

FACOLTÀ DI CHIMICA INDUSTRIALE
Dipartimento di Chimica Organica "A. Mangini"

Corso di Laurea Magistrale in Chimica Industriale
Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

***α -alchilazione di aldeidi via organocatalisi:
un approccio sintetico e computazionale***

TESI DI LAUREA SPERIMENTALE

Presentato da:
Jessica Vincenzi

Relatore:
Dott.ssa **Emanuela Marotta**

Co-relatore:
Dott. **Domenico Summa**

Seconda Sessione

Anno Accademico 2011-2012

Sommario

| | |
|--|-----------|
| Abstract | 5 |
| Introduzione | 7 |
| Sintesi asimmetrica..... | 7 |
| Organocatalisi asimmetrica..... | 7 |
| La ricerca di nuovi catalizzatori organici..... | 8 |
| Catalisi con ammine primarie chirali..... | 10 |
| Reazioni di α -alchilazione di aldeidi..... | 20 |
| Descrizione del progetto | 35 |
| Sviluppo del progetto | 36 |
| Risultati | 42 |
| Verifica dell'efficacia del derivato amminico come catalizzatore | 42 |
| Ottimizzazione delle condizioni di reazione..... | 43 |
| Riduzione dei prodotti sintetizzati..... | 49 |
| Conclusioni | 50 |
| Progetto futuro..... | 51 |
| Calcolo degli spettri IR delle molecole di prodotto e catalizzatore della reazione organica | 52 |
| Introduzione..... | 52 |
| Obiettivo della seconda parte del progetto..... | 59 |
| Materiali e metodi..... | 59 |
| Risultati..... | 61 |
| Antracene..... | 62 |
| Catalizzatore..... | 68 |
| Prodotto..... | 75 |
| Parte sperimentale | 80 |
| Strumenti e reagenti utilizzati..... | 80 |
| Sigle ed abbreviazioni..... | 80 |
| Preparazione di (R)-3-(1H-indol-3-yl)-2,2-dimethyl-3-phenylpropanal..... | 81 |
| Prove effettuate..... | 84 |
| Variazione della temperatura di reazione..... | 85 |
| Variazione dell'acido e della temperatura di reazione..... | 85 |

| | |
|---|-----------|
| Variazione dell'acido e della sua concentrazione..... | 86 |
| Prova in assenza del co-catalizzatore acido..... | 86 |
| Utilizzo di un co-catalizzatore chirale..... | 88 |
| Variazione del solvente..... | 89 |
| Variazione del catalizzatore..... | 92 |
| Variazione dell'aldeide e della temperatura di reazione..... | 93 |
| Riduzione di 3-(1H-indol-3-yl)-2,2-dimethyl-3-phenylpropanal a 3-(1H-indol-3-il)-2,2-dimetil-3-fenilpropanal-1-olo..... | 95 |
| Bibliografia..... | 99 |

Abstract

During this internship, the α -alkylation of *branched* aldehydes was taken into consideration.

An enantiopure Betti's base derivative was used as catalyst, applying a new concept in catalysis: organocatalysis. The Betti's base may be of particular interest for organic chemists working in the field of "reactions catalysed by enantiopure small organic molecules", in particular for the ones interested in enantiopure primary amines. The potential of secondary amines as catalysts has certainly been known for years. It is indeed more innovative to conduct reactions using primary amine derivatives as catalyst. In this work, the efficacy of the primary amine was checked first. Then, the focus was set on finding optimal reaction conditions. Finally, to have a more complete picture of the structure of the compounds used in the project, experimental and computational IR spectra were compared, after the method was validated.

Durante il periodo di tirocinio è stata presa in esame la reazione di α -alchilazione di aldeidi *branched*, utilizzando un derivato dell'ammina di Betti come catalizzatore enantiopuro ed applicando un nuovo tipo di catalisi: l'organocatalisi. Questi composti possono essere di particolare interesse per lavori in chimica organica, nel campo delle reazioni catalizzate da "piccole" molecole organiche, in particolare da ammine primarie a chiralità definita; la potenzialità delle ammine secondarie chirali come catalizzatori è certamente nota da anni, ma innovativo è condurre il tutto con l'impiego di un derivato amminico primario. Altri aspetti significativi sono gli apparenti e innumerevoli vantaggi, dal punto di vista economico ed ambientale, oltre che operativo e sintetico, derivanti dal nuovo tipo di catalisi.

In un primo momento è stata verificata l'efficacia dell'ammina primaria sintetizzata nella reazione in progetto, quindi sono state individuate le condizioni di reazione ottimali.

Infine, per un'analisi più completa di alcune molecole organiche e dopo un'opportuna validazione del metodo utilizzato, sono stati ottenuti a livello computazionale gli spettri IR delle molecole di sintesi prodotto e catalizzatore.

Introduzione

SINTESI ASIMMETRICA

Le sintesi asimmetriche^{1a} hanno decisamente rivoluzionato la chimica della seconda metà del XX secolo e tutt'ora influenzano molti campi della scienza. Tra i vari modi di creare prodotti enantiomericamente arricchiti o puri, i metodi catalitici sono considerati i più interessanti, sia che essi siano biocatalitici, che organocatalitici, con o senza l'impiego di metalli. E' inoltre impressionante pensare come in poco tempo si sia giunti a una così enorme quantità di conoscenze in questo ambito. Sono emersi continuamente nuovi concetti: trasformazioni più selettive, economiche ed eco compatibili. Avere trasformazioni chimiche utilizzando "piccole quantità" di molecole organiche non è un concetto nuovo; le reazioni organocatalitiche enantioselettive sono state concepite prima delle reazioni organometalliche, ma al tempo non suscitarono un grande interesse per il supposto ridotto campo di applicazioni. L'interesse è cambiato di recente, quando si è iniziato a parlare di trasformazioni selettive, a loro volta legate a nuove forme di attivazione, talvolta complementari a quelle già esistenti.

Infine, la maggior parte delle molecole organiche complesse esiste in Natura come unico enantiomero e proprio per questo le metodologie dirette alla sintesi di sostanze enantiomericamente pure rappresentano oggi uno dei campi di ricerca più assidui e fertili nell'ambito della chimica organica.

ORGANOCATALISI ASIMMETRICA

I processi organocatalitici^{1b} permettono di accelerare le reazioni organiche, con l'impiego di "piccole quantità" di molecole che non contengono elementi metallici. Tali molecole possono promuovere le trasformazioni chimiche, così come fanno i complessi metallici o gli enzimi. Quest'ultimo aspetto, così come l'utilizzo di catalizzatori chirali, è stato riconosciuto, solo di recente, essere valido per processi già esistenti e consolidati.

Sorge quindi spontanea la seguente domanda: come mai tutte queste risorse e il potenziale di questo tipo di reazioni hanno catturato l'attenzione solo dopo così tanto tempo?

Innanzitutto, queste catalisi sono state considerate per molto tempo inefficienti e limitate; parallelamente si assisteva allo sviluppo e al successo dei sistemi catalitici organometallici.

Attualmente invece, la catalisi organica è un segmento sempre più importante della chimica organica e sembra offrire un numero di vantaggi maggiori rispetto ai metodi basati sui metalli o biorganici. Le reazioni organocatalitiche forniscono per esempio un'ampia gamma di substrati per reazioni MCR (*Multicomponent Reactions*), tandem o domino e permettono al tempo stesso un aumento nella complessità strutturale dei prodotti, in modo stereocontrollato.

Per quanto riguarda l'aspetto di tossicità, essa viene in genere associata all'utilizzo dei metalli, ma va comunque tenuto presente che, al momento, si conosce poco riguardo a quella di molti catalizzatori organici; non ci sono però rischi di dispersione dei metalli e non sono richiesti processi costosi di riconversione per il trattamento dei rifiuti.

Attualmente, un numero sempre maggiore di applicazioni industriali sono basate su reazioni organocatalitiche asimmetriche e l'aspetto *green* di queste ultime, accoppiato con la sostenibilità del catalizzatore, rende tale approccio adatto per sostituire progressivamente le reazioni standard, basate sull'utilizzo dei metalli.

Riassumendo, l'organocatalisi è quindi un nuovo ramo della catalisi che utilizza "piccole" molecole organiche per accelerare processi chimici d'interesse e la sua crescente importanza nel panorama delle tecnologie industriali è legata alla versatilità degli organocatalizzatori, in grado inoltre di lavorare in condizioni blande, anche in presenza di ossigeno ed acqua nelle miscele di reazione e al tempo stesso alla notevole eco – compatibilità e alla minore tossicità dei processi organocatalitici, dovuta al fatto che in tali processi non vengono utilizzati, appunto, metalli di transizione.

LA RICERCA DI NUOVI CATALIZZATORI ORGANICI

Esistono due approcci, complementari, per lo sviluppo di nuovi catalizzatori^{1c}:

- 1) tramite variazioni di una struttura base chirale già rivelatasi efficace;
- 2) generazione e prova di un gran numero di catalizzatori (libreria) e selezione di quelli/o aventi/e il miglior profilo cinetico e di selettività.

Alcuni catalizzatori possono avere la straordinaria capacità di mediare in modo efficiente non solo una, ma una varietà di trasformazioni chimiche apparentemente non correlate.

E' inoltre importante sottolineare i vantaggi degli organocatalizzatori, rispetto a quelli metallici:

- sono acceleratori di reazioni organiche;
- sono piccole molecole organiche;
- sono versatili;
- non contengono metalli, ovvero composti maggiormente nocivi, inquinanti e tossici; questo comporta vantaggi per l'ambiente, minor numero di processi, quindi dei costi per il trattamento o lo smaltimento dei composti metallici;
- rientrano in un'ottica di *green chemistry*;
- permettono di ottenere gamme di composti per reazioni MCR, tandem o domino;
- permettono di ottenere prodotti con strutture più complesse, ma senza perdere in stereoselettività;
- possono lavorare anche in condizioni blande.

Le forme catalitiche contenenti atomi di azoto e fosforo sono quelle più studiate: quelle azotate sono più disponibili, per una questione di maggiore abbondanza in Natura dei composti azotati, rispetto ai fosforici.

Al contrario dei catalizzatori metallici, la maggior parte degli organici ha più di un centro attivo; quasi tutti quelli descritti sono infatti bifunzionali: hanno in genere un centro acido di Brønsted e uno base di Lewis e sono quindi in grado di attivare rispettivamente sia il donatore che l'accettore; ciò permette non solo di accelerare la reazione, ma anche di aumentarne la selettività.

Tra i migliori organocatalizzatori vi sono le ammine, tanto che spesso si riporta questa classe di attivazione semplicemente come "aminocatalisi". Il loro uso è stato introdotto già da tempo, ma l'interesse per questa classe è esploso meno di un decennio fa; in particolare, fra queste, ricordiamo la prolina, un amminoacido naturale, che è in grado di catalizzare reazioni con sorprendenti risultati, considerando la semplicità della sua struttura.

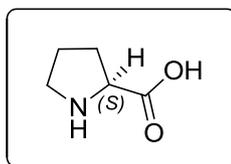


Figura 1: molecola di (L)-prolina

L'(L)-Prolina è l'organocatalizzatore maggiormente conosciuto; anche se la forma naturale (L) è quella normalmente utilizzata, essa è in genere disponibile in entrambe le forme enantiomeriche. La prolina è l'unico amminoacido naturale ad esibire, naturalmente, una

funzionalità di ammina secondaria. Essa è in grado di agire da nucleofilo, in particolare con composti carbonilici o accettori di Michael, per formare uno ione imminio o un'enammina. In queste reazioni la funzione carbossilica dell'amminoacido funge da acido di Brønsted, rendendo così la prolina un catalizzatore bifunzionale.

I normali substrati per molte di queste reazioni sono composti carbonilici, come le aldeidi o i chetoni. Occorre però evidenziare che maggiore è l'ingombro sterico intorno al carbonile, come per le aldeidi ramificate in posizione α o per i chetoni ingombrati, maggiore è la difficoltà di approccio del catalizzatore organico, un'ammina secondaria anch'essa ingombrata, al substrato. La diretta e generalizzabile conseguenza di questo effetto è: o la scarsa reattività, oppure la bassa enantio/diastereoselezione.

CATALISI CON AMMINE PRIMARIE CHIRALI

L'organocatalisi rimane sicuramente un settore altamente competitivo, in grado di fornire nuove, inaspettate ed affascinanti scoperte.

A testimonianza di ciò è la recente applicazione della catalisi con ammine primarie² derivanti da amminoacidi naturali o da alcaloidi della *Cincona* o da altre ammine primarie chirali disponibili; esse sono molecole altamente versatili e catalizzatori estremamente potenti nelle sintesi asimmetriche per un'ampia serie di reazioni organiche enantioselettive. Le ammine primarie risultano spesso complementari alle secondarie o, come nel caso di aldeidi "*branched*", a chetoni ingombrati.

Lo sviluppo di questo tipo di catalisi ha portato, negli ultimi anni, ad una ricca selezione di catalizzatori amminici primari.

Di seguito riporto un elenco delle principali ammine chirali primarie utilizzate per organocatalisi, con indicato l'autore e l'anno di sviluppo dello studio associato:

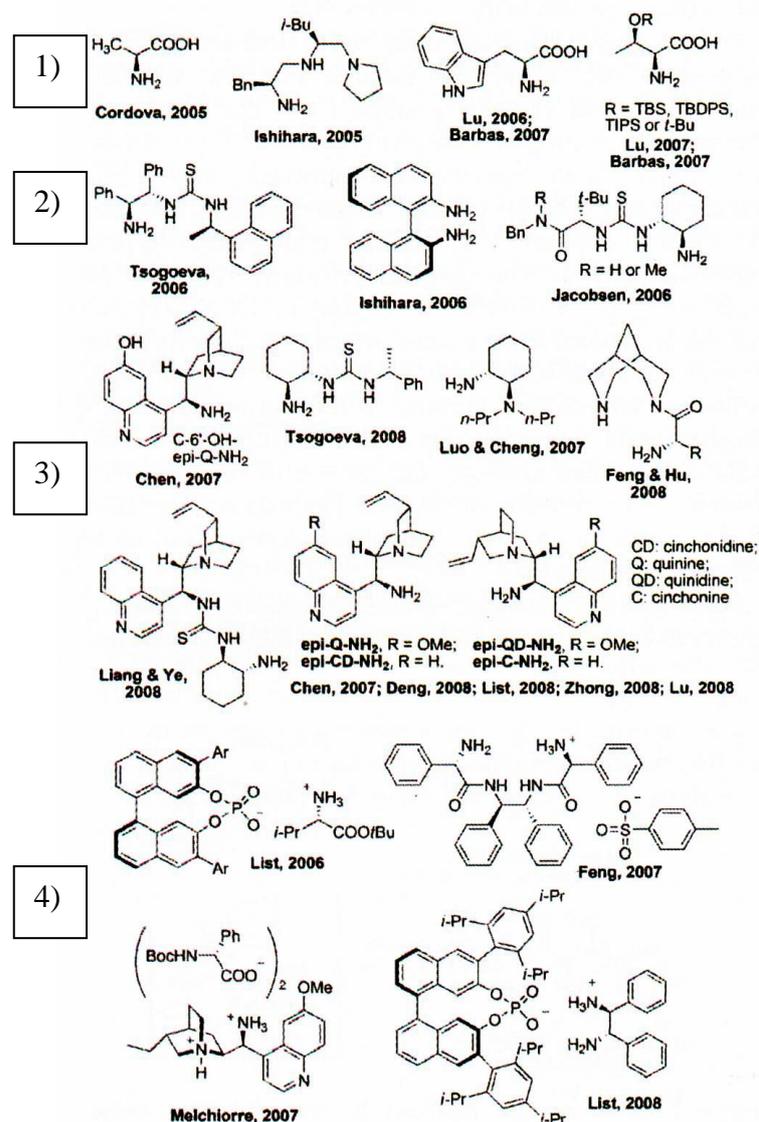


Figura 2: “stato dell’arte” _ ammine primarie chirali al momento conosciute ed efficienti in organocatalisi

Essi vengono classificati nel modo seguente:

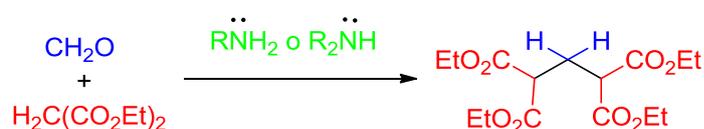
- 1) amminoacidi primari naturali e loro derivati;
- 2) ammine primarie derivate da varie diammine chirali;
- 3) catalizzatori riconducibili strutturalmente agli alcaloidi della *Cincona*;
- 4) ammine primarie contenenti controioni chirali, i quali contribuiscono enormemente all’induzione chirale, in questo tipo di catalisi.

Negli ultimi anni, sono state dimostrate la straordinaria utilità e versatilità delle ammine primarie in sintesi asimmetrica ed ora esse sono considerate catalizzatori privilegiati dell’organocatalisi moderna. Questo rapido sviluppo può essere attribuito sia alla scoperta di

nuove ammine primarie, sia a quella di nuove reazioni che fanno un pieno uso delle loro uniche proprietà e reattività.

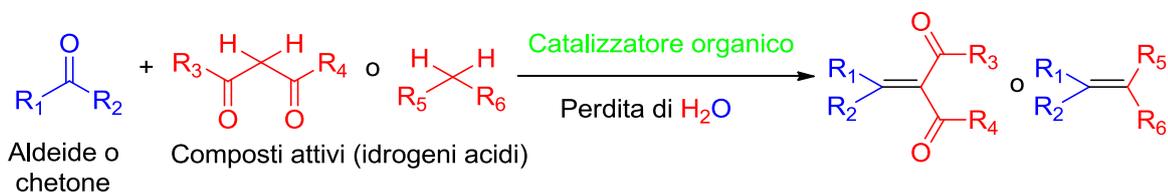
Cenni storici

L'uso delle ammine primarie non è certamente un'idea nuova: il primo processo fu infatti la condensazione di Knoevenagel³, riportato più di un secolo fa. E' ormai assodato che il processo è facilitato dalla formazione dell'intermedio imminico tra l'ammina primaria e il substrato carbonilico.



Schema 1: reazione di Knoevenagel (1894)

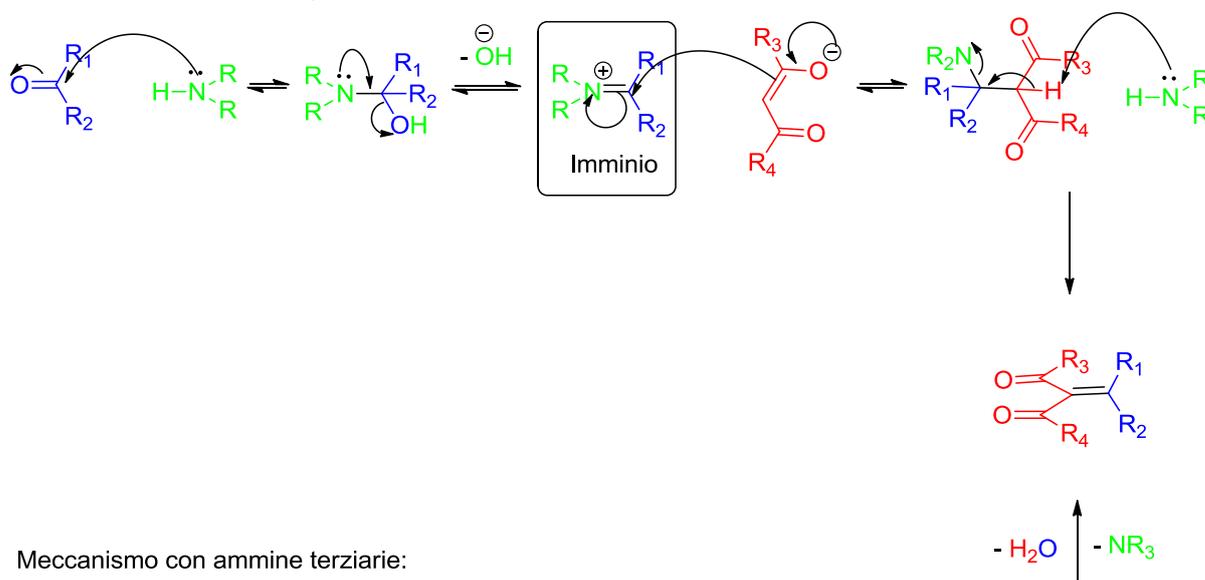
In generale:



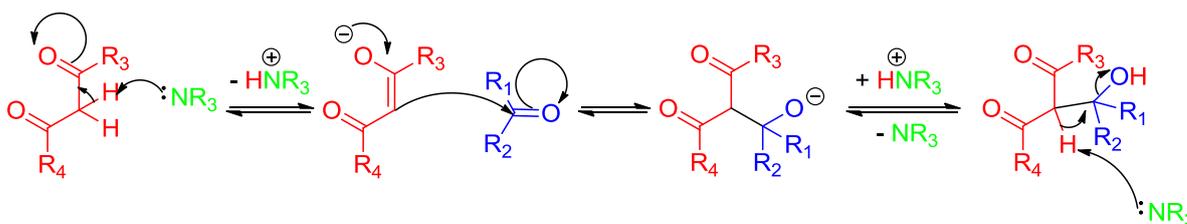
Schema 2: meccanismo generale della reazione di Knoevenagel

Il meccanismo proposto per la reazione analizzata è riportato nello schema seguente:

Meccanismo con ammine primarie o secondarie:



Meccanismo con ammine terziarie:



Schema 3: descrizione del meccanismo di reazione, a seconda del tipo di ammina usato

Si passò negli anni '50 ai lavori di Stork⁴ e collaboratori, i quali dimostrarono inoltre l'utilità delle enammine come nucleofili.

Poi negli anni '70 due gruppi industriali ottennero alta enantioselettività con intermedi enamminici, in reazioni aldoliche intramolecolari catalizzate dalla già citata (*L*)-prolina.

Hanno individuato nella funzionalità amminica il punto chiave per ottenere il prodotto e così hanno pensato, in un secondo momento, di studiare reazioni con amminoacidi primari, come ad esempio la fenilalanina, nel ruolo di catalizzatori: anche tale tipo di applicazioni sono risultate efficaci.

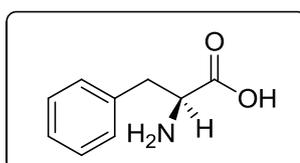


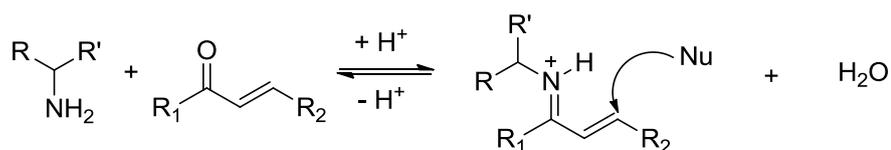
Figura 3: molecola di fenilalanina

Negli anni 2000⁵ c'è stata la rinascita della catalisi organica come segno per l'inizio di una esplosiva crescita dell'organocatalisi asimmetrica moderna. In tale campo, l'uso di ammine secondarie chirali si è dimostrato essere un approccio estremamente potente e dominante. L'uso delle ammine primarie in catalisi asimmetrica inizia invece nei primi anni 2000, però si deve attendere il 2004/2005 prima di poterne dimostrare l'efficacia in campo catalitico. Di seguito vengono sintetizzati i progressi più recenti e significativi, ottenuti dal 2006 al 2008, per quanto riguarda le ammine primarie.

Uso di ammine primarie chirali in catalisi: considerazioni sul meccanismo

Le ammine primarie possono agire attraverso due diverse forme di attivazione basate sul tipo di intermedio coinvolto: **a)** catalisi asimmetrica basata sulla formazione di uno ione imminio **b)** basata sulla formazione di enammine (**figura 4**).

Immino catalisi:



Enammino catalisi:

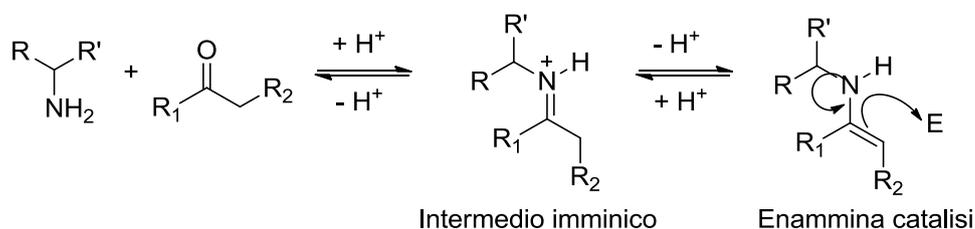


Figura 4: le due possibili forme di attivazione, attraverso cui possono agire le ammine primarie

L'attivazione via immina, con formazione di un legame C=N, impoverisce il carattere LUMO dell'elettrofilo, incrementando la possibilità di attacco del nucleofilo; l'attivazione enamminica invece, con formazione di un sistema C=C-N, consiste nell'aumentare l'HOMO del nucleofilo, in modo da rendere più facile la reazione con un elettrofilo.

Il primo evento, per entrambe le attivazioni, consiste nella reazione tra un composto carbonilico ed un'ammina primaria per formare un intermedio imminico, che poi attiverà il composto carbonilico α,β -insaturo all'attacco nucleofilo in posizione β .

La conversione dell'intermedio imminico in enammina è il requisito necessario per avere l'attivazione enamminica. Questa conversione, che implica la perdita del protone in β può

non essere immediata, in quanto in competizione con l'eliminazione del protone dal legame -N-H^{\oplus} .

Per molti anni si è creduto che l'attivazione via enammina per le ammine primarie non fosse favorita e solo recentemente diversi autori⁶ ne hanno dimostrato l'esistenza e le potenzialità. Infatti, la presenza di un idrogeno sull'atomo di azoto, al posto di un gruppo alchilico come nel caso delle ammine secondarie, può facilitare la formazione dell'intermedio catalitico attivo; in particolare per chetoni o aldeidi α -ingombrate.

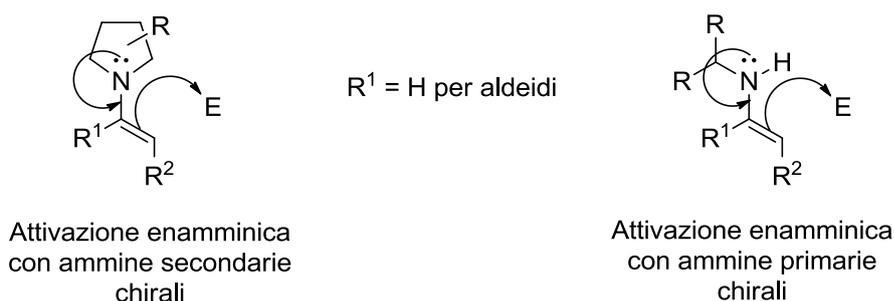


Figura 5: i due tipi di attivazione enamminica a confronto

Per quanto riguarda la catalisi con ammine primarie, vengono di seguito mostrati alcuni esempi di reazioni, per ognuno dei due tipi di attivazione.

a) Ammine primarie inducenti attivazione imminica

ADDIZIONE DI MICHAEL

L'indolo è un importante derivato strutturale che trova ampie applicazioni in medicina.

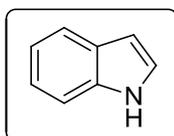
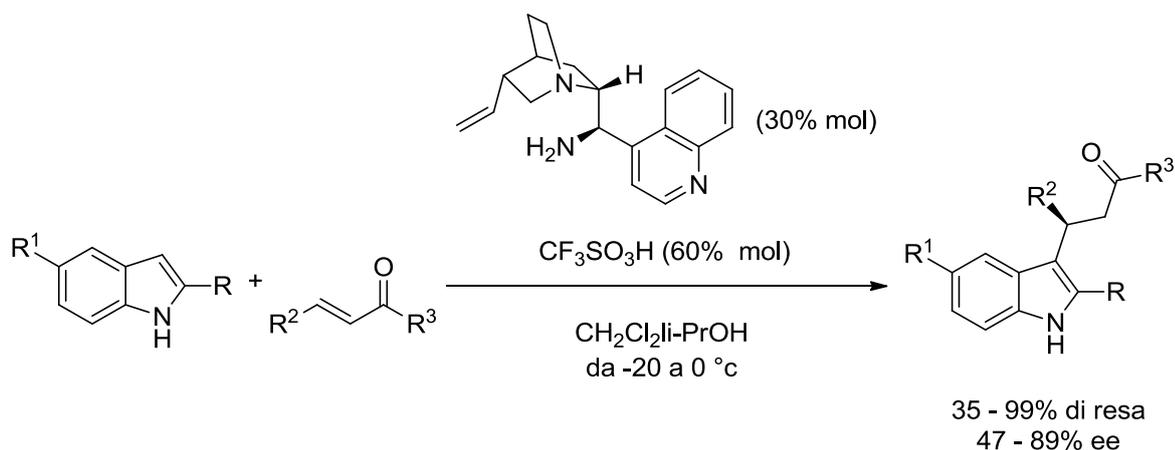


Figura 6: molecola di indolo

L'alchilazione di Friedel – Crafts (l'introduzione di un gruppo alchilico sull'anello benzenico; in particolare una reazione di sostituzione elettrofila aromatica, in cui l'elettrofilo è un carbocatione R^+) di indoli con composti carbonilici α,β -insaturi rappresenta inoltre un approccio diretto ed interessante per ottenere i derivati indolici. Anche in questo caso esistono diversi esempi di studi⁷, tra cui quello riportato nello **schema 4**.



