

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

FACOLTÀ DI CHIMICA INDUSTRIALE

Corso di laurea magistrale in Chimica Industriale

Classe LM-71- Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

**Addizione viniloga enantioselectiva di
Michael di alchilidenossindoli a nitroolefine**

TESI DI LAUREA SPERIMENTALE

Presentato da:
Riccardo Giulio Margutta

Relatore:
Prof. Paolo Righi

Co-Relatore:
Dr. Giorgio Bencivenni

II sessione

Anno Accademico 2011-2012

Abstact:

Questo lavoro di tesi è frutto di uno studio sull'addizione viniloga enantioselettiva di sistemi 3-alkilidenossindolici a nitrostirene utilizzando un catalizzatore bifunzionale in grado di attivare la posizione gamma del suddetto ossindolo, per mezzo di una reazione acidobase, e di attivare il nitrostirene attraverso interazione via legame a idrogeno. Questo progetto nasce come novità assoluta nel mondo dell'organocatalisi.

This thesis is the result of a study of enantioselective vinylogous addition of 3-alkylidenoxindoles to nitrostyrene using a bifunctional catalyst able to activate the γ -position of the above mentioned oxindole via acid-base reaction, and at the same time to activate the nitrostyrene via hydrogen bond activation. This project was born as absolute novelty in the world of organocatalysis.

1. INTRODUZIONE	3
1.1 Sintesi asimmetrica e organocatalisi.....	3
2. METODI DI ATTIVAZIONE	9
2.1 Amminocatalisi: catalisi via enammina.....	10
2.2 Amminocatalisi: catalisi via ione imminio	11
2.3 Amminocatalisi: catalisi via dienammina	14
2.4 Amminocatalisi: catalisi SOMO	16
2.5 Base catalisi: alcaloidi della Cincona.....	16
2.6 H-bonding catalysis: derivati chirali della (tio)urea	22
3. REATTIVITÀ VINILOGA	25
4. OSSINDOLI E 3-ALCHILIDENOSSINDOLI.....	27
5. OBIETTIVI.....	29
6. RISULTATI E DISCUSSIONE	31
6.1 Individuazione dell'elettrofilo e "screening" preliminare:	33
6.2 Studio NMR della struttura del 3-(2-etil-4-nitro-3-fenilbutiliden)ossindolo.....	36
6.3 "Screening" del catalizzatore:	41
6.4 "Screening" del solvente:.....	46
6.5 Sintesi del <i>N</i> - <i>boc</i> - <i>Z</i> -3-(3-etil-5-nitro-4-fenil-2-ilidene)-2-ossindolo	47
7. CONCLUSIONI	53
8. PARTE SPERIMENTALE	55
BIBLIOGRAFIA	69

Abbreviazioni e sinonimi

9 β -NH₂-CD-BN-3,5-CF₃-SQA: 3-(((*S*)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)amino)-4-(((1*S*)-quinolin-4-yl((2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

9 β -NH₂-HQD-(*S*)-Phenylethanamine: 3-(((1*R*)-((2*S*,4*S*,5*R*)-5-ethylquinuclidin-2-yl)(6-methoxyquinolin-4-yl)methyl)amino)-4-(((*S*)-1-phenylethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

9 β -NH₂-HQD-Valin-Thiourea: (*S*)-2-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thioureido)-N-(((*S*)-((1*R*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-ethylquinuclidin-2-yl)(6-methoxyquinolin-4-yl)methyl)-3-methylbutanamide

9 β -NH₂-Thiourea-HQ-OH: 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(((1*S*)-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-ethylquinuclidin-2-yl)(6-hydroxyquinolin-4-yl)methyl)thiourea

9 β -NH₂-Thiourea-HQ: 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(((1*S*)-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-ethylquinuclidin-2-yl)(6-hydroxyquinolin-4-yl)methyl)thiourea

9 β -NH₂-Thiourea-HQD: 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(((1*R*)-((2*S*,4*S*,5*R*)-5-ethylquinuclidin-2-yl)(6-methoxyquinolin-4-yl)methyl)thiourea

Bis-CD-SQA: 3,4-bis(((1*S*)-quinolin-4-yl((2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

Boc: tert-butilossicarbonile

COSY: Correlation Spettroscopy

d.r.: rapporto diastereometrico

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]ottano

DCM: Diclorometano

***E*-3-butilidenoindolo**: (*E*)-3-butylideneindolin-2-one

***ee*%**: eccesso enantiomerico %

HPLC: High Pressure Liquid Chromatography

***N*-*boc*-*E*-3-butylidenossindolo:** (*E*)-tert-butyl 3-(2-ethyl-4-nitro-3-phenylbutylidene)-2-oxoindoline-1-carboxylate

***N*-*boc*-*Z*-3-(pentan-2-iliden)ossindolo:** (*Z*)-tert-butyl 2-oxo-3-(pentan-2-ylidene)indoline-1-carboxylate

NMR: risonanza magnetica nucleare

NOE: Nuclear Overhauser Effect

NOESY: Nuclear Overhauser Effect SpettroscopY

Plug: Filtrazione su silice

Q-PV: (1*R*)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl pivalate

r.t.: Room temperature, temperature ambiente.

R_f: Fattore di ritenzione

Slz: Soluzione

Takemoto: 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl)thiourea

TFA: Acido Trifluoroacetico

THF: Tetraidrofurano

TLC: Thin Line Chromatography

***Z*-3-(pentan-2-iliden)ossindolo:** (*Z*)-3-(pentan-2-ylidene)indolin-2-one

1. Introduzione

1.1 Sintesi asimmetrica e organocatalisi

Due molecole sono *enantiomeri* se sono l'uno l'immagine speculare non sovrapponibile dell'altro. Queste due molecole, hanno la caratteristica di presentare le stesse proprietà chimico-fisiche (punto di fusione, punto di ebollizione, solubilità, polarità ecc.) ma diverse attività biologiche.

Sono *diastereoisomeri* invece, molecole stereochemicalmente diverse, ma che non sono l'uno l'immagine speculare dell'altra (Figura 1). Secondo le convenzioni di nomenclatura, i centri chirali di una molecola possono assumere la configurazione *S* oppure *R*, a seconda di come sono disposti nello spazio i loro sostituenti.

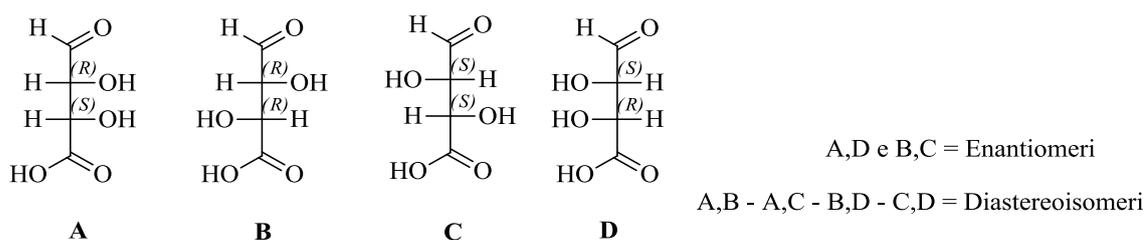


Figura 1: Esempio di enantiomeri e diastereoisomeri

La trasformazione di un reattivo prochirale in un prodotto con formazione di un nuovo centro chirale, conduce ad una miscela racemica dei due enantiomeri, cioè una miscela con il 50% dell'isomero *S* e il 50% dell'isomero *R*

Spesso i due enantiomeri di una molecola presentano diversa attività biologica, il che comporta a livello industriale, la necessità di ottenere soltanto l'isomero d'interesse. Questo si applica all'industria dei profumi, dove *enantiomeri* possono essere fragranze in una forma o di odore sgradevole nell'altra, dei biocidi e soprattutto dei farmaci. L'attività farmacologica infatti non è la stessa, o quasi mai, per i due *enantiomeri* di uno stesso principio attivo, dove solo uno dei due esplica l'attività farmacologica desiderata, mentre

l'altro nella migliore delle ipotesi, non ha alcun tipo di interazione con l'organismo, anche se, solitamente è tossico.

Somministrare farmaci in *miscela racemica* può quindi risultare estremamente pericoloso o comunque può ridurre l'efficacia del farmaco enantiomericamente puro.

Tradizionalmente il singolo *enantiomero*, o una miscela arricchita di uno dei due, può essere ottenuto tramite *risoluzione*. Questa tecnica prevede la derivatizzazione del racemato con un ausiliario chirale enantiomericamente puro e permette, di separare, arricchire o addirittura convertire un'*enantiomero* nell'altro.

Un'altra strategia applicata sia in industria che a livello di ricerca, consiste nella sintesi di composti otticamente attivi a partire da composti facenti parte del *chiral pool*, ovvero molecole presenti già in natura come singolo *enantiomero* che vengono trasformate attraverso una serie di reazioni stereospecifiche nel prodotto di interesse.

Entrambe queste metodologie presentano dei limiti che possono essere superati mediante la *sintesi asimmetrica* che permette l'ottenimento di una miscela arricchita in uno dei due enantiomeri, e il cui arricchimento viene indicato come *eccesso enantiomerico* (Equazione 1).

$$ee\% = \frac{R - S}{R + S} \cdot 100$$

Equazione 1: Calcolo dell'eccesso enantiomerico

La *sintesi asimmetrica* si avvale dell'utilizzo di reagenti chirali, ausiliari chirali e catalizzatori chirali in forma *enantiopura*. Nell'ambito della catalisi asimmetrica, un ruolo molto importante lo svolge la metallo-catalisi, che vede l'utilizzo di complessi chirali di metalli del *blocco d*: per esempio le idrogenazioni asimmetriche mediate da metalli di transizione (Rh), di cruciale importanza per le produzioni farmaceutiche.

Parallelamente, nell'ultimo decennio, per far fronte alle nuove sfide che si sono presentate nella *sintesi asimmetrica*, è stata sviluppata una nuova strategia di sintesi di composti otticamente attivi: l'*organocatalisi asimmetrica*.

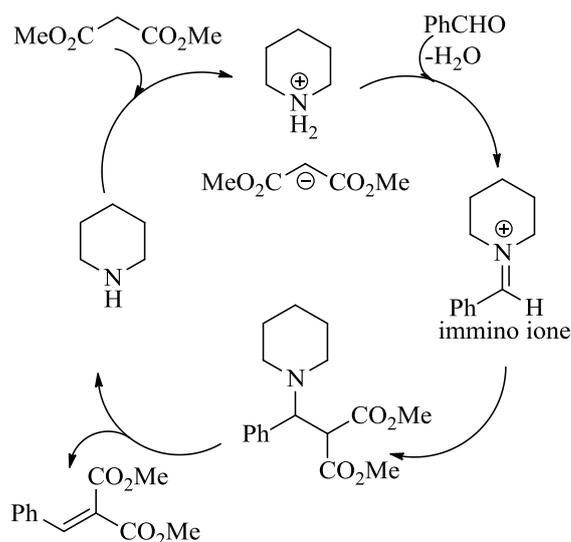
Definita anche come “l'utilizzo di piccole molecole organiche chirali per catalizzare trasformazioni organiche”, questa nuova branca della catalisi asimmetrica è ormai considerata un potente metodo per l'ottenimento di sostanze enantiomericamente arricchite e si presenta come un modo alternativo alla metallo-catalisi, offrendo vantaggi e al contempo svantaggi rispetto a questa.

L'elevata tossicità dei metalli di transizione nell'organismo umano impone, a livello di sintesi farmaceutica, l'oculata purificazione dal catalizzatore metallico (chiaramente anche per motivi economici), operazione molto dispendiosa sotto tutti i punti di vista. È quindi vantaggioso utilizzare un catalizzatore privo di metalli. Inoltre i metallo-catalizzatori devono essere usati solitamente in atmosfera inerte e ciò rende più scomoda la loro manipolazione. Al contrario gli organo-catalizzatori possono essere usati senza particolari precauzioni e ciò rende più agevole il loro utilizzo. Questi ultimi infatti, appartengono ad una ristretta cerchia di composti e sono generalmente provenienti da prodotti naturali come amminoacidi ((*L*)-prolina) o alcaloidi (chinina) e quindi largamente disponibili e poco onerosi, contrariamente ai costosi metalli di transizione usati nella metallo-catalisi asimmetrica.

Ci sono però importanti limitazioni che fanno sì che l'*organocatalisi*, seppur in continuo sviluppo, non sia ancora abbastanza competitiva a livello industriale:

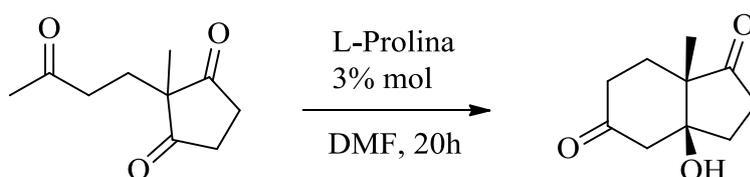
1. l'elevata quantità di catalizzatore (*loading*, dal 2 al 20 % mol), contrariamente ai pochi ppm di catalizzatori usati nella metallo-catalisi;
2. l'applicabilità spesso, solo a molecole aventi la funzionalità carbonilica;
3. il basso *turnover frequency* che invece è elevatissimo nella metallo-catalisi.

Il primo esempio di organocatalisi non enantioselettiva risale a più di cent'anni fa, quando il chimico organico Emil Knoevenagel, scoprì che le ammine primarie e secondarie, così come i loro sali, catalizzano la *condensazione aldolica* di β -chetoesteri o malonati con aldeidi o chetoni. Questa reazione è tutt'ora estremamente importante per la formazione di legami carbonio-carbonio e quindi trova larga diffusione sia in ricerca che in industria (Schema 1).



Schema 1: Meccanismo della reazione di Knoevenagel

Il primo esempio di organocatalisi *asimmetrica* invece, risale agli anni '70, quando Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert¹ presentarono una reazione di desimmetrizzazione catalizzata da (*L*)-prolina in cui, partendo da un trichetone racemo, una condensazione aldolica avveniva in maniera selettiva su uno solo dei due carbonili del ciclo a cinque termini (Schema 2):



Schema 2: la reazione di Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert

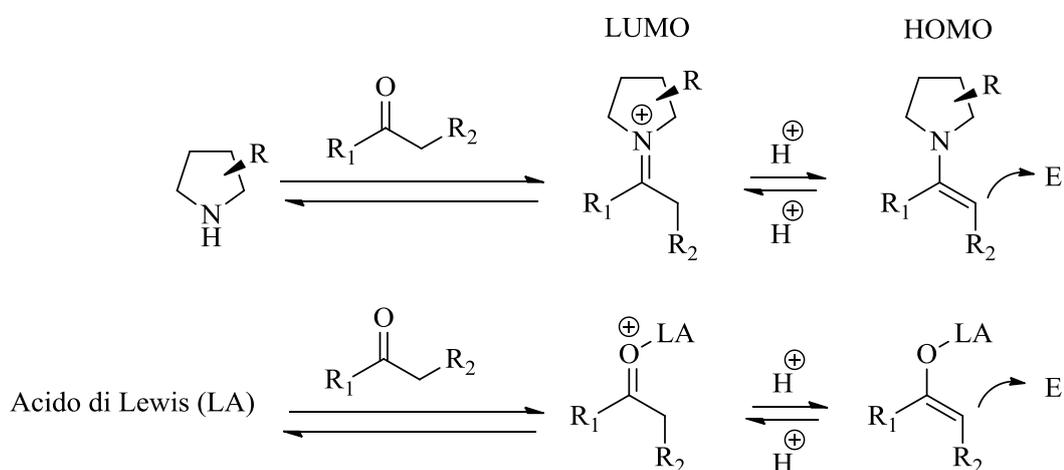
Negli anni successivi, ci furono solo sporadici esempi sull'organocatalisi fino a quando nel 2000 due lavori paralleli, uno presentato da List, Lerner e Barbas², e l'altro da MacMillan e collaboratori³, diedero il via alla moderna organocatalisi definendo i principi dei due principali metodi di attivazione riportati.

Due furono i principali motivi che hanno fatto sì che nonostante la pubblicazione del lavoro di Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, questa nuova branca della chimica organica non si sviluppasse immediatamente,⁴ ovvero: non fu discusso nessun meccanismo di reazione e non venne fatta menzione che si trattava del primo esempio di organocatalisi asimmetrica, in secondo luogo venne rifiutata l'ipotesi che la reazione coinvolgesse il reale meccanismo di reazione, che verrà discusso in seguito, che coinvolge la formazione di un'enammina.

2. Metodi di attivazione

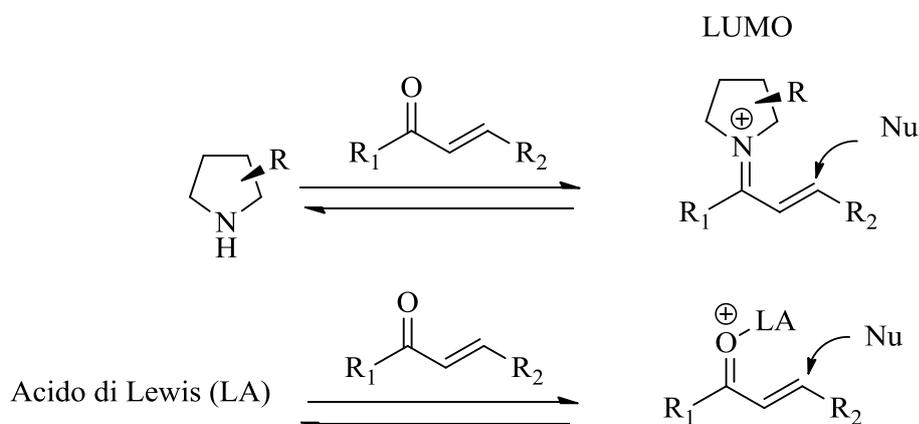
I metodi di attivazione sono il cuore di tutti i processi catalitici. Di seguito saranno presentati i principali metodi di attivazione,⁵ per la maggior parte dei quali, intervengono interazioni di tipo covalente fra substrato e catalizzatore, mimando quelle che sono le trasformazioni mediate dagli acidi di Lewis, in cui l'intermedio reattivo a seconda dei casi può essere HOMO-attivato (Highest Occupied Molecular Orbital) (Schema 3) oppure LUMO-attivato (Lowest Occupied Molecular Orbital) (Schema 4).

Attivazione HOMO



Schema 3: Attivazione HOMO della catalisi via enammina

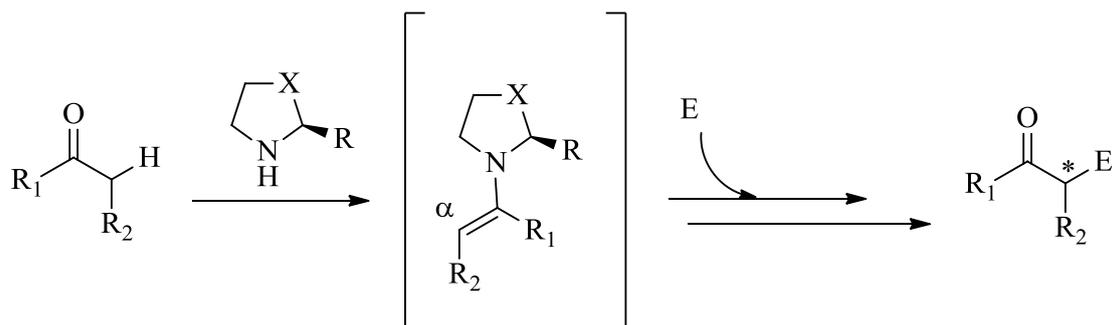
Attivazione LUMO



Schema 4: Attivazione LUMO della catalisi via imminio ione

2.1 Amminocatalisi: catalisi via enammina

Proposto per la prima volta da List, Lerner e Barbas nel 2000, è il primo esempio di amminocatalisi asimmetrica.



Schema 5: catalisi via enammina: α -funzionalizzazione diretta di sistemi carbonilici

Come mostrato nello Schema 5, la *prolina* (o derivati da essa) forma un'enammina che rappresenta l'intermedio reattivo in grado di attaccare un elettrofilo e portare alla funzionalizzazione diretta in α di aldeidi e chetoni.

Meccanicisticamente la reazione è meglio descritta considerando la prolina come un catalizzatore bifunzionale (Figura 2) in grado cioè di formare simultaneamente, oltre all'enammina reattiva, un ponte a idrogeno od un'interazione elettrostatica con l'elettrofilo, garantendo una rigidità strutturale che permette un'elevatissima discriminazione facciale.

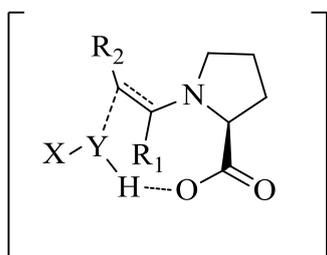
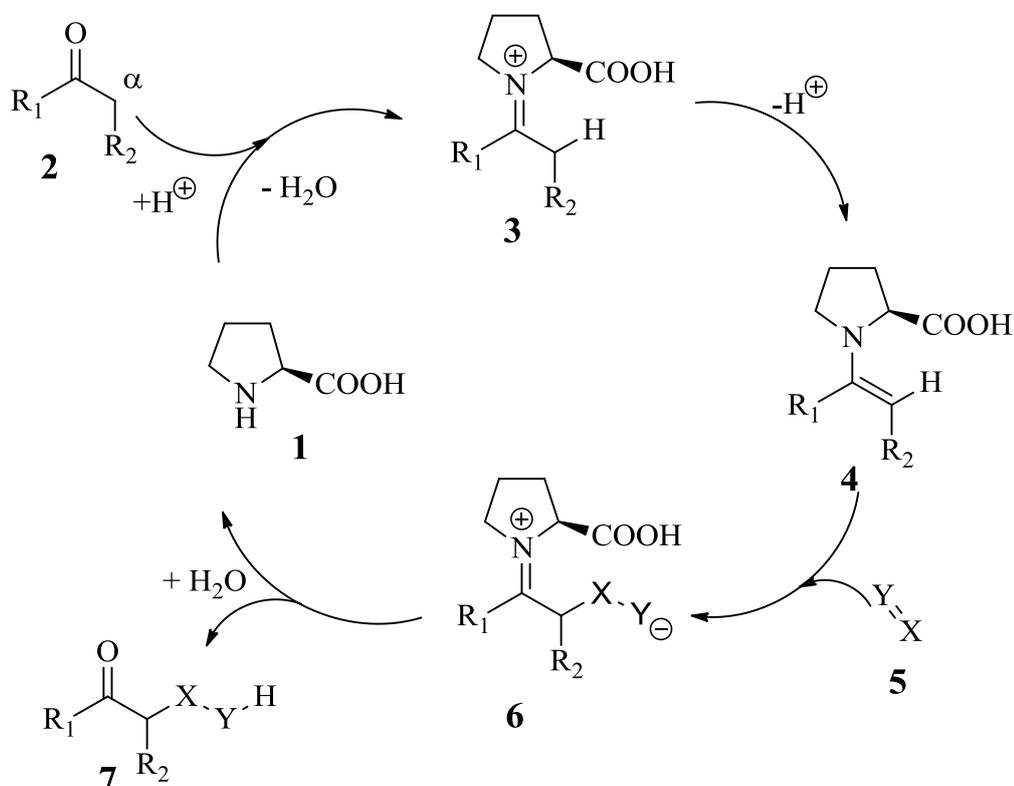


Figura 2: Interazione bifunzionale della prolina con un elettrofilo generico

Il ciclo catalitico (Schema 6) inizia con la condensazione di un chetone (aldeide) **2** con la prolina **1**, formando uno ione imminio **3** in equilibrio con la forma enamminica **4**.

