

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

**Studio della reazione di Friedlander
atroposelettiva**

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Marta Domizi

RELATORE

Prof. Giorgio Bencivenni

CORRELATORE

Dr. Simone Crotti

Abstract

The aim of this thesis work is to develop and optimize a new strategy of atroposelective synthesis to obtain the 2-methyl-4-(naphthalen-1-yl)quinolin-3-ol substrate.

It was decided to start from a well known process for obtaining this product, namely the Friedländer synthesis using a chiral Brønsted acid as catalyst.

The different physiological activities and the antimalarial properties of this type of heterocyclic compound together with its applications in various fields of chemistry as well as pharmaceutical are some of the reasons why it was decided to undertake this research work.

Given the importance of the characteristics mentioned above, in the last decades numerous methods have been developed for their synthesis, but enantioselective versions are still few in the literature. Furthermore, with the emergence of a less common form of chirality, such as axial, the demand for new synthetic pathways has become even more complex.

In the light of the state of art in this project there is also the desire to enrich the scenario of chemical research with the presentation of a new synthetic enantioselective path to obtain atropisomeric products.

Sommario

1. Introduzione.....	1
1.1 Scopo del lavoro.....	1
1.2 La chiralità e le sue forme.....	2
1.3 Organocatalisi Asimmetrica.....	8
1.3.1 Cenni storici.....	9
1.4 Acidi di Brønsted.....	10
1.4.1 Acidi fosforici derivati da BINOL (BPA), N-trifosforammidi (NTPA) e complessi metallici derivati.....	13
1.5 Chinoline: nozioni generali e stato dell'arte.....	16
1.5.1 Sintesi della chinolina tramite reazione di Friedländer.....	18
1.5.2 Atropoisomeri ottenuti mediante reazione di formazione di areni.....	20
1.5.3 Progettazione del lavoro.....	21
2. Risultati e discussione.....	25
2.1 Sintesi del substrato.....	25
2.2 Ottimizzazione delle condizioni di reazioni.....	26
2.5 Screening degli equivalenti del chetone 2j.....	27
2.6 Screening del solvente.....	29
2.7 Screening degli acidi di Lewis.....	30
2.8 Screening di ottimizzazione dei parametri della reazione.....	34
3. Conclusioni.....	36
4. Parte Sperimentale.....	37
4.1 Informazioni generali.....	37
4.2 Sintesi del substrato.....	37
(2-amminofenil)(naftalen-1-il)metanone (1a).....	37
4.3 Sintesi del catalizzatore S-TRIP.....	38
4.3.1 (S)-2,2'-dimetossi-1,1'-dinaftile.....	38
4.3.2 (S)-3,3'-dibromo-2,2'-dimetossi-1,1'-dinaftile.....	39
4.3.3 2,4,6-(Triisopropilfenil)magnesio bromuro.....	40
4.3.4 (S)-2,2'-Dimetossi-3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-dinaftile.....	41
4.3.5 (S)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropilfenil)-2,2'-diidrossi -1,1'-dinaftile.....	42
4.3.6 (S)-3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftile-2,2'-diil idrogeno fosfato.....	43
4.4 Procedura generale (GP1) per la reazione catalitica della sintesi del prodotto 3.....	44

4.5	Procedura generale (GP1) per la reazione catalitica della sintesi del prodotto 3j con l'uso di Acidi di Lewis	45
4.6	Trattamento del cloroformio con allumina basica.....	45
	Bibliografia	46

Abbreviazioni

Ac	Acetyl
ACDC	Assisted counterion directed catalysis
API	Active pharmaceutical ingredient
Ar	Aryl
BINOL	1,1'-bi-2-naphthol
BPA	BINOL derived phosphoric acid
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
CatH	Acid catalyst
DMF	Dimethylformamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
ee	enantiomeric excess
Et	Ethyl
h	hour
<i>i</i>-Pr	Isopropyl
HOMO	Highest occupied molecular orbital
HPLC	High performance liquid chromatography
L-DOPA	L-3,4-dihydroxyphenylalanine
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
M	Molar (concentration)
Me	methyl
MeOH	methanol
MS	Molecular sieves
MTBE	Methyl <i>tert</i> -butyl ether
n.a.	Not available
n.d.	Not detected
NMR	Nuclear magnetic resonance
NTPA	N-Triflyl phosphoric acid
<i>o</i>	<i>ortho</i>
Ph	Phenyl
<i>p</i>-TSA	<i>p</i> -Toluensulfonic acid
RT	Room temperature
τ	Residence time
TADDOL	α , α , α' , α' -tetraaryl-2,2-disubstituted 1,3-dioxolane-4,5-dimethanol
Tf	Triflate
THF	Tetrahydrofuran

TLC Thin layer chromatography
Ts Tosylate
TRIP 3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate

1. Introduzione

In questa prima parte dell'elaborato verrà esposto lo scopo del progetto e verranno fornite le informazioni teoriche che ne sono alla base.

1.1 Scopo del lavoro

La chinolina è un'importante struttura eterociclica famosa per il suo impiego nella formulazione di farmaci antimalarici e con molte applicazioni in campi come la chimica dei materiali¹. Questo lavoro ha come scopo quello di ottenere un prodotto con la suddetta struttura attraverso una reazione atroposelettiva di Friedländer, catalizzata da acidi fosforici chirali (Schema 1).

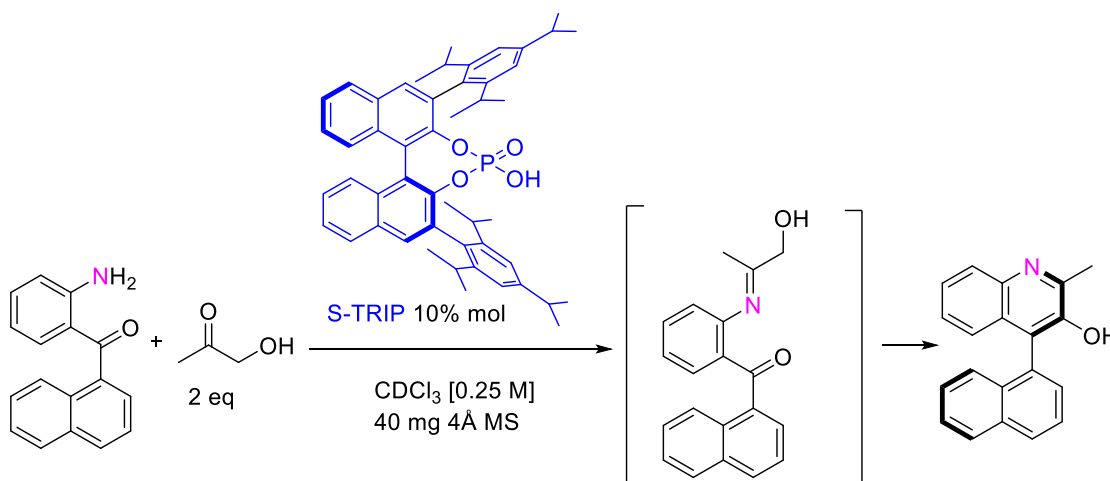
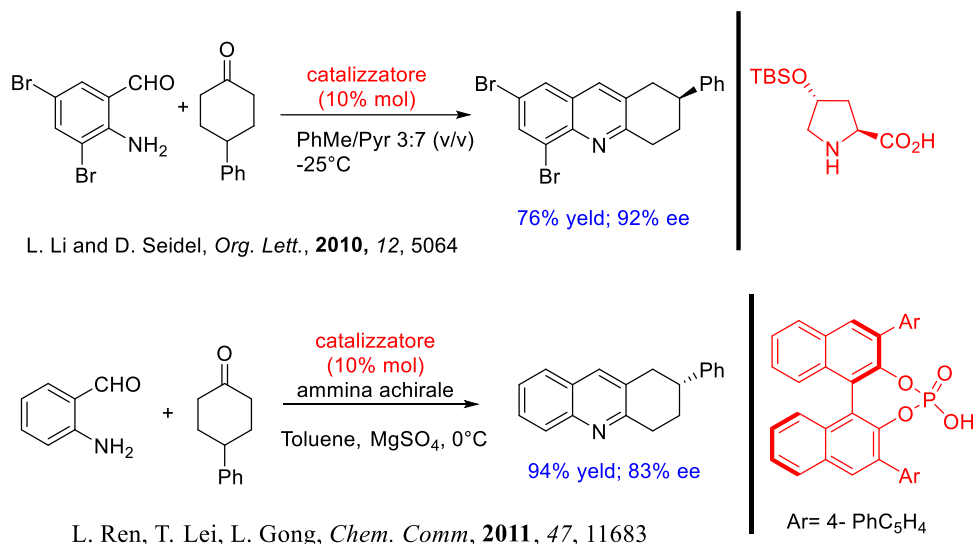


Figura 1: Schema della reazione di Friedländer atroposelettiva.

La reazione di Friedländer, scoperta circa 130 anni fa, consiste in una reazione di condensazione tra un composto carbonilico ed un composto carbonilico aromatico 2-ammino-sostituito, seguita da ciclodeidratazione. Gli studi riguardanti questa reazione sono molteplici, ma solo di recente sono state riportate versioni catalitiche asimmetriche mediate da trans-4-terbutildimetilsilossi-prolina o da un acido fosforico chirale che hanno portato ad alti livelli di enantioselettività². (Schema 2).



Schema 2: Prime versioni catalitiche asimmetriche della reazione di Friedländer

Definito il sistema catalitico, si procederà determinando le condizioni migliori per ottenere buoni risultati in termini di resa di reazione ed eccesso enantiomerico.

1.2 La chiralità e le sue forme

Tra i vari aspetti della chimica organica, la stereochimica è di certo tra i più interessanti. Questa branca della chimica si occupa dello studio degli *stereoisomeri*, ovvero composti i cui atomi sono connessi nello stesso ordine, ma secondo una diversa geometria. Tra gli stereoisomeri di particolare importanza vi sono gli *enantiomeri*, stereoisomeri che sono immagini speculari non sovrapponibili l'una dell'altra. Per chiarire meglio il concetto si osservino le strutture enantiomeriche A e B in Figura 1: queste molecole risultano non simmetriche, caratteristica che le rende speculari, ma non sovrapponibili e quindi *chirali*.

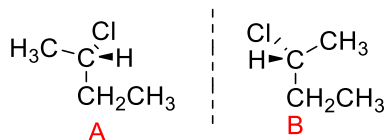


Figura 1: Enantiomeri del 2-clorobutano

Un modo per verificare la *chiralità* (concetto introdotto per la prima volta da William Thomson nel 1894), infatti, è quello di individuare la presenza di elementi di simmetria: un piano di simmetria rende la molecola sovrapponibile alla sua immagine speculare e perciò

achirale; il 2-clorobutano in Figura 1 non presenta elementi di simmetria e pertanto può definirsi chirale. La chiralità è quindi la proprietà dell'intera molecola, mentre l'assenza di elementi di simmetria è la causa della chiralità.

Possiamo avere diversi tipi di chiralità:

- Chiralità centrale: si manifesta in una molecola che presenta un atomo con quattro diversi sostituenti (cioè atomo stereogenico), è il tipo più diffuso di chiralità. (Figura 2).

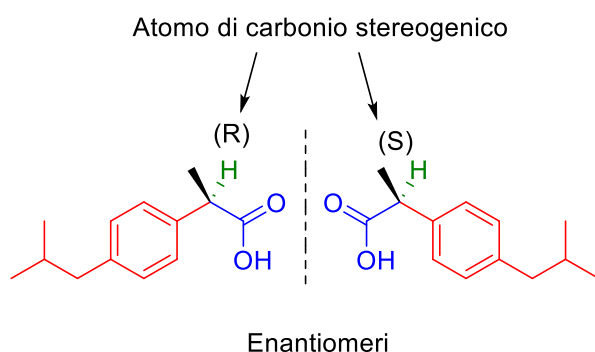


Figura 2: Esempio di chiralità centrale nella molecola dell'ibuprofene

- Chiralità elicoidale: è una proprietà di oggetti a forma di vite. I descrittori delle strutture che derivano da questa chiralità sono P, per il senso orario, e M per l'antiorario (Figura 3).

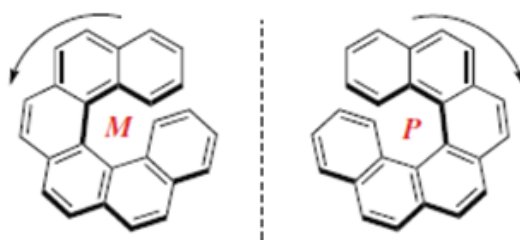


Figura3: Esempio di chiralità elicoidale

- Chiralità assiale: si genera quando due coppie di sostituenti, ciascuno diverso dall'altro all'interno di una medesima coppia, si trovano legate a due estremità di una struttura molecolare rigida allungata (asse stereogenico o, impropriamente, asse chirale), in modo da presentarsi sfalsati, se osservati lungo l'asse stereogenico.

Mentre un centro stereogenico tetraedrico per generare un composto chirale deve possedere quattro sostituenti diversi, un asse stereogenico per generare un composto chirale deve presentare i due sostituenti di ogni coppia diversi tra loro (Figura 4).

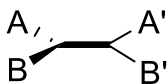


Figura 4: Asse Stereogenico

La configurazione assoluta di un enantiomero che presenta chiralità assiale viene definita in modo analogo alla chiralità centrale, utilizzando le regole CIP per assegnare la priorità ai quattro sostituenti. Si osserva l'enantiomero lungo l'asse stereogenico in modo che due sostituenti risultino più vicini all'osservatore e due più distanti. Si procede poi assegnando la priorità, considerando che nella chiralità assiale i sostituenti anteriori hanno sempre priorità maggiore rispetto a quelli posteriori: i sostituenti più vicini quindi presenteranno sempre priorità 1 e 2 e i più distanti 3 e 4.

Si osserva poi il movimento 1-2-3 (il sostituto a minor priorità viene trascurato): se il movimento è orario si assegna la configurazione *aR*, se è antiorario si assegna la configurazione *aS* (la lettera "a" sta per assiale) (Figura 5).

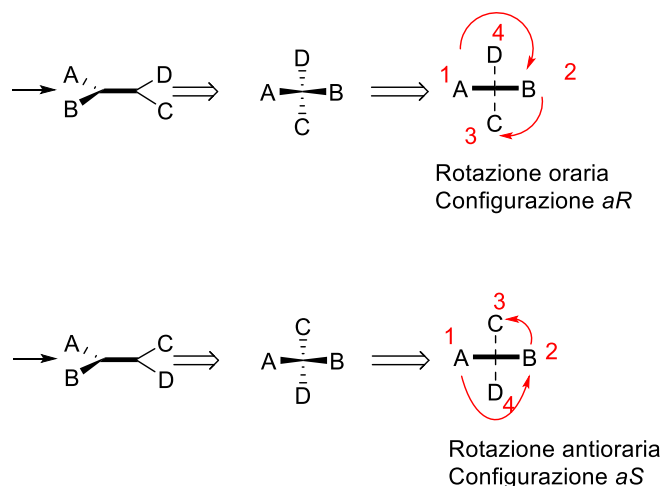


Figura 5: Determinazione della configurazione

Un composto che presenta chiralità assiale può essere classificato anche usando gli stereodescrittori **P** e **M** (rispettivamente Plus e Minus) della chiralità elicoidale; è sufficiente osservare il composto lungo l'asse stereogenico: se il movimento da 1 a 3 (cioè che porta il sostituto 1, a maggior priorità anteriore, verso il sostituto 3, a

maggior priorità posteriore), che disegna l'angolo più piccolo, è orario il composto è **P**, se antiorario è **M** (Figura 6).

