

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

**α -Funzionalizzazione organocatalitica
enantioselettiva di aldeidi con eterocicli
aromatici azotati**

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Daniel Pecorari

RELATORE

Dott.ssa Mariafrancesca Fochi

CORRELATORE

Giulio Bertuzzi

Prof. Luca Bernardi

Sessione I

Anno Accademico 2016-2017

Riassunto

In questo elaborato sono presentate due sintesi enantioselettive catalizzate da difenil prolinoli silileteri per α -funzionalizzare aldeidi. Nel primo progetto vengono usati sali di *N*-benzilpiridinio attivati in posizione C3 da un gruppo elettron-attrattore (nitro o ciano), nel quale la porzione piridinica addizionata all'aldeide perde aromaticità formando una diidropiridina. In questa tesi sono mostrati i passaggi di ottimizzazione della reazione variando solvente, base, catalizzatore e temperatura di reazione, trovando inoltre nell'acido fenilacetico un ottimo additivo per irrobustire il metodo sintetico. In seguito sono state effettuate una serie di variazioni sia nel sale di piridinio che nell'aldeide, mostrando un'ottima generalità della reazione. Infine è stata analizzata la configurazione relativa ed assoluta dei prodotti, ipotizzando un meccanismo di reazione passante per lo stato di transizione sinclinale, il quale spiegherebbe gli ottimi rapporti diastereoisomerici. Nel secondo progetto è stata studiata la sintesi enantioselettiva di aldeidi α -arilate da ischinoline *N*-ossido, sempre catalizzata da difenil prolinoli silileteri. In questo caso viene sfruttato un diverso metodo di attivazione delle azine passante per l'attacco elettrofilo del bromotripirrolidinofosfonio esafluorofosfato (PyBroP) sull'ischinolina *N*-ossido. Anche per questo processo, è stato effettuato uno studio delle condizioni ottimali di reazione, il quale è tutt'ora in corso. Per il momento sono stati ottenuti degli ottimi eccessi enantiomerici a freddo con buone conversioni dei reagenti.

Abstract

In this work, two enantioselective syntheses catalyzed by diphenyl prolinol silyl ethers to α -functionalize aldehydes are presented. In the first project, *N*-benzylpyridinium bromides activated at the C3 position by an electron-withdrawing group (nitro or cyano) are used. The pyridine portion added to the aldehyde losing aromaticity and forming a dihydropyridine derivative.

The optimization of the reaction parameters as solvent, base, catalyst, acid co-catalyst and temperature has been reported. Moreover, the generality of the reaction has been proved varying both the pyridium salts and the aldehydes. Finally, the relative and absolute configuration of the products were determined and explained assuming a reaction mechanism through the syncline transition state.

In the second project, the enantioselective α -arylation of aldehydes with isquinoline *N*-oxides, catalyzed by diphenyl prolinol silyl ethers, has been studied. The activation of the

isquinoline *N*-oxide has been achieved with the use of bromotripyrolidinodiphosphonium hexafluorophosphate (PyBroP). A preliminary study of the optimal reaction conditions has been carried out, which is still underway. Currently, good enantiomeric excesses and moderate to good conversions of reagents have been obtained.

Indice

Introduzione.....	1
1.1 Organocatalisi via enammina.....	1
1.1.1 Introduzione.....	1
1.1.2 Dearomatizzazione enantioselettiva.....	6
1.1.3 α -arilazione di aldeidi.....	7
1.2 Attivazioni di eterocicli aromatici azotati.....	10
1.3 Sali di azinio.....	11
1.3.1 Dearomatizzazione di chinoline e isochinoline.....	11
1.3.2 Dearomatizzazione di piridine.....	12
1.4 Azine <i>N</i> -ossidi.....	17
Scopo.....	23
Discussione risultati.....	25
1.1 Dearomatizzazione enantioselettiva via enammina di sali di <i>N</i> -alchilpiridinio.....	25
1.1.1 Preparazione dei substrati.....	25
1.1.2 Ottimizzazione della reazione.....	26
1.2 α -Arilazione enantioselettiva di aldeidi via enammina con azine <i>N</i> -ossidi.....	40
1.2.1 Test preliminari.....	40
1.2.2 Ottimizzazione della reazione.....	43
Conclusioni e prospettive future.....	49
Parte sperimentale.....	51
1.1 Strumenti e materiali usati.....	51
1.2 Dearomatizzazione asimmetrica di sali di <i>N</i> -alchilpiridinio con aldeidi.....	51
1.2.1 Sintesi dei substrati: sali di <i>N</i> -alchilpiridinio.....	51
1.2.2 Sintesi dei substrati: aldeidi.....	52
1.2.3 Dearomatizzazione asimmetrica organocatalitica di Sali di piridinio con aldeidi.....	54
1.3 α -Arilazione enantioselettiva di aldeidi con azine <i>N</i> -ossidi organocatalizzata dal difenil prolinolo sililetere.....	62
Bibliografia.....	65

Capitolo 1

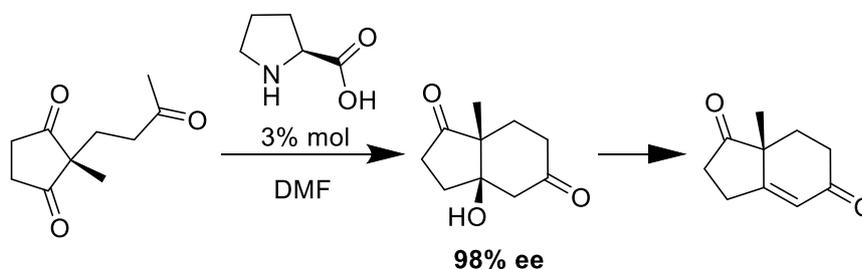
Introduzione

1.1 Organocatalisi via enammina

1.1.1 Introduzione

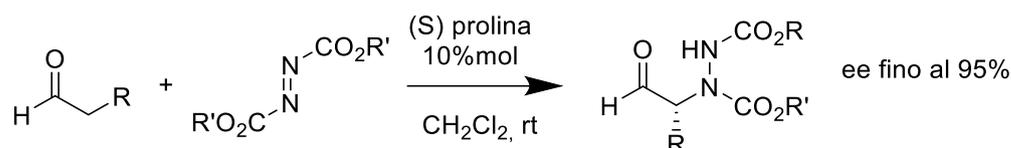
Nello scorso ventennio si è sviluppata in maniera esponenziale una catalisi enantioselettiva, detta *Organocatalisi*,¹ che impiega come catalizzatori molecole organiche enantiopure. Il vantaggio dell'organocatalisi rispetto alla catalisi enzimatica e metallorganica sta nel fatto che il catalizzatore è spesso stabile, non tossico e le reazioni sono usualmente condotte in condizioni blande e in alte concentrazioni, potendo così risparmiare in termini energetici e di solvente.²

Tra le metodologie più utilizzate, si annovera la catalisi “via enammina”, che prevede l'utilizzo di ammine enantiopure, secondarie o primarie, come catalizzatori. Uno dei primi esempi, datato 1971 che, nello specifico, impiega la prolina, ottenibile dal “chiral pool” naturale in entrambi i suoi enantiomeri,¹ è la reazione di Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert. Essa consiste in una anellazione di Robinson intramolecolare di substrati trichetonici (Schema 1).³



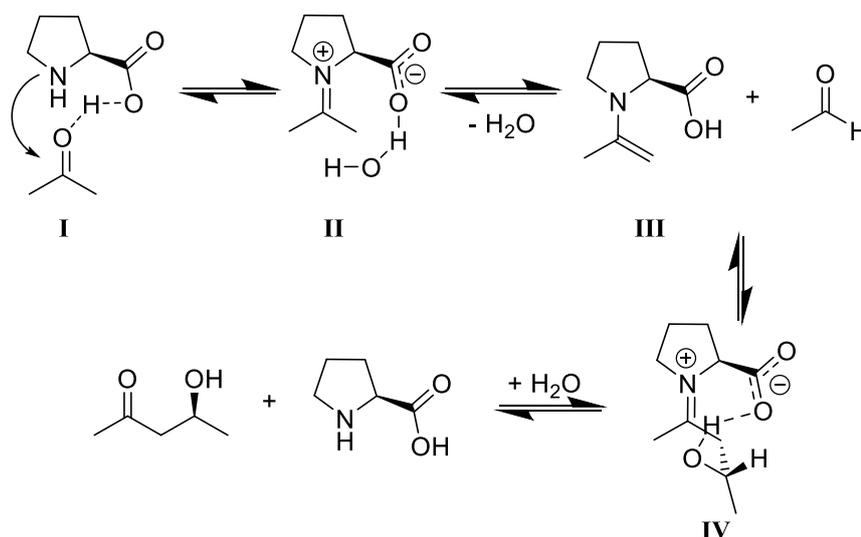
Schema 1. Reazione di Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

Tuttavia, solo negli anni duemila l'impiego di ammine secondarie enantiopure come la *L*-prolina è stato ampiamente studiato, per esempio in addizioni di Michael,⁴ condensazioni aldoliche^{5,6} o α -amminazioni di aldeidi, quest'ultime particolarmente interessanti per la sintesi di α -amminoacidi otticamente puri (Schema 2).⁷



Schema 2. Reazione di α -aminazione tra aldeide e azodicarbossilati.

Il meccanismo di attivazione proposto per la reazione precedentemente mostrata è quello rappresentato nello Schema 3, nel quale in particolare è mostrata la reazione aldolica fra un chetone e un'aldeide. Si può notare come il gruppo carbossilico del catalizzatore abbia un ruolo fondamentale nella catalisi: esso infatti, funziona come un co-catalizzatore acido nella formazione dello ione imminio (**II**), il quale tautomerizza per formare una enammina chirale enantiopura (**III**). Inoltre, cosa forse ancora più importante, induce la formazione del legame C-C preferenzialmente su una delle due facce dell'enammina. Questo perché l'idrogeno carbossilico, coordinando il carbonile aldeidico, abbassa l'energia dello stato di transizione dell'attacco di una faccia rispetto all'altra (**IV**). Inoltre l'enammina (**III**) è forzata ad essere *s-trans* a causa dell'ingombro sterico derivante dalla porzione pirrolidinica, portando quindi ad un controllo stereochimico estremamente elevato. In generale questo schema è applicabile a tutte le reazioni catalizzate dalla prolina che prevedano elettrofili in grado di effettuare buoni legami ad idrogeno.^{8,6}



Schema 3. Possibile meccanismo catalitico della prolina nella condensazione aldolica di acetone e acetaldeide.

Un'altra classe di ammine secondarie di grande importanza nel panorama organocatalitico, sono alcuni derivati della prolina, che hanno avuto un grande successo grazie alla loro efficacia nella catalisi enantioselettiva di un elevatissimo numero di reazioni.^{9,10} Tra questi, si annoverano i diaril prolinoili silileteri, di cui si mostrano alcuni esempi in figura, ottenibili dalla prolina in pochi semplici passaggi sintetici. Come è possibile notare si possono introdurre variazioni sia sui sostituenti arilici, sia sul gruppo protettore dell'ossigeno, sia sullo scheletro pirrolidinico (Figura 1).¹¹

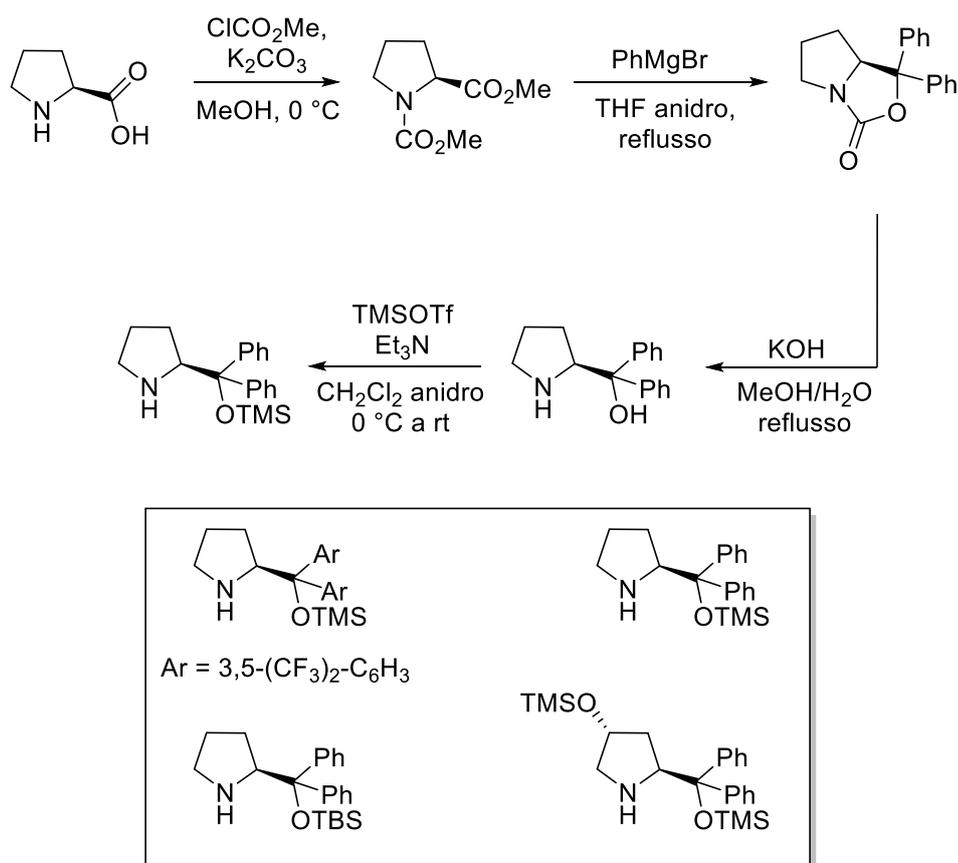
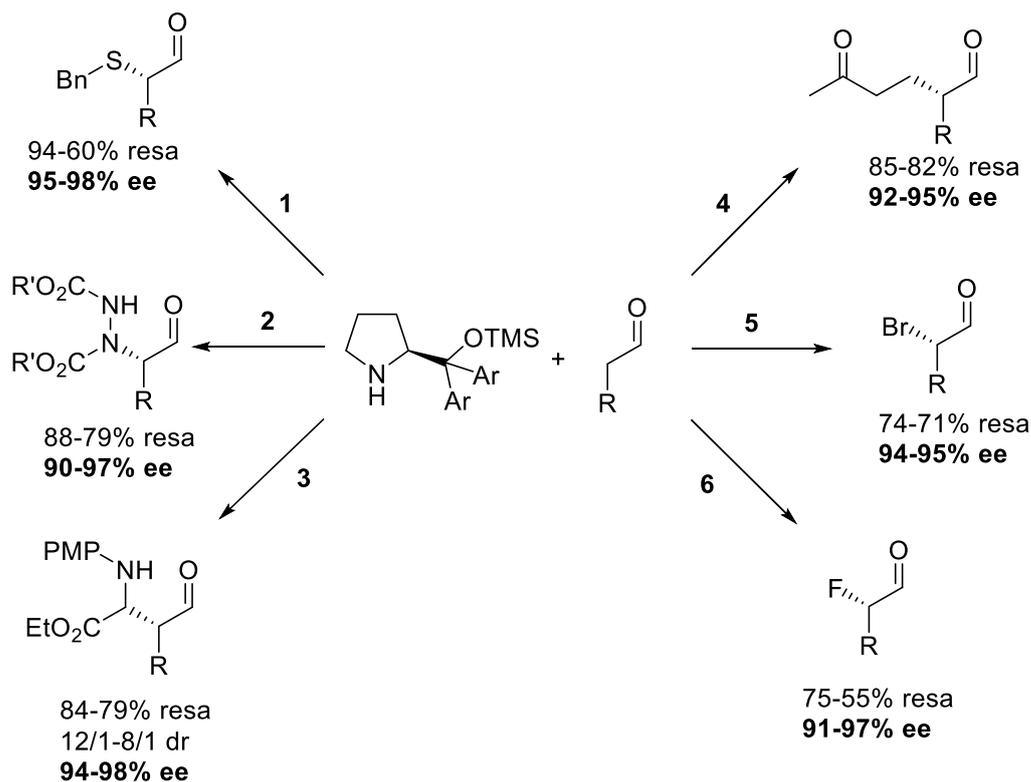


Figura 1. Sintesi generale di un diaril prolinoili sililetere e esempi di alcuni di uso generale.

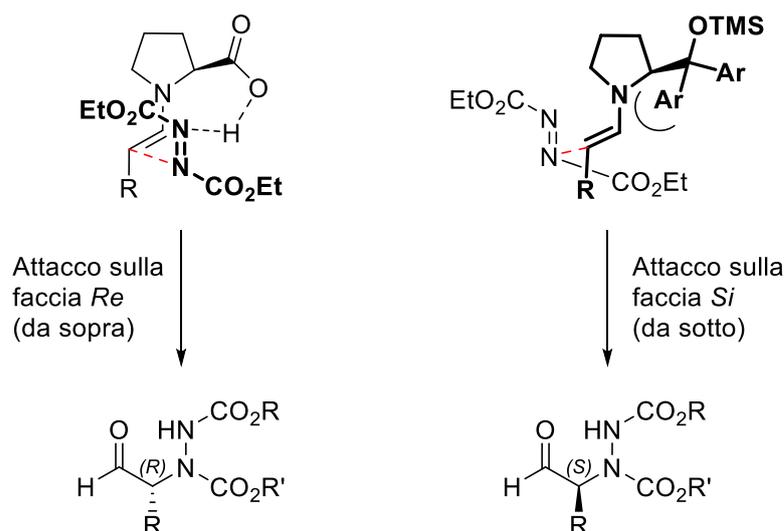
Uno studio effettuato da Jørgensen e collaboratori, mostra l'efficacia di uno di essi in particolare, sviluppato nel loro laboratorio di ricerca, in svariate reazioni di α -funzionalizzazioni di aldeidi (Schema 4).¹²



Schema 4. α -Funzionalizzazione di aldeidi catalizzata da diaril prolino silil etero.

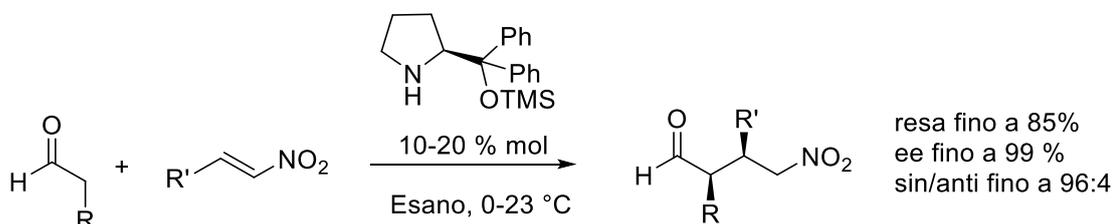
Vengono così effettuate reazioni come solforilazioni (**1**), amminazioni elettrofile (**2**), addizioni di Mannich (**3**, impiegando α -imminio etil gliossilati *N*-protetti), reazioni di Michael (**4**, addizione coniugata a vinil chetoni), e alogenazioni (**5**, bromurazioni o **6**, fluorurazioni), tutte caratterizzate da eccessi enantiomerici maggiori del 90%. Ciò permette di intuire perché questo tipo di ammine secondarie vengano chiamate “catalizzatori universali”, proprio per la versatilità di utilizzo e gli elevatissimi eccessi ottenibili impiegando una vasta e diversificata gamma di reagenti di partenza.¹³

Inoltre, nel medesimo studio, si sottolinea il fatto che, utilizzando questo tipo di proline modificate, l'enantioselezione viene ribaltata, favorendo l'enantiomero opposto a quello ottenibile usando la prolina di medesima configurazione assoluta. Il punto focale sta nell'impossibilità del catalizzatore di effettuare legami ad idrogeno con gli elettrofilo, i quali vengono indirizzati verso la faccia opposta grazie anche al gruppo ingombrante immesso al posto del carbossile. Poiché l'enammina è forzata ad essere *s*- e π -*trans* a causa della porzione pirrolidinica, l'enantioselezione diviene quasi completa (Schema 5).¹²



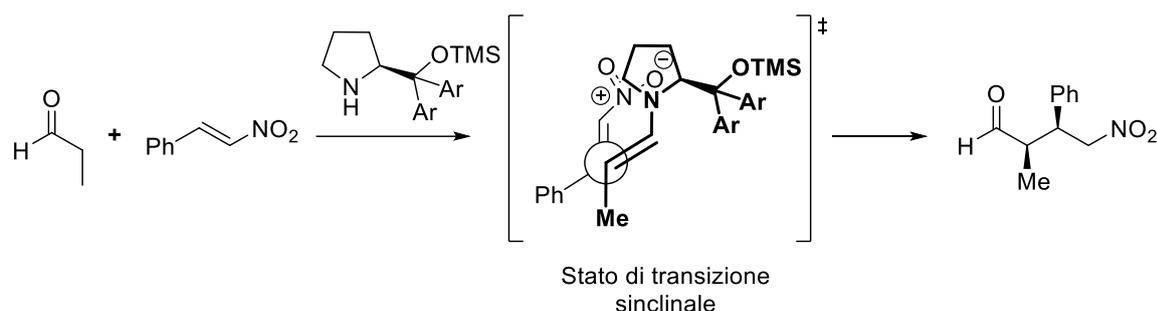
Schema 5. Differente enantioselezione usando la prolina o il prolinolo.

Un'altra reazione che prevede l'impiego di uno dei catalizzatori sopra citati è l'addizione di Michael tra l'enammina derivata da un'aldeide e una nitroolefina, la quale porta ad intermedi utili dal punto di vista sintetico per l'ottenimento di nitroalcani (e alchilammine) otticamente attivi (Schema 6).¹⁴



Schema 6. Sintesi di nitroalcani da nitroolefine e aldeidi.

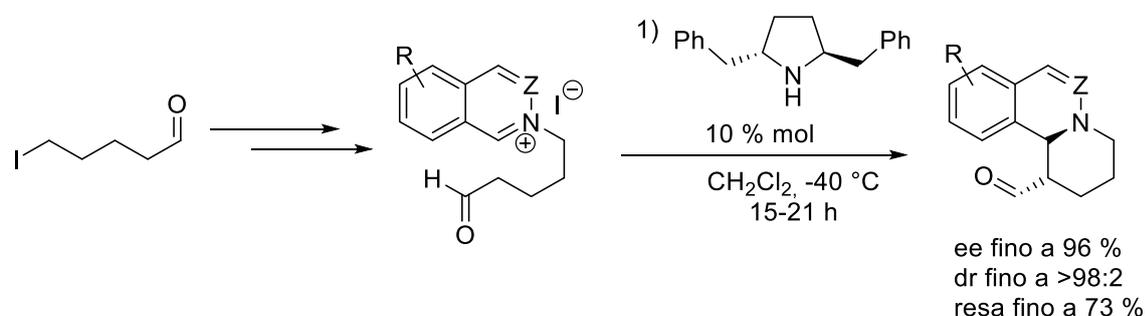
L'elevata enantioselezione viene sempre favorita dal gruppo ingombrante del prolinolo che inibisce una delle due facce enamminiche, mentre la diastereoselezione si instaura grazie allo stato di transizione sinclinale. La nitroolefina e l'enammina passano infatti per uno stato di transizione nel quale il nitrogruppo e l'azoto enamminico si trovano sovrapposti ed attratti elettrostaticamente, diminuendone quindi l'energia richiesta per reagire (Schema 7).



Schema 7. Modello dello stato di transizione sinclinale.

