

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

FACOLTÀ DI CHIMICA INDUSTRIALE

Corso di laurea magistrale in Chimica Industriale

Classe LM-71- Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

**α -Ossidazione asimmetrica
organocatalizzata di aldeidi ramificate con
dibenzoil perossido**

TESI DI LAUREA SPERIMENTALE

Presentata da:
SIMONE VIERUCCI

Relatore:
PROF. PAOLO RIGHI

Correlatore:
DR. GIORGIO BENCIVENNI

Sessione II

Anno Accademico 2011-2012

“Se è verde o si muove, è biologia.

Se puzza, è chimica.

Se non funziona, è fisica.”

Arthur Bloch

Indice	3
Abstract	5
Lista delle abbreviazioni	7
Introduzione	9
Chiralità: come la mancanza di simmetria rende unici	9
L'avvento della sintesi asimmetrica	13
La biocatalisi asimmetrica	15
Metallorganica asimmetrica	16
Organocatalisi asimmetrica	17
Organocatalisi, modi di attivazione	23
Sintesi asimmetrica organo-catalizzata sulle aldeidi ramificate	28
Reazione di benzilossilazione di aldeidi ramificate	30
Gli alcaloidi della cincona come catalizzatori	32
Derivatizzazione delle cincone	34
Benzoilossilazione con il dibenzoil perossido (BP)	35
Scopo del lavoro di tesi	39
Risultati e discussione	41
Reazione di riferimento e derivatizzazione	41
Ottimizzazione del processo	43
Test dei catalizzatori	44
Ottimizzazione del solvente	45
Ottimizzazione additivi acidi non chirali	46
Ottimizzazione additivi basici non chirali	47

Prove con altri substrati	48
Ottimizzazione additivi acidi chirali	50
Considerazioni finali sul processo e prospettive	50
Parte sperimentale	53
Materiali e sostanze utilizzate	53
Procedura generale per la benzoilossilazione asimmetrica	53
Sintesi dei catalizzatori	53
Sintesi delle aldeidi di partenza	55
Procedure di derivatizzazione	56
Calcolo della resa	57
Spettri NMR dei composti e separazione HPLC	57
Ringraziamenti	61

Abstract

In this thesis, the development of an enantioselective oxidation of α -branched aldehydes using covalent organocatalysis is described. At state of the art, the asymmetric organocatalysis approach, gave often serious difficulties for these kind of substrate respect “classic” aldehydes. We have used a primary cinchona alkaloid derived amine (specially the 9-epi-NH₂-CDA) to develop the reaction in combinations with additives. With benzoyl peroxide as oxidant and 2-phenylpropionaldehyde as reference substrate, we have tried to optimize this system but we not found great results about enantiomeric excess.

In questa tesi, viene descritto lo sviluppo di una reazione di ossidazione enantioselettiva organocatalizzata su aldeidi ramificate. La sintesi asimmetrica su queste aldeidi ha dato spesso grosse difficoltà rispetto alle aldeidi non ingombrate a causa delle difficoltà di attivazione di tali substrati. Abbiamo impiegato come catalizzatori dei derivati della Cinconidina con funzionalizzazione amminica (in particolare la 9-epi-NH₂-CDA) per sviluppare la reazione in combinazione con alcuni additivi. Abbiamo usato il perossido di benzoile come ossidante e la 2-fenilpropionaldeide come substrato di riferimento, cercando di ottimizzare il sistema ma non abbiamo avuto dei risultati soddisfacenti sull'eccesso enantiomerico.

Lista della abbreviazioni

Ac - acetil	DHCDA - diidrocinchonina
AcO - acetato	DHQA - diidroquinina
Alif - alifatico	DHQDA - diidroquinidina
aq. - Acquoso	DIAD - diisopropilazodicarbossilato
Ar - Aromatico	DMSO - dimetil solfossido
Bn - benzile	DPPA - difenil fosforil azide
Boc - <i>tert</i> -butilossicarbonile	dr - rapporto diastomerico
BP - dibenzoil perossido	E - elettrofilo
br – broadening	ee - eccesso enantiomerico
Bu – butil	eq. - equivalente/i
C - Cinconina	ESI - ionizzazione electrospray
cat. - catalizzatore	Et - etil
CD - cinchonidina	gg - giorni
CD - cinconina	h - ora/e
CDA - cinchonina	HPLC - Cromatografia liquida ad alte prestazioni
conv. - Conversione	M - concentrazione molare
CSA - Acido canforsolfonico	m - meta
cycl. - ciclico	m - multipletto
d - doppietto	m/z Unità di massa atomica/carica
DHCD - diidrocinchonidina	Me - metil

MS - spettroscopia di massa	QDA - quinidina
MTBE - metil- <i>tert</i> -butiletere	quint - quintetto
MW - peso molecolare	rac. - racemic
n.d. - non determinato	S - substrato
NMR - Spettroscopia di risonanza magnetica	t - tripletto
Nu - nucleofilo	t.a. – temperature ambiente
o - orto	TBS – <i>tert</i> Butildimetilsilano
p - para	tBu - <i>tert</i> -Butil
P - prodotto	TES - Trietilsilano
Ph - fenil	Tf - trifluorometilsulfonil
Pr - propil	THF - Tetraidrofurano
QA - quinina	TLC - cromatografia su strato sottile
	TPP - Trifenilfosfina

Introduzione

Chiralità: come la mancanza di simmetria rende unici

Un oggetto viene definito chirale quando la sua immagine speculare non è sovrapponibile a sé stesso. La parte davvero affascinante di questa proprietà, apparentemente solo di interesse scientifico, sta nel fatto che essa si presenta in maniera continua nella vita di tutti i giorni: quando ci mettiamo una scarpa, un guanto, quando stringiamo la mano a qualcuno, quando avvitiamo un bullone, quando assumiamo un farmaco, quando sentiamo un profumo o quando mangiamo.

Il concetto di oggetto chirale risale alla fine dell'800, ma si inizierà a parlarne in ambito chimico quasi un secolo dopo, con la scoperta che molecole chirali si comportavano in maniera identica in ambiente achirale ma si dimostravano incredibilmente differenti, a volte in maniera drammatica, in ambiente chirale. Fu Lord Kelvin a definire con la parola "chirale" gli oggetti non sovrapponibili alla propria immagine speculare e per definire questa proprietà si ispirò alla parola greca *cheir*, mano.

Le molecole chirali hanno almeno un elemento stereogenico. In chimica organica l'elemento chirale più comune è il carbonio tetra-sostituito (ibridato quindi sp^3) con tutti e quattro i sostituenti differenti. Facendo uno scambio di posizioni fra due sostituenti legati a questo elemento si produce uno stereoisomero del composto stesso. L'elemento stereogenico può essere un singolo atomo oppure un asse, un piano o una conformazione a spirale presenti nella geometria della molecola.

Esistono poi molecole con proprietà geometriche tali da essere chirali anche senza avere un carbonio con quattro sostituenti differenti. In geometria è chirale un oggetto che non possiede un asse improprio di rotazione.

Le molecole che posseggono "n" centri chirali hanno fino a 2^n stereoisomeri. Si definiscono stereoisomeri quegli isomeri che differiscono unicamente per la

disposizione spaziale dei loro sostituenti. A loro volta gli stereoisomeri si dividono in enantiomeri e diastereoisomeri. Due molecole si dicono enantiomeri tra loro se, indipendentemente dal numero di centri chirali, sono speculari e non sovrapponibili; si dicono invece diastereoisomeri quegli stereoisomeri che non sono speculari fra loro. Poiché la presenza di elementi stereogenici è condizione necessaria ma non sufficiente a rendere una molecola chirale, esistono anche degli stereoisomeri detti meso, che hanno delle immagini speculari comunque sovrapponibili.

E' importante sottolineare che due enantiomeri in ambiente achirale si comportano in maniera identica sia chimicamente che fisicamente mentre i diastereoisomeri sono sempre chimicamente e fisicamente differenti.

Esistono infiniti esempi di come nel corpo umano, composto da strutture chirali, due enantiomeri possano determinare risposte biologiche completamente differenti: un esempio tristemente noto nella storia è quello del farmaco Talidomide (Figura 1) ma anche tantissimi altri farmaci o additivi alimentari funzionano efficacemente e senza conseguenze gravi sotto forma di enantiomero puro.

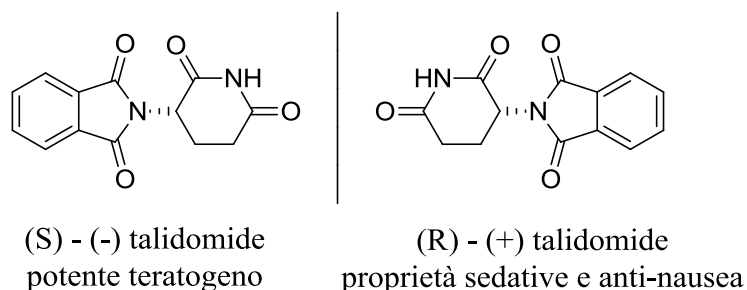


Figura 1: Un esempio delle possibili differenti proprietà di due enantiomeri in ambiente chirale

Dati recenti della FDA¹ dicono che l'80% delle piccole molecole da loro accettate come farmaci sono chirali e il 75% sono impiegate come singolo enantiomero. Detto questo, riferendosi per comodità al caso di un solo centro chirale, sono utili le definizioni di miscela racemica e miscela scalemica. Entrambe si riferiscono solo al caso degli enantiomeri e nel primo caso si parla di una miscela composta

¹ Thayer, A. M. *Chem. Eng. News* **2007**, 85, 11

da una eguale proporzione dei due enantiomeri, mentre nel secondo caso di una miscela qualsiasi di essi che non sia il racemo o i casi degli enantiomeri puri. Dal punto di vista fisico, due enantiomeri ruotano la luce polarizzata quantitativamente allo stesso modo ma in senso opposto; non è però possibile correlare al singolo enantiomero un certo verso di rotazione.

Ai centri chirali vengono assegnate varie nomenclature per distinguerne le due forme possibili. Le nomenclature principali sono quella CIP, “*S*” e “*R*”, che da un “verso” di rotazione basato sulla priorità dei gruppi legati al carbonio quaternario, quella IUPAC che indica il verso di rotazione sperimentale della luce polarizzata: destrogiro “+” orario e levogiro “-“ antiorario e quella secondo Fisher, più specifica per le biomolecole e che impiega i descrittori “*D*” e “*L*” (caratterizzando un’intera molecola con più centri asimmetrici).

Riassumendo con un esempio, una molecola con 2 centri chirali possiede fino a 4 forme stereometriche (2^2), in pratica tutte le combinazioni possibili dei due centri: *RR*; *RS*; *SR* ed *SS*, che presentano fra loro le seguenti relazioni stereoisomeriche (escludendo la presenza di meso-isomeri):

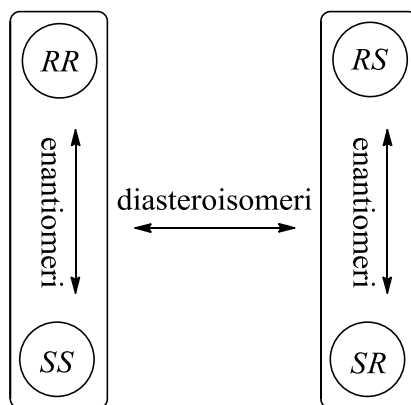


Figura 2: Relazioni fra i quattro stereoisomeri possibili con 2 centri chirali

Una miscela racemica ha potere rotatorio pari a zero mentre per una scalemica è diverso da zero. Il potere rotatorio massimo lo hanno gli enantiomeri isolati.

Oggi uno degli obiettivi principali nella sintesi organica di composti chirali è proprio quello di poter ottenere selettivamente solo uno degli enantiomeri possibili. Esistono due principali tipologie: la prima, più antica, consiste nel sintetizzare una miscela racemica dei prodotti desiderati e successivamente

effettuare una cosiddetta risoluzione che porti ad isolare uno solo degli enantiomeri. La seconda possibilità, più recente, consiste nell'effettuare una sintesi detta "asimmetrica" che già di per sé porti preferenzialmente allo stereoisomero voluto impiegando agenti enantiomericamente puri. Entrambe queste procedure presentano pro e contro e non è scontato decidere quale delle due sia la migliore se non affrontando l'argomento caso per caso.

Prendiamo come esempio il caso di un acido carbossilico con un centro stereogenico; la separazione dei due enantiomeri dalla miscela racemica va sotto il nome di "risoluzione". Le risoluzioni dei racemati più utilizzate sono:

- La risoluzione classica impiegando cristallizzazioni di diastereoisomeri;
- La risoluzione cromatografica con materiali chirali;
- La risoluzione cinetica.

Nella **risoluzione classica** le cristallizzazioni possono essere eseguite formando dei sali con basi enantiopure in quantità stechiometrica puntando sulla differente cristallinità e solubilità della coppia di diastereoisomeri che viene a formarsi. Altre cristallizzazioni prevedono la derivatizzazione vera e propria con molecole enantiopure magari formando esteri o ammidi. In ogni caso si cerca di far precipitare l'enantiomero desiderato (sempre come composto diastereoisomerico), rimuoverlo per filtrazione e poi rimuovere la derivatizzazione. La resa per queste procedure è generalmente del 50%, ma in taluni casi, se l'enantiomero non voluto enantioarricchito è racemizzabile (tramite equilibri o reazioni), si può arrivare a rese di circa il 94% in quattro cicli ripetuti. Essendo cristallizzazioni, certe procedure sono piuttosto complicate da riproporre su larga scala. Se i cristalli che vengono a formarsi sono costituiti solo da un enantiomero si parla di conglomerati che saranno a loro volta speculari (esperimento di Pasteur con l'acido tartarico). Se invece sfortunatamente i cristalli contengono entrambi gli enantiomeri si parla di veri racemati.

La risoluzione cromatografica non è adatta invece a trattare quantità su scala industriale e risulta piuttosto dispendiosa economicamente, ma è fondamentale per quello che riguarda l'analisi di campioni enantioarricchiti, racemi e anche

sostanze enantiopure. Lo strumento principe di queste risoluzioni è l'HPLC chirale. La peculiarità di questo strumento è costituita dalla fase stazionaria chirale, solitamente costituita da derivati (tipicamente carbammati) di amido e cellulosa supportati su silice. Le deboli interazioni che si vengono a creare fra le sostanze otticamente attive trasportate e la fase stazionaria fanno sì che si formino degli addotti diastereoisomerici e ciò permette la separazione efficiente dei due enantiomeri.

La **risoluzione cinetica** consiste nell'operare in condizioni tali per cui un enantiomero reagisce più velocemente dell'altro con un'altra sostanza chirale. Questa risoluzione eseguita utilizzando enzimi *ad hoc* riesce a dare risultati eccellenti per quanto riguarda la purezza ottica ma ha rese massime del 50%. L'evoluzione di questo approccio è detta "risoluzione cinetica dinamica" dove l'enantiomero indesiderato, che non ha reagito, viene racemizzato per poi subire ancora una risoluzione (la stessa procedura già vista con le cristallizzazioni).

I primi a parlare di "asimmetria" furono J. H. Van't Hoff e J. A. Le Bel nel 1874 successivamente all'esperimento di L. Pasteur, che intorno alla metà dell'800, riuscì a separare i due enantiomeri cristallizzati del sale dell'acido tartarico. Pasteur riconobbe che le due molecole erano speculari ed avevano proprietà ottiche differenti poiché ruotavano la luce polarizzata in maniera opposta.

