

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

**Cicloaddizione [3+2] multi-catalitica
diastereoselettiva tra vinilciclopropani e
N-arilimmine per la sintesi di pirrolidine
polifunzionalizzate**

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Enrico Marcantonio

RELATORE

Prof. Luca Bernardi

CORRELATORE

Dott. Vasco Corti

Riassunto

In questo lavoro di tesi è stata sviluppata una nuova reazione diastereoselettiva di cicloaddizione [3+2] tra *N*-arilimine e vinilciclopropani (VCP) per la sintesi di pirrolidine polifunzionalizzate tramite una metodologia di catalisi sinergica. Inizialmente, è stata dimostrata la necessità di utilizzare un catalizzatore acido che lavora sinergicamente con un altro catalizzatore a base di palladio (0) per la buona riuscita della reazione. Successivamente, sono state ottimizzate le condizioni di reazione ed è stata dimostrata la generalità della reazione. Inoltre, è stata determinata la configurazione relativa dei due diastereoisomeri mediante analisi NMR-NOESY ed è stato proposto un modello stereochimico che la spieghi. Infine, è stata sviluppata, seppure in maniera preliminare, la versione enantioselettiva della reazione utilizzando un acido fosforico chirale come catalizzatore.

Abstract

In this work, a new diastereoselective [3+2] cycloaddition between *N*-arilimines and vinylcyclopropanes was developed. Through a synergistic catalysis methodology, this reaction affords polyfunctional pyrrolidines. Initially, it was demonstrated the importance of employing an acid catalyst for the success of the reaction, working synergistically with a palladium (0) catalyst. Subsequently, the reaction conditions were optimized and the scope of the reaction was demonstrated. Moreover, the relative configuration of the two diastereoisomers was determined by NMR-NOESY analysis. In order to explain this result, a stereochemical model was proposed. Finally, a preliminary enantioselective version of the reaction was developed using a chiral phosphoric acid as catalyst.

Sommario

1 INTRODUZIONE.....	1
1.1 Organocatalisi asimmetrica	1
1.2 Catalisi di acidi fosforici chirali.....	2
1.3 Catalisi duale.....	4
1.4 Fosforamiditi	8
1.5 Reattività di vinilciclopropani.....	11
2 OBIETTIVI	14
3 DISCUSSIONE DEI RISULTATI.....	17
3.1 Sintesi di <i>N</i> -arilimmine 1a-c, 1h	17
3.2 Sintesi di vinilciclopropani 2a-d	18
3.3 Effetto dell'acido sulla reazione.....	20
3.4 Ottimizzazione delle condizioni di reazione	21
3.5 Studio della generalità della reazione.....	30
3.5.1 Variazione del substrato imminico	30
3.5.2 Variazioni di vinilciclopropani.....	33
3.6 Elaborazione sintetica	34
3.7 Proposta di meccanismo di reazione e determinazione della configurazione relativa	35
3.8 Sviluppo della versione enantioselettiva	39
4 CONCLUSIONI.....	46
5 PROCEDURE SPERIMENTALI.....	50
5.1 Materiali e metodi	50
5.2 Procedura generale (A) per la sintesi di <i>N</i> -arilimmine.....	50
5.2.1 (<i>E</i>)- <i>N</i> ,1-difenilmetanimmina 1a	50
5.2.2 4-nitro- <i>N</i> -(fenilmetilene)-benzenimmina 1b	51
5.2.3 (<i>E</i>)-1-fenil- <i>N</i> -(<i>m</i> -tolil)metanimmina 1c	51
5.3 Sintesi di vinilciclopropani	51
5.4 Sintesi di fosforamiditi.....	52
5.5 Procedura generale (D) per la sintesi di pirrolidine polifunzionalizzate	53

5.5.1 1',2'-difenil-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione 5a	53
5.5.2 1'-(4-nitrofenil)-2'-fenil-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione 5b	55
5.5.3 2'-fenil-1'-(m-tolil)-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione 5c	56
5.5.4 1'-(4-metossifenil)-2'-fenil-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione 5d	57
5.5.5 2'-(naftalen-1-il)-1'-fenil-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione 5e	58
5.5.6 2'-(3,4-dimetossifenil)-1'-fenil-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione 5f	59
5.5.7 2'-(4-bromofenil)-1'-fenil-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione 5g	60
5.5.8 1,2-difenil-5-vinilpirrolidin-3,3-dicarbonitrile 5h	61
5.5.9 8,8-dimetil-1,2-difenil-3-vinil-7,9-diossa-2-azaspiro[4.5]decan-6,10-dione 5i	61
5.5.10 2'-(2',3'-dimetossi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1'-fenil-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione 7a	62

1 INTRODUZIONE

1.1 Organocatalisi asimmetrica

L'utilizzo di piccole molecole organiche chirali per catalizzare trasformazioni organiche (organocatalisi) è oggi uno dei principali rami della sintesi asimmetrica (*Figura 1*).

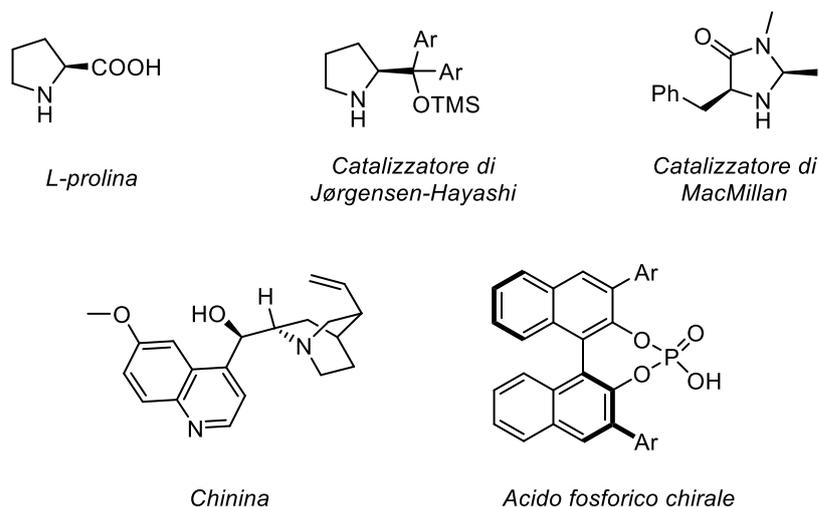


Figura 1 Alcuni esempi di organocatalizzatori

La sintesi asimmetrica riguarda reazioni in cui i prodotti presentano elementi di chiralità, ma uno o più degli stereoisomeri possibili risulta prevalere. Ciò dipende dal fatto che il catalizzatore chirale interagisce con gli stati di transizione modificandone il livello energetico ed in particolare è in grado di abbassare l'energia di uno di questi. Di conseguenza, uno tra i due prodotti enantiomerici si formerà preferenzialmente. In *Figura 2* è illustrata, a titolo di esempio, l'addizione nucleofila asimmetrica di un nucleofilo generico al carbonile di un chetone paragonata alla stessa reazione ma condotta in condizioni raceme.

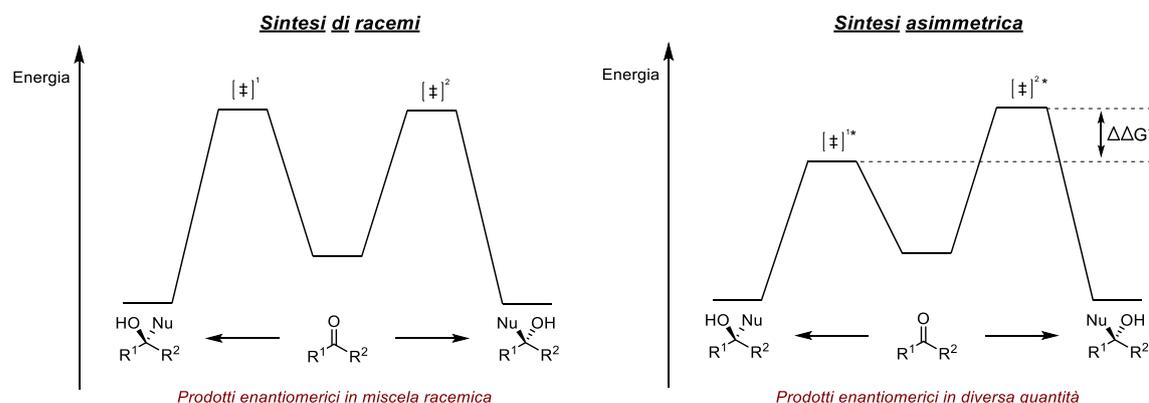


Figura 2 Andamento dell'energia per un esempio di addizione nucleofila classica ed asimmetrica

Tuttavia, il termine “organocatalisi” è stato introdotto nella letteratura scientifica, per la prima volta, solamente nel 2000 da David W. C. MacMillan nel suo lavoro relativo allo studio di una reazione di cicloaddizione di Diels-Alder asimmetrica promossa da catalisi via imminio ione¹. Una volta che il campo dell’organocatalisi ha iniziato a prendere piede nella comunità scientifica è cresciuto molto rapidamente. Ciò è dipeso dal fatto che gli scienziati si sono accorti rapidamente dei grandi vantaggi che si potevano trarre dall’organocatalisi. In particolare, questi riguardano una riduzione di costi, energia e tempo, una semplificazione della conduzione degli esperimenti e, infine, una diminuzione di rifiuti chimici tossici. Tali benefici sono dovuti a tre fattori: il primo è che le molecole organiche generalmente non sono sensibili all’umidità dell’aria. Perciò, non sono generalmente necessari solventi anidri per condurre le reazioni e, di conseguenza, non è necessario prendere particolari precauzioni per lo stoccaggio di questa tipologia di catalizzatori. In secondo luogo, esiste una vasta gamma di molecole organiche naturali enantiopure facilmente reperibili ed utilizzabili come organocatalizzatori. Infine, le piccole molecole organiche sono generalmente poco tossiche. Ad ogni modo, non c’è dubbio sul fatto che il successo dell’organocatalisi sia dipeso soprattutto grazie alle sue modalità di attivazione e alla sua affidabilità nell’impartire alti gradi di enantioselezione. In particolare, si tratta di modi di attivazione generici. Con questi si intende che una sola specie reattiva possa partecipare a molte tipologie di trasformazioni e, peraltro, con una stereoselettività elevata. Grazie a ciò, negli anni, sono state sviluppate una serie di famiglie di organocatalizzatori utili per un grande numero di reazioni asimmetriche. Gli organocatalizzatori possono essere classificati in base al loro metodo di attivazione: ci sono alcuni catalizzatori in grado di fornire una sostanziale attivazione attraverso la formazione di nuovi legami covalenti, mentre altre classi di organocatalizzatori agiscono fornendo multiple interazioni deboli, come ad esempio i legami a idrogeno².

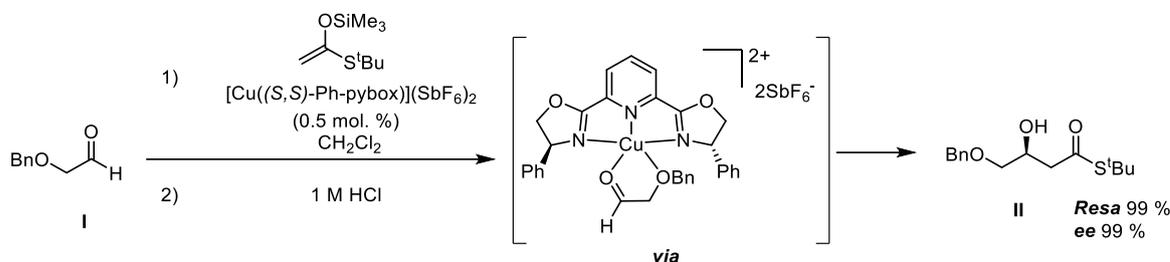
1.2 Catalisi di acidi fosforici chirali

Gli acidi di Lewis sono tipicamente utilizzati come catalizzatori poiché sono in grado di aumentare il carattere elettrofilo di composti carbonilici grazie alla loro coordinazione agli eteroatomi che recano coppie elettroniche di non legame. Inoltre, molte metodologie catalitiche asimmetriche riportano valori di enantioselezione molto elevati, raggiunti grazie all’utilizzo di acidi di Lewis in combinazione con leganti chirali. Ad esempio, nel

¹ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243.

² L. Bernardi, *La chimica e l’industria*, **2011**, 96.

1999 Evans ha riportato un lavoro relativo allo sviluppo della reazione di addizione aldolica enantioselettiva di enolsilani alla (benzilossi)acetaldide **I** catalizzata da un complesso di rame (II) con legante chirale [Cu((*S,S*)-Ph-pybox)](SbF₆)₂ che funge sia da acido di Lewis attivando l'aldeide sia da selettore chirale³ (*Schema 1*).



Schema 1 Addizione aldolica enantioselettiva promossa da un complesso di rame

Solamente di recente, anche gli acidi di Brønsted hanno iniziato a diffondersi come catalizzatori, poiché anche essi in grado di attivare substrati elettrofilici. Il meccanismo con cui questi acidi agiscono può dipendere dal loro livello di acidità. Infatti, organocatalizzatori acidi di Brønsted deboli, come il TADDOL **III**, sono in grado di promuovere le reazioni tramite la cosiddetta catalisi acida generale (GAC). In questo caso, il catalizzatore attiva il substrato mediante uno o più legami a idrogeno e, in particolare, il trasferimento del protone avviene durante lo stadio lento della reazione che tipicamente consiste di un solo stadio. D'altra parte, organocatalizzatori acidi forti come gli acidi fosforici **IV**, sfruttano la cosiddetta catalisi acida specifica (SAC). Quest'ultima consiste nel trasferimento completo del protone acido al substrato, che diviene più elettrofilo, guadagnando peraltro una carica positiva. In questo caso, la reazione si compie in due stadi separati con la formazione di un intermedio. Naturalmente, il reale meccanismo di reazione è intermedio ai due casi limite descritti, e dipende fortemente dalla basicità del substrato. Nella *Figura 3* sono illustrate le due modalità di catalisi acida di Brønsted sfruttando a titolo di esempio un'immina come substrato attivata dal TADDOL **III** nel caso della GAC (*Figura 3, a*) e da un acido fosforico **IV** chirale nel caso della SAC (*Figura 3, b*).

³ D. A. Evans, M. C. Kozłowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 669 – 685.

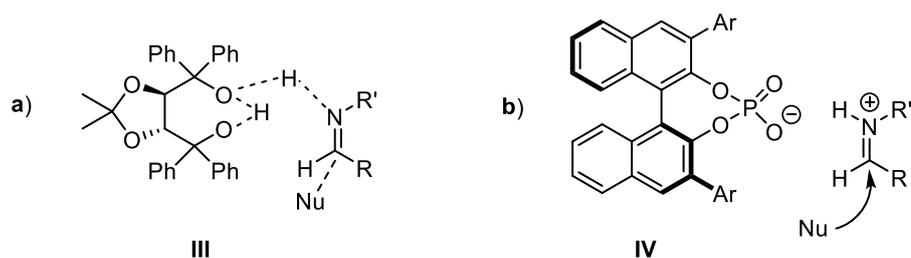


Figura 3 Esempi di GAC **a** e di SAC **b**

Per quanto riguarda gli acidi fosforici chirali, questi sono catalizzatori bifunzionali caratterizzati da un sito acido e un sito basico. Nel 2004, Akiyama e Terada hanno dimostrato la possibilità di utilizzare acidi fosforici chirali derivati dal BINOL per promuovere reazioni di tipo Mannich in maniera enantioselettiva^{4,5}. Questa tipologia di acidi è caratterizzata da chiralità assiale, a causa dell'impossibilità di rotazione attorno al legame biarilico risultando quindi in una ristretta libertà rotazionale. Inoltre, la porzione della molecola di acido fosforico derivante dal BINOL può essere opportunamente funzionalizzata con sostituenti ingombranti nelle posizioni 3 e 3' per generare una tasca chirale che è in grado di favorire solamente un approccio relativo tra i partner di reazione inducendo, perciò, stereoselezione durante la formazione del nuovo legame (Figura 4).

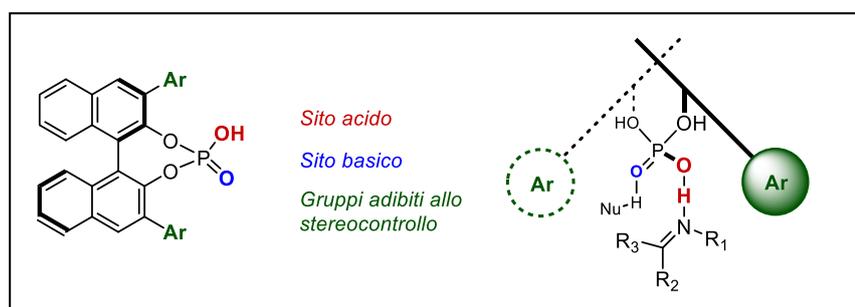


Figura 4 Struttura generale di un acido fosforico chirale derivato dal (*R*)-BINOL sostituito in posizione 3 e 3' e modalità di attivazione nei confronti di un'immina elettrofila e di un nucleofilo generico

1.3 Catalisi duale

La catalisi è uno dei più efficaci approcci impiegati per lo sviluppo di reazioni chimiche. La tradizionale mono-catalisi consiste nell'utilizzo di un singolo catalizzatore che è in grado di interagire ed attivare un unico substrato abbassando la barriera energetica di formazione del legame con un secondo substrato non attivato. D'altra parte, le strategie

⁴ D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5356.

⁵ J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566.

multi-catalitiche sono emerse come nuovo strumento sintetico solamente di recente. Esistono vari esempi di strategie multi-catalitiche.

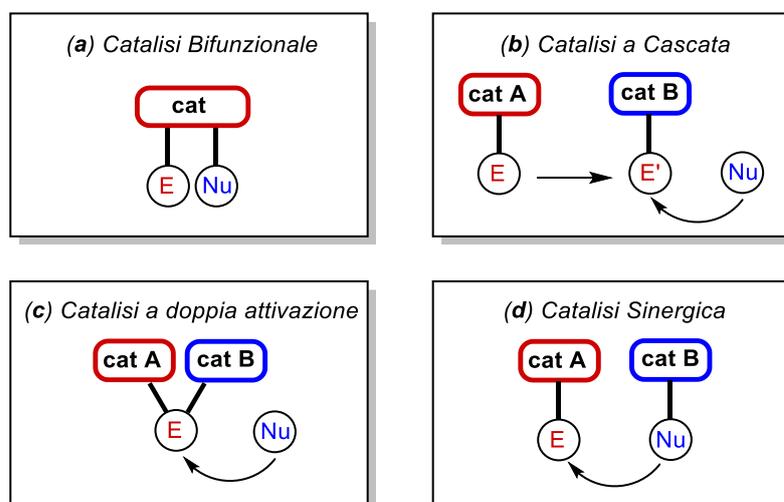


Figura 5 Classificazione delle quattro tipologie di catalisi duale

Quando sia l'elettrofilo che il nucleofilo sono attivati da due differenti gruppi funzionali presenti nello stesso catalizzatore, la catalisi duale viene definita catalisi bifunzionale (Figura 5, **a**)⁶. Se entrambi i catalizzatori attivano sequenzialmente lo stesso substrato, allora si parla di catalisi a cascata (Figura 5, **b**)⁷. La catalisi a doppia attivazione consiste nell'attivazione contemporanea dello stesso substrato da parte dei due catalizzatori (Figura 5, **c**)⁸. Infine, si parla di catalisi sinergica quando un elettrofilo e un nucleofilo sono attivati simultaneamente da due differenti catalizzatori (Figura 5, **d**)⁹. Un approccio molto efficiente della catalisi sinergica è la combinazione dell'organocatalisi con la catalisi dei metalli di transizione¹⁰. Le modalità di azione di queste due tipologie di catalisi sono differenti e per questa ragione hanno vantaggi e svantaggi complementari riassunti in Tabella 1.

⁶ M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117.

⁷ S. Belot, K. A. Vogt, C. Besnard, N. Krause, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8923.

⁸ H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science*, **2010**, *327*, 986.

⁹ A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 633.

¹⁰ S. Aferwerki, A. Córdova, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 13512–13570

Tabella 1 Vantaggi e svantaggi della catalisi dei metalli di transizione e dell'organocatalisi

	<i>Catalisi dei metalli di transizione</i>	<i>Organocatalisi</i>
Vantaggi	<ul style="list-style-type: none"> • Elevati TON e TOF • In grado di attivare un'ampia selezione di substrati 	<ul style="list-style-type: none"> • Economici • Facilmente ottenibili • Basso impatto ambientale
Svantaggi	<ul style="list-style-type: none"> • Costi elevati • Tossicità • Condizioni di reazione drastiche 	<ul style="list-style-type: none"> • Bassi TON e TOF

Riuscire a sfruttare i vantaggi che offrono entrambe le modalità di catalisi renderebbe questo tipo di catalisi sinergica una strategia molto promettente. Chiaramente però, sono presenti dei problemi intrinseci alla combinazione di questi due sistemi catalitici come, ad esempio, eventi di auto-spegnimento dei due catalizzatori (copresenza basi forti di Lewis con acidi forti di Lewis), oppure la compatibilità dei due catalizzatori con lo stesso solvente. Tuttavia, tali problemi possono essere risolti mettendo a punto un adeguato sistema catalitico. Scendendo nel dettaglio, la catalisi sinergica prevede l'utilizzo di due specie catalitiche distinte che siano in grado di generare due complessi attivati più reattivi rispetto ai substrati di partenza; una con il LUMO più basso in energia e l'altra con l'HOMO più alto in energia (Figura 6).