1.1.2 Dearomatizzazione enantioselettiva

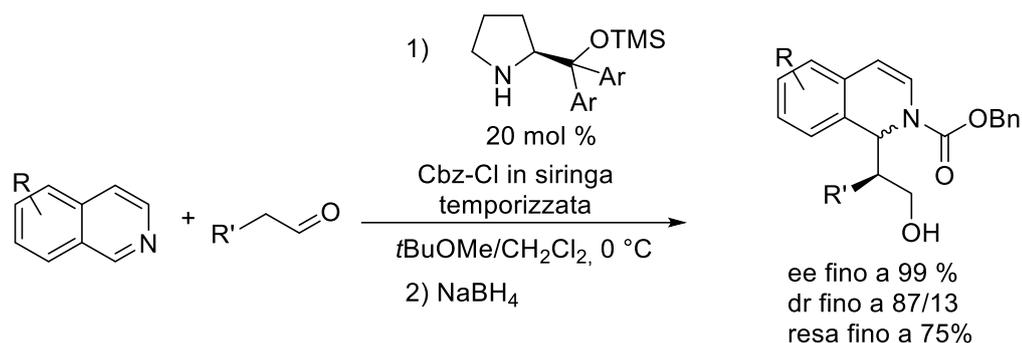
Questi sistemi catalitici sono stati utilizzati in alcune reazioni di dearomatizzazione enantioselettiva di eterocicli azotati come isochinoline e ftalazine. Le dearomatizzazioni sono in genere reazioni molto difficili da attuare, a causa della stabilità particolarmente pronunciata del reagente, derivante appunto dalla sua aromaticità. Il fatto che un catalizzatore organico riesca ad attivare una molecola e renderla sufficientemente reattiva da poter dearomatizzare un sistema, lo rende particolarmente interessante e versatile, specie se la reazione procede con elevati livelli di enantioselezione. La prima reazione di questo tipo, ad essere stata riportata in letteratura, sfrutta una addizione intramolecolare di enammina per la dearomatizzazione di isochinoline e ftalazine (Schema 8). In questo caso, attivando l'eterociclo aromatico sull'azoto tramite salificazione con 1-iodo-5-pentanale è stato possibile far ciclizzare l'aldeide sulla posizione 1 dell'eterociclo, portando a dearomatizzazione.¹⁵ In questa specifica reazione, sviluppata prima dell'avvento dei sistemi catalitici fondati sui diaril prolinoli silil eteri, si fa uso di un diverso derivato della prolina, il cui meccanismo di azione è però assimilabile a quello precedentemente descritto.



Schema 8. Ciclizzazione intramolecolare per l'ottenimento di diidroisochinoline o diidroftalazine.

Lo stato di transizione, proposto per giustificare l'elevata stereoselettività, vede l'anello benzenico del catalizzatore avere interazioni elettrostatiche con l'azoto del sale di isochinolinio, favorendo quindi una faccia dell'enammina rispetto ad un'altra.

La prima reazione di dearomatizzazione intermolecolare di isochinoline è stata invece sviluppata da Cozzi e collaboratori, nella quale l'eterociclo, reso elettrofilo, poiché *N*-attivato, viene attaccato da enammine generate dalla condensazione del catalizzatore su substrati aldeidici (Schema 9).¹⁶



Schema 9. Dearomatizzazione di isochinoline *N*-attivate in situ con aldeidi.

A differenza del lavoro precedentemente citato, l'aldeide non è legata direttamente all'isochinolina ma viene fatta reagire intermolecolarmente, sfruttando un'attivazione esterna dell'azoto, tramite la lenta formazione *in situ* di un sale di *N*-acilisochinolinio, estremamente reattivo.

Nonostante la presenza in letteratura di questi (ed altri) processi di dearomatizzazione di azone benzo-fuse per reazione con aldeidi, attivate da catalizzatori prolinolici, all'inizio del mio periodo di tirocinio non erano tuttavia state sviluppate dearomatizzazioni di substrati piridinici (quindi non benzo-fusi), aventi per partner nucleofilo un'enammina chirale (generata dai sistemi catalitici sopra descritti).

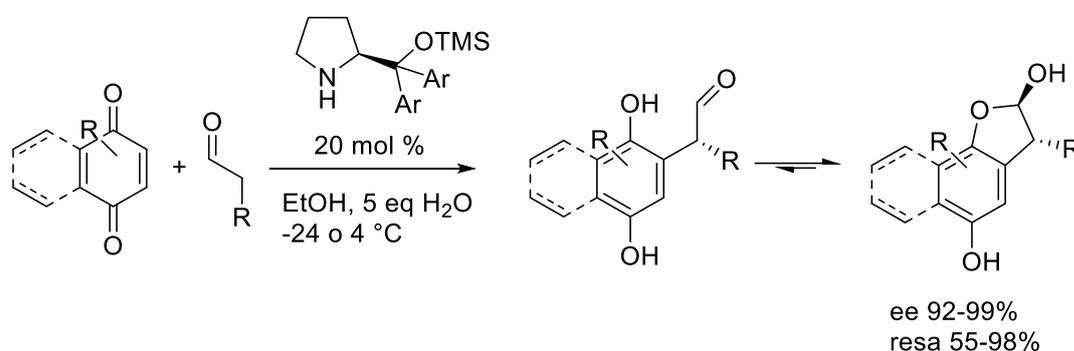
1.1.3 α -arilazione di aldeidi

Un'altra possibilità di funzionalizzazione di aldeidi mediata da derivati prolinolici, sono le α -arilazioni enantioselettive. Questo tipo di reazioni sono spesso molto difficili da controllare a causa della racemizzazione post reazione del centro chirale, nel caso in cui esso rechi un idrogeno. Ciò avviene perché il carbonio stereogenico lega un gruppo aldeidico ed un arile, i quali scaricano elettronicamente il centro chirale e rendono quindi l'idrogeno abbastanza acido da poter essere strappato, portando alla formazione di un

enolato planare non chirale, in equilibrio col substrato aldeidico, perdendo quindi la stereoselezione ottenuta dalla reazione.

È pertanto fondamentale operare in condizioni sufficientemente blande da poter scongiurare questa racemizzazione spontanea (processo termodinamico). La catalisi mediata da complessi organometallici chirali si rivela quindi poco adatta, in quanto spesso richiede temperature elevate.

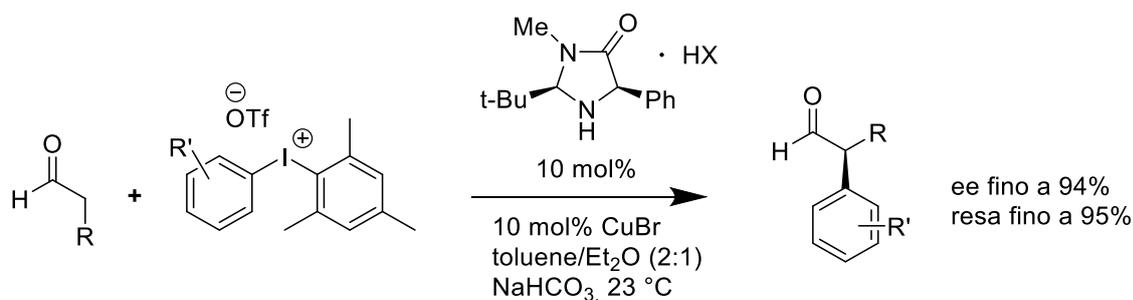
In letteratura sono pochi gli esempi organocatalitici a riguardo. Per esempio, il gruppo di ricerca di Jørgensen è riuscito a sviluppare una α -arilazione di aldeidi con l'utilizzo di chinoni, i quali vengono sfruttati per l'aromatizzazione post addizione (Schema 10).¹⁷



Schema 10. α -arilazione di aldeidi con chinoni come arili.

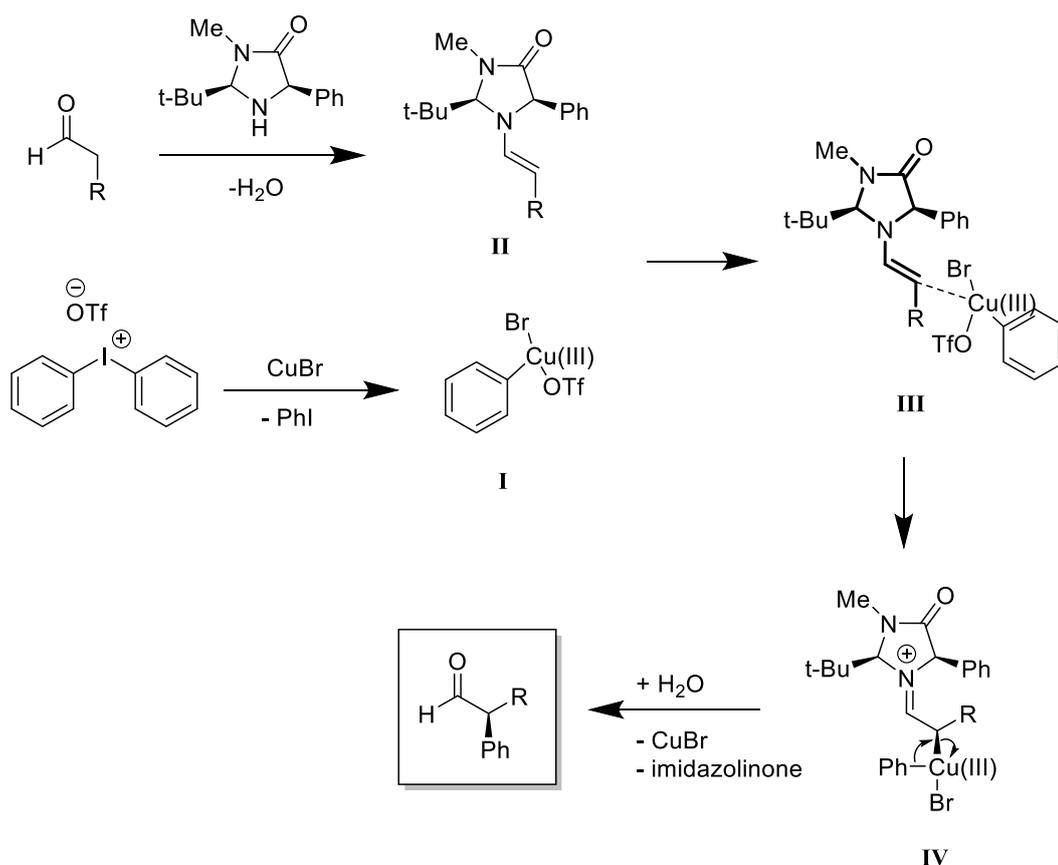
Il prodotto ottenuto tende a formare un emiacetale ciclico fra l'OH dell'arile e il carbonile aldeidico, mantenendone la stereochimica impartita dalla reazione.

Un'altra strategia riportata è una catalisi mista che prevede la cooperazione di un organocatalizzatore con un metallo di transizione. In particolare, la metodologia sviluppata dal gruppo di MacMillan prevede l'utilizzo di un sale di diariliodonio come agente arilante, un imidazolidinone chirale come organocatalizzatore e un sale di Cu(I) come co-catalizzatore metallico (Schema 11).¹⁸



Schema 11. α -Arlazione di aldeidi enantioselettiva con sali di iodonio.

Il Cu(I) catalitico è fondamentale in questa sintesi poiché esso attiva il sale di iodonio, tramite addizione ossidativa diventando Cu(III) (**I**) (Schema 12), il quale reagisce con l'enammina (**II**) formata dall'aldeide di partenza e l'imidazolidinone. Poiché l'eterociclo enantiopuro scherma una delle due facce dell'enammina con i suoi gruppi ingombranti, l'attacco è enantioselettivo (**III**). Il ciclo catalitico viene infine concluso con l'eliminazione riduttiva del rame, il quale ritorna al suo stato di ossidazione di partenza, e l'idrolisi dello ione imminio (**IV**) a riformare l'aldeide.



Schema 12. Ciclo catalitico proposto per CuBr e imidazolidinone.

Queste metodologie possono essere una valida strategia alternativa ai metodi metallorganici per ottenere α -arilazioni enantioselettive di aldeidi. Queste metodiche tuttavia, sfruttano un'aromatizzazione post reazione¹⁷ per creare la specie aromatica (non prevedendo quindi un reagente arilante già aromatico) o una catalisi mista con metalli di transizione.¹⁸ A tutt'oggi non sono infatti noti metodi strettamente organocatalitici enantioselettivi per α -arilazioni di aldeidi, che sfruttino substrati arilanti aromatici.

1.2 Attivazioni di eterocicli aromatici azotati

Gli eterocicli aromatici azotati sono una classe di composti estremamente importanti da un punto di vista sintetico. Il *core* piridinico è presente in numerose sostanze, tra cui molte sono di utilizzo farmaceutico,^{2,19} pertanto la ricerca di nuovi metodi di sintesi o funzionalizzazione di questi substrati è da sempre molto attiva.

La presenza dell'azoto nel ciclo aromatico rende però il sistema disattivato per sostituzioni aromatiche sia nucleofile che elettrofile, pertanto si è costretti a ideare differenti strategie per la loro funzionalizzazione diretta.

Una strada percorsa per l'attivazione degli eterocicli aromatici azotati è la formazione di sali di azinio tramite l'utilizzo di elettrofili o acidi di Lewis, nei quali viene formato un azoto quaternario. Questo rende l'anello suscettibile ad attacchi nucleofili (Figura 2).

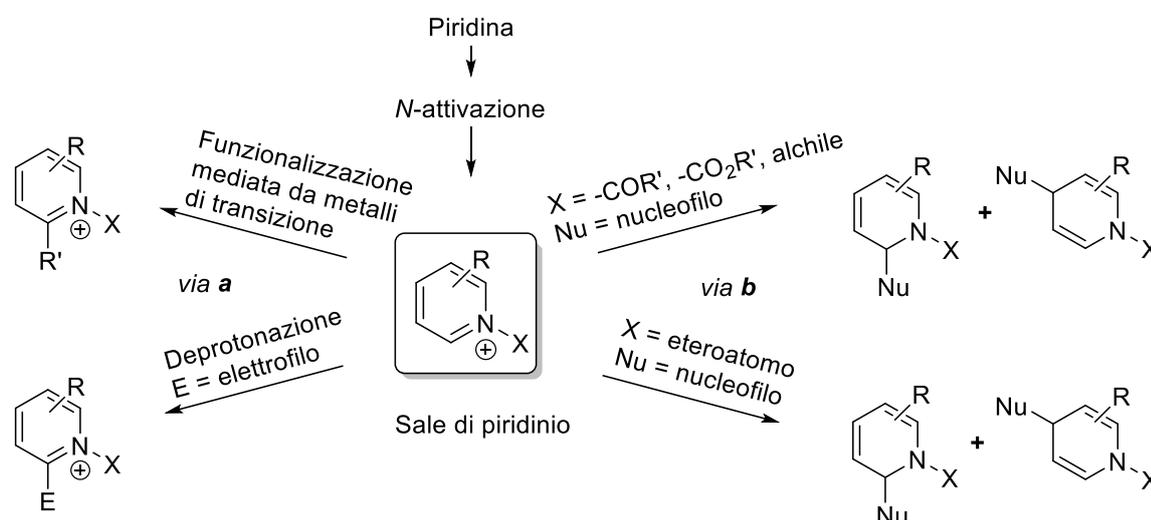


Figura 2. Funzionalizzazione di piridine N-attivate.

Come si può notare dallo schema, è così possibile funzionalizzare il sistema piridinico in diversi modi. Per esempio, l'utilizzo di reattivi Grignard o altri organometalli si è rivelato adatto per lo sviluppo di processi che mantenessero intatta l'aromaticità alla fine della reazione (*via a*).²⁰ In alternativa, l'aggiunta di un nucleofilo può portare alla formazione di una diidropiridina, ovvero una specie dearomatizzata,²¹ molto utile per l'ottenimento di scaffold piperidinici polifunzionalizzati (*via b*).

La scelta del metodo stesso di attivazione, che rende possibili le funzionalizzazioni sopra descritte, si è rivelata spesso cruciale, poiché condiziona la reattività del sistema. Di seguito verranno trattati nel dettaglio due metodi di attivazione, ossia l'attivazione

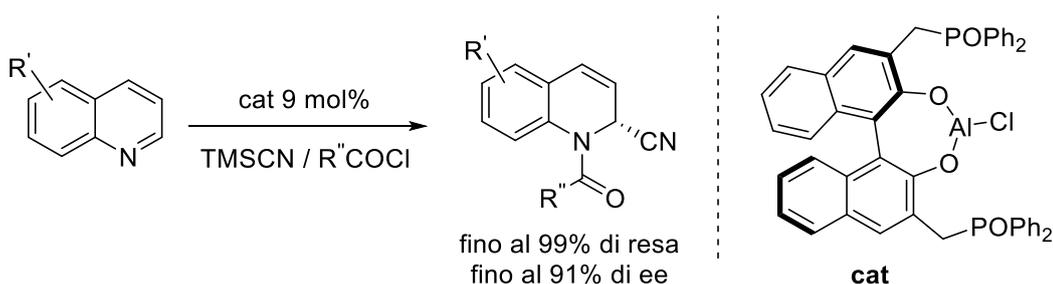
attraverso la formazione di sali di piridinio oppure l'ossidazione di eterocicli aromatici a formare azzine *N*-ossidi.

1.3 Sali di azinio

1.3.1 Dearomatizzazione di chinoline e isochinoline

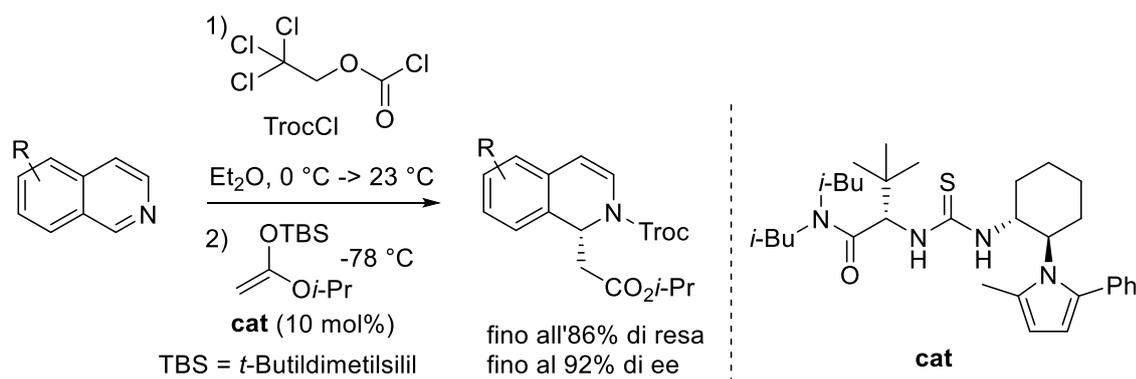
In generale, a parte alcune reazioni di riduzione, la maggior parte delle metodologie di dearomatizzazione asimmetrica riguardano sali di chinolinio o isochinolinio, i quali sono più semplici da dearomatizzare poiché l'aromaticità viene persa solo in parte, dato che quella dell'anello benzenico fuso, per altro di maggiore entità, viene preservata.

Solo recentemente, tuttavia, sono state sviluppate metodologie enantioselettive per questo tipo di reazioni, che sfruttano la formazione di sali di *N*-acil chinolinio o isochinolinio estremamente attivati. Per esempio, Shibasaki e collaboratori hanno utilizzato un acido di Lewis chirale per rendere enantioselettiva l'addizione dello ione cianuro a chinoline *N*-acil attivate (reazione di Reissert, Schema 13).^{22,23}



Schema 13. Reazione di Reissert enantioselettiva.

Un altro esempio recentemente riportato è un processo sviluppato da Jacobsen e collaboratori: una reazione di acil-Mannich asimmetrica, per l'ottenimento di diidroisochinoline otticamente pure, catalizzata da una tiourea chirale e promossa da silil chetene acetali come partner nucleofili (Schema 14).²⁴



Schema 14. Acil-Mannich catalizzata da tiourea chirale.

In questo caso il catalizzatore, sfruttando il legame formato con lo ione cloruro, controanione del sale di isochinolinio, forma una coppia ionica chirale enantiopura con il substrato eterociclico. Questa interazione rende lo stato di transizione favorevole solo per una faccia del sale, permettendo così di ottenere il prodotto otticamente attivo.

1.3.2 Dearomatizzazione di piridine

Per quanto riguarda le piridine, i relativi sali possono essere formati tramite reazione di un alchil alogenuro o di un acil alogenuro con la piridina stessa. In genere, i sali di *N*-acilpiridinio sono più reattivi, poiché il carbonile scarica maggiormente l'anello, essendo un gruppo elettron-attrattore, mentre i sali di *N*-alchilpiridinio hanno bisogno di un gruppo elettron-attrattore in posizione 3 per avere una buona reattività. Esso attiva il sistema π e stabilizza i prodotti di addizione nucleofila, impedendo all'enammina della diidropiridina di reagire ulteriormente (Figura 3).

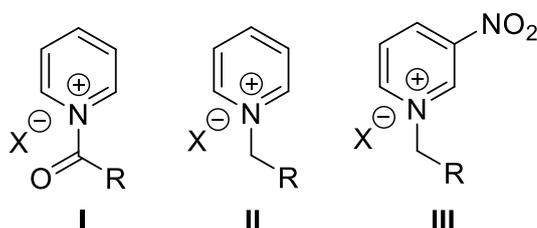


Figura 3. I: *N*-acilpiridinio alogenuro; II: *N*-alchilpiridinio alogenuro; III: *N*-alchil-3-nitropiridinio alogenuro.

Un problema frequente nell'addizione di nucleofili a entrambi questi sistemi è però la regioselettività, poiché nell'anello piridinico vi sono più siti elettrofili: le posizioni 2-6 e 4. Le dearomatizzazioni dei substrati benzo-fusi sono invece intrinsecamente più regioselettive, favorendo l'addizione al carbonio imminico. Uno studio basato sulla teoria

HSAB (acronimo inglese di *hard and soft acids and bases*),²⁵ effettuato su addizioni di nucleofili organometallici a sali di *N*-acilpiridinio, ha rivelato una preferenza dei nucleofili soft per la posizione 4 dell'anello, mentre i nucleofili hard reagiscono preferenzialmente alla posizione 2. Nucleofili molto hard come il *n*-BuLi tendono invece a reagire sul carbonile (Figura 4).

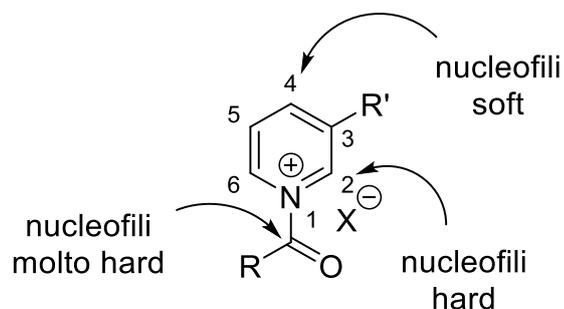


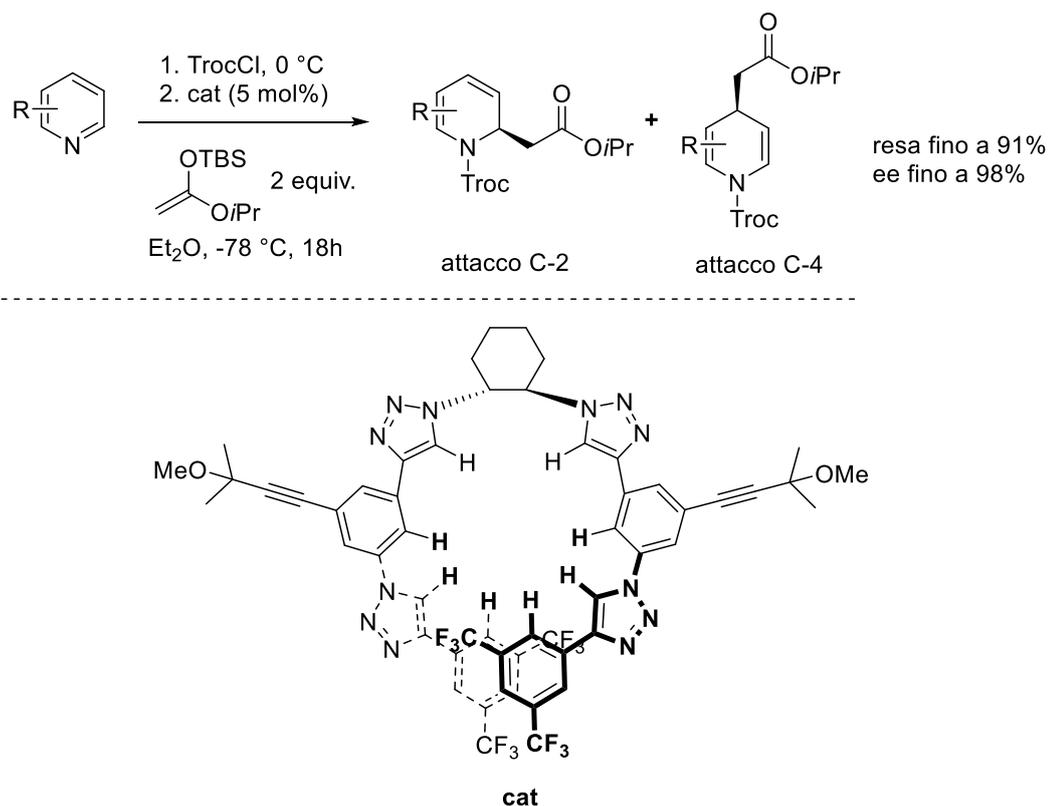
Figura 4. Diversa regioselettività di organometalli.

