

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

Determinazione delle barriere rotazionali di
nuovi atropisomeri N-N: confronto tra metodi
DFT e sperimentali.

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Marco Capodiferro

RELATORE

Chiar.mo Prof. Giorgio Bencivenni

CORRELATORE

Chiar.mo Prof. Paolo Righi

Abstract

Theoretical DFT calculations on rotational barriers of tetrasubstituted hydrazines were performed in order to synthesize new enantioenriched atropoisomers with chiral N-N axis. The molecules studied were chosen to be subsequently synthesized through asymmetric organocatalysis. New atropoisomers with chiral N-N axis were synthesized through organocatalysis methods via enamine or phase transfer. Cinchona alkaloid derivatives were used as catalysts. HPLC analyzes show that the three new synthesized molecules are atropoisomers at room temperature. Using an asymmetric procedure to synthesize the molecules studied, it was possible to generate enantiomeric excesses that remained unchanged for more than three weeks. The experimental rotational barrier of one of the three synthesized compounds was calculated. The experimental energy barrier at 25°C ($\Delta G^\ddagger=25,7$ kcal/mol) was lower than the DFT calculations and with a tendency to increase with temperature, due to a negative reaction entropy.

Sono stati effettuati i calcoli teorici DFT sulle barriere rotazionali di idrazine tetrasostituite al fine di sintetizzare nuovi atropoisomeri con asse chirale N-N. Le molecole studiate sono state scelte in modo tale da poter essere sintetizzate attraverso classiche metodologie organocatalitiche quali la catalisi asimmetrica via enammina e a trasferimento di fase. Sono stati utilizzati come catalizzatori dei derivati degli alcaloidi della Cinchona. Le analisi HPLC dimostrano che le tre nuove molecole sintetizzate sono atropoisomeri a temperatura ambiente. Utilizzando una procedura asimmetrica per sintetizzare le molecole studiate, è stato possibile generare eccessi enantiomerici che sono rimasti invariati per più di tre settimane, confermando la stabilità nel tempo dell'asse stereogenico. E' stata determinata sperimentalmente la barriera rotazionale di uno dei tre composti sintetizzati. Il valore di $\Delta G^\ddagger=25,7$ kcal/mol a 25°C, minore rispetto ai calcoli DFT, tende ad aumentare con la temperatura, a causa di un'entropia di reazione risultata negativa.

Indice

Abstract	2
Introduzione	5
Chiralità	5
Chiralità puntuale	5
Chiralità assiale e atropoisomeria	6
Atropoisomeri con asse N-N – Stato dell’arte	11
Alcaloidi della Cinchona	16
Catalisi via enammina	18
Catalisi a trasferimento di fase	21
Studio computazionale di molecole organiche	23
Analisi conformazionale	27
Algoritmi di massimizzazione	29
Studio delle barriere rotazionali teoriche di nuovi atropoisomeri N-N	32
Molecole target per generare atropoisomeri N-N	32
Analisi computazionale composti 13, 14, 15	33
Analisi computazionale composto 16	35
Analisi di idrazine maggiormente ingombrate	37
Analisi computazionale composto 17	38
Analisi computazionale composto 18	40
Analisi computazionali di idrazine con carbonio quaternario	43
Analisi computazionale composto 19	43
Analisi conformazionale composto 20	47
Sintesi di nuovi atropoisomeri N-N	52
Sintesi struttura 16	52
Sintesi struttura 19	55
Sintesi asimmetrica struttura 19	62
Sintesi struttura 20	64
Sintesi asimmetrica struttura 20	66
Studio computazionale delle reazioni di benzilazione in <i>phase-transfer</i>	68
Calcoli sperimentali della barriera rotazionale N-N prodotto 19	73
Conclusioni	77
Parte sperimentale	78
Informazioni generali	78
Sintesi del composto 21	78

Sintesi del composto 16 (di-tert-butyl 1,2-dibenzylhydrazine-1,2-dicarboxylate).....	79
Sintesi del composto 22 (di-tert-butyl (S)-1-(1-oxo-2-phenylpropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate)	79
Sintesi del composto 19 (di-tert-butyl (S)-1-benzyl-2-(1-oxo-2-phenylpropan-2-yl)hydrazine-1,2- dicarboxylate).....	80
Sintesi asimmetrica del composto 19 (di-tert-butyl (S)-1-benzyl-2-(1-oxo-2-phenylpropan-2- yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate).....	81
Sintesi del composto 23 (di-tert-butyl (S)-1-benzyl-2-(1-hydroxy-2-phenylpropan-2-yl)hydrazine-1,2- dicarboxylate).....	81
Sintesi del composto 25 (di-tert-butyl 1-(2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate)..	82
Sintesi del composto 20 (di-tert-butyl 1-benzyl-2-(2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazine-1,2- dicarboxylate).....	82
Sintesi asimmetrica del composto 20 (di-tert-butyl 1-benzyl-2-(2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazine- 1,2-dicarboxylate)	83
Bibliografia	84

Introduzione

Chiralità

La chiralità è la proprietà di un oggetto di non essere sovrapponibile alla sua immagine speculare. A livello molecolare, affinché si parli di chiralità, è necessario che il composto abbia un *elemento stereogenico*, ossia una parte della struttura chimica che per scambio di posizione dei sostituenti legati, generi uno stereoisomero stabile del composto stesso. Un elemento stereogenico può essere di natura puntuale, assiale, elicoidale o planare.

Chiralità puntuale

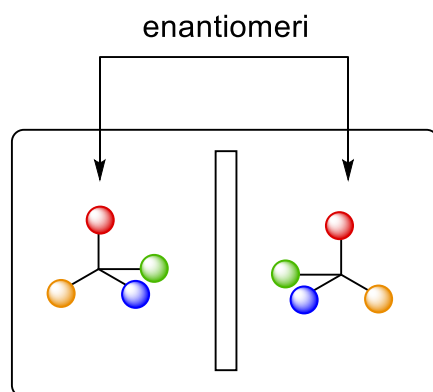


Figura 1. Coppia di enantiomeri con chiralità puntuale

La chiralità puntuale si manifesta quando un atomo sp^3 ha quattro sostituenti differenti. (figura 1) Si possono in questo caso identificare due strutture che differiscono della sola disposizione spaziale dei sostituenti, che sono definite tra loro come enantiomeri. L'atomo di carbonio in ibridizzazione sp^3 è l'elemento stereogenico puntuale più abbondante. E' possibile comunque generare chiralità puntuale anche con eteroatomi come il silicio, anch'esso tetravalente, con azoto in forma cationica o con fosforo in forma sia neutra che cationica. Le chiralità puntuali sono presenti in molte molecole naturali, come zuccheri, aminoacidi o enzimi, o in molecole di sintesi come l'ibuprofene o vari tipi di penicillina (figura 2).

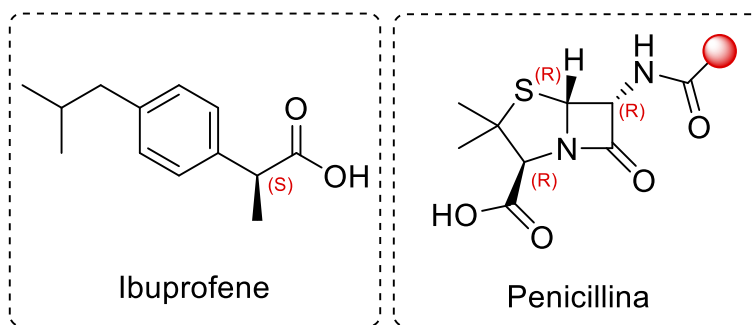


Figura 2. Esempi di chiralità puntuale in molecole artificiali

Trovare in natura molecole che possiedono più stereocentri è molto frequente (figura 3), a differenza di altri tipi di chiralità quali assiale o elicoidale che sono molto più rare.

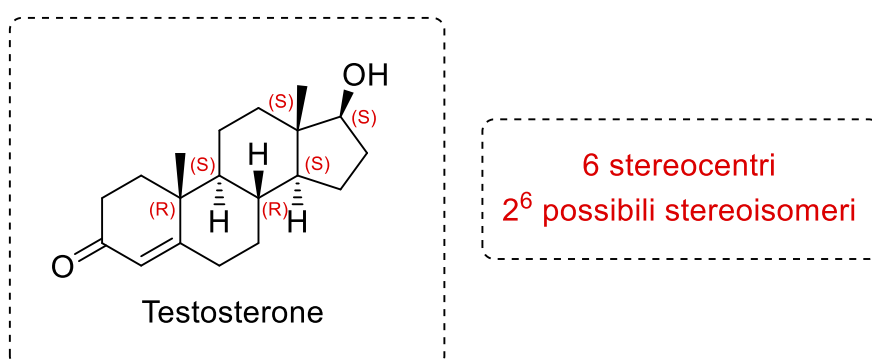


Figura 3. Centri chirali nel testosterone

Chiralità assiale e atropisomeria

Le molecole con chiralità assiale hanno come elemento stereogenico un asse di asimmetria, invece di un punto di asimmetria. Esistono varie classi di molecole con chiralità assiali, quali alleni, spirobiccicloalcani, alchilidene cicloalcani o bifenili tetrasostituiti in posizione orto (figura 4).

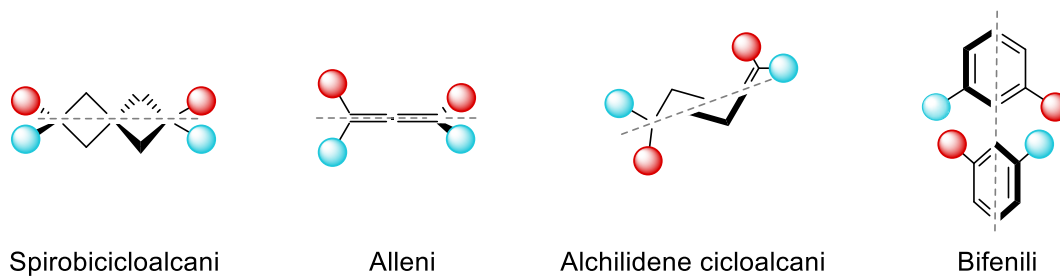


Figura 4. Esempi di molecole con chiralità assiali

Molecole come alleni, spirobicycloalcani o alchilidene cicloalcani possiedono un asse di asimmetria stabile, poiché non c'è modo di far variare l'ordine dei sostituenti asimmetrici senza rompere legami chimici. Molecole come bifenili tetrasostituiti nelle posizioni orto sono invece atropoisomeri.

L'atropoisomeria è un tipo di stereoisomeria che presenta un asse stereogenico coincidente con un legame singolo, ingombro stericamente, in modo tale che non possa ruotare liberamente. L'ingombro sterico genera una barriera energetica che rende le due conformazioni ottenute dalla rotazione del legame singolo incapaci di trasformarsi l'una nell'altra. Le due conformazioni saranno enantiomeri tra loro (*figura 5*).

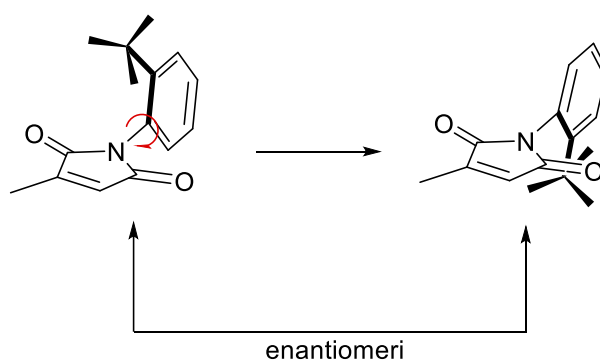


Figura 5. Coppia di enantiomeri atropoisomerici

Questo tipo di chiralità non è detto che sia stabile poiché se la barriera energetica rotazionale è troppo bassa le due conformazioni tenderanno ad interscambiarsi^[2]. Al fine di identificare le due conformazioni enantiomeriche è possibile stabilire una priorità dei sostituenti in modo analogo alle regole Chan-Ingold-Prelog (CIP) per i centri chirali, andando però a valutare la priorità attraverso una proiezione di Newman sull'asse chirale (*figura 6*). Nelle regole CIP si dà la priorità ai sostituenti in base al loro peso atomico (Es. $O > N > C$). Identificando i sostituenti prioritari, la nomenclatura è data attraverso dei descrittori analoghi ai centri chirali (R,S) ma con un pedice che identifica l'atropoisomeria (R_a , S_a). Per assegnare il descrittore corretto, si osserva la proiezione di Newman posizionando il sostituito a priorità minore lontano dall'osservatore e si vede il senso di rotazione tra i sostituenti prioritari. Si assegna a questo punto il descrittore S_a se la rotazione tra i sostituenti prioritari è sinistrorsa, ed il descrittore R_a se la rotazione è destrorsa.^[3]

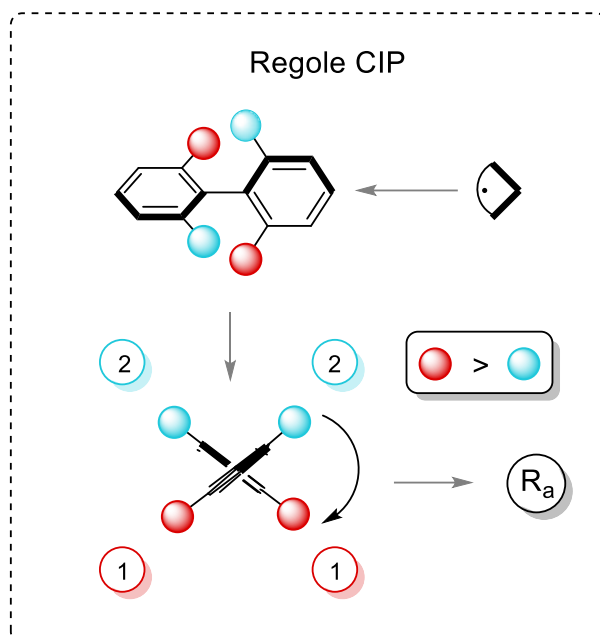


Figura 6. Regole CIP

Il legame che presenta una rotazione impedita può essere generato tra due atomi che presentano ibridazione sp^3-sp^3 ^[4], sp^2-sp^2 ^[5] o sp^2-sp^3 ^[6] e che possono essere due atomi di carbonio (come nei bifenili o nei binaftili^[5]), un atomo di carbonio ed un eteroatomo come per le ammidi^[7], uree^[8], solfoni^[9] oppure, come presentato in questo elaborato, due atomi di azoto (*figura 7*).

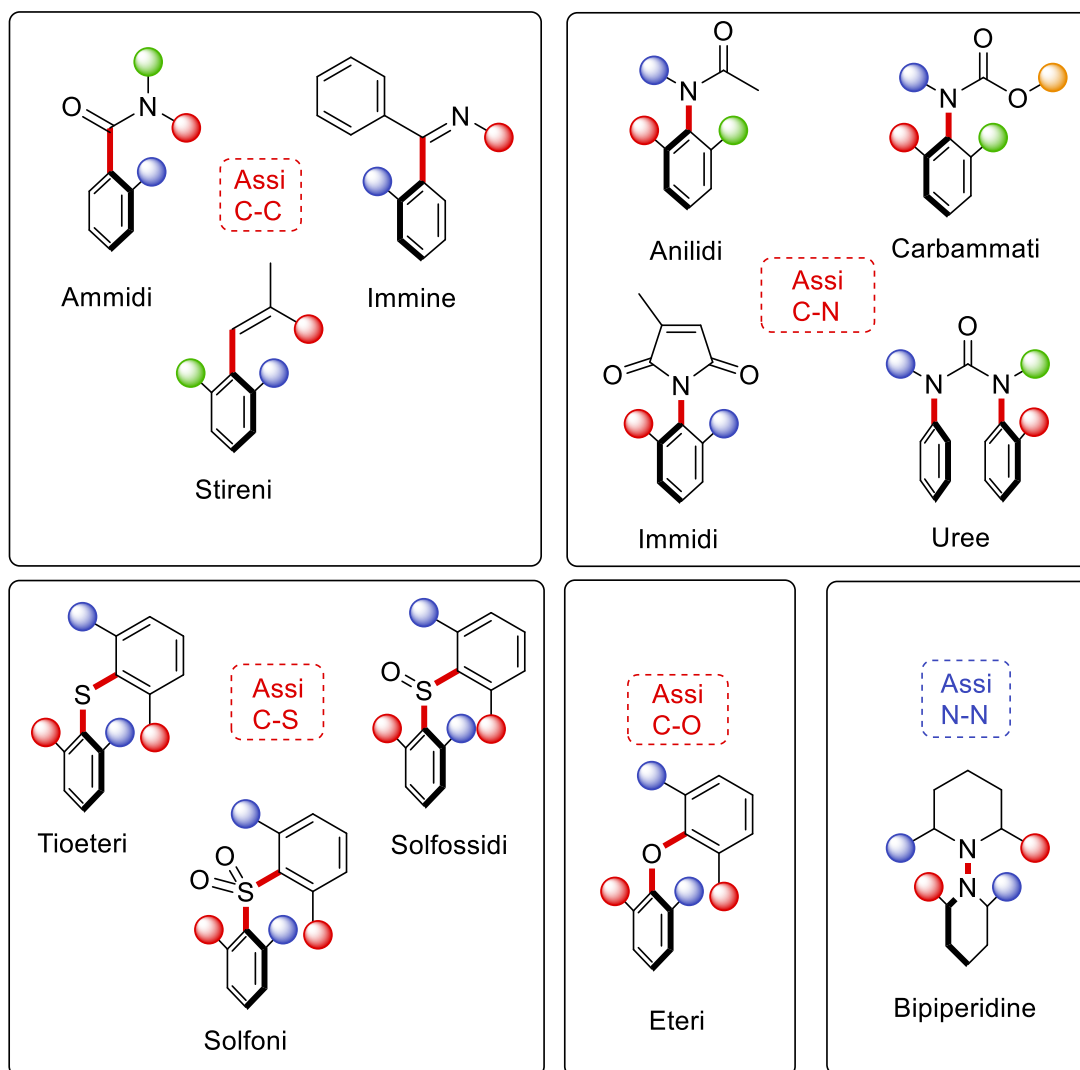


Figura 7. Tipi di atropisomeri

La rotazione del legame che coincide con l'asse stereogenico è identificabile come un vero e proprio equilibrio chimico, che presenta quindi una barriera energetica in relazione alla temperatura. A seconda di quanto è alta la barriera energetica di interconversione, è possibile valutare il tempo di racemizzazione dell'asse del composto.^[10]

Per identificare quando ci si trova in presenza di atropisomeri, è possibile seguire la definizione di Michinori Ōki “gli atropisomeri interconvertono con un tempo di emivita di almeno 1000 secondi ad una data temperatura, corrispondente ad una barriera energetica di 22 kcal/mol a 300 K (27°C)”^[11].

E' possibile modulare la barriera energetica di un asse stereogenico aumentando l'ingombro sterico o modificando i fattori di repulsione elettronica in prossimità dell'asse (figura 8).

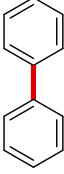
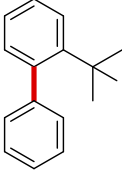
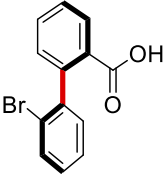
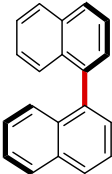
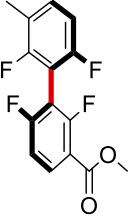
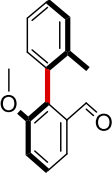
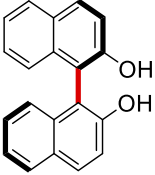
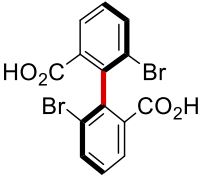
				
Barriera energetica (kcal/mol)	1,4-2	15,4	8	24
$t_{1/2}$	$1,2-3,3 \times 10^{-12}$ s	$2,1 \times 10^{-2}$ s	0,5 h	11,5 h
				
Barriera energetica (kcal/mol)	25,8	29,8	37,8	>50
$t_{1/2}$	9,9 giorni	23 anni	$1,7 \times 10^4$ millenni	$\sim \infty$

Figura 8. Relazione tra la barriera energetica e tempo di emivita negli atropoisomeri.^[5]

Aumentando la barriera energetica, aumenta il tempo di emivita dello stereoisomero atropoisomerico considerato. In base alla barriera energetica è possibile così definire 3 classi di atropoisomeri (figura 9).^[12]

	Barriera energetica (kcal/mol)	$t_{1/2}$	
Antropoisomeri (stabili)	>30	anni-centenni	Classe 3
Atropoisomeri (interconvertono)	25-30	giorni-anni	Classe 2
	20-25	minuti-ore-giorni	
Rotazione libera	<20	secondi-minuti	Classe 1

Figura 9. Classi di atropoisomeri in relazione alla loro barriera energetica

Classe 1: Molecole che hanno barriera energetica minore di 20 kcal/mol ruotano liberamente a temperatura ambiente e non mostrano chiralità assiale

Classe 2: Molecole che hanno barriera energetica dalle 20 alle 30 kcal/mol. Possono avere tempi di emivita di minuti, ore, o pochi anni e sono caratterizzati dall'interconversione, più o meno rapida, dell'asse stereogenico

Classe 3: Composti aventi barriera energetica superiore alle 30 kcal/mol, ossia tempi di emivita dell'ordine degli anni o addirittura centenni. Questi composti sono praticamente stabili a temperatura ambiente e non interconvertono

Atropoisomeri con asse N-N – Stato dell'arte

Composti come idrazine di-, tri- e tetra-sostituite presentano un legame N-N con alte barriere di rotazione rispetto ad altri legami singoli. Ciò può essere dovuto alla repulsione tra i due doppietti elettronici sugli atomi di azoto, quando la molecola si dispone in una conformazione tendente al planare (*figura 10*).^{[13][14][15]}

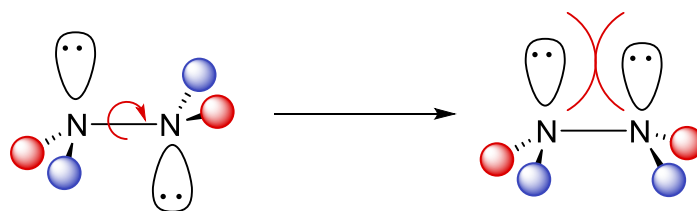
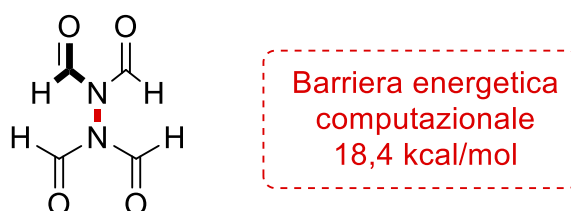


Figura 10. Ingombro sterico dei doppietti elettronici sugli azoti in idrazine tetrasostituite

Platts e Coogan nel 2000 hanno condotto dei calcoli computazionali per calcolare l'energia di rotazione del legame N-N in una tetraformil-idrazina (*figura 11*). Secondo quanto riportato, la barriera energetica è di 18.4 kcal/mol (*figura 11*).^[16]



*Figura 11. Tetraformil-idrazina. Analizzata computazionalmente da Platts e Coogan al livello B3LYP-6-31G**

Introducendo dei gruppi chetonici in α agli azoti è possibile aumentare la barriera rotazionale del legame N-N. Un esempio riportato in letteratura di questo tipo di composti è presentato in *figura 12*^[16]:

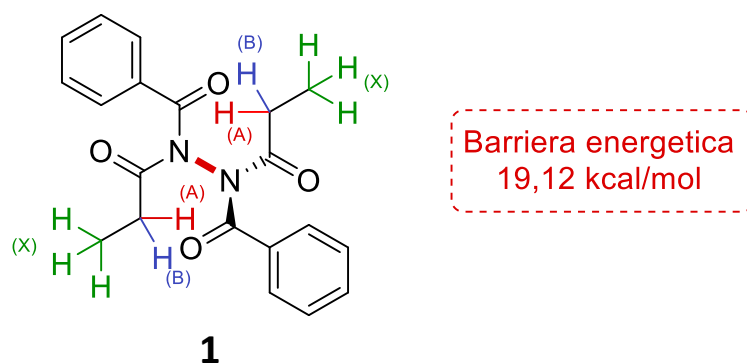


Figura 12. Sistema di accoppiamento dei protoni ABX_3 in una tetra-acil-idrazina

Si è potuta notare una rotazione impedita dell'idrazina **1** attraverso un'analisi NMR, dove si è visto come i metileni in α ai carbonili presentassero un sistema ABX_3 (A,B: protoni metilenici diastereotopici) (X_3 : protoni metilici). Ciò dimostra una lenta rotazione intorno all'asse N-N, almeno nella scala dei tempi dell'NMR. Per comprovare l'esistenza di un asse chirale, è stato introdotto un centro chirale nella struttura, generando così una miscela diastereoisomerica in rapporto 2:1, osservabile sempre attraverso esperimento NMR (figura 13).^[16]

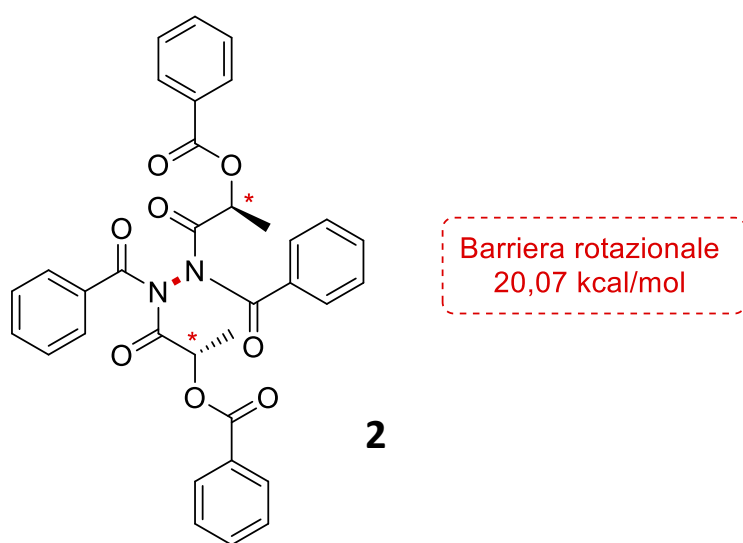


Figura 13. Idrazina da cui è stato possibile ottenere una miscela diastereoisomerica in rapporto 2:1. La struttura presenta 3 elementi stereogenici: 2 stereocentri ed un asse chirale.

La barriera energetica calcolata di 20,07 kcal/mol è da attribuire alla repulsione elettronica generata dai due azoti, più che ad un ingombro sterico generato dai carbonili. Si è potuto osservare come un'idrazina tetrasostituita analoga, ma senza carbonili, (figura 14) presenti

comunque una barriera energetica di 19,42 kcal/mol, dovuta in questo caso alla sola repulsione elettronica dei doppietti sugli azoti.^[16]

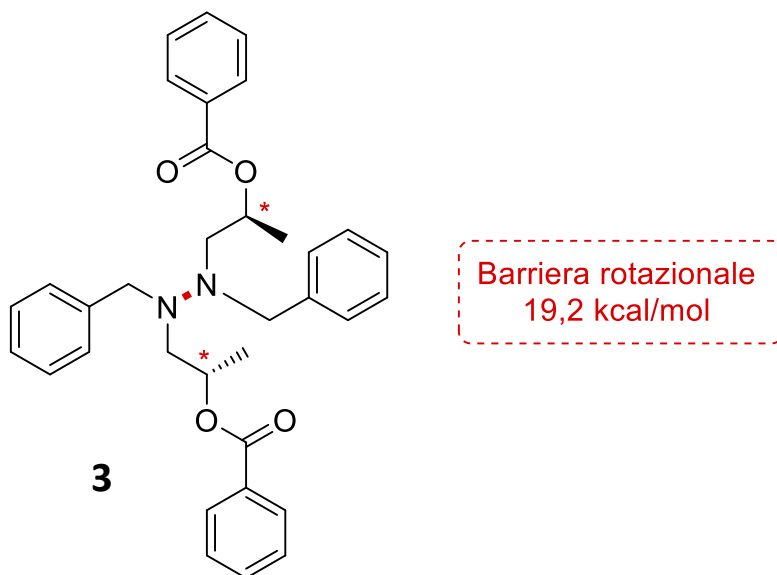


Figura 14. Idrazina chirale analoga alla struttura **2** ma senza la presenza dei carbonili in prossimità dell'asse chirale N-N

Il gruppo di Linda Shimizu ha studiato le barriere rotazionali delle idrazine **4**, **5**, **6**, osservando come solo quest'ultima fornisse due picchi risolti in analisi HPLC chirale AD-H (figura **15**) un'atropisomeria con asse N-N in tre differenti idrazine, andando a valutare come solo il composto **6** dei tre proposti possedesse due picchi risolti in analisi HPLC chirale AD-H.^[17]

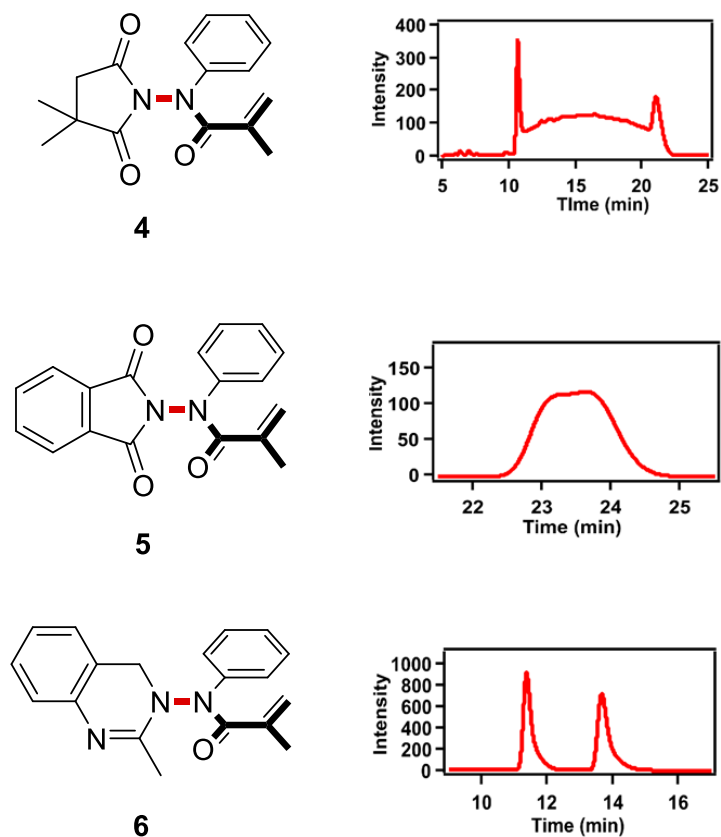


Figura 15. Idrazine atropoisomeriche su cui sono state effettuate analisi HPLC con colonna IC per le idrazine 4 e 5 (70:30 Hex:i-PrOH, 1 ml/min) e colonna AD-H per l'idrazina 6 (80:30 Hex:i-PrOH, 0,8 ml/min)

Separando i due enantiomeri del composto 6 si è potuta calcolare un'energia libera rotazionale di $\Delta G=24$ kcal/mol a 45°C , che corrisponde ad un tempo di emivita di 54 minuti (figura 16).