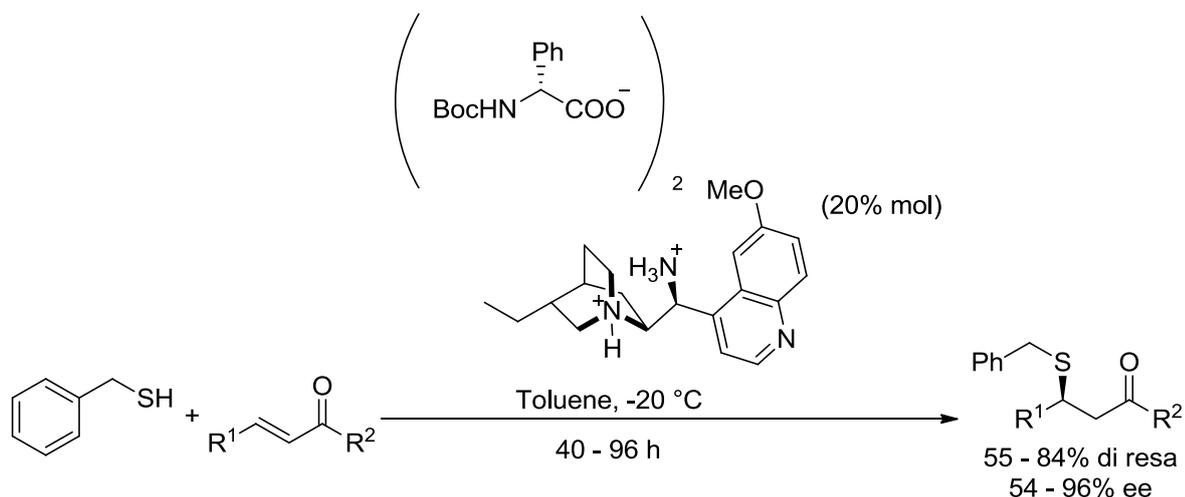
Schema 4: esempio di impiego di un'ammina primaria, derivata dalla *Cincona*, come catalizzatore per alchilazione enantioselettiva di Friedel - Crafts

ADDIZIONE DI MICHAEL CON ETEROATOMI NUCLEOFILI

L'addizione di Michael può avvenire anche con l'impiego di substrati contenenti eteroatomi con proprietà nucleofile; quali ad esempio lo zolfo, l'azoto e l'ossigeno.

- Zolfo - Michael

L'asimmetrica addizione di Michael di tioli a composti carbonilici α,β -insaturi rappresenta un approccio diretto ed attraente per accedere a centri stereogenici chirali contenenti zolfo, come riportato nello **schema 5**.

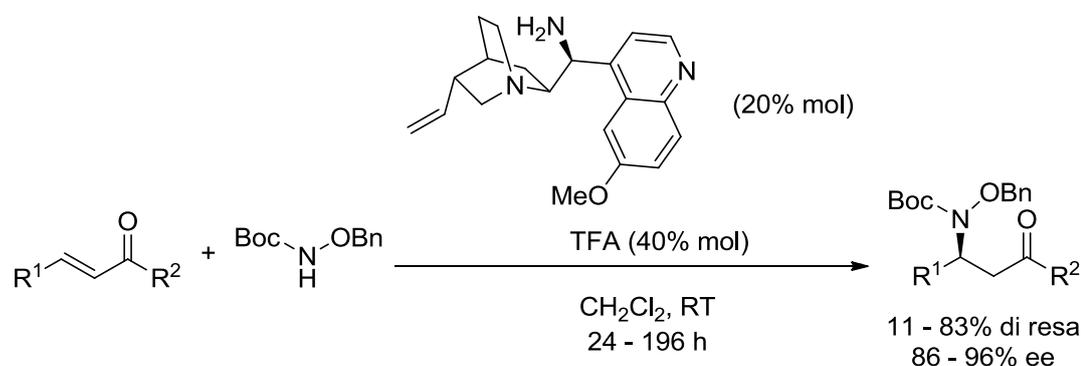


Schema 5: esempio⁸ in un cui un sale di un'ammina primaria catalizza una reazione di Michael, con presenza di zolfo come eteroatomo

- Aza - Michael

Data l'importanza delle ammine nell'industria farmaceutica e nella sintesi di prodotti naturali, i metodi per generare ammine chirali sono certamente di enorme importanza in

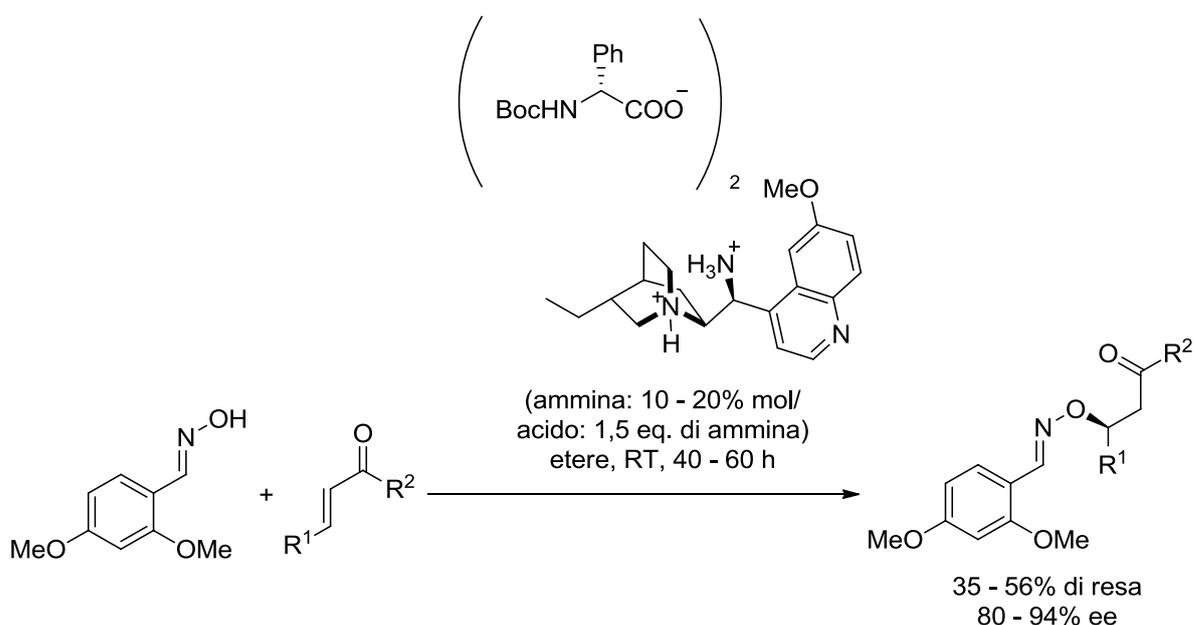
sintesi organica. Le ammine chirali sono spesso impiegate come catalizzatori⁹ per attivare gli accettori di Michael attraverso la formazione dell'imminio (**schema 6**). Inoltre, la selezione di appropriati nucleofili di azoto è la chiave del successo di questo tipo di reazione.



Schema 6: esempio in cui un'ammina primaria, derivata da alcaloidi della *Cincona*, catalizza una reazione di Michael, con presenza di azoto come eteroatomo

- Ossa - Michael

In sintesi organica, composti carbonilici β -idrossi chirali sono validi *building blocks*. Uno dei metodi diretti e convenienti è l'addizione asimmetrica di Michael di nucleofili contenenti ossigeno a composti carbonilici α,β -insaturi¹⁰, come avviene nell'esempio riportato nello **schema 7**; ciò nonostante, molte reazioni non sono così facili a causa della scarsa nucleofilicità dell'ossigeno.

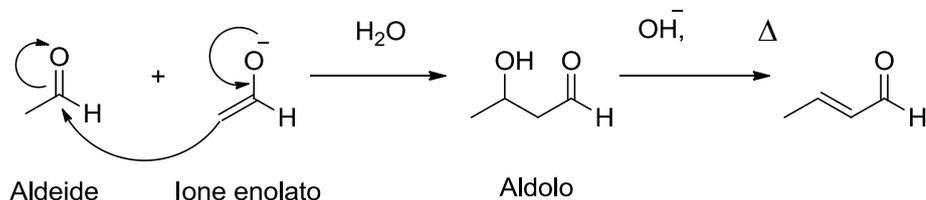


Schema 7: esempio in cui un sale di un'ammina primaria catalizza una reazione di Michael, con presenza di ossigeno come eteroatomo

b) Ammine primarie inducenti attivazione enamminica

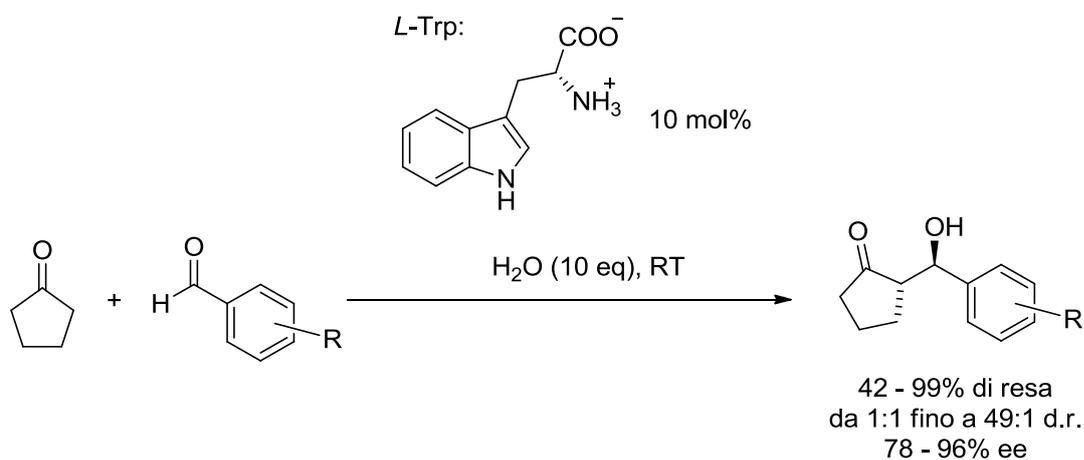
REAZIONE ALDOLICA

Meccanismo generale di reazione, catalizzata da una base:



Schema 8: meccanismo della reazione aldolica

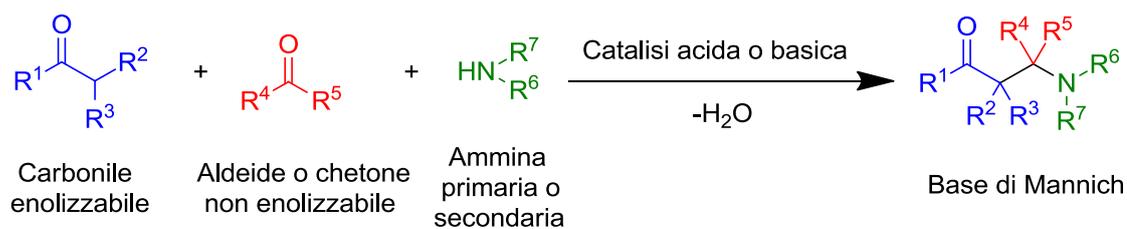
La reazione aldolica è una delle più importanti reazioni di formazione del legame C-C e genera prodotti che sono estremamente utili nel campo della sintesi e della medicina. Per tali motivi, sono diversi gli esempi di reazioni organocatalizzate, investigate con i substrati menzionati: dall'utilizzo di amminoacidi o di amminoacidi contenenti peptidi, alle reazioni di aldeidi aromatiche e chetoni vari, fino all'esempio in **schema 9** di aminocatalisi con (*L*)-triptofano in sistema acquoso, per una reazione aldolica intermolecolare, pubblicata da Lu nel 2006¹¹.



Schema 9: esempio di reazione aldolica asimmetrica, con attivazione via enammina

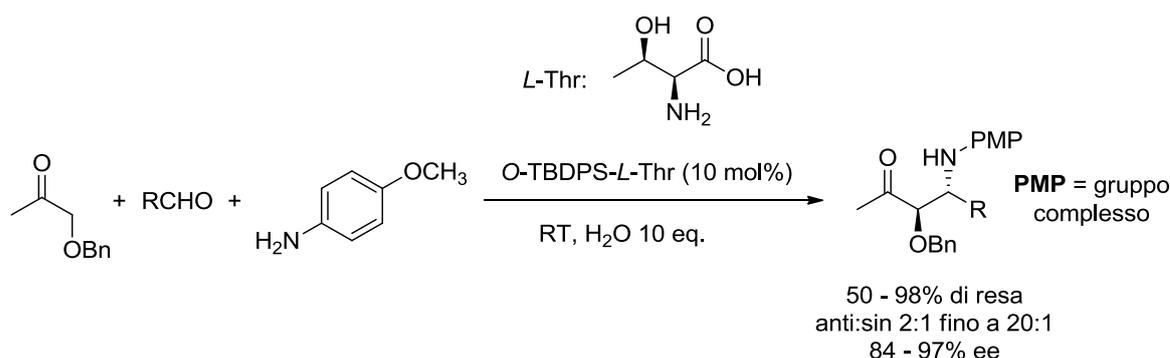
REAZIONE DI MANNICH

La reazione di Mannich asimmetrica è una trasformazione molto utile per la costruzione di composti carbonilici β-amminici e loro derivati, otticamente arricchiti e consiste nella condensazione di un composto carbonilico enolizzabile con uno ione imminio generato in situ. Meccanismo generale di reazione:



Schema 10: meccanismo di reazione generale

La prima reazione di Mannich asimmetrica a tre componenti, catalizzata da amminoacidi primari, è stata riportata nel 2005¹². Nella reazione in questione¹³, condotta generalmente in sistemi acquosi, si è notata una diminuzione dell'enantioselettività in assenza di acqua e il metodo è risultato applicabile sia per aldeidi aromatiche, che alifatiche. Nel sottostante **schema 11**, viene riportata una reazione catalizzata da (*L*)-trionina, come esempio di Mannich asimmetrica catalizzata da amminoacidi primari.



Schema 11: esempio di reazione di Mannich asimmetrica, con attivazione via enammina, catalizzata da amminoacidi primari

ADDIZIONE DI MICHAEL

Esempio della reazione dell'addizione di Michael:

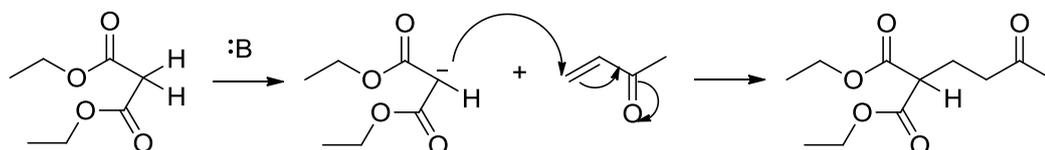
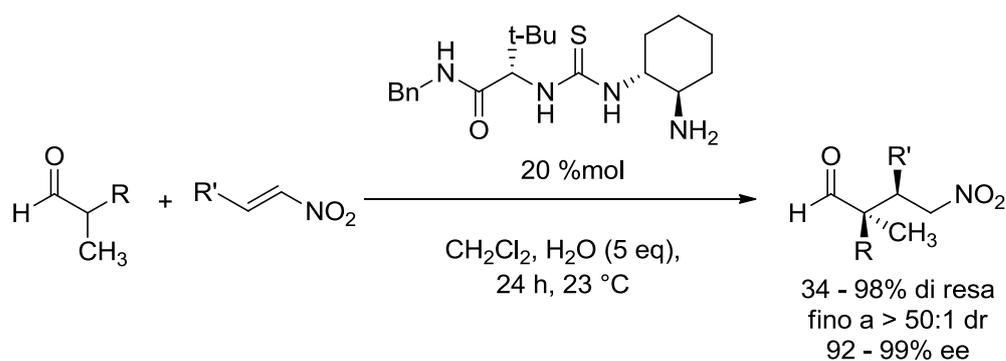


Figura 7: esempio generale di reazione di addizione di Michael

L'addizione di Michael, un'importante reazione che forma legami C-C, rappresenta un approccio diretto ed attraente per la costruzione di intermedi versatili e funzionalizzati per la sintesi organica. Sono stati sviluppati diversi organocatalizzatori per reazioni di Michael asimmetriche che utilizzano due diversi tipi di donatori: aldeidici e chetonici.

Mentre ci sono innumerevoli esempi di organocatalisi con ammine secondarie chirali, l'uso delle primarie in queste reazioni è limitato, anche se, come è possibile notare dall'esempio¹⁴ in **schema 12**, portano comunque a buoni risultati. Studi teorici dimostrano che l'intermedio enamminico e l'interazione dei legami idrogeno sono importanti per la selettività ottenuta con i catalizzatori amminici primari e secondari.



Schema 12: esempio di reazione di addizione di Michael asimmetrica, con attivazione via enammina

Come ammine primarie vengono impiegati anche gli alcaloidi derivanti dalla *Cincona*.

REAZIONI DI α -ALCHILAZIONE di aldeidi

Altro aspetto importante è lo sviluppo, in catalisi asimmetrica appunto, di reazioni di α -alchilazione di aldeidi.

Nel 2004, Vignola e List¹⁵ presentarono il primo processo catalitico asimmetrico di α -alchilazione intramolecolare di α -alchilaldeidi, via enammino – catalisi e dimostrarono l'importanza del ruolo dei catalizzatori derivanti dalla prolina.

Nel 2006, Ibrahim e Cordova¹⁶ riportarono invece un'alchilazione di aldeidi per combinazione di metalli di transizione e catalisi con enammine.

Successivamente si sono focalizzati sull'ipotesi che l' α -alchilazione di un'aldeide dovrebbe essere realizzata in un modo semplice ed efficace attraverso l'utilizzo combinato di catalizzatori enamminici e la generazione di carbocationi stabili.

Per mettere ulteriormente in risalto il potenziale di questo tipo di reazioni, vengono descritti di seguito alcuni esempi, di lavori costruiti basandosi appunto sulla reazione di α -alchilazione di aldeidi.

Esempio 1: α -alchilazione di aldeidi via enammino - catalisi¹⁷

Nel lavoro in questione viene riportata una nuova strategia asimmetrica, intermolecolare, catalizzata da enammine, per l' α -alchilazione di aldeidi.

Il nuovo approccio si basa sull'uso del reagente indolico **1** in **figura 8**, che a causa della presenza di un gruppo uscente (Lg) può generare un carbocatione molto stabile, il quale può a sua volta intercettare l'intermedio enamminico. La reazione è catalizzata dall'(*L*)-prolina.

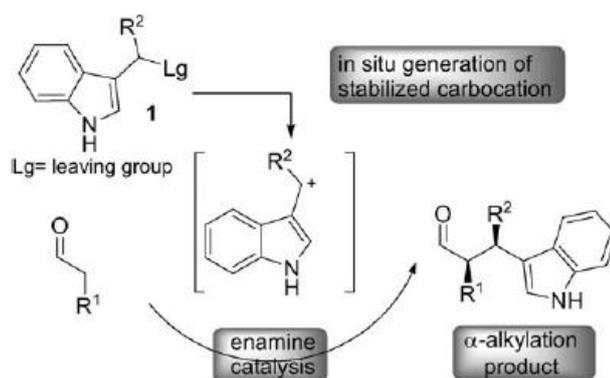
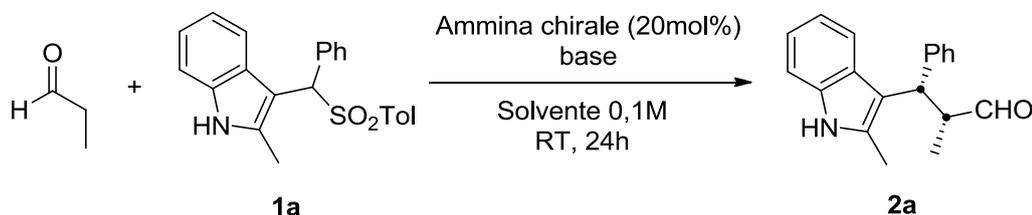


Figura 8: nuovo approccio intermolecolare per l' α -alchilazione di aldeidi

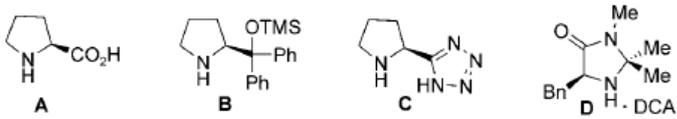
Per lo sviluppo di un'efficiente strategia sono molto importanti la natura dell'agente alchilante **1** e l'utilizzo di un buon gruppo uscente. Giunti a questo punto, i ricercatori hanno quindi cercato di sviluppare un protocollo semplice per l'alchilazione di interesse tenendo presenti tutti questi aspetti.

A tal scopo hanno studiato la reazione tra il propanale e l'indolo solfonil - sostituito **1a**, per arrivare all'indolo 3-sostituito **2a**, contenente due centri chirali adiacenti (**schema 13**).



Schema 13: reazione su cui sono stati condotti gli studi

Nella **tabella 1** che segue vengono innanzitutto mostrate le strutture dei catalizzatori ed elencate le basi utilizzate nelle varie prove, poi raccolti e riportati i risultati per ognuna di esse; passaggio necessario e utile per giungere all'ottimizzazione della reazione in questione.



| Entry | Cat. | Base | Solvent | Yield [%] ^[b] | d.r. ^[c] | ee [%] ^[d] |
|-------|------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------|
| 1 | A | K ₂ CO ₃ | CH ₂ Cl ₂ | 0 | – | – |
| 2 | A | DBU | CH ₂ Cl ₂ | < 5 | – | – |
| 3 | A | KF/alumina ^[e] | CH ₂ Cl ₂ | 51 | 3:1 | 86 |
| 4 | B–D | KF/alumina ^[e] | CH ₂ Cl ₂ | < 5 | – | – |
| 5 | A | KF/alumina ^[e] | toluene | 45 | 2.5:1 | 74 |
| 6 | A | KF/alumina ^[e] | CHCl ₃ | 63 | 3:1 | 75 |
| 7 | A | KF/alumina ^[e] | THF | < 10 | – | – |
| 8 | A | KF/alumina ^[e] | acetone | 0 | – | – |
| 9 | A | KF/alumina ^[f] | CH ₂ Cl ₂ | 86 | 5:1 | 90 |

[a] Reactions carried out on a 0.1 mmol scale using 3 equiv of propanal; DCA=dichloroacetic acid; DBU=1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. [b] Yield of isolated product. [c] Determined by ¹H NMR spectroscopy of the crude mixture. [d] Determined by chiral HPLC analysis. [e] 80 mg per 0.1 mmol. [f] 40 mg per 0.1 mmol.

Tabella 1: riassunto dei risultati delle varie prove

- I primi risultati mostrano che solo il KF supportato su allumina basica è in grado di promuovere la formazione in situ del composto elettrofilico **1a**, dopo l'allontanamento del gruppo uscente.
- Tra i catalizzatori provati, solo l'(L)-prolina porta al prodotto **2a** in buone rese e con ragionevole stereoselettività. Risulta perciò cruciale la presenza del gruppo carbossilico libero (come appunto in struttura **A**).
- Dopo aver provato solventi a diversa polarità, si sono ottenuti i migliori risultati lavorando in DCM (CH₂Cl₂).
- Infine, è stata anche ridotta alla metà la quantità di base utilizzata (come si può notare da un confronto tra le note [e] ed [f] riportate in **tabella 1**).

Viene effettuato un secondo passaggio nello studio di α -alchilazioni intermolecolari di aldeidi, catalizzate dalla prolina: vengono eseguite diverse sostituzioni (gruppi R) sui vari substrati, come riportato nella **tabella 2** che segue:



| Entry | R ¹ | R ² | R ³ | 2 | Yield [%] ^[b] | d.r. ^[c] | ee [%] ^[d] |
|-------|--------------------|---|----------------|---|--------------------------|---------------------|-----------------------|
| 1 | Me | Ph | Me | a | 86 | 5:1 | 90 |
| 2 | Et | Ph | Me | b | 92 | 6.5:1 | 86 |
| 3 | <i>i</i> Pr | Ph | Me | c | 79 | 8:1 | 90 |
| 4 | PhCH ₂ | Ph | Me | d | 74 | 6:1 | 89 |
| 5 | MeSCH ₂ | Ph | Me | e | 77 | 4.5:1 | 88 |
| 6 | allyl | Ph | Me | f | 75 | 5:1 | 88 |
| 7 | <i>i</i> Pr | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | Me | g | 80 | 12:1 | 92 |
| 8 | <i>i</i> Pr | <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ | Me | h | 82 | 7:1 | 84 |
| 9 | <i>i</i> Pr | <i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ | Me | i | 78 | 7:1 | 88 |
| 10 | <i>i</i> Pr | Ph | Ph | j | 77 | 3:1 | 88 |
| 11 | <i>i</i> Pr | Ph | H | k | 80 | 3:1 | 11 |
| 12 | Me | pentyl | Ph | l | 63 | 1.5:1 | 75 |

[a] Reactions carried out on a 0.2 mmol scale using 3 equiv of aldehydes and 80 mg of KF on alumina. [b] Yield of isolated product. [c] Determined by ¹H NMR spectroscopy of the crude mixture. [d] Determined by chiral HPLC analysis.

Tabella 2: riassunto dei risultati delle varie prove di sostituzione

- Il metodo sembra essere valido per diverse aldeidi alifatiche sostituite.
- L'utilizzo di diversi sostituenti R² sembra avere una piccola influenza sulla stereochemica della reazione.
- La natura sterica dell'indolo ha invece un effetto diretto sulla stereoselettività.
- Possono essere impiegati anche solfonil indoli.

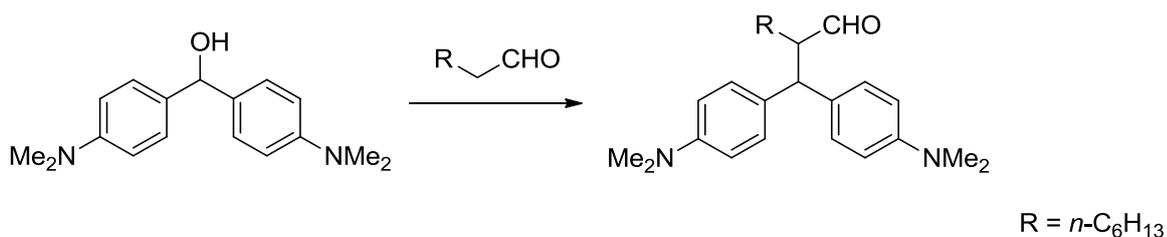
Esempio 2: α-alkilazione asimmetrica di aldeidi attraverso sostituzioni nucleofile¹⁸

In questo secondo esempio viene analizzata una metodologia di alchilazione asimmetrica di aldeidi, pratica e diretta, attraverso sostituzioni nucleofile di alcoli con aldeidi.

La sostituzione nucleofila diretta di alcoli rappresenta una valida metodologia per la preparazione di vari derivati, con la formazione di acqua come unico coprodotto e senza l'uso di acidi di Brønsted o di Lewis; ciò è possibile grazie all'abilità dell'acqua di formare reti di legami idrogeno.

La metodologia apre inoltre molte opportunità per realizzare diverse reazioni organocatalitiche MCR, consecutive e a cascata.

Come viene mostrato nello **schema 14** seguente, la reazione indagata parte dalla combinazione del composto metanolo derivato con *n*-ottanale.



Schema 14: reazione su cui sono stati condotti gli studi

Per giungere al prodotto sopra indicato, sono stati provati inoltre diversi organocatalizzatori, composti sia da ammine libere (le strutture **A**, **B** e **C** in **figura 9**), che da sali (strutture **D** – **I**).

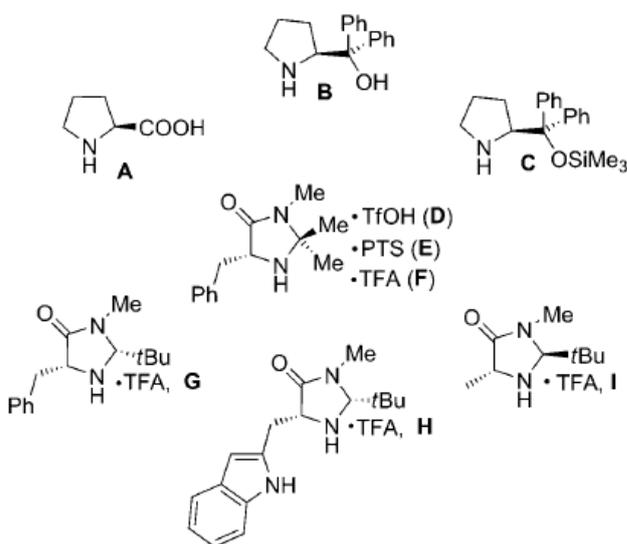


Figura 9: organocatalizzatori utilizzati nelle prove

Solo il composto **A** (l'*L*)-prolina) ha portato al prodotto desiderato, anche se in forma racema. Dall'impiego dei composti **F**, **G**, **H** e **I** le condizioni di reazione ottimali sono risultate essere: l'utilizzo del catalizzatore **G** e dell'etere etilico come solvente. Lavorando in queste condizioni e tenendo presente la correlazione tra la stabilità dei carbocationi e la loro reattività in acqua, sono stati poi selezionati alcuni alcoli per lo studio della reazione. Le loro strutture vengono riportate nell'immagine seguente (**figura 10**).

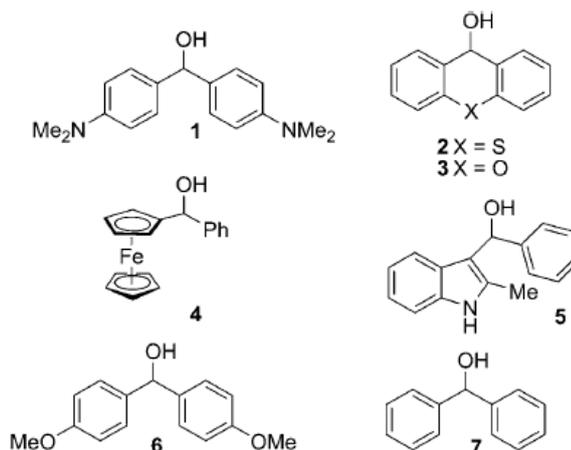


Figura 10: alcoli utilizzati nelle prove

L'alcool **6** e quelli che formano carbocationi più reattivi, come il **7**, si sono dimostrati essere NON reattivi in questo tipo di reazione; invece gli alcoli **2 – 5**, nelle condizioni sopra riportate, reagiscono con diverse aldeidi. L'alcool **1** ha portato ad eccessi enantiomerici tra il 60 e il 78% con ognuna delle aldeidi provate; con le molecole **2** e **3**, invece, hanno ottenuto percentuali leggermente inferiori. In tutti i casi si è giunti però a buone rese.

Caso particolare è l'alcool **5**, appartenente ad una classe di composti utili come *starting materials* per giungere a rilevanti derivati indolici, che porta inoltre al prodotto desiderato, con un alto eccesso enantiomerico, molto velocemente e a temperatura ambiente; si perde però in diastereoselettività.

E' inoltre possibile un maggiore controllo sulla stereoselettività lavorando a basse temperature (-25°C), a discapito però della resa.

