

---

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 sintesi di sistemi  
nitrovinilnaftalenici a chiralità assiale e  
problematiche riscontrate**

Tesi di laurea sperimentale

**CANDIDATO**

Olaia Nkaity

**RELATORE**

Prof.ssa Mariafrancesca Fochi

**CORRELATORE**

Giorgiana Denisa Bisag

---

Anno Accademico 2019-2020

---



## Riassunto

Questa tesi descrive lo sviluppo di una sintesi enantioselettiva di sistemi nitrovinilnaftalenici a chiralità assiale mediante la strategia del *central-to-axial chirality conversion approach*. Questa metodologia prevede un'iniziale addizione di Michael organocatalitica ed enantioselettiva di un nucleofilo, il difenil fosfito, ad un sistema trans- $\beta$ -nitrostirenico, seguita da una conversione della chiralità da centrale ad assiale attraverso una reazione di ossidazione. Per raggiungere questo obiettivo sono state affrontate due sfide principali. La prima consiste nella selezione di substrati idonei, in particolare dei sostituenti che consentano un buon compromesso tra reattività ed enantioselezione nell'addizione organocatalitica di Michael, e l'ostacolo sterico richiesto per raggiungere barriere rotazionali sufficientemente alte da rendere stabile l'asse chirale formato in seguito alla reazione di ossidazione. La seconda, invece, consiste nello sviluppo di condizioni di ossidazione che preservino l'eccesso enantiomerico impartito nella reazione di Michael enantioselettiva. Tuttavia, solamente la configurazione *E* del sistema stirenico ossidato, presenta la barriera energetica necessaria alla chiralità assiale. In questo lavoro sono stati testati numerosi agenti ossidanti al fine di ottenere nitrovinilnaftaline a chiralità assiale e configurazionalmente stabili.

## Abstract

This thesis deals with the development of an enantioselective synthesis of atropisomeric nitrovinyl-naphthalene systems using the *central-to-axial-chirality conversion approach*. This methodology involves an initial organocatalytic enantioselective Michael addition of a nucleophile, the diphenylphosphonate, to a trans- $\beta$ -nitrostyrene derivative followed by an oxidation step that converts the central chirality in axial chirality. Two main challenges have been addressed in order to achieve this goal. The former consists in the selection of suitable substrates bearing the appropriate substituents that allow for the best compromise between reactivity and enantioselectivity in the organocatalytic Michael addition. Furthermore, the substrate should also possess the steric hindrance required to achieve configurational stability of the stereogenic axis of the desired product. The latter deals with the development of oxidation conditions that preserve the enantiopurity imparted by the enantioselective addition. However, unlike the *Z* isomer, only the *E* configuration of the styrene system, displays the proper energetic barrier in order to obtain the axially chiral products. In this work, various oxidizing agents have been tested in order to attempt the synthesis of atropisomeric nitrovinyl-naphthalenes.



# Sommario

---

<b>1. Introduzione.....</b>	<b>1</b>
1.1 Organocatalisi.....	1
1.1.1 Catalisi mediata da acidi di Brønsted.....	7
1.2 Atropoisomeri.....	10
1.2.3 Metodologie sintetiche per l'ottenimento di sistemi atropoisomerici.....	14
1.2.3.1 Reazioni di cross-coupling.....	14
1.2.3.2 Risoluzioni cinetiche dinamiche (DKR).....	16
1.2.3.3 Desimetrizzazione di un sistema <i>meso</i> .....	17
1.2.3.4 Ring-construction.....	18
1.2.3.5 Central-to-axial chirality conversion approach.....	19
1.3 Alcheni chirali.....	24
<b>2. Scopo della tesi.....</b>	<b>28</b>
<b>3. Discussione dei risultati.....</b>	<b>31</b>
3.1 Sintesi del primo substrato 1a.....	31
3.1.1 Reazione catalitica asimmetrica di Michael sul prodotto 1a.....	32
3.1.2 Reazione di ossidazione per la sintesi del nitroalchene chirale ( <i>E</i> )-4a.....	36
3.2 Sintesi del secondo substrato 1b.....	43
3.2.1 Reazione catalitica asimmetrica di Michael sul prodotto 1b.....	43
3.3 Sintesi del terzo substrato 1e.....	46
3.3.1 Reazione catalitica asimmetrica di Michael sul prodotto 1e.....	50
3.3.2 Reazione di ossidazione per la sintesi del nitroalchene chirale ( <i>E</i> )-4e.....	52
<b>4. Conclusioni e prospettive future.....</b>	<b>56</b>

<b>5. Procedura sperimentale.....</b>	<b>58</b>
5.1 Note generali.....	58
5.2 Procedura generale per nitroolefine 1a e 1e (reazione di Henry).....	59
5.3 Sintesi del ( <i>E</i> )-2-metossi-1-(2-nitrovinil) naftalene 1b.....	60
5.4 Procedura generale per le addizioni di Michael organocatalitiche...	61
5.5 Sintesi del prodotto ossidato 4a.....	62
5.6 Sintesi del 8-iodonaftalen-2-olo 7.....	63
5.7 Sintesi della 2-idrossi-8-iodo-1-naftaldeide 5c.....	64
5.8 Sintesi del 8-iodo-2-metossi-1-naftaldeide 5d.....	65
5.9 Sintesi del difenil (2-iodo-1-(8-iodo-2-metossinaftalen-1-il)-2-nitroetil)fosfonato 9.....	66
<b>6. Bibliografia.....</b>	<b>67</b>



# 1. Introduzione

## 1.1 Organocatalisi

La maggior parte delle molecole organiche presenti in natura esistono come unico enantiomero e lo sviluppo di metodologie sintetiche dirette di tali composti rappresenta ai giorni nostri uno dei campi di ricerca più avanzati e sofisticati della chimica organica. Fino ad una decina di anni fa sostanze di importante impiego in campo farmaceutico, agrochimico e di chimica fine sono state ottenute prevalentemente tramite l'uso di enzimi e complessi organometallici di metalli di transizione. Tuttavia, negli ultimi anni i catalizzatori organici, altrimenti detti organocatalizzatori stanno vivendo un periodo di rapido sviluppo e crescita.

Il termine organocatalisi è stato coniato alcuni anni fa da MacMillan che ha voluto razionalizzare i nuovi concetti di catalisi "metal-free" nati in alcuni gruppi di ricerca agli inizi degli anni Novanta.<sup>1</sup>

Questi catalizzatori sono costituiti da piccole molecole che non contengono elementi metallici nella loro struttura e sono capaci, in quantità substechiometriche, di promuovere reazioni chimiche. Come detto, questo nuovo campo ha avuto uno sviluppo improvviso tanto da divenire in pochissimo tempo il terzo pilastro della catalisi asimmetrica (Figura 1).

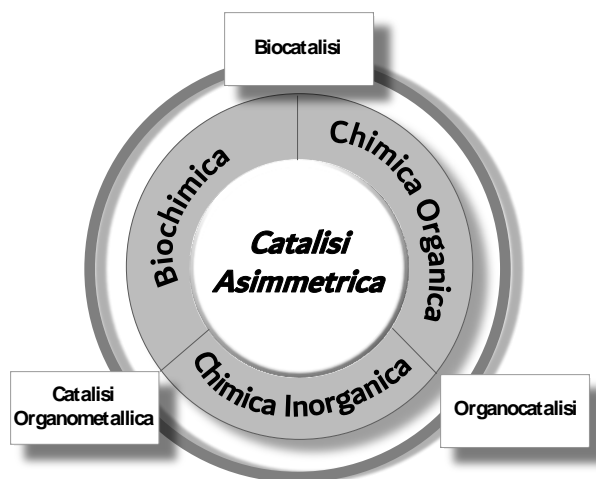


Figura 1. Rappresentazione schematica dei tre pilastri della catalisi asimmetrica

La sua crescente importanza nel panorama della sintesi asimmetrica e nelle tecnologie industriali è dovuta alla versatilità degli organocatalizzatori. Difatti, possono combinare semplicità operativa, facile maneggiabilità e blande condizioni di reazione. A questi vantaggi si aggiungono la notevole eco-compatibilità, bassa tossicità e resistenza dovuta al fatto che nei processi organocatalitici non vengono impiegati metalli di transizione.



Gli enzimi al contrario sono piuttosto costosi, sono specifici per determinate trasformazioni, sono poco stabili e la loro attività dipende fortemente dalle condizioni alle quali sono sottoposti. Anche i complessi organometallici sono spesso molto sensibili sia all'umidità che alla presenza di ossigeno, e richiedono il più delle volte condizioni di reazioni particolari come solventi anidri, atmosfera inerte e basse temperature di reazione.

Diversi studi si sono concentrati per chiarire i meccanismi che vi sono alla base della catalisi organica e, grazie all'interazione tra dati sperimentali e modelli teorici, è stato possibile sviluppare nuovi catalizzatori destinati a risolvere specifici problemi che si incontrano nelle sintesi. Tali catalizzatori, infatti, non sono specifici per determinati substrati, ma per particolari gruppi funzionali e spesso permettono di ottenere entrambi gli enantiomeri del prodotto desiderato invertendo semplicemente la configurazione assoluta del catalizzatore impiegato. Per questo motivo sono stati denominati *catalizzatori privilegiati*<sup>2</sup> in quanto sono in grado di catalizzare un'ampia gamma di reazioni in modo efficiente dal punto di vista della selettività e enantioselezione anche se con bassi valori di TONs e TOFs se paragonati a quelli ottenibili con catalizzatori metallici.

Il primo esempio di catalisi ad opera di acidi di Brønsted chirali fu riportato nel 1998 da Jacobsen<sup>3</sup> per la reazione di idrocianazione enantioselettiva di Strecker catalizzata da derivati tioureidici **A**<sub>1</sub> come quello riportato in Figura 2. Questi catalizzatori agiscono come donatori di legame a idrogeno senza l'intervento di catalizzatori metallici chirali a base di acidi di Lewis difficili da maneggiare, sensibili all'acqua e all'ossigeno.

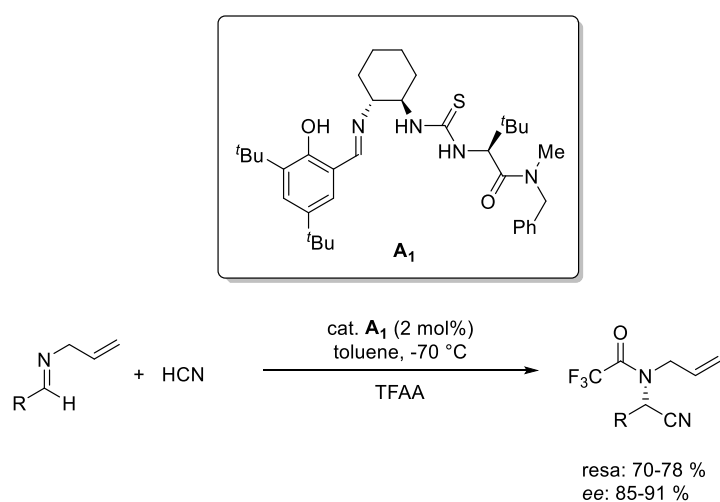


Figura 2. Reazione di Strecker catalizzata da un derivato della tiourea

Nel 2003 sono stati svolti eccellenti lavori su etero-Diels-Alder enantioselettive riportate da Rawal utilizzando il TADDOL (**B**).<sup>4</sup>

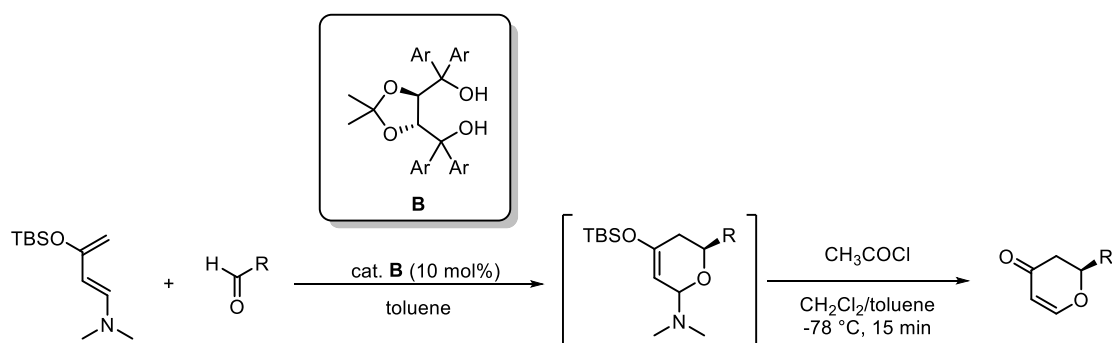


Figura 3. Etero-Diels-Alder promossa dal TADDOL

Altri studi vedono l'applicazione del BINOL (**C**) in quanto presenta chiralità assiale a simmetria  $C_2$ . Entrambi gli enantiomeri del BINOL sono disponibili commercialmente e sono molte le procedure note per l'introduzione di sostituenti in posizione 3 e 3' che comportano miglioramenti sterici ed elettronici in quanto consentono di creare appropriati ambienti chirali sul sito attivo dell'organocatalizzatore. Esistono, inoltre, acidi fosforici chirali derivanti dal BINOL come quelli sviluppati da Terada<sup>5</sup> e Akiyama nel 2004 (**D**<sub>1</sub>).<sup>6</sup>

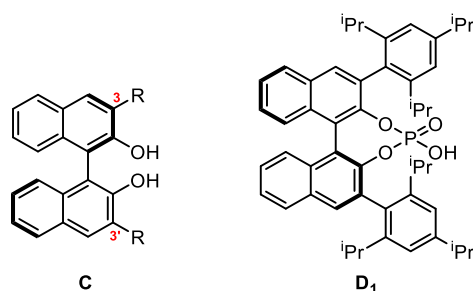


Figura 4. Derivati del BINOL a sinistra, esempio di acido fosforico chirale a destra

Un vantaggio delle squarammidi chirali come organocatalizzatori è la semplice preparazione. La prima squarammide chirale **E** utilizzata da Rawal<sup>7</sup> come organocatalizzatore può essere sintetizzata in soli due step e prevede l'utilizzo di materiali di partenza facilmente disponibili commercialmente (Figura 5). Infatti, il dimetilsquarato viene prima fatto reagire con l'ammina a dare la squarammide e successivamente viene aggiunto l'alcaloide della *Cinchona* più opportuno.

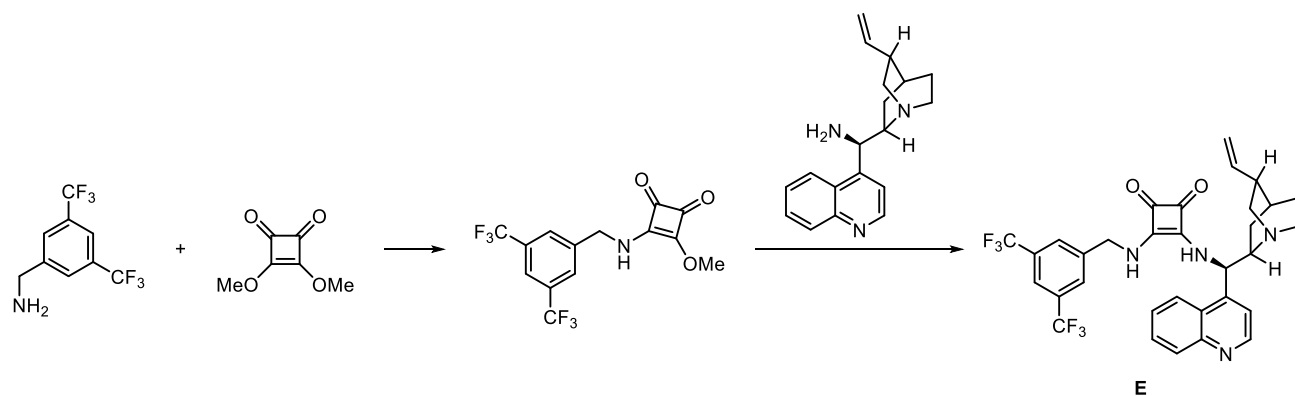


Figura 5. Sintesi della squaramide chirale di Rawal

In entrambi gli step di sintesi il prodotto precipita e ciò permette di evitare purificazioni mediante colonna cromatografica. Dato che gli alcaloidi della *Cinchona* (Figura 6), hanno avuto un grande successo nella catalisi asimmetrica, numerosi gruppi si sono impegnati anche nell'ottimizzazione della sintesi del catalizzatore stesso, arrivando a sviluppare metodologie one-pot che permettono di ottenere numerose variazioni strutturali.

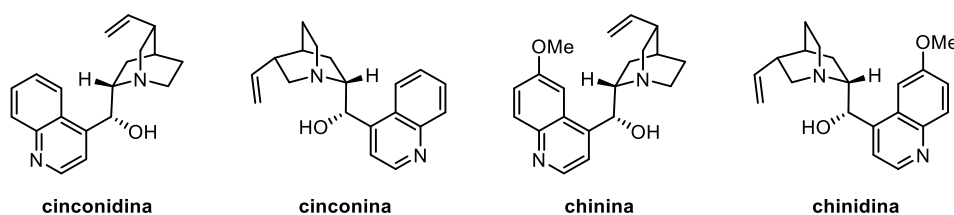


Figura 6. Alcaloidi della Cinchona

I catalizzatori mostrati in Figura 7 sviluppati dal gruppo di ricerca di MacMillan<sup>8</sup> (F) e dai gruppi di ricerca di Jørgensen e da quello di Hayashi<sup>9</sup> (G) hanno permesso di istituire un nuovo campo dell'organocatalisi. L'amminocatalisi, infatti, prevede l'impiego di ammine chirali per l'attivazione di composti carbonilici attraverso la formazione di veri e propri legami covalenti tra il substrato e il catalizzatore.

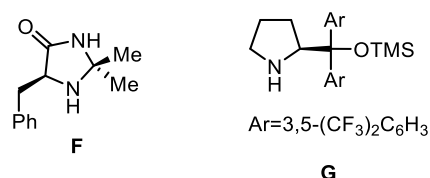


Figura 7. Catalizzatori di MacMillan e Jørgensen-Hayashi

Proprio per questo motivo questi catalizzatori si sono rivelati molto versatili perché riescono a promuovere numerose reazioni sfruttando dei metodi di attivazioni noti e facilmente

prevedibili. Ad esempio, l'imidazolidinone **F** è stato impiegato in reazioni asimmetriche di Diels-Alder tra aldeidi  $\alpha$ ,  $\beta$ -insature e dieni elettronricchi. In Figura 8 è mostrata la formazione di un imminio ione chirale ed enantiopuro che permette di aumentare il carattere elettrofilico del carbonio in posizione  $\beta$  al carbonile favorendo, dunque, l'attacco nucleofilo intramolecolare in questa reazione periciclica.

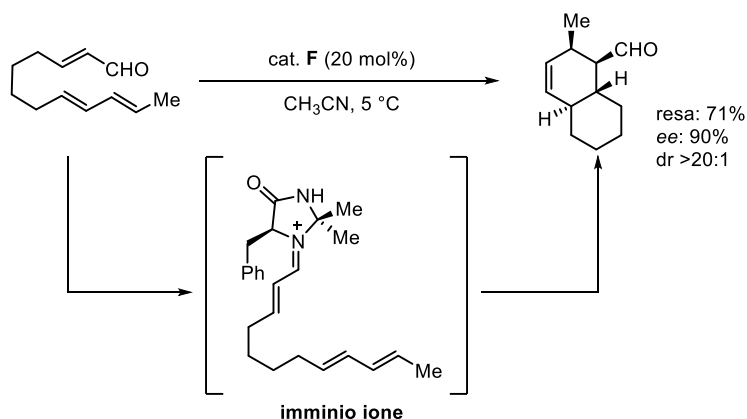


Figura 8. Reazione di Diels-Alder promossa dal catalizzatore di MacMillan

Nell'esempio mostrato in Figura 9, invece, il catalizzatore di Jørgensen-Hayashi **G** permette di funzionalizzare le aldeidi in posizione  $\alpha$  al gruppo carbonilico in maniera altamente diastereo- ed enantioselettiva. In questo caso l'aldeide viene attivata tramite formazione dell'intermedio enamminico notevolmente più nucleofilo del corrispondente enolo.

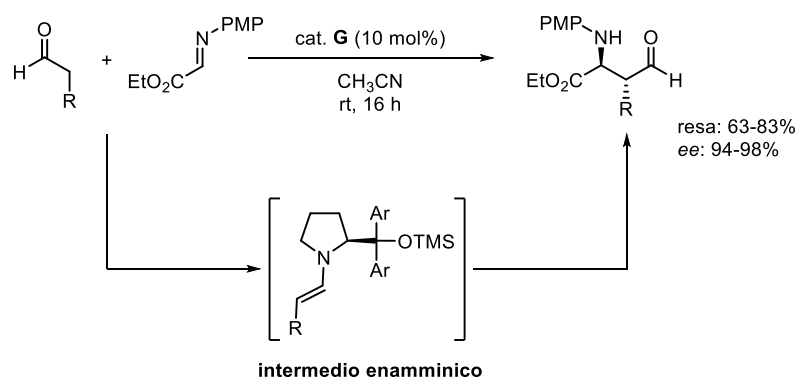


Figura 9. Reazione di Mannich promossa dal catalizzatore di Jørgensen-Hayashi

In generale, gli organocatalizzatori esplicano essenzialmente due funzioni: da una parte essi sono responsabili dell'attivazione del nucleofilo o dell'elettrofilo di una data reazione (o di entrambi nel caso di catalizzatori bifunzionali) e, dall'altra, inducono enantioselettività nella reazione. Il catalizzatore si comporta come uno schermo, bloccando preferenzialmente una

delle due facce prochirali del substrato in maniera tale che la reazione con il relativo elettrofilo o nucleofilo avvenga solamente dal lato libero.

L'enantioselettività nell'organocatalisi può essere spiegata attraverso il modello di interazione a tre punti ideato da Ogston<sup>10</sup> che spiega come un enzima possa distinguere due enantiomeri. L'ipotesi prende in considerazione un centro chirale tetraedrico  $sp^3$  dove:

- 1) Il catalizzatore chirale deve essere in grado di differenziare due stati di transizione enantiomerici di una reazione;
- 2) È necessario che lo stato di transizione tetraedrico interagisca con il catalizzatore in tre posizioni (A, B, C - A', B', C') come riportato in Figura 10;
- 3) Le interazioni possono essere di qualsiasi natura (legame a idrogeno, coordinazione, interazione ioniche, Van Der Waals...)

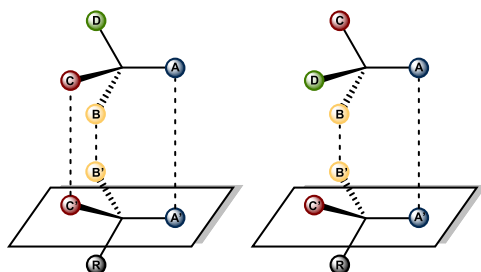


Figura 10. Illustrazione del modello di Ogston

Allo scopo di dare una visione generale sulla varietà di reazioni organocatalitiche presenti in letteratura e sui relativi meccanismi catalitici, List ha classificato i vari tipi di catalizzatori in quattro categorie diverse: *basi di Lewis*, *acidi di Lewis*, *basi di Brønsted* e *acidi di Brønsted* descrivendo i corrispondenti cicli catalitici semplificati (Figura 11).