Quando un elettrofilo **5** è presente, l'enammina **4** reagisce con esso formando l'intermedio **6** (Attivazione HOMO-raising, Schema 3) che, per perdita di acqua, forma il prodotto **7** liberando la prolina che ricomincia il ciclo.



Schema 6: Ciclo organocatalitico via enammina

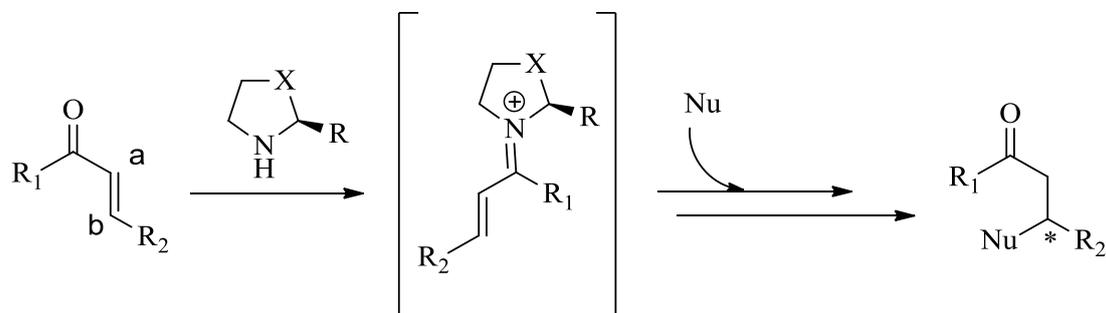
2.2 Amminocatalisi: catalisi via ione imminio

La catalisi via ione imminio è stato il primo metodo di attivazione progettato (piuttosto che scoperto) da MacMillan e collaboratori sempre nel 2000 in scia alla pubblicazione di List, Lerner e Barbas.

Si basa sulla capacità delle ammine chirali di fungere come catalizzatori enantioselettivi di moltissime trasformazioni organiche che tradizionalmente prevederebbero l'uso di acidi di Lewis.

Il concetto base è che a livello meccanicistico, l'equilibrio che si instaura fra la formazione di uno ione imminio derivante da un'aldeide α,β -insatura e un'ammina chirale (tipicamente vengono usati *imidazolidinoni* diversamente funzionalizzati), simula

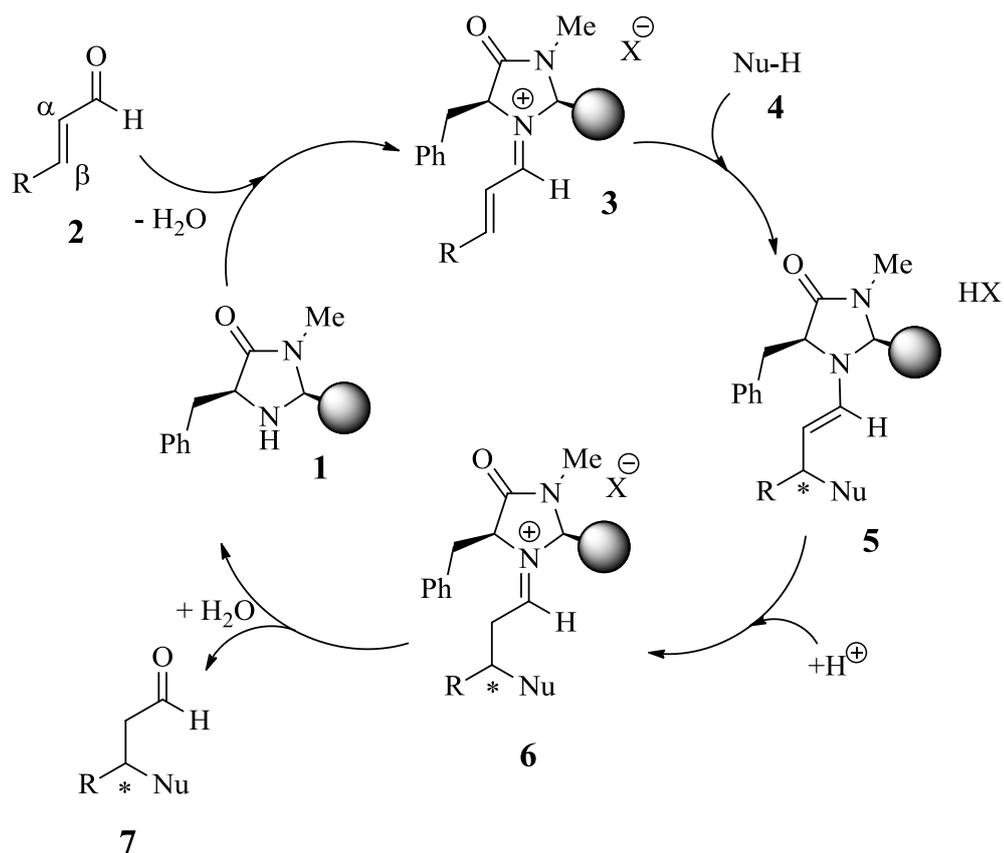
l'equilibrio dinamico che coinvolge gli orbitali π nella catalisi mediata da acidi di Lewis (attivazione di tipo LUMO-lowering, Schema 4).



Schema 7: catalisi via ione imminio: β -funzionalizzazione diretta di sistemi carbonilici

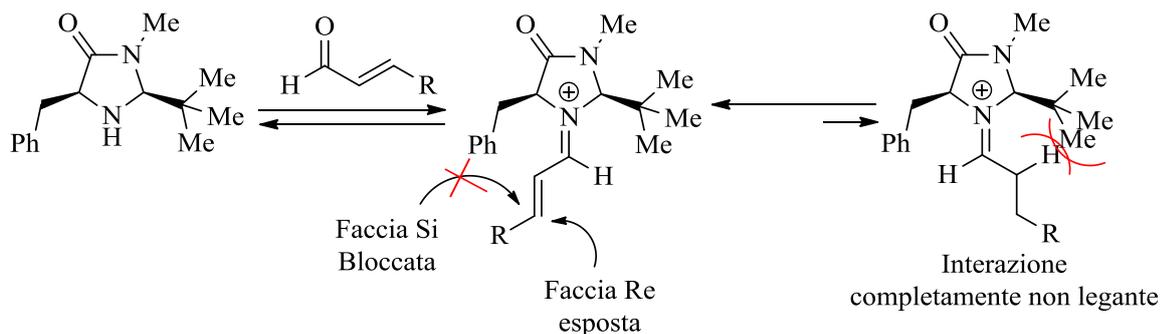
Il meccanismo di reazione (Schema 8) è estremamente simile a quello della catalisi via enammina (recentemente infatti, List ha pubblicato un articolo dove mostra l'intima somiglianza fra i due metodi di attivazione⁶).

Nel ciclo si può vedere che lo ione imminio **3**, prodotto dalla condensazione dell'imidazolidinone **1** e un'aldeide α,β -insatura **2**, reagisce con un nucleofilo **4** che si attacca in posizione β formando l'enammina **5**. Quest'ultima si converte nello ione imminio **6** che per idrolisi cede il prodotto **7**, liberando nuovamente l'imidazolidinone.



Schema 8: Ciclo organocatalitico via immino ione

Il controllo stereochimico è regolato sia dalla presenza dell'ingombro sterico, sia della configurazione del *gruppo benzilico* presente sull'anello dell'imidazolidinone. L'ingombro sterico, di solito rappresentato da un gruppo *tert*-butilico, impedendo l'interazione legante con l'idrogeno, obbliga la struttura a disporsi come indicato nello Schema 9. Il gruppo benzilico scherma la *faccia Si* consentendo l'attacco del nucleofilo solo sotto il piano della molecola, la *faccia Re* (Figura 3, A).



Schema 9: Controllo stereochimico dell'organocatalizzatore

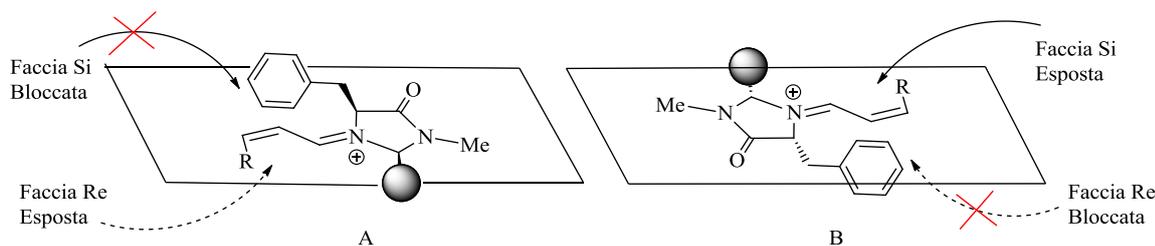


Figura 3: Facce bloccate e facce esposte all'attacco nucleofilo dello ione imminio in relazione alla stereochimica del gruppo benzilico

Contrariamente, se viene utilizzato l'enantiomero dell'imidazolidinone, il gruppo benzilico scherma la faccia opposta che in questo caso sarà quella *Si*, mentre la faccia *Re* sarà impossibilitata a subire l'attacco da parte del nucleofilo (Figura 3, B).

2.3 Amminocatalisi: catalisi via dienammina

Questo metodo di attivazione è stato introdotto da Jørgensen⁷ nel 2006 studiando il meccanismo di reazione per la β -funzionalizzazione via ione imminio di aldeidi α,β -insature in cui era presente una catena alchilica nella posizione β del doppio legame. Lo studio NMR della reazione ha portato alla scoperta che, dopo appena 30 minuti dalla aggiunta del catalizzatore alla soluzione contenente i reagenti, contrariamente a quanto atteso, più del 50% dell'intermedio era in forma di *dienammina*, e non di ione imminio (Schema 10). Si tratta quindi di un'attivazione di tipo HOMO-raising analoga a quella descritta per la catalisi via enammina, possibile grazie al fatto che il contro-ione dello

ione imminio deprotona la posizione γ (Figura 4), invertendo la natura delle aldeidi α,β -insature da elettrofila a nucleofila.

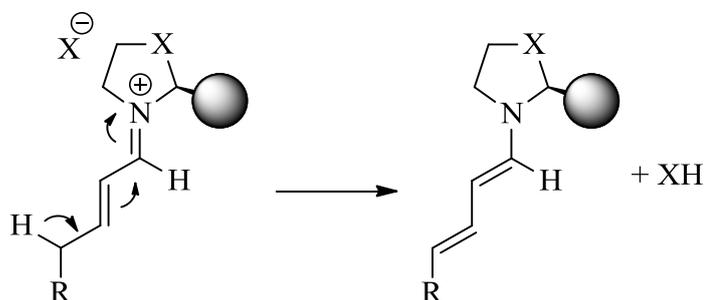
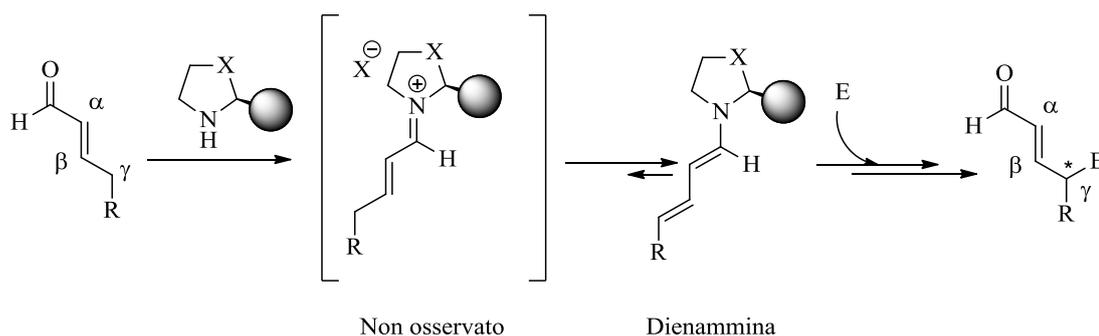


Figura 4: Formazione della dienammina

Osservando l'intermedio reattivo (Schema 10), è possibile notare che sia la posizione α che quella γ possono attaccare un elettrofilo (E).

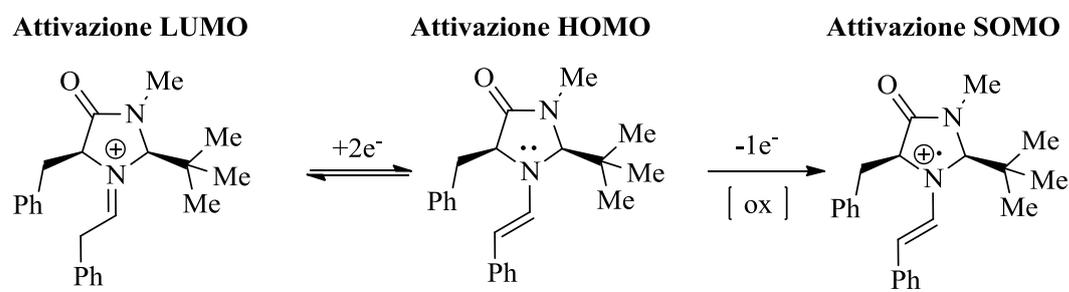


Schema 10: Catalisi via dienammina: γ -funzionalizzazione di sistemi carbonilici

Sulla motivazione per la quale l'elettrofilo predilige legarsi in posizione γ , sono stati effettuati diversi studi, sia sperimentali che computazionali. Benchè si possa pensare che la motivazione risieda in una qualche differenza di energia fra i livelli HOMO dei due carboni α e β , il calcolo delle energie mostra che non vi è una differenza di energia tale da giustificare la predominanza della γ -funzionalizzazione. Si è invece verificato che la γ -funzionalizzazione avviene attraverso un meccanismo di tipo Diel-Alder [4+2] seguito da rapida idrolisi.

2.4 Amminocatalisi: catalisi SOMO

Introdotta da MacMillan⁸ nel 2006 la SOMO catalisi (Singly Occupied Molecular Orbital) si basa sull'idea che utilizzando un agente ossidante, un elettrone possa essere rimosso da un'enammina intermedia ($4 e^- \pi$) generando un catione radicalico con $3 e^- \pi$. (Schema 11). L'elevata elettrofilicit  del radical catione lo rende estremamente reattivo nei confronti di nucleofili deboli, chiamati SOMOfili, che similmente alla catalisi via enammina, funzionalizzano la posizione α dell'enammina iniziale.



Schema 11: Formazione della specie SOMO

Grazie a questo metodo di attivazione   possibile ottenere prodotti di α -alchilazione che con la catalisi via enammina non era possibile ottenere.

2.5 Base catalisi: alcaloidi della Cincona

Questo metodo di attivazione prevede una reazione acido-base, in cui il catalizzatore rappresenta la specie basica, mentre il substrato deve presentare protoni facilmente rimovibili per fungere da acido. La specie risultante   un carbanione in grado di attaccare elettrofili di varia natura. Gli alcaloidi della cincona⁹ si sono rivelati una classe privilegiata di basi chirali stericamente ingombrati, disponibili commercialmente a basso costo e in entrambe le forme pseudoenantimeriche. I principali alcaloidi della cincona commerciali sono mostrati in Figura 5 e sono cinconina e chinina, mentre le rispettive forme pseudoenantimeriche sono cinconidina e chinidina.

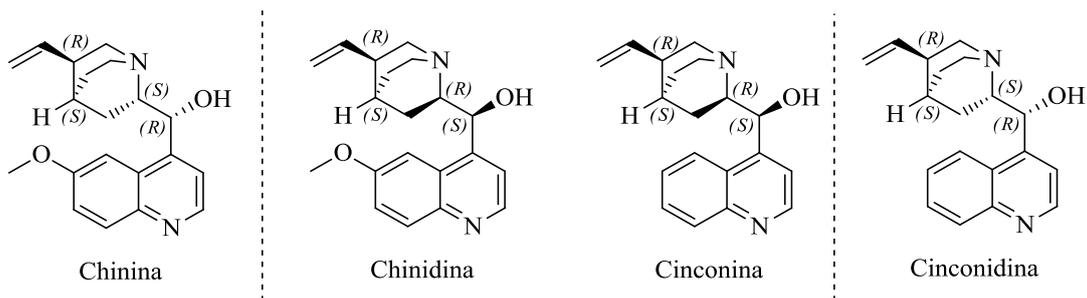
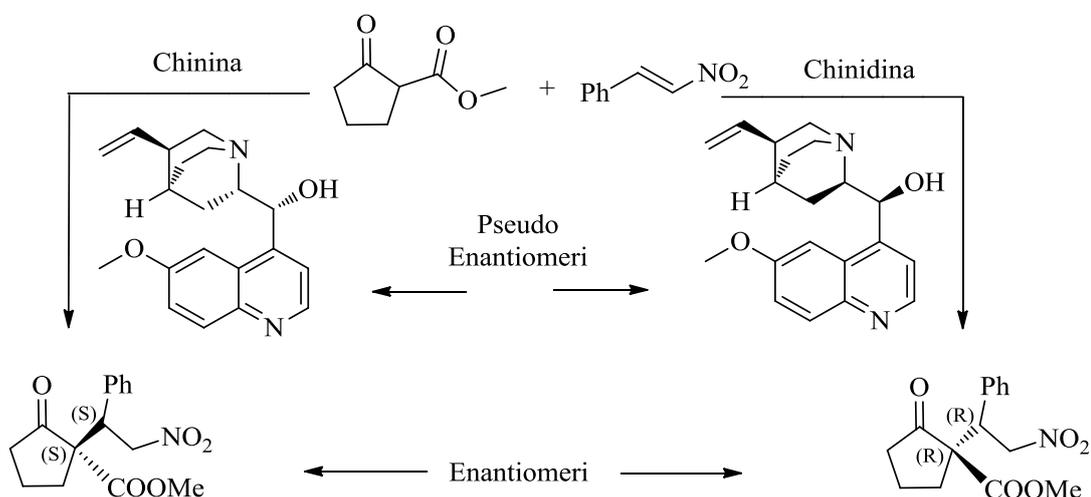


Figura 5: Alcaloidi della cincona nelle forme pseudoenantimeriche

Come si osserva dalla Figura 5, le configurazioni assolute dei carboni C³ e C⁴ sono uguali per tutti gli alcaloidi della serie, mentre le configurazioni dei carboni C⁸ e C⁹ e dell' N¹ sono responsabili dell'induzione asimmetrica in quanto, se un catalizzatore arricchisce la miscela nei confronti dell'isomero *R*, il catalizzatore pseudoenantimero arricchirà la stessa miscela nei confronti dell'isomero *S* (Schema 12).

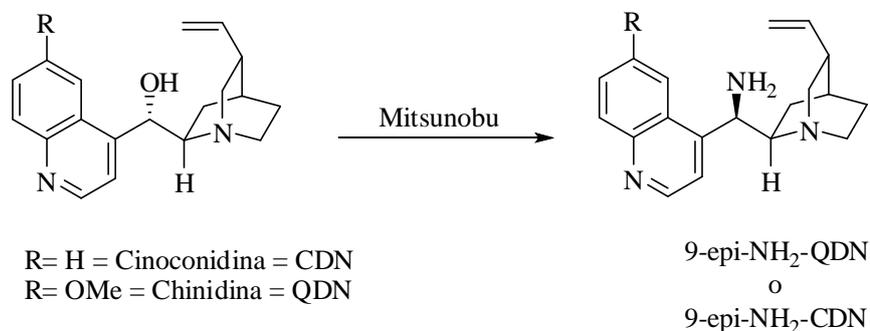
Questo principio di pseudo-isomeria si applica a tutti i catalizzatori, derivati dalla cincona, usati nella sintesi asimmetrica.



Schema 12: Esempio di enantiodivergenza ad opera di due catalizzatori pseudoenantimeri

I catalizzatori mostrati in Figura 6 però, non sempre danno eccellenti risultati, ma spesso è sufficiente derivatizzare queste strutture per ottenere catalizzatori più efficienti.

Ad esempio, facendo una semplice reazione di Mitsunobu sull'ossidrile è possibile sostituirlo con un'ammino gruppo trasformando questi alcaloidi nelle rispettive ammine primarie 9-*epi*-NH₂ (Schema 13) utilizzate nell'ammino catalisi.



Schema13: Reazione di Mitsunobu con inversione di configurazione sul C⁹

Il suffisso 9-*epi* indica che la chinidina ad esempio, dopo la reazione di Mitsunobu sull'ossidrile in posizione 9, inverte la sua configurazione assoluta fornendo l'epimero corrispondente (si ricorda che gli epimeri sono diastereoisomeri che differiscono solo per la configurazione di un centro chirale).

Un'altra possibilità per migliorare la selettività di questi catalizzatori consiste nel sintetizzare dimeri legati fra loro con opportuni leganti (Figura 7). Nella Figura 8 sono mostrate due forme pseudoenantimeriche e le applicabilità delle varie funzionalità degli alcaloidi della cincona.