Esempio 3: α -alchilazione asimmetrica catalizzata da liquidi ionici¹⁹

I liquidi ionici chirali, funzionalizzati (FCILs), i quali combinano l'aspetto *green* dei liquidi ionici e il concetto catalitico delle moderne catalisi asimmetriche, sono recentemente apparsi come un nuovo tipo di catalizzatori asimmetrici. Ciò nonostante, il loro promettente potenziale rimane ancora in gran parte inesplorato e gli attuali successi si limitano a reazioni quali addizioni di Michael ed aldoliche.

Nell'esempio in questione viene trattata la prima alchilazione enantioselectiva di chetoni ciclici catalizzata da liquidi ionici. Gli studi hanno inoltre mostrato come liquidi ionici, quale ad esempio l'**1** riportato in **figura 11**, siano catalizzatori enamminici efficaci.

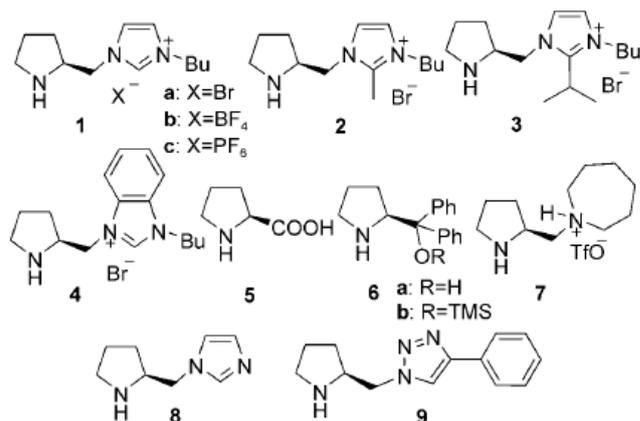
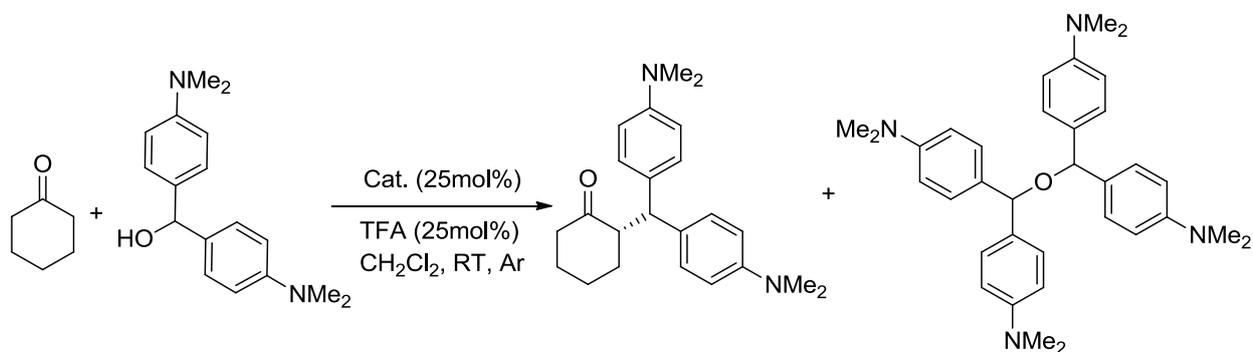


Figura 11: i liquidi ionici utilizzati nelle prove

I liquidi ionici hanno un carattere altamente polare e ionico e possono così fornire una sfera catalitica favorevole per α -alchilazioni dirette di chetoni, in cui sono coinvolti intermedi ionici/stati di transizione come i carbocationi.

Come reazione di riferimento viene presa in esame l' α -alchilazione diretta, in **schema 15**, di cicloesanoone con un metanolo derivato; essa forma un carbocatione stabile in condizioni di reazione acide e con l'impiego dei catalizzatori sopra riportati (**figura 11**).



Schema 15: reazione su cui sono stati condotti gli studi

Sono stati anche provati diversi liquidi ionici, vari tipi di acido e di solvente, allo scopo di migliorare sia resa che enantioselettività; si ottengono i migliori risultati con l'utilizzo del liquido ionico **4** (in **figura 11**) e dell'acido ftalico, in 1,2-dicloroetano.

Una volta individuate le condizioni di reazione ottimali, sono state effettuate prove con diversi chetoni ciclici e alcoli: il tutto funziona particolarmente bene con i cicloesanooni, i quali portano ai prodotti desiderati con rese eccellenti ed alti eccessi enantiomerici. Ulteriori studi hanno inoltre permesso di affermare che le reazioni lavorano estremamente bene con

cicloesani para – sostituiti: in molti casi, infatti, si produce un singolo diastereoisomero, in eccellenti rese e con buoni eccessi enantiomerici.

Infine, i liquidi ionici utilizzati nella reazione possono essere riciclati attraverso precipitazione con dietil etere e il catalizzatore recuperato può essere direttamente usato nella reazione successiva; quest'ultimo ha inoltre mostrato avere attività, diastereoselettività ed enantioselettività simili all'originale. Diminuzioni degli ultimi parametri si trovano dal quarto riciclo, ma rese ed eccessi vengono comunque mantenuti.

Esempio 4: α -alchilazione asimmetrica indotta da derivati dell'urea e della tiourea²⁰

Il lavoro mostra come i derivati dell'urea e della tiourea inducano effettivamente alchilazione, attraverso semplici carbocationi, ottenuti per estrazione anionica e come essi possano controllare la reattività di intermedi cationici in reazioni asimmetriche.

Dati computazionali e sperimentali mettono inoltre in evidenza una struttura in cui i catalizzatori donatori di legami idrogeno promuovono queste reazioni, attraverso un'estrazione anionica da un precursore organico neutro, per generare un elettrofilo cationico più reattivo, come avviene negli esempi **a)** e **b)** in **figura 12**.

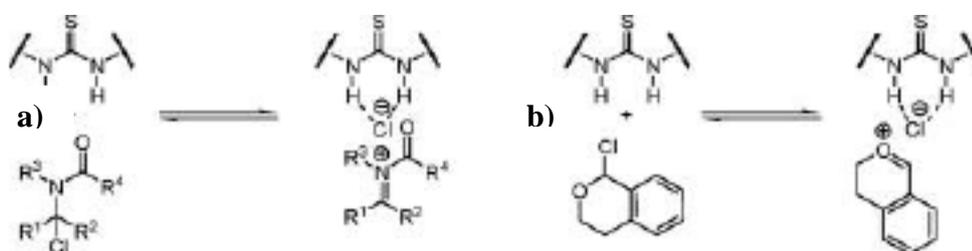
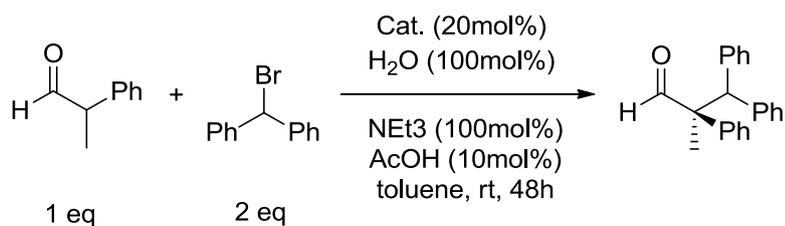


Figura 12: esempi di estrazione anionica

Da qui nasce l'idea della possibilità di effettuare l'attivazione elettrofila, attraverso l'utilizzo di un catalizzatore e di un partner nucleofilo appropriati, attraverso la formazione e reazione di carbocationi non stabilizzati.

Viene scelta, per lo studio, la reazione di α -alchilazione dell'aldeide con il difenil bromo derivato riportata nello **schema 16**.



Schema 16: reazione su cui sono stati condotti gli studi

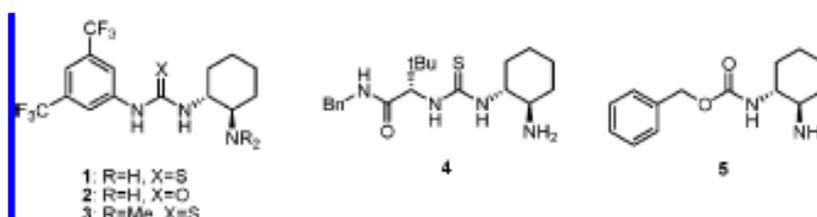
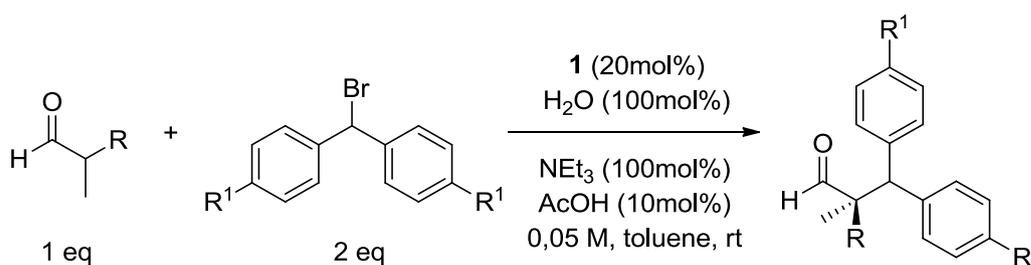


Figura 13: catalizzatori utilizzati nelle prove

Un ampio *screening* dei potenziali catalizzatori (**figura 13**) nell'alchilazione in esame ha permesso di scoprire che i derivati dell'amminotiourea sono gli unici ad indurre buona reattività ed enantioselettività. Per questo tipo di catalisi è perciò necessaria la presenza di un gruppo amminico primario. Anche la tiourea ha un ruolo essenziale nel promuovere reattività e nell'indurre enantiomeria. I risultati migliori si ottengono in presenza del catalizzatore **1**. Sono state effettuate poi prove con variazioni del gruppo R (vedere **schema 17**): praticamente tutte le sostituzioni sull'aldeide hanno portato a buone rese e ad ottimi eccessi enantiomerici.



Schema 17: reazione su cui sono state condotte le prove di sostituzione

I risultati mostrano che questi processi di trasformazione procedono attraverso un'associazione tra catalizzatore e carbocatione, attraverso un meccanismo di sostituzione di tipo S_N1 . Un'ulteriore prova a sostegno del risultato è il ruolo del benzil bromuro come potenziale elettrofilo nella reazione di alchilazione.

Esempio 5: α -alchilazione asimmetrica con carbocatione salificato con HBF_4 ²¹

L'eterociclo benzoditiolico **1** in **figura 14** è un interessante e già disponibile sintone (sono frammenti ideali che si ottengono mediante il processo di disconnessione di un legame) per le sintesi organiche.

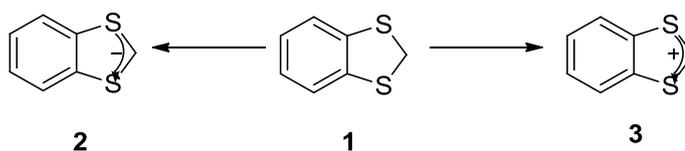
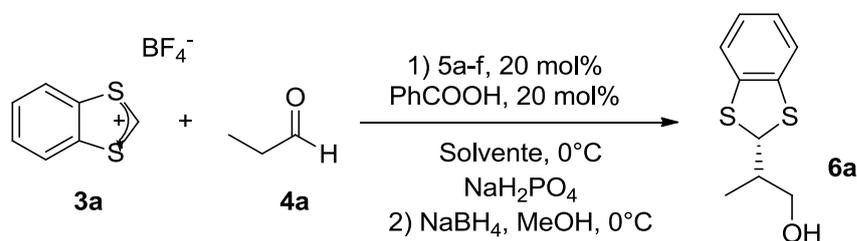


Figura 14: interessanti frammenti per progetti di sintesi complesse

L'applicazione del carbanione e del carbocatione riportati in **figura 14** danno considerevoli vantaggi quando si progettano sintesi complesse. L'anione **2** può essere preparato facilmente per semplice deprotonazione con basi forti, quali ad esempio il *n*-BuLi; mentre il catione **3** per scambio di idruro. Il catione salificato con tetrafluoroborato (HBF_4) è invece disponibile commercialmente e può essere maneggiato senza particolari precauzioni grazie alla sua stabilità.

I ricercatori si sono concentrati sullo sviluppo di nuove metodologie per l' α -alchilazione di aldeidi e hanno riportato la prima addizione organocatalitica altamente stereoselettiva del catione salificato **3a** (vedere **schema** di reazione **18**) con varie aldeidi funzionalizzate e successivamente le funzionalizzazioni dei conseguenti addotti.

E' stata studiata la reazione che segue con l'impiego di diverse basi e vari organocatalizzatori (**figura 15**):



Schema 18: reazione su cui sono stati condotti gli studi

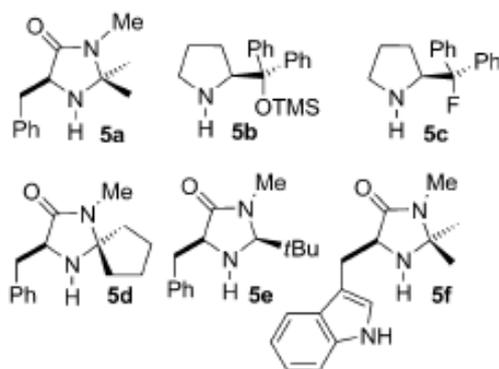


Figura 15: organocatalizzatori utilizzati nelle prove

In generale, la reazione viene scarsamente promossa da derivati della prolina. La presenza della base è necessaria per catturare l' HBF_4 liberato dalla reazione e la sua natura è cruciale per l'avvento della reazione stessa. Al fine di migliorare rese ed eccessi enantiomerici delle reazioni, sono stati provati anche vari catalizzatori, in diversi solventi e con differenti condizioni di reazione. I migliori risultati si ottengono lavorando con una miscela 1:1 di CH_3CN e H_2O , dopo riduzione degli alcoli corrispondenti con NaBH_4 in metanolo. La presenza dell'acqua è importante perché mantiene la stabilità del sistema e ne evita così le eventuali decomposizioni. Tenendo presenti le informazioni derivanti dalle prove, si giunge a prodotti con configurazioni assolute, senza racemizzazioni, in alta resa, attraverso reazioni veloci e quantitative.

Il sistema risulta inoltre tollerante ad un'ampia varietà di gruppi funzionali e gli eccessi enantiomerici ottenuti sono alti, in un intervallo dal 92 al 97%.

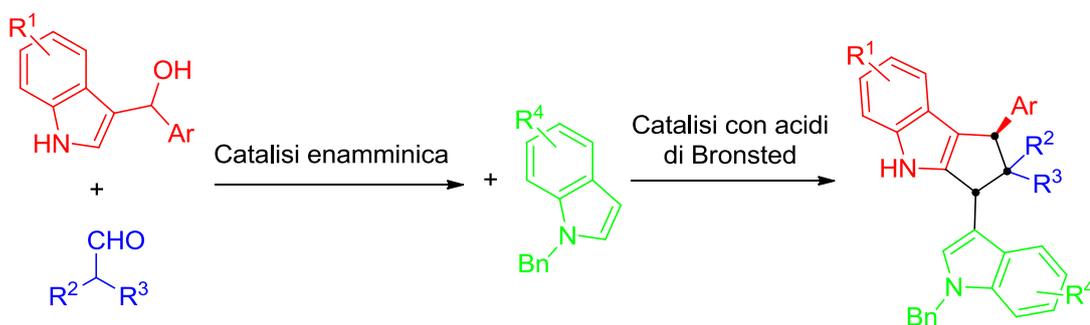
La reazione analizzata è importante perché da accesso ad una varietà di validi precursori.

Esempio 6: utilizzo di α -alchilazioni asimmetriche per arrivare a ciclopentaindoli²²

Nello studio riportato, i ricercatori si sono focalizzati sullo sviluppo di metodologie asimmetriche per la sintesi di indoli chirali: sistemi eterociclici presenti in numerose sostanze e che hanno anche attività biologica. Tali composti sono ampiamente usati e per questo sono stati sviluppati molti metodi per la loro sintesi, tra cui alcuni asimmetrici e/o catalitici.

Il progetto consiste nell'effettuare un' α -alchilazione asimmetrica, catalitica, di composti carbonilici, attraverso una reazione in tre passaggi e *one pot*, che consiste nell' α -alchilazione di un'aldeide, catalizzata da un'ammina primaria sostituita e da due reazioni

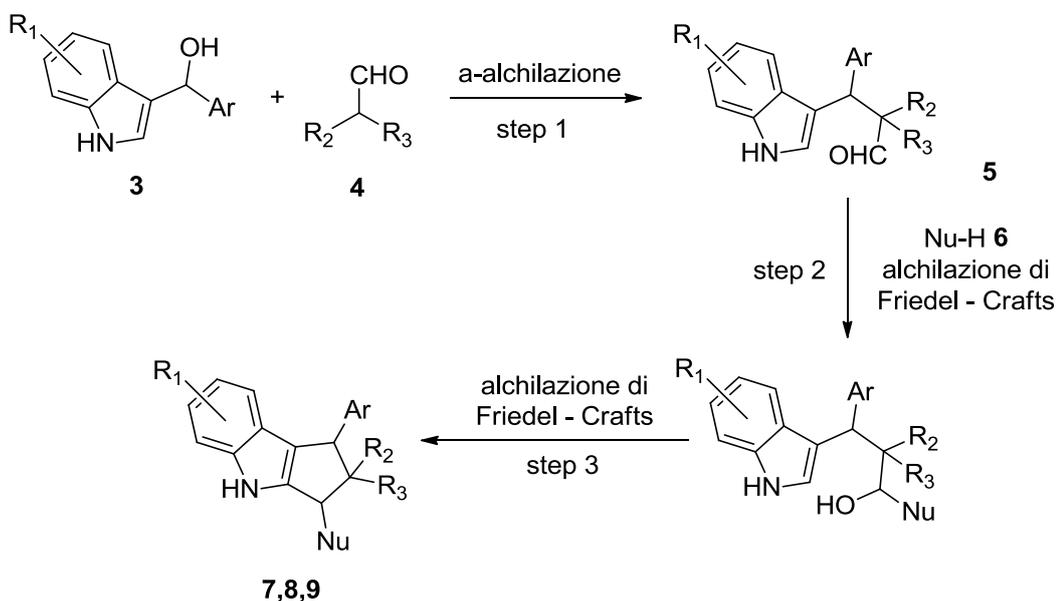
consecutive di Friedel – Crafts catalizzate da acidi di Brønsted, per costruire ciclopentaindoli chirali, polisostituiti (**schema 19** e nei dettagli in **schema 20**).



Schema 19: reazione su cui sono stati condotti gli studi

Da qui hanno avuto inizio una serie di prove per arrivare all'obiettivo, con alte rese, eccellenti diastereoselettività ed enantioselettività, lavorando con blande condizioni di reazione.

La reazione in tre passaggi è la seguente:



Schema 20: reazione completa del progetto trattato

Il primo passaggio (**schema 21**) è un' α -alchilazione di isobutilaldeide con 3-indolilmetanolo, sotto catalisi con ammine chirali e acidi.

Una volta ottimizzato il primo stadio della reazione, si cerca di fare lo stesso per gli altri due.

Per quanto riguarda invece il meccanismo: completato il primo passaggio si passa al secondo, dove, consumato lo *starting material*, viene aggiunto l'indolo protetto.

Si osserva inoltre un aumento della resa effettuando tre passaggi consecutivi, in un unico processo, anziché facendo due fasi distinte: si passa così dal 58 al 70%.

Infine, una volta ottimizzato il tutto sono stati presi in esame i substrati, per ragionare sulle possibili sostituzioni dei gruppi R in essi presenti.

Esempio 7: α -alchilazioni asimmetriche con alcoli come agenti alchilanti²³

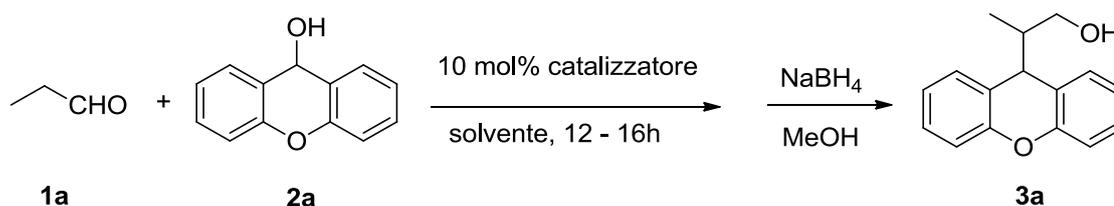
In quest'ultimo esempio i ricercatori hanno pensato ad un uso degli alcoli come agenti alchilanti per alchilazioni asimmetriche di aldeidi, in modo da sostituire sistemi con catalizzatori metallici o acidi di Brønsted; il tutto in un'ottica di risparmio energetico e di *green chemistry*, per sviluppare metodi efficienti, senza l'aggiunta di alcun acido.

Gli alcoli fluorurati sono conosciuti come "solventi magici" per la loro capacità di facilitare reazioni con nucleofili poveri, senza l'utilizzo di acidi di Lewis o catalizzatori metallici. Essi hanno inoltre altre proprietà: alto potere ionizzante e forte abilità a donare legami idrogeno, generando facilmente intermedi cationici. Le interazioni tra i legami idrogeno sono risultate essere cruciali per l'attivazione del substrato e la stabilizzazione dello stato di transizione.

Il tetrafluoroetano (TFE) agisce infatti come intermedio di reazione per permettere l' α -alchilazione intermolecolare asimmetrica delle aldeidi, solamente con l'impiego di un catalizzatore amminico.

Sono state effettuate diverse prove con vari tipi di catalizzatori in acqua e in TFE, ad alte temperature e a temperatura ambiente, in modo da cercare di arrivare alle migliori rese e ad eccessi enantiomerici il più alti possibile.

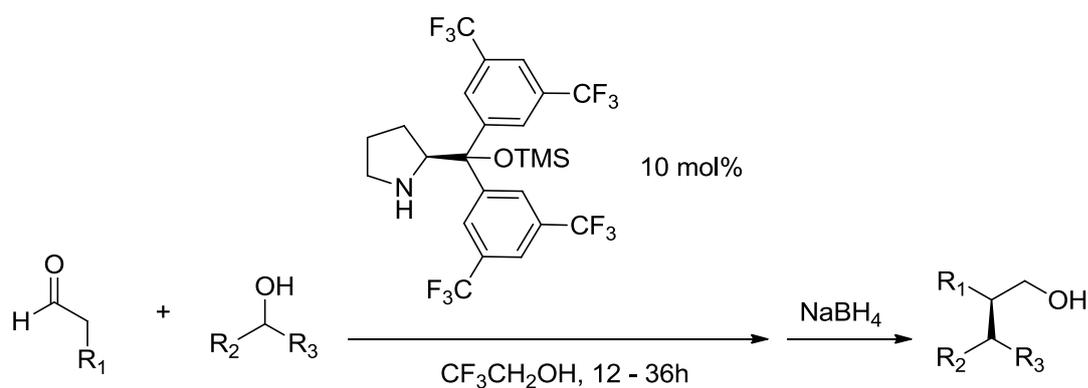
Nello **schema 22** che segue viene riportata la reazione esaminata nel progetto in esame:



Schema 22: reazione su cui sono stati condotti gli studi

- Il gruppo CF_3 (sul catalizzatore) risulta effettivamente cruciale per giungere ad alte rese e ad alta enantioselettività.
- E' necessario un ambiente di reazione piuttosto forte.
- Non vi è sensibilità alla temperatura.

Una volta ottimizzata la reazione di riferimento, gli studiosi si sono dedicati ad uno specifico catalizzatore in TFE (quello in **schema 23**), facendo diverse prove con varie aldeidi e a diverse temperature.



Schema 23: reazione in cui viene utilizzato un particolare tipo di catalizzatore

I successi descritti permettono così di ampliare l'uso degli alcoli fluorurati in reazioni enantioselettive organocatalitiche, ed aprono "nuove strade" per futuri impieghi in organocatalisi.

Discussione

Descrizione del progetto

Il progetto del mio lavoro di tesi svolto, in un primo momento, presso il Dipartimento di Chimica Organica “A. Mangini” e successivamente integrato con simulazioni presso il Dipartimento di Chimica Fisica ed Inorganica è consistito nel progettare e sviluppare lo studio di un derivato primario dell’ammina di Betti come organocatalizzatore per reazioni di α -alchilazione di aldeidi sostituite in posizione alfa (**figura 17**); ed in un secondo momento nell’ottenere a livello computazionale gli spettri IR delle molecole di sintesi, genericamente indicate come “prodotto” e “catalizzatore”. La potenzialità delle ammine secondarie come catalizzatori è nota da anni, ma innovativo è l’impiego, in questo campo, di ammine primarie. Ad alimentare questo tipo di ricerca è innanzitutto il crescente interesse a realizzare nuove strutture chirali in forma enantiomericamente pura da usare come possibili leganti nella preparazione di catalizzatori o substrati per sintesi asimmetriche ed inoltre gli apparenti e innumerevoli vantaggi, dal punto di vista economico ed ambientale, oltre che operativo e sintetico, derivanti dal nuovo tipo di catalisi.

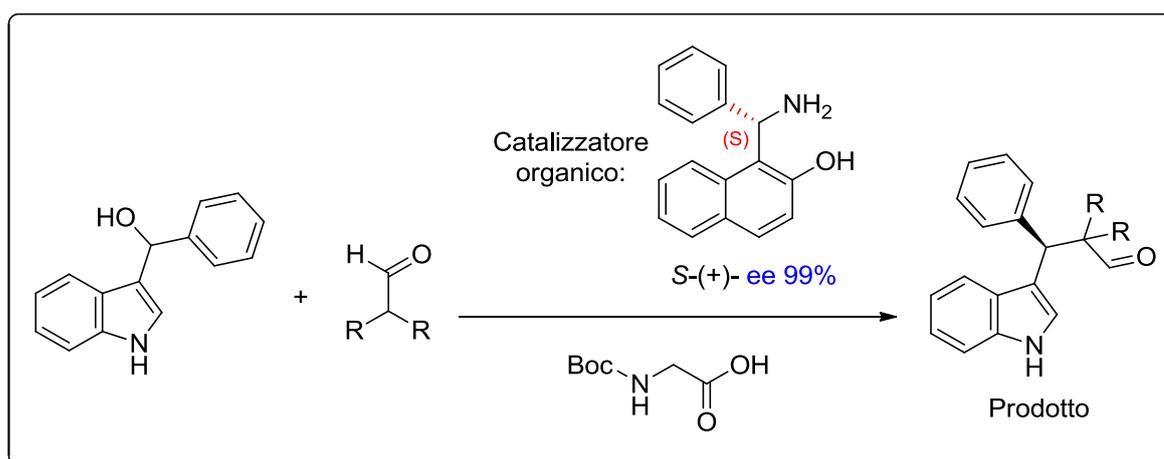


Figura 17: obiettivo iniziale del tirocinio

Il progetto della mia tesi di laurea si è quindi articolato nelle seguenti fasi:

- 1) Individuazione, in base ai dati di letteratura, del possibile substrato su cui condurre la reazione di α -alchilazione con aldeidi “*branched*”;
- 2) Sintesi dell’organocatalizzatore chirale amminico primario;

- 3) Analisi dei dati ottenuti e modifica delle condizioni sperimentali nel tentativo di migliorare il valore dell'eccesso enantiomerico;
- 4) Studio computazionale: calcolo degli spettri IR delle molecole di catalizzatore e prodotto della reazione.

Sviluppo del progetto

Una ricerca bibliografica condotta sugli ultimi dieci anni di ricerche ha portato a vari articoli inerenti la reazione di α -alchilazione di aldeidi “*branched*”, via organocatalisi, molti dei quali sono stati già descritti nella parte introduttiva; uno in particolare è sembrato essere particolarmente interessante. L'articolo di Guo e collaboratori²², pubblicato nel 2012, descrive una sintesi a tre stadi, enantio e diastereo selettiva, di ciclopentaindoli condotta in maniera *one pot*. Come si può notare dallo schema di reazione sottostante (**figura 18**), il primo dei tre stadi, è costituito dalla reazione di alchilazione asimmetrica di aldeidi σ -sostituite, via catalisi enamminica promossa da un'ammina primaria chirale, derivante da una tiourea sostituita.

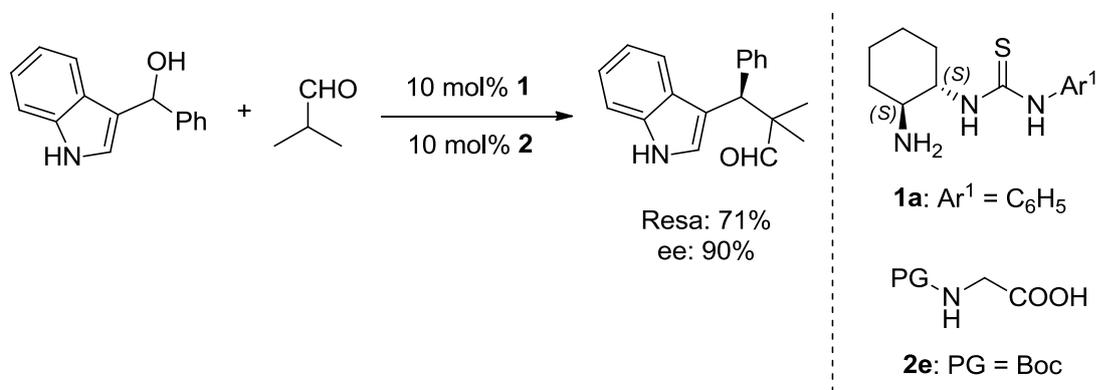
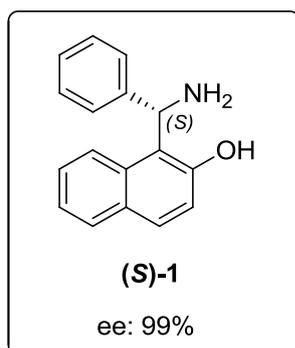


Figura 18: σ -alchilazione proposta da Guo e collaboratori

L'intuizione degli autori risiede nella scelta del catalizzatore: un'ammina primaria chirale; mentre la chiralità del co-catalizzatore acido non influenza la stereoselettività del processo. Nel laboratorio dove ho svolto la parte sintetica del mio lavoro di tesi erano già disponibili, in quanto derivati da studi precedenti, l'ammina di Betti²⁴ (**S**)-**1** ed il substrato indolico²⁵ **2**. Il primo è stato utilizzato come catalizzatore amminico primario enantiopuro, il secondo come substrato indolico nella reazione di α -alchilazione di aldeidi indagata.