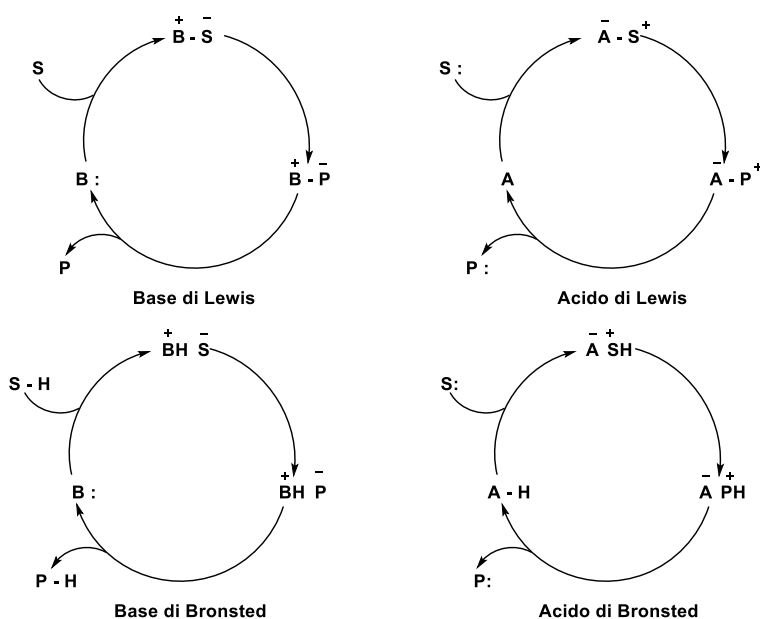


Figura 11. Cicli catalitici classificati da List

Le basi di Lewis (**B:**) iniziano il ciclo catalitico attraverso una addizione nucleofila al substrato (**S**). Il complesso risultante subisce la reazione e successivamente rilascia il prodotto (**P**) mentre il catalizzatore torna nel ciclo.

Il catalizzatore acido di Lewis (**A**) attiva i substrati nucleofili (**S:**) e rilascia il prodotto ed il catalizzatore in maniera simile. D'altro canto, il ciclo catalitico della base di Brønsted (**B:**) inizia con parziale o completa deprotonazione. Analogamente il ciclo catalitico di un acido di Brønsted comincia con parziale o completa protonazione di un substrato elettronrico.

### 1.1.1 Catalisi mediata da acidi di Brønsted

Come si evince dalla Figura 12 la catalisi mediata da acidi di Brønsted si può suddividere in due casi limite: *catalisi acida generica (a)* e *catalisi acida specifica (b)*.

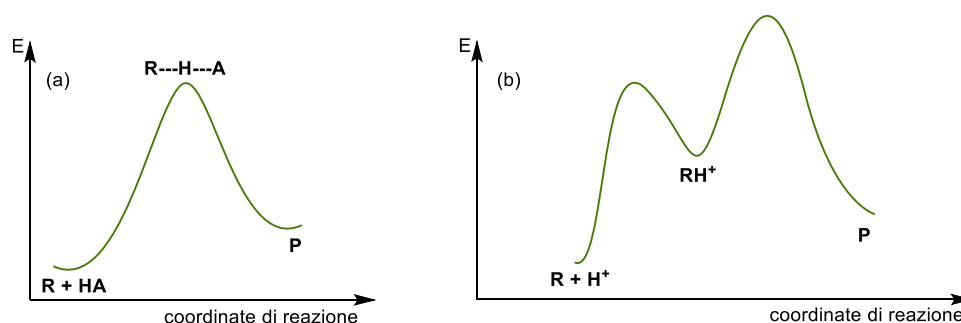


Figura 12. Diagrammi energetici riguardanti i due modelli di catalisi mediata da acidi di Brønsted

La catalisi acida generica (GAC) implica il trasferimento parziale di un protone da un acido debole al substrato durante il *rate-determining step*. La catalisi acida specifica (SAC), invece, comporta una rapida protonazione del substrato seguita dal *rate-determining step*, che è accelerato rispetto alla reazione non catalizzata a causa della maggiore reattività del composto protonato. Inoltre, l'induzione chirale è determinata dalla formazione del complesso tramite interazioni elettrostatiche.

Nella GAC rientra la catalisi attraverso la formazione di legami a idrogeno (come avviene nella catalisi enzimatica) che si formano nello stato di transizione. Come già riportato nel paragrafo precedente nel 1998, Jacobsen scoprì che derivati ureidici e tioureidici enantiopuri catalizzavano in maniera enantioselettiva la reazione Strecker di idrocianazione asimmetrica di immine derivanti da aldeidi alifatiche o aromatiche (Figura 13).<sup>11</sup>

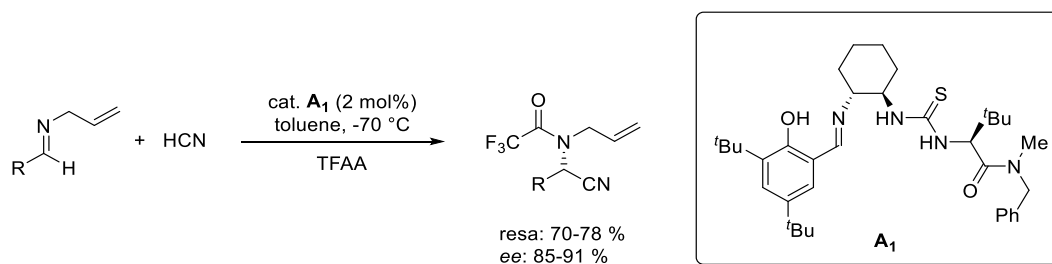


Figura 13. Reazione di Strecker catalizzata dalla tiourea **A**

Nello stato di transizione mostrato in Figura 14 si evince che il catalizzatore è in grado di discriminare le due facce enantiotopiche del substrato imminico tramite la formazione di legami a idrogeno con l'azoto dell'immina favorendo quindi l'attacco del nucleofilo sulla faccia *Si* dell'immina.

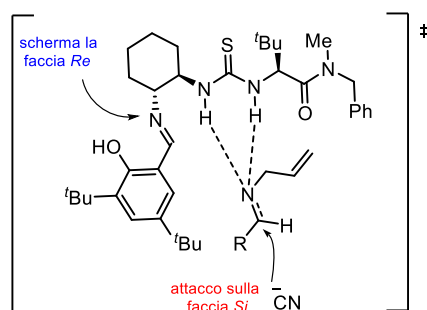


Figura 14. Stato di transizione della reazione di Strecker catalizzata dalla tiourea **A**

Un esempio di catalisi acida specifica, invece, è quello riportato da Akiyama<sup>12</sup> nel 2004 dove gli acidi fosforici chirali derivati dal BINOL (**D**<sub>2</sub>) sono catalizzatori efficienti per la reazione di Mannich (Figura 15).

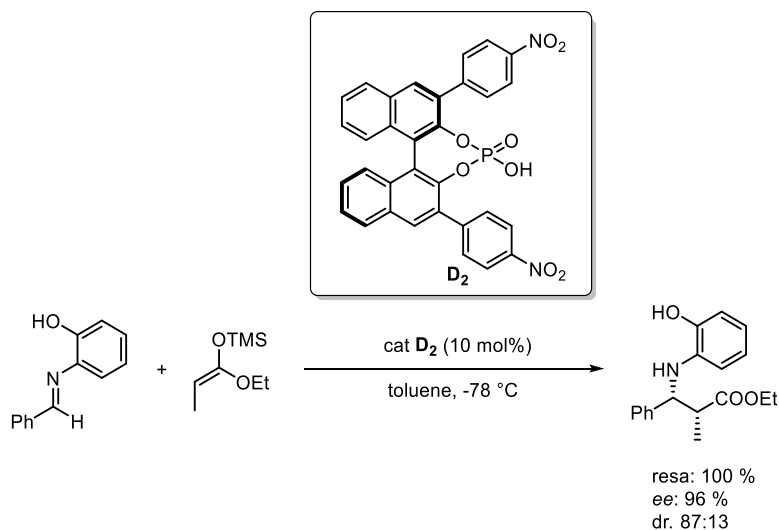


Figura 15. Reazione di Mannich catalizzata dall'acido fosforico chirale **D**<sub>2</sub>

In Figura 16 è illustrato l'acido fosforico **D<sub>2</sub>** che coordina sia il gruppo ossidrilico della salicimmina attraverso il sito basico di Brønsted sia l'azoto imminico tramite il sito acido di Lewis rappresentato in verde, obbligando i reagenti ad esporre una determinata faccia. L'induzione chirale, invece, è conferita dalla tasca chirale creata dai gruppi in posizione 3 e 3' di stereocontrollo: il nucleofilo utilizzando la faccia *Si*, attacca la faccia più libera della salicimmina (*Re*), come si può vedere dalla proiezione di Newman.

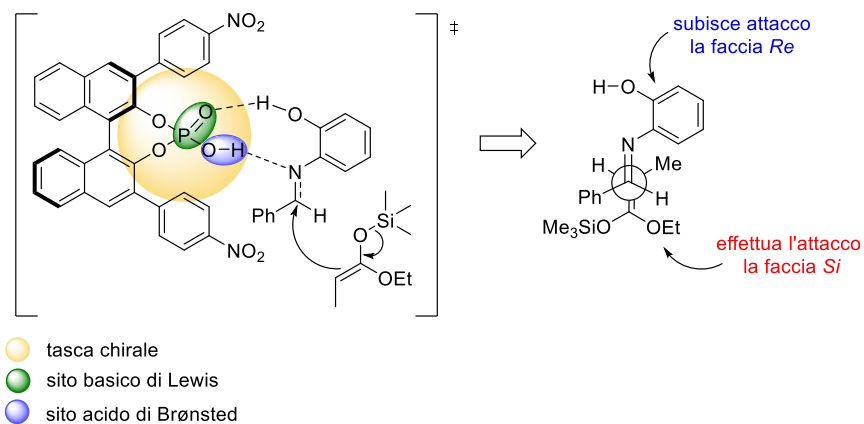


Figura 16. Stato di transizione della reazione di Mannich catalizzata da acidi fosforici chirali



## 1.2 Atropoisomeri

La chiralità gioca un ruolo cruciale nei processi biologici e per questo motivo la sintesi asimmetrica è stata un tema centrale di ricerca nel campo della chimica organica.

La categoria di stereoisomeria più ampiamente documentata è quella della chiralità centrale, o puntuale che generalmente si riferisce alla disposizione geometrica dei sostituenti di un singolo atomo di carbonio, ed è tipicamente designata con descrittori *R* o *S*. Recentemente, sono state studiate altre tipologie di molecole chirali che presentano chiralità assiale, chiralità elicoidale o chiralità planare in quanto queste molecole possono trovare impiego nella catalisi asimmetrica (Figura 17).<sup>13</sup>

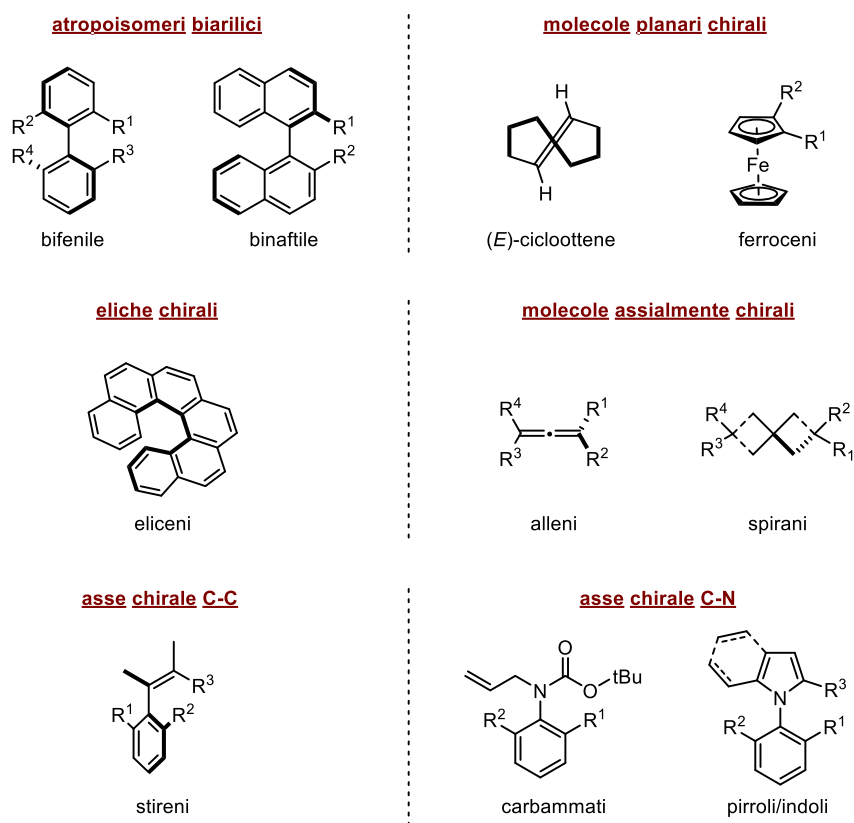


Figura 17. Esempi con varie forme di chiralità

I composti a chiralità assiale, a differenza delle molecole che presentano chiralità centrale, non presentano centri stereogenici. Tuttavia, grazie alla presenza di un asse chirale e alla particolare disposizione non planare dei sostituenti lungo tale asse non è possibile una sovrapposizione tra le due immagini speculari e si formano quindi enantiomeri. Quando la barriera energetica di rotazione attorno ad un legame singolo è sufficientemente alta, si generano due conformazioni che possono essere isolate a temperatura ambiente come specie chimiche distinte.

Proprio per questo motivo Kuhn<sup>14</sup> conìò il termine "atropoisomero" (dal greco, dove *a* significa "non" e *tropos* significa "ruota") riferendosi alla rotazione limitata attorno ad un singolo legame. In Figura 18 è mostrato come la presenza di sostituenti in posizione orto legati ai carboni 1, 1' e 2, 2' impediscano la rotazione attorno all'asse.

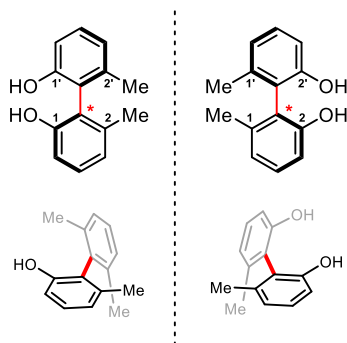


Figura 18. Esempio di atropoisomero orto-sostituito

Öki nel 1983 propose che la principale caratteristica distintiva tra atropoisomeri e rotameri consiste nel possedere un tempo di emivita pari o superiore a 1000 secondi corrispondente ad una barriera energetica di 23,3 kcal/mol a temperatura ambiente (25 °C).<sup>15</sup>

A differenza della chiralità puntuale, che può essere alterata solo attraverso la rottura e la riformazione di legami chimici, gli atropoisomeri sono soggetti all'interconversione delle due forme enantiomeriche tramite rotazione attorno al legame singolo passante per l'asse chirale e la velocità di interconversione è generalmente regolata dall'impedimento sterico o da effetti stereoelettronici.<sup>16</sup> Infatti, la stabilità rotazionale dell'asse chirale è altamente influenzata dalla temperatura. Un aumento della temperatura provoca la riduzione del tempo di emivita di uno dei due enantiomeri portando alla racemizzazione del prodotto a chiralità assiale. Ciò può essere verificato considerando l'equazione di Eyring che mette in relazione la costante cinetica di racemizzazione  $k$  ( $s^{-1}$ ) a diverse temperature con il valore della barriera energetica  $\Delta G^\ddagger$  (J/mol):

$$k = \frac{K \cdot k_b}{h} \cdot T \cdot e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (1)$$

Dove  $K$  è il coefficiente di trasmissione (0.5, adimensionale),  $h$  è la costante di Planck ( $6.63 \times 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$ ) e  $k_b$  è la costante di Boltzmann ( $1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K}$ ). Dunque, la costante cinetica di racemizzazione  $k$  permette di ottenere il tempo di emivita  $t_{1/2}$  secondo la relazione:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

Il processo di racemizzazione è un processo del primo ordine che può essere seguito tramite HPLC su fase stazionaria chirale. Monitorando l'eccesso enantiomerico a temperatura costante  $T$  e a diversi intervalli di tempo, è possibile calcolare l'eccesso enantiomerico ( $ee$ ) in funzione del tempo. Tracciando il logaritmo naturale di  $ee$  contro il tempo si ottiene una linea retta la cui pendenza fornisce la costante cinetica di racemizzazione  $k$ .

Una volta ottenuta la costante  $k$  a diverse temperature, è possibile determinare il valore dell'energia della barriera di attivazione sperimentale  $\Delta G^\ddagger$ , tramite l'equazione di Eyring (1) riarrangiata e si ottiene<sup>17</sup>:

$$\ln(k/T) = \ln(k_b/h) - \Delta H^\ddagger/RT + \Delta S^\ddagger/R \quad (2)$$

Dunque, se il tempo di emivita è sufficientemente elevato ovvero pari ad almeno 1000 s con barriera energetica rotazionale pari a 23.3 kcal/mol è possibile isolare le due forme enantiomeriche.

Generalmente, affinché un sistema biarilico sia stabile a temperatura ambiente è necessario che siano presenti almeno tre sostituenti in posizione orto rispetto ai carboni recanti l'asse. Inoltre, i sostituenti presenti sullo stesso anello arilico devono essere diversi tra loro, al fine di evitare la presenza di un piano di simmetria responsabile di forme *meso* (Figura 19).

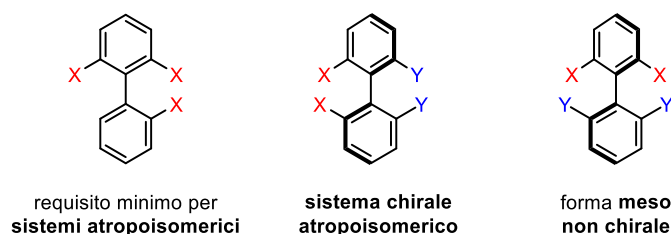


Figura 19. Requisiti minimi per l'ottenimento di sistemi atropisomerici chirali stabili configurazionalmente

Gli atropoisomeri possono essere definiti utilizzando la regola della chiralità, vale a dire, con la nomenclatura *Ra* e *Sa* usando le regole Cahn – Ingold – Prelog (CIP) oppure è possibile utilizzare i descrittori *P* ed *M* utilizzando le regole di elicità.

Per assegnare i descrittori *M* e *P* nei sistemi atropoisomerici è necessario effettuare un'analisi della proiezione di Newman lungo l'asse stereogenico. Una volta assegnata la massima priorità ai sostituenti in orto, secondo le regole CIP, l'analisi viene condotta seguendo il percorso più breve per sovrapporre il sostituito a massima priorità sull'anello più vicino all'osservatore a quello di grado più alto dell'altro anello (nel caso mostrato in Figura 20 da X ad X'). Se questa rotazione è condotta in senso antiorario come in **a**, si assegna il descrittore *M* (*minus*); se è in senso orario come in **b**, allora il descrittore è *P* (*plus*).<sup>18</sup>

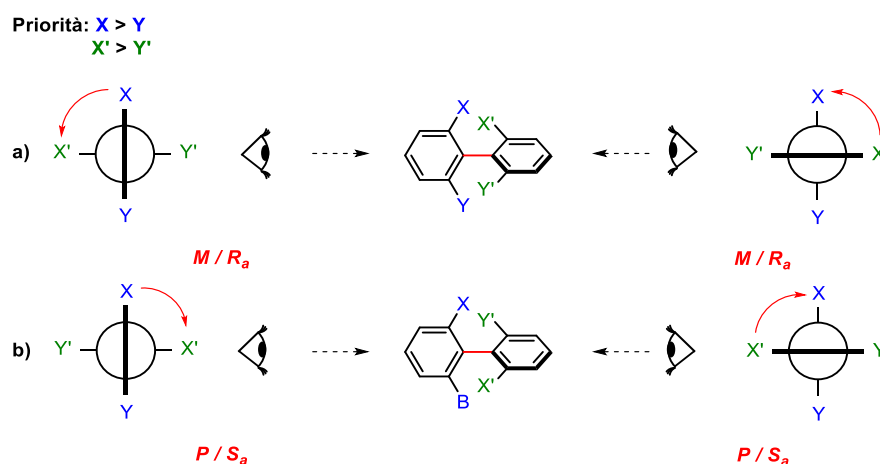


Figura 20. Assegnazione dei descrittori in specie biariliche chirali

In alternativa, tutti e quattro i gruppi possono essere classificati in base alle regole CIP, con priorità generale assegnata ai gruppi sull'atomo "frontale" della proiezione di Newman. Le due configurazioni sono chiamate *Ra* e *Sa* in analogia a *R/S* per un tradizionale stereocentro tetraedrico.

## 1.2.3 Metodologie sintetiche per l'ottenimento di sistemi atropoisomerici

Di recente, il crescente interesse nella sintesi di composti a chiralità assiale ha portato allo sviluppo di numerose metodologie sintetiche capaci di ottenere questi particolare composti in modo sempre più efficiente. Le strategie più ricorrenti sono le reazioni di cross-coupling, risoluzioni cinetiche dinamiche (DKR), desimetrizzazione, ring-construction e la central-to-axial chirality conversion approach.

### 1.2.3.1 Reazioni di cross-coupling

Le reazioni di *cross coupling* sono probabilmente tra le metodologie maggiormente utilizzate nella sintesi di composti atropoisomerici in quanto sfruttano l'accoppiamento diretto arile-arile in modo atroposelettivo, ovvero, la costruzione dell'asse stereogenico avviene contemporaneamente all'induzione asimmetrica. Esistono diverse opzioni per introdurre le informazioni stereochimiche, divisibili in approcci diastereo- ed enantioselettivi (Figura 21).

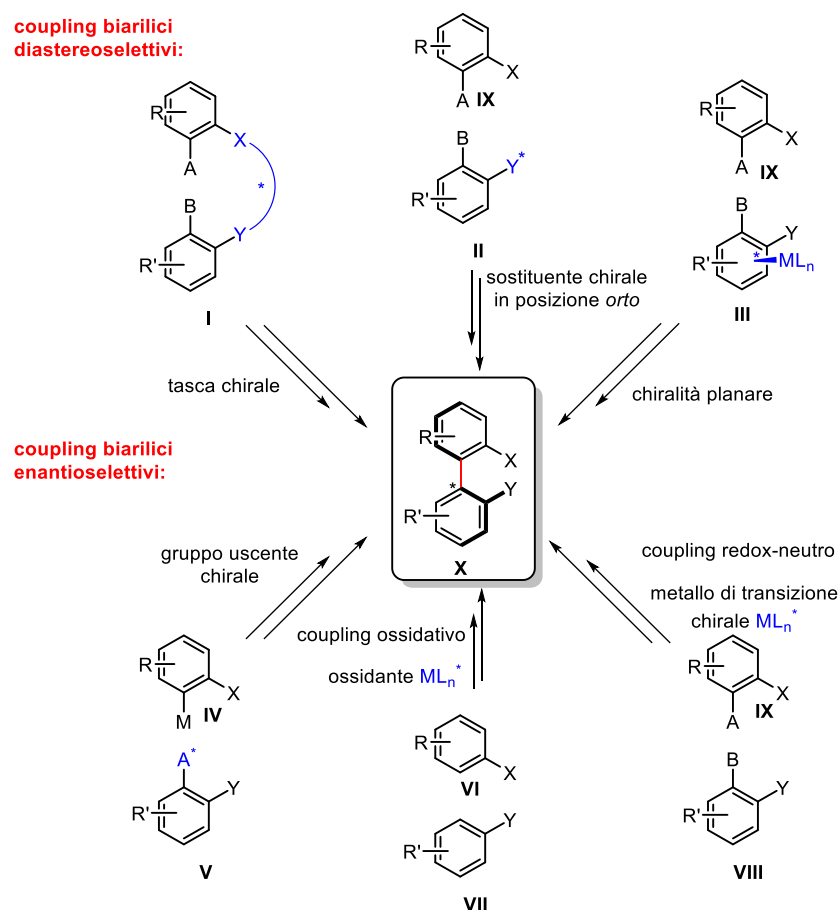


Figura 21. Strategie di coupling per la formazione di assi biarilici atropoisomerici

I *coupling biarilici diastereoselettivi* sono stati realizzati mediante tre diverse strategie: la più semplice prevede l'utilizzo di un catalizzatore capace di creare un'ansa chirale nella quale ospitare i due substrati arilici, consentendo successivamente una reazione intramolecolare favorevole (**I**→**X**). Le reazioni di coupling intermolecolare diastereoselettive possono essere effettuate utilizzando areni funzionalizzati con un ausiliario chirale in una delle posizioni orto accanto al sito reattivo (come in **IX** + **II**→**X**). Alternativamente, si può utilizzare un elemento chirale rimovibile come, per esempio, un complesso di organometallico (**IX** + **III**→**X**).