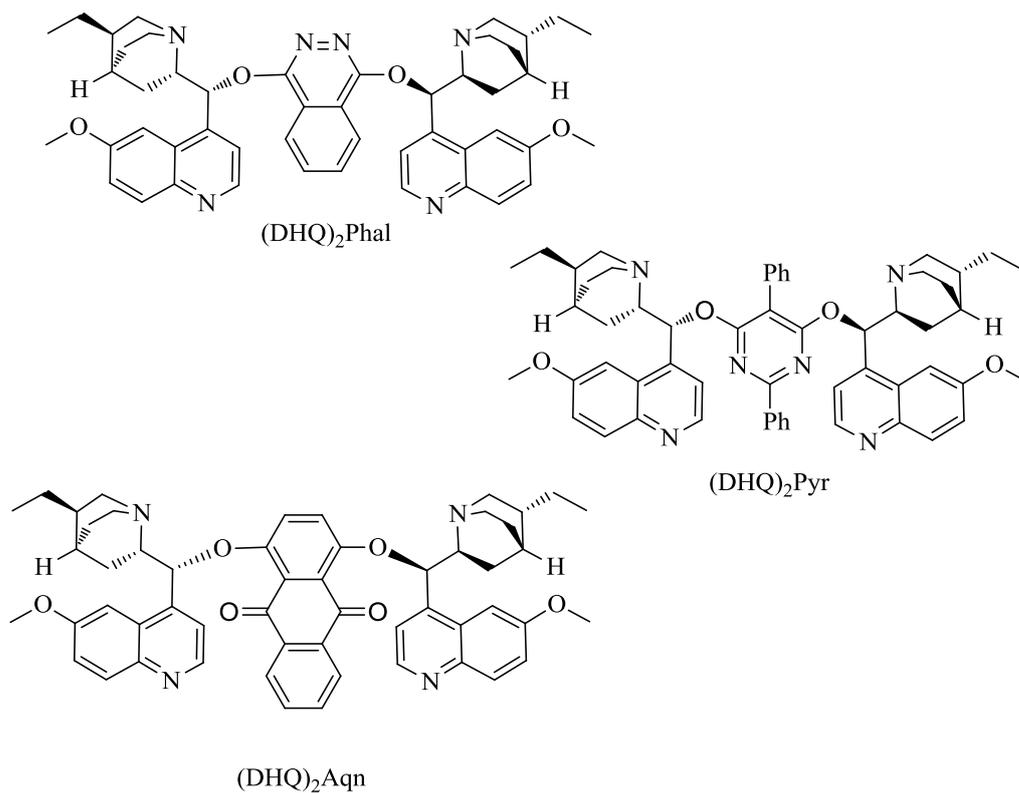


Figura 7: Dimeri della Diidrochinina

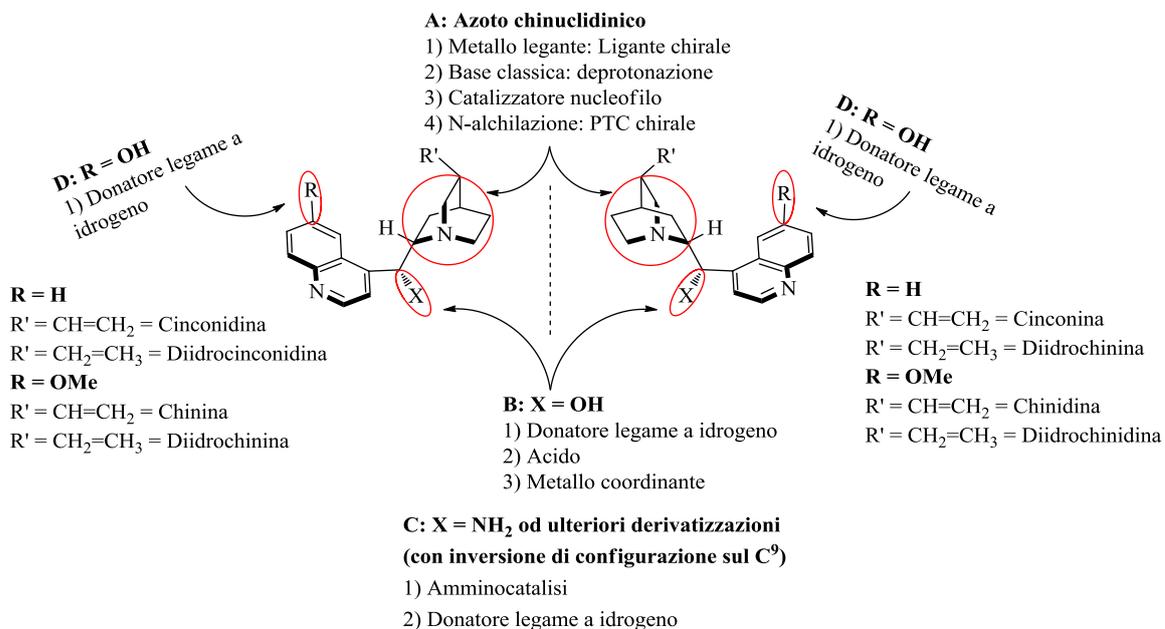
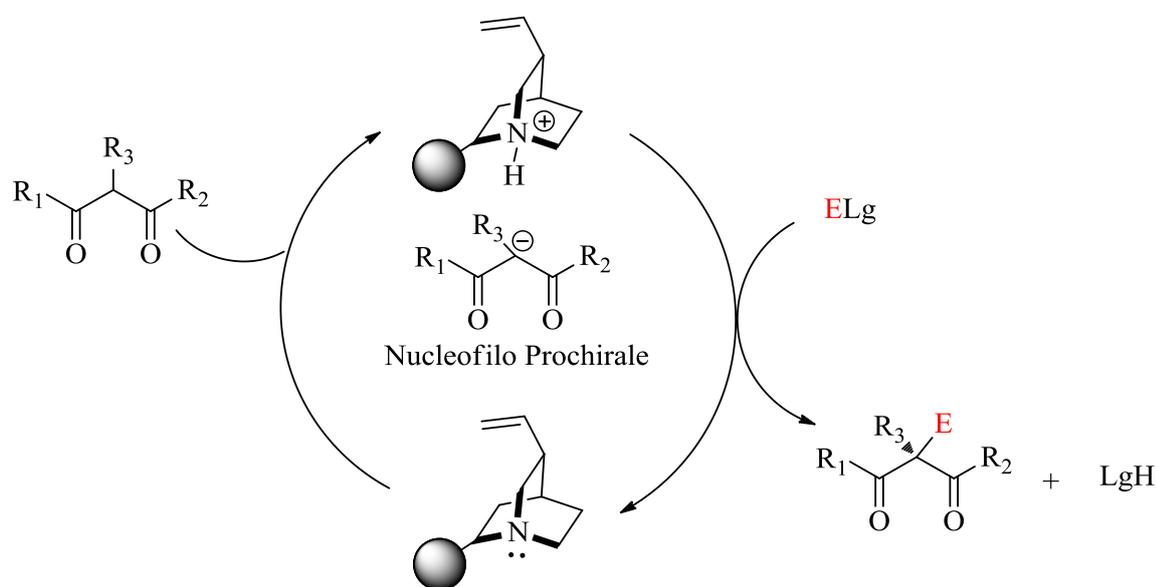


Figura 8: Potenzialità dei siti attivi degli alcaloidi della cincona e derivati.

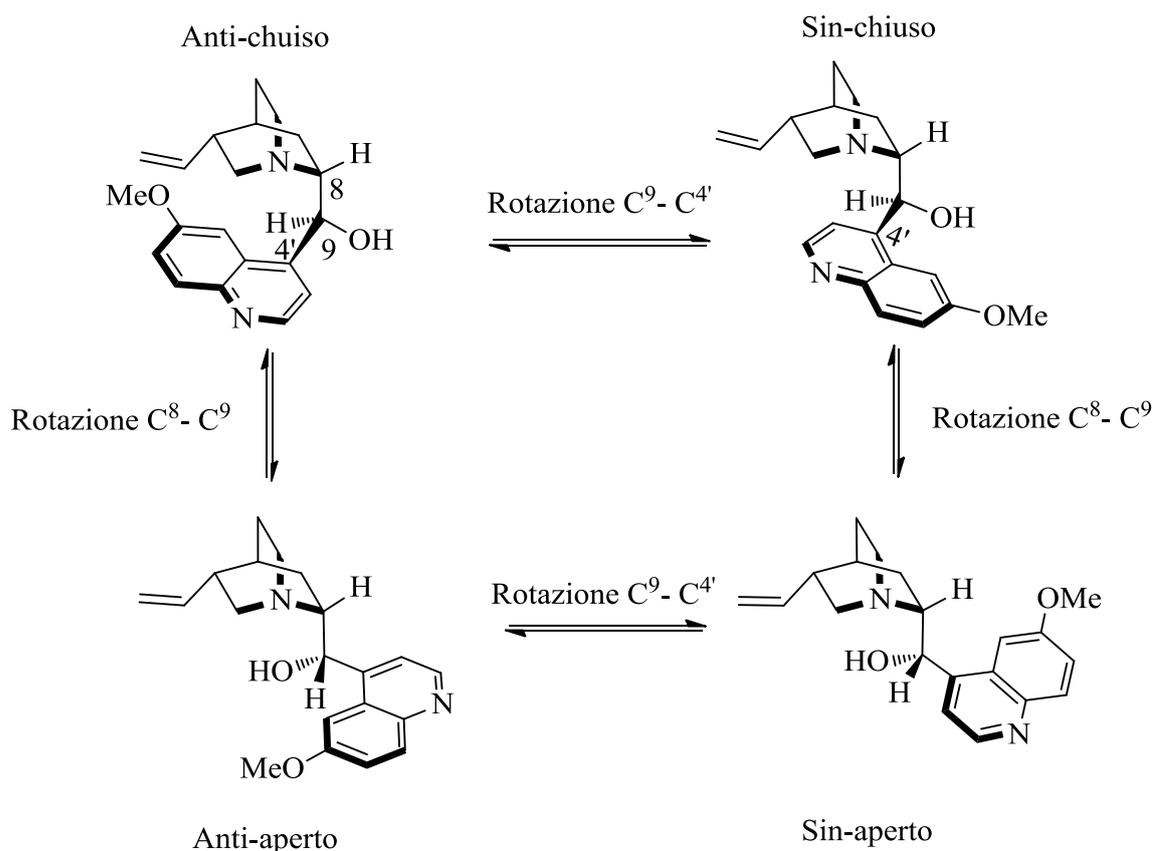
La funzionalità principale è data dall'azoto chinuclidinico, che rappresenta la base propriamente detta, utilizzata appunto nella base catalisi (Schema 14) che può fungere anche da base di Lewis. Altre applicabilità di questo nucleo riguardano la possibilità di fungere come ligante chirale per metalli di transizione, ad esempio viene legato all'osmio nella diidrossilazione asimmetrica delle olefine. Inoltre essendo un azoto terziario, se quaternarizzato, il sale risultante rappresenta un ottimo catalizzatore per la catalisi a trasferimento di fase (PTC: Phase Transfer Catalysis). Infine, come indicato in Figura 8, gli alcaloidi della cincona offrono diversi siti donatori di legame a idrogeno che, insieme all'ingombro sterico rappresentato dall'anello chinolinico, cooperano nell'arricchimento enantiomerico in sintesi asimmetrica.



Schema 14: Ciclo organocatalitico via base catalisi

Per quanto riguarda la struttura di questi catalizzatori sono stati fatti diversi studi sia sperimentali (esperimenti NMR) sia teorici (calcoli *ab-initio*, molecular mechanics).

I calcoli fatti in molecular mechanics, hanno mostrato che i legami C^8-C^9 e $C^{4'}-C^9$ sono i più importanti della determinazione strutturale in quanto danno luogo a quattro conformeri a più bassa energia: sin-chiuso, sin-aperto, anti-chiuso, anti aperto (Schema 15).



Schema 15: Strutture conformazionali della chinidina che mostrano l'energia più bassa sui calcoli MM

Calcoli *ab-initio* più accurati hanno mostrato che la forma a più bassa in energia è la anti-aperta in solventi apolari, mentre in solventi polari, i due isomeri sin-chiuso e anti-chiuso sono le conformazioni più stabili a causa della stabilizzazione dovuta al loro grande momento di dipolo. La conformazione adottata dal catalizzatore è di cruciale importanza nell'enantioselezione. Ci sono diversi esempi che mostrano come l'*ee*% vari in funzione del solvente e quindi, dalla conformazione più stabile adottata dal catalizzatore nel solvente stesso.

Un altro particolare comportamento degli alcaloidi della cincona in soluzione è la capacità di queste molecole di dar luogo a dimeri. In particolare è stato visto che gli spettri ¹H NMR della diidrochinina enantiopura e della diidrochinina racema in soluzioni concentrate erano diversi. Tale effetto però svaniva in soluzioni diluite e questo indica la presenza di interazioni intermolecolari dovute alla multifunzionalità del sistema come

illustrato in Figura 8. Studi NMR hanno mostrato che le interazioni intermolecolari sono dovute all'instaurarsi di interazioni π - π fra gli anelli chinolinici dei due monomeri disposti in posizione quasi parallela (Figura 9)

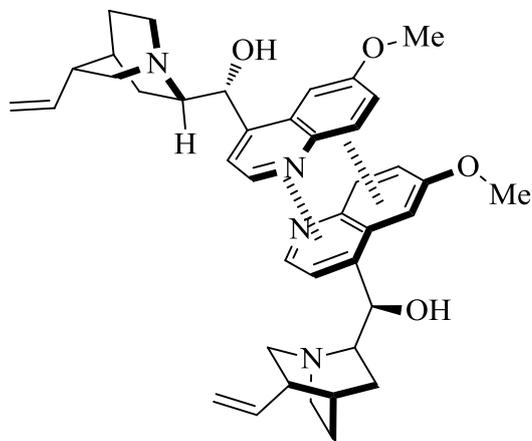
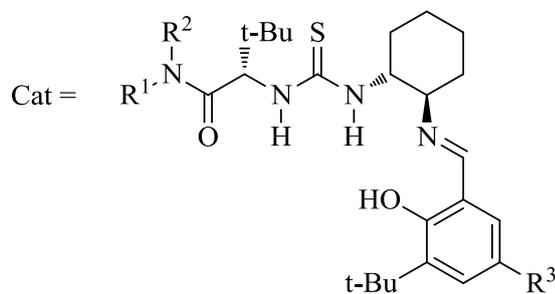
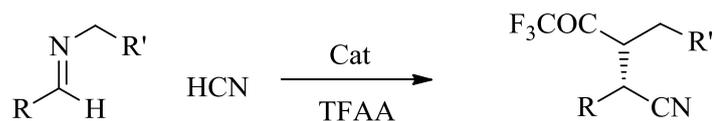


Figura 9: Interazione π - π risultante dagli studi NMR nel dimero della chinina

2.6 H-bonding catalysis: derivati chirali della (tio)urea

Nei primi anni '80 la ricerca ha scoperto numerosi processi catalitici asimmetrici dove i catalizzatori intervenivano nel meccanismo di reazione instaurando anche legami a idrogeno con i reagenti. Tuttavia era opinione comune considerare questo tipo di interazione, troppo debole da poter agire come metodo di attivazione. Questo pensiero però fu smentito dai lavori di Jacobsen¹⁰ e Corey¹¹ che, indipendentemente, pubblicarono una variante della reazione di Strecker asimmetrica in cui veniva utilizzato un catalizzatore a base di tiourea, che attivava mediante un legame a idrogeno un'immina (Schema 16). Qualche anno dopo, Jacobsen dimostrò che i derivati della tiourea possono essere utilizzati anche per altre reazioni, lanciando così la catalisi via legame a idrogeno come metodo di attivazione a se stante e non più solo come interazione secondaria alla catalisi.



Schema 16: Reazione di Strecker asimmetrica

Questo tipo di catalisi si può quindi applicare per esempio a chetoni o ammidi, le quali per interazione a idrogeno con il catalizzatore creando una specie elettrofila facilmente attaccabile da nucleofili (attivazione LUMO, Figura 10).

Attivazione LUMO

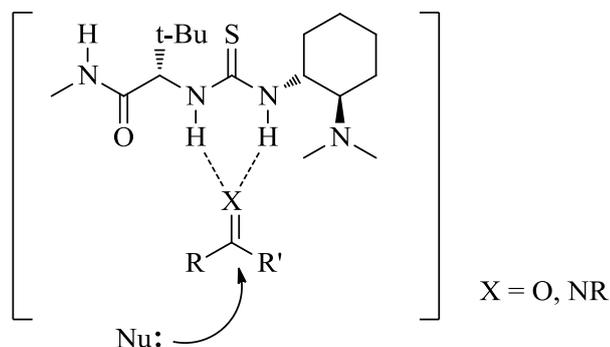


Figura 10: Intermedio reattivo nella catalisi via legame a idrogeno: attivazione LUMO

L'abilità di questi catalizzatori di attivare gli elettrofilo mediante legami a idrogeno, porta ad una diretta analogia con gli acidi di Lewis in cui l'attivazione avviene tramite una coordinazione di una coppia di elettroni del carbonile da parte di un metallo, come mostrato all'inizio della sezione "Metodi di attivazione".

3. Reattività viniloga

La scoperta di nuovi metodi per la formazione dei legami carbonio-carbonio è molto importante in chimica organica. Tuttavia la maggior parte di questi è limitata alla generazione di un carbanione nucleofilo mediante deprotonazione, sfruttando l'acidità di C-H adiacenti a uno o più gruppi elettronattrattori, come accade ad esempio nella condensazione aldolica dove l'influenza del gruppo carbonilico di un'aldeide rende gli idrogeni in posizione α acidi e facilmente rimovibili con una base (Figura 11).

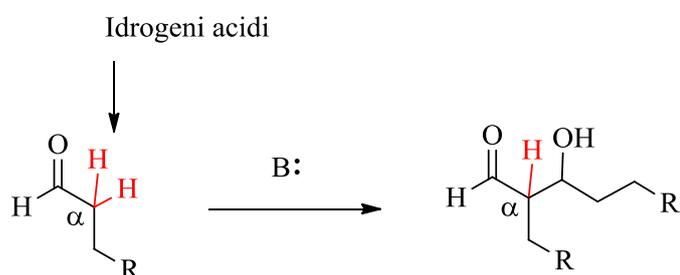


Figura 11: Protoni acidi in α al carbonile sfruttati nella formazione del legame C-C

Nel 1935 Fuson formulò il principio di *vinilogia*¹² per fornire una miglior comprensione alla "anomala" reattività di alcuni composti insaturi. Quando alcuni gruppi funzionali sono vicini ad una funzionalità insatura "l'influenza di un gruppo funzionale può a volte essere propagata lungo la catena, come se questi fosse appartenente ad un punto remoto della molecola". Il termine *vinilogo* sta quindi ad indicare la proprietà dei sistemi π di amplificare la densità elettronica e la reattività lungo dei legami coniugati. In questo modo l'influenza di un gruppo carbonilico ad esempio, può estendersi non solo alla posizione scheletralmente più vicina (posizione α), ma propagarsi fino alla posizione γ o addirittura ϵ nei sistemi bis-viniloga (Figura 12).

La reattività in posizione γ , a causa dell'espansione della nuvola elettronica a seguito di un sistema vinilogo, è stato già introdotto nella sezione "Metodi di attivazione" quando è stata descritta la catalisi via dienammina. La reattività in posizione ϵ invece non è stata descritta, ma è alla base della catalisi via tri-enammina, in analogia a quanto accade nella catalisi via dienammina.

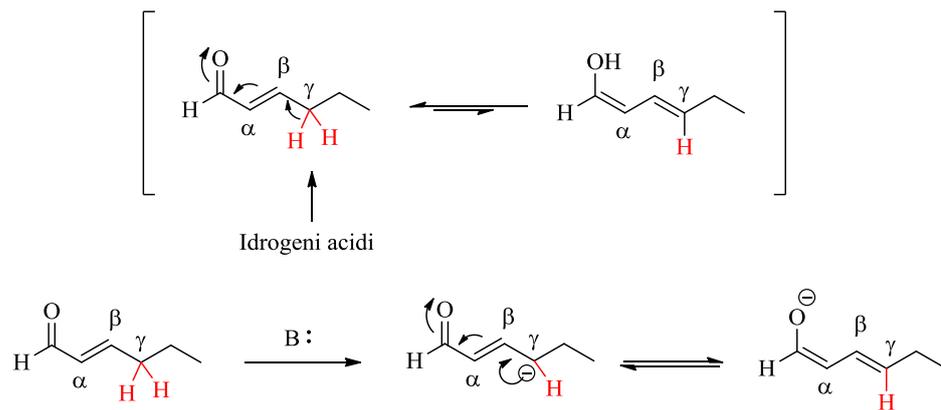
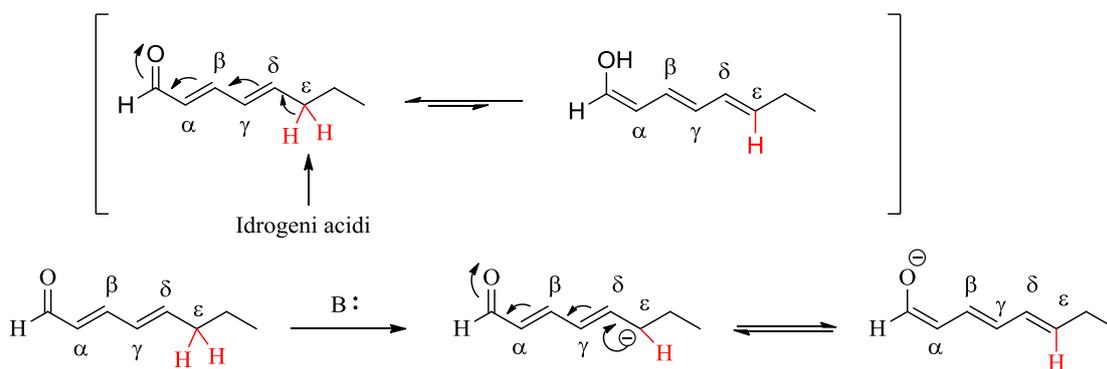
A**B**

Figura 12: (A) Idrogeni acidi in posizione γ , (B) Idrogeni acidi in posizione ϵ

4. Ossindoli e 3-alchilidenossindoli

Gli ossindoli e molto spesso i 3-alchilidenossindoli rivestono un'enorme importanza a livello sia chimico che farmacologico¹³, svolgendo il ruolo di intermedi in numerosissimi principi attivi di farmaci. L'ossindolo è un composto aromatico eterociclico, caratterizzato da una struttura biciclica dove un anello benzenico a sei termini è condensato ad un anello a cinque termini contenente un azoto, ed in posizione 2 è presente un carbonile ammidico. I 3-alchilidenossindoli invece sono caratterizzati dall'aver in posizione 3 un doppio legame carbonio-carbonio (Figura 13).

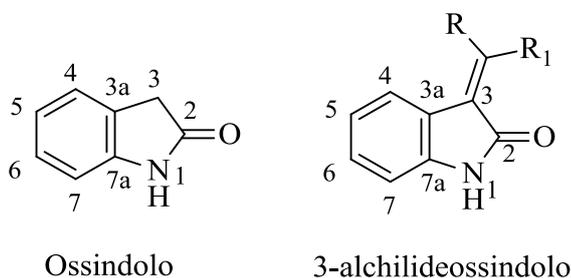


Figura 13: Ossindolo e 3-alchilidenossindolo

In Figura 14, vengono mostrati alcuni principi attivi con attività biologiche estremamente varie, indicando la potenzialità e l'importanza di queste molecole e dei loro derivati. In modo particolare le classi di farmaci che vedono un nucleo ossindolico o 3-alchilidenossindolico all'interno del principio attivo sono: antivirali, antitumorali, antibatterici, anti-ipertensivi, sonniferi ecc.

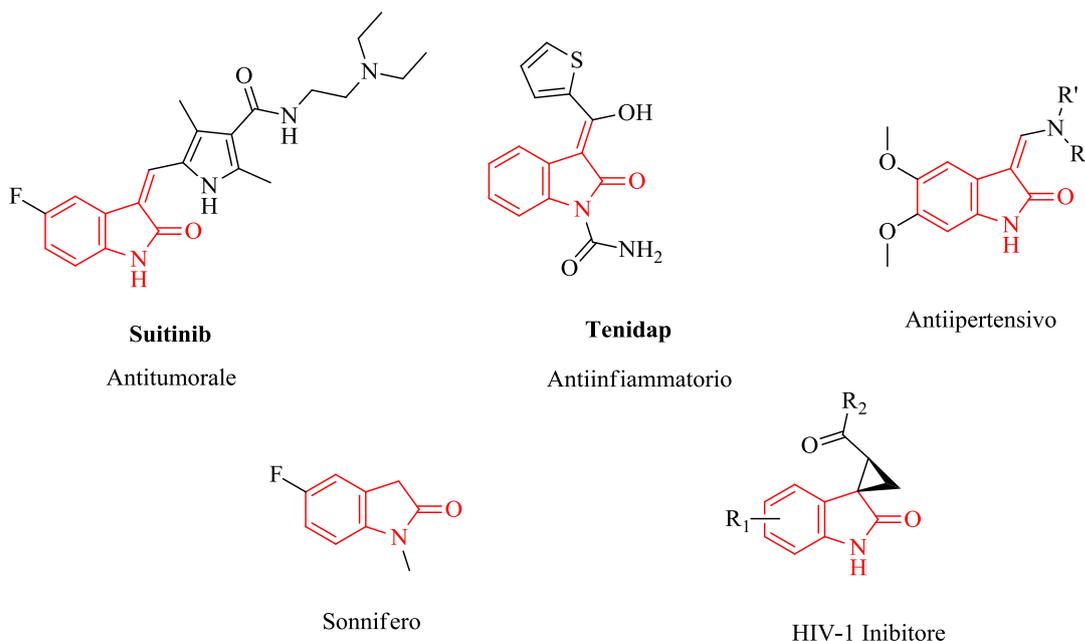


Figura 14: Principi attivi di diversi farmaci dove il nucleo ossindolico è evidenziato in rosso

Risultano quindi di grande interesse a livello di ricerca in ambito chimico, in quanto possono essere sfruttati per la sintesi di nuovi farmaci o molecole biologicamente attive. Lo studio delle reattività che coinvolgono questo tipo di substrato, rappresenta sempre una sfida molto ambita poichè offre moltissime possibilità di funzionalizzazioni diverse che conducono a complessità differenti, sfruttabili per i vari scopi.