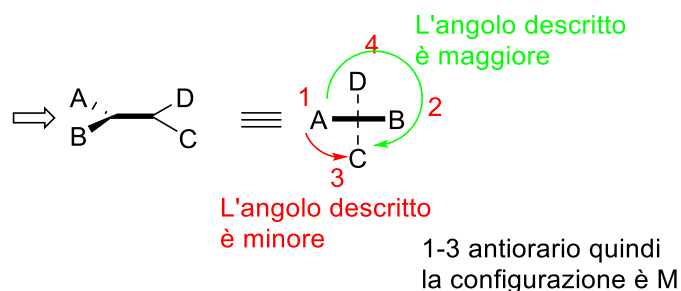


Figura 6: Esempio di utilizzo di stereodescrittori

In definitiva esiste una corrispondenza tra gli stereodescrittori della chiralità assiale e quelli dell'elicoidale per la quale **aR= M** ed **aS= P**.

La chiralità assiale è caratteristica propria di sistemi biarilici aventi una relativa stabilità configurazionale causata dalla rotazione impedita lungo il legame singolo biarilico. Tale impedimento genera due conformeri, detti *Atropisomeri*, termine coniato da Kuhn nel 1933, che risultano essere l'uno l'immagine speculare dell'altro, e quindi enantiomeri.

L'*atropisomeria* è una particolare forma di enantiomeria che si manifesta quando due conformeri sono separati da un'energia rotazionale ΔG_{rot}^\ddagger sufficientemente elevata da impedirne la rapida e reciproca interconversione (Figura 7).⁴

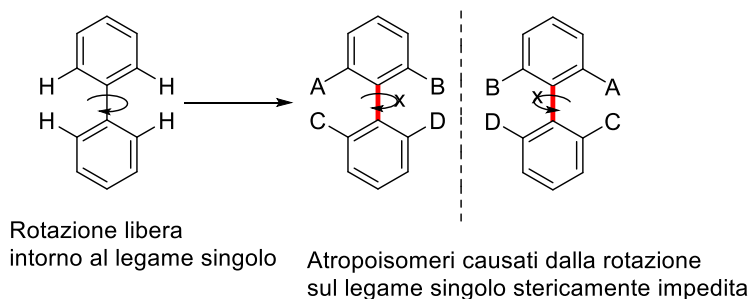


Figura 7 Differenza tra la rotazione libera del legame C-C di uno stereoisomero e l'impedimento nella rotazione che definisce l'atropisomero

Un esempio di strutture a chiralità assiale sono i binaftili, formati da due anelli biciclici naftalenici uniti da un legame semplice (posizione 1-1'). Se ciascun anello biciclico presenta un sostituente in posizione 2 sufficientemente voluminoso, l'ingombro sterico impedisce la libera rotazione degli anelli attorno al legame semplice che li unisce (Figura 8).

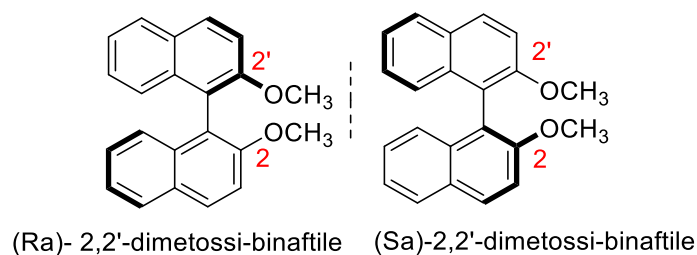


Figura 8: Esempio di Atropisomeri Binaftilici.

Christie e Kenner furono i primi a separare i bifenili chirali nel 1922. La separazione degli stereoisomeri a temperatura ambiente richiede barriere energetiche di almeno 22 kcal mol⁻¹.

La barriera rotazionale dei biaril derivati dipende da natura, posizione e numero dei sostituenti. Il bifenile non sostituito ha un $\Delta G_{rot}^{\ddagger}$ di circa 2 kcal mol⁻¹. L'aumento della voluminosità dei sostituenti nelle posizioni *orto* causa l'aumento del $\Delta G_{rot}^{\ddagger}$ e quindi l'aumento della stabilità conformazionale come conseguenza delle interazioni steriche nello stato di transizione complanare. La maggior parte dei biarili tetra-orto-sostituiti ha una barriera rotazionale sufficientemente alta da prevenire la racemizzazione degli atropisomeri a temperatura ambiente. I biarili atropisomerici tri-orto-sostituiti frequentemente racemizzano ad una temperatura superiore a quella ambiente e i bifenili di-orto-sostituiti possono essere risolti solo se possiedono entrambi i sostituenti voluminosi³.

Lo studio delle barriere energetiche rotazionali degli atropisomeri si serve dell'equazione di Eyring; questa equazione deriva dalla teoria dello stato di transizione e mette in relazione la costante di velocità di racemizzazione, k , in s⁻¹, a temperature diverse con il valore di energia della barriera, $\Delta G_{rot}^{\ddagger}$, in Joule per mol:

$$k = \frac{K * k_b}{h} T e^{\frac{-\Delta G^{\ddagger}}{RT}}$$

Dove:

K è un coefficiente di trasmissione (0.5 adimensionale),

h è la costante di Planck (6.63×10^{-34} J*s),

k_b è la costante di Boltzman (1.38×10^{-23} J / K);

T è la temperatura assoluta in K

R è la costante del gas (8.314 J / mol.K).

Pertanto, la costante di velocità di racemizzazione, k , consente di ottenere l'emivita di racemizzazione, t :

$$t = \frac{\ln 2}{k}$$

La racemizzazione è una reazione del primo ordine che può essere seguita attraverso l'utilizzo di HPLC con fase stazionaria chirale. Monitorando la composizione enantiomerica di un dato composto biarilico, a temperatura costante, T , è possibile calcolare il rapporto in eccesso enantiomerico, ee . Dal grafico di ee in funzione del tempo si ottiene una linea retta la cui pendenza fornisce la costante di velocità di racemizzazione del composto, k . Una volta ottenuta la costante di velocità k a diverse temperature, il valore energetico della barriera di attivazione, ΔG_{rot}^\ddagger , la sua entalpia, ΔH^\ddagger ed entropia, ΔS^\ddagger , possono essere determinate riscrivendo l'equazione di Eyring come⁴:

$$\ln\left(\frac{k}{t}\right) = \ln\left(\frac{k_b}{h}\right) - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R}$$

Una delle prime definizioni di atropisomeri stabiliva che quest'ultimi si possono considerare specie fisicamente separabili quando, a una determinata temperatura, possiedono un'emivita t di almeno 1000 s (16,7 minuti); quindi la barriera minima di energia libera ΔG_{rot}^\ddagger richiesta varia con la temperatura (ad esempio $\Delta G_{200K}^\ddagger = 61,6 \text{ kJmol}^{-1}$, $\Delta G_{300K}^\ddagger = 93,5 \text{ kJmol}^{-1}$ e $\Delta G_{350K}^\ddagger = 109 \text{ kJmol}^{-1}$)⁵.

Un'altra definizione arbitraria ma più corretta, poiché tiene conto della temperatura come dovrebbe essere per un equilibrio chimico, stabilisce che questi particolari enantiomeri possono essere fisicamente isolati quando possiedono un'emivita di interconversione di almeno 1000 sec a 300 K (27° C)⁶.

1.3 Organocatalisi Asimmetrica

Una caratteristica degli enantiomeri, e quindi degli atropoisomeri, è che variano il loro comportamento in base all'ambiente in cui si trovano: gli enantiomeri hanno le stesse proprietà chimiche e fisiche in un ambiente achirale, mentre hanno proprietà e comportamenti diversi in un ambiente chirale⁶. Questa caratteristica può essere determinante ad esempio in ambito farmaceutico. Quando viene somministrato un farmaco racemo in un ambiente chirale come il nostro organismo, caratterizzato da recettori biologici e processi fisiologici enantioselettivi, solo uno degli enantiomeri potrebbe fornire la risposta attesa, l'altro potrebbe dare effetti indesiderati o, a volte, nessun effetto.

Questo è quello che è successo nel 1957 quando la talidomide è stata introdotta sul mercato come API (Active Pharmaceutical Ingredient). Il racemato era stato prescritto alle donne incinte per calmare la nausea mattutina, ma si rivelò presto la causa di malformazioni agli arti di migliaia di neonati. Infatti, mentre l'enantiomero (*R*) aveva effetti sedativi, l'enantiomero (*S*) risultava teratogeno (Figura 9)⁷.

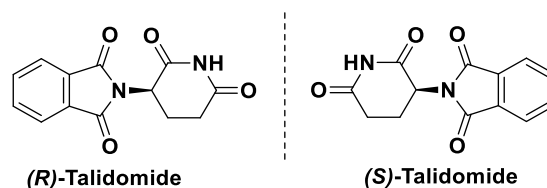


Figura 9: Enantiomeri della molecola Talidomide

Questa variazione del comportamento dettato dall'ambiente è una delle ragioni per cui i chimici sono interessati al contesto stereochimico delle molecole organiche e, soprattutto, ad ottenere strategie sintetiche per avere prodotti enantiopuri.

I metodi per ottenere i suddetti prodotti sono vari, come la risoluzione dei racemati, oppure si può sfruttare il "pool chirale", una raccolta di prodotti naturali enantiopuri economici e disponibili. Entrambi i metodi sono validi, ma presentano degli svantaggi: nel primo caso l'inevitabile "spreco" dell'enantiomero indesiderato; il secondo caso, considerato abbastanza economico, è limitato a pochi substrati, come amminoacidi, carboidrati e loro derivati. Un altro metodo per ottenere prodotti enantiopuri è la *catalisi asimmetrica*, strategia impiegata in questo lavoro di tesi.

1.3.1 Cenni storici

Verso la fine degli anni Ottanta, si iniziò a definire il concetto di “sviluppo sostenibile” attraverso una serie di parametri in grado di valutare la fattibilità di un dato processo chimico. Le metodologie catalitiche risultarono soddisfare questi parametri poiché prevedono l'utilizzo di una specie in quantità sub stechiometrica, detta catalizzatore, in grado di mediare/promuovere una trasformazione tra due reagenti, garantendo una riduzione degli scarti derivanti da un determinato processo, migliorandone così l'economia atomica, uno dei parametri fondamentali che determinano la sostenibilità del processo stesso⁸. Prima del 1998 lo stato dell'arte nel campo della catalisi asimmetrica includeva quasi unicamente catalizzatori chirali organometallici che permettevano di condurre reazioni di ossidazione, riduzione, inserzione in un legame σ , attivazione di legami π e di reazioni catalizzate da acidi di Lewis. Benché questi catalizzatori risultassero molto efficienti, il loro utilizzo presentava diverse problematiche quali il costo elevato, la tossicità e la loro sensibilità all'aria e all'umidità. L'organocatalisi si dimostrò presto una valida alternativa per ovviare a queste problematiche. Con il termine “*organocatalisi*” si definisce l'uso di piccole molecole organiche (Figura 10) come catalizzatori per le trasformazioni organiche; questo termine è stato coniato da David W. C. MacMillan nel 2000, anno in cui si arrivò ad una generalizzazione del concetto di organocatalisi asimmetrica, a cui fece seguito un'enorme espansione di questo ambito di ricerca (prima di MacMillan le reazioni organocatalitiche asimmetriche venivano considerate come esempi a sé stanti, non facenti parte di un vero e proprio campo di ricerca)⁹.

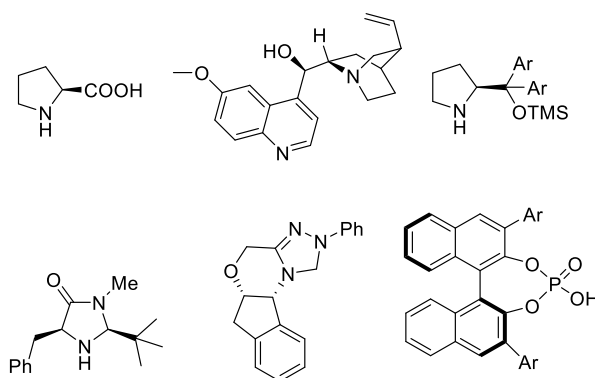
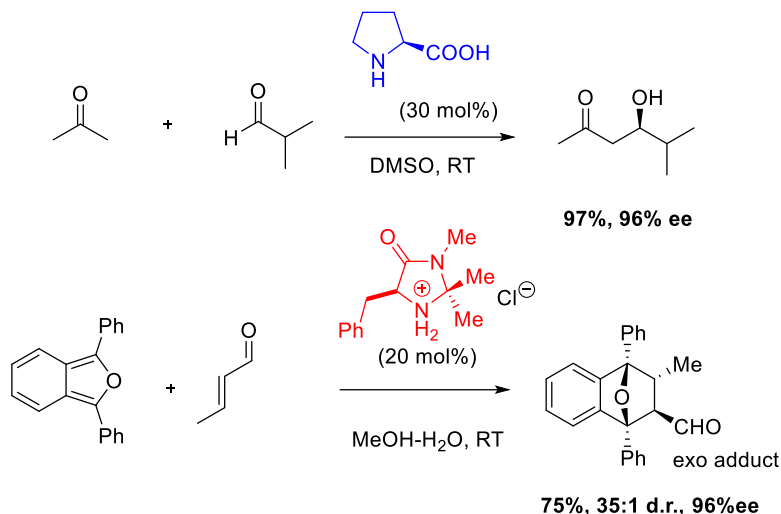


Figura 10: Alcune molecole organiche utilizzate come catalizzatori

I vantaggi che derivano da questo tipo di catalisi sono molteplici: le trasformazioni organocatalitiche avvengono in condizioni estremamente “user-friendly”, ovvero non richiedono atmosfere inerti, condizioni estreme di temperatura o pressione o apparecchiature

dedicate. Inoltre, tale tipo di reazioni consente di funzionalizzare semplici substrati disponibili su larga scala; in più, molti dei catalizzatori utilizzati, sono generalmente ottenibili mediante pochi passaggi sintetici.



Schema 3: Come accennato in precedenza il battesimo vero e proprio dell'organocatalisi è avvenuto nel 2000 con le opere simultanee di List, Barbas e Lerner nella chimica dell'ammina e MacMillan nella chimica dello ione imminio nel 2000^{10,11}.

