

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

Ciclizzazione [4+1] acido catalizzata di ilidi
di solfossonio ed enammidici: risultati
preliminari in presenza di acidi fosforici
chirali enantiopuri

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Eleonora Ridolfini

RELATORE

Prof.ssa Mariafrancesca Fochi

CORRELATORE

Denisa Giorgiana Bisag

Indice

1. <i>Introduzione</i>	1
1.1 Importanza delle ossazoline	1
1.2 Sintesi delle ossazoline	4
1.3 Organocatalisi e acidi fosforici	12
1.4 Ilidi di solfossonio	16
2. <i>Scopo della tesi</i>	22
3. <i>Discussione dei risultati</i>	23
3.1 Sintesi della <i>N</i> -vinilbenzammide (1)	23
3.2 Sintesi della 2-(dimetil(osso)- λ^6 -sulfaneilide)-1-feniletan-1-one (2a)	23
3.3 Ottimizzazione delle condizioni di reazione	24
3.4 Meccanismo supposto	29
3.5 Sintesi e reattività delle ilidi 2b-2f	31
4. <i>Conclusioni</i>	38
5. <i>Parte sperimentale</i>	40
5.1 Sintesi di <i>N</i> -vinilbenzammide (1)	41
5.2 Procedura generale per la sintesi di ilidi β - chetosolfossonio	42
5.3 Sintesi dell'acido 1H-indolo-3- carbossilico	43
5.4 Sintesi dell'1H-indolo-3-carbonil cloruro	44
5.5 Prove catalitiche	45
6. <i>Bibliografia</i>	46

1. Introduzione

1.1 Importanza delle ossazoline

L'ossazolina è un eterociclo insaturo a cinque termini contenente un atomo di azoto e un atomo di ossigeno ed esiste sotto forma di 3 isomeri (riportati in **Figura 1**): l'isomero più comune è la 2-ossazolina.

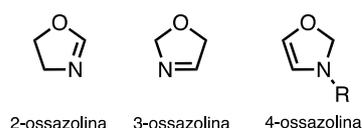


Figura 1: isomeri della struttura ossazolinica

L'ossazolina in sé non trova molte applicazioni, ma esistono numerosi composti biologicamente attivi e importanti che contengono questa struttura.

Le ossazoline sono state utilizzate, ad esempio, in composti capaci di legarsi alla tubulina, una proteina che costituisce i microtubuli, strutture intracellulari che hanno un importante ruolo nella divisione cellulare. Sulla tubulina, infatti, c'è un sito chiamato sito della colchicina che, quando legato alla colchicina o a molecole simili, evita la polimerizzazione della tubulina. Sono stati quindi sintetizzati derivati ossazolinici (come quello riportato in **Figura 2**) capaci di legarsi a questo sito ed in grado di svolgere funzioni antitumorali poiché evitano la proliferazione delle cellule inibendo il ruolo della tubulina.¹

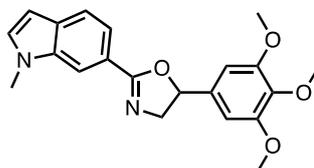


Figura 2: derivato ossazolinico con proprietà antitumorali

Tra le ossazoline sono particolarmente importanti quelle trisostituite, contenute, ad esempio, all'interno di strutture note come Leupirrine (un esempio della struttura è riportato in **Figura 3**), prodotti naturali che derivano da batteri chiamati Mixobatteri. Sono strutture degne di nota in quanto mostrano una potente attività antifungina, antiproliferativa e hanno proprietà anti-HIV.²

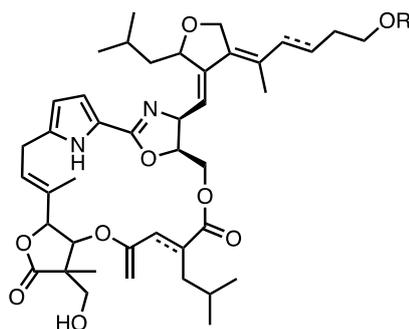


Figura 3: derivato ossazolinico biologicamente attivo

La struttura ossazolinica è stata ritrovata anche in metaboliti secondari di organismi acquatici chiamati Ascidi. Tali metaboliti (un esempio è mostrato in **Figura 4**) contengono particolari peptidi, che condensando, danno origine a strutture ciclossazoliniche: una in particolare è la Westielammide, isolata anche da un'alga terrestre blu-verde, un trimero simmetrico contenente tre anelli ossazolinici formati dalla condensazione degli aminoacidi valina e treonina.³

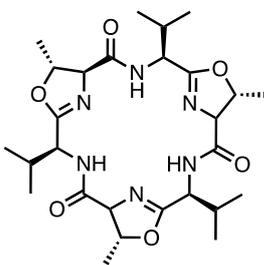
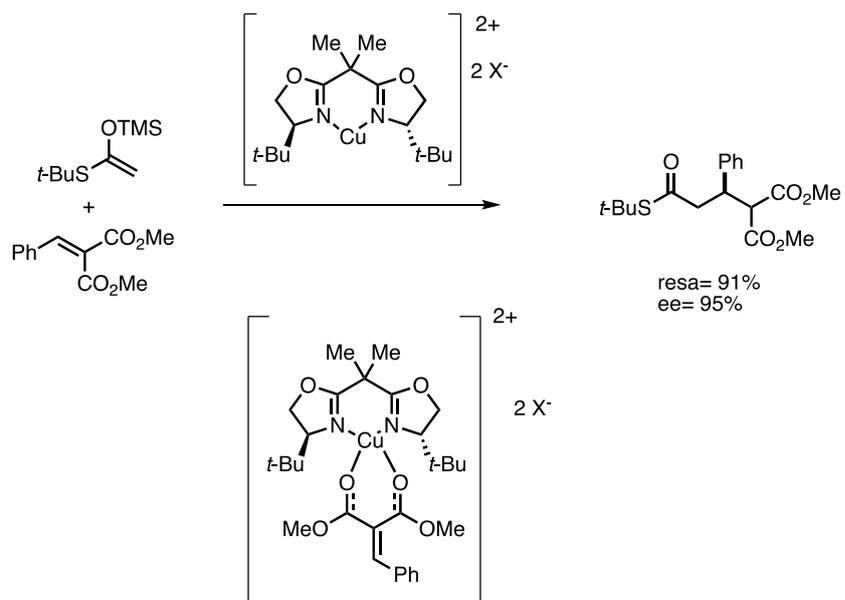


Figura 4: derivato ossazolinico biologicamente attivo

Infine, uno degli usi più importanti di derivati ossazolinici e bis-ossazolinici è quello di leganti: questi derivati possono infatti formare dei complessi metallici (in particolare con il rame). Questi complessi organometallici sono stati utilizzati come catalizzatori. Quando i leganti ossazolinici e bis-ossazolinici presentano centri stereogenici (enantiomericamente puri), i complessi risultanti sono stati impiegati nella sintesi asimmetrica.

Per esempio, questi catalizzatori vengono utilizzati in quelle reazioni in cui si ha la formazione di un legame carbonio-carbonio, purché il substrato di tale reazione sia in grado di coordinarsi con il rame che funge da acido di Lewis; un esempio è la reazione di Michael (mostrato nello **Schema 1**).⁴



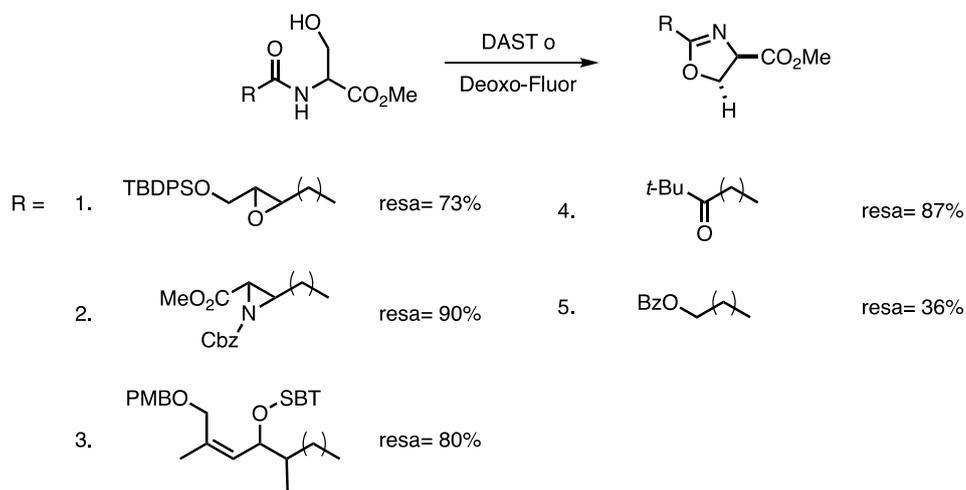
Schema 1: esempio di attivazione della reazione di Michael

1.2 Sintesi delle ossazoline

Nel corso del mio lavoro di tirocinio, ho studiato una metodologia sintetica per ottenere ossazoline trisostituite in modo diastereo ed enantioselettivo, data la loro importanza come precedentemente riportato.

Nonostante l'importanza di questi composti pochi sono i metodi sintetici riportati in letteratura per ottenerli e la maggior parte di queste metodologie non sono sintesi asimmetriche.

Uno di questi è la ciclizzazione intramolecolare di β -idrossiammidi con l'impiego di agenti fluoruranti riportata nello **Schema 2**.⁵



Schema 2: metodo di sintesi delle ossazoline con agenti fluoruranti

La reazione di disidratazione può essere condotta utilizzando DAST (dietilammino trifluoruro di zolfo, Et_2NSF_3), reagente pericoloso perché se scaldato può creare un composto altamente esplosivo, oppure Deoxo-Fluor (bis(2-metossietil)ammino trifluoruro di zolfo), anche questo reagente pericoloso in quanto reagisce violentemente con l'acqua. Il primo screening che gli autori effettuano è con il DAST e il metodo risulta essere utilizzabile per un'ampia gamma di sostituenti. La reazione procede infatti in presenza di sostituenti R che possono essere: epossidi (resa del 73%), aziridine protette (resa del 90%), silil eteri (con rese dell'80%) e α -cheto ammidi (resa del 87%); mentre risulta essere meno tollerato un sostituito idrossilico protetto come benzile che ha dato una resa del 36% probabilmente per motivi elettronici.

Dallo screening in cui viene confronta la reattività del DAST e del Deoxo-Fluor emerge che le rese ottenibili sono comparabili; entrambi i protocolli risultano quindi molto affidabili.

I risultati fin qui analizzati sono stati ottenuti tutti da substrati che danno ossazoline disostituite, ma il procedimento può essere utilizzato anche per ottenere ossazoline trisostituite e i risultati sono riportate in **Figura 5**.

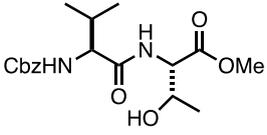
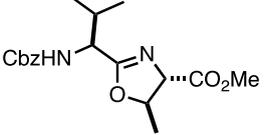
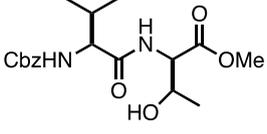
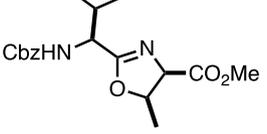
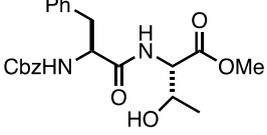
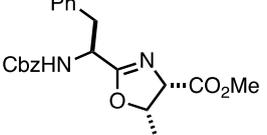
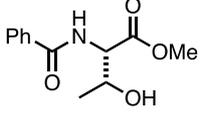
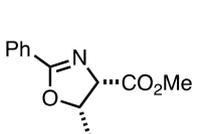
substrato	prodotto	resa (%) Deoxo-Fluor/DAST
		72/72
		72/27
		61/43
		91/86

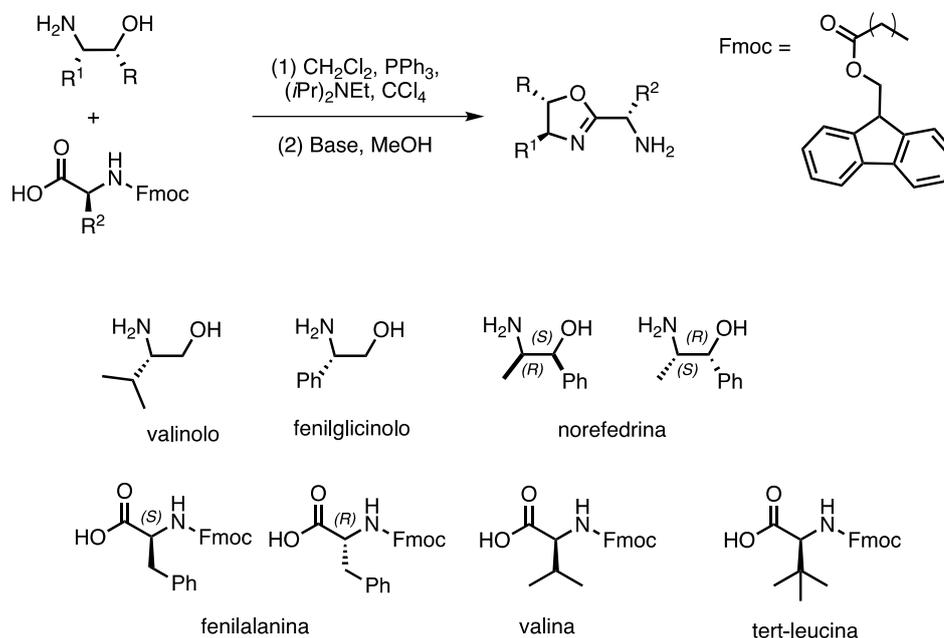
Figura 5: ossazoline trisostituite ottenute con agenti fluoruranti

Gli autori non riportano dati riguardanti la diastereoselezione della reazione.

In entrambi i casi, si ottengono quindi ottime rese, ma servono condizioni di reazione spinte, ovvero temperature di -78°C e -20°C rispettivamente per il DAST e per il Deoxo-Fluor.

Un altro metodo studiato per la formazione di ossazoline trisostituite è la ciclizzazione intermolecolare di un β -amminoalcol con un α -amminoacido protetto con il gruppo Fmoc, mostrati nello **Schema 3**.⁶ La reazione prevede due passaggi condotti in maniera one pot:

prima la formazione del legame ammidico per reazione tra la funzionalità acida e l'ammina; poi la ciclizzazione per disidratazione.



