
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

Studio preliminare della reazione di
racemizzazione fotochimica di
alchilidenossindoli

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Gianluca Torta

RELATORE

Chiar.mo Prof. Giorgio Bencivenni

CORRELATORE

Chiar.mo Prof. Paolo Righi

Anno Accademico 2018-2019

Sommario

1	Introduzione	5
1.1	Alchilidencicloesani con asse chirale	5
1.2	Sistemi viniloghi	9
1.2.1	Reattività viniloga di alchilidenossindoli	10
1.3	Fotoenolizzazione	11
1.4	Motori molecolari basati sull'ossindolo	15
1.5	Risoluzione cinetica dinamica	16
2	Obiettivi	20
3	Risultati e Discussione	21
2.1	Analisi del fenomeno di isomerizzazione via analisi HPLC chirale e NMR	21
2.1.1	Analisi HPLC effettuate sul substrato 3aa	21
2.1.2	Analisi HPLC effettuate sul substrato 3ba	24
2.1.3	Analisi NMR sul substrato 4ab	25
2.2	Test a fine sintetico	26
2.2.1	Test effettuati sul substrato 3aa	28
2.2.2	Test effettuati sul substrato 3ba	33
2.2.3	Test effettuato sul substrato 4ab	35
2.3	Test per risoluzione cinetica dinamica	36
4	Conclusioni	40
5	Sezione sperimentale	42
5.1	Sintesi dei substrati	43
5.1.1	Procedura generale per la sintesi del substrato 3aa	43
5.1.2	Procedura generale per la sintesi del substrato 3ba	43
5.1.3	Procedura generale per la sintesi del substrato 4ab	44
5.2	Test di racemizzazione	44
5.2.1	Procedura utilizzata per test di racemizzazione prodotto 3aa	44
5.2.2	Procedura utilizzata per test di racemizzazione prodotto 3ba	44
5.2.3	Procedura utilizzata per test di racemizzazione prodotto 3ba	45
5.3	Procedura generale per le reazioni esposte alla luce	45
5.3	Caratterizzazione substrati studiati	46
5	Bibliografia	49

Abbreviazioni e sinonimi

DHQA-TU: 1-(3,5-di(trifluorometil)fenil)-3-((1*S*)-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-etilchinuclidil-2-ina)(6-idrossichinolin-4-ina)metil)tiourea

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

Boc: tert-Butossicarbonile

Moc: Metilossicarbonile

EWG: Electron Withdrawing Group (gruppo elettron-attrattore)

E: Elettrofilo

Nu: Nucleofilo

B: Base

RT: Temperatura Ambiente

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital

UV-365nm: lampada UV modello ENF-260/FE 230 V 50 Hz con emissione a 365nm

NMR: Risonanza Magnetica Nucleare

TMS: Tetrametilsilano

d.r.: Rapporto Diastereoisomerico

ee%: Eccesso Enantiomerico

HPLC: High Pressure Liquid Chromatography

TLC: Thin Layer Chromatography

ISC: Inter System Crossing

Abstract

Argomento di questa tesi è lo studio della reazione di racemizzazione fotochimica di alcuni alchilidenossindoli. Si è tentato di sfruttare l'interazione tra i substrati studiati e la luce in campo sintetico come ad esempio la risoluzione cinetica dinamica. Si è trovata l'evidenza sperimentale che i substrati studiati racemizzano se esposti a radiazione UV-Vis. I risultati ottenuti dai test effettuati per capire il meccanismo che porta alla racemizzazione hanno evidenziato che l'intermedio di reazione non è un enolo.

The topic of this work is the study of the racemization reaction of some alkylideneoxindoles catalyzed by the UV-Vis light. We tried to use the interaction between the studied molecules and the light in synthetic field such as dynamic kinetic resolution. We have found the experimental evidence that the studied molecules racemize if exposed to UV-Vis light. The results of the tests done to find out the mechanism of the racemization reaction have underlined that the reaction's intermediate is not an enol.

1 Introduzione

1.1 Alchilidencicloesani con asse chirale

Fino a poco tempo, nell'ambito della sintesi asimmetrica, la ricerca era concentrata prevalentemente, su composti con chiralità centrale. Solo recentemente infatti ci si è interessati a sistemi che contengono elementi con chiralità assiale per le loro potenzialità nel campo della sintesi organica e della catalisi asimmetrica.¹

I composti con chiralità assiale è possibile ritrovarli in molti composti naturali,² in leganti o catalizzatori per sintesi asimmetrica,³ in intermedi sintetici⁴ o in motori molecolari⁵ (Figura 1).

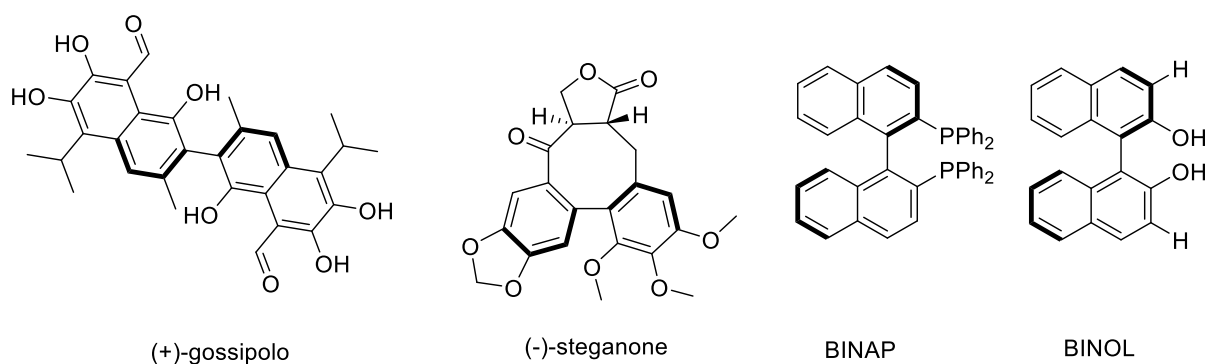


Figura 1-esempi di composti con chiralità assiale

Tra i vari tipi di molecole aventi un asse stereogenico come elemento di chiralità, si trovano anche gli alchilidencicloesani, composti su cui ci si è concentrati in questo lavoro. Un alchilidencicloesano chirale (Figura 2) presenta un asse stereogenico passante per il doppio legame nel caso in cui il sostituito A sia diverso dal sostituito B e il sostituito C dal sostituito D.

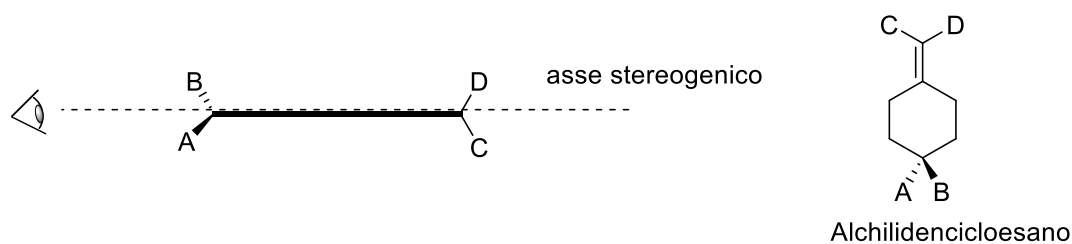


Figura 2-chiralità assiale in un alchilidencicloesano

In letteratura sono presenti diversi esempi di sintesi di composti cicloesilidenici chirali come la prima versione asimmetrica della reazione di Wittig⁶ presentata dal professor L. Bernardi e il suo gruppo di ricerca.⁷ La reazione presa in esame è una cicloaddizione [2+2] tra un'ilide di fosforo stabilizzata e un cicloesano 4-sostituito, catalizzata tramite TADDOL e un derivato tioureidico della cicloesandiammina (figura 5).

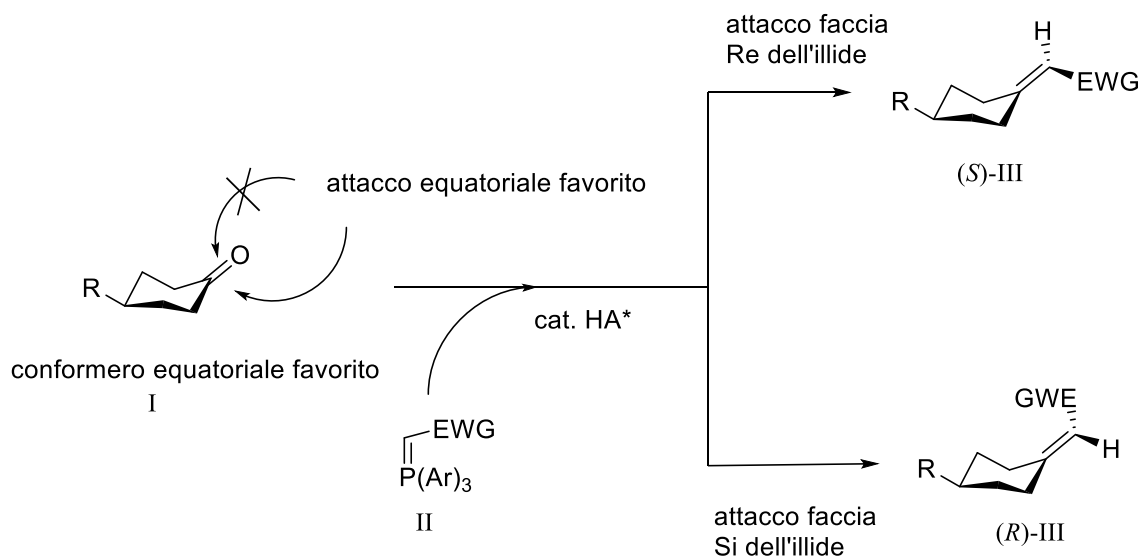


Figura 5-reazione catalitica asimmetrica di Wittig di cicloesani 4-sostituiti con formazione di alchilidencicloesani

I catalizzatori utilizzati sono dei donatori di legame a idrogeno che permettono di coordinare il cicloesano, il quale presenta una selettività prevalente per il suo conformero equatoriale. L'attacco favorito da parte dell'ilide è quello equatoriale; poi a seconda di quale faccia prochirale dell'ilide attaccherà si avrà discriminazione verso uno dei due enantiomeri.

Un altro esempio di sintesi di composti cicloesilidenici enantioarricchiti è la reazione di riduzione asimmetrica catalitica di alchilidencicloesani 4-sostituiti (1) con formazione dei corrispondenti alcoli (2), proposta da Reetz⁸ nel 2013 (Figura 2). In questa reazione è stata utilizzata una riduzione biocatalitica con alcol deidrogenasi (ADH).

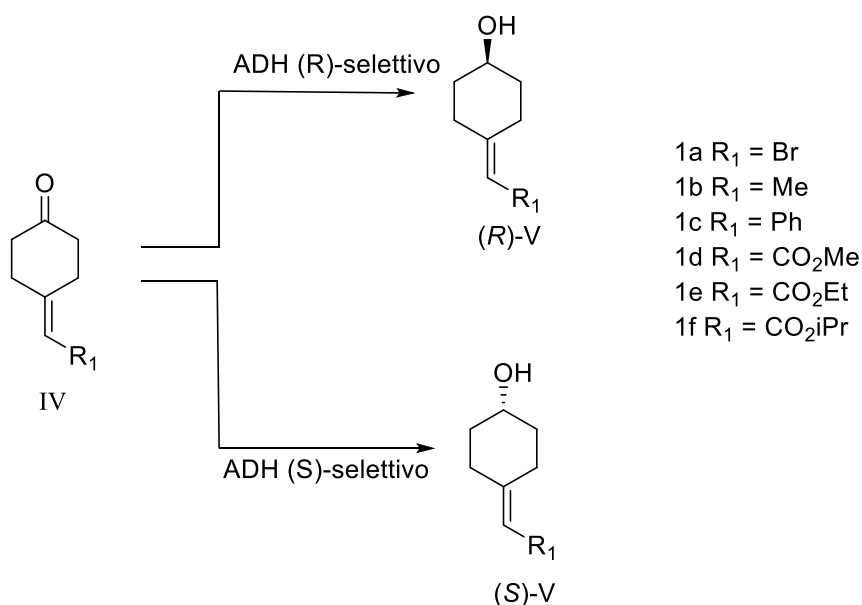


Figura 3-riduzione asimmetrica catalitica di alchilidencicloesani 4-sostituiti con formazione di alchilidencicloesani

Antilla invece ha riportato il primo lavoro di sintesi enantioselettiva di cicloesilidenossime eteri, tramite desimmetrizzazione di cicloesani 4-sostituiti catalizzata da acidi fosforici chirali.⁹ Questo tipo di composti presentano chiralità assiale a causa della rotazione impedita attorno al legame C=N e dell'alta barriera di energia di attivazione che deve essere superata per permettere l'inversione dell'atomo di azoto¹⁰ (Figura 4).

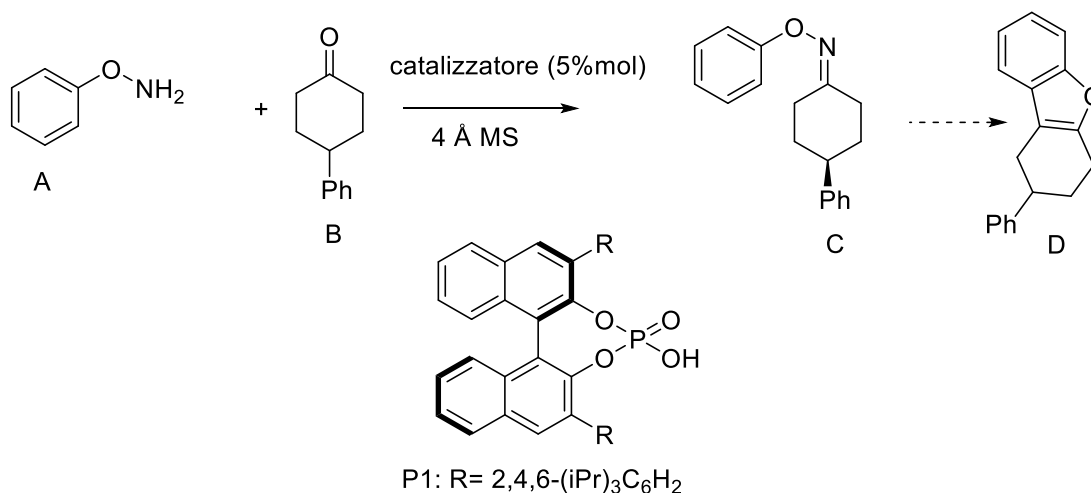


Figura 4-primo esempio di sintesi di cicloesilidenossime eteri con chiralità assiale

La reazione di Knoevenagel rappresenta una dei più importanti processi di olefinazione.¹¹ Di particolare interesse per questo progetto è la condensazione di Knoevenagel organocatalitica enantioselettiva per la sintesi di alchilidencicloesani messa a punto dal gruppo di ricerca presso il quale ho svolto il mio internato.¹²

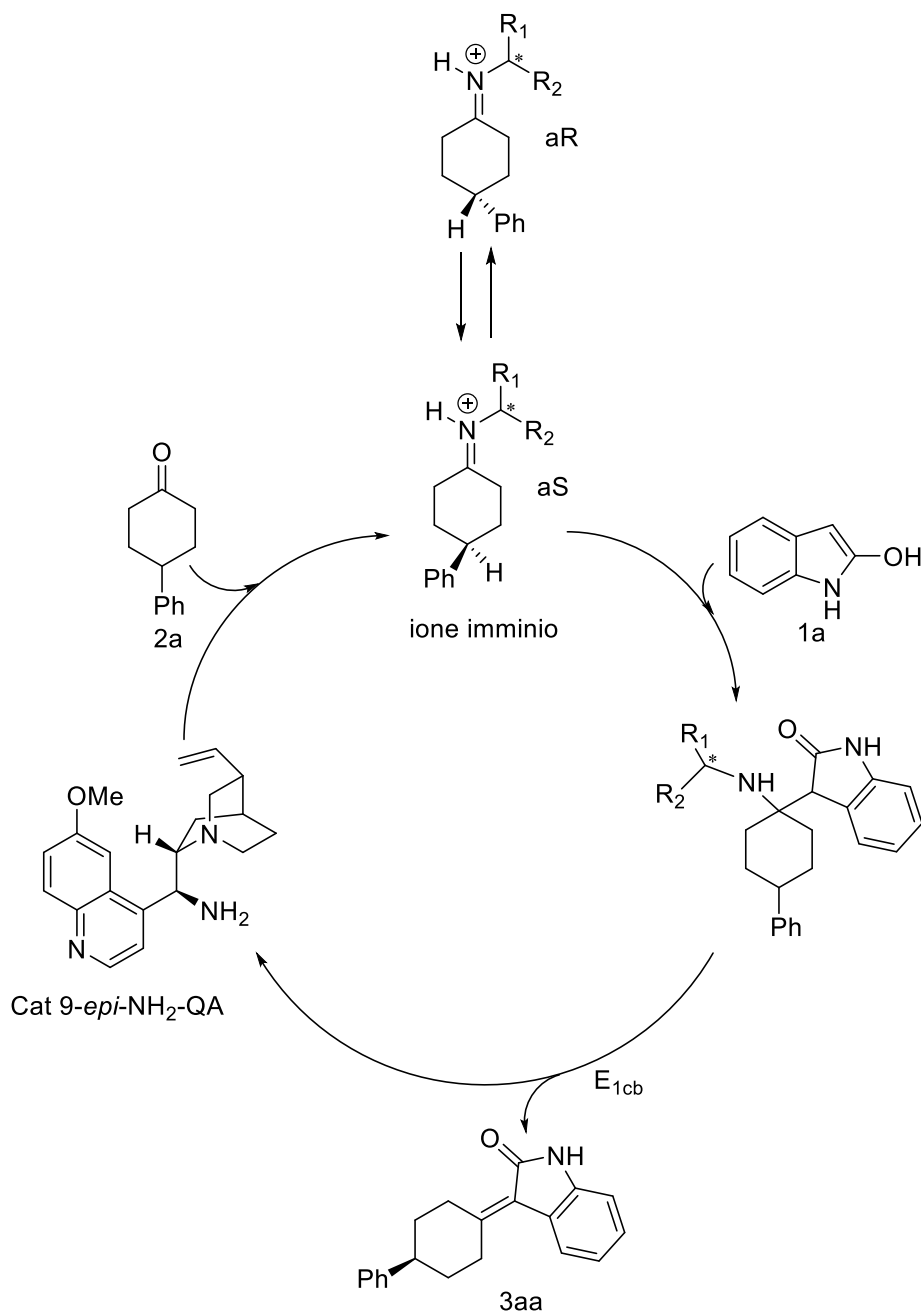
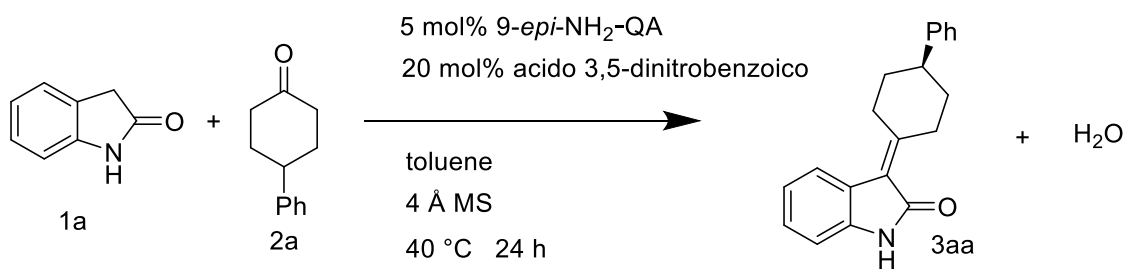


Figura 6-Meccanismo di reazione Knoevenagel enantioselettiva

Lo ione imminio formato dalla reazione tra il cicloesanoone **2a** e il catalizzatore amminico chirale 9-*epi*-NH₂-QA esiste in due forme diastereoisomeriche. L'enolo

dell'ossindolo **1a** compie un attacco nucleofilo nei confronti dello ione imminio. La reazione si conclude attraverso un'eliminazione E1cb mediata dal carbossilato dell'acido-3,5-dinitrobenzoico in seguito alla quale si forma il prodotto **3aa** e si rigenera il catalizzatore 9-epi-NH₂-QA (Figura 6).

