

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

Alchilazione enantioselettiva di ossindoli sostituiti mediata da organocatalizzatori

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Mattia Vecchi

RELATORE

Prof. Luca Bernardi

CORRELATORE

Prof. Raquel P. Herrera

Anno Accademico 2021-2022

RIASSUNTO

Questo elaborato di tesi riassume un progetto di tirocinio svolto in parte presso l'Università di Saragozza (Spagna) e in parte presso l'Università di Bologna. Il progetto ha riguardato lo sviluppo di una nuova metodologia catalitica enantioselettiva basata su una reazione di alchilazione per l'ottenimento di un derivato ossindolico recante un centro chirale quaternario al C3. Derivati ossindolici di questo tipo hanno grande rilevanza in chimica farmaceutica. Si è partiti dalla sintesi di un nuovo substrato ossindolico, adattando con successo metodiche riportate per composti analoghi. Si è poi effettuato uno screening di alchilanti benzoidrolici, che ha portato all'identificazione dell'idrolo di Michler come reattivo in grado di portare al prodotto di alchilazione recante un centro chirale quaternario. Si è quindi compiuto uno screening di condizioni di reazioni e catalizzatori organici al fine di ottimizzare resa ed eccesso enantiomerico. Queste prove, che hanno portato a valori buoni di resa ed enantioselezioni modeste, hanno permesso di identificare due classi principali di catalizzatori e condizioni di reazione promettenti, su cui potrà focalizzarsi il prosieguo del progetto.

ABSTRACT

This thesis summarizes an internship project carried out in part at the University of Zaragoza (Spain) and in part at the University of Bologna. The project involved the development of a new enantioselective catalytic methodology based on an alkylation reaction in order to obtain an oxindole derivative bearing a quaternary chiral center at C3. Such kind of oxindole derivatives have great relevance in pharmaceutical chemistry. We started from the synthesis of a new oxindole substrate, successfully adapting methods reported for similar compounds. A screening of benzohydrol alkylating agents was then carried out, which led to the identification of Michler's hydrol as a reactive capable of leading to the alkylation product bearing a quaternary chiral center. A screening of reaction conditions and organic catalysts was then carried out in order to optimize yield and enantiomeric excess. These tests, which led to good yield values and modest enantioselections, made it possible to identify two main classes of promising catalysts and reaction conditions, on which the continuation of the project can focus.

Sommario

1. Introduzione.....	1
2. Obiettivi.....	5
3. Risultati e Discussione.....	8
3.1 Preparazione del substrato	8
3.2 Esperimenti preliminari.....	11
3.3 Screening di condizioni di reazione.....	16
4. Conclusioni e Prospettive	26
5. Parte Sperimentale	27
5.1 Materiali e metodi.....	27
5.2 Preparazione del substrato (1).....	27
5.2.1 Protezione dell'isatina (2) con un gruppo benzilico.....	27
5.2.2 Addizione dell'indolo all'isatina protetta (3).....	29
5.3.3 Deidrossilazione riduttiva.....	30
5.3 Alchilazione ossindolo	32

1. Introduzione

Da alcuni anni a questa parte la catalisi asimmetrica è un ambito di ricerca della chimica organica e farmaceutica di estremo interesse, l'attenzione verso la quale non è mai calata; d'altra parte, è facilmente intuibile come, data la richiesta di farmaci della nostra società costantemente in aumento, sia di primaria importanza sviluppare nuove soluzioni in maniera continuativa, nonché in maniera sempre più economicamente e ambientalmente compatibile con l'evolversi dei tempi; in un contesto del genere la possibilità di ottenere una specifica molecola in maniera enantiopura assume una grandissima rilevanza: proprio di ciò si occupa la catalisi asimmetrica, che per il suo scopo di enantioselezione sfrutta prevalentemente derivati di prodotti naturali, come proteine e aminoacidi specifici derivati sia dal mondo animale che vegetale, e alcaloidi, generalmente di derivazione vegetale; alcuni esempi di alcaloidi di derivazione vegetale molto commercializzati sono i derivati della cinchona (Figura 1), un pianta di origine sudamericana.

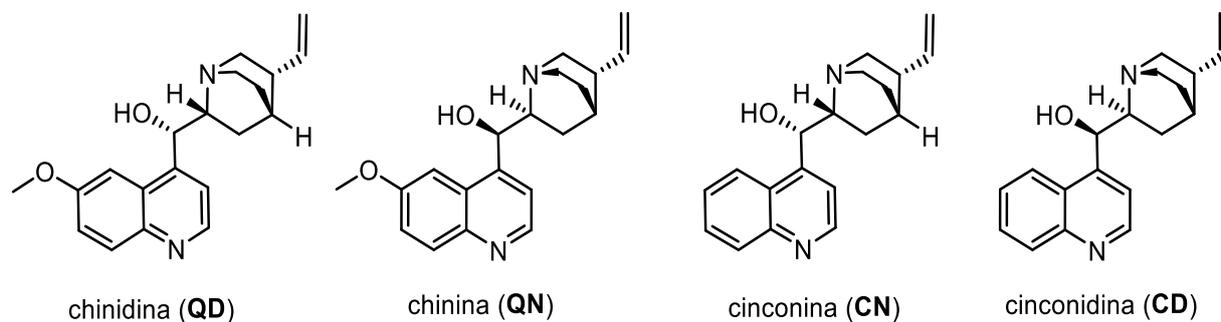


Figura 1

Il mio progetto di ricerca è nato dall'unione della catalisi asimmetrica insieme con un altro settore che da un po' occupa uno spazio sotto i riflettori, ovvero l'insieme dei derivati isatinici e ossindolici (Figura 2), di natura spirociclica e non, che nel mondo della chimica farmaceutica stanno ricevendo una costante attenzione. I capostipiti di questi composti (isatina e ossindolo) sono a loro volta derivati del mondo vegetale¹, per la precisione estratti dalle piante del genere *Isatis* e *Couropita* guianancis.

¹ G.S.Singh, Z.Y.Desta, *Chem. Rev.*, **2012**, 112, 6104-6105.



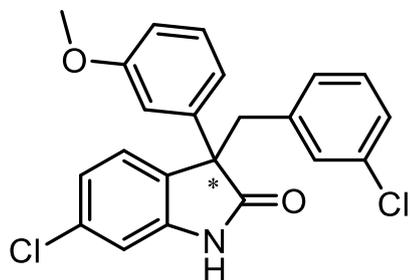
Figura 2

All'interno del contesto farmaceutico le isatine e i derivati ossindolici rappresentano una tipologia strutturale molto frequente, presente tanto in nuovi prodotti di sintesi, quanto in alcaloidi naturali, ed entrambe queste classi sono accomunate dall'elevata attività biologica: alla luce di ciò diventa subito chiaro come questo insieme di substrati abbia suscitato (e tuttora suscita) molto interesse.

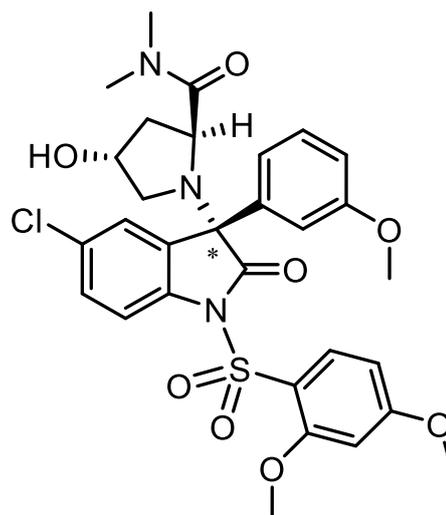
Nella fattispecie, si è potuto osservare come le due forme enantiomeriche di ossindoli aventi due sostituenti al C3, ovvero con un centro chirale quaternario, presentino una diversa attività biologica: tutto ciò rappresenta un enorme campo di interesse per il mondo farmaceutico e per la chimica ad esso connessa; si vedono esempi^{2,3} la cui sintesi è ormai stata perfezionata al punto da essere commercializzabile (Figura 3): i composti rappresentati sono farmaci di derivazione isatinica contenenti un C3 quaternario, e svolgono funzione rispettivamente antitumorale, e antidepressiva; per farmaci di questo tipo l'importanza della purezza enantiomerica è comprensibile, in quanto l'enantiomero "sbagliato" può portare ad effetti collaterali, o in quanto i due enantiomeri possono mostrare un'attività biologica dello stesso tipo ma con una differenza tra loro di diversi ordini di grandezza.

² F. Zhou, Y. Liu, J. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1381-1383.

³ J. J. Badillo, N. V. Hanhan, A. K. Franz, *Current Opinion In Drug Discovery & Development*, **2010**, 13, 758-759.



anti-cancer agent (Hoffmann-La Roche)



nelivaptan

Figura 3

Lo scopo del mio progetto è quindi quello di studiare una nuova reazione di alchilazione enantioselettiva di derivati ossindolici in condizioni organocatalitiche. Una categoria di alchilanti che si è pensato di utilizzare per la formazione di un centro chirale quaternario sono i dibenzoidroli (Figura 4), una categoria di alchilanti che grazie alla propria struttura sono in grado di generare carbocationi ben stabilizzati per risonanza (Figura 5), i quali rappresentano ottimi elettrofilo in grado di subire attacco nucleofilo;

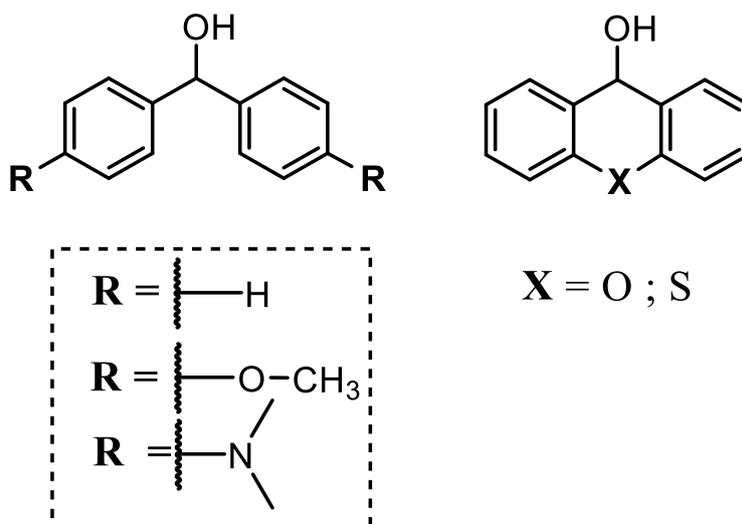


Figura 4

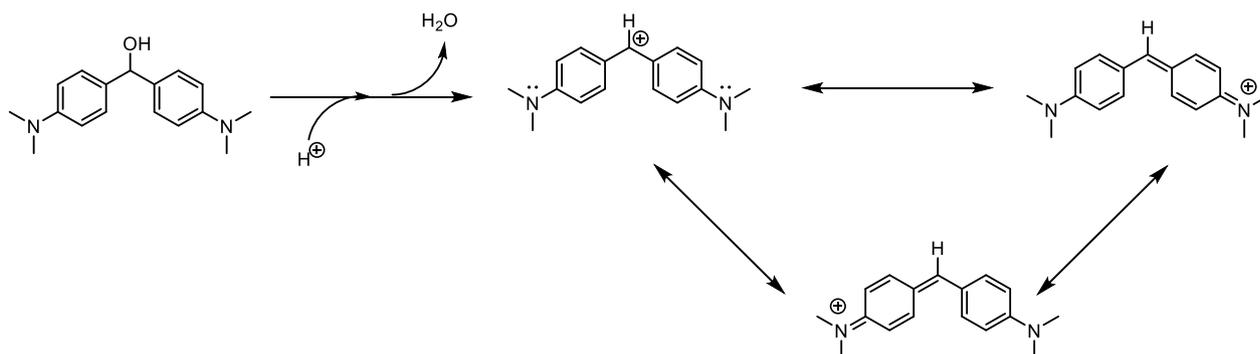


Figura 5

Precedenti studi⁴ hanno mostrato come tali carbocationi siano in grado di ricevere un attacco nucleofilo da parte di enolati dando ottime rese, e come siano anche suscettibili alla presenza di catalizzatori chirali. Tali reagenti sono in grado di prendere parte a reazioni di sostituzione di tipo S_N1 , per le quali è previsto che il carbocatione si formi in un momento precedente all'attacco nucleofilo; inoltre, la loro natura consente il completamento del processo formando acqua come unico sottoprodotto.

⁴ P. G. Cozzi, F. Benfatti, L. Zoli, *Journal Of German Chemical Society*, **2009**, 121, 1339-1342.

2. Obiettivi

Il punto di partenza del mio tirocinio è stato uno studio pubblicato nel 2013 da T. Zhang⁵, in cui viene proposto un percorso di reazione di tipo S_N1 per un'alchilazione al C3 di un ossindolo N-Boc sostituito, ottenendo un prodotto enantioarricchito con un centro chirale quaternario: questo studio prende in considerazione uno specifico alchilante (idrolo di Michler; Figura 6, **B**) insieme con un'ampia gamma di catalizzatori, cocatalizzatori acidi e solventi. Alla fine di questo studio il catalizzatore dimerico (DHQD)₂PHAL si è rilevato essere ottimale, mentre la natura del cocatalizzatore acido sembra essere di secondaria importanza per quanto riguarda la stereoselettività della reazione, pur essendo essenziale per la reattività (la reazione ottimizzata in Figura 6).