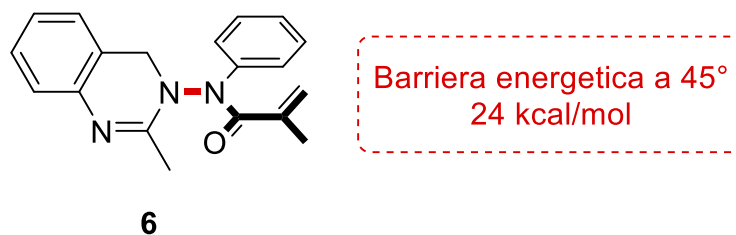


Figura 16. Barriera energetica della struttura 6

I casi riportati in letteratura mostrano dei composti racemi, e che, pur essendo per definizione atropoisomeri, hanno tempi di interconversione troppo brevi a temperatura ambiente per essere sintetizzati come otticamente puri.

Il composto che presenta risultati più promettenti deriva dal lavoro del gruppo di Atkinson^[18] il quale ha sintetizzato l'idrazina eterociclica **7** (figura 17) che presenta un centro ed un'asse stereogenico, di conseguenza si sono ottenuti 4 stereoisomeri. L'idrazina una volta sintetizzata ha fornito una miscela di due diastereoisomeri di cui si è determinato un ΔG di diastereomerizzazione a temperatura ambiente di 29.0 kcal/mol.

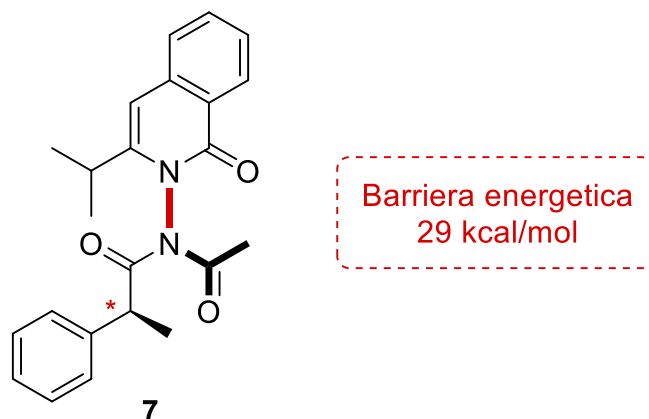


Figura 17. Idrazina eterociclica che presenta netta atropoisomeria N-N'

Il composto che presenta i risultati migliori deriva dal lavoro del gruppo del Prof. Rinaldi^[19]. (figura 18). L'idrazina **8** presenta tre elementi stereogenici (due centri ed un asse chirale). I diastereoisomeri generati dai due centri chirali sono stati precedentemente isolati come otticamente puri e successivamente si sono effettuate delle alchilazioni con metil ioduro al fine di dare come prodotto l'idrazina tetrasostituita **8**. Separando i diastereoisomeri ottenuti è stato possibile calcolare una barriera rotazionale sperimentale di $\Delta G=29.46$ kcal/mol.

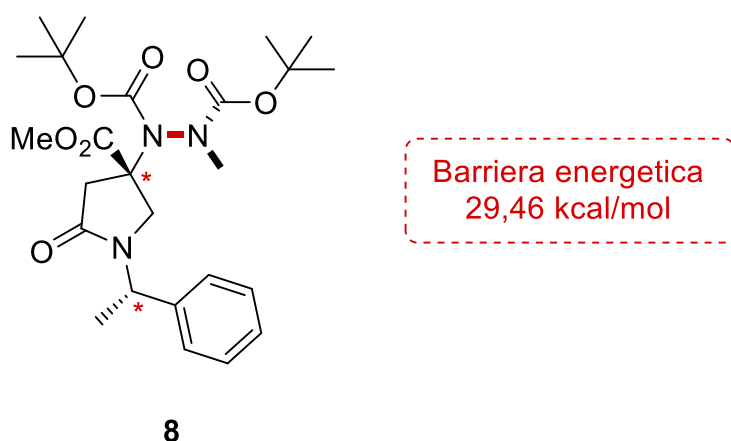


Figura 18. Idrazina con alta barriera rotazionale sintetizzata dal gruppo di Rinaldi

Alcaloidi della Cinchona

La Cinchona è una pianta diffusa soprattutto sulla catena montuosa delle Ande, in America Meridionale. All'interno della corteccia sono presenti degli alcaloidi (chinina, chinidina, cinchonina e cinconidina)(*figura 19*) che, una volta isolati e purificati, trovano svariate applicazioni tra cui il loro utilizzo come catalizzatori e leganti in sintesi asimmetrica. Chinina e chinidina, così come cinchonina e cinconidina, sono diastereoisomeri, poiché differiscono per la configurazione di due centri chirali. Le due coppie appena descritte sono definite **pseudoenantiomeri** poiché, pur essendo diastereoisomeri, si comportano come se fossero enantiomeri, fornendo solitamente eccessi enantiomerici opposti se utilizzati, separatamente, nello stesso tipo di trasformazione asimmetrica.^[20]

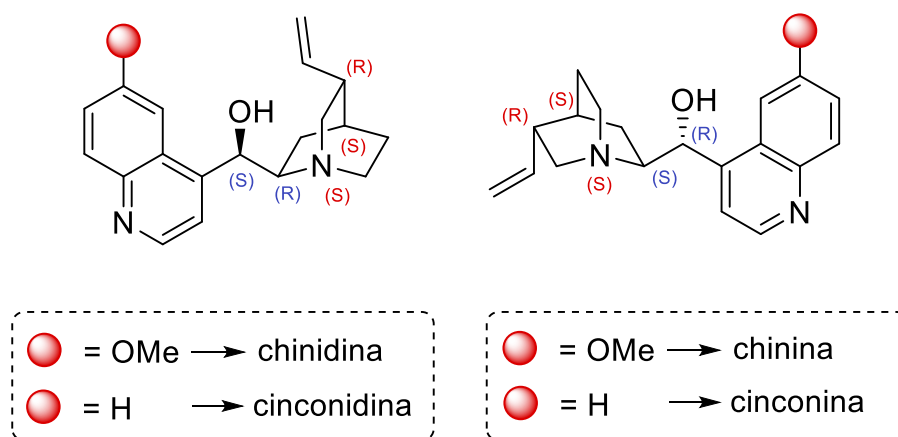


Figura 19. Alcaloidi della Chinchona con i relativi centri stereogenici. Sono evidenziati in blu i due centri enantiomerici

Sono catalizzatori bifunzionali, poiché contengono sia una funzionalità acida (ossidrile) che basica (azoto terziario chinuclidinico).

Jørgensen e collaboratori hanno riportato un esempio di catalisi basica di Brønsted asimmetrica, utilizzando come catalizzatore chirale la chinina al fine di effettuare una reazione di Friedel-Crafts, interessante per i nostri obiettivi (*figura 20*).^[21]

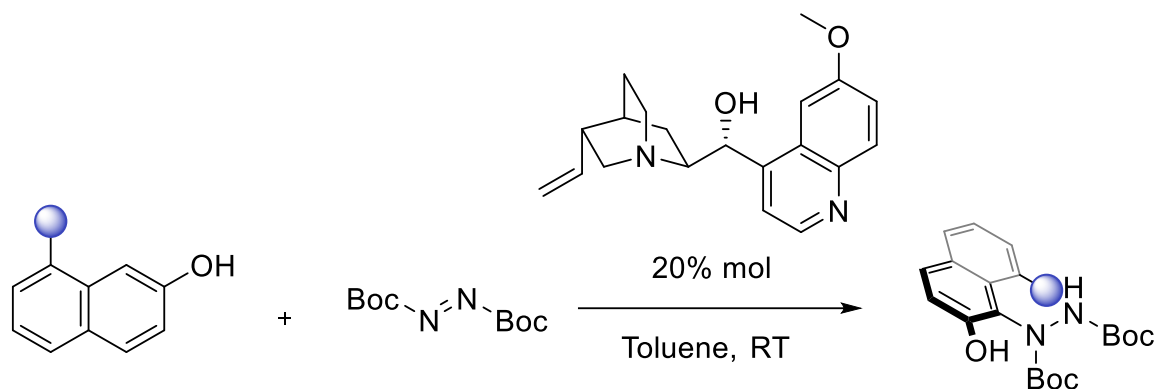


Figura 20. Alchilazione di Friedel-Crafts sul 2-naftolo utilizzando come catalizzatore asimmetrico la Chinina

La Chinina deprotona l'idrogeno acido del 2-naftolo, generando l'anione aromatico e con esso una coppia ionica chirale. Interagendo con il diterbutil-azodicarbossilato (DBAD) avverrà un'amminazione di Friedel-Crafts asimmetrica.

Sono largamente riportate in letteratura modifiche strutturali della chinina al fine di sintetizzare derivati che migliorino l'enantioselezione o utilizzabili in differenti tipi di catalisi.

E' stato utilizzato come catalizzatore nel mio progetto di tesi un derivato della chinina che presenta un gruppo amminico primario al posto del gruppo idrossilico. La derivatizzazione è ottenibile seguendo il *Nature Protocol* di Cassani^[22] (figura 21), in cui si esegue una reazione di Mitsunobu^[23] per trasformare l'alcol in azide, invertendo quindi il centro chirale, susseguito da una reazione di Staudinger^[24] in situ, grazie ad un eccesso iniziale di trifenilfosfina, al fine di dare l'ammina primaria.

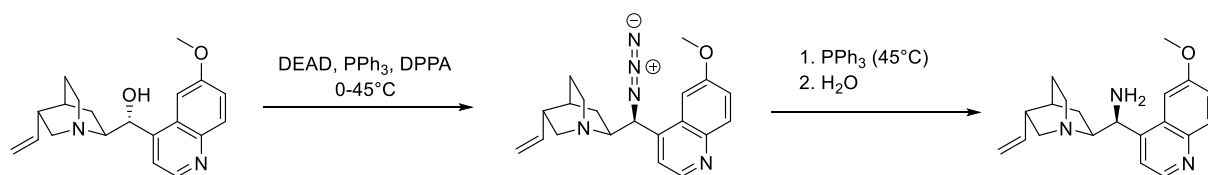


Figura 21. Sintesi della 9-ammino-(9-deossi)-epi-chinina

Utilizzando la 9-ammino-(9-deossi)-epi-chinina come catalizzatore è possibile eseguire delle catalisi via enammina per l'attivazione dei carbonili.

Catalisi via enammina

La possibilità di utilizzare una reazione di condensazione tra un'ammina ed un composto carbonilico come reazione organocatalitica è stata esplorata per la prima volta da Emil Knoevenagel nel 1896 ^[25], effettuando una reazione di condensazione aldolica con solo una quantità catalitica di piperidina (*figura 22*).

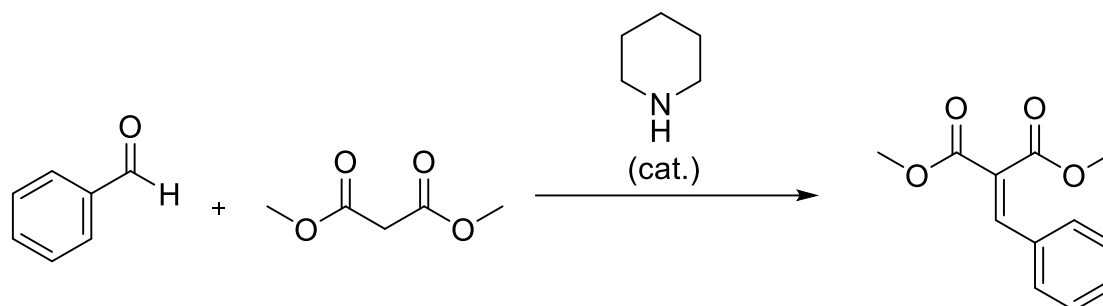


Figura 22. Reazione di Knoevenagel

List utilizzò successivamente la prolina come catalizzatore in una reazione di addizione aldolica, al fine di creare un ausiliario chirale che potesse portare ad una miscela enantioarricchita. List propose anche un meccanismo per la selettività osservata.^[26](*figura 23*) La funzionalità acida della prolina si coordina al substrato chetonico in un'interazione secondaria tra i doppietti elettronici dell'ossigeno ed il protone dell'acido carbossilico. Questo tipo di coordinazione rende molto più selettiva la faccia R_e (faccia riferita allo ione imminio) per un possibile attacco elettrofilo.

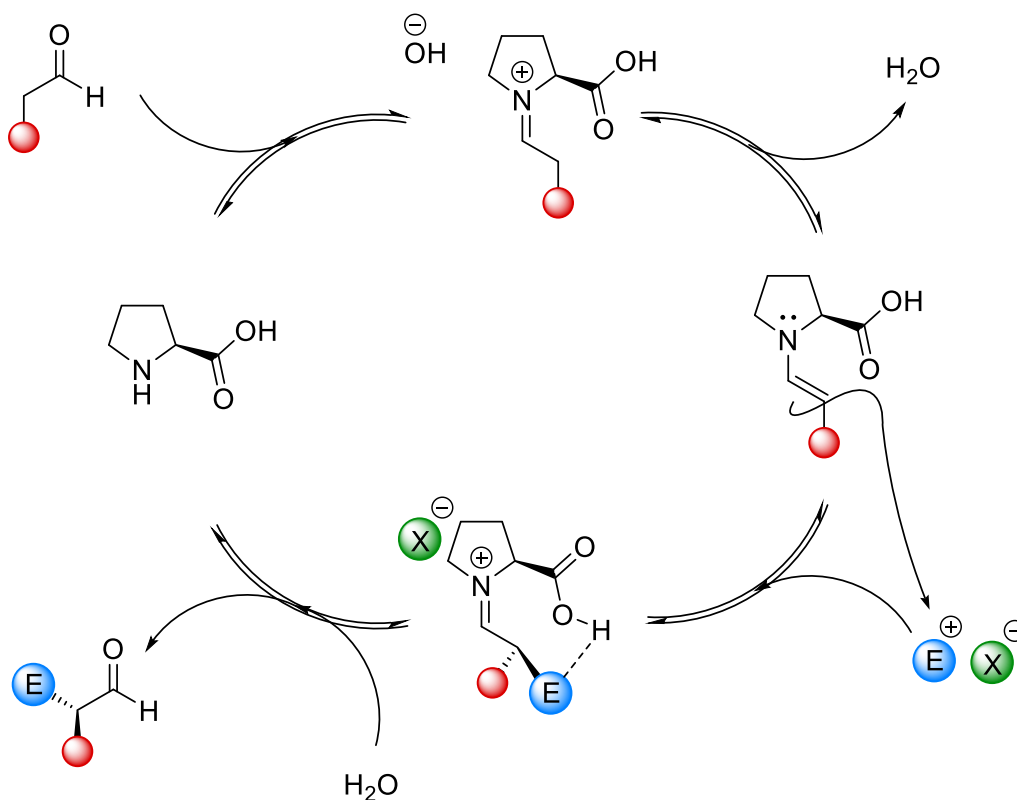


Figura 23. Ciclo catalitico prolina

Da quel momento la prolina è stata largamente utilizzata come organocatalizzatore asimmetrico per l'attivazione dei carbonili.

Il gruppo di Chen Liu ha ideato un sistema catalitico che utilizza la 9-amino-(9-deossi)-epi-chinina per alchilare il DBAD con un'aldeide α ramificata attraverso una catalisi via enammina, a cui è stato aggiunto come controione chirale l'acido (-)-canforsolfonico (figura 24) [27].

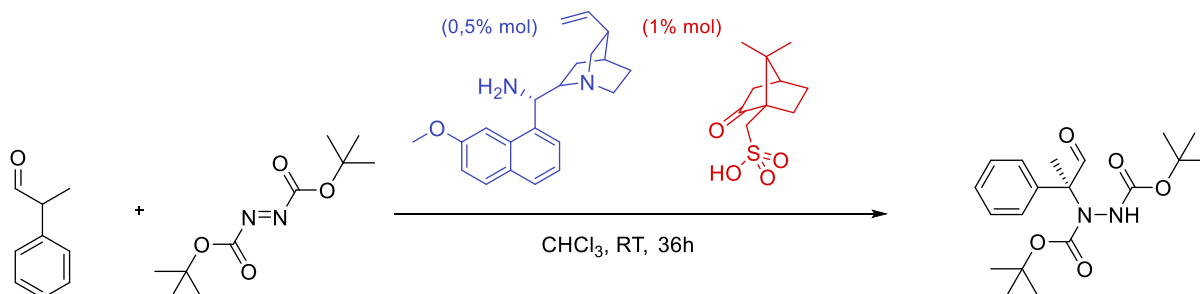


Figura 24. Catalisi via enammina con la 9-amino-9-deossi-epi-chinina e controione chirale

Introdurre un controione chirale nel sistema catalitico può aumentare l'enantioselezione facciale. Combinando la 9-amino-9-deossi-epi-chinina con l'acido (-)-canforsolfonico si genererà una coppia ionica chirale, poiché l'azoto chinuclidinico andrà a deprotonare l'acido.

Successivamente alla deprotonazione, il sistema catalitico interagirà con il substrato carbonilico in un'addizione nucleofila che porterà alla formazione di un'enammina chirale. L'enammina chirale reagirà in modo enantioselettivo con il di-terbutil-azodicarbossilato (**DBAD**) generando un eccesso enantiomerico. Successivamente all'addizione nucleofila, l'acqua derivante dalla condensazione precedente tra aldeide e ammina ripristinerà l'aldeide di partenza e rigenererà il catalizzatore. Vengono aggiunti 2 equivalenti di acido rispetto al catalizzatore amminico, poiché un equivalente serve per la generazione della coppia ionica chirale ed il secondo serve per il distacco dell'enammina dopo l'addizione nucleofila per ripristinare l'aldeide (figura 25).

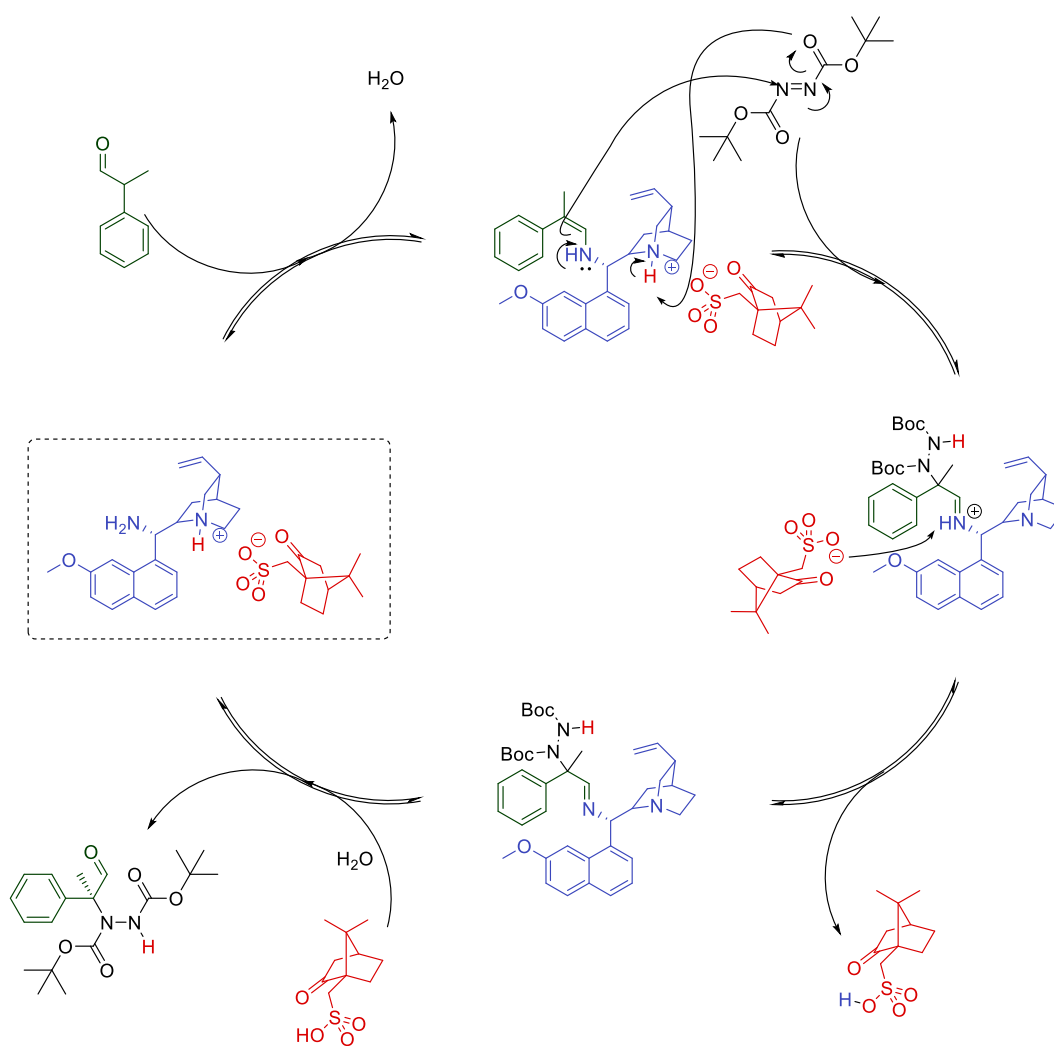


Figura 25. Meccanismo di reazione catalisi via enammina con contrione chirale

Catalisi a trasferimento di fase

La catalisi a trasferimento di fase prevede l'aggiunta di due solventi non miscibili tra di loro, solitamente acqua ed un solvente organico. Vengono introdotti nella miscela un reagente con un protone acido, una base ed un *catalizzatore a trasferimento di fase*, ossia un catione organico che ha il compito di "catturare" l'anione generato dalla deprotonazione del substrato e trasferirlo nella fase organica. Si introduce nella fase organica l'elettrofilo, che reagirà con la coppia ionica rigenerando il catalizzatore cationico (*figura 26*).^[28]

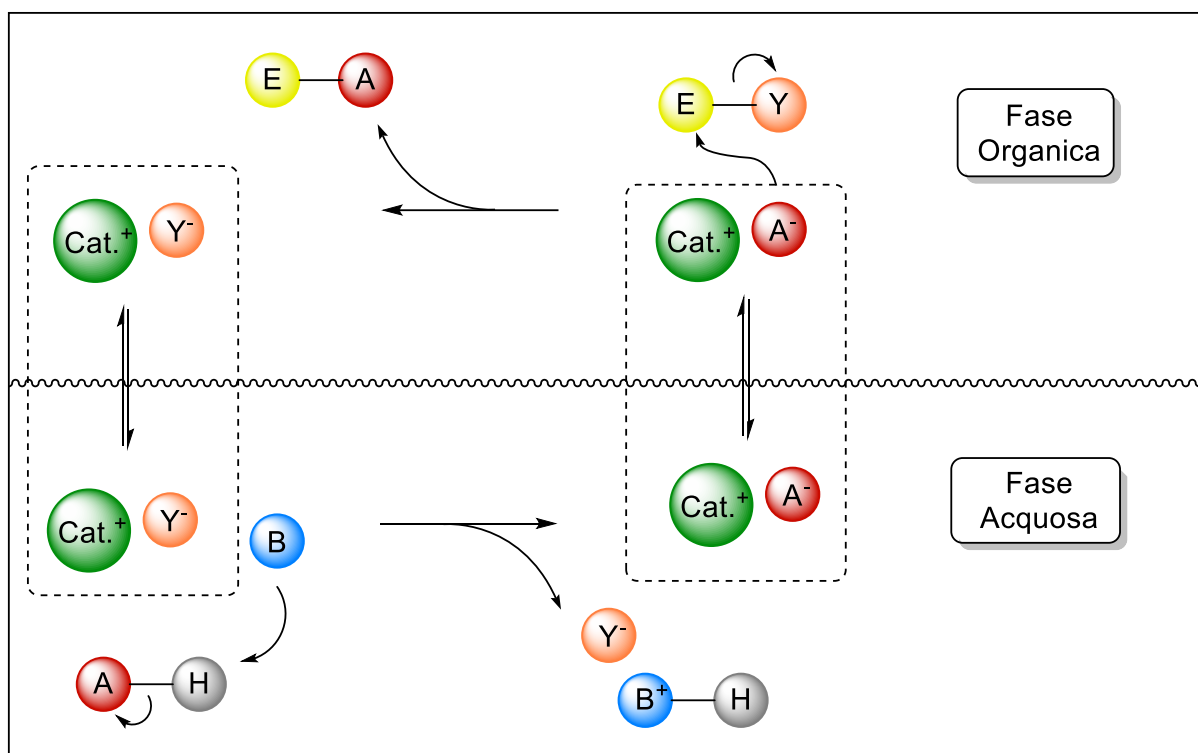


Figura 26. Meccanismo di reazione della catalisi a trasferimento di fase

Introducendo un catione chirale è possibile eseguire reazioni a trasferimento di fase asimmetriche. I più comuni catalizzatori a trasferimento di fase asimmetrica sono i sali d'ammonio chirali (*figura 27*).^{[29][30]}

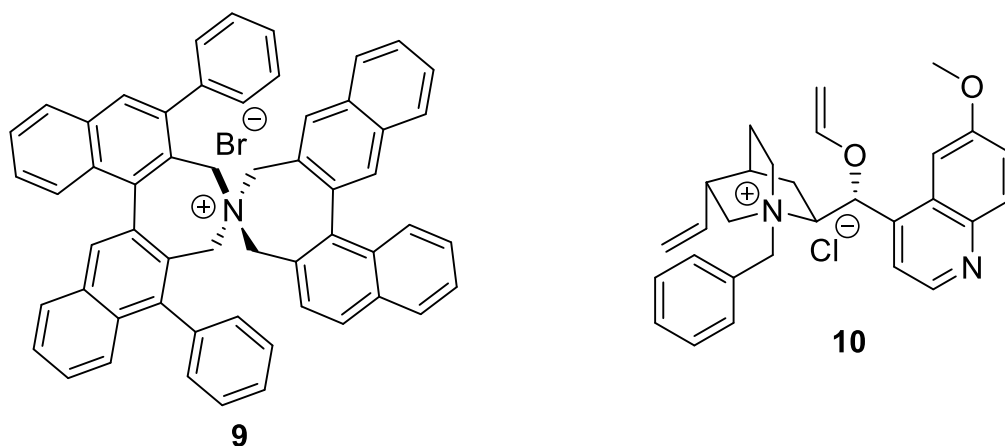


Figura 27. Sali d'ammonio chirali. Tipici catalizzatori per catalisi asimmetrica a trasferimento di fase

Park e Jew hanno utilizzato come catalizzatori a trasferimento di fase dei derivati degli alcaloidi della cincona al fine di effettuare delle reazioni di benzilazione asimmetrica su una base di Schiff della glicina, producendo buone rese (90-94%) ed ottimi eccessi enantiomerici (96%) (figura 28).^[31]

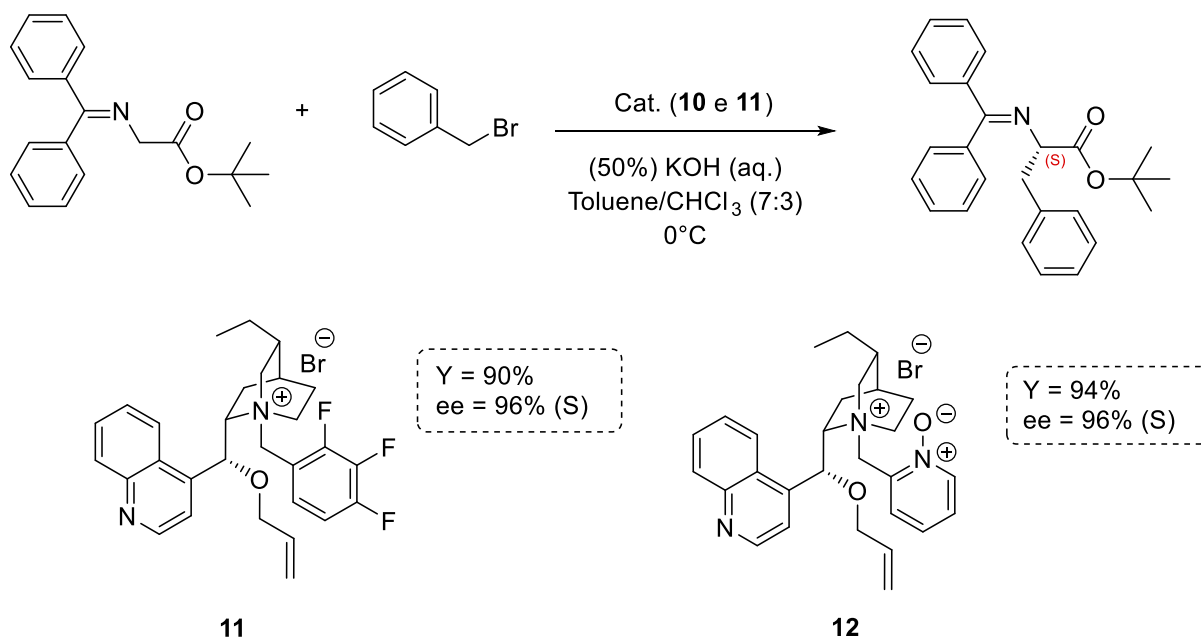


Figura 28. Benzilazione asimmetrica con catalisi a trasferimento di fase

Studio computazionale di molecole organiche

I calcoli computazionali delle molecole organiche si sono evoluti da soluzioni dell'equazione di Schrödinger per un singolo elettrone nello ione H_2^+ alle simulazioni di reazioni a catalisi enzimatica. L'enorme crescita di questo settore è dovuta al fatto che i chimici computazionali sono riusciti ad ottenere delle approssimazioni incredibilmente accurate dell'equazione di Schrödinger, agevolati anche dal progresso scientifico in ambito informatico. In chimica organica i calcoli computazionali sono importanti specialmente per capire proprietà dei composti o razionalizzare meccanismi di reazione. Al giorno d'oggi una grande porzione di pubblicazioni possiede una parte di analisi computazionali. Le larghe applicazioni di questo settore sono facilitate da programmi quali Gaussian, sviluppato da Pople e colleghi^[32], ed allo sviluppo di metodi computazionali basati sulla teoria DFT (*Density Functional Theory*), sviluppati da Kohn^[33], che permettono di accelerare notevolmente il calcolo e ridurre i costi hardware. Pople e Kohn hanno ottenuto il premio Nobel per la chimica nel 1998 per i loro rivoluzionari sviluppi ai metodi post-Hartree-Fock^[34].

