

SCUOLA DI SCIENZE

Dipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari”

Corso di Laurea Magistrale in

Chimica Industriale

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

**ACIDI FOSFORICI ATROPOISOMERICI:
SINTESI, CARATTERIZZAZIONE E
CATALISI**

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Giada Bolzoni

RELATORE

Chiar.mo Prof. Andrea Mazzanti

CORRELATORI

Dott. Michele Mancinelli

Dott.ssa Silvia Ranieri

Sessione II

Anno Accademico 2012-2013

Indice

1. Introduzione.....	1
1.1. <i>Catalizzatori per organocatalisi</i>	
1.2. <i>Progettazione di un nuovo acido fosforico di Brønsted enantioselettivo</i>	
1.3. <i>Molecole atropoisomeriche</i>	
1.4. <i>Acidi fosforici atropoisomerici</i>	
2. Obiettivo della ricerca.....	11
3. Discussione dei risultati.....	12
3.1. <i>Studio delle conformazioni atropoisomeriche con DFT</i>	
3.2. <i>Studio della via sperimentale per la sintesi delle strutture delineate</i>	
3.3. <i>Purificazione degli atropoisomeri</i>	
3.4. <i>Identificazione e caratterizzazione</i>	
3.5. <i>Cinetica e barriera rotazionale sperimentale</i>	
3.6. <i>Conversione delle strutture atropoisomeriche ad acidi fosforici</i>	
3.7. <i>Studio delle prestazioni organocatalitiche</i>	
4. Conclusioni e sviluppi futuri.....	73
5. Parte sperimentale.....	74
5.1. <i>Note generali</i>	
5.2. <i>Sintesi dei reagenti necessari al coupling Suzuki</i>	
5.2.1. Sintesi dell' M-2,2'-dimetossi-1,1'-binaftalene (2)	
5.2.2. Sintesi dell'acido (2,2'-dimetossi-[1,1'-M-binaftalene]-3,3'-diil)diboronico (3)	
5.2.3. Sintesi del 3,3'-diiodo-2,2'-dimetossi-1,1'-binaftalene (4)	
5.2.4. Sintesi dell'acido (2-metilnaftale-1-il)boronico (5)	
5.3. <i>Sintesi dei precursori atropoisomerici</i>	
5.3.1. Sintesi dei 2,2'-dimetossi-3,3'-di(orto-metilnaftalene)-1,1'-M-dinaftalene (6)	

5.3.2. Sintesi dei 3,3'-bis(orto-metilnaftalene)-1,1'-M-binaftalene-2,2'-diol (7)	
5.4. <i>Sintesi degli acidi fosforici atropoisomerici</i>	
5.4.1. Sintesi degli acidi 3,3'-bis(orto-metilnaftalene)-1,1'-M-binaftalene- 2,2'-difosforici (8)	
5.5. <i>Sezione sperimentale dedicata alle prove catalitiche</i>	
5.5.1. Materiali e intermedi	
5.5.2. Procedura generica per la reazione catalitica di Povarov viniloga enantioselettiva	
5.5.3. Sintesi del benzil ((E)-2-((2S,4R)-6-metossi-2-fenil-1,2,3,4- tetraidrochinolin-4-il)vinil)carbammato (11a)	
6. Appendice 1.....	94
6.1. <i>Teoria DFT (Density Functional Theory)</i>	
7. Appendice 2.....	97
7.1. <i>Dicroismo Circolare Elettronico (ECD)</i>	
8. Bibliografia.....	101

1. Introduzione

1.1. Catalizzatori per organocatalisi

La maggior parte delle molecole organiche più complesse esiste in natura come un unico enantiomero e le metodologie per la sintesi diretta di sostanze enantiomericamente pure rappresenta, ai gironi nostri, uno dei campi di ricerca più avanzati e sofisticati della chimica organica. Negli anni passati enzimi e complessi organometallici hanno svolto un ruolo chiave nelle catalisi asimmetrica di molecole complesse e tutt'ora continuano ad essere applicati in importanti trasformazioni chimiche a livello industriale, ma ultimamente l'organocatalisi sta vivendo un periodo di rapido sviluppo e crescita.

Il termine *organocatalisi* è stato coniato alcuni anni fa da MacMillan che ha voluto razionalizzare i nuovi concetti di catalisi “metal-free” nati in alcuni gruppi di ricerca agli inizi degli anni novanta.¹ Questo nuovo ramo della catalisi consiste infatti nell'utilizzare, in quantità substechiometriche, piccole molecole organiche, a basso peso molecolare e con una struttura robusta e relativamente semplice, in grado di promuovere ed accelerare trasformazioni chimiche, anche ad interesse industriale. La sua crescente importanza nel panorama della sintesi asimmetrica e nelle tecnologie industriali è dovuta alla versatilità degli organocatalizzatori in quanto questi possono combinare semplicità operativa, facile maneggiabilità e blande condizioni di reazione. A questi vantaggi si aggiungono la notevole eco-compatibilità e bassa tossicità dovuta al fatto che nei processi organocatalitici non vengono impiegati metalli di transizione. Gli organocatalizzatori hanno quindi colpito il mondo della chimica organica con la loro capacità di promuovere facilmente trasformazioni stereoselettive. Diversi studi si sono concentrati per chiarire i meccanismi che vi sono alla base e grazie a ciò l'interazione tra dati sperimentali e modelli teorici ha permesso lo sviluppo di nuovi catalizzatori destinati a risolvere specifici problemi che si incontrano nelle sintesi.

A differenza dei già noti acidi di Lewis a base metallica, lo sviluppo di efficienti organocatalizzatori, noti come “*chiral Brønsted acid catalyst*”, continua ad essere una delle tematiche più impegnative e stimolanti della chimica organica.² Il primo esempio di catalisi ad opera di acidi di Brønsted chirali fu riportata nel 1998 da Jacobsen e

collaboratori per la reazione enantioselectiva di Strecker catalizzata da derivati della tiourea che agiscono come donatori di legame a idrogeno.³ La loro ricerca ha indicato chiaramente che questo tipo di catalizzatori è in grado di discriminare tra le due facce enantiotopiche del substrato imminico tramite la formazione di legami a idrogeno, senza l'intervento di catalizzatori metallici a base di acidi di Lewis chirali (difficili da maneggiare, sensibili all'acqua e all'ossigeno). Successivamente, eccellenti lavori su etero-Diels-Alder enantioselective sono stati riportati da Rawal e collaboratori nel 2003 utilizzando il TADDOL (tetraaryl-1,3-diossolano-4,5-dimetanolo, figura 1a).⁴ Altri studi compresero l'applicazione di acidi dicarbossilici,⁵ squarammidi,⁶ acidi fosforici,^{7 8} ammidi fosforiche⁹ (figura 1b-b'), bis(sulfonil)immidi¹⁰ (figura 1c) e bis(sulfuril)immidi¹¹ come acidi di Brønsted chirali.

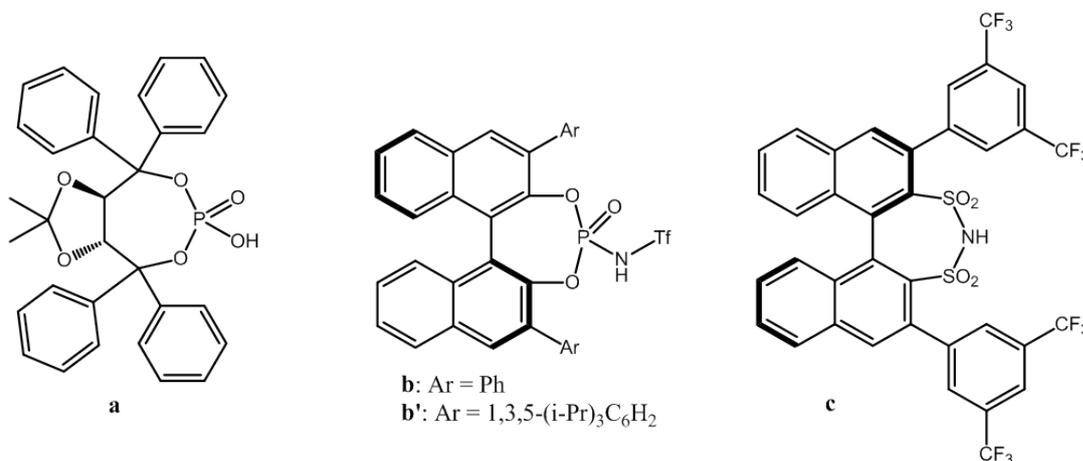


Figura 1. Esempi di acidi di Brønsted chirali.

Fra questi tipi di catalizzatori, gli acidi mono-fosforici chirali derivati dal BINOL (1,1'-bis-2-naftolo) mostrati in figura 2 hanno acquisito una notevole popolarità.

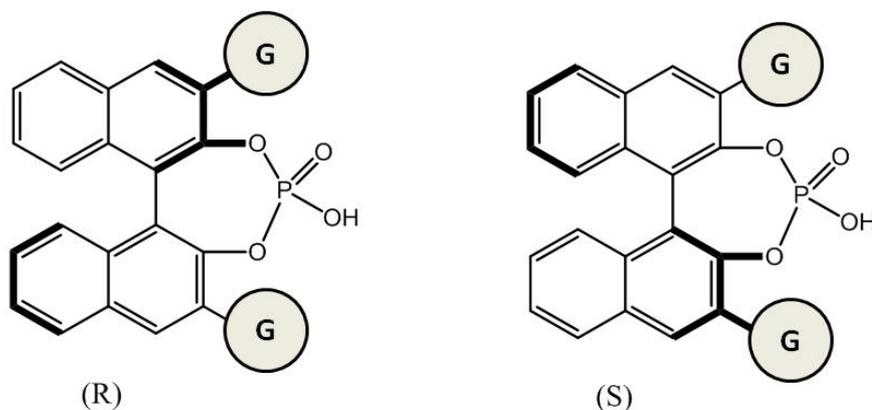


Figura 2. Acidi mono-fosforici derivati dal BINOL come acidi di Brønsted chirali.

Infatti, rispetto agli altri acidi chirali riportati sopra, gli acidi fosforici chirali derivati da strutture biariliche con chiralità assiale rappresentano una classe interessante di organocatalizzatori enantioselettivi ampiamente applicabili ad una grande varietà di trasformazioni organiche e hanno comportato grandi progressi in molte trasformazioni tra cui reazioni di Mannich,¹² Friedel-Crafts,¹³ aza-Diels-Alder,¹⁴ Pictet-Spengler,¹⁵ Strecker,¹⁶ cicloaddizioni,¹⁷ condensazioni aldoliche¹⁸ e in reazioni multicomponenti e a cascata.¹⁹

I sistemi BINOL-derivati otticamente attivi hanno quindi ottenuto una posizione di tutto rispetto in quanto lo scheletro di base risulta robusto e molto versatile: le posizioni 2,2' che portano i gruppi ossidrilici possono essere convertite in una vasta serie di gruppi funzionali mentre le posizioni 3,3' e 6,6' dello scheletro binaftilico possono essere funzionalizzate in modo selettivo per ottenere un sistema globale a conformazione chirale ben definita. Tutto questo è necessario per ottenere un elevato livello di induzione chirale sulle molecole riconosciute dal sito attivo, che si traduce in processi di trasformazione asimmetrici ed enantioselettivi. Alcuni esempi di noti acidi fosforici BINOL-derivati sono riportati di seguito in figura 3.

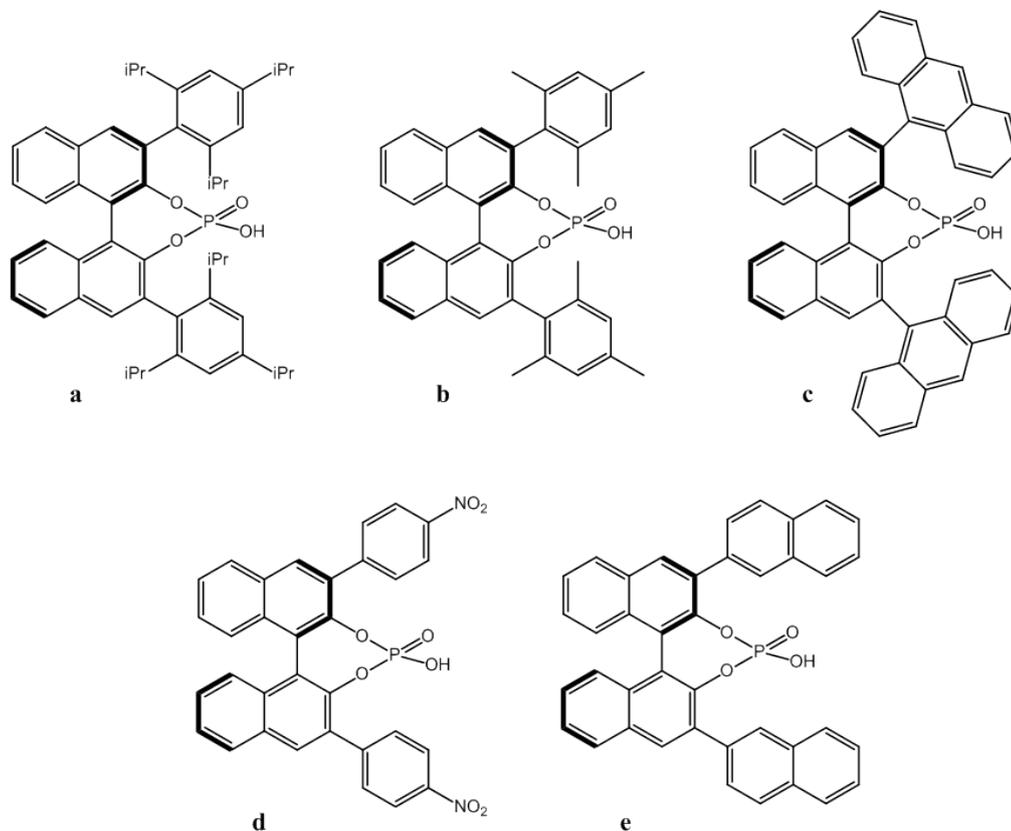


Figura 3. Esempi di noti acidi fosforici derivati dall'*R*-BINOL.
 a) TRIP;¹² **b**) 3,3'-bismesityl derivato;²⁰ c) 3,3'-bisanthracenil derivato;²¹
 d) 3,3'-bis-*p*-nitrofenil derivato;²² e) 3,3'-bis-2-naftalenil derivato.²³

1.2. Progettazione di un nuovo acido fosforico di Brønsted enantioselettivo

Le caratteristiche che devono essere presenti in un acido fosforico per essere classificato come acido di Brønsted chirale vengono riassunte come segue (figura 4):

1. Un acido fosforico, attraverso il sito acido di Brønsted, deve catturare il componente elettrofilico mediante interazione con legame a idrogeno, con o senza formare coppie ioniche libere, in funzione dell'acidità del gruppo funzionale stesso.²⁴ Molti studi hanno infatti dimostrato che un'adeguata acidità è necessaria per generare la giusta interazione tra substrato e sito attivo la quale gioca un ruolo decisivo sul controllo della reattività e della stereoselettività.²⁵
2. L'ossigeno fosforilico deve fungere da sito basico di Brønsted per catturare il secondo componente della reazione e quindi consentire una doppia funzionalità acido/base in un unico catalizzatore acido monofunzionale.
3. La funzionalità acida viene rinforzata dall'introduzione di un sistema ad anello. Inoltre questa struttura permette di limitare o bloccare la flessibilità conformazionale dello scheletro chirale di base.
4. I sostituenti (rappresentati da G in figura 4), che vengono introdotti in posizione 3 e 3' sullo scheletro di base, permettono di generare un ulteriore ingombro chirale ed un'influenza elettronica sul sito di riconoscimento.

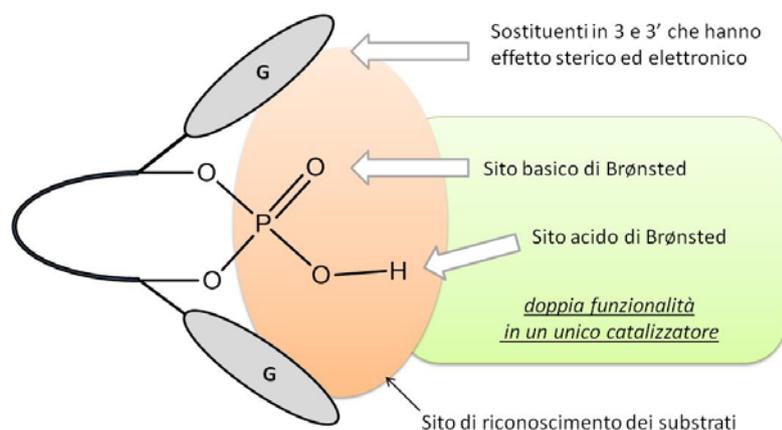


Figura 4. Acido fosforico da sviluppare come organocatalizzatore acido di Brønsted.

I sistemi biarilici a chiralità assiale, e in particolar modo i derivati del BINOL, sono ampiamente applicati come fonte chirale per la costruzione di backbones ciclici. È infatti ben noto che il BINOL è una molecola a chiralità assiale e a simmetria C_2 . Inoltre entrambi i suoi enantiomeri (figura 5) sono disponibili in commercio e molte sono le procedure note per l'introduzione di sostituenti in posizione 3 e 3' al sistema binaftilico. La maggior parte di queste si basa su reazioni di Suzuki-coupling che permettono di generare legami $C(sp^2)-C(sp^2)$ in sistemi anche altamente ingombrati. Questi sostituenti, opportunamente studiati, comportano miglioramenti sterici ed elettronici sul sistema globale in modo da creare appropriati ambienti chirali sul sito attivo dell'organocatalizzatore combinandosi in un unico effetto sinergico che favoriscono le trasformazioni enantioselettive.²

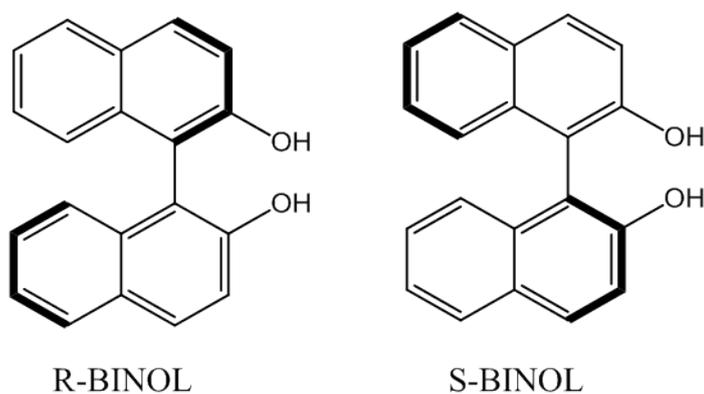


Figura 5. Enantiomeri commerciali del BINOL.

1.3. Molecole atropoisomeriche

Nel 1933 Kuhn²⁶ introdusse il termine *atropisomeria* (dal greco *atropos*: “che non ruota”) in riferimento a particolari molecole che possiedono una chiralità di tipo assiale. Questa proprietà indica che tali strutture non possiedono un centro stereogenico costituito da uno o più carboni asimmetrici, ma la loro chiralità deriva dalla simmetria globale della molecola, che nella maggior parte dei casi presenta un asse di rotazione proprio e quindi appartiene ad un gruppo di simmetria C_n . La condizione di atropisomeria si riscontra in situazioni dove la barriera energetica di rotazione attorno ad un legame singolo risulta talmente alta da generare conformazioni che possono essere isolate a temperatura ambiente come specie chimiche distinte. Gli atropoisomeri sono infatti stereoisomeri conformazionali che possono essere convertiti l'uno nell'altro per rotazione attorno a singoli legami; è stato proposto da Oki nel 1983 che, per definirli tali, essi si interconvertano con un tempo di semivita superiore a 1000 s a temperatura ambiente (25 °C).²⁷ Una loro caratteristica peculiare è che differiscono dagli altri composti chirali in quanto è spesso possibile ottenerne l'equilibrazione per via termica partendo da una singola conformazione.

La chiralità viene quindi definita *assiale* in quanto è generata da un legame chimico attorno al quale la rotazione completa è bloccata e i sostituenti sono tenuti in una determinata disposizione spaziale, che genera un'immagine speculare non sovrapponibile; lo stesso asse delinea un angolo diedro di segno positivo oppure negativo. Un angolo diedro è quello che viene generato da due piani che si toccano lungo un lato: quattro punti qualunque posti su due diversi piani generano un angolo diedro, come mostrato in figura 6.

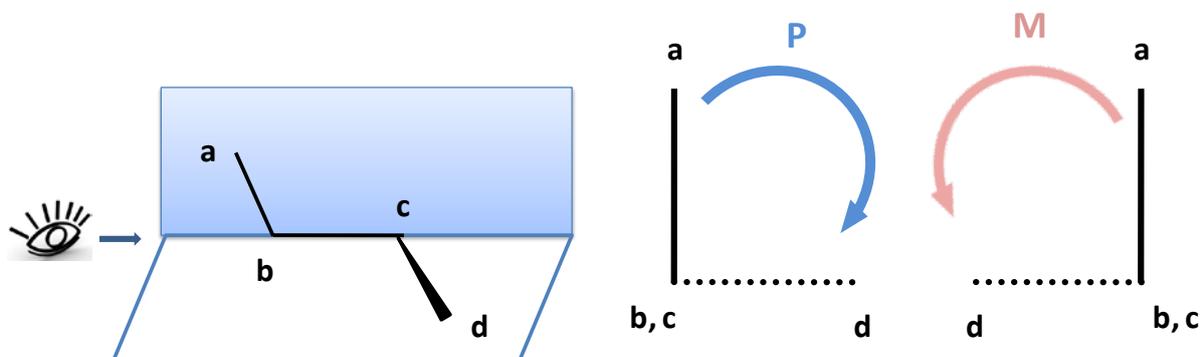


Figura 6. Rappresentazione schematica dell'angolo diedro (a sinistra) e sua nomenclatura (a destra).

In una catena di atomi ($a-b-c-d$) l'angolo di torsione corrisponde all'angolo diedro tra il piano che contiene gli atomi $a-b-c$ e il piano che contiene gli atomi $b-c-d$. Guardando lungo l'asse bc e partendo dal punto a (il più vicino all'osservatore) si osserva la direzione della rotazione necessaria per raggiungere il punto d (il più lontano dall'osservatore) procedendo in allontanamento. Se la rotazione avviene in senso orario l'angolo diedro avrà segno positivo (configurazione assoluta P o Δ), viceversa se avviene in senso antiorario avrà segno negativo (configurazione assoluta M o Λ). I quattro punti che vengono considerati per descrivere l'angolo diedro in un sistema molecolare sono: b e c gli atomi riguardanti l'asse di simmetria mentre a e d gli atomi a seguire rispettivamente a più alta priorità secondo le regole di Cahn-Ingold-Prelog.

Molte molecole che contengono assi di chiralità sono state a lungo utilizzate come catalizzatori, e uno degli esempi più famosi è il sistema binafilico. A causa del grande ingombro sterico dovuto dalla vicinanza dei due anelli naftalenici, la rotazione attorno al legame tra le due posizioni alfa degli anelli è bloccata anche a temperature di molto superiori alla temperatura ambiente. In particolare questi sistemi binaftalenici hanno dimostrato di essere molto efficienti nel trasferimento di chiralità. È importante sottolineare che la lenta rotazione intorno all'asse chirale è dovuta a fattori di ingombro sterico e/o a fattori di tipo elettronico, per cui, quando tali particolari molecole vengono applicate in organocatalisi, deve essere garantita la stabilità conformazionale dell'asse stereogenico nelle condizioni di reazione in modo da ottenere efficienti trasferimenti di chiralità. Questo implica che la barriera rotazionale deve essere superiore a 25-26 kcal/mol o, più convenientemente, maggiore di 30 kcal/mol.²⁸ Un celebre esempio è quello del BINAP (figura 7) che fu utilizzato da Noyori come legante in complessi di Rodio e Rutenio per l'idrogenazione asimmetrica di legami C=C e C=O.²⁹ Grazie agli studi condotti sull'idrogenazione catalitica asimmetrica, a Noyori fu assegnato il premio Nobel per la chimica nel 2001.

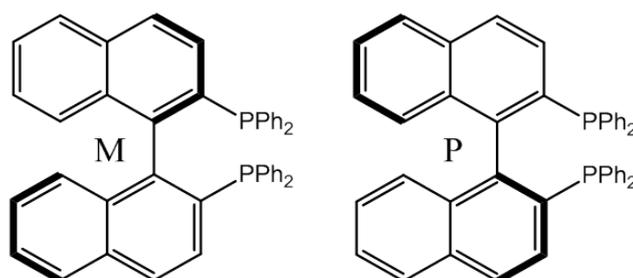


Figura 7. I due enantiomeri del BINAP.

1.4. Acidi fosforici atropoisomerici

La ricerca di nuovi sistemi atropoisomerici e la correlata analisi conformazionale rappresenta un vasto campo di ricerca ancora aperto. Dall'altra parte, invece, lo sviluppo di nuovi catalizzatori chirali di Brønsted e la loro ottimizzata preparazione è un ambito di grande interesse per l'organocatalisi. Combinando queste due sfere di ricerca, si è pensato di ottenere un nuovo catalizzatore chirale di Brønsted con caratteristiche atropoisomeriche, il primo nella sua specie. Infatti, i già noti TRIP e antracenile (figura 8a e 8b rispettivamente) pur essendo sistemi altamente ingombrati e con rotazione impedita intorno al legame che unisce lo scheletro di base col sostituente, non sono sistemi atropoisomerici in quanto per rotazione dei legami in 3 e 3' non si ottiene una molecola differente dalla precedente e che quindi non può essere classificata come isomero conformazionale.

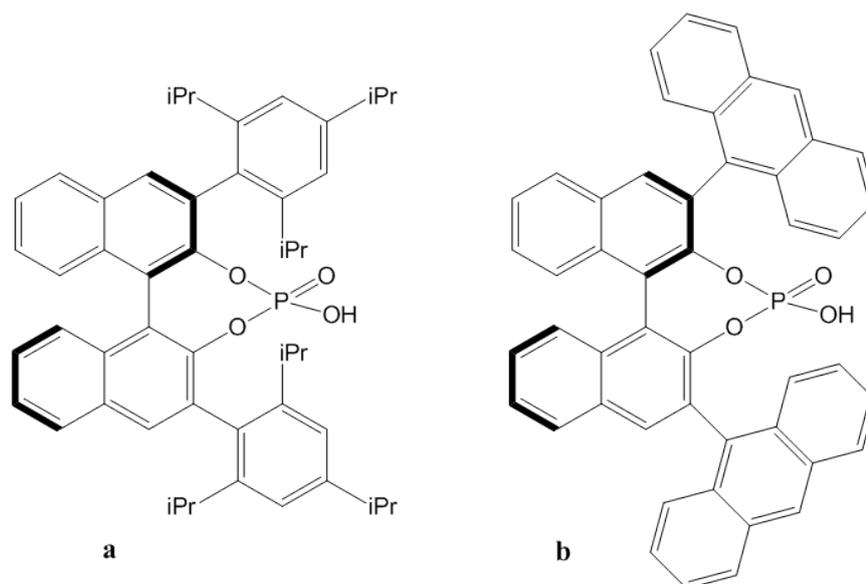


Figura 8. Acidi fosforici di Brønsted noti con non atropoisomerici rispetto agli assi in 3,3'.

Di conseguenza si è pensato ad un sostituente da poter posizionare in 3 e in 3' allo scheletro del BINOL in modo da avere la condizione di atropoisomeria ovvero una molecola che possa fornire isomeri conformazionali per rotazione intorno ad un legame, che sia conformazionalmente stabile a temperatura ambiente e che si possa equilibrare per via termica senza alterare l'asse chirale principale del BINOL. L'attenzione si è focalizzata sulla 2-metilnaftalina che può essere introdotta come sostituente nelle posizioni 3,3' mediante reazione di Suzuki. Con l'introduzione di questo sistema naftalenico si dovrebbe creare l'ingombro necessario per impedire la rotazione intorno al

legame tra sostituente e scheletro base e anche la condizione di isomeri conformazionali in funzione di come sono rispettivamente posizionati nello spazio i due sostituenti.

Sulla carta la struttura risultante del precursore dell'acido fosforico chirale e l'interconversione della stessa per rotazione dei sostituenti metilnaftalenici l'uno rispetto all'altro è rappresentato in figura 9.

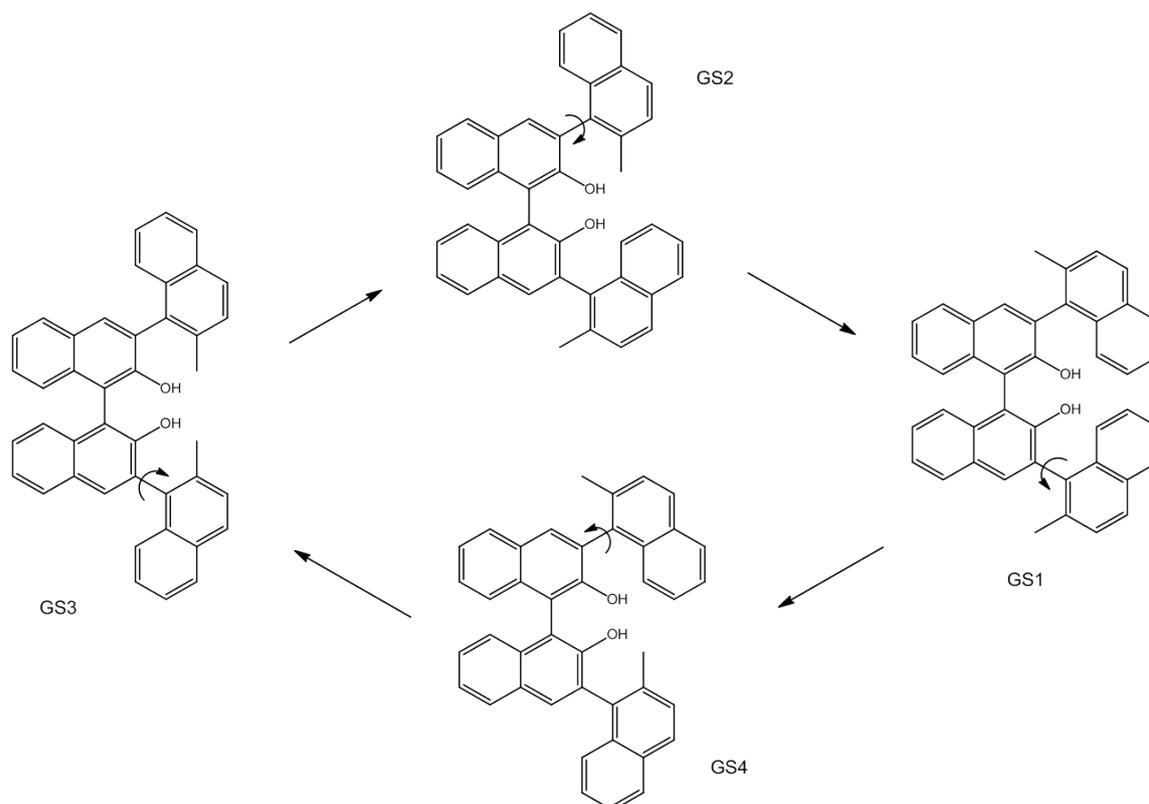


Figura 9. *Struttura molecolare del precursore del nuovo acido fosforico di Brønsted e relativa interconversione delle forme atropisomeriche ipotizzate.*

Vengono quindi a delinearsi quattro distinte strutture di base atropisomeriche (GS1, GS2, GS3 e GS4) come specie chimicamente differenti. L'ipotesi viene spiegata considerando che quando è presente più di un centro chirale in una molecola, sono possibili 2^n enantiomeri, con n numero dei centri o degli assi chirali. Come mostrato in figura 10, nel sistema molecolare in esame sono presenti tre assi chirali e quindi sono possibili otto enantiomeri, ma considerando di partire dall'R-BINOL enantiomericamente puro se ne ottengono la metà ovvero quattro.

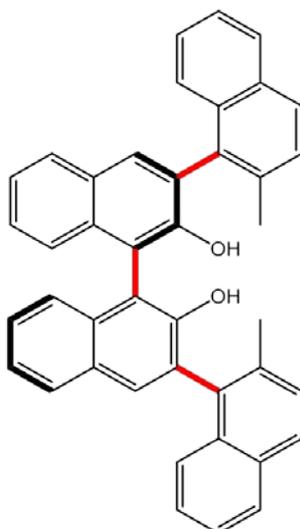


Figura 10. Rappresentazione (*in rosso*) degli assi chirali presenti nella molecola studiata, derivata dall'*R*-BINOL enantiomericamente puro.

L'iter operativo per ottenere sperimentalmente quanto previsto sopra deve muoversi secondo stadi precisi. Per prima cosa occorre capire se la molecola descritta è stabile a temperatura ambiente e se le condizioni di atropisomeria possono essere rispettate: occorre quindi eseguire studi computazionali per ottenere le barriere energetiche rotazionali basandosi sulla teoria DFT (*Density Functional Theory*, vedi Appendice 1). Una volta ottenuti i risultati teorici si può valutare la miglior via sperimentale necessaria per ottenere i target molecolari descritti e quindi procedere ad una loro separazione fisica in quanto, essendo atropoisomeri, hanno diverse proprietà chimiche e fisiche che possono essere sfruttate per raggiungere lo scopo. Si procede poi alla caratterizzazione delle specie separate dal punto di vista spettroscopico via NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*) e via ECD (*Electronic Circular Dichroism*, vedi Appendice 2) per ottenerne la configurazione assoluta. Infine viene eseguita la funzionalizzazione delle molecole target da cui nasce l'acido fosforico chirale vero e proprio che può quindi essere testato in reazioni asimmetriche per poi confrontare i risultati con quelli sperimentalmente noti, ottenuti con altri organocatalizzatori simili.

Ci si aspetta infatti che in funzione della disposizione relativa dei sostituenti metilnaftalenici rispetto al centro catalitico si possano ottenere risultati differenti dal punto di vista della conversione e dell'enantioselezione. Una volta delineato l'acido di Brønsted più promettente, grazie all'equilibratura termica del precursore e alla separazione fisica dei diastereoisomeri, si può arrivare ad una quasi totale conversione verso l'atropoisomero più competitivo.

2. Obiettivo della ricerca

Lo scopo finale di questa tesi sperimentale è ottenere un nuovo acido fosforico di Brønsted a carattere atropoisomerico da poter utilizzare in sintesi asimmetriche.

La ricerca si muoverà secondo un percorso prestabilito che può essere riassunto nei seguenti punti:

- Studio, a livello teorico basandosi sulla teoria DFT, del precursore dell'acido fosforico di Brønsted derivato dall'R-BINOL, delineazione delle conformazioni possibili e della loro stabilità come supporto base alla via sperimentale.
- Ricerca di una via di sintesi ottimizzata, basata sulla reazione di Suzuki-coupling, che permetta di ottenere i precursori ipotizzati in precedenza (si veda la figura 9) con buone rese e successiva separazione degli atropoisomeri mediante HPLC semipreparativa.
- Caratterizzazione completa degli isomeri conformazionali utilizzando tecniche spettroscopiche (NMR ed ECD), studio cinetico per ottenere il valore della barriera rotazionale sperimentale (ΔG^\ddagger) dei gruppi metilnaftalenici attraverso equilibratura termica e confronto con i dati teorici.
- Ricerca di una via di sintesi che consenta la funzionalizzazione dei precursori ad acidi fosforici senza alterazione della conformazione atropoisomerica e con assenza di racemizzazione ed equilibratura.
- Studio dell'attività catalitica dei vari atropoisomeri in una sintesi asimmetrica nota per osservare sia come varia la reattività in funzione della conformazione molecolare, sia per ottenere confronti con altri organocatalizzatori conosciuti.

3. Discussione dei risultati

Per differenziarsi dai già noti acidi fosforici chirali, il nuovo acido di Brønsted, obiettivo della ricerca, deve concentrare in se stesso sia le proprietà conformazionali delle molecole atropoisomeriche sia le peculiarità ottimali necessarie per l'organocatalisi. Questa fusione di caratteristiche dovrebbe portare a un nuovo catalizzatore con differenti attività catalitiche in funzione della struttura conformazionale che assume la molecola.

Tutti gli acidi fosforici sintetizzati e applicati fin'ora presentano strutture a chiralità assiale e principalmente derivano da modificazioni strutturali di uno dei due enantiomeri del BINOL. I sostituenti (vedi esempi in figura 11) che in genere sono inseriti sullo scheletro principale nelle posizioni 3,3' sono simmetrici rispetto al punto di inserzione e la rotazione intorno a tale legame può essere più o meno impedita stericamente a temperatura ambiente. Non si tratta però di molecole atropoisomeriche in quanto, se si induce la rotazione in quei sistemi in cui è impedita, non si ottengono isomeri conformazionali con caratteristiche chimico-fisiche diverse, ma omomeri tra loro. Lo stesso si può dire quando la rotazione è libera anche a temperatura ambiente.

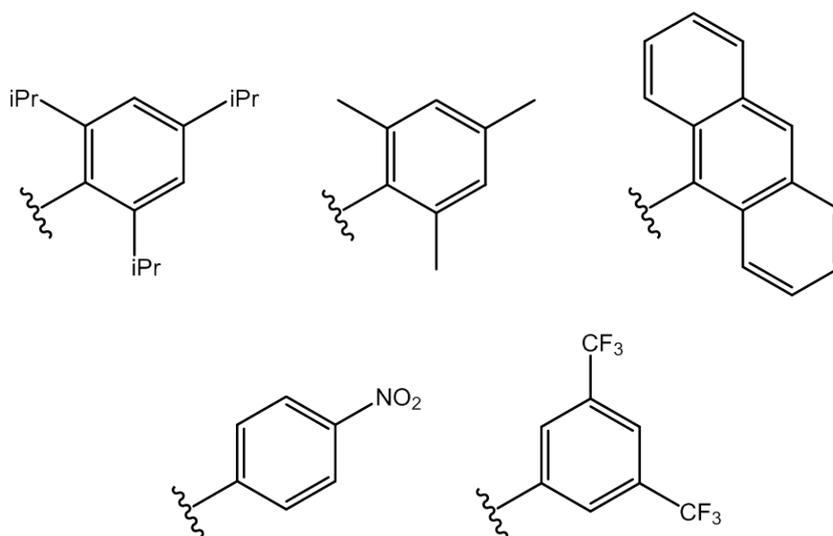


Figura 11. Esempi di sostituenti in posizione 3,3' allo scaffold del BINOL che danno origine a noti acidi fosforici chirali non atropoisomericici.

Di conseguenza, per parlare di acidi fosforici atropoisomerici, deve essere introdotto, in posizione 3 e 3' allo scheletro principale del BINOL, un sostituyente che consenta di ottenere la dissimmetrizzazione della molecola mediante rotazione impedita intorno al legame tenendo in considerazione due punti essenziali:

1. Deve essere garantita la stabilità conformazionale dell'asse stereogenico principale della molecola ovvero non deve esserci racemizzazione dell'asse chirale del BINOL di partenza.
2. Il sostituyente che viene inserito deve essere asimmetrico e la rotazione intorno al legame che si genera deve essere bloccata a temperatura ambiente, ovvero deve essere presente una barriera energetica rotazionale maggiore alle 25 kcal/mol in modo da rispettare le condizioni di atropoisomeria.