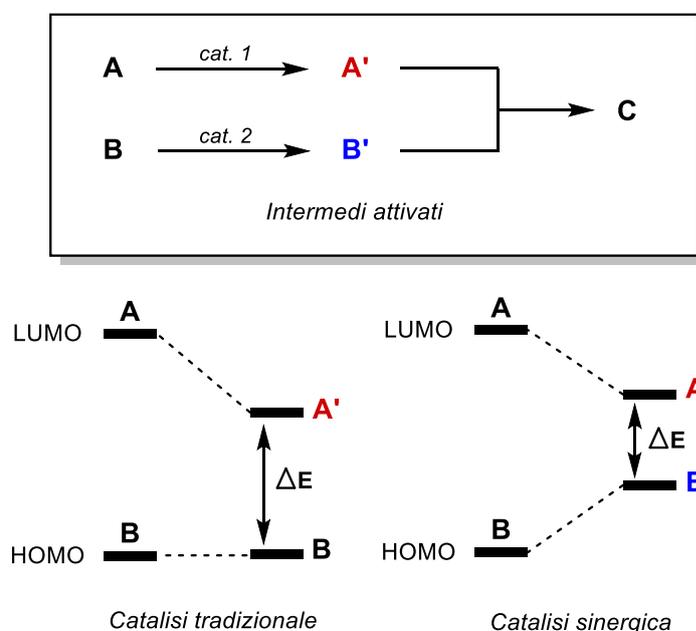
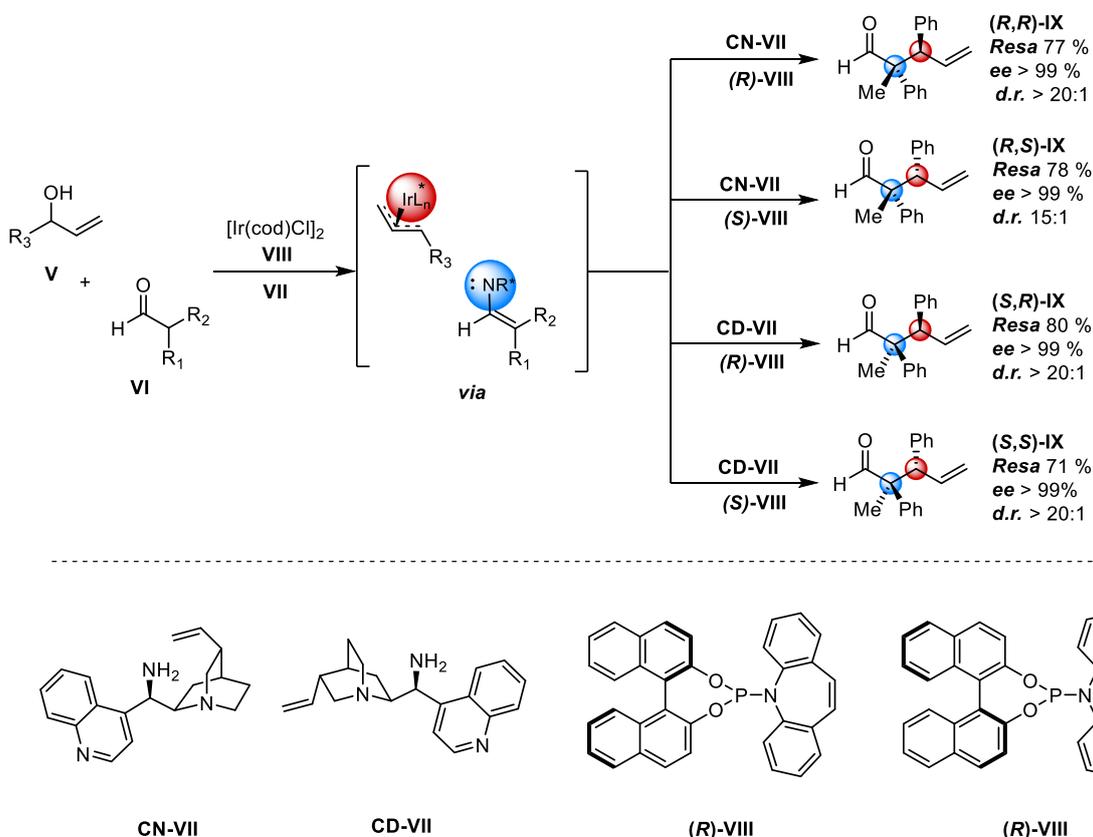


Figura 6 Il concetto di catalisi sinergica

Ciò comporta alcuni importanti vantaggi. Infatti, questo tipo di catalisi può rendere realizzabili trasformazioni chimiche altrimenti non ottenibili, può migliorare l'efficienza

di trasformazioni già esistenti o, infine, migliorare la stereoselezione di alcune trasformazioni enantioselettive. Quest'ultimo aspetto è relativo alla possibilità che l'organocatalizzatore chirale e il catalizzatore chirale derivante dal metallo di transizione possano lavorare in concerto favorendo la formazione dello stesso enantiomero. In alternativa, tale approccio può essere sfruttato per sviluppare metodologie sintetiche stereodivergenti. Uno dei più importanti esempi riportati in letteratura relativo al potenziale della catalisi sinergica è l'allilazione stereodivergente di aldeidi ramificate sviluppata da E. Carreira e collaboratori¹¹ (Schema 2).

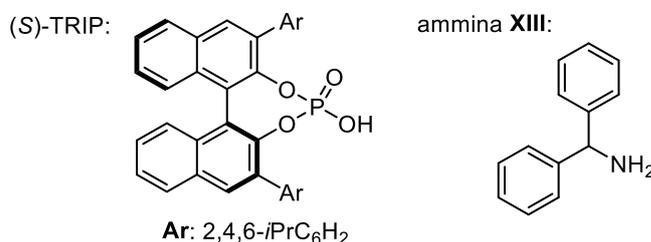
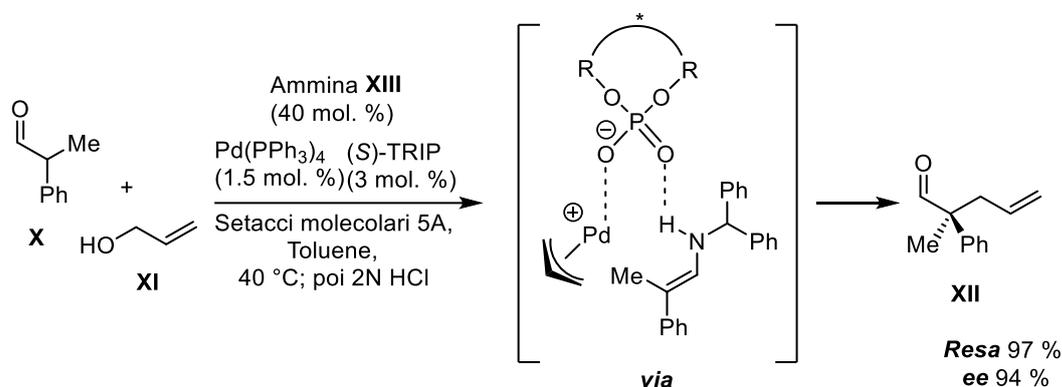


Schema 2 Catalisi duale enantio- e diastereodivergente: α -allilazione di aldeidi ramificate

In questo esempio, un derivato dell'alcol allico **V** è attivato da un complesso di iridio reso chirale dalla presenza di un fosforamidito **VIII** per formare il complesso π -allilico di iridio, mentre l'aldeide ramificata in posizione α **VI** viene attivata dall'ammina **VII** generando un intermedio enamminico nucleofilo. Le due specie formate in situ possono reagire formando tutti i possibili isomeri del prodotto **IX** tramite la selezione dell'appropriato enantiomero dei due catalizzatori. I valori di rapporto diastereomero ed eccesso enantiomerico risultano eccellenti.

¹¹ S. Krautwald, D. Sarlah, M. A. Schafroth, E. M. Carreira *Science*, **2013**, *340*, 1065.

Un approccio differente, sempre relativo alla reazione di allilazione in posizione α ad aldeidi ramificate, è stato sviluppato dal gruppo di List nel 2011¹² (*Schema 3*).



Schema 3 α -Allilazione asimmetrica di aldeidi con alcol allilici permessa dall'azione in concerto di tre differenti catalizzatori sviluppata da List

La benzidrilammina **XIII** reagisce con l'aldeide **X** formando l'enammina corrispondente che sarà in grado di reagire con il complesso π -allilico di Pd(0) formato a partire dall'alcol allilico **XI** per generare il prodotto finale **XII**. È interessante notare che l'acido fosforico chirale (S)-TRIP svolge un duplice ruolo: entra in gioco sia nell'attivazione dei substrati che nella stereoselezione del processo. Infatti, in primo luogo facilita la formazione del complesso allilico rendendo l'ossidrilico un migliore gruppo uscente. Inoltre, accelera sia la formazione dell'enammina che l'idrolisi dello ione imminio. Infine, induce chiralità sia al complesso π -allile di palladio che all'enammina tramite l'addotto supramolecolare rappresentato nello *Schema 3*, permettendo l'ottenimento del prodotto con elevate enantioselezioni.

1.4 Fosforamiditi¹³

I fosforamiditi appartengono alla famiglia delle ammidi dell'acido fosforoso H₃PO₃, in cui il fosforo si trova nello stato di ossidazione +3 (*Figura 7*).

¹² G. Jiang, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9471.

¹³ J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 2486-2528.

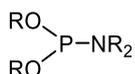


Figura 7 Struttura generale di un fosforamidito

Sia l'atomo di fosforo che quello di azoto hanno una coppia di elettroni di non legame e per questo motivo possono potenzialmente coordinare un metallo di transizione. Tuttavia, è il fosforo a fungere da legante e ciò è attribuibile al fatto quest'ultimo rispetto all'azoto abbia carattere π -accettore oltre che σ -donatore. Inoltre, l'atomo di fosforo ha una geometria pseudo-tetraedrica, mentre l'azoto tende ad essere planare. Ciò è stato determinato da Leitner nel 2004 mediante diffrazione a raggi X del legante non-coordinato¹⁴. A titolo di esempio, in Figura 8 è illustrata la struttura determinata ai raggi X del fosforamidito **(R,S,S)-XIV**.

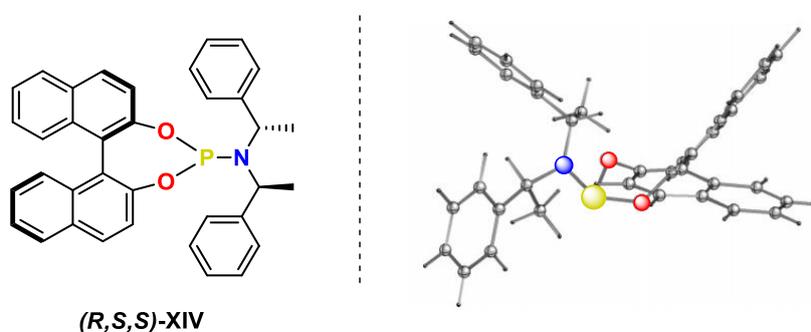
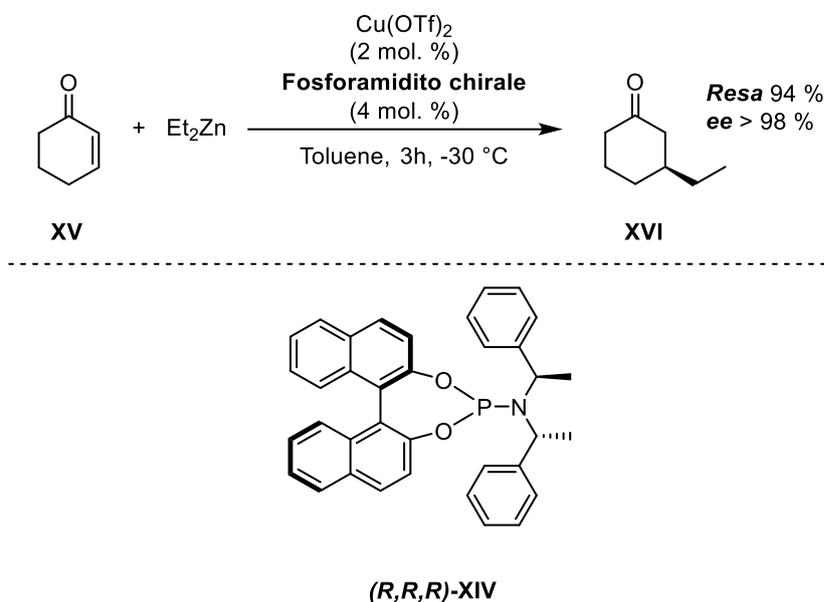


Figura 8 Struttura raggi X del fosforamidito **(R,S,S)-XIV**

La versatilità dei fosforamiditi come leganti dipende dalla possibilità di modulazione delle proprietà elettroniche e steriche semplicemente variando i sostituenti sul fosforo e sull'azoto. Le proprietà elettroniche dei leganti al fosforo possono essere descritte in termini delle loro capacità di π -accettori e σ -donatori. In generale, è stato osservato che l'abilità dei leganti al fosforo di agire come π -accettori aumenta con l'elettronegatività dei sostituenti dell'atomo di fosforo. Così, i fosforamiditi (due legami P-O, un legame P-N) si collocano tra le fosfine (tre legami P-C) più deboli π -accettori e i fosfiti (tre legami P-O) più forti π -accettori. La possibilità di modificare i sostituenti sia sull'ossigeno che sull'azoto dei fosforamiditi risulta semplice e immediata, poiché direttamente correlata alla loro sintesi. Ciò è vantaggioso poiché permette di regolare le proprietà di donazione del legante e gli effetti sterici per una specifica applicazione catalitica. Nello *Schema 4* sono rappresentate le due sintesi maggiormente utilizzate per ottenere i fosforamiditi derivati

¹⁴ M. H Ischer, G. Francio, W. Leitner, *Organometallics*, **2004**, 23, 5606.

Tuttavia, la loro versatilità e il loro relativamente facile accesso sintetico hanno fatto sì che i leganti fosforamiditici riscuotessero un grande successo, a partire dalla loro introduzione ad opera di Feringa negli anni '90¹⁶. A tal proposito, un'importante proprietà dei fosforamiditi è che se formati a partire da dioli chirali o ammine chirali possono rappresentare l'origine della stereoselezione del sistema catalitico investigato. In effetti, il contributo che ha dato il maggiore slancio all'utilizzo dei fosforamiditi come leganti chirali utilizzabili per la sintesi asimmetrica è stato riportato nel 1996, sempre ad opera di Feringa che ha sviluppato una reazione di addizione 1,4 di Michael coniugata enantioselectiva di dietil zinco ad enoni **XV** in presenza di fosforamiditi derivati da (*R*)-BINOL **XIV**, ottenendo eccellenti valori di resa ed eccesso enantiomerico¹⁷ (*Schema 5*).



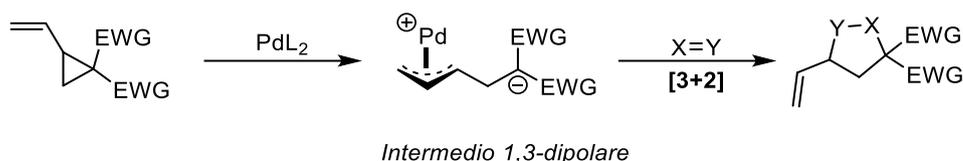
Schema 5 Addizione 1,4-enantioselectiva di Et_2Zn a **XV**, catalizzata da Cu(OTf)_2 /**(*R,R,R*)-XIV**

1.5 Reattività di vinilciclopropani

I vinilciclopropani attivati (VCP) sono una importante classe di precursori sintetici di sistemi 1,3-dipolari che trovano una vasta gamma di applicazioni. Ad esempio, è possibile utilizzarli come partner di reazioni di cicloadizione [3+2] in combinazione con doppi legami attivati per la formazione di prodotti ciclici a cinque membri come rappresentato nello *Schema 6*.

¹⁶ R. Hulst, N. K. de Vries, B. L. Feringa, *Tetrahedron*, **1994**, 5, 699.

¹⁷ A. H. M. de Vries, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Angew. Chem.*, **1996**, 108, 2526.



Schema 6 Vinilciclopropani come sintoni di 1,3-dipoli formali e loro utilizzo in una reazione di cicloaddizione [3+2]

Grazie alla presenza di due gruppi elettron-attrattori e alla tensione del ciclo a tre membri, i VCP possono essere facilmente attivati in situ dal palladio^{18,19} o da altri metalli di transizione^{20,21,22}. I VCP sostituiti con due sostituenti elettron-attrattori sono decisamente più adatti a subire l'attivazione da parte del palladio (0) rispetto a quelli monosostituiti per ragioni elettroniche. Infatti, gli effetti elettronici indotti dai gruppi elettron-attrattori permettono di stabilizzare la carica negativa che si genera conseguentemente all'apertura del ciclo. Negli ultimi anni, i VCP hanno attirato l'attenzione nel campo delle trasformazioni catalitiche. Tuttavia, soltanto recentemente sono stati sviluppati esempi relativi a cicloaddizioni [3+2] asimmetriche che combinano la catalisi dei metalli di transizione e l'organocatalisi in una versione sinergica. Ad esempio, i gruppi di ricerca di Jørgensen e di Rios hanno sviluppato in maniera indipendente la reazione di cicloaddizione [3+2] catalitica asimmetrica tra VCP ed enali^{23,24} (*Schema 7*).

¹⁸ J. Ling, M. Laugeois, V. Ratovelomanana-Vidal, M. R. Vitale, *Synlett* **2018**, 29, 2288.

¹⁹ K. Spielmann, E. Tosi, A. Lebrun, G. Niel, A. van der Lee, R. M. de Figueiredo, J. M. Campagne, *Tetrahedron*, **2018**, 74, 6497.

²⁰ R. Tombe, T. Kurahashi, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1791.

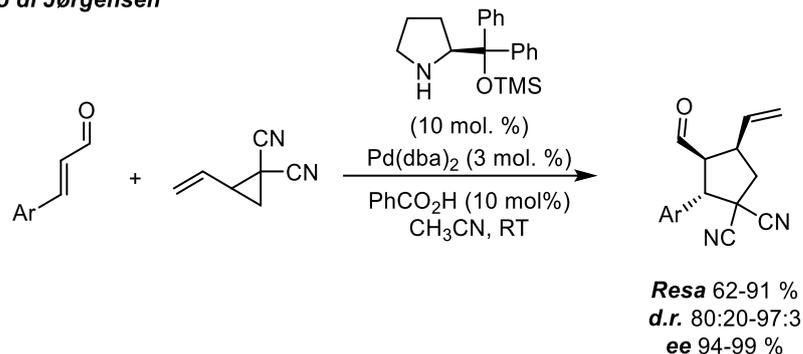
²¹ A. P. Dieskau, M. S. Holzwarth, B. Plietker, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5048.

²² D. Pursley, B. Plietker, *Synlett* **2014**, 25, 2316.

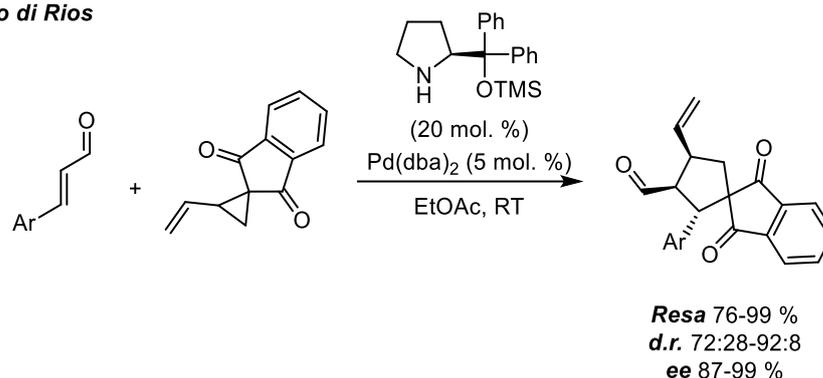
²³ K. H. Halskov, L. D. Næsborg, F. Tur, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2220.

²⁴ M. Meazza, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 9923;

Lavoro di Jørgensen



Lavoro di Rios



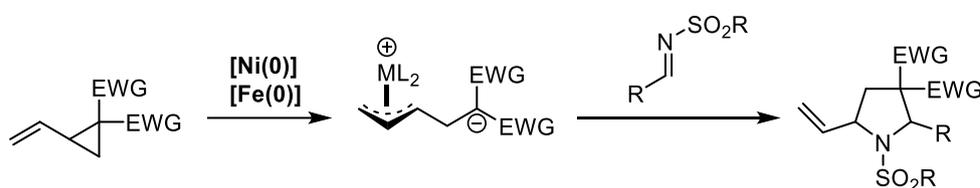
Schema 7 Cicloaddizioni [3+2] asimmetriche multi-catalitiche di VCP ed enali

I due VCP dello *Schema 7* sono attivati dal catalizzatore a base di palladio (0) per fornire l'intermedio zwitterionico stabilizzato che è direttamente coinvolto nella cicloaddizione [3+2] con l'imminio ione generato invece tramite l'utilizzo di un'ammina secondaria chirale. Ciò porta alla formazione del ciclo a cinque termini enantioarricchito caratterizzato dalla presenza di tre nuovi centri chirali. La generalità di questa metodologia è stata dimostrata sia per le aldeidi che per i VCP raggiungendo, in ogni caso, soddisfacenti valori di diastereo- e enantioselettività così come rese eccellenti.

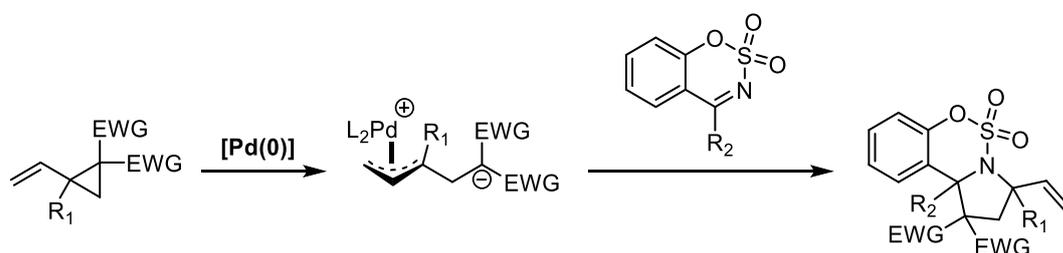
2 OBIETTIVI

La reazione di cicloaddizione [3+2] tra vinilciclopropani (VCP) ed immine per generare pirrolidine polifunzionalizzate è già nota in letteratura. Tuttavia, la reazione è ristretta ad immine attivate, come le *N*-sulfonilimmine, in presenza di acidi di Lewis forti (nicel²⁰ o ferro^{21,22}). Solo recentemente, è stato dimostrato che anche il palladio è in grado di promuovere questa reazione^{18,19}, *Schema 8*. Nonostante ciò, anche per questa metodologia la trasformazione sembra essere limitata alle *N*-sulfonilimmine. Inoltre, non sono note versioni enantioselettive efficienti, se non alcuni esempi che prevedono l'impiego di fosforamiditi come leganti²⁵.

Lavoro di Matsubara e Plietker:



Lavoro di Vitale e Campagne:

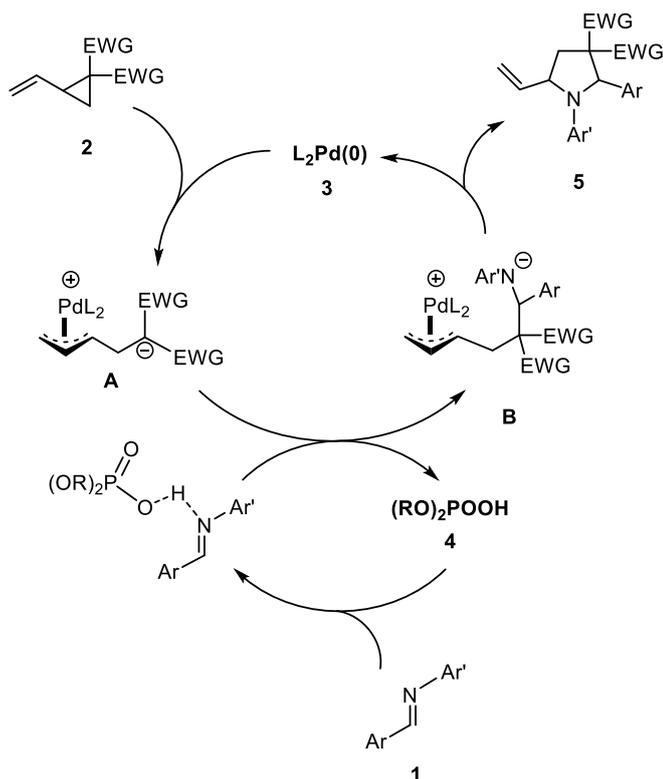
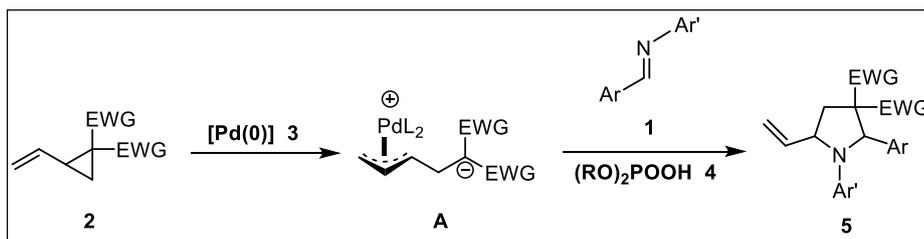


Schema 8 Lavori precedenti relativi alla reazione di cicloaddizione [3+2] di vinilciclopropani ed immine

Perciò, il primo obiettivo della tesi sarà quello di dimostrare la possibilità di condurre la reazione di cicloaddizione [3+2] diastereoselettiva tra *N*-arilimmine non attivate **1** e VCP **2** sfruttando la catalisi sinergica di un complesso di Pd(0) **3** e di un acido fosforico **4**, come riportato nel ciclo catalitico in *Schema 9*. L'idea è quella di ampliare questo tipo di trasformazione anche ad ammine meno elettrofile con l'ausilio però di un catalizzatore acido per incrementarne il carattere elettrofilo.