1.4 Acidi di Brønsted

Le reazioni per la formazione di legami C-C, C-O e C-N promosse da acidi sono state riconosciute da molto tempo come strategie importanti per la sintesi di molecole organiche. I catalizzatori acidi permettono l'attivazione di gruppi funzionali quali il carbonile, l'immina, l'alchene e i gruppi alchini, tramite la riduzione di energia dell'orbitale molecolare LUMO, rendendo suscettibile il substrato di attacco nucleofilo (Figura 11).¹²



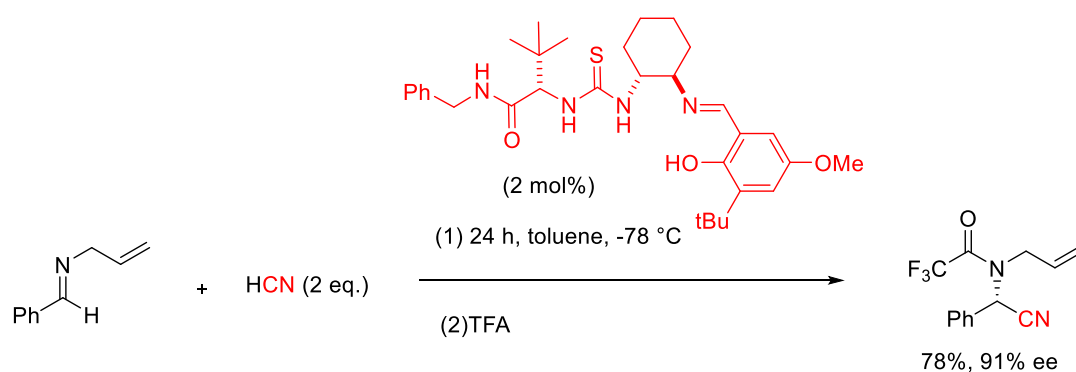
Figura 11: Strutture di acidi di Lewis e Brønsted

Gli acidi impiegati in queste reazioni sono gli acidi di Lewis e gli acidi di Brønsted. Gli acidi di Lewis metallici, seppur molto efficienti, presentano alcune problematiche come la forte sensibilità all'umidità, motivo per cui spesso vengono preparati in situ per evitarne la degradazione¹³. Tuttavia, sono stati sviluppati acidi di Lewis tolleranti all'acqua, come i

triflato di lantanidi¹⁴. Per ottenere versioni enantioselettive delle reazioni catalizzate da acidi di Lewis si può sfruttare la combinazione con un ligando chirale.

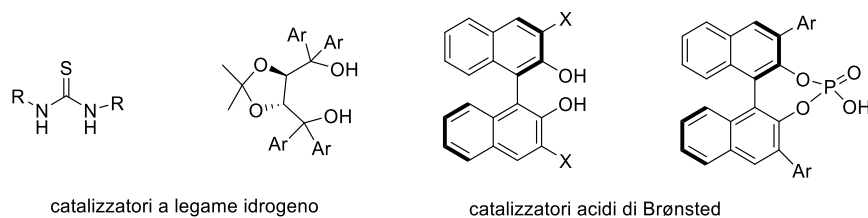
Gli acidi di Brønsted, si sono rivelati efficaci catalizzatori per una serie di reazioni di formazione di legami carbonio-carbonio¹⁵, anche se, inizialmente furono impiegati principalmente nella formazione e scissione di legami di CO, come l'idrolisi e la formazione di esteri e acetali¹⁶.

Il primo esempio di impiego di acidi chirali di Brønsted è stata la reazione di Strecker riportata nel 1998 da Jacobsen¹⁷ (Schema 4); questo lavoro ha contribuito a intensificare l'interesse per la catalisi via acido di Brønsted nelle reazioni enantioselettive, evidenziando, inoltre, che l'acido chirale di Brønsted permette la discriminazione tra le facce enantiotopiche di un'immina.



Schema 4: Organocatalisi enantioselettiva di Strecker di Jacobsen (1998)

Gli acidi di Brønsted chirali sono generalmente suddivisi in base alla forza acida in acidi di Brønsted neutri, come tiouree e derivati del TADDOL e acidi di Brønsted più forti, derivati del BINOL e acidi fosforici¹⁸ (Schema 5).



Schema 5: Acidi di Bronsted chirali

Gli acidi di Brønsted neutri generano una catalisi acida generica, basata su interazioni non covalenti, come i legami idrogeno; la seconda classe, essendo composta da acidi più forti, è in

grado di fornire una catalisi acida specifica poiché prevede un completo trasferimento del protone dal catalizzatore al substrato; entrambe le tipologie di catalisi portano all'attivazione del substrato per la successiva addizione nucleofila. (Figura 12).

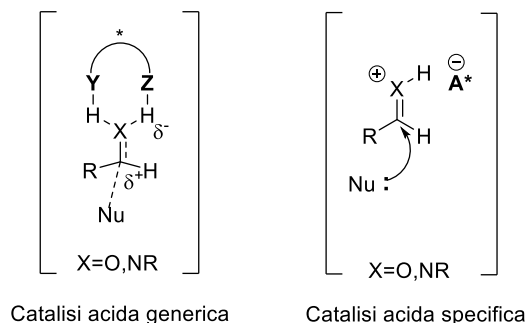
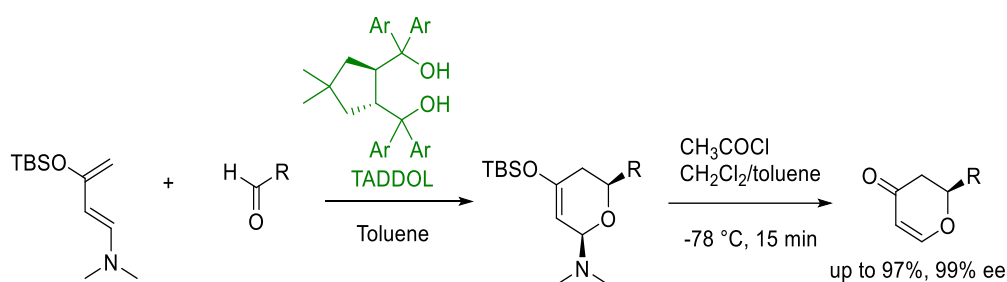


Figura 12: Catalisi acida generica e specifica per l'attivazione di un gruppo C=X per un'addizione nucleofila

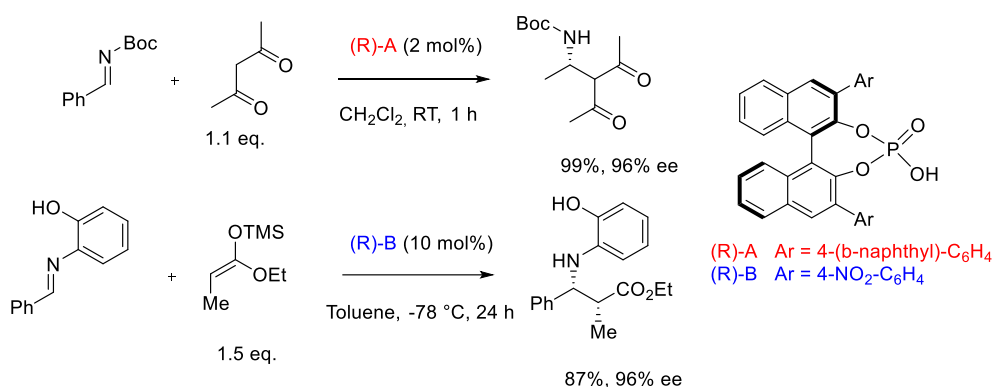
Tuttavia, in questa distinzione delle modalità di attivazione, non esiste una chiara linea di demarcazione tra la catalisi del legame idrogeno e la catalisi via acido di Brønsted¹⁹, e sono necessari ulteriori studi per migliorare le conoscenze in questo campo. Il concetto chiave per la realizzazione della catalisi enantioselettiva utilizzando un acido di Brønsted chirale è l'interazione tra la base coniugata chirale e l'acido coniugato che si formano nel processo di catalisi acida a seguito della condivisione del protone tra catalizzatore e substrato.

Nel 2003 Rawal e collaboratori pubblicarono un interessante lavoro in cui è stato utilizzato il TADDOL come catalizzatore chirale per ottenere una reazione di etero-Diels-Alder enantioselettiva²⁰ (Schema 6).



Schema 6: Meccanismo del progetto di Rawal e collaboratori del 2003

Un approccio innovativo allo sviluppo dell'acido di Brønsted chirale è stato pubblicato da Akiyama e Terada in modo indipendente^{21,22}. Da questi due gruppi di ricerca sono state realizzate reazioni altamente enantioselettive usando come catalizzatori acidi di Brønsted chirali mono-fosforici BINOL-derivati, classe di catalizzatori sempre più impiegata in reazioni asimmetriche (Schema 7).



Scheme 7: Reazione di tipo Mannich di Terada e Akiyama

1.4.1 Acidi fosforici derivati da BINOL (BPA), N-trifosforammidi (NTPA) e complessi metallici derivati

Lo sviluppo di reazioni catalizzate da Binol-fosfati, iniziato dai pionieristici studi di Akiyama e Terada del 2004,^{21,22} è stato continuamente portato avanti e ha ottenuto grandi risultati proprio negli ultimi anni²³. Questi composti chirali, ottenuti per via sintetica partendo dalla struttura biarilica del BINOL (Figura 13), sono sviluppati per sfruttare la dissimmetria indotta dalla rotazione impedita attorno al legame biarilico.

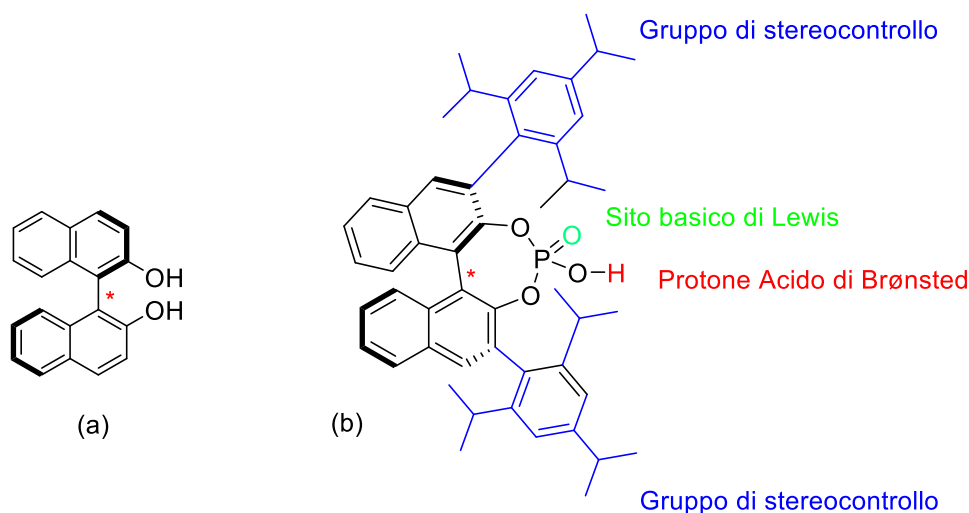


Figura 13: Confronto tra la struttura del BINOL (a) e quella dei BINOL-fosfati (b).

Per generare un'elevata enantioselezione è di fondamentale importanza l'ingombro sterico creato dai sostituenti in posizione 3,3'. Questa struttura viene solitamente modificata nelle suddette posizioni con porzioni ariliche che creano un significativo ingombro sterico con

diverse proprietà elettroniche. Questi grandi sostituenti proteggono il sito attivo del catalizzatore, vale a dire il protone acido, e sono responsabili del controllo dell'induzione stereochimica nelle reazioni asimmetriche. (Figura 13).

Inoltre, hanno un'ulteriore particolarità, ovvero sono *bifunzionali*, dal momento che presentano non solo un sito acido di Brønsted (ad esempio il gruppo OH della struttura nella Figura 13), ma anche un sito basico di Lewis (ovvero l'ossigeno legato con un doppio legame al fosforo sempre in Figura 13)²⁴: il gruppo OH può formare interazioni ad idrogeno come donatore (più o meno forte a seconda della sua acidità) mentre il gruppo P=O può formare interazioni ad idrogeno come accettore. Questa bifunzionalità permette, quindi, al catalizzatore di interagire, ad esempio, con entrambi i reagenti di reazione avvicinandoli e favorendo la loro interazione. (Figura 14)

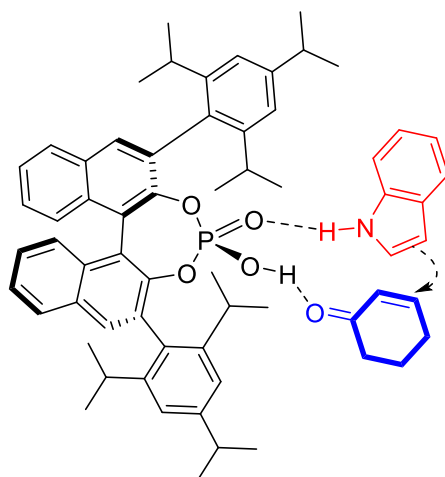


Figura 14_ Bifunzionalità del gruppo fosfato

Per quanto riguarda l'attivazione di elettrofili come le immine, viene generalmente ipotizzata la formazione di una coppia di ioni di contatto tra l'acido chirale e il substrato caratterizzata da interazioni elettrostatiche non direzionali, come nel caso della catalisi acida specifica.

Nel caso dell'attivazione di carbonili, l'esistenza di una coppia di ioni di contatto è meno probabile a causa della bassa basicità dell'atomo di ossigeno (Figura 15)²⁵.

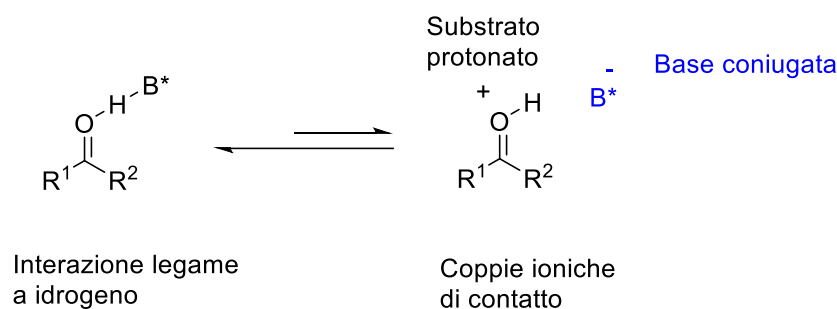


Figura 15: Attivazione dei carbonili con gli acidi di Brønsted

Terada²⁶ scoprì che l'utilizzo di acidi fosforici molto forti, causava una scarsa interazione tra le due coppie ioniche costituite dalla base coniugata e dal substrato protonato, portando quest'ultimo ad allontanarsi dalla "tasca chirale" anionica libera, e quindi a una diminuzione dell'enantioselezione della reazione.