1.2 Sistemi viniloghi

Le reazioni che portano alla formazione di un legame carbonio-carbonio sono chiamate *reazioni di coupling*. Per fare ciò si sfrutta la presenza di opportuni gruppi funzionali, che generano carboni nucleofili ed elettrofili che si legano tra loro. Molto spesso il coupling avviene sul carbonio che porta il gruppo funzionale o su quello immediatamente adiacente.

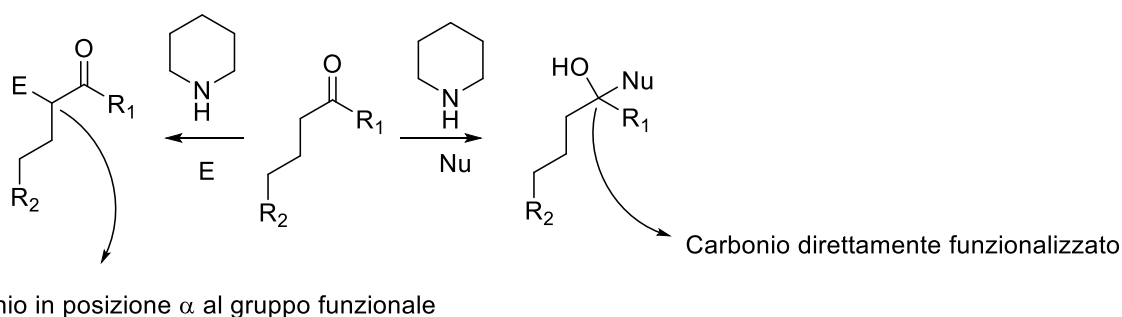


Figura 7-influenza di un gruppo funzionale sul carbonio funzionalizzato e sul carbonio α

La possibilità di poter derivatizzare i carboni β o γ lontani da un generico gruppo funzionale dà accesso a tutta una serie di nuove trasformazioni chimiche. Ebbene è noto ormai da più di 50 anni che sistemi insaturi coniugati “propagano la reattività di un generico gruppo funzionale come se questo appartenesse ad un punto remoto della molecola”.¹³

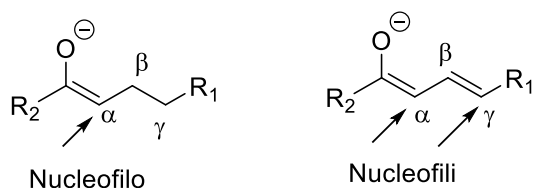


Figura 8-propagazione delle proprietà elettroniche di un carbonile attivato

Questo particolare tipo di sistema è chiamato vinilogo.¹³ Il nome indica che una o più

insaturazioni, coniugate con un generico gruppo funzionale, ne propagano le caratteristiche elettroniche lungo la catena di doppi legami.

1.2.1 Reattività viniloga di alchilidenossindoli

I 3-alchilidenossindoli presentano un doppio legame carbonio-carbonio in posizione 3 (Figura 9).

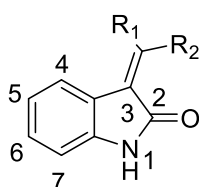


Figura 9-alchilidenossindolo generico

Presentano quindi la funzionalità allilica che può essere sfruttata in un'addizione viniloga essendo coniugata al gruppo carbonilico del nucleo ossindolico (Figura 10).

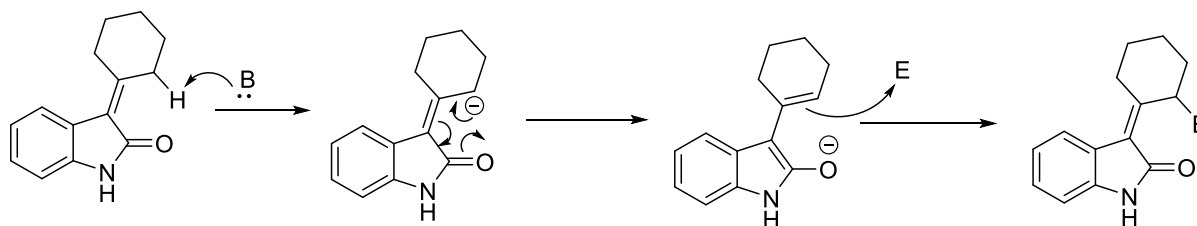
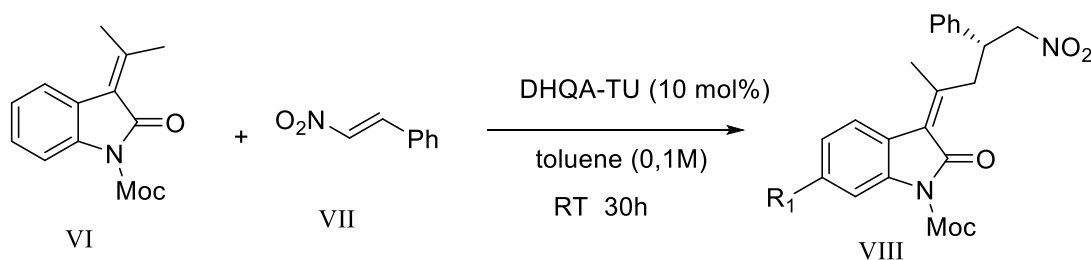


Figura 10-addizione viniloga 3-alchilidenossindolo

Gli alchilidenossindoli sono stati usati come nucleofili in molte reazioni con diversi elettrofili. Un esempio può essere l'addizione asimmetrica viniloga a nitroolefine studiata dal Prof. Giovanni Casiraghi.¹⁴



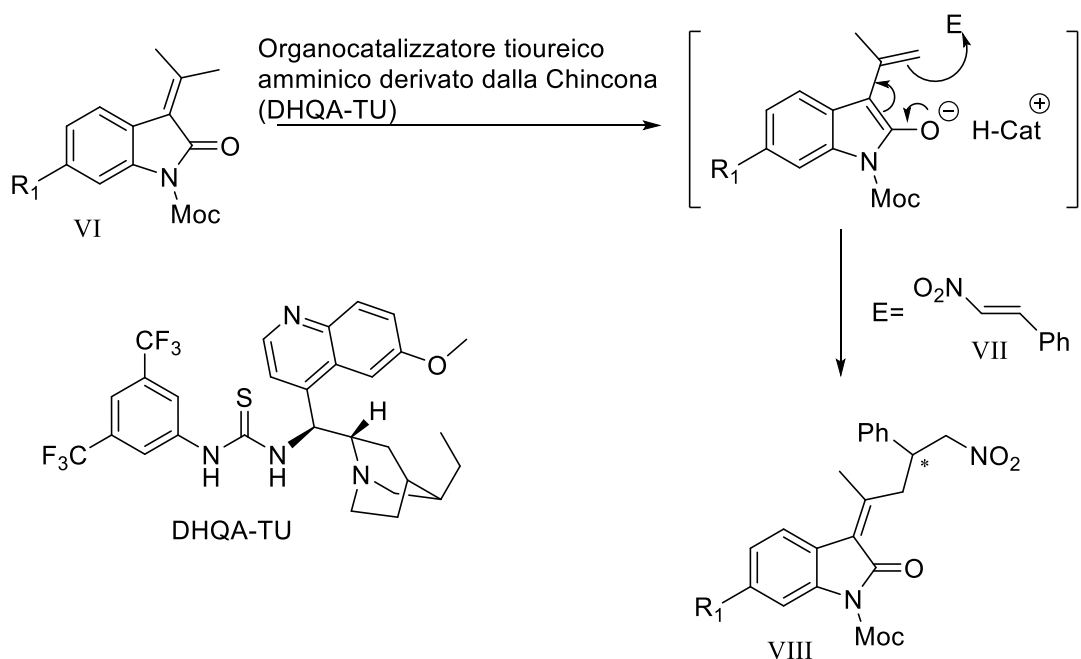


Figura 11-meccanismo di reazione addizione di Michael viniloga tra il substrato VI e il *trans*-nitrostirene catalizzata da un catalizzatore tiureico amminico.

Il catalizzatore utilizzato è un organocatalizzatore chirale derivato dalla Chincona con funzionalità sia tiureica sia amminica. La funzionalità amminica va a strappare il protone in posizione γ rispetto al carbonile formando l'enolato vinilogo che compie un attacco nucleofilo nei confronti della nitroolefina VII. La funzionalità tiureica del catalizzatore rende più elettrofila la nitroolefina in quanto tira a sé carica elettronica coordinandosi via legame ad idrogeno al gruppo nitro.¹⁵

1.3 Fotoenolizzazione

Per fotoenolizzazione di una molecola si intende la formazione dell'enolo di tale molecola attraverso l'irraggiamento con fotoni (Figura 12).

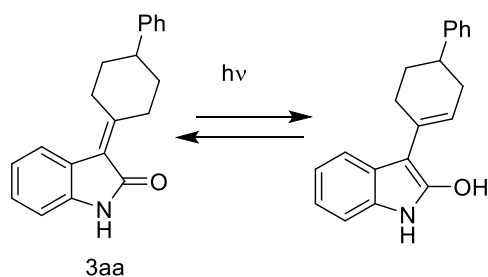


Figura 12-figura in cui viene esplicitata la formazione dell'enolo del substrato 3aa promossa dalla radiazione luminosa

Il fenomeno di fotoenolizzazione è ben conosciuto per i chetoni aromatici. Diverse sono le applicazioni di tale fenomeno in questi composti: reazioni di ciclizzazione intramolecolari, reazioni di Diels-Alder enantioselettive organocatalitiche, rilascio di nucleofili in seguito alla reazione di eliminazione promossa dalla formazione del fotoenolo (Figura 13).¹⁶

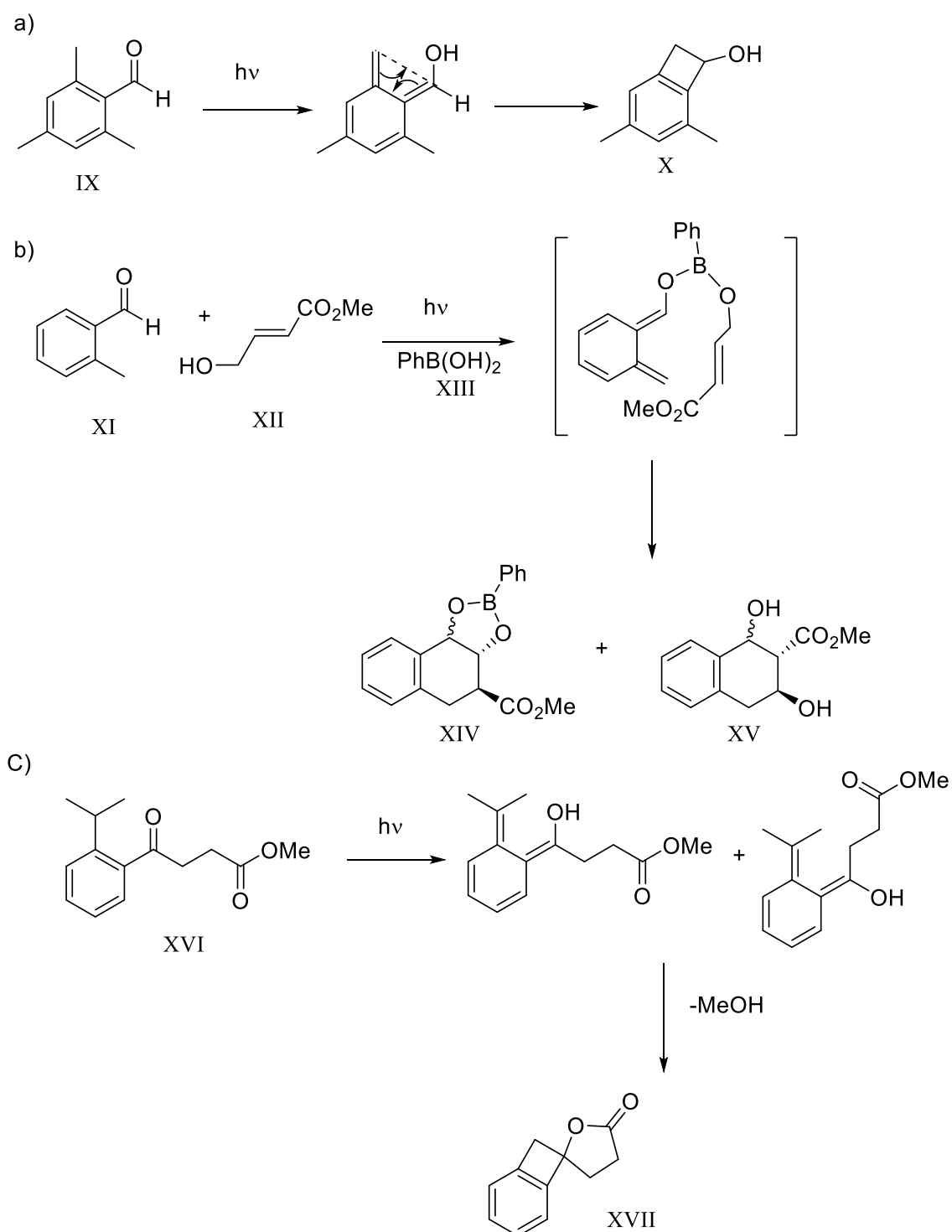


Figura 13-a) reazione di fotocicloaddizione benzaldeide sostituita IX

b) addizione di una olefina XII a o-xilenolo XI in presenza di acido fenilboronico XIII

c) lattonizzazione del (E)-fotoenolo a rilasciare metanolo

Il meccanismo di fotoenolizzazione è stato ampiamente studiato sul 2-metilacetofenone (Figura 14).

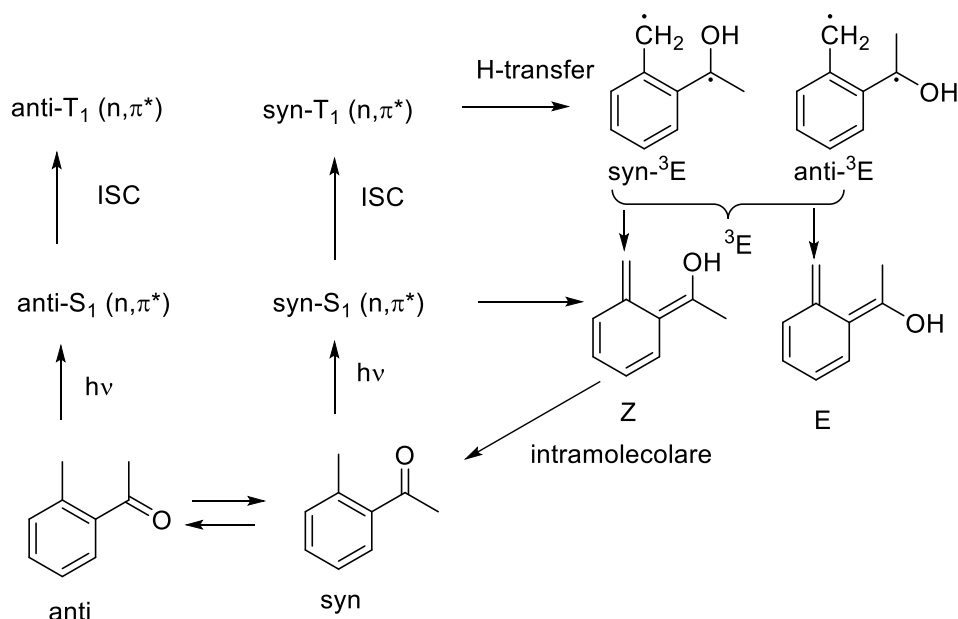


Figura 14-mechanismo di fotoenolizzazione del 2-metilacetofenone

L'equilibrio tra i conformeri *syn* e *anti* dello stato fondamentale è molto importante perché la barriera rotazionale del legame che unisce il gruppo carbonilico all'anello aromatico aumenta in seguito all'eccitazione n, π^* e solo il conformero *syn* eccitato può estrarre il γ idrogeno. Lo stato di singoletto eccitato del conformero *anti* subisce esclusivamente intersystem crossing (ISC) allo stato di tripletto entro pochi picosecondi, mentre l'ISC del conformero *syn* compete con la fotoenolizzazione a (*Z*)-dienolo allo stato fondamentale attraverso una intersezione conica. Lo stato eccitato di tripletto del conformero *syn* subisce H-transfer adiabatica a formare l'enolo tripletto 3E (anche chiamato tripletto diradicale) il quale evolve attraverso un ISC allo stato fondamentale a formare il fotoenolo.

