

SCUOLA DI SCIENZE

Dipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari”

Corso di Laurea Magistrale in

Chimica Industriale

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

**Sintesi asimmetrica di alchilidencicloesani
tramite reazione di Knoevenagel
organocatalizzata**

CANDIDATO

Chiara Artusi

RELATORE

Prof. Giorgio Bencivenni

CORRELATORE

Chiar.mo Prof. Paolo Righi

Simone Crotti

Sessione II

Anno Accademico 2017-2018

ABSTRACT

In questo elaborato è presentata la prima sintesi asimmetrica di alchilidencicloesani attraverso una reazione di condensazione di Knoevenagel organocatalizzata tra cicloesanoni 4-sostituiti e ossindoli.

In seguito ad un processo di ottimizzazione sono stati individuati la 9-*epi*-NH₂-QDA come miglior catalizzatore e le condizioni operative ottimali in grado di fornire elevati livelli di eccesso enantiomerico e resa. Ci si è spinti inoltre a valutare il livello di applicabilità della reazione ad altri substrati, riscontrando una diminuzione sia dell'eccesso enantiomerico che della resa rispetto alla reazione di partenza.

The aim of this paper is to present the first asymmetric synthesis of alkylidencyclohexanes through an organocatalyzed Knoevenagel condensation reaction between 4-substituted cyclohexanones and oxindoles.

Following an optimization process it was possible to find that 9-*epi*-NH₂-QDA was the best catalyst, as well as the optimal operating conditions able to provide high levels of enantiomeric excess with a significant yield. Moreover, further analyses enable us to evaluate the level of applicability of the reaction to other substrates, allowing us to find a decrease in both the enantiomeric excess and the yield with respect to the starting reaction.

Sommario

1	INTRODUZIONE	1
1.1	Chiralità e sintesi asimmetrica	1
1.2	Organocatalisi asimmetrica	7
1.2.1	Amminocatalisi.....	8
1.2.2	Organocatalizzatori	10
	Alcaloidi della Cinchona e derivati.....	14
1.3	Reazioni di Olefinazione	16
^{1.2.2.1} 1.3.1	Reazione di Wittig.....	16
1.3.2	Olefinazione di Julia	18
1.3.3	Sostituzione nucleofila allilica palladio catalizzata.....	19
1.3.4	Reazione di Knoevenagel.....	20
1.4	Alchilidencicloesani con asse chirale	23
2	OBIETTIVI.....	26
3	RISULTATI E DISCUSSIONE.....	28
3.1	Ottimizzazione delle condizioni di reazione.....	28
3.1.1	Screening dei catalizzatori	28
3.1.2	Screening della temperatura di reazione.....	30
3.1.3	Screening dei solventi	31
3.1.4	Screening dei setacci molecolari.....	32
3.1.5	Screening degli acidi	33
3.1.6	Screening della concentrazione e del loading catalitico	35
3.2	Reazione di condensazione di Knoevenagel asimmetrica organocatalizzata	37
3.3	Prove con altri substrati.....	38
4	CONCLUSIONI	42

5 PARTE SPERIMENTALE.....	43
5.1 Sintesi dei substrati.....	44
5.1.1 Procedura generale per la sintesi di ossindoli 5-sostituiti e 7-sostituiti.....	44
5.1.2 Procedura generale per la sintesi di 4-Aril-cicloesani.....	45
5.1.3 Procedura generale per la sintesi di cicloesani 4-disostituiti..	48
5.2 Procedura generale per la reazione catalitica di Knoevenagel di ossindoli e cicloesani 4-sostituiti	50
5.3 Caratterizzazione dei prodotti ottenuti tramite reazione catalitica di Knoevenagel	52
6 BIBLIOGRAFIA	64

ABBREVIAZIONI E SINONIMI

DCM: Diclorometano

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital

NMR: Risonanza Magnetica Nucleare

ee%: Eccesso enantiomerico

HPLC: High Pressure Liquid Chromatography

TLC: Thin Layer Chromatography

Plug: Filtrazione su silice

TMS: Tetrametilsilano

THF: Tetraidrofurano

EA: Etil Acetato

PET: Polietilentereftalato

DMSO: Dimetilsofossido

HWE: Horner-Wadsworth-Emmons

HW: Horner-Wittig

CIP: Cahn-Ingold-Prelog

CpME: Ciclopentilmetiletere

9-*epi*-NH₂-QDA: 9-*epi*-9-deossi-9-amminochinidina

9-*epi*-NH₂-QA: 9-*epi*-9-deossi-9-amminochinina

MS: Setacci Molecolari

TFA: Acido Trifluoroacetico

1 INTRODUZIONE

1.1 Chiralità e sintesi asimmetrica

La **chiralità** per definizione è la proprietà di un oggetto rigido di non essere sovrapponibile alla sua immagine speculare e fu definita per la prima volta¹ da Lord Kelvin, agli inizi del 1900. In chimica in particolare è detta chirale una molecola non sovrapponibile alla propria immagine speculare nelle tre dimensioni. Se la molecola e la sua immagine speculare sono sovrapponibili, questa viene definita *achirale*.

Negli ultimi anni del 20° secolo, l'argomento "chiralità" all'interno della chimica è andato man mano crescendo e in particolare si è accentuato nel corso degli anni novanta dopo la scoperta che molte molecole, coinvolte in processi biologici e in molti sistemi naturali, presentano intrinseca chiralità e ciò a livello medico-farmaceutico si è rivelato essere un argomento di grande interesse. Composti chimici contenenti un atomo di carbonio tetraedrico asimmetrico, perché legato a quattro sostituenti diversi, sono chirali e grazie a questo per ogni molecola esistono due forme isomere speculari e quindi non sovrapponibili, dette *enantiomeri* (Figura 1.1).

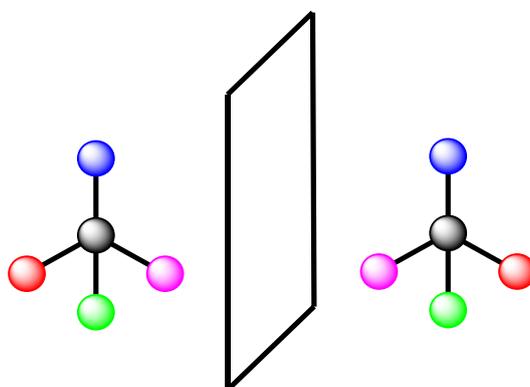


Figura 1.1: esempio di due enantiomeri

Le prime molecole chirali furono scoperte da Louis Pasteur nel 1848, esaminando con una lente d'ingrandimento i cristalli del sale di sodio/ammonio dell'acido tartarico racemico. Egli constatò infatti la presenza di due tipi di cristallo enantiomorfi, ciascuno dei quali era l'immagine speculare dell'altro. Dopo averli separati osservò che le due forme deviavano il piano della luce polarizzata in modo opposto, uno a destra e l'altro a sinistra.

Negli altri tipi di isomeria, come in quella costituzionale o conformazionale, una minima differenza strutturale tra due isomeri fa sorgere tra loro una differenza chimico-fisica. Gli enantiomeri di una molecola invece non è possibile separarli con metodi convenzionali, poiché mantengono le stesse proprietà chimico-fisiche (solubilità, punto di fusione o ebollizione, polarità, ecc...), differendo nella capacità di interagire in modo opposto con la luce polarizzata. Nello specifico, l'enantiomero che ruota il piano di luce in senso orario è detto destrogiro, mentre l'altro viceversa è detto levogiro.

La chiralità si può manifestare come chiralità centrale, assiale e planare, ma in questo lavoro tratteremo solo la chiralità centrale e assiale.

Partendo dalla chiralità **centrale**, questa si presenta nelle molecole organiche con un atomo di carbonio legato a quattro sostituenti diversi, chiamato stereocentro o centro stereogenico. Per poter assegnare la configurazione ad uno stereocentro, i chimici Cahn, Ingold e Prelog, intorno agli anni '50, elaborarono un sistema noto come convenzione di Cahn-Ingold-Prelog (CIP) o convenzione *R,S* (Figura 1.2).

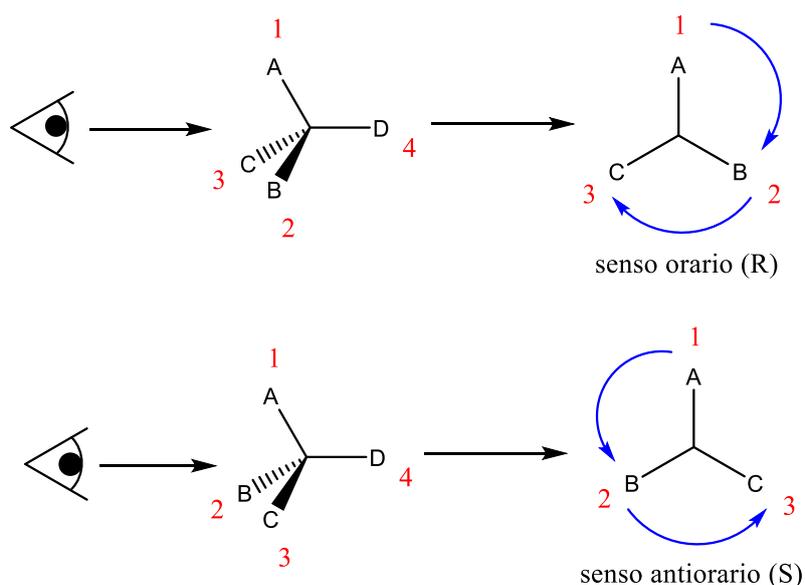


Figura 1.2: determinazione della configurazione di uno stereocentro

Per assegnare la configurazione seguendo le regole della convenzione, i sostituenti legati allo stereocentro vengono numerati da 1 a 4 in base ad un ordine di priorità, basata sul loro numero atomico, ovvero più alto è il numero atomico, maggiore è la priorità. Si orienta quindi la molecola per disporre il sostituto a più bassa priorità lontano dall'osservatore. A questo punto non resta che disegnare una freccia che parte dal gruppo a priorità maggiore (1) fino ad arrivare

a quello a priorità inferiore (4), assegnando R se l'andamento della freccia procede in senso orario o S se in senso antiorario come si può vedere nella Figura 1.2.²

Esistono molecole invece che possiedono chiralità senza avere alcun centro stereogenico, ovvero la loro chiralità è il frutto della simmetria globale della molecola stessa. In questo caso siamo di fronte ad un tipo di chiralità particolare definita “**assiale**”, perchè generata dall'impedimento della rotazione completa dei gruppi attaccati ad un legame chimico e ciò porta alla formazione di un angolo diedro di segno positivo oppure negativo.

Uno degli esempi principali di molecola che presenta chiralità assiale è il sistema binaftilico, che a causa del grande ingombro sterico creato dai due anelli naftalenici vicini, presenta la rotazione bloccata, che a sua volta porta alla assenza di simmetria nella molecola. Questo tipo di composti vengono definiti “atropoisomeri”, cioè conformeri separati da un'energia rotazionale che ne impedisce l'interconversione reciproca. Si assume di solito che due atropoisomeri possano essere fisicamente separati solo quando presentano un tempo di mezza vita di almeno 1000 secondi a 25°C che corrisponde ad una energia rotazionale (ΔG_{rot}^\ddagger) di circa 23.3 kcal/mol. La barriera rotazionale può essere aumentata qualora l'ingombro sterico che ne è causa venisse aumentato in prossimità dell'asse stereogenico.

Gli isomeri di tipo assiale sono quindi composti che presentano, alle estremità di una struttura rigida e allungata, definita asse stereogenico o asse chirale, due coppie di sostituenti, ciascuno diverso dall'altro in ogni coppia, in modo da presentarsi sfalsati se guardati lungo l'asse. Mentre un centro stereogenico tetraedrico per generare un composto chirale deve possedere quattro sostituenti diversi, è chiaro in Figura 1.3 che un asse stereogenico deve presentare i due sostituenti di ogni coppia diversi tra loro, ma non necessariamente tutti e quattro, come si può notare dal disegno 3.

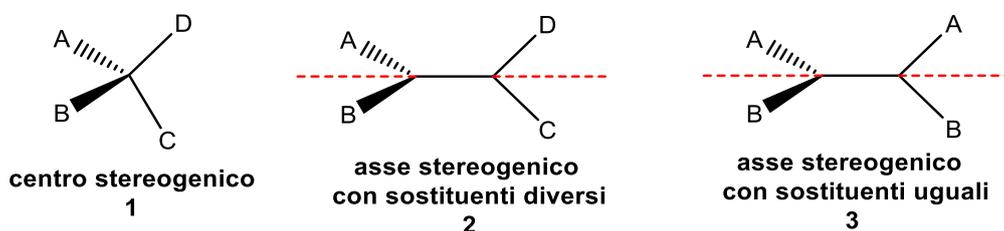


Figura 1.3: confronto fra chiralità centrale e chiralità assiale

Come per la chiralità centrale, anche in quella assiale è possibile attribuire la configurazione assoluta di un enantiomero attraverso le regole CIP. Guardando l'enantiomero lungo l'asse stereogenico, si deve prima assegnare la priorità ai sostituenti più vicini all'osservatore, che

corrisponderanno sempre ai numeri 1 e 2, poi si assegna la priorità ai sostituenti più distanti, a cui corrisponderanno i numeri 3 e 4. A questo punto non resta che valutare la direzione del movimento della freccia e se questo avviene in senso orario si assegna la configurazione R_a , se in senso antiorario la configurazione S_a (la lettera ‘a’ sta per ‘assiale’).

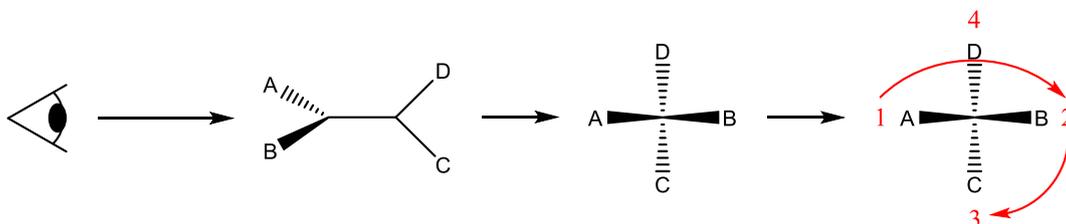


Figura 1.4: esempio in cui la lettura delle priorità procede in senso orario R_a

Un composto che presenta chiralità assiale può essere anche denominato usando gli stereodescrittori P/M (Plus/Minus) della chiralità elicoidale. Si può di fatto immaginare che la coppia di sostituenti che si trova ad una estremità dell’asse stereogenico subisca un avvitaamento rispetto alla coppia che si trova all’altra estremità creando così un’elica, da cui prende il nome di elicoidale. Esiste comunque una corrispondenza tra i descrittori della chiralità assiale ed elicoidale, ovvero $R_a = M$ ed $S_a = P$.³

Per assegnare P o M ad una struttura assialmente chirale, bisogna prima comprendere il significato di angolo diedro, di cui si è fatto cenno prima, e il modo in cui se ne determina il segno. Un angolo diedro viene generato da due piani che si toccano lungo un lato, come accade tra le di un libro. Due punti qualunque, posti su pagine diverse, generano un angolo diedro (punti **1** e **4** in Figura 1.5 a sinistra).

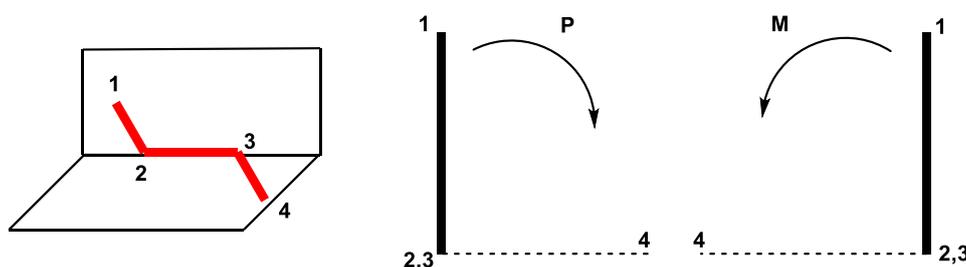


Figura 1.5: Schematizzazione di un angolo diedro

Per individuare il segno di un angolo diedro è necessario scegliere quattro punti in modo tale che i due punti centrali appartengano alla linea di unione dei piani (**2** e **3**), mentre i due restanti appartengano ai due differenti piani (**1** e **4**), come si può notare dal disegno sulla destra della Figura 1.5. Adesso partendo dal punto **1** oppure **4**, ci si allontana dal punto di osservazione,

prendendo in considerazione il piano che contiene i punti **1**, **2**, **3** e si osserva quale rotazione è necessaria per raggiungere il punto **4**, impiegando l'angolo più piccolo possibile. Se la rotazione avviene in senso orario si forma un'elica destrorsa con un angolo diedro di segno positivo (*P*), mentre se la rotazione è antioraria, l'elica sarà sinistrorsa, con un segno negativo (*M*) dell'angolo diedro (Figura 1.5).

I sistemi binaftilici descritti prima, ma più in generale i sistemi biarilici, possono essere degli ottimi esempi per comprendere al meglio questo tipo di descrittori come è mostrato in Figura 1.6. Il più famoso tra questi è il BINAP, con cui R. Noyori ha ottenuto il premio Nobel nel 2001, per il suo utilizzo come legante in complessi di rodio e rutenio per l'idrogenazione catalitica asimmetrica.

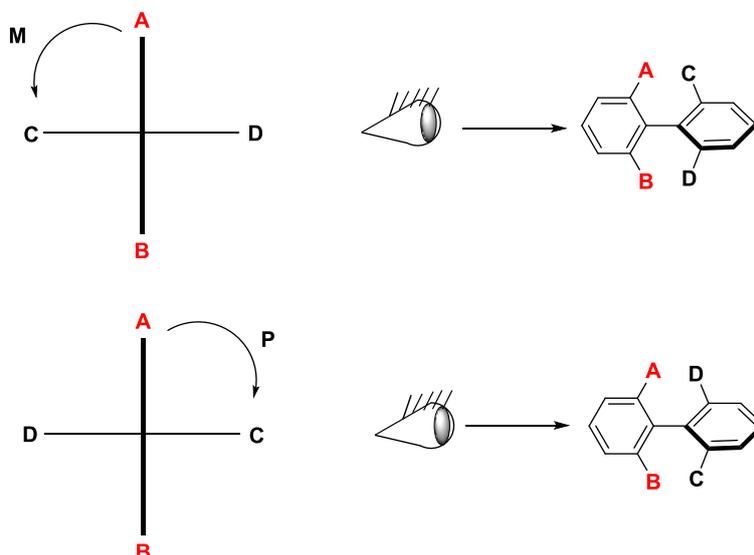


Figura 1.6: Assegnazione della configurazione dell'asse in specie biariliche chirali

Per poter impartire la configurazione a questi composti è essenziale prima di tutto assegnare le priorità ai sostituenti orto o meta, mediante le regole CIP (in Figura 1.6 in questo caso: **A**>**B**, **C**>**D**), poi occorre definire l'angolo diedro presente tra i due sostituenti a priorità maggiore nei due anelli. Riprendendo quindi la spiegazione precedente potremmo dire che, nel caso in Figura 1.6, **2** e **3** sono gli atomi di carbonio che formano l'asse in esame, mentre **1** e **4** sono gli atomi di carbonio legati ai sostituenti che presentano priorità maggiore (**A** e **C**). Se la rotazione avviene in senso antiorario l'asse viene definito *M*, mentre se avviene in senso orario l'asse è definito *P*.⁴

Come detto in precedenza, la chiralità è un punto fondamentale nell'ambito farmaceutico, poiché l'attività biologica di certe molecole di sintesi o naturali è molto spesso legata alla

presenza di centri chirali. La necessità di ottenere quindi molecole chirali enantiopure, scaturito in primo luogo dal fatto che hanno diversa attività biologica, è diventato per l'industria farmaceutica un punto cruciale, dal momento che due enantiomeri di una stessa molecola, interagendo con un "ambiente" chirale come il nostro organismo, possono assumere un comportamento totalmente opposto. Un enantiomero può agire come farmaco, mentre l'altro potrebbe rivelarsi addirittura nocivo o dannoso per l'organismo stesso. Ricercare e sviluppare quindi nuove strategie sintetiche per il raggiungimento di composti enantiopuri è di fondamentale importanza per la comunità scientifica che collabora col settore medico-farmaceutico.

Nel corso degli anni si testarono diversi metodi per ottenere l'arricchimento enantiomerico. Inizialmente venne impiegata la *risoluzione di racemati* mediante utilizzo di un agente risolvente a chiralità nota o il *pool chirale*, che sfrutta molecole naturali a chiralità definita disponibili in commercio. Solo in seguito però, ci si accorse che tali procedimenti erano limitati a certi tipi di molecole e per di più la loro sostenibilità dal punto di vista economico e ambientale era scarsa, quindi ci si spinse a ricercare metodi più efficienti.

Nel corso degli ultimi anni infatti si è sviluppato il concetto di **sintesi asimmetrica**, una tecnica in grado di controllare la struttura spaziale delle molecole durante la loro formazione, ottenendo una miscela arricchita in uno dei due enantiomeri attraverso l'uso di ausiliari o catalizzatori chirali in forma enantiopura. Nelle reazioni controllate da tali ausiliari, la rimozione di questi dal prodotto di reazione è un passaggio molto importante, che deve essere sempre considerato durante la progettazione della sintesi. La possibilità però di non dover effettuare la rimozione di ausiliari chirali con il rischio di compromettere ad esempio la purezza ottica del prodotto o degradare in maniera irreversibile l'ausiliario chirale stesso, ha spinto i ricercatori a studiare nuovi processi basati principalmente su reazioni asimmetriche catalitiche. La catalisi asimmetrica infatti prevede l'utilizzo di una molecola, ovvero un *catalizzatore* che, con un quantitativo minimo, ha la capacità di aumentare la velocità di reazione e la selettività, senza entrare a far parte della composizione dei prodotti finali e ogni volta può essere rigenerato ed utilizzato in più cicli sintetici portando ad un notevole risparmio economico.²

La catalisi asimmetrica, negli ultimi anni, è diventata la miglior strategia per ottenere composti enantiomericamente arricchiti, in particolare con la metallo-catalisi e ha cambiato drasticamente le procedure utilizzate nella sintesi chimica. Questo nuovo approccio infatti ha permesso di avvicinarsi enormemente alla sintesi condotta nei processi biologici naturali.

Tuttavia, si è sviluppata in parallelo anche un'altra metodologia per ottenere composti otticamente attivi, che ha contribuito ancora di più all' affermazione della catalisi asimmetrica, ovvero l'organocatalisi asimmetrica.

1.2 Organocatalisi asimmetrica

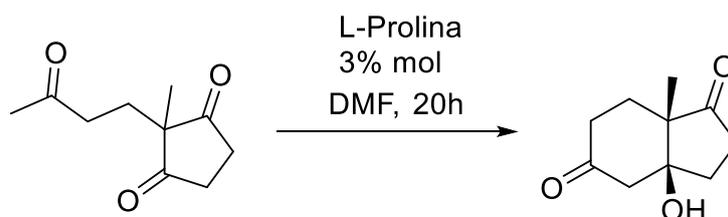
Nel 2000 il Prof. David W.C. MacMillan definì l'organocatalisi come l'uso di piccole molecole organiche chirali, che avevano lo scopo di catalizzare reazioni asimmetriche. Questo ramo della sintesi organica ha acquisito nel corso del tempo un ruolo importante per l'ottenimento di composti enantiopuri, in quanto presenta molti aspetti positivi che lo rendono una possibile alternativa o integrazione a tutti gli altri metodi elencati finora.