In particolare i 3-alcilidenossindoli contengono, se adeguatamente funzionalizzati (Figura 15), la funzionalità allilica che può essere sfruttata in un'addizione viniloga come illustrato nell'apposita sezione "Reattività viniloga" essendo vicino al gruppo carbonilico del nucleo ossindolico.

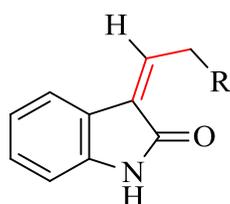
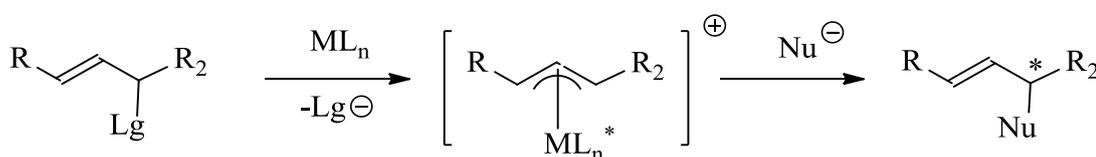


Figura 15: Funzionalità allilica in un 3-alcilidenossindolo

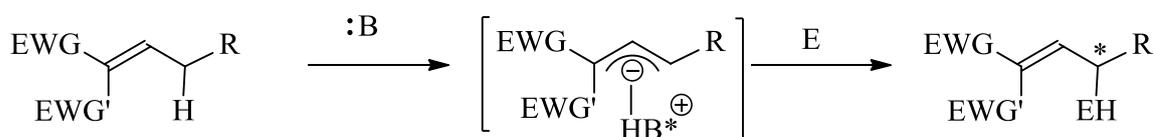
5. OBIETTIVI

La funzionalizzazione in posizione allylica enantioselettiva, rappresenta uno dei maggiori interessi in chimica organica a causa delle vaste potenzialità sintetiche degli alcheni enantiomericamente arricchiti, per la preparazione di molecole complesse. Il metodo maggiormente utilizzato per questo scopo prevede l'utilizzo di metalli di transizione che, mediante addizione ossidativa, funzionalizzano con un nucleofilo, la posizione allylica di un alchene avente un gruppo uscente (Schema 17).



Schema 17: Sostituzione allylica metallo-catalizzata

Prendendo spunto da un'articolo di Jørgensen¹⁴ dove, per mezzo di una base organica chirale stericamente ingombrata viene riportata la prima γ -amminazione enantioselettiva organocatalitica (Schema 18), ci siamo posti come obiettivo quello di realizzare la prima γ -funzionalizzazione enantioselettiva di sistemi 3-allylidenoossindolici.



EWG = CO₂OR'

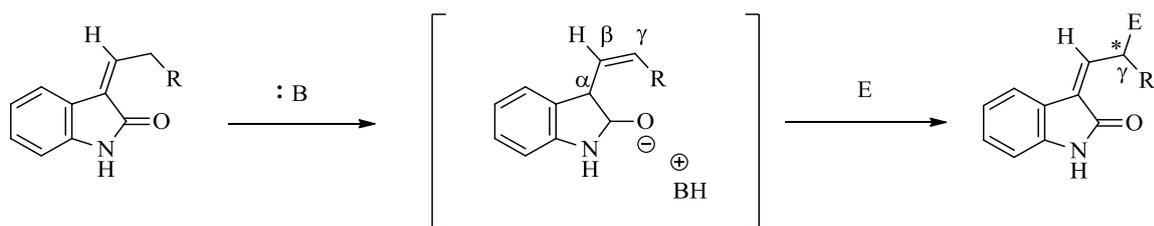
EWG' = CN

R = Et

B = N,N-boc-idrazina

Schema 18: Amminazione allylica enantioselettiva: equazione generale

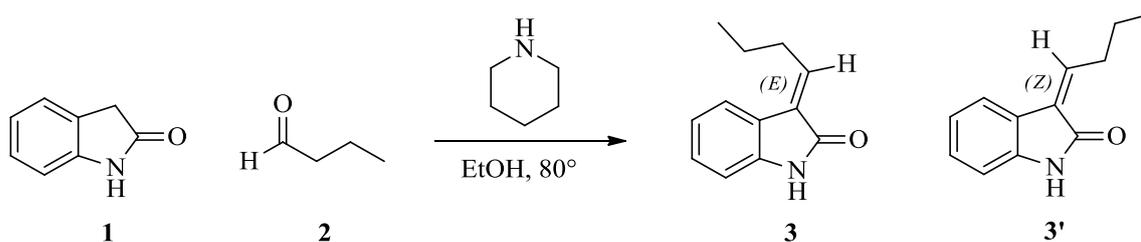
In questo modo i 3-alcilidenossindoli, che solitamente vengono utilizzati come specie elettrofile, grazie al ciclo catalitico via base catalisi, che prevede la rimozione di un protone acido del substrato ossindolico, verranno invece usati come nucleofili (Schema 19). Si sottolinea quindi che questo progetto di tesi nasce come la prima addizione viniloga enantioselettiva su 3-alcilidenossindoli, novità assoluta nel campo dell'organocatalisi. Questa particolarità rende ancora più avvincente la sfida di questo progetto.



Schema 19: Addizione viniloga enantioselettiva di 3-alcilidenossindoli

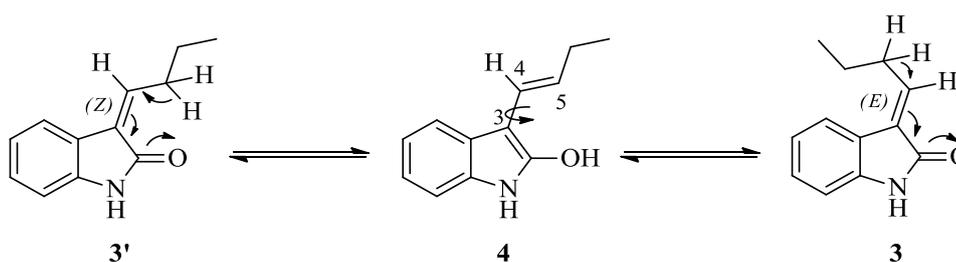
6. RISULTATI E DISCUSSIONE

I 3-alchilidenossindoli necessari per lo svolgimento di questo progetto sono stati preparati attraverso la condensazione di Knoevenagel, fra l'ossindolo (**1**) e un composto carbonilico **2**, catalizzata dalla piperidina (Schema 20). Nella prima fase di screening dei componenti della reazione (catalizzatore, solvente ecc..) il composto carbonilico utilizzato è stato la butirraldeide (**2**) mentre in una seconda fase, esposta più in seguito, verrà utilizzato il 2-pentanone.



Schema 20: Condensazione di Knoevenagel fra ossindolo e butirraldeide

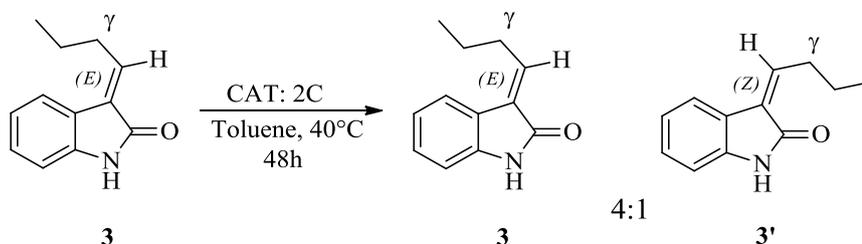
Come si osserva dallo Schema 20, la reazione conduce alla formazione di due prodotti, che sono fra loro isomeri configurazionali *E* (**3**) e *Z* (**3'**) che sono stati separati per cromatografia su colonna. Si è osservato che, una volta isolato dalla miscela, l'isomero *E* interconverte spontaneamente riformando in parte l'isomero *Z*. È plausibile che questa interconversione avvenga per rotazione sul legame semplice C³-C⁴ della forma enolica **4** come mostrato nello Schema 21



Schema 21: Rotazione del legame semplice C³-C⁴ della forma enolica

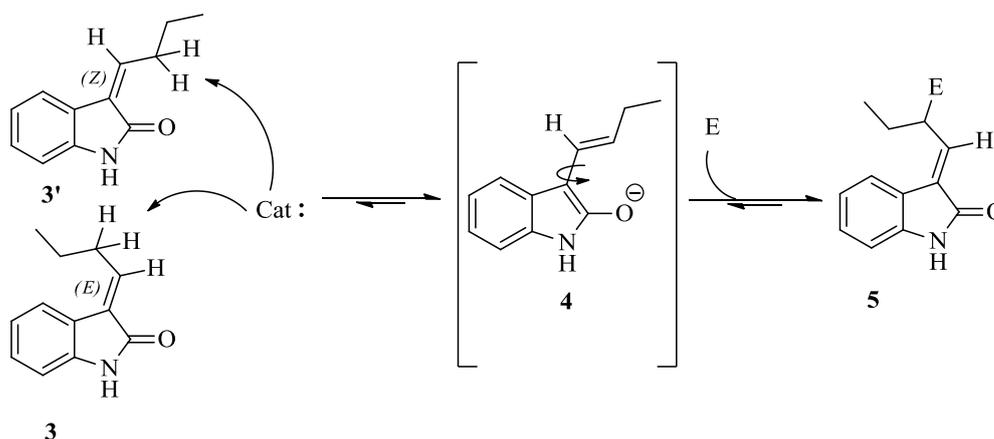
Per indagare più a fondo su questo fenomeno ed in particolare per verificare se il catalizzatore chirale utilizzato avesse un ruolo nel determinarlo, sono state fatte delle prove parallele in cui una soluzione di (*E*)-3-butylidenossindolo (**3**) è stata mantenuta a 40 °C per 48 ore sia in assenza che in presenza del catalizzatore (**2C**, Figura 23)

L'analisi delle due prove ha mostrato che in queste condizioni di temperatura e di tempo, questo fenomeno è spontaneo e che avviene anche in assenza del catalizzatore conducendo alla parziale isomerizzazione dell'isomero *E* per fornire una miscela con rapporto *E* : *Z* di 4 : 1 (Schema 22).



Schema 22: Isomerizzazione dell' E-3-butilidenossindolo

Il problema dell'isomerizzazione nell'ambiente di reazione però dovrebbe risultare ininfluenza ai fini della reazione poiché la forma enolica mostrata nello Schema 21 è l'intermedio reattivo nel nostro sistema (Schema 23). Quando il catalizzatore rimuove uno dei due protoni acidi in posizione γ , la delocalizzazione degli elettroni porta alla formazione dell'intermedio **4** in cui viene annullata l'isomeria sul doppio legame C^3-C^4 generandone una nuova fra i carboni C^4-C^5 del 3-butilidenossindolo.



Schema 23: Formazione dell'enolo reattivo ad opera del catalizzatore.

Come si osserva dalla Figura 16, il sistema multi-funzionale del 3-butilidenossindolo scelto come reagente di partenza, presentando la funzionalità allilica, per sua natura porta ad una delocalizzazione del legame π , che attaccando un elettrofilo può portare alla

funzionalizzazione sia in α che in γ rendendo quindi possibile la presenza del regioisomero in α non desiderato.

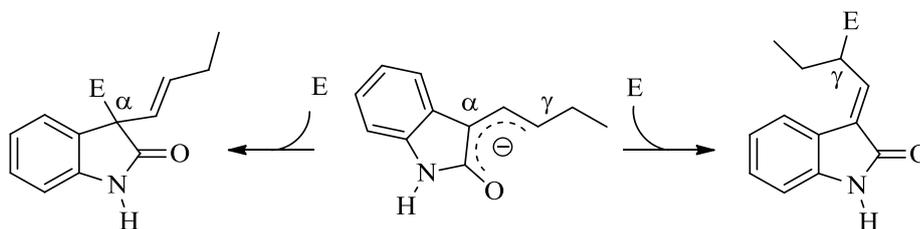
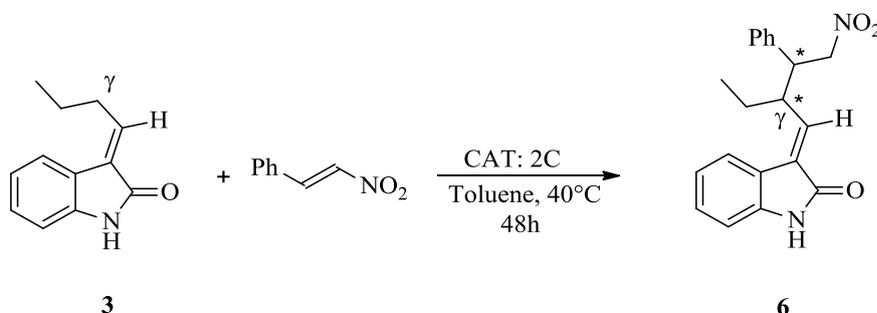


Figura 16: Sistema allilico del 3-butilidenossindolo

6.1 Individuazione dell'elettrofilo e "screening" preliminare:

In presenza del 20% mol del cat 9-*epi*-NH₂-tiourea-HQ (**2C**) in toluene a 40 °C, diversi composti sono stati testati come elettrofilo per la γ -funzionalizzazione dell'(*E*)-3-butilidenossindolo. Tale screening ha tuttavia evidenziato come unico possibile partner di reazione il *trans*- β -nitrostirene. (Schema 24).



Schema 24: Addizione vinilica del 3-butilidenossindolo al nitrostirene

Usando il nitrostirene come elettrofilo, l'addizione vinilica porta alla formazione di due centri chirali (indicati con l'asterisco), che uniti alla stereoisomeria del doppio legame C=C rendono possibile la presenza di quattro diversi diastereoisomeri. (Figura 17)

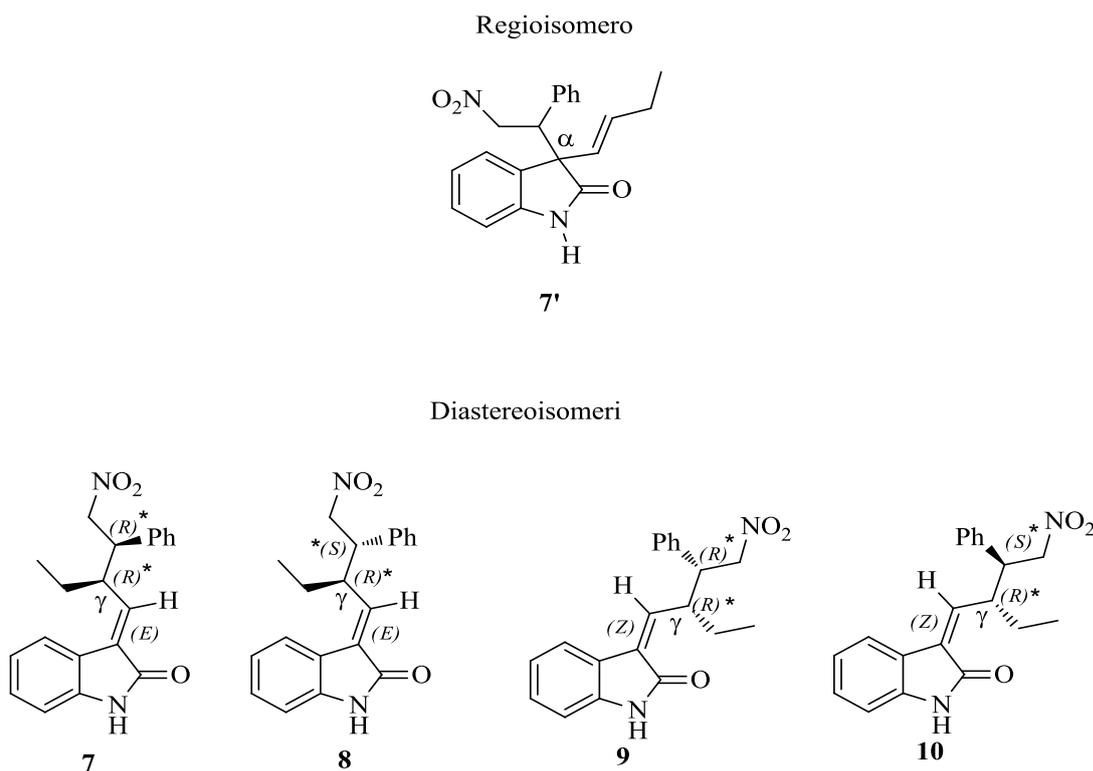


Figura 17: Regioisomeri e diastereoisomeri

Seguendo la reazione per TLC, si è notato che questa non va a completezza neppure dopo diversi giorni e si osservava la presenza di cinque macchie (Figura 18).

Isolando dal grezzo di reazione tutti i composti per cromatografia su colonna e procedendo poi con le analisi via NMR, si è potuto notare che l'(*E*)-3-butilidenossindolo **3** non reagito, aveva isomerizzato generando anche l' isomero *Z* (**3'**) e che entrambi corrispondevano a due macchie distinte. Il nitrostirene corrispondeva ad una macchia mentre le due restanti corrispondevano ai prodotti. Il prodotto maggioritario dei due è stato caratterizzato e si è potuto determinare come fosse riconducibile ad uno dei possibili quattro prodotti di γ -funzionalizzazione (Figura 17). Purtroppo lo spettro NMR del composto corrispondente alla macchia restante non ha consentito di determinarne la natura. Tuttavia è stato inizialmente possibile riconoscere la presenza di un altro diastereoisomero γ -funzionalizzato, minoritario rispetto al precedente.

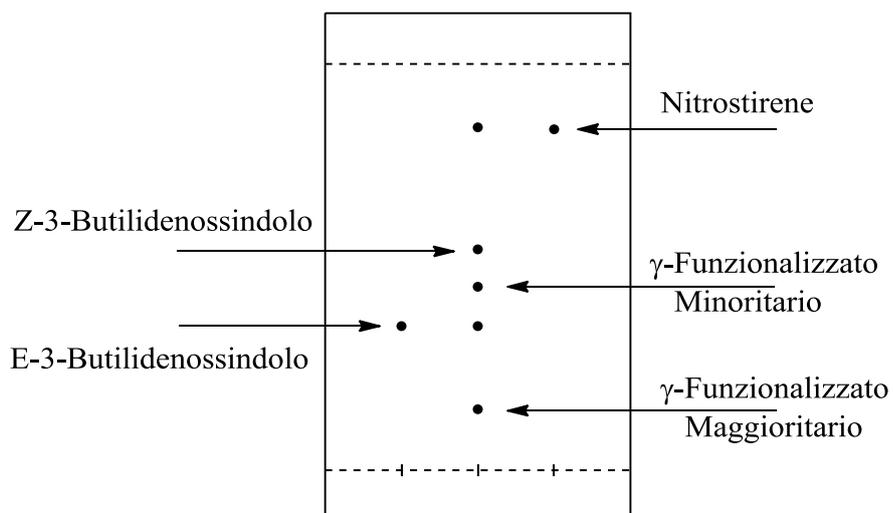


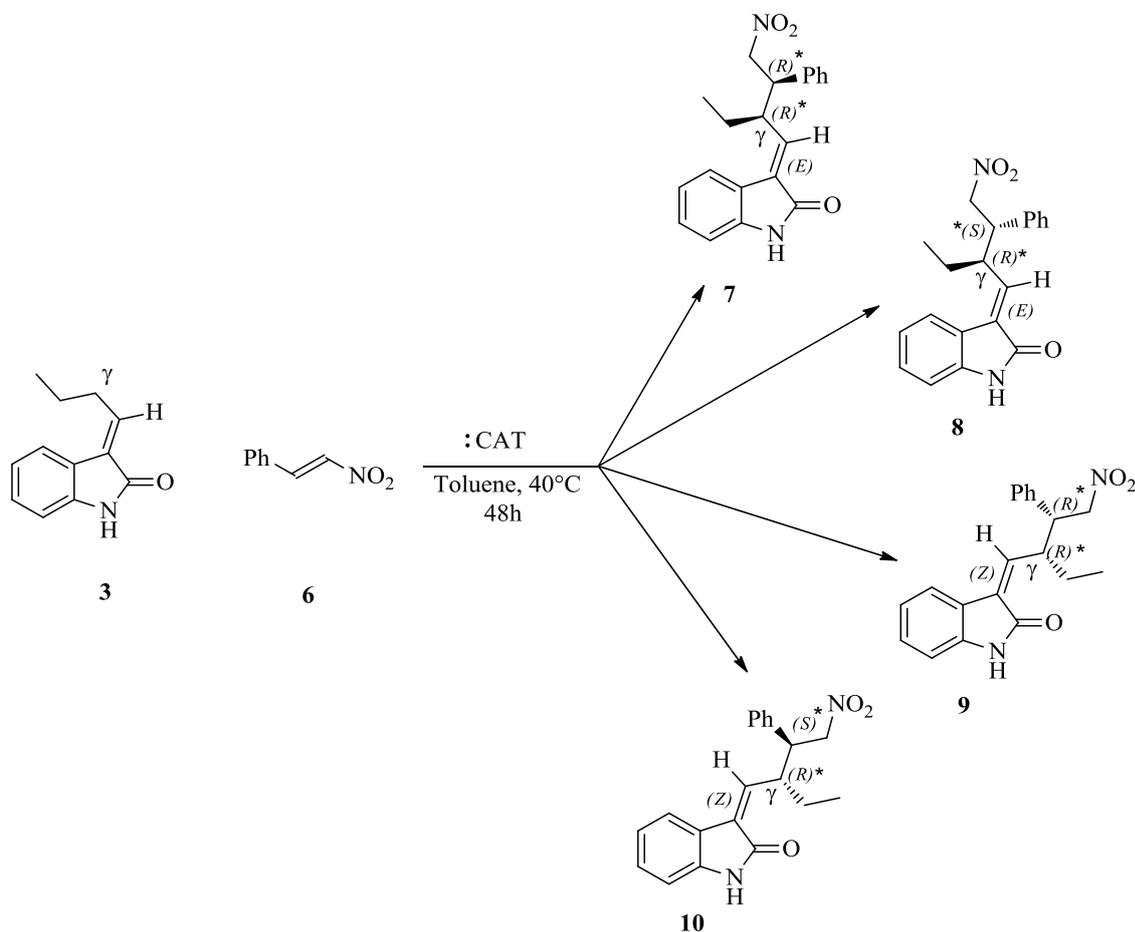
Figura 18: TLC di reazione

Una più attenta analisi per TLC ha mostrato che la macchia corrispondente al γ -diastereoisomero minoritario, era in realtà una sovrapposizione di due macchie con lo stesso R_f e dopo una attenta analisi dello spettro ^1H NMR, abbiamo attribuito questa seconda macchia al regioisomero α -funzionalizzato (Figura 17).

Le varie condizioni di reazione sperimentate portavano tutte, salvo rare eccezioni, alla formazione di entrambi questi prodotti che, avendo un R_f quasi identico, sono stati particolarmente complicati da separare. Adottando diverse condizioni di reazione è stato comunque possibile isolare il solo diastereoisomero γ , minoritario che è stato caratterizzato.

6.2 Studio NMR della struttura del 3-(2-etil-4-nitro-3-fenilbutiliden)ossindolo

Lo Schema 25 riassume tutti i possibili diastereoisomeri, dei quali viene indicata la *configurazione relativa*.