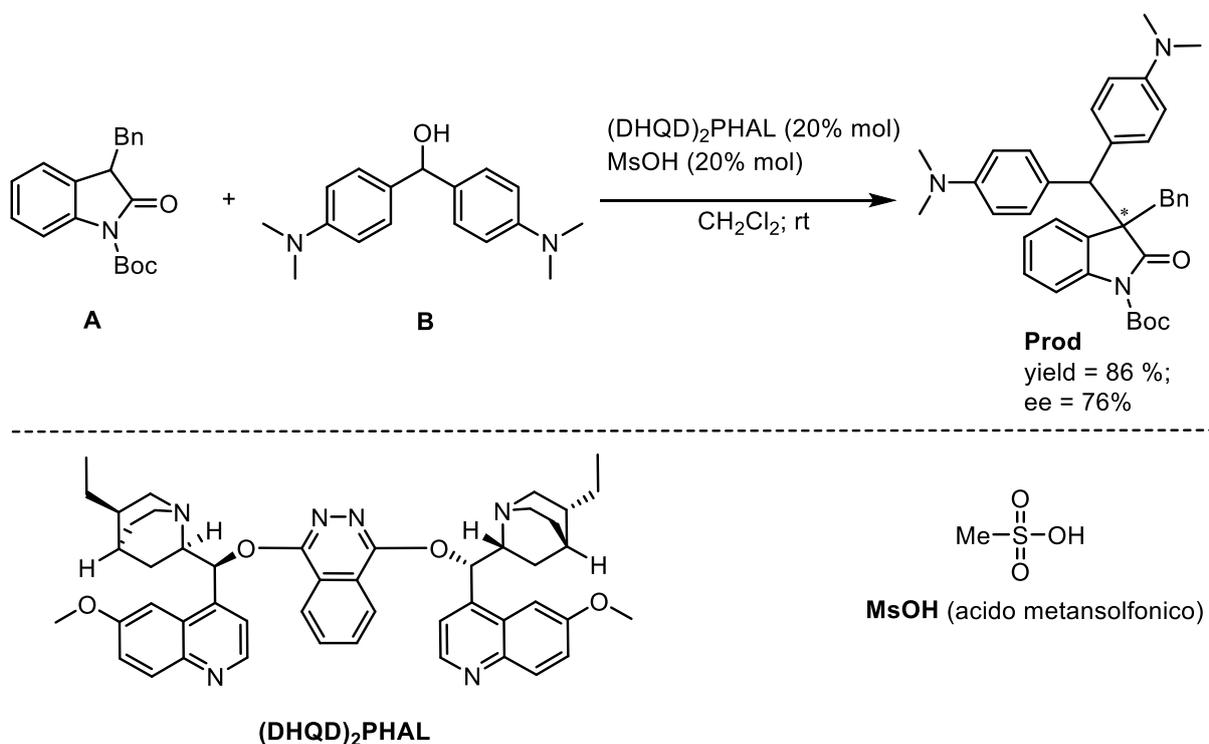


Figura 6

Considerando l'importanza di prodotti ossindolici caratterizzati da un centro chirale quaternario al C3 nel campo della chimica farmaceutica, l'obiettivo di questo lavoro è stato quello di estendere questo tipo di reattività ad un diverso substrato ossindolico.

⁵ T. Zhang, Z. Qiao, Y. Wang, N. Zhong, L. Liu, D. Wang, Y. Chen, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 1636-1638.

In particolare, ci si è focalizzati sul substrato **1** (Figura 7) recante un diverso gruppo all'azoto (un gruppo benzilico), e un sostituito indol-3-ilico al carbonio in posizione 3. Il gruppo benzilico all'azoto è stato scelto non solo per le sue proprietà di gruppo protettore, ma anche come residuo rappresentativo di diversi sostituenti, come già dimostrato in un progetto precedente⁶. Il sostituito indolilico, invece, è stato scelto per la facilità di sintesi e per il noto interesse biologico di derivati indolilici.

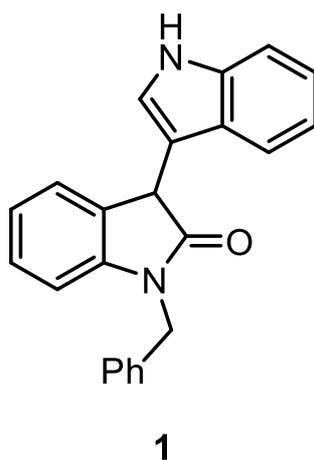


Figura 7

Più in dettaglio, gli obiettivi di questa tesi sono stati:

- Sintesi del substrato (**1**) su scala preparativa, adattando procedure di letteratura in grado di fornire sufficiente materiale per gli studi catalitici. La procedura di sintesi è pianificata attraverso 3 step: benzilazione dell'isatina, attacco dell'indolo al C3 sulla N-benzil isatina, deidrossilazione riduttiva (Figura 8).

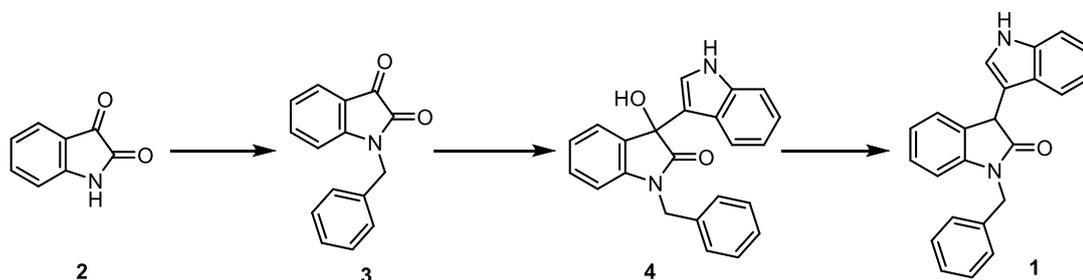


Figura 8

⁶ I. Sonsona, A. Vicenzi, M. Guidotti, G. D. Bisag, M. Fochi, R. P. Herrera, L. Bernardi, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101254.

- Screening di una serie di alchilanti (Figura 9) in condizioni standard riferite al precedente lavoro sui derivati N-Boc al fine di determinare la fattibilità della reazione di alchilazione sul nuovo substrato.

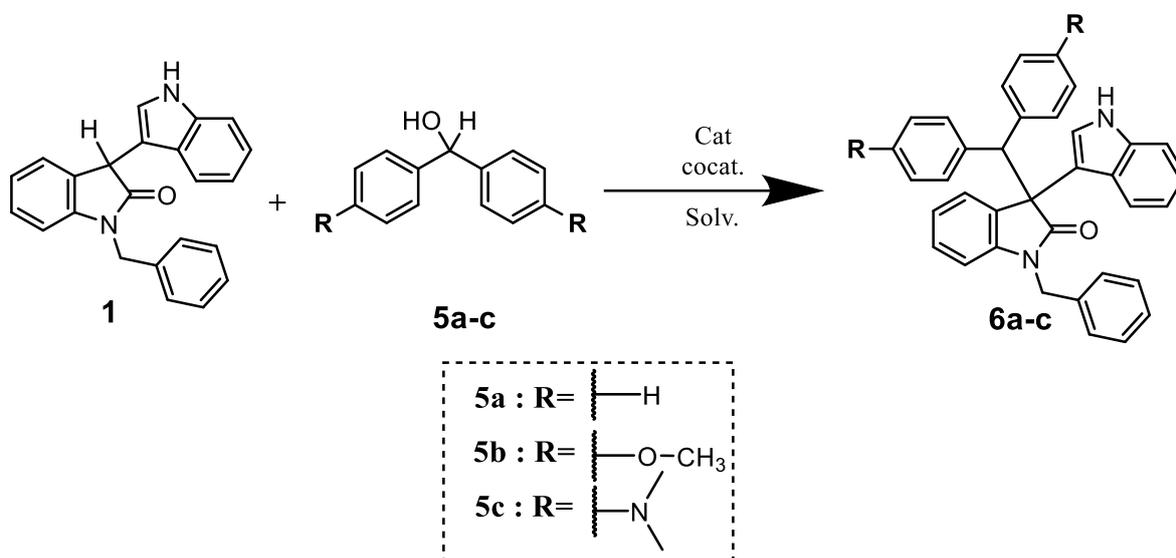


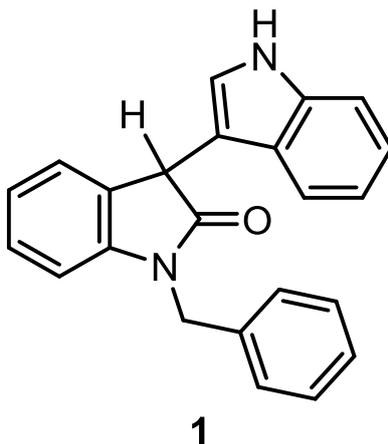
Figura 9

- Determinare le condizioni per l'isolamento del prodotto di alchilazione, e successivamente la fattibilità della separazione dei 2 enantiomeri tramite HPLC con fase stazionaria chirale.
- Ottimizzazione preliminare delle reazioni più promettenti per quanto riguarda resa ed enantioselezione, tramite uno screening di catalizzatori, cocatalizzatori e solventi.

3. Risultati e Discussione

3.1 Preparazione del substrato

Il substrato su cui si sono basate tutte le mie prove di catalisi consiste in un 2-ossindolo che presenta un indolo come sostituente sul carbonio C3 e un gruppo benzilico che agisce da protettore sull'atomo di azoto ossindolico (**1**; *Figura 10*)



1-benzyl-3-(1*H*-indol-3-yl)indolin-2-one

Figura 10

Questo substrato è stato sintetizzato secondo una solida procedura in 3 step che ne permette la preparazione su scala della decina di millimoli per batch, e che vede l'isatina (**2**) come reagente di partenza. Il primo step prevede la protezione dell'azoto ammidico dell'isatina con un gruppo benzilico: questa operazione ha lo scopo di rimuovere e sostituire il N-H ammidico, che essendo un gruppo molto polare, può dare problemi negli step successivi e nella purificazione del prodotto finale. La procedura di protezione⁷ prevede l'aggiunta ad un equivalente di isatina, di un equivalente di benzil bromuro e di 3 equivalenti di K₂CO₃, il tutto disciolto in acetonitrile (*Figura 11*);

⁷ I. Sonsona, A. Vicenzi, M. Guidotti, G. D. Bisag, M. Fochi, R. P. Herrera, L. Bernardi, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101254.

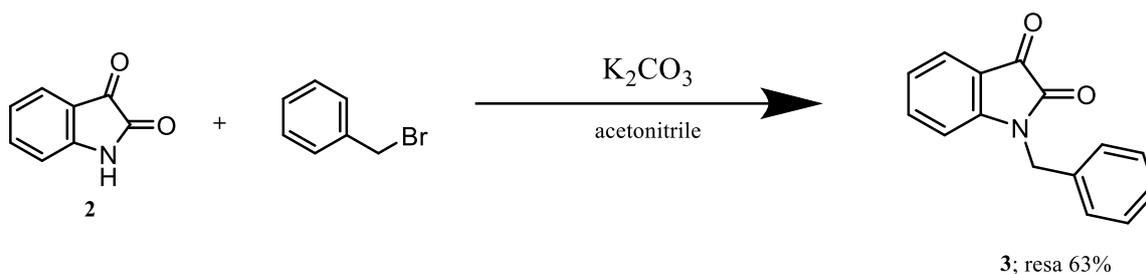


Figura 11

dopo aver condotto la reazione per 24 h a 50 °C, viene effettuata un'estrazione H₂O-CH₂Cl₂ per rimuovere il K₂CO₃ in eccesso, e un'anidificazione della fase organica con MgSO₄; infine, per ottenere il prodotto **3** (1-benzylindoline-2,3-dione) con un buon grado di purezza si effettua una cristallizzazione in etanolo, che dà il prodotto desiderato sotto forma di un cristallo arancione con una resa del 63 % (in accordo con il range di resa previsto dalla procedura); il relativo spettro H-NMR mostra un ottimo grado di purezza. Il secondo step prevede l'attacco dell'indolo, che si lega tramite il suo carbonio nucleofilo (C3) al carbonio elettrofilo (anch'esso C3) del composto **3** (Figura 12); ad un equivalente di isatina protetta (**3**) vengono aggiunti 1,1 equivalenti di indolo e 0,4 equivalenti di KOH solido, sciogliendo il tutto in metanolo;⁸ già dopo 4 ore si può ottenere il prodotto **4** (1-benzyl-3-hydroxy-3-(1H-indol-3-yl)indolin-2-one), con l'indolo e un gruppo ossidrilico in posizione C3; per ottenere il prodotto in forma pura, si effettua una purificazione con colonna di silica direttamente del grezzo, la miglior miscela eluente per l'isolamento del target è *etere di petrolio:etile acetato=60:40*; il prodotto è raccolto in forma pura (verificata tramite spettro H-NMR) con una resa media del 75 %, valore in accordo con il range di resa riportato dalla procedura.

⁸ K. N. Babu, A. Roy, M. Singh, A. Bisai, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6327.