Non si conosce con esattezza la reale conformazione dell'enolo tripletto 3E . Due sono le ipotesi: esiste una unica conformazione in cui l'-OH è nel piano perpendicolare al foglio, coesistono in equilibrio i due conformeri *syn*- 3E e *anti*- 3E .

Il fotoenolo *Z* che ha un basso tempo di vita rievolve alla molecola iniziale attraverso

un transfer di idrogeno [1,5] sigmatropico. Mentre il fotoenolo E per tornare alla molecola di partenza necessita un transfer di idrogeno intermolecolare e quindi ha un tempo di vita maggiore. Il tempo di vita dei fotoenoli è fortemente dipendente dal tipo di solvente. Il tempo di vita dello (Z)-dienolo cambia da < 20 ns in cicloesano a 160 μs in esametilfosforammide (HMPA), un forte accettore di legame ad idrogeno. Il legame ad idrogeno al gruppo idrossile del dienolo ritarda fortemente il transfer di idrogeno aumentando il tempo di vita del fotoenolo.

L'esempio più recente in cui viene sfruttata la fotoenolizzazione del 2-metilacetofenone a scopi sintetici è la reazione di Diels-Alder organocatalitica enantioselettiva studiata da Luca Dell'Amico e Paolo Melchiorre.¹⁷

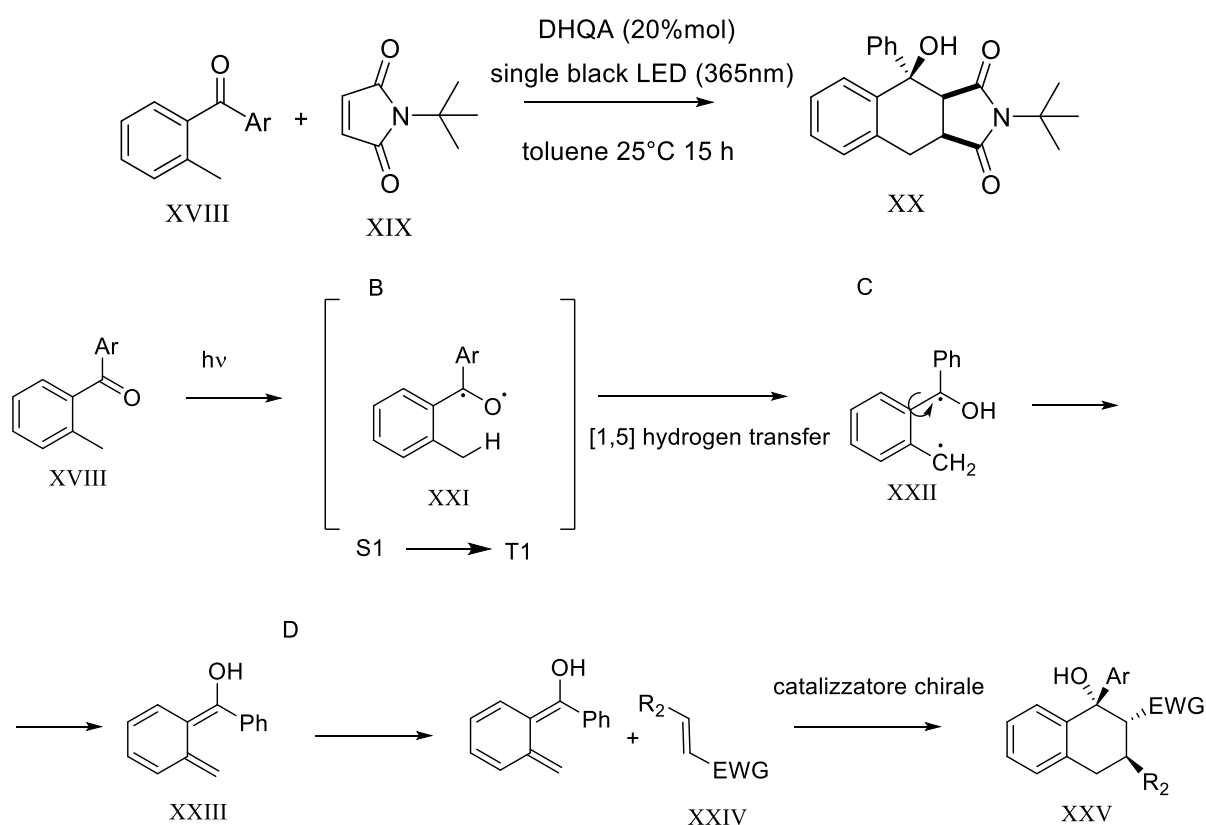


Figura 15-meccanismo reazione di Diels-Alder tra il 2-metilacetofenone XVIII e un generico dienofilo elettron povero

Il 2-metilacetofenone viene fatto reagire con la *N*-tert-butilmaleimide attraverso una reazione di Diels-Alder in presenza di un organocatalizzatore chirale con funzionalità tiureica e amminica. L'irraggiamento del 2-metilacetofenone con radiazione a 365 nm ne causa la fotoenolizzazione. Il fotoenolo formatosi funge da diene nella reazione di

cicloaddizione con la *tert*-butilmaleimide che funge da dienofilo elettron-povero. La novità di questo studio rispetto ai precedenti è l'utilizzo di un organocatalizzatore chirale che rende la reazione enantioselettiva.

1.4 Motori molecolari basati sull'ossindolo

I motori molecolari sono molecole capaci di convertire l'energia luminosa in energia meccanica rotazionale. La struttura di queste molecole si basa sulla presenza di un doppio legame C=C¹⁸ o C=N¹⁹ che divide le due porzioni della molecola che andranno a ruotare. Ci sono diverse famiglie di motori molecolari tra cui quelli basati su un framework ossindolico studiati da Ben L. Feringa.²⁰

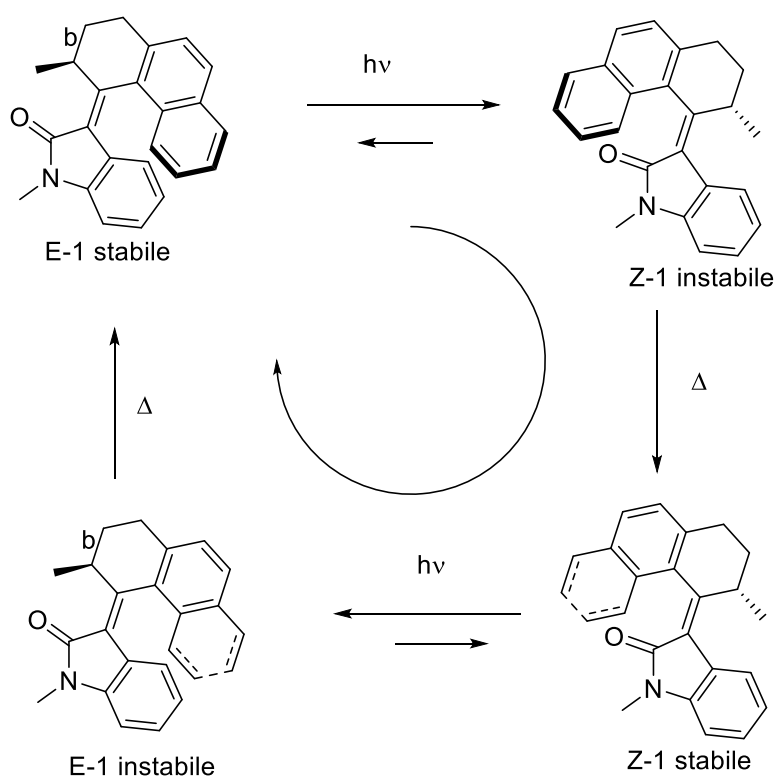


Figura 16-meccanismo motori molecolari

Il meccanismo di rotazione di questi motori molecolari si svolge in 4 step:

- 1) Conversione dell'isomero E-1 stabile nell'isomero Z-1 instabile attraverso una fotoisomerizzazione del doppio legame senza modifica del centro chirale **b**.
- 2) Conversione dell'isomero Z-1 instabile nell'isomero Z-1 stabile per riscaldamento
- 3) Ulteriore fotoisomerizzazione del doppio legame per convertire l'isomero Z-1

stabile nell'isomero E-1 instabile senza modifica del centro chirale

- 4) Riscaldamento dell'isomero E-1 instabile per convertirlo nell'isomero E-1 stabile

Ciò che decide il senso di rotazione è la stereochimica del carbonio **b** in quanto la posizione del metile **a** nello spazio rende energeticamente più facile la rotazione in un verso rispetto all'altro.

In un articolo pubblicato recentemente da Cheol Ho Choi²¹ si è studiato il meccanismo della fotoisomerizzazione in motori molecolari aventi un framework ossindolico analoghi a quelli studiati da Feringa. Da i calcoli quantomeccanici si è dimostrato che la luce causa una transizione a singolo elettrone π - π^* localizzata nel doppio legame carbonio-carbonio che unisce il framework ossindolico al cicloesano sostituito. Così facendo si scinde il doppio legame a legame singolo il quale è libero di ruotare. Una volta che la molecola ha ruotato di 90° lo stato eccitato decade a stato fondamentale attraverso una transizione non adiabatica riformando il doppio legame carbonio-carbonio.

1.5 Risoluzione cinetica dinamica

Miscela raceme possono essere risolte attraverso un processo definito risoluzione cinetica. Si ha risoluzione cinetica quando un enantiomero in una miscela racemica reagisce più rapidamente dell'altro. Nel caso ideale, in questo tipo di reazione il catalizzatore chirale è in grado di convertire uno dei due enantiomeri del reagente molto più rapidamente dell'altro, dando così luogo a un prodotto enantiomericamente puro, accompagnato da un substrato altrettanto puro. Il tipo di diagramma energetico che ne deriva è riportato in Figura n.15, dove S_R e S_S sono i due enantiomeri del substrato, P_R e P_S i due enantiomeri del prodotto, ΔG^\ddagger_S e ΔG^\ddagger_R le energie di attivazione relative alle conversioni dei due enantiomeri.

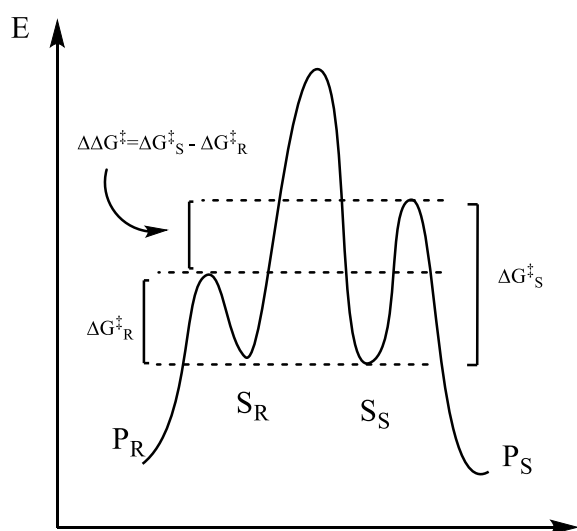
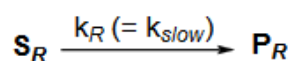
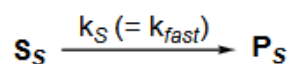


Figura 17-Diagramma energetico risoluzione cinetica

L'efficienza di una risoluzione cinetica è data dalla velocità relativa con cui gli enantiomeri S_R e S_S reagiscono in presenza del catalizzatore chirale per dar luogo ai prodotti P_R e P_S . La velocità relativa $k_{rel} = k_{fast}/k_{slow}$ o il fattore di selettività, s , sono i parametri usati in genere per qualificare la bontà del processo, secondo le equazioni cinetiche seguenti:

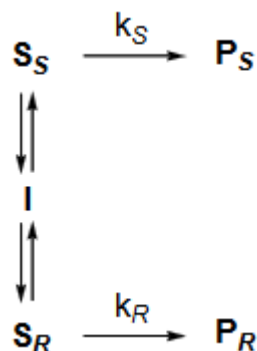


$$s = k_{rel} = \frac{k_{fast}}{k_{slow}} = e^{\Delta\Delta G^\ddagger/RT}$$

La situazione ideale si ha quando k_{rel} è molto grande, e la reazione può essere arrestata al 50% di conversione, consentendo così l'ottenimento di reagente e prodotto enantiomericamente molto arricchiti. Il fattore di selettività è strettamente connesso con $\Delta\Delta G^\ddagger$, vale a dire la differenza nelle energie tra gli stati di transizione diastereoisomerici che determinano la selettività. Lo svantaggio di questo approccio è che, anche in caso di reazione selettiva al 100% verso un enantiomero, la resa del prodotto enantiomericamente puro non può superare il 50%, e inoltre, esso va separato dal materiale di partenza non convertito. Al procedere della reazione, l'enantiomero che reagisce più rapidamente si consuma, e il substrato si arricchisce via via dell'altro enantiomero meno reattivo. Ne consegue che la velocità con cui essi reagiscono può a un certo punto diventare simile, perché essa dipende sia dalle costanti cinetiche sia dalle concentrazioni relative dei due

enantiomeri. Il risultato è un processo che diventa via via meno selettivo, a meno di non avere valori molto alti di k_{rel} .

Una strategia correlata alla risoluzione cinetica, ma ancora più efficiente è quella definita risoluzione cinetica dinamica. La risoluzione cinetica dinamica accoppia una risoluzione cinetica con una rapida racemizzazione del substrato chirale attraverso un intermedio o stato di transizione achirale I:



Il tipo di diagramma energetico che ne deriva è del tipo riportato in Figura n.18.

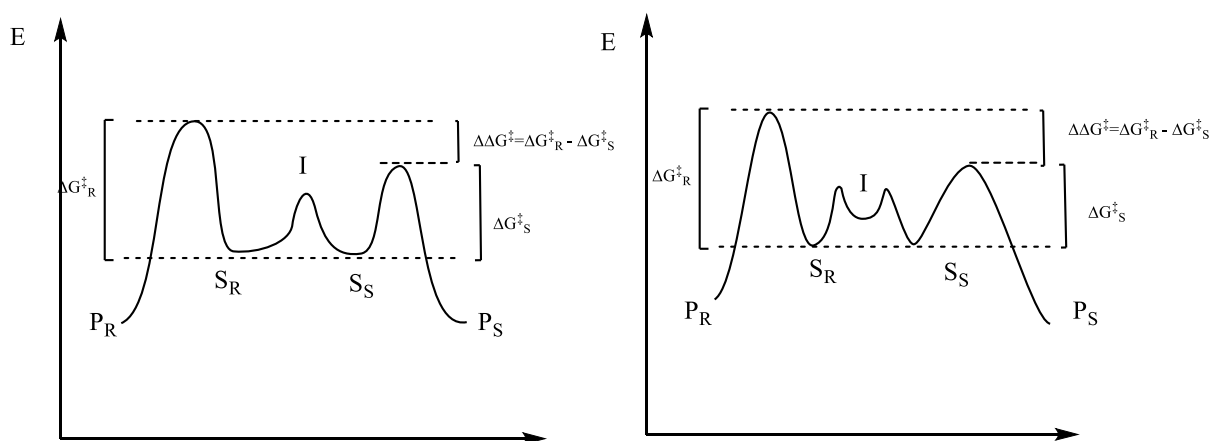


Figura 18-diagramma energetico risoluzione cinetica dinamica (a sinistra I è uno stato di transizione, a destra I è un intermedio)

In altre parole, è necessario che i due enantiomeri possano convertirsi l'uno nell'altro. Se uno di essi partecipa molto più velocemente a una trasformazione enantioselettiva, allora tutto il materiale di partenza può essere convertito in un singolo enantiomero. In genere, una condizione che garantisce elevate prestazioni al processo è il fatto che la racemizzazione avvenga più velocemente della conversione più rapida ($k_{rac} > k_{fast}$). E'

importante sottolineare che in una risoluzione cinetica dinamica la racemizzazione non coinvolge il catalizzatore chirale, bensì avviene attraverso un meccanismo indipendente, che può per esempio prevedere l'intervento di una base, di un acido, processi termici, sequenze di addizione/eliminazione e così via.

Ci sono innumerevoli esempi di risoluzione cinetica dinamica. Un esempio tra i tanti può essere la risoluzione cinetica dinamica applicata al lattone di Bringmann²⁸ (**2**, Figura 19). In questa risoluzione cinetica dinamica si sfrutta il veloce equilibrio tra i due atropoisomeri del lattone. Questi vengono fatti reagire attraverso una transesterificazione con un elevato numero di alcoli utilizzando un organocatalizzatore chirale con funzionalità tioureica e amminica derivato dalla Chincona.

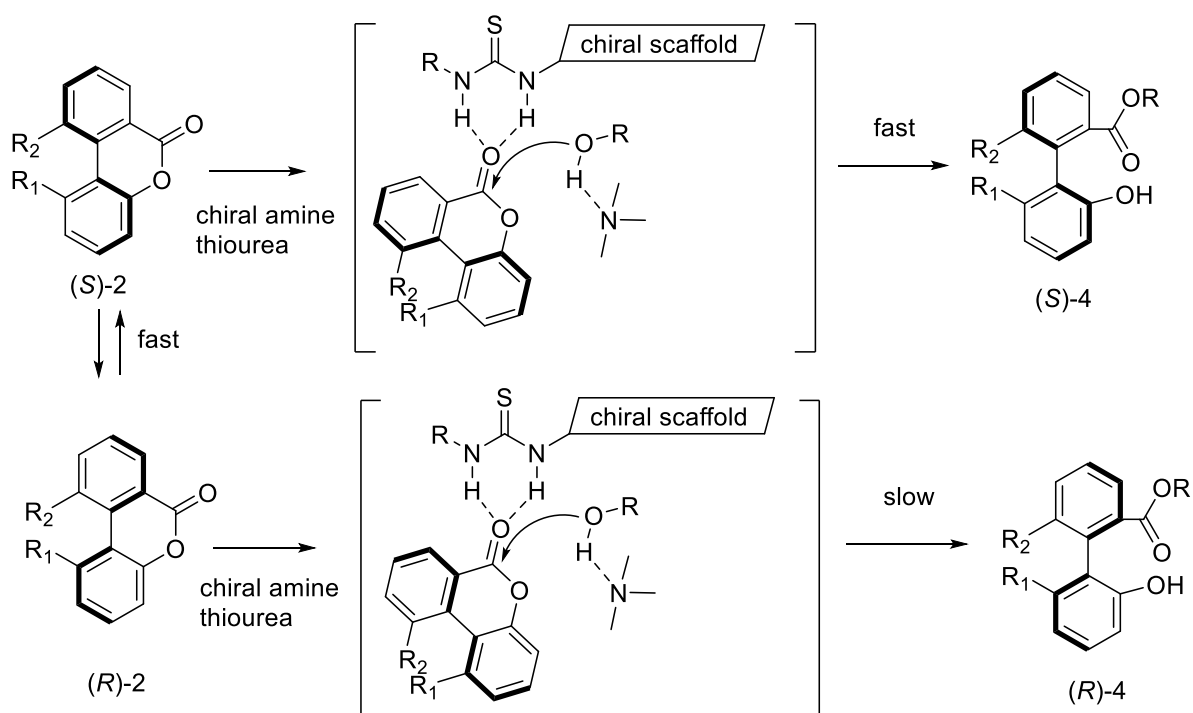


Figura 19-schema risoluzione cinetica dinamica lattone di Bringmann 2

2 Obiettivi

Durante un precedente lavoro svolto dal mio gruppo di ricerca si è osservato che l'alchilidencicloesano enantiomericamente arricchito **3aa** se esposto alla luce solare in un vial trasparente racemizza (Figura 20).