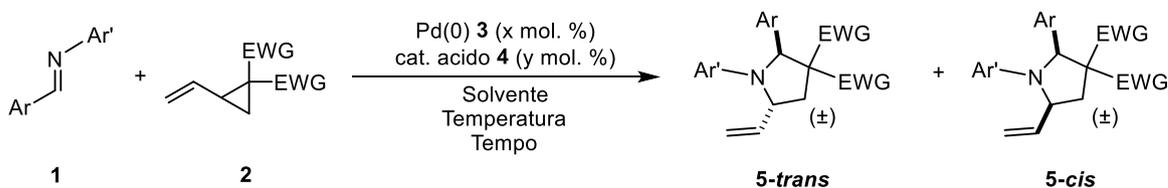
²⁵ Q. Wang, C. Wang, W. Shi, Y. Xiao, H. Guo, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4881.

Lavoro svolto durante il tirocinio:



Schema 9 Schema di reazione e ciclo catalitico ipotizzato per la reazione studiata durante il lavoro di tesi

Il secondo obiettivo sarà quello di sviluppare e studiare la versione diastereoselettiva della reazione ottimizzandone le condizioni di reazione e dimostrandone la generalità (Schema 10).



Schema 10 Schema generale della reazione di cicloaddizione [3+2] tra una N-arilimmina 1 e un vinilciclopropano 2

Infine, l'ultimo obiettivo, sarà dimostrare la possibilità di sviluppare la versione enantioselettiva della reazione utilizzando acidi fosforici chirali **4** derivati dal BINOL^{26, 27} e/o fosforamiditi **8** come leganti chirali per il palladio (*Figura 10*).

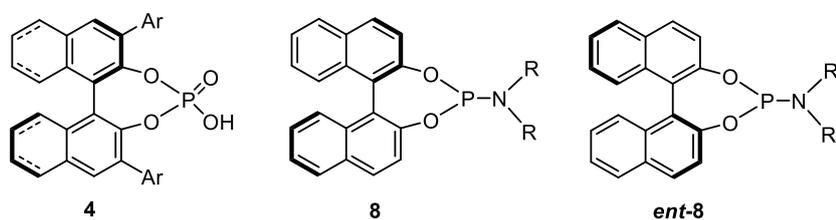


Figura 10 Acidi fosforici chirali **4** e fosforamiditi chirali **8** impiegati per lo sviluppo della versione enantioselettiva della reazione

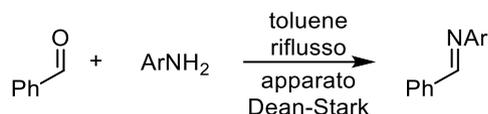
²⁶ T. Akiyama, *Chem. Rev.*, **2007**, 107-5744.

²⁷ M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40-4539.

3 DISCUSSIONE DEI RISULTATI

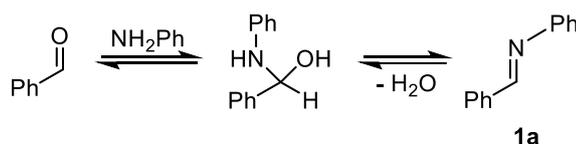
3.1 Sintesi di *N*-arilimine 1a-c, 1h²⁸

Le condizioni di reazione per la sintesi delle *N*-arilimine **1** sono riportate nello *Schema 11*.



Schema 11 Condizioni per la sintesi delle *N*-arilimine

La reazione prevede l'addizione nucleofila della corrispondente aril ammina primaria alla benzaldeide e successiva eliminazione di una molecola d'acqua a formare il doppio legame tra carbonio e azoto. Nello *Schema 12* sono riportati gli stadi di equilibrio relativi alla reazione di formazione della *N*-arilimina **1a**.



Schema 12 Stadi di equilibrio per la sintesi dell'immina **1a**

A seguito dell'addizione nucleofila, la reazione passa attraverso un intermedio tetraedrico che deve eliminare una molecola di acqua per generare l'immina. Come intuibile questo può idrolizzare rigenerando l'aldeide di partenza. Per evitare ciò, le reazioni sono state condotte a refluxo di toluene utilizzando un apparato Dean–Stark. Quest'ultimo ha lo scopo di sequestrare dalla miscela di reazione l'acqua che si forma a mano a mano ad ogni ciclo della reazione. Quindi, il fine è quello di spostare l'equilibrio verso la formazione dell'immina sfruttando il principio di Le Chatelier.

Le immine preparate con questa metodologia sono riportate in *Figura 11*.

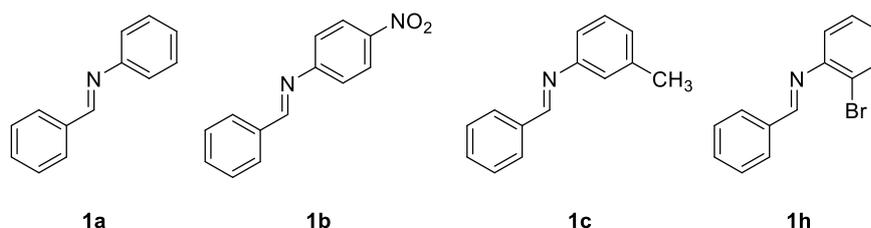


Figura 11 *N*-arilimine sintetizzate durante il periodo di tirocinio

²⁸ U. K. Roy, S. Roy, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7177-7180.

Le immine **1a** e **1c** sono state ottenute con rese soddisfacenti (65 % e 88 %). La resa dell'immina **1b** risulta minore (37 %) a causa dell'effetto mesomero e induttivo elettron-accettore del gruppo nitro che rende l'aryl ammina di partenza poco nucleofila. Tuttavia, la quantità isolata è risultata sufficiente per l'impiego come dipolarofilo nella successiva reazione di cicloaddizione. Infine, la reazione per la sintesi dell'immina **1h** dopo 36 ore di reazione ha mostrato un rapporto immina/aldeide di ca. 6:1 e, non avendo avuto successo nei tentativi di purificazione, non è stata utilizzata per la successiva reazione di cicloaddizione. Questo è presumibilmente dovuto all'ingombro sterico generato dall'atomo di bromo in posizione orto rispetto al gruppo amminico che sfavorisce la reazione di addizione nucleofila alla benzaldeide. Durante lo svolgimento del progetto sono state impiegate anche altre immine (*Figura 12*) già disponibili nel reagentario del laboratorio.

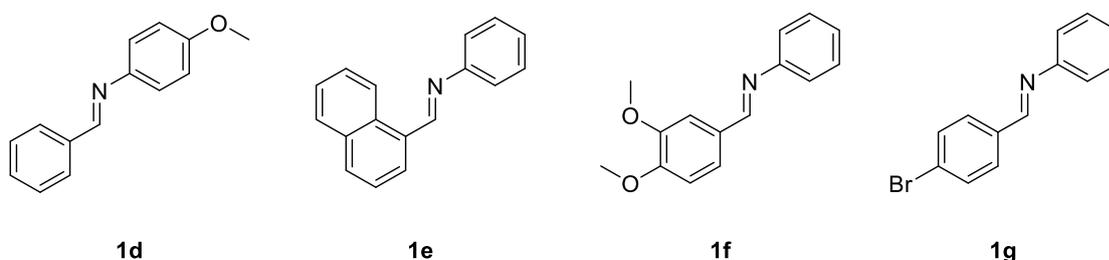


Figura 12 N-arilimmine già presenti nel reagentario del laboratorio

3.2 Sintesi di vinilciclopropani 2a-d²⁹

La reazione di cicloaddizione studiata durante il mio periodo di tirocinio impiega come partner di reazione un vinilciclopropano (VCP). Questa classe di composti, in presenza di una fonte di Pd(0), è in grado di formare un complesso allilico di palladio zwitterionico 1,3-dipolare che può essere impiegato in diverse reazioni. A seguito di studi precedenti condotti nei laboratori presso i quali ho svolto il tirocinio, per la reazione presa in esame, il vinilciclopropano più promettente era risultato il 2-vinilspiro[ciclopropan-1,2'-indene]-1',3'-dione **2a** (*Figura 13*).

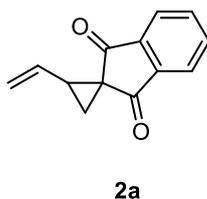
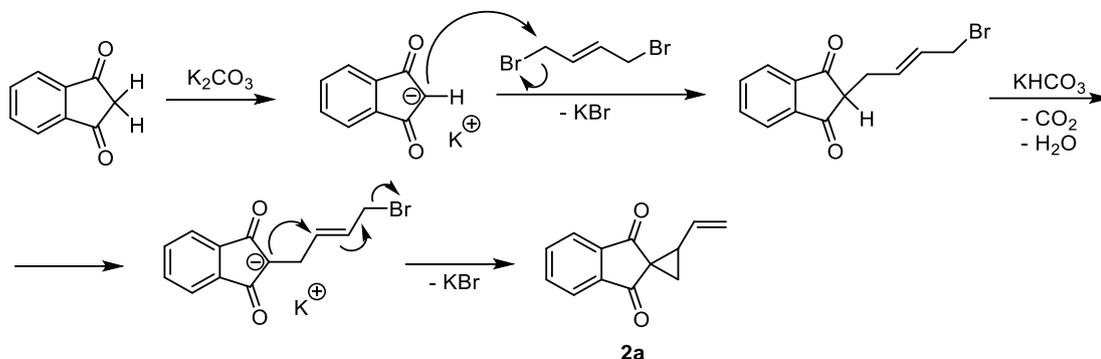


Figura 13 2-vinilspiro[ciclopropan-1,2'-indene]-1',3'-dione 2a

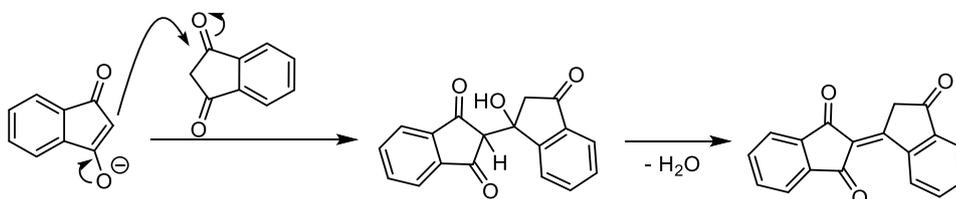
²⁹ F. Wei, C. Ken, D. Wang, L. Liu, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 2335-2338.

La reazione di sintesi consiste in una sequenza di sostituzione/addizione tra il 1*H*-inden-1,3(2*H*)-dione e il (*E*)-1,4-dibromobut-2-ene promossa da una base. Nello *Schema 13* è riportato il meccanismo della reazione.



Schema 13 Meccanismo di formazione del VCP **2a**

Data la forte acidità dei protoni del 1,3-indandione e la bontà dello ione bromuro come gruppo uscente, la reazione non ha determinato particolari problemi in termini di reattività e il prodotto finale ottenuto con una resa soddisfacente (53 %) si presenta come una polvere bianca. Tuttavia, si sviluppa una reazione parallela che genera un sottoprodotto dall'intensa colorazione rossa. Probabilmente si tratta del bindone, ovvero un sottoprodotto derivante dalla reazione di autocondensazione aldolica del 1,3-indandione (*Schema 14*).



Schema 14 Reazione di autocondensazione del 1,3-indandione e formazione del bindone

L'insolita colorazione è attribuibile al fatto che il sottoprodotto sia caratterizzato dalla presenza di un esteso sistema π coniugato che determina una stabilizzazione dell'energia della molecola. Quindi, questa potrà assorbire a frequenze piuttosto basse nello spettro del visibile.

Durante lo svolgimento del progetto sono stati inoltre impiegati anche altri composti appartenenti alla classe dei vinilciclopropani quali il 2-vinilciclopropan-1,1-dicarbonitrile **2b** e il 6,6-dimetil-1-vinil-5,7-diossaspino[2.5]ottan-4,8-dione **2c**, *Figura 14*. Essi sono stati preparati precedentemente al mio arrivo in laboratorio utilizzando però la stessa procedura sintetica.

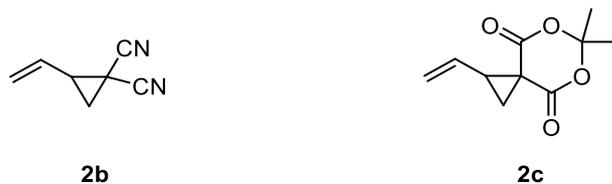
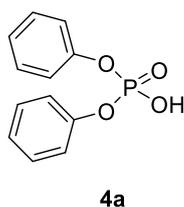
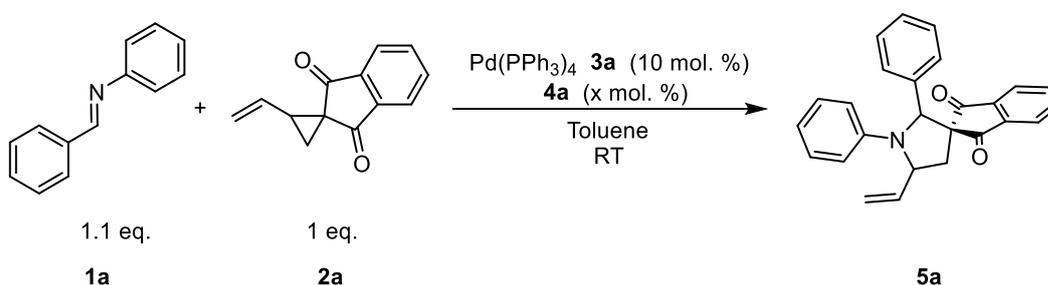


Figura 14 2-vinilciclopropan-1,1-dicarbonitrile **2b** e il 6,6-dimetil-1-vinil-5,7-diossapiro[2.5]ottan-4,8-dione **2c**

3.3 Effetto dell'acido sulla reazione

Prendendo in considerazione la reazione di cicloaddizione [3+2] che impiega come dipolarofilo la (*E*)-*N*,1-difenilmetanimmina **1a** e il 2-vinilspiro[ciclopropan-1,2'-inden]-1',3'-dione **2a** catalizzata da Pd(0) a dare il prodotto 1',2'-difenil-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione **5a**, è stata dapprima dimostrata la necessità di impiegare un acido come catalizzatore da aggiungere alla miscela di reazione per attivare l'immina a reagire come elettrofilo. Preliminarmente, si è deciso di impiegare difenil idrogeno fosfato **4a** rientrante nella classe degli organocatalizzatori bifunzionali che, solitamente, sono in grado di promuovere reazioni sfruttando la cosiddetta catalisi acida di Brønsted specifica.

Tabella 2 Influenza dell'acido **4a** sulla reazione



Prova ^[a]	Tempo (h)	4a (mol. %)	Conversione (%) ^[b]
1	24	0	60
2	1	10	> 95

[a] Condizioni: immina **1a** (0.055 mmol), VCP **2a** (0.05 mmol), toluene (0.6 mL). [b] Determinato sul grezzo di reazione tramite analisi ¹H NMR.

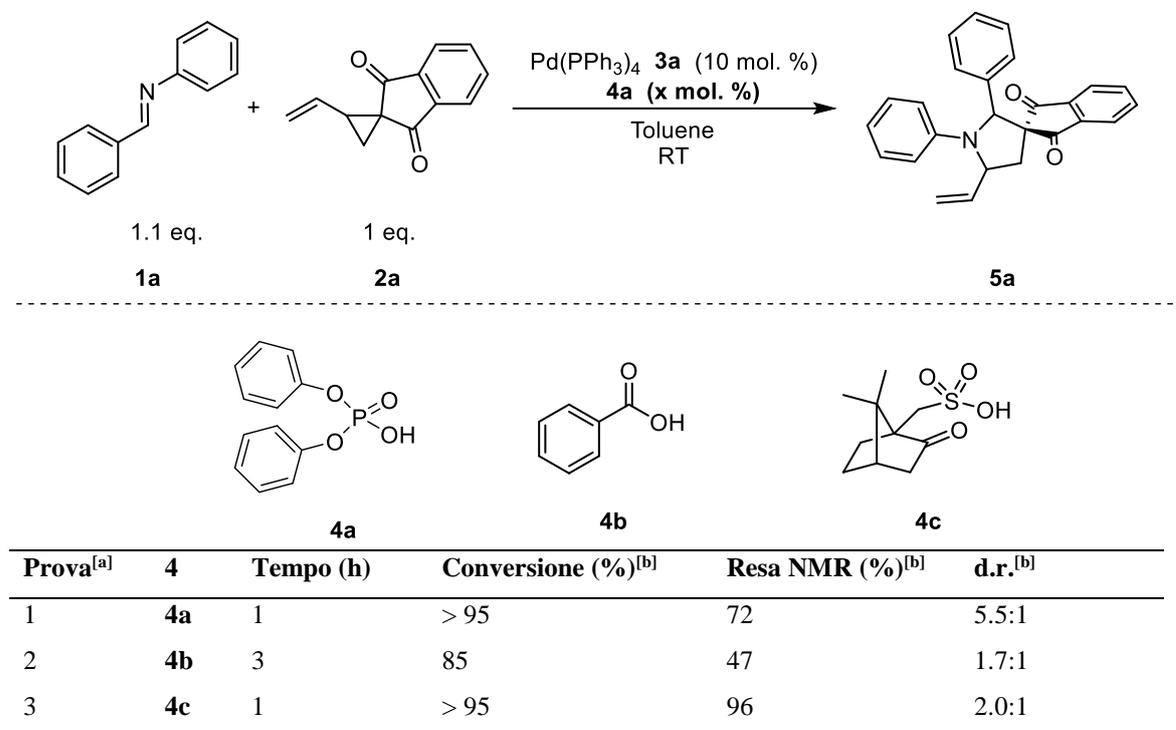
L'immina **1a** è sostituita con un gruppo fenile sull'azoto i cui effetti elettronici non la rendono sufficientemente attivata per subire l'addizione nucleofila da parte del 1,3-dipolo

in assenza dell'acido. A tal proposito, la *Tabella 2* mostra come la reazione condotta con l'acido fosforico dia conversione completa dopo 1 ora. D'altra parte, senza l'utilizzo dell'acido, dopo 24 ore si ottiene solamente il 60 % di conversione. Ciò dimostra come l'utilizzo dell'acido **4a** come catalizzatore renda nettamente più veloce la reazione, presumibilmente proprio grazie all'attivazione nei confronti dell'immina **1a**.

3.4 Ottimizzazione delle condizioni di reazione

Dopo aver dimostrato la necessità di utilizzare un catalizzatore acido per condurre la reazione di cicloaddizione, sono stati investigati una serie di parametri per ottimizzarne le condizioni.

Tabella 3 Influenza sulla reazione della tipologia di acido **4** impiegato come catalizzatore



[a] Condizioni: immina **1a** (0.055 mmol), VCP **2a** (0.05 mmol), toluene (0.6 mL). [b] Determinati sul grezzo di reazione tramite analisi ¹H NMR.

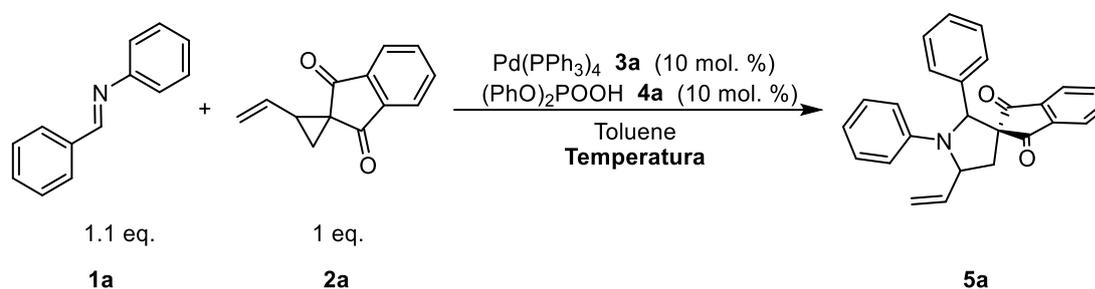
In *Tabella 3* sono riportati i risultati relativi all'utilizzo di diverse tipologie di acido. In particolare, sono state condotte altre due prove impiegando l'acido benzoico **4b** e l'acido canforsolfonico **4c**. I dati di conversione e resa ottenuti sono attribuibili alla scala di acidità dei tre acidi testati. Infatti, valutando la stabilità delle basi coniugate generate a seguito della deprotonazione dei tre acidi si ottiene che:



In effetti, l'acido benzoico nonostante le 3 ore di conduzione di reazione, stabilisce i valori di conversione e resa minori (85 % e 47 %). D'altra parte, l'acido **4c** fornisce una resa pressoché completa. Tuttavia, i valori di d.r. relativi agli acidi **4b** e **4c** sono piuttosto bassi (1.7:1 e 2.0:1). Per questa ragione, il migliore catalizzatore acido rimane comunque l'acido fosforico **4b** poiché quello che fornisce il valore di rapporto diastereomerico più alto (5.5:1), affiancato da conversione completa ed una resa buona pari al 72 %.

Successivamente, è stata spostata l'attenzione sullo studio della temperatura come parametro di reazione.

Tabella 4 Influenza della temperatura sulla reazione



Prova ^[a]	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Conversione (%) ^[b]	Resa NMR (%) ^[b]	d.r. ^[b]
1	RT	1	> 95	72	5.5:1
2	50	1	> 95	82	4.5:1
3	0	1	> 95	96	3.1:1
4	-30	1	> 95	96	2.3:1

[a] Condizioni: immina **1a** (0.055 mmol), VCP **2a** (0.05 mmol), toluene (0.6 mL). [b] Determinato sul grezzo di reazione tramite analisi ¹H NMR usando bibenzile (0.013 mmol) come standard interno.

In termini generali, un abbassamento della temperatura dovrebbe produrre un rallentamento della cinetica delle reazioni. Come mostrato in *Tabella 4*, aumentando la temperatura della reazione a 50 °C si osserva un aumento della resa di reazione ma una diminuzione del rapporto diastereomerico. Curiosamente, abbassando la temperatura fino a -30 °C, il valore di resa aumenta notevolmente mentre il valore di d.r. cala sostanzialmente (*Tabella 4*, prova 4). Tuttavia, le condizioni ottimali si osservano quando la reazione viene condotta a temperatura ambiente (*Tabella 4*, prova 1). Per questa ragione, le prove successive verranno condotte a temperatura ambiente.

A questo punto ci si è dedicati allo studio di uno dei parametri di reazione che probabilmente può influenzare in modo maggiore i valori di resa e d.r., ovvero il rapporto ottimale delle due specie catalitiche.