Un *approccio enantioselettivo* generale è stato ottenuto impiegando un gruppo chirale uscente, come in **V**, che è eliminato in fase di coupling (**IV** + **V**→ **X**). Sia i coupling ossidativi stechiometrici che quelli catalitici sono stati realizzati con reagenti a base di metalli (ad esempio con Cu) utilizzando leganti chirali, solitamente ammine, per indurre la stereoselettività (**VI** + **VII**→ **X**). Inoltre, sulla base di coupling redox-neutri tipo Suzuki (**IX** + **VIII**→ **X**), sono state sviluppate procedure enantioselettive che tipicamente impiegano quantità catalitiche di catalizzatori a base di palladio (0) in combinazione con leganti bidentati chirali (ammine o fosfine).

È importante tenere presente che, la costruzione di un composto biarilico configurazionalmente stabile è, per definizione, una reazione stericamente sfavorita, che spesso richiede condizioni drastiche per fornire i prodotti con rese ragionevoli. Questo, d'altra parte, può provocare una concomitante atropoisomerizzazione in corrispondenza dell'asse, determinando quindi una diminuzione della selettività. Pertanto, è necessario prestare attenzione alle condizioni di reazione impiegate in modo tale da non interferire con l'integrità stereochimica dell'asse biarilico.

### 1.2.3.2 Risoluzioni cinetiche dinamiche (DKR)

La risoluzione cinetica dinamica (DKR) è una delle più importanti tecniche per trasformare i derivati biarilici racemi in atropoisomeri enantiopuri. Questo metodo sfrutta la libera rotazione del legame  $\sigma$  nei reagenti che sarà bloccata nei prodotti dal processo stereoselettivo.

Il gruppo di Feng Shi,<sup>19</sup> ha sviluppato una metodologia catalizzata dagli acidi fosforici **D**<sub>1</sub> o **D**<sub>3</sub> che prevede la reazione di 3-naftilindoli **XI** con azodicarbossilati **XII** o orto-chinoni metidi derivanti dalla disidratazione di alcoli orto-idrossibenzilici **XIII** (Figura 22).

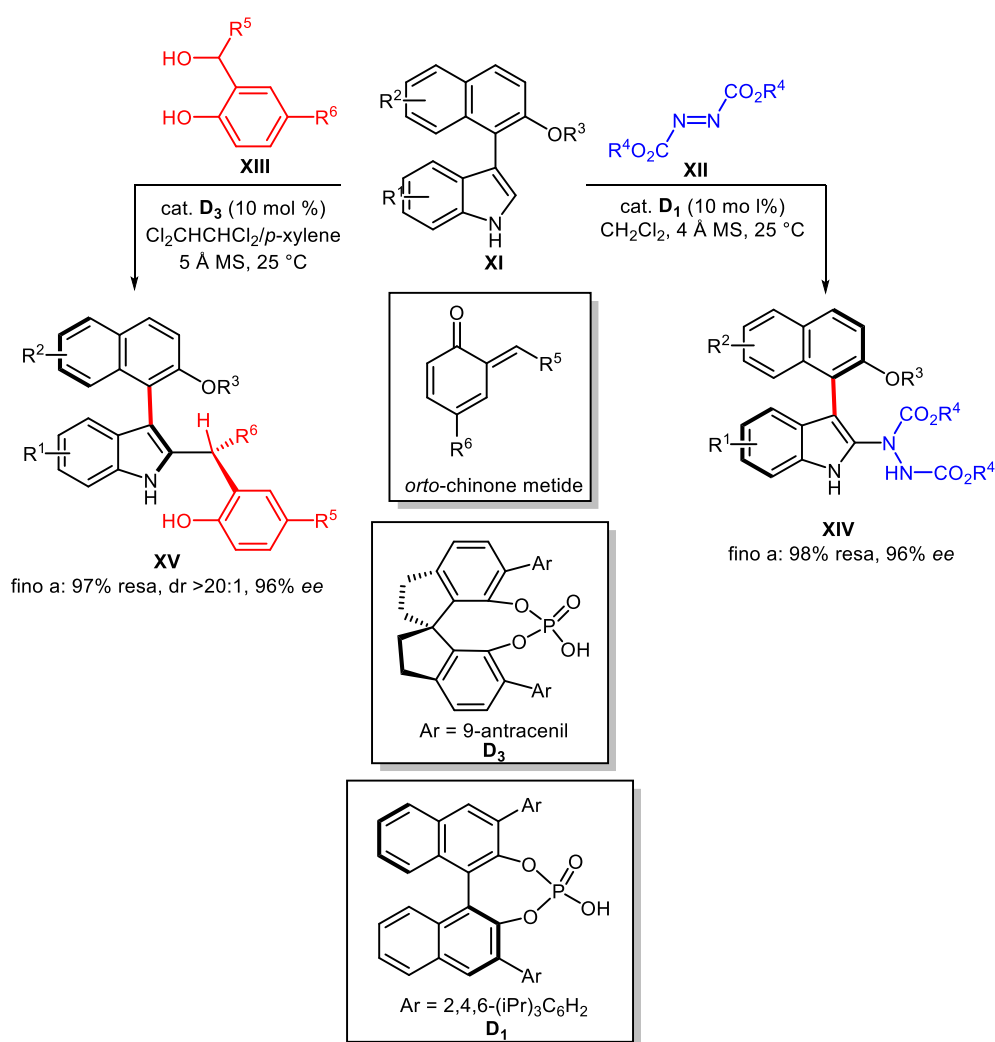


Figura 22. Preparazione di naftilindoli enantioarricchiti tramite DKR

In entrambi i casi, la funzionalizzazione dell'indolo in posizione-2, impedisce la rotazione lungo il legame  $\sigma$  che collega le due porzioni ariliche, portando alla formazione dei prodotti desiderati a chiralità assiale. La reazione con gli azodicarbossilati **XII** ha portato alla formazione dei prodotti **XIV**, mostrando esclusivamente chiralità assiale con un eccesso

enantiomerico del 96%, mentre **XIII** ha prodotto il composto **XV** recante un asse stereogenico e uno stereocentro contiguo: data la presenza dei due elementi di chiralità assiale e centrale si possono ottenere 4 diversi stereoisomeri. L'organocatalizzatore utilizzato nella reazione permette di ottenere una elevata diastereoselezione ( $dr > 20:1$ ) ed una elevata enantioselezione (fino a 96% di *ee*). Gli acidi fosforici chirali **D1** o **D3** si sono rivelati ottimi catalizzatori per queste trasformazioni, generando i rispettivi prodotti con rese elevate e ottime selettività.

### 1.2.3.3 Desimetrizzazione di un sistema *meso*

La trasformazione di sistemi biarilici, caratterizzati da una rotazione impedita lungo un asse meso, in prodotti chirali atropoisomerici richiede la desimetrizzazione di una porzione dell'arene che può essere realizzata tramite la modifica di uno dei suoi sostituenti. Harada<sup>20</sup> è riuscito a rimuovere la simmetria  $D_{2d}$  del 2,2',6,6'-tetraidrossibifenile **XVI** mediante la formazione di un ponte etereo a otto membri (**P-XVIII**) (Figura 23).

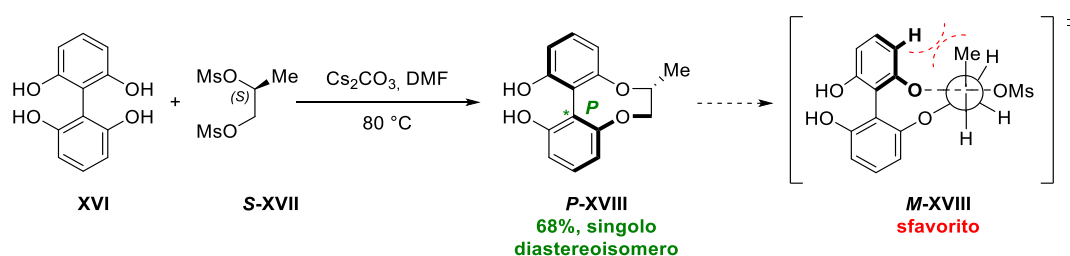


Figura 23. Desimetrizzazione di un sistema meso del 2,2',6,6'-tetraidrossibifenile

L'eterificazione di **XVI** con il dimesilato chirale **XVII** ha permesso di ottenere il biarile **XVIII** in forma diastereomericamente pura. Gli autori sono riusciti a razionalizzare il dato sperimentale attraverso modelli computazionali dimostrando che l'eccellente stereocontrollo è dato dalla formazione del secondo legame etereo. Essendo lo stato di transizione diastereomerico di tipo  $S_N2$ , la formazione di **M-XVIII** è sfavorita a causa delle interazioni steriche del sostituito metilico con l'anello aromatico. Tuttavia, questa strategia è limitata a composti biarilici meso 2,2',6,6'-tetraidrossi sostituiti.



### 1.2.3.4 Ring-construction

Oltre ai più classici coupling asimmetrici diretti e alle trasformazioni atroposelettive su sistemi biarilici già formati, un'ulteriore strategia per la costruzione di composti biarilici chirali è la cosiddetta *ring-construction*. In questo tipo di trasformazioni, l'induzione della chiralità di tipo assiale avviene tramite catalisi enantioselettiva o conversione di un centro stereogenico. Infatti, i gruppi di Gutnov e di Heller<sup>21</sup> sintetizzarono 2-aryl piridine (**XXI**) atropoisomeriche mediante una cicloaddizione [2+2+2] catalitica ed enantioselettiva. La reazione di **XIX** con nitrili alchilici o arilici **XX** in presenza di un catalizzatore a base di Cobalto (Figura 24) ha permesso di ottenere 2-aryl piridine con buone rese e purezze ottiche (93% di *ee*).

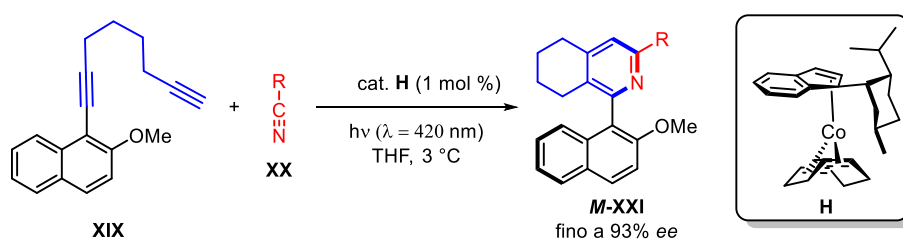


Figura 24. Sintesi enantioselettiva di 2-aryl piridine mediante cicloaddizione [2+2 +2]

Analogamente, Shibata<sup>22</sup> ha sviluppato delle cicloaddizioni [2+2+2] di dialchini di tipo **XXII** con alchini di tipo **XXIII** catalizzate da complessi chirali di Iridio per costruire il prodotto **XXV** caratterizzato da due assi chirali. Il legante chirale impiegato è stato il (*S,S*)-Me-duphos **XXIV** (Figura 25).

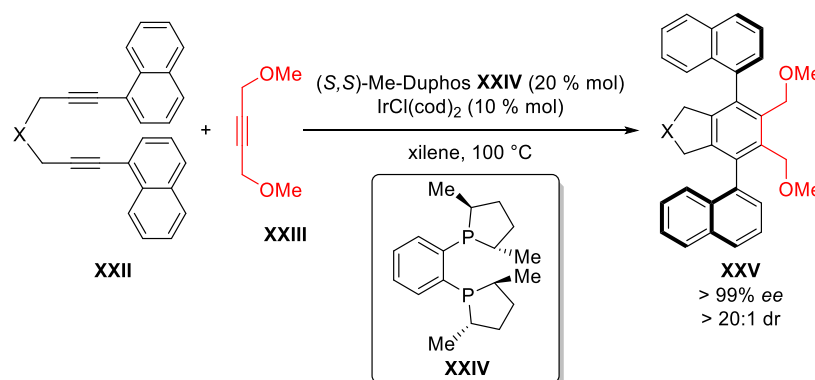


Figura 25. Sintesi di strutture ariliche dotate di doppio asse chirale

Questo studio ha permesso di ottenere eccellenti diastereoselezioni (la forma meso non è stata osservata) ed elevata enantioselettività (> 99% *ee*).

### 1.2.3.5 Central-to-axial chirality conversion approach

Il *central-to-axial chirality conversion* consiste nella trasformazione di un elemento stereogenico a chiralità centrale in chiralità assiale. La ritenzione dell'eccesso enantiomerico  $cp$  è calcolata come rapporto tra l'eccesso enantiomerico del prodotto a chiralità assiale e quello a chiralità centrale. Questo concetto era stato ipotizzato per la prima volta da Berson<sup>23</sup> nel 1955 in sistemi 4-aril-1,4-diidropiridinici chirali dove era prevista la simultanea distruzione dell'elemento di chiralità in C-4 e una formazione della 4-arilpiridina atropoisomerica. Tuttavia, solo dopo quasi 30 anni a causa di difficoltà sperimentali, questa trasformazione fu elegantemente dimostrata da Meyers (Figura 26).<sup>24</sup>

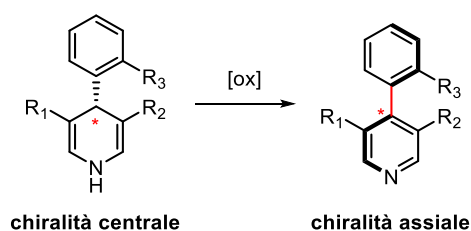


Figura 26. *Central-to-axial chirality conversion* proposto da Berson

Come mostrato in Figura 27, Berson fece reagire la chinolina **XXVI** enantiopura sia con 1-naftil litio che con 1-naftil magnesio bromuro e ottenne le tetraidrochinoline diastereomeriche desiderate (rispettivamente **XXVII** e **XXIX**). In seguito, ciascuna tetraidrochinolina è stata ossidata con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzochinone (DDQ) al fine di ottenere le 1-naftil-4-quinoline atropoisomeriche con ritenzione dell'eccesso enantiomerico ottenuto nell'addizione diastereoselettiva.

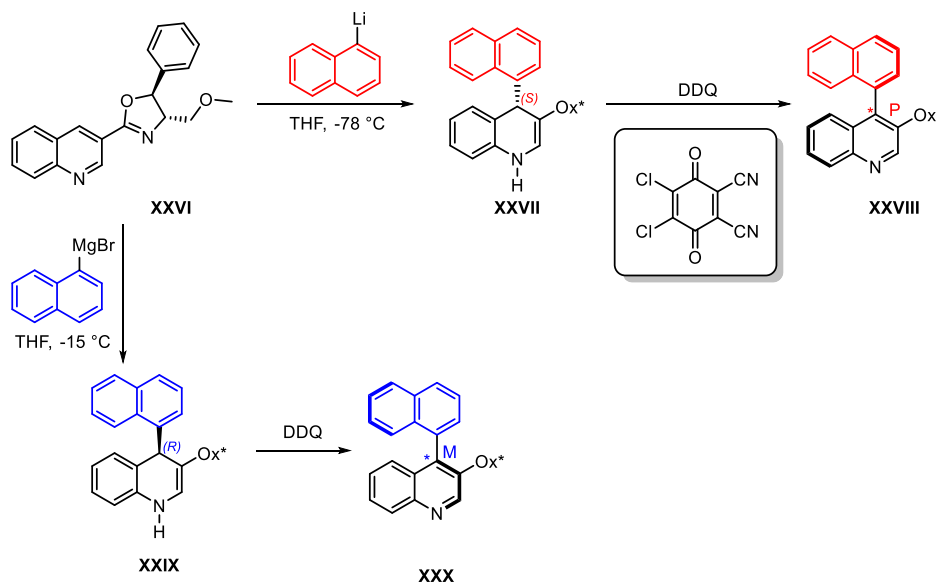


Figura 27. Primo esempio sintetico della strategia del *central-to-axial-chirality conversion approach*

Come aveva ipotizzato Berson, infatti, partendo da un prodotto a chiralità centrale (ad esempio **R-XXIX**) è possibile convertirlo nel corrispondente prodotto a chiralità assiale (**M-XXX**). Infatti, la rotazione attorno al legame sigma ( $sp^3$ - $sp^2$ ) della diidrochinolina è libera e si blocca solamente con l'ossidazione che porta alla formazione del legame biarilico  $sp^2$ - $sp^2$ .

Considerando i due conformeri **XXIX-magg** e **XXIX-min** dell'enantiomero **XXIX** (Figura 28), il processo di ossidazione porterà rispettivamente alla formazione dell'atropoisomero **XXX-magg** e **XXX-min**. Per esempio, ipotizzando una rapidissima interconversione tra le due conformazioni, se le ossidazioni avvenissero con velocità uguale allora si otterrebbe una miscela racemica partendo da un materiale enantiopuro. Se invece una costante cinetica di ossidazione prevalesse nettamente sull'altra allora solo una delle due conformazioni reagirà così rapidamente da rendere la velocità di ossidazione dell'altro conformero trascurabile. In questo caso si formerebbe un solo enantiomero a chiralità assiale con conseguente ritenzione dell'eccesso enantiomerico.

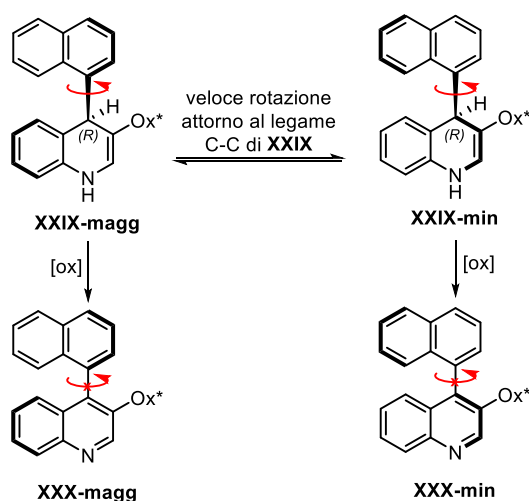


Figura 28. Processo di racemizzazione di un reagente enantiopuro nella metodologia del central-to-axial chirality conversion approach

La ritenzione totale dell'eccesso enantiomerico ottenuta da Berson può essere spiegata come segue osservando la Figura 29.

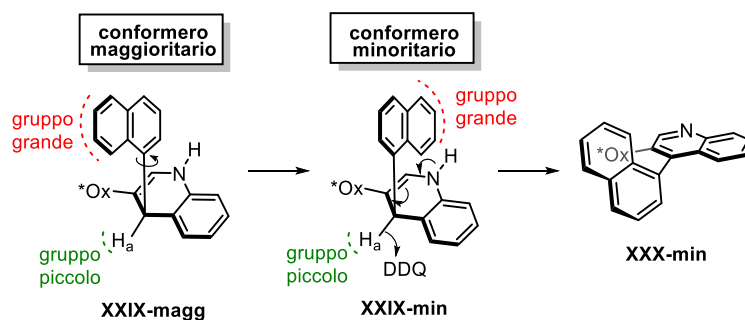


Figura 29. Meccanismo proposto da Berson

Il conformero **XXIX-magg** rispetto al conformero **XXIX-min** è molto più stabile in termini di ingombro sterico in quanto ha il *gruppo grande* dalla stessa parte del *gruppo piccolo*. Tuttavia, in questo conformero, l'idrogeno H<sub>a</sub> risulta essere molto più schermato che in **XXIX-min**. Questo aspetto rende il conformero **XXIX-min** molto più reattivo di **XXIX-magg** nei confronti del DDQ. Dunque l'ossidazione avviene selettivamente sul conformero **XXIX-min** a dare l'atropoisomero **XXX-min**.

Nel 2019 il gruppo di ricerca in cui ho svolto il tirocinio ha sviluppato una strategia enantioselettiva catalitica per la sintesi di sistemi indolo-chinolina a chiralità assiale.<sup>25</sup>

La metodologia si basa sulla cicloaddizione [4+2] a domanda elettronica inversa, reazione di Povarov, tra *N*-arilimine **XXXI** (elettronpovere) e 3-alchenilindoli **XXXII** (elettronricchi), catalizzata da acidi fosforici chirali, al fine di ottenere prodotti enantioarricchiti a chiralità centrale che vengono poi successivamente convertite nei corrispondenti prodotti atropoisomerici per mezzo di un'ossidazione mediata da DDQ sfruttando il "central to axial chirality conversion approach". Con questa metodologia è stato possibile ottenere prodotti atropoisomerici con elevata ritenzione dell'eccesso enantiomerico (Figura 30).

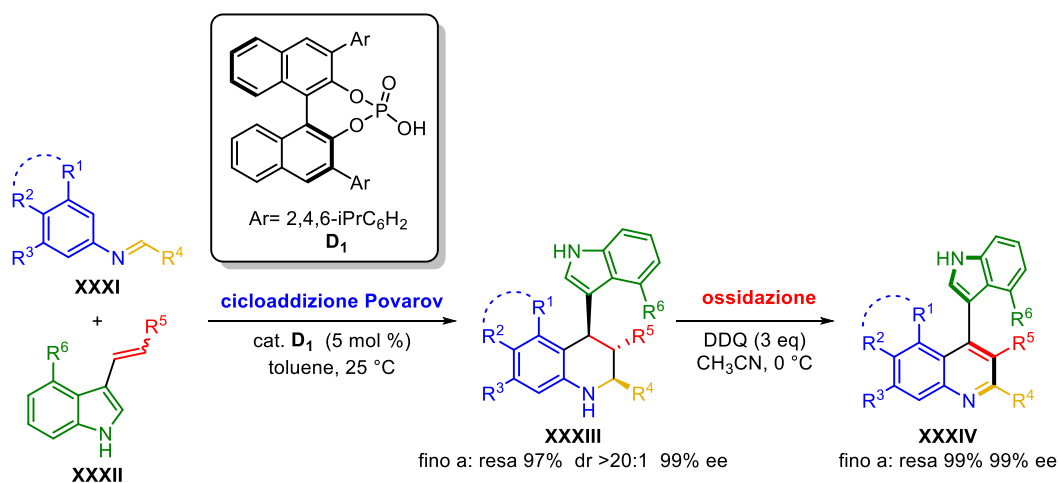


Figura 30. Cicloaddizione catalitica di Povarov e conversione della chiralità centrale in assiale

La metodologia ha mostrato un'ampia tolleranza nei confronti di diverse modifiche del substrato ottenendo i prodotti desiderati **XXXIV** con ottime rese, e ottimi valori di eccesso enantiomerico; questa metodologia ha inoltre permesso di realizzare prodotti recanti ben due assi stereogenici (Figura 31).

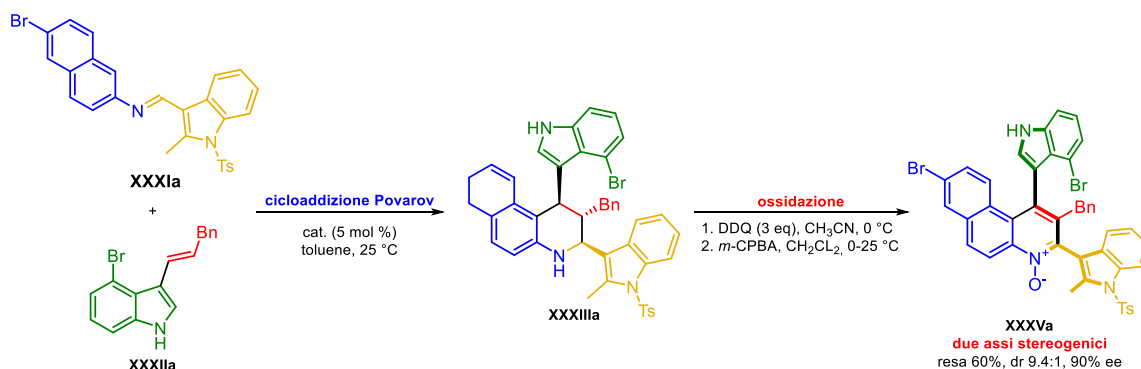


Figura 31. Sintesi di prodotti recanti due assi stereogenici

Dai calcoli DFT è stato inoltre possibile risalire alla configurazione stereo-regiochimica assoluta dei prodotti **XXXIV** ossidati. Per poter spiegare il processo di ossidazione e rendere più semplici i modelli computazionali è stata ipotizzata la formazione di un complesso stabile a trasferimento di carica tra il DDQ e l'enammina **XXXVII** derivante dalla tautomeria con l'immina **XXXVI** (Figura 32).