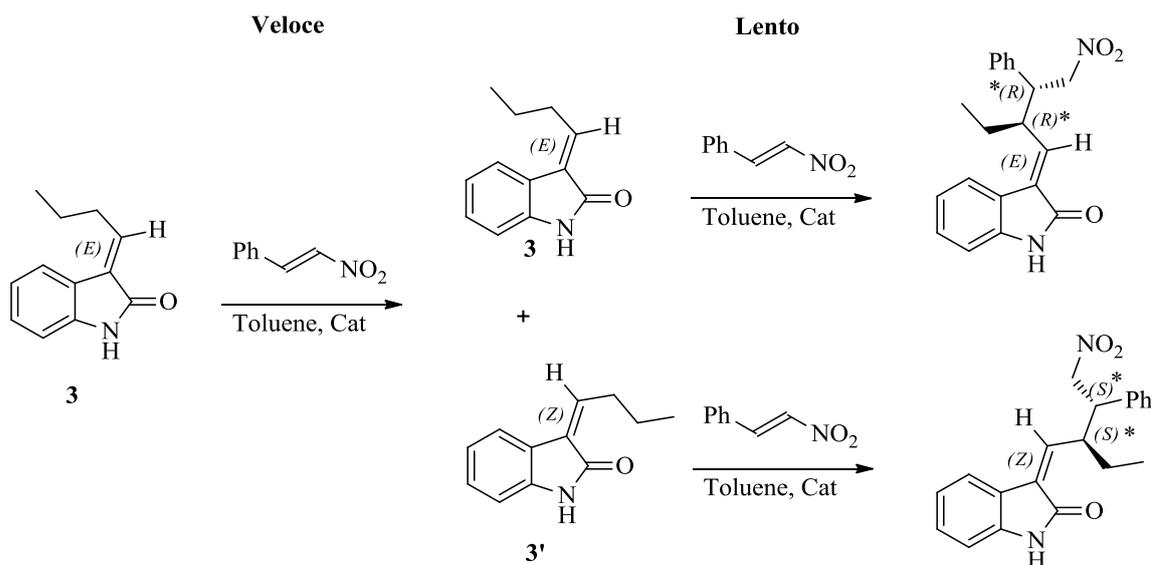


Schema 25: Possibili diastereoisomeri generati dalla reazione

Risulta quindi evidente che i due prodotti di γ -funzionalizzazione da noi ottenuti possono essere una qualunque delle possibili coppie di composti da **7** a **10** dello Schema 25. Tali prodotti possono avere origine da una diastereoisomeria dovuta ad una differente configurazione del doppio legame (**7** e **9** oppure **8** e **10**), oppure ad una diversa configurazione relativa dei due centri chirali (**7** e **8** oppure **9** e **10**), oppure infine dovuta ad entrambe queste ipotesi (**7** e **10** oppure **8** e **9**).

Il rapporto diastereomerico tra i prodotti della reazione (valutato attraverso l'integrazione dei segnali dello spettro NMR al protone) era lo stesso del rapporto iniziale d'isomerizzazione *E/Z* del 3-butenossindolo posto a reagire e osservato dalle prove in bianco. Abbiamo quindi avanzato l'ipotesi che la reazione potesse essere completamente

diastereospecifica. Questo potrebbe essere possibile se, prima di reagire con il nitrostirene (reazione come già detto molto lenta), l'(*E*)-3-butilidenossindolo interconvertisse formando in parte l'isomero *Z* e che questi due reagissero separatamente con il nitrostirene. In questo modo uno dei due prodotti si forma unicamente dal reagente a configurazione *Z* e l'altro unicamente dal reagente a configurazione *E*, come mostrato nello Schema 26, dove sono state indicate arbitrariamente le configurazioni relative.



Schema 26: Possibile percorso di formazione dei due diastereoisomeri

Per determinare quale fosse la configurazione *E/Z* dei due diastereoisomeri, per prima cosa abbiamo assegnato tutti i segnali dello spettro al protone (vedi parte sperimentale) tramite l'esperimento COSY (**C**orrelation **S**pettroscopy). Tale esperimento fa parte della categoria degli esperimenti bidimensionali e mette in correlazione i vari protoni, è quindi possibile individuare quali protoni accoppiano fra loro e assegnarli alla struttura. Successivamente è stato possibile determinare la configurazione *E/Z* per mezzo di un esperimento NOESY (**N**uclear **O**verhauser **E**ffect **S**pettroscopy). L'esperimento NOESY è un particolare esperimento NMR con il quale, sfruttando l'effetto NOE (Nuclear Overhauser Effect), è possibile indagare la vicinanza spaziale dei vari protoni permettendo quindi di capire quali sono spazialmente vicini fra loro e come sono disposti tridimensionalmente i sostituenti di una molecola.

L'esperimento procede irraggiando un determinato segnale nello spettro $^1\text{H-NMR}$ precedentemente acquisito, i protoni spazialmente vicini subiranno effetto NOE e

saranno osservabili sullo spettro, mentre gli altri non saranno presenti sullo spettro. La Figura 19 mostra come irraggiando il protone olefinico in rosso, in base alla risposta del protone aromatico in blu, possiamo ottenere informazioni sulla struttura. Irraggiando il protone olefinico **a** se è presente nello spettro il segnale appartenente al protone aromatico **g** vuol dire che questo ha subito l'effetto NOE e quindi è spazialmente vicino al protone olefinico, ciò condurrebbe alla conclusione che la struttura è *Z*. Viceversa se non compare il segnale del protone aromatico, la struttura ha configurazione *E*.

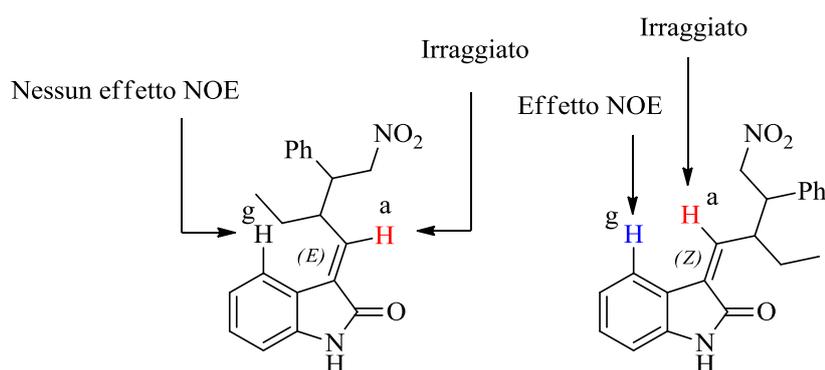


Figura 19: Determinazione della configurazione tramite effetto NOE

I risultati da noi ottenuti hanno evidenziato che il diastereoisomero maggioritario ha configurazione *E*, mentre il diastereoisomero minoritario ha configurazione *Z*. Con questo, possiamo quindi escludere le coppie **7-8** e **9-10** (Schema 25). Aver concluso quindi che la diastereoisomeria fra i due prodotti deriva almeno dalle diverse configurazioni *E/Z* non è però sufficiente per poter affermare che la reazione è totalmente diastereoselettiva.

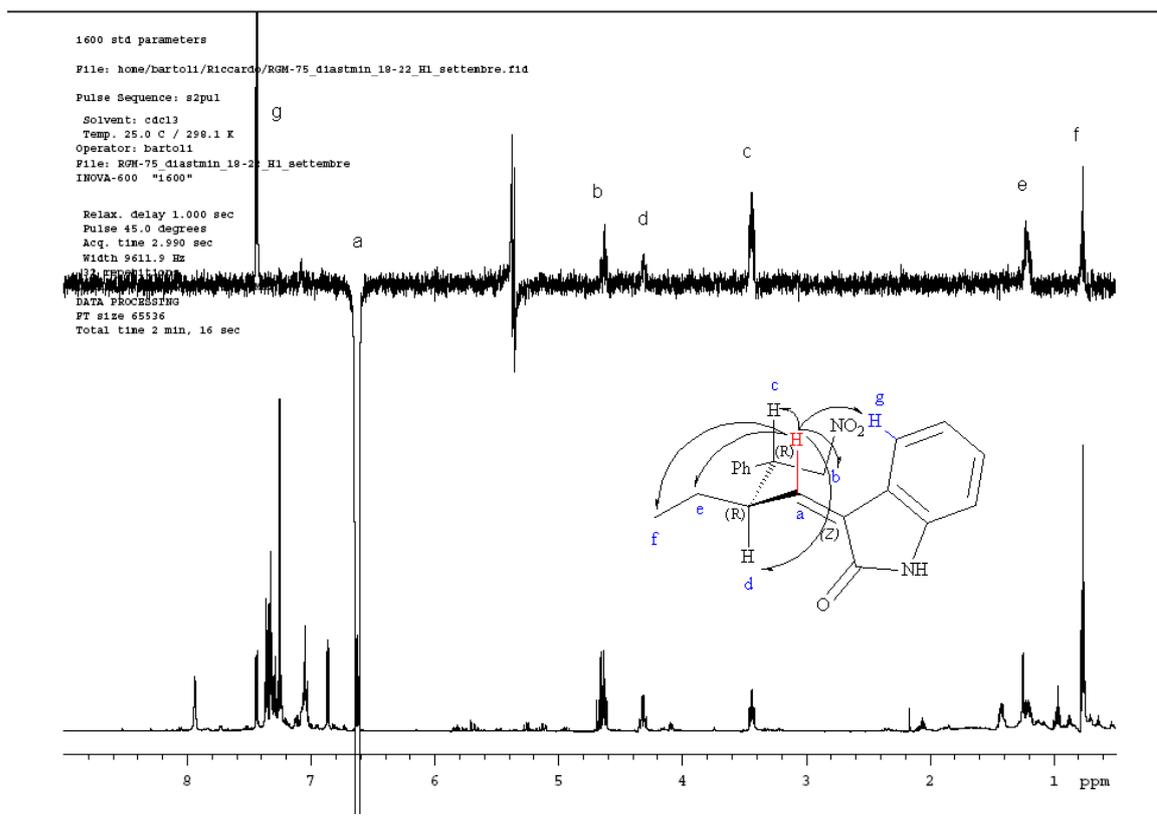
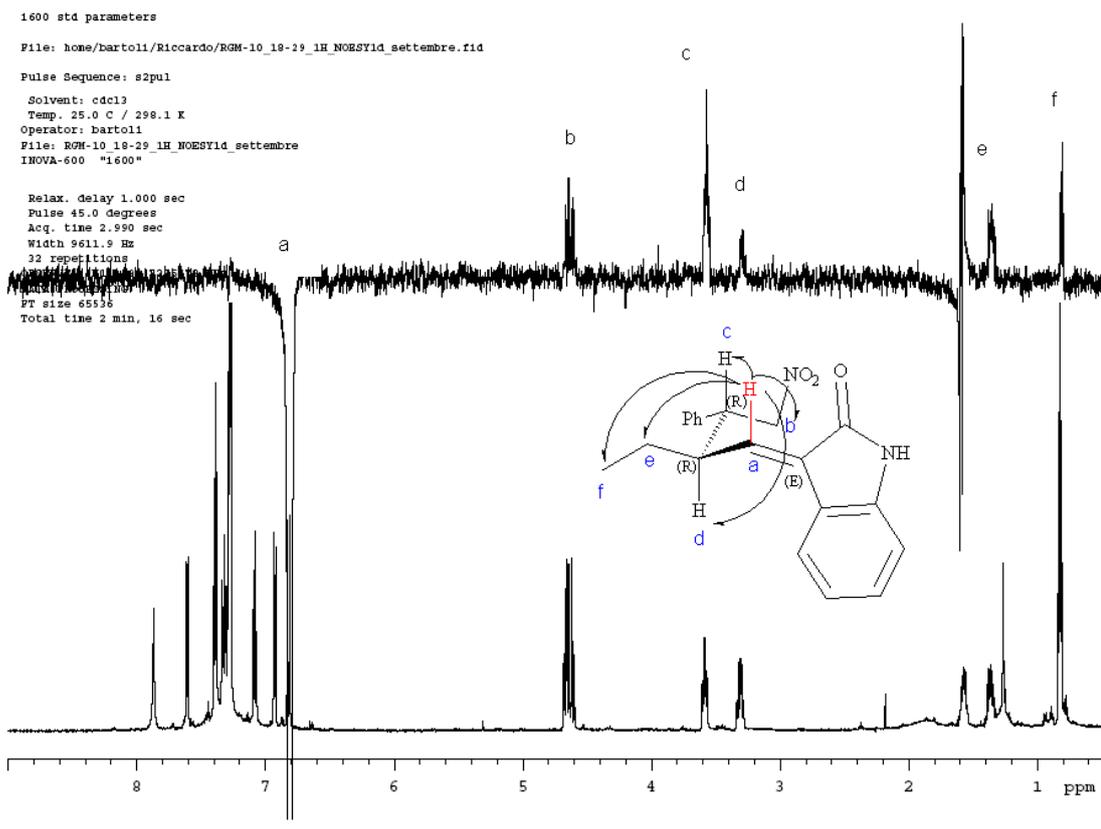


Figura 20: Spettri NOESY sul protone olefinico, sopra prodotto maggioritario, sotto minoritario

Ulteriori indagini (vedi Parte sperimentale) sono state fatte irraggiando, per entrambi i prodotti, i segnali dei protoni indicati dalle frecce in Figura 21.

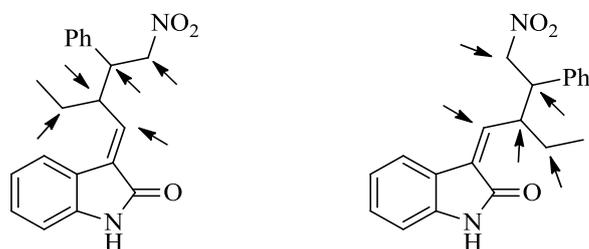
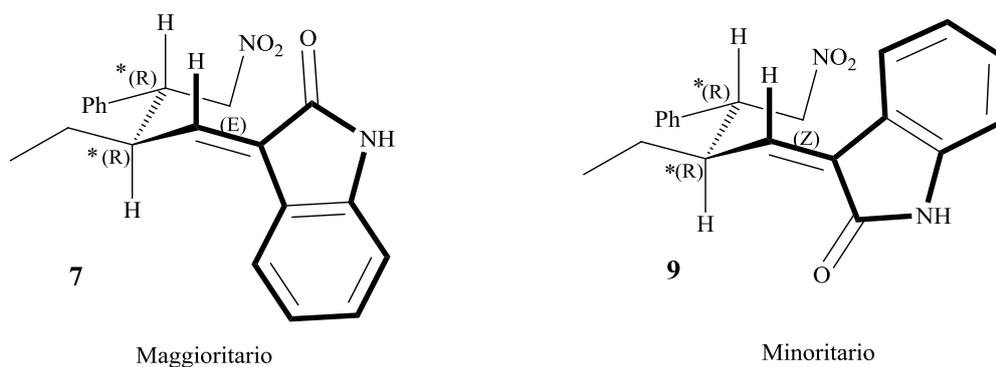


Figura 21: Protoni Irraggiati

Da questo gruppo di esperimenti NOESY, in base alle risposte spettrali, è stato possibile disegnare la struttura tridimensionale dei due prodotti, senza però poter assegnare una configurazione assoluta univoca ai due. In Figura 22 viene mostrato come in base agli spettri NOESY è possibile ipotizzare la configurazione relativa dei due diastereoisomeri.



Maggioritario

Minoritario

Figura 22: Strutture tridimensionali del diastereoisomero *E* (sopra) e *Z* (sotto)

6.3 “Screening” del catalizzatore:

La ricerca del catalizzatore migliore è di fondamentale importanza nella sintesi asimmetrica poiché il catalizzatore rappresenta l'attore principale dell'arricchimento enantiomerico. Questo tipo di screening è il primo da valutare ed è stato eseguito come segue: la miscela di reazione costituita da una soluzione di toluene dell' (*E*)-3-butilidenossindolo, nitrostirene e catalizzatore **2C**, è stata riscaldata a 40°C per 48 h (Schema 24). Successivamente, è stata filtrata rapidamente su silice per eliminare il catalizzatore, e l'(*E*)-3(2-etil-4-nitro-3-fenilbutiliden)ossindolo (**7**) (prodotto maggioritario) è stato isolato tramite colonna cromatografica ed analizzato all'HPLC su fase chirale per determinare l'*ee*%, una volta individuata la colonna che meglio separava i due enantiomeri. L'eccesso enantiomerico ottenuto utilizzando il catalizzatore **2C** (Figura 23) è stato dell'84.5%, che pur essendo un risultato molto buono, ci ha spinto alla ricerca di un catalizzatore che migliorasse non solo questo parametro, ma anche la resa (ottenuta del 48%), il rapporto diastereomerico **7-9** (d.r, ottenuto del 4:1) e la regioselezione. La Figura 23 mostra le strutture dei vari catalizzatori usati per la reazione, mentre la Tabella 1 riassume i parametri di *ee*% e d.r. delle prove fatte con gli stessi. In tabella sono assenti le rese poiché in questa prima fase ci siamo dedicati alla rapida valutazione del catalizzatore che desse il miglior eccesso enantiomerico, calcolando la resa (dopo colonna) solo della reazione con l'*ee*% più alto. Il d.r. è stato valutato tramite integrazione dei segnali NMR dello spettro al protone fra due segnali caratteristici dei due diastereoisomeri **7 - 9**.

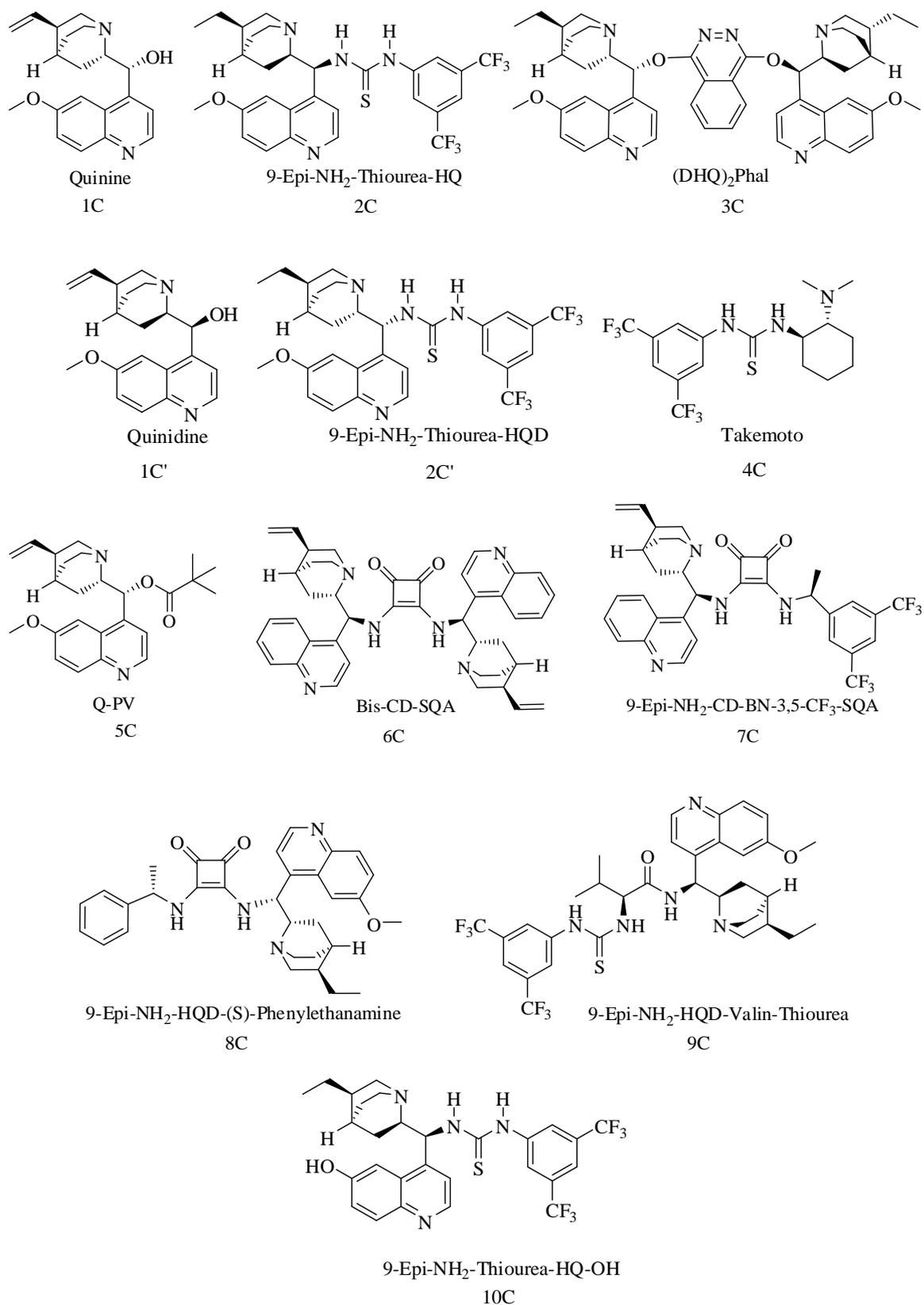


Figura 23: Catalizzatori

entry	Catalizzatore	<i>ee</i> (%) ^a	Resa (%) ^b	d.r. (7 : 9) ^c
1	1C	19	Nd	2:1
2	2C	84	48	4:1
3 ^d	2C	83	48	6:1
4	2C'	76	Nd	5:1
5	3C	-	-	-
6	4C	72	Nd	3:1
7	5C	-	-	-
8	6C	62	Nd	> 19:1
9	7C	-	-	-
10	8C	37	Nd	2:1
11	9C	-	Nd	-
12	10C	77	Nd	4:1

a) eccesso enantiomerico valutato tramite HPLC chirale; b) valutata per pesata dopo purificazione; c) rapporto diastereomerico valutato tramite ¹H NMR; d) 1,5 eq ossindolo

Tabella 1: Screening del catalizzatore in toluene a 40°C

Come è possibile vedere dalla struttura, il catalizzatore **2C** provato per primo, è in grado di attivare contemporaneamente sia il nucleofilo, attraverso una reazione acido-base, sia l'elettrofilo, attraverso una coordinazione via legame a idrogeno¹⁵. Per questo motivo viene classificato tra i catalizzatori bi-funzionali operanti in base catalisi. (Figura 24)

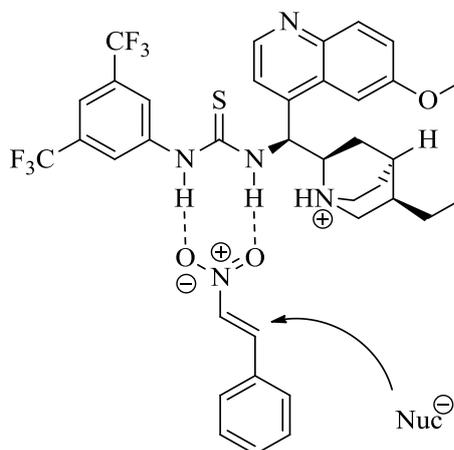


Figura 24: Attivazione dell'elettrofilo mediante legame a idrogeno e attivazione del nucleofilo mediante interazione acido-base

Per investigare se la formazione del legame a idrogeno è fondamentale per la catalisi, sono state fatte delle prove usando catalizzatori privi del sistema tioureidico (catalizzatori **3C** e **5C**), ma nessun prodotto si è formato in entrambi i casi. Si può quindi affermare che il *trans*- β -nitrostirene deve essere attivato dal catalizzatore per poter reagire.