È perciò molto importante che un catalizzatore chirale non sia eccessivamente acido perché la trasmissione della sua informazione chirale, avviene solo se le due molecole interagendo portano alla formazione di un intermedio o stato di transizione chirale. Se il catalizzatore fosse eccessivamente acido, lo ione H⁺ non si troverebbe mai accoppiato al suo controione chirale e protonerebbe il substrato con risultati analoghi ad un qualunque acido forte achirale. Gli acidi fosforici hanno un'acidità relativamente forte ma appropriata²⁷; ci si aspetta che catturino il componente elettrofilo attraverso le interazioni di legame con l'idrogeno.

Gli acidi fosforici BINOL hanno valori di pKa stimati tra 13 e 14 in CH₃CN e, data la loro limitata acidità, il loro range di substrati è generalmente limitato a elettrofili piuttosto basici, come le immine²⁸. Per questo motivo, Yamamoto e collaboratori hanno iniziato a progettare acidi fosforici modificati in modo da abbassare i loro valori di pKa. L'approccio principale allo sviluppo di acidi Brønsted ad elevata acidità è l'introduzione di forti gruppi elettroattrattori nelle strutture di acidi preesistenti. Ciò ha portato allo sviluppo delle NTPAs con valori di pKa stimati tra 6 e 7 in CH₃CN (Figura 16).

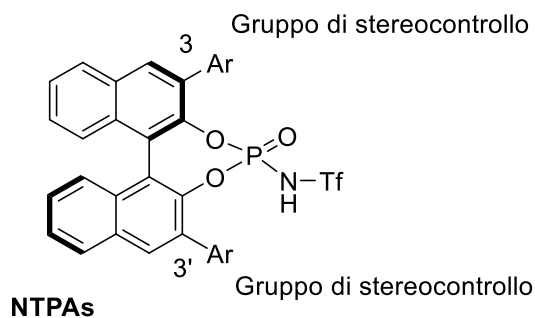
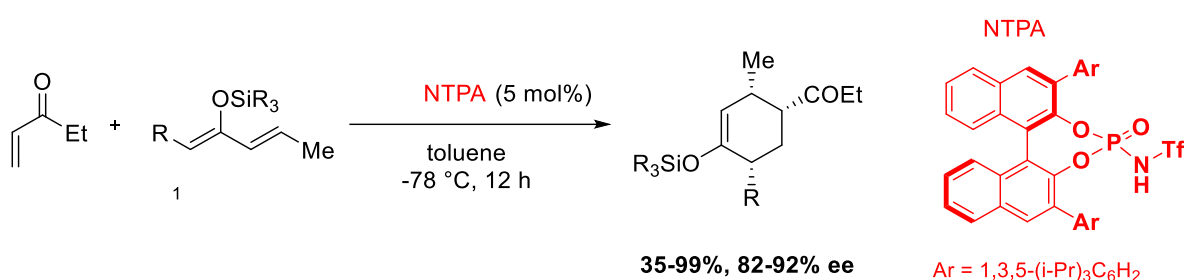


Figura 16: Struttura del NTPAs

Per evitare che l'addotto protonato e la base coniugata che trasmette l'informazione chirale non interagiscano in modo efficiente a causa dell'elevata acidità del catalizzatore, si lavora sui gruppi di stereocontrollo in posizione 3 e 3' in modo da modificare la tasca chirale affinché l'addotto protonato si mantenga il più possibile prossimo alla base coniugata dell'acido.

Questa nuova tipologia di acido di Brønsted chirale è stata impiegata in una reazione asimmetrica di Diels-Alder, diventando il primo esempio in cui un catalizzatore acido di Brønsted chirale attiva un chetone in modo altamente controllato dal punto di vista stereochimico (Schema 8)²⁹. Nelle stesse condizioni, l'acido fosforico equivalente era inattivo, il che dimostra la maggiore acidità e attività del catalizzatore della fosforammide.



Schema 8: Il primo acido asimmetrico di Brønsted che ha catalizzato Diels-Alder di Yamamoto e Nakashima nel 2006

1.5 Chinoline: nozioni generali e stato dell'arte

Come già accennato in precedenza, in questo lavoro è stata proposta una nuova strategia organocatalitica per ottenere un substrato biarilico di tipo chinolinico.

La chinolina è un composto aromatico eterociclico nonché una base terziaria debole. Fu estratta per la prima volta dal catrame di carbone nel 1834 da Friedlieb Ferdinand Runge e questa rimane ancora oggi la principale fonte di chinolina commerciale³⁰. Questa struttura eterociclica (Figura 17) è sicuramente una delle più studiate in chimica farmaceutica, a causa del suo ampio spettro di attività biologiche in diverse aree terapeutiche³¹. Infatti, i ben noti prodotti naturali antimalarici chinino e alcaloidi chininici isolati dalla corteccia di Cinchona comprendono anche la struttura della chinolina³².

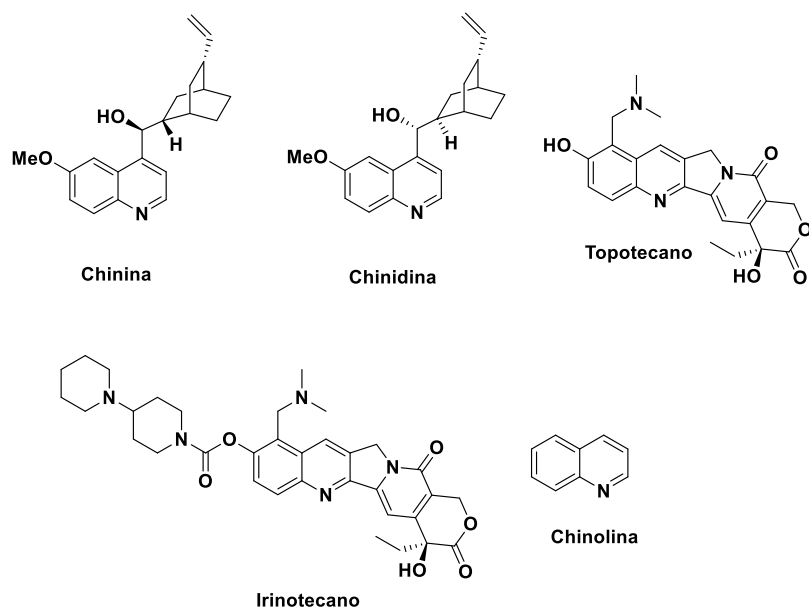


Figura 17: Esempio di strutture chinoliniche

Recentemente, i substrati chinolinici hanno anche ottenuto il riconoscimento di strutture privilegiate per lo sviluppo di nuove terapie nel cancro e nella tubercolosi. È stato riportato che questa molecola possiede attività anche come antiprotozoico, antipsicotico, anti-infiammatorio, antiossidante, anti-HIV, antifungino e per il trattamento di malattie neurodegenerative (come il morbo di Alzheimer)².

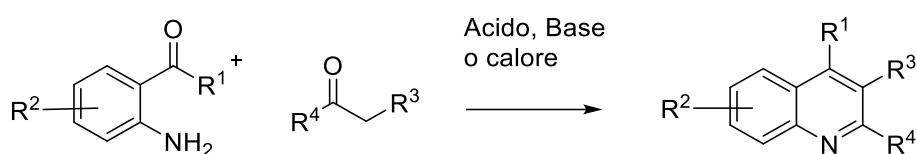
Le strutture delle aminochinoline sono state alla base della formulazione di farmaci antimalarici dal 1940. A questa classe appartiene la cloroquina, il primo farmaco scoperto nel 1934 da Hans Andersag e collaboratori dei laboratori Bayer³³.

Alla luce di quanto detto la scoperta di nuove vie più efficienti e versatili per la sintesi di queste molecole rappresenterebbe un importante traguardo nell'ambito della chimica organica¹.

1.5.1. Sintesi della chinolina tramite reazione di Friedländer

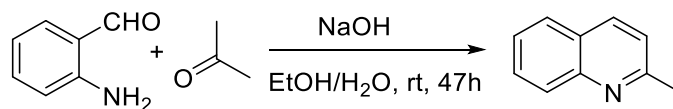
Le strutture chinoliniche sono presenti, come detto in precedenza, in molti prodotti naturali e sintetici spesso dotati di interessanti proprietà farmacologiche o fisiche.

Per ottenere queste particolari strutture si può ricorrere alla reazione di Friedländer. Nella sua forma più generale, quest'ultima è promossa da una base o un acido e consiste nella condensazione di un carbonile aromatico 2-ammino-sostituito (come aldeidi o chetoni) con un derivato carbonilico opportunamente sostituito seguita poi da ciclodeidratazione (Schema 9).



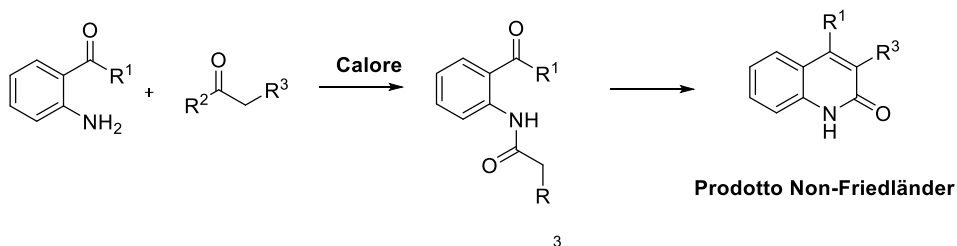
Schema 9: Reazione generale di Friedländer

In generale la reazione di Friedländer si effettua anche mediante riflusso di una soluzione acquosa o alcolica dei reagenti in presenza di una base (Schema 10), di un acido o per riscaldamento a 150-220°C della miscela dei reagenti in assenza di catalizzatori³⁴.



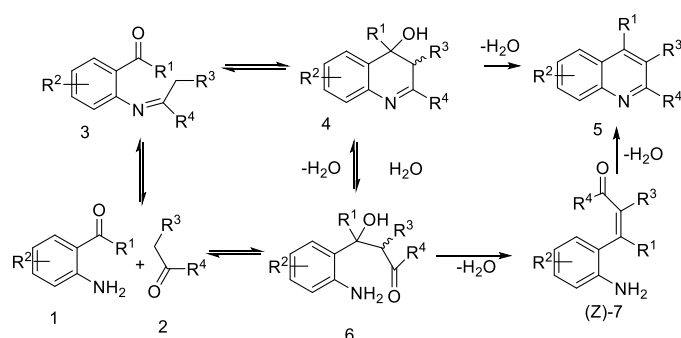
Schema 10: Esempio di reazione catalizzata da base

La catalisi acida è più efficace della catalisi basica, mentre la conduzione della reazione a temperature elevate nel caso particolare di β -chetoesteri, porta ad una diminuzione della selettività a favore del chinolinone derivato (Schema 11).



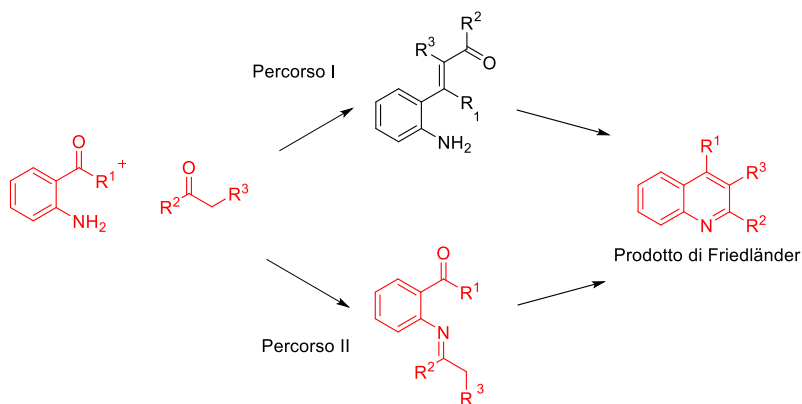
Schema 11: Reazione condotta ad elevate temperature

Il meccanismo della reazione di Friedländer non è stato ancora dimostrato in modo inequivocabile. Dati sperimentali propongono due diversi meccanismi di reazione. Partendo dall'addizione del composto carbonilico aromatico 2-ammino sostituito **1** con il composto carbonilico **2**, un percorso prevede la formazione iniziale della Base di Schiff **3** seguita da una reazione aldolica intramolecolare per ottenere l'idrossimmina **4** con conseguente perdita di acqua per ottenere la chinolina **5**. In alternativa, il secondo percorso prevede inizialmente una reazione aldolica intermolecolare da cui si ottiene il prodotto **6**, che dà la chinolina attraverso lo stesso intermedio **4**⁴³ (Schema 12).



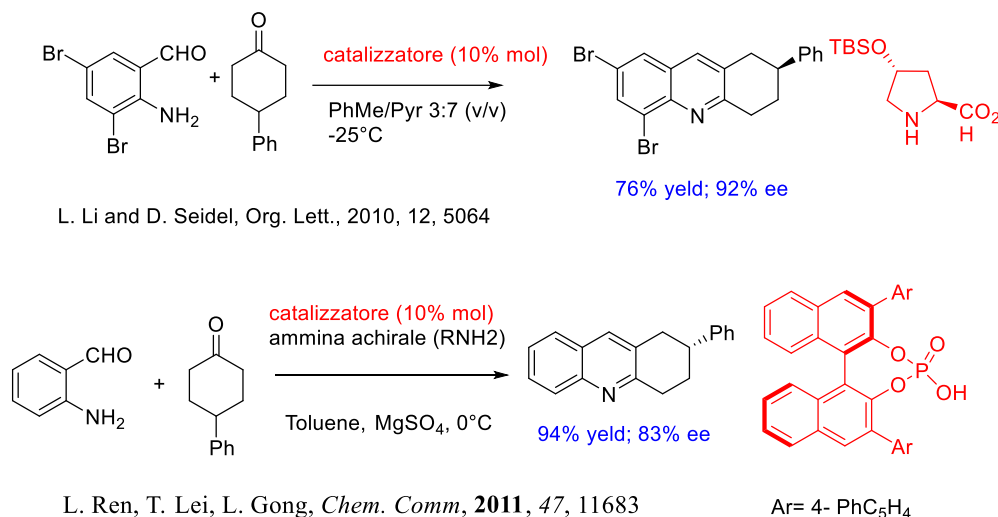
Schema 12: Proposte di meccanismo di reazione

Nello Schema 13 sono schematizzati i due possibili percorsi studiati da Javanshir tramite il metodo DFT; egli contribuì allo studio di questa reazione usando come composto carbonilico non aromatico un β -chetoestere; secondo i suoi calcoli il percorso II, quello che prevede la formazione della Base di Schiff, sembrerebbe essere il percorso più probabile, almeno da un punto di vista computazionale³⁵.



Schema 13_ Possibili meccanismi della reazione di Friedländer

Negli ultimi anni alcuni ricercatori hanno intrapreso dei lavori per ottenere reazioni di Friedländer enantioselettive. I due casi che citeremo sono i lavori di Gong e Seidel, dai quali questo lavoro ha tratto ispirazione. Entrambi ottennero i prodotti desiderati con buone rese e livelli eccellenti di enantioselettività attraverso l'impiego di catalizzatori come trans-4-terbutildimetilsilossi-prolina, nel lavoro di Seidel, o acido chirale fosforico derivato, nel lavoro di Gong^{36,37}. (Schema 14).



