

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

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

Reazioni tandem organocatalitiche enantioselettive
di derivati indolici e nitroetene: un accesso diretto a
precursori di alcaloidi dell'Ergot

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Emilio Galletti

RELATORE

Dott. Luca Bernardi

CORRELATORE

Dott.ssa Mariafrancesca Fochi

Dott. Lorenzo Caruana

Sessione II

Anno Accademico 2012-2013

Abstract

Il lavoro discusso in questa tesi è lo sviluppo di un metodo sintetico basato sulla catalisi asimmetrica che consente di ottenere precursori di alcuni alcaloidi dell'Ergot in forma enantioarricchita. La reazione sviluppata consiste in un processo domino Friedel-Crafts/nitro-Michael fra indoli sostituiti in posizione 4 con un accettore di Michael e nitroetene. I catalizzatori utilizzati sono in grado di attivare il nitroetene per la Friedel-Crafts mediante legami a idrogeno e di indurre stereoselezione nella successiva ciclizzazione di Michael intramolecolare. Mediante la procedura ottimizzata è possibile ottenere una serie di indoli policiclici, potenziali precursori sintetici di alcaloidi dell'Ergot, con buone rese ed enantioselezioni.

The work described in this thesis deals with the development of a new methodology, based on asymmetric catalysis, which leads to synthetic precursors of ergot alkaloids in enantiomerically enriched form. The process consists of a domino Friedel-Crafts/nitro-Michael reaction between indoles bearing a Michael acceptor in 4 position nitroetene. The catalysts used are able to activate the nitroetene for the Friedel-Crafts by hydrogen bonds and confer stereoselection in the subsequent intramolecular Michael cyclization. Using the optimized procedure it is possible to obtain a series of polycyclic indoles, potential precursors of synthetic ergot alkaloids, in good yields and enantioselectivities.

Sommario

1-Introduzione	1
1.1-Gli alcaloidi dell'Ergot	1
1.1.1-La via biosintetica	2
1.1.2-La via chimica	4
1.2-Acidi di Brønsted e di Lewis	6
1.3-Addizione Friedel-Crafts di indoli su nitroalcheni catalizzata da acidi di Brønsted.....	8
1.3.1-Attivazione tramite tiourea	9
1.3.2-Attivazione tramite acidi fosforici derivati dal BINOL	10
1.4-Un diverso approccio sintetico: reazioni domino (o catalisi a cascata)	11
2-Scopo della tesi	15
3-Risultati e discussione.....	17
3.1-Materiali utilizzati.....	17
3.2-Preparazione materiali	18
3.2.1 – Preparazione substrati	18
3.2.2-Sintesi nitroetene.....	19
3.2.3-Preparazione catalizzatore 3f : TRIP ((R)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate)	20
3.3-Studio della reazione catalitica	22
3.3.1-Ipotesi di meccanismo di reazione.....	22
3.3.2-Prove preliminari	23
3.4-Ottimizzazione della reazione col substrato 1a.....	30
3.4.1-Screening acidi fosforici chirali (3b-o).....	30
3.4.2-Screening solventi.....	34
3.4.3-Effetto della temperatura e degli additivi (setacci molecolari)	35
3.4.4- Effetto della concentrazione e del carico catalitico	37
3.5-Prove con altri substrati (1c-1e).....	39
3.5.1 – Screening acidi fosforici chirali	40
3.6 – Ottimizzazione substrato 1c	45
3.6.1 – Screening solventi	46
3.6.2 – Effetto del carico catalitico, della concentrazione e dei setacci molecolari	46
3.6.3 – Effetto della temperatura, equivalenti di nitroetene e del tempo di reazione	47
3.7 – Prove con altri substrati (1g-1n).....	49

4-Conclusioni e prospettive future	52
5-Parte sperimentale	54
5.1-Metodi generali	54
5.2-Preparazione materiali.....	54
5.2.1-Sintesi pirrollimetilene trifenilfosforano ⁸	54
5.2.2-Sintesi dei 4-vinilindoli mediante reazione di Wittig.....	56
5.2.3-Sintesi nitroetene ⁹	57
5.2.4-Sintesi (R)-3,3'-bis(2,4,6-tiisopropilfenil)-2,2'-diil idrogenofosfato ¹⁰	58
5.3-Reazione tandem Friedel-Crafts – Michael fra 4-vinilindolo 1c e nitroetene catalizzata da (R)-TRIP (3f): condizioni ottimizzate	63

1-Introduzione

1.1-Gli alcaloidi dell'Ergot¹

Gli alcaloidi dell'Ergot sono tra le molecole naturali più importanti nella storia dell'umanità. Alcuni di essi sono stati utilizzati in campo medico come vaso-costrittori o per curare malattie del sistema nervoso, come ad esempio il morbo di Parkinson, altri sono stati usati in modo illecito come sostanze psichedeliche (LSD). Le proprietà curative di queste molecole non sono state ancora del tutto comprese e sono oggetto di intense attività di ricerca. Ciò è dovuto alla complessità del sistema nervoso e a come gli alcaloidi dell'Ergot vi interagiscono: possono essere coinvolti molti neurorecettori simultaneamente e l'effetto che provocano varia in base alla struttura dell'alcaloide.

In natura gli alcaloidi dell'Ergot sono distribuiti tra due ordini di funghi e tre famiglie di piante. I funghi produttori di alcaloidi fanno parte degli ordini Eurotiales e Hypocreales, di quest'ultimo ordine soltanto l'ascomiceta *Claviceps purpurea* della famiglia Clavicipitaceae è in grado di produrli. Questa specie è un parassita delle graminacee e forma degli sclerozi (speroni o cornetti) soprattutto nella segale. L'assunzione di cereali infestati da questo fungo può portare all'ergotismo, una malattia che può rivelarsi letale che colpisce il sistema nervoso provocando convulsioni.

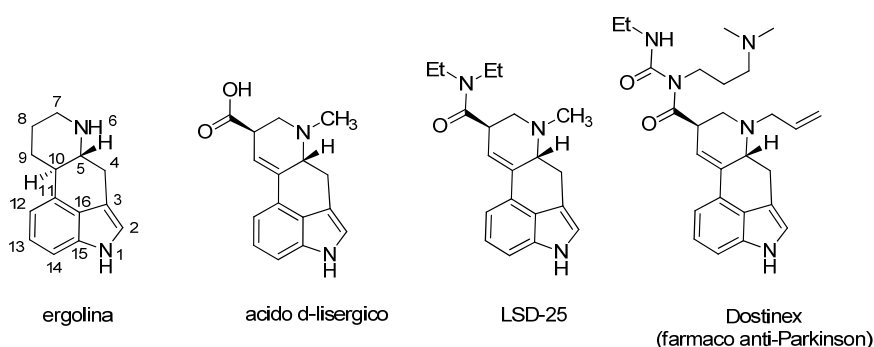


Figura 1

¹ C. L. Schardl, D. G. Panaccione, P. Tudzynski: Ergot Alkaloids – Biology and Molecular Biology In *The Alkaloids*, Ed. G. A. Cordell, Elsevier **2006**, 63, 45.

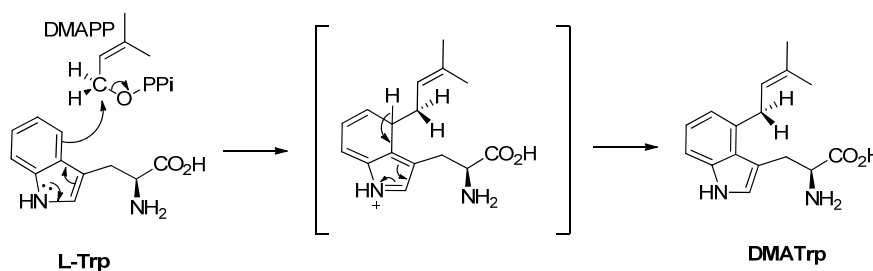
La struttura base degli alcaloidi dell'ergot è caratterizzata dal sistema tetraciclico ergolina (Figura 1) o dal relativo sistema triciclico aperto tra N(6) e C(7). In Figura 1 sono rappresentati l'ergolina, l'acido lisergico, caratterizzato da un gruppo carbossilico in posizione 17, l'LSD-25 e il Dostinex un farmaco anti-Parkinson.

Per la sintesi di tali alcaloidi allo stato attuale sono disponibili due metodi: tramite **biosintesi**, attraverso l'uso di enzimi, o tramite **sintesi chimica**. Sotto viene riportato un esempio significativo, costituito dalla Cianoclavina, in quanto molecole con struttura simile sono state proprio l'oggetto di questo lavoro di tesi.

1.1.1-La via biosintetica

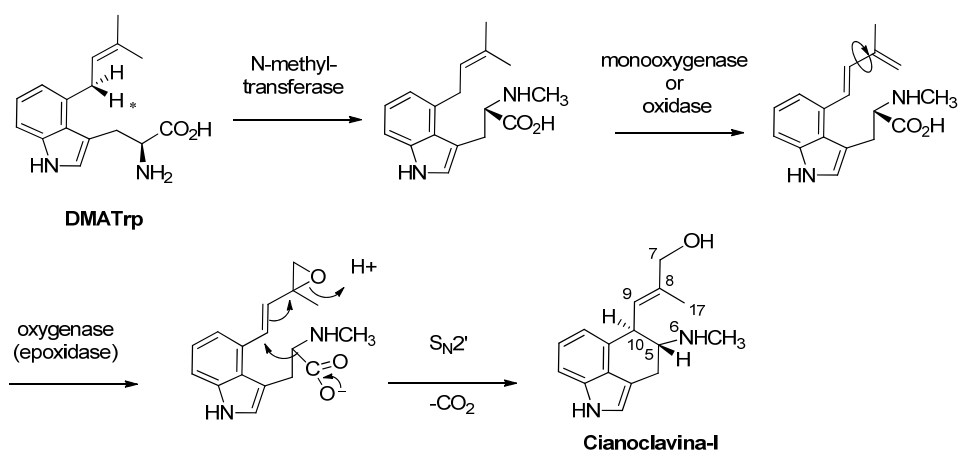
Dopo circa cinquant'anni di ricerca su precursori biosintetici ed enzimi e grazie alla recente individuazione di clusters genetici, è stato possibile individuare, isolare e produrre molti degli enzimi coinvolti la biosintesi degli alcaloidi dell'Ergot, nonché la determinazione del loro meccanismo di azione.

Il principio su cui si basa questo metodo è l'individuazione dei clusters genetici attraverso i quali i funghi, come la già discussa *C. purpurea*, producono gli alcaloidi dell'Ergot. Un gene fondamentale per questa via sintetica è il *dmaW*, che consente di trasferire il dimetilallil-difosfato (DMAPP) sulla posizione 4 dell'indolo dell'L-triptofano. Il prodotto che si ottiene (DMATrp) è il precursore biosintetico degli alcaloidi (Schema 1).



Schema 1

Una volta ottenuto il precursore **DMATrp** attraverso alcuni passaggi sintetici, sempre mediati da enzimi, è possibile ricavare la Cianoclavina I (Schema 2):



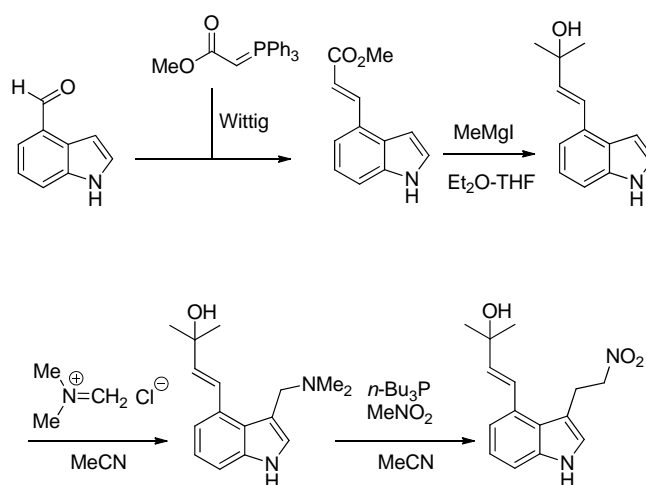
Schema 2

Più in dettaglio, un enzima N-metil-transferasi, porta alla formazione della forma N-metilata del **DMATrp**, che è stata sintetizzata tramite un altro cluster genetico denominato *eastF*. I passaggi successivi sono due ossidazioni, nello Schema 2 è illustrato il meccanismo proposto. Il primo step ossidativo prevede la trasformazione della forma metallica in un diene, passando per un intermedio idrossilato sul carbonio benzilico, instabile che disidrata spontaneamente. Nel secondo passaggio questo diene presenta la possibilità di rotazione al legame insaturo C(8)-C(9), con questa orientazione viene identificato come sito di reazione per l'enzima epossidasi. Il meccanismo proposto per la chiusura dell'anello quindi è un'epossidazione seguita da una reazione S_N2' spontanea che porta alla formazione del legame C(5)-C(10) con relativa decarbossilazione al C(5).

1.1.2-La via chimica²

Esistono anche tutta una serie di metodi sintetici per preparare la Cianoclavina-I, in seguito verrà descritto quello che riguarda più da vicino l'argomento trattato in questa tesi.

Per comodità la sequenza sintetica è stata suddivisa in tre tronconi, il primo è illustrato nello Schema 3:



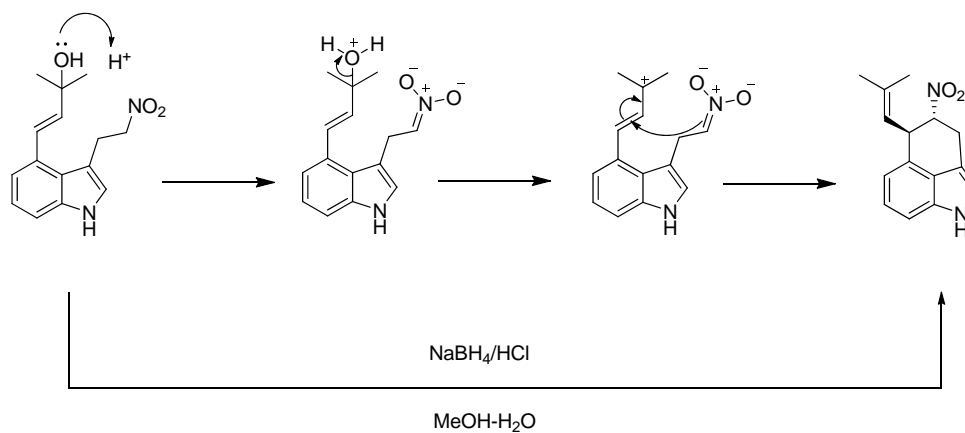
Schema 3

Il materiale di partenza è la 1H-indolo-4-carbaldeide che tramite reazione di Wittig sul carbonile viene trasformata nel corrispondente composto vinilico, che in seguito a trattamento con un eccesso del reattivo di Grignard in etere etilico e THF, porta ad un alcol terziario, che per successiva reazione con N,N-dimetil-metilen imminio cloruro viene trasformato nella corrispondente base di Mannich. Attraverso un metodo di alchilazione con nitrometano in presenza di tributilfosfina come catalizzatore si arriva al composto finale della prima parte della sintesi.

La seconda parte prevede la ciclizzazione di questo composto. Il principio su cui si basa è la formazione dello ione nitronato tramite una base e la formazione di un catione stabilizzato sulla catena in posizione 4 ottenuto tramite un acido di Lewis. In queste

² F. Yamada, Y. Makita, M. Somei, *Heterocycles*, **2007**, 72, 599-620.

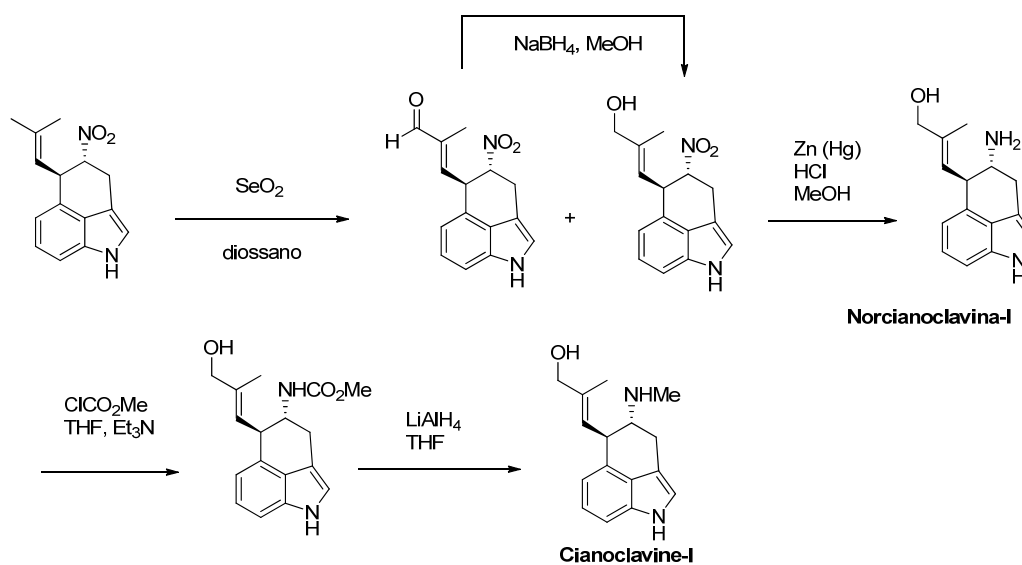
condizioni la nucleofilicità dello ione nitronato consente la chiusura e la formazione dell'anello prima che il nitronato venga spento per protonazione (Schema 4):



Schema 4

L'anello triciclico che si ottiene ha la catena ed il gruppo nitro in posizione *trans*. Il catalizzatore che ha consentito di realizzare la chiusura è una combinazione di NaBH₄/HCl in una miscela di MeOH-H₂O.

La terza parte della sintesi consente di arrivare alla Cianoclavina-I dal prodotto triciclico così ottenuto (Schema 5).



Schema 5

La Cianoclavina presenta un gruppo ossidrilico sulla catena, che viene introdotto mediante ossidazione con diossido di selenio in diossano, seguita da riduzione dell'aldeide così ottenuta ad alcol. Una riduzione del nitro in questo addotto con zinco in una soluzione di acido cloridrico e metanolo porta alla formazione della corrispondente ammina, la Norcianoclavina-I, come singolo prodotto con ritenzione della configurazione in posizione 4. Trattando la Norcianoclavina-I con metilcloroformiato in THF e trietilammina si ottiene il corrispondente carbammato che, per riduzione con litio alluminio idruro in THF da' la Cianoclavina-I.

1.2-Acidi di Brønsted e di Lewis

Il meccanismo di ciclizzazione illustrato nello Schema 4 utilizza un acido di Lewis per promuovere l'addizione nucleofila dello ione nitronato sulla catena in posizione 4 presente sull'indolo. Più in generale, il ruolo fondamentale degli acidi di Lewis come catalizzatori nell'attivazione dei legami C=X (X = O, NR) risiede nella coordinazione dei doppietti di non legame con conseguente aumento dell'elettrofilicità del sistema, si ha così una promozione dell'addizione nucleofila. La combinazione di un acido di Lewis, tipicamente un centro metallico, con un legante chirale porta alla formazione di catalizzatori adatti alla sintesi asimmetrica (Figura 2). I catalizzatori di questo tipo sono stati ampiamente studiati e portano ad enantioselezioni eccellenti. Mentre gli acidi di Lewis sono stati utilizzati per la formazione di legami carbonio-carbonio, gli acidi di Brønsted sono stati principalmente utilizzati per l'idrolisi e la formazione di esteri, acetali, ecc., anche se si può immaginare un'attivazione del gruppo carbonilico da parte di un acido di Brønsted analoga a quella di un acido di Lewis.

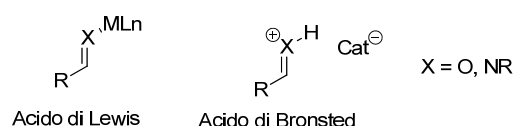


Figura 2

Infatti, l'utilità sintetica degli acidi di Brønsted come catalizzatori per le reazioni di formazione di legami carbonio-carbonio, che fino a poco tempo fa risultava alquanto limitata, sta ora emergendo con lo sviluppo di un numero consistente di reazioni enantioselettive in cui questi sistemi sono utilizzati come una nuova classe di catalizzatori.

Gli acidi di Brønsted chirali, pur mostrando comportamenti spesso intermedi tra queste due reattività sono classificati in due categorie:

1. Acidi di Brønsted neutri, come tiouree e TADDOL. Tale classe di catalizzatori sviluppa una catalisi di tipo generico, l'attivazione avviene tramite legami ad idrogeno i quali stabilizzano principalmente lo stato di transizione risultante dall'addizione di un nucleofilo sul carbonile (Figura 3).