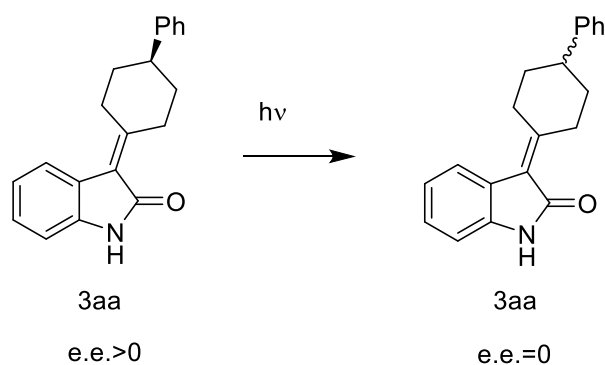


Figura 20-figura in cui si esplicita il fenomeno di racemizzazione

In seguito si è provato a ripetere l'esperimento utilizzando un vial ambrato e si è osservato che l'eccesso enantiomerico rimaneva invariato. Così si è dedotto che fosse la luce solare ad interagire con la molecola causandone la racemizzazione. Da qui è nato il mio progetto che ha lo scopo di indagare l'interazione tra la luce e alcuni alchilidenossindoli (Figura 21) e capirne le potenzialità in campo sintetico come ad esempio la risoluzione cinetica dinamica.

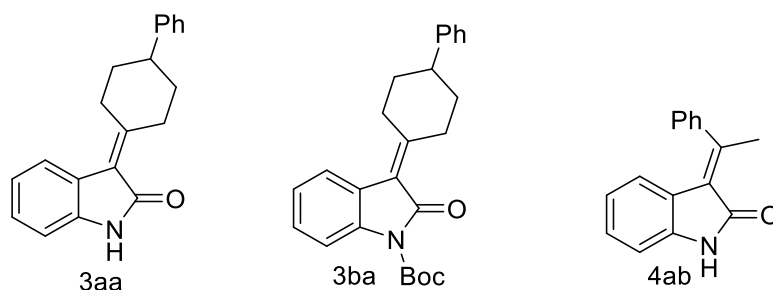


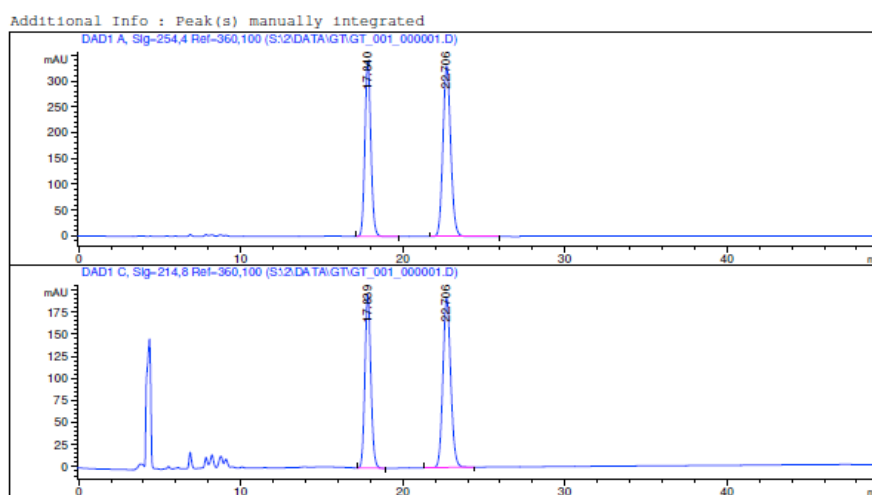
Figura 21-substrati studiati

3 Risultati e Discussione

2.1 Analisi del fenomeno di isomerizzazione via analisi HPLC chirale e NMR

2.1.1 Analisi HPLC effettuate sul substrato 3aa

Inanzitutto si è determinato l'eccesso enantiomerico del prodotto 3aa su cui avremmo fatto lo studio. L'eccesso enantiomerico iniziale è risultato essere del 12% (Figura 22).



Area Percent Report

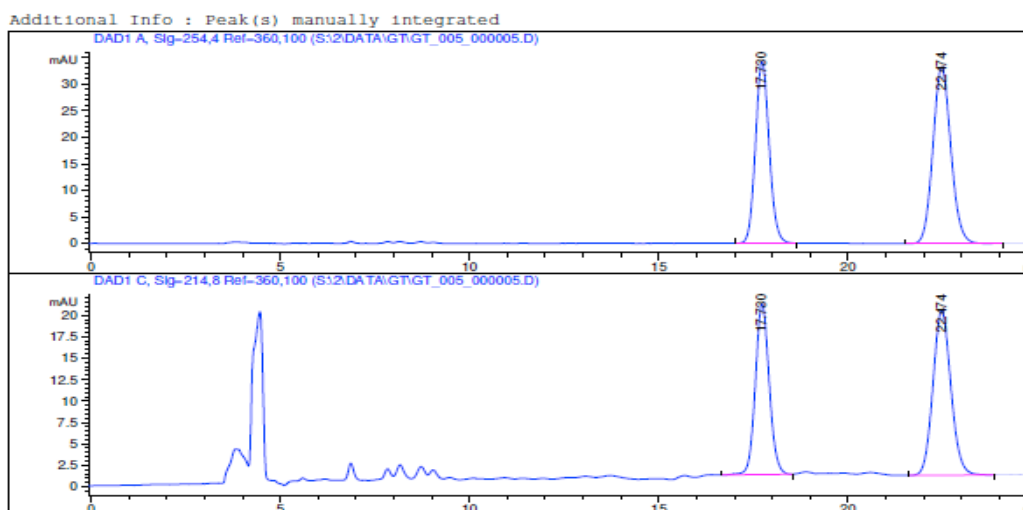
Sorted By : Signal
Multiplier: : 1.0000
Dilution: : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 A, Sig-254,4 Ref-360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	17.840	BB	0.4012	8757.50977	339.20599	44.0558
2	22.706	BB	0.5252	1.11207e4	329.94183	55.9442
Totals :				1.98782e4	669.14783	

Figura 22-cromatogramma del substrato 3aa a $t=0$

Successivamente si è analizzato l'eccesso enantiomerico dopo aver lasciato la molecola un giorno al buio in soluzione di diclorometano per escludere la possibilità che la racemizzazione fosse dovuta a qualche processo non fotochimico. L'eccesso enantiomerico è rimasto inalterato e ciò esclude che la causa della racemizzazione sia il solvente o qualche processo non fotochimico. (Figura n.23).



 Area Percent Report

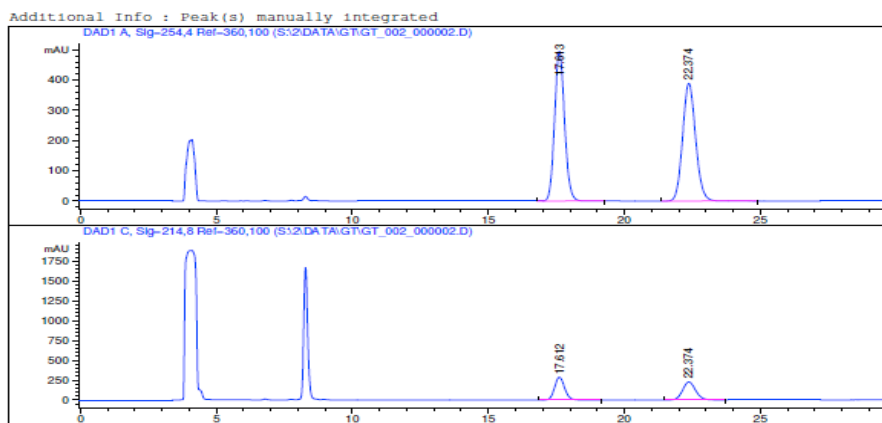
Sorted By : Signal
 Multiplier: : 1.0000
 Dilution: : 1.0000
 Use Multiplier & Dilution Factor with ISDS

Signal 1: DAD1 A, Sig-254,4 Ref-360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	17.730	BB	0.3899	862.25238	34.22330	43.9418
2	22.474	BB	0.5093	1100.00891	33.30930	56.0582
Totals :				1962.26129	67.53260	

Figura 23-cromatogramma del substrato 3aa in soluzione di diclorometano lasciato al buio per un giorno (e.e=12%)

Si è poi analizzato l'eccesso dopo aver lasciato la molecola in soluzione esposta alla luce solare (Figura n.24) o ai led blu (Figura n.25). In entrambi i casi si è raggiunta la completa racemizzazione.



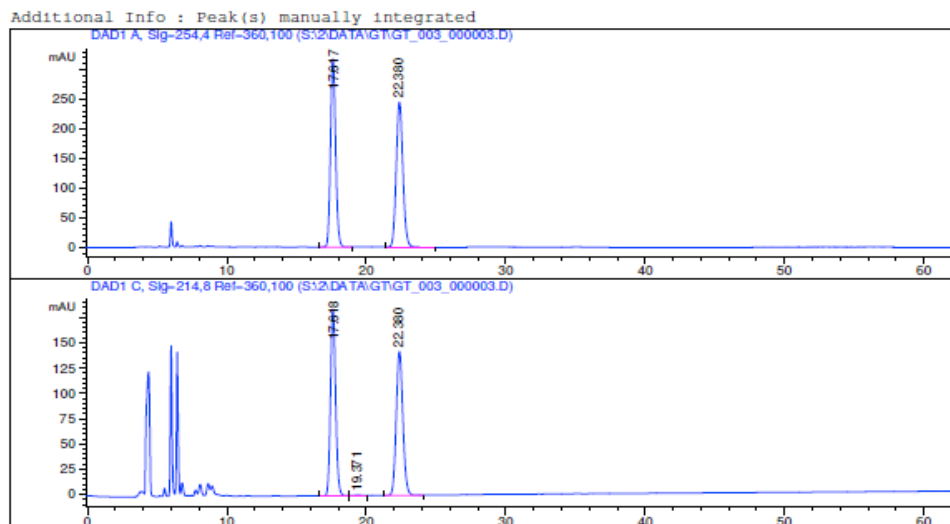
Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier: : 1.0000
Dilution: : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 A, Sig-254,4 Ref-360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	17.613	BB	0.3935	1.26255e4	495.18665	49.4353
2	22.374	BB	0.5150	1.29139e4	389.34494	50.5647
Totals :				2.55394e4	884.53159	

Figura 24-cromatogramma del substrato 3aa in soluzione di diclorometano esposto alla luce solare (e.e.=0%)



Area Percent Report

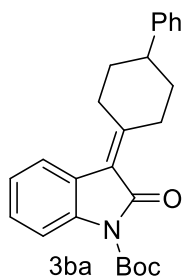
Sorted By : Signal
Multiplier: : 1.0000
Dilution: : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 A, Sig-254,4 Ref-360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	17.617	BB	0.3928	8076.88135	317.51404	49.8992
2	22.380	BB	0.5142	8109.52344	244.97670	50.1008
Totals :				1.61864e4	562.49074	

Figura 25-cromatogramma del substrato 3aa in soluzione di diclorometano esposta ai led blu (e.e.=0%)

2.1.2 Analisi HPLC effettuare sul substrato 3ba



L'eccesso enantiomerico iniziale è risultato essere del 39% (Figura n.26).

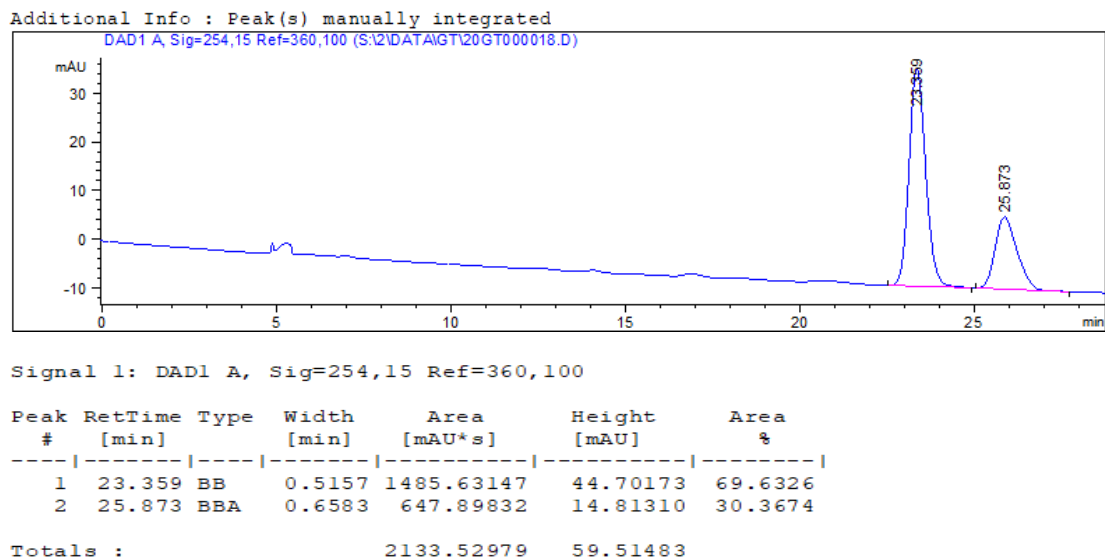
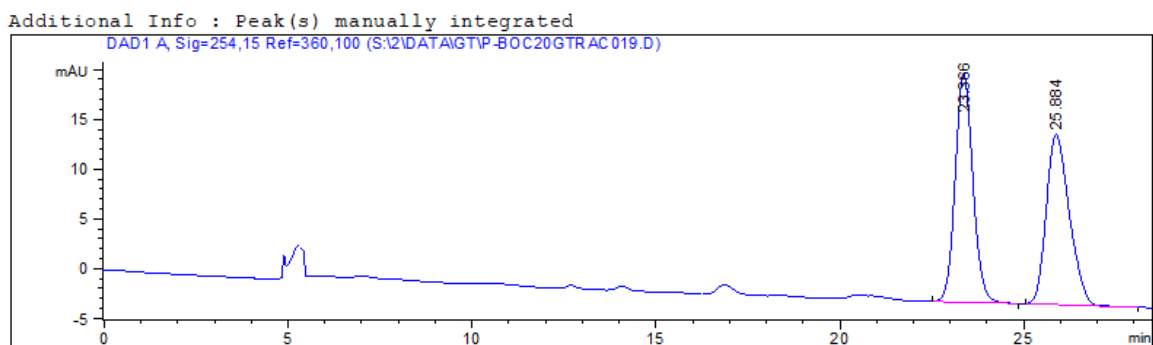


Figura 26-cromatogramma del composto 3ba prima dei test alla luce

Dopo circa 5 ore esposto alla lampada UV ($\lambda = 365$ nm) l'eccesso enantiomerico è sceso a 0% (Figura n.27).



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	23.366	BB	0.5093	766.30945	22.96713	50.6539
2	25.884	BBA	0.6673	746.52325	17.09953	49.3461
Totals :				1512.83270	40.06666	

Figura 27-cromatogramma del substrato 3ba dopo 5h di esposizione alla lampada UV365nm.

