

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

**Regio- e stereocontrollo nell’addizione
viniloga di alchilidenossindoli a nitrostireni
via organocatalisi**

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Nicola Di Iorio

RELATORE

Chiar.mo Prof. Paolo Righi

CORRELATORE

Dr. Giorgio Bencivenni

Sessione II

Anno Accademico 2012-2013

ABSTRACT

Argomento della Tesi è l'attivazione simultanea, a opera di 9-*epi*-NH₂-DHQA-TU, di derivati di alchilidenossindoli e nitrostireni, rispettivamente via base catalisi e catalisi via legame a idrogeno. I substrati scelti, di grande interesse biologico, vengono utilizzati come materiali di partenza in una addizione viniloga di Michael che porta alla formazione di due carboni chirali di cui si vuole controllare la configurazione, molto lontani dal sito attivo e rispettivamente in posizione γ e δ . Viene riportata la prima variante di questa reazione che, per la particolare struttura degli ossindoli di partenza, presenta un elevato grado di complessità stereochimica. Infatti possono formarsi potenzialmente 24 isomeri del prodotto. In particolare, siccome l'attacco nucleofilo può essere effettuato da più punti non equivalenti del reagente, si mira soprattutto ad ottenere la regio- e la stereoselettività della reazione. Abbiamo riscontrato che questa via di funzionalizzazione viniloga organocatalizzata può rappresentare un'ottima integrazione di quella metallo-catalizzata. Fornisce prodotti di elevata complessità stereochimica con rese da buone ad alte e eccellente purezza ottica.

The topic of this work is the simultaneous activation, promoted by 9-*epi*-NH₂-DHQA-TU, of alkylideneoxindole and nitrostyrene derivatives, respectively via base catalysis and hydrogen-bond catalysis. The chosen substrates, of high biological interest, are used as starting materials for a vinylogous Michael addition where we wish to control the stereochemistry of the two asymmetric carbons far away from the active site, respectively in γ and δ position. Due to the particular structure of the starting oxindoles, it is hereby presented the first variant of this reaction performed at its highest level of stereochemical complexity. It is possible as a matter of fact, to generate 24 isomers of the product. Specifically, given that the nucleophilic attack can occur from various, non equivalent regions of the starting molecule, our main goal was to achieve a complete regio- and stereocontrol of the reaction. We have verified that the reported organocatalyzed vinylogous reaction represents a valid integration of the metal-catalyzed one, for it affords highly stereochemically complex products in good to high yields and excellent optical purity.

TALETE PER PRIMO DISSE: *“πολλές λέξεις δεν είναι ποτέ ένα σημάδι της μεγάλης σοφίας”*.

POINCARÈ CONTINUÒ: *“on fait la science avec des faits comme une maison avec des pierres; mais une accumulation de faits n'est pas plus une science qu'un tas de pierres n'est une maison”*.

TURGENEV CONCLUDE: *“Порядочный химик в двадцать раз полезнее всякого поэта”*.

INDICE

1	INTRODUZIONE.....	13
1.1	Sintesi e catalisi asimmetrica	13
1.2	Organocatalisi asimmetrica: amminocatalisi e metodi di attivazione 18	
1.2.1	Catalisi via enammina.....	19
1.2.2	Catalisi via ione imminio	20
1.2.3	Catalisi tandem	22
1.2.4	SOMO catalisi	23
1.2.5	Catalisi via dienammina e trienammina	24
1.2.6	Base catalisi e alcaloidi della cincona	25
1.2.7	Catalisi via legame idrogeno	28
1.3	Sistemi viniloghi	29
1.4	Scelta dei substrati	30
2	OBIETTIVI.....	32
3	RISULTATI E DISCUSSIONE.....	35
3.1	Preparazione e reattività degli ossindoli di partenza.....	35
3.2	Elementi di stereochimica e potenziali outcoming.....	39
3.3	Reazione viniloga organocatalizzata	43
3.3.1	Studio NMR e identificazione della struttura dei prodotti.....	46
3.3.2	Screening preliminari	49

3.3.3	Verifica della generalità della reazione	51
3.3.4	Determinazione della configurazione assoluta dei prodotti	55
4	CONCLUSIONI	58
5	PARTE SPERIMENTALE.....	59
6	BIBLIOGRAFIA.....	71

Abbreviazioni e sinonimi

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

QA: Chinina

QDA: Chinidina

DHQA: Diidrochinina

DHQDA: Diidrochinidina

OFBA: Acido ortofluorobenzoico

DMAP: 4-Dimetilamminopiridina

DCM: Diclorometano

THF: Tetraidrofurano

DMF: Dimetilformammide

TMS: Tetrametilsilano

Boc: *tert*-Butossicarbonile

Moc: Metilossicarbonile

FANS: Farmaco Antinfiammatorio Non Steroideo

EWG: Electron Withdrawing Group (gruppo elettron-attrattore)

r.t.: Temperatura Ambiente

Lg: Leaving group (gruppo uscente)

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital

SOMO: Singly Occupied Molecular Orbital

NMR: Risonanza Magnetica Nucleare

DEPT: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

gCOSY: Gradient Correlation Spettroscopy

NOESY: Nuclear Overhauser Effect Spettroscopy

NOE: Nuclear Overhauser Effect

d.r.: Rapporto Diastereoisomerico

ee%: Eccesso Enantiomerico

HPLC: High Pressure Liquid Chromatography

TLC: Thin Layer Chromatography

1 INTRODUZIONE

1.1 Sintesi e catalisi asimmetrica

Ormai da più di 50 anni, a seguito della sempre più estesa comprensione dei meccanismi biologici e della chiralità intrinseca che questi hanno, è diventata una priorità per l'industria farmaceutica e per quei rami della chimica che si occupano della sintesi di molecole organiche, la necessità di sviluppare nuovi processi e vie sintetiche che portino all'ottenimento di un solo enantiomero di una generica molecola obiettivo.

Il concetto di chiralità fu definito per la prima volta¹ da Lord Kelvin, agli inizi del 1900, come l'eventualità che un oggetto possa esistere in due forme speculari non sovrapponibili tra loro chiamate appunto enantiomeri. Se la loro definizione risale ai primi anni del 1900, la loro scoperta ad opera di Louis Pasteur² è datata addirittura 1848. Egli fu il primo infatti a isolare le due forme speculari del sale di sodio e ammonio dell'acido tartarico e a studiarne le particolari proprietà.

Negli altri tipi di isomeria, una generica differenza strutturale tra due isomeri fa sorgere tra loro anche una differenza chimico-fisica, che li rende isolabili l'uno dall'altro. Al contrario, gli enantiomeri di una molecola non sono separabili con metodi convenzionali perché conservano le stesse caratteristiche chimico-fisiche (solubilità, punto di fusione o ebollizione, indice di rifrazione, polarità, ecc...) con la sola eccezione della capacità di interagire in modo opposto con la luce polarizzata: sono quindi otticamente attivi. Nello specifico, l'enantiomero che ruota il piano di un fascio di luce polarizzata in senso orario è detto destrogiro, viceversa l'altro enantiometro è detto levogiro. I carboni chirali sono invece denominati R o S in base all'orientamento dei loro sostituenti, cioè in base alla loro configurazione assoluta. Il grado di purezza ottica viene valutato attraverso l'eccesso enantiomerico, calcolato come:

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

Equazione 1.1: calcolo dell'eccesso enantiomerico

Quindi una miscela racema (con rapporto di enantiomeri 1:1) ha $ee\% = 0$ mentre un composto enantiopuro ha $ee\% = 100$.

La necessità di separare questo particolare tipo di isomeri, scaturisce in primo luogo dal fatto che hanno diversa attività biologica. Infatti in natura le biomolecole (amminoacidi, carboidrati, ecc...) esistono sotto forma di singolo enantiomero: di conseguenza processi sintetici e recettori biologici sono enantioselettivi.³

Un esempio di ciò è dato dal limonene, infatti l'enantiomero R di questo terpene ha un forte odore di arancia, mentre l'enantiomero S odora di resina.

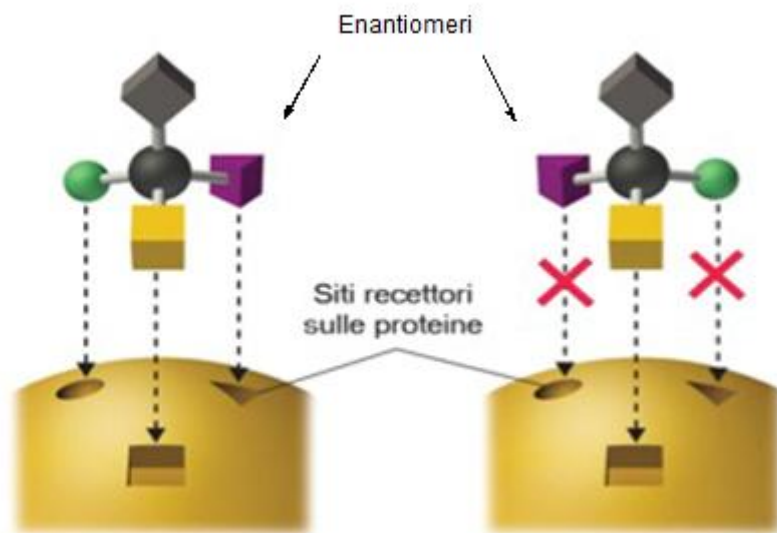


Figura 1.1: schematizzazione del comportamento di un recettore nei confronti di due enantiomeri

È chiaro che a livello medico-farmacologico questo fenomeno può avere delle ripercussioni gravissime. In pratica se un principio attivo chirale viene somministrato come miscela racemica possono verificarsi due possibilità: l'enantiomero “silente” è inattivo a livello biologico e quindi non occorre avere il farmaco enantiopuro, oppure può essere nocivo per un determinato apparato o ciclo metabolico. Quindi nel primo caso si ha “solo” un problema di costi ed economia atomica, infatti bisogna raddoppiare la produzione e quindi il dosaggio del principio attivo, perché è usato solo per metà dall'organismo. Nel secondo caso invece si può sviluppare ogni tipo di scenario clinico. In merito a ciò si può ricordare il caso tristemente famoso della talidomide:⁴ questo principio attivo fu immesso nel mercato farmaceutico nel 1957 in miscela racemica come sedativo e trovò largo impiego nel trattamento delle nausee che si hanno nei primi mesi di gravidanza. L'enantiomero R di questo principio attivo è effettivamente un innocuo sedativo, al contrario la forma S esercita una potente azione teratogena che porta alla nascita di bambini focomelici.

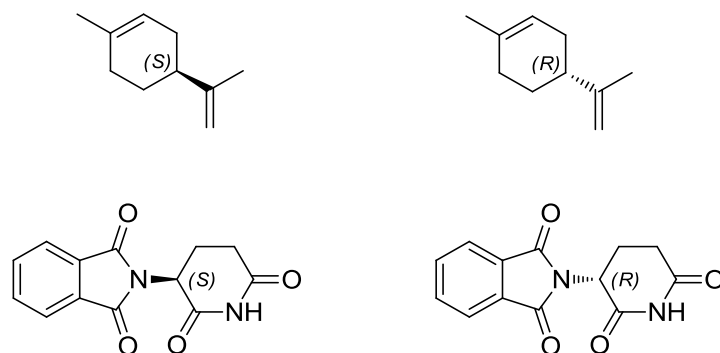


Figura 1.2: i due enantiomeri del limonene e della talidomide

Alla luce di ciò, è chiaro che la ricerca di strategie per la sintesi di composti enantiopuri è un ramo di fondamentale importanza per la comunità scientifica che opera nel settore chimico e medico-farmaceutico.

Storicamente, il primo metodo messo a punto per ottenere molecole enantiopure, è la *risoluzione* di una miscela racemica: un processo che prevede la separazione dei due enantiomeri o l'interconversione di un enantiomero nell'altro. Per fare ciò ci sono diversi metodi, applicabili a seconda delle funzionalità chimiche presenti sulla molecola obiettivo. I più utilizzati sono la risoluzione chimica e cinetica: nel primo caso si fa reagire il racemo con una molecola enantiopura formando così due diastereoisomeri separabili, per poi liberare la molecola obiettivo in forma di singolo enantiomero. Pascal fu il primo a usare questo metodo formando il sale diastereoisomerico dell'acido tartarico. Nel secondo caso il racemato viene funzionalizzato in maniera reversibile, facendolo reagire con un agente risolvente chirale che ha una diversa velocità di reazione nei confronti dei due enantiomeri. Industrialmente, la risoluzione di racemi è utilizzata per la produzione di più del 50% dei farmaci otticamente attivi disponibili sul mercato; nello specifico vengono prodotti in questo modo anche i principi attivi della famiglia dei "profeni" (FANS) come il naprossene.⁵

Nonostante l'efficienza di una risoluzione in termini di ee% sia in genere molto elevata, è chiaro che porta comunque alla perdita del 50% della molecola obiettivo che esiste sotto forma dell'enantiomero indesiderato. Il più delle volte questo può essere ulteriormente racemizzato e riciclato in testa al processo di risoluzione, ma questo comporta la necessità di una ulteriore lavorazione. Tutto ciò fa sì che la sostenibilità ambientale di questo tipo di processo sia alquanto bassa perché privo di praticità economica ed atomica.

Un altro modo per ottenere composti otticamente puri è quello di avvalersi dei building block presenti nel *chiral pool*. Sono composti presenti in natura, come per esempio zuccheri o alcaloidi, e quindi già sotto forma di singolo enantiomero per cui, utilizzando reazioni stereospecifiche (ad esempio S_N2), si mantiene inalterata la purezza ottica del substrato. Naturalmente questo metodo sintetico presenta grossi limiti non solo dal punto di vista delle reazioni utilizzabili, che sono limitate alle sole reazioni stereoselettive, ma anche dal punto di vista dei reagenti. Infatti si sfrutta la via del *chiral pool* solo quando la molecola obiettivo è strutturalmente molto simile a una generica molecola presente nel *pool*. Se così non fosse, si avrebbe un numero eccessivo di passaggi sintetici da cui scaturiscono una bassa resa globale, un costo finale elevato e ancora una volta una bassa sostenibilità ambientale.

Resta comunque un fatto innegabile che, se molecola obiettivo e reagente sono strutturalmente simili, la sintesi dal *chiral pool* è un valido ed efficace metodo per ottenere composti enantiopuri. In letteratura si possono trovare molti casi di questo tipo. Un esempio su tutti è quello del tassolo, uno dei più potenti agenti antitumorali disponibili sul mercato,⁶ la cui sintesi per la produzione di massa è stata messa a punto a partire dalla 10-deacetilbaccatina⁷ (un composto naturale estraibile dal *taxus baccata*).

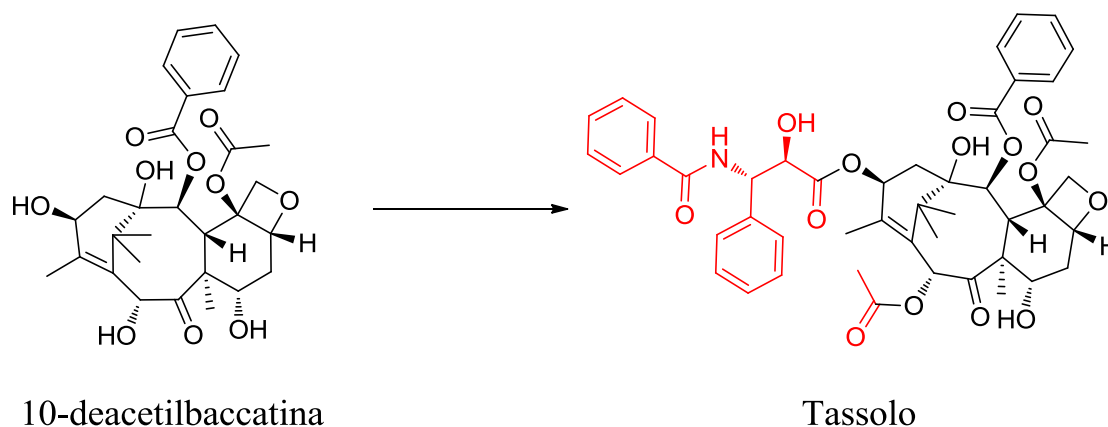
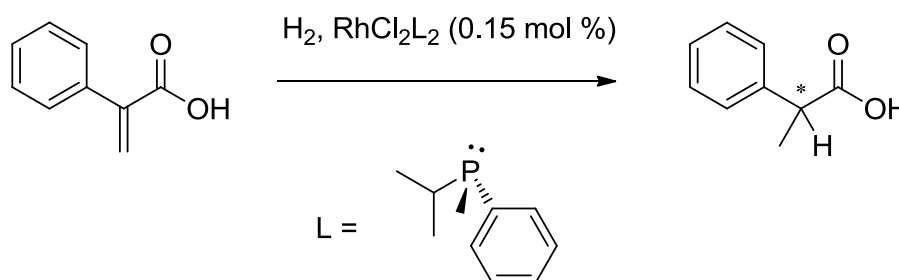


Figura 1.3: Strutture del tassolo e del suo precursore, 10-deacetilbaccatina

Come già detto, i metodi finora riportati sono estremamente validi se applicati in opportune e limitate situazioni. Al di fuori di queste però perdono di efficacia e praticità (chimica ed economica), quindi si è rivelato necessario mettere a punto dei metodi generali che possano essere rivolti ad una più vasta gamma di molecole e che allo stesso tempo siano sostenibili sia dal punto di vista economico che ambientale. Anche per fare fronte a queste esigenze è nata la *catalisi asimmetrica*. Non a caso uno dei principi della

green chemistry esorta, laddove sia possibile, all'utilizzo di processi catalitici (asimmetrici e non). Questi infatti sono intrinsecamente più sostenibili perché aumentano velocità di reazione e selettività, e il catalizzatore può essere usato per più cicli sintetici. In questo modo crescono produttività ed economia atomica, contemporaneamente diminuiscono i costi di processo dovuti alla separazione e alla purificazione dei prodotti: il tutto si traduce in una maggiore efficienza globale.

Ma come può un catalizzatore determinare la configurazione stereochimica assoluta di una generica molecola obiettivo? Probabilmente il primo a rispondere a questa domanda fu Knowles (premio Nobel per la chimica nel 2001): negli anni '70, mettendo a punto la prima idrogenazione enantioselettiva, riportò uno dei primi esempi di *metallo-catalisi asimmetrica*.⁸ Sulla scia di Wilkinson,⁹ osservò che coordinando il rodio con fosfine chirali si riusciva a controllare parzialmente la configurazione assoluta dei carboni idrogenati ottenendo un arricchimento enantiomerico dei prodotti.



Schema 1.1: reazione di idrogenazione asimmetrica

L'evidenza sperimentale suggerisce quindi che sistemi catalitici costituiti da composti di coordinazione intrinsecamente ingombrati e/o chirali riescono a trasmettere la loro chiralità anche ai prodotti della reazione che catalizzano, discriminando tra la faccia pro-R e la faccia pro-S di un generico substrato prochirale. Questo fenomeno si è rivelato del tutto generale. Esistono infatti diversi altri casi (anche di reazioni molto diverse tra loro) di sintesi di composti effettuate via metallo-catalisi asimmetrica.^{10,11} Di fatto si evince che due enantiomeri sono chimicamente uguali se interagiscono con un intorno achirale al contrario un intorno chirale riesce a discriminare un enantiomero dall'altro. Sulla base di questo principio, parallelamente allo sviluppo della metallo-catalisi, si è sviluppato un altro ramo della catalisi asimmetrica per la sintesi di composti otticamente attivi: l'*organocatalisi asimmetrica*.

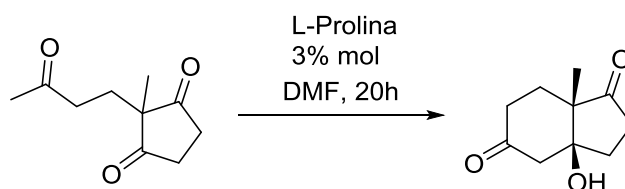
1.2 Organocatalisi asimmetrica: amminocatalisi e metodi di attivazione

Si definisce organocatalisi asimmetrica l'uso di piccole molecole organiche chirali come catalizzatori per reazioni asimmetriche. Ormai questo ramo della sintesi organica ha acquisito un ruolo di tutto rispetto come metodo per l'ottenimento di composti enantiopuri. Presenta infatti molti lati positivi che lo rendono una possibile alternativa (o integrazione) a tutti gli altri metodi elencati finora.

Innanzitutto gli organocatalizzatori come amminoacidi (prolina) o alcaloidi (chinina) e loro derivati sono molecole naturali e, contrariamente ai catalizzatori a base metallica, sono disponibili in abbondanza e quindi a basso costo. Inoltre data la loro stabilità, possono essere maneggiati senza necessità di escludere l'umidità o l'ossigeno e senza i rischi comunemente associati ai metalli come degradazione, disattivazione o piroforicità. Infine sono molto più sicuri dei metalli anche dal punto di vista della tossicità nei confronti di uomo e ambiente.

Tutti questi fattori quindi si traducono in costi minori e sostenibilità ambientale maggiore, a favore dell'organocatalisi. È chiaro però che ad essa sono associati anche degli svantaggi: basso *turnover number* da cui scaturisce un elevato *loading catalitico* richiesto (in genere dal 2 al 20% molare) e applicabilità limitata spesso ai soli composti carbonilici. Tutto ciò contribuisce a rendere l'organocatalisi un ramo della sintesi asimmetrica molto interessante accademicamente ma, nonostante i buoni presupposti, non ancora effettivamente competitivo a livello industriale.

Il primo esempio di reazione organocatalitica, presentato negli anni '70, fu la desimmetrizzazione di un trichetone attraverso una reazione aldolica intramolecolare mediata da L-prolina (Schema 1.2).¹²



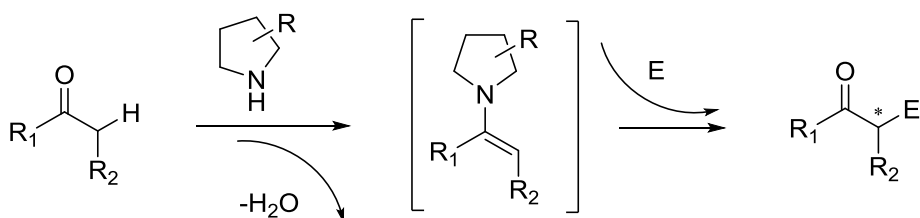
Schema 1.2: Primo esempio di reazione organocatalitica asimmetrica

A quel tempo però non venne dato il giusto peso al lavoro effettuato a causa di una mancata spiegazione del meccanismo di reazione. Bisogna quindi aspettare trent'anni quando List e MacMillan pubblicano parallelamente due lavori,^{13,14} completi di studi

meccanicistici, che diedero nome e cognome all'organocatalisi asimmetrica e fecero sì che si sviluppasse in maniera esponenziale dal 2000 ad oggi. In quasi 15 anni di storia sono state osservate e sviluppate diverse vie catalitiche, ma vedremo ora come tutte rimandano alle due principali e come queste siano strettamente legate tra di loro.

