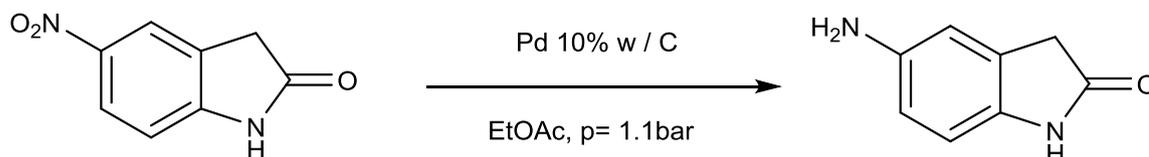
Il prodotto è stato caratterizzato mediante $^1\text{H-NMR}$, in DMSO.



Y% = 24

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 11.04 (s, 1H); 8.70 (d, 1H, J₁ = 8.7); 8.15 (dd, 1H, J₁ = 9.5, J₂ = 2.6); 8.10 (s, 1H); 3.63 (s, 2H).

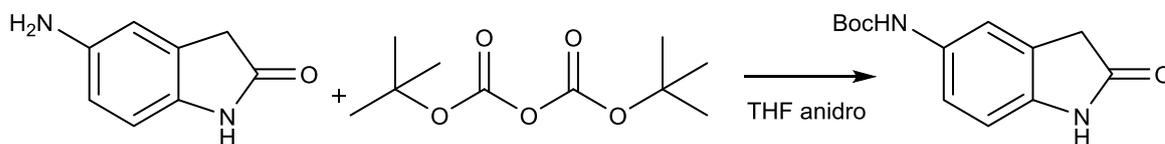
Riduzione del gruppo nitro



Il gruppo nitro dell'ossindolo è stato ridotto ponendo l'ossindolo, sciolto in 40 mL di EtOAc, sotto pressione di H₂, alla pressione di 1.1 bar. L'andamento della reazione è stato seguito con il consumo dell'idrogeno: all'abbassarsi della pressione, questa è stata manualmente rialzata fino a 1.1 bar. Dopo due ore si è osservato che la pressione rimaneva stabile, indice che la riduzione fosse terminata. Si è quindi proceduto con il work-up filtrando su celite, precedentemente bagnata su filtro Gooch con EtOAc. La miscela filtrata è stata seccata al rotavapor.

Il prodotto è stato isolato con resa: **Y%** = 49

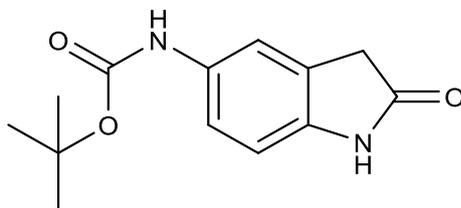
Protezione gruppo ammidico



A 256 mg di ossindolo (1.73 mmol, 1 eq.), sono stati aggiunti sotto N₂ 382 mg di di-ter-butyl-dicarbonato (Boc₂O, 1.75 mmol, 1.01 eq.) e sciolti il 4.3 mL di THF anidro, ottenendo una soluzione 0.4 M. La reazione è stata lasciata agitare sotto N₂ a refluxo tutta la notte.

Il giorno seguente è stata verificata l'avvenuta formazione del prodotto avente il gruppo amminico protetto mediante TLC e il prodotto è stato purificato con colonna cromatografica e miscela eluente DCM:MeOH = 95:5.

Il prodotto è stato caratterizzato per $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ in MeOH-d₄.



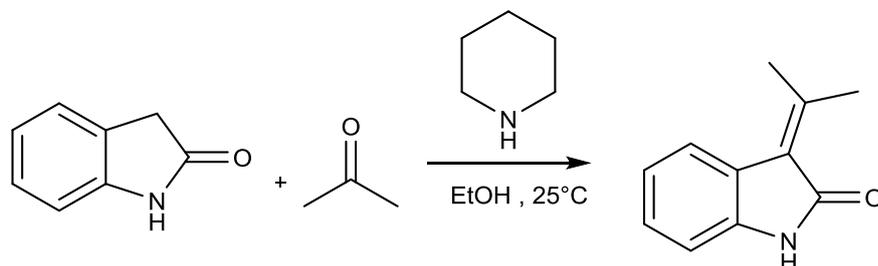
Y% = 64%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH-d₄): 7.33 (s, 1H); 7.18 (dd, 1H, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 1.8$); 6.78 (d, 1H, $J_1 = 8.2$); 3.49 (s, 2H); 1.50 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, MeOH-d₄): 135.7 (CH); 127.9 (CH); 110.9 (CH); 37.6 (CH₂); 29.0 (CH₃).

5.2 Procedura generale sintesi ossindoli

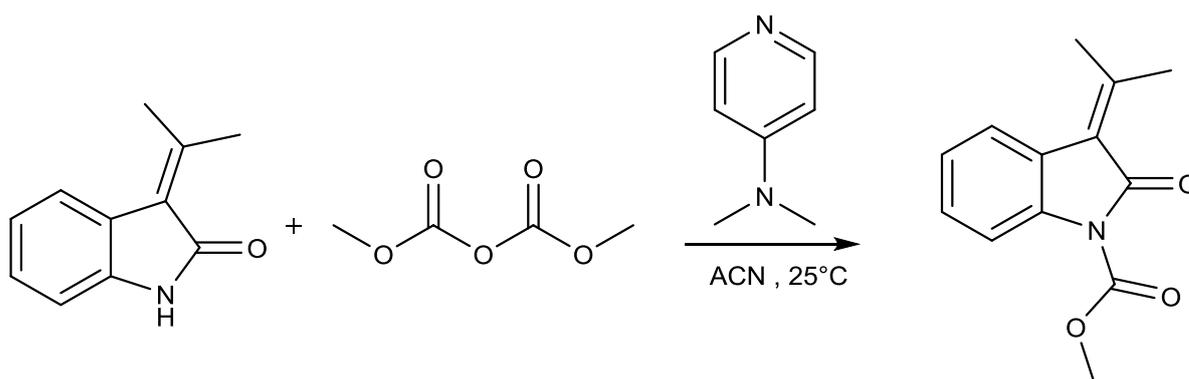
Reazione di Knoevenagel: sintesi 3-alcilidenossindoli



In un pallone da 50 mL, munito di ancoretta magnetica, si pongono 0.665 g (5 mmol, 1 eq) di ossindolo e si sciolgono in 2.5 mL di etanolo (EtOH). Successivamente si aggiungono 2.5 mL di acetone e 2 mL (20 mmol, 4 eq) di piperidina. L'etanolo e l'acetone sono stati aggiunti in rapporto 1:1 in modo tale da avere una concentrazione 1M. La reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per qualche ora.

Terminata la reazione, il cui andamento viene controllato mediante TLC, è stato evaporato il solvente al rotavapor. Il grezzo di reazione viene ripreso con diclorometano (DCM) e la soluzione è filtrata velocemente su silice, con miscela etilacetato EtOAc:DCM = 1:1, per eliminare la base. Viene evaporato nuovamente il solvente.

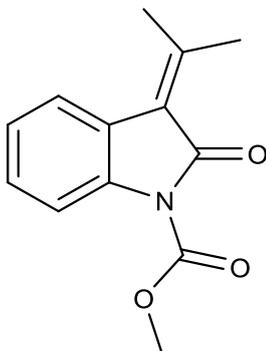
Protezione gruppo ammidico con metilossicarbonile



Il grezzo filtrato dalla precedente reazione viene sciolto in 5 mL di acetonitrile (ACN), ottenendo una soluzione 1M; si aggiungono di seguito alla soluzione 61 mg di 4-dimetilamminopiridina (DMAP, 0.5 mmol, 0.1 eq.) ed infine 643 μ L di dimetildicarbonato (6 mmol, 1.2 eq.), aggiunti sotto Argon. Dopo aver agitato e controllato il termine della reazione per TLC, la soluzione viene concentrata al rotavapor

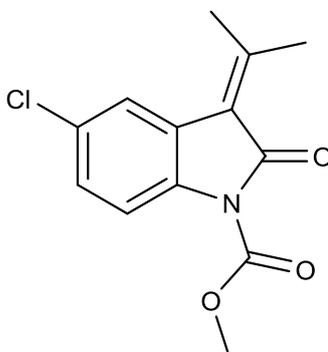
e filtrata su plug di silice con miscela DCM:EtOAc = 1:1. Il prodotto viene purificato su colonna cromatografica.

