

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

Reazioni organocatalitiche
multicomponente fra ilidi di solfossonio
stabilizzate, aldeidi e tiofenoli

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Riccardo Fabbri

RELATORE

Prof. Luca Bernardi

CORRELATORE

Giorgiana Denisa Bisag

Pietro Pecchini

Abstract

Questo elaborato di tesi è incentrato sullo studio di alcune reazioni organocatalitiche di ilidi di solfossonio stabilizzate, ed è basato sul lavoro svolto nel laboratorio di ricerca "OrgBF" del Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari" dell'Università di Bologna. Le ilidi di solfossonio sono composti studiati con grande interesse, grazie al loro comportamento chimico formalmente analogo a quello dei carbeni, ritenuti molto versatili. Le ilidi di solfossonio stabilizzate hanno infatti dimostrato un'ottima applicabilità sia come sostitute più sicure e blande dei diazo composti (largamente impiegati come precursori di metallo carbeni), sia in protocolli di reazione organocatalitici ed enantioselettivi altamente innovativi. In relazione a tale linea di ricerca, sono stati inizialmente studiati i possibili percorsi di reazione in catalisi di acidi fosforici fra ilidi di solfossonio stabilizzate e precursori di N-Boc immine. È stata verificata la possibile reazione di cicloaddizione fra ilidi stabilizzate e amini diversamente sostituiti, con formazione diastereoselettiva di un *trans*-ossazolidinone. Tuttavia, si è deciso di non procedere con l'ottimizzazione di tale reazione a causa delle scarse prestazioni della stessa in termini di resa. In parallelo, è stata studiata la possibile reazione di inserzione di un'ilide stabilizzata e un diverso precursore di N-Boc immina, la quale non ha tuttavia prodotto alcun risultato, se non quello di dare il prodotto derivante dalla benzaldeide in seguito ad idrolisi dell'immina. Il tema principale di questo lavoro di tesi è stato quindi una reazione multicomponente fra ilidi di solfossonio stabilizzate, benzaldeide e para-clorotiofenolo in catalisi di acidi fosforici, con formazione diastereoselettiva di un *syn*- β -idrossi- α -tioaril estere. Considerando i risultati promettenti osservati per quest'ultima reazione, è stato iniziato il lavoro di sviluppo della sua versione enantioselettiva, che rappresenta il primo esempio noto di reazione organocatalitica, multicomponente ed enantioselettiva di inserzione formale di un'ilide di solfossonio stabilizzata fra un nucleofilo (para-clorotiofenolo) ed un elettrofilo (benzaldeide).

This thesis focuses on the study of some organocatalytic reactions with stabilized sulfoxonium ylides, based on internship carried out in the "OrgBF" research laboratory of the Department of Industrial Chemistry "Toso Montanari" at the University of Bologna. Sulfoxonium ylides are compounds of great interest due to their chemical

behavior, formally similar to that of carbenes, which are considered to be highly versatile intermediates. Stabilized sulfoxonium ylides have demonstrated excellent applicability as safer and milder replacements for diazo compounds (widely used as precursors of metal carbenes), as well as in highly innovative organocatalytic and enantioselective reaction protocols. In relation to this research line, possible reaction pathways in phosphoric acid catalysis between stabilized sulfoxonium ylides and N-Boc imine precursors were initially studied. The possible cycloaddition reaction between stabilized ylides and differently substituted aminals was verified, leading to the diastereoselective formation of a *trans*-oxazolidinone. However, due to its poor yield, it was decided not to proceed with the optimization process for this reaction. In parallel, the possible insertion reaction of a stabilized ylide and a different N-Boc imine precursor was studied. However, instead of the expected product, the adduct of benzaldehyde (resulting from the hydrolysis of imine) was exclusively obtained. The main theme of this thesis has thus turned to the study of a multicomponent reaction between stabilized sulfoxonium ylides, benzaldehyde, and para-chlorothiophenol under phosphoric acids catalysis, leading to the diastereoselective formation of a *syn*- β -hydroxy- α -thioaryl ester. Considering the promising results observed for this reaction, the development process was started for its enantioselective version, which represents the first known example of a organocatalytic, multicomponent and enantioselective formal insertion reaction of a stabilized sulfoxonium ylide between a nucleophile (para-chlorothiophenol) and an electrophile (benzaldehyde).

Sommario

1	Introduzione.....	1
1.1	Ilidi di solfossonio stabilizzate: un'alternativa ai diazo composti.....	1
1.2	Acidi fosforici come organocatalizzatori in sintesi asimmetrica	9
2	Obbiettivi	15
3	Risultati e discussione	17
3.1	Reazioni di cicloaddizione fra ilide chetonica 1 e aminali 3a e 3b	17
3.1	Reazione fra ilide esterea 2a e aminale 3c	23
3.2	Reazione multicomponente con ilidi esteree 2 , benzaldeide e para-clorotiofenolo.....	29
3.3	Ipotesi meccanicistiche ed esperimenti di controllo	33
3.4	Sviluppo della reazione a tre componenti enantioselettiva	41
4	Conclusioni e prospettive	48
5	Sezione sperimentale	50
5.1	Metodi e materiali	50
5.2	Procedure di sintesi di substrati e reagenti.....	51
5.2.1	Ilidi di solfossonio stabilizzate	51
5.2.2	Tert-butil (fenil(fenilsulfonil)metil)carbammato (3d).....	53
5.2.3	Tert-butil (metossi(fenil)metil)carbammato (3b)	54
5.2.4	Tert-butil (((4-clorofenil)tio)(fenil)metil)carbammato (3c).....	55
5.2.5	etil 2-((4-clorofenil)tio)acetato (6a)	56
5.2.6	etil 3-fenilossirano-2-carbossilato (9a)	57
5.3	Procedure per le reazioni catalitiche.....	58
5.3.1	Procedura generale	58
5.3.2	Procedura per le reazioni di cicloaddizione fra ilide chetonica 1 e aminali 3a e 3b	59
5.3.3	Procedura per le reazioni fra ilide esterea 2a e aminale 3c	60

5.3.4 Procedura per le reazioni multicomponente con ilidi esteree 2 , benzaldeide e para-clorotiofenolo	61
---	----

1 Introduzione

1.1 Ilidi di solfossonio stabilizzate: un'alternativa ai diazo composti

Le ilidi sono composti con struttura di risonanza principale di tipo zwitterionico, in cui l'atomo carico negativamente si trova direttamente legato all'atomo cationico¹. Le ilidi di maggior interesse sintetico sono quelle in cui un centro carbanionico si trova adiacente ad un eteroatomo, la cui natura influenza largamente la reattività del composto.

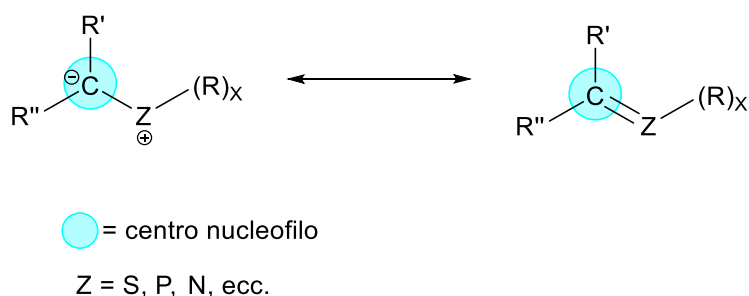


Figura 1: Esempio di struttura generica delle ilidi tipicamente impiegate in sintesi organica

Le ilidi su cui questa tesi è focalizzata appartengono alla categoria delle ilidi dello zolfo, che si dividono in due tipi: solfonio e solfossonio, in funzione dello stato di ossidazione dell'eteroatomo. La dissertazione si focalizzerà sulle seconde in quanto oggetto di studio nel laboratorio Bernardi/Fochi. Entrambi i tipi di ilide possono essere stabilizzate o non stabilizzate, in funzione della presenza o meno di un gruppo elettron-attrattore legato al centro anionico, e quindi di una maggiore o minore delocalizzazione della carica negativa. I gruppi elettron-attrattori più comunemente applicati sono di natura carbonilica, tipicamente chetoni o esteri. Entrambi i fattori (stato di ossidazione dello zolfo e presenza o meno di un gruppo elettron-attrattore) influenzano il comportamento chimico delle ilidi dello zolfo in diversi modi. Mettendo infatti in scala la nucleofilicità delle ilidi dello zolfo (come raffigurato in Figura 2), le ilidi di solfossonio risultano generalmente meno reattive rispetto alle ilidi di solfonio, mentre la presenza di un gruppo stabilizzante fa decrescere la reattività di entrambe le classi di ilidi². D'altra parte, una minor reattività di alcune di queste ilidi corrisponde a maggior maneggiabilità, stabilità e possibilità di stoccaggio.

¹ F. A. Carey, R. J. Sundberg **2007**, *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms 5th ed.* Charlottesville, Springer, p 600-601

² G. D. Bisag, S. Ruggeri, M. Fochi, L. Bernardi, *Org. Biomol. Chem.* **2020**,18, 8793-8809

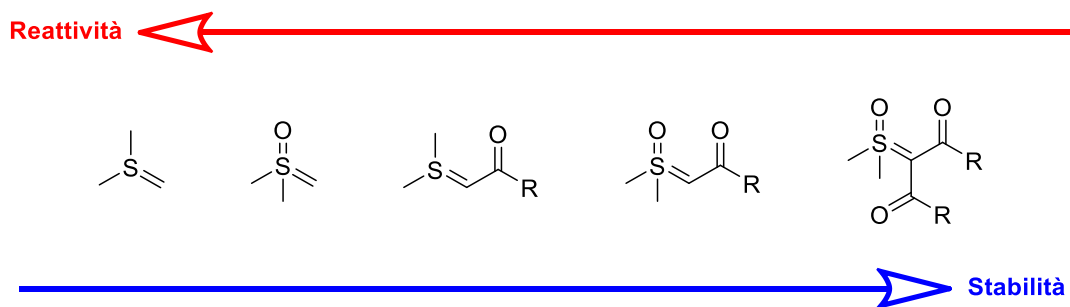


Figura 2: Strutture e ordine di reattività delle metilidi dello zolfo

Le ilidi dello zolfo in generale si sono dimostrate nel tempo sinteticamente utili soprattutto in due tipi di reazioni: inserzioni formali in legami di tipo Nu-E e cicloaddizioni formali (2 + 1), ovvero tipicamente ciclopropanazioni di alcheni ed epossidazioni di aldeidi e chetoni. In particolare, le reazioni di epossidazioni di aldeidi e chetoni con ilidi dello zolfo sono chiamate “reazioni di Corey-Chaykovsky”, come tributo al loro pionieristico lavoro su questo tipo di reattività^{3,4}. Entrambe le tipologie di reazione (inserzioni e cicloaddizioni) si basano sullo stesso comportamento chimico dell’ilide, formalmente analogo a quello di un carbene, ovvero sulla capacità del carbanione di agire come centro donatore-accettore in due step. Infatti, come mostrato in Figura 3, entrambi i percorsi di reazione prevedono una prima fase di attacco nucleofilo del carbanione su un gruppo elettrofilo, ed un secondo step di attacco di un altro centro nucleofilo sullo stesso carbonio dell’ilide (ora elettrofilo), con l’uscita di una molecola di solfuro o solfossido (a seconda del tipo di ilide del caso, se di solfonio o di solfossonio).

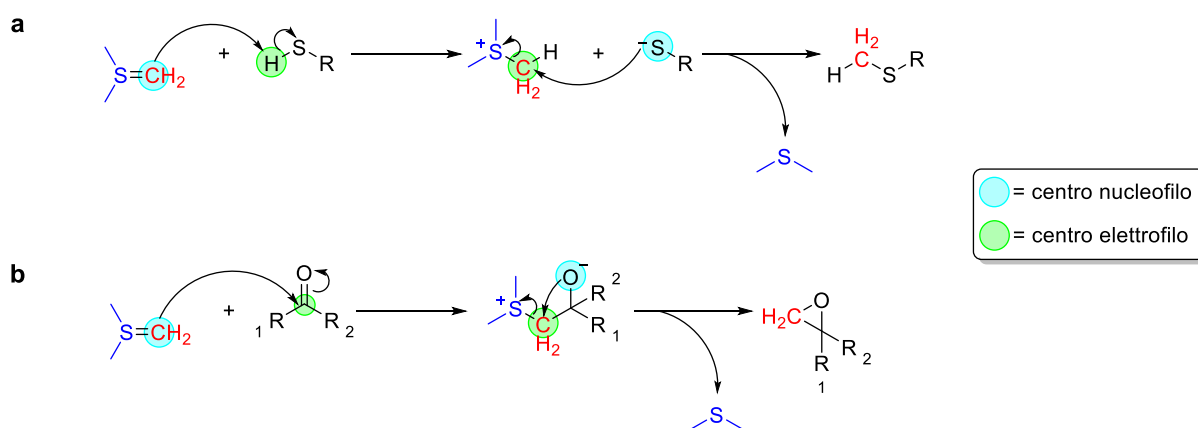


Figura 3: Esempi dei percorsi di reazione tipici delle ilidi dello zolfo: a) inserzione in legame Nu-E; b) epossidazione (2 + 1) di un chetone

³ E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 19, 3782–3783

⁴ E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 6, 1353–1364

Sia le reazioni di inserzione che quelle di cicloaddizione sono osservabili per le ilidi di solfonio non stabilizzate e per quelle stabilizzate. Tuttavia, la presenza del gruppo elettron-attrattore, oltre a consentire una maggior delocalizzazione delle cariche e a rendere quindi l'ilide più stabile (ovvero più facilmente maneggiabile e stoccabile), ne influenza anche la regioselettività di reazione. Infatti, un'ilide di solfonio stabilizzata può formare selettivamente il prodotto di attacco in una diversa regione elettrofila di uno stesso substrato, rispetto a quella formalmente attaccata dalla corrispondente ilide non stabilizzata. A titolo d'esempio, si riporta la ben nota tendenza delle ilidi di solfonio a reagire per cicloaddizione con un accettore di Michael formando selettivamente il prodotto cinetico di epossidazione (Figura 4, sezione a), in contrapposizione al prodotto termodinamico di ciclopropanazione ottenibile in misura pressoché esclusiva con l'impiego di un ilide di solfonio stabilizzata (Figura 4, sezione b)⁵.

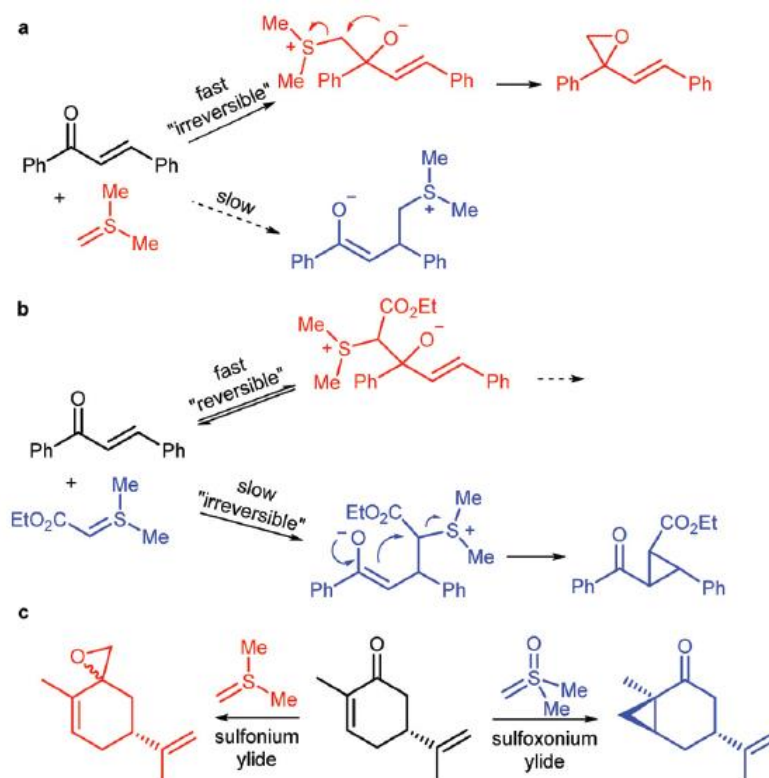


Figura 4²: Regioselettività per la reazione di un chetone α,β -insaturo con: a) un'ilide di solfonio; b) un'ilide di solfonio stabilizzata. c) Confronto fra un'ilide di solfonio e un'ilide di solfossonio nella regioselettività di reazione con un chetone α,β -insaturo.

Anche la reattività specifica delle ilidi di solfossonio non stabilizzate è coerente con quella appena esposta per le ilidi dello zolfo in generale. Tuttavia, come mostrato nella

⁵ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers **2000**, *Organic Chemistry 1st ed.*, Oxford (UK), Oxford University Press, pp. 1249–1277.

sezione c della Figura 4, la presenza dell'ossigeno legato allo zolfo nelle ilidi di solfossonio esercita un effetto stabilizzante simile a quello del gruppo elettron-attrattore nelle ilidi di solfonio, seppure di minor misura. Come conseguenza, le ilidi di solfossonio mostrano generalmente la stessa regioselettività delle ilidi di solfonio stabilizzate⁶. Ciò nonostante, anche le ilidi di solfossonio non stabilizzate, pur essendo nucleofili più soft e meno reattivi, sono utili reagenti per eseguire epossidazioni di aldeidi e chetoni molto efficaci. Al contrario, le ilidi di solfossonio stabilizzate non sono sufficientemente reattive per dar luogo alle epossidazioni, mentre rimangono efficaci reagenti per ciclopropanazioni ed inserzioni (*vide infra*).

In letteratura, le ilidi dello zolfo e soprattutto quelle di solfossonio, vengono spesso paragonate a sistemi di reazione ben più noti ed applicati: i diazo composti come precursori di metallo carbeni. I diazo composti sono ilidi di azoto, dunque anch'essi nucleofili al carbonio, che in presenza di quantità catalitiche di un opportuno metallo di transizione (esistono molti esempi con il rodio¹¹) possono coordinarsi ad esso, liberando azoto e formando il relativo metallo carbene elettrofilo, il quale può successivamente partecipare a reazioni di inserzione in legami Nu-E o di ciclopropanazione di alcheni (Figura 5)⁷.

⁶ Y. Xiang, X. Fan, P.-J. Cai, Z.-X. Yu, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 582–590

⁷ J. Wang, *Tetrahedron Letters* **2022**, 108, 154135

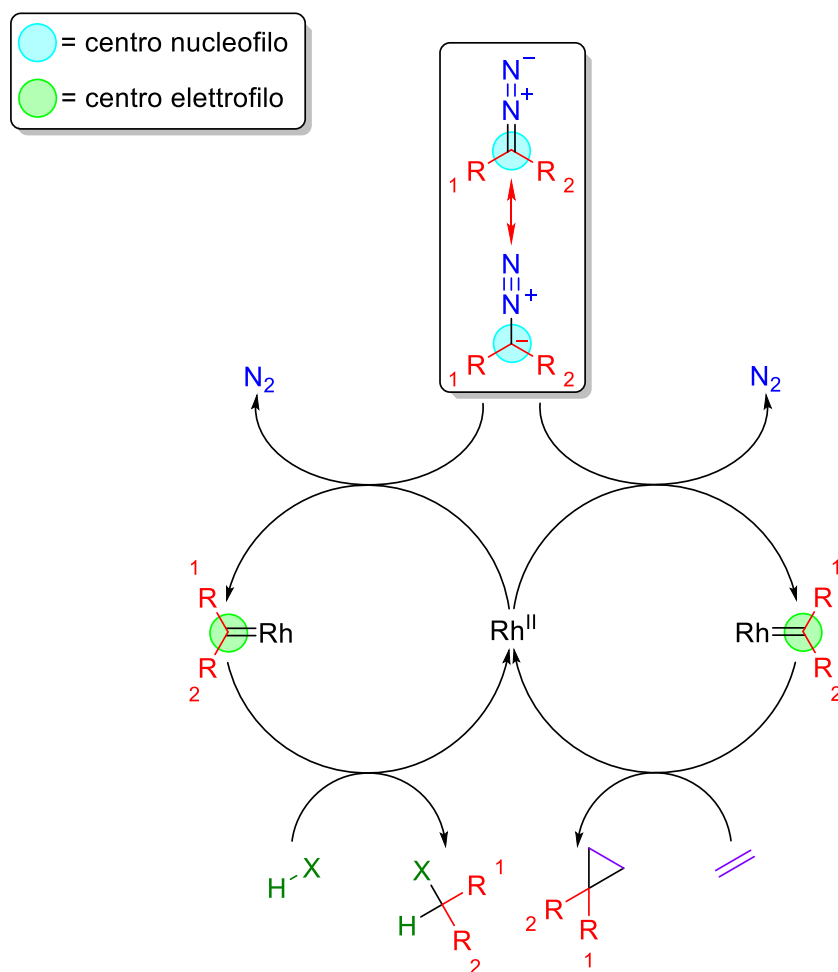


Figura 5: Percorsi di reazione dei diazo composti come precursori di rodio carbeni

La chimica dei diazo composti in catalisi di metalli di transizione è stata largamente studiata negli anni, anche in versione asimmetrica, e può vantare svariate applicazioni nel settore farmaceutico^{8,9}.

Tuttavia, l'uso di queste metodologie è tuttora affetto da diverse problematiche, relative agli aspetti dei costi e della sicurezza. Infatti, i catalizzatori necessari a svolgere questo tipo di chimica sono in genere complessi metallorganici di metalli di transizione preziosi, risultando dunque piuttosto costosi. Inoltre, la scarsa stabilità termica dei diazo composti, che possono facilmente decomporre in modo violento, liberando

⁸ K.R. Campos, P.J. Coleman, J.C. Alvarez, S.D. Dreher, R.M. Garbaccio, N.K. Terrett, R.D. Tillyer, M.D. Truppo, E.R. Parmee, *Science* **2019**, 363

⁹ E.J.J. Grabowski, *Chirality* **2005**, 17: S249-S259

calore e importanti volumi di azoto gassoso, comporta difficoltà nel controllo in sicurezza della reazione^{10,11}.

Il paragone fra diazo composti e ilidi di solfossonio è dovuto all'osservazione che anche queste ultime (proprio grazie alla loro natura di ilidi) sono in grado di agire da precursori di metallo carbeni, e di prendere quindi parte a percorsi di reazione di inserzione e cicloaddizione agendo come centri elettrofili¹². Vale la pena notare che, nonostante esistano diversi esempi con catalisi di rodio^l anche per le ilidi di solfossonio, esse sono più spesso impiegate in combinazione con iridio^l, in quanto meno sensibili alla disattivazione causata dal dimetilsolfossido, coprodotto dalle ilidi di solfossonio¹³.