Viene quindi delineato il precursore dell'acido fosforico atropoisomerico che presenta come sostituyente allo scheletro base del BINOL la 2-metilnaftalina. Si presuppone che essa possa creare un ingombro tale da impedire la rotazione del legame in 3 e in 3' a temperatura ambiente e allo stesso tempo, in funzione di come è disposto nello spazio il metile in posizione 2 all'anello naftalenico (se verso l'interno o verso l'esterno), si possono ottenere isomeri conformazionali differenti. Come enantiomero di partenza viene scelto l'R-BINOL che d'ora in poi verrà nominato come M-BINOL (secondo la nomenclatura degli assi chirali vista in precedenza) in quanto l'angolo diedro descritto dall'asse chirale della struttura binaftalenica compie una rotazione antioraria (M) come mostrato in figura 12.

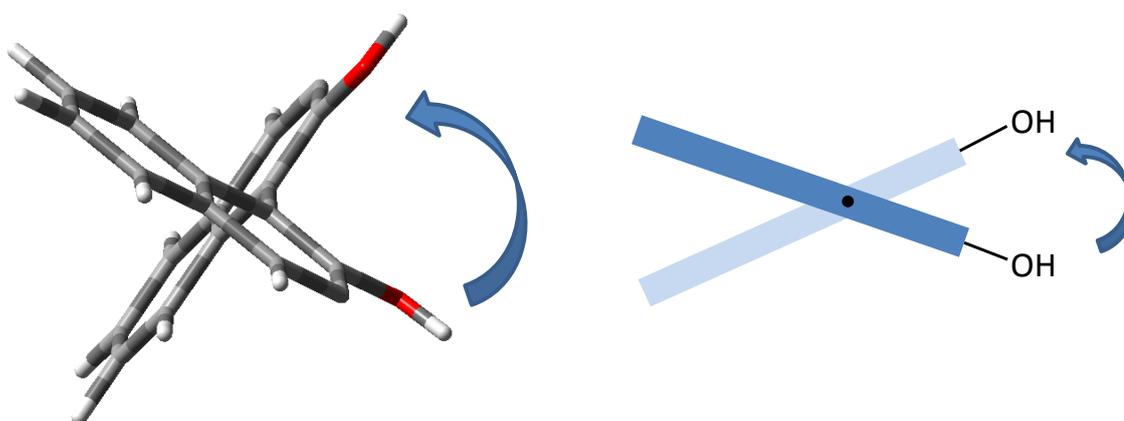


Figura 12. *Rappresentazione di come l'asse chirale dell'R-BINOL descrive una rotazione antioraria dell'angolo diedro conferendogli elicità di tipo M.*

Introducendo il sistema metilnaftalenico e considerando di partire dall'enantiomero M-BINOL, si possono immaginare quattro differenti strutture (riportate in figura 13) che saranno la base da cui partire.

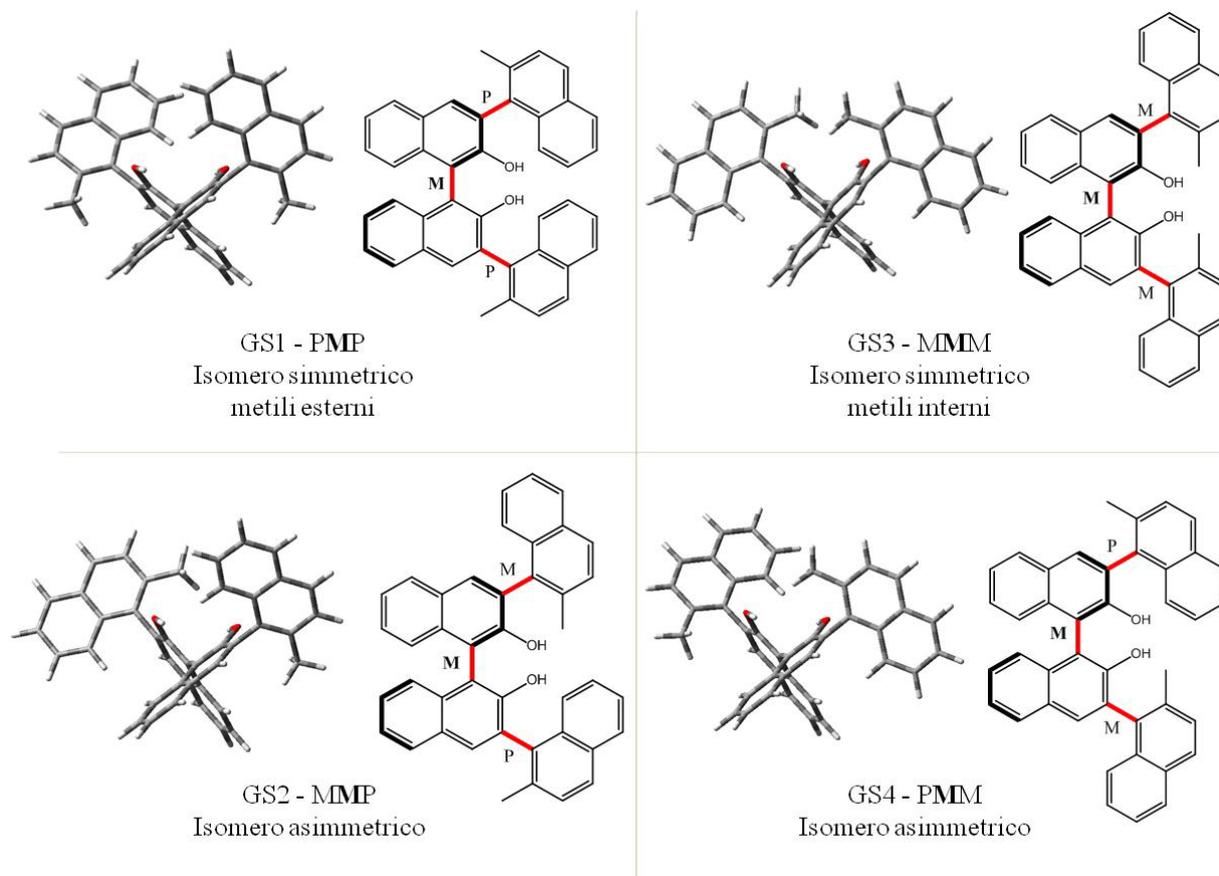


Figura 13. Rappresentazione delle quattro configurazioni di base della struttura molecolare in esame.

In **rosso** sono indicati gli **assi chirali** di ciascuna struttura e la loro denominazione.

3.1. Studio delle conformazioni atropoisomeriche con DFT

Prima di procedere alla ricerca di una via sperimentale necessaria ad ottenere la molecola target, è necessario eseguire studi computazionali per ricavare prima la stabilità relativa delle conformazioni delineate in figura 14, in modo da conoscere quale delle quattro è la più stabile termodinamicamente, e successivamente per ottenere la barriera rotazionale teorica per poter valutare a priori se sussistono o meno le condizioni di atropoisomeria.

Il metodo DFT (Density Functional Theory) ha il grande vantaggio che tiene conto delle correlazioni elettroniche presenti all'interno della molecola mantenendo bassi i costi computazionali.³⁰ L'idea base del DFT è che, per un insieme di elettroni e nuclei, l'energia molecolare dello stato fondamentale, la sua funzione d'onda e tutte le proprietà elettroniche ad esso correlate sono determinate unicamente dalla probabilità di densità elettronica ρ , funzione di tre variabili $\rho(x, y, z)$. L'energia dello stato fondamentale E_0 è una funzione di ρ : $E_0=f(\rho)$.³¹ Per un approfondimento della teoria del DFT vedere l'appendice 1.

Le conformazioni degli stati fondamentali (denominati GS) sono state ottimizzate attraverso il noto funzionale B3LYP³² e il basis set 6-31G(d) che insieme permettono un buon compromesso tra accuratezza dei dati ottenuti e costi computazionali,²⁸ utilizzando come software Gaussian09.³³

Durante gli studi sulla stabilità conformazionale si è notato che le quattro strutture di base ipotizzate in figura 13 presentano stabilità differente in funzione alla disposizione spaziale di alcuni atomi senza che sia alterata la conformazione degli assi chirali. Si è infatti rilevato che, in funzione alla geometria spaziale dei gruppi ossidrilici, l'uno rispetto all'altro, si ottengono energie diverse dello stato fondamentale di ogni isomero. Secondo quanto osservato, i gruppi OH possono assumere disposizione *cis*, *trans-esterna* e *trans-interna* come mostrato in figura 14 relativamente allo stato fondamentale GS3.

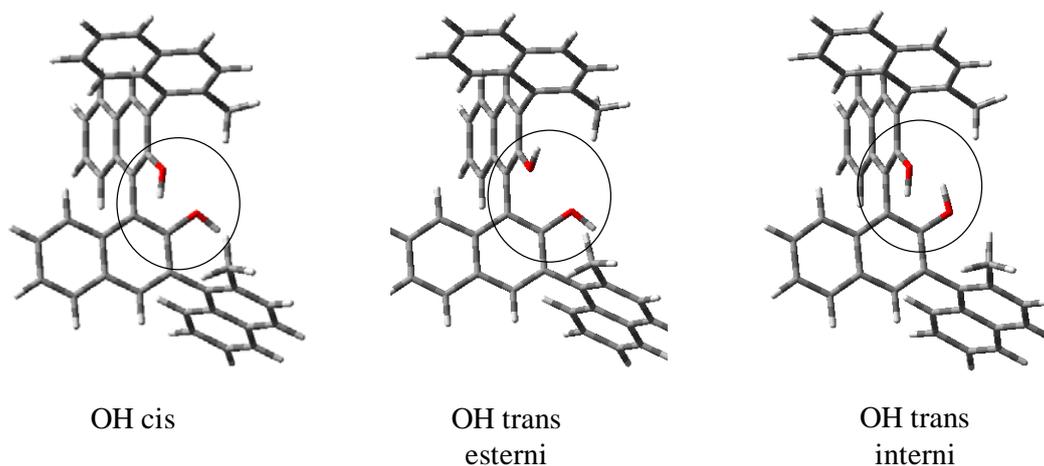


Figura 14. Rappresentazione della posizione spaziale dei gruppi ossidrilici.

Dai risultati teorici ottenuti, la posizione preferita, e quindi a energia minore, è quella con gli OH trans-interni, probabilmente per un'eventuale interazione a idrogeno tra i due gruppi ossidrilici che conferisce maggiore stabilità. Nella tabella 1 vengono riportati i risultati ottenuti sui calcoli delle stabilità conformazionali degli stati fondamentali.

Tabella 1. Riassunto delle energie relative calcolate per gli stati fondamentali.

Le energie indicate sono relative alla conformazione di minima energia.

Conformero	Funzionale/Basis Set	E_0 relativa calcolata (kcal/mol)
PMP (GS1) OH cis		0.834
PMP OH trans-esterni	B3LYP/6-31G(d)	1.098
PMP OH trans-interni		0.056
MMP (GS2) OH cis		0.700
MMP OH trans-esterni	B3LYP/6-31G(d)	0.878
MMP OH trans-interni		0.000
MMM (GS3) OH cis		0.706
MMM OH trans-esterni	B3LYP/6-31G(d)	0.682
MMM OH trans-interni		0.010
PMM (GS4) OH cis		0.736
PMM OH trans-esterni	B3LYP/6-31G(d)	0.878
PMM OH trans-interni		0.000

Le conformazioni sono tutte possibili in quanto presentano un'energia (E_0) relativa calcolata inferiore a una kcal/mol, ma per il calcolo delle popolazioni (tabella 2) a temperatura ambiente (+25 °C) vengono valutate solo le energie degli stati fondamentali più stabili, ovvero i conformeri con OH trans-interni, i cui valori sono riportati in grassetto in tabella 1.

Tabella 2. Calcolo delle popolazioni a 25°C relativa alle conformazioni più stabili.

Conformero	E_0 relativa calcolata (kcal/mol)	% popolazione
GS1 OH trans-interni (PMP)	0.056	22.9
GS2 OH trans-interni (MMP)	0.000	25.9
GS3 OH trans-interni (MMM)	0.010	25.3
GS4 OH trans-interni (PMM)	0.000	25.9

Se si osservano i dati ottenuti, si nota che gli stati fondamentali GS2 e GS4 presentano le stesse energie relative (i valori ottenuti dai calcoli computazionali sono i medesimi fino all'ottava cifra decimale). La conformazione tridimensionale dei due isomeri asimmetrici, GS2 e GS4, è di tipo C_1 in quanto i due assi di chiralità esterni hanno configurazione opposta. Un asse di rotazione semplice o asse di rotazione proprio (C_n) è un asse che passa per la molecola in esame tale per cui una rotazione di $360^\circ/n$ intorno al suddetto fornisce una configurazione molecolare indistinguibile dall'originale. Dal punto di vista teorico queste due strutture dovrebbero essere diastereoisomere tra loro (MMP e PMM). Tuttavia bisogna considerare che i due assi stereogenici esterni sono tuttora scambiabili tra loro mediante lo pseudo-asse C_2 del BINOL. Questo comporta che immaginando un asse di rotazione che passi perpendicolarmente all'asse chirale del BINOL sia nel caso di GS1 che di GS3, con una rotazione di 180° (asse C_2 rotazione $360^\circ/2 = 180^\circ$) si ottiene la medesima configurazione molecolare (GS1 e GS3 sono infatti omomeri). Invece, se lo stesso asse viene fatto passare perpendicolarmente all'asse chirale del BINOL dei conformeri GS2 e GS4 la configurazione molecolare di partenza è raggiungibile solo attraverso una rotazione completa (asse C_1 rotazione $360^\circ/1 = 360^\circ$) come rappresentato in figura 15.

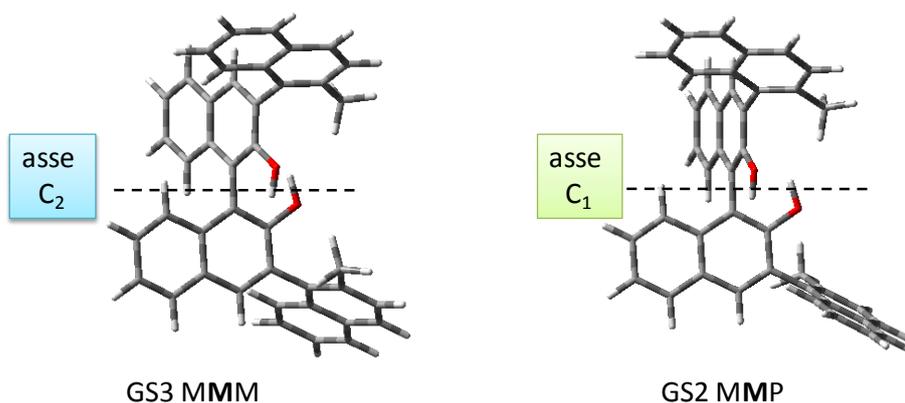


Figura 15. Rappresentazione degli assi di rotazione propri per GS3 e GS2.
 Discorso analogo è valido anche per GS1 e GS4 rispettivamente.

Inoltre si è osservato che facendo ruotare una delle strutture asimmetriche di soli 180° si ottiene l'altra ovvero se si considera l'asse di rotazione proprio di GS2 e si compie una rotazione di 180° si ottiene GS4 e, viceversa, facendo ruotare GS4 di 180° attorno al proprio asse si ottiene GS2 (figura 16a). Questo è possibile perché entrambi gli anelli naftalenici dello scheletro base del BINOL sono identici (figura 16b). Le due strutture asimmetriche (GS2 e GS4) si possono quindi considerare identiche.

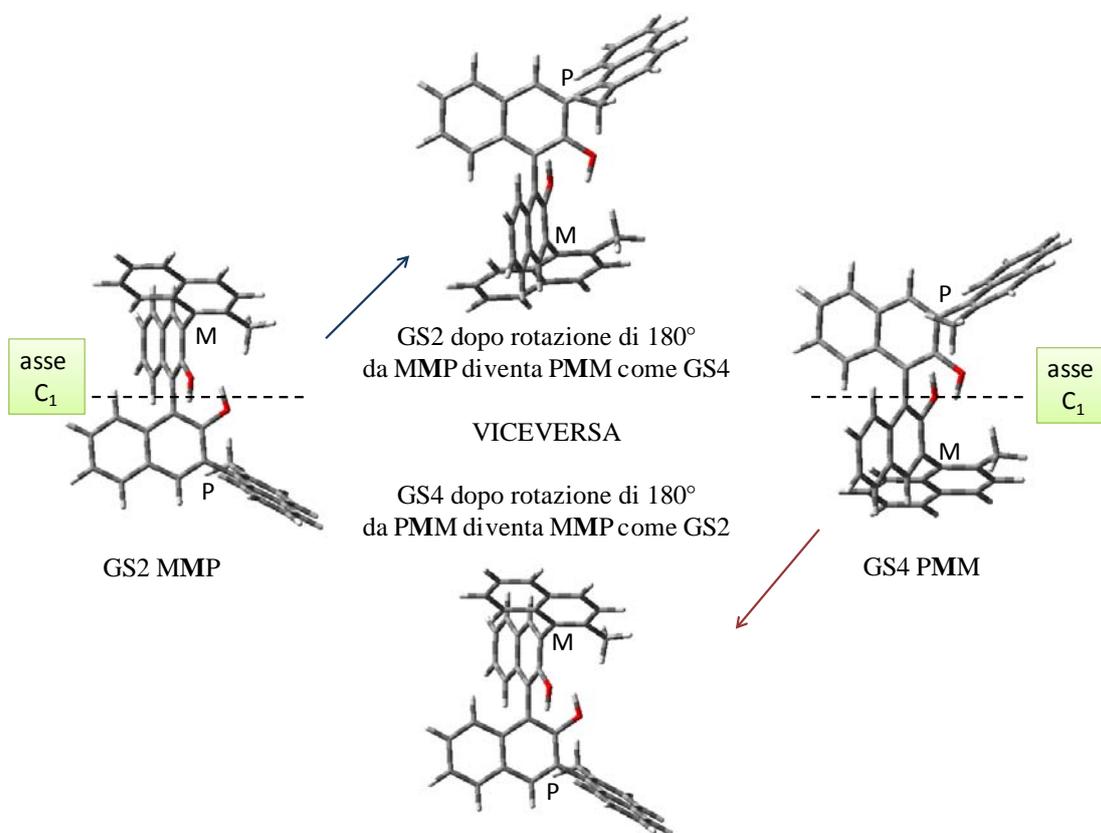


Figura 16a. Rappresentazione dell'interconversione tra le due forme asimmetriche GS2 e GS4.

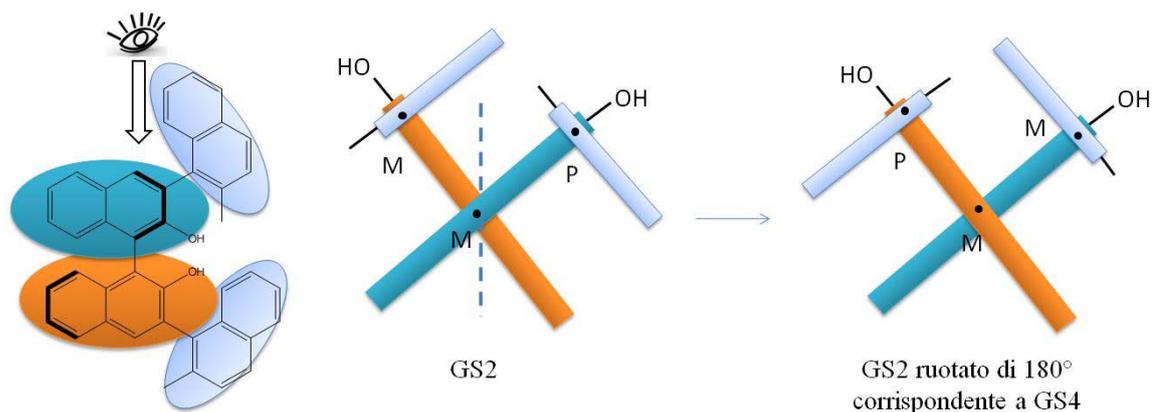


Figura 16b. *Rappresentazione schematica dell'uguaglianza delle due forme asimmetriche.*

Consideriamo le strutture tridimensionali delle due conformazioni atropoisomeriche asimmetriche, private degli idrogeni, per capire meglio, passo a passo, la loro identità. Partendo da GS2 (MMP), le facciamo eseguire una rotazione di 180° in verticale intorno all'asse C_1 che passa per l'asse chirale dell'M-BINOL, considerando il piano del sistema naftilico in arancione come rappresentato in figura 17. Ciò che si ottiene è una struttura atropoisomerica a configurazione PMM.

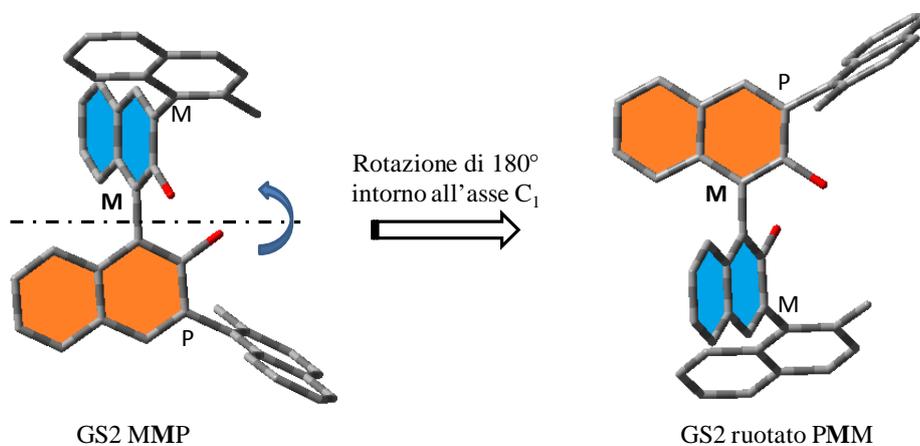


Figura 17. *Rotazione di GS2 intorno al suo asse C_1 .*

Eseguiamo la stessa operazione con l'altro isomero conformazionale asimmetrico GS4 (PMM) realizzando anche in questo caso una rotazione di 180° in verticale rispetto all'asse C_1 , ma considerando il piano del sistema naftilico in blu, ottenendo così un conformero MMP (figura 18).

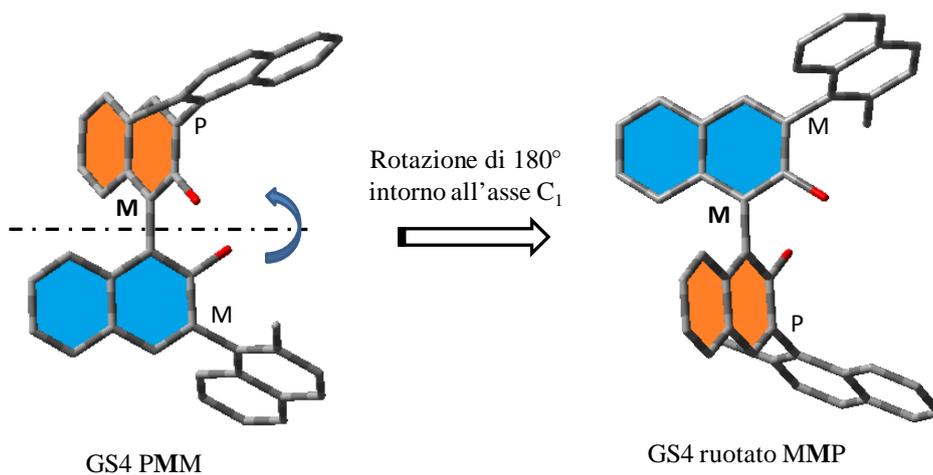


Figura 18. Rotazione di GS4 intorno all'asse C_1 .

Confrontando ora GS2 con GS4 ruotato e, viceversa, GS4 con GS2 ruotato, si può notare che le strutture risultanti dalla rotazione sono identiche al conformero asimmetrico opposto (figura 19). Di conseguenza GS2 e GS4 sono esattamente la stessa struttura.

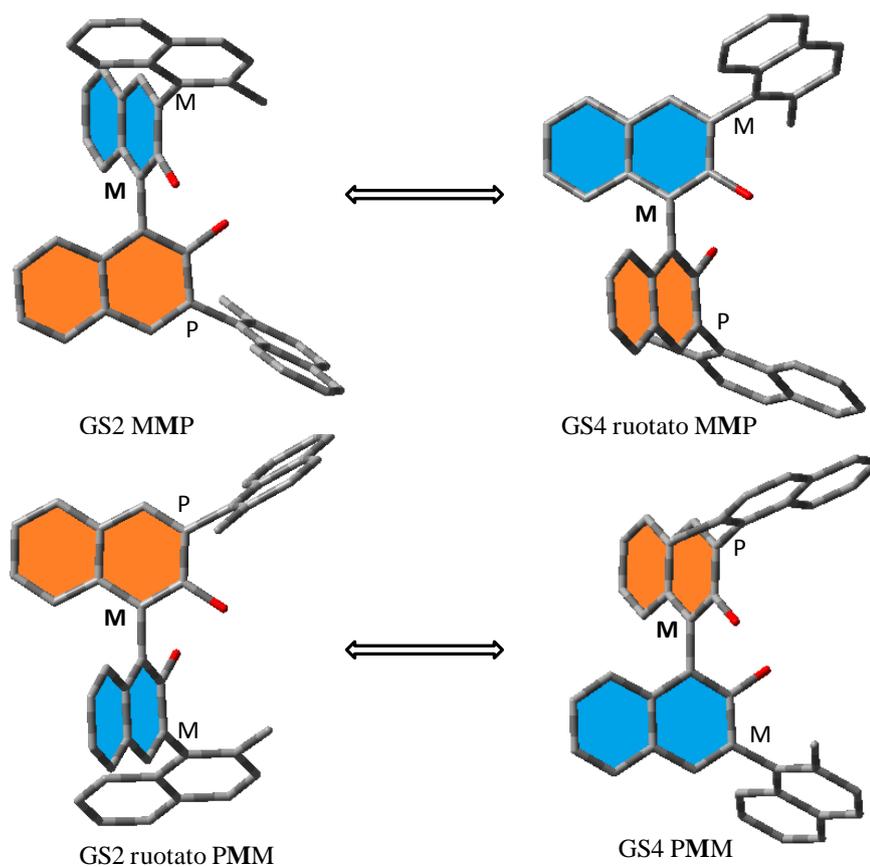


Figura 19. Confronto tra le conformazioni originali e le conformazioni ruotate di GS2 e GS4 come prova della loro identità.

Dopo aver concluso che le due strutture asimmetriche sono in realtà omomere, è importante rivalutare la percentuale delle popolazioni. Difatti la struttura asimmetrica acquisisce una probabilità di esistenza doppia (51.8%) rispetto alle altre due e, secondo i dati termodinamici suggeriti dal calcolo, la distribuzione attesa in fase di sintesi dovrebbe portare ad un rapporto delle tre forme atropoisomeriche di circa 23 : 52 : 25.

Sempre osservando i risultati computazionali riportati in tabella 1 è possibile arrivare ad un'altra conclusione. Si può notare che le due strutture asimmetriche differiscono solo per l'energia relativa alle conformazioni con gli OH in cis in cui per GS2 è 0.700 kcal/mol mentre per GS4 è 0.736 kcal/mol. Questo è dovuto all'opposta orientazione dei sostituenti metilnaftalenici nella struttura asimmetrica che crea un intorno diverso agli ossidrilici in funzione alla loro direzione: se entrambi verso la parte aromatica del sostituente o se entrambi verso il gruppo metilico dello stesso. Si può pertanto dire che la struttura asimmetrica presenta quattro sotto-conformazioni (trans-interna, trans-esterna, cis' e cis'') mentre le due strutture asimmetriche solo tre (trans-interna, trans-esterna, cis).

Una volta ottimizzati gli stati fondamentali si è passati alla valutazione della barriera rotazionale teorica vera e propria attraverso la ricerca degli stati di transizione che permettono la conversione da una struttura atropoisomerica all'altra mediante la rotazione di un solo gruppo funzionale per volta mantenendo fisso l'altro. Questo studio computazionale è necessario per capire se è plausibile la successiva separazione sperimentale delle strutture delineate in precedenza. Uno stato di transizione (o punto di sella) è una struttura che collega due punti a minima energia rappresentando un massimo di energia durante il percorso di reazione. Definito il punto stazionario del sistema (stato fondamentale o punto di minimo energetico) per trovare il corrispondente stato di transizione vengono computate le frequenze vibrazionali: uno stato di transizione deve avere solo una frequenza negativa e i moti vibrazionali associati a questa frequenza devono corrispondere al moto che dai reagenti passa ai prodotti e viceversa. Nel caso di un processo conformazionale di rotazione, la geometria di tale punto di sella è facilmente ipotizzabile attraverso i sistemi di modellazione molecolare, in quanto molti parametri geometrici sono fissati dallo scheletro molecolare.²⁸ È importante sottolineare che solo gli stati fondamentali sono osservabili sperimentalmente mentre per gli stati di

transizione si possono solo ottenere indicazioni strutturali dal punto di vista delle simulazioni teoriche.

Anche per i calcoli degli stati di transizione si è utilizzata la combinazione di funzionale e basis set precedentemente applicata per l'ottimizzazione degli stati fondamentali (B3LYP/6-31G(d) con Gaussian09).

A causa dell'elevata simmetria del sistema, il cammino rotazionale dei sostituenti metil-naftalenici può essere considerato per uno solo di essi, essendo l'altro identico. Per ottenere la rotazione di 180° dell'anello metil-naftalenico, e quindi l'interconversione tra le tre strutture atropoisomeriche, sono ipotizzabili due differenti stati di transizione. Il primo corrisponde al passaggio del metile sul gruppo OH (TS1, figura 20 a sinistra), mentre il secondo corrisponde al passaggio del metile sull'idrogeno in posizione 4 del BINOL (TS2, figura 20 a destra).

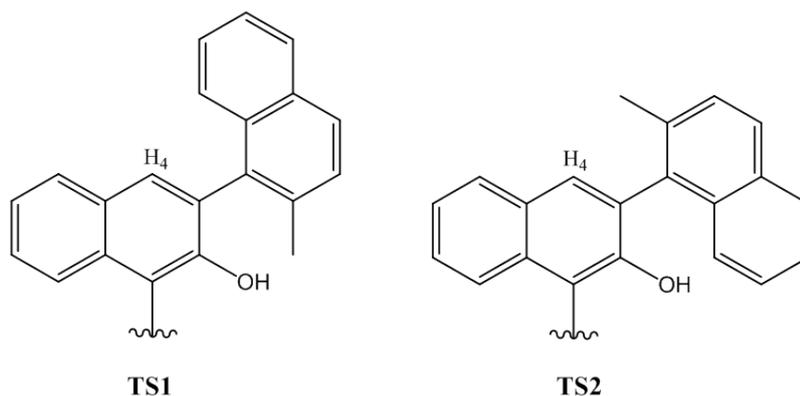


Figura 20. Rappresentazione dei due stati di transizione coinvolti nei processi di interconversione.

NOTA: in figura viene rappresentata solo la parte della molecola che interviene nella determinazione degli stati di transizione. Con H_4 viene indicato l'idrogeno in posizione 4 del BINOL.

Una volta localizzati e verificati a calcolo i due stati di transizione, abbiamo osservato che le energie più basse sono quelle che derivano dagli stati fondamentali con conformazione a OH trans-interni (gli stati di transizione sono stati calcolati per tutte le disposizioni dei GS delineate in fase di ottimizzazione, ma di seguito vengono riportati solo i risultati relativi alla conformazione più stabile). È inoltre risultato che i sostituenti 2-metilnaftalenici non sono più planari come negli stati fondamentali, ma vengono distorti o verso l'alto o verso il basso.

Si ottengono quindi energie differenti sia in funzione a come è distorto l'anello naftalenico sia in funzione a quale parte del sostituente metil-naftalenico (se il metile o l'idrogeno) passa vicino all'idrogeno in posizione 4 dello scheletro base del BINOL.

Sia per TS1 che per TS2 sono pertanto possibili due disposizioni a differente energia mostrate in figura 21:

- TS1(a) ripiegato verso l'alto, metile interno (interazione $H_{\text{BINOL}}-H_{\text{naftile}}$);
- TS1(b) ripiegato verso il basso, metile interno (interazione $H_{\text{BINOL}}-H_{\text{naftile}}$);
- TS2(a) ripiegato verso l'alto, metile esterno (interazione $H_{\text{BINOL}}-\text{CH}_3$);
- TS2(b) ripiegato verso il basso, metile esterno (interazione $H_{\text{BINOL}}-\text{CH}_3$).

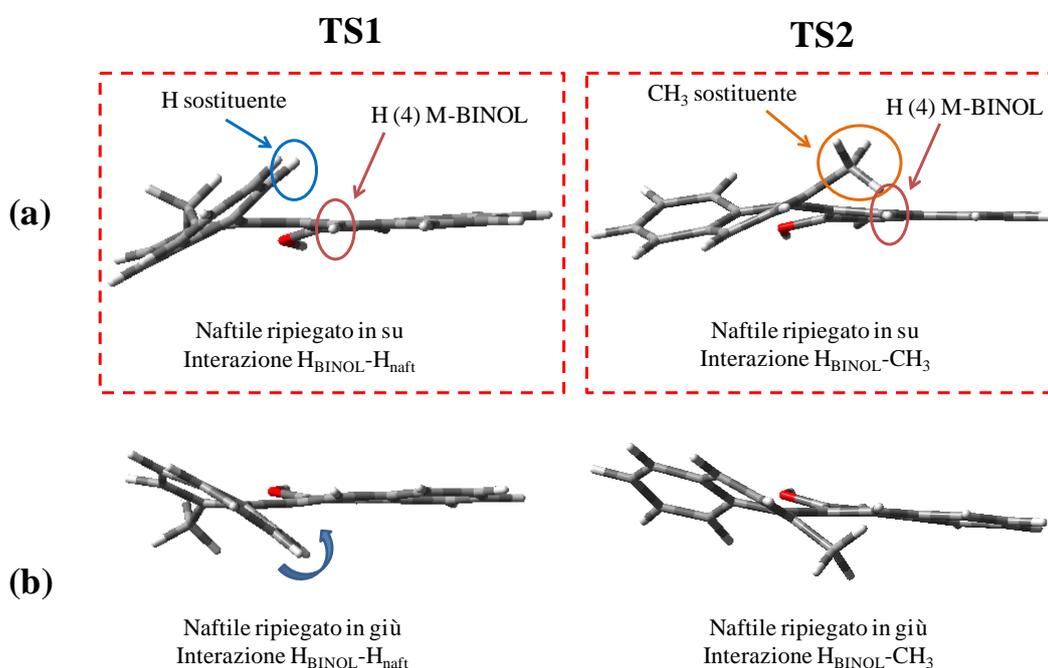


Figura 21. Rappresentazione delle disposizioni possibili per TS1 e TS2.

Nei **riquadri rossi** sono raffigurate le geometrie più stabili.

NOTA: in figura viene rappresentata solo la parte della molecola che interessa per la determinazione dello stato di transizione per evidenziare la distorsione del sostituente.

La disposizione a energia più bassa per ciascuno dei due TS fornisce indicazioni a proposito del cammino prescelto per la conversione stereodinamica da una struttura atropoisomerica all'altra. I risultati computazionali ottenuti per i due stati di transizione sono riassunti in tabella 3.

Tabella 3a. Riassunto delle energie delle conformazioni possibili per TS1.

In grassetto sono evidenziate le conformazioni più stabili e le relative energie.

TS	Funzionale/Basis Set	E ₀ relativa calcolata (kcal/mol)
TS1(a)		29.39
TS1(b)		29.44
	B3LYP/6-31G(d)	
TS2(a)		30.98
TS2(b)		31.02

Grazie alla simulazione degli stati di transizione è stata valutata la barriera rotazionale teorica (ΔG^\ddagger) necessaria per l'interconversione da un atropoisomero all'altro e dato che i valori ottenuti sono di circa 29.4 kcal/mol per TS1 e 31.0 kcal/mol per TS2, si può concludere che il target molecolare ipotizzato dovrebbe esistere sottoforma di tre atropoisomeri conformazionalmente stabili a temperatura ambiente.

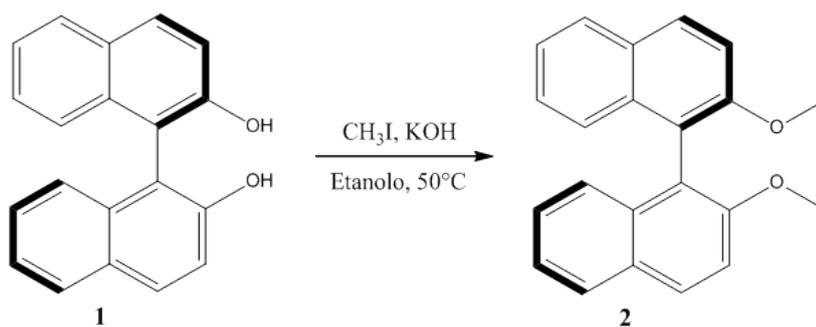
3.2. Studio della via sperimentale per la sintesi delle strutture delineate

Essendo molto probabile che le strutture ipotizzate possano esistere come forme atropoisomeriche stabili e osservabili a temperatura ambiente, si è proseguito con la ricerca di una via sperimentale per poterle ottenere valutando varie opzioni in modo da massimizzare la resa. La struttura delineata viene sintetizzata a partire dall'M-BINOL commerciale enantiopuro. Per introdurre sullo scheletro di base due 2-metilnaftaline si rende necessaria una reazione di coupling basata sulla chimica del palladio: dalla prima pubblicazione nel 1979, l'accoppiamento Suzuki tra un acido boronico e un alogenuro o un triflato rappresenta infatti una delle migliori tecniche per reazioni di cross-coupling catalizzate da palladio, anche quando i prodotti finali sono fortemente ingombrati.³⁴

Sono state delineate due tipologie di Suzuki in funzione del ruolo che svolgono i due componenti principali:

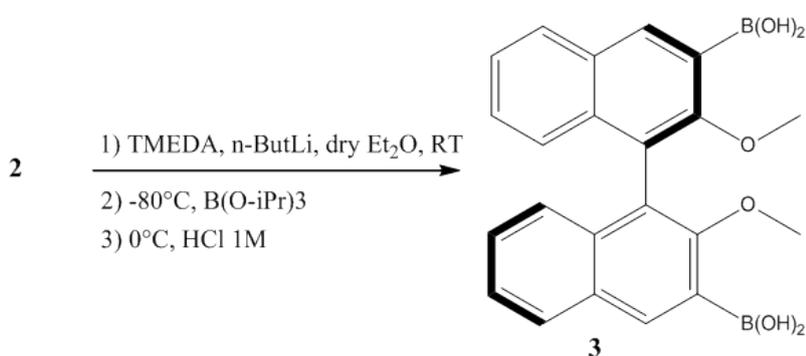
- Metodo 1: cross-coupling tra il 2,2'-dimetossi-[1,1'-M-binaftalene]-3,3'-diil)diboronico (**3**) e l'1-bromo-2-metilnaftalene.
- Metodo 2: cross coupling tra l'acido (2-metilnaftalene-1-il)boronico (**5**) e il 3,3'-diiodo-2,2'-dimetossi-1,1'-binaftalene (**4**).