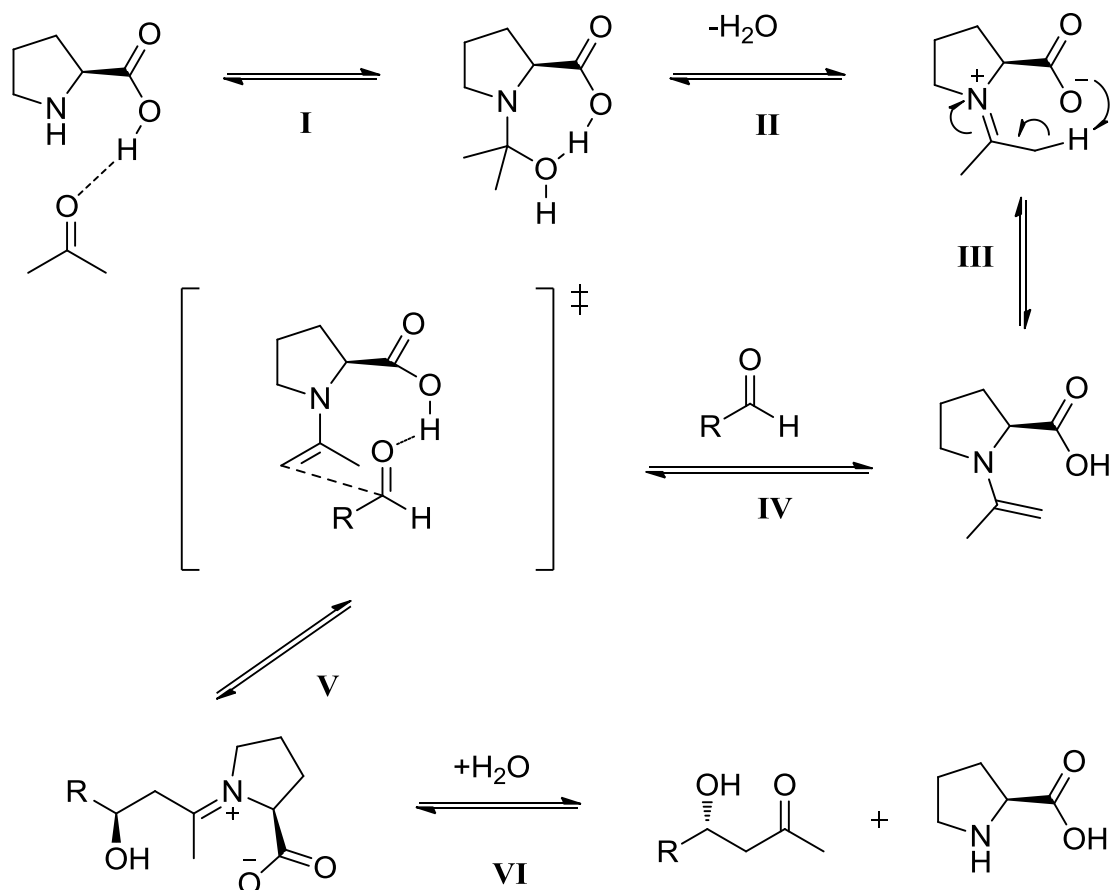
1.2.1 Catalisi via enammina

In ordine cronologico, è la prima ad essere riportata (da List e collaboratori). In presenza di un'ammina secondaria chirale come catalizzatore, un generico composto carbonilico saturo, sia esso un'aldeide o un chetone, porta alla formazione di un'enammina, un intermedio di reazione la cui nucleofilicità nella posizione α al carbonile risulta essere maggiore rispetto al composto carbonilico di partenza.



Schema 1.3: Formazione dell'enammina e del conseguente stereocentro in α

Questo tipo di attivazione è detto *HOMO raising*. Nel caso specifico di List, si studia la reazione aldolica intermolecolare dell'acetone con aldeidi e il catalizzatore usato è la prolina. La funzione del catalizzatore non è solo quella di generare l'enammina nucleofila, ma anche quella di instaurare, attraverso la funzionalità ossidrilica acida, robuste interazioni a idrogeno, che danno rigidità allo stato di transizione e permettono l'arricchimento enantiomerico del prodotto. Di seguito è riportato il meccanismo di reazione proposto che può essere considerato generico per cicli catalitici via enammina (schema 1.4).

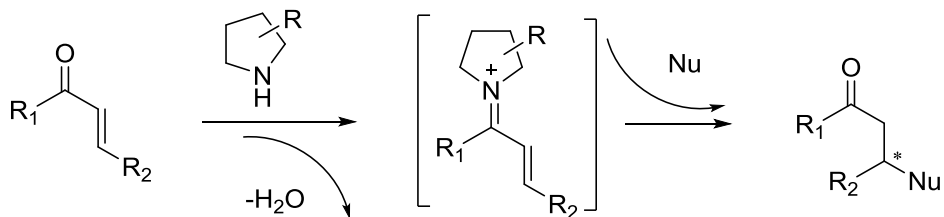


Schema 1.4: meccanismo della reazione aldolica intermolecolare dell'acetone via enammina

È importante notare come, nel passaggio **III**, attraverso uno scambio di protone, l'enammina nucleofila in α è in equilibrio con il rispettivo ione imminio elettrofilo sul carbonile. Questa duplice natura elettronica è tipica dei composti carbonilici. Essa li rende reagenti versatili per la sintesi organica: è apparso subito chiaro infatti che opportune condizioni di reazione riescono a favorire un comportamento nucleofilo come nel caso dell'esempio riportato, o elettrofilo come nel caso seguente.

1.2.2 Catalisi via ione imminio

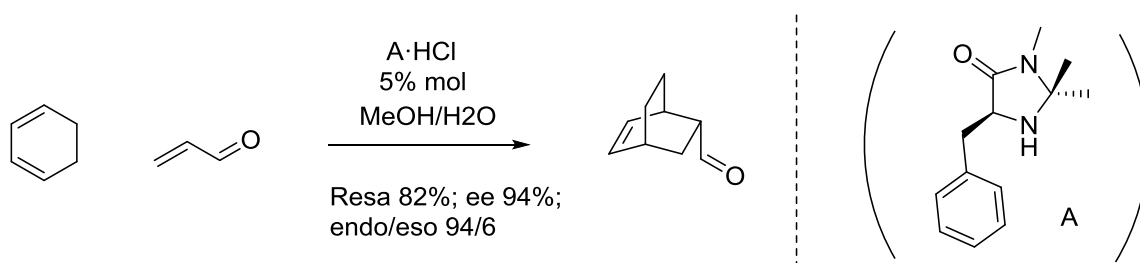
Nel lavoro di MacMillan (il primo a riportare questo particolare tipo di meccanismo) si studia invece la reattività di sistemi carbonilici α,β -insaturi e, analogamente al caso precedente, il carbonile condensa su un'ammina opportunamente ingombrata, portando alla formazione di uno ione imminio elettrofilo in posizione β al carbonile.



Schema 1.5: formazione dello ione imminio e del conseguente stereocentro in β

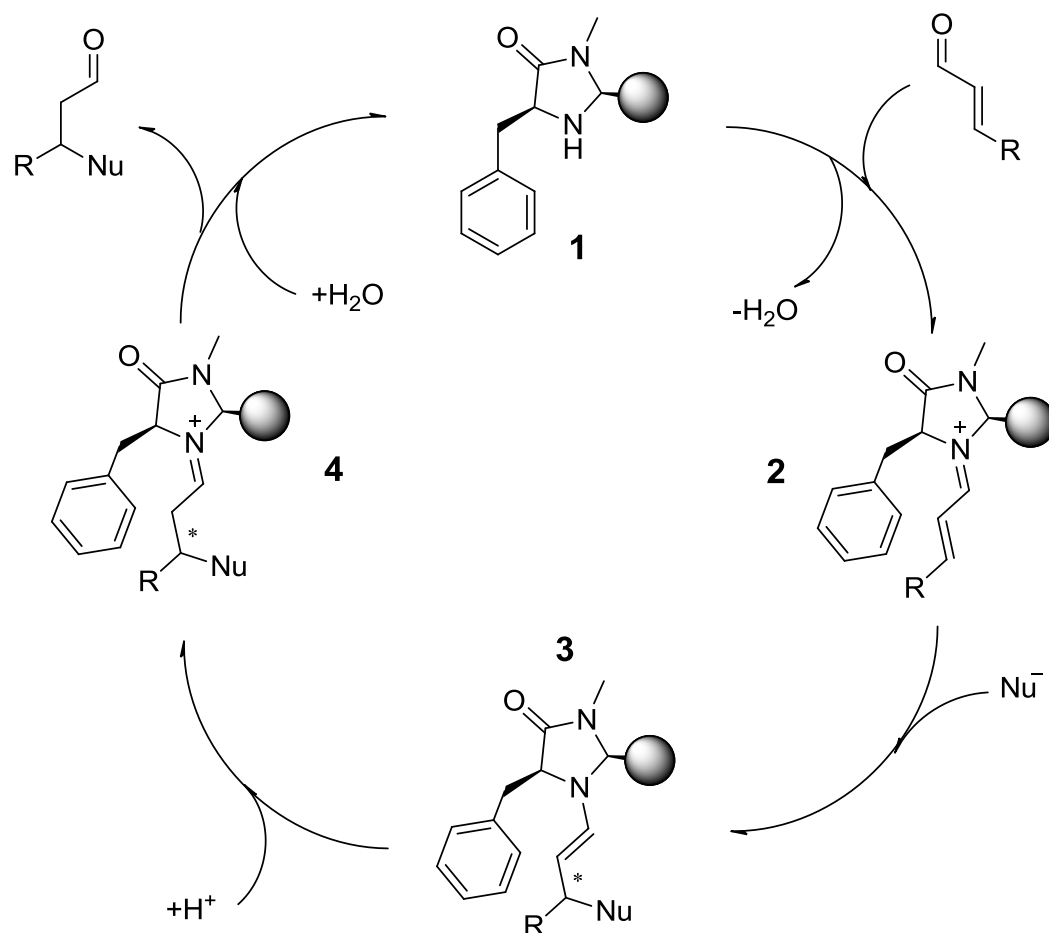
Quest'attivazione è detta invece *LUMO lowering* e la posizione β del nuovo intermedio generato risulta essere molto più elettrofila rispetto al composto carbonilico di partenza.

La reazione investigata da MacMillan è una Diels-Alder tra pentenale e 1,3-cicloesadiene catalizzata da opportuni derivati di imidazolidinoni come il composto A (Schema 1.6).



Schema 1.6: reazione di Diels-Alder catalizzata da imidazolidinoni

Per semplicità si riporta lo schema generale della catalisi via ione imminio con un nucleofilo generico "Nu".



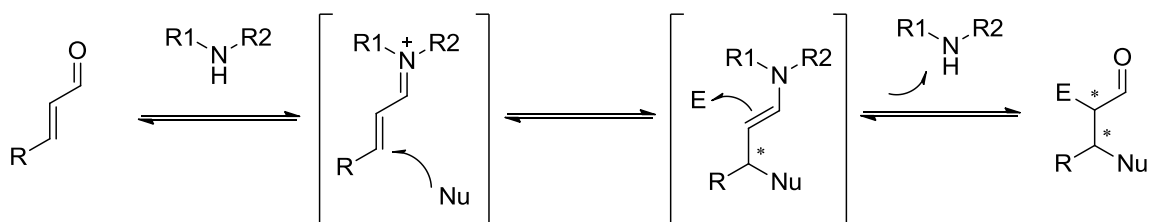
Schema 1.7: meccanismo generale dell'organocatalisi via ione imminio

Questo tipo di meccanismo, così come quello precedente, può essere applicato potenzialmente ad ogni tipo di sistema carbonilico α,β -insaturo, mostrando quindi elevatissime potenzialità sintetiche. Inoltre dallo schema 1.7 si capisce come il catalizzatore sia fondamentale per ottenere enantioselettività. È in grado di combinare due effetti: quello sterico dei due gruppi metilici, che favorisce la geometria *trans* del doppio legame, e quello di schermo del gruppo benzilico che dirige l'attacco del nucleofilo verso una sola delle due possibili facce dell'intermedio **2** (Schema 1.7).

1.2.3 Catalisi tandem

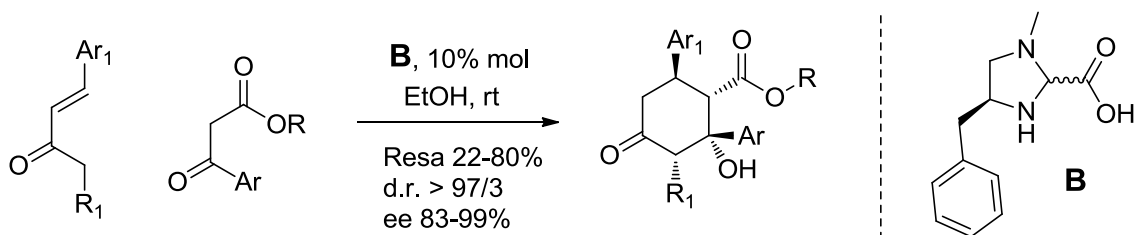
I due metodi di attivazione riportati sono complementari tra loro ed esplicano appieno la versatilità dei sistemi carbonilici. List stesso li ha definiti luce e ombra dell'organocatalisi¹⁵ per indicare come siano strettamente connessi tra loro e come l'uno completi e integri l'altro dal punto di vista elettronico. Lo stretto legame che c'è tra queste due vie catalitiche si vede molto bene nella catalisi tandem. In una sintesi tandem

un composto carbonilico α,β -insaturo segue lo stesso meccanismo della catalisi via ione imminio descritto nello schema 1.7, reagendo prima come elettrofilo e poi come nucleofilo: l'unica differenza è che nel passaggio **3**, al posto dell' H^+ , si può usare potenzialmente qualsiasi elettrofilo. Pur non essendo una via catalitica a sé stante, è uno strumento sintetico potentissimo in cui si generano 2 o più stereocentri (potenzialmente enantiopuri) con reazioni *one-pot*.



Schema 1.8: meccanismo generale di reazione tandem o domino

Ci sono numerosi esempi di reazioni tandem: il primo in assoluto venne riportato da Barbas¹⁶ nel 2000 su una semplice annulazione di Robinson asimmetrica. Un altro brillante caso di catalisi tandem, che mette in risalto le piene potenzialità di questa tecnica, è quello riportato da Jørgensen nel 2004.¹⁷ In esso la reazione, catalizzata da un imidazolidinone, porta alla formazione di una molecola di elevata complessità strutturale con 4 stereocentri (di cui uno quaternario) dove nel migliore dei casi si ottengono d.r. ed ee >99%.

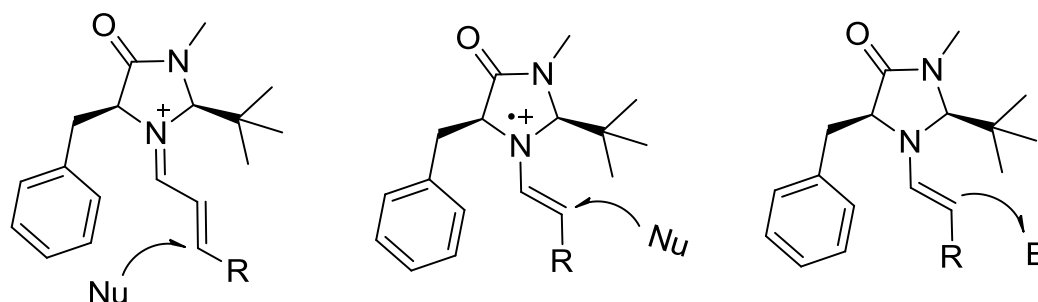


Schema 1.9: addizione di Michael e reazione aldolica combinate attraverso catalisi tandem

1.2.4 SOMO catalisi

Introdotta da MacMillan nel 2007,¹⁸ questa via catalitica prevede la formazione di un radicale catione (con 3 elettroni π) tramite l'ossidazione parziale di un'enammina. Si dice quindi che la specie attiva è SOMO-attivata (*singly occupied molecular orbital*). L'innovazione è che, contrariamente alla catalisi via enammina, il radicale che si genera

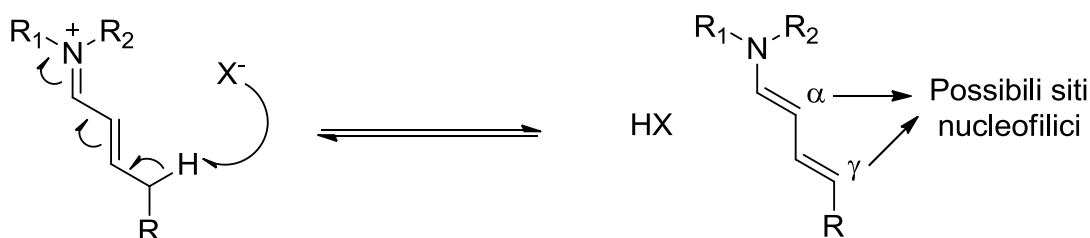
è elettrofilo in posizione α al carbonile. In pratica questo meccanismo inverte la normale reattività carbonilica e permette quindi tutta una serie di nuove reazioni di α -funzionalizzazione con nucleofili, che in questo particolare caso vengono chiamati somofili.



Schema 1.10: differenze tra catalisi LUMO, SOMO, HOMO

1.2.5 Catalisi via dienammina e trienammina

Nel 2006, durante lo studio NMR di una reazione di β -funzionalizzazione di aldeidi α,β -insature,¹⁹ Jørgensen e collaboratori scoprirono che, poco dopo l'aggiunta del catalizzatore, la specie attiva presente in maggior quantità non era uno ione imminio ma una dienammina (Schema 1.11).

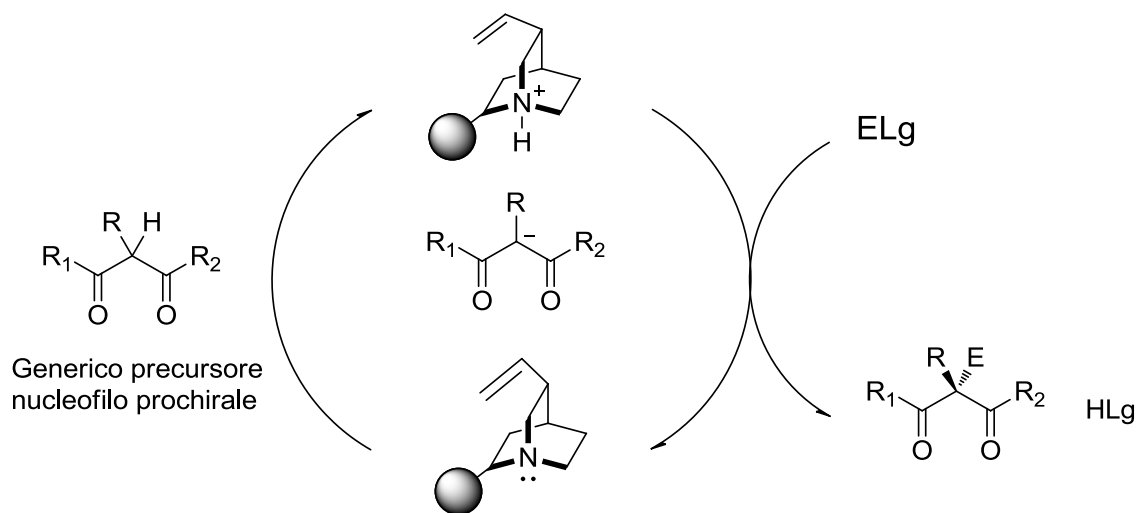


Schema 1.11: formazione e reattività di una dienammina

Come mostrato nello schema, il controione dello ione imminio deprotona in posizione γ formando la dienammina. In questo modo, il carbonio dove avviene la reazione di coupling passa dalla posizione β alla posizione γ con un'inversione di reattività da elettrofilo a nucleofilo. In più essendo presenti due doppi legami, si hanno altrettanti siti nucleofili HOMO-attivati. La catalisi via trienammina²⁷ si basa sostanzialmente sugli stessi principi della dienammina e ne conserva quindi le caratteristiche: l'unica differenza è nella posizione dello stereocentro che in questo caso si trova in ϵ al carbonile.

1.2.6 Base catalisi e alcaloidi della cincona

In questo tipo di catalisi il substrato è attivato attraverso una reazione acido-base in cui il catalizzatore funge da base e il reagente da acido. Il substrato da attivare deve quindi avere degli idrogeni sufficientemente acidi da formare, previa deprotonazione, un carbanione nucleofilo (Schema 1.12).

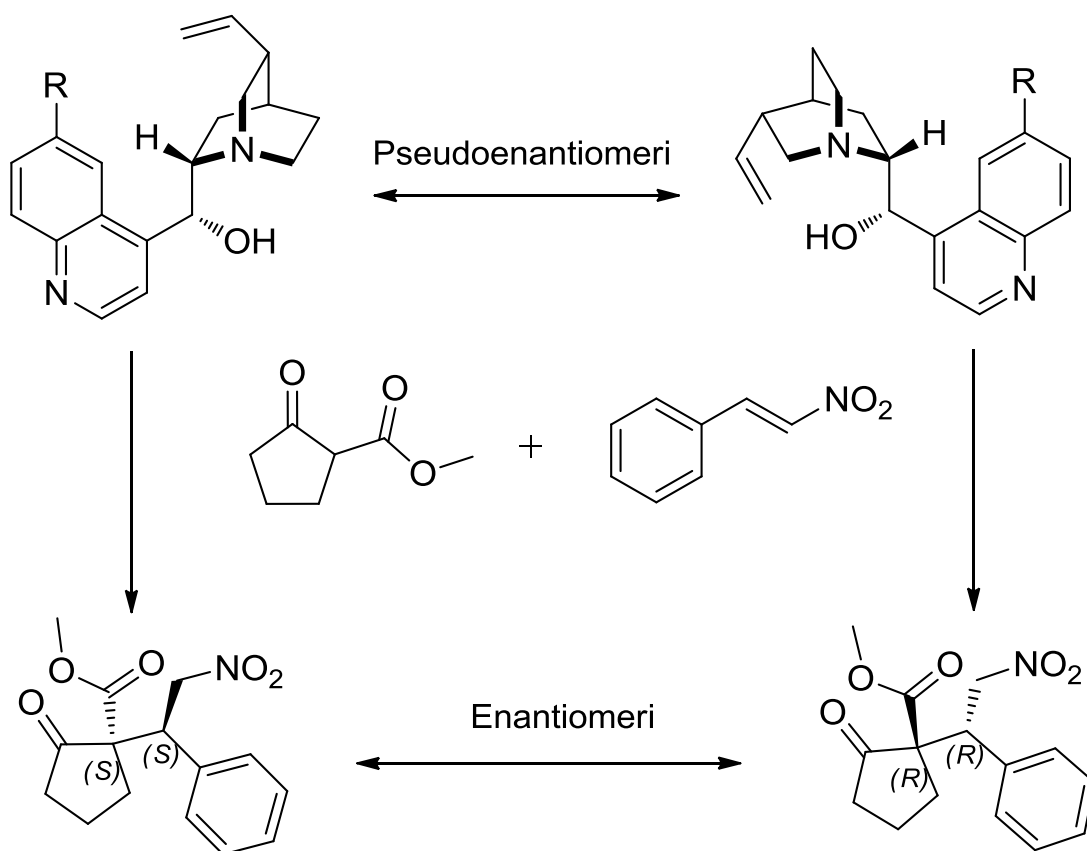


Schema 1.12: meccanismo generale della base catalisi

Tra tutti i catalizzatori per la base catalisi, gli alcaloidi della cincona (*cinchona ledgeriana*) si sono rivelati una classe privilegiata. La particolare struttura chirale, in combinazione con l'ammina chinuclidinica fortemente basica e l'ossidrile donatore/accettore di ponti idrogeno, fanno in modo che questi catalizzatori siano tra i più efficaci e usati. Sono vantaggiosi anche perché sono composti naturali facilmente reperibili e con un basso costo, in più sono disponibili in entrambe le forme pseudoenantiomeriche. Gli pseudoenantiomeri di un catalizzatore sono diastereoisomeri con configurazione assoluta invertita dei soli stereocentri che inducono chiralità ai prodotti della reazione che catalizzano. Quindi, avendo a disposizione i due pseudoenantiomeri di un catalizzatore, si possono sintetizzare entrambi gli enantiomeri di una generica molecola otticamente attiva (Schema 1.13).