$[\alpha]_D^{25} + 94,1$ (*c* 1,0, CHCl₃)

Figura 19: ammina di Betti

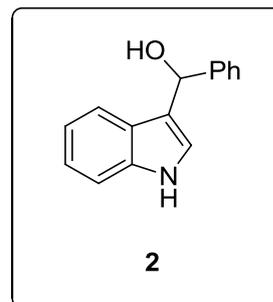
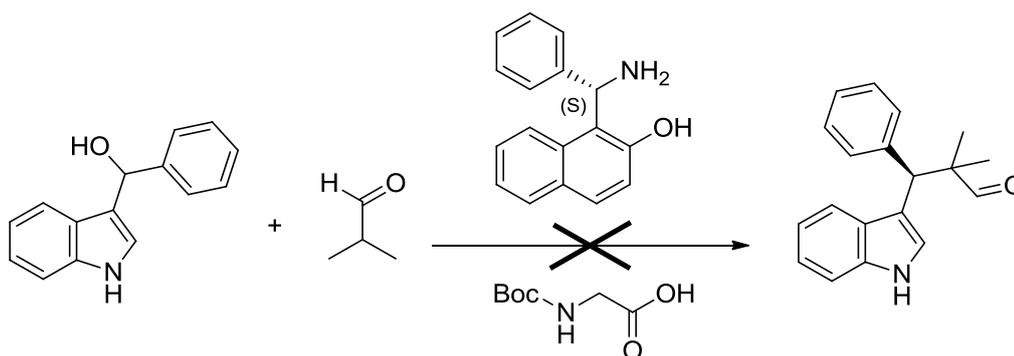


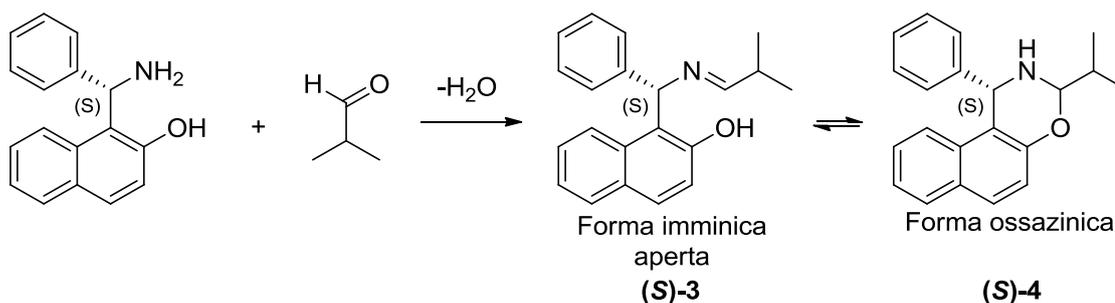
Figura 20: substrato indolico

Inizialmente, la reazione è stata ripetuta secondo le modalità riportate nella letteratura di riferimento (**schema 24**), in modo da poter effettuare un confronto fra i dati riportati nel lavoro originale e quelli ottenuti in laboratorio e capire se ci fosse la possibilità di sviluppare un nuovo tipo di organocatalizzatore amminico primario.



Schema 24: primo tentativo con l'(S)-Betti

Nei diversi tentativi effettuati non è mai stato ottenuto il prodotto indicato nella letteratura; si è invece sempre osservata la formazione di una struttura 1,3-ossazinica derivante dalla reazione del catalizzatore con l'aldeide.



Schema 25: reale andamento della reazione

Per evitare la formazione del sistema ciclico ed esaltare la reattività della forma imminica necessaria per il sistema catalitico, una possibile alternativa poteva essere quella di proteggere il gruppo OH convertendolo in un sistema meno reattivo come un etere, per esempio un metil etere (riportato in **figura 21**).

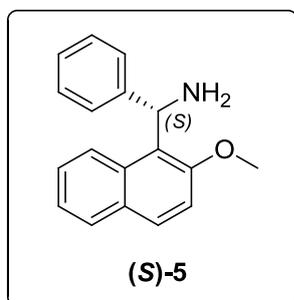
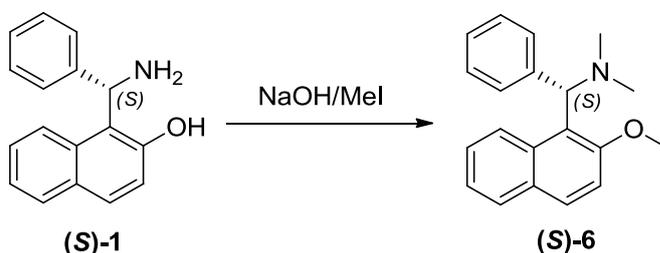


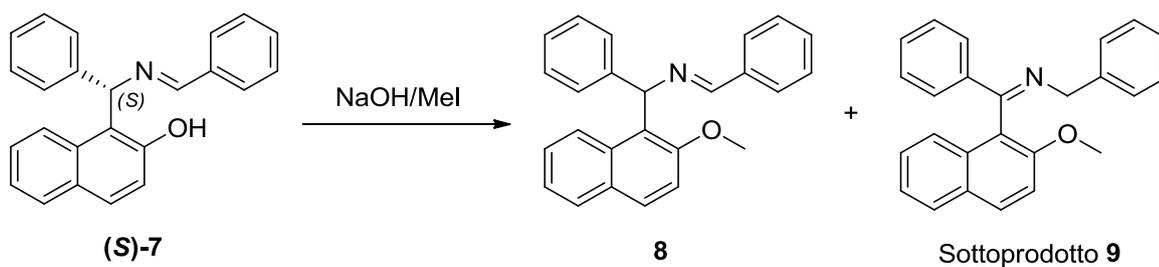
Figura 21: ipotetico “nuovo” catalizzatore

Il “nuovo” possibile catalizzatore doveva essere preparato. Sfortunatamente la derivatizzazione diretta condotta sul sistema **(S)-1** enantiopuro non può essere praticata perché, come riportato in letteratura²⁶, o si osserva la formazione del trimetil derivato



Schema 26: formazione del trimetil derivato

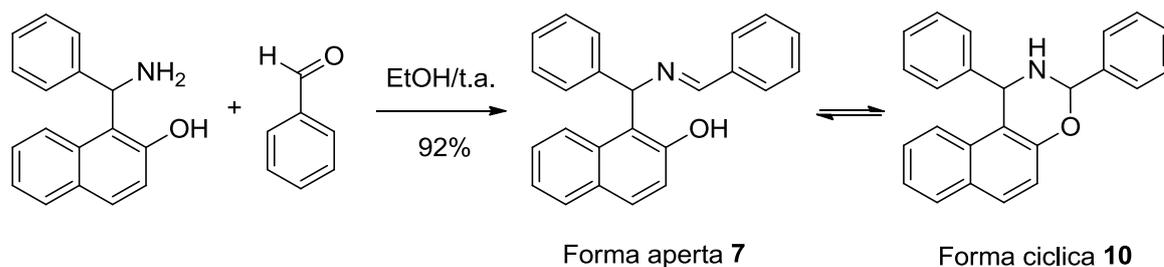
oppure la completa perdita di purezza ottica, dovuta alla formazione di una tautomeria aza – allilica con concomitante formazione, oltre al prodotto in forma racema, del sottoprodotto indicato nel seguente **schema 27**:



Schema 27: racemizzazione con formazione del sottoprodotto

Per la preparazione del derivato (*S*)-**5** in forma enantiopura, queste problematiche hanno reso necessario ricorrere al metodo di risoluzione classico di una miscela racema, basato sulla formazione di derivati diastereoisomerici con l'ausilio di un composto enantiopuro e successiva separazione attraverso cristallizzazione.

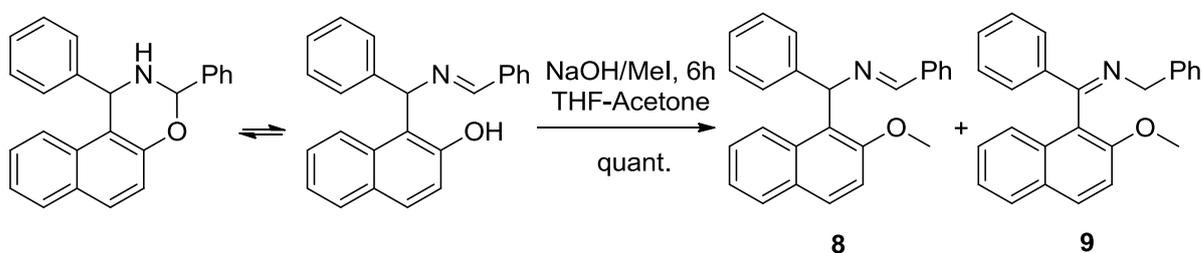
La sintesi e la risoluzione del catalizzatore racemo sono stati effettuati in quattro stadi; il primo consiste nella reazione della base di Betti racema con la benzaldeide (**schema 28**).



Schema 28: reazione dell'ammina di Betti racema con benzaldeide

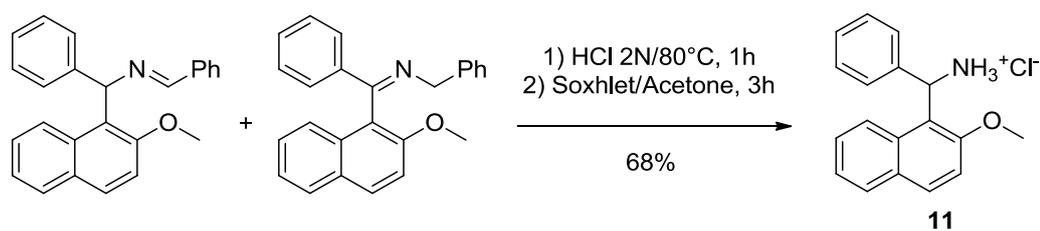
La reazione porta a due forme in equilibrio tautomerico²⁷ e nella miscela di reazione la forma ciclica è circa tre volte quella aperta.

Il secondo passaggio è la reazione di metilazione²⁶ (**schema 29**).



Schema 29: reazione di metilazione

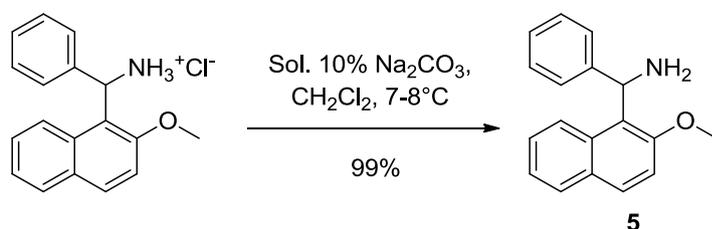
Nel terzo stadio tutto il prodotto grezzo viene sottoposto ad idrolisi acida e una volta allontanata la soluzione acida, il residuo viene direttamente estratto con un apparecchio Soxhlet (**schema 30**).



Schema 30: formazione del sale cloridato

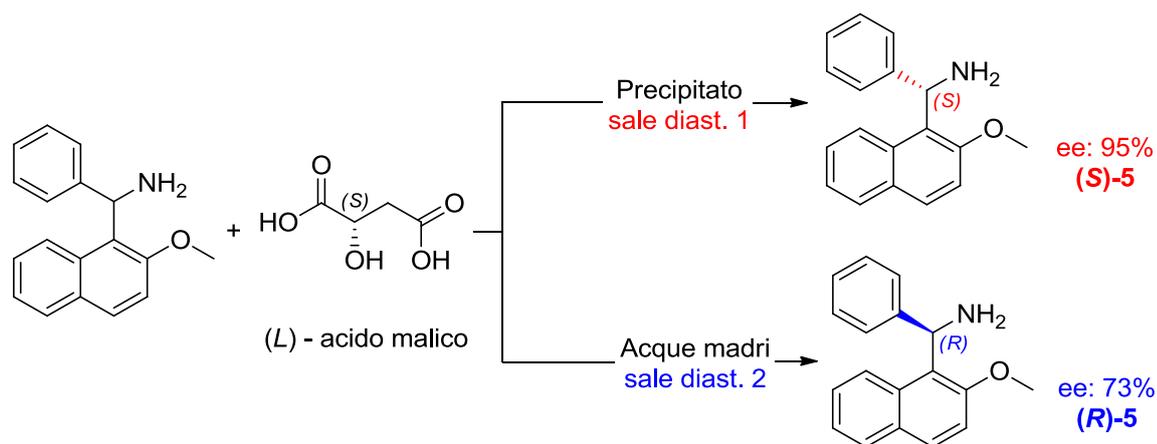
Durante il processo di idrolisi si forma il sale cloridrato dell'ammina e l'estrazione è necessaria per eliminare tutti i prodotti collaterali solubili in acetone.

L'ultimo stadio consiste nella liberazione del sale cloridrato per ottenere l'ammina in forma libera:



Schema 31: formazione del “nuovo” catalizzatore, in forma racema

Una volta ottenuto il catalizzatore in forma racema, si procede come mostrato di seguito, nello **schema 32**, alla sua risoluzione con (*L*)-acido malico.



Schema 32: risoluzione del catalizzatore racemo

Dopo due processi consecutivi, in cui viene progressivamente aumentato l'eccesso enantiomerico, si giunge alla forma catalitica di interesse, con un eccesso enantiomerico del 95% determinato mediante esperimento $^1\text{H-NMR}$. Come reagente chirale da aggiungere al campione si è utilizzata la (*S*)-(+)-*N*-(3,5-dinitrobenzoyl)- α -fenilettilammina riportata nella **figura 22**.

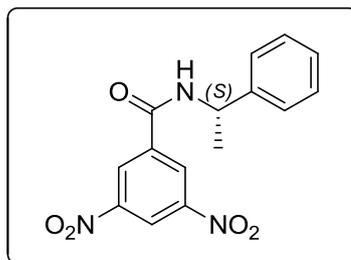


Figura 22: molecola di (S)-(+)-N-(3,5dinitrobenzoyl)-α-fenilettilammina

Immagine (**figura 23**) esplicativa dell'analisi NMR per la determinazione dell'eccesso enantiomerico del catalizzatore:

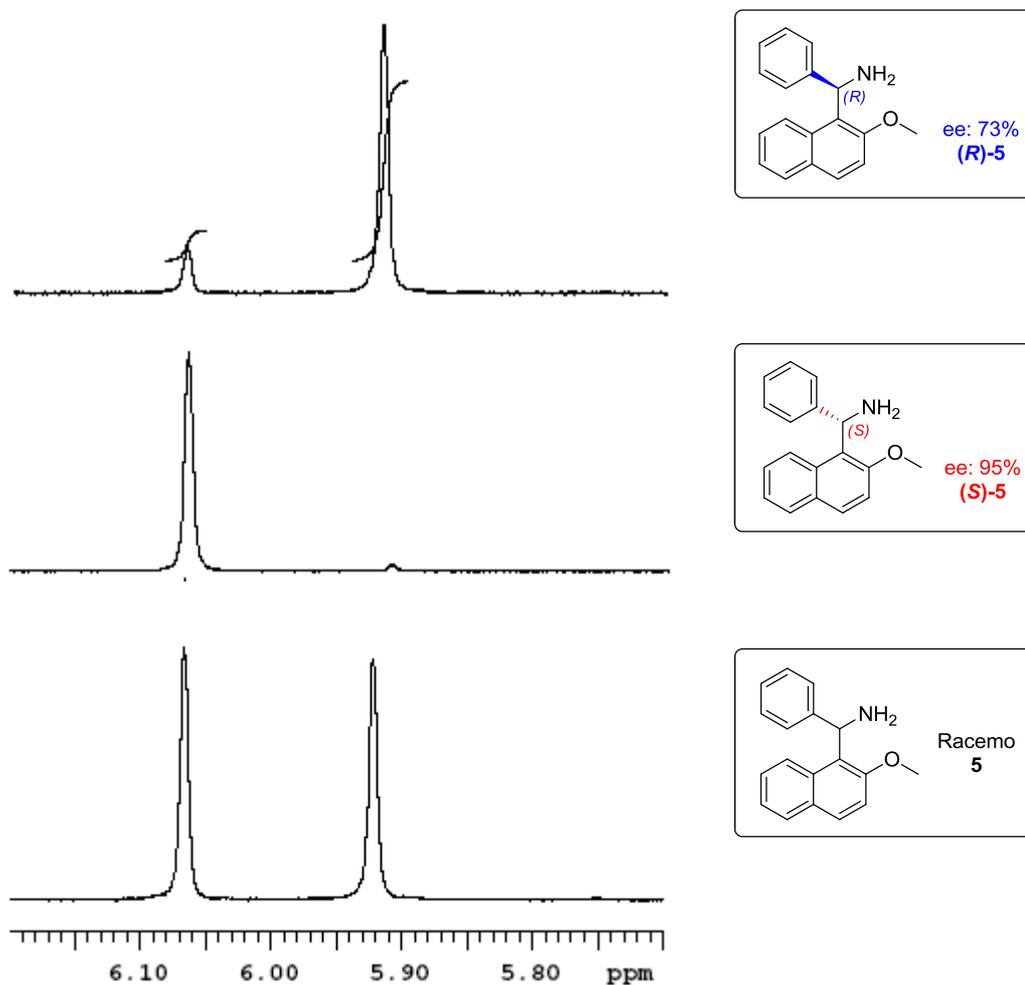
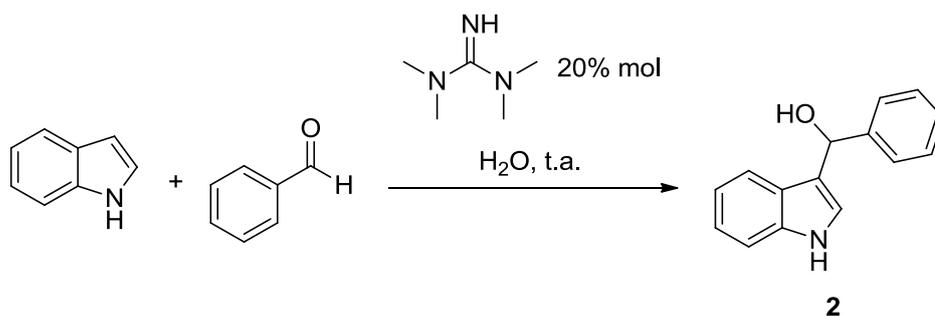


Figura 23: picchi NMR per la determinazione dell'ee

Per quanto riguarda invece la preparazione del substrato base è stata seguita la procedura riportata in letteratura²⁵, che utilizza la reazione in **schema 33**:



Schema 33: sintesi del derivato indolico

Viste tali premesse si è deciso di dividere il progetto sintetico trattato in due parti:

- 1) verificare innanzitutto che il derivato amminico primario utilizzato nella reazione funga effettivamente da catalizzatore;
- 2) studiare le condizioni sperimentali migliori per incrementare l'eccesso enantiomerico della molecola di prodotto.

1) verifica dell'efficacia del derivato amminico come catalizzatore

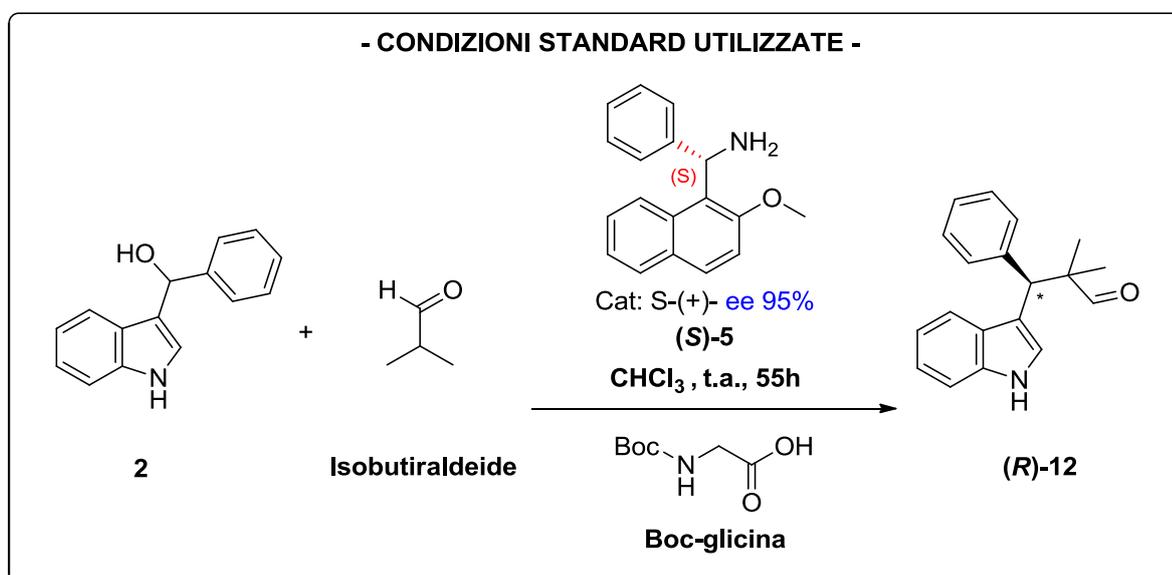
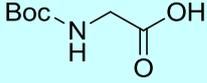
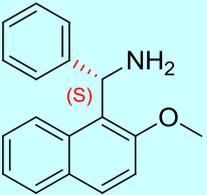


Figura 24: reazione di riferimento, alla base del progetto di sintesi

Il primo punto era già stato preso in esame e verificato all'interno del laboratorio: la reazione ipotizzata effettivamente avviene e porta al prodotto desiderato. La molecola **(S)-5** si è rivelata un buon catalizzatore per quanto riguarda la "chimica della reazione", ma con risultati migliorabili in termini di enantioselezione. Vengono riportati in **tabella 3** i

componenti della reazione indagata (quella in **figura 24**), necessari per ottenere il prodotto **(R)-12**:

Tabella 3: componenti della reazione di riferimento

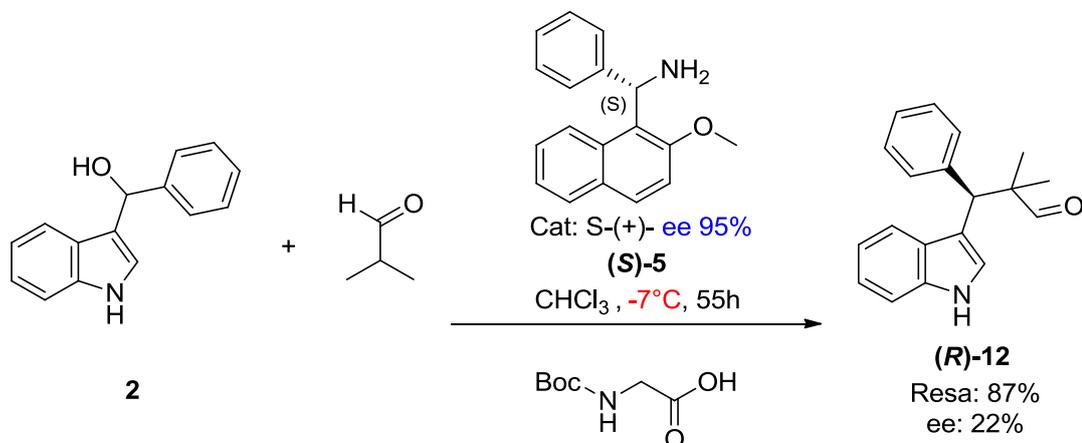
| ACIDO | SOLV. (V) (Conc.) | CATALIZZ. | ALDEIDE | DERIVATO INDOLICO | CONDIZ. STD |
|--|--|---|--|---|---|
|  Boc-glicina | CHCl ₃ (2ml) (0,101M) |  (S)-5 |  Isobutiraldeide |  2 | a) T = t.a. b) tempo = 55h Resa: 87% ee: 22% |

Una volta verificato il primo punto, è possibile passare alla seconda parte del progetto: l'ottimizzazione delle condizioni di reazione.

2) ottimizzazione delle condizioni di reazione

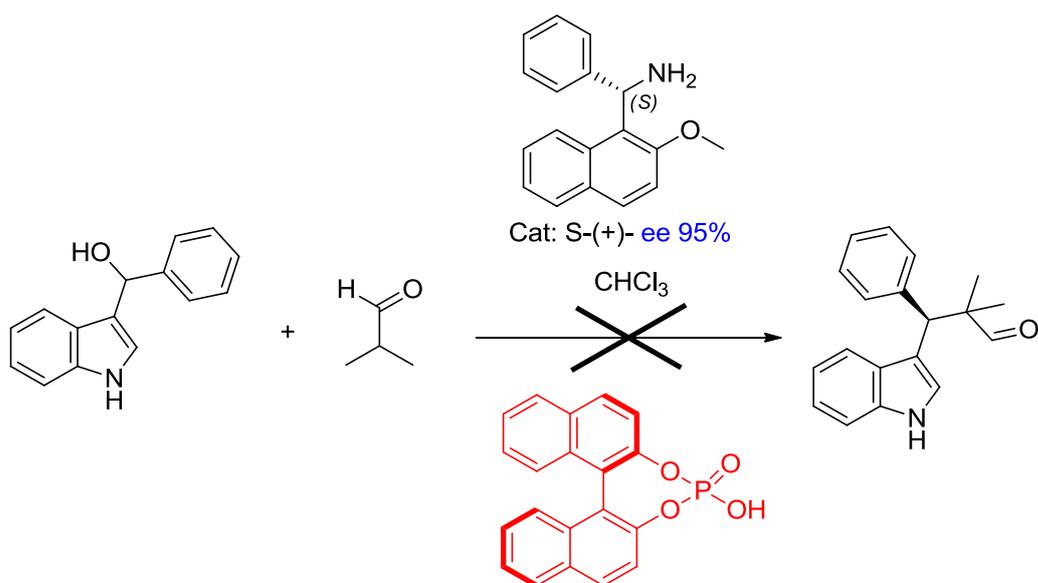
Una volta in possesso di tutti i reagenti e substrati necessari per la reazione di α -alchilazione possono avere inizio le prove per migliorare resa ed eccessi enantiomerici del prodotto.

a) Variazione della temperatura di reazione



La reazione di riferimento viene ripetuta ad una temperatura di circa -7°C , con la speranza di incrementare l'eccesso enantiomerico. Purtroppo anche a questa temperatura l'eccesso resta immutato.

b) Variazione dell'acido e della temperatura di reazione

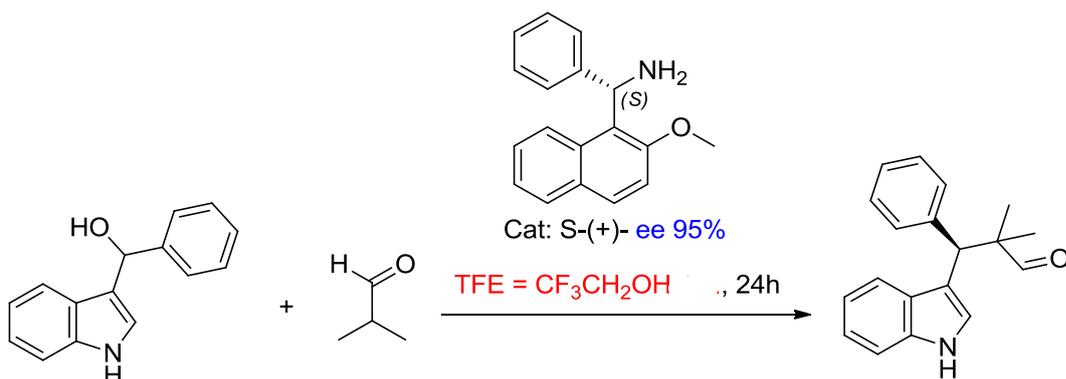


Prima prova: t.a., un intero week-end; Resa = 0%;

Seconda prova: 40°C , circa 24h; Resa = 0%.

Dopo un intero week-end a temperatura ambiente non sono comparse tracce di prodotto e per questo motivo si è pensato di riscaldare l'ambiente di reazione, con la speranza di ottenere qualche cambiamento nel sistema. Anche l'ultima modifica non è stata però risolutiva; in entrambi i casi, infatti, il co-catalizzatore acido contenente il gruppo fosforico non ha portato alla formazione del prodotto atteso.

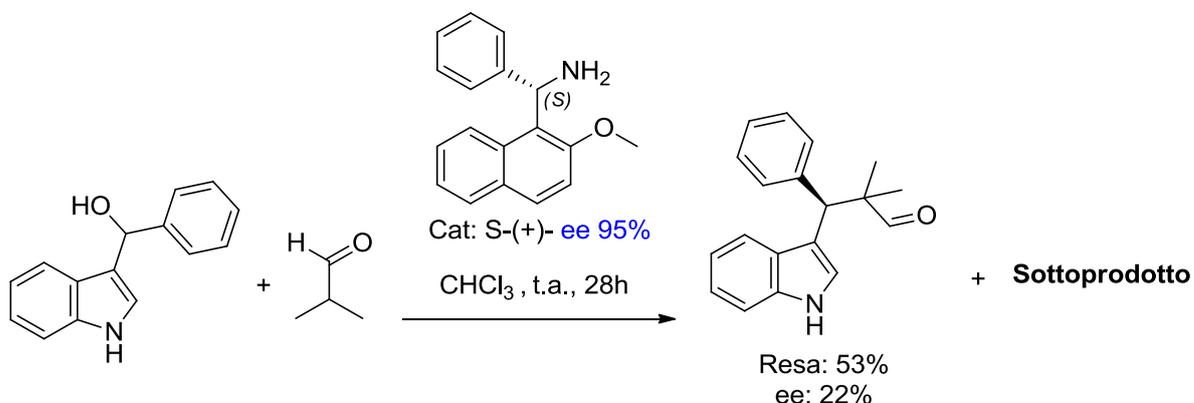
c) Variazione dell'acido e della sua concentrazione



Prima prova: t.a., con 0,5ml di TFE (0,403M); Resa: 68% ed ee: 28%;
Seconda prova: t.a., con 2ml di TFE (0,101M); Resa: 68% ed ee: 24%.

Entrambe le reazioni vengono condotte a temperatura ambiente e l'acido ha anche funzione di solvente. Gli ambienti di reazione sono a due diverse concentrazioni; ciò nonostante si giunge a risultati analoghi. In entrambi i casi, infatti, si ottiene una resa inferiore, del 68% contro l'87% di partenza e non vi sono miglioramenti del valore dell'eccesso enantiomerico.