Elemento essenziale per procedere con la reazione di coupling è la protezione dei gruppi ossidrilici del BINOL sia per ottenere il rispettivo acido boronico (**3**) che per ottenere l'alogenuro (**4**). Inoltre la protezione dei gruppi OH garantisce il successo della reazione di Suzuki che altrimenti porterebbe a rese molto inferiori al 10% o addirittura l'insuccesso della reazione stessa (alcune prove sono state eseguite a riguardo e il prodotto delineato non è stato osservato nel grezzo di reazione mediante prove HPLC e analisi dello spettro NMR). Per ottenere gli intermedi necessari si è quindi partiti con la protezione dell'M-BINOL comune ad entrambi i metodi. Come gruppo protettore degli OH si è pensato in primo luogo al cloro(metossi)metano (MOM-Cl) che risulta facilmente removibile in ambiente acido ma data la sua potenziale cancerogenicità è stato scartato. Si è perciò passati alla più semplice protezione degli ossidrili come gruppi metossilici utilizzando metil ioduro (CH₃I) in ambiente basico ottenendo l'M-2,2'-dimetossi-1,1'-binaftalene (**2**) come mostrato nello schema 1.



Schema 1. Protezione dell'*M*-BINOL commerciale.

Ottenuto l'intermedio **2** si è passati alla sintesi del rispettivo acido boronico (**3**) secondo una procedura riportata in letteratura³⁵ (schema 2).



Schema 2. Sintesi dell'acido boronico derivato dall'*M*-BINOL.

Per sintetizzare l'alogeno derivato (**4**) necessario per il coupling col metodo 2 si è partiti sempre dal prodotto **2** che viene trattato prima con n-butil-litio per ottenere un'ortolitazione diretta in posizione 3 e 3' con successivo scambio litio-alogeno per dare lo iodo derivato **4**. In modo analogo al caso precedente, per sintetizzare il derivato arilboronico (**5**) si tratta l'1-bromo-2-metilnaftalene con n-butil-litio in THF anidro e ottenuto il litiato in posizione 1 viene spento con trimetossiborano ($\text{B}(\text{OMe})_3$) e la successiva idrolisi acida dell'estere fornisce l'acido boronico **5** (schema 3 rispettivamente).

Nel nostro caso vengono condotti due cicli catalitici completi (vedi schema 4) per molecola di BINOL-derivato (**3** o **4**) in quanto devono essere inseriti due sostituenti sullo scheletro principale. Nel grezzo di reazione verranno probabilmente formati anche prodotti di mono coupling dovuti all'inserzione di un solo sostituente. La miscela di prodotti che si vuole ottenere mediante la reazione di Suzuki sono rappresentati in figura 22.

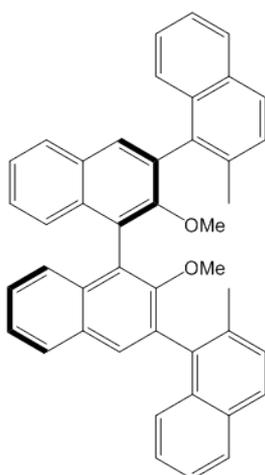


Figura 22. Prodotto generico (**6a**) ottenibile mediante reazione di Suzuki coupling in esame.

Cross-coupling con metodo 1

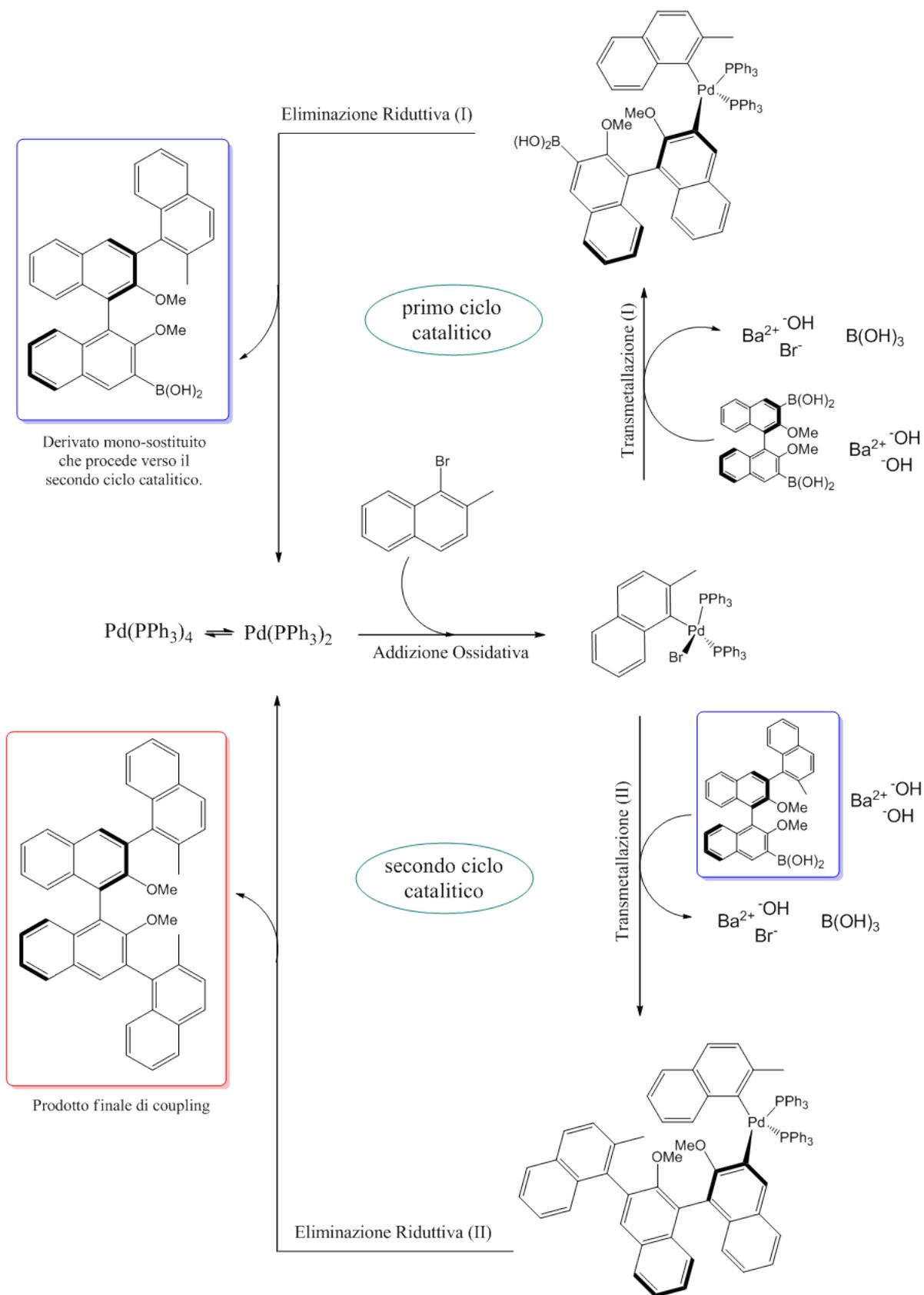
Il primo metodo vede l'accoppiamento dell'acido boronico **3** derivato dall'M-BINOL (**1**, reagente di riferimento) con 1-bromo-2-metilnaftalene. Come solvente per condurre la reazione è stata scelta una miscela di solventi già applicata in reazioni di coupling costituita da 1,4-diossano/H₂O in rapporto 3:1. Tale miscela viene degasata con annesso sistema di vuoto e saturata con azoto per circa un'ora prima della reazione per eliminare l'ossigeno disciolto in quanto i catalizzatori a base di palladio che vengono impiegati sono sensibili sia all'ossigeno disciolto che a quello atmosferico. Come primo screening viene delineata la quantità di 1-bromo-2-metilnaftalene necessario per aumentare la conversione verso il prodotto disostituito. Il catalizzatore utilizzato è il complesso di palladio(0) *tetrakis-(trifenilfosfinapalladio)*, Pd(PPh₃)₄, mentre come base viene aggiunto idrossido di bario ottaidrato (Ba(OH)₂ x 8H₂O). La reazione viene condotta a riflusso per 24 ore e sotto costante flusso di azoto.

È risultato che per ottenere una buona conversione verso i prodotti di interesse (miscela **6a**, **6b**, **6c**) è necessario utilizzare un largo eccesso dell'alogenuro (almeno 10 equivalenti) altrimenti il prodotto principale è costituito dal mono-derivato. L'eccesso di 1-bromo-2-metilftalene viene smaltito dalla reazione come 2-metilnaftalina (facilmente separabile dal grezzo) in quanto una volta finita la reazione di coupling tra alogenuro e acido boronico il bromuro eccedente viene debromurato dal catalizzatore. È stato quindi effettuato uno screening di catalizzatori per osservare se questo influisse sul risultato finale della reazione. Le combinazioni catalizzatore/base/solente utilizzate, considerando sempre un eccesso di 10 equivalenti di bromuro, sono:

- Pd(PPh₃)₄ / Ba(OH)₂ x 8H₂O / 1,4-diossano/H₂O
- Pd(OAc)₂ / n-But-(Ad)₂P / K₂CO₃ / toluene/etanolo³⁶

con reazione condotta a riflusso per 24 ore sotto flusso di azoto, ma quella che fornisce una miglior resa ed una reazione più pulita è la prima.

Il meccanismo completo della reazione di coupling può essere riassunto nello schema 4. Finito il primo ciclo catalitico il mono derivato può sia uscire dal ciclo come tale andando a costituire un sottoprodotto oppure viene nuovamente inserito sul palladio(II), tramite un secondo stadio di transmetallazione, per poi ottenere l'inserimento del secondo sostituente e dopo la successiva eliminazione riduttiva il prodotto finale esce dal ciclo.



Schema 4. Rappresentazione dei due cicli catalitici completi per la reazione di Suzuki col Metodo 1.

Altre prove sono state condotte per osservare come cambia l'andamento della reazione in funzione del tempo e della temperatura di reazione come riassunto in tabella 4.

Tabella 4. Condizioni di reazione studiate per il cross-coupling con metodo 1.

Rif. Reazione	Catalizzatore	Tempo	Temperatura	Resa
Sk1	Pd(PPh ₃) ₄	24 ore	ca. + 105 °C	40-50%
Sk2	Pd(PPh ₃) ₄	18 ore	+ 70 °C	54%

Le rese sono pressoché analoghe ma ciò che interessa è la diastereoselettività della reazione di coupling. Si è detto in precedenza che gli atropoisomeri sono molecole chimicamente e fisicamente differenti e quindi si può pensare a una loro separazione per poter caratterizzare le molecole ottenute.

Lo spettro NMR del grezzo di reazione mostra che sia nella zona dei metili aromatici che dei metossili sono presenti quattro segnali, di cui due a pari intensità (figura 23). Le due conformazioni simmetriche (**6a** e **6c**) presentano la metà dei segnali sia al protone che al carbonio perché la molecola stessa presenta un asse di simmetria C₂ che la taglia in due parti identiche, viceversa la struttura asimmetrica **6b** presenta tutti i segnali differenti tra loro a causa della simmetria di tipo C₁. Di conseguenza **6b** mostra due segnali differenti, ma di pari intensità sia per i metili aromatici che per i metossili. Gli spettri NMR confermano quindi la formazione di tre conformeri stabili nella scala dei tempi NMR.

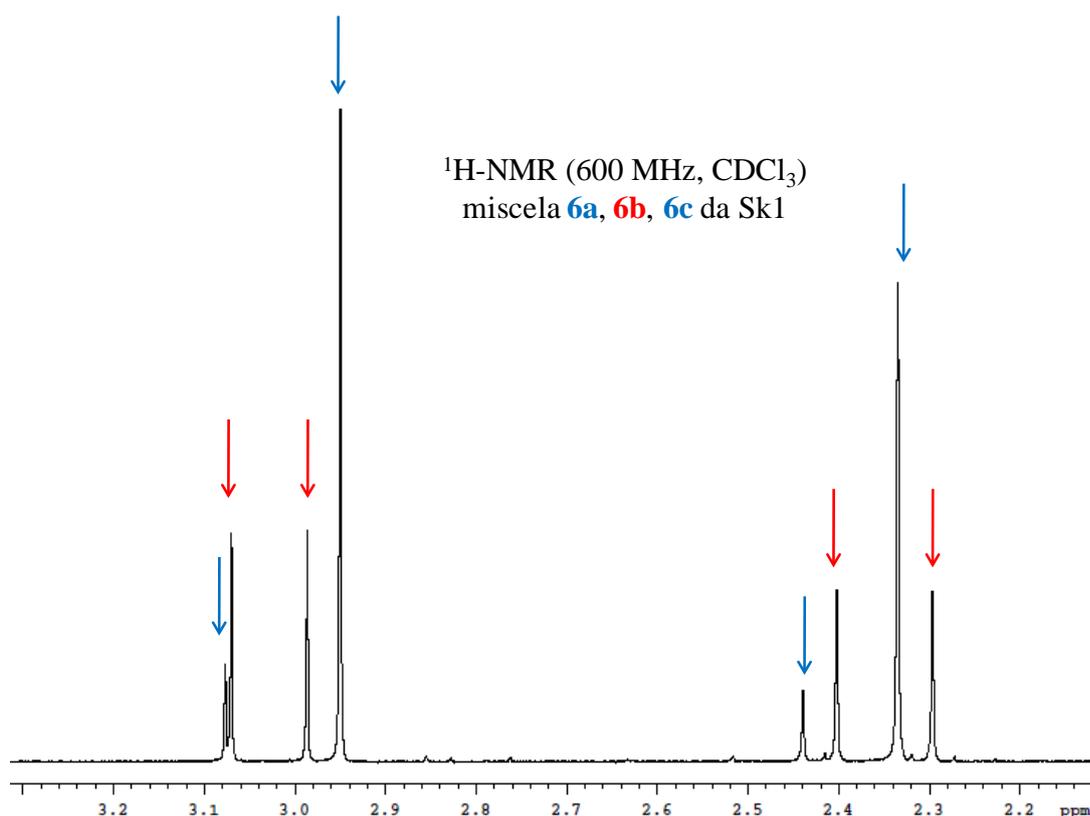


Figura 23. Rappresentazione della parte alifatica dello spettro ¹H-NMR per la miscela dei diastereoisomeri *non* deprotetti derivante dal coupling Sk1.
Le *freccette rosse* indicano i segnali della struttura asimmetrica.
Le *freccette blu* indicano i segnali delle due strutture simmetriche.

Sono state eseguite quindi prove di separazione su HPLC utilizzando una colonna di tipo C18 che lavora in fase inversa in miscela acetonitrile/H₂O, ma la miscela dei prodotti **6a**, **6b** e **6c** non è separabile in tali condizioni.

Per separare e caratterizzare i target molecolari ottenuti si è quindi pensato di deproteggere i due OH naftolici in modo da aumentare la polarità del composto con una metodica che non vada a variare il risultato ottenuto: la reazione deve essere condotta a temperature inferiori ai +60 °C in modo da non fornire al sistema sufficiente energia da superare la barriera rotazionale. Infatti, come visto nella precedente parte dei calcoli, la barriera rotazionale simulata dei sostituenti metilnaftalenici è di circa 29.4 Kcal/mol e si può quindi calcolare una temperatura alla quale questa rotazione avvenga in tempi molto lunghi (mesi-anni) attraverso l'equazione di Eyring³⁷ che correla l'energia libera di rotazione (ΔG^\ddagger) con la costante cinetica (k) e la temperatura assoluta (T) secondo quanto segue:

$$\Delta G^\ddagger = 4.574 \cdot 10^{-3} T \left(\log \frac{T}{k} + 10.318 \right)$$

Risolvendo tale equazione per k (s^{-1}), considerando il ΔG^\ddagger simulato (29.4 kcal/mol) e alla temperatura T (K) di 60 °C (333.15 K) si ottiene

$$k (60^\circ C) = T \cdot 10^{-\left(\frac{\Delta G^\ddagger}{4.574 \cdot 10^{-3} \cdot T}\right) - 10.318} = 3.52 \cdot 10^{-7} s^{-1}$$

da cui

$$t (60^\circ C) = \frac{1}{k (60^\circ C)} = 2.84 \cdot 10^6 s$$

Con questa ipotesi si ricava che a +60 °C la rotazione degli assi 3,3' avviene in circa 35 giorni (ricordando che l'asse chirale del BINOL non viene intaccato) e quindi la rotazione a tale temperatura si può considerare bloccata nelle tempistiche di reazione considerate. Per questi casi è nota in letteratura una procedura che consente di ottenere la deprotezione del gruppo metossi mediante BBr_3 in diclorometano e a temperatura ambiente.³⁸ Dopo aver eseguito una veloce purificazione della miscela con HPLC semipreparativa, per eliminare i prodotti di mono coupling, la reazione di deprotezione viene condotta con successo portando ad una conversione quantitativa nei binaftoli **7a**, **7b** e **7c** (figura 24) che d'ora in poi chiameremo rispettivamente:

- **7a**: isomero simmetrico con metili diretti verso l'altro naftolo ('interni');
- **7b**: isomero asimmetrico;
- **7c**: isomero simmetrico con metili diretti dalla parte opposta al secondo anello naftolico ('esterni').

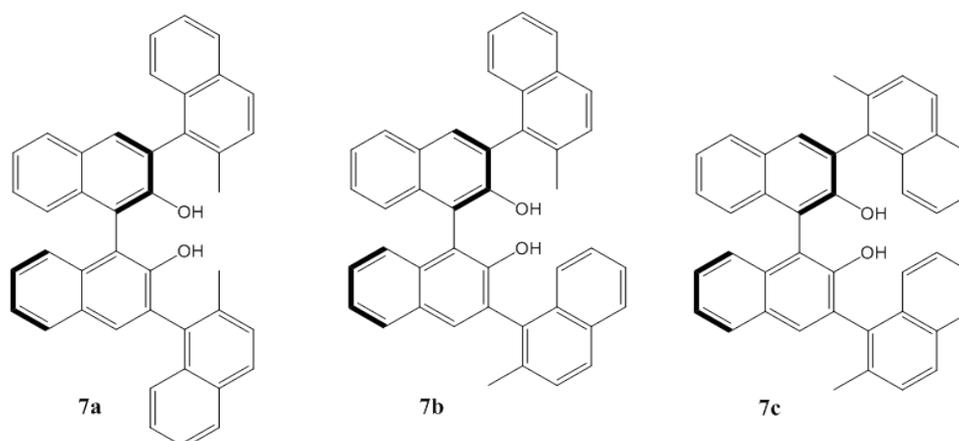


Figura 24. Rappresentazione dei precursori con funzionalità ossidrilica libera.

Utilizzando la stessa colonna C18 si osservano in questo caso tre picchi cromatografici che hanno massa corrispondente ai prodotti **7a**, **7b**, **7c**. Analizzando i cromatogrammi ottenuti (figura 25) si osserva che dalla reazione di coupling si ottengono tre molecole differenti, potenzialmente separabili fisicamente come ipotizzato nella sezione calcoli e che le due condizioni di reazione provate portano a risultati differenti dal punto di vista della diastereoselettività.

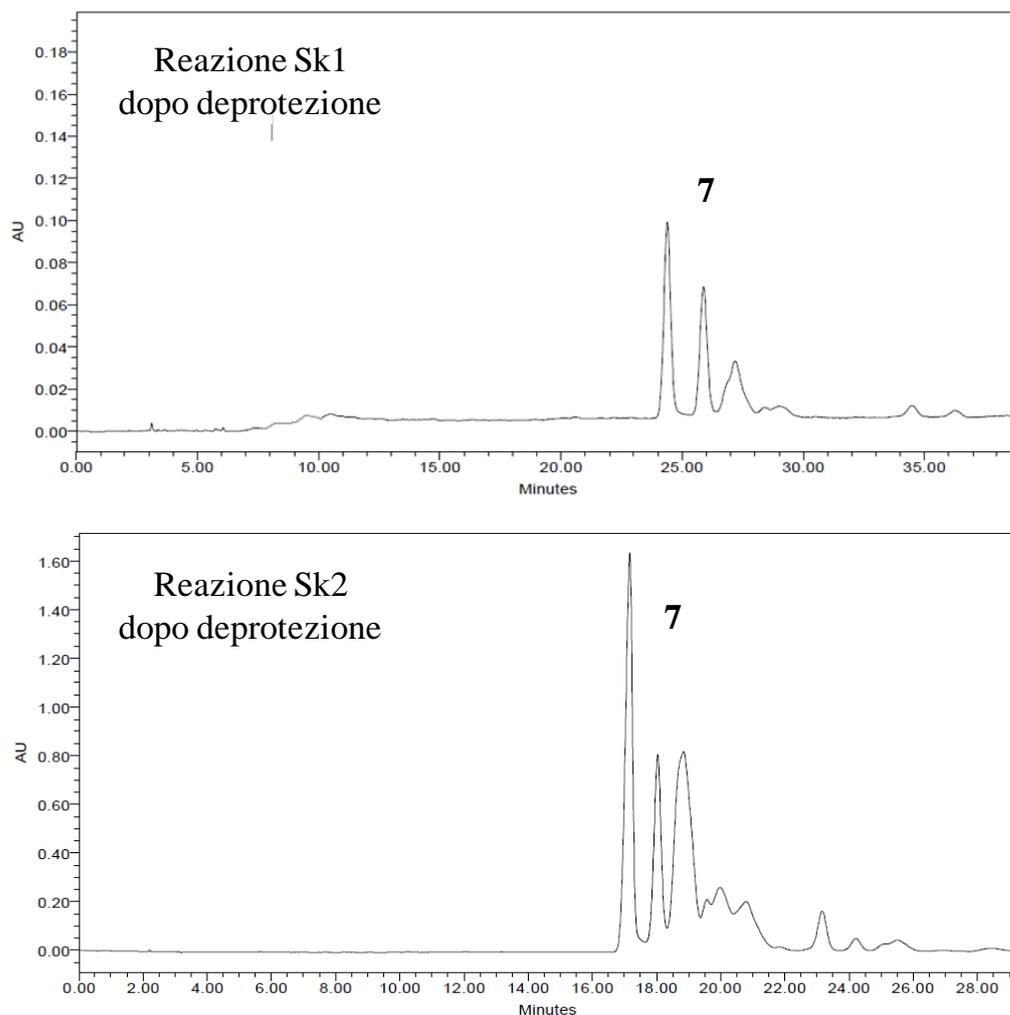


Figura 25. Cromatogrammi delle due reazioni di riferimento del metodo 1.

Cross-coupling con metodo 2

Il secondo metodo per ottenere i precursori delineati prevede una reazione di coupling tra l'alogenuro **4** e l'acido boronico **5**. Le condizioni di reazione vengono mantenute uguali al metodo precedente ovvero 1,4-diossano/H₂O 3:1 come miscela solvente, Pd(PPh₃)₄ come catalizzatore e Ba(OH)₂ x 8H₂O come base. Il reagente di riferimento è rappresentato dall'alogenuro derivato dall'M-BINOL (**4**) e invece di lavorare con un largo eccesso del sostituente da inserire, in questo caso l'acido boronico derivato dall'1-bromo-2-metilnaftalene (**5**), ne vengono impiegate solo 4 equivalenti. Osservando che, nelle prove eseguite con il metodo 1, la reazione di coupling avviene anche in meno di 18 ore a +70 °C (riferimento: Sk3), la reazione viene condotta a riflusso (circa a +105 °C) per un tempo di circa 6 ore mantenendo costante il flusso di azoto. Il meccanismo di reazione è analogo a quello rappresentato nel metodo 1 ma ciò che varia è il ruolo dei due reagenti. In questo caso infatti l'alogenuro che si inserisce sul complesso di Pd(0) mediante addizione ossidativa è il derivato dell'M-BINOL **4** mentre la transmetallazione è compiuta dall'acido boronico **5** che qui costituisce il sostituente da agganciare e non lo scheletro di base. Dalla prova così condotta, risulta una conversione del 45-50 % nei prodotti **6a**, **6b**, **6c**. Purificando la miscela come visto in precedenza per eliminare i prodotti di mono-coupling e deproteggendo i metossili col medesimo metodo, si ottengono i precursori **7a**, **7b**, **7c** e il cromatogramma che si ottiene mediante analisi HLPC a fase inversa è riportato in figura 26 (le condizioni di separazione verranno riportate in seguito).

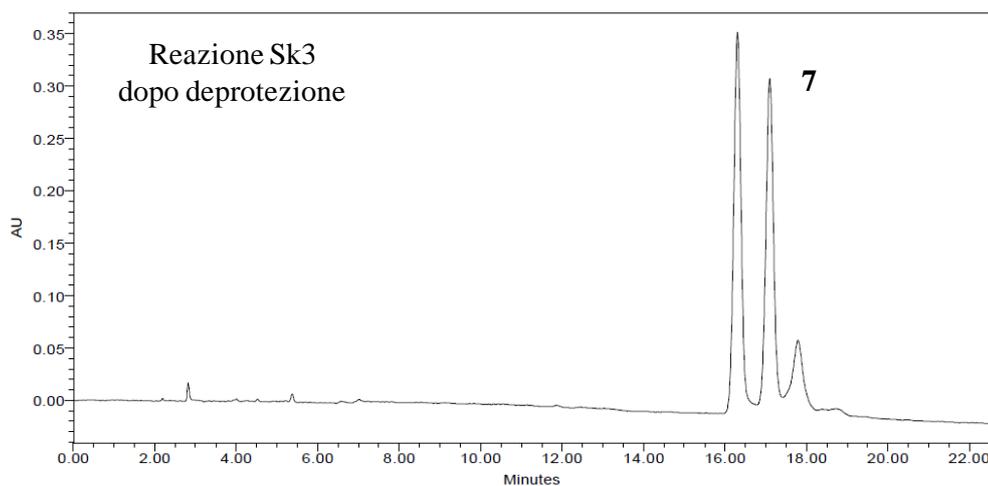


Figura 26. Cromatogramma della reazione di riferimento del metodo 2.

Confrontando le tre reazioni di riferimento (Sk1, Sk , Sk3) sopra riportate si può osservare che la diastereoselettività varia da caso a caso ma in tutte e tre viene favorito il prodotto che eluisce per primo come mostrato in tabella 5.

Tabella 5. Rapporti percentuali delle aree dei segnali che contengono le specie di interesse per sottolineare la diastereoselettività della reazione di Suzuki.

Reazione	Picco 1 (%)	Picco 2 (%)	Picco 3 (%)
Sk1	48.7	32.4	18.9 *
Sk2	37.3	19.4	43.3 *
Sk3	45.6	41.6	12.8

(*) dati sopravvalutati a causa della presenza di impurezze di difficile caratterizzazione.

Nella tabella seguente (tabella 6) sono riassunte le condizioni operative delle reazioni di coupling prese come riferimento; la più promettente risulta Sk2 in quanto utilizza condizioni di reazioni non drastiche (bassa temperatura e accettabili tempi di reazione) con la più alta delle rese ottenute, a prezzo di un grezzo più complesso da purificare.

Tabella 6. Riassunto delle reazioni di coupling studiate nel dettaglio.

Reazione	Metodo	Catalizzatore	Tempo	Temperatura	Resa *
Sk1	1	Pd(PPh ₃) ₄	24 h	ca. + 105 °C	40-50 %
Sk2	1	Pd(PPh ₃) ₄	18 h	+ 70 °C	54 %
Sk3	2	Pd(PPh ₃) ₄	6 h	ca. + 105 °C	45-50 %

* resa (%) riferita alla miscela **6a**, **6b**, **6c** calcolata dopo la purificazione del grezzo di reazione dai prodotti di mono coupling mediante HPLC semipreparativa a fase inversa.

Mediante analisi spettroscopica ($^1\text{H-NMR}$) dei prodotti di mono coupling che derivano dalle tre diverse prove si è notato che per Sk1 e Sk2 ciò che si otteneva era l'inserzione di un sostituito e la successiva idrolisi dell'acido boronico in posizione 3' (figura 27a) mentre per Sk3 si otteneva l'inserimento di un sostituito e nell'altra posizione permaneva l'alogeno (figura 27b).

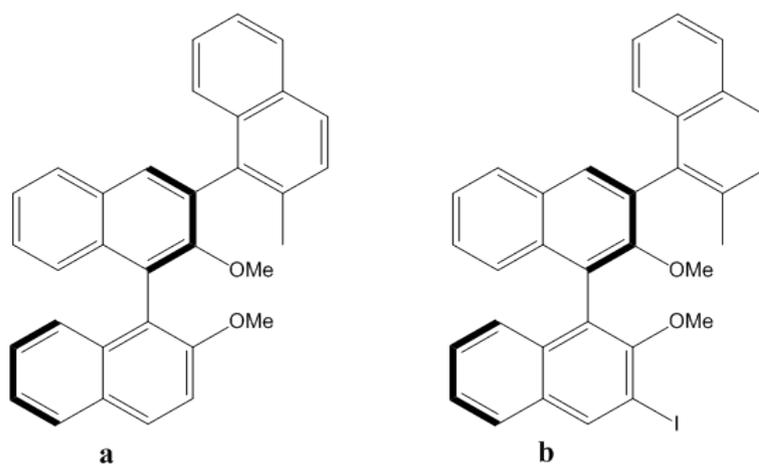


Figura 27. Prodotti di mono coupling per Sk1 e Sk2 (a) e per Sk3 (b).

Si può quindi ipotizzare che il prodotto di mono coupling derivante da Sk3 possa essere sottoposto ad una nuova reazione di Suzuki, secondo il metodo 2, per poter aumentare le rese verso il prodotto finale fino ad un teorico 80-85 %.

3.3. Purificazione degli atropoisomeri

Una volta identificata la via di sintesi più promettente per ottenere i precursori molecolari di interesse è necessario separarli per poterli identificare, caratterizzare e quindi ottenere i rispettivi acidi fosforici da testare in organocatalisi. Con le normali tecniche di cromatografia su silice le tre molecole non risultano separabili quindi bisogna basarsi su sistemi più sofisticati che riescono a sfruttare anche le minime differenze chimico-fisiche ovvero una separazione cromatografica basata su HPLC tramite la quale verranno studiate le condizioni migliori per ottenere la separazione dei diastereoisomeri. L'HPLC utilizzata prevede un sistema a fase inversa con fase stazionaria apolare di diversa natura (colonne LunaC8, LunaC18, KinetexC18) e eluente polare costituito miscela acetonitrile/H₂O a diversi rapporti. Come detto in precedenza la miscela di reazione risultante dalla Suzuki non può essere separata come tale e si può ipotizzare che i gruppi protettori rendano più "omogenee" le proprietà dei vari atropoisomeri. Numerose prove sono state condotte per tentare la separazione dei prodotti **6a**, **6b**, **6c** ma tutte sono risultate inconcludenti. Si è infatti provato a utilizzare prima la sola colonna LunaC18 partendo dalla miscela azeotropica e proseguendo variando via via la percentuale di H₂O presente nell'eluente per aumentare i tempi di ritenzione e successivamente ponendo una LunaC18 in serie ad una LunaC8 e rapporto acetonitrile/H₂O 70:30(figura 28).

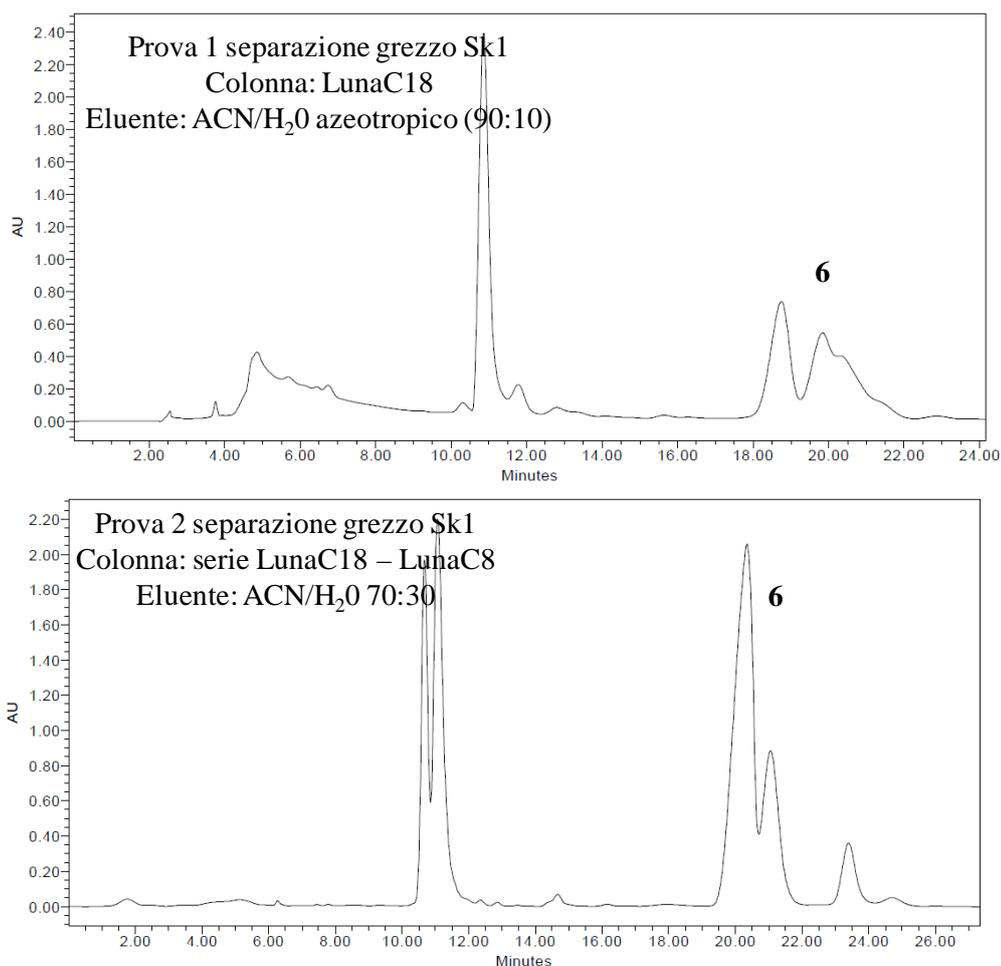


Figura 28. Cromatogrammi delle prove di separazione della miscela grezza **6a**, **6b** e **6c** ottenuta con Sk1.
 (ACN = acetonitrile).

A questo stadio abbiamo quindi deciso di deproteggere il sistema ripristinando la funzionalità OH e dopo una prima prova di separazione si è notato che i tre diastereoisomeri sono tra loro potenzialmente separabili. Si è perciò proseguito alla ricerca delle condizioni migliori per la separazione e grazie alla disponibilità di una colonna preparativa in grado di riprodurre la sensibilità di una colonna analitica (KinetexC18 con tecnologia core-shell) e ad alcuni tentativi si è arrivati alla miscela migliore per la separazione ovvero acetonitrile/H₂O 80:20 come mostrato in figura 29.

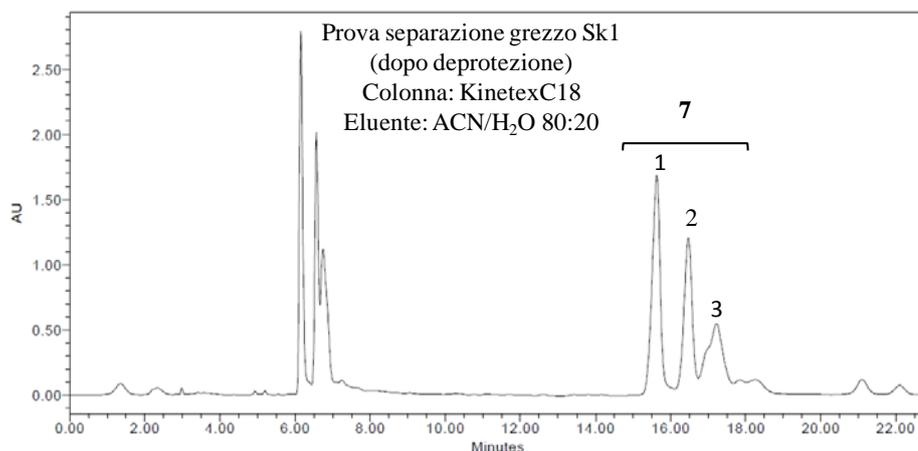


Figura 29. Prova di separazione del grezzo di reazione dell'Sk1 della miscela **7a**, **7b**, **7c**.

Dato che nel grezzo di reazione sono presenti anche i prodotti di mono coupling è necessario prima di tutto purificare la miscela proveniente dalla Suzuki per deproteggere solo le molecole di interesse e quindi ottenere una separazione più efficace e veloce grazie ad iniezioni in serie. Il grezzo di reazione viene quindi prima purificato su una colonna cromatografica per eliminare i prodotti di mono coupling e altri eventuali sottoprodotti in modo da avere la sola presenza di **6a**, **6b** e **6c**. Questi vengono successivamente trattati con BBr_3 in diclorometano anidro per ottenere i rispettivi **7a**, **7b** e **7c** che procedono alla separazione finale. Si può notare la presenza di un sottoprodotto (*) che esce sempre in corrispondenza dell'ultimo picco, non eliminabile tramite la prima fase di purificazione e difficilmente identificabile (figura 30).

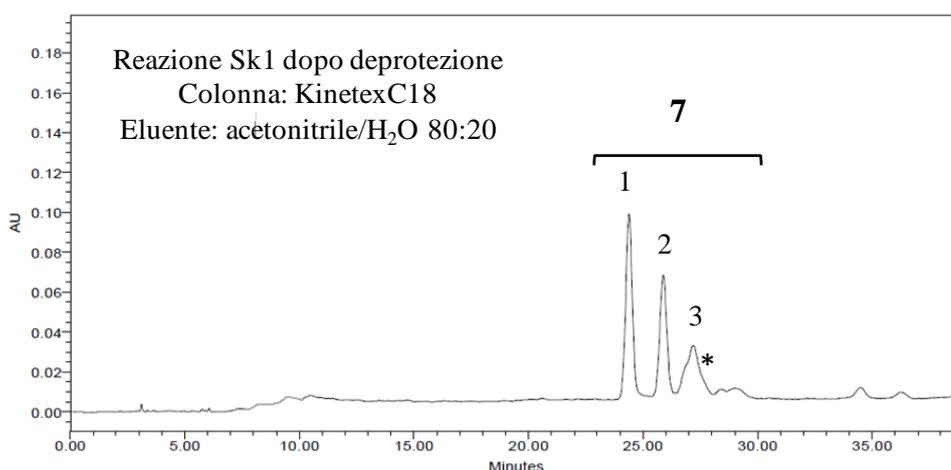


Figura 30. Rappresentazione della separazione dei tre atropoisomeri mediante HPLC semipreparativa.

Si procede così alla separazione dei tre picchi ognuno dei quali rappresenta una struttura atropoisomerica che verranno in seguito analizzati e identificati mediante spettroscopia NMR ed ECD.