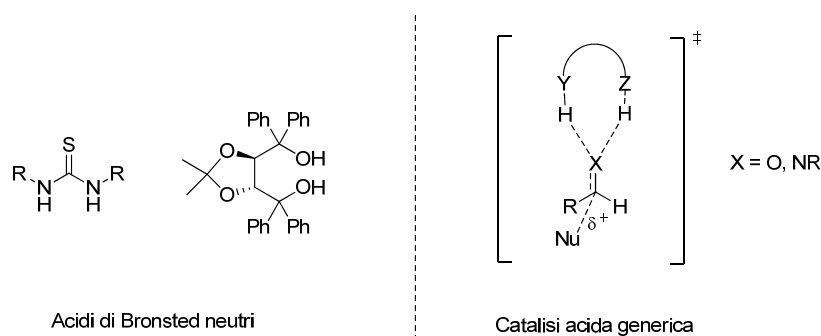


Figura 3

2. Acidi di Brønsted forti, come i derivati del BINOL e gli acidi fosforici. A differenza dei neutri questa classe di catalizzatori trasferisce parzialmente o completamente un protone acido al substrato (catalisi acida specifica) attivandolo per un successivo attacco nucleofilo.

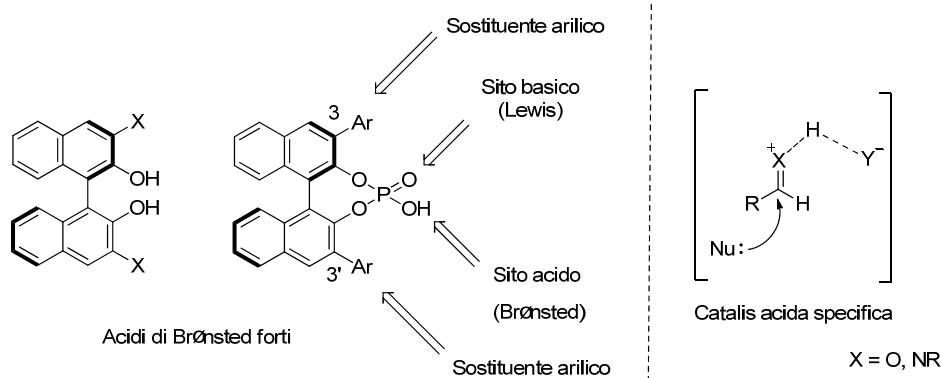


Figura 4

Gli acidi fosforici derivati dal BINOL sono catalizzatori bifunzionali in quanto portano sia un sito acido (di Brønsted) che un sito basico (di Lewis). Ottenuti esclusivamente per via sintetica sono stati sviluppati da Terada ed Akiyama³. La ristretta rotazione del legame biarilico consente di creare dissimmetria nella struttura rendendo così enantioselettiva la catalisi. A tale scopo possono essere variati i sostituenti presenti nelle posizioni 3,3', che protraendosi nello spazio giocano un ruolo cruciale. Esiste una grande varietà di acidi fosforici chirali con diversi gruppi arilici. Insieme alla doppia funzionalità questa caratteristica rende i gli acidi fosforici una famiglia di catalizzatori molto flessibile.⁴

1.3-Addizione Friedel-Crafts di indoli su nitroalcheni catalizzata da acidi di Brønsted⁵

Il nitrogruppo è una funzionalità molto importante per la sintesi organica, grazie alla sua grande versatilità può essere trasformato facilmente in altri gruppi come ammine o composti carbonilici o essere rimosso tramite procedure note in letteratura. Il nitrogruppo esercita un grande effetto elettron attrattore, grazie a questa caratteristica e alla coniugazione con il doppio legame i nitroalcheni sono forti elettrofili. D'altro canto gli

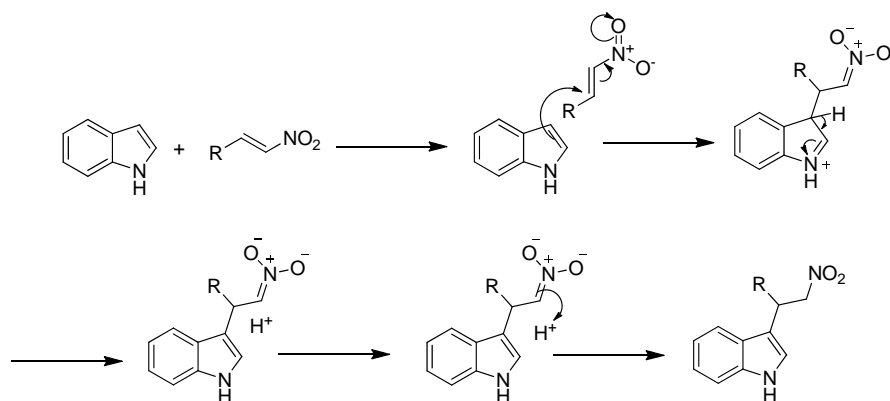
³ a) D. Uruguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5356; b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1566.

⁴ M. Terada, *Synthesis*, **2010**, 101.

⁵ L. Bernardi, A. Ricci, in "Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylations", Ed. M. Bandini, A. Umani-Ronchi, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, Cap. 2.3, pp. 67-99.

indoli sono composti elettron ricchi, l'elevata densità elettronica sulla posizione 3 consente loro di essere forti nucleofili.

Queste caratteristiche rendono possibile l'addizione Friedel-Crafts in cui il nitroalchene funge da elettrofilo e l'indolo da nucleofilo, il meccanismo è illustrato nello Schema 6:

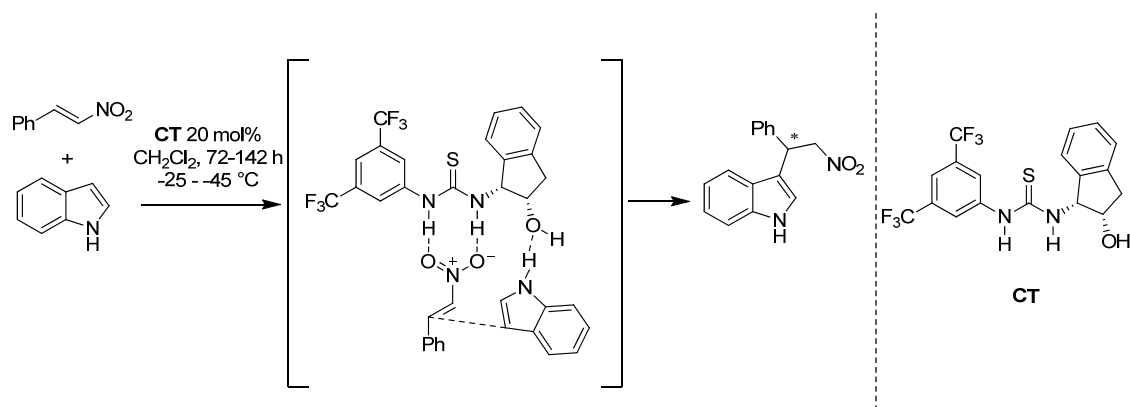


Schema 6

L'atomo di ossigeno basico dei nitroalcheni ne consente l'attivazione da parte di numerose specie acide tramite legami ad idrogeno. Tra queste troviamo le tiouree e gli acidi fosforici chirali visti in precedenza.

1.3.1-Attivazione tramite tiourea

L'attivazione con le tiouree con una tiourea chirale può avvenire come illustrato nello Schema 7:

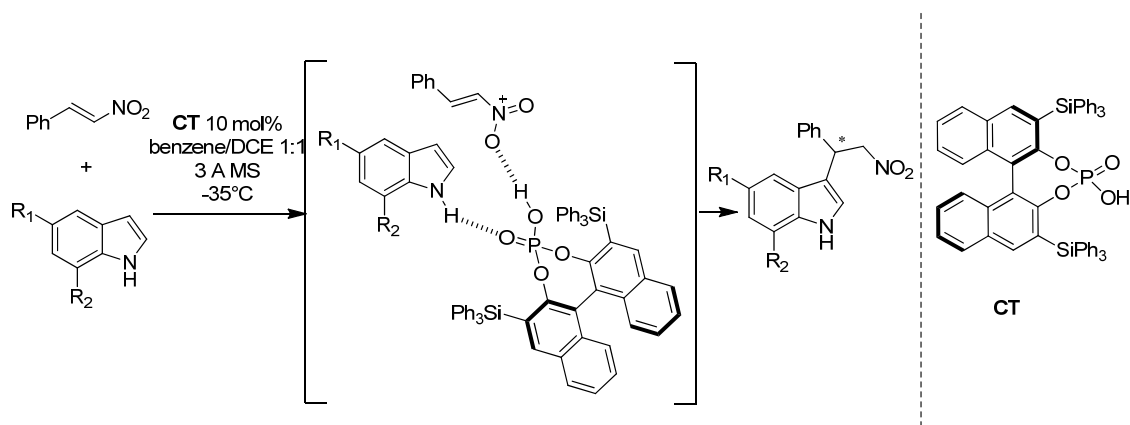


Schema 7

L'attivazione è di tipo bifunzionale: il nitroalchene viene coordinato dai gruppi N-H della tiourea e l'indolo tramite l'ossidrilico del catalizzatore. In questo modo la densità elettronica sulla posizione 3 dell'indolo aumenta così da essere più reattivo per l'addizione. Il carbonio legato alla posizione 3 è un centro chirale, tramite l'utilizzo di tiouree chirali, come quella utilizzata nello schema, si possono ottenere elevate enantioselezioni.

1.3.2-Attivazione tramite acidi fosforici derivati dal BINOL

Anche queste specie acide sono in grado di promuovere la reazione in maniera enantioselettiva. L'attivazione tramite questa famiglia di catalizzatori avviene in modo simile, sempre in maniera bifunzionale, in cui la porzione acida attiva il nitroalchene, e l'ossigeno fosforilico funge da base di Lewis, coordinando l'NH dell'indolo (Schema 8).



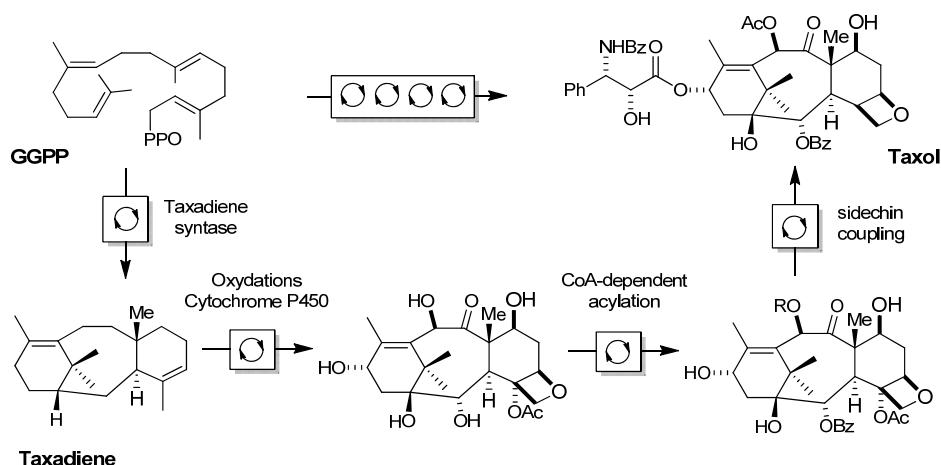
Schema 8

1.4-Un diverso approccio sintetico: reazioni domino (o catalisi a cascata)⁶

La sintesi di complessi prodotti naturali può essere condotta soltanto in piccole quantità, l'approccio tradizionale adottato nelle sintesi organiche "stop-and-go" non consente la produzione su scala industriale. Per metodo "stop-and-go" si intende una sequenza di passaggi sintetici individuali, dopo ogni passaggio il processo viene fermato per purificare ed isolare il prodotto per lo step successivo. Per migliorarne l'efficienza è possibile utilizzare una sintesi di tipo convergente: vengono sintetizzati frammenti di molecola in processi paralleli ed assemblati successivamente. Questo sistema consente di utilizzare una minore quantità di prodotti di partenza, di condurre la reazione in batch più piccoli e di diminuire il valore degli intermedi. Tuttavia la sintesi convergente è limitata ad un certo numero di step (circa 10-12), e se un prodotto risulta particolarmente complesso non è più possibile adottare questa strategia. La natura non adotta processi di tipo "stop-and-go" ma tramite processi catalitici continui mediati da enzimi riesce a convertire semplici materiali grezzi in complesse molecole organiche. In un linguaggio da laboratorio processi di questo tipo vengono chiamati "processi catalitici a cascata o reazioni domino". Il principio su cui si basa questo metodo è la realizzazione degli intermedi *in situ*. Questo comporta che un gruppo funzionale reattivo sia il prodotto dello stadio precedente. Ogni stadio in questo tipo di catalisi può essere enantioselettivo, rendendo possibile l'ottenimento di prodotti enantiopuri con diversi centri chirali.

⁶ A. M. Walji, D. McMillan, *Synlett*, **2007**, *10*, 1477

La biosintesi del Tassolo è un classico esempio di questo tipo di sintesi (Schema 9):

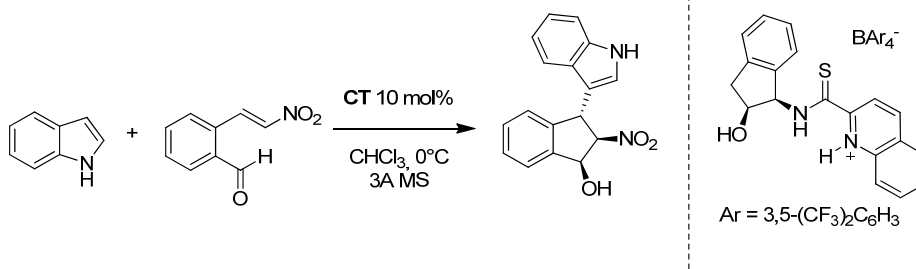


Schema 9

Lo schema mostra che il GGPP viene convertito tramite un enzima (Taxadiene syntase) nel Taxadiene, che a sua volta funge da reagente per lo stadio di ossidazione successiva. Anche tutti gli step successivi del percorso biosintetico avvengono in maniera continua. Per dare un paragone con la sintesi organica, la più breve e più efficiente via sintetica che porta all'ottenimento del tassolo consiste in 37 stadi per una resa globale dello 0.4%.

Sulla base di questi principi, negli ultimi anni sono state sviluppate svariate reazioni domino o a cascata, utilizzando anche molecole organiche quali gli acidi di Brønsted prima menzionati come catalizzatori.⁷ Un esempio vicino all'argomento trattato in questa tesi, in cui una addizione di Friedel-Crafts di indoli su nitroalcheni è il primo passaggio di una sequenza catalitica domino, è costituito dalla sintesi di precursori di strutture *cis*-aminoindaniche (Schema 10). Tale struttura è un importante building block per la sintesi asimmetrica la cui struttura si trova incorporata in molti catalizzatori chirali, tra questi proprio il catalizzatore che è stato utilizzato per promuovere questa reazione.

⁷ C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.*, **2010**, 2, 167.

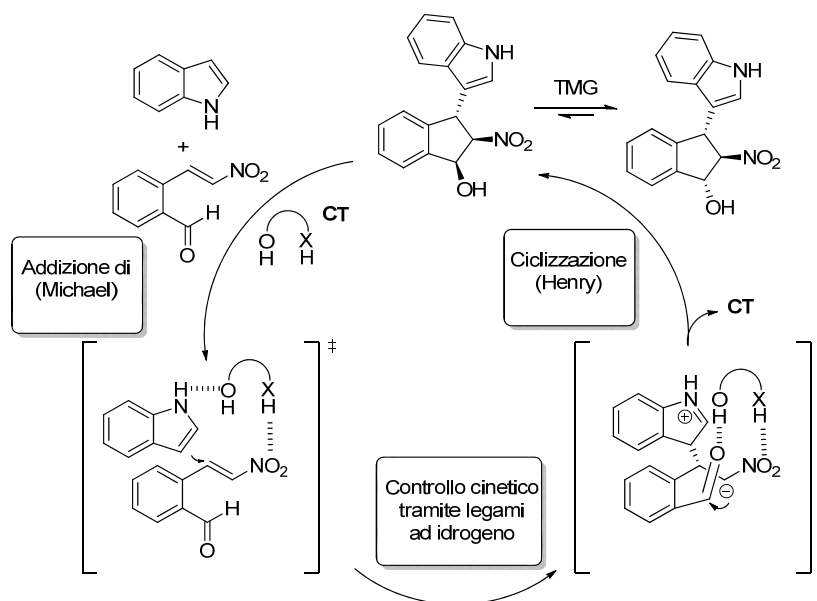


Schema 10

Le problematiche principali nella realizzazione di tale struttura sono due:

- La conformazione *cis* dei due gruppi vicinali (il gruppo nitro e l'ossidrilico)
- La presenza di due gruppi accettori sul substrato di partenza, un nitroalchene e un'aldeide.

È stato possibile ottenere il prodotto finale tramite una reazione tandem Michael/Henry asimmetrica e organocatalitica. Il catalizzatore utilizzato (Schema 10) agisce come un acido di Brønsted coordinando i substrati di partenza tramite legami ad idrogeno. Il meccanismo con cui agisce è il seguente (Schema 11):

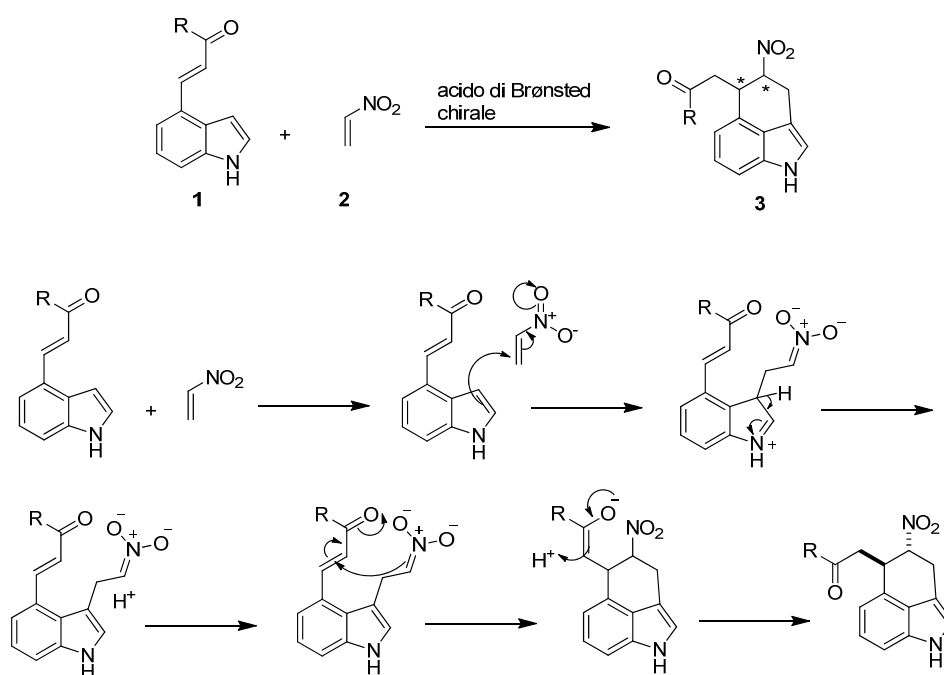


Schema 11

L'indolo, come già discusso in precedenza, è un forte nucleofilo ed è in grado di dare addizione Friedel-Crafts selettivamente sul nitroalchene. Dopo la creazione del primo stereocentro il catalizzatore bifunzionale forma legami ad idrogeno con il carbonile e il gruppo nitro, il secondo stato di transizione in figura mostra la conformazione *cis* in preparazione alla ciclizzazione che avviene tramite una reazione di Henry. Il prodotto formato è quello cinetico. Inoltre, è possibile ottenere anche l'isomero *trans* mediante trattamento con N,N,N',N'-tetrametilguanidina, che dà un'epimerizzazione attraverso una reazione di tipo retro-Henry/Henry che porta al prodotto termodinamico con conformazione *trans*.

2-Scopo della tesi

Sulla base di queste premesse, lo scopo di questo lavoro di tesi è stato quello di sviluppare una reazione domino fra indoli **1** sostituiti in posizione 4 con un accettore di Michael e nitroetene **2**, utilizzando catalizzatori in grado di attivare il nitroetene per la Friedel-Crafts mediante legami a idrogeno, e di indurre stereoselezione nella successiva ciclizzazione di Michael intramolecolare (Schema 12).