Gli studi computazionali di molecole organiche si basano sull'assunzione che gli orbitali molecolari (**OM**) possono essere dati da **combinazioni lineari di orbitali atomici**. Questo tipo di approccio prende il nome di **LCAO**.^[35] Al fine di scegliere delle funzioni matematiche che possano descrivere al meglio le funzioni d'onda (Ψ) degli orbitali atomici, sono state introdotte le funzioni di Slater (**STO**) (*figura 29*).^[36]

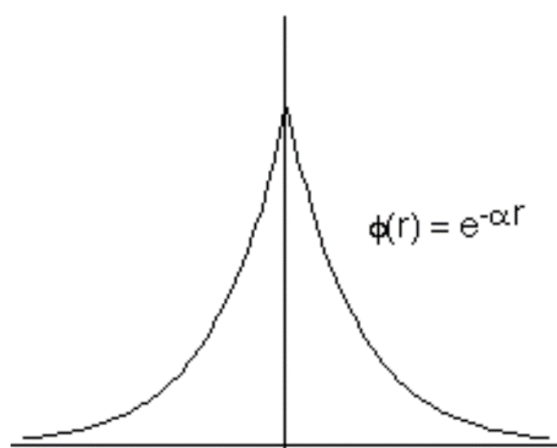


Figura 29. Funzione di Slater

$$X_{a,b,c}^{STO} = N \cdot x^a y^b z^c \cdot e^{-\zeta r} \quad \text{dove}$$

N = costante di normalizzazione
 $x^a y^b z^c$ = fattori che identificano il numero quantico principale ed angolare
 r = distanza dal nucleo
 ζ = costante relativa alla carica effettiva del nucleo

Questo tipo di funzioni fornisce un'ottima approssimazione degli orbitali atomici ma è matematicamente difficile da integrare (cuspidate). Al fine di alleggerire i calcoli sono state introdotte delle funzioni di tipo gaussiane (**GTO**) (figura 30).^[37]

$$X_{a,b,c}^{GTO} = N \cdot x^a y^b z^c \cdot e^{-\zeta r^2}$$

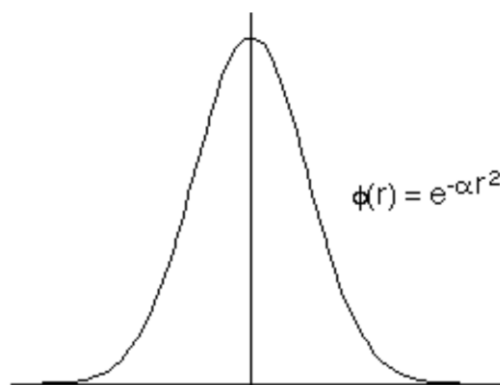


Figura 30. Funzione gaussiana

Questo tipo di funzione è sicuramente più semplice da integrare, ma conduce ad approssimazioni eccessive, soprattutto a grandi distanze dal raggio (figura 31).

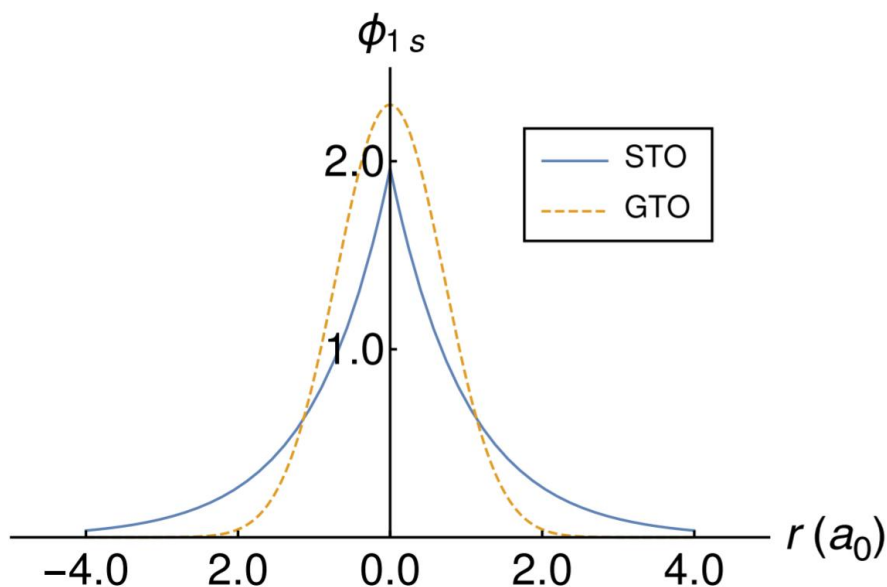


Figura 31. Confronto tra funzione di Slater e funzione gaussiana

La soluzione è utilizzare una combinazione lineare di GTO per descrivere una STO (STO-nG o cGTO(n)), anche detta *contrazione*, così da costruire un *set di basi* per gli orbitali molecolari. Il numero intero n identificherà il numero di funzioni gaussiane (*primitive*) utilizzate per lo specifico tipo di orbitale (*figura 32*).^[38]

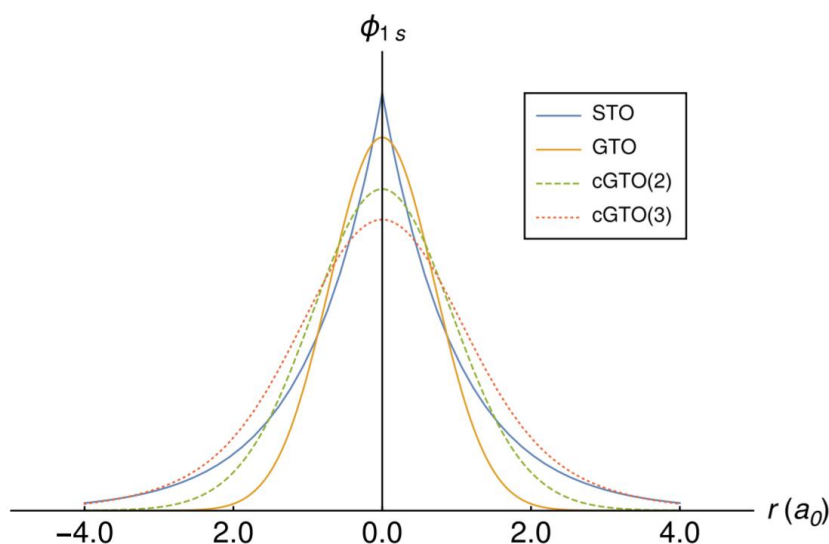


Figura 32. Confronto tra funzione di Slater, funzione gaussiana e combinazione lineare di gaussiane. cGTO (2) esprime la combinazione lineare di due gaussiane. cGTO (3) descrive la combinazione lineare di 3 gaussiane

Una GTO contratta ha la forma:

$$X_{a,b,c}^{cGTO} = N \cdot \sum_i^n c_i \cdot e^{-\zeta_i r^2} \quad \text{dove} \quad c_i = x^a y^b z^c$$

Per generare quindi il set di basi **STO-3G** al fine di descrivere al meglio l'orbitale 1s, si andrà ad effettuare la combinazione lineare di tre funzioni gaussiane primitive (*figura 33*)^[39].

$$X_{1s}^{STO-3G} = N \{ c_1 e^{-\zeta_1 r^2} + c_2 e^{-\zeta_2 r^2} + c_3 e^{-\zeta_3 r^2} \} = N (c_1 X_1^{GTO} + c_2 X_2^{GTO} + c_3 X_3^{GTO})$$

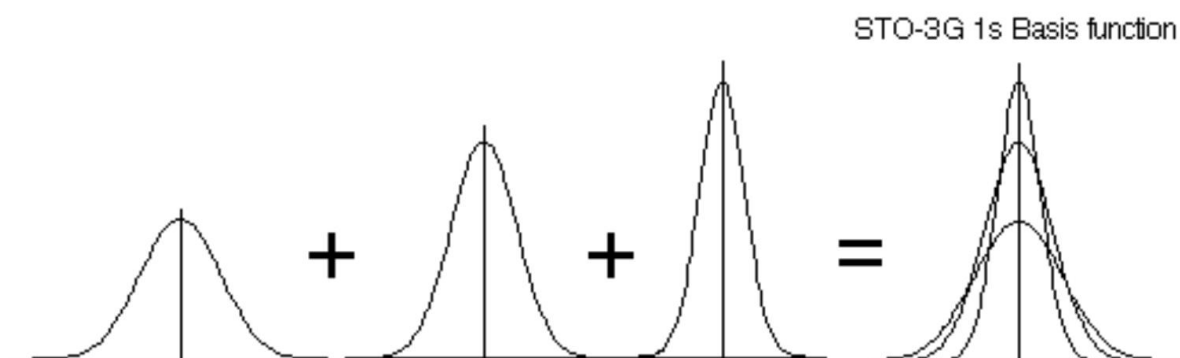


Figura 33. Combinazione lineare di 3 funzioni gaussiane al fine di generare il set di basi STO-3G

Come è possibile eseguire contrazioni per descrivere con meno approssimazioni gli orbitali atomici, è possibile eseguire delle parziali decontrazioni per descrivere diversamente gli elettroni degli orbitali di core o di valenza. Per decontrazione si intende aggiungere una o più GTO o cGTO ad un set di basi STO- n G per la descrizione di ogni orbitale atomico.^[40]

Esempio. STO-21G

$$X'_{1s} = N'(c_1X_1 + c_2X_2)$$

$$X''_{1s} = N''(C_3X_3)$$

Questo tipo di basi è chiamato *split-valence basis set* e consiste nell'utilizzare una STO- n G con “ n ” grande per gli orbitali di core (così da avere buone approssimazioni a distanze piccole dal nucleo) ed un'altra STO- n G con “ n ” piccolo per gli orbitali di valenza (così da avere buone approssimazioni a grandi distanze dal nucleo). Utilizzando delle decontrazioni per descrivere gli orbitali di valenza in maniera ulteriormente accurata, si possono generare i seguenti sets di basi^[41]:

- **VDZ** (Valence Double Zeta): sono set di basi che presentano un STO- n G per gli orbitali di core e due STO- n G per gli orbitali di valenza. Tipici esempi di questo tipo di basi sono il **3-21G** o il **6-31G**
- **VTZ** (Valence Triple Zeta): sono set di basi che presentano un STO- n G per gli orbitali di core e tre STO- n G per gli orbitali di valenza. Un esempio di questo tipo di basi è il **6-311G**
- Esistono anche sets di basi con un numero maggiore di funzioni gaussiane per gli orbitali di valenza (4,5,6 o più) ma vengono solitamente poco utilizzati per il loro elevato costo computazionale rispetto alle migliori approssimazioni raggiunte

Per migliorare la descrizione della combinazione degli orbitali atomici, si possono aggiungere delle **funzioni di polarizzazione**, ossia delle funzioni che vanno a polarizzare gli orbitali s nella direzione di uno specifico legame. In un qualsiasi legame molecolare la distribuzione elettronica lungo il legame viene distorta (polarizzata) dai nuclei degli atomi vicini. In un calcolo computazionale di una combinazione di orbitali s questa caratteristica è trascurata. Perciò sono state ideate le funzioni di polarizzazione **p** e **d**. Le funzioni **p** vanno a polarizzare gli orbitali di tipo s, le funzioni **d** polarizzano gli orbitali di tipo p e gli orbitali ibridi sp, di conseguenza queste ultime sono particolarmente utili per ridurre le approssimazioni in calcoli di molecole organiche.^[42]

Il metodo DFT si basa sull'approssimazione di **Born-Oppenheimer**^[43] che assume i nuclei come fissi, poiché dotati di moto molto più lento rispetto agli elettroni, e sul teorema **Hohenberg-Kohn**^[44] che dimostra come la densità elettronica di un sistema sia sufficiente a determinare tutte le proprietà dello stato fondamentale del sistema stesso. In questo caso, l'energia totale dello stato fondamentale di un sistema a più elettroni è in funzione della densità elettronica. Di conseguenza, conoscendo il funzionale della densità elettronica, si conosce l'energia totale del sistema.

Al fine di calcolare l'energia di un sistema, sono ora utilizzati dei funzionali ibridi che vanno ad approssimare il funzionale dell'energia di scambio-correlazione elettronica utilizzando una porzione di scambio esatto dato dalla teoria di Hartree-Fock, ed un'altra parte della funzione di scambio-correlazione presa da altre fonti (*ab initio* o empirica). Il funzionale ibrido più comunemente utilizzato è il **B3LYP** (Becke, 3 parametri, Lee-Yang-Parr).^[45]

Un funzionale insieme ad un set di basi generano un *Force Field*.^[46]

Analisi conformazionale

Le conformazioni di una molecola sono tutti i possibili riarrangiamenti ottenibili dalla rotazione di ogni singolo legame del composto. Un'analisi conformazionale è volta a trovare le conformazioni a minor energia di una struttura, al fine di capire come il composto si dispone preferenzialmente nello spazio. Le analisi computazionali presenti in questo elaborato sono state effettuate con l'utilizzo di diversi pacchetti software. Le prime ricerche conformazionali

su molecole plausibili che potessero presentare il fenomeno atropoisomerico richiesto sono state effettuate seguendo il *Nature Protocol* di Willoughby e colleghi^[47], utilizzando *Macromodel* di Schrodinger, programma presente all'interno della suite *Maestro 11.9*.^[48] Attraverso *Macromodel* è stato possibile eseguire degli studi torsionali su strutture specifiche, utilizzando come algoritmo di minimizzazione il *Monte Carlo Multiple Minimum (MCMM)*^[49] e l'**OPLS3e**^[50] come *Force Field*. Si sono considerate solo le strutture che presentassero una differenza energetica massima di 21.0 kJ/mol (circa 5 kcal/mol) rispetto alla struttura ad energia minore e che fossero state ritrovate più di 10 volte in 10.000 iterazioni. Le strutture selezionate sono state successivamente ottimizzate utilizzando il *Force Field B3LYP/3-21G* in Gaussian 09^[51]. Dopo le ottimizzazioni strutturali si ottengono conformeri che possono risultare anche identici. Per valutare quali conformeri risultino ridondanti si può vedere quali molecole ottimizzate presentino la stessa energia, in un processo di cernita che si può schematizzare come segue: (figura 34)

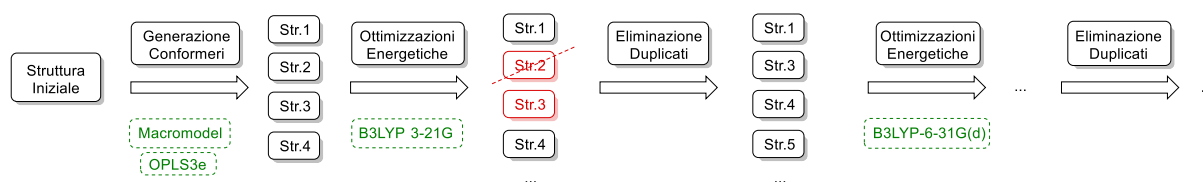


Figura 34. Processo di ottimizzazione e cernita delle strutture in un'analisi conformazionale. La procedura è stata utilizzata per tutte le analisi conformazionali presenti nell'elaborato

Eliminati i conformeri identici, la ricerca conformazionale continua andando ad ottimizzare nuovamente le strutture ottenute ad un *Force Field* di livello più alto, il **B3LYP-6-31G(d)**. Si prosegue con una nuova cernita dei conformeri ridondanti come visto in precedenza, susseguito da una distribuzione di Boltzmann sui conformeri rimasti.

$$\frac{N_i}{N} = \frac{g_i e^{-\frac{E_i}{k_B T}}}{\sum_i g_i e^{-\frac{E_i}{k_B T}}}$$

dove

N_i = numero di particelle nello stato i

N = numero totale di particelle

g_i = molteplicità dello stato i

E_i = energia dello stato i (J)

k_B = costante di Boltzmann

T = temperatura (K)

La distribuzione di Boltzmann ci permette di valutare in che percentuale sono distribuiti i conformeri ad una data temperatura, così da poter continuare i successivi studi computazionali con solo le strutture predominanti, ossia le strutture ad energia minore.

Lo scopo di una ricerca conformazionale è quindi quello di andare a ricercare tutte le conformazioni che minimizzano l'energia del sistema. All'interno dell'insieme di conformazioni sarà presente l'organizzazione strutturale che presenta il minimo assoluto di energia del sistema. La struttura in questione è identificata come *Ground State* o stato fondamentale.

Algoritmi di massimizzazione – Stati di transizione

Schematizzando l'energia elettronica molecolare delle strutture minimizzate in relazione ad uno o più gradi di libertà molecolari si otterrà un **PES** (*Potential Energy Surface*). Di seguito è presentato come esempio un PES (*figura 35*) di una struttura analizzata in questo elaborato in cui si mette in relazione l'energia del sistema con l'angolo diedro del legame N-N del composto.

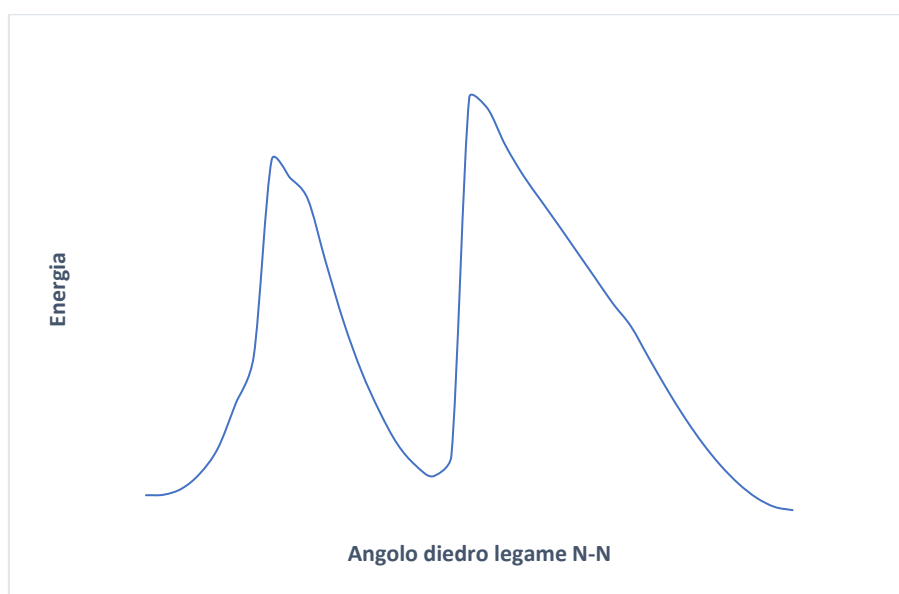


Figura 35. Esempio di PES bidimensionale in cui l'energia è relazionata all'angolo diedro di legame

All'interno di un PES bidimensionale è visivamente percettibile la presenza di un massimo energetico. Come i minimi energetici ci danno informazioni sullo stato fondamentale del sistema, i massimi energetici ci danno informazioni sugli stati di transizione del sistema preso in esame. Un massimo di un PES bidimensionale può essere inteso come un *punto di sella* di

primo ordine in un PES tridimensionale (*punto 3 in figura 36*) ossia un punto in cui l'energia decresce in una sola direzione ed aumenta in tutte le altre.

E' possibile trovare uno stato di transizione di una reazione cercando in primo luogo il *Ground State* di un composto con un'analisi conformazionale. A questo punto, è necessario impostare le coordinate geometriche della struttura in prossimità dello stato di transizione (*punto 1 in figura 36*). Al fine di trovare le coordinate più vicine possibili allo stato di transizione è solitamente effettuato uno scan su un grado di libertà del composto, fondamentale ai fini della reazione (lunghezza di un legame o rotazione di un legame). E' necessario minimizzare la struttura scendendo di energia "perpendicolarmente" rispetto alle coordinate di reazione identificate nel punto **1** (linea gialla) così da raggiungere una conformazione strutturale che è maggiormente vicina allo stato di transizione (*punto 2 in figura 36*). Questo tipo di minimizzazione "perpendicolare" rispetto alle coordinate di reazione prende il nome di **ottimizzazione Berny**. Minimizzando il gradiente della struttura **2** è possibile trovare lo stato di transizione della reazione (*punto 3 figura 36*).^[52]

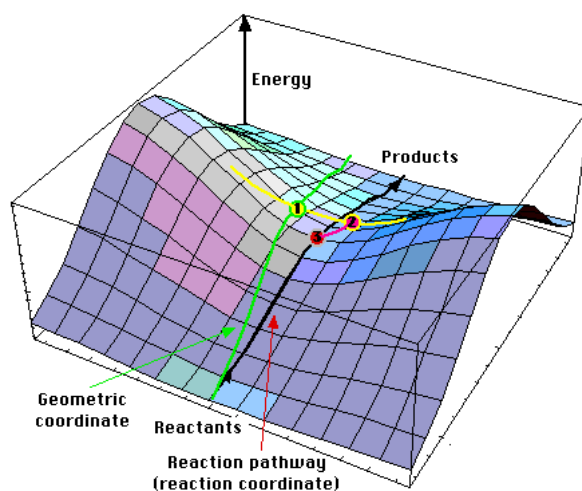


Figura 36. Potenziale dell'energia superficiale molecolare in 3 dimensioni. Sono evidenziati gli steps chiave per raggiungere uno stato di transizione

Per confermare che la struttura 3 sia un punto di sella di primo ordine, solitamente in matematica si esegue una derivata di secondo ordine sulla funzione che costruisce il PES. In modo equivalente si può costruire una matrice Hessiana e trovare il suo determinante. Il determinante di una matrice equivale al prodotto dei suoi autovalori (eigenvalues). Questi autovalori possono essere correlati alle vibrazioni molecolari. Una delle vibrazioni possibili è quella che dà un aumento di energia in entrambe le direzioni "perpendicolari" rispetto alle

coordinate di reazione. Lungo questo cammino la molecola rimane nello stato di transizione, e quindi esiste una frequenza fisica associata a questo movimento. Essendo necessario che il valore del determinante della matrice Hessiana sia negativo, così da poter confermare che si sia in presenza di una curvatura convessa del PES, è necessario che uno degli autovalori della matrice sia negativo. Per questo motivo si ha la conferma che ci si trova in presenza di uno stato di transizione quando, facendo un'analisi delle frequenze della struttura, è possibile trovare una ed una sola frequenza immaginaria.[53]

Scopo del progetto

Il mio progetto di tesi si è potuto concentrare su 3 obiettivi:

1. Studio delle barriere teoriche rotazionali di nuovi atropoisomeri con asse chirale N-N attraverso calcoli DFT
2. Effettuare una sintesi enantioarricchita degli atropoisomeri ipotizzati
3. Determinare la barriera rotazionale sperimentale degli atropoisomeri sintetizzati

Studio delle barriere rotazionali teoriche di nuovi atropoisomeri N-N

Molecole target per generare atropoisomeri N-N

L'articolo del gruppo del Prof. Rinaldi ha messo in luce come ci sia la possibilità di sintetizzare atropoisomeri con asse chirale N-N stabili a temperatura ambiente con un asse stereogenico N-N^[19]. Quello che vogliamo fare è cercare di sintetizzare delle molecole atropoisomeriche con asse chirale N-N otticamente pure attraverso l'organocatalisi asimmetrica. Si sono quindi ipotizzati dei composti che potessero essere sintetizzati attraverso una benzilazione in condizioni di catalisi a trasferimento di fase. La classe di composti che ci è sembrata più idonea al fine di raggiungere le proprietà molecolari desiderate sono le idrazine tetrasostituite (*figura 37*).

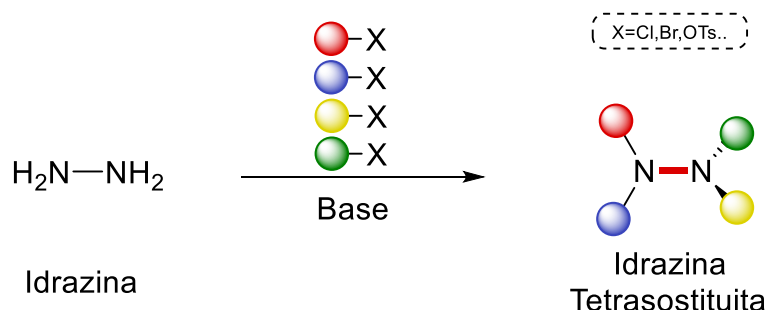


Figura 37. Tetra-alkilazione di un'idrazina

Per poter pensare ad una successiva sintesi di idrazine tetrasostituite, si è visto dalla letteratura^[54] come delle alchil idrazine sostituite, nonostante la loro semplicità strutturale,

siano difficilmente realizzabili. Una sintesi diretta con idrazine non protette risulta difficile e con basse rese, generalmente sono reazioni che danno una complessa miscela di prodotti, difficili da separare. (figura 38) La soluzione è utilizzare delle idrazine protette ortogonalmente con dei Moc o dei Boc, così da sfruttare gli effetti elettronattrattori dei gruppi protettori per rendere maggiormente acidi i due protoni, e poter eseguire delle reazioni di alchilazione in ambiente basico (figura 38).

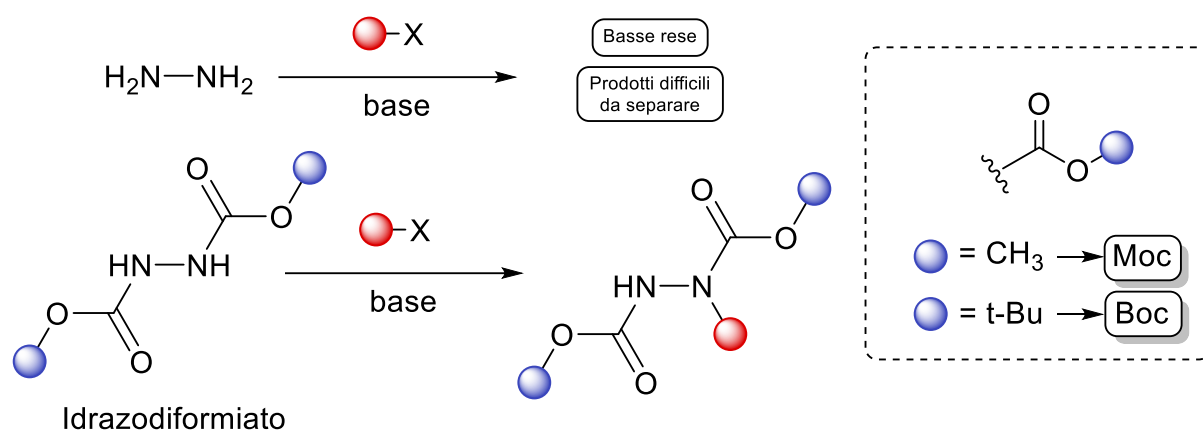


Figura 38. Necessità di gruppi MOC/BOC ortogonali per l'alchilazione delle idrazine

Analisi computazionale composti 13, 14, 15

Si sono quindi effettuati i primi calcoli utilizzando come base strutturale un'idrazina sostituita con due gruppi protettori vicinali (Moc) ed andando a variare gli altri due sostituenti (figura 39).

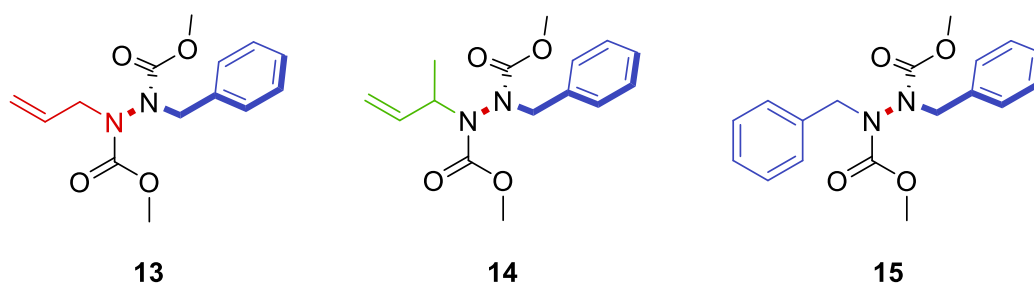


Figura 39. Basi strutturali su cui si sono effettuati i primi calcoli computazionali

Si sono scelti dei sostituenti alchilici che potessero aggiungersi ad un idrazodiformiato con una dialchilazione. (figura 38) Si è pensato quindi a tre gruppi differenti (allile, crotile, benzile) al fine di valutare come variasse la barriera rotazionale al variare degli alchili introdotti. Per ottenere le energie di attivazione rotazionali si sono eseguite delle analisi conformazionali dei

composti soprariportati al livello **B3LYP/3-21G**, successivamente raffinate al livello **B3LYP/6-31G(d)**. Ottenuta la conformazione predominante, sono stati effettuati degli scan (rilassati) delle strutture trovate, andando a calcolare l'energia elettronica al variare l'angolo diedro dell'asse N-N. Lo scan è stato effettuato variando di 10° l'angolo diedro per 36 volte in senso orario, ottenendo così un angolo giro. I profili energetici hanno tutti evidenziato due massimi energetici ad energie differenti, che rappresentano le geometrie da cui partire per calcolare le geometrie dei due possibili stati di transizione in cui i carbonili sono messi in un caso in conformazione Z e nell'altro caso in conformazione E rispetto al legame N-N. Non sono state riscontrate correlazioni tra l'intensità dei massimi e la disposizione conformazionale dei carbonili (*figura 40*).

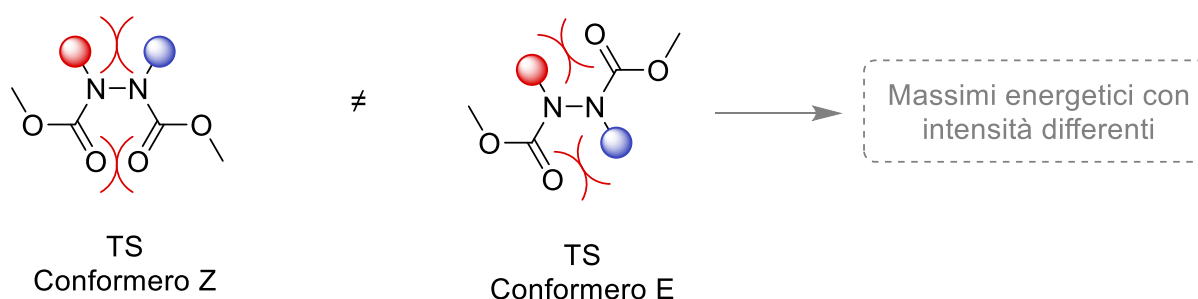


Figura 40. Possibili stati di transizione in idrazine tetrasostituite diprotette ortogonalmente

Si è quindi preso il massimo energetico relativo ad energia minore per ogni composto, che corrisponde allo stato di transizione con la barriera energetica minore, e si è effettuata un'ottimizzazione e calcolo delle frequenze **Berny** al fine di trovare una frequenza immaginaria, così da confermare che le strutture trovate dagli scan siano gli stati di transizione rotazionali (TS^r) dei composti. Facendo quindi la differenza energetica tra lo stato fondamentale *del ground state* e lo stato di transizione, si può ottenere l'energia di attivazione rotazionale (ΔG^r).

$$\Delta G^r = E^{TS} - E^{GS}$$

I risultati delle energie rotazionali (ΔG^r) delle strutture **13**, **14**, **15** sono riportati in *figura 41*:

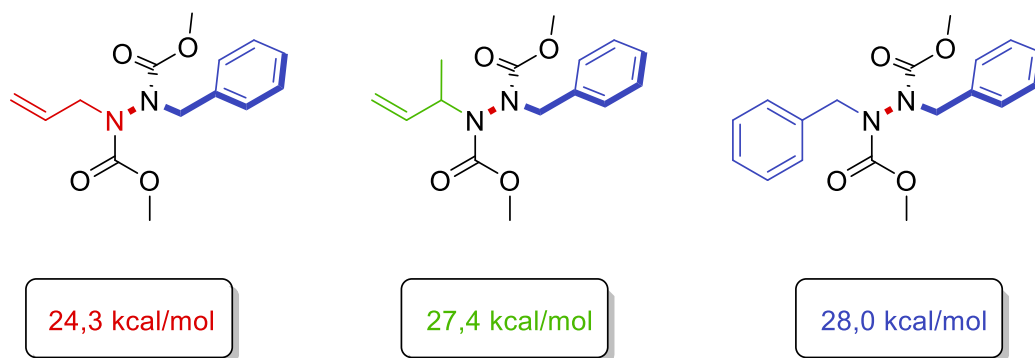


Figura 41. Barriere rotazionali teoriche dei composti **13,14,15**

Dai calcoli effettuati si può vedere come introducendo un sostituito crotilico al posto di uno allilico, mantenendo il sostituito benzilico inalterato, si ottenga un aumento della barriera rotazionale. Ciò è dovuto alla presenza di un carbonio terziario in α ad uno dei due azoti rispetto che un carbonio secondario, che di conseguenza aumenta l'ingombro sterico sull'asse N-N.