Schema 14: Versioni enantioselettive della reazione catalitica di Friedländer

1.5.2. Atropisomeri ottenuti mediante reazione di formazione di areni

Il gruppo di ricerca di Sparr, ispirato da un precedente lavoro riguardante la biosintesi del polichetide aromatico dell'acido orsellinico, decisero di progettare condensazioni aldoliche stereoselettive per la formazione di areni ed utilizzarle come concetto sintetico per la sintesi di atropisomeri stabili³⁸. Alla luce di questo lavoro, possono essere preparate varie strutture in forma enantioarricchita mediante la condensazione aldolica catalitica stereoselettiva che forma areni. Infatti, quella sviluppata è una condensazione aldolica stereoselettiva formata da chetoaldeidi con un catalizzatore derivato da prolina, fornendo il corrispondente biarile atropisomerico in alte rese e eccesso enantiomerico³⁹ (Figura 18).

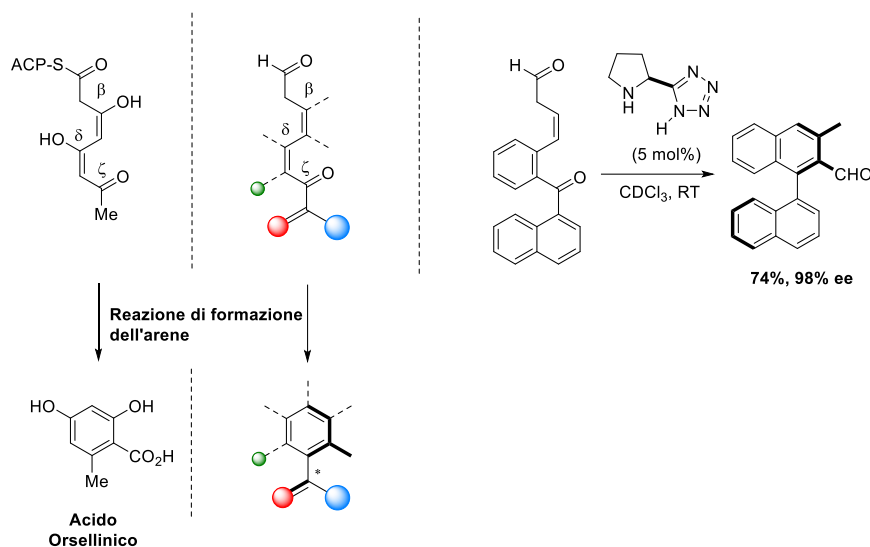


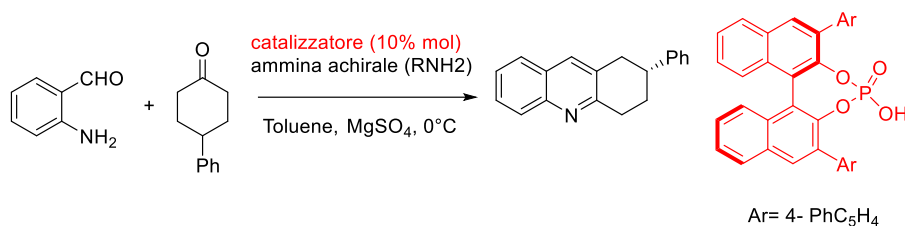
Figura 18: Concetto generale per le reazioni di formazione di arene e sintesi atroposelettiva dei sistemi di binaftile chirale, sviluppato da Sparr e collaboratori nel 2014

1.5.3. Progettazione del lavoro

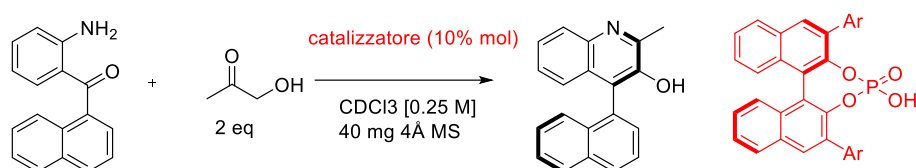
Come già anticipato nel paragrafo dedicato alla reazione di Friedländer, l'idea da cui prende vita il progetto è quella di ottenere una via catalitica atroposelettiva di questa reazione, della quale non si hanno ancora esempi in letteratura. Per definire il meccanismo di reazione di questo progetto si è preso spunto dal lavoro di Gong in cui la reazione di Friedländer enantioselettiva viene catalizzata da un acido fosforico BINOL derivato⁴⁶.

Gong e collaboratori, ispirati dal lavoro pionieristico di Seidel⁴⁵, dimostrarono che un acido di Brønsted chirale è capace di controllare la stereochimica nella reazione di Friedländer tra un'*o*-amminobenzaldeide e un chetone ciclico prochirale in combinazione con un'ammina achirale. La combinazione dell'acido chirale fosforico e l'ammina achirale promuove la condensazione aldolica asimmetrica dell'*o*-amminobenzaldeide con il chetone prochirale che subisce una desimetrizzazione enantioselettiva. La risultante chinolina chirale viene ottenuta con alte rese (ee >99%) ed eccellente enantioselettività (ee >95%).

Nel nostro progetto come substrato viene impiegato un chetone, il (2-amminofenil) (naftalen-1-il) metanone, e, anziché un chetone ciclico, l'idrossiacetone (Schema 15).

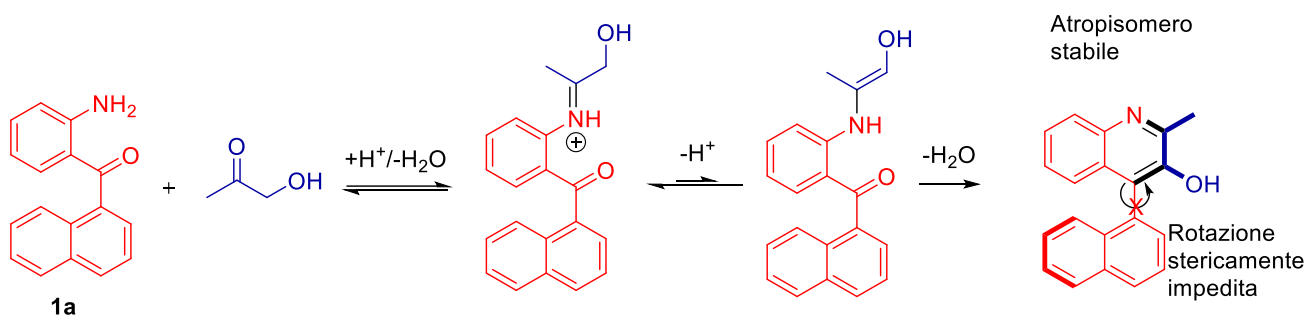


Progetto di questo lavoro di tesi



Schema 15: Confronto tra questo progetto e il lavoro di Gong

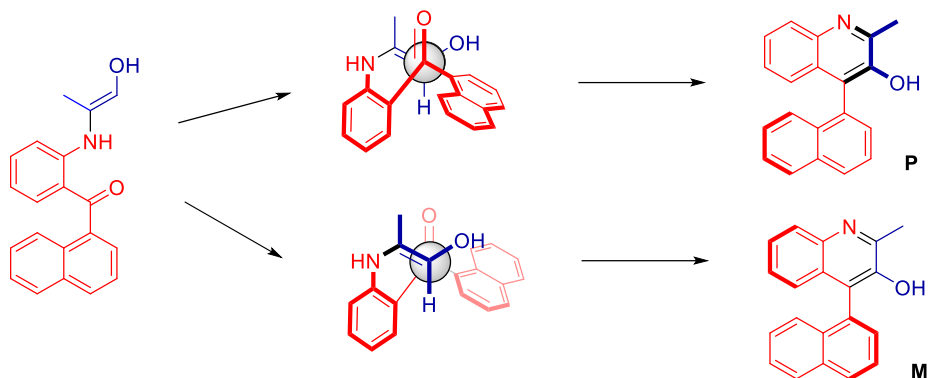
La scelta di questi substrati permette di ottenere un sistema molto ingombrato, come nel lavoro di Sparr, ma contenente un eteroatomo (Schema 16): il chetone aromatico presenta un gruppo naftilico che contribuisce, insieme alla ciclodeidratazione, step finale della reazione, alla determinazione della struttura binaftilica del prodotto, generando un ingombro sterico nella rotazione sul singolo legame che permette la stabilità dell'atropoisomero.



Schema 16: Possibile meccanismo della reazione di Friedländer atroposelettiva

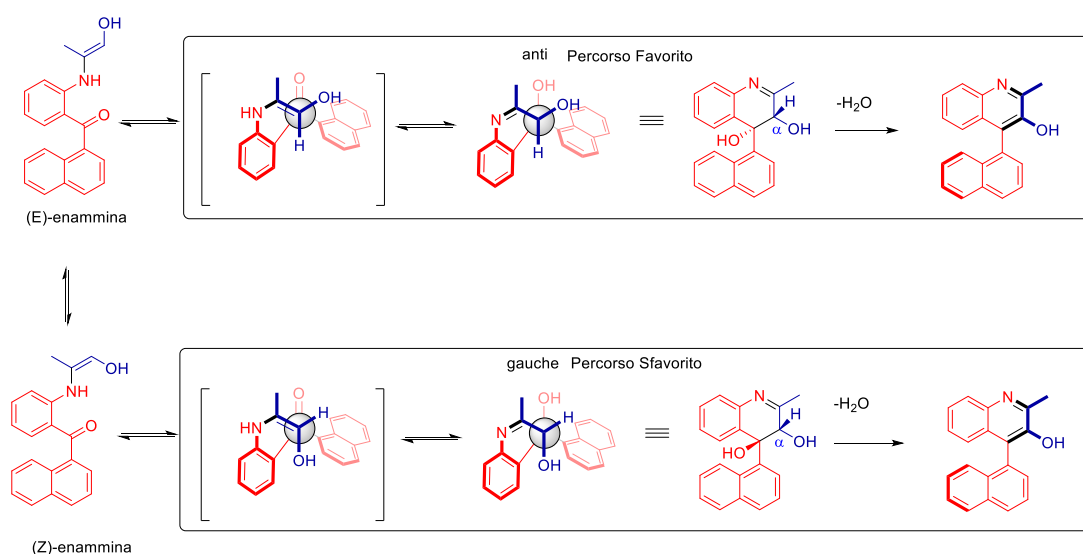
Nel supposto meccanismo di reazione atroposelettiva descritto nello Schema 16 prima dello step finale di deidratazione si ottiene un'enammina. Una volta formata l'enammina, deve essere garantito l'attacco del chetone sempre dalla medesima faccia prochirale. L'attacco in una faccia del chetone piuttosto che in un'altra non è indifferente, poiché genererebbe atropisomeri diversi. È proprio in questo step della reazione che è essenziale l'utilizzo del

catalizzatore enantioselettivo, in grado di favorire preferenzialmente solo uno dei due passaggi mostrati nello Schema 17, in modo tale da ottenere selettivamente uno dei due atropisomeri.



Schema 17: Step di atroposelezione

L'enammina più favorita è l'enammina (E) rispetto all'enammina (Z). La motivazione è da ricercare nelle strutture degli aldoli prodotti dalla reazione del doppio legame dell'enammina sulla faccia prochirale del chetone (Schema 18). L'aldolo che si forma nel caso dell'enammina (Z) presenta il gruppo ossidrilico in posizione gauche rispetto all'idrogeno in α ; questo renderebbe l'eliminazione di H_2O molto più sfavorita rispetto al caso in cui l'ossidrile è in anti rispetto all'idrogeno (come avviene per l'aldolo dell'enammina (E)); la posizione anti infatti rende più veloce l'eliminazione a causa di una migliore sovrapposizione orbitale.



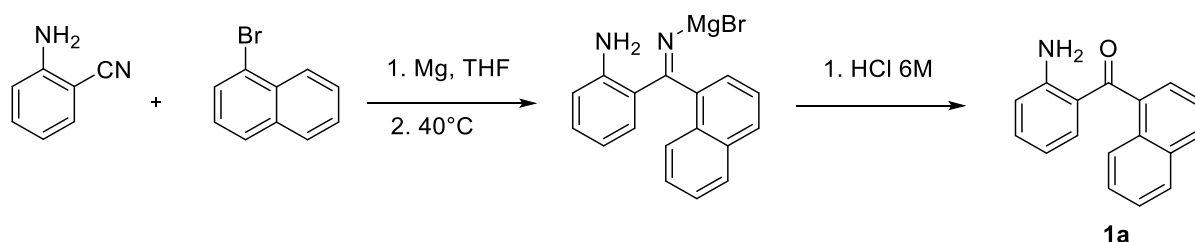
Schema 18: Possibile schema di reazione per la conversione di chiralità

È importante sottolineare che lo step che determina l'enantioselettività è quello della formazione dell'aldolo in cui si generano i due centri chirali; successivamente alla deidratazione si ha una conversione di chiralità che genera dai due centri chirali il conseguente asse chirale (Schema 18).

2. Risultati e discussione^{I,II}

2.1. Sintesi del substrato

Abbiamo trovato in letteratura una procedura utile per la sintesi del substrato desiderato, che prevedeva l'utilizzo di un sostituito meno voluminoso, come un fenile invece di un naftile. La sintesi è composta da una reazione di Grignard in THF, tra un 2-amminobenzonitrile e 1-bromonaftalene, seguita dall'idrolisi dell'immina formata per dare il substrato desiderato **1a**. Dopo l'aggiunta di o-amminobenzonitrile al reagente di Grignard, si è mantenuto l'ambiente a 40°C per consentire l'attacco del reattivo di Grignard formato sul gruppo nitrile; durante l'idrolisi, è stato importante lavorare in condizioni molto acide per garantire la completa conversione dell'immina al chetone. Abbiamo ottenuto il substrato desiderato in buone rese (65%) e il prodotto **1a** è stato confermato dall'analisi ¹H NMR.



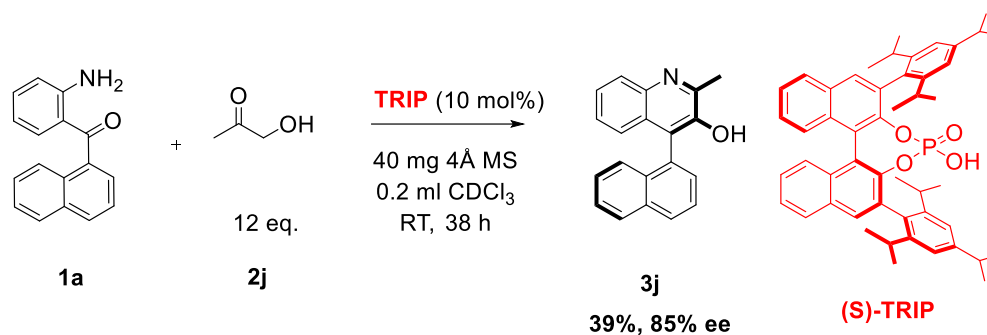
Schema 19: Sintesi del substrato

^I Si prega di notare che in tutti gli schemi di reazione, non si intende mostrare la configurazione assoluta dei prodotti atropisomerici, poiché non è stata ancora determinata. Lo scopo di tale indicazione chirale è solo di esprimere la chiralità assiale della molecola.