Schema 12

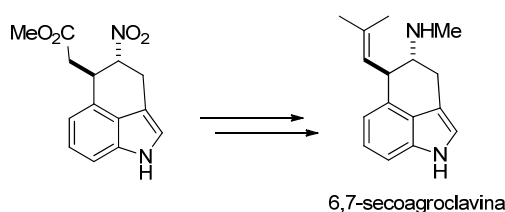
Nonostante l'apparente semplicità del meccanismo proposto, ci sono una serie di aspetti che rendono estremamente problematica la realizzazione di questa reazione, quali:

- 1) Instabilità del nitroetene in condizioni acide
- 2) Bassa reattività del C3 dell'indolo nei composti **1**: il sito nucleofilo di questi composti, essendo coniugato con il gruppo elettron attrattore accettore di Michael, risulta infatti molto meno elettron ricco rispetto al C3 di un indolo non

sostituito. Inoltre, fattori sterici possono aggravare il calo di reattività atteso nella reazione di Friedel-Crafts.

- 3) Fattori elettronici relativi all'accettore di Michael: un accettore poco elettron povero favorisce la Friedel-Crafts, ma rende difficoltosa la nitro-Michael; al contrario, un accettore molto elettron povero favorisce la nitro-Michael ma inibisce la Friedel-Crafts.
- 4) Controllo della stereochimica assoluta e relativa degli addotti **3**. Al contrario di tutti i precedenti di reazioni domino che iniziano con una Friedel-Crafts descritte in letteratura, in cui come nell'esempio riportato nello Schema 11 la chiralità del prodotto viene determinata durante lo stadio di addizione di Friedel-Crafts, nel nostro caso la stereochimica dell'addotto viene determinata durante il secondo passaggio della sequenza. E' quindi necessario che il catalizzatore sia in grado di restare coordinato agli intermedi durante tutto lo svolgimento della reazione domino.

Questo progetto è motivato dall'importanza degli addotti **3** come intermedi sintetici per l'ottenimento di alcuni alcaloidi dell'ergot,¹¹ come la 6,7-secoagroclavina mostrata nello (Schema 13). Al contrario delle sintesi precedentemente sviluppate, il progetto pianificato in questo lavoro porta alla formazione degli intermedi **3**, e quindi potenzialmente degli alcaloidi target finali, in forma enantioarricchita.



Schema 13

3-Risultati e discussione

3.1-Materiali utilizzati

Le prime fasi dello studio sono state condotte utilizzando materiali commercialmente disponibili o precedentemente preparati nel laboratorio in cui è stata svolta la tesi. I risultati di queste prove preliminari hanno consentito di concentrarsi sui reagenti e catalizzatori più promettenti che, successivamente, sono stati preparati in maggiori quantità, come riportato qui di seguito. I materiali utilizzati dall'inizio sono i seguenti (Figura 5)

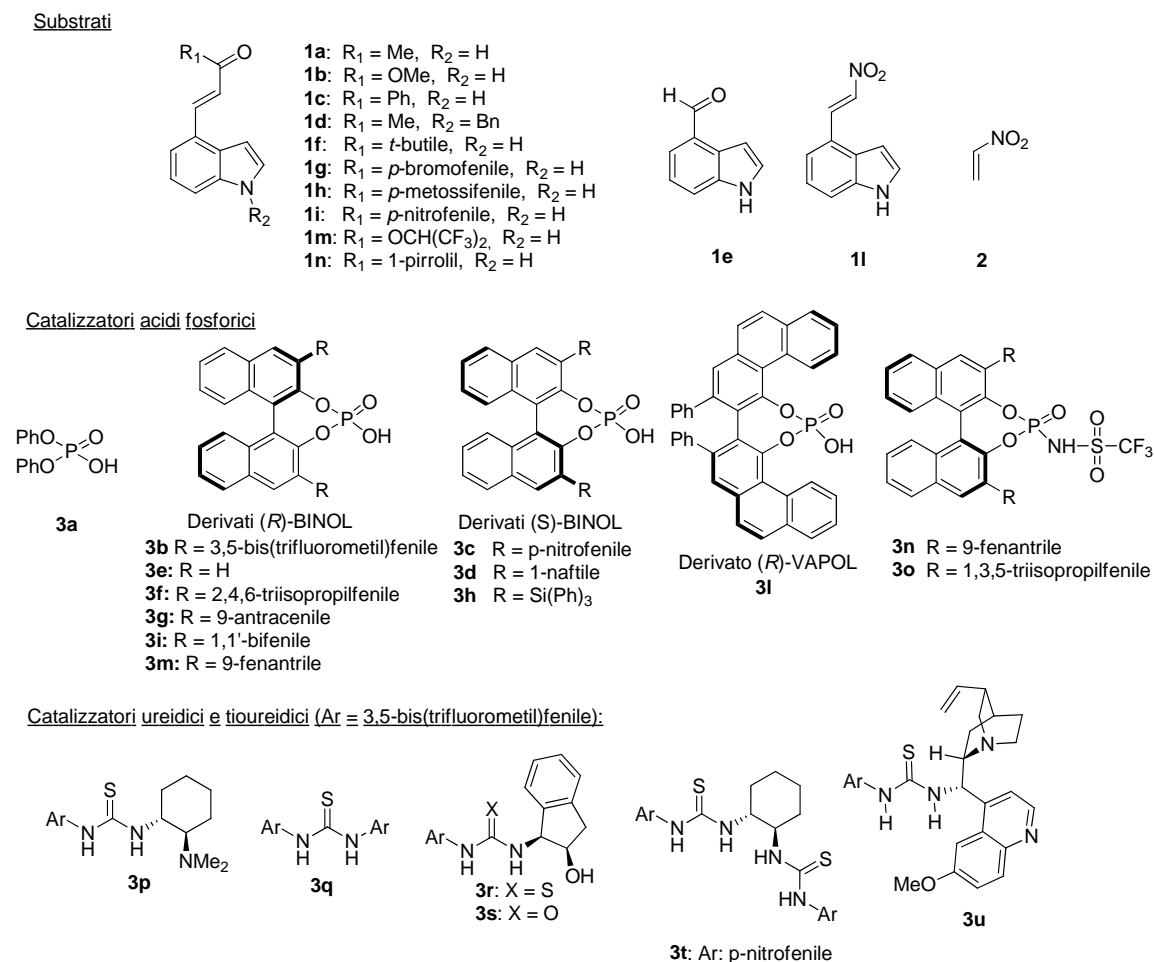


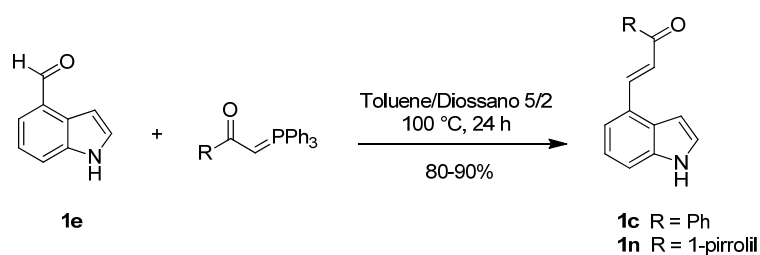
Figura 5

3.2-Preparazione materiali

3.2.1 – Preparazione substrati

Sintesi substrati 1c e 1n

Il metodo di sintesi descritto consente la preparazione dei derivati dell'indolo **1c** e **1n** tramite reazione di Wittig partendo dalle rispettive ilidi e dalla 4-indolil-carbossialdeide (prodotto commerciale) (Schema 14). I substrati si differenziano per il gruppo elettron attrattore legato al carbonio carbonilico (R). Mentre l'ilide fenilsostituita è stata preparata mediante un semplice lavaggio con NaOH acquoso 2 N di una soluzione del corrispondente sale di fosonio commerciale in diclorometano, l'ilide pirrolica ha richiesto alcuni passaggi, presi dalla letteratura, come descritto in seguito. Le rese delle reazioni di olefinazione sono approssimativamente del 80-90%



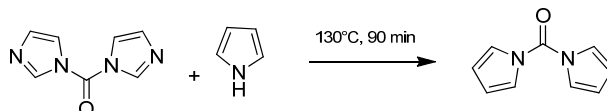
Schema 14

Sintesi ilide pirrolica

La sintesi di questa ilide si effettua tramite **due passaggi** seguendo una procedura di letteratura⁸:

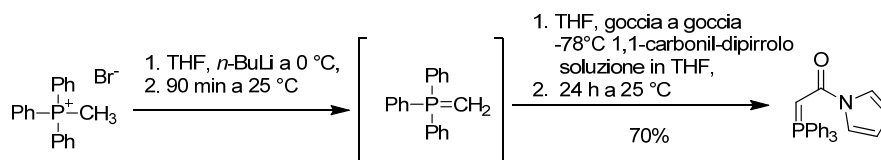
⁸ B. Vakulya, S. Varga, T. Soós, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 3475.

- 1- Partendo dall'*N,N*-carbonil-diimidazolo e dal pirrolo si ottiene l'1,1-carbonil-dipirrolo, il pirrolo sostituisce gli anelli imidazolici (Schema 15). I reagenti sono prodotti commerciali.



Schema 15

- 2- Si prepara l'ilide del metiltrifenilfosfonio bromuro tramite deprotonazione con *n*-BuLi per poi aggiungere l'1,1-carbonil-dipirrolo preparato in precedenza (Schema 16).



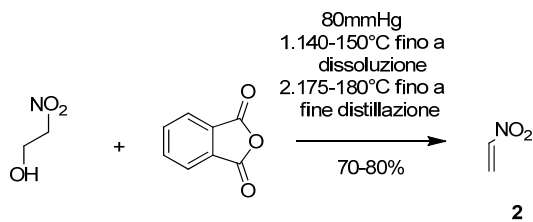
Schema 16

L'ilide desiderata viene ottenuta come solido bianco, la resa della reazione è approssimativamente del 70-80%.

3.2.2-Sintesi nitroetene

Il nitroetene **2** si ottiene per disidratazione del 2-nitroetanolo tramite anidride ftalica (Schema 17).⁹ La reazione avviene in un apparato per la distillazione di tipo Claisen a bassa pressione: il nitroetene viene distillato e condensato in una trappola ad azoto liquido mano a mano che si forma. Il nitroetene, ottenuto con il 70-80% di resa, può venire conservato per vari mesi a -20 °C previa diluizione in toluene (soluzione circa 1-1.5 M, titolo determinato tramite ¹H NMR).

⁹ D. Ranganathan, C. B. Rao, S. Ranganathan, A. K. Mehrotra, R. Iyengar, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1185.



Schema 17

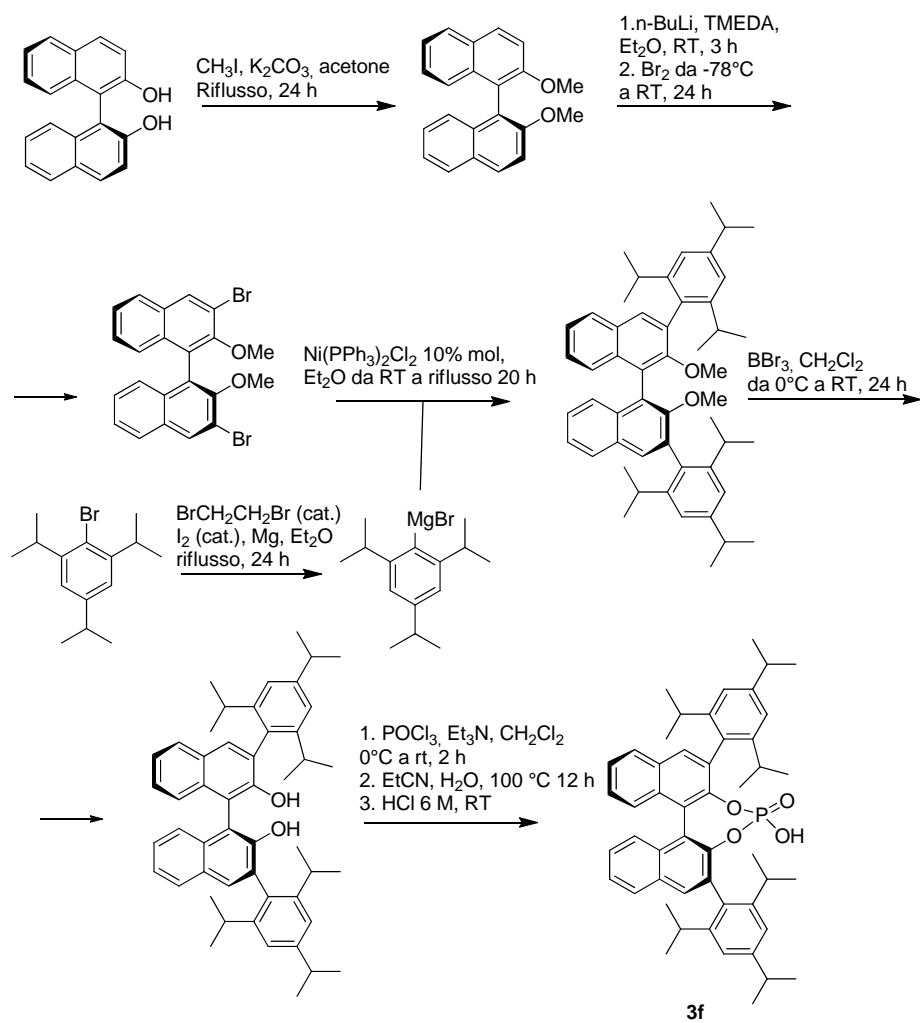
3.2.3-Preparazione catalizzatore **3f** : TRIP ((*R*)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate)

Durante la fase di screening è stato utilizzato un buon numero di catalizzatori disponibili in laboratorio, il più adatto alla reazione è stato il **3f** (TRIP). Per le fasi successive del progetto è stato necessario prepararne una maggiore quantità, partendo dall'(*R*)-BINOL enantiopuro (commerciale).

Di seguito sono riportati i passaggi sintetici (Schema 18):¹⁰

- 1- Protezione degli ossidrilici tramite metilazione con MeI
- 2- Litiazione in posizione 3,3' tramite *n*-BuLi. La successiva aggiunta di bromo, porta alla formazione del dibromuro
- 3- Sintesi del reattivo di Grignard partendo da 2,4,6-triisopropilfenilbromuro (commerciale)
- 4- Coupling usando come catalizzatore bis(trifenilfosfina)nicel(II)dicloruro
- 5- Deprotezione per ripristinare le funzioni ossidriliche tramite BBr₃
- 6- Inserimento della funzionalità POOH tramite POCl₃ e successivo lavaggio acido

¹⁰ a) M. Klussmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett*, **2010**, 2189; b) L. He, M. Bekkaye, P. Retailleau, G. Masson, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3158.

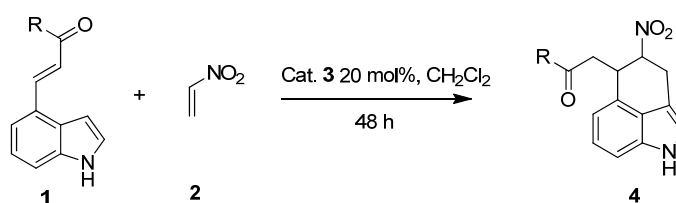


Schema 18

3.3-Studio della reazione catalitica

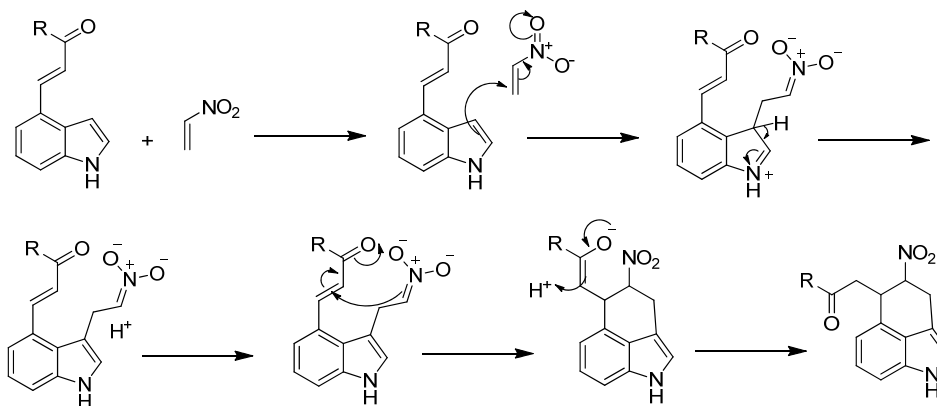
3.3.1-Ipotesi di meccanismo di reazione

Lo schema generale da cui è cominciato il progetto è il seguente (Schema 19):



Schema 19

Il meccanismo di reazione ipotizzato è il seguente (Schema 20):



Schema 20

- 1- Addizione Friedel-Crafts in posizione 3 dell'indolo sul nitroetene
- 2- Addizione nitro-Michael intramolecolare attivata da un gruppo elettron attrattore. L'olefina attivata funge da accettore di Michael, lo ione nitronato da nucleofilo

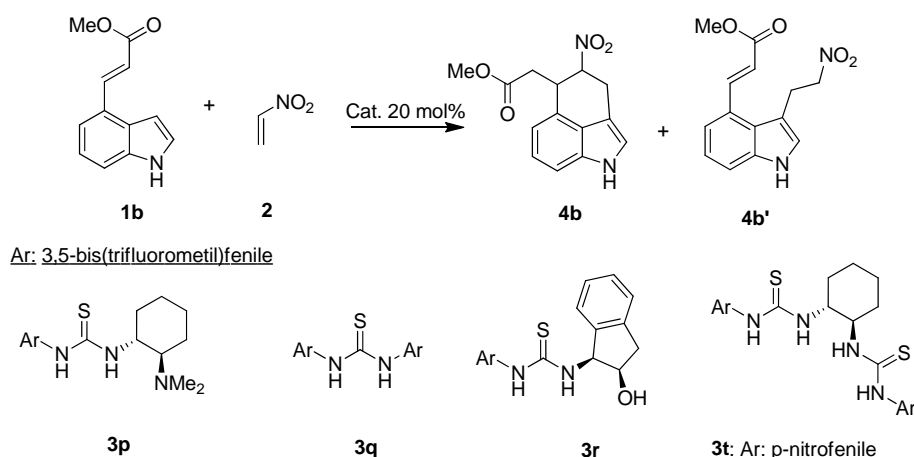
Il ruolo del catalizzatore è quello di promuovere l'addizione Friedel-Crafts e rendere enantioselettiva la nitro-Michael tramite legami ad idrogeno con gli ossigeni del gruppo nitro.

3.3.2-Prove preliminari

Le prove preliminari sono state condotte sui substrati che portavano ad una struttura il più simile possibile agli intermedi utilizzati in precedenza per la sintesi di alcuni alcaloidi dell'ergot,¹¹ ossia **1a** e **1b**. Queste prove hanno consentito di identificare quale “famiglia” di catalizzatori fosse più adatta. Visto l'elevato numero di prove sono riportate soltanto quelle più significative.

Individuazione della famiglia di catalizzatori più adatta

I catalizzatori da cui si è partiti sono state le tiouree (**3p-t**, Schema 21) nella reazione fra il derivato estereo **1b** e il nitroetene **2**. Questa classe di catalizzatori è solitamente molto efficiente nell'attivazione di nitroalcheni tramite doppia coordinazione al gruppo nitro.



Schema 21

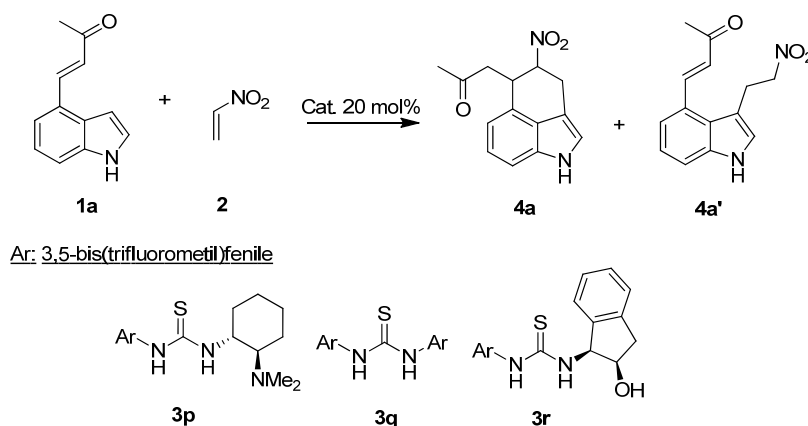
¹¹ F. Yamada, Y. Makita, M. Somei, *Heterocycles*, **2007**, 72, 599-620.

Tabella 1

Reaz. ^a	CT	T	Tempo	Solvente	Conc.(M)	Note ^b
1	3p	0°C	7 d	THF	0.1	Nessuna reazione
2	3p	amb	48 h	CH ₂ Cl ₂	0.5	Nessuna reazione
3	3q	amb	48 h	CH ₂ Cl ₂	0.1	Nessuna reazione
4	3r	amb	48 h	CH ₂ Cl ₂	0.1	Bassa conversione. Piccola quantità della forma aperta del prodotto 4b' , addotto fluorurato derivato dal cat.
5	3t	amb	48 h	CH ₂ Cl ₂	0.1	Nessuna reazione

^a Condizioni di reazione: indolo **1b** (0.05 mmol), nitroetene **2** (0.075 mmol, 1.5 eq), cat. **3** (20 mol%). ^b Osservazioni basate sullo spettro ¹H NMR del grezzo di reazione, ottenuto in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente.