2.1.3 Analisi NMR sul substrato 4ab

Dallo spettro NMR si vede che il composto 4ab isolato è il diastereoisomero E (Figura 28a) essendoci unicamente il segnale del metile a 2,81 ppm caratteristico di tale isomero (Figura n.29).²²

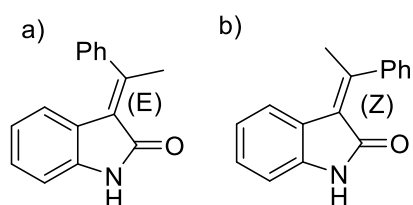
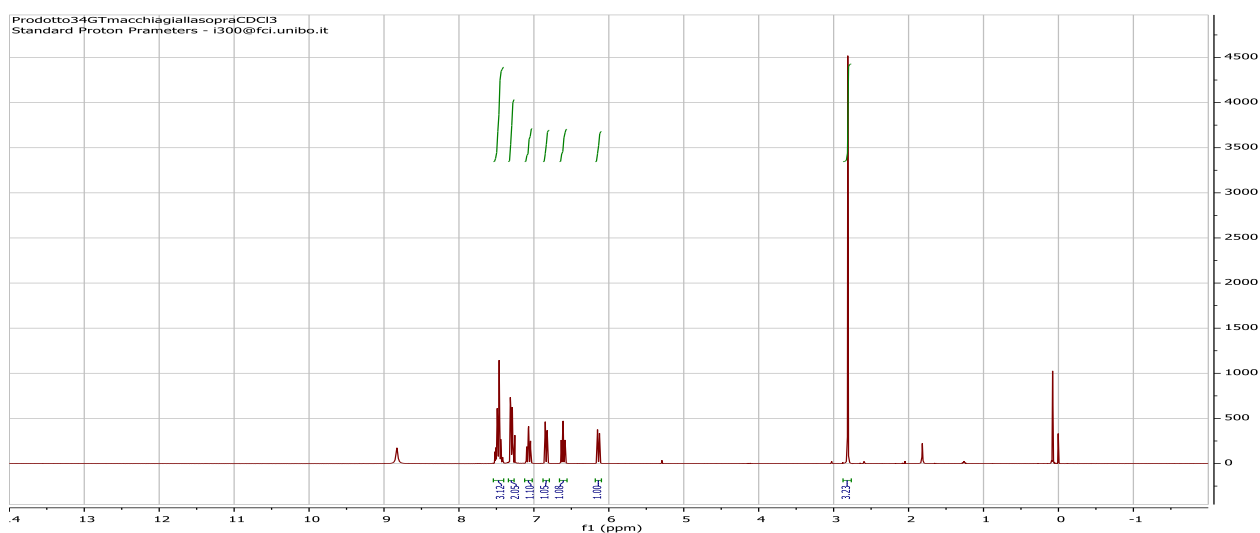


Figura 28-a) isomero E isolato substrato 4ab b) isomero Z substrato 4ab



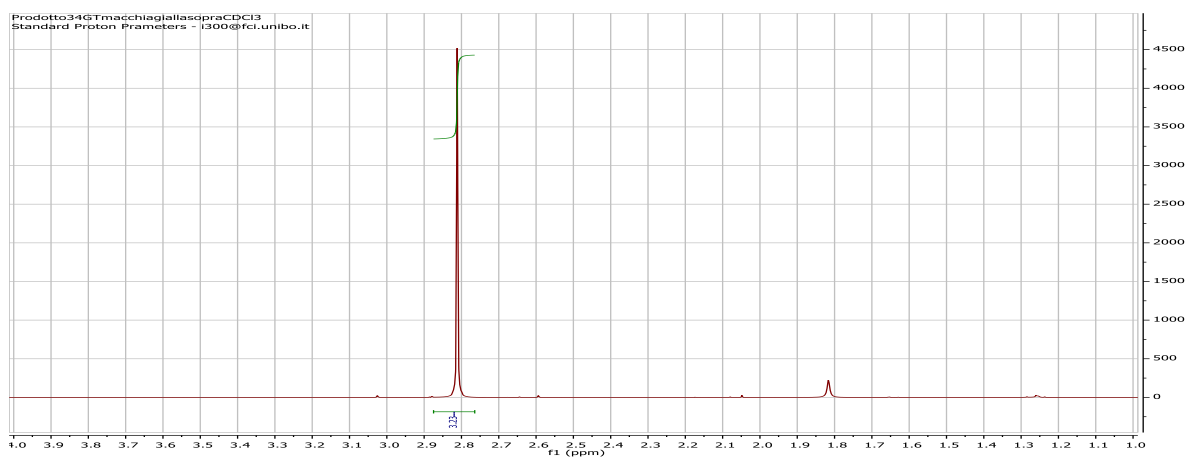


Figura 29-sopra si ha lo spettro NMR completo del prodotto 4ab isolato. Sotto si ha lo spettro NMR della zona alifatica del prodotto 4ab isolato

Dopo 8 ore di esposizione a radiazione UV ($\lambda = 365 \text{ nm}$) è comparso anche il picco del metile a 2.64 ppm²³ tipico del diastereoisomero Z (r.d.=Z/E=0,15 1:6.15) (Figura n.30).

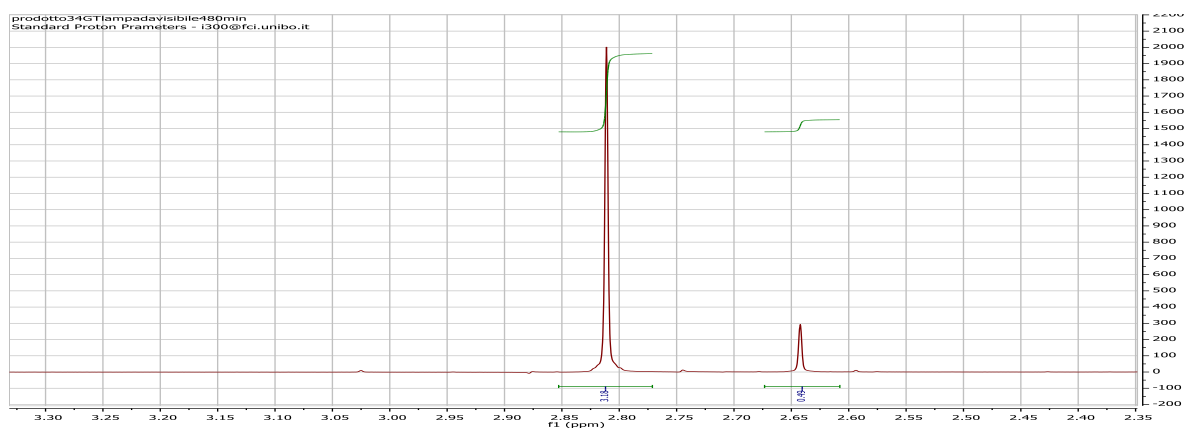


Figura 30-spettro NMR zona alifatica del composto 4ab esposto alla lampada UV 365 nm per 8 h

2.2 Test a fine sintetico

Una volta confermato che tutte e tre le molecole in esame interagiscono con la luce si è cercato di sfruttare tale interazione a fine sintetico. I test effettuati si basano su ipotesi da noi avanzate in merito a ciò che accade ai substrati una volta che vengono irradiati con della radiazione ultravioletta.

La prima ipotesi è che la luce inneschi in questi composti un processo di fotoenolizzazione in cui il doppio legame, che impedisce interconversione tra i due

enantiomeri, viene scisso a legame singolo libero di ruotare generando quindi una miscela racema (Figura 31).

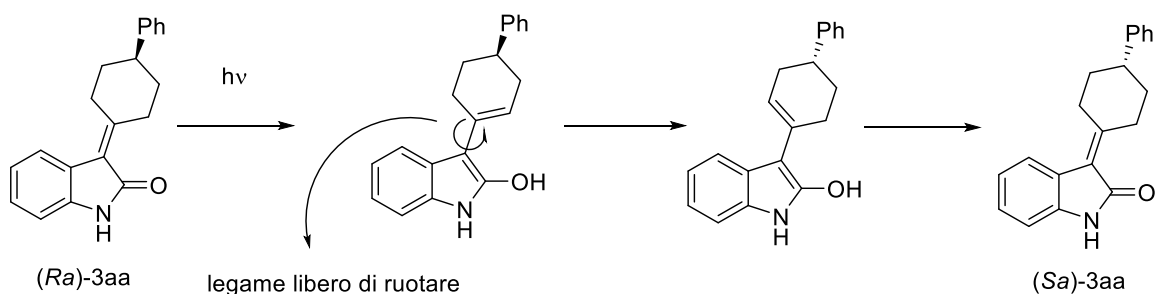


Figura 31-formazione del fotoenolo in cui si esplicita la rotazione del legame che porta alla racemizzazione

Non conosciamo il meccanismo di formazione dell'enolo nelle molecole da noi studiate, ma possiamo ipotizzare in analogia con quanto riportato nel caso del 2-metilacetofenone, un meccanismo analogo in cui la molecola viene promossa ad uno stato eccitato di singoletto **S1-B** dalla radiazione luminosa il quale evolve attraverso un ISC a stato di tripletto **T1-B** che attraverso un [1,5] hydrogen transfer forma la specie biradicalica **C** che infine evolve al fotoenolo **D** (Figura 32).

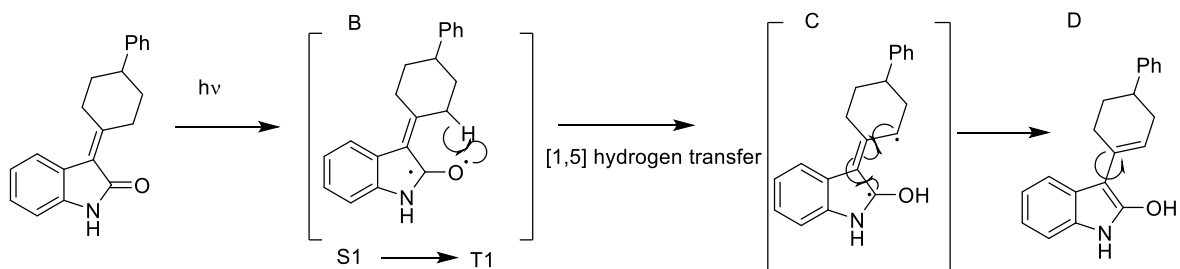


Figura 32-processo ipotizzato di fotoenolizzazione del substrato 3aa

Lo studio computazionale del processo di fotoisomerizzazione fatto su motori molecolari basati su alchilidencicloesani con framework ossindolico da Cheol Ho Choi²⁷ suggerisce che la luce induca nei nostri substrati la scissione del doppio legame carbonio-carbonio formando un diradiale.

Possiamo ipotizzare un meccanismo in cui la molecola viene promossa a stato di singoletto eccitato **S1-F** dalla radiazione luminosa il quale evolve attraverso un ISC a stato di tripletto **T1-F** in cui il diradiale è localizzato nel legame che unisce la porzione ossindolica al cicloesano. Lo stato di tripletto **T1-F** è in risonanza con

l'intermedio **B** il quale non riesce ad evolvere a fotoenolo attraverso l'[1,5] hydrogen transfer (Figura 33). Una volta che la molecola ha ruotato di 90° lo stato eccitato decade a stato fondamentale riformando il doppio legame carbonio-carbonio causando così alla racemizzazione (Figura 33).

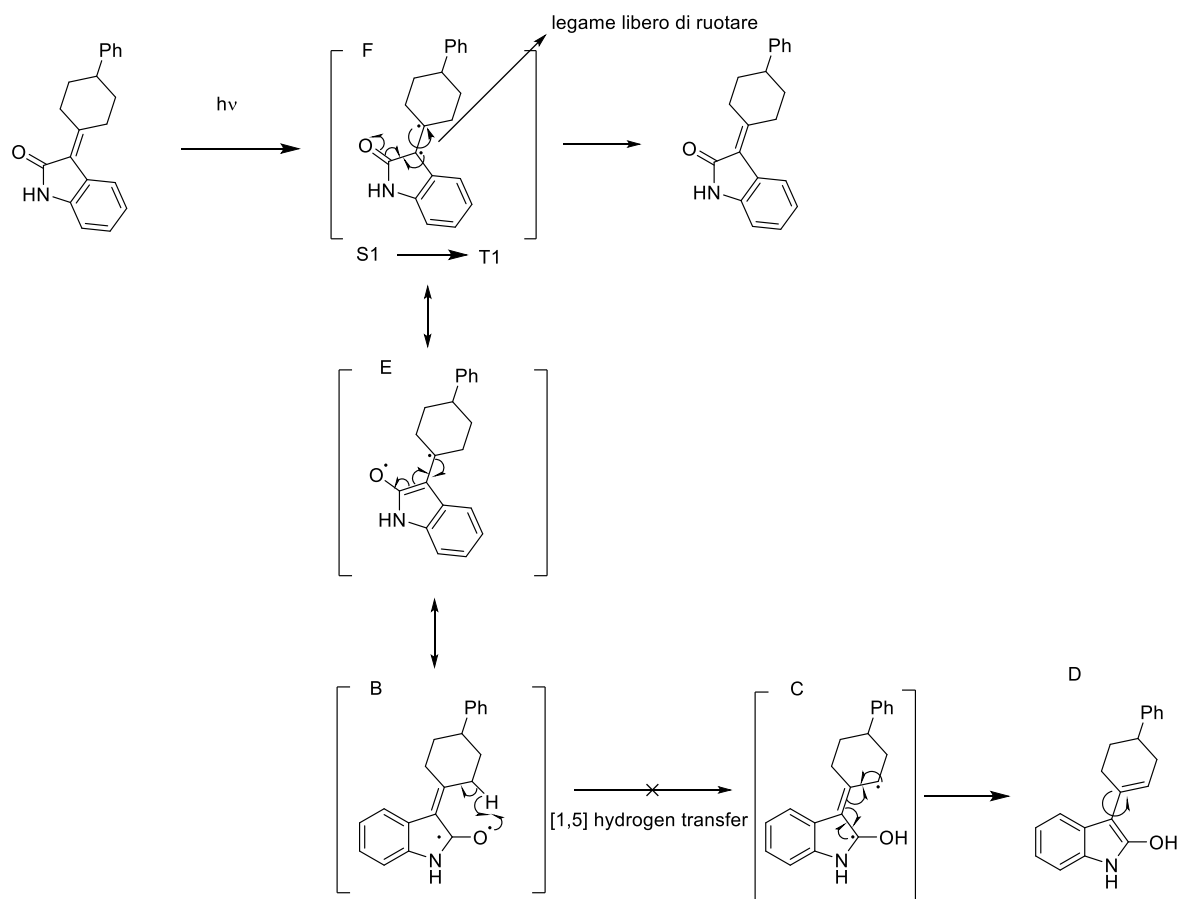


Figura 33-ipotetico meccanismo di formazione dell'intermedio diradicalico

Lo scopo dei test effettuati è quello di trovare una molecola che reagisca con il fotoenolo o l'intermedio diradicalico da noi ipotizzati, per dimostrare quale sia effettivamente l'intermedio responsabile della racemizzazione osservata e successivamente capire quale sia il tipo di reattività dei nostri substrati per sfruttarla a fini sintetici

2.2.1 Test effettuati sul substrato 3aa

In tutti i test i reagenti avendo un doppio legame, in linea teorica, potrebbero reagire

sia con il fotoenolo sia con l'intermedio diradicalico. Ogni test è stato ideato in modo tale da favorire una via rispetto all'altra.

Reazione 4GT

Articoli in letteratura¹⁷ ci hanno spinto a provare una reazione di Diels-Alder tra il substrato **3aa** e la fenilmaleimmide **5** finalizzata a far reagire il fotoenolo. La reazione è stata condotta in toluene a temperatura ambiente esposta alla luce solare. Il test è durato diversi giorni senza aver portato ad alcun risultato positivo.

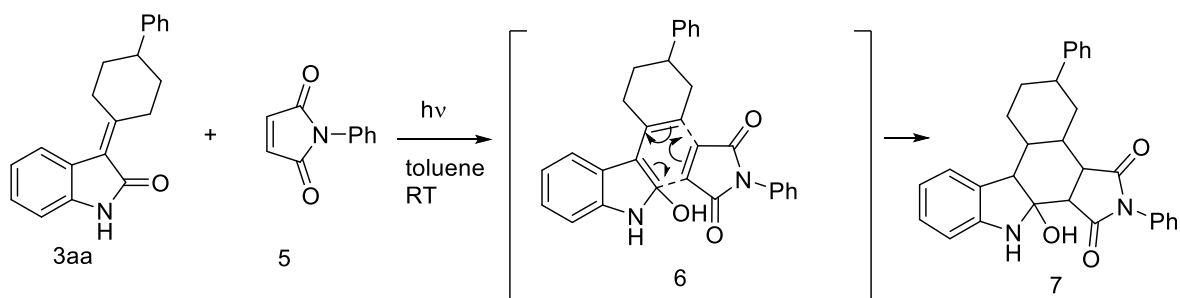


Figura 34-schema di reazione in cui si esplicita il meccanismo ipotizzato della reazione di Diels-Alder tra il substrato **3aa** e la fenilmaleimmide **5**

Reazione 5GT

In questa reazione si è deciso di cambiare l'elettrofilo e si è scelto il *trans*- β -nitrostirene **8** al fine di intrappolare il fotoenolo attraverso una addizione di Michael viniloga. La reazione è stata condotta in diclorometano esposta ai led blu a temperatura ambiente.

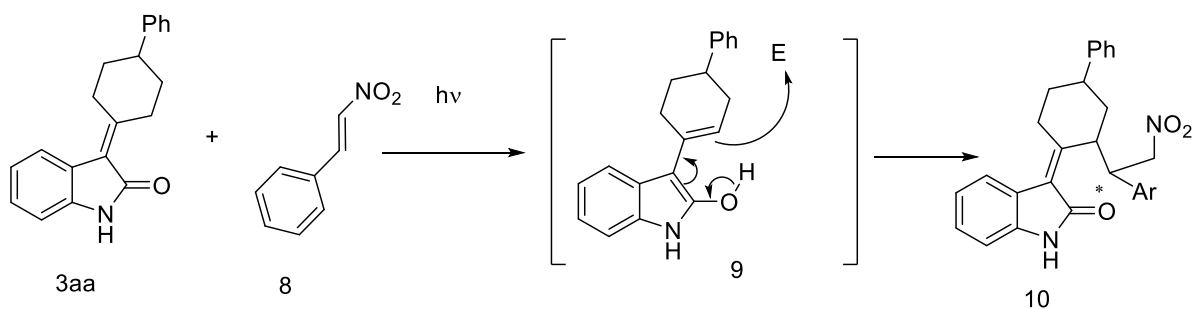


Figura 35-schema di reazione in cui si esplicita il meccanismo ipotizzato della reazione di addizione di Michael viniloga tra il substrato **3aa** e il *trans*- β -nitrostirene **8**

Tabella 1- screening condizione di reazione Reazione 5GT

Prova	Cat. (%)	Solvente (ml)	Resa
1	/	Diclorometano (0.5)	/
2	DHQA-TU (25)	Toluene (0.5)	/

Nella prova numero 2 si è utilizzato il catalizzatore DHQA-TU (Figura 36), il quale è un organocatalizzatore chirale derivato dalla Chincona con funzionalità sia tiourea sia amminica. La funzionalità amminica ha il compito di deprotonare il fotoenolo a formare l'enolato mentre la funzionalità tiourea del catalizzatore rende più elettrofila la nitroolefina in quanto tira a sé carica elettronica coordinandosi via legame ad idrogeno al gruppo nitro. Nonostante l'utilizzo del catalizzatore DHQA-TU capace di attivare sia il fotoenolo sia la nitroolefina l'addizione di Michael viniloga non è avvenuta.