Introducendo due gruppi benzilici come nella molecola **15**, si può vedere come la barriera aumenti ulteriormente. Ciò significa che i due gruppi benzilici riescono ad ingombrare maggiormente l'asse rispetto ad un gruppo crotilico ed uno benzilico, generando una forte repulsione sterica.

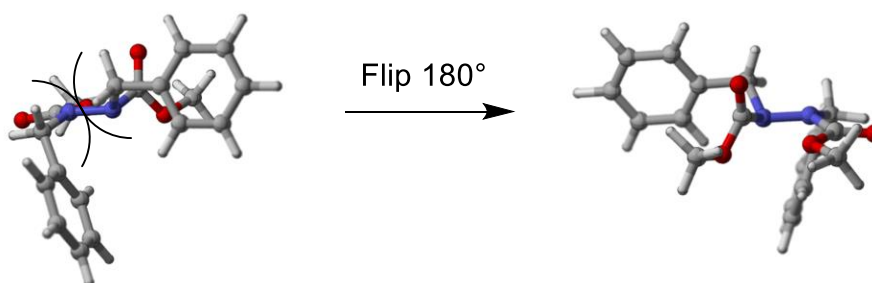


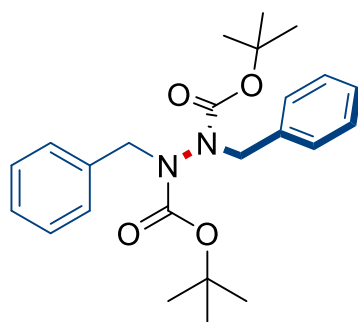
Figura 42. Stato di transizione composto **15**

I carbonili dei Moc hanno però la possibilità di posizionare gli ossigeni in modo perpendicolare l'uno rispetto all'altro, annullando la possibile repulsione elettronica dei doppietti sugli ossigeni che aumenterebbe ulteriormente la barriera energetica.

Analisi computazionale composto **16**

Si è successivamente testato computazionalmente come cambiasse la barriera rotazionale del sistema dibenzilico al variare del gruppo protettore utilizzato per gli azoti, introducendo un Boc al posto del Moc nella struttura **15**. (figura **43**) Si spera che l'introduzione del Boc generi barriere energetiche più alte, poiché l'ingombro sterico è nettamente aumentato a causa dei

gruppi ter-butilici. Notando come effettuare degli scan in senso orario o antiorario non porti necessariamente agli stessi stati di transizione, si sono eseguiti scan più accurati, ruotando l'angolo diedro N-N di 2° per 180 steps, in senso orario ed antiorario (*figura 44*).



16

Figura 43. Struttura analoga al prodotto 15 ma di-protetta con gruppi Boc al posto dei gruppi Moc

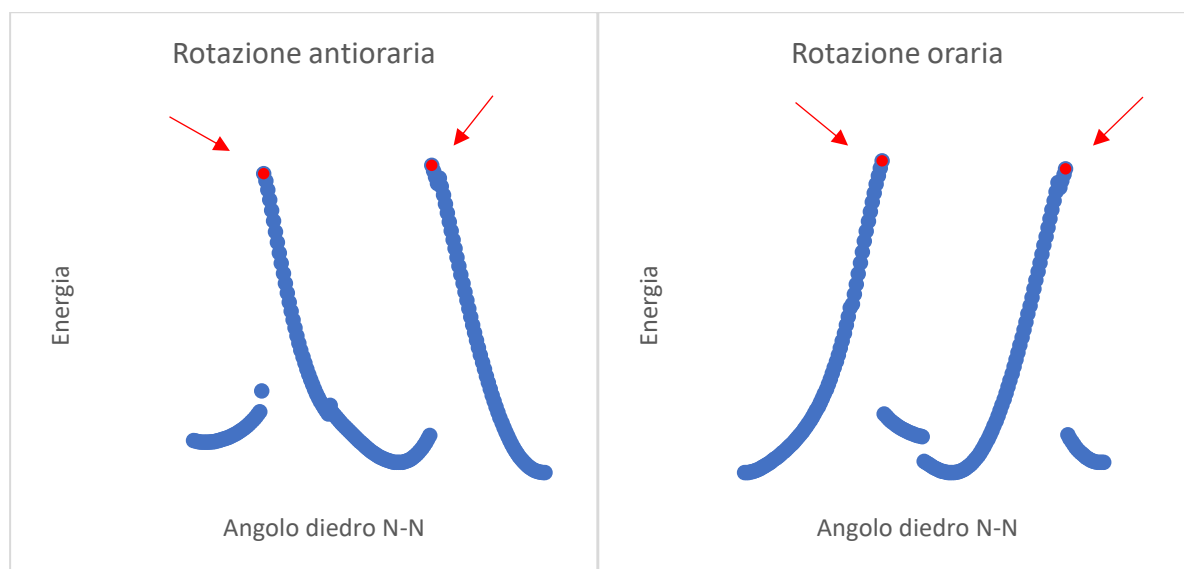


Figura 44. Scans dell'angolo diedro N-N in senso orario ed antiorario della struttura 16

Si sono prese le geometrie delle strutture evidenziate in rosso in *figura 44* e si sono eseguite delle ottimizzazioni **Berny** al fine di trovare gli stati di transizione della struttura **16**. I risultati delle barriere rotazionali (ΔG) in senso orario ed antiorario del composto **16** sono presentati in *tabella 1*:

TS1

TS2

<i>Senso orario</i>	32,0 kcal/mol	32,8 kcal/mol
<i>Senso antiorario</i>	32,8 kcal/mol	26,5 kcal/mol

Tabella 1. Valori barriere rotazionali composto **16**

Il valore della barriera rotazionale del composto **16** al livello **B3LYP/6-31G(d)** è di 26,5 kcal/mol. Se si riuscisse quindi a sintetizzare il composto **16** e a verificare che i calcoli computazionali coincidano con il valore sperimentale, si otterrebbero degli atropoisomeri con asse N-N che avrebbero un tempo di dimezzamento a temperatura ambiente di 56 min.

Analisi di idrazine maggiormente ingombrate

Cercando di ingombrare maggiormente il legame N-N, si sono effettuati dei calcoli teorici della barriera rotazionale di idrazine sostituite con un 2-naftolo ed un ciclopentile, mantenendo il secondo sostituente benzilico ed i due Boc inalterati (figura 45).

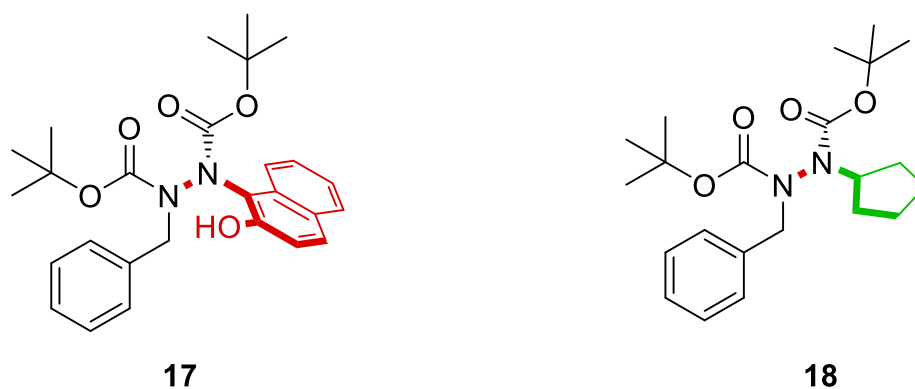


Figura 45. Strutture in cui è stato introdotto un 2-naftolo (**16**) ed un ciclopentile (**17**) al fine di aumentare l'ingombro sterico

Analisi computazionale composto 17

Eseguendo un'analisi conformazionale sulla struttura **17**, perfezionando le strutture fino al livello **B3LYP/6-31G(d)**, si nota come essa presenti una sola conformazione preferenziale (*figura 46*).

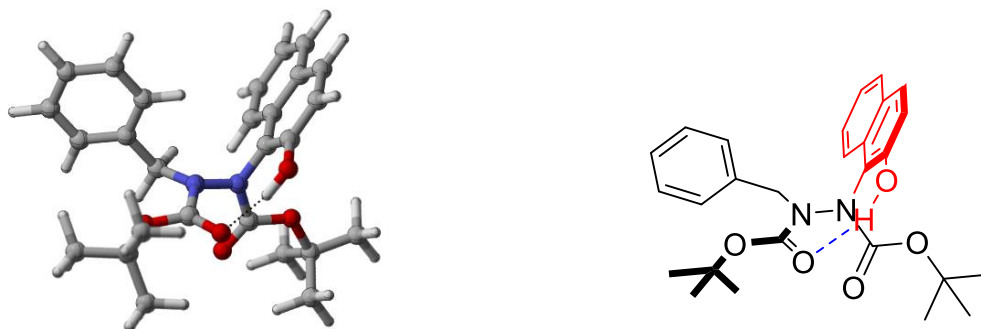


Figura 46. Stato fondamentale della struttura 17

Dalla conformazione preferenziale si può osservare un'interazione debole tra il protone ossidrilico ed il carbonile presente sul Boc addizionato all'azoto in α rispetto all'azoto a cui è attaccato il naftolo, generando un ciclo ad 8 termini che impedisce ulteriormente la rotazione del legame N-N. Si può inoltre osservare un'ibridazione degli azoti tendente all' sp^3 , dovuta all'interazione tra i doppietti elettronici degli azoti con il protone idrossilico, che non permette alla carica di delocalizzarsi sui carbonili dei Boc.

Si sono quindi effettuati gli scan sia in senso orario che antiorario sulla molecola **17**. (*figura 47*) Gli scan presentano un andamento tortuoso a causa delle forti interazioni secondarie generate dal legame ad idrogeno con i doppietti di non legame degli ossigeni o degli azoti. Queste interazioni stabilizzano la struttura in modo maggiormente efficiente a determinati valori dell'angolo diedro del legame N-N, rendendo non lineari i profili degli scan. Sono stati effettuati degli algoritmi di ottimizzazione **Berny** sulle geometrie molecolari corrispondenti ai massimi energetici (evidenziati in rosso in *figura 47*) al fine di trovare gli stati di transizione rotazionali. (*tabella 2*)

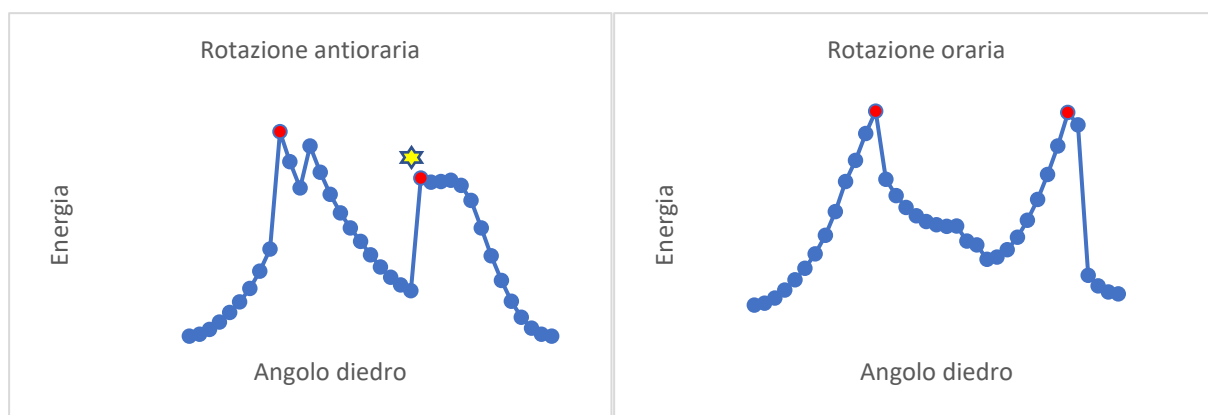


Figura 47. Scans sull'angolo diedro del legame N-N, composto **16**

	<i>TS1 (kcal/mol)</i>	<i>TS2 (kcal/mol)</i>
<i>Rotazione oraria</i>	26,0	25,9
<i>Rotazione antioraria</i>	23,3	25,8

Tabella 2. Barriere rotazionali composto **16**

Dai dati in tabella **2** si vede come tutti i TSs presentino una barriera rotazionale di ~26 kcal/mol, tranne il TS1 della rotazione antioraria, che presenta una barriera energetica di 23,3 kcal/mol. (*TS1*, rotazione antioraria, *tabella 2*) Questa diminuzione della barriera coincide con uno stato di transizione trovato dalle coordinate geometriche del conformero ottenuto dalla rotazione antioraria evidenziato con una stella gialla in *figura 48*. L'andamento energetico "semi-orizzontale" che genera il primo stato di transizione della rotazione antioraria è dovuto alla doppia interazione del protone ossidrilico, sia con il carbonile del Boc, che sull'azoto vicinale all'azoto a cui è legato il 2-naftolo. La cessazione dell'interazione debole del protone ossidrilico, con conseguente rotazione del carbonile del Boc, è seguito da una nuova interazione debole tra il protone ossidrilico ed il doppietto elettronico dell'azoto vicinale (da **A** a **C** in *figura 45*). Questa nuova interazione debole non solo stabilizza la struttura in una conformazione al limite dello stato di transizione, creando un ciclo a sei termini, ma posiziona i due carbonili dei Boc in modo tale che agevolino la rotazione (con i doppietti elettronici dei carbonili che puntano dalla stessa parte) ed il 2-naftolo in posizione perpendicolare rispetto al legame N-N, annullando il suo ingombro sterico. Gli steps chiave del riassetamento molecolare appena descritto sono presentati di seguito in *figura 40*.

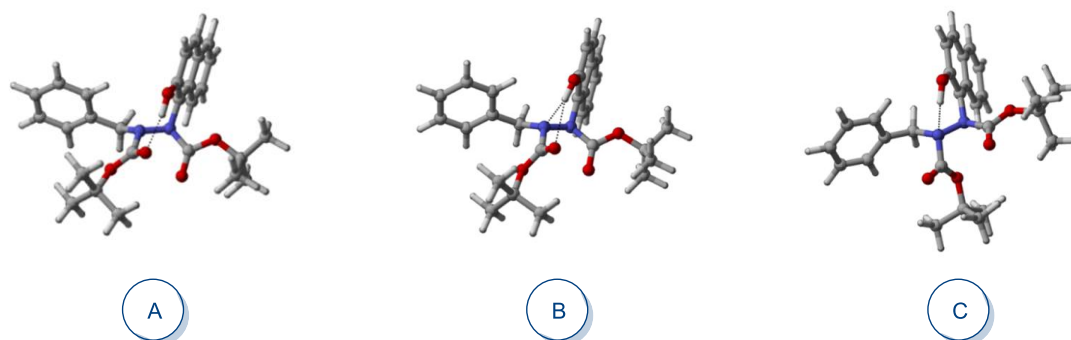


Figura 48. Steps chiave del riassetamento molecolare che stabilizza la struttura **16** in una conformazione prossima allo stato di transizione

Analisi computazionale composto **18**

Per effettuare degli ulteriori test computazionali al fine di comprendere meglio come possa variare la barriera rotazionale a seconda dell'ingombro sterico creato intorno all'asse N-N, si è pensato di introdurre un sostituente ciclopentilico, poiché risulta il giusto compromesso tra un considerevole ingombro sterico, generato da un carbonio terziario in α ad un azoto, e le dimensioni contenute del ciclo a 5 termini, mantenendo la possibilità di effettuare una quarta addizione su un'idrazina trisostituita utilizzando il ciclopentil-bromuro o un ciclopentil-triflato come agente alchilante. Inoltre si presenta come un sostituente achirale, così da non dover incorrere in diastereoisomeri nel processo reale di sintesi.

L'analisi conformazionale ha rilevato 64 conformeri al livello **B3LYP/3-21G**. Raffinando ulteriormente i conformeri al livello **B3LYP/6-31G(d)** ed eliminando le strutture identiche, si sono ottenuti 35 conformeri. Eliminando i conformeri che avessero un'abbondanza relativa minore dell'1%, sono emersi 25 conformeri.

I 25 conformeri presentano energie molto simili tra loro, poiché differiscono della sola rotazione del ciclopentile e dei gruppi ter-butilici del Boc. Si può comunque conoscere la disposizione preferenziale dei sostituenti studiando le proiezioni di Newman delle 5 strutture maggioritarie (figura **49**), che generano un 61% di abbondanza complessiva nella distribuzione di Boltzmann sulle 25 strutture rimaste.

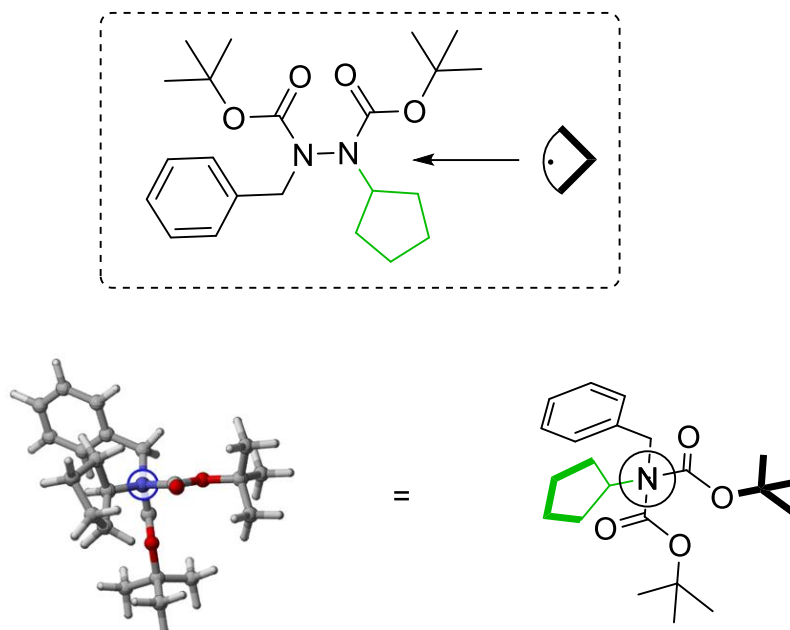


Figura 49. Proiezione di Newman dello stato fondamentale della struttura **18**

Si può vedere dalla proiezione di Newman come i due azoti abbiano piani ortogonali tra di loro ed un'ibridazione sp^2 , poiché il doppietto elettronico di ciascun azoto è in parte condiviso sul carbonile del Boc. Questa caratteristica facilita la rotazione, poiché rimuove in parte la repulsione elettronica dei doppietti sui due azoti, che influiscono nel blocco rotazionale insieme all'impedimento sterico.

Si sono comunque continuati gli studi computazionali sulla molecola proposta, effettuando gli scan in senso orario ed antiorario al livello **B3LYP/6-31G(d)** ed effettuando delle ottimizzazioni **Berny** sulle geometrie derivanti dai massimi energetici evidenziati in rosso in *figura 47*. I risultati sono presentati di seguito.

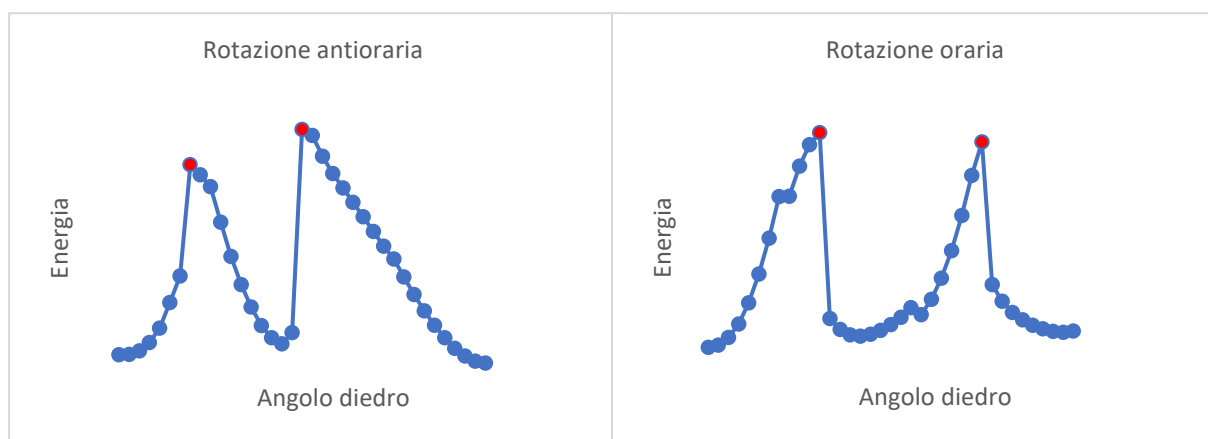


Figura 50. Scans angolo diedro del legame N-N composto **17**

	<i>TS1 (kcal/mol)</i>	<i>TS2 (kcal/mol)</i>
<i>Rotazione oraria</i>	27,7	25,6
<i>Rotazione antioraria</i>	35,2	29,7

Tabella 3. Risultati barriere rotazionali composto **18**

Lo stato di transizione ad energia minore (25,6 kcal/mol) è dovuto ad una disposizione dei sostituenti che annullano il loro ingombro sterico. (figura 51) In particolare il sostituito benzilico può disporre il piano dell'anello aromatico perpendicolarmente rispetto al legame N-N, poiché il sostituito ciclopentilico risulta troppo compatto per impedire un posizionamento preferenziale del benzile.

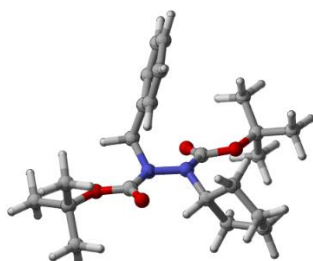


Figura 51. Stato di transizione ad energia minore del composto **18**

Analisi computazionali di idrazine con carbonio quaternario

Ci siamo successivamente direzionati su un articolo del gruppo di Chen Liu in cui, attraverso una catalisi via enammina promossa dalla 9-ammino-epi-chinina, veniva realizzata la reazione di aminazione enantioselettiva di aldeidi α -ramificate chirali con azodicarbossilati. La reazione ottimizzata (figura 52), fornisce il prodotto di aminazione con una resa del 99% ed un eccesso enantiomerico del 97%.

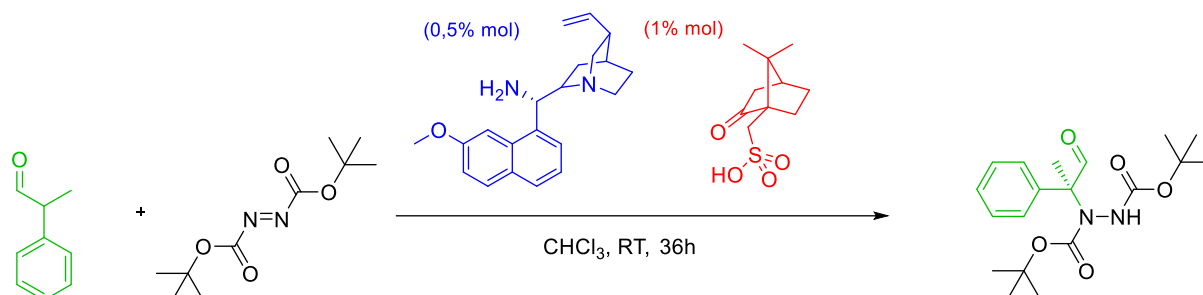


Figura 52. Asymmetric Enamine Catalysis con 2-Fenil-Propanale e DBAD

Analisi computazionale composto 19

La reazione appena mostrata ci ha permesso di valutare la possibilità di sintetizzare un'idrazina tetrasostituita secondo la reazione riportata in figura 53. La presenza di un carbonio quaternario direttamente legato all'azoto, potrebbe creare l'ingombro sterico necessario per ottenere idrazine tetrasostituite aventi un asse stereogenico stabile. Abbiamo quindi effettuato i calcoli teorici sulla struttura 19 riportata di seguito in figura 53, che presenta un centro chirale **R**.

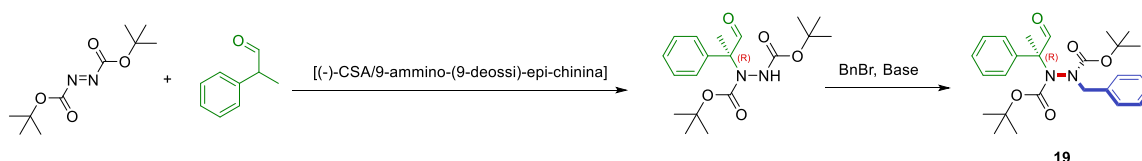


Figura 53. Ipotetico percorso sintetico per sintetizzare la struttura 19

Essendoci in questo caso due elementi stereogenici (un centro chirale ed un asse chirale) e tenendo fisso il centro chirale (**R**), si è effettuata l'analisi conformazionale prendendo in considerazione la presenza di 4 stereoisomeri. Al fine di facilitare il riconoscimento delle varie conformazioni presenti, è stato identificato come N¹ l'azoto a cui è addizionata la 2-fenil-

propanale e come N² l'azoto alchilato dal gruppo benzilico. E' inoltre stato identificato il carbonio aldeidico come C_a (figura 54).

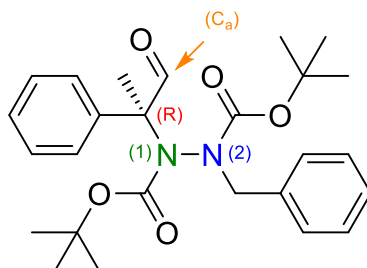


Figura 54. Identificazione azoti e carbonio carbonilico struttura 19

Dall'analisi conformazionale sono emersi 4 conformeri maggioritari in cui il carbonio aldeidico (C_a) elettrofilo ha interazioni secondarie con i doppietti elettronici degli ossigeni dei carbonili o degli esteri presenti sui gruppi Boc. Questo tipo di interazioni tra le aldeidi ed i carbossilati è già stato osservato allo stato solido, ne è la prova un articolo del 2016 del gruppo di Saritemur^[54] in cui il doppietto elettronico dell'ossigeno esibisce un'interazione di tipo $n - \pi^*$ con il carbonio carbonilico dell'aldeide.

Le percentuali dei conformeri maggioritari presenti, con le relative interazioni secondarie, sono riportate in tabella 4:

<i>Conformero</i>	<i>Stereoisomero</i>	<i>Interazione secondaria</i>	<i>Popolazione</i>
<i>D</i>	R,S _a	Ca – O carbonile N ¹	45%
<i>E</i>	R,S _a	Ca – O estere N ²	22%
<i>F</i>	R,S _a	Ca – O estere N ¹	11%
<i>G</i>	R,R _a	Ca – O carbonile N ¹	22%

Tabella 4. Stati fondamentali con rispettive popolazioni derivanti dallo studio conformazionale del composto 19

Gli stati fondamentali con le interazioni secondarie appena descritte sono presentate in figura 55:

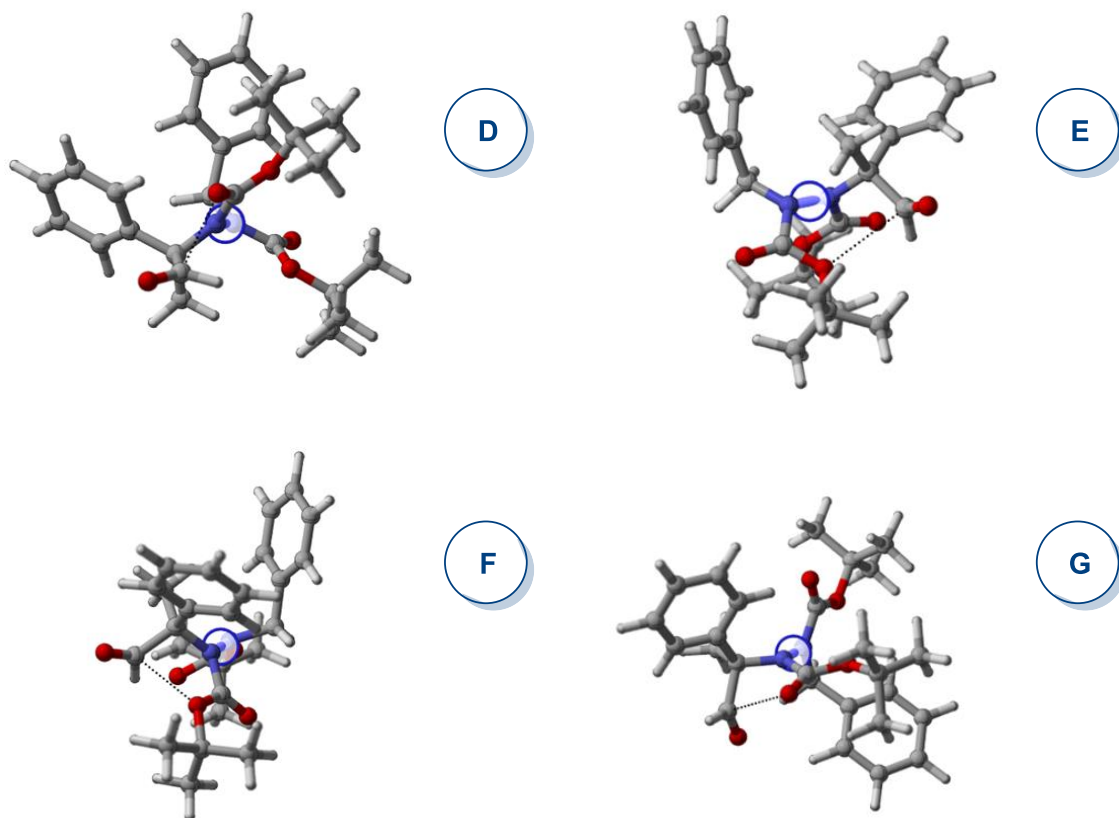


Figura 55. Conformeri a minor energia del composto **19**

Analizzando la *tabella 4*, si può vedere come utilizzando lo stereocentro R si ottenga come conformazione preferenziale il diastereoisomero R,S_a (78% = somma delle percentuali di tutti gli stereoisomeri R,S_a) e come conformazione minoritaria il diastereoisomero R,R_a (22%). Il conformero diastereomerico R,R_a (**G**) presenta la stessa interazione debole con il carbonile dell'azoto identificato come N¹, in maniera simile al conformero **D**, il più abbondante dei 4 emersi (45%). Ciò giustifica ulteriormente che l'interazione debole che stabilizza maggiormente la struttura è quella tra il carbonio aldeidico ed il carbonile presente su N¹. Si sono effettuati gli scan in senso orario ed antiorario del conformero **D**, ottenendo i seguenti profili energetici (*figura 56*).