I risultati sperimentali riportati nella Tabella 1 mostrano che, nell'unico caso in cui si è osservata reattività, il prodotto ottenuto è la forma aperta **4b'**, risultato dell'addizione Friedel-Crafts (reazione 4, Tabella 1). Evidentemente, l'estere non attiva sufficientemente il doppio legame per il secondo passaggio della reazione, si osserva la formazione soltanto del prodotto **4b'** (Schema 21). Le prove successive sono state quindi condotte con il substrato **1a** (Schema 22). Questo substrato, caratterizzato da un gruppo chetonico maggiormente elettron povero rispetto ad un estere, dovrebbe essere meno reattivo per la Friedel-Crafts, ma allo stesso tempo favorire la nitro-Michael.



Schema 22

Tabella 2

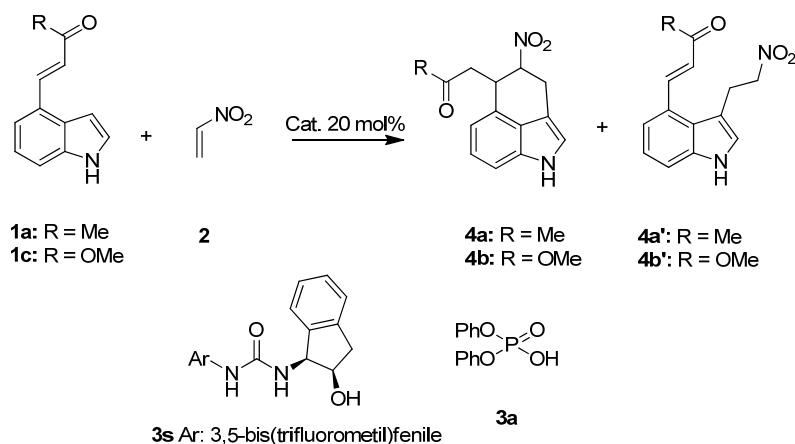
Reaz. ^a	CT	T	Tempo	Solvente	Note ^b
1	3p	0°C	7 d	THF	Nessuna reazione
2	3r	amb	48 h	CH ₂ Cl ₂	Bassa conversione. Piccola quantità della forma aperta del prodotto, addotto fluorurato derivato dal cat.
3	3q	amb	48 h	CH ₂ Cl ₂	Nessuna reazione

^a Condizioni di reazione: indolo **1a** (0.05 mmol), nitroetene **2** (0.075 mmol, 1.5 eq), cat. (20 mol%), conc. 0.1 M rispetto all'indolo. ^b Osservazioni basate sullo spettro ¹H NMR del grezzo di reazione, ottenuto in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente

Come riportato nella Tabella 2, non è stato possibile ottenere il prodotto finale neanche con questo substrato **1a**. E' stata anche studiato approfonditamente l'effetto delle variabili della reazione (solvente, temperatura, tempo di reazione, carico catalitico, concentrazione, dati non riportati) che però non hanno portato a nessun risultato.

La formazione di un addotto fluorurato la cui struttura non è stata determinata, ma osservato tramite ¹⁹F NMR e derivato da una reazione di decomposizione del catalizzatore **3r** (reazione 4, Tabella 1, reazione 2, Tabella 2) ha fatto supporre che la forte elettrofilicità del nitroetene gli consentisse di reagire con il gruppo tioureidico del catalizzatore, disattivandolo. Per questo motivo sono state condotte prove con il catalizzatore **3s** che condivide la stessa struttura della tiourea **3r** ma è un'urea, caratterizzata quindi da un ossigeno meno nucleofilo rispetto allo zolfo delle tiouree (Schema 23, Tabella 3). I risultati ottenuti in queste prove mostrano che il substrato chetonico è in grado di portare alla formazione del prodotto finale **4a** senza però ottenere una buona enantioselezione (reazione 1, Tabella 3). Non sono stati visti miglioramenti con il substrato **1b** che ha formato nuovamente il prodotto **4b'** non desiderato (reazione 2). Questi risultati sembrano quindi confermare che la mancata attività dei catalizzatori tioureidici fosse dovuta ad una reazione di decomposizione. Inoltre, è stato anche testato un catalizzatore che presenta una maggiore acidità, ovvero l'acido fosforico **3a**. Sorprendentemente (vedi paragrafo successivo), questa specie catalitica ha portato alla formazione del prodotto finale **4a** con il substrato chetonico **1a** con buona selettività e conversione (reazione 3), risultando decisamente la migliore specie catalitica fin qui testata per la promozione di questa reazione. Il substrato **1b**, tuttavia, ha continuato a

portare alla formazione del prodotto non ciclizzato anche con questo catalizzatore (reazione 4), confermando quanto visto con l'urea.



Schema 23

Tabella 3

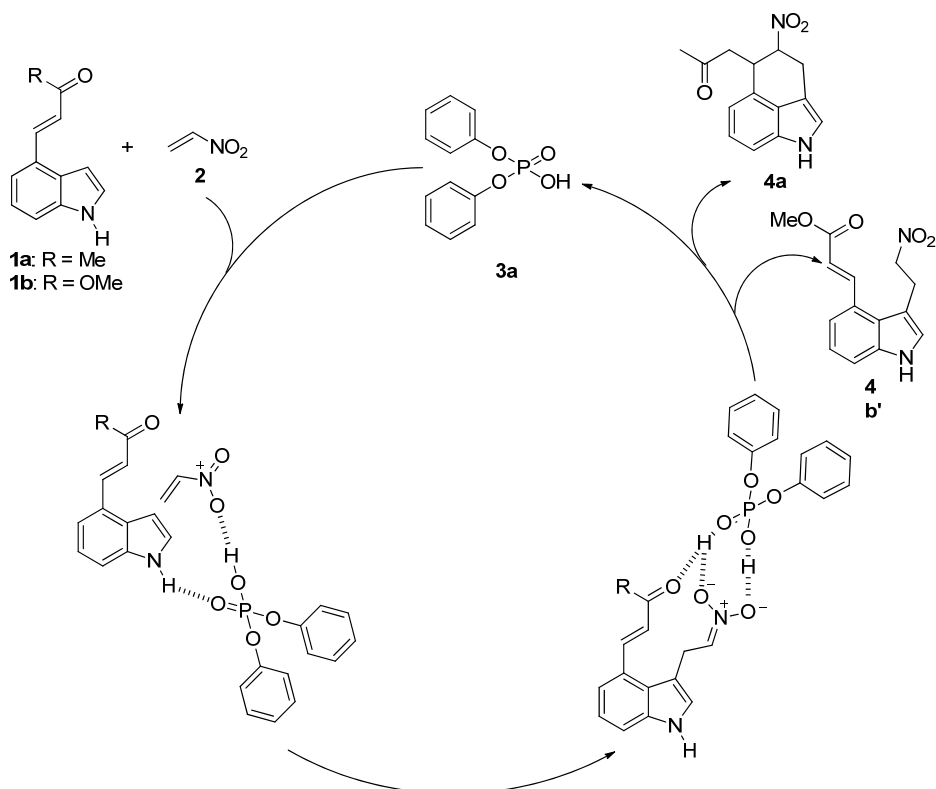
Reaz. ^a	Sub.	CT	T	Tempo	e.e. (%) ^c	Note ^b
1	1a	3s	0 °C	18 h	+15	Buona conversione
2	1b	3s	amb.	18 h	/	Buona conversione ma forma aperta del prodotto 4b'
3	1a	3a	amb	48 h	/	Formazione del prodotto 4a . Conversione completa, non sono presenti sottoprodotti
4	1b	3a	amb	48 h	/	Formazione del prodotto 4b' . Conversione completa, non sono presenti sottoprodotti.

^a Condizioni di reazione: indolo **1a,b** (0.05 mmol), nitroetene **2** (0.075 mmol, 1.5 eq), cat. (20 mol%), solvente CH₂Cl₂, conc. 0.2 M rispetto all'indolo. ^b Osservazioni basate sullo spettro ¹H NMR del grezzo di reazione, ottenuto in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente. ^c Eccessi enantiomerici determinati tramite HPLC su fase stazionaria chirale Daicel Chiralpak AS (80:20 *n*-esano/*i*-propanolo, λ = 254nm, 0.75 mL/min). Il segno viene dato sulla base dell'ordine di eluizione dei due enantiomeri.

In tutte le prove è stato possibile ottenere un eccesso diastereoisomerico superiore al 95%, si forma soltanto la coppia di enantiomeri i cui sostituenti sono in posizione *trans*, come determinato sulla base dello spettro ¹H NMR confrontato con dati di letteratura.¹¹ Anche

nelle tabelle successive non verrà riportato l'eccesso diastereoisomerico in quanto sempre superiore al 95%.

Il meccanismo ipotizzato con cui il catalizzatore **3a** agisce è il seguente Schema 24:

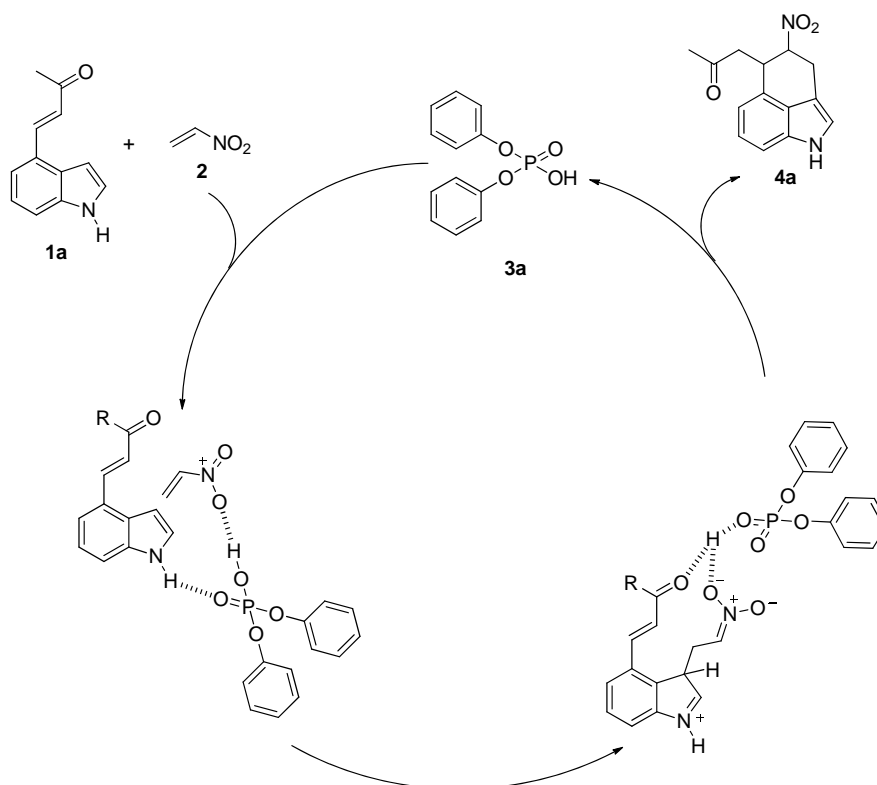


Schema 24

Come mostrato nello schema, si può supporre che il catalizzatore attivi il nitroetene tramite il suo protone acido, coordinando allo stesso tempo il substrato indolico **1** con la sua funzionalità fosforilica, in grado di fungere da base di Lewis e di stabilizzare la carica positiva che si viene a creare sull'NH durante la reazione di Friedel-Crafts. Tramite questo meccanismo bifunzionale, il catalizzatore è poi in grado di promuovere la ri-aromatizzazione del nucleo indolico, “prendendosi” il protone che viene perso dall'indolo. Quest'ipotesi è basata sul meccanismo appurato per reazioni di addizione di tipo Friedel-Crafts di indoli su nitroalcheni catalizzate da acidi fosforici, determinato sia tramite esperimenti di controllo, sia tramite calcoli computazionali.¹² Nelle reazioni con indoli semplici, a questo punto il protone passa semplicemente dal catalizzatore al

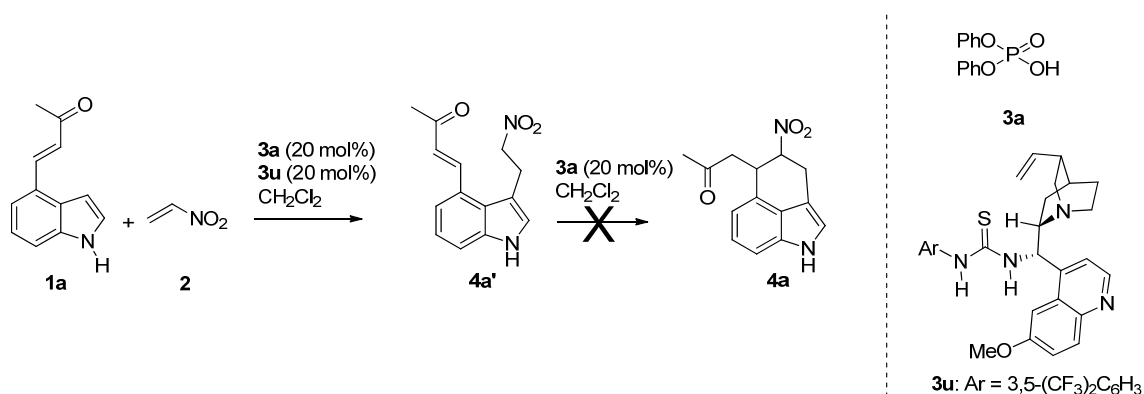
¹² a) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 4016; b) T. Hirata, M. Yamanaka, *Chem. Asian J.*, **2011**, 6, 510.

nitronato basico formatosi in seguito all'addizione di Friedel-Crafts. Questo è quello che succede effettivamente nel caso del substrato **1b**, in cui l'accettore di Michael presente in posizione 4 è poco reattivo. Tuttavia, nel caso di un accettore di Michael più reattivo quale il chetone α,β -insaturo del substrato **1a**, il nitronato coordinato al catalizzatore anziché protonarsi da l'addizione coniugata, portando quindi al prodotto desiderato **4a**. Effettivamente, ipotizzando un meccanismo di questo tipo, è sorprendente notare come nel caso del substrato **1a** il nitronato basico non venga "spento" da una specie estremamente acida come l'acido fosforico protonato, ma dia invece l'addizione coniugata. Per questo motivo, lo screening dei catalizzatori eseguito per verificare la fattibilità della reazione era cominciato con delle specie catalitiche meno acide, quali le tiouree. Per rendere conto di questo comportamento abbastanza sorprendente, è anche possibile ipotizzare un meccanismo alternativo, in cui la ri-aromatizzazione del nucleo indolico avviene in un momento successivo (Schema 25), ovvero il protone viene trasferito dall'indolo al chetone, senza passare per l'intermedio mostrato nello Schema 24.



Schema 25

Un'altra possibilità sarebbe un'addizione di nitro-Michael promossa dal catalizzatore in un momento successivo alla reazione di Friedel-Crafts, ovvero il substrato si "stacca" dal catalizzatore fra le due reazioni. Tuttavia, quest'ipotesi può venire scartata in quanto trattando il prodotto aperto **4a'**, ottenuto da una prova effettuata con una miscela di catalizzatori acido-base, con il catalizzatore **3a** non si è osservata nessuna reazione (Schema 26).

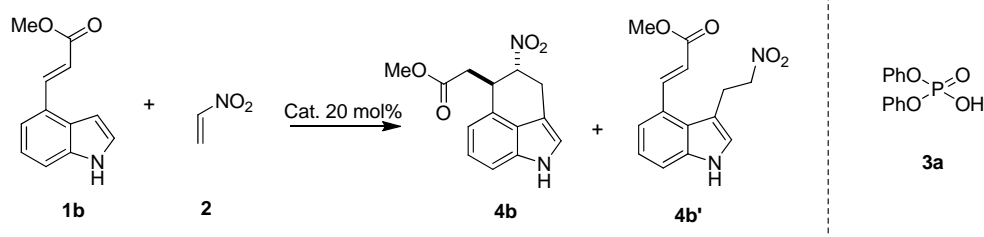


Schema 26

Ulteriori prove sul substrato **1b**

Nonostante i buoni risultati con il substrato **1a** il substrato **1b** è ancora più interessante dal punto di vista sintetico, in quanto porta direttamente a precursori utilizzati nella sintesi di alcaloidi dell'ergot.¹¹ Dalle prove svolte in precedenza si è osservato che il prodotto che si formava era quello dato dal primo stadio della reazione, ossia la Friedel-Crafts, **4b'** (Schema 27). Tale fenomeno era probabilmente dovuto alla scarsa attivazione del doppio legame da parte del gruppo elettron attrattore che porta alla protonazione dello ione nitronato spegnendo la reazione.

Data l'importanza del prodotto ottenibile da questo substrato, prima di abbandonarne lo studio sono state condotte altre prove nel tentativo di ottenere il prodotto **4b** riportate in seguito (Tabella 4).



Schema 27

Tabella 4

Reaz. ^a	Tempo	T	Solvente	Conv.(%) ^b	Note ^b
1	24 h	amb	CH ₂ Cl ₂	20	Prodotto 4a'
2	24 h	60 °C	Toluene	55	Prodotto 4a'
3	18 h	amb	CH ₂ Cl ₂	Completa	Prodotto 4a'

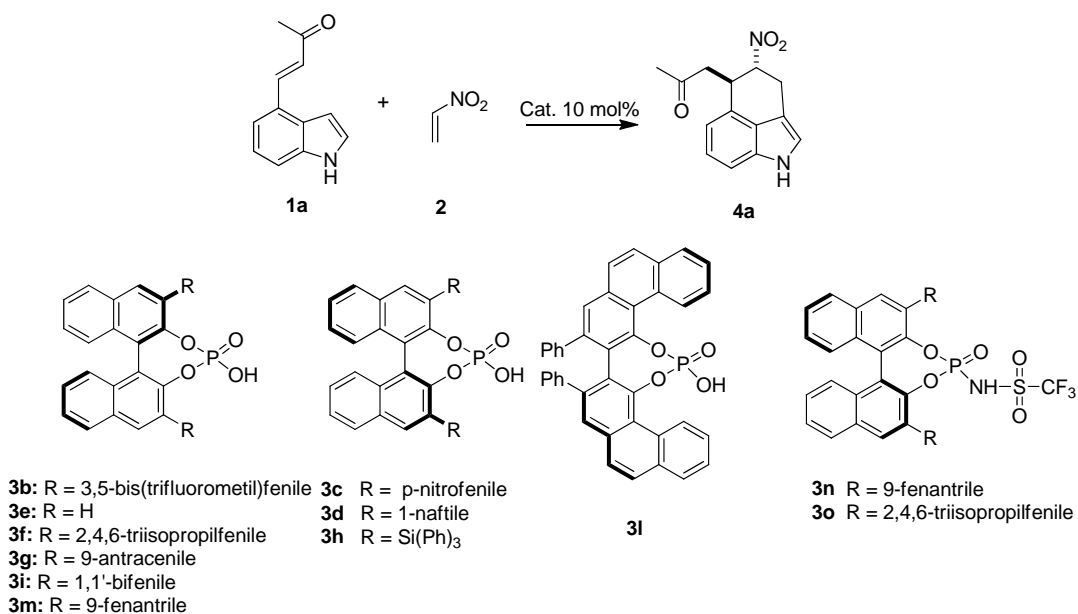
^a Condizioni di reazione: indolo **1b** (0.05 mmol), nitroetene **2** (0.075 mmol, 1.5 eq), catalizzatore **3a** 20 mol%, setacci molecolari 4Å, conc. 0.2 M rispetto all'indolo. ^b Osservazioni basate sullo spettro ¹H NMR del grezzo di reazione, ottenuto in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente.

In queste prove eseguite con il catalizzatore **3a** sono state variate le condizioni di reazione rispetto alle reazioni condotte in precedenza (temperatura, presenza di setacci molecolari come additivi, tempo di reazione e temperatura) per tentare di ottenere il prodotto **4b**, tuttavia dalla Tabella 4 si può notare che la reazione nitro-Michael non avviene in nessuna delle condizioni testate. Nelle prove successive l'attenzione è stata quindi spostata su altri substrati.

3.4-Ottimizzazione della reazione col substrato **1a**

3.4.1-Screening acidi fosforici chirali (**3b-o**)

Vista l'ottima attività dimostrata dal catalizzatore **3a** nella reazione, i catalizzatori su cui si è deciso di continuare lo studio sono i corrispondenti acidi fosforici e loro derivati enantiopuri preparati dal BINOL, lo scopo è di rendere la nitro-Michael enantioselectiva. Visti i risultati precedenti, il substrato in oggetto è stato l'**1a** (Schema 28, Tabella 5).