I vantaggi più rilevanti di questa metodologia risiedono nel fatto che questo tipo di reazioni sono di grande praticità, perché avvengono in condizioni di reazione meno drastiche rispetto a quelle in cui si utilizzano catalizzatori metallici, ovvero non richiedono atmosfera inerte, condizioni estreme di temperatura e pressione, solventi e/o reagenti anidri o apparecchiature particolari. Inoltre la maggior parte degli organocatalizzatori sono costituiti da composti naturali come amminoacidi e alcaloidi della Cinchona utilizzati tal quali o ottenuti da questi dopo semplici derivatizzazioni, per cui sono disponibili in abbondanza, a basso costo, permettendo così un notevole risparmio economico. Per di più data la loro non tossicità e stabilità, possono essere maneggiati senza la necessità di escludere l'umidità o l'ossigeno e senza correre il rischio che questi si degradino o si disattivino come accade in genere per i metalli.

È risaputo però che anche l'organocatalisi, come ogni nuova metodologia, presenta dei limiti; ovvero l'applicabilità limitata prevalentemente ai composti carbonilici, un basso turnover number (TON) dei catalizzatori e l'elevata quantità richiesta di catalizzatore che generalmente si aggira attorno a valori compresi tra il 2% e il 20% molare. Tutto ciò porta all'evidenza che l'organocatalisi asimmetrica è una scoperta di ampio interesse a livello accademico su cui bisogna ancora lavorare per poter essere affermata in modo competitivo a livello industriale.⁵

Il primo esempio di una reazione organocatalitica asimmetrica è stato riportato nel 1912 da due chimici tedeschi Fiske e Bredig. I loro studi spiegavano come l'addizione di HCN alla benzaldeide venisse accelerata da alcaloidi della Cinchona come la chinina e la chinidina e come le risultanti cianoidrine fossero otticamente attive e di opposta chiralità. Sfortunatamente le rese ottiche ottenute dalla reazione erano basse e non sufficienti per poter essere applicata su larga scala.

I primi risultati soddisfacenti arrivarono intorno agli anni '70, quando gli studi condotti da Hajos, Parrish, Eder, Sauer e Wiechert portarono alla luce la capacità della prolina, uno dei più semplici amminoacidi naturali, di catalizzare in modo enantioselettivo la reazione aldolica intramolecolare di un trichetone (Schema 1.1). Alla scoperta però non venne dato il giusto peso a causa della non esaustiva spiegazione del meccanismo di reazione.⁶



Schema 1.1: reazione di Hajos, Parrish, Eder, Sauer e Wiechert catalizzata da prolina

Negli anni a seguire ci furono poche pubblicazioni sull'organocatalisi, fino a quando trent'anni dopo, nel 2000 List, Lerner, Barbas e MacMillan⁷ pubblicarono due lavori, completi di studi meccanicistici, su due nuovi metodi di attivazione di composti carbonilici attraverso l'utilizzo di ammine secondarie. Fu da qui che precisamente si iniziò a parlare di organocatalisi, ma soprattutto ci si rese conto di come tutte le vie catalitiche sviluppate fino a quel momento fossero racchiuse all'interno di quei due nuovi metodi scoperti, i quali in particolare furono identificati poi come dei sotto gruppi dell'amminocatalisi.

1.2.1 Amminocatalisi

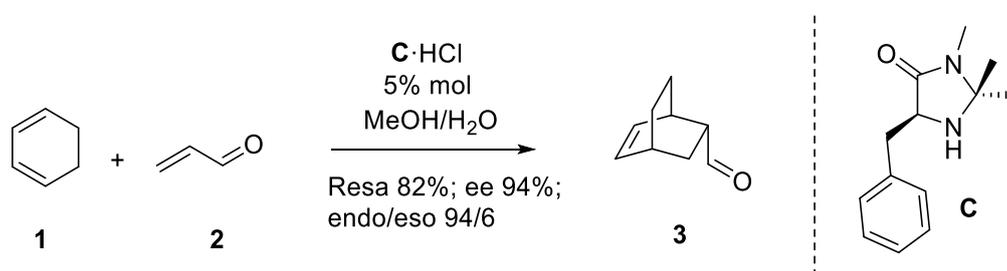
L'amminocatalisi è una branca molto importante dell'organocatalisi, che prevede l'utilizzo di ammine come catalizzatori. Lo sviluppo di questa tecnica è avvenuto a partire da piccole molecole naturali, gli amminoacidi, i quali si sono dimostrati fin da subito ottimi catalizzatori per reazioni basilari di sintesi organica; fino ad arrivare a nuovi catalizzatori di sintesi, ottenuti apportando modifiche alla struttura di ammine naturali, mirati ad ottenere processi sempre più efficienti. I diversi metodi di attivazione, che sono coinvolti nell'amminocatalisi, sono il cuore dei processi catalitici e si dividono in diversi sotto gruppi:

- Via enammina
- Via ione imminio
- Via SOMO catalisi
- Via dienammina

- Via trienammina

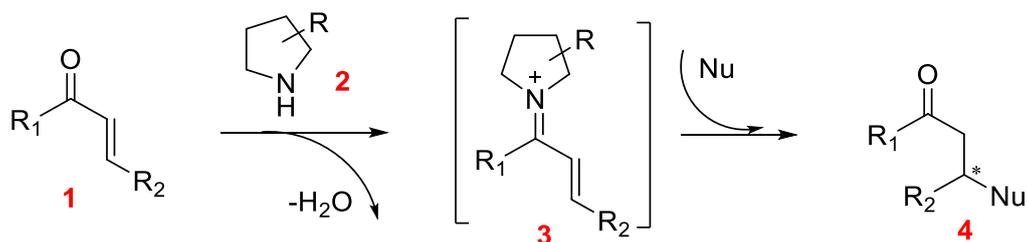
Questi presentano in maggioranza l'uso di catalizzatori che formano legami covalenti che possono portare o ad un'attivazione dell'HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), come ad esempio la catalisi via enammina o ad una attivazione del LUMO (Lowest Occupied Molecular Orbital), come per la catalisi via ione imminio. In questo lavoro però faremo cenno solo alla catalisi via ione imminio⁸ e non anche a tutti gli altri sotto gruppi.

Nel 2000 MacMillan⁹ presentò la prima reazione di Diels-Alder tra 1,3-cicloesadiene (**1**) e propenale (**2**), catalizzata da derivati di imidazolidinone chirale (composto **C**) in grado di attivare aldeidi α,β -insature attraverso la formazione di uno ione imminio come intermedio (Schema 1.2).



Schema 1.2: reazione di Diels-Alder via ione imminio

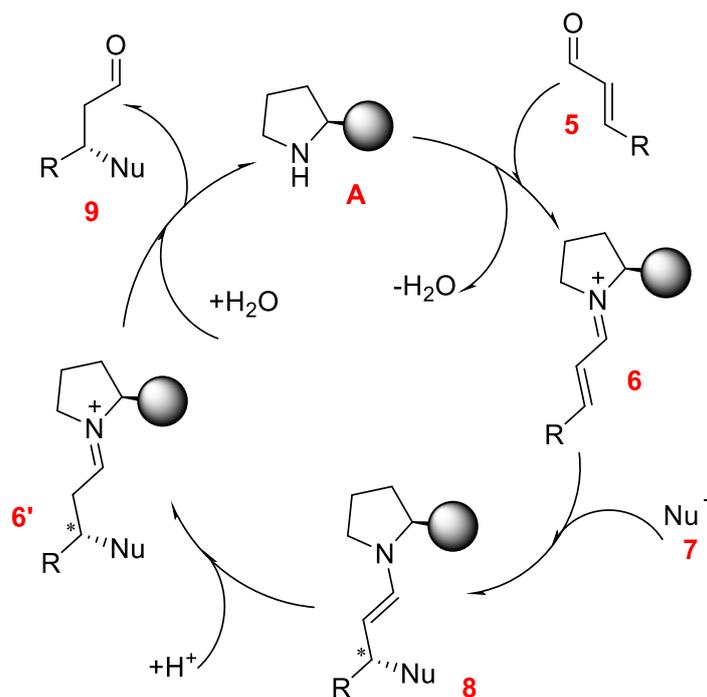
In questa metodo di attivazione quindi, come si può vedere nello Schema 1.3 sottostante, si utilizzano sistemi carbonilici α,β -insaturi (**1**), in cui il carbonile condensa su un'ammina opportunamente ingombrata (**2**), portando alla formazione di uno ione imminio (**3**) elettrofilo in posizione β al carbonile.



Schema 1.3: meccanismo di formazione di uno ione imminio e del conseguente stereocentro in β

Quest'attivazione viene definita *LUMO lowering*, ovvero abbassamento in energia del LUMO, in cui si forma un sistema π coniugato, che grazie alla ridistribuzione elettronica rende possibile l'attacco del nucleofilo in posizione β , visto che questa è molto più elettrofila rispetto al composto carbonilico di partenza.

Andando ad osservare il ciclo catalitico via ione imminio di una reazione tipo, riportato nello Schema 1.4, si può osservare come lo ione imminio (**6**), generata dalla condensazione tra il catalizzatore **A** e un'aldeide α,β -insatura generica (**5**), reagisca con un nucleofilo (**7**), che attaccandosi in posizione β , forma l'enammina (**8**). Quest'ultima poi tramite protonazione torna ad essere uno ione imminio (**6'**) e per successiva idrolisi evolve nel prodotto (**9**), funzionalizzato in posizione β .



Schema 1.4: meccanismo generale di catalisi via ione imminio

Dal meccanismo di reazione si può notare il ruolo fondamentale del catalizzatore nel controllo stereochimico.¹⁰

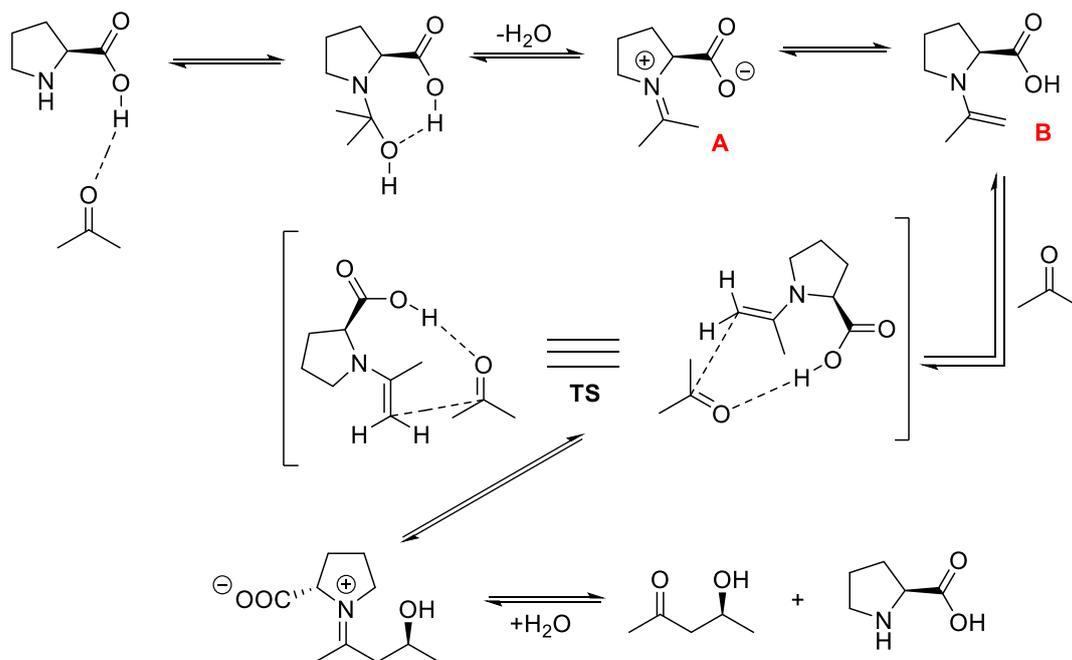
L'attivazione via ione imminio, domina tutt'ora il campo dell'amminocatalisi asimmetrica e rimane uno dei principali modi di attivazione, che hanno portato allo sviluppo di un grande numero di trasformazioni asimmetriche di grande utilità sintetica.

1.2.2 Organocatalizzatori

Gli organocatalizzatori, come detto precedentemente, sono piccole molecole organiche chirali, costituite in maggioranza da sostanze di origine naturale, utilizzate per catalizzare reazioni asimmetriche. I principali organocatalizzatori si distinguono a seconda del loro meccanismo di

azione e sono definiti “catalizzatori privilegiati”, grazie alla loro efficacia nel campo dell’organocatalisi.¹¹

Primo fra tutti vi è la **L-prolina**, il catalizzatore organico più conosciuto e impiegato sia nella sua forma naturale che come derivato. La prolina è l’unico aminoacido naturale ad avere una funzionalità amminica secondaria e grazie alla sua elevata nucleofilicità (essendo un’ammina secondaria presenta una pKa molto più elevata rispetto a quella delle altre ammine), è in grado di condensare facilmente sul gruppo carbonilico di un’aldeide o di un chetone, generando uno ione imminio (**A**), che si trova in equilibrio con la corrispondente enammina (**B**). Inoltre, grazie alla sua funzionalità acido-carbossilica, questo catalizzatore ha la capacità di formare durante lo stato di transizione (**TS**) un’interazione a idrogeno, che favorisce una specifica disposizione nello spazio del prodotto finale, valorizzando ancora di più la sua enantioselettività (Schema 1.5).



Schema 1.5: Meccanismo reazione aldolica intermolecolare dell’acetone

A volte però la prolina non è abbastanza reattiva e per questo viene sostituita da suoi derivati sintetici, che riescono a condurre a risultati migliori. I principali sono presentati in Figura 1.7.¹²

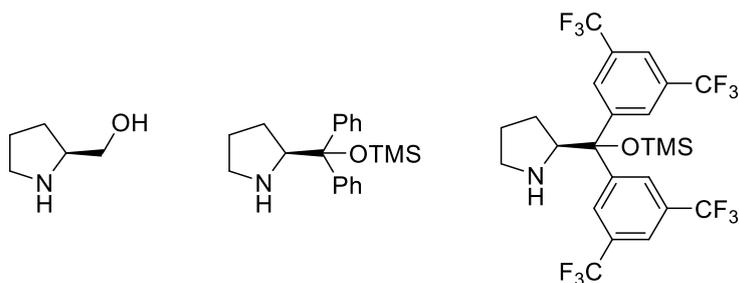


Figura 1.7: derivati principali della prolina

Altri catalizzatori organici efficaci per l'attivazione di composti carbonilici sono il **TADDOL** e il **BINOL** (binaftolo), i quali però seguono una particolare via di attivazione, ovvero quella via legame a idrogeno (Figura 1.8).

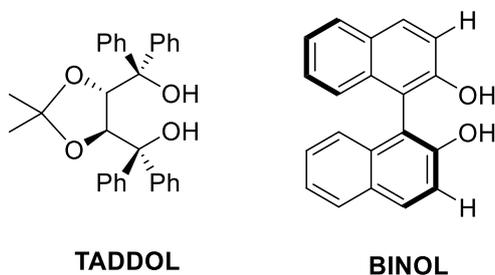


Figura 1.8: strutture del TADDOL e del BINOL

Il TADDOL, preparato dall'acido tartarico, è uno dei più vecchi ausiliari chirali e presenta due funzioni idrossiliche che possono agire come doppi donatori di protone, rendendo possibile la formazione di complessi bidentati. Inoltre queste funzionalità possono essere sostituite, per dare vita a numerosi derivati.

Il BINOL, denominato precisamente 1,1'-binaftil-2,2'-diolo, è invece un atropisomero, sviluppato per sfruttare l'asimmetria indotta dalla rotazione limitata attorno al legame tra i due arili e viene spesso utilizzato come legante per la sintesi asimmetrica catalizzata da metalli di transizione. Anch'esso, come il TADDOL, presenta differenti derivati e tra i principali ricordiamo il BINAP.¹³

Un altro gruppo di molecole organiche che agiscono attraverso catalisi via legame a idrogeno sono le **tiouree** (Figura 1.9). Questi catalizzatori possono attivare composti elettrofili come ad esempio carbonili, immine o nitrostireni attraverso un doppio ponte a idrogeno formato tra gli azoti della tiourea e il substrato e contemporaneamente permettere la formazione di un ambiente chirale, dirigendo l'ingresso di un nucleofilo in maniera enantioselettiva, come si nota dagli esempi di tiouree in Figura 1.9.¹⁴

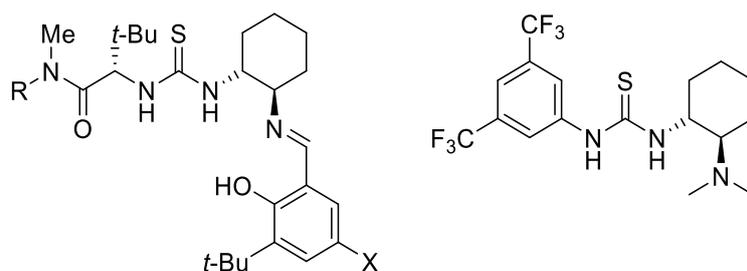


Figura 1.9: esempi di derivati della tiourea

Esistono anche catalizzatori chirali composti da acidi di Brønsted, in particolare da **acidi fosforici**. I primi acidi fosforici sviluppati sono derivati del BINOL (Figura 1.10), dove la natura dei sostituenti in posizione 3,3' è fondamentale per l'enantioselettività della molecola. Questi catalizzatori, con la loro struttura altamente asimmetrica, vengono principalmente utilizzati per attivare substrati elettrofili come aldimmine, chetimmine e aziridine, che contengono quindi almeno un atomo di azoto.

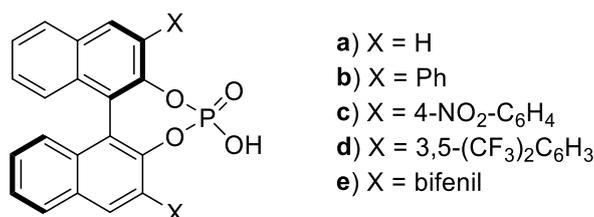


Figura 1.10: esempi di acidi fosforici chirali derivati dell'(*R*)-BINOL

Negli ultimi anni si sono sviluppati poi nuovi acidi di Brønsted chirali, più forti dei precedenti, grazie all'aggiunta di un gruppo elettron-attrattore forte alla struttura dei BINOL fosfati, ovvero la trifilammide. Le N-trifilfosforammidi (NTPAs) così formate, essendo molto più acide, possono essere utilizzate in reazioni con elettrofili meno reattivi come i composti carbonilici (Figura 1.11).¹⁵

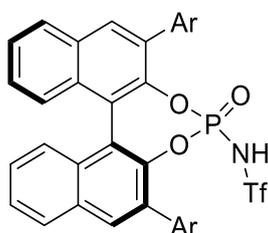


Figura 1.11: struttura NTPAs

Manca ancora un'altra classe di composti che fa parte dei principali organocatalizzatori utilizzati in sintesi asimmetrica, ovvero gli **alcaloidi della Cinchona** e i suoi derivati. Questi

in particolare si presentano come catalizzatori bifunzionali e verranno descritti nello specifico nel prossimo capitolo.

Alcaloidi della Cinchona e derivati

1.2.2.1 Gli alcaloidi della Cinchona presentano una particolare struttura chirale. Questi sono caratterizzati infatti dalla presenza di un gruppo chinolinico (parte rosa nella cinchonina in Figura 1.12) ed un gruppo chinuclidinico (parte blu nella cinchonina in Figura 1.12), legati tra loro tramite un carbonio carbinolico secondario (in Figura C9), creando nel complesso una struttura che può esistere in quattro conformazioni principali, definite dalle configurazioni che possono assumere gli stereocentri C8 e C9. L'ammina chinuclidinica fortemente basica e l'ossidrile donatore/accettore di ponti idrogeno, fanno in modo che questi catalizzatori siano tra i più efficaci e usati.⁴ Gli organocatalizzatori che compongono il gruppo degli alcaloidi della Cinchona sono otto, ovvero cinchonina (C), cinconidina (CD), diidrocinchonina (DHC), diidrocinconidina (DHCD), chinina (Q), chinidina (QD), diidrochinina (DHQ) e diidrochinidina (DHQD) visibili in Figura 1.12. Questi presentano numerosi vantaggi, perché sono composti naturali facilmente reperibili a basso costo, in più sono disponibili in entrambe le forme pseudoenantiomeriche, potendo sintetizzare così entrambi gli enantiomeri di una molecola otticamente attiva. In particolare gli pseudoenantiomeri di un catalizzatore sono diastereoisomeri con configurazione assoluta invertita dei soli stereocentri, che inducono chiralità nei prodotti della reazione che stanno catalizzando.

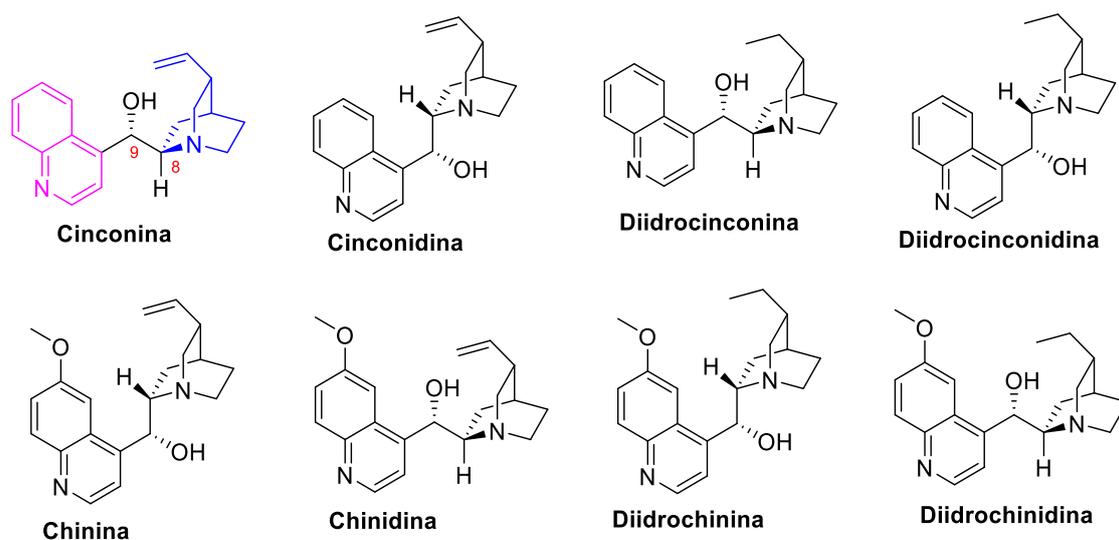


Figura 1.12: strutture degli alcaloidi della Cinchona

Questi composti, come detto in precedenza, sono dei catalizzatori bifunzionali, ottimi per la reazione di Michael, in quanto presentano un gruppo funzionale basico, ovvero l'azoto terziario chinuclidinico, responsabile dell'attivazione del nucleofilo e un gruppo funzionale idrossilico sul C9, che coordina il composto carbonilico α,β -insaturo. Il processo presenta quindi prima l'attivazione del nucleofilo (H-Nu), che porta alla formazione di un equilibrio acido-base, seguito rapidamente dall'attivazione dell'elettrofilo tramite coordinazione dell'ossigeno carbonilico attraverso legami a idrogeno. Si ha per cui la formazione di un complesso in cui sia il nucleofilo che il sistema α,β -insaturo sono contemporaneamente legati al catalizzatore. Successivamente, grazie all'attacco del nucleofilo in posizione β al carbonile e a seguire la protonazione e la tautomerizzazione, si giunge alla formazione del prodotto carbonilico β -sostituito (Figura 1.13).