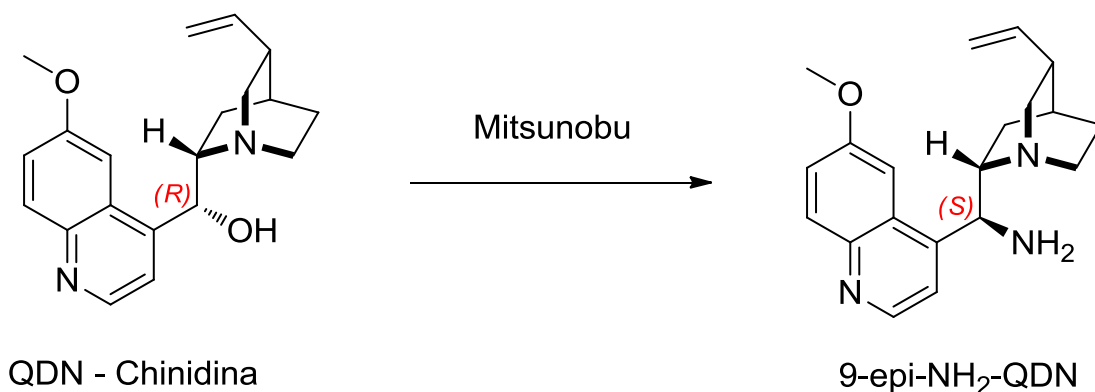
R = H, Cinconidina
R = OMe, Chinina

R = H, Cinconina
R = OMe, Chinidina



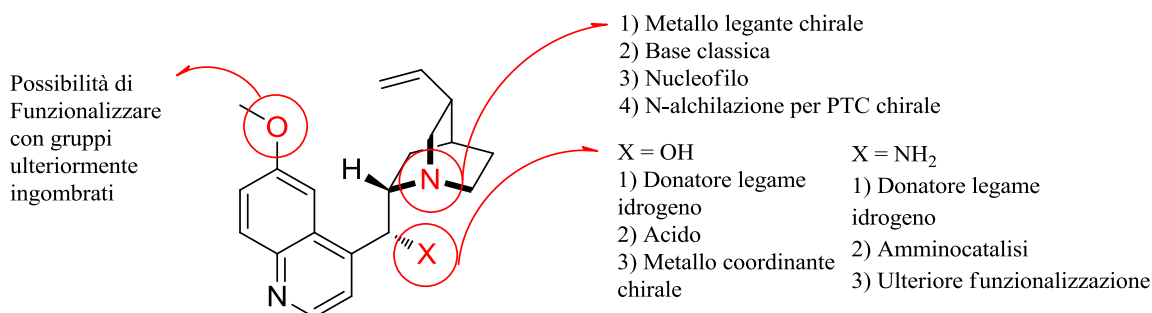
Schema 1.13: derivati della cincona ed effetto degli pseudoenantiomeri

Per favorirne l'attività catalitica, è uso comune funzionalizzare le cincone attraverso una reazione di Mitsunobu, che sostituisce l'ossidrilico con un $-NH_2$ invertendo la chiralità dello stereocentro (Schema 1.14). L'ammina primaria può essere ulteriormente sfruttata per ottenere gruppi (tio)urea, squarammide ecc in modo tale da ottenere catalizzatori polifunzionali che combinano ad esempio la base catalisi con la catalisi via legame idrogeno.



Schema 1.14: amminazione del carbonio che porta l'ossidrilico con inversione dello stereocentro

Gli alcaloidi così funzionalizzati sono estremamente versatili e trovano diverse applicazioni: come basi chirali,²⁰ come catalizzatori a trasferimento di fase (se quaternarizzati),²¹ come agenti risolvanti nelle risoluzioni chimiche, come ammine primarie nella catalisi enamina/ione imminio,²² o persino come leganti per catalizzatori organometallici²³ (Schema 1.15). Sharpless vince il premio nobel nel 2001 per la diidrossilazione asimmetrica di olefine, catalizzata da un composto di coordinazione a base di osmio e chinina.



Schema 1.15: potenzialità dei gruppi funzionali di un alcaloide della cincona

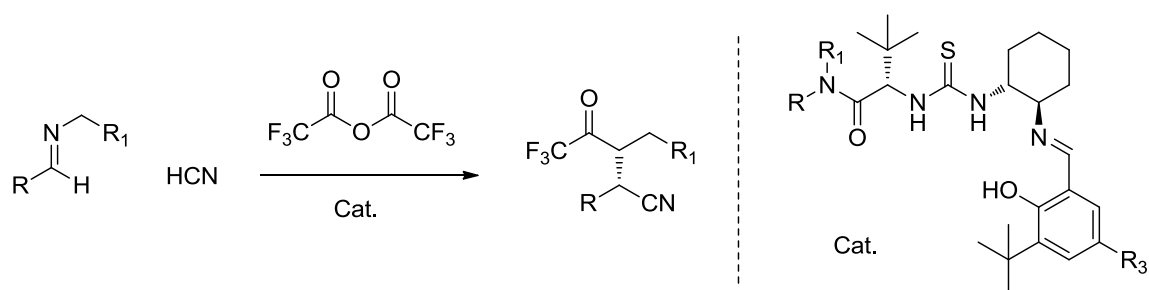
Come già detto, l'instaurarsi di un'interazione forte come un legame covalente tra substrato e catalizzatore fa in modo che la chiralità di quest'ultimo possa essere trasmessa in maniera molto efficace ai prodotti. Nella base catalisi però, il substrato carbonilico da attivare risente meno dell'influenza del catalizzatore perché spesso non vi è legato covalentemente. Quindi, per aumentare la probabilità che la sua chiralità venga trasmessa ai prodotti, è utile sfruttare l'azione simultanea di più gruppi funzionali. Il successo delle chinine come catalizzatori scaturisce proprio dal fatto che molto spesso i

singoli gruppi funzionali presenti in struttura “cooperano” tra loro per un risultato finale migliore.

1.2.7 Catalisi via legame idrogeno

A cavallo tra il 1998 e il 1999, Jacobsen e Corey pubblicarono due lavori indipendenti^{24,25} con cui dimostravano, contrariamente a quella che era l’opinione attuale, che le sole interazioni a idrogeno riescono effettivamente ad attivare reazioni organiche.

Nello specifico, mostrarono come derivati della tiourea riuscissero a catalizzare la reazione di Strecker asimmetrica, lanciando così una nuova via di attivazione.



Schema 1.16: reazione di Strecker asimmetrica

La H-bonding catalisi trova molte più applicazioni quando è combinata con altre vie catalitiche. Come già accennato in precedenza infatti, soprattutto nella base catalisi, è uso comune funzionalizzare le chinine con gruppi tioureidici, donatori di legame a idrogeno, per migliorare l’efficienza globale della reazione.

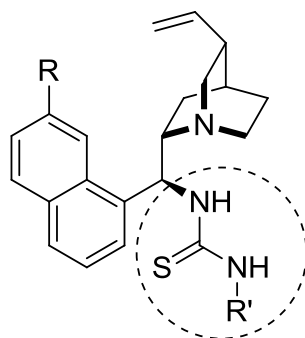
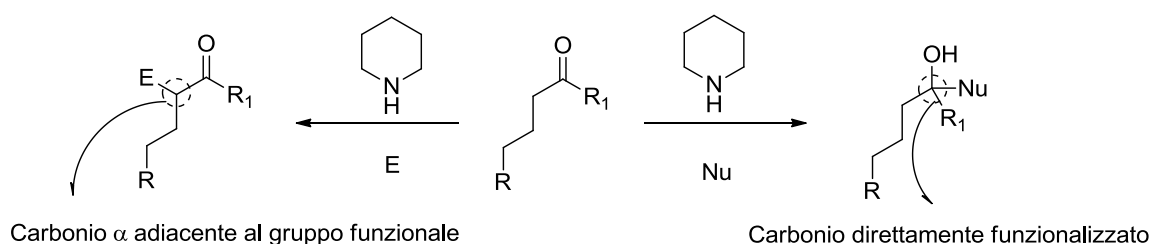


Figura 1.4: alcaloide della cincona derivatizzato con un gruppo tiourea in rosso

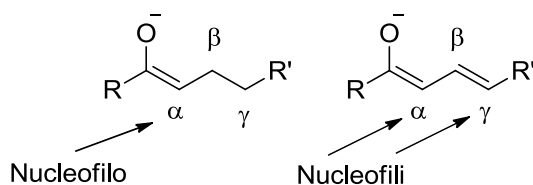
1.3 Sistemi viniloghi

Da sempre la sfida più importante e affascinante della chimica organica è quella di ricercare nuove reazioni che portino alla formazione di un legame carbonio-carbonio, o *reazioni di coupling*. Per fare ciò si sfrutta la presenza di opportuni gruppi funzionali, che generano carboni nucleofili ed elettrofili che si legano tra loro. Molto spesso però il coupling avviene sul carbonio che porta il gruppo funzionale o su quello immediatamente adiacente.



Schema 1.17: influenza di un gruppo funzionale sul carbonio funzionalizzato e sul carbonio α

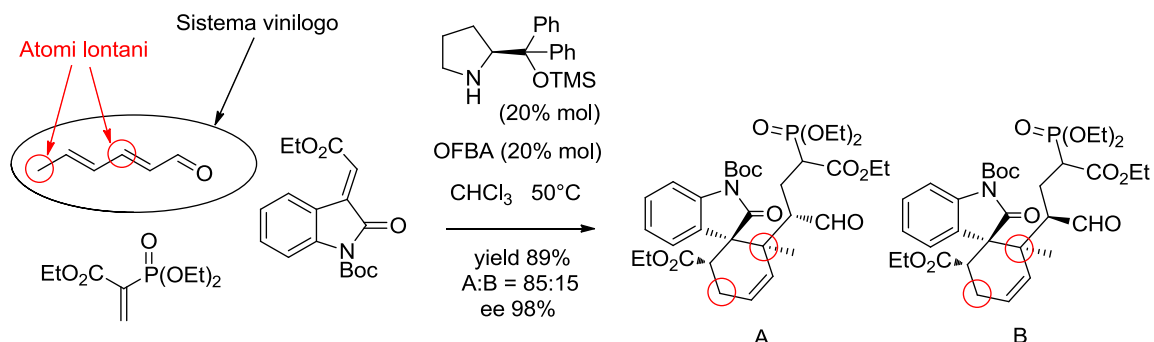
La possibilità di poter derivatizzare i carboni β o γ lontani da un generico gruppo funzionale ne aumenterebbe l'applicabilità sintetica, dando accesso a tutta una serie di nuove trasformazioni chimiche. Ebbene è noto ormai da più di 50 anni che sistemi insaturi coniugati “propagano la reattività di un generico gruppo funzionale come se questo appartenesse ad un punto remoto della molecola”.²⁶



Schema 1.18: propagazione delle proprietà elettroniche di un carbonile attivato

Questo particolare tipo di sistema è chiamato *vinilogo*. Il nome indica che una o più insaturazioni, coniugate con un generico gruppo funzionale, molto spesso ne propagano le caratteristiche elettroniche lungo la catena di doppi legami. Diversi esempi sono già stati riportati quando si sono introdotte le catalisi via dienammina e trienammina, dove la funzionalizzazione avveniva rispettivamente sui carboni γ ed ϵ . In letteratura si trovano un'ampia gamma di pubblicazioni che mostrano le straordinarie potenzialità dei sistemi viniloghi. Un esempio su tutti è quello riportato da Jørgensen nel 2011.²⁷ In pratica la

semplice 2,4-esandienale viene convertita in un sistema spiro estremamente complesso e con non meno di quattro stereocentri, attraverso una reazione di Diels-Alder seguita da un'addizione in α , via trienammina-enammina tandem (one-pot).

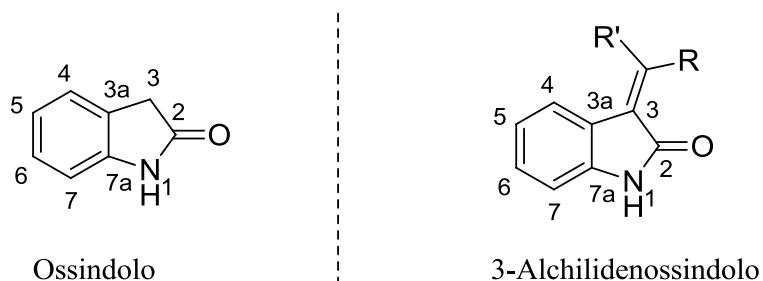


Schema 1.19: reazione che mostra le potenzialità di un sistema vinilogo

La sfida che si cela dietro questi sistemi è quella di provare a controllare la chiralità di carboni che risentono poco dell'influenza dell'organocatalizzatore perché distanti dal carbonile che ne è direttamente legato.

1.4 Scelta dei substrati

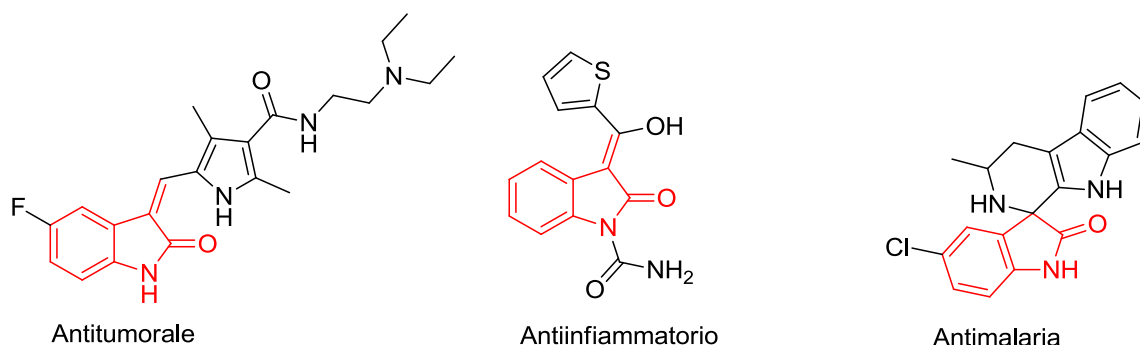
In questo lavoro la scelta del nucleofilo è ricaduta sugli ossindoli. La reattività degli ossindoli tal quali è molto studiata e conta un'ampia gamma di pubblicazioni che la descrivono.^{28,29} Perciò abbiamo deciso di occuparci dei derivati dell'ossindolo con sostituito alchilidenil sul carbonio 3 in modo tale da studiarne la reattività viniloga che è molto meno indagata.



Schema 1.20: ossindolo e derivato alchilidenato sul carbonio 3

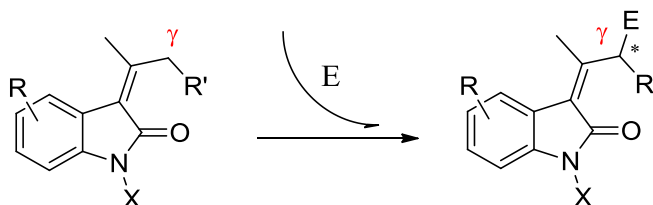
Quindi è stata fatta questa scelta perché gli ossindoli hanno una grande rilevanza a livello chimico e medico-farmacologico. I derivati dell'ossindolo (negli ultimi tempi c'è stato un

estremo interesse anche verso i sistemi spiro) trovano infatti applicazione come anti-HIV, anticancro, antitubercolosi, antimalaria, ecc...^{29,30}



Schema 1.21: alcuni esempi di principi attivi con nucleo di ossindolo o alchilidenossindolo in rosso

È chiaro perciò che gli ossindoli sono una classe di composti estremamente interessanti e studiare la loro reattività per trovare nuove applicazioni è una sfida stimolante per la comunità scientifica. In particolare, poichè gli alchilidenossindoli sono funzionalizzabili con elettrofilo in posizione viniloga, sono stati scelti come substrati per studiare questo tipo di reazione (Schema 1.22).



Schema 1.22: Alchilidenossindolo funzionalizzato con un elettrofilo generico

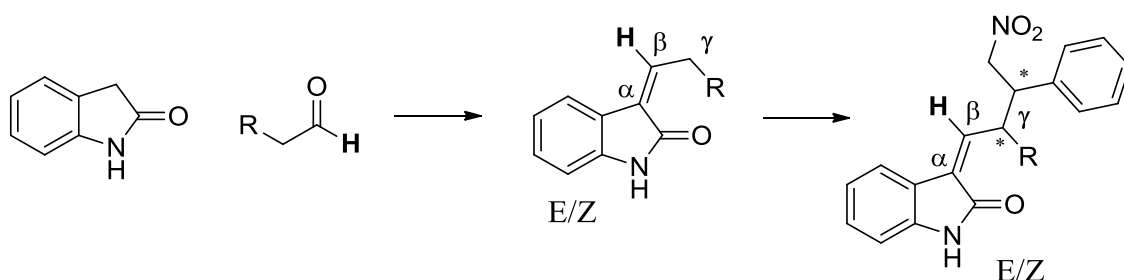
Per quanto riguarda l'elettrofilo, sono stati scelti i nitrostireni per la versatilità del gruppo nitro. Infatti questo gruppo funzionale permette una moltitudine di trasformazioni.³¹

La più importante di tutte è quella che sfrutta l'acidità dei suoi protoni α per dare luogo ad un sintone alchile negativo che può essere usato in una ulteriore reazione di coupling.

Nel caso specifico degli ossindoli bisogna ricordare che il carbonio β al carbonile è elettrofilo ed è quindi perfetto per un'eventuale reazione intramolecolare di questo tipo con nitroderivati in generale.³²

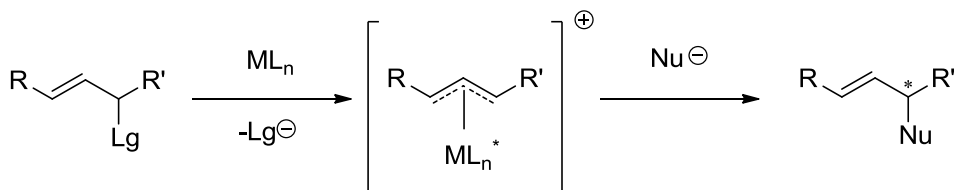
2 OBIETTIVI

Questo lavoro intende proseguire e concludere quello già iniziato in un'altra tesi³³ sull'addizione di Michael asimmetrica, in posizione viniloga, di alchilidenossindoli a nitrostireni. Come si osserva dallo schema 2.1, la reazione può avvenire su un solo carbonio γ ed è stata sviluppata cercando di controllare l'isomeria del doppio legame e dei due stereocentri che si formano.



Schema 2.1: Alchilidenossindolo derivato da aldeide quindi con un solo carbonio γ

La via catalitica adeguata si è rivelata essere la base catalisi, combinata con la H-bonding catalisi, in quanto i nitrostireni sono ottimi accettori di legami a idrogeno. Questo studio assolutamente innovativo, che prende spunto da un lavoro di Jørgensen,³⁴ si è reso necessario per fornire una valida alternativa alla funzionalizzazione viniloga metallo-catalizzata.

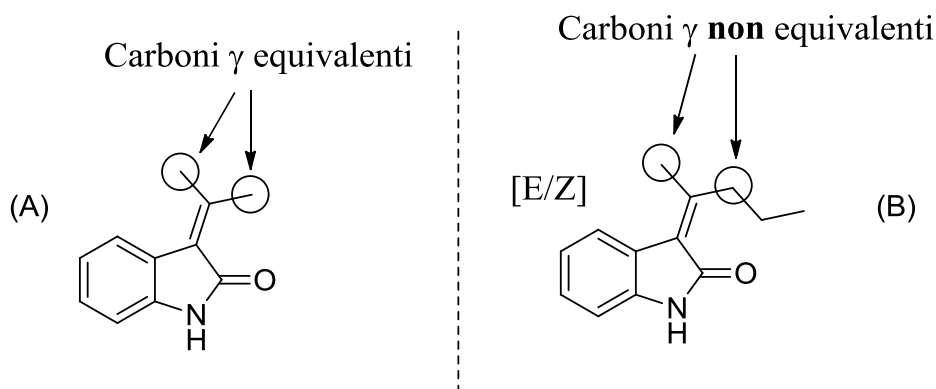


Schema 2.2: funzionalizzazione viniloga metallo catalizzata

A seguito però di una pubblicazione di un gruppo di ricerca dell'Università di Parma,³⁵ sullo stesso argomento ma con alchilidenossindoli derivati da acetone, ci siamo fermati a valutare meglio le potenzialità del lavoro attuale in modo tale da fornire comunque elementi di innovazione assenti negli altri studi. Si è studiata quindi la medesima reazione, ma cercando di controllare più elementi di stereochimica simultaneamente. Nel

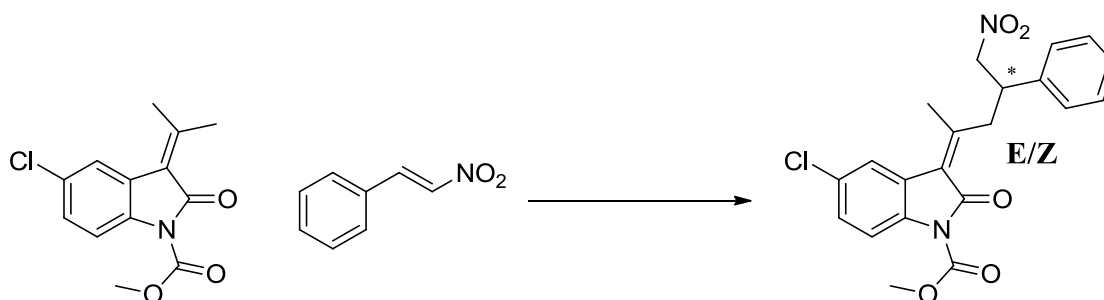
primo lavoro infatti, erano stati scelti substrati aventi un solo carbonio reattivo con possibilità di isomeria E/Z finale (schema 2.1).

Nel lavoro dell'Università di Parma i centri reattivi sono invece due, ma sono equivalenti perché simmetrici.



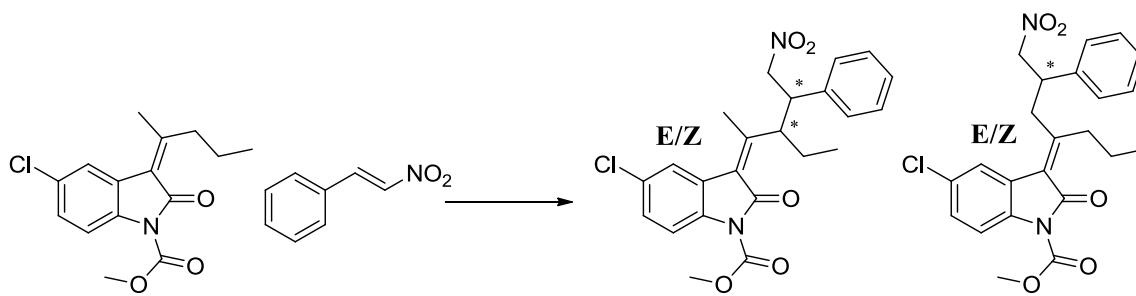
Schema 2.3: (A) ossindolo derivato dall'acetone, (B) ossindolo derivato da chetone asimmetrico

In questo modo non c'è possibilità di isomeria costituzionale e si forma un solo centro chirale (Schema 2.4).



Schema 2.4: reazione viniloga su substrati con carboni equivalenti

Quindi questo lavoro è stato strutturato cercando di controllare tutti gli elementi stereochimici presenti negli studi precedenti. Per cui, come mostrato nello schema 2.5, sono stati usati alchilidenossindoli derivati da chetoni asimmetrici in modo tale da inserire in primo luogo uno stereocentro in più, in secondo luogo più fonti di isomeria (costituzionale, E/Z). Così facendo si apre al massimo il ventaglio di possibili prodotti rendendo lo stereocontrollo ancora più difficile da ottenere, e si esaminano le piene potenzialità della reazione effettuandola al suo massimo grado di complessità.