L'avvento della sintesi asimmetrica

Con il termine "sintesi asimmetrica" si intende la formazione stereoselettiva di un centro di asimmetria, cioè il suo ottenimento prevalentemente o unicamente in configurazione R o S. Operando in assenza di elementi chirali, un centro di asimmetria viene formato in egual misura nelle due configurazioni (Figura 3), mentre se si opera in presenza di induttori chirali, il centro potrà formarsi prevalentemente, o solamente, in configurazione R o S. L'elemento chirale induce, pertanto, l'asimmetria, da qui il termine induzione asimmetrica. Ciò si verifica in quanto, in presenza di elementi chirali, gli stati di transizione formati da reagente e substrato sono diastereoisomerici e hanno energie differenti. Più grande è la

differenza di energia dei due stati di transizione, maggiore è la selettività osservata. Se nel corso di una sintesi un processo di questo tipo viene realizzato all'atto dell'introduzione di un centro di asimmetria, il processo viene detto enantioselettivo in quanto i due possibili prodotti risultano essere enantiomerici, differendo solo per la configurazione (R o S) dell'unico centro di asimmetria presente. Negli altri casi, quando sono presenti più centri di asimmetria, il processo viene detto diastereoselettivo, in quanto la selettività riguarda i due possibili diastereoisomeri.

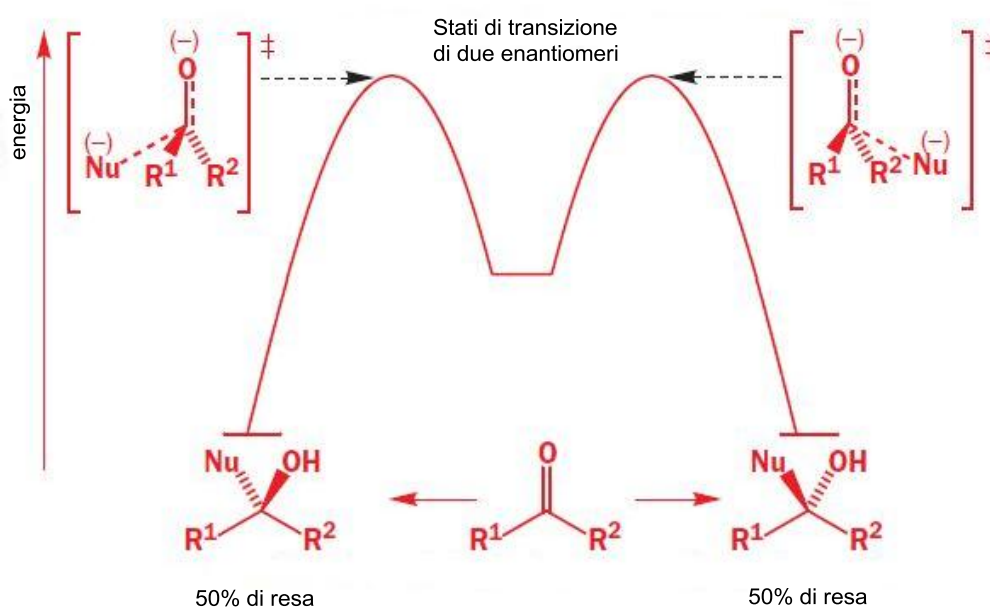


Figura 3: Attacco nucleofilo ad un chetone in ambiente achirale

Nell'ultimo trentennio la sintesi asimmetrica è diventata una delle protagoniste della chimica organica arrivando alla ribalta quando nel 2001 il premio Nobel per la chimica fu assegnato a Knowles, Sharpless e Noyori proprio per le ricerche ed i risultati ottenuti in questa materia.

La produzione di composti enantioarricchiti è un tema centrale della ricerca attuale²; tanto che non solo la farmaceutica, ma anche altri settori tra cui l'elettronica per dispositivi ottici, la componentistica per polimeri con nuove funzioni biologiche utilizzano tali composti sfruttandone al meglio le proprietà.

² H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, 63, 9267

Esistono tre principali induttori di asimmetria:

- Gli ausiliari chirali;
- I substrati chirali (Chiral Pool);
- I Catalizzatori chirali.

I primi sono molecole legate covalentemente al substrato, in quantità stechiometrica e vengono rimosse dal prodotto al termine della reazione. Possono essere persistenti, rigenerabili o sacrificali in base al loro recupero. Con Chiral Pool s'intende l'approccio che impiega molecole già con una chiralità intrinseca ed è limitato dal numero di composti disponibili e dal loro prezzo. A volte il materiale naturale di partenza viene convertito in un derivato più efficace con alcuni passaggi sintetici al fine di aumentare l'induzione asimmetrica. Infine i catalizzatori chirali, usati in quantità substechiometrica e riciclati sono gli induttori per eccellenza perché, oltre alla stereoselezione, sono studiati anche per attivare i substrati. Questo ha portato alla necessità di sviluppare nuovi processi di sintesi, in cui il catalizzatore, sia esso metallico o no, ricopre un ruolo decisivo.

La natura del catalizzatore impiegato per la sintesi asimmetrica, definisce principalmente tre diversi approcci strategici:

- Biocatalisi asimmetrica;
- Metallorganica asimmetrica;
- Organocatalisi.

Adesso vediamo rapidamente le caratteristiche della biocatalisi e della metallorganica per poi concentrarci sulla organocatalisi, la più recente delle tre.

La biocatalisi asimmetrica

Tale tecnica di sintesi utilizza come catalizzatori enzimi, anticorpi o dei veri e propri microrganismi (Figura 4). L'enantioselezione può essere legata alla natura stessa dei catalizzatori poiché in natura è presente, a volte, solo uno degli

stereoisomeri possibili. Questo fornisce una specificità che può portare alla sintesi dell'enantiomero puro, ma all'impossibilità di accedere all'altro. Gli svantaggi principali che si incontrano nella biocatalisi riguardano le ristrette condizioni di reazione, la purificazione dei prodotti, i tempi di reazione e la perdita dei caratteri dei ceppi dei microrganismi modificati geneticamente. Lavorando con enzimi è importante evitare la denaturazione di quest'ultimi ed in ogni caso è fondamentale il controllo della temperatura e della concentrazione di reagenti e prodotti.

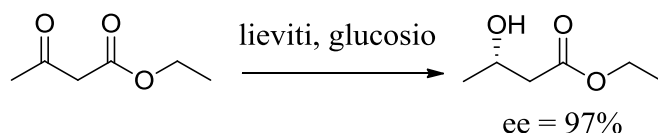


Figura 4: Esempio di reazione enantioselettiva eseguita con microrganismi utilizzata in ambito industriale

Metallorganica asimmetrica

Questa branca della sintesi organica adopera catalizzatori che presentano almeno un sito attivo metallico coordinato da leganti chirali organici. La caratteristica principe di questi catalizzatori è l'efficienza, ma ci sono altri aspetti da sottolineare in positivo:

- i leganti da impiegare sono numerosi e flessibili;
- si dispone di una ampia gamma di metalli di transizione con caratteristiche sia fortemente acide che fortemente basiche;
- si può operare sulla stereoselezione;
- carichi catalitici relativamente bassi, ottimali per il passaggio su larga scala.

Viste queste peculiarità la catalisi metallorganica viene impiegata con successo in diversi ambiti tra cui l'industria farmaceutica. Tuttavia l'utilizzo di metalli pesanti e tossici, che spesso contaminano anche in tracce i prodotti, richiede elevati costi di purificazione. Allo stesso tempo, alcuni metalli possono essere molto costosi e rari, ed è inoltre necessario quasi sempre lavorare in assenza di ossigeno ed umidità. Per questo occorrono solventi assoluti e sono necessari trattamenti

particolari dei rifiuti che vengono a formarsi. In Tabella 1 sono elencate brevemente le strategie alternative principali alla sintesi asimmetrica per la sintesi di un singolo enantiomero (anche se non citate in questo paragrafo).

Metodo di approccio	Vantaggi principali	Svantaggi principali
Risoluzione dei racemati	Entrambi gli enantiomeri sono ricavabili, processi industriali già presenti	Spesso la resa non va oltre il 50%
<i>Chiral pool</i>	Eccesso enantiomerico massimo garantito	Spesso è disponibile un solo stereoisomero
Reagenti chirali	ee spesso eccellenti e spesso migliorabili con cristallizzazioni	Esistono pochi reattivi funzionali e spesso per pochi substrati

Tabella 1: Riassunto delle caratteristiche generali dei metodi alternativi all'organocatalisi asimmetrica

Organocatalisi asimmetrica

L'organocatalisi è la disciplina che impiega delle piccole molecole organiche chirali naturali o sintetiche come catalizzatori.

Nel 1912 Bredig riportava un processo enantioselettivo utilizzando alcaloidi derivati della cincona per la sintesi della cianidrina. Negli anni '60, Pracejus mostrò un primo caso in cui si otteneva una buona enantioselezione nell'addizione di metanolo ad un fenil-metil-chetene, impiegando un acetil derivato della chinina (Figura 5).

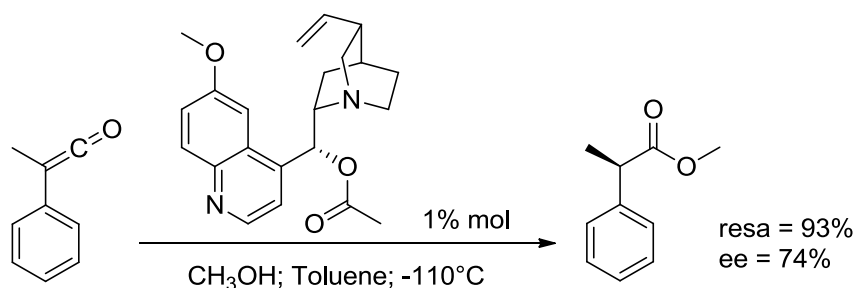


Figura 5: La reazione messa a punto da Pracejus

Negli anni '70 fu posata la prima pietra miliare di questa branca della chimica organica da due gruppi industriali guidati da *Hajos* e *Wiechert* che pubblicarono la prima reazione di condensazione aldolica enantioselettiva impiegando la prolina come catalizzatore³ (Figura 6).

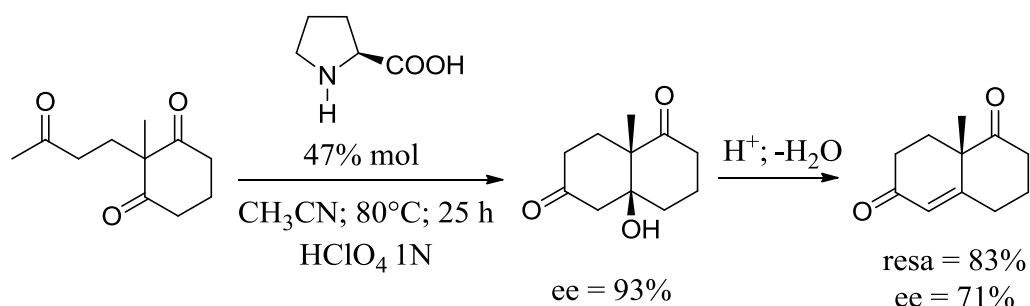


Figura 6: La prima condensazione aldolica con anellazione di Robinson enantioselettiva di Hajos-Parrish

Da lì la sintesi asimmetrica basata su piccole molecole chirali, definita dal 2000⁴ in poi “organo-catalisi”, ha fatto grandi progressi per arrivare al livello delle catalisi classiche per quanto riguarda la robustezza dei processi, l’impiego di sostanze già disponibili, la sostenibilità, la non tossicità e la facilità di riciclo del catalizzatore. Oltre a queste non bisogna dimenticare che i catalizzatori organici utilizzati hanno inerzia all’ossigeno e all’umidità, lavorano in condizioni operative blande (bassa temperatura e pressione) ed non necessitano dell’impiego di solventi non assoluti.

Negli anni ‘90 *Barbas*, *Wilson* e *Lerner* misero a punto una reazione aldolica tra un’aldeide ed un chetone⁵ con formazione di un intermedio enamminico usando un anticorpo dotato di gruppo amminico primario libero, derivante da un residuo di lisina, come catalizzatore (Figura 7).

³ Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1971**, 39, 1615

⁴ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243

⁵ C. F. Barbas III, A. Hene, G. Zhong, T. Hoffman, S. Gramatikova, S. Björnstedt, B. List, J. Anderson, E. Stura, I. A. Wilson, R. A. Lerner, *Science* **1997**, 278, 2085

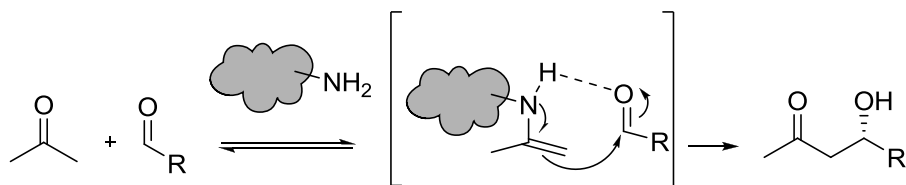


Figura 7: La reazione messa a punto da Barbas, List e Lerner

Dopo avere osservato che alcuni anticorpi erano in grado di catalizzare anche l'anellazione di *Hajos-Parris*, già nel 2000 *Barbas, List e Lerner* arrivarono alla generalizzazione delle reazioni suddette catalizzate anche in questo caso dalla L-prolina⁶ (Figura 8).

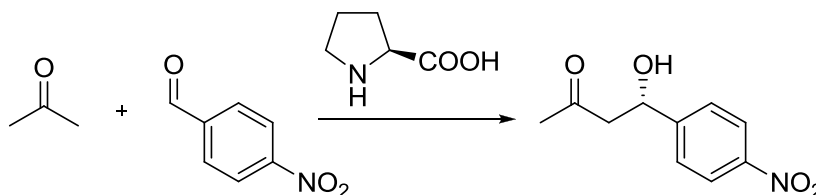


Figura 8: Reazione aldolica enantioselettiva generalizzata catalizzata da L-prolina

Queste piccole molecole organiche utilizzate come catalizzatori possono essere sia composti naturali, quali amminoacidi, polisaccaridi o alcaloidi, sia composti semisintetici, sia derivati da processi sintetici non basati sul *chiral pool*.

L'interesse dei catalizzatori enantioselettivi di origine organica è stato messo in evidenza da numerose recensioni del settore. Emblematica è la Figura 9 che mostra come, dopo il lavoro di *Barbas* e colleghi, ci sia stata una impennata di articoli pubblicati sull'argomento.

⁶ B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395

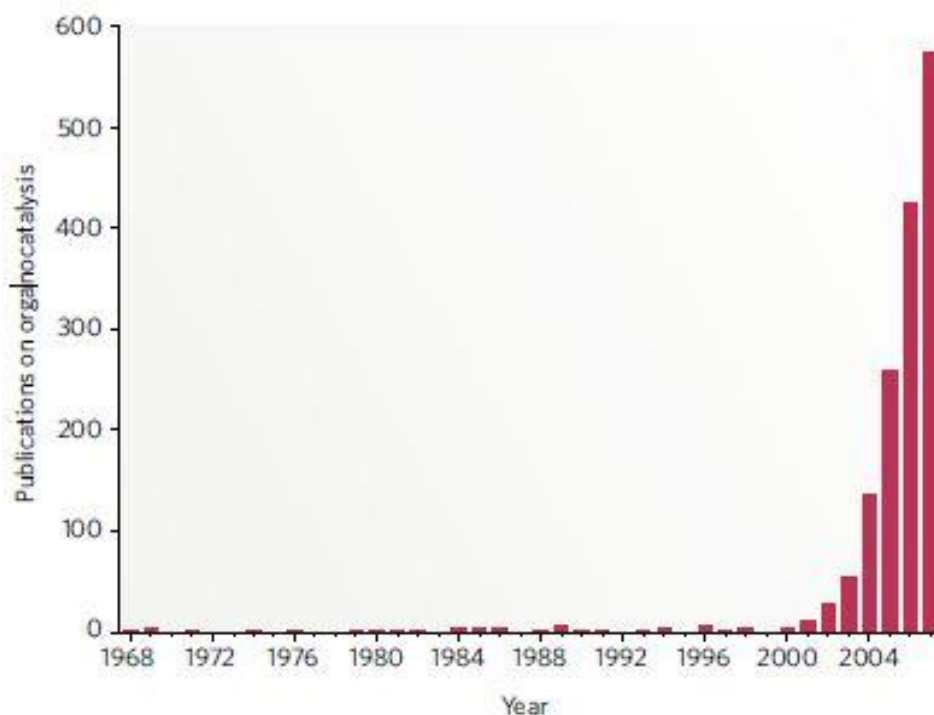


Figura 9: Andamento del numero di pubblicazione riguardanti l'organocatalisi negli anni⁷

Aspetti a volte poco chiari dell'organocatalisi riguardano le prospettive future. Questa disciplina non è stata progettata per sostituire la metallo-catalisi o i processi enzimatici, bensì come un'alternativa e lo è tuttora. Infatti, nonostante enormi sforzi, è considerata una branca ancora non matura: la maggior parte delle trasformazioni studiate sono limitate ancora al mondo accademico e la piena applicazione nel settore industriale non è stata ancora realizzata.