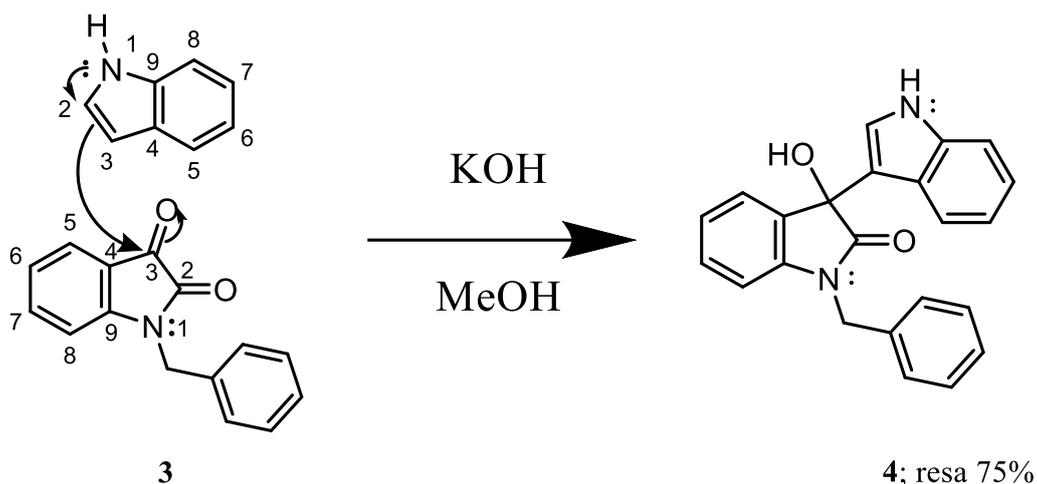


Figura 12

L'ultimo step prevede la sostituzione del gruppo ossidrilico legato al C3 con un idrogeno, per ottenere il substrato finale **1** (Figura 13). Il procedimento⁹ prevede l'aggiunta ad un equivalente di **4**, disciolto in diclorometano, di 3 equivalenti di Et₃SiH (che svolge il ruolo di idruro debole) e 5 equivalenti di acido trifluoroacetico; la reazione viene condotta in un bagno di ghiaccio per 3-4 ore; essa viene poi spenta con una soluzione alcalina di NaOH fino a pH ≈ 5 (controllato tramite cartina tornasole), successivamente si effettua un'estrazione H₂O-CH₂Cl₂, e infine si anidrifca la fase organica raccolta con MgSO₄; la procedura così riportata permette di produrre il substrato **1** che ci aspettavamo;

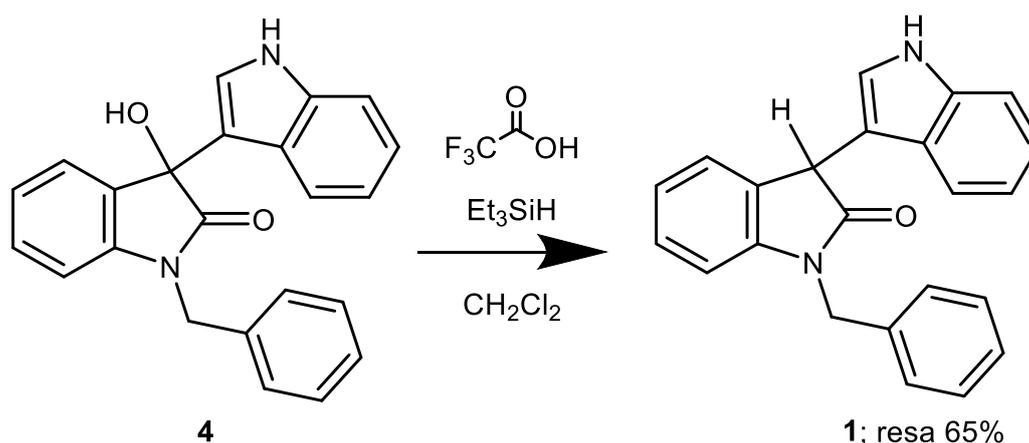


Figura 13

per ottenere il prodotto in forma pura ci serviamo di una colonna cromatografica di silica con una miscela eluente *etere di petrolio: etile acetato=60:40*; la purezza è

⁹ I. Sonsona, A. Vicenzi, M. Guidotti, G. D. Bisag, M. Fochi, R. P. Herrera, L. Bernardi, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101254.

confermata dallo spettro H-NMR; la resa ottenuta per questo step e relativa purificazione è mediamente del 65%.

3.2 Esperimenti preliminari

Le prime prove sperimentali di questa parte del mio tirocinio, effettuate presso l'Università di Saragozza (ES), sono state effettuate con lo scopo di adattare quanto riportato in letteratura per un derivato N-Boc al nostro substrato di interesse; si sono pertanto effettuate prove di alchilazione (riportate in *Figura 14*) utilizzando, oltre all'alchilante **5c**, un catalizzatore chirale contenente un gruppo amminico terziario per deprotonare il substrato nella sua posizione **C3**, un co-catalizzatore acido, e diclorometano come solvente. Per questi primi tentativi si sono scelti gli alcaloidi di cinchona chinina e chinidina (**QN** e **QD**, rispettivamente) come catalizzatori chirali, e si è usato acido benzoico come co-catalizzatore.

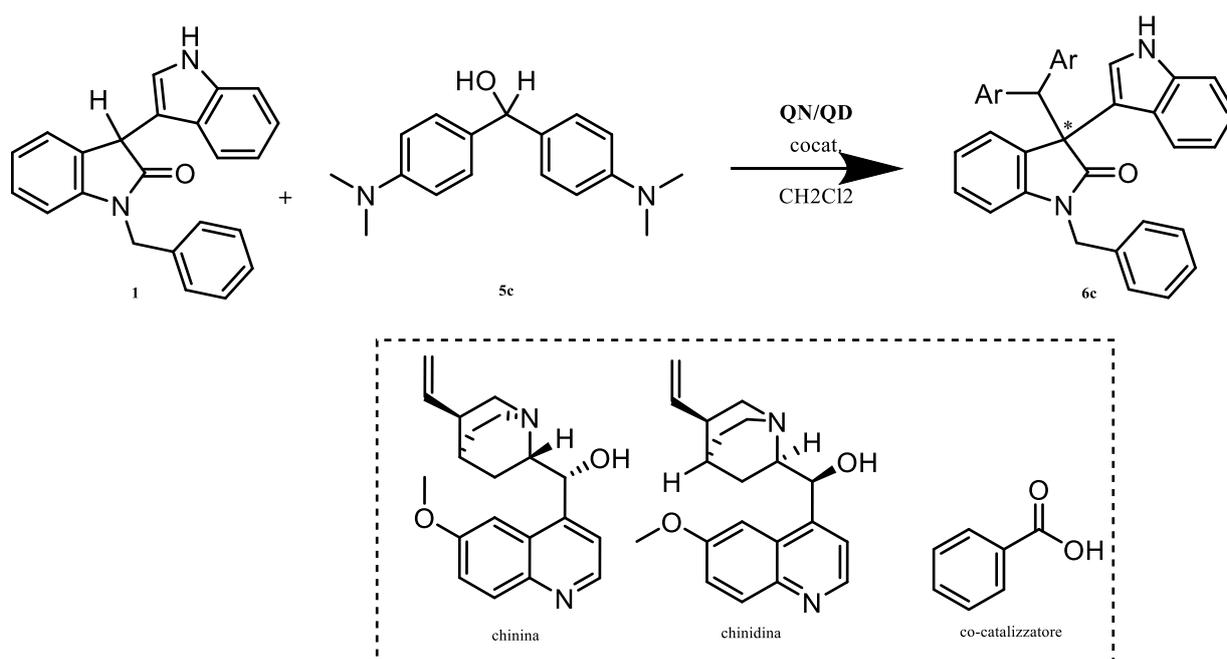


Figura 14

L'uso di chinina e chinidina in quantità equimolare ha come obiettivo l'ottenimento del prodotto nella sua forma racemica, essendo le due sostanze tra loro pseudoenantiomeri; i risultati di queste prove sono riportati in Tabella 1.

Tabella 1

Prova	1 (mmol)	5c (mmol)	QN+QD mol%	co-cat. mol%	solvente (mL)	t (h)	Conv. (%)
MV005 ^a	0,1	0,15	10+10	10 (+20)	0,5	24; 120;168	/
MV007 ^b	0,055	0,05	10+10	20	0,25	24; 120	/

a condizioni di reazione: rapporto tra substrato e alchilante 1 : 1,5; **QN + QD** (0,01+0,01 mmol); acido benzoico (0,01-0,03 mmol); solvente CH₂Cl₂ b condizioni di reazione: rapporto tra substrato e alchilante 1,1 : 1; **QN + QD** (0,005+0,005); acido benzoico (0,01 mmol); solvente CH₂Cl₂.

Le reazioni sono state monitorate tramite TLC nel tempo a distanza di 24 h e 120 h dalla partenza, ma in nessun caso si è evidenziato un avanzamento apprezzabile; giunti al t=120 h si è aggiunto alla reazione MV005 tanto co-catalizzatore da raggiungere una percentuale del 30%, ma un successivo controllo dopo 48 h mostra come queste aggiunte non abbiano sortito nessun effetto. In seguito alla prova MV005 si è deciso di variare il rapporto tra i due reagenti principali, substrato (**1**) e alchilante (**5c**; vedi apici “a” e “b” Tabella 1) per le prove successive: questa strategia è stata applicata al fine di permettere la totale conversione del reagente alchilante, eliminando (o riducendo) la presenza del suo segnale sulla TLC di controllo, permettendone una più facile interpretazione; questa variazione ha inoltre fatto coincidere il rapporto tra i due reagenti con quanto riportato dal nostro articolo di riferimento. In seguito al risultato delle TLC, non si è proceduto ulteriormente con gli step di purificazione del grezzo di reazione e l’analisi del prodotto atteso per stabilire la conversione.

Questo set di reazioni (MV005, MV007) non ha portato a risultati apprezzabili, per cui si è deciso di procedere facendo altri tentativi per ottenere il prodotto in forma racema; le nuove prove vengono effettuate sostituendo l’acido benzoico con il binaftil idrogenofosfato (racemo) nel ruolo di co-catalizzatore acido; inoltre, per testare il diverso tipo di reattività offerto, vengono inseriti nel processo di screening altri due agenti alchilanti (**5a** e **5b**, rispettivamente per MV012 e MV011; Figura 15).

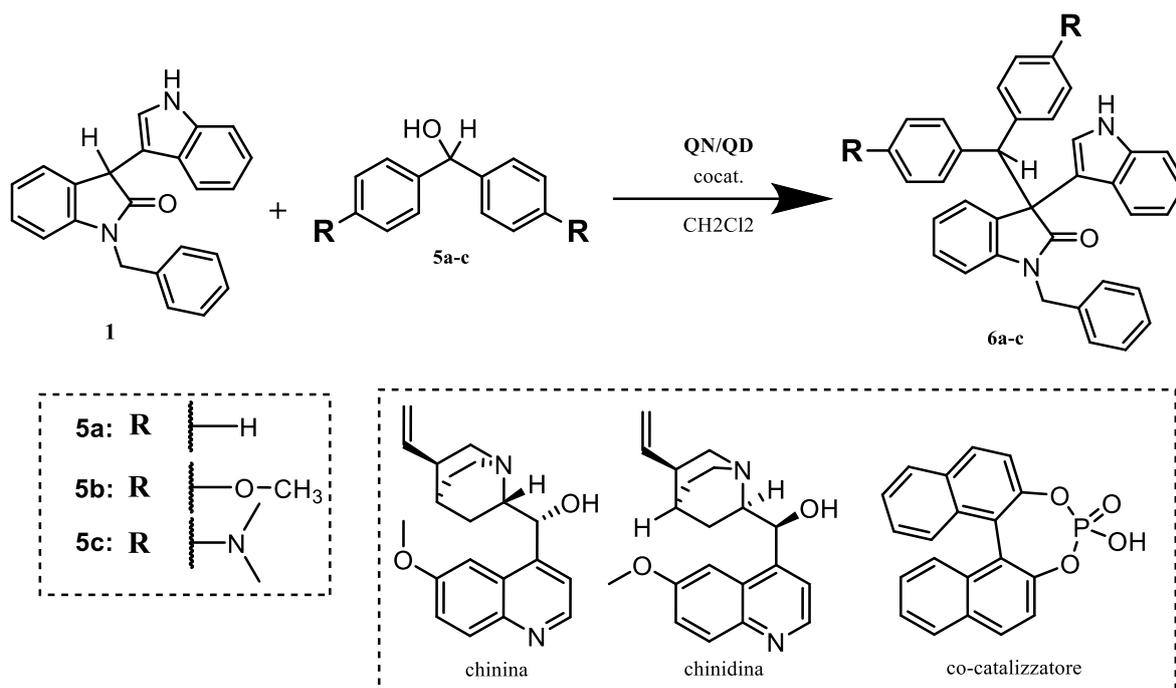


Figura 15

Le prove vengono condotte usando diclorometano come solvente, e vengono esaminate a diversi tempi durante tutto il loro decorso. I risultati ottenuti sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2

Prova ^a	5	QN+QD mol%	co-cat. mol%	solvente (mL)	t (h)	Conv. (%)
MV010	5c	10 + 10	20	0,5	48; 168	/
MV011	5b	10 + 10	20	0,5	48; 168	/
MV012	5a	10 + 10	20	0,5	48; 168	/

^a Condizioni di reazione: **1**: 1,1mmol; **5**: 1,0 mmol; **QN + QD**; co-catalizzatore acido (binaftil idrogenofosfato); solvente CH₂Cl₂; le reazioni sono state monitorate nel tempo tramite TLC.

Nonostante l'uso di un diverso co-catalizzatore, e di un diverso rapporto dei reagenti, il set di prove MV010-MV012 non ha prodotto risultati apprezzabili: le osservazioni fatte tramite TLC dopo 48 h e 168 h non hanno mostrato avanzamenti in nessuna delle 3 prove. Volendo tentare un'analisi più scrupolosa, si è effettuata un'analisi H-NMR sul grezzo della reazione MV010 (si è optato per questa prova per un tentativo

di H-NMR perché il reagente alchilante **5c** dovrebbe essere il più reattivo tra quelli coinvolti nello screening), in seguito a filtrazione su silice per eliminare i composti più polari come acido e catalizzatore: lo spettro risultante è però risultato piuttosto confuso.