Schema 3: metodo di sintesi delle ossazoline con ammino alcol e amminoacido

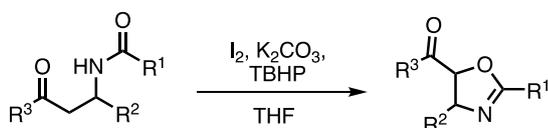
Per valutare la generalità del metodo proposto, sono state fatte diverse prove utilizzando vari α -amminoacidi protetti con Fmoc facendoli reagire con vari amminoalcoli sia secondari che primari (valinolo, fenilglicinolo e norefedrina). Tutte le combinazioni provate hanno dato rese soddisfacenti e in tutti i casi è stato trovato il solo prodotto desiderato (diastereoisomero trans).

La prima reazione tra norefedrina e fenilalanina con entrambi gli enantiomeri di quest'ultima ha dato subito buoni risultati con rese del 92% utilizzando l'enantiomero *R* e del 89% utilizzando l'enantiomero *S*. La *R*-fenilalanina ha reagito bene anche con il valinolo con una resa del 73% e con il fenilglicinolo (resa del 78%). È stato testato anche l' α -amminoacido valina e anch'esso ha mostrato un'ottima reattività con tutti e tre gli amminoalcoli: norefedrina (entrambi gli enantiomeri con resa del 88% e dell'87%), fenilglicinolo (resa del 58%) e valinolo (resa del 75%).

Sono, inoltre, tollerati anche α -amminoacidi ingombrati: la *tert*-leucina ha ciclizzato, dando la corrispondente ossazolina, sia con la norefedrina (resa del 78%) che con il valinolo (resa del 57%).

Questa metodologia impiega un reagente piuttosto pericoloso che è il tetracloruro di carbonio. Il composto infatti risulta essere molto tossico se avviene l'esposizione a concentrazioni elevate anche dei soli vapori e, soprattutto, è un sospetto cancerogeno.

Per la sintesi di ossazoline trisostituite, il gruppo di Gao⁷ ha recentemente sviluppato una nuova metodologia sintetica a partire da β -acilammino aril chetoni (chetoni recanti in posizione beta dei gruppi acilamminici) tramite la formazione di un legame C-O e deidrogenazione catalizzata da I₂ in presenza di K₂CO₃ (**Schema 4**).



Schema 4: metodo di sintesi delle ossazoline catalizzato da iodio molecolare

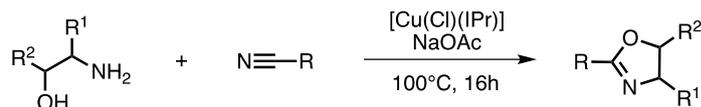
In primo luogo, gli autori ottimizzano le condizioni di reazione: il catalizzatore a base di iodio che dà risultati migliori è lo iodio molecolare utilizzato in combinazione con THF come solvente e carbonato di potassio come base (in queste condizioni è stata ottenuta una resa dell'82%). In questo processo si utilizza TBHP (*tert*-butil idroperossido, 3 equivalenti) per ossidare lo iodio alla specie reattiva (IO₂⁻). Le condizioni ottimizzate sono state quindi utilizzate per valutare la generalità del metodo variando sia il sostituente R¹ sul carbossile ammidico, sia il sostituente R², che R³ sul chetone.

Per quanto riguarda R³ oltre al fenile (resa 82%) è stato possibile inserire diversi sostituenti sia elettron attrattori che elettron donatori e tutti hanno dato risultati soddisfacenti (4-cloro fenile 85%, 4-metossifenile 78%), ma anche altri sostituenti aromatici come il naftalile (resa 66%), il tiofene (resa 63%) e il furano (resa 63%). Il sostituente R² è sempre un arile (recante come sostituenti gruppi elettron attrattori o elettron donatori) o un naftile e in tutti i casi sono riportate buone e ottime rese.

Per quanto riguarda il sostituente R¹ ammidico, i corrispondenti derivati ossazolinici si ottengono con ottime rese sia per R¹ = Me che R¹ = Ph.

Questo metodo fornisce risultati molto soddisfacenti, ma con l'impiego del *t*-butil idroperossido, reagente molto pericoloso data la sua estrema reattività e tossicità.

Un ulteriore metodo di sintesi presente in letteratura per la sintesi di ossazoline, in questo caso disostituite, si basa sulla reazione di un nitrile con un ammino alcol, catalizzata da un complesso rame-NHC e una base (**Schema 5**).⁸



Schema 5: metodo di sintesi di ossazoline con amminoalcol e nitrile

La reazione in presenza della sola base in quantità sub-stoichiometrica porta ad una resa attorno al 50% mentre l'impiego di un catalizzatore organometallico che attivi il nitrile aumenta le rese fino al 95%. A tale scopo, viene utilizzato un complesso NHC del rame (*N-Heterocyclic Carbene-Copper Complexes*), il [CuCl(IPr)] (dove IPr è *N,N'*-bis[(2,6-(di-isopropil)fenil)]imidazol-2-ilidene).

Per scegliere il complesso organometallico, la base, la temperatura di reazione e ottimizzare quindi le condizioni di reazione sono stati fatti diversi screening, in **Figura 6** sono riportati a titolo di esempio alcuni dei complessi Cu-NHC testati e le relative rese.

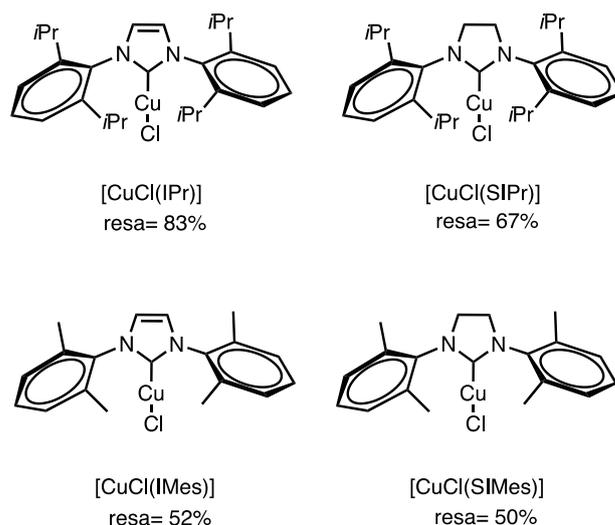
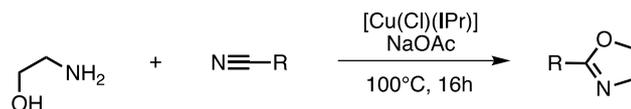


Figura 6: complessi NHC del rame utilizzati

Un aspetto molto vantaggioso è il fatto che questa reazione procede in assenza di solvente: solo in metanolo si ottiene una buona resa (del 92%) comparabile a quella in assenza di solvente (95%), mentre con gli altri solventi provati la reattività è molto scarsa (si ottiene una resa del 15% con toluene e benzene, del 3% con 1,4-diossano, e nessuna reazione con acqua).

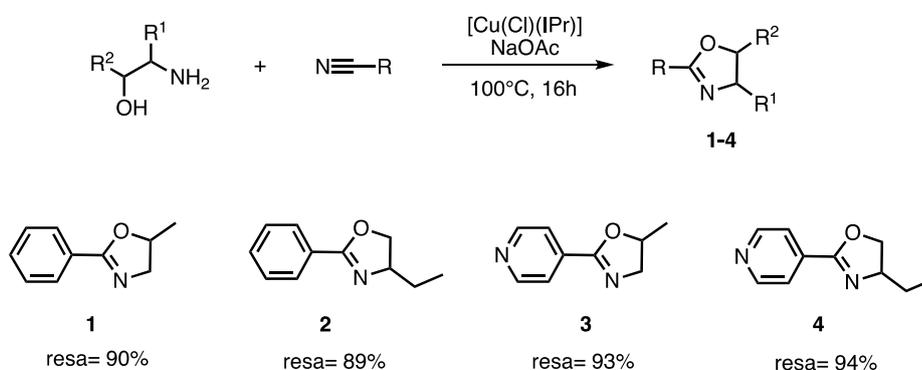
Una volta ottimizzate le condizioni di reazione, gli autori sono passati ad uno screening dei vari sostituenti sui due reagenti.



Schema 6: screening del sostituito del nitrile

Per quanto riguarda il nitrile, oltre al benzonitrile utilizzato per l'ottimizzazione delle condizioni di reazione, è stato evidenziato come la presenza di sostituenti elettron attrattori in posizioni para, porti a rese eccellenti (4-cloro ha dato resa del 97%, 4-trifluorometile del 97%), mentre i sostituenti elettron donatori hanno dato rese più modeste (il metile ha dato resa del 68% e il metossi del 46%).

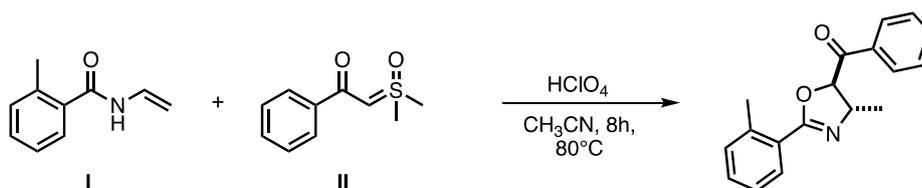
Per quanto riguarda i sostituenti R¹ e R² presenti sull'amminoalcol, tutti i derivati testati hanno dato buoni risultati (mostrati nello **Schema 7**).



Schema 7: screening dei sostituenti dell'amminoalcol

I metodi di sintesi fin qui illustrati presentano diversi svantaggi, tra cui l'utilizzo di reagenti tossici e pericolosi o costosi, l'impiego in eccesso di agenti ossidanti che abbassano l'economia atomica della reazione, con condizioni di reazione non sempre blande.

Recentemente,⁹ trans ossazoline trisostituite sono state sintetizzate tramite una ciclizzazione [4+1] altamente diastereoselettiva a partire da una enammina e un'ilide di solfossonio.

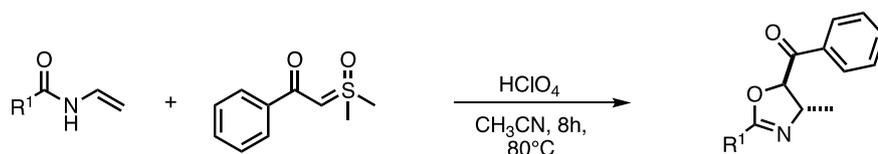


Schema 8

L'ottimizzazione delle condizioni di reazione è stata effettuata sui reagenti modello **I** e **II** mostrati nello **Schema 8**.

Come catalizzatori sono stati provati dapprima acidi di Lewis (FeCl_3 , ZnCl_2 e AlCl_3) ottenendo il miglior risultato con FeCl_3 (resa del 77%). In seguito, sono stati testati acidi organici e inorganici: il miglior risultato, ovvero una resa del 98%, è stato ottenuto sia con la trifluorometansulfonimmide (Tf_2NH), sia con l'acido perclorico (HClO_4) ed è stato scelto il secondo come miglior catalizzatore poichè è meno costoso nonostante sia pericoloso in quanto esplosivo. Infine, è stato fatto uno screening di solventi che ha portato a scegliere l'acetonitrile come migliore. Per quanto riguarda la temperatura si è visto che la resa migliore si ottiene a 80°C , mentre non c'è reattività a temperatura ambiente.

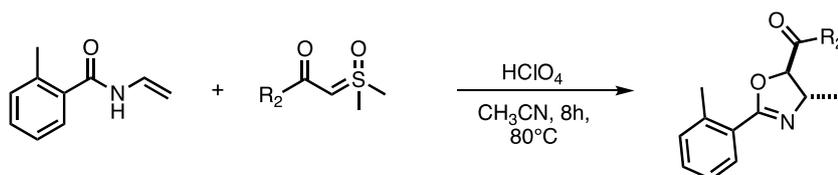
Gli autori sono poi passati all'analisi della compatibilità dei gruppi funzionali sull'enammide con le condizioni di reazione ottimizzate (**Schema 9**).



Schema 9: screening dei gruppi funzionali sull'enammide

In tutti i casi il prodotto è stato ottenuto con buone rese che vanno dal 61% al 98%, ma è emerso che hanno una migliore reattività le enammidi aromatiche che recano gruppi elettrondonatori rispetto a quelle con gruppi elettronattrattori. Si ottiene una buona resa anche nel caso di enammidi che al posto del fenile ($\text{R}^1 = \text{Ph}$) hanno altri anelli aromatici, come naftalile (resa del 90%), tiofene e furano con rese rispettivamente del 97% e del 70%. Si sono mostrate reattive anche le enammidi che recano un sostituito alchilico o cicloalchilico, con rese rispettivamente del 70% e del 75%.

Infine, è stata investigata la compatibilità dei gruppi funzionali sull'ilide. Anche in questo caso tutte le ilidi testate hanno dato buoni risultati (**Schema 10**).



Schema 10: screening dei gruppi funzionali sull'ilide

Ilidi aromatiche funzionalizzate sia con gruppi elettron attrattori che elettron donatori, nelle posizioni orto, para o meta hanno dato sempre buoni risultati in termini di resa e rapporto diastereomerico. Hanno inoltre mostrato una buona reattività in queste condizioni di reazione le ilidi aromatiche disostituite (con rese intorno al 75%), o quelle sostituite con naftalene, tiofene e furano con rese rispettivamente dell'85%, 89% e 94%, o quelle alchiliche e cicloalchiliche (con rese rispettivamente del 63% e 50%).

Questo protocollo sintetico che utilizza ilidi di solfossonio, è risultato quindi molto versatile in quanto permette di ottenere ottimi risultati in termini di rese e diastereoselettività su un'ampia gamma di substrati testati.

Nel laboratorio dove ho svolto il mio tirocinio è stato recentemente intrapreso lo studio dell'uso delle ilidi di solfossonio¹⁰ per varie applicazioni. Per questo, durante il mio progetto di tirocinio, mi sono occupata di uno studio preliminare volto a determinare la possibilità di ottenere ossazoline trisostituite in forma enantioarricchita tramite reazione di ilidi di solfossonio ed enammididi utilizzando acidi fosforici chirali enantiopuri come catalizzatori chirali.