Un celebre processo industriale, che impiega un passaggio organocatalitico organocatalizzato, è la sintesi *one-pot* dell'Oseltamivir⁸, celebre farmaco antivirale (Figura 10).

⁷D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304

⁸ H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1304

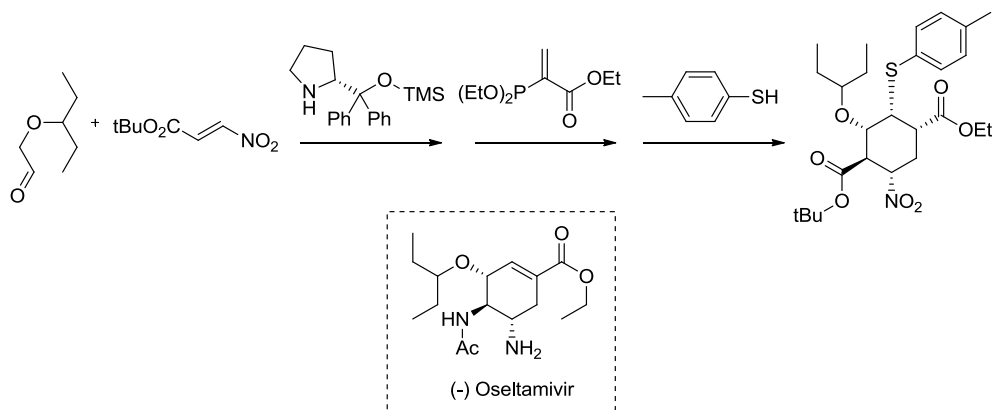


Figura 10: Passaggio organocatalizzato nella sintesi dell'Oseltamivir

Altri processi sviluppati industrialmente sono:

- L'epossidazione asimmetrica dei calconi (Bayer and Degussa, Figura 11)
- L'idrocianazione enantioselettiva (Rhodia-ChiRex)
- L'alchilazione enantioselettiva di chetoni ciclici (Merck and Nagasa, Figura 12)
- L'addizione aldolica asimmetrica con la prolina (Bayer-Schering)
- La protonazione asimmetrica (Firmenich)

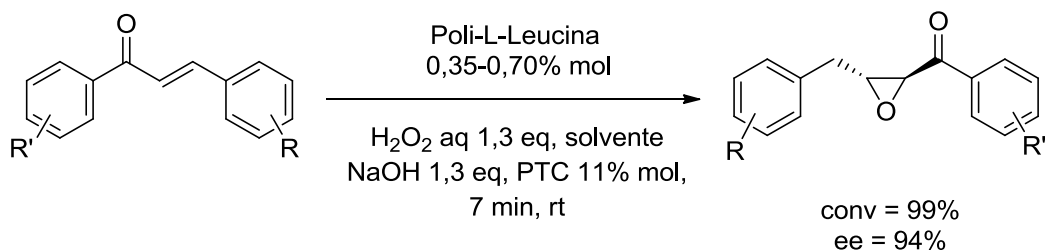


Figura 11: Epossidazione asimmetrica dei calconi (Bayer)

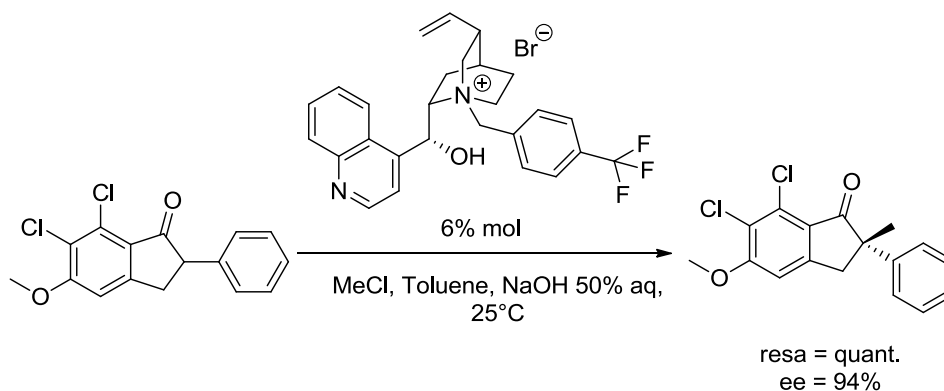


Figura 12: Alchilazione asimmetrica organocatalizzata di chetoni ciclici

Nonostante i suoi circa 12 anni di età, il legame tra la ricerca di base e l'applicazione industriale, come suddetto, non è semplice: gli articoli e le ricerche in organocatalisi sono estremamente competitive e attuali, ma spesso possono risentire dei problemi nella fase di *scale up*. Gli aspetti che maggiormente rallentano le applicazioni di *scale up* dei processi organo-catalizzati sono: il cattivo trasferimento di massa, il supporto del catalizzatore difficoltoso nel caso della catalisi eterogenea, i tempi di reazione/attivazione, i carichi catalitici relativamente elevati ed i prezzi elevati di certe sostanze impiegate durante la sintesi degli stessi catalizzatori.

A volte gli svantaggi che caratterizzano gli organocatalizzatori sono dovuti alla natura delle interazioni che questi ultimi hanno con i substrati o con i complessi attivati: infatti certe interazioni possono essere molto deboli, giustificando gli elevati carichi catalitici. Quando la struttura organica del catalizzatore e le sue dimensioni sono paragonabili a quelle dei substrati, si creano quei problemi durante la fase di separazione e purificazione del prodotto. Esistono degli esempi^{9;10} in cui si è riusciti ad arrivare a carichi catalitici di appena lo 0,1% molare con degli ottimi risultati di stereoselezione e dove ci si può permettere di non riciclare il catalizzatore proprio perché la procedura di recupero sarebbe più onerosa del costo stesso del catalizzatore.

Come accennato, l'organocatalisi nacque con lo scopo di mimare la chimica della natura. Le grandi differenze di funzionamento fra un sito attivo enzimatico e le molecole assolutamente più piccole impiegate nella sintesi organocatalizzata, hanno però permesso a questa giovane disciplina di concentrarsi su substrati che la chimica enzimatica non poteva trattare. Ad esempio, nei casi in cui si deve lavorare in condizioni che denaturano le strutture terziarie e secondarie, oppure quando ci si occupa di molecole chimicamente e strutturalmente esotiche o nel caso in cui occorre ridurre i costi il più possibile.

⁹ M. Lombardo, S. Easwar, F. Pasi, C. Trombini, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 276

¹⁰ F. Pesciaioli, P. Righi, A. Mazzanti, C. Gianelli, M. Mancinelli, G. Bartoli, G. Bencivenni, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2953

Riassumendo, i principali vantaggi e svantaggi:

Vantaggi	Svantaggi
Catalizzatori relativamente semplici da preparare	Spesso necessari alti carichi catalitici
Sistemi non sensibili all'aria e all'umidità	Scale up non sempre eseguibile
Contaminazione da metalli pesanti trascurabile	Tecnologia prematura
Screening rapidi da eseguire impiegando la chimica combinatoria (robot)	

Organocatalisi, modi di attivazione

I modi di attivazione dei catalizzatori organici possono essere divisi in tre grandi famiglie:

- Base catalisi;
- Interazioni deboli;
- Amminocatalisi.

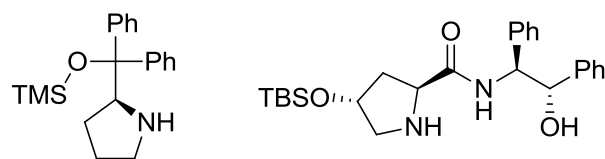
La base catalisi impiega catalizzatori (ad esempio cincone derivatizzate) che reagiscono strappando un protone acido da un substrato rendendolo nucleofilo. Le interazioni deboli sfruttano dei legami ad idrogeno (ad esempio tiouree o acidi fosforici) per legarsi non covalentemente ai substrati.

L'amminocatalisi presenta delle sotto classi:

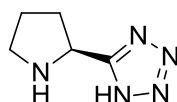
- *via* ione imminio;
- *via* enammine;
- *via* dienammina;
- *via* trienammina;
- SOMO catalisi.

Questi ultimi metodi di attivazione che agiscono attraverso interazioni covalenti sono divenuti predominanti dal 2000 quando *MacMillan*, *Barbas III*, *List* and *Lerner* utilizzarono rispettivamente una ammina secondaria derivata dalla

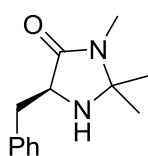
fenilglicina e la prolina. Altri catalizzatori utilizzati che sfruttano sempre questi modi di attivazione sono mostrati in Figura 13.



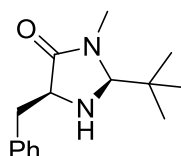
Derivati del prolino



I derivati tetrazolici della prolina (Jørgensen e colleghi)



I generazione

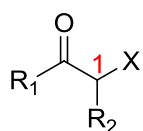


II generazione

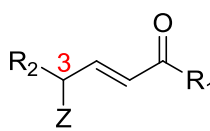
Catalizzatori di MacMillan

Figura 13: Esempi di organo-catalizzatori che impiegano modi di attivazione covalenti

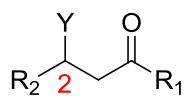
In Figura 14, sono evidenziate le posizioni ($\alpha = 1$, $\beta = 2$, $\gamma = 3$, $\delta = 4$) che vengono attivate dal catalizzatore in funzione del substrato carbonilico.



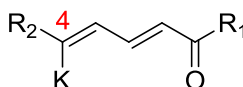
via enammina



via dienammina



via ione imminio



via trienammina

Figura 14: Posizioni di attivazione specifici per l'aminocatalisi

In Figura 15 sono mostrati i meccanismi di attivazione *via* enammina e *via* ione imminio a confronto con ammine secondarie derivanti dalla prolina che spiegano come si attivano le posizioni vicinali al carbonile.

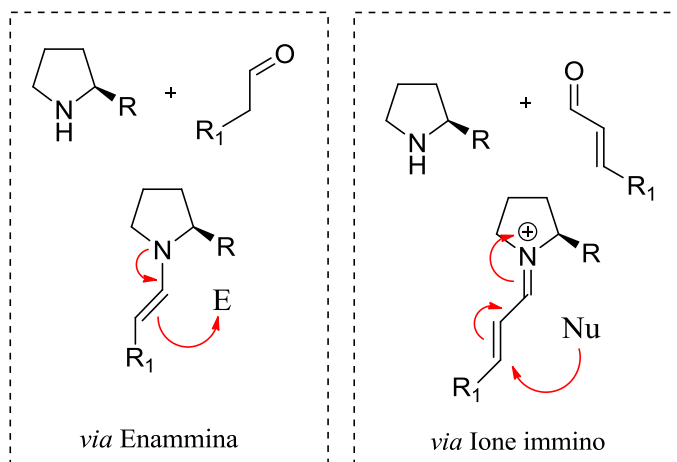


Figura 15: Meccanismo di attivazione dei substrati carbonilici per la posizione α (via enammina) e la posizione β (via ione imminio)

In questo lavoro si sono impiegate delle ammine primarie ed il meccanismo scelto è quello covalente *via* enammina poiché si intendeva attivare la posizione in “ α ” al carbonile dell’aldeide.

La catalisi *via* enammina è stata universalmente accettata come potente tecnica per la sintesi asimmetrica¹¹ fin dagli inizi di questo secolo e nacque osservando l’enzima aldolasi¹² in una reazione aldolica fra chetoni ad aldeidi; questo tipo di attivazione così promettente è stata quindi scelta in questo lavoro di tesi.

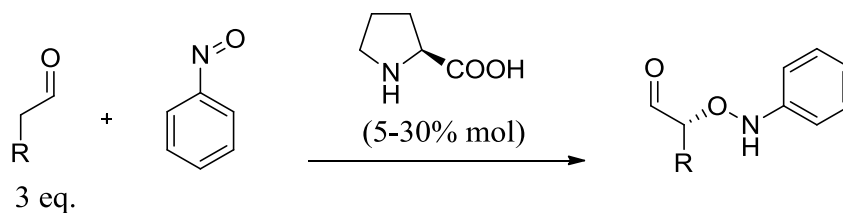
“The scope of enamine catalysis is increasing constantly”

Benjamin List

L’impiego dell’organocatalisi per l’attivazione di aldeidi e chetoni *via* enammina ha influenzato particolarmente il campo delle funzionalizzazioni enantioselettive in α ai carbonili con metodologie che, per la prima volta, non necessitavano di una derivatizzazione preliminare del substrato carbonilico. I primi esempi di questo ambito trattano l’ α -amminossidazione enantioselettiva organocatalizzata di aldeidi sviluppata da 3 gruppi indipendenti (Figura 16)

¹¹ B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548

¹² T. D. Machajewski, C. H. Wong, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 1352



Gruppo	Condizioni	Resa (%)	ee (%)
Hayashi ¹³	Cat 30% mol; MeCN, -20°C, 1 g	Fino a 99	Fino a 99
MacMillan ¹⁴	Cat 5% mol; CHCl ₃ , 4°C, 4 h	Fino a 88	Fino a 99
Zhong ¹⁵	Cat 20% mol; DMSO, rt, 20 min	Fino a 86	Fino a 99

Figura 16: La reazione di α -amminossidazione enantioselettiva organocatalizzata di aldeidi non ramificate

Eccellenti risultati e buone rese sono state ottenuti in molte reazioni differenti con una varietà di aldeidi non ramificate, chetoni alifatici ecc.

Le reazioni prolino-catalizzate che procedono attraverso un intermedio enamminico sono state completamente spiegate dal punto di vista meccanicistico. In generale, nel caso di composti carbonilici non ingombrati come le aldeidi non ramificate, le ammine secondarie più nucleofile, risultano stabilizzare meglio per risonanza lo ione imminio, per questo c'è stato un impiego notevole della proline e dei suoi derivati. Nel caso di composti carbonilici ingombrati, come chetoni o aldeidi ramificate invece, l'impiego di ammine secondarie è affetto da problemi di stabilizzazione, mentre quelle primarie permettono un facile accesso ai siti di attacco perché posseggono conformazioni planari¹⁶ (Figura 17).