Grazie quindi a questo ulteriore aspetto della loro reattività, le ilidi di solfossonio sono spesso proposte come alternativa più sicura, blanda ed efficiente dei diazo composti, in quanto più stabili ma al tempo stesso più nucleofile^{14,15}. Inoltre, come illustrato in Figura 6, il già esposto comportamento da donatore-accettore in due step, tipico delle ilidi dello zolfo, può essere sfruttato in modo complementare a quello dei metallo carbeni. Se infatti questi ultimi possono agire da elettrofili al carbonio, dando inserzioni o cicloaddizioni attraverso un primo step in cui subiscono attacco nucleofilo, al contrario le ilidi dello zolfo possono partecipare a questo stesso tipo di reazioni agendo primariamente come nucleofili al carbonio, e subendo in secondo luogo attacco nucleofilo con spostamento del gruppo uscente allo zolfo². Questa versatilità delle ilidi di solfossonio può quindi essere sfruttata per ottenere percorsi di reazione differenti, in funzione della presenza o meno di un catalizzatore metallico (Figura 6).

¹⁰ D. Clare, B.C. Dobson, P.A. Inglesby, C. Aïssa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 16198-16202

¹¹ S. P. Green, K. M. Wheelhouse, A. D. Payne, J. P. Hallett, P. W. Miller, J. A. Bull, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24, 1, 67–84

¹² A.C.B. Burtoloso, R.M.P. Dias, I.A. Leonarczyk, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013: 5005-5016

¹³ I. K. Mangion, I. K. Nwamba, M. Shevlin, M. A. Huffman, *Org. Lett.* **2009**, 11, 16, 3566–3569

¹⁴ C. A. D. Caiuby, L. G. Furniel, A. C. B. Burtoloso, *Chem. Sci.* **2022**, 13, 1192-1209

¹⁵ J. Vaitla, A. Bayer, *Synthesis* **2019**, 51, 612–628

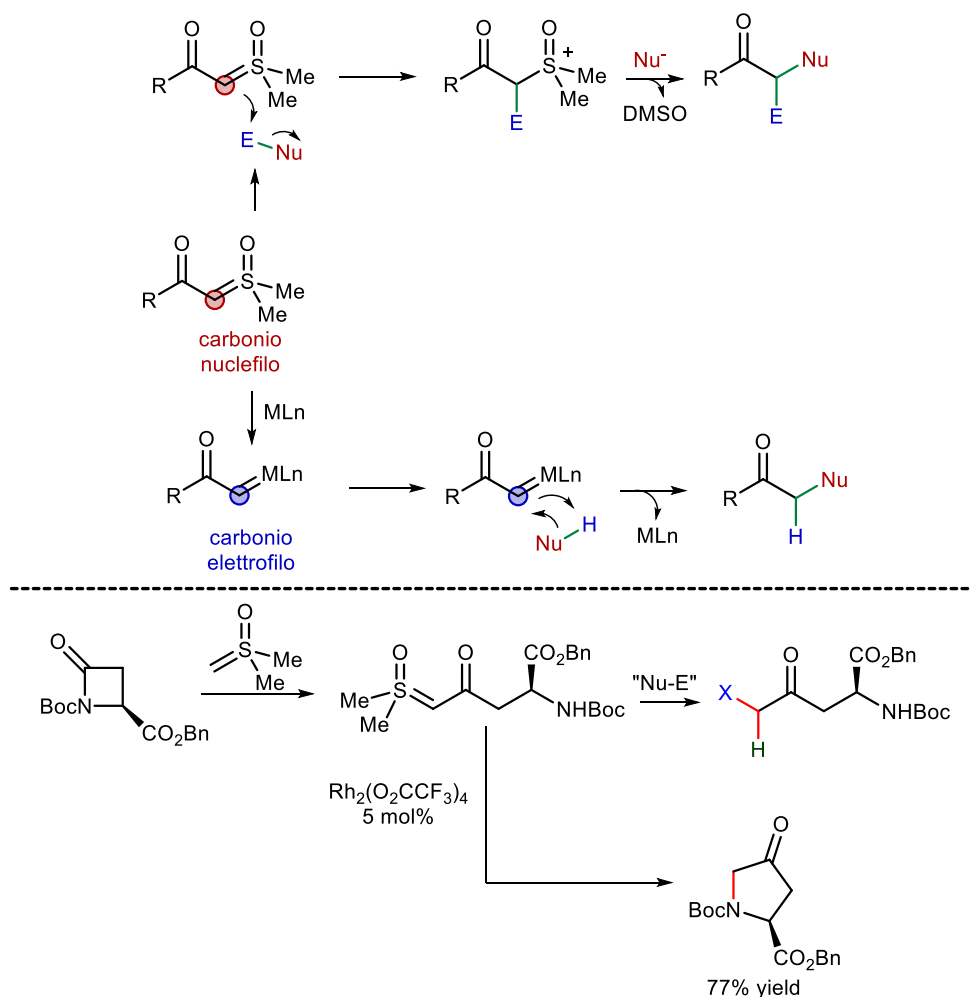


Figura 6²: Possibili percorsi per la reazione fra un'ilide di solfossonio stabilizzata e un reagente di tipo Nu-E, con e senza catalisi di un metallo di transizione

Le ricerche relative all'uso delle ilidi di solfossonio nei diversi tipi di applicazioni illustrati, sono attualmente ritenute di maggior interesse rispetto all'utilizzo delle ilidi di solfonio. Infatti, mentre la reattività e l'uso sintetico di queste ultime sono stati ampiamente indagati nel tempo, sia in sintesi racemica che asimmetrica, non si può dire lo stesso per le ilidi di solfossonio, che solo di recente hanno visto la crescita dell'interesse scientifico (anche a livello industriale¹⁴) nei propri confronti. Inoltre, la maggior stabilità di cui godono le ilidi di solfossonio (soprattutto quelle stabilizzate), e la natura meno problematica del solfosfido che esse coproducono, rispetto a quella del rispettivo solfuro (tipicamente più tossico e volatile), rendono queste ilidi in genere più facilmente stoccabili ed utilizzabili, e quindi anche più appetibili per eventuali impieghi su scala industriale¹⁶.

¹⁶ I. K. Mangion, R. T. Ruck, N. Rivera, M. A. Huffman, M. Shevlin, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5480–5483

Per questi motivi, questo lavoro di tesi è stato incentrato sullo studio e l'utilizzo delle ilidi di solfossonio stabilizzate, allacciandosi alle precedenti ricerche svolte dal gruppo "OrgBF" in relazione a questi composti. Si precisa che, per brevità, da questo punto in avanti ci si riferirà sempre alle ilidi di solfossonio stabilizzate con i termini generici "ilidi" o "ilide", tranne dove diversamente specificato.

1.2 Acidi fosforici come organocatalizzatori in sintesi asimmetrica

L'organocatalisi asimmetrica è il settore della chimica organica che si occupa della sintesi enantioselettiva di composti chirali, tramite l'impiego di piccole molecole organiche (anch'esse chirali ed enantiopure) in qualità di catalizzatori. Si tratta di una disciplina di recente riscoperta ed attualmente in pieno sviluppo, che si contrappone agli altri due "pilastri della catalisi asimmetrica", ovvero la biocatalisi e la catalisi con acidi di Lewis metallici. L'attuale interesse nei confronti dell'organocatalisi è giustificato da alcuni aspetti positivi riscontrabili nelle metodologie che ne fanno uso, che risultano in genere più semplici, sicure, blande e meno costose. Gli organocatalizzatori sono infatti solitamente più disponibili ed economici rispetto a quelli metallici, sono spesso utilizzabili anche in presenza di ossigeno e in condizioni non strettamente anidre, sono più facilmente separabili dai prodotti d'interesse e smaltibili rispetto ai metalli, e sono tendenzialmente più versatili degli enzimi¹⁷.

Esistono svariati tipi di organocatalizzatori, generalmente classificabili base al meccanismo di attivazione. La classe di organocatalizzatori chirali di principale interesse per questo lavoro è quella dei BINOL-derivati degli acidi fosforici, tipicamente considerati come catalizzatori acidi di Brønsted.

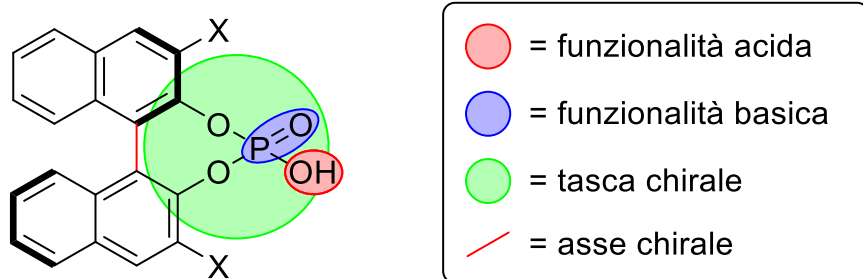


Figura 7: Struttura e funzionalità di un BINOL-derivato dell'acido fosforico

Come mostrato in Figura 7, il gruppo fosforico centrale è responsabile dell'interazione con i substrati, e quindi della loro attivazione. L'interazione può in realtà essere sia unicamente acida che di tipo bifunzionale. Mentre la prima ha luogo solo tramite il protone acido del gruppo idrossilico, l'interazione bifunzionale coinvolge anche l'ossigeno fosforico, che agisce invece da base di Lewis. La funzionalità idrossilica può agire sia da acido generico (donazione parziale del protone) che da acido specifico (rottura eterolitica completa del legame O-H), in funzione dell'ambiente di reazione e

¹⁷ D. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304–308

della natura dei substrati, l'interazione con essi può quindi avvenire rispettivamente tramite legami idrogeno o tramite coppia ionica¹⁸.

Lo scaffold binolico è invece la parte del catalizzatore responsabile dell'induzione asimmetrica. Il BINOL, che non possiede alcun centro stereogenico, ma bensì un asse chirale (un elemento di chiralità non convenzionale), è una delle cosiddette "strutture privilegiate"¹⁹ per la catalisi asimmetrica. Esso è un atropoisomero, poiché deve la propria chiralità alla limitata capacità di rotazione del legame che collega i due gruppi naftilici, i quali risultano di conseguenza sfalsati (come evidenziato in Figura 8) e non invertibili, così come i sostituenti in posizione orto rispetto alle connessioni col gruppo fosforico. Tale condizione permette al BINOL di agire da "tasca chirale", cioè di creare un ambiente asimmetrico che, ospitando il sistema di reazione, ne vincola la geometria, generando l'enantioselezione. L'efficienza del meccanismo di induzione asimmetrica è quindi fortemente dipendente dalla struttura dei sostituenti del BINOL.

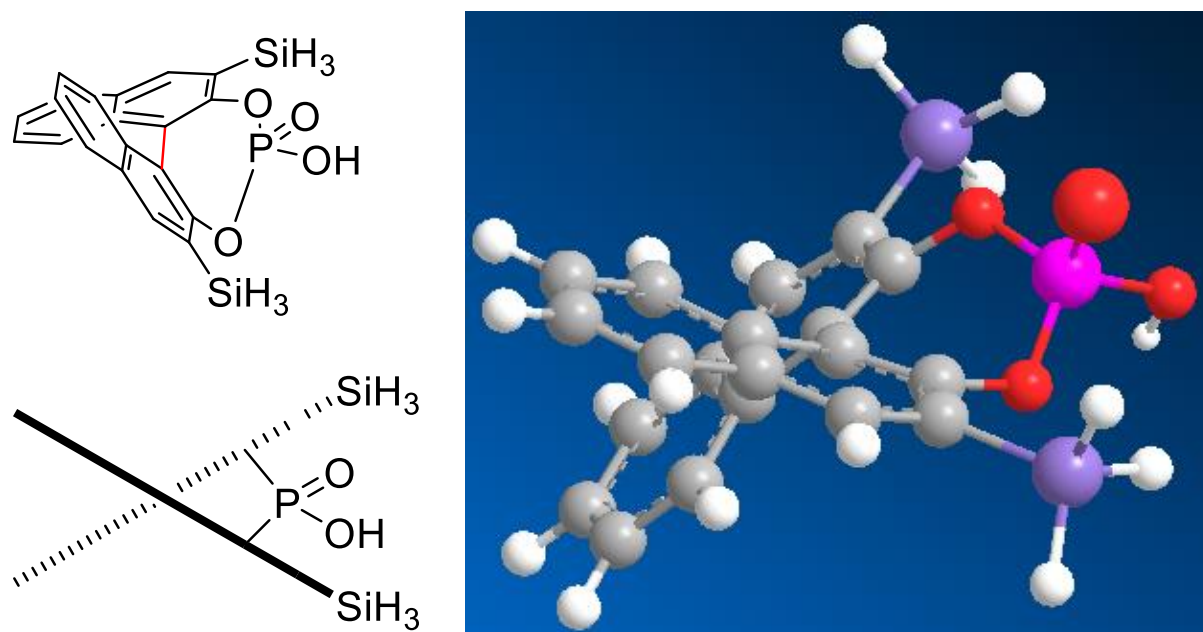


Figura 8: Rappresentazioni e modello 3D di un organocatalizzatore acido fosforico chirale

Gli acidi fosforici chirali sono una delle classi di organocatalizzatori maggiormente apprezzati, essendo stati impiegati con successo nello sviluppo di un'enorme varietà di reazioni enantioselettive¹⁸, che comprende sia meccanismi prettamente

¹⁸ D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9047

¹⁹ E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, 299, 1691

organocatalitici che schemi di reazione in catalisi sinergica con complessi organometallici.

Riguardo a quest'ultimo caso in particolare, il gruppo del Professor Wenhao Hu è stato in grado di sviluppare una serie di protocolli per reazioni multicomponente ed enantioselettive, che sfruttano la catalisi sinergica fra complessi di rodio e acidi organofosforici chirali^{20,21,22}. Molte di queste metodiche sono relative alla sintesi di β -ammino- α -etero carbonili, attraverso una reazione multicomponente fra diversi tipi di: α -diazo carbonili, vari nucleofili eteroatomici e immine. Come mostrato nell'esempio in Figura 9, l'ipotesi meccanicistica più convincente prevede che il rodio e il diazo composto reagiscano per formare in situ l'intermedio attivo, ovvero il rodio carbene, il quale poi subisce l'attacco del reagente nucleofilo, formando una specie zwitterionica che instaura un equilibrio di metal-transfer col relativo enolato di rodio. Lo step successivo, che è quello in cui viene definita la configurazione di entrambi i centri stereogenici, coinvolge l'azione catalitica dell'acido fosforico, che tramite interazione bifunzionale attiva l'immina e l'enolato di rodio per la reazione di Mannich, e vincola la geometria del sistema di reazione. Quest'ultimo passaggio forma il prodotto in modo diastereoselettivo ed enantioselettivo, e rigenera entrambi i catalizzatori. Il protocollo di reazione è stato applicato con successo sia ad immine stabili che instabili, tramite la formazione di queste ultime in situ.

²⁰ C. Jing, D. Xing, Y. Qian, W. Hu, *Synthesis* **2014**, 46, 1348-1354

²¹ G. Xiao, C. Ma, D. Xing, W. Hu, *Org. Lett.* **2016**, 18, 23, 6086–6089

²² J. Che, L. Niu, S. Jia, D. Xing, W. Hu, *Nat Commun* **2020**, 11, 1511

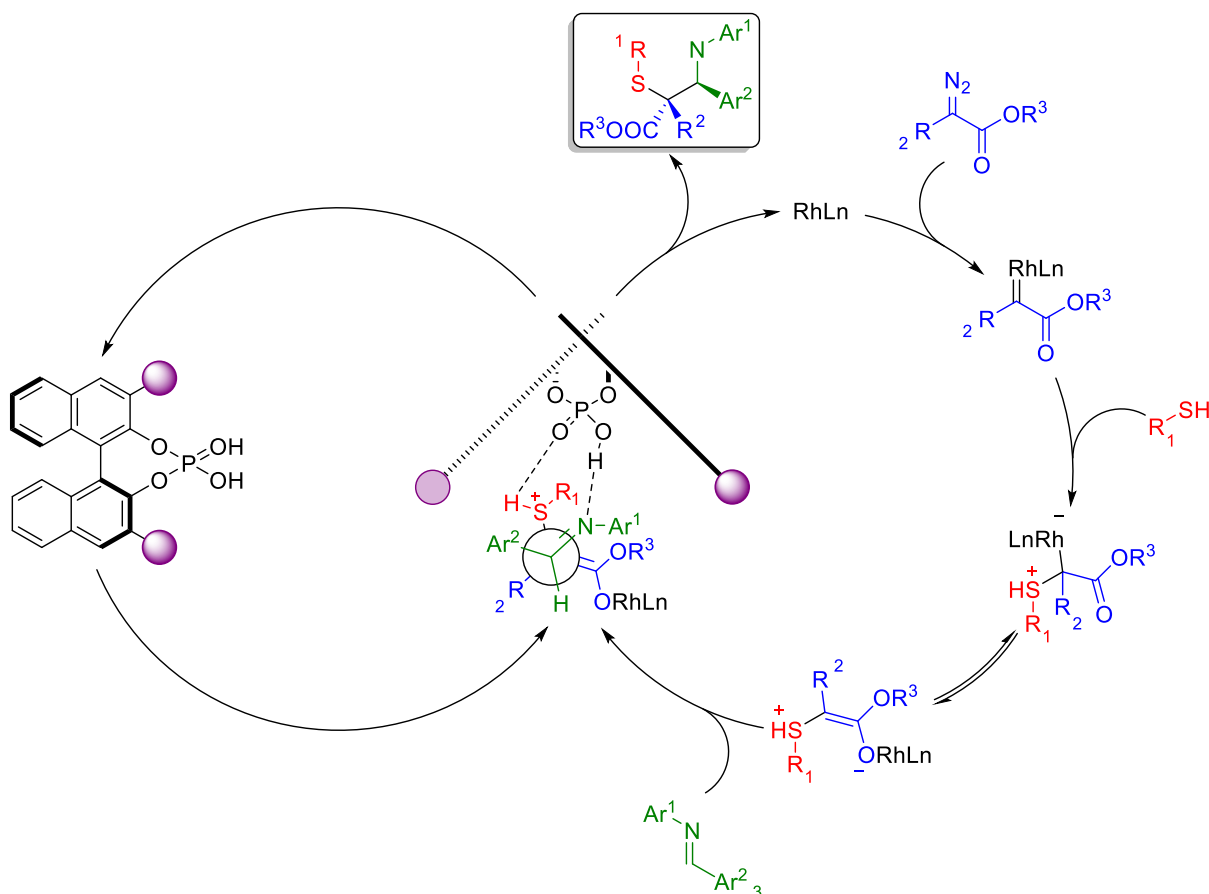
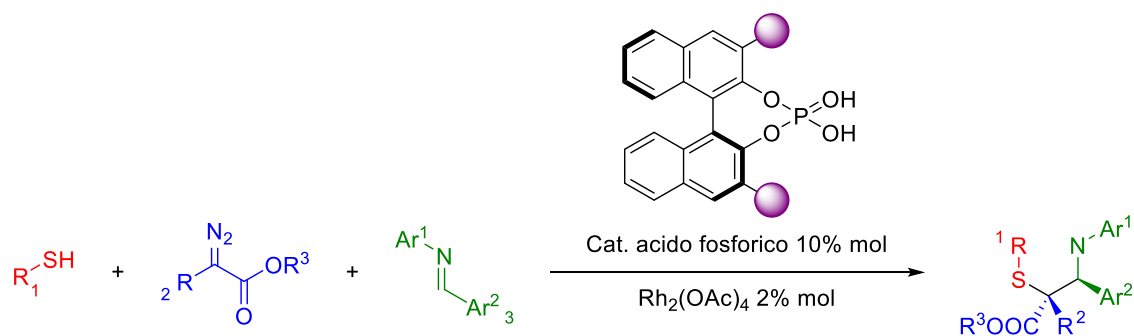


Figura 9: Meccanismo proposto per la reazione multicomponente fra un'immina, un tiolo e un α -diazo carbonile, cocatalizzata da rodio e un acido organofosforico chirale

Gli studi del gruppo di Hu hanno dimostrato come la presenza di entrambi i catalizzatori sia fondamentale per ottenere la formazione del prodotto, confermando quindi come effettivamente essi lavorino in modo sinergico. Inoltre, dal momento che i complessi di rodio utilizzati per questa metodologia sono privi di leganti chirali, l'induzione asimmetrica è totalmente a carico dell'acido fosforico. Infine, un ulteriore punto di forza di questo genere di procedure risiede nella loro natura di reazioni multicomponente, ovvero in grado di formare prodotti di elevata complessità molecolare in un unico passaggio, e partendo da reagenti solitamente semplici e ben disponibili.

Per quanto riguarda invece le ilidi di solfossonio (stabilizzate e non), grazie all'interesse recentemente attratto sia nell'ambito della ricerca di base, che nel contesto della ricerca industriale, esse hanno visto il loro impiego in alcune procedure di sintesi asimmetrica sviluppate negli ultimi anni. Molte di queste metodiche sono basate sull'organocatalisi. Fra queste ultime, sono reperibili solo pochi esempi incentrati sull'utilizzo di acidi fosforici come organocatalizzatori chirali, relativi prevalentemente a reazioni di inserzione formale in legame di tipo Nu-H^{23,24}. Si illustra a titolo d'esempio la reazione asimmetrica e organocatalitica di inserzione di diverse metilidi di solfossonio stabilizzate e prochirali, nel legame C-H di diversi tipi di indoli, sviluppata dal gruppo di Burtoloso²⁴. Tale reazione è stata ottenuta con buoni risultati in termini di resa ed eccesso enantiomerico tramite l'utilizzo di vari tipi di organocatalizzatori acidi, ma le prestazioni migliori sono state osservate con l'impiego di acidi fosforici, ed in particolare l'acido fosforico S-TRIP (mostrato in Figura 10) si è dimostrato il più performante. Il meccanismo proposto per tale reazione, rappresentato in Figura 10, prevede la protonazione dell'ilide da parte del catalizzatore, con formazione del centro stereogenico, la cui configurazione è controllata dall'interazione col catalizzatore stesso. L'intermedio protonato così formatosi, che mantiene un'interazione ionica con il fosfato, subisce l'attacco nucleofilo dell'indolo sullo stesso carbonio (ora elettrofilo), con espulsione del dimetilsolfossido ed inversione della configurazione assoluta. Infine, la successiva deprotonazione dell'anello indolico da parte del fosfato, rigenera il catalizzatore e forma il prodotto enantioarricchito.