1.3 Organocatalisi e acidi fosforici

Nell'ambito della sintesi organica enantioselettiva, volta all'ottenimento di uno solo dei due enantiomeri di un prodotto, trova largo impiego l'organocatalisi.

L'organocatalisi, ovvero l'utilizzo di piccole molecole organiche come catalizzatori delle reazioni, si è sviluppata nel secolo scorso, prima di questa data, la catalisi era basata su catalizzatori metallici che, sebbene fossero altamente efficienti, talvolta risultavano essere costosi, tossici e instabili all'aria.

L'avvento dell'organocatalisi ha portato, quindi, una nuova modalità di catalisi con la possibilità di risparmio in termini di costi, energia e tempo, di riduzione di scarti chimici e di semplificazione delle procedure.¹¹

Questi vantaggi sono possibili grazie a tre fattori principali.

Le molecole organiche utilizzate come catalizzatori risultano essere stabili all'ossigeno e all'umidità dell'aria, evitando sia la necessità di particolari accortezze nella conservazione e nello stoccaggio, sia l'utilizzo di vetreria e solventi anidri.

Molte molecole organiche, come amminoacidi, carboidrati e idrossiacidi, sono disponibili in natura come singolo enantiomero, rendendo gli organocatalizzatori facilmente sintetizzabili e accessibili a costi contenuti. Inoltre, le molecole usate come organocatalizzatori risultano essere sicure e non dannose per l'ambiente.

Questi sono alcuni dei vantaggi che hanno reso l'organocatalisi ampiamente utilizzata in chimica organica in particolar modo nel campo della sintesi farmaceutica.

Nel corso del mio tirocinio mi sono occupata di una reazione per la quale era necessaria una catalisi acida.

Come mostrato in **Figura 7** esistono due tipi di catalisi acida.

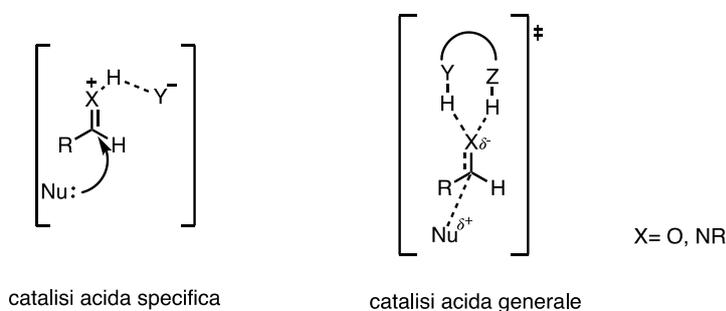
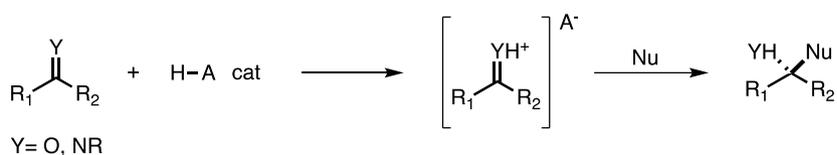


Figura 7

Catalisi acida specifica:

Nella catalisi acida specifica avviene il trasferimento di un protone dal catalizzatore al substrato (o ad un intermedio) prima del passaggio di reazione che ne determina la velocità (rate determining step) e quindi prima dell'attacco da parte di un nucleofilo. Le reazioni avvengono in due passaggi e generalmente con acidi forti.



Schema 11: catalisi acida specifica

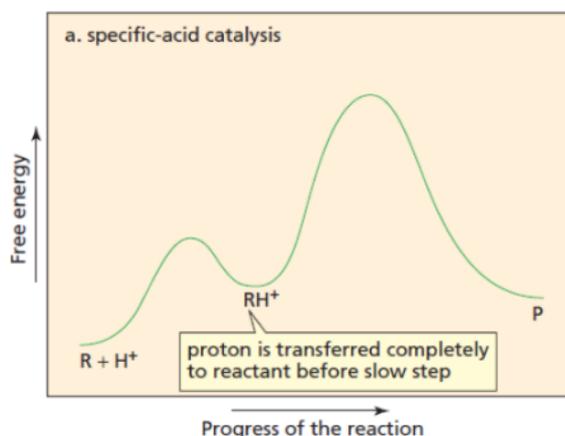
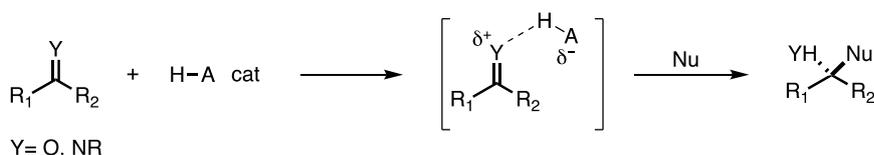


Figura 8: andamento dell'energia libera nella catalisi acida specifica

Catalisi acida generale:

Nella catalisi acida generale un reagente elettrofilo (nell'esempio riportato nello **Schema 12**, un composto carbonilico o una immina) viene attivato dall'acido tipicamente mediante legame ad idrogeno. Il protone viene trasferito al reagente elettrofilo durante il passaggio che determina la velocità di reazione (rate determining step). Tipicamente questo meccanismo si ha in presenza di acidi deboli e il meccanismo risultante è ad un solo stadio con la simultanea protonazione (attivazione) e formazione di un nuovo legame nello stadio di transizione.



Schema 12: catalisi acida generale

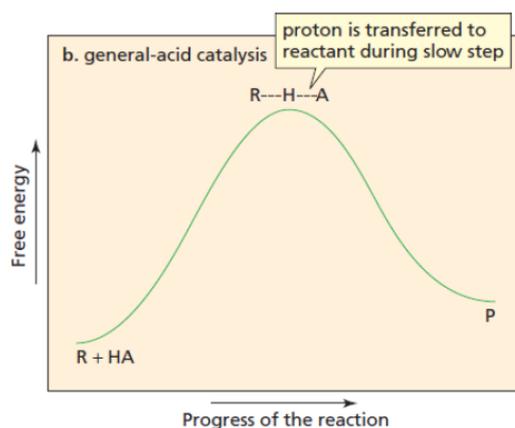
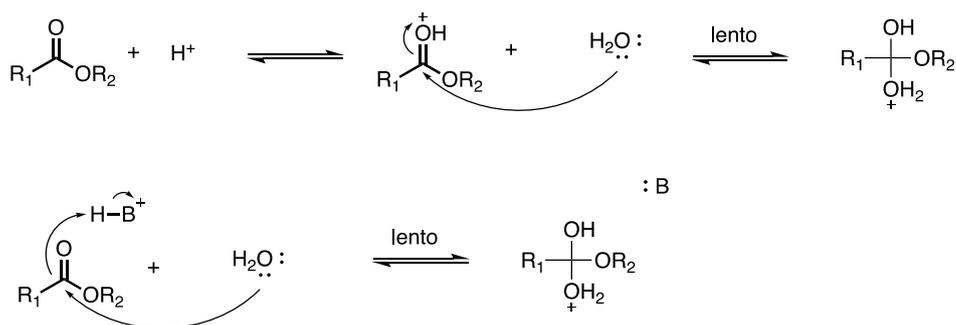


Figura 9: andamento dell'energia libera nella catalisi acida generale

Nell'ambito del mio progetto di tirocinio, gli acidi fosforici utilizzati come catalizzatori, attivano il substrato tramite catalisi acida specifica.

Catalisi acida generale vs. catalisi acida specifica



Schema 13: confronto tra catalisi acida generale e specifica

Al fine di ottenere un prodotto in forma enantioarricchita, è necessario attivare uno dei due partner di reazione tramite protonazione, per questo è stata scelta la catalisi acida tramite acidi fosforici chirali.

Gli acidi fosforici impiegati derivano dalla struttura biarilica del BINOL¹² e sfruttano la chiralità assiale indotta dalla dissimetria dovuta all'impedimento della rotazione attorno al legame biarilico. Sono catalizzatori bifunzionali in quanto recano sia un sito acido di Brønsted sia un sito basico di Lewis. Rivestono un ruolo cruciale nell'enantioselezione i sostituenti in posizione 3 e 3' chiamati gruppi di stereocontrollo, i quali protrandosi nello spazio intorno ai siti attivi contribuiscono alla formazione di una tasca chirale in cui avviene la reazione in modo enantioselettivo.

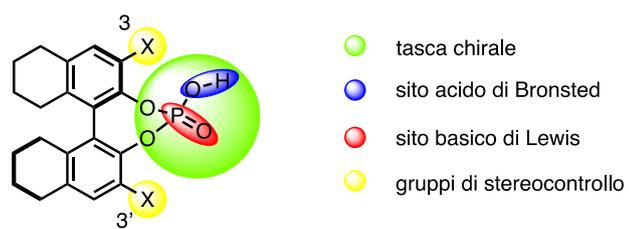


Figura 10: generico acido fosforico chirale

1.4 Ilidi di solfossonio

Le ilidi vengono definite come sali interni, la cui caratteristica principale è la separazione di carica tra un atomo negativo, solitamente un atomo di carbonio e uno positivo, generalmente un eteroatomo, tra loro adiacenti.

A seconda dell'eteroatomo che reca la carica positiva, si possono classificare diversi tipi di ilidi: quelle che sono state di mio interesse nell'ambito del mio progetto di tirocinio sono le ilidi di zolfo, mostrate in **Figura 11**.

Questi composti esistono come ibrido di risonanza tra due forme limite: una in cui le cariche sono separate e una in cui è presente un doppio legame tra carbonio e zolfo.

A seconda dello stato di ossidazione dello zolfo, le ilidi di zolfo si dividono in ilidi di solfonio e ilidi di solfossonio, le seconde sono quelle che sono state utilizzate durante il mio tirocinio.

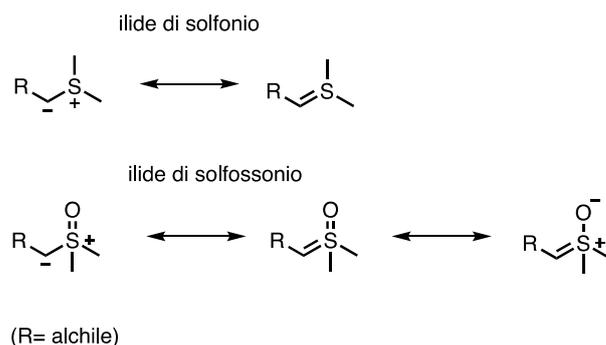


Figura 11

Le ilidi di solfossonio, presentano un legame zolfo-ossigeno e questo influenza molto la loro reattività; questi composti sono più stabili e meno reattivi rispetto alle ilidi di solfonio, e, a causa del carattere elettron attrattore dell'ossigeno, sono meno nucleofile al carbonio perché la carica negativa tende a distribuirsi anche sull'ossigeno.

Inoltre, come tutte le ilidi, anche le ilidi di solfossonio possono essere stabilizzate e non stabilizzate, ciò dipende dalla presenza o meno di un gruppo elettron attrattore che permette una ulteriore delocalizzazione della carica negativa in un sistema π carbonilico coniugato (**Figura 12**).

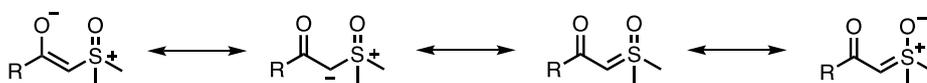
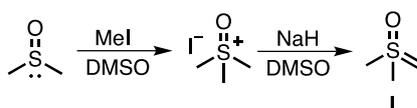


Figura 12: forme di risonanza di una ilide di solfossonio stabilizzata

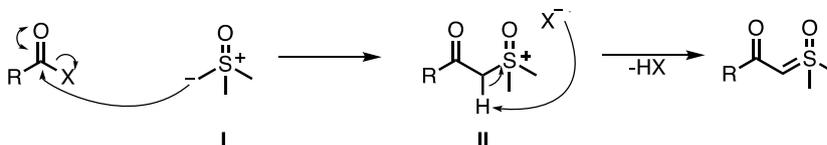
La sintesi delle ilidi di solfossonio, utilizzata durante il mio percorso di tirocinio, avviene tramite sostituzione nucleofila acilica.

Il punto di partenza per tale sintesi è la dimetilsolfossoniometililide, anche nota come reattivo di Corey-Chaykovsky,¹³ tramite cui la funzionalità ilidica può essere inserita in svariati substrati. La sintesi di tale reattivo, come mostrato nello **Schema 14** prevede due step: dapprima la formazione del sale, il trimetilsolfossonio ioduro che viene deprotonato tramite una base forte (tipicamente sodio idruro, o terbutossido di potassio) a formare l'ilide **I** la quale risulta essere instabile e per questo deve essere formata *in situ*.



Schema 14: sintesi del reattivo di Corey-Chaykovsky

L'ilide **I** reagisce quindi con un derivato acilico tramite sostituzione nucleofila acilica formando l'intermedio **II** (**Schema 15**). L'alogenuro deprotona successivamente l'intermedio **II** portando alla formazione dell'ilide di solfossonio.

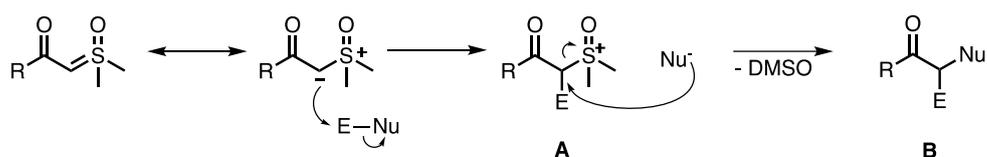


Schema 15: meccanismo di sostituzione nucleofila acilica

Le ilidi di solfossonio possono dare reazioni di inserzione (per ilidi di solfossonio stabilizzate) e reazioni di ciclizzazione.

In generale tutti i composti adatti a fare reazioni di inserzione possono essere schematizzati come Nu-E, in cui una parte della molecola reagirà come elettrofilo e una parte come nucleofilo secondo un meccanismo comune e generale riportato nello **Schema 16** definito come meccanismo di addizione-eliminazione.