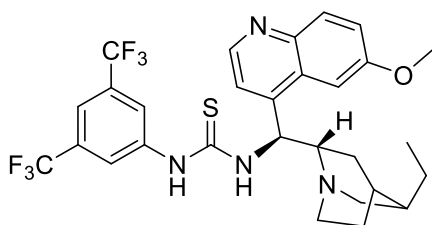


Figura 36-catalizzatore DHQA-TU

Reazione 24GT

Nella reazione di Diels-Alder è importante che l'HOMO e il LUMO dei due reagenti abbiano energia comparabile per reagire. Si è scelto quindi di utilizzare invece di un dienofilo elettron povero come il trans- β -nitrostirene utilizzato nella reazione 5GT un dienofilo elettron ricco come l'etil vinil etere **11**. Nel primo caso il LUMO del dienofilo reagisce con l'HOMO del diene mentre nel secondo caso l'HOMO del dienofilo reagisce con il LUMO del diene. In questa reazione si è fatto regire il substrato **3aa** e l'etil vinil etere **11** in diclorometano esposti a radiazione UV ($\lambda = 365$ nm) a temperatura ambiente per intrappolare il fotoenolo attraverso una reazione di Diels-Alder.

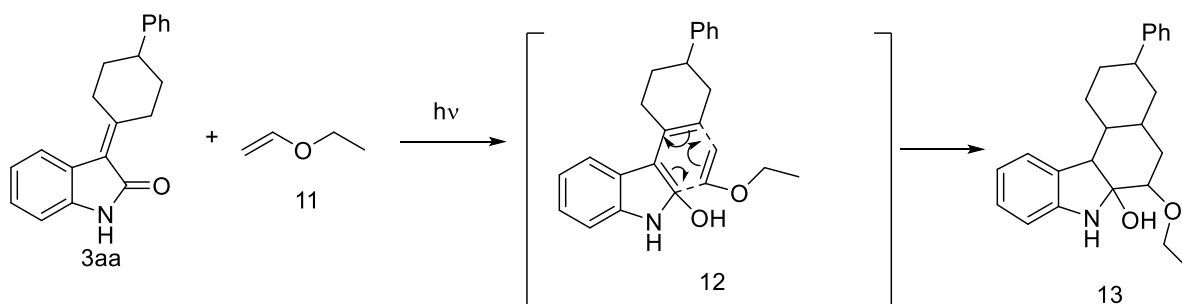


Figura 37-schema di reazione in cui si esplicita il meccanismo ipotizzato della reazione di Diels-Alder tra il substrato 3aa e l'etil vinil etere 11.

Tabella 2- screening condizione di reazione Reazione 24GT

Prova	Coreagente(mmol)(eq)	T (°C)	Luce	Resa
1	11 (0.1)(1)	20	UV-365nm	/
2	11 (0.3)(3)	20	UV-365nm	/
3	11 (0.3)(3)	50	Visibile*	/
4	11 (1.1)(11)	20	UV-365nm	/

* lampada CFL 32 W 50 Hz 140 mA

Nonostante si siano aggiunti fino a 11 equivalenti di etil vinil etere 17 per favorire la formazione del prodotto ed alzato la temperatura fino a 50 °C per velocizzare la cinetica di reazione, le prove effettuate non hanno portato a prodotti di reazione.

Reazione 26GT

Con questo test si è tentato di intrappolare l'intermedio diradicalico attraverso una cicloaddizione radicalica [2+2]³¹ facendo reagire il substrato 3aa e il cicloesene 14 in toluene esposti a radiazione UV ($\lambda = 365\text{nm}$).

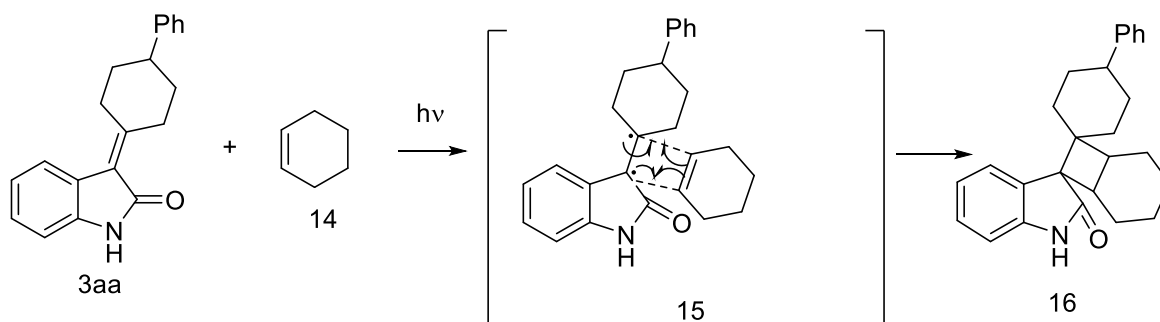


Figura 38-schema di reazione in cui si esplicita il meccanismo ipotizzato della cicloaddizione radicalica [2+2] tra il substrato 3aa e il cicloesene 14.

Tabella 3- screening condizione di reazione Reazione 26GT

Entry	Coreagente(mmol)(eq)	T (°C)	Luce	Resa
1	14 (0.1)(1)	20	UV-365nm	/
2	14 (0.3)(3)	20	UV-365nm	/
3	14 (0.3)(3)	50	Visibile*	/
4	14 (1.1)(11)	20	UV-365nm	/

* lampada CFL 32 W 50 Hz 140 mA

Si sono aggiunti fino a 11 equivalenti di cicloesene **14** per favorire la formazione del prodotto ed alzato la temperatura fino a 50 °C per aumentare la cinetica di reazione. Nonostante ciò il test non ha portato ad alcun risultato positivo.

Reazione 32GT

In questo test si è utilizzato come elettrofilo l'*N*-bromosuccinimide **17** per catturare il fotoenolo attraverso una reazione di bromurazione vinilica. La reazione è stata condotta in diclorometano esposti alla lampada a fluorescenza ($\lambda = 366 - 700$ nm). Si è scelto l'*N*-bromosuccinimide **17** in quanto è un forte agente bromurante.

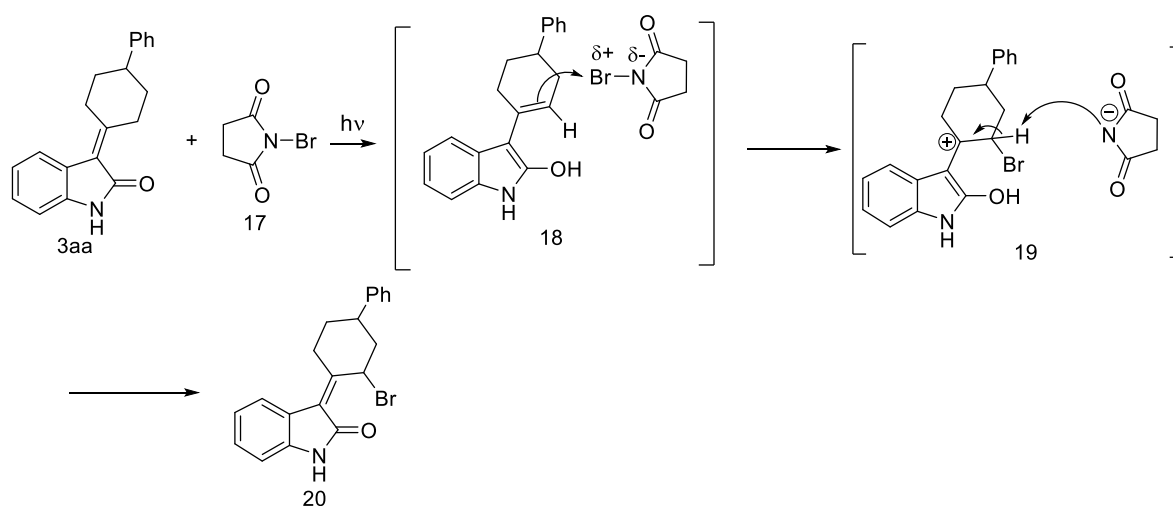


Figura 39-schema di reazione in cui si esplicita il meccanismo ipotizzato della reazione di bromurazione tra il substrato **3aa** e l'*N*-bromosuccinimide **17**

Si sono aggiunti fino a 2 equivalenti di *N*-bromosuccinimide ma il test non ha comunque fornito risultati positivi.

2.2.2 Test effettuati sul substrato 3ba

Reazione 29GT

In questo test si è deciso di utilizzare come elettrofilo il trans-β-nitrostirene **8** al fine di catturare il fotoenolo attraverso una addizione di Michael viniloga come tentato con la reazione 5GT con il substrato **3aa**.

La reazione è stata condotta in trifluorotoluene a temperatura ambiente ed esposta a radiazione UV ($\lambda = 365\text{nm}$).

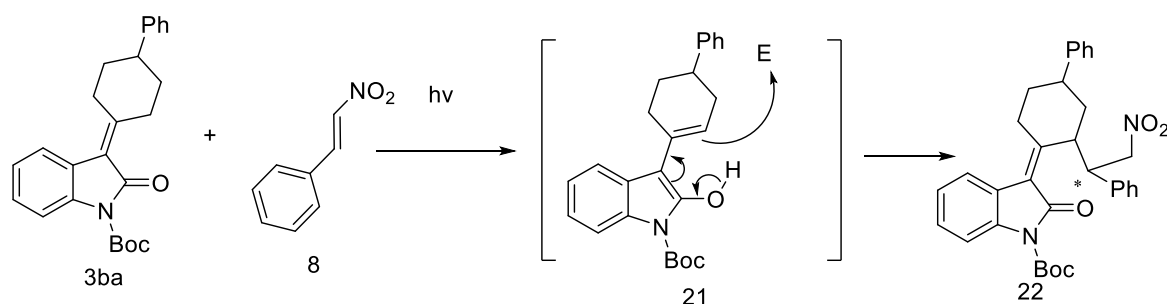
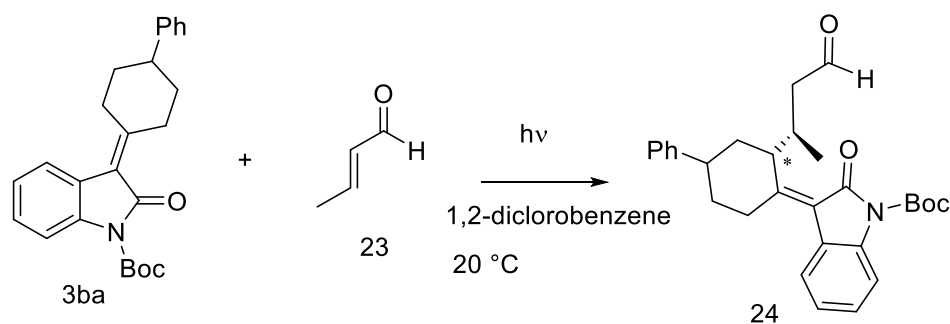


Figura 40-schema di reazione in cui si esplicita il meccanismo ipotizzato della reazione di addizione viniloga tra il substrato **3ba** e il trans-β-nitrostirene **8**.

Anche in questo caso come per il substrato **3aa** l'addizione viniloga non è avvenuta.

Reazione 30GT

Articoli in letteratura²⁴ ci hanno spinto a provare una addizione di Michael tra il substrato **3ba** e la crotonaldeide **23** catalizzata dal catalizzatore di Jørgensen. La reazione è stata condotta in 1,2-diclorobenzene esposti a radiazione UV ($\lambda = 365\text{nm}$) a temperatura ambiente.



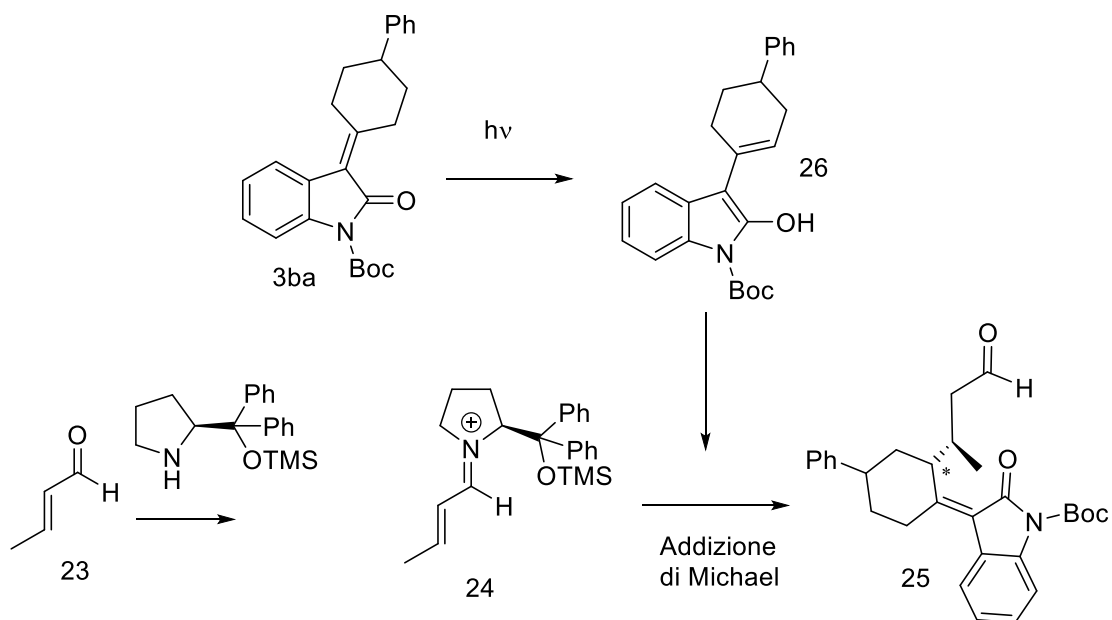


Figura 41-mechanismo ipotizzato reazione di addizione di Michael tra il substrato **3aa** e crotonaldeide **23**.

Il test non ha portato ad alcun prodotto.

Reazione 31GT

In questo test come elettrofilo si è utilizzata la *N*-bromosuccinimide **17** al fine di intrappolare il fotoenolo attraverso una bromurazione della posizione viniloga come tentato con la reazione 32GT con il substrato **3aa**.

La reazione è stata condotta in diclorometano esposta a radiazione UV ($\lambda = 365\text{nm}$).

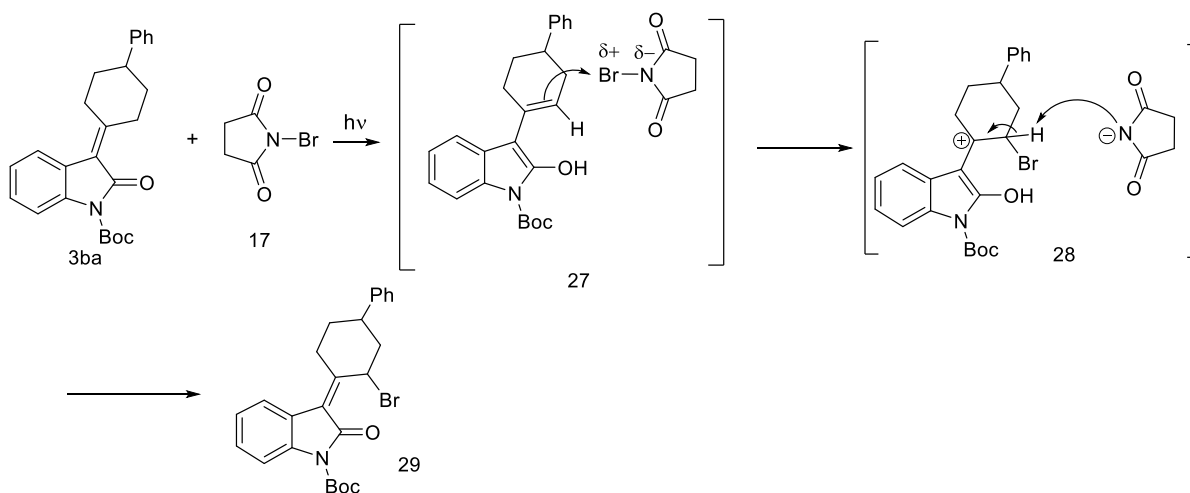


Figura 42-schema di reazione in cui si esplicita il meccanismo ipotizzato della reazione di bromurazione tra il substrato **3ba** e la *N*-bromosuccinimide **17**

Come per il substrato **3aa** la reazione non è avvenuta.

2.2.3 Test effettuato sul substrato 4ab

Reazione 36GT

Nell'articolo di Casiraghi riguardante l'addizione vinilica di alchilidenossindoli a nitroolefine¹⁴ già citato in precedenza per la reazione 5GT, viene eseguita la reazione tra il composto **32**, molto simile al substrato **4ab**, e il trans-β-nitrostirene **8** in presenza del catalizzatore DHQA-TU (Figura 44). La reazione di Casiraghi avviene via enolato quindi si è provato a vedere se la reazione potesse avvenire per il nostro substrato via fotoenolo ma il test non ha fornito alcun prodotto. La reazione è stata condotta in toluene esposta alla lampada a fluorescenza ($\lambda=366-700$ nm) a temperatura ambiente.