²³ W. Guo, M. Wang, Z. Han, H. Huang, J. Sun, *Chem. Sci.* **2021**, 12, 11191-11196

²⁴ A. N. Leveille, R. Echemendía, A. E. Mattson, A. C. B. Burtoloso, *Org. Lett.* **2021**, 23, 24, 9446–9450

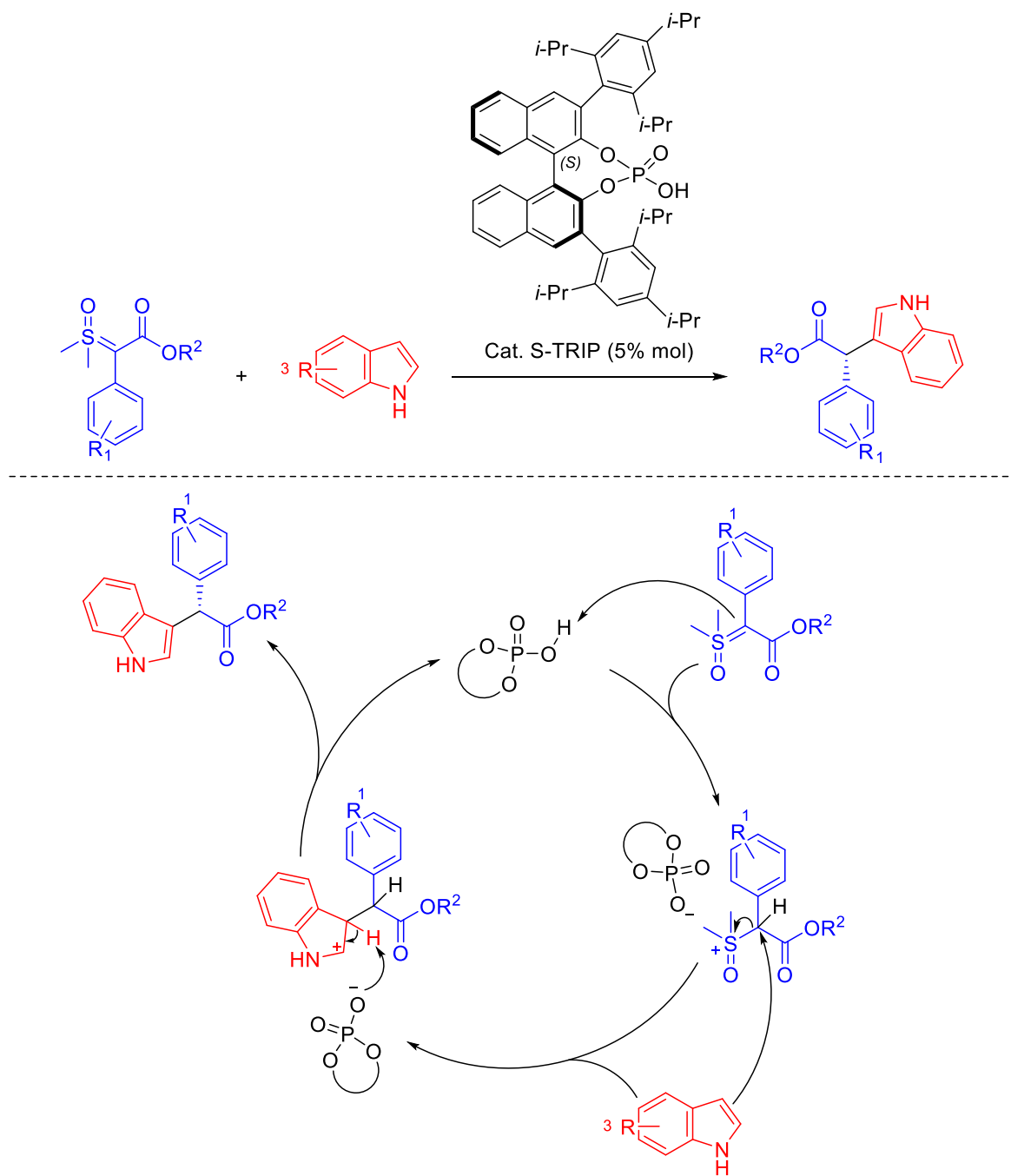


Figura 10: Meccanismo proposto per la reazione enantioselettiva di inserzione di un'ilide di solfossonio stabilizzata e prochirale, sul legame C-H di un indolo, catalizzata da un acido organofosforico chirale

Considerato quindi l'attuale interesse, sia scientifico che applicativo, suscitato tanto dalle ilidi di solfossonio (in particolare se stabilizzate) quanto dalle metodologie organocatalitiche di sintesi asimmetrica, e tenuto conto delle grandi potenzialità degli acidi fosforici in qualità di organocatalizzatori chirali, si è deciso di focalizzare questo lavoro di tesi sullo studio di reazioni basate su tali strumenti, in particolare sulla catalisi da acidi fosforici chirali.

2 Obiettivi

Questo elaborato di tesi si inquadra in una più generale linea di ricerca, portata avanti già da tempo dal gruppo “OrgBF”, che riguarda lo studio della reattività e dell'utilità sintetica delle ilidi di solfossonio stabilizzate^{2, 25, 26}. In particolare, sulla base di risultati precedentemente ottenuti, in questo lavoro di tesi ci si è inizialmente proposti di studiare e sviluppare le seguenti trasformazioni catalizzate dall'acido fosforico **PA_1** (rappresentato in Figura 11):

- 1- La reazione di cicloadizione (4 + 1) formale fra l'ilide **1** e l'immina **4** (generata in situ dai suoi precursori **3a-b**), per dare l'ossazolidinone **5** (Figura 11).

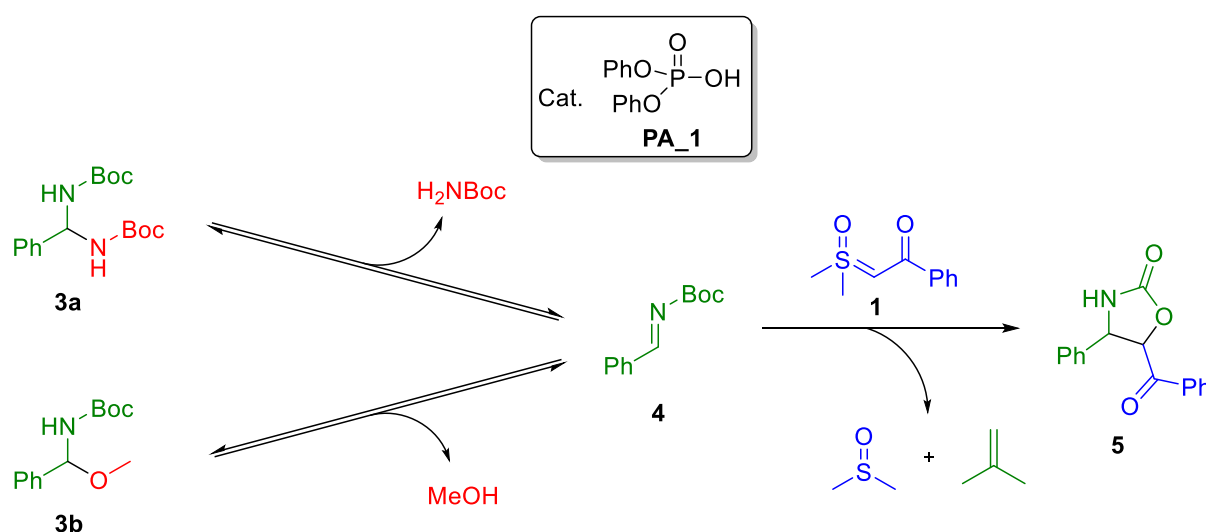


Figura 11: Schema di reazione degli amini **3a** e **3b** con l'ilide **1**, con immina **4** come intermedio e ossazolidinone **5** come prodotto.

- 2- La reazione d'inserzione formale dell'ilide esterea **2a** sull'aminale **3c**, con l'obiettivo di ottenere il prodotto **8** cercando di evitare la reazione competitiva di idrolisi dell'immina **4** (riscontrata da precedenti studi), e quindi la formazione del prodotto collaterale **7a** (Figura 12).

²⁵ G. D. Bisag, S. Ruggieri, M. Fochi, L. Bernardi, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 3053

²⁶ G. D. Bisag, P. Pecchini, M. Mancinelli, M. Fochi, L. Bernardi, *Org. Lett.* **2022**, 24, 29, 5468–5473

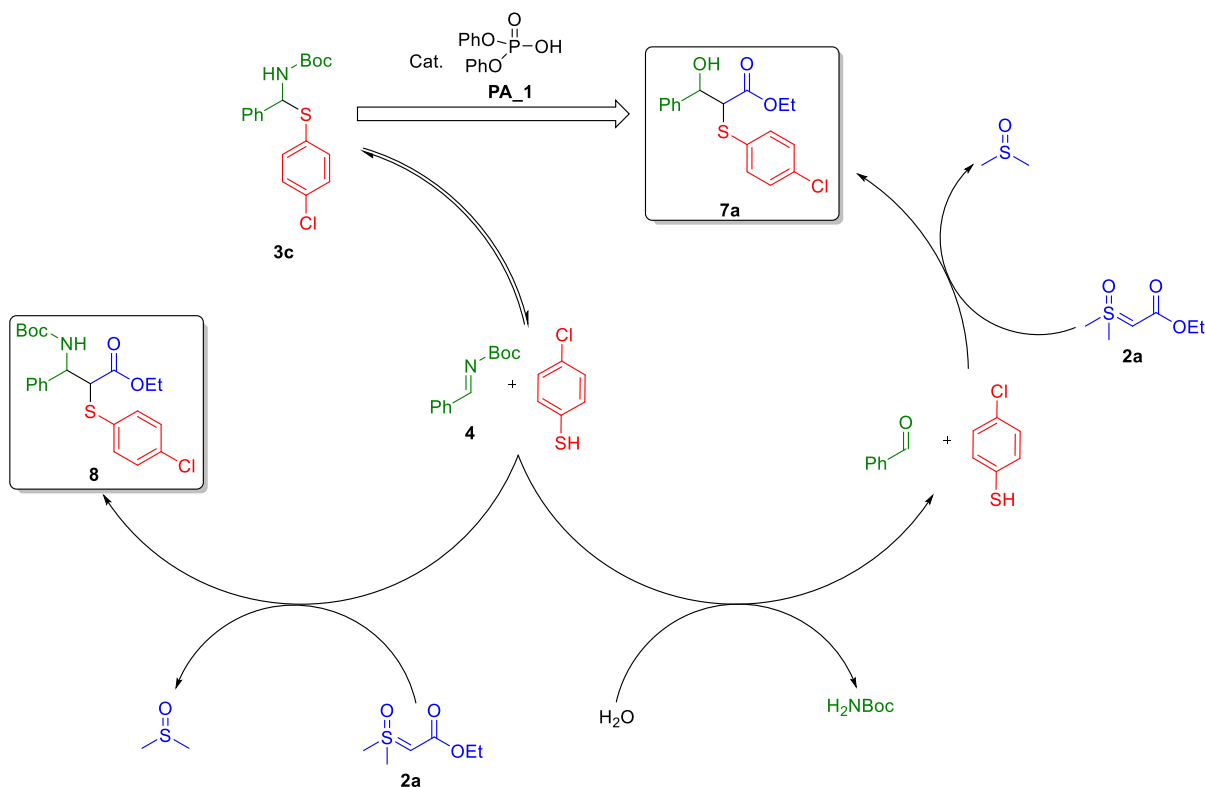


Figura 12: Possibili percorsi ipotizzati per la reazione fra aminale 3c e ilide 2a

In seguito, dopo aver riscontrato notevoli difficoltà nel perseguimento degli obiettivi inizialmente fissati, ci si è interessati alla possibilità di ottenere il prodotto **7a** (o suoi analoghi, genericamente indicati come **7**) in modo efficiente, tramite un protocollo di reazione a tre componenti appositamente progettato, schematizzato in Figura 13. Dunque, un ulteriore obiettivo di questo lavoro di tesi è stato quello di testare la validità di tale schema di reazione e di svilupparlo in versione enantioselettiva. Inoltre, sono stati condotti alcuni esperimenti al fine di indagare il meccanismo di reazione.

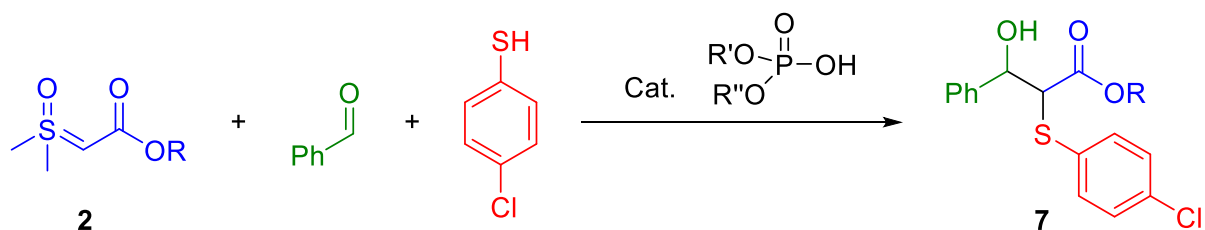


Figura 13: Reazione a tre componenti con l'ilide esterea, con estere 7 come prodotto

3 Risultati e discussione

3.1 Reazioni di cicloaddizione fra ilide chetonica **1** e aminali **3a** e **3b**

Come accennato negli obiettivi, le reazioni fra l'ilide **1** e gli aminali **3a** e **3b** catalizzate da difenil fosfato (etichettato con la sigla **PA_1**), con formazione dell'ossazolidinone **5** come prodotto, sono già state preliminarmente studiate nell'ambito di un precedente lavoro di tesi, condotto nello stesso gruppo. Inoltre, nel corso di tale ricerca è stato anche osservato come la combinazione degli stessi aminali con l'ilide esterea **2a** non porti invece ad alcuna reazione. Il meccanismo di reazione in catalisi di difenil fosfato proposto come ipotesi preliminare, riportato in Figura 14, prevede la formazione dell'immina **4** come intermedio, e l'attacco nucleofilo dell'ilide al suo centro elettrofilo. La successiva partecipazione dell'ossigeno carbonilico del Boc porta all'espulsione del dimetilsolfossido e del gruppo ter-butile. Formalmente, la reazione risulta essere una cicloaddizione (4 + 1) dell'ilide all'immina formatasi in situ.

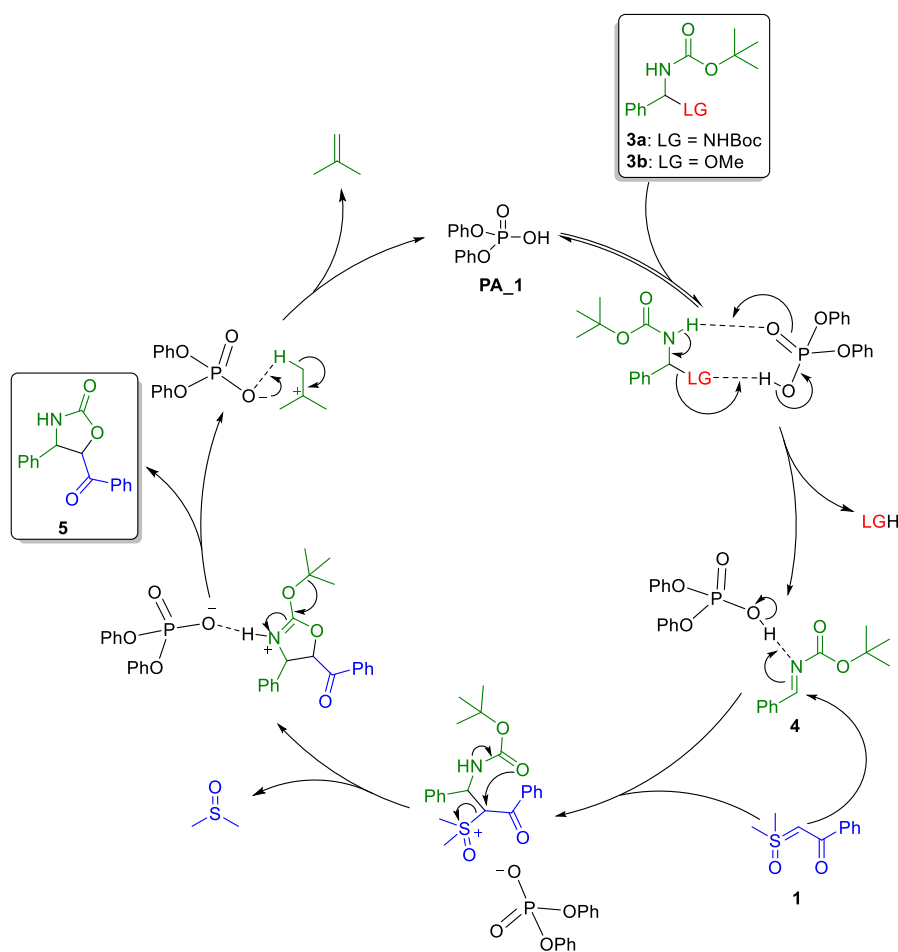
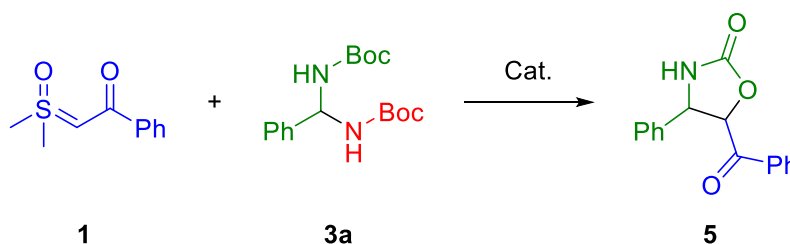


Figura 14: Meccanismo ipotizzato di formazione dell'ossazolidinone **5**

In relazione all'obiettivo di tentare di sviluppare la reazione catalitica di cicloaddizione dell'ilide **1** con l'aminale **3a** sono stati condotti diversi esperimenti, di cui condizioni e risultati sono riportati in Tabella 1, e aventi nello specifico lo scopo di verificare che le prestazioni iniziali di tale schema di reazione siano adatte ad un lavoro di sviluppo più approfondito.

Tabella 1: Condizioni e risultati per le prove di reazione fra ilide 1 e aminale 3a



Entry	Solvente	Cat.	Anidrificante (con atmosfera di N ₂)	T (°C)	t (h)	Resa ossazolidinone 5
RF014	CDCl ₃ (0.33 M)	PA_1 (10% mol)		60	48	Non rilevato
RF017	Toluene (0.33 M)	PA_1 (20% mol)		60	48	Non rilevato
RF020	Toluene (0.20 M)	Sc ^{III} (OTf) ₃ (10% mol)		RT	4	Non rilevato
RF024	Toluene (0.20 M)	[Cu ^I (OTf)] ₂ ·C ₆ H ₆ (10% mol)		RT	48	Non rilevato
RF025	Toluene (0.20 M)	Sc ^{III} (OTf) ₃ (10% mol)	UOP Molsiv 4Å (49.5 mg)	RT	48	Non rilevato
RF023	Toluene (0.25 M)	PA_1 (60% mol)		60	23	Rilevato, non quantificato
RF026 ^A	Toluene (0.25 M)	PA_1 (100% mol)		60	20	7.5%

Procedura: Anidrificante e atmosfera di N₂ dove previsti, aminale **3a** (1.0 eq, 0.10 mmol, 32.2 mg), solvente, catalizzatore, ilide **1** (1.5 eq, 0.15 mmol, 29.4 mg).

^AScala molare doppia rispetto alla procedura precedente.

I primi due esperimenti di reazione fra ilide **1** e aminale **3a** (indicati in Tabella 1 con le sigle RF014 e RF017) sono stati allestiti in condizioni simili a quelle adottate nel precedente lavoro di tesi, che ha portato per la prima volta all'osservazione della formazione dell'ossazolidinone **5** da tale reazione. In particolare, per entrambi gli esperimenti è stata impostata una temperatura di 60°C, ed è stato predisposto l'uso di

difenil fosfato (**PA_1**) come catalizzatore, adottando però due diversi carichi catalitici e due diversi solventi, ovvero 10% molare in cloroformio (deuterato, per comodità operativa) per RF014 e 20% molare in toluene per RF017. Nessuno dei due test ha portato alla formazione dell'ossazolidinone **5**. Ciò nonostante, si è comunque scelto di adottare come solvente standard per le prove successive il toluene, in quanto meno capace di interazioni acido-base coi catalizzatori in esso disciolti (rispetto al cloroformio), e quindi idealmente in grado di consentire maggior attività catalitica a questi ultimi.

Non avendo osservato la formazione del prodotto atteso per le reazioni allestite in organocatalisi, si è deciso di tentare la reazione in catalisi da acidi di Lewis metallici. I due esperimenti successivi (RF020 e RF024) sono quindi stati allestiti adottando come catalizzatori i triflati di scandio e rame rispettivamente, impiegati in entrambi i casi con un carico catalitico del 10% molare. Le condizioni sono state adattate al diverso tipo di catalisi, in particolare è stata ridotta la concentrazione per evitare un'eccessiva sospensione dei catalizzatori (non ben solubili in toluene), e per sfavorire il decorso di decomposizioni le reazioni sono state condotte a temperatura ambiente (indicata in tabella con la sigla RT). In aggiunta, si è allestito l'esperimento RF025, anch'esso in catalisi di triflato di scandio e con le stesse condizioni già citate, ma condotto in presenza di un setaccio molecolare come anidrificante e in atmosfera protetta di N₂, al fine di escludere l'interferenza di un'eventuale reazione collaterale di idrolisi e di evitare che tracce di umidità interferissero con l'azione del catalizzatore. Neanche in questi casi però, si è potuta osservare la formazione dell'ossazolidinone **5**. Tali risultati hanno permesso di escludere l'interferenza dell'acqua dalle possibili cause dell'assenza di reattività riscontrata, e hanno evidenziato come neanche un'attivazione data da acidi di Lewis sia sufficiente a promuovere la reazione desiderata.

Si è quindi deciso di mettere alla prova la possibilità di ottenere l'ossazolidinone **5** conducendo la reazione in presenza di quantità stechiometriche o quasi stechiometriche di acido fosforico. A tale scopo, si sono impostate le reazioni RF023 e RF026, per le quali sono state adottate condizioni simili a quelle dell'esperimento RF017, ma con carichi catalitici rispettivamente del 60% e del 100% molare (ovvero 0.6 e 1.0 equivalenti di acido fosforico). In entrambi i casi si è potuta osservare la formazione dell'ossazolidinone **5**, e per la reazione RF026 (preparato in scala molare doppia rispetto agli altri esperimenti) è stato anche possibile isolare il prodotto tramite

cromatografia su colonna di silice, e calcolarne la resa, risultata essere del 7.5%. Inoltre, il confronto degli spettri $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ del prodotto isolato con una caratterizzazione di letteratura²⁷, ha permesso l'assegnazione della configurazione relativa come *trans*.

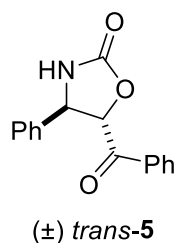


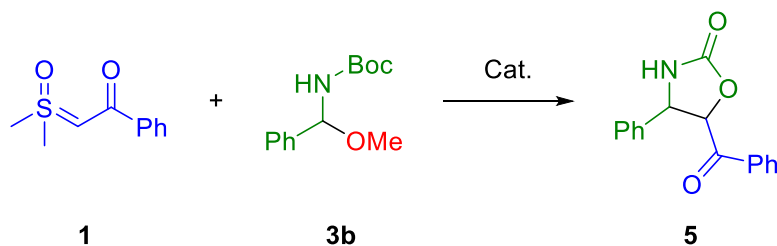
Figura 15: Trans-ossazolidinone 5

Quindi, questi esperimenti con il precursore **3a** dell'immina hanno permesso di osservare il prodotto, ma solo in bassa resa, pur in presenza di difenil fosfato in quantità stechiometrica.