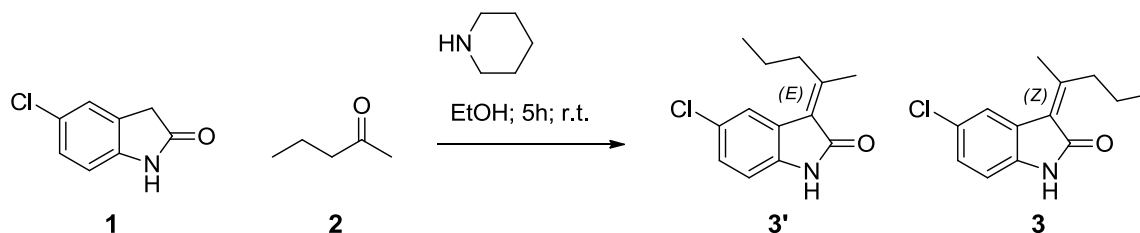


Schema 2.5: reazione viniloga su substrati con carboni non equivalenti

3 RISULTATI E DISCUSSIONE

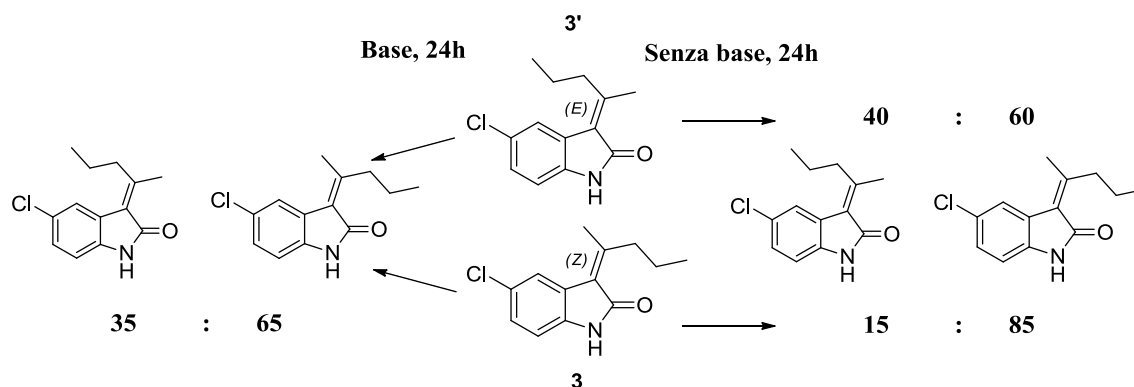
3.1 Preparazione e reattività degli ossindoli di partenza

Il 3-alkilidenossindolo necessario per la reazione viniloga è stato preparato attraverso una reazione di Knoevenagel, catalizzata da piperidina, tra i corrispondenti ossindolo e chetone lineare (Schema 3.1). Nel caso specifico, a causa di maggiore praticità d'uso e disponibilità al momento delle prove sono stati usati il 5-cloroossindolo e il 2-pentanone.



Schema 3.1: condensazione di Knoevenagel tra 5-cloroossindolo e 2-pentanone

La reazione procede in buone rese fornendo gli stereoisomeri E e Z in rapporto di circa 35:65. Questi sono stati facilmente separati per cromatografia e isolati l'uno dall'altro. Per determinare la loro stabilità stereochimica i prodotti 3 e 3' sono stati lasciati entrambi in soluzione sia in presenza che in assenza di base (Schema 3.2).

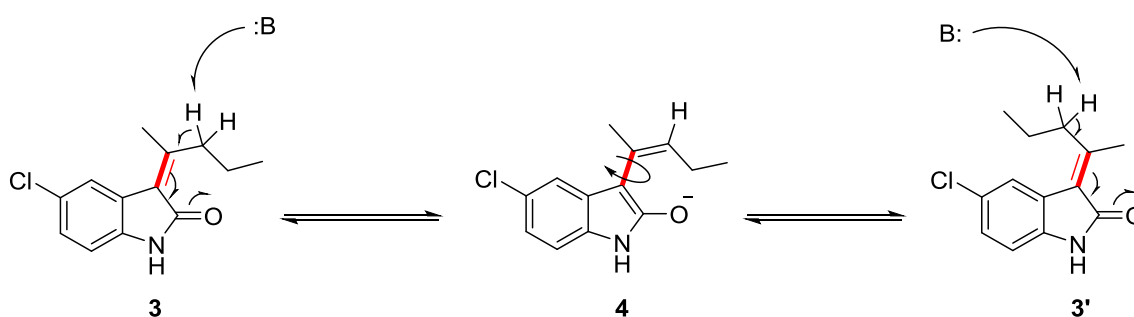


Schema 3.2: isomerizzazione di 3 e 3' in presenza e assenza di base

I risultati della prova hanno evidenziato che il doppio legame è soggetto a isomerizzazione e che i rapporti di equilibrio tra forma E (trans) e forma Z (cis) sono di

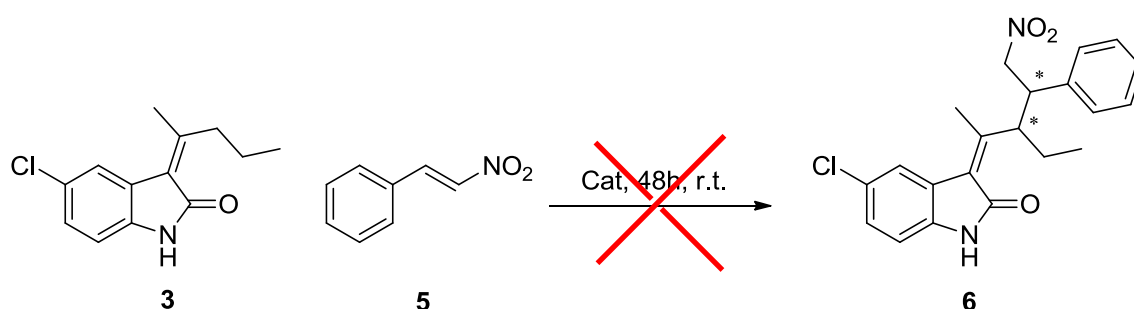
circa 35:65. In particolare si nota che in presenza di base entrambi raggiungono l'equilibrio molto rapidamente e che l'isomero trans **3'** interconverte più velocemente dell'isomero cis **3**.

Queste due osservazioni ci hanno portato a fare altrettante ipotesi: la forma *Z* è quella termodinamicamente più stabile e la base velocizza l'interconversione di un isomero nell'altro. Per cui abbiamo ipotizzato un meccanismo di isomerizzazione che passa attraverso un intermedio dienolato (**4**) in cui il doppio legame non è più tale ed è libero di ruotare.



Schema 3.3: interconversione del doppio legame catalizzata da basi

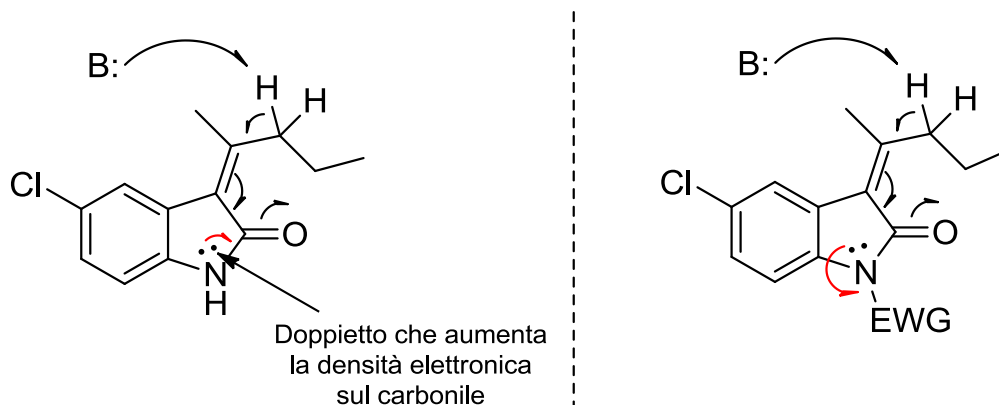
In ogni caso abbiamo arbitrariamente selezionato l'alchilidenossindolo **3** e fatto una prova preliminare di reazione viniloga, nelle condizioni già sperimentate nella tesi precedente,³³ per valutarne i risultati.



Schema 3.4: reazione viniloga su ossindolo non attivato

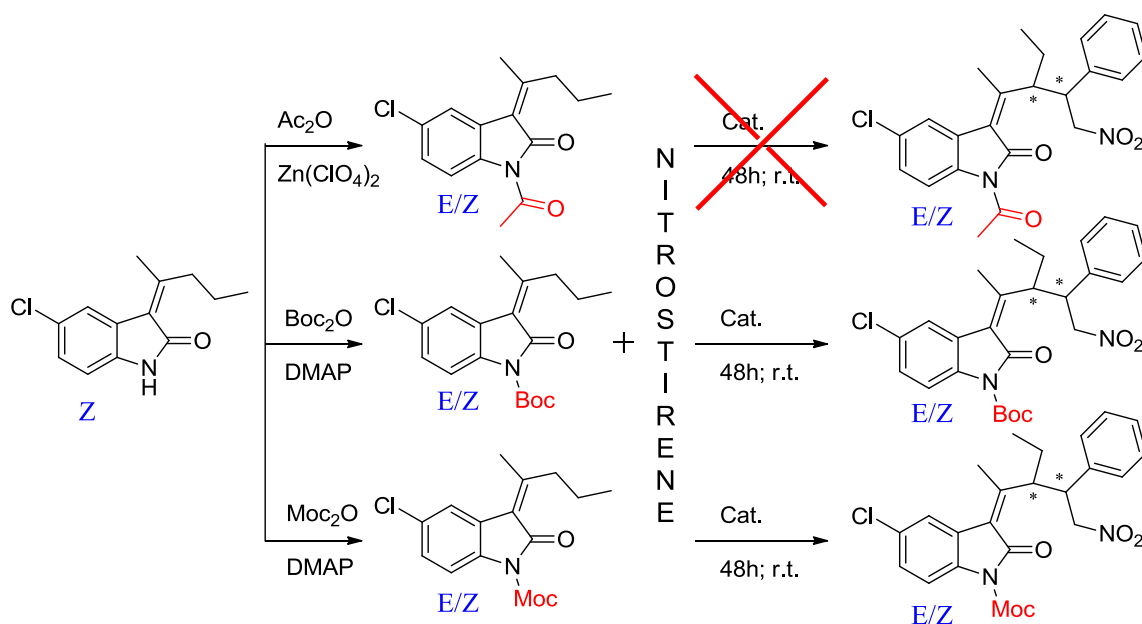
Sorprendentemente la reazione non procede affatto, in più il reagente **3** si ritrova parzialmente isomerizzato al termine delle 48 ore.

Per cui abbiamo ipotizzato che i protoni γ non fossero abbastanza acidi e considerato l'idea di attivarli inserendo un gruppo elettron-attrattore che funzionalizzasse l'azoto amidico, affinché vi fosse una diminuzione della densità elettronica sul carbonile e di conseguenza una maggiore stabilizzazione dell'intermedio **4** (Schema 3.5).



Schema 3.5: effetto della protezione sull'attivazione dei protoni γ

Sono stati provati tre gruppi elettron-attrattore: acetile, *tert*-butossicarbonile (Boc) e metilossicarbonile (Moc). Quest'ultimo prendendo spunto dall'articolo del gruppo di Parma.



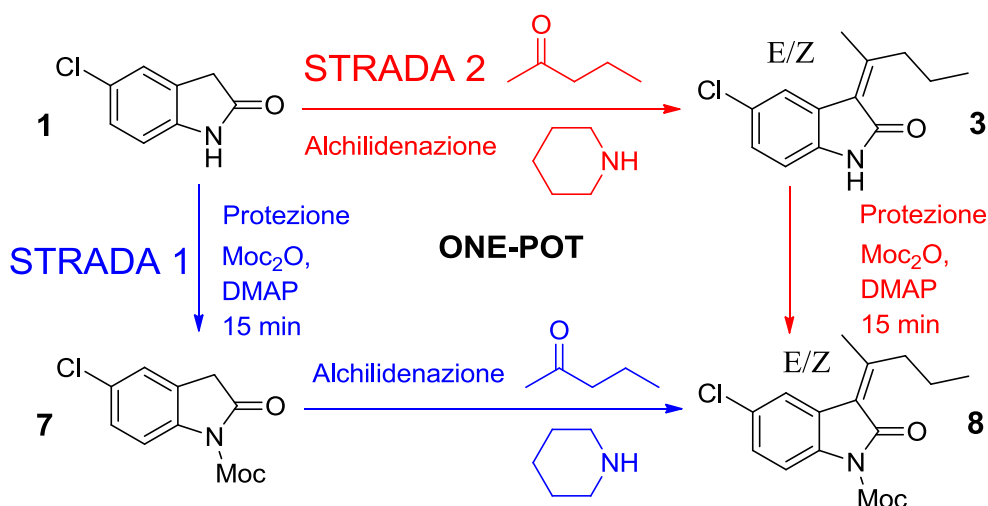
Schema 3.6: Screening preliminare dei gruppi protettori

La protezione, effettuata attraverso la rispettiva anidride dei gruppi elettron-attrattori, è andata a buon fine in tutti i casi ma, nel caso dell'acetile, ancora una volta la reazione finale non ha avuto luogo.

Gli altri invece danno buoni risultati molto simili tra loro. Il di-*tert*-butil dicarbonato (Boc₂O) però, a causa della sua scarsa reattività, va messo in largo eccesso nello stadio di protezione. Ciò fa sì che si ottenga perlopiù il prodotto bis-protetto su azoto e ossigeno. Inoltre (il Boc₂O) rende il lavoro pratico molto complicato perché il

tert-butanolo, che si genera come prodotto di degradazione dell'anidride, unito all'anidride stessa, restano in miscela e agiscono da coeluenti rendendo impossibile la separazione dei vari componenti. Al contrario il Moc, non dà problemi di coeluizione o bis-protezione poiché reagisce prontamente e quantitativamente senza bisogno di metterne un eccesso. La purificazione degli intermedi protetti risulta quindi molto semplice e per questo il Moc è stato scelto come gruppo protettore.

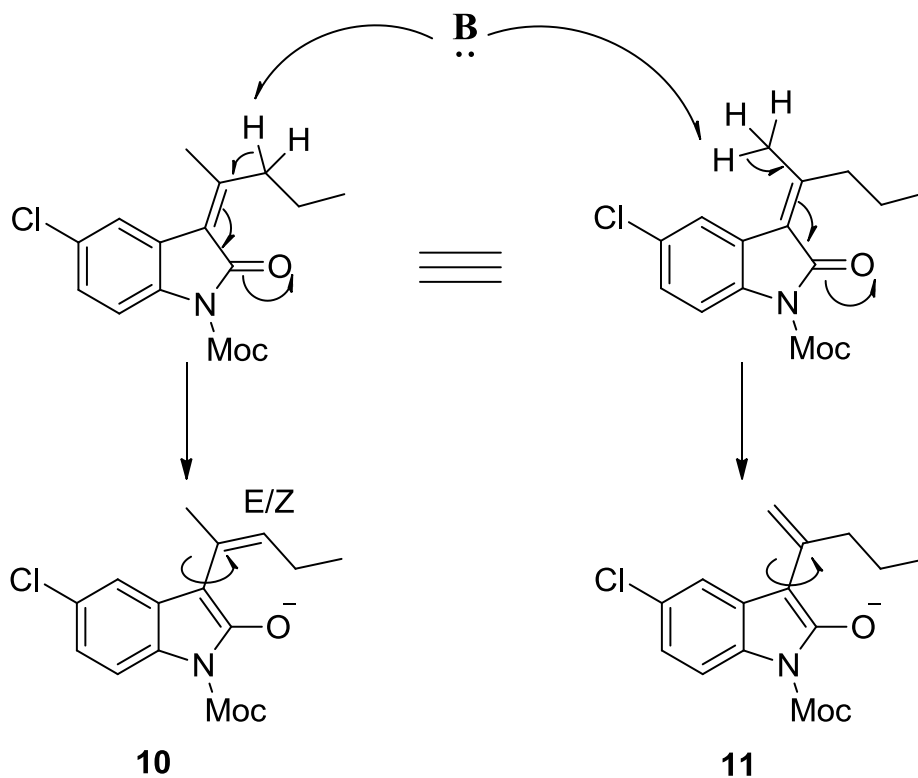
È importante notare che partendo da un alchilidenossindolo stereopuro, dopo la protezione, si ottengono ancora una volta le due forme E/Z (la DMAP, usata nella reazione di protezione, catalizza l'isomerizzazione istantaneamente). Per cui è inutile separare gli isomeri dopo la condensazione di Knoevenagel. Abbiamo perciò messo appunto una procedura per la preparazione one-pot di alchilidenossindoli protetti secondo due vie di sintesi alternative.



Schema 3.7: possibili strade sintetiche per l'ottenimento dell'intermedio 8

La strada numero 1 è oggettivamente la strada migliore, in quanto si lavora sempre con un solo prodotto o reagente. Dal momento però che la piperidina rimuoveva parzialmente il Moc dall'ossindolo protetto, abbiamo optato per la strada numero 2 ottenendo finalmente un'ingente quantità di intermedio 8 con cui ottimizzare la reazione viniloga.

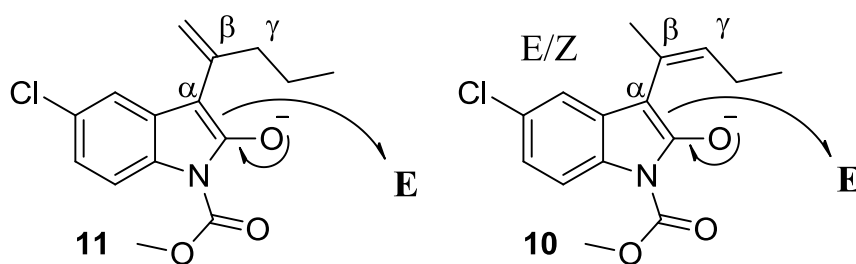
I nitrostireni usati erano invece tutti commerciali e non c'è stato bisogno di alcun passaggio sintetico prima che si facessero reagire.



Schema 3.9: possibili dienolati

Da questo si possono effettivamente individuare i vari percorsi che la reazione può seguire e quindi i diversi tipi di isomeria che ne derivano:

1. La più evidente è la *regioisomeria* che scaturisce da un eventuale attacco sull'elettrofilo eseguito dalla posizione α .



3.10: nucleofilicità del carbonio α

- 1.1. Nel caso del dienolato **10**, il prodotto dell' α -funzionalizzazione ha *stereoisomeria E/Z* del doppio legame terminale, che resta inalterato dopo l'attacco dalla posizione α .

1.2. Se il dienolato in questione è **11**, si ha *isomeria costituzionale* in quanto i sostituenti del doppio legame della specie risultante hanno connettività diversa.

Nello schema 3.11 queste possibilità sono rappresentate dalle opzioni **I, III, V**.

2. Esaminiamo ora il caso in cui la deprotonazione di **8** avvenga in posizione γ , formando il diene più sostituito **10**. Se ripetiamo lo stesso ragionamento per **9**, è chiaro che stavolta verrà deprotonata la posizione γ' . Questa ha un intorno strutturale completamente diverso e nello specifico più ingombrato per la presenza del cloro in anello, ma il dienolato risultante concide con **10** per rotazione intorno al legame singolo.

Quindi tirando le somme e considerando entrambi **8** e **9**, si può avere *stereoisomeria* che scaturisce dall'ossindolo presente nelle configurazioni Z ed E, unita ad *isomeria costituzionale* perché ognuna di questa due forme si può funzionalizzare in cis o in trans all'ossigeno (in posizione γ o γ').

Nello schema 3.11 queste possibilità sono rappresentate dalle opzioni **VII, IX, X, XI**.

3. Il dienolato **10** è a sua volta presente nelle forme E/Z che, a parità di tutto il resto, portano a *diastereoisomeria*.

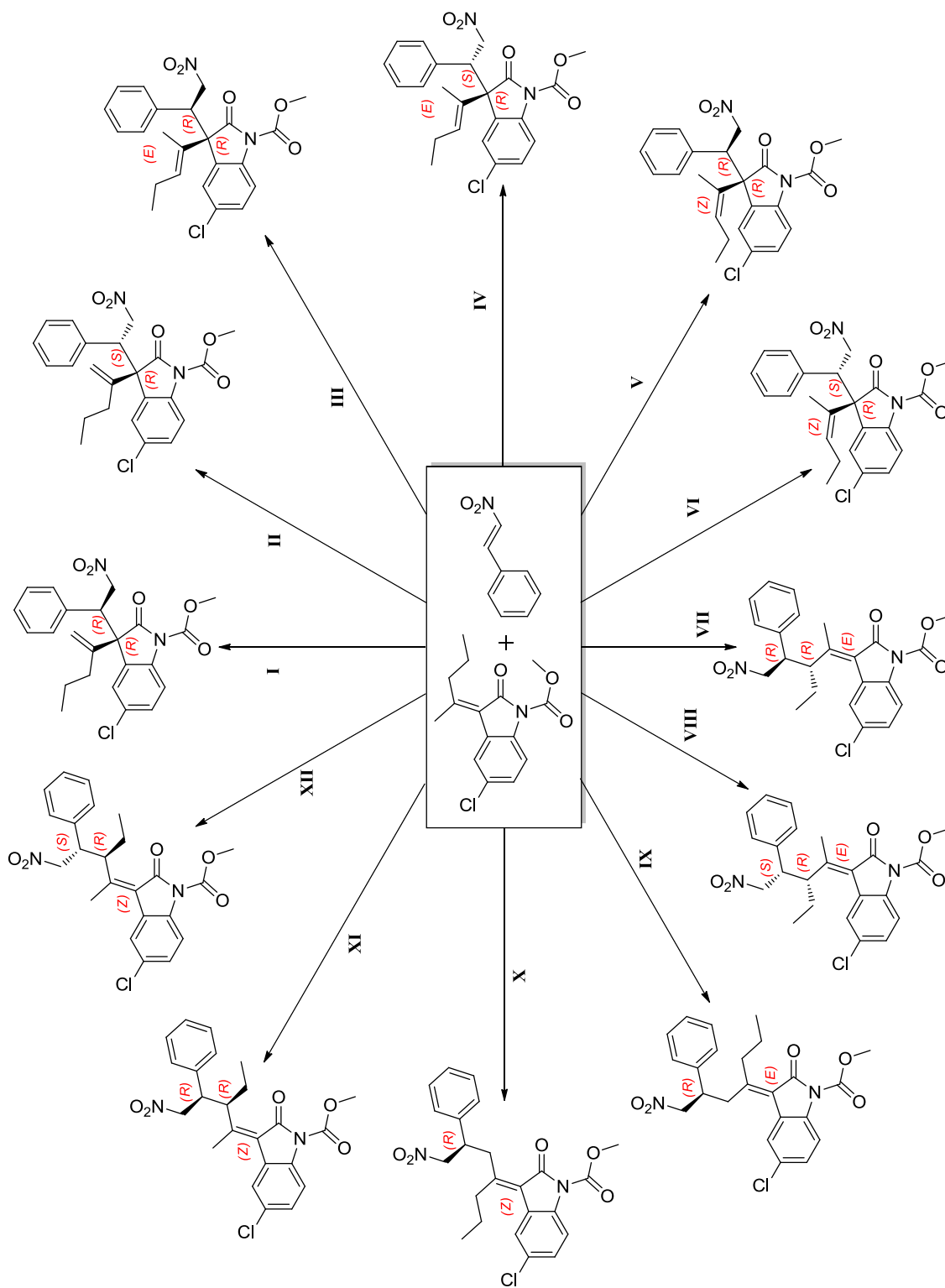
Nello schema 3.11 queste possibilità sono rappresentate dalle opzioni **VIII, XII**.

4. Stessa cosa per il nitrostirene che può mostrare la faccia pro-R o pro-S portando ancora a *diastereoisomeria*.

Nello schema 3.11 queste possibilità sono rappresentate dalle opzioni **II, IV, VI, VIII, XII**.