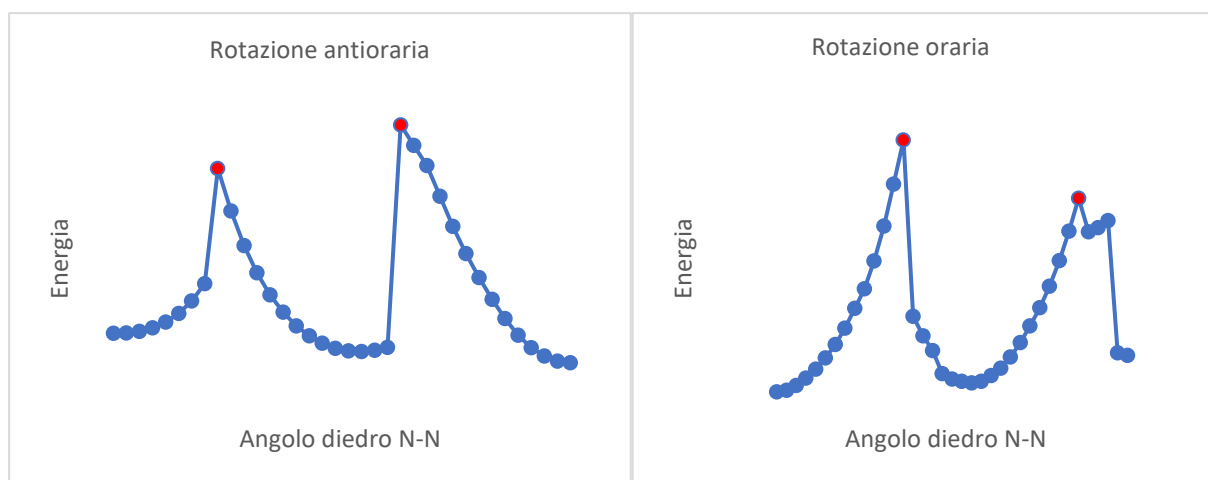


Figura 56. Scans sull'angolo diedro composto **19**

Effettuando degli algoritmi di massimizzazione **Berny** sulle geometrie evidenziate in rosso in *figura 56*, è stato possibile trovare gli stati di transizione e calcolare il valore della barriera energetica rotazionale del composto **19**. I valori ottenuti sono presentati in *tabella 5*:

	<i>TS1 (kcal/mol)</i>	<i>TS2 (kcal/mol)</i>
<i>Rotazione oraria</i>	44,6	34,3
<i>Rotazione antioraria</i>	46,7	38,2

Tabella 5. Barriere energetiche composto **19**

In ogni stato di transizione si possono ritrovare le interazioni deboli appena descritte, come si può osservare in *figura 57*:

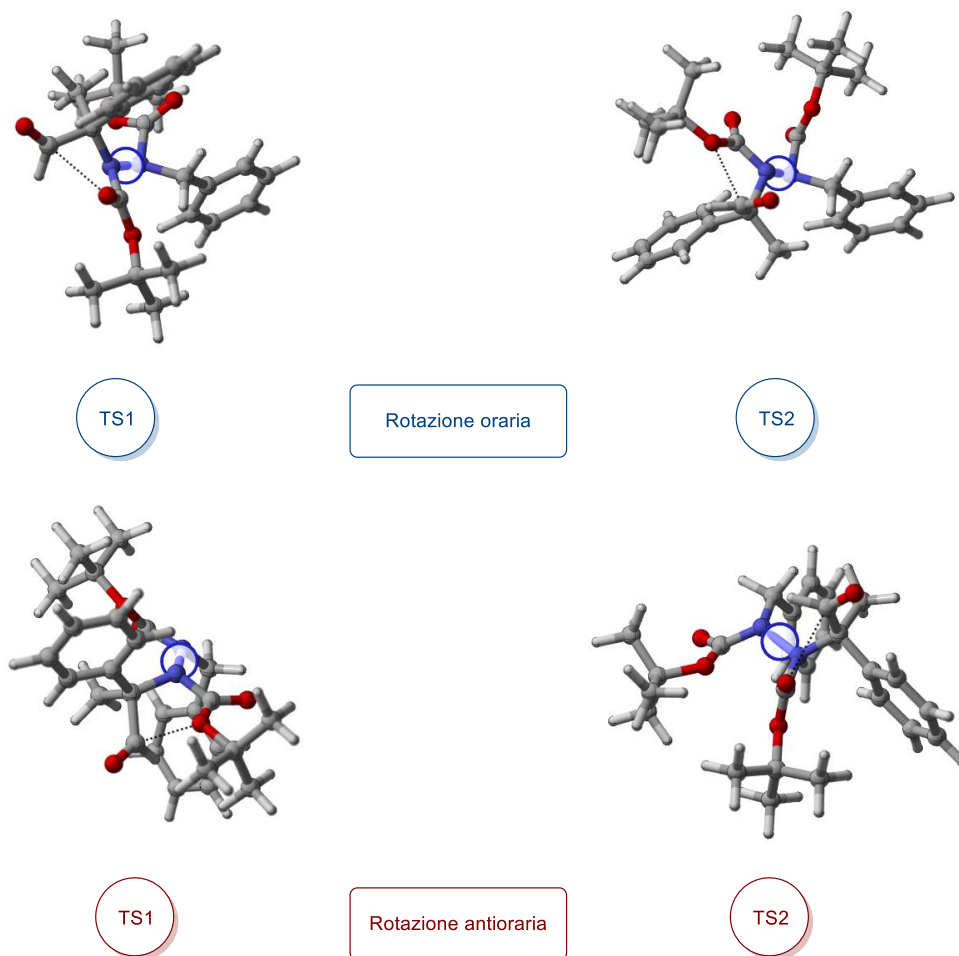


Figura 57. Stati di transizione del composto **19**. E' possibile vedere l'interazione secondaria tra il carbonio aldeidico ed i doppietti elettronici degli ossigeni del Boc su N¹

I valori maggiori di 30 kcal/mol ottenuti fanno ben sperare per una possibile sintesi asimmetrica del composto **19**.

Analisi conformazionale composto **20**

Ipotizzando anche un composto che presentasse come elemento stereogenico solo l'asse chirale N-N, evitando così la presenza di diastereoisomeri in un reale processo di sintesi, si è pensato di effettuare i calcoli computazionali di un composto analogo al composto **19**, ma derivato dall'addizione dell'isobutirraldeide con il dierbutilazodicarbossilato (figura 58).

Essendoci la presenza di due metili, invece che un metile e un fenile, ci si aspettano barriere più alte, poiché un metile tetraedrico ha un maggiore ingombro sterico in prossimità dell'asse rispetto ad un fenile planare.

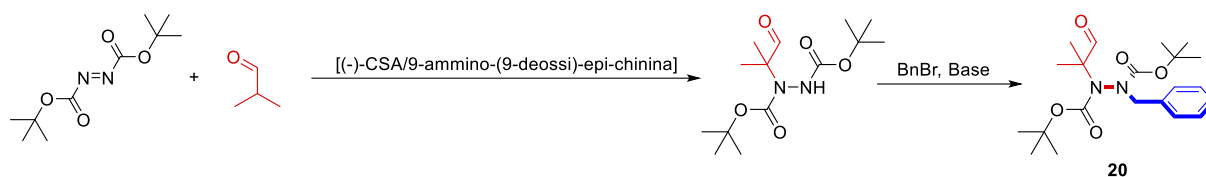


Figura 58. Ipotetico percorso sintetico per sintetizzare la struttura **20**

Il composto **20** non presenta centri stereogenici, di conseguenza se la rotazione del legame N-N fosse impedita si verrebbero a generare due enantiomeri.

Come per il composto **19**, sono stati identificati come azoto N¹ quello a cui è addizionata l'isobutirraldeide e come azoto N² quello a cui è alchilato il gruppo benzilico (figura 59).

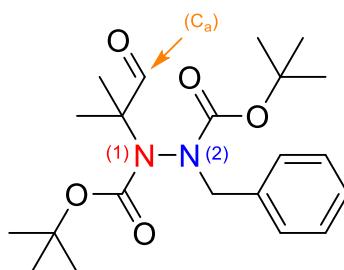


Figura 59. Identificazione azoti e carbonio aldeidico struttura **20**

Dallo studio conformazionale della molecola **20** è stato possibile vedere come le 2 conformazioni predominanti presentassero la stessa interazione secondaria $n - \pi^*$ ritrovata nel composto **19** (con la due fenil propanale) tra il carbonio carbonilico elettrofilo dell'aldeide ed i doppietti elettronici degli ossigeni presenti sui Boc. (tabella 6)

<i>Conformero</i>	<i>Stereoisomero</i>	<i>Interazione secondaria</i>	<i>Popolazione</i>
<i>H</i>	S _a	C _a – O carbonile N ¹	75%
<i>I</i>	S _a	C _a – O estere N ¹	25%

Tabella 6. Stati fondamentali con rispettive popolazioni

La conformazione predominante occupa il 75% della popolazione e presenta la stessa interazione secondaria $n - \pi^*$ ritrovata nel composto **19** (con la due fenil propanale) tra il carbonio carbonilico elettrofilo dell'aldeide ed il doppietto elettronico del carbonile del Boc presente sul medesimo azoto (N¹). La seconda conformazione identifica il 25% della popolazione, e presenta l'interazione secondaria simile vista in precedenza, dove il doppietto elettronico che interagisce con il carboniocarbonilico è dato dall'ossigeno dell'estere del Boc (figura 60).

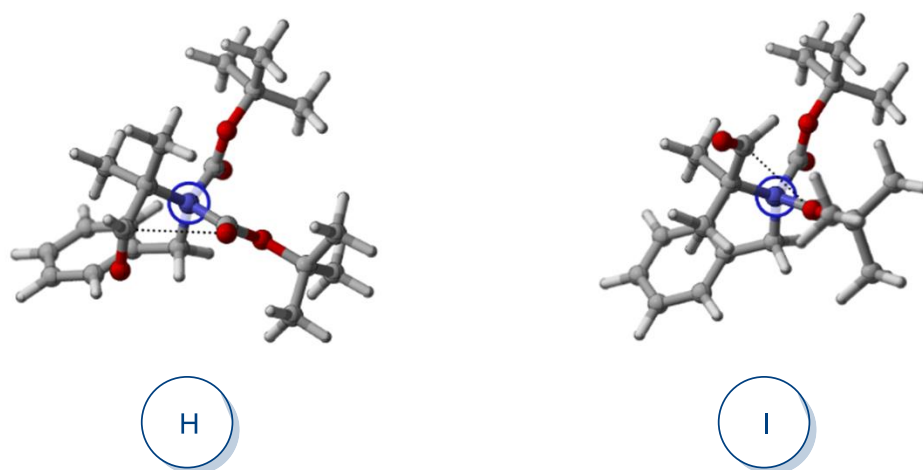


Figura 60. Stati fondamentali composto **20**

In questo caso sono stati effettuati degli scan in senso orario ed antiorario più accurati, effettuando una rotazione dell'angolo diedro dell'asse N-N di 5° per 72 volte. I profili energetici in relazione alla rotazione dell'angolo diedro della struttura **20** sono riportati in figura 61:

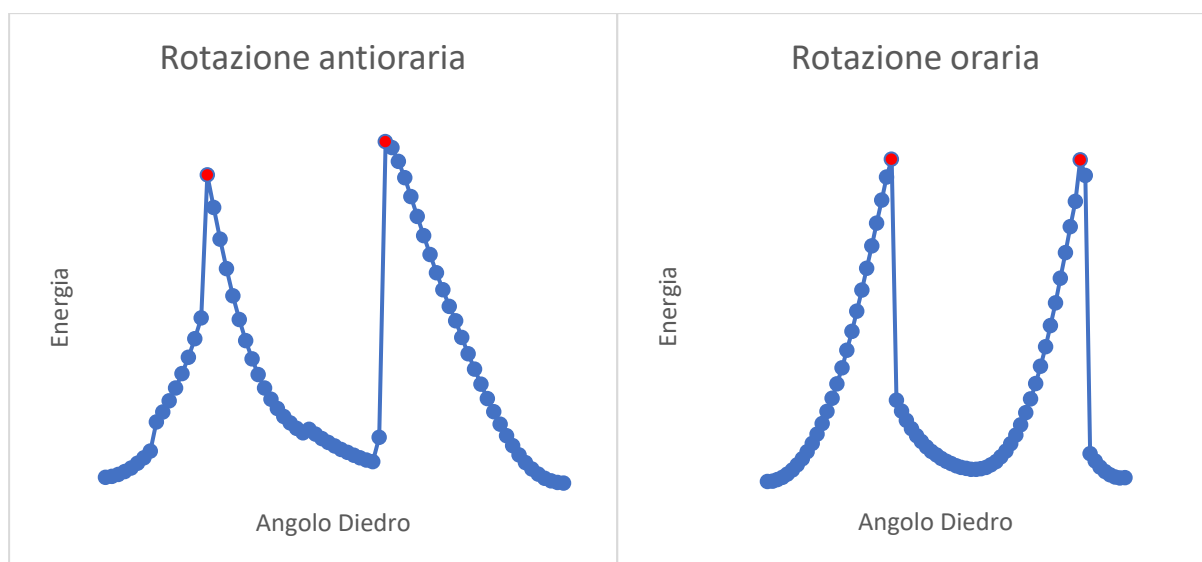


Figura 61. Scans dell'angolo diedro N-N nel composto **20**

Effettuando degli algoritmi di massimizzazione e calcolo delle frequenze **Berny** sulle geometrie evidenziate in rosso in *figura 61* è stato possibile trovare gli stati di transizione rotazionali. I dati raggiunti sulle barriere energetiche del composto **20** sono presentati in tabella 6.

	<i>TS1</i>	<i>TS2</i>
<i>Rotazione oraria</i>	44,3	42,2
<i>Rotazione antioraria</i>	49,5	44,6

Tabella 7. Barriere rotazionali composto **20**

Dai calcoli effettuati il composto **20** risulta effettivamente con una barriera ancora più alta. Anche in questo caso, analogamente al prodotto **19** sono state ritrovate le interazioni deboli tra il carbonio aldeidico ed i doppietti degli ossigeni dei gruppi protettori Boc in ogni stato di transizione (*figura 62*).

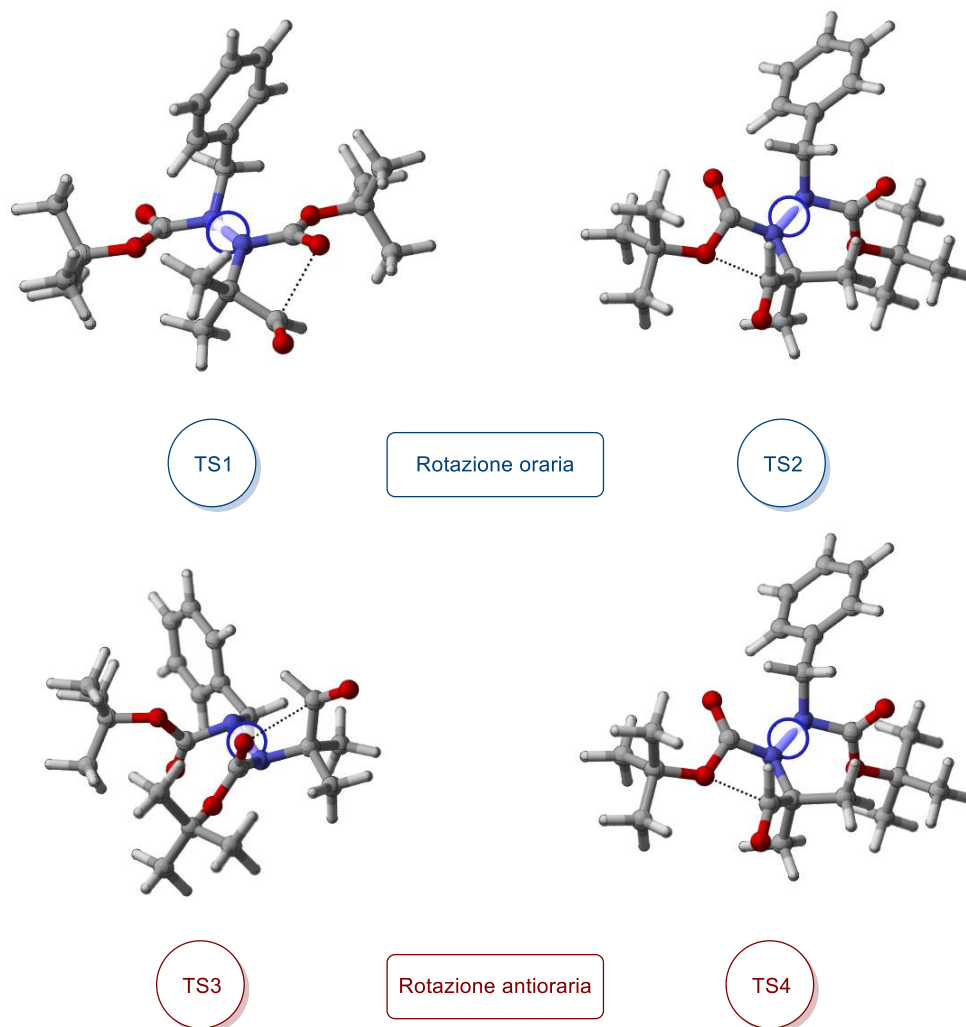


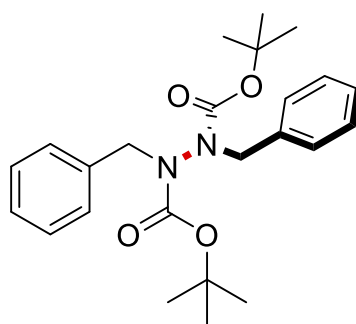
Figura 62. Stati di transizione struttura 20

Analizzando gli stati di transizione è possibile vedere come i piani dei due azoti non riescano neanche a planarizzare dal grande ingombro sterico generato dai sostituenti. I risultati ottimali ottenuti descrivono degli atropoisomeri enormemente stabili a temperatura ambiente che rendono possibile la sintesi asimmetrica del composto **20**.

Sintesi di nuovi atropoisomeri N-N

Sintesi struttura 16

Al fine di verificare sperimentalmente i dati raccolti a livello computazionale, abbiamo effettuato i primi tentativi in laboratorio cercando di sintetizzare la struttura **16**, poiché ci sembrava la struttura con il processo sintetico più semplice tra le 3 migliori strutture ottenute nei calcoli precedenti (**16**, **19**, **20**).



16

Figura 63. Struttura prodotto di di-benzilazione di un di-terbutil-idrazodiformiato

Per sintetizzare il composto **16** si è pensato di partire dal di-terbutil-idrazodiformiato utilizzando come base il sodio idruro e come elettrofilo il benzil bromuro (figura **64**). Si è utilizzato un eccesso di sodio idruro (3 eq) e di benzil bromuro (2,2 eq) al fine di riuscire a dialchilare il di-terbutil-idrazodiformiato. La reazione presenta dopo due giorni una conversione del 68% a prodotto dibenzilato. Il restante 32% di conversione corrisponde al prodotto monobenzilato, separato e caratterizzato (**21**).

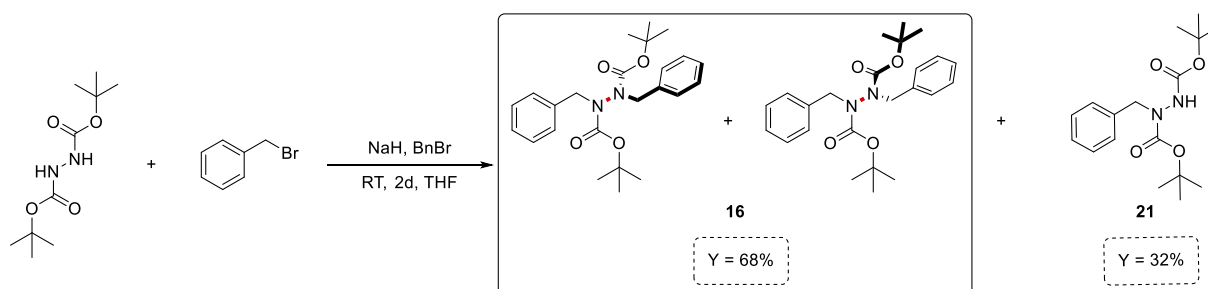


Figura 64. Di-benzilazione di-terbutil-idrazodiformiato utilizzando come base il sodio idruro

E' presentato di seguito lo spettro $^1\text{H-NMR}$ -300 del prodotto **16** purificato. (figura 65)

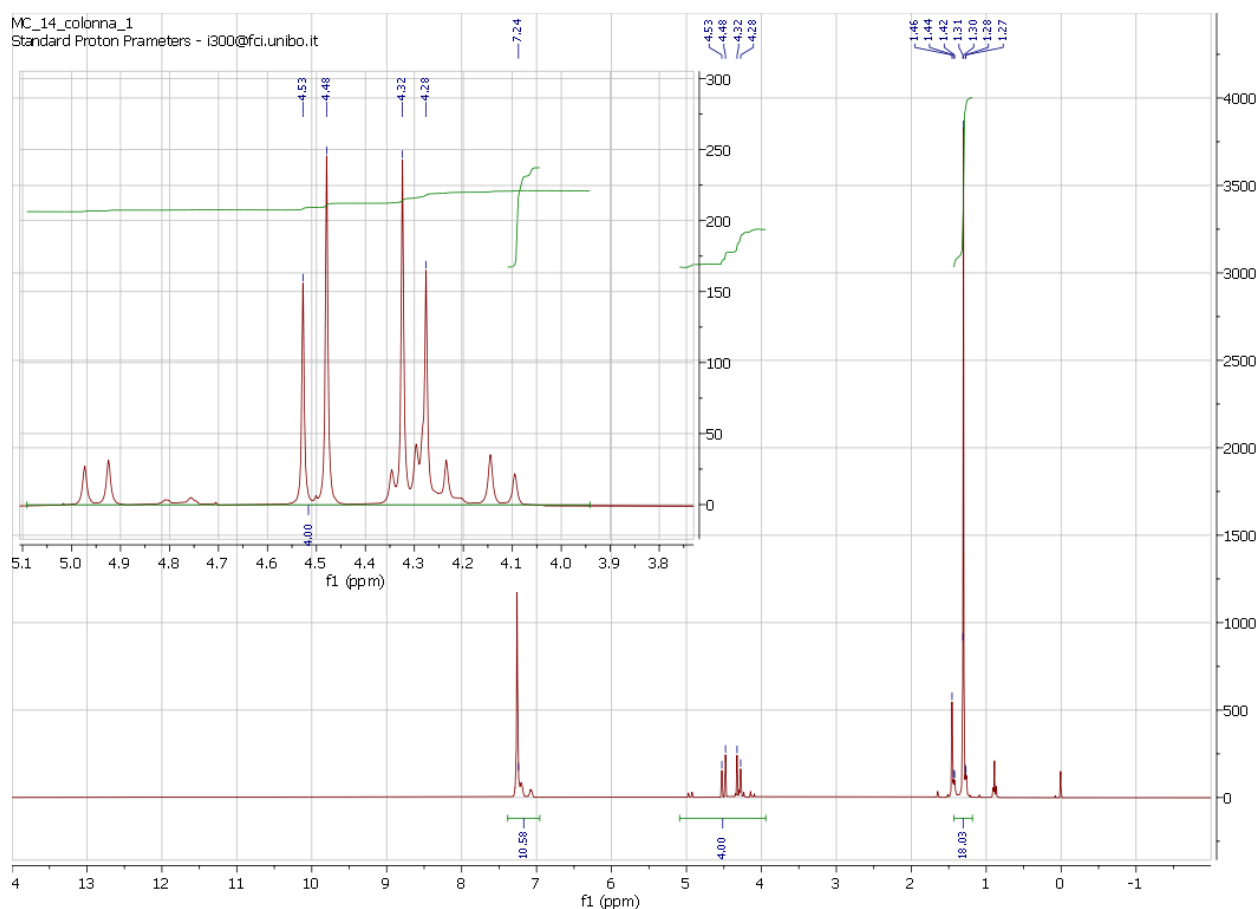
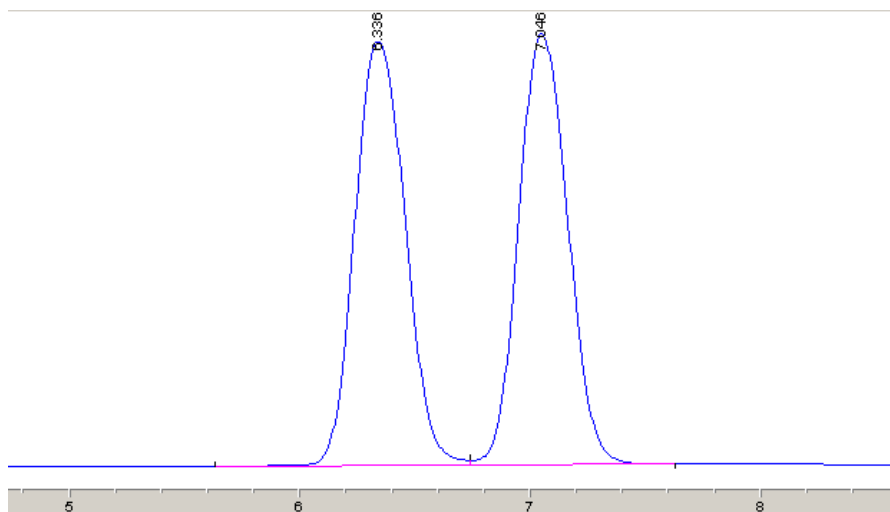


Figura 65. Spettro $^1\text{H-NMR}$ -300 del prodotto **16**

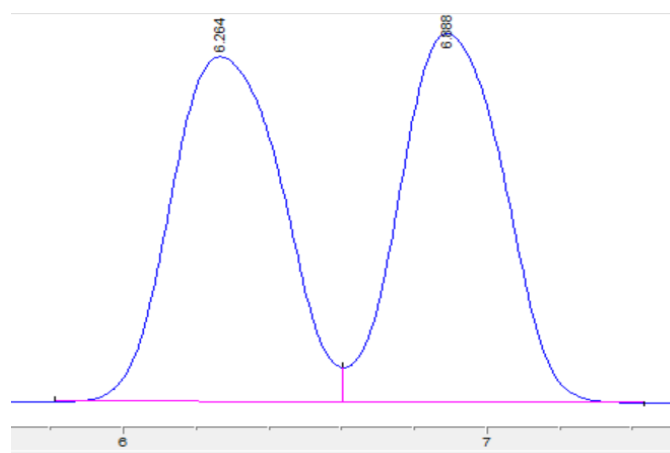
Si ritrovano nello spettro $^1\text{H-NMR}$ i 10 protoni aromatici dei due gruppi fenilici a 7,24 ppm, i 18 protoni dei due gruppi Boc (1,27-1,46 ppm) ed i 4 protoni benzilici diastereotopici (4,1-4,9 ppm). Dall'ingrandimento tra i 4 e i 5 ppm è possibile notare come siano visibili chiaramente due doppietti a maggiore intensità relativi ai protoni benzilici diastereotopici (4,28-4,32ppm = Ha) (4,48-4,53ppm = Hb). I vari doppietti di minor intensità indicano diverse conformazioni stabili in cui si possono disporre i protoni benzilici della struttura **16** a temperatura ambiente, rilevate dall'NMR, il che dimostra una lenta rotazione dell'asse N-N^[16]. Il prodotto ottenuto è stato successivamente analizzato in HPLC con colonna ad impaccamento chirale AD-H (98/2 Hex/i-PrOH, 1 ml/min) in cui si sono potuti osservare due picchi di uguale intensità relativi ai due atropoisomeri enantiomerici (figura 66).



Picco	Tempo (min)	Area	Area %
1	6,336	69196,6	50,267
2	7,046	6842,2	49,733

Figura 66. Analisi in HPLC ad impaccamento chirale del prodotto **16** (AD-H, 98/2 Hex/i-PrOH, 1 ml/min, λ 220 nm)

I due picchi quasi perfettamente risolti ottenuti in HPLC ad impaccamento chirale (figura **63**) provano l'esistenza di atropoisomeri nel composto **16** a temperatura ambiente. Aumentando la temperatura della colonna HPLC a 45°C è possibile vedere un rialzamento della linea di base tra i due picchi appena ottenuti (figura **67**).



Picco	Tempo (min)	Area	Area %
1	6,264	5639,7	50,079
2	6,888	5621,8	49,921

Figura 67. HPLC prodotto **16** a 45°C. I due atropoisomeri a questa temperatura interconvertono.

La reazione di benzilazione è stata anche provata con successo in condizioni di catalisi a trasferimento di fase sul prodotto monobenzilato ottenuto dalla reazione precedente (**21**), al fine di verificare una successiva possibilità di sintesi asimmetrica nelle medesime condizioni. In due giorni la reazione sotto riportata è riuscita a dare una conversione del 99% (*figura 68*).

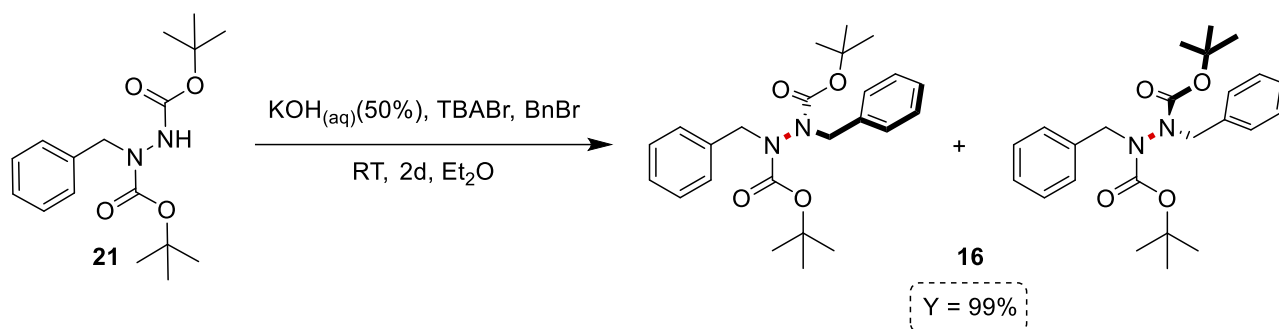


Figura 68. Monobenzilazione in condizioni di catalisi a trasferimento di fase per sintetizzare la struttura 16

Sintesi struttura 19

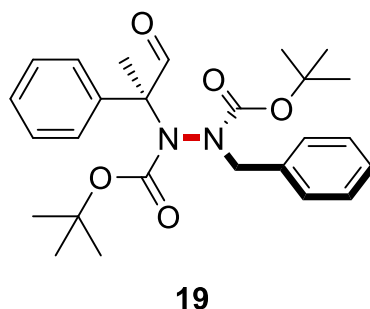


Figura 69. Struttura del composto 19

Per sintetizzare il composto **19** abbiamo utilizzato il di-terbutil-azodicarbossilato (**DBAD**) è stata utilizzata la procedura sintetica descritta in *figura 70*.