Per giustificare i risultati appena illustrati, si è ipotizzato che il passaggio di formazione dell'immina **4** richieda molta energia, anche in presenza di catalizzatori fortemente attivi, e che i reagenti non siano sufficientemente stabili da sopportare tali condizioni, andando quindi incontro a decomposizione. In linea con questa ipotesi, si sono immaginati migliori risultati per la reazione fra ilide **1** e aminale **3b** nelle stesse condizioni, in quanto la funzionalità metossilica dell'aminale **3b** potrebbe essere un miglior gruppo uscente. Anche per tale schema di reazione è stata dunque condotta una serie di esperimenti simile a quella appena descritta, di cui condizioni e risultati sono riportati in Tabella 2, e discussi successivamente.

²⁷ L.-Q. Lu, Y.-J. Cao, X.-P. Liu, J. An, C.-J. Yao, Z.-H. Ming, and W.-J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 22, 6946-6948

Tabella 2: Condizioni e risultati per le prove di reazione fra ilide 1 e aminale 3b



Entry	Solvente	Cat.	T (°C)	t (h)	Resa qNMR ossazolidinone 5
RF015	CDCl ₃ (0.33 M)	PA_1 (10% mol)	60	48	Non rilevato
RF018	Toluene (0.33 M)	PA_1 (20% mol)	60	48	Non rilevato
RF021	Toluene (0.20 M)	Sc ^{III} (OTf) ₃ (10% mol)	RT	4	Non rilevato
RF030	Toluene (0.25 M)	PA_1 (25% mol)	60	6	Rilevato, non quantificato
RF031	Toluene (0.25 M)	PA_1 (50% mol)	60	6	5.0%
RF032	Toluene (0.25 M)	PA_1 (100% mol)	60	6	Rilevato, non quantificato

Procedura: Aminale **3b** (1.0 eq, 0.10 mmol, 23.7 mg), solvente, catalizzatore, ilide **1** (1.5 eq, 0.15 mmol, 29.4 mg).

Anche i primi due esperimenti sullo schema di reazione fra ilide **1** e aminale **3a** (RF015 e RF018) sono stati allestiti rispettivamente in cloroformio deuterato e toluene a 60°C, ed in catalisi di difenil fosfato (**PA_1**) con carico catalitico rispettivamente del 10% molare e del 20% molare. Nessuno dei due esperimenti ha però portato all'osservazione dell'ossazolidinone **5**.

Si è quindi nuovamente tentato di osservare la reattività attesa sostituendo l'organocatalizzatore acido fosforico con triflato di scandio, nel test RF021. Le condizioni sono state adattate come già visto precedentemente, ovvero riducendo concentrazione, temperatura e carico catalitico rispettivamente a 0.20 M, 60°C e 10% molare. Nuovamente, l'esperimento non ha evidenziato la formazione del prodotto atteso.

Avendo osservato come l'aumento del carico di difenil fosfato abbia fornito risultati positivi per la reazione coinvolgente l'aminale **3a**, si è deciso di applicare questa strategia anche allo schema di reazione ora in discussione. Sono quindi stati predisposti gli esperimenti RF030, RF031 e RF032, in condizioni identiche a quelle usate nelle prove ad alto carico di **PA_1** con l'aminale **3a** (RF023 e RF026), e con

carichi di acido fosforico rispettivamente del 25% molare, 50% molare e 100% molare. Tutte e tre le reazioni hanno portato alla formazione dell'ossazolidinone **5**, come isomero *trans*, in quantità paragonabili, ma una misurazione della sua quantità è stata effettuata solo per la reazione RF031. In questo caso, il prodotto non è stato isolato, ma la sua quantità molare approssimativa è stata misurata tramite un metodo di ¹H-NMR quantitativo. Al grezzo di reazione si è aggiunto uno standard interno (dibenzile in quantità nota, la cui struttura è illustrata in Figura 16), e si è misurato l'integrale relativo fra il segnale dello standard e un segnale appartenente all'ossazolidinone **5**. In questo modo, la resa molare è stata stimata attorno al 5%. Nonostante questo valore sia da ritenersi come notevolmente approssimativo, a causa della bassa sensibilità nell'analisi ¹H-NMR, esso ha potuto fornire un'indicazione sufficientemente chiara delle difficoltà che si sarebbero certamente incontrate nel corso del lavoro di ottimizzazione di questa reazione.

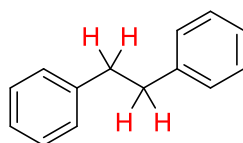


Figura 16: Struttura del dibenzile, standard interno per analisi ¹H-NMR quantitativa

Dunque, a seguito dell'osservazione dei risultati qui riportati, il lavoro sulla reazione di cicloaddizione fra ilide **1** e amini **3a** e **3b** è stato interrotto.

3.1 Reazione fra ilide esterea **2a** e aminale **3c**

Parallelamente allo studio sulle reazioni di cicloaddizione discusse nella sezione precedente, sono state portate avanti anche le ricerche sull'altra reazione osservata dal già citato lavoro di tesi precedentemente svolto nel gruppo "OrgBF", ovvero quella d'inserzione formale dell'ilide esterea **2a** sul tioaril aminale **3c**. In tale occasione la reazione è stata condotta in catalisi di difenil fosfato (**PA_1**), e ha inaspettatamente portato alla formazione di piccole quantità del prodotto **7a** (Figura 17).

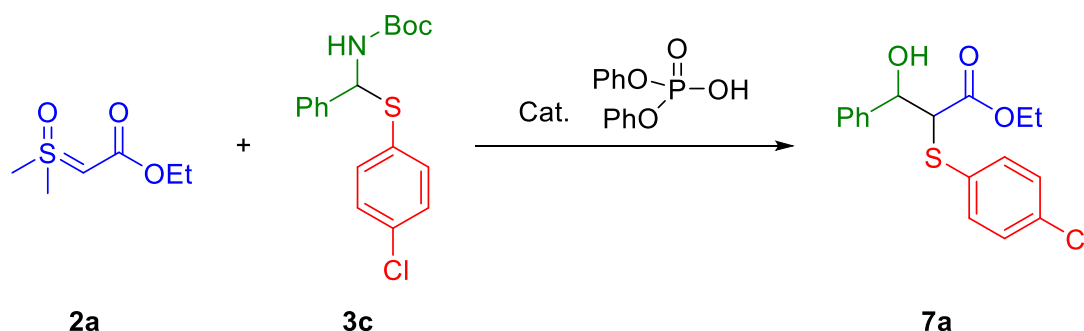


Figura 17: Schema di reazione fra l'ilide **2a e l'aminale **3c** in catalisi di difenil fosfato**

Il meccanismo di reazione in catalisi di difenil fosfato inizialmente ipotizzato per giustificare la formazione del prodotto **7a**, riportato in Figura 18, prevede anche in questo caso la formazione dell'immina **4** come intermedio, la quale tuttavia non reagisce direttamente con l'ilide **2a**, ma viene piuttosto idrolizzata dall'acqua presente nell'ambiente di reazione, formando benzaldeide. L'ilide invece reagisce per inserzione sul para-clorotiofenolo formando il tioarilacetato **6a**. Infine, l'ambiente acido favorisce l'equilibrio fra il tioarilacetato **6a** e il relativo enolo, il quale è in grado di formare il prodotto **7a** per reazione aldolica con la benzaldeide. La presenza in letteratura di un lavoro incentrato sullo sviluppo di reazioni di inserzione di ilidi esteree su tiofenoli acido-organocatalizzate e asimmetriche²⁸, è stata inizialmente considerata come un'indicazione a supporto di questa ipotesi meccanicistica.

²⁸ P. B. Momo, A. N. Leveille, E. H. E. Farrar, M. N. Grayson, A. E. Mattson and A. C. B. Burtoloso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 15554–15559.

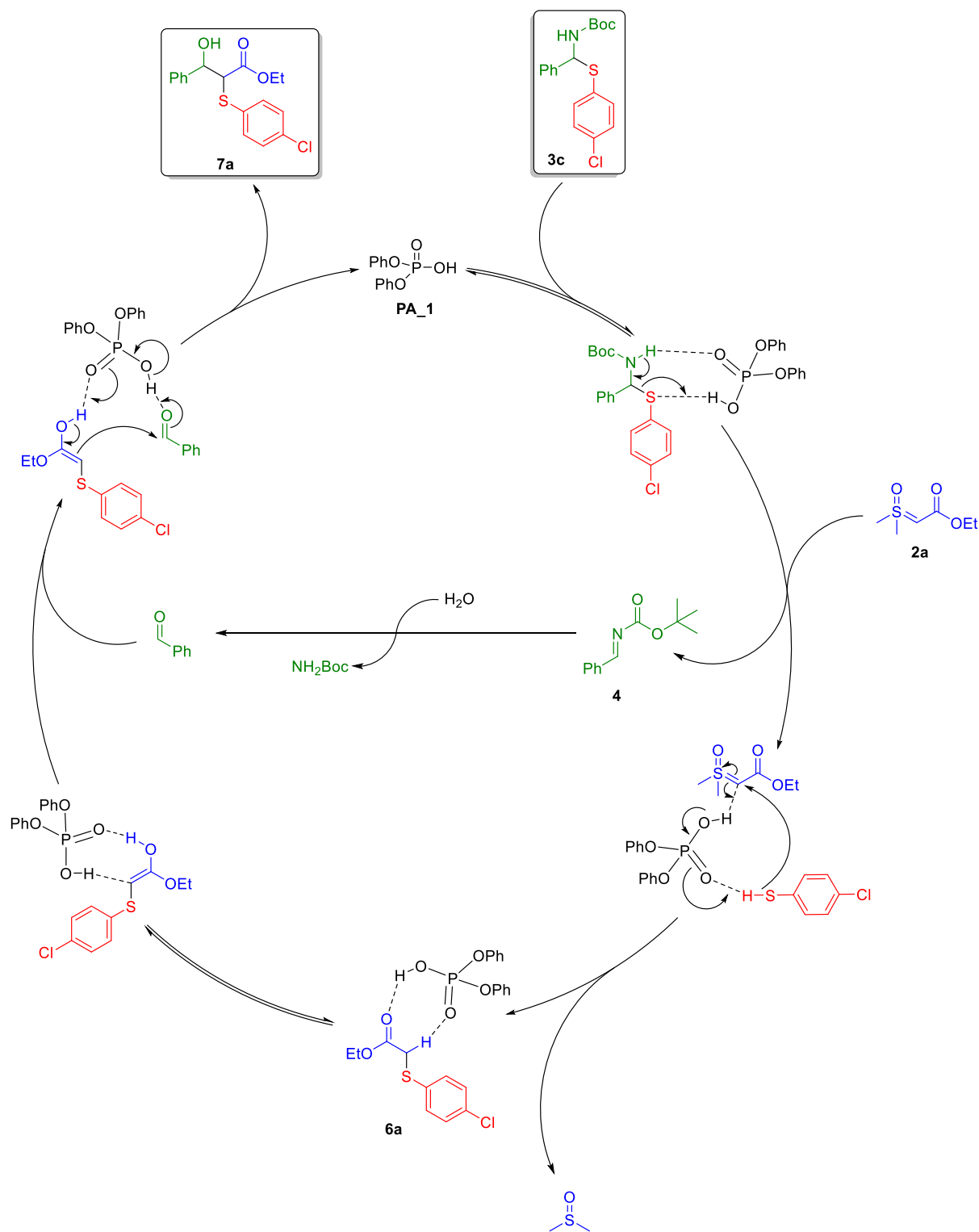


Figura 18: Meccanismo ipotizzato di formazione del prodotto 7a

Si è ipotizzato che, potendo salvaguardare l'immina **4** dall'idrolisi, essa dovrebbe poter reagire con l'enolo in equilibrio con il tioarilacetato **6a** al posto della benzaldeide (essendo anzi l'immina **4** più elettrofila della benzaldeide), formando il prodotto **8** (Figura 19).

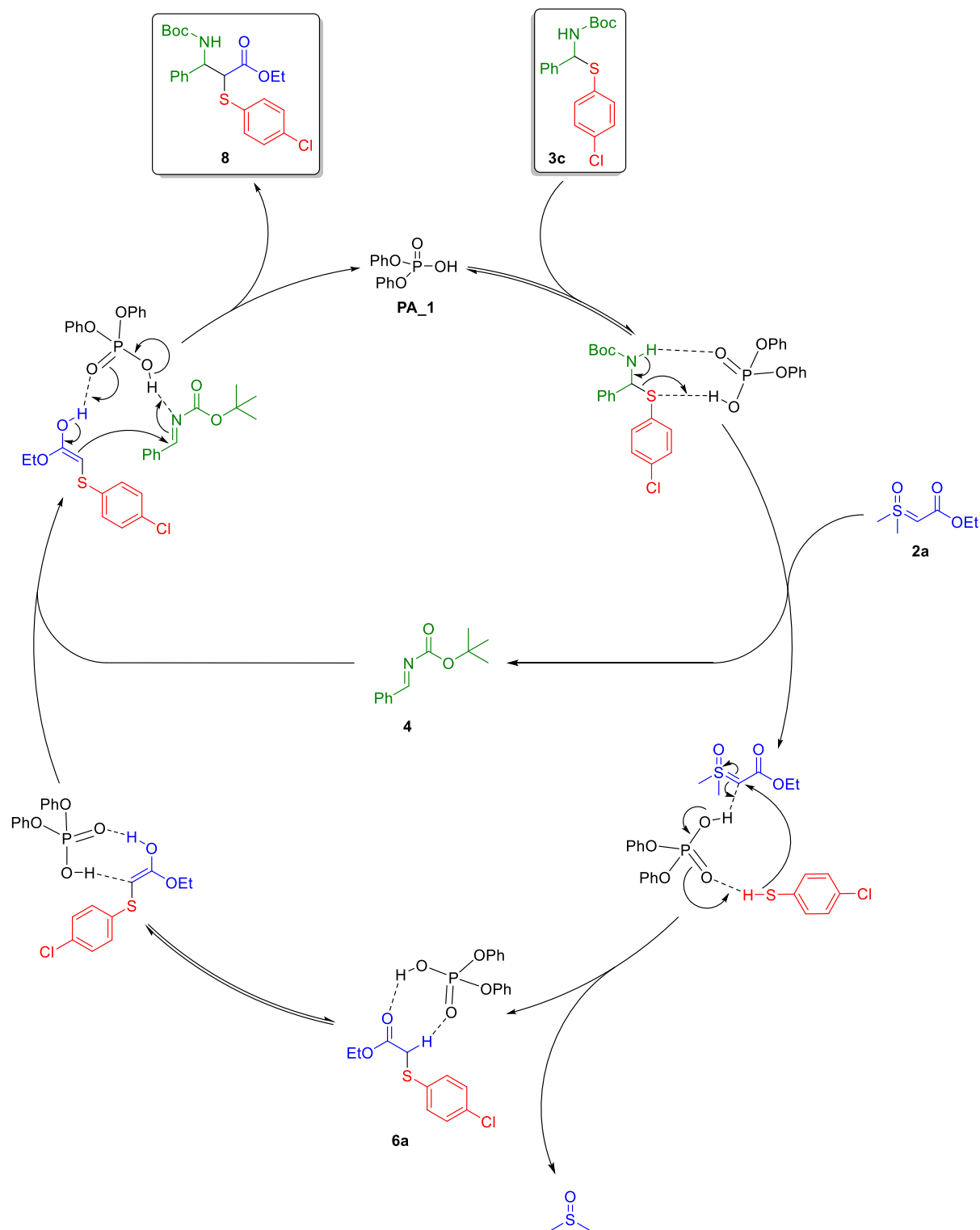


Figura 19: Meccanismo ipotizzato di formazione del prodotto 8

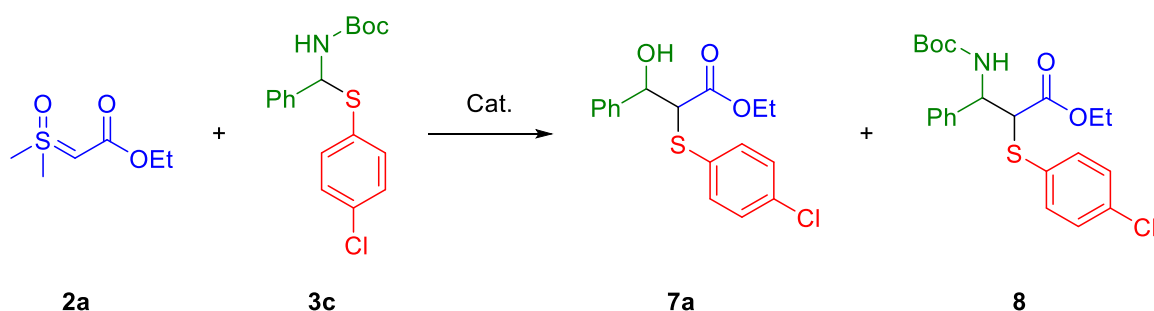
Seppur tale percorso di reazione non sia mai stato osservato, la pubblicazione in letteratura di un metodo di sintesi diastereoselettiva ed enantioselectiva di molecole analoghe al composto **8**, tramite reazione fra diversi tioarilacetati e l'immina **4**, in

presenza di organocatalizzatori super-basici²⁹, è apparsa incoraggiante in questo senso. Inoltre, nonostante il prodotto **7a** sia certamente da considerarsi come una molecola interessante, la sua formazione dal sistema reagente costituito dall'ilide **2a** e dall'aminale **3c** può essere ritenuta come uno spreco del potenziale di quest'ultimo, ed un uso improprio di azoto, mentre il composto **8** è una molecola target più appropriata, poiché con maggior incorporazione degli atomi dell'aminale **3c** (ovvero rappresenta uno sfruttamento più efficace dei materiali di partenza). Per queste ragioni, nell'ambito di questa parte del lavoro di tesi, si è cercato principalmente di promuovere l'ipotetico percorso di reazione illustrato in Figura 19.

Dunque, al fine di studiare lo schema di reazione fra l'ilide **2a** e l'aminale **3c** rispetto all'obiettivo appena illustrato, è stata portata avanti una serie di esperimenti, basata sul modello già adottato per lo studio delle reazioni di cicloadizione precedentemente discusse. Le condizioni in cui tali esperimenti sono stati allestiti, e i risultati che hanno prodotto, sono riassunti in Tabella 3, e discussi di seguito.

²⁹ A. Kondoh, M. Oishi, H. Tezuka, M. Terada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 7472.

Tabella 3: Condizioni e risultati per le prove di reazione fra ilide 2a e aminale 3c



Entry	Solvente	Cat.	Anidrificante (e atmosfera di N ₂)	T (°C)	t (h)	Prodotto 7a	Prodotto 8
RF016	CDCl ₃ (0.33 M)	PA_1 (10% mol)		RT	48	Non rilevato	Non rilevato
RF019	Toluene (0.33 M)	PA_1 (20% mol)		RT	48	Non rilevato	Non rilevato
RF022	Toluene (0.20 M)	Sc ^{III} (OTf) ₃ (10% mol)		RT	72	Non rilevato	Non rilevato
RF035	Toluene (0.25 M)	PA_1 (25% mol)	UOP Molsiv 4Å	60	91	Non rilevato	Non rilevato
RF036	Toluene (0.25 M)	PA_1 (50% mol)	UOP Molsiv 4Å	60	91	Non rilevato	Non rilevato
RF038	Toluene (0.25 M)	PA_1 (50% mol)	UOP Molsiv 4Å	110	3	Non rilevato	Non rilevato
RF039	Toluene (0.25 M)	PA_1 (50% mol)	MgSO ₄	110	3	Non rilevato	Non rilevato

Procedura: Anidrificante (49.5 mg) e atmosfera di N₂ dove previsti, aminale **3c** (1.0 eq, 0.10 mmol, 31.7 mg), solvente, catalizzatore, ilide **2a** (1.5 eq, 0.15 mmol, 24.6 mg).

Come già fatto per lo studio delle due reazioni di cicloadizione dell'ilide **1**, anche i primi due esperimenti di questa serie (riportati in tabella come RF016 e RF019) sono stati allestiti in catalisi di difenil fosfato, rispettivamente al 10% molare in cloroformio deuterato e al 20% molare in toluene. Inoltre, con l'esperimento RF022 è stato tentato anche per questo schema di reazione l'esperimento in catalisi di triflato di scandio, adottando l'accorgimento della concentrazione ridotta, come già fatto in precedenza. Tutte e tre queste reazioni sono state condotte a temperatura ambiente, a causa di una maggior suscettibilità alla termodegradazione dei materiali di partenza in questo caso coinvolti. Nello specifico, questi esperimenti hanno avuto lo scopo di osservare di quale prodotto, fra il già rilevato **7a** e il teorizzato **8**, fosse eventualmente favorita la

formazione in condizioni blande e catalitiche, e con le diverse combinazioni solvente-catalizzatore testate. Tuttavia, per nessuno dei tre casi è stato possibile osservare la formazione di alcuna sostanza d'interesse.

Si è quindi deciso di procedere con gli esperimenti successivi, con catalisi di **PA_1**, e allestiti in atmosfera inerte di azoto ed in presenza di un anidrificante, allo scopo di evitare l'idrolisi dell'immina **4** intermedia e di favorire quindi la formazione del prodotto **8**, secondo il percorso di reazione ipotizzato in Figura 19. Più precisamente, gli esperimenti RF035 e RF036 hanno visto l'impiego di carichi catalitici più importanti (rispettivamente del 25% molare e del 50% molare) e di una temperatura di 60°C, al fine di aumentare la reattività, e di un setaccio molecolare (preventivamente attivato) come anidrificante. Mentre gli esperimenti RF038 e RF039 sono stati preparati in condizioni ancora più drastiche, ovvero a 110°C ed entrambi con un carico catalitico del 50% molare, per spingere al limite la reattività, e hanno visto l'impiego di due diversi anidrificanti, ovvero rispettivamente un setaccio molecolare e MgSO₄. Nemmeno questi esperimenti hanno portato alla formazione dei prodotti attesi (**7a** e **8**), in compenso, l'analisi ¹H-NMR di alcuni grezzi di reazione e di alcune frazioni isolate da essi ha permesso di osservare la presenza del tioarilacetato **6a** (Figura 20). L'effettiva osservazione di tale composto è stata interpretata come un'ulteriore indicazione a favore dell'ipotesi meccanicistica illustrata in Figura 18.