Caratterizzazione ^1H NMR, ^{13}C NMR



Y% = 28 Purificato con miscela eluente Hex:EtOAc = 8:2.

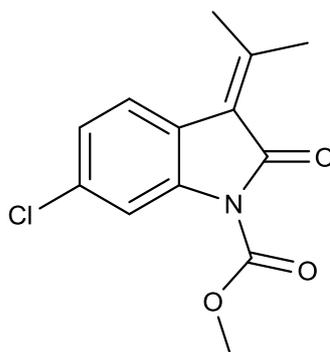
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.93 (d, 1H, $J_1 = 8.3$); 7.50 (d, 1H, $J_1 = 7.7$); 7.25 (ddd, 1H, $J_1 = J_2 = 7.9$, $J_3 = 1.3$); 7.12 (ddd, 1H; $J_1 = J_2 = 7.7$, $J_3 = 1.2$); 4.00 (s, 3H); 2.56 (s, 3H); 2.34 (s, 3H).



Y% = 16 Purificato con miscela eluente Hex:EtOAc = 8:2.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.95 (d, 1H, $J_1 = 7.9$); 7.56 (s, 1H, $J_1 = 1.9$); 7.27 (dd, 1H, $J_1 = 9.1$, $J_2 = 2.0$); 4.03 (s, 3H); 2.63 (s, 3H); 2.42 (s, 3H).

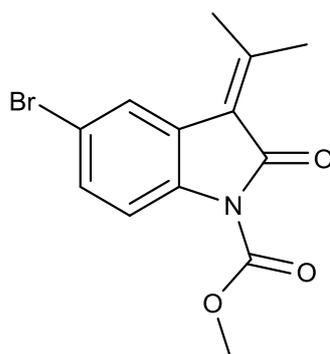
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 164.8 (C); 159.8 (C); 151.8 (C); 135.9 (C); 129.5 (C); 127.6 (CH); 125.5 (C); 123.2 (CH); 120.8 (C); 115.8 (CH); 53.8 (CH_3); 26.1 (CH_3); 24.4 (CH_3).



Y% = 41 Purificato con miscela eluente Hex:EtOAc = 8:2.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.02 (s, 1H, J₁ = 1.9); 7.47 (d, 1H, J₁ = 8.7); 7.13 (dd, 1H, J₁ = 8.6, J₂ = 2.0); 4.0 (s, 3H); 2.60 (s, 3H); 2.38 (s, 3H).

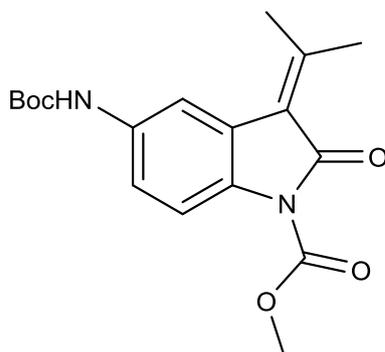
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 164.9 (C); 158.5 (C); 151.6 (C); 138.1 (C); 133.6 (C); 124.0 (CH); 123.8 (CH); 122.5 (C); 120.6 (C); 115.2 (CH); 53.8 (CH₃); 26.0 (CH₃); 24.2 (CH₃).



Y% = 17 Purificato con miscela eluente Hex:EtOAc = 8:2.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.89 (d, 1H, J₁ = 8.9); 7.69 (s, 1H, J₁ = 2.2); 7.42 (dd, 1H, J₁ = 8.9, J₂ = 1.9); 4.03 (s, 3H); 2.63 (s, 3H); 2.42 (s, 3H).

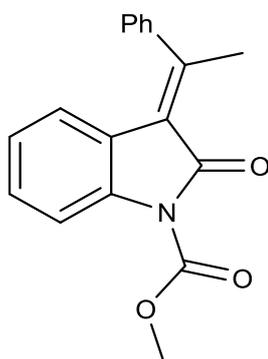
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 165.2 (C); 164.7 (C); 159.9 (C); 151.7 (C); 136.3 (C); 130.5 (CH); 125.9 (CH); 120.6 (C); 117.2 (C); 116.2 (CH); 53.9 (CH₃); 26.2 (CH₃); 24.4 (CH₃).



Y% = 30 Purificato con miscela eluente Hex:EtOAc = 7:3.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.82 (d, 1H, $J_1 = 8.9$); 7.80 (s, 1H); 7.09 (dd, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.6$); 6.82 (s, 1H); 3.99 (s, 3H); 2.58 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 1.51 (s, 9H).

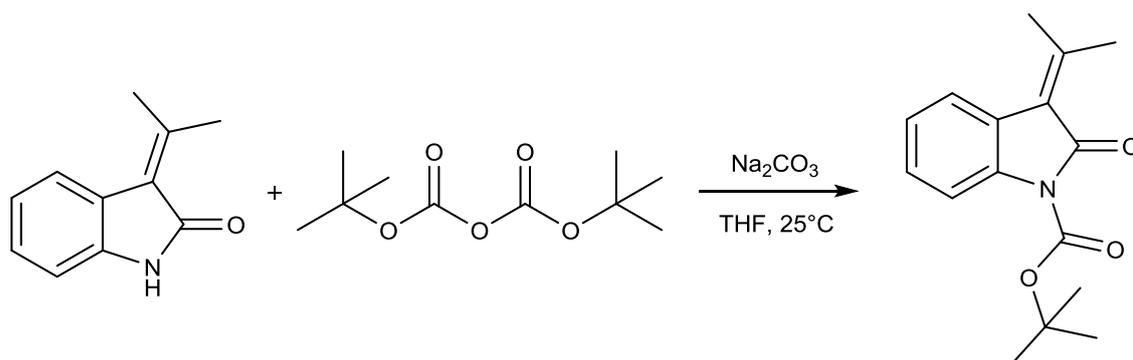
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 165.3 (C); 158.1 (C); 152.9 (C); 151.8 (C); 134.8 (C); 132.8 (C); 124.4 (C); 121.4 (C); 119.6 (CH); 116.3 (CH); 115.6 (CH); 80.3 (C); 53.4 (CH₃); 28.2 (CH₃); 25.9 (CH₃); 24.1 (CH₃).



Y% = 40 Purificato con miscela eluente Hex:EtOAc = 9:1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.05 (d, 1H, $J_1 = 7.7$); 7.74 (d, 1H, $J_1 = 7.7$); 7.33-7.46 (m, 4H); 7.21-7.30 (m, 3H); 3.92 (s, 3H); 2.66 (s, 3H).

Protezione gruppo ammidico con Butilossicarbonile

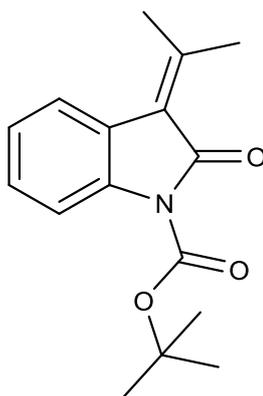


In un pallone da 150 mL, dotato di ancoretta magnetica, sono posti 0.777 g di ossindolo (4.5 mmol, 1 eq.) e sciolti in 45 mL di THF anidro 0.1 M. A questi sono stati addizionati 0.890 g di Na_2CO_3 (7.65 mmol, 1.7 eq.) e 2.505 g di Boc_2O (11.25 mmol, 2.5 eq.). La miscela di reazione è stata lasciata in agitazione a temperatura ambiente.

Dopo un fine settimana la reazione era sufficientemente andata ed è stata lavorata. Innanzitutto è stato evaporato il solvente, poi è stato eseguito un plug su silice con miscela eluente $\text{DCM}:\text{EtOAc} = 1:1$.