Tabella 5 Influenza del rapporto tra i carichi catalitici dei catalizzatori **3a** e **4a** sulla reazione

Prova ^[a]	Tempo (h)	3a (mol. %)	4a (mol. %)	3a/4a	Conversione (%) ^[b]	Resa NMR (%) ^[b]	d.r. ^[b]
1	1	10	5	2:1	> 95	79	6.7:1
2	1	5	10	1:2	> 95	84	6.9:1
3	0.5	2.5	10	1:4	> 95	96	7.5:1
4	0.5	10	2.5	4:1	> 95	84	4.0:1

[a] Condizioni: immina **1a** (0.055 mmol), VCP **2a** (0.05 mmol), toluene (0.6 mL). [b] Determinati sul grezzo di reazione tramite analisi ¹H NMR usando bibenzile (0.013 mmol) come standard interno.

Dalle prove effettuate, i cui risultati sono riportati in *Tabella 5*, risulta che un aumento dell'eccesso di acido fosforico **4a** rispetto al Pd(PPh₃)₄ **3a** migliora il d.r. e la resa della reazione (prove 2,3). In effetti, se per le prove 1 e 2 i valori di d.r. e resa risultano simili (6.7:1 vs 6.9:1 e 79 % vs 84 %), incrementando il rapporto, la tendenza dell'andamento dei risultati viene rispettata. Infatti, nel caso della prova 3 si ottiene il d.r. migliore pari a 7.5:1 accompagnato da un'eccellente resa (96 %). Al contrario, per un rapporto **3a/4a** pari a 4:1 si registra il minor valore di d.r (4.0:1). Di conseguenza, la condizione adottata come ottimale in un primo momento è stata un rapporto di palladio e acido pari a 1:4. Tuttavia, come spiegato più avanti nel *Paragrafo 3.4*, una volta scalata la reazione su 0.2 mmol, sono state condotte altre prove di ottimizzazione relative al rapporto dei carichi catalitici. Queste hanno dimostrato come la condizione ideale fosse in realtà un rapporto **3a/4a** di 1:2 con carichi rispettivamente di 5 mol % per il complesso di palladio e 10 mol % per l'acido fosforico.

Successivamente, sono stati provati una serie di solventi differenziati per caratteristiche di polarità e coordinazione (*Tabella 6*).

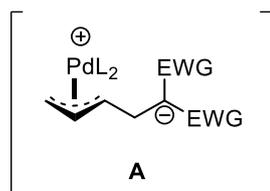
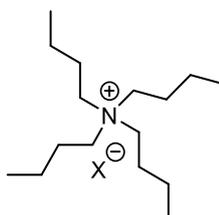
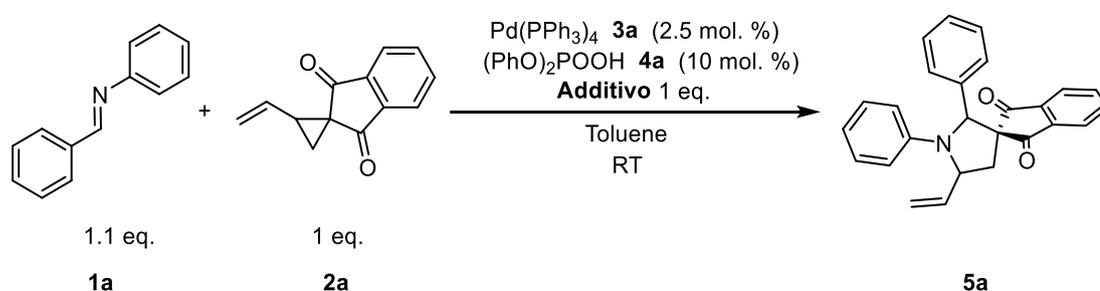


Figura 15 Illustrazione dell'intermedio zwitterionico **A** che si forma durante la reazione in seguito all'attivazione del VCP in acetonitrile

Sulla base di alcuni studi già riportati in letteratura che dimostravano che l'impiego di alogenuri a base tetrabuttil ammonio avevano effetti benefici sulla diastereoselettività nella cicloaddizione tra vinilciclopropani e *N*-sulfonilimine^{19,30}, ne sono stati testati gli effetti sulla reazione studiata (Tabella 7).

Tabella 7 Influenza di additivi sulla reazione



Tetrabuttil ammonio alogenuro generico

Prova ^[a]	Additivo	Tempo (h)	Conversione (%) ^[b]	Resa NMR (%) ^[b]	d.r. ^[b]
1	TBACl	30	83	63	6.4:1
2	TBABr	30	86	61	11.8:1
3	TBAI	21	40	21	18.0:1
4	LiCl	30	93	76	2.6:1

[a] Condizioni: immina **1a** (0.055 mmol), VCP **2a** (0.05 mmol), additivo (0.05 mmol), toluene (0.6 mL). [b] Determinati sul grezzo di reazione tramite analisi ¹H NMR usando bibenzile (0.013 mmol) come standard interno.

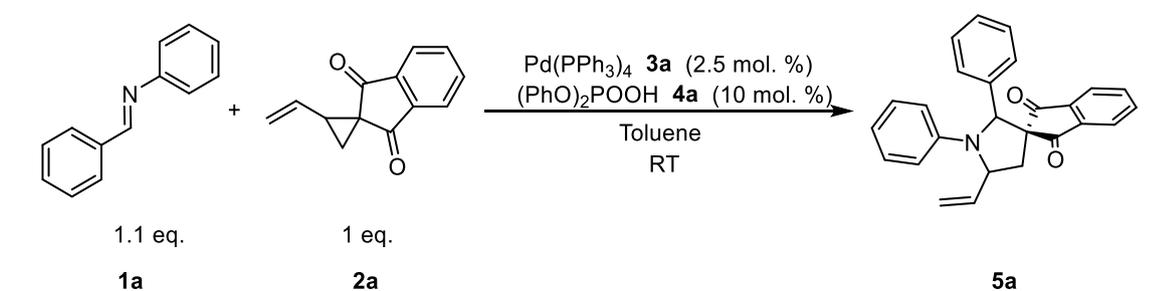
Questi, essendo a base di alogenuri, potrebbero interagire con il palladio dei complessi allilici aumentandone la coordinazione ed alterandone la reattività. Inoltre, i controcationi potrebbero interagire con le cariche negative presenti sulle molecole del sistema dando

³⁰ K. Spielmann, A. van der Lee, R. M. de Figueiredo, J. M. Campagne, *Org. Lett.* **2018**, 20, 1444-1447.

anch'essi un contributo. È possibile notare come all'aumentare della dimensione del controione del sale d'ammonio si ottenga un progressivo aumento della diastereoselezione e un concomitante abbassamento della conversione (*Tabella 7*, prove 1-3). Per quanto riguarda il litio cloruro invece, è stata ottenuta, a parità di tempo di conduzione della reazione, sia una buona conversione che una buona resa, sebbene la diastereoselettività sia risultata insufficiente (*Tabella 7*, prova 4). Visto che in presenza dei suddetti additivi si ha un peggioramento sostanziale sia in termini di resa (60 % rispetto a 90% circa) che di tempo di reazione (30 ore rispetto a 30 minuti) si è deciso di proseguire l'ottimizzazione delle condizioni di reazione senza l'utilizzo di sali.

Una volta ottimizzate le condizioni, la fase successiva sarebbe stata quella di condurre la reazione quadruplicandone la scala in modo da consentirne la determinazione accurata della resa, per poi dimostrarne le generalità (*Paragrafo 3.5*). In particolare, il carico di reagente limitante **2a** è passato da 0.05 mmol a 0.20 mmol. Utilizzando i reagenti **1a** e **2a** nelle stesse proporzioni ma aumentandola scala, si nota come il tempo di conduzione della reazione aumenti notevolmente rispetto a quello necessario per la prova condotta con 0.05 mmol di **2a** (24 ore vs 1 ora) per ottenere una conversione del 79 %, *Tabella 8*.

Tabella 8 Variazione dei risultati ottenuti in funzione della quantità di reagente limitante **2a**



Prova ^[a]	2a (mmol)	Tempo (h)	Conversione (%) ^[b]	d.r. ^[b]
1	0.05	1	> 95	7.5:1
2	0.20	24	79	6.6:1

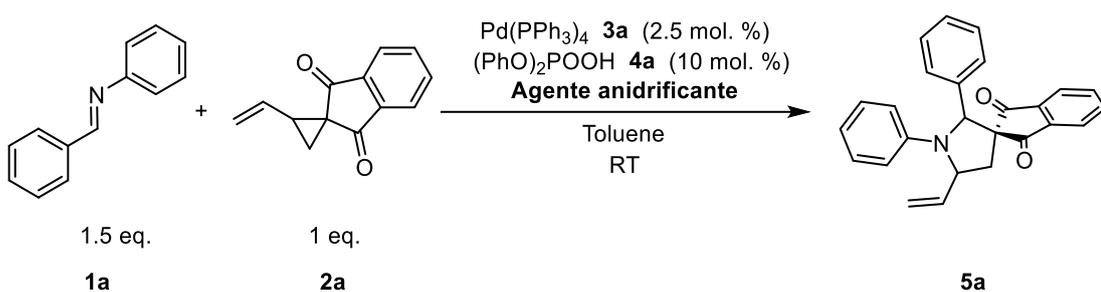
[a] Condizioni: immina **1a** (0.055 mmol per Prova 1, 0.30 mmol per Prova 2), VCP **2a** (0.05 mmol per Prova 1, 0.20 mmol per Prova 2), toluene (0.6 mL per Prova 1, 2.4 mL per Prova 2). [b] Determinati sul grezzo di reazione tramite analisi ¹H NMR.

La conversione registrata è quella massima ottenibile e, in effetti, prendendo in esame lo spettro ¹H-NMR registrato a 24 h dall'inizio della reazione, si osserva come non sia più presente l'immina **1a** con cui il VCP dovrebbe reagire. Tale anomalia è stata studiata investigando tre fattori: la bontà del complesso di palladio **3a**, l'eventuale presenza di H₂O

che è sempre un parametro difficilmente controllabile e, infine, la sensibilità della bilancia utilizzata per le pesate relative alle prove condotte sulla scala di 0.05 mmol di reagente limitante **2a**.

Inizialmente, sono state condotte prove incrementando l'eccesso di immina passando da 1.1 equivalenti a 1.5 equivalenti ed utilizzando degli agenti anidrificanti per rimuovere eventuali tracce d'acqua presenti nella reazione *Tabella 9*.

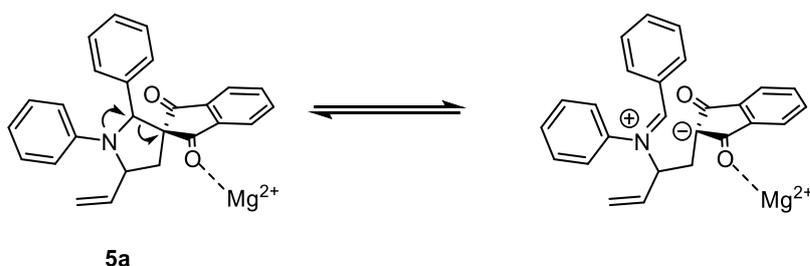
Tabella 9 Influenza di agenti anidrificanti combinata all'aumento di carico di immina sulla reazione



Prova ^[a]	Agente anidrificante	Tempo (h)	Conversione (%) ^[b]	d.r. ^[b]
1	Setacci molecolari 4 Å	2.5	93	4.1:1
2	MgSO ₄	22	> 95	4.0:1
3	Na ₂ SO ₄	22	92	6.6:1

[a] Condizioni: immina **1a** (0.30 mmol), VCP **2a** (0.20 mmol), agente anidrificante (100 mg/1 mL_{toluene}), toluene (2.4 mL). [b] Determinati sul grezzo di reazione tramite analisi ¹H NMR.

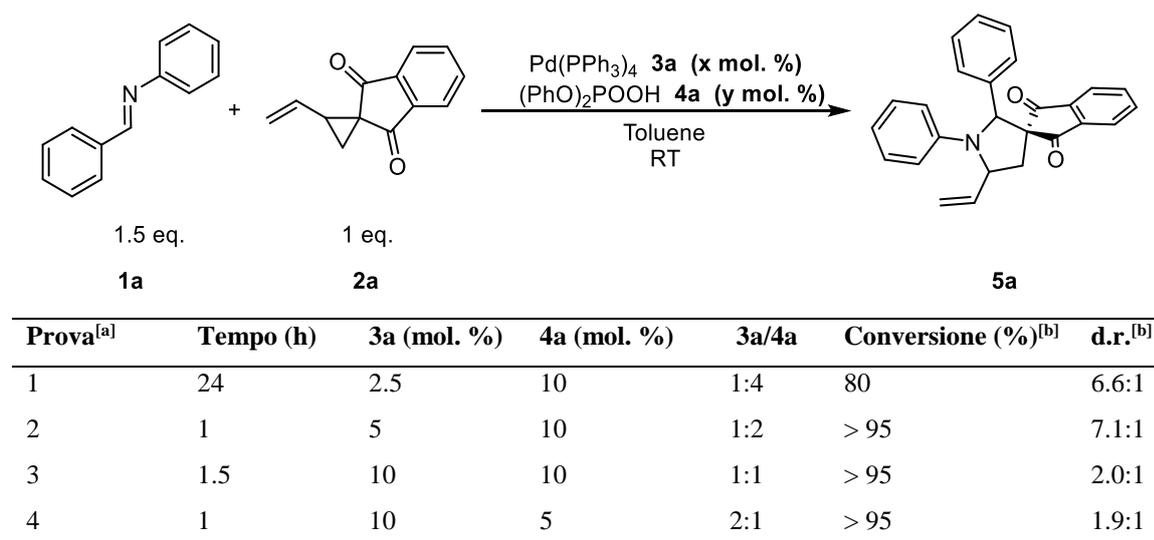
In queste condizioni la conversione è pressoché completa. Tuttavia, per i sali dei solfati, il tempo per raggiungerla è molto maggiore rispetto ai setacci molecolari (22 h vs 2.5 h). Infine, il valore di d.r. è maggiore per il sodio solfato rispetto agli altri due agenti anidrificanti (6.6:1). Questo potrebbe essere attribuito alla scarsa acidità di Lewis dello ione Na⁺ rispetto a Mg²⁺ a causa del suo modesto valore del rapporto carica/raggio. Infatti, i cationi più acidi di magnesio potrebbero promuovere sia l'equilibrio nello *Schema 16* sia la reazione di background con una conseguente diminuzione di d.r.



Schema 16 Equilibrio di epimerizzazione indotto dalla presenza di acidi di Lewis "hard"

Considerando i dati riportati in *Tabella 9*, l'utilizzo degli agenti anidrificanti è stato evitato a causa dell'elevato tempo di conduzione della reazione e delle conseguenti complicazioni in fase di purificazione. Ad ogni modo, come detto, la conversione registrata per le prove condotte è pressoché completa. Ciò fa probabilmente intuire che, verosimilmente, il problema investigato non dipendesse dalla presenza di acqua nella miscela di reazione ma, piuttosto, dalla sensibilità della bilancia adoperata per le pesate effettuate sulle prove condotte con 0.05 mmol di **2a**. Infatti, nel caso del carico catalitico del 2.5 mol. % sono stati pesati 0.31 mg di **4a** nonostante l'errore della misura sperimentale cadesse sulla prima cifra decimale. Perciò, questo rende i risultati determinati dalle prove in *Tabella 5* non del tutto attendibili. Quindi, sono state svolte nuove prove su 0.10 mmol di reagente limitante per determinare il giusto rapporto tra catalizzatori, *Tabella 10*.

Tabella 10 del rapporto tra i carichi catalitici dei catalizzatori 3 e 4 sulla reazione condotta con 0.1 mmol di 2a

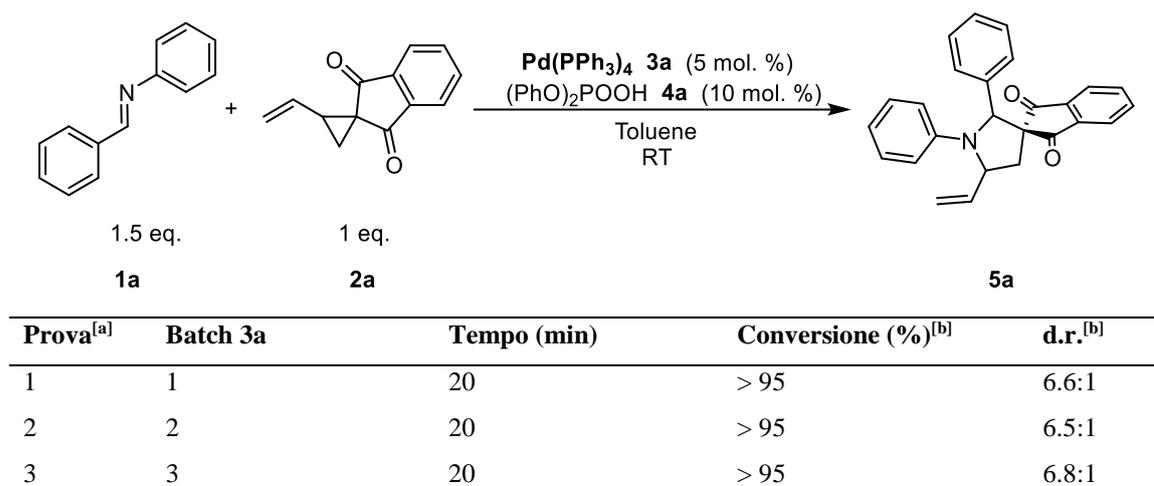


[a] Condizioni: immina **1a** (0.15 mmol), VCP **2a** (0.10 mmol), toluene (1.2 mL). [b] Determinati sul grezzo di reazione tramite analisi ¹H NMR.

I risultati di d.r. migliori si riscontrano per i rapporti 1:4 e 1:2 di **3a/4a**. Tuttavia, nel primo caso la conversione non è completa (80 %) e, di conseguenza, la condizione scelta è quella relativa alla prova 2.

Avendo intuito la causa della non riproducibilità dei risultati, sono state condotte delle prove utilizzando diversi batch di Pd(PPh₃)₄ **3a** per testare la robustezza della metodologia con lo scopo di escludere che i risultati precedenti non fossero dipendenti dall'utilizzo di un particolare batch di catalizzatore al palladio (*Tabella 11*).

Tabella 11 Influenza di differenti batch di Pd(PPh₃)₄ **3a** sulla reazione



[a] Condizioni: immina **1a** (0.15 mmol), VCP **2a** (0.10 mmol), toluene (1.2 mL). [b] Determinati sul grezzo di reazione tramite analisi ¹H NMR.

In effetti, per tutte e tre le prove, la reazione va a completezza in 20 minuti con leggere variazioni di d.r. probabilmente dovute all'errore di misurazione dell'integrale tramite analisi ¹H-NMR. Successivamente, la reazione è stata condotta utilizzando questa volta una diversa fonte di palladio (0): il Pd(dba)₂ **3b**. Dopo 6 h si ottiene una conversione del 36 % con un d.r. pari a 3.9:1. Di conseguenza, il catalizzatore di Pd(0) scelto è il (tetrakis)trifenilfosfina palladio **3a** Figura 16.

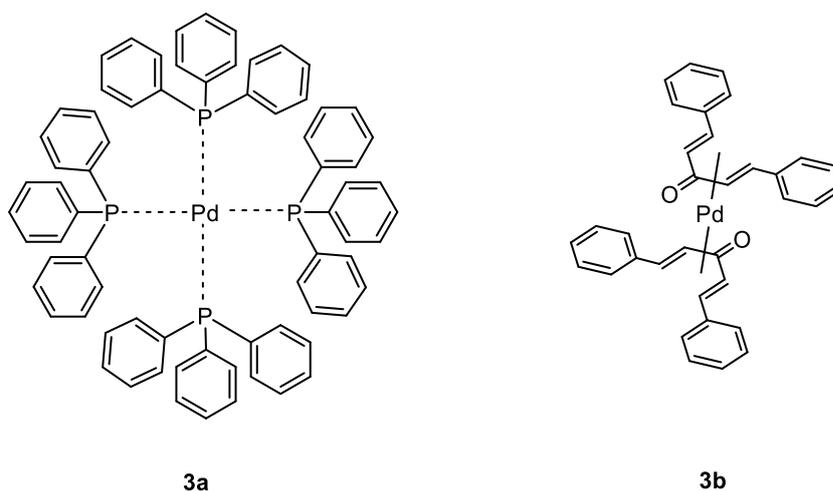
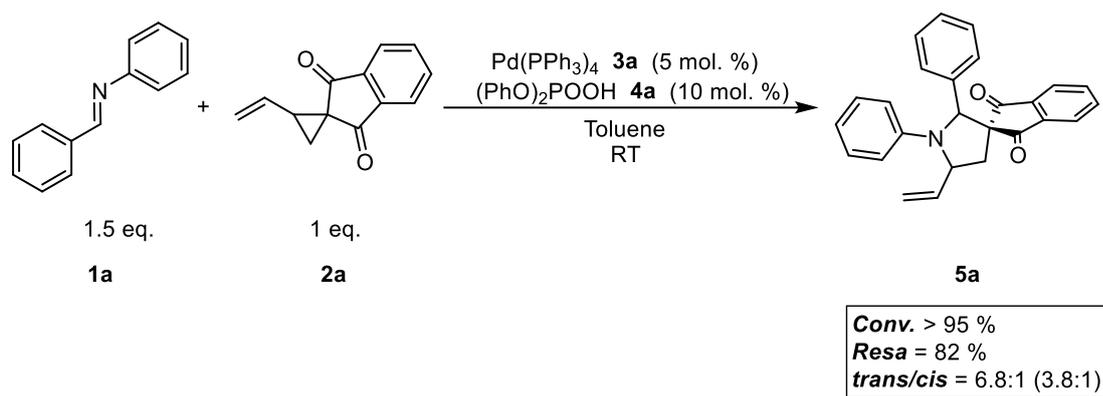


Figura 16 Complessi di palladio (0): (tetrakis)trifenilfosfina palladio (0) **3a** e bis(dibenzilidenacetone)palladio(0) **3b**

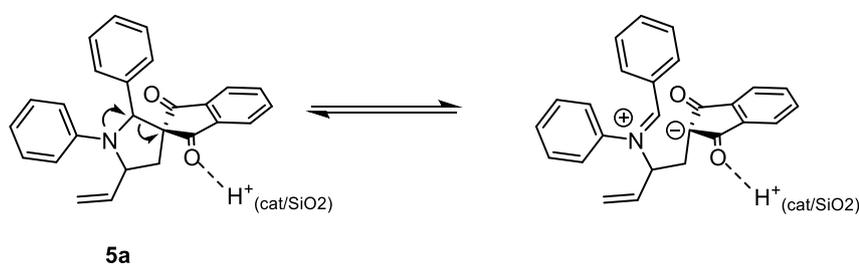
In conclusione, le prove di ottimizzazione svolte hanno portato a definire le condizioni ottimali di reazione che sono toluene come solvente, temperatura ambiente, utilizzo di un rapporto dei carichi catalitici di **3a** e **4a** pari a 1:2 (5 mol.% e 10 mol.% rispettivamente) e utilizzando 1.5 equivalenti di *N*-fenilimmina, Schema 17.



Nota: Il valore tra parentesi si riferisce al d.r. post-purificazione tramite cromatografia su gel di silice

Schema 17 Schema di reazione della cicloaddizione condotta nelle condizioni di reazione ottimizzate e risultati di d.r., conversione e resa

In tali condizioni la reazione fornisce un buon valore di rapporto diastereomerico pari a ca. 7:1 calcolato sul grezzo di reazione. A seguito della purificazione tramite cromatografia su gel di silice il d.r. si abbassa fino a 3.8:1. Questo dipende dall'equilibrio di epimerizzazione, basato su una sequenza di retro-Mannich/Mannich. Questo equilibrio può venire instaurato sia per la presenza del catalizzatore nella miscela di reazione o per l'acidità del gel di silice usato per la purificazione cromatografica (*Schema 18*). Il prodotto finale è ottenuto sotto forma di solido giallo/arancione con un'ottima resa (82 %).