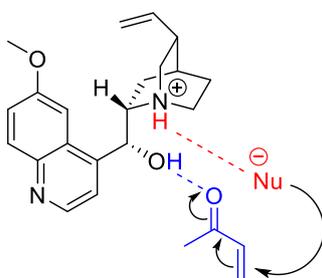
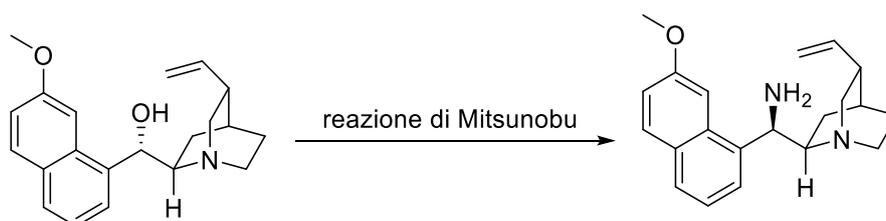


Figura 1.13: meccanismo di addizione di un nucleofilo ad un substrato α,β -insaturo in presenza del catalizzatore bifunzionale chinina

Recentemente però si è osservato che funzionalizzando le Cincone si possono ottenere catalizzatori molto più efficienti, che portano ad un miglioramento dell'attività catalitica. In particolare si è dimostrato che, attraverso una reazione di Mitsunobu e successiva reazione di Staudinger, si sostituisce il gruppo ossidrilico con un gruppo amminico, invertendo la chiralità dello stereocentro C9 e ottenendo così un epimero dell'alcaloide della Cinchona originario. Le ammine primarie così formate 9-*epi*-9-deossi-9-amminochinina (**9-*epi*-NH₂-QA**) e chinidina (**9-*epi*-NH₂-QDA**) sono quindi efficaci principalmente nell'attivazione di chetoni, attraverso la formazione di ione imminio ed enammina (Schema 1.6).¹⁶



Schema 1.6: reazione di Mitsunobu per la formazione del 9-*epi*-NH₂-QA con inversione della chiralità

L'ammina primaria può essere ulteriormente funzionalizzata, inserendo nella molecola altri gruppi funzionali come tiourea, squarammide ecc., in modo tale da ottenere catalizzatori polifunzionali che sono in grado di combinare efficacemente differenti tipi di catalisi.

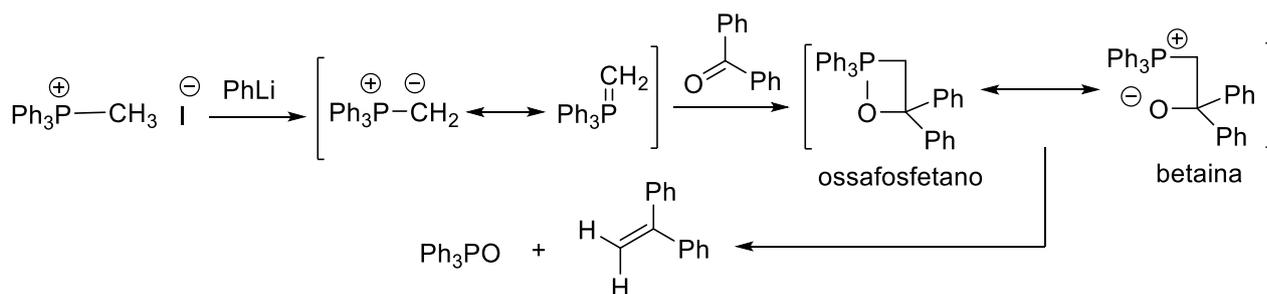
1.3 Reazioni di Olefinazione

Nel corso degli ultimi decenni sono stati messi a punto vari metodi sintetici per la formazione di doppi legami C=C. Tra i primi si può trovare la reazione di Wittig, ma ve ne sono anche altre non di minor importanza, tra cui l'olefinazione di Julia, la sostituzione nucleofila allilica palladio catalizzata, la reazione di Knoevenagel, che prenderemo come esempi e descriveremo nei prossimi paragrafi.

In particolare sono stati sviluppati metodi asimmetrici per certi tipi di reazione di olefinazione, che risultano essere un'efficiente metodologia per la costruzione di composti chirali utili e complessi.

1.3.1 Reazione di Wittig

Tra le reazioni più utilizzate per la sintesi di olefine troviamo la reazione di Wittig, che nel 1953 presentò il primo esempio in cui un ilide di fosforo è in grado di reagire con un chetone o un'aldeide per portare alla formazione di un alchene (Schema 1.7).

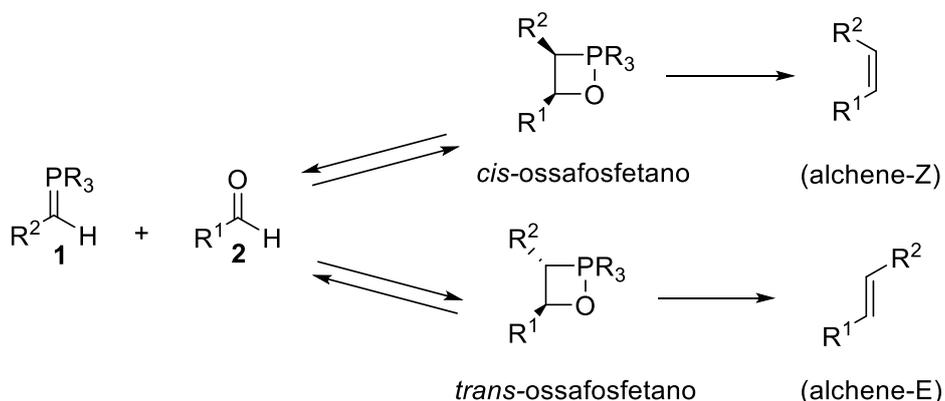


Schema 1.7: reazione di Wittig

Questa presenta una serie di vantaggi, in particolare si verifica con selettività posizionale totale (cioè un alchene sostituisce sempre direttamente un gruppo carbonile). Inoltre, i fattori che influenzano la stereoselettività di E e Z possono essere facilmente controllati attraverso un'attenta selezione del reagente al fosforo e delle condizioni di reazione.

A seconda del reagente al fosforo che si utilizza la reazione di Wittig si suddivide in tre sottogruppi; ovvero la reazione “classica” con l’ilide di fosfonio, la reazione di Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) con anioni fosfonati ed infine la reazione di Horner-Wittig (HW) con anioni di fosfin ossido. Ognuno di questi tipi di reazione ha i propri vantaggi e limiti distinti, che devono essere presi in considerazione una volta selezionato il metodo appropriato per ottenere il prodotto desiderato.¹⁷ In questo lavoro però si farà riferimento solo alla reazione di Wittig “classica”.

Il lavoro originale di Wittig, come illustrato nello Schema 1. precedente, fornisce un buon esempio nel quale un’ilide di fosfonio reagisce con un’aldeide o un chetone per portare al corrispondente alchene e fosfinossido. Il meccanismo di reazione presenta due specie intermedie, la betaina e l’ossafosfetano (Schema 1.8). Si è discusso molto su quale di queste due specie giochi il ruolo meccanicistico più importante e dopo una serie di calcoli¹⁸, che hanno rivelato che gli ossafosfetani hanno un’energia inferiore rispetto alle corrispondenti betaine, si è dedotto che il meccanismo corretto per la reazione è come quello mostrato nello Schema 1.8 sottostante.



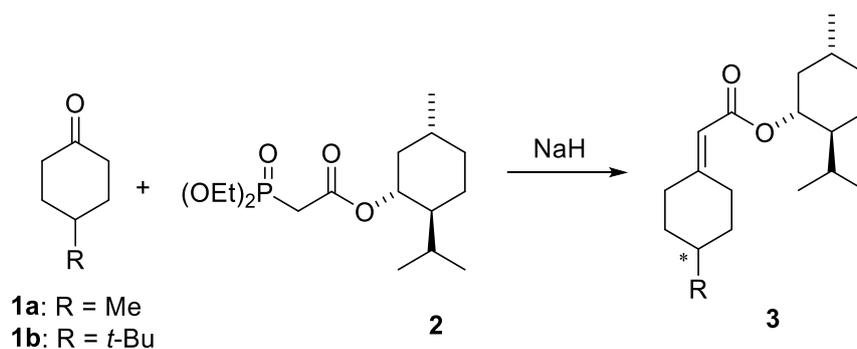
Schema 1.8: meccanismo di reazione di Wittig

La stereoselettività della reazione di Wittig è direttamente collegata a questo meccanismo. In particolare, la reazione di un composto carbonilico con un ilide produce sia il cis che il trans ossafosfetano (Schema 1.8), che subiscono poi trasformazione per dare i corrispondenti alcheni E e Z. L’alchene Z tende a predominare in condizioni cinetiche, indicando una preferenza intrinseca per il cis-ossafosfetano, preferenza che ancora non è stata completamente compresa. Invece, in condizioni termodinamiche, l’equilibrio che si crea tra i due ossafosfetani con i reagenti 1 e 2 consente la formazione predominante del transossafosfetano più stabile e quindi l’alchene E. Un certo numero di fattori determinano se una reazione di Wittig è sotto controllo

cinetico o termodinamico, uno dei più importanti e facilmente controllabile è il tipo di ilide che viene utilizzato.¹⁸

Dalla sua ideazione nel 1953, la reazione di Wittig (e le sue varianti) si è sviluppata ampiamente in letteratura portando alla sintesi di una vasta gamma di alcheni, spesso con alta stereoselettività E e Z. Negli ultimi anni però sono stati fatti studi di versioni asimmetriche di questa reazione e le applicazioni di tali processi nella sintesi di molecole complesse hanno cominciato ad emergere.¹⁹

La prima prova di reazioni di tipo Wittig asimmetriche apparve quasi quarant'anni fa²⁰, in cui si testarono reazioni di HWE utilizzando un fosfonato chirale, contenente mentolo come ausiliario chirale, insieme al 4-metil o 4-*tert*-butil cicloesanoone (Schema 1.9). Gli alcheni dissimmetrici **3** ottenuti dalla reazione, risultavano con alta resa e in forma otticamente attiva, ma i livelli esatti di induzione asimmetrica non era ancora possibile determinarli.



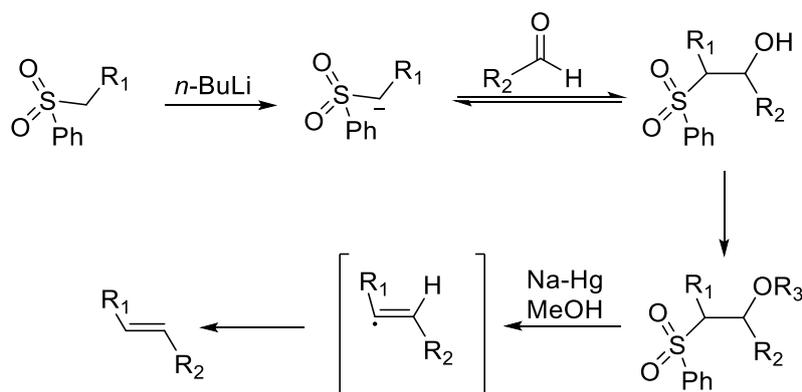
Schema 1.9: reazione di HWE con fosfonato chirale

1.3.2 Olefinazione di Julia

L'olefinazione di Julia è un altro dei principali metodi di formazione di doppi legami C-C e avviene tra un solfone e un'aldeide (o un chetone), portando alla formazione altamente selettiva di alcheni di tipo *trans*.

Il meccanismo di reazione prevede per prima cosa la deprotonazione del solfone con una base forte, che genera un anione stabilizzato dalla presenza di un gruppo aromatico come sostituito sul solfone. Successivamente avviene l'attacco sull'aldeide (o chetone) che genera la formazione di un alcol come intermedio che viene subito esterificato in situ. A questo punto attraverso un meccanismo radicalico con amalgama di sodio avviene l'eliminazione riduttiva del gruppo solfonico che genera il prodotto più stabile, cioè l'olefina *trans* (Schema 1.10).

La selettività di tipo *E* è generalmente migliore per alcheni con un basso grado di sostituzione.



Schema 1.10: reazione di olefinazione di Julia

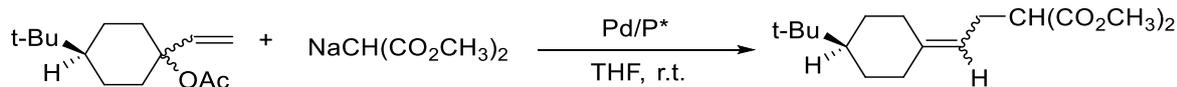
1.3.3 Sostituzione nucleofila allilica palladio catalizzata

La sostituzione nucleofila allilica è un particolare tipo di SN che viene catalizzata dal palladio e prevede l'attacco di un complesso di Pd(0) al derivato allilico presente nella molecola, per portare alla formazione di un possibile nuovo doppio legame C=C.

La catalisi con palladio presenta il vantaggio di avere un buon controllo regio- e stereochimico. La reazione privilegia l'attacco del palladio sul carbonio meno sostituito del sistema allilico e il meccanismo di reazione avviene con completa ritenzione. Infatti, nonostante avvenga una SN2, che dovrebbe portare all'inversione del centro chirale con l'ingresso del nucleofilo, questo rimane esattamente invariato come nel composto di partenza.

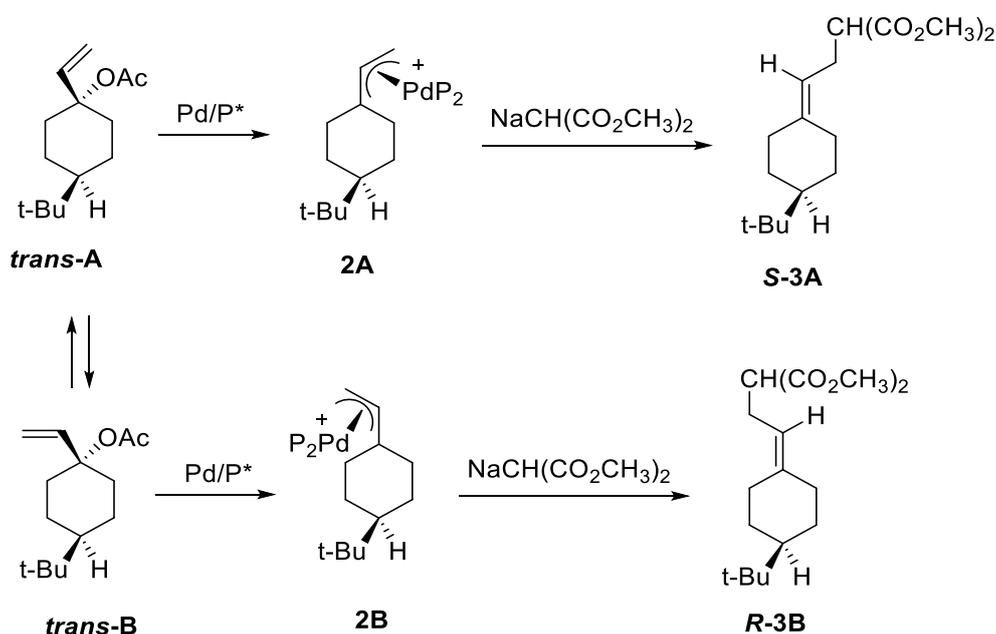
L'efficacia di questo tipo di sostituzione nucleofila, ha portato ad uno studio di possibili sue alternative asimmetriche. J.C. Fiaud e J.Y. Legros²¹ riportarono infatti la prima sintesi asimmetrica catalizzata da palladio di alchilidencicloesani a partire da composti allilici.

In particolare, nella reazione presa in esame in questo lavoro, i composti *cis*- e *trans*-4-tert-butil-1-vinilcicloesilacetati reagendo con dimetilmalonato di sodio, generano composti otticamente attivi, attraverso Pd-catalisi in presenza di fosfine chirali (Schema 1.11).



Schema 1.11: sostituzione nucleofila allilica asimmetrica palladio catalizzata

La sostituzione nucleofila è regioselettiva, ovvero si ottiene esclusivamente il prodotto derivato dall'attacco del nucleofilo sul carbonio meno sostituito del complesso π -allil-palladio, fino ad un eccesso enantiomerico del 40%, utilizzando il BINAP come fosfina chirale. Inoltre ogni substrato allilico *cis* e *trans* presenta due conformazioni enantiomeriche reattive **A** e **B**, che possono reagire entrambe per formare i complessi diastereomerici di palladio **2A** e **2B** ed infine i rispettivi prodotti **3A** e **3B**, come si osserva dallo Schema 1.12. Ciò spiega quindi che l'induzione asimmetrica per questo tipo di reazioni è legata alla selezione da parte del complesso chirale di palladio tra i conformeri enantiomerici del substrato allilico.



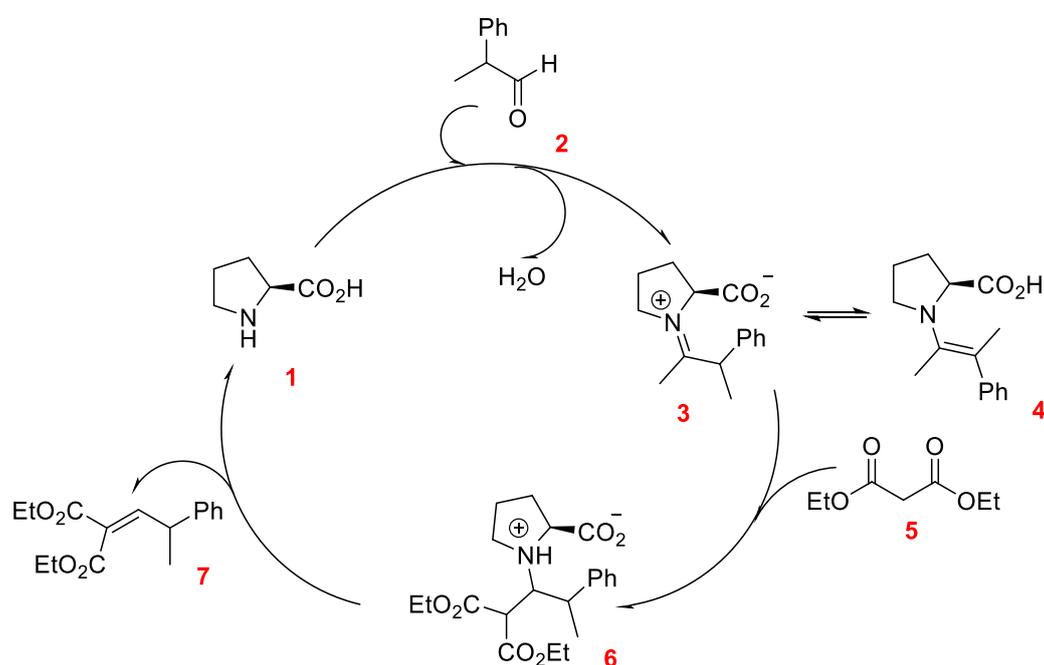
Schema 1.12: sostituzione allilica asimmetrica palladio catalizzata a partire da conformeri enantiomerici dello stesso substrato

1.3.4 Reazione di Knoevenagel

La condensazione di Knoevenagel, scoperta nel 1896 dal chimico tedesco Emil Knoevenagel, costituisce una variante della condensazione aldolica e avviene tra un'aldeide o un chetone con un composto che presenta atomi di idrogeno acidi poiché in posizione α rispetto a due gruppi elettron-attrattori come ad esempio il gruppo carbonile, il gruppo ciano o il gruppo nitro. Tale reazione è sempre stata importante per la sintesi di composti dicarbonilici α,β -insaturi attraverso una catalisi debolmente basica, che prevede l'utilizzo di ammine primarie o secondarie.

Storicamente la condensazione di Knoevenagel veniva eseguita con acido malonico (o malonato di etile), anche se teoricamente può essere eseguita con qualsiasi composto 1,3-

dicarbonilico (β - dicarbonilico). Questo perché, rispetto alle aldeidi o ai chetoni che presentano un valore di pK_a compreso tra 14 e 20, gli 1,3-dichetoni e i composti β -chetocarbonilici sono acidi molto più forti con una pK_a compresa tra 5 e 13 e quindi, possono essere molto più facilmente deprotonati per dare il carbanione corrispondente o l'enolato.²² Questa reazione si differenzia principalmente dalla condensazione aldolica, perché procede attraverso la formazione di uno ione imminio che funge da elettrofilo nella reazione (Schema 1.13). Come si vede dal meccanismo proposto nello Schema 1.13 infatti, il catalizzatore (in questo caso la prolina), condensa sul carbonile dell'aldeide **2**, formando lo ione imminio **3**, che reagisce poi con il dietilmalonato **5** nucleofilo.

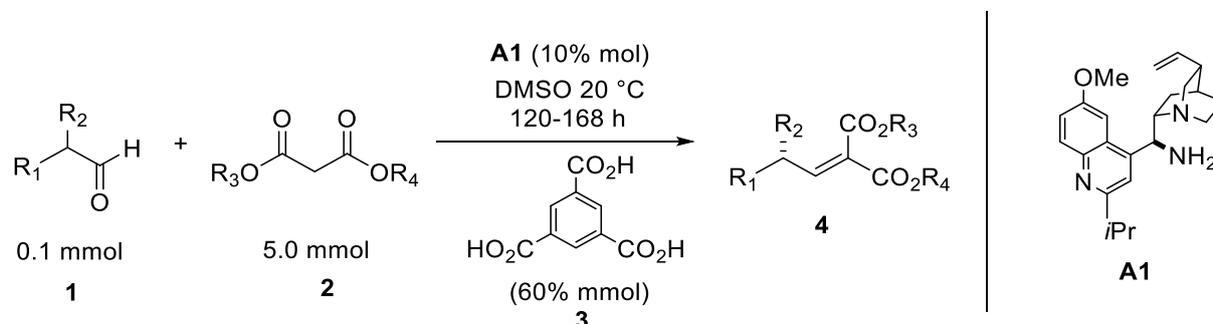


Schema 1.13: meccanismo generale della reazione di Knoevenagel

Oltre a ispirare gran parte dei chimici organici e bioorganici dei nostri tempi, la scoperta e l'interpretazione meccanicistica della sua reazione, fatta più di 100 anni fa, ha posto le basi storiche per lo sviluppo della moderna aminocatalisi. Si può notare infatti una connessione diretta tra il lavoro di Knoevenagel e gli studi recenti sull'aminocatalisi, come quelli fatti da MacMillan e collaboratori nel 2000.

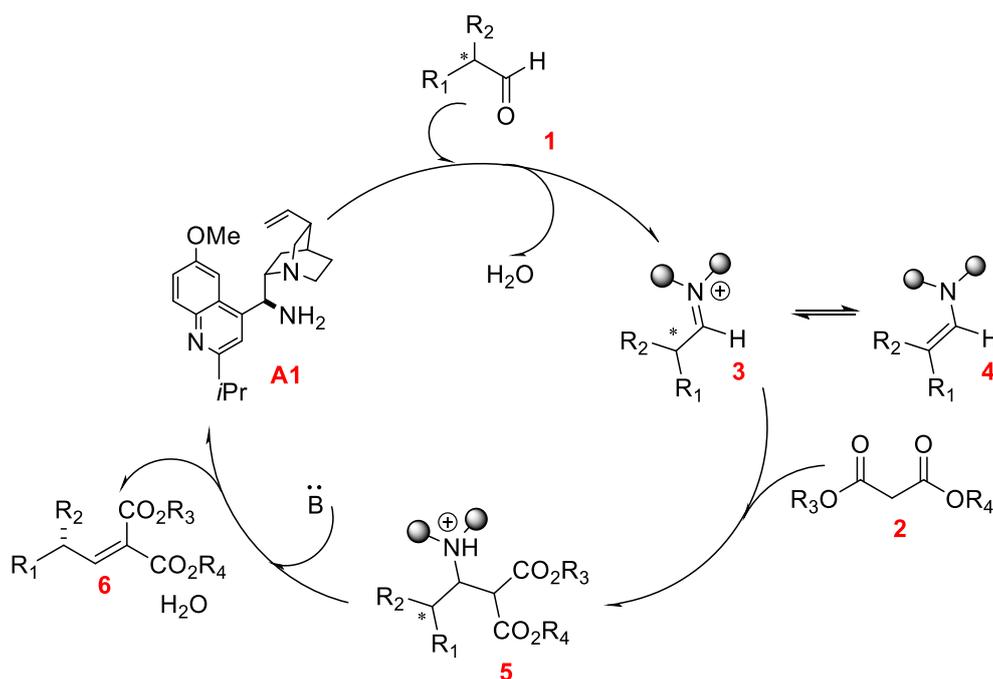
Nonostante la lunga storia e il suo ampio utilizzo a livello industriale, la reazione di Knoevenagel non ha mai avuto un esempio di reazione asimmetrica; fu B. List²³, che presentò la prima reazione di Knoevenagel asimmetrica organocatalizzata.