Data questa necessità, il nostro interesse si è rivolto verso l'utilizzo di catalizzatori aventi un nucleo *squarammidico*¹⁶ (catalizzatori **6C**, **7C** e **8C**). Questa scelta è stata dettata dal fatto che recentemente questo tipo di catalizzatori è stato studiato e applicato a molte reazioni organocatalitiche asimmetriche con ottimi risultati spesso superiori ai catalizzatori contenenti la funzionalità *tiourea*,¹⁷ soprattutto a livello di numero di turnover.

Le differenze sostanziali che rendono per, alcuni casi, le squarammidi migliori sono cinque: (I) La dualità del legame a idrogeno, (II) La rigidità, (III) la distanza fra i due idrogeni ammidici, (IV) l'angolatura fra i due idrogeni ammidici e (V) la pKa. Il dualismo del legame a idrogeno sta ad indicare la possibilità di questi sistemi di fungere come donatori o accettori nell'istaurarsi del legame. Nella fattispecie i due N-H (Figura 25) fungono da donatori, mentre i due carbonili fungono da accettori.

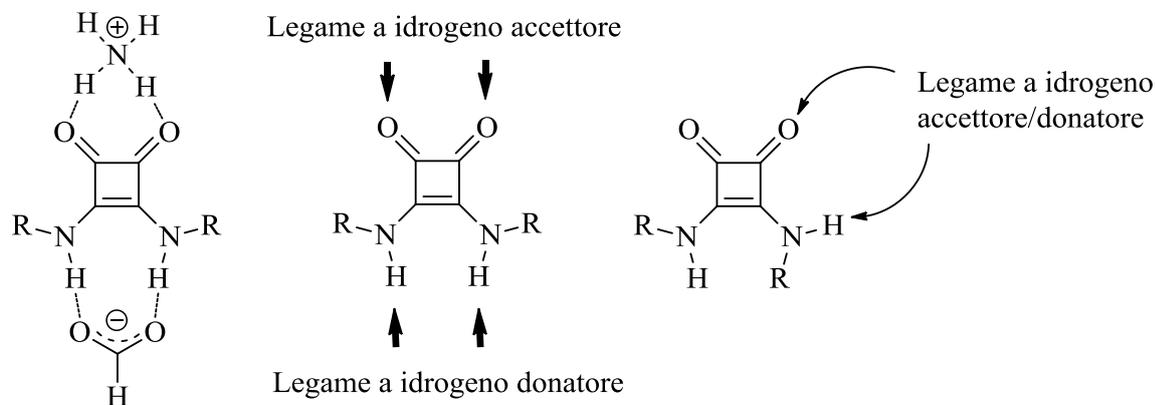


Figura 25: Dualismo del legame a idrogeno delle squarammidi

La capacità di essere ottimi accettori di legame a idrogeno risiede nel fatto che con la formazione del legame intermolecolare, aumenta il parziale carattere aromatico del ciclobutene. Questa stessa caratteristica rende le squarammidi in grado di delocalizzare ulteriormente le cariche positive, rendendo la struttura maggiormente rigida rispetto alle complementari tiouree/uree.

La particolare struttura delle squarammidi fa sì che i gruppi N-H, oltre ad avere una distanza maggiore fra loro, convergono con un angolo di 6° rispetto alle tiouree (Figura 26). Infine la pKa delle squarammidi, seppur non misurate direttamente, risultano essere maggiori se paragonate con le pKa dell'acido squarico e dell'acido carbonico.

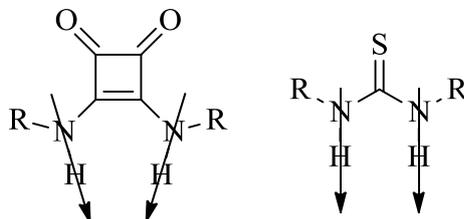


Figura 26: Angoli dei legami ammidici

Tuttavia questi promettenti catalizzatori non sono stati utili ai nostri scopi. Oltre ai problemi di solubilità si sono rivelati molto attivi nella formazione del regioisomero α , prodotto indesiderato, e hanno fornito eccessi enantiomerici minori dell'84% sul γ -regioisomero desiderato. I catalizzatori **2C** e **4C** a base di tiourea sono quindi risultati i migliori per la nostra reazione. Pertanto abbiamo sintetizzato catalizzatori come **9C** e **10C** aventi una struttura simile, che presentavano però differenze significative, rispettivamente in catena laterale e nell'anello aromatico. I risultati tuttavia ottenuti non sono stati soddisfacenti. Il catalizzatore migliore, sia per eccesso enantiomerico, che per resa ed anche per la quasi totale assenza del regioisomero è stato quindi **2C**. Si è quindi proceduto all'uso di tale catalizzatore nel successivo screening del solvente con lo scopo di trovare le condizioni ottimali di reazione e possibilmente un miglioramento significativo dei risultati fino a qui ottenuti.

6.4 “Screening” del solvente:

La scelta del solvente è, dopo quella del catalizzatore, la più importante. Il solvente è il mezzo in cui avviene la reazione e oltre ad essere spesso responsabile della riuscita o meno di una reazione, è in grado di modificare tutti i parametri di nostro interesse: *ee*%, resa, d.r., regioselettività.

La Tabella 2 riassume i solventi utilizzati e la valutazione dei parametri d’interesse.

entry	Solvente	ϵ	<i>ee</i> (%) ^a	Resa (%) ^b	d.r. (7 : 9) ^c
1	Toluene	2.38	84	48	4:1
2	THF	7.58	-	-	-
3	CHCl ₃	4.81	-	-	-
4	CH ₂ Cl ₂	8.93	-	-	-
5	CH ₃ CN	37.5	71	24	2:1
6	F-Benzene	5.4	82	42	3:1
7	Benzene	2.27	84	45	3:1
8	Acetone	20.7	-	-	-
9	EtOAc	6.02	-	-	-
10	Diossano	2.5	-	-	-
11	P-Xilene	2.2	86	57	5:1
12	Cl-Benzene	5.62	88	42	5:1
13 ^d	Cl-Benzene	5.62	84	56	4:1

a = eccesso enantiomerico valutato tramite HPLC chirale; b = valutata per pesata dopo purificazione; c = rapporto diastereomerico valutato tramite ¹H NMR; d = 0,5 mL di solvente

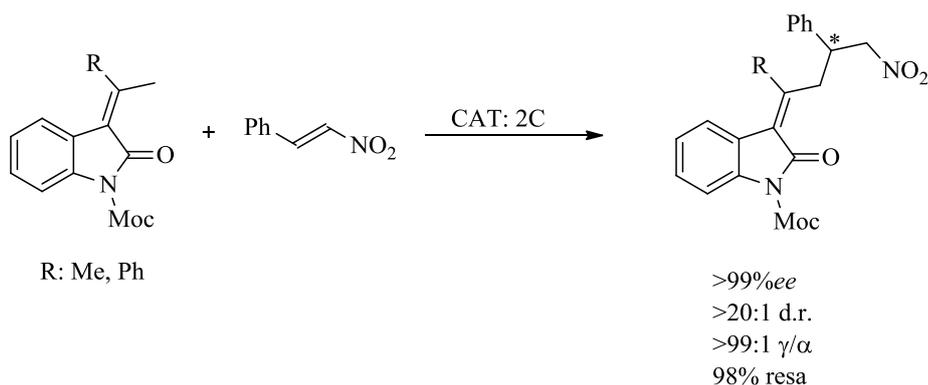
Tabella 2: Screening del solvente

Nonostante si sia cercato di eseguire lo screening seguendo la polarità dei solventi (parametro ϵ : costante dielettrica a 20 °C) i risultati ottenuti non consentono di ipotizzare una relazione tra la polarità del solvente e resa, *ee*% e dr del prodotto.

Come si osserva dalla tabella, diversi solventi non portano a nessuna reazione, mentre altri migliorano i risultati ottenuti con il toluene provato per primo, per esempio il Cl-benzene, o il p-xilene che aumentano l’*ee*% ed il d.r. Tuttavia pur migliorando questi parametri, dallo spettro ¹H-NMR era osservabile la netta presenza del α -regioisomero, per questo motivo si è scelto il toluene come solvente migliore poiché portava alla quasi totale assenza dell’ α -regioisomero.

6.5 Sintesi del *N*-boc-*Z*-3-(3-etil-5-nitro-4-fenil-2-ilidene)-2-ossindolo

Quando ormai il progetto di ricerca di questa tesi era in fase avanzata, è stato pubblicato un articolo di ricercatori dell'Università di Parma, in collaborazione con l'Università di Sassari, dove viene riportato un studio molto simile a quello presentato in questa tesi, che vede l'utilizzo dello stesso catalizzatore da noi usato per l'addizione viniloga di a nitroolefine ¹⁸ (Schema 27).



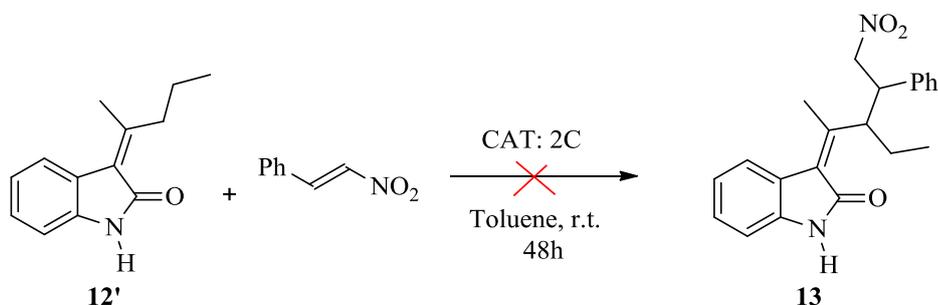
Schema 27: Addizione viniloga di nitrostirene a *N*-moc-3-(2-metilalchiliden)ossindoli

La differenza sostanziale fra il nostro lavoro e il lavoro sopra citato è che il nostro sistema, più complesso, porta alla formazione di due centri chirali nel prodotto di addizione. Tuttavia gli eccellenti risultati ottenuti dai ricercatori delle Università di Parma e Sassari, ci hanno spinto ad adattare il nostro substratoossindolico in modo da mantenere la formazione di due centri chirali nel prodotto ottenuto e sfruttare la presenza del metile al posto del protone olefinico.

Principalmente gli effetti del metile (Figura 27) possono essere due:

- 1) stabilizzare l'intermedio poiché il doppio legame che si viene a formare è più sostituito,
- 2) per effetto induttivo è in grado probabilmente di aumentare la nucleofilicità della posizione γ , rendendola quindi più reattiva verso l'interazione con specie elettrofile.

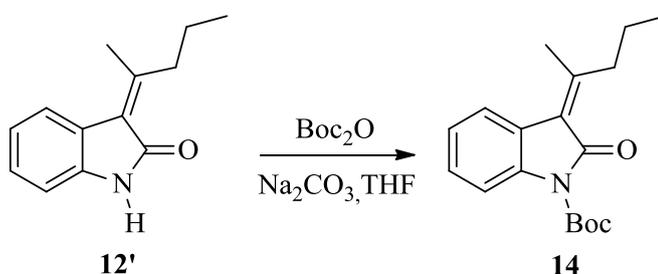
La reazione è stata provata con lo (*Z*)-3-(pentan-2-iliden)ossindolo (**12'**), la cui configurazione *Z* è stata determinata tramite un esperimento NOESY irraggiando il singoletto del metile, usando come elettrofilo il *trans*- β -nitrostirene, e con il catalizzatore **2C** (20% mol) in toluene a temperatura ambiente (Schema 29).



Schema 29: Addizione viniloga dello *Z*-3-(pentan-2-iliden)ossindolo al nitrostirene

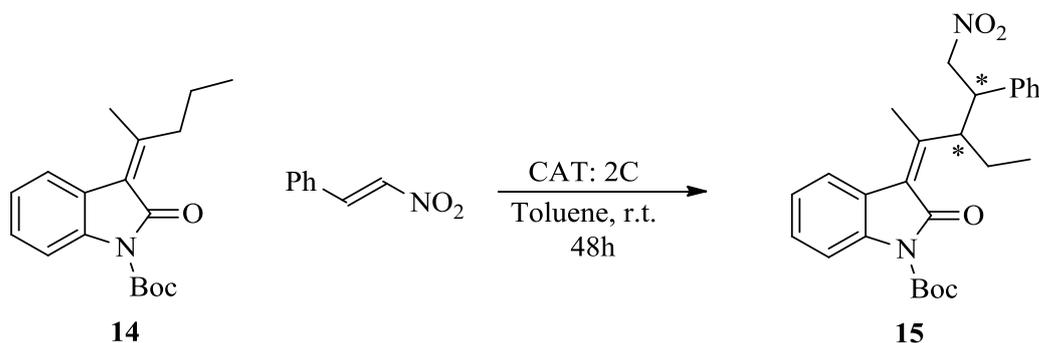
Come mostrato nello Schema 29, la reazione non è avvenuta, neppure alzando la temperatura fino a 40 °C contrariamente a quanto accadeva utilizzando l' (*E*)-3-butilidenossindolo. L'unico effetto che si è osservato è stata l'interconversione del doppio legame esattamente come accadeva in precedenza. Sempre prendendo spunto dall'articolo sopracitato, si è provveduto a proteggere l'azoto ossindolico con il gruppo protettore Boc. La presenza di questo gruppo aumenta l'acidità dei protoni in posizione γ incrementandola reattività del substrato.

Lo (*Z*)-3-(pentan-2-iliden)ossindolo (**12'**) è stato messo a proteggere come mostrato nello Schema 30 con il Boc_2O in THF con sodio carbonato come base. In queste condizioni non si è osservata l'isomerizzazione *E/Z* dello (*Z*)-3-(pentan-2-iliden)ossindolo, mentre utilizzando altre procedure, questo fenomeno si è verificato.



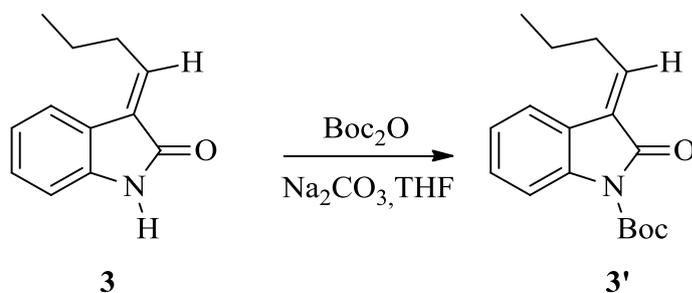
Schema 30: Protezione dello *Z*-3-(pentan-2-iliden)ossindolo

L'*N*-boc-(*Z*)-3-(pentan-2-iliden)ossindolo (**14**) così ottenuto, è stato messo a reagire secondo lo Schema 31.



Schema 31: Addizione viniloga dell'*N*-boc-*Z*-3-(pentan-2-iliden)ossindolo

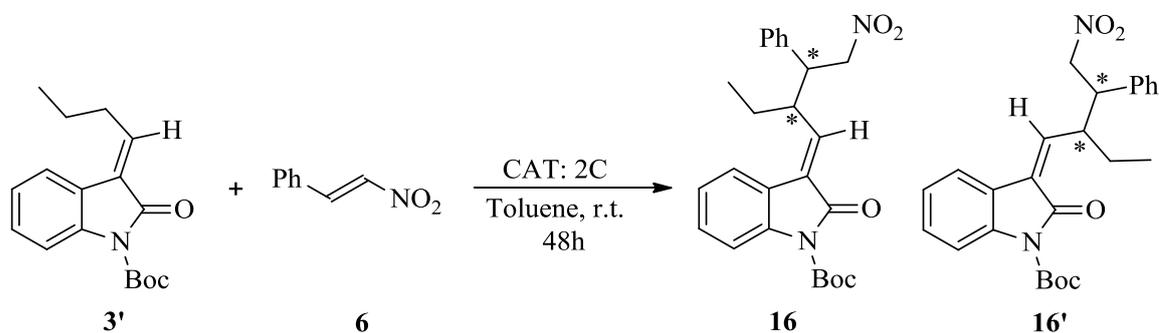
Dopo 48h la reazione, seguita per TLC, era andata quasi a completezza e dal grezzo di reazione era osservabile la presenza di un solo prodotto. L'analisi NMR del grezzo ha confermato che la reazione è completamente diastereoselettiva. Successivamente il prodotto è stato isolato per cromatografia su colonna fornendo una resa del 90% ed è stato analizzato all'HPLC su fase chirale per determinare l'*ee*% che è risultato essere del 99%. Analogamente invece è stato protetto anche l'*(E)*-3-butilidenossindolo con la stessa procedura utilizzata per proteggere lo (*Z*)-3-(pentan-2-iliden)ossindolo (Schema 32)



Schema 32: Protezione dell'*(E)*-3-butilidenossindolo

La reazione (Schema 33) fatta partendo dal *N*-boc-(*E*)-3-butilidenossindolo (**3'**) dopo poche ore era quasi andata a completezza, ma l'analisi NMR ha mostrato la presenza di entrambi i diastereoisomeri con un d.r. di 1:1, peggiorando il d.r. ottenuto nel caso del 3-butilidenossindolo (**3**) che era di 4:1. L'eccesso enantiomerico invece non è stato determinato esattamente tramite integrazione dei segnali dello spettro HPLC, a causa di

un'impurezza che non rendeva attendibile l'integrazione del segnale. Si fornisce pertanto una stima del 94% di eccesso enantionerico.



Schema 33 : Addizione viniloga del *N*-*boc*-*Z*-3-butilidenossindolo al nitrostirene

7. Conclusioni

In questo lavoro di tesi è stata presentata la prima addizione viniloga di Michael enantioselettiva di 3-alcilidenossindoli al *trans*- β -nitrostirene.

Inizialmente è stata esplorata la reattività del (*E*)-3-butilidenossindolo facendo uno screening completo delle condizioni di reazione. L'elettrofilo che è stato in grado di reagire efficacemente è stato il *trans*- β -nitrostirene mentre il catalizzatore che porta agli eccessi enantiomerici più alti è stato la 9-*epi*-NH₂-tiourea-HQ (**2C**). Tra i vari solventi testati, il toluene si è rivelato quello migliore, poichè ha fornito eccessi enantiomerici elevati ed una quasi totale regioselezione. La temperatura ottimale è invece di 40 °C. In queste condizioni l'eccesso enantiomerico è dell'84% con resa del 48% e un d.r di 4:1.

Uno studio NMR, condotto sui due diastereoisomeri ottenuti, ci ha permesso di determinare la configurazione del doppio legame di entrambi. L'analisi degli spettri ci ha consentito di assegnare la configurazione *E* al diastereoisomero maggioritario e la configurazione *Z* al diastereoisomero minoritario. Ulteriori esperimenti NOESY hanno consentito di avanzare la ragionevole ipotesi che i due diastereoisomeri abbiano la stessa configurazione relativa (*R*^{*}, *R*^{*}).

Quando questo progetto di tesi era già in una fase molto avanzata, è stato pubblicato un lavoro dai ricercatori dell'Università di Parma e Sassari in cui è stato presentato il nostro stesso tipo di reazione in cui erano impiegati ossindoli diversi da quello utilizzato da noi che presentavano un doppio legame ulteriormente sostituito con un metile e un gruppo protettore sull'azoto ossindolico. Tale reazione utilizzava lo stesso tipo di elettrofilo e lo stesso catalizzatore **2C** con ottimi risultati. Il prodotto da loro ottenuto era differente in quando possedeva un solo centro chirale. Ipotizzando che la presenza del metile potesse influenzare la reattività del sistema, abbiamo sintetizzato dei 3-alcilidenossindoli in modo tale da avere un gruppo metile sul doppio legame, che nel nostro sistema porterebbe comunque alla formazione di due centri chirali. La reazione con questo nuovo substrato però, è avvenuta solo dopo la protezione dell'azoto ossindolico poichè senza questo, nessun prodotto di addizione viniloga è stato riscontrato.

Questo risultato contrasta con quanto invece è stato ottenuto con il sistema 3-butilidenossindolico inizialmente utilizzato. L'eccesso enantiomerico della reazione con lo *N*-*boc*-(*Z*)-3-(pentan-2-iliden)ossindolo a temperatura ambiente è stato del 99% con resa del 90% e la reazione è risultata essere completamente diastereoselettiva e

regioselettiva. Realizzando la reazione con il 3-butilidenossindolo N-Boc protetto invece, si è potuto constatare che la reazione non è diastereoselettiva e porta ad un rapporto diastereomerico di 1:1 con un eccesso enantiomerico di circa il 94% valutato tramite stima approssimata. Si può quindi in conclusione, stilare un confronto fra i due sistemi come riassunto in Tabella 3.

Substrato	<i>ee</i> %	d.r (7 : 9)
(<i>E</i>)-3-butilidenossindolo	84%	4:1
<i>N</i> -boc-(<i>E</i>)-3-butilidenossindolo	94%	1:1
(<i>Z</i>)-3-(pentan-2-iliden)ossindolo	Nessuna reazione	Nessuna reazione
<i>N</i> -boc-(<i>Z</i>)-3-(pentan-2-iliden)ossindolo	99%	>19:1

Tabella 3: Confronto fra i vari sistemi 3-alcilidenossindolici nell'addizione viniloga di nitrostirene.

8. Parte sperimentale

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ sono stati registrati utilizzando spettrometri Gemini 300 MHz, Mercury 400 MHz e Inova 600.00 MHz in soluzione di cloroformio deuterato contenente lo 0.03% di tetrametilsilano come standard interno. I chimica shift sono dati in δ (ppm) rispetto al TMS e le costanti di accoppiamento sono riportate in Hz. Le seguenti abbreviazioni sono state utilizzate per indicare le molteplicità: s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto; dd, doppio doppietto; m, multiplletto. Le molteplicità al carbonio sono state determinate tramite esperimenti bidimensionali Ghsqc.

Il rapporto diastereomerico è determinato mediante analisi $^1\text{H-NMR}$ del grezzo di reazione. Le rese sono state determinate per pesata dopo purificazione.

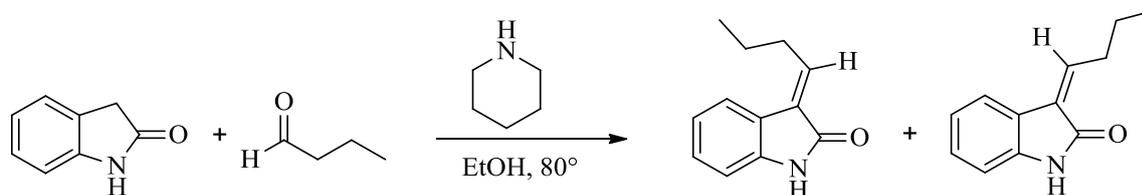
L'andamento delle reazioni è stato seguito tramite TLC, utilizzando piastre di gel di silice supportato su PET Kieselgel. Le purificazioni finali sono state effettuate per cromatografia flash su colonna con fase fissa silice Kieselgel (4.0 μm - 6.3 μm ; Fluka).

Gli eccessi enantiomerici sono determinati mediante HPLC, utilizzando uno strumento Agilent 1100, su colonna chirale *Chiral-Pak*[®] *AD-H* (0.46 cm ϕ x 25cm). L'eluente utilizzato è composto da isopropanolo/n-esano in miscela 80/20 con un flusso di 0.750 ml/min ed è risultato efficace per tutti i 3-alcilidenossindoli γ -funzionalizzati sintetizzati. Gli spettri dei prodotti sono confrontati con il campione racemo preparato utilizzando il DABCO come catalizzatore.