È stato effettuato un ultimo set di prove (MV020-MV025, MV027; Figura 16); per questa serie di reazioni si è applicata una diversa strategia, ovvero si è provato ad utilizzare uno solo tra catalizzatore e co-catalizzatore per ciascuna prova, mantenendone invariato il loading rispetto al reagente limitante. Oltre agli alchilanti visti finora si è effettuato un tentativo con un composto diverso, che chiameremo **5d** e che viene utilizzato nella prova MV027. Lo scopo di questa strategia, oltre all'ottenimento dei nostri prodotti target in forma racemica, è anche investigare il tipo di reattività che porta ad essi, e cioè valutare il tipo di reattività in presenza di catalizzatore e co-catalizzatore, e in presenza di uno solo di essi. In *Tabella 3* sono riportate le condizioni di reazione e i risultati di questa serie di catalisi.

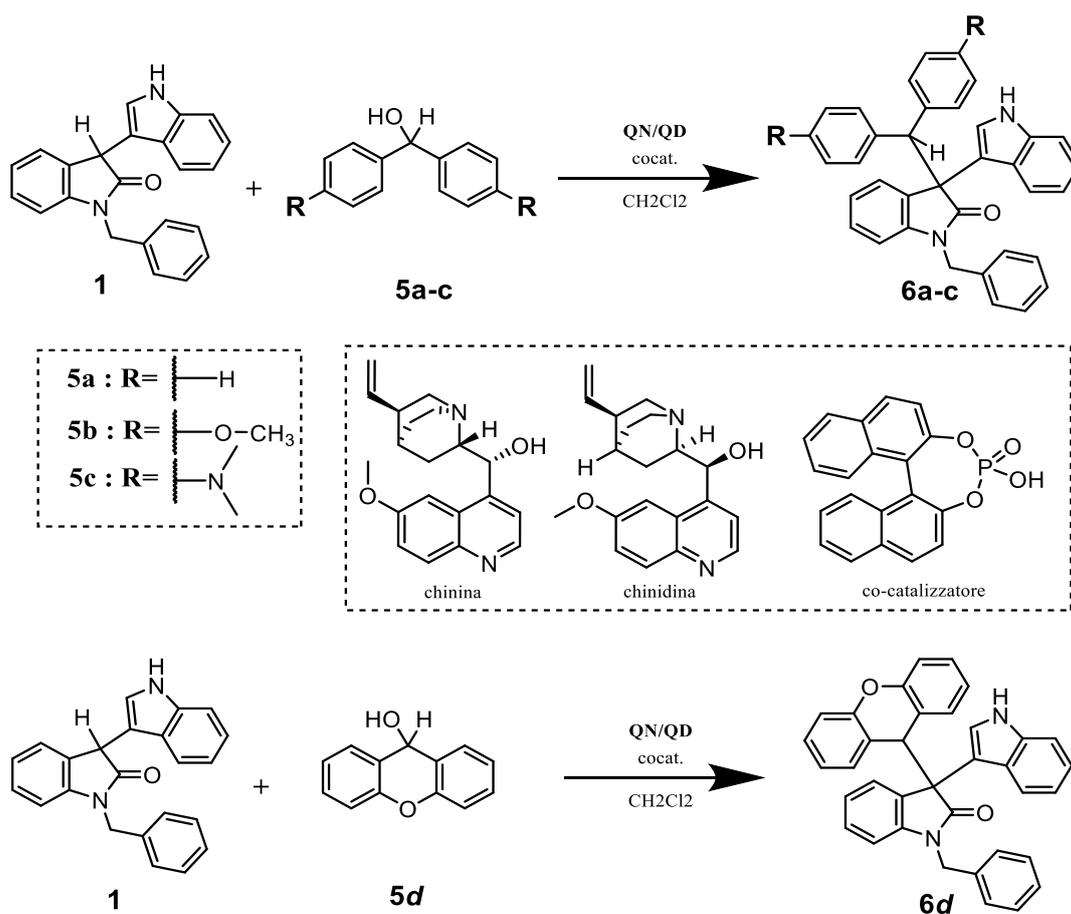


Figura 16

Tabella 3

Prova	5	QN/QD mol %	Co-cat. mol%	t (h)	Conv. (%)
MV020 ^a	5c	10 + 10	0	72	/
MV021 ^a	5b	10 + 10	0	72	/
MV022 ^a	5a	10 + 10	0	72	/
MV023 ^b	5c	0	20	72	/
MV024 ^b	5b	0	20	72	/
MV025 ^b	5a	0	20	72	/
MV027 ^c	5d	10 + 10	20	72	/

a Condizioni di reazione: **1** (1,1 mmol); **5** (1,0 mmol); **QN/QD** (10 % + 10 %; riferito al reagente limitante); co-catalizzatore (/); solvente CH₂Cl₂ (0,5 mL). b Condizioni di reazione: **1** (1,1 mmol); **5** (1,0 mmol); **QN/QD** (/); co-catalizzatore (20% mol; riferito al reagente limitante); solvente CH₂Cl₂ (0,5 mL). c Condizioni di reazione: **1** (1,1 mmol); **5** (1,0 mmol); **QN/QD** (10 % + 10 %; riferito al reagente limitante); co-catalizzatore (20%; riferito al reagente limitante); solvente CH₂Cl₂ (0,5 mL).

In seguito ad un controllo dell'avanzamento di reazione dopo 72 h tramite TLC, si evince come il procedere delle reazioni sia quantomeno incerto, sia per le reazioni effettuate con il solo catalizzatore basico (**QN/QD**, MV020-MV022) sia per le reazioni con solo catalizzatore acido (binaftil idrogenofosfato; MV023-MV025); per provare ad ottenere un risultato concreto riguardo alla formazione del prodotto si è pensato di purificare il grezzo di reazione tramite colonna cromatografica, rimuovendo così i catalizzatori, insieme ad altre impurità e ad eventuali residui dei reagenti. In seguito a questo tipo di purificazione le frazioni ottenute sono state analizzate tramite H-NMR, ma gli spettri risultanti non hanno portato a conclusioni definitive, né tantomeno alla certezza di aver isolato il prodotto desiderato. Anche la prova MV027 (effettuata in presenza sia del catalizzatore che del co-catalizzatore) con un diverso tipo di reagente alchilante (**5d**) non ha dato risultati soddisfacenti. L'esito non ben definito delle prove effettuate potrebbe essere riconducibile ad un errore commesso nella fase di purificazione cromatografica (come la cromatografia effettuata con una miscela eluente non opportuna, o il prelievo della frazione contenente il campione desiderato errata). Le prove che in seguito a questo screening vengono maggiormente tenute in considerazione sono quelle con l'agente alchilante **5-c** (come nel caso della reazione MV010 e MV020, riprese anche a Bologna) in virtù

della sua maggior reattività; da questo punto riprenderà la mia ricerca nella parte di tirocinio svolta a Bologna.

3.3 Screening di condizioni di reazione

Primi tentativi sono stati fatti variando il cocatalizzatore acido rispetto agli esperimenti effettuati a Saragozza. In questi esperimenti (Tabella 4), è stata utilizzata chinina (QN) come catalizzatore, in toluene e diclorometano come solventi, e sono state condotte prove sia in assenza di co-catalizzatore acido, sia in presenza di acido difenilfosforico. In queste condizioni, il substrato **1** è stato fatto reagire con i tre agenti alchilanti secondo il modello riportato in Figura 17.

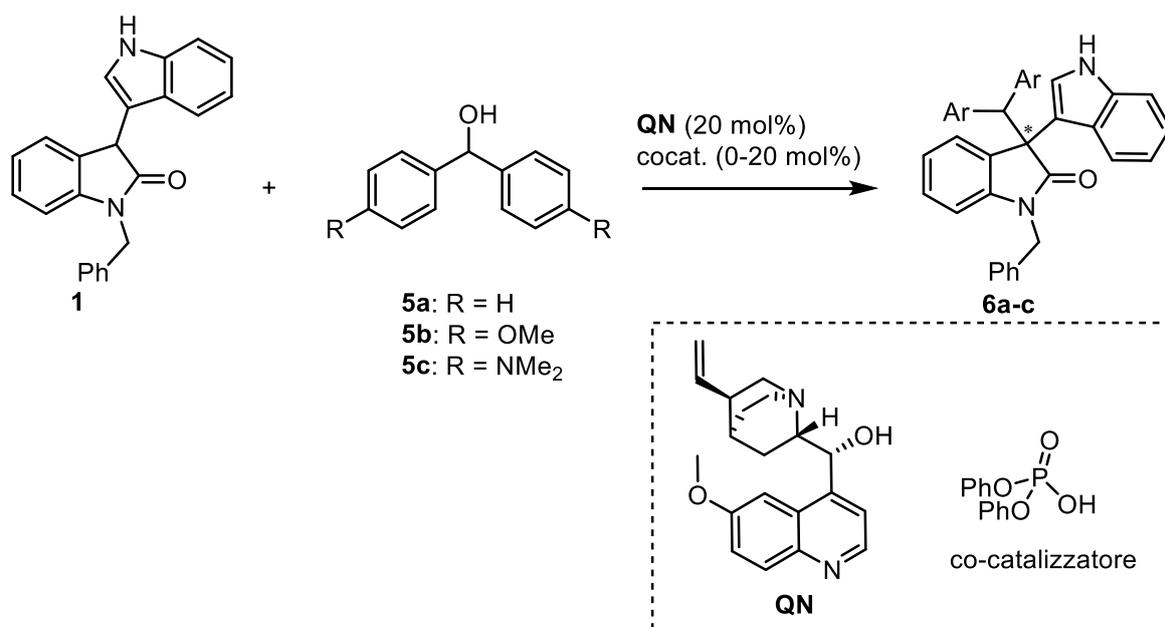


Figura 17

Tabella 4

Prova ^a	5	Co-cat. mol%	solvente	t (h)	Conv. ^b (%)	ee ^c (%)	Note
MV031	5c	20	CH ₂ Cl ₂	72 h	64	19%	/
MV032	5c	20	toluene	72 h	20	^e	/
MV033	5a	20	CH ₂ Cl ₂	72 h	< 20	^e	/
MV034	5a	20	toluene	72 h	< 20	^e	/
MV035	5b	20	CH ₂ Cl ₂	96 h	< 20	^e	/
MV036	5b	20	toluene	96 h	< 20	^e	/
MV037	5c	0	CH ₂ Cl ₂	96 h	< 20	^e	Degradazione dei reagenti
MV038 ^d	5c	20	CH ₂ Cl ₂	96 h	< 20	^e	/

a Condizioni di reazione: **1** (0.055 mmol), **5** (0.050 mmol), **QN** (0.01 mmol), (PhO)₂P(O)OH (0-0.01 mmol), solvente (0.25 mL). Plug su silice, evaporazione. b Conversione, approssimata come rapporto fra **6** e (**5** + **6**), determinato mediante H-NMR sul grezzo di reazione. c Eccesso enantiomerico, determinato mediante HPLC con fase stazionaria chirale sul prodotto purificato mediante cromatografia. d Reazione eseguita in assenza di **QN**. e Non viene effettuata la determinazione dell'ee per via dell'esito negativo della prova.

Utilizzando queste condizioni, nelle prove MV031 e MV032 è stato possibile per la prima volta osservare ed isolare un prodotto di alchilazione (**6c**). Questi esperimenti mostrano come l'unico agente alchilante che mostra reattività sia il dimetilammino derivato **5c** (MV031-036): il motivo alla base di ciò potrebbe essere l'elevato grado di risonanza del carbocatione da esso generato. La coppia di prove MV031 e MV032 riprende la reazione MV010 di Saragozza: ciò che le accomuna sono l'utilizzo della chinina come catalizzatore (mentre in MV010 viene usata la coppia chinina e chinidina, in MV031 e MV032 solo la prima) e la presenza di due co-catalizzatori acidi (20 % molare) che presentano un pKa paragonabile; grazie a queste ultime reazioni è ora disponibile il riferimento del prodotto target **6c**, il che semplifica notevolmente le analisi delle reazioni. In seguito, si è deciso di ripetere altre reazioni tra quelle svolte a Saragozza per confermarne i risultati. Si è quindi effettuato un tentativo di catalisi disaccoppiando catalizzatore e acido (prova MV037 con solo **QN** e prova MV038 con solo co-catalizzatore acido): la presenza di acido sembra essenziale per ottenere una buona reattività nella reazione (MV037); una reazione in assenza di chinina non porta invece alla formazione del prodotto, indicando, come atteso, la necessità di un catalizzatore in grado di enolizzare il pronucleofilo per questa reazione (MV038). Inoltre, la reazione sembra procedere meglio in diclorometano che in toluene (MV031 e MV032): quest'ultimo verrà pertanto utilizzato

in tutti i successivi esperimenti. In queste reazioni, come nelle successive, l'andamento della reazione è stato valutato tramite analisi H-NMR sul grezzo di reazione, confrontando il valore dell'area del prodotto **6c** con l'alchilante **5c**. Nella maggior parte dei casi le reazioni sono abbastanza pulite, rendendo quindi il valore ottenuto una buona approssimazione della conversione effettiva.

Dopo aver ottenuto il prodotto racemo utilizzando una miscela equimolare di chinina e chinidina (la reazione con una semplice base achirale come trietilammina non procede), è stato possibile, mediante HPLC, determinare l'eccesso enantiomerico del prodotto ottenuto dalla prova MV031 (con la sola chinina) che è risultato pari a circa 19%.