La reazione si presenta come una Knoevenagel asimmetrica tra aldeidi ramificate aromatiche o alifatiche con composti 1,3-dicarbonilici, utilizzando come catalizzatore un nuovo prototipo di ammina primaria derivato della cincona, facilmente realizzabile (Schema 1.14).



Schema 1.14: reazione generale catalitica asimmetrica di Knoevenagel

Il meccanismo con cui avviene la reazione è riportato nello Schema 1.15.



Schema 1.15: meccanismo reazione di Knoevenagel asimmetrica di List

Si può notare come il catalizzatore A1 si addiziona al carbonile dell'aldeide 1, formando lo ione imminio 3, il quale si trova in equilibrio con l'enammina corrispondente 4. Durante tale passaggio si ha la contemporanea eliminazione di acqua. Successivamente l'intermedio formatosi strappa un protone acido dal composto 1,3-dicarbonilico 2, creando l'addotto

successivo **5**. Ora tramite eliminazione (E2), il catalizzatore viene liberato per un successivo ciclo e si ha la formazione del prodotto di reazione, ovvero l'olefina **6**.

I differenti metodi di sintesi citati in questo capitolo, che rappresentano solo una parte delle possibili reazioni di olefinazione, non si svolgono però attraverso metodi catalitici. Infatti solo l'esempio riportato da L. Bernardi con la reazione di Wittig asimmetrica e pochi altri in letteratura, presentano olefinazioni enantioselettive. Nello specifico la reazione di Knoevenagel, presentata da List, è anch'essa un esempio di olefinazione asimmetrica organocatalizzata, tuttavia concentrata sulla formazione di composti con chiralità centrale. Ciò ci ha spinti quindi ad interessarci alla prima reazione di condensazione di Knoevenagel asimmetrica organocatalizzata, che porta alla formazione di composti con chiralità assiale, vista l'assenza, fino ad oggi di un esempio di questo tipo e vista la scarsità di esempi catalitici di reazioni asimmetriche di olefinazione

1.4 Alchilidencicloesani con asse chirale

Fino a poco tempo fa la ricerca era quasi totalmente concentrata su composti con chiralità centrale, solo recentemente infatti ci si è interessati a sistemi che contengono elementi con chiralità assiale per le loro potenzialità nel campo della sintesi organica e della catalisi asimmetrica. I composti con chiralità assiale è possibile trovarli in molti composti naturali²⁴, in leganti o catalizzatori per sintesi asimmetrica²⁵, in intermedi sintetici²⁶ o in motori molecolari²⁷ (Figura 1.14).

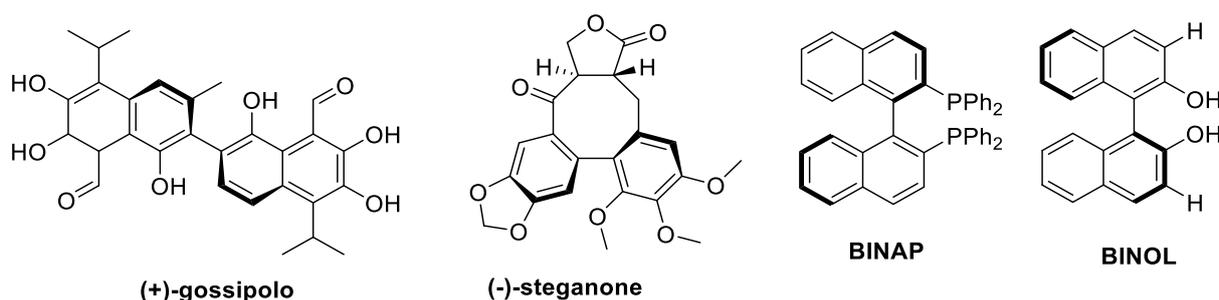


Figura 1.14: esempi di composti con chiralità assiale

Tra i vari tipi di molecole con asse chirale, si trovano anche gli alchilidencicloesani, composti su cui ci si è concentrati in questo lavoro. Un alchilidencicloesano presenta, grazie al sostituente alchilidenil in posizione para rispetto agli altri sostituenti sul cicloesano, un asse stereogenico con all'estremità due coppie di sostituenti ciascuno diverso dall'altro e anche all'interno della

medesima coppia in modo da presentarsi sfalsati se osservati lungo l'asse stereogenico (Figura 1.15)

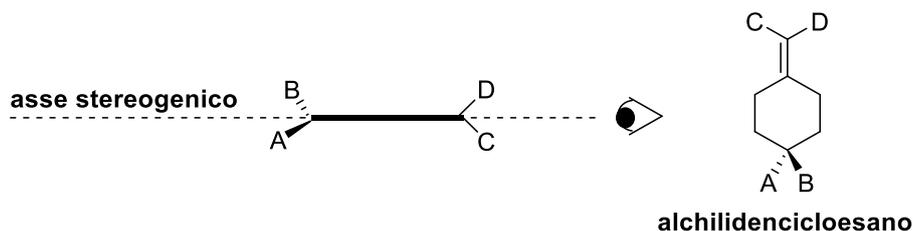
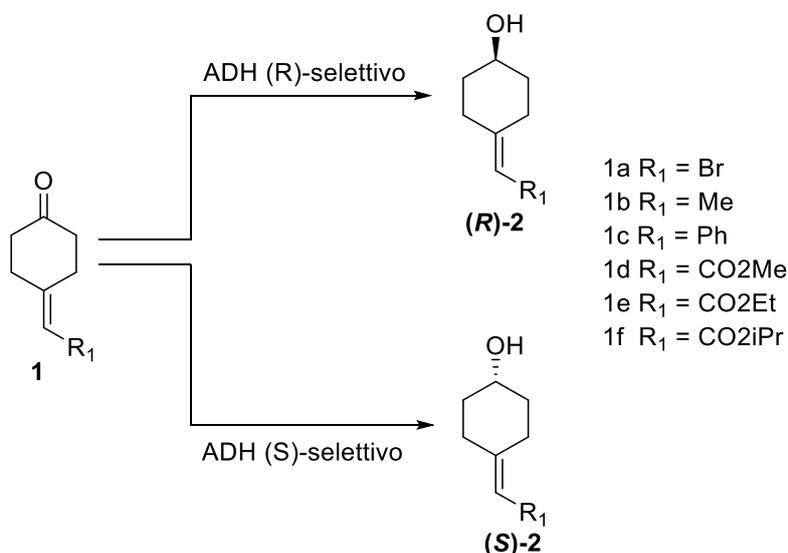


Figura 1.15: chiralità assiale in un alchilidencicloesano

In letteratura sono presenti diversi esempi di sintesi di composti cicloesilidenici con chiralità assiale, come la reazione di riduzione asimmetrica catalitica di alchilidencicloesanonni 4-sostituiti (**1**) con formazione dei corrispondenti alcoli con asse chirale (**2**), proposta da Reetz²⁸ nel 2013 (Schema 1.16).

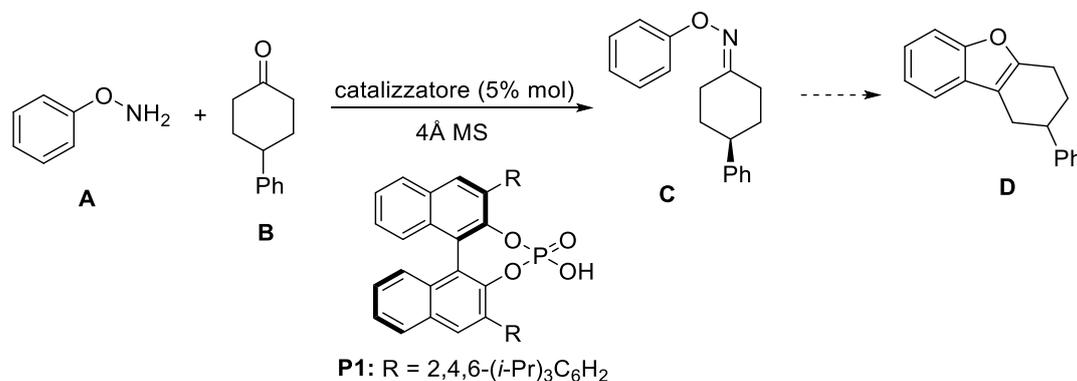
In questa reazione è stata utilizzata una riduzione biocatalitica con alcol deidrogenasi (ADH), visto che l'uso iniziale di catalizzatori chirali a base di metalli di transizione si è rivelato non efficace.



Schema 1.16: riduzione asimmetrica catalitica di alchilidencicloesanonni 4-sostituiti con formazione di alchilidencicloesani

I risultati ottenuti dai vari test di screening hanno fatto emergere che chetoni di tipo 1a-f possono essere ridotti enantioselettivamente con formazione dei rispettivi alcoli chirali 2a-f con differenti tipi di ADH. In particolare con i substrati 1c-f hanno raggiunto la completa stereoselettività ($\geq 98\%$ ee) dei rispettivi *R*-alcol.

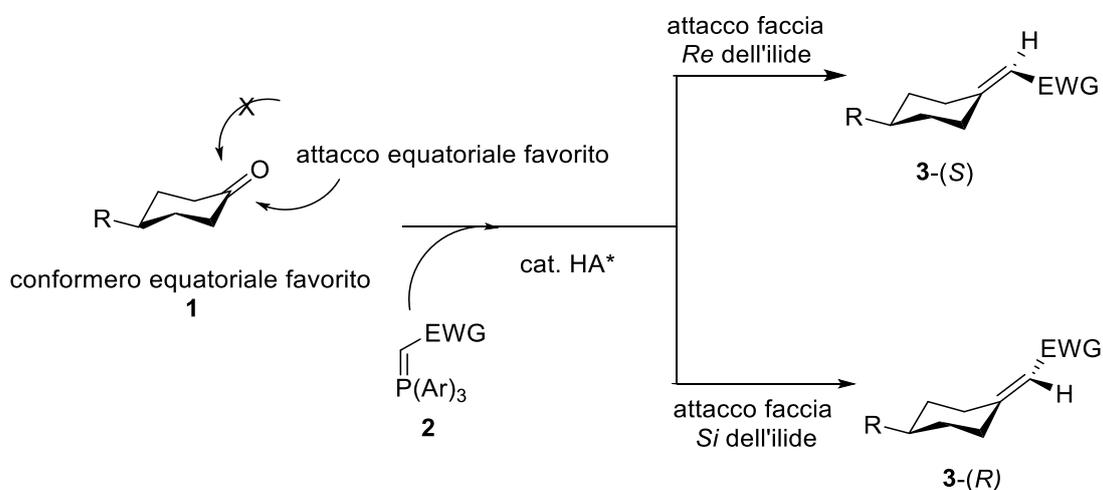
Recentemente invece Antilla²⁹ ha riportato il primo lavoro di sintesi catalitica enantioselettiva di cicloesilidenossime eteri contenenti un asse chirale, tramite desimmetrizzazione di cicloesanoni 4-sostituiti. Questo tipo di composti presentano chiralità assiale a causa della rotazione limitata attorno al legame C=N e dell'alta barriera di energia di attivazione che deve essere superata per permettere l'inversione dell'atomo di azoto³⁰ (Schema 1.17).



Schema 1.17: primo esempio di sintesi di cicloesilidenossime eteri con chiralità assiale

Precedentemente alla pubblicazione di questi due lavori però, si deve far riferimento alla prima reazione catalitica asimmetrica di Wittig con formazione di olefine assialmente enantioarricchite, presentata dal professor L. Bernardi e il suo gruppo di ricerca³¹ del Dipartimento di Chimica Organica dell'Università di Bologna in collaborazione con il Dipartimento di Chimica Organica dell'Universidad Autónoma de Madrid.

La reazione presa in esame è una cicloaddizione [2+2] tra un'ilide di fosforo stabilizzata e un cicloesano 4-sostituito, catalizzata tramite TADDOL e un derivato tiureidico della cicloesandiammina, che conduce alla formazione di olefine assialmente enantioarricchite, alchilidencicloesani, come si può vedere dallo Schema 1.18 sottostante.



Schema 1.18: reazione catalitica asimmetrica di Wittig di cicloesanoni 4-sostituiti con formazione di alchilidencicloesani

I catalizzatori utilizzati sono dei donatori di legame a idrogeno che permettono di coordinare il cicloesanoone, il quale presenta una selettività prevalente per il suo conformero equatoriale. L'attacco favorito da parte dell'ilide quindi è quello sulla faccia equatoriale del chetone; poi a seconda di quale faccia prochirale dell'ilide attaccherà si avrà discriminazione verso uno dei due enantiomeri e ciò la rende fondamentale per l'enantioselezione della reazione.

Dagli esempi finora riportati si evince che la reazione di Knoevenagel, sebbene rappresenti una efficace metodologia di olefinazione, non sia mai stata impiegata per la sintesi diretta di olefine enantiomericamente arricchite. In questo lavoro si è quindi deciso di realizzare per la prima volta, la sintesi di nuovi sistemi alchilidencicloesani chirali attraverso una reazione di olefinazione di Knoevenagel organocatalizzata.

2 OBIETTIVI

Il lavoro svolto per questa tesi è stato incentrato sulla sintesi asimmetrica di alchilidencicloesani contenenti un asse chirale, attraverso una reazione di condensazione di Knoevenagel tra cicloesanooni 4-sostituiti e ossindoli mediata da ammine primarie chirali (Figura 2.1).

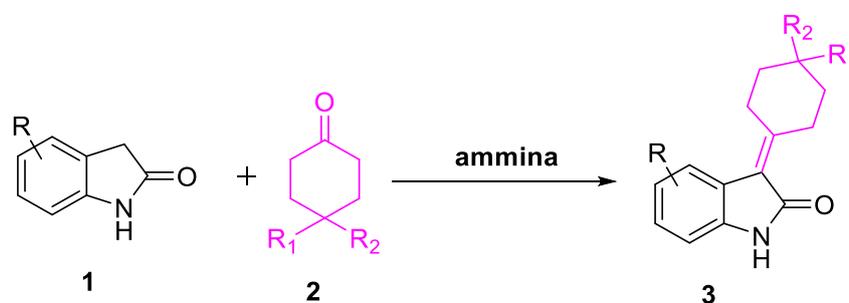


Figura 2.1: schema generale di reazione

Ciò è stato possibile perché l'ammina chirale, condensando sul 4-cicloesanoone desimmetrizza quest'ultimo e porta alla formazione di due ioni imminio diastereomerici in cui è presente un asse stereogenico. In seguito questi, che presentano energie differenti, possono reagire entrambi con l'ossindolo. A seconda di quale diastereoisomero dello ione imminio reagisce e con quale faccia prochirale dell'ossindolo si ha la formazione di un determinato enantiomero e ciò determina l'enantioselezione della reazione di nostro interesse (Figura 2.2).

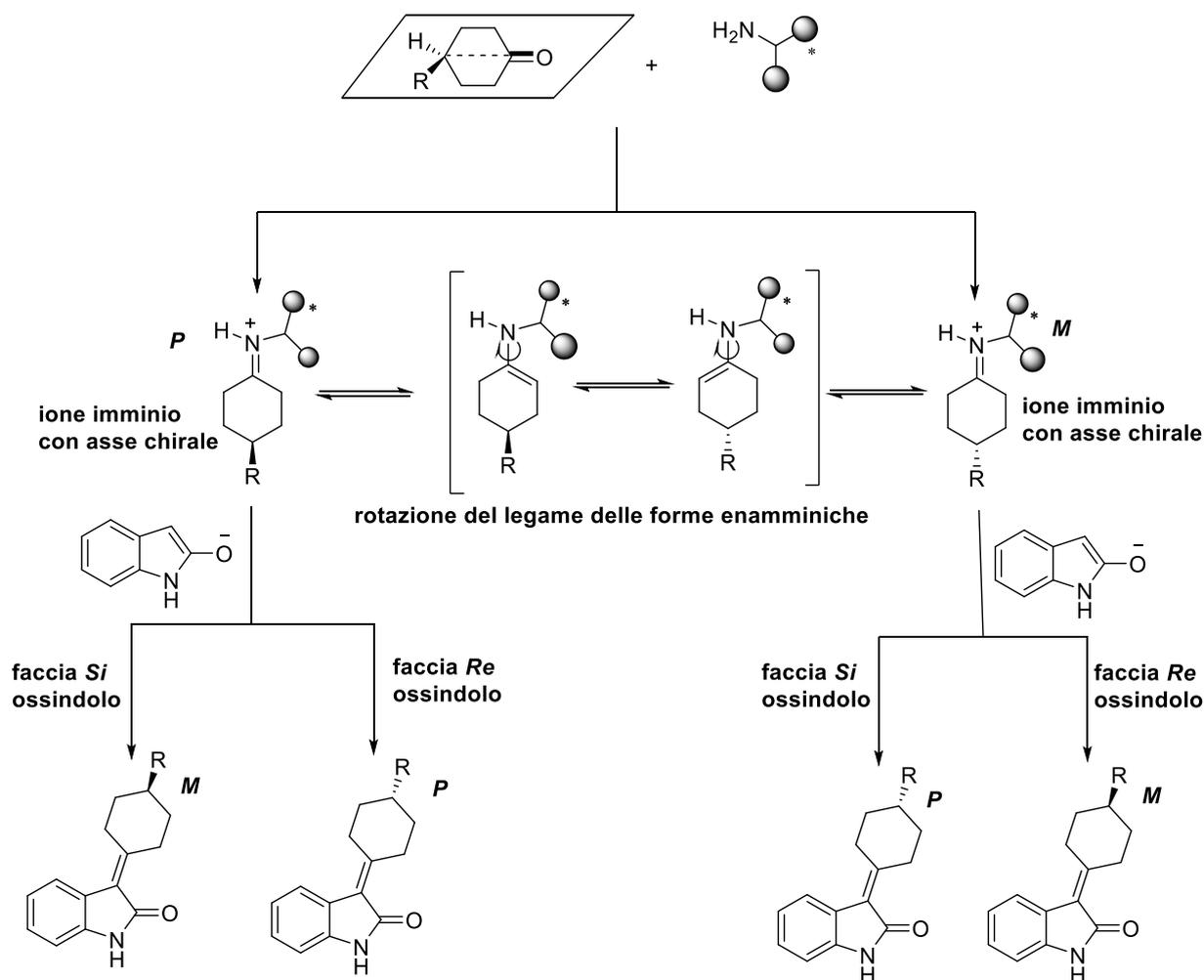
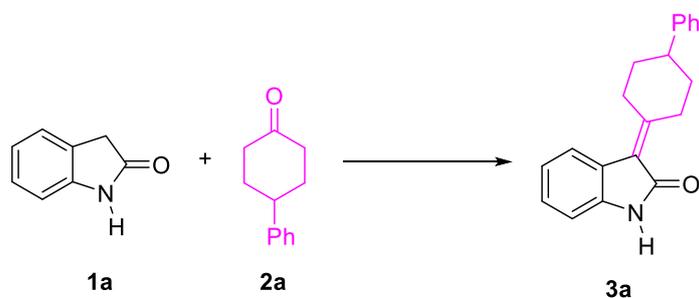


Figura 2.2: schema di formazione dei possibili prodotti di reazione

Il primo obiettivo quindi è stato quello di riuscire a trovare le migliori condizioni affinché la reazione tra il 4-fenilcicloesanoone e l'ossindolo potesse dare il migliore eccesso enantiomerico contestualmente alla più alta resa possibile. Questo è stato ottenuto svolgendo diversi screening riguardanti il catalizzatore, la temperatura, il solvente, l'acido, i setacci molecolari, la concentrazione di reazione e il loading catalitico.

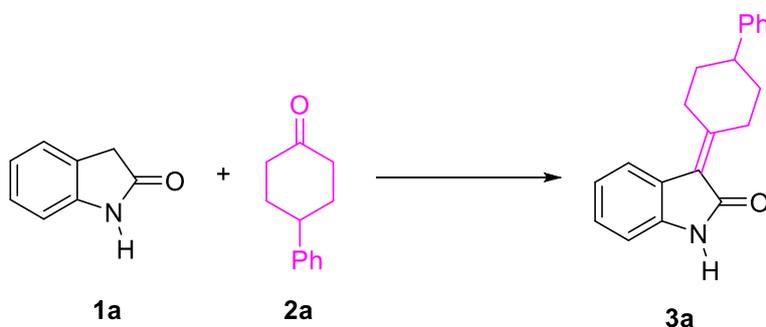


In conclusione ci si è concentrati sulla generalizzazione della reazione estendendola ad a diverse combinazioni di ossindoli e chetoni.

3 RISULTATI E DISCUSSIONE

3.1 Ottimizzazione delle condizioni di reazione

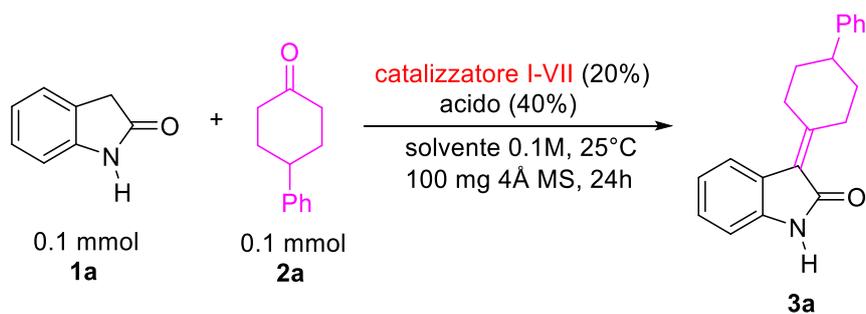
Le reazioni di screening sono state condotte tra l'ossindolo (**1a**) e il 4-fenilcicloesano (**2a**) (Schema 3.1), in un lasso di tempo di 24 ore. Ogni volta, dopo aver effettuato un rapido plug per eliminare il catalizzatore, è stato determinato l'eccesso enantiomerico della reazione utilizzando uno strumento HPLC con fase stazionaria chirale e successivamente è stata effettuata la purificazione tramite colonna cromatografica per isolare il prodotto e determinare la resa.



Schema 3.1: Schema di reazione tra i substrati **1a** e **2a**, utilizzati nella fase di ottimizzazione delle condizioni operative

3.1.1 Screening dei catalizzatori

Le prove iniziali, che riguardano i catalizzatori, sono state condotte utilizzando le condizioni di reazione trovate durante uno screening preliminare, svolto precedentemente, che prevedeva però l'utilizzo del 4-metilcicloesano al posto del 4-fenilcicloesano. Le reazioni sono state svolte quindi su una scala di 0.1 mmoli di ossindolo in rapporto 1:1 con il 4-fenilcicloesano a 25 °C, con 100 mg di setacci molecolari con diametro dei pori pari a 4Å, in concentrazione 0.1 M con un loading di catalizzatore del 20% molare. Per quanto riguarda il solvente si è utilizzato sia il ciclopentilmetil etero (CpME) che il toluene, mentre come acido il nitrosalicilico o il 3,5-dinitrobenzoico al 40% molare.