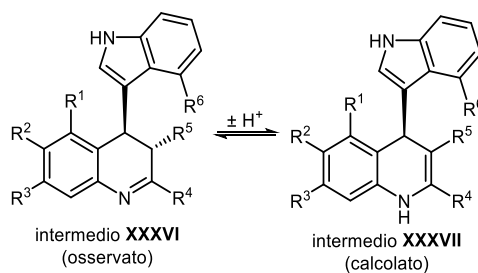
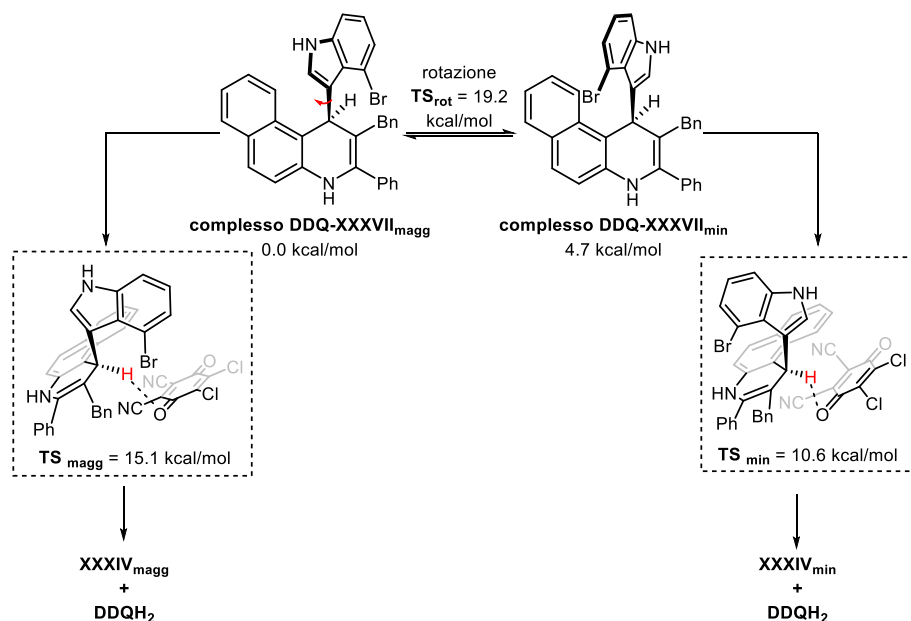


Figura 32. Tautomeria enammina-immina

L'enammina **XXXVII** può essere rappresentata in due conformazioni possibili ma una è notevolmente più stabile rispetto dell'altra con una differenza di energia di 4.7 kcal/mol e una barriera di interconversione tra le due conformazioni di 19.2 kcal/mol (Figura 33).



*Figura 33. Meccanismo di ossidazione proposto*

L'ossidazione del complesso, come descritto da Berson, può avvenire mediante il meccanismo a estrazione di idruro. Inoltre, il complesso del conformero maggioritario ha un TS energeticamente più elevato e ciò lo rende sfavorito rispetto al  $TS_{min}$ . Tuttavia, la formazione preferenziale di **XXXIV<sub>magg</sub>** e quindi anche della ritenzione dell'eccesso enantiomerico, è dovuta alla presenza di un'elevata barriera rotazionale del legame indolo-chinolina.

Dal momento che l'energia dello stato di transizione del conformero maggioritario è minore dell'energia del  $TS_{rot}$ , la velocità di ossidazione sarà molto più elevata della velocità di interconversione benché il  $TS_{min}$  sia minore del  $TS_{magg}$ . Dunque, questo processo può essere classificato con *quench cinetico* diversamente da quello riscontrato da Berson che si basa sul meccanismo classico della risoluzione cinetica dinamica derivante dal principio di Curtin-Hammet dove il conformero minoritario è quello che si ossida.

### 1.3 Alcheni chirali

Recentemente gli studi riguardanti composti a chiralità assiale si sono focalizzati nella sintesi di sistemi stirenici a chiralità assiale. Tali composti prevedono notevoli complicazioni a differenza delle difficoltà che si possono normalmente riscontrare nella sintesi di sistemi biarilici atropoisomerici. Infatti, gli stireni atropoisomerici necessitano, oltre ad una efficiente metodologia catalitica asimmetrica e alla stabilità configurazionale dell'asse chirale, anche del controllo della diastereoselettività per ottenere la giusta geometria del doppio legame (Figura 34). Gli scenari fino ad oggi presentati prevedono che, ad esempio solamente la configurazione *E* presenti le caratteristiche necessarie alla chiralità assiale, ovvero di possedere una barriera energetica rotazionale sufficientemente alta tale per cui siano separabili le due forme atropoisomeriche. Ciò è possibile grazie all'ingombro sterico creato dai sostituenti in prossimità del doppio legame. Dunque, la scelta dei sostituenti e la loro posizione risulta essere fondamentale per ottenere composti stirenici a chiralità assiale.

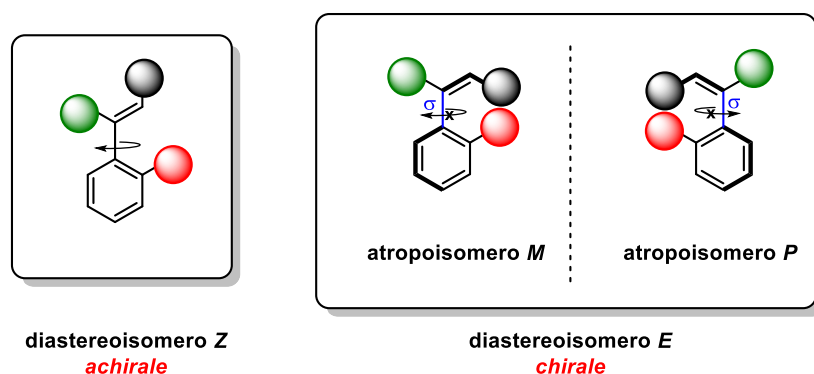


Figura 34. Requisiti strutturali per chiralità assiale in sistemi stirenici

Osservando la Figura 34 si può dedurre che l'ingombro sterico creato dai sostituenti nel diastereoisomero *Z* è notevolmente minore e permette la libera rotazione attorno al legame sigma recante il sostituito arilico. Nella configurazione *E*, invece, tale rotazione è impedita.

Il primo esempio di organocatalisi asimmetrica applicata alla sintesi di stireni chirali atropoisomerici è stata riportata nel 2016 dal gruppo di Bin Tan.<sup>26</sup> La strategia mostrata in Figura 35 consiste in un'addizione di Michael enantioselettiva di un nucleofilo, il 3-(4-bromobenzil)pentan-2,4-dione **XXXVI** ad alchini **XXXV** catalizzata da un aminocatalizzatore di tipo Jørgensen-Hayashi.

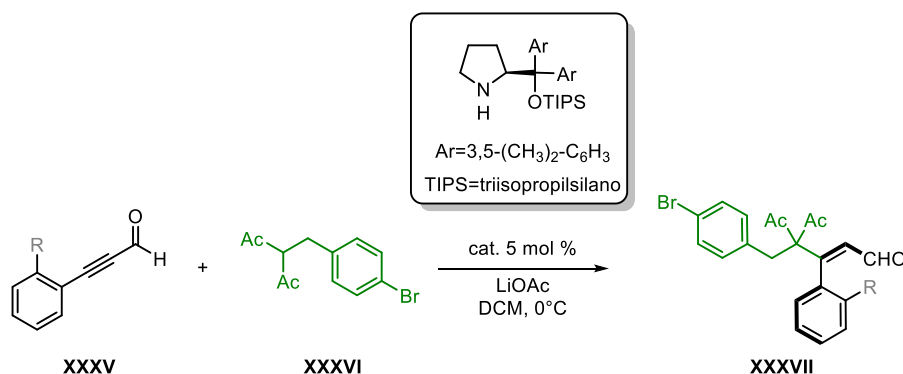


Figura 35. Strategia proposta da Bin Tan

Il meccanismo proposto prevede l'iniziale condensazione dell'organocatalizzatore sull'aldeide **XXXV** (Figura 36) portando alla formazione dello ione imminio **XXXVIII** la cui superiore elettrofilicità permette di abbassare l'energia dell'orbitale LUMO dell'intermedio e favorire l'addizione enantioselettiva del nucleofilo **Nu** in posizione  $\beta$ . Successivamente, l'allenammina formata **XXXIX** si protona e porta nuovamente ad un intermedio imminico **XXXX** che idrolizzando forma il prodotto desiderato **XXXVII**. L'enantioselezione dell'intero processo è guidata dal sostituente ingombrante dell'organocatalizzatore, il quale è in grado di schermare efficacemente, dall'attacco del nucleofilo, una delle due facce reattive dell'imminio ione **XXXVIII**.

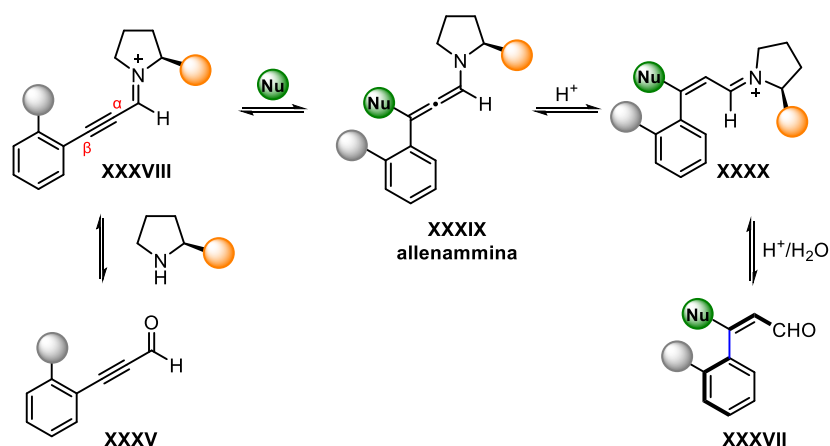


Figura 36. Meccanismo ipotizzato per la sintesi atroposelettiva di stireni chirali



Nel 2018 sono state proposte numerose strategie tra cui quella del gruppo di Hailong Yan<sup>27</sup> dove viene presentata una sintesi organocatalitica ed enantioselettiva di stireni a chiralità assiale a partire da derivati del 2-etinilnaftolo **XXXXI**, promossa da un catalizzatore bifunzionale derivato da uno degli alcaloidi della *Cichona*. Più precisamente, come si può vedere in Figura 37, la strategia consiste anch'essa in un'addizione di Michael che come nucleofilo impiega il solfinato di sodio R'SO<sub>2</sub>Na.

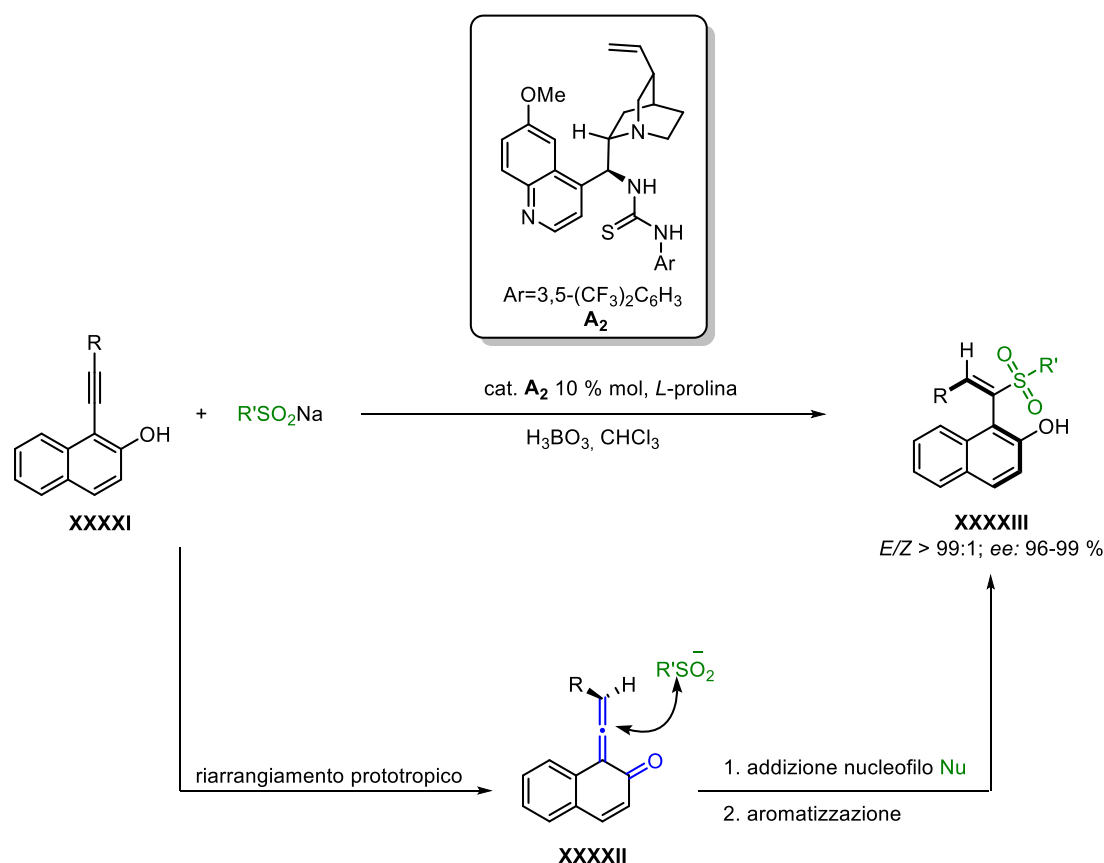


Figura 37. Addizione organocatalitica e atroposelettiva di nucleofili a 2-etinilnaftoli per l'ottenimento di alcheni chirali

Secondo gli autori, il meccanismo di reazione passa attraverso un riarrangiamento prototropico di **XXXXI** che porta alla formazione del vinilidene *orto*-chinone metide **XXXXII** il quale, essendo notevolmente elettrofilo, subisce un attacco nucleofilo e grazie alla *driving force* dell'aromatizzazione si ha la formazione del prodotto desiderato **XXXXIII** (Figura 37).

L'allene dell'intermedio **XXXXII** è chirale perché presenta un asse stereogenico (simmetria D<sub>2d</sub>) generato dai quattro sostituenti diversi tra loro. Dunque, l'informazione stereochimica del prodotto **XXXXIII** deriva da quella dell'intermedio **XXXXII**. Inoltre, è stata osservata

un'elevata diastereoselettività verso il diastereoisomero *E* (dr >99:1). Tali risultati possono essere stati spiegati osservando il ciclo catalitico ipotizzato in Figura 38.

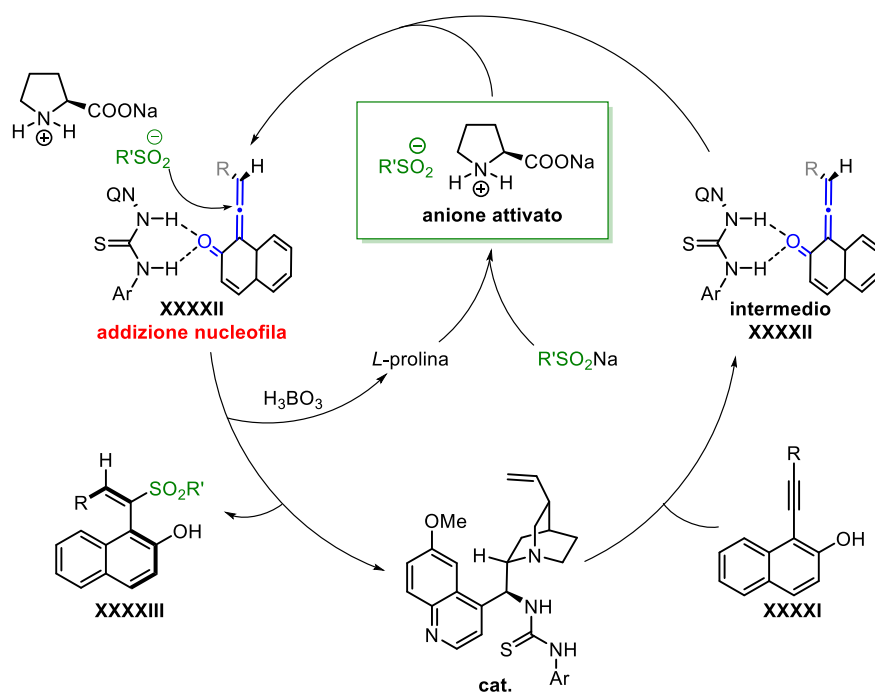


Figura 38. Ciclo catalitico ipotizzato

Come anticipato, è stato ipotizzato il *riarrangiamento prototropico* del 2-etinilnaftolo **XXXXI** promosso dal catalizzatore che coordina l'ossigeno del chinone tramite legame a idrogeno generando l'intermedio **XXXXII**. Successivamente, a seguito della formazione del sale d'ammonio quaternario derivante dalla reazione acido-base della *L*-prolina con il solfinato, il nucleofilo risulta essere notevolmente più solubile e reattivo nei confronti del doppio legame cumulato dell'allene chirale **XXXXII**. Gli autori ipotizzano che il ruolo dell'acido borico sia quello di permettere la rigenerazione della prolina, il catalizzatore e quindi anche di promuovere il rilascio del prodotto desiderato dal ciclo catalitico.

## 2. Scopo della tesi

La mia attività di tirocinio si è inserita in un progetto già avviato che prevede lo sviluppo di una sintesi organocatalitica asimmetrica di nitroalcheni a chiralità assiale. Gli esempi di sistemi stirenici chirali sono rari e, ad oggi, non esiste nessuna metodologia per l'ottenimento di questi particolari atropisomeri che prevede l'utilizzo del *central-to-axial chirality conversion approach* (descritto nella sezione 1.2.3.5 a pagina 19). La Figura 39 rappresenta lo schema generale del processo ideato al fine di ottenere un prodotto stirenico a chiralità assiale. Tale processo si basa sulla sintesi di un prodotto enantioarricchito (**3**) attraverso un'addizione organocatalitica di Michael di un nucleofilo ad un sistema trans- $\beta$ -nitrostirenico (**1**). Il secondo passaggio sintetico, invece, prevede la conversione della chiralità centrale del prodotto **3** in chiralità assiale del prodotto desiderato (**E**)-**4** attraverso una reazione di ossidazione.

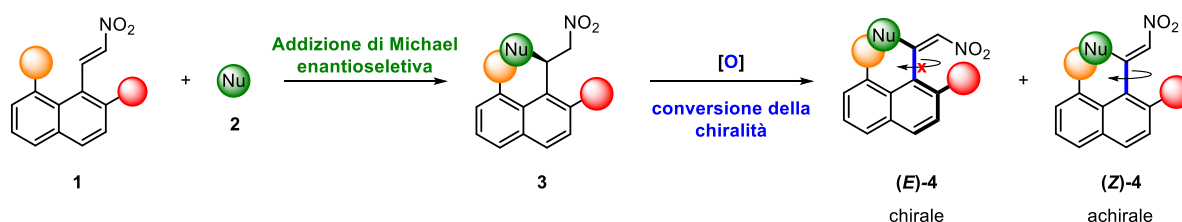


Figura 39. Schema del processo di addizione di Michael enantioselettiva e ossidazione per ottenere (**E**)-**4**

L'isomero (**E**)-**4** a differenza di quello (**Z**), è l'unico che presenta una barriera energetica rotazionale affinché siano isolabili le due forme atropisomeriche. Dunque, sarà necessario sviluppare un processo di ossidazione tentando di utilizzare condizioni di reazione che siano altamente diastereoselettive per la formazione del prodotto (**E**)-**4**, e che, allo stesso tempo, permettano di conservare l'eccesso enantiomerico ottenuto nel passaggio di addizione.

Per la sintesi dell'intermedio **3** è stata impiegata un'addizione di Michael organocatalitica riportata in letteratura.<sup>28</sup> Tale processo prevede l'addizione del difenil fosfito **2** come nucleofilo ad un nitroalchene elettronpovero **1** promossa da una squarammide bifunzionale **J** (Figura 40).

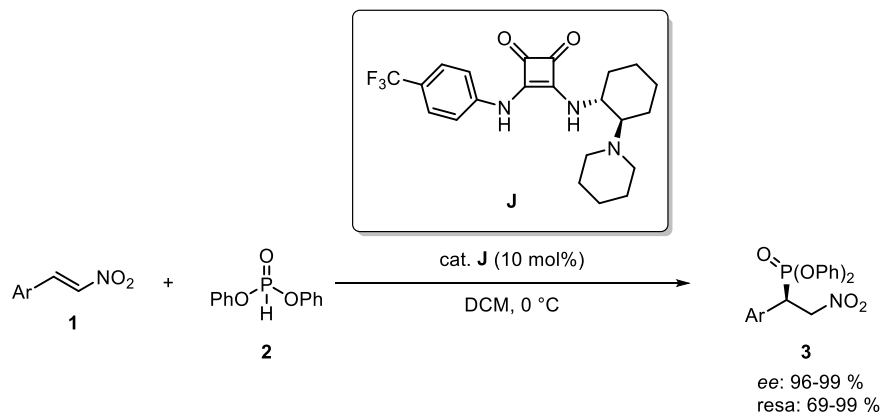


Figura 40. Addizione di Michael organocatalitica enantioselettiva studiata da Rawal

La squarammide bifunzionale **J** derivata dalla trans-cicloesandiammina è in grado di promuovere efficacemente questa reazione, in grado di tollerare numerosi substrati e portando all'ottenimento dei prodotti desiderati con elevate rese ed eccessi enantiomerici.

Pertanto, gli obiettivi del mio progetto di tesi saranno:

- Sintetizzare alcune nitrovinilnaftaline **1** variamente sostituite, affinché garantiscano la formazione di prodotti (*E*)-**4** configurazionalmente stabili, e di impiegarle nell'addizione organocatalitica enantioselettiva di Michael riportata in Figura 41. Inoltre, dovrà essere verificato che le modifiche strutturali del substrato **1** siano tollerate dalla reazione al fine di ottenere i prodotti corrispondenti **3** con rese ed eccessi enantiomerici soddisfacenti.

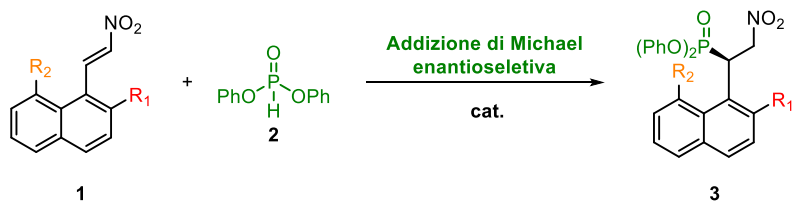


Figura 41. Schema generale del processo di addizione di Michael asimmetrico

- Visto che in letteratura non vi è alcun esempio di metodologie che sfruttano il *central-to-axial chirality conversion approach* per la sintesi di composti stirenici a chiralità assiale, sarà innanzitutto verificata la fattibilità del processo ossidativo dei substrati. Successivamente, verranno ottimizzate le condizioni di reazione per

massimizzare sia la resa sia il rapporto diastereomerico tra (*E*)-4 e (*Z*)-4. Inoltre, questo processo ossidativo deve permettere di ritenere l'eccesso enantiomerico ottenuto durante lo step di addizione di Michael (Figura 42).

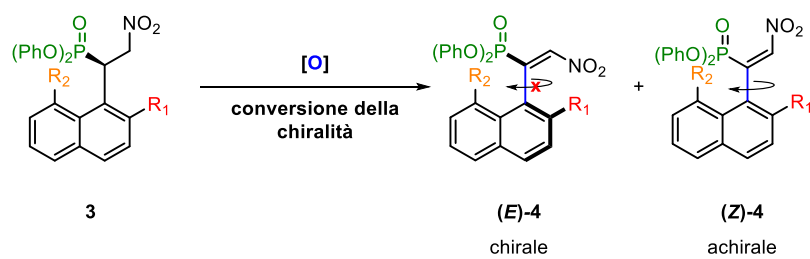


Figura 42. Schema generale del processo di addizione di ossidazione

### 3. Discussione dei risultati

#### 3.1 Sintesi del primo substrato 1a

La sintesi della prima nitroolefina **1a** è riportata in Figura 43 e prevede una reazione nitroaldolica tra la 2-metossi-1-naftaldeide **5a** e il nitrometano.