Schema 28

Tabella 5

Reaz. ^a	CT	e.e. (%) ^b	Conv. ^c
1	3b	+41	91 %
2	3c	-41	41 %
3	3d	-24	89 %
4	3e	+20	48 %
5	3f	+55	>95%
6	3g	+21	75 %
7	3h	-12	93 %
8	3i	+41	69 %
9	3l	+67	45 % ^d
10	3m	+7	>95 %
11	3n	-11	>95%
12	3o	racemo	>95%
13	3l^f	-11	71 %

^a Condizioni di reazione: indolo **1a** (0.05 mmol), nitroetene **2** (0.075 mmol, 1.5 eq), cat. **3** (10 mol%), solvente CH₂Cl₂, conc. 0.2 M rispetto all'indolo, 48 h, temperatura ambiente. ^b Eccessi enantiomerici determinati tramite HPLC su fase stazionaria chirale Daicel Chiralpak AS (80:20 *n*-esano/*i*-propanolo, λ = 254nm, 0.75 mL/min). Il segno viene dato sulla base dell'ordine di eluizione dei due enantiomeri. ^c Determinata tramite analisi ¹H NMR del grezzo di reazione ottenuto in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente. ^d Reazione molto sporca, catalizzatore commerciale. ^f Dopo lavaggio acido

Come mostrato in tabella, tutti i catalizzatori testati sono stati in grado di promuovere la reazione. In particolare, i catalizzatori **3f** e **3l**, hanno consentito di ottenere eccessi enantiomerici accettabili utilizzando il substrato **1a** (reazioni 5 e 9, Tabella 5). Il catalizzatore **3l** non è un derivato del BINOL come gli altri ma del VAPOL. Questo catalizzatore sorprendentemente non si comporta allo stesso modo dei derivati del BINOL, infatti, analizzando lo spettro ^1H NMR del grezzo di reazione si può facilmente notare che non si ha una reazione pulita come con gli altri acidi fosforici chirali. Anche i catalizzatori **3b** e **3c** (reazioni 1 e 2) hanno portato ad eccessi enantiomerici intorno al 40%, il **3b** verrà usato anche nelle fasi successive per la sua buona conversione. I catalizzatori **3n** e **3o** (reazioni 11 e 12) hanno funzionalità trifilimmidica, quindi leggermente più acida rispetto a quella fosforica degli altri catalizzatori, ma la struttura è rispettivamente analoga a **3m** e **3f**. Viste le scarse enantioselezioni ottenute con queste ultime due specie, si può concludere che la funzionalità più adatta ad ottenere eccessi enantiomerici è la fosforica.

L'ipotesi formulata per spiegare l'eccesso enantiomerico ottenuto con il catalizzatore **3f** riguarda il tipo di ingombro che i sostituenti tris-isopropilfenilici sono in grado di dare: un ingombro di tipo tridimensionale, che consente di ottenere i migliori eccessi enantiomerici fra i catalizzatori studiati; al contrario, i catalizzatori con un sostituito planare, come ad esempio il **3d**, non sono in grado di portare a buone enantioselezioni (Figura 6). Questa ipotesi è basata sull'assunzione che i sostituenti in posizione 3-3' non possano ruotare attorno al legame C-C che li lega allo scheletro del BINOL, a causa dell'ingombro sterico.

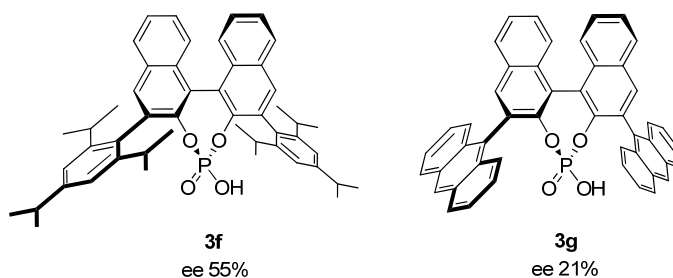


Figura 6

Diverso è invece il discorso che si può fare per quanto riguarda il catalizzatore **3l**: infatti, la bassa efficacia di questo catalizzatore (commercializzato dalla Sigma-Aldrich) per quanto riguarda la conversione e la pulizia della reazione è stata inizialmente attribuita alla presenza di derivati del fosfato corrispondente contenenti calcio o magnesio anziché

un protone acido (Figura 7), come precedentemente riscontrato in studi eseguiti su campioni commerciali di questo acido fosforico¹³.

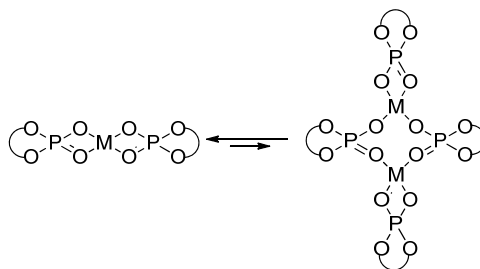


Figura 7

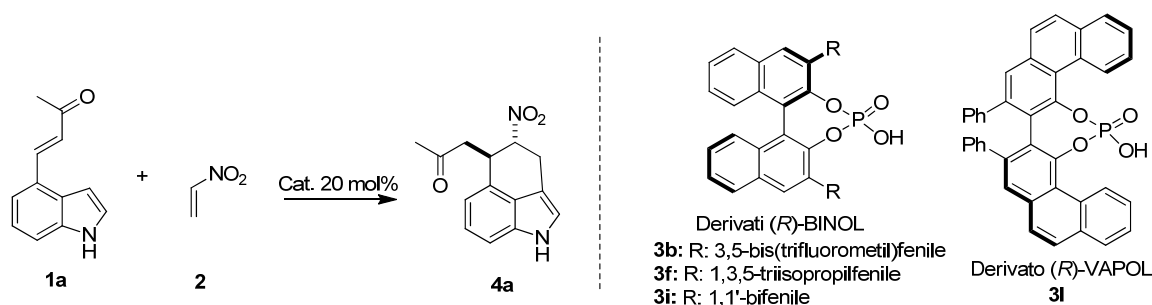
La presenza dei derivati del fosfato potrebbe aumentare l'ingombro sterico e far aumentare l'enantioselezione a scapito della conversione: il catalizzatore **3I** potrebbe trovarsi in equilibrio con dimeri o oligomeri, avendo così un'attività catalitica più ridotta. Questa ipotesi è stata confermata da una prova successiva nella quale il catalizzatore commerciale è stato sottoposto a lavaggio acido con successiva estrazione in diclorometano che ha consentito di ottenere il catalizzatore **3I** in forma acida. La reazione 13 (Tabella 5) mostra i risultati della prova, eseguita nelle medesime condizioni. Si nota un calo drastico dell'eccesso enantiomerico e un'inversione del segno ma anche, come previsto, si è osservato un aumento della conversione confermando quindi la correttezza delle assunzioni precedentemente fatte sulla natura del catalizzatore commerciale.

Lo scopo delle prove successive è stato di aumentare l'eccesso enantiomerico delle reazioni con i catalizzatori più promettenti (**3b**, **3f**, **3i**, **3I**) intervenendo su: solvente, temperatura, concentrazione, carico catalitico e additivi (setacci molecolari in atmosfera inerte).

¹³ G. Sala, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 50.

3.4.2-Screening solventi

E' stato innanzitutto verificato l'effetto del solvente sull'andamento della reazione (Schema 29, Tabella 6).



Schema 29

Tabella 6

Reaz. ^a	Solvente	CT	Conv. ^b	e.e. (%) ^c	Note
1	Toluene	3f	90 %	+55	Solubilità scarsa 1a , miscela con toluene/diclorometano 3:1
2	THF	3f	< 5%	nd	
3	EtOAc	3f	< 5%	+57	
4	CH ₃ CN	3f	22 %	+47	
5	Toluene	3b	91 %	+43	Solubilità scarsa 1a , miscela con toluene/diclorometano 3:1
6	THF	3b	<10%	nd	
7	EtOAc	3b	21 %	+41	
8	CH ₃ CN	3b	< 10%	+13	
9	Toluene	3i	88 %	-39	Solubilità scarsa 1a , miscela con toluene/diclorometano 3:1
10	THF	3i	< 10%	nd	
11	EtOAc	3i	15 %	-43	
12	CH ₃ CN	3i	20 %	-37	
13	Toluene	3i^d	70%	-47	Solubilità scarsa 1a , miscela con toluene/diclorometano 3:1
14	THF	3i^d	55 %	-33	
15	EtOAc	3i^d	< 10%	nd	
16	CH ₃ CN	3i^d	< 10%	nd	

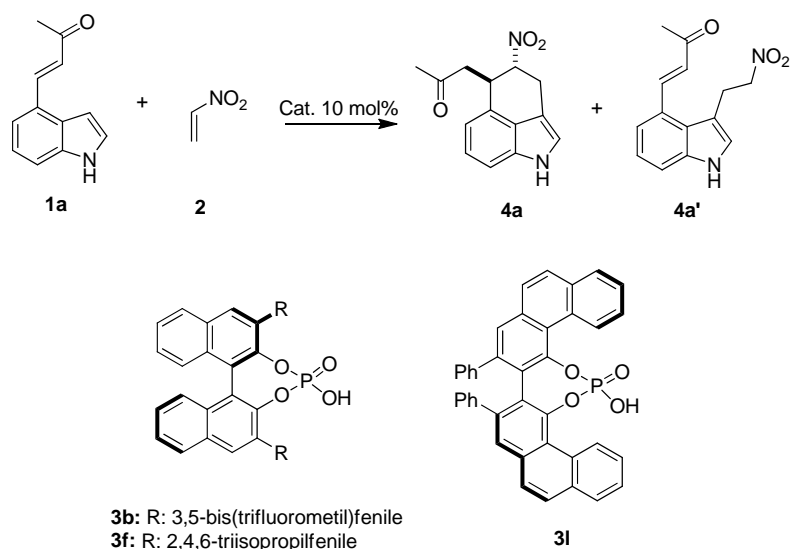
^a Condizioni di reazione: indolo **1a** (0.05 mmol), nitroetene **2** (0.075 mmol, 1.5 eq), cat. 10 mol%, conc. 0.2 M rispetto all'indolo, 48 h, 20°C. ^bOsservazioni basate sullo spettro ¹H NMR del grezzo di reazione, ottenuto in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente. ^cEccessi enantiomerici ottenuti tramite HPLC su colonna chirale Daicel Chiralpak AS (80:20 *n*-esano/*i*-propanolo, λ = 254nm, 0.75 mL/min). Il segno viene dato sulla base dell'ordine di eluizione dei due enantiomeri. ^dDopo lavaggio acido del catalizzatore commerciale

Osservando i dati riportati in Tabella 6 si nota un andamento regolare della conversione al variare del solvente con tutti i catalizzatori utilizzati: i solventi poco coordinanti, come il toluene (reazioni 1, 5, 9, 13), consentono di ottenere conversioni elevate come con il diclorometano utilizzato in precedenza, al contrario, un solvente coordinante come il tetraidrofurano (reazioni 2, 6, 10, 14) inibisce la reazione. Il motivo è attribuibile al meccanismo illustrato nello Schema 24 e nello Schema 25 in cui le interazioni avvengono attraverso legami ad idrogeno, i solventi coordinanti probabilmente coordinano il protone acido del catalizzatore inibendo la reazione. Altri solventi coordinanti come l'etilacetato e l'acetonitrile (reazioni 3,4,7,8,11,12,15,16) confermano quanto detto, offrono conversioni leggermente più elevate del tetraidrofurano ma rimangono comunque poco adatti.

L'eccesso enantiomerico invece non è sensibile alla variazione del solvente, lo si può notare ad esempio confrontando le enantioselezioni delle reazioni 1 e 3. Infine, è stato osservato che il substrato **1a** mostra una scarsa solubilità in toluene. E' stato quindi deciso di eseguire le reazioni in una miscela toluene/diclorometano, anziché toluene puro. Nelle prossime prove, verrà utilizzato diclorometano, in quanto porta a risultati simili alla miscela toluene/diclorometano utilizzata per solubilizzare in maniera più efficace il substrato **1a**.

3.4.3-Effetto della temperatura e degli additivi (setacci molecolari)

Basandosi sul meccanismo di reazione ipotizzato (Schema 24 e Schema 25) e dei risultati derivanti dallo screening dei solventi (Tabella 6), il catalizzatore coordina l'indolo e il nitroetene tramite legami a idrogeno quindi la presenza di acqua potrebbe diminuire l'attività del catalizzatore. È stato così deciso di impiegare i setacci molecolari disponibili (3,4,5 Å) per eliminare l'acqua presente nell'ambiente di reazione. Allo stesso tempo, è stata anche variata la temperatura di reazione (Schema 30, Tabella 7). Oltre al catalizzatore **3f**, sono stati impiegati anche il **3b** e il **3l**, che avevano dato risultati abbastanza promettenti, anche se inferiori al **3f** e nel caso del **3l** piuttosto discordanti (buona stereoselezione come fosfato metallico, pessima come acido).



Schema 30

Tabella 7

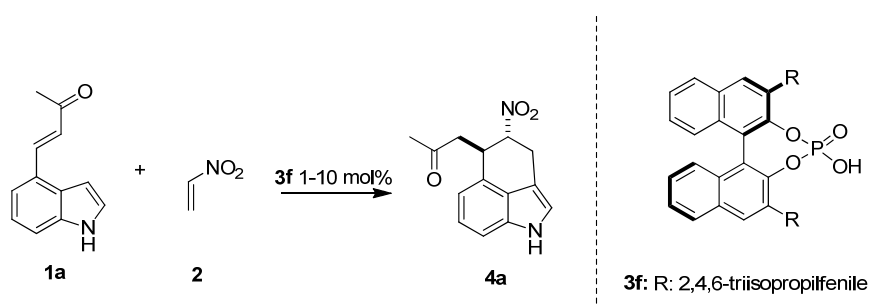
Reaz. ^a	CT	Setacci	Tempo	T	e.e.(%) ^c	Conv. ^c	Note ^b
1	3f	/	24 h	50 °C	+57	82 %	
2	3f	4 Å	24 h	amb	+51	98 %	
3	3f	4 Å	24 h	0 °C	+53	63 %	
4	3f	4 Å	48 h	-30 °C	+41	31 %	
5	3f	5 Å	24 h	amb	+15	89 %	
6	3f	3 Å	24 h	amb	+25	< 5%	
7	3b	5 Å	24 h	amb	+33	75 %	
8	3b	4 Å	48 h	-30 °C	+51	28 %	
9	3i^d	4 Å	24 h	amb	/	< 10%	Formazione del prodotto 4a'

^a Condizioni di reazione: indolo **1a** (0.05 mmol), nitroetene **2** (0.075 mmol, 1.5 eq), cat. 10 mol%, solvente CH₂Cl₂, reazione 1 in toluene, conc. 0.2 M rispetto all'indolo. ^b Osservazioni basate sullo spettro ¹H NMR del grezzo di reazione, ottenuto in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente. ^c Eccessi enantiomerici ottenuti tramite HPLC su colonna chirale Daicel Chiralpak AS (80:20 *n*-esano/*i*-propanolo, λ = 254nm, 0.75 mL/min). Il segno viene dato sulla base dell'ordine di eluizione dei due enantiomeri. ^d Dopo lavaggio acido del catalizzatore commerciale

Dai risultati riportati nella Tabella 7 si può notare che i setacci molecolari 4 Å sono i più adatti al catalizzatore **3f**, a parità di tempo di reazione alzano la conversione ma non influiscono, purtroppo, sull'eccesso enantiomerico (reazioni 2,3,5). I 3 Å, a parità di condizioni, peggiorano resa ed eccesso enantiomerico (reazione 6, Tabella 7) mentre i 5 Å peggiorano soltanto l'enantioselezione (reazione 5). Quanto detto non vale per il catalizzatore **3i** (reazione 9): i setacci molecolari utilizzati impediscono la nitro-Michael

portando alla formazione soltanto del prodotto **4a'**. Confrontando le reazioni 2, 3, 4 provate a diversa temperatura si può vedere una variazione, seppur limitata, dell'eccesso enantiomerico. Il miglior eccesso enantiomerico in presenza dei setacci molecolari è stato registrato alla temperatura di 0 °C, a temperature superiori o inferiori si ha una diminuzione. L'utilizzo del toluene ha consentito di aumentare la temperatura a 50 °C, in queste condizioni si ha una buona conversione anche in assenza di setacci molecolari (reazione 1, Tabella 7), accompagnato da un'enantioselezione simile a quella ottenuta a temperatura ambiente (reazione 1, Tabella 6). Vista la buona conversione ed enantioselezione delle reazioni precedenti del catalizzatore **3b** (reazione 1, Tabella 5) è stata condotta una prova a -30 °C in presenza dei setacci molecolari 4 Å (reazione 8, Tabella 7) nella quale ha portato ad un discreto miglioramento nell'eccesso enantiomerico, a scapito della conversione. La presenza dei setacci molecolari 5 Å (reazione 7, Tabella 7), invece, ha migliorato soltanto la conversione.

3.4.4- Effetto della concentrazione e del carico catalitico



Schema 31

Tabella 8

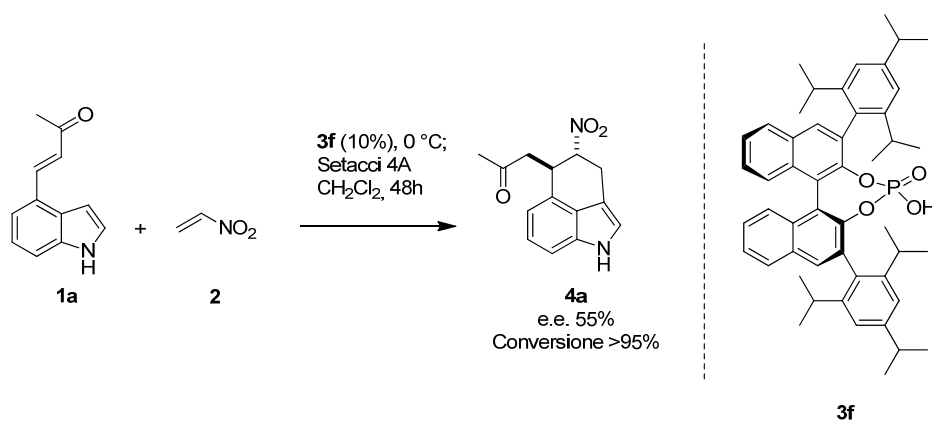
Reaz. ^a	CT	T	Conc.(M)	e.e.(%) ^c	Conv. ^b
1	3f 10 mol%	50 °C	0.05	+57	82 %
2	3f 1 mol%	50 °C	0.2	+55	32 %

^a Condizioni di reazione: indolo **1a** (0.05 mmol), nitroetene **2** (0.075 mmol, 1.5 eq), solvente toluene, 18 h.

^b Osservazioni basate sullo spettro ¹H NMR del grezzo di reazione, ottenuto in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente. ^c Eccessi enantiomerici ottenuti tramite HPLC su colonna chirale Daicel Chiralpak AS (80:20 *n*-esano/*i*-propanolo, λ = 254nm, 0.75 mL/min). Il segno viene dato sulla base dell'ordine di eluizione dei due enantiomeri.

Le prove riportate in Tabella 8 sono state condotte nelle condizioni in cui, fino a questo punto, si era ottenuto il miglior eccesso enantiomerico. Confrontando i risultati riportati nella Tabella 8 con la reazione 1 della Tabella 7 si nota che né la concentrazione né il carico catalitico danno effetti rilevanti sull'eccesso enantiomerico. Anche un carico catalitico dell'1% molare è sufficiente ad ottenere un buon eccesso enantiomerico, anche se il valore di conversione della reazione 2 è piuttosto basso.

L'eccesso enantiomerico ottenuto con il substrato **1a** attivato dal catalizzatore **3f** non è migliorato nella fase di ottimizzazione, e sembra piuttosto indipendente dalle variabili studiate (solvente, temperatura, presenza di acqua, concentrazione e carico catalitico). Emergono alcuni aspetti positivi come la possibilità di condurre la reazione con un basso carico catalitico, a temperature vicine a quella ambiente, di avere una reazione robusta che da' un prodotto facile da purificare e caratterizzare. Lo Schema 32 mostra le condizioni finali ottenute in fase di ottimizzazione.