Il terzo picco cromatografico viene raccolto insieme all'impurezza che non permette la corretta caratterizzazione. In questo caso però, le molecole in gioco sono strutture atropoisomeriche ed è proprietà intrinseca di questa particolare classe di molecole la possibilità di convertire termicamente uno dei tre diastereoisomeri nella miscela all'equilibrio termodinamico. In base a quanto detto, se uno dei primi due picchi viene isolato, disciolto in un opportuno solvente e lasciato per un certo periodo di tempo a temperature sufficientemente alte da superare la barriera rotazionale delle 2-metilnaftaline, ma non tale da portare alla rotazione dell'asse chirale dello scheletro di base dell'M-BINOL, si dovrebbe ottenere l'equilibratura che conduce ad una miscela di **7a**, **7b** e **7c** in rapporto termodinamico tra loro. Viene così eseguita una prova di equilibratura per vedere se le previsioni teoriche del rapporto termodinamico tra le tre specie sono corrette e per poter ottenere il terzo picco isolato e pulito per eseguirne la caratterizzazione. Allo stesso modo è possibile riutilizzare il terzo picco sporco portando la miscela all'equilibrio termodinamico. Dopo aver separato i primi due picchi indipendentemente e raccolto il terzo sporco da parte, il picco numero 2 viene solubilizzato in tetracloroetano deuterato ($C_2D_2Cl_4$) e lasciato in stufa preriscaldata a +100 °C per 15 giorni. Dopo tale arco di tempo la soluzione evaporata e il prodotto risultante viene analizzato in HPLC semipreparativa nelle condizioni di migliore separazione. Il cromatogramma risultante è mostrato in figura 31.

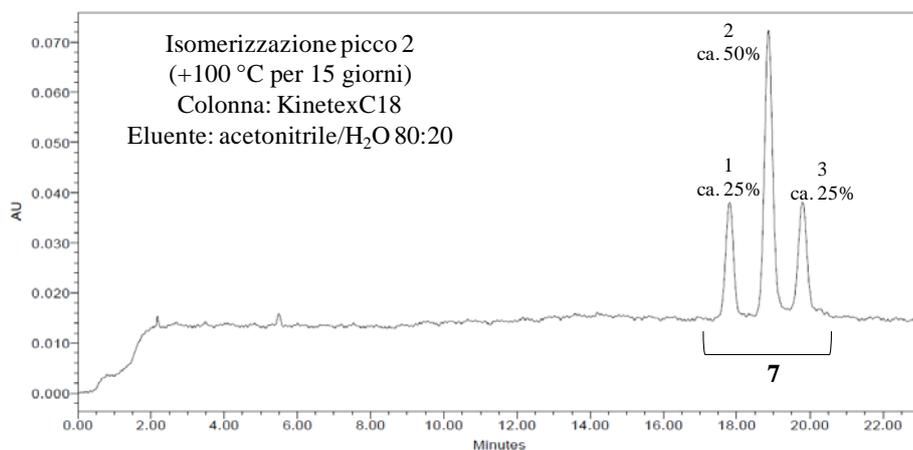


Figura 31. Cromatogramma dopo l'isomerizzazione del picco 2.

L'equilibratura termica è possibile e si può notare che il rapporto termodinamico, delineato nella sezione calcoli, è pienamente rispettato: le strutture presenti in miscela sono tre e si tratta di strutture tra loro atropoisomeriche. Si può inoltre ipotizzare che il picco 2, ad area sottesa circa doppia rispetto a 1 e 3, sia costituito dall'isomero asimmetrico **7b**. Solo le caratterizzazioni successive potranno confrontare tale ipotesi e la separazione della miscela così ottenuta fornisce tutte e tre le strutture pulite per le analisi.

Confrontando i cromatogrammi delle reazioni di riferimento con quello derivato dall'isomerizzazione, si può osservare che la reazione di coupling non conduce al rapporto termodinamico delineato dalle simulazioni e confermato dalla prova di equilibratura, ma risulta diastereoselettiva verso la formazione del diastereoisomero che eluisce per primo. L'asse chirale dell'M-BINOL indirizza sia la prima che la seconda reazione di coupling (rispettivamente primo e secondo ciclo catalitico) prevalentemente verso una delle tre conformazioni, e la temperatura di reazione non riesce a portare il sistema alla condizione termodinamica pur mantenendo la miscela a circa +105 °C per 24 ore. Questo fenomeno si può osservare meglio nel cromatogramma della reazione Sk2 (figura 25) condotta a temperature inferiori rispetto a Sk1 e Sk3. Si nota che la reazione è maggiormente indirizzata verso il diastereoisomero rappresentato dal picco 1, probabilmente a causa della minore temperatura (+70 °C).

3.4. Identificazione e caratterizzazione

Una volta separati i tre picchi contenenti ciascuno una forma atropoisomerica dei precursori si è proceduto ad una loro caratterizzazione per via spettroscopica sia tramite tecniche NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*) sia attraverso ECD (*Electronic Circular Dichroism*).

La caratterizzazione dal punto di vista NMR avviene prima attraverso l'acquisizione degli spettri al protone e al carbonio e in gioco sono presenti due molecole simmetriche (**7a** e **7c**) e una asimmetrica (**7b**). Le due molecole simmetriche presentano la metà dei segnali sia al protone che al carbonio perché la molecola stessa presenta un asse di simmetria C_2 che la taglia in due parti identiche, viceversa la struttura asimmetrica presenta tutti i segnali differenti tra loro a causa della simmetria di tipo C_1 .

La struttura **7b** risulta quindi facilmente discriminabile attraverso un'analisi NMR semplice successiva alla separazione delle tre forme: in base al risultato dello spettro ^1H -NMR (figura 32) si può quindi confermare che il picco 2 rilevato dall'HPLC semipreparativa consiste nell'isomero asimmetrico.

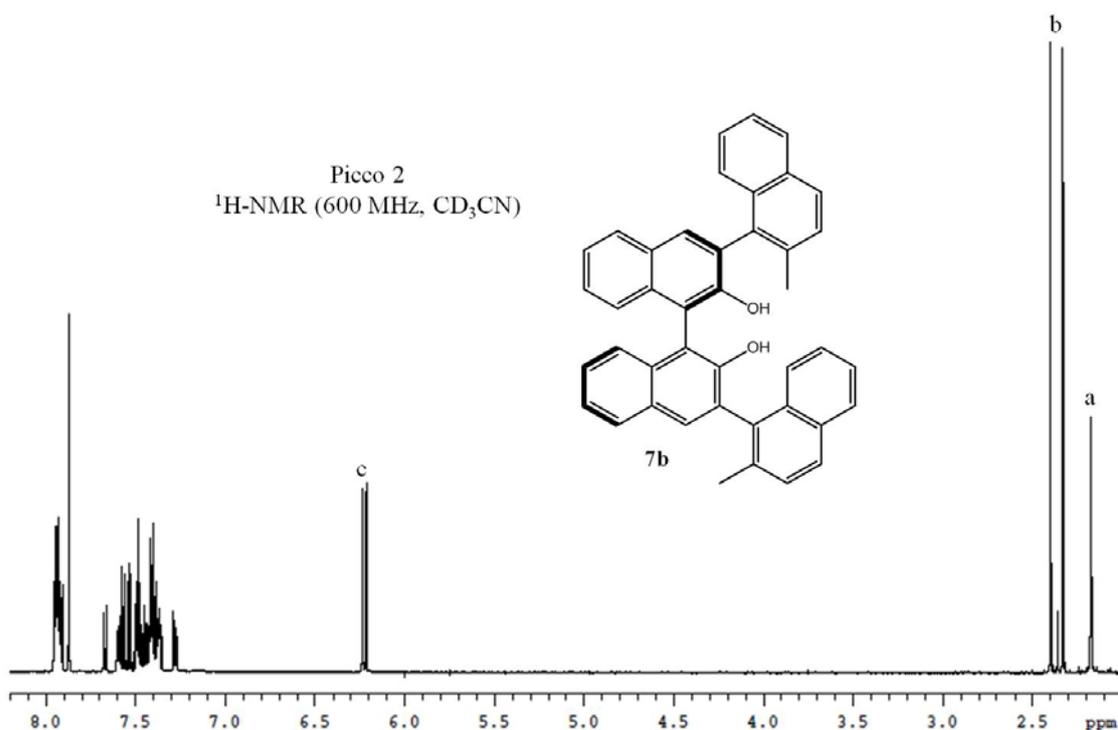


Figura 32. Analisi ^1H -NMR del picco 2 ottenuto da separazione HPLC.

a: segnale H_2O del solvente CD_3CN .

b: segnali dei due metili dei sostituenti metilnaftalenici.

c: segnali dei due OH.

Al contrario se si osservano i gli spettri al protone per il picco 1 (figura 33) e il picco 3 (figura 34) non si riesce a definire quale corrisponde a **7a** e quale a **7c** in quanto le strutture sono estremamente simili e differiscono praticamente per la posizione relativa dei metili dei sostituenti.

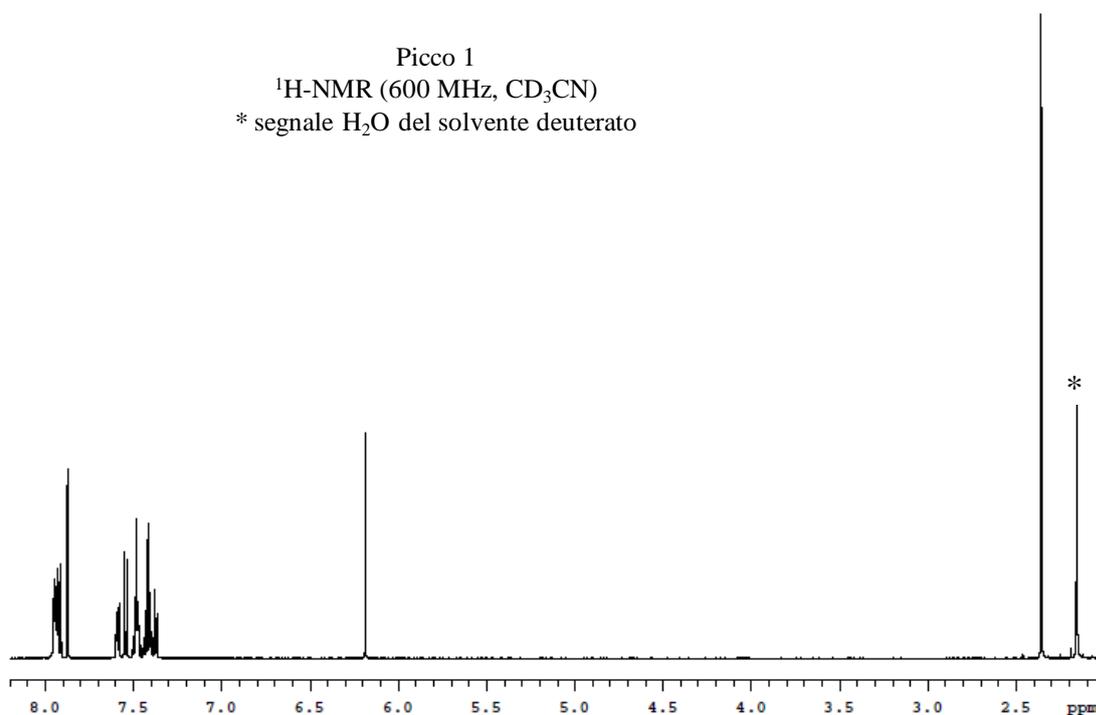


Figura 33. Spettro $^1\text{H-NMR}$ del picco 1.

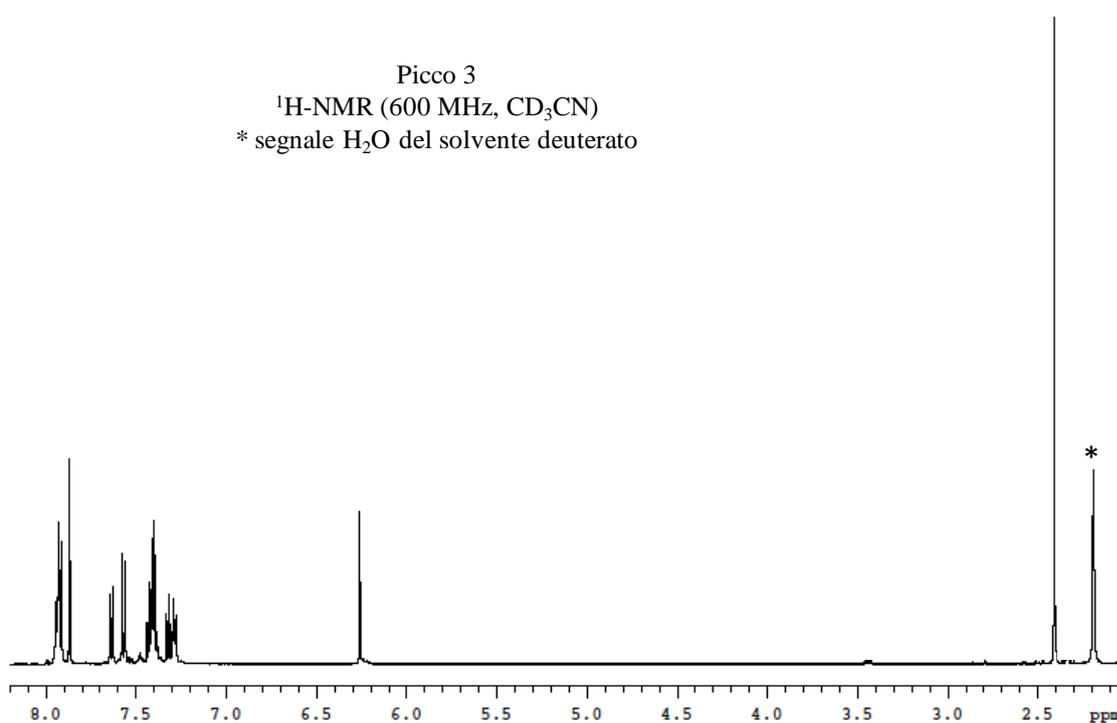


Figura 34. Spettro $^1\text{H-NMR}$ del picco 3.

Per poter quindi assegnare ad ogni struttura il suo spettro NMR occorre basarsi sulla tecnica NOE (*Nuclear Overhauser Effect*) che permette di determinare la vicinanza spaziale tra due idrogeni di una stessa molecola ricordando che la massima distanza a cui si osserva effetto NOE è 4.5-5.0 Å in quanto decresce con la distanza secondo r^{-6} . In figura 35 sono riportate le due strutture da identificare con indicati gli idrogeni spazialmente vicini che dovrebbero dare effetto NOE una volta irradiato il metile in posizione 2 delle naftaline. Essendo le strutture a simmetria C_2 , i metili hanno lo stesso chemical shift e vengono irradiati entrambi, ma questo non crea problemi in fase di assegnazione.

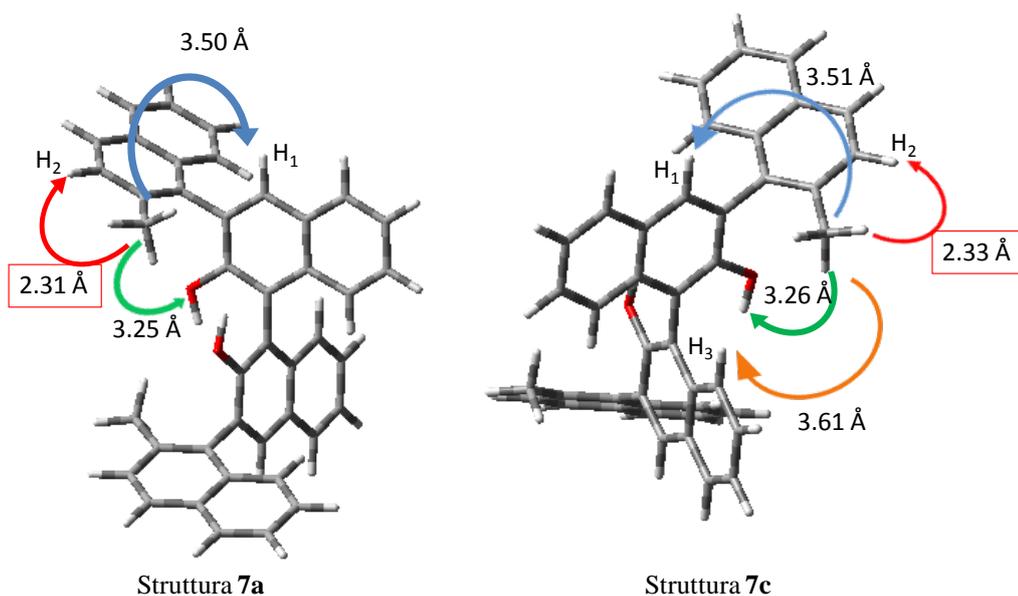


Figura 35. Rappresentazione degli idrogeni spazialmente vicini che dovrebbero dare effetto NOE irradiando il metile. In rosso è indicato il segnale di controllo.

Per entrambi gli spettri NOE deve essere presente il picco positivo del protone H_2 della metilnaftalina in quanto è il più vicino al metile irradiato e viene pertanto definito segnale di controllo (in rosso). Per la stessa ragione dovrebbe essere visibile anche il singoletto del protone dell'OH (in verde) e il singoletto di H_1 (in blu) appartenente allo scheletro principale del BINOL. L'unica differenza riscontrabile è il segnale di H_3 (appartenente allo scheletro base) che deve essere presente solo nello spettro NOE della struttura **7c** (in arancione) perché solo in questa struttura H_3 si trova sufficientemente vicino agli idrogeni del metile, mentre, nella struttura **7a**, tale idrogeno è troppo lontano dal metile (circa 6 Å) per dare effetto NOE. Gli spettri NOE del picco 1 e picco 3 sono riportati in figura 36 e figura 37 rispettivamente.

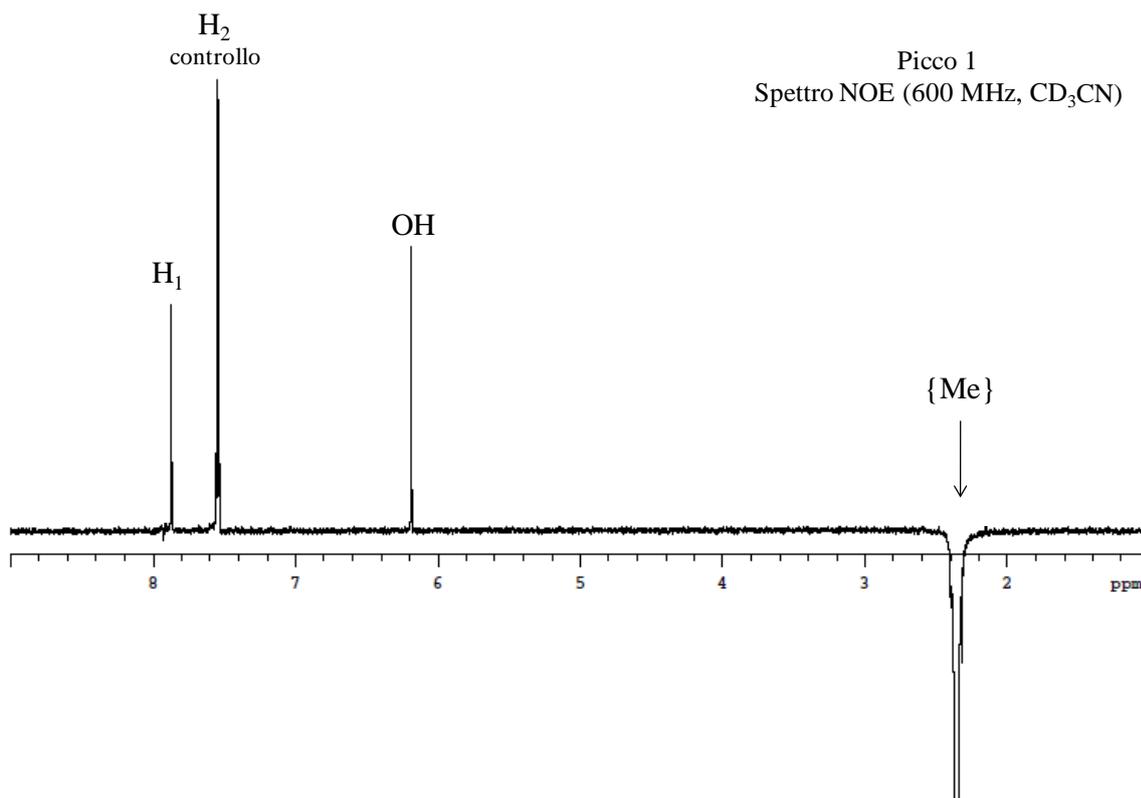


Figura 36. Spettro NOE del picco 1.

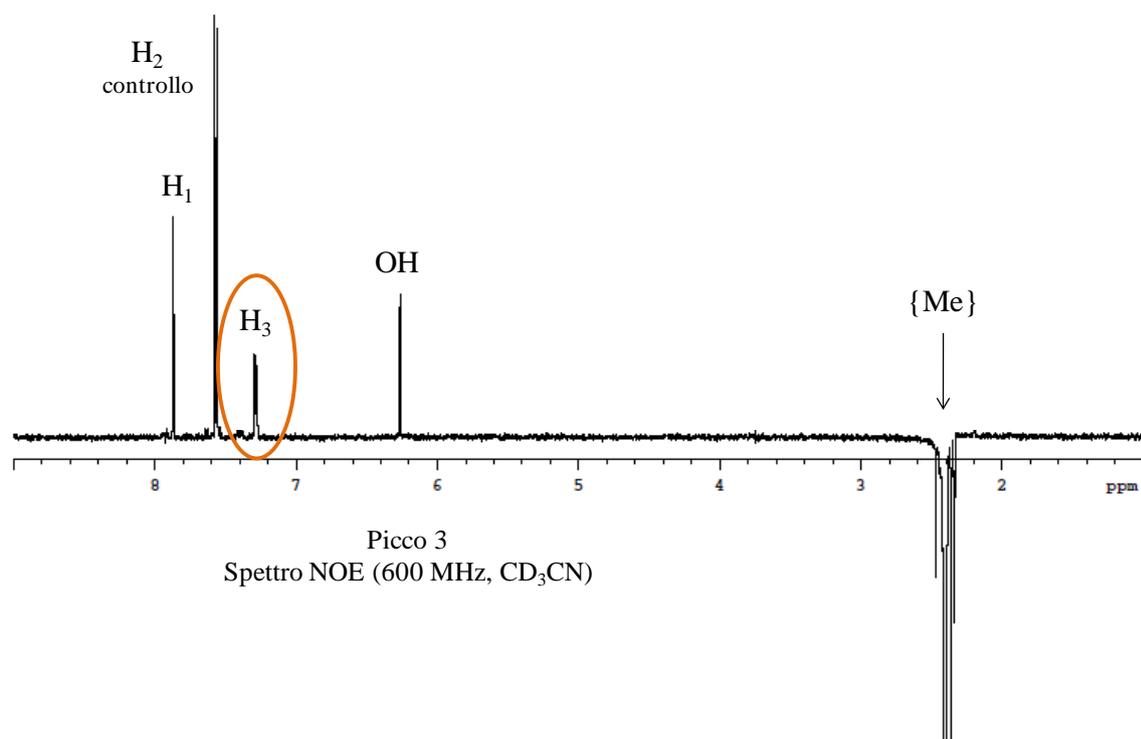


Figura 37. Spettro NOE del picco 3. Nel **cerchio arancione** è evidenziato il segnale di H₃ che permette di discriminare le due strutture in esame.

Osservando gli spettri NOE è ora semplice assegnare ad ogni picco rilevato dall'analisi HPLC una struttura. Infatti il primo spettro (figura 36) mostra solo tre segnali di effetto NOE, come previsto nell'analisi delle distanze degli idrogeni spazialmente vicini al metile, mentre il secondo spettro (figura 37) ne mostra quattro. Di conseguenza, e considerando la precedente assegnazione del conformero **7b**, si può concludere che:

- Picco cromatografico 1 corrisponde all'atropoisomero simmetrico con i metili interni, rivolti verso l'altro anello naftolico, **7a** (GS3).
- Picco cromatografico 2 corrisponde all'atropoisomero asimmetrico **7b** (GS2/4).
- Picco cromatografico 3 corrisponde all'atropoisomero simmetrico con i metili esterni, dalla parte opposta rispetto ai due anelli naftolici, **7c** (GS1).

Per una caratterizzazione dettagliata delle tre strutture si veda la parte sperimentale.

Con la tecnica spettroscopica di risonanza magnetica nucleare è quindi possibile identificare le strutture ottenute e correlare ad ogni picco cromatografico una precisa struttura, ma non si può avere la certezza sulla chiralità dello scheletro principale dell'M-BINOL, e in particolare se questa è rimasta inalterata oppure è avvenuta racemizzazione parziale o completa dell'asse. Per poter confermare che nelle fasi di sintesi, purificazione e equilibratura termica l'asse chirale del BINOL ha conservato elicità negativa (**M**), è necessario ricorrere ad una tecnica spettroscopica che mette in relazione la chiralità di un sistema molecolare più o meno complesso con una specifica attività ottica. Il dicroismo circolare elettronico (ECD) è noto come una delle più potenti tecniche di analisi stereochimica in quanto è sensibile alla configurazione assoluta e alle caratteristiche conformazionali del sistema che spesso sono oscurate alle normali tecniche spettroscopiche.³⁹ Quando all'interno di una molecola otticamente attiva sono presenti gruppi cromofori, alle lunghezze d'onda in cui il campione assorbe la diversa interazione del sistema molecolare con la luce circolarmente polarizzata a destra (R) e a sinistra (L) può comportare un diverso assorbimento delle due componenti dovuto alla presenza di due diversi coefficienti di assorbimento molecolare ($\epsilon_R \neq \epsilon_L$). Tale differenza tra i coefficienti di assorbimento della luce destrogiro e levogiro viene definita *dicroismo circolare*. La differenza di assorbimento (spettro CD) è quindi strettamente correlata alla chiralità di una sostanza in quanto consiste in una prova tangibile di come le due immagini speculari di una stessa molecola interagiscono in modo diverso col medesimo fascio di luce: lo spettro ECD di due enantiomeri puri differisce in segno ma non nell'ampiezza del segnale.

Per un approfondimento della tecnica ECD vedere Appendice 2.

Siccome nel sistema molecolare dei precursori **7a**, **7b** e **7c** sono presenti buoni gruppi cromofori (delle naftaline), si può investigare la regione dell'UV-VIS compresa tra 180 e 400 nm, delineando le transizioni elettroniche principali che avvengono all'interno della molecola e che sono tipiche di un certo intorno chirale. Gli spettri sperimentali vengono spesso accompagnati da spettri ECD simulati ottenuti grazie allo sviluppo del recente metodo TD-DFT (Time-Dependent Density Functional Theory)^{28 39} che permette di ricavare previsioni a riguardo delle proprietà chiro-ottiche di sistemi molecolari, che possono poi essere presi come riferimento per l'assegnazione della configurazione assoluta del sistema stesso. È da ricordare che per eseguire una corretta simulazione dello spettro sperimentale devono essere prese in considerazione tutte le possibili conformazioni per ogni substrato molecolare in quanto lo spettro sperimentale consiste nella somma ponderata di tutte le conformazioni termodinamicamente popolate. Gli spettri simulati vengono quindi computati partendo dalle strutture minimizzate, precedentemente delineate nella fase di calcolo e riassunte in tabella 1, attraverso il metodo TD-DFT e con applicazione di differenti funzionali abbinati alla medesima base di calcolo per ottenere un quadro più completo e una maggiore ridondanza nelle simulazioni.

I funzionali utilizzati sono i seguenti:

- CAM-B3LYP / 6-311+G(d,p)
- BH&HLYP / 6-311+G(d,p)
- LC-wB97XD / 6-311+G(d,p)
- M06-2X / 6-311+G(d,p)

Per prima cosa viene acquisito lo spettro ECD dello scheletro di base dell'M-BINOL (figura 38) per osservare successivamente l'influenza che le due 2-metilnaftaline in posizione 3,3' hanno sullo spettro ECD del prodotto finito.

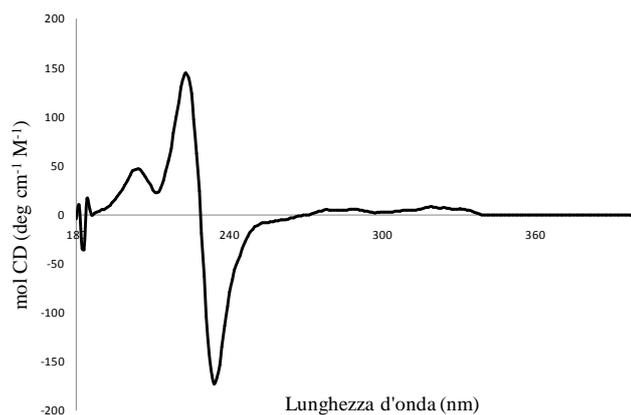


Figura 38. Spettro ECD sperimentale dell'*M*-BINOL.

Come si può osservare in figura 38, l'*M*-BINOL presenta il tipico andamento dei sistemi a elicità negativa: man mano che la lunghezza d'onda della luce circolarmente polarizzata diminuisce, nella zona di assorbimento della naftalina, l'andamento passa prima per valori negativi descrivendo un minimo (ϵ_R maggiore di ϵ_L), poi cresce, passando per lo zero, fino ad un massimo a valori positivi (ϵ_L maggiore di ϵ_R) portandosi poi verso lo zero a lunghezze d'onda più corte.

Noto lo spettro ECD sperimentale, viene eseguita la simulazione anche per l'*M*-BINOL con i funzionali precedentemente indicati in modo da confermare l'autenticità delle simulazioni che verranno successivamente eseguite per le strutture di **7a**, **7b** e **7c**.

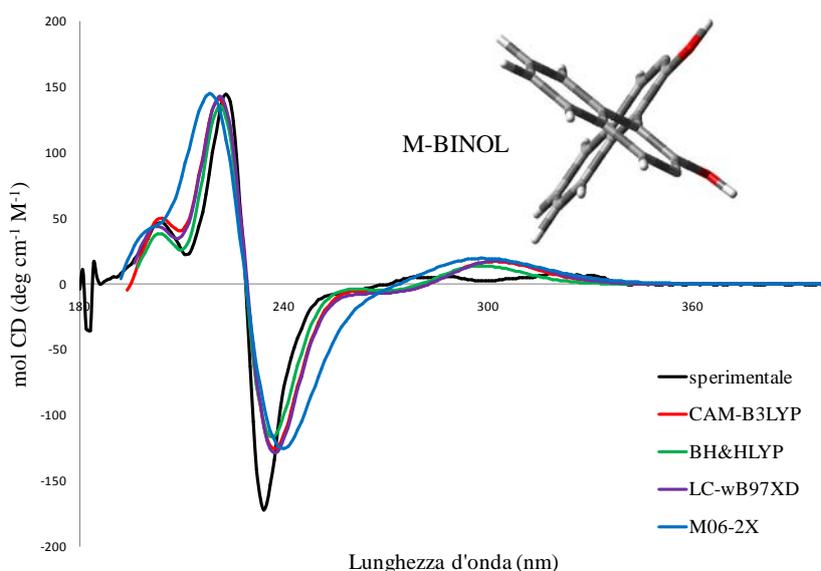


Figura 39. Spettro ECD sperimentale (linea **nera**) e simulati (vedi legenda) per l'*M*-BINOL.

- a) **CAM-B3LYP**: shift 14 nm, moltiplicatore 1.2x. b) **BH&HLYP**: shift 17 nm, moltiplicatore 1x.
c) **LC-wB97XD**: shift 16 nm, moltiplicatore 1.2x. d) **M06-2X**: shift 12 nm, moltiplicatore 2x.

Dopo aver registrato le proprietà ottiche dello scheletro di base, vengono presi in considerazione i composti **7a**, **7b** e **7c** dei quali viene registrato in primo luogo lo spettro sperimentale e messo a confronto con quelli simulati dai vari funzionali in modo da poterne confermare la configurazione assoluta.

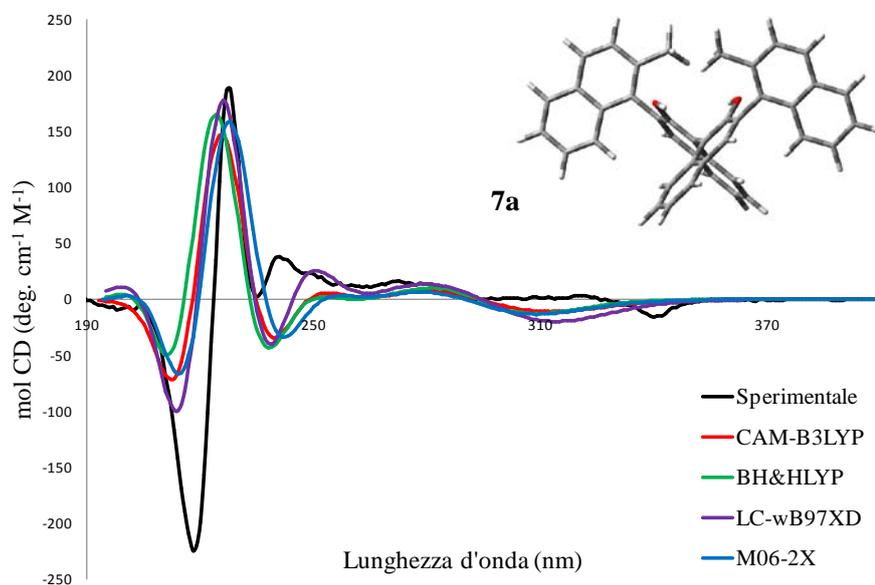


Figura 40. Spettro ECD sperimentale (linea nera) e simulati (vedi legenda) per il prodotto **7a**.

a) **CAM-B3LYP**: shift 13 nm, moltiplicatore 1x. b) **BH&HLYP**: shift 15 nm, moltiplicatore 1x.
c) **LC-wB97XD**: shift 15 nm, moltiplicatore 1.8x. d) **M06-2X**: shift 14 nm, moltiplicatore 1x.

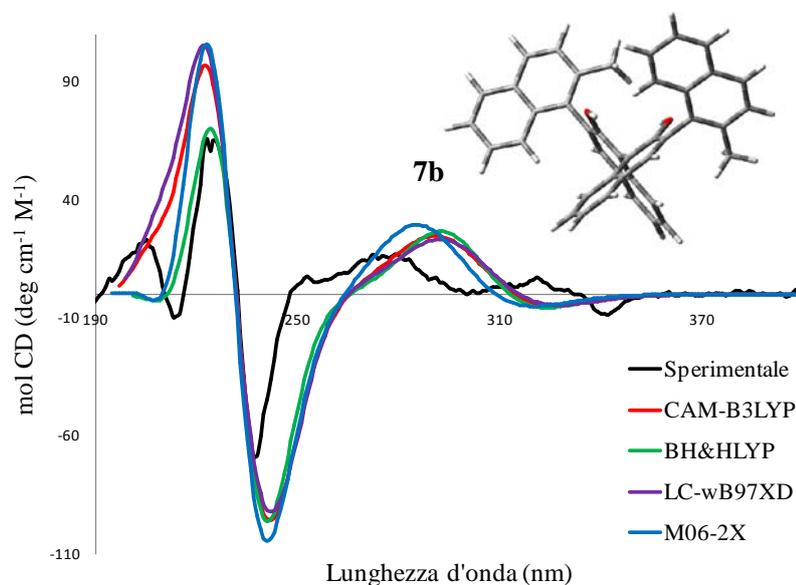


Figura 41. Spettro ECD sperimentale (linea nera) e simulati (vedi legenda) per il prodotto **7b**.

a) **CAM-B3LYP**: shift 17 nm, moltiplicatore 1x. b) **BH&HLYP**: shift 21 nm, moltiplicatore 1x.
c) **LC-wB97XD**: shift 19 nm, moltiplicatore 1x. d) **M06-2X**: shift 15 nm, moltiplicatore 1x.

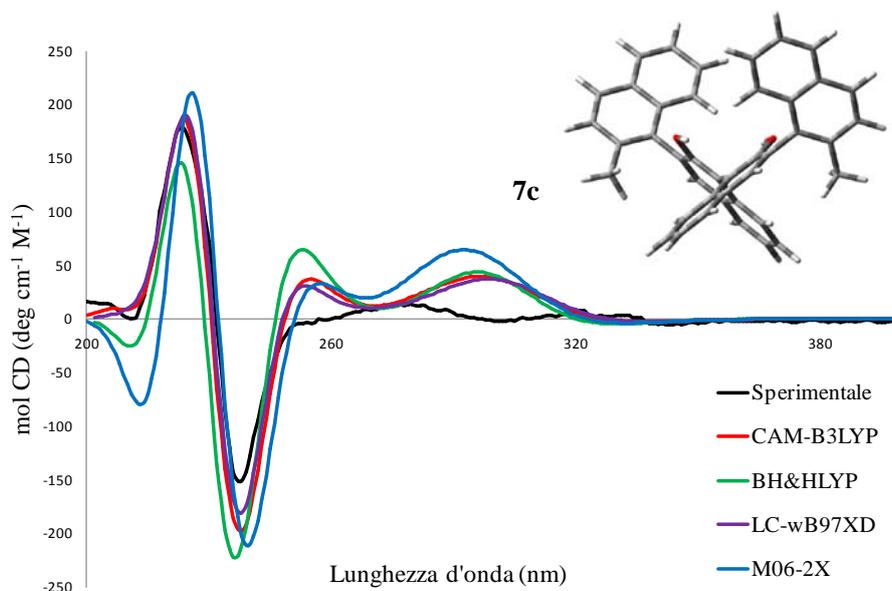


Figura 42. Spettro ECD sperimentale (linea nera) e simulati (vedi legenda) per il prodotto **7c**.
 a) **CAM-B3LYP**: shift 20 nm, moltiplicatore 1x. b) **BH&HLYP**: shift 22 nm, moltiplicatore 1x.
 c) **LC-wB97XD**: shift 22 nm, moltiplicatore 1x. d) **M06-2X**: shift 20 nm, moltiplicatore 1.3x.

Osservando le figure 40, 41 e 42 che riportano il confronto tra spettri ECD sperimentale e simulati rispettivamente di **7a**, **7b** e **7c**, si può concludere che le strutture ottenute sono atropoisomeri distereoisomerici e, molto più importante, che nei vari passaggi a cui sono sottoposte viene conservata la chiralità assiale dell'M-BINOL in quanto la banda a 240 nm dell'M-BINOL presenta sempre elicità negativa (M). Non sussiste pertanto il problema del fenomeno di racemizzazione dell'asse chirale principale che non poteva essere confermato con la sola analisi NMR. Le strutture ottenute si possono perciò considerare stabili e resistenti ai vari passaggi che prendono luogo nella loro sintesi, purificazione e applicazione a patto di restare al di sotto della barriera rotazionale delle 2-metilnaftaline in posizione 3,3'.

Confrontando ora gli spettri ECD sperimentali delle singole strutture e mettendole in relazione con quello dell'M-BINOL (figura 43) si può affermare che:

- Nella struttura **7b** (MMP) il segnale ECD dovuto al coupling eccitonico tra una delle metilnaftaline e il BINOL sostanzialmente annulla il segnale dovuto al coupling della seconda metilnaftalina con il BINOL in quanto presentano elicità opposta. Il risultato è uno spettro ECD che rileva principalmente solo l'elicità di tipo M dell'asse chirale del BINOL.