Avviene prima l'attacco da parte del carbonio nucleofilo adiacente allo zolfo verso la parte elettrofila della molecola (intermedio **A**), in seguito il nucleofilo che si è comportato da gruppo uscente attacca lo stesso carbonio che questa volta si comporta da elettrofilo provocando l'uscita di DMSO (che è il coprodotto della reazione) e la formazione del prodotto desiderato (**B**) di inserzione formale dell'ilide all'interno del legame Nu-E.



Schema 16: meccanismo di addizione-eliminazione per reazioni di inserzione

Le reazioni di inserzione delle ilidi di solfossonio stabilizzate possono avvenire con diversi composti come riportato in **Figura 13**.

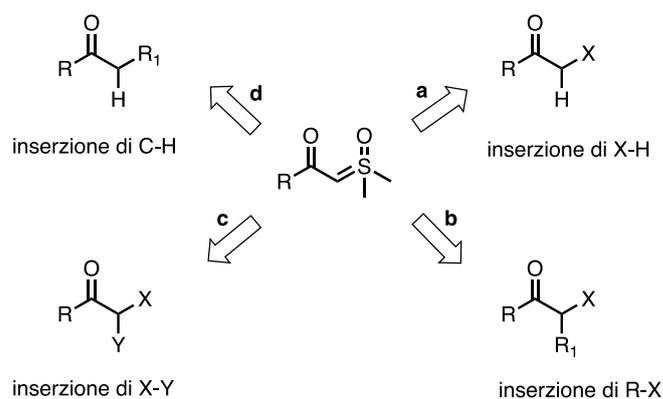


Figura 13

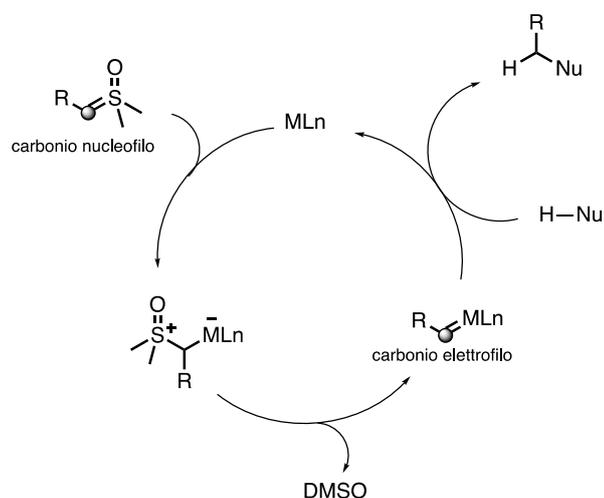
Tra i composti schematizzati in figura come X-H (via **a**) si ritrovano alcoli (RO-H), ammine (R₂N-H), tioli (RS-H), e l'acido cloridrico stesso (H-Cl) che porta alla formazione di un α cloro chetone.

Dalle inserzioni di composti schematizzati come R-X (via **b**), tipicamente alogenuri primari, si ha la formazione di α alo chetoni.

Le reazioni di inserzione nel legame X-Y (dove sia X che Y sono alogeni) (via **c**) permette la sintesi di α,α dialochetoni, utilizzando due reattivi alogenati in cui uno possiede un alogeno elettrofilo e uno un alogeno nucleofilo.

Sempre all'interno delle reazioni di inserzione esiste anche un'altra strategia sintetica che vede l'ilide di solfossonio come precursore di un complesso metallo-carbene (**Schema 17**). Il complesso si forma in seguito all'attacco nucleofilo dell'ilide sul centro metallico con fuoriuscita del DMSO. Il metallo-carbene mostra una reattività opposta a quella dell'ilide, infatti il carbonio adiacente al metallo ha un comportamento elettrofilo rendendo possibili le reazioni con substrati del tipo H-Nu non reattivi con il metodo di inserzione ed

eliminazione. Il metallo-carbene subisce quindi l'attacco da parte della specie nucleofila rilasciando il prodotto desiderato e ripristinando il catalizzatore metallico.



Schema 17: meccanismo di reazione di inserzione tramite complesso metallo-carbene

Per quanto riguarda le reazioni di ciclizzazione, le ilidi di solfosonio sono alla base di un'importante strategia sintetica che permette di ottenere rapidamente cicli a tre termini (quali epossidi, ciclopropani e aziridine), presenti in importanti composti biologicamente attivi.¹⁴

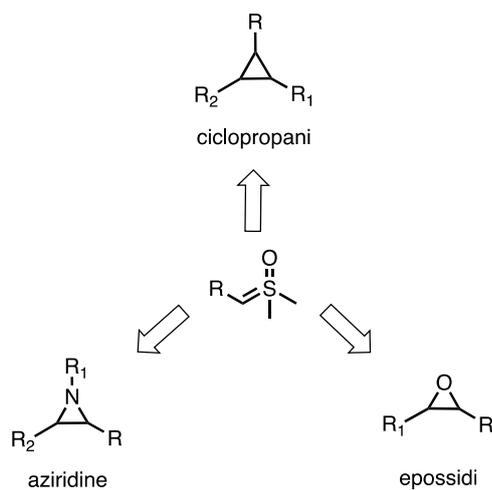
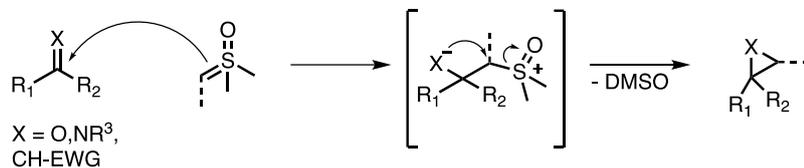


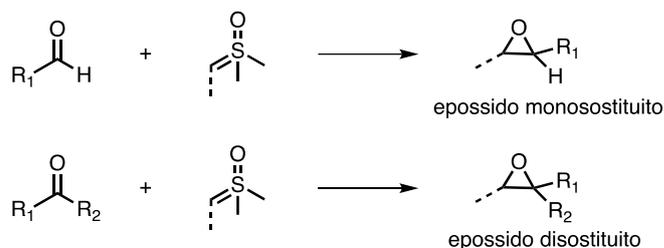
Figura 14: cicli a 3 termini ottenibili dalle ilidi

La formazione di questi cicli procede secondo un meccanismo in due step (mostrato nello **Schema 18**), in cui prima avviene l'attacco nucleofilo da parte dell'ilide verso l'elettrofilo, seguito da chiusura intramolecolare con uscita di DMSO.



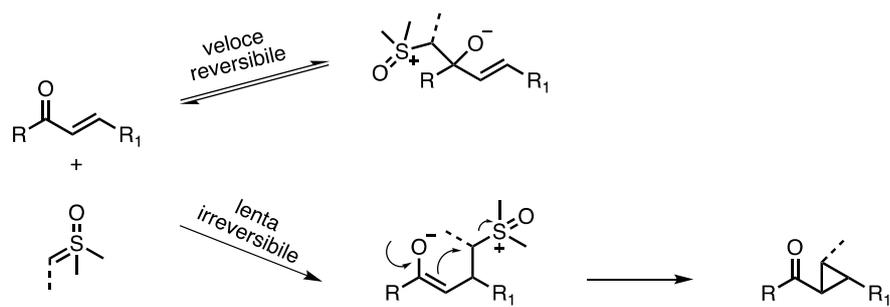
Schema 18: meccanismo di formazione dei cicli a 3 termini

L'epossidazione avviene, tramite il meccanismo appena descritto, per reazione di una ilide di solfossonio e un'aldeide o chetone e darà come prodotto un epossido monosostituito (nel caso dell'aldeide) o disostituito (nel caso di un chetone).



Schema 19

Le ilidi di solfossonio possono reagire con composti carbonilici α,β -insaturi, con un meccanismo analogo a quello descritto pocanzi. I composti carbonilici α,β -insaturi sono caratterizzati dalla presenza di due centri elettrofili, uno è il carbonio carbonilico e l'altro è il carbonio β del doppio legame $C=C$. Quando le ilidi di zolfo reagiscono con composti carbonilici α,β -insaturi è quindi possibile ottenere due prodotti, ossirani o ciclopropani a seconda di quale dei due centri elettrofili sarà coinvolto nella reazione. La reazione di addizione 1,2 cineticamente favorita porta alla formazione di un ossirano (prodotto cinetico) mentre l'addizione 1,4 (più lenta) porta al prodotto ciclopropanico favorito termodinamicamente. Le ilidi di solfonio non stabilizzate portano generalmente al prodotto di addizione 1,2 (ossirano) mentre le ilidi di solfonio stabilizzate portano al prodotto termodinamico di addizione 1,4 (ciclopropano). Le ilidi di solfossonio che come abbiamo già detto sono più stabili di quelle di solfonio portano alla formazione del prodotto di ciclopropanazione a causa della reversibilità della reazione di addizione 1,2.



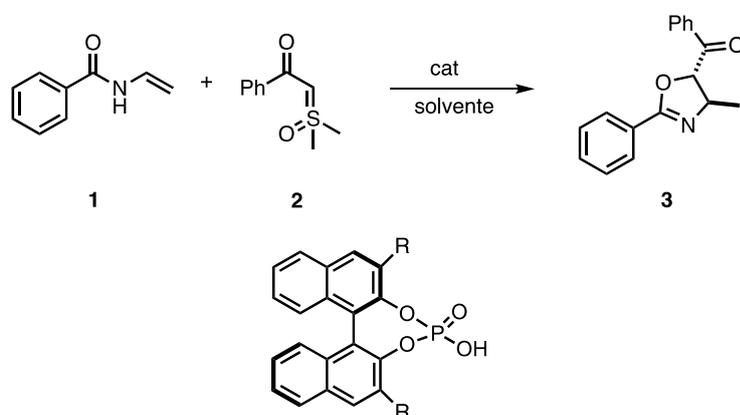
Schema 20: reattività delle ilidi di solfonio con composti carbonilici α,β insaturi

2. Scopo della tesi

Durante il mio progetto di tirocinio, mi sono occupata di uno studio preliminare il cui scopo era sintetizzare trans-ossazoline trisostituite in forma enantioarricchita, ottenute per reazione di ilidi di solfossonio con enammidi utilizzando acidi fosforici chirali enantiopuri come catalizzatori chirali.

Inizialmente sono state variate le condizioni di reazione per valutarne gli effetti sulla conversione e sull'eccesso enantiomerico, facendo uno screening di catalizzatori già presenti in laboratorio, di solventi e di temperature di reazione.

Infine, è stata variata la struttura dell'ilide di solfossonio per verificare l'effetto dei sostituenti introdotti.



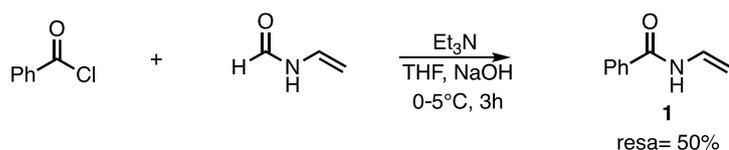
Schema 21: generica reazione di ciclizzazione e generico acido fosforico chirale

3. Discussione dei risultati risultati

Il mio percorso di tirocinio è iniziato con la sintesi di due substrati, una enammina e un'ilde di solfossonio, che sono poi stati fatti reagire in una reazione di ciclizzazione [4+1] per ottenere le ossazoline desiderate.

3.1 Sintesi della *N*-vinilbenzamide (1)

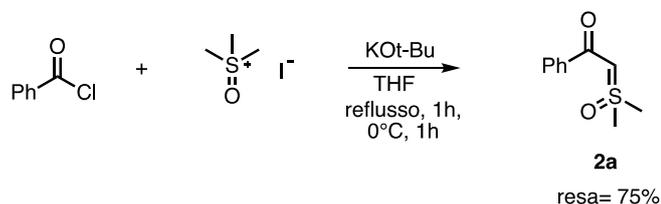
La sintesi della *N*-vinilbenzamide procede attraverso una sostituzione acilica dato il carattere nucleofilo della *N*-vinilformammide (enammina secondaria) con il bezoil cloruro seguita dalla deformilazione in ambiente basico. La reazione è stata condotta sotto atmosfera inerte di azoto e in condizioni anidre, mantenendo la temperatura compresa tra 0°C e 5°C. Il solvente utilizzato è stato del THF distillato su sodio e benzofenone. Il prodotto, purificato tramite colonna cromatografica, è stato ottenuto con una resa del 50%.



Schema 22: sintesi della *N*-vinilbenzamide

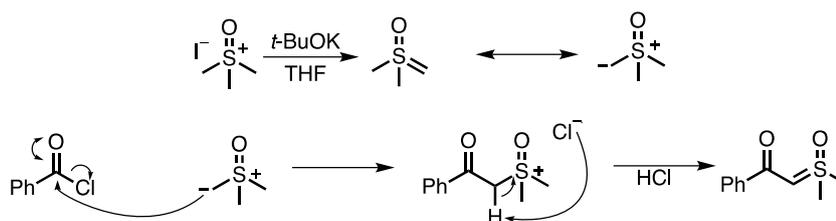
3.2 Sintesi della 2-(dimetil(osso)-λ⁶-sulfaneilide)-1-feniletan-1-one (2a)

La sintesi dell'ilde avviene, anche in questo caso, in ambiente anidro (e a tale scopo, come solvente, è utilizzato il THF distillato) a refluxo e in atmosfera inerte.



Schema 23: sintesi dell'ilde **2a**

Per massimizzare la resa è preferibile aggiungere prima la base (il terbutossido di potassio) nel solvente e poi il sale, il trimetilsolfossonio ioduro, che viene deprotonato a dare la specie reattiva. Dopo un'ora di reazione, quando tutto il sale è stato deprotonato viene aggiunto il cloruro che subisce una sostituzione nucleofila acilica per formare l'ilde desiderata come descritto nello **Schema 24**.