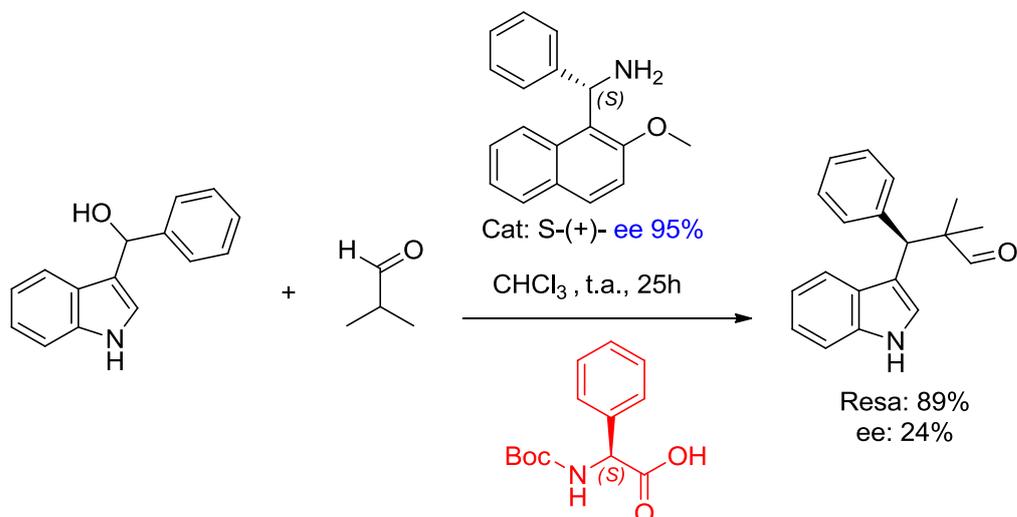
d) Prova in assenza del co-catalizzatore acido



Si effettua una prova a temperatura ambiente in assenza dell'acido, per capire quanto esso sia importante ai fini della formazione del composto di interesse. Dopo sole 24h si riscontra la formazione dell'aldeide, con eccesso enantiomerico analogo a quello ottenuto nei casi precedenti, ma con resa nettamente inferiore (53%); inoltre i controlli, effettuati alcune ore successive, non hanno portato a variazioni nei risultati.

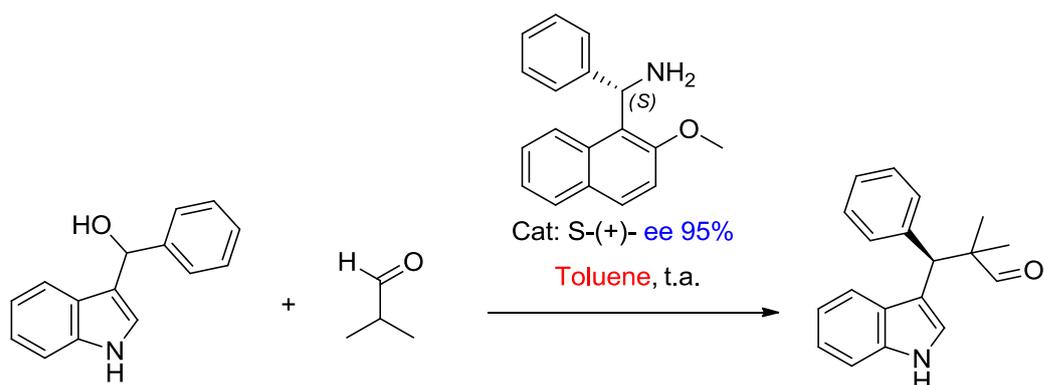
Quest'ultimo cambiamento evidenzia però la presenza di un secondo composto, mai rilevato prima in così grande quantità. Viste le "piccole quantità in gioco" in organocatalisi, si decide di ripetere la prova aumentando tutti i reagenti di dieci volte (*scale up*), allo scopo di ottenere una massa apprezzabile del sottoprodotto, utile per la sua caratterizzazione. Quest'ultima operazione risulta effettivamente utile per ipotizzarne una struttura, la quale verrà descritta in un secondo momento, nel punto f).

e) Utilizzo di un co-catalizzatore chirale



Anche la stereochimica dell'acido iniziale potrebbe influenzare i parametri da migliorare e per tale motivo viene fatta una prova utilizzando un acido enantiopuro. Anche tale ipotesi non porta ai vantaggi sperati; si ottengono infatti risultati analoghi alla reazione di riferimento, in cui si è utilizzata la *Boc-glicina*.

f) Variazione del solvente



Prima prova: senza il co-catalizzatore; Resa: 23% ed ee: 15%, in circa 160h;

Seconda prova: con la *Boc-glicina*; Resa: 48% ed ee: 10% in circa 27h.

Si tenta anche una variazione del solvente; prima in una reazione senza acido, poi in quella standard, di riferimento: in entrambi i casi si ha una diminuzione sia della resa, che dell'eccesso enantiomerico.

Significativa per questo cambiamento è invece la completa scomparsa del sottoprodotto, di cui si era notata la presenza già nel punto d); usare toluene, anziché cloroformio, ne evita

quindi la formazione e ciò suggerisce che la sua origine è legata al solvente di utilizzo, quindi al cloroformio e ai suoi stabilizzanti. Il fatto permette di stabilire con certezza la struttura precedentemente ipotizzata (**13**), la quale risulta essere quella mostrata nel riquadro sottostante:

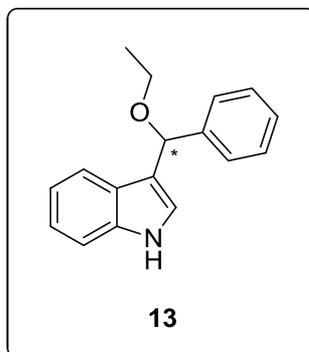
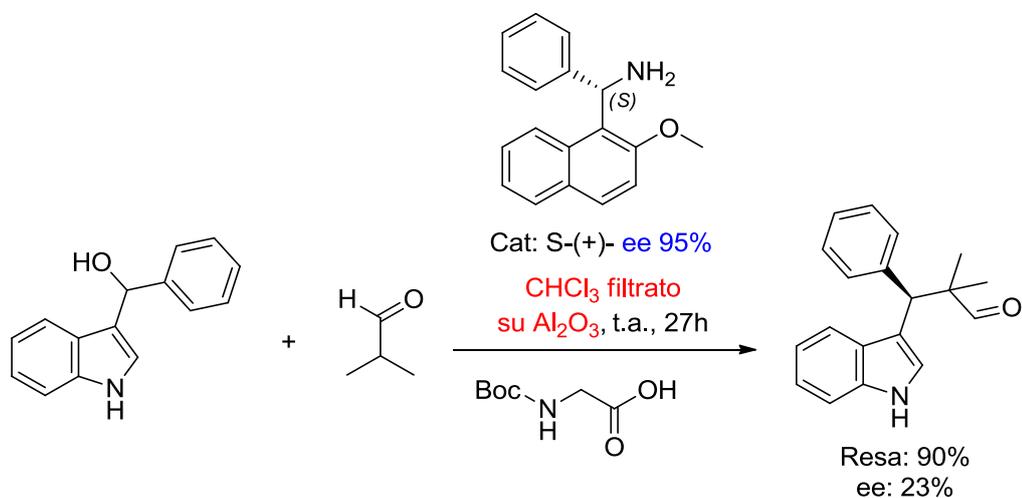


Figura 25: molecola di sottoprodotto

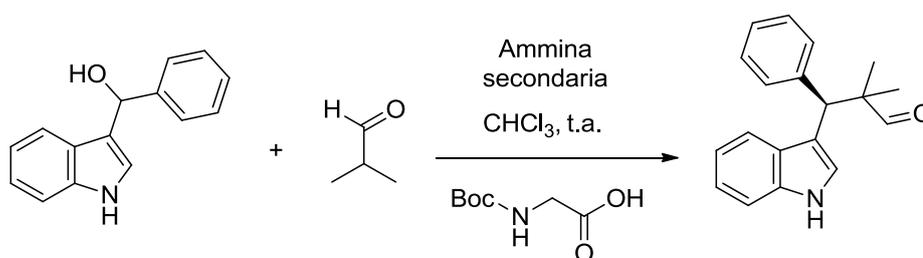
Per eliminare definitivamente l'inconveniente appena descritto è stato poi messo a punto un sistema di filtrazione del cloroformio, in modo da eliminare definitivamente ogni traccia di sottoprodotto: il solvente viene filtrato su allumina basica (Al₂O₃), appena prima del suo utilizzo, per eliminare lo stabilizzante etanolo, sempre presente nei composti clorurati. Viste le piccole quantità in gioco in organocatalisi e la presenza dell'etanolo pari all'1% nel cloroformio utilizzato, calcoli hanno mostrato che esso è circa in rapporto 1:1, in volume, con l'aldeide reagente e quindi è una presenza consistente nell'ambiente di reazione.

A conferma del tutto viene effettuata un'ulteriore prova a temperatura ambiente utilizzando il solvente filtrato e con il catalizzatore in forma enantiopura.

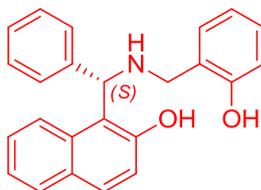


Si arriva ad un'ottima resa, pari al 90% e si ha l'effettiva scomparsa del sottoprodotto. E' perciò molto importante effettuare l'operazione appena descritta anche nelle prove che seguono.

g) Variazione del catalizzatore

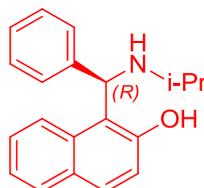


Prima prova con:



Resa: 67%
ee: 24%
in circa 26h

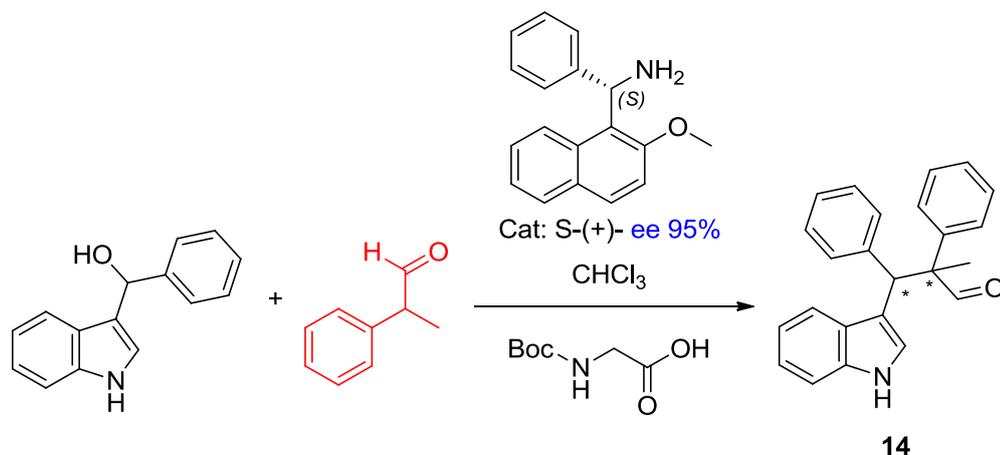
Seconda prova con:



Resa: 51%
ee: 23%
in circa 45h

In entrambi i casi, l'utilizzo di catalizzatori diversi ed in particolare contenenti ammine secondarie non rende più o meno efficace la formazione del prodotto; la reazione va a completamento, ma con rese inferiori.

h) Variazione dell'aldeide e della temperatura di reazione



Prima prova: t.a.; Resa: 45% in circa 17h;

Seconda prova: -7°C; Resa: 21% in circa 70h.

La reazione giunge a completezza anche nelle ultime due prove, seppur le rese risultano inferiori e la reazione più ricca di impurezze rispetto ai casi precedenti. Non sono stati invece determinati gli eccessi enantiomerici perché non è stato possibile fare la reazione con il catalizzatore racemo: lo spettro HPLC risulta così di difficile interpretazione a causa della presenza di numerosi segnali.

Possibile soluzione: riduzione dei prodotti aldeidici sintetizzati

Sugli spettri HPLC, necessari per la determinazione degli eccessi enantiomerici, vengono evidenziate e seguite meglio le forme alcoliche, rispetto a quelle aldeidiche, quindi ai fini di una migliore analisi si è pensato in un secondo momento di effettuare una riduzione con NaBH₄ dei prodotti ottenuti. Tali riduzioni vengono effettuate sia sul prodotto ottenuto con il catalizzatore racemo, che sull'enantiopuro, come descritto nella parte sperimentale. Le reazioni di riduzione sono operativamente semplici ed avvengono tutte con ottime rese, ma purtroppo confermano in maniera inequivocabile, tramite HPLC, che l'eccesso enantiomerico è intorno al 10%. Inoltre, gli spettri HPLC ottenuti con i prodotti ridotti sono estremamente chiari: i segnali dei due enantiomeri sono separati da 4minuti.

Conclusioni

Dopo la sintesi dei composti necessari per la reazione di α -alchilazione delle aldeidi scelta è stato suddiviso il progetto in due fasi.

In un primo momento è stata verificata l'efficacia del derivato amminico sintetizzato e riportato nella sottostante **figura 26**, scelto come catalizzatore della reazione.

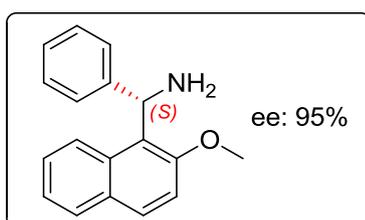


Figura 26: molecola di catalizzatore

Successivamente abbiamo potuto fare diverse prove, con vari substrati e condizioni di reazione, nel tentativo di individuare quelle ottimali e ciò in catalisi asimmetrica si traduce nell'ottenere alte rese e buoni eccessi enantiomerici.

Riassumendo, dai vari cambiamenti effettuati si possono trarre nell'ordine le seguenti conclusioni:

- resa ed eccesso enantiomerico non dipendono dalla concentrazione dell'ambiente di reazione;
- la presenza del co-catalizzatore acido non è importante ai fini della formazione del prodotto;
- la chiralità dell'acido non è determinante per migliorare l'eccesso enantiomerico;
- il cloroformio risulta il solvente migliore, dopo opportuna eliminazione degli stabilizzanti;
- la reazione avviene anche con catalizzatori contenenti funzionalità amminica secondaria;
- l'ingombro sul carbonio α dell'aldeide non è importante; si ottiene il prodotto anche quando l'ingombro sterico in α è maggiore di due "semplici" metili.

Progetto futuro:

Tenendo presenti tutti gli aspetti già indagati e le conseguenti conclusioni per ognuno di essi, potrebbe essere interessante per migliorare gli eccessi enantiomerici individuare nuovi derivati dell'ammina di Betti che:

- 1) permettono un ingombro ancora maggiore sull'ossigeno fenolico;
- 2) inseriscono delle derivatizzazioni anche sull'anello aromatico in α al centro chirale.

Calcolo degli spettri IR delle molecole di prodotto e catalizzatore della reazione organica

INTRODUZIONE^{28a}

L'espressione "chimica teorica" può essere considerata come la rappresentazione matematica della chimica ed è spesso sinonimo di meccanica quantistica; mentre "chimica computazionale" è solitamente usata quando un metodo matematico è sufficientemente sviluppato per essere utilizzato su un calcolatore e comprende non solo meccanica quantistica, ma anche meccanica molecolare, minimizzazioni, simulazioni, analisi conformazionali, per capire e predire il comportamento di sistemi molecolari. Per altri aspetti, invece, la chimica computazionale può fornire informazioni che vanno validate in un secondo momento mediante dati ottenuti sperimentalmente, in modo da poter poi ritenere il metodo corretto e considerare attendibili le successive informazioni, quelle che sperimentalmente sarebbero difficili o troppo costose da ottenere.

La crescente potenza di calcolo a disposizione ha permesso, negli ultimi anni, un notevole incremento del numero di pubblicazioni inerenti a studi condotti con l'ausilio della chimica computazionale. Inoltre, l'interazione tra grafica molecolare e metodi teorici ha dato un grosso contributo all'analisi e all'interpretazione dei risultati delle elaborazioni computazionali.

Molecular mechanics

La meccanica molecolare^{28a} viene usata per fare calcoli su sistemi contenenti un significativo numero di atomi, per determinare le strutture molecolari e le energie dei conformeri mediante le leggi fisiche della meccanica classica e precisamente la meccanica Newtoniana per sistemi molecolari modello.

L'energia potenziale di un sistema viene ottenuta usando un *force field*, cioè il set di parametri, ed un funzionale (1) che descrive l'energetica del sistema come il contributo di quattro o più termini che quantificano le interazioni inter ed intramolecolari del sistema.

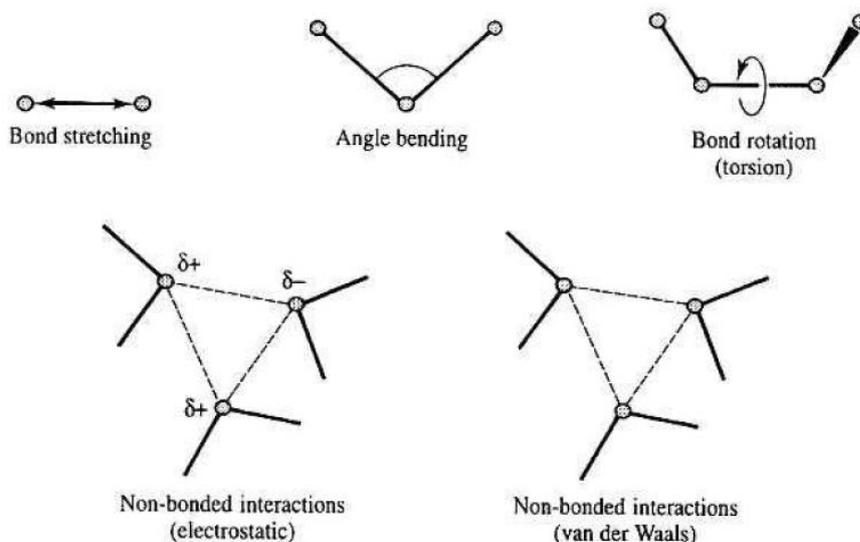
$$(1) V_{tot}(\mathbf{r}) = V_{stretching} + V_{bending} + V_{torsion} + V_{non-bonded}$$

Sostituendo ad ogni componente della funzione le corrispondenti equazioni, la (1) diventa:

$$(2)V_{tot}(r) = \sum_{bonds} \frac{K_i}{2(l_i - l_{i,0})^2} + \sum_{angles} \frac{K_i}{2(\theta_i - \theta_{i,0})^2} + \sum_{torsions} \frac{V_n}{2(1 + \cos(n\omega - \gamma))} + \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N (4\epsilon_{ij}[(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}})^{12} - (\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}})^6] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}})$$

Il primo termine della funzione^{28b} riguarda le interazioni tra due atomi legati, il secondo è una sommatoria delle variazioni degli angoli di valenza (l'angolo formato tra tre atomi A-B-C, in cui A e C sono entrambi legati a B), il terzo descrive la torsione che avviene con la rotazione di un legame e con essa come varia l'energia; gli ultimi, invece, sono i termini che descrivono le interazioni tra parti di non legame del sistema. Esistono infine due tipi di interazioni di non legame: elettrostatico e di Van der Waals.

Rappresentazione schematica dei principali quattro tipi di contributi appena descritti:



In questo modo si può studiare un sistema molecolare con una buona approssimazione senza avere costi computazionali eccessivi.

Quando si definisce un *force field* vanno specificati anche i parametri e non solo la forma funzionale; possono essercene diversi, ma con la stessa forma funzionale o altri con diverse forme in grado però di portare a risultati comunque confrontabili. Un *force field* va considerato nella sua intera entità, in quanto non è corretto dividere l'energia nei suoi singoli componenti; ciò nonostante, a volte, alcuni termini sono sufficientemente

indipendenti dagli altri (i *bond* e gli *angle* in particolare) al punto da rendere accettabili alcune approssimazioni. Gli elementi generalmente usati in questi ambiti sono creati per riprodurre proprietà strutturali, ma possono anche essere usati per predire proprietà con grande accuratezza, come avviene per gli spettri molecolari.

Vi sono diverse aree di applicazione, tra le quali la minimizzazione energetica dove viene esplorata la superficie di energia potenziale (*Potential Energy Surface*), con un appropriato algoritmo, alla ricerca di un minimo energetico, che è sempre un minimo locale e non un minimo assoluto. Tale superficie è infatti talmente ampia che l'algoritmo non riesce ad esplorarla completamente; vi sono inoltre numerosi minimi, perciò esiste sempre una configurazione a più bassa energia rispetto a quella presunta tale in cui l'algoritmo in questione si arresta.

Quantum mechanics

Attualmente la meccanica quantistica può essere usata per fare calcoli di sistemi molecolari di interesse pratico; è inoltre la base teorica della fisica moderna e spiega la natura e il comportamento di materia ed energia a livello atomico o subatomico tramite l'utilizzo di funzioni d'onda che danno informazioni sulla probabilità della posizione degli elementi: gli elettroni e i protoni. Essa tratta esplicitamente i nuclei, gli elettroni e le interazioni tra loro che sono il risultato delle cariche, della mobilità elettronica e determinano la distribuzione spaziale di nuclei ed elettroni e la loro energia.

Il principale inconveniente dell'applicazione della quantomeccanica è il notevole dispendio delle risorse di calcolo, tale da consentire lo studio di sistemi con un numero limitato di atomi: più alto è il livello teorico utilizzato, minore è il numero di atomi che è possibile studiare con le risorse attualmente a disposizione dei chimici computazionali.

La quantomeccanica permette anche di spiegare fatti che con le teorie fisiche precedenti non erano dimostrabili o giustificabili completamente, come ad esempio l'assorbimento ed il rilascio di energia in quantità discrete, oppure la duplice natura della materia che ha sia proprietà di onda che di particella.

Infine, diverse proprietà fisiche delle particelle, ottimizzazioni geometriche, il calcolo degli orbitali HOMO e LUMO, il potenziale elettrostatico e le frequenze vibrazionali necessarie per caratterizzare uno spettro IR vengono descritte proprio da funzioni d'onda.

1) *Ottimizzazione geometrica via QM*^{28c,29}

Viene definita geometria molecolare la disposizione degli atomi nello spazio e nella molecola.

Lo scopo principale dell'ottimizzazione è quello di trovare la conformazione a più bassa energia di una molecola o di diversi conformeri in equilibrio tra loro. Per fare questo si esplora la superficie di energia potenziale, che è una rappresentazione dell'energia totale della molecola in funzione della posizione degli atomi. I minimi sono individuati utilizzando metodi numerici che gradualmente cambiano le coordinate per produrre configurazioni ad energia sempre minore, fino alla localizzazione di quella minima.

La superficie di energia potenziale è caratterizzata da punti distinti di massimo e di minimo, locali o globale e da punti di sella (punti con un massimo in una direzione e un minimo nell'altra). Minimi locali diversi corrispondono a diverse conformazioni o a strutture isomeriche.

Sono stati sviluppati diversi algoritmi per trovare un punto stazionario, nel quale le forze sulla superficie di energia potenziale sono zero; viene fatto innanzitutto mediante la derivata prima dell'energia (quindi il gradiente), che nel minimo deve essere pari a zero, poi con la derivata seconda, la quale deve essere invece positiva. L'algoritmo ideale è quello che porta al risultato nel minore tempo possibile ed utilizzando la minore quantità di memoria.

2) *Orbitali di frontiera*^{30,31}

Gli orbitali HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) sono comunemente chiamati orbitali di frontiera; il primo si riferisce all'orbitale molecolare a più alto livello energetico occupato, l'altro invece al più basso non occupato. Questi orbitali sono importanti per lo studio del legame chimico tra le molecole, che avviene, ad esempio, quando l'HOMO di una molecola interagisce con il LUMO di un'altra per formare una nuova configurazione stabile. I composti elettrofili possono infatti legarsi ad atomi con forte carattere HOMO, perciò ricchi di elettroni; al contrario, i nucleofili con atomi carenti di elettroni, quindi aventi forte carattere LUMO.

L'HOMO mi da informazioni sull'energia di prima ionizzazione, che secondo il teorema di Koopmans sarebbe l'energia dell'HOMO con il segno meno davanti; analogamente l'energia per il LUMO, la quale è correlata a quella della molecola con un elettrone in più, dunque carica negativamente.

Teorema di Koopmans^{28d}: l'energia di un elettrone in un orbitale coincide spesso con l'energia richiesta per rimuovere l'elettrone e dare il corrispondente ione.

3) *Potenziale elettrostatico (ESP)*

Il potenziale elettrostatico in un punto è il lavoro fatto per portare una carica positiva unitaria dall'infinito a quel punto, mentre il molecolare deriva dall'interazione tra una distribuzione di carica (elettroni e nuclei) ed una carica puntiforme positiva unitaria. Esso è una proprietà locale, è calcolabile su di un reticolo tridimensionale intorno ad una molecola e riceve contributi sia dai nuclei, che dagli elettroni.

Ai fini di una rappresentazione grafica, il potenziale può essere codificato mediante tre colori che sono il blu, il verde ed il rosso, rispettivamente per le zone positive, neutre e negative delle molecole raffigurate.

4) *Radiazione infrarossa*

La radiazione infrarossa ha una lunghezza d'onda compresa tra 700 nm e 1 mm, cioè tra la radiazione visibile e le microonde.

La spettroscopia infrarossa è una tecnica di assorbimento utilizzata a) in chimica analitica, nella caratterizzazione dei materiali e b) per lo studio di legami chimici in chimica-fisica, in quanto i gruppi funzionali più comuni nelle molecole organiche in genere assorbono in zone precise dello spettro.

a) La spettroscopia di assorbimento infrarosso³² è infatti un potente strumento per identificare composti, organici o inorganici, con l'eccezione di pochi composti omociclici, come ossigeno, cloro e azoto. In genere, ogni specie molecolare ha uno spettro di assorbimento unico. L'energia della radiazione infrarossa è sufficiente per provocare transizioni di tipo vibrazionale e rotazionale, ma non lo è invece per le elettroniche; gli spettri mostrano perciò essenzialmente i picchi che si originano da transizioni tra i vari livelli quantici vibrazionali: le molecole sono in uno stato vibrazionale fondamentale, ma assorbendo radiazione IR passano ad uno stato vibrazionale eccitato. Le possibili vibrazioni di una molecola dipendono dal numero di legami che essa contiene e dal numero di atomi costituenti la molecola stessa. Il numero delle vibrazioni è elevato anche per molecole molto semplici e in genere esse differiscono tra loro in energia; ciò nonostante non tutti questi modi vibrazionali producono picchi infrarossi.

Esistono tre tipi di strumenti per effettuare l'assorbimento: spettrometri dispersivi, spettrometri in trasformata di Fourier (FTIR) e fotometri a filtro. I primi due sono utilizzati per ottenere spettri completi, i fotometri sono invece progettati per lavoro quantitativo. In genere lo strumento FTIR è il più comune e l'effettuare la trasformazione matematica permette di ottenere spettri IR in trasmittanza (rapporto tra intensità trasmessa I ed intensità

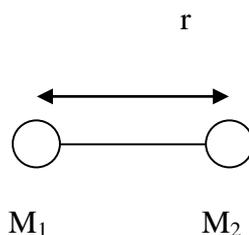
incidente I_0 , a una data frequenza e da picchi rivolti verso il basso). Effettuare la trasformata di Fourier permette infatti di trasformare l'intensità del segnale raccolto in funzione del tempo, in trasmittanza in funzione della frequenza.

b) Per quanto riguarda lo studio dei legami chimici va tenuto presente che ogni metodo in grado di calcolare l'energia di una molecola con una determinata geometria, può in linea di principio calcolare anche le sue frequenze vibrazionali e queste ultime sono utili per:

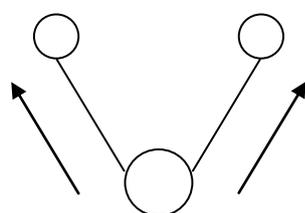
- caratterizzare una specie;
- ottenere energie;
- interpretare o predire spettri infrarossi.

Lo stato vibrazionale di una molecola è l'insieme di diversi tipi di vibrazione, che prendono il nome di *modi normali di vibrazione*, di cui i principali sono:

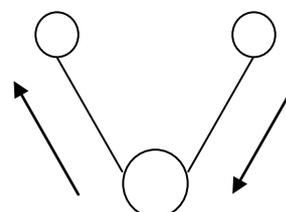
- *Vibrazione di stretching*, dove varia la distanza di legame;



Questo tipo di stretching può essere *simmetrico*, quando entrambi i legami vanno verso l'esterno o *asimmetrico*, quando mentre uno si allunga, l'altro si accorcia (maggiormente visibile in un sistema a tre atomi, come di seguito mostrato).

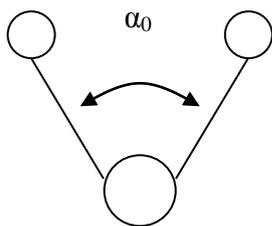


SIMMETRICO



ASIMMETRICO

- *Vibrazione di bending* o piegamento, quando varia l'angolo di legame. Queste frequenze sono in genere inferiori alle precedenti;



- *Vibrazione di twisting*, quando si hanno deformazioni “dentro o fuori” dal piano, anche in questo caso in modo *simmetrico* o *asimmetrico*.

Nelle molecole ci sono molti atomi che vibrano in modo coordinato; in generale, per una molecola di N atomi sono possibili $3N-6$ vibrazioni (o $3N-5$ per molecole lineari), motivo per cui sono possibili diverse vibrazioni anche per molecole semplici. Ciò nonostante, non tutte le vibrazioni di una molecola provocano assorbimento all'IR, infatti non c'è assorbimento senza variazione del momento di dipolo molecolare. Molecole con legami polari, quali ad esempio il metano e il diossido di carbonio, possono risultare apolari a causa della loro geometria rispettivamente tetraedrica e lineare centro – simmetrica che produce un momento molecolare nullo.

Le bande IR hanno intensità diversa e ciò dipende dalla variazione del momento dipolare provocata dalla vibrazione ed in generale, maggiore è la variazione di momento di dipolo, più intenso è l'assorbimento (regola di selezione per avere attività nell'infrarosso). Per questo motivo sono intensi gli assorbimenti relativi a vibrazione di legami polarizzati (es: stretching dei C=O) e deboli o assenti quelli di molecole simmetriche, in cui non varia in modo apprezzabile il momento dipolare.