A questo punto, si è passati a testare catalizzatori bifunzionali basati su donatori di legame a idrogeno come tiouree e squarammidi (*Figura 18*). In questa batteria di prove si è deciso, basandosi sugli esperimenti precedenti, di utilizzare solamente il reagente **5c** come alchilante; inoltre, le prove vengono tutte condotte in diclorometano (i risultati di questa serie di prove sono riportati in *Tabella 5*).

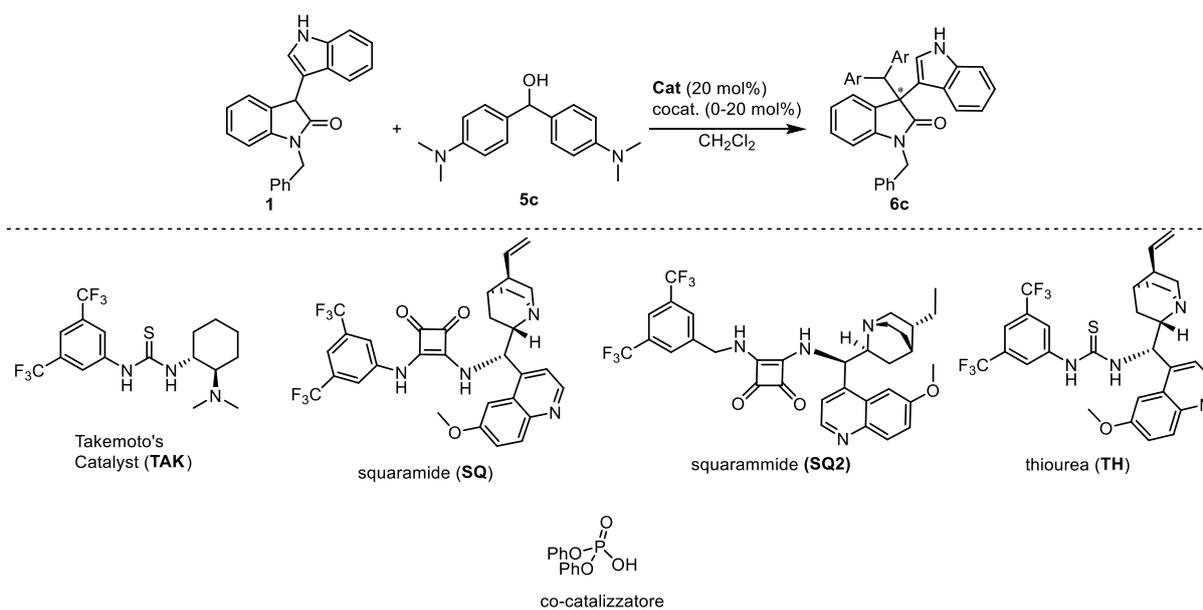


Figura 18

Tabella 5

Prova ^a	Cat	Co-cat. mol%	t (h)	Conv. ^b (%)	ee ^c (%)	Note
MV041	TAK	20	18	85	rac.	^d
			144	>90	rac.	
MV042	TAK	0	48	50	-	^d
			144	52	-19%	
MV043	SQ	20	48 h	>90	8%	/
MV044	TH	20	48 h	>90	25%	/
MV056	SQ2	20	48	>90	8	/

a Condizioni di reazione: **1** (0.055 mmol), **5c** (0.050 mmol), Cat (0.01 mmol), (PhO)₂P(O)OH (0-0.01 mmol), solvente CH₂Cl₂ (0.25 mL), RT. Plug su silice, evaporazione. b Conversione, come rapporto fra **6** e (**5** + **6**), determinato mediante H-NMR sul grezzo di reazione. c Eccesso enantiomerico, determinato mediante HPLC con fase stazionaria chirale sul prodotto purificato mediante cromatografia; il valore di ee riportato fa riferimento all'enantiomero eluito per primo (19 min) nelle condizioni di purificazione, un segno negativo nel valore di ee indica invece una sovrabbondanza dell'enantiomero eluito per secondo (30 min). d Le prove sono state fatte reagire fino ad un massimo di 144 h, monitorando l'avanzamento della conversione tramite H-NMR in seguito a prelievi dopo 18 h e 48 h; si è osservato come anche già dopo 48 h la conversione fosse prossima a quella osservata dopo 144h.

Tra i risultati migliori in questa serie di catalizzatori si osservano quelli ottenuti con **TAK** nella prova MV042. Nonostante l'eccesso enantiomerico promettente, che favorisce l'enantiomero opposto rispetto alle altre prove, questa reazione in assenza di acido non sembra procedere in maniera efficiente. D'altra parte, la prova con lo stesso catalizzatore in presenza di acido ha portato al prodotto in forma pressoché racema (MV041). Un modesto ee viene inoltre osservato con il catalizzatore **TH** in MV044, dove è favorita la formazione dell'altro enantiomero, mentre i catalizzatori **SQ** e **SQ2** non hanno portato a risultati significativi (MV043, MV056).

Le reazioni con il catalizzatore **TAK** (MV041 e MV042) sono state seguite nel tempo. In particolare, la reazione in presenza di cocatalizzatore sembra andare a completezza in tempi relativamente brevi. Tuttavia, il prodotto viene ottenuto in forma racema già dalle 18 h, tendendo quindi ad escludere l'ipotesi che l'ottenimento del prodotto in forma racema dopo 144 h di reazione sia dovuto di una bassa stabilità configurazionale del prodotto stesso nelle condizioni di reazione.

Per le prove (MV041-MV044) si è tentata la determinazione dell'eccesso enantiomerico in HPLC direttamente sul grezzo di reazione, ma si è osservato come la scarsa purezza dei campioni così iniettati non consentisse una rilevazione affidabile dei valori di ee: si è pertanto scartata l'opzione di eseguire analisi sui grezzi di reazione, confermando la necessità di una purificazione cromatografica prima dell'analisi HPLC.

A questo punto si è passati a studiare catalizzatori dimerici (Figura 19), che sulla base dei precedenti di letteratura dovrebbero essere fra i più efficaci per questa reazione. Oltre all'acido difenilfosforico (**PA**), sono stati provati come cocatalizzatori anche l'acido canforsolfonico (**CSA**) e il binaftil idrogenofosfato (**BIN PA**), entrambi in forma racemica; i risultati di queste prove sono riportati in Tabella 6.

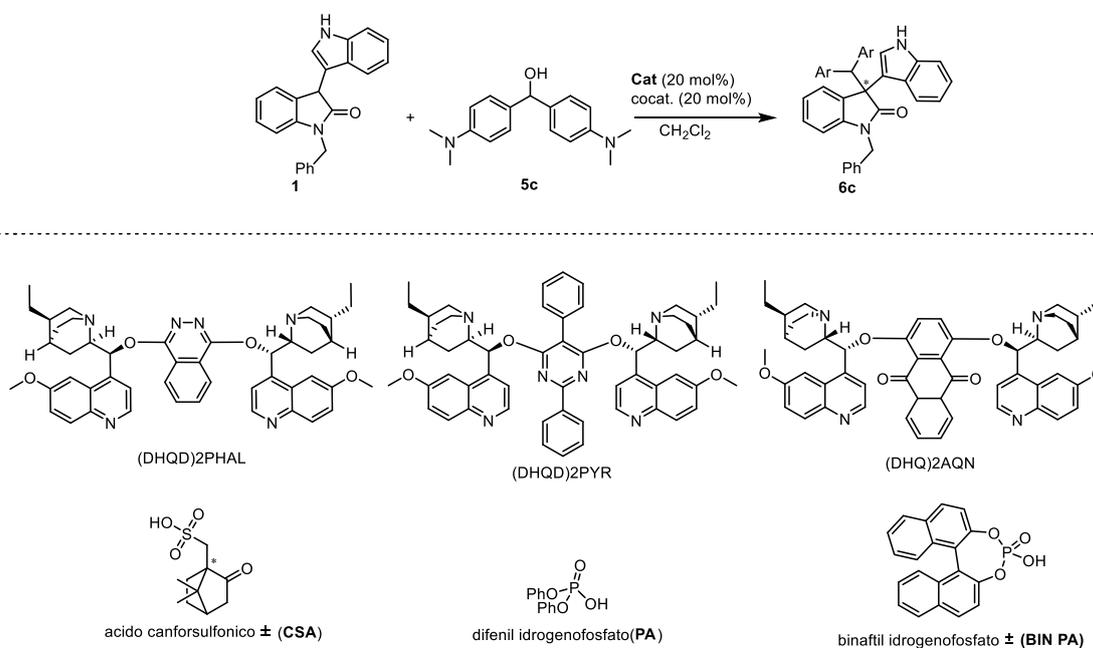


Figura 19

Tabella 6

Prova ^a	Cat	Co-cat. (20%)	t (h)	Conv. ^b (%)	ee ^c (%)	Note
MV045	(DHQ)2AQN	PA	48	60	-27	/
MV048	(DHQ)2AQN	CSA	48	58	-2	/
MV051	(DHQ)2AQN	BIN PA	48	49	-25	/
MV047	(DHQD)2PHAL	PA	48	78	-2	/
MV050	(DHQD)2PHAL	CSA	48	85	-10	/
MV053	(DHQD)2PHAL	BIN PA	48	68	5	/
MV046	(DHQD)2PYR	PA	48	65	26	/
MV049	(DHQD)2PYR	CSA	48	63	26	/
MV052	(DHQD)2PYR	BIN PA	48	57	28	/
MV060	(DHQD)2PYR	PA	48	<20	/	^d
MV061	(DHQD)2PYR	PA	48	65	33	^e
MV062	(DHQD)2PYR	0	48	<20	/	/

a Condizioni di reazione: **1** (0.055 mmol), **5c** (0.050 mmol), Cat (0.01 mmol), Cocat. acido (0.01 mmol), solvente CH₂Cl₂ (0.25 mL), RT. Plug su silice, evaporazione. b Conversione, come rapporto fra **6** e (**5** + **6**), determinato mediante H-NMR sul grezzo di reazione. c Eccesso enantiomerico, determinato mediante HPLC con fase stazionaria chirale sul prodotto purificato mediante cromatografia; il valore di ee riportato fa riferimento all'enantiomero eluito per primo (19 min) nelle condizioni di purificazione, un segno negativo nel valore di ee indica invece una sovrabbondanza dell'enantiomero eluito per secondo (30 min). d La reazione è stata condotta a 0°C anziché a RT. e La reazione viene condotta con un eccesso di MgSO₄ anidro, per rimuovere l'acqua che si forma stechiometricamente durante la reazione di alchilazione.

Le prove effettuate con il catalizzatore **(DHQD)2PHAL** (MV047, MV050 e MV053) mostrano elevati valori di conversione, ma tutte e tre, indipendentemente dal cocatalizzatore acido usato, non sembrano in grado di suscitare un ee altrettanto promettente nel prodotto finale **6c**.

I risultati più interessanti si riscontrano nelle coppie di prove MV045-MV046 e MV051-MV052 (condotte usando il medesimo cocatalizzatore per ciascuna coppia): qui si osserva una significativa conversione del reagente nel prodotto **6c**, insieme ad un modesto ee; di particolare interesse è la capacità dei due catalizzatori utilizzati di indurre la formazione dei due enantiomeri opposti, con due valori di ee tra essi confrontabili; ciò può essere ricondotto al fatto che i due catalizzatori sono composti da leganti che sono l'uno lo pseudoenantiomero dell'altro.

Da notare inoltre come mentre le prove MV045 e MV046, MV051 e MV052 (condotte usando rispettivamente **PA** e **BIN PA** come cocatalizzatore) mostrino due valori di ee tra loro “speculari”, le prove MV048 e MV049 condotte con i medesimi catalizzatori, ma un diverso acido, non danno risultati altrettanto simmetrici: infatti il catalizzatore **(DHQ)2AQN** in presenza di **CSA** (MV048) porta all’ottenimento del prodotto solamente nella sua forma pressoché racema, mentre i risultati delle prove con il catalizzatore **(DHQD)2PYR** in presenza di **CSA** (MV049) e **BIN PA** (MV052) sono del tutto confrontabili con quelli ottenuti dallo stesso catalizzatore e **PA** come cocatalizzatore (MV046).

In seguito a questi risultati si può osservare come il catalizzatore dimerico **(DHQD)2PYR** si sia dimostrato essere il più robusto, per conversione ed ee, tra quelli di tipo dimerico indagati, per cui in un momento successivo si sono svolte le prove MV060-MV062 con l’intento di investigare questo catalizzatore in nuove condizioni di reazione. Si può notare come la reazione condotta in presenza di **PA** come cocatalizzatore, e a 0°C (MV060) porti ad una conversione molto bassa, mentre un analogo tentativo condotto a temperatura ambiente (MV046) ha portato a risultati nettamente migliori sia in termini di conversione che di ee; dall’esito negativo è anche la prova MV062, condotta con **(DHQD)2PYR** e in assenza di acido: questo tentativo porta ad un valore molto basso di conversione, al punto da non essere sufficiente per una purificazione ed una successiva HPLC; la reazione MV061 mostra invece come una buona conversione venga raggiunta con l’aggiunta di MgSO₄ anidro (in eccesso) alla reazione con **(DHQD)2PYR** e **PA**: ciò insieme con un piccolo miglioramento nel valore di ee.