¹³ Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Shoji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8293

¹⁴ S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808

¹⁵ G. Zhong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247

¹⁶ P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748

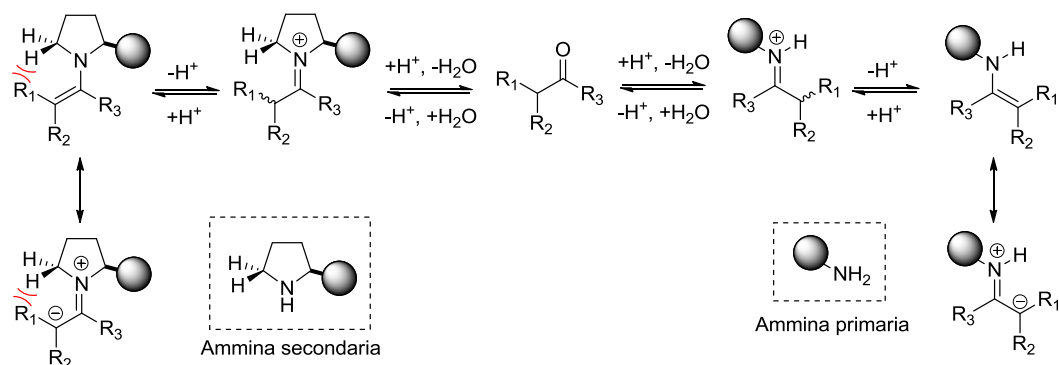


Figura 17: Confronto fra ammine primarie e secondarie nella catalisi di substrati ingombri

Quello su cui si è concentrato questo lavoro di tesi, è stata l'attivazione di aldeidi ramificate (Figura 18). Queste ultime hanno una reattività differente rispetto alle aldeidi non ramificate a causa dell'ingombro in α al gruppo carbonilico che provoca un drastico calo della reattività.

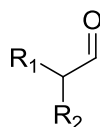


Figura 18: Struttura generica di una aldeide ramificata

Quello che ci si è proposto di fare in questo lavoro di tesi è stata l'attivazione di questi substrati per realizzare una reazione di benzoilossilazione in α al gruppo aldeidico. Visti i precedenti riferimenti si è scelto di procedere utilizzando della ammine primarie (derivanti dagli alcaloidi della cincona) come catalizzatori, ed il dibenzoil perossido come reagente specifico per la reazione di ossidazione. I motivi per l'impiego di queste specie sono elencati più avanti.

Sintesi asimmetrica organo-catalizzata sulle aldeidi ramificate

Come anticipato le reazioni eseguite sulle aldeidi ramificate hanno avuto bisogno di condizioni e sistemi differenti rispetto alla aldeidi classiche. Alcuni esempi delle reazioni già presenti in letteratura sono le seguenti:

- Sulfamidazione¹⁷ (Figura 19);

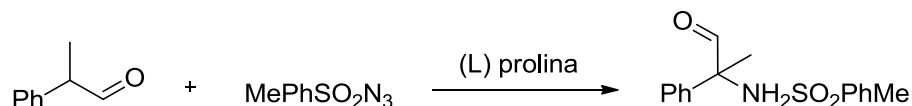


Figura 19: Sulfamidazione enantioselettiva organocatalizzata su aldeidi ramificate

- Amminazione riduttiva¹⁸ (Figura 20);

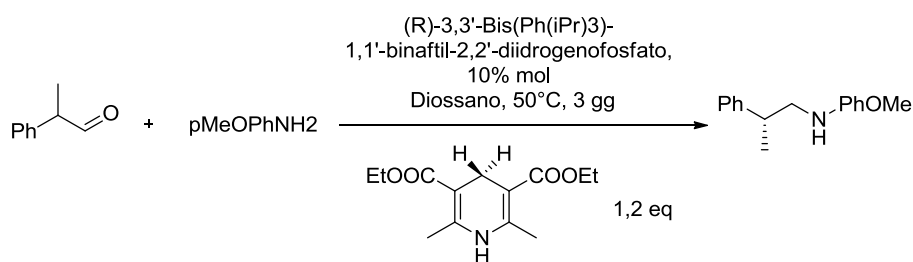


Figura 20: Amminazione riduttiva enantioselettiva organocatalizzata su aldeidi ramificate

- Allilazione¹⁹ (Figura 21);

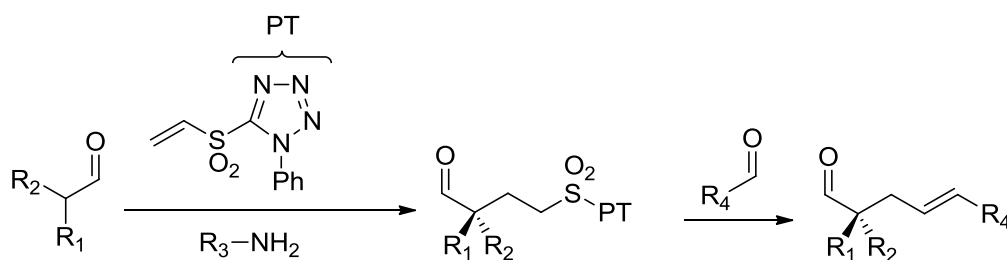


Figura 21: Allilazione enantioselettiva organocatalizzata su aldeidi ramificate

¹⁷ H. Vogt, T. Baumann, M. Nieger, S. Bräse, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5315

¹⁸ S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13074

¹⁹ E. Rodrigo, S. Morales, S. Duce, J. L. Garcý'a Ruano, M. Belén Cid, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11267

- Condensazione di Knoevenagel²⁰ (Figura 22);

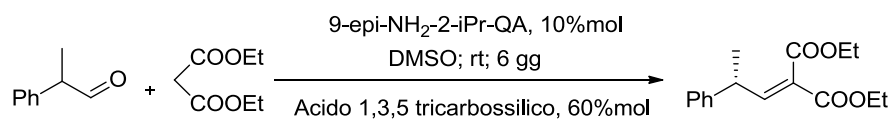


Figura 22: Reazione di Knoevenagel organocatalizzata enantioselettiva su aldeidi ramificate

- Amminazione²¹ (Figura 23);

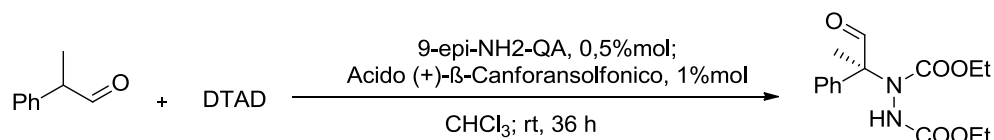


Figura 23: Amminazione enantioselettiva organocatalizzata di aldeidi ramificate

- Addizione coniugata di nitro-alcheni²² (Figura 24);

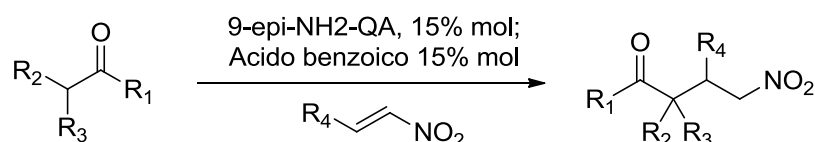


Figura 24: Addizione di nitro-alcheni enantioselettiva organocatalizzata su aldeidi ramificate

- Addizione coniugata²³ (Figura 25);

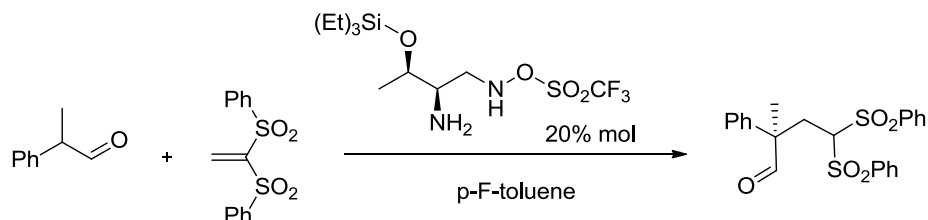


Figura 25: Addizione coniugata enantioselettiva organocatalizzata su aldeidi ramificate

- Epossidazione²⁴;

²⁰ A. Lee, A. Michrowska, S. Sulzer-Mosse, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1707

²¹ C. Liu, Q. Zhu, K. W. Huang, Y. Lu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5248

H. Vogt, S. Vanderheidena, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2003**, 2448

²² S. H. McCooley, S. J. Connon, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599

²³ Q. Zhuab, Y. Lu, *Chem. Commun* **2010**, *46*, 2235

- Addizione di Michael²⁵.

Questo elenco di esempi mostra come reazioni già consolidate per la maggior parte dei composti carbonilici siano state solo recentemente allargate alle aldeidi ramificate infatti gli articoli meno recenti sono del 2006 e gli ultimi risalgono al 2011.

Riassumendo tutto quanto detto finora, la ricerca su questi substrati è più che attuale e questo lavoro intende concentrarsi sull'attivazione delle aldeidi ramificate per eseguire una ossidazione enantioselettiva sfruttando un'ammina primaria chirale.

Reazione di benzoilossilazione di aldeidi α ramificate

Dopo un'introduzione sulla sintesi enantioselettiva, l'organocatalisi asimmetrica e il "background" sulle aldeidi ramificate si introduce in questo paragrafo la reazione centrale su cui si è concentrata questa tesi (Figura 26).

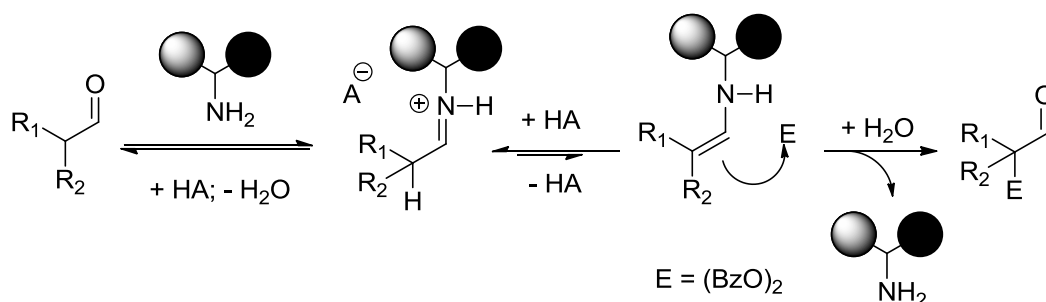


Figura 26: Meccanismo di reazione ipotizzato per le aldeidi ramificate

Basandosi sui lavori precedentemente realizzati dal mio gruppo di ricerca, in cui sono state acquisite importanti conoscenze sulle reazioni catalizzate da ammine primarie e che procedono attraverso intermedi enamminici, si è pensato di procedere nel modo seguente:

²⁴ O. Lifchits, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10227

²⁵ J. R. Chen, Y. Q. Zou, L. Fu, F. Ren, F. Tan, W. J. Xiao, *ChemInform* **2010**, *41*

- Catalizzatore – concentrazione di partenza 0,1 equivalenti; derivato della cincona con funzione amminica primaria
- Additivo acido – concentrazione di partenza 0,2 equivalenti;
- Additivo basico – 1,1 equivalenti rispetto al reattivo limitante; neutralizzare l'acido benzoico coprodotto della reazione di benzoilossilazione
- Aldeide ramificata – 1 equivalente; substrato prochirale di partenza
- dibenzoil perossido – 1 equivalente; ossidante in quantità stechiometrica

Con un sistema così concepito la reazione sarebbe schematizzata come in Figura 27:

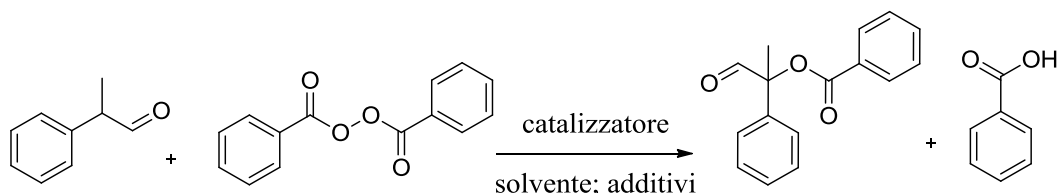


Figura 27: Progetto della reazione

La formazione degli stereocentri tetra-sostituiti è complessa, e risulta spesso una della più complicate sfide che si incontrano in un processo di sintesi²⁶ in quanto una volta formato, questo tipo di centro, è difficilmente invertibile.

Visto il problema di accostare i processi esistenti sulle aldeidi a questi substrati, ed il fatto che centri quaternari sono comuni nei composti utili all'industria farmaceutica, molte recensioni ed articoli si sono occupati dell'argomento.

Una limitazione si ha ad esempio in una reazione S_N2 dove diventa difficile per un nucleofilo attaccare un carbonio molto ingombrato e viceversa quando un elettrofilo deve attaccare un anione terziario molto sostituito. In alcuni processi occorrono alte temperature e concentrazioni, con lunghi tempi di reazione, in questo modo però si rischia di compromettere la stereoselezione che spesso necessita di basse temperature. Detto questo, vediamo ora in dettaglio i motivi che hanno portato alla scelta del catalizzatore e dell'ossidante.

²⁶ M. Bella, T. Gasperi, *Synthesis* **2009**, 10, 1583

Gli alcaloidi della cincona come catalizzatori^{27;28}

Dopo i lavori pioneristici di H. Wynberg fra la fine degli anni '70 e gli inizi degli '80, gli alcaloidi della cincona sono stati impiegati diffusamente sia come catalizzatori sia come leganti nella sintesi asimmetrica. In moltissimi casi sono risultati davvero efficienti dal punto di vista della stereoselezione. Alcuni di questi vengono già utilizzati e derivatizzati su larga scala per processi come per esempio la diidrossilazione delle olefine asimmetrica di Sharpless (Figura 28).

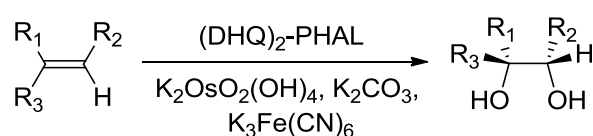


Figura 28: Diidrossilazione asimmetrica di Sharpless

Tali molecole vengono isolate dalla corteccia di alcune specie dell'albero della cincona (Figura 29). Questi alcaloidi hanno una biografia medica piuttosto ricca: furono commercializzati dopo la scoperta delle proprietà anti malariche di un composto attivo noto come chinina (Q) da P. J. Pelletier, J. Bienaim e Caventou nel 1820.



Figura 29: *Cinchona ledgeriana*

Oggi circa settecento 700 tonnellate/anno di alcaloidi vengono estratti dalla corteccia della *Cinchona Ledgeriana*; circa la metà finisce nell'industria alimentare come additivo e una seconda parte viene impiegata come importante farmaco antimalarico (chinina) e come rilassante dei muscoli cardiaci (chinidina). In questo lavoro abbiamo evidenziato il bisogno di avere un gruppo amminico primario responsabile dell'attivazione delle aldeidi ramificate; gli alcaloidi commerciali della cincona però dispongono di un gruppo ossidrilico, è quindi necessario derivatizzare tali composti affinché possano agire nel modo desiderato.

²⁷ P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 122, 3329

²⁸ K.Kacprzak, J. Gawroński, *ChemInform.* **2001**, 32

Nonostante una corposa letteratura ne citi l'impiego, i meccanismi con cui operano i derivati della cincona con funzionalizzazione amminica sono ad oggi praticamente ignoti. Non si è riusciti a identificare nessun intermedio di reazione né si è riusciti a fare una analisi ai raggi X che mostri la struttura dell'immina, dello ione imminio o dell'intermedio enamminico. Studi spettroscopici, computazionali o di raggi X sono di aiuto per prevedere, dato l'isomero del catalizzatore, la struttura assoluta che verrà impartita ai prodotti oltre a mostrare importanti informazioni meccanicistiche per reazioni simili.

In Figura 30 si vedono i vari composti che vengono impiegati o derivatizzati.