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

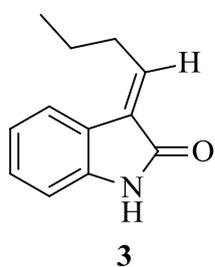
Per la sintesi e caratterizzazione dei catalizzatori, vengono forniti i riferimenti bibliografici.

Procedura generale per la sintesi del 3-butilidenossindolo:

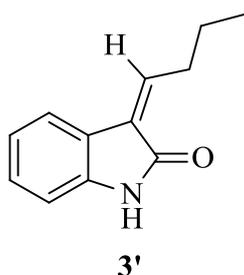


In un pallone da 100 mL munito di agitatore magnetico con rivestimento di PTFE[®], si pongono 1,33 g (10 mmol, 1 eq) di ossindolo discolti in 20 mL di etanolo. Successivamente si pongono 1,17 mL (10 mmol, 1 eq) di butirraldeide e 2 mL (20 mmol, 2 eq) di piperidina. La reazione viene scaldata a refluxo per 4 h a 80°C.

Terminato il tempo di reazione si toglie il pallone dal refluxo lasciandolo raffreddare. Il solvente viene evaporato al rotavapor ed il grezzo di reazione viene ripreso con 20 mL di DCM ed estratto con 20 mL di slz satura di NH₄Cl. Si verifica tramite cartina indicatrice il pH della soluzione acquosa che deve risultare neutro o leggermente acido. Se il pH dovesse risultare basico aggiungere poche gocce di HCl 2N fino a raggiungere la neutralità. La fase organica viene quindi anidrificata con MgSO₄, filtrata e il DCM viene evaporato al rotavapor. L'analisi NMR del grezzo mostra la presenza dei due isomeri *E/Z* ed altre impurezze, viene quindi purificato tramite colonna cromatografica flash con una miscela eluente 7/3 esano/etilacetato. I due isomeri *E/Z* isolati sono stati caratterizzati con esperimento ¹H-NMR

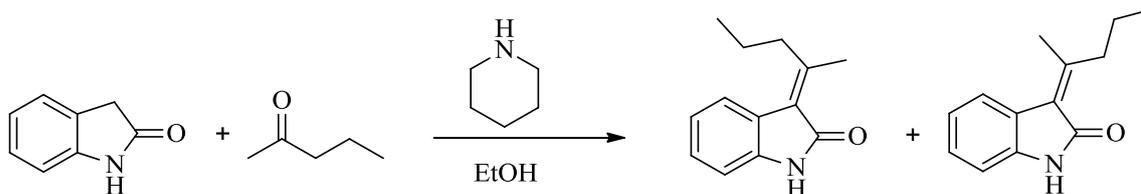


400 MHz. ¹H NMR: δ (ppm) = 8.31 (s, 1H); 7.55 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz); 7.22 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz); 7.05 (m, 2H); 6.89 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz); 2.67 (dd, 2H, $J_1 = 14.2$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz); 1.68 (m, 2H); 1.06 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz)

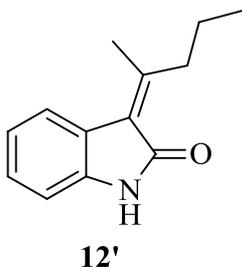


400 MHz. $^1\text{H NMR}$: δ (ppm) 8.72 (s, 1H) 7.38 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz) 7.19 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz) 6.98 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz) 6.88 (m, 2H) 2.99 (dd, 2H, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz) 1.61 (m, 2H) 1.03 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz)

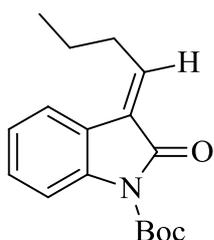
Procedura generale per la sintesi del 3-(pentan-2-iliden)ossindolo:



In un pallone da 50 mL munito di agitatore magnetico con rivestimento di PTFE[®], contenente una sospensione di 0.665g (5 mmol, 1 eq) di ossindolo in 10 mL di una miscela 1:1 di acetone/etanolo vengono aggiunti 2 mL (20 mmol, 2 eq) di piperidina. La reazione viene mantenuta per 3 h sotto agitazione a temperatura ambiente. Successivamente vengono aggiunti 30 mL di etilacetato e la soluzione organica viene lavata rispettivamente con 20 mL di una soluzione 1M di KHSO₄, acqua e brine. La fase organica viene quindi estratta e anidrificata con MgSO₄, e filtrata, ed il solvente evaporato al rotavapor. Dal grezzo di reazione analizzato all' $^1\text{H-NMR}$ si osserva la presenza dei soli due isomeri *E/Z* che vengono separati in colonna cromatografica flash con una miscela eluente 7/3 etere di petrolio/ etilacetato. I due isomeri *E/Z* isolati sono stati caratterizzati con esperimento $^1\text{H-NMR}$ e la configurazione è stata determinata con esperimenti NOESY.

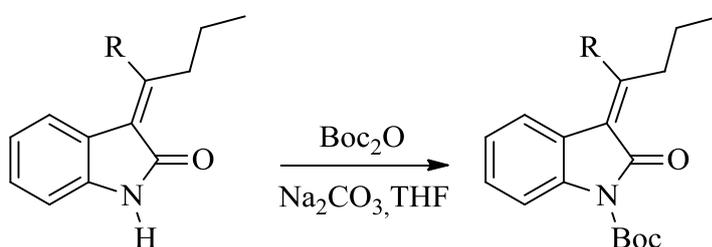


300 MHz. $^1\text{H NMR}$: δ (ppm) = 7.70 (s, 1H); 7.53 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz); 7.19 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz); 7.01 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz); 6.84 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz); 3.09 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz); 2.36 (s, 3H); 1.61 (m, 2H); 1.02 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz).



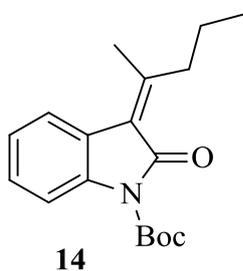
300 MHz. $^1\text{H NMR}$: δ (ppm) = 8.17 (s, 1H); 7.45 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz); 7.18 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz); 7.01 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz); 6.86 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz); 2.66 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz); 2.58 (s, 3H); 1.69 (m, 2H); 1.10 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz).

Procedura generale per la protezione dell'azoto con il Boc_2O :

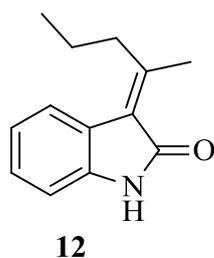


R = H, Me

In un pallone da 50 mL, munito di agitatore magnetico con rivestimento di PTFE[®], si aggiungono 2.5 eq di Boc_2O e 10 eq di NaCO_3 ad una sospensione di 300 mg di 3-alchilidenossindolo in 8 mL di THF. La reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per alcuni giorni. Il grezzo di reazione viene purificato mediante colonna cromatografica flash usando come eluente una miscela 9/1 di esano/etere etilico.

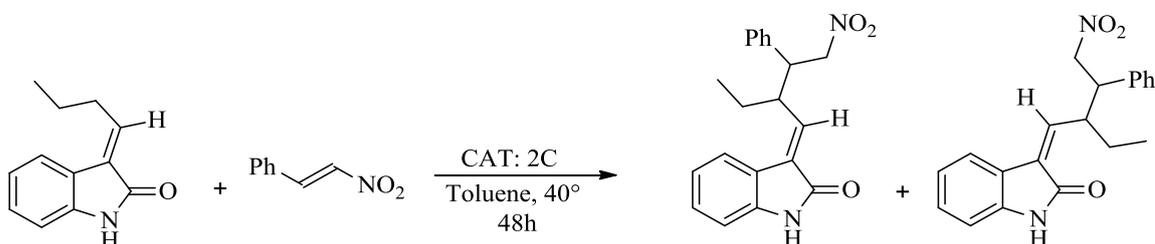


600 MHz. $^1\text{H NMR}$: δ (ppm) = 7.77 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz); 7.51 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz); 7.20 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz); 7.07 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz); 2.98 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz); 2.31 (s, 3H); 1.59 (s, 9H); 1.54 (m, 2H); 0.95 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

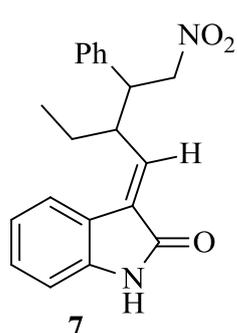


300 MHz. $^1\text{H NMR}$: δ (ppm) = 7.88 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz); 7.56 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz); 7.28 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz); 7.13 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz); 7.06 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz); 2.63 (dd, 2H, $J_1 = 14.91$, $J_2 = 7.3$ Hz); 1.62 (s, 9H); 1.18 (m, 2H); 1.01 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz).

Procedura generale per l'addizione viniloga enantioselettiva di 3-butilidenossindolo a nitrostirene:

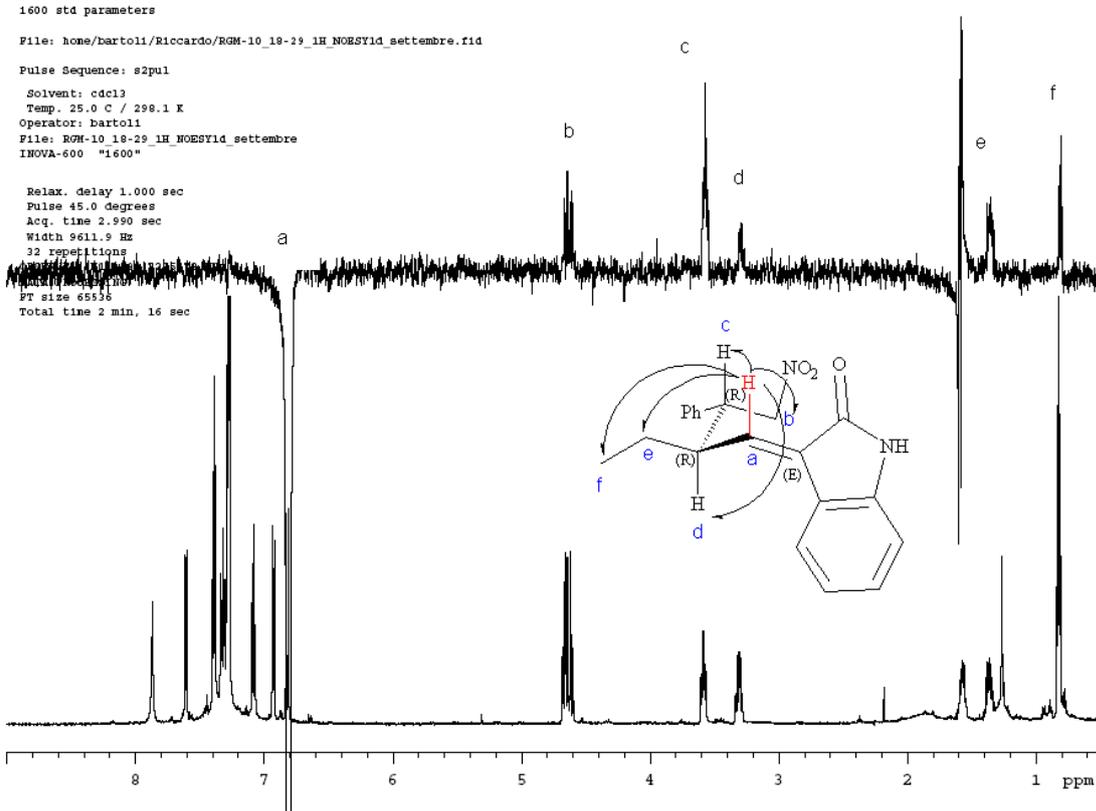


In un vial da reazione da 1,5 mL con tappo a vite e munito di ancoretta magnetica rifestita di PTFE[®], vengono posti 14.9 mg (0.1 mmol, 1 eq) di *trans*- β -nitrostirene e 11.9 mg (20% mol) di catalizzatore 9-*epi*-NH₂-tiourea-HQ ad una sospensione di 18.7 mg (0.1 mmol, 1 eq) di (*E*)-3-butilidenossindolo in 1 mL di toluene. La reazione viene mantenuta sotto agitazione per 48 h a 40 °C. Successivamente viene eseguito un plug di silice usando come eluente una miscela 1:1 di DCM/etere etilico per eliminare il catalizzatore ed il grezzo di reazione viene analizzato all' $^1\text{H NMR}$ e poi purificato per separare i due diastereoisomeri, su colonna cromatografica flash usando come eluente una miscela 7/3 di esano/etilacetato.

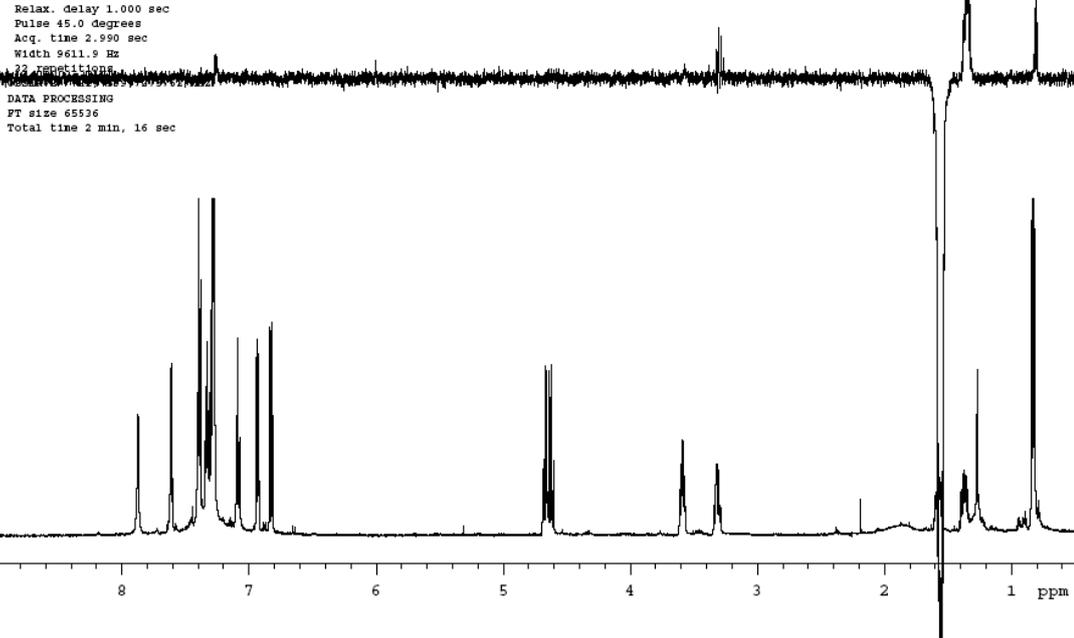


600 MHz. $^1\text{H NMR}$: δ (ppm) = 7.79 (s, 1H); 7.53 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz); 7.31 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz); 7.26 – 7.18 (m, 3H); 7.00 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz); 6.85 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz); 6.74 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz); 4.56 (m, 2H); 3.51 (m, 1H); 3.23 (m, 1H); 1.3 (m, 1H); 0.89 (t, 3H, $J = 7.9$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$: δ (ppm) = 11.8 (CH₃); 30.0 (CH₂); 44.01 (CH); 49.0 (CH); 79.4 (CH₂); 110.6 (CH); 122.6 (CH); 123.5 (CH); 128.2 (CH);

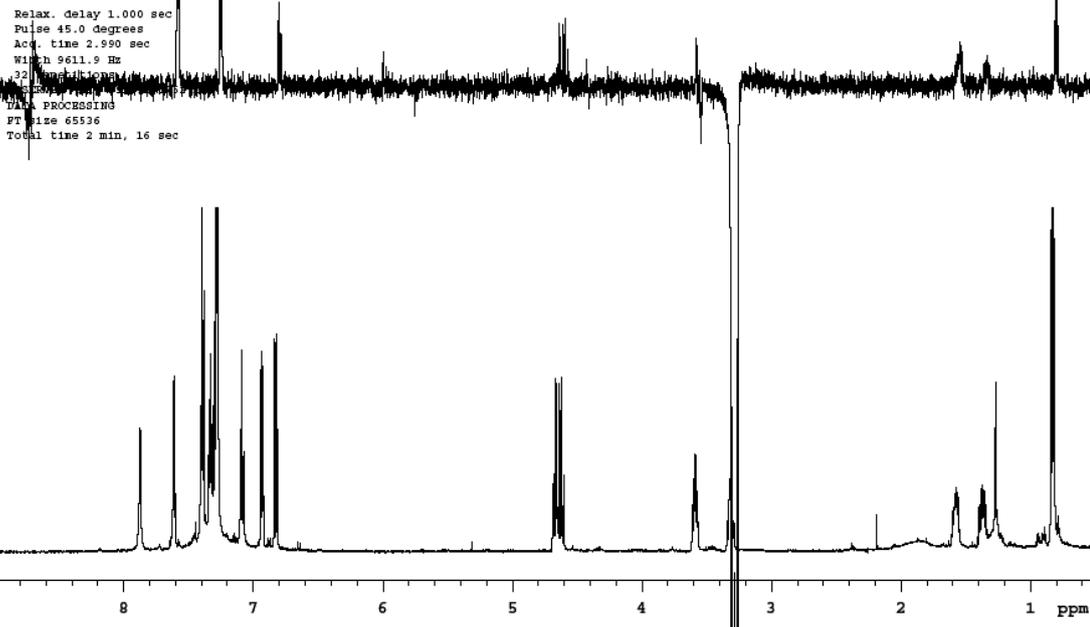
129.2 (CH); 129.8 (CH); 141.7 (CH).



1600 std parameters
File: home/bartoli/Riccardo/RGM-10_18-29_1H_NOESY1d_settembre.fid
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: bartoli
File: RGM-10_18-29_1H_NOESY1d_settembre
INOVA-600 "1600"



1600 std parameters
File: home/bartoli/Riccardo/RGM-10_18-29_1H_NOESY1d_settembre.fid
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: bartoli
File: RGM-10_18-29_1H_NOESY1d_settembre
INOVA-600 "1600"