Il meccanismo di reazione proposto per un catalizzatore dimerico (**(DHQD)2PYR**) e un acido generico “HA” viene riportato in Figura 20; il meccanismo è stato proposto in un precedente studio¹⁰ per un differente catalizzatore, ed è qui adattato al nostro caso; il primo step prevede la protonazione di uno dei due frammenti amminici terziari del catalizzatore: quest’ultimo ha il ruolo di attivazione dell’alchilante, rimuovendo il gruppo ossidrilico (sotto forma di H₂O) e formando così un carbocatione stabilizzato per risonanza; il secondo frammento amminico avente il suo doppietto elettronico libero ha il ruolo di enolizzare il substrato, rimuovendone il

¹⁰ T. Zhang, Z. Qiao, Y. Wang, N. Zhong, L. Liu, D. Wang, Y. Chen, Chem. Commun., **2013**, 49, 1636-1638.

protone in posizione 3: l'enolato è quindi stabilizzato tramite l'interazione con il neoformato ione ammonio; infine l'enolato (nucleofilo) attacca il carbocatione (elettrofilo) secondo un meccanismo di tipo SN1, formando il prodotto contenente il centro chirale; la forma del catalizzatore e la presenza di interazioni tra esso e il nucleofilo contribuiscono a formare un chiral pocket, a cui è dovuta l'enantioselezione della reazione.

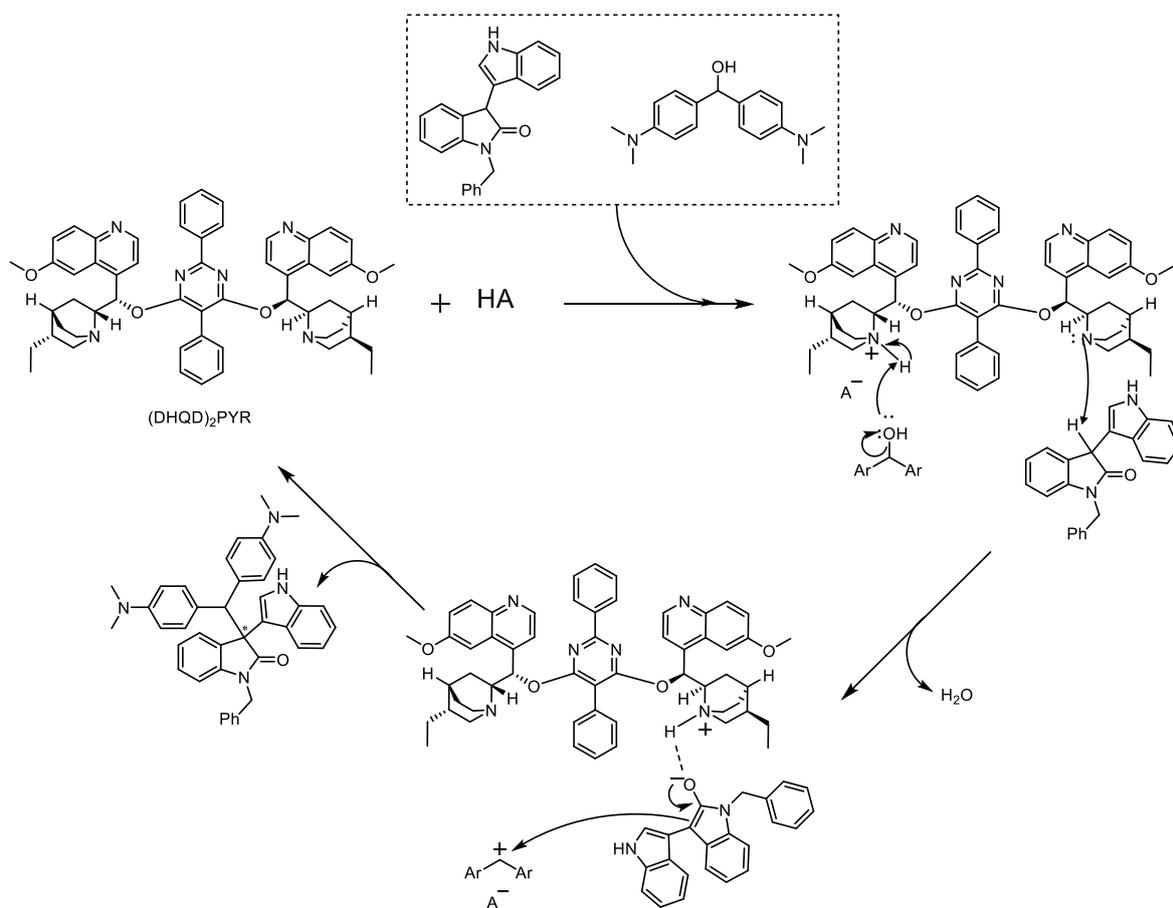


Figura 20

Infine, si è effettuata un'ultima batteria di reazioni catalitiche comprendente prove con catalizzatori bifunzionali (Figura 21); volendo indagare ulteriormente questa classe di catalizzatori si è preso spunto dalla prova MV042, con TAK come catalizzatore in assenza di acido: nonostante problemi di reattività e bassa conversione il valore ee si è dimostrato significativamente più alto rispetto ad una prova analoga ma in presenza di PA come cocatalizzatore (MV041): pertanto si è pensato di applicare la stessa strategia anche con i catalizzatori TH, SQ e SQ2; i catalizzatori e cocatalizzatori utilizzati, insieme con i risultati ottenuti, sono riportati in Tabella 7.

può osservare come essa, senza cocatalizzatore (MV059), induca un ee del (-)41%, mentre il suo utilizzo insieme ad un cocatalizzatore acido (MV056, riportato in *Tabella 5*) risulti nella perdita di tale ee.

Il meccanismo di reazione ipotizzato per un catalizzatore bifunzionale generico è riportato in Figura 22. Il catalizzatore svolge qui due compiti ben precisi: il suo frammento amminico terziario ha il compito di deprotonare il substrato **1**, convertendosi in uno ione ammonio e formando un enolato nucleofilo: questi due gruppi vanno poi ad interagire tra di loro stabilizzandosi l'un l'altro grazie alla presenza di un legame a idrogeno; i due gruppi N-H, in prossimità tra loro, hanno invece il ruolo di attivazione dell'alchilante attraverso i legami a idrogeno che essi formano con il suo gruppo ossidrilico: questo, insieme alla stabilità del carbocatione risultante, permette l'allontanamento del gruppo ossidrilico, e quindi, la formazione dell'elettrofilo; la forma del catalizzatore, insieme con la presenza di interazioni tra esso e il nucleofilo contribuiscono a formare una tasca chirale, a cui è attribuita la capacità di indurre enantioselezione nella reazione.

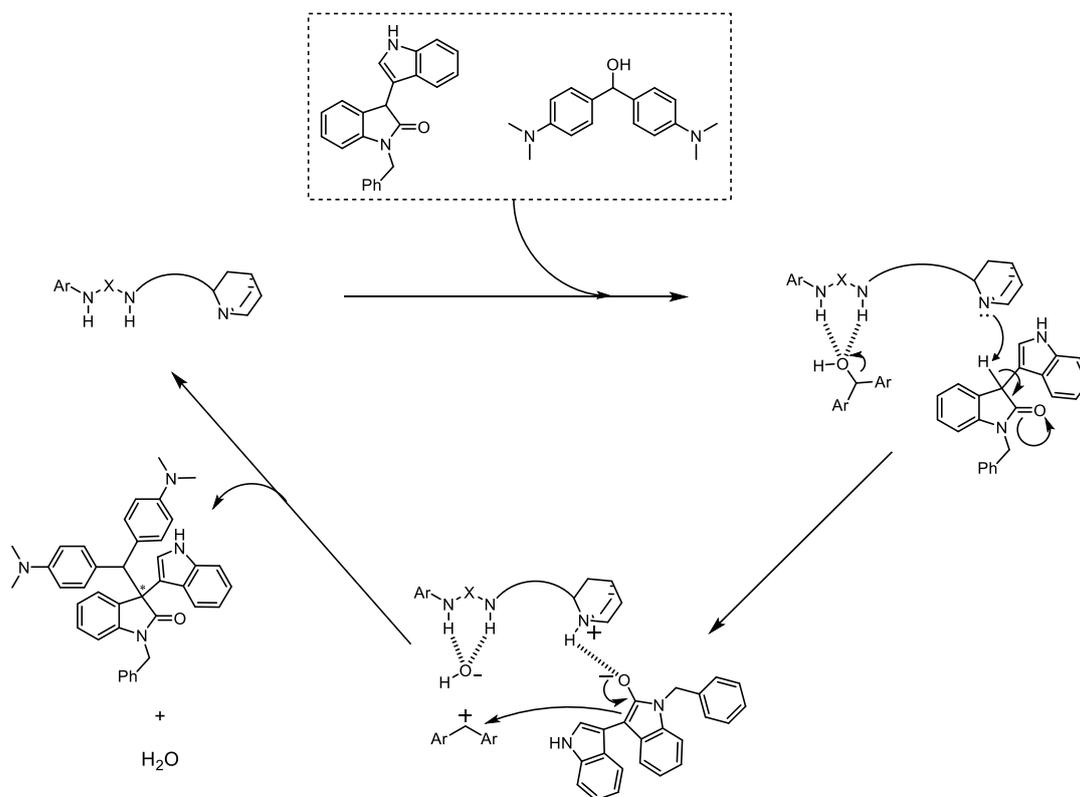


Figura 22

4. Conclusioni e Prospettive

In seguito ai risultati ottenuti abbiamo potuto constatare quanto segue: le metodologie presenti in letteratura si adattano bene alla sintesi del substrato **1**, permettendone agevolmente una sintesi su scala preparativa. In seguito allo screening di alchilanti, si evince come l'unico alchilante in grado di reagire efficacemente con **1** sia il **5c** (Michler's hydrol), portando all'ottenimento del prodotto **6c**, oggetto delle prove successive. Il prodotto di alchilazione è facilmente isolabile attraverso purificazione cromatografica, e i suoi due enantiomeri sono a loro volta distinguibili e confrontabili attraverso HPLC su fase stazionaria chirale. Infine, gli screening effettuati con lo scopo di ottimizzare conversione e enantioselettività mostrano come sia catalizzatori bifunzionali che dimerici possano rappresentare una soluzione per indurre modesti ee, insieme ad alti valori di conversione; le prove condotte hanno inoltre permesso di stabilire come un catalizzatore dimerico necessiti di un cocatalizzatore acido per raggiungere valori di ee e conversione (quest'ultima rimane leggermente inferiore) paragonabili ad un catalizzatore bifunzionale: al contrario, quest'ultima categoria presenta risultati migliori (sia per quanto riguarda la conversione che l'ee) in assenza di acido e può anzi risentire negativamente, a seconda dei casi, della sua presenza; infine si è potuto osservare come catalizzatori di ambo le tipologie contenenti frammenti chirali diversi, tra loro pseudoenantiomeri, siano in grado di indurre ee confrontabili e opposti nel prodotto formato.

Le prospettive di questa ricerca sono puntare ad un'ulteriore ottimizzazione dei livelli di conversione ed eccesso enantiomerico tramite un più ampio screening di condizioni di reazione e catalizzatori, seguendo le due metodologie che siamo stati in grado di individuare, ovvero catalisi con catalizzatori bifunzionali, e catalisi con catalizzatori dimerici accoppiati con un acido come cocatalizzatore.

5. Parte Sperimentale

5.1 Materiali e metodi

Sono stati usati reagenti e solventi di uso commerciale o disponibili in laboratorio. Per verificare la purezza dei prodotti ottenuti e l'andamento delle reazioni sono stati effettuati spettri ^1H NMR mediante spettrometro Varian Mercury 400. L'eccesso enantiomerico invece è stato ricavato mediante l'utilizzo di HPLC a fase stazionaria chirale usando un detector UV di tipo DIOD-ARRAY. Per poter ottenere un riferimento per i due enantiomeri prodotti dalle reazioni catalitiche si è ottenuto prima il racemo degli stessi utilizzando una miscela equimolare di chinina e chinidina come catalizzatore in modo da ottenere i relativi tempi di ritenzione.