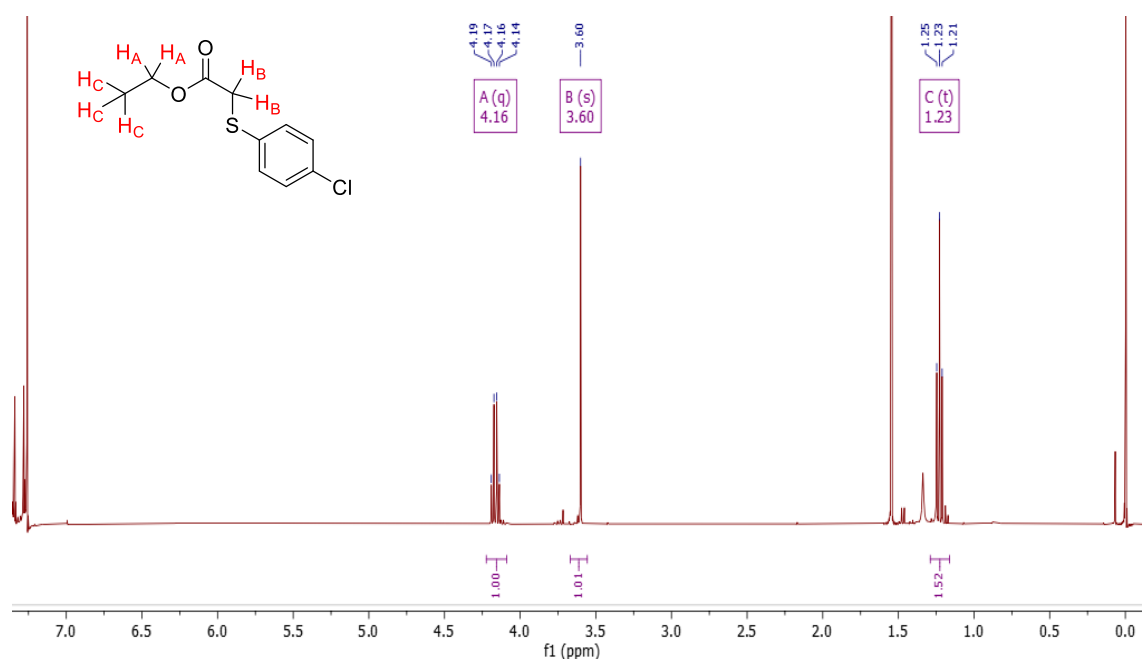


Figura 20: Spettro ¹H-NMR di una frazione isolata dai grezzi di reazione RF035 e RF036 riuniti, contenente il tioarilacetato **6a**

3.2 Reazione multicomponente con ilidi esteree **2**, benzaldeide e para-clorotiofenolo

In seguito all'insuccesso della fase di ricerca rivolta alla realizzazione e allo sviluppo della reazione fra l'ilide **2a** e l'aminale **3c**, per ottenere la formazione del prodotto **8**, ci si è interessati alla possibilità di sintetizzare il composto **7a** (o suoi analoghi, genericamente indicati come **7** in Figura 21), la cui formazione da parte del suddetto sistema reagente è stata osservata nell'ambito del citato lavoro di tesi precedente, ma non riprodotta per mezzo degli esperimenti descritti in questo. Come già accennato, le molecole di struttura **7** sono da ritenersi di notevole interesse. Sono infatti reperibili in letteratura solo pochi lavori riguardanti la loro sintesi, generalmente basati sulla reazione di metallo-enolati di α -tioesteri con aldeidi^{30,31,32}, mentre non risultano esistenti (al meglio delle conoscenze acquisite durante questo lavoro) metodologie organocatalitiche, né procedure multicomponente in grado di combinare le tre funzionalità del prodotto in un solo step.

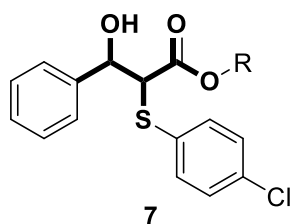


Figura 21: Struttura dei composti di tipo 7, con scheletro fondamentale evidenziato

Basandosi dunque sull'ipotesi meccanicistica formulata per giustificare la formazione del prodotto **7a** da parte della reazione fra l'ilide **2a** e l'aminale **3c**, già mostrata in Figura 18, si è progettato un diverso protocollo di reazione specificamente mirato alla formazione dei composti **7**. Il metodo ideato consiste in una reazione multicomponente con un'ilide esterea, in cui la benzaldeide e il p-clorotiofenolo vengono introdotti come reagenti anziché formarsi in situ, e organocatalizzata da un acido fosforico. Si è scelto di continuare ad utilizzare il toluene come solvente, e si sono portate avanti anche le scale molari e le concentrazioni già ampiamente adottate per gli esperimenti precedenti (0.10 mmol e 0.25 M), mentre la temperatura standard è stata fissata a 60°C, per incentivare la reattività del sistema. È stata quindi portata avanti una

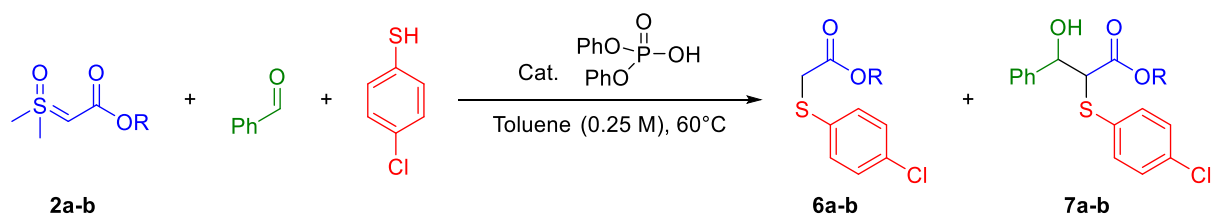
³⁰ T. R. Hoye and M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3549-3554

³¹ R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, P. G. Cozzi, E. Consolandi, *Tetrahedron* **1991**, 47, 37, 7897-7910

³² E. J. Corey, S. Choi, *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 2769-2772

campagna di sperimentazione, allo scopo di verificare la validità del nuovo metodo di sintesi proposto. Le condizioni e gli esiti di tali esperimenti sono riportati in Tabella 4, e successivamente illustrati.

Tabella 4: Condizioni e risultati per le prove di reazione a tre componenti



2a: R = Et
2b: R = Me

Entry	Ilide	Carico cat. (%) mol)	t (h)	Metodo di quantificazione	Resa 6 (%)	Resa 7 (%)
RF040	2a	100	4.5	Pesata dopo cromatografia	Rilevato, non quantificato	19.9
RF041	2a	50	4.5		Rilevato, non quantificato	
RF045	2b	50	3	Nessuna quantificazione	Non rilevato	Rilevato, non quantificato
RF046	2b	100	3	Pesata dopo cromatografia	Non rilevato	70.0
RF054	2b	0	24	¹ H-NMR quantitativo	75	Non rilevato
RF055	2b	20	24	¹ H-NMR quantitativo	15	47
RF056	2b	100	24	¹ H-NMR quantitativo	Non rilevato	64

Procedura: para-clorotiofenolo (1.5 eq, 0.15 mmol, 21.7 mg), ilide (1.5 eq, 0.15 mmol), dibenzile (0.25 eq, 0.025 mmol, 4.56 mg, dove previsto) in solvente (400 µl), benzaldeide (1.0 eq, 0.10 mmol, 10 µl), e catalizzatore dove previsto.

I primi due tentativi di reazione con questa nuova metodica (RF040 e RF041) sono stati condotti in presenza di **PA_1** in quantità notevoli, ovvero rispettivamente 1.0 equivalenti e 0.5 equivalenti, allo scopo di verificare preliminarmente l'effettiva capacità della reazione di formare il prodotto desiderato. Entrambe le reazioni hanno portato alla formazione dei composti **7a** e **6a**, dunque i due grezzi di reazione sono stati riuniti e il prodotto **7a** è stato isolato tramite cromatografia gravimetrica su colonna. In questo modo, si è potuta calcolare una resa del 19.9%, rispetto alla quantità di reagente limitante (benzaldehyde) derivante dalla somma di quella caricata nelle due miscele di

reazione, ovvero 0.20 mmol. Tale resa può essere considerata come una media di quella ottenuta con i due esperimenti, RF040 e RF041. Considerando le quantità di **PA_1** caricate, un tale risultato non è apparso molto soddisfacente, ma ha comunque permesso di dimostrare la capacità del metodo di sintesi ideato di portare effettivamente alla formazione del prodotto atteso.

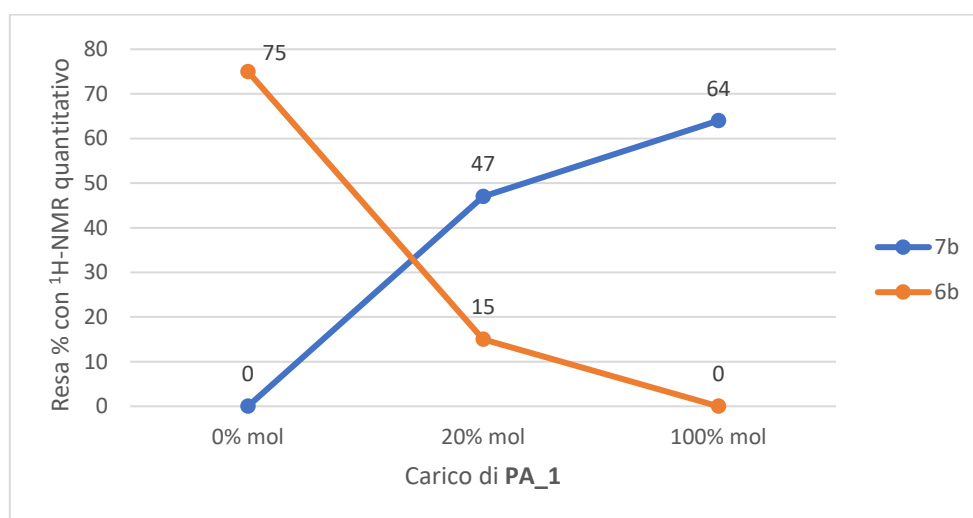
Alla ricerca di risultati migliori, si è quindi deciso di ritentare due esperimenti analoghi, impiegando l'ilide esterea **2b**, che essendo un solido, è più facile da pesare. Si sono quindi predisposti gli esperimenti RF045 e RF046, anch'essi condotti in presenza di **PA_1**, in quantità rispettivamente di 0.5 equivalenti e 1.0 equivalenti. In questo caso, per entrambi gli esperimenti si è evidenziata la formazione del prodotto **7b**, ma non del composto **6b**. Mentre dal grezzo della reazione RF045 non è stato possibile isolare il prodotto **7b** a causa di un errore operativo commesso durante la fase di lavorazione, esso è stato isolato per cromatografia gravimetrica dal grezzo di reazione RF046, consentendo di calcolare una resa del 70.0%.

In seguito a tale notevole risultato, si è deciso di provare a condurre la reazione RF054 in assenza di **PA_1**, al fine di verificare l'importanza del suo ruolo. Inoltre, con questo esperimento si è deciso di introdurre una variazione alla metodica operativa, ovvero si è deciso di aggiungere direttamente in miscela di reazione una quantità nota del già citato standard interno per l'analisi ¹H-NMR quantitativa (dibenzile), in modo da poter stimare le rese di tutti i componenti d'interesse rilevabili nel grezzo di reazione. Coerentemente con l'ipotesi di meccanismo organocatalitico formulato per questo tipo di reazione, l'esperimento non ha portato alla formazione del prodotto **7b**, mentre il composto **6b** si è formato con la notevole resa del 75% circa (rispetto alle quantità molari introdotte di ilide **2b** e di para-clorotiofenolo). L'esperimento ha dunque confermato il ruolo decisivo dell'organocatalizzatore acido fosforico per la formazione dei prodotti **7**.

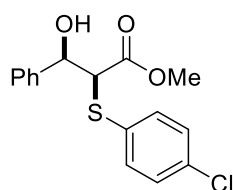
A tal punto, si è deciso di sperimentare il comportamento del protocollo di reazione in presenza di **PA_1** in quantità minori, dunque è stato preparato l'esperimento RF055, con carico catalitico del 20% molare. Inoltre, al fine di valutare in modo più puntuale l'andamento dei risultati in funzione del carico di acido fosforico, è stato ripetuto l'esperimento con **PA_1** stechiometrico, provvisto però questa volta di standard interno per ¹H-NMR quantitativo, etichettandolo come RF056. Le rese in **7b** registrate sono

rispettivamente del 47% e del 64%, mentre il composto **6b** è stato formato solo dalla reazione con il 20% molare di acido fosforico, con resa del 15% circa. Accorpendo i risultati ottenuti dagli ultimi tre esperimenti (RF054, RF055 e RF056), è possibile notare come ad una maggior quantità di acido **PA_1** introdotto in miscela di reazione, corrisponda una maggior formazione di **7b**, e al tempo stesso una minor presenza di **6b** (Grafico 1). Tale osservazione conferma la capacità dell'acido fosforico di aumentare selettivamente la cinetica del percorso di reazione che forma **7b**, a scapito della cinetica del percorso che forma **6b**.

Grafico 1: Andamento delle rese in 7b e 6b, in funzione del carico di PA_1



Questa campagna di esperimenti, oltre ad aver confermato la capacità del protocollo di reazione ideato di lavorare come ipotizzato, ed aver fornito una prima serie di informazioni sul ruolo dell'organocatalizzatore acido fosforico, ha anche permesso di isolare e caratterizzare il prodotto **7b**. In particolare, grazie al confronto con dati di letteratura³¹, tale caratterizzazione ha permesso di stimare con ragionevole certezza che il metodo di sintesi testato sia in grado di formare selettivamente il diastereoisomero *syn* del prodotto **7b**.



(±) *syn*-**7b**

Figura 22: Configurazione relativa *syn*, riscontrata per il-prodotto 7b isolato

3.3 Ipotesi meccanicistiche ed esperimenti di controllo

Dopo aver dimostrato con successo che il nuovo schema di reazione a tre componenti per la sintesi dei prodotti **7** è in grado di lavorare come atteso, si è deciso di indagare più approfonditamente il meccanismo di reazione in catalisi di difenil fosfato. A tale scopo, sono stati ipotizzati alcuni possibili percorsi di reazione, e si sono ideati ed allestiti esperimenti potenzialmente in grado di confutarli.

La prima ipotesi meccanicistica formulata, mostrata in Figura 23, è come già accennato basata sul meccanismo ipotizzato per la reazione fra l'ilide **2a** e l'aminale **3c** in presenza di acqua (Figura 18). Infatti, anche tale percorso di reazione prevede l'inserzione formale dell'ilide **2** sul para-clorotiofenolo, con formazione dell'intermedio tioarilacetato **6**, e l'approccio diastereoselettivo dell'enolo in equilibrio con quest'ultimo (equilibrio promosso dal catalizzatore) con la benzaldeide, con formazione del prodotto *syn*-**7**.

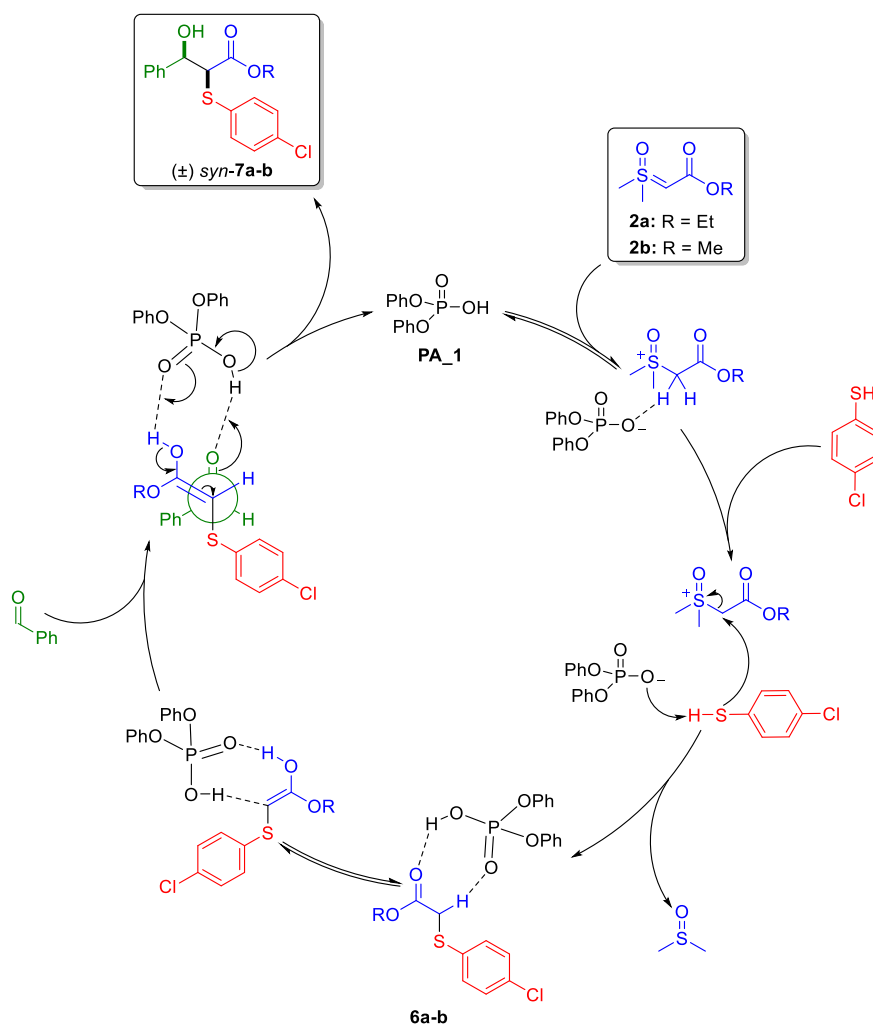
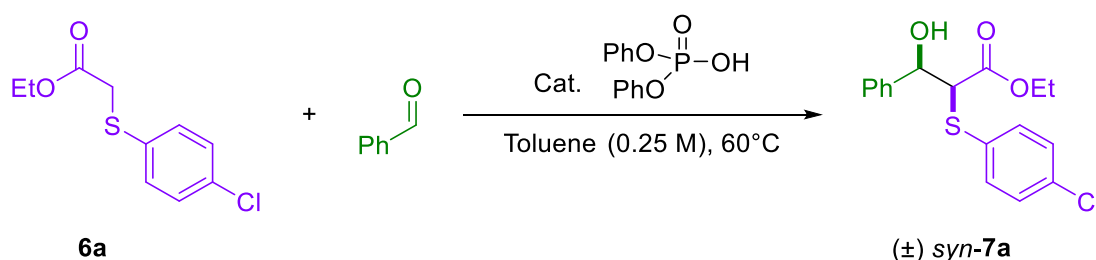


Figura 23: Meccanismo di reazione a tre componenti con step di reazione aldolica

Pur avendo già precisato come la sintesi di strutture di tipo **7** tramite la reazione aldolica fra aldeidi e tioarilacetati **6** sia una metodica già riportata in letteratura, occorre tenere presente che il modello meccanicistico qui proposto si articola in un ambiente di reazione molto diverso, esso va dunque osservato con cautela. Al fine quindi di mettere alla prova tale modello, è stato sintetizzato a parte il tioarilacetato **6a**, e sono stati eseguiti due esperimenti per valutare la sua reattività nei confronti della benzaldeide, in condizioni analoghe a quelle utilizzate per la campagna di test della reazione a tre componenti (Tabella 4). I dati relativi a questa sperimentazione sono descritti in Tabella 5, e successivamente esposti.

Tabella 5: Condizioni e risultati per le prove di reazione fra tioarilacetato 6a e benzaldeide



Entry	Carico cat. (% mol)	t (h)	Risultati
RF047	50	3	Assenza di reattività
RF048	100	3	Assenza di reattività

Procedura: Benzaldeide (1.0 eq, 0.10 mmol, 10 µl), soluzione di tioarilacetato 6a (1.0 eq, 0.10 mmol, 23.1 mg) in solvente (400 µl), catalizzatore.

Le due prove di reazione, RF047 e RF048, sono state eseguite in presenza di elevate quantità di **PA_1**, rispettivamente 0.5 equivalenti e 1.0 equivalenti, al fine di incentivare quanto più possibile un'eventuale reattività. Tuttavia, in nessuno dei due casi è stato riscontrato il decorso di alcuna reazione. Tale osservazione suggerisce che, probabilmente, l'ipotetico meccanismo riportato in Figura 23 non è quello corretto.

In conseguenza a questa conclusione, è stato proposto un secondo modello di reazione, illustrato in Figura 24, e basato sulla tipica reattività delle ilidi dello zolfo, le quali sono in grado di dare cicloaddizioni (2 + 1) formali su carbonili, formando epossidi. Tale trasformazione, che è conosciuta come "reazione di Corey-Chaykovsky", è il più tipico impiego sintetico delle ilidi di solfonio e delle ilidi di solfossonio non stabilizzate, mentre le ilidi di solfossonio stabilizzate non sono

tipicamente in grado di partecipare a questo tipo di reazione. Si è tuttavia ipotizzato che l'azione catalitica dell'acido fosforico abbia permesso il decorso di una tale reattività anche per un'ilide ilide solfossonio stabilizzata. Di conseguenza, come illustrato in Figura 24, è stato ipotizzato un meccanismo costituito da un primo step di reazione di Corey-Chaykovsky fra l'ilide e la benzaldeide, con formazione dell'eossido *cis*-**9**, e successiva apertura regioselettiva e di quest'ultimo tramite attacco nucleofilico di tipo S_N2 del para-clorotiofenolo, con conseguente formazione del prodotto *syn*-**7**, il tutto promosso dalla coordinazione dell'organocatalizzatore acido fosforico.

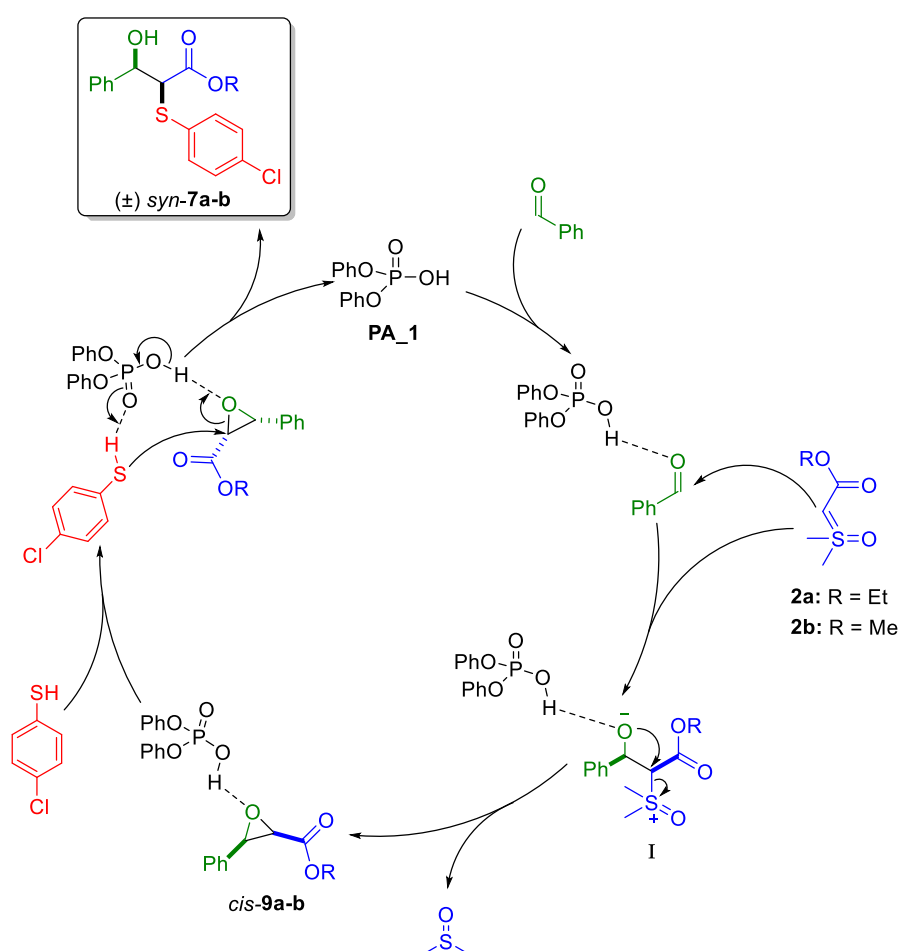
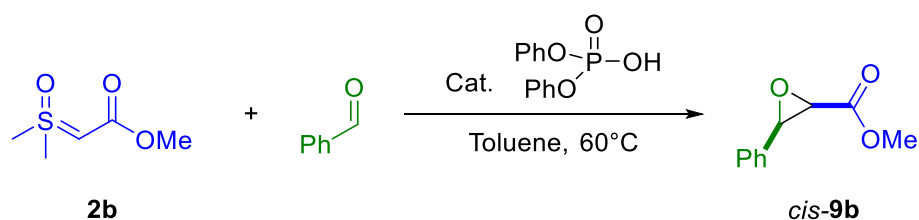


Figura 24: Meccanismo di reazione a tre componenti con step di reazione di Corey-Chaykovsky

Anche questa seconda ipotesi meccanicistica è stata quindi messa alla prova con alcuni esperimenti di controllo. I primi di essi hanno avuto lo scopo di verificare la capacità dell'ilide **2b** di interagire con la benzaldeide, con conseguente formazione dell'eossido *cis*-**9b**. Si sono dunque eseguiti i due esperimenti di controllo riportati in Tabella 6.