Comins e Abdullah hanno evidenziato una buona regioselettività nella posizione 4 dell'anello se il gruppo attivante sull'azoto (R in Figura 4) è molto ingombrante.²⁶ Inoltre, se la posizione 3 (sostituente R') è occupata da un sostituente, il nucleofilo attaccherà preferenzialmente in 6,²⁶ mentre si avrà un'alta regioselettività in posizione 4 quando il nucleofilo è soft come un organocuprato e il sostituente in 3 (R') non è ingombrante.²⁷

I problemi legati alla regioselettività si riscontrano anche nei sali di *N*-alchilpiridinio. Lyle e White hanno studiato la selettività di diversi nucleofili per le posizioni C2 e C6 (Tabella 1):²⁸

Questo è uno dei pochissimi esempi di dearomatizzazione asimmetrica di un eterociclo attivato come sale di *N*-alchilpiridinio e non come *N*-acilpiridinio.

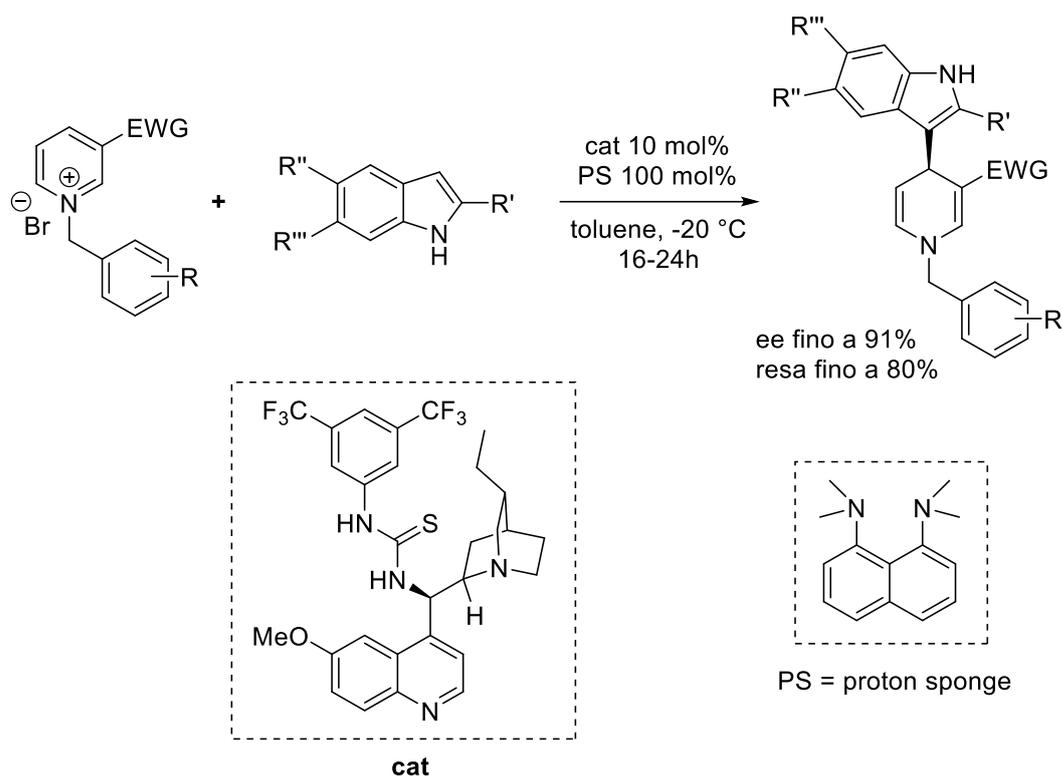
Per quanto riguarda la dearomatizzazione organocatalitica enantioselettiva di piridine, il primo esempio sviluppato con successo utilizza come substrato un sale di *N*-acil piridinio e come catalizzatori molecole chirali donatrici di legame a idrogeno (Schema 16).^{31,32}



Schema 16. Dearomatizzazione asimmetrica di piridine tramite catalizzatore chirale donatore di legami a idrogeno.

In questo progetto il gruppo di Mancheño ha utilizzato un catalizzatore chirale basato su triazoli, il quale, grazie a legami a idrogeno, riesce ad incapsulare il controione del sale di piridinio. Ciò rende l'attacco dei nucleofili enantioselettivo e regioselettivo in posizione C2 nella maggior parte delle piridine prese in esame, con alcune eccezioni (per esempio la presenza di gruppi elettron attrattori in posizione 3).

La prima reazione di dearomatizzazione organocatalitica enantioselettiva di sali di *N*-alchil piridinio è stata invece sviluppata dal gruppo di ricerca presso il quale ho svolto il mio tirocinio, utilizzando indoli come specie nucleofila e una tiourea chirale bifunzionale come organocatalizzatore (Schema 17).³³



Schema 17. Addizione nucleofila enantioselettiva di indoli su sali di *N*-alchil piridinio.

Ciò che rende ancora più interessante questa reazione è la completa regioselezione dell'addizione dell'indolo in C4, mai osservata in precedenza. La spiegazione a questo inusuale comportamento sta nel catalizzatore: l'azoto terziario della porzione chinuclidinica lega covalentemente il C6 del sale di piridinio, sito d'attacco più elettrofilo e stericamente accessibile della molecola, rendendo l'intermedio così formato solubile in toluene. L'indolo quindi può attaccare solamente in C4 in maniera enantioselettiva, grazie anche all'interazione della porzione tioureidica del catalizzatore con il controione del sale di piridinio (Figura 5). Formato l'addotto 1,4-diidropiridinico, il catalizzatore viene rigenerato dalla base 1,8-bis(dimetilammino)naftalene (Proton sponge, PS). Questa, deve essere aggiunta a piccole porzioni durante il decorso della reazione, per evitare la deprotonazione dell'indolo e il successivo attacco di quest'ultimo in posizione C4 tramite l'azoto.

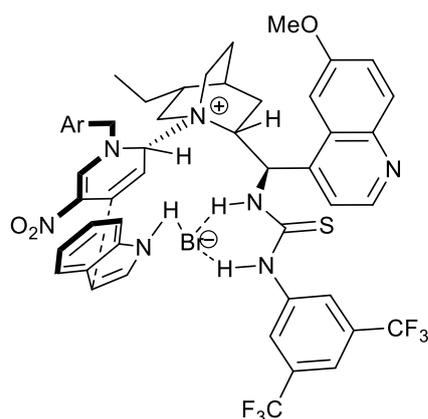


Figura 5. Stato di transizione proposto per la dearomatizzazione fra sale di *N*-benzil-3-nitropiridinio e indolo mediante organocatalizzatore enantiopuro bifunzionale.

1.4 Azine *N*-ossidi

Come già accennato in precedenza, un altro metodo per attivare gli eterocicli aromatici azotati è la loro trasformazione in *N*-ossidi. Essi sono molecole stabili, idrofiliche e molto polari che trovano utilità come farmaci¹⁹ o detergenti (soprattutto quelli derivanti da ammine terziarie alchiliche). Essi trovano però impiego soprattutto come intermedi sintetici, sia come agenti ossidanti che come azine attivate e funzionalizzabili. Nonostante siano conosciuti e studiati da quasi un secolo, solo recentemente il loro interesse è aumentato notevolmente, grazie alla capacità di subire attacchi sia nucleofili che elettrofilici, rendendoli intermedi versatili per la funzionalizzazione di eterocicli azotati (Figura 6).³⁴

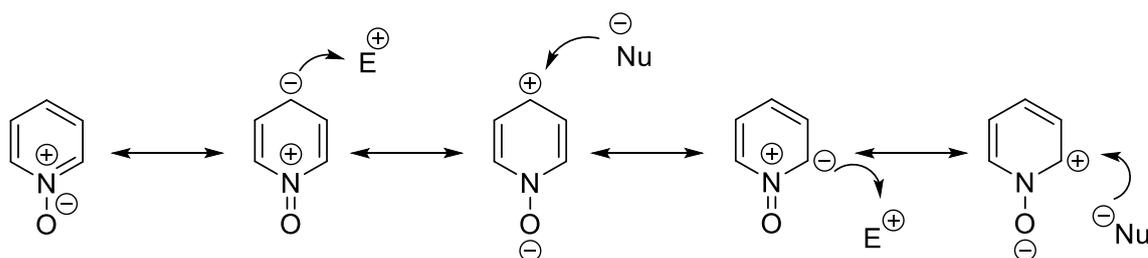


Figura 6. Forme di risonanza della piridina *N*-ossido.

In letteratura sono presenti numerose metodologie di ossidazione per l'ottenimento di *N*-ossidi mediante l'impiego di diversi reattivi: acido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA, **1**),³⁵ acido di Caro (**2**), diossirani (**3**),³⁶ acido peracetico (**4**),³⁷ o ossigeno molecolare in presenza di catalizzatori derivanti da sali di rutenio (**5**) (Figura 7).³⁸

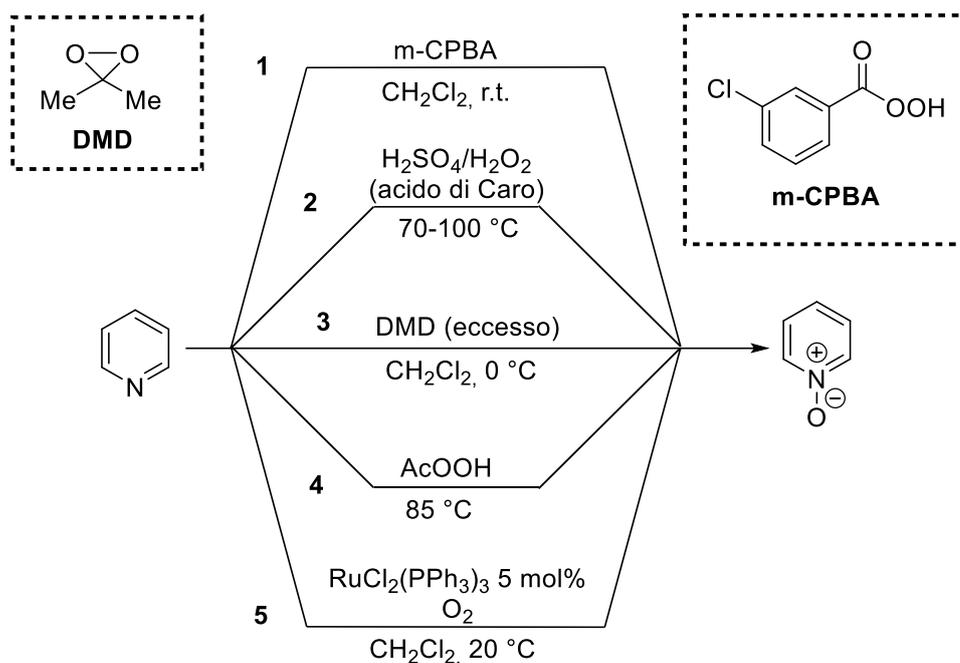
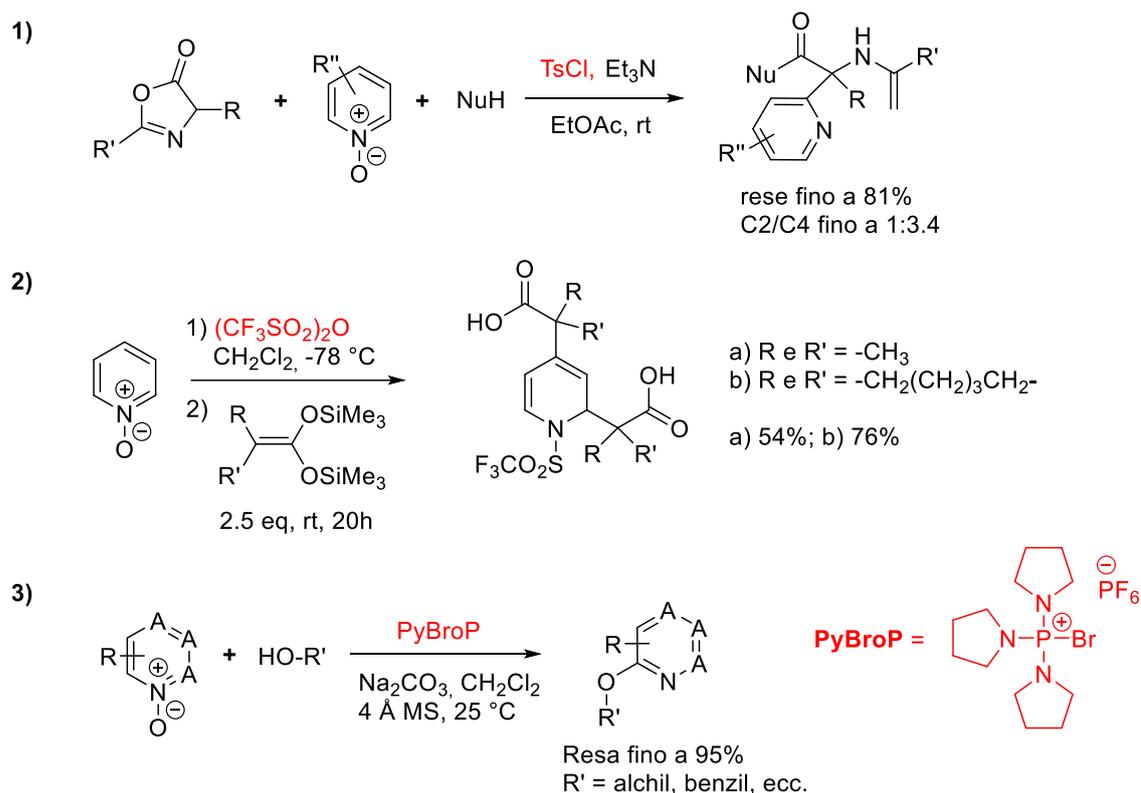


Figura 7. Reazioni per l'ottenimento di azone *N*-ossidi. **DMD** = dimetildiossirano.

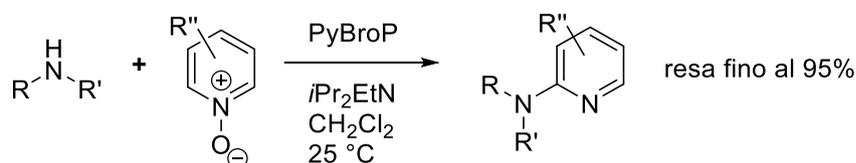
Anche se molto più attiva della piridina,³⁹ la piridina *N*-ossido può essere ulteriormente attivata in vista di un successivo attacco nucleofilo, per reazione del legame N-O con attivanti elettrofili. Negli anni sono stati utilizzati numerosi reattivi, tra cui tosil cloruro (**1**),⁴⁰ differenti anidridi (come anidride trifluoroacetica o anidride triflica, **2**)⁴¹ e attivanti al fosforo come il bromotripirrolidinofosfonio esafluorofosfato (PyBroP, **3**) (Schema 18).

42,43



Schema 18. Esempi di reazioni di piridine *N*-ossidi con attivanti diversi.

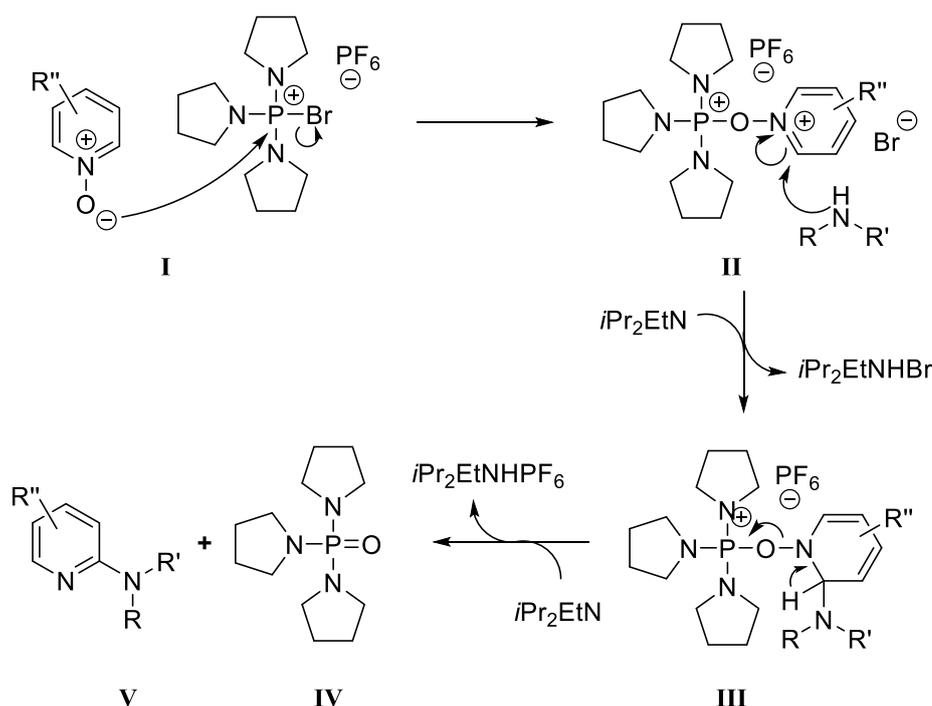
Ogni attivante presenta però alcuni limiti. Per esempio, le reazioni con TsCl sono spesso problematiche dal punto di vista della chemoselettività, poiché rendono sottoprodotti clorurati: lo ione cloruro è infatti abbastanza nucleofilo da entrare in competizione con il partner desiderato.⁴³ Le anidridi spesso producono una miscela regioisomerica C2/C4, inoltre i nucleofili tendono a reagire con l'anidride stessa, consumandola e consumandosi.⁴⁴ Un buon compromesso invece sembra essere il PyBroP. Il suo primo utilizzo nell'attivazione di *N*-ossidi aromatici è stato effettuato dal Londregan e collaboratori per una reazione di amminazione (Schema 19).⁴³



Schema 19. Reazione di amminazione a piridine *N*-ossido con PyBroP.

Le condizioni di reazione impiegate sono blande e le rese ottime, con un'alta tolleranza di gruppi funzionali, a differenza delle reazioni più comuni di amminazione di composti

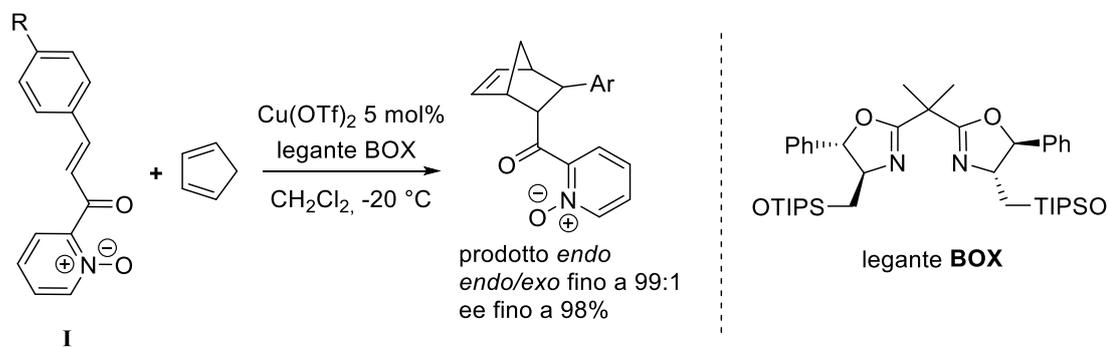
aromatici.⁴³ Questo perché il sale di fosfonio attiva in maniera efficace e mirata l'*N*-ossido aromatico, formando un legame fosforo-ossigeno molto forte che attiva l'eterociclo e guida la reazione verso la completezza. Non si trovano inoltre sottoprodotti legati all'attacco del nucleofilo sull'attivante, rendendo così il PyBroP l'unico reattivo completamente chemoselettivo per la funzionalizzazione di *N*-ossidi aromatici. Il meccanismo di attivazione proposto parte dalla formazione del legame fosforo-ossigeno (**I**). In questo modo l'eterociclo aromatico (ora doppiamente cationico) risulta essere molto più elettrone-deficiente a causa della formazione del legame P-O. Quindi le posizioni C2 e C4 dell'anello piridinico sono rese molto elettrofile e possono subire attacchi nucleofili, con una generale preferenza per la posizione C2 (**II**). Infine, l'aromaticità del sistema, persa nell'addizione del nucleofilo (**III**), viene recuperata con l'eliminazione di acido esafluorofosforico e la formazione del trispirrolidinfosfinossido (**IV**), liberando l'eterociclo aromatico funzionalizzato (**V**) (Schema 20).⁴³



Schema 20. Meccanismo di reazione proposto tramite attivazione con PyBroP.

Per quanto riguarda la sintesi asimmetrica, le azine *N*-ossidi sono utilizzate per lo più come leganti chirali per metalli di transizione,⁴⁵ o in rarissimi casi come organocatalizzatori chirali,⁴⁶ mentre in letteratura sono presenti poche reazioni enantioselettive che coinvolgano un'azina *N*-ossido come reagente, e tra queste nessuna

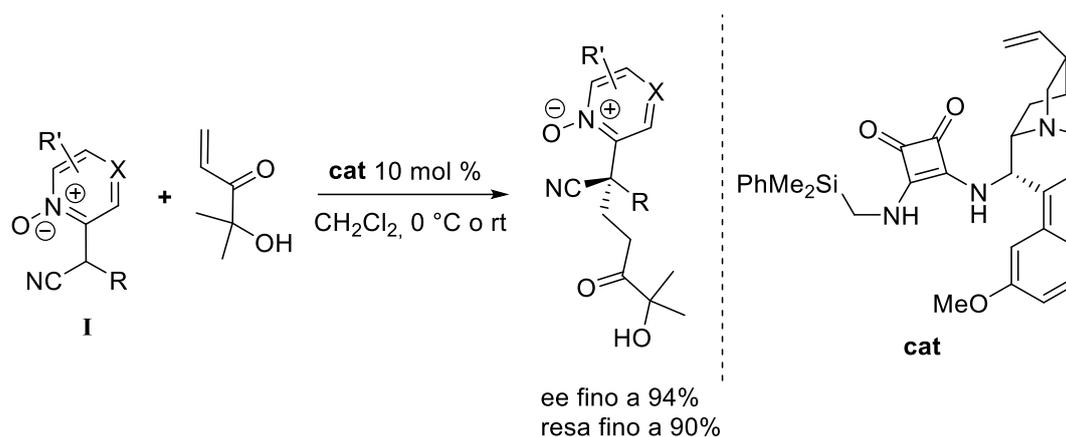
prevede la reazione diretta della porzione piridinica. Per esempio, facendo reagire derivati dell'arilidene-piridina *N*-ossido (**I** in Schema 21) con dieni, in presenza di leganti enantiopuri e quantità catalitiche di Cu(II), è possibile ottenere cicloaddotti otticamente attivi (Schema 21).⁴⁷



Schema 21. Cicloaddizione tra 2-alkilidene *N*-ossidi e ciclopentadiene catalizzata da Cu(II) e legante chirale.

In questa sintesi l'*N*-ossido è sfruttato per ottenere un substrato chelante bidentato che presenta anche un gruppo carbonilico. Pertanto può legare il Cu(II) insieme ai leganti enantiopuri bisossazolinici (BOX), i quali ingombrano una faccia del reagente bidentato. Grazie a queste interazioni si ha un'elevata enantio- e diastereoselezione, in favore del prodotto *endo*.

Per quanto riguarda l'organocatalisi enantioselettiva, uno dei pochissimi esempi riportati è la formazione di un carbonio quaternario chirale partendo da 2-cianometilazine *N*-ossido (**I** in Schema 22). Utilizzando una base di Brønsted enantiopura bifunzionale è stato possibile aggiungere un elettrofilo specifico con eccessi enantiomerici molto elevati (Schema 22).⁴⁸



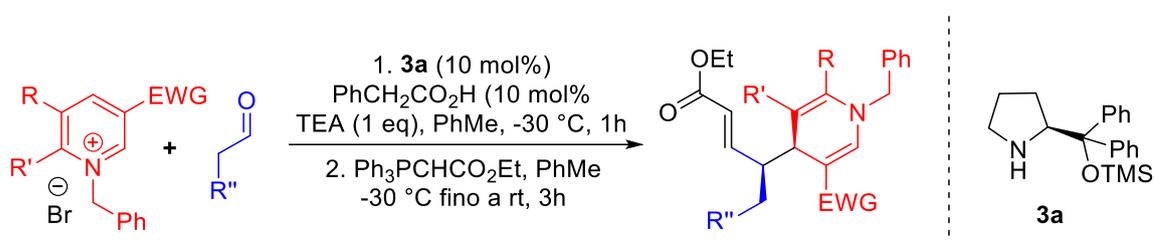
Schema 22. Addizione di un elettrofilo su 2-cianometilazine *N*-ossido catalizzata da una squarammide bifunzionale enantiopura.