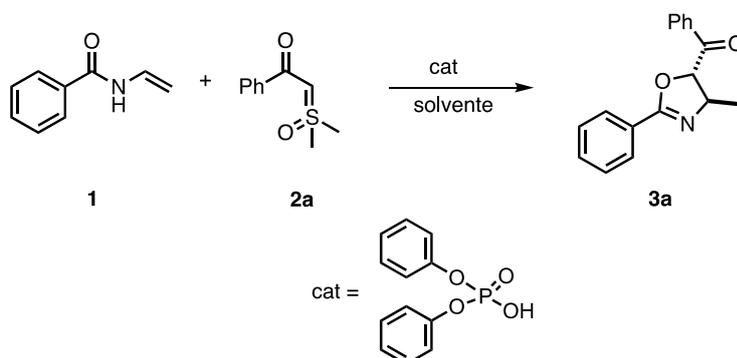


Schema 24: meccanismo di sintesi dell'ilide **2a**

Essendo le ilidi composti estremamente polari, la purificazione tramite cromatografia avviene utilizzando una miscela molto polare contenente metanolo (95:5, diclorometano: metanolo) che permette l'eluizione del prodotto sulla silice. Il prodotto è stato ottenuto con una resa del 75%.

3.3 Ottimizzazione delle condizioni di reazione

Dopo aver sintetizzato i substrati si è passati allo studio della reazione di ciclizzazione [4+1].



Schema 25: generica reazione di ciclizzazione

Come prima cosa è stata testata la reattività dei due substrati ed è stata condotta la reazione di ciclizzazione utilizzando un acido fosforico achirale (il difenilfosfato) al fine di ottenere il prodotto in forma racemica.

Sia la prova racemica che tutte le altre prove sono state condotte utilizzando un equivalente dell'enammide (reagente limitante) e 1,5 equivalenti di ilide di solfossonio (reagente in eccesso). La quantità di catalizzatore usata in tutte le prove è sempre rimasta invariata ed è del 10% in moli rispetto al reagente limitante.

Il prodotto racemico è stato ottenuto con una conversione completa dei reagenti ed è stato caratterizzato tramite spettri ¹H-NMR confrontandoli con quelli riportati in letteratura.

La diastereoselezione ottenuta è stata determinata tramite $^1\text{H-NMR}$ valutando il rapporto tra gli integrali dei segnali dei protoni H_5 (doppietto) del diastereoisomero trans (5.5 ppm) e del diastereoisomero cis (a 6.0 ppm): il prodotto racemo è stato ottenuto con un rapporto diastereoisomerico $>20:1$.

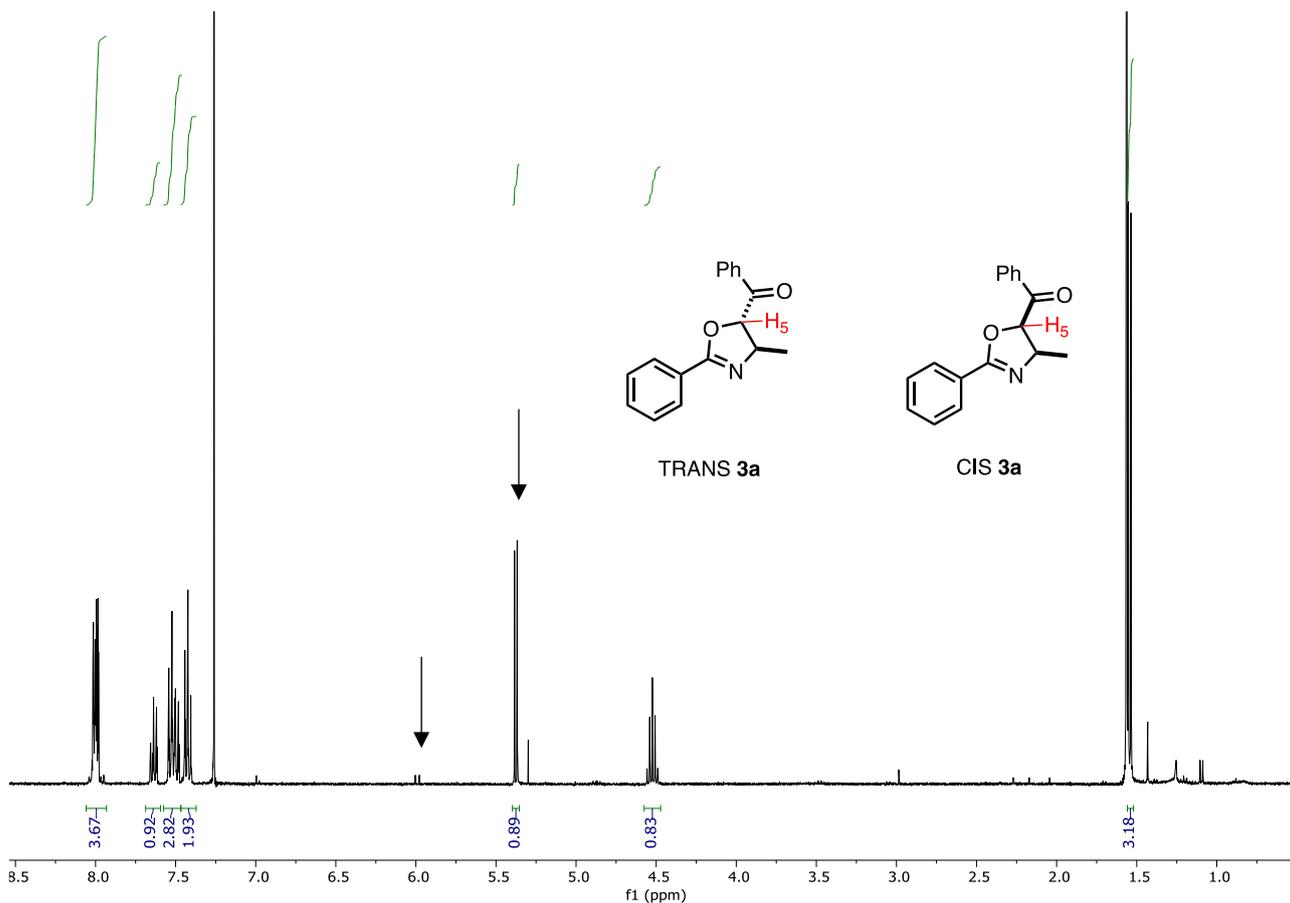


Figura 15: spettro $^1\text{H-NMR}$ con segnali tipici dei 2 diastereoisomeri

Il diastereoisomero trans è stato iniettato in HPLC utilizzando una colonna con fase stazionaria chirale (ODH), una miscela eluente *n*-esano/isopropanolo = 80/20 con un flusso di 0,75 mL/minuto e in queste condizioni i tempi di ritenzione dei due enantiomeri sono 9,4 minuti e 14,8 minuti.

Una volta verificata la fattibilità della reazione con il difenilfosfato, abbiamo provato ad utilizzare acidi fosforici chirali (in **Figura 16**) già presenti in laboratorio e sintetizzati tramite metodologie note in letteratura. Tutte le reazioni sono state condotte utilizzando diclorometano come solvente, a temperatura ambiente per 12 ore e utilizzando 10mol% di catalizzatore.

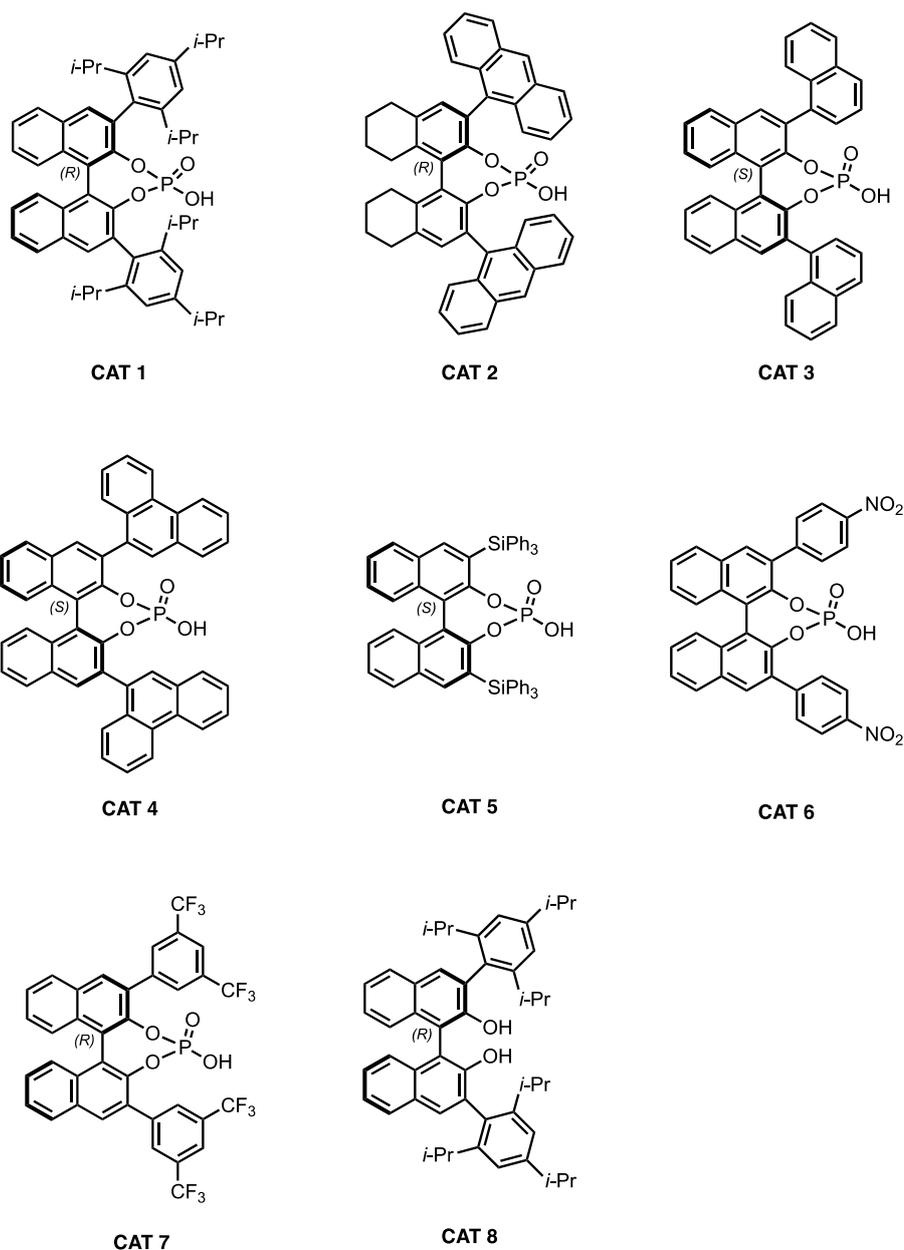


Figura 16: catalizzatori utilizzati nello screening

I risultati ottenuti sono riportati nella **Tabella 1**.

Le prove 1, 2 e 6, condotte rispettivamente con CAT 1, CAT 2 e CAT 5, sono state quelle che hanno dato un risultato migliore in termini di eccesso enantiomerico, ottenendo un 50% per prova 1, e un 60% per le prove 2 e 6; in tutti e tre i casi la conversione è risultata essere piuttosto bassa, mentre è stata ottenuta una diastereoselezione molto elevata ($dr > 20:1$) per prove 1 e 6 e leggermente inferiore nella prova 2 ($dr = 4:1$).

Tabella 1: risultati dello screening dei catalizzatori

<i>Prova</i>	<i>Catalizzatore</i>	<i>Conversione (%)</i>	<i>ee (%)</i>	<i>dr</i>
1	CAT 1	17	50	> 20:1
2	CAT 2	36	60	4:1
3	CAT 7	73	10	> 20:1
4	CAT 3	33	20	> 20:1
5	CAT 6	31	racema	> 20:1
6	CAT 5	22	60	> 20:1
7	CAT 4	64	36	14:1
8	CAT 8	0	-	-

Per quanto riguarda le prove 3 (condotta con il CAT 7) e 7 (condotta con il CAT 4), queste hanno dato dei buoni risultati di conversione (rispettivamente del 73% e del 64%), ma risultati più scarsi in termini di eccesso enantiomerico (rispettivamente del 10% e del 36%). La prova 4 ha dato risultati poco soddisfacenti sia in termini di conversione (33%) che di eccesso enantiomerico (20%) così come la prova 5 che ha dato il prodotto racemo e la prova 8 in cui non si è osservata reattività.

Per quanto concerne i rapporti diastereomerici, questi sono risultati ottimi (> 20:1) in quasi tutte le prove.

Abbiamo quindi deciso di valutare altri parametri reazionali con i catalizzatori che hanno fornito gli eccessi enantiomerici più elevati, in particolare CAT 1 (prova 1) e CAT 2 (prova 2). Per queste prime prove valutative si è deciso di non utilizzare CAT5 che non era disponibile, rimandando ad un successivo screening il suo utilizzo.

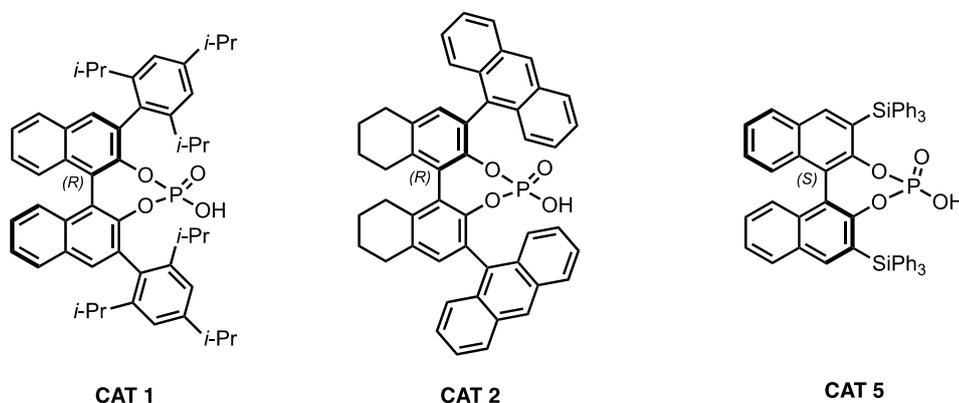


Figura 17: catalizzatori migliori

Le reazioni per lo screening dei solventi sono state condotte variando i solventi e conducendo le reazioni a temperatura ambiente e lasciandole reagire per almeno 12 ore.

I risultati dello screening sono riportati in **Tabella 2**.