Schema 32

3.5-Prove con altri substrati (1c-1e)

In questa fase è stato studiato l'effetto della struttura del substrato sulla reazione. Sono stati quindi provati i substrati **1c-e** che hanno diverse caratteristiche (Figura 8):

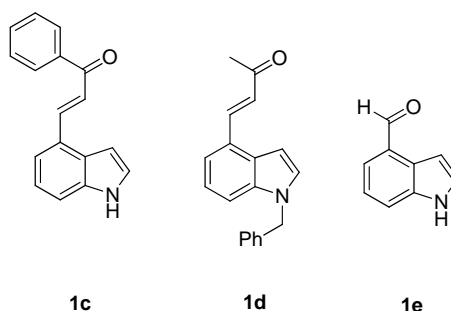


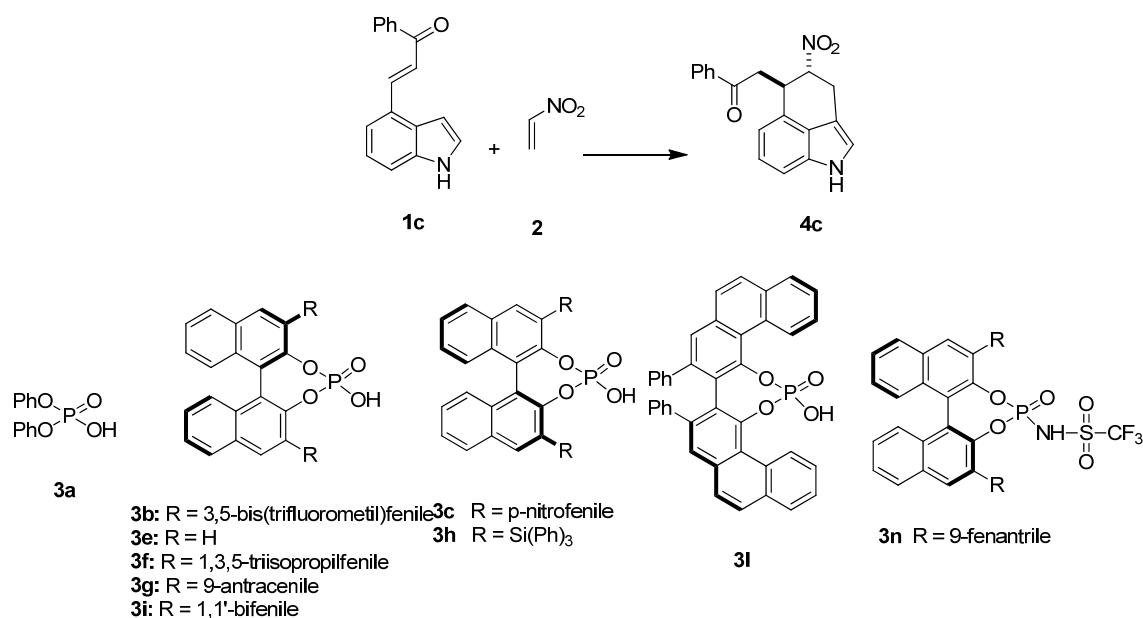
Figura 8

Il substrato **1c** presenta un gruppo elettron attrattore più ingombrato rispetto a quello metilico, che inoltre risulta coniugato col chetone. Il substrato **1d** è un indolo con struttura simile al **1a** ma presenta un sostituito in posizione 1. Il substrato **1e** non presenta un chetone α,β -insaturo ma un gruppo aldeidico, tale funzionalità prevede il secondo stadio di chiusura tramite una reazione di Henry, leggermente diversa dalla nitro-Michael vista in precedenza nello Schema 20, ma che consiste sempre in un'addizione nucleofila dell'intermedio nitronato su un elettrofilo.

Le prove svolte in precedenza hanno fornito una buona base per continuare lo sviluppo, le condizioni da cui sono iniziate queste prove sono date dai risultati preliminari ottenuti durante la fase di ottimizzazione del substrato **1a**, ovvero l'utilizzo di acidi fosforici derivati dal BINOL come catalizzatori.

3.5.1 – Screening acidi fosforici chirali

Substrato 1c e 1f



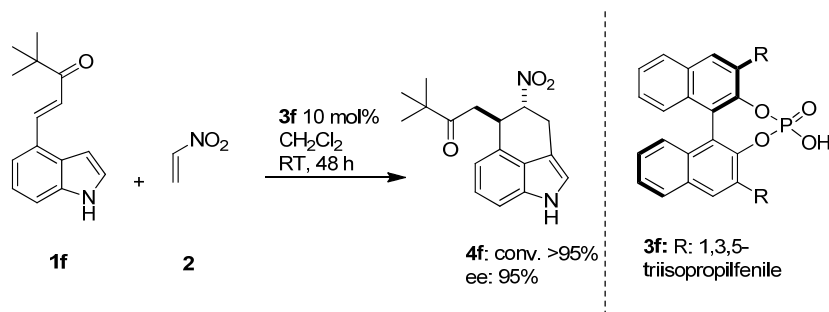
Schema 33

Tabella 9

Reaz. ^a	CT	Tempo	e.e. (%) ^c	Conv ^b
1	3a 20 mol%	24 h	rac	>95 %
2	3f 10 mol%	48 h	+95	>95 %
3	3b 10 mol%	48 h	+77	90 %
4	3i 10 mol%	48 h	+5	90 %
5	3c 1 mol%	22 h	-27	>95 %
6	3e 10 mol%	22 h	-59	>95 %
7	3g 10 mol%	22 h	+92	>95 %
8	3h 10 mol%	22 h	-93	>95 %
9	3l ^d 10 mol%	22 h	+31	>95 %
10	3n 10 mol%	22 h	-45	>95 %

^a Condizioni di reazione: indolo **1c** (0.05 mmol), nitroetene **2** (0.075 mmol, 1.5 eq), conc. 0.2 M rispetto al substrato, solvente CH₂Cl₂, temperatura ambiente. ^b Osservazioni basate sullo spettro ¹H NMR del grezzo di reazione, ottenuto in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente. ^cEccessi enantiomerici ottenuti tramite HPLC su colonna chirale Daicel Chiralpak AS (80:20 *n*-esano/*i*-propanolo, λ = 254nm, 0.75 mL/min) Il segno viene dato sulla base dell'ordine di eluizione dei due enantiomeri. ^dDopo lavaggio acido del catalizzatore commerciale

Il substrato **1c** ha consentito di ottenere risultati sorprendenti. Come già visto nelle prove precedenti con il substrato **1a**, anche in questo caso il miglior catalizzatore è risultato essere il **3f**. Tuttavia, con questo substrato **1c**, il prodotto è stato ottenuto con un ottimo eccesso enantiomerico, 95% (reazione 2). Inoltre, in questo caso anche i catalizzatori **3g** e **3h** (reazioni 7 e 8) hanno consentito di ottenere eccessi enantiomerici superiori al 90%. Da questi risultati è possibile dedurre che l'enantioselettività della reazione ha una certa dipendenza dall'ingombro sterico che il gruppo elettron attrattore chetonico riesce a creare. Per confermare tale deduzione, e per scartare l'ipotesi di un eventuale effetto elettronico creato dal fenile, sono state condotte prove con un substrato altrettanto ingombrato ma che non può dare effetti elettronici tramite il gruppo elettron attrattore, il substrato **1f**. Il gruppo *t*-butilico del substrato **1f** rappresentato nello Schema 34 consente infatti di avere un elevato ingombro sterico ma di non avere effetti coniugativi. Tramite le prove con questo substrato è possibile capire se i risultati ottenuti con il substrato **1c** sono dovuti a fattori sterici oppure ad effetti pi stacking.



Schema 34

La reazione riportata nello Schema 34 mostra che è possibile ottenere senza problemi il prodotto finale **4f**. L'ottimo eccesso enantiomerico ottenuto evidenzia che l'enantioselezione è dipendente dall'ingombro sterico che si presenta sul gruppo elettron attrattore posto in posizione 4 al nucleo indolico.

Substrato 1d

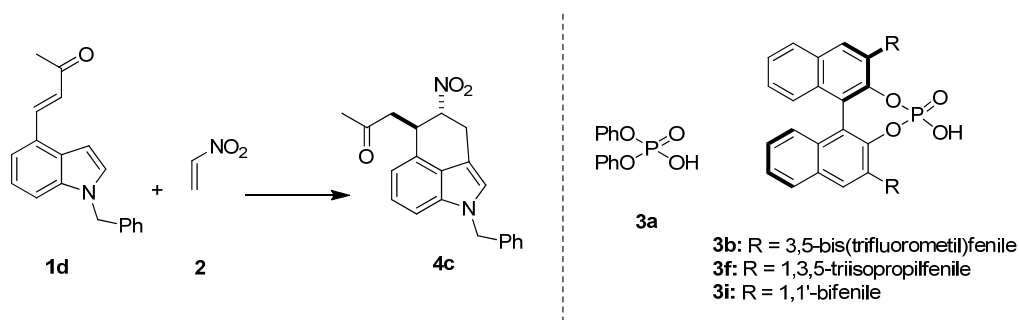


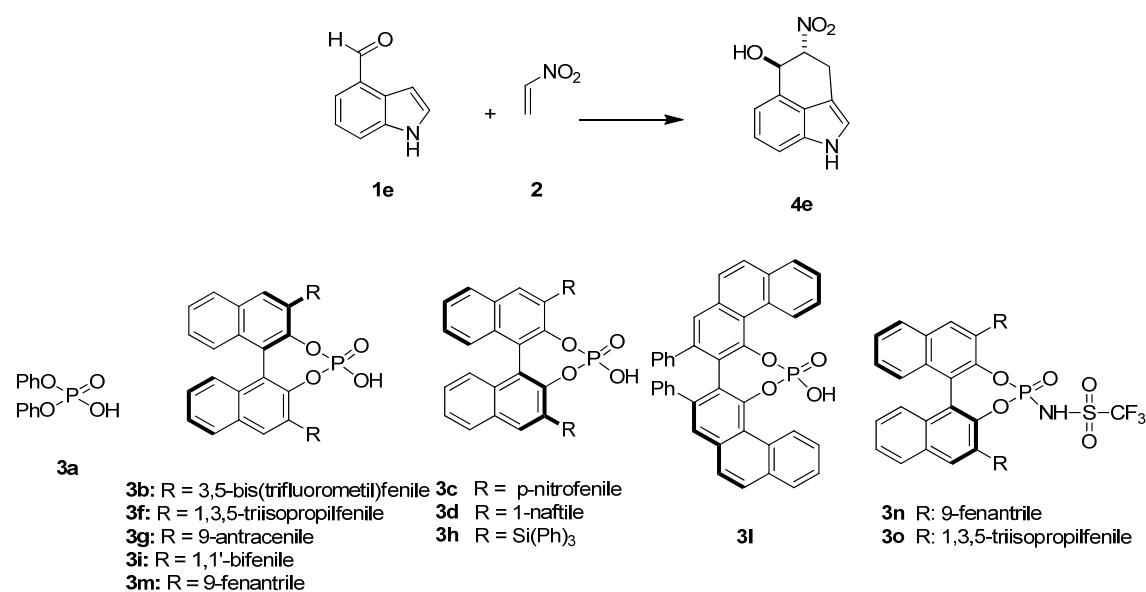
Tabella 10

Reaz. ^a	CT	Tempo	e.e. (%) ^c	Conv. ^b
1	3a 20 mol%	24 h	rac	62 %
2	3f 10 mol%	48 h	+57	50 %
3	3b 10 mol%	48 h	+35	48 %
4	3i 10 mol%	48 h	+39	48 %

^a Condizioni di reazione: indolo (0.05 mmol), nitroetene **2** (0.075 mmol, 1.5 eq), conc. 0.2 M rispetto all'indolo, solvente CH₂Cl₂, temperatura ambiente. ^b Osservazioni basate sullo spettro ¹H NMR del grezzo di reazione, ottenuto in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente. ^c Eccessi enantiomerici ottenuti tramite HPLC su colonna chirale Daicel Chiralpak AS (80:20 *n*-esano/*i*-propanolo, λ = 254nm, 0.75 mL/min). Il segno viene dato sulla base dell'ordine di eluizione dei due enantiomeri.

Le prove condotte con il substrato **1d** hanno avuto lo scopo di determinare l'influenza di un sostituito in posizione 1 dell'indolo, quindi sono stati provati solo i catalizzatori più promettenti utilizzati nelle prove con il substrato **1a**. Per quanto riguarda l'enantioselezione il substrato **1d** ha infatti un comportamento del tutto simile al substrato **1a**: è possibile verificarlo confrontando rispettivamente le reazioni 2, 3, 4 in Tabella 10 con le reazioni 5, 1, 8 in Tabella 5). La conversione, invece, non ha raggiunto gli stessi valori. Il sostituito benzilico legato all'azoto non è in grado di creare effetti significativi sull'enantioselezione, l'unica variazione è un calo di conversione probabilmente dovuto al fatto che l'assenza dell'NH preclude un meccanismo di doppia attivazione, quindi più efficace, durante l'addizione di Friedel-Crafts in cui il catalizzatore attiva anche la funzionalità indolica, come mostrato nello Schema 24 e nello Schema 25.

Substrato 1e



Schema 36

Tabella 11

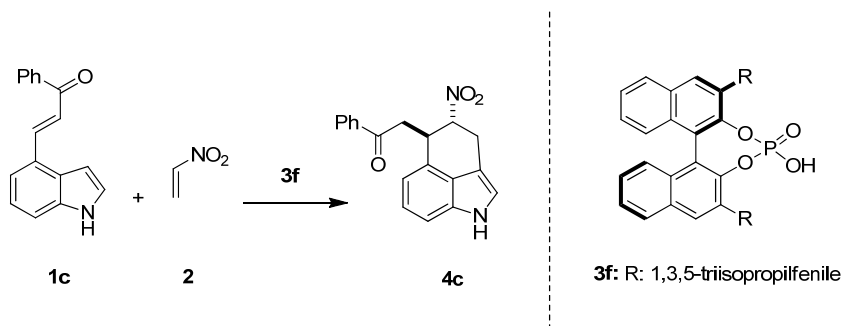
Reaz. ^a	CT	Tempo	e.e. (%) ^c	Conv. ^b
1 ^d	3a 20 mol%	24 h	rac	>95 %
2	3f 10 mol%	22 h	+47	94 %
3	3b 10 mol%	48 h	+11	85 %
4	3i 10 mol%	48 h	+28	57 %
5	3c 10 mol%	22 h	-10	39 %
6	3d 10 mol%	22 h	-36	78 %
7	3g 10 mol%	22 h	+73	87 %
8	3h 10 mol%	22 h	-43	88 %
9	3l ^d 10 mol%	22 h	-18	83 %
10	3m 10 mol%	18 h	-37	74 %
11	3n 10 mol%	22 h	-10	74 %
12	3o 10 mol%	22 h	-39	69 %

^a Condizioni di reazione: indolo (0.05 mmol), nitroetene **2** (0.075 mmol, 1.5 eq), conc. 0.2 M rispetto all'indolo, solvente CH₂Cl₂, temperatura ambiente. ^b Osservazioni basate sullo spettro ¹H NMR del grezzo di reazione, ottenuto in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente. ^c Eccessi enantiomerici ottenuti tramite HPLC su colonna chirale Daicel Chiralpak AS (80:20 *n*-esano/*i*-propanolo, λ = 254nm, 0.75 mL/min). Il segno viene dato sulla base dell'ordine di eluizione dei due enantiomeri. ^d Tempi di ritenzione per la reazione 1 (racemo): enantiomero 1 = 20.5 min.; enantiomero 2 = 41.1 min. ^e Dopo lavaggio acido del catalizzatore commerciale

Nello Schema 36 sono illustrati i catalizzatori utilizzati con il substrato **1e**, dalle prove riportate in Tabella 11 è possibile notare che il secondo stadio della reazione può essere condotto tramite la reazione di Henry nella quale il carbonile legato in posizione 4 dell'indolo funge da accettore. Il catalizzatore che ha portato al miglior eccesso enantiomerico, a differenza dei substrati provati in precedenza, non è il **3f** ma il **3g** che presenta un sostituito 9-antrilico in posizione 3,3' (reazioni 2 e 7). Questa reazione evidentemente presenta un comportamento diverso nei confronti dell'enantioselezione. Il catalizzatore **3o**, con funzionalità trifilimmidica (reazione 12), ha infatti consentito di ottenere un eccesso enantiomerico migliore rispetto a quello ottenuto con il substrato **1a** (reazione 12, Tabella 5).

3.6 – Ottimizzazione substrato 1c

Visti gli ottimi risultati ottenuti con il substrato **1c** in combinazione con il catalizzatore **3f** le fasi successive dello studio si sono concentrate sull'ottimizzazione della reazione rappresentata nello Schema 37:



Schema 37

3.6.1 – Screening solventi

Tabella 12

Reaz. ^a	Solvente	e.e. (%) ^c	Conv. ^b
1	Toluene	>95	>95 %
2	EtOAc	nd	nd
3	CH ₃ CN	>95	< 5%
4	THF	nd	nd

^a Condizioni di reazione: indolo **1c** (0.05 mmol), nitroetene **2** (0.075 mmol, 1.5 eq), catalizzatore **3f** 10 mol% (mo%), tempo di reazione 18h, concentrazione 0.2 M rispetto al substrato. ^b Osservazioni basate sullo spettro ¹H NMR del grezzo di reazione, ottenuto in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente. ^c Eccessi enantiomerici ottenuti tramite HPLC su colonna chirale Daicel Chiralpak AS (80:20 *n*-esano/*i*-propanolo, $\lambda = 254\text{nm}$, 0.75 mL/min)) Il segno viene dato sulla base dell'ordine di eluizione dei due enantiomeri.

Dai dati riportati in Tabella 12 si può notare un andamento simile a quanto visto con il substrato **1a**: la reazione funziona molto bene con solventi poco coordinanti, ancora una volta il toluene e il diclorometano sono i solventi più adatti. Con solventi più coordinanti come il tetraidrofurano o l'etilacetato non si è osservata reazione (reazioni 4 e 2), in acetonitrile ha fatto registrare una bassa conversione ma ha mantenuto un buon eccesso enantiomerico (reazione 3).

3.6.2 – Effetto del carico catalitico, della concentrazione e dei setacci molecolari

Tabella 13

Reaz. ^a	CT	Setacci	Solvente	C (M)	e.e. (%) ^c	Conv. ^b
1	3f 10 mol%	/	CH ₂ Cl ₂	0.05	+93	78 %
2	3f 10 mol%	/	CH ₂ Cl ₂	0.2	+95	80 %
3	3f 5 mol%	/	CH ₂ Cl ₂	0.2	+95	83 %
4	3f 1 mol%	4 Å	Toluene	0.2	+89	70 %
5	3f 2.5 mol%	/	Toluene	0.2	+87	75 %

^a Condizioni di reazione: indolo **1c** (0.05 mmol), nitroetene **2** (0.075 mmol, 1.2-1.5 eq), tempi di reazione 18 h, temperatura ambiente (circa 30 °C). ^b Osservazioni basate sullo spettro ¹H NMR del grezzo di reazione, ottenuto in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente. ^c Eccessi enantiomerici ottenuti tramite HPLC su colonna chirale Daicel Chiralpak AS (80:20 *n*-esano/*i*-propanolo, $\lambda = 254\text{nm}$, 0.75 mL/min)) Il segno viene dato sulla base dell'ordine di eluizione dei due enantiomeri

Il confronto tra la reazione 1 e la reazione 2 consente di dedurre che la diluizione non ha un effetto rilevante sull'eccesso enantiomerico, e non porta alcun vantaggio nonostante la reazione di Michael sia intramolecolare. Le reazioni 2 e 3 mostrano che il carico catalitico può essere abbassato al 5% molare senza alcun effetto. Le reazioni 4 e 5 sono state condotte in toluene, in quanto il substrato **1c** risulta solubile anche in questo solvente, a differenza del substrato **1a**. Nonostante ciò non è stato possibile raggiungere un eccesso enantiomerico del 95% ottenuto in diclorometano, tuttavia i setacci molecolari non incidono su tale valore per cui possono essere impiegati per spingere la conversione a bassa temperatura e bassi carichi catalitici. Il carico catalitico pari all'1% molare rispetto al substrato è sufficiente a condurre la reazione (reazione 4).

Le prove successive sono state condotte con un carico catalitico dell'1-2.5% molare in presenza dei setacci molecolari. Inoltre è stato variato anche il tempo di reazione per tentare di massimizzare la conversione. Il solvente utilizzato è stato il toluene in quanto consente di condurre prove in un intervallo di temperatura più ampio e di avere una concentrazione costante anche per tempi di reazione lunghi (il diclorometano tende ad evaporare).