- Le strutture **7a** e **7c** sono diastereoisomere tra loro avendo elicità opposta sull'asse metilnaftalina-BINOL. In un caso quindi l'elicità delle metilnaftaline è opposta a quella del BINOL mentre nel secondo caso i tre assi chirali hanno la stessa elicità. Lo spettro ECD del diastereoisomero **7a** mostra un piccolo effetto Cotton a 240 nm dovuto all'M-BINOL, e un coupling eccitonico positivo dovuto alle metilnaftaline. Questo indica che in **7a** le metilnaftaline hanno elicità opposta all'asse dell'M-BINOL. Tuttavia, a causa della differente priorità dei sostituenti OH (per il BINOL) e metile (per le metilnaftaline) nella determinazione del segno dell'angolo diedro, l'elicità positiva delle metilnaftaline porta alla assegnazione M dell'asse di chiralità, quindi la conformazione **7a** corrisponde al diastereoisomero MMM. Nel caso del conformero **7c** invece, le tre elicità sono tutte negative e quindi si ottiene uno spettro più intenso dove i tre coupling eccitonici si sommano in fase. Tuttavia, sempre a causa delle regole di priorità nella determinazione dell'angolo diedro, la configurazione di **7c** risulta PMP.

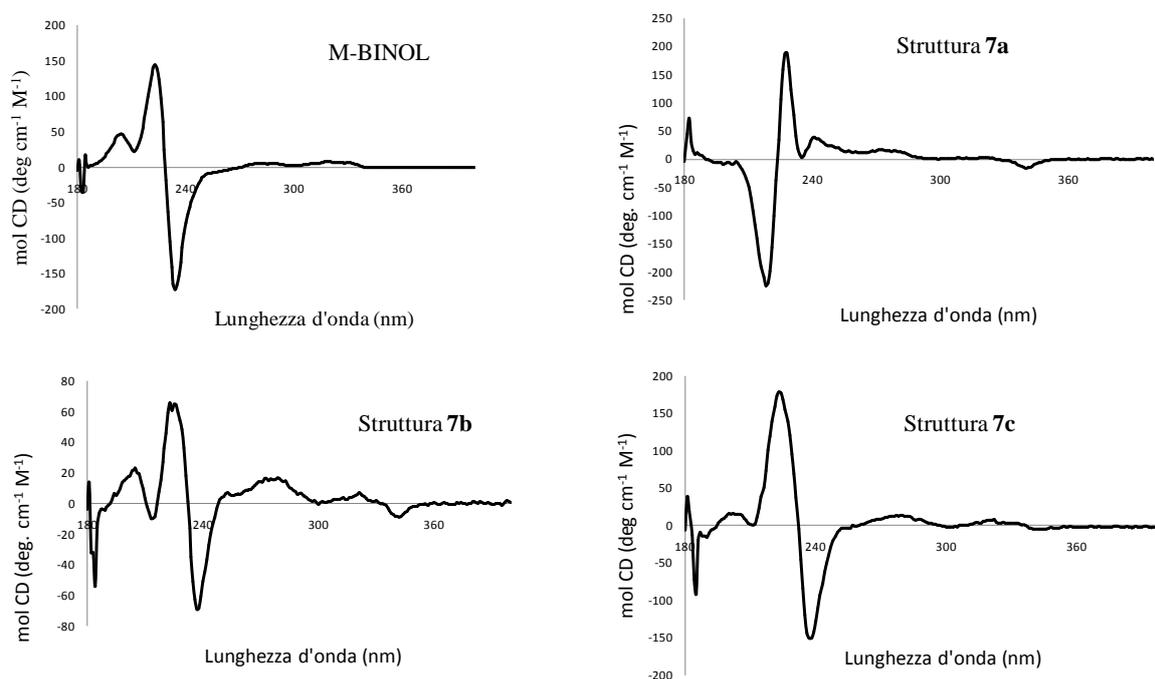


Figura 43. Spettri ECD sperimentali a confronto.

L'assegnazione delle strutture mediante spettroscopia ECD si accorda perfettamente con quanto determinato mediante spettroscopia NOE.

Infine, nota l'assorbanza massima A , la concentrazione c del campione utilizzato per le analisi sperimentali (mol L^{-1}) e il cammino ottico l (cm), è possibile calcolare il coefficiente di estinzione molare ε ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$) per ogni struttura secondo la relazione di Bouguer-Lambert-Beer:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot l \quad \text{da cui} \quad \varepsilon = \frac{A}{c \cdot l}$$

I calcoli dei coefficienti di estinzione molare sono riassunti in tabella 7.

Tabella 7. Coefficienti di estinzione molare per le strutture sottoposte ad analisi ECD.

Il cammino ottico è di 2 cm.

Struttura	c (mol L^{-1})	A max	ε ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)
M-BINOL	$7.68 \cdot 10^{-5}$	1.21	78776
7a	$2.78 \cdot 10^{-5}$	0.99	178057
7b	$2.78 \cdot 10^{-5}$	0.91	163669
7c	$2.70 \cdot 10^{-5}$	0.88	162963

3.5. Cinetica e barriera rotazionale sperimentale

Nella sezione calcoli, tramite la simulazione degli stati di transizione, si è delineata la barriera rotazionale teorica che risulta di circa 29.4 kcal/mol essendo le energie di TS1 e TS2 rispettivamente 29.47 e 29.44 kcal/mol. Una volta isolate le tre specie **7a**, **7b** e **7c** è quindi possibile eseguire studi cinetici sulle singole strutture per ottenere la barriera rotazionale sperimentale e confrontarla col valore teorico.

Se consideriamo i passaggi di interconversione così riportati



e basandosi sull'equilibratura termica, peculiarità delle strutture atropoisomeriche, è possibile ricavare le costanti cinetiche di interconversione k_i . Successivamente, nota la costante cinetica e la temperatura a cui è eseguita l'equilibratura, inserendo i valori ottenuti nell'equazione di Eyring, è possibile ottenere il ΔG^\ddagger sperimentale. L'andamento dell'isomerizzazione viene studiato tramite $^1\text{H-NMR}$ e più precisamente seguendo i segnali dei metili dei due sostituenti 2-metilnaftalenici che dopo la caratterizzazione precedentemente illustrata possono essere discriminati gli uni dagli altri come mostrato in figura 44.

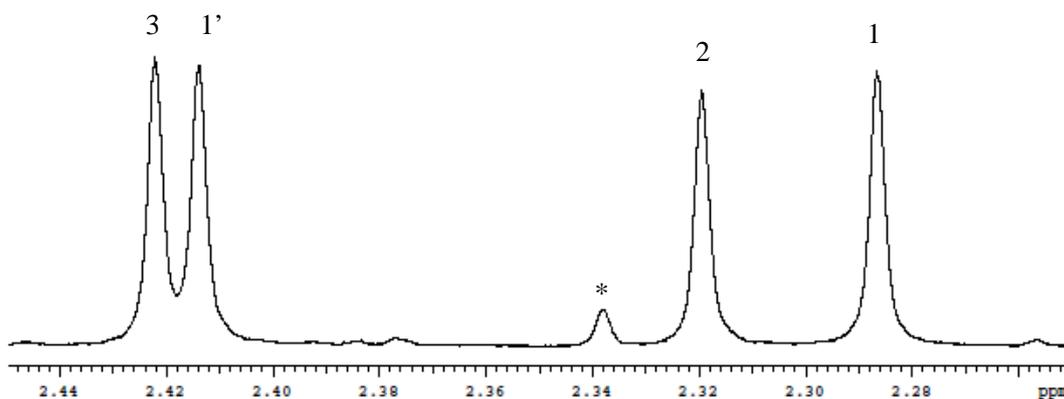


Figura 44. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) della miscela termodinamica dei precursori. Chemical shift dei metili: **7a** segnale 2 (2.32 ppm), **7b** segnali 1 (2.29 ppm) e 1' (2.41 ppm), **7c** segnale 3 (2.42 ppm).

(* impurezza rilevata nel campione.

Per eseguire lo studio cinetico, un'aliquota di campione noto viene posizionato in un tubino per analisi NMR, solubilizzato in un solvente deuterato adatto, ovvero con un alto punto di ebollizione (tetracloroetano deuterato, $C_2D_2Cl_4$, $T_{eb} = +146$ °C), e sigillato alla fiamma per evitare l'evaporazione del solvente. Per poter osservare la rotazione dei sostituenti in tempistiche accettabili (si è detto in precedenza che a $+60$ °C la rotazione avviene in circa 35 giorni), il campione deve essere riscaldato a temperature superiori ai $+90$ °C. Tali condizioni sono ottenibili posizionando il tubino contenente la struttura in esame o in stufa statica o in un bagno ad olio preriscaldato, considerando che in quest'ultimo i gradienti termici di riscaldamento e raffreddamento del campione sono ridotti al minimo. Prima di inserire il campione nella stufa o nel bagno ad olio viene acquisito uno spettro NMR di riferimento al tempo 0 (t_0) al quale l'area del metile presente è al 100 %. In seguito viene controllato ad intervalli di tempo prefissati mediante l'acquisizione dello spettro 1H -NMR e rilevando gli integrali dei segnali dei metili. Infatti una volta che la temperatura ritorna a quella ambiente, la rotazione dei sostituenti risulta bloccata ed è possibile osservare l'andamento passo dopo passo. L'equilibratura viene ritenuta completa quando le aree dei segnali rimangono costanti tra una misura e la successiva.

In questa sede abbiamo eseguito lo studio cinetico sperimentale solo delle strutture **7a** e **7b** a causa della difficoltà nella purificazione di **7c** che tende sempre a contenere un'impurezza di difficile caratterizzazione.

Studio cinetico sulla struttura 7a

Un'aliquota della struttura **7a** viene solubilizzata in $C_2D_2Cl_4$ in un tubino per l'analisi NMR che viene sigillato a fiamma. L'equilibratura viene condotta a $+100\text{ }^\circ C$ in stufa statica. I valori degli integrali rilevati ai vari tempi vengono riassunti in tabella 8.

Tabella 8. Riassunto della prova cinetica eseguita partendo dalla struttura **7a** (stufa statica a $+100\text{ }^\circ C$).

Spettro 1H -NMR	Tempo totale	Integrale * 7a	Integrale * 7b	Integrale * 7c
t0	0	100.0	0.0	0.0
t1	20 h 41 min	80.1 ₅	17.6	2.2 ₅
t2	91 h 41 min	46.2	42.7	11.1
t3	140 h 16 min	36.7	47.8	15.5
t4	186 h 14 min	31.5 ₅	59.8	18.7
t5	276 h 44 min	26.4	50.44	23.2
t6	300 h 14 min	25.7	50.7	23.6
t7	473 h 24 min	23.4	50.8	25.8

(*) Valori derivati dall'integrazione dei segnali dei metili da spettro 1H -NMR (600 MHz, $C_2D_2Cl_4$) la cui somma porta 100.

Secondo i dati riportati in tabella 8 il tempo di equilibratura che conduce al rapporto termodinamico delle popolazioni è corrispondente a t7: per equilibrare termicamente uno dei tre atropoisomeri a $+100\text{ }^\circ C$ nelle altre strutture occorrono circa 19.7 giorni.

In figura 45 è possibile osservare l'andamento degli spettri al protone acquisiti ai vari tempi t_i .

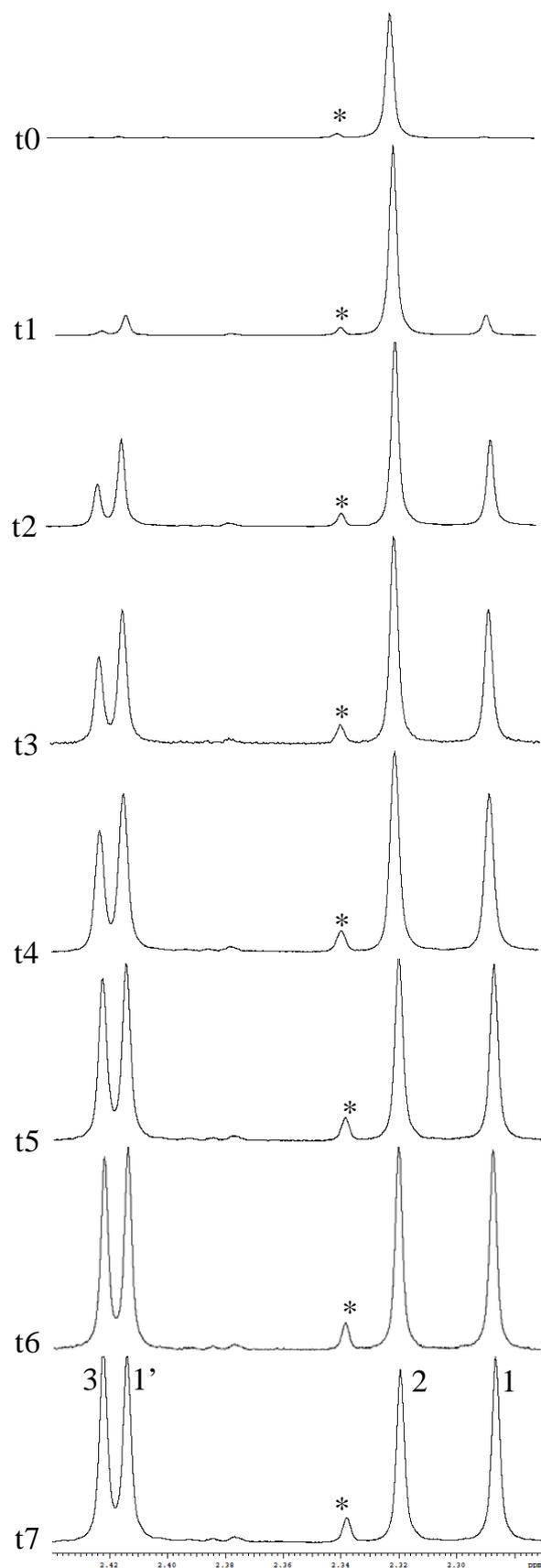


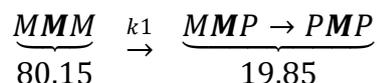
Figura 45. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) dello studio cinetico eseguito sulla struttura **7a**: t7 rappresenta la condizione di equilibrio termodinamico in cui il rapporto **7a:7b:7c** conferma quello teorico di 23:52:25.

(*) impurezza rilevata; (2) **Me-7a** 2.32 ppm; (1+1') **Me-7b** 2.29 + 2.41 ppm; (3) **Me-7b** 2.42 ppm.

Per calcolare la barriera rotazionale sperimentale che da **7a** conduce a **7b** è necessario ricavare k_1 dai dati sperimentali acquisiti. Per fare ciò ci si basa sulla teoria della cinetica chimica che tratta la velocità di una reazione o di un processo chimico, quale può essere l'interconversione delle strutture atropoisomeriche nel processo di equilibratura termica, e ci permette di capire quanto velocemente il sistema raggiunge l'equilibrio chimico.

Il valore della costante cinetica viene calcolato facendo riferimento al metodo delle velocità iniziali: essendo la velocità istantanea di un processo chimico espressa come la variazione di concentrazione nell'unità di tempo ($v_i = d[c_i]/dt$), se consideriamo l'equilibratura come un processo del primo ordine e per un breve intervallo temporale, allora la concentrazione $[c_i]$ e il tempo t sono tra loro direttamente proporzionali e il coefficiente angolare della retta che descrivono corrisponde alla costante cinetica k_i del processo.

Considerando le concentrazioni delle specie riferite al tempo t_1 (tabella 7) e senza considerare il contributo di ritorno si può scrivere



da cui

$$k_1 = \frac{[c_{7b-t_1}]}{t_1} = \frac{0.1985}{74460 \text{ s}} = 2.66 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$$

Inserendo ora tale valore nell'equazione di Eyring e ricordando che il processo di equilibratura è stato condotto a +100 °C (373.15 K) è possibile ricavare il valore della barriera rotazionale sperimentale $\Delta G_1^\#$

$$\Delta G_1^\# = 4.574 \cdot 10^{-3} \cdot T \cdot \left(\log \frac{T}{k_1} + 10.318 \right) = 31.52 \text{ kcal/mol}$$

Il risultato sperimentale si può considerare in buon accordo con quanto ottenuto dalle simulazioni degli stati di transizione ($\Delta G_{TS1}^\# = 29.47 \text{ kcal/mol}$) in quanto i due valori differiscono solo di circa 2 kcal/mol ed è un errore che può essere considerato accettabile.

Studio cinetico sulla struttura 7b

Lo stesso iter operativo viene ripercorso con l'isomero asimmetrico **7b** per valutare le costanti cinetiche k_2 (verso l'isomero simmetrico **7c** con metili esterni, PMP) e k_3 (verso l'isomero simmetrico **7a** con metili interni MMM). Anche in questo caso il campione viene solubilizzato in tetracloroetano deuterato in modo da seguire il decorso dell'equilibratura mediante $^1\text{H-NMR}$, ma il campione viene immerso in un bagno ad olio termostato a +130 °C per osservare anche l'influenza della temperatura sulla costante cinetica. Infatti essendo la costante cinetica solo funzione della temperatura, in tali condizioni il processo di equilibratura termica dovrebbe essere decisamente più veloce rispetto al caso precedente. I valori sperimentali sono raccolti in tabella 9.

Tabella 9. Riassunto della prova cinetica eseguita partendo dalla struttura **7b** (bagno ad olio a +130 °C).

Spettro $^1\text{H-NMR}$	Tempo totale (min)	Integrale * 7a	Integrale * 7b	Integrale * 7c
t0	0	0	100.0	0
t1	55	7.9	85.2	6.9
t2	106	11.4 ₅	77.1	11.4 ₃
t3	157	14.3	71.7	14.0
t4	208	16.3	67.0	16.7

(*) Valori derivati dall'integrazione dei segnali dei metili da spettro $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) la cui somma porta 100.

In questo studio cinetico le acquisizioni sperimentali non sono state condotte fino all'equilibrio termodinamico come nel caso precedente ma è comunque possibile risalire al tempo totale di equilibratura a +130 °C nota la composizione all'equilibrio termodinamico ottenuta a +100 °C.

In figura 46 è possibile osservare l'andamento degli spettri al protone acquisiti nei vari tempi t_i .

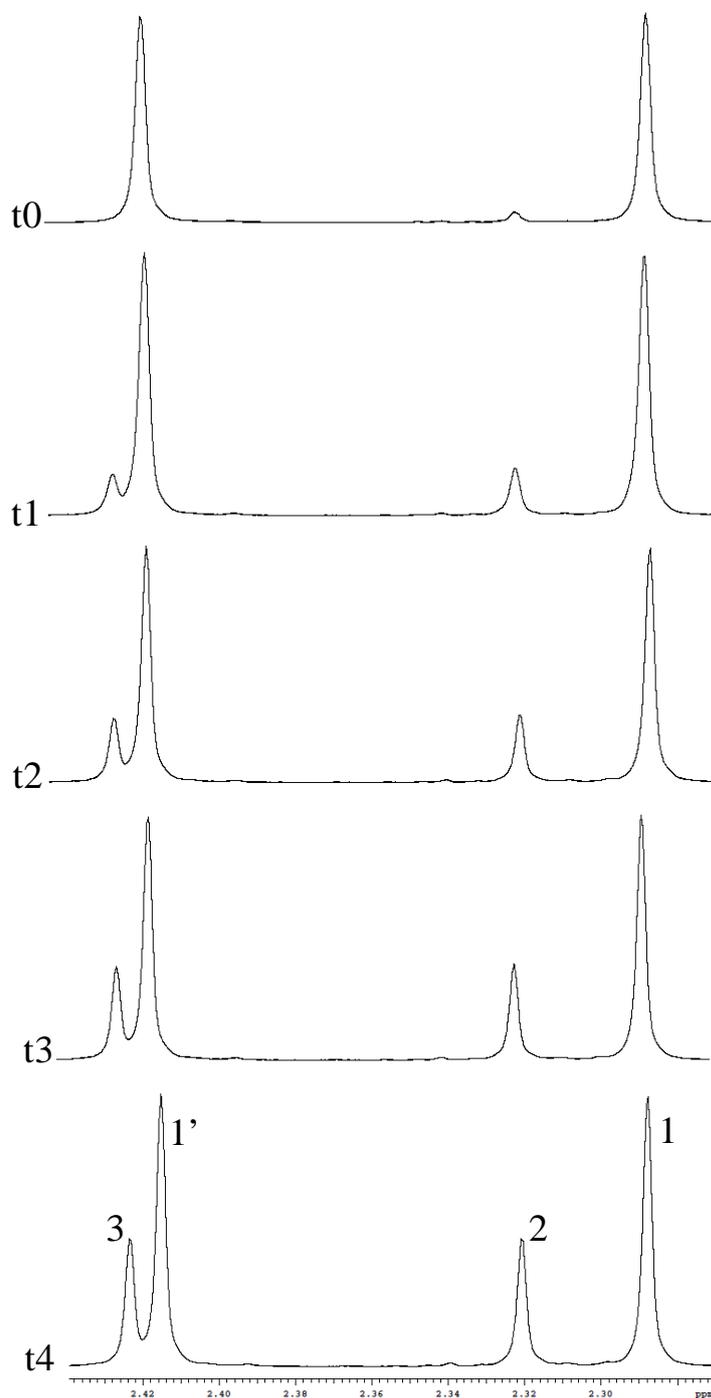


Figura 46. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) dello studio cinetico eseguito sulla struttura **7b**.
(2) **Me-7a** 2.32 ppm; (1+1') **Me-7b** 2.29 + 2.41 ppm; (3) **Me-7b** 2.42 ppm.

Noti i valori sperimentali a +130 °C è possibile ricavare le costanti cinetiche k_2 e k_3 sempre applicando il metodo delle velocità iniziali come visto in precedenza. Considerando le concentrazioni al tempo t_1 e ipotizzando che i due processi di isomerizzazione siano indipendenti tra loro si può scrivere



da cui

$$k_2 = \frac{[c_{7c-t1}]}{t_1} = \frac{0.0689}{3300 \text{ s}} = 2.09 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$$

$$k_3 = \frac{[c_{7a-t1}]}{t_1} = \frac{0.0794}{3300 \text{ s}} = 2.41 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$$

Inserendo ora tali valori nell'equazione di Eyring è possibile ricavare le energie sperimentali della barriera rotazionale: tramite k_2 (a +130 °C) ricavo il valore sperimentale per TS2 mentre tramite k_3 (a +130 °C) ricavo quello per TS1 che deve essere in accordo con quello precedentemente calcolato attraverso k_1 (a +100 °C).

$$\Delta G_2^\# = 32.46 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta G_3^\# = 32.35 \text{ kcal/mol}$$

I valori ottenuti sono nuovamente in accordo con i dati simulati. Variazioni di 2-3 kcal/mol sono considerate accettabili in funzione degli errori sperimentali e delle approssimazioni condotte sia nelle simulazioni sia nel calcolo delle costanti cinetiche sperimentali.

La differenza della barriera sperimentale per la conversione da **7a** a **7b**, rispetto a quella misurata per la conversione di **7b** in **7a** e **7c**, può essere spiegata considerando che partendo da **7b** si ottengono due prodotti diversi (**7a** e **7c**) invece di uno.

Osservando i valori delle costanti cinetiche a +130 °C rispetto a quella a +100 °C si nota che è presente un ordine di grandezza tra k_2 - k_3 e k_1 : ciò significa che l'equilibratura a +130 °C è significativamente più veloce di quello a +100 °C. Sapendo che quando le tre specie sono all'equilibrio termodinamico **7b** corrisponde al 50.8 % (ottenuto dalla precedente prova, tabella 7 riferimento t7) e considerando una costante cinetica media tra k_2 e k_3 , per una cinetica del primo ordine è possibile ricavare il tempo di interconversione totale a +130 °C:

$$k_{media} (+130\text{ }^\circ\text{C}) = \frac{[c_{7b-eq}]}{t_{eq}}$$

da cui

$$t_{eq} (+130\text{ }^\circ\text{C}) = \frac{[c_{7b-eq}]}{k_{media}} = \frac{0.508}{2.25 \cdot 10^{-5}\text{ s}^{-1}} = 22578\text{ s (6.3 h)}$$

Con tali studi cinetici è stato possibile confermare sperimentalmente la veridicità delle simulazioni sugli stati di transizione eseguiti col metodo DFT, ottenendo informazioni a riguardo dei valori sperimentali delle barriere rotazionali e sulla velocità di interconversione delle specie in funzione della temperatura. Questi dati saranno molto utili nella successiva fase in cui i precursori **7a**, **7b** e **7c** verranno convertiti ai rispettivi acidi fosforici atropoisomerici in modo da poter inserire la funzionalità fosforilica all'interno della struttura senza comprometterla, ottenendo così tre nuovi organocatalizzatori con caratteristiche organocatalitiche potenzialmente diverse.

3.6. Conversione delle strutture atropoisomeriche ad acidi fosforici

Una volta separate, identificate e caratterizzate le strutture atropoisomeriche **7a**, **7b**, **7c** e note le barriere rotazionali sperimentali, occorre convertirle ad acidi fosforici in modo da determinare se i derivati fosforilati che ne derivano possono essere applicati in sintesi asimmetriche e se viene confermata l'ipotesi che le tre strutture possono condurre a tre organocatalizzatori potenzialmente diversi tra loro.

Siccome non sono noti acidi fosforici di questo tipo, occorre inizialmente trovare un metodo sperimentale che permetta di inserire il gruppo -POOH senza indurre la conversione per equilibratura termica delle tre forme. Infatti ciò che si vuole ottenere sono tre acidi fosforici isolati, ovvero **8a**, **8b**, **8c** (figura 47) derivati dalle rispettive strutture atropoisomeriche **7a**, **7b**, **7c**.

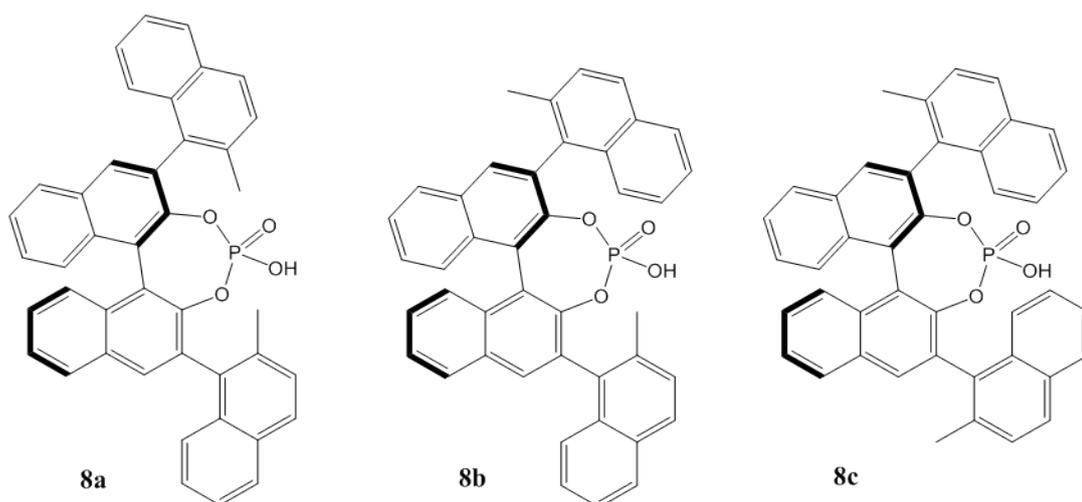
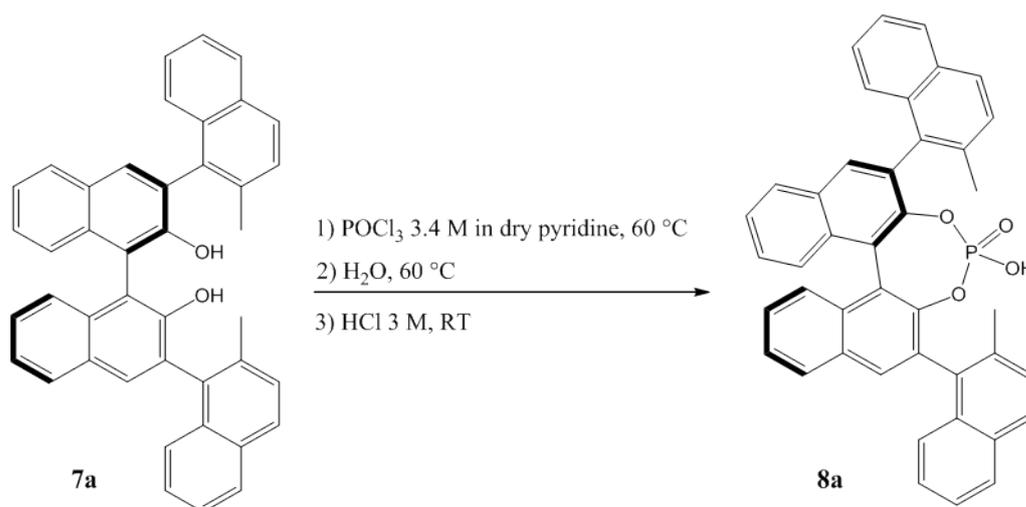


Figura 47. Derivati fosforilati delle strutture atropoisomeriche studiate.

In letteratura sono note le vie sintetiche per ottenere il TRIP³⁸ e il 9-antraceniil derivato,⁴⁰³⁶ ma entrambe presentano condizioni di reazioni troppo drastiche per le nostre strutture in quanto comportano lunghi tempi di reazione a temperature intorno ai +100 °C. In precedenza abbiamo detto che a tale temperatura la rotazione è relativamente lenta rispetto a +130 °C, ma date le alte tempistiche di permanenza (spesso maggiori di 24 ore) la rotazione dei sostituenti 2-metilnaftalenici avviene anche se limitata. Se ciò accadesse, si avrebbe una contaminazione della struttura a maggior concentrazione relativa e in fase di studio delle prestazioni organocatalitiche non si avrebbero dati di confronto attendibili tra le tre.

Si è reso perciò necessario lo studio di una via di sintesi che operasse a bassa temperatura con una massima consentita di +60 °C e che fosse corretta per la trasformazione di tutte e tre le strutture. Per fare ciò ci siamo basati su una via di sintesi trovata in letteratura che consente di sintetizzare il derivato fosforilato del BINOL la quale prevede un decorso di reazione compreso tra +60 °C e temperatura ambiente.⁴¹ Tale via sintetica è stata adattata per via sperimentale alla sintesi dei derivati **8a**, **8b** e **8c**. La sintesi ottimizzata prevede di far reagire i prodotti **7a**, **7b** e **7c** con una soluzione concentrata di POCl₃ in piridina anidra e mantenendo l'ambiente di reazione inerte con flusso di N₂. La reazione viene condotta a +60 °C fino all'esaurimento degli intermedi di partenza per ottenere l'ingresso del fosforo sui gruppi ossidrilici come prodotto clorurato. Poi viene spenta con H₂O e dopo alcune ore a +60 °C viene ripristinata completamente la funzionalità acida del gruppo fosforilico mediante trattamento acido in HCl concentrato a temperatura ambiente (un esempio è riportato in schema 5).



Schema 5. Sintesi del derivato fosforilato **8a** partendo dalla struttura **7a**.

Conducendo le tre reazioni in modo separato, una per ciascuna struttura, e dopo una veloce purificazione, si ottengono in buone rese i derivati **8a**, **8b** e **8c** con configurazione iniziale di tutti e tre gli assi chirali presente conservata.

Gli acidi fosforici ottenuti vengono quindi sottoposti a caratterizzazione spettroscopica tramite ^1H -, ^{13}C - e ^{31}P -NMR e in questo stadio si è notato un particolare comportamento dei segnali acquisiti tramite ^1H -NMR. Come si può osservare dallo spettro in figura 48, relativo al derivato **8a**, i segnali dei protoni risultano molto allargati.

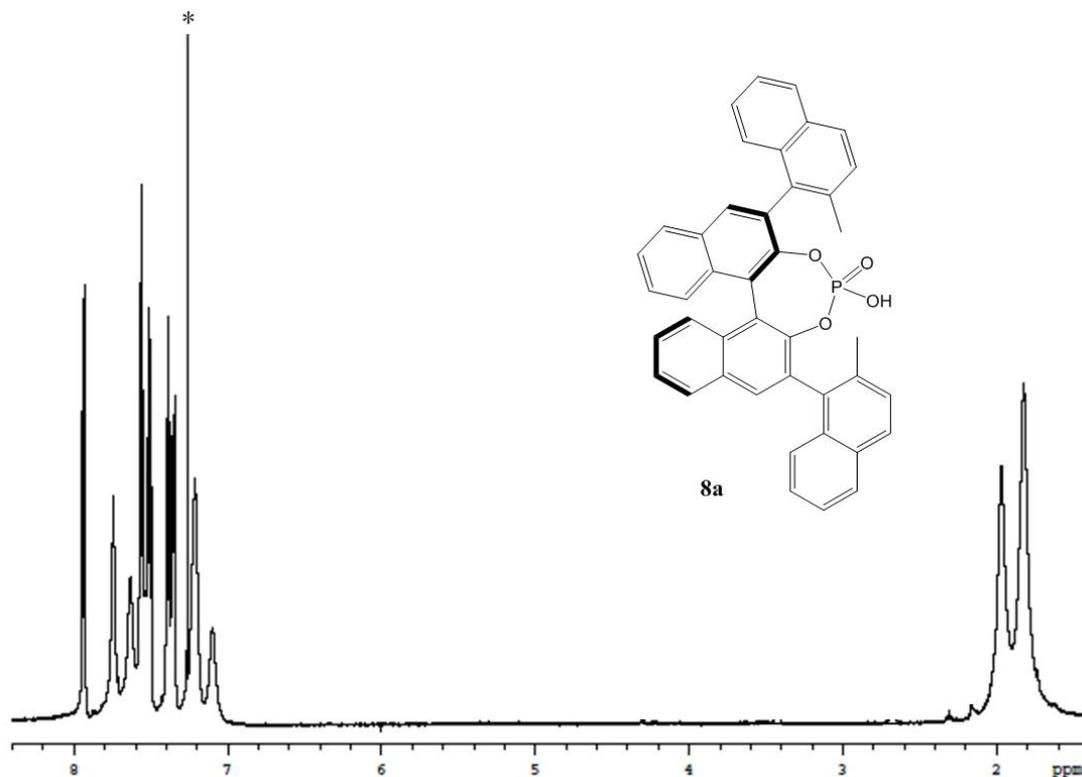


Figura 48. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) del derivato **8a**. (*) segnale del solvente deuterato.

Eseguendo un'analisi di massa sul prodotto **8a** utilizzato per l'analisi spettroscopica, si è osservato che erano presenti molti segnali relativi allo ione molecolare, ma a massa molto più elevata rispetto al target molecolare in esame. I segnali rilevati corrispondevano a rapporti m/z di 651, 673, 689 quando l'ipotetico ione molecolare positivo dovrebbe comportare un rapporto massa/carica pari a 628. Dopo aver eseguito alcune prove di preparazione del campione, si è giunti alla conclusione che lo ione molecolare era sì presente ma che associava un numero variabile di ioni positivi di Na^+ e K^+ durante la fase di ionizzazione. Infatti i valori riportati sullo spettro di massa erano relativi allo ione molecolare rispettivamente come $[\text{M}+\text{Na}^+]$, $[\text{M}+2\text{Na}^+]$ e $[\text{M}+\text{Na}^++\text{K}^+]$. Analizzando il composto come ione negativo è stata infine confermata la presenza dello ione molecolare corrispondente alla massa corretta ovvero un rapporto massa/carica di 627 corrispondente a $[\text{M}-1]$.

I segnali larghi nello spettro $^1\text{H-NMR}$ potevano quindi essere collegati a tale presenza di ioni positivi all'interno della struttura i quali sostituivano lo ione H^+ all'interno della funzionalità fosforilica oppure era lo stesso protone che alternava la sua posizione (con un processo intramolecolare o intermolecolare) comportando uno scambio più o meno veloce delle posizioni del $\text{P}=\text{O}$ e del P-OH , il quale scambio era potenzialmente favorito dalla presenza dei cationi. Tale ipotesi è stata confermata dopo alcune ricerche bibliografiche tramite un articolo di List e collaboratori che illustra come la presenza di cationi liberi derivanti dagli stessi stadi sintetici o dalle procedure di work-up possono influenzare gli spettri NMR di acidi fosforici noti.³⁸

Per ridurre tale problema di allargamento dei segnali e poter eseguire una corretta caratterizzazione delle specie sintetizzate, si è pensato di eseguire un trattamento acido sulle strutture **8a**, **8b** e **8c** lasciandole agitare per 60 minuti a temperatura ambiente in HCl 3 M in modo da ripristinare completamente la funzionalità acida. Dopo tale trattamento il fenomeno dell'allargamento dei segnali visualizzato in precedenza (figura 48) viene ridotto al minimo ed è possibile un'assegnazione corretta, come mostrato in figura 49.

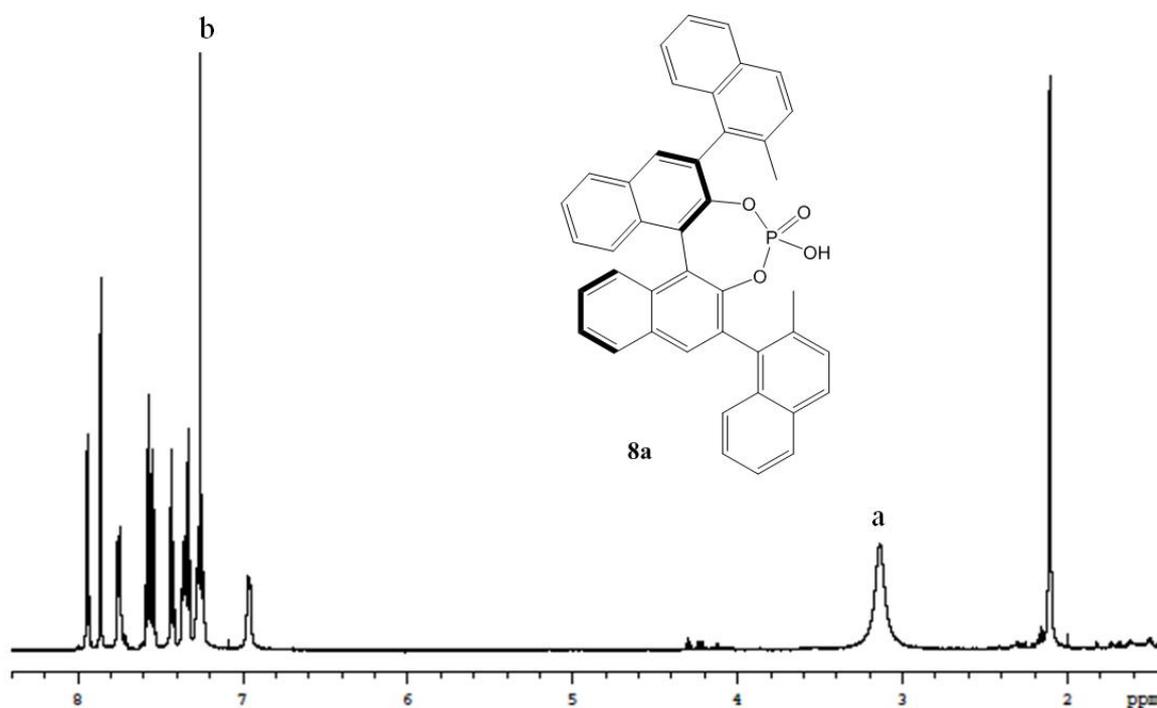


Figura 49. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) del derivato **8a** dopo il trattamento acido.
(a) segnale dell'acqua presente nel solvente; (b) segnale del solvente.