I catalizzatori utilizzati sono visibili nella Figura 3.1.

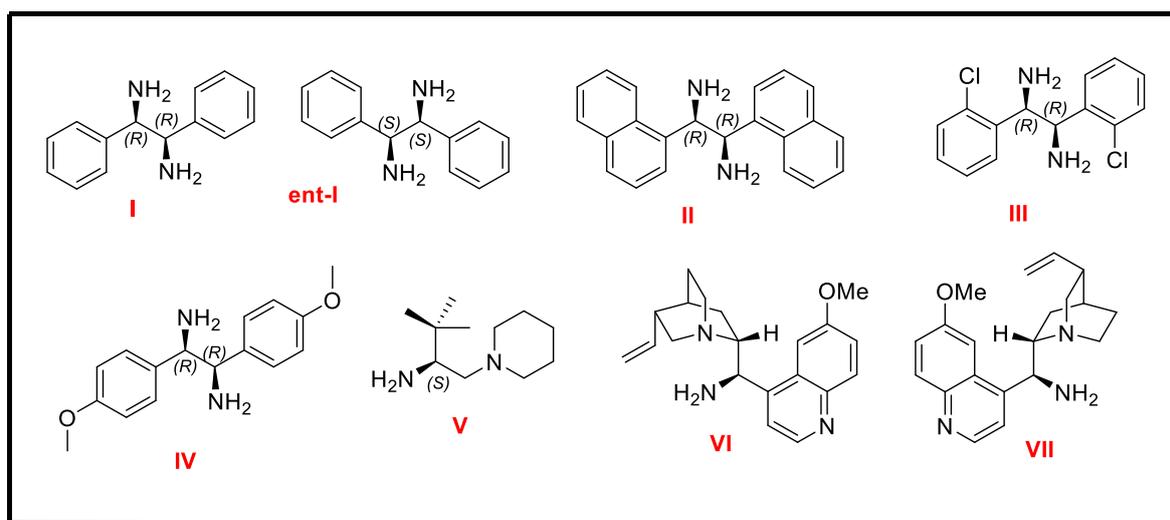


Figura 3.1: catalizzatori testati durante lo screening

I risultati ottenuti sono mostrati nella Tabella 3.1 sottostante

Reazione	Catalizzatore	Acido	Solvente	Resa (%)	e.e (%)
010	I	Nitrosalicilico	CpME	27	60
011	ent-I	Nitrosalicilico	CpME	24	60
007	II	Nitrosalicilico	CpME	17	64
005	III	Nitrosalicilico	CpME	46	50
006	IV	Nitrosalicilico	CpME	13	61
026	V	3,5-Dinitrobenzoico	Toluene	70	44
016	VI	3,5-Dinitrobenzoico	Toluene	90	68
017	VII	3,5-Dinitrobenzoico	Toluene	88.5	68

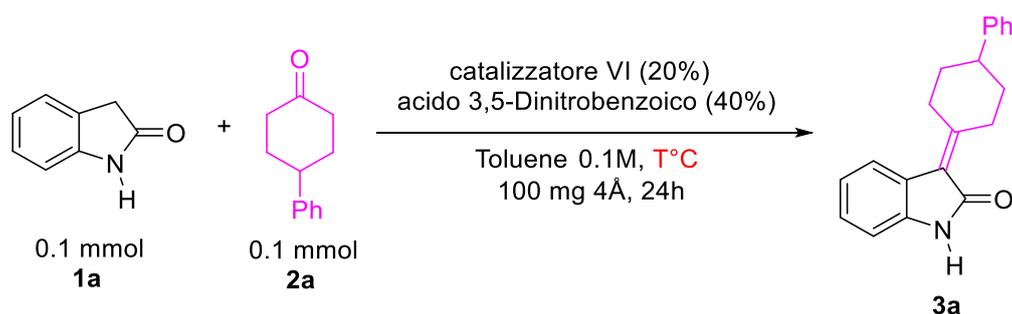
Tabella 3.1: risultati ottenuti con lo screening dei catalizzatori

Come si può notare i risultati più promettenti, sia in resa che in eccesso enantiomerico, sono stati ottenuti con i catalizzatori **VI** e **VII**, che appartengono al gruppo dei derivati degli alcaloidi della Cinchona, precisamente sono degli epimeri della Chinidina e Chinina (9-*epi*-NH₂-QDA, 9-*epi*-NH₂-QA). Per quanto riguarda l'eccesso enantiomerico, entrambi conducono allo stesso

valore, mentre per la resa troviamo una leggera differenza, che ha portato così ad identificare il catalizzatore **VI** (9-*epi*-NH₂-QDA) come migliore in assoluto. Nonostante il valore non molto elevato di eccesso enantiomerico, non ci si è soffermati ulteriormente sulla ricerca di un catalizzatore che potesse migliorare ulteriormente tale valore, ma si è proseguito con lo screening sulla temperatura. Inoltre avendo ottenuto i risultati migliori nelle reazioni in cui sono stati usati il toluene come solvente e l'acido 3,5-dinitrobenzoico, si è proseguito ad utilizzarli nelle reazioni di screening successivo.

3.1.2 Screening della temperatura di reazione

Durante lo screening del catalizzatore, è capitato accidentalmente che la piastra riscaldante, su cui erano posti i vial di alcune reazioni, fosse accesa, così invece di servire semplicemente per agitare la soluzione, questa ha portato al riscaldamento della reazione fino ad una temperatura di circa 30 °C. Dai risultati ottenuti si è notato un miglioramento e di conseguenza abbiamo deciso di effettuare delle ulteriori prove a riguardo.



Dalla Tabella 3.2 che segue, si può notare infatti come l'aumento della temperatura ha portato ad un miglioramento progressivo dell'eccesso enantiomerico, ma il migliore eccesso enantiomerico dell'87% si è ottenuto a 40 °C. Per quanto riguarda la resa invece, il risultato ottenuto rispetto a quello a temperatura ambiente, è leggermente inferiore (86%), ma in ogni caso elevato.

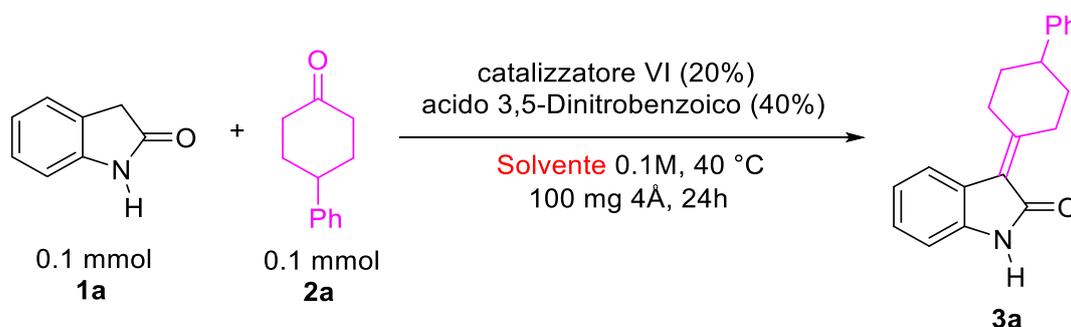
A questo punto, dopo aver scelto di condurre le successive reazioni a 40 °C, si è passati allo screening del solvente.

Reazione	Temperatura (°C)	Resa (%)	e.e (%)
016	25	90	68
085	30	78	70
028	40	86	87
023	50	83	73

Tabella 3.2: risultati ottenuti con lo screening della temperatura

3.1.3 Screening dei solventi

La scelta del solvente è fondamentale in quanto è il mezzo in cui avviene la reazione oltre che essere spesso responsabile della riuscita o meno della reazione stessa..



Nella Tabella 3.3 sono mostrati i risultati ottenuti e da come si può notare il toluene ha confermato essere il solvente migliore in cui condurre la reazione con un eccesso enantiomerico e resa pari all'86%. Il clorobenzene è l'altro solvente che ha riportato lo stesso valore di eccesso enantiomerico, ma la resa è più bassa, inoltre anche altri solventi come il DCM o il terbutilbenzene sono risultati dei buoni solventi per la reazione, avvicinandosi molto al risultato ottenuto con il toluene, ma quest'ultimo è risultato comunque il migliore sia in termini di resa che di eccesso enantiomerico.

Reazione	Solvente	Resa (%)	e.e (%)
054	Toluene	86	87

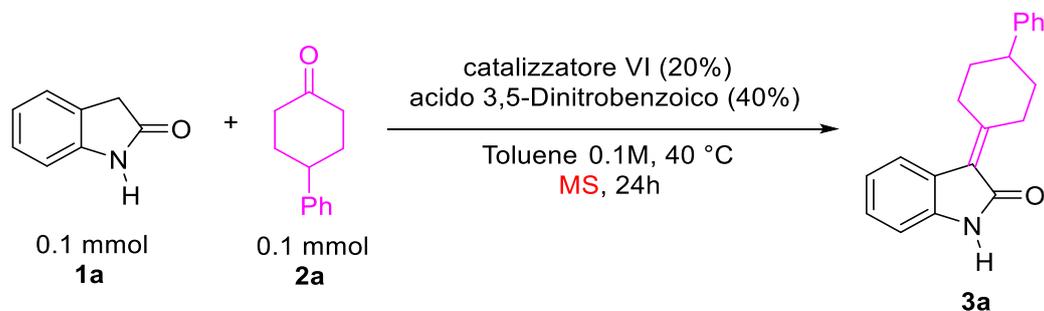
063	Clorobenzene	80	86
062	Terbutilbenzene	42	83
057	THF	62	66
058	Et₂O	49	82
059	DCM	42	85
060	Cloroformio	77	74
061	DMSO	83	48
046	Etil Acetato	70	65

Tabella 3.3: risultati ottenuti con lo screening dei solventi

Scelto il solvente più adatto per la reazione, mancano pochi altri parametri da ottimizzare, ovvero valutare i setacci molecolari, l'acido migliore, la concentrazione di reazione e il loading del catalizzatore.

3.1.4 Screening dei setacci molecolari

I setacci molecolari sono molto spesso fondamentali nelle reazioni di condensazione, poiché hanno il compito di catturare l'acqua che si forma durante la condensazione, spostando l'equilibrio verso i prodotti.



Nello screening sono state valutate sia come le dimensioni dei pori dei setacci molecolari che il loro quantitativo possano influenzare la reazione di nostro interesse.

I risultati si possono osservare nella Tabella 3.4.

Reazione	Setacci Molecolari (mg)	Resa (%)	e.e (%)
054	4 Å (100)	86	87

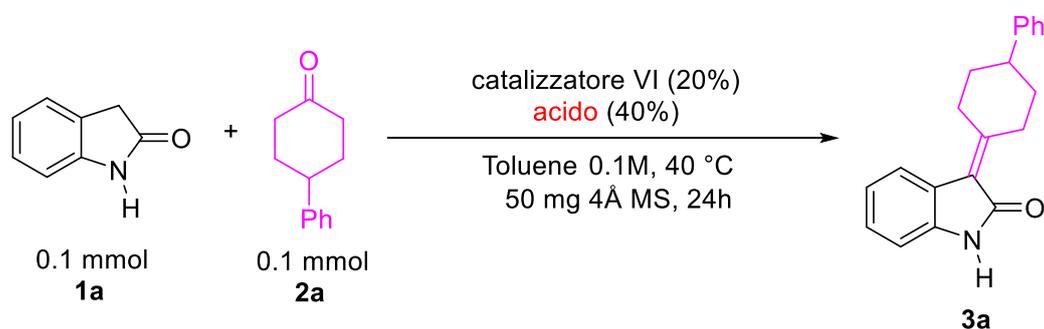
045	5 Å (100)	85	80
053	3 Å (100)	89	81
056	4 Å (50)	85	88
067	4 Å (25)	68	84
068	4 Å (12.5)	42	70

Tabella 3.4: risultati ottenuti con lo screening dei setacci molecolari

Variando la dimensione dei pori dei setacci molecolari si può vedere come 4Å sia la dimensione migliore, visto che sia diminuendo che aumentando tale valore il risultato finale in termini di eccesso enantiomerico e resa peggiora. A questo punto scelta la dimensione più adeguata, si è provato a diminuirne il quantitativo, notando che il limite a cui si può arrivare è di 50 mg, su una scala di 0.1 mmol. Se si abbassa ulteriormente la quantità si ha una progressiva diminuzione sia della resa che dell'eccesso enantiomerico, che peggiora totalmente con 12.5 mg di setacci molacolari.

3.1.5 Screening degli acidi

La scelta dell'acido è importante, in quanto questo ha il compito di protonare l'immina formata durante l'addizione tra il catalizzatore e il chetone, in modo tale che quest'ultimo possa essere attivato per l'attacco del nucleofilo, come si è visto precedentemente nello Schema 2.2. Visto che fin dall'inizio dell'ottimizzazione si è scelto di utilizzare l'acido 3,5-dinitrobenzoico, si è deciso di testare altri acidi per vedere se si poteva migliorare ulteriormente i risultati ottenuti.



Gli acidi utilizzati sono presentati nella Figura 3.2.

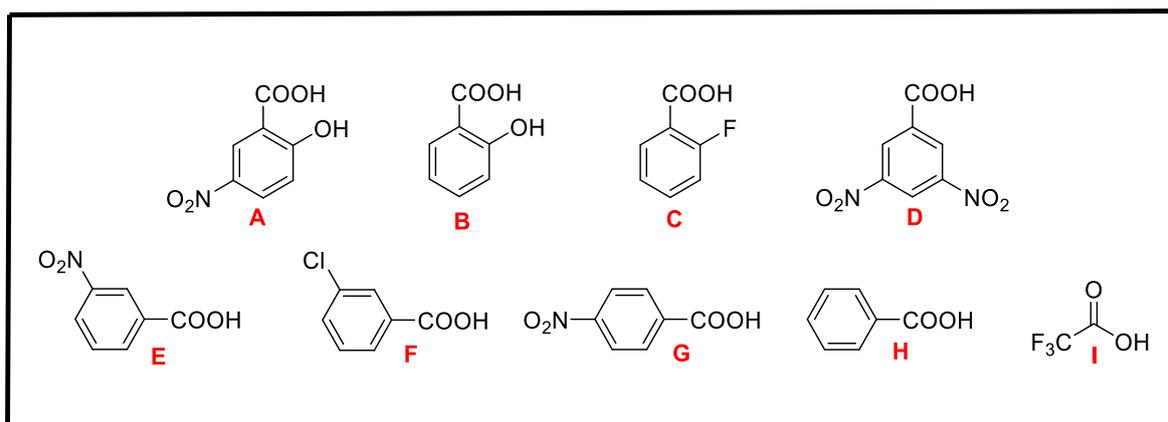


Figura 3.2: acidi testati durante lo screening

I risultati ottenuti sono visibili nella Tabella 3.5.

Reazione	Acido (mol%)	Resa (%)	e.e (%)
073	A	53	79
072	B	60	78
070	C	50	56
056	D	85	88
075	E	91	82
076	F	91	70
071	G	60	80
069	H	72	46
049	I	-- ^d	--

^dIl prodotto non è stato ottenuto.

Tabella 3.5: risultati ottenuti dello screening degli acidi

Come si può osservare dalla tabella i risultati hanno confermato che l'acido 3,5-dinitrobenzoico (**D**) è il migliore in termini di resa ed eccesso enantiomerico. Le reazioni 075 e 076, dove sono stati utilizzati l'acido meta-nitrobenzoico (**E**) e meta-clorobenzoico (**F**), hanno riportato i valori più alti di resa (91%) però per quanto riguarda l'eccesso enantiomerico sono peggiori rispetto all'altro acido. Tutti gli altri acidi hanno portato a risultati peggiori, addirittura con acido trifluoroacetico (TFA) (**I**) la reazione non procede.

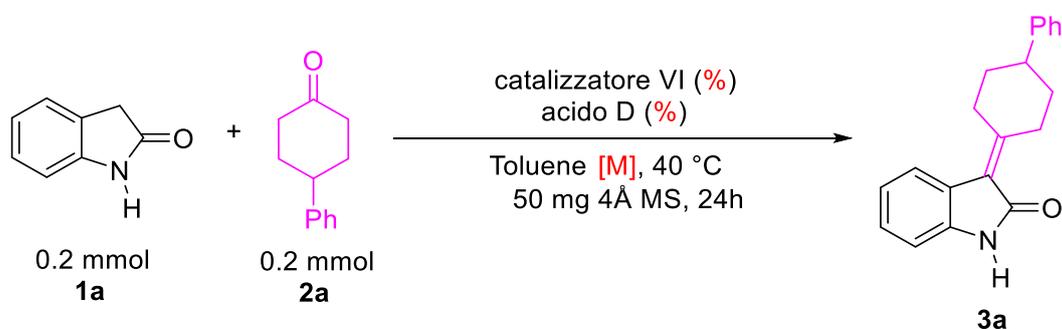
Si è scelto quindi di continuare ad utilizzare l'acido 3,5-dinitrobenzoico, come è stato per gli altri screening, focalizzandosi sulla concentrazione della reazione e sul loading catalitico.

3.1.6 Screening della concentrazione e del loading catalitico

Valutare a quale concentrazione sia meglio lavorare e con quale quantità di catalizzatore è uno degli ultimi passaggi che vengono svolti nell'ottimizzazione di una reazione.

Diminuire il loading catalitico il più possibile è molto importante, soprattutto a livello industriale, perché permette di ridurre gli sprechi e i costi, mentre per quanto riguarda la concentrazione, abbassare il quantitativo di solvente da utilizzare sicuramente favorisce un minor rischio per la sicurezza e l'inquinamento dell'ambiente.

Queste prove sono state svolte su un quantitativo di substrato in scala maggiore, pari a 0.2 mmoli, poiché dovendo diminuire la quantità di solvente da utilizzare per fare diversi test sulla concentrazione, poteva essere complicato gestire volumi troppo piccoli.



Come si osserva in Tabella 3.6 man mano che si concentra la soluzione in cui avviene la reazione, la resa tende ad aumentare, così come l'eccesso enantiomerico, anche se quest'ultimo da una concentrazione 0.4 M a 1.0 M rimane sempre 92% (0103, 0104). Il risultato peggiore in termini di e.e. e resa si ha perciò nella reazione 095, dove la soluzione è più diluita, ovvero 0.05 M, mentre quello migliore lo si ha con la reazione 0104, in cui la concentrazione è pari a 1.0 M. Spostando l'attenzione invece sul quantitativo di catalizzatore utilizzato, e di conseguenza di acido, si nota in generale un progressivo miglioramento sia dell'eccesso enantiomerico che della resa con la diminuzione del loading catalitico. Utilizzando infatti il 5% molare di catalizzatore i valori di eccesso enantiomerico e di resa ottenuti risultano i migliori di tutte le prove.

Mettendo a confronto i valori ottenuti al variare della concentrazione e del loading catalitico, si osserva che questi vanno di pari passo, ovvero all'aumentare della concentrazione e al diminuire della quantità di catalizzatore si ha un miglioramento dei risultati, di fatto la reazione 0104 presenta i dati di e.e. e di resa migliori in assoluto, con concentrazione 1.0 M e 5% molare di

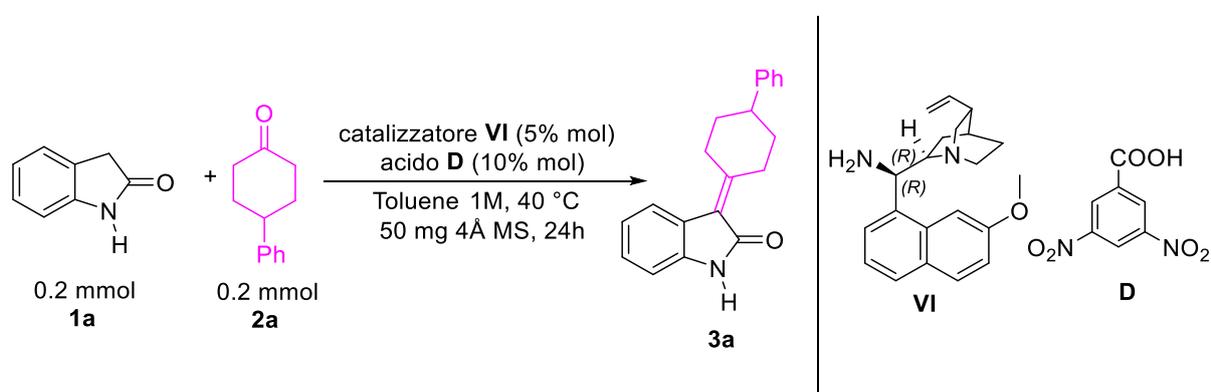
loading catalitico. Solo nelle reazioni 056 e 096 troviamo un'anomalia rispetto all'andamento generale, poiché in quest'ultime, a parità di concentrazione (0.1 M), si ha un valore di eccesso enantiomerico e resa peggiori nella reazione con il quantitativo più basso di catalizzatore, ovvero 10% molare (096), rispetto all'altra con il 20% molare.

Nelle altre prove l'andamento viene rispettato e lo si può osservare bene nelle due reazioni a concentrazione 0.4 M (0102, 0103) in cui passando da 10% a 5% molare di catalizzatore, i risultati di e.e. e resa sono migliori. Concludendo si può affermare che la reazione 0104 in cui viene usato il 5% molare di catalizzatore e una concentrazione pari a 1.0 M, che corrisponde nelle prove svolte a 0.2 ml di toluene, porta ai più alti valori di eccesso enantiomerico e resa ottenuti dai vari screening effettuati.