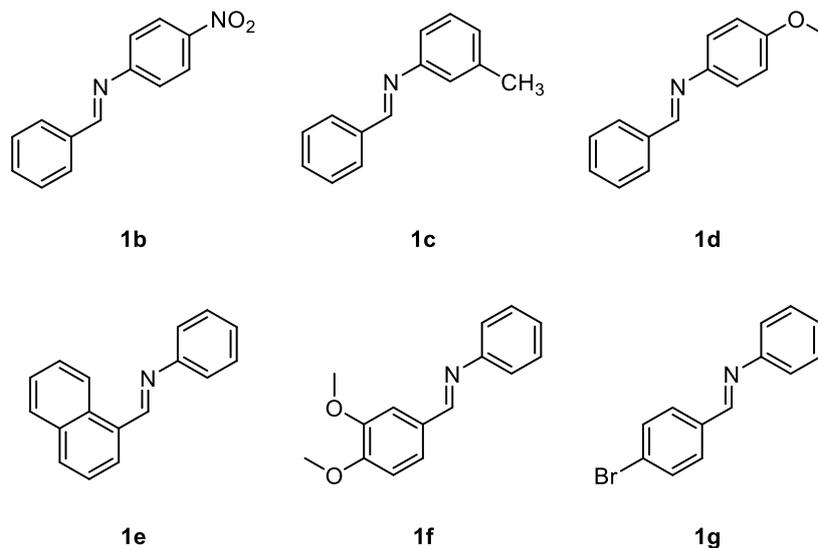
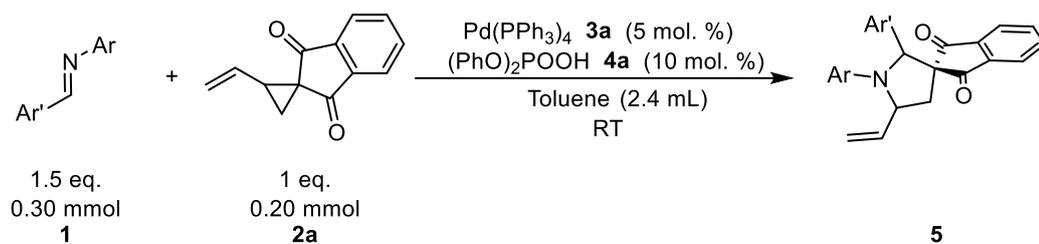


Schema 18 Equilibrio di epimerizzazione indotto dall'acidità del catalizzatore e del gel di silice

3.5 Studio della generalità della reazione

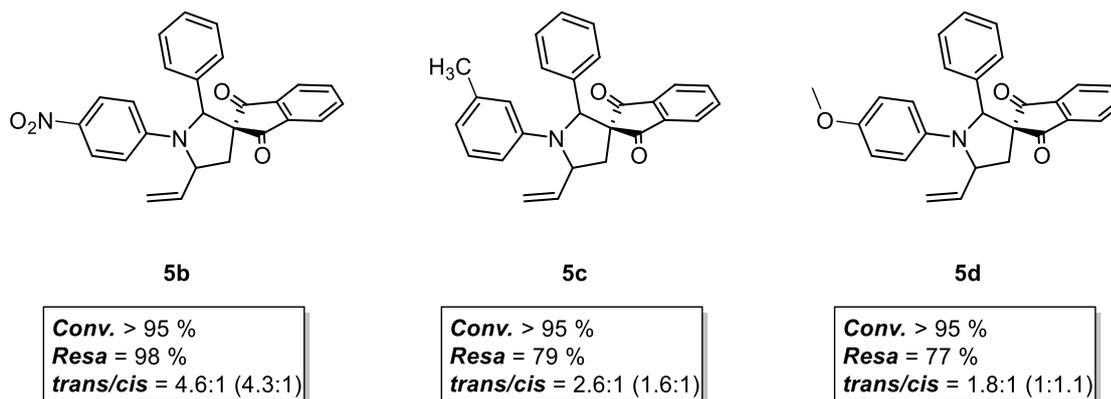
3.5.1 Variazione del substrato imminico

Una volta ottimizzate le condizioni di reazione, la cicloaddizione è stata condotta su una varietà di *N*-arilimine **1b-g** utilizzando come partner di reazione il VCP **2a** (*Schema 19*).



Schema 19 Schema di reazione tra una generica *N*-arilimmina **1** e il VCP **2a** e parco complessivo delle immine **1b-g** impiegate

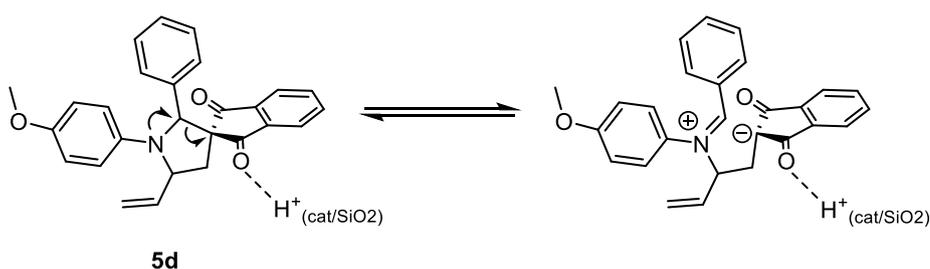
I risultati dimostrano che la reazione di cicloadizione studiata tollera molto bene variazioni strutturali nel substrato imminico. Infatti, tutte le immine **1b-g** utilizzate hanno fornito le pirrolidine corrispondenti **5b-g** senza problemi conducendo la reazione per meno di un'ora. Più in dettaglio, per prima cosa sono state testate una serie di *N*-arilimmine variamente funzionalizzate all'anello fenilico legato all'atomo di azoto: sono state impiegate immine con sostituito sia elettron-donatore (**1d**) che elettron-attrattore (**1b**) in posizione para rispetto all'azoto o con un sostituito elettron-neutro (**1c**) in posizione meta. La Figura 17 mostra che le corrispondenti pirrolidine **5b-d** sono state ottenute con ottime rese e diastereoselezioni variabili.



Nota: Il valore tra parentesi si riferisce al d.r. post-purificazione tramite cromatografia su gel di silice

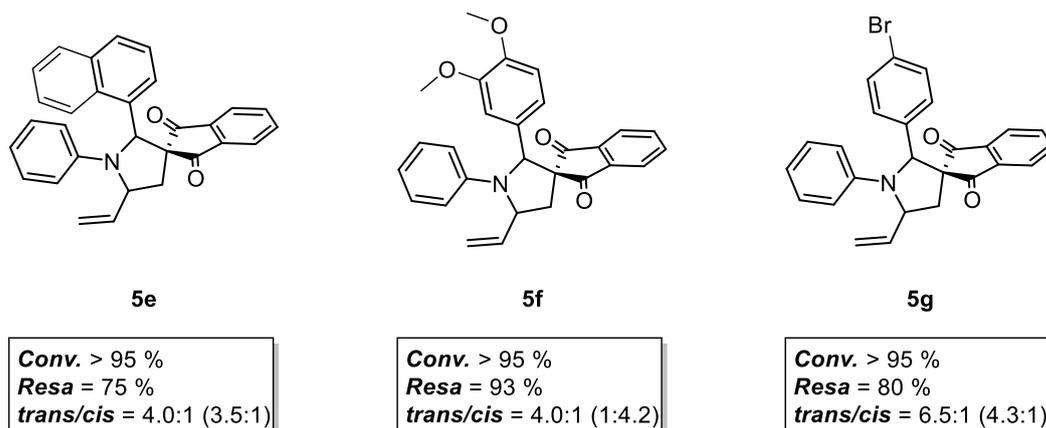
Figura 17 Pirrolidine **5b-d** ottenute da immine funzionalizzate all'anello N-fenilico e risultati di d.r., conversione e resa

In particolare, la pirrolidina **5b** è stata isolata con un d.r. di 4:1 e con una resa del 98% probabilmente perché l'elettrofilicità dell'immina **1b** è aumentata dal forte effetto elettron-accettore del gruppo nitro. Il prodotto **5c**, invece, è stato ottenuto con un d.r. di 2.6:1 leggermente più basso ma sempre con buona resa. Infine, il prodotto **5d** è ottenuto con una resa del 77 % ma presenta un valore di d.r. più basso che, inoltre, risulta opposto dopo purificazione tramite cromatografia. Ciò può essere spiegato invocando l'equilibrio di epimerizzazione precedentemente mostrato, basato sulla sequenza di retro-Mannich/Mannich. In questo caso, tale equilibrio risulta particolarmente importante per l'effetto elettron-donatore del gruppo metossi presente sull'anello aromatico derivato dall'anilina (*Schema 20*).



Schema 20 Equilibrio di epimerizzazione dell'immina **5d**

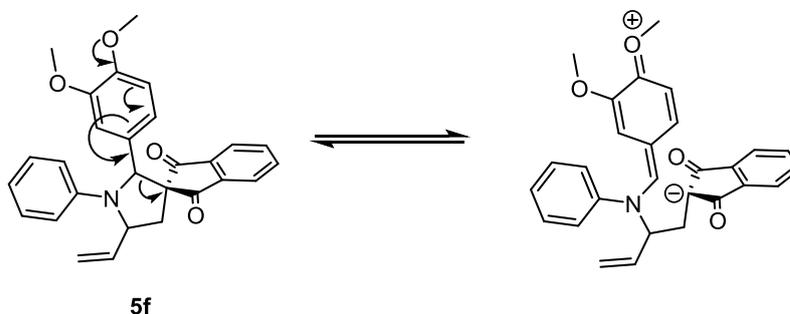
Per quanto riguarda la variazione dei sostituenti sull'anello aromatico legato al carbonio imminico sono stati ottenuti risultati comparabili, *Figura 18*.



Nota: Il valore tra parentesi si riferisce al d.r. post-purificazione tramite cromatografia su gel di silice

Figura 18 Pirrolidine ottenute da immine funzionalizzate all'anello fenilico sull'atomo di carbonio e risultati di d.r., conversione e resa

Più nel dettaglio, il prodotto **5g** è stato ottenuto con buon d.r. e ottima resa del 80 %. Anche la pirrolidina **5f**, sebbene sia stata isolata con una resa eccellente del 93%, mostra un rapporto diastereomerico opposto a quello osservato nel grezzo di reazione. Similmente al prodotto **5d**, il carattere elettronrico dell'anello arilico promuove l'epimerizzazione di uno dei due centri chirali del prodotto illustrato nello *Schema 21*.

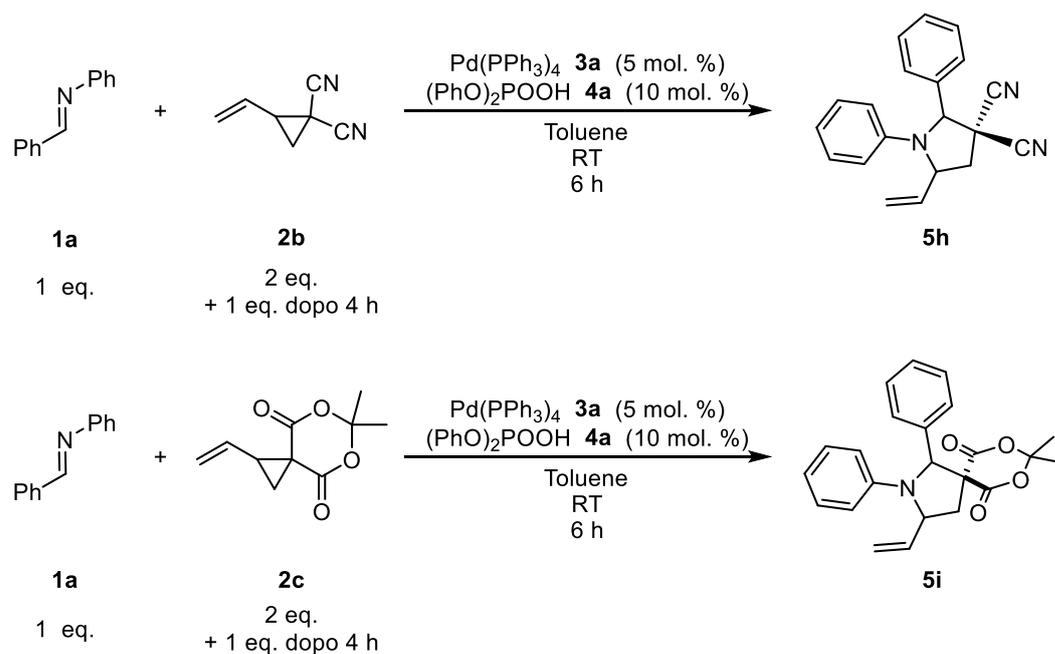


Schema 21 Equilibrio di epimerizzazione dell'immina **5f**

Infine, un valore di resa leggermente inferiore è stato ottenuto per la pirrolidina **5e** (75%) probabilmente a causa dell'ingombro sterico generato dal gruppo 1-naftilico legato al carbonio elettrofilo dell'immina che rende più difficile lo stadio di addizione nucleofila.

3.5.2 Variazioni di vinilciclopropani

La reazione è stata condotta su due differenti vinilciclopropani **3b** e **3c** utilizzando come partner di reazione l'immina **1a**. Nello *Schema 22* gli schemi di reazione con i prodotti corrispondenti.



Schema 22 Reazioni relative alla formazione delle pirrolidine **5h** e **5i**

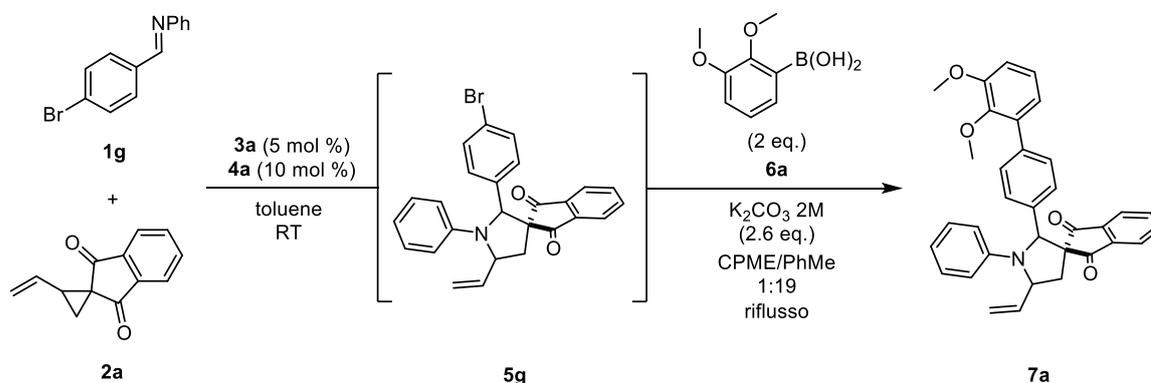
Focalizzando l'attenzione sugli equivalenti dei due partner di reazione, si nota come in questo caso il reagente limitante sia l'immina e non più il VCP. Infatti, a seguito di alcune prove condotte in eccesso di immina, si è osservato tramite analisi di spettroscopia $^1\text{H-NMR}$ come i VCP **2b** e **2c** decomponessero quasi istantaneamente, non generando i prodotti desiderati **5h** e **5i**. Per questa ragione rimaneva nella miscela di reazione l'immina **1a** non reagita. La netta differenza di reattività dei reagenti **2b** e **2c** rispetto al **2a** è attribuibile alla loro differente elettronica. Infatti, probabilmente, tali gruppi non sono in grado di stabilizzare sufficientemente il complesso di palladio attivato 1,3-dipolare.

Sulla base di questa evidenza, le reazioni successive, relative alla formazione del prodotto **5h** e del prodotto **5i**, sono state condotte in eccesso di VCP. In entrambi i casi, dopo 4 ore, è stato registrato uno spettro $^1\text{H-NMR}$, che ha messo in evidenza come nella miscela non fosse più presente VCP mentre vi fossero l'immina e tracce di prodotto. Con l'obiettivo di riuscire ad ottenere una quantità di prodotto sufficiente per isolarlo, è stato aggiunto un equivalente di VCP e la reazione è stata condotta per altre due ore. I grezzi di reazione sono stati purificati tramite colonna cromatografica su gel di silice e, infine, i prodotti sono stati ottenuti in rese molto basse (<20 %) ma in una quantità sufficiente per la caratterizzazione, come riportato nel *Capitolo 5*.

3.6 Elaborazione sintetica

Combinando l'importanza della formazione di nuovi legami carbonio-carbonio e la possibilità di poter riutilizzare la specie di Pd(0) derivante dal ciclo catalitico della reazione

di cicloaddizione, è stata investigata la possibilità di effettuare un cross-coupling di Suzuki sul prodotto **5g** (Schema 23).

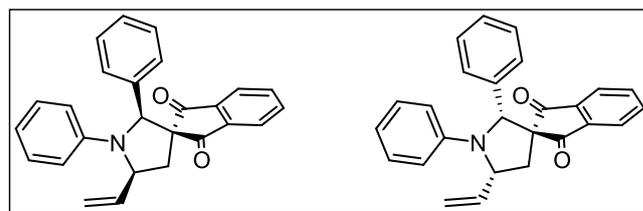


Schema 23 Schema di reazione one-pot per la formazione del prodotto di cross-coupling di Suzuki **7a**

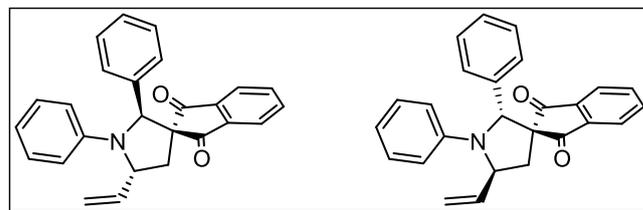
Come evidenziato nello schema di reazione, l'intermedio **5g** non è stato isolato, ma una volta confermata la sua formazione e conseguente scomparsa del reagente **2a**, sono stati aggiunti alla miscela di reazione i reagenti necessari per la reazione di cross-coupling di Suzuki. Prima di portare la miscela di reazione a riflusso, questa è stata degasata tramite cicli di congelamento con azoto liquido e degasamento a pressione ridotta. L'obiettivo di questa operazione è rimuovere l'ossigeno disciolto nei solventi che avrebbe potuto interagire con i processi redox del palladio. Il prodotto **7a** si ottiene sottoforma di solido giallo, con una buona resa del 78 % ed un d.r. pari a 3.0:1, a seguito di una unica purificazione tramite colonna cromatografica su gel di silice. Tale protocollo cosiddetto one-pot è molto vantaggioso in un'ottica di green-chemistry in quanto evita la purificazione del prodotto intermedio e consente l'utilizzo di un solo catalizzatore di palladio per due diverse trasformazioni.

3.7 Proposta di meccanismo di reazione e determinazione della configurazione relativa

La reazione di cicloaddizione condotta in ambiente achirale tra l'immina **1a** e il VCP **2a** porta al prodotto **5a**. La reazione genera due nuovi centri chirali nel prodotto finale che, per questa ragione, si presenta sotto forma di miscela di due diastereoisomeri, ciascuno dei quali in miscela racemica dei rispettivi enantiomeri. In particolare, trattandosi di un composto ciclico, un diastereoisomero è l'isomero *cis* e l'altro quello *trans* (Figura 19).



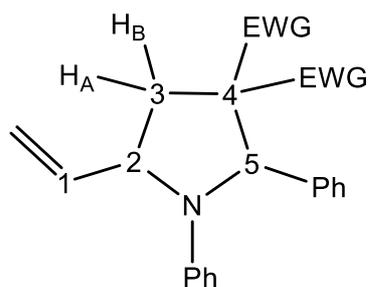
Enantiomeri relativi al diastereoisomero **cis**



Enantiomeri relativi al diastereoisomero **trans**

Figura 19 Illustrazione delle due coppie di enantiomeri relativi a ciascun diastereoisomero

Nelle condizioni ottimizzate, come descritto nel *Paragrafo 3.4*, si ottiene un rapporto diastereomerico di circa 7:1. I due diastereoisomeri sono stati separati tramite cromatografia su gel di silice in modo tale da poterli analizzare separatamente. La configurazione relativa dei due diastereoisomeri è stata investigata tramite esperimenti di spettroscopia di risonanza magnetica nucleare 1D-NOESY per determinare la correlazione spaziale tra i vari protoni della molecola. In particolare, considerando il diastereoisomero maggioritario sono stati irraggiati il protone H1 a 5.80 ppm (esperimento **a**) e i due protoni diastereotopici H3_A a 2.34 ppm e H3_B a 2.52 ppm (esperimenti **b** e **c**), *Figura 20*.



5a-trans

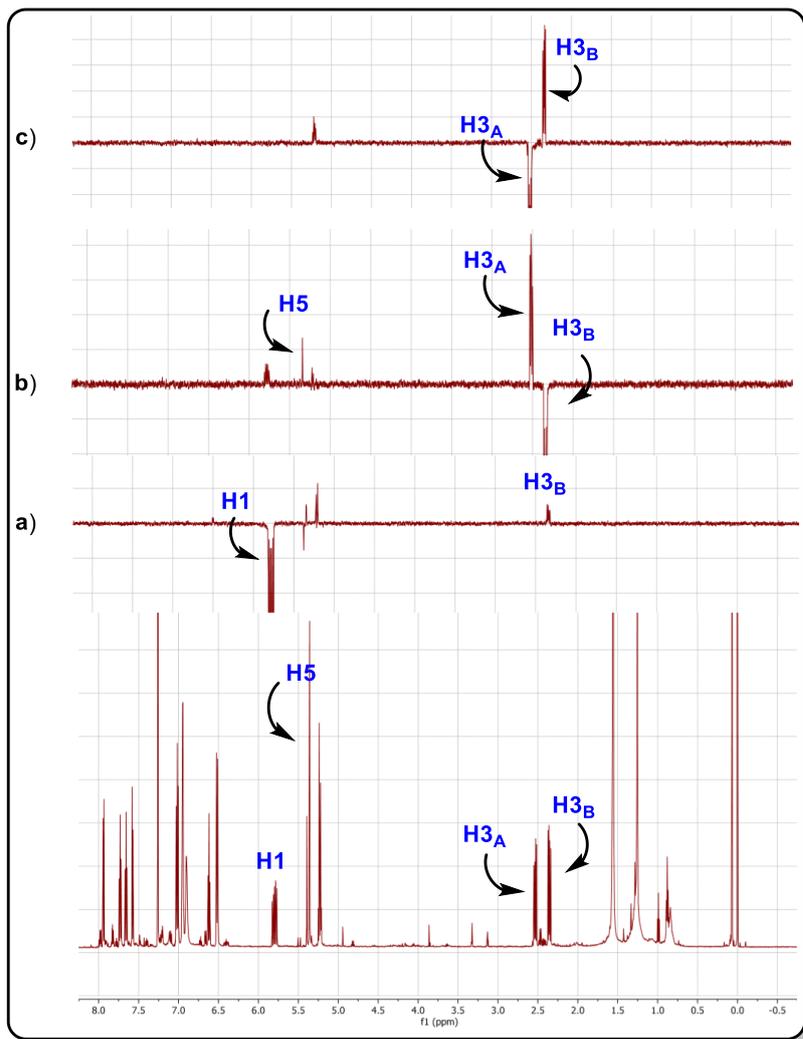


Figura 20 Spettro $^1\text{H-NMR}$ ed esperimenti 1D-NOESY condotti sul diastereoisomero maggioritario del prodotto **5a**

Dall'esperimento **a** si nota che H1 correla con H3_B. Ciò suggerisce che H2 è in cis ad H3_A e di conseguenza in trans ad H3_B. Dall'esperimento **b**, si nota che H3_B correla con H5 a 4.93 ppm. D'altra parte, dall'esperimento **c**, è evidente che H3_A non correla con H5 e quindi è con esso in relazione trans. Perciò, tramite questa sequenza di esperimenti, si può

concludere che anche H2 è in trans ad H5. Analogamente è stato dimostrato come il diastereoisomero minoritario abbia configurazione relativa cis (Figura 21).