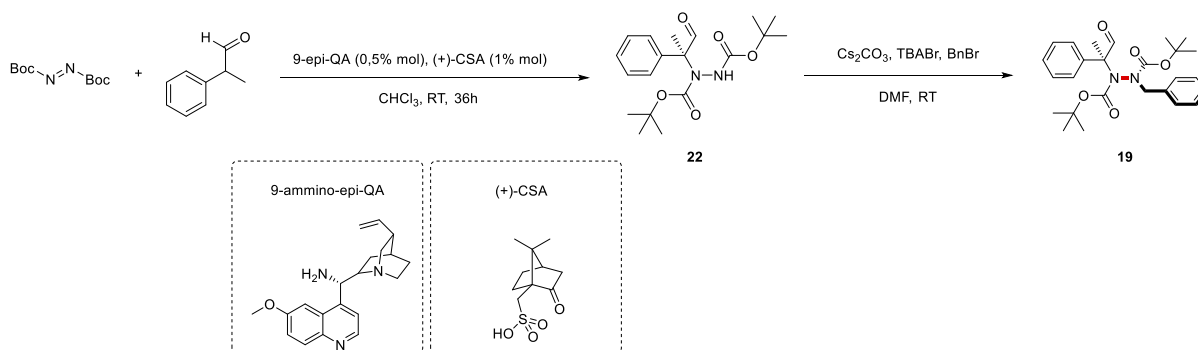


Figura 70. Percorso sintetico per arrivare al prodotto 19

Attraverso la precedente sintesi di un centro chirale in α ad un azoto, sarà possibile verificare se il centro chirale appena formato indurrà una diastereoselezione assiale nella successiva alchilazione con il benzil bromuro. La sintesi del prodotto di addizione tra il **DBAD** e la 2-fenilpropanale è stata effettuata utilizzando il (+)-**CSA** invece del (-)-**CSA** come riportato nell'articolo perché il (-)-**CSA** non era disponibile in laboratorio. L'utilizzo del (+)-**CSA** genererà una coppia chirale di *mismatch*, ciò porta ad un'enantioselezione facciale meno efficiente, che si traduce in eccessi enantiomerici minori. L'articolo riporta che utilizzando la coppia ionica (+)-**CSA**/9-ammino-epi-QA si ottengono comunque delle conversioni del 98% e degli eccessi enantiomerici del 91%. Si è quindi condotta la reazione di catalisi via enammina per l'addizione della 2-fenilpropanale nelle stesse condizioni dell'articolo, ottenendo però eccessi enantiomerici molto minori (71,5%). (*entry 1 tabella 8*) Si è successivamente ripetuta la reazione di addizione in scala maggiore (2 mmol) ottenendo eccessi enantiomerici ancora meno soddisfacenti (14%) (*entry 2 tabella 8*). Si è anche effettuata la medesima reazione utilizzando come catalizzatore la prolina, portando in 5 giorni ad un eccesso enantiomerico dell'88% e ad una resa del 61% (*entry 3 tabella 8*).

Entry	Moli DBAD/aldeide (mol)	Risultati
1	0,1	Y = 80% e.e. = 71,5 %
2	2	Y = 62% e.e. = 16%
3	2	Y = 61% e.e. = 88%

Tabella 8. Reazioni che portano alla sintesi della struttura **19**

Si è quindi alchilato il prodotto **22** proveniente dalla *entry 1* in *tabella 8* con il benzil-bromuro in condizioni di *phase transfer catalysis* utilizzando come base l'idruro di sodio, ottenendo però una complessa miscela di sottoprodotti. (*entry 1 tabella 9*) E' quindi stato successivamente utilizzato come base il carbonato di cesio (Cs_2CO_3) poiché è noto in letteratura come deprotoni in modo molto efficiente i carbammati^[55]. (*entry 2 tabella 9*) Si è infatti ottenuta in questo caso una reazione molto pulita che porta all'ottenimento del solo prodotto benzilato (Y = 97%). Si è utilizzato un sale d'ammonio achirale (**TBABr**) così da poter vedere una possibile diastereoselezione facciale data dal centro chirale introdotto. Si sono identificate come *entries 1,1* e *2,1* in *tabella 9* le reazioni provenienti dalla reazione **1** in *tabella 8*. E' stata identificata come *entry 1,2* la reazione proveniente dalla *entry 2* in *tabella 8*.

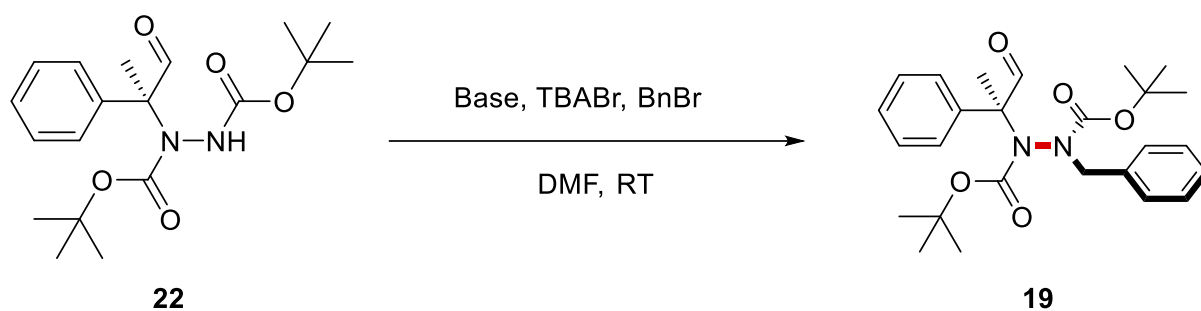


Figura 71. Benzilazione del composto 21

Entry	Base/Sale d'ammonio	Risultati
1,1	NaH/TBABr	Miscela di prodotti difficile da separare
2,1	Cs ₂ CO ₃ /TBABr	Y = 97%
1,2	Cs ₂ CO ₃ /TBABr	Y = 99%

Tabella 9. Risultati ottenuti dai tentativi di sintesi del composto 19

Il prodotto **19** è stato analizzato attraverso ¹H-NMR-300, (figura 72) dove è stato possibile apprezzare molti accoppiamenti diversi dei protoni benzilici diastereotopici, come riscontrato nel composto **16**, confermando anche in questo caso una lenta rotazione dell'asse N-N nella scala dei tempi dell'NMR. Non è stato potuto eseguire un'integrazione corretta dei picchi poiché in soluzione sono presenti due coppie diastereomeriche che generano picchi troppo sovrapposti per identificare i singoli diastereoisomeri.

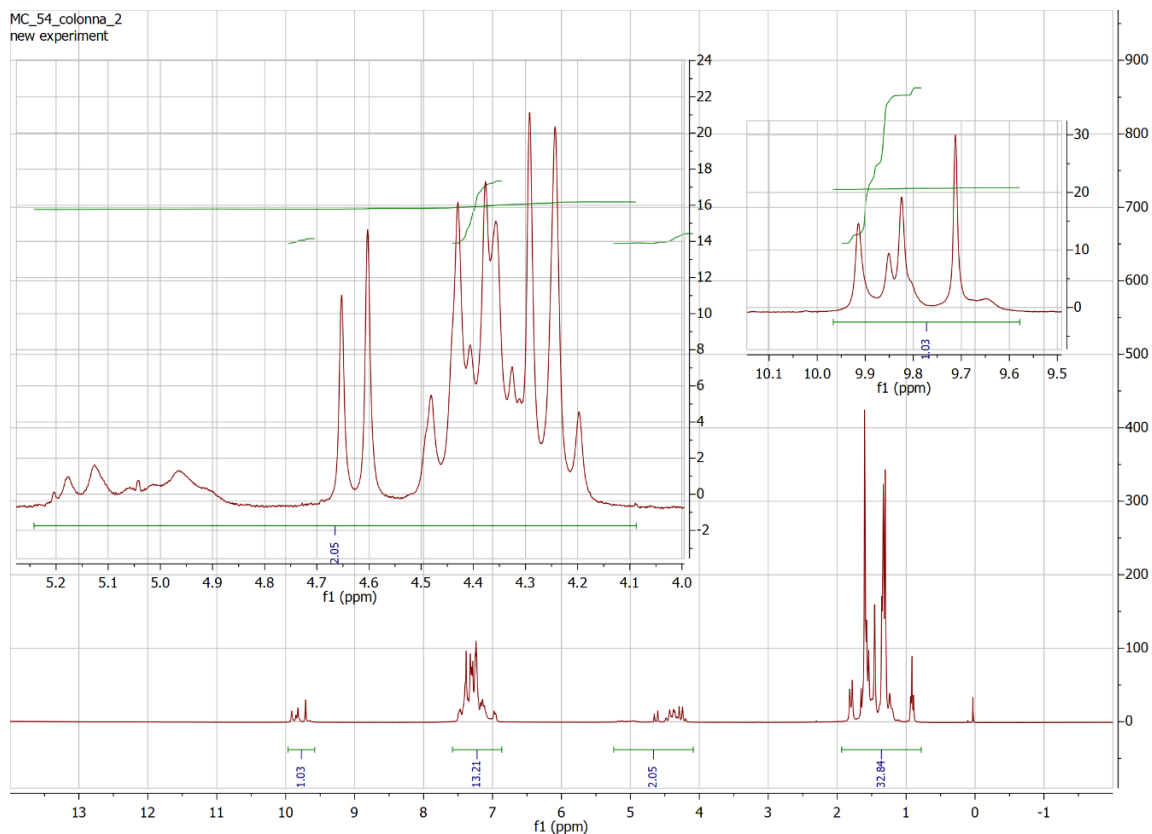
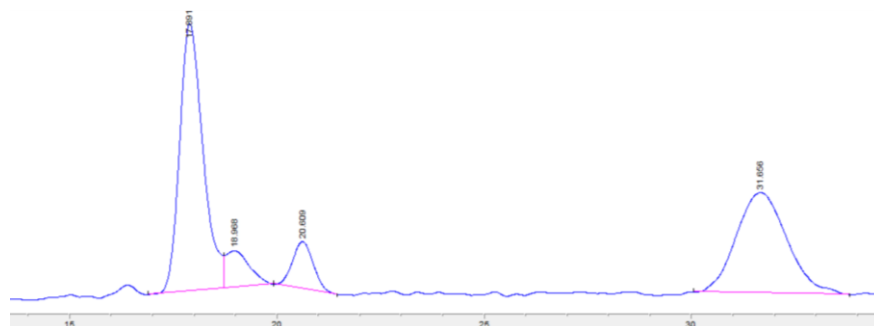
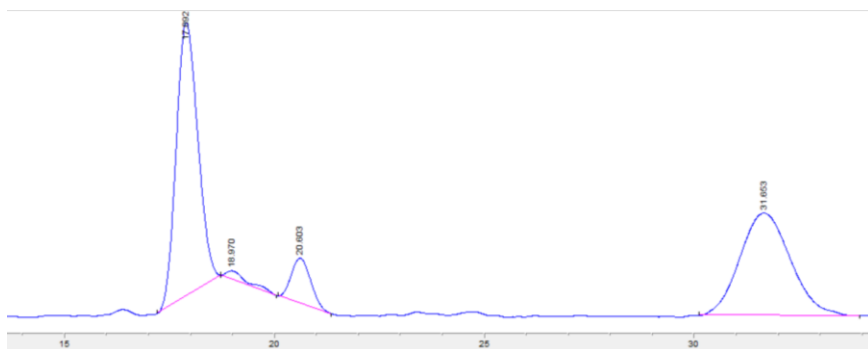


Figura 72. $^1\text{H-NMR-300}$ della miscela diastereomerica della struttura **19** in rapporto diastereomerico 1,4:1

La entry **2,1** è stata analizzata attraverso HPLC chirale, attraverso la quale è stato possibile notare la presenza di 4 picchi, relativi ai 4 stereoisomeri presenti. Le condizioni di separazione migliori si sono avute con la colonna IC, ottenendo comunque dei picchi non risolti. Osservando lo spettro a diverse lunghezze d'onda ($\lambda = 220 \text{ nm}/210 \text{ nm}$) è stato possibile constatare come delle impurezze avessero un simile tempo di ritenzione degli stereoisomeri della struttura **19**, non permettendone una corretta analisi delle aree (figura 73).



$\lambda = 210 \text{ nm}$



$\lambda = 220 \text{ nm}$

Figura 73. Confronto a diverse lunghezze d'onda di un'analisi HPLC della entry 2,1

Si è quindi pensato di ridurre la funzionalità aldeidica con sodio boro idruro (NaBH_4) ad alcol (Y=91%, figura 74), così da far avere alle quattro strutture diasteriche maggiori interazioni con la fase stazionaria della colonna cromatografica e di conseguenza tempi di ritenzione differenti.

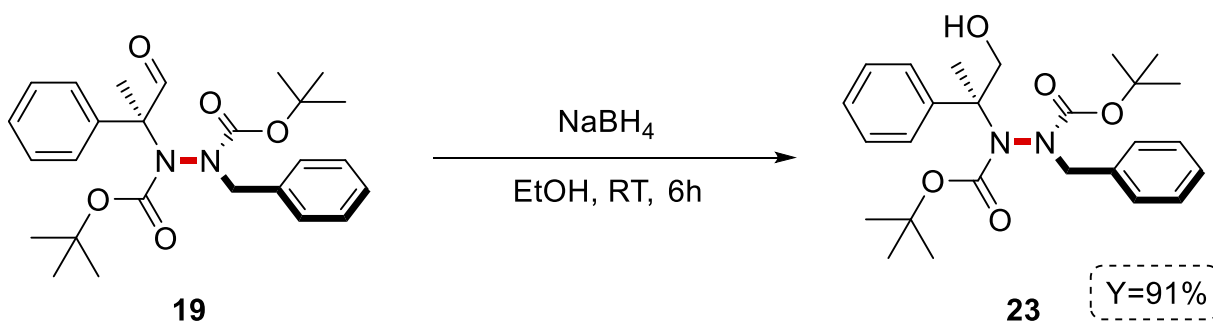
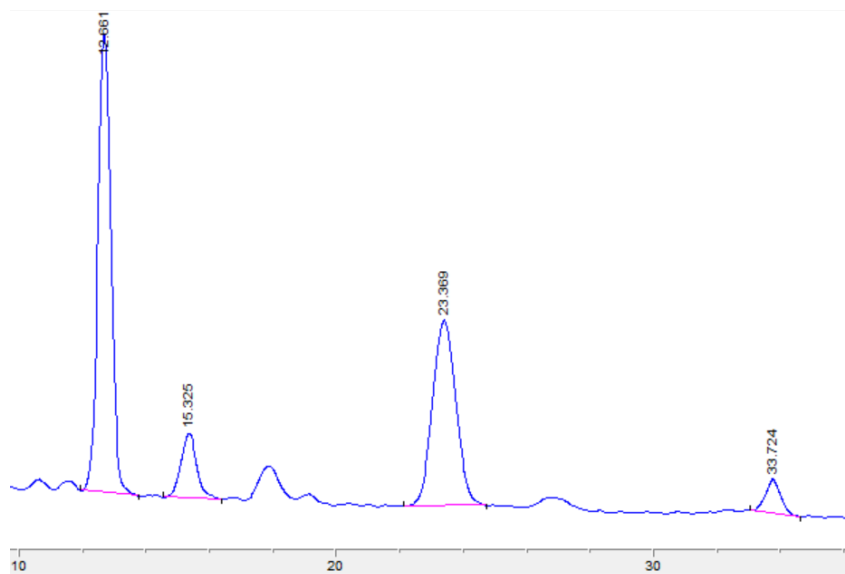


Figura 74. Riduzione del composto **19** con NaBH_4

Utilizzando lo stesso settaggio di colonna chirale IC si sono ottenuti dei picchi decisamente più risolti.



Picco	Tempo	Area	Area %	Picco enantiomerico	Risultati
1	12,661	2043,6	50,025	2	ee _{1,2} =70,3%
2	15,325	356,2	8,719	1	ee _{3,4} =78,6%
3	23,369	1505,2	36,845	4	d.r.=1,4:1
4	33,724	180,2	4,411	3	d.e.=17,5%

Figura 75. Analisi HPLC prodotto **23** (Chiralpak IC, 98/2 Hex/i-PrOH, 1 ml/min, 220 nm)

Attraverso lo studio delle aree dei picchi ottenuti siamo potuti risalire al rapporto diastereomerico nella reazione di benzilazione, (1,4:1)(figura 75) ipotizzando che la riduzione non facesse racemizzare l'asse stereogenico. Osservando gli spettri Uv-Vis dei picchi separati in HPLC si sono riconosciuti i picchi 1 e 2 come enantiomeri, così come sono enantiomeri i picchi 3 e 4. Il rapporto diastereomerico di 1,4 : 1 dimostra come il centro chirale introdotto non sia sufficiente a dare una netta diastereoselezione assiale per l'attacco del benzile.

Per poter ottenere dei dati sperimentali sulla barriera rotazionale delle molecole **19** e **20** è necessario separare i singoli stereoisomeri, così da poter effettuare dei calcoli cinetici di interconversione dell'asse chirale dei composti. Gli stereoisomeri dei composti **19** e **20** sono stati separati in collaborazione con l'Università di Roma. Al fine di poter separare i singoli stereoisomeri del composto **19** è stata utilizzata un'HPLC IC preparativa. L'analisi HPLC ha riportato uno spettro praticamente identico al nostro a 2 mesi di distanza (figura 76): i 4 picchi ottenuti hanno sia stesso tempo di ritenzione che rapporti tra un picco e l'altro, un ottimo segno che presuppone come la barriera energetica dei composti sia abbastanza alta. I 4 picchi separati sono stati identificati sia con rilevatore Uv-Vis che con il dicroismo circolare (figura 76).

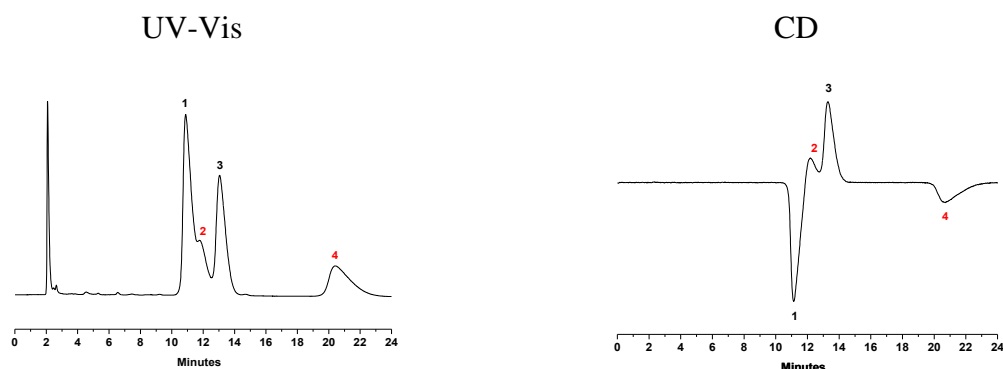


Figura 76. Spettro UV-Vis e dicroismo circolare della miscela di stereoisomeri 19

E' stato possibile separare solo i picchi 1,3 e 4, poiché il picco 2 si presenta troppo poco risolto per poter permettere una separazione, anche utilizzando l'HPLC preparativa. Dal dicroismo circolare dei singoli picchi è stato possibile confermare come il picco 1 sia l'enantiomero del picco 3, di conseguenza il picco 4 è l'enantiomero del picco 2 (figura 77).

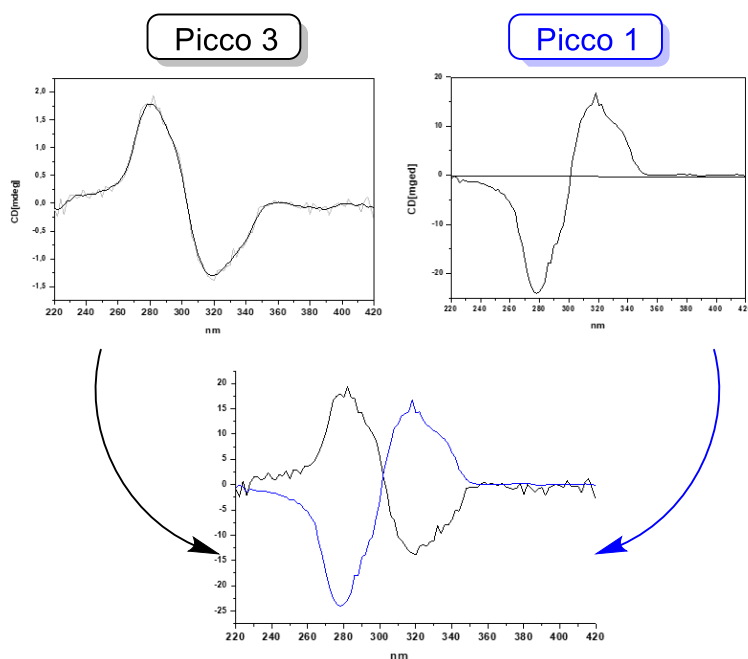


Figura 77. Sovrapposizione dei dicroismi circolari del picco 1 e del picco 3 presi singolarmente

Si può vedere dalla sovrapposizione finale dei dicroismi circolari dei picchi 1 e 3, che gli spettri risultanti siano perfettamente opposti, ciò dimostra come i due stereoisomeri siano enantiomeri tra loro. L'analisi del dicroismo circolare del picco 4 ha mostrato uno spettro completamente

diverso rispetto a quelli mostrati in *figura 77*, trattandosi appunto di un diastereoisomero con differenti proprietà chimico-fisiche (*figura 78*).

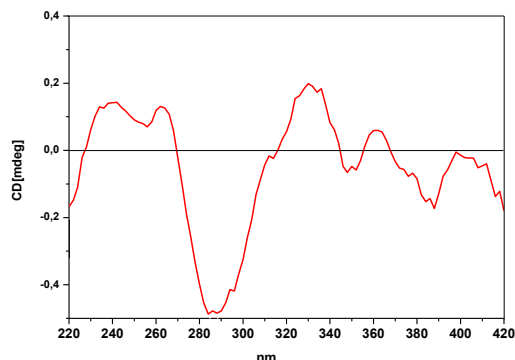
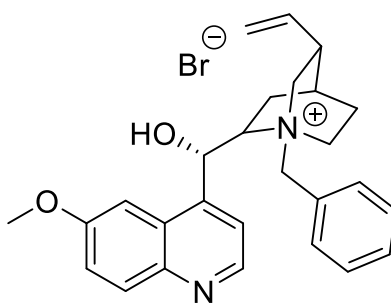


Figura 78. Dicroismo circolare del picco 4 della miscela di stereoisomeri 19

Sintesi asimmetrica struttura 19

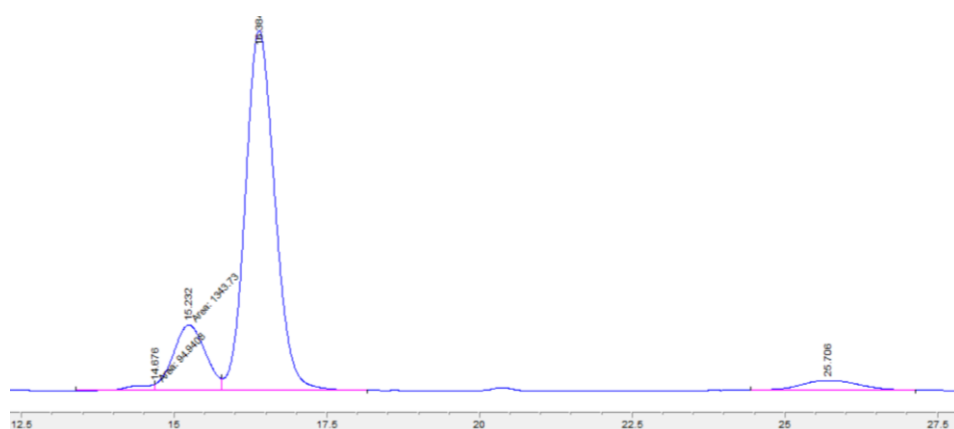
Per condurre una sintesi asimmetrica che portasse ad un sostanziale eccesso enantiomerico, si è quindi optato per una catalisi a trasferimento di fase, utilizzando un sale d'ammonio chirale invece del tetrabutyl-ammonio-bromuro. Per condurre la reazione asimmetrica è stata precedentemente effettuata una reazione analoga a quella per la sintesi del composto **22** ma utilizzando la prolina come catalizzatore invece della 9-ammino-(9-deossi)-epi-chinina, ottenendo in 5 giorni una resa del 61% e l'88% di eccesso enantiomerico. Come sale d'ammonio chirale abbiamo utilizzato il 9-epi-benzyl-quininium-bromide, presentato di seguito: (*figura 79*)



24

Figura 79. Sale d'ammonio utilizzato per la sintesi asimmetrica del composto 19 utilizzando una catalisi a trasferimento di fase

I risultati ottenuti sono molto soddisfacenti. La reazione di benzilazione asimmetrica presenta una netta diastereoselezione per il picco 3. Riconoscendo come enantiomerici il picco 1 con il picco 3 ed il picco 2 con il picco 4, si può vedere come il centro chirale dei picchi 1 e 4 [centro chirale uguale confermato dagli esperimenti di dell'asse chirale relativo ai singoli picchi mostrato successivamente (*figura 97*)] abbia un'interazione energeticamente sfavorevole con il catalizzatore. Al contrario il centro chirale dei picchi 2 e 3 presenta una conversione nella reazione di benzilazione nettamente maggiore. Il rapporto diastereomerico totale risulta quindi essere di 4:1 (*figura 80*), rapporto che è rimasto stabile per più di tre settimane dalla sintesi del campione, dimostrando un'ottima stabilità dell'asse N-N nel tempo. Il 97% di eccesso enantiomerico tra il picco 3 e 1 fa ben sperare per la sintesi enantiopura del composto **19**.



Picco	Tempo	Area	Area %	Picco enantiomerico	Risultati
1	14,676	94,9	1,117	3	d.r.=4:1
2	15,232	1343,7	15,804	4	d.e.=60%
3	16,384	6688,2	78,661	1	e.e. _{3,1} =97%
4	25,706	375,7	4,419	2	e.e. _{2,4} =56%

Figura 80. HPLC della reazione asimmetrica con catalisi a trasferimento di fase del composto 19

Sintesi struttura 20

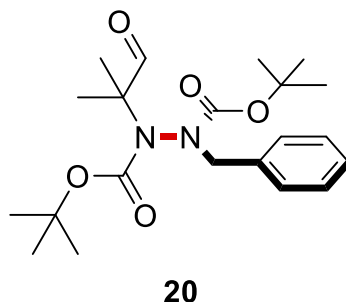
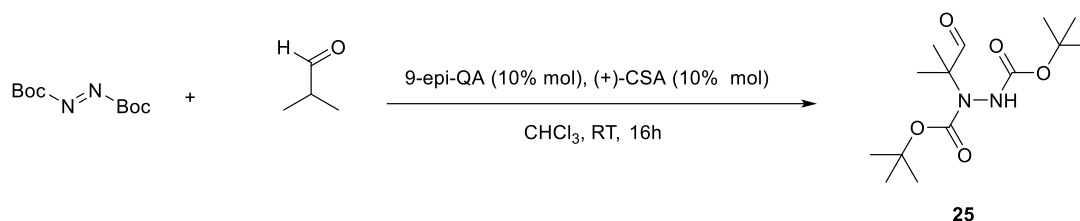


Figura 81. Struttura del composto **20**

Per sintetizzare la struttura **20** abbiamo seguito la stessa procedura sintetica utilizzata per la sintesi del prodotto **19**, utilizzando però l'isobutirraldeide al posto della 2-fenil-propanale ed una concentrazione di catalizzatore del 10% rispetto all'isobutirraldeide (figura 82). E' stato sempre aggiunto un equivalente di acido (+)-canforsolfonico rispetto al catalizzatore. La reazione è stata provata sia con 0,1 moli di isobutirraldeide (entry **1**, figura 82) che con 2 moli (entry **2**, figura 82) e risulta in entrambi i casi molto pulita, con il solo prodotto **25** presente.



Entry	Moli isobutirraldeide/DBAD	Risultati
1	0,1	Y = 99%
2	2	Y = 99%

Figura 82. Catalisi via enammina asimmetrica con l'isobutirraldeide e il DBAD

La reazione ha in questo caso portato ad una eccellente conversione (99%) in molto meno tempo (16h). La successiva reazione di benzilazione racemica, utilizzando come base il Cs_2CO_3 e come sale d'ammonio il tetrabuttilammonio bromuro è avvenuta anch'essa con un'eccellente conversione (98%) (figura 83).



Figura 83. Benzilazione in condizioni di catalisi a trasferimento di fase con sale d'ammonio achirale

Effettuando un'analisi $^1\text{H-NMR-300}$ del prodotto **20** è stato possibile notare anche in questo caso vari accoppiamenti dei protoni benzilici diastereotopici tra i 4 ed i 5 ppm, che evidenziano una lenta rotazione dell'asse N-N nella scala dei tempi dell'NMR (figura 84).^[16]

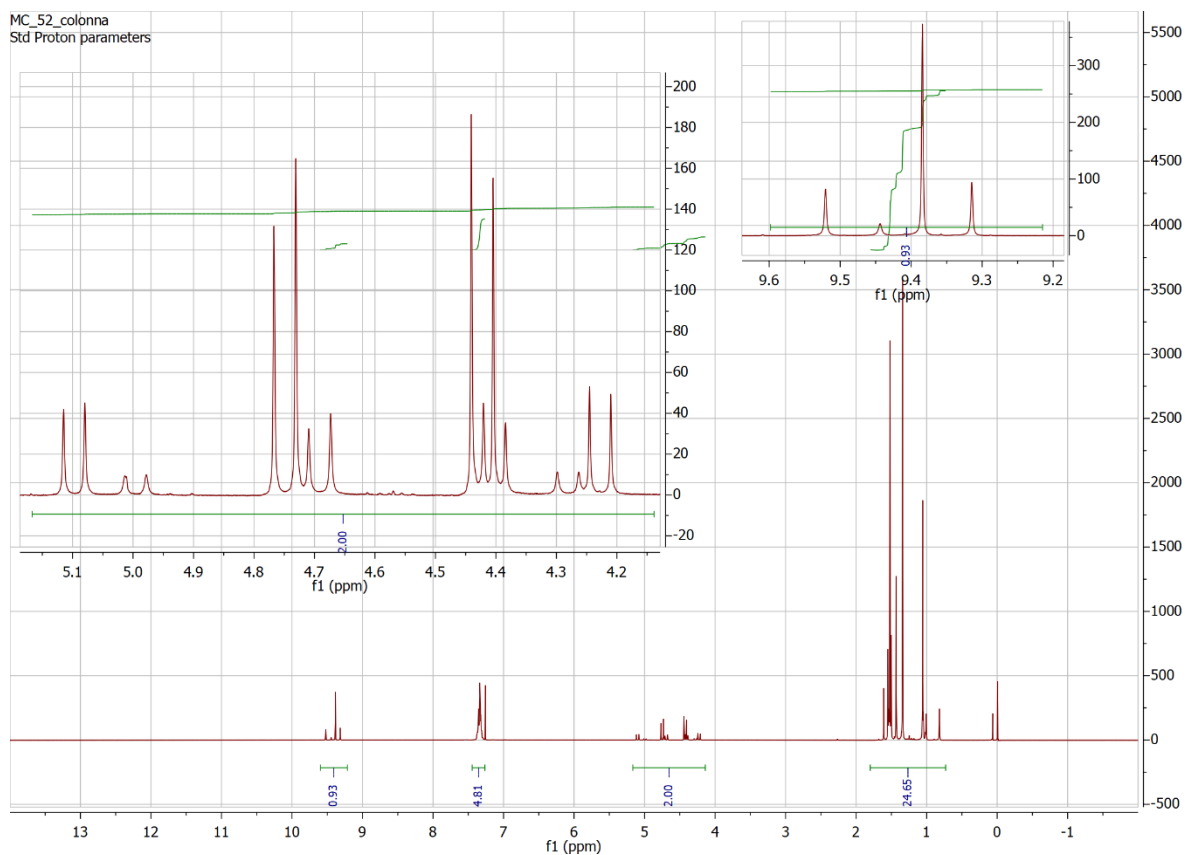
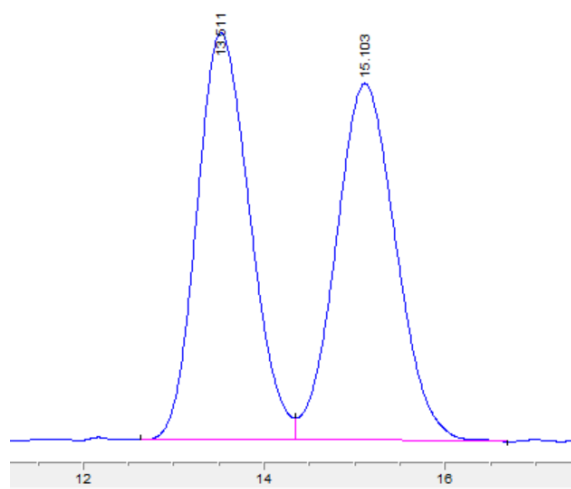


Figura 84. $^1\text{H-NMR-300}$ del composto **20** con ingrandimento dai 4 ai 5 ppm e dai 9,2 ai 9,6 ppm

Analizzando il prodotto in HPLC chirale IC è stato possibile verificare la presenza dei due picchi enantiomerici relativi alla sola chiralità assiale del composto **20** (figura 85).