5.2 Preparazione del substrato (1)

5.2.1 Protezione dell'isatina (2) con un gruppo benzilico.

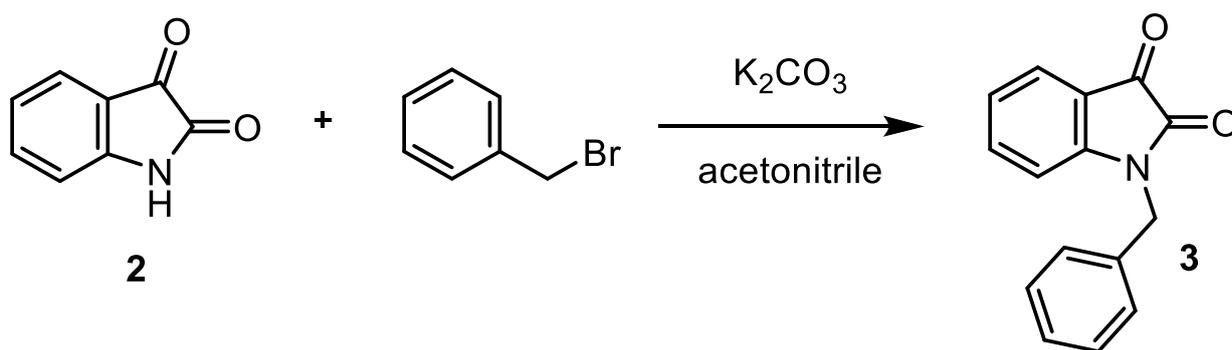


Figura 23

La seguente procedura è stata usata per la protezione dell'azoto dell'isatina (2) con un gruppo benzilico¹¹, secondo lo schema di reazione riportato in Figura 23; in un pallone da reazione da 100 mL, munito di ancoretta magnetica e refrigerante, si aggiungono 2,943 g di isatina (solido color vermiglio, corrispondenti a 20 mmol) insieme a tre equivalenti di K₂CO₃ (8.296 g), il tutto viene disciolto in 60 mL di acetonitrile, infine si aggiunge un equivalente di benzil bromuro: quest'ultimo si presenta come un liquido incolore, per cui ne vengono aggiunti 2,50 mL servendosi di una micropipetta. Il pallone viene quindi posto in un bagno di silicone e riscaldato a 50 °C, la soluzione così formata viene agitata magneticamente, e lasciata reagire per 22 h. Successivamente il solvente viene evaporato, e il residuo solido viene sospeso

¹¹ I. Sonsona, A. Vicenzi, M. Guidotti, G. D. Bisag, M. Fochi, R. P. Herrera, L. Bernardi, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101254.

in 80 mL di CH₂Cl₂; la soluzione di diclorometano viene lavata con 50 mL di acqua, e la fase acquosa a sua volta estratta con due aliquote da 50 mL ciascuna di CH₂Cl₂; le fasi organiche vengono riunite, anidificate con MgSO₄, filtrate su carta, e il solvente viene evaporato. Infine, per ottenere l'isatina protetta in forma pura, viene effettuata una cristallizzazione con etanolo, che fornisce la molecola target (**3**) come solido arancione con una resa di circa il 63 % e un buon grado di purezza (valutata tramite analisi H-NMR; relativo spettro in *Figura 24*).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.62 (ddd, J = 7.5, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.48 (td, J_t = 7.8 Hz, J_d = 1.4 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 5H), 7.08 (dt, J_d = 7.5 Hz, J_t = 0.8 Hz, 1H), 6.77 (dt, J_d = 7.9 Hz J_t = 0.7 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H). (*Figura 24*)

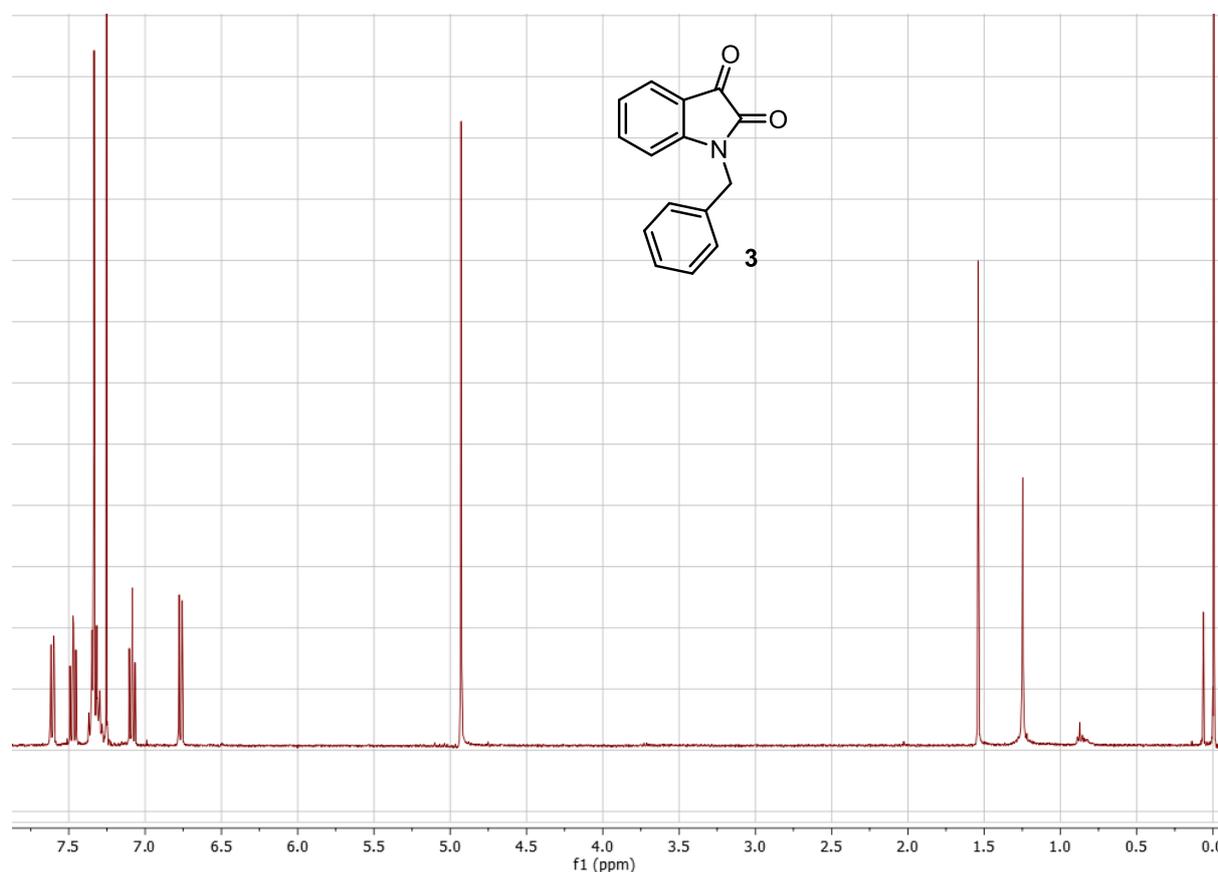


Figura 24

5.2.2 Addizione dell'indolo all'isatina protetta (3)

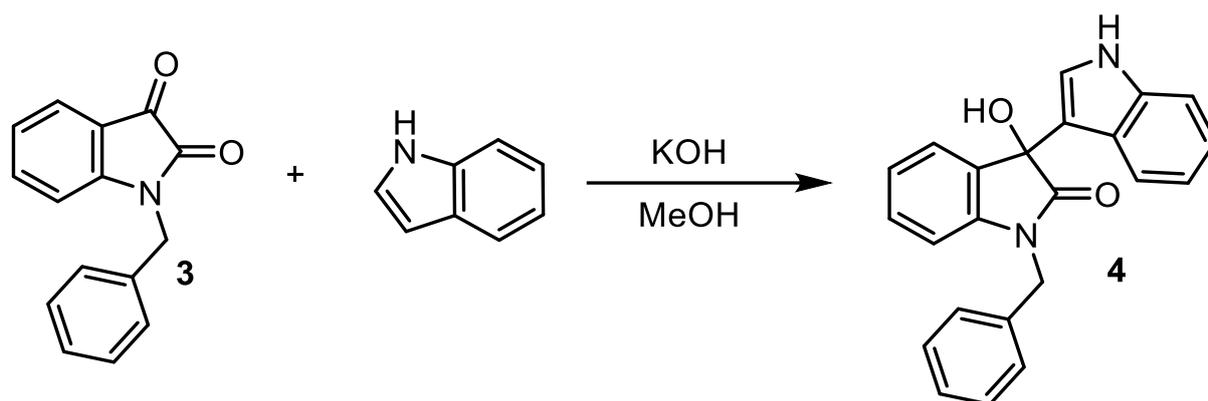


Figura 25

La procedura per la reazione di addizione dell'indolo all'isatina¹² (schema mostrato in Figura 25) prevede di aggiungere ad un pallone da 100 mL munito di ancoretta magnetica 5 mmol di isatina protetta (1,186 g), insieme con 1,1 equivalenti di indolo (0,658 g, 5.5 mmol): la reazione viene condotta in metanolo (25 mL) e vengono aggiunti 0,4 equivalenti di KOH (precedentemente triturato); la soluzione viene agitata con un'ancoretta magnetica e viene lasciata reagire per 20 h. Una volta trascorso il tempo di reazione, si evapora il metanolo e si raccoglie il prodotto solido: per eliminare impurezze e i reagenti non trasformati in prodotti e in eccesso si effettua una colonna cromatografica con eluente 60:40 = etere di petrolio:etile acetato; la frazione contenente il prodotto (individuata tramite TLC) viene tirata a secco, e il solido ottenuto raccolto e pesato: l'intero processo fornisce il prodotto desiderato come solido rossastro con una resa di circa il 57%, e con una buona purezza valutata tramite H-NMR (relativo spettro mostrato in Figura 26).

¹² K. N. Babu, A. Roy, M. Singh, A. Bisai, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6327.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8.15 (br s, 1H), 7.59 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.5 (ddd, J = 7.5, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (dt, J_d = 8.2 Hz, J_t = 0.9, 1H), 7.32-7.24 (m, 8H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.81 (dt, J_d = 7.9 Hz, J_t = 0.8 Hz, 1H), 5.06 (d J = 15.7 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 15.7 Hz, 1H). (Figura 26)

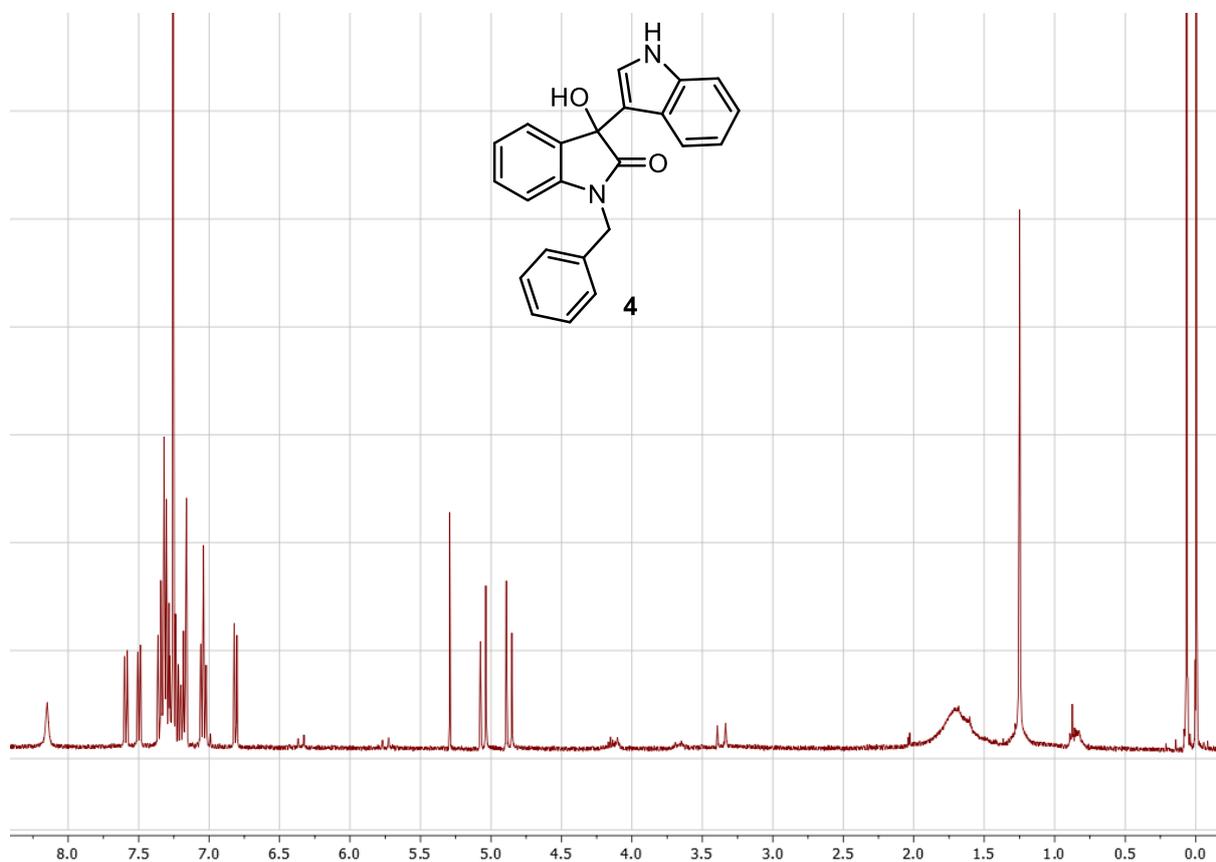


Figura 26

5.3.3 Deidrossilazione riduttiva

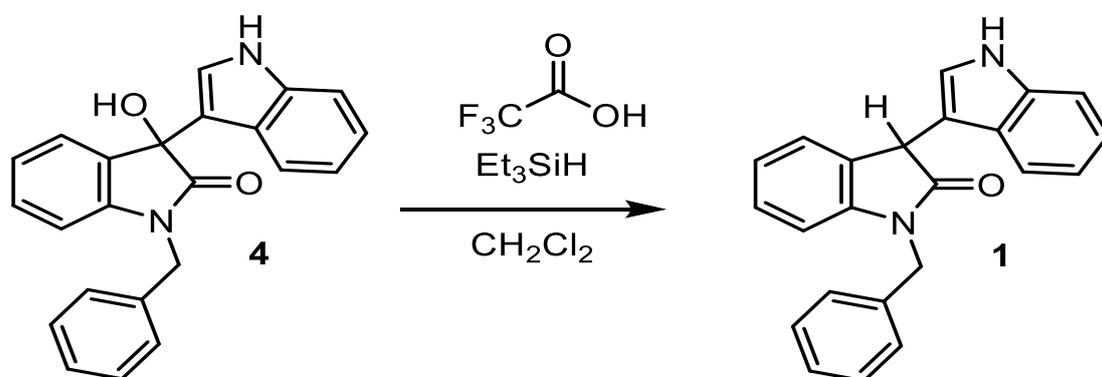


Figura 27

La procedura per la rimozione riduttiva del gruppo ossidrilico¹³ (schema di reazione in Figura 27) prevede l'aggiunta in un pallone da 100 mL, munito di ancoretta magnetica e posto in atmosfera di azoto, di 1,007 g del reagente **4** (2,842 mmol), che viene poi disciolto in 30 mL di CH₂Cl₂. Successivamente, il sistema viene raffreddato a 0 °C, e si aggiungono 3,0 equivalenti di Et₃SiH e 5,0 equivalenti di acido trifluoroacetico (rispettivamente 1,39 mL e 1,10 mL, aggiunti tramite micropipetta); la soluzione viene agitata con un'ancoretta magnetica e la reazione viene condotta per 4 h in atmosfera inerte di azoto, mantenendo la soluzione a 0 °C. Al termine della reazione si aggiunge goccia a goccia alla miscela di reazione una soluzione di NaOH in acqua (pH ≈ 14), finché il pH del grezzo di reazione non risulta 5 (misura effettuata con cartina tornasole). In seguito, si effettua una separazione delle due fasi, organica e acquosa, e si prosegue con un'estrazione della frazione acquosa con tre aliquote da 50 mL ciascuna di CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite vengono anidificate con MgSO₄, si filtra su carta e infine si fa evaporare il solvente. Il prodotto così ottenuto si presenta come una polvere arancione; per ottenere il prodotto in forma pura si effettua una colonna cromatografica su silice, con miscela eluente 70:30=etere di petrolio:etile acetato; in seguito alla purificazione, si raccolgono le frazioni contenenti il prodotto e si tirano a secco; si ottiene così il substrato **1** come solido arancione, il cui grado di purezza viene confermato tramite analisi H-NMR (spettro H-NMR del composto **1** riportato in Figura 28); questo processo ha una resa di circa il 70%.