Tabella 6: Condizioni e risultati per le prove di reazione fra ilide **2b e benzaldeide**



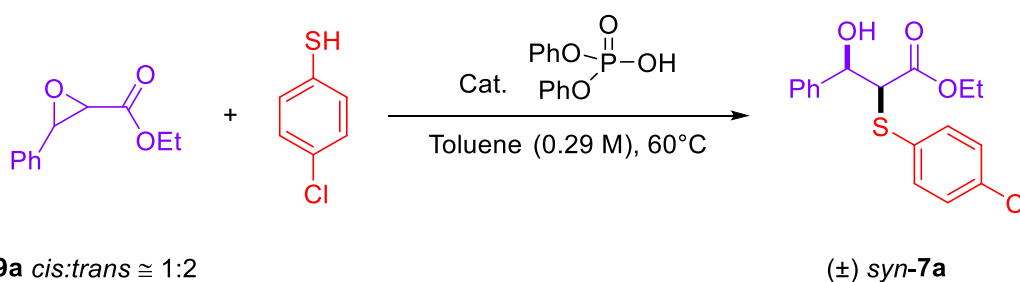
Entry	Carico cat. (% mol)	t (h)	Risultati
RF051	50	3	Reattività osservata, 9b non rilevato
RF052	100	3	Reattività osservata, 9b non rilevato

Procedura: Benzaldeide (1.0 eq. 0.10 mmol, 10.0 μ l), solvente (400 μ l), ilide **2b** (1.0 eq, 0.10 mmol, 15.0 mg), catalizzatore.

Questa prova di reazione è stata condotta sia in presenza di 1.0 equivalenti di **PA_1**, sia in presenza di 0.5 equivalenti (rispettivamente RF051 e RF052). Nessuno dei due esperimenti ha tuttavia mostrato la reattività ritenuta in accordo con l'ipotesi meccanicistica, pur avendo riscontrato il decorso di una qualche trasformazione. D'altra parte, in nessuna delle analisi $^1\text{H-NMR}$ dei grezzi di reazione delle precedenti reazioni catalitiche multicomponente era stata osservata la presenza di questo epossido.

Per confutare ulteriormente il percorso di reazione coinvolgente l'eossido **9** come intermedio, si è voluta a questa punto testare anche la capacità del para-clorotiofenolo di aprire l'eossido **9a** (preventivamente sintetizzato a parte, ed utilizzato come miscela *cis:trans* circa 1:2), e formare così il prodotto *syn-7a*, in condizioni simili a quelle in cui è stato osservato il decorso della reazione a tre componenti. Questo esperimento di controllo è stato etichettato con la sigla RF050, e le sue caratteristiche sono descritte in Tabella 7.

Tabella 7: Condizioni e risultati per la prova di reazione fra epossido **9a e para-clorotiofenolo**



Entry	Carico cat. (% mol)	t (h)	Risultati
RF050	100	3	Reattività riscontrata, 7a non rilevato

Procedura: Epossido **9a** (1.0 eq, 0.117 mmol, 22.6 mg), solvente (400 μ l), para-clorotiofenolo (1.0 eq, 0.117 mmol, 16.9 mg), e catalizzatore (1.0 eq, 0.117 mmol, 23.3 mg).

Come riassunto in Tabella 7, l'esperimento di controllo ha portato alla conversione pressoché totale dell'eossido **9a**, ma non si è invece osservata la conversione del para-clorotiofenolo, né la formazione del prodotto *syn-7a*, o di un altro prodotto riconoscibile. A questo punto, l'ipotesi meccanicistica coinvolgente l'eossido **9a** come intermedio è stata considerata confutata.

Sulla base di queste evidenze, si è ipotizzato che l'approccio fra benzaldeide ed ilide **2** (e dunque la formazione del legame fra i rispettivi carboni) possa essere possibile solo se promossa dalla contemporanea interazione fra ilide **2** e para-clorotiofenolo. Si è dunque supposto un percorso di reazione passante da uno stato di transizione complesso, in cui vengono coinvolti il catalizzatore e tutti e tre i reagenti. Le interazioni reciproche fra i vari reagenti, e con il catalizzatore, vincolerebbero dunque la geometria del sistema in modo tale da rendere possibile solo l'approccio necessario alla formazione del prodotto *syn-7*.

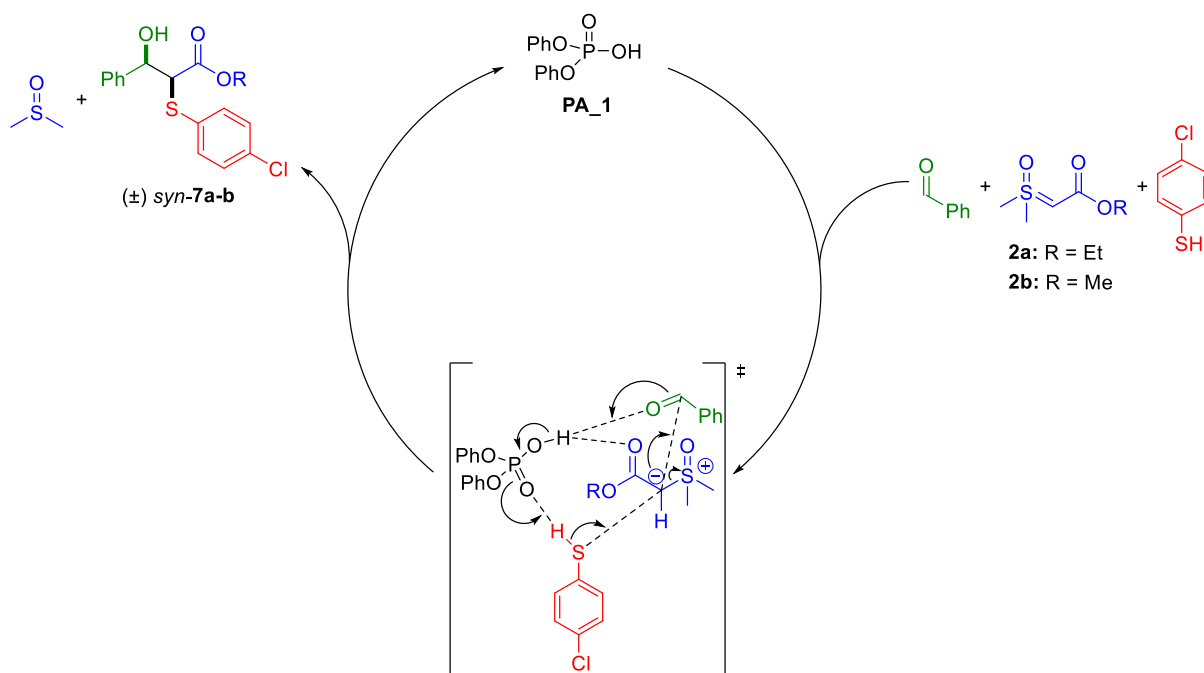


Figura 25: Meccanismo di reazione a tre componenti concertato

Come ipotesi alternativa, si è immaginato che un meccanismo basato su un primo step di interazione di tipo Corey-Chaykovsky fra l'ilide **2** e la benzaldeide potrebbe funzionare a patto che il para-clorotiofenolo riesca ad attaccare il risultante intermedio (mostrato come intermedio zwitterionico **I** in Figura 24), prima della sua chiusura ad anello epossidico. In questo modo, il meccanismo risulterebbe procedere tramite una reazione di tipo "Corey-Chaykovsky interrotta". Si è di conseguenza ipotizzato il meccanismo di reazione riportato in Figura 26, in cui l'approccio diastereoselettivo fra ilide **2** e benzaldeide, mediato dal catalizzatore, porta alla formazione della coppia ionica fra catalizzatore deprotonato e intermedio cationico **II** in configurazione anti. La scarsa nucleofilicità del gruppo idrossilico dell'intermedio **II**, e l'interazione del catalizzatore deprotonato col para-clorotiofenolo, rendono quindi l'attacco nucleofilo di tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ di quest'ultimo sull'intermedio **II** più veloce della sua chiusura ad anello epossidico. Tale passaggio porta quindi alla rigenerazione del catalizzatore e alla formazione di dimetilsolfossido e del prodotto **7**, ottenuto in configurazione *syn* grazie all'inversione del centro stereogenico in posizione α rispetto al carbonile.

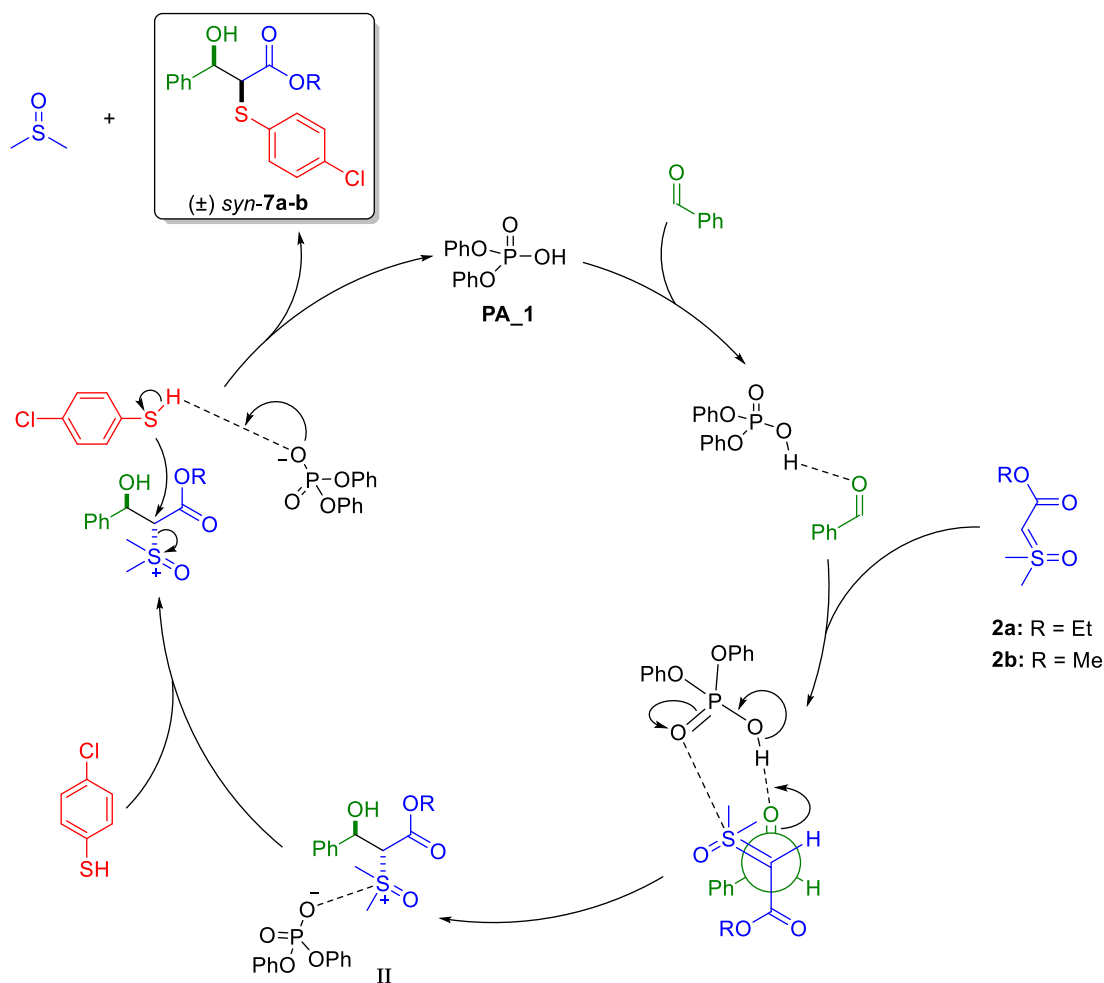


Figura 26: Meccanismo di reazione a tre componenti tramite “reazione di Corey-Chaykovsky interrotta”

Si è inoltre considerata la possibilità che la diastereoselezione osservata possa non essere dovuta al decorso esclusivo di un solo approccio facciale fra i reagenti, ma piuttosto all’instaurazione di condizioni di tipo Curtin-Hammett, ovvero di un rapido equilibrio fra due intermedi diastereoisomerici, con conversione irreversibile a prodotto di uno di essi molto più veloce rispetto a quella dell’altro (Figura 27).

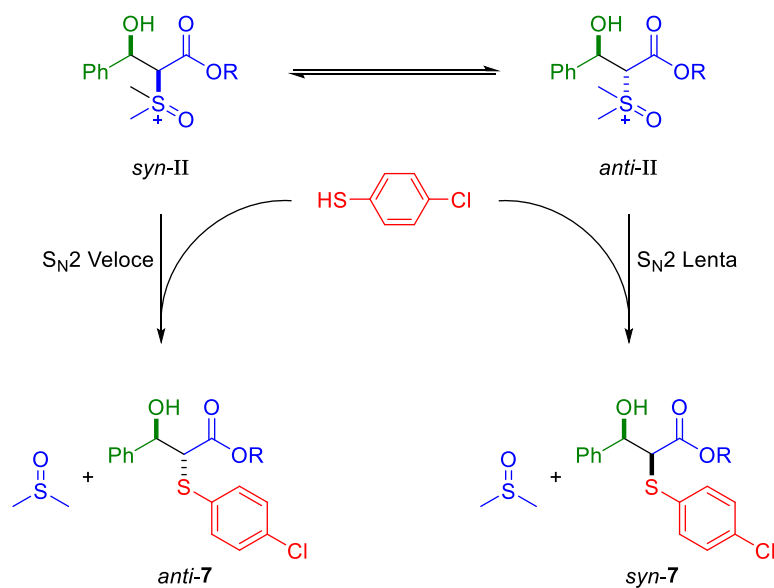


Figura 27: Meccanismo di diastereoselezione basato su uno scenario Curtin-Hammett

Non avendo quindi al momento elementi sufficienti per individuare uno specifico modello meccanicistico, sarà certamente necessario in futuro continuare ad indagare il meccanismo di questa reazione a tre componenti, avvalendosi di altri esperimenti di controllo (anche basati su tecniche e principi diversi da quelli adottati per questo lavoro di tesi), di eventuali esperimenti di cinetica, e di calcoli computazionali.

3.4 Sviluppo della reazione a tre componenti enantioselettiva

I risultati ottenuti nella fase di ricerca esplorativa relativa alla reazione multicomponente per la sintesi dei prodotti **7** (Sezione 3.2), sono stati ritenuti sufficientemente validi da giustificare l'inizio del lavoro di impostazione e sviluppo della sua versione enantioselettiva, preceduto da una fase propedeutica di screening della temperatura e della classe di organocatalizzatori più appropriati.

Con una serie di esperimenti preliminari sono state testate le prestazioni della reazione a temperatura ambiente (RT), e alle temperature di 40°C e 80°C, e confrontate con quelle già ottenute per una temperatura di reazione di 60°C. I risultati migliori sono stati osservati con una temperatura di reazione di 40°C. Inoltre, sono stati valutati diversi organocatalizzatori (oltre al già utilizzato **PA_1**), rappresentativi di diversi meccanismi d'azione. Nessuno fra gli organocatalizzatori impiegati (riportati in Figura 28) si è dimostrato capace di risultati comparabili a quelli del **PA_1**.

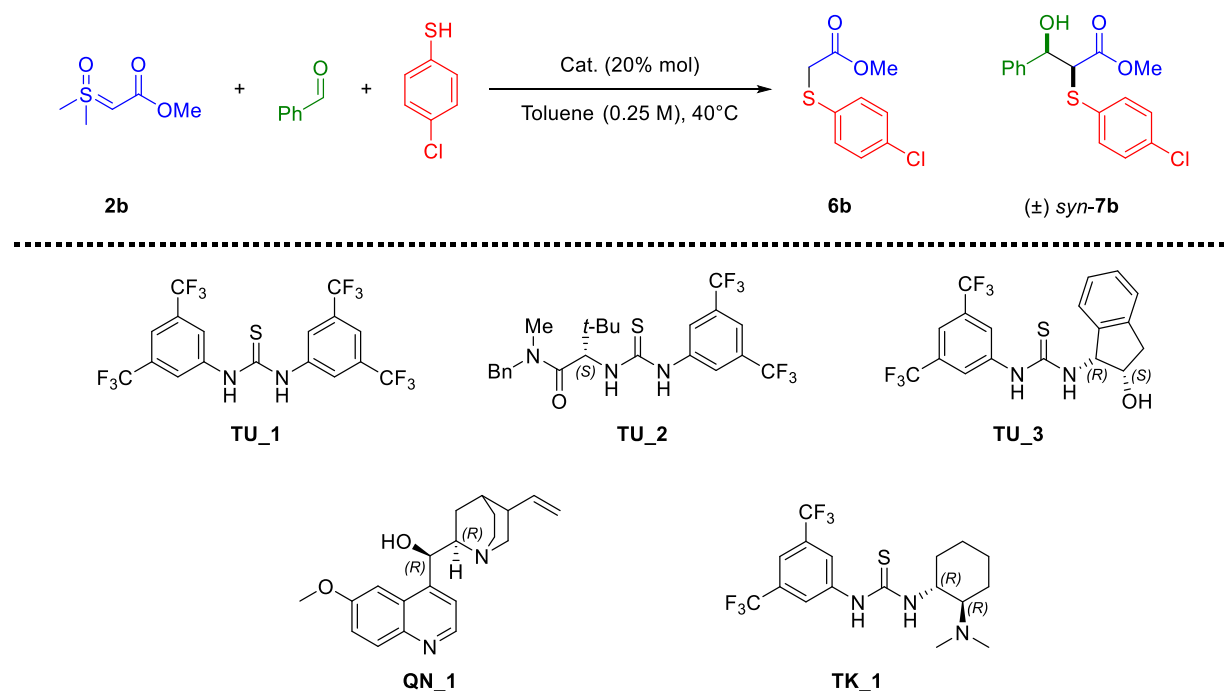
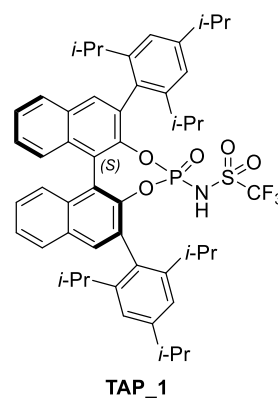
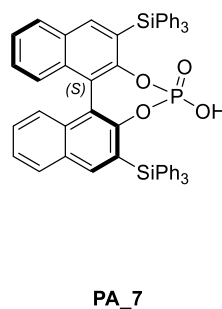
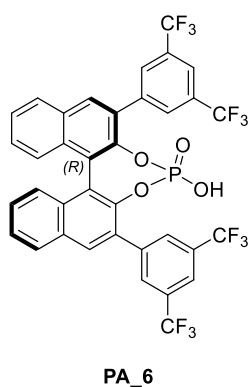
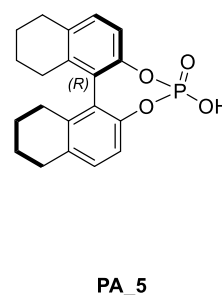
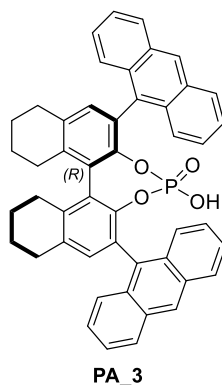
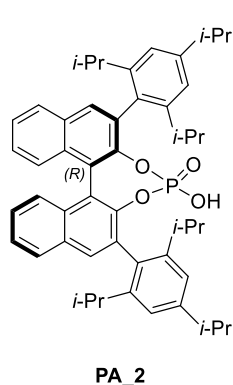
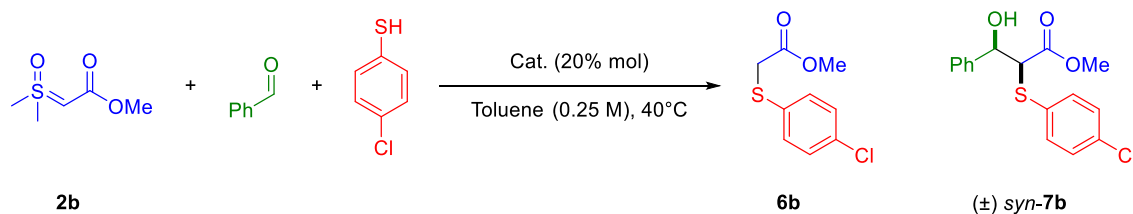


Figura 28: Test di diversi organocatalizzatori non acidi fosforici

In base ai risultati della precedente fase di valutazione preliminare delle condizioni di reazione, è stato deciso di sviluppare la versione enantioselettiva della reazione impiegando organocatalizzatori chirali appartenenti alla classe degli acidi fosforici. Di conseguenza, è stato effettuato un processo di screening di diversi catalizzatori appartenenti a tale categoria, che è stato suddiviso in due campagne, differenziate

principalmente dalla metodica di allestimento della reazione. Gli esperimenti relativi alla prima campagna sono elencati in Tabella 8 e discussi in seguito, mentre quelli costituenti la seconda sono riportati in Tabella 9 e successivamente illustrati.