Infine il prodotto è stato purificato su colonna con gradiente $\text{Hex}:\text{Et}_2\text{O} = 95:5$, $\text{Hex}:\text{Et}_2\text{O} = 9:1$.

Caratterizzazione ^1H NMR, ^{13}C NMR



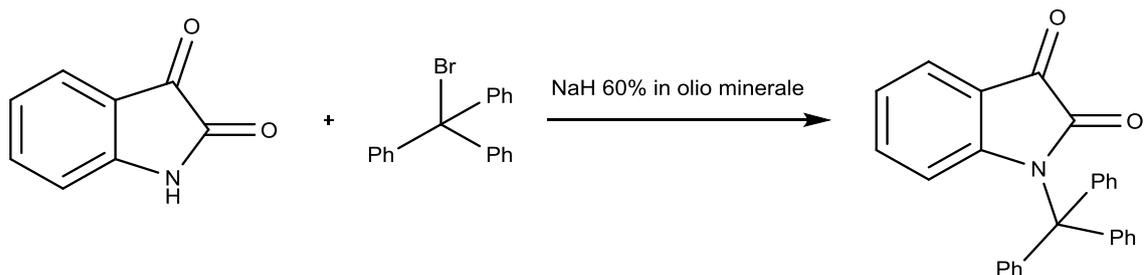
$\text{Y}\% = 34$

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.83 (d, 1H, $J_1 = 7.9$); 7.73 (d, 1H, $J_1 = 7.7$); 7.21 (ddd, 1H, $J_1 = J_2 = 7.9$, $J_3 = 1.2$); 7.08 (ddd, 1H, $J_1 = J_2 = 7.6$, $J_3 = 1.2$); 2.57 (s, 3H); 2.32 (s, 3H); 1.66 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 165.2 (C); 156.2 (C); 149.3 (C); 137.5 (C); 127.3 (CH); 123.6 (C); 123.3 (CH); 122.8 (CH); 121.3 (C); 114.0 (CH); 83.3 (C); 27.9 (CH_3); 25.6 (CH_3); 23.8 (CH_3).

5.3 Procedura protezione isatine²⁹

N-Tritil-Isatina



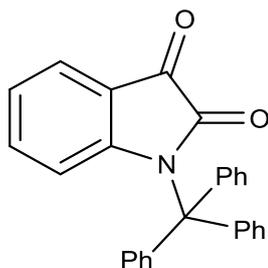
In un pallone di 50 mL, munito di agitatore magnetico, si pesano 0.4970 g di isatina (3.38 mmol, 1 eq.) e si sciolgono in 2.5 mL di THF e 1 mL di N,N-dimetilformammide (DMF). A 0°C si aggiungono 164 mg di NaH al 60% in peso in sospensione di olio minerale (4.1 mmol, 1.2 eq.), agitando per 5 min a 0°C e poi a temperatura ambiente. Dopo 30 minuti vengono aggiunti lentamente 1.3 g di tritilbromuro (Ph_3CBr , 4.1 mmol, 1.2 eq.) e la miscela di reazione viene mantenuta sotto agitazione per quattro ore. Al termine di queste è stato aggiunto 1 mL di DMF e lasciato agitare un'altra ora.

Al termine della reazione viene eseguita estrazione usando DCM e H_2O ; la fase organica estratta è stata anidrificata con Na_2SO_4 anidro e filtrata lavando con DCM. La soluzione viene concentrata al rotavapor.

Il prodotto è stato caratterizzato mediante $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$.

Dall'analisi degli spettri e da TLC si sono osservate impurezze dovute a residui di DMF, Ph_3CBr e THF. Il prodotto è stato purificato su colonna con miscela eluente Hex:EtOAc = 85:15 ed è stata verificata l'avvenuta purificazione mediante analisi $^{13}\text{C-NMR}$.

Caratterizzazione $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$

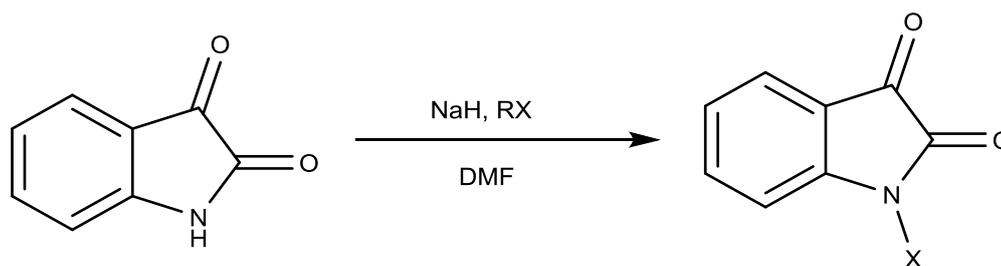


Y% = 40

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.59 (ddd, 1H, J₁ = 7.4, J₂ = 1.5, J₃ = 0.5); 7.41-7.47 (m, 6H); 7.15-7.32 (m, 10H); 7.00 (ddd, 1H, J₁ = J₂ = 7.5, J₃ = 0.8); 6.38 (d, 1H, J₁ = 8.3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 182.9; 159.3; 152.1; 141.1; 136.6; 129.2 (CH); 127.9 (CH); 127.3 (CH); 124.6; 123.2; 118.9; 117.6; 75.3.

N-Me/N-Bn- Isatina³⁰

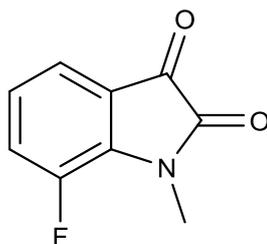


In un pallone da 100 ml si aggiungono 1.47 g di isatina (10 mmol, 1 eq.) e si sciolgono in 40 mL di DMF anidra, per ottenere una soluzione 0.25 M. La risultante soluzione viene raffreddata a 0°C, dopo di che si aggiungono 0.500 g di NaH (60% in peso in olio minerale, 12 mmol, 1.2 eq.) e la soluzione viene lasciata agitare per 5 min. Si aggiungono 935 µL di Iodometano (15 mmol, 1.5 eq.) e si lascia agitare a 0°C per 30 min.

La miscela di reazione viene trasferita in una soluzione saturo di NH₄Cl ed estratta la fase organica con EtOAc (4 lavaggi). La fase organica viene lavata con H₂O (3 lavaggi), quindi anidrificata, filtrata e concentrata.

Il prodotto è stato purificato in colonna cromatografica.

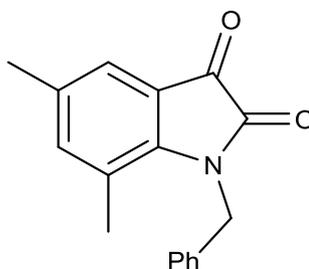
Caratterizzazione ¹H NMR, ¹³C NMR



Y% = 86 Purificato con gradiente miscela eluente Hex:EtOAc = 95:5 a Hex:EtOAc = 6:4.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.42 (dd, 1H, J₁ = 7.4, J₂ = 1.1); 7.32-7.40 (m, 1H); 7.06-7.14 (m, 1H); 3.47 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 183.3 (C); 158.8 (C); 150.7 (C); 147.4 (C); 138.4 (C); 126.4 (CH); 124.7 (CH); 121.2 (CH); 120.9 (C); 29.9 (CH₃).