¹³ I. Sonsona, A. Vicenzi, M. Guidotti, G. D. Bisag, M. Fochi, R. P. Herrera, L. Bernardi, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101254.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8.16 (br s, 1H), 7.38-7.27 (m, 6H), 7.24-7.13 (m, 5H), 6.98 (tt, $J=7.2, 1.0$ Hz, 2H), 6.84 (dd, $J= 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J= 15.6$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.93 (d, $J= 15.6$ Hz, 1H). (Figura 28)

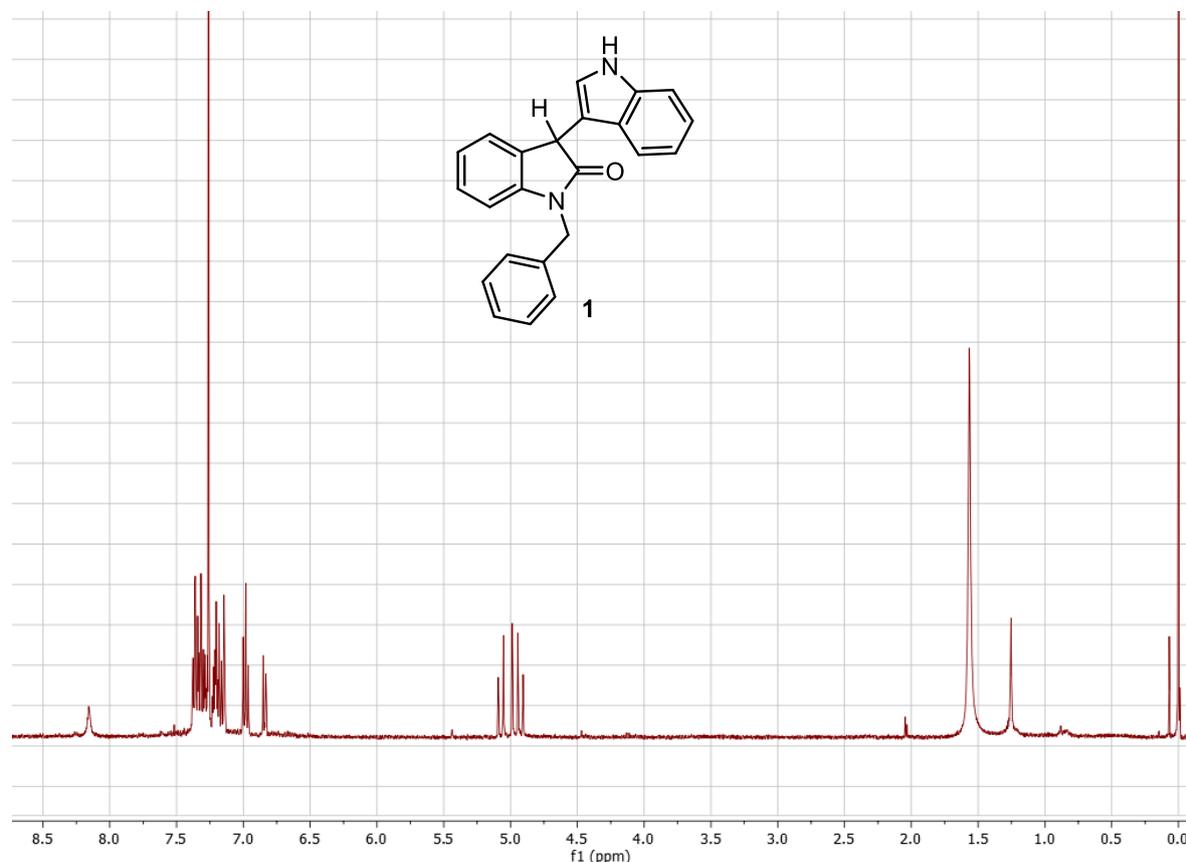


Figura 28

5.3 Alchilazione ossindolo

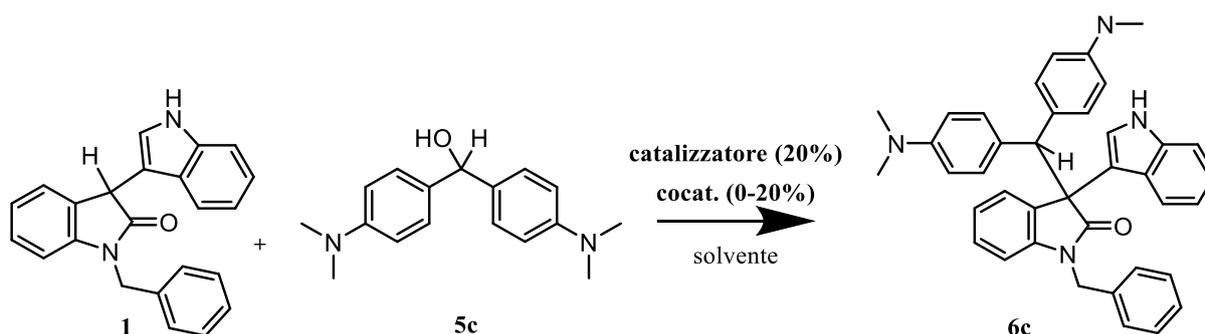


Figura 29

La reazione di alchilazione (schema riportato in Figura 29) prevede l'aggiunta, in un vial fornito di ancoretta magnetica, del substrato (**1**; 0,0186 g) e del reagente alchilante (**5c**; 0,0135 g) in rapporto molare 1,1 : 1 (rispettivamente 0,055 e 0,050

mmol); insieme ai reagenti si aggiungono 0,010 mmol di catalizzatore (20 % molare rispetto al reagente limitante), il quale varia in base a ciascuna prova di catalisi, e una quantità variabile di co-catalizzatore acido (0-0,010 mmol; fino al 20 % molare rispetto al reagente limitante); il tutto viene disciolto in 0,25 mL di solvente. Il vial viene chiuso, e sigillato con parafilm per prevenire l'evaporazione del solvente. Dopo un periodo di tempo variabile (tipicamente 48 h) la reazione viene interrotta: si effettua il prelievo di un'aliquota del grezzo di reazione per essere filtrato su un plug di silice, e il plug stesso eluito rapidamente con CH₂Cl₂ e Et₂O e, dopo evaporazione dei solventi, successivamente analizzato tramite H-NMR al fine di poter misurare l'avanzamento della reazione; il restante grezzo viene purificato servendosi di una colonna cromatografica con miscela eluente 80:20 = etere di petrolio:acetone; una volta terminata la purificazione le frazioni contenenti il prodotto target (**6c**) vengono raccolte, e il solvente viene evaporato; infine un'analisi H-NMR viene effettuata per confermare che quanto raccolto sia effettivamente il target ricercato, e che la purezza sia elevata (spettro H-NMR del prodotto **6c** riportato in Figura 31). Una volta confermato l'isolamento del target **6c** con un buon grado di purezza, si effettua un'analisi HPLC con fase stazionaria chirale (colonna ODH; miscela eluente 85:15=esano:isopropanolo; flusso=0,75 mL/min; temperatura 25°C) per separare tra loro i due enantiomeri del prodotto **6c** e valutarne l'eccesso enantiomerico; in Figura 30 possiamo osservare l'esempio di un cromatogramma racemo (sopra; t₁ = 17.9 min, t₂ = 30.2 min) e di un cromatogramma di un prodotto enantioarricchito dell'enantiomero eluito per secondo (sotto; ee : -41%).

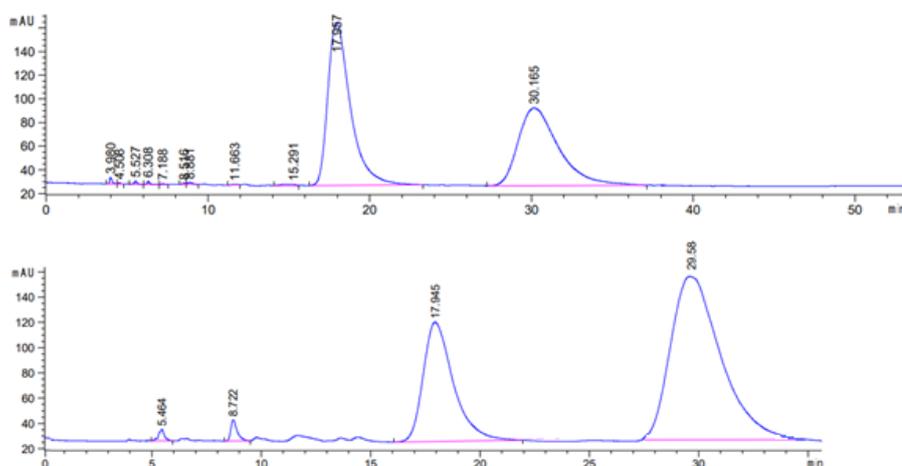


Figura 30

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8.63-8.58 (m, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.16-7.06 (m, 3H), 6.97 (td, $J_t=7.6$ Hz, $J_d=1.0$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=7.7, 1.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.98 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.80 (s, 6H). (Figura 31)

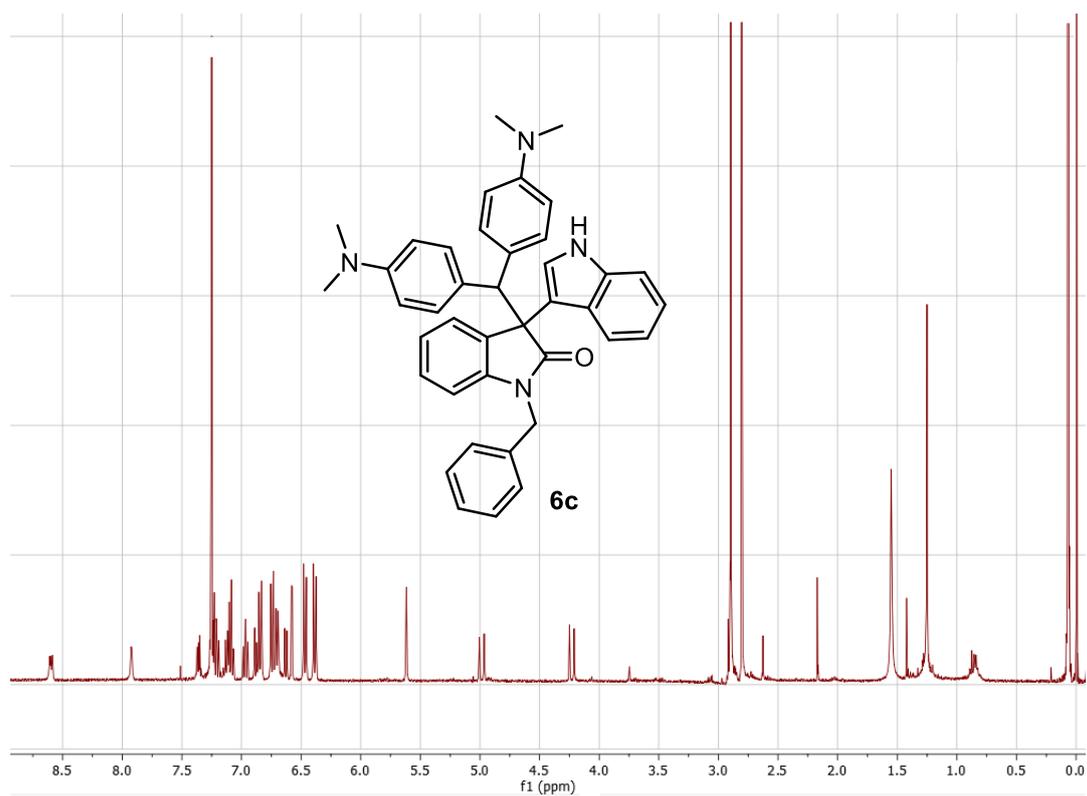


Figura 31