1600 std parameters

File: home/bartoli/Riccardo/RGM-10_18-29_1H_NOESY1d_settembre.fid

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdcl3

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: bartoli

File: RGM-10_18-29_1H_NOESY1d_settembre

INOVA-600 "1600"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.990 sec

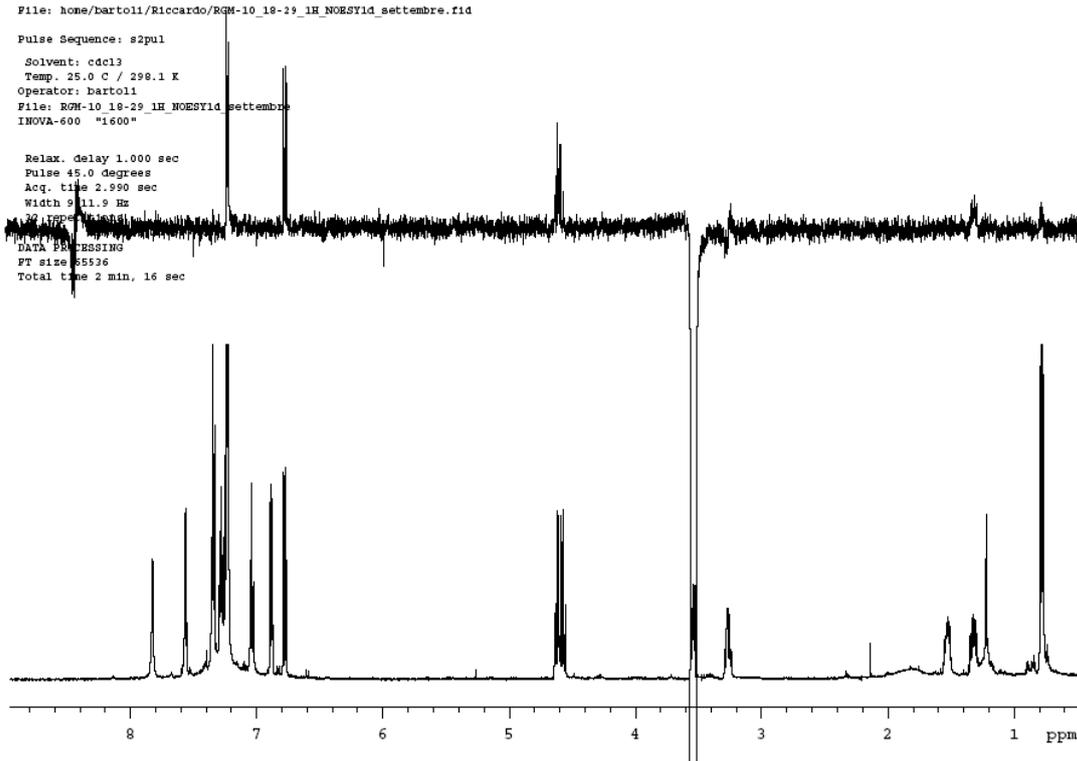
Width 9111.9 Hz

32 type 1 scans

DATA PROCESSING

FT size 65536

Total time 2 min, 16 sec



1600 std parameters

File: home/bartoli/Riccardo/RGM-10_18-29_1H_NOESY1d_settembre.fid

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdcl3

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: bartoli

File: RGM-10_18-29_1H_NOESY1d_settembre

INOVA-600 "1600"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.990 sec

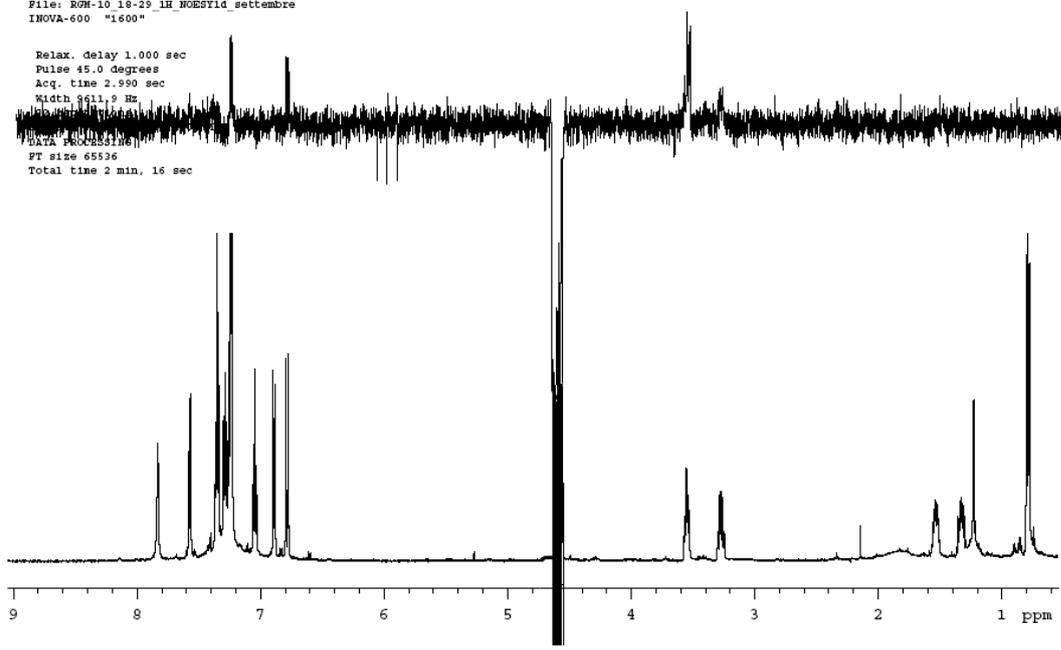
Width 9111.9 Hz

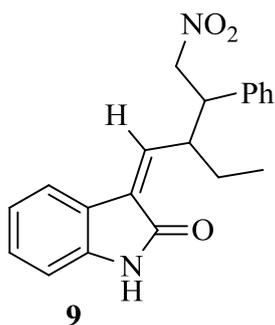
32 type 1 scans

DATA PROCESSING

FT size 65536

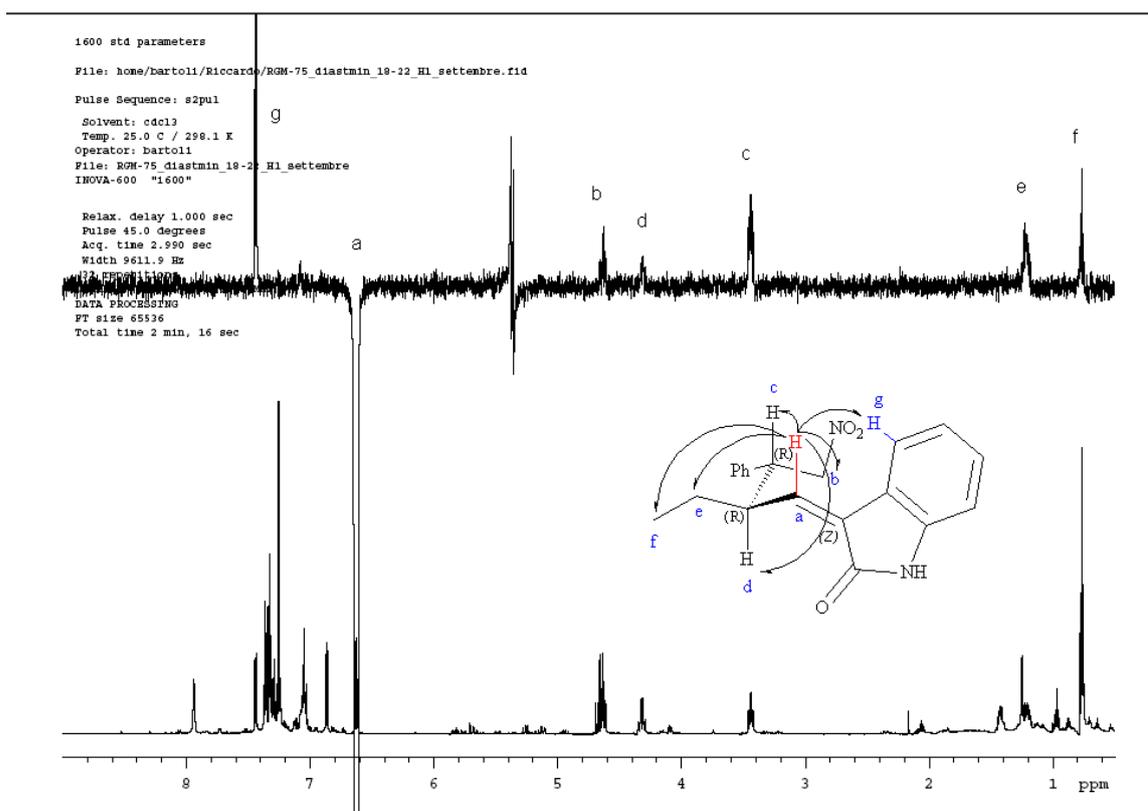
Total time 2 min, 16 sec





600 MHz. ^1H NMR: δ (ppm) = 7.87 (s, 1H); 7.38 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz); 7.33-7.16 (m, 6H); 6.98 (t, 1H, $J = 11.1$ Hz); 4.58 (m, 2H); 4.25 (m, 1H); 3.37 (m, 1H); 1.45 (m, 1H); 0.70 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz).

^{13}C NMR: δ (ppm) = 11.7 (CH_3); 29.9 (CH_2); 41.2 (CH); 49.2 (CH); 80.0 (CH_2); 109.9 (CH); 120.04 (CH); 122.4 (CH); 127.9 (CH); 129.4 (CH); 128.9 (CH); 129.6 (CH); 142.6 (CH).



1600 std parameters

File: home/bartoli/Riccardo/RGM-75_diastmin_18-22_H1_settembre.fid

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdcl3

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: bartoli

File: RGM-75_diastmin_18-22_H1_settembre

INOVA-600 "1600"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.990 sec

Width 9611.9 Hz

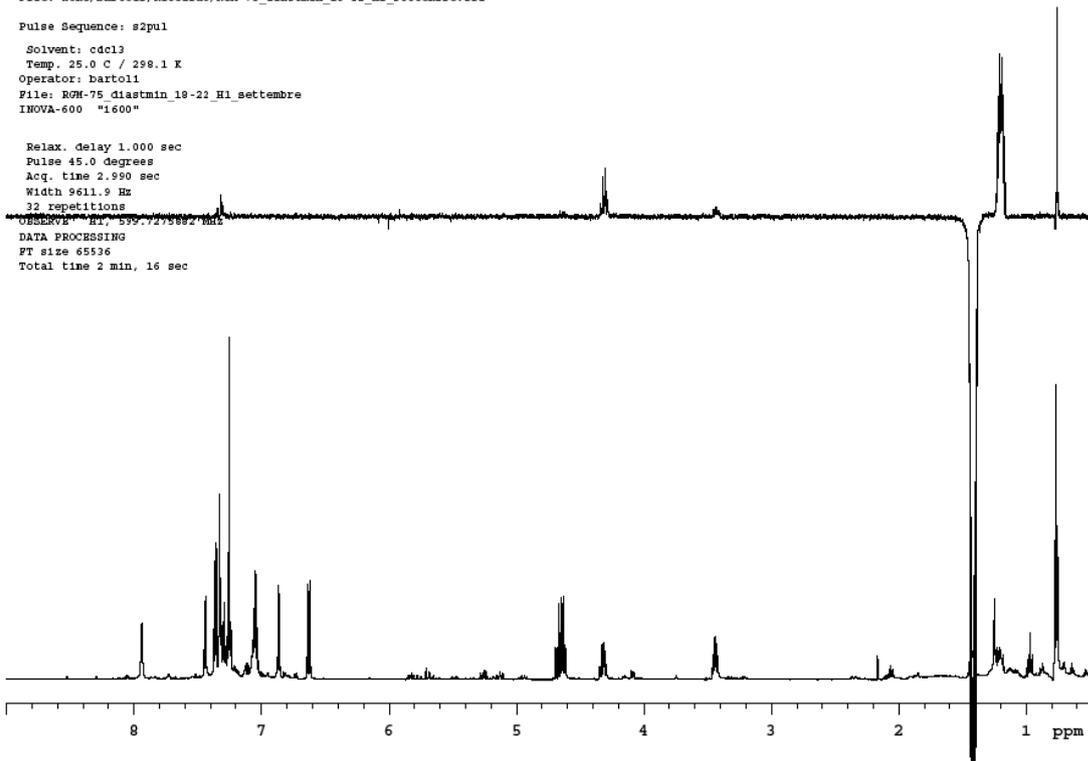
32 repetitions

OBSERVE F1: 599.727882 MHz

DATA PROCESSING

FT size 65536

Total time 2 min, 16 sec



1600 std parameters

File: home/bartoli/Riccardo/RGM-75_diastmin_18-22_H1_settembre.fid

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdcl3

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: bartoli

File: RGM-75_diastmin_18-22_H1_settembre

INOVA-600 "1600"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.990 sec

Width 9611.9 Hz

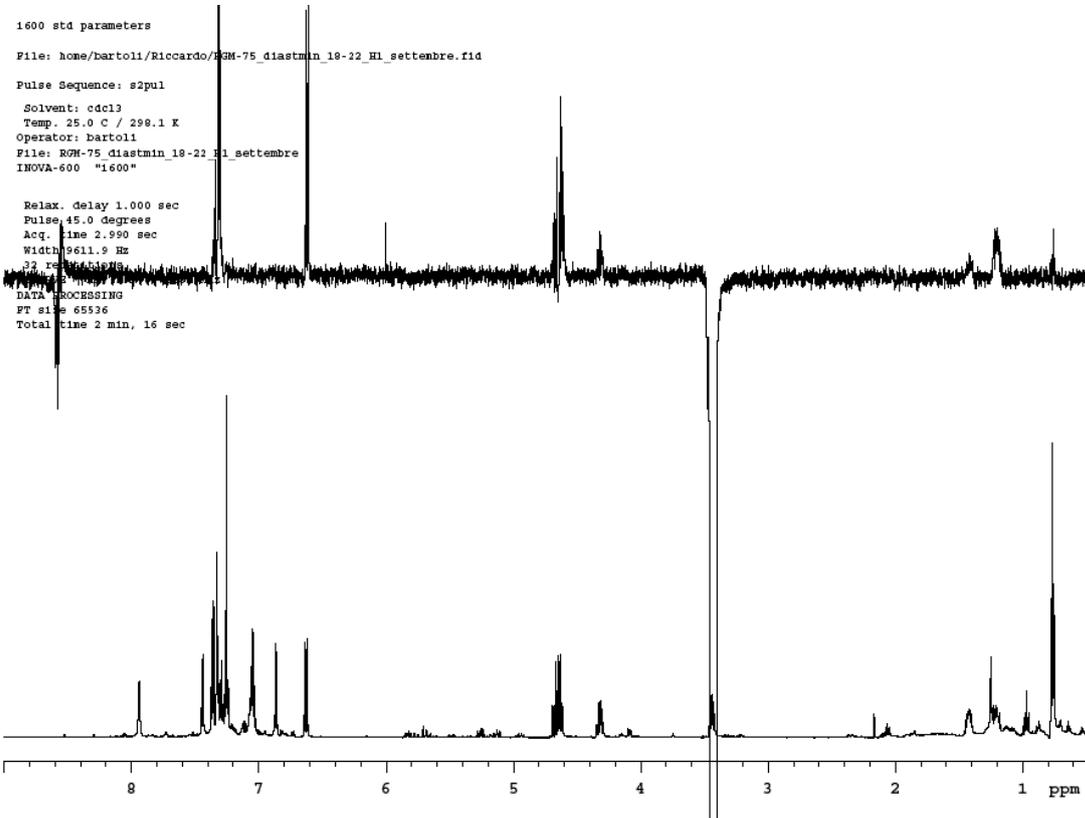
32 repetitions

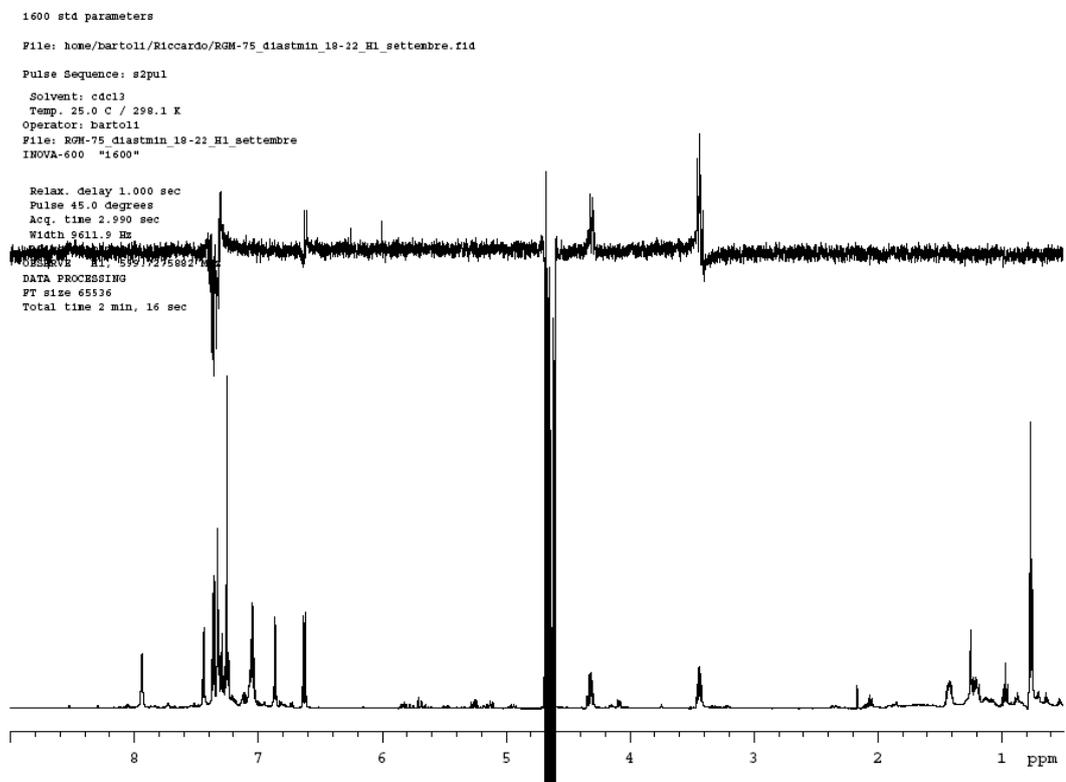
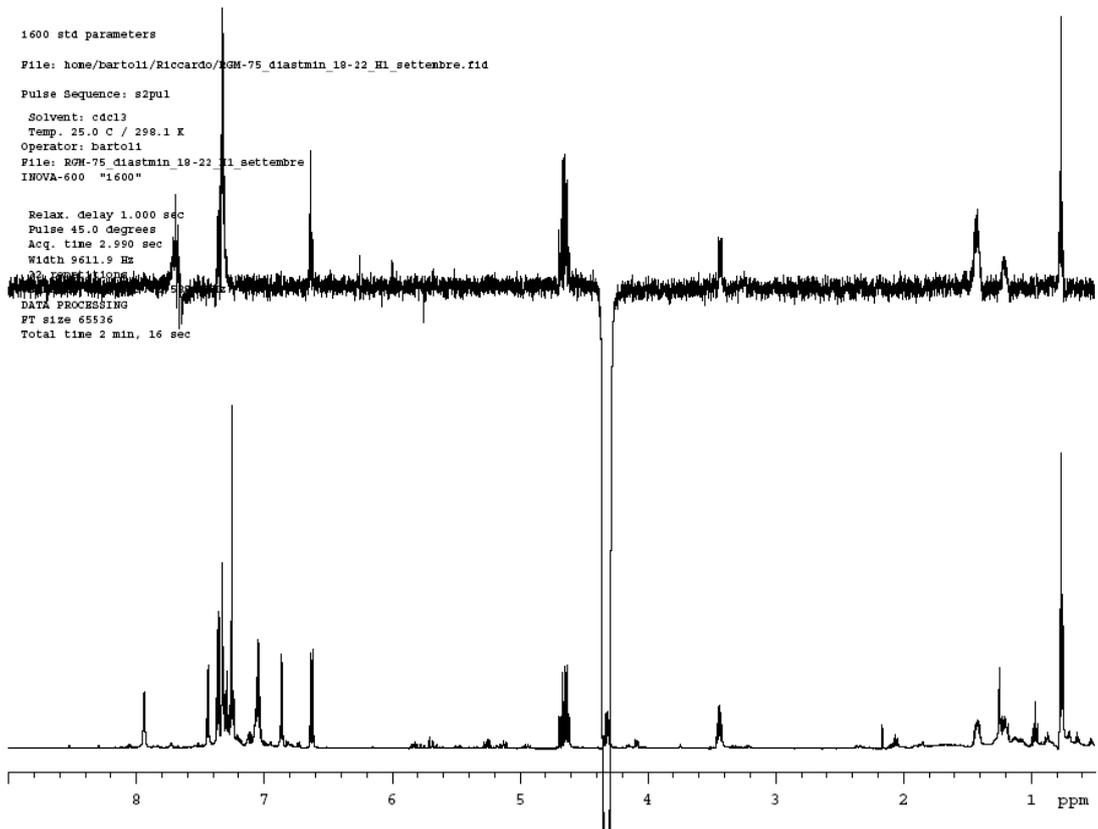
OBSERVE F1: 599.727882 MHz

DATA PROCESSING

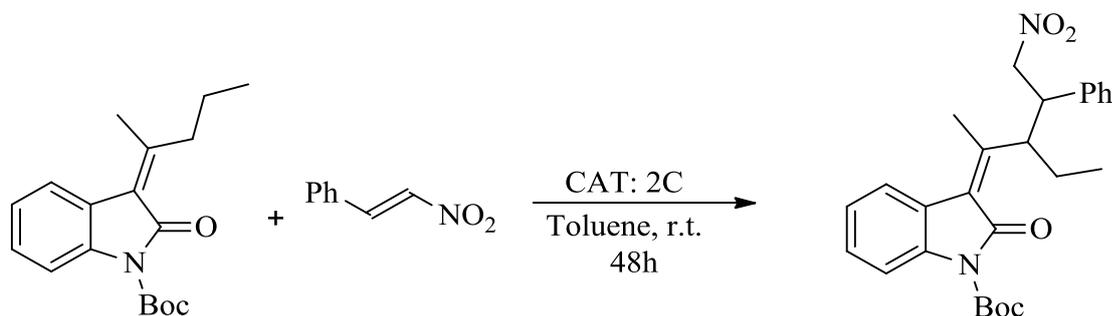
FT size 65536

Total time 2 min, 16 sec

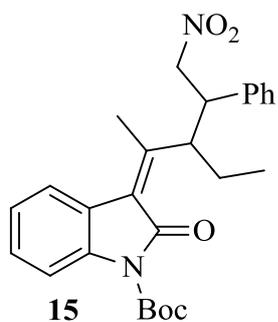




Procedura generale per l'addizione vinilica enantioselettiva di *N*-boc-3-(pentan-2-iliden)ossindolo al *trans*- β -nitrostirene:



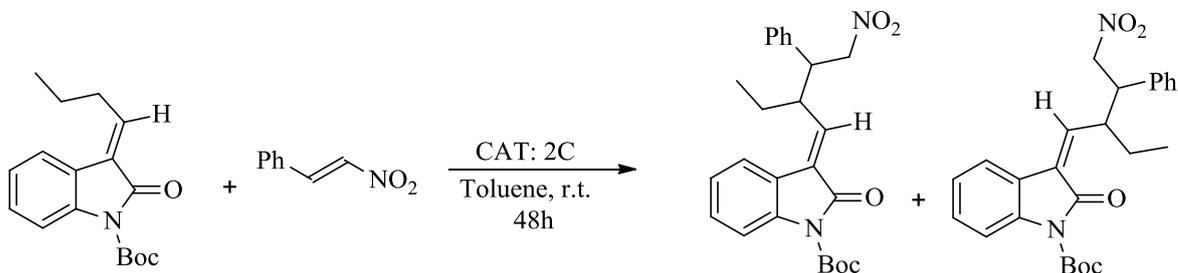
In un vial da reazione da 1,5 mL con tappo a vite e munito di ancoretta magnetica rifestita di PTFE[®], vengono posti 14.9 mg (0.1 mmol, 1 eq) di *trans*- β -nitrostirene e 11.9 mg (20% mol) di catalizzatore 9-*epi*-NH₂-tiourea-HQ ad una sospensione di 30.1 mg (0.1 mmol, 1 eq) di *N*-boc-(*Z*)-3-(pentan-2-iliden)ossindolo in 1 mL di toluene. La reazione viene mantenuta sotto agitazione per 48 h a temperatura ambiente. Successivamente viene eseguito un plug di silice usando come eluente una miscela 1:1 di DCM/etere etilico per eliminare il catalizzatore ed il grezzo di reazione viene analizzato all'NMR e poi purificato su colonna cromatografica flash usando come eluente una miscela 9/1 di esano/etere etilico.



600 MHz. ¹H NMR: δ (ppm) = 7.68 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 7.28 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 7.16 (t, 1H, J = 7.9 Hz); 7.13 (d, 2H, J = 7.2 Hz); 7.08 (t, 2H, J = 7.6 Hz); 7.02 (t, 1H, J = 7.2 Hz); 6.98 (t, 1H, J = 7.9 Hz); 5.25 (m, 1H); 4.83 (m, 1H); 4.62 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 1.93 (s, 3H); 1.78 (m, 1H); 1.61 (s, 9H); 1.58 (m, 1H); 0.79 (t, 3H, J = 7.5 Hz).

¹³C NMR: δ (ppm) = 12.1 (CH₃); 18.6 (CH₃); 28.3 (CH₃); 43.2 (CH); 48.5 (CH); 80.4 (CH₂); 114.9 (CH); 123.7 (CH); 124.0 (CH); 127.8 (CH); 128.0 (CH); 128.3 (CH); 128.7 (CH).

Procedura generale per l'addizione viniloga enantioselettiva di *N*-*boc*-*E*-3-butilidenossindolo al *trans*- β -nitrostirene:



In un vial da reazione da 1,5 mL con tappo a vite e munito di ancoretta magnetica rifestita di PTFE[®], vengono posti 14.9 mg (0.1 mmol, 1.0 eq) di *trans*- β -nitrostirene e 11.9 mg (20% mol) di catalizzatore 9-*epi*-NH₂-tiourea-HQ ad una sospensione di 28.7 mg (0.1 mmol, 1.0 eq) di *N*-*boc*-(*E*)-3-butilidenossindolo in 1 mL di toluene. La reazione viene mantenuta sotto agitazione per 48 h a temperatura ambiente. Successivamente viene eseguito un plug di silice usando come eluente una miscela 1:1 di DCM/etere etilico per eliminare il catalizzatore ed il grezzo di reazione viene analizzato all’NMR e poi purificato su colonna cromatografica flash per separare i due diastereoisomeri, usando come eluente una miscela 9/1 di esano/etere etilico. L’isomero *E*, viene poi deproteetto con una miscela 1:1 di DCM e TFA, per ottenere lo stesso prodotto di addizione del *E*-butilidenossindolo al nistrostirene, ed analizzato all’HPLC chirale.

Bibliografia

¹ a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, German Patent DE 2102623, 29 July, **1971**; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, German Patent DE 2014757, 7 October, **1971**; c) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497; d) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

² B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

³ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244

⁴ B. List, *Angew. Chem. Int.*, **2010**, *49*, 1730 - 1734.

⁵ D. W. C. MacMillan, *NATURE*, **2008**, *455*, 304 - 308.

⁶ B. List, *Chem. Commun.*, **2006**, 819 - 824

⁷ S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dine, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12973 - 12980.

⁸ Per reazioni di SOMO-catalysis si vedano: a) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J. B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582-585; b) H. Y. Yang, J. B. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004-7005; c) S. Mukherjee, B. List, *Nature* **2007**, *447*, 152-153; d) S. Bertelsen, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7356-7359.

⁹ C. E. Song, (ed) (2009) Front Matter, in *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany.

¹⁰ M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4901-4902.

¹¹ E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 157 - 160.

¹² a) R. C. Fuson, The principle of vinylogy, *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1-27. b) G. Bencivenni, P. Galzerano, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *PNAS*, **2010**, *107*,

20642 - 20647. c) L. Ratjen, P. García-García, F. Lay, M. E. Beck, B. List, *Angew. Chem. Int.*, **2010**, *49*, 754 - 758.

¹³S. R. S. Rudrangi, V. K. Bontha, V. R. Manda, S. Bethi, *Asian J. Research Chem.*, **2011**, *4*, 335 - 338.

¹⁴T. B. Poulsen, C. Alemparte, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11614-11615.

¹⁵A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chemical Reviews*, **2007**, *107*, 5713 - 5743.

¹⁶J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 6890 - 6899.

¹⁷T. Bui, S. S. Syed, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8758-8759.

¹⁸C. Curti, G. Rassu, V. Zambrano, L. Pinna, G. Pelosi, A. Sartori, L. Battistini, F. Zanardi, G. Casiraghi, *Angew. Chem. Int.*, **2012**, *51*, 6200 - 6204.