3.6.3 – Effetto della temperatura, equivalenti di nitroetene e del tempo di reazione

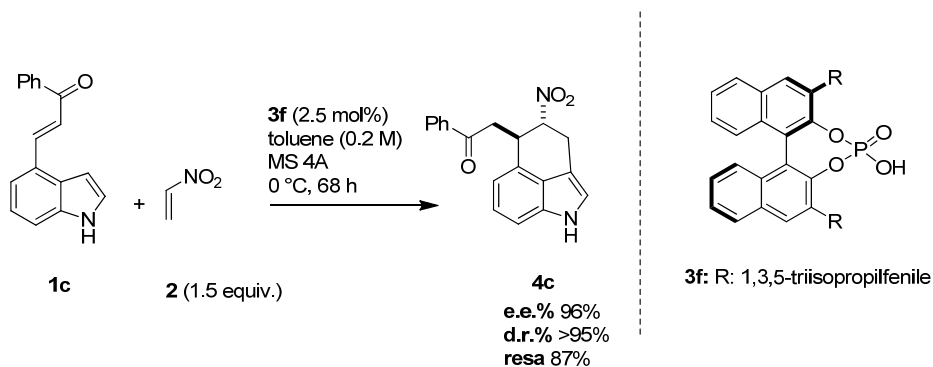
Tabella 14

Reaz. ^a	CT	Setacci	Tempo	T	Equiv. 2	e.e. (%) ^c	Conv.(%) ^b
1	3f 1 mol%	4 Å	18 h	amb	1.5	+89	70 %
2	3f 1 mol%	4 Å	18 h	0 °C	1.5	+95	60 %
3	3f 1 mol%	4 Å	18 h	45 °C	1.5	+83	80 %
4	3f 1 mol %	4 Å	68 h	0 °C	1.2	+95	> 95%
5	3f 1 mol%	4 Å	68 h	0 °C	1.5	+96	> 95%
6	3f 2,5 mol%	4 Å	68 h	0 °C	1.2	+96	> 95%
7	3f 2,5 mol%	4 Å	68 h	0 °C	1.5	+96	> 95%

^a Condizioni di reazione: indolo **1c** (0.05 mmol), nitroetene **2** (0.075 mmol, 1.2-1.5 eq), concentrazione 0.2 M rispetto al substrato, solvente toluene. ^b Osservazioni basate sullo spettro ¹H NMR del grezzo di reazione, ottenuto in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente. ^c Eccessi enantiomerici ottenuti tramite HPLC su colonna chirale Daicel Chiralpak AS (80:20 *n*-esano/*i*-propanolo, λ = 254nm, 0.75 mL/min)) Il segno viene dato sulla base dell'ordine di eluizione dei due enantiomeri.

Le reazioni 1, 2, 3 illustrate in Tabella 14 mostrano l'effetto della temperatura sull'eccesso enantiomerico: ad un aumento della temperatura corrisponde una sua diminuzione, mentre la temperatura di 0 °C risulta la più adatta. La conversione può essere aumentata aumentando il tempo di reazione come mostra la reazione 6. Il carico catalitico dell'1% molare si conferma nuovamente sufficiente e consente di ottenere ottimi eccessi e ottime conversioni (reazioni 5, 6, 7). Il numero di equivalenti di nitroetene non ha un effetto significativo tra 1.2 e 1.5 (reazione 6 e 7).

Alla fine della fase di ottimizzazione è stato possibile definire le condizioni ottimali per condurre la reazione (Schema 38). Con queste condizioni, la reazione è stata condotta su scala leggermente superiore, che ha permesso l'isolamento del prodotto **4c** in buona resa con cromatografia su gel di silice e successiva caratterizzazione mediante spettroscopia ^1H e ^{13}C NMR, e polarimetria.



Schema 38

3.7 – Prove con altri substrati (1g-1n)

Per verificare l'utilità e la generalità della metodologia sviluppata sono state fatte a livello preliminare altre prove con i substrati **1g-n** e il catalizzatore **3a** (Figura 9).

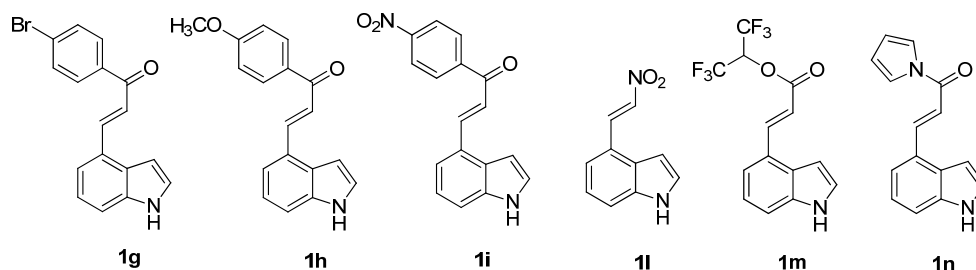


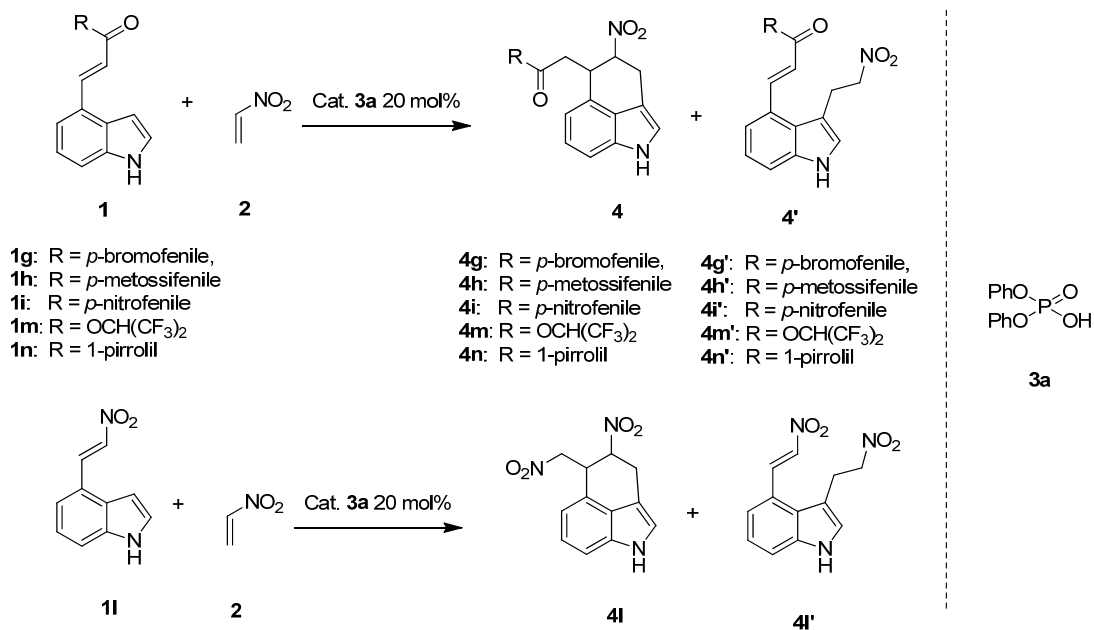
Figura 9

I substrati **1g**, **1h**, e **1i** si differenziano dal substrato **1c** per i sostituenti che si hanno sull'anello aromatico coniugato col chetone. Tali sostituenti potrebbero aver effetto di tipo elettronico sul doppio legame che funge da accettore di Michael. Il gruppo nitro è disattivante ed esercita un effetto elettron attrattore in posizione orto e para per cui, in linea teorica, dovrebbe rendere più attivo il doppio legame nella fase di chiusura. Il gruppo metossi, invece, dovrebbe comportarsi in maniera opposta rispetto al gruppo nitro. Il bromo, invece, è un disattivante debole ma grazie ai suoi doppietti elettronici non esercita un grosso effetto elettron attrattore.

Il substrato **1l** presenta in posizione 4 un accettore di Michael diverso rispetto ai substrati visti finora, dovrebbe risultare molto attivo nell'addizione di Michael grazie al gruppo nitro forte elettron attrattore, mentre poco attivo nel primo passaggio della reazione (la Friedel-Crafts).

I substrati **1m** e **1n** sono stati preparati e testati per cercare di avere a disposizione un equivalente sintetico del gruppo estereo del substrato **1b**, in quanto sia il gruppo pirrolico che l'estere esafluoroisopropilico dovrebbero poter essere facilmente trasformati nei corrispondenti esteri metilici. A differenza del substrato **1b**, le proprietà elettron attrattori sia del nucleo pirrolico che dell'estere polifluorurato dovrebbero favorire la reazione di

nitro-Michael intramolecolare, non fattibile nel caso dell'estere metilico **1b**. Le reazioni e i possibili prodotti ottenibili sono illustrati nello Schema 39.



Schema 39

Tabella 15

Reaz. ^a	Substrato	Conv. ^b
1	1g	completa
2	1h	completa
3	1i	80%
4	1l	
5	m	buona
6	n	buona

^a Condizioni di reazione: indolo (0.05 mmol), nitroetene **2** (0.075 mmol, 1.2-1.5 eq), concentrazione 0.2 M rispetto al substrato, catalizzatore **3a** 20 mol%, tempo di reazione 18 h, solvente CH₂Cl₂, temperatura ambiente. ^b Osservazioni basate sullo spettro ¹H NMR del grezzo di reazione, ottenuto in seguito a filtrazione su plug di silice ed evaporazione del solvente-

Dalla Tabella 15 si può notare che i substrati **1g** e **1h** non risentono particolarmente degli effetti dei sostituenti, è stato infatti possibile ottenere una conversione completa (reazioni 1 e 2). La separazione tramite HPLC non è stata ottimizzata ma nelle stesse condizioni degli altri substrati è stato possibile separare i due enantiomeri. Il substrato **1i** non ha

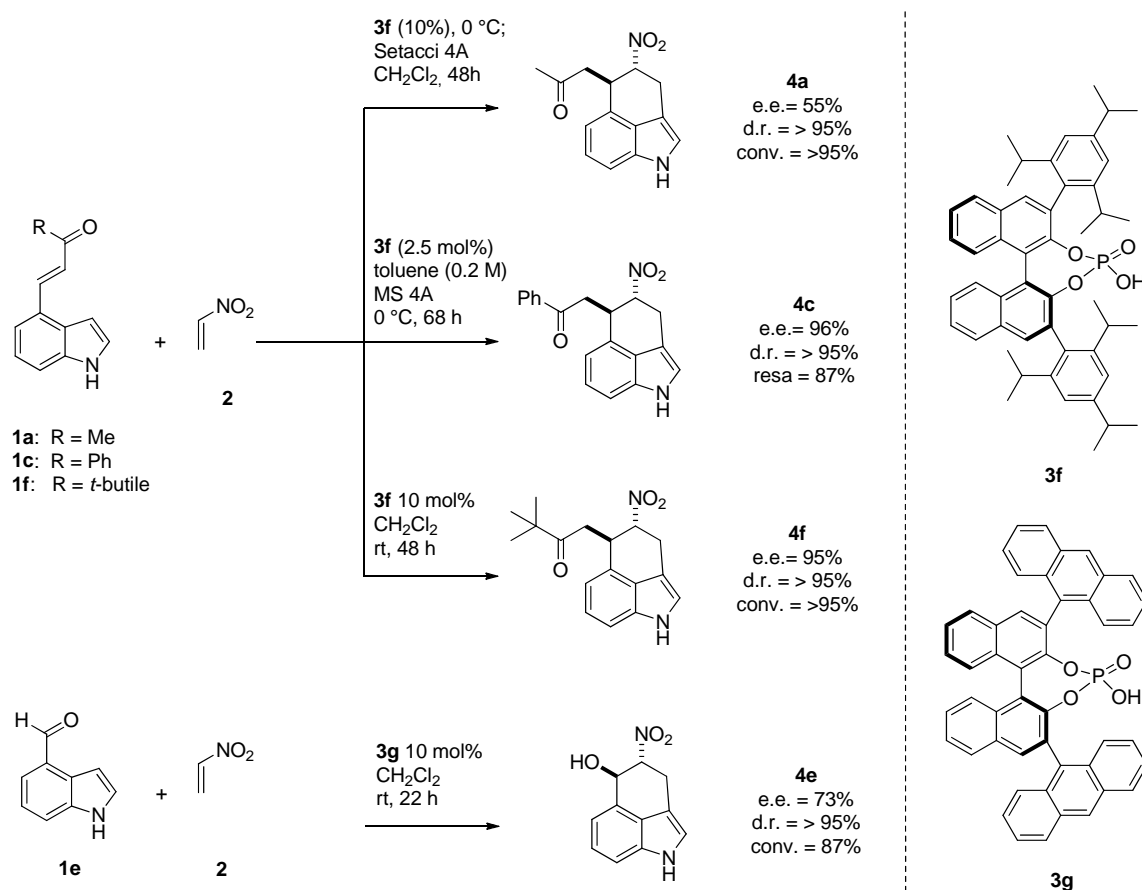
consentito di ottenere una conversione completa ma è stato comunque possibile ottenere il prodotto **4i** (reazione 3), come ci si aspettava l'effetto del gruppo nitro facilita la Michael ma inibisce la Friedel-Crafts. Anche il substrato **1i** ha portato alla formazione del prodotto **4i** (reazione 4) ma ci sono state difficoltà nella purificazione tramite colonna cromatografica: l'acidità del gel di silice, anche se a contatto per un breve periodo, provoca l'apertura del prodotto **4i** formando così una miscela con il prodotto **4i'**. E' possibile verificarlo confrontando gli spettri ¹H NMR acquisiti prima e dopo la purificazione. La separazione degli enantiomeri dei prodotti **4i** e **4i'** tramite HPLC su fase stazionaria chirale è resa difficoltosa dai gruppi nitro. Allo stato attuale non è possibile conoscere i tempi di ritenzione dei due enantiomeri.

I substrati **1m** e **1n** (reazioni 5 e 6), nelle condizioni testate, non sono stati in grado di portare alla formazione dei prodotti **4m** e **4n** ma soltanto della loro forma aperta **4m'** e **4n'**. Nonostante le proprietà elettroniche povere dei due surrogati esterei, il doppio legame non risulta sufficientemente attivato per la Michael favorendo così la protonazione dell'intermedio (Schema 24 e Schema 25).

4-Conclusioni e prospettive future

Il risultato del lavoro svolto ha consentito lo sviluppo, con buoni risultati, di un metodo sintetico che consente di ottenere composti triciclici la cui struttura è riconducibile ai precursori degli alcaloidi dell'Ergot.

Partendo da un indolo 4-sostituito **1** e un nitroalchene, nello specifico nitroetene **2**, tramite una reazione tandem organocatalitica asimmetrica Friedel-Crafts/nitro-Michael è stato possibile ottenere i composti triciclici illustrati nello Schema 40:



Schema 40

Il catalizzatori che funzionano meglio in questa reazione sono gli acidi di Brønsted chirali, nello specifico il **3f** per i substrati con sostituente elettron attrattore chetonico e α,β -insaturo in posizione 4 (**1a,c,f**). Per il substrato **1e**, che si forma tramite Friedel-Crafts/Henry, il miglior catalizzatore è il **3g**.

Sono state ottimizzate le condizioni di reazione per il substrato **1a** e **1c**, anche se, allo stato attuale, è possibile ottenere soltanto i prodotti **4c** e **4f** con un eccesso enantiomerico del 95%.

È stata verificata la generalità della reazione testando diversi tipi di substrato, è stato osservato che:

- Nel caso in cui il gruppo elettron attrattore non sia abbastanza forte non è possibile far avvenire la ciclizzazione di tipo nitro-Michael. Come accaduto per il substrato **1b**, che presenta un gruppo estereo anziché chetonico sull'accettore di Michael.
- L'ingombro sterico del substrato e dei gruppi arilici in posizione 3,3' dello scheletro binaftilico del catalizzatore sono determinanti per ottenere un buon eccesso enantiomerico.
- Per avere una buona conversione è necessario avere il gruppo N-H sull'indolo in modo da sfruttare la bifunzionalità del catalizzatore durante l'addizione di Friedel-Crafts.

In futuro si prospetta di:

- Ampliare la varietà strutturale dei substrati, variando in particolar modo sia il nucleo indolico che il gruppo elettron attrattore dell'accettore di Michael
- Determinare in maniera univoca la configurazione assoluta degli addotti
- Determinare un meccanismo di reazione plausibile per la reazione, che renda conto dei risultati sperimentali
- Sfruttare la metodologia sviluppata per la preparazione sia di intermedi che di alcaloidi dell'ergot in forma enantioarricchita

5-Parte sperimentale

5.1-Metodi generali

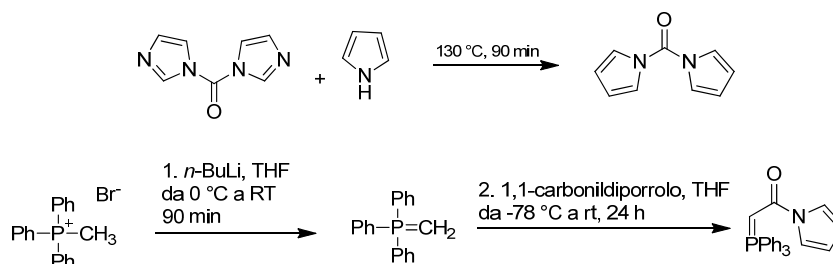
Gli spettri ^1H e ^{13}C NMR sono stati registrati tramite uno spettrometro Varian AS, 300 e 400. In particolare gli spettri ^{13}C NMR sono stati acquisiti usando il disaccoppiamento a banda larga. I Chemical shifts (δ) sono stati riportati in ppm utilizzando come segnali residui i solventi deuterati.

Solvente	^1H NMR	^{13}C NMR
CDCl_3	7,26	77,0

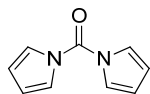
Gli spettri di massa sono stati registrati tramite uno spettrometro LCT con electrospray ionisation (ESI). La rotazione ottica è stata misurata con un polarimetro Perkin-Elmer 241. Gli eccessi enantiomerici (e.e.) dei prodotti sono stati determinati tramite HPLC su fase stazionaria chirale (colonna Daicel Chiralpak AS) utilizzando un rilevatore UV operante a 254 nm.

5.2-Preparazione materiali

5.2.1-Sintesi pirollilmetilene trifenilfosforo⁸



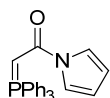
1,1-carbonil-dipirrolo



In un pallone 250 mL munito di refrigerante e ancoretta magnetica si introducono N,N-carbonil-diimidazolo (3.2 g, 20 mmol) e pirrolo (4.0 g, 4,2 ml, 60 mmol), si scalda a 130 °C sotto agitazione per 90 minuti. Si rimuovono quindi le sostanze volatili tramite rotavapor e pompa da vuoto. Si scioglie il residuo in diclorometano e si filtra su Celite. La fase organica è lavata con HCl 1 M (x2). E' consigliabile aggiungere anche brine durante i lavaggi per migliorare la separazione tra le fasi. La fase organica viene anidrificata con MgSO₄, filtrata ed evaporata. Si conserva il prodotto ottenuto sotto azoto per lo stadio successivo.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 6.2-6.4 (m, 4H), 7.22-7.40 (m, 4H)

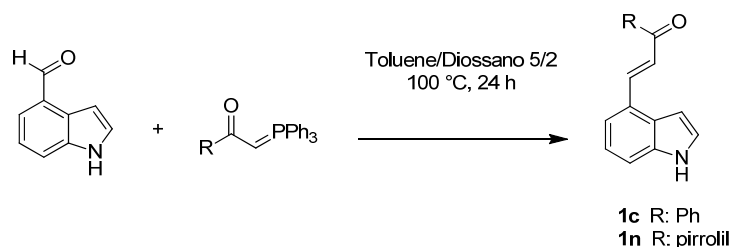
1-(1H-pirrol-1-il)-2-(trifenilfosforanilidene)etanone



In un pallone a tre colli da 500 mL munito di ancoretta magnetica, anidrificato in stufa (120 °C) e posto sotto atmosfera inerte (azoto) si introducono 104 mL di THF anidro e metiltrifenilfosfonio bromuro (14.8 g, 41.5 mmoli). Alla sospensione ottenuta, raffreddata a 0 °C e posta sotto agitazione, si aggiunge lentamente il *n*-BuLi (1.6 M in esano, 37.3 mmol, 23.3 mL). La miscela viene lasciata sotto agitazione per 60 minuti a rt. Si scioglie il 1,1-carbonil-dipirrolo (2.2 g, 13.6 mmoli) in 21 mL di THF. Questa soluzione viene aggiunta goccia a goccia alla miscela contenente l'ilide, raffreddata a -78 °C tramite un bagno acetone/azoto liquido. Si rimuove il bagno e si agita la soluzione per 24 h a rt. Si rimuovono quindi le sostanze volatili tramite rotavapor e pompa da vuoto, si aggiunge acqua e si estrae con una miscela di etilacetato/diclorometano 5/1 (x3). Si lavano le fasi organiche riunite con brine, si anidrificano con MgSO₄. Dopo filtrazione ed evaporazione, si purifica il residuo tramite colonna cromatografica (cloroformio/etilacetato 4/1). L'ilide desiderata viene ottenuta come solido bianco, la resa della reazione è approssimativamente del 80%.