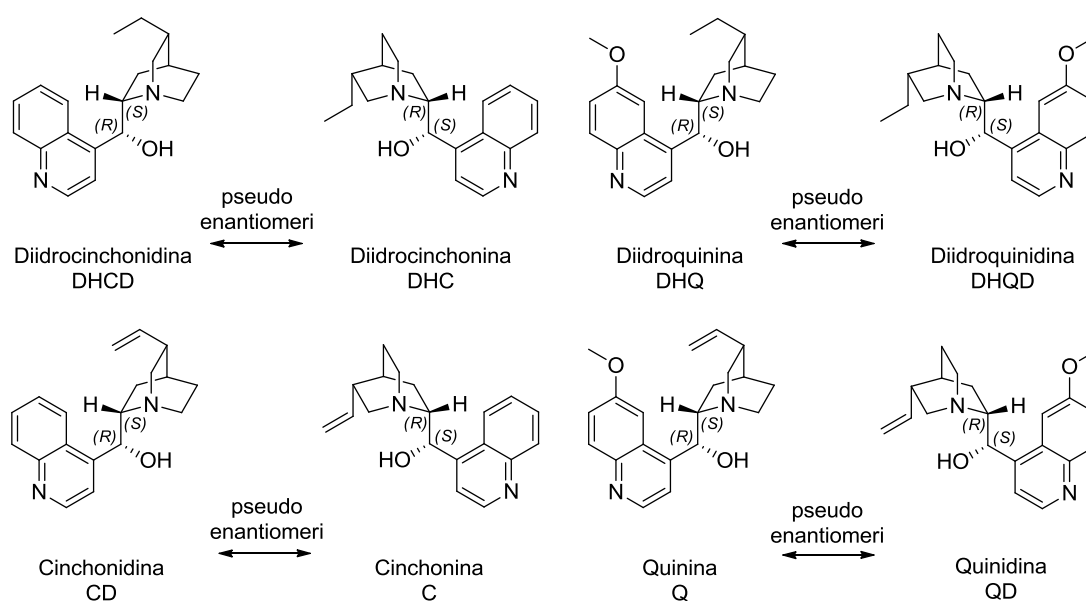


Figura 30: Nomenclatura e principali esempi degli alcaloidi della cincona

Come si può osservare dalla figura 30, si parla di pseudo-enantiomeri perché anche se i centri 8 e 9 della molecola (mostrati con la propria configurazione, in Figura 30) sono fra di loro speculari, il carbonio dove è collocato il gruppo vinilico/etilico è differente: in altre parole, se la quinina (Q) e la quinidina (QD) non avessero il gruppo vinilico sarebbero enantiomeri²⁹. Si dovrebbe parlare quindi di diastereoisomeri, ma poiché i gruppi funzionali responsabili della catalisi danno induzione opposta sui prodotti si usa la definizione di pseudo-enantiomeri.

²⁹ T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis* **2010**, 8, 1229

Derivatizzazione delle cincone

Per realizzare la reazione di interesse è necessario, come accennato in precedenza, sostituire la funzione ossidrilica con la funzione amminica (Figura 31). Si impiega una versione della reazione di Mitsunobu, la quale permette di convertire un alcol primario o secondario in ammina, estere, tioestere ed altri composti. Di seguito in Figura 31 è mostrato il meccanismo con cui viene fatta questa sostituzione di gruppo funzionale impiegando DEAD, TPP E DPPA.

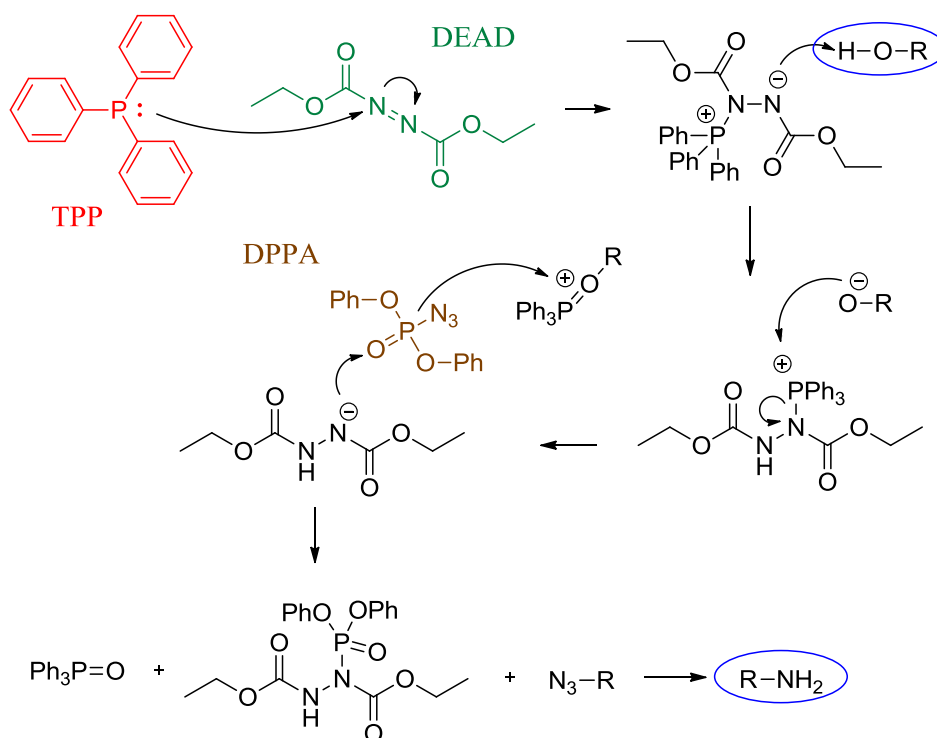


Figura 31: Trasformazione del gruppo ossidrilico nel gruppo amminico per il catalizzatore

I catalizzatori così modificati sono riportati in Figura 32 con la nomenclatura comunemente utilizzata. Il carbonio 9, dove si sostituisce la funzione amminica all'ossidrilico è in questi derivati invertito rispetto ai prodotti naturali a seguito della reazione in Figura 31 che dà inversione completa di configurazione. Per questo i derivati contengono nella sigla anche l'abbreviazione "epi" che sta per epimero (l'epimero è un diastereoisomero che possiede una configurazione opposta su un solo stereocentro).

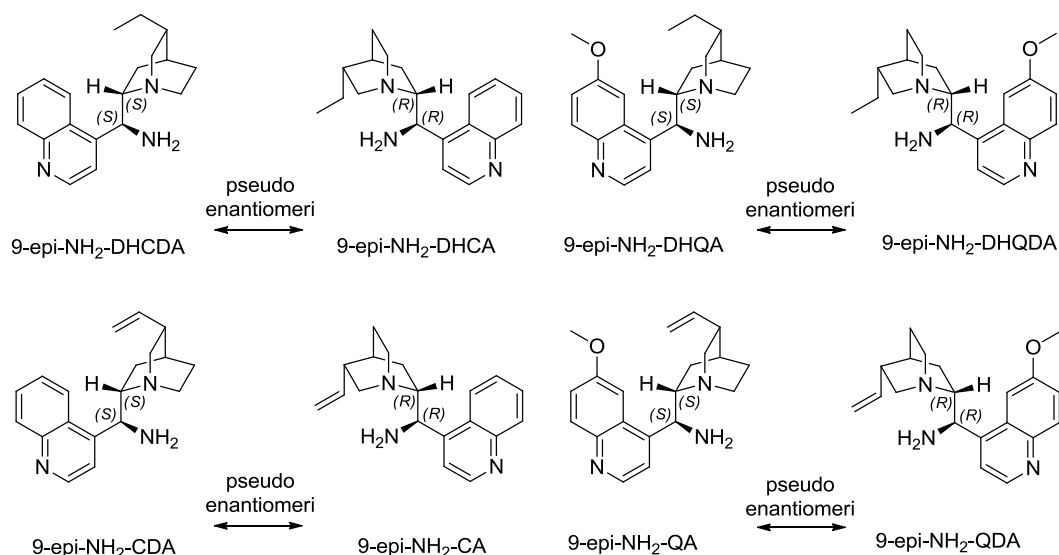


Figura 32: Catalizzatori derivati dalla cincona modificati per la base-catalisi

Funzionalizzazioni come questa hanno amplificato ulteriormente le applicazioni di tali catalizzatori, in Figura 33 sono mostrate le principali peculiarità.

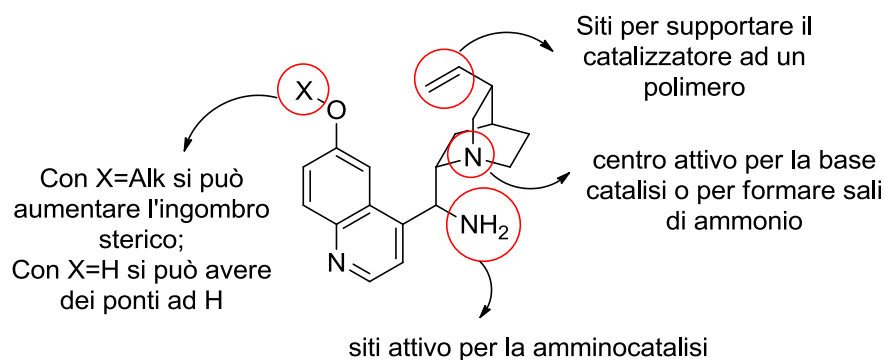


Figura 33: La natura multifunzionale delle cincone derivatizzate

Benzoilossilazione con il dibenzoil perossido (BP)

La funzionalizzazione dei composti carbonilici è particolarmente utile soprattutto quando ciò comporta l'inserimento di eteroatomi. Infatti è un target importante la trasformazione di un legame C-H adiacente ad un carbonile in un centro stereogenico C-X (con X = C, N, O, P, F, Cl, Br, I, S e Se)³⁰.

³⁰ H. Mukherjee, *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 12

L'impiego intensivo del dibenzoil perossido come ossidante elettrofilico in sintesi asimmetrica nasce circa nel 2009 quando diversi gruppi³¹ di lavoro hanno riportato l'utilizzo di questo reattivo per la benzoilossilazione enantioselettiva di aldeidi (non ramificate). Uno dei primi esempi è stato riportato con successo dal gruppo di *Marouka*: la benzoilossilazione sulla aldeidi (Figura 34).

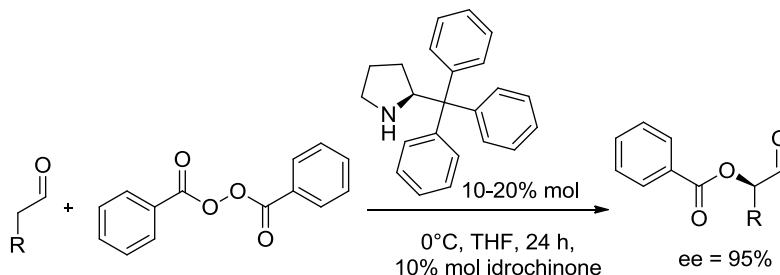


Figura 34: Benzoilossilazione enantioselettiva, esempio di Marouka

I motivi che hanno giustificato l'impiego del dibenzoil perossido sono numerosi: tale composto è economico, commerciale, facile da maneggiare, non si degrada spontaneamente (se non si superano i 40 °C) e essendo solido può essere più facilmente maneggiato. La reazione di degradazione del BP è mostrata in Figura 35 e viene sfruttata per polimerizzazioni radicaliche.

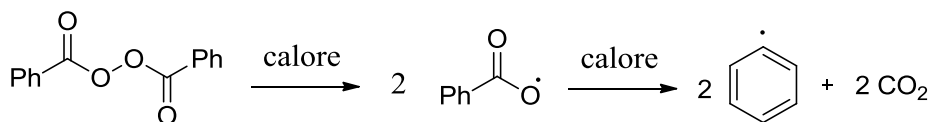


Figura 35: L'impiego principale del dibenzoil perossido è come iniziatore radicalico per le polimerizzazioni

Altre reazioni di benzoilossilazione enantioselettiva sono state eseguite utilizzando chetoni ciclici alifatici e gli indanoni (Figura 35).^{32,33}

³¹ a) T. Kano, H. Mii, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3450

b) M. J. P. Vaismaa, S. C. Y. Yau, N. C. O. Tomkinson, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3625

c) H. Gotoh, Y. Hayashi, *Chem. Commun.* **2009**, 3083

³² Olga Lifchits, Nicolas Demoulin, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9680

³³ M. S. Jadhav, P. Rigbi, E. Marcantoni, G. Bencivenni, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2667

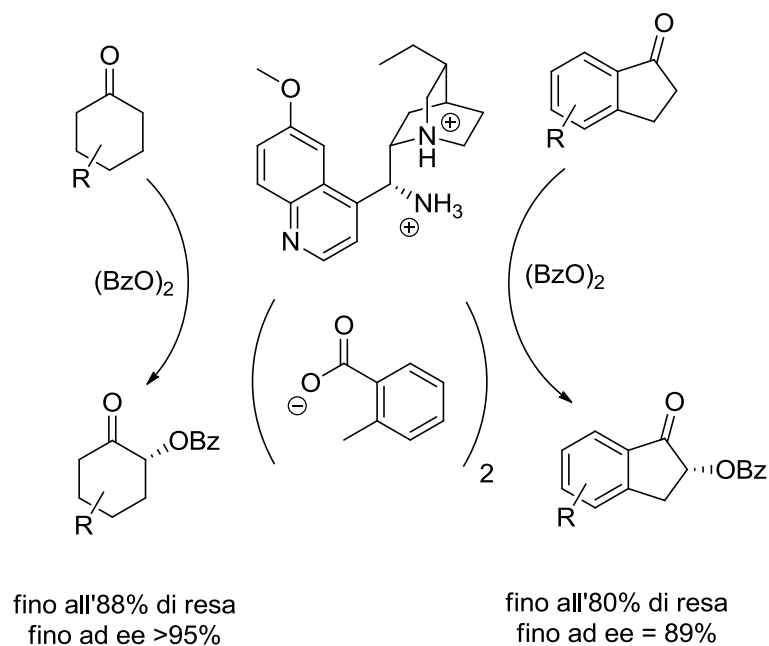


Figura 36: Benzoilossilazione asimmetrica su chetoni ciclici ed indanoni eseguita da Bencivenni e colleghi

La reazione in Figura 35, mostra la benzoilossilazione asimmetrica eseguita proprio con i derivati della cincona, accoppiati con un additivo acido.

Molte scelte operative e reagenti impiegati in questo esempio si ritrovano inevitabilmente in questo lavoro a causa delle similitudini fra i due processi: gli additivi, i solventi, i catalizzatori e appunto l'ossidante che non era ancora stato sperimentato sulle aldeidi ramificate.

Scopo del lavoro di tesi

Vista l'importanza di aggiungere gruppi funzionali ossigenati, e nello specifico un legame C-O, in molecole con stereocentri, lo scopo di questo lavoro era concepito in origine come la messa a punto di una reazione inedita di benzoilossilazione asimmetrica catalizzata con una ammina primaria derivante dalle cincone ed impiegando il dibenzoil perossido, su aldeidi ingombrate in posizione α .

“Enamine-mediated α -alkylation of α -substituted aldehydes remains an unresolved problem.”

Marco Bella

In fase inoltrata del progetto è uscito un articolo sull'argomento.³⁴ Si è terminato lo studio della reattività del sistema concentrandosi quindi sull'ottimizzazione della reazione di ossidazione, cercando delle procedure ancora inesplorate.

Le motivazioni che hanno spinto a muoversi in questo ambito rientrano nel campo della sintesi asimmetrica mediante organocatalisi per la formazione di un centro quaternario funzionalizzato con l'ossigeno in un substrato in cui è piuttosto difficile controllare la stereochimica.

³⁴ N. Demoulin, O. Lifchits, B. List, *Tetrahedron* **2012**, 68, 7568

Risultati e discussione

Reazione di riferimento e derivatizzazione

Dalle prove esplorative eseguite precedentemente a questo lavoro si era scoperto che il sistema schematizzato in Figura 27 aveva una reattività e che si era giunti ad eccessi enantiomerici di circa il 55%.