^{II} Vedere la sezione Sperimentale per ulteriori dettagli sulla procedura, i metodi e la caratterizzazione dei prodotti

2.2. Ottimizzazione delle condizioni di reazioni

Il mio studio riprende un progetto avviato precedentemente presso il laboratorio dove ho svolto il mio lavoro di tesi, che ha portato ad una parziale definizione delle condizioni operative della reazione di Friedländer tra il substrato **1a** e l'idrossiacetone **2j** come l'ausilio di setacci molecolari 4Å (MS), l'impiego di CDCl₃ come solvente, molto comodo ai fini delle analisi NMR e l'uso dell' (*S*)-TRIP come catalizzatore di reazione (Schema 20).

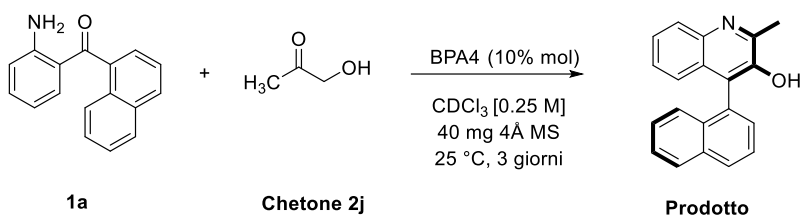


Schema 20: Conclusioni dello studio precedente

Con l'obiettivo di ottimizzare soprattutto le rese di reazione, il mio lavoro è proseguito valutando altri parametri come il rapporto stechiometrico tra i reagenti, l'utilizzo di nuovi possibili solventi di reazione e l'utilizzo o meno di additivi quali gli acidi di Lewis come cocatalizzatori.

2.5 Screening degli equivalenti del chetone 2j

Tabella 1_ Screening degli equivalenti del chetone



Entry	Equivalenti	Resa (%)	ee (%)
0	12	39	85
1	12	12	50
2	4	24	28
3	6	16	2
4	8	20	2
5 ^[a]	2	n.d.	82
6 ^[a]	6	n.d.	73
7 ^[a]	12	19	61

[a] il cloroformio è stato pretrattato con allumina basica

Lo studio è proseguito cercando di determinare il valore ottimale di equivalenti per il chetone, in eccesso rispetto al substrato **1a**. Durante questo screening però ci siamo resi conto che alcuni valori di ee%, confrontati con quelli dello studio precedente, differivano tra loro, pur essendo rimaste invariate le condizioni di reazione: utilizzando 12 equivalenti di chetone si ottiene un ee del 50% (Entry 1, Tabella 1) contro l'ee dell'85% ottenuti nello screening del lavoro precedentemente svolto con le stesse condizioni di reazione. Si è ipotizzato che il problema potesse essere riconducibile al cloroformio deuterato impiegato nelle reazioni poiché durante questo screening è stata aperta una nuova bottiglia di solvente.

Il fatto che il cloroformio utilizzato per queste prove fosse aperto da molto tempo può essere stato la causa della mancata riproducibilità dei risultati, non solo in questo screening, ma

anche in quello condotto nel lavoro precedente, in cui è capitato di dover aprire bottiglie nuove di suddetto solvente.

Il cloroformio, col passare del tempo, reagisce lentamente con l'ossigeno, quando esposto all'aria e alla luce, dando principalmente fosgene (soprattutto per formazione fotochimica), Cl_2 ed HCl . Inoltre, il cloroformio commerciale è di solito stabilizzato con EtOH fino all'1%. La presenza di HCl o dell' EtOH potrebbe alterare il meccanismo di reazione: l' HCl è un acido più forte di quello fosforico e quindi può reagire prima di quest'ultimo generando una reazione racemica poiché Cl^- è achirale. L'etanolo, pur se presente in tracce, potrebbe essere un problema ai fini della reazione perché, essendo nucleofilo è in grado di reagire con l'immina intermedia o l'idrossiacetone, andando quindi a sottrarre uno dei reagenti o a degradare l'intermedio chiave della reazione di Friedländer.

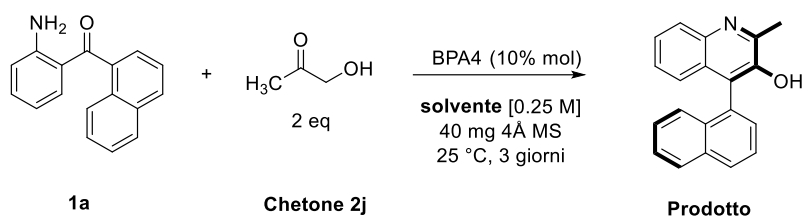
A conferma di questa ipotesi, per le ultime tre entry (Tabella 1 entry 5,6,7) è stato utilizzato lo stesso cloroformio però pretrattato per filtrazione con allumina basica per eliminare l' HCl formatosi nel tempo, presumendo che quest'ultimo fosse il problema; questo metodo, infatti, non garantisce l'eliminazione dell'etanolo. I risultati dell'entry 7 (61% di ee) si avvicinano di più ai dati del lavoro precedente (ee dell'85%), confermando che probabilmente la formazione di HCl abbia alterato la riproducibilità delle prove effettuate finora.

Da questo momento tutte le prove di ottimizzazione verranno effettuate pretrattando il cloroformio. Dal presente screening emerge come miglior risultato in termini di ee% quello dell'entry 5 (82% di ee%), confermando quindi l'utilizzo di 2 equivalenti di chetone **2j**.

Durante questo screening sono state anche confermate le condizioni di reazione riguardanti tempo e temperatura, vale a dire 38 ore a 25°C .

2.6 Screening del solvente

Tabella 2_ Screening dei solventi



Entry	Solventi	Resa (%)	ee (%)
1 ^[a]	DMF anidro	25	10
2	Toluene	38	7
3	Metanolo	n.d.	n.d.
4 ^[b]	DCM	16	67
5	THF	17	80
6 ^[b]	CHCl ₃	19	82
7	Trifluorotoluene	37	36
8	Acetonitrile anidro	21	3
9	CCl ₄	20	69
10	Dicloroetano	24	63

[a] Reazione condotta sotto azoto; [b] Solvente pretrattato con allumina basica

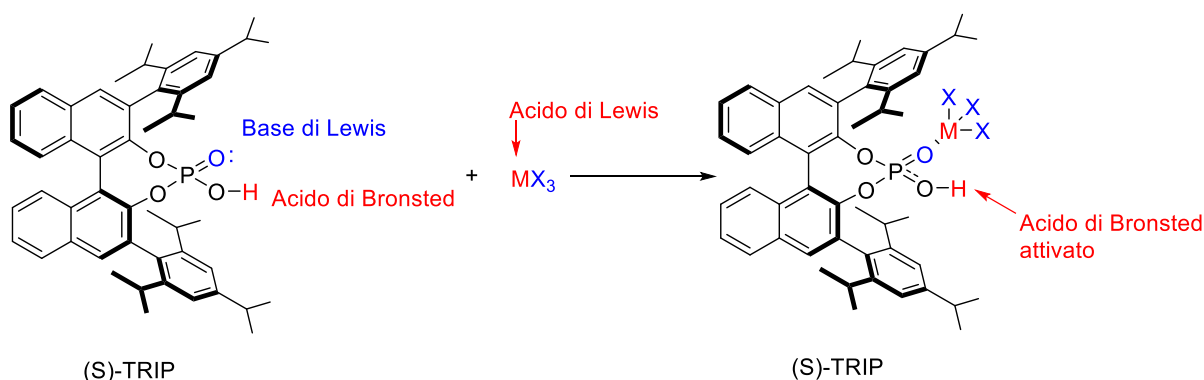
Lo studio è proseguito con uno screening dei solventi. I migliori risultati in ee% si sono ottenuti con l'impiego di THF e di cloroformio non deuterato (Tabella 2 entry 5,6 rispettivamente 80% e 82% di ee%) e con quest'ultimo solvente si è deciso di proseguire i successivi screening poiché si è rivelato equivalente alla forma deuterata usata finora. Da sottolineare come il toluene e il trifluorotoluene sebbene abbiano fornito rese più elevate rispetto al cloroformio (Tabella 2 entry 2,7 rispettivamente 38% e 37% di resa), a causa della scarsa enantioselezione, non sono stati considerati buoni solventi per la reazione in oggetto. È stato anche visto come un aumento della polarità del solvente porti ad una diminuzione a livello di enantioselettività e di resa, come nel caso eclatante del metanolo in cui non si sono potuti neanche determinare i due dati (Tabella 2 entry 3). In effetti, questo comportamento può essere spiegato dal fatto che il metanolo potrebbe essere capace di solvatare e quindi

allontanare l'addotto protonato e la base coniugata chirale che compongono la coppia ionica della reazione.

2.7 Screening degli acidi di Lewis

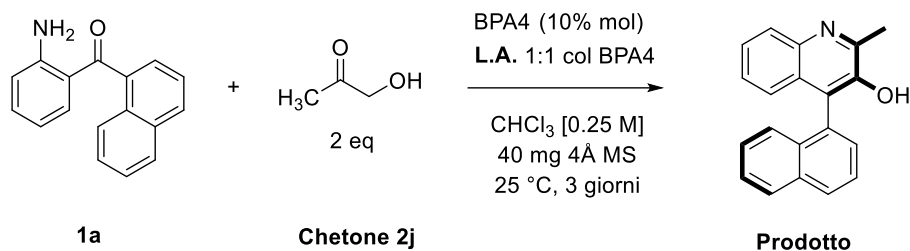
Il seguente screening è nato dalla necessità di migliorare le rese fino a questo momento relativamente alte, ma non soddisfacenti. Per far questo abbiamo deciso di combinare gli acidi di Lewis e quelli di Brønsted. L'obiettivo finale è quello di formare una combinazione di acidi con maggiore reattività, selettività e versatilità rispetto ai singoli catalizzatori acidi.

Gli acidi possono essere combinati in diversi modi: l'acido di Brønsted può potenziare l'acidità di quello di Lewis (*BLA*); oppure un acido di Lewis con un altro acido di Lewis (*LLA*); l'acidità di Brønsted può essere incrementata con la combinazione di un acido di Lewis (*LBA*) e, infine, un acido di Brønsted può essere combinato con un altro acido di Brønsted (*BBA*). Il concetto di acidi combinati può essere uno strumento particolarmente utile per la progettazione della catalisi asimmetrica, poiché la combinazione di tali acidi determinerà la loro intrinseca reattività mediante l'interazione associativa e fornirà anche strutture più organizzate che consentono un ambiente asimmetrico efficace⁴⁰. La combinazione applicata in questo screening è l'*LBA*, di cui abbiamo molti esempi in letteratura⁴¹; come mostrato nello Schema 21 l'acido di Lewis coadiuva il catalizzatore di acido fosforico chirale.



Schema 21: Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13472

Tabella 3_ Screening degli acidi di Lewis



Entry	Acidi di Lewis	Resa (%)	ee (%)
1	(CF ₃ SO ₃) ₃ Sc	20	17
2	(CF ₃ SO ₃) ₃ In	16	39
3	(CF ₃ SO ₃) ₃ La	9	68
4	(CF ₃ SO ₃) ₃ Al	19	51
5	(CF ₃ SO ₃) ₃ Zn	/	74
6	(CF ₃ SO ₃)Ag	28	49
7	(CF ₃ SO ₃) ₂ Mg	12	75
8	(CF ₃ SO ₃) ₃ Ce	30	17
9	ZrCl ₄	17	44
10	(CF ₃ SO ₃) ₃ Yb	42	11
11	(CF ₃ SO ₃) ₃ Yb *H ₂ O	70	45
12	(CF ₃ SO ₃) ₂ Cu	40	66

Dai dati riportati risulta che i migliori valori in termini di resa si siano registrati con i triflati di itterbio, itterbio idrato e rame, rispettivamente 42%, 70% e 40% (Tabella 3 entry 10,11,12).

Nello screening sono stati impiegati principalmente triflati, tra i quali quelli di lantanidi (Tabella 3 entry 3,8,10,11) [Ln(OTf)₃] (OTf = SO₃CF₃), piuttosto che gli acidi di Lewis “tradizionali” come AlCl₃, BF₃, FeCl₃, TiCl₄, SnCl₄, ecc (eccezion fatta per l’entry 9) poiché questi ultimi presentano molti limiti nel loro impiego che vanno dal fatto che spesso la loro

quantità stechiometrica non è sufficiente ai fini della reazione, alla loro forte sensibilità all'umidità: una piccola quantità d'acqua è sufficiente per decomporli o disattivarli.

Il valore migliore in resa (70%) si è ottenuto con il triflato di itterbio idrato (Tabella 3 entry 11). Questo risultato può essere riconducibile ai molti vantaggi che si traggono dall'utilizzo di un triflato di lantanidi: oltre ad una buona tolleranza all'acqua, questi sali presentano altre caratteristiche come i legami solitamente labili tra ligando e lantanide, che portano ad una facile dissociazione e quindi un alto turnover catalitico; ancora, il raggio ionico e la geometria di coordinazione molto flessibili consentono all'acido di legarsi ad un'ampia gamma di substrati. Il fatto che l'itterbio idrato abbia dato un risultato migliore di quello non idrato (Tabella 3 entry 10 e 11) può essere dovuto al ruolo dell'acqua che, come presenza in ambiente di reazione può risultare dannosa ai fini del processo (motivo per il quale vengono impiegati i setacci molecolari), ma gioca un ruolo chiave come legante dell'acido di Lewis andando probabilmente a definire una struttura di coordinazione con l'acido di Brønsted molto più efficiente ai fini della reazione. Si è cercato di alzare l'ee% dell'entry 11 ripetendola ad una temperatura di reazione di 0°C, ma questo tentativo non ha portato ai risultati sperati. Si è deciso quindi di proseguire lo screening con i triflati di rame ed itterbio idrato cercando di stabilire quale fosse il rapporto migliore tra quest'ultimi e il catalizzatore di reazione.

Tabella 4_ Rapporti tra acidi di Lewis e di Brønsted

Entry	Rapporto acidi	Resa (%)	ee (%)
1	(CF ₃ SO ₃)Cu:TRIP= 1:2	19	80
2	(CF ₃ SO ₃)Cu:TRIP= 2:1	/	/
3	(CF ₃ SO ₃) ₃ Yb*H ₂ O:TRIP= 2:1	/	/
4	(CF ₃ SO ₃) ₃ Yb*H ₂ O:TRIP= 1:2	30	44

Dalla Tabella 4 è chiaro che, a parte il rapporto 1:1 precedentemente analizzato, solo quello in cui il TRIP è in quantità doppie rispetto all'acido di Lewis (Tabella 4 entry 1,4) dà risultati, i quali sono migliori in termini di ee%, ma peggiori in termini di rese, se confrontati con i dati in Tabella 3 (entry 11 e 12).