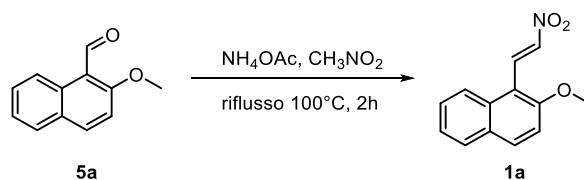


Figura 43. Reazione di Henry per l'ottenimento della nitroolefina **1a**

La reazione prevede inizialmente la formazione dello ione nitronato per deprotonazione del nitrometano e la successiva addizione del nitronato al carbonile aldeidico di **1a** portando alla formazione del nitroaldolo.

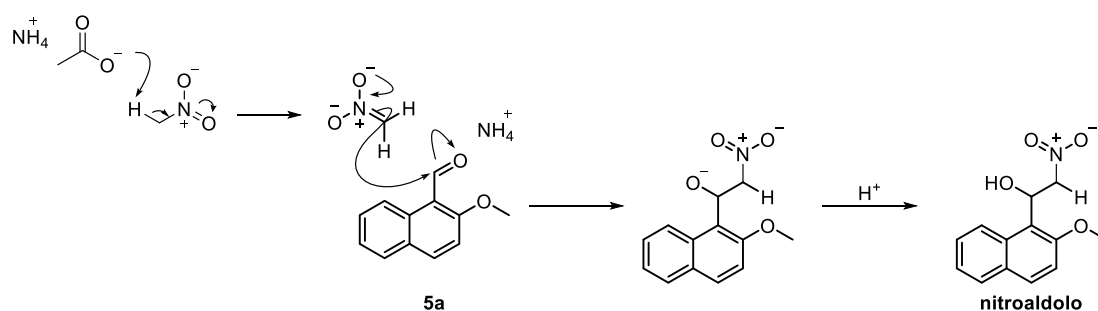


Figura 44. Meccanismo della reazione di Henry dell'aldeide **5a**

La successiva eliminazione tramite un meccanismo E1cB porta alla formazione del prodotto desiderato **1a**.

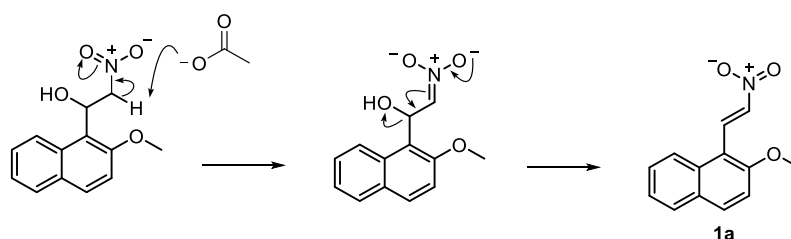


Figura 45. Meccanismo di eliminazione E1cB

### 3.1.1 Reazione catalitica asimmetrica di Michael sul prodotto 1a

Recentemente, numerosi gruppi di ricerca si sono concentrati nella sintesi di derivati  $\beta$ -nitrofosfonati. Per ottenere questi derivati è necessario sfruttare un'addizione di Michael organocatalizzata del difenil fosfito **2** a sistemi trans- $\beta$ -nitrostirenici **1**. Grazie agli studi che verranno discussi in questo paragrafo è stato possibile: risolvere numerosi problemi legati alla resa, spiegare l'enantioselezione osservata e infine, ottimizzare le condizioni di reazione utilizzate in questo lavoro di tesi.

Il gruppo di ricerca di C.-G. Zhao<sup>29</sup> ha riscontrato problemi di riproducibilità sull'addizione di Michael del difenil fosfito **2** ai trans- $\beta$ -nitrostireni **1** promossa da una tiourea bifunzionale derivata dalla chinidina (Figura 46), in quanto evidenziavano una sensibile diminuzione della resa condizionata probabilmente dal tempo di apertura del flacone contenente il difenil fosfito.

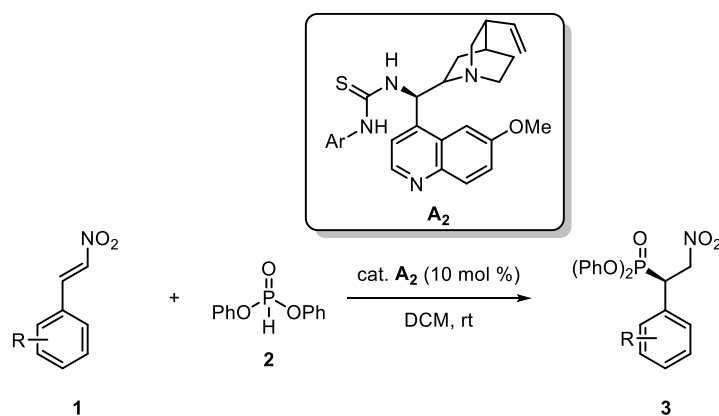


Figura 46. Addizione di Michael studiata da C.-G. Zhao

Dunque, dopo vari studi, è stato ipotizzato che non sia il difenil fosfito a reagire ma la sua forma tautomerică: l'idrogeno fosfito (Figura 47).

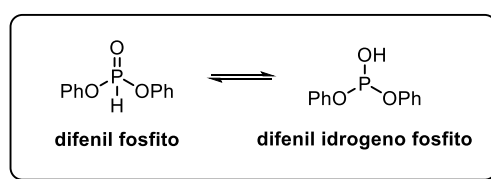


Figura 47. Tautomeria tra difenil fosfito e idrogeno fosfito

Infatti, analizzando un campione di un nuovo flacone al <sup>31</sup>P-NMR è stata determinata sia la presenza di un picco maggioritario corrispondente al difenil fosfito, che di uno minoritario corrispondente al difenil idrogeno fosfito. Quest'ultimo è stato stimato essere circa pari all'1% del difenil fosfito. Aggiungendo dei setacci molecolari da 3 Å o 4 Å è stato possibile aumentare la concentrazione di idrogeno fosfito fino al 1.4%. Inoltre, confrontando lo spettro di un

campione trattato con i setacci molecolari e uno privo di trattamento si evince che quello trattato contiene meno impurezze. Dunque, i setacci molecolari non solo permettono di trattenere l'acqua, anch'essa responsabile della diminuzione della resa, ma si comportano come un acido di Lewis eterogeneo capace di spostare l'equilibrio verso la specie reattiva, ovvero il difenil idrogeno fosfito.

Sulla base di queste ipotesi il gruppo di R-P- Herrera<sup>30</sup> ha condotto uno studio attraverso modelli computazionali per determinare quali facce enantiotopiche dei partner di reazione fossero coinvolte nella reazione allo scopo di spiegare gli eccessi enantiomerici registrati. È stato appurato come nella struttura del catalizzatore sia necessaria sia la presenza di una porzione tioureidica che funge da donatrice di legami a idrogeno sia un sito basico di Brønsted. Infatti, la reazione di Michael è stata condotta con il catalizzatore di Takemoto mostrato in Figura 48. Tale catalizzatore si è dimostrato il migliore in termini di reattività ed enantioselettività in quanto presenta le caratteristiche descritte.

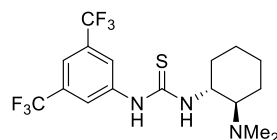


Figura 48. Tiourea di Takemoto

Ipotizzando che l'enantioselezione della reazione sia determinata durante la formazione del legame C-P è possibile rappresentare, per ogni faccia enantiotopica del nitrostirene, l'attacco del nucleofilo che può avvenire dall'alto o dal basso portando quindi a quattro stati di transizione differenti (Figura 49). Sebbene il difenil fosfito sia un nucleofilo migliore del dimetil fosfito, quest'ultimo è stato preso come reagente modello per semplicità di calcolo.

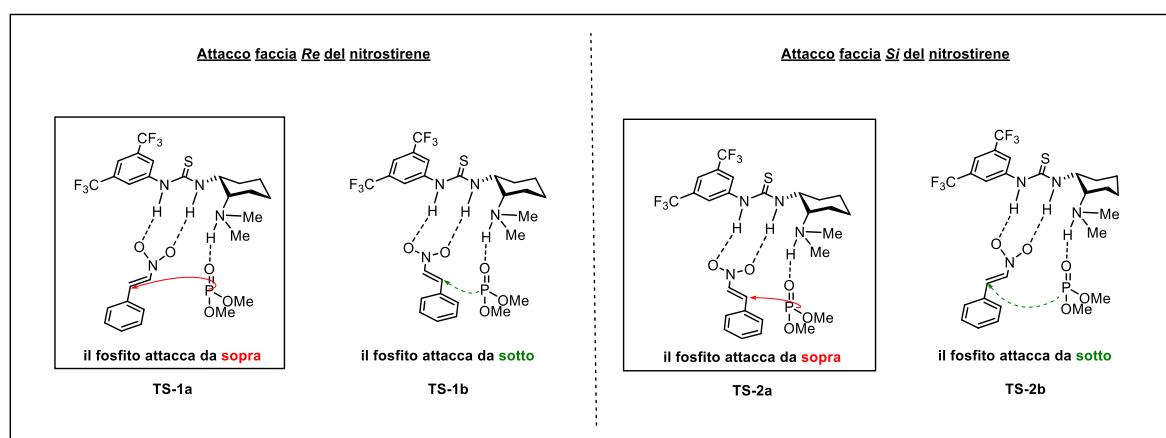


Figura 49. Quattro possibili stati di transizione determinati dall'attacco del dimetil fosfito al nitrostirene



La coordinazione del gruppo idrossilico del fosfito da parte del sito basico del catalizzatore aiuta a rendere gli stati di transizione più rigidi e controllati. A tal proposito, sono state calcolate le distanze C–P negli stati di transizione e sono risultate molto simili, 2,76 Å e 2,80 Å rispettivamente per **TS-1a** e **TS-2a**. Ciò indica che l'interazione elettrostatica tra il fosfito e il gruppo dimetilamminico del catalizzatore è fondamentale per permettere l'avvicinamento dei reagenti. Tra gli stati di transizione mostrati in Figura 49, quelli corrispondenti all'attacco da sopra (**TS-1a** e **TS-2a**) hanno un'energia inferiore rispetto a quelli dalla faccia sotto (**TS-1b** e **TS-2b**) (Figura 50).

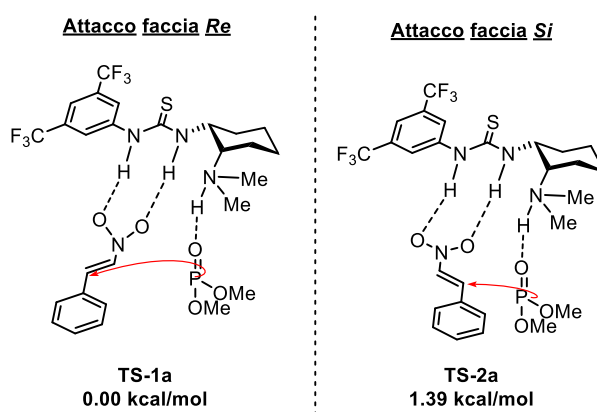


Figura 50. Stati di transizione più plausibili in termini di energia

Dunque, in base all'orientazione del doppio legame e all'approccio relativo del nucleofilo si ha la formazione di un determinato enantiomero del prodotto desiderato. Infatti, l'attacco alla faccia *Re* del nitrostirene porta all'isomero (*R*) mentre quello sulla faccia *Si* porta alla formazione dell'enantiomero (*S*). Tuttavia, lo stato di transizione **TS-1a** dato dall'attacco da sopra alla faccia *Re* risulta più stabile di 1.39 kcal/mol rispetto al **TS-2a**. Questo dato ci spiega che il **TS-1a** è più stabile a causa di una minore repulsione sterica tra il fosfito e il gruppo fenile orientato verso l'interno del nitroalchene. Per questo motivo si ha la formazione preferenziale dell'enantiomero (*R*) e ciò è in accordo con i risultati sperimentali e spiega l'elevata enantioselettività.

Alla luce di queste considerazioni, il gruppo di ricerca dove ho svolto il tirocinio ha ottimizzato le condizioni di reazione di una procedura sintetica già presente in letteratura per la sintesi del  $\beta$ -nitrofosfonato **3a**. Questa metodologia impiega un catalizzatore squarammidico bifunzionale derivato dalla trans-cicloesandiammina (**J**). Tale catalizzatore, infatti, è in grado di attivare in maniera efficace sia gli aril- che alchil-nitroalcheni, compresi quelli stericamente ingombranti o recanti protoni acidi con elevate rese ed eccessi enantiomerici. L'ottimizzazione delle condizioni di reazione per ottenere il prodotto **3a** è stata

messa a punto in un precedente lavoro di tesi (Figura 51)<sup>31</sup> ed ha permesso di dimezzare il carico catalitico proposto in letteratura ottenendo il prodotto **3a** enantioarricchito (97% *ee*) in ottima resa.

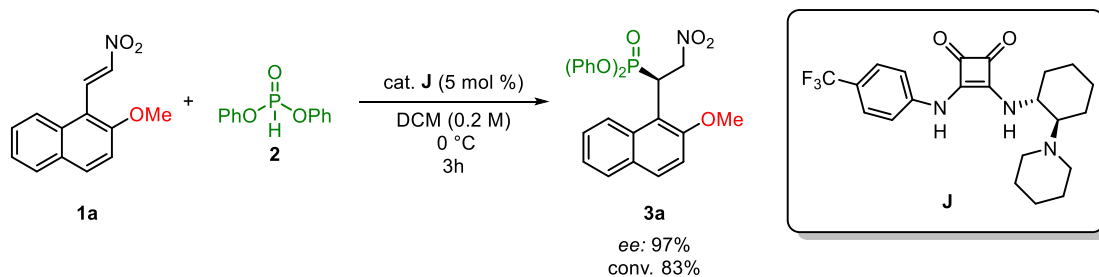


Figura 51. Condizioni di reazione ottimizzate dallo studio preliminare

### 3.1.2 Reazione di ossidazione per la sintesi del nitroalchene chirale (*E*)-4a

Lo step di ossidazione comporta numerose difficoltà da affrontare in quanto in letteratura non c'è alcun esempio di ossidazione di un sistema  $\beta$ -nitrofosfonato come **3a** e soprattutto non esiste alcuna procedura sintetica che prevede l'utilizzo del *central-to-axial chirality conversion approach* per la sintesi di composti stirenici a chiralità assiale. Oltretutto, è necessario prendere in considerazione che il processo di ossidazione porta alla formazione di due prodotti, ovvero i due diastereoisomeri (*E*)-4a e (*Z*)-4a di cui solo uno dispone delle caratteristiche necessarie alla chiralità assiale. Infatti, in questo caso, solo la configurazione *E* possiede un asse chirale stabile dal momento che presenta il giusto ingombro sterico creato dai sostituenti affinché sia impedita la rotazione attorno al legame evidenziato in blu in Figura 52.

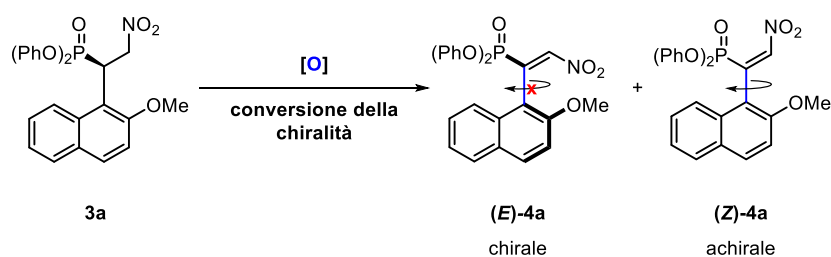


Figura 52. Schema generale del processo di ossidazione del substrato **3a**

Durante la caratterizzazione  $^1\text{H-NMR}$  del prodotto di Michael **3a** enantioarricchito, ci siamo accorti della presenza di un suo conformero rotazionale. Il rapporto tra i due conformeri di **3a** è stato calcolato all'  $^1\text{H-NMR}$  e risulta essere pari a 5:1 in cloroformio deuterato. Ciò indica che il prodotto **3a** esiste in due conformazioni differenti ad energie differenti a temperatura ambiente. Per semplicità verrà preso in considerazione uno solo dei due enantiomeri del prodotto **3a**. In Figura 53 sono rappresentate le due conformazioni di un enantiomero plausibili ovvero **3a-magg** e **3a-min**.

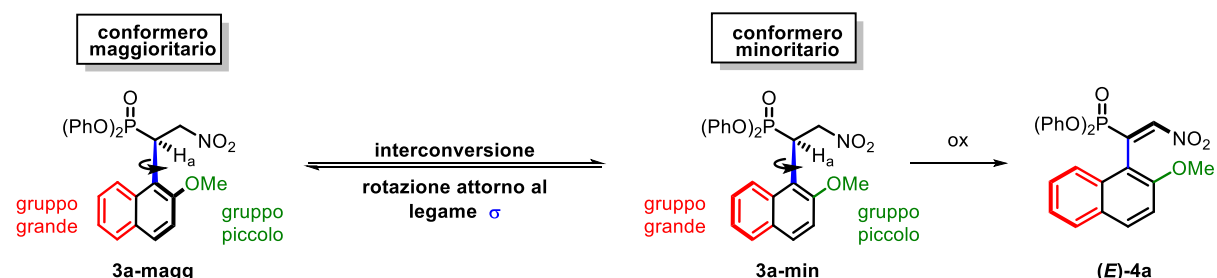


Figura 53. Processo di interconversione tra i due conformeri del prodotto di Michael **3a**

Considerando il gruppo metossi della naftalina in posizione 2 come *gruppo piccolo* e la benzofusione come *gruppo grande*, il conformero **3a-magg** rispetto al conformero **3a-min** è

molto più stabile in termini di ingombro sterico in quanto ha il *gruppo grande* dalla stessa parte dell'idrogeno  $H_a$  del centro chirale. Tuttavia, nel conformero **3a-min**, l'idrogeno  $H_a$  risulta essere molto meno schermato che in **3a-magg** e questo lo rende molto più reattivo nei confronti dell'agente ossidante. Dunque l'ossidazione dovrebbe avvenire selettivamente sul conformero **3a-min** a dare l'atropoisomero (*E*)-**4a**. Proprio come nello scenario descritto nel paragrafo 1.2.3.5 a pagina 19, questo permette di ipotizzare di poter sviluppare una metodologia basata sul *central-to-axial chirality conversion approach*.

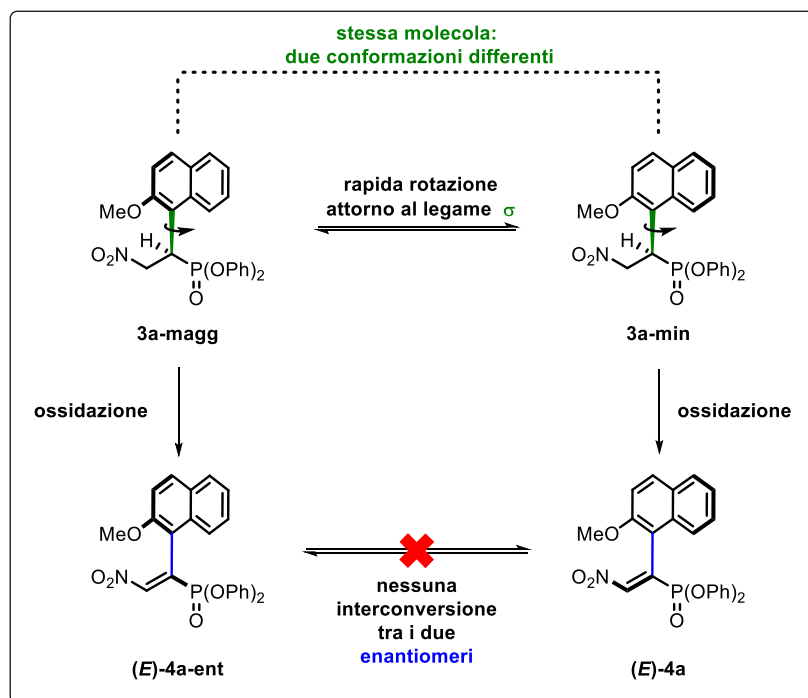


Figura 54. Risoluzione cinetica dinamica del processo di ossidazione

Facendo riferimento alla Figura 54 riportata sopra, l'ossidazione del conformero **3a-magg** porterà alla formazione dell'atropoisomero (*E*)-**4a-ent** mentre **3a-min** verrà convertito in (*E*)-**4a**. Affinché ci sia ritenzione totale dell'eccesso enantiomerico ottenuto durante la reazione di addizione di Michael è necessario che sussistano le seguenti condizioni:

- I due conformeri **3a-magg** e **3a-min**, dell'enantiomero scelto come esempio di questo schema, devono essere in rapida interconversione tra loro;
- La costante cinetica della reazione di ossidazione di uno dei due conformeri deve essere così elevata da rendere trascurabile quella dell'altro conformero.
- Infine, affinché questo sistema funzioni è necessario che la velocità di interconversione tra i due conformeri **3a-magg** e **3a-min** sia maggiore della velocità con cui **3a-min** si ossida a (*E*)-**4a**. Infatti, questo processo può essere classificato come un meccanismo di

risoluzione cinetica dinamica (DKR) dove il conformero che si ossida è quello minoritario.

In letteratura<sup>32</sup> è riportato che il biossido di manganese è stato impiegato in reazioni di ossidazione per l'ottenimento di sistemi a chiralità assiale che prevedono la ritenzione dell'eccesso enantiomerico della chiralità centrale presente nel reagente di partenza. Dalle prove condotte durante la fase preliminare è emerso che proprio il biossido di manganese come agente ossidante ha portato al prodotto desiderato (*E*)-**4a** (Figura 55).

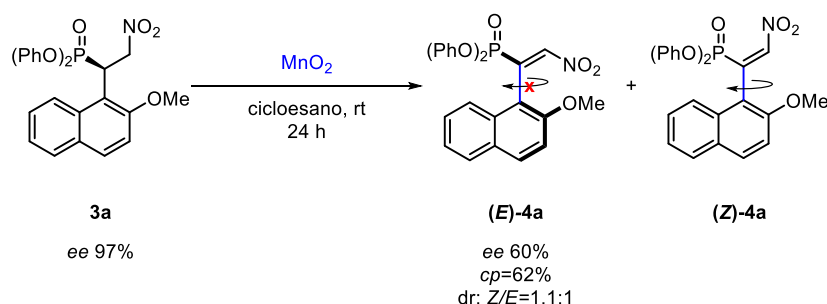


Figura 55. Condizioni di ossidazione del substrato **3a** preliminari

Questa reazione è stata condotta in cicloesano a temperatura ambiente ottenendo un rapporto diastereomerico pari a 1.1:1 a favore del prodotto indesiderato (*Z*)-**4a** e un eccesso enantiomerico del prodotto a chiralità assiale (*E*)-**4a** pari al 60% dunque con una fattore di ritenzione *cp* dell'eccesso enantiomerico del reagente **3a** pari a circa il 62%. Questo fattore si esprime come rapporto tra l'eccesso enantiomerico del prodotto a chiralità assiale e quello del substrato a chiralità centrale.

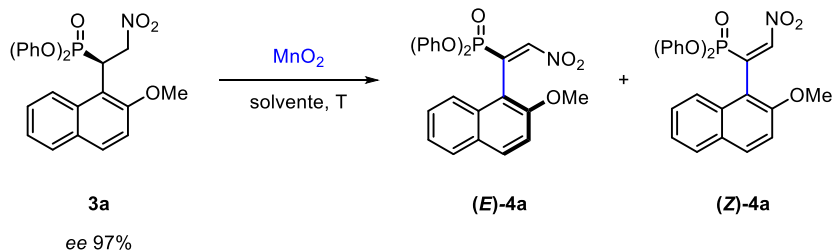
$$cp = \frac{ee_{\%, \text{chiralità assiale}}}{ee_{\%, \text{chiralità centrale}}} \cdot 100$$

La mia attività di tirocinio si è focalizzata inizialmente sull'ottimizzazione delle condizioni di reazione appena descritte per migliorare il rapporto diastereomerico a favore dell'isomero desiderato ovvero quello *E*, ma soprattutto per raggiungere un *cp* unitario in modo tale da avere piena ritenzione dell'eccesso enantiomerico. Inizialmente ho condotto uno screening di alcuni solventi e additivi in modo tale da valutare se queste variazioni potessero influenzare il dr (Tabella 1).