Da altre prove esplorative, eseguite impiegando uno standard interno o solventi degassati o setacci molecolari, si è concluso che in presenza del dibenzoil perossido l'aldeide di partenza non andava incontro ad una degradazione significativa durante il tempo di reazione, per questo si è deciso di lavorare sempre con un equivalente di reagenti di partenza. Eseguendo la reazione in bianco (senza dibenzoil perossido) si è notata la formazione in tracce di prodotto di condensazione aldolica fra due molecole di aldeide.

A reazione avvenuta, per evitare la possibilità che l'aldeide formata si ossidasse o degradasse, si è deciso di ridurlo ad alcol (Figura 37).

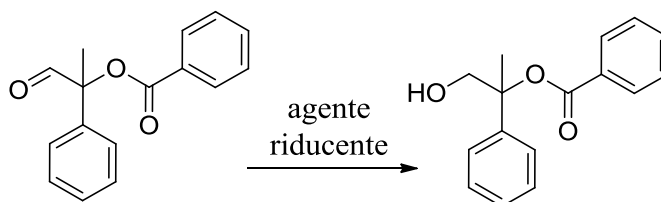


Figura 37: Progetto di derivatizzazione della reazione.

Di seguito in Figura 38, è mostrata la reazione di riferimento, ovvero quella su di cui ci si è maggiormente impegnati a migliorare l'eccesso enantiomerico; la riduzione è stata eseguita generalmente sul grezzo di reazione dopo una operazione di filtrazione necessaria per rimuovere il sale catalitico dall'ambiente di reazione. Eseguita la riduzione si sono fatte delle estrazioni successive e poi si è passati alla purificazione del prodotto isolato. L'analisi del grezzo via spettroscopia NMR ha evidenziato la presenza dell'alcol corrispondente all'aldeide di partenza ridotta e il prodotto di riduzione dell'acido benzoico, coprodotto del sistema.

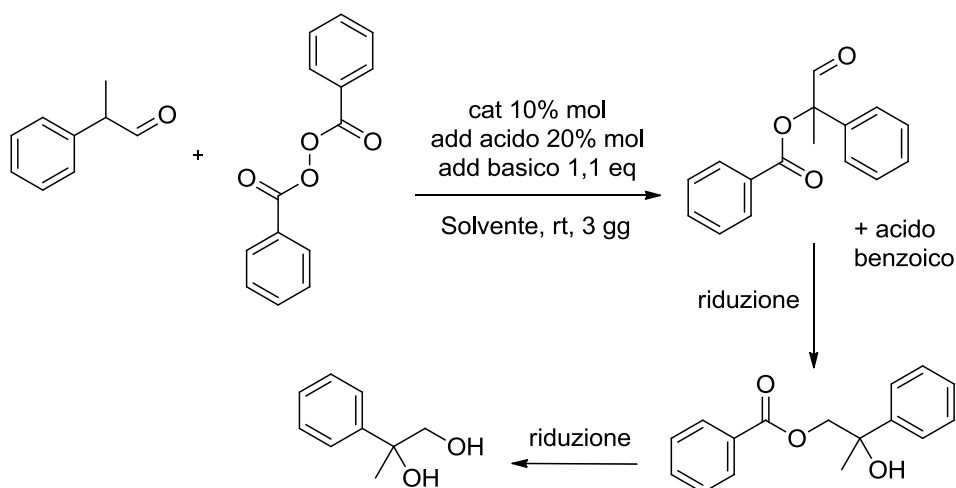


Figura 38: Reazione principale soggetta alle prove di screening con schema rapido delle due derivatizzazioni eseguite

Nell'introduzione si citava l'idea di voler ridurre l'aldeide prodotta ad alcol, ma nella pratica è stato isolato l'alcol trasposto. Nell'articolo di *List*, accennato nello scopo, che ha trattato questi stessi argomenti, è stato approfondito questo aspetto stabilendo che la migrazione avviene in 10 minuti circa, un tempo di gran lunga inferiore ai tempi che abbiamo impiegato per la derivatizzazione e che quindi non ci permettevano di vedere il prodotto alcolico non trasposto (Figura 39).

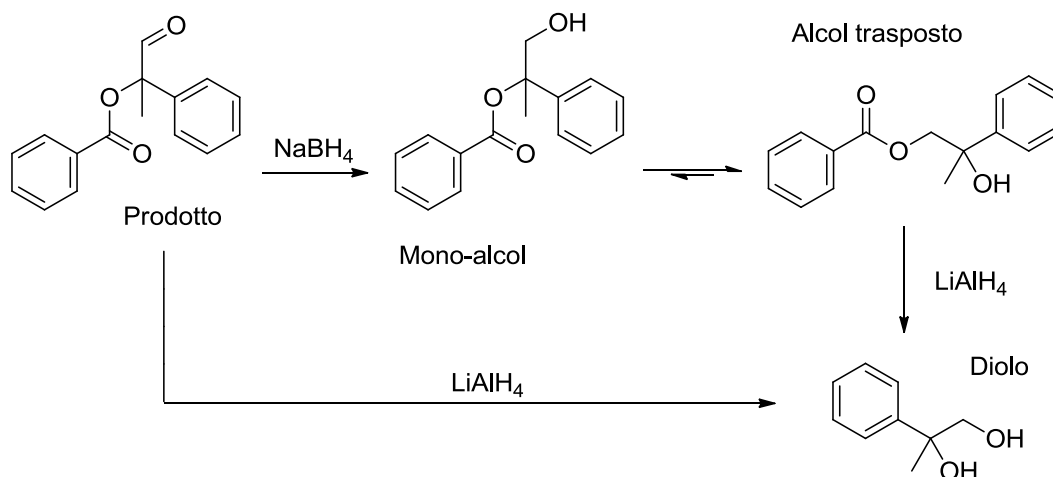


Figura 39: Schema riassuntivo del processo di derivatizzazione.

Il ciclo catalitico della reazione è schematizzato in Figura 40:

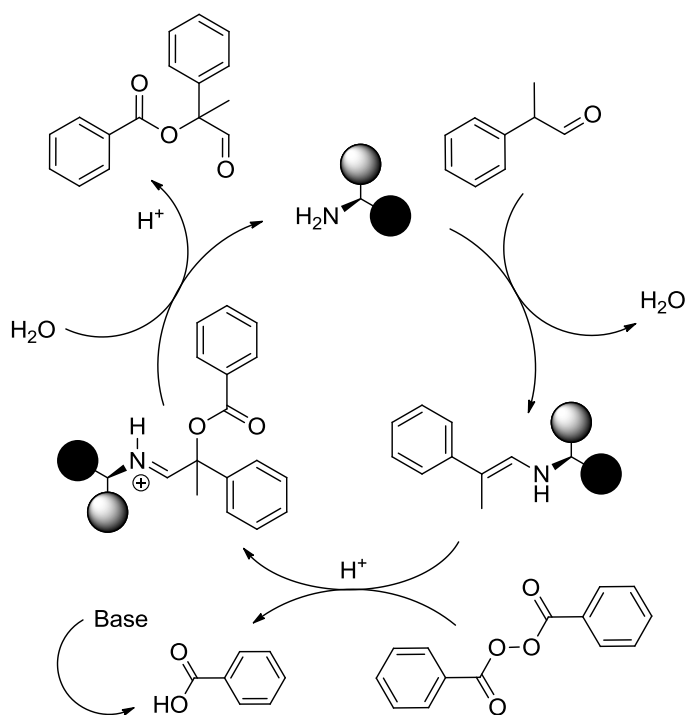


Figura 40: Schema del ciclo catalitico del sistema di benzoilossilazione catalizzato da un'ammina primaria

Nel sistema sembra fondamentale la presenza di tracce di acqua per il funzionamento del ciclo catalitico.

Ottimizzazione del processo

Una prima breve parte della sperimentazione si è concentrata sulla scelta del catalizzatore. Non avendo preferenze riguardo allo stereoisomero da ottenere si sono sperimentati anche catalizzatori pseudo-enantiomeri tra di loro. In questo modo si sono ottenuti due obiettivi differenti. Il primo è la possibilità di prepararsi una miscela racemica, utile poi per trovare le condizioni di separazione dei due enantiomeri all'HPLC chirale, (per la misura dell'eccesso enantiomerico); il secondo, più particolare, riguarda l'osservazione di quale sia la coppia "catalizzatore-substrato" ottimale.

Test dei catalizzatori

Le reazioni 1 e 2 in Tabella 2 mostrano ancora una volta come una classica ammina secondaria come la prolina non sia in grado di attivare questi substrati. Si è impiegato come solvente il DMSO perché la prolina, molto polare, è più solubile in esso rispetto ad altri solventi. Già nelle prime prove gli alcaloidi della cincona derivatizzati hanno degli eccessi non trascurabili (reazioni 4, 5, e 6); la 9-epi-NH₂-CDA (reazione 5) è stata scelta come catalizzatore per iniziare le ottimizzazioni successive.

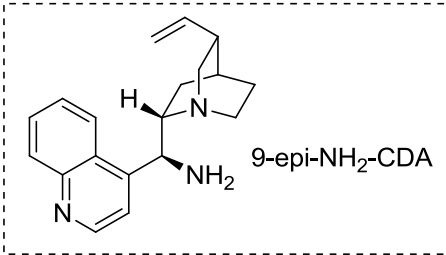
Reazione	Catalizzatore	Solvente	ee (%) ^a
1^b	L-prolina	DMSO	/
2^b	D-prolina	DMSO	/
3^c	9-epi-NH ₂ -DHQDA	THF	40
4^c	9-epi-NH ₂ -DHQA	THF	50
5^c	9-epi-NH ₂ -CDA	THF	60
6^d	9-epi-NH ₂ -CA	Et ₂ O	60

Note: Le reazioni sono state condotte utilizzando una conc. del cat. pari al 10% mol; a) Determinato con HPLC chirale; b) nessun additivo, tempo di reazione 2 gg; c) add. Acido p-nitrobenzoico 20%, add. basico Na₂CO₃, 1,1 eq., ee sull'alcol trasposto; d) add. N-Boc-L-fenilglicina 20%, add basico NaOAc 1,1 eq., tempo di reazione 5 gg, ee sull'alcol trasposto.

Tabella 2: Prove dei catalizzatori

Ottimizzazione del solvente

Il sistema in questione si presenta come una miscela eterogenea a causa della presenza dell'additivo basico (1,1 equivalenti) praticamente insolubile in tutti i solventi esclusa l'acqua. Lo screening dei solventi è stato eseguito impiegando la 9-epi-NH₂-CDA che precedentemente ha dato i risultati migliori. Nella tabella 3 di seguito, si osserva che il sistema ha una certa inerzia alla variare del solvente e quindi quest'ultimo non ha un ruolo particolarmente significativo.

Reazione	Catalizzatore	Solvente	ee (%) ^a	Resa (%) ^b
1 ^c	 9-epi-NH ₂ -CDA	Acetone	50	28
2 ^c		EtOH	46	41
3 ^c		H ₂ O	36	51
4 ^c		EtOAc	54	67
5 ^c		DCM	60	38
6 ^c		MTBE	50	43
7 ^{c,d}		Et ₂ O	55	n.d.

Note: Le reazioni sono state condotte utilizzando una conc. del cat. pari al 10% mol; a) Determinato con HPLC chirale; b) Determinata sul prodotto di riduzione isolato; c) add. Acido N-Boc-L-fenilglicina 20% mol, add basico NaOAc 1,1 eq, tempo di reazione 3 gg; ee sul diolo; d) tempo di reazione 120 ore.

Tabella 3: Screening dei solventi

La reazione 1 fatta con l'acetone ha una resa troppo bassa; usando solventi molto polari come l'acqua (reazione 3) e l'alcol etilico (reazione 2) si abbassa l'enantioselezione; l'etile acetato da dei buoni risultati sia per quanto riguarda la resa sia per l'eccesso enantiomerico, si è perciò scelto di impiegarlo nelle fasi successive. Il diclorometano (DCM), ha dato risultati leggermente superiori come enantioselezione (reazione 5) ma peggiori come resa e trattandosi di un sospetto cancerogeno si è preferito non utilizzarlo. L'etere etilico (reazione 7) ha dato risultati simili all'etile acetato ed è stato impiegato in alcune prove degli screening successivi.

Ottimizzazione additivi acidi non chirali

In questo paragrafo vengono riportate le prove con additivi acidi non chirali utilizzando l'etile acetato come solvente (Tabella 4). Come mostrato nella tabella di seguito questo genere di additivi ha mostrato un impatto quasi nullo sul valore dell'eccesso enantiomerico. Gli additivi acidi più promettenti sono quelli delle reazioni 1, 4, 5, 6 e 9 ma sono tutti valori pressoché identici ai valori di eccessi trovati sinora. Il valore migliore (reazione 4), si è ottenuto con l'acido 1-idrossi-2-naftoico, il che suggerisce come il gruppo ossidrilico può, con dei legami ad idrogeno coordinare l'attacco del BP.

Reazione	Additivo	Solvente	ee (%) ^a
1	Acido 4-nitrobenzoico	DCM	60
2	Acido 2-fluorobenzoico	EtOAc	25
3	Acido 2-mercaptobenzoico	EtOAc	/
4	Acido 1-idrossi-2-naftoico	EtOAc	63
5	Acido 3,5-dinitrobenzoico	EtOAc	60
6	Acido cloro-acetico	EtOAc	60
7	Acido 2-idrossi-5-nitrobenzoico	EtOAc	50
8	Acido 2-iodobenzoico	EtOAc	55
9	Acido 2-nitrobenzoico	EtOAc	58
10	Acido 2-metilbenzoico	EtOAc	/
11	Acido 4-metossibenzoico	EtOAc	3
12	Acido antranilico	EtOAc	54

Note: Le reazioni sono state condotte utilizzando una conc. del cat. pari al 10% mol; add acido 20%mol, add. basico Na₂CO₃ 1,1 eq, tempo di reazione 40 ore. ee sull'alcol trasposto. a) Determinato con HPLC chirale.

Tabella 4: Screening acidi non chirali

L'acido 1-idrossi-2-naftoico è stato scelto come additivo per il screening successivo.

Ottimizzazione additivi basici non chirali

Continuando a testare gli additivi si è provato vari sali basici non chirali (Tabella 5). In questa fase si è lavorato sempre con la 9-epi-NH₂-CDA e l'acido 1-idrossi-2-naftoico appena visto.

Reazione	Additivo Basico	solvente	ee (%) ^a
1	Na ₂ CO ₃	EtOAc	63
2	NaHCO ₃	EtOAc	/
3	K ₂ CO ₃	EtOAc	/
4	Li ₂ CO ₃	EtOAc	/
5	NaOAc	EtOAc	65
6	KF	EtOAc	/
7 ^b	<i>nessuno</i>	Et ₂ O	60

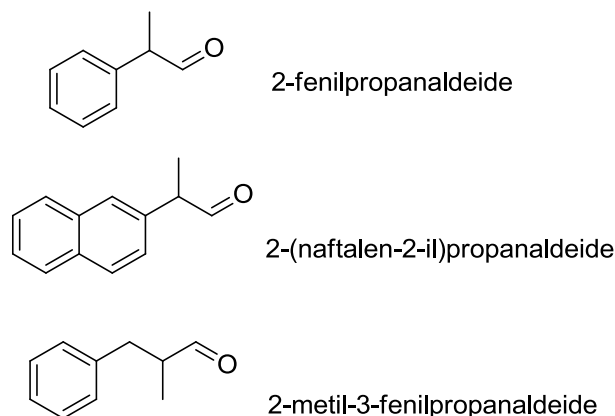
Note: cat. 9-epi-NH₂-CDA, 10% mol, add. acido 1-idrossi-2-naftoico 20% mol, add. basico 1,1 eq. tempo di reazione 3 gg, ee sull'alcol trasposto; a) Determinato con HPLC chirale. b) add. Acido N-Boc-L-fenilglicina, 20% mol, ee sul diolo.