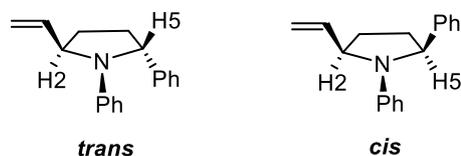
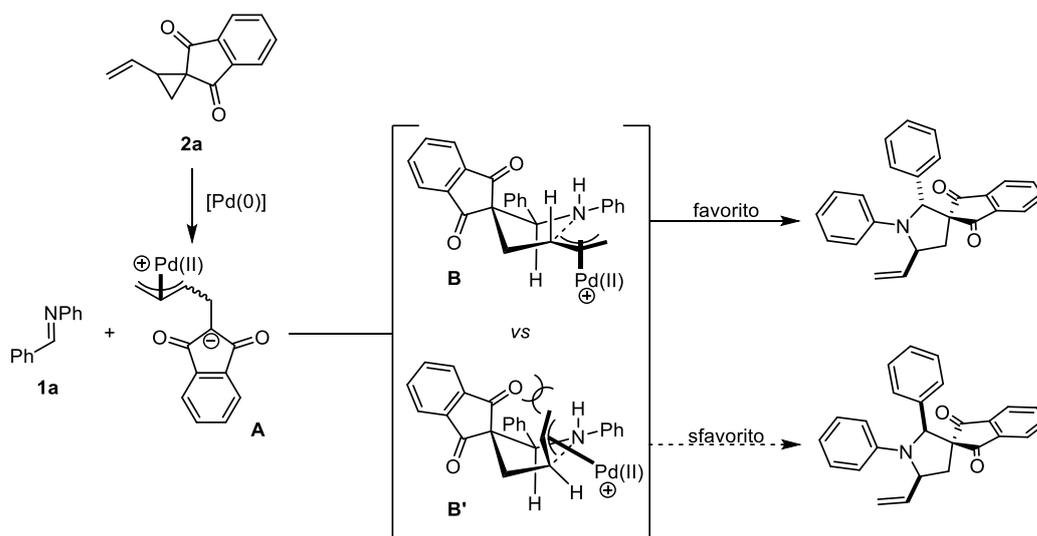


Figura 21 Elementi di stereochimica per la rappresentazione dei diastereoisomeri trans e cis

Nota la configurazione relativa del prodotto maggioritario *trans*-**5a** è possibile proporre un modello che giustifichi la diastereoselezione osservata (Schema 24). Infatti, a seguito dell'addizione ossidativa del Pd(0) al VCP **2a**, l'intermedio zwitterionico 1,3-dipolare **A** è coinvolto inizialmente nel processo di addizione, potenzialmente reversibile, all'immina **1a**. Trascurando in prima approssimazione la potenziale coordinazione del catalizzatore acido **4a** all'ammina e al π -allil palladio, la successiva ciclizzazione intramolecolare irreversibile dell'ammina nei confronti del complesso cationico allilico di Pd(II) è giustificabile invocando gli stati di transizione simil busta **B** e **B'**, in cui **B'** è sfavorito rispetto a **B** a causa dell'interazione sterica 1,3-diassiale tra il residuo π -allil palladio e l'indandione. Nello stato di transizione **B** il residuo π -allil palladio si trova in posizione pseudo equatoriale e di conseguenza, la repulsione sterica è minore. Ciò conduce alla formazione prevalente del diastereoisomero *trans*-**5a**.

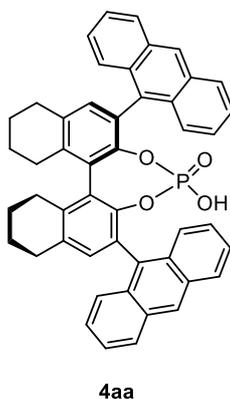
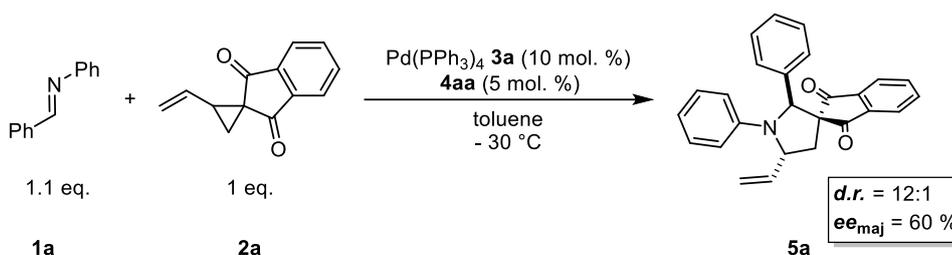


Schema 24 Proposta di meccanismo della reazione di cicloaddizione tra la N-arilimmina **1a** e il VCP **2a**

Tale modello è stato proposto in linea con precedenti studi fatti su reazioni di cicloaddizione catalitiche asimmetriche catalizzate da specie di palladio (0) tra vinilciclopropani e doppi legami attivati^{31,32}.

3.8 Sviluppo della versione enantioselettiva

Da studi paralleli svolti nei laboratori presso i quali ho svolto il lavoro di tesi era emerso che la reazione di cicloaddizione [3+2] tra la *N*-fenilimmina **1a** e il vinilciclopropano **2a** potesse essere sviluppata anche in versione enantioselettiva utilizzando un acido fosforico chirale **4** come secondo catalizzatore della reazione. In particolare, gli esperimenti condotti per ottimizzare le condizioni di reazione della versione enantioselettiva evidenziati nello *Schema 25* avevano portato ad un eccesso enantiomerico sul diastereoisomero maggioritario pari ad un promettente 60 % di ee e ad un buon rapporto diastereomerico (12:1).



Schema 25 Schema della reazione di cicloaddizione enantioselettiva condotta nelle condizioni ottimizzate e struttura dell'acido fosforico chirale 4aa

È possibile immaginare uno stadio della reazione in cui l'enantioselezione possa essere impartita dall'acido fosforico nello stadio irreversibile di ciclizzazione intramolecolare

³¹ B. M. Trost, P. J. Morris, S. J. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17823-17831

³² M. Laugeois, J. Ling, C. Féraud, V. Ratovelomanana-Vidal, M. R. Vitale, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 2266-2269.

dell'intermedio zwitterionico **B** in cui l'acido fosforico potrebbe coordinare sia il gruppo –NH del substrato che il complesso di palladio³³ (*Figura 22*).

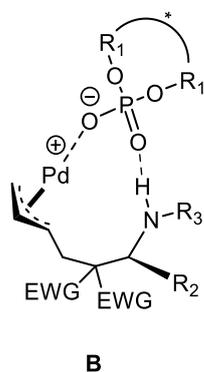
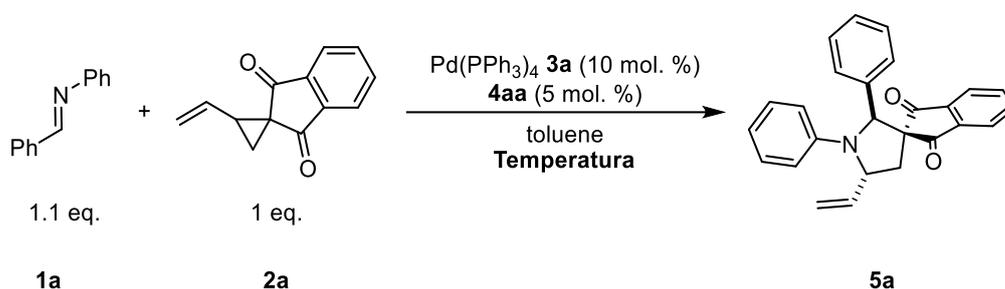


Figura 22 Possibile modalità di coordinazione dell'acido fosforico chirale **4** al complesso di palladio attivato 1,3-dipolare

Partendo quindi dalle condizioni ottimizzate per la reazione nello *Schema 25*, è stata determinata l'influenza della temperatura e di diversi additivi riportati in *Tabella 12* e *Tabella 13*.

Tabella 12 Influenza della temperatura



Prova ^[a]	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Conversione (%) ^[b]	d.r. ^[b]	ee _{maj} (%) ^[c]
1	-30	4	> 95	12.3:1	60
2	-50	6	67	10.7:1	65
3	-70	18	> 95	3.5:1	62

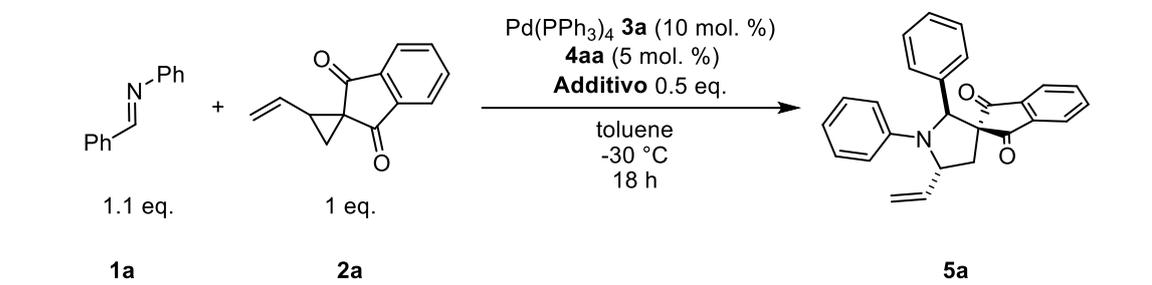
[a] Condizioni: immina **1a** (0.055 mmol), VCP **2a** (0.05 mmol), toluene (0.6 mL). [b] Determinati sul grezzo di reazione tramite analisi ¹H NMR. [c] Determinato tramite analisi cromatografia liquida ad alta risoluzione HPLC con fase stazionaria chirale.

I risultati ottenuti mostrano come la reazione condotta a -30 °C porti al valore di eccesso enantiomerico sul diastereoisomero maggioritario minore (60 %). Nonostante ciò, notando i valori bassi di conversione per la Prova 2 (67 %) e di d.r. per la prova 3 (3.5:1), la

³³ S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 11336-11337.

temperatura migliore rimanga pari a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Infatti, in tale condizione si registrano eccellenti valori di conversione (95 %) e rapporto diastereomerico (12.3:1).

Tabella 13 Influenza di additivi



Prova ^[a]	Additivo	Conversione (%) ^[b]	d.r. ^[b]	ee _{maj} (%) ^[c]
1	AcOH	> 95	12.5:1	24
2	TBACl	0	/	/

[a] Condizioni: immina **1a** (0.055 mmol), VCP **2a** (0.05 mmol), toluene (0.6 mL). [b] Determinati sul grezzo di reazione tramite analisi $^1\text{H NMR}$. [c] Determinato tramite analisi cromatografia liquida ad alta risoluzione HPLC con fase stazionaria chirale.

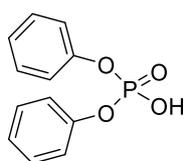
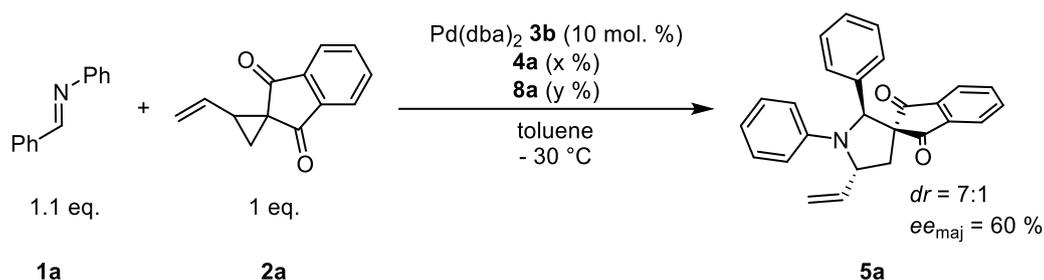
Per quanto riguarda gli additivi, invece, sono stati testati quelli che in letteratura avevano avuto effetti benefici su reazioni di questo tipo^{19,30,34}. In questo caso, l'acido acetico fornisce un valore di ee minore (24 %) rispetto a quello ottenuto a parità di condizioni ma in assenza di questo additivo (60 %). Per di più, dalla *Tabella 13*, si nota come l'impiego del tetrabutyl ammonio cloruro non faccia altro che inibire completamente la reazione. Da notare che tale dato è in contrapposizione rispetto a quello ottenuto durante l'ottimizzazione delle condizioni di reazione, in cui la reazione veniva condotta in ambiente achirale. Per l'appunto, la prova condotta impiegando TBACl (*Tabella 7*), dopo 30 ore, forniva una buona conversione (83 %) e un buon d.r. (6.4:1).

Dato che ormai questo sistema catalitico era già stato esaustivamente studiato nei laboratori presso i quali ho svolto la mia attività di tesi, si è deciso di studiare una via alternativa per impartire l'enantioselettività desiderata alla reazione: l'utilizzo di leganti chirali al palladio. Ispirati dalla letteratura riportata²⁵, sono state condotte prove utilizzando leganti fosforamiditi **8**³⁵, *Tabella 14*.

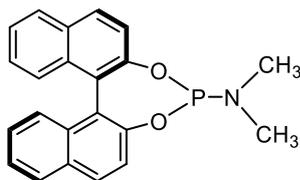
³⁴ B. M. Trost, D. R. Fandrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 11836-11837.

³⁵ J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 2486-2528.

Tabella 14 Influenza del legante chirale fosforamidito **8a** sulla reazione



4a



8a

Prova ^[a]	8a (mol. %)	4a (mol. %)	Conversione (%) ^[b]	d.r. ^[b]	ee _{maj} (%) ^[c]
1	15	/	> 95	3.0:1	17
2	11	5	> 95	9.5:1	21
3	15	5	> 95	12.1:1	23
4	25	5	> 95	9.0:1	17

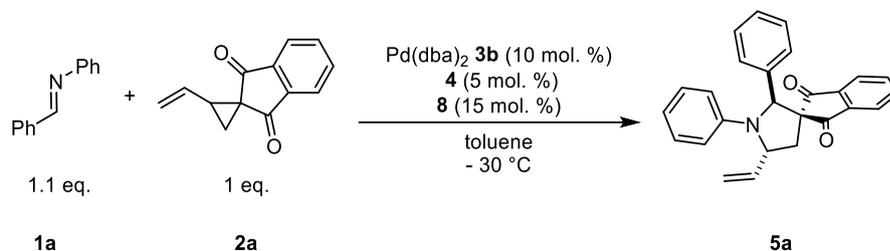
[a] Condizioni: immina **1a** (0.055 mmol), VCP **2a** (0.05 mmol), toluene (0.6 mL). [b] Determinati sul grezzo di reazione tramite analisi ¹H NMR. [c] Determinato tramite analisi cromatografia liquida ad alta risoluzione HPLC con fase stazionaria chirale.

Per permettere lo scambio del legante sul palladio è stato utilizzato il Pd(dba)₂ **3b** al posto del palladio (tetrakis)trifenilfosfina **3a**. Con lo scopo di investigare la selettività del solo legante chirale (*R*)-MonoPhos **8a** disponibile commercialmente, le reazioni sono state condotte in presenza dell'acido **4a** achirale. Innanzitutto, emerge che anche in assenza dell'acido fosforico la reazione arriva a conversione completa, presentando, tuttavia, un eccesso enantiomerico piuttosto basso (17 %). D'altra parte, il valore di d.r. si abbassa notevolmente (3.0:1). Probabilmente, la reazione è in grado di procedere grazie alla maggiore reattività del complesso di palladio con il legante chirale. Tuttavia, le prove condotte in presenza dell'acido fosforico **4a** generano un d.r. più elevato (da 9.0:1 a 12.1:1) e, per questo, il carico di legante migliore è ritenuto essere 15 mol. %. Il miglior eccesso enantiomerico pari al 23 % si osserva per un rapporto tra **4a** e **8a** di 1:3 e quindi inferiore rispetto a quello ottenuto con il solo acido fosforico chirale **4aa** (60 %).

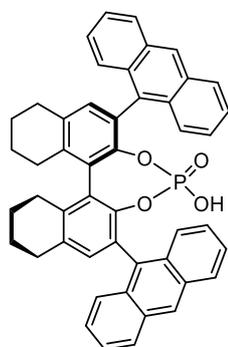
Sulla base di questa evidenza sperimentale, sono state condotte prove combinando le chiralità dei fosforimidati (*R*)-MonoPhos e (*S*)-MonoPhos (**8a** - *ent*-**8a**) e quelle di una

serie di acidi fosforici chirali **4aa** e **4ab** (Tabella 15) nella speranza che almeno una combinazione di questi inducesse un effetto sinergico benefico sull'enantioselezione della reazione.

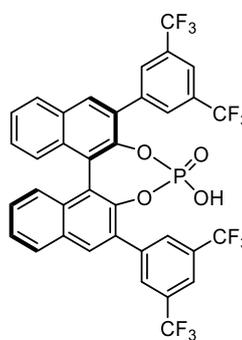
Tabella 15 Influenza di fosforamiditi **8a** in combinazione con acidi fosforici chirali **4a***



Acidi fosforici chirali **4**

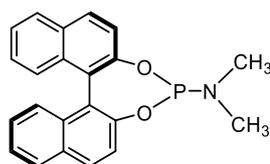


4aa

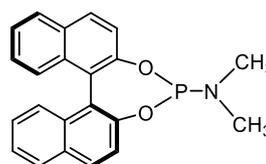


4ab

Leganti al palladio chirali **8**



8a



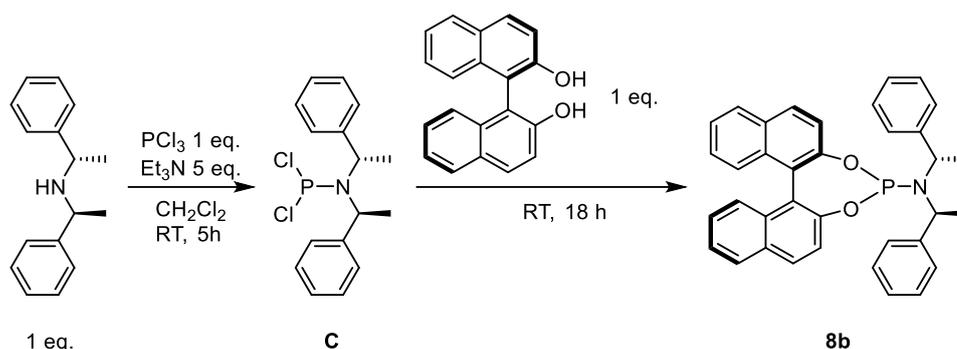
ent-**8a**

Prova ^[a]	8	4a	Conversione (%) ^[b]	d.r. ^[b]	ee _{maj} (%) ^[c]
1	8a	4aa	> 95	3.5:1	19
2	<i>ent</i> - 8a	4aa	> 95	4.7:1	17
3	8a	4ab	> 95	3.0:1	19
4	<i>ent</i> - 8a	4ab	> 95	1.8:1	9

[a] Condizioni: immina **1a** (0.055 mmol), VCP **2a** (0.05 mmol), toluene (0.6 mL). [b] Determinati sul grezzo di reazione tramite analisi ¹H NMR. [c] Determinato tramite analisi cromatografia liquida ad alta risoluzione HPLC con fase stazionaria chirale.

Dai risultati si nota come tutte le prove conducano ad eccellenti conversioni (> 95 %). Tuttavia, i valori di rapporto diastereomerico ed eccesso enantiomerico risultano modesti e piuttosto simili tra loro (dal 9 % al 19 %) evidenziando come la combinazione tra acidi fosforici chirali **4** e leganti fosforamiditi **8** non sembri essere un sistema catalitico promettente.

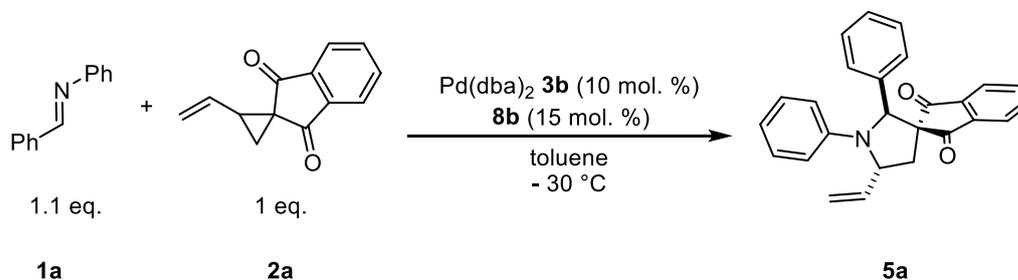
Infine, è stato testato il fosforamidito **8b**, la cui sintesi si articola in due step. (Schema 26).



Schema 26 Reazione per la sintesi del fosforimidato **8b**

Il primo consiste dell'addizione nucleofila dell'ammina secondaria al PCl_3 , precedentemente purificato per distillazione, a formare il fosfinil cloruro intermedio **C**. Successivamente, il (*R*)-BINOL viene aggiunto alla miscela di reazione e si addiziona al fosforo dell'intermedio **C**. Il prodotto **8b** è stato ottenuto sotto forma di solido bianco con una resa del 14 % a seguito di purificazione tramite cromatografia su gel di silice. La resa piuttosto bassa potrebbe dipendere dall'instabilità dell'intermedio **C** che in presenza di tracce d'acqua può idrolizzare invece che essere coinvolto nella formazione del legante desiderato **8b**.

Inizialmente è stata testata la reattività del solo legante **8b** sulla reazione il cui schema è riportata in Schema 27.



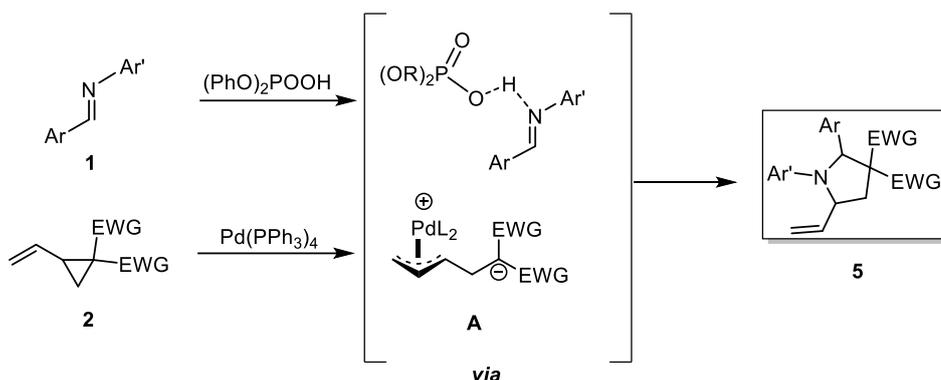
Schema 27 Reazione relativa all'utilizzo del fosforimidato **8b**

Dopo 8 ore, non si osserva la formazione del prodotto **5a** da analisi TLC. Perciò, sono stati aggiunti 2.7 mg (20 mol. %) di acido fosforico **4a**. Tuttavia, dopo 24 ore, non si osserva la formazione del prodotto nella miscela di reazione. È desumibile quindi che il fosforamidito

8b oltre a non attivare a sufficienza il VCP **2a** per reagire con la *N*-arilimmina **1a**, potrebbe inibire in qualche maniera l'azione catalitica dell'acido fosforico.