Per le note sperimentali e la caratterizzazione completa delle tre strutture **8a**, **8b** e **8c** si veda la sezione dedicata nella parte sperimentale.

3.7. Studio delle prestazioni organocatalitiche

A questo punto, lo stadio finale della ricerca sperimentale consiste nell'applicazione dei nuovi acidi fosforici atropoisomerici **8a**, **8b** e **8c** in organocatalisi in modo da valutarne le prestazioni, confrontarle tra loro ed eseguire un confronto anche con organocatalizzatori già conosciuti. Infatti se si osserva la struttura dei neo acidi fosforici e la si confronta con i noti TRIP e antracenile (figura 50) si possono considerare alcune somiglianze strutturali.

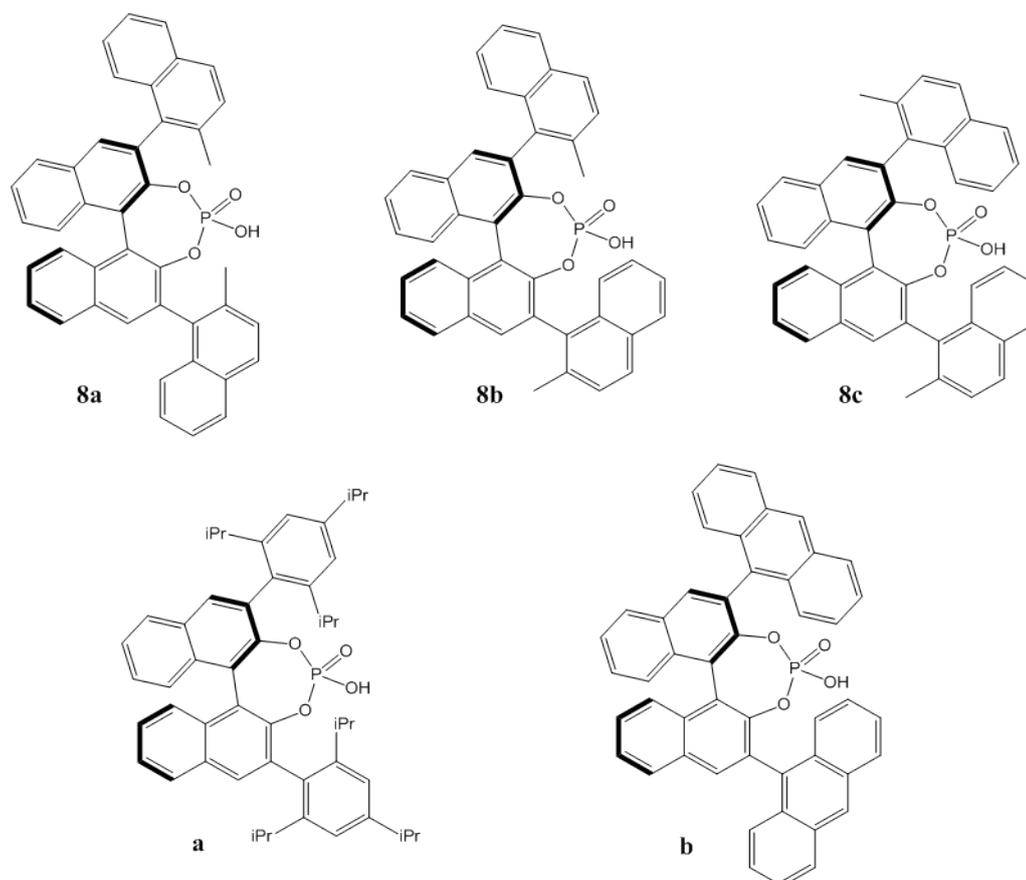


Figura 50. Confronto tra le strutture dei nuovi acidi fosforici atropoisomerici **8a**, **8b** e **8c** e i noti acidi fosforici TRIP (a) e antracenile (b).

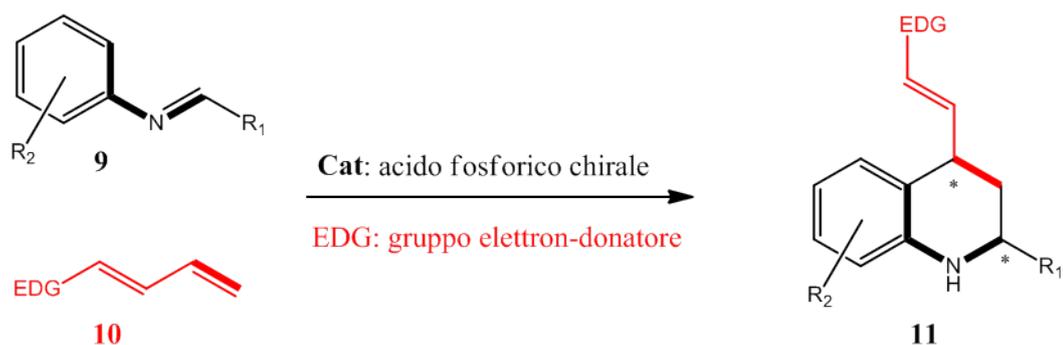
Ciò che si può notare è che la struttura **8a** presenta caratteristiche simili al TRIP in quanto entrambi presentano un intorno alifatico, più o meno ingombrato, in corrispondenza del centro catalitico. Al contrario, la struttura **8c** è simile all'antracenile ed entrambi i centri catalitici presentano un intorno aromatico.

La struttura **8b** invece presenta caratteristiche intermedie tra il TRIP e l'antracene avendo i due sostituenti 2-metilnaftalenici configurazione opposta dell'asse chirale e sul centro catalitico si ha sia una presenza alifatica (data dal metile) sia una presenza aromatica (data dalla naftalina). È proprio per questi differenti contributi che le nuove strutture delineate dovrebbero comportare risultati diversi dal punto di vista organocatalitico in quanto, come visto nella parte introduttiva, i sostituenti presenti sullo scheletro chirale del BINOL creano un'influenza elettronica, sia dal punto di vista sterico che induttivo, che guidano la sintesi in modo asimmetrico ed enantioselettivo.

Reazione di Povarov

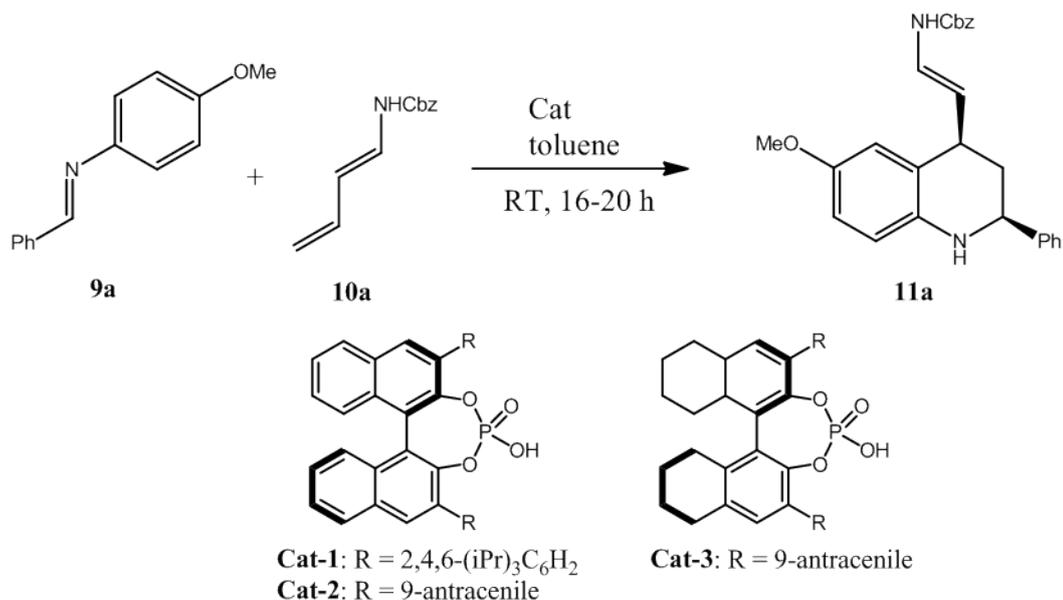
Per studiare la reattività occorre quindi testare **8a**, **8b** e **8c** in una reazione asimmetrica organocatalitica che presenti substrati sensibili al catalizzatore impiegato. Inoltre tale sintesi deve riportare dati di confronto con gli acidi fosforici chirali TRIP ed antracene derivati anch'essi dall'M-BINOL in modo da poter confrontare i dati ottenuti.

Si è presa in considerazione la *reazione di Povarov organocatalitica* che consiste in una cicloaddizione catalitica asimmetrica di tipo aza-Diels-Alder, ampiamente studiata con i classici acidi fosforici chirali derivati dal BINOL, altamente enantioselettiva e ad elevata economia atomica. La reazione di Povarov è conosciuta per le sue numerose applicazioni nella sintesi di prodotti naturali e viene anche considerata uno strumento molto utile per la preparazione di agenti biologicamente attivi. Essa appartiene alla classe di cicloaddizioni eteroatomiche a domanda elettronica inversa ovvero si tratta di una reazione di cicloaddizione in cui il diene partecipa con il suo orbitale LUMO (orbitale molecolare non occupato a minor energia) mentre il dienofilo partecipa con il suo orbitale HOMO (orbitale molecolare occupato a maggior energia). Questo è dovuto alla tipologia dei sostituenti presenti sulle due controparti principali della reazione: nella reazione di Povarov viniloga infatti, il diene è costituito da un'olefina sufficientemente elettron-ricca da poter consentire una coordinazione dell'N-arilimina come mostrato in schema 6.³⁶



Schema 6. Schema generale della reazione di Povarov viniloga. (**9**) *N*-arilimmina (HOMO); (**10**) olefina elettron-ricca (LUMO) in cui EDG può essere costituito da etero-areni, eteri e carbammati.

In particolare, la reazione ampiamente studiata da Bernardi e collaboratori dal punto di vista dei substrati e degli acidi fosforici M-BINOL-derivati vede la reazione tra *N*-4-metossifenil immina (**9a**) e *trans*-*N*-Cbz-1-ammino-1,3-butadiene (**10a**) in toluene per dare il cicloaddotto **11a** (schema 7).



Schema 7. Reazione di Povarov viniloga presa come riferimento per lo studio catalitico.

Molti organocatalizzatori derivati dall'M-BINOL sono stati impiegati e tutti erano capaci di promuovere la reazione in 16-20 ore portando alla formazione del cicloaddotto **11a** come singolo diastereoisomero e in moderate conversioni. Al fine della nostra ricerca sperimentale ci interessano solo i risultati relativi all'applicazione del TRIP (**Cat-1**) e dell'antracene (**Cat-2**).

Notevoli risultati dal punto di vista dell'enantioselezione e della conversione sono stati raggiunti applicando il derivato H₈-BINOL di **Cat-2** che fornisce **11a** praticamente enantiopuro.

I risultati riguardanti l'applicazione di **Cat-1**, **-2**, **-3** sono riassunti in tabella 10.

Tabella 10. Screening dei catalizzatori nella reazione di Povarov viniloga tra i substrati **9a** e **10a**.

#	Cat (mol%)	R	MS ^(a)	Conv. ^(b) (%)	ee ^(c) (%)
1	Cat-1 (10)	2,4,6-(iPr) ₃ C ₆ H ₂	No	72	13
2	Cat-2 (10)	9-antraceni	No	59	92
3	Cat-3 (10)	9-antraceni	No	80	98
4	Cat-3 (10)	9-antraceni	4 Å ^(d)	84	98
5	Cat-3 (2.5)	9-antraceni	4 Å	91	98
6	Cat-3 (1.0)	9-antraceni	4 Å	85	98
7	Cat-3 (0.3)	9-antraceni	4 Å	52	95

Condizioni di reazione: immina **9a** (0.05 mmol), catalizzatore **Cat**, dienofilo **10a** (0.06 mmol), toluene (0.20 mL), RT, overnight. Un singolo diastereoisomero viene osservato attraverso analisi spettroscopica ¹H-NMR nel grezzo di reazione. ^(a) 20 mg di setacci molecolari vengono impiegati previa attivazione. ^(b) Conversione, determinata mediante ¹H-NMR sulla miscela grezza di reazione. ^(c) Eccesso enantiomerico, determinato mediante HPLC analitica in fase stazionaria chirale, dopo purificazione del grezzo di reazione. ^(d) Risultati molto simili sono stati ottenuti applicando setacci molecolari di 3 e 5 Å.

Osservando i dati ottenuti, si può notare un miglioramento dell'attività catalitica quando vengono applicati i setacci molecolari nella reazione (riga 4, tabella 10). Inoltre, applicando tali agenti disidratanti è stato possibile ridurre il carico di catalizzatore introdotto fino ad 1 mol% (riga 6, tabella 10) con un effetto marginale su conversione ed enantioselezione.³⁶

Alla luce di tali dati sperimentali, sono stati applicati nella medesima reazione (riportata in schema 7) gli acidi fosforici atropoisomerici **8a**, **8b** e **8c** per osservare come si comportano nell'organocatalisi.

I risultati ottenuti sono riassunti in tabella 11.

Tabella 11. Applicazione degli acidi fosforici atropoisomerici nella reazione di Povarov viniloga.

#	Cat (mol%)	MS ^(a) (mg)	Conv. ^(b) (%)	ee ^(c) (%)
1	8a (5)	4 Å (12)	79	55
2	8b (5)	4 Å (11)	83	67
3	8c (5)	4 Å (<10)	56	60

Condizioni di reazione: immina **9a** (0.025 mmol), catalizzatore **8**, dienofilo **10a** (0.0375 mmol), toluene (0.10 mL), RT, overnight. Un singolo diastereoisomero viene osservato attraverso analisi spettroscopica ¹H-NMR nel grezzo di reazione. ^(a) I setacci molecolari vengono impiegati previa attivazione come indicato. ^(b) Conversione, determinata mediante ¹H-NMR sulla miscela grezza di reazione. ^(c) Eccesso enantiomerico, determinato mediante HPLC analitica in fase stazionaria chirale, dopo purificazione del grezzo di reazione.

Dopo le prime prove si può osservare che gli acidi fosforici ottenuti sono effettivamente attivi nell'organocatalisi e comportano sia conversioni che enantioselezioni differenti. A questo stadio il più promettente sembra la struttura **8b** (riga 2, tabella 11) che fonde sul centro di riconoscimento sia le proprietà steriche del metile in orto alla 2-metilnaftalina, sia le proprietà induttive dell'anello aromatico. La struttura **8a** (riga 1, tabella 11) invece sembra migliorare i risultati ottenuti col TRIP (**Cat-1**, riga 1, tabella 10) soprattutto dal punto di vista dell'enantioselezione. Infine la struttura **8c** (riga 3, tabella 11) sembra non portare alcun miglioramento rispetto ai risultati ottenuti con **Cat-2** (riga 2, tabella 10).

Per provare ad aumentare la selettività della reazione verso l'enantiomero maggioritario, è stato condotto un altro set di prove diminuendo la temperatura di reazione, mantenendo invariate le altre condizioni operative. I risultati ottenuti sono riassunti in tabella 12.

Tabella 12. Applicazione degli acidi fosforici atropoisomerici nella reazione di Povarov viniloga a 0 °C.

#	Cat (mol%)	MS ^(a) (mg)	Conv. ^(b) (%)	ee ^(c) (%)
1	8a (5)	4 Å (12)	61	47
2	8b (5)	4 Å (12)	80	78
3	8c (5)	4 Å (12)	88	52

Condizioni di reazione: immina **9a** (0.025 mmol), catalizzatore **8**, dienofilo **10a** (0.0375 mmol), toluene (0.10 mL), $T = 0$ °C, overnight. Un singolo diastereoisomero viene osservato attraverso analisi spettroscopica ¹H-NMR nel grezzo di reazione. ^(a) I setacci molecolari vengono impiegati previa attivazione come indicato. ^(b) Conversione, determinata mediante ¹H-NMR sulla miscela grezza di reazione. ^(c) Eccesso enantiomerico, determinato mediante HPLC analitica in fase stazionaria chirale, dopo purificazione del grezzo di reazione.

In primo luogo si può osservare un buon aumento dell'eccesso enantiomerico senza compromettere eccessivamente la resa utilizzando il catalizzatore **8b** a 0 °C (riga 2, tabella 12) rispetto a quando lo stesso viene applicato a temperatura ambiente (riga 2, tabella 11). Per quanto riguarda le altre due strutture non si sono ottenuti risultati rilevanti. Applicando la struttura **8a** a 0 °C si è ottenuto una diminuzione della conversione e dell'eccesso enantiomerico (riga 1, tabella 12) rispetto a quanto ottenuto a temperatura ambiente (riga 1, tabella 11). Invece l'applicazione di **8c** a 0 °C ha portato ad un'inaspettata elevata conversione anche se l'eccesso enantiomerico non ha avuto lo stesso trend (riga 3, tabella 12). La struttura più promettente per la reazione viniloga enantioselettiva di Povarov risulta quindi **8b** e uno screening più dettagliato su solventi e condizioni operative potrebbe portare a risultati ancora più considerevoli. Il vantaggio di avere i migliori risultati con **8b** è che questo catalizzatore deriva dall'atropoisomero maggioritario **7b** che può essere ottenuto ad alte rese tramite l'equilibratura termica. Inoltre potrebbero essere effettuate altre prove catalitiche applicando gli organocatalizzatori **8a**, **8b** e **8c** in altre reazioni che richiedono il loro intervento e studiarne le reattività. Altri studi si potrebbero indirizzare sulla sintesi dei derivati H8-BINOL delle strutture **8a**, **8b** e **8c** per osservare in che modo varia la reattività come osservato per **Cat-3** (righe 3-7, tabella 11) in confronto a **Cat-2**.

4. Conclusioni e sviluppi futuri

Nel corso di questa tesi sperimentale è stata studiata una nuova classe di acidi fosforici chirali, ovvero acidi fosforici a chiralità assiale, da poter applicare in organocatalisi per sintesi asimmetriche. In primo luogo è stata studiata la loro stabilità conformazionale ottenendo con simulazioni DFT una barriera rotazionale tale da poterli considerare atropoisomeri stabili a temperatura ambiente. Successivamente è stata delineata una via di sintesi efficiente basata sul Suzuki coupling per poter sintetizzare i precursori atropoisomerici **7a**, **7b** e **7c**. Le strutture ottenute sono state separate e caratterizzate spettroscopicamente con NMR e ECD in modo da confermare sia la geometria molecolare simulata dai calcoli sia per confermare l'integrità della struttura dopo i vari passaggi sintetici, di purificazione e di equilibratura termica.

Infine le suddette strutture sono state convertite ad acidi fosforici (**8a**, **8b** e **8c**) ed è stata testata la loro reattività attraverso l'applicazione degli stessi nella reazione di Povarov viniloga organocatalitica. I risultati ottenuti nelle prove catalitiche condotte sono molto promettenti soprattutto considerando che le tre strutture presentano proprietà di induzione chirale differente. Prove future potrebbero essere condotte nell'ottica di migliorare i risultati ottenuti sulla reazione di Povarov e l'applicazione di **8a**, **8b** e **8c** in altri processi organocatalitici.

Ulteriori ricerche potrebbero essere condotte per sviluppare nuovi acidi fosforici con sostituenti differenti dalla 2-metilnaftalina in posizione 3,3' allo scheletro del BINOL mantenendo però l'idea base dell'atropoisomeria. Il fatto interessante di questi organocatalizzatori atropoisomerici è che una volta delineato quale dei tre sia il migliore per una determinata reazione organocatalitica, gli stadi precedenti di sintesi e purificazione possono essere indirizzati verso il precursore atropoisomerico adatto (**7a**, **7b** o **7c**) in modo quasi completo grazie al principio di equilibratura termica.

5. Parte sperimentale

5.1. Note generali

Materiali

I solventi, etere dietilico (Et₂O) e tetraidrofurano (THF), sono stati anidrificati prima dell'uso mediante distillazione su Na/benzofenone.

Strumentazione

Tutte le reazioni che richiedono condizioni anidre sono state condotte sotto costante flusso di gas inerte (N₂) seccato per passaggio in una trappola di Silice e KOH.

La vetreria viene lasciata in stufa a +70 °C per almeno tre ore prima dell'utilizzo.

Per la cromatografia sono state utilizzate le seguenti fasi stazionarie:

- TLC: Silica gel su fogli di PET, 60 Å (Sigma-Aldrich).
- Cromatografia su colonna: Silica gel (Merck Grade 9385) 60 Å (230-400 mesh, Sigma-Aldrich).

Per la purificazione e separazione dei prodotti è stata utilizzata HPLC semipreparativa Waters™ 600 con lampada a 254 nm.

Come colonne semipreparative in fase inversa sono state utilizzate:

- Phenomenex LunaC8(2) (5 µm, 100 Å, 250 x 10.0 mm, 5 mL/min).
- Phenomenex LunaC18(2) (5 µm, 100 Å, 250 x 10.0 mm, 5 mL/min).
- Phenomenex LunaC18 (10 µm, 100 Å, 250 x 21.2 mm, 20 mL/min).
- Phenomenex KinetexC18 (5 µm, 100 Å, 250 x 21.2 mm, 20 mL/min).

Come eluente per la separazione in fase inversa è stato utilizzata una miscela a diversi rapporti di acetonitrile/H₂O.

Per la determinazione degli eccessi enantiomerici delle prove organo-catalitiche è stata utilizzata HPLC analitica Varian con lampada a 254 nm.

Come colonna analitica in fase stazionaria diretta chirale è stata usata:

- Phenomenex Lux Cellulose-1 (250 x 4.60 mm, 0.75 mL/min).

Come eluente per la separazione dei due enantiomeri in fase diretta è stata utilizzata una miscela esano/i-propanolo in rapporto 70:30. Con questa miscela i tempi di ritenzione dell'enantiomero maggioritario e dell'enantiomero minoritario sono rispettivamente 19.8 minuti e 43.3 minuti.

Gli spettri di massa sono stati registrati con uno spettrometro MICROMASS ZQ 4000 in Electron Spray Ionisation (ESI).

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ e $^{31}\text{P-NMR}$ sono stati acquisiti utilizzando gli spettrometri:

- VarianInova 600 (600 MHz).
- VarianInova 400 (400 MHz).

Gli spettri di massa esatta sono stati registrati con uno spettrometro ad analizzatore Orbitrap Exactive in Electron Spray Ionisation (ESI).

Gli spettri ECD sono stati registrati con spettrofotometro JASCO J-810 utilizzando come solvente acetonitrile.

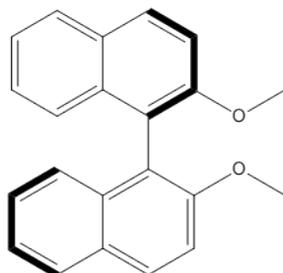
Simulazioni computazionali

I calcoli delle barriere energetiche e le ottimizzazioni conformazionali sono stati ottenuti tramite il programma Gaussian09 mediante il funzionale B3LYP e il basis set 6-31G(d).

Le simulazioni ECD sono state ottenute tramite il programma Gaussian09 con diverse combinazioni di funzionali (CAM-B3LYP, BH&HLYP, LC-wB97XD, M06-2X) e basis set (6-311+G(d,p)).

5.2. Sintesi dei reagenti necessari al coupling Suzuki

5.2.1. Sintesi dell' M-2,2'-dimetossi-1,1'-binaftalene (**2**)

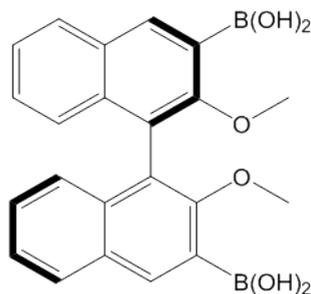


In un pallone a due colli da 100 mL munito di ancoretta magnetica, refrigerante a ricadere e tappo con setto in teflon, vengono sciolti 1.5 g (1 eq, 5.25 mmol) di M-BINOL (**1**, prodotto enantiopuro) e 1.27 g (4.3 eq, 22.6 mmol) di KOH in 40 mL di etanolo lasciando agitare per 15 minuti a temperatura ambiente. Con una siringa vengono addizionati 1.50 mL (4.6 eq, 24.1 mmol, 2.28 g/mL) di metilioduro e il pallone viene immerso in un bagno ad olio precedentemente termostato a +50 °C. La reazione viene seguita mediante TLC (eluente: etere di petrolio/etil acetato 8:2) ogni 60 minuti fino alla scomparsa del reagente di partenza **1** e del prodotto monometilato; se si nota la persistenza di tali prodotti si eseguono aggiunte successive di KOH e CH₃I. Al termine della reazione, la miscela viene trasferita in un pallone a collo singolo da 150 mL e viene evaporato l'etanolo a pressione ridotta. Al solido bianco ottenuto vengono addizionati lentamente 60 mL di H₂O distillata e la sospensione viene agitata per 15 minuti a temperatura ambiente. Dopo il trasferimento in un imbuto separatore, la fase acquosa viene estratta con diclorometano (3 x 30 mL); le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione acquosa di NaOH al 5 % (2 x 30 mL) e successivamente anidificate con Na₂SO₄. La soluzione contenente il prodotto viene quindi filtrata su setto e evaporata al rotavapor. Si ottengono 1.57 g (5.01 mmol, resa 95 %) di prodotto **2** come solido bianco.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃ 7.26 ppm, +25 °C): δ 3.77 (s, 6H_{OMe}), 7.12 (d, 2H_{Ar}, J=8.2 Hz), 7.20-7.24 (m, 2H_{Ar}), 7.30-7.35 (m, 2H_{Ar}), 7.47 (d, 2H_{Ar}, J=9.0 Hz), 7.88 (d, 2H_{Ar}, J=8.1 Hz), 7.99 (d, 2H_{Ar}, J=9.0 Hz).

¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃ 77.0 ppm, +25 °C): δ 56.9 (2C₃), 114.2₅ (2CH), 119.6 (2C_q), 123.5 (2CH), 125.2 (2CH), 126.3 (2CH), 127.9 (2CH), 129.2 (2C_q), 129.4 (2CH), 134.0 (2C_q), 154.9₅ (2C_q).

5.2.2. Sintesi dell'acido (2,2'-dimetossi-[1,1'-M-binaftalene]-3,3'-diil)diborónico (3)

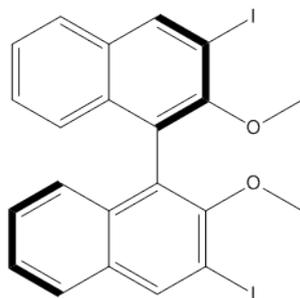


In un pallone a due colli da 100 mL munito di ancoretta magnetica, tappo con setto in teflon e sotto costante flusso di N_2 , vengono addizionati nell'ordine 1.80 mL (4.2 eq, 12.01 mmol, 0.775 g/mL) di N,N,N',N'-tetramileneilendiammina (TMEDA) distillata, 50 mL di etere etilico anidro e gocciolati 7.20 mL (4 eq, 11.52 mmol) di n-butillitio 1.6 M in esano. La soluzione viene agitata a temperatura ambiente per circa 30 minuti. Vengono velocemente aggiunti, allo stato solido, 900 mg (1 eq, 2.86 mmol) di prodotto **2**. La sospensione di colore marrone chiaro viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela viene raffreddata a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ con un bagno acetone/ N_2 liquido, lasciata agitare qualche minuto e vengono gocciolati 5.0 mL (7.5 eq, 21.67 mmol, 0.815 g/mL) di triisopropil borato. Viene quindi tolto il bagno a freddo e viene fatta risalire la temperatura fino a quella ambiente. La miscela viene fatta agitare a temperatura ambiente tutta la notte. Con un bagno di ghiaccio viene raffreddata la soluzione e aggiunti lentamente 30 mL di HCl 1 M e lasciata ad agitare a temperatura ambiente fino al completamento della reazione che viene monitorata mediante TLC (eluente: etil acetato/etere di petrolio 2:1). Viene quindi separata la fase organica e lavata con HCl 1 M (3 x 20 mL), con una soluzione acquosa satura di NaCl (2 x 20 mL) e successivamente anidrificata con Na_2SO_4 . Dopo aver concentrato al rotavapor, il prodotto grezzo viene purificato con colonna cromatografica (eluente: etil acetato/etere di petrolio 6:4) ottenendo 781 mg (1.94 mmol, resa 68 %) di prodotto **3** come solido biancastro.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO 2.50 ppm, $+25\text{ }^\circ\text{C}$): δ 3.43 (s, $6H_{\text{OMe}}$), 6.97 (d, $2H_{\text{Ar}}$, $J=8.7$ Hz), 7.24-7.28 (m, $2H_{\text{Ar}}$), 7.36-7.40 (m, $2H_{\text{Ar}}$), 7.97 (d, $2H_{\text{Ar}}$, $J=8.0$ Hz), 8.19 (s, $2H_{\text{Ar}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150.8 MHz, DMSO 40.4 ppm, $+25\text{ }^\circ\text{C}$): δ 65.5 ($2C_3$), 123.7 ($2C_q$), 125.3 ($2CH$), 126.0 ($2CH$), 125.5 ($2CH$), 129.1 ($2CH$), 129.7 ($2C_{q(B)}$ bs), 130.6 ($2C_q$), 135.2 ($2C_q$), 136.3₅ ($2CH$), 159.6 ($2C_q$).

5.2.3. Sintesi del 3,3'-diiodo-2,2'-dimetossi-1,1'-binaftalene (**4**)

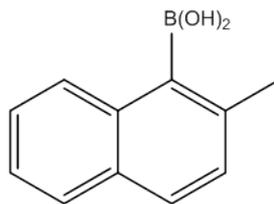


In un pallone da 100 mL a due colli munito di ancorotta, setto in teflon e sotto costante flusso di N₂ vengono solubilizzati 600 mg (1 eq, 1.91 mmol) di **2** in 20 mL di etere etilico anidro distillato al momento. La soluzione viene raffreddata con un bagno di ghiaccio e sale e successivamente vengono gocciolati lentamente 3.6 mL (3 eq, 5.73 mmol) di n-butillitio 1.6 M in esano. Viene quindi tolto il bagno a freddo e la reazione viene lasciata ad agitare per 3 ore a temperatura ambiente. Il sistema viene nuovamente raffreddato con un bagno di ghiaccio e sale. Con una canula viene addizionata lentamente una soluzione di I₂ precedentemente preparata in un pallone da 50 mL costituita da 2.13 g (4.4 eq, 8.40 mmol) di I₂ in 20 mL di etere etilico anidro. Viene tolto il bagno a freddo e la reazione viene lasciata ad agitare per 4 ore a temperatura ambiente controllando l'andamento mediante analisi TLC (eluente: etere di petrolio/etile acetato 9:1). Al termine la reazione viene spenta con una soluzione acquosa di Na₂S₂O₄ fino a quando non sparisce la colorazione intensa tipica dello iodio. La fase acquosa viene quindi estratta con etere etilico (3 x 30 mL) e anidrificata con Na₂SO₄. Dopo aver concentrato al rotavapor il prodotto grezzo viene purificato con colonna cromatografica (eluente: etere di petrolio/etile acetato 9:1) ottenendo 685 mg (1.21 mmol, resa 63 %) di prodotto **4** come solido polverulento giallastro.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃ 7.26 ppm, +25 °C): δ 3.42 (s, 6H_{OMe}), 7.07 (d, 2H_{Ar}, J=8.3 Hz), 7.25-7.29 (m, 2H_{Ar}), 7.41 (t, 2H_{Ar}, J=7.1 Hz), 7.79 (d, 2H_{Ar}, J=8.4 Hz), 8.53 (s, 2H_{Ar}).

¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃ 77.0 ppm, +25 °C): δ 61.1 (2C₃), 92.3 (2C_q), 125.4 (2C_q), 125.6 (2CH), 125.7₅ (2CH), 126.9₅ (2CH), 127.1 (2CH), 132.2 (2C_q), 133.8 (2C_q), 139.9 (2CH), 154.5 (2C_q).

5.2.4. Sintesi dell'acido (2-metilnaftale-1-il)boronico (**5**)



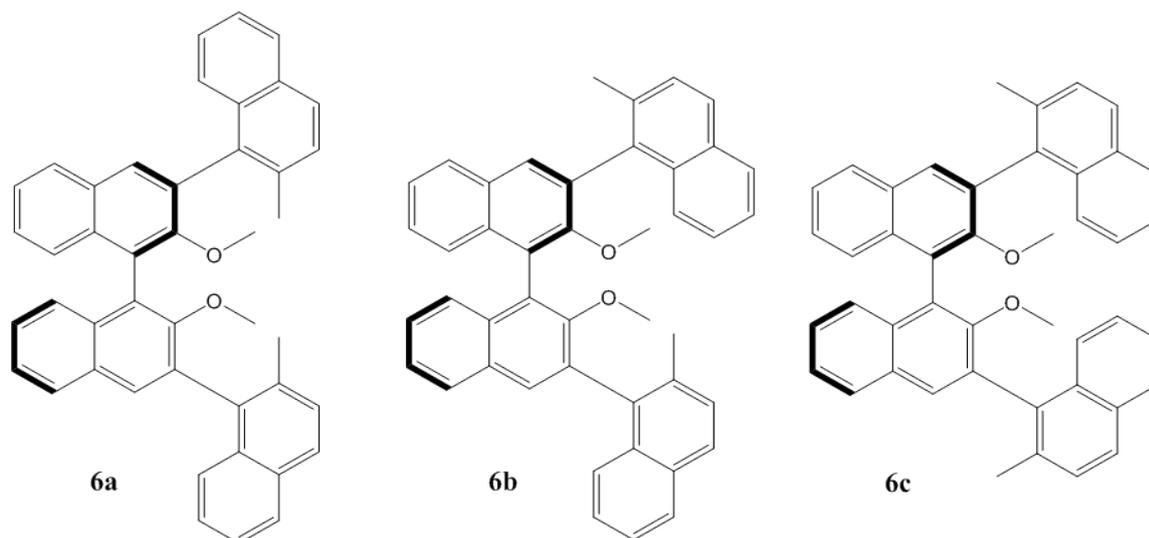
In un pallone da 150 mL a due colli munito di ancoretta magnetica e sotto costante flusso di N_2 , vengono solubilizzati 2.34 mL (1 eq, 15 mmol, 1.418 g/mL) di 1-bromo-2-metilnaftalene in 80 mL di THF anidro distillato al momento. La soluzione viene raffreddata a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ con un bagno di acetone/ N_2 liquido e vengono aggiunti, goccia a goccia, 20 mL (2.1 eq, 32 mmol) di n-butillitio 1.6 M in esano lasciandolo poi in agitazione a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ per un'ora. Vengono quindi addizionati lentamente 6 mL (3.5 eq, 52 mmol, 0.915 g/mL) di trimetossiborano ($B(OMe)_3$) e la sospensione viene lasciata ad agitare per un'ora a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Viene tolto il bagno a freddo e il sistema viene portato gradualmente a temperatura ambiente. La reazione viene raffreddata a $0\text{ }^\circ\text{C}$ con un bagno di ghiaccio, spenta con cautela con circa 30 mL di HCl 1M e lasciata agitare a temperatura ambiente per 3 ore. La fase acquosa viene quindi estratta con etere etilico (3 x 25 mL) e le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 . Dopo aver concentrato al rotavapor si ottengono 2.53 g (13.6 mmol, resa 91 %) di prodotto **5** come solido bianco.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO 2.50 ppm, $+25\text{ }^\circ\text{C}$): δ 2.47 (s, $3H_{Me}$), 7.31 (d, $1H_{Ar}$, $J=8.5$ Hz), 7.40 (t, $1H_{Ar}$, $J=7.4$ Hz), 7.45 (t, $1H_{Ar}$, $J=7.4$ Hz), 7.75 (t, $2H_{Ar}$, $J=7.5$ Hz), 7.83 (d, $1H_{Ar}$, $J=8.15$ Hz), 8.42 (s, $2H_{OH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150.8 MHz, DMSO 40.4 ppm, $+25\text{ }^\circ\text{C}$): δ 23.2 ($1C_3$), 125.3 ($1CH$), 126.3 ($1CH$), 128.0 ($1CH$), 128.7 ($1CH$), 128.9₂ ($1CH$), 128.9₄ ($1C_{q(B)}$ bs), 128.9₆ ($1CH$), 131.7 ($1C_q$), 135.6 ($1C_q$), 137.1₅ ($1C_q$).

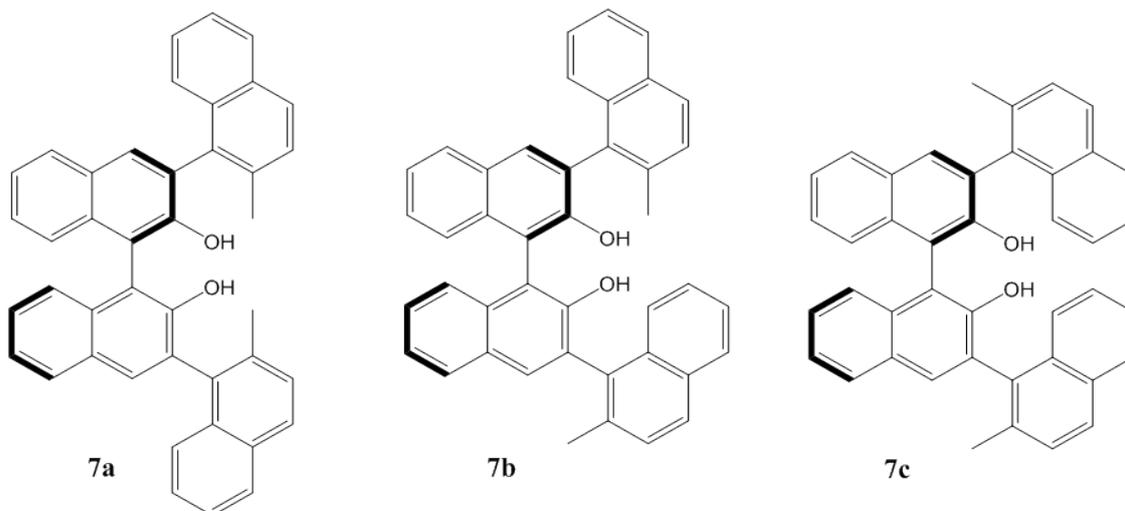
5.3. Sintesi dei precursori atropoisomerici

5.3.1. Sintesi dei 2,2'-dimetossi-3,3'-di(orto-metilnaftalene)-1,1'-M-dinaftalene (**6**)



In un pallone da 100 mL a due colli munito di ancoretta magnetica, tappo con setto in teflon, refrigerante a ricadere, e sotto costante flusso di N₂, vengono addizionati nell'ordine 500 mg (1 eq, 1.24 mmol) di **3**, 2 g (5 eq, 6.33 mmol) di idrossido di bario ottaidrato (Ba(OH)₂·8H₂O), 95 mL di una miscela 1,4-diossano/H₂O (3:1) e 2.0 mL (10 eq, 12.83 mmol, 1.418 g/mL) di 1-bromo-2-metilnaftalene. Il pallone di reazione viene ricoperto con carta d'alluminio per proteggerlo dalla luce e velocemente vengono addizionati 57 mg (4 mmol%) di Pd(PPh₃)₄. Il sistema viene immerso in un bagno ad olio precedentemente riscaldato a +70 °C e agitato per circa 18 ore. La miscela viene quindi raffreddata a temperatura ambiente, trasferita in un pallone da 100 mL e evaporato il diossano. Vengono addizionati circa 30 mL di diclorometano e viene eseguito un lavaggio con HCl 1 M (3 x 20 mL), con una soluzione acquosa satura di NaCl (2 x 20 mL) e successivamente anidrificata con Na₂SO₄. Viene eseguita una purificazione su colonna cromatografica in silice (eluente esano/etil acetato 9:1) ottenendo 400 mg (0.67 mmol, resa 54 %) dei prodotti **6a**, **6b** e **6c** in miscela. La miscela viene utilizzata direttamente nello stadio successivo senza eseguire la purificazione dei tre atropoisomeri.