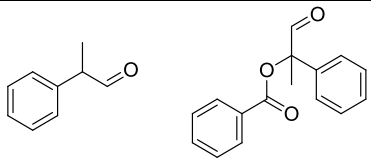
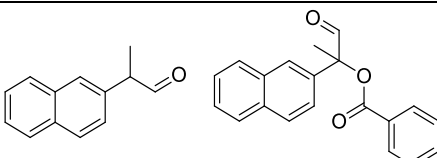
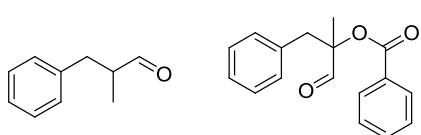
Tabella 5: Screening basi non chirali

Dalla tabella si vede che solo basi come il sodio carbonato (reazione 1) e del il sodio acetato (reazione 5) aumentano l'enantioselezione rispetto al caso in cui la base non viene impiegata (reazione 7). Negli altri casi verosimilmente la base neutralizza immediatamente l'acido sfavorendo la cinetica *via* enammina vista in Figura 40. Visti i risultati si è quindi proseguito con l'uso del sodio acetato come additivo basico negli screening successivi.

Prove con altri substrati

Nonostante non si fosse raggiunto un valore di eccesso enantiomerico soddisfacente, si sono fatte delle prove con nuove aldeidi ramificate (Tabella 6).



Reazioni	Aldeide, Prodotto	Catalizzatore	Resa (%) ^b	ee (%) ^a
1		9-epi-NH ₂ -CDA	n.d.	55
2		9-epi-NH ₂ -CA	49	60
4		9-epi-NH ₂ -CDA	51	49
5		9-epi-NH ₂ -CA	43	n.d.
9		9-epi-NH ₂ -CDA	53	19
10		9-epi-NH ₂ -CA	24	23

Note: le reazioni sono state condotte utilizzando una conc. del cat. pari al 10% mol, add. acido N-Boc-L-fenilglicina 20% mol, add. basico NaOAc 1,1 eq, tempo di reazione 3 gg, solvente Et₂O; a) Determinato con HPLC chirale; b) Determinata sul prodotto di riduzione isolato.

Tabella 6: Screening con diverse aldeidi ramificate

La 2-fenilpropionaldeide è stata utilizzata fino a questo punto. La 2-(naftalen-2-il)propanale è stata scelta per scoprire se il gruppo naftile poteva avere delle interazioni con il sistema aromatico presente nel catalizzatore simile per struttura tridimensionale; se tali interazioni ci fossero state ciò avrebbe potuto creare un posizionamento favorevole del catalizzatore che magari avrebbe condotto ad un incremento dell'eccesso enantiomerico. Come si vede in tabella, gli sforzi non sono stati ripagati dai risultati,

infatti il valore di ee con la 9-epi-NH₂-CDA (reazione 4) è risultato persino inferiore al solito. Partendo da questo risultato si è sintetizzato l'aldeide ramificata con il gruppo benzilico al posto del fenile. Il gruppo benzilico dispone di maggior gradi di libertà e si ipotizzava pertanto che potesse creare maggiore ingombro sterico nell'intermedio di reazione. La stereoselezione (reazione 9 e 10) non ne ha giovato invece.

Ottimizzazione additivi acidi chirali

In questo paragrafo sono elencate le prove con additivi chirali (Tabella 7). Tali additivi sono comunemente impiegati e spesso hanno successo perché possono formare degli addotti col catalizzatore, chirali. Tutte le prove escluse la reazione 5 e la reazione 9 sono state eseguite con amminoacidi N-Boc protetti per evitare la competizione col gruppo amminico del catalizzatore.

reazione	Additivo (20%)	solvente	ee (%) ^e	Resa (%) ^f
1	N-Boc-L-alanina	EtOAc	60	n.d.
2 ^a	N-Boc-L-fenilglicina	Et ₂ O	55	n.d.
3	N-Boc-L-serina	EtOAc	62	34
4 ^b	N-Boc-L-fenilglicina	L-Etil lattato	11	30
5 ^b	(-)-CSA	Et ₂ O	31	58
6 ^b	N-Boc-L-valina	Et ₂ O	48	38
7 ^{b,c}	N-Boc-L-fenilglicina	Et ₂ O	55	38
8 ^b	N-Boc-L-iso-leucina	Et ₂ O	47	41
9 ^b	Acido-L-mandelico	Et ₂ O	50	59
10 ^d	N-Boc-L-fenilglicina	Toluene	60	43
11	R-TRIP	EtOAc	30	n.d.

Note: conc. cat. 9-epi-NH₂-CDA, 10%, add. acido 20% mol, NaOAc 1,1 eq, tempo di reazione 72 ore; a) tempo di reazione 120 ore; b) tempo di reazione 3gg, nessuno additivo basico; c) BHT 10%mol; d) tempo di reazione 3 gg. e) determinato con HPLC chirale; f) Determinata sul prodotto di riduzione isolato.

Tabella 7: Screening degli additivi chirali

La reazione 7 è stata eseguita utilizzando anche il BHT come additivo, come *scavenger* di radicali visto l'impiego del BP. Le reazioni da 4 a 9 sono state fatte senza la base dopo il risultato ottenuto in una ripetizione della reazione 7 della Tabella 5 dove è stata calcolata anche la resa. Per osservare se un ambiente chirale influenzava l'enantioselezione, i substrati, la reazione 4 è stata eseguita in L-etil lattato, un solvente chirale: esistono infatti esempi di M. North che riportano l'impiego di un solvente

chirale³⁵. Catalizzatori di natura differente come l'(R)-TRIP (reazione 11) non hanno dato valori di ee soddisfacenti.

Considerazioni finali sul processo e prospettive

Tutte le precedenti tabelle hanno dato all'incirca lo stesso indizio: il sistema così progettato non è adatto a controllare con efficacia la stereoselezione. Da questi risultati è difficile capire se si tratti di un problema di scarso ingombro sterico dato dalla struttura del catalizzatore o se si siano impiegati gli additivi inadatti. In ogni caso, in questo lavoro sono stati testati i derivati delle cincona perché davano una reattività interessante e un valore di eccesso non trascurabile sin da subito. Ci si è resi conto che probabilmente l'inerzia del sistema al variare degli additivi, dei solventi e delle condizioni sperimentali era presumibilmente sintomatica di un "non ruolo" di certe specie alla stereoselezione. I valori di miglioramento che si sono ottenuti hanno portato l'ee al massimo al 65-67%, quindi neanche 20 punti in più rispetto all'inizio del progetto. Le rese raramente hanno superato il 50% ma probabilmente allungando i tempi di reazione o cambiando la stechiometria del sistema, sarebbe stato possibile portarle a livelli maggiori. Le condizioni migliori finora ottimizzate sono state quelle della reazione 5 della tabella 5, ovvero utilizzando come catalizzatore 9-epi-NH₂-CDA, come solvente l'EtOAc, come additivi l'acido 1-idrossi-2-naftoico ed il sodio acetato. Altri solventi promettenti sono stati l'etere etilico ed il toluene; mentre altri additivi funzionali sono stati la N-Boc-L-fenilglicina, la N-Boc-L-serina per quanto riguarda gli acidi e il sodio carbonato per quanto riguarda le basi.

Anche nei risultati pubblicati da *List* su queste aldeidi, i valori di eccesso enantiomerico raramente sono superiori a quelli da noi ottenuti, anche utilizzando condizioni differenti e testando un numero maggiore di substrati e catalizzatori.

Alla fine di questo lavoro si può concludere che è stato possibile attivare le aldeidi ramificate per eseguire una reazione di ossidazione. La scelta del dibenzoil perossido come ossidante si è rivelata giusta. I derivati delle cincone possono catalizzare questi sistemi ma necessitano di modifiche più profonde per sperare in valori dell'ee importanti.

³⁵ M. North, P. Villuendas, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2378

Le prove delle varie ottimizzazioni hanno fornito una indicazione sul fatto che il sistema può essere migliorato dal punto di vista dell'enantioselezione, una volta che questo però è già di per sé ottimizzato sul catalizzatore.

Parte sperimentale

Materiali e sostanze utilizzate

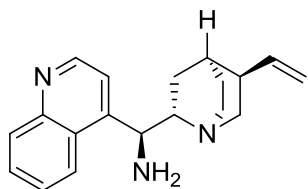
Il grado di purezza dei solventi e dei reagenti è quello riscontrabile in commercio. La purificazione cromatografica è stata effettuata utilizzando una granulometria compresa tra i 70 e i 230 mesh (cromatografia) o tra i 230 e i 400 mesh (cromatografia flash) di gel di silice.

Procedura generale per la benzoilossilazione asimmetrica

Nel caso della reazione standard; in un flaconcino dotato di ancoretta magnetica si introduce il catalizzatore in soluzione (50 μL pari a 0,020 mmol, 10% mol) e si rimuove il solvente lasciando il flaconcino aperto con del flusso di azoto. Una volta rimosso il solvente si aggiunge l'additivo acido (0,040 mmol, 20% mol), l'aldeide di partenza (27 μL pari a 0,2 mmol, 1 eq) ed 1 mL di solvente (soluzione 0,2 M). Si chiude il flaconcino e si lascia ad agitare 15 min a t.a. fino a colorazione gialla. Si aggiungono poi contemporaneamente la base (1,1 eq) e il dibenzoil perossido (0,0484 g pari a 0,2 mmol, 1 eq). Si lascia la miscela a t.a. con tappo chiuso ed in agitazione.

Sintesi dei catalizzatori

In questo lavoro è stato fatto un unico catalizzatore, gli altri derivati impiegati erano già stati preparati in precedenza. Le due proline e l'(R)-TRIP sono prodotti commerciali. In ogni caso le procedura per la trasformazione del gruppo ossidrilico degli alcaloidi delle cincone in amminico è sempre la stessa³⁶.



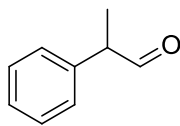
9-epi-NH₂-CDA

Il catalizzatore maggiormente impiegato in questo lavoro è stato l'(S)-quinolin-4-il((1S,2S,4S,5R)-5-vinilquinucleodin-2-il) metanamina, abbreviato 9-epi-NH₂-CDA. Il meccanismo di questa reazione è stato visto in Figura 31. La reazione

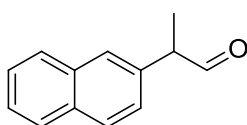
³⁶ B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967

richiede diverse operazioni nell'arco di una giornata ed è quindi necessario cominciare questo processo di primo mattino. In un pallone a tre colli da 100 mL tenuto in stufa almeno una notte e di nuovo anidrificato una volta collegato alla linea dell'argon con la pistola termica si mette una ancorotta magnetica, un setto per siringhe e una colonna refrigerante. Si introducono poi rapidamente, e sempre sotto flusso di Argon, 3,0047 g (10 mmol) di cinconidina (CD) e 50 mL di THF anidro. Una volta disciolto il solido si introduce 2,51 mL di DIAD (12 mmol, 1,2 eq.), 3,1793 g di TPP (12 mmol, 1,2 eq.) e 2,67 mL di DPPA (12 mmol, 1,2 eq.). terminate queste aggiunte occorrono 8 ore di margine per poter fare altre aggiunte durante la giornata. Dopo 4 ore si prepara il mantello riscaldante per portare la reazione a 48 °C; dopo 6 ore (sempre dalla aggiunta della DPPA) si mettono 2,65 mL di TPP (1 eq.) e dopo 8 ore si introduce 2 mL di H₂O. Finite anche queste aggiunte si porta a riflusso e si lascia andare la reazione fino al giorno successivo. Terminato il tempo di reazione si fa evaporare sotto vuoto il THF e utilizzando circa 40 mL di DCM, per lavare il pallone di reazione, si travasa tutto il grezzo in un imbuto separatore. Si aggiunge un volume simile di HCl 3N (almeno 100 mmol) per formare il sale cloridrato del catalizzatore con la funzione amminica. Il sale passa in fase acquosa mentre la maggior parte delle impurezze resta in fase organica. Si esegue due estrazioni successive e si fa poi un lavaggio sempre con DCM. Si tira a secco la fase acquosa sotto vuoto, aggiungendo verso la fine dell'etanolo per seccarla bene. I cristalli gialli che si formano vanno purificati per cristallizzazione utilizzando del EtOH (la procedura con MeOH dava un solido appiccicoso) come solvente e dell'EtOAc come antisolvente che fa precipitare un solido bianco. Si filtra su filtro a pieghe spostando tutto il solido in un altro imbuto separatore. Si usa una miscela DCM/NH₄OH acq. per neutralizzare il sale e liberare l'ammina. Raccolta la fase organica stavolta, si anidrifica con magnesio solfato anidro, si filtra con sistema Gooch e si rimuove il DCM sotto vuoto. A questo punto si purifica ulteriormente il prodotto tramite colonna cromatografica flash con una miscela eluente EtOAc/MeOH/NH₄OH 50:50:2. La resa sul prodotto purificato è stata del 25%.

Sintesi delle aldeidi di partenza

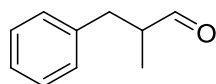


La 2-fenilpropionaldeide è disponibile commercialmente. E' venduta come liquido incolore viscoso dall'odore caratteristico, si conserva in frigorifero ricontrollando con analisi NMR che non ci siano tracce di acido o impurezze.



La 2-(naftalen-2-il)propanale è stata preparata secondo la procedura che impiega la reazione di Darzens³⁷ e successivamente una idrolisi con decarbossilazione. In un pallone a 3 colli tenuto a 5°C sotto Argon si introduce l'ancoretta magnetica e si sistema un setto di gomma per siringhe. Si mette in ordine 1,7193 g di 2-acetonaftone (10 mmol), 9 mL di DCM anidro, 0,65 mL di cloroacetonitrile (10 mmol) e 1,1569 g di *tert*-butilato di potassio disciolti in 10 mL di alcol *tert*-butilico (10 mmol, sol. 1M). Si lascia andare la reazione per 24 h fino a t.a. Si aggiungono 50 mL di H₂O e si eseguono 3 estrazioni successive con etere etilico raccogliendo la fase organica. Si lava 2 volte quest'ultima con acqua fredda e una volta con Brine. Si anidrifca con magnesio solfato, si filtra con sistema Gooch e si tira a secco sotto vuoto. Si aggiungono 13 mL di EtOH e 10 g di una soluzione al 10% m/m di KOH (1 g, 18 mmol) in H₂O (9 g). Si mette la reazione a riflusso (a circa 100°C) overnight. Terminata anche questa fase si porta a secco il grezzo si aggiunge 20 mL di H₂O e si fanno 4 lavaggi da 25 mL ciascuno con etere etilico. Alla soluzione acquosa si aggiunge 2 mL di HCl conc e si mette a riflusso per 4 ore. Terminata la decarbossilazione si raffredda, si fanno 3 estrazioni successive con Et₂O e si eseguono 3 lavaggi della fase organica rispettivamente con una soluzione satura di sodio bicarbonato, acqua e Brine. Si anidrifca con MgSO₄, si filtra con sistema Gooch e si rimuove il solvente sotto vuoto. Si purifica il prodotto cristallizzando più volte le impurezze con Esano ed etere etilico freddi, tenendo il liquido.