5. Infine, poiché nel prodotto sono presenti dei centri quaternari asimmetrici, si ha *enantiomeria*.

In conclusione si riporta uno schema riassuntivo con tutti i possibili prodotti della reazione tra **8/9** e **5**.

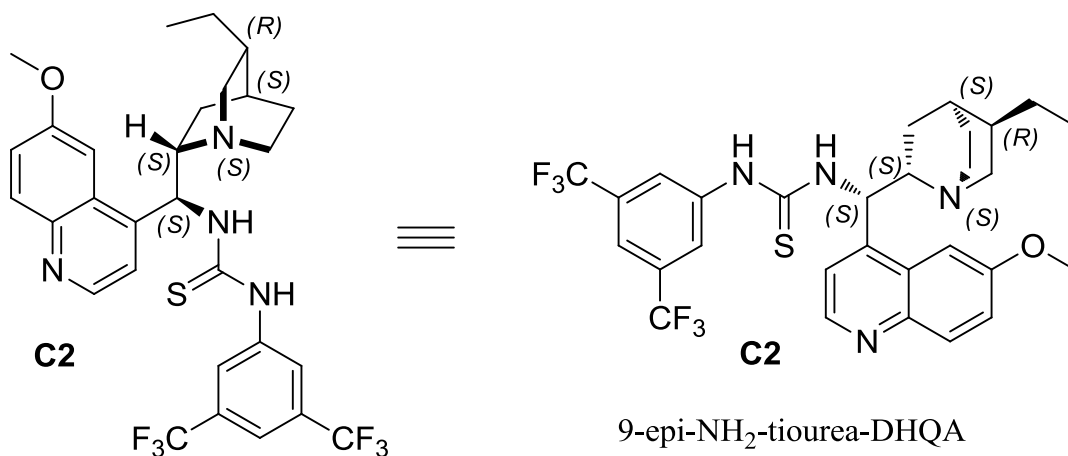


Schema 3.11: Ventaglio di possibili prodotti nelle loro configurazioni relative

Ognuno dei diversi isomeri riportati nello schema va accoppiato con il proprio enantiomero, quindi in realtà si ha un totale di 24 possibili strutture.

3.3 Reazione viniloga organocatalizzata

Nel precedente lavoro con alchilidenossindoli monosostituiti erano già stati valutati alcuni parametri fondamentali della reazione, come il catalizzatore e il solvente. I fattori che sono stati tenuti in conto per valutare la bontà della reazione sono sostanzialmente resa, rapporto diastereoisomerico (d.r.) ed eccesso enantiomerico (ee%). In merito a ciò, il solvente che ha dato il risultato mediamente migliore si è rivelato il toluene. Per quanto riguarda il catalizzatore, poiché riveste il ruolo più importante nell'arricchimento enantiomerico, si è effettuato uno screening molto attento di diversi candidati. Sono stati provati una serie di alcaloidi della cincona tal quali o loro derivati in modo tale da verificare l'efficacia di dimeri, gruppi tiourea o squarammide opportunamente funzionalizzati. Tra tutti, il catalizzatore migliore si è rivelato essere la 9-*epi*-NH₂-tiourea-DHQA.



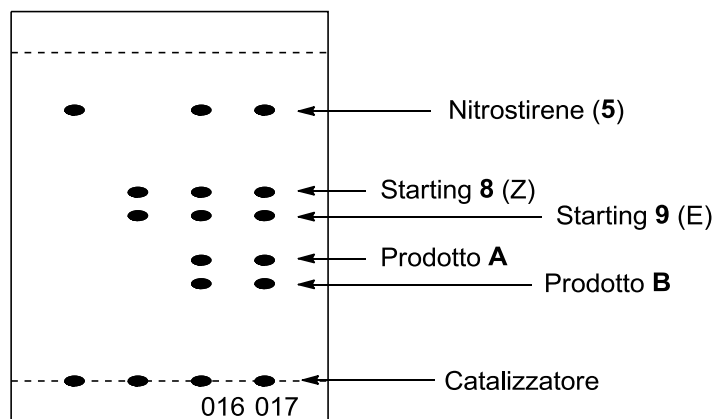
Schema 3.12: due conformeri del catalizzatore selezionato, la 9-*epi*-NH₂-tiourea-DHQA

Dal momento che si ha a che fare con la stessa reattività su substrati diversi, abbiamo deciso di iniziare il presente studio partendo dalle condizioni già sperimentate in precedenza.

Quindi, per fare un primo test di reattività generale, si sono effettuate due reazioni viniloghe indipendenti (16 e 17) incrociando i substrati **8** e **9** con **5**, nelle seguenti condizioni: toluene, catalizzatore C2 20% mol, temperatura ambiente. Bisogna

aggiungere che i substrati usati non erano stereopuri al 100%: nella prima reazione si ha un rapporto $8/9 = 95/5$, nella seconda un rapporto $8/9 = 12/88$.

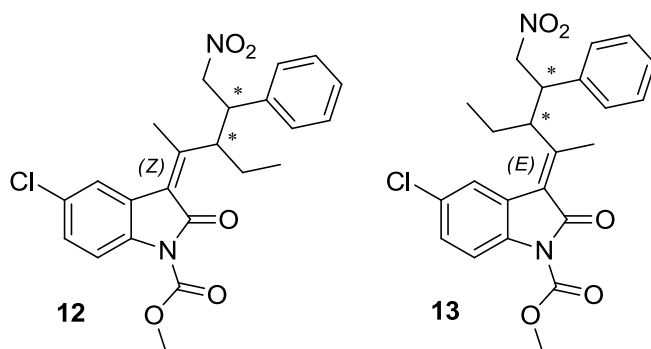
Seguendo la reazione per TLC comparativa, si è visto che dopo 24 ore questa era quasi giunta a conversione totale. La lastrina si presentava all'incirca come segue:



Schema 3.13: lastrina TLC comparativa delle reazioni 016 e 017

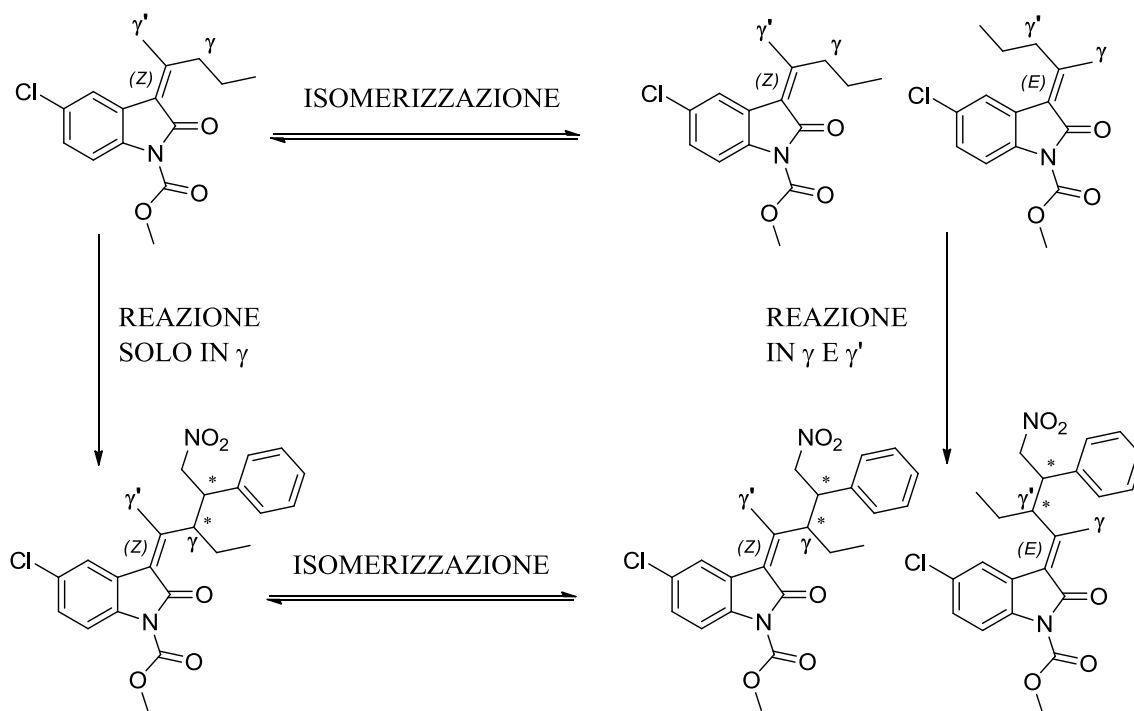
La macchia del nitrostirene corre in alto seguita da quelle dei substrati iniziali, tutte e tre molto sbiadite ad indicare che la reazione era quasi finita. Le macchie dei prodotti invece erano due ben risolte e distinte tra loro. Abbiamo denominato i prodotti ancora ignoti in ordine di eluizione rispettivamente come **A** e **B**.

Dopo aver osservato che la reazione non procedeva ulteriormente, abbiamo filtrato la miscela su un sottile strato di silice (plug) per rimuoverne il catalizzatore che è la componente più polare. In questo modo si interrompe inequivocabilmente la reazione e, una volta evaporato il solvente, si isola il prodotto grezzo. Dall'analisi $^1\text{H-NMR}$ del grezzo di entrambe le reazioni, si vedeva chiaramente che i reagenti residui avevano isomerizzato nelle condizioni di reazione, raggiungendo un rapporto $8/9$ di circa 65/35 in accordo con quanto già osservato in precedenza. Quindi, sapendo che i reagenti isomerizzavano con il solo NMR del grezzo, abbiamo escluso prodotti di α -addizione e ipotizzato di aver ottenuto i prodotti **12** e **13** riportati nello schema 3.14.



Schema 3.14: prodotti ipotizzati ottenuti nelle reazioni 016 e 017

Di fatto, abbiamo assunto che il dienolato che si forma a partire da entrambi **8** e **9** è quello termodinamico, cioè con i doppi legami più sostituiti (**10**). Non eravamo però ancora in grado di dire se si formasse un unico prodotto, che isomerizza a sua volta, derivante dal dienolato γ o γ' , o se lo starting venisse deprotonato selettivamente in posizione γ o γ' per dare a priori due prodotti.



Schema 3.15: schematizzazione dei possibili percorsi di reazione

Quindi, dopo separazione per cromatografia, abbiamo lasciato separatamente per 24 ore i prodotti nelle condizioni di reazione per studiare, come già fatto in precedenza, il comportamento del doppio legame. Si è osservato che in questo caso non avveniva alcuna isomerizzazione.

3.3.1 Studio NMR e identificazione della struttura dei prodotti

Innanzitutto attraverso l’NMR, abbiamo potuto escludere con sicurezza la presenza di prodotti α -funzionalizzati. In secondo luogo abbiamo riscontrato la presenza, seppur minima, di diastereoisomeri dei prodotti. In questa parte dello studio, ci siamo però concentrati specificamente sulla determinazione delle strutture: una volta appurato che il catalizzatore promuove l’interconversione E/Z dei reagenti, ma non dei prodotti, ci siamo dedicati al loro studio NMR, approfondito per poter effettivamente confermare le strutture ipotizzate. Abbiamo iniziato dal prodotto **B** assegnando i segnali ai rispettivi protoni con l’ ^1H -NMR. Tramite gCOSY abbiamo poi determinato le connettività; infine abbiamo utilizzato ^{13}C -NMR e DEPT come ulteriore verifica. I risultati spettroscopici hanno confermato l’ipotesi della struttura fatta in precedenza.

A questo punto restava solo da accertare l’orientamento del doppio legame, quindi abbiamo proceduto con un’analisi NOESY. Attraverso questa tecnica, sfruttando l’effetto NOE (nuclear Overhauser effect), si possono ottenere informazioni riguardo la vicinanza spaziale dei protoni di una molecola.

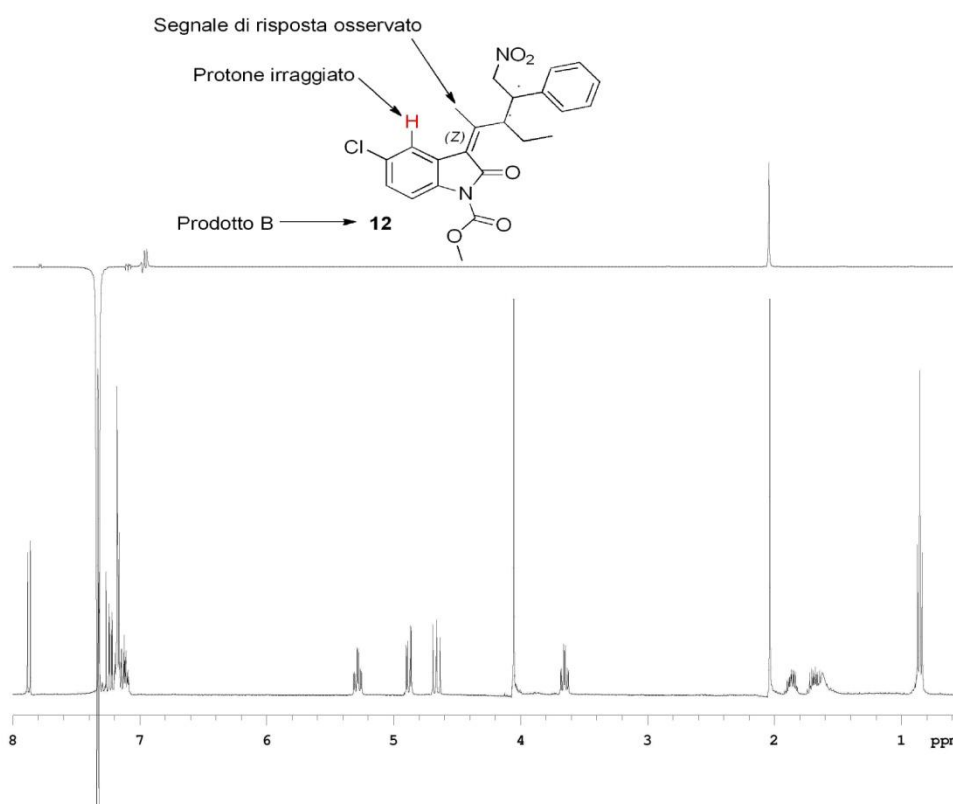
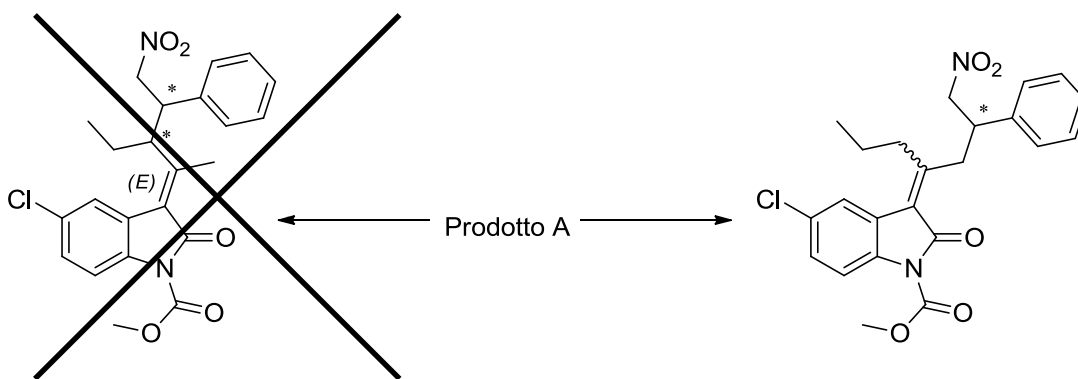


Figura 3.1: Protone irradiato nell'esperimento NOESY-1D

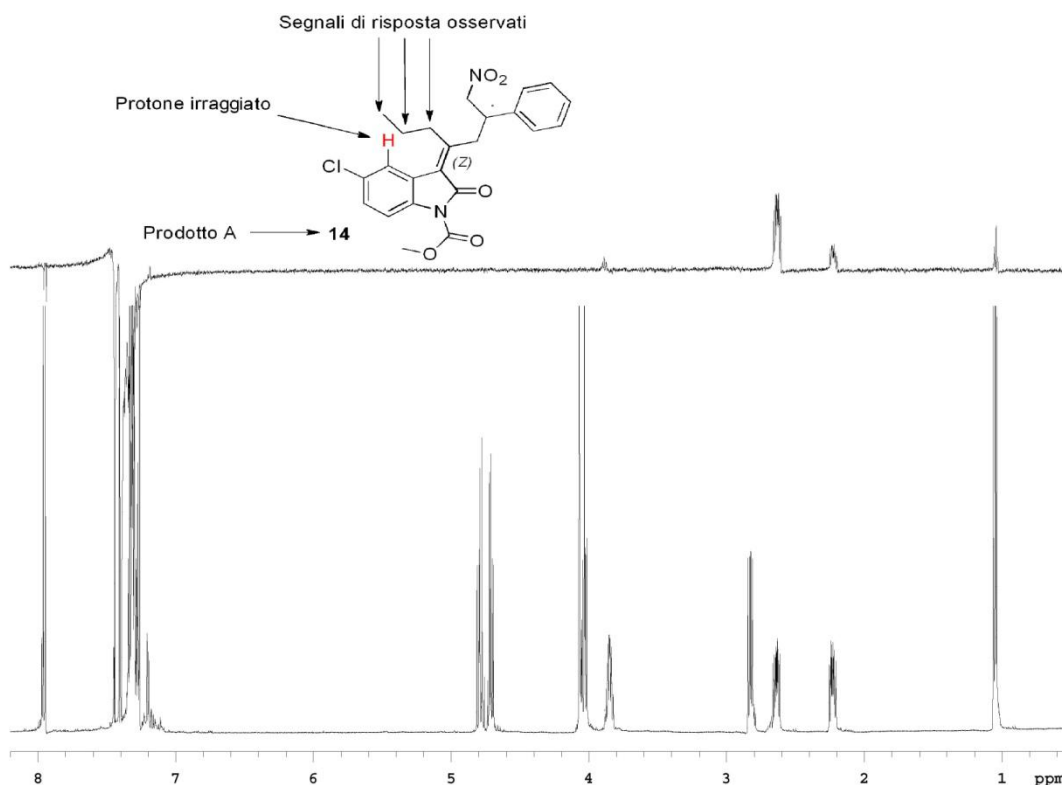
Come mostrato nella figura 3.1, in risposta all'irraggiamento del protone in rosso abbiamo osservato l'innalzamento del singoletto metilico, e siamo stati in grado di affermare che il doppio legame è in forma Z. Quindi quello che sulla lastrina era stato identificato come prodotto **B** ha effettivamente la struttura **12**.

Passando al prodotto **A**, abbiamo utilizzato la stessa procedura ma da subito ci siamo resi conto che la struttura che avevamo proposto non era coerente con i segnali ottenuti nell' $^1\text{H-NMR}$ del prodotto pulito. In particolare ci hanno insospettito la mancanza del singoletto dovuto al metile allilico e le molteplicità di alcuni segnali incompatibili con la struttura proposta. Dopo aver effettuato un gCOSY, sebbene non fossimo ancora in grado di assegnare la configurazione del doppio legame, abbiamo intuito l'effettiva struttura del prodotto **A**.



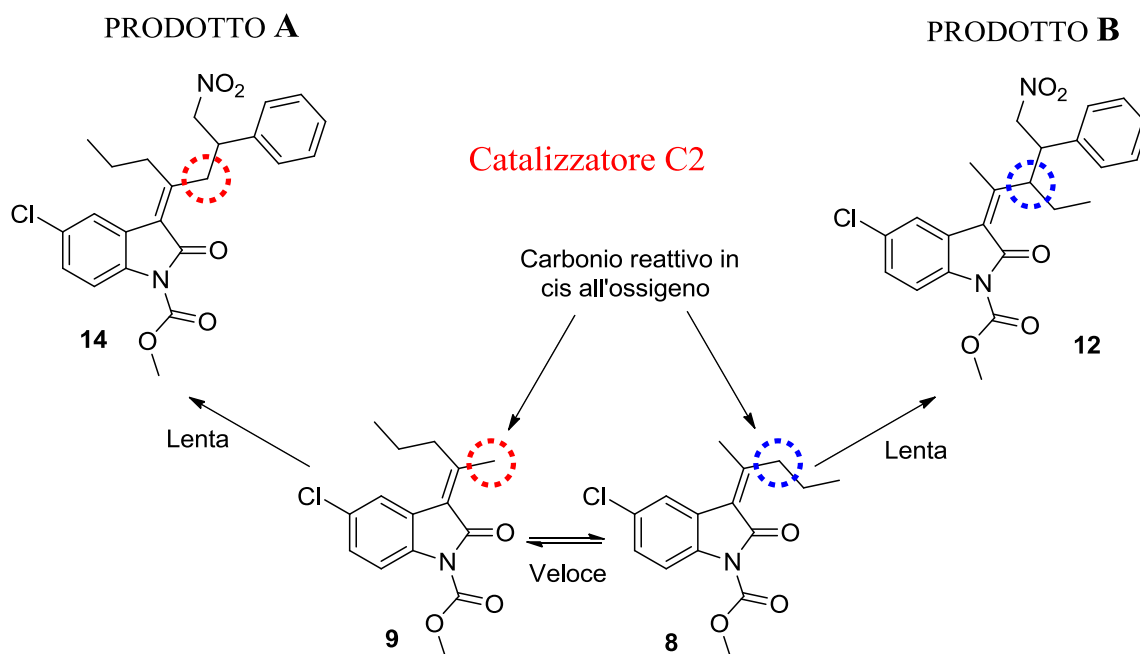
Schema 3.16: effettiva struttura del prodotto A

Ulteriore conferma di ciò è arrivata dal $^{13}\text{C-NMR}$, ma soprattutto dal DEPT, da cui risultavano quattro carboni metilenici piuttosto che i due soltanto presenti nella struttura che avevamo originariamente ipotizzato per il prodotto **A**. Infine, ancora una volta, abbiamo effettuato un esperimento NOESY-1D sul protone in rosso riportato nella figura 3.2. Ciò ha mostrato che questo protone è spazialmente vicino alla catena propilica e ci ha consentito di attribuire la configurazione Z al doppio legame C=C del prodotto **A**.



3.2: Protone irradiato e configurazione del doppio legame del prodotto A

Riassumendo, al termine della reazione sono presenti entrambi i reagenti **8** e **9** perché interconvertono velocemente l'uno nell'altro. Ma, dal momento che tutti e due i prodotti risultano funzionalizzati nelle posizioni γ e non γ' , abbiamo concluso che il catalizzatore indirizza l'attacco all'elettrofilo solo dal carbonio reattivo in cis all'ossigeno (γ) (schema 3.17). In merito a ciò la reazione è quindi completamente selettiva.



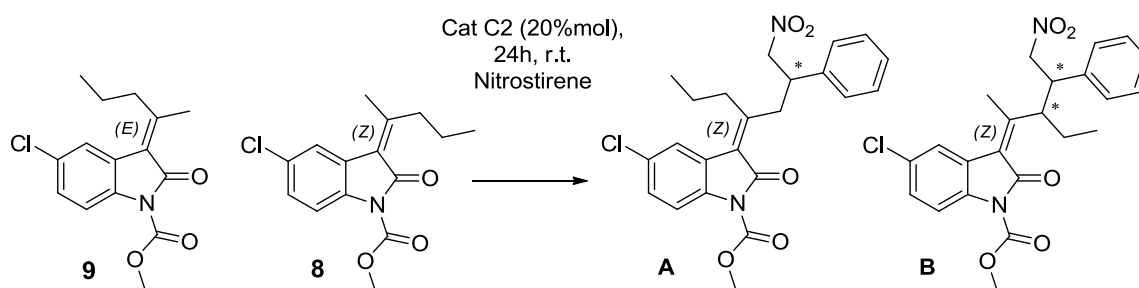
Schema 3.17: illustrazione di come si formano i prodotti

Quindi il catalizzatore è selettivo verso la posizione γ e lo stadio chiave per l'ottenimento di un solo prodotto è il controllo della velocità di interconversione tra **8** e **9**.