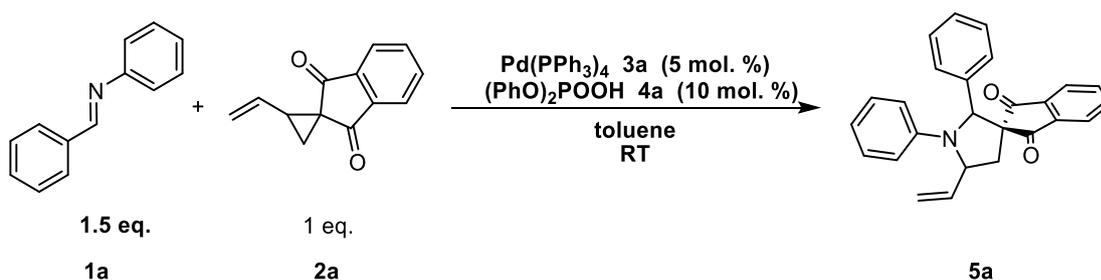
4 CONCLUSIONI

Durante questo lavoro di tesi è stata dimostrata per la prima volta la possibilità di condurre la reazione di cicloaddizione [3+2] multicatalitica tra *N*-arilimine **1** e vinilciclopropani **2** sfruttando la catalisi sinergica di un complesso di un metallo di transizione (palladio (tetrakis)trifenilfosfina **3a**) ed un organocatalizzatore (acido fosforico **4a**), *Schema 28*.



Schema 28 Reazione di cicloaddizione [3+2] multi-catalitica di una *N*-arilimina attivata da un acido fosforico e un vinilciclopropano attivato da Pd(0)

Particolare attenzione è stata dedicata all'ottimizzazione delle condizioni di reazione per ottenere i valori di d.r. e conversione più alti possibile. Come reazione modello è stata scelta la cicloaddizione tra la *N*-fenilimina **1a** e il VCP **2a** e sono stati investigati parametri quali solvente, temperatura, tipologia di catalizzatore acido, additivi e, infine, rapporto tra i carichi catalitici dei due catalizzatori **3a** e **4a** (*Schema 29*).



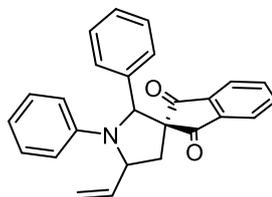
Schema 29 Reazione condotta con le condizioni ottimizzate

Tali studi hanno portato ad ottenere il valore massimo di rapporto diastereomerico (7:1) assieme ad un'ottima resa pari a 81 % per un tempo di reazione inferiore ad un'ora.

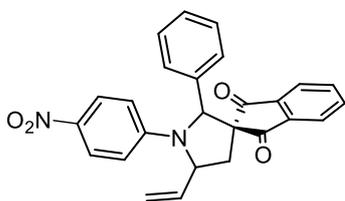
Successivamente, è stata dimostrata la generalità della reazione di cicloaddizione [3+2] multi-catalitica impiegando diverse *N*-arilimine variamente funzionalizzate sul fenile sia dell'anilina che della benzaldeide. Tutte le pirrolidine polifunzionalizzate corrispondenti

sono state ottenute senza problemi conducendo la reazione per meno di un'ora ed ottenendo sempre ottime rese e discrete diastereoselezioni (Tabella 16).

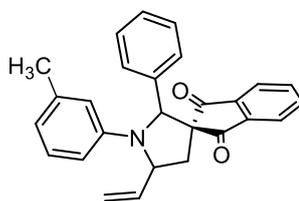
Tabella 16 Valori di conversione, resa e d.r. delle pirrolidine **5** ottenute a partire da *N*-arilimine variamente sostituite



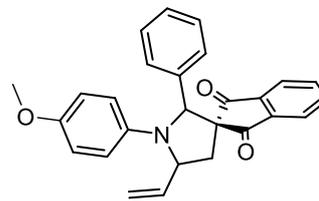
5a



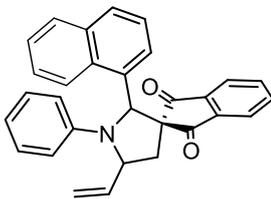
5b



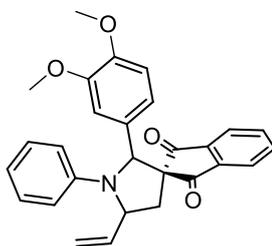
5c



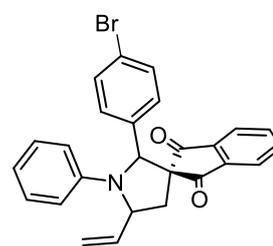
5d



5e



5f



5g

Prova ^[a]	1	5	Conversione (%) ^[b]	Resa (%)	d.r. ^[b]
1	1a	5a	> 95	82	6.8:1 (3.8:1)
2	1b	5b	> 95	98	4.6:1 (4.3:1)
3	1c	5c	> 95	79	2.6:1 (1.6:1)
4	1d	5d	> 95	77	1.8:1 (1:1.2)
5	1e	5e	> 95	75	4.0:1 (3.5:1)
6	1f	5f	> 95	93	4.0:1 (1:4.2)
7	1g	5g	> 95	80	6.5:1 (4.3:1)

[a] Condizioni: immina **1** (0.30 mmol), VCP **2** (0.20 mmol), toluene (2.4 mL). [b] Determinati sul grezzo di reazione tramite analisi ¹H NMR. Il valore tra parentesi si riferisce al risultato di d.r. post-purificazione tramite cromatografia su gel di silice.

Inoltre, è stata dimostrata la possibilità di ottenere i prodotti **5h** e **5i** illustrati in *Figura 23* della reazione, seppure in basse rese, impiegando due differenti VCP **2b** e **2c** come partner della reazione con la *N*-fenilimmina **1a**.

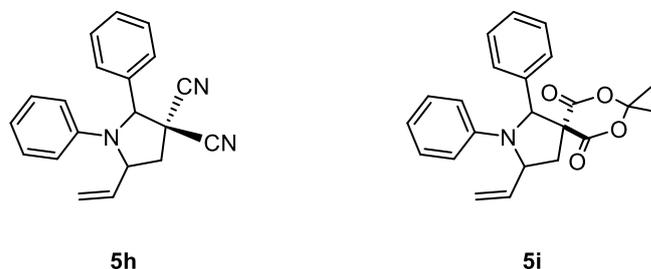
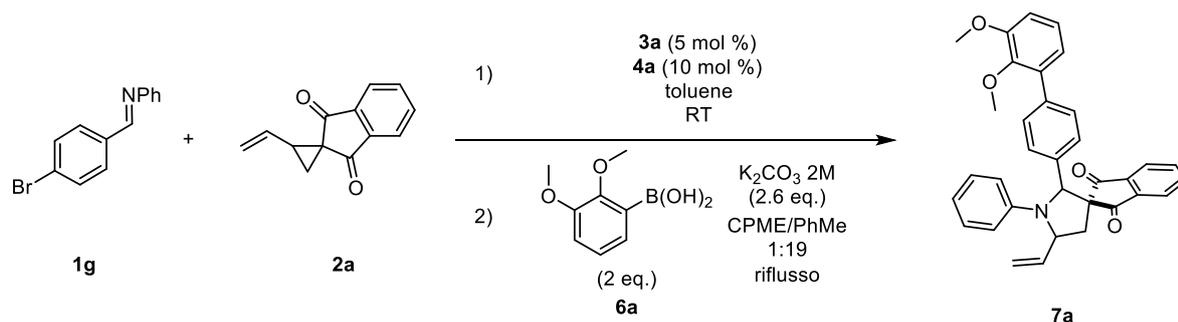


Figura 23 Pirrolidine 5h e 5i ottenute variando i sostituenti elettron-attrattori dei VCP

È stata successivamente dimostrata la possibilità di applicazione sintetica del prodotto **5g** nella reazione sequenziale (one-pot) di cicloaddizione/cross-coupling di Suzuki riportata nello *Schema 30* con l'acido boronico **6a** per ottenere il prodotto **7a**.



Schema 30 Reazione one-pot cicloaddizione – Suzuki.

In seguito, è stata determinata la configurazione relativa dei due diastereoisomeri sfruttando esperimenti NMR-NOESY effettuati sui due stereoisomeri relativi al prodotto **5a**. In particolare, è risultato che il diastereoisomero maggioritario ha configurazione *trans* (*Figura 24*).

Diastereoisomero maggioritario

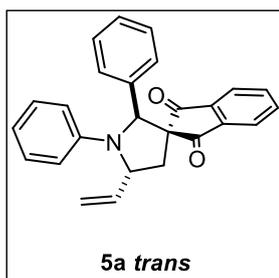
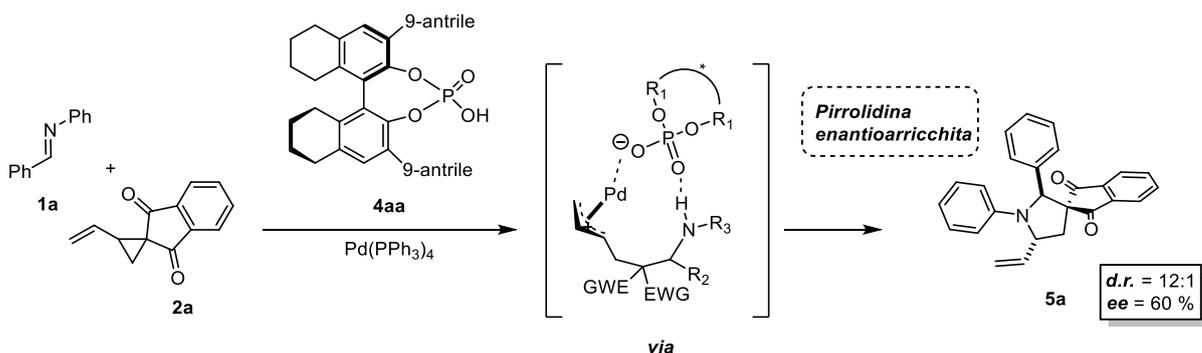


Figura 24 Diastereoisomero maggioritario: **5a-trans**

Infine è stata dimostrata, seppure in modo preliminare, la possibilità di condurre la versione enantioselettiva della reazione tra l'immina **1a** e il VCP **2a** sfruttando un acido fosforico chirale derivante dal BINOL **4aa** in combinazione con una fonte di Pd(0) ottenendo al massimo un valore di eccesso enantiomerico sul diastereoisomero maggioritario pari al 60 %, *Schema 31*.



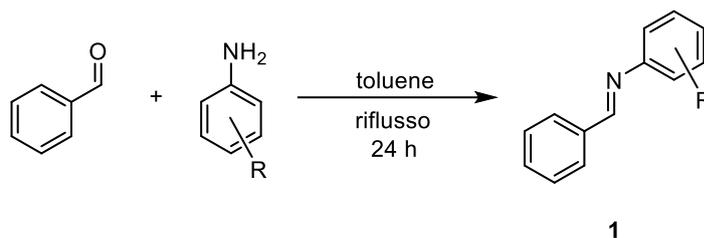
Schema 31 Reazione della versione enantioselettiva della reazione di cicloaddizione [3+2] tra la N-arilimmina **1a** e il VCP **2a** e possibile struttura di un intermedio della reazione

5 PROCEDURE SPERIMENTALI

5.1 Materiali e metodi

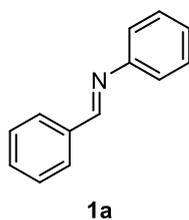
Sono stati usati reagenti e solventi di uso commerciale o disponibili in laboratorio. Per verificare la purezza dei prodotti ottenuti e l'avvenimento della reazione sono stati effettuati spettri $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ mediante lo spettrometro Varian[®] Mercury 300 e Varian[®] Mercury 400. Le rese NMR sono state determinate utilizzando il bibenzile come standard interno. Gli esperimenti NOESY per la determinazione della configurazione relativa del prodotto sono stati effettuati mediante lo spettrometro Varian[®] Mercury 600. L'eccesso enantiomerico è stato determinato tramite HPLC Varian[®] Prostar, utilizzando colonne a fase stazionaria chirale Daicel[®] e come detector una lampada UV con λ pari a 254 nm.

5.2 Procedura generale (A) per la sintesi di *N*-arilimine²⁸



Benzaldeide e anilina sono miscelati in toluene (5 mL/mmol). La miscela viene riflussata a 120 °C per 25 ore utilizzando un apparato Dean-Stark.

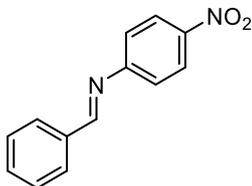
5.2.1 (*E*)-*N*,1-difenilmetanimmina 1a



La reazione è condotta in accordo con la procedura A utilizzando 1.40 mL di anilina (15 mmol) e 1,52 mL di benzaldeide (15 mmol). Il grezzo di reazione è stato evaporato a pressione ridotta e purificato tramite cristallizzazione da etanolo. Si ottengono 1.76 g (9.75 mmol, 65 % di resa) del prodotto desiderato come solido bianco opaco.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 3H).

5.2.2 4-nitro-N-(fenilmetilene)-benzenimmina 1b

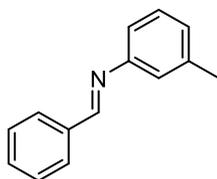


1b

La reazione è condotta in accordo con la procedura A utilizzando 0.69 g di 4-nitroanilina (5 mmol) e 0.51 mL di benzaldeide (5 mmol). Dopo 18 ore, il grezzo di reazione è stato purificato tramite cristallizzazione da toluene. Si ottengono 0.39 g (1.70 mmol, 34 % di resa) del prodotto desiderato sotto forma di solido giallo.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 8.30 – 8.23 (m, 2H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.89 – 7.45 (m, 3H), 7.28 – 7.20 (m, 2H).

5.2.3 (*E*)-1-fenil-*N*-(*m*-tolil)metanimmina 1c



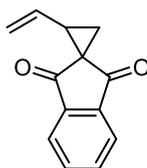
1c

La reazione è condotta in accordo con la procedura A utilizzando 0.54 mL di *m*-toluidina (5 mmol) e 0.51 mL di benzaldeide (5 mmol). Il grezzo di reazione è stato ottenuto tramite evaporazione a pressione ridotta e utilizzato senza ulteriori purificazioni. Si ottengono 0.87 g (4.43 mmol, 88 % di resa) del prodotto desiderato sotto forma di olio bruno.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 3H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 3H), 2.48 (s, 3H).

5.3 Sintesi di vinilciclopropani²⁹

Vinilspiro[ciclopropan-1,2'-inden]-1',3'-dione 2a



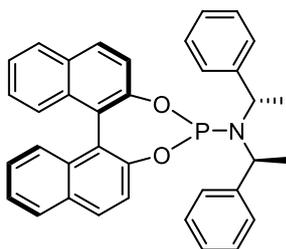
2a

Ad una sospensione di .46 g *1H*-indene-1,3(2*H*)-dione (10 mmol) in acetone (30 mL) vengono aggiunti 2.14 g, di (*E*)-1,4-dibromobut-2-ene (10 mmol). Alla miscela, posta in atmosfera inerte a riflusso, sotto una vigorosa agitazione, è aggiunto K_2CO_3 (4.14 g, 30 mmol). Dopo 18 h, al termine della reazione, controllata tramite analisi TLC, la miscela viene filtrata su celite con etere etilico. Le fasi organiche vengono lavate tre volte con una soluzione satura di $NaHCO_3$ e, successivamente, con brain, anidificate con magnesio solfato, filtrate, e infine, evaporate a pressione ridotta. Il grezzo di reazione è stato purificato tramite colonna cromatografica su gel di silice (5:1 etere di petrolio/etile acetato). Si ottengono 0.81 g (4.01 mmol) del prodotto desiderato sotto forma di solido rosa pesca con una resa finale del 41 %.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.83 – 7.76 (m, 2H), 6.10 – 5.96 (m, 1H), 5.30 (dd, $J = 17.1, 1.1$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H), 2.82 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 1.99 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H).

5.4 Sintesi di fosforamiditi³⁶

N,N-bis(*S*)-1-feniletil)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]diossafosfepin-4-ammina



8b

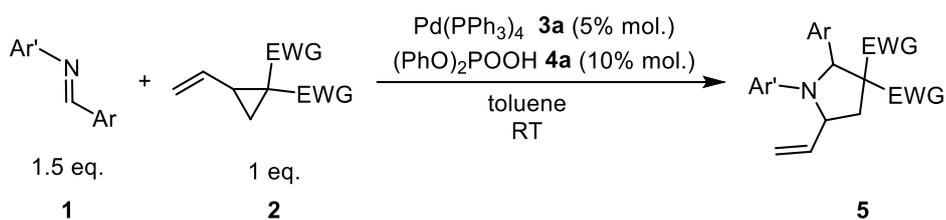
437 μ L di trietilammina (2.5 mmol, 5 eq.) sono aggiunti goccia a goccia ad una soluzione a 0 °C di PCl_3 precedentemente distillato (44 μ L, 0.5 mmol, 1.0 eq.) in diclorometano (2 mL) precedentemnte anidrificato con setacci molecolari da 4 Å. Terminata l'aggiunta, la

³⁶ B. Trost, S. M. Silverman, J. P. Stambuli, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 48, 19483 – 19497.

soluzione viene riscaldata a temperatura ambiente. Quindi, vengono aggiunti 111 μL di (*S*)-bis((*S*)-1-feniletil)ammina (0.5 mmol, 1.0 eq.). Dopo 5 ore, sono aggiunti 143 mg di (*R*)-BINOL (0.5 mmol, 1.0 eq.) e la reazione condotta per tutta la notte. La sospensione ottenuta al termine della reazione è stata concentrata e il grezzo di reazione purificato tramite cromatografia su gel di silice (etere di petrolio/ CH_2Cl_2 4 :1). Si ottengono 46 mg del legante desiderato **8b** (0.08 mmol) sottoforma di solido bianco con una resa finale del 16 %.

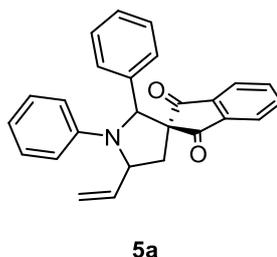
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J = 7.80, 4.20$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 10 H), 4.49 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

5.5 Procedura generale (D) per la sintesi di pirrolidine polifunzionalizzate



0.20 mmol di *N*-arilimmina **1** e 5 mg di catalizzatore **4a** (0.02 mmol) sono aggiunti ad una soluzione di VCP **2** (0.20 mmol) in toluene (2.4 mL) in una provetta da reazione equipaggiata con un'ancoretta magnetica. Dopo 5 minuti vengono aggiunti 12 mg di $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.01 mmol). Dopo 1 ora, la miscela di reazione viene diluita con Et_2O e quindi filtrata attraverso un piccolo plug su gel di silice.

5.5.1 1',2'-difetil-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione **5a**



La reazione è condotta in accordo con la procedura D utilizzando 54 mg di *N*-arilimmina **1a** (0.30 mmol) e 40 mg di VCP **2a** (0.20 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato tramite cromatografia su gel di silice (5:1 etere di petrolio/etile acetato). Si ottengono 62 mg del prodotto desiderato **5a** (0.16 mmol) in miscela dei due diastereoisomeri (d.r = 6.8:1 sul grezzo, d.r. = 3.8:1 dopo cromatografia a favore dell'isomero trans) sotto forma di solido arancione con una resa finale del 82 %. Per questo prodotto è possibile ottenere i singoli diastereoisomeri purificati tramite cromatografia su gel di silice (5:1 etere di petrolio/etere etilico).

Diastereoisomero maggioritario (trans):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (dt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.73 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 7.5, 1.3, 0.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.7, 7.3 Hz, 2H), 6.97 – 6.87 (m, 5H), 6.62 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.56 – 6.49 (m, 2H), 5.80 (ddd, *J* = 17.1, 9.8, 8.7 Hz, 1H), 5.42 – 5.33 (m, 2H), 5.29 – 5.17 (m, 2H), 2.54 (dd, *J* = 13.0, 7.1 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 13.0, 7.8 Hz, 1H).

HPLC: Chiralpak OD-H, *n*-esano/*i*-PrOH 95:5, 0,75 mL/min, λ = 254 nm, *t*_{r1} = 10.4 min; *t*_{r2} = 11.2 min.

Diastereoisomero minoritario (cis):

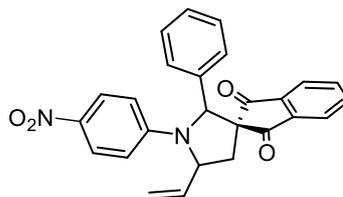
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 – 7.96 (m, 1H), 7.86 – 7.70 (m, 3H), 7.24 – 7.07 (m, 6H), 6.78 – 6.65 (m, 4H), 6.41 (ddd, *J* = 17.5, 10.3, 7.4 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.82 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 13.1, 7.8 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 13.2, 7.3 Hz, 1H).

HPLC: Chiralpak OD-H, *n*-esano/*i*-PrOH 95:5, 0,75 mL/min, λ = 254 nm, *t*_{r1} = 12.6 min, *t*_{r2} = 15.7 min.

I chemical shift riportati relativi all'analisi ¹³C NMR sono relativi ad entrambi i diastereoisomeri.

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 201.4, 200.8, 200.2, 198.1, 147.5, 144.3, 142.5, 142.3, 141.7, 141.2, 141.0, 140.7, 139.2, 136.4, 136.0, 135.8, 135.7, 135.4, 129.3, 128.6, 128.6, 128.0, 127.9, 127.5, 127.3, 126.7, 123.5, 123.3, 123.0, 122.9, 118.3, 118.2, 117.6, 117.4, 116.1, 114.6, 72.9, 70.4, 64.4, 64.2, 64.0, 63.4, 38.1, 37.4.

5.5.2 1'-(4-nitrofenil)-2'-fenil-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione **5b**



5b

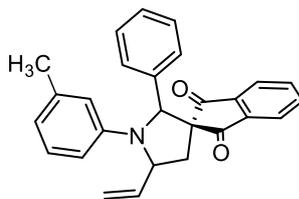
La reazione è condotta in accordo con la procedura D utilizzando 67 mg di *N*-arilimmina **1b** (0.30 mmol) e 40 mg di VCP **2a** (0.20 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato tramite cromatografia su gel di silice (4:1 etere di petrolio/etile acetato). Si ottengono 83 mg del prodotto desiderato **5b** (0.19 mmol) in miscela dei due diastereoisomeri (d.r = 4.6:1 sul grezzo, d.r. = 4.3:1 dopo cromatografia a favore dell'isomero *trans*) sotto forma di solido rosso con una resa finale del 98 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (*dias maj. trans, dias min. cis*) δ 8.06 – 8.01 (m, 1H_{maj}), 8.00 – 7.93 (m, 1H_{min}), 7.91 – 7.73 (m, 3H_{maj}, 5H_{min}), 7.69 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H_{maj}), 7.60 (dt, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H_{maj}), 7.28 – 7.24 (m, 1H_{maj}), 7.10 – 7.03 (m, 2H_{min}), 7.03 – 6.97 (m, 2H_{maj}, 2H_{min}), 6.87 – 6.81 (m, 2H_{maj}), 6.64 – 6.58 (m, 2H_{maj}), 6.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H_{min}), 6.38 (ddd, $J = 17.6, 10.3, 7.6$ Hz, 1H_{min}), 5.77 (ddd, $J = 17.1, 10.1, 8.5$ Hz, 1H_{maj}), 5.56 – 5.45 (m, 1H_{maj}, 2H_{min}), 5.43 (s, 1H_{maj}), 5.37 – 5.26 (m, 2H_{maj}), 5.03 (s, 1H_{min}), 4.93 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H_{min}), 2.64 – 2.43 (m, 1H_{maj}, 2H_{min}), 2.40 (dd, $J = 13.1, 8.6$ Hz, 1H_{maj}).