La frequenza di una banda³³ di assorbimento IR dipende invece dalla costante di forza di legame e inversamente dalla massa degli atomi coinvolti nella vibrazione:

$$\omega = (k/m)^{1/2}$$

Perciò la frequenza di banda ω aumenta con l'aumentare della costante di forza k e con il diminuire della massa m .

OBIETTIVO DELLA SECONDA PARTE DEL PROGETTO

Per validare il metodo utilizzato per il calcolo abbiamo calcolato, in primo luogo, lo spettro dell'antracene e successivamente lo abbiamo confrontato con quello presente in letteratura, ottenuto sperimentalmente.

In questo progetto abbiamo poi calcolato gli spettri IR delle molecole organiche prodotte e catalizzatore della reazione, rispettivamente: l'(R)-3-(1H-indolo-3-il)-2,2-dimetil-3-fenilpropanale e l'(S)-(2-metossinaftalene-1-il)(fenil)metanamina.

Infine, come ulteriore conferma della correttezza del metodo applicato, è stato effettuato sperimentalmente lo spettro IR su un campione di catalizzatore e lo si è confrontato con il suo corrispondente, derivante dall'elaborazione computazionale.

MATERIALI E METODI

Gaussian09

Per i calcoli di meccanica quantistica abbiamo usato il software *Gaussian09*. Gaussian usa le teorie di meccanica quantistica per il calcolo dell'energia, di strutture molecolari e frequenze vibrazionali di sistemi molecolari; può essere inoltre usato per studiare il *path* di reazioni, includendo specie stabili e composti che sono difficili o impossibili da osservare sperimentalmente, quali quelli di transizione con tempi di vita estremamente brevi. Il software può perciò essere applicato allo studio di molecole e reazioni nelle condizioni più diverse.

Il codice di calcolo originario risale al 1970, grazie al lavoro di Pople e collaboratori³⁴ e la versione utilizzata nel progetto è la più recente.

Esistono inoltre molti software che leggono direttamente i files di output e visualizzano la struttura dei sistemi studiati; noi come interfaccia di Gaussian09 abbiamo usato Molden che leggendo i files di output permette di visualizzare orbitali molecolari, densità elettronica e potenziale elettrostatico, oltre che calcolare dalle frequenze lo spettro IR delle molecole studiate.

L'ottimizzazione, in Gaussian09, è stata effettuata con il metodo del Funzionale Densità (DFT) a livello B3LYP, scegliendo un set di base 6-31g(d); quelli più comunemente usati sono composti da funzioni atomiche.

Nel metodo B3LYP le costanti di forza sono determinate analiticamente per default e le frequenze vibrazionali dal calcolo delle derivate seconde dell'energia, utilizzando le coordinate cartesiane e trasformandole in un secondo momento in coordinate di massa e peso.

Molden

Molden³⁵ è usato per l'elaborazione e la visualizzazione di proprietà molecolari ed elettroniche calcolate con programmi quantomeccanici, quali ad esempio il già descritto Gaussian09.

Il software in questione è in grado di generare input per Gaussian09 e tali input possono essere originati usando per le strutture le *Z-matrix (Internal Coordinate Representation)*; un metodo che usa indici degli atomi, legami, angoli di bending e angoli diedri per descrivere un sistema. Tale matrice contiene una riga per ogni atomo del sistema e la posizione di un atomo viene descritta in base alla posizione degli altri. In alternativa si potrebbero usare le coordinate cartesiane (x, y, z) di tutti gli atomi presenti; sono questi i due modi più comuni per descrivere la posizione dei componenti il sistema. E' possibile trasformare un tipo di coordinate nell'altro, anche se in genere, a seconda dell'applicazione viene preferito un modo piuttosto dell'altro.

Schema operativo

Per ogni molecola presa in esame è stato seguito il seguente protocollo:

- 1) La prima operazione è stata disegnare la molecola di interesse in 2D con *MDL ISIS Draw*³⁶, che da la possibilità di assegnare e salvare la chiralità delle molecole studiate, importante ai nostri fini in quanto le molecole in questione sono chirali. L'output di questo programma è un file la cui estensione è “.skc” (in tale formato sono contenute informazioni inerenti la molecola tra cui la chiralità dei centri stereogenici).
- 2) La struttura tridimensionale delle molecole è stata ottenuta partendo da quella 2D con *Accelrys DS Visualizer (3D)*, che consente di salvare tali strutture nel formato del *Protein Data Bank* (“.pdb”)³⁷. Il software *DS Visualizer* è inoltre in grado di leggere la chiralità dai *files* generati con *ISIS Draw*.

- 3) Sulle strutture precedentemente modellate abbiamo poi effettuato una prima ottimizzazione geometrica basata sulla *Molecular Mechanics*, usando il force – field “UFF” (*Universal Force Field*). Quest’ultima operazione è stata effettuata utilizzando l’*open source software Avogadro*.
- 4) Siamo quindi passati ad una seconda ottimizzazione utilizzando Gaussian09, che si basa sulla *Quantum Mechanics*, giungendo alla struttura minimizzata che utilizzeremo in seguito per la caratterizzazione del composto. Ottenute le strutture minimizzate e verificato mediante il calcolo delle frequenze che avessimo ottenuto una geometria propria di uno stato fondamentale, abbiamo eseguito ulteriori calcoli allo scopo di avere le cariche atomiche, il potenziale elettrostatico (ESP), la densità elettronica e quindi la forma e l’energia degli orbitali, tra i quali quelli di frontiera, ed infine dalle frequenze lo spettro IR.

RISULTATI

Di seguito sono riportati i risultati inerenti la caratterizzazione delle molecole di: antracene (usata per la validazione del metodo), *(S)-(2-metossinaftalene-1-il)(fenil)matanamina* (catalizzatore) ed *(R)-3-(1H-indolo-3-il)-2,2-dimetil-3-fenilpropanale* (prodotto della reazione).

Antracene

Le **frequenze vibrazionali** calcolate sulla molecola di antracene minimizzata hanno valori positivi (3196,2845; 3208,6756; 3209,2140) e questo sta ad indicare che tale conformazione è ad uno stato fondamentale, quindi possono essere considerati validi i risultati ottenuti.

Con Molden è inoltre possibile riportare graficamente gli **orbitali HOMO** e **LUMO** della molecola, come rappresentato in **figura 27** e in **figura 28**.

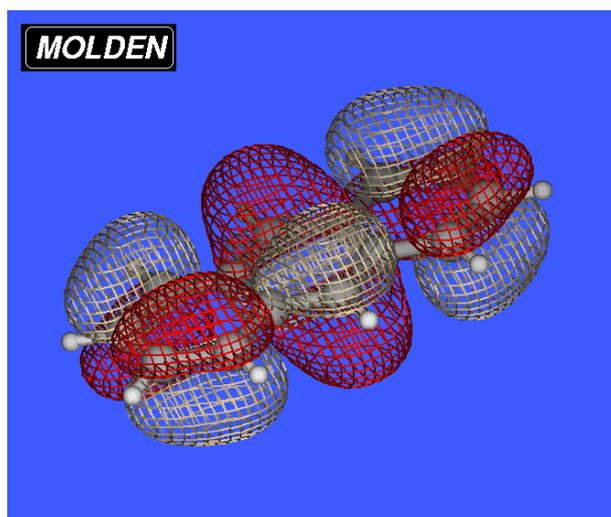


Figura 27: orbitali HOMO dell'antracene (attrazione tra le nuvole)

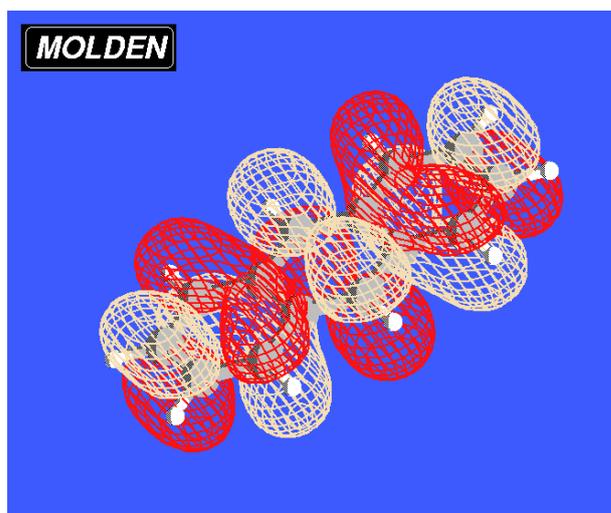


Figura 28: orbitali LUMO dell'antracene (repulsione tra le nuvole)

Osservando le precedenti figure è possibile notare una tendenza all'antilegame tra gli orbitali LUMO e al legame tra gli HOMO (nuvole elettroniche che si respingono o attraggono).

In **figura 29** vengono invece mostrati i valori delle **cariche atomiche** della molecola di antracene: gli atomi di idrogeno risultano avere carica positiva, mentre quelli di carbonio negativa, ad eccezione di quelli condivisi tra i tre anelli benzenici.

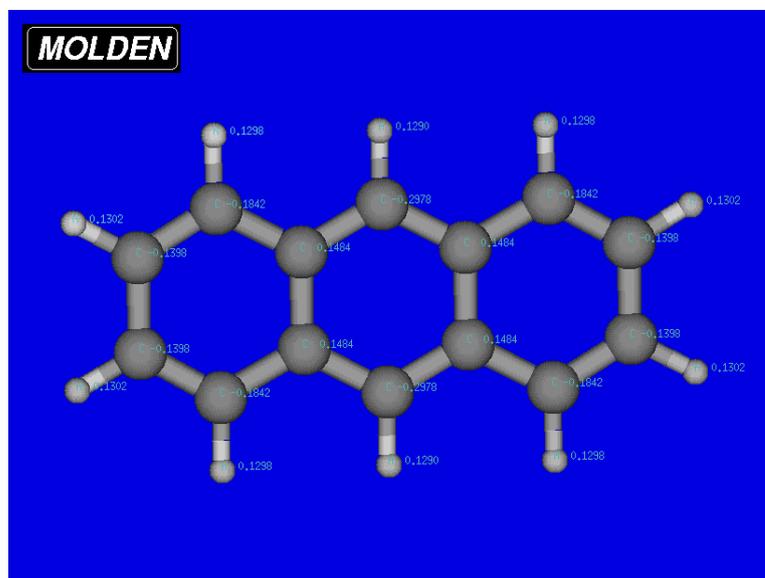


Figura 29: valori delle cariche degli atomi componenti la molecola

LEGENDA: carboni → gli atomi in grigio scuro
idrogeni → i piccoli atomi bianchi

Proseguendo con il calcolo delle proprietà della molecola, viene mostrato, in **figura 30**, il **potenziale elettrostatico** generato dalle cariche e proiettato sulla superficie di Van der Waals.

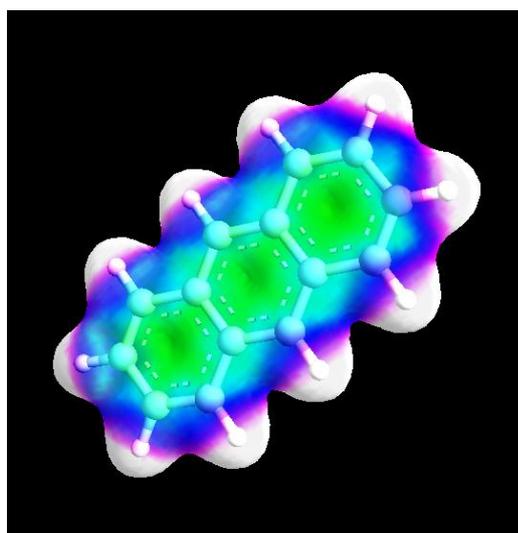


Figura 30: potenziale elettrostatico dell'antracene

LEGENDA: colore blu → +q
colore rosso → -q

Le **figure 31 e 32** che seguono riportano infine gli spettri d'assorbimento dell'antracene, ottenuti rispettivamente dalla letteratura³⁸ e dal calcolo effettuato utilizzando le frequenze vibrazionali calcolate a livello quantomeccanico. Per entrambi gli spettri vengono poi fatte le assegnazioni dei picchi IR, come descritto nelle **tabelle 4 e 5**.

Spettro IR sperimentale:

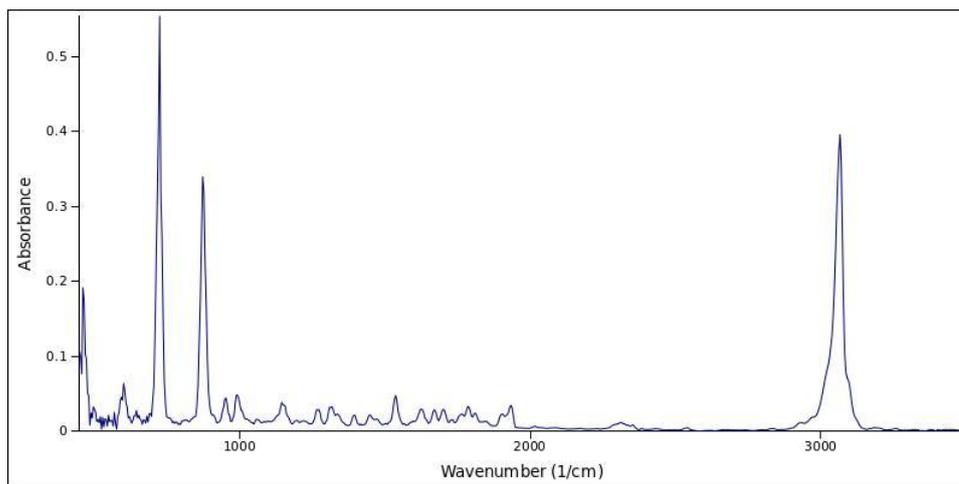


Figura 31: spettro sperimentale della molecola di antracene, espresso in assorbanza

Picchi più significativi dello spettro sperimentale:

Tabella 4: assegnazione dei picchi IR della molecola di antracene

| <i>FREQUENZE (cm⁻¹)</i> | <i>SEGNALE</i> |
|------------------------------------|---|
| 463 | C-C e C-H più centrali alla molecola |
| 728 | C-H (tutti) |
| 877 | I 4 C-H alle estremità e i 2 dell'anello centrale |
| 3068 | C-H degli anelli più esterni (forte) |

Spettro IR computazionale:

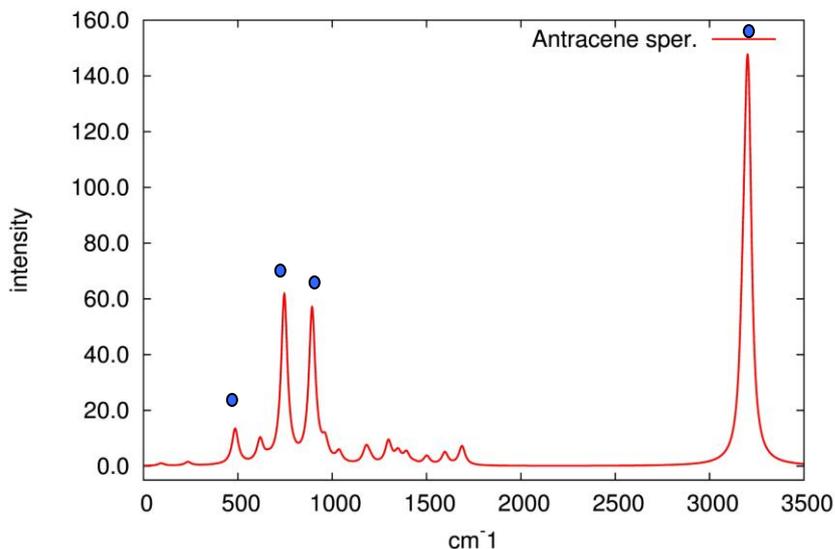


Figura 32: spettro computazionale della molecola di antracene, espresso in assorbanza

Picchi più significativi dello spettro computazionale (da assegnazione con “Molden”):

SEGNATI in figura CON I “PALLINI” AZZURRI

Tabella 5: assegnazione dei picchi IR della molecola di antracene

| <i>FREQUENZE (cm⁻¹)</i> | <i>INTENSITA'</i> | <i>SEGNALE</i> |
|------------------------------------|-------------------|---|
| 485,663 | 12,75 | C-C e C-H più centrali alla molecola |
| 746,098 | 60,31 | C-H (tutti) |
| 893,237 | 54,57 | I 4 C-H alle estremità e i 2 dell'anello centrale |
| 3196,284 | 73,11 | C-H degli anelli più esterni (forte) |

Segnali più diagnostici ricavati dall'assegnazione con tabella (vedere **allegato**) :

C-C alcano tra 500 e 1300 cm⁻¹ circa, di forza debole;

C-H alchene, circa a 3100 cm⁻¹ (stretch), di forza media.

Per poter considerare valido il metodo operativo descritto e quindi i risultati che ne derivano, è utile un confronto diretto dei segnali diagnostici derivanti da entrambi gli spettri:

Tabella 6: confronto tra i due spettri della molecola di antracene

| <i>FREQUENZE Sperm.</i> (cm^{-1}) | <i>FREQUENZE Comput.</i> (cm^{-1}) | <i>SEGNALE</i> |
|--|---|--|
| 463 | 485,663 | C-C e C-H più centrali alla molecola |
| 728 | 746,098 | C-H (tutti) |
| 877 | 893,237 | I 4 C-H alle estremità e i 2 dell'anello centrale |
| 3068 | 3196,284 | C-H degli anelli più esterni (forte) |

Come mostrato in **tabella 6**, si può effettivamente notare una netta corrispondenza tra spettro sperimentale e quello computazionale.

Allegato³⁹: Linee guida per interpretare gli spettri IR

Anche se non esistono gruppi di regole per la interpretazione completa degli spettri infrarossi, si è trovato che possono essere utili alcune linee - guida generali.

1) Cominciare dalla parte sinistra dello spettro e fare un esame preliminare della regione fra 4000 e 1500 cm^{-1} . In questa regione si osservano tutte le caratteristiche vibrazioni di stretching per i gruppi funzionali più importanti, come l'OH, l'NH, il C=O e il C=C. È da ricordare che l'osservazione mancata di bande di assorbimento in questa zona è di grande importanza, in quanto limita grandemente i tipi di composti che devono essere presi in considerazione per assegnare la struttura del composto di cui si è fatto lo spettro.

2) Laddove è possibile, le assegnazioni di bande fatte in via provvisoria nell'esame preliminare precedente devono essere confermate o elaborate esaminando le altre porzioni dello spettro.

3) Esaminare la regione di stretching del CH attorno ai 3000 cm^{-1} per ricavarne informazioni riguardo agli idrogeni legati a carboni insaturi. Se si trovano indicazioni di questo tipo, occorre cercare di stabilire il tipo di insaturazione utilizzando altre informazioni dallo spettro.

4) Esaminare lo spettro fra 1500 e 600 cm^{-1} , per evidenziare altri gruppi funzionali, quali gli eteri o gli alogeni. Ciò è particolarmente importante se lo studio non ha rivelato la presenza di alcuno dei gruppi funzionali più usuali.

In **tabella 7** sono riportate le frequenze di assorbimento infrarosso caratteristiche dei gruppi funzionali.

Tabella 7: corrispondenza tra frequenze e gruppi funzionali

| Gruppo | Classe di Composti | Intervallo, cm⁻¹ | Intensità |
|---------------|---|--|-----------------------|
| C-H | Alcano | 2965-2850 (stretch) | forte |
| | -CH ₃ | 1450 (bend) | media |
| | | 1380 (bend) | media |
| | -CH ₂ | 1465 | media |
| Alchene | Alchene | 3095-3010 (stretch) | media |
| | | 700-1000 (bend) | forte |
| | Alchino | 3300 circa | forte |
| Aldeide | Aldeide | 2900-2820 | debole |
| | | 2775-2700 | debole |
| | Alcano | 700-1200 (generalmente non utilizzabile) | debole |
| C-C | Alchene | 1680-1620 | variabile |
| | Alchino | 2260-2100 | variabile |
| | Chetone | 1715 | forte |
| C=O | Aldeide | 1725 | forte |
| | Acido carbossilico | 1710 | forte |
| | Esteri | 1735 | forte |
| | Ammide | 1650 | forte |
| | Anidride | 1820-1760 | forte |
| | Alcoli, esteri, acidi carbossilici, eteri | 1300-1000 | forte |
| O-H | Alcol | | |
| | monomero | 3650-3590 | variabile e netta |
| | legato con legame H | 3400-3200 | forte e allargata |
| | Acido carbossilico legato con legame H | 3300-2500 | variabile e allargata |
| N-H | Ammina primaria e Ammide | 3500 (circa) stretch | media |
| | Ammina secondaria e Ammide | 3500 stretch | media |
| CN | Nitrile | 2260-2240 | media |
| C-X | Fluoruro | 1400-1000 | forte |
| | Cloruro | 800-600 | forte |
| | Bromuro | 600-500 | forte |
| | Ioduro | 500 (circa) | forte |

Molecola di catalizzatore

E' stato ripetuto il tutto per la molecola di catalizzatore minimizzata, le cui **frequenze vibrazionali**, anche in questo caso, hanno valori positivi (3231,0908; 3452,4409; 3547,1790); tale conformazione è ad uno stato fondamentale, quindi possono essere considerati validi i risultati ottenuti, analogamente a quanto già affermato per la molecola antracene di riferimento.

Grazie a Molden vengono poi riportati graficamente gli **orbitali HOMO** e **LUMO** della molecola in esame, come rappresentato in **figura 33** e in **figura 34**.

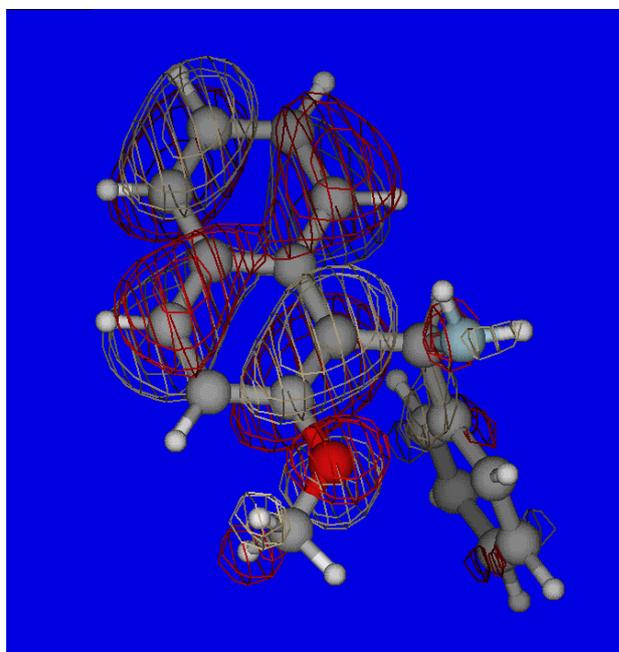


Figura 33: orbitali HOMO della molecola di catalizzatore (attrazione tra le nuvole)

LEGENDA: atomo rosso → ossigeno
atomo azzurro → azoto

In questo caso è possibile osservare la zona della molecola con maggiore carattere nucleofilo: sono infatti visibili nuvole sugli atomi di azoto e ossigeno e sull'anello naftalenico.

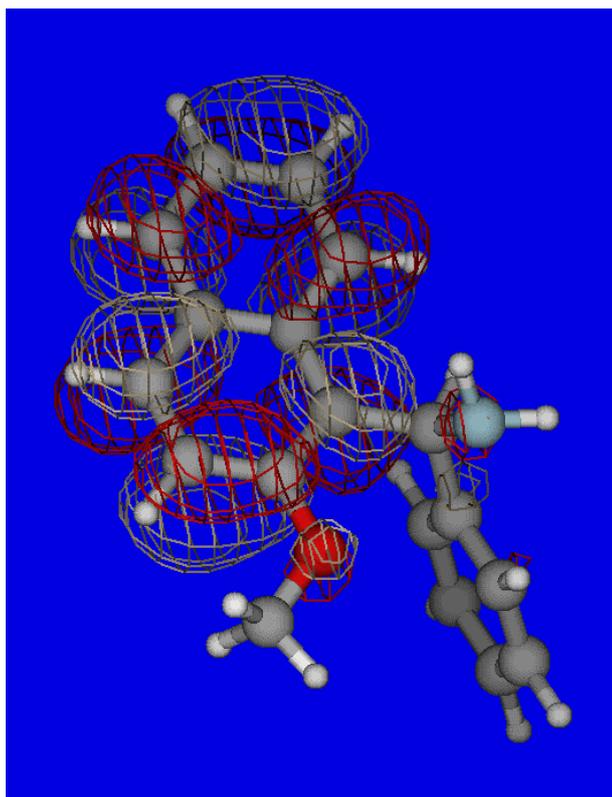


Figura 34: orbitali LUMO della molecola di catalizzatore (repulsione tra le nuvole)

In questa seconda immagine è invece visibile la zona della molecola con maggiore carattere elettrofilo: sono presenti delle nuvole elettroniche, tendenzialmente complementari a quelle del caso precedente, solo sull'anello naftalenico; spariscono quelle sugli atomi di azoto e ossigeno.

Nella **figura 35** riportata di seguito vengono mostrati invece i valori delle **cariche atomiche** della molecola di prodotto: gli atomi di idrogeno risultano avere carica positiva mentre quelli di carbonio negativa, ad eccezione di quelli condivisi tra gli anelli; anche gli atomi di ossigeno e azoto hanno carica negativa e risultano i punti della struttura di maggiore interesse.

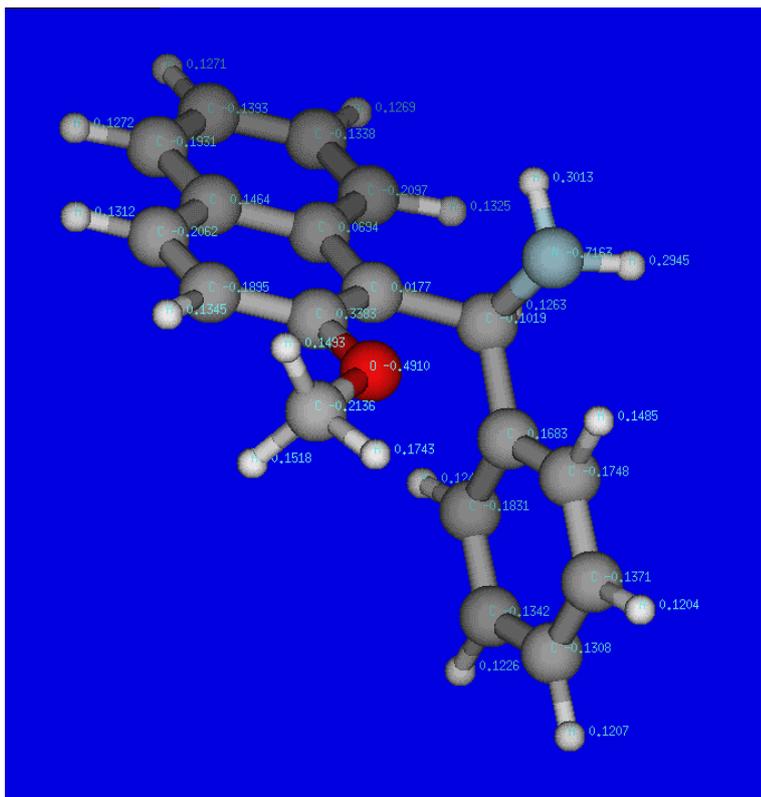


Figura 35: valori delle cariche degli atomi componenti la molecola

LEGENDA:
 carboni → gli atomi in grigio scuro
 idrogeni → i piccoli atomi bianchi
 atomo rosso → ossigeno
 atomo azzurro → azoto

Passando poi ad un'analisi più globale, è possibile anche in questo caso visualizzare il potenziale elettrostatico dovuto alla distribuzione delle cariche atomiche sulla superficie di Van der Waals e il tutto viene rappresentato, sempre attraverso una scala di colori, in **figura 36**.

Potenziale elettrostatico del catalizzatore:

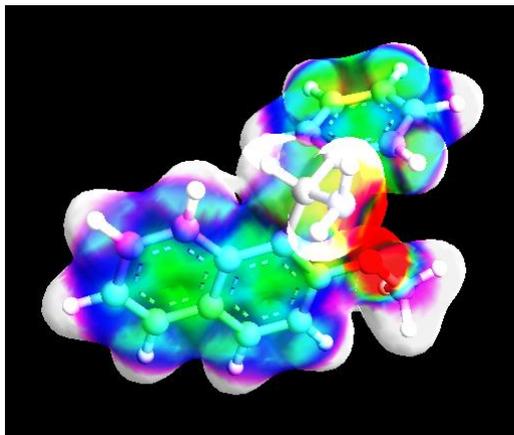


Figura 36: potenziale elettrostatico della molecola di catalizzatore

LEGENDA: colore blu → +q
 colore rosso → -q

Lo spettro IR, derivante esclusivamente da calcolo computazionale di quest'ultima molecola e la conseguente assegnazione dei picchi, risultano rispettivamente essere quelli riportati in **figura 37** e in **tabella 8**. In **figura 38** viene poi riportato lo spettro sperimentale derivante dall'analisi di un campione di catalizzatore, posto su una pasticca di KBr solido.

Nota: lo spettro sperimentale è stato ottenuto da un campione racemo di catalizzatore, mentre quello computazionale è stato calcolato prendendo in esame la molecola enantiopura realmente utilizzata nella parte di sintesi del progetto. Ciò nonostante, a livello di spettro IR il fatto non dovrebbe comportare differenze, in quanto sono i gruppi funzionali, gli atomi a produrre i segnali caratteristici e non la stereochimica della molecola.