Dal momento che la prova 1 condotta in tetraclorometano ha prodotto un dr peggiore rispetto a quello ottenuto nella fase preliminare dello studio, ho eseguito ulteriori prove con il cicloesano. Nonostante alcune variazioni come l'aggiunta di base nella prova 5 o di acido nella prova 4 non è stato possibile registrare alcun miglioramento. Solo la prova 3 con i setacci molecolari ha

permesso di ottenere un dr migliore di quello della prova 1 ma comunque insoddisfacente considerando il risultato iniziale (Figura 55).

Tabella 1. Studio dell'influenza del solvente e degli additivi sulla diastereoselezione con biossido di manganese



Prova	Solvente	Additivo	T	Z:E <sup>[a]</sup>	Note
1	CCl <sub>4</sub>	/	amb	1.8:1	/
2	cicloesano	DIPEA	amb	/	Bassa conv.
3	cicloesano	Setacci molecolari 4Å	amb	1.5:1	/
4	cicloesano	CH <sub>3</sub> COOH	amb	5.5:1	Bassa conv.
5	cicloesano	DIPEA	amb	/	Decompono
6	toluene	/	100°C	/	Bassa conv. Principalmente Z

[a] Determinato sul grezzo di reazione tramite <sup>1</sup>H NMR.

Successivamente, mi sono dedicata alla ricerca di nuovi agenti ossidanti che garantissero sia un rapporto diastereomerico a favore dell'isomero *E* sia una buona ritenzione dell'informazione chirale impartita durante lo step organocatalitico. Lo screening dei vari agenti ossidanti utilizzati è riportato in Tabella 2: e sono stati impiegati diversi solventi in funzione della compatibilità con il processo di ossidazione.

Agenti ossidanti come CAN (cerio ammonio nitrato), *m*-CPBA (acido metacloroperossibenzoico), il Dess-Martin periodinano e il DDQ (4,5-dicloro-3,6-diossocioesa-1,4-diene-1,2-dicarbonitrile) attivato sia con acido di Lewis che con aggiunta di base o acido come il TFA (acido trifluoro acetico) non hanno mostrato alcun tipo di reattività nei confronti del substrato **3a**. Anche altri agenti ossidanti come il rodio o il rutenio supportati su carbone non hanno portato alla formazione del prodotto desiderato. Solo il BAIB (bis(acetossi)iodobenzene), il Pd(TFA)<sub>2</sub> (palladio trifluoro acetato) e il catalizzatore di Lindlar hanno mostrato una piccola conversione.

Tabella 2. Screening agenti ossidanti

Prova	Ossidante	Solvente	Additivo	T	Note <sup>[a]</sup>
1	DDQ	CH <sub>3</sub> CN	10% Sc(OTf) <sub>3</sub>	amb	Solo starting
2	DDQ	THF	10% TFA	amb	Solo starting
3	DDQ	THF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	amb	Solo starting
4	1,4-benzochinone	THF	/	amb	Solo starting
5	CAN	DCM	/	amb	Solo starting
6	<i>m</i> -CPBA	DCM	/	amb	Solo starting
7	Dess Martin	DCM	/	0°C	Solo starting
8	BAIB	DCM	/	0°C	Solo starting
9	BAIB	DCM	TBAI	0°C	Decompone
10	BAIB	DCM	TBAB	amb	Decompone
11	BAIB	DCM	TBAB	0°C	Decompone
12	Raney-Nichel	isopropanolo	/	amb	Decompone
13	Ru/C 5%	toluene/cicloes/ DCM	/	amb	Solo starting
14	Rh/C 5%	toluene/cicloes/ DCM	/	amb	Solo starting
15	Pd(TFA) <sub>2</sub> + AgOAc	DMSO	/	amb	Bassa conv, prevalentemente Z
16	Lindlar 10%	DCM	/	amb	Bassa conv, prevalentemente Z

[a] Conversione controllata tramite analisi TLC e <sup>1</sup>H NMR.

In seguito, è stato testato, come agente ossidante, il Pd/C che ha permesso di ottenere un rapporto diastereomerico pari a 1:1.6 a favore dell'isomero *E* desiderato (Figura 56).

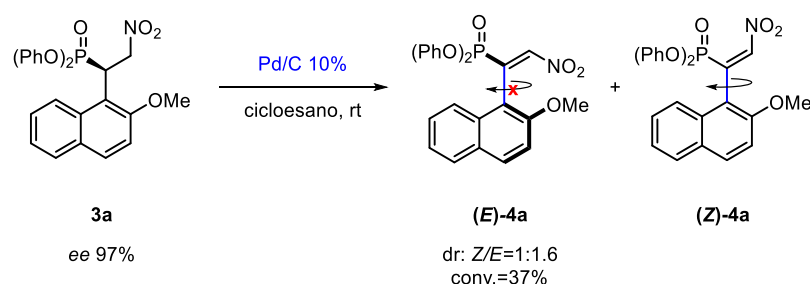


Figura 56. Reazione di ossidazione del prodotto di Michael **3a** con Pd/C

Pertanto, è stato condotto uno screening di solventi sia per cercare il migliore la conversione ottenibile sia per valutare una possibile influenza dello stesso sul dr. Inoltre, sono stati testati anche alcuni additivi come il DDQ e il CAN. I risultati ottenuti sono mostrati in Tabella 3.

Tabella 3. Studio dell'influenza del solvente e degli additivi sulla diastereoselezione con Pd/C

Prova	Ossidante	eq	Solvente <sup>[a]</sup>	Additivo	Z/E <sup>[b]</sup>	Note <sup>[c]</sup>
1	Pd/C 10%	1	cicloesano	/	1:1.6	conv.=37%
2	Pd/C 10%	0.5	DCM	/	/	/
3	Pd/C 10%	0.5	THF	/	/	Solo starting
4	Pd/C 10%	0.5	toluene	/	/	/
5	Pd/C 10%	0.5	CH <sub>3</sub> CN	/	/	Solo starting
6	Pd/C 10%	0.5	MEOH	/	/	Solo starting
7	Pd/C 10%	0.5	<i>p</i> -xilene	/	/	Solo starting
8	Pd/C 10%	0.5	cicloesano	/	/	Bassa conv
9	Pd/C 10%	0.5	cicloesano	/	1:1	Bassa conv
10	Pd/C 3%	0.5	cicloesano	/	1:1	Bassa conv
11	Pd/C 10%	1.2 <sup>[d]</sup>	cicloesano	/	1:1.6	conv.=60%
12	Pd/C 10% <sup>[e]</sup>	0.5	THF	DDQ	/	Solo starting
13	Pd/C 10% <sup>[e]</sup>	0.5	THF	CAN	/	Solo starting

[a] solvente 500  $\mu$ L; [b] Determinato sul grezzo di reazione tramite <sup>1</sup>H NMR; [c] Conversione controllata tramite analisi TLC e <sup>1</sup>H NMR; [d] Aggiunte controllate di Pd/C: 0.2 eq ogni ora per 6 ore; [e] Metodo generale: Pd/C 0.5 eq, additivo 1 eq.

Lo screening dei solventi ha confermato che il cicloesano dal punto di vista della conversione è il migliore e che il rapporto ottimale di equivalenti tra il substrato **3a** e il Pd/C è pari a uno. L'aggiunta di additivi, invece, non ha portato alla formazione del prodotto **4a**. Inoltre, il risultato migliore dal punto di vista del rapporto diastereomerico (dr 1:1.6 Z/E) è quello ottenuto nelle prove 1 e 11 che differiscono tra loro per numero di equivalenti e per come la quantità di Pd/C viene aggiunta durante la reazione. Infatti, nella prova 11 sono state effettuate aggiunte controllate di 0.2 equivalenti di Pd/C ogni ora per sei ore, per un totale di 1.2 equivalenti. Queste due prove sono state le uniche dello screening degli agenti ossidanti che hanno permesso di ribaltare il rapporto diastereomerico che era stato ottenuto con il biossido di manganese. Tuttavia, per quanto riguarda la conversione l'unica prova che ha portato ad una conversione (60%) soddisfacente è la numero 11. Successivamente, il prodotto (*E*)-**4a** è stato isolato e iniettato in HPLC su fase stazionaria chirale. Purtroppo dall'analisi abbiamo appurato che i due



atropoisomeri erano in quantità equimolare, ciò significa che durante la reazione di ossidazione si è perso l'eccesso enantiomerico ottenuto durante il primo passaggio. Questo è possibile se i valori delle costanti di ossidazione delle due conformazioni **3a-magg** e **3a-min** sono comparabili. Dunque, il Pd/C nonostante permetta di raggiungere un dr a favore dell'isomero desiderato (**E**)-**4a** non permette di ritenere l'eccesso enantiomerico del prodotto di Michael **3a**.

Dopo qualche mese dalla sintesi del prodotto (**E**)-**4a** enantioarricchito derivante dalle prove di ossidazione con il manganese biossido, abbiamo preparato un campione del prodotto isolato per condurre un'analisi HPLC su fase stazionaria chirale di controllo. Infatti, calcoli DFT hanno stimato la barriera energetica rotazionale del prodotto (**E**)-**4a** essere di circa 24-25 kcal/mol e tale valore è insufficiente per garantire la stabilità dell'asse chirale nel tempo.

Sfortunatamente, il cromatogramma ha mostrato completa racemizzazione rendendo necessaria la sintesi di una nuova nitroolefina in grado di garantire la stabilità configurazionale dell'asse stereogenico (Figura 57).

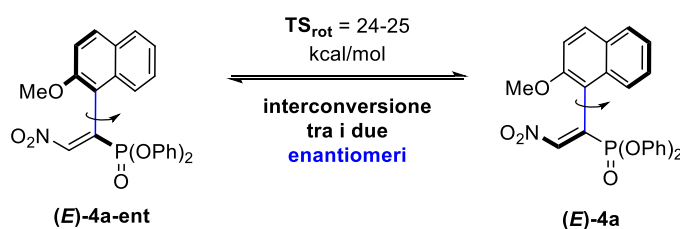


Figura 57. Processo di racemizzazione osservato nel prodotto ossidato (**E**)-**4a** dopo qualche mese

## 3.2 Sintesi del secondo substrato 1b

Dato che il prodotto **4a** non ha portato a risultati soddisfacenti, siamo passati allo studio della nitroolefina **1b**. Questa è stata ottenuta dall'aldeide **5b** (Figura 58) utilizzando condizioni di reazione riportate in letteratura.<sup>33</sup>

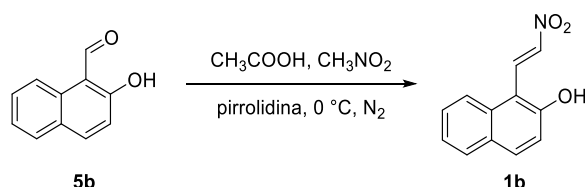


Figura 58. Reazione di Henry per l'ottenimento del substrato **1b**

### 3.2.1 Reazione catalitica asimmetrica di Michael sul prodotto 1b

Si è deciso di sintetizzare il substrato di Michael **3b** ipotizzando di rendere più favorita la formazione del prodotto ossidato (**E**)-**4b**. Infatti, come mostrato in Figura 59 si può formare un legame a idrogeno tra l'ossigeno del gruppo nitro e il gruppo idrossi (**3b-conf.**) in modo tale da rendere più rigida la struttura grazie alla formazione di tale interazione. In questo modo, auspicabilmente, durante la reazione di ossidazione, il gruppo nitro è forzato a stare dalla parte del gruppo idrossi, formando preferenzialmente il prodotto a configurazione *E*.

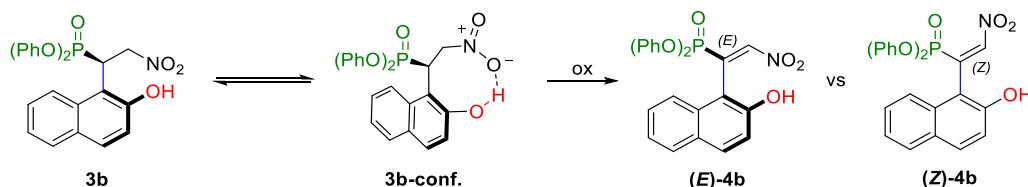


Figura 59. Rappresentazione dell'interazione tra gruppo idrossi e nitro per l'ottenimento del prodotto (**E**)-**4b**

La reazione di Michael organocatalizzata è stata condotta nelle condizioni riportate in Figura 60, ma non ha portato alla formazione del prodotto desiderato **3b**.

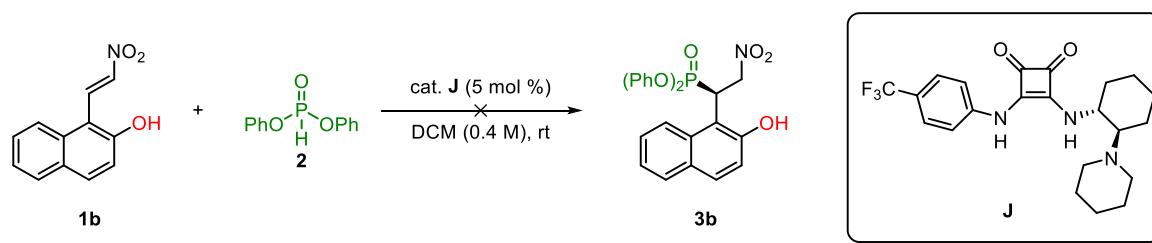


Figura 60. Condizioni di reazione testate per l'addizione di Michael per il prodotto **3b**

Presumibilmente, il gruppo idrossilico in posizione 2 dell'anello naftalenico ha perturbato la rigidità dello stato di transizione (descritto per il prodotto **3a**) aggiungendo un grado di libertà (Figura 61). Evidentemente, la coordinazione mostrata nel **TS**<sub>atteso</sub> del difenil idrogeno fosfito

con la cicloesandiammina del catalizzatore non è avvenuta dal momento che anche il gruppo idrossi del substrato **1b** può formare un legame a idrogeno con sito basico del catalizzatore (**TS<sub>ipotizzato</sub>**).

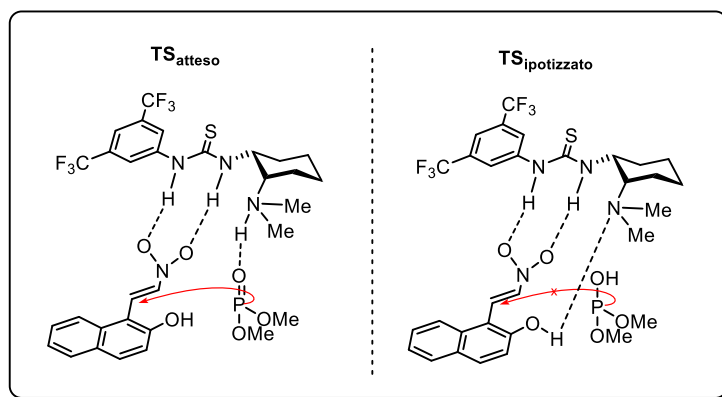


Figura 61. Stati di transizioni attesi e ipotizzati della reazione di Michael sul substrato **1b**

Dal momento che è stato ipotizzato che fosse proprio il gruppo idrossi a rendere **1b** inerte, si è pensato di proteggerlo per riuscire a condurre la reazione di Michael e successivamente deproteggere il prodotto ottenuto per arrivare a quello desiderato **3b**.

Inizialmente, è stata provata la protezione con il trimetilsilil cloruro (**PG<sub>1</sub>**), ma la reazione non ha portato alla formazione della nuova nitroolefina **1c**. In seguito, provando a proteggere **1b** con il MOMCl **PG<sub>2</sub>** (clorometil metiletere) abbiamo isolato il prodotto desiderato **1d** con il 37% di resa (Figura 62).

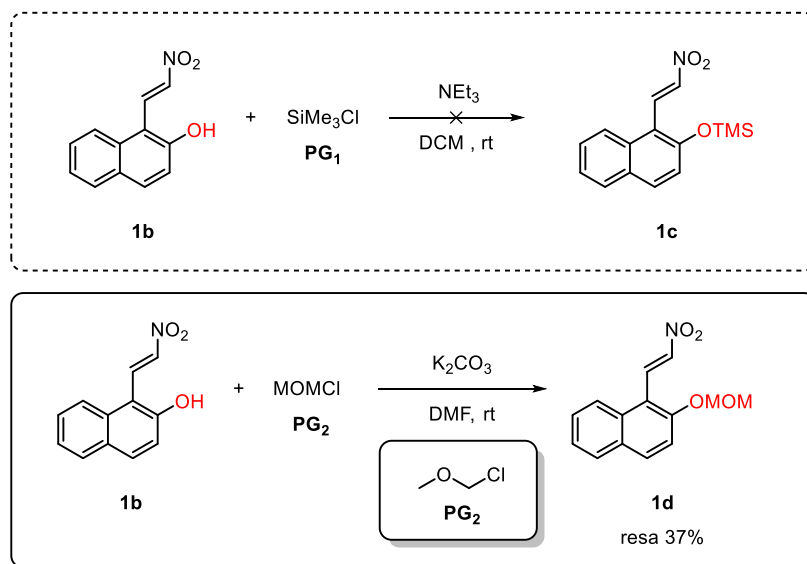


Figura 62. Reazioni di protezione del gruppo idrossi nel substrato **1b**

La reazione organocatalitica di Michael sul substrato protetto **1d** è stata condotta in presenza di una base terziaria achirale, la DIPEA (*N,N*-diisopropiletilammina), in combinazione con la tiourea di Schreiner **L** (Figura 63).

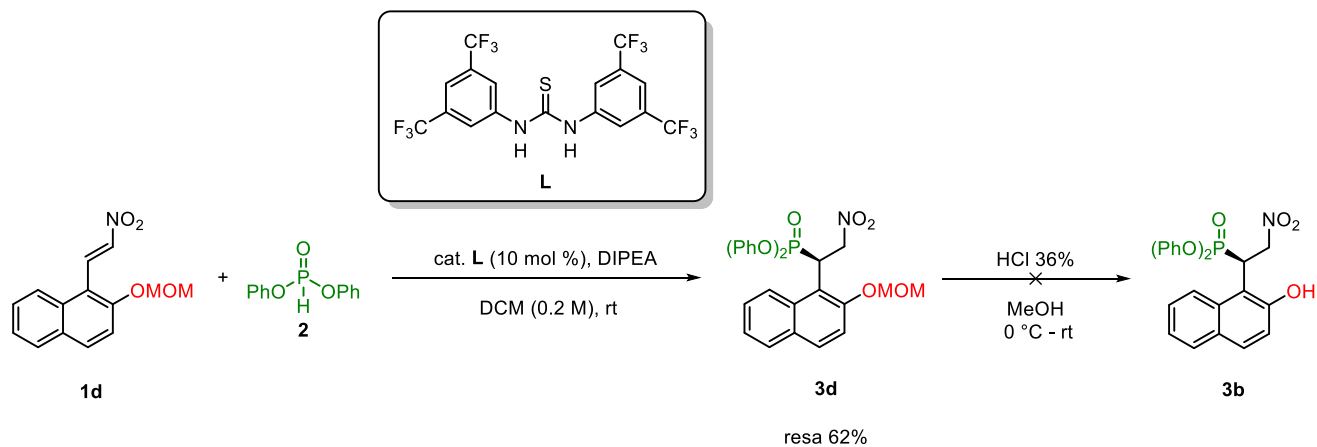


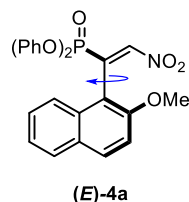
Figura 63. Reazione di Michael sul substrato protetto **1d**

Il prodotto **3d** è stato isolato con una resa pari al 62%, ma non è stato possibile deproteggerlo in alcun modo per ottenere il prodotto **3b**. Per questo motivo è stato necessario abbandonare questa strategia di sintesi.

### 3.3 Sintesi del terzo substrato 1e

È stata quindi progettata la sintesi di una nuova nitroolefina di partenza **1** a causa delle problematiche riscontrate nei substrati precedenti e che possono essere riassunte come segue:

- Il prodotto ossidato (*E*)-**4a** reca un asse stereogenico configurazionalmente instabile a causa della bassa barriera energetica rotazionale;



$$\Delta G^\ddagger = 24\text{-}25 \text{ kcal/mol}$$

Figura 64. Barriera energetica rotazionale del prodotto ossidato (*E*)-**4a**

- Non è stato possibile isolare il prodotto Michael derivante dalla nitroolefina **1b** probabilmente a causa della presenza del gruppo idrossilico in posizione 2.

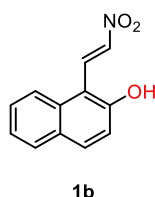


Figura 65. Nitroolefina **1b** inerte nei confronti della reazione organocatalitica

Pertanto, è stata tentata la sintesi del substrato **1e** recante un sostituito ingombrante in posizione 8 del gruppo naftalenico, affinché possa essere garantita una maggior stabilità dell'asse stereogenico nel prodotto ossidato. Infatti, calcoli preliminari DFT hanno stimato che il valore della barriera energetica rotazionale sia pari a 33-34 kcal/mol.

Gli step di sintesi della nitroolefina **1e** sono molteplici e sono riassunti in Figura 66.

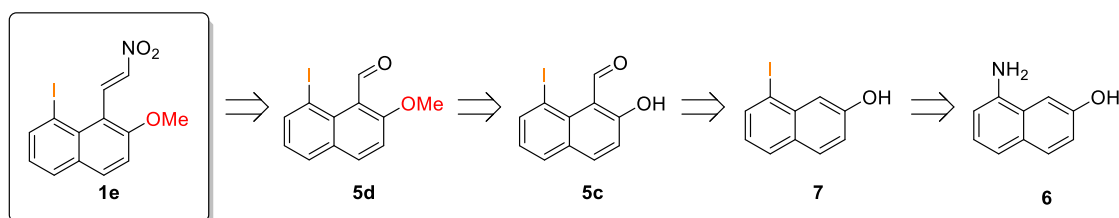


Figura 66. Retrosintesi per l'ottenimento del nitroalchene **1e**

La sintesi inizia con la *sostituzione nucleofila aromatica* dell'8-ammino-2-naftolo **6** per l'ottenimento dell'aril ioduro **7**.

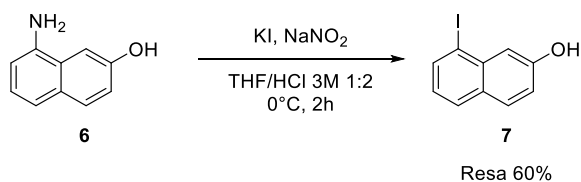


Figura 67. Sostituzione nucleofila aromatica del 8-ammino-2-naftolo **6**

Inizialmente, attraverso un trattamento acido del nitrito di sodio a 0 °C, si ha la formazione dell'acido nitroso che a sua volta, si protona nuovamente perdendo una molecola d'acqua a dare lo *ione nitrosonio*  $\text{NO}^+$  come specie elettrofila (Figura 68).

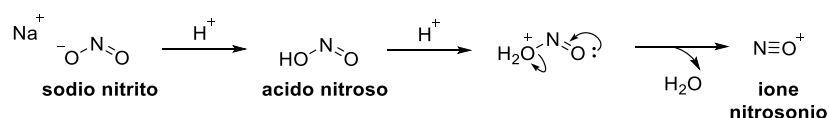


Figura 68. Formazione dello ione nitrosonio

Successivamente, il doppietto dell'ammina **6** attacca lo ione nitrosonio con conseguente perdita di una molecola d'acqua. Dopo una serie di trasferimenti protonici si ha la formazione del *sale di diazonio*, questo processo è chiamato reazione di *diazotazione*. A differenza dei sali di diazonio alchilici, quelli aromatici sono molto stabili in quanto la carica positiva è delocalizzata su tutto l'anello aromatico. Infine, il carbocatione arilico formato in seguito alla formazione di azoto gassoso, viene rapidamente catturato dal nucleofilo, lo ioduro, per formare il 8-iodo-2-naftolo **7** (Figura 69).