Tabella 8: Condizioni e risultati della prima serie di esperimenti per lo screening dei catalizzatori acidi fosforici per la reazione multicomponente



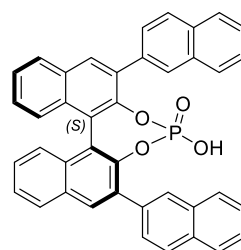
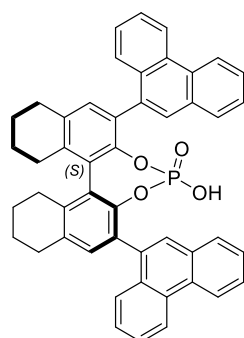
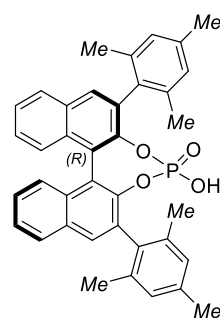
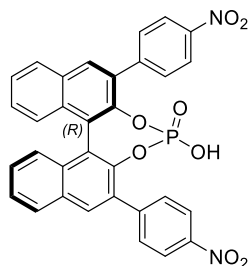
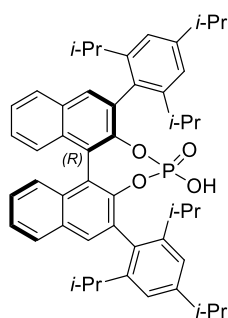
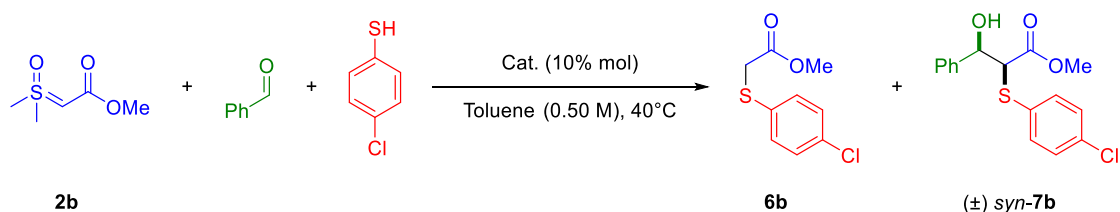
Entry	Cat.	t (h)	Resa 6b (%)	Resa 7b (%)	ee 7b (%)
RF070	PA_2	22.5	21	27	80
RF071	PA_3	22.5	14	27	37
RF074	PA_5	23	17	43	Racemo
RF075B	PA_6	23	5	13	31
RF076	PA_7	23	18	6	Non determinato
RF077	TAP_1	23	7	21	37

Procedura: para-clorotiofenolo (1.5 eq, 0.075 mmol, 10.8 mg), ilide **2b** (1.5 eq, 0.075 mmol, 11.2), dibenzile (0.25 eq, 0.0125 mmol, 2.28 mg) in solvente (200 μ l), benzaldeide (1.0 eq, 0.05 mmol, 5 μ l) e catalizzatore (20% mol).

Gli esperimenti di questa prima fase di screening dell'acido fosforico sono stati tutti condotti alla temperatura di 40°C, e applicando le condizioni di natura del solvente e concentrazione dei reagenti in esso già stabilite nella fase esplorativa (ovvero toluene 0.25 M). Anche la metodica di allestimento adottata è la stessa già impiegata per la fase esplorativa (Sezione 3.2), mentre la scala molare è stata dimezzata, passando ad un valore di 0.05 mmol, in considerazione del costo rilevante dei catalizzatori chirali impiegati. Per valutare le prestazioni dei catalizzatori, sono state calcolate le rese nel prodotto desiderato *syn-7b* e nel prodotto collaterale **6b** tramite la già illustrata tecnica di analisi ¹H-NMR quantitativa, grazie all'aggiunta di dibenzile in miscela di reazione, in qualità di standard interno. Inoltre, in questi casi è stato valutato un parametro aggiuntivo, ritenuto più importante rispetto alle rese, ovvero l'eccesso enantiomerico (ee) con il quale è stato ottenuto il prodotto **7b**. L'eccesso enantiomerico di **7b** è stato valutato grazie all'iniezione del prodotto isolato (tramite cromatografia su colonna di silice) in HPLC-UV/VIS munita di fase stazionaria chirale "Chiralpack AD-H", termostata a 25°C, e posta in un flusso di 0.750 ml/min di esano:iso-propanolo 90:10. I tempi di ritenzione dei due enantiomeri sono stati preventivamente valutati, iniettando la miscela racemica del prodotto **7b**, ottenuta da una reazione catalizzata da **PA_1** (RF055, Sezione 3.2) e anch'essa isolata tramite cromatografia gravimetrica su colonna. Dei diversi catalizzatori testati, quello che è stato ritenuto più valido è il **PA_2** (noto come "TRIP"), soprattutto in virtù del suo notevole risultato in termini di eccesso enantiomerico, mentre la resa da esso generata è da ritenersi scarsa. Va precisato che in questa fase è stato testato anche un organocatalizzatore acido di natura diversa, ovvero il **TAP_1**, che può essere considerato come un derivato triflammidico del **PA_2**. Nonostante il **TAP_1** possieda una maggior acidità rispetto al **PA_2**, esso ha portato all'ottenimento di minor valori di resa ed eccesso enantiomerico rispetto ad esso.

Successivamente alla raccolta e valutazione dei dati appena esposti, si è deciso di apportare delle modifiche alla metodica della reazione, con l'obiettivo migliorare le rese in *syn-7b* ottenibili. La metodologia revisionata è stata quindi applicata ad una seconda campagna di screening del catalizzatore acido fosforico, sinteticamente descritta in Tabella 9, e successivamente dettagliata.

Tabella 9: Condizioni e risultati della seconda serie di esperimenti per lo screening dei catalizzatori acidi fosforici per la reazione multicomponente



Entry	Cat.	t (h)	Resa 6b (%)	Resa 7b (%)	ee 7b (%)
RF079 ^A	PA_2	3	2	38	80
RF084	PA_10	3	Non rilevato	30	20
RF085	PA_11	3	Non rilevato	43	44
RF086	PA_12	3	Non rilevato	18	42
RF087	PA_13	3	Non rilevato	7	9

Procedura: para-clorotiofenolo (1.0 eq, 0.05 mmol, 7.2 mg), catalizzatore, soluzione di dibenzile (0.25 eq, 0.0125 mmol, 2.28 mg) in solvente (100 μ l), benzaldeide (1.5 eq, 0.075 mmol, 7.6 μ l), e ilide (1.0 eq, 0.05 mmol, 7.5 mg).

^ACarico catalitico doppio e concentrazione dimezzata rispetto alla procedura

La nuova procedura, applicata a questa seconda serie di esperimenti per lo screening del catalizzatore, varia rispetto alla precedente per l'ordine di aggiunta dei reagenti, e per i rapporti stechiometrici fra essi. Infatti, la benzaldeide è passata dall'essere il

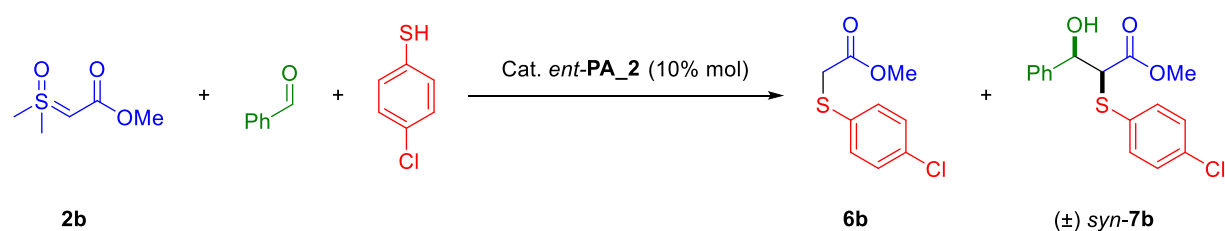
reagente limitante, all'essere aggiunta in eccesso, mentre l'ilide **2b** e il para-clorotiofenolo vengono dosati come limitanti ed in rapporto molare 1:1 fra loro. Queste variazioni sono state effettuate allo scopo di minimizzare le possibilità di interazione fra ilide e para-clorotiofenolo e quindi la formazione di **6b**. Inoltre, in questa fase gli eccessi enantiomerici sono stati valutati tramite iniezione in HPLC dei grezzi di reazione, dopo aver preventivamente valutato l'affidabilità dei cromatogrammi ottenibili con questo metodo, attraverso il confronto dei cromatogrammi di alcuni grezzi con quelli dei rispettivi prodotti da essi isolati.

Il primo esperimento di questa serie (RF079), che ha visto l'impiego del catalizzatore individuato come migliore dal precedente screening (ovvero il **PA_2** "TRIP"), è servito a confrontare le prestazioni della nuova metodica, con quelle della procedura precedente. I risultati di questo test, in termini di resa in **7b** e soppressione della formazione di **6b**, sono apparsi sensibilmente migliori rispetto a quelli dell'analogo esperimento, allestito con la metodica precedente (RF079, Tabella 8), dunque la nuova metodologia è stata ritenuta come effettivamente più efficace.

Per gli esperimenti successivi, allestiti tramite la nuova procedura e con acidi fosforici diversi dal **PA_2**, si è deciso di dimezzare il carico catalitico (dal 20% mol al 10% mol), poiché ritenuto ancora eccessivo, e di compensare raddoppiando la concentrazione (da 0.25 M a 0.50 M). Seppur nessuno fra gli acidi fosforici testati in questa fase (dal **PA_10** al **PA_13**) sia stato in grado di restituire risultati equivalenti o migliori a quelli del **PA_2** (specialmente in termini di eccesso enantiomerico), è stato interessante notare come la soppressione della formazione del composto **6b** sia stata in tutti i casi ottima, probabilmente per merito della nuova metodologia.

Alla luce di questi risultati, si è deciso di confermare il **PA_2** "TRIP" come organocatalizzatore acido fosforico standard, e di tentare di migliorare le prestazioni della reazione, specialmente in termini di resa in **7b**, tramite lo screening del solvente e della temperatura di reazione, specifica in questo caso per la reazione con **PA_2**. Gli esperimenti condotti al fine di individuare la miglior temperatura e il miglior solvente sono riportati in Tabella 10, e discussi successivamente.

Tabella 10: Condizioni e risultati della serie di esperimenti per lo screening di temperatura e solvente



Entry	Solvente	T (°C)	t (h)	Resa 6b (%)	Resa 7b (%)	ee 7b (%)
RF081 ^{A, C}	Toluene (0.50 M)	RT	24	1	26	74
RF083 ^A	Toluene (0.50 M)	80°C	2	8	17	77
RF088 ^A	Toluene (0.50 M)	40	3	Non rilevato	36	80
RF091 ^B	CH ₂ Cl ₂ (0.50 M)	RT	22	19	24	80
RF092 ^B	EtOAc (0.50 M)	RT	22	Quantitativa	Non rilevato	Non determinata
RF093 ^B	Acetonitrile (0.50 M)	RT	22	Quantitativa	Non rilevato	Non determinata
RF094 ^B	Cicloesano (0.50 M)	RT	22	6	22	Non determinata

^AProcedura: para-clorotiofenolo (1.0 eq, 0.05 mmol, 7.2 mg), catalizzatore, soluzione di dibenzile (0.25 eq, 0.0125 mmol, 2.28 mg) in solvente (100 µl), benzaldeide (1.5 eq, 0.075 mmol, 7.6 µl), e ilide (1.0 eq, 0.05 mmol, 7.5 mg).

^B Procedura: 100 µl di una soluzione di solvente 0.5 M in para-clorotiofenolo, 0.75 M in benzaldeide, e 0.125 M in dibenzile (rispettivamente 28.8 mg, 30.4 µl e 9.2 mg in 400 µl di solvente); catalizzatore (0.10 eq, 0.005 mmol, 3.8 mg) e ilide (1.0 eq, 0.05 mmol, 7.5 mg).

^CScala molare doppia rispetto alla procedura precedente.

I risultati della fase di screening della temperatura di reazione confermano il valore di 40°C come il più valido. Tuttavia, durante le prove di screening del solvente si è deciso di non applicare tale temperatura, ma di eseguire invece tutte le reazioni a temperatura ambiente. Tale scelta è dovuta alla volontà di rendere questi esperimenti il più possibile confrontabili fra loro, in quanto scaldando il diclorometano a 40°C esso sarebbe stato posto in ebollizione (contrariamente agli altri solventi), condizione ritenuta non compatibile con l'apparato di reazione adottato. Inoltre, durante la fase di screening del solvente, si è deciso di tentare una procedura di allestimento delle reazioni ancora diversa (procedura B), caratterizzata da una maggior facilità di esecuzione. I risultati

di questa serie di prove, sembrano confermare il toluene come miglior solvente, e suggeriscono la tendenza generale delle prestazioni della reazione a migliorare in presenza di solventi meno polari e coordinanti, probabilmente a causa di un minor decorso di interazioni acido-base interferenti con l'attività del catalizzatore. Tuttavia, va precisato che successivi esperimenti condotti con l'uso di quest'ultima procedura, e aventi lo scopo di testare il comportamento della reazione in condizioni protette (in atmosfera di azoto e/o in presenza di additivi anidrificanti), hanno restituito risultati giudicati come inattendibili, di conseguenza si sospetta che tale metodica possa soffrire di problemi di riproducibilità, forse a causa di un'interazione collaterale fra benzaldeide e para-clorotiofenolo.

4 Conclusioni e prospettive

In conclusione, questo lavoro di tesi ha permesso di realizzare la sintesi diastereoselettiva dell'ossazolidinone *trans*-**5** tramite le reazioni di cicloadizione fra l'ilide chetonica **1** e gli amini **3a** e **3b**, organocatalizzate da un acido fosforico (Figura 29). Tuttavia, le rese di tali reazioni sono state ritenute troppo scarse per poter giustificare un seguente lavoro di ottimizzazione della procedura con tempi ragionevoli, quindi il progetto è stato abbandonato.

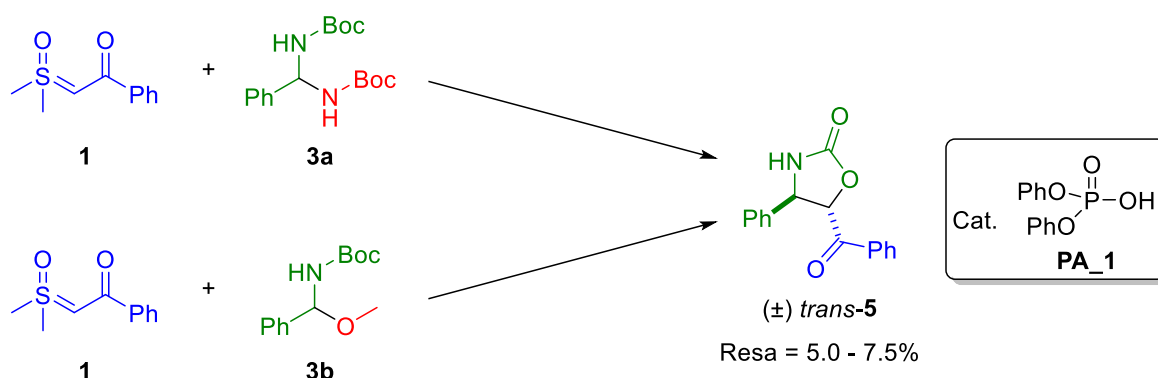


Figura 29: Reazioni fra l'ilide **1** e gli amini **3a** e **3b**, per la sintesi dell'ossazolidinone *trans*-**5**, non ottimizzate

Inoltre, è stata dimostrata l'impossibilità di ottimizzare una metodica per la sintesi del prodotto **8**, tramite la reazione organocatalizzata da un acido fosforico fra l'ilide esterea **2a** e l'aminale **3c** (Figura 30).

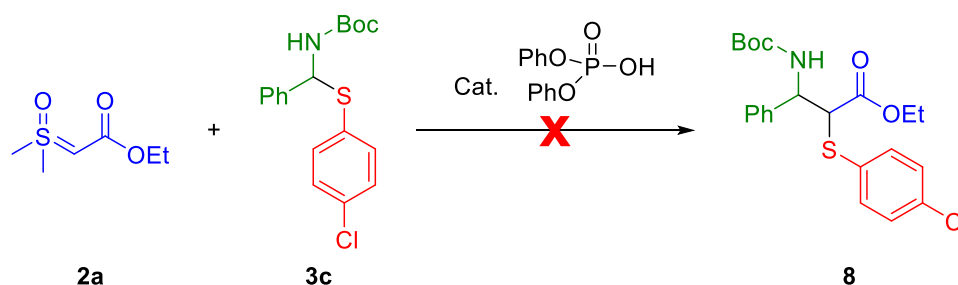


Figura 30: Reazione fra l'ilide **2a** e gli aminale **3c**, per la sintesi del prodotto **8**, non ottenuta

È stato invece possibile dimostrare la validità dello schema di reazione multicomponente, fra l'ilide **2b**, para-clorotiofenolo e benzaldeide, per la sintesi diastereoselettiva del prodotto *syn*-**7b**, ed è stato identificato il composto **6b** come sottoprodotto di tale reazione. Inoltre, è stato iniziato il lavoro di sviluppo della versione enantioselettiva di tale procedura, individuando delle condizioni di reazione e un

catalizzatore (**PA_2** "TRIP") in grado di restituire ottime prestazioni preliminari, soprattutto in termini di eccesso enantiomerico (Figura),

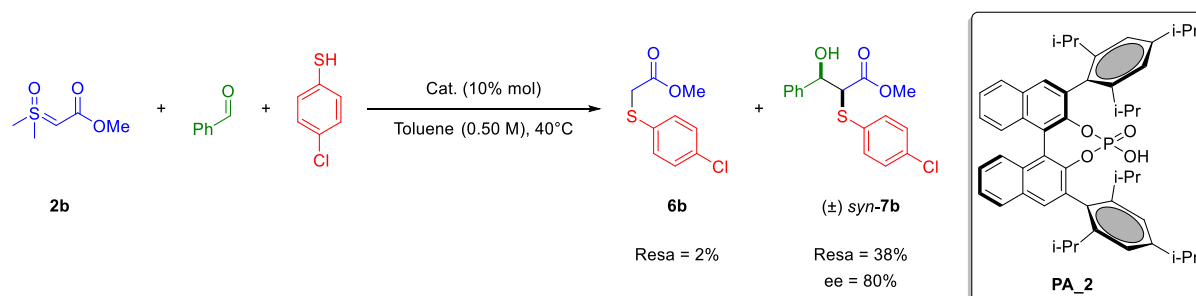


Figura 9+86: Reazione multicomponente enantioselettiva fra l'ilide 2b, benzaldeide e *p*-clorotiofenolo, per la sintesi del prodotto *syn*-7b

Tale reazione multicomponente costituisce un protocollo di sintesi molto promettente, per il quale vale certamente la pena proseguire il lavoro di ottimizzazione. La reazione rappresenta infatti un'alternativa innovativa rispetto alle reazioni multicomponente basate sulla combinazione sinergica di complessi di rodio e acidi fosforici chirali riportate nell'introduzione. Innanzitutto, non necessita di un metallo di transizione particolarmente raro quale il rodio. Inoltre, utilizza ilidi di solfossonio, meno problematiche dal punto di vista della sicurezza rispetto ai diazo composti. Infine, la sequenza della reazione risulta invertita, in quanto le ilidi di solfossonio reagiscono plausibilmente prima con l'elettrofilo poi col nucleofilo, mentre i rodio carbeni intermedi sono elettrofili e reagiscono quindi prima con il partner di reazione nucleofilo. In particolare, le prospettive future per questa metodologia riguardano il chiarimento del meccanismo di reazione e lo sfruttamento di tale conoscenza ai fini del miglioramento delle prestazioni di resa, selettività ed eccesso enantiomerico. Si ritiene inoltre necessario confermare la configurazione relativa *syn* stimata per i prodotti **7**, e assegnare i tempi di ritenzione registrati per i suoi enantiomeri alla rispettiva configurazione assoluta. Infine, una volta ottimizzata la procedura si prospetta un importante lavoro di esplorazione dei substrati coinvolti, allo scopo di valutare la generalità del protocollo di reazione.

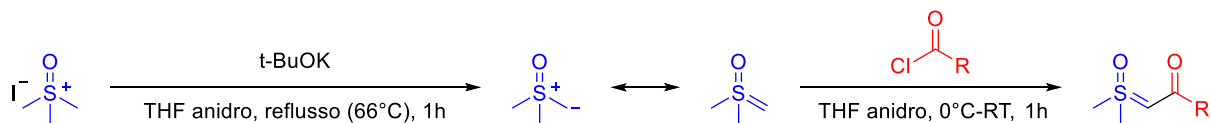
5 Sezione sperimentale

5.1 Metodi e materiali

Per portare avanti i progetti descritti, sono stati utilizzati solventi commerciali (generalmente GC-grade) senza ulteriori trattamenti, o (occasionalmente) anidrificati tramite distillazione su sodio metallico e sotto atmosfera di azoto. Sono stati impiegati sia reagenti e substrati commercialmente disponibili, che sostanze sintetizzate in proprio. I catalizzatori utilizzati sono stati in parte acquistati dal produttore "BLDpharm", ed utilizzati come ricevuti, ed in parte già posseduti dal gruppo di ricerca. Le operazioni di purificazione dei prodotti ed isolamento delle molecole di interesse sono stati eseguite con le tecniche di cromatografia gravimetrica su silice (70-230 mesh) e cromatografia flash su gel di silice (40-60 mesh). Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ dei prodotti purificati e dei grezzi di reazione sono stati acquisiti con gli spettrometri Varian Mercury 400 MHz e Varian Inova 600 MHz, e manipolati tramite il software "MestReNova". Gli eccessi enantiomerici sono stati misurati sui prodotti purificati e sui grezzi di reazione, tramite iniezione in sistema HPLC Agilent 1100 series dotato fase stazionaria chirale Daicel Chiralpack AD-H, termostata a 25°C e posta in un flusso di 0.750 ml/minuto di esano:iso-propanolo 90:10 (entrambi HPLC-grade), e munita di rivelatori UV/VIS operanti a 254 nm e 210 nm.

5.2 Procedure di sintesi di substrati e reagenti

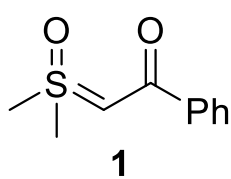
5.2.1 Ili di solfossonio stabilizzate



Di seguito si riporta la procedura di letteratura²⁵ seguita per effettuare queste sintesi.

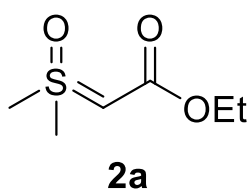
Si carica il THF (72.0 ml), preventivamente anidrificato tramite distillazione su Na metallico e sotto atmosfera di N₂, in un pallone a tre colli da 250 ml, munito di condensatore e setto di gomma, e posto in atmosfera di azoto. Si caricano *t*-BuOK (4.0 eq, 60.0 mmol, 6.73 g) e il sale di solfossonio (3.0 eq, 45.0 mmol, 9.90 g) sotto agitazione, si porta il solvente a riflusso, e si lascia reagire per un'ora. Successivamente, si raffredda la miscela di reazione fino a 0°C tramite immersione in bagno di ghiaccio, e si aggiunge goccia a goccia (tramite imbuto sgocciolatore) una soluzione dell'opportuno cloroformiato (1.0 eq, 15.0 mmol) sciolto in una seconda aliquota di THF anidro (12.0 ml), preparata a parte e sotto atmosfera di azoto. Ad aggiunta terminata, l'apparato viene rimosso dal bagno di ghiaccio, e si lascia a reagire a temperatura ambiente per un'ora. Successivamente, si filtra la miscela di reazione su Celite® e si evapora il solvente. Il prodotto viene isolato dal grezzo di reazione tramite cromatografia gravimetrica su silice, eluita con CH₂Cl₂:MeOH 95:5.