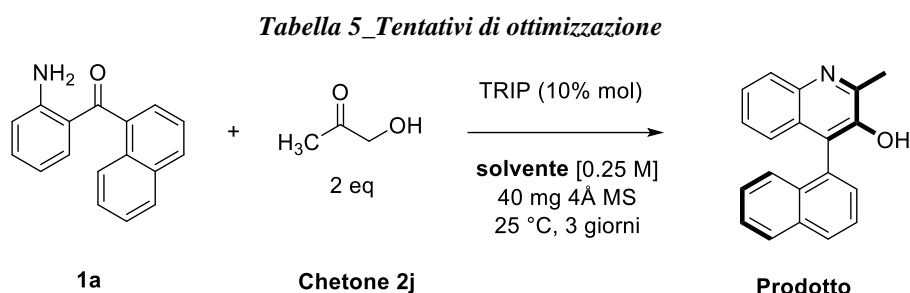
Poiché i valori delle rese non corrispondevano a quelli sperati abbiamo deciso di ripetere la reazione con l'itterbio idrato in rapporto 1:1 con TRIP (cfr Tabella 3 entry 11). La reazione

questa volta ha dato una resa del 50%, sempre alta, ma significativamente inferiore a quella della prova equivalente in Tabella 3 (70% di resa).

Gli ultimi risultati ci hanno indotto a fare un controllo campione sulla resa della reazione entry 1 Tabella 4 tramite la tecnica dello standard interno trimetossibenzene e conseguente analisi NMR. Da questo controllo risulta una resa NMR (8%) molto inferiore a quella calcolata con la pesata (19%); questo divario è attribuito alla presenza di impurezze nello spettro NMR del prodotto di reazione.

2.8 Screening di ottimizzazione dei parametri della reazione

Da questo momento il lavoro si è incentrato nella ricerca della causa di queste impurezze, andando a variare di volta in volta un parametro della reazione standard da cui eravamo partiti, abbandonando per il momento l'uso degli acidi di Lewis.



Entry	Resa (%)	ee (%)	Note
1	20%	52%	vial ambrato; CHCl ₃ nuovo e filtrato su allumina basica
2	21%	42%	CHCl ₃ nuovo e filtrato su allumina basica
3	43%	48%	CHCl ₃ nuovo non filtrato
4	44%	84%	CHCl ₃ nuovo e filtrato su allumina basica e conservato 5 giorni su boccino parafilmato
5	35%	54%	CHCl ₃ vecchio e filtrato su allumina basica e conservato 5 giorni su boccino parafilmato
6	23%	86%	CHCl ₃ distillato su idruro di calcio
7	17%	76%	CHCl ₃ vecchio non filtrato
8	23%	72%	idrossiacetone distillato, CHCl ₃ nuovo e filtrato su allumina basica
9	30%	70%	reazione tenuta sotto azoto
10	40%	40%	reazione fatta degasare e tenuta sotto azoto
11	30%	72%	MS attivati al microonde
12	18%	84%	Rifatta come la entry 4
13	28%	82%	CHCl ₃ di entry 4; idrossiacetone distillato; vial ambrato
14	30%	68%	CHCl ₃ e idrossiacetone distillati in vial ambrato
15	18%	68%	CHCl ₃ distillato e conservato nel boccetto ambrato
16	40%	60%	Idrossiacetone distillato in THF anidro e vial ambrato

I parametri su cui si è lavorato sono molteplici: siamo partiti valutando il ruolo della luce durante la reazione (Tabella 5 entry 1) sostituendo al vial trasparente quello ambrato, ma il risultato è rimasto invariato in termini di resa e si è leggermente abbassato l'ee%; anche l'attivazione dei setacci molecolari tramite microonde (Tabella 5 entry 11) non ha apportato significative modifiche alla reazione. I valori di ee% sono aumentati significativamente con la distillazione su calcio idruro del cloroformio non deuterato o con la distillazione dell'idrossiacetone con vial di reazione ambrato, rispettivamente 23% di resa e 86% di ee e 28% di resa e 82% di ee (Tabella 5 entry 6,13). Il confronto tra le entry 4 e 12 (Tabella 5) ha evidenziato che, mentre in termini di ee% si è raggiunta una buona riproducibilità, in relazione alle rese non siamo riusciti ad ottenere risultati soddisfacenti in termini di valore e di riproducibilità; i valori delle rese non possono definirsi attendibili perché non sono state ancora trovate le motivazioni per cui non è possibile ottenere il prodotto pulito. Le ipotesi plausibili sono diverse, prime tra tutte la possibilità che il prodotto non sia stabile come si credeva o che venga degradato durante l'operazione di purificazione in colonna cromatografica.

3. Conclusioni

Dai risultati finora ottenuti possiamo considerare di aver raggiunto buone condizioni di reazione per quanto riguarda l'ee%. Durante questo lavoro di tesi è emerso, infatti, che c'è un importante ruolo del solvente nell'andamento della reazione: il cloroformio non deuterato impiegato nella reazione, col tempo, può dare prodotti di degradazione, come HCl, dovuti all'invecchiamento del solvente. Dai dati emersi durante lo screening degli equivalenti del chetone si è visto che è possibile ovviare a questo problema filtrando il solvente con allumina basica (82% di ee; Tabella 2 entry 6) per eliminare l'HCl. Un altro importante risultato è stata la determinazione degli equivalenti del chetone **2j**: il precedente studio aveva dato come valore di equivalenti 12, valore condizionato probabilmente dall'effetto della degradazione del solvente. Una volta eseguito lo screening col solvente purificato, si è potuto confermare come valore quello di 2 equivalenti (82% di ee; Tabella 1 entry 5).

Un'altra interessante aspetto di questo lavoro è stata l'impiego della combinazione *LBA* tra il TRIP e gli acidi di Lewis, in particolar modo il triflato di itterbio idrato, che sembrerebbe avere un ruolo chiave nell'attivazione del catalizzatore ai fini del miglioramento della resa finale (Tabella 3 entry 11).

Lo studio della reazione considerata in questo lavoro è ancora in corso e la maggior parte degli sforzi sarà concentrata sul miglioramento della resa di reazione.

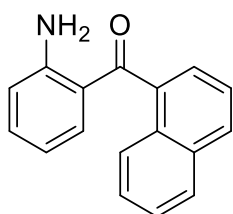
4. Parte Sperimentale

4.1 Informazioni generali

Gli spettri ^1H NMR sono stati registrati a 300 e 400 MHz. Il chemical shift (σ) è dato in ppm rispetto ai segnali del TMS standard interno. Le costanti di accoppiamento sono espresse in Hz. Le seguenti abbreviazioni sono usate per indicare la molteplicità: s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto; q, quartetto; m, multipletto; bs, segnale ampio. La purificazione dei prodotti di reazione è stata effettuata mediante cromatografia flash (FC) su gel di silice (230-400 mesh) secondo il metodo di Still⁴². Le soluzioni organiche sono state concentrate a pressione ridotta su un evaporatore rotante. Il BPA e l'NTPA impiegati sono stati sintetizzati seguendo procedure di letteratura^{43,44}. Il rapporto enantiomerico è stato determinato mediante analisi chirale HPLC su strumentazione Agilent serie 1100, utilizzando colonna Daicel Chiralpack AD-H con i-PrOH/esano come miscela eluente. Le tracce di HPLC dei prodotti sono state confrontate con una miscela quasi racemica ottenuta mediante una reazione analogica per la sintesi dello stesso prodotto ma utilizzando un catalizzatore achirale. Tutte le reazioni sono state condotte nell'aria e usando solvente non distillato senza alcuna precauzione per escludere l'umidità, se non diversamente specificato. Reagenti e solventi commerciali sono stati usati senza ulteriore purificazione.

4.2 Sintesi del substrato

(2-amminofenil)(naftalen-1-il)metanone (**1a**)



1a

Il prodotto è stato sintetizzato seguendo una procedura modificata dalla letteratura⁴⁵. Tutta la vetreria utilizzata per questa reazione è stata tenuta in stufa per almeno 12 ore; la reazione è stata condotta sotto azoto; il THF usato è stato distillato. In un pallone a fondo rotondo a tre colli da 250 ml con colonna di refrigerazione è stato preparato il reagente di Grignard, facendo cadere con un imbuto una soluzione di 1,0 M di 1-naftilbromuro in THF (9,2 ml, 0,62 g, 30 mmol, 3 equivalenti, in 30 ml di THF) sul magnesio (pre-attivato con HCl e conservato nella stufa) sotto agitazione. Viene aggiunta la soluzione

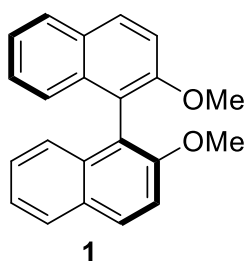
lentamente in modo da lasciare che la reazione si sostenga autonomamente, cosa osservabile dalla formazione di bolle, con l'aiuto di una pistola termica. Quindi, la reazione è stata mantenuta a 0°C con un bagno di ghiaccio ed è stata aggiunta cautamente una soluzione 1,0 M di amminobenzonitrile (1,2 g, 10 ml, 1equipaggio, in 10 ml di THF). Il bagno è stato quindi rimosso e la reazione è stata posta a 40°C per 24 ore. Dopo che la reazione è stata raffreddata, si è versato direttamente il ghiaccio e quindi sono stati aggiunti 10 ml di HCl 6M. Dopo la neutralizzazione con Na₂CO₃, abbiamo aggiunto acetato di etile e abbiamo separato i due strati. Il prodotto grezzo è stato purificato con colonna cromatografica flash (esano/etilacetato 9: 1) e quindi essiccato su MgSO₄, per garantire il 65% della resa del prodotto come polvere gialla.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.97 – 7.83 (m, 3H), 7.55 – 7.40 (m, 4H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.45 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 200.62, 151.00, 138.36, 135.17, 134.92, 133.54, 130.58, 129.75, 128.28, 126.81, 126.25, 125.63, 125.58, 124.61, 119.01, 117.06, 115.78.

4.3 Sintesi del catalizzatore *S*-TRIP

La sintesi di questo catalizzatore è stata realizzata mediante più passaggi che verranno descritti di seguito.

4.3.1 (*S*)-2,2'-dimetossi-1,1'-dinaftile



In un pallone a tre colli da 250 ml si sospende (*S*)-1,1'-bi-2-naftolo (**2**) (2.16 g, 7.5 mmol) in acetone (69 ml). La sospensione viene poi scaldata per un tempo necessario ad ottenere una

soluzione omogenea.

A questa soluzione vengono aggiunti K_2CO_3 (3.52 g, 25.5 mmol) e CH_3I (1.8 ml, 29.4 mmol) e la miscela ottenuta viene scaldata a riflusso per circa 4 h, al termine delle quali viene fatta un'ulteriore aggiunta di CH_3I (1.0 ml, 16.33 mmol) e si prosegue il riscaldamento per ulteriori 20 h.

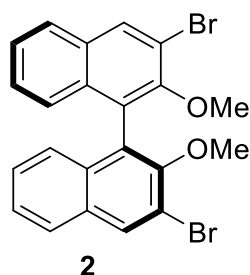
Al termine di questo periodo, si esegue una terza aggiunta di CH_3I (0.5 ml, 8.17 mmol) proseguendo il riscaldamento per ulteriori 4 h.

La miscela di reazione è stata quindi raffreddata a temperatura ambiente, il solvente è stato evaporato in vuoto e sono stati aggiunti, al solido grezzo così ottenuto, 72 ml di H_2O . La miscela è stata mantenuta in agitazione per circa 1 h, al termine della quale il solido ottenuto è stato filtrato tramite Buchner, disciolto in $CHCl_3$, anidrificato con $MgSO_4$, filtrata e seccato in vuoto.

Il prodotto (**1**), che si presenta come un solido bianco, è stato ottenuto con una resa del 99% (2.37g, 7.45 mmol). e una purezza del 97% valutata tramite analisi 1H NMR.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.76 (s, 6H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.86 (d, 2H).

4.3.2 (*S*)-3-3'-dibromo-2,2'-dimetossi-1,1'-dinaftile



In un pallone a tre colli da 250 ml si aggiungono nell'ordine: TMEDA (2.5 ml, 16.5 mmol), Et_2O precedentemente anidrificato per distillazione su Na/benzofenone (120 ml) e una soluzione 1.6M di *n*-BuLi (16.5 ml, 26.3 mmol) e si lascia la miscela in agitazione per circa 1h.

Al termine di questo intervallo, si aggiunge all'ambiente di reazione il substrato ((*S*)-2,2'-dimetossi-1,1'-dinaftile) (**1**) (7.5mmol) e si lascia infine la miscela di reazione in agitazione per un tempo di circa 3 h a temperatura ambiente.

Si ottiene una sospensione bruna che viene raffreddata a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante un bagno di acetone e azoto liquido (all'interno di un vaso Dewar). Si aggiunge quindi Br_2 (2 ml, 38.9 mmol) alla miscela di reazione tramite imbuto gocciolatore. Terminata l'aggiunta, il bagno di raffreddamento viene rimosso e la reazione viene lasciata in agitazione per circa 16 h.

Si spegne quindi la reazione mediante addizione di una soluzione satura di Na_2SO_3 (20 g di Na_2SO_3 in 80 ml di H_2O). La sospensione viene poi ripartita tra H_2O ed Et_2O .

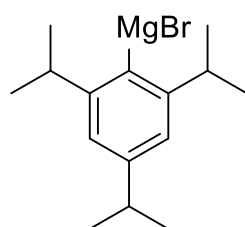
La fase organica, separata mediante imbuto separatore, viene ulteriormente lavata con una soluzione satura di NaCl (brine) e anidrificata mediante MgSO_4 anidro, poi filtrata e concentrata in vuoto.

Il grezzo così ottenuto viene purificato tramite colonna cromatografica su gel di silice (eluente: etere di petrolio/ etile acetato 95:5).

Il prodotto desiderato (**2**) è ottenuto come solido giallo con una resa del 62% (2.2 g, 4.66 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.51 (s, 6H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 2H), 8.27 (s, 2H).

4.3.3 2,4,6-(Triisopropilfenil)magnesio bromuro



In un pallone a tre colli da 250 ml accuratamente seccato in stufa, munito di refrigerante a ricadere ed imbuto gocciolatore, vengono aggiunti nell'ordine: Mg in trucioli (1.46g, 60 mmol) e 5 ml di Et_2O per coprire il magnesio. Il sistema viene mantenuto sotto atmosfera inerte di azoto.