3.3.2 Screening preliminari

Una volta individuate le strutture dei prodotti e la stereochimica della reazione, abbiamo determinato anche gli altri parametri fondamentali come resa (per pesata dopo colonna), ee% (via HPLC su fase chirale) e d.r. (dall' $^1\text{H-NMR}$ del prodotto grezzo), per verificare se continuare con il solvente e il catalizzatore usati.

Abbiamo ottenuto i seguenti risultati:



Entry	016	017
Starting 9 : 8	5 : 95	88 : 12
Resa %	67	60
A/B	14 : 86	63 : 37
d.r. (B)	97 : 3	97 : 3
ee% (A)	n.d.	98,7
ee% (B)	98,7	n.d.

Tabella 3.1: risultati ottenuti

Visti gli eccessi enantiomerici e i d.r. eccellenti, viste le rese tutto sommato buone (il prodotto **A** non ha d.r. perché ha un solo centro chirale), abbiamo deciso di continuare con questo solvente e catalizzatore. Abbiamo inoltre realizzato che, per accrescere la bontà della reazione, bisognava agire soprattutto cercando di migliorare il rapporto finale tra i prodotti **A** e **B**.

Per fare ciò, abbiamo effettuato una reazione con il solo ossindolo **8** dimezzando il loading catalitico per vedere se questo influenzava in qualche modo il rapporto **A/B**. Da questa prova abbiamo visto che, nello stesso tempo di reazione (24 ore), gli eccessi e il rapporto in questione miglioravano lievemente. Al contrario la resa scendeva sostanzialmente. Quindi abbiamo deciso di mantenere il loading catalitico al 20% e di provare ad agire abbassando la temperatura, facendo prove indipendenti con gli starting **8** e **9** (Tabella 3.2).

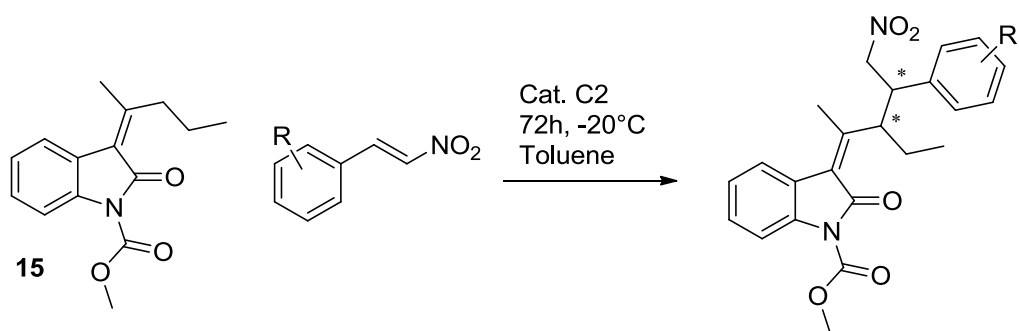
Entry	025	026	027	028
Temp. (°C)	0	0	-20	-20
Tempo (h)	72	72	72	72
Starting 9/8	100 : 0	0 : 100	0 : 100	100 : 0
Catalizzatore	DHQA-TU (C2)	DHQA-TU (C2)	DHQA-TU (C2)	DHQA-TU (C2)
Resa (%)	75	80	86	85
A/B	79 : 21	5 : 95	0 : 100	100 : 0
d.r. (B)	100 : 0	99 : 1	100 : 0	-
ee% (A)	>99	n.d.	-	>99
ee% (B)	n.d.	>99	>99	-

Tabella 3.2: Screening della temperatura su entrambi gli starting 8 e 9

Portando la temperatura a 0 °C, e prolungando i tempi di reazione da 24 a 72 ore, abbiamo osservato un aumento in positivo di tutti i parametri. Nello specifico, l'isomerizzazione dei reagenti, da cui scaturisce il rapporto **A/B**, è risultata molto rallentata e questo ci ha spinto a provare la reazione a -20 °C. A questa temperatura, **8** e **9** non interconvertono più tra di loro e si ottiene un solo isomero dei possibili 24 in elevate rese.

3.3.3 Verifica della generalità della reazione

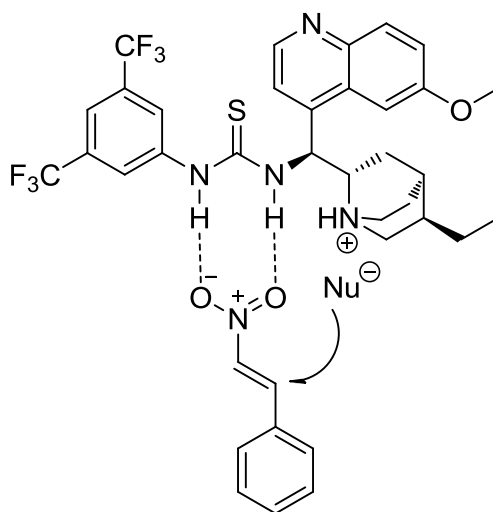
Ottenuto il controllo della stereochimica della reazione tra **8** e **9** con il nitrostirene **5**, abbiamo cercato di dimostrare la sua applicabilità generale incrociando una serie di nitrostireni diversamente sostituiti con l'ossindolo **15**. Nel fare ciò, abbiamo però escluso gli alchilidenossindoli con il doppio legame in forma E perché portano alla formazione di un solo carbonio chirale. Quindi abbiamo preferito dimostrare l'applicabilità generale di questa metodologia utilizzando i substrati **Z** perché conducono a prodotti strutturalmente più complessi che hanno due centri chirali. In ogni caso abbiamo effettuato la seguente reazione con vari derivati del nitrostirene nelle condizioni trovate in precedenza:



Entry	Elettrofilo	Resa%	d.r.	ee%
029	 16	52	100 : 0	98
031	 17	61	100 : 0	>99
035	 5	70	100 : 0	>99
037	 19	62	100 : 0	>99
039	 20	66	100 : 0	>99
041	 21	75	100 : 0	>99
053	 22	50	100 : 0	>99
055	 23	52	100 : 0	>99

Tabelle 3.3: risultati ottenuti

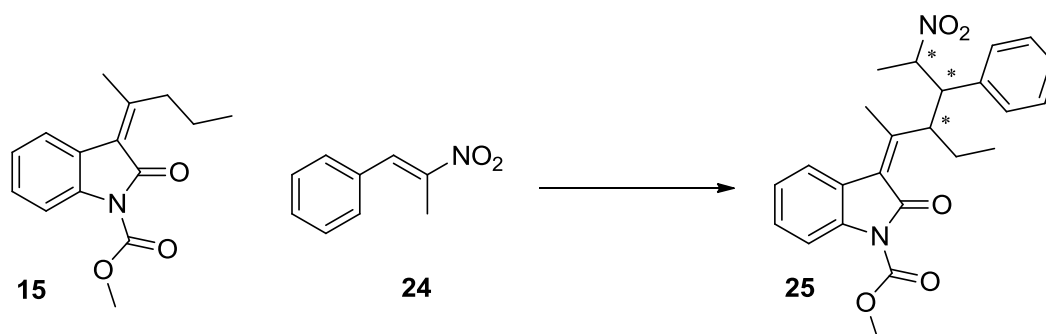
Abbiamo osservato, per quanto riguarda d.r. ed ee%, un eccellente risultato generale. La resa è invece leggermente altalenante, ma sempre maggiore del 50%, e conferma l'assoluta generalità della reazione. In particolare si nota come essa sia poco influenzata dall'elettronica del sostituente in anello e come le rese più alte vengano da nitrostireni senza sostituenti ossigenati. Abbiamo quindi ipotizzato che il fattore determinante per una resa alta, piuttosto che la forza con cui un sostituente attrae o dona elettroni, è appunto l'interazione idrogeno tra catalizzatore e nitrostirene, che avviene attraverso i due ossigeni del gruppo nitro.



Schema 3.18: attivazione dell'elettrofilo

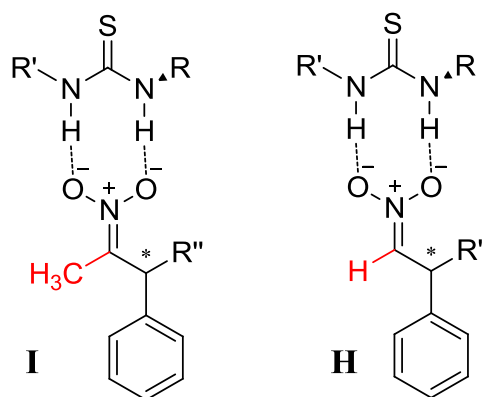
Quindi sostituenti ossigenati, che possono a loro volta formare dei ponti idrogeno col catalizzatore, portano a rese inferiori. Per supportare questa ipotesi abbiamo osservato soprattutto i risultati ottenuti nell'entry 053, in cui il carbonio elettrofilo del nitrostirene è direttamente sostituito con un gruppo estere fortemente elettron-attrattore. Nonostante ciò, si ottiene la resa più bassa proprio perché gli ossigeni esterei competono alla formazione di legami idrogeni con il gruppo nitro. Dal momento che **22** è sostituito direttamente sul centro elettrofilo, è probabile che influisca sulla resa anche un fattore sterico; tuttavia, essendo la molecola planare, riteniamo che non abbia inciso significativamente anche perché ritroviamo lo stesso andamento nell'entry 055. In ogni caso, anche con resa del 50%, la formazione contemporanea di due stereocentri enantiopuri, di cui uno quaternario, resta comunque un risultato importante. Infine, incoraggiati dagli ottimi esiti delle precedenti prove e spinti dalla curiosità, ne abbiamo

effettuata un'altra, nelle solite condizioni di reazione, questa volta con un elettrofilo che avrebbe portato alla formazione di tre centri chirali (Schema 3.19).



Schema 3.19: reazione viniloga con formazione di tre stereocentri

Questa reazione però ha frenato il nostro entusiasmo in quanto abbiamo ottenuto una resa del 5%. Il prodotto formatosi però è stato sufficiente per un'analisi in HPLC chirale, che ha mostrato comunque un eccesso enantiomerico >99%. Quindi la molecola ottenuta è effettivamente enantiopura, ma se ne forma una quantità minima. L'ipotesi da noi avanzata per spiegare un calo di resa così drastico è che, nel caso specifico, la 9-epi-NH₂-DHQA-TU perda la sua capacità catalitica. Per spiegare ciò è utile guardare gli intermedi di reazione riportati nello schema 3.20:



Schema 3.20: intermedi nelle reazioni che portano a 3 (I) e 2 (H) centri chirali

nel primo caso, dove si formano 3 centri chirali, il doppio legame è massimamente sostituito; inoltre il gruppo metile dona densità elettronica contribuendo a rafforzare i legami idrogeno con il catalizzatore e apporta un lieve contributo sterico impedendo maggiormente la riprotonazione. Abbiamo ipotizzato quindi che, a causa di tutti questi fattori, l'intermedio **I** resti legato al catalizzatore che di conseguenza perde la capacità di iniziare un altro ciclo. Naturalmente tutti questi fattori sono assenti nell'altro caso dove l'attività catalitica è assolutamente nella norma.

3.3.4 Determinazione della configurazione assoluta dei prodotti

Il prodotto dell'entry 037, derivante dal trans-4-bromo- β -nitrostirene, è stato messo a cristallizzare per provare ad individuarne la configurazione assoluta.

È risultato che i due stereocentri del prodotto sono entrambi presenti nella forma R.

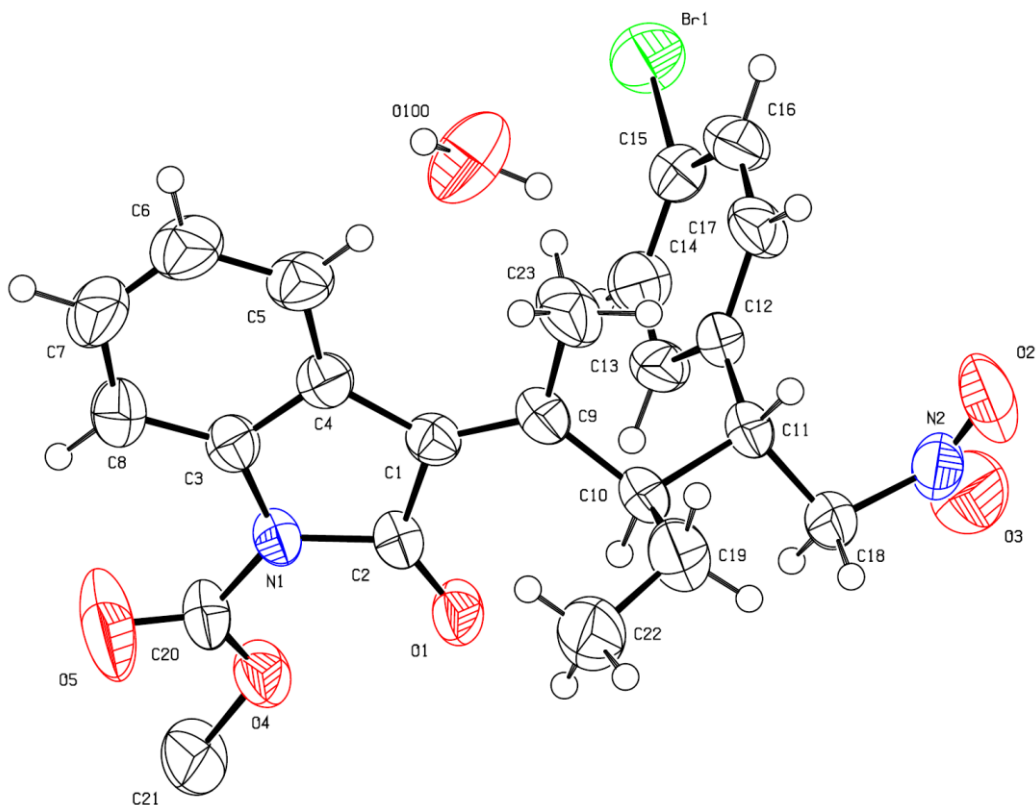
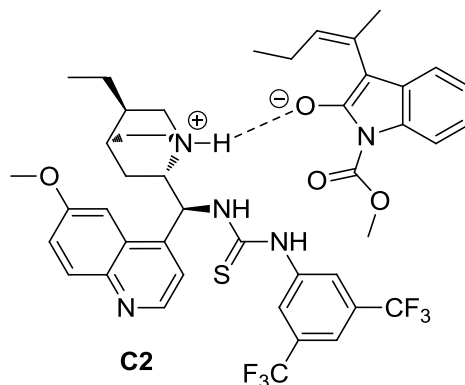


Figura 3.3: Mapa di densità elettronica del prodotto dell'entry 037

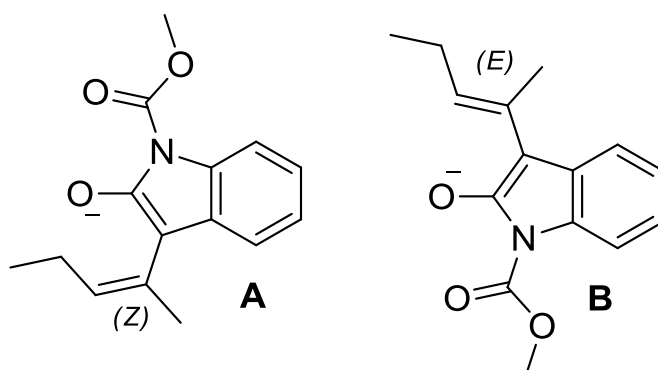
La figura 3.3 mostra la mappa di densità elettronica al 50% di probabilità ottenuta dalla diffrazione su cristallo singolo. L'immagine è stata orientata in modo da mostrare chiaramente i due centri chirali C10 e C11, come già detto, in forma R. Inoltre si può notare come in alto ci sia una molecola d'acqua. Questa, presente nel pallone di cristallizzazione probabilmente come traccia nei solventi utilizzati, forma un ponte idrogeno con l'ossigeno del gruppo ammidico di due molecole di prodotto. Riteniamo che sia stato proprio questo fattore a favorire la cristallizzazione. In ogni caso, basandoci sulla configurazione assoluta, abbiamo provato a venire a capo del meccanismo di reazione. Innanzitutto abbiamo ipotizzato che l'azoto chinuclidinico, dopo la

deprotonazione del reagente, vi resti legato attraverso un ponte a idrogeno rafforzato dalla presenza delle cariche positive e negative.



Schema 3.21: modalità di attivazione del nucleofilo

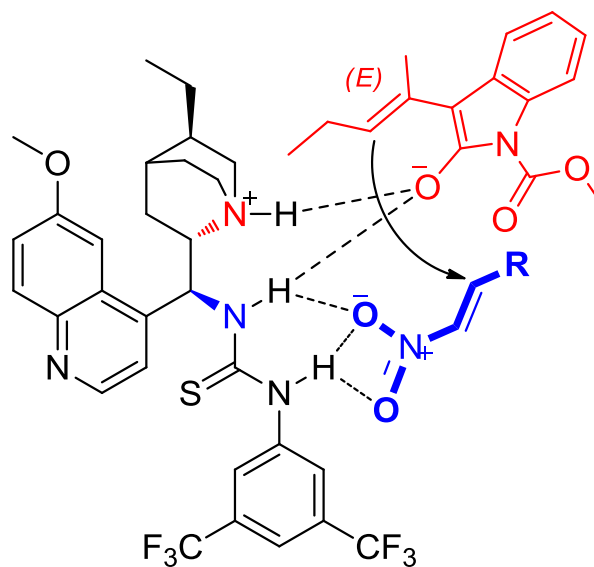
Naturalmente nello schema 3.21 è riportata solo la più significativa delle strutture di risonanza dell'ossindolo attivato, ma è chiaro che la sua carica negativa è delocalizzata su tutti e cinque gli atomi del sistema π , che risultano quindi tutti parzialmente carichi. Abbiamo quindi ipotizzato che, proprio a causa dell'interazione elettrostatica che coinvolge tutto il sistema π , il legame singolo non ruoti (alla temperatura di reazione) rendendo la reazione completamente stereoselettiva. Poi ci siamo posti il problema del doppio legame terminale del dienolato, che può essere presente in forma E/Z. Nello schema 3.22 si vede chiaramente che: se l'alchilidenossindolo, al momento dell'attacco nucleofilo, è orientato col Moc verso l'alto, la configurazione pro-R sarà la forma Z del doppio legame. Al contrario, se l'attacco avviene col Moc verso il basso, la configurazione pro-R sarà la forma E.



Schema 3.22: configurazioni pro-R dell'intermedio nucleofilo

Da letteratura³⁶ sappiamo che, se l'ossigeno del Moc punta verso il basso, riesce a formare un ponte idrogeno con il catalizzatore. Inoltre il doppio legame in forma E rende

più “accessibile” la carica negativa all’azoto chinuclidinico. Tra le due, abbiamo quindi ritenuto che la seconda sia la favorita. Abbiamo già discusso del metodo di attivazione dell’elettrofilo e, alla luce di quanto appena detto, si è ipotizzata la possibile struttura del complesso attivato:



Schema 3.23: possibile struttura del complesso attivato della reazione

Il nitrostirene è attivato via legame idrogeno, e mostra la sua faccia pro-R al nucleofilo che viene attivato contemporaneamente via base catalisi.

4 CONCLUSIONI

In conclusione si è studiata la reattività viniloga, catalizzata da derivati di alcaloidi della cincona, di 3-alcilidenossindoli di-sostituiti nei confronti di nitrostireni. Cercando di ottenere lo stereocontrollo totale della reazione, sono stati valutati parametri come loading catalitico e temperatura a partire da substrati nucleofili con configurazione del doppio legame in entrambe le forme E/Z. Si è dimostrato che ad inficiare la bontà della reazione era l'isomerizzazione del doppio legame di cui sopra, e che le condizioni migliori in cui si otteneva uno solo dei 24 possibili isomeri erano: catalizzatore C2 (20% mol), toluene, -20°C, 72 ore.

La reazione si è quindi dimostrata completamente regio-, stereo-, diastereo- ed enantioselettiva e i prodotti si ottenevano sempre in rese maggiori del 50%. Questo ha dimostrato come la reattività sia assolutamente generale nei confronti di nitrostireni con sostituenti di diversa natura strutturale ed elettronica, e in che modo questa influenza le rese della reazione.

Le strutture dei prodotti sono state determinate tramite un approfondito studio NMR e la loro configurazione assoluta tramite diffrattometria ai raggi-X: attraverso questa si è potuta avanzare anche un'ipotesi meccanicistica concorde con quella presente in letteratura. Infine, si è effettuata una prova che prevedeva la formazione di tre centri chirali invece di due. Le rese però si sono rivelate molto basse. Nonostante ciò, si è ottenuto anche in questo caso un eccesso enantiomerico maggiore del 99%, che lascia auspicare la buona potenzialità di questa reazione ancora da ottimizzare.

5 PARTE SPERIMENTALE

Gli spettri NMR, ove non diversamente specificato, sono stati registrati utilizzando spettrometri Gemini 300 MHz, Mercury 400 MHz e Inova 600 MHz in soluzione di cloroformio deuterato con 0.03% di tetrametilsilano come standard interno. I chemical shift sono dati in δ (ppm) rispetto al TMS, e le costanti di accoppiamento sono riportate in Hz. Le seguenti abbreviazioni sono state utilizzate per indicare le molteplicità: s, singoletto; d, doppietto; t, tripetto; q, quartetto; dd, doppietto di doppietto; ddd doppietto di doppietto di doppietto; m, multipletto.

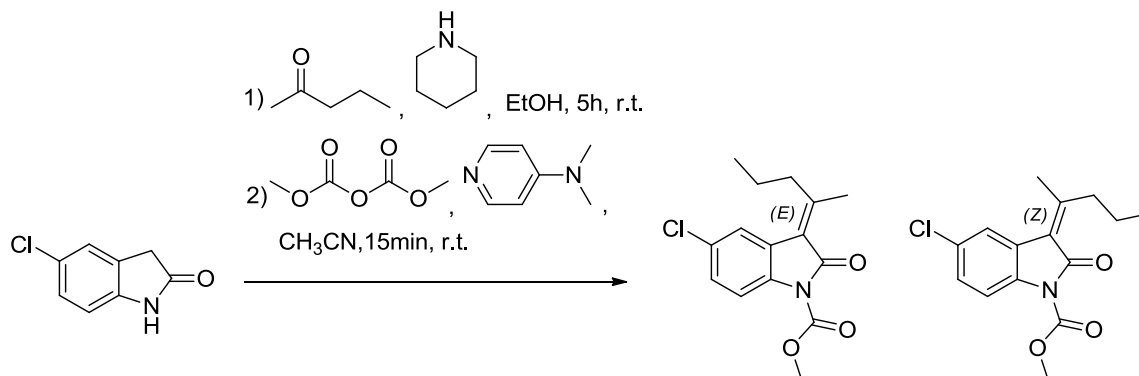
Il rapporto diastereoisomerico è stato determinato mediante integrazione degli opportuni segnali $^1\text{H-NMR}$ del grezzo di reazione. Le rese sono state determinate per pesata dopo purificazione.