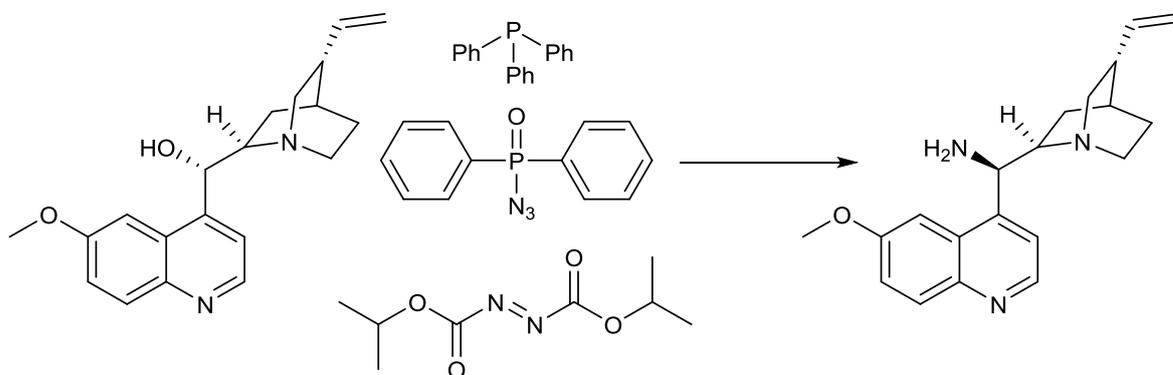
Y% = 64 Purificato con gradiente miscela eluente Hex:EtOAc = 95:5 a Hex:EtOAc = 6:4.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.17-7.38 (m, 6H); 7.07 (s, 1H); 5.16 (s, 2H); 2.26 (s, 3H); 2.20 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 183.8 (C); 159.6 (C); 146.3 (C); 142.9 (CH); 136.3 (C); 133.8 (C); 128.9 (CH); 127.5 (CH); 125.6 (CH); 123.8 (CH); 121.8 (C); 118.8 (C); 45.2 (CH₂); 20.2 (CH₃); 18.4 (CH₃).

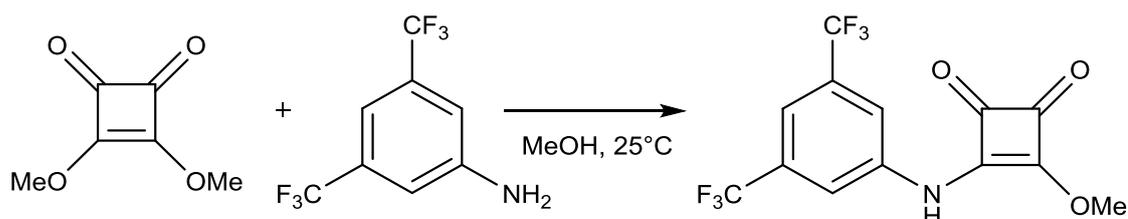
5.4 Procedura sintesi catalizzatori

Sintesi 9-epi-NH₂-QDA26



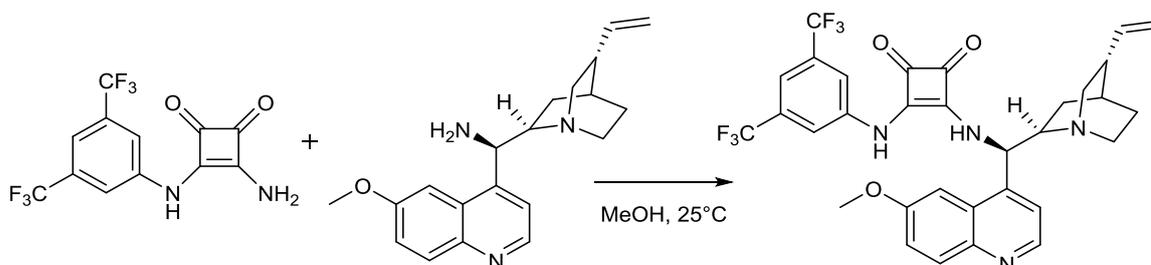
Si pesano 3.26 g di idrochinidina (10 mmol, 1 eq.) e 3.15 g di trifenilfosfina (PPh₃, 12 mmol, 1.2 eq.) e si sciolgono in 50 ml di THF anidro, ottenendo una soluzione 0.2 M. Questa viene fredda a 0°C e vengono aggiunti 2.43 g di diisopropil azodicarbossilato (12 mmol, 1.2 eq.). A questo punto viene aggiunta goccia a goccia una soluzione 0.6 M di difenilfosforilazide (DPPA), ottenuta sciogliendo 3.30 g di DPPA (12 mmol, 1.2 eq.) in 20 mL di THF anidro, mantenendo la soluzione sotto agitazione e a 0°C. La soluzione viene fatta acclimatare a temperatura ambiente. Dopo averla lasciata agitare per almeno 12 ore, la soluzione viene scaldata a 50°C per due ore. Si lascia freddare a temperatura ambiente e si aggiunge 1 mL di H₂O. Dopo tre ore la reazione viene stoppata evaporando i solventi; il residuo viene disciolto in DCM e acido cloridrico 1N (1:1, 100 mL). La fase acquosa viene lavata più volte con DCM (3 lavaggi) e basificata con NH₄OH. Si estrae a questo punto la fase organica con DCM: le fasi organiche combinate vengono anidrificate con Na₂SO₄ anidro, filtrato successivamente. Seccati i solventi al rotavapor, il grezzo viene purificato mediante colonna cromatografica con miscela eluente MeOH:EtOAc:NH₄OH acq = 10:10:0.2 .

Sintesi generale catalizzatori



In un pallone da 50 mL, munito di agitatore magnetico, si pesano 0.850 g di 3,4-dimetossiciclobut-3-ene-1,2-dione (6 mmol 1.2 eq.), si aggiungono 777 μ L di bis(trifluorometil)anilina (5 mmol, 1 eq.) e si sciolgono in 15 mL di MeOH.

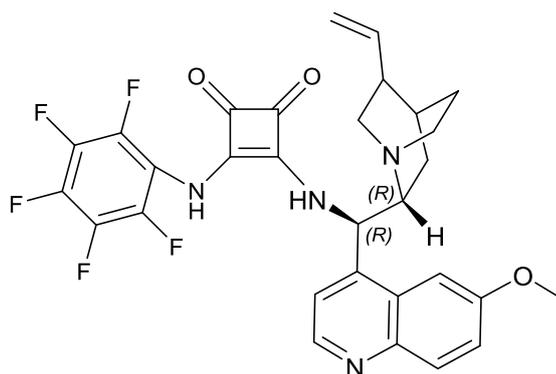
Dopo 72 ore la miscela viene concentrata al rotavapor e il prodotto purificato per colonna cromatografica.



Si prepara una soluzione pesando 1.017 g di squarammide (3 mmol, 1.25 eq.) e sciogliendoli in 20 mL di MeOH. A questa viene addizionata una soluzione ottenuta sciogliendo 0.776 g di 9-epi-NH₂-QDA (2.4 mmol, 1 eq.) in 16 mL di MeOH.

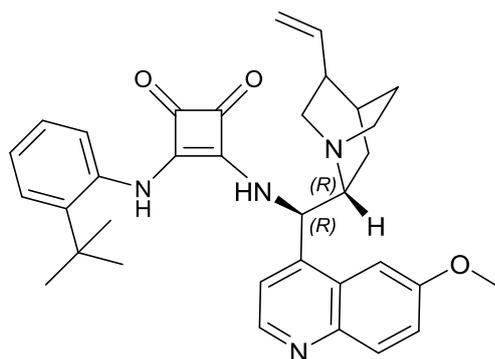
Dopo averla lasciata ad agitare a temperatura ambiente per 72 ore viene concentrata la soluzione e il prodotto è purificato mediante colonna cromatografica.

Caratterizzazione ¹H NMR, ¹³C NMR



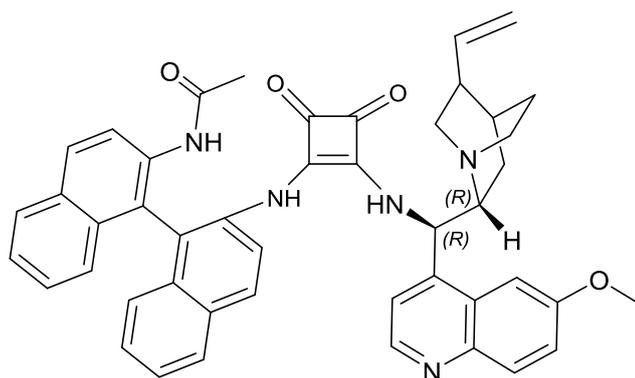
Y% = 10 (1° step); 30 (2° step). Purificato con miscela eluente MeOH:Et₂O = 6:4.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): 8.70 (d, 1H, J = 4.9); 7.96 (m, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.42 (d, 1H, J = 9.8); 6.48 (bs, 1H); 5.88 (ddd, 1H, J₁ = 17.3, J₂ = 10.6, J₃ = 6.4); 5.21 (m, 1H); 5.11 (m, 1H); 3.99 (s, 3H); 3.33-3.43 (m, 3H); 2.70-3.00 (m, 3H); 2.31 (m, 1H); 1.50-1.61 (m, 3H); 1.00 (d, 2H).