5.3.2. Sintesi dei 3,3'-bis(orto-metilnaftalene)-1,1'-M-binaftalene-2,2'-diol (**7**)



In un palloncino da 100 mL a due colli munito di ancoretta, tappo in vetro, tappo con setto e sotto costante flusso di N_2 , vengono addizionati 400 mg (1 eq, 0.67 mmol) della miscela **6a**, **6b**, **6c** e solubilizzati con 25 mL di diclorometano anidro. Il sistema viene raffreddato a 0 °C con bagno di ghiaccio e vengono gocciolati lentamente 5 mL (7.5 eq, 5 mmol) di BBr_3 (soluzione 1 M in diclorometano, 1.467 g/mL). Viene tolto il bagno di ghiaccio e la reazione viene lasciata ad agitare a temperatura ambiente fino al completamento (circa 3 ore), determinabile mediante controllo TLC (eluente: esano/etil acetato 8:2). Il sistema viene nuovamente raffreddato con un bagno di ghiaccio e la reazione spenta con circa 30 mL di H_2O distillata e agitata per 10 minuti. Dopo aver trasferito la miscela in un imbuto separatore, vengono separate le due fasi e quella acquosa viene estratta con diclorometano (3 x 20 mL). Le fasi organiche riunite vengono quindi anidificate con Na_2SO_4 . Si esegue una purificazione con colonna cromatografica in silice (eluente: esano/etil acetato 8:2) ottenendo 304 mg (0.54 mmol, resa 80 %) dei prodotti **7a**, **7b**, **7c**, in miscela. I tre prodotti vengono quindi separati mediante HPLC semipreparativa (fase inversa, colonna KinetexC18, miscela acetonitrile/ H_2O 85:15).

Prodotto **7a**: isomero simmetrico con CH₃ interni.

¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN 1.96 ppm, +25 °C): δ 2.36 (s, 6H), 6.19 (s, 2H_{OH}), 7.36-7.39 (m, 2H_{Ar}), 7.39-7.45 (m, 4H_{Ar}), 7.45-7.51 (m, 4H_{Ar}), 7.54 (d, 2H_{Ar}, J=8.3 Hz), 7.57-7.61 (m, 2H_{Ar}), 7.87 (s, 1H_{Ar}), 7.92 (d, 2H_{Ar}, J=8.5 Hz), 7.93-7.96 (m, 4H_{Ar}).

¹³C-NMR (150.8 MHz, CD₃CN 118.30 ppm, +25 °C): δ 20.0 (2C₃), 114.1 (2C_q), 123.8 (2CH), 124.2 (2CH), 125.1 (2CH), 125.6 (2CH), 126.3₅ (2CH), 126.9 (2CH), 127.9 (2CH), 128.0 (2CH), 128.2 (2CH), 128.8 (2CH), 128.9 (2C_q), 129.6 (2C_q), 131.5 (2CH), 132.3 (2C_q), 133.3 (2C_q), 133.8 (2C_q), 134.2 (2C_q), 135.0 (2C_q), 151.8 (2C_q).

Massa [M-H] C₄₂H₂₉O₂ calcolata 565.2173, trovata 565.2171.

Prodotto **7b**: isomero asimmetrico.

¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN 1.96 ppm, +25 °C): δ 2.33 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 6.23 (s, 1H_{OH}), 6.25 (s, 1H_{OH}), 7.27-7.30 (m, 1H_{Ar}), 7.34-7.43 (m, 6H_{Ar}), 7.43-7.47 (m, 1H_{Ar}), 7.47-7.50 (m, 2H_{Ar}), 7.53 (d, 1H_{Ar}, J=8.6 Hz), 7.56 (d, 1H_{Ar}, J=8.4 Hz), 7.58-7.61 (m, 1H_{Ar}), 7.67 (d, 1H_{Ar}, J=8.7 Hz), 7.87 (s, 2H_{Ar}), 7.90-7.96 (m, 6H_{Ar}).

¹³C-NMR (150.8 MHz, CD₃CN 118.30 ppm, +25 °C): δ 20.0 (1C₃), 30.0 (1C₃), 114.0 (1C_q), 114.1 (1C_q), 123.8 (1CH), 123.8 (1CH), 124.1 (1CH), 124.2 (1CH), 125.1 (2CH), 125.6₅ (1CH), 125.9 (1CH), 126.1 (1CH), 126.3₅ (1CH), 126.9 (1CH), 127.0 (1CH), 127.8 (1CH), 127.9 (1CH), 127.9 (1CH), 128.0 (1CH), 128.2₅ (1CH), 128.3 (1CH), 128.8 (1CH), 128.8 (1CH), 128.9 (1C_q), 128.9 (1C_q), 129.6 (1C_q), 129.6 (1C_q), 131.5 (1CH), 131.5 (1CH), 132.3 (1C_q), 132.3 (1C_q), 133.3 (2C_q), 133.9 (2C_q), 134.1₅ (1C_q), 134.2 (1C_q), 134.9 (1C_q), 135.0 (1C_q), 151.8 (1C_q), 151.9 (1C_q).

Massa [M-H] C₄₂H₂₉O₂ calcolata 565.2173, trovata 565.2170.

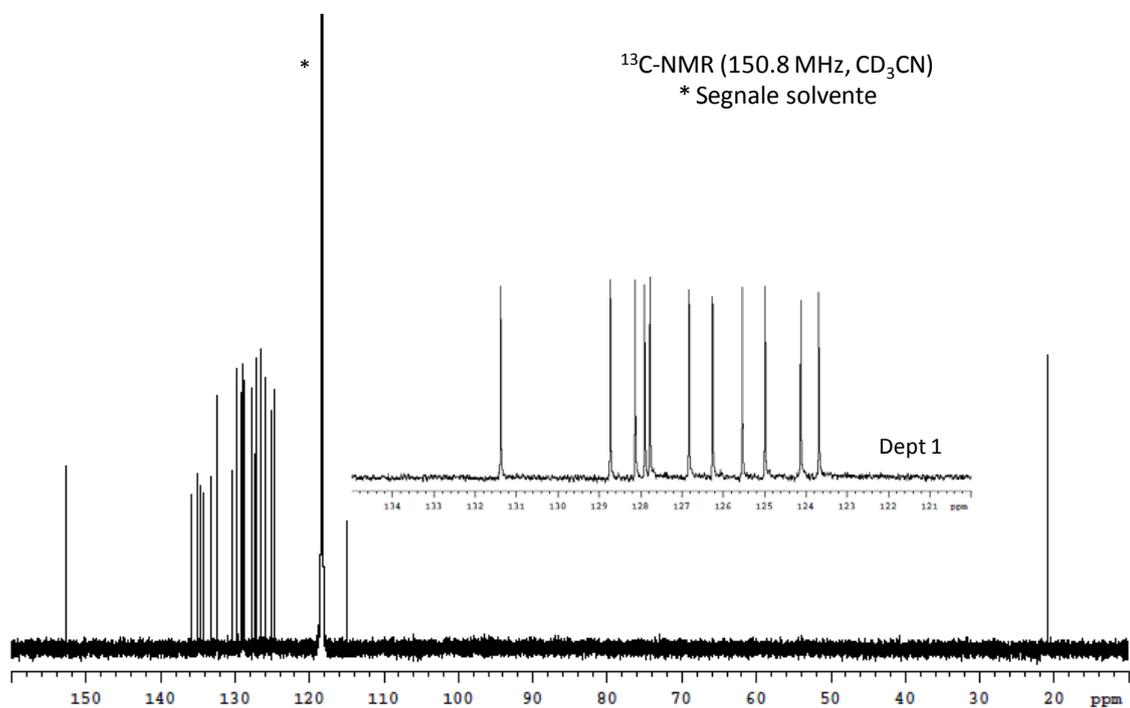
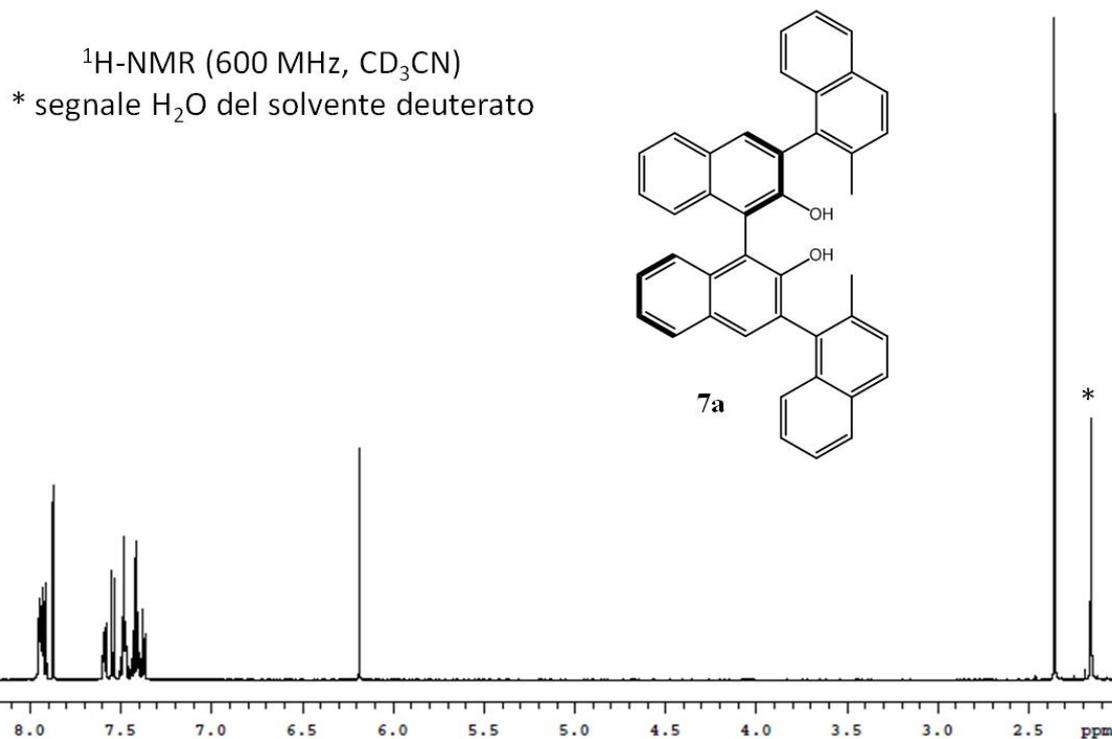
Prodotto **7c**: isomero simmetrico con CH₃ esterni.

¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN 1.96 ppm, +25 °C): δ 2.41 (s, 6H), 6.26 (s, 2H_{OH}), 7.27-7.34 (m, 4H_{Ar}), 7.37-7.45 (m, 6H_{Ar}), 7.57 (d, 2H_{Ar}, J=8.4 Hz), 7.64 (d, 2H_{Ar}, J=8.5 Hz), 7.87 (s, 2H_{Ar}), 7.90-7.96 (m, 6H_{Ar}).

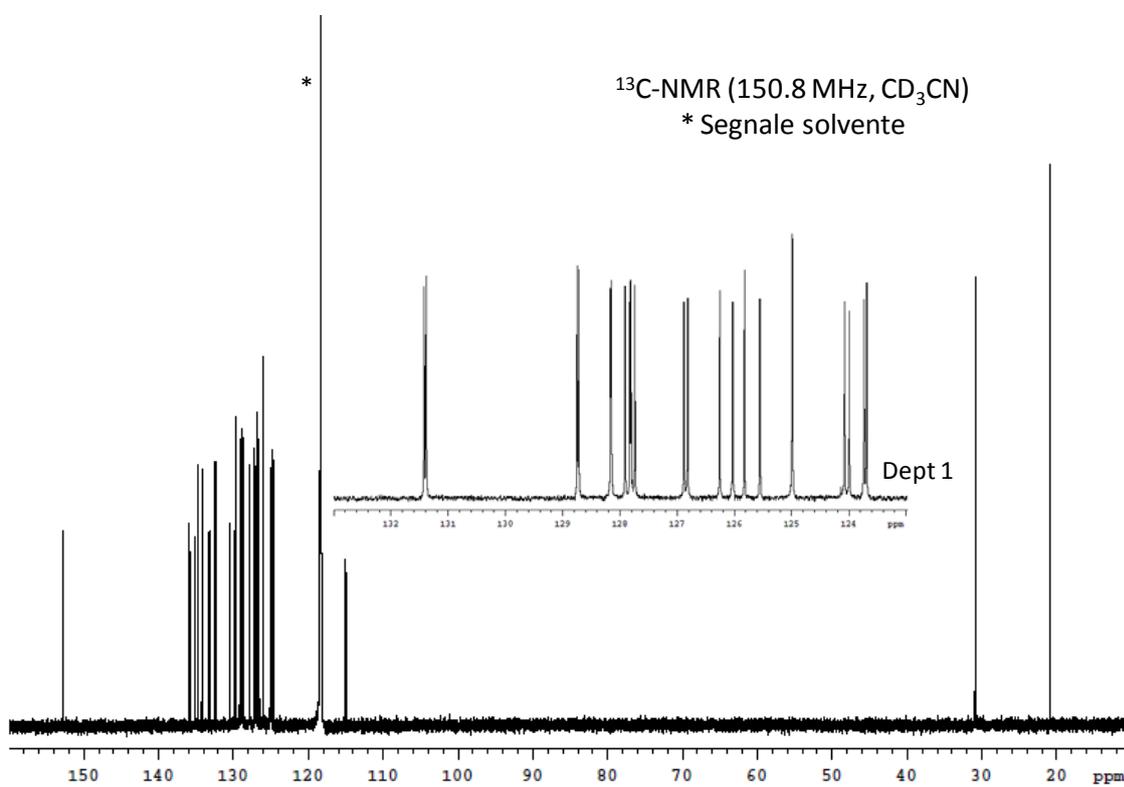
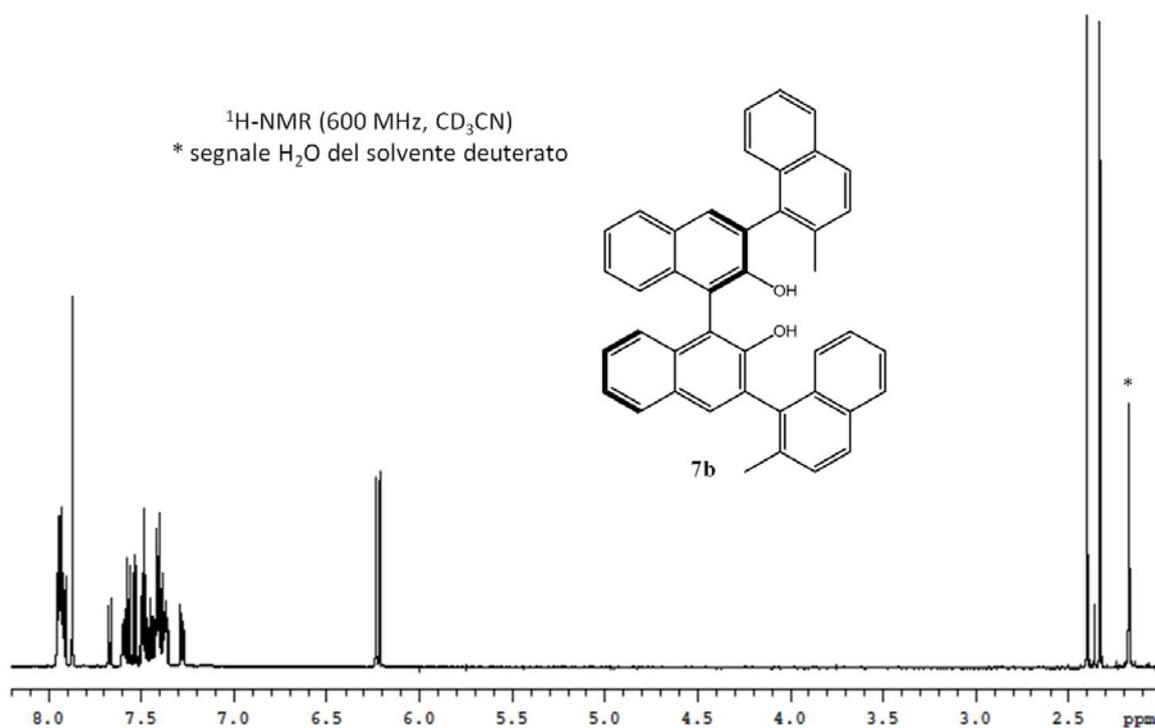
¹³C-NMR (150.8 MHz, CD₃CN 118.30 ppm, +25 °C): δ 20.0 (2CH₃), 114.0 (2C_q), 123.8 (2CH), 124.0 (2CH), 125.0₅ (2CH), 125.9 (2CH), 126.1 (2CH), 127.0 (2CH), 127.8₅ (2CH), 127.9 (2CH), 128.3 (2CH), 128.8 (2CH), 128.9₅ (2C_q), 129.6 (2C_q), 131.5 (2CH), 132.3 (2C_q), 133.3 (2C_q), 134.0 (2C_q), 134.1 (2C_q), 134.9 (2C_q), 151.9 (2C_q).

Massa [M-H] C₄₂H₂₉O₂ calcolata 565.2173, trovata 565.2169.

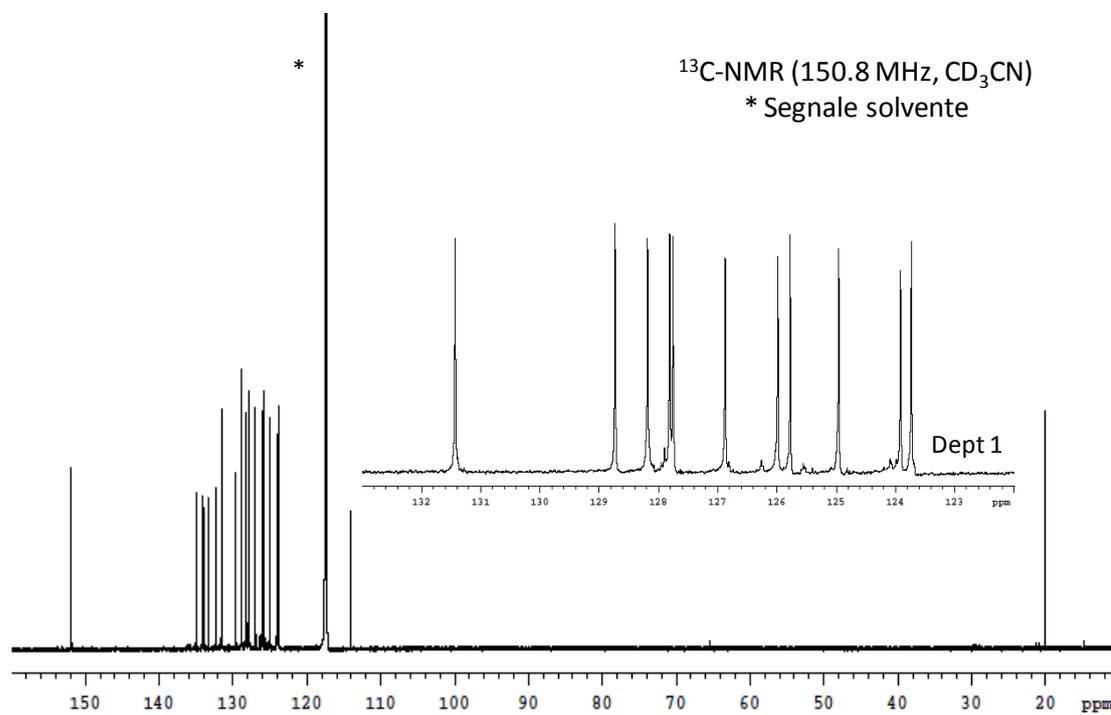
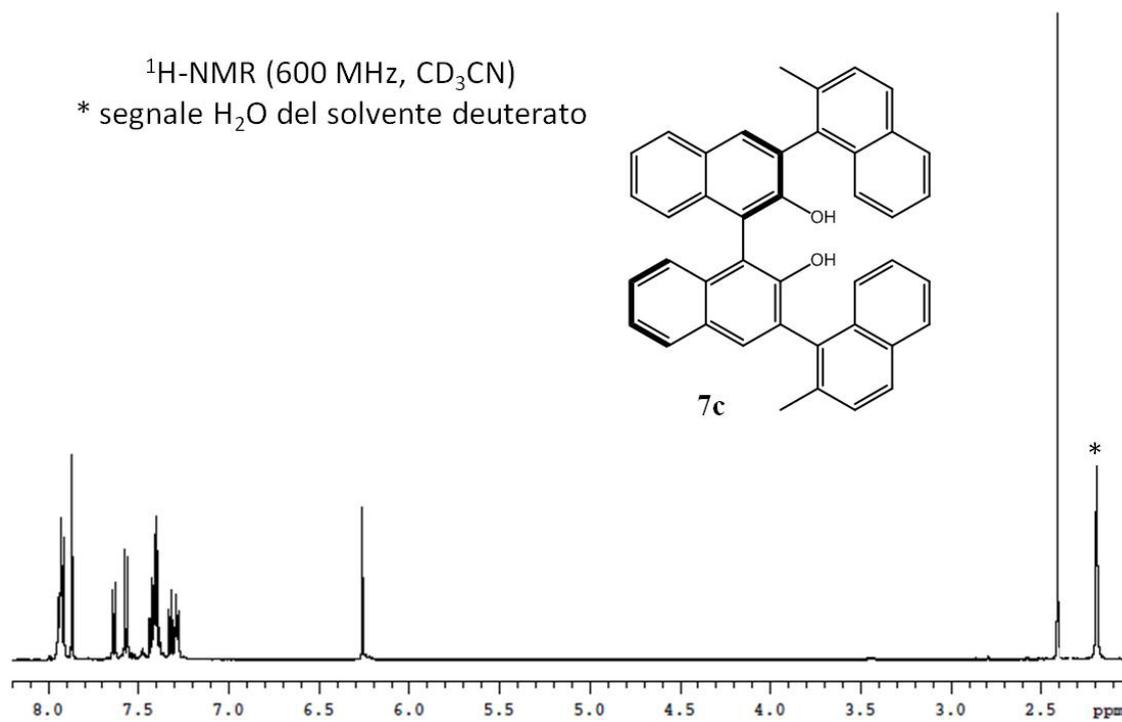
Spettri NMR del prodotto **7a**



Spettri NMR del prodotto **7b**

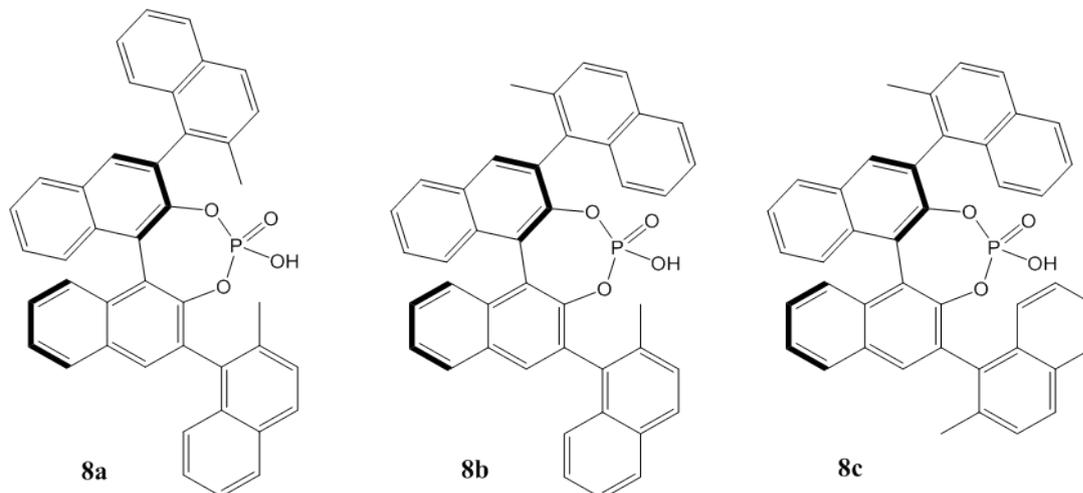


Spettri NMR del prodotto **7c**



5.4. Sintesi degli acidi fosforici atropoisomerici

5.4.1. Sintesi degli acidi 3,3'-bis(orto-metilnaftalene)-1,1'-M-binaftalene-2,2'-difosforici (**8**)



Procedura generica valida per ciascuno dei prodotti **8**.

In un vial munito di ancoretta magnetica, sotto costante flusso di N₂, vengono messi 20 mg (1 eq, 0.035 mmol) di prodotto **7** e solubilizzati in 0.160 mL di piridina anidra (distillata su KOH prima dell'uso). Vengono gocciolati 0.160 mL (15 eq, 0.54 mmol) di una soluzione di POCl₃ 3.4 M in piridina anidra (1.6 mL di POCl₃ 1.645 g/mL in 5 mL di piridina anidra). La miscela viene riscaldata a +60 °C e lasciata reagire fino a completamento (17-20 ore), controllando l'andamento della reazione mediante analisi TLC (eluente:etere di petrolio/etil acetato 8:2). Vengono addizionati 0.320 mL di H₂O distillata e viene lasciato ad agitare 3 ore a +60 °C. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente, viene aggiunto 1 mL di HCl 3 M e la miscela viene agitata fino al completamento della reazione (2-3 ore) controllandola mediante analisi TLC: prima con etere di petrolio/etil acetato 8:2 per osservare la scomparsa del prodotto cloro derivato e successivamente con diclorometano/metanolo 95:5 per osservare la presenza dell'acido fosforico formatosi. La reazione viene diluita con diclorometano, lavata con HCl 3 M (3 x 20 mL) e infine anidrificata con Na₂SO₄. Il grezzo di reazione viene purificato velocemente con una piccola colonna cromatografica in silice eluendo prima con diclorometano e successivamente con una miscela diclorometano/metanolo 9:1 ottenendo il prodotto **8** con rese del 70-80 %.

Prima di eseguire la caratterizzazione spettroscopica i prodotti vengono lasciati ad agitare in HCl 3M per 60 minuti a temperatura ambiente in modo da ripristinare completamente la funzionalità acida.

Gli spettri al ^{31}P -NMR vengono acquisiti dopo aver tarato lo strumento con uno standard secondario costituito da una soluzione di trifenilfosfato 48.5 mM che comporta un chemical shift di -17.16 ppm rispetto all' H_3PO_4 in D_2O .

Prodotto **8a**: isomero simmetrico con CH_3 interni.

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3 7.26 ppm, +25 °C): δ 2.11 (s, 6H), 6.96 (d, 2H_{Ar} , $J=7.9$ Hz), 7.22-7.29 (m, 4H_{Ar}), 7.31-7.38 (m, 4H_{Ar}), 7.41-7.45 (m, 2H_{Ar}), 7.53-7.60 (m, 4H_{Ar}), 7.75 (d, 2H_{Ar} , $J=8.1$ Hz), 7.87 (s, 2H_{Ar}), 7.94 (d, 2H_{Ar} , $J=8.2$ Hz).

^{13}C -NMR (150.8 MHz, CDCl_3 77.0 ppm, +25 °C): δ 21.0 (1CH_3), 29.7 (1CH_3), 122.2 (d, 2C_q , $^3\text{J}_{13\text{C}-31\text{P}}=2.3$ Hz), 124.6 (2CH), 125.4₅ (2CH), 125.9 (2CH), 126.1 (2CH), 126.6 (2CH), 127.4 (2CH), 127.7 (2CH), 127.8 (2CH), 128.3 (2CH), 129.1₅ (2CH), 131.4 (2C_q), 131.6 (2C_q), 131.7 (d, 2C_q , $^3\text{J}_{13\text{C}-31\text{P}}=3.3$ Hz), 132.3 (2C_q), 132.3₅ (2C_q), 132.6 (2C_q), 132.7 (2CH), 135.3 (2C_q), 145.9 (d, 2C_q , $^2\text{J}_{13\text{C}-31\text{P}}=9.6$ Hz).

^{31}P -NMR (161.9 MHz, CDCl_3 , +25 °C): δ 2.96 (bs).

Prodotto **8b**: isomero asimmetrico.

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3 7.26 ppm, +25 °C): δ 1.95 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 6.93 (d, 1H_{Ar} , $J=8.3$ Hz), 7.08 (d, 1H_{Ar} , $J=8.4$ Hz), 7.17 (t, 1H_{Ar} , $J=7.8$ Hz), 7.22 (t, 2H_{Ar} , $J=7.3$ Hz), 7.27 (d, 1H_{Ar} , $J=8.5$ Hz), 7.31 (t, 1H_{Ar} , $J=7.3$ Hz), 7.37 (d, 1H_{Ar} , 8.4 Hz), 7.41 (d, 1H_{Ar} , $J=8.5$ Hz), 7.42-7.48 (m, 3H_{Ar}), 7.53-7.61 (m, 5H_{Ar}), 7.68 (d, 1H_{Ar} , $J=8.2$ Hz), 7.86 (s, 1H_{Ar}), 7.90 (s, 1H_{Ar}), 7.94 (d, 1H_{Ar} , $J=7.9$ Hz), 7.99 (d, 1H_{Ar} , $J=8.2$ Hz).

^{13}C -NMR (150.8 MHz, CDCl_3 77.0 ppm, +25 °C): δ 21.1₅ (1CH_3), 29.7 (1CH_3), 122.2 (d, 1C_q , $^3\text{J}_{13\text{C}-31\text{P}}=2.23$ Hz), 122.3 (d, 1C_q , $^3\text{J}_{13\text{C}-31\text{P}}=2.17$ Hz), 124.25, 124.5, 125.3, 125.4, 125.8₅, 125.9, 126.1, 126.3₅, 126.5₆, 126.6₁, 127.2, 127.3, 127.4, 127.7₄, 127.7₉, 127.8₆, 127.9₅, 128.3, 128.5, 128.9, 131.3₄, 131.4₆, 131.5₄, 131.5₆, 131.6₅, 131.8₇, 131.9₁, 131.9₃, 132.1₈, 132.2₂, 132.3, 132.5, 132.7₅, 132.9₅, 134.5, 135.1, 145.7 (d, 1C_q , $^2\text{J}_{13\text{C}-31\text{P}}=8.89$ Hz), 145.9 (d, 1C_q , $^2\text{J}_{13\text{C}-31\text{P}}=8.79$ Hz).

NOTA: un'assegnazione completa della natura dei carbonio per la specie **8b** non è stata possibile tramite acquisizione dello spettro dept1 a causa di un probabile scambio H⁺-catione sulla funzionalità acida che sposta leggermente i chemical shift dei segnali.

³¹P-NMR (161.9 MHz, CDCl₃, +25 °C): δ 2.76 (bs).

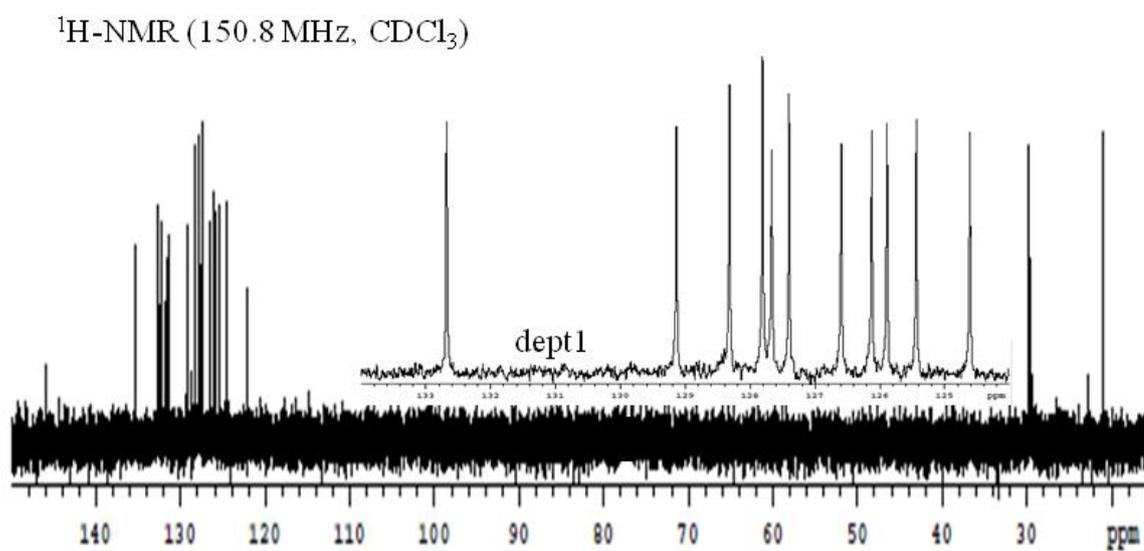
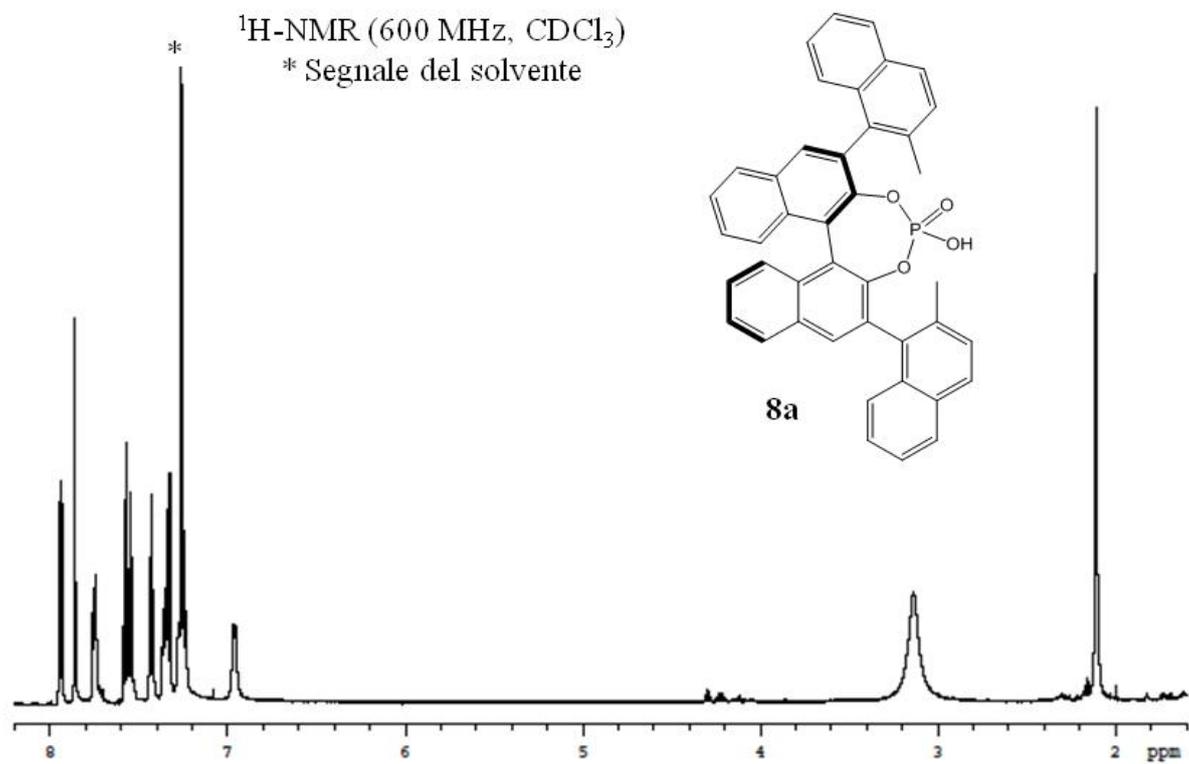
Prodotto **8c**: isomero simmetrico con CH₃ esterni.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃ 7.26 ppm, +25 °C): δ 2.09 (s, 6H), 7.14 (t, 2HAr, J=7.5 Hz), 7.19 (d, 2HAr, J=8.5 Hz), 7.41-7.28 (m, 6HAr), 7.51-7.59 (m, 8HAr), 7.88 (s, 2HAr), 7.97 (d, 2HAr, J=8.1 Hz).