Entry	VII (mol%)	D (mol%)	Conc. (M)	Resa (%)	e.e (%)
056	20	40	0.1	85	88
095	20	40	0.05	67	60
096	10	20	0.1	71	70
0102	10	20	0.4	87	89
0103	5	10	0.4	90	92
0104	5	10	1.0	93	92

Tabella 3.6: risultati ottenuti dallo screening sulla concentrazione e loading catalitico

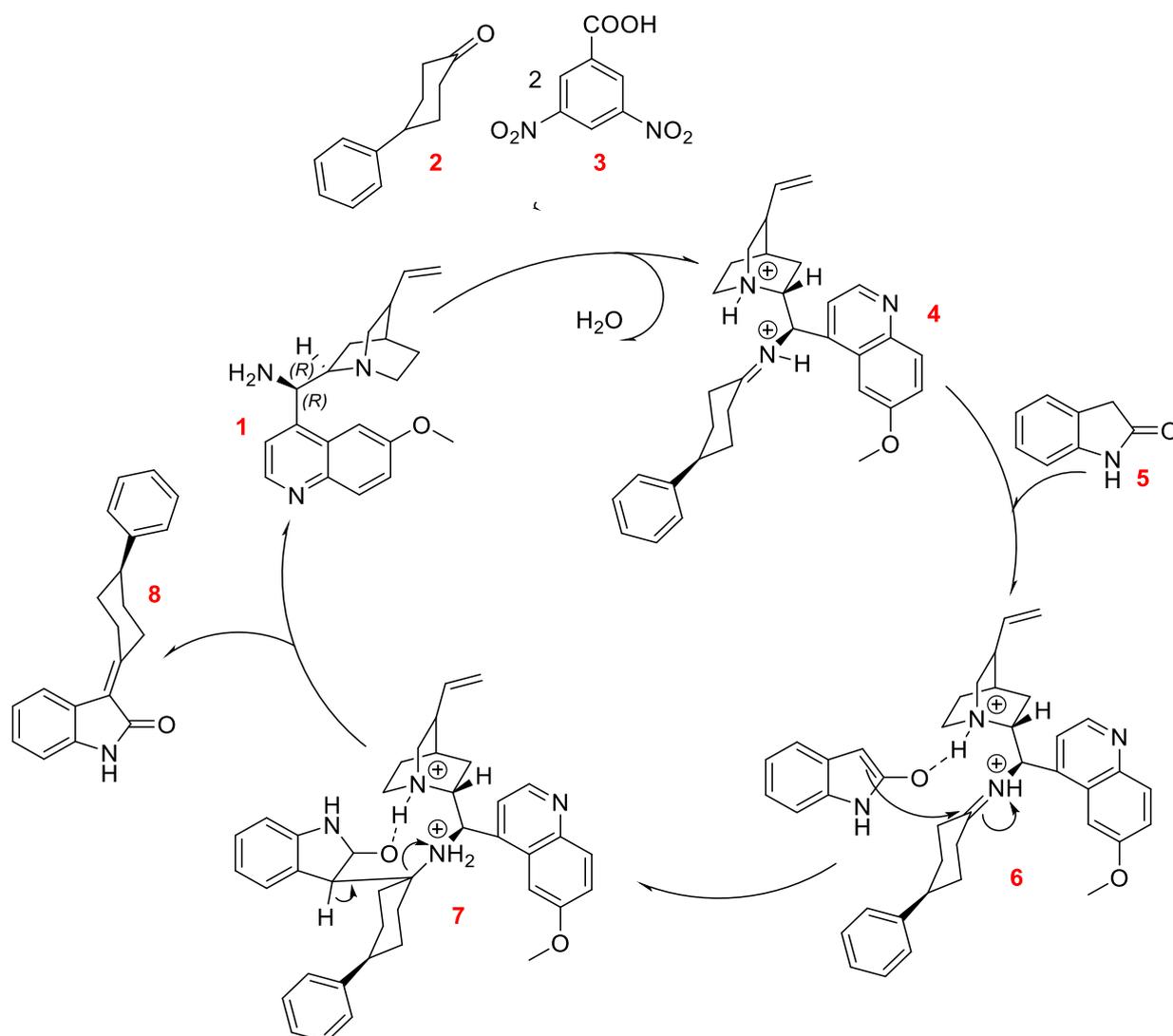
In conclusione, dopo i risultati ottenuti dagli screening, si è giunti a capire che la reazione può essere condotta efficacemente a 40 °C per 24 ore, con una concentrazione 1.0 M di Toluene, utilizzando come catalizzatore la 9-*epi*-NH₂-QDA (5% molare) e come acido il 3,5-Dinitrobenzoico (10% molare), con 50 mg di setacci molecolari 4Å.



Schema 3.2: reazione asimmetrica di Knoevenagel in condizioni ottimizzate

3.2 Reazione di condensazione di Knoevenagel asimmetrica organocatalizzata

La reazione presa in esame durante lo screening tra il 4-fenilcicloesano e l'ossindolo si presume proceda attraverso questo meccanismo mostrato nello Schema 3.3 sottostante.



Schema 3.3: meccanismo di reazione di condensazione di Knoevenagel asimmetrica organocatalizzata

Come si può notare, partendo dal catalizzatore 9-*epi*-NH₂-QDA (1), questo condensa sul carbonile del 4-fenilcicloesano (2) desimmetrizzandolo e generando così uno ione imminio 4 con asse chirale, che esiste in due forme diastereomeriche. Simulazioni del meccanismo di reazione al computer hanno permesso di comprendere meglio quale possa essere il diastereoisomero favorito, infatti nello Schema 3.3 ne riportiamo solo uno, che reagirà a sua

volta con l'ossindolo (**5**), dopo la sua enolizzazione (addotto **6**), formando l'addotto **7**. In seguito, tramite l'eliminazione, supposta del tipo antiperiplanare E2, nell'addotto **7** si avrà la formazione del alchilidencicloesano **8** desiderato.

È importante sottolineare che a seconda della faccia con cui l'ossindolo e lo ione imminio reagiscono, con a seguire l'eliminazione E2, si avrà la formazione di un determinato enantiomero e questo è ciò che determina l'enantioselezione della reazione.

3.3 Prove con altri substrati

Come parte finale del lavoro, ci si è concentrati nel valutare l'applicabilità della reazione anche ad altri ossindoli e cicloesani 4-sostituiti diversi da quelli utilizzati in fase di screening (**1a** e **2a**).

Gli ossindoli **1b-j** (**1b**, **1d**, **1f**, **1g**, **1h**, **1i** sintetizzati, **1c**, **1e**, **1j** commerciali) sono stati fatti reagire con il 4-fenil-cicloesano (**2a**), mentre i chetoni **2b-j** (**2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2i** sintetizzati, **2f**, **2g**, **2h**, **2j** commerciali) sono stati fatti reagire con l'ossindolo (**1a**), mostrati in Figura 3.3 e 3.4 rispettivamente.

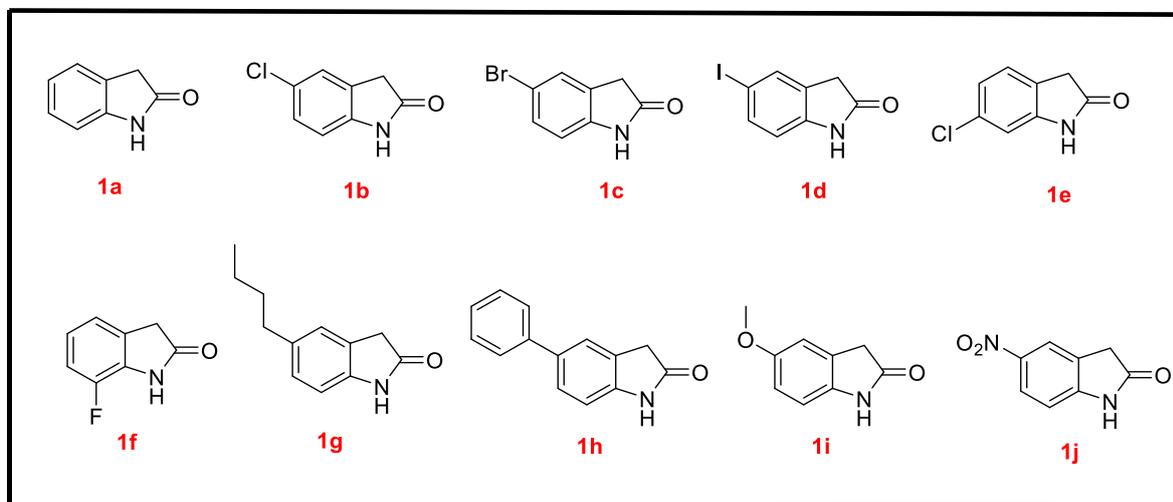


Figura 3.3: ossindoli utilizzati e fatti reagire con il 4-fenil-cicloesano **2a** nelle reazioni catalitiche

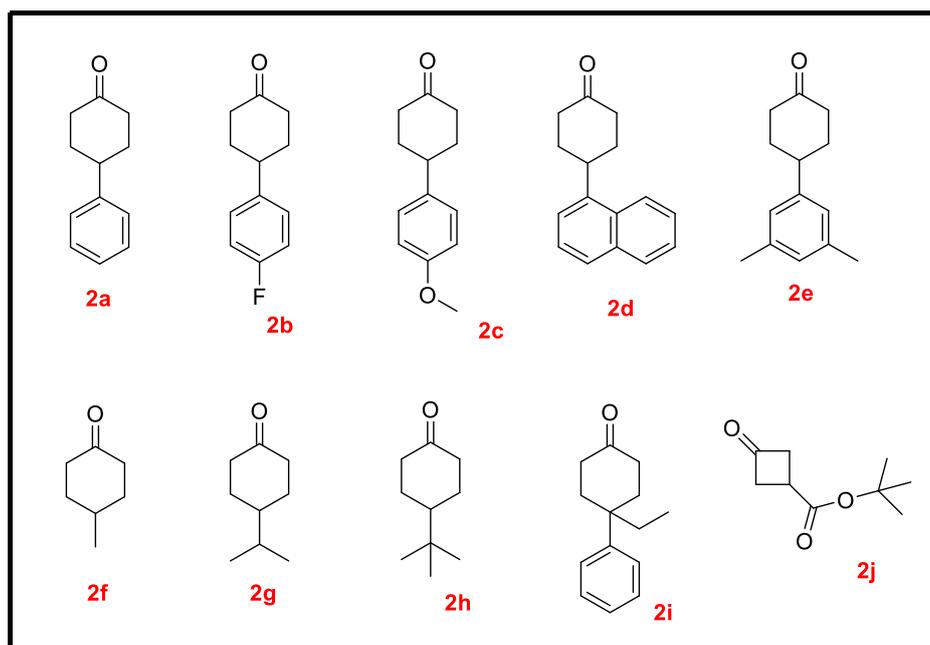
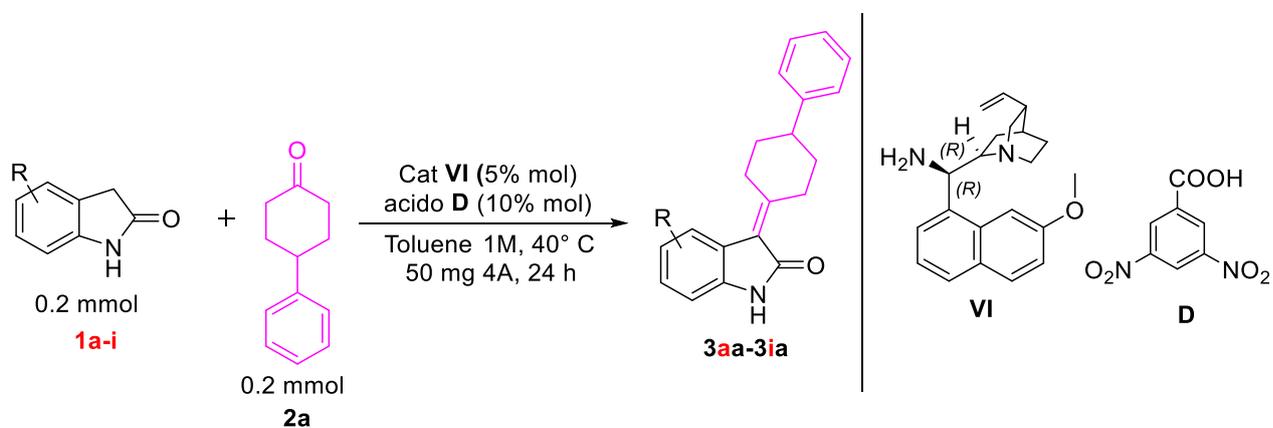


Figura 3.4: chetoni utilizzati e fatti reagire con l'ossindolo 1a nelle reazioni catalitiche

In tabella 3.7 sono contenuti i risultati ottenuti con i nuovi ossindoli.



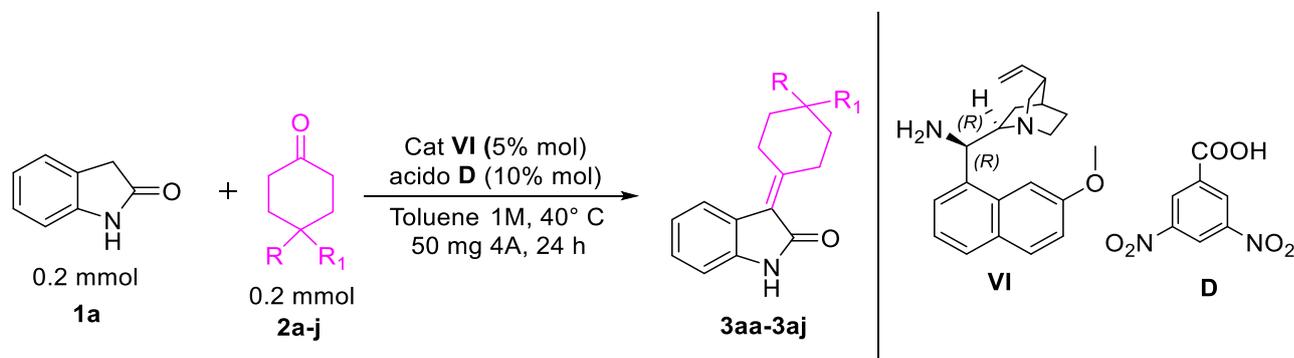
Schema 3.4: Reazione in condizioni ottimizzate tra gli ossindoli 1a-j e il 4-fenil-cicloesanoone 2a

Entry	ossindolo	Resa (%)	e.e (%)
0104	1a	93	92
0105	1b	70	70
0412	1c	67	74
0435	1d	70	80
0799	1e	70	82
0413	1f	99	72
0437	1g	68	64
0816	1h	85	64
0804	1i	70	66
0797	1j	25	45

Tabella 3.7: Risultati ottenuti applicando la procedura ottimizzata ai substrati 1a-j e 2a

In generale si osserva un peggioramento sia della resa che dell'eccesso enantiomerico rispetto alla reazione 0104 con l'ossindolo **1a**. In particolare però si può notare che gli ossindoli con alogeni come sostituenti (**1b-f**) mantengono più o meno un range di eccesso enantiomerico tra 70% e 80%, non eccessivamente basso, mentre con i restanti ossindoli **1g-j** cala ulteriormente il valore di e.e, fino ad arrivare con il 5-nitro-ossindolo **1j** (0797) ad un valore pari a 45% di eccesso enantiomerico. Per quanto riguarda la resa invece, con la maggior parte degli ossindoli (**1b-e,1g,1i**) si ottiene un risultato intorno al 70%, solo con il 7-fluoro-ossindolo **1f** (0413) si ha il 99% di resa, più elevato rispetto a quello della reazione 0104 (93%). Nella reazione 0797 con il 5-nitro-ossindolo **1j**, il risultato è veramente molto basso (25%), come accade con l'eccesso enantiomerico. Confrontando i vari risultati, si potrebbe dire quindi che la reazione che presenta i valori migliori è la 0413.

In tabella 3.8 vi sono invece i risultati ottenuti con i nuovi chetoni.



Schema 3.5: Reazione in condizioni ottimizzate tra l'ossindolo 1a e i chetoni 2a-j

Entry	ketone	Yield (%)	e.e (%)
0104	2a	93	92
0128	2b	58	70
0132	2c	70	30
0129	2d	63	70
0134	2e	72	70
0120	2f	90	50
0121	2g	88	60
0122	2h	87	66
0425	2i	80	36
0811	2j	25	12

Tabella 3.8: Risultati ottenuti applicando la procedura ottimizzata ai substrati 1a e 2a-j

Variando il chetone si può notare che, rispetto alla reazione 0104 in cui viene utilizzato il chetone **2a**, abbiamo una diminuzione sia dell'eccesso enantiomerico che della resa. Nello specifico i chetoni **2b**, **2d**, **2e** e **2h** portano ad un e.e circa del 70%, mentre **2c**, **2f**, **2g** e **2i** danno conducono ad un calo ulteriore, probabilmente perché meno ingombrati rispetto agli altri chetoni e quindi diminuiscono la stereoselettività, fino ad arrivare ad un valore del 12% con il chetone **2j** (0811), che è l'unico a non essere un cicloesano 4-sostituito, ma bensì un ciclobutanone. In termini di resa invece, i chetoni **2f-i** non si discostano eccessivamente dal valore ottenuto nella reazione 0104 (93%), di fatto si ottiene un risultato intorno all'85%, mentre i chetoni **2b-e** hanno un valore molto più basso, per non parlare della reazione 0811 con il ciclobutanone **2j** in cui la resa è pari al 25%. In generale quindi si può dire che la reazione 0122 con il 4-*tert*-butil-cicloesano (**2h**) è quella che presenta i migliori risultati di eccesso e resa.

A seguito delle differenti prove svolte con altri substrati si può notare che i valori di eccesso enantiomerico e resa non si mantengono sullo stesso range di quelli ottenuti nella reazione utilizzata durante lo screening, con l'ossindolo **1a** e il cicloesano 4-sostituito **2a**, ma diminuiscono (75% e.e., 80% resa). Tutti i risultati ottenuti però presentano rese ed eccessi paragonabili e ciò denota quindi che la reazione non è molto efficace, ma riproducibile.

4 CONCLUSIONI

In questo lavoro di tesi, si è sviluppata e ottimizzata una nuova sintesi asimmetrica di alchilidencicloesani contenenti un asse chirale, tramite una reazione di condensazione di Knoevenagel organocatalizzata tra ossindoli e cicloesanoni 4-sostituiti. Il catalizzatore chirale è in grado di desimmetrizzare il 4-cicloesanone, formando due ioni imminio diastereomerici. A seguito di simulazioni del meccanismo di reazione al computer è stato possibile comprendere meglio quale possa essere il diastereoisomero favorito con cui reagisce l'ossindolo e a sua volta da che parte possa attaccare quest'ultimo l'intermedio. L'enantioselezione è dettata sia dalla faccia dello ione imminio che dalla faccia dell'ossindolo che reagiscono insieme, poiché grazie a questo si avrà la formazione di un preciso enantiomero. Inoltre grazie all'eliminazione, che si è supposto essere antiperiplanare, si ha la formazione stereoselettiva del prodotto con conversione della chiralità da centrale ad assiale.

Le prime prove per l'ottimizzazione della reazione hanno riguardato la ricerca del catalizzatore migliore, che si è rivelato essere il **VI** (9-*epi*-NH₂-QDA), con un *loading* del 5% molare, poi si è passati a valutare gli altri aspetti trovando che le condizioni migliori di reazione sono: 40 °C, toluene come solvente, una concentrazione di 1 M, 50 mg di setacci molecolari con dimensione dei pori di 4Å e l'acido 3,5-dinitrobenzoico al 10% molare.

In generale il processo studiato ha portato ad ottimi risultati, con eccessi enantiomerici fino al 92% e rese superiori al 90%. Le prove condotte con altri ossindoli e altri chetoni funzionalizzati invece non hanno riportato gli stessi valori elevati di eccesso enantiomerico e resa come nella prima reazione testata, raggiungendo in media un e.e.% del 75% e una resa dell'80%. I risultati ottenuti però sono paragonabili e dimostrano quindi una buona riproducibilità della reazione, ma una bassa efficienza.

5 PARTE SPERIMENTALE

Tutti gli spettri NMR sono stati registrati su spettrometri Varian Inova 300 MHz e Gemini 400 MHz. I *chemical shift* (δ) per ^1H , ^{19}F e ^{13}C sono espressi in ppm rispetto a TMS standard interno (0,0 ppm) o segnali residui di CHCl_3 (7,26 ppm) o DMSO (2,48 ppm). Le costanti di accoppiamento sono indicate in Hz. Le seguenti abbreviazioni sono usate per indicare la molteplicità: s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto; dd, doppietto di doppietti; ddd, doppietto di doppietti di doppietti; tdd, tripletto di doppietti di doppietti; q, quartetto; m, multiplet; bs, segnale ampio.

L'andamento delle reazioni è stato seguito tramite TLC, utilizzando piastre di gel di silice Kieselgel supportato su PET. La purificazione dei prodotti di reazione è stata effettuata mediante cromatografia flash (FC) su gel di silice (230-400 mesh). Le soluzioni organiche sono state concentrate sotto pressione ridotta su un evaporatore rotante Büchi.

Gli eccessi enantiomerici sono stati determinati tramite analisi HPLC chirale, utilizzando uno strumento Agilent serie 1100 su colonna chirale *Diacel Chiralpak*[®] AD-H (0.46 cm×25 cm) per la separazione. Le tracce di HPLC per tutti i composti sono state confrontate con campioni quasi racemici preparati miscelando i due antipodi prodotti ottenuti eseguendo separatamente le reazioni con il catalizzatore VI e lo pseudo enantiomero VII. Tutte le reazioni sono state condotte in aria. Le rese sono state determinate per pesata dopo la purificazione.

I reattivi e i solventi utilizzati, ove non diversamente specificato, sono prodotti commerciali che non hanno subito un'ulteriore purificazione prima dell'uso.

5.1 Sintesi dei substrati

I substrati utilizzati per la reazione catalitica asimmetrica di Knoevenagel di nostro interesse sono gli ossindoli e i cicloesani 4-sostituiti. Gli ossindoli **1c**, **1e**, **1j**, come l'ossindolo **1a** da cui si è partiti per lo screening, sono commerciali per cui non è stato necessario sintetizzarli, mentre tutti gli altri ossindoli testati nelle reazioni catalitiche (**1b**, **1d**, **1f**, **1g**, **1h**, **1i**) sono stati sintetizzati in laboratorio attraverso un'apposita procedura (vedi Figura 3.3). Per quanto riguarda invece i chetoni, i 4-Alchil-cicloesani (**2f-h**) e il ciclobutanone **2j** che si è deciso di testare sono presenti in commercio, come anche il 4-fenil-cicloesano (**2a**) impiegato nello screening, mentre per gli altri 4-Aril-cicloesani (**2b-e**) e per il cicloesano 4-disostituito **2i** è stato necessario studiare metodi di sintesi appropriati (vedi Figura 3.4).

5.1.1 Procedura generale per la sintesi di ossindoli 5-sostituiti e 7-sostituiti³²

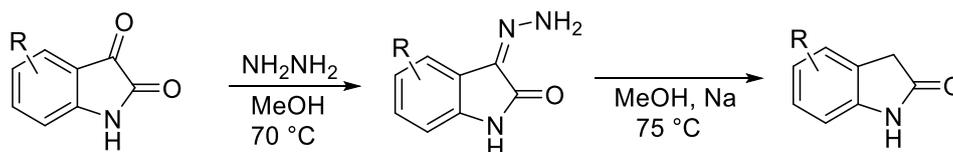


Figura 5.1: schema di reazione generico per la sintesi di ossindoli 5-sostituiti e 7-sostituiti

In un pallone a due colli con agitatore magnetico, la corrispondente isatina (2.5 mmol) viene disciolta in 3 mL di MeOH anidro. Successivamente si aggiungono 5.5 equivalenti di idrazina idrata e il tutto viene scaldato a $70\text{ }^\circ\text{C}$ per 2 ore, sotto azoto. Passato il tempo necessario, la soluzione viene raffreddata a $0\text{ }^\circ\text{C}$ in un bagno di ghiaccio, portando così alla formazione di un precipitato. Quest'ultimo viene poi lavato con MeOH freddo ($0\text{ }^\circ\text{C}$) per tre volte (15 mL in totale) e lasciato asciugare per 2 ore. In seguito, il precipitato viene diluito con altri 3 mL di MeOH anidro e si aggiungono 2.4 equivalenti di sodio disciolti in 3.5 mL di MeOH anidro. La soluzione viene scaldata per 2 ore a $75\text{ }^\circ\text{C}$, per poi essere raffreddata fino a temperatura ambiente e diluita con acqua. Tramite HCl 4 M, si acidifica in modo tale da farle raggiungere un pH di circa 1 e si estrae con Etil Acetato (3x15 mL). Le fasi organiche separate vengono poi anidificate con MgSO_4 , filtrate su filtro Büchner e concentrate al rotavapor. Il composto grezzo così ottenuto, viene poi purificato tramite colonna cromatografica con la miscela adeguata di esano/Etil Acetato.

Questa procedura è stata utilizzata per ottenere i seguenti ossindoli 5-sostituiti e 7-sostituiti **1c**, **1e**, **1f**, **1g**, **1h** descritti in Figura 5.2.