Spettro IR del catalizzatore, **computazionale**:

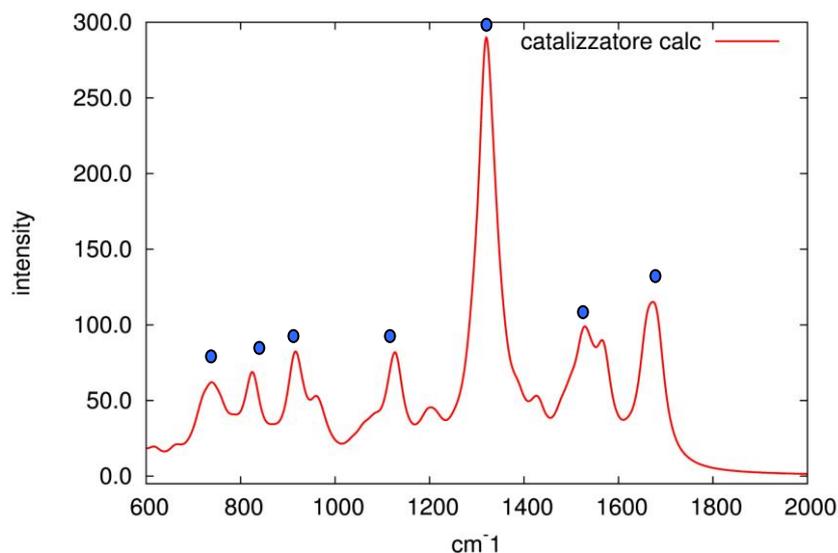


Figura 37: spettro computazionale della molecola di catalizzatore, espresso in assorbanza

Picchi più significativi dello spettro (da assegnazione con Molden):

SEGNATI in figura CON I “PALLINI” AZZURRI

Tabella 8: assegnazione dei picchi IR della molecola di catalizzatore

| <i>FREQUENZE (cm⁻¹)</i> | <i>INTENSITA'</i> | <i>SEGNALE</i> |
|------------------------------------|-------------------|--|
| 738,588 | 29,64 | C-C (indolo) + C-H (fenile) |
| 825,437 | 51,33 | C-H (indolo) |
| 914,348 | 56,62 | NH ₂ forte (bending) + C-C deboli |
| 1128,162 | 60,31 | C-H bending |
| 1319,007 | 237,59 | C-H del CH ₃ e dell'indolo |
| 1568,435 | 58,97 | C-C e C-H nell'indolo |
| 1678,813 | 43,44 | C-C e C-H indolo + NH ₂ debole (bending) |

Spettro IR del campione di catalizzatore (**sperimentale**):

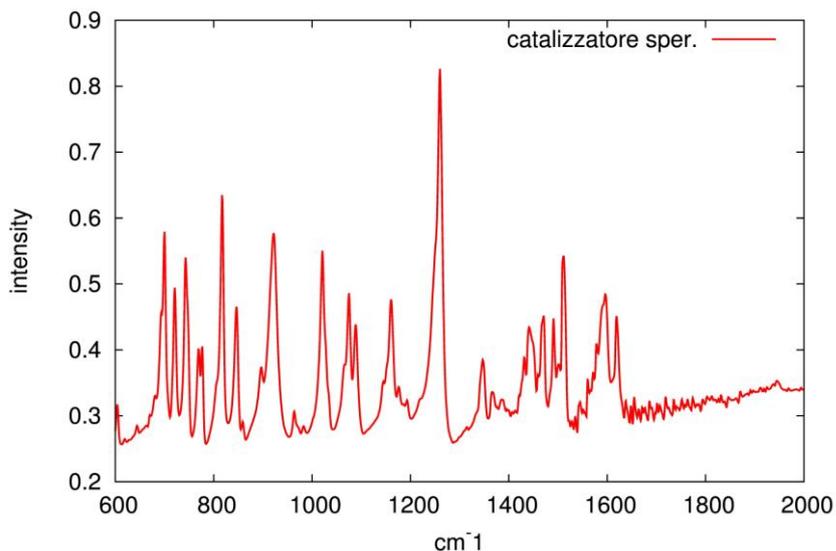


Figura 38: spettro sperimentale della molecola di catalizzatore, espresso in assorbanza

Infine, in **figura 39**, vengono riportati in un'unica immagine i due spettri, quello computazionale (**in rosso**) e lo sperimentale (**in verde**), per avere una visione più chiara dell'effettiva corrispondenza tra i due.

Per rendere confrontabili i due spettri è stata modificata la larghezza delle bande di quello calcolato, i cui valori sull'asse delle x sono stati moltiplicati per il fattore 0,955.

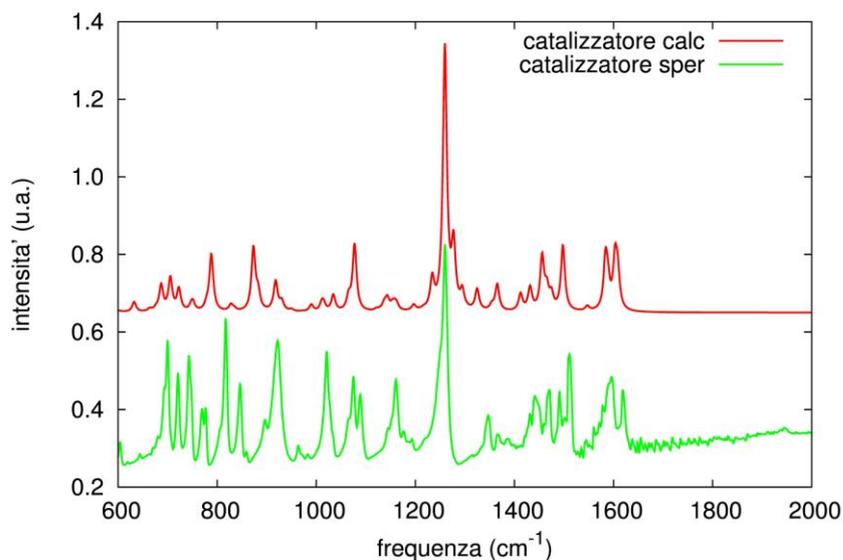


Figura 39: i due spettri a confronto, espressi in assorbanza

Ad ulteriore conferma del metodo operativo descritto e quindi dei risultati che ne derivano, è utile un confronto diretto dei segnali diagnostici derivanti da entrambi gli spettri:

Tabella 9: confronto tra i due spettri della molecola di catalizzatore

| <i>FREQUENZE Comput. (cm⁻¹)</i> | <i>FREQUENZE Sperim. (cm⁻¹)</i> |
|--|--|
| 631,159 | 601,159 |
| 680,435 | 640,942 |
| 715,217 | 700,362 |
| 730,072 | 720,290 |
| 750,000 | 739,855 |
| 784,420 | 784,420 |
| 868,841 | 893,578 |
| 913,406 | 923,188 |
| 1036,96 | 1022,10 |
| 1081,52 | 1081,52 |
| 1146,01 | 1160,87 |
| 1259,78 | 1259,78 |
| 1319,20 | 1348,91 |
| 1368,84 | 1373,55 |
| 1413,41 | 1398,55 |
| 1432,97 | 1432,97 |
| 1462,68 | 1472,83 |
| 1492,39 | 1502,54 |
| 1581,52 | 1596,38 |
| 1606,52 | 1626,09 |

Come si può notare nella tabella appena riportata, gli spettri presentano un numero di picchi, quindi di frequenze, maggiore rispetto al primo spettro calcolato (**figura 37**), inerente alla medesima molecola; nel confronto si ha infatti una risoluzione maggiore e sono perciò visibili più segnali.

Infine, i due spettri risultano confrontabili e il tutto costituisce, in primo luogo, un'ulteriore prova dell'affidabilità del metodo computazionale applicato e conferma in un secondo momento la struttura e conseguente caratterizzazione della molecola analizzata.

Molecola prodotto

Si arriva infine alla terza molecola analizzata: il prodotto. Le **frequenze vibrazionali** calcolate sulla struttura di prodotto minimizzata hanno valori positivi (3211,4683; 3295,6663; 3668,9711); anche quest'ultima conformazione è ad uno stato fondamentale, quindi possono essere considerati validi i relativi risultati.

Sempre utilizzando Molden vengono ottenuti e riportati graficamente gli **orbitali HOMO** e **LUMO** della molecola enantiopura di prodotto, come rappresentato in **figura 40** e in **figura 41**.

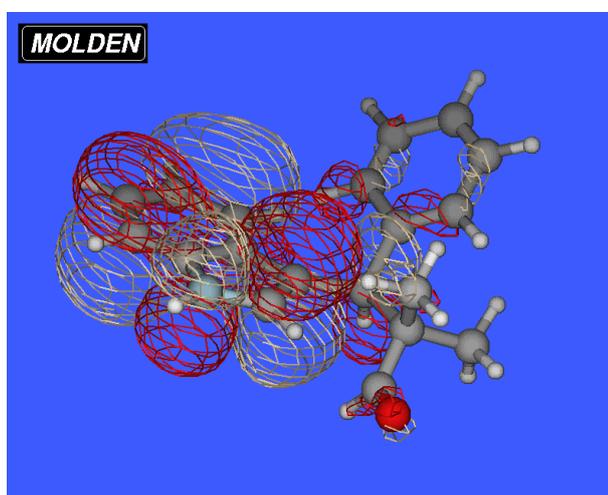


Figura 40: orbitali HOMO della molecola di prodotto (attrazione tra le nuvole)

LEGENDA: atomo rosso → ossigeno
 atomo azzurro → azoto

Anche in questo caso è possibile osservare qual è la zona della molecola con maggiore carattere nucleofilo: la parte di struttura a carattere indolico e contenente l'eterociclo con l'atomo di azoto.

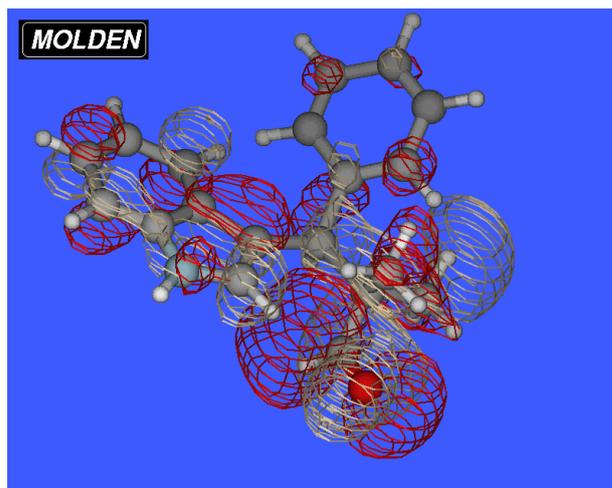


Figura 41: orbitali LUMO della molecola di prodotto (repulsione tra le nuvole)

Nella seconda immagine è invece visibile la zona della molecola con maggiore carattere elettrofilo; in questo caso il punto con il legame carbonilico aldeidico, tipicamente carente in elettroni.

In **figura 42** vengono poi mostrati i valori delle **cariche atomiche** della molecola di prodotto: gli atomi di idrogeno risultano avere carica positiva, mentre quelli di carbonio negativa (ad eccezione di quelli condivisi tra gli anelli), così come quelli di ossigeno e azoto, come nel caso precedente.

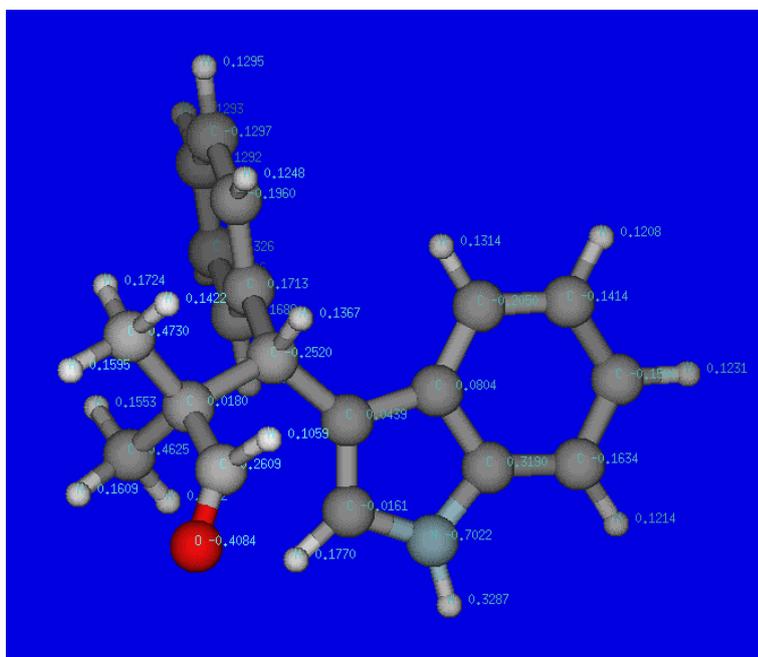


Figura 42: valori delle cariche degli atomi componenti la molecola

LEGENDA: carboni → gli atomi in grigio scuro; idrogeni → i piccoli atomi bianchi;
 atomo rosso → ossigeno; atomo azzurro → azoto

Passando poi ad una analisi più globale, è possibile anche per la molecola di prodotto visualizzare il potenziale elettrostatico dovuto alla distribuzione delle cariche atomiche sulla superficie di Van der Waals e il tutto viene rappresentato attraverso una scala di colori (**figura 43**), come nei due casi precedenti.

Potenziale elettrostatico del prodotto:

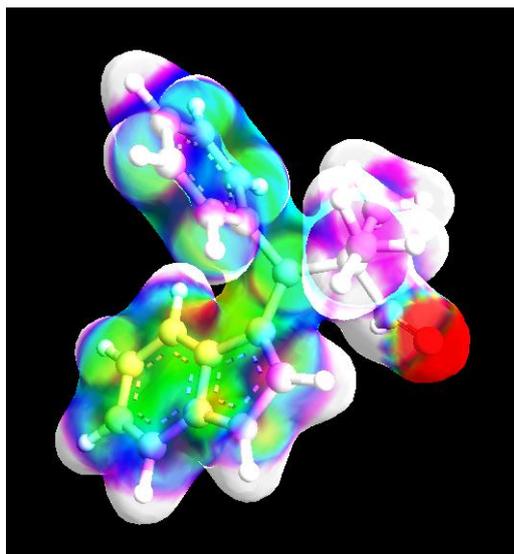


Figura 43: potenziale elettrostatico della molecola di prodotto

LEGENDA: colore blu → +q
 colore rosso → -q

Dopo aver verificato la solidità del metodo attraverso l'analisi della semplice molecola di antracene e successivamente di quella più complessa di catalizzatore, si ricava lo spettro IR del prodotto della reazione, come riportato in **figura 44**. L'assegnazione dei picchi è invece riportata in **tabella 10**.

Spettro IR del prodotto, derivante esclusivamente da calcolo **computazionale**:

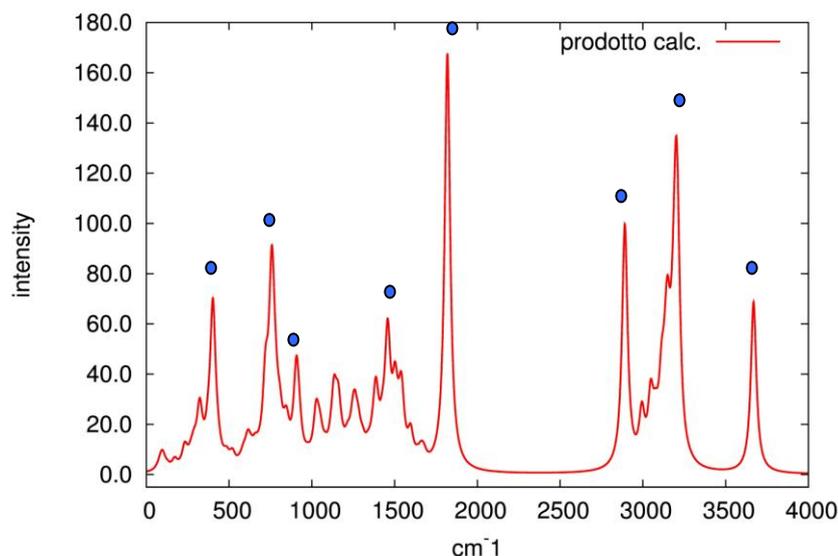


Figura 44: spettro computazionale della molecola di prodotto, espresso in assorbanza

Picchi più significativi dello spettro (da assegnazione con Molden):

SEGNATI in figura CON I “PALLINI” AZZURRI

Tabella 10: assegnazione dei picchi IR della molecola di prodotto

| <i>FREQUENZE (cm⁻¹)</i> | <i>INTENSITA'</i> | <i>SEGNALE</i> |
|------------------------------------|-------------------|--|
| 401,934 | 63,22 | N-H forte (indolo) + C-C deboli |
| 756,171 | 42,58 | C-H (indolo) |
| 906,440 | 33,74 | C-C e C-H (parte intorno al centro chirale) |
| 1454,499 | 15,22 | C-H dei CH ₃ e dell'aldeide |
| 1818,946 | 166,55 | Aldeide forte(COH) |
| 2890,998 | 97,23 | C-H aldeide forte |
| 3204,202 | 31,23 | C-H del fenile |
| 3668,971 | 68,19 | N-H forte |

Segnali più diagnostici ricavati dall'assegnazione con tabella (vedere **allegato**):

CH₃, di media intensità a 1380/1450 cm⁻¹;

C=O aldeidico, di forte intensità a circa 1725 cm⁻¹;

C-H aldeide circa a 2900 cm⁻¹ di debole intensità;

N-H, stretch, di media intensità a circa 3500 cm^{-1} .

Sugli anelli invece:

C-C alcano tra 500 e 1300 cm^{-1} circa, di forza debole;

C-H alchene, circa a 3100 cm^{-1} (stretch), di forza media.

Nota: In quest'ultimo caso il prodotto, attualmente in nostro possesso, si è degradato a causa del troppo tempo trascorso dalla sintesi all'analisi. Il campione non è analizzabile e quindi non è stato possibile registrare lo spettro a livello sperimentale, come è invece stato fatto nel caso precedente, relativo alla molecola di catalizzatore.

Una volta risintetizzata la molecola, per avere un'ulteriore conferma di ciò che è stato ampiamente descritto nelle pagine inerenti alla presentazione dei risultati, è possibile calcolare uno spettro sperimentale anche del prodotto. L'informazione permetterebbe un confronto diretto dei segnali costituenti i due spettri e quindi, ai fini del progetto, una completa analisi.

Parte Sperimentale

Strumenti e reagenti impiegati

Ove non diversamente specificato, i reattivi ed i solventi sono prodotti commerciali e sono utilizzati senza ulteriore purificazione.

L'andamento delle reazioni è stato seguito tramite:

- TLC, utilizzando piastre di gel di silice
- HPLC – DAD, utilizzando uno strumento *Hewlett Packard 1100* con colonna a fase diretta chirale *Phenomenex Lux Cellulose – 2* delle dimensioni di 250 mm x 4.6 mm ID.

Le purificazioni dei prodotti sono effettuate mediante cromatografia flash su colonna con fase fissa SiO₂ Kieselgel Merck (230-400 mesh; Sigma-Aldrich).

Gli spettri ¹H NMR sono registrati a 300.00, 400.00 MHz, gli spettri ¹³C NMR a 100.00 o 125.00 MHz in soluzione di cloroformio deuterato. Le molteplicità al carbonio sono stabilite attraverso esperimenti DEPT. Gli strumenti utilizzati sono Mercury 300 e 400; i *chemical shift* sono dati in δ (ppm) rispetto al segnale di riferimento del TMS e le costanti di accoppiamento sono riportate in Hertz.

Sigle ed abbreviazioni

DCM: Diclorometano

EA: Etile acetato

EE: Etere etilico

THF: Tetraidrofurano

ee: Eccesso enantiomerico

R_f: Rapporto al fronte del solvente (TLC)

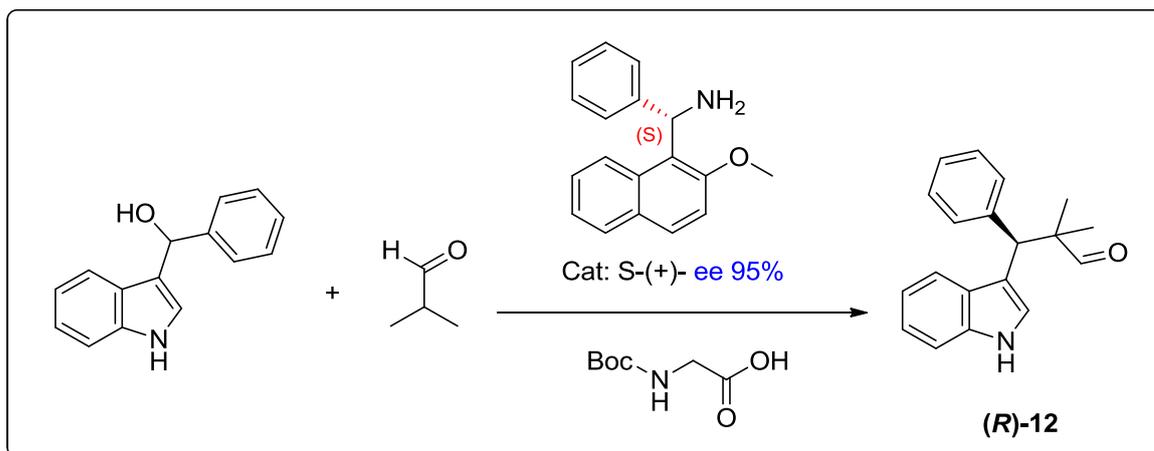
t_r: Tempo di ritenzione

CDCl₃: Cloroformio deuterato

TMS: Tetrametilsilano

TFE: Tetrafluoroetilene

Preparazione di (R)-3-(1H-indol-3-yl)-2,2-dimethyl-3-phenylpropanal [(R)-12]:



In un vials da 4ml si introducono nell'ordine:

- 5,1mg di catalizzatore dall'aspetto oleoso e con un capillare vista la piccola quantità;
- 3,5mg di acido;
- 2ml di cloroformio.

Si mette quindi una piccola ancoretta magnetica e si agita il tutto su un agitatore magnetico per circa 15 minuti, tempo necessario ai due reagenti per combinarsi e formare il catalizzatore completo della reazione.

Trascorsi i 15 minuti, si prelevano 22 μ l di aldeide con micro pipetta e puntale e si introduce il tutto nel "reattorino".

Si lascia quindi in agitazione per 5 minuti, in modo da omogeneizzare l'ambiente di reazione; dopo di che, si pesa l'ultimo substrato (45mg), l'indolo di colore rosa e lo si aggiunge al sistema.

Infine, si chiude il vials, sigillandolo ulteriormente con parafilm, lo si mette su agitatore magnetico e lo si immerge in un criostato contenente etanolo denaturato, per avere un ambiente di reazione con temperatura sotto lo zero; nel caso in questione di circa -7°C.

Aspetto della reazione: dopo l'omogeneizzazione si ha una soluzione di colore fucsia.

Controlli:

Circa 24 ore dopo si effettua un prelievo nella soluzione, con la punta di una pipetta e lo si diluisce in una provetta. Si fa quindi una TLC, con miscela eluente: esano/EA = 4/1 (totale di 5ml nella camera). Viene eseguita una TLC con l'indolo come riferimento e un campione della soluzione prelevata, in modo da verificare la scomparsa del primo e la formazione di nuovi prodotti.

Le verifiche mostrano la comparsa delle prime tracce di prodotto, ma ancora la presenza di notevole reagente; si decide perciò di lasciare proseguire la reazione, che viene periodicamente seguita per TLC.

Si può considerare la reazione conclusa dopo circa 55 ore.

Work - up:

A reazione ultimata si effettua un *plug*, necessario per eliminare il catalizzatore residuo, su colonna (diametro 1cm e altezza 5cm di silice), con circa 50ml della miscela utilizzata per la TLC sopra descritta e si raccoglie il tutto in una beuta, poi si concentra in un pallone al rotavapor. Per eliminare ogni traccia di solvente, in particolare dell'EA, si mette poi il pallone anche alla pompa.

Si ottengono circa 0,072g di residuo grezzo.

Dopo un primo spettro NMR si nota la presenza di un po' di EA e di reagente, si carica quindi il grezzo di reazione in colonna (1cm di diametro e circa 10cm di altezza) e si fa una separazione cromatografica con la medesima miscela eluente, per cercare di purificare il più possibile il prodotto di interesse.

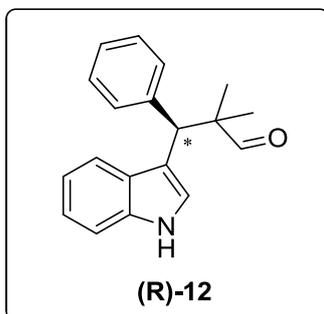
Dopo controllo delle frazioni su TLC, si isolano 0,0296g di prodotto desiderato e 0,0191g di prodotto contenente piccole quantità di impurezze. Si ottengono quindi in totale 0,0487g, pari ad una resa dell'87%.

Si esegue un'analisi HPLC sul prodotto purificato, ottenendo un eccesso enantiomerico del 22% circa.

Commento: si è condotta la reazione a bassa temperatura con la speranza di ottenere un eccesso enantiomerico migliore di quello già ottenuto a temperatura ambiente. I risultati lasciano supporre però che essa non influenzi o comunque non sia così determinante per l'andamento della reazione.

Nome IUPAC: (R)-3-(1H-indol-3-yl)-2,2-dimethyl-3-phenylpropanal [(R)-12]

PRODOTTO



| | |
|---------------|------------------------------------|
| Formula bruta | C ₁₉ H ₁₉ NO |
| P.M. (u.m.a.) | 277.360 |
| Aspetto | Solido |
| TLC (Rf) | 0.28 (esano/EA = 4/1) |

| ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): | ¹³ C-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): |
|--|---|
| 1.16 (s, 3H, CH ₃ gem.) | 18.7 e 23.0 (2CH ₃ gem.), 48.8 CH, |
| 1.21 (s, 3H, CH ₃ gem.) | 49.8 C, 110.9 CH, 115.4 C, 119.2, |
| 4.51 (s, 1H, CH Ph) | 119.4, 122.3, 122.4 e 126.6 (5CH), |
| 6.97 (m, 1H, CH ar.) | 127.8 C, 128.0 e 130.0 (2CH), 135.6 e |
| 7.10 – 7.30 (m, 9H, CH ar.) | 140.0 (2C), 206.2 CHO. |
| 8.10 (bs, 1H, NH) | |
| 9.64 (s, 1H, CHO) | |

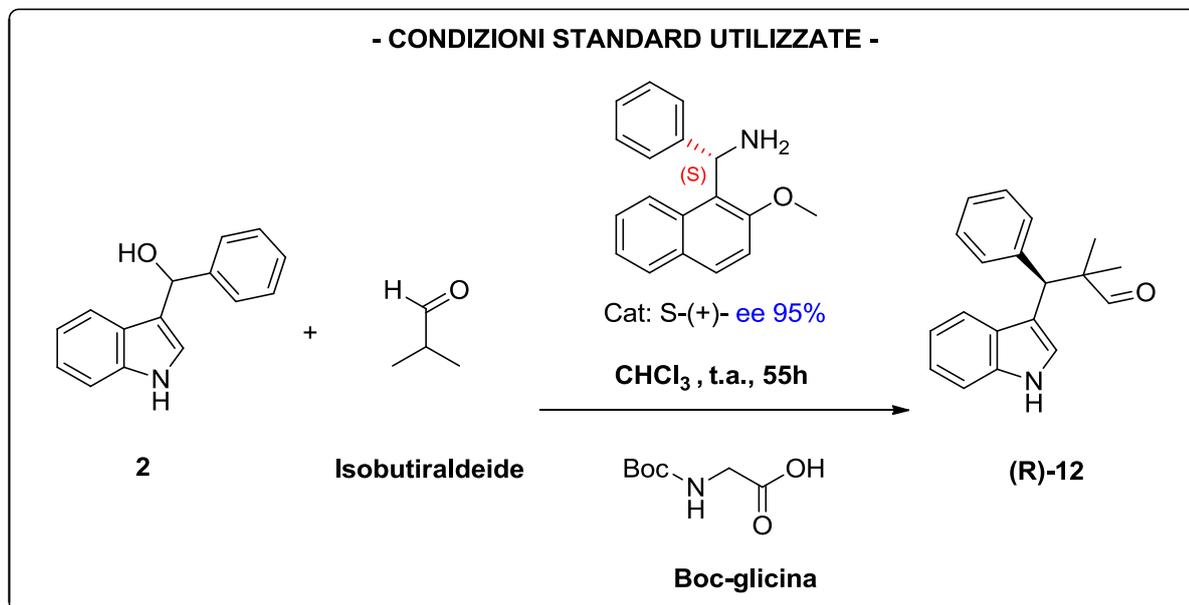
HPLC:

Phenomenex® "Lux Cellulose – 2", Hex/ipa = 90/10, 0.7 ml/min, 230 nm, T = 20 °C

t_r: 18.206 min, il prodotto maggioritario

t_r: 20.832 min, il prodotto minoritario

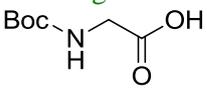
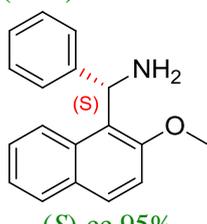
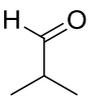
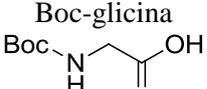
La reazione viene ripetuta più volte, operando analogamente e rispettando i tempi di reazione descritti sopra, ma con vari cambiamenti sulle condizioni operative o delle sostanze utilizzate. A tale scopo è bene avere chiaro qual è lo **schema di reazione di riferimento**:



Vengono mostrate di seguito una serie di tabelle, in modo da rendere più visibili e leggibili tali cambiamenti; la reazione di partenza verrà sempre descritta in verde.

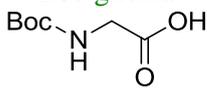
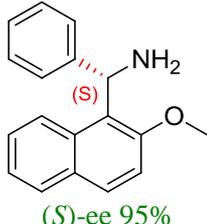
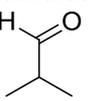
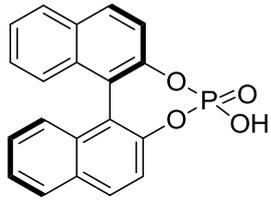
E' inoltre importante notare che l'unica sostanza a non subire variazioni in tutte le prove è il reagente **2**, ottenuto da sintesi precedenti.

1) Variazione della temperatura di reazione:

| ACIDO | SOLVENTE (V) (Conc.) | CATALIZZATORE | ALDEIDE | T (°C) | RESA (%) | ee (%) |
|--|----------------------------|---|--|--------|----------|--------|
| Boc-glicina  | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (S)-(2-metossinaftalene-1-il)(fenil)matanamina  (S)-ee 95% | Isobutiraldeide  | t.a. | 87 | 22 |
| Boc-glicina  | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (S)-ee 95% | Isobutiraldeide | -7°C | 87 | 22 |

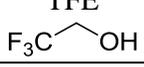
La reazione di riferimento viene ripetuta in ambiente “freddo”, ad una temperatura di circa -7°C. L’operazione è effettuata con la speranza di incrementare l’eccesso enantiomerico, ma tale valore non muta; la prova non è perciò efficace.