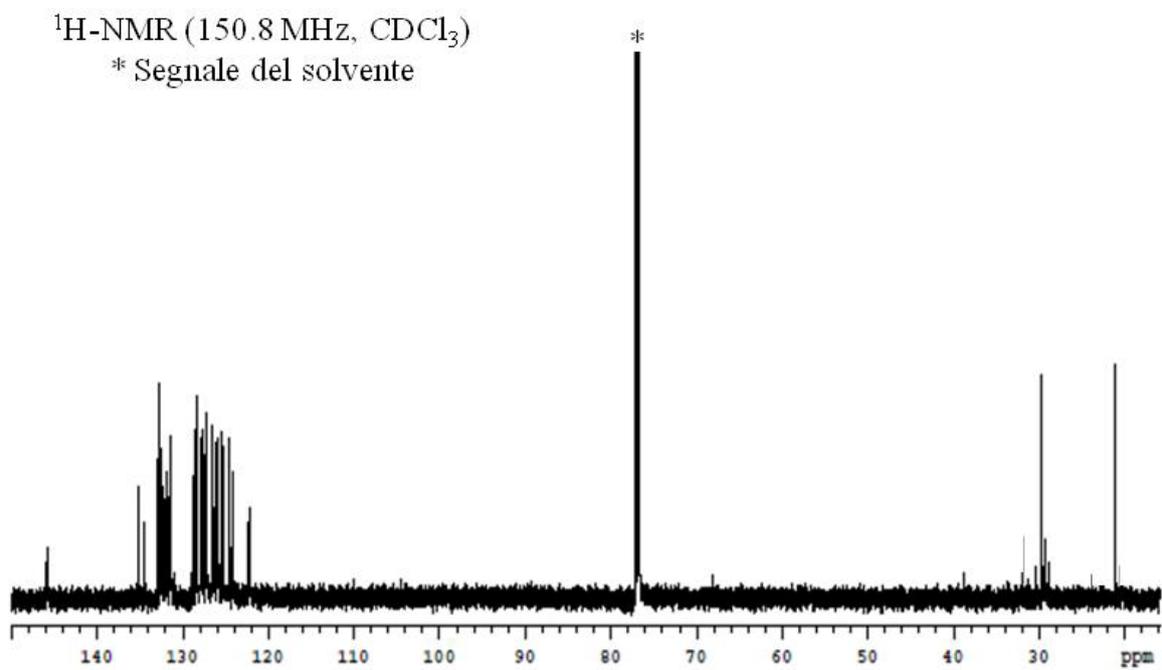
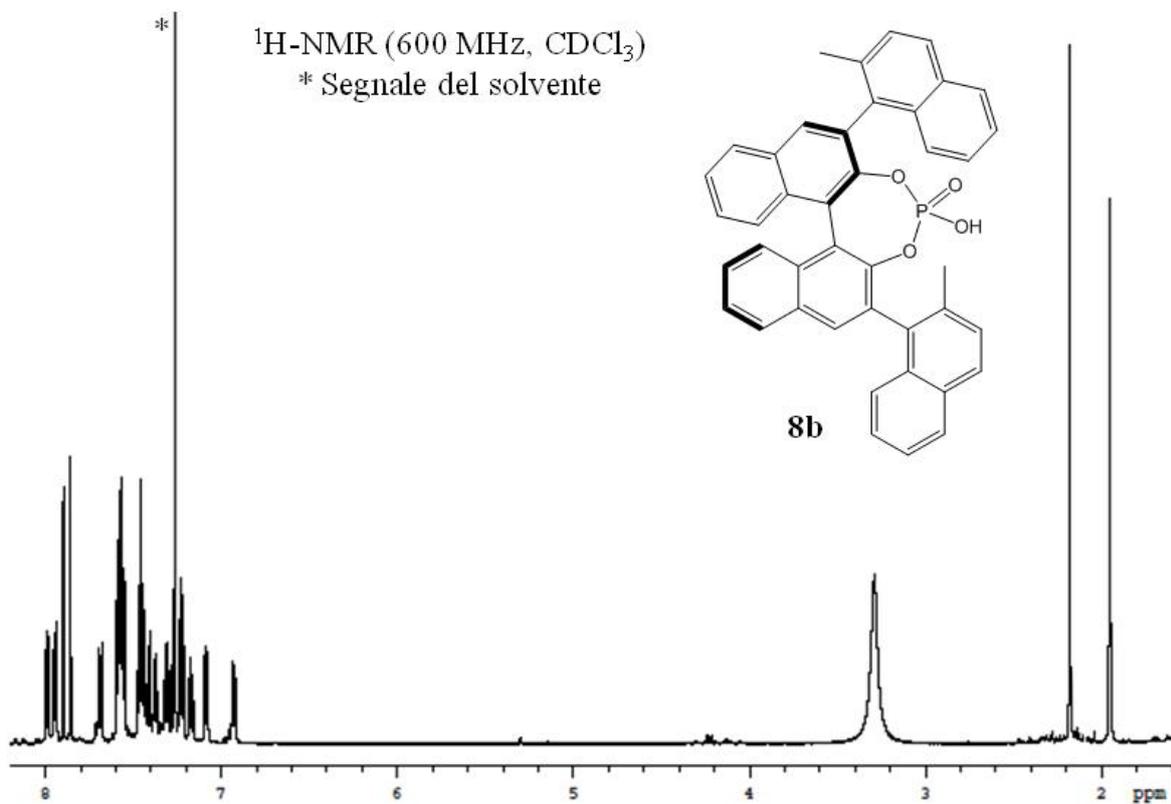
¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃ 77.0 ppm, +25 °C): δ 20.5 (2C₃), 122.4 (d, 2C_q, ³J_{13C-31P}=2.2 Hz), 124.4 (2CH), 125.3₅ (2CH), 125.8 (2CH), 126.6 (2CH), 126.8 (2CH), 127.1 (2CH), 127.2 (2CH), 127.6₅ (2CH), 128.3 (2CH) 128.4 (2CH), 131.3₅ (2C_q), 131.7 (d, 2C_q, ³J_{13C-31P}=2.75 Hz), 131.8 (2C_q), 132.1 (2C_q), 132.3 (2C_q), 132.7 (2CH), 132.9 (2C_q), 134.6₅ (2C_q), 145.9₅ (d, 2C_q, ²J_{13C-31P}=9.15 Hz).

³¹P-NMR (161.9 MHz, CDCl₃, +25 °C): δ 2.63 (bs).

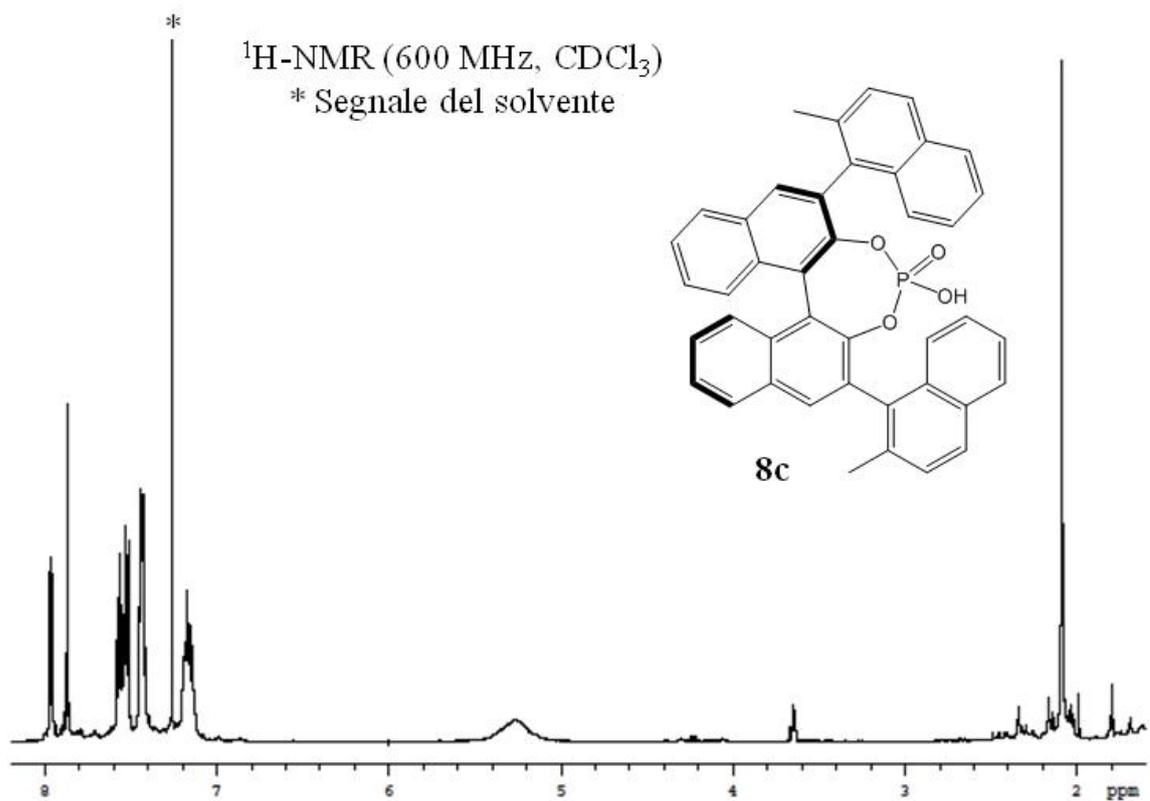
Spettri NMR del prodotto **8a**



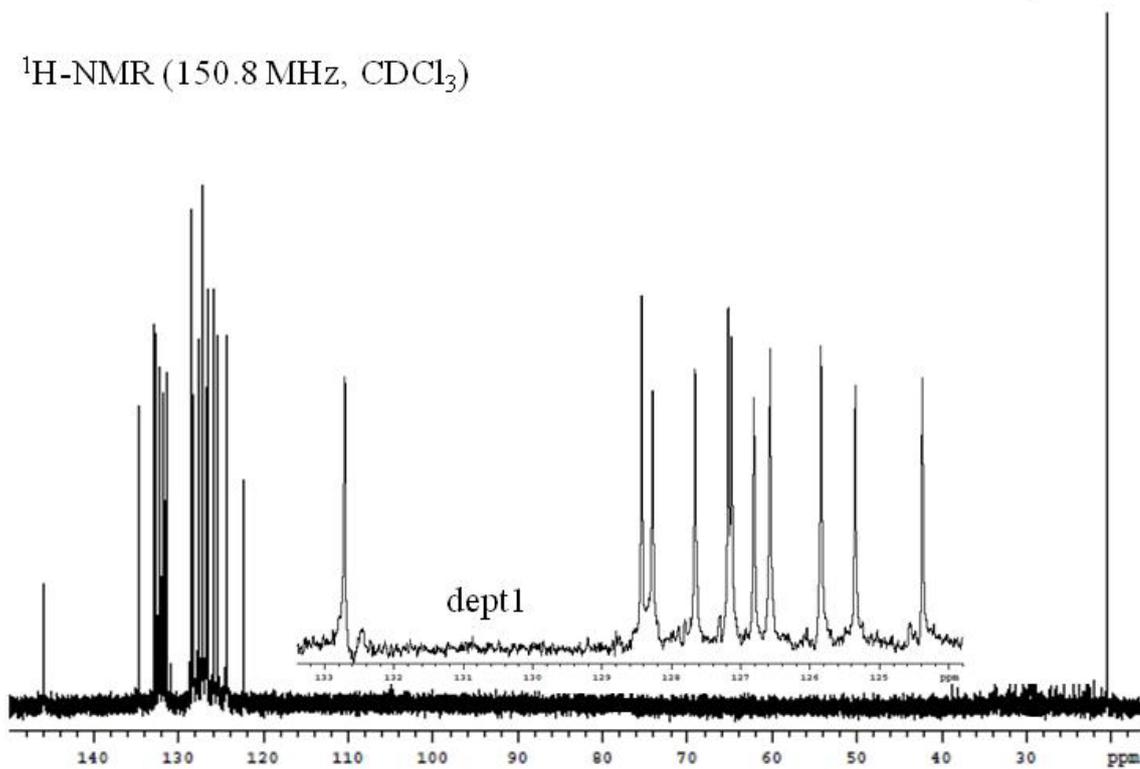
Spettri NMR del prodotto **8b**



Spettri NMR del prodotto **8c**



¹H-NMR (150.8 MHz, CDCl₃)



5.5. Sezione sperimentale dedicata alle prove catalitiche

5.5.1. Materiali e intermedi

Il toluene viene passato su allumina basica prima dell'uso.

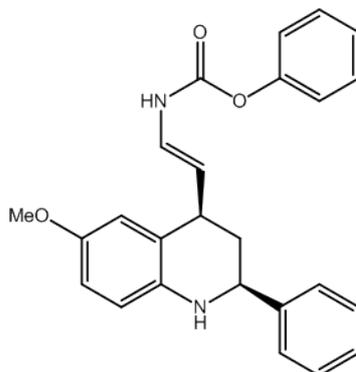
N-4-metossifenil immina **9a** è stata ottenuta reflussando una miscela equimolare di 4-metossianilina e l'aldeide benzilica in etanolo per alcune ore. Viene separata per filtrazione della miscela di reazione. Il dienofilo **10a** è invece stato preparato seguendo una procedura standard riportata in letteratura.⁴²

5.5.2. Procedura generica per la reazione catalitica di Povarov viniloga enantioselettiva

In uno schlenk equipaggiato con ancoretta magnetica vengono inseriti setacci molecolari di 4 Å (10 mg circa). Tali setacci molecolari vengono attivati termicamente sotto vuoto per 5 minuti e lasciati a raffreddare fino a temperatura ambiente. Lo schlenk viene quindi riempito con N₂ e si aggiungono nell'ordine l'aldimmina **9a** (5.27 mg, 1 eq, 0.025 mmol) il catalizzatore **8a-c** (0.786 mg, 5 mol%, 0.00125 mmol) e il toluene (0.100 mL). La miscela viene agitata per circa 5 minuti e successivamente viene aggiunto in un'unica porzione il dienofilo **10a** (7.61 mg, 1.5 eq, 0.0375 mmol). La reazione viene quindi lasciata agitare a temperatura ambiente per 16-20 ore in atmosfera di N₂. Al termine la reazione viene diluita con CH₂Cl₂ e filtrata su un plug di silice e il plug viene lavato con etere etilico (4x). Dopo aver evaporato il solvente al rotavapor, il residuo grezzo viene analizzato mediante spettroscopia ¹H-NMR per determinare la conversione nel cicloaddotto **11a**. Infine si esegue una purificazione del grezzo di reazione su colonna cromatografica in silice utilizzando come eluente etere di petrolio/etil acetato 9:1. Il rapporto enantiomerico viene ricavato mediante HPLC in fase stazionaria chirale.

Per le prove eseguite a 0 °C, dopo aver saturato lo schlenk con N₂, questo viene posizionato in un bagno di ghiaccio e vengono aggiunti **9a**, il catalizzatore **8a-c**, il solvente e **10a** come illustrato in precedenza. La reazione viene quindi condotta a 0 °C per 16-20 ore. Al termine la reazione viene diluita con CH₂Cl₂ e si procede col work up, con la determinazione della conversione e con la purificazione come illustrato sopra.

5.5.3. Sintesi del benzil ((E)-2-((2S,4R)-6-metossi-2-fenil-1,2,3,4-tetraidrochinolin-4-il)vinil)carbammato (11a**)**



Seguendo la procedura generica sopra riportata il cicloaddotto viene ottenuto con diverse conversioni in funzione dell'organocatalizzatore utilizzato. Un singolo diastereoisomero viene osservato mediante $^1\text{H-NMR}$ sul grezzo di reazione. L'eccesso enantiomerico del prodotto viene determinato in HPLC analitica in fase stazionaria chirale (le condizioni operative sono indicate nel paragrafo 5.1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -45^\circ$ ($c = 0.62$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 7.26 ppm, $+25^\circ\text{C}$): δ 1.86 (q, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 2.14-2.04 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.80 (bs, 1H), 4.41 (d, 1H, $J=11.4\text{ Hz}$), 4.90 (dd, 1H, $J=14.6, 10.3\text{ Hz}$), 5.15 (d, 1H, $J=12.8\text{ Hz}$), 5.18 (d, 1H, $J=12.9\text{ Hz}$), 6.50 (d, 1H, $J=9.1\text{ Hz}$), 6.54 (d, 1H, $J=10.1\text{ Hz}$), 6.65 (dd, 1H, $J=8.4, 2.9\text{ Hz}$), 6.76-6.68 (m, 2H), 7.44-7.28 (m, 10H).

$^{13}\text{C NMR}$ (150.8 MHz, CDCl_3 77 ppm, $+25^\circ\text{C}$): δ 39.6, 40.3, 55.9, 56.8, 67.2, 113.5, 113.6, 114.6, 115.4, 124.9, 125.2, 126.6, 127.6, 128.2, 128.3, 128.6, 128.6, 136.0, 139.0, 144.0, 152.2, 153.5.

ESIMS $[\text{M}+\text{Na}^+] = 437\text{ m/z}$.

6. Appendice 1

6.1. Teoria DFT (*Density Functional Theory*)

Fino alla fine degli anni novanta, i calcoli conformazionali di molecole organiche venivano eseguiti principalmente attraverso metodi basati sulla meccanica molecolare (come ad esempio MM3,⁴³ MMX,⁴⁴ MMFF,⁴⁵ Amber,⁴⁶ etc.) e metodi semiempirici (tra cui i più popolari furono AM1,⁴⁷ PM3,⁴⁸ MINDO⁴⁹). I calcoli elaborati da questi programmi erano abbastanza semplici e potevano essere completati in archi temporali relativamente brevi con computer standard senza la necessità di “super-computer” ad elevate prestazioni. I risultati ottenuti erano spesso abbastanza precisi almeno per il calcolo delle conformazioni degli stati fondamentali. Al contrario, nella computazione degli stati di transizione questi metodi avevano intrinseche limitazioni. Generalmente le barriere di interconversione venivano calcolate spostando le varie parti della molecola a incrementi successivi e ottimizzando le restanti oppure veniva costruito “a mano” lo stato di transizione e la sua geometria ottimizzata ponendo certi vincoli conformazionali. Come risultato di queste approssimazioni, le barriere computazionali erano inclini a errori relativamente grandi e non poteva essere garantita la localizzazione del vero stato di transizione. Quando l’applicazione dei primi metodi Hartree-Fock (HF) diventò disponibile per la computazione di molecole di medie dimensioni, il panorama migliorò notevolmente anche se vi era una forte limitazione dovuta al fatto che non venivano prese in considerazione le correlazioni elettroniche, ma che poteva essere in parte superata attraverso l’impiego di metodi superiori e più sviluppati come l’MP2.⁵⁰ Inoltre, sfortunatamente, tale approccio teorico non era gestibile senza un potente sistema computazionale. Ulteriori studi portarono all’introduzione della teoria DFT (teoria del funzionale della densità).

La teoria DFT (*Density Functional Theory*) ha il grande vantaggio di tener conto della correlazione elettronica molecolare senza richiedere costi computazionali troppo elevati.⁵¹ Il concetto alla base della teoria DFT è che per un insieme di atomi, l’energia molecolare dello stato fondamentale, la sua funzione d’onda e tutte le altre proprietà elettroniche molecolari vengono unicamente determinate dalla densità di probabilità elettronica ρ che è funzione delle coordinate spaziali ovvero $\rho(x,y,z)$.⁵² La premessa alla

base della teoria DFT è che l'energia di una molecola può essere determinata dalla densità elettronica invece che da una funzione d'onda. Il teorema originale, delineato da Hohenberg e Kohn,⁵³ fu applicato in principio solo per trovare l'energia elettronica correlata allo stato fondamentale di una molecola. Un'applicazione pratica di questa teoria venne sviluppata successivamente da Kohn e Sham⁵⁴ che espressero la densità elettronica come combinazione lineare di funzioni di base, chiamate "Kohn-Sham orbitals", che costituivano il determinante alla base dei calcoli. Per di più, grazie alla recente disponibilità di economici server ad alte prestazioni e software facilmente gestibili (tra i più famosi: Gaussian03,³³ Turbomole,⁵⁵ Spartan⁵⁶ e NWChem⁵⁷) è possibile l'ottenimento di calcoli ad alti livelli che possono essere risolti in tempi ragionevoli anche per molecole che contengono 50-60 atomi. I calcoli ottenuti con DFT sono molto utili in quanto possono essere applicati sia per ottenere le conformazioni degli stati fondamentali sia per trovare la corretta geometria ed energia dei relativi stati di transizione. Inoltre, grazie alle analisi vibrazionali si può *sempre* avere la conferma che il corretto stato di transizione è stato univocamente individuato.²⁸

Stati Fondamentali

Negli ultimi anni molti articoli hanno confrontato le prestazioni dei vari funzionali del DFT nel calcolare le energie relative delle molecole che prendono parte a certe reazioni,⁵⁸ ma per l'analisi conformazionale i funzionali *ad hoc* sono molto pochi. Nell'esperienza attuale, il funzionale più popolare applicato risulta il B3LYP⁵⁹ il quale può essere utilizzato con differenti basis set, dal relativamente piccolo 6-31G(d) al relativamente grande 6-311++G(2d,p), in modo tale da creare un compromesso efficiente tra accuratezza e costi computazionali. In alcuni casi, le geometrie ottenute tramite calcoli computazionali possono essere confrontate con dati di diffrazione a Raggi-X, mentre in generale le relative energie conformazionali possono essere confrontate con i risultati ottenuti da spettroscopia VT-NMR (analisi NMR a temperatura variabile). Tutto questo è possibile anche se i calcoli sono generalmente riferiti a molecole isolate, le analisi ai Raggi-X sono attribuite allo stato solido e i risultati derivanti dall'NMR alle soluzioni. Perciò, le strutture degli stati fondamentali ricavate dal DFT possono essere quindi confrontate con successo con quelle ricavate da osservazioni sperimentali e le relative energie molecolari delle possibili conformazioni vengono correttamente simulate.²⁸

Stati di Transizione

La determinazione della struttura e dell'energia di uno stato di transizione è un punto cruciale per le analisi dinamiche e per reazioni che coinvolgono sistemi atropoisomerici in quanto ottenere corrette simulazioni delle barriere energetiche è tutt'ora di grande aiuto nelle relative analisi sperimentali. Come definito da D. Young,⁶⁰ uno stato di transizione (o punto di sella) è una struttura matematicamente definita come *“la geometria che ha derivata prima dell'energia uguale a zero rispetto al movimento di ciascuno degli atomi presenti e derivata seconda positiva per tutte le geometrie possibili eccetto che per una”*. In altre parole, uno stato di transizione consiste in un punto di collegamento tra due minimi energetici (gli stati fondamentali) rappresentando esso stesso un punto di massimo nel percorso di reazione, ma che diventa punto di minimo in tutte le altre direzioni. Quando durante la fase di identificazione viene trovato un punto stazionario, il primo passo per verificare se esso corrisponde ad uno stato di transizione è quello di computare le frequenze vibrazionali. Uno stato di transizione deve infatti avere solo una frequenza negativa e il moto vibrazionale che è associato a quella frequenza corrisponde al moto che permette il passaggio verso i reagenti in una direzione e verso i prodotti nell'altra. Sfortunatamente, in contrasto con gli stati di transizione coinvolti in processi ad alta energia (per esempio quelli implicati in reazioni chimiche) nei quali la frequenza immaginaria negativa ha valori elevati, gli stati di transizione coinvolti in processi dinamici intramolecolari presentano generalmente piccole frequenze vibrazionali negative e sono quindi difficilmente identificabili specialmente se sono presenti altri moti molecolari interni allo stesso sistema. D'altra parte però la geometria di uno stato di transizione, quando sono coinvolte elevate frequenze vibrazionali negative, è facilmente idealizzabile in quanto molti parametri geometrici sono fissati dalla struttura molecolare stessa.²⁸

7. Appendice 2

7.1. Dicroismo Circolare Elettronico (ECD)

La determinazione della configurazione assoluta di molecole chirali è un importante aspetto della stereochimica molecolare. I metodi tradizionali per stabilire la configurazione assoluta comprendono cristallografia a Raggi-X, sintesi di molecole chirali attraverso stadi successivi stereochimicamente controllati, rotazione ottica (OR) e dicroismo circolare (CD). Tra questi, solo la cristallografia a Raggi-X è un metodo assoluto, ma il metodo più utilizzato per analizzare e definire la chiralità di un sistema molecolare è la determinazione dell'attività ottica attraverso il dicroismo circolare.⁶¹

Quando un fascio di luce monocromatica linearmente polarizzata attraversa un campione costituito da una sostanza chirale, il piano della luce emergente dal campione forma un *angolo* α con il piano della luce incidente che viene definito *angolo di rotazione ottica* (espresso in gradi). Viene definita *rotazione specifica* $[\alpha]$ la rotazione dovuta ad un campione di concentrazione 1 g/cm^3 contenuto in una cuvetta a cammino ottico pari a 1 dm. Per un campione puro a concentrazione C (o densità ρ entrambe espresse in g/cm^3) e con cammino ottico d (espresso in dm), la rotazione ottica viene espressa come

$$\alpha = [\alpha] C d \quad \text{oppure} \quad \alpha = [\alpha] \rho d$$

La rotazione specifica dipende dalla frequenza della luce incidente e dalla temperatura e in genere i valori vengono misurati alla riga D del sodio ($\lambda = 589 \text{ nm}$) e a $20 \text{ }^\circ\text{C}$. La dipendenza della rotazione ottica dalla frequenza (e quindi dalla lunghezza d'onda della luce incidente) viene detta *dispersione ottica rotatoria* (ORD). Una radiazione linearmente polarizzata è costituita dalla somma di due onde polarizzate circolarmente, una a destra e l'altra a sinistra, di uguale ampiezza e frequenza: una sostanza risulta otticamente attiva quando interagisce in modo diverso con una delle due onde. Più precisamente la rotazione ottica deriva da una diversa velocità di propagazione della luce attraverso il mezzo e quindi è il risultato di un diverso indice di rifrazione ($n_R \neq n_L$).

Un raggio di luce può anche essere circolarmente polarizzato e ciò significa che l'orientazione del campo elettrico, a una data posizione lungo il raggio, ruota nel tempo. La frequenza di rotazione è pari all'oscillazione della frequenza del campo stesso, ma la direzione della rotazione può essere sia oraria (R) sia antioraria (L) rispetto ad un osservatore che guarda il raggio in arrivo. Quando all'interno della molecola otticamente attiva sono presenti gruppi cromofori, alle lunghezze d'onda in cui il campione assorbe la diversa interazione del sistema molecolare con la luce circolarmente polarizzata a destra e a sinistra può comportare un diverso assorbimento delle due componenti dovuto alla presenza di due diversi coefficienti di assorbimento molecolare: $\epsilon_R \neq \epsilon_L$. Tale differenza tra i coefficienti di assorbimento della luce destrógira e levógira viene definita *dicroismo circolare*. Questo effetto può essere misurato con modulatore fotoelastico che alterna rapidamente il raggio, avanti e indietro, tra luce circolarmente polarizzata a destra e a sinistra, seguito da amplificatori di fase e di frequenza per rilevare anche le minime componenti oscillatorie della luce che emerge dal campione. Data la presenza di una differente forza di assorbimento tra le due componenti, il fenomeno del dicroismo circolare può essere sia negativo che positivo. L'andamento dello spettro CD viene direttamente espresso come differenza tra i due coefficienti di estinzione molare secondo la seguente relazione espressa in $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$

$$\Delta\epsilon = \epsilon_L - \epsilon_R$$

Spesso il fenomeno del dicroismo circolare viene espresso in unità angolari prendendo il nome di *ellitticità* (o *ellitticità molare*, $\text{deg cm}^{-1} M^{-1}$) per sottolineare una polarizzazione di tipo ellittico che si viene a generare quando le due componenti di un raggio di luce circolarmente e linearmente polarizzata vengono assorbite in modo differente l'una rispetto all'altra. Infatti, all'uscita del campione, le due componenti circolarmente polarizzate hanno sia una differenza di fase che una diversa ampiezza e nel ricombinarsi danno origine ad una luce polarizzata ellitticamente: prendendo la proiezione del vettore campo elettrico risultante, su un piano perpendicolare alla direzione di propagazione, viene descritto un'ellisse. La direzione dell'asse rispetto alla direzione originaria della luce incidente descrive anche in questo caso un angolo α . L'ellitticità θ è l'angolo (espresso in gradi) la cui tangente è data dal rapporto tra gli assi minore (a) e maggiore (b) dell'ellisse:

$$\theta = \tan^{-1} \frac{a}{b}$$

Il suo valore è legato alla differenza di assorbanza ($\Delta A = A_L - A_R$), la quale corrisponde alla grandezza misurata sperimentalmente. Secondo la legge di Bouguer-Lambert-Beer, considerando un campione a concentrazione molare C (mol/L) e con cammino ottico d espresso in cm,

$$\Delta A = \Delta \varepsilon C d = (\varepsilon_L - \varepsilon_R) C d$$

La differenza di assorbimento è strettamente correlata alla chiralità di una sostanza in quanto consiste in una prova tangibile di come le due immagini speculari di una stessa molecola interagiscono in modo diverso col medesimo fascio di luce. Così il dicroismo circolare viene visto come una delle più potenti tecniche di analisi stereochimica: è sensibile alla configurazione assoluta e alle caratteristiche conformazionali del sistema che spesso sono oscurate alle normali tecniche spettroscopiche in assorbimento.³⁹

Due sono le regioni dello spettro più investigate:

- Regione dell'UV-VIS con delineazione delle transizioni elettroniche principali che avvengono all'interno della molecola. Infatti, non tutte le bande di assorbimento di una sostanza otticamente attiva danno origine a bande dicroiche in quanto, in alcune bande, i coefficienti ε_R e ε_L non sono diversi. È la tecnica più comune e ciò che si ottiene è un'analisi ECD (dicroismo circolare elettronico).
- Regione dell'IR con delineazione di tutte le frequenze vibrazionali del sistema molecolare. Questa tecnica è meglio nota come VCD e consiste in un dicroismo circolare vibrazionale.

Lo spettro CD di due enantiomeri puri differisce di segno ma non di ampiezza del segnale. Non esiste una relazione diretta tra la configurazione assoluta di un enantiomero e l'andamento del suo spettro ECD in quanto lo spettro CD di una molecola dipende dalle relazioni elettroniche e geometriche proprie del sistema molecolare in esame.⁶²

L'andamento ECD racchiude la variazione della differenza tra i coefficiente di assorbimento molare levogiro e destrogiro in funzione della variazione della frequenza (e quindi della lunghezza d'onda) del raggio incidente ovvero $\Delta \varepsilon = f(\lambda)$.

I risultati sperimentali di caratterizzazioni ECD di una molecola sono spesso visualizzati o insieme ad un altro spettro sperimentale di riferimento o insieme al relativo spettro simulato ottenuto da calcoli teorici. In entrambi i casi è molto importante scegliere correttamente i dati di riferimento su cui basarsi in quanto l'aspetto dello spettro ECD ovvero la posizione, l'intensità e il segno delle bande, riflette la natura del cromoforo e l'ambiente che lo circonda. Questo è dovuto al fatto che gli spettri di due enantiomeri della stessa molecola sono condizionati sia dai gruppi cromofori presenti che dal sistema geometrico complessivo che li circonda. Infatti ogni differenza conformazionale, alterazione della natura del cromoforo o eventuali perturbazioni tra il campione da analizzare e il riferimento in esame rendono inaffidabili le conclusioni che ne derivano.

Il metodo DT-DFT (Time-Dependent Density Functional Theory)^{28 39} è attualmente uno dei migliori metodi computazionali che si basano sulla struttura elettronica del sistema molecolare per la simulazione degli spettri ECD. Questo metodo estende la già nota teoria del DFT, applicata per l'ottimizzazione degli stati fondamentali, allo studio degli stati molecolari eccitati e, in generale, ai fenomeni molecolari dipendenti dal tempo. Con questo approccio, anche basandoci sulla più semplice e approssimata teoria del potenziale di Kohn-Sham, gli spettri ECD simulati sono in buon accordo con quelli sperimentali.

8. Bibliografia

- ¹ Numero speciale sull' organocatalisi: *Tetrahedron* **2006**, 62, 243-502.
- ² Terada, M. *Synthesis* **2010**, 12, 1929-1982.
- ³ Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901.
- ⁴ (a) Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, 424, 146. (b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 92.
- ⁵ Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10054.
- ⁶ Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14416.
- ⁷ (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1566. (b) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356. (c) Rueping, M.; Azap, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 7832. (d) Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2583. (e) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissmann, T.; Bolte, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3781. (f) Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 84. (g) Akiyama, T.; Saitoh, Y.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1523. (h) Rowland, G. B.; Zhang, H.; Rowland, E. B.; Chennamadhavuni, S.; Wang, Y.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15696. (i) Guo, Q. S.; Du, D. M.; Xu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 759. (j) Chen, X. H.; Zhang, W. Q.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5652. (k) Shapiro, N. D.; Rauniyar, V.; Hamilton, G. L.; Wu, J.; Toste, F. D. *Nature* **2011**, 470, 245. (l) Xu, F. X.; Huang, D.; Han, C.; Shen, W.; Lin, X. F.; Wang, Y. G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8677. (m) Mori, K.; Ehara, K.; Kurihara, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6166.
- ⁸ Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7424.
- ⁹ Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626.
- ¹⁰ García-García, P.; Lay, F.; García-García, P.; Rabalakos, C.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 4363.
- ¹¹ Berkessel, A.; Christ, P.; Leconte, N.; Neudörfl, J. M.; Schäfer, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5165.
- ¹² (a) Mori, K.; Ichikawa, Y.; Kobayashi, M.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 3964. (b) Zhang, H.; Wen, X.; Gan, L.; Peng, Y. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2126.

-
- ¹³ (a) Zheng, M.; Liu, Y.; Wang, C.; Liu, S.; Lin, W. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2623. (b) Rueping, M.; Bootwicha, T.; Kambutong, S.; Sugiono, E. *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 1195. (c) Xing, C. H.; Liao, Y. X.; Ng, J.; Hu, Q. S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4125. (d) Feng, J.; Yan, W.; Wang, D.; Li, P.; Sun, Q.; Wang, R. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8003. (e) Cheng, D. J.; Wu, H. B.; Tian, S. K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5636. (f) Rueping, M.; Raja, S.; Nuñez, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 563. (g) Yin, Q.; You, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1344. (h) Wang, T.; Zhang, G. W.; Teng, Y.; Nie, J.; Zheng, Y.; Ma, J. A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2773.
- ¹⁴ (a) Li, G.; Liang, T.; Wojtas, L.; Antilla, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 4628. (b) Chen, Z.; Wang, B.; Wang, Z.; Zhu, G.; Sun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 2027. (c) Momiyama, N.; Konno, T.; Furiya, Y.; Iwamoto, T.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19294.
- ¹⁵ (a) Cai, Q.; Liang, X.-W.; Wang, S.-G.; You, S.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1602. (b) Huang, D.; Xu, F. X.; Lin, X. F.; Wang, Y. G. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 11. (c) Cai, Q.; Liang, X.-W.; Wang, S.-G.; Zhang, J. W.; Zhang, X.; You, S. L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5022. (d) Duce, S.; Pesciaioli, F.; Gramigna, L.; Bernardi, L.; Mazzanti, A.; Ricci, A.; Bartoli, G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 860.
- ¹⁶ (a) Shen, K.; Liu, X.; Cai, Y.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6008. (b) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 2617. (c) Rueping, M.; Sugiono, E.; Moreth, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 759.
- ¹⁷ (a) Serdyuk, O. V.; Zamfir, A.; Hampel, F.; Tsogoeva, S. B. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3115. (b) Zhang, Z.; Antilla, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 11778. (c) Terada, M.; Toda, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 2093. (d) He, L.; Chen, X. H.; Wang, D. N.; Luo, S. W.; Zhang, W. Q.; Yu, J.; Ren, L.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13504. (e) Bernardi, L.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Leo, V.; Mazzanti, A.; Ricci, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3399.
- ¹⁸ (a) Ren, L.; Lian, X.-L.; Gong, L.-Z. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 3315. (b) Chen, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10947. (c) Das, J.; Le Cavalier, F.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6628. (d) Pousse, G.; Cavalier, F. L.; Humphreys, L.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3582. (e) Terada, M.; Tanaka, H.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3430.

-
- ¹⁹ (a) Shi, F.; Xing, G.-J.; Zhu, R.-Y.; Tan, W.; Tu, S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 128. (b) Wu, H.; He, Y.-P.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2013**, 15, 460. (c) Shi, F.; Xing, G.-J.; Tao, Z.-L.; Luo, S.-W.; Tu, S.-J.; Gong, L.-Z. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6970.
- ²⁰ Sickert, M.; Schneider, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3631.
- ²¹ Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2254.
- ²² Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fucjibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566.
- ²³ Rueping, M.; Azap, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7832.
- ²⁴ Quin, L. D. *A Guide to Organophosphorus Chemistry*; John Wiley and Sons: New York, **2000**, 133.
- ²⁵ Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 289.
- ²⁶ Kuhn, R. “*Molekulareasymmetrie*”, Stereochemie, Freudenberg, K. Ed.; Franz Deuticke, **1933**, 803.
- ²⁷ Oki, M. *Topics in stereochemistry* **1983**, 14, 1-81
- ²⁸ Casarini, D.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2035-2056.
- ²⁹ Noyori, R.; Tkaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345-350
- ³⁰ (a) W. Koch; M. C. Holthausen *A Chemist’s Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim, 2nd ed., **2002**. (b) *A Primer in Density Functional Theory* (Eds.: C. Fiolhais, F. Nogueira, M. Marques), Springer-Verlag, Heidelberg, **2003**.
- ³¹ Mitchell, P. C. H. *Appl. Organometal. Chem.* **2000**, 14, 744–747 in the preface to: *A Chemist’s Guide to Density Functional Theory* Koch, W.; Holthausen, M. C. Wiley-VCH, Weinheim, 2nd ed., **2002**.
- ³² (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652; (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785-789. (c) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623-11627.
- ³³ *Gaussian09*, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J.

Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

³⁴ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. in *Organic Chemistry* **2001**, Oxford University Press.

³⁵ Simonsen, K. B.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7536-7538.

³⁶ Caruana, L.; Fochi, M.; Ranieri, S.; Mazzanti, A.; Bernardi, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 880-882.

³⁷ Eyring, H. *Chem. Revs.* **1935**, *17*, 65.

³⁸ Klusmann, M.; Ratjen, L.; Hoffmann, S.; Wakchaure, V.; Goddard, R.; List, B. *Synlett* **2010**, *14*, 2189.

³⁹ Berova, N.; Di Bari, L.; Pescitelli, G. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 914-931.

⁴⁰ *Org. Synth.* **2011**, *88*, 406-417.

⁴¹ Feng, X et al. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6008-6014.

⁴² P. J. Jessup, C. B. Petty, J. Ross and L. E. Overman, *Organic Syntheses, Coll. Vol. 6*, 1988, **6**, 95.

⁴³ Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551-8566.

⁴⁴ *PCMODEL*, v9, Serena Software, Bloomington, IN (USA).

⁴⁵ Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1966**, *17*, 520-552.

⁴⁶ Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Case, D. A.; Singh, U. C.; Ghio, C.; Alagona, G.; Profeta, S.; Weiner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 765-784.

⁴⁷ Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909.

⁴⁸ a) Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209-220. b) Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221-264.

⁴⁹ Bingham, R. C.; Dewar, M. J. S.; Lo, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1285-1293.

⁵⁰ Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *166*, 281-289.

⁵¹ a) Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim, 2nd ed., **2002**. b) *A Primer in Density Functional Theory* (Eds.; C. Fiolhais, F. Nogueira, M. Marques), Springer-Verlag, Heidelberg, **2003**.

-
- ⁵² Mitchell, P. C. H. *Appl. Organometal. Chem.* **2000**, *14*, 744–747 in the preface to: *Chemist's Guide to Density Functional Theory* Koch, W.; Holthausen, M. C. Wiley-VCH, Weinheim, 2nd ed., **2002**.
- ⁵³ Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864.
- ⁵⁴ Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133.
- ⁵⁵ Ahlrichs, R.; Bär, M.; Häser, M.; Horn, H.; Kölmel, C. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *162*, 165-169. Vedere anche: <http://www.turbomole.com/>.
- ⁵⁶ *Spartan 08*, Wavefunction Inc., Irvine, CA (USA).
- ⁵⁷ Kendall, R. A.; Apra, E.; Bernholdt, D. E.; Bylaska, E. J.; Dupuis, M.; Fann, G. I.; Harrison, R. J.; Ju, J.; Nichols, J. A.; Nieplocha, J.; Straatsma, T. P.; Windus, T. L.; Wong, A. T. *Computer Phys. Commun.* **2000**, *128*, 260-283. Vedere anche: <http://www.emsl.pnl.gov/capabilities/computing/nwchem/>.
- ⁵⁸ a) Check, C. E.; Gilbert, T. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9828–9834; b) Wodrich, M. D.; Corminbouef, C.; Schleyer, P. v. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3631–3634; c) Shreiner, P. R.; Fokin, A. A.; Pascal, R. A.; De Mejere, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3635–3638; d) Grimme, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4460–4464; e) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5753–5755; f) Rokob, T. A.; Hamza, A.; Pápai, I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4279–4282; g) Shreiner, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4217–4219; h) Wodrich, M. D.; Wannere, C. S.; Mo, Y.; Jarowski, P. D.; Houk, K. N.; Schleyer, P. v. R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7731–7744; i) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167; j) Schwabe, T.; Grimme, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 569–579; k) Wodrich, M. D.; Jana, D. F.; Schleyer, P. v. R.; Corminbouef, C. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 11495–11500.
- ⁵⁹ a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652; b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789. c) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627.
- ⁶⁰ Young, D. *Computational Chemistry*, capitolo 17, 147-158, Wiley Interscience, New York, **2001**.
- ⁶¹ Berova, N.; Nakanishi, K.; Woody, R. W. *Circular dichroism, Principles and applications*, 2nd Edition, Wiley-VCH, **2000**.
- ⁶² Warnke, I.; Furche, F. *WIREs Comput Mol Sci* **2012**, *2*, 150–166.