L'andamento delle reazioni è stato seguito tramite TLC utilizzando piastre di gel di silice Kieselgel supportato su alluminio. Le purificazioni finali sono state effettuate per cromatografia flash su colonna, utilizzando come fase fissa silice Kieselgel (4.0 μm – 6.3 μm ; Fluka). Gli eccessi enantiomerici sono stati determinati mediante HPLC. Lo strumento utilizzato è un Agilent 1100. La colonna usata per prodotti derivati da alchiledenossindoli col doppio legame in forma Z è la *Chiral-Pak*[®] *AD-H* (0.46 cm x 25 cm), e le condizioni di n-esano/isopropanolo 90/10 con flusso di 0.5 mL/min sono risultate efficaci per tutti i prodotti del genere descritto in alto. Poi la colonna usata per prodotti derivati da alchiledenossindoli col doppio legame in forma E è la *Chiral-Pak*[®] *OD-H* (0.46 cm x 25 cm), e le condizioni di n-esano/isopropanolo 90/10 con flusso di 0.75 mL/min sono risultate efficaci per tutti i prodotti del genere descritto in alto. I cromatogrammi dei campioni racemi sono stati ottenuti miscelando ogni prodotto con il rispettivo enantiomero derivato da una reazione parallela in cui il catalizzatore usato era lo pseudoenantiomero della 9-epi-NH₂-DHQA-TU.

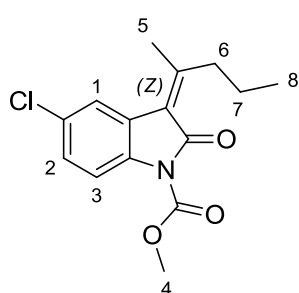
Ove non diversamente specificato, i reattivi ed i solventi sono prodotti commerciali e sono utilizzati senza ulteriore purificazione.

Le numerazioni dei carboni delle strutture riportate di seguito sono del tutto arbitrarie e hanno il solo scopo di facilitare l'assegnazione dei segnali degli spettri.

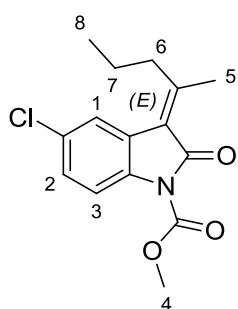
- Procedura per la sintesi di (*E*)- e (*Z*)-*N*-metilossicarbonil-5-cloro-3-(pentan-2-iliden)ossindolo³⁷



In un pallone da 100 mL, munito di agitatore magnetico e contenente una sospensione di 5-cloroossindolo (2 g, 12 mmol, 1 eq.) in una miscela etanolo/2-pentanone (1/1, 24 mL), viene aggiunta la piperidina (4.7 mL, 48 mmol, 4 eq.). La reazione viene lasciata in agitazione per 5 ore a temperatura ambiente, al termine delle quali si aggiunge etil acetato (70 mL) e si lava la fase organica con KHSO_4 (50 mL, soluzione 1 M), acqua (50 mL) e NaCl (soluzione satura 50 mL). Al termine di ciò, la fase organica viene anidrificata su MgSO_4 , filtrata e concentrata al rotavapor. Il tutto viene ripreso con acetonitrile (24 mL), e si aggiungono alla nuova sospensione la DMAP (0.14 g, 1.2 mmol, 0.1 eq.) e il dimetil dicarbonato (1.5 mL, 14.3 mmol, 1.2 eq.). Dopo 15 min di agitazione la soluzione viene concentrata al rotavapor, filtrata su un plug di silice con etil acetato e cromatografata con miscela eluente esano/etil acetato 9/1, per separare i due stereoisomeri. Si è ottenuta una resa globale del 76%. I prodotti E (0.65 g) e Z (2.00 g) si presentano come solidi giallini e sono stati caratterizzati tramite spettroscopia NMR.

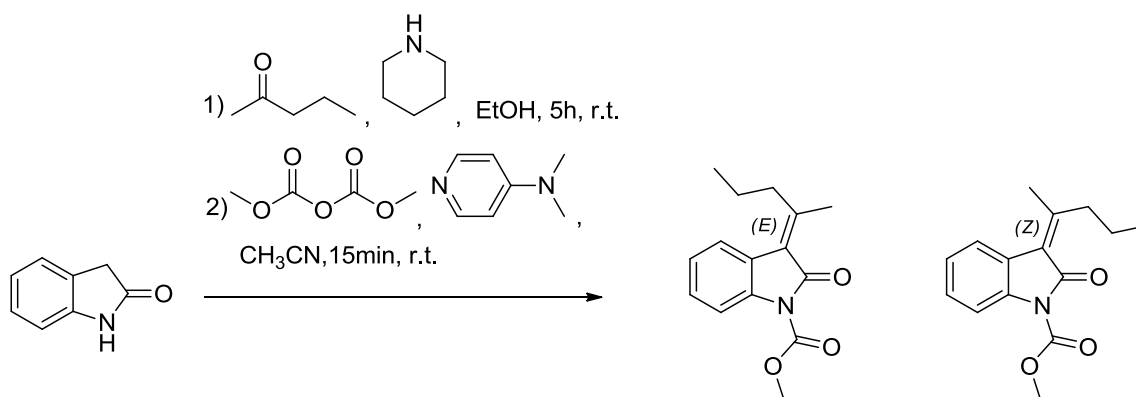


400 MHz. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm): 7.96 (*d*, 1H, $J = 8.58$ Hz, C3H); 7.56 (*d*, 1H, $J = 2.12$ Hz, C1H); 7.28 (*dd*, 1H, $J_1 = 8.70$ Hz, $J_2 = 2.06$ Hz, C2H); 4.03 (*s*, 3H, C4H); 3.03 (*t*, 2H, $J = 7.77$ Hz, C6H); 2.40 (*s*, 3H, C5H); 1.61 (*m*, 2H, C7H); 1.03 (*t*, 3H, $J = 7.32$ Hz, C8H).

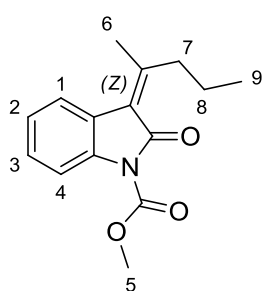


400 MHz. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm): 7.95 (*d*, 1H, $J = 8.73$ Hz, C3H); 7.45 (*d*, 1H, $J = 2.18$ Hz, C1H); 7.26 (*dd*, 1H, $J_1 = 8.79$ Hz, $J_2 = 2.18$ Hz, C2H); 4.02 (*s*, 3H, C4H); 2.64 (*t*, 2H, $J = 8.11$ Hz, C6H); 2.57 (*s*, 3H, C5H); 1.69 (*m*, 2H, C7H); 1.11 (*t*, 3H, $J = 7.46$ Hz, C8H).

- **Procedura per la sintesi di (*E*)- e (*Z*)-*N*-metilossicarbonil-3-(pentan-2-iliden)ossindolo**³⁷

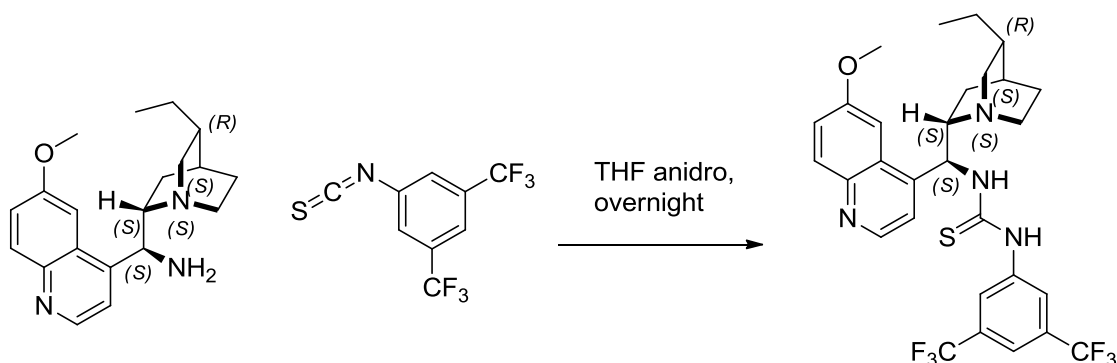


In un pallone da 250 mL, munito di agitatore magnetico e contenente una sospensione di ossindolo (2 g, 15 mmol, 1 eq.) in una miscela etanolo/2-pentanone (1/1, 30 mL), viene aggiunta la piperidina (6 mL, 60 mmol, 4 eq.). La reazione viene lasciata in agitazione per 5 ore a temperatura ambiente, al termine delle quali si aggiunge etil acetato (90 mL) e si lava la fase organica con KHSO_4 (60 mL, soluzione 1 M), acqua (60 mL) e NaCl (soluzione satura 60 mL). Al termine di ciò, la fase organica viene anidrificata su MgSO_4 , filtrata e concentrata al rotavapor. Il tutto viene ripreso con acetonitrile (30 mL), e si aggiungono alla nuova sospensione la DMAP (0.18 g, 1.5 mmol, 0.1 eq.) e il dimetil dicarbonato (2 mL, 18.6 mmol, 1.2 eq.). Dopo 15 min di agitazione la soluzione viene concentrata al rotavapor, filtrata su un plug di silice con etil acetato e cromatografata con miscela eluente esano/etil acetato 9/1, per separare i due stereoisomeri. Si è ottenuta una resa globale del 60%. Il prodotto Z (1.40 g) si presenta come solido giallino ed è stato caratterizzato tramite spettroscopia NMR. Il prodotto E (0.90 g) non è stato utilizzato in reazioni successive.

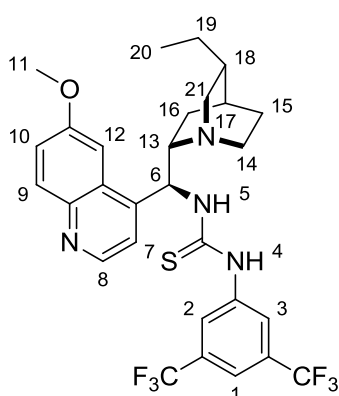


400 MHz. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm): 7.88 (*d*, 1H, $J_1 = 8.22$ Hz, C4H); 7.43 (*d*, 1H, $J = 7.76$ Hz, C1H); 7.19 (*m*, 1H); 7.06 (*m*, 1H); 3.99 (*s*, 3H, C5H); 2.94 (*t*, 2H, $J = 7.88$ Hz, C7H); 2.27 (*s*, 3H, C6H); 1.56 (*m*, 2H, C8H); 1.02 (*t*, 3H, $J = 7.30$ Hz, C9H).

• Procedura per la sintesi del catalizzatore 9-*epi*-NH₂-DHQA-TU³⁸

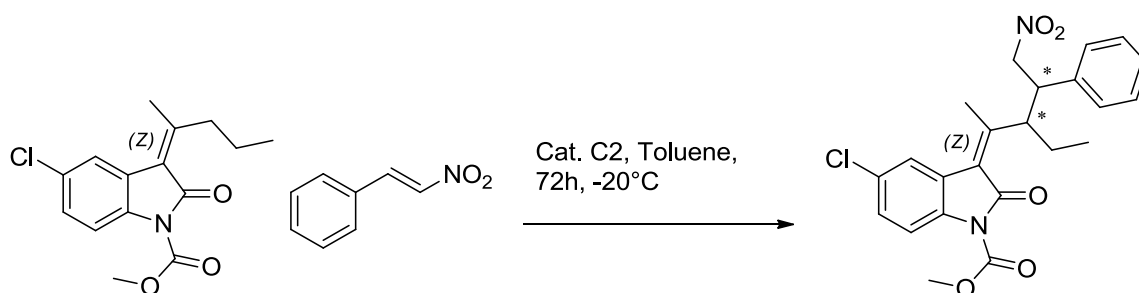


La 9-*epi*-NH₂-DHQA (0.495 g, 1.52 mmol, 1.eq), ottenuta da una procedura di Connon,³⁹ si scioglie in THF anidro (4.5 mL). A questa soluzione ne viene aggiunta un'altra di 1-isocianato-3,5-bis(trifluorometil)benzene (0.412 g, 1.52 mmol, 1 eq., in 2.25 mL): il tutto viene lasciato in agitazione durante la notte. Il giorno dopo il solvente è tirato a secco al rotavapor e il prodotto (0.62 g) viene purificato tramite cromatografia flash con miscela eluente etil acetato/metanolo 95/5, per una resa globale del 68%. Il prodotto pulito viene sciolto in CD₃OD e caratterizzato tramite NMR.

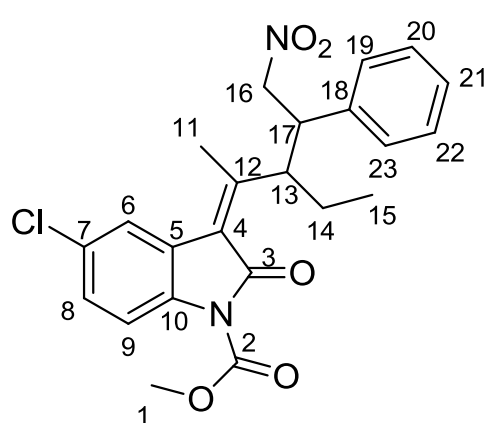


600 MHz. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm): 8.69 (*d*, 1H, $J_1 = 4.72$ Hz, C8H); 8.10 (*br s*, 3H, C2H, C3H, C12H); 7.95 (*d*, 1H, $J_1 = 9.26$ Hz, C9H); 7.59 (*s*, 1H, C1H); 7.57 (*d*, 1H, $J_1 = 4.87$ Hz, C7H); 7.45 (*dd*, 1H, $J_1 = 9.29$ Hz, $J_2 = 2.68$ Hz, C10H); 6.37 (*d*, 1H, $J_1 = 9.89$ Hz, C6H); 4.03 (*s*, 3H, C11H); 3.61 (*m*, 1H, C14H); 3.41 (*m*, 1H, C13H); 7.88 (*d*, 1H, $J_1 = 8.22$ Hz, C4H); 3.30 (*m*, 1H, C21H); 2.83 (*m*, 1H, C14H); 2.54 (*m*, 1H, C21H); 1.72 (*m*, 2H, C15H); 1.54 (*m*, 1H, C18H); 1.40 (*m*, 1H, C17H); 1.35 (*m*, 3H, C16H, C19H); 0.86 (*t*, 3H, $J_1 = 7.35$ Hz, C20H); 0.70 (*m*, 1H, C16H).

- **Procedura generale per la reazione viniloga di (Z)-N-metilossicarbonil-5-cloro-3-(pentan-2-iliden)ossindolo con nitrostirene**



In un vial di reazione con tappo a vite e munito di ancoretta magnetica, si pongono nell'ordine il 5-cloroalchilidenossindolo (29.3 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), il nitrostirene (14.9 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), il catalizzatore C2 (11.9 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq.) e il toluene (1 mL). Subito dopo l'aggiunta di toluene il vial viene posto in un bagno freddo di etanolo (-20°C) precedentemente preparato, e lasciato in agitazione per 72 ore. Al termine di queste si filtra il tutto su un plug di silice con DCM/etil acetato 1/1 per portare via il catalizzatore ed effettuare un NMR del grezzo. A questo punto il prodotto, che si presenta come un solido bianco sporco, viene purificato per cromatografia flash con esano/etil acetato 8/2. Se ne ottengono 40 mg corrispondenti ad una resa dell'86%. Si è proceduto infine alla caratterizzazione NMR completa.

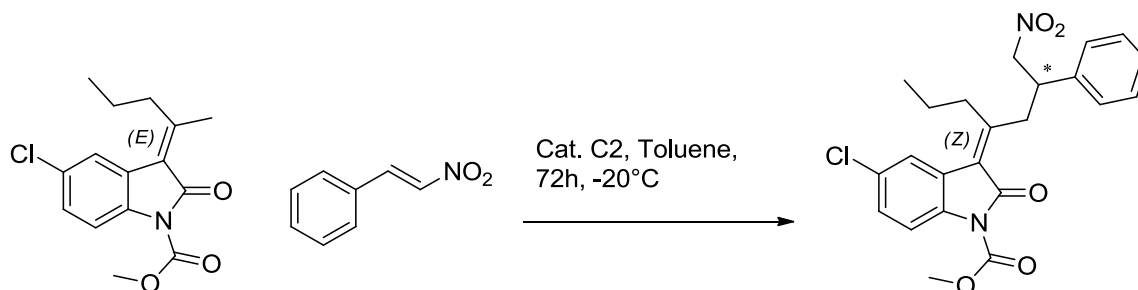


600 MHz. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm): 7.87 (*d*, 1H, $J_1 = 8.67$ Hz, C9H); 7.32 (*d*, 1H, $J_1 = 2.03$ Hz, C6H); 7.23 (*dd*, 1H, $J_1 = 8.76$ Hz, $J_2 = 2.00$ Hz C6H); 7.17 (*m*, 4H, C19H, C20H, C22H, C23H); 7.11 (*m*, 1H, C21H); 5.28 (*ddd*, 1H, $J_1 = 10.66$ Hz, $J_2 = 4.17$ Hz, C13H); 4.88 (*dd*, 1H, $J_1 = 12.43$ Hz, $J_2 = 4.41$ Hz, C16H); 4.66 (*dd*, 1H, $J_1 = 12.50$ Hz, $J_2 = 10.46$ Hz, C16H); 4.05 (*s*, 3H, C1H); 3.65 (*ddd*, 1H, $J_1 = 10.60$ Hz, $J_2 = 4.68$ Hz, C17H); 2.03 (*s*, 3H, C11H); 1.86 (*m*, 1H, C14H); 1.68 (*m*, 1H, C14H); 0.85 (*t*, 3H, $J_1 = 7.44$ Hz, C15H).

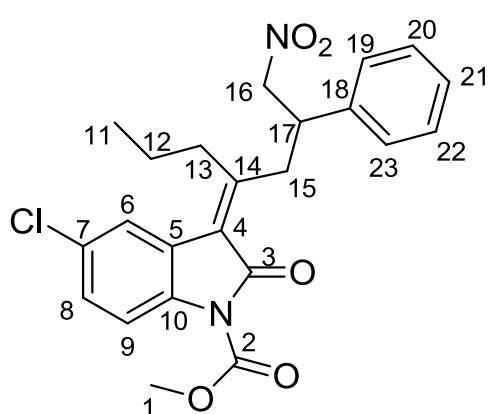
$^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm): 164.0 (C); 161.0 (C); 150.5 (C); 137.0 (C); 134.7 (C); 128.6 (C); 127.6 (CH); 127.1 (CH); 126.9 (CH); 126.7 (CH); 123.9 (C); 122.8 (CH); 114.7 (CH);

79.10 (CH₂); 53.02 (CH₃); 47.01 (CH); 42.40 (CH); 23.51 (CH₂); 17.25 (CH₃); 10.70 (CH₃). $[\alpha]_D^{20} + 117.1$ (*c* 1.200, CHCl₃).

- **Procedura generale per la reazione viniloga di (*E*)-*N*-metilossicarbonil-5-cloro-3-(pentan-2-iliden)ossindolo con nitrostirene**



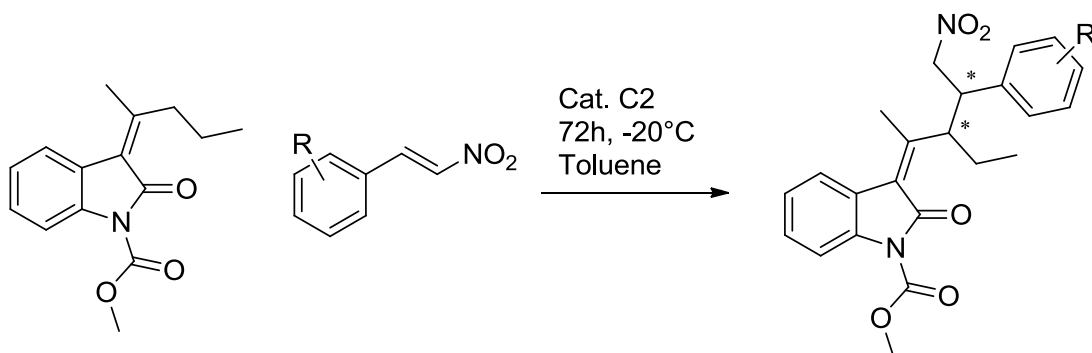
In un vial di reazione con tappo a vite e munito di ancoretta magnetica, si pongono nell'ordine il 5-cloroalchilidenossindolo (29.3 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), il nitrostirene (14.9 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), il catalizzatore C2 (11.9 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq.) e il toluene (1 mL). Subito dopo l'aggiunta di toluene il vial viene posto in un bagno freddo di etanolo (-20°C) precedentemente preparato, e lasciato in agitazione per 72 ore. Al termine di queste si filtra il tutto su un plug di silice con DCM/etil acetato 1/1 per portare via il catalizzatore ed effettuare un NMR del grezzo. A questo punto il prodotto, che si presenta come un solido bianco sporco, viene purificato per cromatografia flash con esano/etil acetato 8/2. Se ne ottengono 39 mg corrispondenti ad una resa dell'86%. Si è proceduto infine alla caratterizzazione NMR completa.



600 MHz. ¹H-NMR: δ (ppm): 7.95 (*d*, 1H, $J_1 = 8.80$ Hz, C9H); 7.40 (*d*, 1H, $J_1 = 2.03$ Hz, C6H); 7.30 (*m*, 6H, C8H, C19H, C20H, C21H, C22H, C23H); 4.79 (*dd*, 1H, $J_1 = 13.09$ Hz, $J_2 = 9.86$ Hz, C16H); 4.71 (*dd*, 1H, $J_1 = 12.94$ Hz, $J_2 = 5.55$ Hz, C16H); 4.07 (*s*, 3H, C1H); 4.03 (*dd*, 1H, $J_1 = 12.21$ Hz, $J_2 = 8.18$ Hz, C15H); 3.85 (*m*, 1H, C17H); 2.83 (*dd*, 1H, $J_1 = 12.12$ Hz, $J_2 = 7.36$ Hz, C15H); 2.64 (*m*, 1H, C13H); 2.23 (*m*, 1H, C13H); 1.54 (*m*, 2H, C12H); 1.05 (*t*, 3H, $J_1 = 7.29$ Hz, C11H).

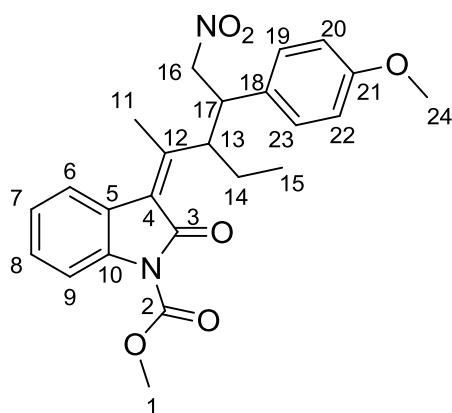
^{13}C -NMR: δ (ppm): 165.1 (C); 163.3 (C); 151.4 (C); 139.2 (C); 136.3 (C); 129.9 (C); 129.0 (CH); 128.5 (CH); 128.0 (CH); 127.5 (CH); 124.1 (C); 123.4 (CH); 122.6 (C); 116.0 (CH); 79.38 (CH_2); 54.11 (CH_3); 43.66 (CH); 38.75 (CH_2); 38.44 (CH_2); 20.27 (CH_2); 14.33 (CH_3).

- **Procedura generale per la reazione viniloga di (Z)-N-metilossicarbonil-3-(pentan-2-iliden)ossindolo con i diversi nitrostireni**



In un vial di reazione con tappo a vite e munito di ancorotta magnetica, si pongono nell'ordine l'alchilidenossindolo (26.0 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), 1 equivalente del derivato del nitrostirene, il catalizzatore C2 (11.9 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq.) e il toluene (1 mL). Subito dopo l'aggiunta di toluene il vial viene posto in un bagno freddo di etanolo (-20°C) precedentemente preparato e lasciato in agitazione per 72 ore. Al termine di queste si filtra il tutto su un plug di silice con DCM/etil acetato 1/1 per portare via il catalizzatore ed effettuare un NMR del grezzo. A questo punto il prodotto, che si presenta come un solido bianco sporco, viene purificato per cromatografia flash con esano/etil acetato 8/2. Si è proceduto infine alla caratterizzazione NMR completa di ogni prodotto. Le rese di ogni reazione si riportano di seguito.