In questo caso si sfrutta l'acidità di un idrogeno in posizione α all'arile *N*-ossido. Mentre il gruppo CN è fondamentale per rendere l'idrogeno più acido e rimovibile con basi non eccessivamente forti, il legame N-O è essenziale per la stereoselezione, poiché il catalizzatore può coordinarsi ad esso e rendere l'attacco dell'elettrofilo enantioselettivo. Al meglio delle nostre conoscenze, tuttavia, non sono noti esempi che sfruttino un *N*-ossido aromatico come specie arilante in catalisi asimmetrica.

Capitolo 2

Scopo

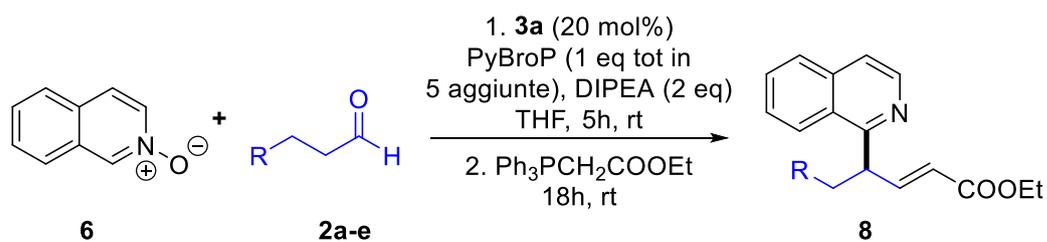
Il gruppo di ricerca nel quale ho svolto il mio periodo di tirocinio stava studiando la possibilità di sintetizzare sistemi diidropiridinici otticamente attivi sfruttando l'alta elettrofilicità dei sali di *N*-alchilpiridinio, attivati in posizione C3 da un gruppo elettron attrattore. Da questi studi è stato possibile sviluppare un processo, nel quale la dearomatizzazione è stata effettuata utilizzando come specie nucleofile gli indoli (Schema 17, pag.16).³³ Pertanto, inizialmente, il mio studio è stato focalizzato sulla possibilità di utilizzare un diverso nucleofilo, ovvero aldeidi attivate da diaril prolinoli silil eteri tramite catalisi *via* enammina, per dearomatizzare questi sistemi aromatici in maniera enantioselettiva (Schema 23).



Schema 23. Reazione generale di sali di *N*-benzil-3-EWG-piridinio con aldeidi organocatalizzata dal catalizzatore di Hayashi.

Dopo aver verificato che la reazione era fattibile, si è passati ad una ottimizzazione dei vari parametri per irrobustirla e renderla riproducibile in termini di resa ed enantioselezione. Successivamente è stata analizzata la generalità di questa specifica dearomatizzazione, variando il pattern dei sostituenti sia dei sali di *N*-alchilpiridinio che delle aldeidi.

In seguito la ricerca si è focalizzata sullo studio della reattività e della induzione asimmetrica ottenibile nella reazione di azzine *N*-ossido attivate da vari reattivi elettrofili. Anche in questo caso sono stati selezionati come controparte nucleofila derivati aldeidici attivati da catalizzatori chirali quali i diaril prolinoli silil eteri. Dopo vari tentativi, sono stati ottenuti risultati molto incoraggianti dalla reazione dell'isochinolina *N*-ossido sia con esanale sia con 3-fenilpropanale, sempre catalizzate da **3a** e usando come attivante dell'*N*-ossido il "PyBroP" (bromotripirrolidinofosfonio esafluorofosfato), ottenendo buoni eccessi enantiomerici (Schema 24).



Schema 24. Reazione dell'isochinolina *N*-ossido con aldeide, in presenza di PyBroP e organocatalizzata dal diaril prolinolo sililetere.

Da questi risultati è seguita una ottimizzazione della reazione, al fine di trovarne le condizioni ideali, tali da avere eccessi enantiomerici il più elevati possibile con le migliori conversioni ottenibili.

Capitolo 3

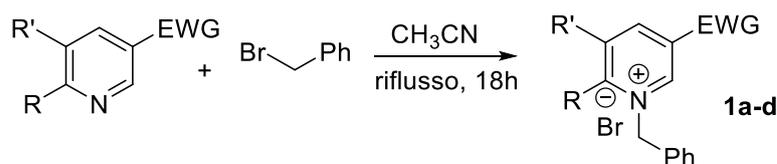
Discussione risultati

1.1 Dearomatizzazione enantioselettiva *via* enammina di sali di *N*-alchilpiridinio

1.1.1 Preparazione dei substrati

La sintesi dei sali di *N*-alchilpiridinio è nota in letteratura e relativamente semplice da effettuare, essa consiste infatti nel far reagire una piridina, variamente sostituita, con un piccolo eccesso di alogenuro alchilico in una soluzione concentrata di acetonitrile. Nel caso specifico, sono state fatte reagire la 3-nitropiridina o la 3-cianopiridina con benzil bromuro in CH₃CN, a refluxo per 18h. Il prodotto è stato poi purificato per semplice precipitazione da Et₂O (Tabella 2).

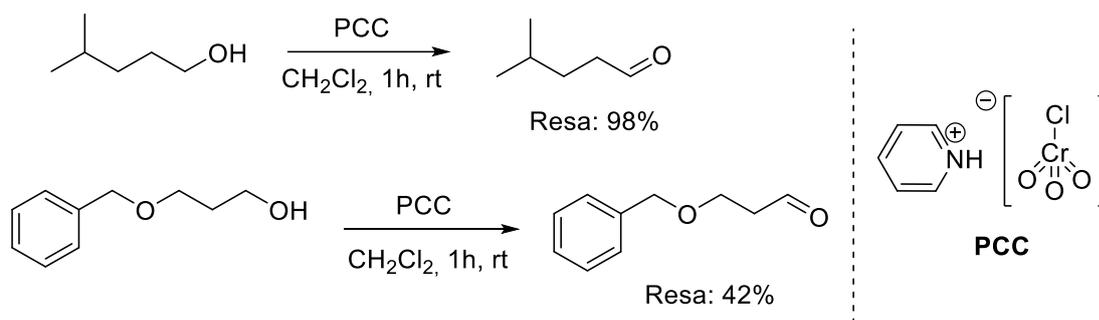
Tabella 2 Rese dei vari sali di *N*-benzilpiridinio bromuro.



<i>prodotto</i>	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>EWG</i>	<i>Resa</i>
1a	H	H	NO ₂	64%
1b	Me	H	NO ₂	12%
1c	H	Et	NO ₂	52%
1d	H	H	CN	98%

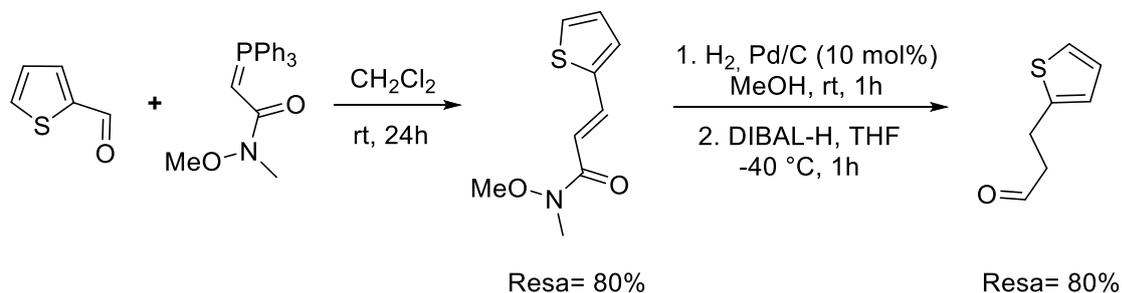
Si può notare come le rese siano abbastanza buone, tranne che per il prodotto **1b**, nel quale probabilmente la presenza del metile in posizione 6 ha portato ad un aumento dell'ingombro sterico, diminuendo di molto la resa ottenibile.

Per quanto riguarda le aldeidi impiegate, la 3-fenilpropanale **2a** e la *n*-butanale **2e** sono prodotti commercialmente disponibili; al contrario, la 3-(benzilossi)propanale **2b** e la 4-metilpentanale **2c** sono state sintetizzate tramite ossidazione dei rispettivi alcoli, usando come agente ossidante il piridinio clorocromato (PCC) in diclorometano (Schema 25).



Schema 25. Formazione delle aldeidi **2b** e **2c** dai rispettivi alcol con PCC.

La sintesi della 3-(tiofen-2-il)propanale invece ha richiesto tre *step* sintetici. Partendo dalla 2-tiofenecarbossilaldeide, si è effettuata una reazione di Wittig con *N*-metossi-*N*-metil(trifenilfosforanilidene) acetammide in diclorometano. Successivamente il prodotto è stato idrogenato in metanolo con H₂, utilizzando come catalizzatore palladio supportato su carbone. Infine, dopo aver allontanato il metanolo a pressione ridotta, si è ridotta l'ammide con l'utilizzo di diisobutilalluminio idruro (DIBAL-H), in THF a -40 °C (Schema 26).



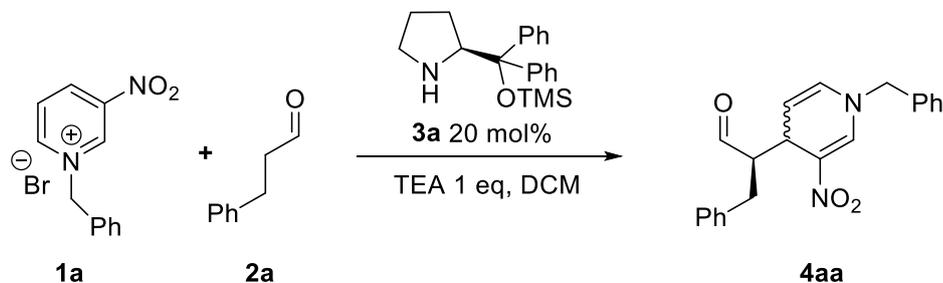
Schema 26. Sintesi della 3-(tiofen-2-il)propanale.

1.1.2 Ottimizzazione della reazione

La dearomatizzazione dei sali di *N*-alchilpiridinio è stata inizialmente effettuata in diclorometano a temperatura ambiente, usando come catalizzatore il diaril prolinolo sililetere **3a** (20 mol% rispetto al 3-nitro-*N*-benzilpiridinio bromuro **1a**), con un equivalente di trietilammina (TEA) per neutralizzare l'acido bromidrico liberato durante l'addizione. Utilizzando come aldeide la 3-fenilpropanale **2a**, dopo 6h di reazione, si è ottenuta, con un valore di conversione molto elevato, una miscela diastereomerica bilanciata, ove entrambi i diastereoisomeri sono risultati racemi (Tabella 3, prova 1). Conoscendo i problemi riscontrati da MacMillan nella racemizzazione post-reazione¹⁸ e

avendo ottenuto una conversione molto elevata, si è deciso di diminuire il tempo di reazione e successivamente la temperatura per aumentare il grado di stereoselezione, con risultati poco soddisfacenti in termini di eccesso enantiomerico e più positivi per quanto riguarda la diastereoselezione (Prove 2-4).

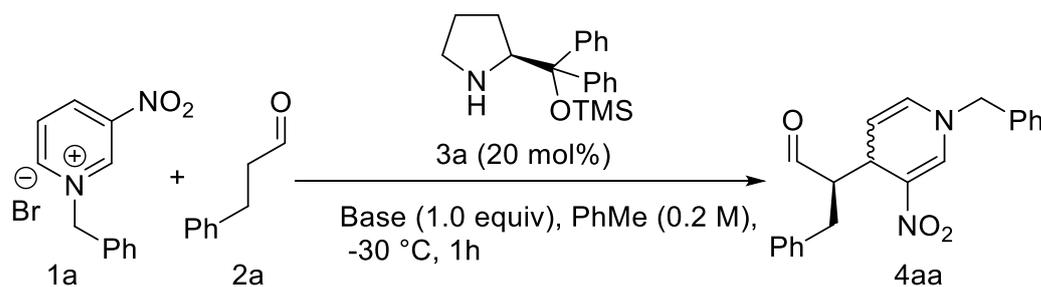
Tabella 3 Prove di reattività in diclorometano.^a



<i>prova</i>	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (min)	<i>conv</i> ^{b,c} (%)	<i>dr</i> (<i>syn:anti</i>) ^c	<i>ee syn/ ee anti</i> ^d
1	rt	360	>95	50:50	<i>rac/rac</i>
2	rt	10	>95	75:25	6/60
3	-30	35	60	86:14	40/40
4	-60	90	>95	90:10	35/45

^aCondizioni di reazione: **1a** (0.05 mmol), **2a** (0.1 mmol), TEA (0.05 mmol), **3a** (0.01 mmol), DCM (250 μ L). ^bDeterminato dal grezzo di reazione tramite ¹H NMR. ^cConversione totale con entrambi i diastereoisomeri. ^dEccesso enantiomerico di **4aa** determinato sul grezzo tramite CSP HPLC.

Cambiando solvente e utilizzandone uno meno polare come il toluene, gli eccessi enantiomerici sono aumentati notevolmente (92/94 ee), ottenendo per la prima volta risultati soddisfacenti per questo parametro.

Tabella 4. Prove di reattività con diverse basi.^a

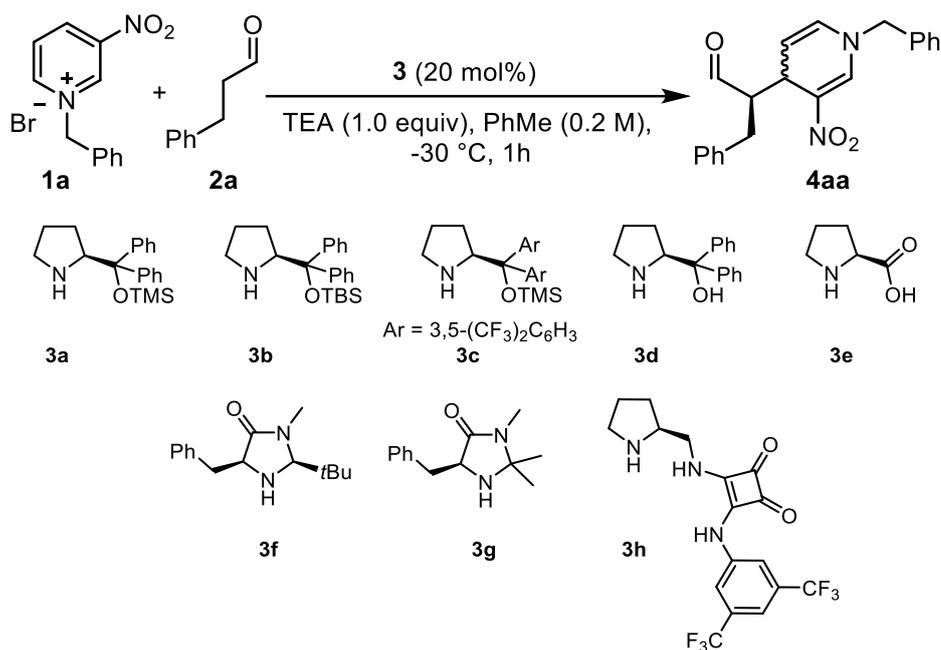
<i>prova</i>	<i>Base</i>	<i>Conv. (%)^{b,c}</i>	<i>dr (sin/anti)^b</i>	<i>ee sin/ee anti (%)^d</i>
1	TEA	> 95	92:8	92/94
2	proton sponge	> 95	63:37	55/73
3	chinuclidina	> 95	76:24	25/43
4	piridina	60	90:10	82/57
5	DIPEA	> 95	90:10	89/77
6	2,6-(<i>t</i> Bu) ₂ -piridina	43	86:14	82/80
7	<i>N,N</i> -(Me) ₂ -anilina	37	83:17	77/75
8	DMAP	> 95	83:17	60/73
9	DABCO	> 95	88:12	77/77
10	DBU	69	86:14	84/67
11	NaHCO ₃	< 5	-	-
12 ^e	NaHCO ₃	> 95	50:50	rac/rac

^aCondizioni di reazione: **1a** (0.05 mmol), **2a** (0.1 mmol), TEA (0.05 mmol), **3a** (0.01 mmol), toluene (250 μ L), -30 °C, 1h. ^bDeterminato dal grezzo di reazione tramite ¹H NMR. ^cConversione totale con entrambi i diastereoisomeri. ^dEccesso enantiomerico di **4aa** determinato sul grezzo tramite CSP HPLC. ^eReazione condotta per tutta la notte a rt.

A questo punto sono state condotte alcune prove, al fine di trovare la base ottimale per la reazione in esame (Tabella 4). Sono state provate diverse basi organiche (prove 1-10): si può notare come (eccetto per la DBU, prova 10), basi forti portino ad una conversione completa (prove 1-3, 5, 8, 9) mentre quelle più deboli (prove 4, 6, 7) siano meno efficienti nella rigenerazione del catalizzatore. Il rapporto diastereoisomerico è stato generalmente riscontrato piuttosto indipendente dalla base impiegata, mentre gli eccessi enantiomerici sono risultati variabili tra il molto buono e il moderato. Comunque sia, la TEA inizialmente scelta, è rimasta la miglior base per questo tipo di dearomatizzazione.

Per quanto riguarda le basi inorganiche è stato provato solo sodio bicarbonato, poiché già usato in un altro tipo di dearomatizzazione simile a questa.¹⁶ Il risultato è stato però insoddisfacente, poiché nelle condizioni standard usate (-30 °C, 1h) non vi è stata conversione (prova 11). Si è quindi provato a far reagire la miscela con bicarbonato di sodio a temperatura ambiente per 18h, ciò ha portato ad una conversione totale nel prodotto desiderato, sotto forma di miscela equimolare dei due diastereoisomeri, entrambi risultati racemi (prova 12).

Successivamente allo screening delle basi è stato effettuato uno screening dei catalizzatori più usati per la catalisi via enammina enantioselettiva, sempre impiegando la reazione modello fra 3-nitro-*N*-benzilpiridinio bromuro **1a** e 3-fenilpropanale **2a** (Tabella 5).

Tabella 5. Prove di reattività con diversi catalizzatori.^a

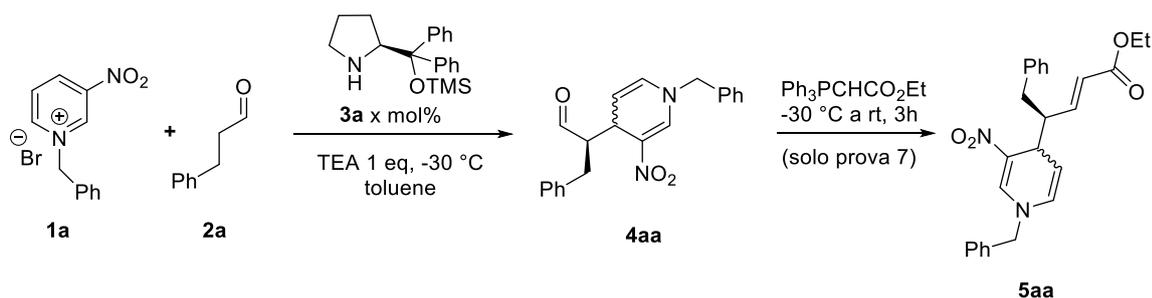
<i>prova</i>	<i>Cat. 3</i>	<i>Conv. (%)^{b,c}</i>	<i>dr (sin/anti)^b</i>	<i>ee sin/ee anti (%)^d</i>
1	3a	83	92:8	96/91
2	3b	81	93:7	96/90
3	3c	51	80:20	60/50
4	3d	< 5	-	-
5	3e	< 5	-	-
6	3f	< 5	-	-
7	3g	< 5	-	-
8 ^e	3h	< 5	-	-

^aCondizioni di reazione: **1a** (0.05 mmol), **2a** (0.1 mmol), TEA (0.05 mmol), **3** (0.01 mmol), toluene (250 μ L), -30 °C, 1h. ^bDeterminato dal grezzo di reazione tramite ¹H NMR. ^cConversione totale con entrambi i diastereoisomeri. ^dEccesso enantiomerico di **4aa** determinato sul grezzo tramite CSP HPLC. ^eReazione condotta per tutta la notte a rt.

Similmente al catalizzatore **3a** (prova 1), il **3b** ha dato eccellenti eccessi enantiomerici e alta diastereoselettività con una buona conversione (prova 2). Al contrario, il **3c** ha dato risultati alquanto scarsi sia in termini di eccesso enantiomerico che di diastereoselezione, con una conversione minore rispetto ai due precedentemente impiegati (prova 3). Il prolinolo non protetto **3d** e la prolina **3e** non sono state in grado di catalizzare la reazione (prove 4 e 5 rispettivamente), come anche gli imidazolidinoni **3f** e **3g** (prove 6 e 7). È stato provato anche il catalizzatore **3h**, caratterizzato da una funzionalità squarammidica

aggiuntiva, per valutare l'effetto di un eventuale legame ad idrogeno sull'anione del sale di piridinio; questo però non ha dato reattività (prova 8).

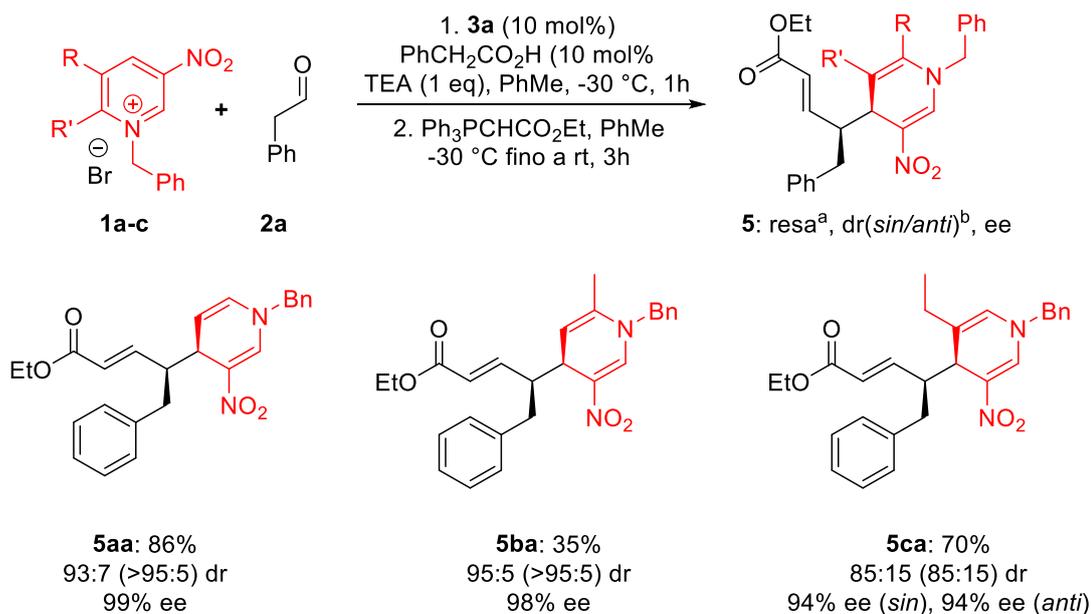
È stata quindi valutata l'azione di un additivo acido normalmente impiegato in questo tipo di catalisi. Come si evince dai dati riportati in Tabella 6, l'utilizzo di un co-catalizzatore come l'acido fenilacetico, ha incrementato la conversione, permettendo anche di diminuire il carico catalitico (prove 3-7) e di rendere il processo più robusto e riproducibile. Infatti, in sua assenza, un breve prolungamento del tempo di reazione ha portato ad una notevole erosione del grado di diastereo- ed enantio selezione (prove 1 e 2); al contrario, in sua presenza, un prolungamento più considerevole ha causato soltanto un minimo peggioramento dei risultati (prove 4 e 5). Infine, per diminuire al minimo la racemizzazione post-reazione e permettere di isolare il prodotto, si è eseguita una reazione di Wittig, aggiungendo etil(trifenilfosforanilidene)acetato direttamente alla miscela di reazione, terminato lo *step* di dearomatizzazione, (prova 7). Con questa strategia è stato possibile isolare il prodotto con un elevatissimo eccesso enantiomerico (99% ee) e sotto forma di singolo diastereoisomero, dato che la piccola quantità di diastereoisomero minoritario riscontrata nel prodotto grezzo (93:7 dr) è stata eliminata tramite purificazione per colonna cromatografica.