Tabella 2: risultati dello screening dei solventi

<i>Prova</i>	<i>Solvente</i>	<i>CAT</i>	<i>Conversione (%)</i>	<i>ee (%)</i>	<i>dr</i>
9	THF	CAT 1	0	-	-
10	DCM/PhMe 1:1	CAT 1	16	50	> 20:1
11	CH ₃ CN	CAT 1	13	39	> 20:1
12	CDCl ₃	CAT 1	0	-	-
13	THF	CAT 2	12	50	7:1
14	DCM/PhMe 1:1	CAT 2	77	50	7:1
15	EtOAc	CAT 2	11	79	3:1

Per quanto riguarda il CAT 2 sono stati ottenuti buoni risultati in termini di eccesso enantiomerico con solventi quali THF (prova 13), etile acetato (prova 15) e con una miscela 1:1 di diclorometano e toluene (prova 14).

Anche con il CAT 1 sono stati ottenuti buoni risultati con acetonitrile (prova 11) e miscela 1:1 di diclorometano e toluene (prova 10).

Trattandosi di risultati preliminari, abbiamo continuato a utilizzare entrambi i catalizzatori per le prove effettuate successivamente.

Utilizzando come solvente il diclorometano e come catalizzatore CAT 2 sono state eseguite delle prove variando altre condizioni di reazione (**Tabella 3**).

Conducendo la reazione a 0°C (prove 16), non si osserva conversione. In presenza di setacci molecolari (4 Å) (prova 17) non si è osservata reattività. Un elevato tempo di reazione (6 giorni) (prova 21) porta ad una conversione completa, ma il prodotto risulta racemo.

Nel tentativo di aumentare la conversione la prova 15 è stata replicata aumentando la temperatura a 60°C (prova 19): la conversione è stata completa, ma il prodotto è risultato racemo. La stessa cosa è stata fatta con il solvente THF che nella prova a temperatura ambiente (prova 13) ha dato un eccesso enantiomerico del 77% e una conversione del 6%;

mentre nella prova a 60 °C (prova 20) ha dato il prodotto racemo con una conversione completa.

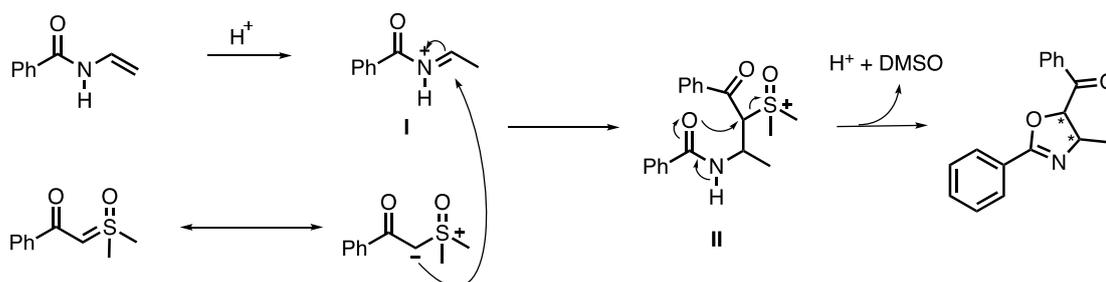
Tabella 3: screening condizioni di reazione

<i>Prova</i>	<i>CAT</i>	<i>Solvente</i>	<i>Conversione (%)</i>	<i>ee (%)</i>	<i>dr</i>	<i>Note</i>
16	CAT 2	DCM	0	-	-	0°C
17	CAT 2	DCM	0	-	-	setacci molecolari
18	CAT 2	THF	6	77	2:1	
19	CAT 2	EtOAc	100	RAC	3:1	60°C
20	CAT 2	THF	100	RAC	4:1	60°C
21	CAT 2	DCM	100	10 (RAC)	5:1	6 gg
22	CAT 2	DCM	resa = 6%	74	3:1	Rapporti stechiometrici invertiti

Come ultima prova, è stata condotta una reazione invertendo i rapporti stechiometrici dei reagenti, e utilizzando l'enammide in eccesso (1,5 equivalenti) e 1 equivalente dell'ilide di solfossonio: questa prova ha dato una resa del solo 6% (calcolata via ¹H-NMR con uno standard interno), ma un eccesso enantiomerico del 74%.

3.4 Meccanismo supposto

Il meccanismo che è stato proposto per la reazione tra l'enammide e l'ilide di solfossonio è illustrato nello **Schema 26**.



Schema 26: meccanismo di reazione supposto

In condizioni di catalisi acida, la *N*-vinilbenzammide viene protonata portando allo ione imminio **I** che viene quindi attaccato dall'ilide di solfossonio portando all'intermedio **II**. Successivamente questo intermedio **II** ciclizza tramite una reazione S_N2 con uscita di un protone e di DMSO fornendo l'ossazzolina.

In **Figura 18** è mostrato come avviene la protonazione dell'enammina da parte di un generico acido fosforico.

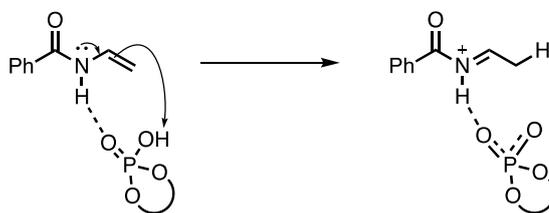
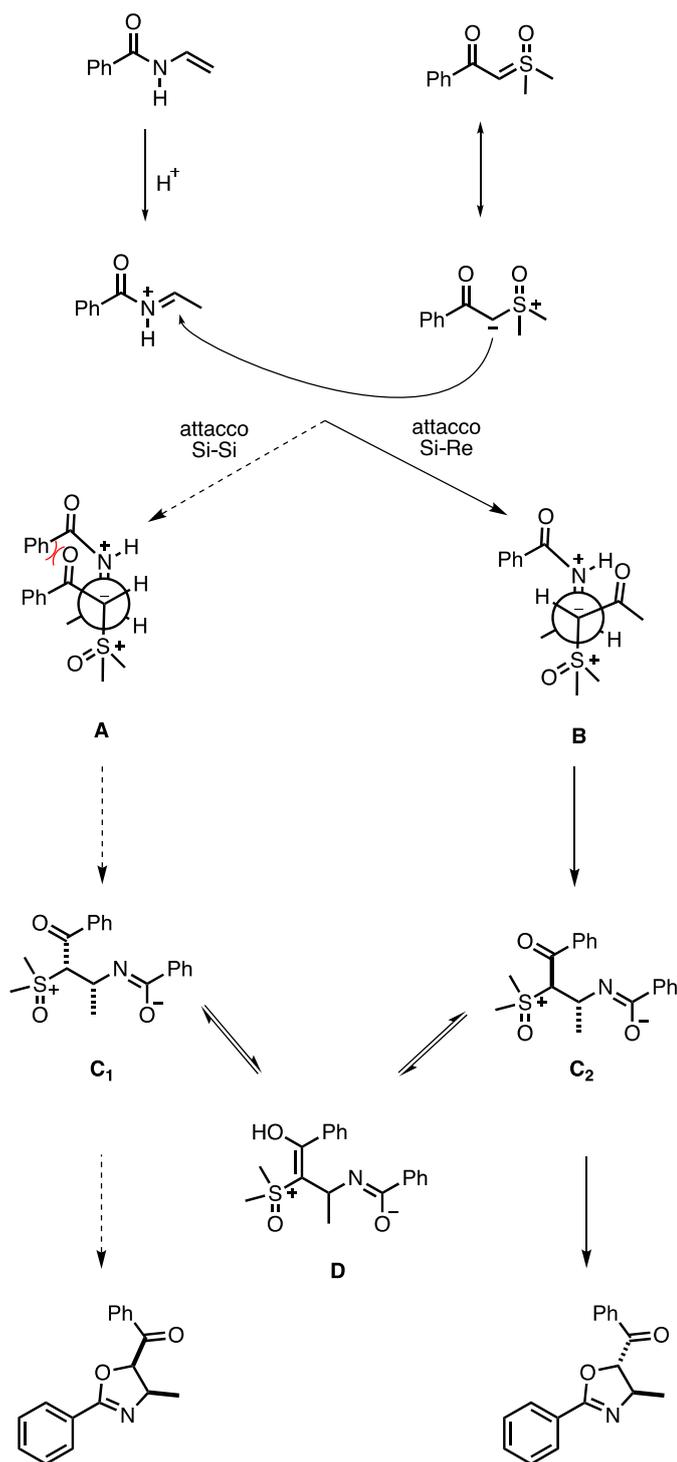


Figura 18

L'altro aspetto da considerare in questa reazione è la diastereoselezione, in quanto è possibile la formazione dell'ossazolina cis e dell'ossazolina trans. Come riportato precedentemente il prodotto prevalente della reazione ($dr > 20:1$) è quello trans. Per spiegare la diastereoselezione osservata, è stato proposto il meccanismo⁹ illustrato in nello **Schema 27**.

La diastereoselezione dipenderà da quale faccia (Si o Re) mostreranno i due reagenti e da quanto ingombrato sarà l'intermedio di reazione che si forma. L'attacco tra le facce Si e Re (o Re e Si) dei due reagenti, mostrato nell'intermedio **B** porta ad un intermedio più stabile (**C₂**) e meno ingombrato che da origine al prodotto trans, che infatti, risulta essere il maggioritario.

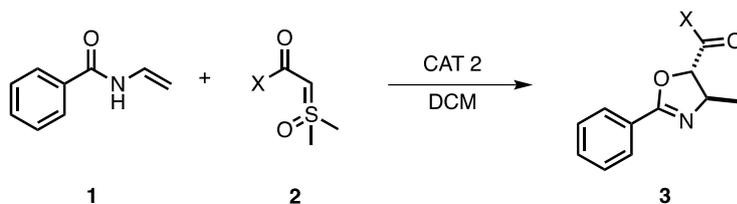
L'attacco tra le due facce Si (o tra due facce Re) dei reagenti, (intermedio **A**), porta al prodotto cis. Questo attacco da origine all'intermedio **C₁** meno stabile rispetto a **C₂** per via del maggiore ingombro sterico dei due gruppi bezoilici e, di conseguenza, il prodotto cis sarà sfavorito. L'intermedio meno stabile tenderà, quindi, a convertirsi nell'altro intermedio mediante tautomeria cheto-enolica (struttura **D**).



Schema 27: meccanismo di reazione supposto

3.5 Sintesi e reattività delle ilidi 2b-2f

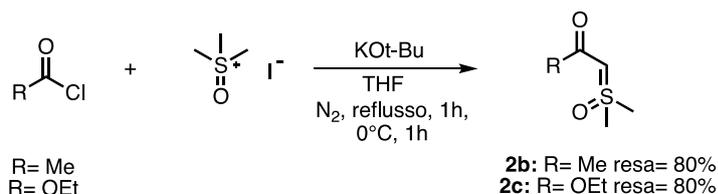
Successivamente, sono state sintetizzate altre ilidi con le quali sono state condotte le reazioni di ciclizzazione con la *N*-vinilbenzammide per valutarne reattività.



Schema 28

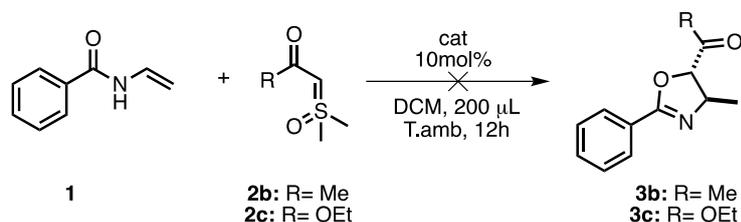
Per valutare l'effetto del gruppo elettron attrattore che stabilizza l'ilide, abbiamo deciso di sintetizzare due nuovi substrati contenenti rispettivamente un gruppo chetonico alifatico e un gruppo estereo anch'esso alifatico.

Le ilidi **2b** e **2c** sono state sintetizzate come mostrato nello **Schema 29** utilizzando acetil cloruro e etilcloroformiato rispettivamente, con condizioni di reazione e purificazione del tutto analoghe a quelle utilizzate per la sintesi dell'ilide **2a** ottenendo una resa dell'80% in entrambi i casi.



Schema 29: sintesi delle ilidi **2b** e **2c**

Le ilidi **2b** e **2c** sono state fatte reagire con la *N*-vilibenzammide sia con il catalizzatore achirale, che con il catalizzatore chirale CAT 2 utilizzando le condizioni di reazione scelte, ma non si è osservata nessuna reattività.



Schema 30: tentativo di reazione di ciclizzazione delle ilidi **2b** e **2c**

Data la scarsa reattività di ilidi contenenti la funzionalità chetonica o esterea con sostituenti alifatici, abbiamo pensato di sintetizzare ilidi che contenessero eteroatomi in grado di coordinarsi al catalizzatore.

L'enammide presumibilmente si coordina all'acido fosforico perché viene da questo protonata. Abbiamo supposto che, se anche l'ilide potesse coordinarsi al catalizzatore in

presenza di un opportuno sostituente, i due reagenti si troverebbero più vicini e questo potrebbe aiutare a migliorare la conversione. Inoltre, l'informazione chirale dell'acido fosforico, potrebbe essere trasferita in modo più efficiente.

In **Figura 19** è mostrato come è stato supposto che i due reagenti potessero coordinarsi all'acido fosforico.

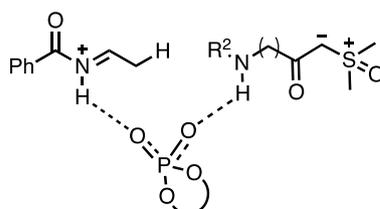
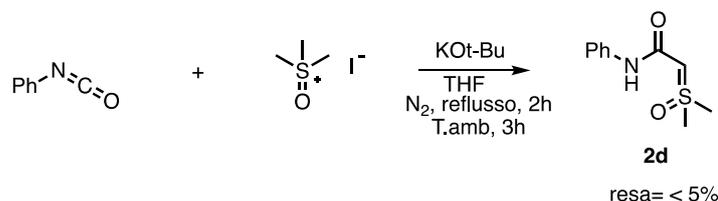


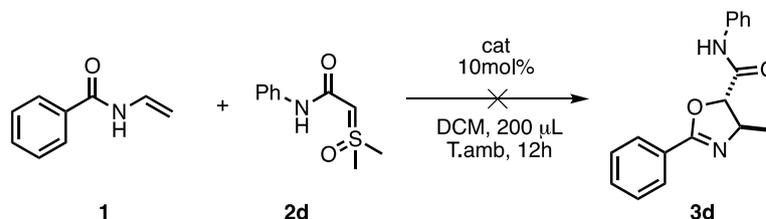
Figura 19: coordinazione dei partner di reazione al catalizzatore

Per la sintesi dell'ilide **2d** non si usa un acilcloruro, ma un isocianato, che subisce l'attacco nucleofilo del sale di solfossonio per formare l'ilide analogamente a quanto riportato per **2a**. L'ilide **2d**, è stata ottenuta, purtroppo, con una resa inferiore al 5%.