➤ **(E)-1-metossi-4-(2nitrovinil)benzene**

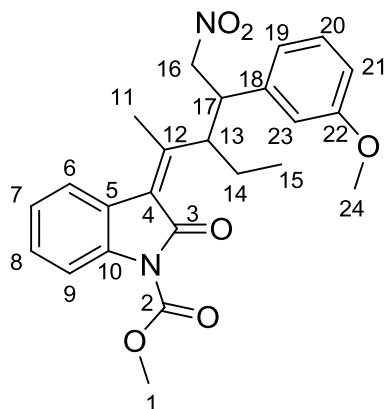


Resa isolata 52%. **600 MHz.** $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm): 7.93 (*d*, 1H, $J_1 = 8.18$ Hz, C9H); 7.39 (*d*, 1H, $J_1 = 7.35$ Hz, C6H); 7.28 (*m*, 1H, C8H); 7.11 (*m*, 3H, C7H, C19H, C23H); 6.68 (*d*, 2H, $J_1 = 8.53$ Hz, C20H, C22H); 5.27 (*ddd*, 1H, $J_1 = 10.57$ Hz, $J_2 = 4.30$ Hz, C13H); 4.86 (*dd*, 1H, $J_1 = 12.23$ Hz, $J_2 = 4.32$ Hz, C16H); 4.61 (*dd*, 1H, $J_1 = 12.08$ Hz, $J_2 = 10.75$ Hz, C16H); 4.06 (*s*, 3H, C1H); 3.67 (*s*,

3H, C24H); 3.60 (*ddd*, 1H, $J_1 = 10.87$ Hz, $J_2 = 4.55$ Hz, C17H); 2.03 (*s*, 3H, C11H); 1.83 (*m*, 1H, C14H); 1.66 (*m*, 1H, C14H); 0.85 (*t*, 3H, $J_1 = 7.42$ Hz, C15H).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm): 164.6 (C); 159.1 (C); 157.8 (C); 150.7 (C); 136.3 (C); 129.1 (C); 127.8 (CH); 127.4 (CH); 123.5 (C); 123.0 (CH); 122.8 (CH); 122.7 (C); 113.6 (CH); 112.9 (CH); 79.45 (CH₂); 54.02 (CH₃); 52.88 (CH₃); 46.40 (CH); 42.18 (CH); 23.63 (CH₂); 17.14 (CH₃); 10.70 (CH₃).

➤ **(E)-1-metossi-3-(2-nitrovinil)benzene**



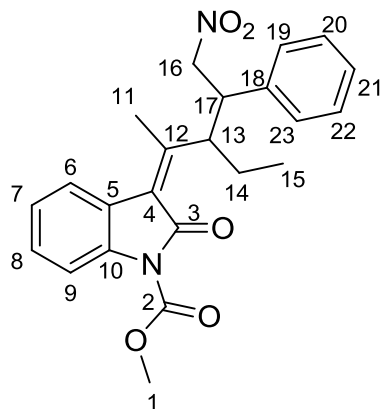
Resa isolata 61%. **600 MHz.** $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm): 7.92 (*d*, 1H, $J_1 = 8.12$ Hz, C9H); 7.39 (*d*, 1H, $J_1 = 7.88$ Hz, C6H); 7.27 (*m*, 1H, C8H); 7.10 (*m*, 1H, C7H); 7.05 (*m*, 1H, C20); 6.76 (*m*, 2H, C19H, C23H); 6.63 (*dd*, 1H, $J_1 = 8.31$ Hz, $J_2 = 2.57$ Hz, C21H); 5.30 (*ddd*, 1H, $J_1 = 10.50$ Hz, $J_2 = 4.10$ Hz, C13H); 4.87 (*dd*, 1H, $J_1 = 12.51$ Hz, $J_2 = 4.48$ Hz, C16H); 4.65 (*dd*, 1H,

$J_1 = 12.42$ Hz, $J_2 = 10.30$ Hz, C16H); 4.05 (*s*, 3H, C1H); 3.68 (*s*, 3H, C24H); 3.64 (*ddd*, 1H, $J_1 = 10.70$ Hz, $J_2 = 4.82$ Hz, C17H); 2.06 (*s*, 3H, C11H); 1.84 (*m*, 1H, C14H); 1.67 (*m*, 1H, C14H); 0.85 (*t*, 3H, $J_1 = 7.49$ Hz, C15H).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm): 164.6 (C); 158.8 (C); 158.5 (C); 150.6 (C); 138.7 (C); 136.3 (C); 128.6 (CH); 127.4 (CH); 123.6 (C); 123.1 (CH); 122.8 (CH); 122.7 (C); 119.1 (CH);

113.6 (CH); 112.7 (CH); 112.0 (CH); 79.18 (CH₂); 54.02 (CH₃); 52.83 (CH₃); 47.11 (CH); 42.13 (CH); 23.47 (CH₂); 17.12 (CH₃); 10.71 (CH₃).

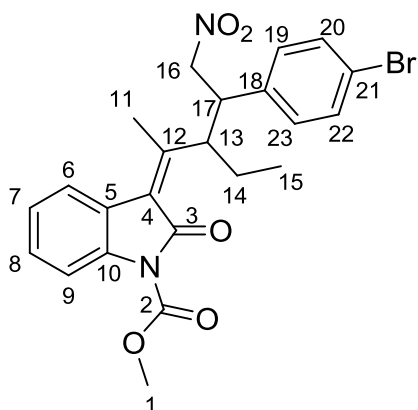
➤ **(E)-(2-nitrovinil)benzene**



Resa isolata 70%. **600 MHz.** ¹H-NMR: δ (ppm): 7.92 (*d*, 1H, J₁ = 8.16 Hz, C9H); 7.36 (*d*, 1H, J₁ = 7.78 Hz, C6H); 7.27 (*m*, 1H, C8H); 7.20 (*m*, 2H, C7H, C21H); 7.15 (*m*, 2H, C20H, C22H); 7.09 (*m*, 2H, C19H, C23H); 5.30 (*ddd*, 1H, J₁ = 10.74 Hz, J₂ = 4.11 Hz, C13H); 4.89 (*dd*, 1H, J₁ = 12.46 Hz, J₂ = 4.38 Hz, C16H); 4.61 (*dd*, 1H, J₁ = 12.44 Hz, J₂ = 10.42 Hz, C16H); 4.05 (*s*, 3H, C1H); 3.65 (*ddd*, 1H, J₁ = 10.40 Hz, J₂ = 4.45 Hz, C17H); 2.03 (*s*, 3H, C11H); 1.86 (*m*, 1H, C14H); 1.68 (*m*, 1H, C14H); 0.86 (*t*, 3H, J₁ = 7.32 Hz, C15H).

¹³C-NMR: δ (ppm): 164.6 (C); 158.7 (C); 150.7 (C); 137.2 (C); 136.3 (C); 127.5 (CH); 127.4 (CH); 126.8 (CH); 123.6 (CH); 123.0 (CH); 122.8 (C); 122.6 (C); 113.6 (CH); 79.22 (CH₂); 52.88 (CH₃); 47.12 (CH); 42.17 (CH); 23.55 (CH₂); 17.14 (CH₃); 10.70 (CH₃). [α]_D²⁰ + 147.1 (c 0.435, CHCl₃).

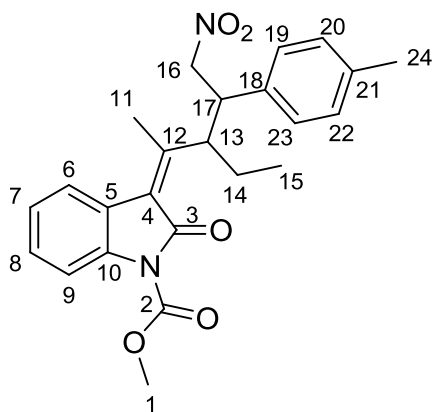
➤ **(E)-1-bromo-4-(2nitrovinil)benzene**



Resa isolata 62%. **600 MHz.** ¹H-NMR: δ (ppm): 7.95 (*d*, 1H, J₁ = 8.17 Hz, C9H); 7.39 (*d*, 1H, J₁ = 7.85 Hz, C6H); 7.30 (*m*, 3H, C8H, C20H, C22H); 7.11 (*m*, 3H, C7H, C19H, C23H); 5.29 (*ddd*, 1H, J₁ = 10.64 Hz, J₂ = 4.01 Hz, C13H); 4.87 (*dd*, 1H, J₁ = 12.59 Hz, J₂ = 4.38 Hz, C16H); 4.61 (*dd*, 1H, J₁ = 12.47 Hz, J₂ = 10.72 Hz, C16H); 4.06 (*s*, 3H, C1H); 3.63 (*ddd*, 1H, J₁ = 10.59 Hz, J₂ = 4.40 Hz, C17H); 2.04 (*s*, 3H, C11H); 1.83 (*m*, 1H, C14H); 1.66 (*m*, 1H, C14H); 0.85 (*t*, 3H, J₁ = 7.56 Hz, C15H).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm): 164.6 (C); 157.8 (C); 150.5 (C); 136.4 (C); 136.3 (C); 130.8 (CH); 128.5 (CH); 127.7 (CH); 123.8 (C); 123.2 (CH); 122.9 (CH); 122.5 (C); 120.9 (CH); 113.7 (CH); 78.99 (CH_2); 52.93 (CH_3); 46.53 (CH); 41.82 (CH); 23.51 (CH_2); 17.00 (CH_3); 10.66 (CH_3). $[\alpha]_D^{20} + 146.0$ (c 0.540, CHCl_3).

➤ **(E)-1-metil-4-(2-nitrovinil)benzene**

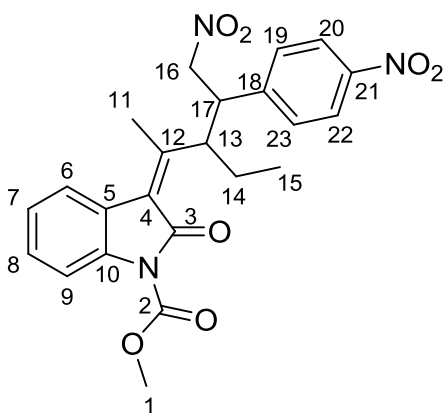


Resa isolata 75%. **600 MHz.** $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm): 7.94 (*d*, 1H, $J_1 = 8.17$ Hz, C9H); 7.39 (*d*, 1H, $J_1 = 7.82$ Hz, C6H); 7.27 (*ddd*, 1H, $J_1 = 7.52$ Hz, C8H); 7.09 (*ddd*, 1H, $J_1 = 8.03$ Hz, C7H); 7.07 (*d*, 2H, $J_1 = 8.03$ Hz, C19H, C23H); 6.69 (*d*, 2H, $J_1 = 7.83$ Hz, C20H, C22H); 5.28 (*ddd*, 1H, $J_1 = 10.54$ Hz, $J_2 = 3.97$ Hz, C13H); 4.86 (*dd*, 1H, $J_1 = 12.22$ Hz, $J_2 = 4.40$ Hz,

C16H); 4.62 (*dd*, 1H, $J_1 = 12.18$ Hz, $J_2 = 10.57$ Hz, C16H); 4.06 (*s*, 3H, C1H); 3.62 (*ddd*, 1H, $J_1 = 10.40$ Hz, $J_2 = 4.37$ Hz, C17H); 2.17 (*s*, 3H, C24); 2.03 (*s*, 3H, C11H); 1.84 (*m*, 1H, C14H); 1.66 (*m*, 1H, C14H); 0.85 (*t*, 3H, $J_1 = 7.45$ Hz, C15H).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm): 165.6 (C); 160.1 (C); 151.7 (C); 137.4 (C); 137.3 (C); 135.0 (C); 129.3 (CH); 128.3 (CH); 127.6 (CH); 124.4 (C); 124.0 (CH); 123.9 (CH); 123.8 (C); 114.6 (CH); 80.42 (CH_2); 53.88 (CH_3); 47.77 (CH); 43.12 (CH); 24.63 (CH_2); 21.00 (CH_3); 18.18 (CH_3); 11.69 (CH_3). $[\alpha]_D^{20} + 155.0$ (c 0.446, CHCl_3).

➤ **(E)-1-nitro-4-(2-nitrovinil)benzene**

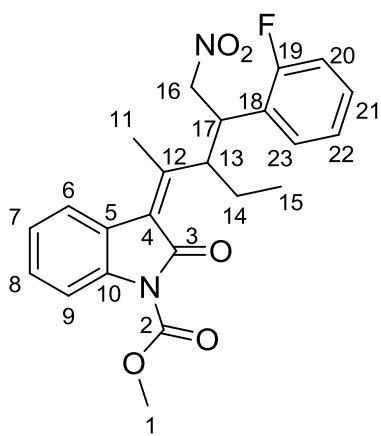


Resa isolata 52%. **600 MHz.** $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm): 7.92 (*d*, 1H, $J_1 = 8.28$ Hz, C9H); 7.37 (*d*, 1H, $J_1 = 7.85$ Hz, C6H); 7.30 (*m*, 4H, C19H, C20H, C22H, C23H); 7.18 (*ddd*, 1H, $J_1 = 7.65$ Hz, $J_2 = 1.20$ Hz, C8H); 7.10 (*ddd*, 1H, $J_1 = 7.73$ Hz, $J_2 = 1.16$ Hz, C7H); 5.37 (*ddd*, 1H, $J_1 = 10.71$ Hz, $J_2 = 4.08$ Hz, C13H); 4.95 (*dd*, 1H, $J_1 = 12.75$ Hz, $J_2 = 4.31$ Hz,

C16H); 4.69 (*dd*, 1H, $J_1 = 12.79$ Hz, $J_2 = 10.70$ Hz, C16H); 4.07 (*s*, 3H, C1H); 3.79 (*ddd*, 1H, $J_1 = 10.65$ Hz, $J_2 = 4.39$ Hz, C17H); 2.07 (*s*, 3H, C11H); 1.86 (*m*, 1H, C14H); 1.69 (*m*, 1H, C14H); 0.86 (*t*, 3H, $J_1 = 7.42$ Hz, C15H).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm): 160.2 (C); 151.4 (C); 146.2 (C); 145.2 (C); 145.1 (C); 142.7 (C); 129.0 (CH); 128.1 (CH); 124.2 (C); 123.9 (CH); 123.7 (CH); 123.2 (C); 122.6 (CH); 115.3 (CH); 78.77 (CH₂); 52.50 (CH₃); 46.80 (CH); 40.93 (CH); 23.00 (CH₂); 17.40 (CH₃); 10.13 (CH₃).

➤ **(E)-1-fluoro-2-(2-nitrovinil)benzene**

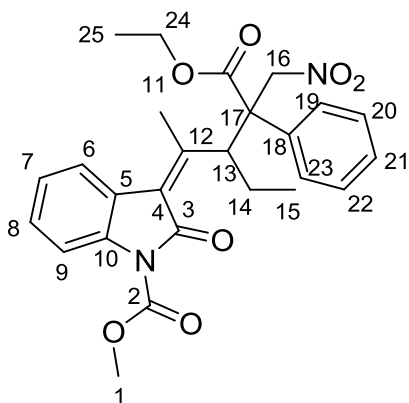


Resa isolata 66%. **600 MHz.** $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm): 7.92 (*d*, 1H, $J_1 = 8.12$ Hz, C9H); 7.39 (*d*, 1H, $J_1 = 7.78$ Hz, C6H); 7.28 (*m*, 2H, C8H, C20H); 7.09 (*m*, 2H, C7H, C23H); 6.97 (*ddd*, $J_1 = 7.56$ Hz, $J_2 = 1.12$ Hz, 1H, C21); 6.89 (*ddd*, 2H, $J_1 = 8.24$ Hz, $J_2 = 1.19$ Hz, C22H); 5.31 (*ddd*, 1H, $J_1 = 10.47$ Hz, $J_2 = 3.90$ Hz, C13H); 4.90 (*dd*, 1H, $J_1 = 12.80$ Hz, $J_2 = 4.73$ Hz, C16H); 4.75 (*dd*, 1H,

$J_1 = 12.80$ Hz, $J_2 = 10.16$ Hz, C16H); 4.09 (*ddd*, 1H, $J_1 = 10.27$ Hz, $J_2 = 4.59$ Hz, C17H); 4.05 (*s*, 3H, C1H); 2.08 (*s*, 3H, C11H); 1.87 (*m*, 1H, C14H); 1.70 (*m*, 1H, C14H); 0.86 (*t*, 3H, $J_1 = 7.35$ Hz, C15H).

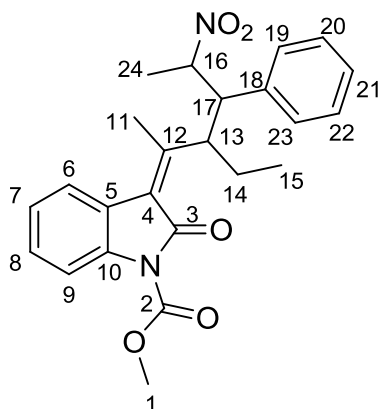
$^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm): 164.4 (C); 158.1 (C); 150.7 (C); 136.4 (C); 128.5 (CH); 128.4 (CH); 127.5 (CH); 124.2 (C); 123.6 (C); 123.5 (CH); 123.4 (CH); 123.1 (CH); 122.9 (CH); 122.6 (C); 114.7 (CH); 114.5 (CH); 113.5 (CH); 77.88 (CH₂); 52.88 (CH₃); 41.98 (CH); 23.58 (CH₂); 16.91 (CH₃); 10.64 (CH₃). $[\alpha]_D^{20} + 121.0$ (*c* 0.394, CHCl₃)

➤ **(Z)-etil 3-nitro-2-fenilacrilato**



Resa isolata 50%. **600 MHz.** $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm): 8.00 (*d*, 1H, $J_1 = 8.21$ Hz, C9H); 7.58 (*d*, 1H, $J_1 = 7.29$ Hz, C6H); 7.45 (*d*, 1H, $J_1 = 7.87$ Hz); 7.34 (*m*, 5H); 7.16 (*m*, 1H); 5.76 (*d*, 1H, $J_1 = 15.45$ Hz, C16H); 5.49 (*dd*, 1H, $J_1 = 11.69$ Hz, $J_2 = 3.21$ Hz, C13H); 5.19 (*d*, 1H, $J_1 = 15.43$ Hz, C16H); 4.36 (*m*, 2H, C24H); 4.08 (*s*, 3H, C1H); 1.79 (*m*, 1H, C14H); 1.70 (*m*, 1H, C14H); 1.50 (*s*, 3H, C11H); 1.34 (*t*, 3H, $J_1 = 7.04$ Hz, C25H); 0.71 (*t*, 3H, $J_1 = 7.23$ Hz, C15H).

➤ **(E)-(2-nitroprop-1-en-1-yl)benzene**



Resa isolata 5%. **600 MHz.** $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm): 7.94 (*d*, 1H, C9H); 7.31 (*d*, 1H, C6H); 7.27 (*m*, 2H); 7.13 (*m*, 7H); 5.50 (*ddd*, 1H, C13H); 4.95 (*m*, 1H, C16H); 4.07 (*s*, 3H, C1H); 3.49 (*dd*, 1H, C17H); 1.97 (*m*, 2H, C14H); 1.86 (*s*, 3H, C11H); 1.68 (*d*, 3H, C25H); 0.83 (*t*, 3H, C15H).

6 BIBLIOGRAFIA

¹ W. T. Kelvin *Baltimore Lecture on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*, C. J. Clay, London, **1904**

² L. Pasteur *La dissymétrie moléculaire*, OEuvres de Pasteur, Vol.1, Masson, Paris, **1922**, 21

³ R. Bentley *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4099-4112

⁴ W. Lenz, R.A. Pfeiffer, W. Kosenow, D.J. Hayman *Lancet* **1962**, *279*, 45-46

⁵ J.J. Lalonde, C. Govardhan, N. Khalaf, A.G. Martinez, K. Visuri, A.L. Margolin *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6845-6852

⁶ E.K. Rowinsky, R.C. Donehower *Semin. Oncol.* **1993**, *20*, 16-25

⁷ P. Vu, R.A. Holton PCT WO 2006/135656, assegnato a Florida state università research foundation, inc.

⁸ B.D. Vineyard, W.S. Knowles, M.J. Sabacky, G.L. Bachman, D.J. Weinkauff *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946-5952

⁹ J.A. Osborn, F.H. Jardine, J.F. Young, G. Wilkinson *J. Chem. Soc. A* **1966**, *1*, 1711-1732

¹⁰ T. Mallat, E. Orglmeister, A. Baiker *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4863-4890

¹¹ S. Jansat, M. Gomez, K. Philippot, G. Muller, E. Guiu, C. Claver, S. Castillon, B. Chaudret *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1592-1593

¹² a) Z.G. Hajos, D.R. Parrish German Patent DE 2102623, 29 July, **1971**; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert German Patent DE 2014757, 7 October, **1971**; c) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497; d) Z.G. Hajos, D.R. Parrish *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621

-
- ¹³ B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396
- ¹⁴ K.A. Ahrendt, C.J. Borths, D.W.C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244
- ¹⁵ B. List *Chem. Commun.* **2006**, 819-824
- ¹⁶ T. Bui, C.F. Barbas *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951-6954
- ¹⁷ N. Halland, P.S. Aburel, K.A. Jørgensen *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1292-1297
- ¹⁸ T.D. Beeson, A. Mastracchio, J.B. Hong, K. Ashton, D.W.C. MacMillan *Science*, **2007**, *316*, 582-585
- ¹⁹ S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dine, K.A. Jørgensen *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973-12980
- ²⁰ S. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Chem. Rev.* **2004**, *37*, 621-631
- ²¹ T. Hashimoto, K. Maruoka *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656-5658
- ²² E. Arceo, P. Melchiorre *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5290-5292
- ²³ E.N. Jacobsen, I. Marko, W.S. Mungall, G. Schroeder, K.B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970
- ²⁴ M.S. Sigman, E.N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902
- ²⁵ E.J. Corey, M.J. Grogan *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160
- ²⁶ R.C. Fuson *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1-27
- ²⁷ Z.J. Jia, H. Jiang, J.L. Li, B. Gschwend, Q.Z. Li, X. Yin, J. Grouleff, Y.C. Chen, K.A. Jørgensen *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053-5061
- ²⁸ W.C. Sumpter *Chem. Rev.* **1945**, *37*, 443-479
- ²⁹ G.S. Singh, Z.Y. Desta *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104-6155
- ³⁰ K. Ding, Y. Lu, Z. Nikolovska-Coleska, G. Wang, S. Qiu, S. Shangary, W. Gao, D. Qin, J. Stukey, K. Krajewski, P.P. Roller, S.J. Wang *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3432-3435

-
- ³¹ G. Rosini, R. Ballini *Synthesis*, **1988**, *11*, 833-847
- ³² F. Pesciaoli, P. Righi, A. Mazzanti, G. Bartoli, G. Bencivenni *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2842-2845
- ³³ R.G. Margutta “Addizione viniloga enantioselettiva di Michael di alchilidenossindoli a nitroolefine”, Tesi di Laurea Magistrale, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, AA 2011-2012, seconda sessione
- ³⁴ T.B. Poulsen, C. Alemparte, K.A. Jørgensen *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11614-11615
- ³⁵ C. Curti, G. Rassu, V. Zambrano, L. Pinna, G. Pelosi, A. Sartori, L. Battistini, F. Zanardi, G. Casiraghi *Angew. Chem. Int.* **2012**, *51*, 6200.6204
- ³⁶ G. Rassu, V. Zambrano, L. Pinna, C. Curti, L. Battistini, A. Sartori, G. Pelosi, F. Zanardi, G. Casiraghi *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1881-1886
- ³⁷ B.M. Trost, N. Cramer, S.M. Silverman *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12396-12397
- ³⁸ B. Vakulya, S. Varga, A. Csàmpai, T. Soòs *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967-1969
- ³⁹ S.H. McCooey, S.J. Connon *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599-602