Tabella 6. Prove di reattività in toluene.^a

<i>prova</i>	<i>t</i> (min)	<i>3a</i> (mol%)	<i>additivo</i> ^b	<i>conv</i> ^{c,b} (%)	<i>dr</i> (<i>syn:anti</i>) ^c	<i>ee syn/ ee anti</i> ^e
1	60	20	//	>95	92:8	92/94
2	120	20	//	>95	86:14	73/76
3	60	20	PhCH ₂ CO ₂ H	83	92:8	96/91
4	60	10	PhCH ₂ CO ₂ H	>95	91:9	92/89
5	150	10	PhCH ₂ CO ₂ H	>95	88:12	90/87
6	60	5	PhCH ₂ CO ₂ H	41	88:12	37/60
7 ^f	60	10	PhCH ₂ CO ₂ H	86 ^g	93:7(>95:5 ^h)	99/- ⁱ

^aCondizioni di reazione: **1a** (0.05 mmol), **2a** (0.1 mmol), TEA (0.05 mmol), **3a** (0.01, 0.005 o 0.0025 mmol), toluene (250 μ L). ^bEquimolare con **3a** ^cDeterminato dal grezzo di reazione tramite ¹H NMR. ^dConversione totale con entrambi i diastereoisomeri. ^eEccesso enantiomerico di **4aa** determinato sul grezzo tramite CSP HPLC. ^fCondizioni di reazione come prima, poi Ph₃PCHCO₂Et (0.6 mmol), -30 °C fino a rt, 3 h. ^gResa del solo prodotto **5aa** dopo colonna cromatografica. ^hRapporto diastereoisomerico del solo prodotto **5aa**. ⁱEccesso enantiomerico del solo prodotto **5aa**.

Trovate le condizioni di reazione ottimali, si è studiata la generalità della dearomatizzazione, variando sia le aldeidi che i sali di piridinio impiegati. Per quanto riguarda i sali di piridinio, in un primo momento non è stato variato il gruppo elettron-attrattore NO₂ in posizione C3, mentre sono stati variati sia i sostituenti nell'anello che il gruppo *N*-alchilico. In questa tesi verranno trattate solamente alcune variazioni dei sostituenti sull'anello piridinico, più influenti e interessanti in termini di reattività.



^aResa del solo prodotto isolato. ^bDeterminato tramite ¹H-NMR del grezzo (dr del solo prodotto isolato tramite colonna cromatografica tra parentesi)

Figura 8. Variazione dei sali di 3-nitro-piridinio.

I risultati ottenuti variando i sostituenti sull'anello piridinico sono mostrati in Figura 8. Il substrato avente il metile in C6 (**1b**, R=H, R'=Me, in Figura 8) è risultato particolarmente insidioso. Infatti la concomitante presenza del gruppo nitro in posizione para e dell'azoto cationico rendono gli idrogeni metilenici particolarmente suscettibili a deprotonazione, generando così una specie nucleofila e non elettrofila, come desiderato, e rendendo quindi la dearomatizzazione voluta molto difficile da effettuare (Figura 9).⁴⁹



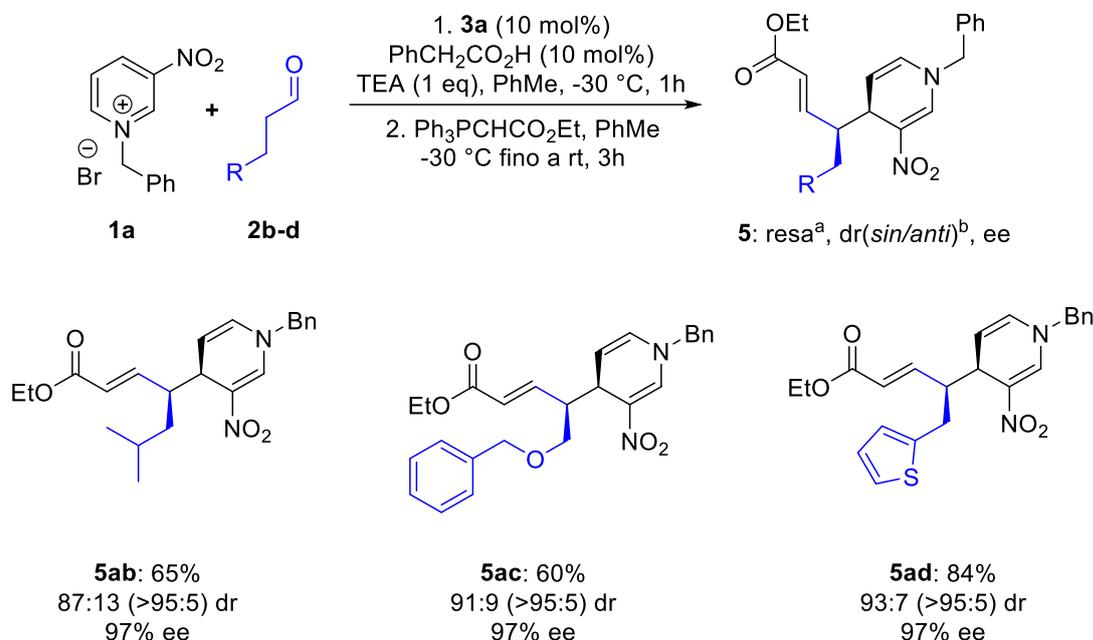
Figura 9. Possibile deprotonazione in ambiente basico di **1b**.

Ciò spiega la bassa resa del prodotto ottenuto, il quale comunque è stato isolato con un ottimo rapporto diastereoisomerico ed eccesso enantiomerico.

La presenza del gruppo etile in posizione C5 ha portato invece ad una diminuzione del rapporto diastereoisomerico, il quale però è stato comunque accompagnato da un ottimo

ecceso enantiomerico per entrambi i diastereoisomeri (che purtroppo non è stato possibile separare in colonna cromatografica).

Successivamente, sono state variate anche le aldeidi, ottenendo i risultati mostrati in Figura 10.



^aResa del solo prodotto isolato. ^bDeterminato tramite ¹H-NMR del grezzo (dr del solo prodotto isolato tramite colonna cromatografica tra parentesi).

Figura 10. Variazione delle aldeidi.

Usando aldeidi non lineari (**2b**), aventi gruppi eteri (**2c**) o eterociclici (**2d**), le rese rimangono ottime, come gli eccessi enantiomerici, confermando la generalità della dearomatizzazione sviluppata.

La regiochimica e la configurazione relativa dei prodotti è stata confermata tramite spettroscopia NMR, trovando che il diastereoisomero maggioritario è il prodotto *sin* (sempre mostrato nelle figure), mentre il diastereoisomero minoritario è l'*anti*. Per quanto riguarda la configurazione assoluta del prodotto maggioritario, essa è stata studiata attraverso spettri di dicroismo circolare elettronico (ECD),⁵⁰ trovando un'ottima corrispondenza tra lo spettro simulato e quello acquisito sul prodotto maggioritario, per la configurazione assoluta *S,S* del diastereoisomero *sin*.

L'elevata diastereoselettività e l'eccellente enantioselezione mostrate dalla reazione possono essere spiegati prendendo in considerazione il modello dello stato di transizione sinclinale. Lo stesso era stato precedentemente invocato per giustificare la stereoselezione ottenuta nella reazione di aldeidi con nitroolefine, catalizzata da **3**^o.

Infatti, le configurazioni relative e assolute ottenute dei prodotti **4** sono in accordo con questo modello, proposto da Hayashi per l'ottenimento di γ -nitroaldeidi enantioarricchite (Figura 11, sopra).¹⁴ Di seguito, è mostrato quindi, per analogia col precedente, il possibile meccanismo di reazione tra la 3-fenilpropanale **2°** e il sale di *N*-benzil-3-nitropiridinio bromuro **1a** (Figura 11, sotto),

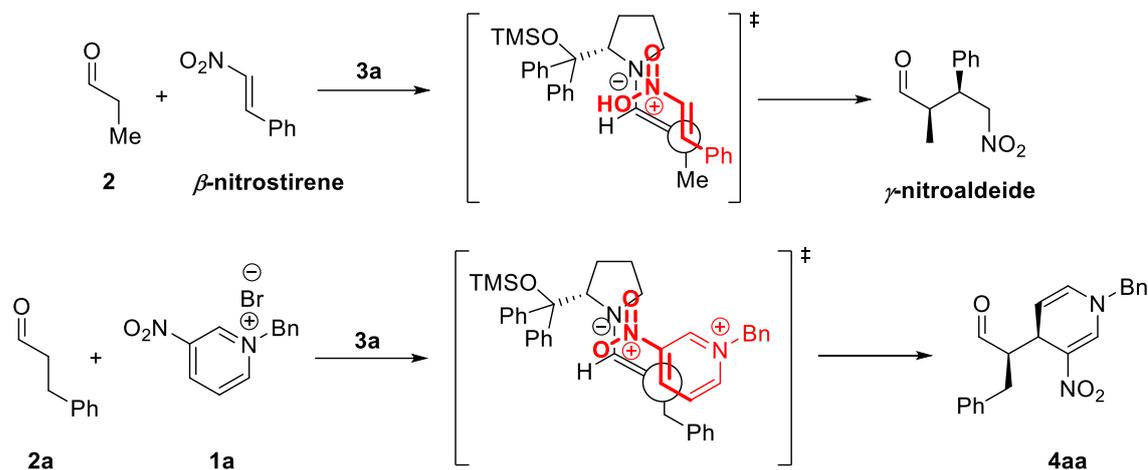
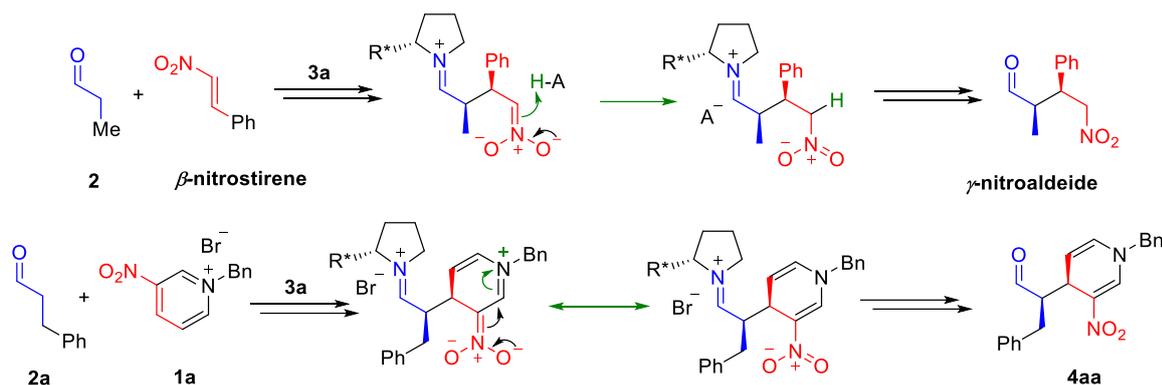


Figura 11. Stato di transizione proposto da Hayashi nella reazione fra nitroolefine e aldeidi promossa da **3a** (sopra); possibile stato di transizione della dearomatizzazione studiata (sotto).

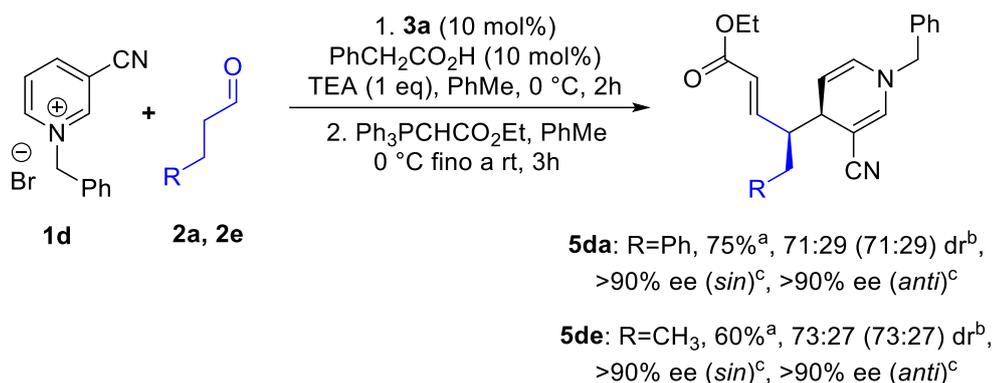
Per quanto riguarda il ruolo dell'acido fenilacetico nella reazione, esso non è molto chiaro. Si è notato come l'immissione di quantità catalitiche di acido abbiano irrobustito la reazione, mantenendo e aumentando le diastereoselezioni ed enantioselezioni. In reazioni fra nitroolefine e aldeidi, promosse da catalizzatori come **3a**, l'acido ha un ruolo fondamentale nel ciclo catalitico, protonando il nitronato formatosi e velocizzando quello che viene considerato lo stadio cineticamente determinante, ovvero l'allontanamento del prodotto e la rigenerazione del catalizzatore (Schema 27, sopra). Nella presente dearomatizzazione, questo tipo di effetto è stato scartato poiché l'elettrofilo è cationico e l'allontanamento del prodotto e riformazione del catalizzatore avvengono, probabilmente, per un'altra via. La protonazione del nitronato non è quindi necessaria: lo *step* analogo, infatti, nella reazione presa in esame, non è altro che il passaggio da una forma di risonanza ad un'altra del prodotto ottenuto dopo l'attacco nucleofilo (Schema 27, sotto).



Schema 27. Meccanismo di azione del co-catalizzatore acido in addizioni di nitroolefine con aldeidi (sopra), probabile meccanismo di rilascio del prodotto nella reazione studiata (sotto). $R^* = CPh_2OTMS$.

Pertanto si è ipotizzato che il ruolo dell'acido sia nell'evitare la racemizzazione post reazione nelle fasi finali della reazione. L'acido infatti bloccherebbe la base (necessaria per eliminare dall'ambiente di reazione l'HBr formatosi dalla dearomatizzazione), la quale sarebbe responsabile dell'isomerizzazione del centro chirale. In quest'ottica l'acido può allora funzionare da tampone, rallentando questo processo e rendendo quindi l'intera reazione più robusta e riproducibile.

Un discorso a parte deve essere fatto nel caso in cui si cambi il gruppo elettron-attrattore in posizione C3 del sale di piridinio. Sono stati provati altri gruppi EWG come il gruppo acetile (chetone) o carbossimetile (estere), i quali però sono risultati non sufficientemente attivanti nella promozione della dearomatizzazione trattata. Per quanto riguarda il gruppo ciano, esso ha dato una buona reattività, nonostante sia stato necessario aumentare la temperatura ($0\text{ }^\circ\text{C}$ contro i $-30\text{ }^\circ\text{C}$) e il tempo di reazione (2h contro 1h), per incrementare la conversione nel prodotto desiderato. Questo può essere razionalizzato tenendo conto che il gruppo ciano è assai meno attivante rispetto al gruppo nitro. (Schema 28).



^aResa di entrambi i diastereoisomeri. ^bDeterminato tramite ¹H-NMR del grezzo. ^cDeterminato tramite spettroscopia ¹H-NMR con un reagente di shift chirale (alcol di Pirkle).

Schema 28. Dearomatizzazioni del *N*-benzil-3-cianopiridinio bromuro.

L'utilizzo della 3-fenilpropanale **2a** o *n*-butanale **2e** hanno dato ottimi eccessi e buone conversioni, al contrario dei rapporti diastereoisomerici (comunque risultati indipendenti dal tempo e dalla temperatura), i quali sono scesi considerevolmente rispetto alle dearomatizzazioni dei sali di *N*-benzil-3-nitropiridinio. Ciò è attribuibile all'impossibilità del gruppo ciano di promuovere uno stato di transizione sinclinale, non essendo né sufficientemente carico, né correttamente orientato, per poter interagire con l'azoto imminico del catalizzatore. Per ragioni di analogia, il prodotto *sin* è stato comunque ipotizzato essere il maggioritario.

Inoltre, è stato impossibile separare gli enantiomeri dei due diastereoisomeri in HPLC su fase stazionaria chirale. Ciò probabilmente è dovuto al fatto che essi non sono molto stabili in colonne così finemente impaccate, ancora una volta la causa sarebbe da attribuirsi al minor carattere elettron attrattore del gruppo ciano (rispetto al nitro) che impartisce minor stabilità ai prodotti dearomatizzati. Pertanto, è stato necessario usare un reagente di shift chirale in spettroscopia ¹H-NMR, nel caso specifico l'alcol di Pirkle, (*R*)-(-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanolo, per valutare l'eccesso enantiomerico. Esso, interagendo con molecole chirali ed essendo esso stesso chirale, forma dei diastereoisomeri d'interazione, aventi un differente spettro ¹H-NMR.

Per quanto riguarda il prodotto **5da**, è stato sufficiente aggiungere 4 equivalenti di alcol enantiopuro per avere la separazione dei segnali, e la loro integrazione (Figura 12).

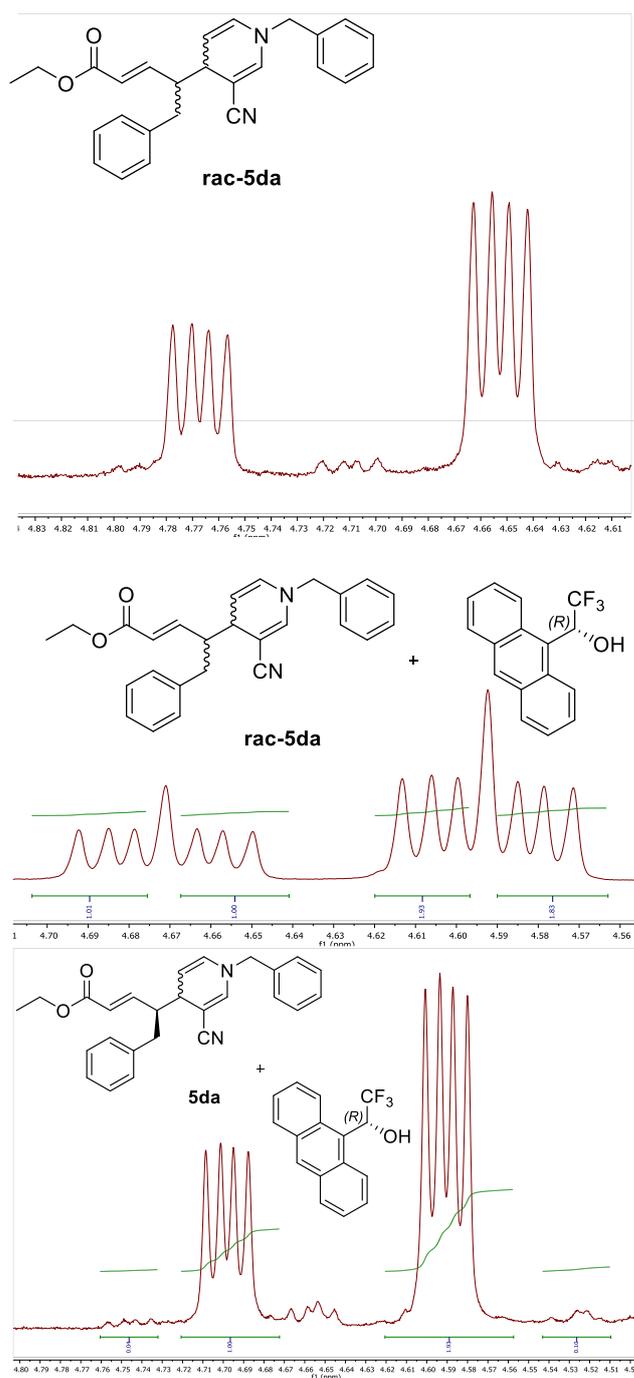


Figura 12. Determinazione dell'eccesso enantiomerico del prodotto **5da** con alcol di Pirkle.

Per quanto riguarda il prodotto **5de**, è stato necessario aggiungere 2.4 equivalenti di alcool enantiopuro (Figura 13). Poiché, in entrambi i casi, i picchi relativi agli enantiomeri minoritari di entrambi i diastereoisomeri non sono risultati visibili, è stato assunto, in entrambi i casi, un eccesso enantiomerico maggiore del 90% (assumendo un 5% di errore sull'integrazione dello spettro $^1\text{H-NMR}$).

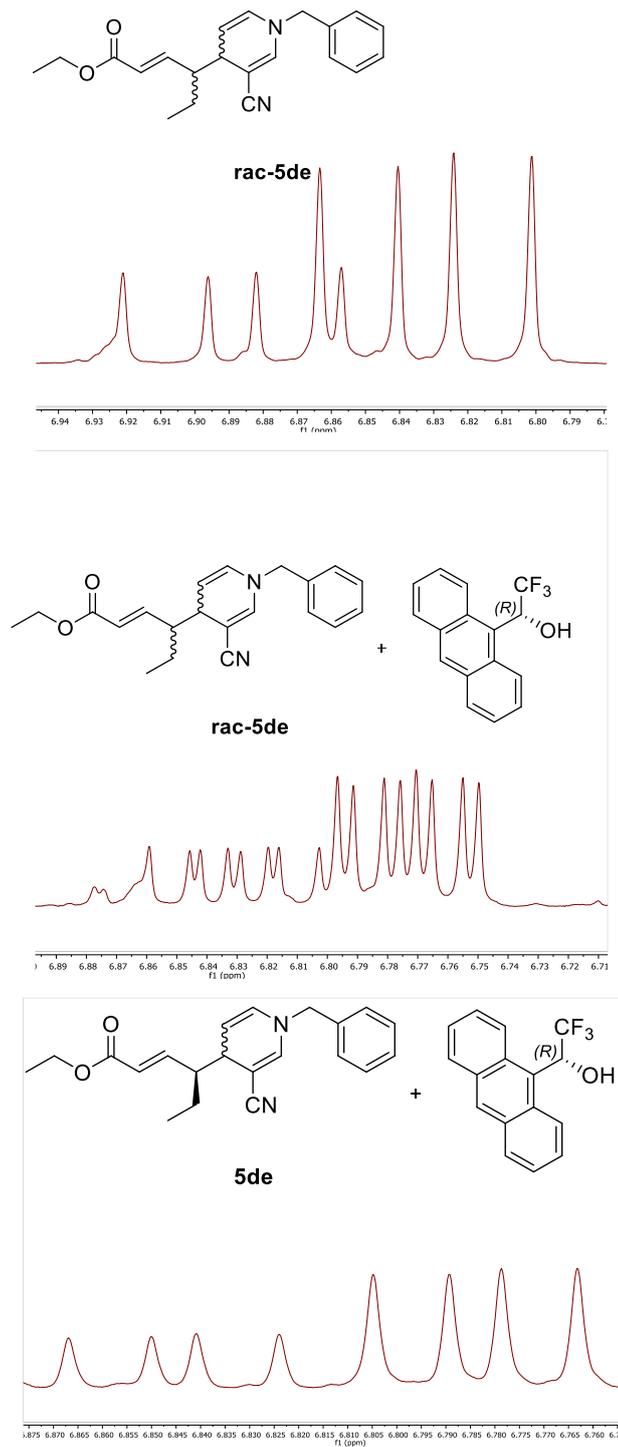
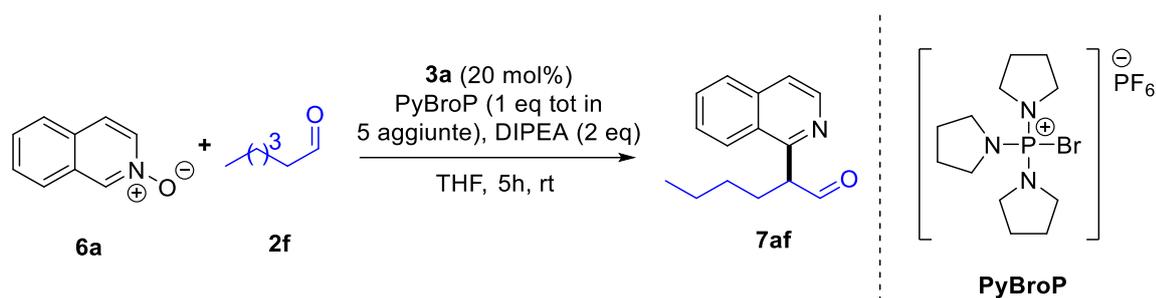


Figura 13. Determinazione dell'eccesso enantiomerico del prodotto **5de** con alcol di Pirkle.