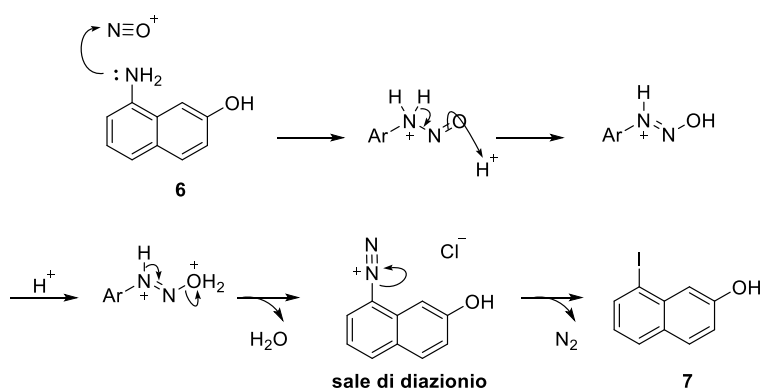


Figura 69. Formazione del sale di diazonio e del prodotto **7**

Ottenuto il prodotto **7**, la sintesi prosegue con la *reazione di formilazione di Rieche* per l'ottenimento dell'aldeide **5c** promossa dal titanio tetracloruro (Figura 70).

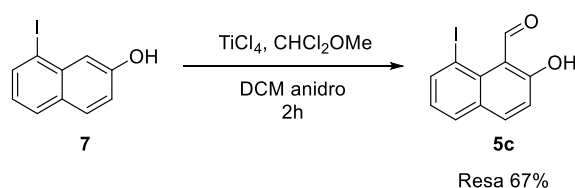


Figura 70. Reazione di formilazione di Rieche per l'ottenimento dell'aldeide **5c**

Questa reazione che prevede come agente formilante il diclorometil etere è particolarmente adatta per substrati fenolici elettronricchi come **7**. Il meccanismo comincia con la formazione dello ione ossa-carbenio promosso dall'acido di Lewis. Tale ione è una specie altamente elettrofila dove la carica positiva è delocalizzata tra l'ossigeno e il carbonio. Il ruolo dell'OH come gruppo elettron donatore consiste nel favorire l'attacco dalla posizione 1 dell'anello della naftalina allo ione ossa-carbenio. In seguito al ripristino dell'aromaticità, promosso dal complesso di titanio, si ha la formazione dell'intermedio **8** (Figura 71). Questo intermedio attraverso un processo di idrolisi in condizioni acide genera il prodotto desiderato **5c**.

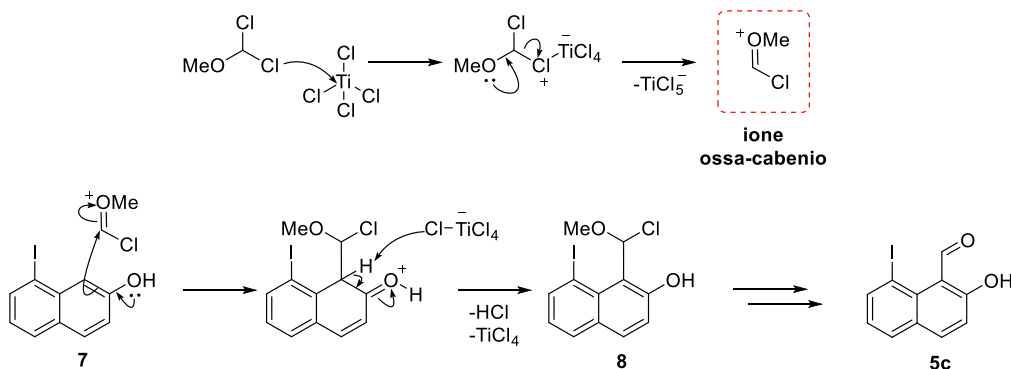


Figura 71. Meccanismo di reazione per l'ottenimento dell'aldeide **5c**

Una volta ottenuta l'aldeide **5c** la sintesi procede con una *reazione di protezione* del gruppo idrossi in posizione 2 in presenza di una base e metil ioduro. Il prodotto **5d** è stato isolato con una resa pari al 75% (Figura 72).

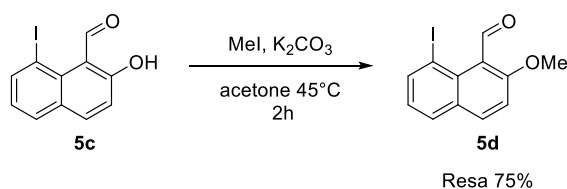


Figura 72. Reazione di protezione del substrato **5c**

Infine, la sintesi del prodotto desiderato si conclude con la *reazione nitroaldolica di Henry* tra il substrato protetto **5d** e il nitrometano a dare la nitroolefina **1e** con resa pari al 73% (Figura 73). Il meccanismo di reazione è analogo a quello analizzato per il trans-β-nitrostirene **1a**.

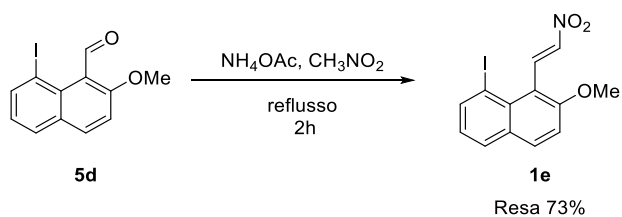


Figura 73. Reazione di Henry del substrato **5d**



### 3.3.1 Reazione catalitica asimmetrica di Michael sul prodotto **1e**

Dal momento che in letteratura non c'è alcun esempio di reazioni di Michael su substrati così ingombrati come **1e**, è stata prima verificata la reattività di tale substrato nei confronti dell'addizione del difenil fosfito **2** con una prova mediata da DIPEA e tiourea di Schreiner **L**. Le condizioni di reazione impiegate sono mostrate in Figura 74 e hanno portato al prodotto desiderato **3e** con ottima resa.

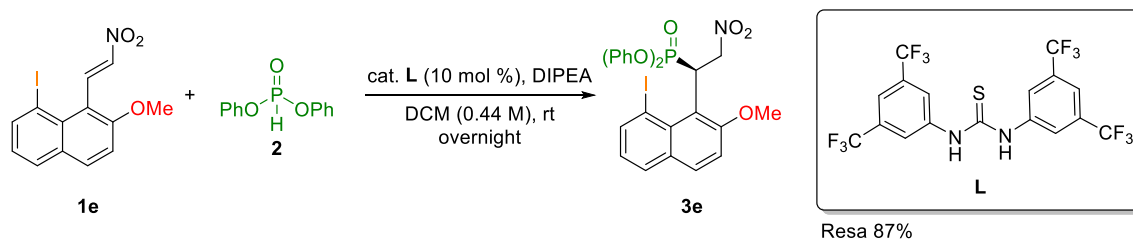


Figura 74. Reazione di Michael sul substrato **1e** con catalizzatore achirale

Successivamente, è stata condotta la medesima reazione promossa dal catalizzatore bifunzionale chirale **J** utilizzato per i substrati precedenti. Il carico catalitico impiegato per questa versione enantioselettiva è più elevato, in quanto rispetto al substrato **1a**, la nitroolefina **1e** è notevolmente più ingombrata e dunque, probabilmente meno reattiva. Abbiamo utilizzato un carico catalitico totale del 20% aggiungendo inizialmente una prima aliquota di squarammide **J** pari al 10 mol% e una seconda aliquota (sempre 10 mol%) dopo 18 ore di reazione. La reazione ha permesso di ottenere ottimi risultati sia in termini di conversione (99%) che di eccesso enantiomerico (83%) in un tempo totale di circa 20 ore (Figura 75).

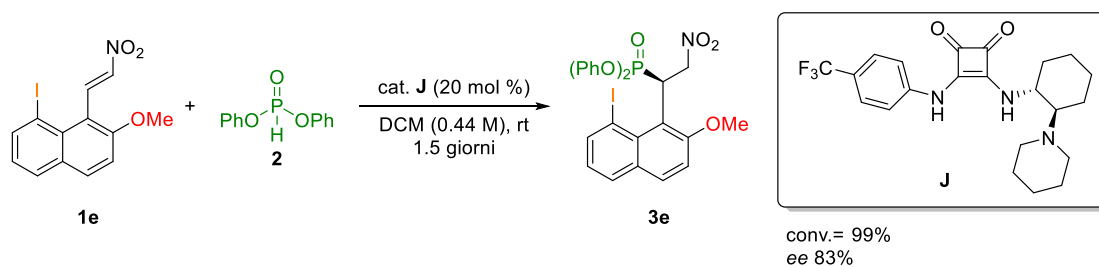


Figura 75. Reazione di Michael sul substrato **1e** con catalizzatore chirale

Visti questi risultati preliminari promettenti è stata eseguita l'ottimizzazione delle condizioni di reazione per cercare sia di diminuire il carico catalitico che il tempo di reazione.

Tabella 4. Prove di ottimizzazione della reazione organocatalitica di Michael sul substrato **1e**

Prova	cat.	[ <b>1e</b> ] <sup>[a]</sup>	T	<i>ee</i> <sup>[b]</sup>	Conv. <sup>[c]</sup>	Tempo	Note
1	20% tot <sup>[d]</sup>	0.44 M	amb	83%	99%	1.5 giorni	Conv. =30% dopo 18 ore; 2° aggiunta dopo 18 ore
2	20% tot <sup>[e]</sup>	1 M	amb	81%	99%	2 ore	10 mol% cat a inizio reaz. ; 10 mol% cat dopo 1 ora
3	15% tot <sup>[f]</sup>	1 M	amb	83%	99%	27 ore	10 mol% cat a inizio reaz. ; 5 mol% cat dopo 24 ore
4	10%	1 M	amb	83%	68.3%	2 ore	Dopo 30 min conv. =62%
5	10%	2 M	amb	83%	99%	18 ore	/
6	10%	1 M	0 °C	86%	90%	2 giorni	/
7	7.6%	1 M	-20 °C	/	/	/	Solo starting

[a] Concentrazione di **1e** in DCM; [b] Eccesso enantiomerico determinato mediante analisi HPLC su fase stazionaria chirale; [c] Determinato sul grezzo di reazione tramite TLC e <sup>1</sup>H NMR; [d] 10 mol%+10 mol% di cat. dopo 18 ore; [e] 10 mol%+10 mol% di cat. dopo 1 ora; [f] 10 mol%+ 5 mol% di cat dopo 24 ore.

Dal momento che nelle condizioni della prova 1 la conversione non aumentava, probabilmente perché il catalizzatore dopo un certo lasso di tempo si disattivava, è stata condotta la prova 2 aumentando la concentrazione, ma mantenendo lo stesso carico catalitico totale. Come si può notare dai risultati ottenuti, aggiungendo la seconda aliquota di catalizzatore (10 mol%) dopo solamente un'ora dalla prima, è stato possibile ridurre sensibilmente il tempo di reazione, passando da un giorno e mezzo a 2 ore e raggiungere comunque la conversione totale senza ridurre significativamente l'eccesso enantiomerico.

Successivamente, dato l'elevato costo del catalizzatore (circa 90 euro per 100 mg), abbiamo cercato di diminuire il carico catalitico variando la concentrazione. La prova migliore in termini di conversione e carico catalitico è stata la numero 5 che prevede una concentrazione raddoppiata rispetto alle prove 2-4. Infatti, aumentando la concentrazione è stato possibile ottenere il prodotto di Michael **1e** in circa 18 ore, mantenendo l'eccesso enantiomerico del 83%, ma con carico catalitico pari al 10%.

Infine, sono state condotte due prove a bassa temperatura per verificarne l'effetto sull'eccesso enantiomerico. La prova 6 condotta a 0 °C e con concentrazione 1M ha permesso di raggiungere un *ee* pari al 86% ma con un tempo di reazione di 2 giorni e una conversione del 90%. Per quanto concerne la prova 7 a -20°C non è stata osservata reattività. Dunque, le condizioni

migliori per la sintesi del prodotto di addizione di Michael enantioarricchito **3e** sono riportate in Figura 76.

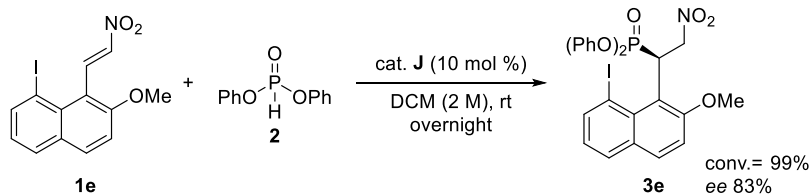


Figura 76. Condizioni di reazione ottimizzate per la reazione di addizione di Michael del substrato **1e**

### 3.3.2 Reazione di ossidazione per la sintesi del nitroalchene chirale (*E*)-**4e**

Avendo ottenuto il prodotto **3e** ci siamo occupati dello step di ossidazione che prevede l'utilizzo del *central-to-axial chirality conversion* per l'ottenimento del prodotto desiderato (*E*)-**4e** (Figura 77).

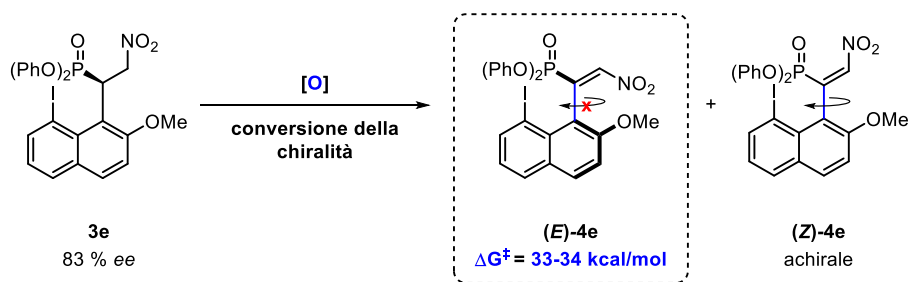


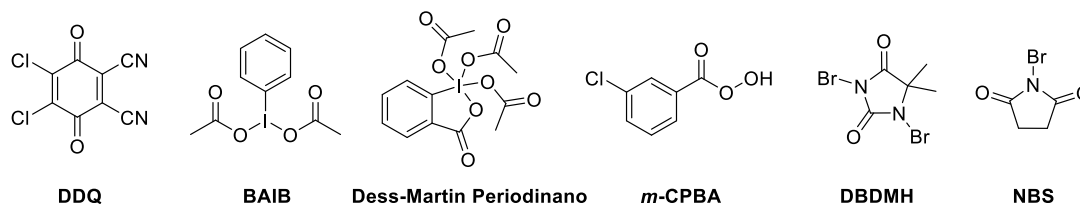
Figura 77. Schema del processo di ossidazione per il substrato **3e**

E' stato condotto uno screening di numerosi agenti ossidanti che permettano la sintesi del prodotto conseguendo i seguenti obiettivi:

- Ottenimento di una buona diastereoselezione nei confronti della configurazione *E*;
- Conservazione dell'informazione chirale ottenuta durante lo step organocatalitico.

In Tabella 5 sono riportati gli agenti ossidanti testati. Inizialmente sono stati provati il biossido di manganese, il DDQ (4,5-dicloro-3,6-diossocicloesa-1,4-diene-1,2 dicarbonitrile), il Dess-Martin periodinano, il BAIB (bis(acetossi)iodobenzene) e l'*m*-CPBA (acido meta-cloroperossibenzoico). Sfortunatamente, nessuno di questi agenti ossidanti ha mostrato alcun tipo di reattività nei confronti del prodotto di Michael **3e**. Successivamente, abbiamo provato ad utilizzare agenti alogenanti sia in assenza che in presenza di base nella speranza che potessero portare alla formazione del prodotto ossidato (*E*)-**4e**. Tuttavia, né la NBS (*n*-bromosuccinimide) né la DBDMH (1,3-dibromo-5,5-dimetil idantoina) hanno reso possibile la formazione del prodotto desiderato.

Tabella 5. Screening degli agenti ossidanti per l'ottenimento del prodotto (*E*)-4e



Prova	Ossidante	Solvente	Note <sup>[a]</sup>
1	MnO <sub>2</sub>	toluene	Solo starting
2	DDQ	CH <sub>3</sub> CN	Solo starting
3	BAIB, Et <sub>3</sub> N	CDCl <sub>3</sub>	Bassa conversione
4	DESS-MARTIN	DCM	Solo starting
5	<i>m</i> -CPBA 60%	DCM	Decomposizione
6	DBDMH	CDCl <sub>3</sub>	Decomposizione
7	NBS, piridina	CDCl <sub>3</sub>	Solo starting
8	DBDMH, piridina	CDCl <sub>3</sub>	Decomposizione

[a] Determinato sul grezzo di reazione tramite TLC e <sup>1</sup>H NMR.

Non avendo avuto successo con nessuno degli approcci ossidativi tentati, abbiamo pensato di poter ottenere il prodotto desiderato attraverso una reazione di eliminazione. L'idea si basa sulla possibilità di alogenare **3e** in  $\alpha$  al gruppo nitro e successivamente, generare il prodotto (*E*)-4e, attraverso una reazione di eliminazione mediata da un'opportuna base (Figura 78).

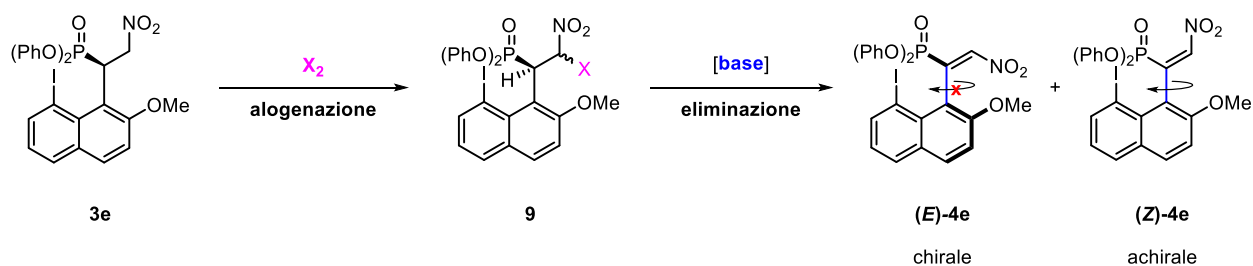


Figura 78. Schema di ossidazione alternativo che prevede prima la reazione di alogenazione seguita da un'eliminazione con base

Per condurre la reazione di alogenazione è stata impiegata la sequenza sintetica mostrata in Figura 79.

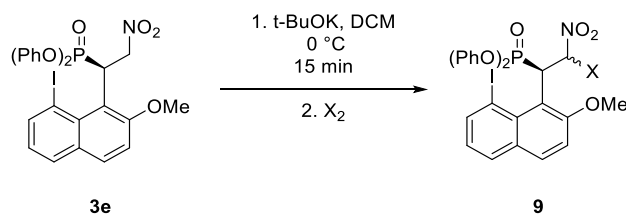


Figura 79. Reazione di alogenazione del substrato **3e**

La reazione prevede inizialmente la deprotonazione in  $\alpha$  al gruppo nitro utilizzando il *tert*-butilato di potassio. Una volta formato lo ione nitronato si aggiunge l'alogeno molecolare per formare il prodotto desiderato **9** (Figura 80).

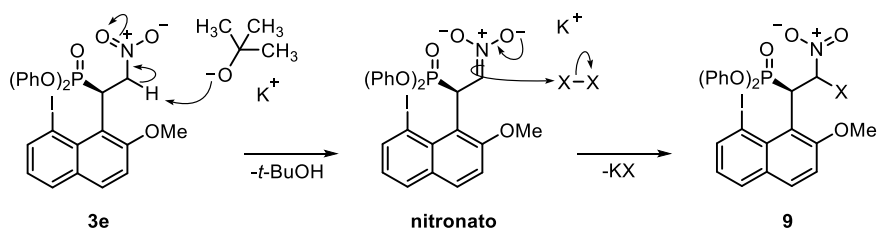


Figura 80. Meccanismo della reazione di alogenazione di **3e**

Come si può evincere dalla Tabella 6 sono stati testati sia il bromo che lo iodio molecolare. Tuttavia, solo lo iodio ha permesso di formare il prodotto alogenato **9** con una resa pari al 75%.

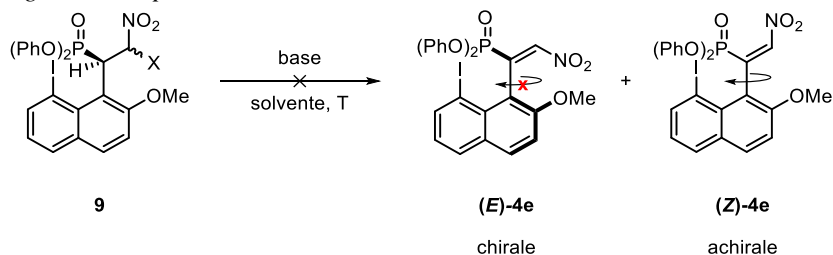
Tabella 6. Prove di alogenazione del substrato di Michael **3e**

Prova	Alogeno	Resa <sup>[a]</sup>
1	Br <sub>2</sub>	/
2	I <sub>2</sub>	75%

[a] Resa calcolata sul prodotto isolato mediante cromatografia su gel di silice.

Per quanto concerne lo step di eliminazione descritto in Figura 78 per ottenere il prodotto (*E*)-**4e** sono state testate numerose basi, in condizioni differenti di temperatura e solvente, ma come si può osservare in Tabella 7, non è stato possibile ottenere in alcun modo il prodotto (*E*)-**4e**.

Tabella 7. Screening delle basi per la reazione di eliminazione sul substrato **9**



Prova	Base	Solvente	T	Note <sup>[a]</sup>
1	piridina	toluene	amb	Solo starting
2	DBU	toluene	amb	Decomposizione
3	NaH	THF	amb	Decomposizione
4	<i>t</i> -BuOK	DCM	amb	Decomposizione
5	KHMDS	THF anidro	amb	Solo starting
6	KHMDS	THF anidro	0 °C	Solo starting
7	NaNH <sub>2</sub>	THF anidro	amb	Decompone

[a] Determinato sul grezzo di reazione tramite TLC e <sup>1</sup>H NMR.

Infine, abbiamo provato ad utilizzare bromo e la piridina al fine di promuovere l'eliminazione di HBr e generare il prodotto desiderato (Figura 81).

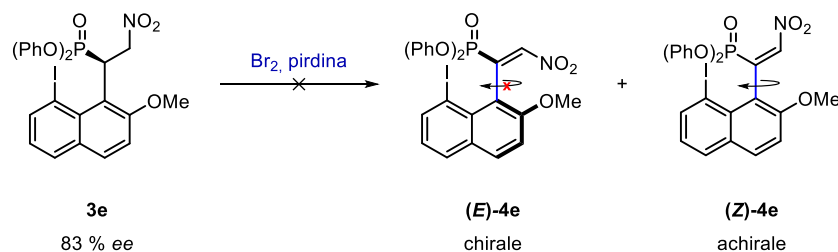


Figura 81. Reazione di ossidazione di **3e** con bromo e piridina come agenti ossidanti

Sono state testate numerose condizioni di reazione ma in nessun caso abbiamo ottenuto la nitroolefina desiderata, ma solamente la bromurazione di alcune delle posizioni aromatiche del nucleo naftalenico di **3e**.

## 4. Conclusioni e prospettive future

Durante il mio lavoro di tirocinio sono state sintetizzate con successo le nitrovinilnaftaline **1** variamente sostituite riportate in Figura 82.

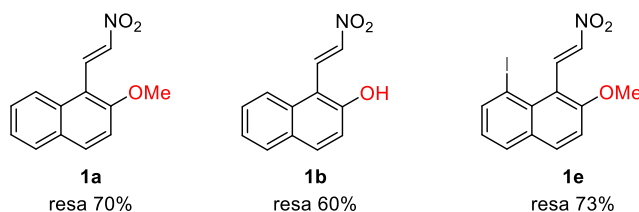


Figura 82. Nitrovinilnaftaline **1** sintetizzate

Esse sono state impiegate in una sequenza sintetica per ottenere nitroalcheni atropoisomerici (**E**)-**4** che prevede inizialmente una reazione di Michael enantioselettiva e successivamente, un passaggio di ossidazione.