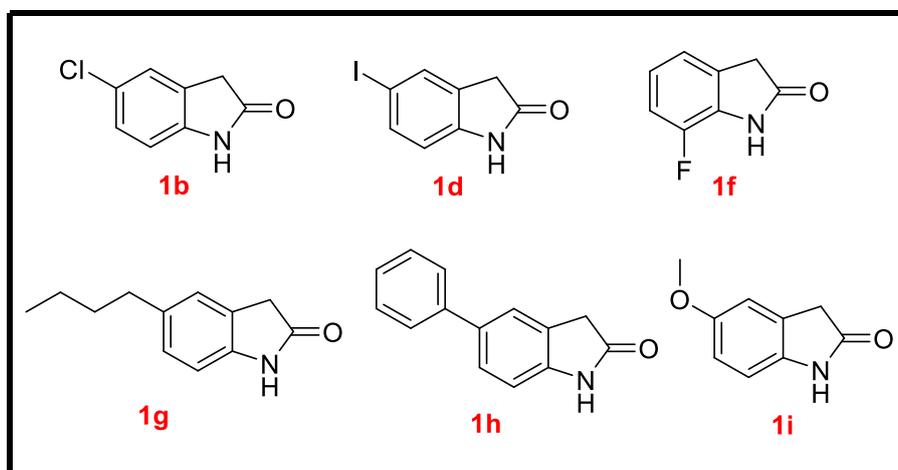


Figura 5.2: ossindoli 5-sostituiti e 7-sostituiti ottenuti dalla sintesi

5.1.2 Procedura generale per la sintesi di 4-Aril-cicloesanonil³³

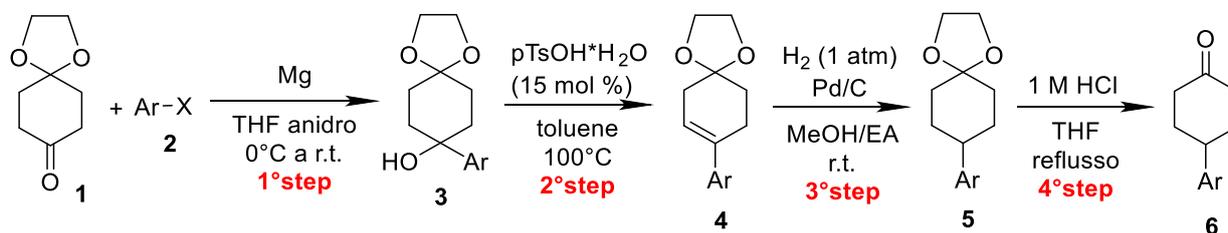


Figura 5.3: Schema di reazione generico per la sintesi in quattro passaggi di 4-Aril-cicloesanonil

1°step: In un pallone a due colli con agitatore magnetico vengono introdotti 487 mg di magnesio (20 mmol) con un quantitativo minimo di THF anidro (~5mL), sotto atmosfera di azoto. Successivamente si prepara una soluzione di alogenuro arilico (**2**) (20 mmol) con i restanti 15 mL di THF anidro (20 mL totali), si inseriscono all'interno di un imbuto sgocciolatore e si inizia a far sgocciolare lentamente la soluzione all'interno del pallone a due colli, sempre sotto atmosfera di azoto. Durante questa fase si scalda leggermente con la pistola termica per attivare la reazione che, essendo esotermica, dopo poco è in grado di autosostenersi senza una fonte di calore esterna, tenendo la reazione sotto reflusso tramite colonna refrigerante. Terminata l'aggiunta della soluzione di alogenuro arilico, si controlla che tutto il Magnesio si sia consumato per confermare l'avvenuta formazione del reattivo di Grignard, viene raffreddata

poi la soluzione in un bagno di ghiaccio e aggiunta una soluzione di 1,4-Cicloesandione monoetilenacetale (**1**) (1,56 g, 10 mmol) in 15 mL di THF anidro. Dopo di che il bagno di ghiaccio viene tolto, lasciando così scaldare il pallone fino a temperatura ambiente e si lascia procedere la reazione in atmosfera di azoto, sotto agitazione, fino a completa conversione del 1,4-Cicloesandione monoetilenacetale. Per accertarsi di questo, la reazione deve essere monitorata tramite TLC.

Terminata la reazione, viene svolto il work-up con una soluzione satura di ammonio cloruro (5 mL), per poi travasare il tutto all'interno di un imbuto separatore, dove si estrae la fase acquosa con DCM. Le varie parti di fase organica separate vengono raggruppate, anidificate con MgSO₄, filtrate su filtro Büchner e concentrate al rotavapor. Il grezzo (**3**) ottenuto, dopo l'eliminazione del solvente, viene purificato tramite colonna cromatografica con la miscela eluente adeguata di DCM/Etil Acetato.

2°step: Il prodotto **3** isolato, ottenuto nel precedente step, viene posto all'interno di un pallone insieme a *p*TsOH•H₂O (15% molare) e il tutto viene sciolto sotto agitazione in Toluene (20 mL), scaldando fino ad una temperatura di 100 °C a refluxo. La reazione viene controllata tramite TLC per vedere quando si ha la completa conversione del prodotto **3** nel prodotto **4**. Giunti a questo punto si lascia raffreddare la soluzione fino a temperatura ambiente e viene svolto il work-up, aggiungendo una soluzione satura di NaHCO₃ (10 mL). Successivamente la soluzione viene travasata all'interno di un imbuto separatore, dove vengono separate le fasi e la fase acquosa viene estratta con DCM. Le fasi organiche separate, vengono riunite in un'unica beuta, anidificate con MgSO₄, filtrate su filtro Büchner e concentrate al rotavapor. Il residuo ottenuto viene poi purificato tramite colonna cromatografica con la giusta miscela eluente di Esano/Acetone per isolare il prodotto **4** desiderato.

3°step: Prima di tutto si inseriscono all'interno del mini-reattore per l'idrogenazione 15 mL di MeOH/Etil Acetato (1:1) per poi tenere questo sotto atmosfera di azoto per eliminare l'ossigeno presente nel reattore. Passati una decina di minuti, si può inserire al suo interno il prodotto **4** ottenuto nello step precedente insieme a Pd/C (10% molare, 10% Pd) e nuovamente il mini-reattore viene posto sotto atmosfera di azoto. A questo punto si carica il mini-reattore nell'idrogenatore, lo si avvina per circa tre volte con un piccolo quantitativo di H₂ (1 atm) ed infine lo si carica di idrogeno, azionando l'idrogenatore. Si controlla la reazione tramite TLC per vedere come procede e una volta terminata, la soluzione viene filtrata su Celite, lavandola con Etil Acetato per poi concentrarla al rotavapor, ottenendo così il grezzo **5**.

4° step: Una volta ottenuto il prodotto **5** dopo lo step dell'idrogenazione, è necessario effettuare un'idrolisi per portare a termine la sintesi ed ottenere il 4-Aril-cicloesanoone (**6**) finale di nostro interesse.

In un pallone si inserisce oltre al grezzo **5**, una soluzione di Acetone/HCl 10% molare in rapporto 70/35 sotto agitazione. Tenendo la reazione sotto controllo tramite TLC, dopo un tempo di circa 30 minuti l'idrolisi è terminata. A questo punto diluisco con acqua la soluzione e travaso il tutto all'interno di un imbuto separatore, per estrarre la fase acquosa con Etil Acetato. La fase organica separata, viene lavata con *brine* per eliminare possibili sali residui, anidrificata con MgSO₄, filtrata su filtro Büchner e concentrata al rotavapor.

Per ottenere il 4-Aril-cicloesanoone isolato bisogna purificare il prodotto **6** tramite cromatografia attraverso una miscela eluente adeguata di Esano/Etil Acetato.

Questa procedura è stata utilizzata per ottenere i seguenti 4-Aril-cicloesanooni **2b-e** descritti in Figura 5.4. Per quanto riguarda invece il 4-fenil-cicloesanoone (**2a**), utilizzato durante lo screening, non è stato sintetizzato perché già presente a livello commerciale, come detto in precedenza.

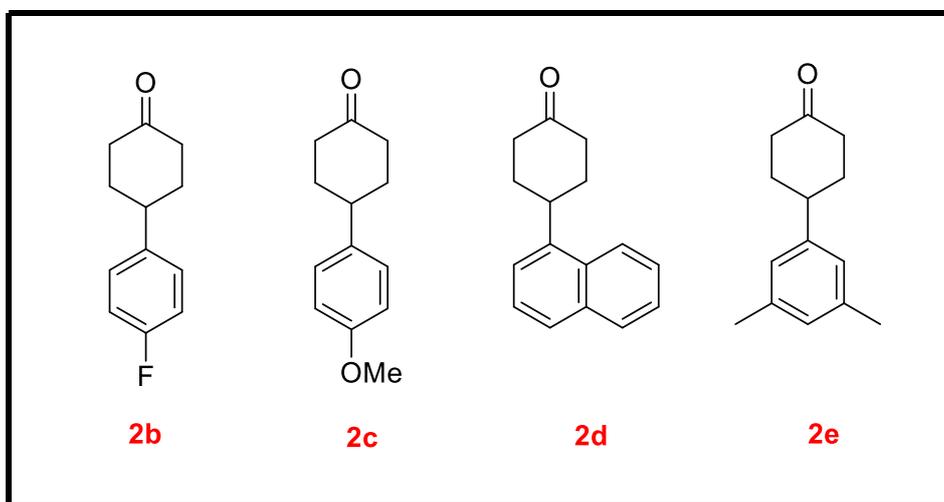


Figura 5.4: 4-Aril-cicloesanooni ottenuti dalla sintesi

5.1.3 Procedura generale per la sintesi di cicloesanonni 4-disostituiti³⁴

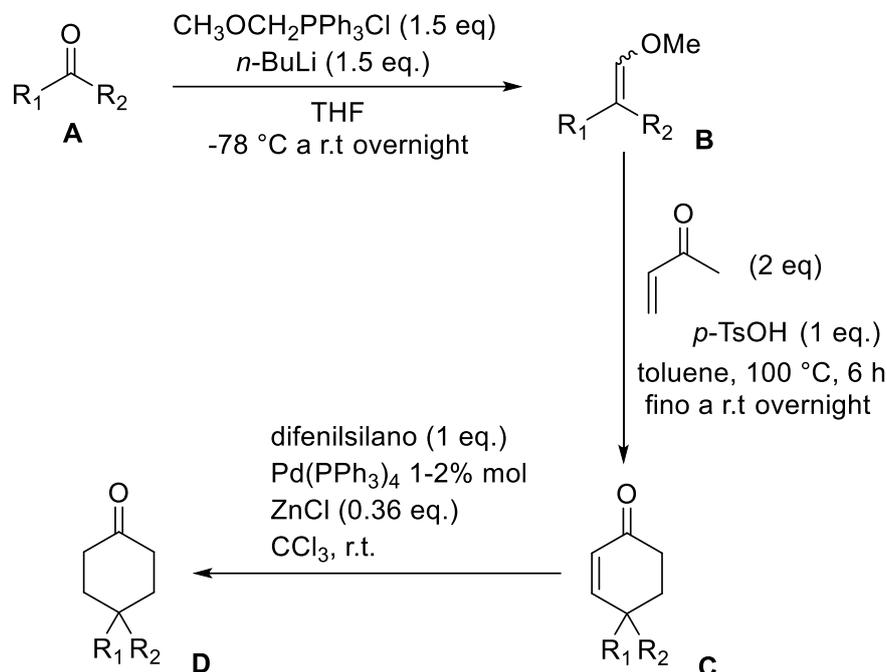


Figura 5.5: Schema di reazione generico per la sintesi di cicloesanonni 4-disostituiti

1°step: In un pallone a due colli con ancoretta magnetica, viene inserita una sospensione di (metossimetil)trifenilfosfonio cloruro (5.14 mg, 15 mmol) in THF (100 mL) e viene raffreddata a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ con un bagno di azoto liquido. Appena raggiunta la temperatura desiderata, si aggiungono 15 mmol (9.4 mL, 1.6 M in esano) di $n\text{-BuLi}$ attraverso un imbuto sgocciolatore e la soluzione inizia a diventare color rosso-arancio. Dopo 30 minuti di agitazione a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, la soluzione viene portata a temperatura ambiente e lasciata agitare per altri 30 minuti, per poi raffreddarla di nuovo a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A questo punto viene eseguita l'aggiunta goccia a goccia di una soluzione di 10 mmol di chetone **A** in THF (20 mL) alla miscela di reazione e il tutto viene lasciato agitare sempre a questa temperatura per 30 minuti per poi scaldare fino a temperatura ambiente. Dopo aver agitato per una notte, la miscela di reazione è stata diluita con acqua e la fase acquosa è stata estratta con Et_2O . La fase organica ottenuta è stata poi anidrificata con MgSO_4 e concentrata sotto pressione al rotavapor. Il grezzo risultante è stato purificato mediante cromatografia su colonna con la miscela adeguata di esano/etil acetato fornendo il composto di enol-metil etere **B**.

2°step: Metilvinilchetone (2 eq.) insieme ad una soluzione di acido $p\text{-toluensolfonico}$ monoidrato (1 eq.) in toluene vengono aggiunti alla miscela del composto **B**, per poi portarla

fino a 100° C, lasciandola agitare per 6 ore e successivamente raffreddarla fino a temperatura ambiente durante la notte. La miscela così ottenuta, è stata diluita con NaHCO₃ saturo, estratta con etil acetato e le fasi organiche combinate sono state anidrificate con MgSO₄ e concentrate al rotavapor. La purificazione del grezzo è effettuata poi tramite cromatografia su colonna con la giusta miscela esano/etil acetato, per ottenere il composto γ,γ -cicloesandienone diversamente disostituito **C**.

3°step: Il cicloesandienone disostituito **C** deve essere ridotto per ottenere il prodotto finale, quindi in un pallone si scioglie in cloroformio (20 mL) il composto purificato, per poi aggiungere difenilsilano in eccesso (1 eq.), 1-2% molare di tetrakis(trifenilfosin)palladio, ZnCl₂ (0.36 eq.) e si lascia agitare il tutto a temperatura ambiente, controllando tramite TLC che la riduzione si sia completata. In seguito si diluisce la soluzione con acqua e si estrae con etil acetato. La fase organica viene poi anidrificata con MgSO₄, filtrata e concentrata al rotavapor, ottenendo così il grezzo. Quest'ultimo viene poi purificato tramite colonna cromatografica con miscela adeguata di esano/etil acetato, ottenendo così il prodotto cicloesanone 4-disostituito **D**.

Tramite questa procedura si è sintetizzato l'unico cicloesanone 4-disostituito utilizzato nello scope della reazione, il 4-etil-4-fenilcicloesanone **2i**.

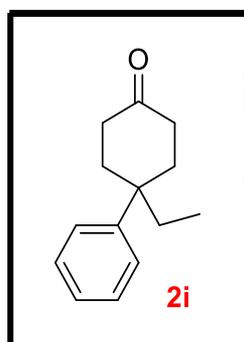


Figura 5.6: 4-etil-4-fenilcicloesanone

5.2 Procedura generale per la reazione catalitica di Knoevenagel di ossindoli e cicloesanonni 4-sostituiti

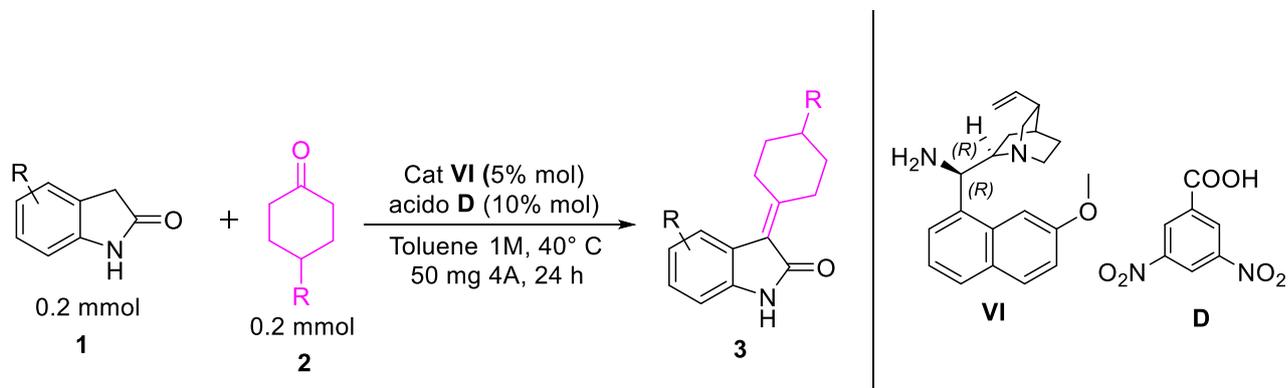


Figura 5.7: Schema di reazione in condizioni ottimizzate per la sintesi di alchilidencicloesani (3) a partire da ossindoli (1) e cicloesanonni 4-sostituiti (2)

In un vial ombreggiato di reazione munito di ancoretta magnetica, si introducono in sequenza 3,23 mg di catalizzatore VI (0.01 mmol, 5% molare), 4.24 mg di acido 3,5-Dinitrobenzoico (0.02 mmol, 10% molare), 0.2 mmol (1 eq) di cicloesano 4-sostituito (2), 0.2 mmol (1 eq) di ossindolo (1), 50 mg di setacci molecolari 4Å ed infine 200 µL di Toluene.

Si lascia il sistema sotto agitazione a 40 °C in un bagno ad olio per 24 ore, dopodiché si controlla l'andamento della reazione tramite TLC con la miscela più adeguata in base ai substrati utilizzati e si esegue una rapida filtrazione su silice (*plug*) con una miscela di diclorometano ed etil acetato in rapporto 1/1 utilizzando fogli di alluminio sulla vetreria per schermare la luce dal grezzo. Dopo la diluizione, il grezzo viene immediatamente iniettato in HPLC per controllare l'eccesso enantiomerico.

Infine il prodotto viene purificato tramite cromatografia su colonna di silice flash utilizzando la miscela appropriata di Esano ed Etil Acetato come eluente e una volta concentrato il prodotto al rotavapor, la resa si calcola tramite pesata.

La procedura sopra descritta è stata eseguita facendo reagire gli ossindoli **1a-i** con il chetone **2a** e i chetoni **2a-j** con l'ossindolo **1a** mostrati in Figura 3.3 e 3.4 precedentemente. I prodotti ottenuti dalle varie combinazioni sono visibili invece in Figura 5.8 sottostante.

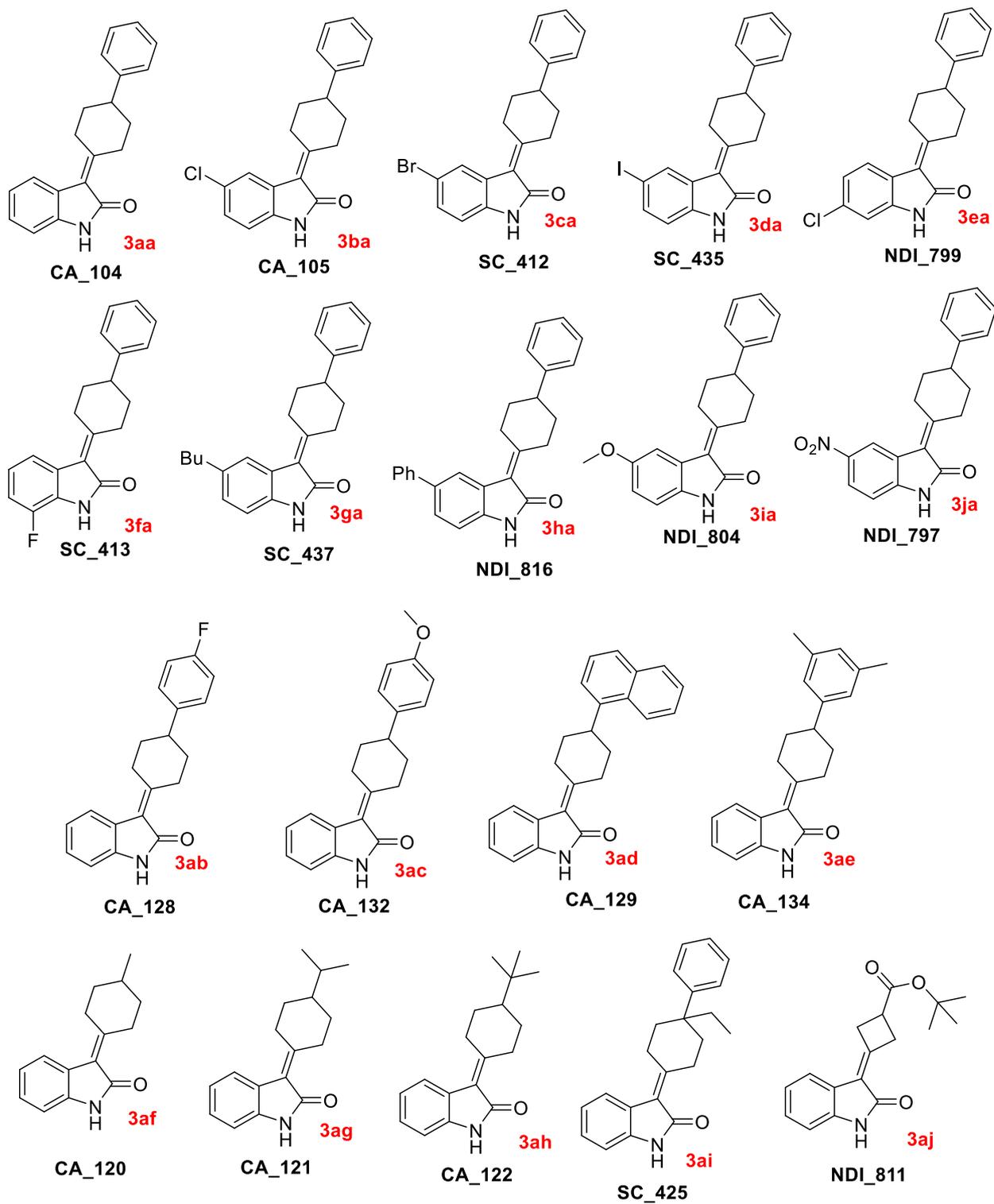
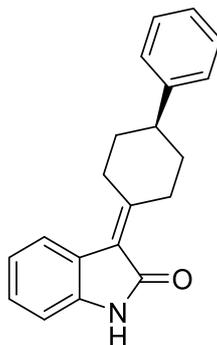


Figura 5.8: prodotti ottenuti con gli ossindoli 1a-j e chetoni ciclici 2a-j

5.3 Caratterizzazione dei prodotti ottenuti tramite reazione catalitica di Knoevenagel

(M)-3-(4-fenilcicloesiliden)ossindolo (3aa)

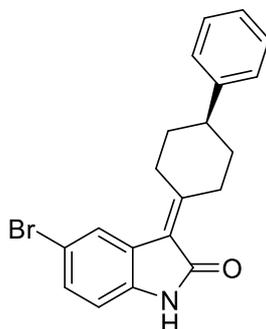


La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 80:20) e il composto del titolo è stato ottenuto con una resa 93% (53.8 mg) e un eccesso enantiomerico del 92%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela esano/*i*-PrOH di 70/30, portata 0,8 mL/min, 25 ° C, $\lambda = 254$ nm: $\tau_{\text{Maggiore}} = 18.0$ min, $\tau_{\text{Minore}} = 14.1$ min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.18–7.13 (m, 3H), 6.93 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 6.82 – 6.77 (m, 1H), 4.81 – 4.56 (m, 1H), 3.51 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.87 (tt, $J = 12.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.46 (td, $J = 13.6, 4.8$ Hz, 1H), 2.29 – 2.08 (m, 3H), 1.84 – 1.62 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.92, 162.56, 145.83, 139.38, 128.49, 127.79, 126.81, 126.29, 124.08, 123.85, 121.70, 120.64, 109.48, 43.58, 34.98, 34.73, 32.75, 29.66.