Schema 31: sintesi dell'ilide **2d**

L'ilide **2d** è stata fatta reagire con la *N*-vinilbenzammide sia con il catalizzatore achirale, che con il catalizzatore chirale CAT 1, ma non è stata osservata la formazione del prodotto desiderato.



Schema 32: reazione di ciclizzazione dell'ilide **2d**

Per ottenere la indolil ilide **2e** utilizzando una procedura analoga a quella impiegata per **2a**, è necessario prima sintetizzare l'indolo-3-carbonil cloruro a sua volta ottenibile dall'acido indolo 3-carbossilico.



Figura 20: ilide **2e**

Per sintetizzare i reattivi necessari abbiamo utilizzato due diverse procedure.

Procedura A

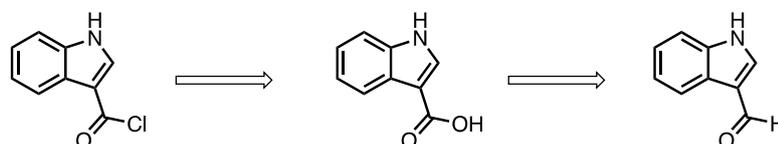
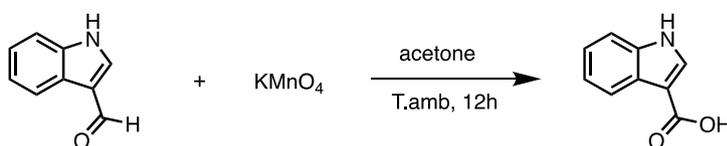


Figura 21: schema retrosintetico della sintesi dell'acido indolo 3-carbossilico

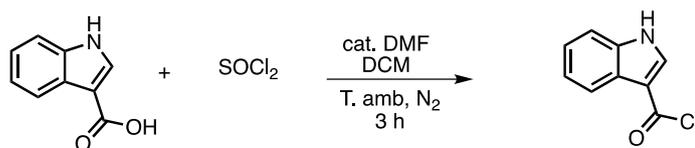
Il primo step di questa procedura sintetica è una ossidazione dell'indolo 3-carbaldeide al corrispondente acido come mostrato nello **Schema 33**.



L'aldeide è stata ossidata con permanganato di potassio¹⁵ e la reazione è stata spenta con acido cloridrico concentrato fino ad ottenere un pH acido controllato qualitativamente con la cartina tornasole.

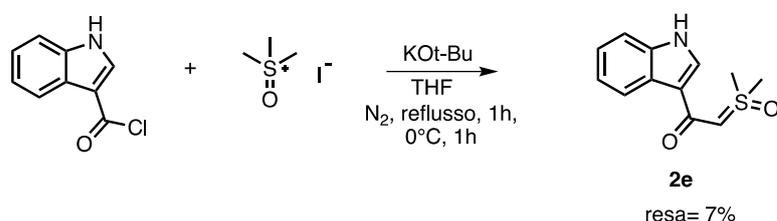
La purificazione del prodotto è stata piuttosto complicata, in quanto la cristallizzazione con metanolo, prevista dal protocollo sintetico riportato in letteratura, non è riuscita e il prodotto è stato lavato da eventuali impurezze solo con diclorometano. La resa della reazione è stata del 41%.

Successivamente l'acido carbossilico è stato trattato con cloruro di tionile per ottenere il corrispondente cloruro acilico (**Schema 34**).



Schema 34

Dopo aver eliminato il cloruro di tionile in eccesso e il solvente tramite distillazione in vuoto, il cloruro acilico è stato utilizzato senza ulteriori purificazioni, per la sintesi della corrispondente ilide. L'ilide **2e** è stata però ottenuta con una resa del solo 7%.



Schema 35: sintesi dell'ilide **2e**

Procedura B

Per evitare i problemi sintetici riscontrati con la procedura A, abbiamo pensato di variare completamente la sintesi dell'acido e del cloruro acilico.

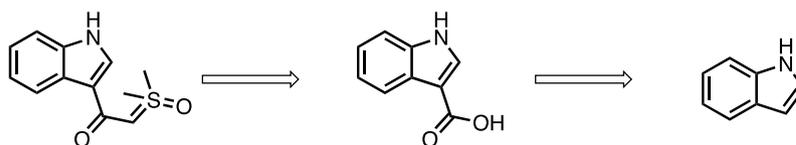
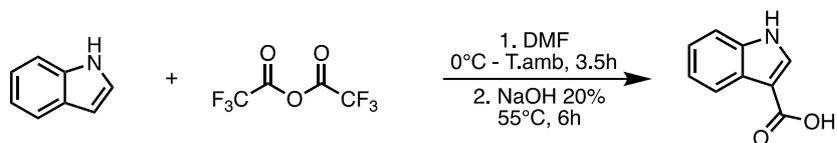


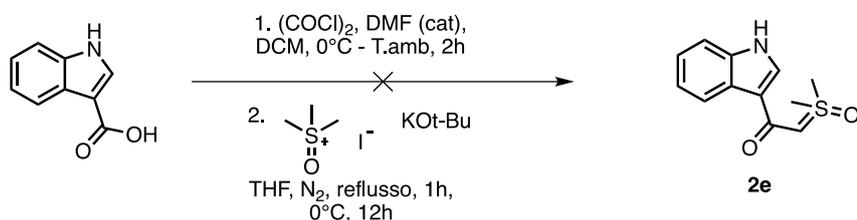
Figura 22: schema retrosintetico della sintesi dell'ilide **2e**

L'acido carbossilico è stato ottenuto utilizzando la procedura descritta nello **Schema 36** che prevede la reazione dell'indolo con anidride trifluoroacetica e la successiva idrolisi in presenza di NaOH del prodotto di acilazione al corrispondente carbossilato. L'acido carbossilico desiderato viene estratto dopo work-up acido. La resa della reazione è stata del 82%.



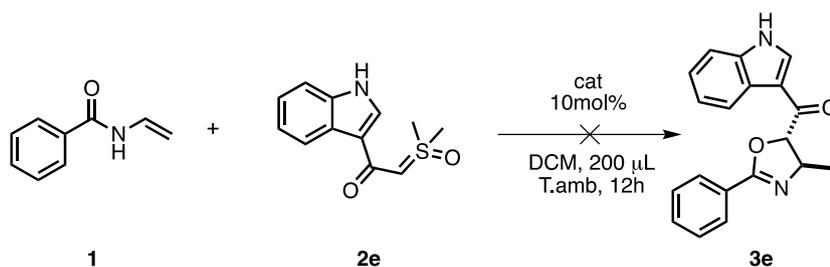
Schema 36: sintesi dell'acido indolo 3-carbossilico

Successivamente l'acido è stato clorurato utilizzando cloruro di ossalile e DMF e direttamente trattato, senza ulteriori passaggi di purificazione, con il sale di solfosonio per generare l'ilide. La reazione non ha portato al prodotto **2e** desiderato.



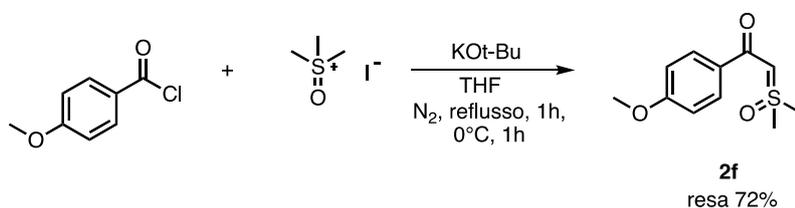
Schema 37: sintesi dell'ilide **2e**

L'ilide **2e** ottenuta con la *procedura A*, è stata quindi fatta reagire con la *N*-vinilbenzammide utilizzando il catalizzatore chirale CAT 1 con le condizioni di reazione scelte precedentemente, ma non è stata osservata la formazione del prodotto desiderato.



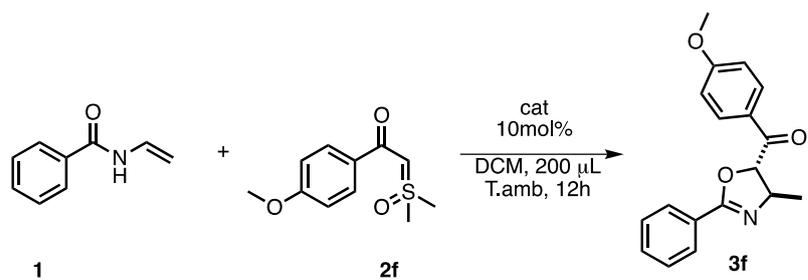
Schema 38: reazione di ciclizzazione dell'ilide **2e**

Infine, abbiamo sintetizzato un'ilide elettronica, recante un gruppo elettron donatore sull'anello aromatico del gruppo chetonico. L'ilide **2f** è stata sintetizzata utilizzando la stessa procedura usata per **2a** ed è stata ottenuta con una resa del 72% dopo purificazione.



Schema 39: sintesi dell'ilide **2f**

È stata quindi fatta reagire con la *N*-vinilbenzammide sia con il catalizzatore achirale, che con il catalizzatore chirale CAT 2.



Schema 40: reazione di ciclizzazione dell'ilide **2f**

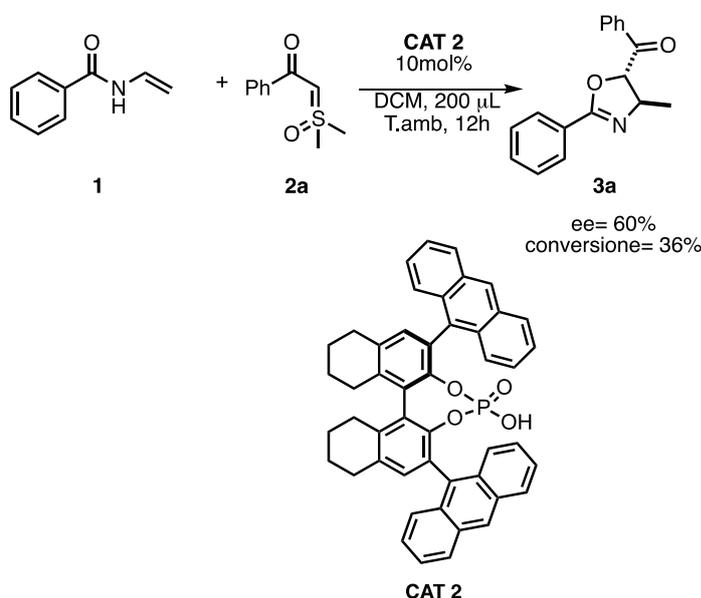
Il prodotto **3f** è stato ottenuto con una conversione del 15% con l'acido fosforico chirale e del 50% con quello achirale. In entrambe le reazioni è stato ottenuto un rapporto diastereomerico maggiore di 20:1 in favore del prodotto trans ed è stato ottenuto un eccesso enantiomerico del 73% con l'acido fosforico chirale **CAT 2**.

4. Conclusioni

Durante il mio tirocinio mi sono occupata dello studio della sintesi di un derivato ossazolinico trisostituito utilizzando acidi fosforici chirali quali catalizzatori. I risultati ottenuti sono da considerarsi del tutto preliminari e molto lavoro sarà ancora da svolgere per l'ottimizzazione della reazione.

In particolare, la reazione tra la *N*-vinilbenzammide **1** e l'ilide di solfossonio **2a** in presenza dell'acido fosforico **CAT 2** ha permesso di ottenere la trans ossazzolina trisostituita **3a** con un promettente eccesso enantiomerico del 60%.

Particolare attenzione dovrà essere diretta verso la comprensione dei motivi che bloccano la conversione della reazione a valori molto bassi.



Schema 41: reazione di ciclizzazione con condizioni scelte

Per valutare gli effetti della presenza di svariati sostituenti sull'ilide di solfossonio, abbiamo intrapreso la sintesi dei substrati riportati in **Figura 23**:

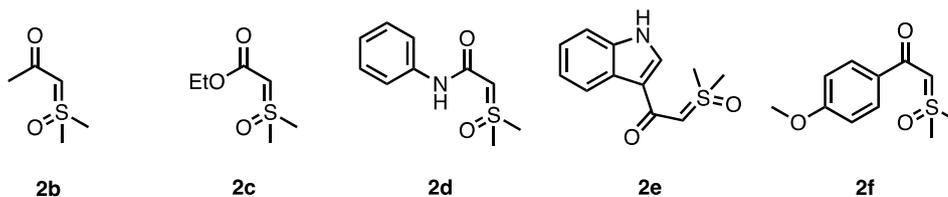
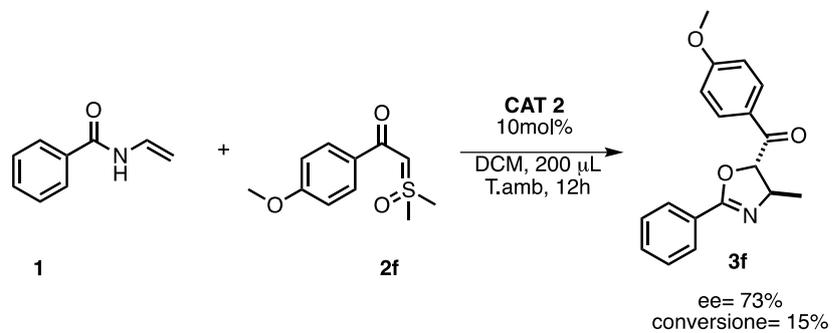


Figura 23: ilidi di solfossonio sintetizzate

La sola ilide **2f**, strutturalmente simile a **2a**, ha fornito l'ossazzolina attesa con un buon eccesso enantiomerico, mentre le altre ilidi non hanno reagito o hanno fornito miscele di reazione complesse.