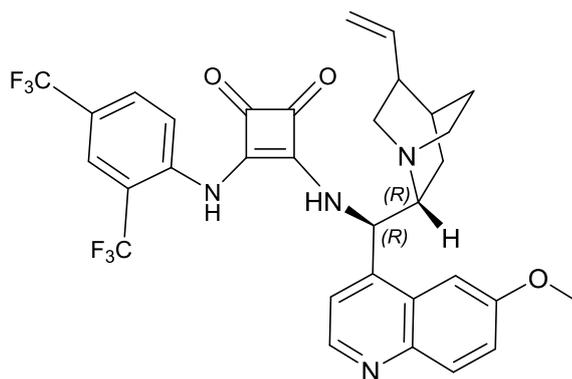
Y% = 82 (1° step); 92 (2° step). Purificato con miscela eluente Et₂O: MeOH = 7:3.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.62 (d, 1H, J = 4.7); 7.99 (d, 1H, J = 9.3); 7.72 (bs, 1H); 7.38 (dd, 1H, J₁ = 9.2, J₂ = 2.5); 7.30 (m, 2H); 6.94 (dd, 1H, J₁ = 7.4, J₂ = 1.6); 6.88-7.11 (m, 2H); 6.13 (bs, 1H); 5.84 (ddd, 1H, J₁ = 16.6, J₂ = 10.4, J₃ = 6.2); 5.01-5.24 (m, 2H); 3.97 (s, 3H); 2.70-3.30 (m, 5H); 1.62 (s, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.41-1.56 (m, 2H); 0.83-1 (m, 2H).



Y% = 75 (1° step), 78 (2° step). Purificato con miscela eluente EtOAc:MeOH = 8:2.

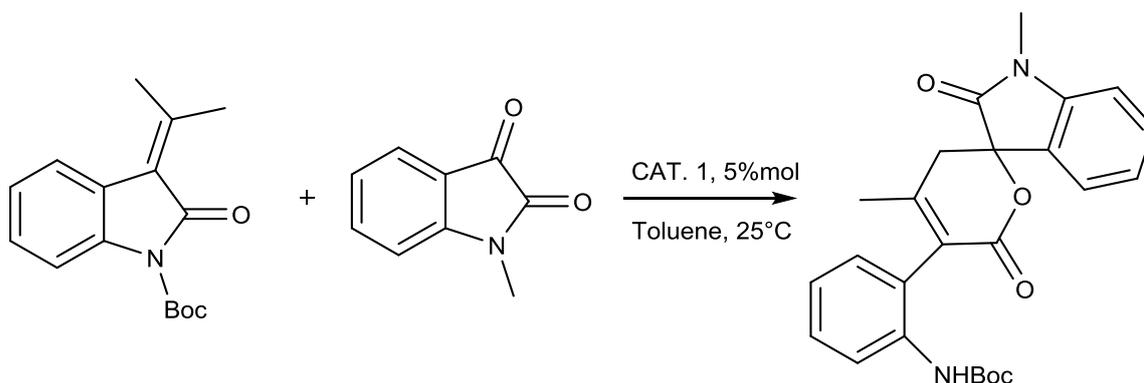
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.54 (s, 1H); 7.60-8.00 (m, 8H); 7.13-7.55 (m, 8H); 6.99 (d, 1H, J = 9.3); 6.83 (d, 1H, J = 6.5); 6.22 (bs, 1H); 5.82 (bs, 1H); 5.09 (m, 2H); 4.03 (s, 3H); 3.00-3.29 (m, 2H); 2.85 (m, 3H); 2.24 (s, 1H); 1.39-1.76 (m, 6H); 0.90-1.10 (m, 2H).



Y% = 80 (1° step), 84 (2° step). Purificato con miscela eluente EtOAc:MeOH = 8:2.

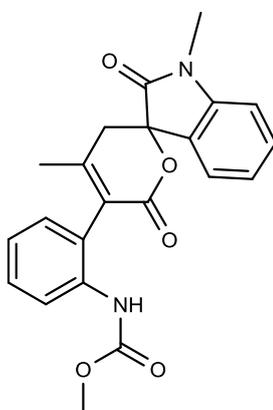
¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄): 8.71 (d, 1H, J = 4.7); 7.98 (s, 2H); 7.93 (d, 1H, J = 9.1); 7.81 (d, 1H, J = 2.4); 7.63 (d, 1H, J = 5.0); 7.51 (s, 1H); 7.40 (dd, 1H, J₁ = 9.2, J₂ = 2.6); 6.34 (d, 1H, J = 11.8); 5.86 (ddd, 1H, J₁ = 16.8, J₂ = 10.7, J₃ = 6.0); 5.26 (ddd, 1H, J₁ = 17.4, J₂ = J₃ = 1.6); 5.11 (ddd, 1H, J₁ = 10.7, J₂ = J₃ = 1.5); 3.48-3.64 (m, 1H); 3.32-3.45 (m, 1H); 2.90-3.20 (m, 3H); 2.28-2.43 (m, 1H); 1.60-1.74 (m, 3H); 1.00-1.20 (m, 2H).

5.5 Procedura generale per la sintesi di diidropiranoni-spiroossindoli



In un vial di reazione, munito di tappo a vite e ancoretta magnetica, si pesano 30.03 mg di ossindolo (0.11 mmol, 1.1 eq.), 16.1 mg di isatina (0.1 mmol, 1 eq.), 3.2 mg di catalizzatore 1 (0.005 mmol, 0.05 eq.) e 1 mL di Toluene, in modo tale da ottenere una soluzione 0.1 M. La reazione viene mantenuta sotto agitazione per 24 h a temperatura ambiente. Successivamente viene eseguito un plug di silice usando come eluente una miscela DCM:EtOAc = 1:1, per eliminare il catalizzatore. Il grezzo di reazione viene purificato su colonna cromatografica flash.

Caratterizzazione ^1H NMR, ^{13}C NMR

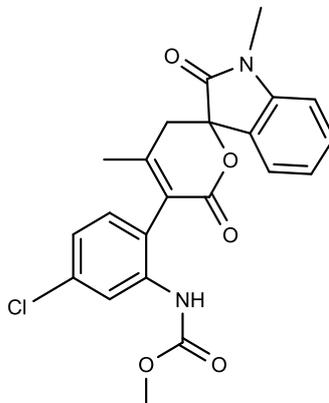


Y% = 100. Purificato con miscela eluente Et₂O:Hex = 8:2.

ee% = 80. Colonna IA, Hex:IPA = 1:1; 0.8mL/min.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.36 (s, 1H); 8.26 (d, 1H, $J_1 = 8.5$); 7.50 (dd, 1H, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 0.8$); 7.34-7.47 (m, 2H); 7.06-7.23 (m, 3H); 6.90 (d, 1H, $J_1 = 7.9$); 3.80 (s, 3H); 3.35 (d, 1H, $J_1 = 18.5$, $J_2 = 1.4$); 3.24 (s, 3H); 2.59 (d, 1H, $J_1 = 18.5$); 1.87 (s, 3H).

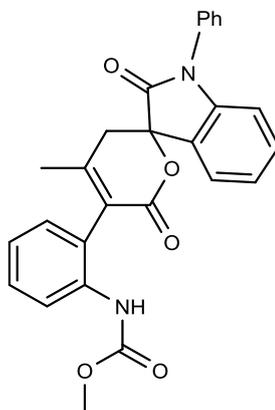
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.3; 162.9; 154.7; 150.6; 143.0; 137.2; 131.3; 130.5; 129.2; 126.7; 125.1; 124.5; 123.9; 122.6; 122.6; 119.4; 109.0; 78.8; 52.3; 36.6; 26.6; 21.3.