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 3.70 (d, $J = 20.2$ Hz, 6H), 6.10-6.30 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.42-7.54 (m, 6H), 7.54-7.64 (m, 3H), 7.64-7.80 (m, 6H).

5.2.2-Sintesi dei 4-vinilindoli mediante reazione di Wittig



In un pallone da 50 mL munito di ancoretta magnetica e condensatore si introduce l'indolo-4-carbossaldeide (435 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv), si aggiungono 5 mL di toluene e 2 mL di diossano. Dopo completa dissoluzione si aggiunge l'ilide (4.5 mmol, 1.5 equiv). Successivamente si scalda a 100 °C, mantenendo la reazione sotto agitazione per 24 h. Si porta a secco tramite rotavapor e pompa da vuoto, e si purifica tramite una colonna cromatografica (diclorometano). I prodotti vengono ottenuti come solidi gialli con una resa del 70-80%. L'analisi ^1H NMR ha evidenziato come i prodotti siano stati ottenuti in forma *E* pura.

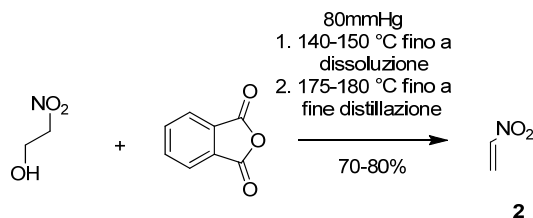
1c

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.0 (br s, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.42-7.62 (m, 6H), 7.73 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 8.10-8.34 (m, 2H), 8.25 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 8.42 (br s, 1H)

1n

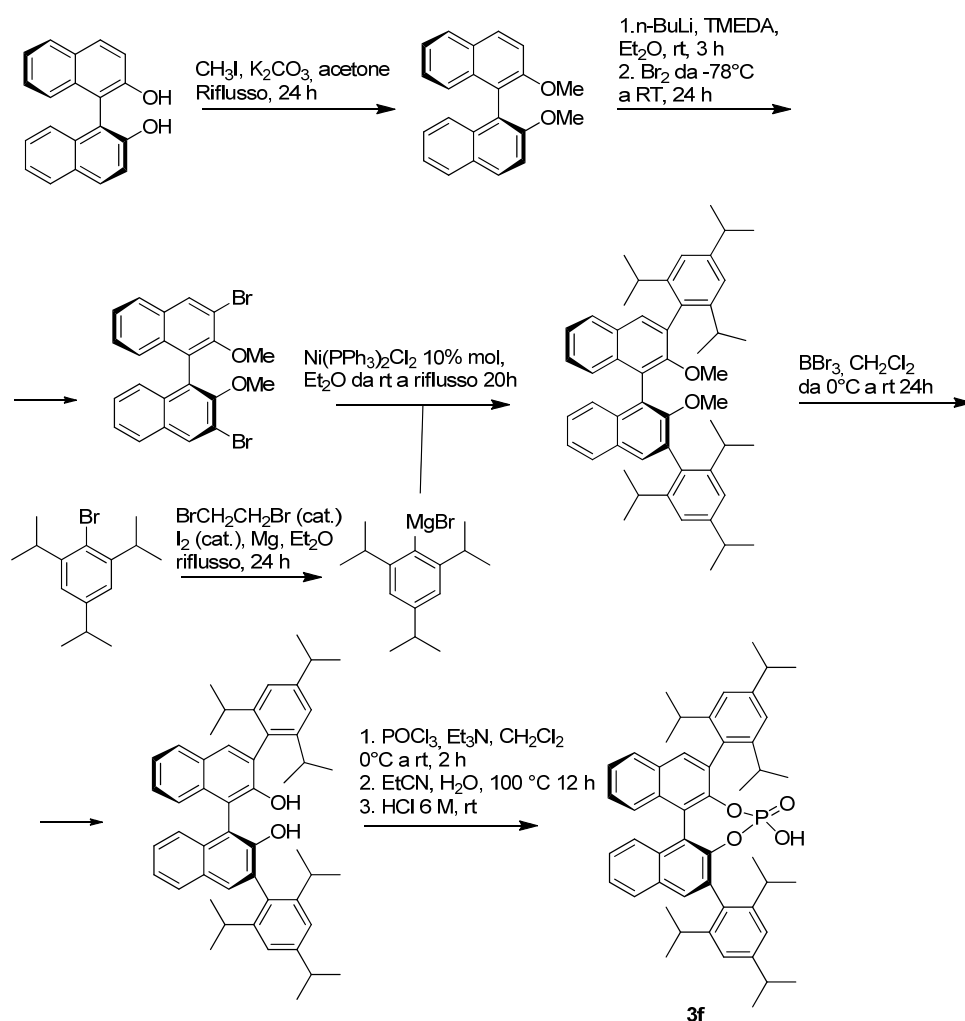
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.45-6.32 (m, 2H), 6.88 (sep, $J = 1.01$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 15.47$ Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 3H), 8.38 (d, $J = 15.47$ Hz, 2H)

5.2.3-Sintesi nitroetene⁹

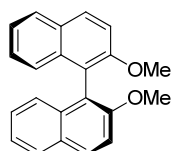


In un apparato di tipo Claisen equipaggiato per la distillazione sotto vuoto e munito di ancoretta magnetica, condensatore e successiva trappola si introduce il 2-nitroetanolo (0.97 mL, 12.6 mmol) e anidride ftalica (2.8 g, 18.8 mmol). Si regola la pressione ad 80 mmHg, si raffredda la trappola mediante azoto liquido e si scalda a 140-150 °C sotto agitazione finché la miscela non diventa omogenea. Successivamente si scalda ulteriormente fino a 175-180 °C, fino a che la distillazione non finisce. Il nitroetene, liquido giallo, viene raccolto nella trappola raffreddata con l'azoto liquido. Si raccoglie il contenuto della trappola aiutandosi con un po' di toluene, si anidrifca con CaCl₂, si filtra e si diluisce con toluene in modo che la concentrazione sia compresa tra 1.0-1.6 M, determinata tramite NMR. La resa della reazione è approssimativamente del 70-80%.

5.2.4-Sintesi (R)-3,3'-bis(2,4,6-tiisopropilfenil)-2,2'-diil idrogenofosfato¹⁰



(R)-2,2'-Dimetossi-1,1'-dinaftile

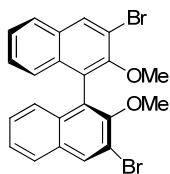


In un pallone a tre colli da 250 mL munito di ancoretta magnetica e condensatore si introduce l'(R)-BINOL (5.0 g, 17.3 mmol, 1.00 equiv), e si aggiungono 160 mL di acetone. Dopo completa dissoluzione si aggiunge carbonato di potassio (7.9 g, 67.1 mmol, 3.3 equiv). In seguito, si aggiunge il metil ioduro (4.6 mL, 9.9 g, 69.2 mmol, 4.0 equiv) tramite una siringa. La miscela ottenuta viene mantenuta in atmosfera inerte e scaldata sotto agitazione a circa 85°C

tramite un bagno d'olio per 24 h. Si aggiungono quindi, previo raffreddamento della miscela a temperatura ambiente, ulteriori 2 equiv di metil ioduro, e la miscela posta sotto agitazione a 85 °C per ulteriori 24 h. Le sostanze volatili vengono quindi rimosse tramite rotavapor e pompa da vuoto. Si ridiscioglie lo slurry ottenuto in 160 mL di acqua e si agita per 2 h. Il solido ottenuto viene filtrato tramite Buchner, disciolto in diclorometano e lavato con acqua in un imbuto separatore. La fase organica viene anidrificata con MgSO₄, filtrata ed evaporata, dando 5.2 g di prodotto desiderato come solido giallo pallido (96% resa). Il prodotto è sufficientemente puro da venire utilizzato tal quale nello stadio successivo.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 3.76 (s, 6H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.92 (d, 2H)

(R)-3,3'-Dibromo-2,2'-dimetossi-1,1'-dinaftile

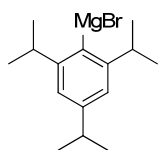


In un pallone a tre colli da 500 mL munito di ancoretta magnetica, anidrificato in stufa (120 °C) e posto sotto atmosfera inerte (azoto) si introducono 250 mL di etere etilico anidro seguiti da tetrametiletilendiammina (TMEDA, 5.2 mL, 4.1 g, 35.0 mmol, 2.2 equiv, distillata da calcio idruro). Alla soluzione ottenuta si aggiunge lentamente *n*-butillitio (2.5 M in esano, 22.3 mL, 55.7 mmol, 3.5 equiv), tramite una siringa. Si lascia la miscela ad agitare per 1 h. Si aggiunge l'(*R*)-2,2'-dimetossi-1,1'-dinaftile precedentemente ottenuto (5.0 g, 15.9 mmol, 1.0 equiv) come solido a rt., e la miscela risultante viene agitata per 3.5 h. A questo punto si raffredda a -78 °C tramite un bagno di acetone/azoto liquido e si aggiunge Br₂ goccia a goccia tramite un imbuto sgocciolatore (12.7 g, 4.1 mL, 80.0 mmol, 5.0 equiv). Dopo l'aggiunta del bromo il bagno viene tolto, la miscela viene così lasciata ad agitare a rt per 20 h. Successivamente, la reazione viene spenta con 80 mL di una soluzione satura di solfito di sodio e lasciata agitare per 1 h. Si separano le fasi, e si estrae la fase acquosa con etere etilico (3 x 50 mL). Le fasi organiche si riuniscono e si lavano con 100 mL di brine, si anidrificano tramite solfato di magnesio e si filtrano. Si porta a secco tramite rotavapor e pompa da vuoto, e si purifica tramite una colonna cromatografica (esano/etilacetato 95:5). Le frazioni miste si purificano tramite

una seconda colonna e si riuniscono alle prime, per dare il prodotto desiderato come solido bianco col 54% di resa.

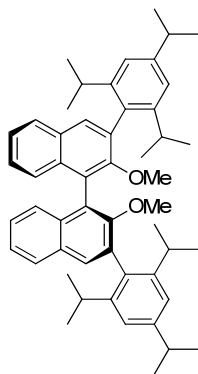
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 3,51 (s, 6H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.27 (s, 2H)

2,4,6-(Triisopropil)fenil magnesio bromuro



In un pallone a tre colli da 100 mL munito di ancoretta magnetica, condensatore, e imbuto sgocciolatore, precedentemente anidrificato in stufa ($>120\text{ }^\circ\text{C}$) e mantenuto in atmosfera inerte di azoto, si introduce il Mg in trucioli (1.3 g, 52.0 mmol, 2.0 equiv), che viene attivato con qualche cristallo di iodio. Si introducono quindi 5 mL di etere etilico anidro e successivamente 2-bromo-1,3,5-triisopropilbenzene (7.7 g, 26.00 mmol, 1.0 equiv). Si aggiunge tramite una siringa una soluzione formata da 35 ml di etere etilico anidro e 0,1 ml di 1,2-dibromoetano tramite imbuto sgocciolatore in modo da mantenere la reazione attiva. Ad aggiunta finita si mantiene la reazione a riflusso per 24 h tramite un bagno d'olio preventivamente preparato. Il reattivo di Grignard ottenuto può essere utilizzato così com'è.

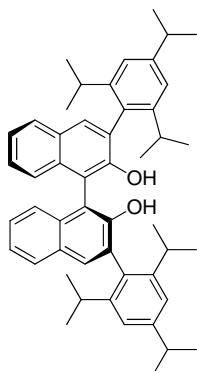
(R)-2,2'-Dimetossi-3,3'-bis(2,4,6-(triisopropil)fenil)-1,1'-dinaftile



In un pallone a tre colli da 100 mL munito di ancoretta magnetica e condensatore, precedentemente anidrificato in stufa ($>120\text{ }^\circ\text{C}$) e mantenuto in atmosfera inerte di azoto si introduce l'(*R*)-3,3'-dibromo-2,2'-dimetossi-1,1'-dinaftile (2.0 g, 4.3 mmol, 1.0 equiv) e il $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (277 mg, 0.42 mmol, 0.1 equiv). Si aggiungono 25 mL di etere etilico anidro e goccia a goccia a R.T. si aggiunge il reattivo di Grignard preparato nello stadio precedente. Si scalda a riflusso sotto agitazione per 20 h. Dopodiché, una volta raffreddata prima a rt e poi a $0\text{ }^\circ\text{C}$, la reazione viene spenta con HCl 1 M (30 mL). La fase acquosa viene estratta con etere etilico (3 x

25 mL), e le fasi organiche riunite anidrificate tramite solfato di magnesio. Si filtra, e tramite rotavapor e pompa da vuoto si porta a secco. Il solido ottenuto è giallo pallido. Si purifica tramite colonna cromatografica (99/1 esano/etilacetato). Si ottengono 1.3 g di prodotto come solido bianco (resa 45%).

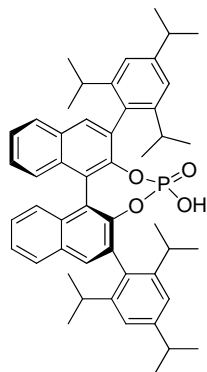
(R)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropilfenil)-2,2'-diidrossi-1,1'-dinaftile



In un pallone ad un collo da 500 mL munito di ancoretta magnetica, e mantenuto in atmosfera inerte di azoto l'(*R*)-2,2'-dimetossi-3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-dinaftile (1.3 g, 1.8 mmol) viene sciolto in 105 mL di diclorometano (precedentemente passato su allumina basica). Si aggiunge con cautela BBr₃ (1 M in esano, 13.0 mL, circa 7 equiv). Si agita magneticamente la soluzione ottenuta per 24 h e si controlla tramite lastrina TLC che la reazione di deprotezione sia andata a completezza, se così non fosse si aggiunge altro BBr₃. Dopodiché si spegne la reazione con 40 mL di acqua. Le due fasi vengono separate, e la fase acquosa estratta con diclorometano (3 x 25 mL). Le fasi organiche riunite vengono anidrificate tramite solfato di magnesio. Si filtra e si porta a secco tramite rotavapor e pompa da vuoto. Si purifica tramite colonna cromatografica (esano/etilacetato 99/1). Il prodotto è ottenuto come solido bianco con il 75% di resa (940 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.0-1.06 (d, J = 0.9Hz, 6H), 1.08 (d, J = 6.6Hz, 6H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.31 (d, J = 6.6, 2H), 2.62-3.02 (m, 6H), 5.01 (s, 2H), 7.10-7.16 (m, 4H), 7.28-7.42 (m, 6H), 7.76 (s, 2H)

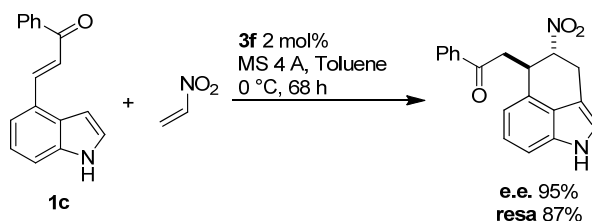
(R)-3,3'-Bis(2,4,6-tiisopropilfenil)-2,2'-diil idrogenofosfato



In un pallone a tre colli da 100 mL munito di ancoretta magnetica, precedentemente anidrificato in stufa (>120 °C) e mantenuto in atmosfera inerte di azoto si introducono successivamente l'(*R*)-3,3'-bis(2,4,6-tiisopropilfenil)-2,2'-diidrossi-1,1'-dinaftile (940 mg, 1.36 mmol), 12 mL di diclorometano, DMAP (332 mg, 2.7 mmol, 2 equiv) e Et₃N (1.3 mL, 9.5 mmol, 7.0 equiv). Si raffredda la soluzione a 0 °C e si aggiunge POCl₃ (0.25 mL, 2.72 mmol, 2 equiv). Si agita a 0 °C per 10 minuti e a rt per 2 h. Si controlla tramite lastrina TLC l'andamento della reazione, potrebbe essere necessario aggiungere un altro equiv di POCl₃. Si aggiungono quindi 22 mL di EtCN e successivamente 0.4 mL di acqua. Si munisce il pallone di condensatore e si agita la miscela a 100 °C per 12 h. Dopo il raffreddamento a RT si aggiungono 20 mL di diclorometano e 30 mL di HCl 6 M e si agita vigorosamente. Le fasi vengono separate, e la fase acquosa estratta con diclorometano (3 x 20 mL). Le fasi organiche riunite vengono anidificate con solfato di sodio e filtrate. Tramite rotavapor e pompa da vuoto si porta a secco e si purifica tramite colonna cromatografica (98/2 diclorometano/metanolo). Il prodotto ottenuto viene disciolto in un imbuto separatore in diclorometano e lavato con HCl 3 M. La fase organica viene anidrificata, filtrata, ed il solvente evaporato. Il prodotto (*R*)-TRIP viene ottenuto come solido bianco con una resa del 96% (980 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.64-0.72 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 5.0 Hz, 6H), 0.98 (d, J = 6.40 Hz, 6H), 1.19 (dd, J = 1.09, 6.93, 12H), 2.42-2.64 (m, 4H), 2.76-2.90 (m, 2H), 5.30 (br s, 5H), 6.90-6.98 (m, 4H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H)

5.3-Reazione tandem Friedel-Crafts – Michael fra 4-vinilindolo **1c** e nitroetene catalizzata da (*R*)-TRIP (**3f**): condizioni ottimizzate



In uno Schlenk munito di ancoretta magnetica si introducono 75 mg di setacci molecolari 4 Å. Si pone lo Schlenk sotto vuoto e si attivano i setacci molecolari tramite pistola termica. Una volta raffreddato si pone lo Schlenk in atmosfera inerte (azoto). Si aggiungono successivamente il catalizzatore (*R*)-TRIP (**3f**) (1.8 mg, 2.2 μmol, 2.0 mol%), e 610 μL di toluene tramite una siringa cercando di lavare le pareti dello Schlenk. Si aggiunge quindi il substrato **1c** (30 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv), si raffredda la miscela a 0 °C sotto agitazione e si aggiunge il nitroetene (1.04 M in toluene, 140 μL, 0.15 mmol, 1.2 equiv). Si lascia agitare a 0 °C per 68 h, si filtra su un plug silice, si lava il plug con Et₂O e si evapora tramite rotavapor e pompa da vuoto. Lo spettro ¹H NMR del grezzo mostra la presenza di un singolo diastereoisomero del prodotto. Infine, si purifica tramite una colonna cromatografica su gel di silice utilizzando diclorometano come eluente. Si ottengono 34 mg di prodotto solido spugnoso giallo pallido, per una resa dell'87%.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.33 (dd, J = 18.1, 7.1 Hz, 1H), 3.42 (ddd, J = 16.2, 4.3, 1.1 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 18.1, 6.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 4.65 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 5.24 (dt, Jt = 5.8 Hz, Jd = 4.4 Hz, 1H) 6.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.14 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.3-7.69 (m, 2H), 8.06 (br s, 1H) ¹C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 197.2, 136.5, 133.7, 133.5, 129.6, 128.8, 128.1, 124.8, 123.6, 118.9, 116.0, 109.5, 107.3, 85.4, 77.3, 77.0, 76.7, 41.9, 36.9, 25.1.

L'eccesso enantiomerico del prodotto è stato determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale: colonna Daicel Chiralpak AS, λ = 254 nm, flusso = 0.75 mL/min, eluente = *n*-esano / *i*-propanolo 80/20. e.e. = 96% Tempi di ritenzione: enantiomero minoritario = 28.6 min, enantiomero maggioritario = 33.6 min.

$[\alpha]_D = -107^\circ$ $c = 0.586$ in CH_2Cl_2 ; ESI-MS: 343 $[\text{M}^+ + \text{Na}]$

Ringraziamenti

Giunti al termine di questo lavoro vorrei ringraziare tutte le persone del laboratorio e chiunque ha contribuito a rendere indimenticabile questa esperienza.

Un ringraziamento particolare a Luca che ha creduto nelle mie capacità dandomi la possibilità di iniziare un progetto, un grazie per la sua pazienza, per le innumerevoli ore che mi ha dedicato in laboratorio e per scrivere la tesi, per tutto ciò che mi ha insegnato e per avermi sempre ascoltato.

Un ringraziamento particolare a Lorenzo che mi ha sempre seguito dalla cappa affianco alla mia.

Un ringraziamento particolare anche a Francesca che mi ha aiutato in laboratorio e a scrivere la tesi.

Grazie a tutti per avermi fatto sentire parte di un gruppo di lavoro e per non essersi fermati ad un rapporto formale, per aver instaurato un rapporto di amicizia. Ho preso a cuore questa esperienza e ho cercato di dare il meglio di me.

Grazie a Giacomo, Sara, Giada e Damiano per l'amicizia dimostrata in questi anni, per aver avuto la possibilità di condividere con loro questo cammino.

Concludo ringraziando la mia famiglia per aver reso possibile tutto questo e per essermi stata vicino, come sempre, anche nei momenti di difficoltà.