Schema 42

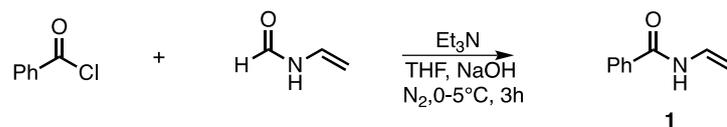
Ulteriori studi saranno necessari per valutare la fattibilità della procedura qui riportata.

5. Parte sperimentale

Note generali

Sono stati usati reagenti e solventi commercialmente disponibili, se non altrimenti specificato. Gli acidi fosforici chirali utilizzati erano già disponibili in laboratorio, precedentemente sintetizzati a partire da procedure note. Il THF e l'etere etilico impiegati nelle reazioni sono stati distillati da sodio e benzofenone. Gli spettri ^1H NMR sono stati acquisiti con Varian Gemini 300 (300 MHz), impiegando come solvente cloroformio deuterato o DMSO deuterato. Le purificazioni cromatografiche sono state effettuate usando gel di silice (70-230 mesh). L'eccesso enantiomerico è stato determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale utilizzando un detector UV-Vis alla lunghezza d'onda di 254 nm.

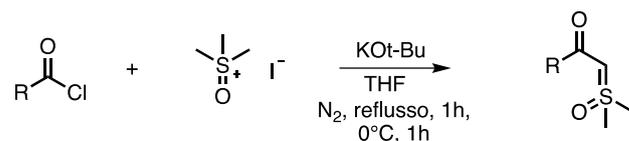
5.1 Sintesi di *N*-vinilbenzammide (**1**)



In un pallone a 3 colli munito di ancoretta magnetica mantenuto sotto atmosfera di azoto, sono stati aggiunti la *N*-vinilformammide (15 mmol, 1.066 g, 1.05 mL), la trietilammina (18 mmol, 1.8 g, 1.05 mL) e il THF anidro (37.5 mL). La miscela è stata raffreddata a 0°C con un bagno di acqua e ghiaccio. In seguito, è stato aggiunto il benzoil cloruro (17.25 mmol, 2.42 g, 2 mL) lentamente, così che la temperatura rimanesse al di sotto di 5°C e la miscela è stata agitata per un'ora. Sono stati quindi aggiunti lentamente 7.5 mL di una soluzione 5N di NaOH ad una temperatura pari a 0-5°C e la miscela è stata agitata per 2 ore. La fase organica è stata estratta 3 volte con etilacetato, lavata con una soluzione di NaCl e anidrificata con MgSO₄. Dopo aver filtrato, i solventi sono stati evaporati al rotavapor e il grezzo di reazione purificato tramite colonna cromatografica (eluente, 50:1, diclorometano:etere etilico). Il prodotto è stato ottenuto con una resa del 50%.

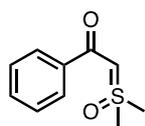
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.56 (d, J = 9.6 Hz, -NH), 8.14 – 7.86 (m, 2H), 7.81 – 7.48 (m, 3H), 7.16 (dt, J = 16.0, 9.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

5.2 Procedura generale per la sintesi di ilidi β -chetosolfosonio



Ad una miscela di *t*-BuOK (4 eq) in THF anidro (72 mL), è stato aggiunto il trimetilsolfosonio ioduro (3 eq). La risultante sospensione è stata scaldata alla temperatura di riflusso per un'ora sotto atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata quindi raffreddata a 0°C ed è stata aggiunta, goccia a goccia, una soluzione dell'acil cloruro appropriato (1 eq) in 12 mL di THF. Dopo un'ora la sospensione è stata filtrata. I solventi sono stati evaporati tramite rotavapor. Il grezzo di reazione è stato purificato tramite colonna cromatografica (eluente, 95:5, diclorometano:metanolo) ed il prodotto purificato è stato analizzato all'¹H NMR.

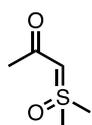
2-(dimetil(osso)- λ 6-sulfanilide)-1-feniletan-1-one (2a)



È stata preparata seguendo la procedura generale utilizzando 15 mmol (2,1 g) di benzoil cloruro. Il prodotto desiderato è stato ottenuto in resa del 75%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 4.98 (s, 1H), 3.51 (s, 6H).

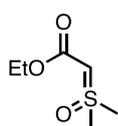
1-(dimetil(osso)- λ 6-sulfanilide)propan-2-one (2b)



È stata preparata seguendo la procedura generale utilizzando 5 mmol (0,39 g) di acetil cloruro. Il prodotto desiderato è stato ottenuto in resa dell' 80%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.37 (s, 1H), 3.37 (s, 6H), 1.93 (s, 3H).

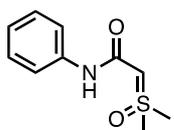
Etil 2-(dimetil(osso)- λ 6-sulfaneilide)acetato (2c)



È stata preparata seguendo la procedura generale utilizzando 5 mmol (0,54 g) di etilcloroformiato. Il prodotto desiderato è stato ottenuto in resa dell' 80%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.09 (q, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.38 (s, 6H), 1.24 (t, 3H).

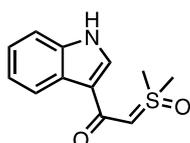
2-(dimetil(osso)-λ6-sulfanilide)-N-fenilacetammide (2d)



È stata preparata seguendo la procedura generale utilizzando 5 mmol (0,59 g) di fenilisocianato. Il prodotto desiderato è stato ottenuto in resa del 2%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 (s, 1H), 7.21 – 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.82 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.44 (s, 6H).

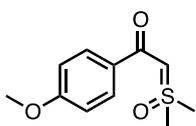
2-(dimetil(osso)-λ6-sulfanilide)-1-(1H-indol-3-il)etan-1-one (2e)



È stata preparata seguendo la procedura generale utilizzando l'1H-indolo-3-carbonil cloruro (preparato come descritto in seguito). Il prodotto desiderato è stato ottenuto in resa del 2%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.26 (s, -NH), 8.34 – 8.29 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 – 8.16 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.54 (s, 6H).

2-(dimetil(osso)-λ6-sulfanilide)-1-(4-metossifenil)etan-1-one (2f)

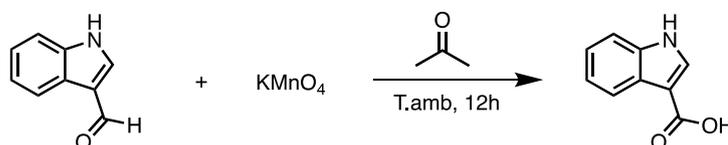


È stata preparata seguendo la procedura generale utilizzando 5 mmol (0,85 g) di para-metossibenzoil cloruro. Il prodotto desiderato è stato ottenuto in resa del 72%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (s, 6H).

5.3 Sintesi dell'acido 1H-indolo-3-carbossilico

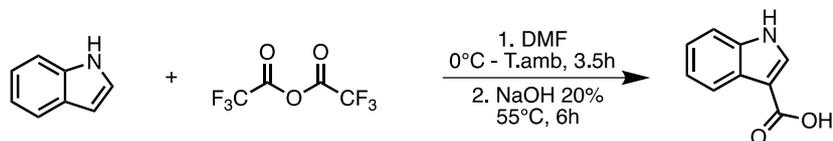
Procedura A



In un pallone dotato di agitatore magnetico viene sciolta l'indolo-3-carbaldeide (7 mmol, 1.016 g) in 105 mL di acetone. In seguito, viene sgocciolata lentamente una soluzione di permanganato di potassio (9.7 mmol, 1.5 g) in 31.5 mL di acqua. La reazione viene lasciata agitare per una notte. Una volta scomparsa l'aldeide, la reazione viene filtrata su celite e spenta con solfito di sodio. Infine, viene aggiunto acido cloridrico 1M. La fase acquosa

viene estratta più volte con diclorometano, filtrata e, i solventi evaporati al rotavapor. Il prodotto è stato ottenuto con una resa del 41%.

Procedura B



In un pallone a due colli sotto atmosfera di azoto l'indolo (5 mmol, 0.59 g) è stato disciolto in 2.5 mL di dimetilformammide. A tale soluzione è stata aggiunta l'anidride trifluoroacetica (7.5 mmol, 1.58 g, 1.04 mL) sgocciolandola a zero gradi. Dopo aver lasciato agitare la miscela di reazione per 3 ore a temperatura ambiente, è stata aggiunta acqua ed è stata filtrata. Il solido così ottenuto è stato posto in un pallone a due colli munito di refrigerante ed è stato trattato con una soluzione al 20% di NaOH a 55°C per una notte. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata estratta con etere etilico, la fase acquosa è stata, quindi, acidificata ed il solido precipitato è stato raccolto tramite filtrazione. Il prodotto è stato ottenuto con una resa dell'82%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.8 (br, 2H), 8.00 – 8.02 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 1.5, 7.0 Hz, 1H), 7.13 – 7.21 (m, 2H).

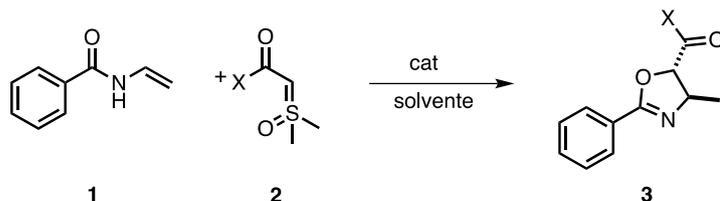
5.4 Sintesi dell'1H-indolo-3-carbonil cloruro



In un pallone munito di ancoretta magnetica sotto atmosfera di azoto, è stata posta una miscela di acido 1H-indolo-3-carbossilico (3.0 mmol, 0.48 g), tionil cloruro (4.5 mmol, 0.54 g, 0.33 mL) e DMF (3-5 gocce) in diclorometano. La miscela è stata agitata per 3 ore, fino a scomparsa dell'acido carbossilico (la reazione è stata seguita tramite analisi ¹H-NMR). I solventi sono stati quindi distillati sotto vuoto e sotto cappa per raccogliere il cloruro di tionile in eccesso in una trappola. il grezzo di reazione non è stato purificato, ma usato direttamente per il passaggio successivo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.30 – 7.35 (m, 2H).

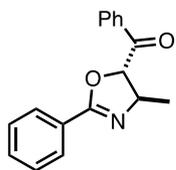
5.5 Prove catalitiche



Le reazioni sono state condotte all'interno di vial da 4 mL con tappo a vite e con agitatore magnetico, dove vengono aggiunte 0,05 mmol (7.4 mg) del substrato **1**, 0,075 mmol di ilide **2** con 200 μ L di solvente e l'acido forsofico chirale (10% mol). La purificazione avviene preliminarmente su plug di silice, eluito con diclorometano ed etere etilico. Dopo aver eliminato i solventi al rotavapor, il grezzo di reazione viene analizzato tramite ^1H NMR per determinare conversione e diastereoselezione e successivamente si esegue la colonna cromatografica su gel di silice (eluente, 90:1, diclorometano:etere etilico). L'eccesso enantiomerico del prodotto purificato viene quindi valutato tramite HPLC su fase stazionaria chirale utilizzando la colonna: ODH, con eluente = *n*-esano/isopropanolo = 80/20, flusso = 0.75 mL/min.

((4R,5S)-4-metil-2-fenil-4,5-diidrossazol-5-il)(fenil)metanone (3a)

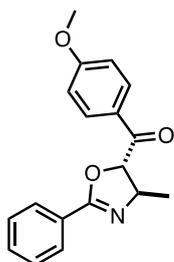
L'ossazolinone **3a** è stata preparata seguendo la procedura generale utilizzando 0.075 mmol (14.70 mg) di 2-(dimetil(osso)- λ^6 -sulfanilide)-1-feniletan-1-one (**2a**). I tempi di ritenzione degli enantiomeri sono 9 min e 14 min.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.08 – 7.93 (m, 4H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 3H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 5.38 (d, $J = 6.6, 1.3$ Hz, 1H), 4.52 (m, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

(4-metossifenil)((4R,5S)-4-metil-2-fenil-4,5-diidrossazol-5-il)metanone (3e)

L'ossazolinone **3e** è stata preparata seguendo la procedura generale utilizzando 0.075 mmol (17 mg) di 2-(dimetil(osso)- λ^6 -sulfanilide)-1-(4-metossifenil)etan-1-one (**2e**). I tempi di ritenzione degli enantiomeri sono 17 min e 27 min.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 – 7.93 (m, 4H), 7.53 – 7.37 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.53 (m, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

6. Bibliografia

- ¹ S. K. Tahir, M. A. Nukkala, N. A. Zielinski Mozny, R. B. Credo, R. B. Warner, Q. Li, K. W. Woods, A. Claiborne, S. L. Gwaltney II, D. J. Frost, H. L. Sham, S. H. Ng and S.-C. Rosenberg, *Mol. Cancer Ther.*, 2003, 2, 227
- ² S. Thiede, P. R. Wosniok, D. Herkommer, A.-C. Schulz-Fincke, M. Guetschow, D. Menche, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3964-3967.
- ³ B. S. Davidson, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1771-1791.
- ⁴ J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325-335.
- ⁵ A. J. Phillips, Y. Uto, P. Wipf, M. J. Reno, D. R. Williams, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1165-1168.
- ⁶ S. Rajaram, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3399- 3401.
- ⁷ W.-C. Gao, F. Hu, Y.-M. Huo, H.-H. Chang, X. Li, W.-L. Wei, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3914-3917.
- ⁸ M. Trose, F. Lazreg, M. Lesieur, C. S. J. Cazin, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 9910-9914.
- ⁹ N. Luo, Z. Zhan, Z. Ban, G. Lu, J. He, F. Hu, and G. Huang, *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, 362, 3126-3130.
- ¹⁰ G.D. Bisag, S. Ruggieri, M. Fochi, L. Bernardi *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18, 8793-8809.
- ¹¹ D. W.C. MacMillan, *Nature*, **2008**, 455, 304-308.
- ¹² T. Akyiama, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5744-5758.
- ¹³ E. J. Corey e M. Chakovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 5, 867-868.
- ¹⁴ E. J. Corey e M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1345-1353.
- ¹⁵ R. Sreenivasulu, R. Durgesh, S. S. Jadav, et al., *Chem. Pap.*, **2018**, 72, 1369-1378.