I chemical shift riportati relativi all'analisi ¹³C NMR sono relativi ad entrambi i diastereoisomeri.

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 200.9, 199.8, 199.5, 197.2, 151.8, 149.6, 142.4, 141.9, 141.5, 140.6, 139.2, 138.6, 138.1, 136.4, 136.2, 136.1, 135.0, 135.8, 134.8, 128.9, 128.4, 128.2, 127.2, 126.5, 126.3, 126.0, 125.3, 124.6, 123.8, 123.5, 123.3, 123.2, 118.8, 117.7, 116.4, 113.2, 72.1, 70.5, 64.4, 63.9, 63.6, 62.6, 38.6, 37.4.

5.5.3 2'-fenil-1'-(m-tolil)-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione **5c**



5c

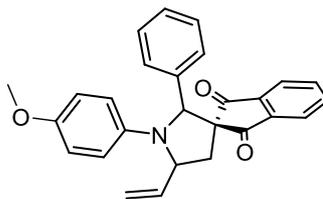
La reazione è condotta in accordo con la procedura D utilizzando 59 mg di *N*-arilimmina **1c** (0.30 mmol) e 40 mg di VCP **2a** (0.20 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato tramite cromatografia su gel di silice (5:1 etere di petrolio/etile acetato). Si ottengono 62 mg del prodotto desiderato **5c** (0.16 mmol) in miscela dei due diastereoisomeri (d.r = 2.6:1 sul grezzo, d.r. = 1.6:1 dopo cromatografia a favore dell'isomero *trans*) sotto forma di solido bruno con una resa finale del 79 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (*dias maj. trans, dias min. cis*) δ 8.02 – 7.97 (m, 1H_{min}), 7.95 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H_{maj}), 7.85 – 7.69 (m, 1H_{maj}, 3H_{min}), 7.65 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H_{maj}), 7.58 (dt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H_{maj}), 7.24 – 7.19 (m, 1H_{maj}, 1H_{min}), 7.01 – 6.87 (m, 3H_{maj}, 5H_{min}), 6.60 – 6.35 (m, 4H_{maj}, 4H_{min}), 6.30 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H_{maj}), 5.82 (ddd, *J* = 17.1, 10.0, 8.8 Hz, 1H_{maj}), 5.50 (dt, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 1H_{min}), 5.42 – 5.32 (m, 2H_{maj}, 1H_{min}), 5.27 – 5.20 (m, 1H_{maj}, 1H_{min}), 4.95 (s, 1H_{maj}), 4.83 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H_{min}), 2.59 – 2.51 (m, 1H_{maj}, 1H_{min}), 2.43 (dd, *J* = 13.1, 7.3 Hz, 1H_{min}), 2.36 (dd, *J* = 13.0, 7.7 Hz, 1H_{maj}), 2.20 (s, 3H_{min}), 2.15 (s, 3H_{maj}).

I chemical shift riportati relativi all'analisi ¹³C NMR sono relativi ad entrambi i diastereoisomeri.

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 201.4, 200.9, 200.2, 198.1, 147.6, 144.3, 142.5, 142.3, 141.7, 141.2, 141.0, 140.8, 139.4, 138.2, 137.4, 136.6, 135.9, 135.8, 135.7, 135.3, 128.5, 128.5, 128.0, 127.9, 127.7, 127.5, 127.3, 126.7, 123.5, 123.3, 123.3, 123.0, 119.2, 119.1, 118.6, 117.2, 116.0, 115.5, 115.3, 111.9, 73.0, 70.5, 64.4, 64.2, 64.0, 63.4, 38.0, 37.3, 21.8, 21.7.

5.5.4 1'-(4-metossifenil)-2'-fenil-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione **5d**



5d

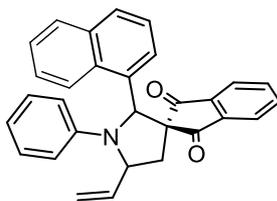
La reazione è condotta in accordo con la procedura D utilizzando 63 mg di *N*-arilimmina **1d** (0.30 mmol) e 40 mg di VCP **2a** (0.20 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato tramite cromatografia su gel di silice (4:1 etere di petrolio/etile acetato). Si ottengono 64 mg del prodotto desiderato **5c** (0.15 mmol) in miscela dei due diastereoisomeri (d.r = 1.8:1 sul grezzo, d.r. = 1:1.2 dopo cromatografia a favore dell'isomero cis) sotto forma di solido marrone tenue con una resa finale del 77 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (*dias maj. cis, dias min. trans*) δ 7.99 – 7.96 (m, 1H_{maj}), 7.96 – 7.90 (m, 1H_{min}), 7.83 – 7.67 (m, 2H_{maj}, 2H_{min}), 7.63 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H_{maj}), 7.56 (dt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H_{min}), 7.21 – 7.10 (m, 3H_{maj}, 3H_{min}), 6.93 (s, 4H_{maj}), 6.69 (s, 4H_{min}), 6.65 – 6.59 (m, 2H_{min}), 6.54 – 6.47 (m, 2H_{maj}), 6.37 (ddd, $J = 17.6, 10.2, 7.5$ Hz, 1H_{maj}), 5.79 (ddd, $J = 17.1, 10.0, 8.9$ Hz, 1H_{min}), 5.43 (dt, $J = 17.3, 1.2$ Hz, 1H_{maj}), 5.38 – 5.26 (m, 1H_{maj}, 2H_{min}), 5.22 – 5.11 (m, 2H_{min}), 4.88 (s, 1H_{maj}), 4.73 – 4.62 (m, 1H_{maj}), 3.68 (s, 3H_{maj}), 3.64 (s, 3H_{min}), 2.59 – 2.50 (m, 1H_{maj}, 1H_{min}), 2.46 – 2.31 (m, 1H_{maj}, 1H_{min}).

I chemical shift riportati relativi all'analisi ¹³C NMR sono relativi ad entrambi i diastereoisomeri.

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 201.7, 201.1, 200.4, 198.5, 152.9, 152.0, 142.5, 142.4, 141.8, 141.7, 141.4, 141.1, 140.6, 139.1, 138.4, 136.4, 135.9, 135.8, 135.6, 135.3, 128.4, 127.9, 127.8, 127.5, 127.4, 126.9, 123.4, 123.2, 122.9, 122.9, 119.8, 117.4, 117.0, 116.1, 114.2, 113.5, 73.8, 70.7, 65.1, 64.7, 63.5, 55.5, 55.3, 37.7, 37.4.

5.5.5 2'-(naftalen-1-il)-1'-fenil-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione 5e



5e

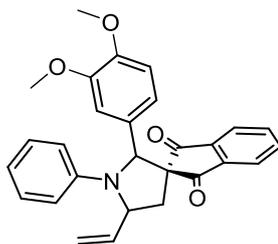
La reazione è condotta in accordo con la procedura D utilizzando 69 mg di *N*-arilimmina **1e** (0.30 mmol) e 40 mg di VCP **2a** (0.20 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato tramite cromatografia su gel di silice (5:1 etere di petrolio/etile acetato). Si ottengono 64 mg del prodotto desiderato **5c** (0.15 mmol) in miscela dei due diastereoisomeri (d.r = 4.0:1 sul grezzo, d.r. = 3.5:1 dopo cromatografia a favore dell'isomero trans) sotto forma di solido giallo con una resa finale del 75 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (*dias maj. trans, dias min. cis*) δ 8.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H_{min}), 7.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H_{min}), 7.88 – 7.72 (m, 3H_{min}, 2H_{maj}), 7.70 – 7.62 (m, 1H_{maj}, 1H_{min}), 7.57 – 7.50 (m, 2H_{maj}, 2H_{min}), 7.51 – 7.41 (m, 1H_{maj}, 1H_{min}), 7.40 – 7.20 (m, 4H_{maj}, 3H_{min}), 7.12 – 6.94 (m, 3H_{maj}, 1H_{min}), 6.76 – 6.70 (m, 1H_{min}), 6.68 – 6.64 (m, 2H_{min}), 6.65 – 6.56 (m, 1H_{maj}), 6.56 – 6.50 (m, 2H_{maj}), 6.39 (ddd, *J* = 17.4, 10.2, 7.3 Hz, 1H_{min}), 6.24 (s, 1H_{maj}), 6.11 (ddd, *J* = 17.1, 10.1, 8.7 Hz, 1H_{maj}), 5.76 (s, 1H_{min}), 5.59 (dd, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 1H_{min}), 5.48 – 5.40 (m, 1H_{maj}, 1H_{min}), 5.35 – 5.26 (m, 2H_{maj}), 4.99 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H_{min}), 2.79 (dd, *J* = 13.2, 7.7 Hz, 1H_{maj}), 2.59 (dd, *J* = 13.1, 9.0 Hz, 1H_{min}), 2.51 – 2.40 (m, 1H_{maj}, 1H_{min}).

I chemical shift riportati relativi all'analisi ¹³C NMR sono relativi ad entrambi i diastereoisomeri.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.1, 201.5, 199.6, 197.4, 147.5, 144.5, 142.6, 141.9, 141.4, 141.1, 140.6, 140.4, 135.9, 135.9, 135.6, 135.6, 135.1, 134.4, 133.7, 133.5, 131.8, 130.9, 130.2, 129.4, 129.1, 128.7, 128.5, 128.1, 127.9, 126.8, 125.8, 125.7, 125.6, 125.4, 125.3, 125.1, 123.4, 123.1, 122.9, 122.5, 122.1, 121.8, 118.2, 117.6, 117.1, 116.8, 114.5, 112.7, 68.9, 64.9, 64.2, 64.1, 62.7, 62.3, 38.5, 38.4, 29.7.

5.5.6 2'-(3,4-dimetossifenil)-1'-fenil-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione **5f**



5f

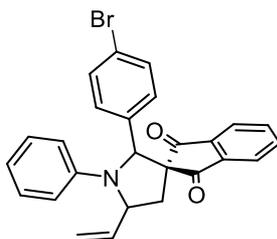
La reazione è condotta in accordo con la procedura D utilizzando 72 mg di *N*-arilimmina **1f** (0.30 mmol) e 40 mg di VCP **2a** (0.20 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato tramite cromatografia su gel di silice (4:1 etere di petrolio/etile acetato). Si ottengono 81 mg del prodotto desiderato **5f** (0.18 mmol) in miscela dei due diastereoisomeri (d.r = 4.0:1 sul grezzo, d.r. = 1:4.2 dopo cromatografia a favore dell'isomero *cis*) sotto forma di solido giallo con una resa finale del 93 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (*dias maj. cis, dias min. trans*) δ 7.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H_{maj}), 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H_{min}), 7.83 – 7.70 (m, 3H_{maj}, 1H_{min}), 7.67 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H_{min}), 7.61 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H_{min}), 7.18 – 7.06 (m, 2H_{maj}), 7.02 (dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz, 2H_{min}), 6.76 – 6.65 (m, 6H_{maj}), 6.65 – 6.58 (m, 2H_{min}), 6.56 – 6.52 (m, 2H_{min}), 6.49 – 6.37 (m, 1H_{maj}, 2H_{min}), 5.76 (ddd, $J = 17.1, 10.0, 8.7$ Hz, 1H_{min}), 5.47 (dt, $J = 17.3, 1.2$ Hz, 1H_{maj}), 5.40 – 5.29 (m, 1H_{maj}, 2H_{min}), 5.27 – 5.19 (m, 2H_{min}), 4.90 (s, 1H_{maj}), 4.83 – 4.71 (m, 1H_{maj}), 3.80 (s, 3H_{maj}), 3.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H_{maj}, 3H_{min}), 3.53 (s, 3H_{min}), 2.59 (dd, $J = 13.1, 8.1$ Hz, 1H_{maj}), 2.50 (dd, $J = 12.9, 7.0$ Hz, 1H_{min}), 2.44 – 2.30 (m, 1H_{maj}, 1H_{min}).

I chemical shift riportati relativi all'analisi ¹³C NMR sono relativi ad entrambi i diastereoisomeri.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 201.4, 201.0, 200.4, 198.2, 148.8, 148.4, 148.3, 148.0, 147.6, 144.4, 142.7, 142.4, 141.8, 141.2, 141.2, 140.5, 136.0, 135.9, 135.6, 135.3, 131.4, 128.6, 127.9, 123.4, 123.2, 123.1, 122.8, 118.9, 118.5, 118.2, 117.8, 117.4, 115.8, 114.8, 110.9, 109.7, 73.0, 70.3, 64.5, 64.2, 64.1, 63.7, 55.7, 55.7, 55.6, 55.6, 37.9, 37.0.

5.5.7 2'-(4-bromofenil)-1'-fenil-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione **5g**



5g

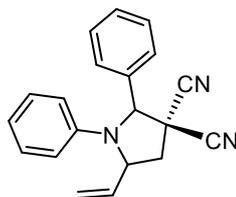
La reazione è condotta in accordo con la procedura D utilizzando 78 mg di *N*-arilimmina **1g** (0.30 mmol) e 40 mg di VCP **2a** (0.20 mmol). Il grezzo di reazione è stato purificato tramite cromatografia su gel di silice (5:1 etere di petrolio/etile acetato). Si ottengono 73 mg del prodotto desiderato **5g** (0.16 mmol) in miscela dei due diastereoisomeri (d.r = 6.5:1 sul grezzo, d.r. = 4.3:1 dopo cromatografia a favore dell'isomero trans) sotto forma di solido giallo/arancio con una resa finale del 80 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (*dias maj. trans, dias min. cis*) δ 7.99 (dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 1H_{min}), 7.95 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H_{maj}), 7.86 – 7.67 (m, 2H_{maj}, 4H_{min}), 7.68 – 7.61 (m, 1H_{maj}), 7.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H_{min}), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H_{min}), 7.15 – 7.07 (m, 2H_{maj}, 1H_{min}), 7.03 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 2H_{maj}, 2H_{min}), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H_{maj}), 6.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H_{min}), 6.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H_{maj}, 2H_{min}), 6.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H_{maj}), 6.39 (ddd, *J* = 17.5, 10.3, 7.4 Hz, 1H_{min}), 5.76 (ddd, *J* = 17.1, 10.0, 8.7 Hz, 1H_{maj}), 5.47 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H_{min}), 5.42 – 5.16 (m, 4H_{maj}, 1H_{min}), 4.92 (s, 1H_{min}), 4.79 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H_{min}), 2.54 (ddd, *J* = 21.4, 13.1, 7.5 Hz, 1H_{maj}, 1H_{min}), 2.42 – 2.30 (m, 1H_{maj}, 1H_{min}).

I chemical shift riportati relativi all'analisi ¹³C NMR sono relativi ad entrambi i diastereoisomeri.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 201.1, 200.6, 199.9, 198.1, 147.3, 143.9, 142.3, 142.1, 141.6, 141.0, 140.9, 140.3, 138.4, 136.2, 136.1, 135.9, 135.7, 135.7, 131.7, 131.2, 128.7, 128.4, 128.0, 123.6, 123.4, 123.3, 123.2, 123.1, 121.8, 121.4, 118.5, 118.4, 118.0, 117.6, 116.2, 114.7, 72.1, 69.5, 64.2, 64.2, 64.0, 63.1, 38.5, 37.8.

5.5.8 1,2-difenil-5-vinilpirrolidin-3,3-dicarbonitrile **5h**



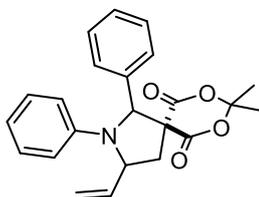
5h

La reazione è condotta inizialmente in accordo con la procedura D ma con 2 equivalenti di VCP **2b** (24 mg, 0.20 mmol) e 1 equivalente di immina **1a** (18 mg, 0.10 mmol). La reazione è stata condotta per 4 ore al termine delle quali sono stati aggiunti altri 12 mg di VCP **2b** (0.10 mmol). Dopo altre 2 ore, il grezzo di reazione è stato purificato tramite cromatografia su gel di silice (9:1 etere di petrolio/etile acetato). Si ottengono 5 mg di un solo diastereoisomero del prodotto desiderato **5h** (0.02 mmol) sotto forma di solido bianco con una resa finale del 8 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.33 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 6.74 (tt, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.56 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 2H), 5.94 (ddd, *J* = 17.3, 10.3, 7.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.96 – 4.86 (m, 1H), 3.05 (dd, *J* = 13.3, 8.5 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 13.3, 3.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.1, 137.5, 134.4, 129.7, 129.1, 128.8, 127.6, 119.1, 118.9, 116.3, 115.4, 113.0, 70.4, 61.2, 40.8, 40.2.

5.5.9 8,8-dimetil-1,2-difenil-3-vinil-7,9-diossa-2-azaspiro[4.5]decan-6,10-dione **5i**



5i

La reazione è condotta inizialmente in accordo con la procedura D ma con 2 equivalenti di VCP **2c** (39 mg, 0.20 mmol) e 1 equivalente di immina **1a** (18 mg, 0.10 mmol). La reazione è stata condotta per 4 ore al termine delle quali sono stati aggiunti altri 19 mg di VCP **2b** (0.10 mmol). Dopo altre 2 ore, il grezzo di reazione è stato purificato tramite cromatografia

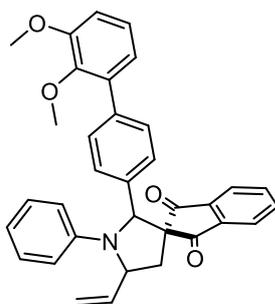
su gel di silice (7:1 etere di petrolio/etile acetato). Si ottengono 9 mg del prodotto desiderato **5i** (0.02 mmol) in miscela dei due diastereoisomeri (d.r. = 1.5:1 dopo cromatografia a favore dell'isomero trans) sotto forma di solido bianco con una resa finale del 12 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (*dias maj. trans, dias min. cis*) δ 7.41 – 7.30 (m, 3H_{maj}, 4H_{min}), 7.24 – 7.08 (m, 2H_{maj}, 4H_{min}), 7.05 – 6.98 (m, 1H_{maj}), 6.81 – 6.72 (m, 1H_{maj}), 6.70 – 6.61 (m, 2H_{maj}, 2H_{min}), 6.48 (dd, $J = 8.7, 1.1$ Hz, 1H_{maj}), 6.29 (ddd, $J = 17.4, 10.3, 7.3$ Hz, 1H_{maj}), 5.68 – 5.56 (m, 2H_{min}), 5.50 – 5.30 (m, 2H_{maj}, 3H_{min}), 5.16 (s, 1H_{maj}), 4.85 – 4.76 (m, 1H_{maj}), 2.82 – 2.72 (m, 2H_{maj}), 2.68 (dd, $J = 7.8, 4.3$ Hz, 2H_{min}), 1.75 (m, 3H_{maj}), 1.67 (m, 3H_{maj}), 1.60 (s, 3H_{min}), 1.56 (s, 3H_{min}).

I chemical shift riportati relativi all'analisi ¹³C NMR sono relativi ad entrambi i diastereoisomeri.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 169.0, 166.1, 165.3, 146.9, 143.6, 140.2, 139.8, 138.1, 135.3, 128.8, 128.8, 128.7, 127.9, 127.8, 127.3, 119.1, 119.0, 118.3, 118.2, 117.0, 115.3, 105.3, 105.3, 75.7, 73.9, 64.6, 64.1, 60.4, 59.2, 41.4, 39.9, 30.1, 29.9, 29.7, 28.5, 27.7, 27.5.

5.5.10 2'-(2',3'-dimetossi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1'-fenil-5'-vinilspiro[inden-2,3'-pirrolidin]-1,3-dione **7a**



7a

La reazione è condotta inizialmente in accordo con la procedura D utilizzando 57 mg di *N*-arilimmina **1g** (0.22 mmol) e 40 mg di VCP **2a** (0.20 mmol) per la sintesi del prodotto intermedio **5g**. A seguito di controllo tramite analisi TLC, dopo 1 ora sono vengono aggiunti alla miscela in sequenza 73 mg di (2,3-dimetossifenil)acido boronico **6a** (0.40 mmol), 260 μ L di una soluzione 2 M di K₂CO₃ (0.52 mmol) e 126 μ L di ciclopentilmetil etere. Successivamente la miscela di reazione è stata degasata tramite tre cicli di

congelamento con azoto liquido e degasamento a pressione ridotta. Dopo 18 ore, la miscela di reazione viene eluita con Et₂O e quindi filtrata attraverso un piccolo plug su gel di silice. Il grezzo di reazione è stato purificato tramite cromatografia su gel di silice (5:1 etere di petrolio/etile acetato). Si ottengono 72 mg del prodotto desiderato **7a** (0.14 mmol) in miscela dei due diastereoisomeri (d.r. = 3.0:1 dopo cromatografia a favore dell'isomero trans) sotto forma di solido giallo con una resa finale del 70 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (*dias maj. trans, dias min. cis*) δ 8.00 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H_{maj}), 7.96 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H_{min}), 7.81 (td, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H_{maj}), 7.78 – 7.68 (m, 2H_{maj}, 1H_{min}), 7.64 – 7.55 (m, 2H_{min}), 7.41 – 7.38 (m, 1H_{maj}, 1H_{min}), 7.18 – 6.94 (m, 6H_{maj}, 6H_{min}), 6.94 – 6.86 (m, 1H_{maj}, 1H_{min}), 6.83 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H_{min}), 6.79 – 6.70 (m, 3H_{maj}, 2H_{min}), 6.65 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H_{min}), 6.60 – 6.56 (m, 1H_{maj}), 6.49 (ddd, *J* = 17.5, 10.3, 7.4 Hz, 1H_{maj}), 5.80 (ddd, *J* = 17.1, 10.0, 8.8 Hz, 1H_{min}), 5.56 – 5.47 (m, 1H_{maj}), 5.44 – 5.34 (m, 1H_{maj}, 2H_{min}), 5.32 – 5.22 (m, 2H_{min}), 5.02 (s, 1H_{maj}), 4.87 – 4.78 (m, 1H_{maj}), 3.89 (s, 3H_{maj}), 3.84 (s, 3H_{min}), 3.46 (s, 3H_{maj}), 3.20 (s, 3H_{min}), 2.63 (dd, *J* = 13.1, 8.1 Hz, 1H_{maj}), 2.55 (dd, *J* = 12.9, 7.0 Hz, 1H_{min}), 2.48 – 2.36 (m, 1H_{maj}, 1H_{min}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 201.4, 200.8, 200.3, 198.2, 153.0, 152.9, 147.6, 146.6, 146.4, 144.3, 142.6, 142.4, 141.9, 141.5, 141.2, 140.6, 137.8, 137.6, 137.3, 136.0, 135.7, 135.6, 135.4, 135.3, 135.2, 135.2, 129.4, 128.9, 128.6, 127.9, 127.0, 126.4, 124.0, 124.0, 123.5, 123.2, 123.0, 122.8, 122.5, 122.3, 118.4, 118.2, 117.7, 117.4, 116.0, 114.8, 111.4, 111.3, 73.0, 70.6, 64.6, 64.5, 64.3, 63.8, 60.4, 60.1, 55.9, 55.9, 37.8, 37.2.