³⁷ J. Svoboda, Z. Kocfeldova, J. Palecek *Collection Czechoslovak Chem. Commun.* **1988**, 53, 822



La 2-metil-3-fenilpropanaldeide è stata preparata seguendo in parte la procedura one-pot di Pihko^{38,39}. In un pallone a tre colli munito di colonna refrigerante, bagno riscaldante e ancoretta magnetica, si introduce in ordine 84 μ L di pirrolidina (1 mmol, 10% mol), 0,3043 g di acido p-metossibenzoico (2 mmol, 20% mol), 10 mL di DCM, 0,689 mL di formaldeide 40% m/V (10 mmol, 1 eq) e 1,39 mL di 3-fenilpropanale (10 mmol, 1 eq). Si fa andare la reazione a riflusso per un'ora a 45°C. Si fanno 3 estrazioni successive del grezzo con una miscela DCM/NaHCO₃ (sol al 7%). Si raccoglie la fase organica e la si lava una volta con Brine. Si anidrifica con magnesio solfato anidro e si filtra con sistema Gooch, si tira a secco sotto vuoto il solvente e si fa una analisi NMR di controllo. Si introduce a questo punto tutto il grezzo in un altro pallone aggiungendo in ordine: 10 mL di H₂O dist., 40 μ L di HCl conc (37%), 0,0266 g di PdCl₂ (1,5% mol), 0,0841 g di P(Cy)₃ (3% mol) e 1,78 mL di TES (1,1 eq). Si lascia andare la reazione per 1 ora a t.a. Terminato anche questo passaggio si toglie sotto vuoto il solvente e si purifica il grezzo tramite colonna cromatografica flash partendo con una miscela Etere di petrolio/etere etilico 95:5 e poi con una 90:10 con gli stessi componenti. La resa è stata del 34%.

Procedure di derivatizzazione

Terminato il tempo di reazione si fa un *plug* della miscela. Si disattiva la silice flash con circa 2 mL di NEt₃ e si lava il vial con una miscela 1:1 di Et₂O/DCM. Si eluisce con 40 mL della miscela. Nel caso si sia fatta la reazione in acqua si esegue tre estrazioni successive Brine/DCM. In entrambi i casi dalla fase organica raccolta in un pallone da 100 mL, si evapora sotto vuoto il solvente. Si aggiungono 5 mL di THF e si raffredda il pallone su ghiaccio. Arrivati a questo punto se si vuole ottenere l'alcol trasposto si segue la "procedura A" altrimenti se si vuole ottenere il diolo si segue la "procedura B".

Procedura A

Per ottenere l'alcol trasposto si aggiunge 2,5 eq di NaBH₄ a 0 °C e si lascia andare la reazione per 8 ore sotto agitazione tappando dopo qualche minuto e lasciando a t.a. Una

³⁸ M. Benohoud, A. Erkkilä, P. M. Pihko, *Org. Synth.* **2010**, 87, 201

³⁹ A. Erkkilä, P. M. Pihko, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4205

volta terminata la reazione, si evapora il solvente sotto vuoto e si spegne il riducente il eccesso con 1 mL di acqua. Si esegue 3 estrazioni successive H₂O/Et₂O/EtOAc 2:1:1 raccogliendo la fase organica. Si anidrifica con MgSO₄ anidro, si filtra con sistema Gooch e si tira via il solvente sotto vuoto. Si ottiene così il grezzo della reazione derivatizzato pronto da purificare tramite colonna cromatografica.

Procedura B

Se si vuole ottenere il diolo, si aggiunge lentamente 1 mL di LiAlH₄ (5eq) sotto agitazione a tappo aperto. Finita questa aggiunta si lascia andare la miscela sempre a tappo aperto per 25 min. Terminata la riduzione si evapora il THF sotto vuoto e si scioglie il solido con 30 mL di una miscela di NH₄OH/Na₂CO₃(sat)/H₂O 1:1:1. Si estrae 3 volte con 30 mL di una miscela 1:1 di Et₂O ed EtOAc. Si raccoglie la fase organica e la si anidrifica con MgSO₄ anidro, si filtra con sistema Gooch e si tira via il solvente sotto vuoto. Si ottiene così il grezzo della reazione derivatizzato pronto da purificare tramite colonna cromatografica.

Calcolo della resa

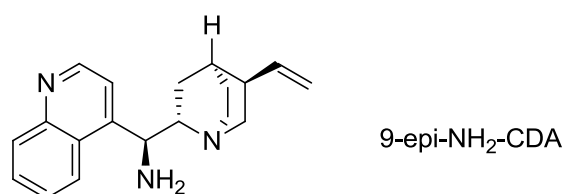
La resa isolata si ricava per differenze di pesata sul pallone contenente il prodotto dopo colonna (avendo fatto la tara al pallone di raccolta dove vengono messe le frazioni raccolte da colonna e rimosso il solvente).

Spettri NMR dei composti e separazione HPLC

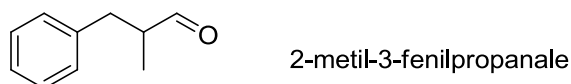
Gli spettri ¹H NMR sono stati registrati a 300.00 o 400.00 MHz, mentre gli spettri ¹³C NMR a 75.00, 100.00 o 150.00 MHz, in soluzione di cloroformio deuterato contenente 0.03 % di tetrametilsilano (TMS) come standard interno. Gli strumenti utilizzati sono Gemini 300 e Mercury 400. I chemical shift sono dati in δ (ppm) rispetto al TMS e le costanti di accoppiamento sono riportate in Hz.

L'andamento delle reazioni è stato seguito tramite TLC, utilizzando piastre di gel silice supportato sul alluminio Kieselgel. Le purificazioni finali sono state effettuate per cromatografia flash su colonna con fase fissa silice Kieselgel (4.0 μm – 6.3 μm; Fluka).

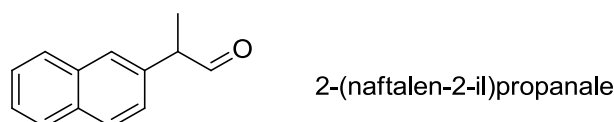
Gli eccessi enantiomerici sono determinati mediante HPLC, utilizzando uno strumento Hewlett Packard 1100, con colonna chirale Chiralcel® AD-H (0.46cm Ø x 25cm), Chiralcel® OJ-H (0.46cm Ø x 25cm), Chiralcel® OD-H (0.46cm Ø x 25cm), utilizzando un rivelatore UV operante a 254 nm. L'eluente utilizzato è composto da isopropanolo/n-esano. Gli spettri dei prodotti sono confrontati con il campione racemo, preparato unendo i due enantiomeri ottenuti effettuando separatamente le reazioni con i due pseudoenantiomeri del catalizzatore. Gli spettri di massa sono stati acquisiti mediante spettrometro Thermo-Fininningan MAT 95 XP e con ESI del dipartimento di Chimica Organica "A. Mangini". Ove non diversamente specificato, i reattivi ed i solventi sono prodotti commerciali e sono utilizzati senza ulteriore purificazione.



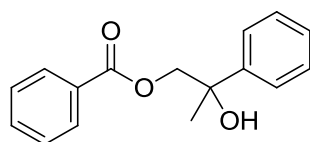
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.91 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.36 (br, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.61(m, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.5, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.04 – 4.95 (m, 2H), 4.72 (br, 1H), 3.36 – 3.10 (m, 2H), 3.09 (br, 1H), 2.80 – 2.75 (m, 2H), 2.30 (br, 1H), 1.67 – 1.50 (m, 3H), 1.43 (br, 1H), 0.81 – 0.69 (m, 1H).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.72 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.17-7.34 (m, 5H), 3.07-3.14 (m, 1H), 2.57-2.75 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 204.4, 139.0, 129.2, 128.7, 126.6, 48.2, 36.8, 13.4.



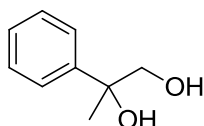
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.78 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.81 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 200.9, 135.1, 133.6, 132.6, 128.8, 127.7, 127.1, 126.4, 126.2, 126.1, 53.0, 14.6.



2-idrossi-2-fenilpropil benzoato

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.98$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.41 (c.m, 4H), 7.30 (tt, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.67 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.64$, 144.34, 133.24, 129.78, 129.67, 128.46, 128.43, 127.44, 125.10, 73.92, 72.31, 26.65.

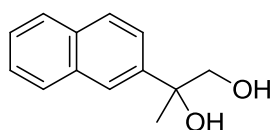
Chiral HPLC A: (AD-H, n-esano/iPrOH 95:5, 0,650 mL/min, 25 °C) tr 30 min (enantiomero maggioritario), tr 32 min (enantiomero minoritario). B: (OD-H, n-esano/iPrOH 9:1, 0,750 mL/min, 25 °C) tr 10 min (enantiomero maggioritario), tr 11 min (enantiomero minoritario).



2-fenilpropan-1,2-diolo

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.54$ (s, 3H), 2.55 (br s, 2H), 3.64 (d, $J = 11.2$, 1H), 3.81 (d, $J = 11.2$, 1H), 7.29 (t, $J = 8.5$, 1H), 7.38 (t, $J = 7.9$, 2H), 7.46 (d, $J = 7.9$, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 26.3$, 71.3, 75.1, 125.3, 127.4, 128.7, 145.2. ESI: 152 $[\text{M}]^+$.

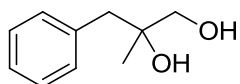
Chiral HPLC (OJ-H, n-esano/iPrOH 8:2, 0,750 mL/min, 25 °C) tr 9 min (enantiomero minoritario), tr 10 min (enantiomero maggioritario).



2-(naftalen-2-il)propan-1,2-diolo

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.7$, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.19-1.41 (m, 16H), 1.45-1.51 (m, 2H), 1.9 (br s, 2H), 3.41 (d, $J = 10.9$, 1H), 3.47 (d, $J = 10.9$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 14.3$, 14.4, 21.3, 23.5, 24.0, 29.6, 29.8, 30.5, 32.1, 39.0, 70.0, 73.2. ESI: 216 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$.

Chiral HPLC (AD-H, n-esano/iPrOH 95:5, 0,650 mL/min, 25 °C) tr 44 min (enantiomero minoritario), tr 47 min (enantiomero maggioritario).



2-metil-3-fenilpropan-1,2-diolo

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.15 (s, 3H), 1.81 (br s, 1H), 1.84 (br t, J = 5, 1H), 2.79 (d, 13.3, 1H), 2.86 (d, J = 13.3, 1H), 3.45 (dd, J = 10.9, 5.6, 2H), 3.51 (dd, J = 10.9, 5.6), 7.25 (m, 3H), 7.32 (t, J = 6.9, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 23.9, 44.9, 69.5, 73.2, 126.9, 128.6, 130.7, 137.2. ESI: 166 $[\text{M}]^+$.

Chiral HPLC (OJ-H, n-esano/iPrOH 9:1, 0,650 mL/min, 25 °C) tr 12 min (enantiomero minoritario), tr 14 min (enantiomero maggioritario).

Ringraziamenti

Da qui in poi ogni errore di tipo grammaticale o di periodo è fatto di proposito.

“Qualsiasi cosa faccia, immagini o veda finisce per essere confrontata con tutti quelli che l’hanno già fatta, immaginata o vista: un mondo così connesso, così veloce, che rende tutti così vicini, indipendentemente dalla geografia, non fa altro che ricordarmi ogni giorno quanto piccoli e inosservati siano i nostri gesti e le nostre abitudini. Globalmente quasi tutto finisce per scomparire di fronte alla ricchezza universale. In questa cruda e spietata concorrenza, che va oltre il mercato, le culture e le religioni esiste tuttavia una speranza di emergere, che pochissimi al mondo possono vantare di aver trovato, e che è destinata comunque per tutti a lasciare il tempo che trova. Di fronte a questa opprimente realtà è difficile trovare degli stimoli a continuare ad impegnarsi. Ma alla fine guardandomi intorno, nel semplice raggio della mia miope vista, ho imparato il vero senso di tutto questo: apprezzare quello che sono, quello che ho intorno e le persone che mi circondano, perché sono davvero l’ultima persona al mondo che ha da lamentarsi.”

Le prime persone che mi vengono in mente sono i miei genitori. Loro, che quando litighiamo, si dimenticano sempre che io sono orgogliosamente a loro immagine e somiglianza. Non potrò mai ripagare né quello che mi avete insegnato né i sacrifici che avete fatto per darmi quello che secondo voi meritavo; posso solo cercare di rendervi sempre orgogliosi di me.

Non posso inoltre dimenticare i miei cugini Alessandro e Matteo, che ogni w-end mi hanno cercato ed aspettato anche solo per chiacchierare 5 minuti ed i miei nonni e zii, che, a modo loro, hanno fatto sì che potessi seguire il percorso universitario al meglio.

Se sono arrivato a questo punto è però anche merito dei miei amici di Arezzo, della facoltà (che sono tantissimi) e di Bologna. In particolare mi sento di citare Valerio, futuro celebre chimico, che mi ha preso sotto la sua ala, come un amico che conosceva da molto tempo.

Come dissi 2 anni fa, spero di non perdere mai i contatti con i ragazzi della redazione: Cava, Roma, Gabri, Dino e *il più bellissimo* Vena. A questi ultimi due posso solo dire che sono state le migliore persone con cui si possa convivere (Figura 41). Grazie di tutto. Non vi libererete facilmente di me adesso.



Figura 41: Esempio di cena romagnola

Da segnalare assolutamente il trio inedito partito per la Germania, dei veri *badass*, ed amici. *Report to the ship as soon as possibile guys.*

P.S. Schiumega [MTAR-21] Brinaldo

Chiaramente ringrazio il mio relatore, il Professor Paolo Righi ed il co-relatore il Dottor Bencivenni Giorgio. Per loro ho riservato una sorpresa in ultima pagina.

Concludendo, in poche righe, dovrei riuscire a spiegare quanto vitale sia stata Alice per me, ma è impossibile. Alice sei la mia musa, senza di te sarei sicuramente una persona peggiore. Grazie di esserci sempre e grazie per il tempo che mi lasci alla Playstation che altrimenti, al tuo cospetto, scomparirebbe.

Sicuramente mi sarò perso qualcuno ma accadrà solo qui, nella realtà, nonostante la mia memoria insufficiente ho fatto tesoro di tutti voi.

Making of...

Commento [g45]: Se scrivi queste cose nel riassunto ti tiri la zappa sui piedi lo sai vero?

(Riferimento 34) acce

Commento [g5]: Che significa?

prodotti da eventuali tracce di metalli, questi ultimi sono quasi tutti pesanti e tossici anche in tracce. Alcuni metalli possono essere molto costosi e rari inoltre è necessario quasi sempre lavorare in assenza di ossigeno ed umidità, per questo occorrono solventi assoluti e sono necessari trattamenti particolari dei rifiuti che

Commento [g10]: Mettere riferimento senno' cassare

Commento [g12]: Ma se sono intrinseche come hanno fatto ad aggiungersi dopo?

Commento [g16]: Non mi piace ma vabbè

Commento [g21]: Già sai quello che devi fare

Commento [G28]: ma non ti accorgi che non ha senso...

Commento [G36]: Manca un passaggio, secondo te quel radicale sta in piedi?

Commento [g46]: E già l'hai detto 1000 volte

Formattato: Nessuna sottolineatura, Colore carattere: Automatico, Inglese (Stati Uniti)

Formattato: Inglese (Stati Uniti)

Codice campo modificato

Formattato: Inglese (Stati Uniti)

Formattato: Inglese (Stati Uniti)

Formattato: Inglese (Stati Uniti)

Formattato: Inglese (Stati Uniti)

Formattato: Nessuna sottolineatura, Colore carattere: Automatico, Inglese (Stati Uniti)

Formattato: Inglese (Stati Uniti)

Codice campo modificato

Formattato: Inglese (Stati Uniti)

Formattato: Inglese (Stati Uniti)

Codice campo modificato

Formattato: Nessuna sottolineatura, Colore carattere: Automatico, Inglese (Stati Uniti)

Codice campo modificato

Formattato: Inglese (Stati Uniti)

Formattato: Inglese (Stati Uniti)

ha causa dell'ingomb

Commento [g41]: Vedi commento precedente...hai scritto la stessa cosa 3 volte in mezza pagina....

Commento [g42]: Anzi 4 volte...mitico

Commento [g8]: Frase messa un po' a caso e con poco senso