Y% = 91. Purificato con miscela eluente Et₂O:Hex = 8:2.

ee% = 80. Colonna Lux Cellulose; Hex:IPA = 1:1; 0.8mL/min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.48 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 7.49 (dd, 1H, J₁ = 7.8, J₂ = 0.8); 7.43 (ddd, 1H, J₁ = J₂ = 7.8, J₃ = 1.3); 7.19 (ddd, 1H, J₁ = J₂ = 7.8, J₃ = 0.9); 7.06 (m, 2H); 6.90 (d, 1H, J₁ = 7.8); 3.80 (s, 3H); 3.36 (dd, 1H, J₁ = 18.9, J₂ = 1.3); 3.24 (s, 3H); 2.57 (d, 1H, J₁ = 18.9); 1.82 (s, 3H).

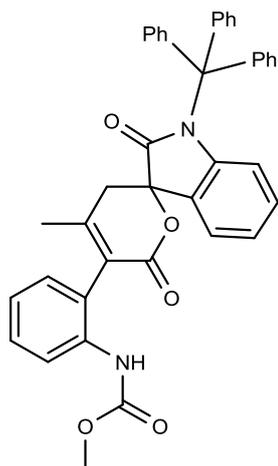


Y% = 67. Purificato con miscela eluente Et₂O:Hex = 7:3.

ee% = 92. Colonna IA; Hex:IPA = 65:35; 0.8mL/min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.02-8.28 (m, 2H); 7.06-8.63 (m, 11H); 6.92 (d, 1H, J₁ = 7.5); 3.86 (s, 3H); 3.43 (dd, 1H, J₁ = 18.8, J₂ = 1.1); 2.77 (d, 1H, J₁ = 18.2); 1.86 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.6; 162.9; 154.6; 150.6; 142.9; 137.3; 133.2; 131.1; 130.4; 129.6; 129.3; 128.6; 126.5; 126.4; 126.1; 125.3; 124.8; 124.4; 122.6; 119.4; 110.3; 78.9; 52.0; 36.9; 21.3.

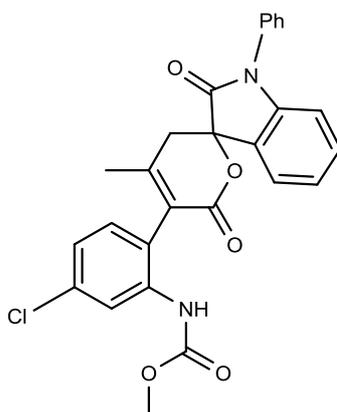


Y% = 34. Purificato con miscela eluente Hex:acetone = 75:25.

ee% = 50. Colonna IA; Hex:IPA = 65:35; 0.8mL/min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.22 (d, 1H, $J_1 = 8.5$); 7.99 (s, 1H); 7.40-7.52 (m, 8H); 7.15-7.36 (m, 9H); 6.96-7.11 (m, 4H); 6.26-6.36 (m, 1H); 3.48 (s, 3H); 3.28 (dd, 1H, $J_1 = 18.3$, $J_2 = 1.3$); 2.57 (d, 1H, $J_1 = 18.3$); 1.79 (s, 3H);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 137.6 (CH); 136.8 (CH); 136.4 (CH); 136.2 (CH); 135.9 (CH); 134.9 (CH); 134.2 (CH); 131.0 (CH); 130.4 (CH); 129.5 (CH); 128.9 (C); 128.8 (C); 127.8 (C); 127.5 (C); 127.1 (C); 126.3 (CH); 123.9 (C); 123.3 (CH); 122.5 (C); 122.4 (C); 119.2 (C); 116.1 (C); 78.7 (C); 74.7 (C); 51.9 (CH₃); 37.7 (CH₂); 21.3 (CH₃).

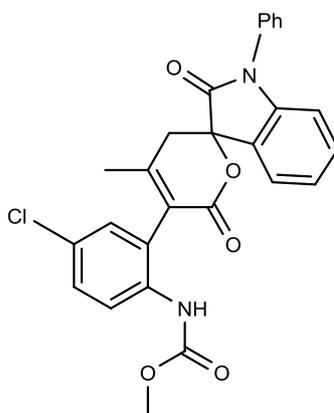


Y% = 100. Purificato con miscela eluente Et₂O:Hex = 6:4.

ee% = 88. Colonna OD_H; Hex:IPA = 65:35; 0.8mL/min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.35 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 7.50-7.60 (m, 3H); 7.43-7.48 (m, 3H); 7.36 (ddd, 1H, $J_1 = J_2 = 7.8$, $J_3 = 1.2$); 7.20-7.27 (m, 1H); 7.05-7.07 (m, 2H); 6.92 (d, 1H, $J_1 = 7.9$); 3.67 (s, 3H); 3.45 (dd, 1H, $J_1 = 18.9$, $J_2 = 1.3$); 2.74 (d, 1H, $J_1 = 18.4$); 1.85 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.7(C); 162.8 (C); 154.4 (C); 151.3 (C); 142.9 (C); 138.5 (C); 135.2 (C); 133.2 (C); 131.4 (CH); 131.3 (CH); 129.7 (CH); 128.7 (CH); 126.4 (C); 126.2 (CH); 124.9 (CH); 124.6 (CH); 124.5 (C); 122.7 (CH); 120.8 (C); 119.3 (CH); 110.5 (CH); 79.0 (C); 52.3 (CH₃); 37.0 (CH₂); 21.3 (CH₃).

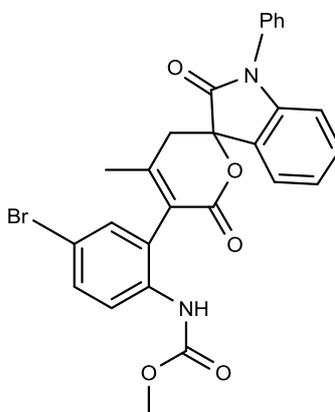


Y% = 70. Purificato con miscela eluente Et₂O:Hex = 6:4.

ee% = 92. Colonna OD_H; Hex:IPA = 75:25; 0.8mL/min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.33 (s, 1H); 8.22 (d, 1H, J₁ = 8.7); 7.51-7.60 (m, 3H); 7.29-7.48 (m, 5H); 7.23 (ddd, 1H, J₁ = 7.6, J₂ = 0.9); 7.14 (d, 1H, J₁ = 2.6); 6.92 (d, 1H, J₁ = 8.1); 3.67 (s, 3H); 3.44 (dd, 1H, J₁ = 18.5, J₂ = 1.5); 2.75 (d, 1H, J₁ = 19.3); 1.87 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.6; 162.6; 154.5; 151.4; 142.9; 136.2; 133.1; 131.3; 130.1; 129.6; 129.3; 128.7; 127.4; 126.4; 126.1; 124.9; 124.5; 124.4; 124.1; 120.5; 110.4; 78.9; 52.2; 36.9; 21.3.

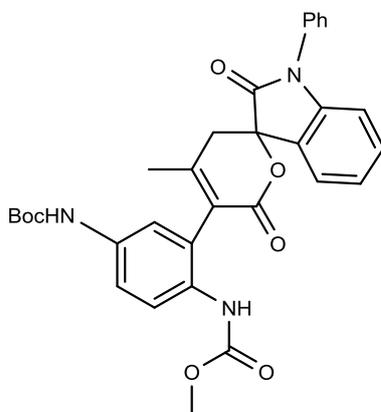


Y% = 90. Purificato con miscela eluente Et₂O:Hex = 6:4.

ee% = 93. Colonna OD_H; Hex:IPA = 75:25; 0.8mL/min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.17 (d, 1H, J₁ = 8.8); 8.34 (s, 1H); 7.52-7.60 (m, 3H); 7.42-7.49 (m, 4H); 7.37 (ddd, 1H, J₁ = J₂ = 7.9, J₃ = 1.4); 7.28 (d, 1H, J₁ = 2.4); 7.24 (ddd, 1H, J₁ = J₂ = 7.6, J₃ = 0.8); 6.92 (d, 1H, J₁ = 7.8); 3.67 (s, 3H); 3.44 (dd, 1H, J₁ = 18.6, J₂ = 1.2); 2.75 (d, 1H, J₁ = 19.2); 1.87 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.6 (C); 162.5 (C); 154.4 (C); 151.4 (C); 142.9 (C); 136.6 (C); 133.1 (C); 132.9 (CH); 132.2 (CH); 131.2 (CH); 129.6 (CH); 128.6 (CH); 126.3 (C); 126.1 (CH); 124.8 (CH); 124.5 (CH); 124.4 (C); 124.3 (C); 120.8 (CH); 114.8 (C); 110.4 (CH); 78.9 (C); 52.2 (CH₃); 36.9 (CH₂); 21.3 (CH₃).