1.2 α -Arlazione enantioselettiva di aldeidi via enammina con azine *N*-ossidi.

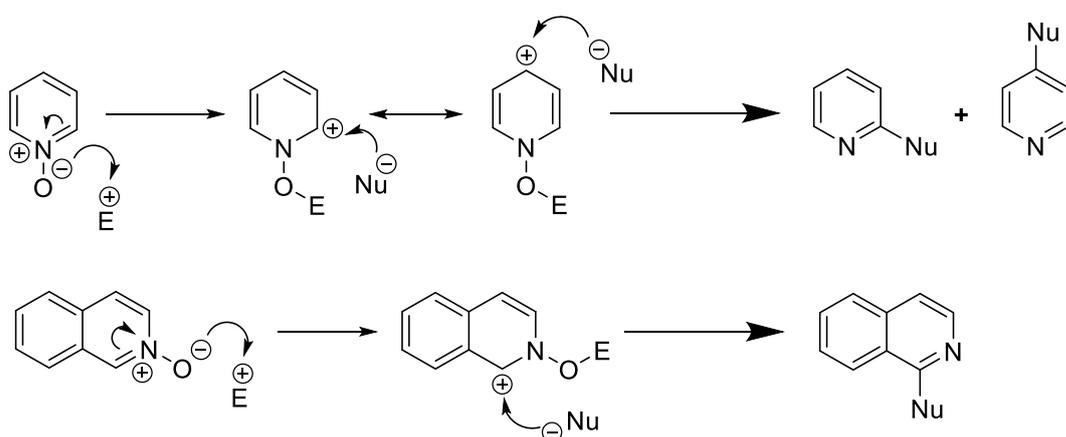
1.2.1 Test preliminari

Come reagenti modello per valutare la fattibilità della α -arilazione di aldeidi sono stati scelti l'isochinolina *N*-ossido **6a** e l'esanale **2f**, in presenza del catalizzatore **3a**, aggiungendo due equivalenti di DIPEA in THF, a temperatura ambiente e con l'aggiunta di 0.2 equivalenti di PyBroP ogni ora, per un totale di 5h di reazione e 1 equivalente di attivante aggiunto (Schema 29).



Schema 29. Reazione fra isochinolina *N*-ossido **6** e esanale **2f** catalizzata dal diaril prolinolo silil etere **3a**.

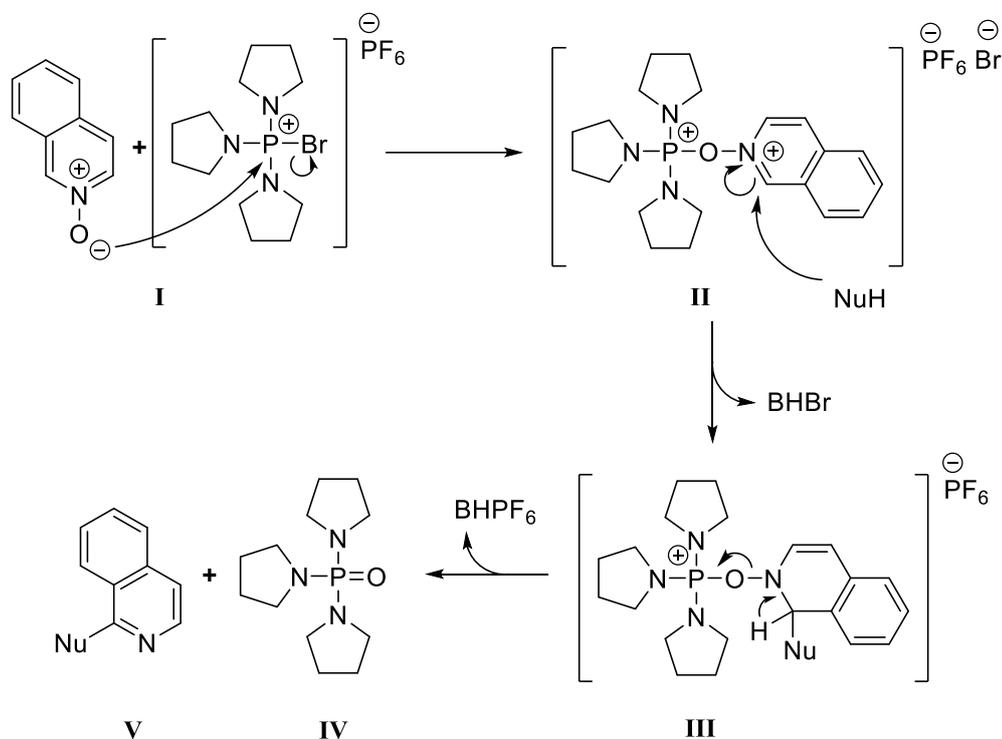
La scelta dell'isochinolina *N*-ossido **6a** è stata guidata dal fatto che la piridina *N*-ossido, testata nelle stesse condizioni, ha formato, in conversioni eccessivamente esigue, una miscela regioisomerica di difficile separazione (Schema 30).



Schema 30. Differente regiochimica fra piridina *N*-ossido e isochinolina *N*-ossido.

La scelta di utilizzare tetraidrofurano (THF) come solvente, è derivata da uno studio presente in letteratura. Lo stadio chiave nell'attivazione dell'isochinolina *N*-ossido è molto probabilmente quello di formazione dell'intermedio **II** (Schema 31). È stato notato

che, in solventi molto coordinanti come il THF, questo intermedio si forma molto più facilmente (e risulta stabile per tempi più lunghi), portando quindi ad un generale miglioramento nelle rese.⁵¹

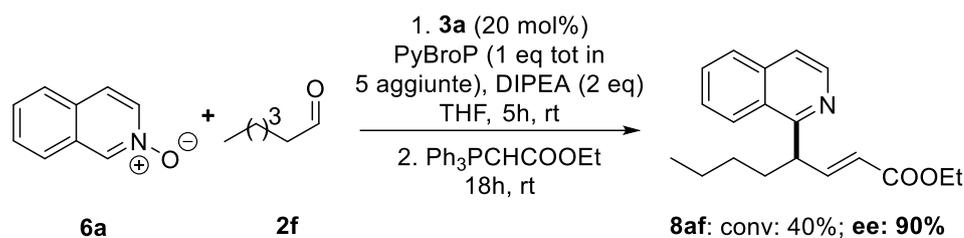


Schema 31. Attivazione dell'isochinolina *N*-ossido da parte del PyBroP.

La scelta di aggiungere, almeno inizialmente, il PyBroP in porzioni da 20 mol% deriva dal fatto che, in letteratura, è noto che le azine *N*-ossido attivate reagiscono con ammine secondarie, essendo anch'esse nucleofile.⁴³ Avendo come catalizzatore chirale un'ammina secondaria (**3a**), ciò può comportare diverse problematiche, sia per la formazione di sottoprodotti amminati, che di sottrazione del catalizzatore dalla reazione desiderata.

Successivamente, nel tentativo di limitare la racemizzazione post reazione, la porzione aldeidica del prodotto è stata o ridotta con sodio boroidruro in metanolo a 0 °C, o fatta reagire con etil(trifenilfosforanilidene)acetato.

La reazione con NaBH₄ è stata scartata, poiché forniva una miscela di prodotti difficilmente separabili e caratterizzabili, mentre il prodotto di Wittig **8af** è stato isolato con successo ed analizzato. Questo ci ha permesso di valutare la conversione della reazione di α -arilazione (40% rispetto all'isochinolina *N*-ossido **6a**) e l'eccesso enantiomerico del prodotto (90%) (Schema 32).



Schema 32. Prove di stabilizzazione del centro chirale formato.

In seguito sono state effettuate più prove variando il tempo di reazione, l'attivante o la base, nel tentativo di ottimizzare i parametri di conversione ed eccesso enantiomerico (Tabella 7).

Tabella 7. Test preliminari fra isochinolina *N*-ossido e esanale con cat **3a**^a

1. **3a** (20 mol%)
attivante (1 eq),
base (2 eq)
THF, tempo, rt
2. Ph₃PCHCOOEt
18h, rt

6a + **2f** → **8af**

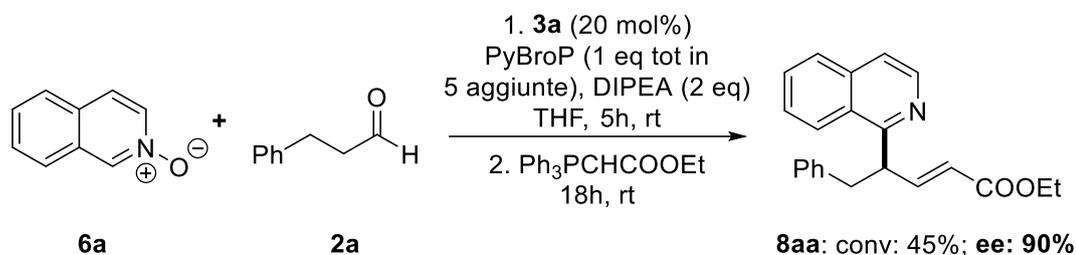
<i>Prova</i>	<i>Attivante</i>	<i>Base</i>	<i>Tempo (h)</i>	<i>Conv (%)^b</i>	<i>Ee (%)^c</i>
1	PyBroP ^d	DIPEA	5	40	90
2	TsCl ^d	DIPEA	7.5	/ ^g	/ ^g
3	PyBroP	DIPEA	18	18	70
4	PyBroP ^{e,f}	DIPEA	8	84	70
5	PyBroP ^{e,f}	Na ₂ CO ₃	8	61	81

^aCondizioni di reazione: **6a** (0.05 mmol), **2e** (0.15 mmol), base (0.1 mmol), **3a** (0.01 mmol), attivante (0.05 mmol) THF (250 μ L) a rt, poi Ph₃PCHCO₂Et (0.6 mmol) per 18h. ^bDeterminato dal grezzo di reazione tramite ¹H-NMR. ^cEccesso enantiomerico di **8af** determinato sul prodotto purificato tramite CSP HPLC. ^dImmessi in 5 porzioni da 0.2 eq ogni t/5 h. ^eImnesso tramite siringa temporizzata in soluzione con THF (250 μ L). ^f1.2 equiv. ^gNon calcolati poiché lo spettro è troppo complesso.

La prova effettuata impiegando come attivante il tosil cloruro (TsCl, prova 2) ha dato una miscela di prodotti di difficile identificazione, pertanto non è stato possibile calcolarne la conversione e tantomeno l'eccesso enantiomerico. L'aggiunta di tutto il PyBroP nell'ambiente di reazione in una unica porzione lasciando reagire la miscela per 18h (prova 3) ha portato ad un calo significativo della conversione (18%), probabilmente causato dal consumo del catalizzatore come precedentemente ipotizzato, e dell'eccesso enantiomerico, a causa della racemizzazione post reazione. Usando invece l'aggiunta

molto lenta e costante dell'attivante, effettuata tramite siringa temporizzata (prove 4 e 5), le conversioni sono state molto elevate ma al tempo stesso si è avuta una sensibile diminuzione degli eccessi enantiomerici (ee 70%), sempre a causa del tempo di reazione, evidentemente troppo elevato. Inoltre, l'uso del carbonato di sodio (prova 5) non ha apportato miglioramenti significativi nei valori di stereoselezione.

Poiché i prodotti derivanti dall'esanele erano di difficile individuazione sia in HPLC a fase stazionaria chirale (il campione doveva essere molto concentrato a causa del basso ϵ), che in TLC, per comodità è stata cambiata l'aldeide per la reazione modello, con la 3-fenilpropanale **2a**, ottenendo nelle stesse condizioni di reazione un eccesso enantiomerico del 90% ed una conversione del 45%, oltre che una più semplice separazione in colonna cromatografica (Schema 33).



Schema 33. Reazione tra isochinolina *N*-ossido e 3-fenilpropanale.

1.2.2 Ottimizzazione della reazione

Partendo dalla reazione mostrata in precedenza tra isochinolina *N*-ossido **6a** e 3-fenilpropanale **2a**, sono state testate diverse basi, sia organiche che inorganiche, per valutare quale fosse la più adatta a promuovere questa arilazione (Tabella 8).

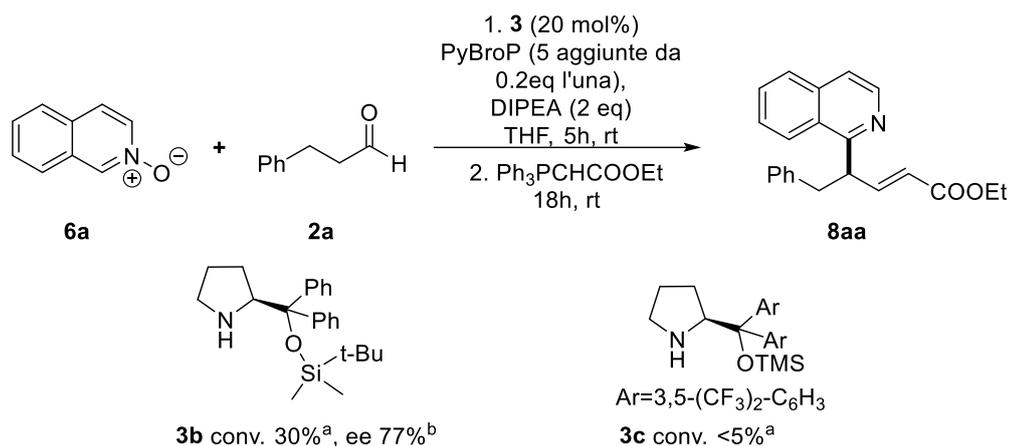
Tabella 8. Screening delle basi tra isochinolina *N*-ossido e 3-fenilpropanale^a.

<i>Prova</i>	<i>Base</i>	<i>Conv (%)^b</i>	<i>Ee (%)^c</i>
1	<i>N,N</i> -dimetilammina	<5	/ ^d
2	Proton Sponge	/ ^e	83
3	2,6-dimetilpiridina	27	/ ^d
4	2,6-diterbutilpiridina	<5	/ ^d
5	Na ₂ CO ₃	45	85
6	NaHCO ₃	<5	/ ^d

^aCondizioni di reazione: **6a** (0.05 mmol), **2a** (0.15 mmol), base (0.1 mmol), **3a** (0.01 mmol), PyBroP (0.05 mmol totali aggiunti in 0.01 mmol ogni ora) THF (250 μL) per 5h a rt, poi Ph₃PCHCO₂Et (0.6 mmol) per 18h. ^bDeterminato dal grezzo di reazione tramite ¹H NMR. ^cEccesso enantiomerico di **8aa** determinato sul prodotto purificato, tramite CSP HPLC. ^dProdotto non isolato ed eccesso enantiomerico non quantificato. ^eSpettro troppo complesso per riuscire a determinare la conversione. Proton Sponge = 1,8-Bis(dimetilammino)naftalene

La maggior parte delle basi organiche provate hanno dato rese molto basse, probabilmente perché troppo deboli per promuovere la reazione (prove 1, 3 e 4), mentre l'1,8-bis(dimetilammino)naftalene (Proton Sponge) ha dato miscele complesse (prova 2), dalle quali è stato comunque possibile purificare il prodotto, ottenuto con un eccesso enantiomerico poco minore rispetto la DIPEA (ee 83%). L'uso di basi inorganiche ha dato invece una conversione del 45% per quanto riguarda il carbonato di sodio (prova 5), con un eccesso enantiomerico elevato ma tuttavia inferiore a quello ottenuto con DIPEA (85%), e nessuna reattività per il bicarbonato di sodio (prova 6), quest'ultimo troppo poco basico per promuovere la reazione.

Successivamente sono stati testati due diversi diaril prolinoli silileteri, oltre **3a**, ottenendo risultati poco soddisfacenti (Figura 14).



^aDeterminato dal grezzo di reazione tramite ¹H NMR. ^bEccesso enantiomerico di **4ab** determinato dal prodotto purificato tramite CSP HPLC.

Figura 14. Prove di reattività con diversi diaril prolinolo silileteri.

Il catalizzatore **3b**, contenente il gruppo OTBS, in grado di impartire maggiore ingombro sterico, non ha dato gli eccessi enantiomerici sperati (77% ee) e una conversione scarsa. Il catalizzatore **3c**, sviluppato da Jørgensen e collaboratori, non ha dato luogo alla reazione.

Il passo successivo è stato variare il solvente di reazione, cercando condizioni che aumentassero la reattività senza diminuire l'eccesso enantiomerico (Tabella 9).

Tabella 9. Screening di solventi tra isochinolina *N*-ossido e 3-fenilpropanale.^a

Reaction scheme showing the synthesis of **8aa** from **6a** and **2a** using catalyst **3a**.

Reaction conditions: 1. **3a** (20 mol%), PyBroP (5 aggiunte da 0.2eq l'una), DIPEA (2 eq), solvente, 5h, rt; 2. $\text{Ph}_3\text{PCHCOOEt}$, 18h, rt.

Prova	Solvente	Conv (%) ^b	ee (%) ^c
1	DCM	60	73
2	AcOEt	12	73
3	Toluene	<5	75
4	Toluene/Et ₂ O 1/1	55	71

^aCondizioni di reazione: **6a** (0.05 mmol), **2a** (0.15 mmol), DIPEA (0.1 mmol), **3a** (0.01 mmol), PyBroP (0.05 mmol totali aggiunti in 0.01 mmol ogni ora) solvente (250 μL) per 5h a rt, poi $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$ (0.3 mmol) per 18h. ^bDeterminato dal grezzo di reazione tramite ¹H NMR. ^cEccesso enantiomerico di **8aa** determinato sul prodotto purificato, tramite CSP HPLC.

Il diclorometano (prova 1) ha dato conversioni piuttosto buone, purtroppo però la reazione è avvenuta portando anche alla formazione di molti sottoprodotti ed un eccesso enantiomerico molto più basso rispetto a quelli ottenuti in precedenza (73%). L'acetato di etile ed il toluene (prove 2 e 3) hanno dato invece conversioni decisamente più basse (12% e minore del 5% rispettivamente), mentre la miscela solvente toluene/etere etilico in rapporto uno ad uno (prova 4) ha dato una conversione decisamente più alta rispetto al solo toluene (55%). Ciò ha fatto supporre che gli eteri, come del resto il THF, fossero i solventi migliori in questa reazione.

In seguito sono state effettuate delle prove di reattività a freddo, variando sia la temperatura di reazione che il metodo di aggiunta dell'attivante, utilizzandone un lieve eccesso, per favorire la conversione (Tabella 10).

Tabella 10. Prove a varie temperature della reazione fra isochinolina *N*-ossido e 3-fenilpropanale.^a

<i>Prova</i>	<i>Tempo (h)</i>	<i>T (°C)</i>	<i>Conv (%)^b</i>	<i>ee (%)^c</i>
1	6	0	71	91
2 ^{d,e}	8	0	67	87
3 ^{f,e}	6	0	55	90
4 ^f	6	0	-	-
5	6	-15	44	91
6 ^g	9.3	-15	58	/ ^h
7 ^{g,i}	9.3	-15	40	/ ^h

^aCondizioni di reazione: **6a** (0.05 mmol), **2a** (0.15 mmol), DIPEA (0.1 mmol), **3a** (0.01 mmol), PyBroP (0.06 mmol totali aggiunti in 0.01 mmol ogni ora) solvente (250 μ L), poi Ph₃PCHCO₂Et (0.3 mmol) per 18h. ^bDeterminato dal grezzo di reazione tramite ¹H NMR. ^cEccesso enantiomerico di **8aa** determinato sul prodotto purificato, tramite CSP HPLC. ^dSia il PyBroP che la DIPEA sono immessi con siringa temporizzata in soluzione con THF (250 μ L + 250 μ L) ^eSu scala di 0.1 mmol di isochinolina *N*-ossido. ^fDIPEA immessa per aggiunte (6 aggiunte da 0.33 equiv ad aggiunta). ^g1.4 equiv di PyBroP in 7 aggiunte da 0.01 mmol ogni 1h e 20min. ^hEccesso enantiomerico non valutato poiché sono prove effettuate per la sola conversione. ⁱ10 mol% di cat **3a**.

L'aggiunta di un piccolo eccesso di PyBroP ha aumentato la conversione della reazione nonostante la diminuzione della temperatura (71%), mentre l'eccesso enantiomerico è

aumentato di poco (ee 91%, prova 1). Variando il metodo di aggiunta, ovvero usando la siringa temporizzata per l'immissione di base e attivante, non ha portato invece a miglioramenti né di conversione né di stereoselezione (67% conversione e 87% ee, prova 2), come l'immissione della base ad aggiunte progressive (55% conversione e 90% ee, prova 3). L'aggiunta di un additivo co-catalitico come l'acido fenilacetico ha invece bloccato la reazione, pertanto è stato immediatamente scartato (prova 4).

La diminuzione ulteriore a -15°C , attuata per valutare un possibile miglioramento negli eccessi enantiomerici, non ha variato la stereoselezione, diminuendo invece la conversione (44% conversione e 91% ee, prova 5).

Sono state effettuate quindi prove immettendo più equivalenti di PyBroP e aumentando il tempo di reazione (prove 6 e 7), le quali hanno però portato a conversioni poco maggiori, mentre usando il 10 mol% di catalizzatore **3a** (prova 7) la conversione è diminuita notevolmente. Pertanto non sono stati valutati gli eccessi enantiomerici di queste ultime prove, essendo le conversioni troppo basse nelle condizioni di reazione adottate.

Successivamente si è deciso di testare l'uso di diversi solventi eterei nella reazione, essendo questa classe risultata superiore alle altre nello screening generale (vedi Tabella 9), valutando solamente la conversione della reazione (Tabella 11).

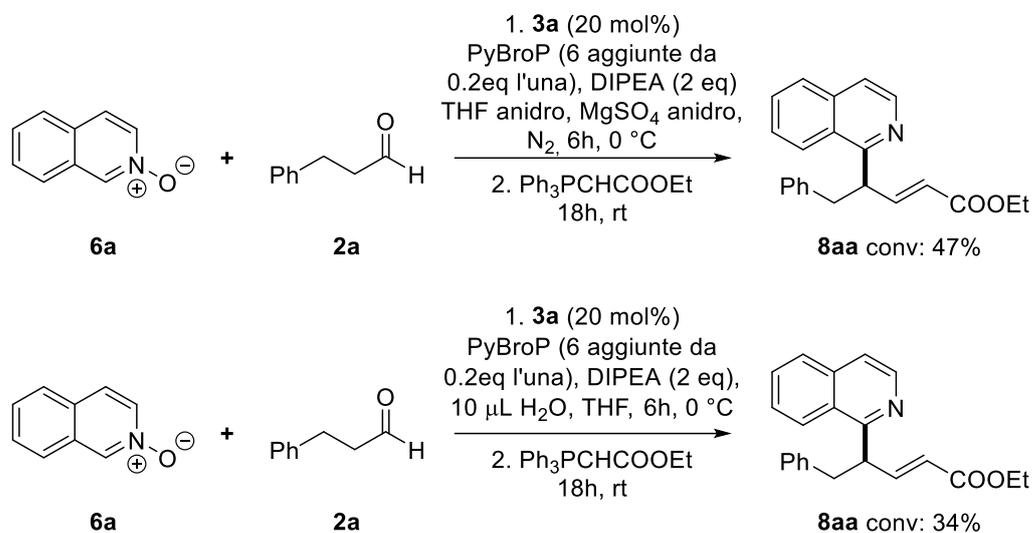
Tabella 11. Screening di solventi eterei fra isochinolina *N*-ossido e 3-fenilpropanale.^a

<i>Prova</i>	<i>Solvente</i>	<i>Conv (%)^b</i>
1	MTBE	<5
2	1,4-diossano	33
3	CPME	<5

^aCondizioni di reazione: **6a** (0.05 mmol), **2a** (0.15 mmol), DIPEA (0.1 mmol), **3a** (0.01 mmol), PyBroP (0.06 mmol totali aggiunti in 0.01 mmol ogni ora) solvente (250 μL) per 6h a 0°C , poi $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$ (0.3 mmol) per 18h a rt. ^bDeterminato dal grezzo di reazione tramite $^1\text{H NMR}$.
MTBE = metil *t*-butiletere; **CPME** = ciclopentil etil etere.