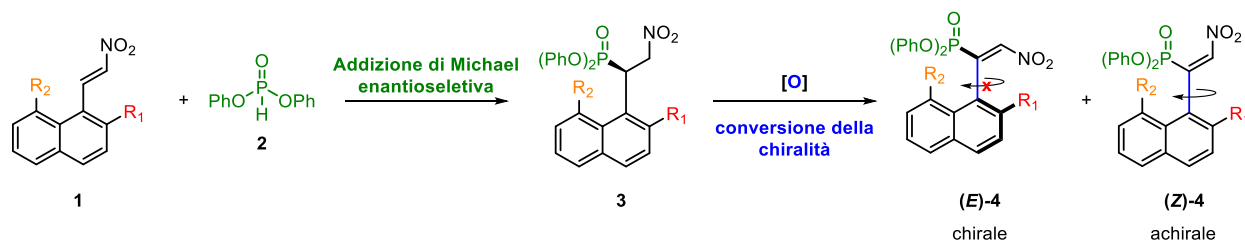


Figura 83. Sequenza sintetica per l'ottenimento di nitroalcheni chirali

Le reazioni di addizione del difenil fosfito **2** sono state eseguite inizialmente con un catalizzatore achirale per verificarne la fattibilità e in seguito, in caso di successo, è stato impiegato l'organocatalizzatore **J** ottenendo i risultati mostrati in Figura 84.

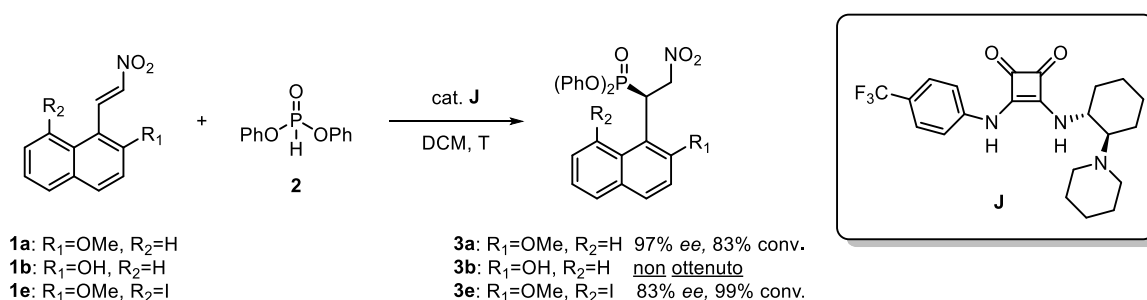


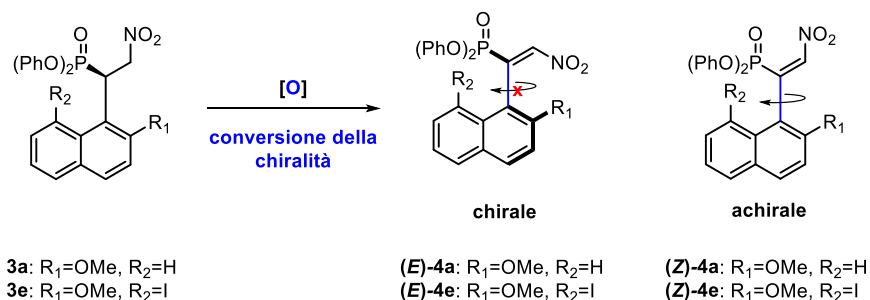
Figura 84. Addizione di Michael organocatalizzata delle nitroolefine sintetizzate **1**

Per quanto concerne la nitroolefina **1a**, l'ottimizzazione delle condizioni di reazione era stata condotta in uno studio preliminare (97% ee). La nitroolefina **1b**, invece, non ha mostrato alcun

tipo di reattività nei confronti dell'addizione di Michael. Per quanto riguarda l'ultima nitroolefina **1e** sintetizzata è stato possibile ottenere l'addotto di Michael **3e** enantioarricchito con un eccesso enantiomerico pari al 83%.

Successivamente, i substrati ottenuti **3a** e **3e** sono stati sottoposti alle condizioni ossidative e i risultati ottenuti sono mostrati in Tabella 8. Il prodotto di Michael **3a** è stato ossidato con due diverse metodologie. Nella prova 1 è stato impiegato il manganese biossido che ha permesso di ottenere un *cp* del 60% e un rapporto diastereomerico a favore dell'isomero *Z*. La prova 2, invece, è stata condotta con il Pd/C, ma non ha permesso di ritenere l'eccesso enantiomerico. Infine, tutti i tentativi di ossidazione del  $\beta$ -nitrofosfonato **3e** fino ad ora effettuati non hanno portato al prodotto olefinico desiderato **4e**.

Tabella 8. Riassunto dei risultati ottenuti dalla reazione di ossidazione



Prova	3	ee di 3	Ossidante	Conv.	dr Z/E	ee di 4	<i>cp</i>	$\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol)
1	3a	97%	MnO <sub>2</sub>	98%	1.1:1	60 %	62%	24-25
2	3a	97%	Pd/C 10%	60%	1:1.6	-	-	24-25
3	3e	83%	vari	/	/	/	/	33-34

In futuro si pensa di:

- 1) Continuare lo studio del primo passaggio di addizione di Michael utilizzando altri substrati trans- $\beta$ -nitrostirenici variamente funzionalizzati o altri nucleofili;
- 2) Provare ulteriori condizioni di ossidazione sul substrato **3e** in quanto fornirebbe il nitroalchene chirale **4e** per cui è stata calcolata la barriera energetica rotazionale più elevata;
- 3) Nel caso si trovasse un metodo ossidativo performante, ottimizzare le condizioni di ossidazione per ritenere l'eccesso enantiomerico generato dal primo passaggio.

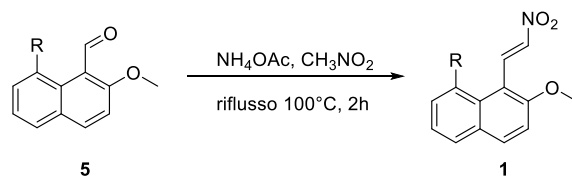


## 5. Procedura sperimentale

### 5.1 Note generali

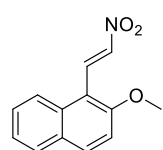
Per le seguenti reazioni sono stati utilizzati reagenti e solventi disponibili commercialmente, se non altrimenti specificato. Gli spettri  $^1\text{H-NMR}$  sono stati acquisiti con Varian Gemini 300 (300 Hz) o 400 (400 Hz). I chemical shift, riportati su una scala di ppm, sono stati calibrati attraverso un solvente deuterato ( $\text{CDCl}_3$ , 7.26 ppm; per  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 1.96 ppm)<sup>34</sup>. Il decorso delle reazioni è stato controllato tramite lastrina TLC mentre le purificazioni dei grezzi di reazione sono state realizzate mediante cromatografia su gel di silice (10-230 mesh). L'eccesso enantiomerico (*ee*) è stato determinato tramite su fase stazionaria chirale utilizzando un detector UV che operava a 254 nm.

## 5.2 Procedura generale per nitroolefine **1a** e **1e** (reazione di Henry)



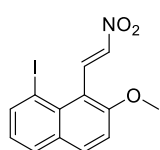
In un pallone a due colli munito di ancoretta magnetica e refrigerante sono stati aggiunti 1 eq di 2-metossinaftaldeide **5** (0.99 mmol) e 99 mg di acetato d'ammonio (1.3 mmol, 1.3 eq). La soluzione è stata riscaldata a riflusso a 100°C per circa due ore e monitorata tramite TLC. Per ottenere il prodotto **1a**, la miscela di reazione è stata raffreddata lentamente a temperatura ambiente ottenendo il prodotto cristallizzato. I cristalli sono stati successivamente lavati con acqua e etere etilico. Il prodotto **1e**, invece, è stato purificato tramite colonna cromatografica. Gli spettri <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione e del prodotto finale sono stati acquisiti in CD<sub>3</sub>CN per **1a** e in CDCl<sub>3</sub> per **1e**.

(*E*)-2-metossi-1-(2-nitrovinil) naftalene **1a**:



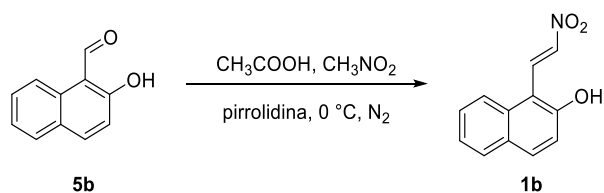
Il prodotto **1a** è stato isolato come un cristallo giallo. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN -d<sub>3</sub>): δ = 8.86 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.22 – 8.12 (m, 2H), 8.02 – 7.95 (m, 1H), 7.84 (ddt, J = 8.1, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H).

(*E*)-8-iodo-2-metossi-1-(2-nitrovinil) naftalene **1e**:



Il prodotto **1e** (resa 73%) è stato isolato come solido giallo tramite colonna cromatografica (1:1 esano/diclorometano). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 9.08 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.1, 7.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

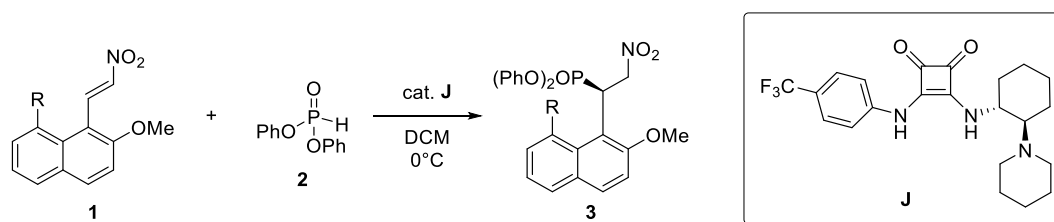
### 5.3 Sintesi del (*E*)-2-metossi-1-(2-nitrovinil) naftalene **1b**



In un pallone a tre colli, in atmosfera inerte e posto all'interno di un bagno di ghiaccio, sono stati aggiunti goccia a goccia l'aldeide **5b** (0.8609 g, 5.0 mmol, 1 eq.), il nitrometano (1.35 mL, 25 mmol, 5 eq) e l'acido acetico (970  $\mu\text{L}$ , 17 mmol, 3.4 eq). La miscela risultante è stata agitata a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  poi, tramite un imbuto sgocciolatore, è stata aggiunta la pirrolidina (1.2 mL, 14.5 mmol, 2.9 eq). Al termine della reazione (monitorata tramite TLC) il grezzo è stato fatto precipitare tramite aggiunta di acqua, filtrato e lavato con etere etilico. Il solido è stato sciolto in una miscela di DCM/MeOH e adsorbito su celite. Il prodotto è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (99:1 DCM/MeOH). Il prodotto è stato isolato come un solido rosso cristallino e sono stati ottenuti 0.65 g (resa 60%). Gli spettri  $^1\text{H}$  NMR del grezzo di reazione e del prodotto purificato sono stati acquisiti in DMSO- $d_6$ .

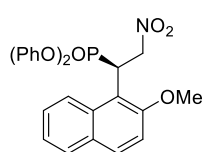
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  8.81 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 8.33 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 8.23 – 8.16 (m, 1H), 8.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 1H), 7.64 (ddd,  $J = 8.5, 6.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.44 (ddd,  $J = 7.9, 6.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H).

## 5.4 Procedura generale per le addizioni di Michael organocatalitiche



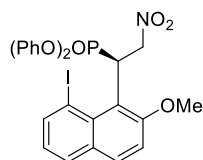
In un vial inserito all'interno di un bagno di ghiaccio viene preparata una soluzione di **1** (0.15 mmol) in DCM. Viene prima aggiunto il catalizzatore **J** e successivamente 1.25 eq di difenil fosfito **2** (36  $\mu$ L, 0.187 mmol). La reazione viene monitorata tramite TLC. Il prodotto viene isolato mediante colonna cromatografica (esano/EtOAc 2:1). Gli spettri  $^1\text{H}$  NMR del grezzo di reazione e del prodotto purificato sono stati acquisiti in  $\text{CDCl}_3$ . L'eccesso enantiomerico (*ee*) è stato determinato tramite HPLC su fase stazionaria chirale.

Prodotto di Michael **3a**:



Concentrazione 0.2 M di **1a** in DCM e carico catalitico pari a 5 mol%. Il prodotto è stato isolato come un olio trasparente (resa 74%). Colonna **IC**; miscela eluente esano/isopropanolo 90:10; flusso 0.75 mL/min;  $\lambda=254$  nm;  $\text{tr}_1=7.00$  min,  $\text{tr}_2=11.00$  min; *ee*=97%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.88 – 7.74 (m, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.19 – 7.08 (m, 6H), 7.06 – 7.00 (m, 1H), 6.76 (dt,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 2H), 5.56 – 5.41 (m, 2H), 5.40 – 5.26 (m, 1H), 3.70 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H).

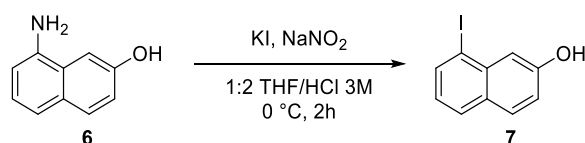
Prodotto di Michael **3e**:



Concentrazione 2M di **1e** in DCM e carico catalitico pari a 10 mol % a temperatura ambiente. Il prodotto è stato isolato come un olio bianco (resa 83%). Colonna **OD-H**; miscela eluente esano/isopropanolo 90:10; flusso 0.75 mL/min;  $\lambda=254$  nm;  $\text{tr}_1=21.00$  min,  $\text{tr}_2=31.49$  min; *ee*=83%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.39 – 8.24 (m, 1H), 7.89 – 7.70 (m, 2H), 7.39 – 6.78 (m, 13H), 5.63 (ddd,  $J = 14.7, 11.4, 8.5$  Hz, 1H), 5.08 (ddd,  $J = 24.9, 14.8, 5.5$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).



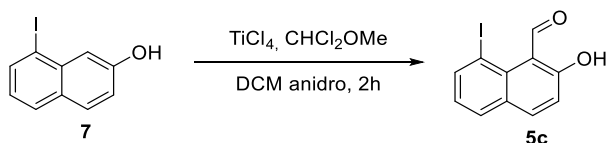
## 5.6 Sintesi del 8-iodonaftalen-2-olo **7**



All'interno di un pallone a tre colli è stato sciolto l'8-ammino-2-naftolo **6** (4.0 g, 25 mmol, 1 eq) in una miscela 1:2 di THF: HCl 3M (83 mL di miscela) e raffreddata a 0° C sotto vigorosa agitazione magnetica. A questa soluzione è stata aggiunta una seconda di NaNO<sub>2</sub> (1.9 g, 28 mmol, 1.12 eq) in H<sub>2</sub>O (8 mL) e successivamente una terza di KI (16.7 g, 100 mmol, 4 eq) in H<sub>2</sub>O (12 mL). Entrambe le aggiunte devono essere eseguite goccia a goccia e la temperatura deve essere costantemente monitorata in modo che non superi mai i 4°C. Quando lo sviluppo del gas cessa, si aggiunge un cucchiaino finale di KI. La miscela di reazione viene diluita con EtOAc e lavata più volte con H<sub>2</sub>O e brine. La fase organica viene anidrificata con MgSO<sub>4</sub> e purificata tramite cromatografia su gel di silice (esano/EtOAc 6:1) per ottenere 3.26 g di prodotto come solido bianco (resa 60%). Gli spettri <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione e del prodotto purificato sono stati acquisiti in CDCl<sub>3</sub>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.03 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H).

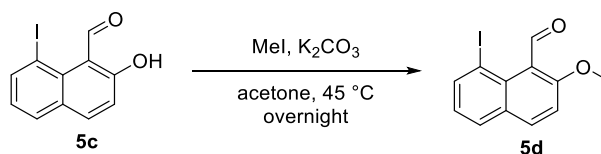
## 5.7 Sintesi della 2-idrossi-8-iodo-1-naftaldeide **5c**



All'interno di un pallone a 3 colli, in atmosfera inerte, è stato aggiunto il diclorometano anidro (11.5 mL) e fatto raffreddare fino a 0 °C. Successivamente sono stati aggiunti goccia a goccia il  $\text{TiCl}_4$  (2.28 mL, 20.78 mmol, 2 eq) e diclorometil metiletere (940  $\mu\text{L}$ , 10.4 mmol, 1 eq) e si mantiene l'agitazione per 15 min. In un altro pallone si prepara una soluzione del naftolo **7** (2.8 g, 10.4 mmol, 1 eq) in 34 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Tale soluzione viene aggiunta goccia a goccia al pallone a tre colli e una volta terminata l'aggiunta, si rimuove il bagno di ghiaccio lasciando che la miscela si riscaldi fino a temperatura ambiente. La reazione è stata lasciata in agitazione per 5 ore monitorandola tramite TLC (esano/EtOAc 4:1) quindi viene spenta aggiungendo HCl 1 N (10 mL). La fase acquosa è stata estratta con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e le fasi organiche sono state riunite ed anidificate con  $\text{MgSO}_4$ . Il grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (esano/etere 13:1). Il prodotto **5c** è stato isolato come solido giallo chiaro (0.4 g, resa 67%). Gli spettri  $^1\text{H}$  NMR del grezzo di reazione e del prodotto purificato sono stati acquisiti in  $\text{CDCl}_3$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.01 (s, 1H), 11.45 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.14 – 7.00 (m, 2H).

## 5.8 Sintesi del 8-iodo-2-metossi-1-naftaldeide **5d**

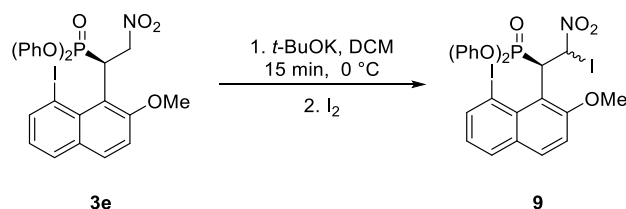


All'interno di un pallone a due colli, in atmosfera inerte, vengono sciolti in acetone anidro (18 mL) la 8-iodo-2-metossi-1-naftaldeide **5c** (6.42 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro (4.44 g, 32 mmol, 5 eq) e infine il MeI (2.8 mL, 45 mmol 7 eq). La reazione viene riscaldata a 45 °C (riflusso). Dopo il completamento della reazione (monitorata mediante TLC), il solvente viene rimosso sottovuoto e il grezzo viene trattato con acqua ed estratto con EtOAc. La fase organica viene prima anidrificata con MgSO<sub>4</sub> poi filtrata. Il grezzo viene purificato mediante colonna cromatografica (4:1 esano/EtOAc). Il prodotto **5d** (resa 75 %) è stato isolato come solido biancastro. Gli spettri <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione e del prodotto purificato sono stati acquisiti in CDCl<sub>3</sub>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 11.41 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 7.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).



## 5.9 Sintesi del difenil (2-iodo-1-(8-iodo-2-metossinaftalen-1-il)-2-nitroetil)fosfonato **9**



In un vial inserito all'interno di un bagno di ghiaccio, viene preparata una soluzione di **3e** (0.16 mmol) in DCM a cui vengono aggiunti 21 mg di *tert*-butilato di potassio (0.19 mmol, 1.2 eq). La soluzione assume istantaneamente una colorazione rossa e viene lasciata agitare per circa 15 minuti. Successivamente, vengono aggiunti 45 mg di iodio molecolare (0.19, 1.2 eq). Dopo il completamento della reazione (monitorata mediante TLC -miscela eluente esano/EtOAc 2:1), il grezzo di reazione viene passata attraverso un plug di silice facendo un primo lavaggio con esano per eliminare l'eccesso di iodio e successivamente con una miscela 1:1 di Et<sub>2</sub>O/DCM per recuperare il prodotto. Questo viene, successivamente isolato mediante colonna cromatografica (esano/EtOAc 3:2), ottenendo 86 mg di **9** (resa 75%). Gli spettri <sup>1</sup>H NMR del grezzo di reazione e del prodotto purificato sono stati acquisiti in CDCl<sub>3</sub>. Il prodotto è stato anche analizzato mediante spettrometria di massa.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.42 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 19.3, 10.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 3H), 7.22 – 7.07 (m, 6H), 7.05 – 6.96 (m, 2H), 6.82 (dt, J = 8.4, 1.3 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H).

**MS** (ESI): 738 (M<sup>+</sup>+Na)



---

## 6. Bibliografia

- <sup>1</sup> P. Kocovsky; A. V. Malkov, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 243.
- <sup>2</sup> P. Yoon Tehshik; E. N. Jacobsen, *Science*, **2003**, 299, 1691.
- <sup>3</sup> M. S Sigman; E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4901.
- <sup>4</sup> Y. Huang; A. K. Unni; A. N. Thadani; V. H. Rawal, *Nature*, **2003**, 424, 146.
- <sup>5</sup> D. Uraguchi; M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5356.
- <sup>6</sup> T. Akiyama; J. Itoh; K. Yokota; K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 1566.
- <sup>7</sup> J. P. Marerich; K. Hagihara; V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 14416.
- <sup>8</sup> W. S. Jen; J. J. M. Wiener; D. W. C. MacMillan; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 9874.
- <sup>9</sup> J. Franzén; M. Marigo; D. Fielenbach; T. C. Wabnitz; A. Kjaersgaard; K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 51, 18296.
- <sup>10</sup> A. G. Ogston, *Nature*, **1948**, 162, 963.
- <sup>11</sup> M. S. Sigman; E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4901.
- <sup>12</sup> T. Akiyama; J. Itoh, K. Yokota; K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 1566.
- <sup>13</sup> E. Kumarasamy; R. Raghunathan; M. P. Sibi; J. Sivaguru, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 11239.
- <sup>14</sup> R. Kuhn, "Molekulare asymmetrie", *Stereochemie Freudenberg*, K. Ed.; Franz Deuticke, **1933**, 803.
- <sup>15</sup> M. Ōki, *Topics in Stereochemistry*, **1983**, 14, 1.
- <sup>16</sup> J. E. Smyth; N. M. Butler; P. A. Keller, *Nat. Prod. Rep.*, **2015**, 32, 1562.
- <sup>17</sup> D. C. Patel; R. M. Woods; Z. S. Breitbach; A. Berthod; D. W. Armstrong, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2017**, 28, 1557.
- <sup>18</sup> G. Bringmann; R.-M. Pfeifer; P. Schreiber; K. Hartner; N. Kocher; R. Brun; K. Peters; E.-M. Peters; M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 5384.
- <sup>19</sup> F. Jiang; K.-W. Chen; P. Wu; Y.-C. Zhang; Jiao; Y.; F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 15104.
- <sup>20</sup> a) T. M. T. Tuyet; T. Harada; K. Hashimoto; M. Hatsuda; A. Oku, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1335; b) T. Harada; S. Ueda; T. Yoshida; A. Inoue; M. Takeuchi; N. Ogawa; A. Oku; M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7575.
- <sup>21</sup> A. Gutnov; B. Heller; C. Fischer; H.-J. Drexler; A. Spannenberg; B. Sundermann; C. Sundermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3795.
- <sup>22</sup> T. Shibata; T. Fujimoto; K. Yokota, K. Takagi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8382.
- <sup>23</sup> J. A. Berson; E. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 450.
- <sup>24</sup> A. I. Meyers; D. G. Wettlaufer, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1135.

- 
- <sup>25</sup> G. D Bisag; D. Pecorari; A. Mazzanti; L. Bernardi; M. Fochi; G. Bencivenni; G. Bertuzzi; V. Corti, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 15694.
- <sup>26</sup> S. C. Zheng; S. Wu; Q. Zhou; L. W. Chung; L. Ye; B. Tan, *Nat. Commun.*, **2017**, *8*, 15238.
- <sup>27</sup> S. Jia; Z. Chen; N. Zhang, Y. Tan; Y. Liu; J. Deng; H. Yan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 23, 7056.
- <sup>28</sup> Y. Zhu; J. Malerich; V.H. Rawal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 153.
- <sup>29</sup> S. Abbaraju; M. Bhanushali; C.-G. Zhao, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 7479.
- <sup>30</sup> A. Alcaina; E. Marques-Lopez; P. Merino; T. Tejero; R.P. Herrera, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 2777.
- <sup>31</sup> A. Pellegrini, *Tesi di laurea: Metodologie per la sintesi di composti a chiralità assiale*, **A.A. 2019-2010**.
- <sup>32</sup> O. Quinonero; M. Jean; N. Vanthuyne; C. Roussel; D. Bonne; T. Constantieux; C. Bressy; X. Bugaut; J. Rodriguez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 1401.
- <sup>33</sup> V. Tena Pérez; Á. L. Fuentes de Arriba; L. M. Monleón; L. Simón; O. H. Rubio; F. Sanz; J. R. Morán, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 3242.
- <sup>34</sup> H. E. Gottlieb; V. Kotlyar; A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7512.