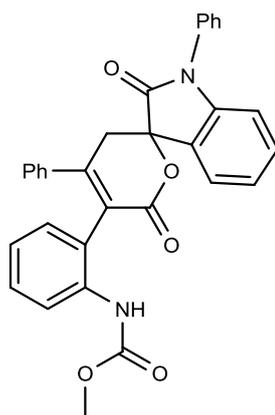


Y% = 74. Purificato con miscela eluente Et₂O:Hex = 7:3.

ee% = 91. Colonna OD_H; Hex:IPA = 75:25; 0.8mL/min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.07-8.18 (m, 2H); 7.50-7.60 (m, 3H); 7.37-7.48 (m, 4H); 7.35 (ddd, 1H, J₁ = J₂ = 7.7, J₃ = 1.3); 7.23 (ddd, 1H, J₁ = J₂ = 7.7, J₃ = 0.9); 7.17 (dd, 1H, J₁ = 9.2); 6.90 (d, 1H, J₁ = 8.0); 6.56 (s, 1H); 3.66 (s, 3H); 3.39 (dd, 1H, J₁ = 18.5, J₂ = 1.4); 2.74 (d, 1H, J₁ = 18.9); 1.86 (s, 3H); 1.51 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 173.5 (C); 162.7 (C); 154.6 (C); 152.8 (C); 150.9 (C); 142.9 (C); 133.2 (C); 133.2 (C); 132.6 (C); 131.1 (CH); 129.8 (CH); 129.6 (CH); 128.5 (CH); 126.4 (CH); 126.1 (CH); 124.9 (C); 124.8 (CH); 124.4 (CH); 123.3 (C); 120.4 (C); 119.9 (CH); 110.3 (CH); 80.3 (C); 78.9 (C); 52.0 (CH₃); 36.9 (CH₂); 28.3 (CH₃); 21.3 (CH₃).

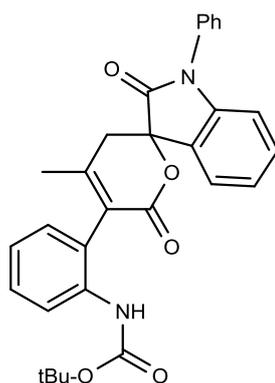


Y% = 68. Purificato con miscela eluente Et₂O:Hex = 7:3.

ee% >99. Colonna IA; Hex:IPA = 7:3; 1mL/min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.28 (s, 1H); 7.98 (d, 1H, J₁ = 7.9); 7.65 (ddd, 1H, J₁ = 7.4, J₂ = 1.4, J₃ = 0.6); 7.51-7.59 (m, 2H); 7.41-7.50 (m, 3H); 7.37 (ddd, 1H, J₁ = J₂ = 7.9, J₃ = 1.4); 7.12-7.30 (m, 5H); 7.04-7.12 (m, 3H); 6.97 (dd, 1H, J₁ = 7.6, J₂ = 1.2); 6.90-6.95 (m, 1H); 3.65 (s, 3H); 3.15 (d, 1H, J₁ = 18.3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 173.4 (C); 164.6 (C); 154.4 (C); 149.7 (C); 142.9 (C); 137.3 (C); 137.1 (C); 133.2 (C); 131.2 (CH); 131.0 (CH); 129.8 (C); 129.7 (CH); 129.2 (CH); 129.1 (CH); 128.6 (CH); 128.2 (CH); 127.8 (CH); 127.5 (CH); 126.6 (C); 126.5 (C); 126.4 (C); 126.2 (CH); 124.8 (CH); 124.4 (CH); 122.7 (CH); 110.4 (CH); 51.9 (CH₃); 37.1 (CH₂).



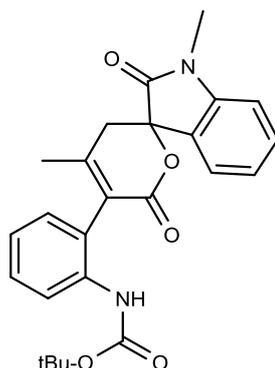
Y% = 78. Purificato con miscela eluente Et₂O:Hex = 6:4.

ee% = 97. Colonna IA; Hex:IPA = 8:2; 1mL/min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.25 (d, 1H, J₁ = 8.5); 8.06 (s, 1H); 7.58 (d, 1H, J₁ = 7.7, J₂ = 0.9); 7.48-7.54 (m, 2H); 7.40-7.46 (m, 3H); 7.35 (ddd, 1H, J₁ = J₂ = 7.9, J₃ = 1.3); 7.32 (dd, 1H); 7.22 (ddd, 1H, J₁ = J₂ = 7.5, J₃ = 0.9); 7.11 (dd, 1H, J₁ = 7.7, J₂ = 1.8); 7.05 (ddd,

1H, $J_1 = J_2 = 7.5$, $J_3 = 1.2$); 6.86 (d, 1H, $J_1 = 8.0$); 3.42 (dd, 1H, $J_1 = 18.6$, $J_2 = 1.4$); 2.75 (d, 1H, $J_1 = 18.7$); 1.85 (s, 3H); 1.35 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 173.5 (C); 162.9 (C); 153.4 (C); 150.4 (C); 143.1 (C); 137.8 (C); 133.2 (C); 131.1 (CH); 130.2 (CH); 129.6 (CH); 129.1 (CH); 128.5 (CH); 126.6 (C); 126.4 (CH); 125.5 (C); 124.8 (CH); 124.2 (CH); 122.0 (CH); 119.1 (CH); 110.2 (CH); 79.5 (C); 78.9 (C); 37.1 (CH_2); 28.1 (CH_3); 21.3 (CH_3).

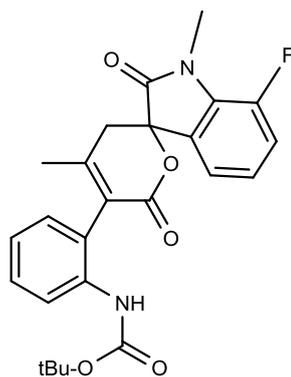


Y% = 43. Purificato con miscela eluente $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex} = 6:4$.

ee% = 97. Colonna AD_H; Hex:IPA = 7:3; 0.8mL/min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.25 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.50 (dd, 1H, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 0.9$); 7.42 (ddd, 1H, $J_1 = J_2 = 7.8$, $J_3 = 1.2$); 7.34 (ddd, 1H, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 7.1$, $J_3 = 1.8$); 7.17 (ddd, 1H, $J_1 = J_2 = 7.7$, $J_3 = 0.8$); 7.12 (dd, 1H, $J_1 = 7.7$, $J_2 = 1.7$); 7.05 (ddd, 1H, $J_1 = J_2 = 7.4$, $J_3 = 1.1$); 6.88 (d, 1H, $J_1 = 7.7$); 3.33 (dd, 1H, $J_1 = 18.5$, $J_2 = 1.2$); 3.20 (s, 3H); 2.58 (d, 1H, $J_1 = 18.2$); 1.82 (s, 3H); 1.54 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 173.9 (C); 162.9 (C); 153.3 (C); 150.4 (C); 143.0 (C); 137.8 (C); 131.2 (CH); 130.3 (CH); 129.0 (CH); 126.7 (C); 125.4 (C); 124.4 (CH); 123.8 (CH); 122.4 (C); 122.1 (CH); 119.3 (CH); 108.9 (CH); 79.6 (C); 78.7 (C); 36.7 (CH_2); 28.3 (CH_3); 26.2 (CH_3); 21.2 (CH_3).