Purtroppo i tre solventi usati non hanno dato nessun miglioramento in termini di conversione, il THF quindi è stato definitivamente assunto come il miglior candidato.

Sono state effettuate anche due prove: una in assenza di acqua e una con la volontaria aggiunta di 10 μL di acqua. Entrambe hanno dato conversioni più basse rispetto alla prova standard (Schema 34).



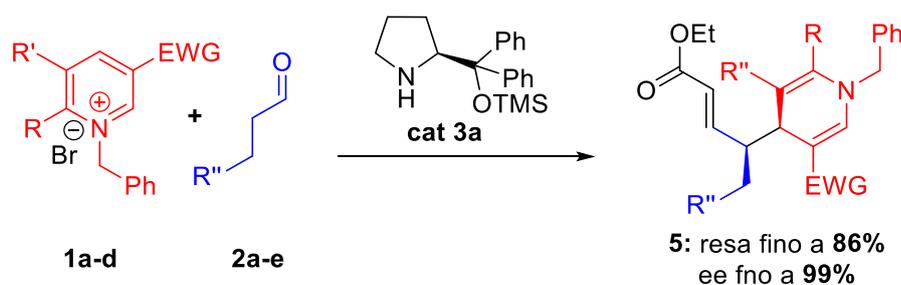
Schema 34. Prove di reattività in assenza e con aggiunta di acqua.

Alla luce delle prove di reattività finora effettuate, nonostante il miglioramento delle condizioni di reazione e lo studio della generalità del processo siano tutt'ora in corso, è stata effettuata parte della ricerca dei parametri ottimali nella reazione dell'isochinolina *N*-ossido **6a**, con due diverse aldeidi (**2a** e **2f**). La prova migliore per ora è stata effettuata a freddo (0 °C), per un tempo totale di 6h, nella quale la reazione ha dato una buona conversione (71%) ed un ottimo eccesso enantiomerico (91%).

Capitolo 4

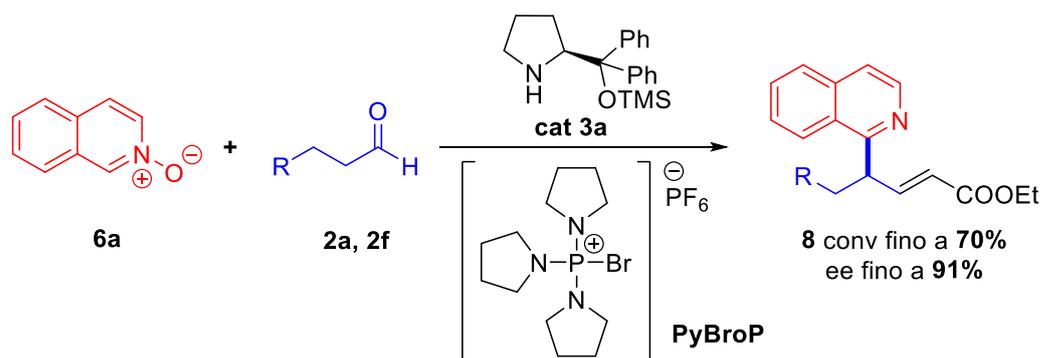
Conclusioni e prospettive future

Nella tesi mostrata sono stati presentati due lavori distinti ma entrambi coinvolgenti azine diversamente attivate e aldeidi rese nucleofile *via* enammina da diaril prolinoli silil eteri. Si è visto che usando sali di *N*-alchil-3-nitropiridinio bromuro o *N*-alchil-3-cianopiridinio bromuro in ambiente basico è possibile dearomatizzare il sistema in maniera enantioselettiva, in presenza del catalizzatore **3a**, ottenendo sistemi diidropiridinici otticamente attivi. Si è inoltre mostrata la generalità di questa reazione usando diverse aldeidi e sali di *N*-alchilpiridinio diversamente attivati, pertanto è ragionevole pensare che essa sia un ottimo strumento per ottenere substrati diidropiridinici asimmetrici, per l'eventuale ottenimento di molecole di interesse biologico, caratterizzate da un *core* eterociclico azotato (Schema 35).



Schema 35 Dearomatizzazione enantioselettiva di sali di *N*-alchilpiridinio bromuro con aldeidi.

Nel secondo lavoro si è utilizzato un diverso metodo di attivazione delle azine, nello specifico sfruttando l'isochinolina-*N*-ossido **6a**, ulteriormente attivata da un elettrofilo come il PyBroP, un sale di fosfonio fortemente ossofilo. Essendo questa classe di composti fortemente elettrofila in posizione C1, essa è stata sfruttata come agente arilante nei confronti di aldeidi, attivate *via* enammina, sempre con l'utilizzo del catalizzatore **3a**, per ottenere α -aril aldeidi otticamente attive. L'ottimizzazione delle condizioni di reazione e lo studio della generalità del processo è tutt'ora in corso: è stata per il momento effettuata parte della ricerca dei parametri ottimali nella reazione dell'isochinolina *N*-ossido **6a**, con due diverse aldeidi (**2a** e **2f**), ottenendo comunque fin da subito eccellenti eccessi enantiomerici e, per il momento, conversioni buone o moderate. (Schema 36).



Schema 36. α -arilazione di aldeidi enantioselettiva utilizzando isochinolina *N*-ossidi.

In futuro dovrà essere dimostrata la generalità di questo nuovo metodo sintetico, utilizzando diverse aldeidi e azine *N*-ossido per l'ottenimento di substrati aldeidici α -arilati.

Capitolo 5

Parte sperimentale

1.1 Strumenti e materiali usati

Strumenti. Gli spettri ^1H e ^{13}C NMR sono stati acquisiti tramite spettrometro Varian Inova 300, Mercury 400 o Inova 600. I chemical shifts (δ) sono riportati in ppm, relativi ai segnali del solvente usato per ^1H e ^{13}C NMR. ^{13}C NMR sono acquisiti con disaccoppiamento a banda larga del ^1H . Nelle purificazioni con colonna cromatografica viene usata silice 70-230 mesh come fase stazionaria. Gli eccessi enantiomerici dei prodotti (ee) sono ottenuti tramite HPLC a fase stazionaria chirale (colonne Daicel Chiralpak AD-H, AS o Chiracel OD), usando un detector UV a 254 nm.

Materiali. Solventi e reagenti commerciali sono usati così come sono stati comprati, se non diversamente specificato.

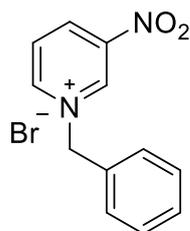
1.2 Dearomatizzazione asimmetrica di sali di *N*-alchilpiridinio con aldeidi.

1.2.1 Sintesi dei substrati: sali di *N*-alchilpiridinio.

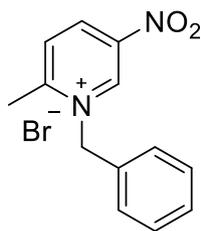
Procedura generale. In un pallone con ancoretta magnetica e refrigerante vengono immessi 2 mmol di 3-nitropiridina o 3-cianopiridina e 3 mmol di bromuro benzilico, disciolti in 4 mL di acetonitrile. La soluzione così composta viene agitata e riscaldata fino al riflusso per 18h.

Successivamente la miscela viene raffreddata a 0 °C e aggiunto lentamente etere etilico mantenendo il sistema in agitazione. Formatosi il precipitato, esso viene filtrato e lavato più volte con Et₂O freddo, ottenendo il sale di piridinio.

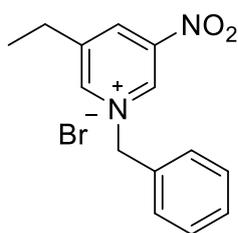
N-Benzil-3-nitropiridinio bromuro



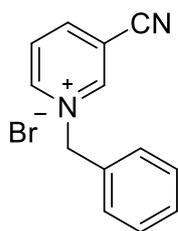
Ottenuto come un solido giallo scuro con 64% di resa (378 mg) da 3-nitropiridina e benzil bromuro. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.39 (s, 1H), 9.53 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J_1 = 8.6 Hz, J_2 = 6.2 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 3H), 6.08 (s, 2H) ppm.

N-Benzil-2-metil-5-nitropiridinio bromuro

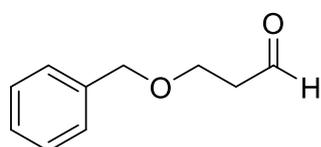
Ottenuto come un solido giallo scuro con 12% di resa (74 mg) da 2-metil-5-nitropiridina e benzil bromuro. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ = 10.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.32 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 6.09 (s, 2H), 2.82 (s, 3H) ppm.

N-Benzil-3-etil-5-nitropiridinio bromuro

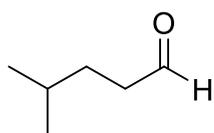
Ottenuto come un solido giallo scuro con 52% di resa (168 mg) da 3-etil-5-piridina⁵² e benzil bromuro. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ = 10.17 (dd, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 1.1 Hz, 1H), 9.57 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 9.33 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H), 6.00 (s, 2H), 2.97 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.7 Hz, 3H) ppm.

N-Benzil-3-cianopiridinio bromuro

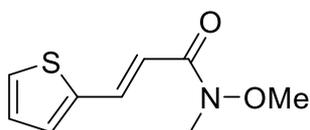
Ottenuto come un solido bianco con 98% di resa (539 mg) da 3-cianopiridina e benzil bromuro. ^1H NMR (300 MHz, D₂O) δ = 9.34 (s, 1H), 9.10 (dt, J_1 = 6.3 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 1H), 8.83 (dt, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 5H), 5.79 (s, 2H) ppm.

1.2.2 Sintesi dei substrati: aldeidi**3-(benzilossi)propanale**

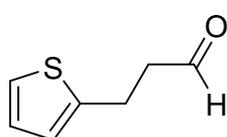
In un pallone con ancoretta magnetica si immettono 2.38 mL (2.50 g, 15 mmol) di 3-benzilossi-1-propanolo in 150 mL di CH₂Cl₂, nel quale vengono aggiunti lentamente 4.85 g (22.5 mmol) di PCC (piridinio clorocromato). Si lascia agitare e reagire per 1h a temperatura ambiente, successivamente la miscela viene eluita in una colonna impaccata con silice con del diclorometano per eliminare il PCC in eccesso. Eliminato il solvente tramite evaporatore rotante, si ricavano 1.03 g di prodotto come olio incolore (6.3 mmol) con una resa del 42%. ^1H NMR (300 MHz, cdcl₃) δ 9.81 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.82 (t, J = 7.6, 4.5 Hz, 2H), 2.71 (td, J = 6.1, 1.8 Hz, 2H) ppm.

4-metilpentanale

In un pallone con ancoretta magnetica si immettono 1.87 mL (1.54 g, 15 mmol) di 4-metil-1-pentanol in 150 mL di CH₂Cl₂, nel quale vengono aggiunte lentamente 4.85 g (22.5 mmol) di PCC (piridinio clorocromato). Si lascia agitare e reagire per 1h a temperatura ambiente, successivamente la miscela viene eluita in una colonna impaccata con silice con del diclorometano per eliminare il PCC in eccesso. Eliminato il solvente tramite evaporatore rotante, si ricavano 1.48 g di prodotto come olio giallino (14.8 mmol) con una resa del 98%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.77 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 7.6, 7.0, 1.9 Hz, 2H), 1.67 – 1.47 (m, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H) ppm.

N-metossi-N-metil-3-(tiofen-2-il)acrilammide

In un pallone con ancoretta magnetica sono aggiunti 314 μL (383 mg, 3.42 mmol) di 2-tiofencarbossialdeide in 10 mL di CH₂Cl₂ precedentemente aggiunto. Successivamente vengono immessi lentamente 3.76 mmol di N-metossi-N-metil(trifenilfosforanilidene)acetammide a temperatura ambiente. Lasciata reagire per 24h, la miscela viene quindi eluita in colonna cromatografica impaccata con silice (miscela eluente etil acetato/*n*-esano 1:2), ottenendo 541 mg (2.75 mmol) di prodotto, con una resa del 80%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.83 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.30 (s, 3H) ppm.

3-(tiofen-2-il)propanale

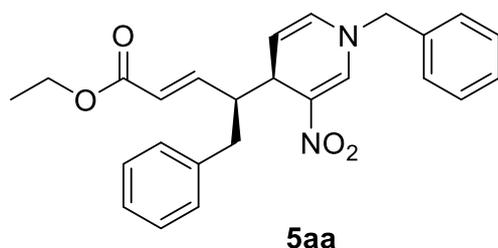
In un contenitore apposito per il sistema di idrogenazione vengono immessi 5 mL di MeOH e 62 mg di Pd/C (10% di Pd). Viene lasciato adsorbire l'H₂ gassoso per qualche minuto, successivamente vengono aggiunti 541 mg (2.75 mmol) di N-metossi-N-metil-3-(tiofen-2-il)acrilammide sciolte in MeOH e la sospensione viene lasciata reagire per 1h agitando tramite un sistema basculante. La miscela ottenuta viene filtrata su Celite[®] per allontanare il catalizzatore metallico ed il MeOH viene allontanato con evaporatore rotante. Il grezzo ottenuto viene quindi disciolto in 5 mL di THF anidro in un pallone e la soluzione viene raffreddata a -40 °C e vengono aggiunti goccia a goccia 3.3 mL di DIBAL-H (3.3 mmol, soluzione 1.0

M, THF). Dopo un'ora di reazione si diluisce la miscela con acetato di etile e si effettua un work-up acido. In seguito si estrae la fase acquosa con acetato di etile e le fasi organiche riunite vengono lavate con sodio potassio tartrato per eliminare eventuali tracce di alluminio. Anidrificata la soluzione con MgSO_4 ed eliminati i solventi con evaporatore rotante, si ottengono 0.307 g di prodotto (2.19 mmol), con una resa complessiva dell'80%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 9.83 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.87 – 6.78 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 2H), 2.91 – 2.79 (m, 2H) ppm.

1.2.3 Dearomatizzazione asimmetrica organocatalitica di Sali di piridinio con aldeidi

Procedura generale. In una provetta con ancoretta magnetica viene aggiunta una soluzione 0.02 M di catalizzatore **3a** in toluene (3.2 mg, 0.01 mmol, 10 mol% in 500 μL), nella quale viene disciolto il sale di piridinio (0.10 mmol), Et_3N (13.4 μL , 0.10 mmol, 1 equiv) e 20 μL di una soluzione 0.5M di acido fenilacetico in toluene (1.4 mg, 0.01 mmol, 10 mol% in 20 μL). Dopo aver agitato per pochi minuti a -30 $^\circ\text{C}$ viene aggiunta l'aldeide (0.2 mmol, 2 eq) e la soluzione viene lasciata reagire per 1 h o 2 h. Successivamente viene aggiunto l'etil (trifenilfosforanilidene)acetato (209 mg, 0.6 mmol) lasciando reagire prima a -30 $^\circ\text{C}$ per 10 minuti, poi a 0 $^\circ\text{C}$ per 1 h ed infine a temperatura ambiente per 2 h. Si diluisce la miscela con CH_2Cl_2 (500 μL) e si purifica il grezzo direttamente con colonna cromatografica in silice (*n*-esano/*EtOAc* in miscela variabile in base al prodotto), ottenendo il prodotto desiderato. L'eccesso enantiomerico viene determinato tramite HPLC a fase stazionaria chirale (*n*-esano/*i*-PrOH in miscela variabile in base al prodotto).

Etil (*S,E*)-4-((*S*)-1-benzil-3-nitro-1,4-didropiridin-4-il)-5-fenilpent-2-enoato (**5aa**)

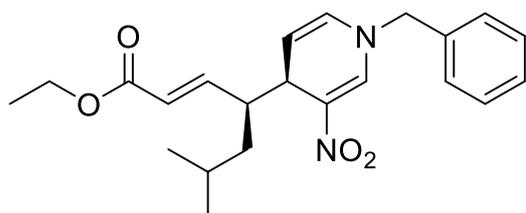


Condizioni di reazione: ($T = -30$ $^\circ\text{C}$, $t = 1$ h), da *N*-benzil-3-nitropiridinio bromuro (**1a**) e 3-fenilpropanale (**2a**). Il prodotto **5aa** è stato ottenuto come un olio giallo viscoso con 86% di resa (35.9 mg) dopo purificazione su colonna

cromatografica impaccata in silice (*n*-esano/*EtOAc* = 4.5:1). Il rapporto diastereoisomerico è stato calcolato dallo spettro ^1H -NMR del grezzo, trovando un dr = 93:7 (>95:5 dopo colonna cromatografica). L'eccesso enantiomerico di **5aa** è stato

determinato tramite HPLC a fase stazionaria chirale (AD-H, *n*-esano/*i*-PrOH 80:20, 0.75 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $t_{\text{maj}} = 26.4$ min, $t_{\text{min}} = 17.7$ min, 99% *ee*). $[\alpha]_{\text{D}}^{25\text{ }^\circ\text{C}} = +417$ ($c = 0.44$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7.96$ (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 4H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.87 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 6.07 (dt, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 5.76 (dd; $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.85 (dd, $J_1 = 14.0$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J_1 = 14.1$ Hz, $J_2 = 10.7$ Hz, 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 166.2$, 148.2, 140.9, 139.4, 134.8, 129.3, 128.80, 128.76, 128.6, 128.3, 127.5, 126.1, 123.4, 123.2, 109.3, 60.3, 58.5, 45.9, 39.0, 35.7, 14.2 ppm.

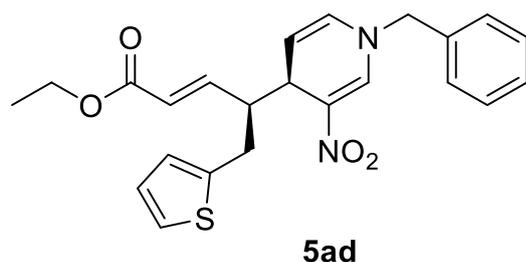
Etil (*S,E*)-4-((*S*)-1-benzil-3-nitro-1,4-didropiridin-4-il)-6-metilept-2-enoato (**5ab**)



5ab

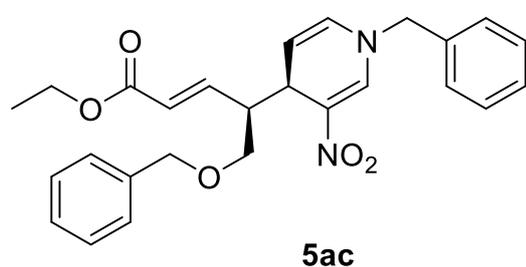
Condizioni di reazione: ($T = -30$ $^\circ\text{C}$, $t = 1$ h), da *N*-benzil-3-nitropiridinio bromuro (**1a**) e 4-metilpentanale (**2b**). Il prodotto **5ab** è stato ottenuto come un olio giallo viscoso con 65% di resa (25.0 mg) dopo purificazione su colonna cromatografica impaccata in silice (*n*-esano/EtOAc = 7:1).

Il rapporto diastereoisomerico è stato calcolato dallo spettro $^1\text{H-NMR}$ del grezzo, trovando un dr = 87:13 (>95:5 dopo colonna cromatografica). L'eccesso enantiomerico di **5ab** è stato determinato tramite HPLC a fase stazionaria chirale (AS, *n*-esano/*i*-PrOH 70:30, 1.00 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $t_{\text{maj}} = 23.5$ min, $t_{\text{min}} = 8.3$ min, 97% *ee*). $[\alpha]_{\text{D}}^{25\text{ }^\circ\text{C}} = +561$ ($c = 0.43$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 8.05$ (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.82 (dd, $J_1 = 15.6$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.94 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.05-4.02 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.41-1.32 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.12 (ddd, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, $J_3 = 3.2$ Hz, 1H), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.4$ Hz; 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 166.4$, 149.4, 140.9, 135.1, 129.2, 128.7, 128.5, 127.3, 123.3, 122.7, 109.5, 60.3, 58.5, 42.6, 39.2, 38.2, 25.5, 24.1, 21.1, 14.3 ppm.

Etil (*S,E*)-4-((*S*)-1-benzil-3-nitro-1,4-didropiridin-4-il)-5-(tiofen-2-il)pent-2-enoato**(5ad)**

Condizioni di reazione: (T = -30 °C, t = 1 h), da *N*-benzil-3-nitropiridinio bromuro (**1a**) e 3-(tiofen-2-il)propanale (**2d**). Il prodotto **5ad** è stato ottenuto come un olio giallo viscoso con 84% di resa (35.6 mg) dopo purificazione su

colonna cromatografica impaccata in silice (*n*-esano/EtOAc = 4.5:1). Il rapporto diastereoisomerico è stato calcolato dallo spettro ¹H NMR del grezzo, trovando un dr = 93:7 (>95:5 dopo colonna cromatografica). L'eccesso enantiomerico di **5ad** è stato determinato tramite HPLC a fase stazionaria chirale (AD-H, *n*-esano/*i*-PrOH 80:20, 0.75 mL/min, λ = 254 nm, t_{maj} = 24.0 min, t_{min} = 21.4 min, 97% *ee*). [α]_D²⁵ °C = +621 (c = 0.57, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.99 (dd, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 0.9 Hz, 1H), 7.45-7.31 (m, 3H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.08 (dd, J₁ = 5.1 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J₁ = 15.8 Hz, J₂ = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J₁ = 5.1 Hz, J₂ = 3.4 Hz, 1H), 6.68 (dt, J₁ = 3.5 Hz, J₂ = 1.0 Hz, 1H), 6.07 (ddd, J₁ = 7.9 Hz, J₂ = 1.6 Hz, J₃ = 0.9 Hz, 1H), 5.86 (dd, J₁ = 15.7 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, J₁ = 7.9 Hz, J₂ = 5.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.23-4.09 (m, 3H), 3.14 (dddd, J₁ = 10.4 Hz, J₂ = 8.0 Hz, J₃ = 4.5 Hz, J₄ = 3.2 Hz, J₅ = 1.2 Hz, 1H), 3.02 (ddd, J₁ = 15.1 Hz, J₂ = 4.6 Hz, J₃ = 1.1 Hz, 1H), 2.86 (ddd, J₁ = 15.0 Hz, J₂ = 10.4 Hz, J₃ = 0.9 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 166.1, 147.7, 142.1, 140.8, 134.7, 129.3, 128.82, 128.79, 127.5, 126.7, 125.0, 123.6, 123.5, 123.1, 108.9, 60.3, 58.5, 46.5, 38.9, 30.0, 14.2 ppm.

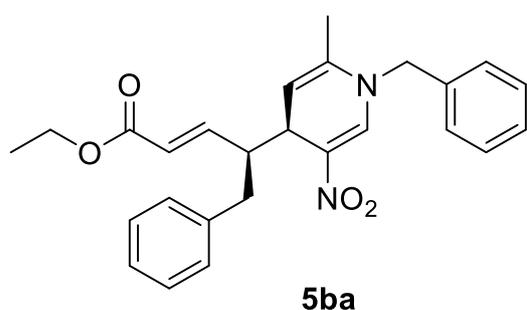
Etil (*S,E*)-4-((*R*)-1-benzil-3-nitro-1,4-didropiridin-4-il)-5-(benzilossi)pent-2-enoato**(5ac)**

Condizioni di reazione: (T = -30 °C, t = 1 h), da *N*-benzil-3-nitropiridinio bromuro (**1a**) e 3-(benzilossi)propanale (**2c**). Il prodotto **5ac** è stato ottenuto come un olio giallo viscoso con 60% di resa (26.9 mg) dopo purificazione su

colonna cromatografica impaccata in silice (*n*-esano/EtOAc = 4:1). Il rapporto diastereoisomerico è stato calcolato dallo spettro ¹H NMR del grezzo, trovando un dr = 91:9 (>95:5 dopo colonna cromatografica). L'eccesso enantiomerico di **5ac** è stato

determinato tramite HPLC a fase stazionaria chirale (AD-H, *n*-esano/*i*-PrOH 80:20, 0.75 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $t_{\text{maj}} = 17.4$ min, $t_{\text{min}} = 19.8$ min, 97% *ee*). $[\alpha]_{\text{D}}^{25\text{ }^\circ\text{C}} = +472$ ($c = 0.57$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7.96$ (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 5H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.91 (dd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 5.98-5.89 (m, 2H), 5.08 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H) sovrapposto con 4.38 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.62 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H), 3.04 (dddd, $J_1 = 10.9$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, $J_3 = 2.4$ Hz, $J_4 = 1.2$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 166.2$, 146.6, 140.7, 138.0, 134.8, 129.2, 128.7, 128.4, 128.2, 127.6, 127.5, 127.4, 123.4, 109.4, 73.1, 70.2, 60.3, 58.4, 45.5, 36.6, 14.3 ppm.