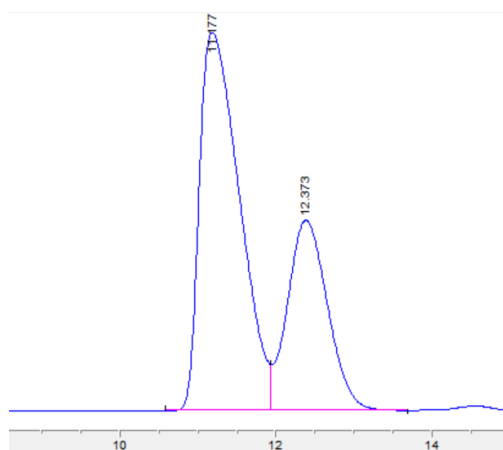


Picco	Tempo (min)	Area	Area %
1	13,511	3440,8	50,079
2	15,103	3430	49,921

Figura 85. Spettro HPLC della sintesi racema di **20**

Sintesi asimmetrica struttura **20**

E' stata eseguita la reazione di benzilazione asimmetrica in condizioni di catalisi a trasferimento di fase utilizzando il sale d'ammonio **24** (figura 79) invece del tetrabutylammonio bromuro. La reazione ha anche in questo caso riportato dei marcati eccessi enantiomerici (33%) (figura 86) possibilmente migliorabili utilizzando sali d'ammonio chirali diversi o modulando la temperatura. L'eccesso enantiomerico è rimasto invariato per più di tre settimane, dimostrando un'ottima stabilità dell'asse N-N nel tempo.



Picco	Tempo (min)	Area	Area %
1	11,177	26191,7	66,468
2	12,373	13213,1	33,532

Figura 86. Spettro HPLC della sintesi asimmetrica di **20**

E' stata anche effettuata la reazione di catalisi asimmetrica a trasferimento di fase utilizzando un sale d'ammonio differente, un sale di chininio che presenta, a differenza del sale **24**, l'ossigeno alcolico benzilato (*figura 87*).

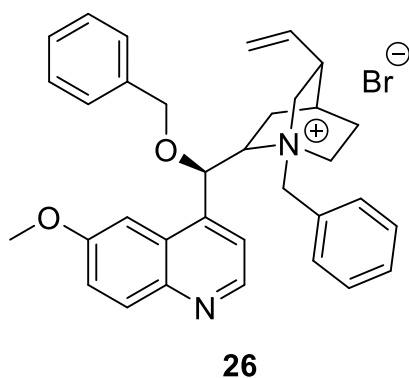
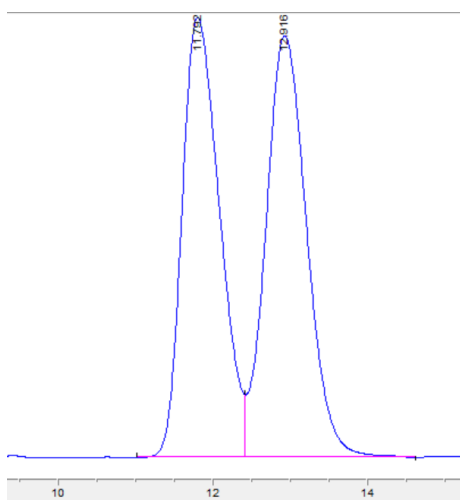


Figura 87. Sale d'ammonio con il gruppo idrossilico protetto, usato in condizioni di catalisi a trasferimento di fase asimmetrica

La reazione in questo caso presenta un eccesso quasi inesistente (1%)(*figura 88*) , evidenziando come la presenza di un gruppo in grado di coordinarsi via legame a idrogeno sia necessaria al fine di ottenere elevati eccessi enantiomerici.



Picco	Tempo (min)	Area	Area %
1	11,792	16799	48,920
2	12,916	17540,6	51,080

Figura 88. Spettro HPLC della sintesi asimmetrica di **20** utilizzando **27** come catalizzatore

Studio computazionale delle reazioni di benzilazione in *phase-transfer*

Per riuscire a comprendere a priori se il centro chirale potesse indurre una selezione facciale preferenziale nella successiva reazione di benzilazione, che porta al prodotto **19**, sono stati eseguiti degli studi computazionali sul cammino della reazione di benzilazione in *phase-transfer*. Nel composto **22** è presente già un centro stereogenico, preso arbitrariamente come **R** per le analisi computazionali.

Per analizzare il cammino della reazione di benzilazione in *phase-transfer* bisogna creare una popolazione di geometrie della coppia ionica (**22/TBA**)(TBA=tetrabutylammonio), posizionando il catione d'ammonio in diverse posizioni rispetto al prodotto **22** deprotonato, al fine di trovare la geometria che minimizzi l'energia del sistema. E' stato utilizzato come controione il tetrametilammonio (**TMA**) invece del tetrabutylammonio (**TBA**), come nel processo reale di sintesi, per ridurre i costi computazionali. Il *ground state* del complesso ionico (**22/TMA**) è mostrato in figura 89:

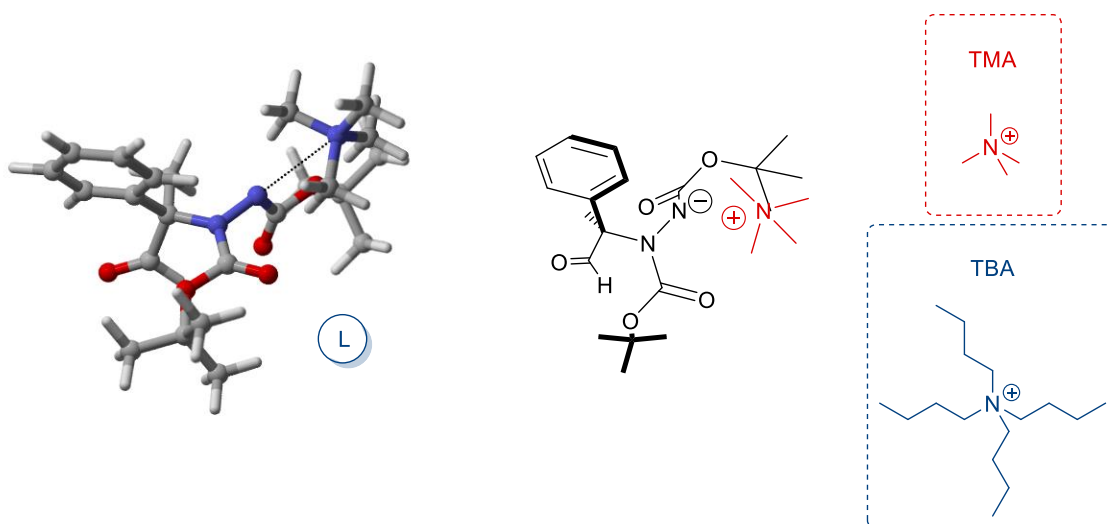


Figura 89. *Ground state* del complesso ionico (**22/TMA**)

Si è introdotto successivamente il benzil bromuro e si è generata una popolazione di geometrie come nella precedente analisi conformazionale. Si sono ottimizzate nuovamente le geometrie per conoscere il *ground state* dei reagenti (*figura 90*).

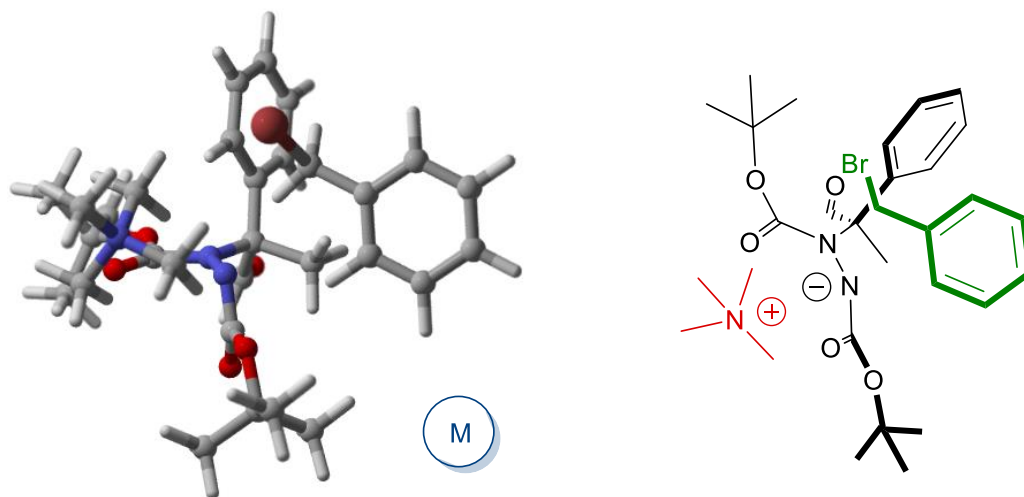


Figura 90. Ground state 22/TMA/BnBr

A questo punto si è effettuato uno scan della distanza di legame C-N (C = carbonio benzilico, N = azoto deprotonato) (*figura 91*), accorciando il legame fino a raggiungere una geometria che corrisponde ad un massimo energetico nel PES. Si è effettuata un'ottimizzazione **Berny** sulla geometria trovata (in rosso in *figura 91*) e si è verificata la presenza di una frequenza negativa.

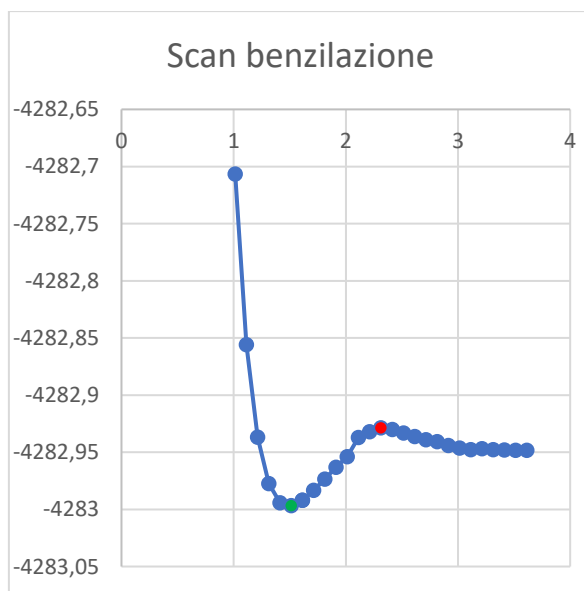
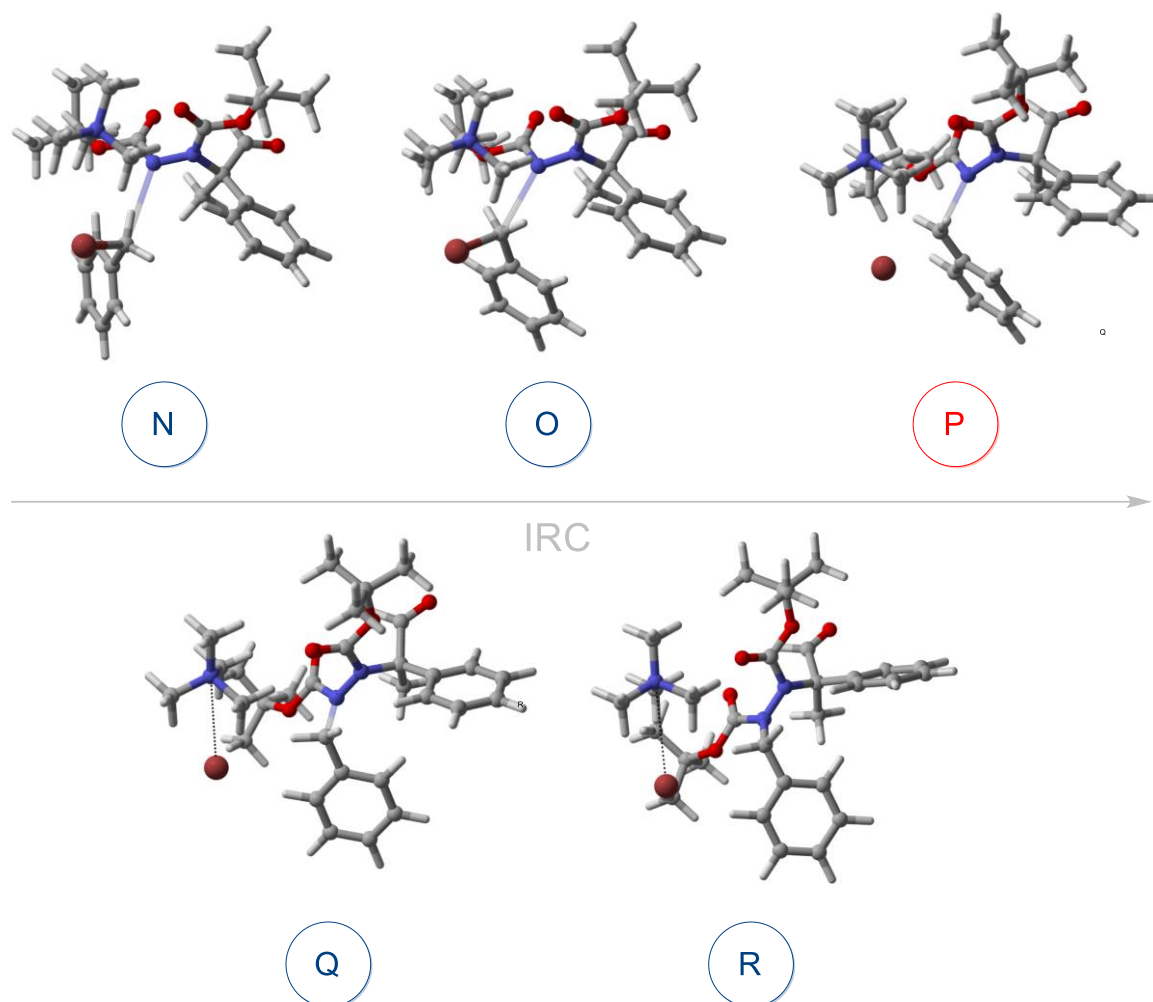


Figura 91. Scan dell'angolo di legame C-N (C=carbonio benzilico, N=azoto deprotonato)

Di seguito sono mostrati in *figura 92* gli steps chiave dello scan di avvicinamento del benzil bromuro al prodotto **22**. Si può vedere, durante il processo di avvicinamento, l'inversione del centro chirale del carbonio benzilico durante la sostituzione nucleofila S_N2 . (**O**, **P**, **Q** in *figura 92*). Lo stato di transizione è stato trovato effettuando un'ottimizzazione **Berny** sulla geometria **P** (evidenziata in rosso in *figura 42*) e presenta il carbonio benzilico planare.



*Figura 92. Steps chiave nella S_N2 che porta al prodotto **19***

Al fine di valutare la diastereoselezione della reazione, è stato anche generato il conformero diastereoisomerico della coppia ionica (**22**/TMA), che presenta il gruppo Boc ruotato di 180° rispetto all'asse N-N (struttura **S** *figura 93*).

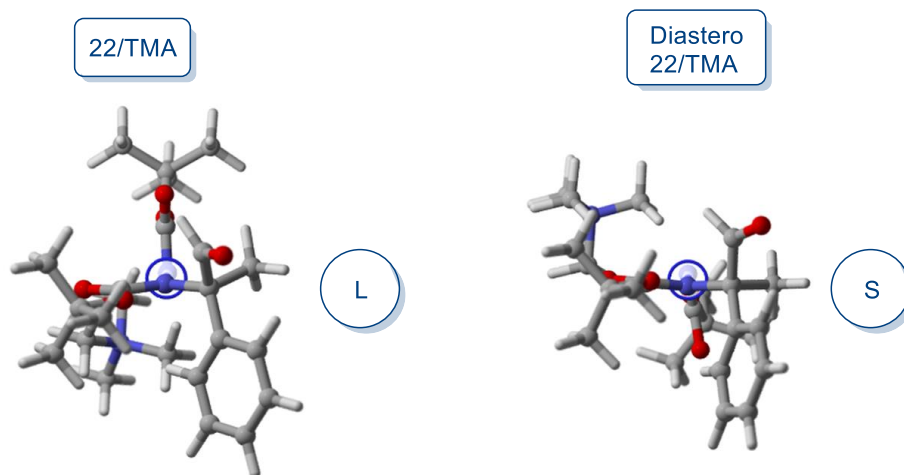


Figura 93. Ground states delle due coppie ioniche diastereomeriche del composto **22**

Si sono effettuate le analisi conformazionali, gli scan, e gli stati di transizione dei due sistemi diastereomerici (complesso ionico/benzil bromuro) secondo la procedura sopraindicata. (da figura **89** a figura **92**)

Gli scan sulla distanza di legame C-N (C = carbonio benzilico, N = azoto deprotonato) (figura **94**) hanno mostrato i seguenti profili energetici diastereomerici.

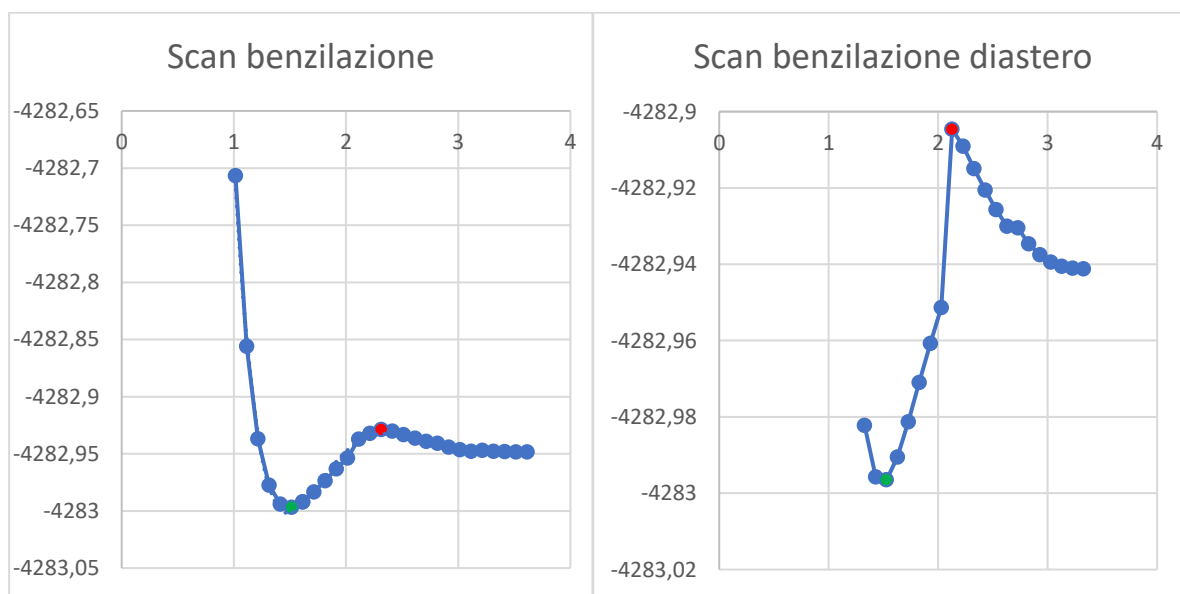
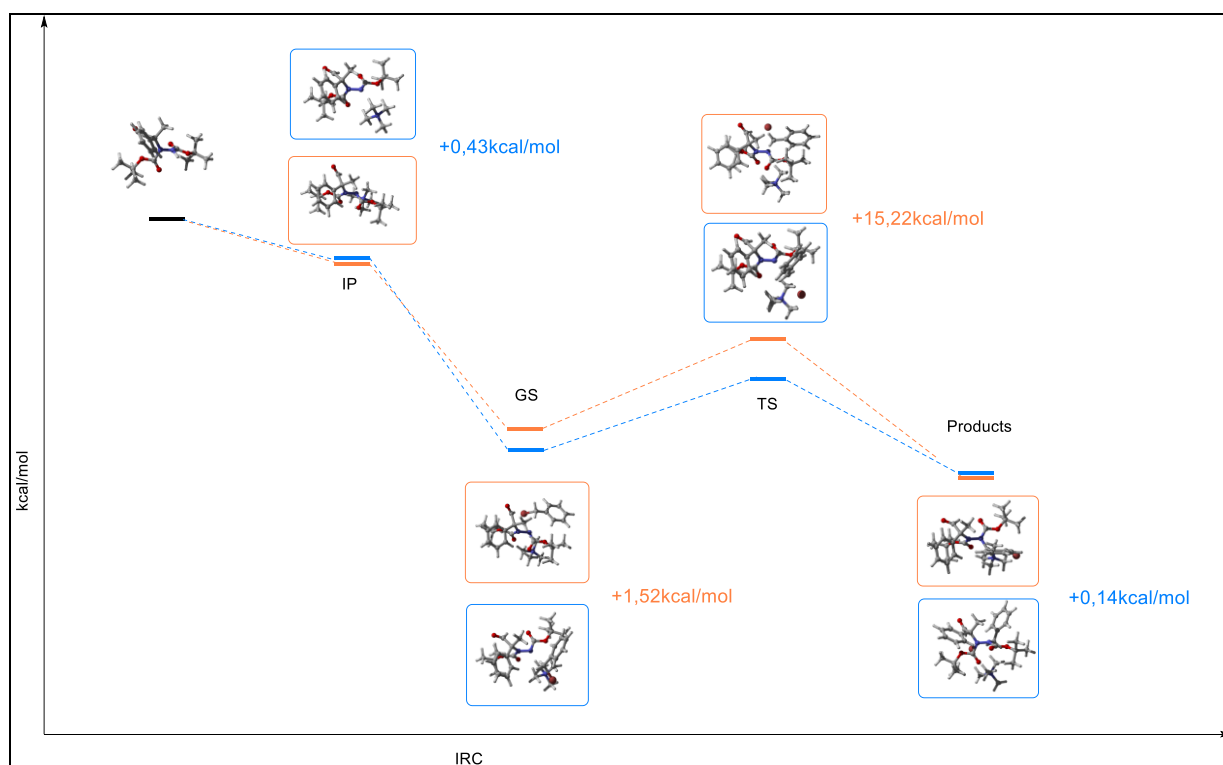


Figura 94. Profili energetici dei due cammini di reazione diastereomerici della reazione di benzilazione di **22**

Dagli scans delle due reazioni di benzilazione diastereomeriche è stata rilevata una differenza energetica tra gli stati di transizione di $\Delta G=15,2$ kcal/mol a favore della benzilazione derivante dalla coppia ionica **L** presentata in *figura 85*.

I risultati ottenuti fanno pensare ad una netta diastereoselezione facciale indotta dal centro chirale precedente, che porterebbe ad un alto eccesso enantiomerico, anche nel caso si utilizzasse un sale d'ammonio achirale. Non avendo avuto conferme sperimentali dei calcoli effettuati, esistono certamente degli stati di transizione che non abbiamo considerato, o abbiamo analizzato un sistema con delle approssimazioni eccessive (mancanza del solvente nei calcoli, utilizzo del **TMA** invece del **TBA**) rispetto al fenomeno reale.

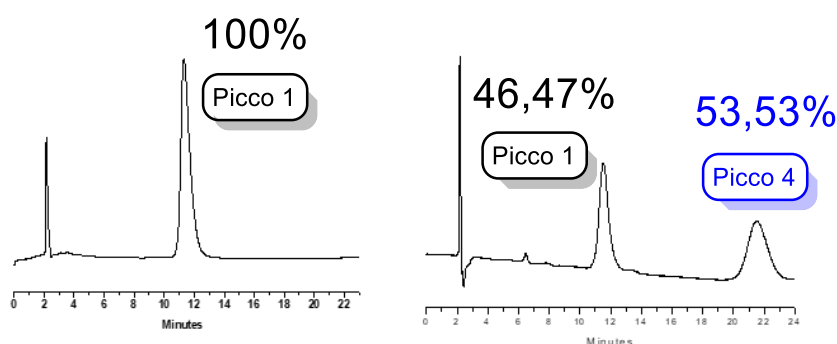
Dai calcoli computazionali effettuati sui cammini di reazione è stato possibile sviluppare il seguente PES (*figura 95*) in cui sono evidenziate le differenze energetiche tra le strutture diastereomeriche che portano al prodotto benzilato.



*Figura 95. PES dei due cammini diastereomerici di benzilazione calcolati al livello **B3LYP/6-31G(d)**. Sono evidenziate le differenze energetiche (ΔG) tra le strutture diastereomeriche nei vari steps*

Calcoli sperimentali della barriera rotazionale N-N prodotto 19

Dopo aver separato 3 picchi su 4 in HPLC preparativa, abbiamo effettuato gli esperimenti sull'asse chirale N-N. Un esperimento volto al fine di calcolare la barriera rotazionale consiste nel prendere uno stereoisomero otticamente puro dalla miscela, mettere lo stereoisomero in solvente ad alta temperatura e valutare in quanto tempo avviene l'equilibrio dell'asse chirale. Introducendo lo stereoisomero del **picco 1** in isopropanolo è stato possibile vedere la formazione del **picco 4**, confermando quindi i due picchi come **diastereoisomeri** con lo stesso centro chirale. Le analisi cinetiche sono state effettuate a 3 temperature differenti (78°, 88°, 100°) portando ai seguenti risultati. (*figura 96*)



Temperature (°C)	K_{eq}	$k+k_{-1}$ (min ⁻¹)	k (min ⁻¹)	k_{-1}	ΔG_{1-4} (Kcal/mol)	ΔG_{1-4} (KJ/mol)
100° C	1,31	0,0109	0,00618	0,00472	28,81	120,56
88° C	1,31	0,0056	0,00317	0,00243	28,34	118,59
78° C	1,27	0,0019	0,00106	0,00084	28,30	118,42

Figura 96. Esperimento di diastereomerizzazione dell'asse del picco 1

Effettuando uno spettro UV-Vis prima e dopo l'esperimento di diastereomerizzazione dell'asse è stato possibile confermare la presenza del **punto isosbastico**, (*figura 97*) che evidenzia come le specie chimiche presenti in soluzione dopo l'esperimento di diastereomerizzazione dell'asse siano in equilibrio tra loro.

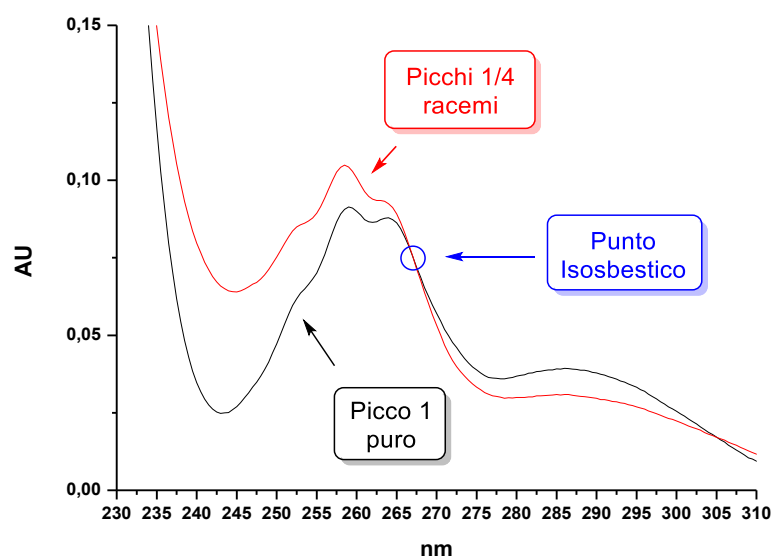


Figura 97. Spettro UV-Vis del picco 1 prima e dopo l'esperimento di diastereomerizzazione dell'asse N-N

E' a questo punto possibile generare il **grafico di Eyring** (figura 98) che correla il logaritmo naturale della costante di velocità della reazione in relazione alla temperatura ($\ln(k/T)$) con l'inverso della temperatura ($1/T$). Grazie al grafico appena descritto è possibile calcolare l'entalpia e l'entropia di reazione, e quindi effettuare una stima della barriera energetica a temperatura ambiente attraverso una regressione lineare (figura 98).

$$\ln\left(\frac{k}{T}\right) = -\frac{\Delta H}{R} \cdot \frac{1}{T} + \ln\frac{\kappa k_B}{h} + \frac{\Delta S}{R}$$

Dove κ è il coefficiente di trasmissione, considerato come unità per le reazioni monomolecolari.