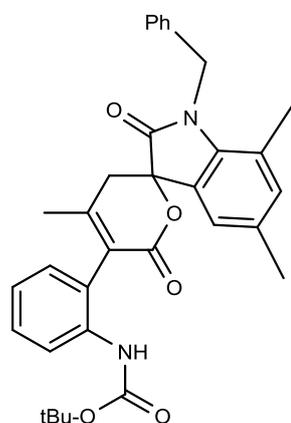


Y% = 46. Purificato con miscela eluente Et₂O:Hex = 1:1.

ee%=90. Colonna AD_H; Hex:IPA = 7:3; 0.8mL/min; 15°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.23 (d, 1H, J₁ = 8.3); 8.16 (s, 1H); 7.27-7.39 (m, 2H); 6.97-7.2 (m, 4H); 3.41 (s, 3H); 3.3 (dd, 1H, J₁ = 18.5, J₂ = 1.1); 2.58 (d, 1H, J₁ = 18.4); 1.82 (s, 3H); 1.53 (s, 9H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 173.7 (C); 162.6 (C); 153.5 (C); 150.1 (C); 137.8 (C); 130.2 (CH); 129.2 (CH); 125.6 (C); 124.6 (C); 124.6 (CH); 122.3 (C); 122.1 (CH); 120.3 (CH); 119.4 (C); 119.3 (CH); 119.0 (C); 119.0 (CH); 79.6 (C); 78.5 (C); 36.8 (CH₂); 28.8 (CH₃); 28.3 (CH₃); 21.2 (CH₃).



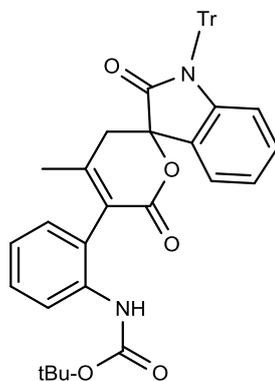
Y%=76. Purificato con miscela eluente Et₂O:Hex = 6:4.

ee% = 98. Colonna AD_H; Hex:IPA = 7:3; 0.8mL/min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.26 (s, 1H); 8.20 (d, 1H, J₁ = 8.4); 7.20-7.37 (m, 5H); 7.10-7.16 (m, 3H); 7.05 (ddd, 1H, J₁ = J₂ = 7.5, J₃ = 1.2); 6.87 (s, 1H); 5.13 (m, 2H); 3.36 (dd, 1H, J₁ = 18.4, J₂ = 1.2); 2.61 (d, 1H, J₁ = 18.5); 2.30 (s, 3H); 2.21 (s, 3H); 1.83 (s, 3H); 1.34 (s, 9H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 175.2 (C); 163.2 (C); 153.6 (C); 150.1 (C); 137.9 (C); 137.6 (C); 135.3 (CH); 133.7 (C); 133.5 (C); 130.3 (CH); 129.1 (CH); 128.9 (CH); 127.7

(C); 127.4 (CH); 125.5 (C); 125.4 (CH); 123.3 (CH); 122.6 (C); 122.1 (CH); 120.5 (C); 119.4 (CH); 79.4 (C); 78.4 (C); 44.9 (CH₂); 37.6 (CH₂); 28.1 (CH₃); 21.3 (CH₃); 20.7 (CH₃); 18.4 (CH₃).



Y%=24. Purificato con miscela eluente Hex:acetone = 8:2.

ee%=95. Colonna OD_H; Hex:IPA = 8:2; 0.5mL/min; 15°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.18 (d, 1H, J₁ = 8.5); 7.39-7.51 (m, 8H); 7.14-7.39 (m, 9H); 6.94-7.14 (m, 5H); 6.32-6.39 (m, 1H); 3.16 (dd, 1H, J₁ = 18.2, J₂ = 0.8); 2.79 (d, 1H, J₁ = 18.5); 1.85 (s, 3H); 1.39 (s, 9H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 174.8; 150.3; 142.6; 141.6; 141.5; 137.7; 130.4; 129.5; 129.2; 128.9; 128.8; 127.9; 127.5; 127.1; 125.4; 123.5; 123.0; 122.3; 116.3; 79.7; 78.9; 77.2; 74.3; 37.3; 28.3; 21.6.

Bibliografia

- ¹ a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396; b) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- ² J. von Liebig *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *113*, 246–247.
- ³ R. S. Cahn, C. K. Ingold and V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 567–583.
- ⁴ Vangiessen, Garrett J., Kaiser, David G. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1975**, *64*, 798–801.
- ⁵ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the “Gold Book”). Compiled by A.D.McNaught and A.Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)
- ⁶ T. P. Yoon, E. N. Jacobsen *Science* **2003**, *299*, 1691–1693.
- ⁷ G. Bredig, P. S. Fiske *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7
- ⁸ L. Pauling *The Nature of the Chemical Bond* **1939**, Hydrogen Bonding
- ⁹ M. S. Sigman, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902.
- ¹⁰ H. H. Zou, J. Hu, J. Zhang, J.-S. You, D. Ma, D. Lu, R.-G. Xie *J. Mol. Catal. A* **2005**, *242*, 57–61
- ¹¹ J.P.Malerich, K.Hagihara, V.H.Rawal *J.Am.Chem.Soc.* **2008**,*130*,14416
- ¹² J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen *Chem. Eur. J.* **2011**,*17*,6890-6899
- ¹³ Ni, X.; Li, X.; Wang, Z.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1786
- ¹⁴ Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724
- ¹⁵ L. D. S. Mall, H. Rosenberg, P. U. Nwangwu, T. L. Holcslaw, S. J. Sohs *J.Med.Chem.* **1979**, *22*, 1014–1016

-
- ¹⁶ H. Li, Y. Wang, L. Tang, F. Wu, X. Liu, C. Cuo, B. M. Foxmann, L. Deng *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 105-108
- ¹⁷ a) G. S. Singh, Z. Y. Desta *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104-6155; b) K. Ding, Y. Lu, Z. Nikolovska-Coleska, G. Wang, S. Qiu, S. Shangary, W. Gao, D. Qin, J. Stuke, K. Krajewski, P. P. Roller, S. J. Wang *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3432–3435.
- ¹⁸ C. Curti, G. Rassu, V. Zambrano, L. Pinna, G. Pelosi, A. Sartori, L. Battistini, F. Zanardi, G. Casiraghi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5200–6204.
- ¹⁹ C. Curti, G. Rassu, V. Zambrano, L. Pinna, G. Pelosi, A. Sartori, L. Battistini, F. Zanardi, G. Casiraghi *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1881–1886
- ²⁰ N. Di Iorio, P. Righi, S. Ranieri, A. Mazzanti, R.G. Margutta, G. Bencivenni *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7158–7171
- ²¹ a) Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 273-324
; b) Bergman, J.; Lindstrom, J. O.; Tilstam, U. *Tetrahedron* **1988**, *41*, 2879-2881
- ²² G.S. Singh, Z.Y. Desta *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104-6155
- ²³ R. C. Fuson *Chem. Rew.* **1934**, *16*, 1–27
- ²⁴ V. Bisai *Synthesis* **2012**, *44*, 1453–1463
- ²⁵ M. Bonfiglioli “Addizione viniloga enantioselectiva di ossindoli a isatine”, Tesi di Laurea Magistrale, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, AA 2013-2014, terza sessione
- ²⁶ S.H. McCooey, S.J. Connon *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599-602
- ²⁷ J. Han and C. Chang *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2322–2325
- ²⁸ G. Bencivenni *Synlett* **2015**, *26*, 1915–1922
- ²⁹ Shintani, R.; Takatsu, K.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6822–6824
- ³⁰ Trost, B. M.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14548