(M)-5-bromo-3-(4-fenilcicloesiliden)ossindolo (3ba)

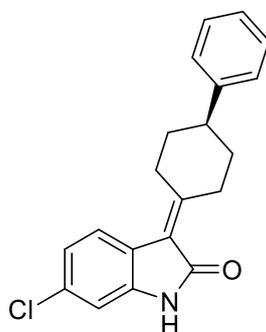


La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 80:20) e il composto del titolo è stato ottenuto con una resa 67% (49.3 mg) e un eccesso enantiomerico del 74%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela esano/*i*-PrOH di 70/30, portata 0,8 mL/min, 25 ° C, $\lambda = 254$ nm: $\tau_{\text{Maggiore}} = 11.0$ min, $\tau_{\text{Minore}} = 8.3$ min.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.62 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 4H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.74 – 4.50 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.94 (tt, $J = 11.9, 3.6$ Hz, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 1H), 2.25 (td, $J = 13.5, 4.8$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.75 (qd, $J = 12.8, 4.0$ Hz, 1H), 1.62 (qd, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 1H).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.9, 163.9, 146.3, 140.1, 130.7, 128.8, 127.2, 126.5, 126.3, 125.8, 120.2, 113.2, 111.4, 42.9, 35.0, 34.6, 32.5, 29.1.

(M)-6-chloro-3-(4-fenilcicloesiliden)ossindolo (3da)



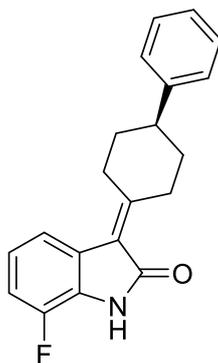
La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 80:20) e il composto del

titolo è stato ottenuto con una resa 70% (45.3 mg) e un eccesso enantiomerico del 82%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela esano/*i*-PrOH di 70/30, portata 0,8 mL/min, 25 ° C, $\lambda = 254$ nm: $\tau_{\text{Maggiore}} = 23.2$ min, $\tau_{\text{Minore}} = 19.7$ min.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 4H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.43 (overlapped with DMSO water, 1H), 3.04 – 2.82 (m, 1H), 2.57 (overlapped with DMSO, 1H), 2.28 – 2.00 (m, 3H), 1.81 – 1.54 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 162.2, 145.9, 141.9, 131.9, 128.4, 126.7, 12.1, 125.0, 122.2, 120.6, 119.6, 109.1, 42.6, 34.6, 34.3, 32.1, 28.6.

(M)-7-fluoro-3-(4-fenilcicloesiliden)ossindolo (3ea)



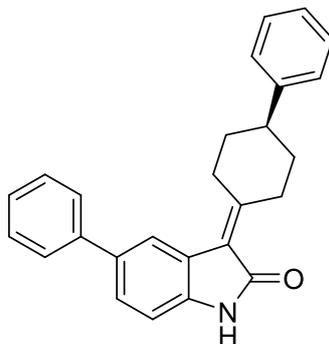
La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 95:5) e il composto del titolo è stato ottenuto con una resa 99% (60.8 mg) e un eccesso enantiomerico del 72%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela esano/*i*-PrOH di 70/30, portata 0,8 mL/min, 25 ° C, $\lambda = 254$ nm: $\tau_{\text{Maggiore}} = 11.9$ min, $\tau_{\text{Minore}} = 16.0$ min.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 4H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 7.09 (ddd, $J = 10.1, 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 8.4, 7.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.74 – 4.63 (m, 1H), 3.47 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.95 (tt, $J = 11.9, 3.6$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 13.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.24 (td, $J = 13.4, 4.7$ Hz, 1H), 2.18 – 2.00 (m, 2H), 1.68 (dq, $J = 41.2, 12.8, 3.8$ Hz, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, DMSO- d_6) -134.03 (dd, $J = 10.2, 5.2$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 169.1, 163.6, 148.0, 146.3, 145.6, 128.8, 128.1, 128.0, 127.2, 126.7, 126.7, 126.5, 122.0, 122.0, 120.6, 120.6, 120.3, 120.3, 115.0, 114.9, 43.0, 35.1, 34.8, 32.5, 29.0.

(M)-5-fenil-3-(4- fenilcicloesiliden)ossindolo (3ga)

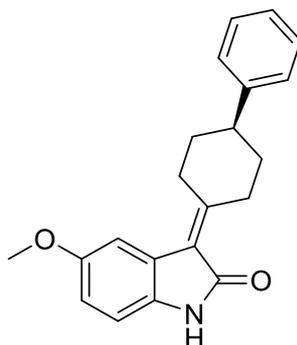


La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 70:30) e il composto del titolo è stato ottenuto con una resa 85% (62.0 mg) e un eccesso enantiomerico del 64%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela esano/*i*-PrOH di 70/30, portata 0,8 mL/min, 25 ° C, λ = 254 nm: τ_{Maggiore} = 8.2 min, τ_{Minore} = 11.3 min.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.51 – 7.37 (m, 3H), 7.37 – 7.24 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.62 – 3.50 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (m, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 169.0, 161.6, 146.0, 140.9, 140.2, 133.4, 128.9, 128.4, 126.7 (double), 126.6, 126.5, 126.1, 124.0, 122.2, 120.5, 109.6, 42.6, 34.7, 34.2, 32.1, 28.6.

(P)-5-metossi-3-(4- fenilcicloesiliden)ossindolo (3ha)

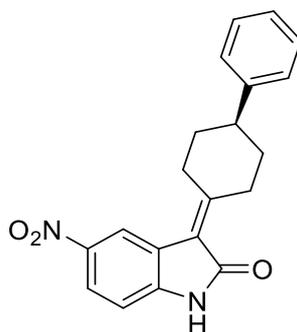


La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 70:30) e il composto del titolo è stato ottenuto con una resa 70% (44.7 mg) e un eccesso enantiomerico del 66%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela esano/*i*-PrOH di 70/30, portata 0,8 mL/min, 25 ° C, $\lambda = 254$ nm: $\tau_{\text{Maggiore}} = 17.8$ min, $\tau_{\text{Minore}} = 15.0$ min.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 6H), 6.81 – 6.69 (m, 2H), 4.78 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.39 – 2.11 (m, 3H), 1.82 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.31, 162.8, 155.0, 145.8, 133.4, 133.4, 128.5, 126.8, 126.3, 125.11, 121.0, 111.9 (double), 109.4, 56., 43.5, 34.9, 34.7, 32.6, 29.6.

(M)-5-nitro-3-(4- fenilcicloesiliden)ossindolo (3ia)



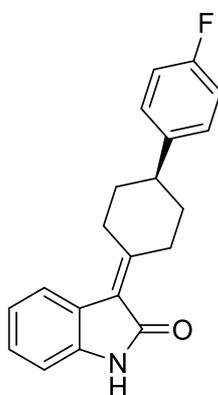
La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 70:30) e il composto del titolo è stato ottenuto con una resa 25% (16.7 mg) e un eccesso enantiomerico del 45%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela

esano/*i*-PrOH di 70/30, portata 0,6 mL/min, 25 ° C, $\lambda = 254$ nm: $\tau_{\text{Maggiore}} = 9.2$ min, $\tau_{\text{Minore}} = 12.2$ min.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 4H), 7.19 (ddd, $J = 6.9, 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.51 – 3.39 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.05 – 2.88 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.43 – 2.01 (m, 3H), 1.73 (m, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 168.9, 165.9, 146.4, 145.8, 141.5, 128.4, 126.8, 126.1, 124.8, 123.5, 119.0, 118.7, 109.2, 42.28, 34.4, 34.0, 32.2, 28.9.

(M)-3-(4-(4-fluorofenil)cicloesiliden)ossindolo (3ab)



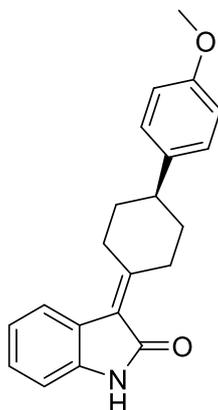
La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 80:20) e il composto del titolo è stato ottenuto con una resa 58% (35.6 mg) e un eccesso enantiomerico del 70%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela esano/*i*-PrOH di 70/30, portata 0,8 mL/min, 25 ° C, $\lambda = 254$ nm: $\tau_{\text{Maggiore}} = 31.4$ min, $\tau_{\text{Minore}} = 22.3$ min.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d) δ 8.41 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.24 – 7.11 (m, 3H), 7.05 – 6.94 (m, 3H), 6.92 – 6.83 (m, 1H), 4.88 – 4.70 (m, 1H), 3.64 – 3.51 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.34 – 2.11 (m, 2H), 1.88 – 1.62 (m, 3H).

$^{19}\text{F NMR}$ (286 MHz, CDCl_3) δ -117.1.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 163.0, 162.0, 159.8, 141.5, 141.4, 139.5, 128.2, 128.0, 127.8, 124.0, 123.8, 121.7, 120.8, 115.3, 115.0, 109.6, 42.8, 35.1, 34.9, 32.6, 29.6.

(P)-3-(4-(4-metossifenil)cicloesiliden)ossindolo (3ac)

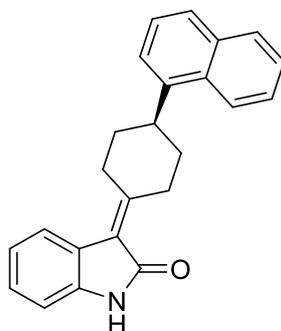


La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 80:20) e il composto del titolo è stato ottenuto con una resa 70% (44.6 mg) e un eccesso enantiomerico del 30%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela esano/*i*-PrOH di 70/30, portata 0,8 mL/min, 25 ° C, $\lambda = 254$ nm: $\tau_{\text{Maggiore}} = 23.3$ min, $\tau_{\text{Minore}} = 36.9$ min.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 3H), 7.00 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.89 – 6.82 (m, 3H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 2.90 (tt, $J = 12.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.51 (td, $J = 13.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.23 (dddd, $J = 21.6, 14.3, 12.2, 5.9$ Hz, 3H), 1.87 – 1.69 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 162.6, 158.0, 139.3, 138.0, 127.7, 127.6, 124.1, 123.8, 121.7, 120.5, 113.9, 109.4, 55.3, 42.7, 35.2, 35.0, 32.8, 31.6, 29.7, 22.6, 14.1.

(M)-3-(4-(naftalen-1-il)cicloesiliden)ossindolo (3ad)



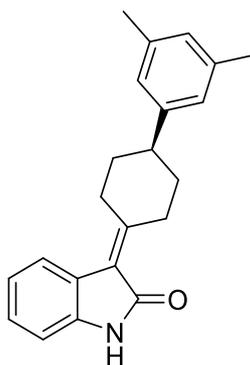
La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 80:20) e il composto del

titolo è stato ottenuto con una resa 66% (44.7 mg) e un eccesso enantiomerico del 70%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela esano/*i*-PrOH di 70/30, portata 0,8 mL/min, 25 ° C, $\lambda = 254$ nm: $\tau_{\text{Maggiore}} = 28.5$ min, $\tau_{\text{Minore}} = 20.1$ min.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 8.23 – 8.15 (m, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.76 – 7.62 (m, 3H), 7.60 – 7.34 (m, 5H), 7.19 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.01 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 4.92 – 4.79 (m, 1H), 3.77 (tt, $J = 11.8, 3.5$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 15.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.68 (td, $J = 13.7, 4.7$ Hz, 1H), 2.54 – 2.29 (m, 3H), 2.03 – 1.83 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 162.3, 141.7, 139.5, 134.0, 131.3, 129.1, 127.8, 126.8, 125.9, 125.7, 125.4, 124.1, 123.9, 123.0, 122.3, 121.7, 120.9, 109.5, 38.3, 34.4, 34.2, 33.0, 29.9.

(M)-3-(4-(3,5-dimetilfenil)cicloesiliden)ossindolo (3ae)

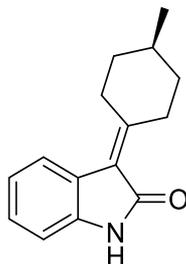


La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 80:20) e il composto del titolo è stato ottenuto con una resa 72% (45.6 mg) e un eccesso enantiomerico del 70%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela esano/*i*-PrOH di 50/50, portata 0,6 mL/min, 25 ° C, $\lambda = 254$ nm: $\tau_{\text{Maggiore}} = 9.6$ min, $\tau_{\text{Minore}} = 12.9$ min.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.18 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.99 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.85 (s, 3H), 4.82 – 4.71 (m, 1H), 3.56 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.87 (ddd, $J = 12.0, 8.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.50 (td, $J = 13.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 0.7$ Hz, 6H), 2.26 – 2.11 (m, 3H), 1.90 – 1.68 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 162.9, 145.8, 139.4, 137.9, 127.9, 127.7, 124.7, 124.1, 123.8, 121.7, 120.6, 109.5, 43.5, 35.1, 34.8, 32.9, 29.8, 21.3.

(M)-3-(4-metilcicloesiliden)ossindolo (3af)

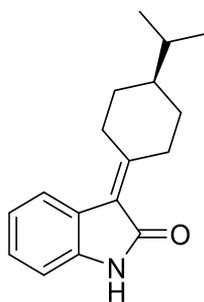


La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 80:20) e il composto del titolo è stato ottenuto con una resa 90% (40.9 mg) e un eccesso enantiomerico del 50%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela esano/*i*-PrOH di 70/30, portata 0,8 mL/min, 25 ° C, $\lambda = 254$ nm: $\tau_{\text{Maggiore}} = 14.4$ min, $\tau_{\text{Minore}} = 18.3$ min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.17 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.98 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 1H), 4.49 (dt, $J = 14.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.46 – 3.33 (m, 1H), 2.47 – 2.18 (m, 2H), 2.00 (ddtd, $J = 18.4, 10.9, 4.0, 2.3$ Hz, 2H), 1.28 (dtdd, $J = 23.6, 12.7, 10.9, 4.0$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.20, 164.21, 139.41, 127.55, 124.19, 123.73, 121.55, 120.27, 109.48, 36.00, 35.63, 32.36, 31.72, 29.28, 21.57.

(M)-3-(4-isopropilcicloesiliden)ossindolo (3ag)



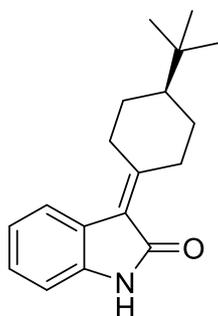
La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 80:20) e il composto del titolo è stato ottenuto con una resa 88% (44.9 mg) e un eccesso enantiomerico del 60%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela

esano/*i*-PrOH di 70/30, portata 0,8 mL/min, 25 ° C, $\lambda = 254$ nm: $\tau_{\text{Maggiore}} = 30.4$ min, $\tau_{\text{Minore}} = 26.5$ min.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.98 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 7.7, 1.2, 0.5$ Hz, 1H), 4.57 – 4.41 (m, 1H), 3.47 – 3.38 (m, 1H), 2.30 (dddd, $J = 41.2, 14.1, 12.1, 4.9$ Hz, 2H), 2.09 – 1.94 (m, 2H), 1.63 – 1.18 (m, 4H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.13, 164.67, 164.59, 139.39, 127.51, 124.23, 121.54, 120.07, 109.44, 42.99, 32.60, 32.31, 30.74, 30.39, 29.38, 19.90.

(**M**)-3-(4-(*tert*-butil)cicloesiliden)ossindolo (**3ah**)

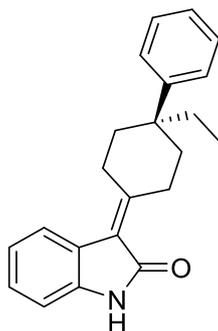


La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 80:20) e il composto del titolo è stato ottenuto con una resa 87% (46.8 mg) e un eccesso enantiomerico del 66%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela esano/*i*-PrOH di 70/30, portata 0,8 mL/min, 25 ° C, $\lambda = 254$ nm: $\tau_{\text{Maggiore}} = 19.5$ min, $\tau_{\text{Minore}} = 14.5$ min.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.98 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.90 – 6.83 (m, 1H), 4.49 (dd, $J = 14.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 14.4, 2.3$ Hz, 1H), 2.44 – 2.19 (m, 2H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.46 – 1.24 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.16, 164.53, 139.40, 127.50, 124.23, 123.70, 121.53, 120.02, 109.45, 46.93, 32.92, 32.62, 29.55, 28.30, 27.96, 27.46.

(M)-3-(4-etil-4-fenilcicloesiliden)ossindolo (3ai)

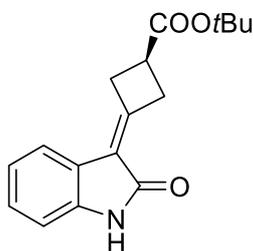


La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 80:20) e il composto del titolo è stato ottenuto con una resa 80% (50.7 mg) e un eccesso enantiomerico del 36%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela esano/*i*-PrOH di 50/50, portata 0,6 mL/min, 25 ° C, $\lambda = 254$ nm: $\tau_{\text{Maggiore}} = 49.9$ min, $\tau_{\text{Minore}} = 62.2$ min.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.40 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 4H), 7.27–7.06 (m, 2H), 6.91 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 1H), 3.88 (dt, $J = 15.5, 5.1$ Hz, 1H), 3.08 (dt, $J = 15.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.50 (p, $J = 1.8$ Hz, 4H), 2.43 – 2.22 (m, 1H), 1.76 (dddd, $J = 28.0, 14.2, 10.4, 4.0$ Hz, 2H), 1.59 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.25, 161.79, 145.46, 140.91, 128.74, 128.12, 127.13, 126.08, 124.10, 123.77, 121.34, 120.81, 109.57, 35.85, 35.77, 35.51, 28.86, 25.38, 8.62.

(M)-*tert*-butil 3-(3-iliden-ossindolo)ciclobutan-1-carbossilato (3aj)



La reazione è stata eseguita seguendo la procedura generale sopra descritta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia (miscela esano/EtOAc = 60:40) e il composto del titolo è stato ottenuto con una resa 25% (14.2 mg) e un eccesso enantiomerico del 12%. L'analisi dell'e.e. mediante HPLC è stata effettuata su una colonna Daicel Chiralpak AD-H con miscela

esano/*i*-PrOH di 50/50, portata 0,6 mL/min, 25 ° C, $\lambda = 254$ nm: $\tau_{\text{Maggiore}} = 9.1$ min, $\tau_{\text{Minore}} = 17.6$ min.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.89 (s, 1H), 7.18 (dd, $J_1 = J_2 = 7.6$ Hz, 2H), 7.05 – 6.96 (m, 1H), 6.85 (ddd, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 3.76 – 3.64 (m, 1H), 3.60 – 3.47 (m, 2H), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 1.49 (s, $J = 0.5$ Hz, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 168.4, 156.4, 139.7, 128.1, 123.2, 122.1, 121.9, 121.4, 109.6, 81.0, 37.6, 36.8, 35.9, 28.1.

6 BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ W. T. Kelvin *Baltimore Lecture on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*, C. J. Clay, London, **1904**
- ² C. Artusi “Studio preliminare dell’addizione di Michael viniloga di alchilidenossindoli ad aldeidi α,β -insature promossa da catalizzatori organici”, Tesi di Laurea Triennale, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, AA 2015-2016, seconda sessione
- ³ L. Soprani “Addizione di Michael organocatalitica di ossindoli a *N*-(2-*tert*-butilfenil)maleimmidi: efficiente desimmetrizzazione per la sintesi di nuove succinimmidi atropisomeriche” Tesi di Laurea Triennale, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, AA 2015-2016, seconda sessione
- ⁴ G. Filippini “Sintesi enantioselettiva di atropisomeri non-biarilici via organocatalisi: alchilazione di Friedel-Crafts asimmetrica tra indenoni 4-sostituiti e β -naftoli”, Tesi di Laurea Magistrale, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, AA 2012-2013, seconda sessione
- ⁵ L. Bernardi, Organocatalisi asimmetrica con interazioni deboli, Dipartimento di Chimica Organica “A Mangini” Università di Bologna, *Chimica e Catalisi*, **2011**
- ⁶ a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *German Patent DE* 2102623, 29 July, 1971; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *German Patent DE* 2014757, 7 October, 1971; c) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492-493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1971, *10*, 496-497; d) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621
- ⁷ B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- ⁸ D. W. C. MacMillan, *Nature*, 2008, *455*, 304 – 308
- ⁹ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244
- ¹⁰ B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819-824
- ¹¹ P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis. Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH
- ¹² J. Vesely, I. Ibrahim, G. Zhao, R. Rios, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778-781.
- ¹³ N. T. McDougal, W. L. Trevellini, S. A. Rodgen, L. T. Kliman, S. E. Schaus. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1231
- ¹⁴ T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010

-
- ¹⁵ M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2-17
- ¹⁶ E. Arceo, P. Melchiorre *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5290-5292
- ¹⁷ “Modern Carbonyl Olefination” Edited by Takeshi Takeda 2004 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
- ¹⁸ a) E. Vedejs, K. A. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.* 1973, *95*, 5778–5780, b) E. Vedejs, G. P. Meier, K. A. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, *103*, 2823–2831
- ¹⁹ T. Rein, T. M. Pedersen, AstraZeneca R&D Södertälje, Discovery Chemistry, 15185 Södertälje, Sweden, Department of Chemistry, Organic Chemistry, Royal Institute of Technology, 10044 Stockholm, Sweden, Department of Chemistry, Technical University of Denmark, Building 201, Kemitorvet, 2800 Kgs. Lyngby, Denmark, Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, California 94305, USA, *Synthesis* **2002**, *5*, 579-594
- ²⁰ Tömösközi, I.; Janszó, G. *Chem. Ind. (London)* **1962**, 2085
- ²¹ J.C. Fiaud, J.Y. Legros, *Journal of Organometallic Chemistry*, 370 (1989), 383-396
- ²² B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730 – 1734
- ²³ A. Lee, A. Michrowska, S. Sulzer-Mosse, B. List*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1707-1710
- ²⁴ a) Bringmann, G. Menche, *D. Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 615-624, b) Bringmann, G., et al. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563-639.
- ²⁵ Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008
- ²⁶ Curran, D. P.; Qi, H.; Geib, S. J.; DeMello, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**
- ²⁷ Koumura, N.; Zijlstra, L. W. J.; van Delden, L. A.; Harada, N.; Feringa, B. L. *Nature (London)* **1999**, *401*, 152.
- ²⁸ R. Agudo, G.-D. Roiban, M. T. Reetz, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, *135*, 1665
- ²⁹ S. K. Nimmagadda, S. C. Mallojjala, L. Woztas, S. E. Wheeler, and J. C. Antilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, *56*, 2454 –2458
- ³⁰ a) A. W. Marsman, E. D. Leussink, J. W. Zwikker, L. W. Jenneskens, *Chem. Mater.* 1999, *11*, 1484; b) F. J. Hoogesteger, L. W. Jenneskens, H. Kooijman, N. Veldman, A. L. Spek, *Tetrahedron* 1996, *52*, 1773; c) J. B. Lambert, Y. Takeuchi, *Acyclic Organonitrogen Stereodynamics*, VCH, Weinheim, 1991, Chap. 2 and 6
- ³¹ L. Gramigna, S. Duce, G. Filippini, M. Fochi, M. Comes Franchini, L. Bernardi, Dipartimento di Chimica Organica ‘A. Mangini’, Università di Bologna, Viale Risorgimento 4, 40136 Bologna, Italia, Departamento de Química Orgánica, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco 28049, Madrid, Spain, *SYNLETT* **2011**, *18*, 2745–2749

³² S. R. Laursen, M. T. Jense, A. T. Lindhardt, M. F. Jacobsen, T. Skrystrup, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, ISSN 1099-0690

³³ A. R. Ekkati, V. Mandiyan, K. P. Ravindranathan, J. H. Bae, J. Schlessinger, W. L. Jorgensen, *Tetrahedron Letters*, **2011**, vol 52, 2228-2231

³⁴ Y. Naganawa, M. Kawagishi, J.I. Ito, H. Nishiyama, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 6873-6876