2-(dimetil(osso)-λ⁶-sulfaneiliden)-1-feniletan-1-one (1): Seguendo la procedura



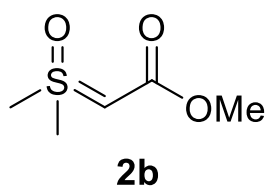
generale, il prodotto (MW= 196.26 g/mol) è stato ottenuto con la reazione RF027 come solido bianco, con resa del 35.2% (3.52 mmol, 0.691 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 5.01 (s, 1H), 3.46 – 3.40 (m, 6H).

Etil 2-(dimetil(osso)-λ⁶-sulfaniliden)acetato (2a): Seguendo la procedura generale, il



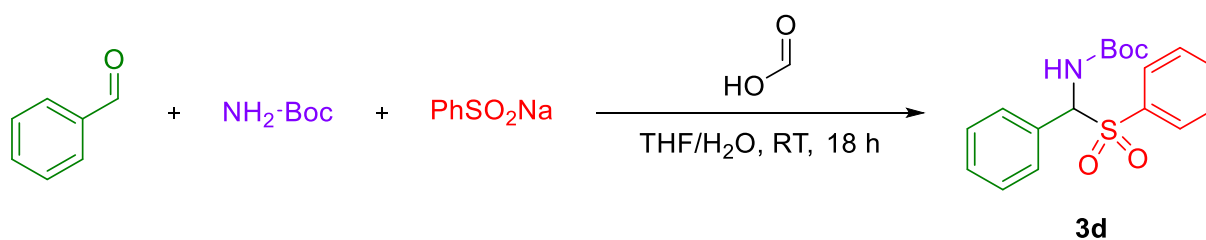
prodotto (MW= 164.22 g/mol) è stato ottenuto con le reazioni RF013 e RF037 come olio giallo, con resa non calcolabile a causa di perdite accidentali. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.08 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.37 (s, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Metil 2-(dimetil(osso)- λ^6 -sulfaniliden)acetato (**2b**): Seguendo la procedura generale, il



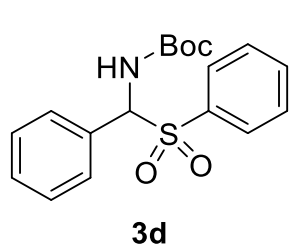
prodotto (MW= 150.19 g/mol) è stato ottenuto con la reazione RF042 come solido bianco, con resa del 43.7% (6.55 mmol, 0.984 g). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.93 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (s, 6H).

5.2.2 Tert-butil (fenil(fenilsulfonil)metil)carbammato (3d)



Questa sintesi (reazione RF033) è stata effettuata adattando leggermente una procedura di letteratura³³, nel modo successivamente esposto.

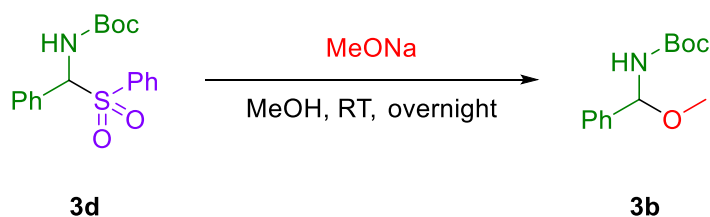
Si carica un pallone da 100 ml con tert-butylcarbammato (1.0 eq, 20.0 mmol, 2.34 g), THF (8.0 ml), acqua (20.0 ml), sodio benzensulfonato (1.0 eq, 20.0 mmol, 3.60 g), benzaldeide (1.02 eq, 20.4 mmol, 2.06 ml) e acido formico (6.5 eq, 130.0 mmol, 4.9 ml). Si lascia a reagire in agitazione e a temperatura ambiente per 18 ore, durante le quali il prodotto precipita come solido bianco. Successivamente, si filtra il precipitato bianco su filtro Büchner e lo si lava con acqua distillata (2 x 10 ml), poi lo si trasferisce in un pallone da 100 ml, nel quale viene lasciato in agitazione a temperatura ambiente per due ore in una miscela di esano/CH₂Cl₂ (15 ml/1.5 ml). Il prodotto viene quindi filtrato nuovamente su filtro Büchner, e lavato con 10 ml di una soluzione di esano/CH₂Cl₂ 9/1. Il prodotto viene infine asciugato tramite pompa ad alto vuoto, ed utilizzato senza ulteriori trattamenti.



Il prodotto (MW= 347.43 g/mol) è stato ottenuto come solido bianco, con resa del 70.5% (14.1 mmol, 4.90 g). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 1.1 Hz, 5H), 5.92 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 0.5 Hz, 9H).

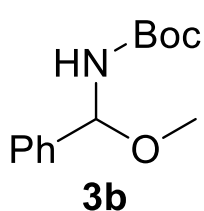
³³ J. W. Yang, S. C. Pan, B List, *Org. Synth.* **2009**, 86, 11

5.2.3 Tert-butil (metossi(fenil)metil)carbammato (3b)



Di seguito si riporta la procedura di letteratura³⁴ seguita per effettuare questa sintesi (reazione RF028).

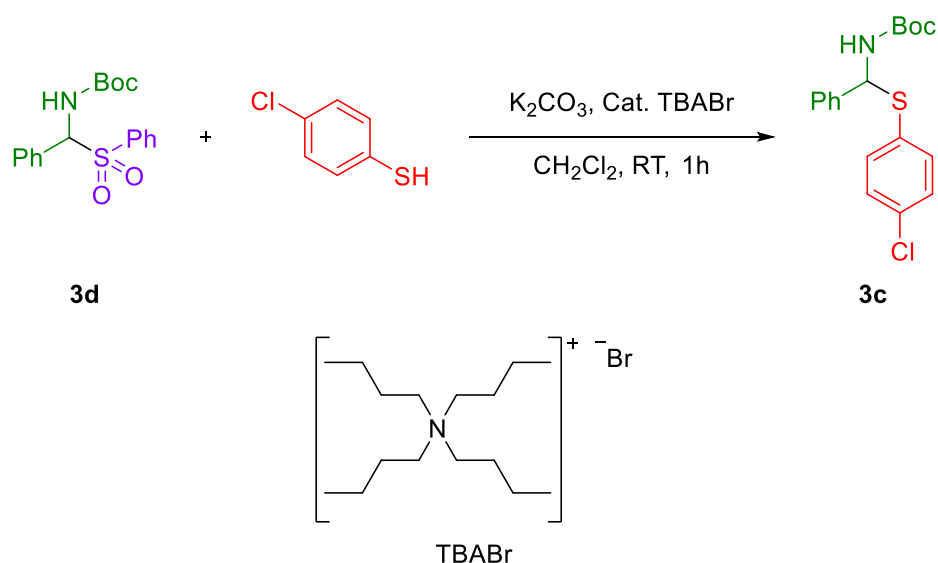
Si carica un pallone da 50 ml con MeOH (4.0 ml) e MeONa (2.0 eq, 2.0 mmol, 0.108 g). A dissoluzione completa del MeONa, si carica l'aminale **3d** (1.0 eq, 1.0 mmol, 0.347 g) e si pone il pallone in atmosfera di azoto. Si lascia quindi a reagire in agitazione ed a temperatura ambiente per la notte. La mattina seguente si effettua lo spegnimento della reazione aggiungendo 15 ml di H₂O, e si pone il pallone in bagno di ghiaccio, così da promuovere la precipitazione del prodotto. Il precipitato viene quindi filtrato e disciolto in CH₂Cl₂, e la risultante soluzione viene anidrificata con MgSO₄ e filtrata su Celite®. Il grezzo di reazione viene recuperato tramite evaporazione del solvente e il prodotto viene isolato da esso tramite cromatografia gravimetrica su silice, eluita con esano:etil acetato 9:1.



Il prodotto (MW= 237.30 g/mol) è stato ottenuto come solido bianco, con resa del 30.7% (0.307 mmol, 72.9 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.44 – 7.31 (m, 5H), 5.82 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

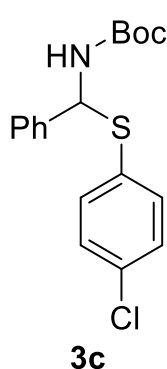
³⁴ P. Gizecki, R. A. Youcef, C. Poulard, R. Dhal, G. Dujardin, *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 9589–9592

5.2.4 *Tert*-butil (((4-clorofenil)tio)(fenil)metil)carbammato (**3c**)



Questa sintesi (reazione RF034) è stata effettuata adattando leggermente una procedura di letteratura³⁵, nel modo successivamente esposto.

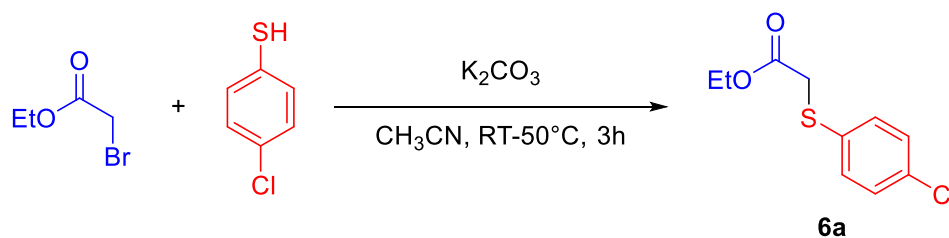
Si carica un pallone da 50 ml con CH_2Cl_2 (20.0 ml), l'aminale **3d** (1.5 eq, 3.0 mmol, 1.04 g), para-clorotiofenolo (1.0 eq, 2.0 mmol, 0.29 g), tetrabutylammonio bromuro (0.10 eq, 0.2 mmol, 0.064 g) e K_2CO_3 (5.0 eq, 10.0 mmol, 1.38 g). Si lascia quindi a reagire con vigorosa agitazione ed a temperatura ambiente per tre ore. Successivamente, si filtra la miscela di reazione su Celite[®], si lava il filtrato con CH_2Cl_2 (circa 10 ml), e si recupera il grezzo di reazione evaporando il solvente. Il prodotto viene isolato dal grezzo di reazione tramite cromatografia gravimetrica su silice, eluita con esano:etil acetato 95:5.



Il prodotto (MW= 317.50 g/mol) è stato ottenuto come solido bianco, con resa del 72.1% (1.44 mmol, 0.46 g). ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.42 – 7.26 (m, 9H), 6.24 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 1.34 (s, 9H).

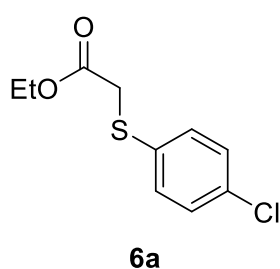
³⁵ H-Y. Wang, J-X. Zhang, D-D. Cao, G. Zhao, *ACS Catalysis* **2013**, 3, 10, 2218-2221

5.2.5 etil 2-((4-clorofenil)tio)acetato (6a)



Questa sintesi (reazione RF044) è stata effettuata adattando una procedura di letteratura³⁶, nel modo successivamente esposto.

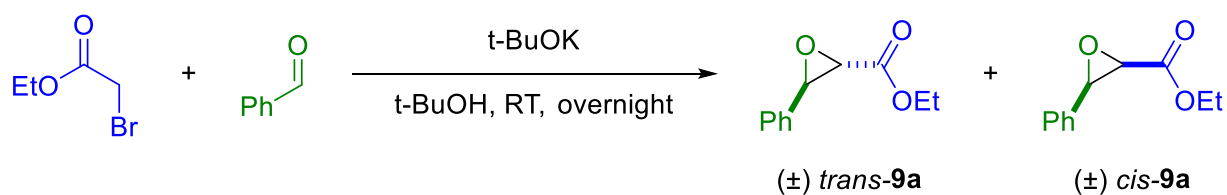
Si carica un pallone da 100 ml con para-clorotiofenolo (1.5 eq, 7.5 mmol, 1.08 g), acetonitrile (20.0 ml), etil 2-bromoacetato (1.0 eq, 5.0 mmol, 0.56 ml) e K_2CO_3 (1.5 eq, 7.50 mmol, 1.04 g). Si lascia quindi a reagire in agitazione ed a temperatura ambiente per la notte. La mattina seguente si scalda la miscela di reazione a $50^\circ C$ e si lascia a reagire per altre due ore. Successivamente, si effettua un'ulteriore aggiunta di para-clorotiofenolo (0.2 eq, 1.0 mmol, 0.17 g) e di K_2CO_3 (0.2 eq, 1.0 mmol, 0.14 g), e si lascia a reagire per un'altra ora. Si effettua in seguito lo spegnimento della reazione, tramite l'aggiunta di etil-acetato (15 ml) e di una soluzione di K_2CO_3 al 10% m/m (2 x 15 ml). La fase organica viene separata, pre-anidrificata con Brine (2 x 15 ml), e anidrificata con $MgSO_4$. La fase organica viene quindi filtrata su Celite[®], e il grezzo di reazione viene recuperato tramite evaporazione del solvente. Il prodotto viene isolato dal grezzo di reazione tramite cromatografia gravimetrica su silice, eluita con esano:etil acetato 9:1.



Il prodotto (MW= 230.71 g/mol) è stato ottenuto come olio incolore, con resa del 9.3% (0.465 mmol, 107.3 mg). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

³⁶ A. C.S. Reddy, K. Ramachandran, P. M. Reddy, P. Anbarasan, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 5649-5652

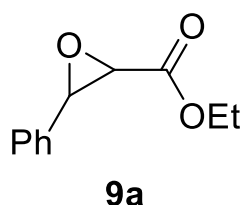
5.2.6 etil 3-fenilossirano-2-carbossilato (9a)



Questa sintesi (reazione RF049) è stata effettuata adattando leggermente una procedura di letteratura³⁷, nel modo successivamente esposto.

Si carica un pallone da 50 ml con t-BuOH (5.0 ml), benzaldeide (1.0 eq, 5.0 mmol, 0.51 ml) ed etil 2-bromoacetato (1.0 eq, 5.0 mmol, 0.56 ml). Si pone l'apparato in atmosfera di azoto, si aggiunge il t-BuOK (1.0 eq, 5.0 mmol, 0.56 g) e si lascia a reagire in agitazione ed a temperatura ambiente per la notte. Il mattino seguente si evapora il solvente di reazione, si discioglie il residuo solido con acqua (circa 10 ml) e si estrae con etere etilico (3 x 20 ml). La fase organica viene anidrificata con MgSO₄ e filtrata. Il grezzo di reazione viene recuperato tramite evaporazione del solvente e il prodotto viene isolato da esso tramite cromatografia gravimetrica su silice, eluita con esano:acetone 95:5.

Il prodotto (MW= 192.21 g/mol) è stato ottenuto come olio incolore, in miscela cis:trans circa 1:2, con resa del 2.34% (0.117 mmol, 22.6 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =



7.43 – 7.39 (m, 3H_{cis}), 7.37 – 7.34 (m, 3H_{trans}), 7.31 – 7.28 (m, 2H_{cis}, 2H_{trans}), 4.31 – 4.27 (m, 2H_{cis}, 2H_{trans}), 4.23 (d, J = 4.7 Hz, 1H_{cis}), 4.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H_{trans}), 3.71 (d, J = 4.6 Hz, 1H_{cis}), 3.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H_{trans}), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H_{cis}, 2H_{trans}).

³⁷ A.I. Ayi, M. Remli, R. Condom, R. Guedj, *Journal of Fluorine Chemistry* **1981**, 17, 6, 565-580

5.3 Procedure per le reazioni catalitiche

5.3.1 Procedura generale

Tutte le reazioni catalitiche sono state eseguite caricando nell'apposito apparato il solvente, il catalizzatore, l'ilide, i substrati e (dove previsto) un additivo anidrificante, non necessariamente in quest'ordine. Le reazioni eseguite a temperatura ambiente sono state condotte in vial da 1.5 ml, direttamente poggiato su un agitatore magnetico, mentre le reazioni impostate in riscaldamento sono state preparate in provette con tappo a vite, immerse in un bagno d'olio. Le reazioni eseguite in ambiente protetto sono state allestite in provette di Schlenk poste in atmosfera di azoto, e poggiate direttamente su agitatore magnetico o immerse in bagno d'olio, a seconda della condizione di temperatura adottata di caso in caso. Alcune reazioni catalitiche sono state eseguite in presenza di setacci molecolari (usati in forma di pellets o di polvere), i quali sono stati preventivamente attivati ponendoli in una provetta Schlenk collegata ad una pompa ad alto vuoto, e scaldando con pistola termica. In tutti i casi, le reazioni sono state portate avanti in agitazione, fornita da un'ancoretta magnetica presente nell'apparato.

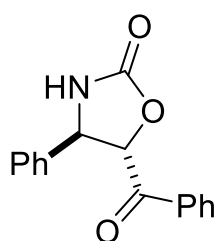
L'avanzamento delle reazioni è stato seguito con TLC, osservando la formazione dei prodotti e il progressivo consumo dei reagenti limitanti, o tramite l'analisi $^1\text{H-NMR}$ di prelievi di controllo effettuati a tempi regolari dalle miscele di reazione, e lavorati come illustrato di seguito.

Sia i prelievi di controllo che le intere miscele di reazione giunte ad un sufficiente stato di avanzamento, sono stati filtrati su plug di silice (un poco di silice contenuta in una pipetta Pasteur), eluito con CH_2Cl_2 :etere etilico circa 2:1. La successiva evaporazione dei solventi di reazione e filtrazione, e la dissoluzione del risultante residuo in CDCl_3 , ha fornito i campioni per l'analisi $^1\text{H-NMR}$, eseguita per tutti i prelievi e per tutti i grezzi di reazione.

5.3.2 Procedura per le reazioni di cicloaddizione fra ilide chetonica **1** e amini **3a** e **3b**

Le reazioni sono state portate avanti su scala di 0.10 mmol, sia a temperatura ambiente che in riscaldamento, e adottando il seguente ordine d'aggiunta dei materiali di reazione: anidrificante dove previsto (49.5 mg), aminale (1.0 eq, 0.10 mmol), solvente, catalizzatore e ilide **1** (1.5 eq, 0.15 mmol, 29.4 mg). Tali reazioni hanno permesso di formare e isolare l'ossazolidinone *trans*-**5**, tramite cromatografia gravimetrica su silice eluita con esano:etil acetato 3:1, e di caratterizzarlo.

Trans-5-benzoil-4-fenilossazolidin-2-one (*trans*-**5**): Seguendo la procedura generale, il



(±) *trans*-**5**

prodotto (MW= 267.28 g/mol) è stato ottenuto dalla reazione con aminale **3a** a 60°C ed in presenza di **PA_1** (100% mol) con resa del 7.5 % (0.0075 mmol, 2.0 mg), e dalla reazione con aminale **3b** a 60°C per 20 ore ed in presenza di **PA_1** (50% mol) con resa del 5.0 % (0.005 mmol, 1.3 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.99 – 7.94 (m, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 5H), 5.51 (s, 1H), 5.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 5.7, 1.1 Hz, 1H).

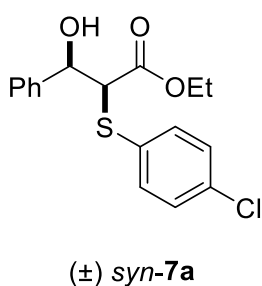
5.3.3 Procedura per le reazioni fra ilide esterea **2a e aminale **3c****

Le reazioni sono state portate avanti su scala di 0.10 mmol, sia a temperatura ambiente che in riscaldamento, e adottando il seguente ordine d'aggiunta dei materiali di reazione: anidrificante dove previsto (49.5 mg), aminale **3c** (1.0 eq, 0.10 mmol, 31.7 mg), solvente, catalizzatore e ilide **2a** (1.5 eq, 0.15 mmol, 24.6 mg). Tali reazioni non hanno permesso di isolare e caratterizzare alcun prodotto.

5.3.4 Procedura per le reazioni multicomponente con ilidi esteree 2, benzaldeide e para-clorotiofenolo

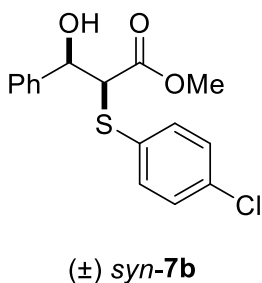
Le reazioni sono state portate avanti sia su scala di 0.10 mmol che su scala di 0.05 mmol, sia a temperatura ambiente che in riscaldamento. Sono stati adottati diversi ordini di aggiunta e rapporti stechiometrici, il metodo ritenuto più efficiente è il seguente: para-clorotiofenolo (0.05 mmol, 7.2 mg), catalizzatore, soluzione di dibenzile (0.25 eq, 0.0125 mmol, 2.28 mg) in solvente (100 µl), benzaldeide (1.5 eq, 0.075 mmol, 7.6 µl), e ilide **2b** (1.0 eq, 0.05 mmol, 7.5 mg). Tali reazioni hanno permesso di formare e isolare i prodotti **7a** e **7b**, e i sottoprodotti **6a** (caratterizzazione già riportata in sezione 5.2.5) e **6b**, tramite cromatografia flash su gel di silice eluita con CH₂Cl₂, e di caratterizzarli.

Syn-etil 2-((4-clorofenil)tio)-3-idrossi-3-fenilpropanoato (syn-7a): Seguendo la procedura generale, il prodotto (MW = 336.83 g/mol) è stato ottenuto come solido



bianco con resa media del 19.9% (0.04 mmol, 13.4 mg) dalle due reazioni con ilide **2a** a 60°C per 4.5 ore ed in presenza di **PA_1** (100% mol e 50% mol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 – 7.30 (m, 6H), 7.20 (s, 3H), 5.01 (dd, J = 7.8, 5.7 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 5.7, 1.2 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

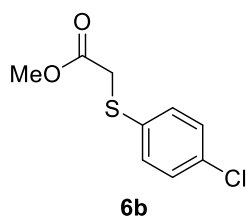
Syn-metil 2-((4-clorofenil)tio)-3-idrossi-3-fenilpropanoato (syn-7b): Seguendo la procedura generale, il prodotto (MW = 322.80 g/mol) è stato ottenuto come solido bianco con resa del 70.0% (0.07 mmol, 22.6 mg) dalla reazione con ilide **2b** a 60°C per 3 ore ed in presenza di **PA_1** (100% mol), e con resa del 38% (0.019 mmol, 6.13



mg) ed eccesso enantiomerico dell'80.0% dalla reazione con ilide **2b** a 40°C per 3 ore ed in catalisi di **PA_2** "TRIP" (10% mol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38 – 7.29 (m, 5H), 7.22 – 7.14 (m, 4H), 5.01 (dd, J = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 3.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H). **HPLC AD-H** (n-esano/i-PrOH 90:10, 0.75 ml/min, λ = 254 nm) t_{min} = 33.5, min, t_{maj}

= 21.6 min

Metil 2-((4-clorofenil)tio)acetato (6b): Questo composto (MW = 216.68 g/mol) è stato



ottenuto come sottoprodotto di diverse reazioni catalitiche, con resa molto variabile in funzione di temperatura, procedura e catalizzatore adottati, ed è stato isolato come olio incolore. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (s, 2H).