Etil (S,E)-4-((S)-1-benzil-2-metil-5-nitro-1,4-didropiridin-4-il)-5-fenilpent-2-enoato

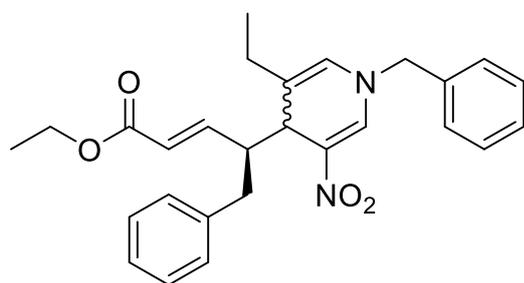


(5ba)

Condizioni di reazione: ($T = -30$ $^\circ\text{C}$, $t = 1$ h), da *N*-benzil-2-metil-5-nitropiridinio bromuro (**1b**) e 3-fenilpropanale (**2a**). Il prodotto **5ba** è stato ottenuto come un olio giallo viscoso con 35% di resa (15.1 mg) dopo purificazione su colonna cromatografica impaccata in silice (*n*-esano/EtOAc = 4:1).

Il rapporto diastereoisomerico è stato calcolato dallo spettro $^1\text{H NMR}$ del grezzo, trovando un dr = 95:5 (>95:5 dopo colonna cromatografica). L'eccesso enantiomerico di **5ba** è stato determinato tramite HPLC a fase stazionaria chirale (AD-H, *n*-esano/*i*-PrOH 90:10, 0.75 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $t_{\text{maj}} = 27.9$ min, $t_{\text{min}} = 30.7$ min, 98% *ee*). $[\alpha]_{\text{D}}^{25\text{ }^\circ\text{C}} = +432$ ($c = 0.30$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7.99$ (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.25-7.13 (m, 5H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.90 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 3H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.89 (dd, $J_1 = 13.8$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J_1 = 14.0$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz, 1H), 1.92 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 166.3$, 148.7, 142.5, 139.5, 136.2, 135.2, 129.3, 128.8, 128.31, 128.27, 126.2, 126.0, 123.9, 123.0, 106.9, 60.3, 55.3, 46.1, 39.9, 35.8, 18.2, 14.2 ppm.

Etil (S,E)-4-((S)-1-benzil-3-etil-5-nitro-1,4-didropiridin-4-il)-5-fenilpent-2-enoato (5ca, M) e Etil (S,E)-4-((R)-1-benzil-3-etil-5-nitro-1,4-didropiridin-4-il)-5-fenilpent-2-enoato (5ca, m)



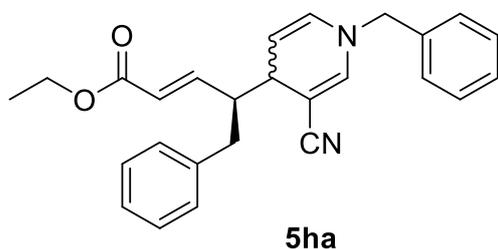
5ca

Condizioni di reazione: (T = -30 °C, t = 1 h), da *N*-benzil-3-etil-5-nitropiridinio bromuro (**1c**) e 3-fenilpropanale (**2a**). Il prodotto **5ca** è stato ottenuto come un olio giallo viscoso con 70% di resa (31.2 mg) dopo purificazione su colonna cromatografica impaccata in silice (*n*-esano/EtOAc = 5:1). Il rapporto diastereoisomerico è stato calcolato dallo spettro ¹H NMR del grezzo, trovando un dr = 85:15 (85:15 dopo colonna cromatografica). L'eccesso enantiomerico di **5ca** è stato determinato tramite HPLC a fase stazionaria chirale (AD-H, *n*-esano/*i*-PrOH 90:10, 0.75 mL/min, λ = 254 nm, t_{maj} = 26.4 min, t_{min} = 27.6 min, 94% ee *m*, 94% *M*).

Il rapporto diastereoisomerico è stato calcolato dallo spettro ¹H NMR del grezzo, trovando un dr = 85:15 (85:15 dopo colonna cromatografica). L'eccesso enantiomerico di **5ca** è stato determinato tramite HPLC a fase stazionaria chirale (AD-H, *n*-esano/*i*-PrOH 90:10, 0.75 mL/min, λ = 254 nm, t_{maj} = 26.4 min, t_{min} = 27.6 min, 94% ee *m*, 94% *M*).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8.03 (t, J = 1.2 Hz, 1H M), 8.00 (t, J = 1.2 Hz, 1H m), 7.40-7.32 (m, 3H M + m), 7.26-7.19 (m, 4H M + m), 7.18-7.13 (m, 1H M + m), 7.10-7.07 (m, 2H M + m), 6.85 (dd, J₁ = 15.7 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H M + m), 5.88 (q; J = 1.5 Hz, 1H m), 5.85 (q, J = 1.3 Hz, 1H M), 5.74 (dd, J₁ = 15.7 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H M), 5.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H m), 4.48 (s, 2H M + m), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H M) sovrapposto con 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H m) sovrapposto con 4.13-4.09 (m 1H M + m), 2.95-2.91 (m, 1H m), 2.87 (dd, J₁ = 13.7 Hz, J₂ = 5.3 Hz, 1H M), 2.82-2.75 (m, 1H M + m), 2.71-2.66 (m, 1H m), 2.57 (dd, J₁ = 13.6 Hz, J₂ = 9.7 Hz, 1H M), 2.38-2.25 (m, 1H m), 2.22-2.08 (m, 1H m) sovrapposto con 2.18-2.07 (m, 1H M), 1.99-1.89 (m, 1H M), 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3H M) sovrapposto con 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H m), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H m), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H M) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 166.2 (M), 166.0 (m), 149.5 (M), 148.8 (m), 140.4 (M), 140.0 (m), 139.6 (M), 139.2 (m), 134.6 (M + m), 129.24 (M), 129.17 (m), 128.9 (M), 128.8 (m), 128.71 (M), 128.68 (m), 128.3 (M + m), 127.7 (M + m), 127.6 (M), 126.2 (m), 126.1 (M), 125.6 (M), 124.8 (m), 123.9 (m), 123.3 (m), 123.2 (M), 122.8 (M), 122.0 (m), 60.21 (M), 60.17 (m), 58.6 (M), 58.4 (m), 49.8 (m), 48.4 (M), 41.4 (M), 41.1 (m), 39.2 (m), 36.9 (M), 27.3 (m), 26.3 (M), 14.2 (M + m), 12.1 (m), 11.6 (M) ppm ("M" indica il diastereoisomero maggioritario; "m" indica il diastereoisomero minoritario).

Etil (S,E)-4-((S)-1-benzil-3-ciano-1,4-didropiridin-4-il)-5-fenilpent-2-enoato (5da, M) e Etil (S,E)-4-((R)-1-benzil-3-ciano-1,4-didropiridin-4-il)-5-fenilpent-2-enoato (5da, m)



5ha

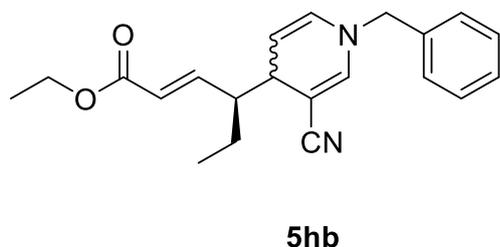
Condizioni di reazione: (T = 0 °C, t = 2 h), da *N*-benzil-3-cianopiridinio bromuro (**1d**) e 3-fenilpropanale (**2a**). Il prodotto **5da** è stato ottenuto come un olio giallo viscoso con 75% di resa (30.0 mg) dopo purificazione su colonna

cromatografica impaccata in silice (*n*-esano/EtOAc = 6.5:1). Il rapporto diastereoisomerico è stato calcolato dallo spettro ¹H NMR del grezzo, trovando un dr = 71:29 (71:29 dopo colonna cromatografica). Poiché ogni tentativo di separare gli enantiomeri tramite HPLC a fase stazionaria chirale è fallita (probabilmente a causa della poca stabilità del prodotto), l'eccesso enantiomerico di **5da** è stato determinato con spettroscopia ¹H NMR usando un reagente di shift chirale. Subito dopo l'aggiunta di 4 equivalenti dell'alcol di Pirkle (*R*)-(-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol in una soluzione racema in CDCl₃ di **5da**, i due doppi doppietti a 4.77 ppm (M) e 4.66 ppm (m) si sono separati in pattern diversi. La stessa aggiunta effettuata sul prodotto enantioarricchito di **5da** ha portato alla presenza di un solo doppio doppietto per diastereoisomero. L'eccesso enantiomerico è stato così stimato essere: >90% *ee* m, >90% *ee* M

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.41-7.30 (m, 3H M + m), 7.28-7.23 (m, 4H, M + m), 7.20-7.11 (m, 3H, M + m), 7.01 (dd J₁ = 15.6 Hz, J₂ = 8.9 Hz, 1H m), 6.91 (dd, J₁ = 15.7 Hz, J₂ = 8.1 Hz, 1H M), 6.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H M), 6.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H, m); 5.93 (dt, J₁ = 7.1 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H M) sovrapposto con 5.91 (ddd, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 1.7 Hz, J₃ = 0.9 Hz, 1H m), 5.82 (dd, J₁ = 15.7 Hz, J₂ = 0.7 Hz, 1H m), 5.70 (dd, J₁ = 15.8 Hz, J₂ = 1.0 Hz, 1H M), 4.77 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 4.4 Hz, 1H m), 4.66 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 4.3 Hz, 1H M); 4.31 (s, 2H M), 4.28 (s, 2H m), 4.22-4.09 (m, 2H M + m), 4.52 (ddd J₁ = 4.1 Hz, J₂ = 2.9 Hz J₃ = 0.9 Hz, 1H M), 3.42 (t, J = 3.7 Hz, 1H m), 3.11 (dd, J₁ = 13.1 Hz, J₂ = 4.0 Hz, 1H M), 2.77-2.59 (m, 2H M, 3H m), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H m), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H M) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 171.1 (m), 166.1 (M), 148.8 (m), 148.2 (M), 144.3 (M), 143.7 (m), 139.5 (M), 138.7 (m), 135.9 (m), 135.8 (M), 130.2 (m), 129.7 (M), 129.1 (M), 128.9 (m), 128.5 (m), 128.4 (M), 128.3 (M), 128.2 (m), 127.2 (M), 127.1 (m), 126.4 (m), 126.1 (M), 124.0 (m), 123.3 (M), 103.0 (M), 101.2 (m), 81.7 (m), 80.2 (M), 60.3 (M), 60.2 (m), 57.5 (M), 57.4 (m), 50.4 (M), 49.9 (m), 38.0 (M),

37.0 (m), 36.2 (m), 36.1 (M), 14.21 (M), 14.19 (m) ppm (“M” indica il diastereoisomero maggioritario; “m” indica il diastereoisomero minoritario).

Etil (*S,E*)-4-((*S*)-1-benzil-3-ciano-1,4-diidropiridin-4-il)-es-2-enoato (5de**, M) e Etil (*S,E*)-4-((*R*)-1-benzil-3-ciano-1,4-diidropiridin-4-il)-es-2-enoato (**5de**, m)**



Condizioni di reazione ($T = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 2\text{ h}$), da *N*-benzil-3-cianopiridinio bromuro (**1d**) e *n*-butanale (**2e**). Il prodotto **5de** è stato ottenuto come un olio giallo viscoso con 60% di resa (20.2 mg) dopo purificazione su colonna cromatografica impaccata in silice (*n*-esano/EtOAc = 7.5:1).

Il rapporto diastereoisomerico è stato calcolato dallo spettro ^1H NMR del grezzo, trovando un dr = 73:27 (73:27 dopo colonna cromatografica). Poiché ogni tentativo di separare gli enantiomeri tramite HPLC a fase stazionaria chirale è fallita (probabilmente a causa della poca stabilità del prodotto), l'eccesso enantiomerico di **5de** è stato determinato con spettroscopia ^1H NMR usando un reagente di shift chirale. Subito dopo l'aggiunta di 2.4 equivalenti dell'alcol di Pirkle (*R*)-(-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanolo in una soluzione racema in CDCl_3 di **5de**, i due doppi doppietti a 6.83 ppm (M) e 6.89 ppm (m) nell' ^1H NMR (600 MHz, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$) si sono separati solo parzialmente in pattern diversi, mostrando due doppietti di doppietti incrociati (16 linee). La stessa aggiunta effettuata sul prodotto enantioarricchito di **5de** ha portato alla presenza di un solo doppio doppietto per diastereoisomero. L'eccesso enantiomerico è stato così stimato essere: >90% *ee* m, >90% *ee* M. In questo caso, comunque, la separazione non è stata completa e quindi non è stato possibile integrare i picchi. Per confermare i risultati ottenuti, una piccola porzione del prodotto racemo è stato aggiunto alla soluzione contenente lo stesso prodotto enantioarricchito, mostrando la comparsa dei picchi del secondo enantiomero (per entrambi i diastereoisomeri), assente nel solo prodotto arricchito.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7.44\text{-}7.27$ (m, 3H M + m), $7.22\text{-}7.10$ (m, 2H M + m), 6.89 (dd, $J_1 = 15.6\text{ Hz}$, $J_2 = 10.0\text{ Hz}$, 1H m), 6.83 (dd, $J_1 = 15.3\text{ Hz}$, $J_2 = 9.9\text{ Hz}$, 1H M), 6.71 (d = 1.7 Hz, 1H M), 6.60 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H m), 5.94 (dd, $J_1 = 15.6\text{ Hz}$, $J_2 = 0.8\text{ Hz}$, 1H, m), 5.85 (dd, $J_1 = 15.7\text{ Hz}$, $J_2 = 1.0\text{ Hz}$, 1H, M) sovrapposto con 5.86-5.83 (m, 1H, M + m), 4.68 dd ($J_1 = 8.2\text{ Hz}$, $J_2 = 4.4\text{ Hz}$, 1H m), 4.61 (dd, $J_1 = 8.1\text{ Hz}$, $J_2 = 4.4\text{ Hz}$, 1H M),

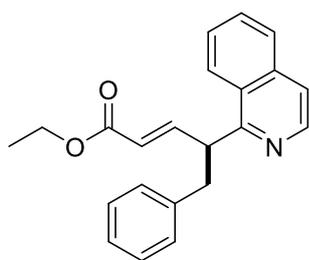
4.28 (s, 2H M), 4.26 (s, 2H m), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H M sovrapposto con 2H m), 3.43-3.40 (m, 1H M + m), 2.26 (dtd, $J_1 = 10.7$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, $J_3 = 3.8$ Hz, 1H m), 2.21-2.12 (m, 1H M), 1.82-1.69 (m, 2H m), 1.56-1.39 (m, 2H M), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H m) sovrapposto con 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H M), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H M) sovrapposto con 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H m) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 166.31$ (M), 166.28 (m), 149.7 (m), 149.2 (m), 144.1 (M), 143.5 (m), 135.99 (m), 135.97 (M), 129.8 (m), 129.4 (M), 129.10 (m), 129.06 (M), 128.2 (M), 128.1 (m), 127.2 (M), 127.1 (m), 124.0 (m), 123.2 (M), 121.09 (M), 120.93 (m), 102.6 (M), 101.7 (m), 81.8 (m), 80.4 (M), 60.3 (M), 60.2 (m), 57.5 (M), 57.4 (m), 50.9 (M), 50.7 (m), 38.4 (M), 37.9 (m), 22.9 (m), 22.5 (M), 14.29 (m), 14.27 (M), 12.3 (M), 12.0 (m) ppm (“M” indica il diastereoisomero maggioritario; “m” indica il diastereoisomero minoritario);

1.3 α -Arlazione enantioselettiva di aldeidi con azine *N*-ossidi organocatalizzata da difenil prolinolo sililetere.

Procedura generale: In una provetta con ancoretta magnetica viene aggiunta una soluzione 0.04M di catalizzatore **3a** in THF (6.4 mg, 0.02 mmol, 20 mol% in 500 μ L), nella quale viene immessa l'aldeide (0.30 mmol, 3 equiv) e fatta agitare così per qualche minuto a 0 °C. Successivamente vengono immessi l'isochinolina *N*-ossido (0.10 mmol, 14.6 mg), DIPEA (34.8 μ L, 0.20 mmol, 2 equiv) e infine la prima aggiunta di PyBroP (0.02 mmol, 9.2 mg, 0.2 equiv, per aggiunta), la quale viene ripetuta per ogni ora per un totale di 6h di reazione (0.12 mmol, 55.2 mg, 1.2 equiv totali) a 0 °C.

Successivamente viene aggiunto l'etil (trifenilfosforanilidene)acetato (209 mg, 0.6 mmol), sempre a 0 °C, lasciando reagire poi tutta la notte arrivando a temperatura ambiente. Il giorno seguente si diluisce la miscela con CH₂Cl₂ (500 μ L) e si purifica direttamente con colonna cromatografica in silice (*n*-esano/Et₂O in miscela variabile in base al prodotto), ottenendo il prodotto desiderato. L'eccesso enantiomerico viene determinato tramite HPLC a fase stazionaria chirale (*n*-esano/*i*-PrOH 95/5, colonna OD, 1 mL/min).

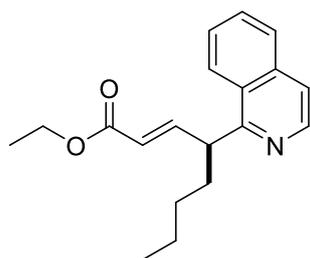
Etil (E)-4-(isochinolin-1-il)-5-fenilpent-2-enoato (**8aa**).



8aa

Da isochinolina *N*-ossido (**6a**) e 3-fenilpropanale (**2a**). Il prodotto **8aa** è stato ottenuto come un olio trasparente viscoso con 65% di resa (21.5 mg) dopo purificazione su colonna cromatografica impaccata in silice (*n*-esano/Et₂O = 6:1). L'eccesso enantiomerico di **8aa** è stato determinato tramite HPLC a fase stazionaria chirale (OD, *n*-esano/*i*-PrOH 95:5, 1.00 mL/min, λ = 254 nm, t_{\min} = 9.2 min, t_{mag} = 10.9 min,

91% ee). La configurazione assoluta del prodotto non è stata ancora determinata. ¹H NMR (300 MHz, cdcl₃) δ = 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 4.7, 4.1 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 15.8, 8.0 Hz, 1H), 7.22 – 7.06 (m, 5H), 5.71 (dd, J = 15.8, 1.1 Hz, 1H), 4.75 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.12 (qd, J = 7.1, 1.2 Hz, 2H), 3.51 (dd, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H) ppm.

Etil (E)-4-(isochinolin-1-il)oct-2-enoato (8af).**8af**

Da isochinolina *N*-ossido (**6a**) e esanale (**2f**). Il prodotto **8af** è stato ottenuto come un olio trasparente viscoso (la resa non è stata calcolata), dopo purificazione su colonna cromatografica impaccata in silice (n-esano/Et₂O = 15:1). L'eccesso enantiomerico di **8af** è stato determinato tramite HPLC a fase stazionaria chirale (OD, *n*-esano/*i*-PrOH 95:5, 1.00 mL/min, λ = 254 nm, t_{\min} = 5.5 min, t_{\max} = 7.6 min, 90% ee). La configurazione assoluta del prodotto non è stata ancora determinata. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 – 7.76 (m, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.7, 0.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 15.8, 8.3 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 15.8, 1.1 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.37 – 1.86 (m, 2H), 1.41 – 1.11 (m, 4H), sovrapposto con 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

Bibliografia

- (1) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (39), 5138.
- (2) Ricci, A. *ISRN Org. Chem.* **2014**, *2014*, 531695.
- (3) Wang, Z. *Compr. Org. Name React. Reagents* **2010**, 1305.
- (4) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3* (16), 2423.
- (5) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (24), 6798.
- (6) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (13), 2395.
- (7) Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (10), 1790.
- (8) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H. Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (8), 558.
- (9) Halskov, K. S.; Kniep, F.; Lauridsen, V. H.; Iversen, E. H.; Donslund, B. S.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (4), 1685.
- (10) Kano, T.; Shirozu, F.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2014**, *16* (5), 1530.
- (11) Caruana, L.; Kniep, F.; Johansen, T. K.; Poulsen, P. H.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (45), 15929.
- (12) Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (i), 18296.
- (13) Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (2), 248.
- (14) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (27), 4212.
- (15) Frisch, K.; Landa, A.; Saaby, S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (37), 6058.
- (16) Mengozzi, L.; Gualandi, A.; Cozzi, P. G. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (10), 3915.
- (17) Alemán, J.; Cabrera, S.; Maerten, E.; Overgaard, J.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (29), 5520.
- (18) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (12), 4260.
- (19) Mfuh, A. M.; Larionov, O. V. *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22* (24), 2819.
- (20) Larionov, O. V.; Stephens, D.; Mfuh, A.; Chavez, G. *Org. Lett.* **2014**, *16* (3), 864.
- (21) Beveridge, R. E.; Black, D. A.; Arndtsen, B. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, No. 19, 3650.
- (22) Ichikawa, E.; Suzuki, M.; Yabu, K.; Albert, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am.*

Bibliografia

- Chem. Soc.* **2004**, *126* (38), 11808.
- (23) Reissert, A. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1905**, *38*, 1603.
- (24) Taylor, M. S.; Tokunaga, N.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (41), 6700.
- (25) Ho, T.-L. *Tetrahedron* **1985**, *41* (1), 1.
- (26) Comins, D. L.; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (22), 4315.
- (27) Comins, D. L.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4437.
- (28) Lyle, R. E.; White, E. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (6), 772.
- (29) Mercedes Alvarez, Rodolfo Lavilla, J. B. *Heterocycles* **1989**, *29*, 237.
- (30) Christian, N.; Aly, S.; Belyk, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (9), 2878.
- (31) García Mancheño, O.; Asmus, S.; Zurro, M.; Fischer, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (30), 8823.
- (32) Zurro, M.; Asmus, S.; Beckendorf, S.; Mu, C.; Garc, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13999.
- (33) Bertuzzi, G.; Sinisi, A.; Caruana, L.; Mazzanti, A.; Fochi, M.; Bernardi, L. *ACS Catal.* **2016**, *6* (10), 6473.
- (34) Katritzky, A. R.; M.A., D.Phil., B. S. *Quart. Rev.* **1956**, *10*, 395.
- (35) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*; 2012.
- (36) Ferrer, M.; Sánchez-Baeza, F.; Messeguer, A. *Tetrahedron* **1997**, *53* (46), 15877.
- (37) Korach, M.; Nielsen, D. R.; Rideout, W. H. *Org. Synth.* **1953**, *33*, 79.
- (38) Jain, S. L.; Sain, B. *Chem. Commun.* **2002**, No. 10, 1040.
- (39) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387.
- (40) Johnson, T. C.; Marsden, S. P. *Org. Lett.* **2016**, *18* (20), 5364.
- (41) Gualo-Soberanes, N.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (24), 3186.
- (42) Londregan, A. T.; Burford, K.; Conn, E. L.; Hesp, K. D. *Org. Lett.* **2014**, *16* (12), 3336.
- (43) Londregan, A. T.; Jennings, S.; Wei, L. *Org. Lett.* **2010**, *12* (22), 5254.
- (44) Lecointre, B.; Azzouz, R.; Bischoff, L. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (11), 1913.
- (45) Malkov, A. V.; Kočovský, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, No. 1, 29.
- (46) Malkov, A. V.; Bell, M.; Orsini, M.; Pernazza, D.; Massa, A.; Herrmann, P.; Meghani, P.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (25), 9659.
- (47) Livieri, A.; Boiocchi, M.; Desimoni, G.; Faita, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (2), 516.

Bibliografía

- (48) Izquierdo, J.; Landa, A.; Bastida, I.; López, R.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (10), 3282.
- (49) Dell'Amico, L.; Companyõ, X.; Naicker, T.; Bräuer, T. M.; Jørgensen, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, No. 24, 5262.
- (50) Mazzanti, A.; Casarini, D. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2* (4), 613.
- (51) Lian, Y.; Coffey, S. B.; Li, Q.; Londregan, A. T. *Org. Lett.* **2016**, *18* (6), 1362.
- (52) Giam, C. S.; Abbott, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (5), 1294.