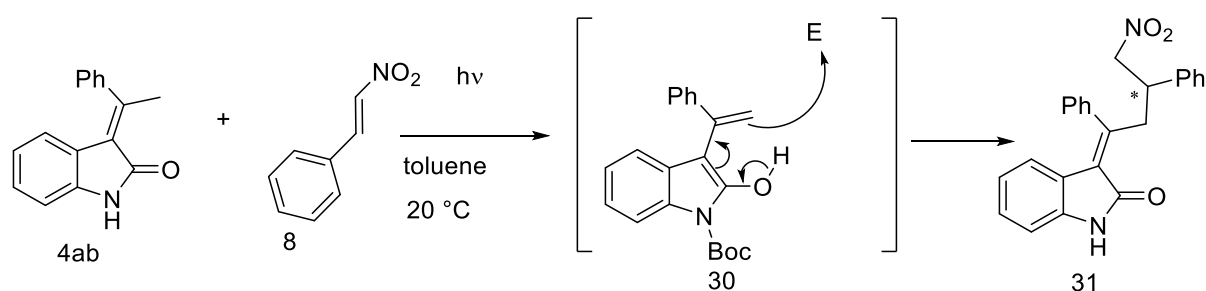


Figura 43-schema di reazione in cui si esplicita il meccanismo ipotizzato della reazione di addizione vinilica tra il substrato **3ba** e il trans-β-nitrostirene **8**

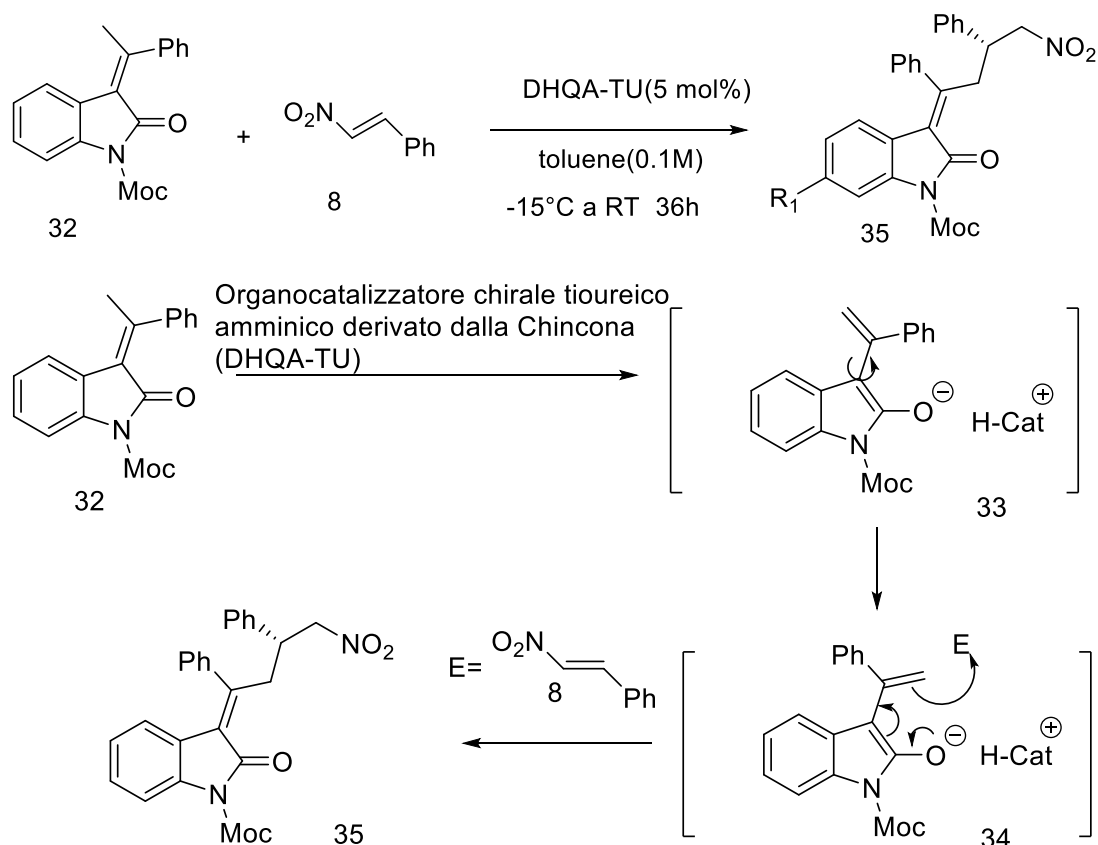


Figura 44-meccanismo reazione di addizione di Michael vinilica tra il trans-β-nitrostirene **8** e il substrato **32**

2.3 Test per risoluzione cinetica dinamica

L'interazione tra la luce e i substrati studiati potrebbe essere sfruttata per risolvere una miscela racema attraverso una risoluzione cinetica dinamica che sfrutta la veloce fotoisomerizzazione (Figura 45).

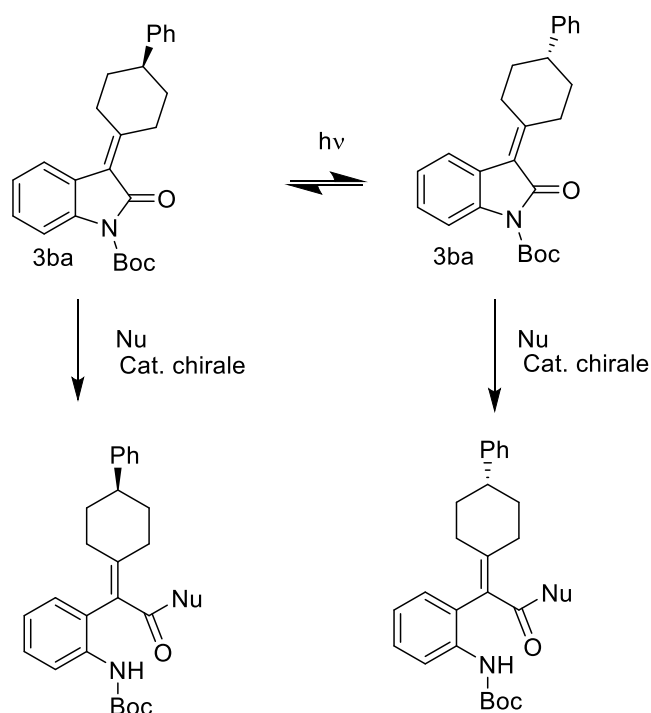


Figura 45-schema risoluzione cinetica dinamica substrato **3ba**

La risoluzione cinetica dinamica da noi ideata per il substrato **3ba** si basa sull'addizione di un nucleofilo al carbonile dell'anello ossindolico e successiva eliminazione del gruppo ammidico -NH-Boc. Fondamentale per ottenere la risoluzione del racemato è trovare un nucleofilo che riesca ad aprire l'anello ossindolico e un organocatalizzatore chirale che favorisca tale apertura preferibilmente verso un enantiomero rispetto all'altro. Tutte le seguenti reazioni sono finalizzate a trovare la giusta combinazione di nucleofilo e catalizzatore chirale per ottenere una risoluzione cinetica dinamica del racemo del substrato **3ba**.

Reazioni 21GT e 22GT

Le reazioni 21GT e 22GT sono molto simili tra loro in quanto si utilizza il medesimo catalizzatore, solvente e temperatura. L'unica differenza è sul tipo di nucleofilo. Nella 21GT si utilizza il *p*-metossibenzil alcol **36** il quale risulta meno acido, ma più

nucleofilo rispetto al *p*-nitrobenzil alcol **37** utilizzato nella 22GT.

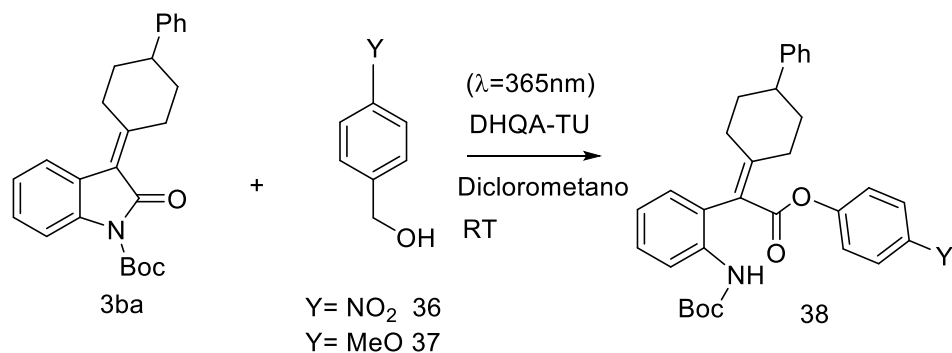


Tabella 4- screening condizione di reazione Reazione 21GT e 22GT

Entry	Coreagente(mmol)(eq)	Cat. (%)	Resa
1	36 (0.1)(1)	DHQA-TU(10)	/
2	36 (0.15)(1.5)	DHQA-TU(10)	/
3	37 (0.1)(1)	DHQA-TU(10)	/
4	37 (0.25)(2.5)	DHQA-TU(20)	/

Nessuna reazione ha fornito un risultato positivo. Il fatto che le reazioni non abbiano avuto successo può essere dovuto a più fattori:

- 1) La concentrazione di alcossidi (specie decisamente più nucleofila dei rispettivi alcoli) in soluzione è troppo bassa in quanto la basicità del catalizzatore non è adeguata a deprotonarli in maniera efficace o viceversa la loro acidità non è abbastanza elevata
- 2) Il catalizzatore DHQA-TU con la sua funzionalità tiureica non riesce ad attivare in maniera adeguata il carbonile del substrato **3ba**
- 3) Il fatto che il gruppo uscente amidico rimanga parte del prodotto rende molto ardua la sua eliminazione rendendo necessario un nucleofilo che sia un pessimo gruppo uscente

Reazione 27GT

Nella reazione 27GT come catalizzatore si è deciso di usare un'altro derivato della Chincona, il 9-*epi*-QDASQ (Figura 46) e come nucleofilo l'isopropanolo **39**.

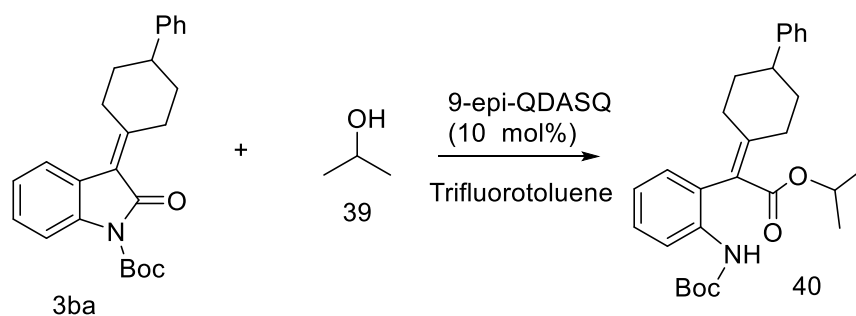


Tabella 5- screening condizione di reazione Reazione 27GT

Prova	Coreagente(mmol)(eq)	T (°C)	Luce	Resa
1	39 (0.1) (1)	20	UV-365nm	/
2	39 (0.3) (3)	20	UV-365nm	/
3	39 (0.3) (3)	60	visibile*	/

* lampada CFL 32 W 50 Hz 140 mA

L'utilizzo di un diverso catalizzatore e la modifica delle condizioni di reazione come la temperatura, il numero di equivalenti di nucleofilo e la radiazione luminosa a cui viene esposta la reazione non hanno portato ad alcun risultato positivo.

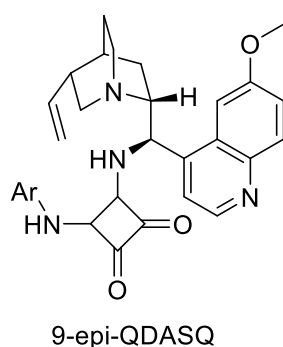


Figura 46-catalizzatore 9-epi-QDASQ

Reazione 23GT

Nella reazione 23GT si utilizza come nucleofilo il fenolo **41** e come catalizzatore il DHQA-TU. Il fenolo è un cattivo nucleofilo ma ha una maggiore acidità e quindi si è deciso di provarlo per vedere se fosse la quantità di nucleofilo deprotonato e non la sua nucleoficità il fattore determinante.

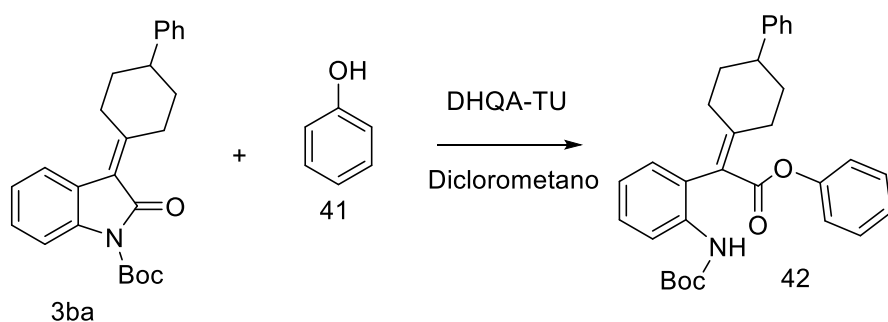


Tabella 6- screening condizione di reazione Reazione 23GT

Prova	T (°C)	Luce	Resa
1	20	UV-365nm	/
2	50	Visibile*	/
3	60	Visibile*	/

* lampada CFL 32 W 50 Hz 140 mA

Nonostante si sia alzata la temperatura di reazione fino a 60 °C non si è ottenuto nessun prodotto. Probabilmente il fenolato essendo un così buon gruppo uscente non facilita lo step di eliminazione del gruppo ammidico -NH-Boc e ha una nucleofilicità troppo bassa per aprire l'anello ossindolico.

4 Conclusioni

I test condotti fino a questo punto hanno confermato la presenza di una interazione tra luce e i substrati studiati che causa la loro racemizzazione (Figura 47).

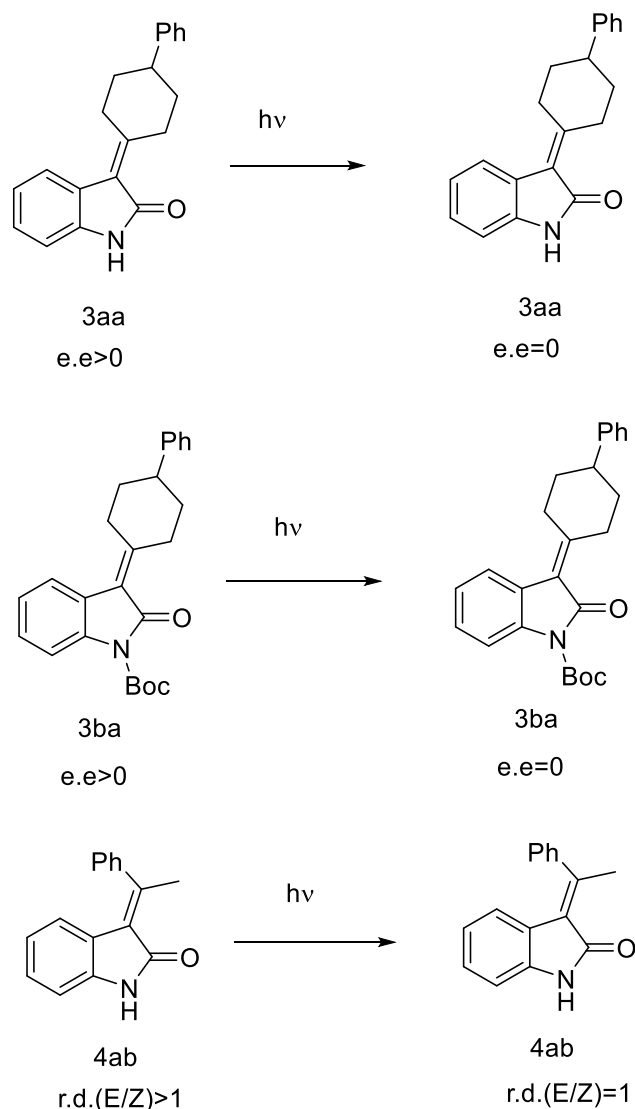


Figura 47- figura in cui si esplicita il fenomeno di racemizzazione

Le reazioni effettuate non hanno portato a nessun prodotto e quindi non hanno confermato né che avvenga una fotoenolizzazione né che si formi un intermedio diradicalico localizzato nel doppio legame carbonio-carbonio in seguito all'irraggiamento con la luce. La grande variabilità e numero di elettrofili utilizzati per catturare il fotoenolo rende poco probabile l'ipotesi che la luce inneschi una fotoenolizzazione.

Lo studio computazionale del processo di fotoisomerizzazione fatto su motori molecolari basati su alchilidencicloesani con framework ossindolico da Cheol Ho Choi²¹ suggerisce che la luce induca nei nostri substrati la scissione del doppio legame carbonio-carbonio formando un diradicale.

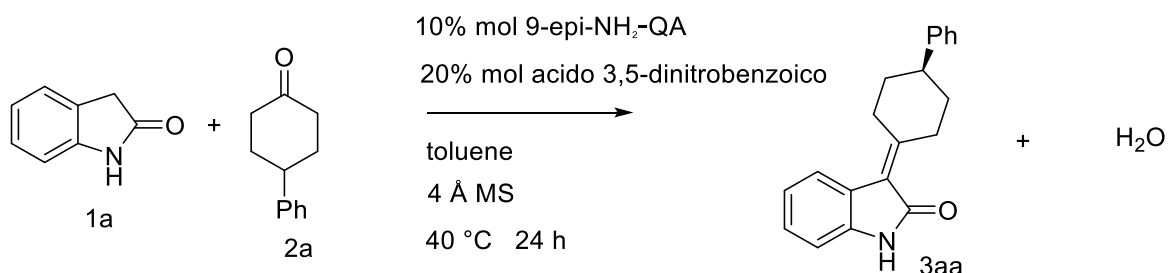
Per quanto riguarda la risoluzione cinetica dinamica non si è trovata la giusta combinazione di nucleofilo e organocatalizzatore chirale che portino alla risoluzione del racemato.

5 Sezione sperimentale

Tutti gli spettri NMR sono stati registrati su spettrometri Varian Inova 300 MHz e Gemini 400 MHz. I chemical shift (δ) per ^1H e ^{13}C sono espressi in ppm rispetto a TMS standard interno (0,0 ppm) o segnali residui di CHCl_3 (7,26 ppm) o DMSO (2,48 ppm). Le costanti di accoppiamento sono indicate in Hz. Le seguenti abbreviazioni sono usate per indicare la molteplicità: s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto; dd, doppietto di doppietti; ddd, doppietto di doppietti di doppietti; tdd, tripletto di doppietti di doppietti; q, quartetto; m, multipletto; bs, segnale ampio. L'andamento delle reazioni è stato seguito tramite TLC, utilizzando piastre di gel di silice Kieselgel supportato su PET. La purificazione dei prodotti di reazione è stata effettuata mediante cromatografia flash (FC) su gel di silice (230-400 mesh). Le soluzioni organiche sono state concentrate sotto pressione ridotta su un evaporatore rotante Büchi. Gli eccessi enantiomerici sono stati determinati tramite analisi HPLC chirale, utilizzando uno strumento Agilent serie 1100 su colonna chirale Daicel Chiralpak® AD-H (0.46 cm×25 cm) e colonna chirale Daicel Chiralpak® IC (0.46 cm×25 cm).