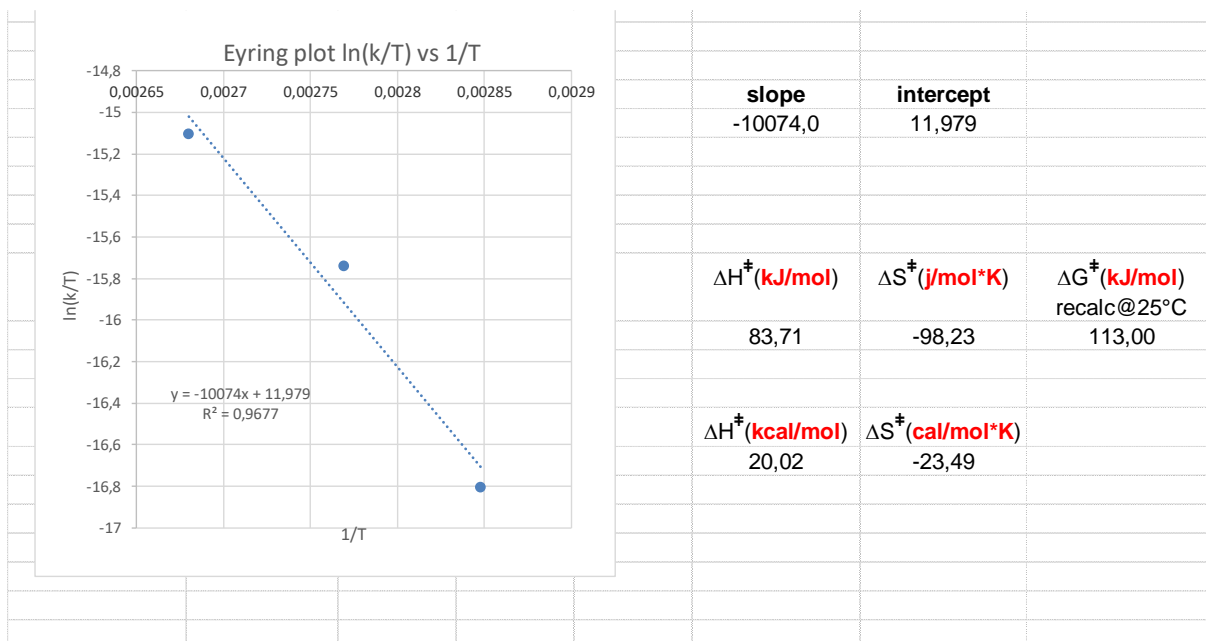
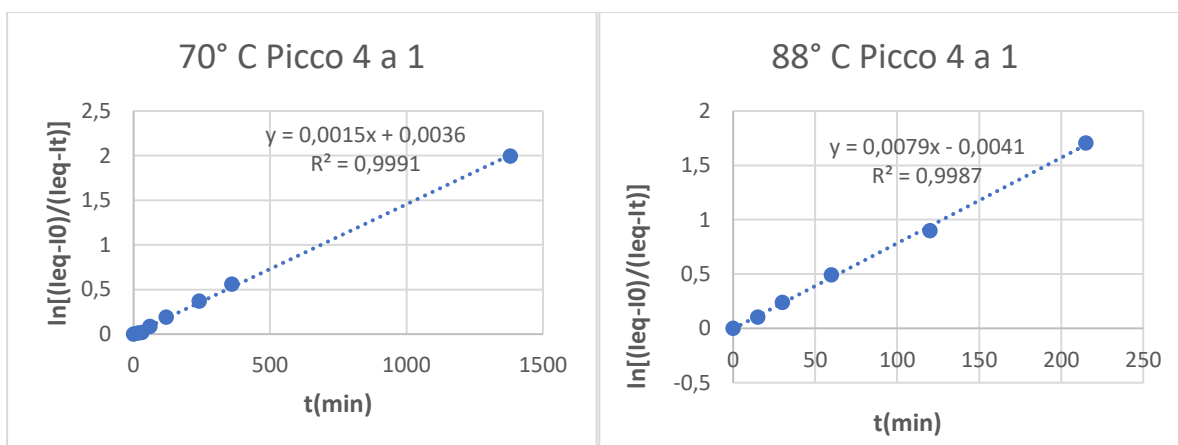


Figura 98. Grafico di Eyring picco 1→4 con calcolo di entropia, entalpia e valore della barriera energetica a 25°C

Dagli esperimenti effettuati si è calcolata una barriera energetica a 25°C di 25,7 kcal/mol, molto più bassa di quanto ci aspettavamo. L'entropia di reazione negativa ($\Delta S = -23,49 \text{ cal/mol}\cdot\text{K}$) fa sì che la barriera energetica aumenti all'aumentare della temperatura.

Sono stati effettuati gli esperimenti cinetici di diastereomerizzazione dell'asse N-N anche sul **picco 4**, che si è interconvertito nel **picco 1**, confermando quindi ulteriormente come il picco 1 sia diastereoisomero del picco 4 (figura 99).



Temperature (°C)	K_{eq}	$k+k_{-1}(\text{min}^{-1})$	$k(\text{min}^{-1})$	k_{-1}	$\Delta G_{4-1}(\text{Kcal/mol})$	$\Delta G_{4-1}(\text{KJ/mol})$
88° C	0,78	0,0079	0,00346	0,00444	28,28	118,32
70°C	0,39	0,0015	0,00043	0,00107	28,26	118,26

Figura 99. Esperimenti di diastereomerizzazione dell'asse picco 4→1

Effettuando un esperimento di diastereomerizzazione dell'asse stereogenico, si ottiene anche in questo caso una barriera energetica che aumenta con la temperatura, ed un'entropia negativa (figura 99).

Si è anche preso il **picco 3** e si è effettuato un esperimento di diastereomerizzazione dell'asse in cui si è potuto vedere come si trasformi nel **picco 2**, confermandoli anche in questo caso diastereoisomeri con lo stesso centro chirale. Come nei casi precedenti si è osservata un'entropia fortemente negativa, ed una barriera energetica che aumenta all'aumentare della temperatura (figura 100).

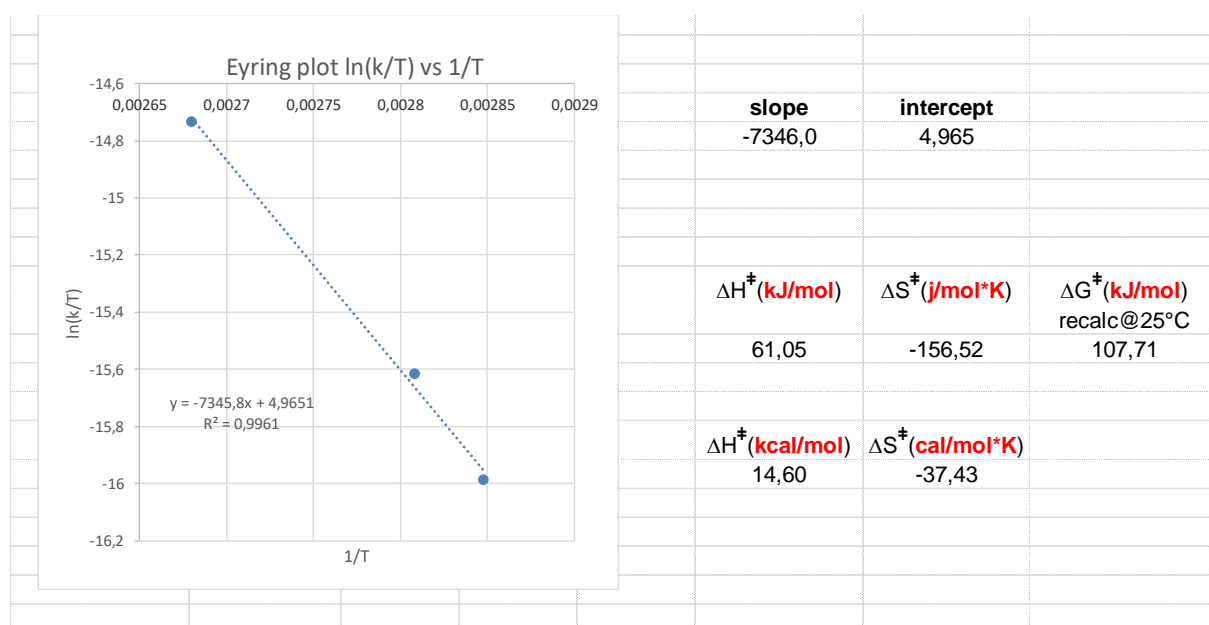


Figura 100. Plot di Eyring picco 3→2 con calcolo di entropia, entalpia e valore della barriera energetica a 25°C

Di seguito è presentata una tabella che riassume i calcoli sperimentali delle barriere energetiche degli stereoisomeri della struttura **19**, in cui è chiaramente visibile un insolito andamento della barriera energetica (figura 101).

	K_{eq}	TEMPERATURE (°C)	ΔG (KCAL/MOL)
Peak 1 to 4	1,31	100°C	28,81
	1,31	88°C	28,34
	1,27	78°C	28,30
		70°C	27,03 (calc)
Peak 3 to 2	1,33	100°C	28,53
	1,31	83° C	27,86
	1,33	78°C	27,73
		25°C	25,74 (calc) ?????
Peak 4 to 1	0,78	88°C	28,28 (28,10 for 1-4)
	0,39	70°C	28,26

Figura 101. Tabella riassuntiva con i valori delle barriere energetiche sperimentali e calcolate a temperatura ambiente della miscela di diastereoisomeri **19**

Conclusioni

Sono stati effettuati i calcoli DFT al livello **B3LYP/6-31G(d)** su nuovi atropoisomeri con asse chirale N-N al fine di volerli sintetizzare attraverso una procedura di organocatalisi asimmetrica. Dai calcoli effettuati sono emerse 3 strutture che presentano rispettivamente una barriera energetica teorica di $\Delta G^\ddagger = 26,5$ kcal/mol (**16**), $\Delta G^\ddagger = 34,3$ kcal/mol (**19**) e $\Delta G^\ddagger = 42,2$ kcal/mol (**20**), valori molto promettenti per una successiva sintesi asimmetrica dei composti.

Si sono sintetizzati i composti **16**, **19** e **20** e si è confermata la presenza di atropoisomeri a temperatura ambiente con analisi HPLC chirale. Utilizzando una catalisi a trasferimento di fase asimmetrica per sintetizzare i composti **19** e **20** è stato possibile ottenere degli eccessi enantiomerici che sono rimasti costanti per più di 3 settimane, confermando una stabilità dell'asse N-N nel tempo.

I dati relativi alle analisi cinetiche degli stereoisomeri della struttura **19** hanno mostrato un ΔG^\ddagger calcolato a temperatura ambiente di 25,74 kcal/mol, molto minore rispetto ai dati teorici ottenuti

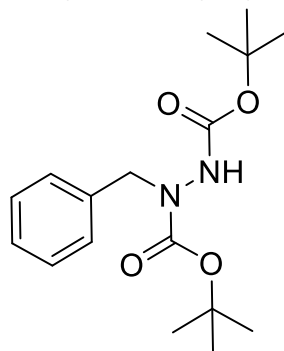
via calcoli DFT. L'analisi cinetica ha inoltre mostrato un aumento della barriera energetica all'aumentare della temperatura, dovuta ad un'entropia di reazione negativa.

Parte sperimentale

Informazioni generali

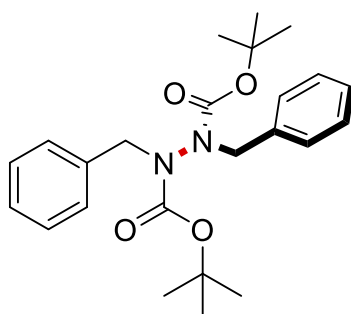
Tutti gli spettri NMR sono stati registrati sull'Inova 300 MHz o Gemini 400 MHz. I *chemical shifts* per ^1H sono dati in ppm relativi allo standard interno (TMS) presente nel CHCl_3 . Sono utilizzate le seguenti abbreviazioni per identificare la molteplicità: s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto; q, quartetto; m, multipletto; bs, *broad signal*. La purificazione dei prodotti è stata effettuata attraverso una cromatografia flash (FC) su gel di silice (230-400 mesh). Le soluzioni organiche sono state concentrate sotto vuoto con un evaporatore rotante Buchi. Le analisi HPLC sono state eseguite su strumentazione Agilent 1100-series.

Sintesi del composto 21 (di-tert-butyl 1-benzylhydrazine-1,2-dicarboxylate)



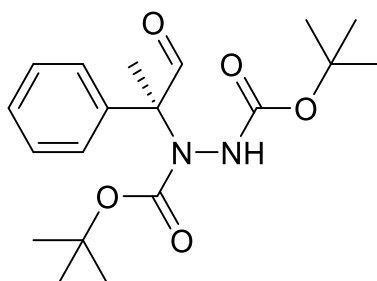
In un pallone da 50 ml messo sotto azoto ed equipaggiato con un'ancoretta magnetica ricoperta di teflon è stato dissolto il di-terbutil-1,2-idrazo-di-formiato (1g, 4 mmol) in 10 ml di THF. È stato quindi introdotto il NaH (5 mmol, 0.62 g, 1.2 eq.). Il colore della soluzione passa da trasparente a rosa chiaro. Viene quindi sgocciolato il benzil bromuro con l'aiuto di una siringa (5 mmol, 0.9 g, 1.2 eq.). Dopo 10 minuti la soluzione ritorna trasparente e si nota la formazione di un precipitato bianco (NaBr). Dopo 2 giorni la reazione è stata quencheda con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat.})}$ a cui è seguita un'estrazione con ($\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$) ed anidificazione con MgSO_4 . La miscela è stata sperata con colonna cromatografica 6/4 Esano/ Et_2O . Si è ottenuta una resa del 61,50%. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.22 (m, 5H) δ 6.41-6.20 (bs, 1H), δ 4.62 (bs, 2H), 1.47 (s, 10H), δ 1.42 (bs, 8H)

Sintesi del composto 16 (di-tert-butyl 1,2-dibenzylhydrazine-1,2-dicarboxylate)



In un pallone da 50 ml messo sotto azoto ed equipaggiato con un'ancoretta magnetica ricoperta di teflon è stato dissolto il di-terbutil-1,2-idrazo-di-formiato (2g, 8.7 mmol) in 20 ml di THF. E' stato quindi introdotto il NaH (20.1 mmol, 0.62 g, 3 eq.). Il colore della soluzione passa da trasparente a rosa chiaro. Viene quindi sgocciolato il benzil bromuro con l'aiuto di una siringa (19 mmol, 03.2 g, 2.2 eq.). Dopo 10 minuti la soluzione ritorna trasparente e si nota la formazione di un precipitato bianco (NaBr). Dopo 2 giorni la reazione è stata quenched con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat.})}$. La miscela è stata sperata con colonna cromatografica 7/3 Esano/ Et_2O ottenendo il 68% di resa, la restante parte è data dal prodotto monobenzilato. Il prodotto si presenta come un sale bianco. Il prodotto purificato è stato analizzato attraverso HPLC Chiralpak IC: Esano/*i*-PrOH 98/2, flusso 1ml/min, $\lambda = 210$ nm, $\tau_1 = 6.33$ min, $\tau_2 = 7.05$ min. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.20 (m, 10H), δ 4.97-4.10 (m, 4H), δ 1.46-1.42 (m, 4H), δ 1.31-1.27 (m, 14H)

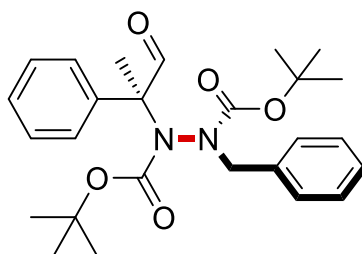
Sintesi del composto 22 (di-tert-butyl (S)-1-(1-oxo-2-phenylpropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate)



In un pallone da 25 ml equipaggiato con un'ancoretta magnetica ricoperta di teflon è stata dissolta la 9-ammino-(9-deossi)-epi-chinina (0.0005 mmol, 2.9 mg, 0,005 eq.) ed il (+)-CSA (0,001 mmol, 4.6 mg, 0.01 eq.) in 0.1 ml di CHCl_3 . E' stata prima introdotta la 2-fenil-propanale (0.15 mmol, 20 mg) e successivamente il DBAD (0.1 mmol, 23 mg). Dopo 36 ore il grezzo è

stato purificato prima con un plug di silice per rimuovere il catalizzatore, e poi su colonna cromatografica (10/1 Esano/EtAc). Il prodotto si presenta come un olio incolore. Il prodotto purificato è stato analizzato attraverso HPLC Chiralpak AD-H: Esano/i-PrOH 98/2, flusso 0.5 ml/min, $\lambda = 210$ nm, $\tau_1 = 29.28$ min, $\tau_2 = 35.88$ min. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.70-9.53 (m, 1H), δ 7.57- 7.28 (m, 5H), δ 6.28-6.14 (bs, 1H), 1.75-1.71 (bs, 4H), δ 1.51-1.39 (m, 17H)

Sintesi del composto 19 (di-tert-butyl (S)-1-benzyl-2-(1-oxo-2-phenylpropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate)

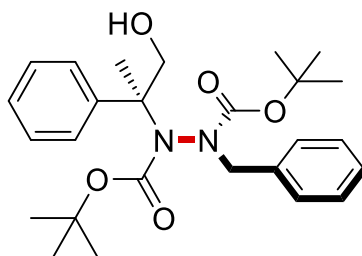


In un pallone da 25 ml equipaggiato con un'ancoretta magnetica ricoperta di teflon è stato dissolto **21** (0.3 mmol, 0.114 g) in 5 ml di DMF. E' stato introdotto il TBABr (0.63 mmol, 0.202 g, 2 eq.) ed il CsCO_3 (0.63 mmol, 0.312 g, 2 eq.). La soluzione passa da incolore a gialla. Si aggiunge il BnBr (0.38 mmol, 64 mg, 1.2 eq.) e la soluzione torna ad incolore. La reazione è stata fermata dopo 24 h con un quench acquoso, estrazione con ($\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$) ed anidrifcazione con MgSO_4 . Il grezzo di reazione è stato purificato attraverso colonna cromatografica (8/2 Esano/EtAc). Il prodotti si presenta come un olio incolore. Il prodotto è stato analizzato mediante HPLC Chiralpak IC: Esano/i-PrOH 98/2, flusso 1 ml/min, $\lambda = 220$ nm, $\tau_1 = 15,23$ min, $\tau_2 = 15,23$ min, $\tau_3 = 16,38$ min, $\tau_4 = 25,71$ min. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.91-9.85-9.82-9.80-9.71-9.65 (m, 1H), δ 7.49-6.95 (m, 10 H), δ 5.12-4.20 (m, 2H), δ 1.82-1.09 (m, 21H).

Sintesi asimmetrica del composto **19** (di-tert-butyl (S)-1-benzyl-2-(1-oxo-2-phenylpropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate)

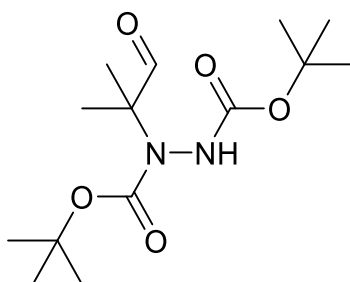
In un pallone da 25 ml equipaggiato con un'ancoretta magnetica ricoperta di teflon è stato dissolto **21** (0.3 mmol, 0.114 g) in 5 ml di DMF. E' stato introdotto il sale d'ammonio chirale **24** (0.63 mmol, 0.312 g, 2 eq.) ed il CsCO₃ (0.63 mmol, 0.312 g, 2 eq.). Si aggiunge il BnBr (0.38 mmol, 64 mg, 1.2 eq.) e la soluzione torna ad incolore. La reazione è stata fermata dopo 24 h con un quench acquoso, estrazione con (H₂O/Et₂O) ed anidrifcazione con MgSO₄. Il grezzo di reazione è stato purificato attraverso colonna cromatografica (8/2 Esano/EtAc). Il prodotto si presenta come un olio incolore. Il prodotto è stato analizzato mediante HPLC Chiralpak IC: Esano/i-PrOH 98/2, flusso 1 ml/min, $\lambda = 220$ nm, $\tau_1 = 15,23$ min, $\tau_2 = 15,23$ min, $\tau_3 = 16,38$ min, $\tau_4 = 25,71$ min. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.91-9.85-9.82-9.80-9.71-9.65 (m, 1H), δ 7.49-6.95 (m, 10 H), δ 5.12-4.20 (m, 2H), δ 1.82-1.09 (m, 21H).

Sintesi del composto **23** (di-tert-butyl (S)-1-benzyl-2-(1-hydroxy-2-phenylpropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate)



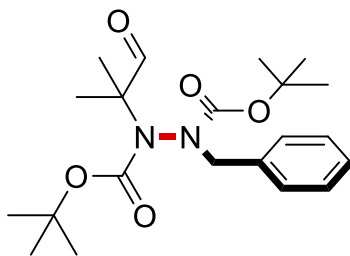
In un pallone da 25 ml equipaggiato con un'ancoretta magnetica ricoperta di teflon è stato dissolto **19** (0,082 mmol, 0,0374g) in 3 ml di EtOH. E' stato successivamente aggiunto il NaBH₄ (0,082 mmol, 0,00311g, 1eq.). La miscela è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 6h. La reazione è stata fermata con NH₄Cl_(aq), si è effettuata un'estrazione con Et₂O/H₂O, si sono prelevate le frazioni organiche ed anidrifcate con MgSO₄. Il prodotto è stato analizzato mediante HPLC Chiralpak IC: Esano/i-PrOH 98/2, flusso 1 ml/min, $\lambda = 220$ nm, $\tau_1 = 12,66$ min, $\tau_2 = 15,32$ min, $\tau_3 = 23,37$ min, $\tau_4 = 33,72$ min. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.29 (m, 10H), δ 4.61-4.31 (m, 2H), δ 1.31-1.10 (m, 10H)

Sintesi del composto **25** (di-tert-butyl 1-(2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate)



In un pallone da 25 ml equipaggiato con un'ancoretta magnetica ricoperta di teflon è stata dissolta la 9-ammino-(9-deossi)-epi-chinina (0.0005 mmol, 2.9 mg, 0,005 eq.) ed il (+)-CSA (0,001 mmol, 4.6 mg, 0.01 eq.) in 0.1 ml di CHCl_3 . E' stata prima introdotta la 2-fenil-propanale (0.15 mmol, 20 mg) e successivamente il DBAD (0.1 mmol, 23 mg). Dopo 36 ore il grezzo è stato purificato prima con un plug di silice per eliminare il catalizzatore e poi su colonna cromatografica (10/1 Esano/EtAc). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.46-9.38 (d, 1H), δ 6.56-6.58 (d, 1H), δ 1.47-1.42 (d, 18H) δ 1.31 (s, 3H) δ 1.23 (s, 3H).

Sintesi del composto **20** (di-tert-butyl 1-benzyl-2-(2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate)



In un pallone da 25 ml equipaggiato con un'ancoretta magnetica ricoperta di teflon è stato dissolto **25** (0.3 mmol, 0.087g) in 5 ml di DMF. E' stato introdotto il TBABr (0.6 mmol, 0.202 g, 2 eq.) ed il CsCO_3 (0.6 mmol, 0.202 g, 2 eq.). La soluzione passa da incolore a gialla. Si aggiunge il BnBr (0.38 mmol, 64 mg, 1.2 eq.) e la soluzione torna ad incolore. La reazione è stata fermata dopo 24 h con un quench acquoso, estrazione con ($\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$) ed anidrifcazione con MgSO_4 . Il grezzo di reazione è stato purificato attraverso colonna cromatografica (8/2 Esano/EtAc). Il prodotto si presenta come un olio incolore. Il prodotto è stato analizzato mediante HPLC Chiralpak IC: Esano/i-PrOH 98/2, flusso 1 ml/min, $\lambda = 220 \text{ nm}$, $\tau_1 = 13.51 \text{ min}$, $\tau_2 = 15.10 \text{ min}$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ 9.52-9.44-9.28-9.31 (m, 1H), δ 7.38-

7.31 (m, 5H), δ 5.11-4.21 (m, 2H), δ 1.55-1.50 (m, 9H), δ = 1.43 (s, 3H), δ = 1.34 (s, 6H), δ 1.06-1.01 (m, 5H), δ 0.82 (s, 1H).

Sintesi asimmetrica del composto 20 (di-tert-butyl 1-benzyl-2-(2-methyl-1-oxopropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate)

In un pallone da 25 ml equipaggiato con un'ancoretta magnetica ricoperta di teflon è stato dissolto **25** (0.3 mmol, 0.102 g) in 5 ml di DMF. E' stato introdotto il sale d'ammonio chirale **24** (0.63 mmol, 0.312 g, 2 eq.) ed il CsCO₃ (0.6 mmol, 0.202 g, 2 eq.). Si aggiunge il BnBr (0.38 mmol, 64 mg, 1.2 eq.) e la soluzione torna ad incolore. La reazione è stata fermata dopo 24 h con un quench acquoso, estrazione con (H₂O/Et₂O) ed anidificazione con MgSO₄. Il grezzo di reazione è stato purificato attraverso colonna cromatografica (8/2 Esano/EtAc). Il prodotto si presenta come un olio incolore. Il prodotto è stato analizzato mediante HPLC Chiralpak IC: Esano/i-PrOH 98/2, flusso 1 ml/min, λ = 220 nm, τ_1 = 13.51 min, τ_2 = 15.10 min. ¹H-NMR (300 MHz, C₂D₂Cl₄): δ 9.52-9.44-9.28-9.31 (m, 1H), δ 7.38-7.31 (m, 5H), δ 5.11-4.21 (m, 2H), δ 1.55-1.50 (m, 9H), δ = 1.43 (s, 3H), δ = 1.34 (s, 6H), δ 1.06-1.01 (m, 5H), δ 0.82 (s, 1H).

Bibliografia

1. Kuhn, R. "Molekulare Asymmetrie." In Stereochemie; Freudenberg, K., Ed.; Franz Deuticke: Leipzig-Wien, Germany, **1933**, pp. 803–824.
2. Eliel, E. L.; Wilen, S.; Mander, L. N. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley Interscience: New York, **1994**, pp. 1119–1190.
3. The priority of substituents is assigned according to the CIP rules. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1966**, 385
4. Kumarasamy, E.; Raghunathan, R.; Sibi, M. P.; Sivarugu, J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239–11300.
5. Mazzanti, A.; Lunazzi, L.; Minzoni, M.; Anderson, J. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5474–5481.
6. Di Iorio, N., Crotti, S., & Bencivenni, G. (**2019**). *19(10)*, 2095–2104.
7. J. P. Clayden, L. W. Lai *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 2556
8. T. Adler, J. Bonjoch, J. Clayden, M. Font-Bardfa, M. Pickworth, X. Solans, D. Sole, L. Vallverdu *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3173
9. M. S. Betson, J. Clayden, C. P. Worrall, S. Peace *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**
10. Barrett, K. T.; Miller, S. J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 580–583
11. Ōki, M. (**2007**). Recent Advances in Atropisomerism, Topics in Stereochemistry (pp. 1–81). John Wiley & Sons, Inc.
12. LaPlante, S. R.; Fader, L. D.; Fandrick, K. R.; Fandrick, D. R.; Hucke, O.; Kemper, R.; Miller, S. P. F.; Edwards, P. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7005–7022.
13. Dewar, M. J. S.; Jennings, B. J. *Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3655–3656.
14. Korsch, B. H.; Riggs, N. V. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5897–5903.
15. Dewar, M. J. S.; Jennings, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1562–1569.
16. Platts, J. A.; Coogan, M. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, 1075–1079.
17. Iyer, A.; Ugrinov, A.; Sivaguru, J. *Molecules* **2019**, *24*, 3001.
18. Atkinson, R. S.; Barker, E.; Price, C. J.; Russell, D. R. *Chem. Commun.* **1994**, 1159–1160.
19. Amabili, P., Amici, A., Civitavecchia, A. *et al.* *48*, 461–478 (**2016**).
20. Marcelli, T., & Hiemstra, H. **2010**(8), 1229–1279.
21. Brandes, S., Bella, M., Kjærsgaard, A. and Jørgensen, K.A. (**2006**), *Angewandte Chemie International Edition*, *45*: 1147–1151.

22. Cassani, C., Martín-Rapún, R., Arceo, E., Bravo, F., & Melchiorre, P. (2013) *Nature Protocols*, 8(2), 325–344.
23. Mitsunobu, O., Yamada, Y., *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, vol. 40, n. 10, 1967, pp. 2380–2382
24. H. Staudinger e J. Meyer, *Helv. Chim. Acta*, vol. 2, n. 1, 1919, pp. 635-646
25. E. Knoevenagel *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1896, 172
26. B. List *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 1730
27. *Org. Lett.* 2011, 13, 10, 2638–2641
28. Takuya Hashimoto and Keiji Maruoka *Chem. Rev.* 2007, 107, 5656-5682.
29. Lygo, B.; Andrews, B. I.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 8015.
30. Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 5139.
31. Jew, S.-s.; Yoo, M.-S.; Jeong, B.-S.; Park, I. Y.; Park, H.-g. *Org. Lett.* 2002, 4, 4245.
32. W. J. Hehre, W. A. Lathan, R. Ditchfield, M. D. Newton, and J. A. Pople, Gaussian 70 (Quantum Chemistry Program Exchange, Program No. 237, 1970).
33. Kohn, W.; Sham, L. J. (1965). *Physical Review*.
34. MLA style: The Nobel Prize in Chemistry 1998. *NobelPrize.org*.
35. Huheey, James. *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*
36. S Datta 1985 *J. Phys. B: Atom. Mol. Phys.* 18 853
37. R. Ahlrichs, P.R. Taylor, 1981, *J. Chim. Phys.*, 78, 315-324.
38. Pople, J. A.; Hehre, W. J. (1978). "Computation of electron repulsion integrals involving contracted Gaussian basis functions". *J. Comput. Phys.* 27 (2): 161–168.
39. Stewart, Robert F. (1 January 1970). "Small Gaussian Expansions of Slater-Type Orbitals". *The Journal of Chemical Physics*. 52 (1): 431–438.
40. Jensen, Frank (2013). "Atomic orbital basis sets". *WIREs Comput. Mol. Sci.* 3 (3): 273–295.
41. Ditchfield, R; Hehre, W.J; Pople, J. A. (1971). *J. Chem. Phys.* 54 (2): 724–728.
42. Orbital Polarization Terms in Basis Sets. (2020, August 30). From <https://chem.libretexts.org/@go/page/13479>
43. M. Born e J. R. Oppenheimer *Annalen der Physik* 84, 457-484 (1927)
44. C.C.M. Rindt, S.V. Gaastra-Nedea, in *Advances in Thermal Energy Storage Systems*, 2015
45. A. D. Becke (1993). *J. Chem. Phys.* 98 (2): 1372–1377.
46. Frenkel D (2007). *Understanding molecular simulation : from algorithms to applications*. Academic Press.
47. Willoughby, P. H., Jansma, M. J., & Hoye, T. R. (2014). *Nature Protocols*, 9(3), 643–660.
48. Schrödinger Release 2019-1: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020.

49. Motwani, Rajeev; Raghavan, Prabhakar (1995). *Randomized Algorithms*. New York: Cambridge University Press.
50. Jorgensen WL, Tirado-Rives J (1988) *J. Am. Chem. Soc.* 110 (6): 1657–1666.
51. Gaussian 16, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.
52. A. Komornicki and J. W. McIver. *J. Am. Chem. Soc.* , **1972** , 94 , 2625 - 2634.
53. Baker J. (2012) Molecular Structure and Vibrational Spectra. In: Leszczynski J. (eds) Handbook of Computational Chemistry. Springer, Dordrecht.
54. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9, 3627–3629
55. Tetrahedron Letters Volume 42, Issue 10, 4 March **2001**, Pages 1799-1801