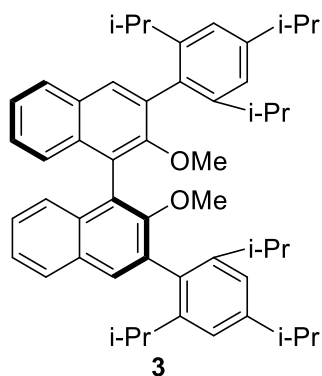
Si prepara una soluzione di 2,4,6-triisopropil-bromobenzene bromuro (7.6 ml, 30 mmol in 40 ml di Et_2O) e la si versa nell'imbuto gocciolatore.

Vengono aggiunti 1,2-dibromoetano (0.1 ml) e una punta di spatola di I_2 come attivante del Mg, che conferisce alla miscela una colorazione gialla.

Si sgocciola lentamente un terzo della soluzione di bromuro sul magnesio scaldando il pallone

con una pistola termica in modo da mantenere il riflusso. Una volta che la reazione è innescata e che il riflusso della soluzione si autosostiene, si completa l'aggiunta del bromuro. terminate le aggiunte si mantiene la reazione a riflusso per 24 h scaldando il pallone con un bagno d'olio preventivamente preparato.

4.3.4 (S)-2,2'-Dimetossi-3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-dinaftile



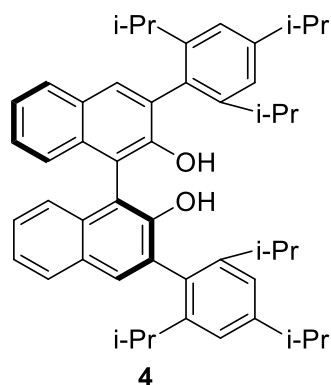
In un pallone a tre colli da 250 ml accuratamente seccato in stufa, equipaggiato con ancoretta magnetica e un refrigerante a ricadere, mantenuto in atmosfera inerte mediante flusso di azoto, vengono posti (S)-3,3'-dibromo-2,2'-dimetossi-1,1'-dinaftile (**2**) (1.5 g, 3.2 mmol) e 20 ml di Et₂O anidro. Vengono quindi addizionati Ni(PPh₃)₂Cl₂ (230 mg, 0.35 mmol) e, goccia a goccia, una soluzione eterea del reattivo di Grignard precedentemente preparato (26 ml). Terminata l'aggiunta, si scalda a riflusso mediante bagno d'olio per 24 h.

Trascorso questo periodo, la reazione viene raffreddata in bagno di ghiaccio a 0°C e quindi spenta mediante aggiunta di HCl acquoso (1M, 100 ml).

La fase acquosa viene estratta per tre volte con Et₂O (3 x 50 mL).

La fase organica è stata in seguito anidrificata con MgSO₄, filtrata, e seccata in vuoto. Si ottengono così 2.2 g di prodotto (**3**) (resa pari a 95%) di un solido giallo pallido che viene direttamente utilizzato nel passaggio sintetico seguente.

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



In un pallone a un collo da 500 mL equipaggiato di ancoretta magnetica e posto sotto atmosfera di azoto, si aggiunge l'(S)-2,2'-dimetossi-3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-dinaftile (**3**) (1.5 g, 2.1 mmol) che viene solubilizzato in CH₂Cl₂ (83 ml). Il pallone di reazione viene raffreddato a 0°C mediante bagno di ghiaccio. È stata poi aggiunta con cautela, tramite siringa, una soluzione 1M di BBr₃ in eptano (21.36 mmol). Terminata l'aggiunta, il bagno di ghiaccio è stato rimosso e la miscela di reazione è stata mantenuta sotto agitazione per 12h a temperatura ambiente.

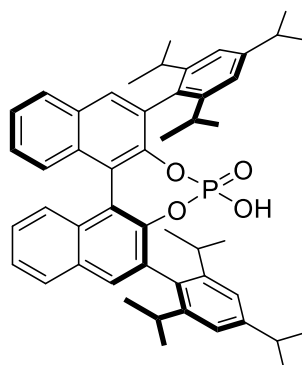
Trascorso il tempo indicato, si raffredda nuovamente la miscela con un bagno di ghiaccio e si procede allo spegnimento, per aggiunta lenta alla miscela di reazione di 40-50 mL di H₂O. Durante lo spegnimento si osserva una variazione di colore della soluzione da marrone scuro a giallo ocre.

Le fasi vengono separate, la fase acquosa viene riestratta con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), le fasi organiche vengono ricombinate, lavate con una soluzione satura di NaCl (brine), anidificate con magnesio solfato filtrate ed evaporate in vuoto. Infine si purifica il prodotto grezzo tramite colonna cromatografica su gel di silice (eluente: etere di petrolio / etile acetato 97:3).

Il prodotto **4**), che si presenta come polvere bianca, è stato ottenuto con una resa dell'82% (1.2 g, 1.74 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.0-1.06 (d, J=0.9 Hz, 6H), 1.08 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.12 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.20 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.31 (d, J=6.6Hz, 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).

4.3.6 (S)-3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftile-2,2'-diil idrogeno fosfato



(S)-TRIP

In un pallone a 2 colli, anidrificato in stufa in precedenza e posto sotto atmosfera di azoto, si aggiungono (S)-3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-2,2'-diidrossi-1,1'-dinaftile (**6**) (1.0g, 1.45 mmol) e 13 mL di CH₂Cl₂ tramite una siringa, DMAP (0.353 g, 2.87 mmol), Et₃N (1.4 mL, 10.1 mmol), si raffredda la miscela di reazione mediante bagno di ghiaccio a 0°C per circa 10 minuti e infine si aggiunge POCl₃ (0.27 mL, 2.89 mmol).

Successivamente si rimuove il bagno e la reazione viene mantenuta sotto agitazione per 2h a temperatura ambiente.

Dopo 2h si esegue una TLC di controllo (eluente: *n*-esano/Et₂O 97:3) da cui si evince che la reazione non è terminata. Si effettua quindi un'aggiunta di un ulteriore equivalente di POCl₃ (0.13 mL).

Per ottenere l'acido fosforico desiderato, si effettua quindi il passaggio di idrolisi del fosforil cloruro aggiungendo nel pallone di reazione. Si aggiungono quindi 3 ml di piridina e 3 ml di H₂O scaldando a refluxo a 100° con bagno d'olio per 24h.

Al termine di questo periodo si raffredda la miscela a temperatura ambiente, si aggiungono nel pallone 20 ml di CH₂Cl₂ e 30 ml di HCl 6M e si agita energicamente. Si separano le fasi, e quella acquosa viene stata estratta con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Dopo aver ricombinato le fasi organiche, aver anidrificato con magnesio solfato e filtrato, si fa evaporare il solvente in vuoto.

Infine si purifica il prodotto grezzo per colonna cromatografica su gel di silice (eluente: CH₂Cl₂ / MeOH 95:5). Il prodotto ottenuto viene disciolto in CH₂Cl₂ e lavato con HCl acquoso 3M (l'operazione è stata ripetuta due volte, per un totale di 25 mL di HCl complessivamente utilizzati).

Le fasi organiche vengono quindi riunite e anidificate con MgSO_4 . Dopo filtrazione per rimuovere MgSO_4 si fa evaporare il solvente in vuoto.

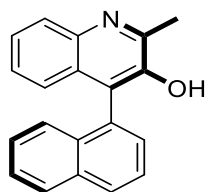
Il composto si presenta come un solido bianco, ed è stato ottenuto con una resa del 64% (0.7 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 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).

4.4 *Procedura generale (GP1) per la reazione catalitica della sintesi del prodotto 3*

In una fiala HPLC da 2 ml munita di ancoretta magnetica, è stato collocato prima il catalizzatore in 10 moli% (0,005 mmoli, 0,1 eq.), quindi in sequenza sono stati collocati 12,4 mg di substrato **1a** (0,05 mmoli, 1 eq.), 40 mg di setacci molecolari da 4\AA (MS), chetone **2j** (0,1 mmoli, 2 equivalenti), 0,2 ml di solvente. Quindi la fiala è stata chiusa con il cappuccio e lasciata reagire per temperatura e tempo determinati, come specificato nelle tabelle di screening riportate. Dopo, la reazione viene quenched attraverso un plug, eluendo con 20 ml di $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1 e quindi purificato mediante colonna cromatografica flash, come specificato al di sotto di ciascun prodotto in GP1.

2-methyl-4-(naphthalen-1-yl)quinolin-3-ol (**3j**)



3j

Il prodotto **3j** è stato sintetizzato seguendo GP1 e quindi purificato mediante colonna flash cromatografica (altezza 12 cm, larghezza 2 cm, esano/EtOAc 8:2) per dare un prodotto giallo. Condizioni HPLC: AD-H, 1 ml/min, esano/*i*-PrOH 80:20, 25°C , gli R_T degli enantiomeri sono a 6,7 e 11,0 minuti.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.78 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H), 8.01 (ddd, $J = 7.7, 1.9, 0.7$ Hz, 1H), 7.94 (dt, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 2H), 7.62 – 7.48 (m, 5H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 1H), 1.26 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 202.17, 169.59, 141.57, 137.04, 135.38, 134.81, 133.63, 131.19, 130.63, 128.54, 128.53, 127.39, 127.14, 126.61, 125.30 (d, $J = 1.3$ Hz), 124.42, 123.24, 122.16, 120.86, 25.55.

4.5 Procedura generale (GP1) per la reazione catalitica della sintesi del prodotto 3j con l'uso di Acidi di Lewis

In una fiala HPLC da 2 ml munita di ancoretta magnetica, è stato collocato prima il catalizzatore in 10 moli% (0,005 mmoli, 0,1 eq.), quindi in sequenza sono stati collocati 12,4 mg di substrato **1a** (0,05 mmoli, 1 eq.), 40 mg di setacci molecolari da 4Å (MS), l'acido di Lewis in diversi rapporti col TRIP (si consultino Tabella 3 e 4), 0,2 ml di solvente e il chetone **2j** (0,1 mmoli, 2 equivalenti). Quindi la fiala è stata chiusa con il cappuccio e lasciata reagire per temperatura e tempo determinati, come specificato nelle tabelle di screening riportate. Dopo, la reazione viene quenched attraverso un plug, eluendo con 20 ml di $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1 e quindi purificato mediante colonna cromatografica flash, come specificato nel paragrafo precedente alla voce **3j**.

4.6 Trattamento del cloroformio con allumina basica

Vengono filtrati 20 ml di cloroformio su colonna cromatografica con diametro esterno 1,5 cm con 7,5 gr di allumina basica. La filtrazione viene ripetuta 8 volte. Il cloroformio trattato viene conservato in un contenitore di vetro ambrato, chiuso con tappo e parafilm e riposto in un luogo buio e asciutto.

Bibliografia

- ¹ F. Tufail, M. Saquib, S. Singh, J. Tiwari, M. Singh, J. Singhb, J. Singh, *New J. Chem.*, **2017**, *41*, 1618
- ² A. Banon-Caballero, G. Guillena, C. Najera, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 5349
- ³ F. Leroux, *ChemBioChem.*, **2004**, *5*, 644
- ⁴ D. C. Patel, R. M. Woods, Z. S. Breitbach, A. Berthod, D. W. Armstrong, *Tetrahedon: Asymmetry*, **2017**, *11*, 1557
- ⁵ G. Bringman, A. J. Prince Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5384
- ⁶ S. Ege, *Chimica Organica*, Ed. Idelson-Gnocchi, **2003**
- ⁷ S. R. LaPlante, L. D. Fader, K. R. Fandrick, D. R. Fandrick, O. Hucke, R. Kemper, S. P. F. Miller, P. J. Edwards, *J Med. Chem.*, **2011**, *54*, 7005
- ⁸ C. Jamienson, A. J. B. Watson, *Application of Catalysis in Sustainable Synthesis*, **2015**
- ⁹ D. W. MacMillan, *Nature*, **2008**, *455*, 304
- ¹⁰ B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395
- ¹¹ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243
- ¹² T. Akiyama, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5744
- ¹³ T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 999
- ¹⁴ S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawua, W. W. L. Lam, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 2227
- ¹⁵ H. Yamamoto, K. Ishihara, *In Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2008**, 32
- ¹⁶ T. Akiyama, K. Mori, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 9277
- ¹⁷ M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4901
- ¹⁸ T. Akiyama, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5744
- ¹⁹ T. Akiyama, *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*; Pihko, P., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**, 5-14
- ²⁰ Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature*, **2003**, *424*, 146
- ²¹ T. Akiyama, J. Itoh, J. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1566

-
- ²² D. Uraguki, M. Tereda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 53
- ²³ A. Zamfir, S. Shenker, M. Freund, S. P. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 5262
- ²⁴ P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5138
- ²⁵ M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539
- ²⁶ Tereda, Masahiro, *Chem. Commun.* **2008**, 4097
- ²⁷ L. D. Quin, *A Guide to Organophosphorus Chemistry*. New York : John Wiley and Sons, **2000**, 133
- ²⁸ K. Kaupmees, N. Tolstoluzhsky, S. Raja, M. Rueping, I. Leito. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1-5
- ²⁹ D. Nakashima, H. Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9626
- ³⁰ J. B. Bharate, R. A. Vishwakarma, S. B. Bharate. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 42020
- ³¹ B. Tanwar, D. Kumar, A. Kumar, Md. I. Ansari, M. M. Qadri, M. D. Vaja, M. Singh, A. K. Chakraborti, *New. J. Chem.*, **2015**, *39*, 9824
- ³² B. F. Howard, *Chem. News.*, **1931**, *142*, 129
- ³³ K. Krafts, E. Hempelmann, A. Sk'orska-Stania, *Parasitol Res.*, **2012**, *11*, 1-6
- ³⁴ J. Marco-Contelles, E. Perez-Mayolar, A. Samadi, M. do Carmo Carreiras, E. Soriano, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2652
- ³⁵ S. Javanshir, S. Sharifia, A. Malekia, B. Sohrabia, M. Kiasadegha, *J. Phys. Org. Chem.*, **2014**, *27*, 589
- ³⁶ L. Li, D. Seidel, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5064
- ³⁷ L. Ren, T. Lei, L. Gong, **2011**, *47*, 11683
- ³⁸ R. M. Witzig, D. Lotter, V. C. Faseke, C. Sparr, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 12960
- ³⁹ A. Link, C. Sparr, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 5458
- ⁴⁰ H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem.* **2005**, *44*, 1924
- ⁴¹ K. B. Upar, S. J. Mishra, S. P. Nalawade, S. A. Singh, R. P. Khandare, S. V. Bhat, *Tetrahedron.* **2009**, *20*, 1637
- ⁴² W. C. Still, M. Kahn, A. J. Mitra, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923

⁴³ A. Jolit, C. F. Dickinson, K. Kitamura, P. M. Walleser, G. P. A. Yap, M. A. Tius, *J. Org. Chem.*, **2017**, 6067

⁴⁴ W. Hu, J Zhou, X. W. Liu, L. Gong, *Org. Synth.*, **2011**, 88, 406

⁴⁵ A. Boelke, L. D. Caspers, B. J. Nachtsheim, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 5344