5.1 Sintesi dei substrati

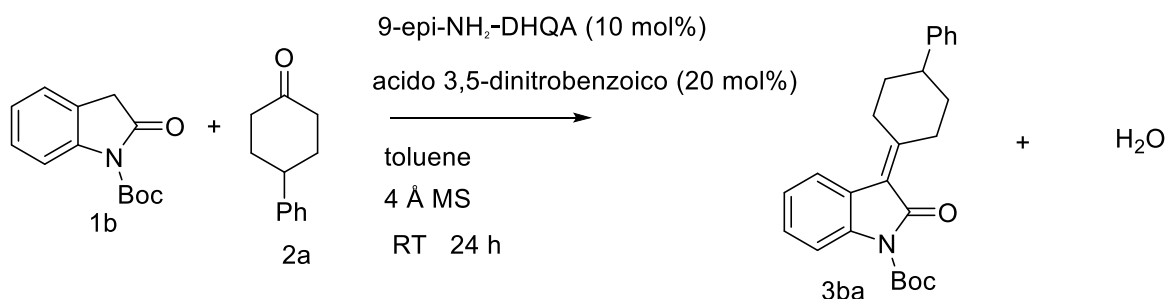
5.1.1 Procedura generale per la sintesi del substrato 3aa



Si aggiungono in un vial 0.05 mmol di catalizzatore 9-epi-NH₂-QA, 0.1 mmol di acido 3,5-dinitrobenzoico e 1.25 ml di toluene e si lascia agitare per 10 minuti. Successivamente si aggiungono 0.32 g di setacci molecolari e 0.5 mmol di 4-fenilcicloesano e si lascia agitare per altri 10 minuti. Si aggiunge infine 0.5 mmol di ossindolo e si immerge il vial di reazione in un bagno termostato a 40 °C.

Dopo 24 h il grezzo è stato filtrato tramite plug di silice con eluente 1:1 diclorometano/etil acetato e successivamente il prodotto è stato isolato tramite colonna cromatografica con eluente 7:3 esano/etil acetato ottenendo una resa dell'85%.

5.1.2 Procedura generale per la sintesi del substrato 3ba

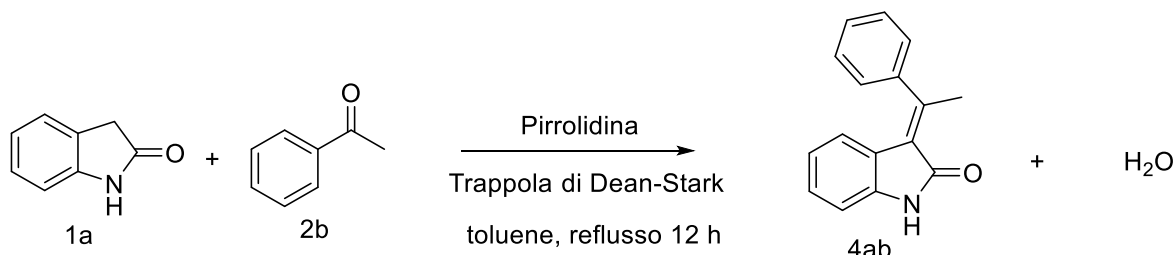


Si aggiungono in un vial 0.05 mmol di catalizzatore 9-epi-NH₂-QA, 0.1 mmol di acido 3,5-dinitrobenzoico e 1.25 ml di toluene e si lascia agitare per 10 minuti. Successivamente si aggiungono 0.32 g di setacci molecolari e 0,5 mmol di 4-fenilcicloesano e si lascia agitare per altri 10 minuti. Si aggiunge infine 0.5 mmol di ossindolo bocciato.

Dopo 24 h il grezzo è stato filtrato su plug di silice con eluente 1:1 diclorometano/etil

acetato e successivamente il prodotto è stato isolato tramite colonna cromatografica 10:1 esano/etil acetato ottenendo una resa del 49%.

5.1.3 Procedura generale per la sintesi del substrato 4ab



Si mischiano 15 mmol di ossindolo e 18 mmol di acetofenone in 50 ml di toluene in un pallone. Poi vengono aggiunti 30 mmol di pirrolidina. La reazione viene lasciata a riflusso con trappola di Dean-Stark e viene monitorata tramite TLC. Quando la reazione arriva a completezza il grezzo viene tirato a secco sotto pressione ridotta.

Il prodotto viene isolato tramite colonna cromatografica con eluente 7:3 esano/etil acetato ottenendo una resa del 51%.

5.2 Test di racemizzazione

5.2.1 Procedura utilizzata per test di racemizzazione prodotto 3aa

Si sono solubilizzato 0.0022 g di substrato 3aa in 1 ml di diclorometano all'interno di un 3 dram glass vial.

Il vial è stato posto a 2 cm da una lampada CFL 32 W 50 Hz 140 mA.

L'eccesso enantiomerico del prodotto è stato determinato tramite HPLC chirale con colonna Daicel Chiralpak AD-H (condizioni di eluizione: 0.8 ml/min 70:30 esano/isopropanolo 25 °C $\lambda = 254$ nm $t_{\text{minoritario}} = 17.7$ minuti $t_{\text{maggioritario}} = 22.5$ minuti)

5.2.2 Procedura utilizzata per test di racemizzazione prodotto 3ba

Si sono solubilizzati 0.0383 g di substrato 3ba in 2.5 ml di diclorometano all'interno di un 3 dram glass vial. Il vial è stato posto a 2 cm da una lampada UV modello ENF-260/FE 230 V 50 Hz senza filtro impostata alla lunghezza d'onda 365 nm.

L'eccesso enantiomerico del prodotto è stato determinato tramite HPLC colonna chirale IC (condizioni di eluizione: 0.7 ml/min 95:5 esano/isopropanolo $t_{ritenzione1} = 23,3$ minuti $t_{ritenzione2} = 25,8$ minuti)

5.2.3 Procedura utilizzata per test di racemizzazione prodotto 3ba

Si sono solubilizzati 0.021 g di substrato 3ba in 0.7 ml di cloroformio deuterato all'interno di un tubicino NMR. Il tubicino è stato esposto a 2 cm da una lampada UV modello ENF-260/FE 230 V 50 Hz senza filtro impostata alla lunghezza d'onda 365 nm.

Si è ripetuto il medesimo test con la lampada CFL 32 W 50 Hz 140 mA ed ha fornito gli stessi risultati.

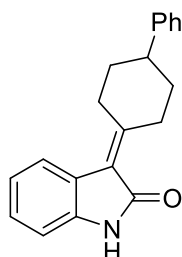
Il fenomeno di isomerizzazione si è monitorato attraverso analisi NMR.

5.3 Procedura generale per le reazioni esposte alla luce

I reagenti vengono posti all'interno di un 3 dram glass vial il quale viene posizionato a circa 2 cm dalla fonte luminosa. Nei casi in cui si è condotta la reazione a temperature maggiori di quella ambiente il vial è stato posto all'interno di un bagno di olio termostato e la fonte luminosa è stata posta il più vicino possibile alla superficie del bagno. Nel caso di reazioni a temperatura ambiente si sono fatti test sia con la lampada CFL 32 W 50 Hz 140 mA sia con la lampada UV modello ENF-260/FE 230 V 50 Hz. Per le reazioni a temperatura maggiore di quella ambiente si è utilizzata solo la lampada CFL 32 W 50 Hz 140 mA in quanto non si è riusciti a trovare il modo di posizionare in sicurezza la lampada UV modello ENF-260/FE 230 V 50 Hz.

5.3 Caratterizzazione substrati studiati

3-(4-fenilcicloesilidene)indolin-2-one (3aa)



L'eccesso enantiomerico del prodotto è stato determinato tramite HPLC con colonna chirale Daicel Chiralpak AD-H (condizioni di eluizione: 0.8 ml/min 70:30 esano/isopropanolo 25 °C $\lambda = 254\text{nm}$ $t_{\text{minoritario}} = 17.7$ minuti $t_{\text{maggioritario}} = 22.5$ minuti) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.18– 7.13 (m, 3H), 6.93 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 6.82 – 6.77 (m, 1H), 4.81 – 4.56 (m, 1H), 3.51 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.87 (tt, $J = 12.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.46 (td, $J = 13.6, 4.8$ Hz, 1H), 2.29 – 2.08 (m, 3H), 1.84 – 1.62 (m, 3H).

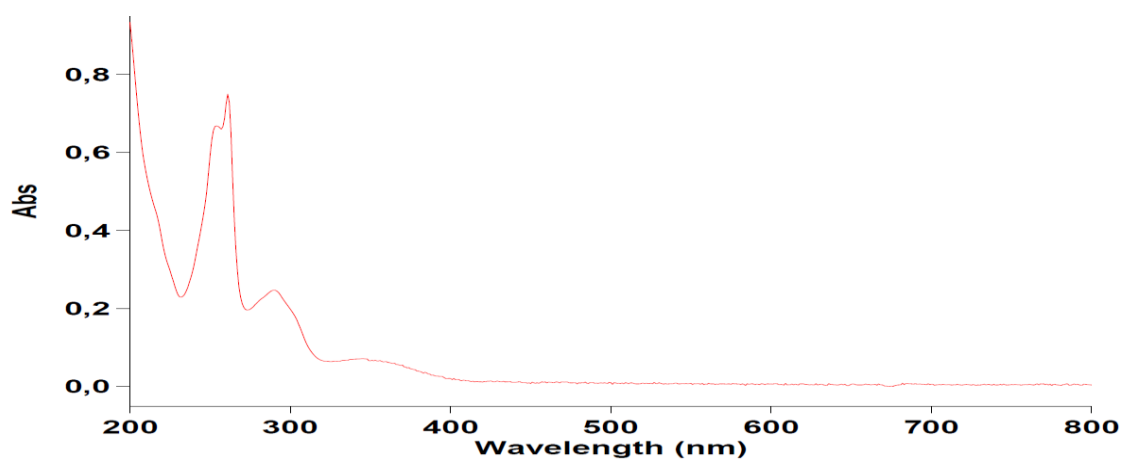
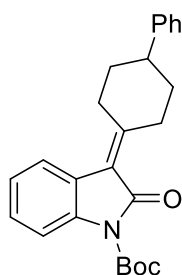


Figura 49: spettro UV-vis in acetonitrile

ter-butil 2-osso-3-(4-fenilcicloesilidene)indolin-1-carbossilato (3ba)



L'eccesso enantiomerico è stato determinato tramite HPLC chirale IC (condizioni di eluizione: 0.7 ml/min 95:5 esano/isopropanolo $t_{ritenzione1} = 23.3$ minuti $t_{ritenzione2} = 25.9$ minuti)

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.36 – 7.11 (m, 8H), 4.57 – 4.38 (m, 1H), 3.49 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.95 (tt, $J = 11.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.58 (td, $J = 13.7, 4.9$ Hz, 1H), 2.34 (td, $J = 13.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.09 (t, $J = 16.7$ Hz, 2H), 1.72 (dtd, $J = 24.4, 12.4, 3.8$ Hz, 2H), 1.56 (s, 9H).

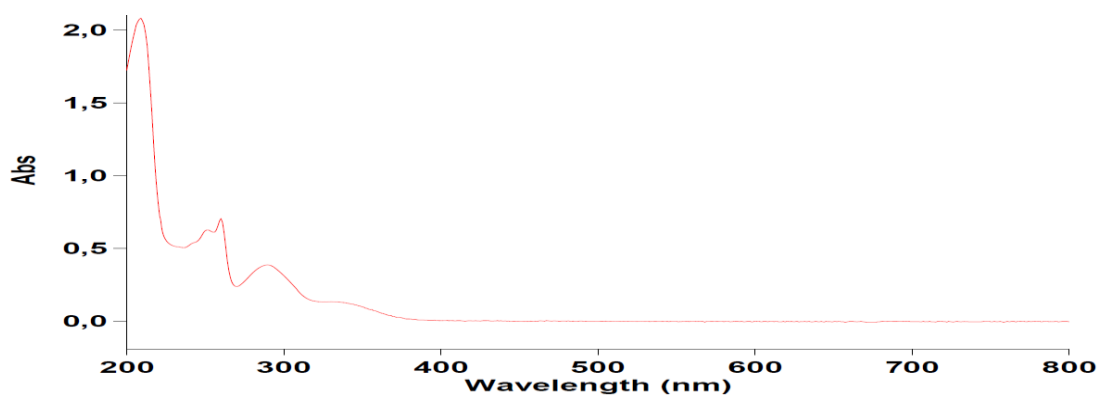
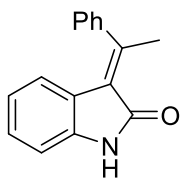


Figura 49: spettro UV-vis in acetonitrile

(E)-3-(1-phenylethylidene)indolin-2-one (4ab)



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.80 (s, 3H), 6.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 6.9$ and 1.8 Hz, 2H), 7.81 (br s, 1H), 8.38 (dd, $J = 6.9$ and 1.8 Hz, 2H)

6 Bibliografia

- ¹ a) Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563. (b) Smyth, J. E.; Butler, N. M.; Keller, P. A. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1562. (c) Kumarasamy, E.; Raghunathan, R.; Sibi, M. P.; Sivaguru, J.. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239. (d) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155. (e) Kočovský, P.; Vyskočil, Š.; Smrčina, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213. (f) Zilate, B.; Castrogiovanni, A.; Sparr, C. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2981. (g) Wencel-Delord, J.; Panossian, A.; Leroux, F. R.; Colobert, F.. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418. (h) Dai, W.-M.; Yeung, K. K. Y.; Liu, J.-T.; Zhang, Y.; Williams, I. D.. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1615.
- ² a) Bringmann, G. Menche, D. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 615-624, b) Bringmann, G., et al. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563.
- ³ Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008
- ⁴ Curran, D. P.; Qi, H.; Geib, S. J.; De Mello, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 2899
- ⁵ Koumura, N.; Zijlstra, L. W. J.; van Delden, L. A.; Harada, N.; Feringa, B. L. *Nature* **1999**, *401*, 152.
- ⁶ R. W. Hoffmann *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1411
- ⁷ L. Gramigna, S. Duce, G. Filippini, M. Fochi, M. Comes Franchini, L. Bernardi, Dipartimento di Chimica Organica 'A. Mangini', Università di Bologna, Viale Risorgimento 4, 40136 Bologna, Italia, Departamento de Química Orgánica, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco 28049, Madrid, Spain, *SYNLETT* **2011**, *18*, 2745
- ⁸ R. Agudo, G.-D. Roiban, M. T. Reetz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1665
- ⁹ S. K. Nimmagadda, S. C. Mallojjala, L. Woztas, S. E. Wheeler, and J. C. Antilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2454
- ¹⁰ a) A. W. Marsman, E. D. Leussink, J. W. Zwikker, L. W. Jenneskens, *Chem. Mater.* 1999, *11*, 1484; b) F. J. Hoogesteger, L. W. Jenneskens, H. Kooijman, N. Veldman, A. L. Spek, *Tetrahedron* 1996, *52*, 1773; c) J. B. Lambert, Y. Takeuchi, *Acyclic Organonitrogen Stereodynamics*, VCH, Weinheim, 1991, Chap. 2 and 6
- ¹¹ a) Knoevenagel, E. Ueber eine Darstellungsweise der Glutarsäure. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1894, *27*, 2345. (b) List, B. Emil Knoevenagel and the Roots of Aminocatalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2010, *49*, 1730. (c) Tietze, L. F.; Beifuss, U. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol.2, pp 341.
- ¹² Simone Crotti, Nicola Di Iorio, Chiara Artusi, Andrea Mazzanti, Paolo Righi, Giorgio Bencivenni *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3013
- ¹³ R.C. Fuson *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1-27
- ¹⁴ Claudio Curti, Gloria Rassu, Vincenzo Zambrano, Luigi Pinna, Giorgio Pelosi, Andrea Sartori, Lucia Battistini,

¹⁵ N. Di Iorio, Paolo Righi, Silvia Ranieri, Andrea Mazzanti, Riccardo G. Margutta, G. Bencivenni *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7158

¹⁶ a) P.G. Sammes, *Tetrahedron* **1976**, 32, 405 ; b) “Photo-enolization and its applications”: P.Klun, J.Wirz, A.Gudmundsdottir in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 3rd ed. (Ed.: A. Griesbeck), CRC, Boca Raton, **2012**, Chap.26, pp.627 .

¹⁷ L. Dell’Amico, A. Vega-Pe Çaloza, S. Cuadros, P. Melchiorre *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 3313

¹⁸ a) Koumura, N.; Zijlstra, R. W. J.; van Delden, R. A.; Harada, N.; Feringa, B. L. *Nature* **1999**, 401, 152.

b) Koumura, N.; Geertsema, E. M.; van Gelder, M. B.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5037.

c) D. Pijper ; R.A. van Delden ; A. Meetsma ; B. Feringa L. Acceleration of a Nanomotor: Electronic Control of the Rotary Speed of a Light-Driven Molecular Rotor. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17612.

d) M. M. Pollard ; A. Meetsma ; B. L. Feringa, A Redesign of Light-Driven Rotary Molecular Motor. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 507.

e) M. Guentner; M. Schildhauer; S. Thumser; P. Mayer; D. Stephenson; P.J. Mayer ; H. Dube Sunlight-powered kHz rotation of a hemithioindigo-based molecular motor. *Nat. Commun.* **2015**, 6, 8406.

f) R. Wilcken; M. Schildhauer ; F. Rott ; L.A. Huber ; M. Guentner ; S. Thumser ; K. Hoffmann; S. Oesterling ; R. de Vivie-Riedle; E. Riedle ; et al. Complete Mechanism of Hemithioindigo Motor Rotation. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 5311.

¹⁹ a) L. Greb ; J. M. Lehn, Light-Driven Molecular Motors: Imines as Four-Step or Two-Step Unidirectional Rotors. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13114.

b) L. Greb; A. Eichhöfer; J. M. Lehn, Synthetic Molecular Motors: Thermal N Inversion and Directional Photoinduced C=N Bond Rotation of Camphorquinone Imines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 14345.

²⁰ Diederik Roke, Metin Sen, Wojciech Danowski, Sander J. Wezenberg, and Ben L. Feringa *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 7622

²¹ Michael Filatov, Marco Paolino, Seung Kyu Min and Cheol Ho Choi *Chem. Commun.* **2019**, 5247

²² Chenguang Yu, He Huang, Xiangmin Li, Yueteng Zhang, and Wei Wang *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 6956

²³ Hyun Ju Lee, Jin Woo Lim, Jin Yu, Jae Nyoung Kim H. J. Lee et al. /*Tetrahedron Letters* **55** (2014) supporting information compound 2f-E, 1183

²⁴ Simone Crotti, Nicola Di Iorio, Andrea Mazzanti, Paolo Righi, and Giorgio Bencivenni *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 12440