2) Variazione dell’acido e della temperatura di reazione:

| ACIDO | SOLVENTE (V) (Conc.) | CATALIZZATORE | ALDEIDE | T (°C) | RESA (%) | ee (%) |
|--|----------------------------|---|--|-------------|------------------------------|--------|
| Boc-glicina  | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (S)-(2-metossinaftalene-1-il)(fenil)matanamina  (S)-ee 95% | Isobutiraldeide  | t.a. | 87 | 22 |
| 4-idrossidinafto [2,1-d:1',2'-][1,3,2] diossafosfina-4-ossido  | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (S)-ee 95% | Isobutiraldeide | t.amb. e 40 | / La reazione non avviene | / |

Dopo un week – end intero non sono comparse tracce di prodotto e si è quindi pensato di mettere la reazione in un bagno termostato a 40°C per una notte, con la speranza di causare un qualche cambiamento. Dopo più di 24 ore ancora nessuna variazione.

3) Variazione dell'acido, che in questo caso funge anche da solvente e della sua concentrazione:

| ACIDO | SOLVENTE (V) (Conc.) | CATALIZZATORE | ALDEIDE | T (°C) | RESA (%) | ee (%) |
|--|----------------------------|---------------|-----------------|--------|----------|--------|
| Boc-glicina | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (S)-ee 95% | Isobutiraldeide | t.amb. | 87 | 22 |
| TFE  | TFE (0,5ml) (0,403M) | (S)-ee 95% | Isobutiraldeide | t.amb. | 68 | 28 |
| TFE | TFE (2ml) (0,101M) | (S)-ee 95% | Isobutiraldeide | t.amb. | 68 | 24 |

Da un confronto tra i risultati ottenuti si nota come la resa e l'eccesso enantiomerico non dipendano dalla concentrazione della reazione.

4) Prova in assenza del co-catalizzatore acido: si è effettuata una prova senza la presenza dell'acido, per capire quanto esso sia effettivamente importante per la formazione del composto desiderato.

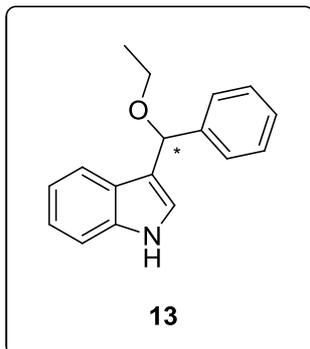
| ACIDO | SOLVENTE (V) (Conc.) | CATALIZZATORE | ALDEIDE | T (°C) | RESA (%) | ee (%) |
|--------------------|----------------------------|---------------|-----------------|--------|----------|--------|
| Boc-glicina | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (S)-ee 95% | Isobutiraldeide | t.amb. | 87 | 22 |
| Assenza dell'acido | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (S)-ee 95% | Isobutiraldeide | t.amb. | 53 | 22 |

Si nota, anche in questo caso, la formazione dell'aldeide desiderata, ma risulta essere presente anche un altro composto, mai evidenziato prima in così rilevante quantità. Si sono ottenuti 0,0298g della sostanza di interesse, pari ad una resa del 53% e si può inoltre notare che non vi sono state variazioni sul valore dell'eccesso enantiomerico.

Si procede con lo *scale up* di quest'ultima reazione, senza la presenza del reagente acido, aumentando le quantità di tutti i reagenti di dieci volte, con lo scopo di ottenere maggiori quantità del sottoprodotto, necessari per la caratterizzazione dello stesso. Si ottiene il prodotto con una resa del 79% ed un eccesso enantiomerico del 23%.

La prova appena descritta ha permesso di ottenere una quantità sufficientemente analizzabile di sottoprodotto e quindi di ipotizzarne la sua struttura, poi confermata dall'individuazione nella molecola di etanolo della causa della sua formazione.

Nome IUPAC: 3-(ethoxy(phenyl)methyl)-1H-indole [13] **SOTTOPRODOTTO**



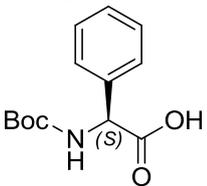
| | |
|----------------------|------------------------------------|
| Formula bruta | C ₁₇ H ₁₇ NO |
| P.M. (u.m.a.) | 251.323 |
| Aspetto | Solido |
| TLC (Rf) | 0.36 (esano/EA = 4/1) |

| ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): | ¹³ C-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): |
|--|---|
| 1.28 (<i>t</i> , J = 7.1 Hz, 3H, CH ₃) | 15.5 CH ₃ , 64.3 CH ₂ O, 77.7 e 111.1 |
| 3.60 (<i>dq</i> , J ₁ = 2.3 Hz, J ₂ = 7.1 Hz, 2H, CH ₂) | (2CH), 118.3 C, 119.7, 119.8, 122.2, |
| 5.70 (<i>s</i> , 1H, CH Ph) | 123.0, 127.1, 127.3 e 128.2 (7CH), |
| 6.80 (<i>d</i> , J = 2.1 Hz, 1H, CH ar.) | 130.0, 136.6 e 142.1 (3C). |
| 7.50 – 7.60 (<i>m</i> , 8H, CH ar.) | |
| 7.66 (<i>d</i> , J = 8.01 Hz, 1H, CH ar.) | |
| 7.99 (<i>bs</i> , 1H, NH) | |

HPLC:

| |
|---|
| <p><i>Phenomenex</i>® “Lux Cellulose – 2”, Hex/ipa = 90/10, 0.7 ml/min, 230 nm e 360nm, T = 20 °C</p> |
| <p>t_r: 8.106 min, il prodotto minoritario</p> <p>t_r: 8.711 min, il prodotto maggioritario</p> |

4) Utilizzo di un co-catalizzatore chirale:

| ACIDO | SOLVENTE (V) (Conc.) | CATALIZZATORE | ALDEIDE | T (°C) | RESA (%) | ee (%) |
|---|----------------------------|---------------|-----------------|--------|----------|--------|
| Boc-glicina | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (S)-ee 95% | Isobutiraldeide | t.amb. | 87 | 22 |
| (S)-Boc-Ph-glicina  | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (S)-ee 95% | Isobutiraldeide | t.amb. | 89 | 24 |

La chiralità dell'acido si dimostra essere NON determinante al fine di migliorare resa ed eccesso enantiomerico.

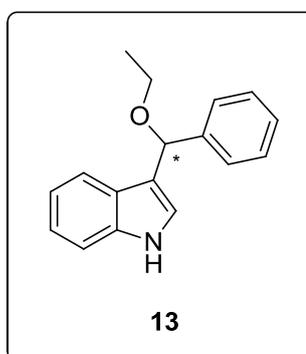
NOTA: Negli spettri NMR relativi all'aldeide sintetizzata vi sono tracce di etil acetato, che date le esigue quantità di prodotto, proprie dell'organocatalisi, risultano di difficile eliminazione. Nelle miscele eluenti per la cromatografia, si è cercato quindi di sostituire l'etil acetato con un solvente più volatile. Si sono ottenuti i migliori risultati con l'etere etilico.

Nuova miscela eluente: esano/etere etilico = 3/2.

5) Variazione del solvente rispetto alla reazione di riferimento e a quella in assenza di acido:

| ACIDO | SOLVENTE (V) (Conc.) | CATALIZZATORE | ALDEIDE | T (°C) | RESA (%) | ee (%) |
|--------------|----------------------------|---------------|-----------------|--------|----------|--------|
| Boc-glicina | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (S)-ee 95% | Isobutiraldeide | t.amb. | 87 | 22 |
| Non presente | Toluene (2ml) (0,101M) | (S)-ee 95% | Isobutiraldeide | t.amb. | 23 | 15 |
| Boc-glicina | Toluene (2ml) (0,101M) | (S)-ee 95% | Isobutiraldeide | t.amb. | 48 | 10 |

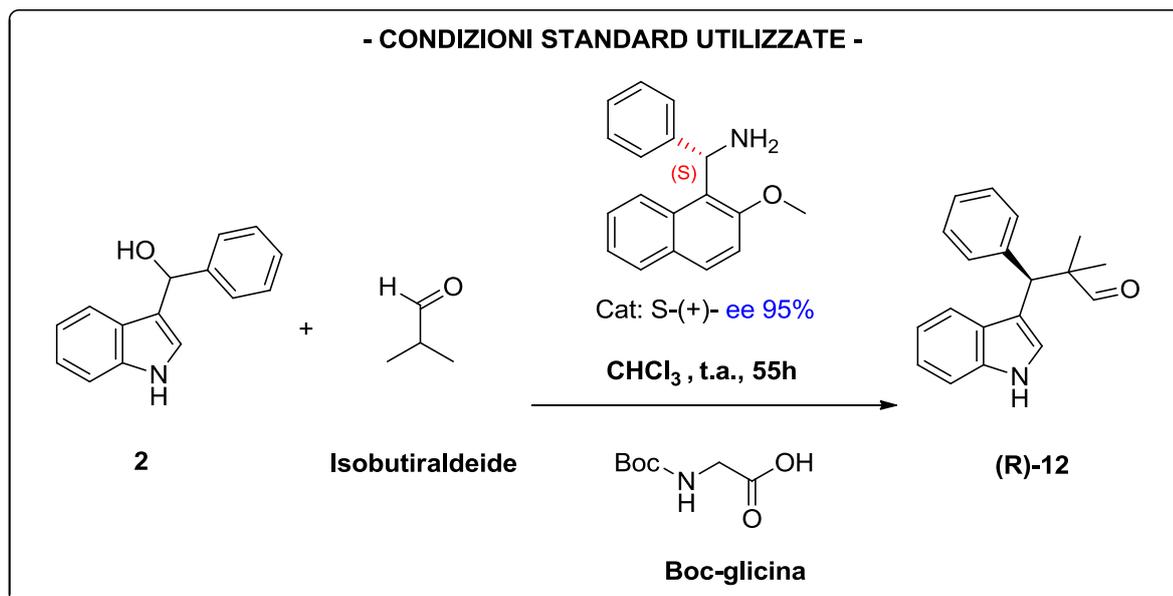
Oltre al prodotto aldeidico sono presenti impurezze in quantità minime, non ancora determinate, ma comunque diverse dal sottoprodotto, individuato essere:



Usare toluene, anziché cloroformio, evita quindi la formazione del citato sottoprodotto; ciò suggerisce che la sua comparsa è legata al solvente di utilizzo, quindi al cloroformio e ai suoi stabilizzanti.

Dal punto di vista di resa ed eccesso enantiomerico cambiare il solvente, in toluene, comporta un peggioramento di entrambi i dati.

Filtrazione del cloroformio

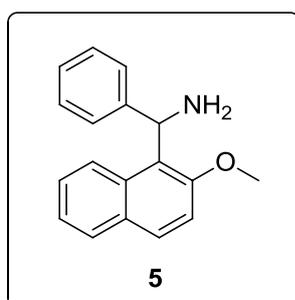


Si è poi ripetuta la reazione di riferimento, sempre riportata nelle tabelle in verde, effettuando però una filtrazione del solvente su allumina basica (Al₂O₃), appena prima del suo utilizzo, per eliminare lo stabilizzante etanolo, sempre presente nei composti clorurati.

Viste le piccole quantità in gioco in organocatalisi e la presenza dell'etanolo pari all'1% nel cloroformio utilizzato, calcoli hanno mostrato che esso è circa in rapporto 1:1, in volume, con l'aldeide reagente, quindi una presenza consistente nell'ambiente di reazione.

In questo caso, l'NMR effettuato sul grezzo di reazione risulta pulito, quindi oltre a non essere necessaria la purificazione su colonna cromatografica, si nota la scomparsa del sottoprodotto e se ne conferma la sua struttura. Si ottiene così il prodotto desiderato, in un'aliquota pulita e in ottima resa.

In un secondo momento, si ripete analogamente la stessa procedura con il catalizzatore racemo:

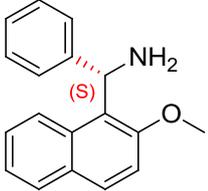
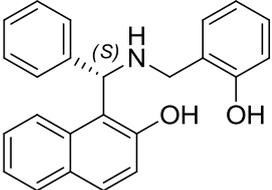
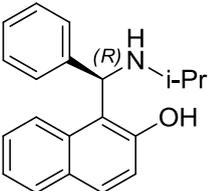


I risultati ottenuti dalle due prove appena descritte vengono riassunti nella tabella seguente:

| CATALIZZATORE | T di reazione | PRODOTTO | SOTTOPIRODOTTO | RESA (%) | ee (%) |
|---------------|------------------|--------------------|----------------|-------------|--------|
| Enantiopuro | t.amb. | Atteso e pulito | Non presente | 90 | 23 |
| Racemo | t.amb. | Atteso e pulito | Non presente | 94 | Racemo |

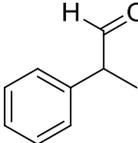
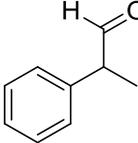
In entrambi i casi, oltre a non rilevare tracce di sottoprodotto, non ci sono variazioni dell'eccesso enantiomerico, ma si ottengono rese molto alte, con valori superiori al 90%.

6) Variazione del catalizzatore: si è operato in modo da mantenere la medesima concentrazione.

| ACIDO | SOLVENTE (V) (Conc.) | CATALIZZATORE | ALDEIDE | T (°C) | RESA (%) | ee (%) |
|-------------|----------------------------|---|-----------------|--------|----------|--------|
| Boc-glicina | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (S)-ee 95%  | Isobutiraldeide | t.amb. | 87 | 22 |
| Boc-glicina | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (S)-1-(((2-idrossibenzil)amino)(fenil)metil)naftalen-2-olo  | Isobutiraldeide | t.amb. | 67 | 24 |
| Boc-glicina | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (R)-1-((isopropilammino)(fenil)metil)naftalen-2-olo  | Isobutiraldeide | t.amb. | 51 | 23 |

La reazione avviene anche con catalizzatori diversi, in particolare con ammine secondarie, ma non si osservano variazioni né sulle rese e neppure sugli eccessi enantiomerici.

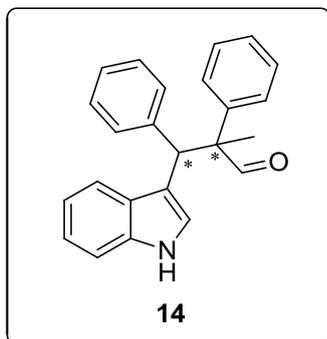
7) Variazione dell'aldeide e della temperatura di reazione:

| ACIDO | SOLVENTE (V) (Conc.) | CATALIZZATORE | ALDEIDE | T (°C) | RESA (%) | ee (%) |
|-------------|----------------------------|---------------|--|--------|----------|--------|
| Boc-glicina | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (S)-ee 95% | Isobutiraldeide | t.amb. | 87 | 22 |
| Boc-glicina | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (S)-ee 95% | 2-fenil propionaldeide  | t.amb. | 45 | n.d. |
| Boc-glicina | Cloroformio (2ml) (0,101M) | (S)-ee 95% | 2-fenil propionaldeide  | -7 | 21 | n.d. |

La reazione in questione avviene anche con un'aldeide diversa, come mostrano i dati appena riportati; ciò nonostante le rese risultano essere inferiori e la reazione più ricca di impurezze, rispetto ai casi precedenti. Inoltre, non sono stati determinati gli eccessi enantiomerici perché non è stato possibile fare la reazione con il prodotto racemo: lo spettro HPLC risulta così di difficile interpretazione a causa dei numerosi segnali presenti.

Nome IUPAC: (3R)-3-(1H-indol-3-yl)-2-methyl-2,3-diphenylpropanal [14]

PRODOTTO 2



| | |
|---------------|------------------------------------|
| Formula bruta | C ₂₄ H ₂₁ NO |
| P.M. (u.m.a.) | 339.430 |
| Aspetto | Solido |
| TLC (Rf) | 0.32 (esano/EE = 3/2) |

| ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): | ¹³ C-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): |
|--|--|
| 1.60 (<i>s</i> , 3H, CH ₃) 5.32 (<i>s</i> , 1H, CH Ph) 6.88 – 7.37 (<i>m</i> , 15H, CH ar.) 8.08 (<i>bs</i> , 1H, NH) 9.97 (<i>s</i> , 1H, CHO) | 16.9 (CH ₃), 49.1 CH, da 115 a 140 insieme di CH e C quaternari aromatici, 202.5 CHO. |
| | A causa dell'esigua quantità e della scarsa pulizia del prodotto ho descritto al ¹³ C solamente i segnali di cui sono certa, attraverso l'esperimento DEPT. |

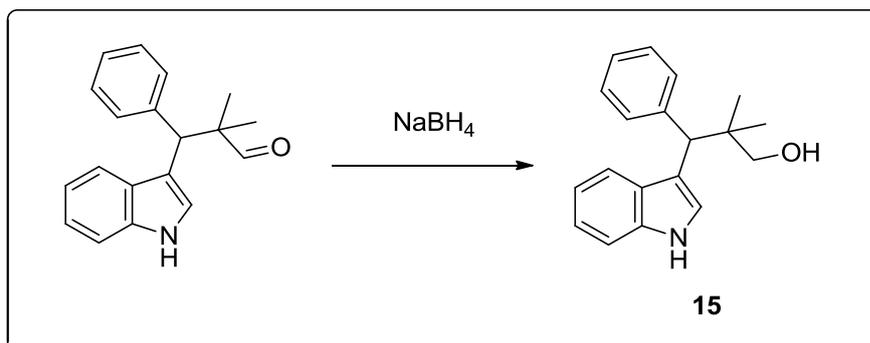
HPLC:

Phenomenex® "Lux Cellulose – 2", Hex/ipa = 90/10, 0.7 ml/min, 230 nm, T = 20 °C

t_r: 17.697 min, il prodotto maggioritario

t_r: 20.344 min, il prodotto minoritario

Riduzione di 3-(1H-indol-3-yl)-2,2-dimethyl-3-phenylpropanal [5] a 3-(1H-indol-3-il)-2,2-dimetil-3-fenilpropanal-1-olo [15]:



Sugli spettri HPLC vengono evidenziate e seguite meglio le forme alcoliche, rispetto a quelle aldeidiche, quindi si è pensato in un secondo momento di effettuare una riduzione dei prodotti ottenuti con NaBH₄.

Work – up:

Si prendono 0,050g di prodotto racemo e si sciolgono in 2ml di THF. Si effettua una TLC del prodotto nella forma aldeidica di partenza, con miscela esano/EE = 1/1, per avere un riferimento della “situazione iniziale”. Si mette poi il palloncino contenente la soluzione in un bagno di acqua e ghiaccio e si aggiungono piccole aliquote di NaBH₄, controllando per TLC, prima di ogni aggiunta successiva, l’avvenuta riduzione attraverso la scomparsa dell’aldeide.

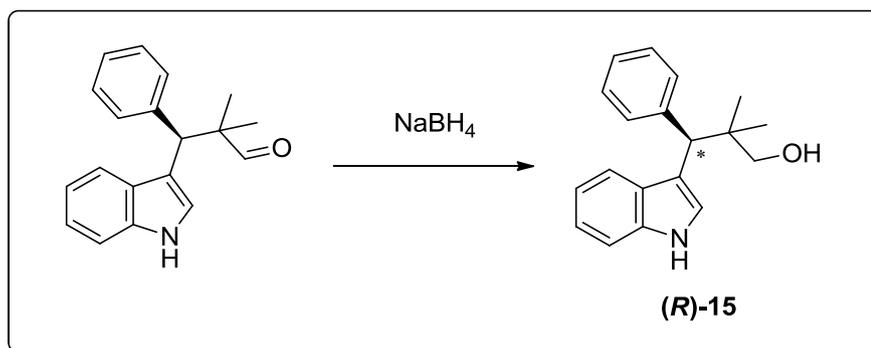
Si procede con lo spegnimento della reazione: si mettono 4ml di EE e una goccia d’acqua nel palloncino, poi si aggiunge HCl 1N, goccia a goccia, fino a quando non si nota più effervescenza; quindi si estrae il tutto in un imbuto separatore, dove viene aggiunta della soluzione di brine, per eliminare l’acqua rimasta nell’ambiente. Dopo separazione delle fasi, quella acquosa è raccolta in un palloncino e scartata, l’organica lasciata in una beuta da 10ml ed anidrificata con Na₂SO₄ anidro.

Si effettua l’ultimo controllo a TLC: l’alcool desiderato risulta essere presente.

Si filtra e si concentra al rotavapor la soluzione; si ottengono 0,054g di prodotto, con tracce dei solventi (EE e THF).

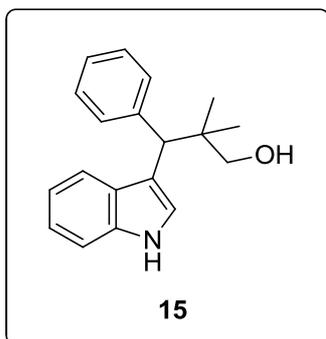
Il residuo della reazione viene purificato per cromatografia su colonna, con miscela analoga a quella della TLC. Si concentra la frazione pulita e si ottengono 0,028g di prodotto, pari ad una resa del 56%. All’HPLC esso risulta correttamente racemo (ee del 3%).

Si ripete il tutto anche sul prodotto enantiopuro, come di seguito mostrato:



Si ottengono 0,037g della forma alcolica, pari ad una resa del 68% ed un ee del 7%.

Nome IUPAC: 3-(1H-indol-3-il)-2,2-dimetil-3-fenilpropanal-1-olo [15]



Formula bruta C₁₉H₂₁NO

P.M. (u.m.a.) 279.376

Aspetto Solido

| ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): | ¹³ C-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): |
|--|---|
| 1.04 (s, 3H, CH ₃ gem.) | 22.6 e 23.2 (2CH ₃ gem.), 39.8 C, 48.1 |
| 1.05 (s, 3H, CH ₃ gem.) | CH Ph, 71.5 CH ₂ OH, 110.9 CH, |
| 1.41 (bs, 1H, OH) | 116.7 C, 118.8, 119.4, 121.4, 122.0, |
| 3.37 (dd, J ₁ = 11.0 Hz, J ₂ = 11.0 Hz, 2H, CH ₂) | 126.0, 127.8 (6CH), 128.5 C, 130.0 |
| 4.47 (s, 1H, CH Ph) | CH, 135.2 e 142.4 (2C) |
| 7.46 – 7.04 (m, 9H, CH) | |
| 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH) | |
| 8.07 (bs, 1H, NH) | |

HPLC:

Phenomenex® "Lux Cellulose – 2", Hex/ipa = 90/10, 0.7 ml/min, 230 nm, T = 20 °C

t_r: 16.004 min, il prodotto maggioritario

t_r: 20.066 min, il prodotto minoritario

Bibliografia

-
- ¹ Dalko, P.I. *Enantioselective Organocatalysis* **2007**, Edizioni Wiley – VCH, a) pag. 16; b) pagg. 26 – 27; c) pagg. 32 – 35 dello stesso volume.
- ² Xu, L.-W.; Luo, J.; Lu Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1807 – 1821.
- ³ Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2345.
- ⁴ (a) Stork, G.; Terrell, R.; Szmuszkovicz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2029; (b) Stork, G.; Landesman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5128; (c) Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Terrell, R.; Szmuszkovicz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 207.
- ⁵ (a) Dalko, P.I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43, 5138; (b) Berkessel, A.; Groger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley – VHC, Weinheim, **2005**.
- ⁶ (a) Heine, A.; DeSantis, G.; Luz, J.G.; Mitchell, M.; Wong, C.-H.; Wilson, I.A. *Science* **2001**, 294, 369; (b) Amedjkouh, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1411; (c) Tanaka, F.; Thayumanavan, R.; Mase, N.; Barbas III, C.F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 325.
- ⁷ Chen, W.; Du, W.; Yue, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 816.
- ⁸ Ricci, P.; Carlone, A.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 49.
- ⁹ Lu, X.; Deng, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 7710.
- ¹⁰ Carlone, A.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Pesciaioli, F.; Ricci, P.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5492.
- ¹¹ Jiang, Z.; Liang, Z.; Wu, X.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 2801.
- ¹² Ibrahem, I.; Zou, W.; Engqvist, M.; Xu, Y.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 7024.
- ¹³ Cheng, L.; Wu, X.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1018.
- ¹⁴ Lalonde, M.P.; Chen, Y.; Jacobsen, E.N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 6366.
- ¹⁵ a) Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 450; b) Fu, A.; List, F.; Thiel, W. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 320.
- ¹⁶ Ibrahem, I.; Córdova, A. *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1952.
- ¹⁷ Shaikh, R.R.; Mazzanti, A.; Petrini, M.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8707 – 8710.
- ¹⁸ Cozzi, P.G.; Benfatti, F.; Zoli, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1313 – 1316.

-
- ¹⁹ Zhang, L.; Cui, L.; Li, X.; Li, J.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2045 – 2049.
- ²⁰ Brown, A.R.; Kuo, W.-H.; Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9286 – 9288.
- ²¹ Gualandi, A.; Emer, E.; Capdevila, M.G.; Cozzi, P.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7842 – 7846.
- ²² Xu, B.; Guo, Z.-L.; Jin, W.-Y.; Wang, Z.-P.; Peng, Y.-G.; Guo, Q.-X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1059 – 1062.
- ²³ Xiao, J.; Zhao, K.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3548 – 3550.
- ²⁴ Dong, Y.; Li, R.; Lu, J.; Xu, X.; Wang, X.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8617 – 8620.
- ²⁵ Guo, Q.-X.; Peng, Y.-G.; Zhang, J.-W.; Song, L.; Feng, Z.; Gong, L.-Z. *Organic Letters* **2009**, 11, 20, 4620 – 4623.
- ²⁶ Naso T. *Asymm.* **1998**, 9, 3667 – 3675.
- ²⁷ Fulop, F. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2877 – 2884.
- ²⁸ Leach, A. R.; *Molecular Modelling_Principles and Applications Second Edition*, a) cap. 1, pag. 1; b) cap. 4, pag. 166; c) cap. 5, pagg. 255 – 257; d) cap. 2, pagg. 74 – 75 dello stesso volume.
- ²⁹ <http://www.cup.uni-muenchen.de/ch/compchem/geom/basic.html>.
- ³⁰ http://it.wikipedia.org/wiki/Orbitali_di_frontiera.
- ³¹ Lewars, E.; *Computational Chemistry_Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics* **2003**.
- ³² Skoog, D.A.; West, D.M.; Holler, F.J.; Crouch, S.R.; *Fondamenti di Chimica Analitica, II Ed.* **2005**, 26, 811 – 819.
- ³³ Atkins, P.; De Paula, J.; *Chimica Fisica IV Ed.It.* **2004**, 16, 492 – 493.
- ³⁴ http://www.gaussian.com/g_faq/gv4faq.htm
Jensen, F.; *Introduction to Computational chemistry*, Wiley and Sons.
Cramer, C.J.; *Essential of Computational chemistry: theories and models*, Wiley and Sons.
- ³⁵ Schaftenaar, G.; Noordik, J.H.; *Molden: a pre and post processing program for molecular and electronic structures* **2000**, 14, 123-134.
- ³⁶ Li, Z.; Wan, H.; Shi, Y.; Ouyang, P.; “Personal Experience with Four Kinds of Chemical Structure Drawing Software: Rewiew on ChemDraw, ChemWindow; ISIS/Draw and ChemSketch” *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, 44(5), 1886 – 1890;
Gasteiger, J.; Engel, T.; *Chemoinformatics: A Textbook* **2003**, p.143;

Dalby, A.; Nourse, J.G.; Hounshell, W.D.; Gushurst, A.K.I.; Grier, D.L. et al. *Description of several chemical structure file formats used by computer programs developed at Molecular Design Limited, J.Chem.Inf. and Computer Sciences* **1992**, 32, 244 – 255;

<http://bbruner.org/obc/isis.htm>.

³⁷http://www.rcsb.org/pdb/static.do?p=file_formats/pdb/index.html;

<http://www.wwpdb.org/docs.html>

³⁸<http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C120127&Units=SI&Type=IR-SPEC&Index=0#IR-SPEC>

³⁹ http://www.chimica-online.it/download/spettri_IR/interpretazione_spettri_IR.htm



Ringraziamenti

Vorrei ringraziare innanzitutto la mia attuale famiglia, mia madre Tiziana e Paolo e quella futura, Mirko (compreso il nostro piccolo in viaggio), che mi hanno sostenuta a tutti gli effetti nell'affrontare anche questi due anni di magistrale, dandomi un enorme supporto morale e psicologico in mesi in cui l'entusiasmo e le forze dei primi anni erano ormai giunti ad esaurimento. Preziosa e fondamentale la loro presenza in uno dei momenti più profondi della mia vita, oltre che nelle settimane del terremoto. Senza di voi non sarebbe stato lo stesso e oggi non sarei qui con un velo di serenità e fiducia!

Un grazie al Professore Paolo Righi e alla Dottoressa Emanuela Marotta per avermi dato l'opportunità di iniziare il periodo di tirocinio nel loro laboratorio, poi al Professore Claudio Zannoni e al Dottor Domenico Summa per avermi permesso di proseguire e concludere il lavoro presso il loro Dipartimento. Un ulteriore ringraziamento per le presenze di tutti loro durante il mio percorso nei laboratori e la stesura dell'elaborato finale.

Un omaggio inoltre a tutti coloro che mi hanno accompagnato durante il periodo di tirocinio: da Enrico, Paolo, Andrea e Tommy nel primo periodo, a tutti i membri del secondo gruppo di lavoro, con un pensiero particolare ad Isabella.

Un ulteriore pensiero agli amici e ai compagni di facoltà che mi hanno sopportata e con cui ho condiviso tanto, sia all'interno che all'esterno della facoltà.

Sicuramente un grazie a Dano, una persona corretta e un amico vero, per i momenti di studio e le spiegazioni, semplicemente una risorsa.

Ripenso agli ultimi cinque anni della mia vita e mi rendo conto di avere fatto diversi incontri significativi, tra cui: il mio "fratellino" Tommy, gli amici Vale e Macca, con cui ho condiviso molto; preziosissime sono sicuramente state le tante risate in loro compagnia. Un abbraccio anche a Riccardo, Nick, Beps, Mugno, Stefano, Angelo, Maria Chiara ed Ansa. Infine, un ulteriore abbraccio anche a tutti i miei amici più o meno storici, dei paesi terremotati intorno al mio.
